(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-526773
(P2024-526773A)
(43)公表日　令和6年7月19日(2024.7.19)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全79頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-502056(P2024-502056)
(86)(22)出願日　令和4年7月6日(2022.7.6)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月6日(2024.2.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/073462
(87)国際公開番号　WO2023/288173
(87)国際公開日　令和5年1月19日(2023.1.19)
(31)優先権主張番号　63/222,750
(32)優先日　令和3年7月16日(2021.7.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　504438727
マクロジェニクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 ２０８５０ メリーランド州、ロックヴィル、メディカル センター ドライブ ９７０４
(74)代理人　100123858
弁理士　磯田 志郎
(72)発明者　チョウ，ヤン
アメリカ合衆国 メリーランド州 ２０８５０，ロックヴィル，メディカル センター ドライブ ９７０４ マクロジェニクス，インコーポレーテッド内
(72)発明者　サンパスクマール，クリシュナン
アメリカ合衆国 メリーランド州 ２０８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｂ７－Ｈ３抗体の医薬組成物及びその使用

(57)【要約】
本発明は、保管及び投与のための、抗ヒトＢ７－Ｈ３（「ｈＢ７－Ｈ３」）抗体（「エノブリツズマブ（enoblituzumab）」）及び緩衝剤を含む医薬組成物を提供する。本発明は、上記医薬組成物を含む容器及びキットを提供する。本発明は更に、エノブリツズマブを含有する上記医薬組成物、容器、及びキットの、癌の治療、及び特定の態様ではＢ７－Ｈ３を発現する癌の治療のための使用を提供する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ；
ｂ）酢酸塩；
ｃ）スクロース；
ｄ）ポリソルベート８０（「ＰＳ８０」）；及び
ｅ）水
を含む、医薬組成物。
【請求項２】
前記酢酸塩は約５ｍＭ～約３０ｍＭの濃度で存在する、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記酢酸塩は酢酸ナトリウムを含む、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記組成物は：
ａ）約５ｍＭ～約３０ｍＭの酢酸塩、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．０～約６．０である；又は
ｂ）約８ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸塩、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．４～約５．６である；又は
ｃ）約１６ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸塩、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．３～約５．３である；又は
ｄ）約８ｍＭ～約１２ｍＭの酢酸塩、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である；又は
ｅ）約１０ｍＭの酢酸塩、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である；又は
ｆ）約２０ｍＭの酢酸塩、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である、請求項１～３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記酢酸塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記エノブリツズマブの濃度は５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬである、請求項１～５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記酢酸塩は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．３５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約０．６０ｍｇ／ｍＬ～約１．２ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記酢酸塩は、約０．１８ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約０．９５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
前記酢酸塩は、約０．２７ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約０．７４ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記エノブリツズマブの濃度は約９０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである、請求項

１～５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記酢酸塩は、約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約１．２ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、請求項１～５又は１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記酢酸塩は、約０．５２ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約１．５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、請求項１～５又は１０～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記スクロースの前記濃度は約９０ｍｇ／ｍＬである、請求項１～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記ＰＳ８０の前記濃度は約０．１ｍｇ／ｍＬである、請求項１～１２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である、請求項１～１３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．９５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である、請求項１～７又は１２～１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．２７ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．７４ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である、請求項１～７又は１２～１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．５２ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、前記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である、請求項１～４、９～１４、又は１６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記組成物は抗酸化剤を含まない、請求項１～１９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
前記組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月の貯蔵寿命を有する、請求項１～１９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約２４か月の貯蔵寿命を有する、請求項１～１９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
前記組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約３６か月の貯蔵寿命を有する、請求項１～１９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
前記組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約４８か月の貯蔵寿命を有する、請求項１

～１９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
前記組成物の重量オスモル濃度は約２００～約４００ｍＯｓｍ／ｋｇ・H_2Oである、請求項１～２４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記組成物の重量オスモル濃度は約２６０～約３６０ｍＯｓｍ／ｋｇ・H_2Oである、請求項１～２４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
前記組成物は、前記エノブリツズマブの単量体純度を、約２５℃で少なくとも約３か月にわたって維持する、請求項１～２６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
前記組成物は、前記エノブリツズマブの単量体純度を、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月にわたって維持する、請求項１～２６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
前記組成物は、前記エノブリツズマブの不均質性プロファイルを、２５℃で少なくとも約３か月にわたって維持する、請求項１～２８のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
前記組成物は、前記エノブリツズマブの不均質性プロファイルを、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月にわたって維持する、請求項１～２９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記水は滅菌された非発熱性蒸留水である、請求項１～３０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
前記組成物は滅菌されている、請求項１～３１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物を含む、容器。
【請求項３４】
前記容器は約１０ｍＬの体積の前記医薬組成物を含み、
前記体積は：
ａ）約２５０ｍｇのエノブリツズマブ；
ｂ）約１０ｍＭの酢酸ナトリウム
ｃ）約９００ｍｇのスクロース；
ｄ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び
ｅ）水
を含み、
前記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である、請求項３３に記載の容器。
【請求項３５】
前記容器は約１０ｍＬの体積の前記医薬組成物を含み、
前記体積は：
ａ）約２５０ｍｇのエノブリツズマブ；
ｂ）約１．８ｍｇの氷酢酸
ｃ）約９．５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；
ｄ）約９００ｍｇのスクロース；
ｅ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び
ｆ）水
を含み、
前記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である、請求項３３に記載の容器。
【請求項３６】
前記容器は約１０ｍＬの体積の前記医薬組成物を含み、

前記体積は：
ａ）約２５０ｍｇのエノブリツズマブ；
ｂ）約２．７ｍｇの氷酢酸；
ｃ）約７．４ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；
ｄ）約９００ｍｇのスクロース；
ｅ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び
ｆ）水
を含み、
前記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である、請求項３３に記載の容器。
【請求項３７】
前記容器は約１０ｍＬの体積の前記医薬組成物を含み、
前記体積は：
ａ）約１，２００ｍｇのエノブリツズマブ；
ｂ）約２０ｍＭの酢酸ナトリウム；
ｃ）約９００ｍｇのスクロース；
ｄ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び
ｅ）水
を含み、
前記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である、請求項３３に記載の容器。
【請求項３８】
前記容器は約１０ｍＬの体積の前記医薬組成物を含み、
前記体積は：
ａ）約１，２００ｍｇのエノブリツズマブ；
ｂ）約５．２ｍｇの氷酢酸；
ｃ）約１５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；
ｄ）約９００ｍｇのスクロース；
ｅ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び
ｆ）水
を含み、
前記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である、請求項３３に記載の容器。
【請求項３９】
前記容器は約１７ｍＬの体積の前記医薬組成物を含み、
前記体積は：
ａ）約４２５ｍｇのエノブリツズマブ；
ｂ）約１０ｍＭ；
ｃ）約１５３０ｍｇのスクロース；
ｄ）約１．７ｍｇのＰＳ８０；及び
ｅ）水
を含み、
前記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である、請求項３３に記載の容器。
【請求項４０】
前記容器は約１７ｍＬの体積の前記医薬組成物を含み、
前記体積は：
ａ）約４２５ｍｇのエノブリツズマブ；
ｂ）約３．０６ｍｇの氷酢酸；
ｃ）約１６．１５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；
ｄ）約１５３０ｍｇのスクロース；
ｅ）約１．７ｍｇのＰＳ８０；及び
ｆ）水
を含み、

前記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である、請求項３３に記載の容器。
【請求項４１】
前記容器は約１７ｍＬの体積の前記医薬組成物を含み、
前記体積は：
ａ）約４２５ｍｇのエノブリツズマブ；
ｂ）約４．５９ｍｇの氷酢酸；
ｃ）約１２．５８ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；
ｄ）約１５３０ｍｇのスクロース；
ｅ）約１．７ｍｇのＰＳ８０；及び
ｆ）水
を含み、
前記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である、請求項３３に記載の容器。
【請求項４２】
請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物、又は請求項３３～４１のいずれか１項に記載の容器を含む、密封パッケージ。
【請求項４３】
請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の容器、又は請求項４２に記載の密封パッケージを含み、任意に、前記医薬品を必要とする被験者に前記医薬品を投与するための説明書を更に含む、キット。
【請求項４４】
請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物、又は請求項３３～４１のいずれか１項に記載の容器、又は請求項４３に記載のキットを含み、任意に、前記医薬品を必要とする被験者に前記医薬品を投与するための説明書を更に含む、密封パッケージ。
【請求項４５】
請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の容器、請求項４２若しくは４４に記載の密封パッケージ、又は請求項４３若しくは４４に記載のキットを用いて、エノブリツズマブを必要とする被験者にエノブリツズマブを投与するステップを含む、癌を治療する方法。
【請求項４６】
前記方法は：
ａ）前記医薬組成物を、０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを含む容器内で希釈して、投薬用溶液を得るステップ；
ｂ）前記容器を反転させて、希釈された前記溶液を混合するステップ；及び
ｃ）前記投薬用溶液を内包した前記容器を、前記被験者への投与のためのデバイスに取り付けるステップ
を含む、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記容器は、０．９％の塩化ナトリウムを内包したＩＶバッグ又はシリンジである、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記容器は、Ｄ５Ｗを内包したＩＶバッグ又はシリンジである、請求項４６に記載の方法。
【請求項４９】
治療を必要とする被験者の癌の治療のための薬剤を製造するための、請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項５０】
治療を必要とする被験者の癌の治療のための、請求項１～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の容器、請求項４２若しくは４４に記載の密封パッケージ、又は請求項４３若しくは４４に記載のキットの使用。
【請求項５１】

前記使用は：
ａ）前記医薬組成物を、０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを含む容器内で希釈して、投薬用溶液を得るステップ；
ｂ）前記容器を反転させて、希釈された前記溶液を混合するステップ；及び
ｃ）前記投薬用溶液を内包した前記容器を、前記被験者への投与のためのデバイスに取り付けるステップ
を含む、請求項４９又は５０に記載の使用。
【請求項５２】
前記容器は、０．９％の塩化ナトリウムを内包したＩＶバッグ又はシリンジである、請求項５１に記載の使用。
【請求項５３】
前記容器は、Ｄ５Ｗを内包したＩＶバッグ又はシリンジである、請求項５１に記載の使用。
【請求項５４】
前記投薬用溶液は、前記エノブリツズマブの単量体純度を約２５℃で約６時間にわたって、又は約２℃～約８℃で約２４時間にわたって維持する、請求項４５～４８のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～５３のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５５】
前記投与は少なくとも約３０分にわたるＩＶ注入によるものである、請求項４５～４８若しくは５４のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～５４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５６】
前記投与は少なくとも約６０分にわたるＩＶ注入によるものである、請求項４５～４８若しくは５４のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～５４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５７】
前記投与は少なくとも約１２０分にわたるＩＶ注入によるものである、請求項４５～４８若しくは５４のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～５４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５８】
前記医薬組成物を希釈して約６ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量を得る、請求項４５～４８若しくは５４～５７のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～５７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項５９】
前記医薬組成物を希釈して約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量を得る、請求項４５～４８若しくは５４～５８のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～５８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項６０】
前記投薬用溶液の前記投与は３週間毎に１回である、請求項４５～４８若しくは５４～５９のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～５９のいずれか１項に記載の使用。
【請求項６１】
前記癌はＢ７‐Ｈ３を発現する、請求項４５～４８若しくは５４～６０のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～６０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項６２】
前記癌は：副腎癌、エイズ関連癌、胞巣状軟部肉腫、肛門癌、肛門管扁平上皮癌（ＳＣＡＣ）、膀胱癌、骨癌、脳及び脊髄癌、乳癌、ＨＥＲ２$^{+}$乳癌、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）、頸動脈小体腫瘍、子宮頸癌、ＨＰＶ関連子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素性腎明細胞癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣腫、子宮内膜癌、選択されていない子宮内膜癌、ＭＳＩ‐ｈｉｇｈ子宮内膜癌、ｄＭＭＲ子宮内膜癌、ＰＯＬＥエキソヌクレアーゼドメイン変異ポジティブ子宮内膜癌、ユーイング

肉腫、骨格外粘液型軟骨肉腫、胆嚢癌、胆管癌（bile duct cancer）、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胃癌（gastric cancer）、食道胃接合部（ＧＥＪ）癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞腫瘍、膠芽腫、頭頸部癌、頭頸部の扁平上皮癌（ＳＣＣＨＮ）、血液悪性腫瘍、肝細胞癌、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、白血病、急性骨髄性白血病、脂肪肉腫／悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、肺癌、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、髄芽腫、黒色腫、ブドウ膜黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮咽頭癌、多発性内分泌腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、副甲状腺腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（ｍＣＲＰＣ）、後部ブドウ膜黒色腫、腎転移癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、小児期の小円形青色細胞腫瘍、神経芽腫、軟組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌（stomach cancer）、滑膜肉腫、精巣癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、尿路上皮癌、並びに子宮癌からなる群から選択される、請求項４５～４８若しくは５４～６１のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～６１のいずれか１項に記載の使用。

【請求項６３】

前記癌は、肛門癌、膀胱癌、乳癌、胆管癌（bile duct cancer）、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌（gastric cancer）、ＧＥＪ癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、卵巣癌、前立腺癌、皮膚癌、及び尿路上皮癌である、請求項６１若しくは６２に記載の方法、又は請求項６１若しくは６２に記載の使用。

【請求項６４】

前記肛門癌はＳＣＡＣである、請求項６２若しくは６３に記載の方法、又は請求項６２若しくは６３に記載の使用。

【請求項６５】

前記肺癌はＮＳＣＬＣである、請求項６２若しくは６３に記載の方法、又は請求項６２若しくは６３に記載の使用。

【請求項６６】

前記乳癌はＴＮＢＣである、請求項６２若しくは６３に記載の方法、又は請求項６２若しくは６３に記載の使用。

【請求項６７】

前記皮膚癌は黒色腫又はメルケル細胞癌である、請求項６２若しくは６３に記載の方法、又は請求項６２若しくは６３に記載の使用。

【請求項６８】

前記頭頸部癌はＳＣＣＨＮである、請求項６２若しくは６３に記載の方法、又は請求項６２若しくは６３に記載の使用。

【請求項６９】

前記前立腺癌はｍＣＲＰＣである、請求項６２若しくは６３に記載の方法、又は請求項６２若しくは６３に記載の使用。

【請求項７０】

前記癌は尿路上皮癌である、請求項６２若しくは６３に記載の方法、又は請求項６２若しくは６３に記載の使用。

【請求項７１】

前記被験者はヒト被験者である、請求項４５～４８若しくは５４～７０のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４９～７０のいずれか１項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許出願第６３／２２２，７５０号（２０２１年７月１６日出願；係属中）に対する優先権を主張するものであり、上記出願は参照によりその全体が本出願に援

用される。
【０００２】
配列表の参照
本出願は、連邦規則法典第３７巻第１．８２１節以下による１つ以上の配列表を含み、これらの配列表は、コンピュータ可読媒体（ファイル名：１３０１＿０１６９ＰＣＴ＿ＴＷ．ｘｍｌ、２０２２年６月２日作成、サイズ：４，３０７バイト）において開示されており、上記ファイルは、参照によりその全体が本出願に援用される。
【０００３】
技術分野
本発明は、保管及び投与のための、抗ヒトＢ７‐Ｈ３（「ｈＢ７‐Ｈ３」）抗体（「エノブリツズマブ（enoblituzumab）」）及び緩衝剤を含む医薬組成物を提供する。本発明は更に、上記医薬組成物を含む容器及びキットを提供する。本発明は更に、エノブリツズマブを含有する上記医薬組成物、容器、及びキットの、癌の治療、及び特定の態様ではＢ７‐Ｈ３を発現する癌の治療のための使用を提供する。
【背景技術】
【０００４】
Ｂ７‐Ｈ３（「ＣＤ２７６」としても公知）は、抗原提示細胞上で発現され、特定されていない１つ以上の受容体と結合してＴ細胞の共阻害を仲介する。更にＢ７‐Ｈ３は、未知の１つ以上の受容体との相互作用を介して、ＮＫ細胞及び骨芽細胞に対する阻害剤となる（非特許文献１）。Ｂ７‐Ｈ３は多様な癌細胞（例えば神経芽腫、胃癌（gastric cancer）、卵巣癌、非小細胞肺癌等）上で発現される（例えば非特許文献２を参照）。免疫系の阻害におけるＢ７‐Ｈ３の役割、及びヒト腫瘍上でのＢ７‐Ｈ３の発現の増加は、この分子が癌の治療のための治療標的として機能する可能性があることを示唆している。抗ｈＢ７‐Ｈ３抗体、及びＢ７‐Ｈ３発現を調節する他の分子を用いて、腫瘍を治療すること、及び／又は免疫応答を上方調節することが報告されている（例えば特許文献１を参照）。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００５】
【特許文献１】米国特許第８，８０２，０９１号
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】Hofmeyer, K. et al. (2008) “The Contrasting Role Of B7-H3,” Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10277-10278
【非特許文献２】Modak, S., et al. (2001) “monoclonal antibody 8H9 targets a novel cell surface antigen expressed by a wide spectrum of human solid tumors,” Cancer Res 61:4048-54
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
ある態様では、本発明は、低レベルのＢ７‐Ｈ３を発現する腫瘍を有する患者又は他の治療に失敗した患者を含む、Ｂ７‐Ｈ３を発現する腫瘍を有する患者のための、医薬組成物を提供する。本発明は更に、エノブリツズマブを含む医薬組成物を提供する。本発明は更に、上記医薬組成物及び上記医薬組成物を内包する医薬キットの、例えば治療有効量又は予防有効量のエノブリツズマブによる癌の治療、及び特定の態様ではＢ７‐Ｈ３を発現する癌の治療のための使用を提供する。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
一実施形態では、本発明は、比較的低い濃度（例えば約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ）及び比較的高い濃度（例えば約６０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬ）を含む広い濃

度範囲である約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬにわたって、エノブリツズマブの安定性を維持する、医薬組成物を提供する。本発明は更に、エノブリツズマブ、酢酸塩、スクロース、ポリソルベート８０（「ＰＳ８０」）、及び水を含む医薬組成物を提供する。

【０００９】

本発明は、上記酢酸塩の濃度が約５ｍＭ～約３０ｍＭである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記酢酸塩が酢酸ナトリウムを含む、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は、上記酢酸塩が氷酢酸及び酢酸ナトリウムを含む、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１０】

本発明は、上記組成物が：

ａ）約５ｍＭ～約３０ｍＭの酢酸塩、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．０～約６．０である；又は

ｂ）約８ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸塩、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．４～約５．６である；又は

ｃ）約１６ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸塩、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．３～約５．３である；又は

ｄ）約８ｍＭ～約１２ｍＭの酢酸塩、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．５～約５．５である；又は

ｅ）約１０ｍＭの酢酸塩、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．６～約５．５である；又は

ｆ）約２０ｍＭの酢酸塩、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．４～約５．２である、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１１】

本発明は、上記酢酸塩が約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１２】

本発明は、上記エノブリツズマブの濃度が約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記エノブリツズマブの濃度が約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記エノブリツズマブの濃度が約２５ｍｇ／ｍＬである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１３】

本発明は、上記酢酸塩が約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．３５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約０．６０ｍｇ／ｍＬ～約１．２ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記酢酸塩が約０．１８ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約０．９５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記酢酸塩が約０．２７ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約０．７４ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１４】

本発明は、上記エノブリツズマブの濃度が約９０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記エノブリツズマブの濃度が約１２０ｍｇ／ｍＬである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１５】

本発明は、上記酢酸塩が約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約１．２ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記酢酸塩が約０．５２ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と約１．５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１６】

本発明は、上記スクロースが約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記スクロースが約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記スクロースの上記濃度が約９０ｍｇ／ｍＬである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１７】

本発明は、上記ＰＳ８０が約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記ＰＳ８０が約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．１５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記ＰＳ８０の上記濃度が約０．１ｍｇ／ｍＬである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１８】

本発明は、上記組成物のｐＨが約４．６～約５．５である、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記組成物のｐＨが約４．４～約５．２である、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００１９】

本発明は、上記組成物が、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．９５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．７～約５．５である、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２０】

本発明は、上記組成物が、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．２７ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．７４ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．６～約５．４である、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２１】

本発明は、上記組成物が、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．５２ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨが約４．４～約５．２である、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２２】

本発明は、上記組成物が抗酸化剤を含まない、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２３】

本発明は、上記組成物が約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月の貯蔵寿命を有する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記組成物が約２℃～約８℃で少なくとも約２４か月の貯蔵寿命を有する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記組成物が約２℃～約８℃で少なくとも約３６か月の貯蔵寿命を有する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記組成物が約２℃～約８℃で少なくとも約４８か月の貯蔵寿命を有する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２４】

本発明は、上記組成物の重量オスモル濃度が約２００～約４００ｍＯｓｍ／ｋｇ・H_2Oである、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記組成物の重量オスモル濃度が約２６０～約３６０ｍＯｓｍ／ｋｇ・H_2Oである、上述の医薬組成物の実

施形態を提供する。

【００２５】

本発明は、上記組成物が上記エノブリツズマブの単量体純度を約２５℃で少なくとも約３か月にわたって維持する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記組成物が上記エノブリツズマブの単量体純度を約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月にわたって維持する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２６】

本発明は、上記組成物が上記エノブリツズマブの不均質性プロファイルを２５℃で少なくとも約３か月にわたって維持する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。本発明は更に、上記組成物が上記エノブリツズマブの不均質性プロファイルを約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月にわたって維持する、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２７】

本発明は、上記水が滅菌された非発熱性蒸留水である、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２８】

本発明は、上記組成物が滅菌されている、上述の医薬組成物の実施形態を提供する。

【００２９】

本発明は、本明細書で開示される医薬組成物のいずれかを含む容器を提供する。本発明は更に、上記容器が約５ｍＬの体積、約１０ｍＬの体積、約１５ｍＬの体積、約１７ｍＬの体積、又は約２０ｍＬの体積の上記医薬組成物を含む、上記容器を提供する。

【００３０】

本発明は、上記容器が約１０ｍＬの体積の上記医薬組成物を含み、上記体積が：（ａ）約２５０ｍｇのエノブリツズマブ；（ｂ）約１０ｍＭの酢酸ナトリウム；（ｃ）約９００ｍｇのスクロース；（ｄ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び（ｅ）水を含み；上記組成物のｐＨが約４．６～約５．５である、上記容器を提供する。

【００３１】

本発明は、上記容器が約１０ｍＬの体積の上記医薬組成物を含み、上記体積が：（ａ）約２５０ｍｇのエノブリツズマブ；（ｂ）約１．８ｍｇの氷酢酸；（ｃ）約９．５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；（ｄ）約９００ｍｇのスクロース；（ｅ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び（ｆ）水を含み；上記組成物のｐＨが約４．７～約５．５である、上記容器を提供する。

【００３２】

本発明は、上記容器が約１０ｍＬの体積の上記医薬組成物を含み、上記体積が：（ａ）約２５０ｍｇのエノブリツズマブ；（ｂ）約２．７ｍｇの氷酢酸；（ｃ）約７．４ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；（ｄ）約９００ｍｇのスクロース；（ｅ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び（ｆ）水を含み；上記組成物のｐＨが約４．６～約５．４である、上記容器を提供する。

【００３３】

本発明は、上記容器が約１０ｍＬの体積の上記医薬組成物を含み、上記体積が：（ａ）約１，２００ｍｇのエノブリツズマブ；（ｂ）約２０ｍＭの酢酸ナトリウム；（ｃ）約９００ｍｇのスクロース；（ｄ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び（ｅ）水を含み；上記組成物のｐＨが約４．４～約５．２である、上記容器を提供する。

【００３４】

本発明は、上記容器が約１０ｍＬの体積の上記医薬組成物を含み、上記体積が：（ａ）約１，２００ｍｇのエノブリツズマブ；（ｂ）約５．２ｍｇの氷酢酸；（ｃ）約１５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；（ｄ）約９００ｍｇのスクロース；（ｅ）約１ｍｇのＰＳ８０；及び（ｆ）水を含み；上記組成物のｐＨが約４．４～約５．２である、上記容器を提供する。

【００３５】

本発明は、上記容器が約１７ｍＬの体積の上記医薬組成物を含み、上記体積が：（ａ）

約４２５ｍｇのエノブリツズマブ；（ｂ）約１０ｍＭ；（ｃ）約１５３０ｍｇのスクロース；（ｄ）約１．７ｍｇのＰＳ８０；及び（ｅ）水を含み；上記組成物のｐＨが約４．６～約５．４である、上記容器を提供する。

【００３６】

本発明は、上記容器が約１７ｍＬの体積の上記医薬組成物を含み、上記体積が：（ａ）約４２５ｍｇのエノブリツズマブ；（ｂ）約３．０６ｍｇの氷酢酸；（ｃ）約１６．１５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；（ｄ）約１５３０ｍｇのスクロース；（ｅ）約１．７ｍｇのＰＳ８０；及び（ｆ）水を含み；上記組成物のｐＨが約４．７～約５．５である、上記容器を提供する。

【００３７】

本発明は、上記容器が約１７ｍＬの体積の上記医薬組成物を含み、上記体積が：（ａ）約４２５ｍｇのエノブリツズマブ；（ｂ）約４．５９ｍｇの氷酢酸；（ｃ）約１２．５８ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物；（ｄ）約１５３０ｍｇのスクロース；（ｅ）約１．７ｍｇのＰＳ８０；及び（ｆ）水を含み；上記組成物のｐＨが約４．６～約５．４である、上記容器を提供する。

【００３８】

本発明は更に、本明細書で開示される医薬組成物のいずれか、又は本明細書で開示される容器のいずれかを含む、密封パッケージを提供する。

【００３９】

本発明は更に、本明細書で開示される医薬組成物のいずれか、本明細書で開示される容器のいずれか、又は本明細書で開示される密封パッケージのいずれかを含み、また任意に、必要とする被験者に上記医薬組成物を投与するための説明書を更に含む、キットを提供する。

【００４０】

本発明は更に、本明細書で開示される医薬組成物のいずれか、本明細書で開示される容器のいずれか、又は本明細書で開示されるキットのいずれかを含み、また任意に、それを必要とする被験者に上記医薬組成物を投与するための説明書を更に含む、密封パッケージを提供する。

【００４１】

本発明は更に、本明細書で開示される医薬組成物のいずれか、又は本明細書で開示される容器のいずれか、又は本明細書で開示される密封パッケージのいずれか、又は本明細書で開示されるキットのいずれかを用いて、それを必要とする被験者にエノブリツズマブを投与するステップを含む、癌を治療する方法を提供する。

【００４２】

本開示は更に、本明細書で開示される医薬組成物のいずれか、本明細書で開示される容器のいずれか、本明細書で開示される密封パッケージのいずれか、又は本明細書で開示されるキットのいずれかを用いて、それを必要とする被験者にレチファンリマブを投与するステップを含む、癌を治療する方法を提供し、上記方法は：

ａ）上記医薬組成物を、０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを含む容器内で希釈して、投薬用溶液を得るステップ；

ｂ）上記容器を反転させて、希釈された上記溶液を混合するステップ；及び

ｃ）上記投薬用溶液を内包した上記容器を、上記被験者への投与のためのデバイスに取り付けるステップ

を含む。

【００４３】

本発明は、上記容器が、０．９％の塩化ナトリウムを内包したＩＶバッグ又はシリンジである、上記方法の実施形態を提供する。

【００４４】

本発明は、上記容器が、Ｄ５Ｗを内包したＩＶバッグ又はシリンジである、上記方法の実施形態を提供する。

【００４５】
本発明は更に、それを必要とする被験者の癌の治療のための薬剤を製造するための、本明細書で開示される医薬組成物のいずれかの使用を提供する。
【００４６】
本発明は更に、それを必要とする被験者の癌の治療のための、本明細書で開示される医薬組成物のいずれか、又は本明細書で開示される容器のいずれか、又は本明細書で開示される密封パッケージのいずれか、又は本明細書で開示されるキットのいずれかの使用を提供する。
【００４７】
本発明は更に、それを必要とする被験者の癌の治療のための、本明細書で開示される医薬組成物のいずれか、本明細書で開示される容器のいずれか、本明細書で開示される密封パッケージのいずれか、又は本明細書で開示されるキットのいずれかの使用を提供し、上記使用は：
ａ）上記医薬組成物を、０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを含む容器内で希釈して、投薬用溶液を得るステップ；
ｂ）上記容器を反転させて、希釈された上記溶液を混合するステップ；及び
ｃ）上記投薬用溶液を内包した上記容器を、上記被験者への投与のためのデバイスに取り付けるステップ
を含む。
【００４８】
本発明は、上記容器が、０．９％の塩化ナトリウムを内包したＩＶバッグ又はシリンジである、上記使用の実施形態を提供する。
【００４９】
本発明は、上記容器が、Ｄ５Ｗを内包したＩＶバッグ又はシリンジである、上記使用の実施形態を提供する。
【００５０】
本発明は、上記投薬用溶液が上記エノブリツズマブの単量体純度を約２５℃で約６時間にわたって又は約２℃～約８℃で約２４時間にわたって維持する、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。
【００５１】
本発明は、上記投与が少なくとも約３０分にわたるＩＶ注入によるものである、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。本発明は更に、上記投与が少なくとも約６０分にわたる連続注入によるものである、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。本発明は更に、上記投与が少なくとも約１２０分にわたるＩＶ注入によるものである、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。
【００５２】
本発明は、上記医薬組成物を希釈して約６ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量を得る、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。
【００５３】
本発明は、上記医薬組成物を希釈して約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量を得る、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。
【００５４】
本発明は、上記投薬用溶液の前記投与が３週間毎に１回である、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。
【００５５】
本発明は、上記癌がＢ７‐Ｈ３を発現する、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。
【００５６】
本発明は、上記癌が：副腎癌、エイズ関連癌、胞巣状軟部肉腫、肛門癌、肛門管扁平上皮癌（ＳＣＡＣ）、膀胱癌、骨癌、脳及び脊髄癌、乳癌、ＨＥＲ２$^{+}$乳癌、トリプルネガ

ティブ乳癌（ＴＮＢＣ）、頸動脈小体腫瘍、子宮頸癌、ＨＰＶ関連子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素性腎明細胞癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣腫、子宮内膜癌、選択されていない子宮内膜癌、ＭＳＩ‐ｈｉｇｈ子宮内膜癌、ｄＭＭＲ子宮内膜癌、ＰＯＬＥエキソヌクレアーゼドメイン変異ポジティブ子宮内膜癌、ユーイング肉腫、骨格外粘液型軟骨肉腫、胆嚢癌、胆管癌（bile duct cancer）、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胃癌（gastric cancer）、食道胃接合部（ＧＥＪ）癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞腫瘍、膠芽腫、頭頸部癌、頭頸部の扁平上皮癌（ＳＣＣＨＮ）、血液悪性腫瘍、肝細胞癌、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、白血病、急性骨髄性白血病、脂肪肉腫／悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌、肝細胞癌（ＨＣＣ）、リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、肺癌、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、髄芽腫、黒色腫、ブドウ膜黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮咽頭癌、多発性内分泌腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、副甲状腺腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（ｍＣＲＰＣ）、後部ブドウ膜黒色腫、腎転移癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、小児期の小円形青色細胞腫瘍、神経芽腫、軟組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌（stomach cancer）、滑膜肉腫、精巣癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、尿路上皮癌、並びに子宮癌からなる群から選択される、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。

【００５７】

本発明は、上記癌が、肛門癌、膀胱癌、乳癌、胆管癌（bile duct cancer）、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌（gastric cancer）、ＧＥＪ癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、卵巣癌、前立腺癌、皮膚癌、及び尿路上皮癌である、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。

【００５８】

本発明は、上記肛門癌がＳＣＡＣであり、上記肺癌がＮＳＣＬＣであり、上記乳癌がＴＮＢＣであり、上記皮膚癌が黒色腫又はメルケル細胞癌であり、上記頭頸部癌がＳＣＣＨＮであり、上記前立腺癌がｍＣＲＰＣである、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。本発明は、上記被験者がヒト被験者である、本開示の方法又は使用の実施形態を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００５９】

本発明は、保管及び投与のための、抗ヒトＢ７‐Ｈ３（「ｈＢ７‐Ｈ３」）抗体（「エノブリツズマブ」）及び緩衝剤を含む医薬組成物を提供する。本発明は更に、上記医薬組成物を含む容器及びキットを提供する。本発明は更に、エノブリツズマブを含有する上記医薬組成物、容器、及びキットの、例えば治療有効量又は予防有効量のエノブリツズマブによる癌の治療、及び特定の態様ではＢ７‐Ｈ３を発現する癌の治療のための使用を提供する。

【００６０】

Ｉ．エノブリツズマブ

エノブリツズマブ（エノブリツズマブとしても公知；ＣＡＳ登録番号１３５３４８５‐３８‐７、例えば米国特許第８，８０２，０９３号を参照）は、Ｂ７‐Ｈ３に結合して強化されたＡＤＣＣ活性を仲介する、Ｆｃ最適化モノクローナル抗体である。エノブリツズマブは、ＡＤＣＣ活性を強化するためのＬ２３５Ｖ、Ｆ２４３Ｌ、Ｒ２９２Ｐ、Ｙ３００Ｌ、及びＰ３９６Ｌ置換を含むヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含有し、ここでＩｇＧ重鎖の残基の番号付与は、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NH1, MD (1991)におけるＥＵインデックスの番号付与であり、ヒトＩｇＧ１　ＥＵ抗体の番号付与を指す。エノブリツズマブの重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列を以下に提示する（WHO Drug Information 2016, Recommended INN: List 76, 30(3)):496）。Ｋａｂａｔによって定義されるＣＤＲに

は下線が付されている。

【００６１】

エノブリツズマブの重鎖のアミノ酸配列は（配列番号１）である（ＣＤＲ$_H$残基は太字下線付きで示されており、定常領域は二重下線を付して示されており、Ｆｃ領域の置換は太字二重下線付きで示されている）：

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS **SFGMH**WVRQA PGKGLEWVA**Y**
ISSDSSAIYY **ADTVKG**RFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCGR**GR**
ENIYYGSRLD **Y**WGQGTTVTV SS**A**STKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEL**V** GGPSVFL**L**PP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKP**P**EEQ
YNST**L**RVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
LVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
GK

【００６２】

エノブリツズマブの軽鎖のアミノ酸配列は（配列番号２）である（ＣＤＲ$_L$残基は太字下線付きで示されており、定常領域は二重下線を付して示されている）：

DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITC**KASQNVD** **TNVA**WYQQKP GKAPKALIY**S**
ASYRYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYC**QQ** **YNNYPFT**FGQ
GTKLEIK**R**TV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

【００６３】

ＩＩ．医薬組成物

本発明の医薬組成物はエノブリツズマブ、緩衝剤、及び安定剤を含み、本明細書中で「エノブリツズマブ組成物」又は「エノブリツズマブ製剤（drug product：ＤＰ）組成物」とも呼ばれる。

【００６４】

本明細書中で使用される場合、「約（about）」は当業者によって理解されるものであり、この語句が使用される文脈に応じてある程度変動する。当業者にとって明らかでなく、また本明細書中で別途定義されてもいない、この語句の使用がある場合、この語句が使用される文脈を考慮して、「約」は特定の用語のプラス又はマイナス１０％までを意味する。

【００６５】

本明細書中で使用される場合、単数形「ある（a、an）」及び「上記（the）」は、文脈上明らかな別段の指示がない限り、複数の指示対象を含む。従って例えば、「ある」成分への言及は、文脈上明らかな別段の指示がない限り、２つ以上のそのような成分を有する態様を含む。また、単語「又は（or）」が先行する「…のいずれか（either）」（又は「or」が明確に排他的なものであることを示す同様の表現、例えば「ｘ又はｙのうちの一方のみ（only one of x or y）」等）を伴わずに使用されている場合、この単語は包括的なものであるものと解釈されるものとする（例えば「ｘ又はｙ（x or y）」はｘ又はｙのうちの一方又は両方を意味する）。

【００６６】

用語「及び／又は（and/or）」もまた、包括的なものであるものと解釈されるものとする（例えば「ｘ及び／又はｙ（x and/or y）」はｘ又はｙのうちの一方又は両方を意

味する）。「及び／又は」又は「又は」が３つ以上の項目のグループに対して接続詞として使用されている場合、該グループは、１つの項目のみ、全ての項目、又は項目のいずれの組み合わせ若しくはいずれの個数の項目を含むものと解釈されるものとする。更に、本明細書及び特許請求の範囲で使用される、「…を有する（have、having）」、「…を含む（include、including）」といった用語は、用語「…を含む／備える（comprise、comprising）と同義であるものと解釈されるものとする。「及び／又は」の節によって具体的に特定された要素以外に、上記具体的に特定された要素と関連した又は関連しない要素が任意に存在してもよい。非限定的な例として、「Ｘ及び／又はＹ」への言及は、ある実施形態ではＸのみ（任意にＹ以外の要素も含む）を指すことができ；いくつかの実施形態ではＹのみ（任意にＸ以外の要素も含む）を指すことができ；更なるいくつかの実施形態ではＸ及びＹの両方（任意に他の要素も含む）を指すことができる。

【００６７】

本明細書中で使用される場合、「酢酸塩（acetate）」は、医薬組成物の酢酸塩成分を指す。例えば酢酸塩成分は、酢酸、酢酸塩、及び／又は酢酸緩衝液から構成され得る。

【００６８】

本明細書中で使用される場合、用語「水性（aqueous）」は、水を含有する溶液を指す。

【００６９】

本明細書中で使用される場合、用語「安定している（stable）」は、エノブリツズマブが保管時にその物理的安定性、化学的安定性、薬学的活性、及び／又はその生物学的活性を実質的に保持していることを指す。

【００７０】

用語「貯蔵寿命（shelf-life）」は、物理的安定性、化学的安定性、薬学的活性、及び／又は生物学的活性が実質的に保持された状態で医薬組成物を保存できる期間を指す。

【００７１】

当業者には理解されるように、特に書面による説明を提供するという観点からのあらゆる目的のために、本明細書で開示される全ての範囲は、端点を含むそのあらゆる可能な部分範囲及び部分範囲の組み合わせも包含する。従って、開示される全ての範囲は、あらゆる部分範囲、又は各範囲が包摂するあらゆる個々の値を包含し、またこれらが記載された特許請求の範囲に対するサポートを提供するものと理解されるものとする。例えば、１～１０という範囲が記載されている場合、これは、最小値１と最大値１０との間の、及び／又は最小値１と最大値１０とを含む、あらゆる部分範囲又は個々の値；即ち１以上の最小値で始まり１０以下の最大値で終わる全ての部分範囲（例えば５．５～１０、２．３４～３．５６等）、又は１～１０のいずれの値（例えば３、５．８、９．９９９４等）を含み、またこれらが記載された特許請求の範囲に対するサポートを提供するものとみなされるものとする。

【００７２】

列挙されるいずれの範囲は、該範囲が少なくとも２個、３個、４個、５個、１０個等に等しく分割されることを十分に説明し、またそれを可能にするものと容易に認識できる。非限定的な例として、本明細書中で議論される各範囲は、下位の１／３、中間の１／３、上位の１／３等に容易に分割できる。これもまた当業者には理解されるように、「最大…／…まで（up to）」、「少なくとも（at least）」、「…超／…より大きい（greater than）」、「…未満（less than）」といった全ての表現は、記載されている数を含み、本明細書中で議論されるように後で部分範囲に分割できるような範囲を指す。更に、当業者には理解されるように、ある範囲は個々の数を含む。従って例えば、１～３個の層を有するグループは、１、２、又は３個の層を有するグループを指す。同様に、１～５個の層を有するグループは、１、２、３、４、又は５個の層を有するグループを指す。

【００７３】

本明細書中で例示的なものとして開示される実施形態は、本明細書中で具体的に開示されていないいずれの１つ以上の要素、１つ以上の制限が存在しない状態で、適切に実施で

きる。従って、例えば用語「…を含む／備える（comprising）」、「…を含む（including）」、「…を含有する／包含する（containing）」等は、開放的かつ非制限的な意味で理解されるものとする。更に、本明細書中で採用される用語及び表現は、限定ではなく説明の用語として使用されており、これらの用語及び表現の使用には、図示及び説明されている特徴のいかなる均等物又はその一部分を除外する意図はなく、請求対象の技術の範囲内で様々な修正が可能であることが認識される。更に、句「…本質的にからなる（consisting essentially of）」は、具体的に記載されている要素と、請求対象の技術の基本的かつ新規の特徴に実質的に影響を及ぼさない追加の要素とを含むものとして理解される。句「…からなる（consisting of）」は、明記されていないいかなる要素も除外する。

【００７４】

参照により援用されるテキストに内包される定義は、本開示中の定義と矛盾する限りにおいて、除外される。

【００７５】

本開示は、保管時に、エノブリツズマブの物理的及び化学的安定性、並びにその薬学的活性及び／又は生物学的活性を実質的に保持する、医薬組成物を提供する。一実施形態では、本開示の医薬組成物の保管中に、エノブリツズマブの物理的安定性、化学的安定性、薬学的活性及び／又は生物学的活性の約９０％以上、約８０％以上、約７０％以上、又は約６０％以上が保持される。一実施形態では、貯蔵寿命の期間中に、エノブリツズマブの物理的安定性、化学的安定性、薬学的活性及び／又は生物学的活性の約９０％以上、約８５％以上、約８０％以上、約７５％以上、約７０％以上、約６５％以上、又は約６０％以上が保持される。医薬組成物の貯蔵寿命は一般に、上記組成物中で分子が安定している期間に基づいて選択される。

【００７６】

一実施形態では、本発明の医薬組成物の貯蔵寿命は、約２５℃で少なくとも約１か月、約２５℃で少なくとも約２か月、約２５℃で少なくとも約３か月、約２５℃で少なくとも約４か月、約２５℃で少なくとも約６か月、２～８℃で少なくとも約６か月、２～８℃で少なくとも約１２か月、２～８℃で少なくとも約１８か月、２～８℃で少なくとも約２４か月、２～８℃で少なくとも約３０か月、２～８℃で少なくとも約３６か月、２～８℃で少なくとも約４８か月、又は２～８℃で約４８か月超である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物の貯蔵寿命は、約２５℃で少なくとも約６か月である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物の貯蔵寿命は、２～８℃で少なくとも約２４か月である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物の貯蔵寿命は、２～８℃で少なくとも約３６か月である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物の貯蔵寿命は、２～８℃で少なくとも約４８か月である。

【００７７】

物理的及び化学的安定性の１つの尺度は、本発明の医薬組成物中の、又は本発明の投薬用溶液中の、エノブリツズマブの単量体純度である。エノブリツズマブの単量体純度は、このような組成物若しくは溶液中の、予想される分子量を有するタンパク質（単量体エノブリツズマブ）、単量体より高い分子量を有する種（ＨＭＷ種）、及び／又は単量体より低い分子量を有する種（ＬＭＷ種）の量を、いずれの好適な方法で評価することによって決定できる。従って、単量体純度の損失は、指示された期間の後の、予想される分子量を有するタンパク質（単量体エノブリツズマブ）の損失、並びに／又はＨＭＷ及び／若しくはＬＭＷ種の蓄積を決定することによって測定できる。特定の実施形態では、各種（単量体、ＨＭＷ、及びＬＭＷ）の百分率（％）は、総タンパク質の百分率（％）として計算される。一実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、指示された期間にわたって、約１５％以下、又は約１０％以下、又は約５％以下、又は約４％以下、又は約３％以下、又は約２％以下、又は約１％以下である。一実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、指示された期間にわたって、約６％以下である。一実施

形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、指示された期間にわたって、約５％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、指示された期間にわたって、約４％未満である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、指示された期間にわたって、約３％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、指示された期間にわたって、約２％以下である。特定の実施形態では、本発明の組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＨＭＷ及び／又はＬＭＷ種は、サイズ排除高速液体クロマトグラフィ（size exclusion high performance liquid chromatography：ＳＥ‐ＨＰＬＣ）によって測定される。このような一実施形態では、各種の百分率（％）は、ＳＥ‐ＨＰＬＣ種ピーク（即ち単量体、ＨＭＷ、ＬＭＷ）の面積を全てのピークの合計、即ち総タンパク質の百分率（％）で除算したものとして計算される。

【００７８】

他の実施形態では、本発明の医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度は、約２５℃で少なくとも約１か月、約２５℃で少なくとも約２か月、約２５℃で少なくとも約３か月、約２５℃で少なくとも約４か月、約２５℃で少なくとも約６か月、約２℃～約８℃で少なくとも約６か月、約２℃～約８℃で少なくとも約１２か月、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月、約２℃～約８℃で少なくとも約２４か月、約２℃～約８℃で少なくとも約３０か月、約２℃～約８℃で少なくとも約３６か月、少なくとも約４８か月、又は約２℃～約８℃で約４８か月超にわたって維持される。一実施形態では、本発明の医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度は、約２５℃で少なくとも約６か月にわたって維持される。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度は、約２℃～約８℃で約３６か月以上にわたって維持される。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度は、約２℃～約８℃で約４８か月にわたって維持される。

【００７９】

安定性の別の尺度は、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブの電荷不均質性プロファイルの安定性である。タンパク質組成物は、等電点（ｐＩ）が異なる様々なバリアントを含み得る。このようなバリアントは、チャージバリアントと呼ばれる。従って、上記不均質性プロファイルは、主電荷ピーク（main charge peak：ＭＣＰ）、酸性バリアント（acidic variant：ＡＶ）、及び塩基性バリアント（basic variant：ＢＶ）をいずれの好適な方法で測定することによって決定できる。例えば、本発明のエノブリツズマブ組成物はＭＣＰ、ＡＶ、及びＢＶ成分を含むことができ、不均質性プロファイルの変化は、指示された時間後の、ＭＣＰの損失、並びに／又はＡＶ及び／若しくはＢＶの蓄積を決定することによって測定できる。一実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、指示された期間にわたって、約１５％以下、又は約１０％以下、又は約５％以下、又は約４％以下、又は約３％以下、又は約２％以下、又は約１％以下である。一実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、指示された期間にわたって、約１５％以下、又は約１０％以下、又は約５％以下、又は約４％以下、又は約３％以下、又は約２％以下、又は約１％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＢＶの増加は、指示された期間にわたって、約１５％以下、又は約１０％以下、又は約５％以下、又は約４％以下、又は約３％以下、又は約２％以下、又は約１％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、指示された期間にわたって、約７％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、指示された期間にわたって、約６％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、指示された期間にわたって、約５％以下である。別

の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、指示された期間にわたって、約７％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、指示された期間にわたって、約６％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、指示された期間にわたって、約５％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＢＶの増加は、指示された期間にわたって、約４％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＢＶの増加は、指示された期間にわたって、約３％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＢＶの増加は、指示された期間にわたって、約２％以下である。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＭＣＰ、ＡＶ、及びＢＶは、イオン交換高速液体クロマトグラフィ（ion exchange high performance liquid chromatography：ＩＥ‐ＨＰＬＣ）によって測定される。特定の実施形態では、発明の医薬組成物又は本発明の投薬用溶液中のエノブリツズマブのＭＣＰ、ＡＶ、及びＢＶは、キャピラリ等電点電気泳動（capillary isoelectric focusing：ｃＩＥＦ）によって測定される。

【００８０】

他の実施形態では、本発明の医薬組成物中のエノブリツズマブの不均質性プロファイルは、約２５℃で少なくとも約１か月、約２５℃で少なくとも約２か月、約２５℃で少なくとも約３か月、約２５℃で少なくとも約４か月、約２５℃で少なくとも約６か月、約２℃～約８℃で少なくとも約６か月、約２℃～約８℃で少なくとも約１２か月、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月、約２℃～約８℃で少なくとも約２４か月、約２℃～約８℃で少なくとも約３０か月、約２～約８℃で少なくとも約３６か月、少なくとも約４８か月、又は約２℃～約８℃で約４８か月超にわたって維持される。一実施形態では、本発明の医薬組成物中のエノブリツズマブの不均質性プロファイルは、約２５℃で少なくとも約６か月にわたって維持される。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中のエノブリツズマブの不均質性プロファイルは、約２℃～約８℃で約３６か月以上にわたって維持される。別の実施形態では、本発明の医薬組成物中のエノブリツズマブの不均質性プロファイルは、約２℃～約８℃で約４８か月にわたって維持される。

【００８１】

Ａ．エノブリツズマブ組成物

本発明の医薬組成物（即ちエノブリツズマブ組成物）の成分は、例えば活性剤活性作用剤の量を示すバイアル、アンプル、又はサシェ等の気密容器中の液体組成物として、単位剤形に混合した状態で供給できる。一実施形態では、本発明の医薬組成物は液体状の溶液として供給される。このような液体状の溶液は、投与の準備ができるまで、元の容器内で約２℃～約８℃で保管できるが、このような液体状の溶液は、投与前の短期間、室温（約２５℃）で保管することもできる。

【００８２】

本発明のエノブリツズマブ組成物を注入によって投与する特定の実施形態では、上記組成物を、例えば滅菌された０．９％の塩化ナトリウム（例えば生理食塩水）を内包するシリンジ、容器、バッグ、又は注入ボトルを用いて吐出できる。本発明のエノブリツズマブ組成物を注射によって投与する特定の実施形態では、本明細書中で詳述されるように投与前に成分を混合できるよう、０．９％の塩化ナトリウムを提供できる。このようなエノブリツズマブ組成物は、予防有効量又は治療有効量のエノブリツズマブを含むことができる。

【００８３】

本発明のエノブリツズマブ組成物を注入によって投与する特定の実施形態では、上記組成物を、例えば滅菌された水中の５％のデキストロース（「Ｄ５Ｗ」）を内包するシリンジ、容器、バッグ、又は注入ボトルを用いて吐出できる。本開示のエノブリツズマブ組成物を注射によって投与する特定の実施形態では、本明細書中で詳述されるように投与前に

成分を混合できるよう、Ｄ５Ｗを提供できる。このようなエノブリツズマブ組成物は、予防有効量又は治療有効量のエノブリツズマブを含むことができる。

【００８４】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブ、酢酸塩、スクロース、ＰＳ８０、及び水を含む。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は抗酸化剤（例えばメチオニン）を含まない。

【００８５】

酢酸塩成分は、酢酸及び酢酸塩から構成できる。許容可能な酢酸塩としては、限定するものではないが：酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、及び酢酸亜鉛が挙げられる。一実施形態では、上記酢酸塩は、氷酢酸及び酢酸ナトリウムを含む。

【００８６】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２２．５ｍｇ／ｍＬ～約２７．５ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約８５ｍｇ／ｍＬ～約１０５ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１１５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１３５ｍｇ／ｍＬ～約１５５ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１６５ｍｇ／ｍＬ～約１７５ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１８５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約９０ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬの濃度のエノブリツズマブを含む。これらの値のうちのいずれかの間、例えば約１０ｍｇ／ｍＬ、約２２ｍｇ／ｍＬ、約２７ｍｇ／ｍＬ、約３０ｍｇ／ｍＬ、約４０ｍｇ／ｍＬ、約５０ｍｇ／ｍＬ、約８０ｍｇ／ｍＬ、約１００ｍｇ／ｍＬ、約１５０ｍｇ／ｍＬ等のエノブリツズマブ濃度も考えられる。

【００８７】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は約５ｍＭ～約３０ｍＭの酢酸塩を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は約５ｍＭ～約２５ｍＭの酢酸塩を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は約８ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸塩を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は約７．５ｍＭ～約１５ｍＭの酢酸塩を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は約８ｍＭ～約１２ｍＭの酢酸塩を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は約９ｍＭ～約１１ｍＭの酢酸塩を含む。一実施形態では、本発明の医薬組成物は約１６ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸塩を含む。一実施形態では、本発明の医薬組成物は約１８ｍＭ～約２２ｍＭの酢酸塩を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は約１０ｍＭの酢酸塩を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は約２０ｍＭの酢酸塩を含む。これらの値のうちのいずれかの間、例えば約８ｍＭ、約１４ｍＭ、約１８ｍＭ等の酢酸塩濃度も考えられる。一実施形態では、本発明の組成物中の酢酸塩は、氷酢酸並びに酢酸ナトリウム（例えば無水酢酸ナトリウム、酢酸ナトリウム一水和物、及び／又は酢酸ナトリウム三水和物）を含む。酢酸ナトリウム一水和物及び／又は無水酢酸ナトリウム及び

／又は酢酸ナトリウム三水和物を氷酢酸と併用することによって、所望の酢酸塩濃度を得ることができることが理解される。本明細書中で提供されているように、酢酸マグネシウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、及び酢酸亜鉛を含むがこれらに限定されない別の形態の酢酸塩を、酢酸ナトリウムの代わりに酢酸緩衝液中で使用できる。

【００８８】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．８ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．３５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１６ｍｇ／ｍＬ～約０．２０ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．２３ｍｇ／ｍＬ～約０．３０ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．４５ｍｇ／ｍＬ～約０．５７ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１８ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．２７ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．５２ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸を含む。これらの値のうちのいずれかの間、例えば約０．０８ｍｇ／ｍＬ、０．１５ｍｇ／ｍＬ、０．２５ｍｇ／ｍＬ等の氷酢酸濃度も考えられる。

【００８９】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．５０ｍｇ／ｍＬ～約２．０ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．２ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．８６ｍｇ／ｍＬ～約１．１ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．６６ｍｇ／ｍＬ～約０．８１ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１．２ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１．３５ｍｇ／ｍＬ～約１．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．７４ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．９５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１．５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物を含む。これらの値のうちのいずれかの間、例えば約０．９ｍｇ／ｍＬ、約１．２ｍｇ／ｍＬ、約１．７ｍｇ／ｍＬ等の酢酸ナトリウム三水和物濃度も考えられる。

【００９０】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．８ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約０．５０ｍｇ／ｍＬ～約２．０ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．３５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．２ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１６ｍｇ／ｍＬ～約０．２０ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約０．８６ｍｇ／ｍＬ～約１．１ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．２３ｍｇ／ｍＬ～約０．３０ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約０．６６ｍｇ／ｍＬ～約０．８１ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約１．２ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸

ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．４５ｍｇ／ｍＬ～約０．５７ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約１．３５ｍｇ／ｍＬ～約１．６５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．２７ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約０．７４ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１８ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約０．９５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．５２ｍｇ／ｍＬの濃度の氷酢酸と、約１．５ｍｇ／ｍＬの濃度の酢酸ナトリウム三水和物とを含む。

【００９１】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬの濃度のスクロースを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬの濃度のスクロースを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約７６ｍｇ／ｍＬ～約１０４ｍｇ／ｍＬの濃度のスクロースを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約８０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの濃度のスクロースを含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約９０ｍｇ／ｍＬの濃度のスクロースを含む。これらの値のうちのいずれかの間、例えば約８５ｍｇ／ｍＬ、約８７ｍｇ／ｍＬ、約９２ｍｇ／ｍＬ等のスクロース濃度も考えられる。

【００９２】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬの濃度のＰＳ８０を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．５３ｍｇ／ｍＬの濃度のＰＳ８０を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬの濃度のＰＳ８０を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．１２ｍｇ／ｍＬの濃度のＰＳ８０を含む。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬの濃度のＰＳ８０を含む。これらの値のうちのいずれかの間、例えば約０．０９ｍｇ／ｍＬ、約０．１１ｍｇ／ｍＬ、約０．１３ｍｇ／ｍＬ等のＰＳ８０濃度も考えられる。

【００９３】

一実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約４．０～約６．０である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約４．４～約５．６である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約４．３～約５．３である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約４．７～約５．５（即ち約５．１±０．４）である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約４．６～約５．４（即ち約５．０±０．４）である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約４．４～約５．２（即ち約４．８±０．４）である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約４．８である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約５．０である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物のｐＨは約５．１である。これらの値のうちのいずれかの間のｐＨ量、例えば約４．７のｐＨ、約４．９のｐＨ、約５．３のｐＨ、又は約５．５のｐＨ等も考えられる。

【００９４】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約５ｍＭ～約３０ｍＭの酢酸ナトリウム、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．０～約６．０である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約８ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸ナトリウム、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．６である。

【００９５】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約７．５ｍＭ～約１５ｍＭの酢酸ナトリウム、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３

０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．０～約６．０である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約８ｍＭ～約１２ｍＭの酢酸ナトリウム、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約９ｍＭ～約１１ｍＭの酢酸ナトリウム、約７６ｍｇ／ｍＬ～約１０４ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．０である。

【００９６】

別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１６ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸ナトリウム、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．３～約５．３である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１８ｍＭ～約２２ｍＭの酢酸ナトリウム、約７６ｍｇ／ｍＬ～約１０４ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約９０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【００９７】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約２．０ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．０～約６．０である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．６である。

【００９８】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．３５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．２ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍ

Ｌのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２２．５ｍｇ／ｍＬ～約２７．５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．３５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．２ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．９５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．９５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．２７ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．７４ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．２７ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．７４ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．０である。

【００９９】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．２ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．３～約５．３である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約９０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．２ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．３～約５．３である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．５２ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．５２ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【０１００】

一実施形態では、約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．９５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である。別の実施形態では、約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．９５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約５．１である。

【０１０１】

別の実施形態では、約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．２７ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．７４ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び

水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である。別の実施形態では、約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．２７ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．７４ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約５．０である。

【０１０２】

一実施形態では、約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【０１０３】

別の実施形態では、約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．５２ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．５２ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【０１０４】

一実施形態では、約５ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２５ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約４５０ｍｇのスクロース、約０．５ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である。別の実施形態では、約５ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２５ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約４５０ｍｇのスクロース、約０．５ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の実施形態では、約５ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２５ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約４５０ｍｇのスクロース、約０．５ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．０である。

【０１０５】

一実施形態では、約５ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２５ｍｇのエノブリツズマブ、約０．９ｍｇの氷酢酸、約４．７５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約４５０ｍｇのスクロース、約０．５ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である。別の実施形態では、約５ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２５ｍｇのエノブリツズマブ、約０．９ｍｇの氷酢酸、約４．７５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約４５０ｍｇのスクロース、約０．５ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の実施形態では、約５ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２５ｍｇのエノブリツズマブ、約０．９ｍｇの氷酢酸、約４．７５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約４５０ｍｇのスクロース、約０．５ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である。一実施形態では、約５ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１２５ｍｇのエノブリツズマブ、約１．３５ｍｇの氷酢酸、約３．７ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約４５０ｍｇのスクロース、約０．５ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【０１０６】

一実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５０ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である。別の実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５０ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナト

リウム、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５０ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．０である。

【０１０７】

一実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５０ｍｇのエノブリツズマブ、約１．８ｍｇの氷酢酸、約９．５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である。別の実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５０ｍｇのエノブリツズマブ、約１．８ｍｇの氷酢酸、約９．５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５０ｍｇのエノブリツズマブ、約１．８ｍｇの氷酢酸、約９．５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である。一実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約２５０ｍｇのエノブリツズマブ、約２．７ｍｇの氷酢酸、約７．４ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【０１０８】

ある代替実施形態では、約１７ｍＬの本発明の医薬組成物は、約４２５ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム三水和物、約１５３０ｍｇのスクロース、約１．７ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である。別の代替実施形態では、約１７ｍＬの本発明の医薬組成物は、約４２５ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム三水和物、約１５３０ｍｇのスクロース、約１．７ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の代替実施形態では、約１７ｍＬの本発明の医薬組成物は、約４２５ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム三水和物、約１５３０ｍｇのスクロース、約１．７ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．０である。

【０１０９】

別の代替実施形態では、約１７ｍＬの本発明の医薬組成物は、約４２５ｍｇのエノブリツズマブ、約３．０６ｍｇの氷酢酸、約１６．１５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約１５３０ｍｇのスクロース、約１．７ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である。別の代替実施形態では、約１７ｍＬの本発明の医薬組成物は、約４２５ｍｇのエノブリツズマブ、約３．０６ｍｇの氷酢酸、約１６．１５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約１５３０ｍｇのスクロース、約１．７ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の代替実施形態では、約１７ｍＬの本発明の医薬組成物は、約４２５ｍｇのエノブリツズマブ、約４．５９ｍｇの氷酢酸、約１２．５８ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約１５３０ｍｇのスクロース、約１．７ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である。別の代替実施形態では、約１７ｍＬの本発明の医薬組成物は、約４２５ｍｇのエノブリツズマブ、約４．５９ｍｇの氷酢酸、約１２．５８ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約１５３０ｍｇのスクロース、約１．７ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．０である。

【０１１０】

一実施形態では、約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約５００ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約１８００ｍｇのスクロース、約２ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である。別の実施形態では、約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約５００ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約１８００ｍｇのスクロース、約２ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の実施形態では、約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約５００ｍｇのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約１８００ｍｇのスクロ

ース、約２ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．０である。

【０１１１】

一実施形態では、約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約５００ｍｇのエノブリツズマブ、約３．６ｍｇの氷酢酸、約１９ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約１８００ｍｇのスクロース、約２ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．７～約５．５である。別の実施形態では、約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約５００ｍｇのエノブリツズマブ、約３．６ｍｇの氷酢酸、約１９ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約１８００ｍｇのスクロース、約２ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．１である。別の実施形態では、約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約５００ｍｇのエノブリツズマブ、約３．６ｍｇの氷酢酸、約１９ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約１８００ｍｇのスクロース、約２ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である。一実施形態では、約２０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約５００ｍｇのエノブリツズマブ、約５．４ｍｇの氷酢酸、約１４．８ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約１８００ｍｇのスクロース、約２ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【０１１２】

一実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１，２００ｍｇのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１，２００ｍｇのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．８である。一実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１，２００ｍｇのエノブリツズマブ、約５．２ｍｇの氷酢酸、約１５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、約１０ｍＬの本発明の医薬組成物は、約１，２００ｍｇのエノブリツズマブ、約５．２ｍｇの氷酢酸、約１５ｍｇの酢酸ナトリウム三水和物、約９００ｍｇのスクロース、約１ｍｇのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【０１１３】

一実施形態では、本発明の医薬組成物の重量オスモル濃度は約２００～約４００ｍＯｓｍ／ｋｇ・H_2Oである。別の実施形態では、本発明の医薬組成物の重量オスモル濃度は約２２５～約３７５ｍＯｓｍ／ｋｇである。別の実施形態では、本発明の医薬組成物の重量オスモル濃度は約２５０～約３６０ｍＯｓｍ／ｋｇである。別の実施形態では、本発明の医薬組成物の重量オスモル濃度は約２６０～約３４０ｍＯｓｍ／ｋｇ・H_2Oである。

【０１１４】

特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は滅菌されている。一実施形態では、本開示の医薬組成物は非発熱性である。本開示は更に、上記水が滅菌された非発熱性の蒸留水である、上記医薬組成物、密封パッケージ、又はキットの実施形態を提供する。別の実施形態では、本開示の密封パッケージ、キット、又は医薬組成物中の上記水は、注射用水（Ｗａｔｅｒ ｆｏｒ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ）、ＵＳＰ、又はこれらと同等のものである。

【０１１５】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５℃で少なくとも約３か月にわたって安定している。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの単量体純度を、約２５℃で少なくとも約３か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２５℃において、約３か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２５℃において、約３か月で約３％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの電荷不均質性プロファイルを、約２５℃で少なくとも約３か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの主電荷ピーク（ＭＣＰ）の減少は、約２５℃において、約３か月で約２０％以下である。

別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２５℃において、約３か月で約２０％以下である。

【０１１６】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２５℃で少なくとも約６か月にわたって安定している。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの単量体純度を、約２５℃で少なくとも約６か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、２５℃において、約６か月で約６％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２５℃において、約６か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２５℃において、約６か月で約３％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの電荷不均質性プロファイルを、約２５℃で少なくとも約６か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２５℃において、約６か月で約２０％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２５℃において、約６か月で約２０％以下である。

【０１１７】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月にわたって安定している。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの単量体純度を、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約４％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約３％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの電荷不均質性プロファイルを、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約１０％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約９％以下である。別の実施形態では、医薬組成物中又は投薬用溶液中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約７％以下である。別の実施形態では、医薬組成物中又は投薬用溶液中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約４％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約１８か月で約３％以下である。

【０１１８】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約２４か月にわたって安定している。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの単量体純度を、約２℃～約８℃で少なくとも約２４か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約４％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約３％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの電荷不均質性プロファイルを、約２℃～約８℃で少なくとも約２４か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約１０％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約

８℃において、約２４か月で約９％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約７％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約４％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約２４か月で約３％以下である。

【０１１９】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２℃～約８℃で約３６か月にわたって安定している。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの単量体純度を、約２℃～約８℃で約３６か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約４％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約３％以下である。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの電荷不均質性プロファイルを、約２℃～約８℃で少なくとも約３６か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約１０％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約９％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約７％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約４％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約３６か月で約３％以下である。

【０１２０】

一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２℃～約８℃で約４８か月にわたって安定している。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、エノブリツズマブの単量体純度を、約２℃～約８℃で約４８か月にわたって維持する。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約４％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブの単量体純度の損失は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約３％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約１０％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約９％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約７％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＭＣＰの減少は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約５％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約４％以下である。別の実施形態では、上記医薬組成物中のエノブリツズマブのＡＶの増加は、約２℃～約８℃において、約４８か月で約３％以下である。

【０１２１】
ＩＩＩ．容器及びキット
本発明は、本発明の医薬組成物を含む容器も提供する。本発明は更に、本発明の医薬組成物を内包した１つ以上の容器を含む、医薬パック又はキットを提供する。一実施形態では、上記容器はバイアル（例えば単回用量バイアル）である。一実施形態では、本発明の上記医薬パック又はキットは、バイアル（例えば単回用量バイアル）を内包する。別の実施形態では、上記医薬パック又はキットは、２個以上のバイアルを内包する。
【０１２２】
一実施形態では、上記容器（例えばバイアル）は約５ｍＬ～約２０ｍＬの本発明の医薬組成物を内包する。一実施形態では、上記容器（例えばバイアル）は、エノブリツズマブの濃度が容器１個あたり約２５ｍｇ／ｍＬとなるように、約１２５ｍｇのエノブリツズマブを含む約５ｍＬの本発明の医薬組成物を内包する。別の実施形態では、上記容器（例えばバイアル）は、エノブリツズマブの濃度が容器１個あたり約２５ｍｇ／ｍＬとなるように、約２５０ｍｇのエノブリツズマブを含む約１０ｍＬの本発明の医薬組成物を内包する。別の実施形態では、上記容器（例えばバイアル）は、エノブリツズマブの濃度が容器１個あたり約１２０ｍｇ／ｍＬとなるように、約１，２００ｍｇのエノブリツズマブを含む約１０ｍＬの本発明の医薬組成物を内包する。別の実施形態では、上記容器（例えばバイアル）は、エノブリツズマブの濃度が容器１個あたり約２５ｍｇ／ｍＬとなるように、約４２５ｍｇのエノブリツズマブを含む約１７ｍＬの本発明の医薬組成物を内包する。別の実施形態では、上記容器（例えばバイアル）は、エノブリツズマブの濃度が容器１個あたり約２５ｍｇ／ｍＬとなるように、約５００ｍｇのエノブリツズマブを含む約２０ｍＬの本発明の医薬組成物を内包する。上記容器（例えばバイアル）は、用量の送達のため、最大約５ｍＬ（１２５ｍｇ）、最大約１０ｍＬ（２５０ｍｇ又は１，２００ｍｇ）、最大約１７ｍＬ（４２５ｍｇ）、及び最大約２０ｍＬ（５００ｍｇ）のエノブリツズマブを取り出すために十分な体積を保証するために、過剰体積の本発明の上記医薬組成物を含んでもよいことが理解される。
【０１２３】
更に、疾患の治療に有用な１つ以上の他の予防剤又は治療剤も、本発明の医薬パック又はキットに含めることができる。任意に、このような１つ以上の容器は、医薬製品又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する政府機関によって規定された形式の通知と関連するものとすることができ、上記通知は、ヒトへの投与のための製造、使用又は販売の機関による承認を反映したものである。任意に、エノブリツズマブ組成物を含む投薬用溶液の調製及び投与のための１つ以上の指示及び／又は使用説明が記載された製品ラベルが、１つ以上の上記容器に関連付けられる。
【０１２４】
本発明は、上述の方法で使用できる、本発明の医薬組成物（即ちエノブリツズマブ組成物）を含むキットを提供する。上記キットでは、本発明の医薬組成物（即ちエノブリツズマブ組成物）は一般に、例えばアンプル、バイアル、サシェ、又は他の好適な容器といったの気密容器中に包装され、上記容器には典型的には、その中に内包された成分の量が示されている。上記容器は、ガラス、樹脂、プラスチック、又は他の好適な材料といった、薬学的に許容可能ないずれの材料で形成できる。一実施形態では、上記容器はボロシリケートガラス製バイアルである。別の実施形態では、上記容器は単回用量５ｍＬ　ＵＳＰタイプＩボロシリケートガラス製バイアルである。別の実施形態では、この５ｍＬ容器は、５ｍＬの体積中に約１２５ｍｇのエノブリツズマブを含有する。一実施形態では、上記容器はボロシリケートガラス製バイアルである。別の実施形態では、上記容器は、単回用量１０ｍＬ　ＵＳＰタイプＩボロシリケートガラス製バイアルである。別の実施形態では、この１０ｍＬ容器は、１０ｍＬの体積中に約２５０ｍｇのエノブリツズマブを含有する。別の実施形態では、上記容器は単回用量２０ｍＬ　ＵＳＰタイプＩボロシリケートガラス製バイアルである。別の実施形態では、この２０ｍＬ容器は、１７ｍＬの体積中に約４２５ｍｇのエノブリツズマブを含有する。別の実施形態では、この２０ｍＬ容器は、２０ｍ

Ｌの体積中に約５００ｍｇのエノブリツズマブを含有する。一実施形態では、上記容器は無菌的に充填される。一実施形態では、上記キットを構成する本発明の医薬組成物は、液体状の溶液として供給される。このような液体状の溶液は、投与の準備ができるまで、元の容器内で約２℃～約８℃で保管できる。しかしながら、このような溶液は、短期間にわたって室温（約２５℃）で保管することもできる。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約１８か月の貯蔵寿命を有する。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約２４か月の貯蔵寿命を有する。一実施形態では、上記医薬組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約３６か月の貯蔵寿命を有する。一実施形態では、上記医薬組成物は、約２℃～約８℃で少なくとも約４８か月の貯蔵寿命を有する。他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、２５℃で少なくとも約３か月の貯蔵寿命を有する。他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、２５℃で少なくとも約６か月の貯蔵寿命を有する。上記キットは更に、１つ以上の容器内に、癌の治療に使用できる１つ以上の他の予防及び／若しくは治療剤を、例えば予防有効量若しくは治療有効量で含むことができ；並びに／又は上記キットは更に、癌に関連する１つ以上の癌抗原に結合する１つ以上の抗体、例えば細胞傷害性抗体を含むことができる。特定の実施形態では、上記他の予防又は治療剤は化学療法剤である。他の実施形態では、上記予防又は治療剤は生物療法剤又はホルモン療法剤である。

【０１２５】

従って本発明は：

ａ）本明細書に記載されている医薬組成物を含む容器；

ｂ）任意に、それを必要とする被験者に上記医薬組成物を投与するための説明書

を含む、キットを提供する。

【０１２６】

一実施形態では、上記容器は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約５ｍＭ～約３０ｍＭの酢酸ナトリウム、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含む医薬組成物を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．０～約６．０である。一実施形態では、上記容器は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約８ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸ナトリウム、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含む医薬組成物を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．６である。

【０１２７】

一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約７．５ｍＭ～約１５ｍＭの酢酸ナトリウム、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．０～約６．０である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約４０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約８ｍＭ～約１２ｍＭの酢酸ナトリウム、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約９ｍＭ～約１１ｍＭの酢酸ナトリウム、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０４ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．５である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約

５．１である。別の実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約５．０である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１６ｍＭ～約２４ｍＭの酢酸ナトリウム、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．３～約５．３である。

【０１２８】

一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約１８ｍＭ～約２２ｍＭの酢酸ナトリウム、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０４ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０８ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約２０ｍＭの酢酸ナトリウム、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．８である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約２．０ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．０～約６．０である。

【０１２９】

一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．６ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．６である。一実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．３５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．２ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。

【０１３０】

別の実施形態では、上記容器は医薬組成物を含むことができ、上記組成物は、約２２．５ｍｇ／ｍＬ～約２７．５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約０．３５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．６ｍｇ／ｍＬ～約１．２ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含み、上記組成物のｐＨは約４．５～約５．５である。一実施形態では、上記容器は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．９５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約５．４～約５．７である。別の実施形態では、上記容器は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．１８ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．９５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約５．１である。一実施形態では、上記容器は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．２７ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．７４

ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．６～約５．４である。別の実施形態では、上記容器は、約２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．２７ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約０．７４ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約５．０である。一実施形態では、上記容器は、約６０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、１．２ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．３～約５．３である。一実施形態では、上記容器は、約９０ｍｇ／ｍＬ～約１３０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．４ｍｇ／ｍＬ～約０．６５ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．２ｍｇ／ｍＬ～約１．８ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約７２ｍｇ／ｍＬ～約１０８ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．３～約５．３である。

【０１３１】

一実施形態では、上記容器は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．５２ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．４～約５．２である。別の実施形態では、上記容器は、約１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、約０．５２ｍｇ／ｍＬの氷酢酸、約１．５ｍｇ／ｍＬの酢酸ナトリウム三水和物、約９０ｍｇ／ｍＬのスクロース、約０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０、及び水を含むことができ、上記組成物のｐＨは約４．８である。

【０１３２】

本発明の上記組成物、容器、密封パッケージ、及びキット中の水は、滅菌された非発熱性の蒸留水とすることができ、注射用水、ＵＳＰ、又ははこれらと同等のものとすることができる。

【０１３３】

一実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージは、説明資料を含むことができる。本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、提供される医薬組成物を、同一の医薬キット若しくは密封パッケージで又は別個の医薬キット若しくは別個の密封パッケージで提供され得る追加の作用剤と組み合わせて投与するように指示する場合がある。上記説明資料は、提供される医薬組成物を、約２週間に１回、約３週間に１回、約４週間に１回、又はそれより高い若しくは低い頻度で、規則的な又は不規則な間隔で投与するように指示できる。上記説明資料は、提供される医薬組成物の１つの容器が、約２５ｍｇ／ｍＬ（例えば１２５ｍｇ／５ｍＬ、２５０ｍｇ／１０ｍＬ、４２５ｍｇ／１７ｍＬ、若しくは５００ｍｇ／２０ｍＬ）、又は約１２０ｍｇ／ｍＬ（例えば１，２００ｍｇ／１０ｍＬ）のエノブリツズマブを含むように指示できる。上記説明資料は、約６ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、又は約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量で投与するように指示できる。上記説明資料は、提供される医薬組成物を、投与前に（例えば０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗ中で）希釈するように指示できる。本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、このような情報のいずれのセットを組み合わせることができる（例えば上記説明資料は、エノブリツズマブ医薬組成物を０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗ中で希釈して、約６ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、又は約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量で投与するように、及び上記用量を、約２週間に１回、約３週間に１回、約４週間に１回、又はそれより高い若しくは低い頻度で、規則的な又は不規則な間隔で投与するように、指示できる）。上記説明資料は、含まれる医薬組成物の投与の様式に関して、例えば上記医薬組成物を静脈内（ＩＶ）注入によって投与するように指示できる。本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記投与の持続時間又はタイミングに関して、例えば含まれる医薬組

成物を、約３０分にわたる、約６０分にわたる、又は１２０分にわたる、又はそれより長い若しくは短い持続時間にわたる静脈内（ＩＶ）注入によって投与するように指示できる。ラインを洗い流すために、最大１０分の追加の注入時間（即ち合計１３０分）が許可される。

【０１３４】

一実施形態では、本発明の医薬キットの説明資料は、上記医薬組成物を０．９％の塩化ナトリウム中で希釈して投薬用溶液を得るように指示する。別の実施形態では、本発明の医薬キットの説明資料は、提供される上記医薬組成物をＤ５Ｗ中で希釈して投薬用溶液を得るように指示する。

【０１３５】

一実施形態では、本発明の密封パッケージの説明資料は、上記医薬組成物を０．９％の塩化ナトリウム中で希釈して投薬用溶液を得るように指示する。別の実施形態では、本発明の密封パッケージの説明資料は、提供される上記医薬組成物をＤ５Ｗ中で希釈して投薬用溶液を得るように指示する。

【０１３６】

一実施形態では、本発明の医薬キットの説明資料は、本発明の医薬組成物を、それを必要とする被験者に投与する方法を提供し、上記方法は：

ａ）上記医薬組成物を、容器内において、０．９％の塩化ナトリウム中で希釈して、投薬用溶液を得るステップ；

ｂ）上記容器を反転させて、希釈された上記溶液を混合するステップ；及び

ｃ）上記投薬用溶液を内包した上記容器を、上記被験者への投与のためのデバイスに取り付けるステップ

を含む。

【０１３７】

一実施形態では、本発明の密封パッケージの説明資料は、本発明の医薬組成物を、それを必要とする被験者に投与する方法を提供し、上記方法は：

ａ）上記医薬組成物を、容器内において、０．９％の塩化ナトリウム中で希釈して、投薬用溶液を得るステップ；

ｂ）上記容器を反転させて、希釈された上記溶液を混合するステップ；及び

ｃ）上記投薬用溶液を内包した上記容器を、上記被験者への投与のためのデバイスに取り付けるステップ

を含む。

【０１３８】

一実施形態では、上記本発明の投薬用溶液の投与は、約３０分～約１２０分、約３０分、約６０分、又は約１２０分の期間にわたる静脈内（ＩＶ）注入によるものである。

【０１３９】

一実施形態では、本発明の医薬キットの説明資料は、本発明の医薬組成物を、それを必要とする被験者に投与する方法を提供し、上記方法は：

ａ）上記医薬組成物を、容器内においてＤ５Ｗ中で希釈して、投薬用溶液を得るステップ；

ｂ）上記容器を反転させて、希釈された上記溶液を混合するステップ；及び

ｃ）上記投薬用溶液を内包した上記容器を、上記被験者への投与のためのデバイスに取り付けるステップ

を含む。

【０１４０】

一実施形態では、本発明の密封パッケージの説明資料は、本発明の医薬組成物を、それを必要とする被験者に投与する方法を提供し、上記方法は：

ａ）上記医薬組成物を、容器内においてＤ５Ｗ中で希釈して、投薬用溶液を得るステップ；

ｂ）上記容器を反転させて、希釈された上記溶液を混合するステップ；及び

ｃ）上記投薬用溶液を内包した上記容器を、上記被験者への投与のためのデバイスに取り付けるステップ
を含む。
【０１４１】
一実施形態では、上記容器は、０．９％の塩化ナトリウムを内包したＩＶバッグである。別の実施形態では、上記容器は、Ｄ５Ｗを内包したＩＶバッグである。別の実施形態では、上記容器は、０．９％の塩化ナトリウムを内包したシリンジである。別の実施形態では、上記容器は、Ｄ５Ｗを内包したシリンジである。
【０１４２】
一実施形態では、本発明の医薬組成物は、投薬用溶液中のエノブリツズマブの、約６ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量が得られるように希釈される。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、投薬用溶液中のエノブリツズマブの、約６ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量が得られるように希釈される。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、投薬用溶液中のエノブリツズマブの、約１０ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量が得られるように希釈される。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、投薬用溶液中のエノブリツズマブの、約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース治療用量が得られるように希釈される。
【０１４３】
本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、含まれる医薬組成物の適切な又は望ましい用途に関して、例えば提供される医薬組成物を癌の治療のために、例えば予防有効量又は治療有効量で投与するように、指示できる。一実施形態では、上記癌は：副腎癌、エイズ関連癌、胞巣状軟部肉腫、肛門癌（肛門管扁平上皮癌（ＳＣＡＣ）を含む）、膀胱癌、骨癌、脳及び脊髄癌、乳癌（ＨＥＲ２$^{+}$乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）を含む）、頸動脈球腫瘍、子宮頸癌（ＨＰＶ関連子宮頸癌を含む）、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素性腎明細胞癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣腫、子宮内膜癌（選択されていない子宮内膜癌、ＭＳＩ‐ｈｉｇｈ子宮内膜癌、ｄＭＭＲ子宮内膜癌、及び／又はＰＯＬＥエキソヌクレアーゼドメイン変異ポジティブ子宮内膜癌を含む）、ユーイング肉腫、骨格外粘液型軟骨肉腫、胆嚢癌又は胆管癌（bile duct cancer）（胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）を含む）、胃癌（gastric cancer）、食道胃接合部（ＧＥＪ）癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞腫瘍、膠芽腫、頭頸部癌（頭頸部の扁平上皮癌（ＳＣＣＨＮ）を含む）、血液悪性腫瘍、肝細胞癌、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、白血病（急性骨髄性白血病を含む）、脂肪肉腫／悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌（肝細胞癌（ＨＣＣ）を含む）、リンパ腫（びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）を含む）、肺癌（小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を含む）、髄芽腫、黒色腫（ブドウ膜黒色腫を含む）、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫（中皮咽頭癌を含む）、多発性内分泌腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、副甲状腺腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌（転移性去勢抵抗性前立腺癌（ｍＣＲＰＣ）を含む）、後部ブドウ膜黒色腫、腎転移癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、小児期の小円形青色細胞腫瘍（神経芽腫、及び横紋筋肉腫を含む）、軟組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌（stomach cancer）、滑膜肉腫、精巣癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、尿路上皮癌、並びに子宮癌からなる群から選択される。
【０１４４】
本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を：肛門癌、膀胱癌、乳癌、胆管癌（bile duct cancer）、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌（gastric cancer）、ＧＥＪ癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、卵巣癌、前立腺癌、皮膚癌、及び尿路上皮癌からなる群から選択される癌に対して投与するよう指示できる。
【０１４５】

一実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を肛門癌の治療のために投与するよう指示する。別の実施形態では、上記肛門癌はＳＣＡＣである。

【０１４６】

一実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を肺癌の治療のために投与するよう指示する。別の実施形態では、上記肺癌はＮＳＣＬＣである。

【０１４７】

一実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を乳癌の治療のために投与するよう指示する。別の実施形態では、上記乳癌はＴＮＢＣである。

【０１４８】

一実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を皮膚癌の治療のために投与するよう指示する。別の実施形態では、上記皮膚癌は黒色腫である。別の実施形態では、上記皮膚癌はメルケル細胞癌である。

【０１４９】

一実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を頭頸部癌の治療のために投与するよう指示する。別の実施形態では、上記頭頸部癌はＳＣＣＨＮである。

【０１５０】

一実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を前立腺癌の治療のために投与するよう指示する。別の実施形態では、上記前立腺癌はｍＣＲＰＣである。

【０１５１】

一実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を尿路上皮癌の治療のために投与するよう指示する。

【０１５２】

以上の実施形態のいずれかにおいて、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を上述のような癌の治療のために投与するよう指示でき、上記癌は転移性癌である。いくつかの実施形態では、本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を上述のような癌の治療のために投与するよう指示でき、上記癌は原発性癌である。

【０１５３】

本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を上述のような癌の治療のために、上記癌の別の治療の前、間、又は後に投与するように指示できる。このような実施形態のうちの特定のものにおいて、上記説明資料は、上記医薬組成物を、上述のような癌の治療のための術前補助療法として投与するように指示できる。このような実施形態のうちの他のものにおいて、上記説明資料は、上記医薬組成物を、上述のような癌の治療のための補助療法として投与するように指示できる。このような実施形態のうちの他のものにおいて、上記説明資料は、上記医薬組成物を、上述のような癌の治療のための併用療法の構成要素として投与するように指示できる。

【０１５４】

本発明の医薬キット又は本発明の密封パッケージに含まれる説明資料は、医薬組成物を、Ｂ７‐Ｈ３を発現する上述のような癌の治療のために投与するように指示できる。説明資料は更に、特定のアッセイ又は発現測定、例えば免疫組織化学によるＢ７‐Ｈ３の発現の測定を指定できる。説明資料は更に、このようなＢ７‐Ｈ３発現スコアを、規制当局によって使用が承認された（例えばＦＤＡによって承認された）試験によって決定するよう、指定できる。

【０１５５】

ＩＶ．投与方法

本発明の医薬組成物は、治療有効量又は予防有効量のエノブリツズマブを、被験者に投与することによる、疾患、障害又は感染症に関連する１つ以上の症状の治療、予防及び改善のために提供できる。一実施形態では、上記医薬組成物は、いずれの好適な方法によって決定されるように、実質的に精製される（即ち上記組成物の効果を制限する、又は望ましくない副作用を生成する物質を実質的に含まない）。別の実施形態では、被験者は、非霊長類（例えばウシ属、ウマ科、ネコ科、イヌ科、げっ歯類等）又は霊長類（例えばカニクイザル等のサル、ヒト等）といった哺乳類を含む動物である。一実施形態では、被験者はヒトである。用語「被験者（subject）」と「患者（patient）」とは、本明細書中では相互交換可能なものとして使用される。

【０１５６】

本明細書中で使用される場合、癌の治療に使用する際の本発明の医薬組成物のエノブリツズマブの「治療有効量（therapeutically effective amount）」は、癌の進行を遅らせることができる；体液（例えば血液、末梢細胞若しくはリンパ液）、組織、又は器官中の癌細胞の個数を削減できる（細胞傷害性）；癌細胞の個数を比較的一定に維持できる（細胞増殖抑制性）；腫瘍サイズを低下させる、転移を阻害する、腫瘍の成長を阻害する、及び／又は癌の症状のうちの１つ以上を緩和することができる、量である。本開示の医薬組成物の配合に使用するためのエノブリツズマブの治療有効量は、本明細書中で提供されており、並びに／又は例えば医療専門家によって、治療対象の癌の種類、送達経路、年齢、体重、被験者の症状の重症度、及び被験者の応答パターンを考慮して決定できる。本明細書中で使用される場合、癌の予防に使用する際の本開示の医薬組成物のエノブリツズマブの「予防有効量（prophylactically effective amount）」は、癌の発生若しくは再発を防止できる、又は癌の発生若しくは再発のリスクを低減できる量である。本明細書中で使用される場合、本開示の医薬組成物、容器、密封パッケージ、キット、又は方法による癌の治療は、例えば、治療有効量又は予防有効量のエノブリツズマブを、それを必要とする被験者に投与するステップを含むことができる。

【０１５７】

本発明の医薬組成物（即ちエノブリツズマブ組成物）を投与する方法としては、限定するものではないが、非経口投与（例えば静脈内）が挙げられる。別の実施形態では、本発明の医薬組成物（即ちエノブリツズマブ組成物）は、静脈内投与される。本発明の医薬組成物は：代謝拮抗化学療法剤（ペメトレキセドを含む）、白金ベースの化学療法剤（例えばシスプラチン及びカルボプラチンを含む）、並びにタキサンベースの化学療法剤（例えばパクリタキセル及びナブパクリタキセルを含む）を含むがこれらに限定されない化学療法剤；癌抗原又はＴ細胞等の免疫細胞上の抗原に結合するものを含む抗体及び抗体様分子を含むがこれらに限定されない生物製剤といった、他の薬学的活性剤と共に投与され得る。このような癌抗原としては、限定するものではないが、５Ｔ４、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ５１、ＣＤ１２３、ＤＲ５、ＥＧＦＲ、ＥｐＣａｍ、ＧＤ２、ｇｐＡ３３、ＨＥＲ２、ＰＤ‐Ｌ１、ＲＯＲ‐１、ＴＡＧ‐７２、及び／又はＶＥＧＦＲ２が挙げられる。免疫細胞上の上述のような抗原としては、限定するものではないが、ＣＴＬＡ‐４、ＬＡＧ‐３、及びＰＤ‐１が挙げられる。上述のような癌抗原又は免疫細胞上の抗原に結合する多数の抗体及び抗体様分子は既に記述されており、限定するものではないが、ベバシズマブ、セツキシマブ、エノブリツズマブ、フロテツズマブ、マルゲツキシマブ、オファツムマブ、パニツムマブ、レチファンリマブ、リツキシマブ、テボテリマブ、トラスツズマブ等が挙げられる。

【０１５８】

一実施形態では、本発明の医薬組成物（即ちエノブリツズマブ組成物）の量は、被験者に治療有効量又は予防有効量のエノブリツズマブを提供するための、エノブリツズマブの体重ベース用量を用いて決定される。用語「体重ベース用量（weight-based dose）」は、本明細書中で使用される場合、患者の単位体重あたりの、投与されるエノブリツズマブの個別量、例えば被験者の体重１キログラムあたりのエノブリツズマブのミリグラム数（ｍｇ／ｋｇ体重；本明細書では「ｍｇ／ｋｇ」と略される）を指す。計算された用量

は、ベースライン時の被験者の体重に基づいて投与される。典型的には、ベースライン又は確立されたプラトー体重からの、体重の有意な（例えば少なくともプラス又はマイナス約１０％以上の）変化により、用量の再計算が促されることになる。単一又は複数の投薬量が投与され得る。

【０１５９】

特定の実施形態では、エノブリツズマブは、それを必要とする被験者に、約６ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース用量で投与される。特定の実施形態では、エノブリツズマブは、それを必要とする被験者に、約６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。特定の実施形態では、エノブリツズマブは、それを必要とする被験者に、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。特定の実施形態では、エノブリツズマブは、それを必要とする被験者に、約１５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。体重ベースの用量に関して、用語「約」は、記載されている用量の±１０％の範囲を指すことが意図されているため、例えば約１５ｍｇ／ｋｇの用量は、１３．５ｍｇ／ｋｇ、１６．５ｍｇ／ｋｇ、又は１３．５ｍｇ／ｋｇ～１６．５ｍｇ／ｋｇとなる。

【０１６０】

１用量の本発明の医薬組成物（即ち１用量のエノブリツズマブ組成物）は、少なくとも２用量、少なくとも４用量、少なくとも６用量、少なくとも１２用量、又は少なくとも２４用量、又は２４用量より多い用量を包含するために十分な期間（治療経過）にわたって、周期的な間隔で被験者に投与できる。このような、ある期間にわたる周期的な間隔での本発明の医薬組成物の投与は、１回の「治療経過（course of treatment）」とみなすことができる。例えばある投薬量を、２週間に１回（「Ｑ２Ｗ」）、３週間に１回（「Ｑ３Ｗ」）、４週間に１回（「Ｑ４Ｗ」）、又はそれより短い若しくは長い期間にわたって、投与してよい。このような周期的な投与を、ある期間にわたって、例えば約１～約５２週間又は５２週間超にわたって継続してよい。このような治療経過は、より短い様々な間隔、例えば２～８週間の、本明細書ではそれぞれ「サイクル（cycle）」と呼ばれる複数の増分に分割でき、その間に、設定された数の用量が投与される。投与の用量及び／又は頻度は、各サイクル中において同一であっても異なっていてもよい。被験者の効果的な治療に必要な投薬及びタイミングに影響し得る因子としては、例えば被験者の疾患若しくは障害の重篤度、処方、送達経路、過去の治療、総合的な健康状態、及び／又は年齢、並びに被験者の体内の他の疾患の存在が挙げられる。更に、治療有効量のエノブリツズマブを用いた被験者の治療は、単一の治療、又は一連の複数の治療を含むことができる。

【０１６１】

「投薬レジメン（dosing regimen）」は、被験者に１つ以上の所定の周期性で、所定の頻度（又は複数のこのような頻度のセット）で、所定の用量（又は複数のこのような用量のセット）が投与される、投薬量の投与である。本発明のある投薬レジメンは、約３ｍｇ／ｋｇの用量でＱ３Ｗでの、被験者に対する本発明のエノブリツズマブ組成物の投与を含む。本発明の別の投薬レジメンは、約６ｍｇ／ｋｇの用量でＱ３Ｗでの、被験者に対する本発明のエノブリツズマブ組成物の投与を含む。本発明の別の投薬レジメンは、約１０ｍｇ／ｋｇの用量でＱ３Ｗでの、被験者に対する本発明のエノブリツズマブ組成物の投与を含む。本発明の別の投薬レジメンは、約１５ｍｇ／ｋｇの用量でＱ３Ｗでの、本発明のエノブリツズマブ組成物の投与を含む。

【０１６２】

本発明の特定の実施形態では、被験者に対する上記医薬組成物の投与が、所定の頻度若しくは周期性で又はこのような予定された間隔の約１～３日以内に行われることが、具体的に企図され、従って投与は、予定投薬日の１～３日前、１～３日後、又は予定投薬日に、例えば３週間（±３日）に１回、行われる。このような実施形態では、上記エノブリツズマブ組成物は、注入ポンプによってシリンジで被験者に投与される。特定の実施形態では、上記エノブリツズマブ組成物は、少なくとも１か月以上、少なくとも３か月以上、少なくとも４か月、少なくとも６か月以上、又は少なくとも１２か月、又は１２か月超の持続時間にわたって、本発明の投薬レジメンのうちのいずれかに従って、シリンジポンプ注

入によって投与される。特定の実施形態では、上記エノブリツズマブ組成物はＩＶ注入によって投与される。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、連続静脈内注入であっても不連続な静脈内注入であってもよいＩＶ注入によって、投与される。特定の実施形態では、上記エノブリツズマブ組成物は、少なくとも１か月以上、少なくとも３か月以上、少なくとも４か月、少なくとも６か月以上、又は少なくとも１２か月、又は１２か月超の持続時間（即ち治療経過）にわたって、上述の投薬レジメンのうちのいずれかに従って、ＩＶ注入によって投与される。少なくとも６か月以上の、又は少なくとも１２か月若しくは１２か月超にわたる、又は例えば疾患若しくは管理が不可能な毒性の寛解までの、治療期間が観察される。特定の実施形態では、治療は、疾患の寛解後、ある期間にわたって継続される。特定の実施形態では、治療は、病気、有害事象等によって中断される場合があり、このような病気、有害事象等の解決、軽減、又は改善時に再開される。

【０１６３】

本発明の方法の特定の実施形態では、本発明の医薬組成物（即ちエノブリツズマブ組成物）は、注入ポンプによる投与のために、好適な希釈剤、例えば０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを含むシリンジ内で希釈される。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、ＩＶ注入による投与のために、好適な希釈剤、例えば０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを含む注入バッグ内で希釈される。注入反応又はアレルギー反応が発生する可能性があるため、このような注入反応の予防のための前投薬を利用でき、また抗体の投与中にアナフィラキシーに対する予防措置を講じることができる。

【０１６４】

Ｖ．医薬組成物を含む投薬用溶液の投与

医薬組成物（本発明のエノブリツズマブ組成物等）を含む投薬用溶液は、例えば重力による、又は静的注入ポンプを用いた、静脈内投与に特に好適である。本発明のエノブリツズマブ組成物を０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗと組み合わせることによって、エノブリツズマブ投薬用溶液を得ることができる。特定の実施形態では、治療用投薬量の投与は、少なくとも約３０分又は少なくとも約６０分にわたる。特定の実施形態では、治療用投薬量の投与は、少なくとも約１２０分にわたる。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、約６ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース用量が、患者又は被験者に投与される。一実施形態では、約６ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、又は約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース用量が、患者又は被験者に投与される。他の実施形態では、約６ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース用量がＱ３Ｗで投与される。他の実施形態では、約６ｍｇ／ｋｇの体重ベース用量がＱ３Ｗで投与される。他の実施形態では、約１０ｍｇ／ｋｇの体重ベース用量がＱ３Ｗで投与される。他の実施形態では、約１５ｍｇ／ｋｇの体重ベース用量がＱ３Ｗで投与される。

【０１６６】

別の実施形態では、上述のような用量の投与は、少なくとも約３０分にわたる、又は少なくとも約１２０分にわたるＩＶ注入によるものである。別の実施形態では、上述のような用量の投与は、少なくとも約３０分にわたる、又は少なくとも約９０分にわたるＩＶ注入によるものである。別の実施形態では、上述のような用量の投与は、少なくとも約３０分にわたる、又は少なくとも約６０分にわたるＩＶ注入によるものである。別の実施形態では、エノブリツズマブ投薬用溶液の投与は、少なくとも約３０分にわたるＩＶ注入によるものである。別の実施形態では、エノブリツズマブ投薬用溶液の投与は、少なくとも約６０分にわたるＩＶ注入によるものである。別の実施形態では、エノブリツズマブ投薬用溶液の投与は、少なくとも約１２０分にわたるＩＶ注入によるものである。

【０１６７】

投薬用溶液を形成するために、医薬組成物（即ち本発明のエノブリツズマブ組成物）を、例えば０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを内包したＩＶバッグ（公称容積１００ｍＬ又は２５０ｍＬ）等の容器に加えることができる。別の実施形態では、本発明の医薬組成物を、０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを内包したシリンジ（公称容積２０ｍＬ）

等の容器に加えてもよい。一実施形態では、本発明の医薬組成物を、０．９％の塩化ナトリウム又はＤ５Ｗを内包した容器に加える前に、優しくかき混ぜる。一実施形態では、上記容器はＩＶバッグである。一実施形態では、上記ＩＶバッグは、ポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）製バッグ、ポリオレフィンコポリマー（ポリプロピレン及びポリエチレン）製バッグ、フタル酸ジ‐２‐エチルヘキシル（ＤＥＨＰ）含有ＰＶＣ製バッグ、ポリアミドコーティングされたポリオレフィン製バッグ、又はエチレン酢酸ビニル（ＥＶＡ）製バッグである。別の実施形態では、上記容器はシリンジである。一実施形態では、上記シリンジはポリプロピレン製シリンジである。一実施形態では、投与中にインラインフィルタを使用する。一実施形態では、上記フィルタの細孔径は０．２μｍ、５μｍ、又は１５μｍである。一実施形態では、細孔径０．２μｍのインラインフィルタが使用される。一実施形態では、上記フィルタは、ポリフッ化ビニリデン又は酢酸セルロース製フィルタである。一実施形態では、上記フィルタはポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）製フィルタである。いくつかの実施形態では、所望の体積の本発明の医薬組成物を上記ＩＶバッグ又はシリンジに加え、例えば優しく反転させて、投薬用溶液を混合できる。

【０１６８】

一実施形態では、調製された上記投薬用溶液はすぐに使用される。別の実施形態では、調製された上記投薬用溶液は、２５℃で最大約４時間にわたって、又は約２℃～約８℃で最大約２４時間にわたって保管される。別の実施形態では、約２℃～約８℃で最大約２４時間にわたって保管された、調製された上記投薬用溶液は、投与前に、約３０～約６０分の平衡期間にわたって室温で保管される。

【０１６９】

ＶＩ．本発明の組成物の使用

本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、及びキットは、癌の治療のための、及び特定の実施形態ではＢ７‐Ｈ３を発現する癌の治療のための方法において、例えば治療有効量又は予防有効量で使用できる。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、癌の治療のために、それを必要とする被験者に本発明の医薬組成物を、例えば治療有効量又は予防有効量で投与するステップを含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットを用いて治療される癌は：副腎癌、エイズ関連癌、胞巣状軟部肉腫、肛門癌（肛門管扁平上皮癌（ＳＣＡＣ）を含む）、膀胱癌、骨癌、脳及び脊髄癌、乳癌（ＨＥＲ２$^{+}$乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）を含む）、頸動脈球腫瘍、子宮頸癌（ＨＰＶ関連子宮頸癌を含む）、軟骨肉腫、脊索腫、嫌色素性腎明細胞癌、明細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、線維形成性小円形細胞腫瘍、上衣腫、子宮内膜癌（選択されていない子宮内膜癌、ＭＳＩ‐ｈｉｇｈ子宮内膜癌、ｄＭＭＲ子宮内膜癌、及び／又はＰＯＬＥエキソヌクレアーゼドメイン変異ポジティブ子宮内膜癌を含む）、ユーイング肉腫、骨格外粘液型軟骨肉腫、胆嚢癌又は胆管癌（bile duct cancer）（胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）を含む）、胃癌（gastric cancer）、食道胃接合部（ＧＥＪ）癌、妊娠性絨毛性疾患、胚細胞腫瘍、膠芽腫、頭頸部癌（頭頸部の扁平上皮癌（ＳＣＣＨＮ）を含む）、血液悪性腫瘍、肝細胞癌、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、白血病（急性骨髄性白血病を含む）、脂肪肉腫／悪性脂肪腫性腫瘍、肝臓癌（肝細胞癌（ＨＣＣ）を含む）、リンパ腫（びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）を含む）、肺癌（小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を含む）、髄芽腫、黒色腫（ブドウ膜黒色腫を含む）、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫（中皮咽頭癌を含む）、多発性内分泌腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、副甲状腺腫瘍、小児癌、末梢神経鞘腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、前立腺癌（転移性去勢抵抗性前立腺癌（ｍＣＲＰＣ）を含む）、後部ブドウ膜黒色腫、腎転移癌、ラブドイド腫瘍、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、小児期の小円形青色細胞腫瘍（神経芽腫、及び横紋筋肉腫を含む）、軟組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌（stomach cancer）、滑膜肉腫、精巣癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、尿路上皮癌、並びに子宮癌からなる群から選択される。本発明の医薬キットに含まれる説明資料は、上記医薬組成物を：肛門癌、膀胱

癌、乳癌、胆管癌（bile duct cancer）、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌（gastric cancer）、ＧＥＪ癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、卵巣癌、前立腺癌、及び尿路上皮癌からなる群から選択される癌に対して投与するよう指示できる。

【０１７０】

一実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、肛門癌の治療のために使用される。別の実施形態では、上記肛門癌はＳＣＡＣである。

【０１７１】

一実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、肺癌の治療のために使用される。別の実施形態では、上記肺癌はＮＳＣＬＣである。

【０１７２】

一実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、皮膚癌の治療のために使用される。別の実施形態では、上記皮膚癌は黒色腫である。別の実施形態では、上記皮膚癌はメルケル細胞癌である。

【０１７３】

一実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、頭頸部癌の治療のために使用される。別の実施形態では、上記頭頸部癌はＳＣＣＨＮである。

【０１７４】

一実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、前立腺癌の治療のために使用される。別の実施形態では、上記前立腺癌はｍＣＲＰＣである。

【０１７５】

一実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、尿路上皮癌の治療のために使用される。

【０１７６】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、上述のような癌の治療のために使用され、ここで上記癌は転移性癌である。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、上述のような癌の治療のために使用され、ここで上記癌は転移性癌である。

【０１７７】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、上述のような癌の治療のための術前補助療法として使用される。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、上述のような癌の治療のための補助療法として使用される。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、上述のような癌の治療のための併用療法の構成要素として使用される。

【０１７８】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物、容器、密封パッケージ、又はキットは、上述のような癌の治療のために使用され、ここで上記癌はＢ７‐Ｈ３を発現する。

【実施例】

【０１７９】

これまで本発明を概説してきたが、本発明は、以下の実施例を参照することによって更に容易に理解されるだろう。これらの実施例は例示として提供されており、特段の記載がない限り、本発明を限定することを意図したものではない。

【０１８０】

実施例１

エノブリツズマブを含有する医薬組成物の開発

エノブリツズマブを含んだ安定した抗酸化剤非含有医薬組成物（「エノブリツズマブ製剤（ＤＰ）組成物」）を、バイアル内の液体組成物として調製した。

【０１８１】

１．１．例示的なエノブリツズマブＤＰ組成物の目標製品プロファイル

２５０ｍｇ又は４２５ｍｇバイアルのための例示的なエノブリツズマブＤＰ組成物の目標製品プロファイルを以下の表１に示す。

【０１８２】

【表１】

表１：125mg、250mg、425mg、500mg、及び1200mgバイアルのための、例示的なエノブリツズマブDP組成物の目標製品プロファイル

製品の属性	目標
投薬形態	注入：滅菌された水溶液
バイアルあたりのタンパク質含有量	＞125mg、≧250mg、≧425mg、≧500mg、又は≧1,200mg
用量	250mg、又は425mg、又は1,200mg
タンパク質濃度	≧5mg/mL（最大約200mg/mL）
貯蔵寿命	2~8℃で24か月以上
分解物/不純物	安全閾値未満
凝集物	5%未満の増加

【０１８３】

１．２．１０ｍＭの酢酸塩中のエノブリツズマブ製剤（ＤＰ）組成物の開発

最初にエノブリツズマブを、多くのＩｇＧ１抗体にとって許容可能な製剤である、ｐＨ６．１の１０ｍＭのリン酸ナトリウム中で、０．１５ＭのＮａＣｌ及び０．０５ｍｇ／ｍＬのポリソルベート８０（ＰＳ８０）（ＰＢＳ‐Ｔ）に配合した。しかしながらこの条件は、このエノブリツズマブ濃縮物を冷蔵（２～８℃）した場合に、濁った外観をもたらした。緩衝液、ｐＨ、賦形剤、及び界面活性剤の、２～８℃の製剤の外観に対する影響を決定するために、様々なタンパク質濃度（２１．１ｍｇ／ｍＬ～３９．４ｍｇ／ｍＬ；表２に示されている）を試験した。

【０１８４】

【表２】

表２：2~8℃でのエノブリツズマブ DP 製剤の外観

製剤 (%=W/V)	エノブリツズマブ濃度 (mg/mL)	2~8℃での外観
PBS-T、pH6.1	29.3	濁っている
pH5.5、10mM の酢酸ナトリウム、0.05M の NaCl	24.1	わずかにかすんでいる
pH5.1、10mM の酢酸ナトリウム、0.05M の NaCl	21.1	透明
pH5.1、10mM の酢酸ナトリウム、0.1mg/mL の PS80	38.1	透明
pH6.1、10mM のリン酸ナトリウム、0.1mg/mL の PS80	39.4	透明
pH5.1、10mM の酢酸ナトリウム、9%のスクロース、0.1mg/mL の PS80	25.1	透明
pH5.1、10mM の酢酸ナトリウム、9%のスクロース、0.1mg/mL の PS80	24.5	透明

【０１８５】

エノブリツズマブの安定性を、スクロース、塩化ナトリウム、及びポリソルベート８０（ＰＳ８０）の存在下で、ｐＨ５．１（１０ｍＭの酢酸緩衝液）と、ｐＨ５．５（１０ｍＭの酢酸緩衝液）と、ｐＨ６．１（１０ｍＭのリン酸緩衝液）との間で比較した。表２に示されているように、ｐＨを低下させること、及び／又はＮａＣｌを排除することによって、エノブリツズマブの可溶特性の改善が得られた。更に、ｐＨ５．１及びｐＨ６．１におけるダイアフィルトレーション中の流束速度は、ｐＨ５．１条件について大幅に高い交換効率を示した。ダイアフィルトレーションの流束の差は、ｐＨ５．１におけるエノブリツズマブの高い可溶性と一致するものであった。ｐＨ５．１の１０ｍＭの酢酸ナトリウムの存在下の、ダイアフィルトレーション後のエノブリツズマブ濃縮物を更に評価することにより、その適合性及び分子安定性が確立され、単量体含有量には観察可能な変化は生じなかった。この製剤により、０．２μｍ膜で容易にろ過できる透明な抗体溶液が得られた。タンパク質溶液の撹拌によって誘発されることがある目に見えない粒子の形成を抑制するために、０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０を、ろ過後のエノブリツズマブに加えた。従ってこの実施例では、ｐＨ５．１の１０ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液（３ｍＭ氷酢酸、７ｍＭの酢酸ナトリウム）と、０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０とが、更なる開発のための製剤緩衝液として選択された。

【０１８６】

１．２．１．賦形剤の評価

更に、保管（例えば冷蔵庫保管又は凍結保管）時のエノブリツズマブの安定性を強化できる賦形剤を特定するための研究を実施した。１０ｍＭの酢酸ナトリウム及び０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ‐８０を含有するｐＨ５．１の、又は１０ｍＭのリン酸ナトリウム及び０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ‐８０を含有するｐＨ６．１のエノブリツズマブ製剤を、様々な賦形剤の添加によって更に製剤した。１個のｐＨ６．１の製剤及びｐＨ５．１の他の７個の製剤を、スクロース、トレハロース、ソルビトール、アルギニン、リシン、グルタミン、及びＮａＣｌの組み合わせを添加することによって調製し、重量オスモル濃度が略等しい混合物を得た。これらの製剤のエノブリツズマブ製品安定性を、異なる複数の保管温度、室温での撹拌応力、及び凍結解凍条件下で評価した。試験された８個のエノブリツズマブ製

剤を表３に示し、研究の結果を以下に提供する。

【０１８７】

１．２．２．外観の評価

まず、選択された賦形剤の影響を、２～８℃における混合物の外観によって評価した。ｐＨ５．１（酢酸塩）又はｐＨ６．１（リン酸塩）のエノブリツズマブの溶液は、５０ｍＭのＮａＣｌ、５０ｍＭのアルギニン、及び３％のスクロースの添加によって曇った（表３の＃５、＃６を参照）。塩基性アミノ酸と３～６％のスクロースとの他の組み合わせもまた、混合後にかすんだままであった（表３の＃３、＃７、＃８を参照）。透明な外観は、塩非含有かつアルギニン非含有の条件についてしか達成されなかった（表３の＃１、＃２、＃４を参照）。

【０１８８】

【表３】

表３：エノブリツズマブの外観、低温安定性、及び凝集物に対する、製剤賦形剤及びpHの影響

#	１つ以上の製剤賦形剤 (%=W/V)	pH	2~8°Cでの外観	凍結解凍（１及び５サイクル後の凝集の変化の%)	37°C（２及び４週間後の凝集の変化の%）[c]
1[a]	9%のスクロース	5.1	透明	0.16、-0.18	0.12、0.87
2[a]	10%のトレハロース	5.1	透明	-0.07、0.45	0.36、0.38
3[a]	6%のスクロース、0.05M のアルギニン	5.1	かすんでいる	-0.09、-0.09	0.67、1.05
4[a]	6%のスクロース、1.5%のソルビトール	5.1	透明	-0.16、-0.18	0.27、0.76
5[a]	3%のスクロース、0.05M のアルギニン、0.05M の NaCl	5.1	曇っている	-0.07、0.05	0.70、1.39
6[b]	3%のスクロース、0.05M のアルギニン、0.05M の NaCl	6.1	曇っている	0.04、0.04	0.9、1.32
7[a]	3%のスクロース、0.05M のリシン、0.05M の NaCl	5.1	かすんでいる	0.37、0.59	1.24、3.25
8[a]	3%のスクロース、0.05M のグルタミン、0.05M の NaCl	5.1	かすんでいる	-0.04、0.12	0.65、2.16

[a] １０ｍＭの酢酸ナトリウム及び０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ‐８０をベースとする製剤

[b] １０ｍＭのリン酸ナトリウム及び０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ‐８０をベースとする製剤

[c] 凝集物の形成は時間経過に対して直線的ではない；報告された速度は増分値である。

【０１８９】

１．２．３．凍結解凍研究

ｐＨ５．１の７個の例示的な製剤及びｐＨ６．１の１つの例示的な製剤中のエノブリツズマブの安定性に対する、５サイクルにわたる８０℃での凍結及び２５℃での解凍の影響を評価するために、凍結／解凍研究を実施した。試料を、最初に、並びに１サイクル及び５サイクル後に、外観と、サイズ排除高速液体クロマトグラフィ（「ＳＥ‐ＨＰＬＣ」）による％凝集物とについて、分析した。ｐＨ５．１のトレハロースを含有するもの（＃２）、及びｐＨ５．１のスクロース‐リシン‐ＮａＣｌの組み合わせを含有するもの（＃７）が、凍結解凍を繰り返した後でわずかに高いレベルの凝集物形成を示したことを除いて

、凍結保護は全ての製剤について同様である。９％スクロース製剤は、試験した８個の製剤の中で、外観及び凝集物に対する凍結解凍保護の両方において最も高い適合性を有していた２つの製剤のうちの一方である。分析結果は表３にまとめられている。

【０１９０】

得られた結果は、凍結／解凍後に塩化ナトリウムの存在下で有意に多くの目に見えない粒子が形成されることを示している。凍結／解凍研究から、９％（９０ｍｇ／ｍＬ）スクロース、０．０１％（０．１ｍｇ／ｍＬ）ＰＳ８０、１０ｍＭ酢酸塩、ｐＨ５．１が、エノブリツズマブに関して、例示的な製剤の中で最も安定していた。

【０１９１】

１．２．４．凝集物研究

続いて、表３に示されているように、ガラスバイアル内のエノブリツズマブについて、３７℃という上昇させた保管温度で加速安定性研究を実施した。これらの条件は、凝集物の形成及び断片化の速度を人工的に高め、これは、添加された賦形剤の潜在的な安定化特性を区別するのに役立つ可能性がある。アルギニン‐スクロースの組み合わせ（＃３）、及び４個のＮａＣｌ含有製剤（＃５、＃６、＃７、＃８）は、高温でエノブリツズマブを不安定化させるようであった。重量オスモル濃度が等しい他の製剤に対して９％スクロース（＃１）を加えると、外観及び安定性について一貫した改善が達成された。従って凝集物研究により、９％のスクロース及び０．１ｍｇ／ｍＬのＰＳ８０を含有する、ｐＨ５．１の１０ｍＭの酢酸ナトリウムで構成された製剤が、エノブリツズマブに関して、例示的な製剤の中で最も安定していることも確認された。

【０１９２】

１．３．２０ｍＭの酢酸塩中のエノブリツズマブ製剤（ＤＰ）組成物の開発

追加の例示的な製剤、特にエノブリツズマブ濃度が６０ｍｇ／ｍＬ以上である抗酸化剤非含有酢酸塩製剤を評価するために、研究を実施した。

【０１９３】

１．３．１．ｐＨシフト分析

この研究のために、ｐＨが３．７～５．０である２０ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液を選択して、６０ｍｇ／ｍＬという比較的高い濃度でのｐＨシフトを評価した。簡潔に述べると、透析カセットを用いて、製剤前のエノブリツズマブを、開始ｐＨが３．７、４．３、４．５、４．８、又は５．０である２０ｍＭの製剤緩衝液へと緩衝液交換した。次に、得られた材料を６０ｍｇ／ｍＬまで濃縮し、スクロース（最終９％）及びＰＳ８０（最終０．１％）を加えた。ｐＨ、タンパク質濃度（Ｓｏｌｏ‐ＶＰＥ）、及びＳＥ‐ＨＰＬＣによるパーセント高分子量種（％ＨＭＷＳ）を測定して、各製剤のｐＨシフト及び凝集物レベルを評価した。結果を表４に示す。

【０１９４】

【表４】

表４：エノブリツズマブのpHシフトの結果

透析用の製剤開始緩衝液条件	透析後の実際のpH	タンパク質濃度(mg/mL)	SE-HPLCによる%HMWS
20mMの酢酸ナトリウム、9%のスクロース、0.01%のPS80、pH3.7	4.5	60.7	1.7
20mMの酢酸ナトリウム、9%のスクロース、0.01%のPS80、pH4.3	4.8	61.2	1.8
20mMの酢酸ナトリウム、9%のスクロース、0.01%のPS80、pH4.5	4.9	61.4	1.8
20mMの酢酸ナトリウム、9%のスクロース、0.01%のPS80、pH4.8	5.0	61.1	1.8
20mMの酢酸ナトリウム、9%のスクロース、0.01%のPS80、pH5.0	5.2	60.8	2.0

【０１９５】
全ての製剤は、標的製剤への緩衝液交換後にｐＨシフトを有することが観察された。ｐＨシフトは、開始緩衝液のｐＨが分子ｐＩである８．６５から離れているほど顕著である。ｐＨ３．７で開始されるｐＨ緩衝液に対する０．８ｐＨ単位のシフトが、ｐＨ４．５の製剤をもたらすことが観察された。ｐＨ５．０の開始ｐＨ緩衝液を使用する場合には、ｐＨシフトが０．２まで低減され、これは最終製剤において５．２のｐＨをもたらす。４．５という比較的低いｐＨの２０ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液中で製剤された、６０ｍｇ／ｍＬ超のエノブリツズマブは、２．０％という最高の％ＨＭＷＳを有するｐＨ５．２の製剤条件と比較して、１．７％という最低の％ＨＭＷＳを有していた。この％ＨＭＷＳに関する結果は、凝集物形成にはわずかなｐＨ依存性があることを示しており、ｐＨが低い製剤では低い％ＨＭＷＳが観察された。

【０１９６】
ｐＨシフト効果が観察されるのは、画像化キャピラリ等電点電気泳動（imaged capillary isoelectric focusing：ｉＣＩＥＦ）によって決定されるように、エノブリツズマブがｐＨ８．６５のｐＩを有する高度に帯電した抗体であるためである。この研究は、エノブリツズマブの製剤、特に高濃度の製剤が、ｐＨのシフトを受けやすいことを実証するものであった。ｐＨシフトは、ｐＨの上昇と共に漸減した。また、低ｐＨ条件で低い％凝集物が観察されたことから、凝集物の形成はｐＨに部分的に依存する。従って、最適なｐＨをより良好に達成及び維持できる、比較的高い緩衝液濃度（例えば２０ｍＭ）を使用することで、高濃度エノブリツズマブ製剤の長期安定性が向上する。

【０１９７】
１．３．２．加速及びストレス下熱研究
凍結保管条件（－６０℃～－８０℃）、通常の保管条件（２～８℃）、加速保管条件（２３～２７℃）、及びストレス下保管条件（３８～４２℃）下で、更なる例示的なエノブリツズマブ製剤中のエノブリツズマブの安定性を監視するために、短期安定性研究を実施した。６０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブを含む２個の２０ｍＭ酢酸塩高濃度製剤、及び２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブを含む１個の１０ｍＭの酢酸塩低濃度製剤を、この研究で評価した。製剤の成分、目標タンパク質濃度、及びｐＨを、表５で提供する。上記エノブリツズマブ製剤を調製し、０．２２μＭのＳｔｅｒｉｌｅＦｌｉｐ（ＰＶＤＦ）フィルタを用いて除菌ろ過した後、滅菌された２ｍＬのＵＳＰ　Ｔｙｐｅ　１ガラスバイアル

に充填した。各バイアルに無菌条件下で栓及び蓋をした。バイアルを、凍結（－６０℃～－８０℃）、通常（２～８℃）、加速（２３～２７℃）、及びストレス下（３８～４２℃）保管条件下で保管した。エノブリツズマブの製品品質を、目視検査、タンパク質濃度（ＵＶ２８０ｎｍ、Ｓｏｌｏ‐ＶＰＥ分光光度計を使用）、ｐＨ、重量オスモル濃度、目に見えない微粒子（光遮蔽、ＨＩＡＣ、選択された時点）、％高分子量種（％ＨＭＷ）（ＳＥ‐ＨＰＬＣ）、及び電荷バリアント分布（ＩＥ‐ＨＰＬＣ）を用いて評価した。時点及び保管条件を含む安定性研究のマトリックスが、表６にまとめられている。

【０１９８】

【表５】

表５：短期安定性研究の製剤リスト

製剤コード	緩衝液	%スクロース (w/v)	%PS80 (w/v)	タンパク質濃度(mg/mL)	緩衝液 pH
20A48-60	20mMの酢酸ナトリウム	9%	0.01%	60	4.8
20A51-60	20mMの酢酸ナトリウム	9%	0.01%	60	5.1
10A50-25	10mMの酢酸ナトリウム	9%	0.01%	25	5.0

【０１９９】

【表６】

表６：エノブリツズマブ製剤の安定性試験のマトリックス

温度/時点	0	1週間	2週間	4週間	2か月	3か月	6か月
-70±2°C				X		X	X
5±3°C	X*			X	X	X	X*
25±2°C			X	X		X	X
40±2°C		X	X	X			

*ＨＩＡＣによる目に見えない粒子の計数が、この時点で実施された。

【０２００】

安定性研究の結果が表７～表１５にまとめられている。３個の製剤は全て、透明で淡黄色であり、目に見える異物及びタンパク質性粒子を基本的に含まないことが観察された。タンパク質濃度、Ｔ＝０で測定されたｐＨ及び重量オスモル濃度を表７に示す。ｐＨ５の１０ｍＭの酢酸ナトリウム中で製剤された濃度２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ（１０Ａ５０‐２５）は、最長６ヶ月にわたり、全ての保管条件について％ＨＭＷ種の上昇を示さなかった。ｐＨ４．８（２０Ａ４８‐６０）及び５．１（２０Ａ５１‐６０）の、２０ｍＭの酢酸ナトリウム中で製剤された、より高い６０ｍｇ／ｍＬという濃度のエノブリツズマブは、最長６ヶ月にわたって凍結条件（－７０±１０℃）及び通常の保管条件（５±３℃）下で保管した場合に、％ＨＭＷ種の上昇を示さなかった（表８及び表９）。加速（２５±２℃）、及びストレス下（４０±２℃）条件下では、高濃度（６０ｍｇ／ｍＬ）製剤について％ＨＭＷ種の多少の上昇が観察された（表１０及び表１１）。ｐＨ４．８の高濃度製剤（２０Ａ４８‐６０）は、ｐＨ５．１の高濃度製剤（２０Ａ５１‐５０）に比べて、わずかに低い％ＨＭＷ種形成を示した。ｐＨ４．８の高濃度製剤は、２５±２℃において３か月後に０．３％（１．１％から１．４％へ）の上昇、及び４０±２℃において４週間後に０．４％（１．１％から１．５％へ）の上昇を示した。これに比べて、ｐＨ５．１の高濃度製剤は、同じ保管条件において、それぞれ０．４％（１．１％から１．５％へ

）及び０．６％（１．１％から１．７％へ）の上昇を示した。

【０２０１】

６か月の保管中、３個の製剤全てについて、電荷バリアントの分布の傾向は同様であった。凍結（－７０±１０℃）及び推奨（５±３℃）保管条件で最長６か月にわたって保管した場合、パーセント主電荷ピーク（％ＭＣＰ）の有意な変化は観察されなかった（表１２及び表１３）。しかしながら％ＭＣＰは、２５±２℃の保管条件下で３か月後に約３２％から約２４％まで低下し（表１４）、４０±２℃のストレス下保管条件下で４週間後に約３２％から約１６％まで低下した（表１５）。この低下は、酸性バリアント（ＡＶ）及び塩基性バリアント（ＢＶ）両方の増加を伴っていた。この電荷バリアントのデータは、分解傾向に対するｐＨ又は濃度の依存性を示していない。

【０２０２】

【表７】

表７：短期安定性　外観及び重量オスモル濃度の結果

製剤コード	外観[A]			濃度	pH	重量オスモル濃度
	透明さ	色	粒子	(mg/mL)		
20A48-60	C	PY	FPP、FNP	61.8	4.8	328
20A51-60	C	PY	FPP、FNP	59.1	5.0	348
10A50-25	C	PY	FPP、FNP	25.3	5.0	331

表７で使用される略語：Ｃ＝透明；ＰＹ＝淡黄色；ＦＰＰ＝目に見えるタンパク質性粒子を基本的に含まない；ＦＮＰ＝目に見える異物粒子を基本的に含まない。

【０２０３】

【表８】

表８：短期安定性　-70±2℃における SE-HPLC の結果

製剤コード	T=0			1 か月		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L
20A48-60	1.1	98.8	0.1	1.0	98.9	0.1
20A51-60	1.1	98.8	0.1	1.1	98.8	0.1
10A50-25	1.1	98.8	0.1	1.0	98.9	0.1
製剤コード	3 か月			6 か月		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L
20A48-60	1.1	98.8	0.2	1.1	98.8	0.1
20A51-60	1.1	98.7	0.1	1.1	98.8	0.1
10A50-25	1.1	98.8	0.2	1.1	98.8	0.2

【０２０４】

【表９】

表９：短期安定性　5±3℃における SE-HPLC の結果

製剤コード	T=0			1か月			2か月		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L	%H	%M	%L
20A48-60	1.1	98.8	0.1	1.0	98.8	0.1	1.1	98.7	0.2
20A51-60	1.1	98.8	0.1	1.1	98.8	0.1	1.2	98.6	0.2
10A50-25	1.1	98.8	0.1	1.0	98.9	0.1	1.0	98.8	0.2

製剤コード	3か月			6か月		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L
20A48-60	1.1	98.7	0.2	1.2	98.7	0.2
20A51-60	1.2	98.6	0.2	1.2	98.6	0.2
10A50-25	1.0	98.8	0.2	1.0	98.8	0.2

【０２０５】

【表１０】

表１０：短期安定性　25±2℃における SE-HPLC の結果

製剤コード	T=0			2週間		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L
20A48-60	1.1	98.8	0.1	1.1	98.7	0.2
20A51-60	1.1	98.8	0.1	1.2	98.6	0.2
10A50-25	1.1	98.8	0.1	1.0	98.9	0.1

製剤コード	1か月			3か月		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L
20A48-60	1.1	98.6	0.3	1.4	98.1	0.6
20A51-60	1.3	98.5	0.2	1.5	98.0	0.5
10A50-25	1.0	98.8	0.2	1.1	98.5	0.4

【０２０６】

【表１１】

表１１：短期安定性　40±2℃における SE-HPLC の結果

製剤コード	T=0			1 週間		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L
20A48-60	1.1	98.8	0.1	1.3	98.4	0.3
20A51-60	1.1	98.8	0.1	1.4	98.4	0.2
10A50-25	1.1	98.8	0.1	1.0	98.7	0.2
製剤コード	2 週間			4 週間		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L
20A48-60	1.4	98.1	0.6	1.5	97.5	1.0
20A51-60	1.5	98.0	0.5	1.7	97.5	0.8
10A50-25	1.1	98.5	0.4	1.1	98.2	0.7

表８～１１で使用される略語：Ｈ＝高分子量種、Ｍ＝単量体、Ｌ＝低分子量種

【０２０７】

【表１２】

表１２：短期安定性　-70±2℃における IE-HPLC の結果

製剤コード	T=0			1 か月		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24.7	32.5	42.7	24.7	32.9	42.4
20A51-60	25.2	32.1	42.7	24.6	32.7	42.7
10A50-25	25.1	32.3	42.6	24.7	33.1	42.2
製剤コード	3 か月			6 か月		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	25.3	31.8	43.0	24.8	32.9	42.3
20A51-60	25.1	31.8	43.1	25.0	32.3	42.7
10A50-25	25.4	32.0	42.7	24.9	32.5	42.5

【０２０８】

【表１３】

表１３：短期安定性　5±3℃におけるIE-HPLCの結果

製剤コード	T=0			1か月			2か月		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24.7	32.5	42.7	24.8	33.3	42.0	24.7	32.8	42.5
20A51-60	25.2	32.1	42.7	24.5	33.5	42.0	25.0	32.2	42.8
10A50-25	25.1	32.3	42.6	24.7	32.4	42.9	24.9	32.1	42.9

製剤コード	3か月			6か月		
	% AV	% MC	% BV	% AV	% MC	% BV
20A48-60	24.9	31.7	43.4	24.6	30.9	44.5
20A51-60	25.0	31.5	43.5	24.8	31.2	44.0
10A50-25	25.3	31.5	43.2	24.6	31.7	43.6

【０２０９】

【表１４】

表１４：短期安定性　25±2℃におけるIE-HPLCの結果

製剤コード	T=0			2週間		
	%AV	%MC	%BV	%AV	%MC	%BV
20A48-60	24.7	32.5	42.7	24.6	30.5	44.9
20A51-60	25.2	32.1	42.7	23.8	31.8	44.4
10A50-25	25.1	32.3	42.6	24.0	31.7	44.4

製剤コード	1か月			3か月		
	%AV	%MC	%BV	%AV	%MC	%BV
20A48-60	23.7	31.7	44.6	26.4	23.8	49.8
20A51-60	23.9	31.3	44.8	27.0	24.1	48.9
10A50-25	23.9	31.2	45.0	26.6	23.9	49.4

【０２１０】

【表１５】

表１５：短期安定性　40±2℃におけるIE-HPLCの結果

製剤コード	T=0			1週間		
	%AV	%MC	%BV	%AV	%MC	%BV
20A48-60	24.7	32.5	42.7	27.4	25.6	47.0
20A51-60	25.2	32.1	42.7	27.9	25.5	46.6
10A50-25	25.1	32.3	42.6	27.8	25.5	46.7
製剤コード	2週間			4週間		
	%AV	%MC	%BV	%AV	%MC	%BV
20A48-60	27.7	21.0	51.3	29.6	16.1	54.3
20A51-60	27.9	21.5	50.7	30.1	16.3	53.6
10A50-25	29.6	23.4	47.0	30.2	16.8	53.1

表１２～１５で使用される略語：ＡＶ＝酸性バリアント；ＭＣ＝主電荷ピーク；ＢＶ＝塩基性バリアント

【０２１１】

要約すると、この短期安定性研究は、３個の例示的なエノブリツズマブ製剤の全ての、凍結保管条件（－６０℃～－８０℃）及び２～８℃の保管条件の両方における安定性を実証しており、ＳＥ‐ＨＰＬＣによる分子量分布、及びＩＥ‐ＨＰＬＣによる電荷バリアント分布の両方について、６か月の保管後に、製品品質に有意な変化が生じなかった。この研究の結果は、高濃度製剤（６０ｍｇ／ｍＬ、２０ｍＭの酢酸ナトリウム緩衝液、９％のスクロース、及び０．０１％のＰＳ８０）が、加速（２５±２℃）及びストレス下（４０±２℃）条件において、％ＨＭＷＳ形成速度に基づいて、ｐＨ５．１の場合に比べてｐＨ４．８で製剤した場合に、安定性がわずかに高いことを示している。電荷バリアント分布は、加速（２５±２℃）及びストレス下（４０±２℃）条件において濃度又はｐＨ依存性の分解がないことを示した。

【０２１２】

１．４．製剤開発の概要

以上の製剤開発研究は、エノブリツズマブが凍結保管条件（－６０℃～－８０℃）及び通常の保管条件（２～８℃）の両方において安定しており、１０ｍＭ酢酸塩製剤（２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、１０ｍＭの酢酸ナトリウム、９％のスクロース、及び０．０１％のＰＳ８０、ｐＨ５．１±０．４）並びに２０ｍＭ酢酸塩製剤（６０ｍｇ／ｍＬ、２０ｍＭの酢酸ナトリウム、９％のスクロース、及び０．０１％のＰＳ８０、ｐＨ４．８±０．４）で製剤した場合に、ＳＥ‐ＨＰＬＣによる分子量分布、及びＩＥ‐ＨＰＬＣによる電荷バリアント分布の両方について、６か月の保管後に、製品品質に有意な変化が生じなかったことを実証している。

【０２１３】

これらの研究は、既に記述されている他の抗体組成物とは対照的に、スクロース及びＰＳ８０を含みｐＨが４．４～５．５の酢酸緩衝液である約１０ｍＭ～約２０ｍＭの酢酸塩中で、抗酸化剤（例えばヒスチジン、メチオニン）を使用することなく、エノブリツズマブを配合できることも実証している。特にこれらの研究は、高濃度エノブリツズマブＤＰ組成物のための液体製剤としての、２０ｍＭの酢酸塩、スクロース、及びＰＳ８０（例えば２０ｍＭの酢酸ナトリウム、９％のスクロース、及び０．０１％のＰＳ８０、ｐＨ４．８±０．４）の使用をサポートするものである。以下で更に詳細に提供されるように、高濃度エノブリツズマブ製剤に対して更なる研究も実施した。これらの製剤開発研究に基づ

いて、最初のＤＰ組成物（２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、１０ｍＭの酢酸ナトリウム、９％のスクロース、及び０．０１％のＰＳ８０、ｐＨ５．１±０．４）を定義した（本明細書では「エノブリツズマブＤＰ１」と呼ぶ）。更に、第２のＤＰ組成物（２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、１０ｍＭの酢酸ナトリウム、９％のスクロース、及び０．０１％のＰＳ８０、ｐＨ５．０±０．４）を定義した（本明細書では「エノブリツズマブＤＰ２」と呼ぶ）。

【０２１４】

１．５．エノブリツズマブＤＰ１組成物の供給方法

選択されたエノブリツズマブＤＰ１及びＤＰ２組成物の成分を、それぞれ以下の表１６Ａ及び１６Ｂに示す。エノブリツズマブＤＰ１及びＤＰ２組成物は、１０ｍＬ又は２０ｍＬのＴｙｐｅ　１ボロシリケートバイアル中で、表１６Ａ～１６Ｂに示されているように供給された：２５０ｍｇ／１０ｍＬ（１０ｍＬバイアル）又は４２５ｍｇ／１７ｍＬ（２０ｍＬバイアル）。ＤＰ１（表１６Ａ）及びＤＰ２（表１６Ｂ）組成物はいずれも、２５ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ、１０ｍＭの酢酸ナトリウム、９％のスクロース、及び０．０１％のＰＳ８０を含むが、異なるイオン濃度、及びわずかに異なる目標ｐＨを有する。ＤＰ２製剤は、正しい目標ｐＨである５．０が達成され、長期にわたって安定して維持されることを保証する。

【０２１５】

【表１６】

表１６Ａ：エノブリツズマブ DP1 組成物(250mg 及び 425mg バイアル)、pH5.1±0.4

DP 組成物の成分	DP 組成物	量		
		1mL あたり	10mL/バイアル	17mL/バイアル
エノブリツズマブ	25mg/mL	25mg	250mg	425mg
氷酢酸	0.18mg/mL	0.18mg	1.8mg	3.06mg
酢酸ナトリウム三水和物^	0.95mg/mL	0.95mg	9.5mg	16.15mg
スクロース(9%)	90mg/mL	90mg	900mg	1530mg
ポリソルベート80(「PS80」)(0.01%)	0.10mg/mL	0.10mg	1.0mg	1.7mg
注入用の水	1mL となるよう適量	体積に対して適量	体積に対して適量	体積に対して適量

【０２１６】

【表１７】

表１６Ｂ：エノブリツズマブ DP2 組成物(125mg、250mg、425mg、及び 500mg バイアル)、pH5.0±0.4

DP 組成物の成分	DP 組成物	量			
		5mL/バイアル	10ｍL/バイアル	17mL/バイアル	20ｍL/バイアル
エノブリツズマブ	25mg/mL	125mg	250mg	425mg	500mg
氷酢酸	0.27mg/mL	1.35mg	2.7mg	4.59mg	5.4mg
酢酸ナトリウム三水和物^	0.74mg/mL	3.7mg	7.4mg	12.58mg	14.8mg
スクロース(9%)	90mg/mL	450mg	900mg	1530mg	1800mg
ポリソルベート80(「PS80」)(0.01%)	0.10mg/mL	0.5mg	1.0mg	1.7mg	2.0mg
注入用の水	1mL となるよう適量	体積に対して適量	体積に対して適量	体積に対して適量	体積に対して適量

【０２１７】

エノブリツズマブＤＰ１及びＤＰ２組成物を、滅菌された緩衝水溶液として提供し、２０ｍｍのＦｌｕｒｏＴｅｃ（登録商標）及びＢ２‐４０でコーティング済みのブチルゴム栓で蓋をされた、ＵＳＰ及びＰｈ．Ｅｕｒ．に適合するＴｙｐｅ Ｉボロシリケート１０ｍＬ（２５０ｍｇ／バイアル）又は２０ｍＬ（４２５ｍｇ／バイアル）ガラスバイアルに入れた。各バイアルの公称内容量は１０ｍＬ又は１７ｍＬであった。各バイアルに、０．６ｍＬだけ過剰な量の液体を充填した。過剰な充填は、用量の送達のための１０ｍＬ（２５０ｍｇ）及び１７ｍＬ（４２５ｍｇ）のエノブリツズマブを引き出すために十分な体積を確保するために、含めたものである。目標充填体積、送達可能な体積、及びバイアル／シリンジのホールドアップ体積を、抽出可能体積の試験によって決定した。エノブリツズマブＤＰ１及びＤＰ２組成物は、透明からわずかに乳白色の、無色から淡黄色又は淡褐色の溶液である。多少のタンパク質性エノブリツズマブ粒子が存在する場合がある。この節で説明したように供給されたエノブリツズマブＤＰ組成物を、以下で説明される投与適合性研究、並びに長期安定性及び加速安定性研究で使用した。

【０２１８】

実施例２

エノブリツズマブＤＰ１組成物のＩＶ投与適合性研究

エノブリツズマブＤＰ１組成物は、単回用量バイアルで利用可能であり、生理食塩水（０．９％の塩化ナトリウム注射剤、ＵＳＰ）中で希釈した後で静脈内（ＩＶ）注入として投与される。希釈は、投与したい量に基づいて計算され、例えば体重ベース用量の場合、上記量の計算には患者の体重及び用量を用いる。０．０１ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇという広範な用量に対応するために、適合性を試験した。

【０２１９】

２．１．エノブリツズマブＤＰ１を用いた使用時適合性研究の概要

注入を準備するために、エノブリツズマブＤＰ１の溶液の希釈を、生理食塩水を内包したシリンジ又はＩＶ投与バッグ内で実施する。注入溶液は、市販のＩＶポンプ及びＩＶ投与配管セットを用いて、用量について準備された０．９％塩化ナトリウムＩＶバッグ又はシリンジから、患者に投与される。以下で更に詳述されるように、安定性及び適合性研究は、用量について準備されたエノブリツズマブの希釈及び２５℃で最長２４時間の保管、並びに１２０分のＩＶ注入期間にわたる、ろ過されていない及びろ過されたＩＶ注入セッ

トを用いたエノブリツズマブのＩＶ注入によって実施した。

【０２２０】

最初の適合性研究では、エノブリツズマブＤＰ組成物を、臨床で一般的に使用されるものと同じ組成、即ちポリプロピレンのシリンジ、又は臨床で一般的に使用されるものと同じ組成、即ちポリオレフィンのＩＶバッグ内で希釈し、これらを２５℃に保持した。試験シリンジの希釈スキームはブラケットアプローチに従うものであり、２用量（０．０４５０ｍｇ／ｍＬ及び５．５９ｍｇ／ｍＬ）を、小口径のＩＶ延長セットを備えた２０ｍＬポリプロピレンシリンジで試験し、これらは低用量濃度と高用量濃度を表すものである。試験ＩＶバッグの希釈スキームはブラケットアプローチに従うものであり複数の薬物濃度（０．０２７０ｍｇ／ｍＬ、０．１３５ｍｇ／ｍＬ、及び５．５９ｍｇ／ｍＬ）を、標準ＩＶ投与セットを備えたポリオレフィンＩＶバッグ（５０ｍＬ及び２５０ｍＬサイズ）で試験し、これらは高用量及び低用量エノブリツズマブ濃度を表すものである。ブラケットアプローチの概要、及び使用した材料を、表１７に示す。

【０２２１】

【表１８】

表１７：エノブリツズマブDP組成物の希釈のためのブラケットアプローチ

試験された濃度	投与容器	IV投与セット
0.045mg/mL	20mLポリプロピレンシリンジ	小口径IV延長セット
5.59mg/mL	20mLポリプロピレンシリンジ	小口径IV延長セット
0.027mg/mL	250mLポリオレフィンIVバッグ	標準IV投与セット
0.135mg/mL	50mLポリオレフィンIVバッグ	標準IV投与セット
5.59mg/mL	50mLポリオレフィンIVバッグ 250mLポリオレフィンIVバッグ	標準IV投与セット

【０２２２】

サイズ排除クロマトグラフィ（ＳＥ‐ＨＰＬＣ）、及びＵＶ分光光度法によるタンパク質濃度回収によって評価されたように、エノブリツズマブの構造的完全性は、あらゆる条件及び時点で維持された。これらの研究は、ポリプロピレンシリンジ及びポリオレフィンＩＶバッグ内の０．９％の塩化ナトリウム中に希釈した場合の、エノブリツズマブの安定性及びその臨床投与への適合性をサポートするものである。

【０２２３】

２．２．ポリプロピレンシリンジ及び小口径ＩＶ延長セットを用いた、エノブリツズマブＤＰ１組成物の使用時適合性の評価

２０ｍＬポリプロピレンシリンジ内でのエノブリツズマブの適合性及び安定性の評価のために、２つの試験濃度のエノブリツズマブのそれぞれを複数のシリンジ内で調製し、２５℃でインキュベートした。

【０２２４】

２．２．１．研究の設計

生理食塩水を内包した２０ｍＬポリプロピレンシリンジ内で、エノブリツズマブを生理食塩水で０．０４５ｍｇ／ｍＬ及び５．５９ｍｇ／ｍＬの濃度に希釈した（表１５）。次にシリンジを０、４、８、及び２４時間にわたって２５℃に保持した。ポリプロピレンシリンジに曝露されない対照試料を並行して調製し、０、４、８、及び２４時間にわたって２～８℃に保持した。用量調製の完了時（Ｔ＝０）、並びに各時点（４、８、及び２４時間）において、各シリンジから試料を回収した。各時点について、分析のために２つのシリンジから試料を取り出した。各シリンジは単一の時点のためだけに使用した。

【０２２５】

（２０ｍＬシリンジと共に使用される）小口径ＩＶ延長セットを通過する間のエノブリ

ツズマブの適合性及び安定性を評価するために、２つの試験濃度のエノブリツズマブそれぞれを、４つの２０ｍＬシリンジ内で調製し、４～６時間にわたって２５℃でインキュベートした。次に、各濃度のシリンジのうち２つの内容物を、ＩＶ延長セット研究のための対照試料として取り出した。残ったシリンジを小口径ＩＶ延長セットに取り付け、シリンジポンプを用いて、１２０分の期間にわたって内容物を延長セットに通した。１つのシリンジの全内容物を単一の容器に回収し、分析した。各濃度について２つの投与セットを分析した。

【０２２６】

２．２．２．結果

これらの研究の結果は、ポリプロピレンシリンジ内での最長２４時間のインキュベーション、又はこれに小口径ＩＶ延長セットの通過を伴うものについて、試験された全てのグループに関してタンパク質回収（ＩｇＧ濃度）並びに外観及びサイズ分布（ＳＥ‐ＨＰＬＣ）の有意な変化が観察されなかったことを実証している。２０ｍＬシリンジ内での最長２４時間のインキュベーション後、又はＩＶ延長セットの通過後の、エノブリツズマブの回収は、９７．２％以上であり、ＩｇＧ単量体の相対量（％単量体）、凝集物の相対量（％ＨＭＷ）、又は断片の相対量、クリッピングされた抗体形態の相対量、及び遊離した軽鎖又は重鎖の相対量（％ＬＭＷ）は有意に変化しなかった。

【０２２７】

ポリプロピレンシリンジ及び小口径ＩＶ延長セット使用し、投与用混合物として生理食塩水を用いた、使用時適合性研究の代表的な結果を、表１８及び表１９に示す。示されている各時点（０、４、８、及び２４時間）において、分析のために２つのシリンジから試料を取り出した。これら２つのシリンジそれぞれに関する個々の結果が示されている。各シリンジは単一の時点のためだけに使用され、タンパク質濃度（ＩｇＧ％回収）及び構造的完全性（ＳＥ‐ＨＰＬＣによる）に関して分析された。

【０２２８】

【表１９】

表１８：20mL ポリプロピレンシリンジ内でのエノブリツズマブの適合性及び安定性

試験濃度	時点	IgG %回収 [a]	SE-HPLC		
			%単量体 [b]	%HMW[c]	%LMW[d]
0.0450mg/mL	対照	104.0	99.1	0.9	0.1
	0 時間	97.2	99.0	0.9	0.1
		99.6	98.9	1.0	0.1
	4 時間	103.0	98.9	0.9	0.2
		97.2	98.7	1.2	0.1
	8 時間	111.3	99.0	1.0	0.1
		110.5	99.1	0.8	0.0
	24 時間	111.1	99.0	1.0	0.0
		113.5	99.2	0.7	0.0
5.59mg/mL	対照	98.9	98.6	1.4	0.1
	0 時間	100.4	99.0	1.1	0.0
		100.4	98.6	1.3	0.1
	4 時間	101.6	98.7	1.3	0.0
		101.8	98.5	1.5	0.0
	8 時間	101.8	98.6	1.4	0.1
		102.2	98.6	1.4	0.0
	24 時間	102.4	98.9	1.1	0.1
		102.0	98.3	1.7	0.1

【０２２９】

【表２０】

表１９：小口径IV延長セット内でのエノブリツズマブの適合性及び安定性

試験濃度	時点	IgG %回収[a]	SE-HPLC %単量体[b]	SE-HPLC %HMW[c]	SE-HPLC %LMW[d]
0.0450mg/mL	対照	106.2	98.7	1.2	0.1
		105.8	99.0	1.0	0.1
	IV配管の後	103.6	99.2	0.8	0.0
		102.5	99.3	0.7	0.0
5.59mg/mL	対照	100.4	99.0	0.8	0.0
		100.0	98.7	1.3	0.1
	IV配管の後	101.6	98.6	1.5	0.0
		101.4	98.8	1.2	0.0

【０２３０】

表１８及び表１９で使用される脚注：

ａ　ＩｇＧ％回収は、試験物品の測定されたＩｇＧ濃度を、関連する参照値で除算したものとして計算される。対照試料に関する参照値は、理論上の試験濃度であった。Ｔ＝０、Ｔ＝４、Ｔ＝８、及びＴ＝２４時間の試料、又はＩＶ配管後の試料の参照値は、２つの対照試料の平均測定値であった。

ｂ　％単量体は、ＳＥ‐ＨＰＬＣ単量体ピークの面積を全てのピークの合計で除算したものとして計算される。各試験試料の％単量体は、同じ用量レベルの対象試料と比較する必要がある。

ｃ　％ＨＭＷ‐二量体及び更に大きな形態を含む高分子量種は、ＩｇＧ単量体よりも見かけの分子量が大きい全てのＳＥ‐ＨＰＬＣピークの合計を、全てのピークの合計で除算したものとして計算される。各試料の％ＨＭＷは、同じ用量レベルの対象試料と比較される。

ｄ　ＬＭＷ‐低分子量；ＩｇＧ単量体よりも見かけの分子量が小さい種であり、抗体断片、及び結合していない重鎖又は軽鎖を含む。％ＬＭＷは、ＩｇＧ単量体よりも見かけの分子量が小さい全てのＳＥ‐ＨＰＬＣピークの合計を、全てのピークの合計で除算したものとして計算される。各試料の％ＬＭＷは、同じ用量レベルの対象試料と比較される。

【０２３１】

２．３．ポリオレフィンＩＶバッグ及び標準ＩＶ投与セットを用いた、エノブリツズマブＤＰ組成物の使用時適合性の評価

ポリオレフィンＩＶバッグ内のエノブリツズマブＤＰ１組成物の適合性及び安定性の評価のために、５０ｍＬ及び２５０ｍＬのＩＶバッグを、それぞれに低濃度及び高濃度のエノブリツズマブＤＰ１組成物（表１６Ａ）を用いて準備し、２５℃でインキュベートした。

【０２３２】

２．３．１．研究の設計

生理食塩水（５０ｍＬ又は２５０ｍＬ）を内包したポリオレフィンＩＶバッグ内で、エノブリツズマブＤＰ１組成物を３つの濃度（０．０２７ｍｇ／ｍＬ、０．１３５ｍｇ／ｍＬ、及び５．５９ｍｇ／ｍＬ）に希釈した。別々の日（研究１及び研究２）に、各サイズ及び濃度につき２つの試験バッグを準備した。次にＩＶバッグを０、４、８、及び２４時間にわたって２５℃に保持した。対照試料を並行して調製し、０、４、８、及び２４時間にわたって２～８℃に保持した。各時点において、分析のために各ＩＶバッグから試料を取り出した。

【０２３３】

ＩＶバッグで試験された低濃度は、推定される低用量である６．７５ｍｇに基づくものであったが、これは、４５ｋｇの臨床被験者が０．１５ｍｇ／ｋｇの用量レベルを投与さ

れるのに相当する。試験された低濃度はそれぞれ、２５０ｍＬのＩＶバッグで０．０２７０ｍｇ／ｍＬ、及び５０ｍＬのＩＶバッグで０．１３５ｍｇ／ｍＬであった。試験された高濃度は、推定される高用量である１８００ｍｇに基づくものであったが、これは、１２０ｋｇの臨床被験者が１５ｍｇ／ｋｇの用量レベルを投与されるのに相当する。この用量は２５０ｍＬのＩＶバッグで試験され、最終濃度５．５９ｍｇ／ｍＬを得た（２５０ｍＬの生理食塩水を内包したＩＶバッグに、２５ｍｇ／ｍＬの製剤を７２．０ｍＬ加えた）。この５．５９ｍｇ／ｍＬという濃度は、５０ｍＬのＩＶバッグの上限濃度としても試験された。

【０２３４】

標準ＩＶ配管セットを通した注入のシミュレーションは、ＩＶバッグ内での希釈済みエノブリツズマブＤＰ組成物の４～６時間のインキュベートの完了後に、配管セットをＩＶバッグに取り付けることによって、達成された。注入のシミュレーションの開始時に、対照試料（５ｍＬ）をＩＶバッグから直接取り出し、残った注入溶液を、約１２０分にわたって配管セットに通した。１つのＩＶバッグの内容物を単一の試料容器に回収し、分析した。上記３つの濃度それぞれを２回、ろ過なし及びろ過済み（滅菌された非発熱性低タンパク質結合性ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）０．２μＭインラインフィルタ）の両方のＩＶ投与セットを用いて、別々の日（研究１及び研究２）に試験した。

【０２３５】

２．３．２．結果

これらの研究の結果は、ポリオレフィンＩＶバッグ内の生理食塩水中での最長２４時間のインキュベーション、又はこれに標準ＩＶ延長セットの通過を伴うものについて、試験された全てのグループに関してタンパク質回収（ＩｇＧ濃度）並びに外観及びサイズ分布（ＳＥ‐ＨＰＬＣ）の有意な変化が観察されなかったことを実証している。ＩＶバッグ内での最長２４時間のインキュベーション後、又はＩＶ延長セットの通過（ろ過なし若しくはろ過済み；１２０分間）後の、エノブリツズマブの回収は、それぞれ８５．９％以上及び９５．２％以上であり、ＩｇＧ単量体の相対量（％単量体）、凝集物の相対量（％ＨＭＷ）、又は断片の相対量、クリッピングされた抗体形態の相対量、及び遊離した軽鎖又は重鎖の相対量（％ＬＭＷ）は有意に変化しなかった。

【０２３６】

ポリオレフィンＩＶバッグ及び標準ＩＶ延長セット使用し、投与用混合物として生理食塩水を用いた、使用時適合性研究の代表的な結果を、表２０～２２に示す。示されている各時点（０、４、８、及び２４時間）において、分析のためにＩＶバッグから試料を取り出した。各研究（研究１及び研究２）の中で、各試験濃度で単一のバッグを準備し、そこから、Ｔ＝０、４、８、及び２４時間について試料を取り出した。各試料は単一の時点のためだけに使用され、タンパク質濃度（ＩｇＧ％回収）及び構造的完全性（ＳＥ‐ＨＰＬＣによる）に関して分析された。

【０２３７】

【表２１】

表２０：50mL ポリオレフィン IV バッグ内でのエノブリツズマブの適合性及び安定性

試験濃度	時点	IgG%回収[a]	SE - HPLC		
			%単量体[b]	%HMW[c]	%LMW[d]
0.135mg/mL、研究 1	対照	103.7	99.1	0.9	0.0
	0 時間	97.9	99.2	0.9	0.0
	4 時間	97.1	99.3	0.7	0.0
	8 時間	95.0	99.3	0.8	0.0
	24 時間	95.0	99.4	0.7	0.0
0.135mg/mL、研究 2	対照	102.2	99.0	0.9	0.0
	0 時間	97.1	99.0	0.9	0.0
	4 時間	96.4	99.3	0.6	0.0
	8 時間	95.7	99.3	0.7	0.0
	24 時間	94.2	99.2	0.8	0.0
5.59mg/mL、研究 1	対照	101.1	99.0	1.0	0.0
	0 時間	98.9	98.8	1.3	0.0
	4 時間	99.3	98.8	1.3	0.0
	8 時間	99.3	98.6	1.3	0.0
	24 時間	100.7	98.6	1.4	0.0
5.59mg/mL、研究 2	対照	101.6	98.7	1.3	0.0
	0 時間	98.6	98.7	1.3	0.0
	4 時間	98.4	98.6	1.4	0.0
	8 時間	97.9	98.9	1.2	0.0
	24 時間	98.4	98.7	1.3	0.0

【０２３８】

【表２２】

表２１：250mL ポリオレフィン IV バッグ内でのエノブリツズマブの適合性及び安定性

試験濃度	時点	IgG%回収[a]	SE-HPLC		
			%単量体[b]	%HMW[c]	%LMW[d]
0.0270mg/mL、研究 1	対照	92.2	99.4	0.6	0.0
	0 時間	106.0	99.3	0.7	0.0
	4 時間	103.2	99.3	0.6	0.0
	8 時間	97.6	99.4	0.7	0.0
	24 時間	95.6	99.4	0.7	0.0
0.0270mg/mL、研究 2	対照	99.6	98.9	1.1	0.0
	0 時間	88.5	99.0	1.1	0.0
	4 時間	88.8	99.5	0.5	0.0
	8 時間	90.7	99.1	0.9	0.0
	24 時間	85.9	99.4	0.7	0.0
5.59mg/mL、研究 1	対照	101.1	99.0	1.0	0.0
	0 時間	98.9	98.8	1.3	0.0
	4 時間	99.8	98.8	1.3	0.0
	8 時間	99.1	98.7	1.3	0.0
	24 時間	101.2	98.8	1.2	0.0
5.59mg/mL、研究 2	対照	101.6	98.7	1.3	0.0
	0 時間	99.5	98.7	1.3	0.0
	4 時間	101.8	98.6	1.5	0.0
	8 時間	98.8	98.9	1.2	0.0
	24 時間	99.5	98.8	1.2	0.0

【０２３９】

【表２３】

表２２：標準IV投与セット内でのエノブリツズマブの適合性及び安定性

試験濃度	時点	IgG%回収[a]	SE-HPLC		
			%単量体[b]	%HMW[c]	%LMW[d]
ろ過されていない標準IV投与セット					
0.0270mg/mL、研究1	対照	93.3	99.2	0.8	0.0
	IV配管の後	95.2	99.3	0.7	0.0
0.0270mg/mL、研究2	対照	88.9	99.4	0.5	0.0
	IV配管の後	97.1	99.0	0.9	0.0
0.135mg/mL、研究1	対照	100.7	99.2	0.8	0.0
	IV配管の後	100.0	99.2	0.8	0.0
0.135mg/mL、研究2	対照	98.5	99.2	0.9	0.0
	IV配管の後	100.8	99.0	0.9	0.0
5.59mg/mL、研究1	対照	101.4	98.7	1.2	0.0
	IV配管の後	99.3	98.5	1.5	0.1
5.59mg/mL、研究2	対照	101.1	98.7	1.3	0.0
	IV配管の後	99.1	98.5	1.5	0.0
ろ過(0.2mM)された標準IV投与セット					
0.0270mg/mL、研究1	対照	90.4	99.3	0.6	0.0
	IV配管の後	103.7	99.3	0.7	0.0
0.0270mg/mL、研究2	対照	87.0	99.3	0.7	0.0
	IV配管の後	102.1	99.3	0.7	0.0
0.135mg/mL、研究1	対照	100.7	99.2	0.8	0.0
	IV配管の後	98.5	99.2	0.8	0.0
0.135mg/mL、研究2	対照	99.3	99.1	0.9	0.0
	IV配管の後	99.3	99.2	0.9	0.0
5.59mg/mL、研究1	対照	101.1	98.8	1.1	0.0
	IV配管の後	99.5	98.7	1.2	0.0
5.59mg/mL、研究2	対照	100.7	98.6	1.4	0.0
	IV配管の後	99.6	98.3	1.7	0.0

【０２４０】

表２０～２２で使用される脚注：

ａ　ＩｇＧ％回収は、試験物品の測定されたＩｇＧ濃度を、関連する参照値で除算したものとして計算される。対照試料に関する参照値は、理論上の試験濃度であった。Ｔ＝０、Ｔ＝４、Ｔ＝８、及びＴ＝２４時間の試料、又はＩＶ配管後の試料の参照値は、同じ研究（１又は２）からの対照試料の測定値であった。

ｂ　％単量体は、ＳＥ‐ＨＰＬＣ単量体ピークの面積を全てのピークの合計で除算したものとして計算される。各試験試料の％単量体は、同じ用量レベルの対象試料と比較する必要がある。

ｃ　％ＨＭＷ‐二量体及び更に大きな形態を含む高分子量種は、ＩｇＧ単量体よりも見かけの分子量が大きい全てのＳＥ‐ＨＰＬＣピークの合計を、全てのピークの合計で除算したものとして計算される。各試料の％凝集物は、同じ用量レベルの対象試料と比較する必要がある。

ｄ　ＬＭＷ‐低分子量；ＩｇＧ単量体よりも見かけの分子量が小さい種であり、抗体断片、及び結合していない重鎖又は軽鎖を含む。％ＬＭＷは、ＩｇＧ単量体よりも見かけの分子量が小さい全てのＳＥ‐ＨＰＬＣピークの合計を、全てのピークの合計で除算したものとして計算される。各試料の％ＬＭＷは、同じ用量レベルの対象試料と比較する必要がある。

【０２４１】

２．３．３．エノブリツズマブＤＰ組成物の適合性研究の結論

エノブリツズマブＤＰ１組成物は、２０ｍＬポリプロピレンシリンジ内の生理食塩水溶液と０．０５～５．６ｍｇ／ｍＬの濃度範囲で、及びポリオレフィンＩＶバッグ内の生理食塩水溶液と０．０３～５．６ｍｇ／ｍＬの濃度で、適合性を有することが示された。またエノブリツズマブＤＰ組成物は、小口径ＩＶ延長セット及び標準ＩＶ投与セットと適合性を有することも示された。これらの結果は、１２０分のエノブリツズマブＩＶ溶液投与時間、並びに室温で最長６時間、及び２～８℃で２４時間にわたるＩＶバッグ調製物の保管をサポートするものである。更にこれらの結果は、エノブリツズマブの静脈内注入のための０．２μＭインラインＰＥＳフィルタの使用をサポートするものである。

【０２４２】

実施例３

エノブリツズマブＤＰ１組成物の長期安定性及び加速安定性研究

栓をした１０ｍＬ又は２０ｍＬガラスバイアル内での、エノブリツズマブＤＰ１組成物の長期安定性及び加速安定性研究を実施した。２～８℃という推奨条件で最長４８か月保管されたエノブリツズマブＤＰ１組成物、及び２３～２７℃という加速条件で最長６か月保管されたエノブリツズマブＤＰ１組成物に関して、安定性を評価した。

【０２４３】

３．１．実験計画

実施された試験の概要、並びに２～８℃及び２３～２７℃の保管条件で一般的に評価した間隔を、それぞれ表２３Ａ及び２３Ｂに提示する。これらの研究は、エノブリツズマブＤＰ１組成物の１７個の異なるロットに対して実施された。研究の大半は直立させたバイアルを用いて実施され、少なくとも１回は反転されたバイアルを用いて実施された。

【０２４４】

【表２４】

表２３Ａ：2~8℃での反転させたバイアル内のエノブリツズマブ DP1 組成物の安定性試験

試験の説明	試験間隔（月）										
	0	3	6	9	12	18	24	30[c]	33[c]	36	48
A_{280} によるタンパク質濃度	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B7-H3 結合による効力	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FcγRIIIa 結合による効力	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
還元型 CE-SDS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
非還元型 SDS-PAGE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無菌性	X	NS	NS	NS	X	NS	X	NS	X	X	X
IE-HPLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
外観	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重量オスモル濃度	X	NS	X	NS	X	NS	X	X	X	X	X
目に見えない微粒子	X	NS	X	NS	X	NS	X	X	X	X	X

【０２４５】

【表２５】

表２３Ｂ：23~27℃での直立させたバイアル内のエノブリツズマブ DP1 組成物の安定性試験

試験の説明[a]	試験間隔（月）				
	0	1	3	5	6
A_{280} によるタンパク質濃度	X	X	X	X	X
B7-H3 結合による効力	X	X	X	X	X
FcγRIIIa 結合による効力	X	X	X	X	X
SE-HPLC	X	X	X	X	X
還元型 CE-SDS	X	X	X	X	X
非還元型 SDS-PAGE	X	X	X	X	X
IE-HPLC	X	X	X	X	X
外観	X	X	X	X	X
pH	X	X	X	X	X
重量オスモル濃度	X	NS	NS	NS	X
目に見えない微粒子	X	X	X	X	X

【０２４６】

表２３Ａ～２３Ｂで使用される略語：ＣＥ‐ＳＤＳ＝ドデシル硫酸ナトリウムの存在下でのキャピラリ電気泳動；ＳＥ‐ＨＰＬＣ＝サイズ排除高速液体クロマトグラフィ；ＳＤＳ‐ＰＡＧＥ＝ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動；ＩＥ‐ＨＰＬＣ＝イオン交換高速液体クロマトグラフィ；ＮＳ＝スケジューリングされていない（この時点では分析が必要ないことを示す）。

【０２４７】

３．２．結果

２～８℃で４８か月、及び２５℃で６か月保管されたエノブリツズマブＤＰ組成物の代

表的なロットに関する全ての試験の結果を、それぞれ表２４Ａ～２４Ｂ、及び表２５に示す。アッセイの効力、純度、並びにタンパク質安定性（単量体並びに酸性及び塩基性バリアント）に関する更なる詳細を、以下の概要において提示する。

【０２４８】

【表２６】

表２４Ａ：安定性データ、エノブリツズマブ DP1 組成物(2~8°C;反転されたバイアル)

試験		時間(月)				
		0	3	6	9	12
タンパク質濃度(mg/mL)		24.9	25.0	25.0	25.1	25.2
効力、B7-H3 結合(%)		96	88	93	83	104
効力、FcγRIIIa 結合(%)		115	99	106	104	110
SE-HPLC	%Mono	97.7	97.6	97.5	97.3	97.3
	%HMW	2.1	2.3	2.4	2.6	2.6
	%LMW	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
還元型 CE-SDS		97.8	98.6	98.0	97.9	98.5
非還元型 SDS-PAGE		98.2	98.6	98.5	97.1	98.3
IE-HPLC	%MCP	21.6	26.1	25.8	29.9	28.0
	%AV	33.8	31.3	35.5	28.3	30.2
	%BV	44.6	42.6	38.7	41.8	41.8
外観、透明さ		C	C	C	C	C
外観、色		Y	PY	PY	PY	PY
外観、目に見える粒子		FNP、CPP	FNP、FPP	FNP、FPP	FNP、FPP	FNP、FPP
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
重量オスモル濃度 (mOsm/ｋｇ・H_2O)		300	NS	291	NS	305
目に見えない微粒子	P≥2μm	8182	NS	8160	NS	75708
	P≥10μm	130	NS	134	NS	252
	P≥25μm	3	NS	58	NS	2
無菌性		NG	NS	NS	NS	NG

【０２４９】

【表２７】

表２４Ｂ：安定性データ、エノブリツズマブ DP1 組成物(2~8℃;反転されたバイアル)

試験		時間(月)					
		18	24	30	33	36	48
タンパク質濃度(mg/mL)		25.1	25.5	25.1	25.0	25.0	25.1
効力、B7-H3 結合(%)		103	89	89	95	94	113
効力、FcγRIIIa 結合(%)		116	116	116	110	130	108
SE-HPLC	%Mono	97.3	97.3	97.0	96.7	97.0	96.8
	%HMW	2.5	2.5	2.8	2.9	2.7	2.9
	%LMW	0.2	0.2	0.2	0.5	0.2	0.3
還元型 CE-SDS		98.0	99.1	98.1	98.4	98.0	97.0
非還元型 SDS-PAGE		98.0	98.5	97.2	95.0	97.3	95.9
IE-HPLC	%MCP	28.7	30.1	29.8	30.0	29.9	25.6
	%AV	33.1	28.8	28.9	28.2	28.2	33.5
	%BV	38.2	41.1	41.3	41.7	41.8	40.9
外観、透明さ		C	SO	C	C	SO	SO
外観、色		PY	PY	PY	PY	PY	L
外観、目に見える粒子		FNP、FPP	FNP、FPP	FNP、FPP	FNP、FPP	FNP、FPP	FNP、FPP
pH		5.2	5.2	5.2	NA	5.2	5.2
重量オスモル濃度(mOsm/kg・H_2O)		NS	305	294	303	294	289
目に見えない微粒子	P≥2μm	NS	80925	150765	349455	138794	241511
	P≥10μm	NS	1447	2378	4300	662	3458
	P≥25μm	NS	35	6	23	1	5
無菌性		NS	NG	NG	NG	NA	NG

【０２５０】

【表２８】

表２５：安定性データ、エノブリツズマブ DP1 組成物(25±2℃;直立させたバイアル)

試験		時間(月)				
		0	1	3	5	6
タンパク質濃度(mg/mL)		24.9	25.0	25.0	26.0	25.0
効力、B7-H3 結合(%)		96	93	79	75	68
効力、FcγRIIIa 結合(%)		115	105	93	93	106
SE-HPLC	%Mono	97.7	97.4	97.1	96.8	96.8
	%HMW	2.1	2.3	2.5	2.6	2.6
	%LMW	0.2	0.3	0.4	0.6	0.7
還元型 CE-SDS		97.8	97.7	98.3	97.5	98.5
非還元型 SDS-PAGE		98.2	98.6	97.8	98.7	98.6
IE-HPLC	%MCP	21.6	25.8	23.7	19.6	17.6
	%AV	33.8	34.0	33.2	36.2	37.1
	%BV	44.6	40.2	43.1	44.2	45.2
外観、透明さ		C	C	C	C	C
外観、色		Y	L	PY	PY	PY
外観、目に見える粒子		FNP、CPP	FNP、CPP	FNP、CPP	FNP、CPP	FNP、FPP
pH		5.2	5.2	5.2	5.2	5.3
重量オスモル濃度(mOsm/kg・H_2O)		300	NS	NS	NS	297
目に見えない微粒子	P≥2μm	8182	NS	NS	NS	16020
	P≥10μm	130	NS	NS	NS	138
	P≥25μm	3	NS	NS	NS	5

【０２５１】

表２４Ａ～２４Ｂ及び表２５で使用される略語：Ｍｏｎｏ＝単量体、ＨＭＷ＝高分子量種、ＬＭＷ＝低分子量種；ＭＣＰ＝主電荷ピーク、ＡＶ＝酸性バリアント、ＢＶ＝塩基性バリアント；ＳＯ＝わずかに乳白色；ＰＹ＝淡黄色；Ｃ＝透明；ＦＮＰ＝目に見える異物粒子を基本的に含まない；ＦＰＰ＝目に見えるタンパク質性粒子を基本的に含まない；ＣＰＰ＝目に見えるタンパク質性粒子を含有する；Ｐ＝粒子；ＮＳ＝スケジューリングされていない、この時点では分析が必要ないことを示す；ＮＡ＝技術的エラーのためデータ未取得；ＮＧ＝成長なし。

【０２５２】

調査したエノブリツズマブＤＰ１組成物の全てのロットに関する安定性データは、意図した２～８℃の長期保管条件で３６～４８か月にわたって、目に見えない微粒子を除いて許容限界以内であった。目に見えない微粒子（Ｐ≧２μｍ及びＰ≧１０μｍ）は一部のロットで増加し、この増加は２～８℃の保管の１２か月目付近から始まった。監視された他のパラメータについては、分析手順の変動性を超えた更なる変化は観察されなかった。

【０２５３】

２５±２℃の加速保管条件では、調査した全てのロットは６か月にわたって許容限界以内であった。効力（Ｂ７‐Ｈ３結合）、及びＳＥ‐ＨＰＬＣによる純度について、わずかな低減が観察された。加速条件下における効力及び純度のこれらの変化は、タンパク質に

関して予測されていないものではなく、これらの結果は十分に許容限界内であった。ＩＥ‐ＨＰＬＣによる均質性は、代表的なロットを含む一部のロットにおいて、単量体純度の中程度の低下、及び酸性バリアントの中程度の増加を示した。酸性バリアントは主に脱アミド産物を含有する。監視された他のいずれのパラメータについては、分析手順の変動性を超えた変化は観察されず、これにより、エノブリツズマブＤＰ１組成物の堅牢な安定性が実証された。

【０２５４】

３．３．安定性に関する結論

複数のロットのエノブリツズマブＤＰ１組成物の安定性を示すための方法から得られた定量的データの以上の分析は、２～８℃の推奨保管条件における少なくとも２４か月の貯蔵寿命をサポートするものである。表２４Ａ～２４Ｂ及び表２５に示されている代表的な安定性データは、定性的及び半定量的又は非定量的な他のあらゆる試験も、少なくとも２４か月にわたって許容限界以内に留まったことを示しており、少なくとも約３６～少なくとも約４８か月を上限とする少なくとも約２４か月の貯蔵寿命をサポートするものである。

【０２５５】

実施例４

高濃度のエノブリツズマブを含有する医薬組成物に関する安定性研究

液体組成物中に高濃度のエノブリツズマブを含んだ、安定した抗酸化剤非含有医薬組成物を調製した。エノブリツズマブを、ｐＨ４．８で、２０ｍＭの酢酸ナトリウム、９％のスクロース、及び０．０１％のＰＳ８０中で、６０ｍｇ／ｍＬ又は１２０ｍｇ／ｍＬの濃度で製剤した（Ａｃ６０、Ａｃ１２０）。更にエノブリツズマブを、ｐＨ５．４で、２０ｍＭのヒスチジン塩酸塩（ヒスチジン‐ＨＣｌ）、９％のスクロース、０．０１％のＰＳ８０中で、１２０ｍｇ／ｍＬの濃度で製剤し（Ｈｉｓ１２０）、外観及び安定性に対するヒスチジンの影響を検査した。

【０２５６】

４．１．外観の評価

高濃度のエノブリツズマブ、酢酸塩、及びヒスチジン‐ＨＣｌ緩衝液、並びにｐＨ（４．８及び５．４）の影響を、２～８℃及び２５℃において、混合物の外観によって評価した。これらの研究の結果を表２６及び表２７に示す。エノブリツズマブの製品品質を、目視検査及び目に見えない微粒子によって評価した。酢酸緩衝液中で製剤された６０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ（Ａｃ６０）、及び酢酸緩衝液中で製剤された１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ（Ａｃ１２０）又はヒスチジン‐ＨＣｌ緩衝液中で製剤された１２０ｍｇ／ｍＬのエノブリツズマブ（Ｈｉｓ１２０）について、２～８℃で最長３か月の保管後に、透明な外観が達成された（表２６）。ヒスチジン‐ＨＣｌ製剤は、２５℃で１か月の保管後に、酢酸塩製剤よりも強い乳白色となった（表２７）。この研究における目視での観察は、低ｐＨの酢酸緩衝液がエノブリツズマブにとって良好な液体製剤であることを示している。

【０２５７】

【表２９】

表２６：2~8℃で保管されたエノブリツズマブ高用量製剤の外観

製剤コード及び組成	エノブリツズマブ濃度(mg/mL)	T=0	T=1 か月	T=3 か月
Ac60 pH4.8、20mM の酢酸塩、9%のスクロース、0.01%の PS80	60	C、BY、FPP	C、BY、FPP	C、BY、FPP
Ac120 pH4.8、20mM の酢酸塩、9%のスクロース、0.01%の PS80	120	C、BY、FPP	C、BY、FPP	C、BY、FPP
His120 pH5.4、20mM のヒスチジン-HCl、9%のスクロース、0.01%の PS80	120	C、BY、FPP	C、BY、FPP	C、BY、FPP

【０２５８】

【表３０】

表２７：25℃で保管されたエノブリツズマブ高用量製剤の外観

製剤コード及び組成物	エノブリツズマブ濃度(mg/mL)	T=0	T=1 か月	T=3 か月
Ac60 pH4.8、20mM の酢酸塩、9%のスクロース、0.01%の PS80	60	C、BY、FPP	C、BY、FPP	C、BY、FPP
Ac120 pH4.8、20mM の酢酸塩、9%のスクロース、0.01%の PS80	120	C、BY、FPP	C、BY、FPP	C、BY、FPP
His120 pH5.4、20mM のヒスチジン-HCl、9%のスクロース、0.01%の PS80	120	C、BY、FPP	SO、BY、MPP	SO、BY、MPP

表２６及び２７で使用される略語：Ｃ＝透明；ＢＹ＝黄褐色；ＦＰＰ＝目に見えるタンパク質性粒子なし；ＭＰＰ＝タンパク質性粒子を含有する可能性あり。

【０２５９】

４．２．短期安定性研究

通常の保管条件（２～８℃）、加速保管条件（２５℃）、及びストレス下保管条件（４０±２℃）下で、高濃度エノブリツズマブ製剤中のエノブリツズマブの安定性を監視するために、短期安定性研究を実施した。エノブリツズマブの製品品質を、％高分子量種（％ＨＭＷ）（ＳＥ－ＨＰＬＣ）、及び電荷バリアント分布（ＩＥ－ＨＰＬＣ）を用いて評価した。この安定性研究の結果が表２８～３３にまとめられている。２～８℃で保管された試料に関する分子量分析（表２８）は、％単量体が３か月で約０．６～０．９％低下することを示した。％単量体の約２．４～３．０％の低下が、２５℃の加速保管条件（表２９）で観察された。％単量体のより大きな低下が、４０℃のストレス下保管条件（表３０）で観察された。２～８℃で保管された試料に関する単量体のパーセントの差は、ＳＥＣによって示されるように、ｐＨ４．８の６０ｍｇ／ｍＬ及び１２０ｍｇ／ｍＬの酢酸塩製剤

と、ｐＨ５．４の１２０ｍｇ／ｍＬのヒスチジン製剤との間で、有意なものではなかった。

【０２６０】

【表３１】

表２８：短期安定性　2~8℃における SE-HPLC の結果

製剤コード	T=0			1か月			3か月		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L	%H	%M	%L
Ac60	1.62	96.93	1.44	1.94	96.57	1.49	1.84	95.94	2.17
Ac120	1.8	96.63	1.23	2.15	96.37	1.44	2.17	96.02	1.81
His120	1.77	96.55	1.34	2.19	96.39	1.37	2.2	95.79	1.98

【０２６１】

【表３２】

表２９：短期安定性　25℃における SE-HPLC の結果

製剤コード	T=0			1か月			3か月		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L	%H	%M	%L
Ac60	1.62	96.93	1.44	1.94	95.93	2.13	1.85	94.74	3.41
Ac120	1.8	96.63	1.23	2.44	95.41	2.11	2.63	93.69	3.69
His120	1.77	96.55	1.63	2.40	95.46	2.13	2.67	93.71	3.62

【０２６２】

【表３３】

表３０：短期安定性　40℃における SE-HPLC の結果

製剤コード	T=0			2週間			1か月		
	%H	%M	%L	%H	%M	%L	%H	%M	%L
Ac60	1.62	96.93	1.44	1.69	93.38	4.93	1.83	90.87	7.26
Ac120	1.8	96.63	1.23	2.18	93.18	4.64	2.2	90.85	6.33
His120	1.77	96.55	1.63	2.38	93.37	4.24	1.85	90.9	7.21

表２８～３０で使用される略語：Ｈ＝高分子量種、Ｍ＝単量体、Ｌ＝低分子量種

【０２６３】

２～８℃、２５℃、及び４０℃で保管された各製剤に関する電荷バリアント分布を、それぞれ表３１、３２、及び３３に示す。全体として、％主電荷ピークの変化は、２～８℃の通常の保管条件では有意なものではない。２５℃の加速保管条件下では、１２０ｍｇ／ｍＬの濃度において、％主電荷ピークは約３．５％～４．５％低下した。４０℃のストレス下保管条件下では、％主電荷ピークのより大きな低下が観察された。酸性バリアント（ＡＶ）の％及び塩基性バリアント（ＢＶ）の％については、試験したいずれの条件（２～８℃、２５℃、及び４０℃）においても、明確な傾向は観察されなかった。

【０２６４】

【表３４】

表３１：短期安定性　2~8℃におけるIE-HPLCの結果

製剤コード	T=0			1か月			3か月		
	%AV	%MCP	%BV	%AV	%MCP	%BV	%AV	%MCP	%BV
Ac60	25.79	27.03	47.18	26.48	26.19	47.34	26.44	25.72	47.84
Ac120	25.78	26.84	47.38	26.67	26.44	46.89	25.64	26.93	47.42
His120	25.08	26.76	48.17	26.66	26.55	46.78	26.77	26.91	46.32

【０２６５】
【表３５】

表３２：短期安定性　25℃におけるIE-HPLCの結果

製剤コード	T=0			1か月			3か月		
	%AV	%MCP	%BV	%AV	%MCP	%BV	%AV	%MCP	%BV
Ac60	25.79	27.03	47.18	26.55	25.26	48.19	25.32	22.11	52.58
Ac120	25.78	26.84	47.38	27.19	26.34	47.47	26.38	21.41	51.61
His120	25.08	26.76	48.17	27.2	25.05	47.75	25.57	22.92	48.51

【０２６６】
【表３６】

表３３：短期安定性　40℃におけるIE-HPLCの結果

製剤コード	T=0			1か月			3か月		
	%AV	%MCP	%BV	%AV	%MCP	%BV	%AV	%MCP	%BV
Ac60	25.79	27.03	47.18	26.29	20.21	53.5	26.29	20.21	53.5
Ac120	25.78	26.84	47.38	26.3	20.52	53.18	26.3	20.52	53.18
His120	25.08	26.76	48.17	25.84	20.83	53.33	25.84	20.83	53.33

表３１～３３で使用される略語：ＡＶ＝酸性バリアント；ＭＣＰ＝主電荷ピーク；ＢＶ＝塩基性バリアント

【０２６７】
要約すると、以上の短期安定性研究は、ｐＨ４．８で９％のスクロース及び０．１％のＰＳ８０を伴う２０ｍＭの酢酸緩衝液中で製剤された場合に、エノブリツズマブが６０ｍｇ／ｍＬ及び１２０ｍｇ／ｍＬという高濃度において安定していることを実証しており、ＳＥ－ＨＰＬＣによる分子量分布、及びＩＥ－ＨＰＬＣによる電荷バリアント分布の両方について、３か月の通常の保管条件（２～８℃）及び加速保管条件（２５℃）下での保管後に、製品品質に有意な変化が生じなかった。
【０２６８】
実施例５
材料及び方法
５．１．A_{280}によるタンパク質濃度
エノブリツズマブのタンパク質濃度は、ＵＶ分光光度計を用いて又はＳｏｌｏＶＰＥシ

ステム（Ｃ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，　Ｉｎｃ．製のＳｏｌｏＶＰＥ可変光路長ＵＶシステム）によって、キュベット内の試料の吸光度を測定することによって決定した。

【０２６９】

キュベット法に関して、タンパク質濃度は以下の式を用いて計算した：

タンパク質濃度（ｍｇ／ｍＬ）＝［（補正されたA_{280}）／ε］×ＤＦ

ここでεは吸光係数であり、ＤＦは試料調製物の希釈計数（Ｄｉｌｕｔｉｏｎ　Ｆａｃｔｏｒ）である。

【０２７０】

ＳｏｌｏＶＰＥシステムは、ランベルト・ベールの法則と、複数の光路長で実施された２８０ｎｍでの吸光度測定の線形回帰から得られる傾きとに基づく、傾斜分光法（Slope Spectroscopy method）を採用している。タンパク質濃度は、以下のスロープ分光法の式を用いて計算した：

タンパク質濃度（ｍｇ／ｍＬ）＝ｃ＝Ｍ／ε

ここでｃは濃度であり、Ｍは回帰直線の傾きであり、εはエノブリツズマブのアミノ酸配列に基づいて計算された吸光係数［１．４３（ｍｇ／ｍＬ）$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$］である。

【０２７１】

５．２．ＨＩＡＣ液中粒子計数による、目に見えない微粒子

ＵＳＰ＜７８８＞及びＰｈ．Ｅｕｒ．２．９．１９に記載されている方法を用いて、製剤中の目に見えない微粒子状物質を検出、サイズ決定、及び計数した。光遮蔽センサを用いた電子液中粒子計数システムを採用する。粒子は、光遮蔽センサ（ＨＩＡＣ）を用いた電子液中粒子計数システムを用いて、２μｍ以上（特性決定情報のみ）、１０μｍ以上、及び２５μｍ以上の３つのサイズ範囲で計数される。製剤の１０個のバイアル（１０ｍＬ／バイアル）を分析用にプールする。

【０２７２】

５．３．外観

外観は、ＵＳＰ＜１＞、Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．２、及びＰｈ．Ｅｕｒ．２．９．２０に従って、最小強度要件を満たす可視光の下で、白色及び黒色の両方の背景の前で、目視で評価した。試料のアリコートを透明なガラスバイアル内で評価した。検査された属性としては、溶液の色、及び溶液の透明さが挙げられる。着色の程度は、Ｐｈ．Ｅｕｒ．で認定された色標準を用いて決定した。透明さの程度は、Ｐｈ．Ｅｕｒ．で認定された参照懸濁液標準を用いて決定した。

【０２７３】

５．４．ｐＨ試験

溶液のｐＨは、公定法［ＵＳＰ＜７９１＞、Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．３］に従って、較正されたｐＨメータを用いて電位差測定によって測定した。試料を試験する前に、認定されたｐＨ標準を用いてｐＨメータを３点較正し、この３点較正は、ｐＨ７の緩衝液標準から始まり、次にｐＨ４緩衝液標準、そしてｐＨ１０緩衝液標準へと進むものであった。較正に続いて、ｐＨ５及びｐＨ８の２つの認定されたｐＨ緩衝液を用いて、システムの好適性をチェックした。

【０２７４】

５．５．サイズ排除高速液体クロマトグラフィ（ＳＥ‐ＨＰＬＣ）による単量体純度

製品の純度の尺度として、及び不純物、特にＩｇＧ凝集物を測定するために、サイズ排除高速液体クロマトグラフィ（ＳＥ‐ＨＰＬＣ）を使用した。アッセイは、ＩｇＧ単量体ピークの同一性及びシステムの好適性に関する対照試料として、エノブリツズマブ参照標準を含む。試料をＳＥ‐ＨＰＬＣカラムに注入し、リン酸ナトリウム／硫酸ナトリウム緩衝液を用いて均一濃度で溶出させる。溶出したタンパク質は、２８０ｎｍの紫外（ＵＶ）吸光度を用いて検出した。報告可能な結果は、（全てのピークから賦形剤のピークを除いたものと比較した）製品の単量体ピークの面積パーセントとして計算される、製品純度であった。また、ＩｇＧ単量体よりも見かけの分子量が大きい全ての種（高分子量種、又はＨＭＷと呼ばれる）の合計パーセント、二量体（ＨＭＷ種の潜在的な一成分）のパーセン

ト、及びＩｇＧ単量体よりも見かけの分子量が小さい全ての種（低分子量種、又はＬＭＷと呼ばれる）の合計パーセントも報告された。

【０２７５】

５．６．ＩＥ‐ＨＰＬＣによる電荷不均質性及び同一性

エノブリツズマブの電荷不均質性及び同一性は、イオン交換高速液体クロマトグラフィ（ＩＥ‐ＨＰＬＣ）によって評価した。アッセイは、同一性及びシステムの好適性に関する対照試料として、エノブリツズマブ参照標準を含む。試料をＴｈｅｒｍｏ　ＷＣＸ‐１０カラム又は同等のものに注入し、一定のｐＨで塩勾配を用いて溶出させる。溶出したタンパク質は、２８０ｎｍの紫外（ＵＶ）吸光度を用いて検出した。報告可能な結果は、主ピーク％面積（検出された全てのピークから緩衝液／賦形剤のピークを除いたパーセント）、並びに全ての酸性バリアント（ＡＶ；又はＡＰＧ、即ち酸性ピーク群（acidic peak group）：主ピークの前に溶出するピーク）の合計％面積、及び全ての塩基性バリアント（ＢＶ；又はＢＰＧ、即ち塩基性ピーク群（basic peak group）：主ピークの後に溶出するピーク）の合計％面積であった。

【０２７６】

５．７．ｃＩＥＦによる電荷不均質性及び同一性

あるいは、エノブリツズマブの電荷不均質性及び同一性は、キャピラリ等電点電気泳動（ｃＩＥＦ）によって評価できる。例えばｃＩＥＦは、Ａｌｃｏｔｔ　７２０ＮＶオートサンプラーを備えたｉＣＥ３システム（ＰｒｏｔｅｉｎＳｉｍｐｌｅ）を用いて実施できる。このような分析のために、両性担体及びｐＩマーカーを含有する、エノブリツズマブ参照標準及び試験物品試料が調製され、分析のためにキャピラリカートリッジに装入される。キャピラリの各端部の電解質タンクには、陽極液及び陰極液が充填される。電圧が印加され、試料は試料のｐＩに集中させられる。カメラは、頻繁な一定の間隔で（例えば３０秒ごとに）、キャピラリカラム全体のＵＶ光吸収画像を撮影し、上述の集中ステップのリアルタイムでの監視を可能にする。その結果としての分離パターン画像をキャプチャし、クロマトグラフィデータシステム・ソフトウェアで分析する。試験物品の電気泳動プロファイルを、参照標準の電気泳動プロファイルと比較する。このアッセイの報告可能な結果は、二重の調製物の、平均主電荷ピーク％面積、平均酸性バリアント％面積、及び平均塩基性バリアント％面積である。

【０２７７】

必要に応じて同一性を確認するために、所与の試料セット内で、試験物品の主ピークのｐＩは、エノブリツズマブ参照標準の主ピークのｐＩの０．５ｐＩ単位以内である必要があり、また試験物品のプロファイルは参照標準のものに定性的に匹敵するものである必要がある。

【０２７８】

５．８還元型及び非還元型のＣＥ‐ＳＤＳ及びＬＤＳによる純度

還元型及び非還元型のドデシル硫酸ナトリウムキャピラリ電気泳動（ＣＥ‐ＳＤＳ）又はラウリル硫酸ナトリウムキャピラリ電気泳動（ＣＥ‐ＬＤＳ）は、製品の純度に関する定量的情報、並びに不純物、付加物、製品断片、及び共有結合種の性質に関する定性的情報を提供する。還元法のための試料を、還元剤である２‐メルカプトエタノール（βＭＥ）を含有するＳＤＳ試料緩衝液中で加熱することによって変性させ、還元した。続いて試料を、Ｓｃｉｅｘ　ＰＡ８００／ＰＡ８００　Ｐｌｕｓキャピラリ電気泳動システム（旧名Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ及びＡＢ　Ｓｃｉｅｘ）を用いて電気泳動させた。試験物品及び参照標準試料をキャピラリカートリッジに装入し、製品純度をＵＶ検出（２２０ｎｍ）によって測定する。試験物品に関する報告可能な結果は、重鎖及び軽鎖に対応する速度補正されたピーク面積の相対パーセンテージの合計として定義される、％純度であり、これは最も近い０．１％まで記録された。非還元法については、試料を還元せず、還元された試料と同様に分析を実施した。％純度は、プロファイル上で観察された無傷のＩｇＧ分子のピークの下の面積として定義された。

【０２７９】

５．９．非還元型ＳＤＳ‐ＰＡＧＥによる純度

非還元型ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ‐ＰＡＧＥ）は、製品の純度に関する定量的情報、並びに不純物、付加物、製品断片、及び共有結合種の性質に関する定性的情報を提供する。試料を、還元剤を含まないＳＤＳ‐ＰＡＧＥ試料緩衝液と混合した。続いて試料を、ポリアクリルアミド勾配ゲルを用いて電気泳動させた。２つの濃度の試料を電気泳動用のゲルに装入した：「低」装入量は定量に使用され、「高」装入量は試験物品と参照標準との定性的比較に使用された。各試験物品は単一のゲル上で個別に分析され、各ゲルは、低及び高装入量のエノブリツズマブ参照標準も含有していた。電気泳動の完了後、クマシーブルー染料を用いてゲルを染色し、続いて脱色した。デジタルイメージャ及び濃度測定ソフトウェアを用いて、染色されたゲルをスキャン及び分析した。全可視帯域の総面積に対する各可視帯域の面積％を計算した。報告可能な結果は、無傷の単量体ＩｇＧを表す全帯域の面積パーセントの（「低」装入量レーン内の）合計として定義される、製品純度であった。ある帯域の面積パーセントは、全可視帯域の総面積に対して計算された。

【０２８０】

５．１０．Ｂ７‐Ｈ３結合ＥＬＩＳＡによる効力

Ｂ７‐Ｈ３に対するエノブリツズマブの結合活性を定量する間接的な酵素結合免疫吸着検定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ＥＬＩＳＡ）を用いて、効力を評価した。組み換えヒトＢ７‐Ｈ３で固相（９６ウェルアッセイプレート）をコーティングした。エノブリツズマブ試料を、固定化したＢ７‐Ｈ３に結合させた。試験物品及びエノブリツズマブ参照標準の希釈系列をこの方法で試験して、用量応答曲線を生成した。続いてアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ＡＰ）結合抗ヒトκ抗体を加え、エノブリツズマブとＢ７‐Ｈ３との複合体に結合させた。結合したＡＰ結合抗体の定量を、リン酸４‐メチルウンベリフェリル（４‐ＭＵＰ）基質の添加によって達成した。ＡＰ結合抗体による、添加された４‐ＭＵＰ基質の脱リン酸化によって、蛍光安定性の高い産物である４‐メチルウンベリフェロンが得られ、これを、蛍光マイクロプレートリーダを用いて測定する。蛍光信号のレベルは、捕捉されたエノブリツズマブの量に比例していた。データを４パラメータモデルに当てはめて、蛍光信号をエノブリツズマブ濃度の関数として記述した。報告可能な結果、即ちエノブリツズマブ参照標準と比較した試験物品の効力を、以下の式を用いて計算した：

相対効力＝１００％×EC_{50}Ｂ７‐Ｈ３参照標準／EC_{50}試験物品

【０２８１】

５．１１．ＦｃｇＲＩＩＩａ結合ＥＬＩＳＡによる効力及び同一性

ＣＤ１６ａとも呼ばれるＦｃγレポーターサブタイプＩＩＩａ（ＦｃγＲＩＩＩａ）に対するエノブリツズマブの結合活性を定量する、間接的な競合する酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）を用いて、Ｆｃドメインの効力を評価した。ＦｃγＲＩＩＩａに対するエノブリツズマブ試験物品Ｆｃの結合の定量を、上記結合の、ビオチン標識エノブリツズマブ競合試料（エノブリツズマブ‐Ｂｔ）の結合と競合する能力によって測定した。このアッセイを実施するために、可溶性組み換えヒトＦｃγＲＩＩＩａで固相（９６ウェルアッセイプレート）をコーティングした。一定濃度のエノブリツズマブ‐Ｂｔ中のエノブリツズマブ試験物品の希釈系列を、固定化したＦｃγＲＩＩＩａに結合させた。試験物品及びエノブリツズマブ参照標準の希釈系列を、同一のアッセイプレート上でこの方法で分析して、用量応答曲線を生成した。結合したエノブリツズマブ‐Ｂｔの検出を、ストレプトアビジンと結合したアルカリホスファターゼ（ストレプトアビジン‐ＡＰ）の添加と、これに続く比色分析用ＡＰ基質とによって達成した。色信号の強度（吸光度）を、マイクロプレートリーダを用いて測定した。色信号のレベルは、結合したエノブリツズマブ‐Ｂｔの量に比例していた。データを４パラメータモデルに当てはめて、吸光度信号をエノブリツズマブ濃度の関数として記述した。報告可能な結果、即ちエノブリツズマブ参照標準と比較した試験物品の効力を、以下の式を用いて計算した：

相対効力＝１００％×EC_{50}エノブリツズマブ参照標準／EC_{50}試験物品

【０２８２】
５．１２．重量オスモル濃度
重量オスモル濃度を、総覧［ＵＳＰ＜７８５＞、Ｐｈ．Ｅｕｒ．２．２．３５］で定義されている方法を用いて、凝固点降下浸透圧計で測定した。各測定の較正には、ＮＩＳＴトレーサブル標準を使用した。ＮＩＳＴトレーサブル標準を測定することにより、試験物品の測定前にシステムの好適性を判断した。
【０２８３】
５．１３．無菌性
無菌性を、ＵＳＰ＜７１＞及びＰｈ．Ｅｕｒ．２．６．１に定義されている方法を用いて試験した。
【０２８４】
本明細書において言及されている全ての公刊物及び特許は、個々の公刊物又は特許出願それぞれの全体が参照により本明細書に援用されていることが具体的かつ独立に指示されている場合と同程度に、参照により本明細書に援用されている。
【０２８５】
本開示は、本出願で説明された特定の実施形態に関して限定されるものではない。当業者には明らかなように、本開示の精神及び範囲から逸脱することなく、多数の修正及び変形を行うことができる。本開示中に列挙されているものに加えて、本開示の範囲内で機能的に同等の方法及び組成物が、以上の説明から当業者には明らかになるだろう。このような修正及び変形は、本開示の範囲及び／又は添付の特許請求の範囲に含まれることが意図されている。本開示は特定の方法、化合物、又は組成物に限定される、当然ながら変化し得ることを理解されたい。また、本明細書中で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定を意図したものではないことも理解されたい。
【配列表】
2024526773000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 39/395; A61K 45/06; A61P 35/00 (2022.01)
ADD.

CPC - INV. - A61K 39/39541; A61P 35/00; A61K 45/06 (2022.08)

ADD. - A61K 2039/505 (2022.08)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANTONARAKIS et al., A Phase II Trial of Neoadjuvant Enoblituzumab (MGA271) in Men with Localized Intermediate-and High-Risk Prostate Cancer, Johns Hopkins University, 08 June 2021, Pgs. 1-74, [retrieved on 07.09.2022], Retrieved from Internet: <URL: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/80/NCT02923180/Prot_SAP_000.pdf>. entire document	1-3
A	WO 2019/246312 A1 (PROGENITY INC) 26 December 2019 (26.12.2019) entire document	1-3
P, X	WO 2021/190581 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO.LTD) 30 September 2021 (30.09.2021) entire document	1-3

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 September 2022	OCT 11 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073462

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed.

   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/073462

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-71
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　47/26　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｋ　47/02　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｍ	
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｗ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｙ	
		Ａ６１Ｋ	47/02		
		Ｃ０７Ｋ	16/28	ＺＮＡ	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

５０，ロックヴィル，メディカル センター ドライブ ９７０４ マクロジェニクス，インコーポレーテッド内

(72)発明者　バーク，スティーブン，ジェームズ
アメリカ合衆国 メリーランド州 ２０８５０，ロックヴィル，メディカル センター ドライブ ９７０４ マクロジェニクス，インコーポレーテッド内

(72)発明者　ワン，シャオヤン
アメリカ合衆国 メリーランド州 ２０８５０，ロックヴィル，メディカル センター ドライブ ９７０４ マクロジェニクス，インコーポレーテッド内

Ｆターム（参考）　4C076　AA12 BB13 CC27 DD23 DD41Z DD67 EE23 FF12 FF14 FF61 FF65
4C085　AA14 BB36 BB42 CC23 DD62 EE03 EE05 GG02
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 DA76 EA22 EA28 FA74