(19)日本国特許庁(JP)

(12)登録実用新案公報(U)

(11)登録番号
実用新案登録第3248331号
(U3248331)

(45)発行日　令和6年9月17日(2024.9.17)

(24)登録日　令和6年9月6日(2024.9.6)

(51)国際特許分類
Ａ６１Ｍ　5/178(2006.01)

ＦＩ
Ａ６１Ｍ　5/178

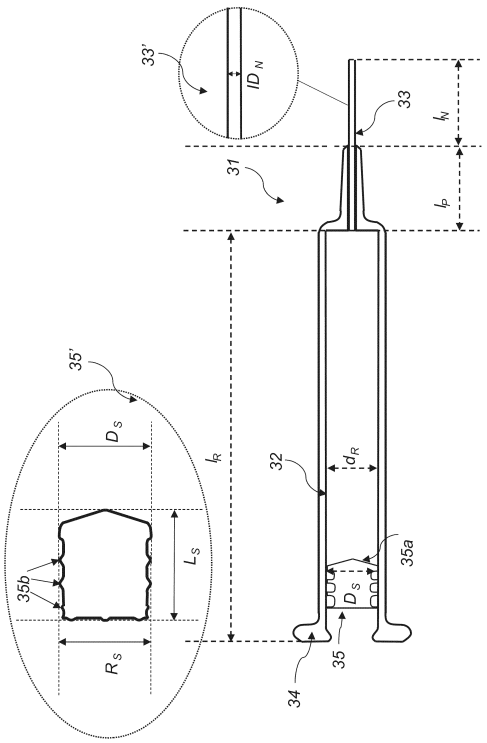
評価書の請求　未請求　請求項の数　46　ＯＬ　（全67頁）

(21)出願番号　実願2024-2348(U2024-2348)
(22)出願日　令和6年7月16日(2024.7.16)
(31)優先権主張番号　23188544
(32)優先日　令和5年7月28日(2023.7.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　24171754
(32)優先日　令和6年4月22日(2024.4.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
実用新案法第１１条において準用する特許法第３０条第２項適用申請有り 掲載アドレス：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｇｅｎｅ．ｃｏｍ／ｍｅｄｉｃａｌ－ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌｓ／ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ／ｘｏｌａｉｒ
掲載内容：医薬品・オマリズマブに関するに関する安全
最終頁に続く

(73)実用新案権者　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ ３５
(73)実用新案権者　509012625
ジェネンテック， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ １
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)考案者　チャイコウ， マリア
スイス国 ４０５６ バーゼル， リヒトシュトラーセ ３５， ノバルティス ファーマ アーゲー
最終頁に続く

(54)【考案の名称】　オマリズマブの新規な使用

(57)【要約】　（修正有）
【課題】必要な注射の回数が低減され、使用の容易さ、患者の経験価値、患者の遵守および転帰を改善する、オマリズマブ製剤が充填されたシリンジを提供する。
【解決手段】シリンジ３１は、オマリズマブ製剤が充填され、オマリズマブ製剤は、直径１０μm以上の粒子および／または直径２５μm以上の粒子を有し、シリンジが、ストッパー３５および針３３を含み、力がストッパーに印加された際に、針を通してリザーバ３２内に含まれたオマリズマブ製剤を排出する。
【選択図】図５



【実用新案登録請求の範囲】
【請求項１】
２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填され、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ
を含むシリンジであって、シリンジが、
ストッパー、および
２７ゲージを有する針
をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、シリンジ。
【請求項２】
針が、
ａ）最小内径０．２７７ｍｍ、
ｂ）最小内径０．１９１ｍｍ、
ｃ）最小内径０．１８４ｍｍ、および
ｄ）最小内径０．２４１ｍｍ
のうちの１つを有する、請求項１に記載のシリンジ。
【請求項３】
Ｘ ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填され、Ｘが２、１、または０．５であり、Ｘ ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ
を含むシリンジであって、シリンジが、
ストッパー、および
２５ゲージ～２９ゲージのゲージを有する針
をさらに含み、シリンジが、
力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されており、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に以下の選択肢：
ａ）Ｘが２である場合、シリンジは１６秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；
ｂ）Ｘが１である場合、シリンジは５秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；および
ｃ）Ｘが０．５である場合、シリンジは４秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；
のうちの１つが充足される、シリンジ。
【請求項４】
Ｘが２であり、シリンジが、
ａ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８．５秒未満、および
ｂ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項５】
シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約１６秒～約１４秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約８．５秒～約６秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約５秒～約４秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたＸ ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、請求項４に記載のシリンジ。
【請求項６】

Ｘが１であり、シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満、４．７５秒未満、４．５秒未満、４．２５秒未満、または約４秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３秒未満、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、請求項３に記載のシリンジ。
【請求項７】
シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満～約４秒、４．７５秒未満～約４秒、４．５秒未満～約４秒、４．２５秒未満～約４秒、または約４秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３．５秒未満～約２秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、請求項６に記載のシリンジ。
【請求項８】
Ｘが０．５であり、シリンジが、
ａ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満、および
ｂ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、請求項３に記載のシリンジ。
【請求項９】
シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満～約２秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満～約０．５秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、請求項８に記載のシリンジ。
【請求項１０】
シリンジが、
ａ）５℃±１℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後でイオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７６％の主オマリズマブ電荷バリアント、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±１℃で２．５か月保存した後でイオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７７％の主オマリズマブ電荷バリアント
を含む、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項１１】
イオン交換クロマトグラフィーによって測定したシリンジ中の主オマリズマブ電荷バリアントのパーセンテージが、充填から測定してシリンジを５℃±１℃で２．５か月保存した後、２％以下低下する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項１２】
疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合が、少なくとも、
ａ）５℃±１℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後で６２％、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±１℃で２．５か月保存した後で６２％
である、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項１３】

疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合が、シリンジを５℃±１℃で２．５か月保存した後、０．４％以下低下する、請求項１または３に記載のシリンジ。

【請求項１４】

シリンジが、５℃±１℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０を含む、請求項１または３に記載のシリンジ。

【請求項１５】

シリンジが、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも６９％の主オマリズマブ電荷バリアントを含む、請求項１または３に記載のシリンジ。

【請求項１６】

疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合が、少なくとも、

ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、シリンジについて５６％、および／または

ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で２．５か月保存した後、シリンジについて５１％

である、請求項１または３に記載のシリンジ。

【請求項１７】

シリンジが、

ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０、および／または

ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で６か月保存した後、少なくとも０．３ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０

を含む、請求項１または３に記載のシリンジ。

【請求項１８】

針が、２６ゲージ～２９ゲージ、最も好ましくは２７ゲージのゲージを有する、請求項３に記載のシリンジ。

【請求項１９】

針が２５ゲージを有する場合、針が、

ａ）最小内径０．２９２ｍｍ、および

ｂ）最小内径０．２３２ｍｍ

のうちの１つを有する、請求項１８に記載のシリンジ。

【請求項２０】

針が２６ゲージを有する場合、針が、

ａ）最小内径０．２９２ｍｍ、および

ｂ）最小内径０．２３２ｍｍ

のうちの１つを有する、請求項１８に記載のシリンジ。

【請求項２１】

針が２７ゲージを有する場合、針が、

ａ）最小内径０．２７７ｍｍ、

ｂ）最小内径０．１９１ｍｍ、

ｃ）最小内径０．１８４ｍｍ、および

ｄ）最小内径０．２４１ｍｍ

のうちの１つを有する、請求項１８に記載のシリンジ。

【請求項２２】

針が２８ゲージを有する場合、針が、

ａ）最小内径０．１３３ｍｍ、および

ｂ）最小内径０．１９０ｍｍ

のうちの１つを有する、請求項１８に記載のシリンジ。
【請求項２３】
針が２９ゲージを有する場合、針が、
ａ）最小内径０．２６５ｍｍ、
ｂ）最小内径０．２４０ｍｍ、
ｃ）最小内径０．１９０ｍｍ、および
ｄ）最小内径０．１３３ｍｍ
のうちの１つを有し、好ましくは、針が最小内径０．２４０ｍｍまたは０．２６５ｍｍを有する、請求項１８に記載のシリンジ。
【請求項２４】
ストッパーが、製品に接触する側のフルオロレジンまたはエチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションを有する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項２５】
ストッパーが、Ｂ２－４０　ＵＶ硬化潤滑コーティングを有しているか、または１０００ｃＳｔのシリコーンオイルで潤滑されている、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項２６】
Ｘが２である場合、シリンジが、０．７±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサンの内部コーティングを有する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項２７】
Ｘが１または０．５である場合、シリンジが、０．４±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサンの内部コーティングを有する、請求項３に記載のシリンジ。
【請求項２８】
針が、その遠位表面に３つのベベルまたはその遠位表面に５つのベベルを有する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項２９】
１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤の見掛け粘度が、１２～１４ｍＰｓ・ｓであるか、またはずり速度２００ｓ$^{-1}$で測定したとき、５．０±０．２℃で２４．７±０．５ｍＰａ・ｓ、１５．０±０．２℃で１５．３±０．５ｍＰａ・ｓ、２５．０±０．２℃で１１．４±０．５ｍＰａ・ｓ、または４０．０±０．２℃で７．２±１．２ｍＰａ・ｓである、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項３０】
シリンジが、ラテックスを含まない針シールドを有する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項３１】
シリンジが、リザーバの近位端に丸フランジを有し、必要に応じて、丸フランジが１１±０．２５ｍｍまたは１４．７±０．２５ｍｍの最大直径を有する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項３２】
Ｘが１または０．５である場合、シリンジが、５４．０±０．５ｍｍの長さおよび６．３５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有する、請求項３に記載のシリンジ。
【請求項３３】
ストッパーがリザーバの中に挿入されていないとき、これが、
ａ）６．６７ｍｍ～７．１０ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ、ならびに
ｂ）６．７０±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ
のうちの１つを有する、請求項３に記載のシリンジ。
【請求項３４】
Ｘが１または０．５である場合、ストッパーが、外径６．６０±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブを有する、請求項３に記載のシリンジ。

【請求項３５】
Ｘが２である場合、シリンジが、５４．０±０．５ｍｍの長さおよび８．６５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項３６】
Ｘが２である場合、ストッパーが、リザーバ中に挿入されていないとき、９．０５±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．７０±０．４ｍｍの長さを有する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項３７】
Ｘが２である場合、ストッパーが、外径９．００±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブを有する、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項３８】
ストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
ａ）充填後、５℃±１℃で２．５か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ、
ｂ）充填後、５℃±１℃で６か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ
のうちの１つまたは複数である、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項３９】
ストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
ａ）充填後、２５℃±１℃で約２Ｎ～約３．５Ｎ、
ｂ）充填後、２５℃±１℃で１．５か月保存した後、約２Ｎ～約４．５Ｎ、
ｃ）充填後、２５℃±１℃で２．５か月保存した後、約２．５Ｎ～約５Ｎ、および／または
ｄ）充填後、２５℃±１℃で６か月保存した後、約２．５Ｎ～約５．５Ｎ
のうちの１つまたは複数である、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項４０】
ストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
ａ）充填後、４０℃±１℃で１．５か月保存した後、約３Ｎ～約４．５Ｎ、および
ｂ）充填後、４０℃±１℃で２．５か月保存した後、約３Ｎ～約５Ｎ
のうちの１つまたは複数である、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項４１】
シリンジが、針スリーブおよびプランジャーを含む針シールドデバイスの中で提供され、
プランジャーに手動力を印加して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出し、注射後に針スリーブのラッチを外して針スリーブが針をカバーするようにすることができる、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項４２】
シリンジが、
１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤によるリザーバの無菌充填、および
ストッパーによるリザーバの閉栓
を含む方法によって製造される、請求項１または３に記載のシリンジ。
【請求項４３】
無菌充填がペリスタポンプまたはステンレス鋼のピストンポンプによって実施される、請求項４２に記載のシリンジ。
【請求項４４】
無菌充填に先立って、リザーバおよび針が、酸化エチレンガス処理、電子ビーム、および／またはオートクレーブによる蒸気滅菌によって滅菌される、請求項４２に記載のシリンジ。
【請求項４５】

Ｘが１であり、シリンジが、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満～約４秒、４．７５秒未満～約４秒、４．５秒未満～約４秒、４．２５秒未満～約４秒、または約４秒で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、請求項３に記載のシリンジ。

【請求項４６】

１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が、水溶液としての１５０ｍｇ／ｍＬの抗体および４２．１ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン塩酸塩、１．３７ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン、２．３４ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン塩酸塩一水和物、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０である、請求項１または３に記載のシリンジ。

【考案の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２０２３年7月２８日に出願した欧州特許出願第２３１８８５４４．３号および２０２４年4月２２日に出願した欧州特許第２４１７１７５４．５号の利益を主張する。該出願の完全な内容は、あらゆる目的のため参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本開示は、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、オマリズマブ製剤がシリンジによって皮下に投与される、方法に関する。本開示は、本明細書に記載した方法による使用のための１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤にも関する。本開示は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを含み、本明細書に記載した方法を実現するように構成されたシリンジにも関する。本開示は、本明細書で開示する処置の方法のいずれかのための医薬の製造のための１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤の使用にも関する。

【背景技術】

【０００３】

オマリズマブは、ヒト免疫グロブリンＥ（ＩｇＥ）に選択的に結合する組換えＤＮＡ由来のヒト化ＩｇＧ１ｋモノクローナル抗体であり、アレルギー性喘息、慢性じん麻疹および鼻ポリープ、ＩｇＥ媒介食物アレルギー、ならびに慢性特発性じん麻疹を処置するために用いられている。

【０００４】

オマリズマブが２００３年に初めて市場に投入されたとき、これは凍結乾燥粉末（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標）凍結乾燥粉末）としてのみ入手可能であった。ＸＯＬＡＩＲ（登録商標）を患者に投与するため、粉末を無菌水で再構成し、それから得られる溶液を注射する必要があった。ＸＯＬＡＩＲ（登録商標）凍結乾燥粉末を再構成するためのプロセスは、７５または１５０ｍｇの凍結乾燥粉末のバイアルにそれぞれ０．９または１．４ｍＬの注射用水を導入すること、および約１５～２０分の間、ほぼ5分ごとに５～１０秒、バイアルを回転させて、粉末を完全に溶解させることを含む。このプロセスは時間が長く、複雑なので、ＸＯＬＡＩＲ（登録商標）凍結乾燥粉末は医療専門家によってしか投与できず、使用の容易さおよび患者経験価値を制限している。ＵＳ２００２／００４５５７１に記載されているように、この再構成製剤は２５℃において水より約８０倍粘度が高い。

【０００５】

オマリズマブ（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））は、最初に承認を得た後、皮下到達のための２６ゲージの針を有する単回用量のプレフィルドシリンジ中の７５ｍｇ／０．５ｍＬおよび１５０ｍｇ／１ｍＬの溶液として使用可能になった。これにより、投与直前に再構成する必要がなくなり、使用の容易さ、患者経験価値、ならびに究極的には患者のコンプライアンスおよび転帰が大きく改善された。さらに、ＸＯＬＡＩＲ（登録商標）は自己注射

のために承認され、使用の容易さがさらに改善された。

【０００６】

１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤の皮下注射には利点がある（Ｓｈｉら、Ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｉｎ Ｙｕｃａｔａｎ Ｍｉｎｉａｔｕｒｅ Ｐｉｇｓ ｗｉｔｈ ａｎｄ ｗｉｔｈｏｕｔ Ｈｕｍａｎ Ｈｙａｌｕｒｏｎｉｄａｓｅ ａｎｄ Ａｕｔｏ－ｉｎｊｅｃｔｏｒ Ｔｏｌｅｒａｂｉｌｉｔｙ ｉｎ Ｈｕｍａｎｓ．ＡＡＰＳ ＰｈａｒｍＳｃｉＴｅｃｈ．２０２１ Ｊａｎ；２２（１）：３９ページ）。第１に、これによって自己投与の可能性が提供され、患者が処置を受けるために医療機関を訪問する必要性が少なくなる。第２に、皮下注射は、典型的には他の注射、例えば静脈内および筋肉内の注射より痛みが少ない。結果として、皮下注射は患者と医療専門家で同様に送達経路として好まれることが多い。

【０００７】

しかし、現行のオマリズマブの投薬量レジメンおよび投与様式に付随する困難がいまだに存在する。第１に、オマリズマブは通常、２～４週ごとに１５０ｍｇ～３７５ｍｇの投薬量で皮下に投与されるが、現在利用可能な７５ｍｇ／０．５ｍＬおよび１５０ｍｇ／１ｍＬの用量を用いる１回の単回注射では、患者の１５％～２０％しかＸＯＬＡＩＲ（登録商標）処置を受けることができない。第２に、オマリズマブ製剤は粘度が高く、したがって現在利用可能なプレフィルドシリンジを用いる皮下注射は高い注射力および長い注射時間を必要とする。結果として、患者および介護者は自信をもってオマリズマブの注射を完了する能力を欠いていることがある。第３に、オマリズマブの注射は注射部位反応を生じることがある。実際に、喘息患者では何らかの重症度を有する注射部位反応が４５％の割合で生じ、重度の注射部位反応が１２％の割合で生じている。この問題は、それぞれの注射を新しい注射部位で投与しなければならず、また患者の８０％～８５％が処方された用量を達成するために複数のシリンジの内容物を投与しなければならないことによってより深刻になる。これらの困難のそれぞれが、患者経験価値および利便性に悪い影響を与え、したがって患者のオマリズマブ処置への遵守に悪い影響を与える。オマリズマブによって処置されるような慢性疾患では、非遵守率は５０％程度と推定されている（Ｂａｒｙａｋｏｖａら、‘Ｏｖｅｒｃｏｍｉｎｇ ｂａｒｒｉｅｒｓ ｔｏ ｐａｔｉｅｎｔ ａｄｈｅｒｅｎｃｅ：ｔｈｅ ｃａｓｅ ｆｏｒ ｄｅｖｅｌｏｐｉｎｇ ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｓｙｓｔｅｍｓ’．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ．Ｍａｒｃｈ ２０２３；２２巻，３８７～４０９ページ）。したがって、上記の困難に対処して、使用の容易さおよび患者経験価値を改善し、それにより、患者の遵守および転帰を改善することへのニーズが存在する。

【考案の概要】

【０００８】

現在のところ、オマリズマブは、アレルギー性喘息、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数の処置における使用のために提供されている。抗体は、０．５ｍＬまたは１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを有するシリンジによって、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤として患者に皮下投与される。

【０００９】

上記の障害を克服し、オマリズマブを用いて使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善することができる、オマリズマブの新規な使用、新規なシリンジ、および新規な投与／投薬量レジメンを提供することが本考案の目的である。特に、処置あたりに必要な個別の注射の回数を低減し、オマリズマブ製剤を皮下に送達するために必要な時間および注射力を低減し、注射部位反応のリスクを低減する新規な使用を提供することが本考案の目的である。抗体の安定性および純度を失わずにこれらの改善を達成し、既知のシリンジとの生物学的同等性を達成することも本考案の目的である。

【００１０】
しかし、オマリズマブは溶液中で、特に１５０ｍｇ／ｍＬの投薬量で必要な高濃度では粘度が極めて高いので、これらの目的を達成するオマリズマブの投与様式の提供には著しい困難がある。これらの困難については、以下により詳細に記載する。
【００１１】
ＸＯＬＡＩＲ（登録商標）製剤は、水溶液（無菌注射用水（ＵＳＰ）中）としての１５０ｍｇ／ｍＬの抗体および４２．１ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン塩酸塩、１．３７ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン、２．３４ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン塩酸塩一水和物、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０である。オマリズマブＸＯＬＡＩＲ（登録商標）の７５ｍｇ／０．５ｍＬ、１５０ｍｇ／１ｍＬ、および３００ｍｇ／２ｍＬは全て同じ処方を有しており、抗体濃度は１５０ｍｇ／ｍＬと高い。オマリズマブＸＯＬＡＩＲ（登録商標）の粘度は室温で１２～１４ｍＰａ・ｓである。１つの実験では、ずり速度２００ｓ$^{-1}$で測定した粘度は、５．０±０．２℃で２４．７±０．５ｍＰａ・ｓ、１５．０±０．２℃で１５．３±０．５ｍＰａ・ｓ、２５．０±０．２℃で１１．４±０．５ｍＰａ・ｓ、４０．０±０．２℃で７．２±１．２ｍＰａ・ｓであった。
【００１２】
オマリズマブ製剤の高い粘度は、本考案の目的の達成においていくつかの困難さを提起している。
【００１３】
一般に、流体が高い粘度を有すれば、シリンジを用いてこれを注射するために大きな力および長い時間が必要になる。患者は大きな注射力をシリンジに印加するために苦労することがあり、そのため、完全な用量を投与するためにシリンジ内の終端位置にシリンジストッパーを押すことに失敗することがある。さらに、大きな注射力はシリンジの破損のリスクを高める。
【００１４】
長い注射時間は患者経験価値およびコンプライアンスを大きく低減させる。一般に、患者はシリンジを最大２０秒間、快適に保持できることが受け入れられている。したがって、２０秒に近い時間で薬物を注射するシリンジを用いる場合、患者が不快感のためにシリンジを注射部位からあまり早く離してしまうので、完全な投薬量が得られないリスクが増大する。
【００１５】
注射しなければならない流体の体積が大きくなれば、これを注射するために大きな力および長い時間が必要になるので、大きな注射力および長い注射時間の問題は、大量のオマリズマブ（１ｍＬ超）を投与する場合にも深刻になる。さらに、投薬体積が大きくなれば注射部位における圧力も大きくなり、注射部位における反応およびそれに付随する注射の失敗の可能性が大きくなる。
【００１６】
注射の力および時間を低減するためにシリンジ内に潤滑剤を含ませる（例えばシリコーン処理する）ことができるが、これはタンパク質を凝集させ、オマリズマブ溶液の純度および有効性を低下させることがある。さらに、タンパク質の凝集は閉塞を生じ、それにより、溶液を注射するためにより大きな力が必要になり、使用の容易さを低減することがある。最後に、現在使用可能なオマリズマブのプレフィルドシリンジに何らかの改善を加える場合には、規制および国際標準に合致しなければならないことに留意する必要がある。
【００１７】
患者経験価値に対する皮下注射の粘度、体積、および流量の影響を検討するために研究が行われた。１）Ｒｉｎｉら、Ｅｎａｂｌｉｎｇ ｆａｓｔｅｒ ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｌａｒｇｅｒ ｖｏｌｕｍｅ，ｈｉｇｈ ｖｉｓｃｏｓｉｔｙ ｆｌｕｉｄｓ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ．２０２２，１９巻，９号，１１６５～１１７６ページ、２）Ｒｏｂｅｒｔｓら、Ｎｏｖｅｌ ｃａｎｎｕｌａ ｄｅｓｉｇｎ ｉｍｐｒｏｖｅｓ ｌａｒｇｅ ｖｏｌｕｍ

ｅ ａｕｔｏ－ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｒａｔｅｓ ｆｏｒ ｈｉｇｈ ｖｉｓｃｏｓｉｔｙ ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，２９：１ ４３～５１ページ、および３）Ｂｅｒｔｅａｕら、Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｉｍｐａｃｔ ｏｆ ｖｉｓｃｏｓｉｔｙ，ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｖｏｌｕｍｅ，ａｎｄ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｆｌｏｗ ｒａｔｅ ｏｎ ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｔｏｌｅｒａｎｃｅ．Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｅｖｉｃｅｓ：Ｅｖｉｄｅｎｃｅ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０１５：８ ４７３～４８４ページを参照されたい。しかし、これらの研究のいくつかは非生物学的溶液について行われており、したがってその知見のオマリズマブの使用への適用可能性は限定的である。Ｂｅｒｔｅａｕら（２０１５）およびＲｉｎｉら（２０２２）は、それぞれの薬物の特有の特徴がその挙動に影響することになるので、いずれの生物製剤を皮下に投与した場合にもその挙動を正確に予測することは困難であることを明らかにしている。これらの特有の特徴には、粒子のサイズ、形状、沈降／再懸濁の特徴、および凝集／集塊の可能性、ならびに粘弾性流動挙動が含まれる。Ｂｅｒｔｅａｕら（２０１５）は、大体積で高速の皮下注射のためのそれぞれの薬物送達デバイスは、それぞれの薬物について使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を最適化するために特別に設計しなければならないと結論している。

【００１８】

本考案者らは、上で提示した困難を克服して、目前の種々の課題に対処するオマリズマブの新規な使用および処置の方法を提供する。本考案の一態様によれば、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、Ｘ ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、Ｘが２であり、Ｘ ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下に投与され、シリンジが、

Ｘ ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを含み、Ｘ ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤は６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有し、シリンジが、

ストッパー、および

２７ゲージを有する針をさらに含み、

シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、方法が提供される。

【００１９】

２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含むシリンジを提供することにより、１５０ｍｇより多いオマリズマブの用量が処方された患者のための処置あたりに必要な個別の注射の回数が低減される。投薬の頻度を低減することにより、患者の遵守および経験価値が改善される（Ｂａｒｙａｋｏｖａら、２０２３）。さらに、注射の回数が低減されることにより、注射部位反応のリスクが低減され、患者の遵守および経験価値がさらに改善される。このようにして、本考案は、オマリズマブを用いて使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する。

【００２０】

以下に実証するように、２７ゲージの針を含むシリンジを提供することによって、現在利用可能なシリンジと比較して、オマリズマブを送達するために必要な時間が短縮される。このようにして、本考案は用量を投与するために必要な注射時間を短縮する。さらに、針のゲージが先行技術の場合より大きいので、本考案の針は小さな外径を有しており、針を挿入する間の疼痛が低減される。したがって、本考案は、オマリズマブを用いて使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する。

【００２１】

本考案の一部の実施形態では、針は、

ａ）最小内径０．２７７ｍｍ；
ｂ）最小内径０．１９１ｍｍ；
ｃ）最小内径０．１８４ｍｍ；および
ｄ）最小内径０．２４１ｍｍ
のうちの１つを有する。

【００２２】

より大きな最小内径は、オマリズマブを投与するために必要な注射時間をさらに短縮する。

【００２３】

本考案の第２の態様によれば、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、Ｘが２、１、または０．５であり、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下に投与され、シリンジが、
Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを含み、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有し、シリンジが、
ストッパー、および
２５～２９ゲージのゲージを有する針をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されており、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に以下の選択肢：
ａ）Ｘが２である場合、シリンジは１６秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；
ｂ）Ｘが１である場合、シリンジは５秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；および
ｃ）Ｘが０．５である場合、シリンジは４秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；
のうちの１つが充足される、方法が提供される。

【００２４】

シリンジの注射時間を測定するためのシステムおよび前記システムを組み立てる方法は当技術で周知である。

【００２５】

本考案は、必要な注射力を低減し、使用の容易さを改善し、完全な用量が投与される可能性を高める。したがって、本考案はオマリズマブを用いて使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する。

【００２６】

Ｘが２である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８．５秒未満、および
ｂ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。

【００２７】

Ｘが２である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約１６秒～約１４秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約８．５秒～約６秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約５秒～約４秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたＸ　ｍＬのオマリズマブ製

剤を排出するように構成されている。
【００２８】
Ｘが１である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満、４．７５秒未満、４．５秒未満、４．２５秒未満、または約４秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３秒未満、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる。
【００２９】
Ｘが１である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満～約４秒、４．７５秒未満～約４秒、４．５秒未満～約４秒、４．２５秒未満～約４秒、または約４秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３秒未満～約２秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【００３０】
Ｘが０．５である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満、および
ｂ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる。
【００３１】
Ｘが０．５である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満～約２秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満～約０．５秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる。
【００３２】
本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）５℃±３℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後でイオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７６％の主オマリズマブ電荷バリアント、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±３℃で２．５か月保存した後でイオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７７％の主オマリズマブ電荷バリアント
を含む。
【００３３】
本考案の一部の実施形態では、イオン交換クロマトグラフィーによって測定したシリンジ中の主オマリズマブ電荷バリアントのパーセンテージは、（例えば充填から測定して）シリンジを５℃±３℃で２．５か月保存した後、２％以下低下する。
【００３４】
本考案の一部の実施形態では、疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合は、少なくとも、
ａ）５℃±３℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後で６２％、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±３℃で２．５か月保存した後で６２％

である。
【００３５】
本考案の一部の実施形態では、疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合は、シリンジを５℃±３℃で２．５か月保存した後、０．４％以下低下する。
【００３６】
本考案の一部の実施形態では、シリンジは、５℃±３℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０を含む。
【００３７】
本考案の一部の実施形態では、シリンジは、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で１．５か月保存した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも６９％の主オマリズマブ電荷バリアントを含む。
【００３８】
本考案の一部の実施形態では、疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合は、少なくとも、
ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で１．５か月保存した後、シリンジについて５６％、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で２．５か月保存した後、シリンジについて５１％
である。
【００３９】
本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で１．５か月保存した後で少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で６か月保存した後で少なくとも０．３ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０
を含む。
【００４０】
主オマリズマブ電荷バリアントのパーセンテージ、疎水性相互作用クロマトグラフィーのピーク、およびポリソルベート２０の含有量は、オマリズマブの純度および安定性の尺度である。以下に実証するように、本考案はオマリズマブの純度および安定性を現行の使用と同様に維持している。
【００４１】
本考案の一部の実施形態では、針は、２３ゲージ、２４ゲージ、２５ゲージ、２６ゲージ、２７ゲージ、２８ゲージ、２９ゲージ、３０ゲージ、３１ゲージ、および３２ゲージのうちの１つを有する。
【００４２】
本考案の一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．３７０ｍｍを画定する２３ゲージ、
ｂ）最小内径０．３１７ｍｍを画定する２３ゲージ、
ｃ）最小内径０．３４３ｍｍを画定する２４ゲージ、
ｄ）最小内径０．２８０ｍｍを画定する２４ゲージ、
ｅ）最小内径０．２９２ｍｍを画定する２５ゲージ、
ｆ）最小内径０．２３２ｍｍを画定する２５ゲージ、
ｇ）最小内径０．２９２ｍｍを画定する２６ゲージ、
ｈ）最小内径０．２３２ｍｍを画定する２６ゲージ、
ｉ）最小内径０．２７７ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｊ）最小内径０．１９１ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｋ）最小内径０．１８４ｍｍを画定する２７ゲージ；

ｌ）最小内径０．２４１ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｍ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する２８ゲージ、
ｎ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する２８ゲージ、
ｏ）最小内径０．２６５ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｐ）最小内径０．２４０ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｑ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｒ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｓ）最小内径０．２４０ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｔ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｕ）最小内径０．１６５ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｖ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｗ）最小内径０．１７６ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｘ）最小内径０．１４６ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｙ）最小内径０．１２５ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｚ）最小内径０．１１４ｍｍを画定する３１ゲージ、
ａａ）最小内径０．１４６ｍｍを画定する３２ゲージ、
ｂｂ）最小内径０．１２５ｍｍを画定する３２ゲージ、
ｃｃ）最小内径０．１０５ｍｍを画定する３２ゲージ、および
ｄｄ）最小内径０．０８９ｍｍを画定する３２ゲージ
のうちの１つを有する。

【００４３】
本考案の一部の実施形態では、針は、２５ゲージ～２９ゲージ、好ましくは２６ゲージ～２８ゲージ、最も好ましくは２７ゲージのゲージを有する。

【００４４】
針が２５ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２９２ｍｍ、および
ｂ）最小内径０．２３２ｍｍ
のうちの１つを有する。

【００４５】
針が２６ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２９２ｍｍ、および
ｂ）最小内径０．２３２ｍｍ
のうちの１つを有する。

【００４６】
針が２７ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２７７ｍｍ、
ｂ）最小内径０．１９１ｍｍ、
ｃ）最小内径０．１８４ｍｍ、および
ｄ）最小内径０．２４１ｍｍ
のうちの１つを有する。

【００４７】
針が２８ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．１３３ｍｍ、および
ｂ）最小内径０．１９０ｍｍ
のうちの１つを有する。

【００４８】
針が２９ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２６５ｍｍ、
ｂ）最小内径０．２４０ｍｍ、
ｃ）最小内径０．１９０ｍｍ、および

ｄ）最小内径０．１３３ｍｍ
のうちの１つを有し、好ましくは、針は最小内径０．２４０ｍｍまたは０．２６５ｍｍを有する。

【００４９】

本考案の別の好ましい実施形態では、針は２９ゲージを有する。本考案の別の好ましい実施形態では、針は２９ゲージおよび最小内径０．２４０ｍｍを有する。本考案の別の好ましい実施形態では、針は２９ゲージおよび最小内径０．２６５ｍｍを有する。

【００５０】

本考案の一部の実施形態では、ストッパーは、製品に接触する側のフルオロレジンまたはエチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションを有する。ストッパーのラミネーションは、摩擦を低減し、注射力を低減し、注射時間を短縮し、完全な用量が投与される可能性を高める。このようにして、本考案はオマリズマブを用いて使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する。さらに、ラミネーションはストッパーの材料とオマリズマブの間の汚染の防止を助け、オマリズマブの安定性および純度を維持する。

【００５１】

本考案の一部の実施形態では、ストッパーは、Ｂ２－４０　ＵＶ硬化潤滑コーティングを有しているか、または１０００ｃＳｔのシリコーンオイルで潤滑されている。ストッパーのコーティングは、摩擦を低減し、注射力を低減し、注射時間を短縮し、完全な用量が投与される可能性を高める。このようにして、本考案はオマリズマブを用いて使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する。さらに、ストッパーのコーティングはストッパーの材料とオマリズマブの間の汚染の防止を助け、オマリズマブの安定性および純度を維持する。

【００５２】

本考案の一部の実施形態では、シリンジは、０．３～１．０ｍｇ（例えば０．４±０．２ｍｇまたは０．７±０．２ｍｇ）のポリジメチルシロキサンの内部コーティングを有する。シリンジの内部コーティングは摩擦を低減し、注射力を低減し、注射時間を短縮し、完全な用量が投与される可能性を高める。このようにして、本考案はオマリズマブを用いて使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する。さらに、シリンジの内部コーティングは、オマリズマブの安定性および純度の維持を助ける。

【００５３】

本考案の一部の実施形態では、針は、その遠位表面に３つのベベルまたはその遠位表面に５つのベベルを有する。ベベルを有する遠位表面は、針の挿入時の苦痛を低減し、患者経験価値、それにより患者の遵守および転帰を改善する。

【００５４】

本考案の一部の実施形態では、ずり速度２００s^{-1}における１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤の見掛け粘度は、５．０±０．２℃で２４．７±０．５ｍＰａ・ｓ、１５．０±０．２℃で１５．３±０．５ｍＰａ・ｓ、２５．０±０．２℃で１１．４±０．５ｍＰａ・ｓ、または４０．０±０．２℃で７．２±１．２ｍＰａ・ｓである。

【００５５】

本考案の一部の実施形態では、シリンジはラテックスを含まない針シールドを有する。ラテックスを含まない針シールドは、注射部位反応のリスクを低減し、患者経験価値、それにより患者の遵守および転帰を改善する。

【００５６】

本考案の一部の実施形態では、シリンジはリザーバの近位端に丸フランジを有する。本考案の一部の実施形態では、丸フランジは１１±０．２５ｍｍまたは１４．７±０．２５ｍｍの最大直径を有する。丸フランジは、シリンジが大きな注射力によく耐えることを助け、シリンジの破損のリスクを低減し、患者経験価値を改善する。これは、本考案のシリンジがフランジによってシリンジを把持する自動注射器と組み合わせて用いられる場合に特に有利である。

【００５７】
本考案の一部の実施形態では、Ｘが１または０．５である場合、シリンジは、５４．０±０．５ｍｍの長さおよび６．３５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有する。
【００５８】
本考案の一部の実施形態では、Ｘが１または０．５である場合、ストッパーがリザーバの中に挿入されていないとき、これは、
ａ）６．６７ｍｍ～７．１０ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ、ならびに
ｂ）６．７０±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ
のうちの１つを有する。
【００５９】
本考案の一部の実施形態では、Ｘが１または０．５である場合、ストッパーは、外径６．６０±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブを有する。周縁リブは、ストッパーとシリンジの間の接触の低減を助け、摩擦を最小化し、それにより、注射力および注射時間を低減する。このようにして、本考案は患者経験価値、遵守、および転帰を改善する。
【００６０】
本考案の一部の実施形態では、Ｘが２である場合、シリンジは５４．０±０．５ｍｍの長さおよび８．６５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有する。
【００６１】
本考案の一部の実施形態では、Ｘが２である場合、ストッパーは、リザーバ中に挿入されていないとき、９．０５±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．７０±０．４ｍｍの長さを有する。
【００６２】
本考案の一部の実施形態では、Ｘが２である場合、ストッパーは、外径９．００±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブを有する。リブはストッパーとシリンジの間の接触の低減を助け、摩擦を最小化し、それにより、注射力および時間を低減する。このようにして、本考案は、患者経験価値、遵守、および転帰を改善する。
【００６３】
本考案の一部の実施形態では、本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力は、
ａ）充填後、５℃±３℃で２．５か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ、
ｂ）充填後、５℃±３℃で６か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ
のうちの１つまたは複数である。
【００６４】
本考案の一部の実施形態では、本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力は、
ａ）充填後、２５℃±３℃で約２Ｎ～約３．５Ｎ、
ｂ）充填後、２５℃±３℃で１．５か月保存した後、約２Ｎ～約４．５Ｎ、
ｃ）充填後、２５℃±３℃で２．５か月保存した後、約２．５Ｎ～約５Ｎ、および／または
ｄ）充填後、２５℃±３℃で６か月保存した後、約２．５Ｎ～約５．５Ｎ
のうちの１つまたは複数である。
【００６５】
本考案の一部の実施形態では、本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力は、
ａ）充填後、４０℃±３℃で１．５か月保存した後、約３Ｎ～約４．５Ｎ、および
ｂ）充填後、４０℃±３℃で２．５か月保存した後、約３Ｎ～約５Ｎ
のうちの１つまたは複数である。
【００６６】
本考案のシリンジは先行技術のシリンジより小さな摺動降伏応力しか必要とせず、注射

力および時間を低減する。さらに、本考案のシリンジの摺動降伏応力は先行技術のシリンジより変動が少ない。シリンジの信頼性は注射の過誤を低減するための重要な因子であることが示されている（Ｍｅｎｚｅｌｌａら、Ｓｅｌｆ－ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｏｍａｌｉｚｕｍａｂ：ｗｈｙ ｎｏｔ？ Ａ ｌｉｔｅｒａｔｕｒｅ ｒｅｖｉｅｗ ａｎｄ ｅｘｐｅｒｔ ｏｐｉｎｉｏｎ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ；２１巻，２０２１ ４号，４９９～５０７ページ）。このようにして、本開示は注射の過誤のリスクを低減し、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する。

【００６７】

針恐怖症は患者の遵守を低減する（Ｂａｒｙａｋｏｖａら）。本考案の針シールドデバイスは針をカバーして針恐怖症の患者の経験価値を改善し、患者の遵守および転帰を改善する。本考案の一部の実施形態では、シリンジは針スリーブおよびプランジャーを含む針シールドデバイスの中で提供され、

プランジャーに手動力を印加して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出し、注射後に針スリーブのラッチを外して針スリーブが針をカバーするようにすることができる。

【００６８】

本考案の一部の実施形態では、シリンジは、

１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤によるリザーバの無菌充填、および

ストッパーによるリザーバの閉栓

を含む方法によって製造される。

【００６９】

本考案の一部の実施形態では、無菌充填はペリスタポンプまたはステンレス鋼のピストンポンプによって実施される。

【００７０】

本考案の一部の実施形態では、無菌充填に先立って、リザーバおよび針は、酸化エチレンガス処理、電子ビーム（ｅ－ビーム）、および／またはオートクレーブによる蒸気滅菌によって滅菌される。

【００７１】

本明細書における実用新案登録請求の範囲は１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与する処置の方法に関するが、本考案のシリンジは単独で提供しても、自動注射器と組み合わせて提供してもよいこと、および本考案は本考案のシリンジを用いる新規なオマリズマブ投薬レジメンも包含していることが理解されよう。したがって、本考案のシリンジをカバーする追加の項目を以下に提示する。

【００７２】

本考案は、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息の処置に関連して記載した。より具体的には、本考案は、

・通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する成人および６歳以上の小児の患者における中等度から重度の持続型喘息、

・追加の維持処置としての鼻コルチコステロイド類に適切に応答しない１８歳以上の成人患者における鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎（ＣＲＳｗＮＰ）、

・成人および１歳以上の小児の患者におけるＩｇＥ媒介食物アレルギー、１つまたは複数の食物への偶然の曝露によって起こり得る、アナフィラキシーを含むアレルギー反応（Ｉ型）の低減のため（食物アレルゲンの回避と併用することができる）、および／または

・Ｈ１抗ヒスタミン処置にも関わらず症状が持続する成人および１２歳以上の若年者における慢性特発性じん麻疹（ＣＳＵ）

のうちの１つまたは複数のために用いることができる。

【図面の簡単な説明】
【００７３】
【図１】先行技術による皮下送達のためのシリンジの概念図である。
【図２】１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を投与するために現在用いられている投薬レジメンを示す図である。
【図３】本考案の実施形態による皮下送達のためのシリンジの概念図である。
【図４】本考案の実施形態による皮下送達のためのシリンジの概念図である。
【図５】本考案の実施形態による皮下送達のためのシリンジの概念図である。
【図６】本考案の実施形態による皮下送達のためのシリンジの概念図である。
【図７】先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジの注射時間と一定の力の実験結果を示す図である。
【図８】先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジの摺動降伏応力と保存期間および保存温度の実験結果を示す図である。
【図９】先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジについてイオン交換クロマトグラフィーによって測定した主オマリズマブ電荷バリアントのパーセンテージを示す図である。
【図１０】先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジについての第１のＨＩＣ（疎水性相互作用クロマトグラフィー）ピークの割合を示す図である。
【図１１】先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジについての第２のＨＩＣピークの割合を示す図である。
【図１２】先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジについての第３のＨＩＣピークの割合を示す図である。
【図１３】先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジのポリソルベート２０（ＰＳ２０）の含有量を示す図である。
【図１４】ＡおよびＢは、針シールドデバイスを有するプレフィルドシリンジの概念図を示す図である。
【図１５】自動注射器内のプレフィルドシリンジの概念図である。
【図１６】本考案のシリンジと組み合わせたときの自動注射器を用いてリザーバから針を通して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するための測定した時間を示す図である。
【図１７】本考案による１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤の新規な投薬レジメンを示す図である。
【考案を実施するための形態】
【００７４】
緒言
本考案は、オマリズマブを用いて使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する、オマリズマブの新規な使用、新規なシリンジ、および新規な投薬レジメンを提供する。特に本考案は、処置あたりに必要な個別の注射の回数を低減し、オマリズマブ製剤を皮下に送達するために必要な時間および注射力を低減し、注射部位反応のリスクを低減する、オマリズマブの新規な使用、新規なシリンジ、および新規な投与レジメンを提供する。
【００７５】
以下は、本考案およびその利点、ならびに現行のオマリズマブの使用、現行のシリンジ、および現行の投与レジメンに対する改善の詳細な記載である。本考案の詳細な説明は以下のように構成されている。第１に、オマリズマブを皮下投与するために現在用いられているシリンジを、図１を参照して記載する。図１のシリンジを製造する方法も記載している。第２に、本考案のシリンジの７つの実施形態を、製造方法とともに図３～図６を参照して記載する。第３に、先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジの５つの実施形態について行った試験の実験結果を、図７～図１３を参照して記載する。
【００７６】
以下に詳細に説明するように、先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジの５つの実

施形態について行った試験の実験結果は、以下のポイントを実証している。
ｉ）ストッパーに力を印加した場合、本考案のシリンジは先行技術のシリンジより短い時間でオマリズマブを排出する（図７および関連説明を参照）。
ｉｉ）針のゲージ、針の最小内径、ストッパーのラミネーション、ストッパーのコーティング、針の遠位表面のベベルの数、シリンジのフランジ、ストッパーの最大内径、およびストッパーの外側リブの直径を含むがこれらに限らない本考案のシリンジの複数の特性は、ポイント（ｉ）で参照した注射時間の短縮に寄与している（図７および関連説明を参照）。
ｉｉｉ）本考案のシリンジは先行技術のシリンジより小さな摺動降伏応力しか必要としない（図８および関連説明を参照）。
ｉｖ）本考案のシリンジはオマリズマブの純度および安定性を保持し、それにより、オマリズマブの生物利用性を改善する（図９～図１３、ならびに関連説明を参照）。

【００７７】
結果として、実験結果は、オマリズマブを皮下に送達するために必要な時間および注射力を低減し、注射部位反応のリスクを低減するシリンジが本考案者らによって提供されたことを実証している。

【００７８】
特に、本考案の一態様によれば、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、Ｘが２、１、または０．５であり、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下に投与され、シリンジが、
Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを含み、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有し、シリンジが、
ストッパー、および
針をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されており、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に以下の選択肢：
ａ）Ｘが２である場合、シリンジは１６秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；
ｂ）Ｘが１である場合、シリンジは５秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；および
ｃ）Ｘが０．５である場合、シリンジは４秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；
のうちの１つが充足される、方法が提供される。

【００７９】
上のポイント（ｉｉ）に示すように、本考案のシリンジの複数の特性は、本考案の一態様で達成される注射時間の短縮に寄与する。しかし、図７および図８ならびに添付した説明で実証されるように、２７ゲージの針は、注射時間の短縮の達成において特に有利である。したがって、本考案の一態様によれば、本考案は、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、オマリズマブ製剤がシ

リンジによって皮下投与され、シリンジが、
Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを含み、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有し、シリンジが、
ストッパー、および
２７ゲージを有する針
をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、方法を提供する。

【００８０】

図７および図８に関して実証されるように、０．５ｍＬまたは１ｍＬのオマリズマブを投与するシリンジについては、オマリズマブを最も速く投与する本考案のシリンジは、図５を参照して記載したシリンジである。したがって、本考案の１つの好ましい実施形態は、上の第１または第２の態様によるシリンジであり、以下のうちの１つまたは複数が提供される。

ａ）シリンジは、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４．６４±０．２２秒、１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２．５４±０．１１秒、３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１．３９±０．０４秒のうちの１つまたは複数で、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。

ｂ）シリンジは、０．４±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の内部コーティングを有する。

ｃ）シリンジは、０．２７７ｍｍの最小内径ID_Nを画定する２７ゲージの針を有する。

ｄ）ストッパーは、シリンジのリザーバ内に挿入されていないとき、最大外径D_S　６．７０±０．１５ｍｍおよび長さL_S　７．８５±０．４ｍｍを有する。

ｅ）ストッパーは、円錐形の遠位表面および外径R_S　６．６０±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブを有する。

ｆ）ストッパーは、ブロモブチルエラストマーから形成され、エチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションを有する。

ｇ）ストッパーは、Ｂ２－４０　ＵＶ硬化潤滑コーティングを有する。

【００８１】

最後に、本考案のシリンジは先行技術のシリンジと比較して同程度のオマリズマブの純度、安定性、および生物利用性を維持しながら注射時間の短縮、摺動降伏応力の低減を達成しているので、本考案のシリンジは、先行技術のシリンジより大きな体積のオマリズマブ、即ち０．５ｍＬまたは１ｍＬより多い量の１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブを投与するために用いることができる。

【００８２】

詳細な説明で用いる用語

用語「遠位」は注射部位に比較的近い位置を意味し、用語「近位」は注射部位から比較的さらに遠い位置を意味する。数値ｘに関連する用語「約」は任意選択であり、ｘ±５％を意味する。

【００８３】

充填体積

シリンジの中に残っている残留物を明らかにし、推奨された用量がシリンジから排出されたことを確実にするために、シリンジを充填することが必要である。したがって、本出願において、シリンジが０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤によって充填されていると称される場合には、これは０．５２０ｍＬ±５％として理解されたい。シリンジが１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤によって充填されていると称される場合には、これは１．０２０ｍＬ±２．５％として理解されたい。本出願においてシリンジが２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤によって充填されていると称される場合には

、これは２．０４０ｍＬ±２．７５％として理解されたい。
【００８４】
抽出可能な体積
１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤がシリンジから排出されるとき、いくらかの残留物が後に残ることになる。本出願では、シリンジが０．５ｍＬを排出すると称される場合、これは０．５ｍＬ±５％として理解されたい。シリンジが１ｍＬを排出すると称される場合、これは１ｍｌ±５％として理解されたい。シリンジが２ｍＬを排出すると称される場合、これは２ｍｌ±５％として理解されたい。
【００８５】
オマリズマブ製剤
１００ｍＬ未満の公称含有量の１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤（水溶液（滅菌注射用水（ＵＳＰ））として１５０ｍｇ／ｍＬの抗体および４２．１ｍｇ／ｍＬのＬ－アルギニン塩酸塩、１．３７ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン、２．３４ｍｇ／ｍＬのＬ－ヒスチジン塩酸塩一水和物、０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０）を有する容器は、６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する。直径１０μｍ以上および／または２５μｍ以上の粒子の数は、米国薬局方７８８章で提示されている光遮蔽粒子計数試験または顕微鏡粒子計数試験によって測定することができる。
【００８６】
本考案に従って用いられるオマリズマブ製剤は、ヒスチジンバッファー、アルギニン塩酸塩、およびポリソルベート（ポリソルベート２０等）を含んでよい。これらは、５．５～６．５の範囲のｐＨを有し得る。１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブの有用な製剤は、４２．１ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩、１．３７ｍｇ／ｍＬのヒスチジン、２．３４ｍｇ／ｍＬのヒスチジン塩酸塩一水和物、および０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０を有する。
【００８７】
オマリズマブの現行の使用
現行のシリンジ（先行技術のシリンジとも称する）
図１は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））溶液を提供するために現在用いられているシリンジ１の概念図を示す。シリンジは、０．５ｍＬまたは１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））溶液が充填された長さl_R　５４±０．５ｍｍ、内径d_R　６．３５±０．１ｍｍのリザーバ２を有する。シリンジの長さl_Rはシリンジのリザーバの最大内側長さである。シリンジはボロシリケートガラスから形成されており、シリンジの内表面は約１０００ｃＳＴの動粘度を有する１．０ｍｇ以下のポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の内部コーティングを有する。針３は、シリンジの外側に延在する長さl_N　１２．７±０．２ｍｍ、最小内径ID_N　０．２３２ｍｍを画定するゲージG_N２６（挿入図３’は内径ID_Nの拡大図を示す）、およびその遠位表面に３つのベベルを有している。針３は、動粘度約１２５００ｃＳＴのポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の内部コーティングを有する。針３はシリンジの中に挿入され、接着剤でその位置に固定されているという意味で支えられている。リザーバの遠位端とシリンジから延在する針３の部分の近位端との間の流体経路l_Pの長さは約８ｍｍである。リザーバの近位端には切断されたフランジの形態であるフランジ４がある。
【００８８】
シリンジはストッパー５も含み、これはシリンジのリザーバ２の中に挿入されていないとき、最大外径D_S　６．６７ｍｍ～７．１０ｍｍおよび長さL_S　７．８５±０．４ｍｍを有している。ストッパーは、円錐形の遠位表面５ａおよび外径R_S　６．６０±０．１ｍｍの少なくとも３つの周縁リブ５ｂを有している。ストッパーの拡大図を５’とラベルした挿入図に示す。ストッパーはブロモブチルエラストマーから形成されており、製品に接触する側にフルオロレジンを有している。ストッパーは、ＤＣ３６０　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｆｌｕｉｄ　１０００ｃＳｔシリコーンオイルで潤滑されている。

【００８９】
使用前に、針は、針の無菌状態を維持するためのゴム製の針シールド（図示せず）によって囲まれている。ゴム製の針シールドは、天然ゴムラテックス由来のエポキシポリイソプレンから作られたスチレンブタジエンゴムから形成されている。ゴム製の針シールドは、外側の硬いポリプロピレンキャップによって囲まれている。
【００９０】
シリンジ１は、ストッパー５が取り付けられ、支えられた針を有するＢＤ　Ｈｙｐａｋ（商標）の１ｍＬの前充填可能なガラスシリンジであり、ストッパー５はＢＤ（Ｗｅｓｔ）４０２３／５０　ＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）ストッパーである。支えられた針を有するＢＤ　Ｈｙｐａｋ（商標）の１ｍＬの前充填可能なガラスシリンジは、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社によって製造されている。ブロモブチルエラストマーのエラストマー組成は４０２３／５０であり、フルオロレジンはＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）コーティングである。ストッパー５はＷｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ社によって製造され、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社によって供給されている。ゴム製の針シールドはＦＭ２７／０ゴム成分であり、外側の硬いポリプロピレンキャップによって囲まれている。ゴム製の針シールドはＡｐｔａｒＧｒｏｕｐ社によって製造されている。
【００９１】
先行技術のシリンジを製造する方法
図１に示し、これを参照して記載する先行技術のシリンジを製造する方法を以下に提示する。
【００９２】
第１の工程は、事前形成され凍結されたオマリズマブ１５％の原体の解凍および均一化である。解凍は、オマリズマブ１５％原体を含むジャケット付き容器を通して熱伝達流体を循環させることによって達成できる。均一化は、ジャケット付き容器の再循環ループを通して解凍されたオマリズマブ１５％の原体を再循環することによって達成できる。
【００９３】
第２の工程は、オマリズマブ１５％原体の濾過および混合である。濾過は、ポリビニリデンフルオリド製の０．２μｍの定格の膜フィルターを通してオマリズマブ１５％原体を通過させることによって達成できる。混合は、オマリズマブ１５％原体を保持したジャケット付き保存容器中で磁気カップリングされた撹拌器によって達成できる。必要に応じて、この第２の工程の間にオマリズマブ１５％原体をプールして再凍結することができる。
【００９４】
第３の工程は、オマリズマブ１５％原体のインライン滅菌濾過である。インライン濾過は、ポリビニリデンフルオリド製の０．２μｍの定格の膜フィルターを通してオマリズマブ１５％原体を通過させることによって達成できる。
【００９５】
第４の工程は、図１に示し、これを参照して記載する支えられた針３を有するリザーバ２の無菌充填である。リザーバ２には、ステンレス鋼のピストンポンプによって１ｍＬまたは０．５ｍＬのオマリズマブ製剤が充填される。投薬量の正確性は、抽出可能な体積の決定によってオフラインでモニターすることができる。無菌充填に先立って、以下のプロセスを行う。
ａ）リザーバ２および支えられた針３を注射用水（ＷＦＩ）で洗浄し、動粘度約１０００ｃＳｔのポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の１．０ｍｇ以下の内部コーティングをダイビングノズルでリザーバ本体に噴霧する。
ｂ）ゴム製の針シールドおよび外側の硬いポリプロピレンキャップを、リザーバ２および支えられた針３とともに、これらが支えられた針３を囲むように組み立てる。
ｃ）組み立てたリザーバ２、支えられた針３、ゴム製の針シールド、および外側の硬いポリプロピレンキャップをオートクレーブによって蒸気滅菌する。
【００９６】

第５の工程はシリンジの閉栓、即ちリザーバ２の中へのストッパー５の設置である。ストッパー５は、ストッパー設置チューブ技術によってリザーバ２の適切な位置に設置することができる。シリンジの閉栓に先立って、ストッパー５をオートクレーブによって蒸気滅菌する。

【００９７】

現行のオマリズマブの投薬レジメン

図２に、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を投与するために現在用いられている投薬レジメンを示す。１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤は、２週または４週ごとの皮下注射によって７５ｍｇ～６００ｍｇの用量で投与される。１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤は、現在のところ０．５ｍＬまたは１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含むシリンジで提供されている。したがって、図２に示すように、患者が２２５ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む１本のシリンジと、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む１本のシリンジとを用いて投与しなければならない。患者が３００ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は、それぞれが１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む２本のシリンジを用いて投与しなければならない。患者が３７５ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は、３本のシリンジ、即ちそれぞれが１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む２本のシリンジおよび０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む１本のシリンジを用いて投与しなければならない。患者が４５０ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は、それぞれが１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む３本のシリンジを用いて投与しなければならない。患者が５２５ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は、４本のシリンジ、即ちそれぞれが１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む３本のシリンジおよび０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む１本のシリンジを用いて投与しなければならない。患者が６００ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は、それぞれが１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む４本のシリンジを用いて投与しなければならない。

【００９８】

オマリズマブの現行の使用に伴う困難性

オマリズマブの現行の使用に伴う困難性は上に詳細に提示した。まとめると、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を提供するために現在用いられているシリンジ１は、１ｍＬを超える体積での使用には適していない。１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液の粘度が高いので、患者に許容される注射時間で１ｍＬを超える１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を注射するには高い注射力が必要である。結果として、患者は必要な注射力を印加するために苦労し、そのため、完全な用量を投与するためにシリンジ１の中の最終位置までストッパー５を押すことに失敗することがある。さらに、０．５ｍＬまたは１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を提供するためにシリンジ１を用いた場合でも、必要な注射力および注射時間、ならびに注射部位反応のリスクが軽減できれば有利である。

【００９９】

オマリズマブの新規な使用

図３～図６に、本考案の一部であるシリンジを示す。

【０１００】

本考案の第１および第２の実施形態

図３に、本考案によるシリンジ１１を示す。シリンジは、０．５ｍＬ（第１の実施形態）または１ｍＬ（第２の実施形態）の１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））溶液が充填された長さl_R　５４．０±０．５ｍｍおよび内径d_R　６．３５ｍｍ±０．０５ｍｍのリザーバ１２を有する。シリンジ１１はボロシリケートガラスから形成されており、シリンジの内表面は０．４±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の内部コーティングを有する。シリンジは最大直径１１±０．２５ｍｍの丸フランジ１４を有する。シリンジは、シリンジの外側に延在する長さl_N　１２．７ｍｍおよ

び最小内径ＩＤ$_N$　０．２７７ｍｍを画定するゲージ２７を有する支えられた針１３を含む（挿入図１３’は内径ＩＤ$_N$の内径の拡大図を示す）。針１３はシリンジの中に挿入され、接着剤でその位置に固定されているという意味で支えられている。リザーバの遠位端とシリンジから延在する針１３の部分の近位端との間の流体経路ｌ$_P$の長さは約８ｍｍである。針はその遠位表面に５つのベベルを有している。使用前に、針１３は、針の無菌状態を維持するためのエラストマー製の針シールド（図示せず）によって囲まれている。エラストマー製の針シールドは、外側の硬いポリプロピレンキャップを含んでもよい。針シールドはラテックスを含まない。

【０１０１】

シリンジはストッパー１５も含み、これはシリンジのリザーバ１２の中に挿入されていないとき、最大外径Ｄ$_S$　６．６７ｍｍ～７．１０ｍｍおよび長さＬ$_S$　７．８５±０．４ｍｍを有している。ストッパーは、円錐形の遠位表面１５ａおよび外径６．６０±０．１ｍｍの少なくとも１つの周縁リブ１５ｂを有している。ストッパーの拡大図を１５’とラベルした挿入図に示す。ストッパーはブロモブチルエラストマーから形成されており、製品に接触する側にフルオロレジンを有している。ストッパーは、ＤＣ３６０　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｆｌｕｉｄ　１０００ｃＳｔシリコーンオイルで潤滑されている。

【０１０２】

シリンジ１１は、ストッパー１５が取り付けられ、支えられた針を有するＢＤ　Ｎｅｏｐａｋ（商標）の１ｍＬの長い前充填可能なガラスシリンジであり、ストッパー１５はＢＤ（Ｗｅｓｔ）４０２３／５０　ＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）ストッパーである。支えられた針を有するＢＤ　Ｎｅｏｐａｋ（商標）の１ｍＬの長い前充填可能なガラスシリンジは、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社によって製造されている。ブロモブチルエラストマーのエラストマー処方は４０２３／５０であり、フルオロレジンはＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）コーティングである。ストッパー１５はＷｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ社によって製造され、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社によって供給されている。

【０１０３】

本考案の第３および第４の実施形態

図４に、本考案によるシリンジ２１を示す。シリンジ２１は、０．５ｍＬ（第３の実施形態）または１ｍＬ（第４の実施形態）の１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））溶液が充填された長さｌ$_R$　５４．０±０．５ｍｍおよび内径ｄ$_R$　６．３５ｍｍ±０．０５ｍｍのリザーバ２２を有する。シリンジはボロシリケートガラスから形成されており、シリンジの内表面はシリコーンオイルの内部コーティングを有する。シリンジは最大直径１１±０．２５ｍｍの丸フランジ２４を有する。シリンジは、シリンジの外側に延在する長さｌ$_N$　１２．７ｍｍおよび最小内径ＩＤ$_N$　０．１９１ｍｍを画定するゲージ２７を有する針を含む（挿入図２３’は内径ＩＤ$_N$の拡大図を示す）。針２３はシリンジの中に挿入され、接着剤でその位置に固定されているという意味で支えられている。リザーバの遠位端とシリンジから延在する針２３の部分の近位端との間の流体経路ｌ$_P$の長さは約８ｍｍである。使用前に、針２３は、針の無菌状態を維持するためのエラストマー製の針シールド（図示せず）によって囲まれている。エラストマー製の針シールドは、外側の硬いポリプロピレンキャップを含んでもよい。針シールドはラテックスを含まない。

【０１０４】

シリンジはストッパー２５も含み、これはシリンジのリザーバ２２の中に挿入されていないとき、最大外径Ｄ$_S$　６．７０±０．１５ｍｍおよび長さＬ$_S$　７．８５±０．４ｍｍを有している。ストッパーは、円錐形の遠位表面２５ａおよび外径Ｒ$_S$　６．６０±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブ２５ｂを有している。ストッパーの拡大図を２５’とラベルした挿入図に示す。ストッパーはブロモブチルエラストマーから形成されており、エチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションを有している。ストッパーはＢ２－４０　ＵＶ硬化潤滑コーティングを有している。これは、Ｐ

ＤＭＳがストッパーに噴霧され、ストッパーの表面で加熱およびＵＶ硬化されたコーティングである。

【０１０５】

シリンジ２１は、ストッパー２５が取り付けられ、支えられた針を有するＮｅｘａ（登録商標）の１ｍＬの長い前充填可能なガラスシリンジであり、ストッパー２５はＷｅｓｔ ＮｏｖａＰｕｒｅ（登録商標）の１ｍＬの長いストッパーである。支えられた針を有するＮｅｘａ（登録商標）の１ｍＬの前充填可能なガラスシリンジは、Ｏｍｐｉ，ａ Ｓｔｅｖａｎａｔｏ Ｇｒｏｕｐ Ｂｒａｎｄによって製造されている。ブロモブチルエラストマーのエラストマー処方は４０２３／５０であり、エチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションはＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）コーティングである。ストッパー２５はＷｅｓｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ社によって製造および供給されている。

【０１０６】

本考案の第５および第６の実施形態

図５に、本考案によるシリンジ３１を示す。シリンジは、０．５ｍＬ（第５の実施形態）または１ｍＬ（第６の実施形態）の１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））溶液が充填された長さl_R ５４．０±０．５ｍｍおよび内径d_R ６．３５ｍｍ±０．０５ｍｍのリザーバ３２を有する。シリンジ３１はボロシリケートガラスから形成されており、シリンジの内表面は０．４±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の内部コーティングを有する。シリンジは最大直径１１±０．２５ｍｍの丸フランジ３４を有する。シリンジは、シリンジの外側に延在する長さl_N １２．７ｍｍおよび最小内径ID_N ０．２７７ｍｍを画定するゲージ２７を有する針３３を含む（挿入図３３’は内径ID_Nの拡大図を示す）。針３３はシリンジの中に挿入され、接着剤でその位置に固定されているという意味で支えられている。リザーバの遠位端とシリンジから延在する針３３の部分の近位端との間の流体経路l_Pの長さは約８ｍｍである。針はその遠位表面に５つのベベルを有している。使用前に、針３３は、針の無菌状態を維持するためのエラストマー製の針シールド（図示せず）によって囲まれている。エラストマー製の針シールドは、外側の硬いポリプロピレンキャップを含んでもよい。針シールドはラテックスを含まない。

【０１０７】

シリンジはストッパー３５も含み、これはシリンジのリザーバ３２の中に挿入されていないとき、最大外径D_S ６．７０±０．１５ｍｍおよび長さL_S ７．８５±０．４ｍｍを有している。ストッパーは、円錐形の遠位表面３５ａおよび外径R_S ６．６０±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブ３５ｂを有している。ストッパーの拡大図を３５’とラベルした挿入図に示す。ストッパーはブロモブチルエラストマーから形成されており、エチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションを有している。ストッパーはＢ２－４０ ＵＶ硬化潤滑コーティングを有している。これは、ＰＤＭＳがストッパーに噴霧され、ストッパーの表面で加熱およびＵＶ硬化されたコーティングである。

【０１０８】

シリンジ３１は、ストッパー３５が取り付けられ、支えられた針を有するＢＤ Ｎｅｏｐａｋ（商標）の１ｍＬの長い前充填可能なガラスシリンジであり、ストッパー３５はＷｅｓｔ ＮｏｖａＰｕｒｅ（登録商標）の１ｍＬの長いストッパーである。支えられた針を有するＢＤ Ｎｅｏｐａｋ（商標）の１ｍＬの長い前充填可能なガラスシリンジは、Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社によって製造されている。ブロモブチルエラストマーのエラストマー処方は４０２３／５０であり、エチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションはＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）コーティングである。ストッパー３５はＷｅｓｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ社によって製造および供給されている。

【０１０９】

本考案の第７の実施形態

図６に、本考案の第７の実施形態によるシリンジ４１を示す。シリンジは、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ（ＸＯＬＡＩＲ（登録商標））溶液が充填された長さl_R ５４．５±０．４ｍｍおよび内径d_R ８．６５ｍｍ±０．１ｍｍのリザーバ４２を有する。シリンジはボロシリケートガラスから形成されており、シリンジの内表面は０．７±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の内部コーティングを有する。シリンジは最大直径１４．７±０．２５ｍｍの丸フランジ４４を有する。シリンジは、シリンジの外側に延在する長さl_N １２．７ｍｍおよび最小内径ID_N ０．２７７ｍｍを画定するゲージ２７を有する針を含む（挿入図４３’は内径ID_Nの拡大図を示す）。針４３はシリンジの中に挿入され、接着剤でその位置に固定されているという意味で支えられている。リザーバの遠位端とシリンジから延在する針４３の部分の近位端との間の流体経路l_Pの長さは約８ｍｍである。針はその遠位表面に５つのベベルを有している。使用前に、針４３は、針の無菌状態を維持するための熱可塑性エラストマー製の針シールドによって囲まれている。針シールドは、外側の硬いポリプロピレンキャップを含んでもよい。針シールドはラテックスを含まない。

【０１１０】

シリンジはストッパー４５も含み、これはシリンジの中に挿入されていないとき、最大外径D_S ９．０５±０．１５ｍｍおよび長さL_S ７．７０±０．４ｍｍを有している。ストッパーは、円錐形の遠位表面４５ａを有し、外径R_S ９．００±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブ４５ｂを含んでいる。ストッパーの拡大図を４５’とラベルした挿入図に示す。ストッパーはブロモブチルエラストマーから形成されており、エチレンテトラフルオロエチレンバリアフィルムラミネーションを有している。ストッパーはＢ２－４０　ＵＶ硬化潤滑コーティングを有している。これは、ＰＤＭＳがストッパーに噴霧され、ストッパーの表面で加熱およびＵＶ硬化されたコーティングである。

【０１１１】

シリンジ４１は、ストッパー４５が取り付けられ、支えられた針を有するＢＤ　Ｎｅｏｐａｋ（商標）の２．２５ｍＬの前充填可能なガラスシリンジであり、ストッパー４５はＷｅｓｔ　ＮｏｖａＰｕｒｅ（登録商標）の１～３ｍＬのストッパーである。支えられた針を有するＢＤ　Ｎｅｏｐａｋ（商標）の２．２５ｍＬの前充填可能なガラスシリンジは、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社によって製造されている。ブロモブチルエラストマーのエラストマー処方は４０２３／５０であり、エチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションはＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）コーティングである。ストッパー４５はＷｅｓｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ社によって製造および供給されている。

【０１１２】

本考案によれば、図３～図６のシリンジのそれぞれは、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を皮下に投与するために用いることができる。

【０１１３】

本考案によるシリンジを製造する方法

本考案によるシリンジを製造する方法を以下に提示する。

【０１１４】

第１の工程は、事前形成され凍結されたオマリズマブ１５％の原体の解凍および均一化である。解凍は、オマリズマブ１５％原体を含むジャケット付き容器を通して熱伝達流体を循環させることによって達成できる。均一化は、ジャケット付き容器の再循環ループを通して解凍されたオマリズマブ１５％の原体を再循環することによって達成できる。

【０１１５】

第２の工程は、オマリズマブ１５％原体の濾過および混合である。濾過は、ポリビニリデンフルオリド製の０．２μｍの定格の膜フィルターを通してオマリズマブ１５％原体を通過させることによって達成できる。混合は、オマリズマブ１５％原体を保持したジャケット付き保存容器中で磁気カップリングされた撹拌器によって達成できる。必要に応じて

、この第２の工程の間にオマリズマブ１５％原体をプールして再凍結することができる。
【０１１６】
第３の工程は、オマリズマブ１５％原体のインライン滅菌濾過である。インライン濾過は、ポリビニリデンフルオリド製の０．２μｍの定格の膜フィルターを通してオマリズマブ１５％原体を通過させることによって達成できる。
【０１１７】
第４の工程は、図３～図６のいずれか１つに示し、これを参照して記載する支えられた針１３、２３、３３、４３を有するリザーバ１２、２２、３２、４２の無菌充填である。リザーバ１２、２２、３２、４２には、ペリスタポンプによって０．５ｍＬ、１ｍＬ、または２ｍＬのオマリズマブ製剤が充填される。投薬量の正確性は、充填の前後にシリンジを自動秤量することによってモニターすることができる。
【０１１８】
ペリスタポンプによる無菌充填は、ステンレス鋼のピストンポンプによる無菌充填に対して利点がある。第１に、ペリスタポンプはステンレス鋼のピストンポンプよりタンパク質に与える応力が少ない。第２に、ステンレス鋼のピストンポンプと異なり、ペリスタポンプは単回使用の投薬のために清浄化を必要としない。このようにして、ペリスタポンプは相互汚染の機会を低減する。第３に、ペリスタポンプはステンレス鋼のピストンポンプより組立ておよび較正が速い。
【０１１９】
無菌充填に先立って、以下のプロセスを実施する。
ａ）リザーバ１２、２２、３２、４２および支えられた針１３、２３、３３、４３を注射用水（ＷＦＩ）で洗浄し、動粘度約１０００ｃＳｔのポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の０．４±０．２ｍｇの内部コーティングをダイビングノズルでリザーバ本体に噴霧する。
ｂ）エラストマー製の針シールドおよび外側の硬いポリプロピレンキャップを、リザーバ１２、２２、３２、４２および支えられた針３とともに、これらが支えられた針１３、２３、３３、４３を囲むように組み立てる。
ｃ）組み立てたリザーバ１２、２２、３２、４２、支えられた針１３、２３、３３、４３、エラストマー製の針シールド、および外側の硬いポリプロピレンキャップをエチレンオキシドガス処理によって滅菌する。
【０１２０】
第５の工程はシリンジの閉栓、即ちリザーバ１２、２２、３２、４２の中へのストッパー１５、２５、３５、４５の設置である。ストッパー１５、２５、３５、４５は、ストッパー設置チューブ技術によってリザーバ１２、２２、３２、４２の適切な位置に設置することができる。シリンジの閉栓に先立って、ストッパー１５、２５、３５、４５を滅菌する。この滅菌は、オートクレーブによる蒸気滅菌、電子ビーム（ｅ－ビーム）、および／またはエチレンオキシドガス処理によって達成できる。
【０１２１】
したがって、本考案は、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、Ｘが２、１、または０．５であり、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が本考案によるシリンジによって皮下に投与され、シリンジが、
１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤によるリザーバの無菌充填、
およびストッパーによるリザーバの閉栓
を含む方法によって製造される、方法を提供する。
【０１２２】
さらなる実施形態では、本考案はＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を提

供し、無菌充填はペリスタポンプまたはステンレス鋼のピストンポンプによって実施される。

【０１２３】

さらなる実施形態では、本考案はＸｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を提供し、無菌充填に先立って、リザーバおよび針はエチレンオキシドガス処理、電子ビーム（ｅ－ビーム）、および／またはオートクレーブによる蒸気滅菌によって滅菌される。

【０１２４】

オマリズマブの新規な投薬レジメン

図１７に、本考案の新規な投薬レジメンを示す。図１７は、０．５ｍＬ、１ｍＬ、または２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された本考案のシリンジを取り付けた自動注射器の使用を含む投薬レジメンを表している。しかし、自動注射器の使用は任意であり、表示した投薬レジメンは、デバイスに取り付けていない場合および／または針シールドデバイスに取り付けた場合の本考案のシリンジを用いて実施することもできる。

【０１２５】

有利には、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブを投与するように構成された本考案のシリンジは、図２に示す現行の投薬レジメンと比較して必要な注射の回数を低減する。例えば、図１７に示すように、患者が３００ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を含む本考案のただ１本のシリンジを用いて投与することができる。患者が３７５ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は２本のシリンジ、即ち２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が充填された本考案の１本のシリンジおよび０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された１本のシリンジを用いて投与することができる。患者が４５０ｍｇのオマリズマブの用量を必要とする場合には、この用量は２本のシリンジ、即ち２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された本考案の１本のシリンジおよび１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された１本のシリンジを用いて投与することができる。患者が５２５ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は３本のシリンジ、即ち２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された本考案の１本のシリンジ、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された１本のシリンジ、および１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された１本のシリンジを用いて投与することができる。患者が６００ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された本考案の２本のシリンジを用いて投与することができる。０．５ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤および１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたシリンジは、本考案のシリンジまたは現行のシリンジであってよい。

【０１２６】

シリンジは単独で、図１５を参照して記載した自動注射器のような自動注射器中で、および／または図１４Ａおよび図１４Ｂを参照して記載した針シールドデバイスのような針シールドデバイス中で提供してよい。このようにして、本考案は患者の利便性および注射部位反応のリスクを改善し、それにより、患者のコンプライアンスを改善する。

【０１２７】

さらに、大きな体積の高粘度の薬物は小さな体積のものより深く皮下層に堆積しやすく、そのため皮内層に漏れ難くなり、部位での漏洩および注射部位反応をもたらすことが示されている。したがって、本考案による２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を投与することを含む処置の方法の提供によって、０．５ｍＬおよび１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブを投与することを含む現行の処置の方法よりも部位での漏洩が少なくなり、注射部位反応のリスクが低減されることになる。

【０１２８】

さらに、既に述べたように、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブおよび１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された本考案のシリンジは、現行のシリンジと比較して必要な注射力および／または注射時間を低減して、使用の容易さを改善し、完

全な用量が投与される可能性を高める。したがって、本考案は、オマリズマブを使用して、使用の容易さ、患者経験価値、患者の遵守および転帰を改善する。

【０１２９】

したがって、図２に示したものと同様であるが、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブおよび／または１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された本考案のシリンジを用いる新規な投薬レジメンも提供される。患者が７５ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された本考案の１本のシリンジを用いて投与することができる。患者が１５０ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された本考案の１本のシリンジを用いて投与することができる。患者が２２５ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブが充填された１本のシリンジおよび１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された１本のシリンジを用いて投与することができ、シリンジの一方または両方は本考案のシリンジである。患者が３００ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された２本のシリンジを用いて投与することができ、シリンジの一方または両方は本考案のシリンジである。患者が３７５ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は３本のシリンジ、即ち０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブが充填された１本のシリンジおよび１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された２本のシリンジを用いて投与することができ、シリンジの少なくとも１つは本考案のシリンジである。患者が４５０ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は３本のシリンジ、即ち１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された全部で３本のシリンジを用いて投与することができ、シリンジの少なくとも１つは本考案のシリンジである。患者が５２５ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は４本のシリンジ、即ち０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブが充填された１本のシリンジおよび１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された３本のシリンジを用いて投与することができ、シリンジの少なくとも１つは本考案のシリンジである。患者が６００ｍｇの用量を必要とする場合には、この用量は４本のシリンジ、即ち１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填された全部で４本のシリンジを用いて投与することができ、シリンジの少なくとも１つは本考案のシリンジである。

【０１３０】

本考案の新規な投薬レジメンにおいて、シリンジは単独で、図１５を参照して記載した自動注射器のような自動注射器中で、および／または図１４Ａおよび図１４Ｂを参照して記載した針シールドデバイスのような針シールドデバイス中で提供してよい。

【０１３１】

したがって、本考案は以下の処置の新規な方法を提供する。

【０１３２】

アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、２２５ｍｇのオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、方法が、

ａ）Ｘが０．５である本考案の方法を実施し、Ｘが１である本考案の方法を実施すること、

ｂ）Ｘが０．５である本考案の方法を実施し、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること、および

ｃ）Ｘが１である本考案の方法を実施し、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること、

のうちの１つを含む、方法。

【０１３３】

アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、３００ｍｇのオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、方法が、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること、およびＸが１である本考案の方法を実施することを含む、方法。

【０１３４】

アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、３７５ｍｇのオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、方法が、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること、ならびに

ａ）２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含む本考案の方法を実施すること、および

ｂ）Ｘが１である本考案の方法を実施し、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること

のうちの１つを含む方法。

【０１３５】

アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、４５０ｍｇのオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、方法が、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること、ならびに

ａ）２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含む本考案の方法を実施すること、および

ｂ）Ｘが１である本考案の方法を実施し、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること

のうちの１つを含む方法。

【０１３６】

アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、５２５ｍｇのオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、方法が、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与し、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること、ならびに

ａ）２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含む本考案の方法を実施すること、および

ｂ）Ｘが１である本考案の方法を実施し、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること

のうちの１つを含む方法。

【０１３７】

アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒ

ｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、６００ｍｇのオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、方法が、

ａ）２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含む本考案の方法を実施し、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含む本考案の方法を実施すること、または

ｂ）Ｘが１である本考案の方法を実施し、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与し、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与し、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与すること

を含む方法。

【０１３８】

これらの方法のいずれにおいても、（Ａ）０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与することを必要とする工程の１つは、Ｘが０．５である本考案の方法を実施することを含んでよく、および／または（Ｂ）１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をシリンジによって皮下投与することを必要とする工程の１つは、Ｘが１である本考案の方法を実施することを含んでよい。

【０１３９】

本考案のさらなる実施形態

Ｘが２である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、

ａ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８．５秒未満、および

ｂ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満

のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成してよい。

【０１４０】

さらに、Ｘが２である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、

ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約１６秒～約１４秒、

ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約８．５秒～約６秒、および

ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約５秒～約４秒

のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたＸ　ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成してよい。

【０１４１】

Ｘが１である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、

１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満、４．７５秒未満、４．５秒未満、４．２５秒未満、または約４秒、

ａ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３秒未満、および

ｂ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満

のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成してよい。

【０１４２】

Ｘが１である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、

ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満～約４秒、４．７５秒未満～約４秒、４．５秒未満～約４秒、４．２５秒未満～約４秒、または約４秒、

ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３．５秒未満～約２秒、および

ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒

のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成してよい。

【０１４３】

Ｘが０．５である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、

ａ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満、および
ｂ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成してよい。

【０１４４】
Ｘが０．５である本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満～約２秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満～約０．５秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成してよい。

【０１４５】
本考案の一部の実施形態では、針は、２５ゲージ～２９ゲージ、好ましくは２６ゲージ～２８ゲージ、最も好ましくは２７ゲージのゲージを有する。

【０１４６】
針が２５ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２９２ｍｍ、および
ｂ）最小内径０．２３２ｍｍ
のうちの１つを有する。

【０１４７】
針が２６ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２９２ｍｍ、および
ｂ）最小内径０．２３２ｍｍ
のうちの１つを有する。

【０１４８】
針が２７ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２７７ｍｍ、
ｂ）最小内径０．１９１ｍｍ、
ｃ）最小内径０．１８４ｍｍ、および
ｄ）最小内径０．２４１ｍｍ
のうちの１つを有する。

【０１４９】
針が２８ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．１３３ｍｍ、および
ｂ）最小内径０．１９０ｍｍ
のうちの１つを有する。

【０１５０】
針が２９ゲージを有する一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２６５ｍｍ、
ｂ）最小内径０．２４０ｍｍ、
ｃ）最小内径０．１９０ｍｍ、および
ｄ）最小内径０．１３３ｍｍ
のうちの１つを有し、好ましくは、針は最小内径０．２４０ｍｍまたは０．２６５ｍｍを有する。

【０１５１】
一部の実施形態では、針は、その遠位表面に３つのベベルまたはその遠位表面に５つのベベルを有し得る。

【０１５２】
一部の実施形態では、ストッパーは、製品に接触する側にフルオロレジンまたはエチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションを有してよい。

【０１５３】
一部の実施形態では、ストッパーは、Ｂ２－４０　ＵＶ硬化潤滑コーティングを有してよく、または１０００ｃＳｔのシリコーンオイルで潤滑されている。
【０１５４】
一部の実施形態では、シリンジは、０．４±０．２ｍｇまたは０．７±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサンの内部コーティングを有してよい。
【０１５５】
一部の実施形態では、シリンジはラテックスを含まない針シールドを有してよい。
【０１５６】
一部の実施形態では、シリンジはリザーバの近位端に丸フランジを有してよい。さらなる実施形態では、丸フランジは１１±０．２５ｍｍまたは１４．７±０．２５ｍｍの最大直径を有する。
【０１５７】
Ｘが１または０．５である実施形態では、シリンジは、５４．０±０．５ｍｍの長さおよび６．３５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有してよい。
【０１５８】
Ｘが１または０．５である実施形態では、ストッパーがリザーバの中に挿入されていないとき、これは、
ａ）６．６７ｍｍ～７．１０ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ、ならびに
ｂ）６．７０±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ
のうちの１つを有してよい。
【０１５９】
Ｘが１または０．５である一部の実施形態では、ストッパーは、外径６．６０±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブを有する。
【０１６０】
Ｘが２である一部の実施形態では、シリンジは５４．０±０．５ｍｍの長さおよび８．６５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有してよい。
【０１６１】
Ｘが２である一部の実施形態では、ストッパーは、リザーバ中に挿入されていないとき、９．０５±０．１５ｍｍの最大外径および／またはリザーバ中に挿入されていないとき、７．７０±０．４ｍｍの長さを有してよい。
【０１６２】
Ｘが２である一部の実施形態では、ストッパーは、外径９．００±０．１５ｍｍの少なくとも１つの周縁リブを有してよい。
【０１６３】
一部の実施形態では、ずり速度２００ｓ$^{-1}$における１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤の見掛け粘度は、５．０±０．２℃で２４．７±０．５ｍＰａ・ｓ、１５．０±０．２℃で１５．３±０．５ｍＰａ・ｓ、２５．０±０．２℃で１１．４±０．５ｍＰａ・ｓ、または４０．０±０．２℃で７．２±１．２ｍＰａ・ｓである。
【０１６４】
オマリズマブ製剤を患者に投与することを含む処置の方法に関する上記の態様においてオマリズマブ製剤はシリンジによって皮下投与されるが、本考案のシリンジは単独で、または針シールドデバイスもしくは自動注射器と組み合わせて提供できることが理解されよう。したがって、本考案は、本考案のシリンジが、力がストッパーに印加された際に先行技術のシリンジより短い時間で１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するという点で自動注射器とともに用いるのに適した、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を含むシリンジを提供する。
【０１６５】
本考案は、

１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバ、
ストッパー、および
針
を含み、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８秒未満、
１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満、および
３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されたシリンジを提供する。

【０１６６】

一部の実施形態では、シリンジは、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８秒未満～約４秒、
１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満～約２秒、および
３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒
のうちの１つまたは複数で、針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。

【０１６７】

一部の実施形態では、シリンジは、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に、５秒未満、４．７５秒未満、４．５秒未満、４．２５秒未満、または約４秒で、針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。

【０１６８】

一部の実施形態では、シリンジは、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に、７．５秒未満～約４秒、５秒未満～約４秒、４．７５秒未満～約４秒、４．５秒未満～約４秒、４．２５秒未満～約４秒、または約４秒で、針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。

【０１６９】

本考案は皮下注射用のシリンジも提供し、シリンジは、
０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバ、
ストッパー、および
針
を含み、
シリンジは、力がストッパーに印加された際に、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されており、
シリンジは、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満、
１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満、および
３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通して０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。

【０１７０】

一部の実施形態では、シリンジは、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満～約２秒、
１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒、および
３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満～約０．５秒
のうちの１つまたは複数で、針を通して０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。

【０１７１】

本考案は皮下注射用のシリンジも提供し、シリンジは、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバ、
ストッパー、および

針
を含み、
シリンジは、力がストッパーに印加された際に、針を通してリザーバ内に含まれた２ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【０１７２】
一部の実施形態では、シリンジは、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１６秒未満、
１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に９秒未満、および
３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満
のうちの１つまたは複数で、リザーバから針を通して２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【０１７３】
一部の実施形態では、シリンジは、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１６秒未満～約８秒、
１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に９秒未満～約４秒、および
３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満～約２秒
のうちの１つまたは複数で、リザーバから針を通して２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【実施例】
【０１７４】
実験結果
図７～図１３に、先行技術のシリンジ（図１を参照して記載）および本考案の５つのシリンジ（図３～図６を参照して記載）について行った実験結果を示す。表１に、実験に用いたシリンジをまとめる。

シリンジ	A	B	C	D	E	F
参照図	図 3	図 5	図 5	図 6	図 4	図 1
充填体積 (オマリズマブ 150mg/mL)	1mL	0.5mL	1mL	2mL	1mL	1mL

表 1 – 実験に用いたシリンジ

【０１７５】
一定の力で１５０ＭＧ／ＭＬの製剤を排出する時間（図７）
本考案によれば、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤は、力がストッパーに印加された際に、先行技術のシリンジより短い時間でシリンジから排出される。図７に、１０Ｎ、１７Ｎ、または３０Ｎの一定の力をストッパーに印加した際に１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を、本考案の一部を形成するシリンジ（シリンジＡ、Ｃ、Ｄ、およびＥ）および先行技術のシリンジ（シリンジＦ）から排出するための測定された時間を示す。
【０１７６】
電動試験スタンドを用いて、関連する体積の１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が充填されたそれぞれのシリンジに一定の力を印加し、ストッパーをその近位位置から遠位位置まで移動させてシリンジの内容物を空気中に排出するために要した時間を測定した。一定の力がプランジャーに印加され、プランジャーはストッパーに力を印加した。それぞれの一定の力の測定について１０本のシリンジ試料を試験し、平均値を計算した。これらの試験は室温で実施した。この試験方法は、本考案によるシリンジの性能を決定するために用いることができる。
【０１７７】
シリンジ試料は充填の直後（当技術において時点０として知られている）に試験した。

【０１７８】
本実験における条件の下で、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）は、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８．５３±０．４５秒、１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４．３２±０．２０秒、３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２．１４±０．０９秒で、針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。換言すれば、先行技術のシリンジは、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．８５±０．４秒で、針を通して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【０１７９】
シリンジＡは、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に６．７３±０．５１秒、１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３．２７±０．１１秒、３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１．５７±０．１０秒で、針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。換言すれば、シリンジＡは、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．６７±０．５秒未満で、針を通して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【０１８０】
シリンジＥは、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５．４０±０．２３秒、１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２．８４±０．１２秒、３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１．６７±０．１５秒で、針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。換言すれば、シリンジＥは、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．５４±０．２秒未満で、針を通して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【０１８１】
シリンジＣは、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４．６４±０．２２秒、１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２．５４±０．１１秒、３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１．３９±０．０４秒で、針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。換言すれば、シリンジＣは、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．４±０．５秒未満で、針を通して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【０１８２】
シリンジＤは、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１５．１４±０．５１秒、１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８．３０±０．２０秒、３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４．７５±０．２３秒で、針を通して２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。換言すれば、シリンジＤは、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．７５±０．５秒未満で、針を通して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている。
【０１８３】
図７は、本考案のシリンジ（シリンジＡ、Ｃ、およびＥ）が、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）より短い時間でリザーバから針を通して１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されていることを実証している。
【０１８４】
したがって、本考案は、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、Ｘが２、１、または０．５であり、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下投与され、シリンジが、
Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを含み、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および

／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有し、シリンジが、
ストッパー、および
２５ゲージ～２９ゲージのゲージを有する針
をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されており、
１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に以下の選択肢：
ａ）Ｘが２である場合、シリンジは１６秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；
ｂ）Ｘが１である場合、シリンジは５秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；および
ｃ）Ｘが０．５である場合、シリンジは４秒未満で針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている；
のうちの１つまたは複数が充足される、方法を提供する。

【０１８５】

さらに、図７は、本考案のシリンジの様々な部品がそれぞれ本考案のシリンジの短い注射時間に寄与していることを実証している。シリンジＦ（先行技術のシリンジ）のストッパー５はシリンジＡのストッパーと同じであるが、シリンジＦのリザーバ２および針３はシリンジＡのリザーバ１２および針１３とは異なっている。したがって、図７は、シリンジＡがシリンジＦより短い時間でリザーバから針を通して１ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されていることを示しているので、シリンジＡの針１３およびリザーバ１２の特性は、いずれもシリンジＡの短い注射時間に寄与している。同様に、シリンジＡのリザーバ１２および針１３はシリンジＣのリザーバ３２および針３３と同じであるが、シリンジＡのストッパー１５はシリンジＣのストッパー３５とは異なっている。したがって、図７は、シリンジＣがシリンジＡより短い時間でリザーバから針を通して１ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されていることを示しているので、シリンジＣのストッパー３５の特性は、シリンジＣの短い注射時間に寄与している。最後に、シリンジＣのストッパー３５はシリンジＥのストッパー２５と同じであるが、シリンジＣのリザーバ３２および針３３はシリンジＥのリザーバ２２および針２３とは異なっている。図７は、シリンジＥがシリンジＣより短い時間でリザーバから針を通して１ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されていることを示しているので、シリンジＥのリザーバ２２および針２３の特性は、シリンジＥの短い注射時間に寄与している。

【０１８６】

これに鑑みて、本考案のシリンジ（シリンジＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、およびＥ）は例としてのみ記載されており、本考案の範囲内に留まる改変が可能であることが理解されよう。例えば、ストッパー１５をシリンジリザーバ２２および針３３、２３、または１３と組み合わせて、本考案の一部を形成するシリンジを提供することができることが理解されよう。さらに、皮下注射に適した針ゲージ（即ちゲージ２３～３２）、針の最小内径、ストッパーのラミネーション、ストッパーのコーティング、針の遠位表面におけるベベルの数、シリンジのフランジ、ストッパーの最大内径、およびストッパーの外周縁リブの直径を含むがこれらに限らない、本考案のシリンジ、針、およびストッパーの特性のいずれかを組み合わせて、本考案によるシリンジを提供することができる。

【０１８７】

したがって、本考案は、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、方法が、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、Ｘが１であり、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリ

ズマブ製剤がシリンジによって皮下投与され、シリンジが、
Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを含み、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有し、シリンジが、
ストッパー、および
２５ゲージ～２９ゲージのゲージを有する針
をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されており、１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に、シリンジが、５秒未満、４．７５秒未満、４．５秒未満、４．２５秒未満、または約４秒で、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、方法を提供する。

【０１８８】

さらに、図７は、シリンジＡ、Ｃ、およびＥのそれぞれがゲージ２７の針を含む一方、シリンジＦはゲージ２６の針を含むので、ゲージ２７の針が先行技術と比較して本考案のシリンジの短い注射時間への寄与において特に有利であることを実証している。

【０１８９】

したがって、本考案は、アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を有する患者を処置する方法であって、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を患者に投与することを含み、オマリズマブ製剤はシリンジによって皮下投与され、シリンジが、
Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバを含み、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤は６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有し、シリンジが、
ストッパー、および
２７ゲージを有する針
をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、方法を提供する。

【０１９０】

一部の実施形態では、針は、
ａ）最小内径０．２７７ｍｍ、
ｂ）最小内径０．１９１ｍｍ、
ｃ）最小内径０．１８４ｍｍ、および
ｄ）最小内径０．２４１ｍｍ
のうちの１つを有している。

【０１９１】

最後に、図７におけるシリンジＤの結果は、本考案のシリンジを用いて先行技術のシリンジより大きな体積のオマリズマブ、即ち０．５ｍＬおよび１ｍＬより多いオマリズマブ製剤を投与できることを実証している。

【０１９２】

摺動降伏応力（図８）

図８に関して実証されるように、本考案のシリンジの短い注射時間は、部分的に、本考案のシリンジが先行技術のシリンジより小さな摺動降伏応力しか必要としないことによる。図８に、本考案のシリンジ（シリンジＡ、Ｃ、Ｄ、およびＥ）と先行技術のシリンジ（シリンジＦ）のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるために必要な測定された摺動降伏応力を示す。

【０１９３】
要求に合わせてシリンジＡ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、およびＦに１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を充填し、５℃±３℃、２５℃±３℃、または４０℃±３℃で保存した。５℃±３℃で保存したシリンジ試料の摺動降伏応力は、充填後２．５か月および６か月で試験した。２５℃±３℃で保存したシリンジ試料の摺動降伏応力は、充填後の時点、および充填後１．５か月、２．５か月、および６か月で試験した。４０℃±３℃で保存したシリンジ試料の摺動降伏応力は、充填後１．５か月および２．５か月で試験した。
【０１９４】
電動試験スタンドを用いてストッパーに力を印加し、印加した力を測定した。装置はストッパーを１９０ｍｍ／分の速度で移動させるように調節した。
【０１９５】
本実験における条件の下で、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるために必要な摺動降伏応力は、
充填後、５℃±３℃で２．５か月保存した後、約４Ｎ～約６Ｎ、
充填後、５℃±３℃で６か月保存した後、約４．５Ｎ～約６Ｎ
のうちの１つまたは複数である。
【０１９６】
本実験における条件の下で、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるために必要な摺動降伏応力は、
充填後、２５℃±３℃で約４Ｎ～約４．５Ｎ、
充填後、２５℃±３℃で１．５か月保存した後、約５．５Ｎ～約７Ｎ、
充填後、２５℃±３℃で２．５か月保存した後、約４．５Ｎ～約７．５Ｎ、および／または
充填後、２５℃±３℃で６か月保存した後、約７Ｎ～約１０Ｎ
のうちの１つまたは複数である。
【０１９７】
本実験における条件の下で、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるために必要な摺動降伏応力は、
充填後、４０℃±３℃で１．５か月保存した後、約６Ｎ～約１０Ｎ、および
充填後、２５℃±３℃で２．５か月保存した後、約８Ｎ～約１０Ｎ
のうちの１つまたは複数である。
【０１９８】
図８は、本考案のシリンジのストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるために必要な摺動降伏応力が先行技術と比較して極めて小さく、変動が極めて少ないことを実証している。
【０１９９】
本考案のシリンジのストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるために必要な摺動降伏応力は、
充填後、５℃±３℃で２．５か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ、
充填後、５℃±３℃で６か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ、
のうちの１つまたは複数である。
【０２００】
本考案のシリンジのストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるために必要な摺動降伏応力は、
充填後、２５℃±３℃で約２Ｎ～約３．５Ｎ、
充填後、２５℃±３℃で１．５か月の保存の後、約２Ｎ～約４．５Ｎ、
充填後、２５℃±３℃で２．５か月の保存の後、約２．５Ｎ～約５Ｎ、および／または
充填後、２５℃±３℃で６か月の保存の後、約２．５Ｎ～約５．５Ｎ
のうちの１つまたは複数である。
【０２０１】

本考案のシリンジのストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるために必要な摺動降伏応力は、
充填後、４０℃±３℃で１．５か月保存した後、約３Ｎ～約４．５Ｎ、および
充填後、４０℃±３℃で２．５か月保存した後、約３Ｎ～約５Ｎ
である。

【０２０２】

イオン交換クロマトグラフィー（ＩＥＣ）によって測定した純度および安定性（図９）

図９に関連して実証されるように、本考案のシリンジは、現行のシリンジと同程度のオマリズマブの純度および安定性を維持している。

【０２０３】

図９に、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）および本考案のシリンジ（シリンジＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、およびＥ）についてイオン交換クロマトグラフィーによって測定した主オマリズマブ電荷バリアントのパーセンテージを示す。

【０２０４】

シリンジ試料に１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を充填し、５℃±３℃または２５℃±３℃で保存した。５℃±３℃における保存の後の主オマリズマブ電荷バリアントのパーセンテージを、充填後、２．５か月の保存後、および６か月の保存後にＩＥＣによって測定した。２５℃±３℃における保存の後の主バリアントのパーセンテージを、１．５か月の保存後および２．５か月の保存後にＩＥＣによって測定した。表１に試験結果を示す。

保存温度	保存期間(月)	シリンジA	シリンジB	シリンジC	シリンジD	シリンジE	シリンジF
5℃±3℃	0	76.43	76.25	76.26	76.04	76.3	75.08
	2.5	77.45	77.74	77.59	77.32	77.13	76.26
	6	77.47	77.97	78.12	77.57	77.96	77.27
25℃±3℃	1.5	69.28	68.99	69.18	69.26	69.28	68.87
	2.5	68.18	68.14	68.12	68.13	68.14	68.23

表 2 – IEC による分解産物による、主バリアント%

【０２０５】

表２および図９で実証されるように、本考案のシリンジ（シリンジＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、およびＥ）は、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）と同様にオマリズマブの純度および安定性を維持している。

【０２０６】

本考案のシリンジは、５℃±３℃で保存された１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７６％の主オマリズマブ電荷バリアントを含んでいる。これは、本考案のシリンジが先行技術のシリンジ（シリンジＦ）と同程度のオマリズマブの純度を維持していることを実証している。先行技術のシリンジは、５℃±３℃で保存された１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して７５．０８％の主オマリズマブ電荷バリアントを含んでいたのみであった。

【０２０７】

本考案のシリンジは、先行技術のシリンジと同様にオマリズマブの安定性も維持してい

る。本考案のシリンジは、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、５℃±３℃で２．５か月保存した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７７％の主オマリズマブ電荷バリアントを含んでおり、同じ条件下の先行技術のシリンジの７６％と比較される。さらに、本考案のシリンジは、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で１．５か月保存した後、少なくとも６９％の主オマリズマブ電荷バリアントを含んでいる。

【０２０８】

疎水性相互作用クロマトグラフィー（ＨＩＣ）によって測定した純度および安定性（図１０～図１２）

図１０に関して実証されるように、本考案のシリンジは、先行技術のシリンジと同様、現行のシリンジと同様にオマリズマブの純度および安定性を維持している。

【０２０９】

図１０に、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）および本考案のシリンジ（シリンジＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、およびＥ）の第１のＨＩＣピークの割合を示す。図１１に、先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジの第２のＨＩＣピークの割合を示す。図１２に、先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジの第３のＨＩＣピークの割合を示す。

【０２１０】

シリンジ試料に１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を充填し、５℃±３℃または２５℃±３℃で保存した。５℃±３℃で保存したシリンジの第１、第２，および第３のＨＩＣピークの割合を、充填後、２．５か月の保存後、および６か月の保存後に測定した。２５℃±３℃で保存したシリンジの第１、第２，および第３のＨＩＣピークの割合を、充填後、１．５か月の保存後および２．５か月の保存後に測定した。表３、表４、および表５に試験結果を示す。

保存温度	保存期間(月)	シリンジA	シリンジB	シリンジC	シリンジD	シリンジE	シリンジF
5℃±3℃	0	62.8	62.7	62.8	62.8	62.8	60.2
	2.5	62.3	62.4	62.3	62.3	62.4	59.7
	6	65.6	65.7	65.6	65.7	65.4	63.1
25℃±3℃	1.5	56.1	56.0	56.2	56.2	56.2	53.8
	2.5	51.2	51.3	51.3	51.3	51.3	49.9

表 3 – HIC による分解産物による、ピーク 1%

保存温度	保存期間（月）	シリンジA	シリンジB	シリンジC	シリンジD	シリンジE	シリンジF
5℃±3℃	0	27.6	27.7	27.6	27.6	27.6	28.2
	2.5	27.0	27.0	26.9	26.9	27.0	27.6
	6	22.5	22.7	22.5	22.6	22.9	23.5
25℃±3℃	1.5	24.3	24.2	24.3	24.3	24.3	25.1
	2.5	22.6	22.5	22.5	22.5	22.6	23.3

表 4 – HIC による分解産物による、ピーク 2%

保存温度	保存期間（月）	シリンジA	シリンジB	シリンジC	シリンジD	シリンジE	シリンジF
5℃±3℃	0	6.3	6.2	6.3	6.3	6.3	7.7
	2.5	7.1	6.9	7.0	7.0	6.9	8.3
	6	8.0	7.8	7.9	7.9	7.9	9.1
25℃±3℃	1.5	12.1	12.1	11.9	12.0	12.1	13.1
	2.5	17.2	17.1	17.1	17.2	17.2	17.9

表 5 – HIC による分解産物による、ピーク 3%

【０２１１】

表３および図１０で実証されるように、本考案のシリンジ（シリンジＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、およびＥ）は、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）と同様にオマリズマブの純度および安定性を維持している。

【０２１２】

第１のＨＩＣピークの割合は、５℃±３℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後で本考案のシリンジについて少なくとも６２％である。これは、本考案のシリンジが先行技術のシリンジ（シリンジＦ）と同程度のオマリズマブの純度を維持していることを実証している。先行技術のシリンジは、５℃±３℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後で６０．２％の第１のＨＩＣピークを有している。

【０２１３】

本考案のシリンジは、オマリズマブの安定性も維持している。第１のＨＩＣピークの割合は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±３℃で２．５か月保存した後で、本考案のシリンジについて少なくとも６２％であり、同じ条件下の先行技術のシリンジについての５９％と比較される。第１のＨＩＣピークの割合は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で１．５か月保存した後で、本考

案のシリンジについて少なくとも５６％であり、同じ条件下の先行技術のシリンジについての５３．８％と比較される。第１のＨＩＣピークの割合は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で２．５か月保存した後で、本考案のシリンジについて少なくとも５１％であり、同じ条件下の先行技術のシリンジについての４９．９％と比較される。

【０２１４】

したがって、本考案の一部の実施形態では、疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合は、少なくとも

ａ）５℃±３℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後で６２％、および／または

ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±３℃で２．５か月保存した後で６２％

である。

【０２１５】

本考案の一部の実施形態では、疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合は、シリンジを５℃±３℃で２．５か月保存した後で、０．４％以下減少する。

【０２１６】

本考案の一部の実施形態では、疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合は、少なくとも

ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で１．５か月保存した後のシリンジについて５６％、および／または

ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で２．５か月保存した後のシリンジについて５１％

である。

【０２１７】

ポリソルベート２０含有量（図１３）

図１３に関して実証されるように、本考案のシリンジは、現行のシリンジと同様にオマリズマブの純度および安定性を維持している。

【０２１８】

図１３に、先行技術のシリンジおよび本考案のシリンジのポリソルベート２０（ＰＳ２０）の含有量を示す。

【０２１９】

シリンジ試料に１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を充填し、５℃±３℃または２５℃±３℃で保存した。ポリソルベート２０含有量は、充填後、２．５か月の保存後、および６か月の保存後にそれぞれの試料について測定した。表６に試験結果を示す。

保存温度	保存期間（月）	シリンジA	シリンジB	シリンジC	シリンジD	シリンジE	シリンジF
5℃±3℃	0	0.429	0.425	0.428	0.427	0.422	0.392
	2.5	0.462	0.472	0.484	0.496	0.475	0.428
	6	0.440	0.449	0.450	0.455	0.445	0.398
25℃±3℃	1.5	0.40−	0.404	0.413	0.402	0.401	0.360
	2.5	0.420	0.414	0.421	0.432	0.423	0.363
	6	0.353	0.347	0.353	0.355	0.351	0.289

表 6 − HPLC PS20 による賦形剤アッセイ（mg/mL）

【０２２０】
表６および図１３で実証されるように、本考案のシリンジ（シリンジＡ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、およびＥ）は、先行技術のシリンジ（シリンジＦ）と同様にオマリズマブの純度および安定性を維持している。
【０２２１】
本考案のシリンジのポリソルベート２０含有量は、５℃±３℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後で少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬである。これは、本考案のシリンジが先行技術のシリンジ（シリンジＦ）と同様に１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液の純度を維持していることを実証している。先行技術のシリンジは同じ条件下で０．３９２ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０含有量を含んでいる。
【０２２２】
本考案のシリンジは、オマリズマブの安定性も維持している。本考案のシリンジのポリソルベート２０含有量は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で１．５か月保存した後、本考案のシリンジについて少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬであり、同じ条件下の先行技術のシリンジについての０．３６０ｍｇ／ｍＬと比較される。本考案のシリンジのポリソルベート２０含有量は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で６か月保存した後、本考案のシリンジについて少なくとも０．３ｍｇ／ｍＬであり、同じ条件下の先行技術のシリンジについての０．２８９ｍｇ／ｍＬと比較される。
【０２２３】
したがって、本考案の一部の実施形態では、シリンジは、５℃±３℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後で、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０を含む。
【０２２４】
本考案の一部の実施形態では、シリンジは、
ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で１．５か月保存した後、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±３℃で６か月保存した後、少なくとも０．３ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０
を含む。
【０２２５】
針シールドデバイス

本出願は１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下投与される処置の方法を記載しているが、本考案のシリンジは単独で、または針シールドデバイスと組み合わせて提供してよいことが理解されよう。

【０２２６】

図１４Ａおよび図１４Ｂに、針シールドデバイス６０を含む本考案によるプレフィルドシリンジ５０の概念図を示す。図１４Ａは使用前の構成を示し、図１４Ｂは使用された構成を示す。

【０２２７】

プランジャーロッド５３およびサムパッド５２を含むプランジャー５１が提供される。ユーザーは、サムパッド２２に遠位方向の手動力を印加し、針を通してリザーバ内に含まれた流体を手動で排出することができる。プランジャーがその遠位方向への運動の終点に達すれば、これは針シールドデバイスの中に備えられた針シールド保持アーム５４のラッチを外して、針スリーブ５５を解放することができる。図１４Ｂに示すように、針シールドデバイスが注射部位から除去されれば、針スリーブ１５は針シールドスプリング５６の付勢の下に伸びて、針をカバーすることができる。

【０２２８】

したがって、本考案の一部の実施形態では、シリンジは、針スリーブおよびプランジャーを含む針シールドデバイスの中で提供され、プランジャーに手動力を印加して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出し、針スリーブのラッチを外して、それにより、注射後に針スリーブが針をカバーすることができる。

【０２２９】

自動注射器

本出願は１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下投与される処置の方法を記載しているが、本考案のシリンジは単独で、または自動注射器と組み合わせて提供してよいことが理解されよう。したがって、本考案の一部の実施形態では、シリンジは自動注射器の中で提供される。

【０２３０】

図１５は、自動注射器１００の中のプレフィルドシリンジ１１１の概念図である。自動注射器は、シリンジ１１１を含むように構成されたハウジング１０１およびストッパーに遠位方向の力を印加し、シリンジから針を通して流体を排出するように構成された駆動機構１０２を含む。駆動機構を作動させるためのトリガー機構１０３が備えられている。図１５に示す例では、トリガー１０３は、プレフィルドシリンジから離れて矢印の方向に移動させられる。

【０２３１】

シリンジは、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が充填されたリザーバ、ストッパー、および針を含む。認識されるように、自動注射器１００は、本考案のシリンジのいずれとも組み合わせることができる。本考案のシリンジのさらなる詳細および充填体積を、図３～図６を参照して記載する。

【０２３２】

駆動機構１０２は、ストッパーに力を印加し、リザーバを通して針に向かってストッパーを駆動して、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して排出するように構成されている。

【０２３３】

その中で駆動機構が静止位置に保持される保持位置からその中で駆動機構が解放される解放位置まで移動可能で、駆動機構にリザーバを通して針の方向にストッパーを駆動させ、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約１秒～約１７秒で排出させるトリガー機構１０３が備えられている。

【０２３４】

図１５に示す実施形態では、駆動機構は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が排出される時間で平均少なくとも１０Ｎの力をストッパーに印加することによって１５０ｍｇ

／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約１～１７秒で排出するように構成されている。一部の実施形態では、駆動機構は、平均少なくとも１１Ｎ、少なくとも１２Ｎ、少なくとも１３Ｎ、少なくとも１４Ｎ、少なくとも１５Ｎ、少なくとも１６Ｎ、少なくとも１７Ｎ、少なくとも１８Ｎ、少なくとも１９Ｎ、少なくとも２０Ｎ、少なくとも２１Ｎ、少なくとも２２Ｎ、少なくとも２３Ｎ、少なくとも２４Ｎ、少なくとも２５Ｎ、少なくとも２６Ｎ、少なくとも２７Ｎ、少なくとも２８Ｎ、少なくとも２９Ｎ、少なくとも３０Ｎ、少なくとも３１Ｎ、少なくとも３２Ｎ、少なくとも３３Ｎ、少なくとも３４Ｎ、少なくとも３５Ｎ、少なくとも３６Ｎ、少なくとも３７Ｎ、少なくとも３８Ｎ、少なくとも３９Ｎ、または少なくとも４０Ｎの力をストッパーに印加するように構成されている。

【０２３５】

図１５に示す実施形態では、駆動機構は、平均２５Ｎの力をストッパーに印加するように構成されたらせん状のスプリングを含む。平均力は、注射の開始時（駆動機構が解放されたとき）にストッパーに印加された力および注射の終了時にストッパーに印加された力（ストッパーがリザーバの遠位端と係合してそれ以上駆動できなくなるまでリザーバを通して駆動されたとき）を決定し、２つの力の平均を計算することによって計算することができる。当業者には理解されるように、フックの法則を用いて、所与のスプリングによって所与の伸びにおいて印加される力を計算することができる。

【０２３６】

図１５に示す自動注射器の駆動機構はらせん状の駆動スプリングを含んでいるが、本考案はそのような駆動機構に限定されない。本考案に従い、他の型の駆動機構を用いて、平均少なくとも１０Ｎの力をストッパーに印加して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して１７秒未満の時間で排出することができる。例えば、捻じりスプリングまたは電気機械的駆動を含む駆動機構を用いることができる。

【０２３７】

自動注射器は、自動注射器キャップ（図示せず）をさらに含む。自動注射器キャップは、シリンジの針シールドと永久的に係合し（図３～図６を参照してより詳細に記述する）、自動注射器のハウジングと取り外し可能に係合するように構成される。自動注射器のキャップがハウジングから取り外されれば、これは針シールドをシリンジから除去し、それにより針へのアクセスが可能になる。

【０２３８】

本考案のシリンジと組み合わせた自動注射器を用いてオマリズマブ製剤を排出する時間（図１６）

図１６に、本考案のシリンジと組み合わせた際の自動注射器を用いて１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して排出するための測定した時間を示す。

【０２３９】

図１５に示し、これを参照して記載した４種の自動注射器を試験した。第１の自動注射器にはシリンジＡを取り付けた。第２の自動注射器にはシリンジＥを取り付けた。第３の自動注射器にはシリンジＣを取り付けた。第４の自動注射器にはシリンジＤを取り付けた。それぞれの自動注射器のトリガー機構を保持位置から開放位置まで移動させ、ストッパーがリザーバの遠位端と係合するまでリザーバを通して駆動された時間を測定した。試験はそれぞれの自動注射器の実施形態について２０回繰り返した。

【０２４０】

試験したそれぞれの自動注射器は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約１秒～約１７秒で排出した。試験したそれぞれの自動注射器の駆動機構は、平均２５Ｎの力をストッパーに印加するために構成されたらせん状のスプリングを含んでいた。

【０２４１】

第１の自動注射器は、１ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ溶液をリザーバから針を通して約３～５秒で排出した。

【０２４２】

第２の自動注射器は、１ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ溶液をリザーバから針を通して約４～６秒で排出した。

【０２４３】

第３の自動注射器は、１ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ溶液をリザーバから針を通して約３～４秒で排出した。１つの試験では、第３の自動注射器は、１ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ溶液をリザーバから針を通して約９秒で排出した。この試験結果は過誤のようである。

【０２４４】

第４の自動注射器の実施形態は、２ｍｌの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ溶液をリザーバから針を通して約６～７秒で排出した。

【０２４５】

図１６で実証されるように、本考案は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して１７秒未満の時間で排出するように構成された、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が充填された自動注射器をさらに提供する。この１７秒未満の時間は患者に許容可能である。

【０２４６】

図１６は１ｍＬまたは２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたシリンジを有する自動注射器の試験結果を示すのみであるが、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたシリンジを有する自動注射器も本考案に従って提供できることが理解されよう。さらに、先行技術のシリンジは自動注射器とともに用いることに適していないので、図１６は先行技術のシリンジ（シリンジＦ）を取り付けた自動注射器の試験結果を示していない。先行技術のシリンジは、許容される時間でオマリズマブを投与するために必要な高い注射力に信頼性をもって耐えることができないので、自動注射器とともに用いることに適していない。

【０２４７】

したがって、一態様では、

本考案によるシリンジ、例えば０．５ｍＬ、１ｍＬ、または２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたリザーバ、ストッパー、および針を含むシリンジ、

ストッパーに力を印加し、リザーバを通して針に向かってストッパーを駆動して、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して排出するように構成された駆動機構、

シリンジおよび駆動機構を含むように構成されたハウジング、および

その中で駆動機構がストッパーに力を印加しない静止位置に保持される保持位置からその中で駆動機構が解放される解放位置まで移動可能で、駆動機構にストッパーへの力を印加させてリザーバを通して針の方向にストッパーを駆動し、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して１７秒未満の時間で排出させるトリガー機構

を含む自動注射器を記載する。

【０２４８】

シリンジは０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を充填することができ、駆動機構は０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約１秒～約１７秒、約１秒～約１６秒、約１秒～約１５秒、約１秒～約１４秒、約１秒～約１３秒、約１秒～約１２秒、約１秒～約１１秒、約１秒～約１０秒、約１秒～約９秒、約１秒～約８秒、約１秒～約７秒、約１秒～約６秒、約１秒～約５秒、約１秒～約４秒、約１秒～約２秒、または約１秒の時間で排出するように構成されている。

【０２４９】

シリンジは１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を充填することができ、駆動機構は１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約３秒～約１７秒、約３秒～約１６秒、約３秒～約１５秒、約３秒～約１４秒、約３秒～約１３秒、約３秒～約１２秒、約３秒～約１１秒、約３秒～約１０秒、約３秒～約９秒、約３秒～約８秒、約３秒～約７秒、約３秒～約６秒、約３秒～約５秒、約３秒～約４秒、または約３秒

の時間で排出するように構成されている。
【０２５０】
シリンジは２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を充填することができ、駆動機構は２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約６秒～１７秒、約６秒～約１６秒、約６秒～約１５秒、約６秒～約１４秒、約６秒～約１３秒、約６秒～約１２秒、約６秒～約１１秒、約６秒～約１０秒、約６秒～約９秒、約６秒～約８秒、約６秒～約７秒、または約６秒の時間で排出するように構成されている。
【０２５１】
駆動機構は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が排出される時間で平均少なくとも１０Ｎの力をストッパーに印加するように構成してよい。駆動機構は、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が排出される時間で平均少なくとも１１Ｎ、少なくとも１２Ｎ、少なくとも１３Ｎ、少なくとも１４Ｎ、少なくとも１５Ｎ、少なくとも１６Ｎ、少なくとも１７Ｎ、少なくとも１８Ｎ、少なくとも１９Ｎ、少なくとも２０Ｎ、少なくとも２１Ｎ、少なくとも２２Ｎ、少なくとも２３Ｎ、少なくとも２４Ｎ、少なくとも２５Ｎ、少なくとも２６Ｎ、少なくとも２７Ｎ、少なくとも２８Ｎ、少なくとも２９Ｎ、少なくとも３０Ｎ、少なくとも３１Ｎ、少なくとも３２Ｎ、少なくとも３３Ｎ、少なくとも３４Ｎ、少なくとも３５Ｎ、少なくとも３６Ｎ、少なくとも３７Ｎ、少なくとも３８Ｎ、少なくとも３９Ｎ、または少なくとも４０Ｎの力をストッパーに印加するように構成してよい。
【０２５２】
駆動機構は、らせん状のスプリング、捻じりスプリング、および／または電気機械的駆動を含んでよい。
【０２５３】
一部の態様では、シリンジは０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤で充填され、駆動機構は、０．５ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約１秒～約１７秒、約１秒～約１６秒、約１秒～約１５秒、約１秒～約１４秒、約１秒～約１３秒、約１秒～約１２秒、約１秒～約１１秒、約１秒～約１０秒、約１秒～約９秒、約１秒～約８秒、約１秒～約７秒、約１秒～約６秒、約１秒～約５秒、約１秒～約４秒、約１秒～約２秒、または約１秒の時間で排出するように構成されている。
【０２５４】
一部の態様では、シリンジは１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤で充填され、駆動機構は、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約３秒～約１７秒、約３秒～約１６秒、約３秒～約１５秒、約３秒～約１４秒、約３秒～約１３秒、約３秒～約１２秒、約３秒～約１１秒、約３秒～約１０秒、約３秒～約９秒、約３秒～約８秒、約３秒～約７秒、約３秒～約６秒、約３秒～約５秒、約３秒～約４秒、または約３秒の時間で排出するように構成されている。
【０２５５】
一部の態様では、シリンジは２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤で充填され、駆動機構は、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約６秒～１７秒、約６秒～約１６秒で排出するように構成されており、必要に応じて、時間は、約６秒～約１５秒、約６秒～約１４秒、約６秒～約１３秒、約６秒～約１２秒、約６秒～約１１秒、約６秒～約１０秒、約６秒～約９秒、約６秒～約８秒、約６秒～約７秒、または約６秒のうちの１つである。
【０２５６】
本考案によるシリンジ、および必要に応じて自動注射器、針シールドデバイス、および／または
投与説明書を含むキットも提供される。
【０２５７】
本考案の一態様では、高粘度の１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤の自動注射器による注射が初めて提供される。特に一態様では、高粘度の１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤の１秒～１７秒の時間での注射が提供される。この時間は患者に許容可能で、使用の容易

さおよび患者のコンプライアンスが改善される。

【０２５８】

さらに図１６に示すように、自動注射器は、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤で充填されたシリンジを含み、１ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約３秒～６秒の時間で排出するように構成された駆動機構を含む。注射時間は、３０ｍｇ／１ｍＬのＦａｓｅｎｒａ（ベンラリズマブ）自動注射器（注射時間１５秒まで）および１００ｍｇ／１ｍＬのＮｕｃａｌａ（メポリズマブ）自動注射器（注射時間１５秒まで）等の比較可能な自己投与抗体製剤の注射時間より極めて短い。

【０２５９】

この短い注射時間により、単一のシリンジによる２ｍＬの３００ｍｇ／２ｍＬオマリズマブ製剤等の、患者に利用可能でなかった高用量のオマリズマブの注射が容易になる。図１６に示すように、本考案は、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填されたシリンジを含み、２ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤をリザーバから針を通して約６秒～７秒の時間で排出するように構成された駆動機構を含む自動注射器を提供する。この注射時間は、同様の体積の比較できる抗体製剤の注射時間、例えば３００ｍｇ／ｍＬのＤｕｐｉｘｅｎｔ（デュピルマブ）自動注射器（注射時間２０秒まで）より極めて短い。

【０２６０】

図７に関して実証されるように、本考案の自動注射器の注射時間が短いのは部分的に、一定の力がストッパーに印加された際に本考案のシリンジが１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を先行技術のシリンジより短い時間で排出するからである。さらに、図８に関して実証されるように、本考案の自動注射器の注射時間が短いのは部分的に、本考案のシリンジが先行技術のシリンジより小さな摺動降伏応力しか必要としないためである。

【０２６１】

驚くべきことに、図９～図１３に関して実証されるように、本考案のシリンジは、オマリズマブの純度および安定性をより良く維持する。オマリズマブのより良く維持された純度および安定性は、本考案のシリンジおよび自動注射器の注射時間の短縮にも寄与する。それは、それにより凝集が低減し、流体粘度の増加を制限するからである。

【０２６２】

生物学的同等性のデータ

本出願に記載したオマリズマブを投与することを含む新規な処置の方法がオマリズマブを投与することを含む既に承認された処置の方法と生物学的に同等であることが実証された。Ｓａｎｇａｎａら、Ｂｉｏｅｑｕｉａｌｖｅｎｃｅ ｂｅｔｗｅｅｎ ａ ｎｅｗ ｏｍａｌｉｚｕｍａｂ ｐｒｅｆｉｌｌｅｄ ｓｙｒｉｎｇｅ ｗｉｔｈ ａｎ ａｕｔｏｉｎｊｅｃｔｏｒ ｏｒ ｗｉｔｈ ａ ｎｅｅｄｌｅ ｓａｆｅｔｙ ｄｅｖｉｃｅ ｃｏｍｐａｒｅｄ ｗｉｔｈ ｔｈｅ ｃｕｒｒｅｎｔ ｐｒｅｆｉｌｌｅｄ ｓｙｒｉｎｇｅ：ａ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌ ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２０２４，０（０）１～１０ページを参照されたい。

【０２６３】

Ｓａｎｇａｎａらは、

（１）自動注射器中の新規な３００ｍｇ／２ｍＬプレフィルドシリンジ（新規なＰＦＳ－ＡＩ）、即ち図６を参照して記載したシリンジＤを取り付けた図１５を参照して記載した自動注射器１００と、針シールドデバイス中の現行の１５０ｍｇ／１ｍＬプレフィルドシリンジ（現行のＰＦＳ－ＮＳＤ）、即ち図１を参照して記載したシリンジＦを取り付けた図１４Ａおよび図１４Ｂを参照して記載した針シールドデバイス６０の２つ、

（２）針シールドデバイス中の新規な３００ｍｇ／２ｍＬプレフィルドシリンジ（新規なＰＦＳ－ＮＳＤ）、即ち図６を参照して記載したシリンジＤを取り付けた図１４Ａおよび図１４Ｂを参照して記載した針シールドデバイス６０と、針シールドデバイス中の現行の１５０ｍｇ／１ｍＬのプレフィルドシリンジ（現行のＰＦＳ－ＮＳＤ）、即ち図１を参

照して記載したシリンジＦを取り付けた図１４Ａおよび図１４Ｂを参照して記載した針シールドデバイス６０の２つ、ならびに
（３）自動注射器中の新規な３００ｍｇ／２ｍＬのプレフィルドシリンジ（新規なＰＦＳ－ＡＩ）、即ち図６を参照して記載したシリンジＤを取り付けた図１５を参照して記載した自動注射器１００と、針シールドデバイス中の新規な３００ｍｇ／２ｍＬのプレフィルドシリンジ（新規なＰＦＳ－ＮＳＤ）、即ち図６を参照して記載したシリンジＤを取り付けた図１４Ａおよび図１４Ｂを参照して記載した針シールドデバイス６０
の間のオマリズマブの生物学的同等性を実証した。

【０２６４】

生物学的同等性の比較のため、自然対数変換した薬物動態パラメーター（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}）を、固定効果として処置群、注射の体面積、および体重の層、ならびに共変量としてベースラインＩｇＥを含む共分散分析（ＡＮＣＯＶＡ）モデルによって解析した。C_{max}は観察された最大血清濃度、AUC_{last}は定量できる最後の濃度点まで計算した血清濃度－時間曲線下の面積、AUC_{inf}は無限大まで外挿した血清濃度－時間曲線下の面積である。ＡＮＣＯＶＡモデルに基づいて、それぞれの新規なオマリズマブ構成（新規なＰＦＳ－ＡＩ、新規なＰＦＳ－ＮＳＤ）および対照の介入（現行のＰＦＳ－ＮＳＤ）の間の差異についての推定値ならびに対応する９５％および９０％信頼限界を計算した。これらの推定値および信頼限界を累乗して、元のスケールにおける幾何平均の比についての９５％および９０％信頼区間（Ｃｉｓ）を含む推定値を得た。多重比較についてのステップワイズＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ－Ｈｏｌｍ法に基づいて、C_{max}、AUC_{last}、およびAUC_{inf}が等価であると宣言された（即ち全ての比についてＣｉｓが８０％と１２５％の間に含まれた）場合かつその場合に限り、それぞれの比較について生物学的同等性の主張を行った。

【０２６５】

新規なＰＦＳ－ＡＩ、新規なＰＦＳ－ＮＳＤ、および現行のＰＦＳ－ＮＳＤについてのオマリズマブ血清薬物動態パラメーター値の統計学的比較を以下にまとめる。

パラメーター	(1)新規な PFS-AI vs. 現行の PFS-NSD	(2)新規な PFS-NSD vs.現行の PFS-NSD	(3)新規な PFS-AI vs. 新規な PFS-NSD
	GMR (%) [95% CI][a]	GMR (%) [95% CI][b]	GMR (%) [90% CI][c]
C_{max}（μg/mL）	108.5 [99.6-118.1]	100.6 [92.3-109.6]	107.8 [100.4-115.8]
AUC_{last}（μg*h/mL）	109.3 [99.7-119.9]	101.6 [92.5-111.6]	107.6 [99.6-116.3]
AUC_{inf}（μg*h/mL）	110.0 [100.1-120.9]	102.7 [93.3-113.0]	107.2 [99.0-116.0]

[a]それぞれの新規な構成と現行の構成との比較において、Bonferroni-Holm手順による95% Cisに基づいて生物学的同等性を確立した。
[b]新規な構成の相互比較において、90% Cisに基づいて生物学的同等性を確立した。

【０２６６】

AUC_{inf}、時間０から無限大までの曲線下面積；AUC_{last}、時間０から測定可能な最後の濃度サンプリング時間までの曲線下面積；ＣＩ、信頼区間；C_{max}、単一用量投与後の観察された最大（ピーク）薬物濃度；ＧＭＲ、幾何平均比；ＰＦＳ－ＡＩ、自動注射器とともに組み立てられたプレフィルドシリンジ；ＰＦＳ－ＮＳＤ、針安全デバイスを有するプレフィルドシリンジ。

【０２６７】

オマリズマブの単一用量の後、C_{max}、AUC_{last}、およびAUC_{inf}の８０％～１２５％の範囲内に含まれるそれぞれの処置コントラストについてのＣＩを用いて、（１）新規なＰＦＳ－ＡＩと現行のＰＦＳ－ＮＳＤ（Ｂｏｎｆｅｒｒｏｎｉ－Ｈｏｌｍ手順に基づく９５％ＣＩまたは９０％ＣＩ）；（２）新規なＰＦＳ－ＮＳＤと現行のＰＦＳ－

ＮＳＤ（Ｂｏｎｆｅｒｒｏｎｉ－Ｈｏｌｍ手順に基づく９５％ＣＩまたは９０％ＣＩ）；および（３）新規なＰＦＳ－ＡＩと新規なＰＦＳ－ＮＳＤ（９０％ＣＩ）の間で正式の生物学的同等性を確立した。

【０２６８】

本考案のその他の項目

１．アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を処置する方法における使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤であって、Ｘが２であり、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下投与され、シリンジが

　Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤で充填され、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ

を含み、シリンジが

　ストッパー、および

　針

をさらに含み、

　シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたＸ　ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、

Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

２．アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を処置する方法における使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤であって、Ｘが２、１、または０．５であり、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下投与され、シリンジが、

　Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤で充填され、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ

を含み、シリンジが、

　ストッパー、および

　２７のゲージを有する針

をさらに含み、

　シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、

Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

３．針が、

　ａ）最小内径０．２７７ｍｍ；

　ｂ）最小内径０．１９１ｍｍ；

　ｃ）最小内径０．１８４ｍｍ；および

　ｄ）最小内径０．２４１ｍｍ

のうちの１つを有する、項目２に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

４．アレルギー性喘息、食物アレルギー、鼻ポリープを伴う慢性鼻副鼻腔炎、慢性特発性じん麻疹、鼻ポリープ、通年性空中アレルゲンに対する皮膚検査陽性またはｉｎ　ｖｉｔｒｏの反応性および吸入コルチコステロイド類によって適切に制御されない症状を有する患者における中等度から重度の持続型喘息のうちの１つまたは複数を処置する方法におけ

る使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤であって、Ｘが２、１、または０．５であり、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤がシリンジによって皮下投与され、シリンジが
　Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤で充填され、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ
を含み、シリンジが
　ストッパー、および
　針
をさらに含み、
　シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されており、
　シリンジが、１ｍＬおよびストッパーに印加される一定の力１Ｎあたり０．８秒未満で、針を通して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
５．Ｘが２であり、シリンジが、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．７５±０．５秒未満で、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、請求項１から４のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
６．Ｘが２であり、シリンジが、
　ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１６秒未満、
　ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８．５秒未満、および
　ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目１から５のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
７．シリンジが、
　ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約１６秒～約１４秒、
　ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約８．５秒～約６秒、および
　ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約５秒～約４秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたＸ　ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目６に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
８．Ｘが１または０．５であり、シリンジが、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．６７±０．５秒未満、必要に応じて１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．５４±０．２秒未満、さらに必要に応じて１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．４±０．５秒未満で、針を通してＸ　ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目２から４のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
９．Ｘが１であり、シリンジが、
　ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に７．５秒未満、
　ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３秒未満、および
　ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、項目２から４および８のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
１０．シリンジが、
　ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に７．５秒未満～約４秒、
　ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３．５秒未満～約２秒、および
　ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒

のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目９に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１１．Ｘが０．５であり、シリンジが、

ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満、

ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満、および

ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満

のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、項目２から４および８のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１２．シリンジが、

ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満～約２秒、

ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒、および

ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満～約０．５秒

のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、項目１１に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１３．シリンジが、

ａ）５℃±１℃で保存された１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７６％の主オマリズマブ電荷バリアント、および／または

ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±１℃で２．５か月保存した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７７％の主オマリズマブ電荷バリアント

を含む、項目１から１２のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１４．イオン交換クロマトグラフィーによって測定したシリンジ中の主オマリズマブ電荷バリアントのパーセンテージが、シリンジを５℃±１℃で２．５か月保存した後、２％以下低下する、項目１から１２のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１５．疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合が、少なくとも

ａ）５℃±１℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、６２％、および／または

ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±１℃で２．５か月保存した後、６２％

である、項目１から１４のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１６．疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合が、シリンジを５℃±１℃で２．５か月保存した後、０．４％以下低下する、項目１から１５のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１７．シリンジが、５℃±１℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０を含む、項目１から１６のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１８．シリンジが、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも６９％の主オマリズマブ電荷バリアントを含む、項目１から１２のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。

１９．疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割

合が、少なくとも、
ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、シリンジについて５６％、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で２．５か月保存した後、シリンジについて５１％
である、項目１から１２および１８のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２０．シリンジが、
ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で６か月保存した後、少なくとも０．３ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０
を含む、項目１から１２、１８、および１９のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２１．針が、２３ゲージ、２４ゲージ、２５ゲージ、２６ゲージ、２７ゲージ、２８ゲージ、２９ゲージ、３０ゲージ、３１ゲージ、および３２ゲージのうちの１つを有する、項目１および項目２または項目３に従属しない場合の項目４から２０のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２２．針が、
ａ）最小内径０．３７０ｍｍを画定する２３ゲージ、
ｂ）最小内径０．３１７ｍｍを画定する２３ゲージ、
ｃ）最小内径０．３４３ｍｍを画定する２４ゲージ
ｄ）最小内径０．２８０ｍｍを画定する２４ゲージ
ｅ）最小内径０．２９２ｍｍを画定する２５ゲージ、
ｆ）最小内径０．２３２ｍｍを画定する２５ゲージ、
ｇ）最小内径０．２９２ｍｍを画定する２６ゲージ、
ｈ）最小内径０．２３２ｍｍを画定する２６ゲージ、
ｉ）最小内径０．２７７ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｊ）最小内径０．１９１ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｋ）最小内径０．１８４ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｌ）最小内径０．２４１ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｍ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する２８ゲージ、
ｎ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する２８ゲージ、
ｏ）最小内径０．２６５ｍｍを画定する２９ゲージ
ｐ）最小内径０．２４０ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｑ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｒ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｓ）最小内径０．２４０ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｔ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｕ）最小内径０．１６５ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｖ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｗ）最小内径０．１７６ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｘ）最小内径０．１４６ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｙ）最小内径０．１２５ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｚ）最小内径０．１１４ｍｍを画定する３１ゲージ、
ａａ）最小内径０．１４６ｍｍを画定する３２ゲージ、
ｂｂ）最小内径０．１２５ｍｍを画定する３２ゲージ、
ｃｃ）最小内径０．１０５ｍｍを画定する３２ゲージ、および
ｄｄ）最小内径０．０８９ｍｍを画定する３２ゲージ
のうちの１つを有する、項目１および項目２または項目３に従属しない場合の項目４から

２０のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２３．ストッパーが、製品に接触する側のフルオロレジンまたはエチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションを有する、項目１から２２のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２４．ストッパーが、Ｂ２－４０　ＵＶ硬化潤滑コーティングを有しているか、または１０００ｃＳｔのシリコーンオイルで潤滑されている、項目１から２３のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２５．シリンジが、０．４±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサンの内部コーティングを有する、項目１から２４のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２６．針が、その遠位表面に３つのベベルまたはその遠位表面に５つのベベルを有する、項目１から２５のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２７．ずり速度２００s^{-1}における１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤の見掛け粘度が、５．０±０．２℃で２４．７±０．５ｍＰａ・ｓ、１５．０±０．２℃で１５．３±０．５ｍＰａ・ｓ、２５．０±０．２℃で１１．４±０．５ｍＰａ・ｓ、または４０．０±０．２℃で７．２±１．２ｍＰａ・ｓである、項目１から２５のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２８．シリンジがラテックスを含まない針シールドを有する、項目１から２７のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
２９．シリンジが丸フランジを有し、必要に応じて、丸フランジが１１±０．２５ｍｍまたは１４．７±０．２５ｍｍの最大直径を有する、項目１から２８のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３０．Ｘが１または０．５である場合、シリンジが、５４．０±０．５ｍｍの長さおよび６．３５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有する、項目２から４および８から２９のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３１．Ｘが１または０．５である場合、ストッパーがリザーバの中に挿入されていないとき、これが、
ａ）６．６７ｍｍ～７．１０ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ、ならびに
ｂ）６．７０±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ
のうちの１つを有する、項目２から４および８から３０のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３２．Ｘが１または０．５である場合、ストッパーが、外径６．６０±０．１５ｍｍの少なくとも１つのリブを有する、項目２から４および８から３１のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３３．Ｘが２である場合、シリンジが５４．０±０．５ｍｍの長さおよび８．６５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有する、項目１から７および１３から２９のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３４．Ｘが２である場合、ストッパーが、リザーバ中に挿入されていないとき、９．０５±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．７０±０．４ｍｍの長さを有する、項目１から７、１３から２９、および３３のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３５．Ｘが２である場合、ストッパーが、外径９．００±０．１５ｍｍの少なくとも１つのリブを有する、項目１から７、１３から２９、および３３から３４のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３６．本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
ａ）５℃±１℃で２．５か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ、
ｂ）５℃±１℃で６か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ

のうちの１つまたは複数である、項目１から１７および項目１８から２０に従属しない場合の項目２１から３５のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３７．本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
　ａ）充填後、２５℃±１℃で約２Ｎ～約３．５Ｎ、
　ｂ）２５℃±１℃で１．５か月保存した後、約２Ｎ～約４．５Ｎ、
　ｃ）２５℃±１℃で２．５か月保存した後、約２．５Ｎ～約５Ｎ、および／または
　ｄ）２５℃±１℃で６か月保存した後、約２．５Ｎ～約５．５Ｎ
のうちの１つまたは複数である、項目１から１２および項目１２から１７に従属しない場合の項目１８から３５のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３８．本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
　ａ）４０℃±１℃で１．５か月保存した後、約３Ｎ～約４．５Ｎ、および
　ｂ）４０℃±１℃で２．５か月保存した後、約３Ｎ～約５Ｎ
のうちの１つまたは複数である、項目１から１２および項目１３から２０に従属しない場合の項目２１から３５のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
３９．シリンジが、針スリーブおよびプランジャーを含む針シールドデバイスの中で提供され、
　プランジャーに手動力を印加して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出し、注射後に針スリーブのラッチを外して針スリーブが針をカバーするようにすることができる、項目１から３８のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
４０．シリンジが、
　１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤によるリザーバの無菌充填、および
　ストッパーによるリザーバの閉栓
を含む方法によって製造される、項目１から３９のいずれか一項に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
４１．無菌充填がペリスタポンプまたはステンレス鋼のピストンポンプによって実施される、項目４０に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
４２．無菌充填に先立って、リザーバおよび針が、酸化エチレンガス処理、ｅ－ビーム、および／またはオートクレーブによる蒸気滅菌によって滅菌される、項目４０または４１に記載の使用のためのＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤。
４３．Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填され、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ
を含むシリンジであって、シリンジが、
　ストッパー、および
　針
をさらに含み、
　シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたＸ　ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されているシリンジ。
４４．Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填され、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ
を含むシリンジであって、シリンジが、
　ストッパー、および
　２７ゲージを有する針

をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されているシリンジ。
４５．Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填され、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ
を含むシリンジであって、Ｘが２であり、シリンジが、
ストッパー、および
針
をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたＸ　ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されているシリンジ。
４６．Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤が充填され、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ
を含むシリンジであって、Ｘが０．５、１、または２であり、シリンジが、
ストッパー、および
２７ゲージを有する針
をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されているシリンジ。
４７．針が、
ａ）最小内径０．２７７ｍｍ、
ｂ）最小内径０．１９１ｍｍ、
ｃ）最小内径０．１８４ｍｍ、および
ｄ）最小内径０．２４１ｍｍ
のうちの１つを有する、項目４６に記載のシリンジ。
４８．Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が充填され、Ｘ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤が６０００個以下の直径１０μｍ以上の粒子および／または６００個以下の直径２５μｍ以上の粒子を有する、リザーバ
を含むシリンジであって、Ｘが０．５、１、または２であり、シリンジが、
ストッパー、および
針
をさらに含み、
シリンジが、力がストッパーに印加された際に針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されており、
１ｍＬおよびストッパーに印加される一定の力１Ｎあたり０．８秒未満で、針を通して１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されているシリンジ。
４９．Ｘが２であり、シリンジが、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．７５±０．５秒未満で、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目４５から４８のいずれか一項に記載のシリンジ。
５０．Ｘが２であり、シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１６秒未満、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に８．５秒未満、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に５秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目４５から４９のいずれか一項に記載のシリンジ。
５１．シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約１６秒～約１４秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約８．５秒～約６秒、および

ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に約５秒～約４秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してリザーバ内に含まれたＸ　ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目５０に記載のシリンジ。
５２．Ｘが１または０．５であり、シリンジが、１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．６７±０．５秒未満、必要に応じて１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．５４±０．２秒未満、さらに必要に応じて１ｍＬおよび印加される一定の力１Ｎあたり０．４±０．５秒未満で、針を通してＸ　ｍＬのオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目４６から４８のいずれか一項に記載のシリンジ。
５３．Ｘが１であり、シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に７．５秒未満、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３秒未満、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、項目４６から４８および５２のいずれか一項に記載のシリンジ。
５４．シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に７．５秒未満～約４秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に３．５秒未満～約２秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出するように構成されている、項目５３に記載のシリンジ。
５５．Ｘが０．５であり、シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、項目４６から４８および５２のいずれか一項に記載のシリンジ。
５６．シリンジが、
ａ）１０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に４秒未満～約２秒、
ｂ）１７Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に２秒未満～約１秒、および
ｃ）３０Ｎの一定の力がストッパーに印加された際に１秒未満～約０．５秒
のうちの１つまたは複数で、針を通してＸ　ｍＬの１５０ｍｇ／ｍＬオマリズマブ製剤を排出することになる、項目５５に記載のシリンジ。
５７．シリンジが、
ａ）５℃±１℃で保存された１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７６％の主オマリズマブ電荷バリアント、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±１℃で２．５か月保存した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも７７％の主オマリズマブ電荷バリアント
を含む、項目４５から５６のいずれか一項に記載のシリンジ。
５８．イオン交換クロマトグラフィーによって測定したシリンジ中の主オマリズマブ電荷バリアントのパーセンテージが、シリンジを５℃±１℃で２．５か月保存した後、２％以下低下する、項目４５から５６のいずれか一項に記載のシリンジ。
５９．疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合が、少なくとも
ａ）５℃±１℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、６２％、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで５℃±１℃で２．５か月保存した後、６２％
である、項目４５から５８のいずれか一項に記載のシリンジ。

６０．疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合が、シリンジを５℃±１℃で２．５か月保存した後、０．４％以下低下する、項目４５から５９のいずれか一項に記載のシリンジ。
６１．シリンジが、５℃±１℃で保存した１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填した後、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０を含む、項目４５から６０のいずれか一項に記載のシリンジ。
６２．シリンジが、１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、イオン交換クロマトグラフィーによって測定して少なくとも６９％の主オマリズマブ電荷バリアントを含む、項目４５から５６のいずれか一項に記載のシリンジ。
６３．疎水性相互作用クロマトグラフィーによって測定したシリンジの第１のピークの割合が、少なくとも、
ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、シリンジについて５６％、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で２．５か月保存した後、シリンジについて５１％
である、項目４５から５６および６２のいずれか一項に記載のシリンジ。
６４．シリンジが、
ａ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で１．５か月保存した後、少なくとも０．４ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０、および／または
ｂ）１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ溶液を充填し、次いで２５℃±１℃で６か月保存した後、少なくとも０．３ｍｇ／ｍＬのポリソルベート２０
を含む、項目４５から５６、６２、および６３のいずれか一項に記載のシリンジ。
６５．針が、２３ゲージ、２４ゲージ、２５ゲージ、２６ゲージ、２７ゲージ、２８ゲージ、２９ゲージ、３０ゲージ、３１ゲージ、および３２ゲージのうちの１つを有する、項目２または項目３に従属しない場合の項目４５および４８から６４のいずれか一項に記載のシリンジ。
６６．針が、
ａ）最小内径０．３７０ｍｍを画定する２３ゲージ、
ｂ）最小内径０．３１７ｍｍを画定する２３ゲージ、
ｃ）最小内径０．３４３ｍｍを画定する２４ゲージ
ｄ）最小内径０．２８０ｍｍを画定する２４ゲージ
ｅ）最小内径０．２９２ｍｍを画定する２５ゲージ、
ｆ）最小内径０．２３２ｍｍを画定する２５ゲージ、
ｇ）最小内径０．２９２ｍｍを画定する２６ゲージ、
ｈ）最小内径０．２３２ｍｍを画定する２６ゲージ、
ｉ）最小内径０．２７７ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｊ）最小内径０．１９１ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｋ）最小内径０．１８４ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｌ）最小内径０．２４１ｍｍを画定する２７ゲージ；
ｍ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する２８ゲージ、
ｎ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する２８ゲージ、
ｏ）最小内径０．２６５ｍｍを画定する２９ゲージ
ｐ）最小内径０．２４０ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｑ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｒ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する２９ゲージ、
ｓ）最小内径０．２４０ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｔ）最小内径０．１９０ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｕ）最小内径０．１６５ｍｍを画定する３０ゲージ、
ｖ）最小内径０．１３３ｍｍを画定する３０ゲージ、

ｗ）最小内径０．１７６ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｘ）最小内径０．１４６ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｙ）最小内径０．１２５ｍｍを画定する３１ゲージ、
ｚ）最小内径０．１１４ｍｍを画定する３１ゲージ、
ａａ）最小内径０．１４６ｍｍを画定する３２ゲージ、
ｂｂ）最小内径０．１２５ｍｍを画定する３２ゲージ、
ｃｃ）最小内径０．１０５ｍｍを画定する３２ゲージ、および
ｄｄ）最小内径０．０８９ｍｍを画定する３２ゲージ
のうちの１つを有する、項目２または項目３に従属しない場合の項目４５および４８から６４のいずれか一項に記載のシリンジ。

６７．ストッパーが、製品に接触する側のフルオロレジンまたはエチレンテトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）バリアフィルムラミネーションを有する、項目４５から６６のいずれか一項に記載のシリンジ。

６８．ストッパーが、Ｂ２－４０　ＵＶ硬化潤滑コーティングを有しているか、または１０００ｃＳｔのシリコーンオイルで潤滑されている、項目４５から６７のいずれか一項に記載のシリンジ。

６９．シリンジが、０．４±０．２ｍｇのポリジメチルシロキサンの内部コーティングを有する、項目４５から６８のいずれか一項に記載のシリンジ。

７０．針が、その遠位表面に３つのベベルまたはその遠位表面に５つのベベルを有する、項目４５から６９のいずれか一項に記載のシリンジ。

７１．ずり速度２００s^{-1}における１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤の見掛け粘度が、５．０±０．２℃で２４．７±０．５ｍＰａ・ｓ、１５．０±０．２℃で１５．３±０．５ｍＰａ・ｓ、２５．０±０．２℃で１１．４±０．５ｍＰａ・ｓ、または４０．０±０．２℃で７．２±１．２ｍＰａ・ｓである、項目４５から７０のいずれか一項に記載のシリンジ。

７２．シリンジが、ラテックスを含まない針シールドを有する、項目４５から７１のいずれか一項に記載のシリンジ。

７３．シリンジが、丸フランジを有し、必要に応じて、丸フランジが１１±０．２５ｍｍまたは１４．７±０．２５ｍｍの最大直径を有する、項目４５から７２のいずれか一項に記載のシリンジ。

７４．Ｘが１または０．５である場合、シリンジが、５４．０±０．５ｍｍの長さおよび６．３５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有する、項目４６から４８および５２から７３のいずれか一項に記載のシリンジ。

７５．Ｘが１または０．５である場合、ストッパーがリザーバの中に挿入されていないとき、これが、
ａ）６．６７ｍｍ～７．１０ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ、ならびに
ｂ）６．７０±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．８５±０．４ｍｍの長さ
のうちの１つを有する、項目４６から４８および５２から７４のいずれか一項に記載のシリンジ。

７６．Ｘが１または０．５である場合、ストッパーが、外径６．６０±０．１５ｍｍの少なくとも１つのリブを有する、項目４６から４８および５２から７４のいずれか一項に記載のシリンジ。

７７．Ｘが２である場合、シリンジが、５４．０±０．５ｍｍの長さおよび８．６５ｍｍ±０．０５ｍｍの内径を有する、項目４５から５１および５７から７３のいずれか一項に記載のシリンジ。

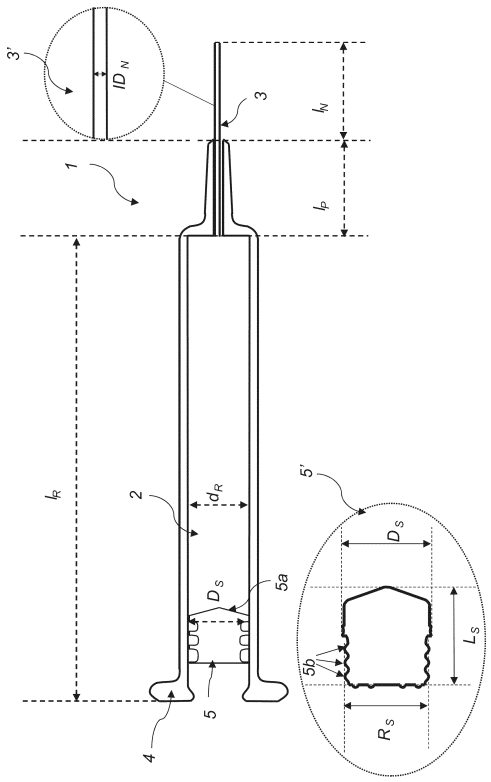
７８．Ｘが２である場合、ストッパーが、リザーバ中に挿入されていないとき、９．０５±０．１５ｍｍの最大外径および／または７．７０±０．４ｍｍの長さを有する、項目４５から５１、５７から７３、および７７のいずれか一項に記載のシリンジ。

７９．Ｘが２である場合、ストッパーが、外径９．００±０．１５ｍｍの少なくとも１つ

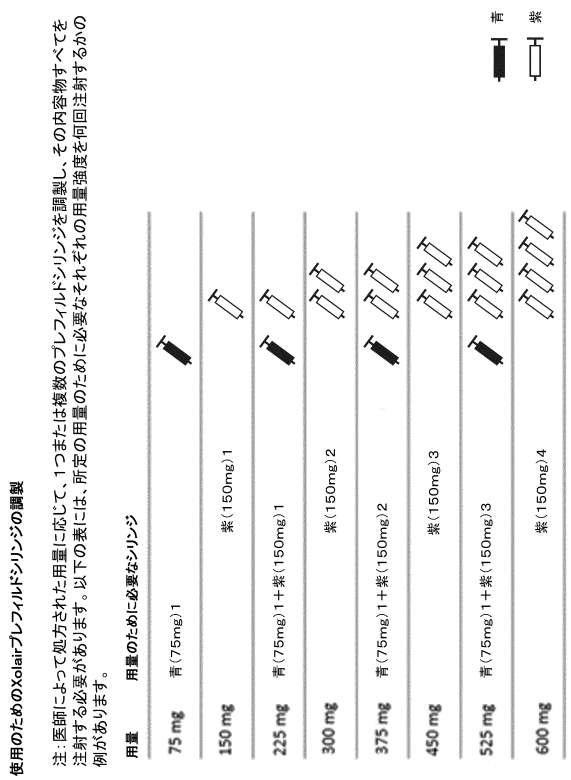
のリブを有する、項目４５から５１，５７から７３、および７７から７８のいずれか一項に記載のシリンジ。
８０．本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
ａ）５℃±１℃で２．５か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ、
ｂ）５℃±１℃で６か月保存した後、約２Ｎ～約４Ｎ
のうちの１つまたは複数である、項目４５から６１および項目６２から６４に従属しない場合の項目６５から７９のいずれか一項に記載のシリンジ。
８１．本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
ａ）充填後、２５℃±１℃で約２Ｎ～約３．５Ｎ、
ｂ）２５℃±１℃で１．５か月保存した後、約２Ｎ～約４．５Ｎ、
ｃ）２５℃±１℃で２．５か月保存した後、約２．５Ｎ～約５Ｎ、および／または
ｄ）２５℃±１℃で６か月保存した後、約２．５Ｎ～約５．５Ｎ
のうちの１つまたは複数である、項目４５から５６および項目５２から６１に従属しない場合の項目６２から７９のいずれか一項に記載のシリンジ。
８２．本考案のストッパーを初期の静止点から１９０ｍｍ／分の速度に移動させるように構成された摺動降伏応力が、
ａ）４０℃±１℃で１．５か月保存した後、約３Ｎ～約４．５Ｎ、および
ｂ）４０℃±１℃で２．５か月保存した後、約３Ｎ～約５Ｎ
のうちの１つまたは複数である、項目４５から５６および項目５７から６４に従属しない場合の項目６５から７９のいずれか一項に記載のシリンジ。
８３．シリンジが、針スリーブおよびプランジャーを含む針シールドデバイスの中で提供され、
プランジャーに手動力を印加して１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤を排出し、注射後に針スリーブのラッチを外して針スリーブが針をカバーするようにすることができる、項目４５から８２のいずれか一項に記載のシリンジ。
８４．シリンジが、
１５０ｍｇ／ｍＬのオマリズマブ製剤によるリザーバの無菌充填、および
ストッパーによるリザーバの閉栓
を含む方法によって製造される、項目４５から８３のいずれか一項に記載のシリンジ。
８５．無菌充填がペリスタポンプまたはステンレス鋼のピストンポンプによって実施される、項目８４に記載のシリンジ。
８６．無菌充填に先立って、リザーバおよび針が、酸化エチレンガス処理、ｅ－ビーム、および／またはオートクレーブによる蒸気滅菌によって滅菌される、項目８４または８５に記載のシリンジ。
８７．自動注射器とともに用いるのに適した、項目４５から８６のいずれか一項に記載のシリンジ。

【図面】

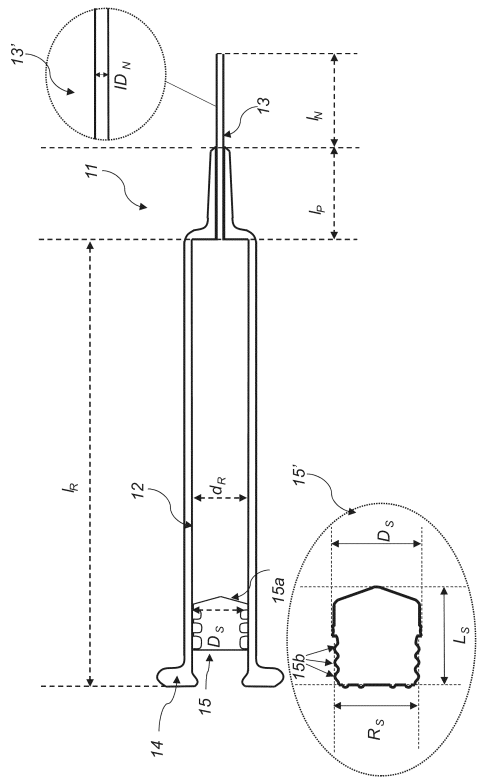
【図１】


3'
ID_N
3
l_N
1
l_P
l_R
2
d_R
D_S
5a
5'
D_S
L_S
5b
R_S
5
4

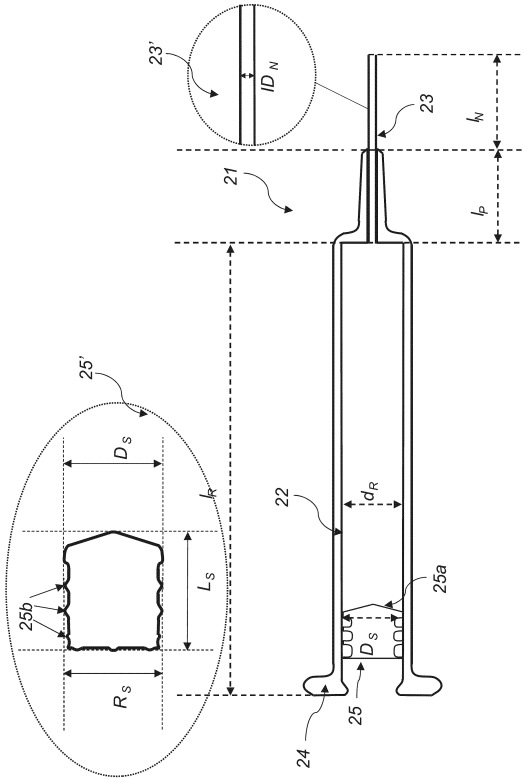
【図２】


青
紫
使用のためのXolairプレフィルドシリンジの調製
注：医師によって処方された用量に応じて、1つまたは複数のプレフィルドシリンジを調製し、その内容物すべてを注射する必要があります。以下の表には、所定の用量のために必要なそれぞれの用量強度を何回注射するかの例があります。
用量
用量のために必要なシリンジ
75 mg
青（75mg）1
150 mg
紫（150mg）1
225 mg
青（75mg）1＋紫（150mg）1
300 mg
紫（150mg）2
375 mg
青（75mg）1＋紫（150mg）2
450 mg
紫（150mg）3
525 mg
青（75mg）1＋紫（150mg）3
600 mg
紫（150mg）4

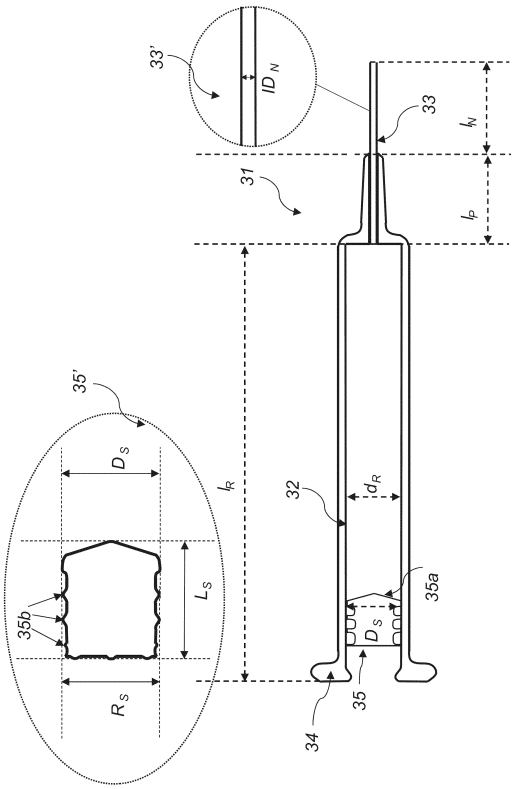
【図３】


13'
ID_N
13
l_N
11
l_P
l_R
12
d_R
15'
D_S
15a
D_S
L_S
15b
R_S
15
14

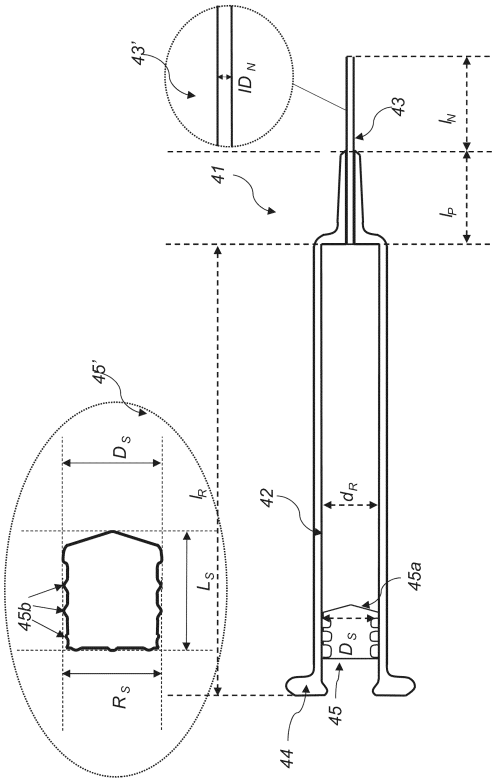
【図４】


23'
ID_N
23
l_N
21
l_P
25'
D_S
l_R
22
d_R
25a
25b
L_S
D_S
R_S
25
24

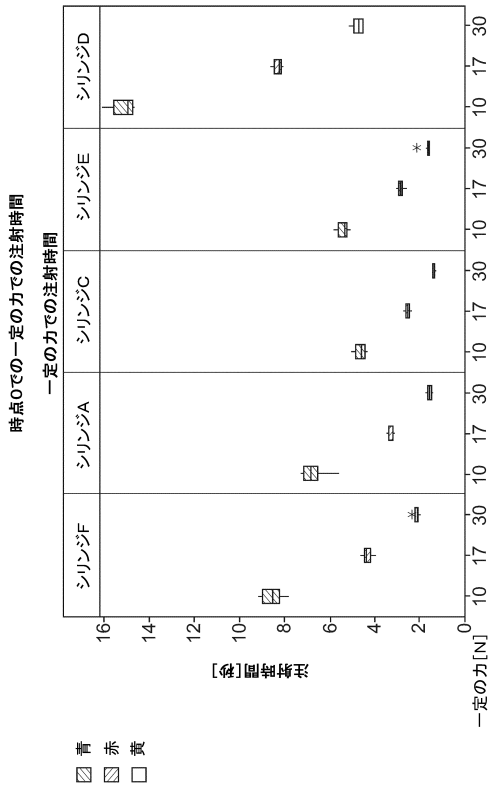
【図５】


33'
ID N
33
l N
31
l P
35'
D S
l R
32
d R
35b
L S
35a
R S
D S
34
35

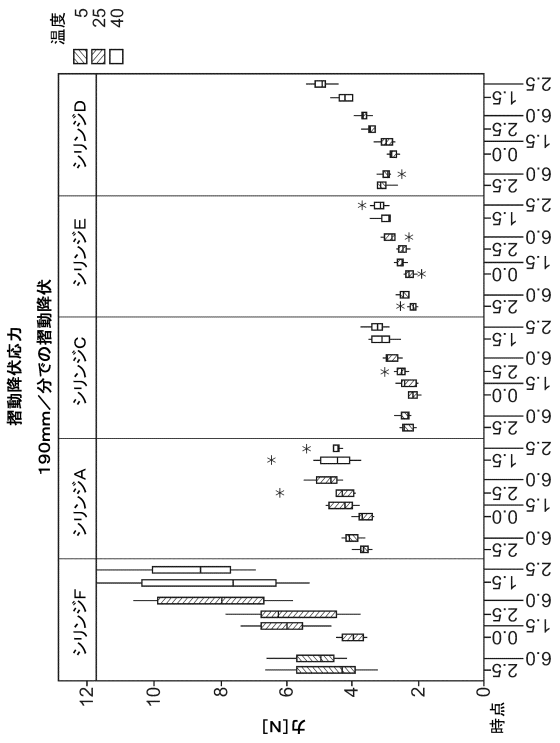
【図６】


43'
ID N
43
l N
41
l P
45'
D S
l R
42
d R
45b
L S
45a
R S
D S
44
45

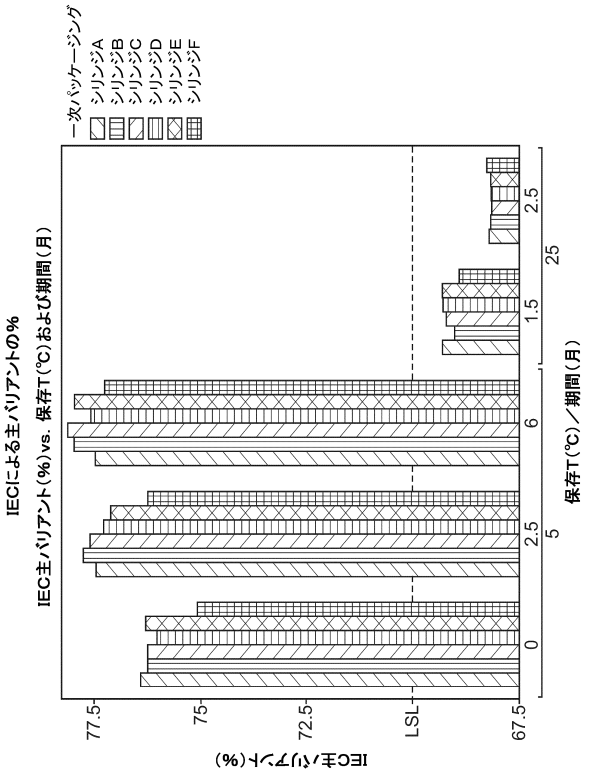
【図７】


時点0での一定の力での注射時間
一定の力での注射時間
シリンジF
シリンジA
シリンジC
シリンジE
シリンジD
注射時間[秒]
一定の力[N]
青
赤
黄

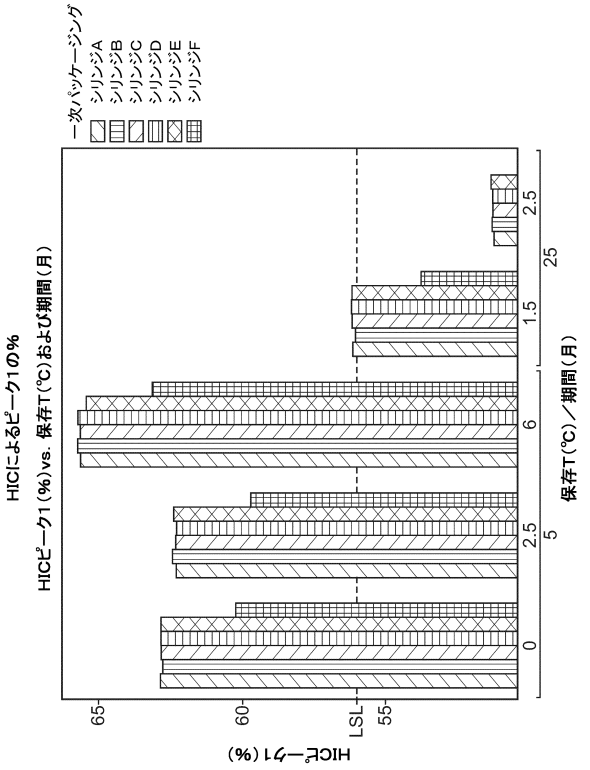
【図８】


摺動降伏応力
190mm／分での摺動降伏
温度
5
25
40
シリンジF
シリンジA
シリンジC
シリンジE
シリンジD
力[N]
時点

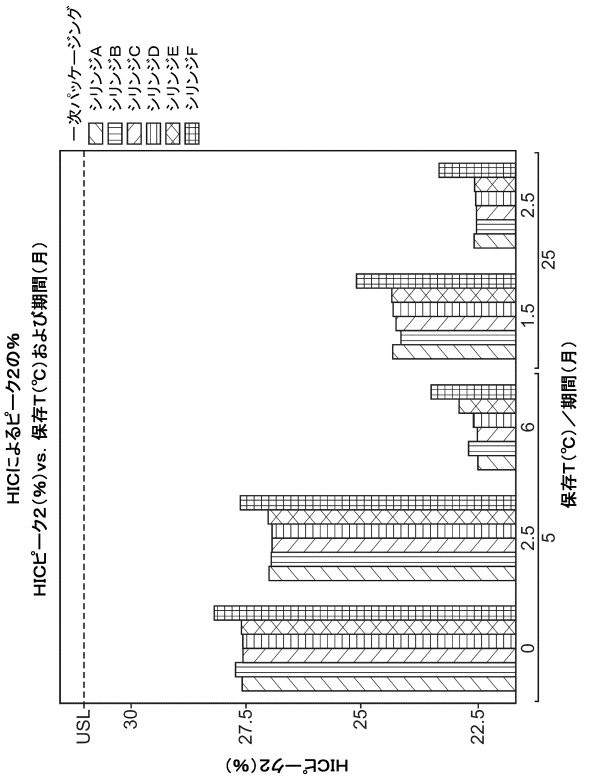
【図９】



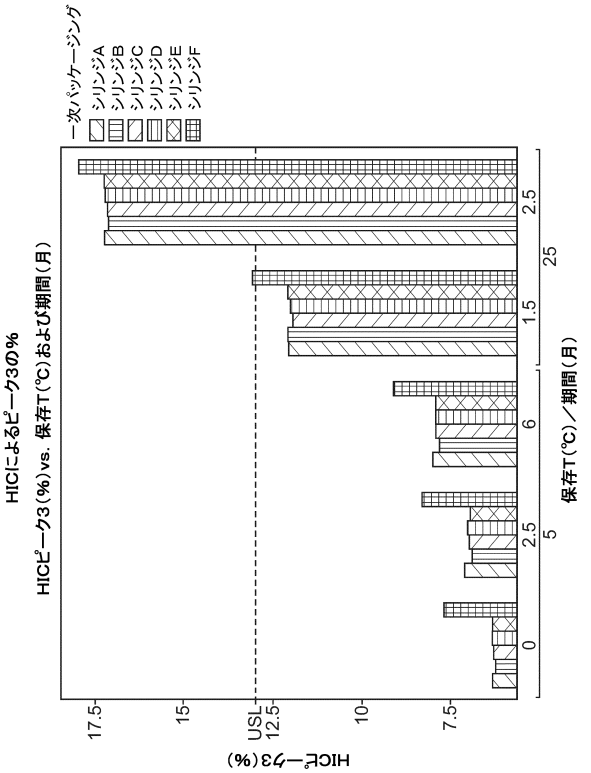
【図１０】



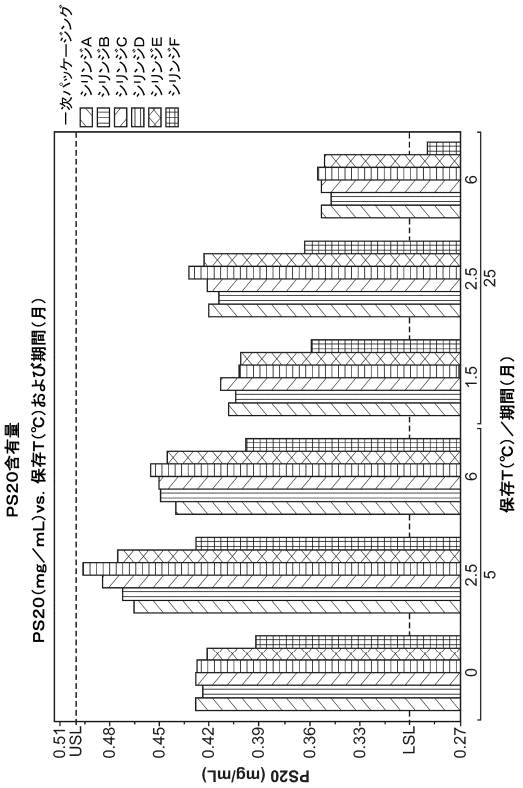
【図１１】



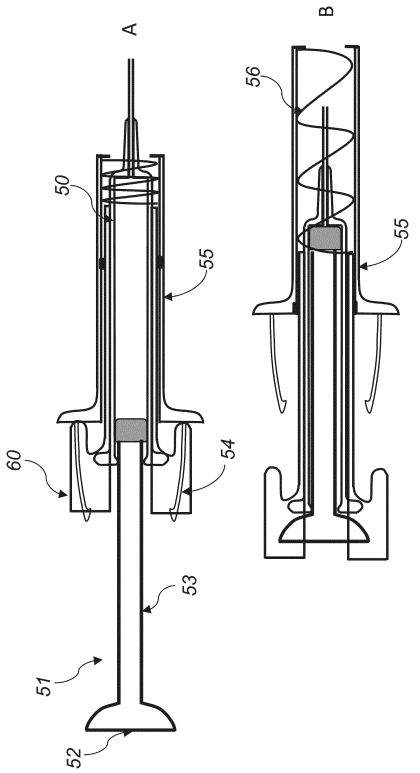
【図１２】



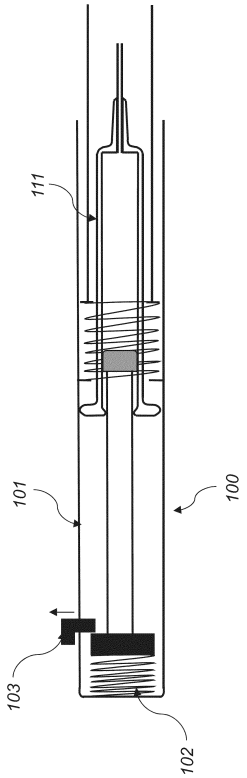
【図１３】



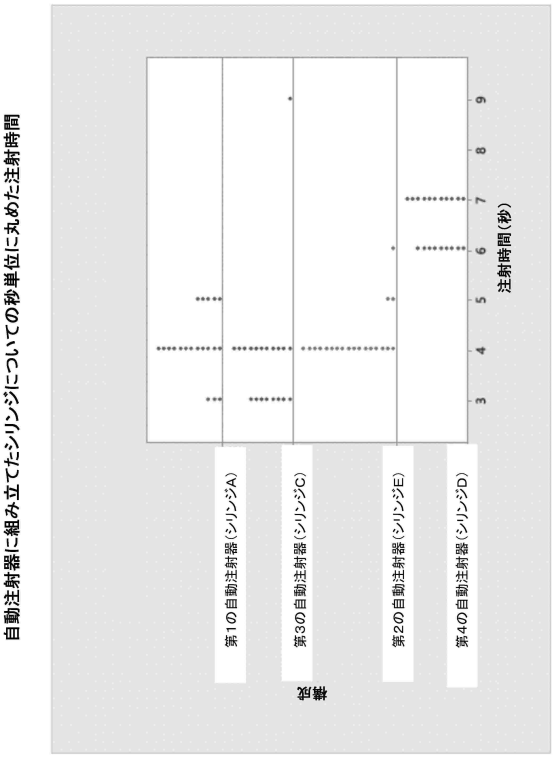
【図１４】



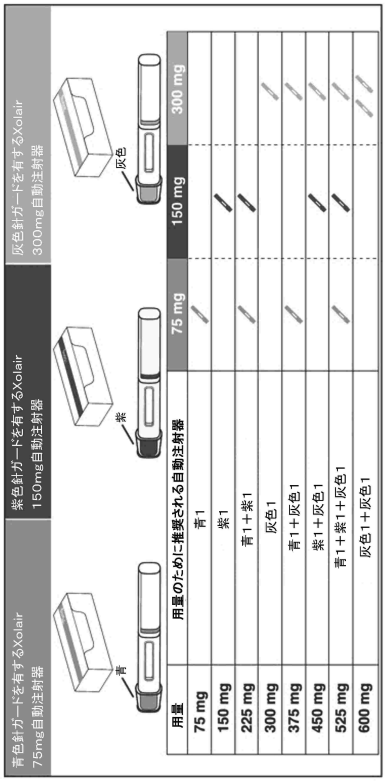
【図１５】



【図１６】



【図１７】



用量	用量のために推奨される自動注射器	75 mg	150 mg	300 mg
75 mg	青1	/		
150 mg	紫1		/	
225 mg	青1＋紫1	/	/	
300 mg	灰色1			/
375 mg	青1＋灰色1	/		/
450 mg	紫1＋灰色1		/	/
525 mg	青1＋紫1＋灰色1	/	/	/
600 mg	灰色1＋灰色1			/ /

フロントページの続き

データシート（ＳＡＦＥＴＹ　ＤＡＴＡ　ＳＨＥＥＴ） ウェブサイトの掲載日：２０２３年8月３０日 ［刊行物等］ 掲載アドレス：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｇｅｎｅ．ｃｏｍ／ｄｏｗｎｌｏａｄ／ｐｄｆ／ＸＯＬＡＩＲＰＦＳ３００ｍｇ２ｍｌ．ｐｄｆ 掲載内容：医薬品・オマリズマブに関するに関する安全データシート（ＳＡＦＥＴＹ　ＤＡＴＡ　ＳＨＥＥＴ） ウェブサイトの掲載日：２０２３年8月３０日

(72)考案者　リゴレット， マシュー ポール－レオン
スイス国 ４０５６ バーゼル， リヒトシュトラーセ ３５， ノバルティス ファーマ アーゲー