



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0121771
(43) 공개일자 2024년08월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/18 (2017.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7021095

(22) 출원일자(국제) 2022년12월21일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년06월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/082139

(87) 국제공개번호 WO 2023/122665

국제공개일자 2023년06월29일

(30) 우선권주장

63/292,863 2021년12월22일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

제넨테크, 인크.

미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자

쉬, 이안 청-티

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

오이스, 앤 마리

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장덕순, 이귀동

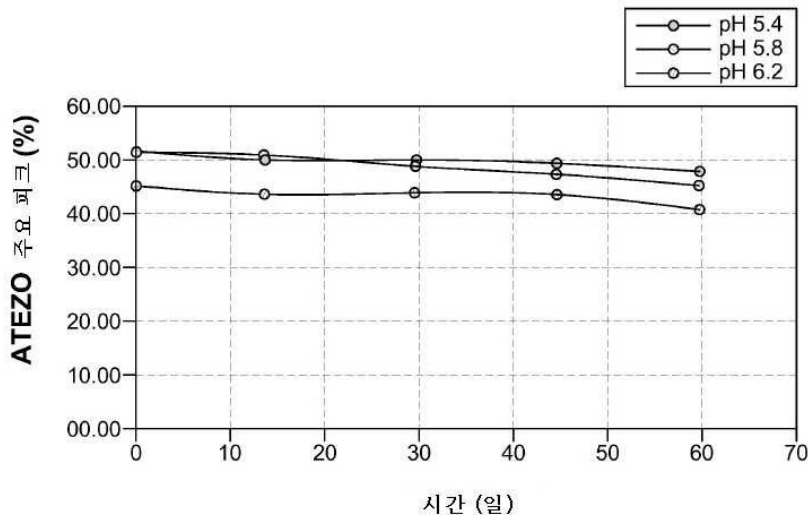
전체 청구항 수 : 총 207 항

(54) 발명의 명칭 항-TIGIT 항체의 임상 제제

(57) 요약

본 발명은 항-PD-L1 단일클론 항체와의 복합 투여 또는 복합 제제화에 적합한 항-TIGIT 단일클론 항체의 약학 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 약학 제제를 포함하는 제조 물품 및 이러한 약학 제제를 사용하여 암을 치료하는 방법, 그리고 암의 치료 또는 암을 치료하기 위한 약제 제조를 위한 약학 제제의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항-TIGIT 단일클론 항체 또는 항-TIGIT와 항-PD-L1 단일클론 항체 둘 다의 단일 용량을 포함하는 제조 물품, 그리고 이러한 제조 물품 및 이에 함유된 제제를 사용하여 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도16b



(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
Y02A 50/30 (2020.08)

(72) 발명자

추디, 카테린 로라

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

슈링,로빈 마리아

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

세인, 루차 수다카

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

찬, 희 민 필리스

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

웬, 샤오희

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

루니, 이자벨 앤

미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코
 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

(30) 우선권주장

63/383,451 2022년11월11일 미국(US)
 63/387,229 2022년12월13일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

액체 약학 제제로서,

- (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충제;
- (d) 120 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- (e) 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 하며;

상기 항-TIGIT 단일클론 항체는

서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
 을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
 을 포함하는 경쇄 가변 영역
 을 포함하고;

상기 항-PD-L1 단일클론 항체는

서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
 을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
 을 포함하는 경쇄 가변 영역
 을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

- (a) 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;

- (b) 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
 - (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충제;
 - (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및
 - (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
- 을 포함하고,
- 약 5.5-6.1의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- (c) 20 mM의 히스티딘 완충제;
- (d) 240 mM의 수크로스; 및
- (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 4

액체 약학 제제로서,

- (a) 18 mg/mL 내지 75 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- (c) 12 mM 내지 28 mM의 히스티딘 완충제;
- (d) 100 mM 내지 300 mM의 수크로스; 및
- (e) 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.4-6.2의 pH를 특징으로 하며;

상기 항-TIGIT 단일클론 항체는

서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;

서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및

서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및

서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하고;

상기 항-PD-L1 단일클론 항체는

서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
 을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
 을 포함하는 경쇄 가변 영역
 을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 5

제4항에 있어서,

- (a) 30 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
 - (b) 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
 - (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충제;
 - (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및
 - (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
- 을 포함하고,

약 5.6-6.0의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서,

- (a) 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
 - (b) 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
 - (c) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충제;
 - (d) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및
 - (e) 0.05 %(w/v) 내지 0.07 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
- 을 포함하고,

약 5.7 내지 5.9의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- (c) 20 mM의 히스티딘 완충제;
- (d) 240 mM의 수크로스; 및
- (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 8

액체 약학 제제로서,

- (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제;
- (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충제;
- (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- (e) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.2-6.0의 pH를 특징으로 하며;

상기 항-TIGIT 단일클론 항체는

서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
 을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
 을 포함하는 경쇄 가변 영역
 을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 9

제8항에 있어서,

- (a) 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제;
- (c) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충제;
- (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

- (a) 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- (c) 20 mM의 히스티딘 완충제;
- (d) 240 mM의 수크로스; 및

- (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
을 포함하고,
약 5.5의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 11

- 액체 약학 제제로서,
(a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
(b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
(c) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제;
(d) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충제;
(e) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
(f) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
을 포함하고,

약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 하며;

상기 항-TIGIT 단일클론 항체는

서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
을 포함하는 경쇄 가변 영역
을 포함하고;

상기 항-PD-L1 단일클론 항체는

서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
을 포함하는 경쇄 가변 영역
을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 12

제11항에 있어서,

- (a) 35 mg/mL 내지 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
 - (b) 70 mg/mL 내지 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
 - (c) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제;
 - (d) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충제;
 - (e) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
 - (f) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
- 을 포함하고,
- 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서,

- (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- (d) 20 mM의 히스티딘 완충제;
- (e) 240 mM의 수크로스; 및
- (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서,

- (a) 35 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 70 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- (d) 20 mM의 히스티딘 완충제;
- (e) 240 mM의 수크로스; 및
- (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서,

- (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- (d) 20 mM의 히스티딘 완충제;
- (e) 240 mM의 수크로스; 및

(f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
을 포함하고,
약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 16

제11항 또는 제12항에 있어서,
(a) 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
(b) 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
(c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
(d) 20 mM의 히스티딘 완충제;
(e) 240 mM의 수크로스; 및
(f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
을 포함하고,
약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 17

제11항 또는 제12항에 있어서,
(a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
(b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
(c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
(d) 20 mM의 히스티딘 완충제;
(e) 240 mM의 수크로스; 및
(f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
을 포함하고,
약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 18

제11항 또는 제12항에 있어서,
(a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
(b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
(c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
(d) 20 mM의 히스티딘 완충제;
(e) 240 mM의 수크로스; 및
(f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
을 포함하고,
약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 19

액체 약학 제제로서,

- (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
 - (b) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 아세테이트;
 - (c) 100 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
 - (d) 0.01 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
- 을 포함하고,

약 5.0-6.0의 pH를 특징으로 하며;

상기 항-TIGIT 단일클론 항체는

- 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
 - 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
 - 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
- 을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
 - 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 경쇄 가변 영역
- 을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 20

제19항에 있어서, :

- (a) 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
 - (b) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충제;
 - (c) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
 - (d) 0.05 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
- 을 포함하고,

약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

- (a) 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 20 mM의 히스티딘 완충제;
- (c) 240 mM의 수크로스; 및
- (d) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.5의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 22

액체 약학 제제로서,

- (a) 18 mg/mL 내지 75 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;

- (b) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 아세테이트;
- (c) 100 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- (d) 0.01 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.0-6.0의 pH를 특징으로 하며;

상기 항-TIGIT 단일클론 항체는

서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;

서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및

서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및

서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 23

제22항에 있어서,

- (a) 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충제;
- (c) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및
- (d) 0.02 %(w/v) 내지 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

- (a) 54 mg/mL 내지 66 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충제;
- (c) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및
- (d) 0.03 %(w/v) 내지 0.05 %(w/v)의 폴리소르베이트 20

을 포함하고,

약 5.4-5.6의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- (b) 20 mM의 히스티딘 완충제;

- (c) 240 mM의 수크로스; 및
- (d) 0.04 %(w/v)의 폴리소르베이트 20
- 을 포함하고,
- 약 5.5의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 히스티딘 완충제는 히스티딘 아세테이트인 액체 약학 제제.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7 또는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7 또는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하고,

항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 31

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 33

제1항 내지 30항 중 어느 한 항에 있어서,

항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하고,

항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 34

제1항 내지 제29항 및 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하고,

항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG 항체인 액체 약학 제제.

청구항 36

제35항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 액체 약학 제제.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체인 액체 약학 제제.

청구항 38

제1항 내지 제26항 및 제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간 항체인 액체 약학 제제.

청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간화 항체인 액체 약학 제제.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 CD226과 TIGIT의 상호작용을 억제 또는 차단하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 41

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라골루맵인 액체 약학 제제.

청구항 42

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 43

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 44

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,
항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고,
항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 45

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 46

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 47

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 48

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제45항 및 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고,

항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 49

제1항 내지 제7항, 제27항 내지 제44항, 제46항 및 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고,

항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

청구항 50

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체인 액체 약학 제제.

청구항 51

제50항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 액체 약학 제제.

청구항 52

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체인 액체 약학 제제.

청구항 53

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제41항 및 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체인 액체 약학 제제.

청구항 54

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체인 액체 약학 제제.

청구항 55

제1항 내지 제7항 및 제27항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙인 액체 약학 제제.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제를 추가로 포함하는 액체 약학 제제.

청구항 57

제56항에 있어서, 안정화제는 메티오닌, 글리신, 알라닌, 프롤린, 타우린, 베타인, 옥토판, 글루타메이트, 사르코신, γ -아미노부티르산 및 트리메틸아민 N-옥사이드로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 액체 약학 제제.

청구항 58

제57항에 있어서, 안정화제는 메티오닌인 액체 약학 제제.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제의 농도는 약 5 mM 내지 약 15 mM인 액체 약학 제제.

청구항 60

제59항에 있어서, 안정화제의 농도는 약 10 mM인 액체 약학 제제.

청구항 61

제8항 내지 제10항 및 제26항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제인 액체 약학 제제.

청구항 62

제61항에 있어서, 재조합 인간 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질인 액체 약학 제제.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 64

제63항에 있어서, 바이알인 제조 물품.

청구항 65

제64항에 있어서, 바이알은 클로로부틸 엘라스토머 스톱퍼로 막개되어 있는 것인 제조 물품.

청구항 66

제63항에 있어서, 사전충전형 주사기인 제조 물품.

청구항 67

제63항에 있어서, 주사기 펌프인 제조 물품.

청구항 68

제63항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3 mL 내지 약 30 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 69

제68항에 있어서, 약 10 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 70

제68항에 있어서, 약 7 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 71

제68항에 있어서, 약 6.5 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 72

제68항에 있어서, 약 21 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 73

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 74

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료용 약제의 제조에 있어서 제1항 내지 제62항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제의 용도.

청구항 75

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료에 사용하기 위한 액체 약

학 제제.

청구항 76

제73항의 방법, 제74항의 용도 또는 제75항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 정맥내 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 77

제73항의 방법, 제74항의 용도 또는 제75항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 피하 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 78

제76항 또는 제77항의 방법, 제76항 또는 제77항의 용도 또는 제76항 또는 제77항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 3주마다(Q3W) 투여되는 것인 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

청구항 79

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 신장세포암, 요로상피암, 요관암, 요도암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 신암(kidney cancer), 육종, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 췌장암, 위암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 음경암, 교모세포종, 흉선암종, 식도암종, 비인두암, 중피종, 간암, 담도암, HPV- 양성 암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 신경내분비암, 골수종, 균상식육종, 메르켈세포암, 혈액학적 악성종양, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암 및 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

청구항 80

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 방광암, 근육침습성 방광암, 요로상피암종, 요관암, 요도암, 요관요로상피암종, 요도요로상피암종, 신장암(renal cancer), 신장골반암, 신장세포암종, 투명세포신장암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 육종, 골육종, 평활근육종, 다형성육종, 점액성 유육종, 지방육종, 연골육종, 폐암, 비소 세포폐암, 나팔관암, 복막 암종, 식도암, 식도 편평세포암종, 중피종, 흉막중피종, 복막중피종, 난소암, 자궁경부암, 자궁경부 선편평세포암종, 유방암, 삼중음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 관강 B 유방암, 림프종, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비강형 림프종, 비호지킨 림프종, 여포성 림프종, 음경 암종, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 골수종, 다발성 골수종, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 췌장암, 간세포암종, 위암, 위식도접합 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 균상식육종, HPV 양성 암, HPV 관련 자궁경부암종, HPV 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 외음부암, 질암, 항문암, 구인두암, 구인두 편평세포암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골암, 고립성 골 형질 세포종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 갑상선암, 미세부수체 안정성/불일치 복구능 정상(MSS/pMMR) 전이성 결장직장암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암, 비강형 림프절외 NK/T 세포 림프종, 신경내분비암, 담도암, 담관암종, 및 간내 담관암종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 81

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 메르켈세포암종, 요로상피암종, 신장세포암종, 비소세포폐암, 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 흑색종, 호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 피부 편평세포암종, 기저 세포 암종, 방광암, 자궁내막암, 식도암, 악성종양 흉막 중피종, 종양 돌연변이 부담(TMB)이 높은 암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 및 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 82

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 기관지성암종, 유방암, 삼중음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, HER2 양성 유방암, 소엽 전이성 유방암, 유관 유방암 중, 자궁경부암, 나팔관암, 나팔관 장액성 선암종, 난소암, 난소 자궁내막양 종양, 난소 장액성 선암종, 난소 장액점액성 암종, 자궁암, 자궁내막암, 피부암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 두경부암, 두경부 편평 세포암종, 혈액 악성종양, 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수단구성백혈병, 갑상선암, 갑상선암종, 흉선암종, 신경내분비암, 갈색세포종, 신경교종, 다형교모세포종, 부신경절종, 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 췌장암, 췌장관 선암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 요로암, 비뇨생식기암, 중피종, 흉막 중피종, 복막 중피종, 육종, 연골육종, 투명 세포 육종, 지방육종, 점액성/원형 세포 지방육종, 활액막 육종, 폐포 연부육종, 신경교육종, 자궁암육종, 신암, 비투명세포신암, 신장세포암종, 방광암, 요로상피암종, 근육침습성 방광암, 비근육 침습성 방광암, HER2 양성 방광암, 담낭암종, 위암, 식도암, 식도 편평세포암종, 위장암, 위식도암, 위식도접합부암, HER2 양성 위암, 원발성 복막암, 피부 편평세포암종, 전립선암, 전립선 선암종, 거세 저항성 전립선암, 비뇨생식기암, 요관 요로상피암종, 신장 골반 요로상피암종, 요도 요로상피암종, 맹장암종, 음경암, 항문관암, 간세포암종, 간담도암, 절제 불가능한 간 및 간내 담관암종, 담도암, 담관암종, 간내 담관암종, 간외 담관암종, HPV 관련 암, HPV- 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 자궁경부 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 비인강 암종(nasopharynx carcinoma), 비인두 암종(nasopharyngeal carcinoma), 후두 편평세포암종, 하인두 편평 세포암종, 구강 편평세포암종, 및 균상식육종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

청구항 83

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 요로상피암종, 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 및 흑색종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 84

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 다발성 골수종, 자궁경부암, 식도암, 식도 편평세포암종, 폐암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁내막암, 난소암, 편평세포암, 두경부암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 85

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 두경부암, 비소세포폐암, 비편평 비소세포폐암, 식도 편평세포암종, 식도암, 유방암, 삼중음성 유방암, 위암, 위식도접합부 선암종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, B-세포 림프종, 간암, 방광암, 요로상피암종, 췌장암, 및 췌장 선암종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 86

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 고형 종양인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 87

제73항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 방법, 제74항 및 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항의 용도 또는 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 혈액학적 암인 방법, 용도 또는 액체

약학 제제.

청구항 88

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서,

제8항 내지 제25항 및 제8항 내지 제25항 중 어느 한 항에 기초한 제26항 내지 제62항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계 및

항-PD-1 단일클론 항체 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 89

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료용 약제의 제조에 있어서,

제8항 내지 제25항 및 제8항 내지 제25항 중 어느 한 항에 기초한 제26항 내지 제62항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제 및

항-PD-1 단일클론 항체 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량의 용도.

청구항 90

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료에 사용하기 위한,

제8항 내지 제25항 및 제8항 내지 제25항 중 어느 한 항에 기초한 제26항 내지 제62항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제 및

항-PD-1 단일클론 항체 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량.

청구항 91

제88항의 방법, 제89항의 용도 또는 제90항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제 및 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 동시에 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 92

제88항 또는 제91항의 방법, 제89항 또는 제91항의 용도 또는 제90항 또는 제91항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제 및 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 24시간 이내에 혼합되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 93

제92항의 방법, 제92항의 용도 또는 제92항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제 및 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하는 동안 혼합되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 94

제88항 및 제91항 내지 제93항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제93항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 정맥내 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 95

제88항 및 제91항 내지 제93항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제93항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제93항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 피하 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 96

제94항 또는 제95항의 방법, 제94항 또는 제95항의 용도 또는 제94항 또는 제95항의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 3주마다(Q3W) 투여되는 것인 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

청구항 97

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 신장세포암, 요로상피암, 요관암, 요도암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 신암, 육종, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 췌장암, 위암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 음경암, 교모세포종, 흉선암종, 식도암종, 비인두암, 중피종, 간암, 담도암, HPV- 양성 암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 신경내분비암, 골수종, 균상식육종, 메르켈세포암, 혈액학적 악성종양, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암 및 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

청구항 98

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 방광암, 근육침습성 방광암, 요로상피암종, 요관암, 요도암, 요관요로상피암종, 요도요로상피암종, 신장암, 신장골반암, 신장세포암종, 투명세포신장암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 육종, 골육종, 평활근육종, 다형성육종, 점액섬유육종, 지방육종, 연골육종, 폐암, 비소 세포폐암, 나팔관암, 복막 암종, 식도암, 식도 편평세포암종, 중피종, 흉막중피종, 복막중피종, 난소암, 자궁경부암, 자궁경부 선편평세포암종, 유방암, 삼중음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 관강 B 유방암, 림프종, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비강형 림프종, 비호지킨 림프종, 여포성 림프종, 음경 암종, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 골수종, 다발성 골수종, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 췌장암, 간세포암종, 위암, 위식도접합 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 균상식육종, HPV 양성 암, HPV 관련 자궁경부암종, HPV 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 외음부암, 질암, 항문암, 구인두암, 구인두 편평세포암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골암, 고립성 골 형질 세포종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 갑상선암, 미세부수체 안정성/불일치 복구능 정상(MSS/pMMR) 전이성 결장직장암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암, 비강형 림프절외 NK/T 세포 림프종, 신경내분비암, 담도암, 담관암종, 및 간내 담관암종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 99

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 메르켈세포암종, 요로상피암종, 신장세포암종, 비소세포폐암, 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 흑색종, 호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 피부 편평세포암종, 기저 세포 암종, 방광암, 자궁내막암, 식도암, 악성종양 흉막 중피종, 종양 돌연변이 부담(TMB)이 높은 암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 및 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 100

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 기관지성암종, 유방암, 삼중음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, HER2 양성 유방암, 소엽 전이성 유방암, 유관 유방암종, 자궁경부암, 나팔관암, 나팔관 장액성 선암종, 난소암, 난소 자궁내막양 종양, 난소 장액성 선암종, 난소 장액점액성 암종, 자궁암, 자궁내막암, 피부암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 두경부암, 두경부 편평세포암종, 혈액 악성종양, 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수단구성백혈병, 갑상선암, 갑상선암종, 흉선암종, 신경내분비암, 갈색세포종, 신경교종, 다형교모세포종, 부신경절종, 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 췌장암, 췌장관 선암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 요로

암, 비노생식기암, 중피종, 흉막 중피종, 복막 중피종, 육종, 연골육종, 투명 세포 육종, 지방육종, 점액성/원형 세포 지방육종, 활액막 육종, 폐포 연부육종, 신경교육종, 자궁암육종, 신암, 비투명세포 신암, 신장세포암종, 방광암, 요로상피암종, 근육침습성 방광암, 비근육 침습성 방광암, HER2 양성 방광암, 담낭 암종, 위암, 식도암, 식도 편평세포암종, 위장암, 위식도암, 위식도접합부암, HER2 양성 위암, 원발성 복막암, 피부 편평세포암종, 전립선암, 전립선 선암종, 거세 저항성 전립선암, 비노생식기암, 요관 요로상피암종, 신장 골반 요로상피암종, 요도 요로상피암종, 맹장암종, 음경암, 항문관암, 간세포암종, 간담도암, 절제 불가능한 간 및 간내 담관암종, 담도암, 담관암종, 간내 담관암종, 간외 담관암종, HPV 관련 암, HPV- 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 자궁경부 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 비인강 암종, 비인두 암종, 후두 편평세포암종, 하인두 편평 세포 세포 암종, 구강 편평세포암종, 및 균상식육종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

청구항 101

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 요로상피암종, 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 및 흑색종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 102

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 다발성 골수종, 자궁경부암, 식도암, 식도 편평세포암종, 폐암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁내막암, 난소암, 편평세포암, 두경부암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 103

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 두경부암, 비소세포폐암, 비편평 비소세포폐암, 식도 편평세포암종, 식도암, 유방암, 삼중음성 유방암, 위암, 위식도접합부 선암종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, B-세포 림프종, 간암, 방광암, 요로상피암종, 췌장암, 및 췌장 선암종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 104

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 고형 종양인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 105

제88항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제96항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제96항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 혈액학적 암인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 106

제88항 및 제91항 내지 제105항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제105항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제105항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 상기 방법은 항-PD-1 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 107

제88항 및 제91항 내지 제105항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제105항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제105항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 상기 방법은 항-PD-L1 단일클론 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 108

제107항의 방법, 제107항의 용도 또는 제107항의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맵(MPDL3280A), 더발루맵(MEDI4736), 아벨루맵, 및 MDX-1105로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 109

제107항의 방법, 제107항의 용도 또는 제107항의 액체 약학 제제에 있어서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는

- 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
- 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
- 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
- 을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
- 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
- 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
- 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 경쇄 가변 영역
- 을 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 110

제109항의 방법, 제109항의 용도 또는 제109항의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 111

제109항 또는 제110항의 방법, 제109항 또는 제110항의 용도 또는 제109항 또는 제110항의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 112

제109항 내지 제111항의 방법, 제109항 내지 제111항의 용도 또는 제109항 내지 제111항의 액체 약학 제제에 있어서,

항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고,

항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 113

제88항 및 제91항 내지 제112항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제112항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제112항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 IgG 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 114

제113항의 방법, 제113항의 용도 또는 제113항의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 115

제88항 및 제91항 내지 제114항 중 어느 한 항의 방법, 제89항 및 제91항 내지 제114항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제114항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 전장 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 116

제88항, 제91항 내지 제107항 및 제113항 내지 제115항 중 어느 한 항의 방법, 제89항, 제91항 내지 제107항 및 제113항 내지 제115항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제107항 및 제113항 내지 제115항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 인간 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 117

제88항, 제91항 내지 제107항 및 제109항 내지 제115항 중 어느 한 항의 방법, 제89항, 제91항 내지 제107항 및 제109항 내지 제115항 중 어느 한 항의 용도 또는 제90항 내지 제107항 및 제109항 내지 제115항 중 어느 한 항의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 인간화 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

청구항 118

18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 119

제118항에 있어서, 제제는 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 120

제118항 또는 제119항에 있어서, 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 121

제118항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서,

항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제

를 추가로 포함하는 제조 물품.

청구항 122

제121항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙인 제조 물품.

청구항 123

(a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및

(b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체

를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 124

제123항에 있어서, 제제는

(a) 35 mg/mL 내지 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및

(b) 70 mg/mL 내지 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체

를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서, 제제는

- (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
 - (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체
- 를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 126

제123항 또는 제124항에 있어서, 제제는

- (a) 35 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
 - (b) 70 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체
- 를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 127

제123항 또는 제124항에 있어서, 제제는

- (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
 - (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체
- 를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 128

제123항 또는 제124항에 있어서, 제제는

- (a) 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
 - (b) 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체
- 를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 129

제123항 또는 제124항에 있어서, 제제는

- (a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
 - (b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체
- 를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 130

제123항 또는 제124항에 있어서, 제제는

- (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
 - (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체
- 를 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 131

880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 132

제131항에 있어서, 제제는 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 133

제131항에 있어서, 제제는 1875 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 134

제131항에 있어서, 제제는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 135

제131항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 제제는 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 136

제131항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 137

880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체 및
1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체
를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품.

청구항 138

제137항에 있어서, 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 139

제118항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서,
제제는 히알루로니다제를 추가로 포함하고,
히알루로니다제의 농도는 500 U/mL 내지 2600 U/mL인 제조 물품.

청구항 140

제139항에 있어서, 히알루로니다제의 농도는 1400 U/mL 내지 2600 U/mL인 제조 물품.

청구항 141

제139항 또는 제140항에 있어서, 히알루로니다제의 농도는 2000 U/mL인 제조 물품.

청구항 142

제139항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제인 제조 물품.

청구항 143

제142항에 있어서, 재조합 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질인 제조 물품.

청구항 144

880 mg 고정 용량의 항-TIGIT 단일클론 항체를 함유하여 환자에게 전달하는 피하 투여 장치를 포함하는 제조 물품.

청구항 145

제144항에 있어서, 피하 투여 장치는 1875 mg 또는 2000 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 함유하여 환자에게 전달하는 것인 제조 물품.

청구항 146

제145항에 있어서, 피하 투여 장치는 1875 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 함유하여 환자에게

전달하는 것인 제조 물품.

청구항 147

제145항에 있어서, 피하 투여 장치는 2000 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 함유하여 환자에게 전달하는 것인 제조 물품.

청구항 148

제144항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 장치는 히알루로니다제를 추가로 함유하여 환자에게 전달하는 것인 제조 물품.

청구항 149

제148항에 있어서, 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질인 제조 물품.

청구항 150

제144항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 장치는 주사기, 주사기 펌프, 주사 장치, 주입 펌프, 인젝터 펜, 바늘 없는 장치, 오토인젝터(autoinjector) 및 피하 패치 전달 시스템으로부터 선택된 것인 제조 물품.

청구항 151

제144항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 장치는 주사기인 제조 물품.

청구항 152

제144항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 장치는 주사기 펌프인 제조 물품.

청구항 153

제118항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는

서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;

서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및

서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및

서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 154

제118항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7 또는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 155

제118항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 156

제118항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서,
항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7 또는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하고,
항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 157

제118항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 158

제118항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 159

제118항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 160

제118항 내지 제157항 및 제159항 중 어느 한 항에 있어서,
항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하고,
항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 161

제118항 내지 제156항, 제158항 및 제159항 중 어느 한 항에 있어서,
항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하고,
항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 162

제121항 및 제123항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는
서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;
서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
을 포함하는 경쇄 가변 영역
을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 163

제121항 및 제123항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 164

제121항 및 제123항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 165

제121항 및 제123항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서,
항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고,
항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 166

제121항 및 제123항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 167

제121항 및 제123항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 168

제121항 및 제123항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 169

제121항, 제123항 내지 제166항 및 제168항 중 어느 한 항에 있어서,
항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고,
항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 170

제121항, 제123항 내지 제165항, 제167항 및 제168항 중 어느 한 항에 있어서,
항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고,
항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

청구항 171

제118항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG 항체인 제조 물품.

청구항 172

제171항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 제조 물품.

청구항 173

제118항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체인 제조 물품.

청구항 174

제118항 내지 제152항 및 제162항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간 항체인 제조 물품.

청구항 175

제118항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간화 항체인 제조 물품.

청구항 176

제118항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 CD226과 TIGIT의 상호작용을 억제 또는 차단하는 것인 제조 물품.

청구항 177

제118항 내지 제152항 및 제162항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 항-TIGIT 항체는 티라골루맵인 제조 물품.

청구항 178

제121항 및 제123항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체인 제조 물품.

청구항 179

제178항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 제조 물품.

청구항 180

제121항 및 제123항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체인 제조 물품.

청구항 181

제121항, 제123항 내지 제161항 및 제171항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체인 제조 물품.

청구항 182

제121항 및 제123항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체인 제조 물품.

청구항 183

제118항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 바이알인 제조 물품.

청구항 184

제183항에 있어서, 바이알은 단일 투여 바이알인 제조 물품.

청구항 185

제183항 또는 제184항에 있어서, 바이알은 클로로부틸 엘라스토머 스톱퍼로 마개되어 있는 것인 제조 물품.

청구항 186

제118항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 사전충전형 주사기인 제조 물품.

청구항 187

제118항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 주사기 펌프인 제조 물품.

청구항 188

제118항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 장치인 제조 물품.

청구항 189

제188항에 있어서, 피하 투여 장치는 주사기, 주사기 펌프, 주사 장치, 주입 펌프, 인젝터 펜, 바늘 없는 장치, 오토인젝터 및 피하 패치 전달 시스템으로부터 선택된 것인 제조 물품.

청구항 190

제118항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서,

약 3 mL 내지 약 60 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및
히알루로니다제, 히스티딘 완충제, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상
을 포함하는 제조 물품.

청구항 191

제190항에 있어서,
약 10 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및
히알루로니다제, 히스티딘 완충제, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상
을 포함하는 제조 물품.

청구항 192

제190항에 있어서,
약 7 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및
히알루로니다제, 히스티딘 완충제, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상
을 포함하는 제조 물품.

청구항 193

제190항에 있어서,
약 6.5 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및
히알루로니다제, 히스티딘 완충제, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상
을 포함하는 제조 물품.

청구항 194

제190항에 있어서,
약 21 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및
히알루로니다제, 히스티딘 완충제, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상
을 포함하는 제조 물품.

청구항 195

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, 제118항 내지 제194항 중 어느 한 항의 제조 물품에 포함
된 상기 제제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 196

제195항에 있어서, 제제는 정맥내 투여되는 것인 방법.

청구항 197

제195항에 있어서, 제제는 피하 투여되는 것인 방법.

청구항 198

제195항 내지 제197항 중 어느 한 항에 있어서, 제제는 3주마다(Q3W) 투여되는 것인 방법.

청구항 199

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 신장세포암, 요로상피암, 요관암, 요
도암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 신암, 육종, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 췌

장암, 위암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 음경암, 교모세포종, 흉선암종, 식도암종, 비인두암, 중피종, 간암, 담도암, HPV- 양성 암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 신경내분비암, 골수종, 균상식육종, 메르켈세포암, 혈액학적 악성종양, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암 및 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 200

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 방광암, 근육침습성 방광암, 요로상피암종, 요관암, 요도암, 요관요로상피암종, 요도요로상피암종, 신장암, 신장골반암, 신장세포암종, 투명세포신장암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 육종, 골육종, 평활근육종, 다형성육종, 점액섬유육종, 지방육종, 연골육종, 폐암, 비소 세포 폐암, 나팔관암, 복막 암종, 식도암, 식도 편평세포암종, 중피종, 흉막중피종, 복막중피종, 난소암, 자궁경부암, 자궁경부 선편평세포암종, 유방암, 삼중음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 관강 B 유방암, 림프종, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비강형 림프종, 비호지킨 림프종, 여포성 림프종, 음경 암종, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 골수종, 다발성 골수종, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 췌장암, 간세포암종, 위암, 위식도접합 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 균상식육종, HPV 양성 암, HPV 관련 자궁경부암종, HPV 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 외음부암, 질암, 항문암, 구인두암, 구인두 편평세포암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골암, 고립성 골 형질 세포종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 갑상선암, 미세부수체 안정성/불일치 복구능 정상(MSS/pMMR) 전이성 결장직장암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암, 비강형 림프절외 NK/T 세포 림프종, 신경내분비암, 담도암, 담관암종, 및 간내 담관암종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 201

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 메르켈세포암종, 요로상피암종, 신장세포암종, 비소세포폐암, 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 흑색종, 호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 피부 편평세포암종, 기저 세포 암종, 방광암, 자궁내막암, 식도암, 악성종양 흉막 중피종, 종양 돌연변이 부담(TMB)이 높은 암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 및 고빈도 미세부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 202

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 기관지성암종, 유방암, 삼중음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, HER2 양성 유방암, 소엽 전이성 유방암, 유관 유방암종, 자궁경부암, 나팔관암, 나팔관 장액성 선암종, 난소암, 난소 자궁내막양 종양, 난소 장액성 선암종, 난소 장액점액성 암종, 자궁암, 자궁내막암, 피부암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 두경부암, 두경부 편평세포암종, 혈액 악성종양, 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수단구성백혈병, 갑상선암, 갑상선암종, 흉선암종, 신경내분비암, 갈색세포종, 신경교종, 다형교모세포종, 부신경절종, 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 췌장암, 췌장관 선암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 요로암, 비뇨생식기암, 중피종, 흉막 중피종, 복막 중피종, 육종, 연골육종, 투명 세포 육종, 지방육종, 점액성/원형 세포 지방육종, 활액막 육종, 폐포 연부육종, 신경교육종, 자궁암육종, 신암, 비투명세포 신암, 신장세포암종, 방광암, 요로상피암종, 근육침습성 방광암, 비근육 침습성 방광암, HER2 양성 방광암, 담낭 암종, 위암, 식도암, 식도 편평세포암종, 위장암, 위식도암, 위식도접합부암, HER2 양성 위암, 원발성 복막암, 피부 편평세포암종, 전립선암, 전립선 선암종, 거세 저항성 전립선암, 비뇨생식기암, 요관 요로상피암종, 신장 골반 요로상피암종, 요도 요로상피암종, 맹장암종, 음경암, 항문관암, 간세포암종, 간담도암, 절제 불가능한 간 및 간내 담관암종, 담도암, 담관암종, 간내 담관암종, 간의 담관암종, HPV 관련 암, HPV- 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 자궁경부 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 비인강 암종, 비인두 암종, 후두 편평세포암종, 하인두 편평 세포 세포 암종, 구강 편평세포암종, 및 균상식육종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 203

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 요로상피암종, 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 삼중음성 유

방암, 간세포암종, 및 흑색종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 204

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 다발성 골수종, 자궁경부암, 식도암, 식도 편평세포암종, 폐암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁내막암, 난소암, 편평세포암, 두경부암으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 205

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 두경부암, 비소세포폐암, 비편평 비소세포폐암, 식도 편평세포암종, 식도암, 유방암, 삼중음성 유방암, 위암, 위식도접합부 선암종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, B-세포 림프종, 간암, 방광암, 요로상피암종, 췌장암, 및 췌장 선암종으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 206

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 고형 종양인 방법.

청구항 207

제195항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 혈액학적 암인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 12월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 63/292,863, 2022년 11월 11일에 출원된 미국 가출원 번호 63/383,451, 및 2022년 12월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 63/387,229에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 이들의 내용은 그 전체 내용이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 항-PD-L1 단일클론 항체와의 복합 투여 또는 복합 제제화에 적합한 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 약학 제제 분야에 관한 것이다.

[0005] 서열 목록

[0006] 본원은 XML 형식으로 전자적으로 제출되었으며 그 전체가 참조로 본원에 포함된 서열 목록을 포함한다. 2022년 12월 21일에 생성된 해당 XML 사본의 파일명은 000218-0047-W01_SL.xml 이고 크기는 26,125바이트이다.

배경 기술

[0007] 배경

[0008] 암은 전 세계적으로 주요 사망 원인으로, 2020년에는 전 세계적으로 약 9,958,130명이 사망했다. 북미 지역에서는 신규 사례가 2,556,860명(남성 1,372,000명, 여성 신규 사례 1,184,860명)이고 암 사망자가 699,274명으로 추산되었다. 2020년에 추정된 유사한 중부 및 동부 유럽의 데이터는 1,314,193명의 신규 사례(남성 657,259명, 여성 656,934명)와 695,828명의 암 사망을 보여준다(Global Cancer Observatory, 2020년 12월). 대부분의 악성 종양의 경우, 현재 요법이 삶의 질을 개선하고, 질병 진행을 늦추고, 생존 기간을 연장하거나 환자를 치료하는데 미치는 영향은 부적절하다.

[0009] 면역요법제는 암 치료를 위한 확립된 전략이 되었으며, 다양한 암을 앓고 있는 많은 환자의 예후를 개선하였다. 또한, 면역요법제들의 병용제가 암 치료에 더 효과적인 것으로 입증된 바 있다. 실제로 FDA는 비소세포폐암의 1차 치료제로 티라글루맷과 아테졸리주맷의 병용제를 혁신치료제로 지정했다. 면역요법제들은 일반적으로 수 시간에 걸쳐 환자에게 주입된다. 병용제를 투여받는 환자는 별도로 2회의 주입을 받기 때문에 환자는 더 오랜 기간 동안(요법제들이 같은 날 투여되는 경우) 또는 더 자주(요법제들이 별도의 날에 투여되는 경우) 투여가능하여야 한다. 따라서, 복합 투여되거나 복합 제제화될 수 있는 병용제가 당업계에 필요하다. 이러한 복합 투여 또

는 복합 제제화는 환자의 부담을 줄이고 환자 순응도를 향상시킬 것이다. 또한, 정맥내 주입, 예를 들어, 피하 주사에 의한 것보다 더 신속하게 투여될 수 있는 치료법이 해당 분야에 필요하다.

발명의 내용

발명의 요약

한 양상에서, 본 발명은 항-TIGIT 단일클론 항체 및 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (d) 120 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (e) 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.4-6.2의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (d) 120 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (e) 0.02%(w/v) 내지 0.08%(w/v) 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 30 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및 (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-6.1의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 30 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및 (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.6-6.0의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충액; (d) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및 (e) 0.05 %(w/v) 내지 0.07 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.7-5.9의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및 (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-6.1의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 한다.

또 다른 양상에서, 본 발명은 피하 주사에 적합하고 항-TIGIT 단일클론 항체, 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 히알루로니다제를 포함하는 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 75 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 12 mM 내지 28 mM의 히스티딘 완충액; (d) 100 mM 내지 300 mM의 수크로스; 및 (e) 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.4-6.2의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일

클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0014] 또 다른 양상에서, 본 발명은 피하 주사에 적합하고 항-TIGIT 단일클론 항체, 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 히알루로니다제를 포함하는 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제; (d) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (e) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (f) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0015] 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 35 mg/mL 내지 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 70 mg/mL 내지 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제; (d) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (e) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (f) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다.

[0016] 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 1000 U/mL 내지 3000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (e) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및 (f) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 35 mg/mL 내지 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 1500 U/mL 내지 2500 U/mL의 히알루로니다제; (d) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충액; (e) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및 (f) 0.05 %(w/v) 내지 0.07 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 40 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 80 mg/mL 내지 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 1500 U/mL 내지 2500 U/mL의 히알루로니다제; (d) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충액; (e) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및 (f) 0.05 %(w/v) 내지 0.07 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다.

[0017] 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b)

항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 한다.

[0022] 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간화 IgG1 항체이다. 항-PD-L1 단일클론 항체는 항체 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, 또는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체이다.

[0024] 또 다른 양상에서, 본 발명은 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체와의 복합투여에 적합한 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 상기 개시된 항-PD-L1 단일클론 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (c) 100 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (d) 0.01 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.0-6.0의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0025] 또 다른 양상에서, 본 발명은 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체와의 복합투여에 적합한 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 상기 개시된 항-PD-L1 단일클론 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 75 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (c) 100 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (d) 0.01 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.0-6.0의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (c) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (d) 0.05 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (c) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및 (d) 0.02 %(w/v) 내지 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 54 mg/mL 내지 66 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충액; (c) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및 (d) 0.03 %(w/v) 내지 0.05 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.4-5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다.
- [0028] 또 다른 양상에서, 본 발명은 피하 주사에 적합하고 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제; (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (e) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-6.0의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제; (c) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질이다.
- [0031] 임의의 상기 제제의 일부 실시형태에서, 히스티딘 완충액은 히스티딘 아세테이트이다.
- [0032] 임의의 상기 제제의 일부 실시형태에서, 상기 제제는 안정화제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 메티오닌, 글리신, 알라닌, 프롤린, 타우린, 베타인, 옥토피, 글루타메이트, 사르코신, γ -아미노부티르산 및 트리메틸아민 N-옥사이드로 구성된 군에서 선택되는 것이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 메티오닌이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 0 mM 내지 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 5 mM 내지 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 10 mM이다.
- [0033] 추가 양상들에서, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 액체 약학 제제를 포함하는 제조품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 단일 투여량 바이알이다. 일부 실시형태에서,

바이알은 클로로부틸 엘라스토머 스톱퍼로 마개되어 있다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 주사기 펌프이다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 피하 투여 장치이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기, 주사기 펌프, 주사 장치, 주입 펌프, 인젝터 펜, 바늘 없는 장치, 오토인젝터(autoinjector) 및 피하 패치 전달 시스템으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기 펌프이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사 장치이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주입 펌프이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 인젝터 펜이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 바늘 없는 장치이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 오토인젝터이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 피하 패치 전달 시스템이다.

[0034] 일부 실시형태에서, 상기 물품은 약 3 mL 내지 약 30 mL의 액체 약학 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 물품은 약 3 mL 내지 약 60 mL의 액체 약학 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 물품은 약 10 mL의 액체 약학 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 물품은 약 7 mL의 액체 약학 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 물품은 약 6.5 mL의 액체 약학 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 물품은 약 21 mL의 액체 약학 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 물품은 약 50 mL의 액체 약학 제제를 포함한다.

[0035] 또 다른 양상에서, 본 발명은 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙이다.

[0036] 추가 양상에서, 본 발명은 (a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및 (b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 35 mg/mL 내지 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및 (b) 70 mg/mL 내지 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및 (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 35 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및 (b) 70 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및 (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및 (b) 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및 (b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및 (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함한다.

[0037] 또 다른 양상에서, 본 발명은 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 1875 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함한다.

[0038] 또 다른 양상에서, 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체 및 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함한다.

[0039] 일부 실시양상에서, 본 발명의 제조 물품에 포함된 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 제조 물품에 포함된 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함하고, 여기서 히알루로니다제는 500 U/mL 내지 2600 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 1400 U/mL 내지 2600 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 2000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제이다. 일부 실시형태에서, 재조합 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질이다.

[0040] 일부 실시형태에서, 본 발명의 제조 물품은 약 3 mL 내지 약 60 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 제조 물품은 약 10 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 제조 물품은 약 7 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함한다.

- [0041] 일부 실시형태에서, 본 발명의 제조 물품은 약 6.5 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 제조 물품은 약 21 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함한다.
- [0042] 또 다른 양상에서, 본 발명은 피하 투여 장치를 포함하는 제조 물품을 제공하며, 이는 880 mg 고정 용량의 항-TIGIT 단일클론 항체를 함유하여 환자에게 전달한다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 1875 mg 또는 2000 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 환자에게 추가로 전달한다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기 펌프이다.
- [0043] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역(VH)은 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역(VL)은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라글루탐이다.
- [0044] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 항체 단편이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간화 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 CD226과 TIGIT의 상호작용을 억제하거나 차단한다.
- [0045] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함

한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 항체 단편이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체이다.

[0046] 또 다른 양상에서, 본 발명은 피하 투여 장치를 포함하는 제조 물품을 제공하며, 이는 880 mg 고정 용량의 티라골루맙을 함유하여 환자에게 전달한다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 1875 mg 또는 2000 mg 고정 용량의 아테졸리주맙을 환자에게 추가로 전달한다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기 펌프이다.

[0047] 추가 양상에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 본원에 개시된 항-TIGIT 단일클론 항체 및 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제 중 어느 하나의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0048] 추가 양상에서, 본 발명은 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 본원에 개시된 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제 중 어느 하나의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계 및 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제는 대상체에게 투여하기 전 24시간 이내에 혼합된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제는 대상체에게 투여하는 동안 혼합된다.

[0049] 암을 치료하는 방법들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 항-PD-1 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 람프롤리주맙(MK-3475), 니볼루맙(MDX-1106), 펌브롤리주맙, 세미플리맙 및 도스탈리맙으로 구성된 군에서 선택된다.

[0050] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 항-PD-L1 단일클론 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙(MPDL3280A), 더발루맙(MEDI4736), 아벨루맙, 및 MDX-1105로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역(VH)은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역(VL)은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다.

[0051] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는

항-PD-1 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 항체 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 또는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 인간 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 인간화 항체이다.

[0052] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 피하 투여된다.

[0053] 일부 실시형태에서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 신장세포암, 요로상피암, 요관암, 요도암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 신암(kidney cancer), 육종, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 췌장암, 위암, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 음경암, 교모세포종, 흉선암종, 식도암종, 비인두암, 중피종, 간암, 담도암, HPV- 양성 암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 신경내분비암, 골수종, 균상식육종, 메르켈세포암, 혈액학적 악성종양, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된다.

[0054] 일부 실시형태에서, 암은 방광암, 근육침습성 방광암, 요로상피암종, 요관암, 요도암, 요관요로상피암종, 요도상피암종, 신장암, 신장골반암, 신장세포암종, 투명세포신장암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 육종, 골육종, 평활근육종, 다형성육종, 점액성유육종, 지방육종, 연골육종, 폐암, 비소세포폐암, 나팔관암, 복막암종, 식도암, 식도 편평세포암종, 중피종, 흉막중피종, 복막중피종, 난소암, 자궁경부암, 자궁경부 선형평세포암종, 유방암, 삼중음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 관강 B 유방암, 림프종, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비강형 림프종, 비호지킨 림프종, 여포성 림프종, 음경 암종, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 골수종, 다발성 골수종, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 췌장암, 간세포암종, 위암, 위식도접합 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 균상식육종, HPV 양성 암, HPV 관련 자궁경부암종, HPV 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 외음부암, 질암, 항문암, 구인두암, 구인두 편평세포암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골암, 고립성 골 형질 세포종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 갑상선암, 현미부수체 안정성/불일치 복구능 정상(MSS/pMMR) 전이성 결장직장암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암, 비강형 림프절외 NK/T 세포 림프종, 신경내분비암, 담도암, 담관암종, 및 간내 담관암종으로 구성된 군에서 선택된다.

[0055] 일부 실시형태에서, 암은 메르켈세포암종, 요로상피암종, 신장세포암종, 비소세포폐암, 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 흑색종, 호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 피부 편평세포암종, 기저 세포 암종, 방광암, 자궁내막암, 식도암, 악성 흉막 중피종, 종양 돌연변이 부담(TMB)이 높은 암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된다.

[0056] 일부 실시형태에서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 기관지원성암종, 유방암, 삼중음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, HER2 양성 유방암, 소엽 전이성 유방암, 유관 유방암종, 자궁경부암, 나팔관암, 나팔관 장액성 선암종, 난소암, 난소 자궁내막양 종양, 난소 장액성 선암종, 난소 장액점액성 암종, 자궁암, 자궁내막암, 피부암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 두경부암, 두경부 편평세포암종, 혈액 악성종양, 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수단구성백혈병, 갑상선암, 갑상선암종, 흉선암종, 신경내분비암, 갈색세포종, 신경교종, 다형교모세포종, 부신경절종, 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 췌장암, 췌장관 선암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 요로암, 비뇨생식기암, 중피종, 흉막 중피종, 복막 중피종, 육종, 연골육종, 투명 세포 육종, 지방육종, 점액성/원형 세포 지방육종, 활액막 육종, 폐포 연부육종, 신경교육종, 자궁암육종, 신암(kidney cancer), 비투명세포신암, 신장세포암종, 방광암, 요로상피암종, 근육침습성 방광암, 비근육 침습성 방광암, HER2 양성 방광암, 담낭 암종, 위암, 식도암, 식도 편평세포암종, 위장암, 위식도암, 위식도접합부암, HER2 양성 위암, 원발성 복막암, 피부 편평세포암종, 전립선암, 전립선 선암종, 거세 저항성 전립선암, 비뇨생식기암, 요관 요로상피암종, 신장 골반 요로상피암종, 요도 요로상피암종, 맹장암종, 음경암, 항문관암, 간세포암종, 간담도암, 절제 불가능한 간 및 간내 담관암종, 담도암, 담관암종, 간내 담관암종, 간외 담관암종, HPV 관련 암, HPV- 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 자궁경부 편평세포암종,

HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 비인강 암종, 비인두 암종, 후두 편평세포암종, 하인두 편평세포암종, 구강 편평세포암종, 및 군상식육종으로 구성된 군에서 선택된다.

[0057] 일부 실시형태에서, 암은 요로상피암종, 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 및 흑색종으로 구성된 군에서 선택된다.

[0058] 일부 실시형태에서, 암은 다발성 골수종, 자궁경부암, 식도암, 식도 편평세포암종, 폐암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁내막암, 난소암, 편평세포암, 두경부암으로 구성된 군에서 선택된다.

[0059] 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 두경부암, 비소세포폐암, 비편평 비소세포폐암, 식도 편평세포암종, 식도암, 유방암, 삼중음성 유방암, 위암, 위식도접합부 선암종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, B-세포 림프종, 간암, 방광암, 요로상피암종, 췌장암, 및 췌장 선암종으로 구성된 군에서 선택된다.

[0060] 일부 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시형태에서, 암은 혈액학적 암이다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도면의 간단한 설명

본 특허 또는 출원 파일에는 컬러로 도시된 도면이 하나 이상 포함되어 있다. 컬러 도면(들)이 포함된 본 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청에 따라 및 필요한 수수료 지불 시 특허청에 의해 제공될 것이다.

도 1A-1B는 지방산 질량 분석법(FAMS)에 의해 측정된 폴리소르베이트 20(PS20) 분해를 보여준다. 도 1A는 25° C 및 40° C에서 ng/mL/주 단위로 측정된 지방산(예를 들어, 라우르산 및 미리스트산) 생성 표를 보여준다. 도 1B는 25° C에서 PS20의 분해 속도를 FAMS 비교를 사용하여 보여주는 그래프이다. aTIGIT은 α-TIGIT를 의미한다.

도 2A-2D는 증발광 산란 검출기(ELSD)로 측정한, 다양한 온도(-20° C(도 2A), 5° C(도 2B), 25° C(도 2C) 및 40° C(도 2D))에서 시간 경과에 따른 항-TIGIT 단일클론 항체(티라골루맵)의 농도를 보여주는 그래프를 제공한다. “채움”은 줄무늬 기호를 나타내며 PS20을 사용한 제제에 사용된다. “비움”은 채워지지 않은 기호를 나타내며 PX188을 사용한 제제에 사용된다.

도 3A-3H는 시간 경과에 따른 응집체 형성 및 저분자량 중(LMWS) 또는 산성 또는 염기성 조건에서 하전된 이성질체의 형성을 측정함으로써 항-TIGIT 단일클론 항체(티라골루맵)의 안정성을 보여주는 그래프를 제공한다. 도 3A.I(응집체), 도 3A.II(주요), 및 도 3A.III(저분자량 중(LMWS)): 응집체와 LMWS는 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 5° C에서 측정되었다. 도 3B.I(산성), 도 3B.II(주요) 및 도 3B.III(염기성): 이미지화된 모세관 등전 집중법(ICIEF)을 사용하여 5° C에서 하전된 이성질체를 측정했다. 도 3C.I(응집체), 도 3C.II(주요) 및 도 3C.III(LMWS): 응집체와 LMWS는 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 -20° C에서 측정되었다. 도 3D.I(산성), 도 3D.II(주요) 및 도 3D.III(염기성): ICIEF를 사용하여 -20° C에서 하전된 이성질체를 측정했다. 도 3E.I(응집체), 도 3E.II(주요) 및 도 3E.III(LMWS): 응집체와 LMWS는 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 25° C에서 측정되었다. 도 3F.I(산성), 도 3F.II(주요), 도 3F.III(염기성): ICIEF를 사용하여 25° C에서 하전된 이성질체를 측정했다. 도 3G.I(응집체), 도 3G.II(주요) 및 도 3G.III(LMWS): 응집체와 LMWS는 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 40° C에서 측정되었다. 도 3H.I(산성); 도 3H.II(주요); 도 3H.III(염기성): ICIEF를 사용하여 40° C에서 하전된 이성질체를 측정했다.

도 4.I 및 도 4.II는 다양한 단백질 농도, pH, 계면활성제 농도, 히스티딘 아세테이트 농도, 수크로스 농도 및 계면활성제 유형(예를 들어, PS20 또는 PX188)에 기반하여, 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 사용하여 고분자량 중(HMWS) 및 저분자량 중(LMWS)을 측정하여 항-TIGIT 단일클론 항체(티라골루맵)의 안정성을(도 4.II), 또는 이미지화된 모세관 등전 집중법(ICIEF)을 사용하여 산성 또는 염기성 조건에서 하전된 이성질체의 형성(도 4.I)을 보여주는 그래프를 제공한다.

도 5는 항-TIGIT 단일클론 항체 제제(25cc 316L 미니-캔 중 60 mg/mL 항-TIGIT 단일클론 항체(티라골루맵), 20 mM 히스티딘 아세테이트, 120 mM 수크로스, pH 5.5)의 안정성을, 동결과 해동을 7회 수행한 후 SEC 주요 피크를 백분율 단위로 측정하여 보여주는 그래프를 제공한다.

도 6은 1년에 걸쳐 -20°C에서 보관한 고농도 티라골루맵 제제에 대한 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 제공한다. 고농도 제제(“PH3 DS”, 20 mM HisOAc, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌, 0.04% PS20 및 pH 5.5에서의 60 mg/mL 티라골루맵)를 T0에서, 이후 -20°C에서 91일, 9개월, 및 12개월 동안 보관 후 평가하였다. “HisOAc” = 히스티딘 아세테이트 및 “RS” = 반복 안정성(400L 실험).

도 7은 1년에 걸쳐 -20℃에서 보관한 고농도 티라콜루맵 제제에 대한 모세관 전기영동(CE)을 제공한다. 고농도 제제(“PH3 DS”, 20 mM HisOAc, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌, 0.04% PS20 및 pH 5.5에서의 60 mg/mL 티라콜루맵)를 T0에서, 이후 -20℃에서 91일, 9개월, 및 12개월 동안 보관 후 평가하였다. LMW 피크들 중 하나의 사소한 차이는 검정 변동성으로 인한 것일 수 있다. “HisOAc” = 히스티딘 아세테이트 및 “RS” = 반복 안정성(400L 실험).

도 8A-8D는 다양한 주입 시스템에 따른 티라콜루맵 완제의약품(DP; 60 mg/ml 티라콜루맵, 20 mM 히스티딘 아세테이트, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌, 0.4 mg/ml 폴리소르베이트 20, 및 pH 5.5)의 안정성을 보여준다. 도 8A는 셋업 1: PVC 백, PVC 세트, PC 및 PEU 주입 보조장치; PES 인-라인 필터에 대한 안정성을 제공한다. 도 8B는 셋업 2: PO 백, PE 세트, PC 및 PTFE 주입 보조장치; PES 인-라인 필터에 대한 안정성을 제공한다. 도 8C는 셋업 3: PBD 백, PE 세트, PC 및 PUR 주입 보조장치; PSU 인-라인 필터에 대한 안정성을 제공한다. 도 8D는 셋업 4: PP 백, PUR 세트, PC 및 FEP 주입 보조장치; PES 인-라인 필터에 대한 안정성을 제공한다. 도 8A 내지 8D에서는 다음 약어를 사용한다: CL = 투명; CO = 무색; FEP = 불소화 에틸렌; HMW = 고분자량; IE-HPLC = 이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피; LIQ = 액체; LMW = 저분자량; NT = 테스트되지 않음; PBD = 폴리부타디엔; PC = 폴리카보네이트; PE = 폴리에틸렌; PES = 폴리에테르설폰; PEU = 폴리에테르우레탄; PFFP = 실제로 입자가 없음; PO = 폴리올레핀; PP = 폴리프로필렌; PSU = 폴리설폰; PTFE = 폴리테트라플루오로에틸렌; PUR = 폴리우레탄; PVC = 폴리비닐클로라이드; SE-UPLC = 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피; UV = 자외선.

^a 완제의약품 및 고용량 샘플에 대해 UV에 의한 단백질 함량이 사용되었다. 표준 곡선을 사용한 SE-UHPLC를 사용하여 단백질 농도를 결정했다.

도 9A-9C는 티라콜루맵 완제의약품 및 TECENTRIQ®(아테졸리주맙) 완제의약품의 동시 주입에 있어서 다양한 주입 시스템을 사용한 투여 용액의 안정성을 제공한다. 도 9A는 셋업 1: PVC 백, PVC 세트, PC 및 PEU 주입 보조장치; PES 인-라인 필터에 대한 안정성을 제공한다. 도 9B는 셋업 2: PO 백, PE 세트, PC 및 PTFE 주입 보조장치; PES 인-라인 필터에 대한 안정성을 제공한다. 도 9C는 셋업 3: PBD 백, PO 세트, PC 및 PUR 주입 보조장치; PSU 인-라인 필터에 대한 안정성을 제공한다. 도 9A 내지 9C에서는 다음 약어를 사용한다: CL = 투명; CO = 무색; FEP = 불소화 에틸렌; HMW = 고분자량; IE-HPLC = 이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피; LIQ = 액체; LMW = 저분자량; N/A = 해당 없음; NT = 테스트되지 않음; PBD = 폴리부타디엔; PC = 폴리카보네이트; PE = 폴리에틸렌; PES = 폴리에테르설폰; PEU = 폴리에테르우레탄; PFFP = 실제로 입자가 없음; PO = 폴리올레핀; PP = 폴리프로필렌; PSU = 폴리설폰; PTFE = 폴리테트라플루오로에틸렌; PUR = 폴리우레탄; PVC = 폴리비닐클로라이드; SE-UPLC = 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피; UV = 자외선.

^a 티라콜루맵과 TECENTRIQ®(아테졸리주맙)의 단백질 함량을 측정하기 위해 친수성 상호작용 크로마토그래피(HILIC) 검정법이 개발되었다.

^b 티라콜루맵과 TECENTRIQ®(아테졸리주맙) 모두의 전하 변형을 정량화할 수 있는 대체 IE-HPLC 방법이 개발되었다.

도 10은 다양한 완충액 및 보관 조건에서 다양한 농도의 티라콜루맵의 점도를 보여주는 그래프를 제공한다. “HisOAc” = 히스티딘 아세테이트; “ArgSucc” =아르기닌 숙시네이트; 및 “Expon.” =지수 곡선 적합.

도 11은 다양한 제제에서 다양한 동결-해동 주기 후 다양한 티라콜루맵 제제(제제 1 - 20 mM HisOAc 중 160 mg/mL 티라콜루맵, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌, 0.06% PS20 및 pH 5.5; 및 제제 2 - 30 mM HisOAc 중 176 mg/mL 티라콜루맵, 180 mM 수크로스, 5 mM 메티오닌, 0.08% PS20 및 pH 5.5)의 안정성 측정을 제공한다.

도 12A 및 12B는 고농도 티라콜루맵 제제(도 12A) 및 초고농도 티라콜루맵 제제(도 12B)에 대한 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 제공한다. 고농도 제제(“60 mg/ml tira”; 20 mM HisOAc 중 60 mg/mL 티라콜루맵, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌, 0.04% PS20 및 pH 5.5)는 40℃에서 7일, 14일, 30일 및 60일 동안 보관한 후 평가되었으며, 초고농도 제제(“160 mg/ml tira”; 20 mM HisOAc 중 160 mg/mL 티라콜루맵, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌, 0.06% PS20 및 pH 5.5)는 T0에서 그리고 40℃에서 2주, 3주 및 1개월 동안 보관 후 평가되었다.

도 13A 및 13B는 고농도 티라콜루맵 제제(도 13A) 및 초고농도 티라콜루맵 제제(도 13B)에 대한 이온 교환 크로마토그래피(IEC)를 제공한다. 고농도 제제(“60 mg/ml tira”; 20 mM HisOAc 중 60 mg/mL 티라콜루맵, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌, 0.04% PS20 및 pH 5.5)는 T0에서 그리고 40℃에서 14일 및 30일 동안 보관한 후 평

가되었으며, 초고농도 제형(“160 mg/ml tira”; 20 mM HisOAc 중 160 mg/mL 티라글루탐, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌, 0.06% PS20 및 pH 5.5)은 T0에서 그리고 40° C에서 2주, 3주 및 1개월 동안 보관 후 평가되었다.

도 14는 pH 5.2 또는 pH 5.5를 포함하는 제제에서 시간 경과(90일)에 걸쳐 25°C저장 후 히알루로니다제 활성을 보여주는 그래프를 제공한다.

도 15A 및 15B는 다양한 pH(예를 들어, 5.4, 5.8 및 6.2)에서 크기 배제 크로마토그래피에 의해 측정된, 티라글루탐(Tira), 아테졸리주맙(Atezo), 또는 티라글루탐과 아테졸리주맙의 병용제의 시간 경과에 따른 고분자량 분획(HMWF; 도 15A) 및 저분자량 분획(LMWF; 도 15B)의 백분율을 보여주는 그래프를 제공한다.

도 16A 및 16B는 pH 5.4, 5.8 및 6.2에서 이온 교환 크로마토그래피에 의해 측정된, 시간 경과에 따른 티라글루탐(Tira; 도 16A) 주요 피크 및 아테졸리주맙(Atezo; 도 16B) 주요 피크의 백분율을 보여주는 그래프를 제공한다.

도 17A 및 17B는 다양한 pH(예를 들어, 5.4, 5.8 및 6.2)에서 티라글루탐(Tira), 아테졸리주맙(Atezo) 또는 티라글루탐과 아테졸리주맙의 병용제의 CE-SDS로 측정한, 시간 경과에 따른 저분자량 형태(LMWF; “선-피크(pre-peaks)” ; 도 17A - 시간 경과에 따른 선-피크 변화의 합계) 및 고분자량 형태(HMWF; 도 17B -시간 경과에 따른 HMWF 변화의 합계)의 백분율을 보여준다.

도 18은 본 발명의 제제를 사용한 치료 프로토콜을 제공한다. 도 18에서는 다음 약어를 사용한다: Atezo = 아테졸리주맙; ECOG = 동부 협력 종양 학회; IV = 정맥내; PD = 진행성 질병; PK = 약동학; PS = 수행능력 상태; Q3W = 3주마다; SC = 피하; TBD = 미정; Tira = 티라글루탐.

^a 티라글루탐 SC와 아테졸리주맙 SC 복합물의 단일 용량(복부).

^b 티라글루탐 SC와 아테졸리주맙 SC 복합물의 Q3W 3회 주기(허벅지).

^c 티라글루탐 SC와 아테졸리주맙 SC 복합물의 Q3W 3회 주기(복부).

도 19는 본원에 개시된 제제 중 하나(40 mg/mL 티라글루탐, 80 mg/mL 아테졸리주맙, 20 mM 히스티딘 아세테이트, 240 mM 수크로스, 0.06%(w/v) 폴리소르베이트 20, 및 pH 5.8)를 사용한 치료 프로토콜을 제공한다. 도 19에서는 다음 약어를 사용한다: CPI = 체크포인트 억제제; EAC = 식도 선암종; ECOG PS= 동부 협력 종양 학회 수행능력 상태; ESCC = 식도 편평 세포 암종; FDC = 고정 용량 병용제; GEJ = 위식도 접합부 암; HCC = 간 세포 암종; IMC = 내부 모니터링 위원회; IV = 정맥내; NSCLC = 비소세포폐암; PD = 진행성 질병; PD-L1 = 세포 예정사 리간드 -1; Q3W = 3주마다; RCC = 신장세포암; SCCHN = 두경부의 편평 세포 암종; UBC = 요로상피 방광; mets = 전이; 그리고 * = 등록은 EAC, ESCC, GEJ, HCC, 흑색종, NSCLC, RCC, SCCHN 및 UBC를 가진 대상체에 초점을 둘 것이다. PD-L1 컷오프가 이용 가능해지면 추가적인 종양 유형이 추가될 수 있다.

도 20은 본 발명의 제제를 사용한 치료 프로토콜을 제공한다. 도 20에서는 다음 약어를 사용한다: Atezo = 아테졸리주맙; ECOG = 동부 협력 종양 학회; IV = 정맥내; PD = 진행성 질병; PK = 약동학; PS = 수행능력 상태; Q3W = 3주마다; SC = 피하; TBD = 미정; Tira = 티라글루탐.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 상세한 설명

[0063] 일반

[0064] 본 명세서에 개시된 조성물의 제조 및 사용뿐만 아니라 방법의 실시는, 달리 명시하지 않는 한, 분자 생물학, 생화학, 염색질 구조 및 분석, 전산 화학, 세포 배양, 재조합 DNA 및 해당 기술 분야에 속하는 관련 분야의 통상적인 기술을 사용한다. 이러한 기술들은 해당 문헌에 자세히 설명되어 있다. 예를 들어, Sambrook 외, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, Second edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989 and Third edition, 2001; Ausubel 외, CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, New York, 1987 and periodic updates; the series METHODS IN ENZYMOLOGY, Academic Press, San Diego; Wolffe, CHROMATIN STRUCTURE AND FUNCTION, Third edition, Academic Press, San Diego, 1998; METHODS IN ENZYMOLOGY, Vol. 304, “Chromatin” (P.M. Wassarman and A. P. Wolffe, eds.), Academic Press, San Diego, 1999; 및 METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, Vol. 119, “Chromatin Protocols” (P.B. Becker, ed.)

Humana Press, Totowa, 1999를 참고한다.

- [0065] “본원에” 라는 용어는 전체 개시 내용을 의미한다.
- [0066] 명시적으로 부인하거나 부적절한 경우를 제외하고, 본 발명의 다른 양상들 및 본 명세서의 다른 부분들(실시예에만 기재된 실시형태들 포함)에 설명된 것을 포함하여 본원에 기재된 실시형태들 중 어느 하나가 본원에 기재된 하나 이상의 다른 실시형태와 조합될 수 있음이 이해되어야 한다. 실시형태들의 조합은 종속항(다중 종속항 포함)을 통해 청구된 특정 조합에 제한되지 않는다.
- [0067] 본원에 언급된 임의의 간행물, 특허 및 공개된 특허 출원은 구체적으로 본원에 참고로 포함된다. 상충되는 경우, 그 구체적인 정의를 비롯하여 본원의 내용이 우선한다.
- [0068] 본 명세서 전반에 걸쳐, “비롯한”, “함유하는” 또는 “~을 특징으로 하는” 과 동의어인 단어 “포함하다” 또는 변화형, 예를 들어, “포함하는” 또는 “포함하는 것” 은 포괄적이거나 개방적인 것이며, 언급되지 않은 추가적인 요소나 방법 단계들을 제외시키지 않는다.
- [0069] 명세서 전반에 걸쳐, 구성물이 특정 성분을 갖거나, 포함하거나, 포함하는(또는 이의 변화형) 것으로 기재되는 경우, 해당 구성물은 또한 언급된 성분들로 본질적으로 구성되거나 구성될 수 있는 것으로 고려된다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나 내포하거나 포함하는 것으로 기재된 경우, 해당 공정은 또한 언급된 처리 단계들로 본질적으로 구성되거나 구성될 수 있다. 또한, 달리 나타내지 않거나 문맥상 달리 명확하게 나타나 있지 않는 한, 본 명세서에 기술된 구성물 및 방법이 작동 가능하게 유지되는 한, 단계들의 순서 또는 특정 작용을 수행하기 위한 단계들의 순서는 중요하지 않다는 것을 이해해야 한다. 또한, 둘 이상의 단계나 작업을 동시에 수행할 수도 있다.
- [0070] 용어 “~으로 구성된” 은 구체적으로 언급되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 제외한다.
- [0071] 용어 “~으로 본질적으로 구성된” 은 본 발명의 범위를 특정 재료 또는 단계에 그리고 본 발명의 기본적인 고신규한 특성(들)에 실제로 영향을 미치지 않는 것으로 제한한다.
- [0072] “예컨대” 또는 “예를 들어” 라는 용어 뒤에 오는 임의의 예(들)는 포괄적이거나 제한적인 것을 의미하지 않는다.
- [0073] 관사 “하나(a 및 an)” 및 “상기(the)” 는 본원에서 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 둘 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭하는 데 사용된다. 예로서, “요소” 는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.
- [0074] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 방법에서 사용된 구성물의 성분, 매개변수, 계산 또는 측정의 양을 수정하는 “약” 이라는 용어는, 조성물 또는 개시 방법의 화학적 또는 물리적 특성에 실질적인 영향을 미치지 않고, 예를 들어, 실제 세계에서 단리된 폴리펩티드 또는 약학 조성물을 만드는 데 사용되는 일반적인 측정 및 액체 취급 절차를 통해 발생할 수 있는 수치상의 변화를 지칭하는 것으로서; 이러한 절차에서 의도하지 않은 오류, 조성물을 제조하거나 방법을 수행하는 데 사용된 성분의 제조, 공급원 또는 순도의 차이 등을 통해 발생할 수 있다. 이러한 변화는 주어진 값이나 범위의 10% 이내, 더 일반적으로는 5% 이내일 수 있다. “약” 이라는 용어는 또한 특정 초기 혼합물로부터 생성된 조성물에 대한 서로 다른 평형 조건으로 인해 달라지는 양을 포함한다. 용어 “약” 의 변형 여부에 관계없이, 해당 단락에는 해당 수량과 동일한 수량이 포함된다. 본원의 값 또는 매개변수에 대한 “약” 의 지칭은 그 값 또는 매개변수 그 자체(per se)에 관한 실시형태들을 포함 (및 설명)한다. 예를 들면, “약 X” 를 지칭하는 기재는 “X” 의 기재를 포함한다. 수치 범위는 범위를 정의하는 숫자를 포함한다.
- [0075] 본 명세서에 사용된 용어 “또는” 은 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한 “및/또는” 을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0076] 본 발명의 광범위한 범위들을 설정하는 수치 범위 및 매개변수가 근사치임에도 불구하고, 특정 예시들에 제시된 수치값들은 가능한 한 간결하게 기록된다. 그러나 임의의 수치는 본래 각각의 테스트 측정치들에서 발견되는 표준 편차로부터 필연적으로 생기는 특정 오차를 포함한다. 또한, 수치의 인용은 구체적으로 언급된 값에 제한되지 않고, 당업자가 일반적으로 유효 숫자의 맥락에서 해당 값으로 반올림하는 숫자도 포함한다. 또한, 본원에 개시된 모든 범위는 그 안에 포함된 임의의 그리고 모든 하위 범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, “1 내지 10” 이라는 명시된 범위는 최소값 1과 최대값 10 사이(포함)의 임의의 그리고 모든 하위 범위를 포함하는 것으로 간주되어야 한다; 즉, 모든 하위 범위는 1 이상의 최소값(예를 들어, 1 내지 6.1)으로 시작하고 10 이하의 최대값(예를 들어, 5.5 내지 10)으로 끝난다. 범위 개시는 해당 범위의 중점 개시로도 간주되어야

한다.

[0077] 예시적인 방법 및 재료가 본 명세서에 기술되어 있지만, 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 균등한 방법 및 재료가 본 발명의 실행 또는 테스트에 사용될 수도 있다. 재료, 방법 및 실시예들은 단지 설명을 위한 것이며 제한을 하고자 하는 것이 아니다.

[0078] 정의

[0079] 본원에 사용된 물질, 화합물, 작용제 또는 조성물을 대상체에게 “투여하는 것” 또는 “이의 투여”는 대상체 또는 대상체의 세포, 조직, 기관 또는 체액에 해당 물질, 화합물, 작용제 또는 조성물을 접촉시키는 것을 의미한다. 이러한 투여는 당업자에게 공지된 다양한 방법 중 하나를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 물질, 화합물, 작용제 또는 조성물은 경구적으로 또는 비경구적으로, 예를 들어, 주사에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 물질, 화합물, 제제 또는 조성물은 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 물질, 화합물, 제제 또는 조성물은 정맥내 투여된다. 투여는 또한, 예를 들어, 1회, 다수회 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 자가 투여를 포함하는 직접 투여 및 약물을 처방하는 행위를 포함하는 간접 투여를 모두 포함한다. 예를 들어, 본원에서 사용되는, 대상체에게 약물을 자가 투여하게 하거나, 다른 사람으로 하여금 약물을 투여하게 하고/하거나, 대상체에게 약물 처방을 제공하는 의사는 대상체에게 약물을 투여하는 것이다.

[0080] 본원에서 사용되는 “항체” 또는 “Ab”라는 용어는 가장 넓은 의미로 이용되며, 특히, 단일클론 항체(전장 단일클론 항체 포함), 다중클론 항체, 다중특이성 항체(예를 들어, 이중특이성 항체) 및 항체 단편(원하는 생물학적 활성을 나타내는 한)을 포함한다. “단리된” 항체는 자연 환경의 구성요소로부터 확인되어 분리 및/또는 회수된 항체이다. 자연 환경의 오염 성분은 항체에 대한 연구, 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 (1) 예를 들어, 로우리(Lowry) 방법에 의해 측정하여 항체의 95 중량% 초과까지, 그리고 일부 실시형태에서는 99 중량% 초과까지; (2) 예를 들어, 스피닝 컵 서열분석기를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 얻기에 충분한 정도까지, 또는 (3) 예를 들어, 쿠마씨 블루 또는 실버 스테인을 사용하여 환원 또는 비환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의해 균질성을 확보할 수 있을 때까지 정제된다. 단리된 항체는 항체의 자연 환경의 최소한 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에, 재조합 세포 내에 인시튜(in situ) 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 최소한 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0081] 용어 “항-TIGIT 항체”, “항-TIGIT 단일클론 항체” 및 “TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체”는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 항체가 TIGIT를 표적하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 TIGIT에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 관련없는, 비-TIGIT 단백질에 대한 항-TIGIT 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정 시 TIGIT에 대한 항체 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시형태에서, TIGIT에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어, 10^{-8} M 또는 그 미만, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-TIGIT 항체는 상이한 종들의 TIGIT 사이에 보존되는 TIGIT의 에피토프 또는 중간 반응성을 허용하는 TIGIT의 에피토프, 예를 들어, 아미노산 잔기 Ser78, Ser80 및 Lys82를 포함하는 에피토프에 결합한다.

[0082] 용어 “항-PD-L1 항체”, “항-PD-L1 단일클론 항체” 및 “PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체”는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 항체가 PD-L1을 표적하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 PD-L1에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 관련없는, 비-PD-L1 단백질에 대한 항-PD-L1 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정 시 PD-L1에 대한 항체 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시형태에서, PD-L1에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어, 10^{-8} M 또는 그 미만, 예를 들어, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 상이한 종들의 PD-L1 사이에 보존되는 PD-L1의 에피토프 또는 중간 반응성을 허용하는 PD-L1의 에피토프에 결합한다.

[0083] 본원에 사용된 용어 “항체 단편”은 온전한 항체의 일부, 바람직하게는 온전한 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예에는, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편; 디아바디; 선형 항체(미국 특허 5,641,870, 실시예 2; Zapata 외, 단백질 Eng. 8(10): 1057-1062 참조); 단일 사슬 항체 분자(예를 들어, scFv

분자) 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체가 포함된다. 항체를 파파인 소화하여 “Fab” 단편이라고 불리는 두 개의 동일한 항원 결합 단편과 쉽게 결정화되는 능력을 반영하는 명칭인 잔류 “Fc” 단편을 생성했다. 상기 Fab 단편은 전적으로 경(L)쇄와 상기 중(H)쇄의 가변 영역 도메인(VH), 그리고 하나의 중쇄의 제 1 불변 도메인(CH1)으로 구성된다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 일가이다, 즉, 이 단편은 하나의 항원-결합 부위를 가진다. 항체를 펩신 처리하면, 각각이 항원-결합 활성을 갖는 2개의 이황화물로 연결된 Fab 단편에 대체로 상응하며 여전히 항원과 가교(cross-linking)하는 단일한 큰 F(ab')₂ 단편이 수득된다. Fab' 단편은 항체 힌지(hinge)의 영역으로부터의 하나 또는 그 이상의 시스템을 포함하여 CH1 도메인의 카르복시 말단의 추가적인 몇 개 잔기를 가지므로, Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본 명세서에서 불변 도메인의 시스템 잔기(들)이 유리 티올기를 보유하는 Fab'를 표시한다. F(ab')₂ 항체 단편은 최초에 이들 사이에 힌지 시스템을 보유하는 Fab' 단편 쌍으로서 생성되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링 또한 공지되어 있다. Fc 단편은 이황화물에 의해 서로 함께 지지되는 두 개의 H쇄 모두의 카르복시-말단 부분을 포함한다. 항체들의 이펙터 기능은 Fc 영역 내 서열들에 의해 결정되는데, 이 영역 또한 특정 유형의 세포에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의해 인식된다. “Edelman에 제시된 EU 형식” 또는 “EU 넘버링” 또는 “EU 인덱스”는 Edelman GM 외의 문헌 (Proc. Natl. Acad. USA (1969), 63, 78-85, 전체 내용이 참고로 여기에 포함됨)에 기재된 바에 따른 인간 Fc 도의 잔기 넘버링을 의미한다.

[0084] 본원에 사용된 용어 “완충액”은 용액에서 비교적 안정한 pH를 유지하기 위해 산 또는 염기의 첨가 시 pH 변화에 저항할 수 있는 시약을 의미한다. 완충액의 비제한적인 예에는 히스티딘, 아르기닌, 아세테이트, 시트레이트, 석시네이트, 글루코네이트, 포스페이트 또는 이들의 조합이 포함된다. 다른 비제한적 예에는 히스티딘, 아세테이트, 히스티딘 아세테이트, 히스티딘 하이드로클로라이드, 히스티딘 아세테이트 및 아르기닌, 시트레이트, 시트르산, 소듐 아세테이트, 소듐 시트레이트, 아르기닌 숙시네이트, 포스페이트, 디소듐 포스페이트 디하이드레이트, 및 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트 또는 이들의 조합이 포함된다.

[0085] 본원에 사용된 용어 “아테졸리주맵”은 국제일반명(INN) 목록 112(WHO Drug Information, Vol. 28, No. 4, 2014, p. 488) 또는 CAS 등록 번호 1380723-44-3을 갖는 항-PD-L1 단일클론 길항제 항체를 지칭한다.

[0086] 본원에서 사용되는 용어 “암”은 신체의 일부에서 비정상 세포의 통제되지 않은 분열로 인해 발생하는 질병을 의미한다. 암은 국소 진행성 또는 전이성 일 수 있다. 일부 예에서, 암은 국소 진행성이다. 일부 예에서, 암은 전이성이다. 일부 예에서, 암은 재발성이다. 일부 예에서, 암은 절제 불가능일 수 있다(예를 들어, 절제 불가능 국소 진행성 또는 전이성 암).

[0087] 본원에서 사용되는 용어 “키메라” 항체는, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 공급원 또는 종으로부터 유래되는 반면, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지 부분은 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래되는 항체를 말한다.

[0088] 본원에서 사용된 용어들 “전장 항체”, “온전한 항체” 및 “전 항체(whole antibody)”는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 항체 단편과 반대로, 실제적으로 무손상 형태의 항체를 호환적으로 지칭한다. 구체적으로, 전 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체들을 포함한다. 불변 도메인은 고유 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 고유 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체 일 수 있다. 항체 발현 동안 카르복시 펩티다제에 의한 항체의 C-말단 클리핑이 발생한다는 것은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 클리핑된 항체는 하나 이상의 C-말단 아미노산 잔기의 제거에도 불구하고 실제적으로 온전한 형태이므로 전장 항체인 것으로 간주된다. 일부 경우, 온전한 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 온전한 항체는 모든 이펙터 기능을 유지한다. 선택적으로, 항체의 하나 이상의 이펙터 기능이 변형되거나 제거되었을 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 용어 “이펙터 기능”은 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 다른 이펙터 분자(예를 들어, Fc 수용체 유사(FcRL) 분자, 보체 성분 C1q, 및 삼자 모티프 함유 단백질 21(TRIM21))와의 상호작용으로 인해 발생하는 생화학적 사건을 의미한다. 이펙터 기능에는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존성 세포 매개 식균 작용(ADCP) 및 보체 의존성 세포 세포독성(CDC)이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 본원에서 사용된 용어 “ADCC” 또는 “항체 의존성 세포 매개 세포독성”은 FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포에 결합된 항체를 인식하고 이어서 표적 세포의 용해를 일으키는 세포 매개 반응을 의미한다. ADCC는 FcγRIIIa에 대한 결합과 상관관계가 있으며; FcγRIIIa에 대한 결합 증가는 ADCC 활성의 증가를 초래한다. 본원에서 사용된 용어 “ADCP” 또는 “항체 의존성 세포 매개 식균작용”은 FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포에 결합된 항체를 인식하고 이어서 표적 세포의 식균작용을 일으키는 세포 매개 반응을 의미한다. 본원에 사용된 용어 “CDC” 또는 “보체 의존성 세포독성”은 표적 세포의 항원에 대한 항체의 결합에 의해 촉발되는 고전적 보체 경로의 활성화를 유도하는 이펙터 기능을 의미하며, 이는 혈액에서 보체 관련 단백질 그룹들을 포

합하는 일련의 연쇄반응을 활성화시킨다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 “인간 항체”는 인간에 의해 생성된 항체에 상응하는 아미노산 서열을 보유하고 및/또는 인간 항체를 제조하는 해당 기술 분야에 공지된 임의의 기술을 사용하여 제조된 항체를 의미한다. “인간 항체”는 특히 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체는 제외한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리, 마우스 하이브리도마, 유전자삽입 동물(예를 들어, 마우스) 및 단일 B 세포 기술을 비롯한 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, Lu 외, *J. Biomed. Sci.*, 27:1 (2020); Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks 외, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)를 참고하며, 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다. 또한 인간 단일클론 항체의 제조를 위해 Cole 외, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner 외, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)에 기재된 방법들도 이용가능하다. 또한 van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)도 참고한다. 인간 항체는 항원 공격접종에 반응하여 인간 항체를 생산하도록 변형되어 있는 유전자삽입 동물, 예를 들어, 면역화된 제노마우스에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다(예를 들어, XENOMOUSE™ 기술에 관한 미국 특허 제 6,075,181 및 6,150,584 참고). 예를 들어, HuMAb 마우스, UniMAb 마우스, Transchroma 마우스, VelocImmune 마우스, OmniRat, OmniMouse, Harbor 마우스, Kymouse, MeMo 마우스, AlivaMab 마우스 등을 비롯하여 인간 항체를 생성하기 위한 다른 유전자삽입 동물 또한 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Brüggenmann 외의 문헌 *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 2015, vol. 63(2): 101-108을 참고한다. 추가적인 기술도 알려져 있다. 또한, 예를 들어, 인간 B-세포 하이브리도마 기술에 의해 생성된 인간 항체들에 관한 Li 외, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)를 참고한다.

[0091] 본원에 사용된 “인간화” 항체는 인간 및 비-인간 항체 서열을 모두 함유하는 키메라 항체를 의미한다. 전형적으로, 인간화 항체는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함한다. 예를 들어, 인간화 항체는 수용자 항체의 추가변 영역의 잔기가 인간이 아닌 종(공여자 항체) 예를 들어, 원하는 항체 특이성, 친화도, 및 성능을 보유한 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 추가변 영역의 잔기로 대체된, 인간 면역글로불린(수용자 항체)을 포함한다. 일부 경우들에서, 인간 면역글로불린의 특정 프레임워크 잔기들(FR)은 상응하는 비인간 잔기들에 의해 대체된다. 게다가, 인간화 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 더욱 정밀화하기 위해 이루어진다. 일반적으로, 상기 인간화 항체는 실제로 최소한 하나의, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 모두 포함하는데, 이 때 모든 또는 실제로 모든 추가변 루프는 비-인간 면역글로불린에 대응하며, 모든 또는 실제로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 FR이다. 인간화 항체는 또한 선택적으로 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린의 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 더 자세한 내용은 Jones 외, *Nature* 321 :522-525 (1986); Riechmann 외, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)을 참조하라. 또한 예를 들어, Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1: 105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23: 1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994)을 참고한다.

[0092] 본원에 사용된 용어 “히알루로니다제”는 히알루론산(히알루로난으로도 지칭됨)의 분해를 촉매하는 효소를 의미한다. 히알루로니다제는 피하 기질의 구성성분인 히알루론산을 일시적으로 가수분해하고 피하조직의 세포외 기질의 점도를 감소시켜 전신순환에서 피하 투여 약물의 전달을 향상시킨다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제이다. 일부 실시형태에서, 재조합 인간 히알루로니다제는 피하 투여된다.

[0093] 본원에서 사용되는 용어 “추가변 영역(hypervariable region)”, “HVR” 또는 “HV”는 서열에서 추가변적이고, 및/또는 구조적으로 특정된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체들은 6개의 HVR: VH에 3개(H1, H2, H3), 및 VL에 3개(L1, L2, L3)를 포함한다. 천연 항체에서, H3 및 L3은 6개 HVR 중 가장 큰 다양성을 나타내며, H3은 특히 항체에 우수한 특이성을 부여하는데 있어서 고유한 역할을 담당하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, Xu 외, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson and Wu, in *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)를 참조한다. 예를 들어, 중쇄로만 구성된 자연 발생 낙타류 항체는 경쇄가 없을 때 기능적이고 안정적이다. 예를 들어, Hamers-Casterman 외, *Nature* 363:446-448 (1993); Sheriff 외, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)을 참고한다.

[0094] 다수의 HVR 설명들이 해당 분야에서 사용되고 있으며 본 명세서에 포함된다. Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성에 기초하며 가장 일반적으로 사용되는 정의들 중 하나이다(Kabat 외, *Sequences of 단백질s of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.

(1991)). Chothia는 대신 구조 루프의 위치를 지칭한다(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). AbM HVR은 Kabat CDRs과 Chothia 구조 루프 사이의 절충(compromise)을 나타내며, Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어에 이용된다. “접촉” HVR은 이용가능한 복합체 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. IMGT 넘버링 시스템은 V 도메인 구조의 높은 보존성을 고려하고 5000개가 넘는 서열들의 정렬, 프레임워크(FR)에 대한 문헌 데이터 및 상보성 결정 영역(CDR), X선 회절 연구의 구조 데이터 및 CDR 추가변 루프의 특성 분석 등 여러 소스 분석을 통해 얻은 지식을 통합하여 만들어졌다. 이들 HVR 각각으로부터의 잔기들을 아래 표 1에 나타낸다.

⋮ 1.

루프	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36	L27-L32
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55	L50-L51
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96	L89-L97
H1 (Kabat 넘버링)	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B	H26-H35B
H1 (Chothia 넘버링)	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35	H26-H33
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58	H51-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101	H93-H102

달리 지시되지 않는 한, HVR들은 상기 Kabat 외의 문헌에 따라 결정된다. HVR은 다음과 같은 “확장된 HVR들”을 포함할 수 있다: VL에서 잔기 24-36 또는 24-34(L1), 잔기 46-56 또는 50-56(L2) 및 잔기 89-97 또는 89-96(L3) 및 VH에서 잔기 26-35(H1), 잔기 50-65 또는 49-65(H2) 및 잔기 93-102, 94-102, 또는 95-102(H3).

본원에서 사용되는 용어 “단일클론 항체”는 실제적으로 동종 항체의 집단을 생성하는 세포들의 단일 클론 또는 세포주로부터 수득된 항체를 의미한다, 즉, 상기 세포들에 의해 생성된 개별 항체는 가능한 돌연변이, 예를 들어, 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단일클론 항체는 매우 특이적이며, 단일 항원에 대해 지시된다. 더욱이, 상이한 결정부위(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 통상적으로 포함하는 다클론 항체 제제와 대조적으로, 단일클론 항체 각각은 항원 상의 단일 결정부위에 대해 지시된다. 단일클론 항체는 인간, 인간화 또는 키메라 항체일 수 있다.

본원에 사용된 용어 “안정화제”는 조성물의 산화를 감소시키거나 최소화하는 시약을 지칭한다. 안정화제의 비제한적인 예에는 메티오닌, 글리신, 알라닌, 프롤린, 타우린, 베타인, 옥토판, 글루타메이트, 사르코신, γ 아미노부티르산 및 트리메틸아민 N-옥사이드가 포함된다.

용어 “대상체” 및 “환자”는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 치료를 필요로 하는 인간을 지칭한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 “대상체” 또는 “환자”는 본 발명의 조성물이 투여될 수 있는 인간 환자 또는 대상체를 의미한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암 치료가 필요하다.

본원에서 사용되는 용어 “계면활성제”는 두 액체 사이, 기체와 액체 사이, 또는 액체와 고체 사이의 표면 장력을 낮추는 시약을 의미한다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 표면 흡착으로 인한 단백질 손실을 방지한다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 가용성 응집체 및/또는 불용성 단백질을 입자의 잠재적인 형성을 최소화한다. 계면활성제는 이온성, 비이온성, 양쪽이온성 또는 이들의 조합일 수 있다. 계면활성제의 비제한적인 예에는 폴리스อร์베이트(예를 들어, 폴리스อร์베이트 20 및 폴리스อร์베이트 80), 폴리사머(예를 들어, 폴리사머 188), 트리톤, 옥틸 글루코시드, 폴리에틸 글리콜, 미리스타미도프로필-디메틸아민, 팔미도프로필-디메틸아민, 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민, 폴리프로필 글리콜, 에틸렌 공중합체, 프로필렌 글리콜 공중합체, 소듐 도데실 설페이트(SDS) 등이 포함될 수 있다.

페이트, 소듐 라우렐 설페이트, 라우릴-설포베타인, 미리스틸-설포베타인, 리놀레일-설포베타인, 스테아릴-설포베타인, 라우로아미도프로필-베타인, 코카미도프로필-베타인, 리놀레아미도프로필-베타인, 미리스타미도프로필-베타인, 팔미도프로필-베타인, 이소스테아르아미도프로필-베타인, 소듐 메틸 코코일-타우레이트, 소듐 메틸 올레일-타우레이트 및 이들의 조합이 포함된다.

[0102] 본원에 사용된 용어 “유효량”은 특정 장애의 측정 가능한 개선에 영향을 미치는 데 필요한 물질, 화합물, 작용제 또는 조성물, 예를 들어, 항체의 적어도 최소량을 의미한다. 본원의 치료 유효량은 개체의 질병 상태, 나이, 성별 및 체중과 같은 인자 및 개체에서 원하는 반응을 유도하는 제제의 능력에 따라 달라질 수 있다. 적절한 양과 투약 요법은 당업계의 통상의 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 치료 유효량은 또한 치료상 유의한 효과가 치료의 임의의 독성 또는 유해 효과를 능가하는 양이다. 유의한 또는 원하는 결과는 임상 결과, 예컨대 질병에서 비롯되는 하나 이상의 증상 감소, 질병을 앓는 군의 삶의 질 증가, 질병을 치료하는데 필요한 다른 약제의 용량 감소, 예컨대 질병의 표적화, 질병 진행의 지연을 통한 기타 약제의 효과 증강, 및/또는 생존 연장을 포함한다. 암 또는 종양의 경우, 약물의 치료 유효량은 암 세포수 감소; 종양 크기 감소; 말초 기관으로의 암 세포 침윤 억제 (즉, 어느 정도 둔화 또는 바람직하게는 정지); 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 느리게하고 바람직하게는 정지); 종양 성장을 어느 정도 억제; 및/또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키고/시킴거나 완화를 유지하는 효과를 가질 수 있다. 치료 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적과 관련하여, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 치료 유효량은 직접 또는 간접적으로 치료적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 치료 유효량은 다른 약물, 화합물 또는 약학 조성물과 병용되어 달성되거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, 치료 유효량은 하나 이상의 치료제 투여와 관련하여 고려될 수 있으며, 그리고 만약 하나 이상의 다른 제제와 병용하여 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되면 단일 제제는 치료 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다.

[0103] 본원에 사용된 용어 “등장화제”는 조성물의 삼투압 구배에 영향을 미치는 시약을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 등장화제를 조성물에 첨가하여 등장성을 달성하는데, 여기서 조성물의 삼투압은 기준 조성물과 비교하여 동일하다. 일부 실시형태에서, 조성물은 대상체의 혈액 또는 기타 체액과 등장성일 수 있다. 등장화제는 염일 수 있다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 폴리올, 예를 들어, 당 또는 당 알코올이다. 등장화제의 비제한적인 예에는 프럭토스, 만노스, 말토스, 락토스, 아라비노스, 자일로스, 리보스, 람노스, 갈락토스, 글루코스, 수크로스, 트레할로스, 소르보스, 멜레지토스, 라피노스, 만니톨, 자일리톨, 에리트리톨, 트레이톨, 소르비톨, 글리세롤, 소듐 클로라이드 및 포타슘 클로라이드가 포함된다.

[0104] 본원에서 사용된 용어 “치료” (및 이의 변화형, 예를 들어, “치료하다” 또는 “치료하는 것”)는 임상 병리 과정 동안 치료되는 개체 또는 세포의 자연적인 과정을 변경하도록 설계된 임상적 처치를 지칭한다. 치료의 바람직한 효과에는 질병 진행률 감소, 질병 상태 개선 또는 완화, 암의 재발 방지, 전이 방지, 관해 또는 예후 개선이 포함된다. 예를 들어, 암세포의 증식 (또는 파괴) 감소, 암으로 인한 증상 감소, 암을 앓고 있는 사람들의 삶의 질 증가, 암 치료에 필요한 다른 약물의 용량 감소, 암의 진행 지연, 및/또는 개체의 생존 연장을 비롯하여 (그러나 이에 제한되는 것은 아님), 암과 관련된 하나 이상의 증상이 완화되거나 제거되는 경우, 암을 앓고 있는 개체는 성공적으로 “치료된다”.

[0105] 본원에서 사용되는 “가변 영역(variable region)” 또는 “가변 도메인(variable domain)”은 항체가 항원에 결합하는데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄 도메인을 말한다. 천연 항체의 중쇄와 경쇄(차레로 V_H 및 V_L)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FRs)과 3개의 추가변 영역(HVR들)을 포함한다. (예를 들어, Kindt 외, Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., 91 페이지 (2007).참고) V_H 도메인은 일반적으로 V_L 도메인과 쌍을 이루지만, 단일 V_H 또는 V_L 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하는데 충분할 수 있다. 더욱이, 특정 항원에 결합하는 항체는 상보성 V_L 또는 V_H 도메인의 라이브리리를 스크리닝하기 위하여 항원에 결합하는 항체의 V_H 또는 V_L 도메인을 이용하여 단리될 수 있다. 예를 들어, Portolano 외의 문헌, J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson 외, Nature 352:624-628 (1991)을 참고한다.

[0106] 본원에 사용된 용어 “바이알”은 약학 제제를 저장하는 작은 용기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 바이알은 클로로부틸 엘라스토머 스톱퍼로 마감되어 있다. 일부 실시형태에서, 바이알은 유리이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 플라스틱이다.

[0107] 개요

- [0108] 본 발명은 환자의 치료 시간을 감소시키고 그에 따라 환자의 순응도를 증가시키기 위해 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합 투여 또는 복합 제제화하기에 적합한 항-TIGIT 단일클론 항체 제제, 제조 방법 및 치료 방법에 관한 것이다. 치료 항체와 같은 치료 단백질은 크기가 크고 표면 화학이 복잡하다. 따라서, 치료 항체와 같은 다양한 치료 단백질은 약학 제제의 성분들과 서로 다른 상호작용을 가지므로, 하나의 치료 항체에 안정성을 부여하는 제제가 다른 치료 항체에는 안정성을 부여하지 않을 수 있다. 실제로, 항체의 CDR 루프의 소수성이 항체의 응집 성향을 결정하는 핵심 요소임이 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, Perchiacca 외, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 3:263-286, 2012를 참고한다. 서로 다른 항원에 결합하는 항체는 서로 다른 CDR 잔기를 가지므로 표면 화학도 다르다. 결과적으로, 다양한 항체는 종종 안정성 및/또는 생체 이용률을 부여하기 위하여 다양한 제제 성분들을 필요로 한다. 본 발명은 항체의 안정성 및/또는 생체이용률에 부정적인 영향을 주지 않고 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합 투여될 수 있거나 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함할 수 있는 항-TIGIT 단일클론 항체의 약학 제제를 제공한다. 이러한 제제는 최신 기술을 고려할 때 예상치 못한 것이다. 본 발명은 또한 안정한 고농도 항-TIGIT 제제를 제공하며, 이는 투여 시간을 몇 시간에서 몇 분으로 단축시켜 환자 편의성 및 순응도를 증가시킨다. 본 발명은 또한 피하 투여에 적합한 안정한 고농도 항-TIGIT 제제를 제공하며, 이는 투여 시간을 몇 시간에서 몇 분으로 단축시켜 환자 편의성 및 순응도를 증가시킨다.
- [0109] 약학 제제
- [0110] 본 발명의 제1 양상은 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 완충액; (c) 등장화제; 및 (d) 계면활성제를 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.4 내지 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 항-PD-L1 단일클론 항체와의 복합 투여에 적합하다.
- [0111] 본 발명의 제1 양상은 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 완충액; (d) 등장화제; 및 (e) 계면활성제를 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.4 내지 약 6.2의 pH를 갖는다.
- [0112] 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0113] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라골루맵이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라골루맵이다. 티라골루맵은 또한 2017년 6월 9일 출판된, WHO 약물 정보(의약품의 국제 일반명), 제시된 INN: List 117, Vol. 31, No. 2에 기재되어 있다(343페이지 참조). 일부 실시형태에서, 티라골루맵은 CAS 등록 번호 1918185-84-8을 갖는다.
- [0114] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체 또는 IgG4 항체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는

야생형 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 야생형 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 길항제 항체이다. 일부 경우에, 항-TIGIT 단일클론 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 모든 이펙터 기능을 유지한다. 선택적으로, 항-TIGIT 단일클론 항체의 하나 이상의 이펙터 기능이 변형되거나 제거될 수 있다.

[0115] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간화 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 항-TIGIT 단일클론 항체는 항체 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 디아바디이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 선형 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 단일 사슬 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는, 예를 들어, 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체이다.

[0116] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 25 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 30 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 35 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 40 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 45 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 50 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 55 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 60 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 65 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 70 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 70 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 65 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 60 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 55 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 50 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 45 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 40 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 35 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 25 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 25 mg/mL 내지 약 45 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 30 mg/mL 내지 약 45 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 35 mg/mL 내지 약 45 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 45 mg/mL 내지 약 75 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 50 mg/mL 내지 약 70 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 55 mg/mL 내지 약 65 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 60 mg/mL 내지 약 65 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 55 mg/mL 내지 약 60 mg/mL이다.

[0117] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 180 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 160 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 140 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 120 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL 내지 약 80 mg/mL이다. 일

체의 농도는 약 130 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 135 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 140 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 145 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 150 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 155 mg/mL이다. 특정 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 160 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 165 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 170 mg/mL이다. 특정 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 175 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 180 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 185 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 190 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 195 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 200 mg/mL이다.

[0120] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 31 mg/mL 내지 약 49 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 32 mg/mL 내지 약 48 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 33 mg/mL 내지 약 47 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 34 mg/mL 내지 약 46 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 35 mg/mL 내지 약 45 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 36 mg/mL 내지 약 44 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 37 mg/mL 내지 약 43 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 38 mg/mL 내지 약 42 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 39 mg/mL 내지 약 41 mg/mL이다.

[0121] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 20 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 23 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 25 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 30 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 32 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 35 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 37 mg/mL이다. 특정 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 40 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 43 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 45 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 48 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 50 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 53 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 55 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 60 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 65 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 70 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 75 mg/mL이다.

[illegible]

mg/mL 내지 41 mg/mL이다.

[0126] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 20 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 23 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 25 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 28 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 30 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 32 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 35 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 37 mg/mL이다. 특정 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 40 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 43 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 45 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 48 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 50 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 53 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 55 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 60 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 65 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 70 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 75 mg/mL이다.

[illegible]

[0128] 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0129] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함

한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙이다.

[0130] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체 또는 IgG4 항체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 길항제 항체이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 단일클론 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 모든 이펙터 기능을 유지한다. 선택적으로, 항-PD-L1 단일클론 항체의 하나 이상의 이펙터 기능이 변형되거나 제거될 수 있다.

[0131] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간화 IgG1 항체이다. 항-PD-L1 단일클론 항체는 항체 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 또는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 디아바디이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 선형 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 단일 사슬 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는, 예를 들어, 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 TECENTRIQ®로 시판되는 아테졸리주맙이다. 아테졸리주맙은 WHO 약물 정보(제약 물질에 대한 국제 일반명칭), 추천 INN: List. 112, Vol. 28, No. 4. 2014에 기재되어 있다(488페이지 참조). 일부 실시형태에서, 아테졸리주맙은 CAS 등록 번호 1380723-44-3을 갖는다.

[0132] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 60 mg/mL 내지 약 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 60 mg/mL 내지 약 90 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 60 mg/mL 내지 약 80 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 60 mg/mL 내지 약 70 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 70 mg/mL 내지 약 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 80 mg/mL 내지 약 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 90 mg/mL 내지 약 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 70 mg/mL 내지 약 90 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 70 mg/mL 내지 약 80 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 65 mg/mL 내지 약 95 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 75 mg/mL 내지 약 85 mg/mL이다.

[0133] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 60 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 65 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 70 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 75 mg/mL이다. 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 80 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 85 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 90 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 95 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 약 100 mg/mL이다.

[0134] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 60 mg/mL 내지 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 60 mg/mL 내지 90 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 60 mg/mL 내지 80 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 60 mg/mL 내지 70

mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 70 mg/mL 내지 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 80 mg/mL 내지 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 90 mg/mL 내지 100 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 70 mg/mL 내지 90 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 70 mg/mL 내지 80 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 65 mg/mL 내지 95 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 75 mg/mL 내지 85 mg/mL이다.

[0135] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 60 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 65 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 70 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 75 mg/mL이다. 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 80 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 85 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 90 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 95 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 농도는 100 mg/mL이다.

[0136] 본 발명의 액체 약학 제제는 완충액을 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충액은 산성 염이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 히스티딘, 아르기닌, 아세테이트, 시트레이트, 숙시네이트, 글루코네이트, 포스페이트, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충액은 히스티딘, 아르기닌, 아세테이트, 시트레이트, 숙시네이트, 글루코네이트, 포스페이트, 또는 이들의 산성 염 형태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완충액은 히스티딘, 아세테이트, 히스티딘 아세테이트, 히스티딘 하이드로클로라이드, 히스티딘 아세테이트 및 아르기닌, 시트레이트, 시트르산, 소듐 아세테이트, 소듐 시트레이트, 아르기닌 숙시네이트, 포스페이트, 디소듐 포스페이트 디하이드레이트, 및 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 완충액은 히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 아세테이트이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 히스티딘 아세테이트이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 히스티딘 하이드로클로라이드이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 히스티딘 아세테이트 및 아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 시트레이트이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 시트르산이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 소듐 아세테이트이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 소듐 시트레이트이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 아르기닌 숙시네이트이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 포스페이트이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 디소듐 포스페이트 디하이드레이트이다. 일부 실시형태에서, 완충액은 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트이다.

[0137] 당업자는 다른 성분 및 조성물의 pH에 따라 염 형태로 첨가되는 완충액이 산 형태로 (또는 부분적으로) 전환될 수 있고(또는 그 반대로), 따라서 염 형태, 산 형태 또는 이들의 혼합물로서 조성물 내에 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 소듐 시트레이트가 용액 상태로 조성물에 첨가되면 시트레이트 형태로 남아 있거나 시트르산으로 전환되거나, 시트레이트와 시트르산 형태의 혼합물로 존재할 수 있다. 유사하게, 시트르산이 용액 상태로 조성물에 첨가되면 시트르산 형태로 남아 있거나 시트레이트 염으로 전환되거나, 시트르산과 시트레이트 형태의 혼합물로 존재할 수 있다. 따라서, 조성물 중 완충액의 농도를 결정할 때, 당업자는 완충액 농도를 결정함에 있어 염 형태와 산 형태를 모두 고려할 것이다. 예를 들어, 조성물이 특정 농도의 시트레이트 염을 포함하는 경우, 당업자는 완충액 농도를 결정함에 있어 시트레이트 염과 시트르산을 모두 조성물에 포함시킬 것이다.

[0138] 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 10 mM 내지 약 30 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 15 mM 내지 약 25 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 12 mM 내지 약 28 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 10 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 20 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 25 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 30 mM이다.

[0139] 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 10 mM 내지 약 30 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 15 mM 내지 약 25 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 12 mM 내지 약 28 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 10 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 20 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 25 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충액의 농도는 약 30 mM이다.

[0140] 본 발명의 액체 약학 제제는 등장화제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 염 또는 폴리올이다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 염이다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 폴리올이다. 일부 실시형태에서, 폴리올은 당 또는 당 알코올이다. 일부 실시형태에서, 폴리올은 당이다. 일부 실시형태에서, 폴리올은 당 알코올이다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 만니톨, 자일리톨, 에리트리톨, 트레이톨, 소르비톨 및 글리세롤로 구성된 군에서

선택된 당 알코올이다. 일부 실시형태에서, 당 알코올은 만니톨이다. 일부 실시형태에서, 당 알코올은 자일리톨이다. 일부 실시형태에서, 당 알코올은 에리트리톨이다. 일부 실시형태에서, 당 알코올은 트레이톨이다. 일부 실시형태에서, 당 알코올은 소르비톨이다. 일부 실시형태에서, 당 알코올은 글리세롤이다.

[0141] 일부 실시형태에서, 등장화제는 환원당이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 프럭토스, 만노스, 말토스, 락토스, 아라비노스, 자일로스, 리보스, 람노스, 갈락토스 및 글루코스로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 환원당은 프럭토스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 만노스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 말토스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 락토스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 아라비노스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 자일로스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 리보스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 람노스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 갈락토스이다. 일부 실시형태에서, 환원당은 글루코스이다.

[0142] 일부 실시형태에서, 등장화제는 비환원당이다. 일부 실시형태에서, 비환원당은 수크로스, 트레할로스, 소르보스, 멜레지토스 및 라피노스로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 비환원당은 수크로스이다. 일부 실시형태에서, 비환원당은 트레할로스이다. 일부 실시형태에서, 비환원당은 소르보스이다. 일부 실시형태에서, 비환원당은 멜레지토스이다. 일부 실시형태에서, 비환원당은 라피노스이다. 특정 실시형태에서, 등장화제는 수크로스이다.

[0143] 일부 실시형태에서, 등장화제는 염이다. 일부 실시형태에서, 염은 소듐 클로라이드 또는 포타슘 클로라이드이다. 일부 실시형태에서, 염은 소듐 클로라이드이다. 일부 실시형태에서, 염은 포타슘 클로라이드이다.

[0144] 일부 실시형태에서, 등장화제는 소듐 클로라이드, 만니톨, 수크로스, 글루코스, 글리세롤 및 포타슘 클로라이드로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 소듐 클로라이드이다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 만니톨이다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 수크로스이다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 글루코스이다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 글리세롤이다. 일부 실시형태에서, 등장화제는 포타슘 클로라이드이다.

[0145] 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 100 mM 내지 약 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 120 mM 내지 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 140 mM 내지 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 160 mM 내지 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 180 mM 내지 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 200 mM 내지 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 220 mM 내지 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 240 mM 내지 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 260 mM 내지 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 220 mM 내지 약 260 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 230 mM 내지 약 250 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 200 mM 내지 약 260 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 180 mM 내지 약 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 200 mM 내지 약 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 220 mM 내지 약 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 240 mM 내지 약 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 250 mM 내지 약 300 mM이다.

[0146] 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 100 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 110 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 120 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 130 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 140 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 150 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 160 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 170 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 180 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 190 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 200 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 210 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 220 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 230 mM이다. 특정 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 240 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 250 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 260 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 270 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 290 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 약 300 mM이다.

[0147] 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 100 mM 내지 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 120 mM 내지 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 140 mM 내지 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 160 mM 내지 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 180 mM 내지 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 200 mM 내지 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 220 mM 내지 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 240 mM 내지 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의

농도는 260 mM 내지 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 220 mM 내지 260 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 230 mM 내지 250 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 200 mM 내지 260 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 180 mM 내지 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 200 mM 내지 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 220 mM 내지 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 240 mM 내지 300 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 250 mM 내지 300 mM이다.

[0148] 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 100 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 110 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 120 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 130 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 140 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 150 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 160 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 170 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 180 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 190 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 200 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 210 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 220 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 230 mM이다. 특정 실시형태에서, 등장화제의 농도는 240 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 250 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 260 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 270 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 280 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 290 mM이다. 일부 실시형태에서, 등장화제의 농도는 300 mM이다.

[0149] 액체 약학 제제는 계면활성제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 이온성 계면활성제, 양성이온성 계면활성제(zwitterionic surfactant) 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 이온성 계면활성제이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 양성이온성 계면활성제이다.

[0150] 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머, 트리톤, 옥틸 글루코시드, 미리스타미도프로필-디메틸아민, 팔미도프로필-디메틸아민, 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민, 폴리에틸 글리콜, 폴리프로필 글리콜, 에틸렌 공중합체, 프로필렌 글리콜 공중합체 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택된 비이온성 계면활성제이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트이다. 폴리소르베이트는 지방산으로 에스테르화된 에톡실화된 소르비탄 또는 이소소르바이드(소르비톨의 유도체)에서 유래한 양친매성, 비이온성 계면활성제이다. 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80일 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20이다. 일부 실시형태에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴록사머이다. 폴록사머는 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 블록 공중합체이며 폴록사머 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 및 407, 폴록사머 105 벤조에이트, 및 폴록사머 182 디벤조에이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 폴록사머 188 또는 407이다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 폴록사머 188이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 트리톤이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 옥틸 글루코시드이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 미리스타미도프로필-디메틸아민이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 팔미도프로필-디메틸아민이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리에틸 글리콜이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리프로필 글리콜이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 에틸렌의 공중합체이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 프로필렌 글리콜의 공중합체이다.

[0151] 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴록사머 188 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 특정 실시형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 20이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴록사머 188이다.

[0152] 일부 실시형태에서, 계면활성제는 소듐 도데실 설페이트, 소듐 라우렐 설페이트, 라우릴-설포베타인, 미리스틸-설포베타인, 리놀레일-설포베타인, 스테아릴-설포베타인, 라우로아미도프로필-베타인, 코카미도프로필-베타인, 리놀레아미도프로필-베타인, 미리스타미도프로필-베타인, 팔미도프로필-베타인, 이소스테아르아미도프로필-베타인, 소듐 메틸 코코일-타우레이트, 소듐 메틸 올레일-타우레이트, 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택된 양성이온성 계면활성제이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 소듐 도데실 설페이트이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 소듐 라우렐 설페이트이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 라우릴-설포베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 미리스틸-설포베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 리놀레일-설포베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 스테아릴-설포베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 라우로아미도프

로필-베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 코카미도프로필-베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 리놀레아미도프로필-베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 미리스타미도프로필-베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 팔미도프로필-베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 이소스테아르아미도프로필-베타인이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 소듐 메틸 코코일-타우레이트이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 소듐 메틸 올레일-타우레이트이다.

[illegible]

[0154] 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.2 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.3 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.4 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.5 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.6 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.7 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 약 1 mg/mL이다.

[0155] 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.3 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.4 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.5 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.6 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.7 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.8 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.9 mg/mL 내지 1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서,

계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 0.7 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 0.6 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 0.5 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 0.4 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 0.3 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL 내지 0.2 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL 내지 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL 내지 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL 내지 0.7 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL 내지 0.6 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL 내지 0.5 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL 내지 0.4 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL 내지 0.3 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.3 mg/mL 내지 0.4 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.3 mg/mL 내지 0.5 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.3 mg/mL 내지 0.6 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.3 mg/mL 내지 0.7 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.3 mg/mL 내지 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.3 mg/mL 내지 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.4 mg/mL 내지 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.4 mg/mL 내지 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.4 mg/mL 내지 0.7 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.4 mg/mL 내지 0.6 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.4 mg/mL 내지 0.5 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.5 mg/mL 내지 0.6 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.5 mg/mL 내지 0.7 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.5 mg/mL 내지 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.5 mg/mL 내지 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.6 mg/mL 내지 0.7 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.6 mg/mL 내지 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.6 mg/mL 내지 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.7 mg/mL 내지 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.7 mg/mL 내지 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.8 mg/mL 내지 0.9 mg/mL이다.

[0156] 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.1 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.2 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.3 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.4 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.5 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.6 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.7 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.8 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 0.9 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 계면활성제의 농도는 1 mg/mL이다.

[0157] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 안정화제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 메티오닌, 글리신, 알라닌, 프롤린, 타우린, 베타인, 옥토판, 글루타메이트, 사르코신, γ 아미노부티르산 및 트리메틸아민 N-옥사이드로 구성된 군에서 선택된다. 특정 실시형태에서, 안정화제는 메티오닌이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 글리신이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 알라닌이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 프롤린이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 타우린이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 베타인이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 옥토판이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 글루타메이트이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 사르코신이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 γ 아미노부티르산이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 트리메틸아민 N-옥사이드이다.

[0158] 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 5 mM 내지 약 20 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 5 mM 내지 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 8 mM 내지 약 12 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 9 mM 내지 약 11 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 5 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 6 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 7 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 8 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 9 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 10 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 11 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 12 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 13 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 14 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 16 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 17 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 18 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 19 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 20 mM이다.

pH는 4.0 내지 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.0 내지 5.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.0 내지 4.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.5 내지 6.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.5 내지 6.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.5 내지 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.5 내지 5.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.0 내지 6.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.0 내지 6.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.0 내지 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.2 내지 5.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.2 내지 6.1이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.4 내지 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.5 내지 6.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.5 내지 6.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.5 내지 6.1이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.7 내지 5.9이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.0 내지 6.5이다.

[0163] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.1이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.2이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.3이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.4이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.7이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 4.9이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.1이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.2이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.3이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.4이다. 특정 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.7이다. 특정 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 5.9이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.2이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.4이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.7이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 6.9이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제의 pH는 7.0이다.

[0164] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체 및 항-PD-L1 단일클론 항체는 약 1:2의 비율이다. 예를 들어, 항-TIGIT 단일클론 항체가 약 40 mg/ml의 농도로 존재하는 경우, 항-PD-L1 단일클론 항체는 약 80 mg/ml의 농도로 존재한다. 유사하게, 항-TIGIT 단일클론 항체가 40 mg/ml의 농도로 존재하는 경우, 항-PD-L1 단일클론 항체는 80 mg/ml의 농도로 존재한다.

[0165] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질이다. 특정 실시형태에서, 히알루로니다제는 rHuPH20이다.

[0166] 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1000 U/mL 내지 약 7000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1000 U/mL 내지 약 6000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1000 U/mL 내지 약 5000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1000 U/mL 내지 약 4000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1000 U/mL 내지 약 3000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1000 U/mL 내지 약 2000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1000 U/mL 내지 약 1500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1500 U/mL 내지 약 3000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1500 U/mL 내지 약 2500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1500 U/mL 내지 약 2000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1800 U/mL 내지 약 2200 U/mL이다.

[0167] 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 1500 U/mL이다. 특정 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 2000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 2500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 3000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 3500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 4000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 4500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 5000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 5500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 6000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 6500 U/mL이다.

다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 7000 U/mL이다.

[0168] 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1000 U/mL 내지 7000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1000 U/mL 내지 6000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1000 U/mL 내지 5000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1000 U/mL 내지 4000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1000 U/mL 내지 3000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1000 U/mL 내지 2000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1000 U/mL 내지 1500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1500 U/mL 내지 3000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1500 U/mL 내지 2500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1500 U/mL 내지 2000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1800 U/mL 내지 2200 U/mL이다.

[0169] 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1500 U/mL이다. 특정 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 약 2000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 2500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 3000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 3500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 4000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 4500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 5000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 5500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 6000 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 6500 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 7000 U/mL이다.

[0170] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 15 mM 내지 25 mM의 완충액, 230 내지 250 mM의 등장화제, 5 mM 내지 15 mM의 안정화제, 0.3 mg/mL 내지 0.5 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 5.4 내지 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 아세테이트, 230 mM 내지 250 mM의 수크로스, 5 mM 내지 15 mM의 메티오닌, 0.3 mg/mL 내지 0.5 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.4 내지 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 55 mg/mL 내지 65 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 18 mM 내지 22 mM의 완충액, 235 내지 245 mM의 등장화제, 8 mM 내지 12 mM의 안정화제, 0.35 mg/mL 내지 0.45 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 5.45 내지 5.55이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 55 mg/mL 내지 65 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 아세테이트, 235 mM 내지 245 mM의 수크로스, 8 mM 내지 12 mM의 메티오닌, 0.35 mg/mL 내지 0.45 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.45 내지 5.55이다.

[0171] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 50 내지 약 70 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 15 mM 내지 약 25 mM의 완충액, 약 230 mM 내지 약 250 mM의 등장화제, 약 5 mM 내지 약 15 mM의 안정화제, 약 0.3 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.4 내지 약 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 50 mg/mL 내지 약 70 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 15 mM 내지 약 25 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 230 mM 내지 약 250 mM의 수크로스, 약 5 mM 내지 약 15 mM의 메티오닌, 약 0.3mg/mL 내지 약 0.5mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.4 내지 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 55 내지 약 65 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 18 mM 내지 약 22 mM의 완충액, 약 235 mM 내지 약 245 mM의 등장화제, 약 8 mM 내지 약 12 mM의 안정화제, 약 0.35 mg/mL 내지 약 0.45 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.45 내지 약 5.55이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 55 mg/mL 내지 약 65 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 18 mM 내지 약 22 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 235 mM 내지 약 245 mM의 수크로스, 약 8 mM 내지 약 12 mM의 메티오닌, 약 0.35 mg/mL 내지 약 0.45 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.45 내지 약 5.55이다.

[0172] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 20 mM의 완충액, 240 mM의 등장화제, 10 mM의 안정화제, 0.4 mg/mL의 계면활성제, 및 pH 5.5를 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌, 0.4 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.5이다. mg/ml를 %(w/v)로 변환하는 것은 당업계의 기술 범위에 속한다. 예를 들어, 0.4 mg/ml의 폴리소르베이트 20은 0.04%(w/v)의 폴리소르베이트 20과 동일하다.

[0173] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 20 mM의 완충액, 약 240 mM의 등장화제, 약 10 mM의 안정화제, 약 0.4 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 240 mM의 수크로스, 약 10 mM의 메티오닌, 약 0.4 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5이다.

- [0174] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 150 내지 170 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 15 내지 25 mM의 완충액, 230 내지 250 mM의 등장화제, 5 내지 15 mM의 안정화제, 0.5 내지 0.7 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 5.4 내지 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 150 내지 170 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 15 내지 25 mM의 히스티딘 아세테이트, 230 내지 250 mM의 수크로스, 5 내지 15 mM의 메티오닌, 0.5 내지 0.7 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.4 내지 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 155 내지 165 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 18 내지 22 mM의 완충액, 235 내지 245 mM의 등장화제, 8 내지 12 mM의 안정화제, 0.55 내지 0.65 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 5.45 내지 5.55이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 155 내지 165 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 18 내지 22 mM의 히스티딘 아세테이트, 235 내지 245 mM의 수크로스, 8 내지 12 mM의 메티오닌, 0.55 내지 0.65 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.45 내지 5.55이다.
- [0175] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 150 내지 약 170 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 15 내지 약 25 mM의 완충액, 약 230 내지 약 250 mM의 등장화제, 약 5 내지 약 15 mM의 안정화제, 약 0.5 내지 약 0.7 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.4 내지 약 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 150 내지 약 170 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 15 내지 약 25 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 230 내지 약 250 mM의 수크로스, 약 5 내지 약 15 mM의 메티오닌, 약 0.5 내지 약 0.7 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.4 내지 약 5.6 mM이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 155 내지 약 165 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 18 내지 약 22 mM의 완충액, 약 235 내지 약 245 mM의 등장화제, 약 8 내지 약 12 mM의 안정화제, 약 0.55 내지 약 0.65 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.45 내지 약 5.55이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 155 내지 약 165 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 18 내지 약 22 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 235 내지 약 245 mM의 수크로스, 약 8 내지 약 12 mM의 메티오닌, 약 0.55 내지 약 0.65 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.45 내지 약 5.55 mM이다.
- [0176] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 20 mM의 완충액, 240 mM의 등장화제, 10 mM의 안정화제, 0.6 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌, 0.6 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 30 mM의 히스티딘 아세테이트, 180 mM의 수크로스, 5 mM의 메티오닌, 0.8 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH 5.5이다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 20 mM의 완충액, 약 240 mM의 등장화제, 약 10 mM의 안정화제, 약 0.6 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 240 mM의 수크로스, 약 10 mM의 메티오닌, 약 0.6 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 30 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 180 mM의 수크로스, 약 5 mM의 메티오닌, 약 0.8 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5이다.
- [0178] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 150 내지 170 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 1000 내지 3000 U/mL의 히알루로니다제, 15 내지 25 mM의 완충액, 230 내지 250 mM의 등장화제, 5 내지 15 mM의 안정화제, 0.5 내지 0.7mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 5.4 내지 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 150 내지 170 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 1000 내지 3000 U/mL의 히알루로니다제, 15 내지 25 mM의 히스티딘 아세테이트, 230 내지 250 mM의 수크로스, 5 내지 15 mM의 메티오닌, 0.5 내지 0.7mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.4 내지 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 155 내지 165 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 1500 내지 2500 U/mL의 히알루로니다제, 18 내지 22 mM의 완충액, 235 내지 245 mM의 등장화제, 8 내지 12 mM의 안정화제, 0.55 내지 0.65 mg/mL의 계면활성제를 포함하고, pH가 5.45 내지 5.55이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 155 내지 165 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 1500 내지 2500 U/mL의 히알루로니다제, 18 내지 22 mM의 히스티딘 아세테이트, 235 내지 245 mM의 수크로스, 8 내지 12 mM의 메티오닌, 0.55 내지 0.65 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.45 내지 5.55이다.
- [0179] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 150 내지 약 170 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 1000 내지 약 3000 U/mL의 히알루로니다제, 약 15 내지 약 25 mM의 완충액, 약 230 내지 약 250 mM의 등장화제, 약 5 내지 약 15 mM의 안정화제, 약 0.5 내지 약 0.7 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.4 내지 약 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 150 내지 약 170 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 1000 내지 약 3000 U/mL의 히알루로니다제, 약 15 내지 약 25 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 230 내지 약 250 mM의 수크로스, 약 5

내지 약 15 mM의 메티오닌, 약 0.5 내지 약 0.7 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.4 내지 약 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 155 내지 약 165 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 1500 내지 약 2500 U/mL의 히알루로니다제, 약 18 내지 약 22 mM의 완충액, 약 235 내지 약 245 mM의 등장화제, 약 8 내지 약 12 mM의 안정화제, 약 0.55 내지 약 0.65 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.45 내지 약 5.55이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 155 내지 약 165 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 1500 내지 약 2500 U/mL의 히알루로니다제, 약 18 내지 약 22 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 235 내지 약 245 mM의 수크로스, 약 8 내지 약 12 mM의 메티오닌, 약 0.55 내지 약 0.65 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.45 내지 약 5.55이다.

[0180] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 2000 U/mL의 히알루로니다제, 20 mM의 완충액, 240 mM의 등장화제, 10 mM의 안정화제, 0.6 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 2000 U/mL의 히알루로니다제, 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌, 0.6 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH 5.5이다.

[0181] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 2000 U/mL의 히알루로니다제, 약 20 mM의 완충액, 약 240 mM의 등장화제, 약 10 mM의 안정화제, 약 0.6 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 2000 U/mL의 히알루로니다제, 약 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 240 mM의 수크로스, 약 10 mM의 메티오닌, 약 0.6 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5이다.

[0182] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 30 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 15 mM 내지 25 mM의 완충액, 230 mM 내지 250 mM의 등장화제, 5 mM 내지 15 mM의 안정화제, 0.5 mg/mL 내지 0.7 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 5.7 내지 5.9이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 30 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 아세테이트, 230 mM 내지 250 mM의 수크로스, 5 mM 내지 15 mM의 메티오닌, 0.5 mg/mL 내지 0.7 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.7 내지 5.9이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 35 mg/mL 내지 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 75 mg/mL 내지 85 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 18 mM 내지 22 mM의 완충액, 235 mM 내지 245 mM의 등장화제, 8 mM 내지 12 mM의 안정화제, 0.55 mg/mL 내지 0.65 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 5.75 내지 5.85이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 35 mg/mL 내지 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 75 mg/mL 내지 85 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 아세테이트, 235 mM 내지 245 mM의 수크로스, 8 mM 내지 12 mM의 메티오닌, 0.55 mg/mL 내지 0.65 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 5.75 내지 5.85이다.

[0183] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 30 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 70 mg/mL 내지 약 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 약 15 mM 내지 약 25 mM의 완충액, 약 230 mM 내지 약 250 mM의 등장화제, 약 5 mM 내지 약 15 mM의 안정화제, 약 0.5 mg/mL 내지 약 0.7 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.7 내지 약 5.9이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 30 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 70 mg/mL 내지 약 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 약 15 mM 내지 약 25 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 230 mM 내지 약 250 mM의 수크로스, 약 5 mM 내지 약 15 mM의 메티오닌, 약 0.5 mg/mL 내지 약 0.7 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.7 내지 약 5.9이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 35 mg/mL 내지 약 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 75 mg/mL 내지 약 85 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 약 18 mM 내지 약 22 mM의 완충액, 약 235 mM 내지 약 245 mM의 등장화제, 약 8 mM 내지 약 12 mM의 안정화제, 약 0.55 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.75 내지 약 5.85이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 35 mg/mL 내지 약 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 75 mg/mL 내지 약 85 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 약 18 mM 내지 약 22 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 235 mM 내지 약 245 mM의 수크로스, 약 8 mM 내지 약 12 mM의 메티오닌, 약 0.55 mg/mL 내지 약 0.65 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.75 내지 약 5.85이다.

[0184] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 20 mM의 완충액, 240 mM의 등장화제, 10 mM의 안정화제, 0.6 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH 5.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌, 0.6 mg/mL의 폴리소르베이트

트 20을 포함하고 pH 5.8이다.

- [0185] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 약 20 mM의 완충액, 약 240 mM의 등장화제, 약 10 mM의 안정화제, 약 0.6 mg/mL의 계면활성제를 포함하고 pH가 약 5.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 약 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 240 mM의 수크로스, 약 10 mM의 메티오닌, 약 0.6 mg/mL의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.8이다.
- [0186] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 정맥내 또는 피하 투여되도록 제제화된다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 정맥내 투여되도록 제제화된다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 피하 투여되도록 제제화된다.
- [0187] 일부 실시형태에서, 상기 제제 중 항-TIGIT 단일클론 항체는 사전 동결건조되지 않는다. 일부 실시형태에서, 상기 제제 중 항-PD-L1 단일클론 항체는 사전 동결건조되지 않는다.
- [0188] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명은 항-TIGIT 단일클론 항체 및 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (d) 120 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (e) 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v) 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0189] 일부 실시형태에서 액체 약학 제제는 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액, 120 mM 내지 320 mM의 수크로스, 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.2-6.1이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, 200 mM 내지 280 mM의 수크로스, 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v) 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5-6.1이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 완충액, 240 mM의 수크로스, 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 완충액, 240 mM의 수크로스, 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.6이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 완충액, 240 mM의 수크로스, 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.7이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 완충액, 240 mM의 수크로스, 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.8이다. 일부 실시형태에서 액체 약학 제제는 약 18 mg/mL 내지 약 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 54 mg/mL 내지 약 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 약 5 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액, 약 120 mM 내지 약 320 mM의 수크로스, 약 0.02 %(w/v) 내지 약 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.2-6.1이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 36 mg/mL 내지 약 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 72 mg/mL 내지 약 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 약 15 mM 내지 약 25 mM의 히스티딘 완충액, 약 200 mM 내지 약 280 mM의 수크로스, 약 0.04 %(w/v) 내지 약 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5-6.1이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 완충액, 240 mM의 수크로스, 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.8이다.
- [0190] 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명은 항-TIGIT 단일클론 항체 및 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 75 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 12 mM 내지 28 mM의 히스티딘 완

충액; (d) 100 mM 내지 300 mM의 수크로스; 및 (e) 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v) 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.4-6.2의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0191] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 30 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 아세테이트; (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및 (3) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 여기서 액체 약학 제제는 5.6 내지 6.0의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 아세테이트; (d) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및 (3) 0.05%(w/v) 내지 0.07%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 여기서 액체 약학 제제는 5.7 내지 5.9의 pH를 특징으로 한다.

[0192] 또 다른 양상에서, 본 발명은 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체와의 복합투여에 적합한 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 상기 개시된 항-PD-L1 단일클론 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (c) 100 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (d) 0.01 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.0-6.0의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 약 18 mg/mL 내지 약 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 약 5 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액; (c) 약 100 mM 내지 약 320 mM의 수크로스; 및 (d) 0.01 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.0-6.0의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0193] 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (c) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (d) 0.05 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 약 144 mg/mL 내지 약 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (c) 약 180 mM 내지 약 320 mM의 수크로스; 및 (d) 약 0.05 %(w/v) 내지 약 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 약 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 약 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 약 240 mM의 수크로스; 및 (d) 약 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다.

[0194] 본 발명의 추가 양상은 피하 주사에 적합하고 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제; (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (e) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-6.0의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;

서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0195]

일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, (b) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제, 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액, 180 mM 내지 320 mM의 수크로스, 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.2-6.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, (b) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제, 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, 180 mM 내지 320 mM의 수크로스, 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.2-5.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제, 20 mM의 히스티딘 완충액, 240 mM의 수크로스, 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, 180 mM 내지 320 mM의 수크로스, 0.05 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.2-5.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 20 mM의 히스티딘 완충액, 240 mM의 수크로스, 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 18 mg/mL 내지 약 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, (b) 약 500 U/mL 내지 약 2600 U/mL의 히알루로니다제, 약 5 mM 내지 약 30 mM의 히스티딘 완충액, 약 180 mM 내지 약 320 mM의 수크로스, 약 0.03 %(w/v) 내지 약 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.2-6.0이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 144 mg/mL 내지 약 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, 약 180 mM 내지 약 320 mM의 수크로스, 약 0.05 %(w/v) 내지 약 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.2-5.8이다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 약 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 약 20 mM의 히스티딘 완충액, 약 240 mM의 수크로스, 약 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고 pH가 약 5.5이다.

[0196]

일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질이다. 특정 실시형태에서, 히알루로니다제는 rHuPH20이다.

[0197]

또 다른 양상에서, 본 발명은 피하 주사에 적합하고 항-TIGIT 단일클론 항체, 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 히알루로니다제를 포함하는 액체 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 액체 약학 제제는 (a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제; (d) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액; (e) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및 (f) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v) 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 하며; 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0198]

일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 1000 U/mL 내지 3000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액; (e) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및 (f) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 35 mg/mL 내지 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 1500 U/mL 내지 2500 U/mL의 히알루로니다제; (d) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충액; (e) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및 (f) 0.05 %(w/v) 내지 0.07 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 40 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 80 mg/mL 내지 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 1500 U/mL 내지 2500 U/mL의 히알루로니다제; (d) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충액; (e) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및 (f) 0.05 %(w/v) 내지 0.07 %(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로

단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0207] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간화 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 인간화 IgG1 항체이다. 항-TIGIT 단일클론 항체는 항체 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab' 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 디아바디이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 선형 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 단일 사슬 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는, 예를 들어, 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체이다.
- [0208] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 CD226과 TIGIT의 상호작용을 억제하거나 차단한다.
- [0209] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 TECENTRIQ®로 시판되는 아테졸리주맙이다. 아테졸리주맙은 WHO 약물 정보(제약 물질에 대한 국제 일반명칭), 추천 INN: List. 112, Vol. 28, No. 4. 2014에 기재되어 있다 (488페이지 참조). 일부 실시형태에서, 아테졸리주맙은 CAS 등록 번호 1380723-44-3을 갖는다.
- [0210] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간화 IgG1 항체이다.
- [0211] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 상기 제제는 안정화제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 메티오닌, 글리신, 알라닌, 프롤린, 타우린, 베타인, 옥토판, 글루타메이트, 사르코신, γ-아미노부티르산 및 트리메틸아민 N-옥사이드로 구성된 군에서 선택된다. 특정 실시형태에서, 안정화제는 메티오닌이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 글리신이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 알라닌이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 프롤린이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 타우린이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 베타인이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 옥토판이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 글루타메이트이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 사르코신이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 γ-아미노부티르산이다. 일부 실시형태에서, 안정화제는 트리메틸아민 N-옥사이드이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 0 mM 내지 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 5 mM 내지 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 약 10 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 0 mM 내지 약 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 5 mM 내지 15 mM이다. 일부 실시형태에서, 안정화제의 농도는 10 mM이다.
- [0212] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 176 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 166 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 160 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 156 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 156 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 146 mg/mL이다. 일부 실

시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 136 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 126 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 116 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 106 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 96 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 86 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 76 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 66 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 56 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 18 mg/mL 내지 46 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 26 mg/mL 내지 54 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 31 mg/mL 내지 49 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 36 mg/mL 내지 44 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 124 mg/mL 내지 196 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 134 mg/mL 내지 186 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 139 mg/mL 내지 181 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 144 mg/mL 내지 176 mg/mL이다.

[illegible]

[0214] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 176 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 166 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 160 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 156 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 156 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 146 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 136 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 126 mg/mL이다. 일부 실

시험태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 116 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 106 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 96 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 86 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 76 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 66 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 56 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL 내지 약 46 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 26 mg/mL 내지 약 54 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 31 mg/mL 내지 약 49 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 36 mg/mL 내지 약 44 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 124 mg/mL 내지 약 196 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 134 mg/mL 내지 약 186 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 139 mg/mL 내지 약 181 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 144 mg/mL 내지 약 176 mg/mL이다.

[illegible]

[0216] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 23 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 28 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 32 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 37 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 40 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 43 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 48 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도

[illegible][illegible]

[0220] 상기 제제들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 18 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 23 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 28 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 32 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 37 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 40 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 43 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도는 약 48 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 농도

[illegible][illegible]

[0222] 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL의 티라글루탐; (b) 60 mg/mL의 아테졸리주탐; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제제는 (a) 30 mg/mL의 티라글루탐; (b) 60 mg/mL의 아테졸리주탐; (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (d) 20 mM의 히스티딘 완충액; (e) 240 mM의 수크로스; 및 (f) 0.06 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약

% (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 티라골루마; (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.3의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 티라골루마; (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.4의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 티라골루마; (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 티라골루마; (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 티라골루마; (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 160 mg/mL의 티라골루마; (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제; (c) 20 mM의 히스티딘 완충액; (d) 240 mM의 수크로스; 및 (e) 0.06 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 한다.

[0230] 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 티라골루마; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 티라골루마; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.2의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 티라골루마; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.3의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 티라골루마; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.4의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 티라골루마; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 티라골루마; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 티라골루마; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 (a) 60 mg/mL의 티라골루마; (b) 20 mM의 히스티딘 완충액; (c) 240 mM의 수크로스; 및 (d) 0.04 % (w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 한다.

[0231] 제조 물품

[0232] 본 발명의 추가 양상들은 본원에 개시된 임의의 액체 약학 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이러한 제조 물품은 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 완충액; (c) 등장화제; 및 (d) 계면활성제를 포함하는 액체 약학 제제를 포함하고, 액체 약학 제제는 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 제조 물품은 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 완충액; (d) 등장화제; 및 (e) 계면활성제를 포함하는 액체 약학 제제를 포함하고, 액체 약학 제제는 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 한다.

[0233] 일부 실시형태에서, 제조 물품은 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 10 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 15 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 20 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 25 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 30 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 35 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 40 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 45 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 50 cc 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 유리 바이알이다. 일부 실시형태에서, 바이알은 플라스틱 바이알이다.

[0234] 일부 실시형태에서, 바이알은 클로로부틸 엘라스토머 스톱퍼로 막개되어 있다. 일부 실시형태에서, 스톱퍼는 D21-7S 스톱퍼이다. 이론에 구애됨이 없이, D21-7S 스톱퍼는 액체 약학 제제에서 입자 형성을 감소시킨다. 일부

실시형태에서, D21-7S 스톱퍼는 더 얇은 스톱퍼 격막을 갖는다.

[0235] 일부 실시형태에서, 제조 물품은 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 10 cc 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 15 cc 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 20 cc 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 25 cc 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 30 cc 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 35 cc 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 40 cc 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 45 cc 사전충전형 주사기이다. 일부 실시형태에서, 사전충전형 주사기는 50 cc 사전충전형 주사기이다.

[illegible][illegible]

한다.

[0243] 본 발명의 또 다른 양상은 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하는 피하 주사에 적합한 제제를 포함하는 제조 물품을 제공하며, 상기 제제는 약 5.2-6.0의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 피하 주사에 적합한 제제는 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 제조 물품은 피하 주사에 적합하며, 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고, 제조 물품은 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 피하 주사에 적합한 제제는 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 피하 주사에 적합한 제제는 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 제조 물품은 피하 주사에 적합하며, 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함한다.

[0244] 본 발명의 추가 양상은 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품을 제공하며, 상기 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.5-6.1의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 70 mg/mL 내지 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 35 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 70 mg/mL 내지 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 70 mg/mL 내지 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 35 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 70 mg/mL 내지 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함한다.

[0245] 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 제조 물품은 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 및 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하며, 상기 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 한다.

[0246] 본 발명의 추가 양상은 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 하는 피하 주사에 적합한 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 35 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 70 mg/mL 내지 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피

하 주사에 적합한 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 35 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 70 mg/mL 내지 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.5의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.6의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.7의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 피하 주사에 적합한 제제는 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체, 및 2000 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 약 5.8의 pH를 특징으로 한다.

[0247] 본 발명의 또 다른 양상은 피하 투여 장치를 포함하는 제조 물품을 제공하며, 이는 880 mg 고정 용량의 항-TIGIT 단일클론 항체를 함유하여 환자에게 전달한다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 1875 mg 또는 2000 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 환자에게 추가로 전달한다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기 펌프이다.

[0248] 본 발명의 추가 양상은 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체 및 히알루로니다아제를 포함하는 피하 주사에 적합한 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제는 제조함 인간 히알루로니다아제이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다아제 당단백질이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제의 농도는 500 U/mL 내지 2600 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제의 농도는 1400 U/mL 내지 2600 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다아제의 농도는 2000 U/mL이다.

[0249] 또 다른 양상에서, 본 발명은 (a) 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체, (b) 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체, (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액, (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스, (e) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20, (f) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 pH가 약 5.2-6.1인 피하 주사에 적합한 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 (a) 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체, (b) 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체, (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스, (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20, (f) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 pH가 약 5.5-5.8인 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 (a) 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체, (b) 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체, (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스, (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20, (f) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 pH가 약 5.5-5.8인 피하 주사에 적합한 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 (a) 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체, (b) 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체, (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스, (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20, (f) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다아제를 포함하고 pH가 약 5.5-5.8인 피하 주사

에 적합한 제제를 포함한다.

[0250]

상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 유지한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 모든 이펙터 기능을 유지한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 하나 이상의 이펙터 기능이 변형되거나 제거될 수 있다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라글루탐이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라글루탐이다. 티라글루탐은 또한 2017년 6월 9일 출판된, WHO 약물 정보(의약품의 국제 일반명), 제시된 INN: List 117, Vol. 31, No. 2에 기재되어 있다(343페이지 참조). 일부 실시형태에서, 티라글루탐은 CAS 등록 번호 1918185-84-8을 갖는다. 항-TIGIT 단일클론 항체는 항체 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 또는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 디아바디이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 선형 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 단일 사슬 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는, 예를 들어, 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체이다.

[0251]

상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1

단일클론 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간화 IgG1 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 유지한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 모든 이펙터 기능을 유지한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 하나 이상의 이펙터 기능이 변형되거나 제거될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 TECENTRIQ™로 시판되는 아테졸리주맙이다. 아테졸리주맙은 WHO 약물 정보(제약 물질에 대한 국제 일반명칭), 추천 INN: List. 112, Vol. 28, No. 4. 2014에 기재되어 있다(488페이지 참조). 일부 실시형태에서, 아테졸리주맙은 CAS 등록 번호 1380723-44-3을 갖는다.

[0252] 또 다른 양상에서, 본 발명은 피하 투여 장치를 포함하는 제조 물품을 제공하며, 이는 880 mg 고정 용량의 티라골루맙을 함유하여 환자에게 전달한다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 1875 mg 또는 2000 mg 고정 용량의 아테졸리주맙을 환자에게 추가로 전달한다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기 펌프이다.

[0253] 본 발명의 추가 양상은 880 mg의 티라골루맙 단일클론 항체 및 히알루로니다제를 포함하는 피하 주사에 적합한 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 500 U/mL 내지 2600 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 1400 U/mL 내지 2600 U/mL이다. 일부 실시형태에서, 히알루로니다제의 농도는 2000 U/mL이다.

[0254] 또 다른 양상에서, 본 발명은 (a) 880 mg의 티라골루맙, (b) 1875 mg 또는 2000 mg의 아테졸리주맙, (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액, (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스, (e) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20, (f) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제를 포함하고 pH가 약 5.2-6.1인 피하 주사에 적합한 제제를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 (a) 880 mg의 티라골루맙, (b) 1875 mg 또는 2000 mg의 아테졸리주맙, (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스, (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20, (f) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제를 포함하고 pH가 약 5.5-5.8인 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 (a) 880 mg의 티라골루맙, (b) 1875 mg 또는 2000 mg의 아테졸리주맙, (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스, (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20, (f) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제를 포함하고 pH가 약 5.5-5.8인 피하 주사에 적합한 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제조 물품은 (a) 880 mg의 티라골루맙, (b) 2000 mg의 아테졸리주맙, (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액, (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스, (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20, (f) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제를 포함하고 pH가 약 5.5-5.8인 피하 주사에 적합한 제제를 포함한다.

[0255] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 제조 물품은 피하 투여 장치를 포함한다. 일부 실시형태에서,

피하 투여 장치는 주사기, 주사기 펌프, 주사 장치, 주입 펌프, 인젝터 펜, 바늘 없는 장치, 오토인젝터 (autoinjector) 및 피하 패치 전달 시스템으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사기 펌프이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주사 장치이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 주입 펌프이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 인젝터 펜이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 바늘 없는 장치이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 오토인젝터이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 피하 패치 전달 시스템이다. 일부 실시형태에서, 피하 투여 장치는 사전충전형 주사기이다.

[0256] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 제조 물품에 함유된 제제는 본 발명의 제제이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 제조 물품은 본 발명의 제제를 함유한다.

[0257] 암을 치료하는 방법

[0258] 본 발명의 추가 양상은 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 본원에 개시된 상기 액체 약학 제제들 중 어느 하나의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 완충액; (c) 등장화제; 및 (d) 계면활성제를 포함하는 액체 약학 제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 완충액; (d) 등장화제; 및 (e) 계면활성제를 포함하는 액체 약학 제제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 액체 약학 제제는 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 한다.

[0259] 본 발명의 또 다른 양상은 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료용 약제의 제조에 있어서 본원에 개시된 액체 약학 제제 중 어느 하나의 치료 유효량의 용도를 제공한다.

[0260] 일부 실시형태에서, (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 완충액; (c) 등장화제; 및 (d) 계면활성제를 포함하는 액체 약학 제제는 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 완충액; (d) 등장화제; 및 (e) 계면활성제를 포함하는 액체 약학 제제는 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 한다.

[0261] 본 발명의 추가 양상은 치료를 필요로 하는 대상체의 암을 치료함에 사용하기 위한 본원에 개시된 액체 약학 제제 중 어느 하나의 치료 유효량을 제공한다.

[0262] 일부 실시형태에서, 사용하기 위한 상기 액체 약학 제제는 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 완충액; (c) 등장화제; 및 (d) 계면활성제를 포함하는 액체 약학 제제를 포함하고 이러한 액체 약학 제제는 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 사용하기 위한 액체 약학 제제는 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 항-PD-L1 단일클론 항체; (c) 완충액; (d) 등장화제; 및 (e) 계면활성제를 포함하는 액체 약학 제제를 포함하고 이러한 액체 약학 제제는 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 한다.

[0263] 액체 약학 제제는 비경구적으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 주사에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제는 피하 투여된다.

[0264] 본 발명의 추가 양상은 대상체에게 880 mg 고정 용량의 항-TIGIT 단일클론 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다.

[0265] 본 발명의 또 다른 양상은 대상체에게 880 mg 용량의 티라글루맷을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다.

[0266] 또 다른 양상에서, 본 발명은 대상체에게 880 mg 고정 용량의 항-TIGIT 단일클론 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 인간 대상체에게 880 mg 고정 용량의 항-TIGIT 단일클론 항체 및 1800 mg 또는 2000 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 피하 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다.

[0267] 또 다른 양상에서, 본 발명은 대상체에게 880 mg 고정 용량의 티라글루맷을 피하 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 인간 대상체에게 880mg 고정 용량의 티라글루맷 및 1800mg 또는 2000mg 고정 용량의 아테졸리주맷을 피하 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다.

- [0268] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 비경구로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 주사에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 피하 투여된다.
- [0269] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 비경구로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 주사에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 피하 투여된다.
- [0270] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체 및 항-PD-L1 단일클론 항체는 복합되어 있다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체 및 항-PD-L1 단일클론 항체는 복합 제제화되어 있다.
- [0271] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 체크포인트 억제제 치료를 받은 적이 없다(즉, CPI-나이프). 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 항-PD-L1 단일클론 항체, 항-PD-1 항체, 항-CTL1-4 항체, 또는 항-TIGIT 단일클론 항체로 치료 받은 적이 없다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 항-PD-L1 단일클론 항체로 치료 받은 적이 없다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 항-PD-1 항체로 치료 받은 적이 없다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 항-CTL1-4 항체로 치료 받은 적이 없다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 항-TIGIT 단일클론 항체로 치료 받은 적이 없다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 암 면역요법(CIT) 경험이 없다(즉, CIT-나이프).
- [0272] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 신장세포암, 요로상피암, 요관암, 요도암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 신암, 육종, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 췌장암, 위암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 음경암, 교모세포종, 흉선암종, 식도암종, 비인두암, 중피종, 간암, 담도암, HPV- 양성 암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 신경내분비암, 골수종, 균상식육종, 메르켈세포암, 혈액학적 악성종양, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 폐암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 신장세포암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 요로상피암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 요관암이다. 일부 실시형태에서, 암은 요도암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 결장암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 직장암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 신암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 육종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 난소암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 유방암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 난관암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 자궁내막암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 자궁암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 위암종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 방광암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 식도암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 중피종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 흑색종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 두경부암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 갑상선암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 육종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 전립선암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 음경암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 교모세포종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 흉선 암종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 식도 암종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 비인두암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 중피종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 간암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 담도암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 HPV-양성 암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 백혈병이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 림프종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 뇌암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 신경내분비암이다. 상

기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 골수종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 균상식육종이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 메르켈 세포암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 혈액학적 악성종양이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 불일치 복구능 결핍(dMMR) 암이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암이다.

[0273] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 방광암, 근육침습성 방광암, 요로상피암종, 요관암, 요도암, 요관요로상피암종, 요도요로상피암종, 신장암, 신장골반암, 신장세포암종, 투명세포신장암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 육종, 골육종, 평활근육종, 다형성육종, 점액섬유육종, 지방육종, 연골육종, 폐암, 비소세포폐암, 나팔관암, 복막암종, 식도암, 식도 편평세포암종, 중피종, 흉막중피종, 복막중피종, 난소암, 자궁경부암, 자궁경부 선형평세포암종, 유방암, 삼중음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 관강 B 유방암, 림프종, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비강형 림프종, 비호지킨 림프종, 여포성 림프종, 음경 암종, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 골수종, 다발성 골수종, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 췌장암, 간세포암종, 위암, 위식도접합 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 균상식육종, HPV 양성 암, HPV 관련 자궁경부암종, HPV 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 외음부암, 질암, 항문암, 구인두암, 구인두 편평세포암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골암, 고립성 골 형질 세포종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 갑상선암, 현미부수체 안정성/불일치 복구능 정상(MSS/pMMR) 전이성 결장직장암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암, 비강형 림프절외 NK/T 세포 림프종, 신경내분비암, 담도암, 담관암종, 및 간내 담관암종으로 구성된 군에서 선택된다.

[0274] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 또는 관강 B 유방암이다.

[0275] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 림프종은 T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비강형 림프종, 비호지킨 림프종 또는 여포성 림프종이다.

[0276] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 메르켈세포암종, 요로상피암종, 신장세포암종, 비소세포폐암, 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 흑색종, 호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 피부 편평세포암종, 기저 세포 암종, 방광암, 자궁내막암, 식도암, 악성 흉막 중피종, 종양 돌연변이 부담(TMB)이 높은 암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된다.

[0277] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 기관지원성암종, 유방암, 삼중음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, HER2 양성 유방암, 소엽 전이성 유방암, 유관 유방암종, 자궁경부암, 나팔관암, 나팔관 장액성 선암종, 난소암, 난소 자궁내막양 종양, 난소 장액성 선암종, 난소 장액점액성 암종, 자궁암, 자궁내막암, 피부암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 두경부암, 두경부 편평세포암종, 혈액 악성종양, 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수단구성백혈병, 갑상선암, 갑상선암종, 흉선암종, 신경내분비암, 갈색세포종, 신경교종, 다형교모세포종, 부신경절종, 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 췌장암, 췌장관 선암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 요로암, 비뇨생식기암, 중피종, 흉막 중피종, 복막 중피종, 육종, 연골육종, 투명 세포 육종, 지방육종, 점액성/원형 세포 지방육종, 활액막 육종, 폐포 연부육종, 신경교육종, 자궁암육종, 신암, 비투명세포신암, 신장세포암종, 방광암, 요로상피암종, 근육침습성 방광암, 비근육 침습성 방광암, HER2 양성 방광암, 담낭 암종, 위암, 식도암, 식도 편평세포암종, 위장암, 위식도암, 위식도접합부암, HER2 양성 위암, 원발성 복막암, 피부 편평세포암종, 전립선암, 전립선 선암종, 거세 저항성 전립선암, 비뇨생식기암, 요관 요로상피암종, 신장 골반 요로상피암종, 요도 요로상피암종, 맹장암종, 음경암, 항문관암, 간세포암종, 간담도암, 절제 불가능한 간 및 간내 담관암종, 담도암, 담관암종, 간내 담관암종, 간의 담관암종, HPV 관련 암, HPV- 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 자궁경부 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 비인강 암종, 비인두 암종, 후두 편평세포암종, 하인두 편평세포암종, 구강 편평세포암종, 및 균상식육종으로 구성된 군에서 선택된다.

[0278] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 요로상피암종, 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 및 흑색종으로 구성된 군에서 선택된다.

[0279] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 다발성 골수종, 자궁경부암, 식도암, 식도 편평세포암종,

폐암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁내막암, 난소암, 편평세포암, 두경부암으로 구성된 군에서 선택된다.

- [0280] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 두경부암, 비소세포폐암, 비편평 비소세포폐암, 식도 편평세포암종, 식도암, 유방암, 삼중음성 유방암, 위암, 위식도접합부 선암종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, B-세포 림프종, 간암, 방광암, 요로상피암종, 췌장암, 및 췌장 선암종으로 구성된 군에서 선택된다.
- [0281] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 고형 종양은 PD-L1 양성이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 고형 종양은 조직학적으로 확인된 PD-L1 고형 종양이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 고형 종양은 국소 진행성, 재발성 또는 전이성이다.
- [0282] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 암은 혈액학적 암이다.
- [0283] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에게 (a) 항-TIGIT 단일클론 항체; (b) 완충액; (c) 등장화제; 및 (d) 계면활성제를 포함하고 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제의 치료 유효량을 투여하는 단계, 및 대상체에게 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0284] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에게 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 액체 약학 제제의 치료 유효량을 투여하는 단계, 및 대상체에게 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0285] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 동시에 투여된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 별도로 투여된다.
- [0286] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 24시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 23시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 22시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 21시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 20시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 19시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 18시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 17시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 16시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 15시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 14시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 13시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 12시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 11시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 10시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 9시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 8시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 7시간 이내에 혼합된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 6시간 이내에

[illegible]

[0287] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하는 동안 혼합된다.

[0288] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 비경구로 투여된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 정맥내 또는 피하 투여된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 정맥내 투여된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 액체 약학 제제 그리고 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 피하 투여된다.

[0289] 본원에 개시된 치료 방법들 중 어느 하나에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0290] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하

나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하고 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라글루탐이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라글루탐이다.

[0291] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체 또는 IgG4 항체일 수 있다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG4 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 길항제 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 인간화 IgG1 항체이다. 일부 경우에, 항-TIGIT 단일클론 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 모든 이펙터 기능을 유지한다. 선택적으로, 항-TIGIT 단일클론 항체의 하나 이상의 이펙터 기능이 변형되거나 제거될 수 있다.

[0292] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간화 항체이다. 항-TIGIT 단일클론 항체는 항체 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, 또는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 Fv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 디아바디이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 선형 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 단일 사슬 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는, 예를 들어, 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체이다.

[0293] 본원에 개시된 치료 방법, 용도, 또는 사용하기 위한 제제 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0294] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 TECENTRIQTM으로 시판되는 아테졸리주맙이다. 아테졸리주맙은 WHO 약물 정보(제약 물질에 대한 국제 일반명칭), 추천 INN: List. 112, Vol. 28, No. 4. 2014에 기재되어 있다(488페이지 참조). 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 아테졸리주맙은 CAS 등록 번호 1380723-44-3을 갖는다.

- [0295] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체이다. 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체 또는 IgG4 항체일 수 있다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG4 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 길항제 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 IgG 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 인간화 IgG1 항체이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 단일클론 항체는 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 모든 이펙터 기능을 유지한다. 선택적으로, 항-PD-L1 단일클론 항체의 하나 이상의 이펙터 기능이 변형되거나 제거될 수 있다.
- [0296] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체이다. 항-PD-L1 단일클론 항체는 항체 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 또는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fab 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 F(ab')₂ 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 Fv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 scFv 단편이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 디아바디이다. 일부 실시형태에서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 선형 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 단일 사슬 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는, 예를 들어, 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체이다.
- [0297] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 치료 방법, 용도 또는 사용하기 위한 제제는 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함한다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 램브롤리주맵(MK-3475), 니볼루맵(MDX-1106), 펌브롤리주맵, 세미플리맵 및 도스탈리맵으로 구성된 군에서 선택된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 램브롤리주맵(MK-3475)이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵(MDX-1106)이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 세미플리맵이다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 도스탈리맵이다.
- [0298] 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 약 15 mM 내지 약 25 mM 농도의 히스티딘 아세테이트, 약 200 mM 내지 약 280 mM 농도의 수크로스, 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.08%(w/v) 농도의 폴리소르베이트, 약 5 mM 내지 약 15 mM 농도의 메티오닌을 포함하고, pH가 약 5.3 내지 약 6.0인 제제로 투여된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 약 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 약 240 mM의 수크로스, 약 0.06%(w/v)의 폴리소르베이트 20, 약 10 mM의 메티오닌을 포함하고 pH가 약 5.8인 제제로 투여된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 15 mM 내지 25 mM 농도의 히스티딘 아세테이트, 200 mM 내지 280 mM 농도의 수크로스, 0.04%(w/v) 내지 0.08%(w/v) 농도의 폴리소르베이트, 5 mM 내지 15 mM 농도의 메티오닌을 포함하고, pH가 5.3 내지 6.0인 제제로 투여된다. 상기 양상들 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 20 mM의 히스티딘 아세테이트, 240 mM의 수크로스, 0.06%(w/v)의 폴리소르베이트 20, 10 mM의 메티오닌을 포함하고 pH가 5.8인 제제로 투여된다.
- [0299] 특정 항-TIGIT 단일클론 항체 및 항-PD-L1 단일클론 항체 서열은 표 2에 제공된다.

[0300] 표 2: 아미노산 서열들.

서열 번호	항체	Ab 영역	아미노산 서열
1	항-TIGIT	HVR-H1	SNSAAWN
2	항-TIGIT	HVR-H2	KTYRFRKWYSDYAVSVKG
3	항-TIGIT	HVR-H3	ESTTYDLLAGPFDY
4	항-TIGIT	HVR-L1	KSSQTVLYSSNNKKYLA
5	항-TIGIT	HVR-L2	WASTRES
6	항-TIGIT	HVR-L3	QQYYSTPFT
7	항-TIGIT	중쇄 가변 영역(VH)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAG PFDYWGQGTLVTVSS
8	항-TIGIT	VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAG PFDYWGQGTLVTVSS
9	항-TIGIT	경쇄 가변 영역(VL)	DIIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKY LAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK

[0301]

서열 번호	항체	Ab 영역	아미노산 서열
18	항-TIGIT	중쇄 (C 말단 리신 없음)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW
			NWIRQSPSRGLEWLGKTYRKFkWYSDYAVSVKGRITI
			NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAG
			PFDYWGQGTlVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
			AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
			SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
			VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
			SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
			KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
			KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
			SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
			DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
			YTQKSLSLSPG
19	항-TIGIT	중쇄 (C 말단 리신 보유)	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW
			NWIRQSPSRGLEWLGKTYRKFkWYSDYAVSVKGRITI
			NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAG
			PFDYWGQGTlVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
			AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
			SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK
			VEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
			SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
			KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
			KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
			SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
			DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
			YTQKSLSLSPGK

[0302]

서열 번호	항체	Ab 영역	아미노산 서열
24	항-TIGIT	중쇄 (E1Q; C-말단 리신 없음)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAG PFDYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTKSLSLSPG
25	항-TIGIT	중쇄 (E1Q; C 말단 리신 보유)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAW NWIRQSPSRGLEWLGKTYRFRKWYSDYAVSVKGRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTRESTTYDLLAG PFDYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTKSLSLSPGK

서열 번호	항체	Ab 영역	아미노산 서열
20	항-TIGIT	경쇄	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKY LAWYQQKPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10	항-PD-L1	HVR-H1	GFTFSDSWIH
11	항-PD-L1	HVR-H2	AWISPYGGSTYYADSVKG
12	항-PD-L1	HVR-H3	RHWPGGFDY
13	항-PD-L1	HVR-L1	RASQDVSTAVA
14	항-PD-L1	HVR-L2	SASFLYS
15	항-PD-L1	HVR-L3	QQYLYHPAT
16	항-PD-L1	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHW VRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISAD TSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW GQGTLLTVSS
17	항-PD-L1	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWY QQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR

[0303]

서열 번호	항체	Ab 영역	아미노산 서열
21	항-PD-L1	중쇄(C-말단	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHW
		리신 없음)	VRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISAD TSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
22	항-PD-L1	중쇄(C 말단	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHW
		리신 보유)	VRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISAD TSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYW GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
서열 번호	항체	Ab 영역	아미노산 서열
23	항-PD-L1	경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAWAWY QQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

[0304]

[0305]

세포 배양물에서 항체가 발현되고 처리되는 동안, 배양 배지에서 카르복시펩티다제에 의한 C-말단 클리핑이 발생한다는 것이 당업계에 공지되어 있다. 일부 예에서, 중쇄의 C-말단 리신 잔기만 클리핑된다. 다른 예에서, 추가 잔기들이 클리핑 될 수도 있다. 본원에 제공된 서열은 또한 예를 들어 생산 공정의 결과로서 C-말단 클리핑에 의해 발생하는 변이체를 포함하는 것으로 한다.

[0306]

C-말단 절단 과정이 부정확하고 추가적인 C-말단 잔기가 클리핑된다는 것도 당업계에 알려져 있다. 따라서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 2개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 3개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 4개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 5개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 6개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 7개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 8개의 C-말단 잔기가 없는

상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 9개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 10개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 11개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 12개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 13개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 14개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다. 일부 실시형태에서, C-말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 15개의 C-말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 고려된다.

[0307] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 항-PD-L1 단일클론 항체와 피하로 복합된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 복부에서 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 복부에서 항-PD-L1 단일클론 항체와 피하로 복합된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 허벅지에서 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 허벅지에서 항-PD-L1 단일클론 항체와 피하로 복합된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 투여는 항-TIGIT 단일클론 항체의 투여와 동시에 이루어진다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 정맥내 투여는 항-TIGIT 단일클론 항체의 투여에 순차적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 투여는 항-TIGIT 단일클론 항체의 투여 이전에 이루어진다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 투여는 항-TIGIT 단일클론 항체의 투여에 후속하여 이루어진다.

[0308] 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 Q1W, Q2W, Q3W, Q4W, Q5W 및 Q6W로 구성된 군에서 선택된 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 1회 이상의 주기로 Q3W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 1회 이상의 주기로 Q3W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단일클론 항체 및 항-TIGIT 단일클론 항체는 1회 이상의 주기로 Q3W의 빈도로 독립적으로 투여된다.

[0309] 일부 실시형태에서, 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합 또는 복합 제제화된다. 일부 실시형태에서, 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합된다. 일부 실시형태에서, 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는 1875 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합된다. 일부 실시형태에서, 복합물은 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 복합물은 허벅지에 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 복합물은 복부에 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합되고 이를 필요로 하는 대상체의 복부에 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는 1875 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체와 복합되고 이를 필요로 하는 대상체의 허벅지에 피하 투여된다.

[0310] 일부 실시형태에서, 복합물의 피하 투여 후, 1200 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체 및 600 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체가 정맥내로 Q3W 투여된다. 일부 실시형태에서, 1200 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체 및 600 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체의 정맥내 Q3W 투여는 주기 2에서(즉, 복합물의 피하 투여 1주기 후) 시작된다. 일부 실시형태에서, 1200 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체 및 600 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체의 정맥내 Q3W 투여는 주기 4에서(즉, 복합물의 피하 투여 3주기 후) 시작된다. 일부 실시형태에서, 1200 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체 및 600 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는 별도로 정맥내로 Q3W 투여된다. 일부 실시형태에서, 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체 및 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는, 예를 들어, 본원에 기재된 복합제제로서 Q3W 투여된다. 일부 실시형태에서, 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체 및 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는 정맥내로 Q3W 투여된다. 일부 실시형태에서, 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체 및 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체는 별도로 정맥내로 Q3W 투여된다.

[0311] 일부 실시형태에서, 본 발명의 액체 약학 제제는 3주마다(Q3W) 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 액체 약학 제제는 Q3W의 빈도로 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 액체 약학 제제는 Q3W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0312] 예시적인 실시형태

[0313] 본 발명의 특정 실시형태는 다음과 같은 번호의 단락에 제시되어 있다:

[0314] 1. 액체 약학 제제로서, 다음을 포함하고:

- [0315] (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0316] (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0317] (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액;
- [0318] (d) 120 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- [0319] (e) 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0320] 상기 액체 약학 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 하며;
- [0321] 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 및
- [0322] 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0323] 2. 실시형태 1에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0324] (a) 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0325] (b) 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0326] (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액;
- [0327] (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및
- [0328] (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0329] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5-6.1의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0330] 3. 실시형태 1 또는 2에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0331] (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0332] (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0333] (c) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0334] (d) 240 mM의 수크로스; 및
- [0335] (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0336] 상기 액체 약학 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0337] 4. 액체 약학 제제로서, 다음을 포함하고:
- [0338] (a) 18 mg/mL 내지 75 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0339] (b) 54 mg/mL 내지 137.5 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0340] (c) 12 mM 내지 28 mM의 히스티딘 완충액;
- [0341] (d) 100 mM 내지 300 mM의 수크로스; 및
- [0342] (e) 0.02 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0343] 상기 액체 약학 제제는 약 5.4-6.2의 pH를 특징으로 하며;
- [0344] 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호

호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 및

[0345] 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

[0346] 5. 실시형태 4에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:

[0347] (a) 30 mg/mL 내지 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;

[0348] (b) 70 mg/mL 내지 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;

[0349] (c) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액;

[0350] (d) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및

[0351] (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0352] 상기 액체 약학 제제는 약 5.6-6.0의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

[0353] 6. 실시형태 4 또는 5에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:

[0354] (a) 36 mg/mL 내지 44 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;

[0355] (b) 72 mg/mL 내지 88 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;

[0356] (c) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충액;

[0357] (d) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및

[0358] (e) 0.05 %(w/v) 내지 0.07 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0359] 상기 액체 약학 제제는 약 5.7 내지 5.9의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

[0360] 7. 실시형태 4 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:

[0361] (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;

[0362] (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;

[0363] (c) 20 mM의 히스티딘 완충액;

[0364] (d) 240 mM의 수크로스; 및

[0365] (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0366] 상기 액체 약학 제제는 약 5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.

[0367] 8. 액체 약학 제제로서, 다음을 포함하고:

[0368] (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;

[0369] (b) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제;

[0370] (c) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액;

[0371] (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및

[0372] (e) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,

[0373] 상기 액체 약학 제제는 약 5.2-6.0의 pH를 특징으로 하며;

[0374] 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

- [0375] 9. 실시형태 8에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0376] (a) 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0377] (b) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제;
- [0378] (c) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액;
- [0379] (d) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- [0380] (e) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0381] 상기 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0382] 10. 실시형태 8 또는 9에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0383] (a) 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0384] (b) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- [0385] (c) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0386] (d) 240 mM의 수크로스; 및
- [0387] (e) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0388] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0389] 11. 액체 약학 제제로서, 다음을 포함하고:
- [0390] (a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0391] (b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0392] (c) 500 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제;
- [0393] (d) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 완충액;
- [0394] (e) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- [0395] (f) 0.03 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0396] 상기 액체 약학 제제는 약 5.2-6.1의 pH를 특징으로 하며;
- [0397] 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고; 및
- [0398] 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0399] 12. 실시형태 11에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0400] (a) 35 mg/mL 내지 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0401] (b) 70 mg/mL 내지 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0402] (c) 1400 U/mL 내지 2600 U/mL의 히알루로니다제;
- [0403] (d) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액;
- [0404] (e) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- [0405] (f) 0.04 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,

- [0406] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0407] 13. 실시형태 11 또는 12에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0408] (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0409] (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0410] (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- [0411] (d) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0412] (e) 240 mM의 수크로스; 및
- [0413] (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0414] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0415] 14. 실시형태 11 또는 12에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0416] (a) 35 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0417] (b) 70 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0418] (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- [0419] (d) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0420] (e) 240 mM의 수크로스; 및
- [0421] (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0422] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0423] 15. 실시형태 11 또는 12에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0424] (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0425] (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0426] (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- [0427] (d) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0428] (e) 240 mM의 수크로스; 및
- [0429] (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0430] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0431] 16. 실시형태 11 또는 12에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0432] (a) 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0433] (b) 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0434] (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- [0435] (d) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0436] (e) 240 mM의 수크로스; 및
- [0437] (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0438] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0439] 17. 실시형태 11 또는 12에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0440] (a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0441] (b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;

- [0442] (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- [0443] (d) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0444] (e) 240 mM의 수크로스; 및
- [0445] (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0446] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0447] 18. 실시형태 11 또는 12에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0448] (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0449] (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체;
- [0450] (c) 2000 U/mL의 히알루로니다제;
- [0451] (d) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0452] (e) 240 mM의 수크로스; 및
- [0453] (f) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0454] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0455] 19. 액체 약학 제제로서, 다음을 포함하고:
- [0456] (a) 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0457] (b) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 아세테이트;
- [0458] (c) 100 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- [0459] (d) 0.01 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0460] 상기 액체 약학 제제는 약 5.0-6.0의 pH를 특징으로 하며;
- [0461] 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0462] 20. 실시형태 19에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0463] (a) 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0464] (b) 5 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액;
- [0465] (c) 180 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- [0466] (d) 0.05 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0467] 상기 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0468] 21. 실시형태 19 또는 20에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0469] (a) 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0470] (b) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0471] (c) 240 mM의 수크로스; 및
- [0472] (d) 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0473] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0474] 22. 액체 약학 제제로서, 다음을 포함하고:

- [0475] (a) 18 mg/mL 내지 75 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0476] (b) 5 mM 내지 30 mM의 히스티딘 아세테이트;
- [0477] (c) 100 mM 내지 320 mM의 수크로스; 및
- [0478] (d) 0.01 %(w/v) 내지 0.08 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0479] 상기 액체 약학 제제는 약 5.0-6.0의 pH를 특징으로 하며;
- [0480] 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0481] 23. 실시형태 22에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0482] (a) 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0483] (b) 15 mM 내지 25 mM의 히스티딘 완충액;
- [0484] (c) 200 mM 내지 280 mM의 수크로스; 및
- [0485] (d) 0.02 %(w/v) 내지 0.06 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0486] 상기 액체 약학 제제는 약 5.2-5.8의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0487] 24. 실시형태 22 또는 23에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0488] (a) 54 mg/mL 내지 66 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0489] (b) 18 mM 내지 22 mM의 히스티딘 완충액;
- [0490] (c) 220 mM 내지 260 mM의 수크로스; 및
- [0491] (d) 0.03 %(w/v) 내지 0.05 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0492] 상기 액체 약학 제제는 약 5.4-5.6의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0493] 25. 실시형태 22 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 다음을 포함하고:
- [0494] (a) 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체;
- [0495] (b) 20 mM의 히스티딘 완충액;
- [0496] (c) 240 mM의 수크로스; 및
- [0497] (d) 0.04 %(w/v)의 폴리소르베이트 20,
- [0498] 상기 액체 약학 제제는 약 5.5의 pH를 특징으로 하는 액체 약학 제제.
- [0499] 26. 실시형태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 히스티딘 완충액은 히스티딘 아세테이트인 액체 약학 제제.
- [0500] 27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7 또는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0501] 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0502] 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7 또는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하고, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0503] 30. 실시형태 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.

- [0504] 31. 실시형태 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0505] 32. 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0506] 33. 실시형태 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하고, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0507] 34. 실시형태 1 내지 29 및 31 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하고, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0508] 35. 실시형태 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG 항체인 액체 약학 제제.
- [0509] 36. 실시형태 35에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 액체 약학 제제.
- [0510] 37. 실시형태 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체인 액체 약학 제제.
- [0511] 38. 실시형태 1 내지 26 및 35 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간 항체인 액체 약학 제제.
- [0512] 39. 실시형태 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간화 항체인 액체 약학 제제.
- [0513] 40. 실시형태 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 CD226과 TIGIT의 상호작용을 억제 또는 차단하는 것인 액체 약학 제제.
- [0514] 41. 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 티라글루탐인 액체 약학 제제.
- [0515] 42. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0516] 43. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0517] 44. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0518] 45. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0519] 46. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0520] 47. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0521] 48. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 45 및 47 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0522] 49. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 44 및 46 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0523] 50. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체인 액체 약학 제제.
- [0524] 51. 실시형태 50에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 액체 약학 제제.
- [0525] 52. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체인 액체

약학 제제.

- [0526] 53. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 41 및 50 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체인 액체 약학 제제.
- [0527] 54. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체인 액체 약학 제제.
- [0528] 55. 실시형태 1 내지 7 및 27 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙인 액체 약학 제제.
- [0529] 56. 실시형태 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 안정화제를 추가로 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0530] 57. 실시형태 56에 있어서, 안정화제는 메티오닌, 글리신, 알라닌, 프롤린, 타우린, 베타인, 옥토판, 글루타메이트, 사르코신, γ -아미노부티르산 및 트리메틸아민 N-옥사이드로 구성된 군에서 선택된 것인 액체 약학 제제.
- [0531] 58. 실시형태 57에 있어서, 안정화제는 메티오닌인 액체 약학 제제.
- [0532] 59. 실시형태 56 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 안정화제의 농도는 약 5 mM 내지 약 15 mM인 액체 약학 제제.
- [0533] 60. 실시형태 59에 있어서, 안정화제의 농도는 약 10 mM인 액체 약학 제제.
- [0534] 61. 실시형태 8 내지 10 및 26 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 히알루로니다제는 제조함 인간 히알루로니다제인 액체 약학 제제.
- [0535] 62. 실시형태 61에 있어서, 제조함 인간 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질인 액체 약학 제제.
- [0536] 63. 실시형태 1 내지 62 중 어느 하나의 액체 약학 제제를 포함하는 제조 물품.
- [0537] 64. 실시형태 63에 있어서, 제조 물품은 바이알인 제조 물품.
- [0538] 65. 실시형태 64에 있어서, 바이알은 클로로부틸 엘라스토머 스톱퍼로 마개되어 있는 제조 물품.
- [0539] 66. 실시형태 63에 있어서, 제조 물품은 사전충전형 주사기인 제조 물품.
- [0540] 67. 실시형태 63에 있어서, 제조 물품은 주사기 펌프인 제조 물품.
- [0541] 68. 실시형태 63 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 물품은 약 3 mL 내지 약 30 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 것인 제조 물품.
- [0542] 69. 실시형태 68에 있어서, 물품은 약 10 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 것인 제조 물품.
- [0543] 70. 실시형태 68항에 있어서, 물품은 약 7 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 것인 제조 물품.
- [0544] 71. 실시형태 68에 있어서, 물품은 약 6.5 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 것인 제조 물품.
- [0545] 72. 실시형태 68에 있어서, 물품은 약 21 mL의 액체 약학 제제를 포함하는 것인 제조 물품.
- [0546] 73. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, 실시형태 1 내지 62 중 어느 하나의 액체 약학 제제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0547] 74. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료용 약제의 제조에 있어서 실시형태 1 내지 62 중 어느 하나의 액체 약학 제제의 용도.
- [0548] 75. 실시형태 1 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료에 사용하기 위한 액체 약학 제제.
- [0549] 76. 실시형태 73의 방법, 실시형태 74의 용도, 또는 실시형태 75의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 정맥내 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0550] 77. 실시형태 73의 방법, 실시형태 74의 용도, 또는 실시형태 75의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제

제는 피하 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

[0551] 78. 실시형태 76 또는 77의 방법, 실시형태 76 또는 77의 용도, 또는 실시형태 76 또는 77의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 3주마다(Q3W) 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

[0552] 79. 실시형태 73항 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 신장세포암, 요로상피암, 요관암, 요도암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 신암, 육종, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 췌장암, 위암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 음경암, 교모세포종, 흉선암종, 식도암종, 비인두암, 중피종, 간암, 담도암, HPV- 양성 암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 신경내분비암, 골수종, 균상식육종, 메르켈세포암, 혈액학적 악성종양, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

[0553] 80. 실시형태 73 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 방광암, 근육침습성 방광암, 요로상피암종, 요관암, 요도암, 요관요로상피암종, 요도요로상피암종, 신장암, 신장골반암, 신장세포암종, 투명세포신장암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 육종, 골육종, 평활근육종, 다형성육종, 점액섬유육종, 지방육종, 연골육종, 폐암, 비소세포폐암, 나팔관암, 복막암종, 식도암, 식도 편평세포암종, 중피종, 흉막중피종, 복막중피종, 난소암, 자궁경부암, 자궁경부 선편평세포암종, 유방암, 삼중음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 관강 B 유방암, 림프종, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비강형 림프종, 비호지킨 림프종, 여포성 림프종, 음경 암종, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 골수종, 다발성 골수종, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 췌장암, 간세포암종, 위암, 위식도접합 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 균상식육종, HPV 양성 암, HPV 관련 자궁경부암종, HPV 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 외음부암, 질암, 항문암, 구인두암, 구인두 편평세포암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골암, 고립성 골형질 세포종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 갑상선암, 현미부수체 안정성/불일치 복구능 정상(MSS/pMMR) 전이성 결장직장암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암, 비강형 림프절외 NK/T 세포 림프종, 신경내분비암, 담도암, 담관암종, 및 간내 담관암종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

[0554] 81. 실시형태 73 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 메르켈세포암종, 요로상피암종, 신장세포암종, 비소세포폐암, 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 흑색종, 호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 피부 편평세포암종, 기저 세포 암종, 방광암, 자궁내막암, 식도암, 악성 흉막 중피종, 종양 돌연변이 부담(TMB)이 높은 암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

[0555] 82. 실시형태 73 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 기관지원성암종, 유방암, 삼중음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, HER2 양성 유방암, 소엽 전이성 유방암, 유관 유방암종, 자궁경부암, 나팔관암, 나팔관 장액성 선암종, 난소암, 난소 자궁내막양 종양, 난소 장액성 선암종, 난소 장액점액성 암종, 자궁암, 자궁내막암, 피부암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 두경부암, 두경부 편평세포암종, 혈액 악성종양, 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수단구성백혈병, 갑상선암, 갑상선암종, 흉선암종, 신경내분비암, 갈색세포종, 신경교종, 다형교모세포종, 부신경절종, 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 췌장암, 췌장관 선암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 요로암, 비뇨생식기암, 중피종, 흉막 중피종, 복막 중피종, 육종, 연골육종, 투명 세포 육종, 지방육종, 점액성/원형 세포 지방육종, 활액막 육종, 폐포 연부육종, 신경교육종, 자궁암육종, 신암, 비투명세포신암, 신장세포암종, 방광암, 요로상피암종, 근육침습성 방광암, 비근육 침습성 방광암, HER2 양성 방광암, 담낭암종, 위암, 식도암, 식도 편평세포암종, 위장암, 위식도암, 위식도접합부암, HER2 양성 위암, 원발성 복막암, 피부 편평세포암종, 전립선암, 전립선 선암종, 거세 저항성 전립선암, 비뇨생식기암, 요관 요로상피암종, 신장골반 요로상피암종, 요도 요로상피암종, 맹장암종, 음경암, 항문관암, 간세포암종, 간담도암, 절제 불가능한 간 및 간내 담관암종, 담도암, 담관암종, 간내 담관암종, 간외 담관암종, HPV 관련 암, HPV- 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 자궁경부 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 비인강 암

중, 비인두 암종, 후두 편평세포암종, 하인두 편평세포암종, 구강 편평세포암종, 및 군상식육종으로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

- [0556] 83. 실시형태 73 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 요로상피암종, 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 및 흑색종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0557] 84. 실시형태 73 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 다발성 골수종, 자궁경부암, 식도암, 식도 편평세포암종, 폐암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁내막암, 난소암, 편평세포암, 두경부암으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0558] 85. 실시형태 73 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 두경부암, 비소세포폐암, 비편평 비소세포폐암, 식도 편평세포암종, 식도암, 유방암, 삼중음성 유방암, 위암, 위식도접합부 선암종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, B-세포 림프종, 간암, 방광암, 요로상피암종, 췌장암, 및 췌장 선암종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0559] 86. 실시형태 73 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 고형 종양인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0560] 87. 실시형태 73 및 76 내지 78 중 어느 하나의 방법, 실시형태 74 및 76 내지 78 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 75 내지 78 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 혈액학적 암인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0561] 88. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, 실시형태 8 내지 25 그리고 실시형태 8 내지 25 중 어느 하나에 기초한 26 내지 62 중 어느 하나의 액체 약학 제제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계 및 항-PD-1 단일클론 항체 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0562] 89. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료용 약제의 제조에 있어서, 실시형태 8 내지 25 그리고 실시형태 8 내지 25 중 어느 하나에 기초한 26 내지 62 중 어느 하나의 액체 약학 제제 및 항-PD-1 단일클론 항체 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량의 용도.
- [0563] 90. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료에 사용하기 위한, 실시형태 8 내지 25 그리고 실시형태 8 내지 25 중 어느 하나에 기초한 26 내지 62 중 어느 하나의 액체 약학 제제 및 항-PD-1 단일클론 항체 또는 항-PD-L1 단일클론 항체의 치료 유효량.
- [0564] 91. 실시형태 88의 방법, 실시형태 89의 용도, 또는 실시형태 90의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제 및 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 동시에 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0565] 92. 실시형태 88 또는 91의 방법, 실시형태 89 또는 91의 용도, 또는 실시형태 90 또는 91의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제 및 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하기 전 24시간 이내에 혼합되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0566] 93. 실시형태 92의 방법, 실시형태 92의 용도, 또는 실시형태 92의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제 및 항-PD-1 단일클론 항체, 또는 항-PD-L1 단일클론 항체는 대상체에게 투여하는 동안 혼합되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0567] 94. 실시형태 88 및 91 내지 93 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 93 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 90 내지 93 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 정맥내 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0568] 95. 실시형태 88 및 91 내지 93 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 93 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 90 내지 93 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 피하 투여되는 것인 방법,

용도 또는 액체 약학 제제.

[0569] 96. 실시형태 94 또는 95의 방법, 실시형태 94 또는 95의 용도, 또는 실시형태 94 또는 95의 액체 약학 제제에 있어서, 액체 약학 제제는 3주마다(Q3W) 투여되는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

[0570] 97. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 신장세포암, 요로상피암, 요관암, 요도암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 신암, 육종, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 췌장암, 위암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 음경암, 교모세포종, 흉선암종, 식도암종, 비인두암, 중피종, 간암, 담도암, HPV- 양성 암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 신경내분비암, 골수종, 균상식육종, 메르켈세포암, 혈액학적 악성종양, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

[0571] 98. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 방광암, 근육침습성 방광암, 요로상피암종, 요관암, 요도암, 요관요로상피암종, 요도요로상피암종, 신장암, 신장골반암, 신장세포암종, 투명세포신장암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 육종, 골육종, 평활근육종, 다형성육종, 점액섬유육종, 지방육종, 연골육종, 폐암, 비소세포폐암, 나팔관암, 복막암종, 식도암, 식도 편평세포암종, 중피종, 흉막중피종, 복막중피종, 난소암, 자궁경부암, 자궁경부 선편평세포암종, 유방암, 삼중음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 관강 B 유방암, 림프종, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비강형 림프종, 비호지킨 림프종, 여포성 림프종, 음경 암종, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 골수종, 다발성 골수종, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 췌장암, 간세포암종, 위암, 위식도접합 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 균상식육종, HPV 양성 암, HPV 관련 자궁경부암종, HPV 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 외음부암, 질암, 항문암, 구인두암, 구인두 편평세포암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골암, 고립성 골형질 세포종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 갑상선암, 현미부수체 안정성/불일치 복구능 정상(MSS/pMMR) 전이성 결장직장암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암, 비강형 림프절외 NK/T 세포 림프종, 신경내분비암, 담도암, 담관암종, 및 간내 담관암종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

[0572] 99. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 메르켈세포암종, 요로상피암종, 신장세포암종, 비소세포폐암, 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 흑색종, 호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 피부 편평세포암종, 기저 세포 암종, 방광암, 자궁내막암, 식도암, 악성 흉막 중피종, 종양 돌연변이 부담(TMB)이 높은 암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

[0573] 100. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 기관지원성암종, 유방암, 삼중음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, HER2 양성 유방암, 소엽 전이성 유방암, 유관 유방암종, 자궁경부암, 나팔관암, 나팔관 장액성 선암종, 난소암, 난소 자궁내막양 종양, 난소 장액성 선암종, 난소 장액점액성 암종, 자궁암, 자궁내막암, 피부암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 두경부암, 두경부 편평세포암종, 혈액 악성종양, 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수단구성백혈병, 갑상선암, 갑상선암종, 흉선암종, 신경내분비암, 갈색세포종, 신경교종, 다형교모세포종, 부신경절종, 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 췌장암, 췌관관 선암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 요로암, 비뇨생식기암, 중피종, 흉막 중피종, 복막 중피종, 육종, 연골육종, 투명 세포 육종, 지방육종, 점액성/원형 세포 지방육종, 활액막 육종, 폐포 연부육종, 신경교육종, 자궁암육종, 신암, 비투명세포신암, 신장세포암종, 방광암, 요로상피암종, 근육침습성 방광암, 비근육 침습성 방광암, HER2 양성 방광암, 담낭암종, 위암, 식도암, 식도 편평세포암종, 위장암, 위식도암, 위식도접합부암, HER2 양성 위암, 원발성 복막암, 피부 편평세포암종, 전립선암, 전립선 선암종, 거세 저항성 전립선암, 비뇨생식기암, 요관 요로상피암종, 신장골반 요로상피암종, 요도 요로상피암종, 맹장암종, 음경암, 항문관암, 간세포암종, 간담도암, 절제 불가능한 간 및 간내 담관암종, 담도암, 담관암종, 간내 담관암종, 간외 담관암종, HPV 관련 암, HPV- 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 자궁경부 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 비인강 암

중, 비인두 암종, 후두 편평세포암종, 하인두 편평세포암종, 구강 편평세포암종, 및 군상식육종으로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 용도, 또는 액체 약학 제제.

- [0574] 101. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 요로상피암종, 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 및 흑색종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0575] 102. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 다발성 골수종, 자궁경부암, 식도암, 식도 편평세포암종, 폐암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁내막암, 난소암, 편평세포암, 두경부암으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0576] 103. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 두경부암, 비소세포폐암, 비편평 비소세포폐암, 식도 편평세포암종, 식도암, 유방암, 삼중음성 유방암, 위암, 위식도접합부 선암종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, B-세포 림프종, 간암, 방광암, 요로상피암종, 췌장암, 및 췌장 선암종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0577] 104. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 고형 종양인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0578] 105. 실시형태 88 및 91 내지 96 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 96 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 96 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 암은 혈액학적 암인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0579] 106. 실시형태 88 및 91 내지 105 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 105 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 105 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 상기 방법은 항-PD-1 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0580] 107. 실시형태 88 및 91 내지 105 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 105 중 어느 하나의 용도, 또는 실시형태 90 내지 105 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 상기 방법은 항-PD-L1 단일클론 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0581] 108. 실시형태 107의 방법, 실시형태 107의 용도 또는 실시형태 107의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맵(MPDL3280A), 더발루맵(MEDI4736), 아벨루맵, 및 MDX-1105로 구성된 군에서 선택된 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0582] 109. 실시형태 107의 방법, 실시형태 107의 용도 또는 실시형태 107의 액체 약학 제제에 있어서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 액체 약학 제제.
- [0583] 110. 실시형태 109의 방법, 실시형태 109의 용도 또는 실시형태 109의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0584] 111. 실시형태 109 또는 110의 방법, 실시형태 109 또는 110의 용도 또는 실시형태 109 또는 110의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0585] 112. 실시형태 109 내지 111 중 어느 하나의 방법, 실시형태 109 내지 111 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 109 내지 111 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.

- [0586] 113. 실시형태 88 및 91 내지 112 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 112 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 90 내지 112 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 IgG 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0587] 114. 실시형태 113의 방법, 실시형태 113의 용도 또는 실시형태 113의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0588] 115. 실시형태 88 및 91 내지 114 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89 및 91 내지 114 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 90 내지 114 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 전장 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0589] 116. 실시형태 88, 91 내지 107 및 113 내지 115 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89, 91 내지 107 및 113 내지 115 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 90 내지 107 및 113 내지 115 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 인간 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0590] 117. 실시형태 88, 91 내지 107 및 109 내지 115 중 어느 하나의 방법, 실시형태 89, 91 내지 107 및 109 내지 115 중 어느 하나의 용도 또는 실시형태 90 내지 107 및 109 내지 115 중 어느 하나의 액체 약학 제제에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체 또는 항-PD-1 단일클론 항체는 인간화 항체인 방법, 용도 또는 액체 약학 제제.
- [0591] 118. 18 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품.
- [0592] 119. 실시형태 118에 있어서, 제제는 144 mg/mL 내지 176 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 것인 제조 물품.
- [0593] 120. 실시형태 118 또는 119에 있어서, 제제는 160 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 것인 제조 물품.
- [0594] 121. 실시형태 118 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 제조 물품은 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [0595] 122. 실시형태 121에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 아테졸리주맙인 제조 물품.
- [0596] 123. 다음을 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품:
- [0597] (a) 30 mg/mL 내지 60 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
- [0598] (b) 60 mg/mL 내지 120 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체.
- [0599] 124. 실시형태 123항에 있어서, 제제는 다음을 포함하는 제조 물품:
- [0600] (a) 35 mg/mL 내지 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
- [0601] (b) 70 mg/mL 내지 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체.
- [0602] 125. 실시형태 123 또는 124에 있어서, 제제는 다음을 포함하는 제조 물품:
- [0603] (a) 30 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
- [0604] (b) 60 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체.
- [0605] 126. 실시형태 123 또는 124에 있어서, 제제는 다음을 포함하는 제조 물품:
- [0606] (a) 35 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
- [0607] (b) 70 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체.
- [0608] 127. 실시형태 123 또는 124에 있어서, 제제는 다음을 포함하는 제조 물품:
- [0609] (a) 40 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
- [0610] (b) 80 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체.
- [0611] 128. 실시형태 123 또는 124에 있어서, 제제는 다음을 포함하는 제조 물품:

- [0612] (a) 45 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
- [0613] (b) 90 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체.
- [0614] 129. 실시형태 123 또는 124에 있어서, 제제는 다음을 포함하는 제조 물품:
- [0615] (a) 50 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
- [0616] (b) 100 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체.
- [0617] 130. 실시형태 123 또는 124에 있어서, 제제는 다음을 포함하는 제조 물품:
- [0618] (a) 55 mg/mL의 항-TIGIT 단일클론 항체; 및
- [0619] (b) 110 mg/mL의 항-PD-L1 단일클론 항체.
- [0620] 131. 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품.
- [0621] 132. 실시형태 131에 있어서, 제제는 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [0622] 133. 실시형태 131에 있어서, 제제는 1875 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [0623] 134. 실시형태 131에 있어서, 제제는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [0624] 135. 실시형태 131 내지 134 중 어느 하나에 있어서, 제제는 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [0625] 136. 실시형태 131 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [0626] 137. 880 mg의 항-TIGIT 단일클론 항체 및 1875 mg 또는 2000 mg의 항-PD-L1 단일클론 항체를 포함하는 제제를 포함하는 제조 물품.
- [0627] 138. 실시형태 137에 있어서, 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함하는 것인 제조 물품.
- [0628] 139. 실시형태 118 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 제제는 히알루로니다제를 추가로 포함하고, 히알루로니다제의 농도는 500 U/mL 내지 2600 U/mL인 제조 물품.
- [0629] 140. 실시형태 139에 있어서, 히알루로니다제의 농도는 1400 U/mL 내지 2600 U/mL인 제조 물품.
- [0630] 141. 실시형태 139 또는 140에 있어서, 히알루로니다제의 농도는 2000 U/mL인 제조 물품.
- [0631] 142. 실시형태 139 내지 141 중 어느 하나에 있어서, 히알루로니다제는 재조합 인간 히알루로니다제인 제조 물품.
- [0632] 143. 실시형태 142에 있어서, 재조합 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질인 제조 물품.
- [0633] 144. 880 mg 고정 용량의 항-TIGIT 단일클론 항체를 함유하여 환자에게 전달하는 피하 투여 장치를 포함하는 제조 물품.
- [0634] 145. 실시형태 144에 있어서, 피하 투여 장치는 1875 mg 또는 2000 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 함유하여 환자에게 전달하는 것인 제조 물품.
- [0635] 146. 실시형태 145에 있어서, 피하 투여 장치는 1875 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 함유하여 환자에게 전달하는 것인 제조 물품.
- [0636] 147. 실시형태 145에 있어서, 피하 투여 장치는 2000 mg 고정 용량의 항-PD-L1 단일클론 항체를 추가로 함유하여 환자에게 전달하는 것인 제조 물품.
- [0637] 148. 실시형태 144 내지 147 중 어느 하나에 있어서, 피하 투여 장치는 히알루로니다제를 추가로 함유하여 환자에게 전달하는 것인 제조 물품.
- [0638] 149. 실시형태 148에 있어서, 히알루로니다제는 rHuPH20과 같은 인간 가용성 PH20 히알루로니다제 당단백질

인 제조 물품.

- [0639] 150. 실시형태 144 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 피하 투여 장치는 주사기, 주사기 펌프, 주사 장치, 주입 펌프, 인젝터 팬, 바늘 없는 장치, 오토인젝터(autoinjector) 및 피하 패치 전달 시스템으로 구성된 군에서 선택된 것인 제조 물품.
- [0640] 151. 실시형태 144 내지 150 중 어느 하나에 있어서, 피하 투여 장치는 주사기인 제조 물품.
- [0641] 152. 실시형태 144 내지 150 중 어느 하나에 있어서, 피하 투여 장치는 주사기 펌프인 제조 물품.
- [0642] 153. 실시형태 118 내지 152 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-TIGIT 단일클론 항체는 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0643] 154. 실시형태 118 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7 또는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0644] 155. 실시형태 118 내지 154 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0645] 156. 실시형태 118 내지 155 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 7 또는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하고, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0646] 157. 실시형태 118 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0647] 158. 실시형태 118 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0648] 159. 실시형태 118 내지 158 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0649] 160. 실시형태 118 내지 157 및 159 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 18 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하고, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0650] 161. 실시형태 118 내지 156 및 158 내지 159 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 19 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하고, 항-TIGIT 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0651] 162. 실시형태 121 및 123 내지 161 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-PD-L1 단일클론 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0652] 163. 실시형태 121 및 123 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0653] 164. 실시형태 121 및 123 내지 163 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0654] 165. 실시형태 121 및 123 내지 164 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0655] 166. 실시형태 121 및 123 내지 165 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21

의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.

- [0656] 167. 실시형태 121 및 123 내지 165 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0657] 168. 실시형태 121 및 123 내지 167 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0658] 169. 실시형태 121, 123 내지 166 및 168 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0659] 170. 실시형태 121, 123 내지 165 및 167 내지 168 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체의 중쇄는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하고 항-PD-L1 단일클론 항체의 경쇄는 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0660] 171. 실시형태 118 내지 170 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG 항체인 제조 물품.
- [0661] 172. 실시형태 171에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 제조 물품.
- [0662] 173. 실시형태 118 내지 172 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 전장 항체인 제조 물품.
- [0663] 174. 실시형태 118 내지 152 및 162 내지 173 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간 항체인 제조 물품.
- [0664] 175. 실시형태 118 내지 173 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 인간화 항체인 제조 물품.
- [0665] 176. 실시형태 118 내지 175 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 단일클론 항체는 CD226과 TIGIT의 상호작용을 억제 또는 차단하는 것인 제조 물품.
- [0666] 177. 실시형태 118 내지 152 및 162 내지 170 중 어느 하나에 있어서, 항-TIGIT 항체는 티라글루탐인 제조 물품.
- [0667] 178. 실시형태 121 및 123 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG 항체인 제조 물품.
- [0668] 179. 실시형태 178에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 IgG1 또는 IgG4 항체인 제조 물품.
- [0669] 180. 실시형태 121 및 123 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 전장 항체인 제조 물품.
- [0670] 181. 실시형태 121, 123 내지 161, 및 171 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간 항체인 제조 물품.
- [0671] 182. 실시형태 121 및 123 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-L1 단일클론 항체는 인간화 항체인 제조 물품.
- [0672] 183. 실시형태 118 내지 182 중 어느 하나에 있어서, 제조 물품은 바이알인 제조 물품.
- [0673] 184. 실시형태 183에 있어서, 바이알은 단일 투여 바이알인 제조 물품.
- [0674] 185. 실시형태 183 또는 184에 있어서, 바이알은 클로로부틸 엘라스토머 스톱퍼로 마감되어 있는 것인 제조 물품.
- [0675] 186. 실시형태 118 내지 182 중 어느 하나에 있어서, 제조 물품은 사전충전형 주사기인 제조 물품.
- [0676] 187. 실시형태 118 내지 182 중 어느 하나에 있어서, 제조 물품은 주사기 펌프인 제조 물품.
- [0677] 188. 실시형태 118 내지 182 중 어느 하나에 있어서, 제조 물품은 피하 투여 장치인 제조 물품.
- [0678] 189. 실시형태 188에 있어서, 피하 투여 장치는 주사기, 주사기 펌프, 주사 장치, 주입 펌프, 인젝터 펜, 바늘 없는 장치, 오토인젝터(autoinjector) 및 피하 패치 전달 시스템으로 구성된 군에서 선택된 것인 제조 물품.
- [0679] 190. 실시형태 118 내지 189 중 어느 하나에 있어서, 약 3 mL 내지 약 60 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 그리고 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함하는 것인 제조 물

품.

- [0680] 191. 실시형태 190에 있어서, 약 10 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 그리고 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0681] 192. 실시형태 190에 있어서, 약 7 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 그리고 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0682] 193. 실시형태 190에 있어서, 약 6.5 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 그리고 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0683] 194. 실시형태 190에 있어서, 약 21 mL의 항-TIGIT 단일클론 항체, 그리고 히알루로니다제, 히스티딘 완충액, 수크로스 및 폴리소르베이트 20 중 하나 이상을 포함하는 것인 제조 물품.
- [0684] 195. 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, 실시형태 118 내지 194 중 어느 하나의 제조 물품에 포함된 상기 제제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0685] 196. 실시형태 195에 있어서, 제제는 정맥내 투여되는 것인 방법.
- [0686] 197. 실시형태 195에 있어서, 제제는 피하 투여되는 것인 방법.
- [0687] 198. 실시형태 195 내지 197 중 어느 하나에 있어서, 제제는 3주마다(Q3W) 투여되는 것인 방법.
- [0688] 199. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 신장세포암, 요로상피암, 요관암, 요도암, 결장직장암, 결장암, 직장암, 신암, 육종, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 난관암, 자궁내막암, 자궁암, 췌장암, 위암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 음경암, 교모세포종, 흉선암종, 식도암종, 비인두암, 중피종, 간암, 담도암, HPV- 양성 암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 신경내분비암, 골수종, 균상식육종, 메르켈세포암, 혈액학적 악성종양, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법.
- [0689] 200. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 방광암, 근육침습성 방광암, 요로상피암종, 요관암, 요도암, 요관요로상피암종, 요도요로상피암종, 신장암, 신장골반암, 신장세포암종, 투명세포신장암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 육종, 골육종, 평활근육종, 다형성육종, 점액섬유육종, 지방육종, 연골육종, 폐암, 비소세포폐암, 나팔관암, 복막암종, 식도암, 식도 편평세포암종, 중피종, 흉막중피종, 복막중피종, 난소암, 자궁경부암, 자궁경부 선평세포암종, 유방암, 삼중음성 유방암, HER2 양성 유방암, HER2 음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암, 관강 B 유방암, 림프종, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비장형 림프종, 비호지킨 림프종, 여포성 림프종, 음경 암종, 전립선암, 거세 저항성 전립선암, 자궁내막암, 자궁암, 골수종, 다발성 골수종, 두경부암, 전립선암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 췌장암, 간세포암종, 위암, 위식도접합 선암종, 교모세포종, 다형성 교모세포종, 균상식육종, HPV 양성 암, HPV 관련 자궁경부암종, HPV 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 외음부암, 질암, 항문암, 구인두암, 구인두 편평세포암종, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골암, 고립성 골형질세포종, 편평세포암종, 피부 편평세포암종, 갑상선암, 현미부수체 안정성/불일치 복구능 정상(MSS/pMMR) 전이성 결장직장암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암, 비장형 림프절외 NK/T 세포 림프종, 신경내분비암, 담도암, 담관암종, 및 간내 담관암종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법.
- [0690] 201. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 메르켈세포암종, 요로상피암종, 신장세포암종, 비소세포폐암, 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 흑색종, 호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 피부 편평세포암종, 기저 세포 암종, 방광암, 자궁내막암, 식도암, 악성 흉막 중피종, 종양 돌연변이 부담(TMB)이 높은 암, 불일치 복구능 결함(dMMR) 암, 및 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H) 암으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법.
- [0691] 202. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 폐암, 비소세포폐암, 기관지원성암종, 유방암, 삼중음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, HER2 양성 유방암, 소엽 전이성 유방암, 유관 유방암종, 자궁경부암, 나팔관암, 나팔관 장액성 선암종, 난소암, 난소 자궁내막양 종양, 난소 장액성 선암종, 난소 장액점액성 암종, 자궁암, 자궁내막암, 피부암, 흑색종, 피부 흑색종, 메르켈세포암종, 두경부암, 두경부 편평세포암종, 혈액 악성종양, 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수단구성백혈병, 갑상선암, 갑상선암종, 흉선암종, 신경내분비암, 갈색세포종, 신경교종, 다형교모세포종, 부신경절종, 림프종, B-세포 림프종, 호지킨 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림

프종, 여포성 림프종, 변연부 림프종, 췌장암, 췌장관 선암종, 직장암, 결장암, 결장직장암, 요로암, 비뇨생식기암, 중피종, 흉막 중피종, 복막 중피종, 육종, 연골육종, 투명 세포 육종, 지방육종, 점액성/원형 세포 지방육종, 활액막 육종, 폐포 연부육종, 신경교육종, 자궁암육종, 신암, 비투명세포신암, 신장세포암종, 방광암, 요로상피암종, 근육침습성 방광암, 비근육 침습성 방광암, HER2 양성 방광암, 담낭 암종, 위암, 식도암, 식도 편평세포암종, 위장암, 위식도암, 위식도접합부암, HER2 양성 위암, 원발성 복막암, 피부 편평세포암종, 전립선암, 전립선 선암종, 거세 저항성 전립선암, 비뇨생식기암, 요관 요로상피암종, 신장 골반 요로상피암종, 요도 요로상피암종, 맹장암종, 음경암, 항문관암, 간세포암종, 간담도암, 절제 불가능한 간 및 간내 담관암종, 담도암, 담관암종, 간내 담관암종, 간의 담관암종, HPV 관련 암, HPV- 관련 항문 편평세포암종, HPV 관련 자궁경부 편평세포암종, HPV 관련 음경 편평세포암종, HPV 관련 외음부 편평세포암종, 비인강 암종, 비인두 암종, 후두 편평세포암종, 하인두 편평세포암종, 구강 편평세포암종, 및 균상식육종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법.

[0692] 203. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 요로상피암종, 비소세포폐암(NSCLC), 유방암, 삼중음성 유방암, 간세포암종, 및 흑색종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법.

[0693] 204. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 다발성 골수종, 자궁경부암, 식도암, 식도 편평세포암종, 폐암, 비소세포폐암, 교모세포종, 자궁내막암, 난소암, 편평세포암, 두경부암으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법.

[0694] 205. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 두경부암, 비소세포폐암, 비편평 비소세포폐암, 식도 편평세포암종, 식도암, 유방암, 삼중음성 유방암, 위암, 위식도접합부 선암종, 다발성 골수종, 비호지킨 림프종, B-세포 림프종, 간암, 방광암, 요로상피암종, 췌장암, 및 췌장 선암종으로 구성된 군에서 선택된 것인 방법.

[0695] 206. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 고형 종양인, 방법.

[0696] 207. 실시형태 195 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 암은 혈액학적 암인, 방법.

[0697] 실시예

[0698] 실시예 1: 티라골루마의 안정성 위험 확인

[0699] 고농도의 항-TIGIT 단일클론 항체 티라골루마(MTIG7192A로도 알려짐)를 포함하는 제제에 대한 안정성 위험을 확인하기 위해 안정성 연구를 수행했다. 14개의 서로 다른 제제를 제조하고, 다양한 스트레스 및 장기 보관 조건에 따라 각 성분의 영향을 평가하여 안정성에 대한 낮은 영향(“-”), 안정성에 대한 중간 영향(“0”) 또는 안정성에 대한 높은 영향(“+”)으로 점수를 매겼다. 아래 표 3을 참고한다(PS20 = 폴리소르베이트 20; P188 = 폴록사머 188).

[0700]

표 3. 티라콜루맵 제제의 안정성

제제 번호	영향 패턴	[단백질] (mg/mL)	pH	[계면활성제] (% w/v)	[히스티딘 아세트레이트] (mM)	[수크로스] (mM)	계면활성제
1	-+++ -	18	6.0	0.05	30	100	PS20
2	+++++	66	6.0	0.05	30	300	P188
3	-+ -+++	18	6.0	0.01	30	300	P188
4	+ - - - + -	66	5.0	0.01	10	300	PS20
5	- - + - ++	18	5.0	0.05	10	300	P188
6	+ - - + - +	66	5.0	0.01	30	100	P188
7	++ - - - +	66	6.0	0.01	10	100	P188
8	00000 -	42	5.5	0.03	20	200	PS20
9	- + - - + -	18	6.0	0.01	10	300	PS20
10	- - + - - +	18	5.0	0.05	10	100	P188
11	- - - + - -	18	5.0	0.01	30	100	PS20
12	+ - +++ -	66	5.0	0.05	30	300	PS20
13	+++ - - -	66	6.0	0.05	10	100	PS20
14	00000+	42	5.5	0.03	20	200	P188

[0701]

[0702]

대략 72.7 mg/mL의 티라콜루맵을 완충하고 물로 교환하고 점선 유동 여과를 사용하여 120 mg/mL로 농축시켰다. 티라콜루맵-수용액에 첨가할 각 개별 부형제에 대해 컨디셔닝 완충액을 준비했다. 다양한 스톡 용액에는 1) 200 mM L-히스티딘; 2) 1800 mM 수크로스; 3) 800 mM 아세트산; 4) 1% 폴리소르베이트 20(PS20); 또는 5) 1% 폴록사머 188(P188). 상기 단백질-물 스톡 용액과 컨디셔닝 완충액을 PETG 병에 혼합했다. 바이알에 충전하기 전에 각 제제의 pH, 단백질 농도, 삼투압 및 계면활성제 농도(SC)를 증발광 산란 검출기(ELSD)를 사용하여 확인했다. 상기 재료를 0.2 μ m 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF) 필터를 통해 여과한 다음, 필요한 테스트 및 아래 표 4에 기재된 시점에 따라 다음과 같은 바이알 구성으로 충전하였다. 최소 테스트(“M”)는 2 cc 바이알에 1 mL 충전(바이알 1개)을 사용했다. 전체 테스트(“F”)는 2 cc 바이알에 1 mL 충전(바이알 2개) 그리고 6 cc 바이알에 4 mL(바이알 1개) 충전을 사용했다. 예비(“R”)는 2 cc 바이알에 1 mL 충전(바이알 2개)을 사용했다. 예비 바이알을 사용한 중간 관독값으로 추가 9개월 시점이 추가되었다. 전체 테스트가 수행되었으며 다음과 같은 검정 결과를 측정하였다: 1) 고분자량(HMW) 형태, 주요 피크, 저분자량(LMW) 형태; 2) 산성 영역; 주요 피크; 염기성 영역; 3) LMW 형태의 합계; 주요 피크; HMW 형태의 합; 4) 경쇄(LC), 중쇄(HC), 비-당화 중쇄(NGHC), 불완전 환원중(IRS); 5) pH; 6) 폴리소르베이트 20(PS20) 농도; 7) 폴록사머 188(P188) 농도; 8) 가시적 입자의 수; 9) 삼투압; 10) 색; 11) 단백질 농도; 12) 산화 핫스팟; 13) 역가 및 14) 비가시적 입자. 1) HMW 형태, 주요 피크, LMW 형태; 2) 산성 영역; 주요 피크; 염기성 영역; 및 3) 가시적 입자의 수.

[0703]

표 4. 티라콜루맵 제제 테스트 시점

온도 (°C)	시점 일차(개월)								예비
	0	7	14	30	91	186 (6)	365	730	
		(0.25)	(0.5)	(1)	(3)		(12)	(24)	
-20	F			M	M	F	F	F	R
5	F			M	M	F	F	F	R
25	F		M	M	F				R
40	F	M	M	F					R

[0704]

[0705]

다음 기간에 대한 전체 연구의 데이터를 사용하여 각 제제에 대한 분해 속도를 계산했다: 1) -20° C에서 2년; 2) 5° C에서 2년; 3) 25° C에서 3개월; 및 4) 40° C에서 1개월. 제제 매개변수(예를 들어, pH, 단백질 농도, 계

면활성제(ST), SC, 히스티딘 농도 및 수크로스 농도)에 대해 관찰된 각 검정 결과에 대한 분해 속도를 사용하여 최소 제곱 다중 회귀를 수행했다. 주효과 모형이 구축되었고 추정된 p-값이 0.05 이하인 제제 매개변수는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 여러 매개변수가 통계적으로 유의미한 것으로 확인된 경우, 해당 제제 매개변수들의 상호작용을 이해하기 위해 환원된 모형을 수행했다. 하기 표 5는 티라콜루맵 제제에서 관찰된 유의한 인자들을 보여준다.

표 5. 통계적으로 유의한 티라콜루맵 제제 매개변수.

온도	속성	유의한 인자(들)	2-인자의 상호작용
-	HIAC	수크로스, ST	2-인자의 상호작용이 관찰됨
20°C	(2 µm 입자)		
-	HIAC	수크로스, ST	통계적으로 유의한 상호작용 없음
20°C	(10 µm 입자)		
-	IEC	단백질 농도	N/A
20°C	(산성 영역 %)		
-	PS20	단백질 농도	N/A
20°C			
-	환원 CE-SDS	pH	N/A
20°C	(IRS %)		
-	환원 CD-SDS	수크로스	N/A
20°C	(NGHC %)		
5°C	HIAC	ST	N/A
	(5 µm 입자)		
5°C	HIAC	ST	N/A
	(10 µm 입자)		
5°C	HIAC	pH, 단백질 농도	통계적으로 유의한 상호작용 없음
	(25 µm 입자)		
5°C	IEC	히스티딘	N/A
	(산성 영역 %)		
5°C	IEC	히스티딘	N/A
	(주요 피크 %)		
5°C	NR CE-SDS	pH, 단백질 농도	통계적으로 유의한 상호작용 없음
	(주요 피크 %)		
5°C	NR CE-SDS	pH	N/A
	(LMW 형태의 합 %)		
5°C	NR CE-SDS	단백질 농도	N/A
	(HMW 형태의 합계		

	%)		
5°C	pH	pH	N/A
5°C	단백질 농도	SC	N/A
5°C	PS20	단백질 농도	N/A
5°C	환원 CD-SDS (IRS %)	pH	N/A
5°C	SEC (HMW 형태 %)	단백질 농도	N/A
5°C	SEC (LMW 형태 %)	pH	N/A
5°C	SEC (주요 피크 %)	단백질 농도	N/A
25°C	HIAC (5 µm 입자)	ST	N/A
25°C	HIAC (10 µm 입자)	ST	N/A
25°C	IEC (열기성 영역 %)	pH, 단백질 농도, 히스티딘	통계적으로 유의한 상호작용 없음
25°C	NR CE-SDS (주요 피크 %)	pH	N/A
25°C	NR CE-SDS (LMW 형태의 합 %)	pH, 히스티딘	통계적으로 유의한 상호작용 없음
25°C	NR CE-SDS (HMW 형태의 합계 %)	pH, 단백질 농도, 수크로스	단백질 농도와 수크로스 간의 2-인자 상호작용; 수크로스, pH 및 단백질 농도 간의 삼원 상호작용; pH와 단백질 농도 또는 수크로스 간에는 통계적으로 유의한 2-인자 상호작용이 없음
25°C	pH	pH	N/A
25°C	SEC (HMW 형태 %)	단백질 농도, 수크로스	통계적으로 유의한 상호작용 없음
25°C	SEC (LMW 형태 %)	단백질 농도, 히스티딘	통계적으로 유의한 상호작용 없음
25°C	SEC	수크로스	N/A

[0708]

40°C	(주요 피크 %) HIAC	ST	N/A
40°C	(2 μm 입자) IEC	pH	N/A
40°C	(염기성 영역 %) IEC	pH, SC, ST	SC와 St 간의 2-인자 상호작용; pH와 SC 또는 ST 간에는 통계적으로 유의한 상호작용이 없음
40°C	(주요 피크 %) NR CE-SDS	ST	N/A
40°C	(주요 피크 %) NR CE-SDS	pH, ST	통계적으로 유의한 상호작용 없음
40°C	(LMW 형태의 함 %) NR CE-SDS	pH, 단백질 농도, SC, ST	통계적으로 유의한 상호작용 없음
40°C	(HMW 형태의 함 %) 펩티드 매핑	ST	N/A
40°C	(DTLMISR %) 펩티드 매핑	ST	N/A
40°C	(HEAL %) 펩티드 매핑	SC, 수크로스, 히스티딘, ST	SC와 ST 간의 2-인자 상호작용; 히스티딘과 ST 간의 2-인자 상호작용; 다른 통계적으로 유의한 상호작용 없음
40°C	(W %) 역가	단백질 농도	N/A
40°C	PS20	SC	N/A
40°C	환원 CE-SDS	pH, ST	pH와 ST 간의 2-인자 상호작용
40°C	(IRS %) 환원 CE-SDS	pH, 히스티딘	통계적으로 유의한 상호작용 없음
40°C	(NGHC %) SEC	SC, 수크로스, ST	SC와 ST 간의 2-인자 상호작용; 다른 통계적으로 유의한 상호작용 없음
40°C	(HMW 형태 %) SEC	pH	N/A
40°C	(LMW 형태 %) SEC	SC, 수크로스, 히스티딘, ST	SC와 ST 간의 2-인자 상호작용; 다른 통계적으로 유의한 상호작용 없음

CE-SDS = 모세관 전기영동-소동 도데실 설페이트

HIAC = 고정밀 액체 입자 계수기

HMW = 고분자량

IEC = 이온 교환 크로마토그래피

IRS = 불완전하게 감소된 종

LMW = 저분자량

N/A = 해당 없음

NGHC = 비-당화 중쇄

NR = 감소되지 않음

SC = 계면활성제 농도

SEC = 크기 배제 크로마토그래피

ST = 계면활성제 유형

25° C 및 40° C에서 PS20을 함유하는 티라골루맵 제제의 산화에 있어서 변화가 관찰되었다. 40° C에서 1개월 후 산화 수준이 더 높은 제제에는 DLTMISR Fc 메티오닌(“Fc DLTMISR(M₀Ox)”)의 2% 초과 변화 및 HEAL Fc 메티오닌(“Fc HEAL(M₀Ox)”)의 1% 초과 변화를 포함한다(하기 표 6). 예를 들어, 제제(형태) 번호 1을 참조한다. 계면활성제 농도가 높을수록, 히스티딘 농도가 높을수록, 단백질 농도가 낮을수록 산화가 악화되는 것으로 나타났다. 또한, 가장 높은 산화를 갖는 제제는 가장 높은 양의 PS20 분해와 상관관계가 있었다. PS20 분해는 FAMS를 사용하여 지방산 대사산물에 의해 측정할 수 있다(도 1). L-메티오닌을 첨가하면 PS20으로 인한 산화 위험이

완화되는 것으로 나타났다.

[0711] 표 6. 40° C에서 1개월 동안 스트레스를 가한 후 T0와 비교한 산화 변화

형태	pH	단백질	ST	계면활성제	수크로스	히스티딘	산화 증가 %		
번호		(mg/mL)		(% w/v)	(mM)	아세테이트	40°C 에서 1 개월 후		
						(mM)	Fc	Fc	HC
							DTLMISR	HEAL	CDR2
							(M_Ox)	(M_Ox)	(W_OX)
1	6.0	18	PS20	0.05	100	30	46.7	18.8	1.8
2	6.0	66	P188	0.05	300	30	1.2	0.4	0.2
3	6.0	18	P188	0.01	300	30	1.5	0.4	0.2
4	5.0	66	PS20	0.01	300	10	0.8	0.4	0.2
5	5.0	18	P188	0.05	300	10	0.9	0.6	0.2
6	5.0	66	P188	0.01	100	30	1.1	0.5	0.3
7	6.0	66	P188	0.01	100	10	1.0	0.5	0.3
8	5.5	42	PS20	0.03	200	20	13.5	4.9	1.0
9	6.0	18	PS20	0.01	300	10	0.6	0.2	0.1
10	5.0	18	P188	0.05	100	10	0.7	0.3	0.1
11	5.0	18	PS20	0.01	100	30	10.2	3.7	1.0
12	5.0	66	PS20	0.05	300	30	13.6	5.2	1.2
13	6.0	66	PS20	0.05	100	10	11.3	3.8	0.8
14	5.5	42	P188	0.03	200	20	0.9	0.3	0.2

[0712]

[0713] 비범주 검정 결과의 경우, 다중 회귀 모델링으로부터 결정된 제제 매개변수의 효과 크기의 곱에 주어진 저장 조건에 대한 관련 기간을 곱하여 제제 매개변수가 해당 기간에 걸쳐 실제로 의미가 있는지를 결정했다. 제안된 제제 매개변수 범위(아래 표 7)와 안정성 연구에서 연구된 범위 사이의 차이를 조정하기 위해 보정 계수도 포함되었다. 해당 값이 주어진 검정 결과에 대한 검정 변동성보다 큰 경우, 제제 매개변수는 실제로 의미 있는 것으로 간주된다(예를 들어, 다른 제제와 비교할 때 가장 낮거나 높은 극한의 제제 매개변수는 관련 보관 조건/시간 이후 검정 변동성을 벗어난 안정성의 차이를 유발할 것이다). 이 계산에 사용된 관련 기간은 다음과 같았다:

[0714] 1) 원료의약품(DS): -20° C에서 5년, 5° C에서 2개월, 25° C에서 1주, 및 40° C에서 2일; 그리고

[0715] 2) 완제의약품 (DP): 5° C에서 3년, 25° C에서 1개월, 40° C에서 3일.

[0716] 표 7. 티라골루마에 대해 테스트된 제제 조성 범위

제제 성분	DS	DP
pH	5.2 – 5.8	5.2 – 5.8
단백질 농도 (mg/mL)	144 – 176	54 – 66
히스티딘 농도 (mM) ^a	5 – 25	12 – 24
메티오닌 농도 (mM) ^b	5 – 15	5 – 15
수크로스 농도 (mM) ^c	151 – 316	182 – 308
PS20 농도 (mg/mL)	0.5 – 0.8	0.2 – 0.6

^a = 히스티딘은 측정되지 않음; Donnan 효과로 인해 DS에서 14 mM 히스티딘이 예상되었음; 희석 완충액 및 DS 허용 조성 범위를 기반으로 계산된 DP 범위

^b = 메티오닌은 측정되지 않음; 공정에 사용되는 컨디셔닝 및 희석 완충액을 기반으로 계산된 범위

^c = 삼투압 사양을 기반으로 계산된 수크로스 범위

[0717]

[0718]

ELSD를 수행한 후, 다양한 온도(예를 들어, -20°C, 5°C, 25°C 및 40°C)에서 각 제제의 안정성을 결정하기 위해 14개 제제 각각에 대해 티라골루마의 농도를 시간 경과에 따라 측정했다(도 2A-2D). SEC는 티라골루마의 잠재적인 물리적 분해를 테스트하기 위해 수행되었으며, 여기서 응집체와 저분자량 종(LMWS)을 다양한 온도(예를 들어, -20° C, 5° C, 25° C 및 40° C)에서 측정했다(도 3A, 3C, 3E 및 3G). 산성 또는 염기성 조건에 노출되었을 때 티라골루마의 하전된 이성질체의 형성을 평가하기 위해 이미지화된 모세관 등전 집중법(ICIEF)을 수행했다. 분해 속도는 다양한 온도(예를 들어, -20° C, 5° C, 25° C 및 40° C)에서 제제 간에 유사하게 유지되었다(도 3B, 3D, 3F 및 3H).

[0719]

검정 결과에 대해 실제로 의미 있는 변화를 유발한 제제 매개변수는 아래 표 8에 제시되어 있다. 5° C에서 2개월(도 4.I 및 4.II) 및 25° C 조건에서 1주 동안 DS에 실제로 의미 있는 변화를 일으키는 제제 매개변수는 발견되지 않았다. 또한 염기성 영역(IED), 주요 피크(IEC), 주요 피크(NR CE-SDS), HMW 형태의 합계(NR CE-SDS), LMW 형태의 합계(NR CE-SDS), LC + HC의 합계(환원된 CE-SDS), IRS(환원된 CE-SDS), NGHC(환원된 CE-SDS), HMW 형태의 합계(SEC), 주요 피크(SEC), W59 HC 산화(펩티드 매핑), pH, 단백질 농도 및 역가 등의 속성에 실제로 유의한 변화를 일으키는 제제 매개변수는 없는 것으로 밝혀졌다.

[0720] 표 8. 주어진 보관 온도 및 시간 후에 실제로 의미 있는 변화를 일으킨 제제 매개변수

속성	DS			DP	
	-20°C	40°C	5°C	25°C	40°C
	5 년	2 일	3 년	1 개월	3 일
산성 영역(IEC)	pH, 단백질, SC, ST, 수크로스		pH, 히스티딘, ST		
PS20 LMW 형태의 합계(SC)	단백질, SC		SC pH		
M261 산화(펩티드 매핑)				pH, SC, ST, 수크로스, 히스티딘	SC, ST
M437 산화(펩티드 매핑)				pH, SC, ST, 수크로스, 히스티딘	
≥2 μm 입자 (HIAC)	pH, SC, ST, 단백질, 수크로스, 히스티딘	pH, SC, ST, 단백질, 수크로스, 히스티딘	SC, ST, 히스티딘	pH, SC, 히스티딘	pH, SC, ST, 수크로스, 히스티딘
≥5 μm 입자 (HIAC)	pH, SC, ST, 단백질, 수크로스, 히스티딘	pH, SC, ST, 단백질, 수크로스, 히스티딘	SC, ST, 히스티딘, 수크로스		pH, SC, ST, 단백질, 수크로스, 히스티딘
≥10 μm 입자 (HIAC)	SC, 수크로스	pH, 단백질, SC, ST, 수크로스, 히스티딘	ST, 수크로스		pH, SC, ST, 히스티딘, 수크로스
≥25 μm 입자 (HIAC)	SC, 수크로스		SC, 수크로스		
≥50 μm 입자 (HIAC)	SC				

[0721]

[0722] 관련 보관 시간 및 온도 후 통계적 유의성과 실제로 의미 있는 변화를 모두 입증한 제제 매개변수는 실제로 의미 있고 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 아래의 표 9에는 실제로 의미 있고 통계적으로 유의한 매개변수가 요약되어 있다. 계면활성제 유형(ST)과 제제 pH가 중요한 제제 매개변수로 확인되었다. 5° C에서 HIAC(25 μM 입자) 데이터는 어떤 경향도 나타내지 않았으므로 더 이상 조사하지 않았다.

[0723] 표 9. 통계적 유의성과 실제적으로 의미 있는 변화 모두를 보여주는 제제 매개변수

온도/지속기간	속성	제제 매개변수(들)
-20°C 에서 5 년	IEC (산성 영역 %)	단백질 농도
-20°C 에서 5 년	HIAC (2 µM 입자)	수크로스 농도, ST
-20°C 에서 5 년	HIAC (5 µM 입자)	수크로스 농도, ST
5°C 에서 3 년	IEC (산성 영역 %)	히스티딘 농도
5°C 에서 3 년	SEC (LMW 형태의 함 %)	pH
5°C 에서 3 년	HIAC (5 µM 입자)	ST
5°C 에서 3 년	HIAC (10 µM 입자)	ST
40°C 에서 2 일	HIAC (2 µM 입자)	ST
40°C 에서 3 일	펩티드 매핑 (DTLMISR %)	ST
40°C 에서 3 일	HIAC (2 µM 입자)	ST

[0724]

[0725] 안정성 연구는 제제가 테스트된 제제 공간 전체에 걸쳐 완전하고(robust) 안정적이며 20 mM 히스티딘 아세테이트 중의 60 mg/mL 티라글루탐, 240 mM 수크로스, 10 mM 메티오닌 및 0.04% PS20에 대한 pH 5.5의 DS 및/또는 DP 제제를 뒷받침한다는 것을 입증하였다.

[0726] 실시예 2: 티라글루탐 원료의약품(DS) 및 완제의약품(DP) 제제에 대한 위험 순위 지정 및 필터링 절차

[0727] 위험 순위 지정은 항-TIGIT 단일클론 항체 티라글루탐(MTIG719A로도 알려짐) 원료의약품 (DS) 및 완제의약품 (DP) 제제들의 제품 품질 및 안정성에 대한 다양한 제제 공정 입력값의 효과를 평가하였다. 이러한 위험 순위 지정 및 필터링(RRF) 평가로 지정된 제제 조성 범위 내에서 DS 및 DP 제제의 안정성 완전성을 확인하였다. 특히 위험 순위 지정은 각 티라글루탐 제제 성분(공정 입력값)을 물리적 및 화학적 성질의 변화와 같은 정의된 제품 품질 반응(공정 결과)에 대한 가능한 주요 효과 및 다른 제제 성분들과의 가능한 상호작용 모두에 대해 평가하는 것을 수반한다.

[0728] 제1 티라글루탐 DS 제제는 160 mg/mL 티라글루탐을 함유하였으며 20 mM의 L-히스티딘 아세테이트(HisOAc), 240 mM의 수크로스, 10 mM의 L-메티오닌(Met) 및 0.6 mg/mL의 폴리소르베이트 20(PS20)과 제제화되었고 pH 5.5였다. 제1 및 제2 티라글루탐 DP 제제는 60 mg/mL 티라글루탐을 함유하였으며 20 mM의 L-히스티딘 아세테이트(HisOAc), 240 mM의 수크로스, 10 mM의 L-메티오닌(Met) 및 0.4 mg/mL의 PS20과 제제화되었고 pH 5.5였다. 제2 DS 제제는 60 mg/mL의 티라글루탐을 함유하였으며 20 mM의 L-히스티딘 아세테이트(HisOAc), 240 mM의 수크로스, 10 mM의 L-메티오닌(Met) 및 0.4 mg/mL의 PS20과 제제화되었고 pH 5.5였다. 제1 및 제2 DS 제제를 120 L

및 300 L의 스테인리스강 탱크에 보관했다. 제1 DP 제제는 15 cc 바이알에 10 mL(600 mg) 공칭 충전으로 보관되었다. 제2 DP 제제는 2개의 바이알 구성 중 하나에 보관되었다: 둘 다 15 cc 바이알에 7 mL(420 mg) 및 10 mL(600 mg) 공칭 충전.

[0729] 다양한 DS 및 DP 제제에 대한 제제 조성 및 상응하는 범위는 상기 표 7에 기재되어 있다. 제제 조성물은 제제 매개변수라고도 불리는 각 제제 성분을 포함했다. pH, 단백질 농도 및 PS20 함량의 범위는 각각의 예상 방출 사양에 기반하여 결정되었다. 완충액(히스티딘 및 아세트산) 함량, 메티오닌 함량 및 수크로스 함량의 범위는 일상적인 제조 과정 동안 적어도 예상 범위 이상 만큼 광범위했다. 완충액 함량과 수크로스 함량은 삼투압 검정을 통해 간접적으로 측정되었다. pH는 또한 정확한 양의 히스티딘과 아세트산이 첨가되도록 보장하는 데 도움이 되었다.

[0730] RRF에서 평가된 공정 결과는 잠재적인 핵심 품질 속성(pCQA) 및 필수 중요 품질 속성(CQA)을 모니터링하기 위한 검정 결과였다. 제제 완전성 연구와 관련된 pCQA는 아래 표 10에 제시되어 있다. 여러 pCQA 및 필수 CQA는 다음과 같은 이유로 위험 순위 지정 및 필터링 평가에 포함되지 않았다:

[0731] 1) 공정 관련 불순물인 숙주 세포 단백질과 같은 pCQA와 박테리아 내독소와 같은 외래성 인자와 관련된 필수 CQA는 처리 중에 제어되었으며 안정성에 대한 변화는 없을 것으로 예상되었다.

[0732] 2) 수크로스 함량은 삼투압에 의해 간접적으로 측정된 필수 CQA이다. 수크로스 수준은 안정성에 따라 변화할 것으로 예상되지 않았다.

[0733] 3) 완전한 제조 공정을 통해 메티오닌 함량을 조절했다. 메티오닌 수준은 안정성에 따라 변화할 것으로 예상되지 않았다.

[0734] 4) 히스티딘 아세테이트 함량은 pH에 의해 간접적으로 측정된 필수 CQA이다. 히스티딘 아세테이트는 pH를 조절하는 완충액 역할을 한다. 히스티딘 아세테이트 수준은 안정성에 따라 변화할 것으로 예상되지 않는다.

[0735] 5) 서열 변형과 같은 구조적 변형은 pCQA이다. 이러한 변형은 DS 생산 중에 제어되었으며 DP 또는 처리 중에 또는 안정성 테스트에서 변경될 것으로 예상되지 않았다.

[0736] 6) 당화는 세포 배양 공정 중에 제어되는 pCQA이며 DS/DP 처리 중에 또는 안정성에 따라 변화할 것으로 예상되지 않는다.

[0737] 7) 추출 가능 용적, 무균성, 용기 마개 무결성 및 기본 패키징 추출가능성/침출 가능성은 상기 제제와 직접적인 관련이 없으며 별도의 연구에서 평가되었다.

[0738] 표 10. 제제 완전성 연구를 위한 티라콜루맵 pCQA 및 검정 결과

pCQA 범주	품질 속성	검정 명칭	검정 결과
크기-관련 변형	고분자량 형태 (HMWF)	다중 생성물 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피 방법(UHPLC)	SE-UHPLC에 의한 HMW 형태의 합계
	저분자량 형태(LMWF)	공정 검증을 위해 형광성 FQ 염료를 사용한 CE-SDS	NR-CE-SDS에 따른 LMW 형태의 합계(CPA %)

[0739]

pCQA 범주	품질 속성	검정 명칭	검정 결과	
전하 관련 변형	비-CDR에서의 당화	임상 생성물의 이온 교환 크로마토그래피	IE-HPLC에 의한 산성 영역(%)	
	CDR에서의 당화			
	비-CDR에서의 탈아미드화			
	CDR에서의 탈아미드화			
	CDR에서의 글루쿠론산화			
	비-CDR에서의 글루쿠론산화	특성화 및 다중 속성 모니터링을 위한 RP-UHPLC-HRMS/MS를 사용한 저 pH 펩티드 매핑	HG-K456 C-말단 리신(%)	
	N 말단 피로글루탐산			
	HC C-말단 리신			
	CDR에서의 아스파르트산 이성질체화/숙신아미드 핫스팟			
	비-CDR에서의 아스파르트산 이성질체화/숙신아미드 핫스팟			
C-말단 프롤린 아마이드화	임상 생성물의 이온 교환 크로마토그래피	IE-HPLC에 의한 염기성 영역(%)		
N-말단 리디 서열				
산화-관련 변형	비-CDR에서의 산화	특성화 및 다중 속성 모니터링을 위한 RP-UHPLC-HRMS/MS를 사용한 저 pH 펩티드 매핑	HC-W59 산화(%)	
	CDR에서의 산화		HC-W56 산화(%)	
				HC-M261 산화(%)

[0740]

pCQA 범주	품질 속성	검정 명칭	검정 결과
원료의약품 및 완제의약품 조성 및 강도	PS20	HPLC-ELSD 검정법으로 폴리소르베이트 농도를 측정하는 전반적인 방법	PS20 (mg/mL)
	단백질 농도	UV 에 의한 단백질 농도(기울기 분광학)	단백질 농도 (mg/mL)
	삼투압	어는점 강하법을 통한 삼투압 측정	삼투압 (mOsm/kg)
	pH	pH 결정	pH
	외형 (유백색, 투명도)	액체의 투명도, 유백색, 착색 및 액체 동결건조 바이알의 외형	투명도/유백색 ($\leq$ 참조 X)
	외형 (색)	액체의 육안 색상 결정	색 ($\leq$ BX)
	역가	티라글루탐 역가 검정: 티라글루탐에 의한 Jurkat-TIGIT- Luc T 세포 활성화의 방출	상대 역가(%)
추가 완제의약품 특이적 검정	비가시적 입자	소량-용적법을 통한 비가시적 입자	입자/mL
	가시적 입자	가시적 입자 분석	입자의 수
pCQA 범주	품질 속성	검정 명칭	검정 결과
순도	SE-UHPLC 에 의한 주요 피크	다중 생성물 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(UHPLC) 방법	SE-UHPLC 에 의한 주요 피크(%)
	IE-HPLC 에 의한 주요 피크	임상 생성물의 이온 교환(IE) 크로마토그래피	IE-HPLC 에 의한 주요 피크(%)
	NR-CE-SDS 에 의한 주요 피크	공정 검증을 위해 형광성 FQ 염료를 사용한 CE-SDS	NR-CE-SDS 에 의한 주요 피크(CPA %)
	R-CE-SDS 에 의한 LC 와 HC 의 합계	공정 검증을 위해 형광성 FQ 염료를 사용한 CE-SDS	R-CE-SDS 에 의한 LC 와 HC 의 합계(CPA %)

[0741]

[0742]

이러한 RRF 평가의 목적은 특정 제제 조성 범위 내에서 DS 및 DP 티라글루탐 제제의 안정성 완전성을 확인하는 것이었다. 공정 결과는 안정성에 대한 이의 변화율과 관련하여 평가되었다. 만약 목표 제제 조성에서 안정성에 변화가 일어나지 않았다면, 제제 조성 범위 내에서 변화가 일어날 가능성은 낮다. 선형 회귀 모델링에서 결정된 입력값의 효과 크기와 주어진 보관 조건에 대한 관련 기간을 곱한 값이 주어진 공정 결과에 대한 검정 변동성 (예를 들어, 검정 정밀도의 3배)보다 큰 경우, 제제 매개변수(공정 입력값이라고도 함)가 공정 결과에 실제적으로 의미 있는 영향을 미치는 것으로 간주한다. 또한 일부 속성(예를 들어, 단백질 농도, pH 및 PS20 함량)은 공정 입력값이자 공정 결과가 될 수 있다. 본 평가에 사용된 관련 지속기간은 예상 보관 수명, 주변 처리 시간, 잠재적 온도 이탈 시간에 기반하여 DS의 경우 1) 권장 보관 조건(-20° C)에서 5년, 2) 5° C에서 2개월(관련 제조 홀드 시간), 3) 25° C에서 1주(관련 제조 홀드 시간 및 온도 이탈), 및 4) 40° C에서 2일(온도 이탈), 그리고 DP의 경우 1) 3년 권장 보관 조건(5° C), 2) 25° C에서 1개월(관련 제조 홀드 시간) 및 3) 40° C에서 3일(온도 이탈)로 기재되어 있다.

[0743]

DS 안정성에 대한 보관 용기의 효과는 DS 장기보관 시험조건 및 GMP 안정성 연구에서 평가되었으며, 아래 표 11

을 참고한다. 스테인레스 강 미니 탱크에서, DS 제제는 기술적 배치(batch)와 GMP 배치 모두에 대한 여러 안정성 연구 전반에 걸쳐 안정적인 것으로 나타났으며(아래 표 11 참고), 이는 일차 보관 용기에 있어서의 변동성 위험이 낮음을 나타낸다. 하스텔로이(Hastelloy) 극저온 용기의 효과를 평가하는 추가 연구도 수행되었다.

[0744] 표 11. 원료의약품 (DS) 장기보관 시험조건 및 GMP 안정성 연구

		제 1 DS 제제	제 2 DS 제제	제 3 DS 제제
제제 매개변수	단백질 농도 (mg/mL)	50	60	160
	공칭 히스티딘 아세테이트	20	20	20
	함량 ^a (mM)			
	수크로스 함량 (mM)	240	240	240
	메티오닌 함량 (mM)	0	10	10
	PS20 함량 (mg/mL)	0.2	0.4	0.6
	pH	5.5	5.5	5.5
연구 지속기간	장기(동결)	48 개월/ -20°C	60 개월/ -20°C	60 개월/ -20°C
	가속	6 개월/ 5°C	6 개월/ 5°C	6 개월/ 5°C
	가혹	NA	3 개월/ 25°C/	3 개월/ 25°C/
			65% 상대	65% RH
			습도(RH)	
보관 용기	동결 및 해동	3 주기	3 주기	3 주기
		Hyclone	316L	316L
		Aegis5-14 백	스테인리스강	스테인리스강
			미니캔	미니캔

^a = Donnan 효과를 고려하지 않은 공칭 히스티딘 함량

[0745]

DP 장기보관 시험조건 및 GMP 안정성 연구에서 다양한 DP 제제를 평가하였으며, 아래 표 12를 참고한다.

[0746]

[0747] 표 12. 완제의약품 (DP) 장기보관 시험조건 및 GMP 안정성 연구

		제 1 DP 제제	제 2 DP 제제 (600 mg/바이알)	제 2 DP 제제 (420 mg/바이알)
제제 매개변수	단백질 농도 (mg/mL)	20	60	60
	공칭 히스티딘 아세테이트	20	20	20
	함량 ^a (mM)			
	수크로스 함량 (mM)	240	240	240
	메티오닌 함량 (mM)	0	10	10
	PS20 함량 (mg/mL)	0.2	0.4	0.4
	pH	5.5	5.5	5.5
연구 지속기간	장기(동결)	48 개월/ 5°C	60 개월/ 5°C	60 개월/ 5°C
	가속	6 개월/ 525°C/	6 개월/ 25°C/	6 개월/ 25°C/
		65% 상대	65% RH	65% RH
			습도(RH)	
보관 용기		유리 바이알	유리 바이알	유리 바이알

^a = Donnan 효과 및 희석 완충액 변동성을 고려하지 않은 공칭 히스티딘 함량

[0748]

주어진 검정 결과에 대한 예상된 변화는 이용 가능한 데이터를 모으고 관련 지속기간에 걸친 평균 분해를 선형적으로 외삽함으로써 계산되었다. 주어진 보관 조건에 대해 외삽된 분해가 검정 정밀도의 표준 편차의 3배를 초과하는 경우, 검정 결과는 실제로 의미 있는 변화를 보여주었다. DP 제제에 대한 검정 결과에서 다음과 같은 실제로 의미 있는 변화가 관찰되었다: 1) IE-HPLC에 의한 산성 영역 및 IE-HPLC에 의한 주요 피크에서 5 ° C에서 3년 후, 및 2) IE-HPLC에 의한 산성 영역, IE-HPLC에 의한 주요 피크 및 NR-CE-SDS에 의한 LMWF의 합계에서 25° C에서 1개월 후. DS 제제에 대해 관찰된 실제로 의미 있는 인자들은 IE-HPLC로 측정된 산성 영

[0749]

역 형성에서 단백질 농도 그리고 비가시적 입자 형성에서 수크로스 함량이었다.

[0750] 실시예 3: 고농도 티라골루맵 제제 개발

[0751] 티라골루맵의 임상 투여를 개선하기 위해, 고농도 제제가 개발되었다. (아래 표 13).

[0752] 표 13. 고농도 티라골루맵 완제의약품 개발

	원본 제제, 400	고농도 제제 I, 600	고농도 제제 II, 600
	mg/바이알	mg/바이알	mg/바이알
티라골루맵 (mg)	400.0	600.0	600.0
L-히스티딘 (mg)	62.0	31.0	31.0
아세트산, 병초산 (mg)	21.6	11.1	11.1
수크로스 (mg)	1643	410	822
L-메티오닌	--	---	14.9
폴리소르베이트 20(PS20)	4.0 (0.02% w/v)	4.0 (0.04% w/v)	4.0 (0.04% w/v)
(mg)			
주사용수 (mL)	20.0 까지 충분한 수량(QS)	10.0 까지 QS	10.0 까지 QS
[티라골루맵] (mg/mL)	20 mg/mL	60 mg/mL	60 mg/mL
기본 패키징 구성	20 mL 바이알		15 mL 바이알

[0753] 기본 패키징 구성

[0754] L-히스티딘 아세테이트는 pH 5.5에서 완충 능력을 제공했다. 20 mM L-히스티딘 아세테이트는 DP 제조 과정은 물론 DS 및 DP의 보관 동안 제제 pH를 유지하기에 충분한 것으로 나타났다. 완충 시스템(L-히스티딘 및 아세테이트)의 총 농도는 38.5 mM였다. 수크로스는 등장화제로 기능했으며 240 mM 수크로스의 농도는 등장성을 달성할 수 있었다. L-메티오닌은 안정화제로 기능했으며 10 mM이면 DS와 DP에 대한 안정성을 제공하기에 충분했다. 폴리소르베이트 20(PS20)은 계면활성제로 기능하여 표면 흡착으로 인한 단백질 손실을 방지하고 가용성 응집체 및/또는 불용성 단백질성 입자의 형성 가능성을 최소화한다. 0.04%(w/v)의 PS20 농도는 처리, 취급 및 보관(예를 들어, 동결 및 해동) 중에 발생할 수 있는 스트레스로부터 티라골루맵 DS 및 DP를 보호하기에 충분한 것으로 나타났다.

[0755] 고농도 제제의 선택은 단백질 농도, 부형제 농도 및 pH를 변화시키는 연구를 기반으로 했다(상기 실시예 1 및 2 참고). 고농도 제제의 완충액 시스템은 L-히스티딘과 아세트산으로 구성되었으며, 저농도 제제의 실시간 안정성 데이터와 비교하여 적합한 것으로 결정되었다. 티라골루맵 농도는 저농도 제제에서 20 mg/mL로부터 고농도 제제에서 60 mg/mL로 증가되었다. 2° C -8° C에서 20 mg/mL(저농도) 및 60 mg/mL(고농도) 티라골루맵 농도에서 응집 속도는 유사했다. 고농도 제제는 5.0과 6.0 사이의 pH 및 100-300 mM 수크로스, 10-30 mM L-히스티딘 아세테이트, 0.01%-0.05% 폴리소르베이트 20, 0 mM 또는 10 mM L-메티오닌을 포함한 다양한 부형제 농도 범위에서 최대 2년 동안 안정적으로 유지되었다. 또한, 안정화제로 첨가된 10 mM L-메티오닌은 가속 온도에서 보다 일관된 안정성을 제공했다. 또한, PS20 농도는 0.02%에서 0.04% (w/v)로 증가되었다. 이러한 연구 결과에 기초하여, 20 mM L-히스티딘 아세테이트, 240 mM 수크로스, 10 mM L-메티오닌 및 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 20에 60 mg/mL 티라골루맵을 포함하는 pH 5.5의 DS 및/또는 DP 액체 제제가 선택되었다.

[0756] 상기 제제는 빛으로부터 보호될 때 권장 보관 조건인 2°C -8°C에서 안정하게 유지되었다. 임상 물질 투여에는 예방 조치로 인-라인 필터(0.2 μm)를 사용했다. 개발 전반에 걸쳐 광 차폐 방법을 사용하여 상기 제제를 ≥ 2 μm 및 ≥ 5 μm 크기의 비가시적 입자(제어 전략의 일부인 ≥ 10 μm 및 ≥ 25 μm 크기의 비가시적 입자에 추가적으로)에 대해 모니터링했다. 이들 평가는 방출 시점 및 안정성 테스트 중에 수행된 상기 티라골루맵 DP의 확장된 특성 분석의 일부로 수행되었다.

[0757] -40° C에서 초기 동결, 이후 -20° C에서 12시간 이상 보관, 그리고 5° C에서 해동으로 구성된 3회의 동결/해동 주기를 25 mL, 316 L의 스테인리스강 미니탱크에서 티라골루맵 DS에 대해 테스트했다. 티라골루맵은 120 mM 수크로스에서 최대 7회의 동결-해동 주기까지 안정적으로 유지되었다(도 5).

[0758] -20°C에서 1년 동안 고농도 제제(제제 II)의 안정성을 비환원 CE-SDS, SEC 및 CE로 평가했다. CE-SDS는 티라골루맵이 -20° C에서 1년 동안 보관하는 동안 단량체 형태로 안정적으로 유지되었음을 입증했다. 아래 표 14를 참고한다. -20° C에서 티라골루맵의 안정성 또한 SEC(도 6 참고) 및 CE(도 7 참고)에서도 확인되었다. 40° C에서

티라골루마의 안정성 또한 SEC(도 12A 참고) 및 CE(도 13A 참고)에서도 확인되었다.

표 14. 비환원 CE-SDS에 의한 -20° C에서의 티라골루마의 안정성

단백질 농도 (mg/ml)	시간 (일)	LMWF의 합계 (%)	주요 피크 (%)	HMWF의 합계 (%)
60	0	2.1	97.4	0.5
60	91	2.1	97.4	0.5
60	183	2.3	97.4	0.4
60	274	2.3	97.4	0.6
60	365	2.6	97.2	0.4

실시에 4: 임상 투여 동안 고농도 티라골루마 제제의 안정성

등장성 소듐 클로라이드 용액(0.9% NaCl)에 희석한 후 IV 주입 투여에 대한 티라골루마 DP(60 mg/mL)의 적합성을 테스트했다. 고농도 티라골루마 제제(실시에 3의 제제 II)의 적합성 및 안정성을 다음과 같은 모의 제조 및 투여 조건 하에서 평가하였다:

1. 다양한 용량을 포괄하도록 0.20–12.0 mg/mL (희석 후 공칭 농도) 범위 내 0.9% NaCl을 함유하는 주입 백에 티라골루마 완제의약품을 희석

2. 0.9% NaCl을 함유하는 4가지 유형의 주입백에 단기 노출; 의약품과 접촉하는 백의 표면 재료는 폴리비닐클로라이드(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 및 PE와 PP로 구성된 폴리올레핀(PO)으로 이루어져 있다.

3. IV 주입 라인 및 주입 보조장치 사용(의약품 접촉 표면은 PVC, PE, 폴리부타디엔[PBD], 폴리우레탄[PUR], 폴리카보네이트, 폴리에테르우레탄-Vialon, 및 폴리테트라플루오로에틸렌 및 불소화 에틸렌 프로필렌).

4. 0.2 μm 인-라인 필터(필터막은 폴리에테르설폰[PES] 및 폴리설폰[PSU]) 사용. 4가지 실험 주입 셋업 각각에 대한 상기 티라골루마 완제의약품-함유 재료는 아래 표 15에 기재되어 있다. IV 백을 2° C–8° C에서 24시간 동안 보관한 후 확산광에 노출시키면서 30° C에서 24시간 동안 보관했다. 모의 투여 후 샘플을 테스트했다.

표 15. 테스트 주입 셋업 각각에 대한 의약품-접촉 재료

	셋업 1	셋업 2	셋업 3	셋업 4
IV 백	PVC	PO	PE	PP
투여 세트	PVC	PE	PBD	PUR
카테터	PEU-Vialon	PTFE	PUR	FEP
인라인 필터	PES	PES	PSU	PES
주입 보조장치	PC	PC	PC	PC

FEP = 불소화 에틸렌 프로필렌; IV = 정맥내; PBD = 폴리부타디엔; PC = 폴리카보네이트; PE = 폴리에틸렌; PES = 폴리에테르설폰; PEU = 폴리에테르우레탄; PO = 폴리올레핀; PP = 폴리프로필렌; PSU = 폴리설폰; PTFE = 폴리테트라플루오로에틸렌(테플론); PUR = 폴리우레탄; PVC = 폴리비닐클로라이드

크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UHPLC), 이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피(IE-HPLC)에 의한 순도, 표준 곡선을 사용하여 자외선 흡수 및 SE-UHPLC에 의한 단백질 함량, 가시적 입자, 차광에 의한 비가시적 입자, 색, 투명도/유백광, 및 pH를 비롯하여, 안정성을 나타내는 적절한 분석 방법을 사용하여 샘플을 테스트했다.

순수한 또는 IV 백에 희석시킨 후, 누적 보관하고 모의 투여한 티라골루마 DP에 대한 안정성 결과가 도 8A–8D에 기재되어 있다. 상기 결과에 따르면, 고농도 티라골루마 제제는 0.2–12 mg/mL의 농도 범위로 희석한 후 5° C에서 최대 24시간 동안, 이후 주변광에 노출시키면서 30° C에서 24시간 동안 PVC, PE, PP 및 PO-PE-PP IV 백과 상용 가능했으며 PES 및 PSU 인라인 필터가 장착된 PVC, PE, PBD 및 PUR 투여 세트를 사용하여 모의 IV 주입 실험을 실시했다. 모의 투여 연구에서 테스트된 고농도 티라골루마 제제는 테스트 조건에서 물리적, 화학적으로 안정하였다.

- [0771] 실시예 5: TECENTRIQ®과의 임상 복합투여 동안 고농도 티라골루맙 제제의 안정성
- [0772] 등장성 소듐 클로라이드 용액(0.9% NaCl)에 희석 후 IV 주입으로 항-PD-L1 단일클론 항체 아테졸리주맙(TECENTRIQ®로도 알려짐) 완제의약품(60 mg/mL)과 복합 주입에 대한 티라골루맙 완제의약품(60 mg/mL)의 적합성을 평가하였다. 항체의 CDR 루프의 소수성이 항체의 응집 성향을 결정하는 핵심 요소임이 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, Perchiacca 외, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 3:263-286, 2012를 참고한다. 서로 다른 항원에 결합하는 항체는 서로 다른 CDR 잔기를 가지므로 표면 화학도 다르다. 이러한 서로 다른 표면 화학으로 인해 두 항체를 혼합하여 복합 투여하는 경우 그 제제의 차이로 인해 항체들 중 하나 또는 둘 다 불안정해질 수 있다(예를 들어, 응집). 따라서, 티라골루맙과 아테졸리주맙의 상용성 및 안정성은 다음과 같은 모의 제조 및 투여 조건에서 테스트되었다.
- [0773] 1. 다양한 용량을 포괄하도록 2-12 mg/mL의 티라골루맙과 4-12.0 mg/mL의 아테졸리주맙(희석 후 공칭 농도) 범위에서 0.9% NaCl을 함유하는 주입 백에 티라골루맙과 아테졸리주맙 완제의약품을 희석.
- [0774] 2. 0.9% NaCl을 함유하는 2가지 유형의 주입백에 단기 노출; 의약품과 접촉하는 백의 표면 재료는 폴리비닐클로라이드(PVC) 및 폴리에틸렌(PE)과 폴리프로필렌(PP)으로 구성된 폴리올레핀(PO)으로 이루어져 있다.
- [0775] 3. IV 주입 라인 및 주입 보조장치 사용(제품 접촉 표면은 PVC, PE, 폴리부타디엔[PBD], 폴리우레탄[PUR], 폴리카보네이트, 폴리에테르우레탄-Vialon, 및 폴리테트라플루오로에틸렌).
- [0776] 4. 0.2 µm 인-라인 필터(필터막은 폴리에테르설폰[PES] 및 폴리설폰[PSU]) 사용.
- [0777] 세 가지 실험 주입 셋업 각각에 대한 티라골루맙 고농도 완제의약품 및 아테졸리주맙에 접촉하는 재료가 아래 표 16에 기재되어 있다. IV 백을 2° C-8° C에서 6시간 동안 보관한 후 확산광에 노출시키면서 30° C에서 24시간 동안 보관했다. 모의 투여 후 샘플을 테스트했다.
- [0778] 표 16. 테스트한 복합 투여 주입 셋업 각각에 대한 의약품-접촉 재료

	셋업 1	셋업 2	셋업 3
IV 백	PVC	PO	PO
투여 세트	PVC	PE	PBD
카테터	PEU-Vialon	PTFE	PUR
인라인 필터	PES	PES	PSU
주입 보조장치	PC	PC	PC

IV = 정맥내; PBD = 폴리부타디엔; PC = 폴리카보네이트; PE = 폴리에틸렌; PES = 폴리에테르설폰; PEU = 폴리에테르우레탄; PO = 폴리올레핀; PP = 폴리프로필렌; PSU = 폴리설폰; PTFE = 폴리테트라플루오로에틸렌(테플론); PUR = 폴리우레탄; PVC = 폴리비닐클로라이드

- [0779]
- [0780] 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UHPLC), 이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피(IE-HPLC)에 의한 순도, 친수성 상호작용 액체 크로마토그래피에 의한 단백질 함량, 가시적 입자, 차광에 의한 비가시적 입자, 색, 외형, 및 투명도, 및 pH를 비롯하여, 안정성을 나타내는 적절한 분석 방법을 사용하여 샘플을 테스트했다. 티라골루맙 고농도 DP 및 아테졸리주맙 DP, 순수한, 그리고 IV 백에 복합 주입하기 위한 용량 용액, 이어서 누적 보관 및 모의 투여에 대한 안정성 결과가 도 9A-9C에 설명되어 있다. 상기 결과에 따르면, 티라골루맙과 아테졸리주맙의 복합 주입을 위한 투여 용액은 2 mg/mL-12 mg/mL의 티라골루맙 및 4 mg/mL-24 mg/mL의 아테졸리주맙의 농도 범위까지 희석시킨 후 5° C에서 최대 24시간 동안, 이후 주변광에 노출시키면서 30° C에서 6시간 동안 PVC 및 PO-PE-PP IV 백과 상용 가능했으며, PES 및 PSU 인-라인 필터가 장착된 PVC, PE, 및 PBD 투여 세트를 사용하여 모의 IV 주입 실험을 실시했다. 모의 복합 투여 연구들에서 테스트한 티라골루맙 고농도 완제의약품 및 아테졸리주맙 완제의약품은 놀랍게도 테스트 조건하에서 물리적 그리고 화학적으로 안정하였다.
- [0781] 실시예 6. 초고농도 티라골루맙 원료의약품(DS) 제제
- [0782] 원료의약품(DS) 제제 중 티라골루맙(tira)의 농도는 표준 한외여과 정용여과(UFDF) 공정(예를 들어, UFDF 스킴을 가열하지 않음)을 사용하여 초고농도(예를 들어, 160 mg/mL)까지 증가시켰다. 입자 위험을 줄이고 효소 활성 손실을 방지하기 위해, 폴리스orb에이트 20(PS20) 농도도 0.06%로 증가되었다. 이러한 티라골루맙 제제는 더

낮은 이온 강도에서 더 낮은 점도를 가지므로, 20 mM 히스티딘 아세테이트가 초고농도의 티라골루맵에 적합했다. 예를 들어, 도 10을 참고한다. 고농도의 티라골루맵은 또한 20 mM의 HisOAc, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌 및 0.06%의 PS20을 포함하는 pH 5.8의 용액에서 125 mg/mL의 아테졸리주맙 및 2000 U/mL의 재조합 인간 히알루로니다제 PH20 효소(rHuPH20)와 상용 가능하였다.

[0783] 티라골루맵 응집에 대한 UFDF의 효과를 크기 배제 크로마토그래피로 평가했다. 다음과 같은 3가지 샘플이 테스트되었다: (1) 로딩 샘플(11 g/L); (2) UFDF 풀-1(152 g/L); 및 (3) UFDF 풀-2(220 g/L). 단백질 농도가 증가하면 응집 속도가 약간 증가했지만, 응집 속도는 허용 가능한 매개변수 내에서 유지되었다. 아래 표 17을 참고한다(% = 상대 면적 백분율; vHMWF = 초고분자량 형태).

[0784] 표 17. SEC에 의한 티라골루맵 응집에 대한 UFDF의 효과

샘플	[t _{ir}] (g/L)	vHMWF (%)	HMWF (%)	총 HMW (%)	단량체 (%)	LMWF (%)
로드	10.88	0.09	0.67	0.76	99.2	0.04
UFDF 풀-1	154	0.18	0.72	0.90	99.04	0.06
UFDF 풀-2	220	0.27	0.73	1.00	98.92	0.07

[0785]

[0786] 초고농도 티라골루맵 제제의 안정성은 산/염기성 피크(이온 교환 크로마토그래피), HMWF/LMWF(크기 배제 크로마토그래피)를 측정하고 10회의 동결-해동 주기 후 비환원 CD-SDS에 의해 결정되었다. 20 mM의 HisOAc, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌, 0.06%의 PS20 및 pH 5.5에 160 mg/mL의 티라골루맵을 포함하는 제안된 제제(“제제 1”)를 테스트했다. 실시예 1과 2의 결과를 이용하여, 안정성을 감소시키기 위해 제제의 각 성분을 바꾸어 30 mM의 HisOAc, 180 mM의 수크로스, 5 mM의 메티오닌, 0.08%의 PS20 및 pH 5.5에 176 mg/mL의 티라골루맵을 포함하는 두 번째 제제(“제제 2”)를 제조하였다. 제제 1 및 2의 동결-해동 안정성은 둘 다 안정적이었으며, 두 제제 사이에 차이가 없음을 보여주었다(도 11). 이러한 결과는 -20° C에서의 장기 안정성과 관련이 있다.

[0787] 초고농도 티라골루맵 제제(20 mM의 HisOAc, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌, 0.06%의 PS20 및 pH 5.5 중의 160 mg/mL의 티라골루맵)의 안정성을 실시예 4의 고농도 티라골루맵 제제(20 mM의 HisOAc, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌, 0.04%의 PS20 및 pH 5.5 중의 60 mg/mL의 티라골루맵)과 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및 이온 교환 크로마토그래피(IEC)로 비교하였다. SEC에서, 초고농도 제제는 고농도 제제와 유사한 프로파일을 나타내었지만 더 빠른 응집을 나타냈다. 도 12A와 12B를 참고한다. IEC에서, 초고농도 제제는 고농도 제제와 유사한 프로파일 및 동일한 분해 속도를 나타냈다. 도 13A와 13B를 참고한다.

[0788] 정맥내 투여용 티라골루맵 제제를 피하 투여에 적합한 제제로 전환시키기 위해 초고농도 티라골루맵 제제에 히알루로니다제를 첨가하였다. pH의 영향을 결정하기 위해, 히알루로니다제 활성을 5° C 또는 25° C, pH 5.2 또는 pH 5.5에서 3개월간 보관하여 측정했다. 5° C에서 보관한 후 어느 pH에서도 히알루로니다제 활성의 변화가 관찰되지 않았다. 그러나 25° C에서 보관 후, pH 5.5에서보다 pH 5.2에서 히알루로니다제 활성의 감소율이 더 높은 것으로 관찰되었다. 도 14를 참고한다.

[0789] 또한 교반 연구에서 초고농도 티라골루맵과 히알루로니다제의 상용성을 결정하였다. 160 mg/mL의 티라골루맵, 2000 유닛/mL의 히알루로니다제, 및 다양한 농도의 폴리소르베이트 20을 포함하는 제제들을 주위 온도에서 24시간 동안 암 진탕기(arm shaker) 상의 6-cc 바이알(3.0 mL/바이알)에서 교반하였다. 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE UPLC)로 응집을 측정하고, 히알루로니다제 활성을 측정하고; 폴리소르베이트 20 농도를 측정했다. 아래 표 18을 참고한다(PS20 = 폴리소르베이트 20; CAC = 색, 외형 및 투명도; CL = 투명; TU = 탁함; SY = 약간 황색; LIQ = 액체; HMWF = 고분자량 형태; LMWF = 저분자량 형태). 티라골루맵은 테스트된 모든 조건에서 안정하였다. 교반은 대조 샘플에서 히알루로니다제 활성을 방해하는 반면, 폴리소르베이트 20의 존재는 테스트된 모든 농도에서 히알루로니다제 활성을 유지할 수 있었고 0.4 mg/mL 내지 0.8 mg/mL(즉, 0.04% 내지 0.08%) 농도 범위의 폴리소르베이트 20의 사용을 뒷받침한다.

[0790] 표 18. 티라골루맵(160 mg/mL) + 히알루로니다제 교반 연구의 결과

첨가된 PS20 (mg/mL)	조건	CAC	합계 HMWF (%)	주요 피크 (%)	합계 LMWF (%)	히알루로니다제 활성 (U/mL)	측정된 PS20 (mg/mL)
0	대조	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	1628	0.00
0	교반	TU; SY; LIQ	0.5	99.5	0.0	2	0.00
0.30	대조	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2371	0.32
0.30	교반	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2153	0.32
0.35	대조	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2318	0.37
0.35	교반	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2186	0.36
0.4	대조	CL; SY; LIQ	0.4	99.6	0.0	2355	0.42
0.4	교반	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2330	0.41
0.45	대조	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2352	0.47
0.45	교반	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2407	0.46
0.5	대조	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2350	0.53
0.5	교반	CL; SY; LIQ	0.4	99.6	0.0	2359	0.51
0.6	대조	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2371	0.62
0.6	교반	CL; SY; LIQ	0.4	99.5	0.0	2484	0.60

[0791]

[0792] 실시예 7. 티라골루맵 + 아테졸리주맵 고정 용량 병용제(FDC) 제제

[0793] 병용제를 투여받는 환자는 종종 별도의 주입으로 각 약물을 투여받아야 하며, 이는 진료소에서 오랜 시간을 필요로 하거나 진료소로의 추가 방문을 필요로 할 수 있다. 그러나 표면 화학이 다르기 때문에 단백질마다 제제 요건이 다른 경우가 많다. 예를 들어, Wang, *Int. J. Pharmaceutics*, 1999, vol. 185: 129-188 at 130을 참고한다(“서로 다른 단백질 간의 구조적 차이가 너무 커서 보편적인 안정화 전략의 일반화가 성공하지 못했다... 매우 자주, 단백질을 개별적으로 평가하고 시행착오를 통해 안정화해야 한다.”). 항체에 있어서, 항체의 CDR 루프의 소수성이 항체의 응집 성향을 결정하는 핵심 요소이다. 예를 들어, Perchiacca 외, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 3:263-286, 2012를 참고한다. 서로 다른 항원에 결합하는 항체는 서로 다른 CDR 잔기를 가지므로 표면 화학도 다르다. 이러한 서로 다른 표면 화학으로 인해 안정성을 유지하기 위한 서로 다른 제제 성분들이 필요하기 때문에, 서로 다른 표적에 결합하는 항체들을 복합 제제화하는 것이 어렵다.

[0794] 아테졸리주맵 및 티라골루맵은 일반적으로 암 치료를 위해 2:1(아테졸리주맵:티라골루맵) 비율로 별도의 정맥내 주입을 통해 Q3W로 투여된다. 환자 편의성을 높이고 순응도를 높이기 위해 티라골루맵과 아테졸리주맵을 모두 포함하며 단회 주입으로 투여할 수 있는 고정 용량 병용제(FDC) 제제가 개발되었다.

[0795] 추가로, 유연한 투여 요법(예를 들어, 3주마다 보다 긴 기간)을 허용하는 제제는 환자 편의성을 더욱 증가시켜 환자 순응도를 높일 수 있다. 이에 따라 2주 제제, 3주 제제의 2가지 제제가 개발되었다. 이러한 제제는 1주보다 긴 임의의 주간 투여 일정을 허용한다. 예를 들어, Q4W 투여는 2가지 2주 제제를 사용하여 수행할 수 있고, Q5W 투여는 1가지 2주 제제와 1가지 3주 제제를 사용하여 수행할 수 있으며, Q6W 투여는 2가지 3주 제제를 사용하는 등과 같이 수행할 수 있다.

[0796] 2주 제제는 420 mg의 티라골루맵과 840 mg의 아테졸리주맵을 포함하고, 3주 제제는 600 mg의 티라골루맵과 1200 mg의 아테졸리주맵을 포함한다. 정맥내 FDC 제제는 또한 히알루로니다제(예를 들어, rHuPH20)를 첨가하면 피하(SC) 투여에 적합한 것으로 나타났다.

[0797] FDC 제제에서 부형제의 선택은 단백질 농도, 부형제 농도 및 pH를 변화시키는 연구를 기반으로 했다(상기 실시예 1 및 2 참고). 각각의 FDC 제제는 80 mg/mL의 아테졸리주맵, 40 mg/mL의 티라골루맵, 20 mM의 히스티딘 아세트이트, 240 mM의 수크로스, 10 mM의 메티오닌 및 0.06%의 PS20을 포함하도록 개발되었다. 상기(예를 들어, 표 8 참조) 입증된 바와 같이, pH는 티라골루맵 안정성에 실제로 의미 있는 변화를 유발하는 매개변수였으며, 티라골루맵에는 pH 5.5가 바람직하다. 그러나 5.5의 pH가 아테졸리주맵의 응집을 증가시킬 수 있음이 해당 분야에 알려져 있다. 예를 들어, WO 2021/118930을 참고한다. 별도의 제제에서는, 아테졸리주맵 DS를 pH 5.8에서 제조한 반면, 티라골루맵 DS는 pH 5.5에서 제조하였으므로, 아테졸리주맵과 티라골루맵을 단일 제제로 조합하는

것의 안정성을 확보하기 위해 pH 5.4, 5.8, 6.2의 FDC 제제를 평가하였다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC)는 시간 경과에 따라 고분자량 형태(HMWF; 도 15A)에서 모든 FDC pH에 걸쳐 유사한 변화를 보여주었으며 저분자량 형태(LMWF; 도 15B)에서는 pH 증가에 따른 최소 변화를 보여주었다. 이온 교환 크로마토그래피(IEC)는 티라글루탐(도 16A) 및 아테졸리주맵(도 16B) 모두에 대해 pH 5.5, 5.8 및 6.2에서 테스트된 모든 제제에 걸쳐 유사한 변화를 입증했다. CE-SDS는 주로 LMWF의 분해를 보여주었지만 제제들 간의 차이는 미미했다. 도 17A(LMWF) 및 17B(HMWF)를 참고한다. 따라서, SEC, IEC 및 CE-SDS 데이터는 아테졸리주맵과 티라글루탐이 pH 5.8에서 허용 가능하게 복합 제제화될 수 있음을 입증하였다.

[0798] 고농도의 항체 제제들은 높은 점도(>20 센티푸아즈(cP))를 나타낼 수 있으며, 이는 이들 제제들을 SC 투여에 부적합하게 만들거나 생물제조 공정에 어려움을 유발할 수 있음이 해당 분야에 알려져 있다. 예를 들어, Tomar DS, 외, MAbs, 2016, vol. 8(2):216-228을 참고한다. 따라서, 다양한 pH에서 FDC 제제의 점도를 평가했다. 아래 표 19를 참고한다. FDC 제제들의 점도는 테스트된 pH 범위 전체에 걸쳐 허용 가능했다.

[0799] 표 19. 다양한 pH 및 온도 범위에서 FDC 제제들의 점도

pH	5°C에서의 점도 (cP)	19°C에서의 점도 (cP)	25°C에서의 점도 (cP)
5.4	10	6.8	5.2
5.8	5.8	4.4	3.2
6.2	4.9	3.5	2.5

[0800]

[0801] 히알루로니다제와 FDC 제제의 상용성 또한 교반 연구에서 결정되었다. 2000 단위/ml 히알루로니다아제를 다양한 농도의 폴리소르베이트 20과 함께 FDC 제제에 첨가했다. 샘플을 암 진탕기 위의 6-cc 바이알(3.0 ml/바이알)에서 주위 온도에서 24시간 동안 교반했다. 색, 외형 및 투명도의 변화는 관찰되지 않았다. 마찬가지로, HIAC를 사용한 입자에서는 변화가 관찰되지 않았다. 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(SE UPLC)로 응집을 측정하고, 히알루로니다제 활성을 측정하고; 폴리소르베이트 20 농도를 측정했다. 아래 표 20을 참고한다(PS20 = 폴리소르베이트 20; HMWF = 고분자량 형태; Tira = 티라글루탐; Atezo = 아테졸리주맵; LMWF = 저분자량 형태). 데이터는 피하 FDC 제형에 대해 0.4 내지 0.8 mg/ml(즉, 0.04 내지 0.08%) 농도 범위의 폴리소르베이트 20의 사용을 뒷받침한다.

[0802] 표 20. FDC 제제의 교반 스크린

PS20 농도	교반 및 대조 사이의 델타			
	HMWF (Δ%)	Tira (Δ %)	Atezo (Δ %)	LMWF (Δ %)
0.0384	0.0	-0.1	0.0	0.0
0.045	0.0	-0.1	0.1	0.0
0.06	0.0	0.2	-0.2	0.0

[0803]

[0804] 티라글루탐과 아테졸리주맵의 복합 제제는 놀랍게도 예상보다 더 넓은 pH 범위를 나타냈다. 위에서 논의된 바와 같이, pH 5.5는 아테졸리주맵의 응집을 증가시킬 수 있지만(예를 들어, WO 2021/118930 참고), 티라글루탐과 복합제제화될 때, 아테졸리주맵은 예기치 않게 5.4 내지 6.2의 pH 범위 내에서 안정하였다.

[0805] 실시예 8. 티라글루탐과 아테졸리주맵의 병용 요법, 공개 라벨, 다기관 용량 설정 연구

[0806] 아테졸리주맵과 같은 항-PD-L1/PD-1 항체와 병용하여 티라글루탐의 피하 투여의 안전성, 약동학(PK) 및 내약성을 평가하기 위한 병용 요법, 공개 라벨 및 다기관 연구는 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양이 있는 대상체에서 실시될 것이다. 본 연구는 주기 1(주기 2 투약 전)에서 혈청 티라글루탐 및 아테졸리주맵 C_{trough}의 PK 분석을 기반으로 아테졸리주맵을 정맥내(IV) 이어서 티라글루탐을 IV로 순차 투여한 것과 노출 면에서 비등한 티라글루탐 피하(SC) 용량을 결정할 것이다. 티라글루탐 SC 및 아테졸리주맵 SC는 3개 코호트 모두에 사용될 것이다.

[0807] 대상체는 3개 코호트 중 하나에 등록될 것이다: 코호트 1은 대략 10-18명의 평가 가능한 대상체로 구성될 것이고; 코호트 2와 3은 각각 약 30명의 평가 가능한 대상체로 구성될 것이다. 총 수는 대략 70-78명의 평가 가능한 대상체가 될 것이다.

[0808] 코호트 1, 주기 1에서: 대상체는 제1 주기(21일)의 1일차에 복부에 2000 mg의 아테졸리주맵 SC와 복합된 880 mg의 티라글루탐 SC를 투여받게 된다. 코호트 1, 주기 2에서: 대상체는 주기 2부터 질병 진행, 임상적 이점의 소

실, 허용 불가능한 독성 또는 동의 철회시까지 3주마다(Q3W)(각 주기의 1일차) 1200 mg의 아테졸리주맙 IV, 이어서 600 mg의 티라골루맙 IV를 투여받게 된다.

- [0809] 코호트 2, 주기 1 내지 3에서: 대상체는 코호트 1 이후 결정될 용량으로 3회 주기(각 21일) 동안 각 주기의 1일차에 허벅지에 Q3W로 티라골루맙 SC를 아테졸리주맙 SC와 복합하여 투여받게 된다. 코호트 2, 주기 4에서: 대상체는 주기 4부터 시작하여 질병 진행, 임상적 이점의 소실, 허용 불가능한 독성 또는 동의 철회시까지 Q3W(각 주기의 1일차) 1200 mg의 아테졸리주맙 IV, 이어서 600 mg의 티라골루맙 IV를 투여받게 된다.
- [0810] 코호트 3, 주기 1 내지 3에서: 대상체는 코호트 1 이후 결정될 용량으로 3회 주기(각 21일) 동안 각 주기의 1일차에 복부에 Q3W로 티라골루맙 SC를 아테졸리주맙 SC와 복합하여 투여받게 된다. 코호트 3, 주기 4에서: 대상체는 주기 4부터 시작하여 질병 진행, 임상적 이점의 소실, 허용 불가능한 독성 또는 동의 철회시까지 Q3W(각 주기의 1일차) 1200 mg의 아테졸리주맙 IV, 이어서 600 mg의 티라골루맙 IV를 투여받게 된다.
- [0811] 코호트 2 및 3에 대한 용량은 예측된 노출이 이들 약제 또는 약물의 IV 순차 투여로 테스트된 노출과 유사하다는 것을 결정하기 위해 코호트 1을 기반으로 선택될 것이다.
- [0812] 코호트 2 및 3은 동시에 또는 순차적으로 시작할 수 있거나, 상기 2개 약물의 SC 사용을 위한 최적 용량을 결정하기 위해 하나만 필요할 수 있는 경우 코호트 중 하나만의 등록이 수행될 수 있다.
- [0813] 독성 이외의 이유로 코호트 1에서 2회 주기, 또는 코호트 2 및 3에서 4회 주기가 완료되기 전에 연구 치료제를 조기에 중단한(중단으로 정의됨) 대상체는 평가 가능한 것으로 간주되지 않는 경우 교체될 수 있다.
- [0814] 모든 대상체는 가능한 한 빨리, 특히, 제1 주사 후 처음 72시간 동안 모든 증상과 이상 사례를 보고해야 한다. 각 코호트의 처음 2명의 대상체(코호트 2와 3의 대상체는 동시에 등록될 수 있음)는 그 다음 환자에게 투여하기 전 1주일 동안 관찰될 것이다. 각 코호트에서 세 번째 대상체 이후에는 환자 등록에 시차를 두지 않을 것이다. 모든 안전성 데이터에 대한 코호트 검토는 각 코호트의 마지막 환자가 두 번째 주기 용량을 받은 후 7일 후에 시작된다.
- [0815] 연구 치료 개시 후, 모든 이상 사례는 연구 치료제의 최종 투여 후 30일까지 또는 새로운 전신 항암 요법이 개시될 때까지 중 먼저 발생하는 시점까지 보고될 것이며 심각한 이상 사례는 연구 치료제 최종 투여 후 90일까지 또는 새로운 전신 항암 요법이 개시될 때까지 중 먼저 발생하는 시점까지 계속해서 보고될 것이다. 또한, 특별한 관심 대상의 이상 사례는 후속 항암 요법의 개시와 관계없이 연구 치료제의 최종 투여 후 90일까지 계속 보고될 것이다. 이 기간 후에는 연구용 약제(들) 또는 약물(들)을 사용한 사전 치료와 관련이 있다고 생각되는 사망 또는 심각한 이상 사례들을 보고해야 한다. 이상 사례는 기준 등급 이상으로 해결되거나, 해당 이상 사례가 안정한 것으로 평가되거나, 대상체가 추적 조사를 할 수 없거나 환자가 동의를 철회할 때까지 추적조사되어야 한다. 최종 결과가 보고될 때까지 연구 치료제 또는 프로토콜 관련 절차와 관련된 것으로 간주되는 모든 심각한 이상 사례들을 따르기 위해 모든 노력을 기울여야 한다.
- [0816] 종양 평가는 방사선학적 진행성 질병(PD) 또는 임상적 이점의 소실될 때까지 처음 48주 동안 6주마다(Q6W)(± 7일), 이후에는 9주마다(Q9W)(± 7일) 수행될 것이다. 대상체는 사망, 추적조사 실패, 연구 중단 또는 후원자에 의한 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 OS에 대해 추적 조사된다.
- [0817] 임의의 코호트에서 국소 내약성이 부족한 경우, 아테졸리주맙 SC 및 티라골루맙 SC에 대한 주사 부위가 별도로 인 또 다른 코호트가 평가될 수 있다.
- [0818] 본 연구 참여 기준을 충족하지 않는 대상체(즉, 스크리닝 실패)는 한 번의 리스크리닝(rescreening) 기회에 대한 자격이 있을 수 있다(대상체 당 총 2회 스크리닝). 대상체는 이전에 동의서에 서명한 후 28일 이내에 리스크리닝을 받은 경우 동의서에 다시 서명할 필요가 없다.
- [0819] 현재 계획된 코호트로부터 얻은 PK가 병용되는 SC 투여에 적절한 제3상 용량을 예측하는 데 불충분하다고 간주되는 경우, 추가 용량을 탐색하기 위한 추가 코호트가 추가될 수 있다. 또한, 생체 이용률에 따라, SC 투여 후 주기 1의 전체 노출이 IV 투여 후의 노출과 비등함을 결정하기 위해 코호트 2 또는 3에서 로딩 용량이 필요할 수 있다. 용량 선택에 따라 예상 노출이 이전에 아테졸리주맙 및 티라골루맙에 대해 평가된 용량의 IV 투여에서 나타난 노출과 비등한지 여부가 결정될 것이다. 내약성 문제가 있는 경우, 2가지 약제 또는 약물의 SC 투여를 평가하는 안전성 코호트(다른 부위 또는 다른 시간 일정에 따라 별도로)가 평가될 수 있다.
- [0820] 도 18은 연구 설계의 개요를 제공한다. 연구 기간 동안 방사선학적 질병 진행 기준을 충족하고 임상적 이점의 증거를 보이는 대상체는 다음 기준을 모두 충족하는 경우 티라골루맙 및 아테졸리주맙으로 치료를 계속할 수 있

다:

- [0821] 1. 평가된 임상적 이점의 증거:
- [0822] 2. 질병의 명백한 진행을 나타내는 증상 및 징후(실험실 수치의 악화(예를 들어, 새로운 고칼슘혈증 또는 악화되는 고칼슘혈증) 포함)가 없음;
- [0823] 3. 질병 진행으로 인한 것일 수 있는 동부 협력 종양 학회(ECOG) 수행능력 상태의 저하 없음;
- [0824] 4. 프로토콜에서 허용된 의료 처치로 관리할 수 없는 중요한 해부학적 부위에서의 종양 진행(예를 들어, 연수막 질병)의 부재; 및
- [0825] 5. 환자는 초기 방사선학적 진행 시점에 연구 치료를 계속하기 위해 다른 치료 옵션을 연기한다는 점을 인정하는 서면 동의서를 제공해야 한다.
- [0826] 질병 진행으로 인한 임상적 악화가 발생하는 경우 언제든지 또는 4-8주 후에 수행된 추적조사 스캔에서 질병 진행이 확인되는 경우, 치료가 중단될 것이다.
- [0827] 연구의 종료는 마지막 대상체, 마지막 방문이 발생한 날짜 또는 통계 분석에 필요한 마지막 데이터 포인트가 발생한 날짜(즉, 마지막 대상체, 마지막 대상체, 마지막 방문이 어느 코호트에 있는지에 따라 코호트 2 또는 3의 마지막 대상체) 또는 마지막 대상체로부터 안전성 추적조사가 완료된 날짜 중 먼저 발생한 시점으로 정의된다. 첫 번째 대상체의 스크리닝시부터 연구 종료시까지 전체 연구 기간은 약 2년이 될 것으로 예상된다.
- [0828] **목표 및 평가변수**
- [0829] 본 연구는 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양이 있는 대상체를 대상으로 단일 피하 주사로 투여된 다양한 용량의 티라글루맷 및 아테졸리주맷(예를 들어, 티라글루맷 및 아테졸리주맷 SC와 rHuPH20의 복합)의 그리고 정맥 내 티라글루맷과 아테졸리주맷의 순차 투여의 약동학(PK), 안전성, 내약성 및 탐색적 효능을 평가할 것이다.
- [0830] 1차 PK 목표는 1주기 또는 2주기 투여 전에서 모형에서 예측된 혈청 티라글루맷 및 아테졸리주맷 최저 농도(C_{trough}) 평가변수에 기반하여 PK 분석을 통해, 티라글루맷과 아테졸리주맷의 정맥내 순차 투여와 비등한 노출량을 제공하는 티라글루맷과 아테졸리주맷 피하 복합물의 최적 투여 용량을 결정하는 것이다. 2차 PK 목표는 (1) 피하 투여 중 다양한 시점에서의 혈청 티라글루맷 농도 및 (2) 피하 투여 중 다양한 시점에서의 혈청 아테졸리주맷 농도의 평가변수들을 기반으로 티라글루맷과 아테졸리주맷 피하 복합물의 PK 프로파일을 특성화하는 것이다. 기타 PK 매개변수, 예를 들어, 농도 곡선 아래 면적(AUC) 및 최대 농도(C_{max})도 평가될 것이다.
- [0831] 안전성 목표는 이상 반응 발생률 및 중증도의 평가변수를 사용하여 티라글루맷 및 아테졸리주맷의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이며, 여기서 중증도는 이상 사례들에 대한 국립 암 연구소의 공통 용어 기준(NCI CTCAE) v5.0에 따라 결정될 것이다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 중증도는 미국 이식 및 세포 요법 협회(ASTCT) CRS 합의 등급 척도에 따라 결정될 것이다. 탐색적 안전성 목표는 또한 주사 부위 반응 발생률의 평가변수에 기반하여 티라글루맷과 아테졸리주맷의 피하 복합물의 안전성과 내약성을 평가할 것이며, 이는 국소 주사 부위 증상 평가(LISSA)를 사용하여 평가될 것이다.
- [0832] 면역원성 목표는 티라글루맷, 아테졸리주맷, 및 재조합 인간 히알루로니다제(rHuPH20)에 대한 면역 반응을 평가하는 것이 될 것이다. 평가변수에는 기준선에서 티라글루맷에 대한 항-약물 항체(ADA)의 유병률과 연구 기간 동안 티라글루맷에 대한 ADA의 발생률, 기준 시점에서 아테졸리주맷에 대한 ADA의 유병률과 연구 기간 동안 아테졸리주맷에 대한 ADA의 발생률, 및 기준선에서 rHuPH20에 대한 ADA의 유병률과 연구 기간 동안 rHuPH20에 대한 ADA의 발생률이 포함된다. 탐색적 면역원성 목표는 또한 티라글루맷 ADA 상태와 PK, 안전성 및/또는 효능 평가변수 간의 관계, 아테졸리주맷 ADA 상태와 PK, 안전성 및/또는 효능 평가변수 간의 관계, 그리고 rHuPH20 ADA 상태와 PK, 안전성 및/또는 효능 평가변수 간의 관계를 기반으로 ADA의 잠재적 효과를 평가할 것이다.
- [0833] 탐색적 효능 목표는 다음에 기초하여 티라글루맷 및 아테졸리주맷의 효능 반응을 평가하는 것을 포함할 것이다:
- [0834] 1. 고형 종양의 반응 평가 기준 버전 1.1(RECIST v1.1)에 따라 연구 시작부터 질병 진행의 처음 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망 시까지의 시간으로 정의되는 무진행 생존(PFS);
- [0835] 2. RECIST v1.1에 따라 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 보이는 대상체의 비율로 정의되고 초기 문서화 후 ≥ 4 주에 반복 평가로 확인된, 객관적 반응률(ORR);
- [0836] 3. 예를 들어, DOR은 RECIST v1.1에 따라 문서화된 객관적인 반응의 처음 발생 시점부터 처음 문서화된 질병 진

행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 시까지의 시간으로 정의되는 객관적 반응의 지속기간(DOR).

[0837] 4. 연구 시작부터 임의의 원인으로 인한 사망 시까지의 시간으로 정의되는 전체 생존(OS).

[0838] 이론적근거

[0839] 아테졸리주맙 SC 및 티라골루맙 SC 복합물은 혈청 농도를 아테졸리주맙 1200 mg IV Q3W 및 티라골루맙 600 mg IV Q3W와 비등하게 만드는 용량을 선택하는 목적으로 투여될 것이다.

[0840] 1875 mg의 아테졸리주맙 용량은 연구 1의 파트 2(제 3상)에서 허벅지에서 연구 중이며 이는 연구 1 파트 1(제 1b상)의 결과에 기초하는데, 여기서 주기 1에서 1200mg IV 용량과 유사한 AUC를 달성하려면 56% 더 높은 용량의 아테졸리주맙 SC가 필요했다. 해당 연구의 동일한 1b상 파트에서 복부에서의 아테졸리주맙의 생체 이용률은 허벅지에서보다 ~10% 더 낮았다. 따라서 코호트 1에서는 복부에 투여할 계획이므로 더 높은 용량인 200 mg을 선택하였다.

[0841] 티라골루맙은 임상 시험에서 SC 제제를 사용하여 투여되지 않았기 때문에, 코호트 1의 경우, 아테졸리주맙과 유사한 생체 이용률을 가정하여 SC 제제에 대한 880 mg의 용량이 선택되었다. 이들 2개 분자가 이전에 SC 경로로 함께 투여된 적이 없다는 점을 고려하면, 생체 이용률은 코호트 1에서 재평가될 것이며, 코호트 2 및 3에 대한 용량/요법은 코호트 1의 PK 결과에 기초할 것이다. 최대 1200 mg IV 티라골루맙 및 20 mg/kv IV 아테졸리주맙의 용량은 개별 투여 시 내약성이 양호한 것으로 간주된다. 1200 mg IV 아테졸리주맙과 1200 mg IV 티라골루맙의 순차적 투여도 이전에 평가되었다.

[0842] 티라골루맙의 용량(예를 들어, 880 mg)은 600 mg IV와 비교하여 SC 투여에 대한 ~80%의 추정 생체이용률을 기반으로 한다. SC 흡수로 인해 해당 약물이 IV 투여보다 더 느리게 순환되기 때문에, 제1 주기 노출(AUC)이 600 mg IV의 제1 주기 노출과 비등함을 판단하기 위해 추가로 20 내지 30% 용량이 추가된다. 코호트 1에서 결정된 생체 이용률이 더 낮은 경우(예를 들어, 40% 만큼 낮음), 동일한 노출을 결정하기 위해 코호트 2 또는 3에서 티라골루맙에 대해 최대 1120 mg의 용량을 사용할 수 있다. 마찬가지로, 코호트 3의 복부 투여의 경우, 코호트 1의 600 mg IV에서 얻은 과거 데이터와 유사한 노출을 얻기 위해 주기 1에 로딩 용량이 필요한 것으로 간주되면, 티라골루맙 2회 용량이 주기 1의 1일차에 투여될 것이다. C_{max} 및 AUC가 어떤 주기에서든 이전에 사용된 고용량의 티라골루맙(예를 들어, 1200 mg IV Q3W)에서 관찰된 노출을 초과하지 않도록 용량을 선택했다.

[0843] 아테졸리주맙의 용량(2000 mg)은 이전 연구에서 관찰된 ~70% 생체 이용률 및 1200 mg IV 투여 후 제1 주기와 비등한 노출(AUC)에 도달하기 위한 추가 ~36% 용량을 기반으로 한다. 허벅지(코호트 2)의 경우, 생체이용률 추정 이 코호트 1에서 확인되면 아테졸리주맙의 용량은 1875 mg이 될 것이다. 복부 투여(코호트 3)의 경우, 주기 1에서 1200 mg IV의 과거 데이터와 유사한 노출을 얻기 위해 주기 1에 로딩 용량이 필요한 것으로 간주되면 2000 mg의 2회 용량이 주기 1의 1일차에 투여된다. 선택된 용량은 어떤 주기에서든 C_{max} 및 AUC가 이전에 사용된 더 높은 용량의 아테졸리주맙(예를 들어, 20mg/kg IV Q3W)에서 나타난 노출을 초과하지 않는 정도일 것이다.

[0844] 사용되는 rHuPH20의 농도는 2000 U/mL이다. SC 투여 후 주기 1에서 적절한 노출을 결정하기 위해 코호트 2 또는 3에서 아테졸리주맙 및 티라골루맙의 더 높은 유지 용량이 필요한 경우, 효소 수준은 동일한 제제를 사용하여 이용된 더 높은 용량으로 인해 rHuPH20에서 테스트된 최고 용량에 가까울 것으로 예상된다. 효소 농도는 1일차에 코호트 2와 3에서 측정될 것이다.

[0845] 분석

[0846] 피하 투여 후 약동학(PK)의 특성화를 위해 코호트 1, 2, 및 3의 주기 1의 마지막에 1차 분석을 수행할 것이다. 주기 2에서 4까지의 PK는 정맥내 및 피하 투여 후 모형 기반 생체 이용률 및 PK 비교에 사용될 것이다.

[0847] 본 연구는 치료받은 집단에서 예비 PK, 안전성, 약력학 및 활성 정보를 얻을 것이다. 코호트 1에는 약 10 내지 18명의 적격 대상체가 등록될 것이고, 코호트 2 및 3에는 약 30명의 대상체가 등록될 것이다.

[0848] 기준선 특성에는 ECOG 수행능력 상태가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0849] PK 분석은 연구 치료제의 임의 성분 중 적어도 1회 용량을 투여받았고 적어도 하나의 평가 가능한 투여 후 PK 샘플을 보유한 대상으로 정의된 모든 PK 평가 대상의 데이터에 대해 수행될 것이다. PK 평가를 위한 혈청 샘플은 다양한 시점에서 수집될 것이다. 일차 PK 평가변수는 주기 1 또는 투여 전 주기 2에서의 모형-예측된 혈청 티라골루맙 및 아테졸리주맙 C_{trough} 일 것이다. PK 분석 집단에는 다양한 매개변수(예를 들어, AUC, t_{max} , C_{max} , 반

감기, C_{trough})를 추정할 수 있게 하는 충분한 데이터가 있는 대상체와 치료별 대상체 그룹이 포함된다.

- [0850] 안전성 분석 집단에는 연구 치료제의 임의 성분 중 적어도 1회 용량을 받은 등록 대상체가 포함될 것이며, 대상체는 제공받은 치료에 따라 그룹화된다. 통증 및 주사 부위 증상 평가는 연구 치료제의 임의 성분들 중 적어도 1회 용량을 투여받은 대상체에서 수행될 것이다. 임의의 양의 연구 치료제를 받은 모든 대상체가 안전성 분석에 포함될 것이다. 안전성은 이상 사례의 요약, 실험실 테스트 결과의 변화, 활력징후 및 ECG의 변화, 연구 치료제에 대한 노출을 통해 평가될 것이다.
- [0851] 연구 치료제 노출(예를 들어, 치료 기간, 투여받은 총 용량, 및 주기의 수 및 용량 수정)이 요약될 것이다. 이상 사례에 대한 모든 축약 용어들은 국제 의학 용어 동의어(Medical Dictionary for Regulatory Activities thesaurus terms)에 대해 매핑되며, 이상 사례 중증도는 척도(예를 들어, NCI CTCAE v5.0)에 따라 등급화될 것이다. 연구 치료의 제1 투여 당시 또는 그 이후에 발생한 모든 이상 사례, 심각한 이상 사례, 사망을 초래하는 이상 사례, 특별 관심 대상의 이상 사례, 및 연구 치료 중단을 가져오는 이상 사례(즉, 치료로 인한 이상 사례)는 매핑된 용어, 적절한 동의어 수준, 및 중증도 등급 별로 요약될 것이다. 주사 부위 반응 발생률 및 통증 평가는 국소 주사 부위 증상 평가(LISSA)를 통해 각 피하 티라골루맙과 아테졸리주맙 복합물 주사를 완료한 후 다양한 시점에 수행될 것이다. 통증의 강도 그리고 기준선으로부터 부위 통증, 발적 및 붓기의 변화를 평가하기 위해 TASQ-SC 또는 TASQ-IV가 대상체에 의해 사용될 것이다. PPQ는 대상체들에서 투여 방법에 대한 전반적인 선호도를 분석하는 데 사용될 것이다.
- [0852] 관련 실험실, 활력징후(예를 들어, 맥박수, 호흡수, 혈압, 맥박산소측정 및 체온) 및 ECG 데이터가 시간별로 표시되며 적절한 경우 등급이 표시될 것이다. 정상 범위를 벗어난 값은 플래그가 지정될 것이다. 선택된 실험실 테스트의 시프트 테이블은 기준선 및 기준선 이후 최대 중증도 등급을 요약하는 데 사용될 것이다. 활력 징후 및 ECG의 변화가 요약될 것이다.
- [0853] 면역원성 분석 집단은 적어도 하나의 ADA 평가를 받은 대상체들을 포함한다. 대상체는 제공받은 치료 또는 배경된 치료에 따라 그룹화될 것이다. 주요 평가변수는 다음과 같을 것이다:
- [0854] 1. 기준선에서 티라골루맙에 대한 ADA의 유병률 및 연구하는 동안 티라골루맙에 대한 ADA의 발생률;
- [0855] 2. 기준선에서 티라골루맙에 대한 ADA의 유병률 및 연구하는 동안 티라골루맙에 대한 ADA의 발생률;
- [0856] 3. 기준선에서 rHuPH20에 대한 ADA의 유병률 및 연구 동안 rHuPH20에 대한 ADA의 발생률.
- [0857] 기준선(기준선 유병률) 및 약물 투여 후(치료 유발 ADA 발생률)에서 ADA 양성 환자 및 ADA 음성 환자의 수와 비율을 치료군별로 요약할 것이다. 치료 유발 ADA 발생률은, 대상체들이 기준선에서 ADA 음성이거나 데이터가 누락되었지만 치료제에 대한 노출 후 ADA 반응이 발생한 경우(치료 유발 ADA 반응); 또는 기준선에서 ADA 양성이고 하나 이상의 샘플의 기준선 이후 역가가 기준선 샘플의 역가보다 0.60 역가 단위 이상 큰 경우(치료 강화 ADA 반응), 대상체들이 ADA 양성인 것으로 간주될 때 결정될 것이다. 대상체들이 기준선에서 ADA 음성이거나 데이터가 누락되었고 기준선 이후의 모든 샘플들이 음성인 경우, 또는 기준선에서 ADA 양성이지만 기준선 샘플의 역가보다 0.60 역가 단위 이상 큰 역가의 기준선 이후 샘플들이 없는 경우 (치료에 영향받지 않음), 환자는 ADA 음성으로 간주된다.
- [0858] 실시예 9. 티라골루맙과 아테졸리주맙의 병용 요법, 공개 라벨, 다기관 고정 용량 병용제 연구
- [0859] 항-TIGIT 단일클론 항체 티라골루맙과 항-PD-L1 단일클론 항체인 아테졸리주맙을 병용하는 정맥내 고정 용량 병용제(FDC) 투여의 안전성, 약동학(PK) 및 면역원성을 평가하기 위한 병용 요법, 단일군 및 공개 라벨 연구는 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 고형 종양 대상체들을 대상으로 수행될 것이다. 고정 용량 제제는 하나의 바이알과 하나의 IV 백 각각의 병용제를 준비하고 투여할 수 있어 주입 횟수와 투여 시간을 줄일 수 있다. 이를 통해 작업 흐름 효율성을 개선하고, 순차적 투여에 비해 치료 및 관찰 시간을 줄이고, 투약 오류를 줄여 환자 및 의료 자원 부담을 줄이게 될 것이다.
- [0860] 질병이 국소 진행성, 재발성 또는 전이성인 조직학적으로 확인된 PD-L1 선택 고형 종양을 갖는 대략 40-60명의 대상체가 등록될 것이다. 등록된 대상체는 참여를 위한 모든 적격 기준을 충족해야 하며 한 번의 리스크리닝 기회를 얻을 자격이 있을 수 있다. 리스크리닝을 받은 대상체의 경우 모든 적격성 기준을 재평가하고 해당되는 경우 심사 평가를 반복할 것이다. 등록된 대상체는 이전에 자신의 암에 대한 체크포인트 억제제 치료(예를 들어, 항-PD-L1/PD-1, 항-CTL1-4 및 항-TIGIT)를 받은 적이 없으며(CPI-나이프), 일부 대상체(예를 들어, 적어도 20명의 대상체)는 암 면역요법(CIT) 경험이 없을 것이다(CIT-나이프).

- [0861] 스크리닝 동안, PD-L1 발현에 대해 적격 가능성이 있는 각 대상체의 종양 표본을 VENTANA® PD-L1(SP263) 면역 조직화학(IHC) 검정을 사용하여 전향적으로 테스트할 것이다.
- [0862] 대상체는 21일 주기 각각의 1일차에(즉, 3주마다 1회 또는 Q3W) 600 mg 티라골루맙과 1200 mg 아테졸리주맙의 고정 용량 병용제를 정맥내 투여받게 될 것이다. 치료는 조사자 평가 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST) v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행, 방사선학적 질병 진행 후 치료를 계속하는 대상체의 임상적 이점의 소실 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 계속 될 것이다. 대상체는 스크리닝 시 그리고 치료 기간 동안 종양 평가를 받게 된다.
- [0863] 연구 동안, 티라골루맙 및 아테졸리주맙 약동학을 모니터링하고 티라골루맙 및/또는 아테졸리주맙에 대한 항체(즉, 항-약물 항체 또는 ADA)의 존재를 검출하기 위해 혈청 샘플을 수집할 것이다. 탐색적 바이오마커 평가를 위해 추가 종양 조직 및 혈청 샘플을 수집할 것이다.
- [0864] 도 19는 연구 설계의 개요를 제공한다. 연구 기간 동안, RECIST v1.1에 따른 질병 진행 기준을 충족하고 임상적 이점의 증거를 보이는 대상체는 다음 기준을 충족하는 경우 티라골루맙과 아테졸리주맙 고정 용량 병용제로 연구 치료를 계속할 수 있다:
- [0865] (1) 임상적 이점의 증거;
- [0866] (2) 질병의 명백한 진행을 나타내는 증상 및 징후(실험실 수치 악화(예를 들어, 새로운 고칼슘혈증 또는 악화되는 고칼슘혈증) 포함)가 없음;
- [0867] (3) 질병 진행으로 인한 것일 수 있는 동부 협력 종양 학회(ECOG) 수행능력 상태의 저하 없음;
- [0868] (4) 프로토콜에서 허용된 의료 처치로 관리할 수 없는 중요한 해부학적 부위에서의 종양 진행(예를 들어, 연수막 질병)의 부재; 및
- [0869] (5) 대상체는 RECIST v.1.1에 따라 초기 방사선학적 진행 시점에 연구 치료를 계속하기 위해 다른 치료 옵션을 연기한다는 점을 인정하는 서면 동의서를 제공해야 한다.
- [0870] 목표 및 평가변수
- [0871] 목표 및 해당 평가변수는 아래 표 21에 설명되어 있다.

[0872] 표 21. 목표 및 평가변수

일차 목표	해당 평가변수
1. 티라골루맙 및 아테졸리주맙 IV FDC 의 안전성과 내약성을 평가	1. 이상 사례의 발생률 및 중증도, 중증도는 NCI CTCAE v5.0(최대 약 24 개월)에 따라 결정됨. a. CRS 중증도는 또한 ASTCT CRS 합의 등급화 척도에 따라 결정될 것이다.
이차 목표	해당 평가변수
1. IV FDC 투여 후 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 약동학을 특성화	1. 다음 매개변수에 대해 지정된 시점에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 혈청 농도: a. 주기 1(1, 2, 8 및 15 일차)에서 농도-시간 곡선 아래 면적 b. 주기 1(1, 2, 8 및 15 일차)에서 C_{max} c. 주기 1 에서 C_{min} 및 CL 과 같은 추가 PK 매개변수가 적절하게 보고될 것이다.
2. 항-티라골루맙 및 항-아테졸리주맙 항체를 측정하여 IV FDC 투여 후 티라골루맙 및 아테졸리주맙에 대한 면역 반응을 평가	2. 연구 중(주기 1-4, 8, 12, 16 의 1 일차 및 치료 중단 방문(최대 약 24 개월)) 기준선에서 티라골루맙에 대한 ADA 의 유병률 및 티라골루맙에 대한 치료 유발 ADA 의 발생률, 3. 기준선에서 아테졸리주맙에 대한 ADA 의 유병률 및 연구 중 아테졸리주맙에 대한 ADA 의 발생률. (주기 1-4, 8, 12, 16 의 1 일차 및 치료 중단 방문(최대 약 24 개월)).
탐색 목표	해당 평가변수
1. 티라골루맙 및 아테졸리주맙 IV FDC 의 효능 반응을 평가	1. PFS, RECIST v1.1 에 따라 질병 진행을 경험하지 않거나 원인으로 사망하는 참가자의 비율로 정의 2. ORR, RECIST v1.1 에 따라 ≥ 4 주 간격으로 투변의 연속 측정시 CR 또는 PR 를 보인 환자의

[0873]

	비율로 정의 3. DOR, RECIST v1.1 에 따라 문서화된 객관적 반응의 처음 발생 시점부터 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 시(들 중 먼저 발생하는 시점)까지의 시간으로 정의. 4. 등록 후 OS, 등록 시점부터 임의의 원인으로 인한 사망 시까지의 시간으로 정의.
2. IV FDC 투여 후 티라골루맷 및 아테졸리주맷의 탐색적 PK 매개변수를 특성화	5. 다음 매개변수에 대해 다양한 시점에서 티라골루맷 및 아테졸리주맷의 혈청 농도: a. 주기 2, 3, 4, 8, 12 및 16 에서의 C_{max} 및 C_{min} b. V_{ss} c. 반감기 d. 누적비율 e. 정상상태에 도달하는 시간
3. 본 연구의 탐색적 면역원성 목표는 티라골루맷 및 아테졸리주맷 IV FDC 에서 ADA 의 잠재적 효과를 평가하는 것이다	6. 티라골루맷 ADA 상태에 따라 적절하게 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수를 평가. 7. 아테졸리주맷 ADA 상태에 따라 적절하게 유효성, 안전성 또는 PK 평가변수를 평가.
ADA = 항-약물 항체; ASTCT = 미국 이식 및 세포 치료 학회; CL = 청소율; C_{max} = 최대 혈청 농도; C_{min} = 최소 혈청 농도; CR = 완전 반응; CRS = 사이토카인 방출 증후군; DOR = 반응 지속기간; FDC = 고정 용량 병용제; NCI CTCAE = 임상 사례에 대한 국립 암 연구소 공동 용어 기준; ORR = 객관적 반응률; OS = 전체 생존; PD = 약력학; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; PR = 부분 반응; RECIST = 고형 종양의 반응 평가 기준; TIGIT = 면역글로불린 및 면역수용체 티로신 기반 억제 모티프 도메인을 포함하는 T 세포 면역수용체; V_{ss} = 정상상태에서의 분포 용적	

[0874]

[0875]

이론적근거

[0876]

티라골루맷 및 아테졸리주맷의 FDC는 질병이 국소 진행성, 재발성 또는 전이성인 조직학적으로 확인된 PD-L1-선택된 고형 종양이 있는 대상체에서 안전성, 약동학 및 면역원성을 평가할 목적으로 투여될 것이다. 대상체는 다음 징후 중 하나를 가질 수 있다: 식도 선암종(EAC), 식도 편평 세포 암종(ESCC), 위식도 접합부 암(GEJ), 간세포 암종(HCC), 흑색종, 비소세포폐암(NSCLC), 신장세포암(RCC), 두경부 편평 세포 암종(SCCHN), 및 요로상피 방광암(UBC).

[0877]

상기 IV FDC 제제는 각각 하나의 바이알과 하나의 IV 백의 조합물을 준비하고 투여할 수 있어 주입 횟수와 투여 시간을 줄일 수 있다. 이 제제는 다음을 통해 환자의 의료 자원 부담을 줄일 수 있다: (1) 작업 흐름 효율성 개선, (2) 순차 투여에 비해 치료 및 관찰 시간 감소, (3) 개별 바이알들로부터 투여되는 티라골루맷 및 아테졸리주맷의 용량 및/또는 용적의 차이로 인해 발생하는 투약 오류 감소.

[0878]

VENTANA® PD-L1(SP263) IHC 분석은 PD-L1 단백질의 정성적 IHC 평가를 위한 것이며 표 22에 언급된 적응증에 대해 사전 지정된 컷오프에 기반하여 PD-L1 양성인 대상체를 식별하는 데 사용된다.

표 22. 고형 종양에 의한 VENTANA® PD-L1 (SP263) IHC 검정 컷오프

적응증	컷오프
ESCC	10% TAP 점수
GEJ, EAC	1% TAP 점수
HCC	1% TAP 점수
흑색종	1% TC
NSCLC	1% TC
RCC	1% TC
SCCHN	1% TC
UBC	25% TC 또는 25% IC
EAC = 식도 선암증; ESCC = 식도 편평 세포 암증; GEJ = 위식도 접합부 암; IC = 면역 세포; IHC = 면역조직화학적; NSCLC = 비소세포폐암; RCC = 신장세포암; SCCHN = 두경부의 편평 세포 암증; TAP = 종양 부위 양성; TC = 종양 세포; UBC = 요로상피 방광암	

연구 평가 및 절차

본 연구에서 수행될 효능 평가에는 종양 평가(예를 들어, 방사선학적 평가) 및 반응 평가가 포함된다. 대상체는 투여 지연에 관계없이 스크리닝 시, 치료 개시 후 처음 48주(주기 1의 1일차) 동안 6주마다(+7일), 그 이후에는 9주마다(+7일) 종양 평가를 받게 될 것이다. 대상체는 RECIST v1.1에 따라 방사선학적 질병 진행 또는 임상적 이점 소실, 동의 철회, 사망 또는 연구 종료 발생될 때까지 종양 평가를 계속 받게 될 것이다. 측정 가능하고/가능하거나 평가 가능한 모든 병변을 스크리닝 시 평가하고 문서화할 것이다. 스크리닝 평가에는 흉부, 복부, 및 골반을 대조하는 CT 스캔이 포함될 것이다. 조영제를 사용한 CT 스캔이 금지인 경우(예를 들어, 조영제 알레르기가 있거나 신장 청소율 장애가 있는 대상체), 흉부에 대한 비조영 CT 스캔을 수행하고 복부 및 골반의 자기 공명 영상(MRI) 스캔을 실시할 것이다. 모든 알려졌거나 의심되는 질병 부위는 스크리닝에서 평가될 것이다. 모든 참가자는 중추신경계(CNS) 전이를 평가하기 위해 스크리닝 시 뇌의 MRI 또는 CT 스캔(조영제 사용)을 받게 될 것이다. 객관적 반응은 RECIST v1.1에 따라 결정되며 내부 일관성을 확인하기 위해 동일한 대상체에 대한 평가가 수행될 것이다. 탐색적 평가변수(예를 들어, 객관적 반응률(ORR), 반응 기간(DOR), 무진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS))이 평가될 것이다.

본 연구에서 수행될 안전성 평가에는 신체 검사, 활력 징후(예를 들어, 고막 온도, 맥박수, 호흡수 및 혈압)의 측정, 수행능력 상태, 심전도(ECG), 임상 안전성 실험실 테스트, 임신 테스트 및 자가 항체 테스트가 포함된다.

수행능력 상태는 ECOG 수행능력 상태 척도를 사용하여 측정될 것이다.

심박수를 계산하고 PR 간격 및 QRS 간격을 측정하는 ECG 기기를 사용하여 단일 12-리드 ECG를 얻을 것이다. ECG는 동시에 예정된 다른 절차(예를 들어, 활력징후 측정 및 채혈) 전에 수집되며 식사 후 3시간 이내에는 수집되지 않을 것이다. ECG 전 휴식 기간과 ECG 기록 중에 환경적 방해 요소를 포함하여 심박수 변화를 유발할 수 있는 상황은 피해야 한다.

수행될 임상 안전성 실험실 테스트는 다음을 포함할 것이다:

1. 혈액학: 백혈구(WBC) 수, 적혈구(RBC) 수, 헤모글로빈, 적혈구 용적률, 혈소판 수 및 감별 수(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구 및 림프구);

2. 화학 패널(혈청 또는 혈장): 중탄산염 또는 총 이산화탄소, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 염화물, 글루코스, BUN 또는 요소, 크레아티닌, 총 단백질, 알부민, 인산염, 칼슘, 총 빌리루빈, ALP, ALT, AST, 크레아티닌 포스포키나제 및 락테이트 탈수소효소;

3. 응고: 국제 표준화 비율(INR) 및 활성화된 부분 트롬보플라스틴 응고 시간(aPTT);

4. 갑상선 기능 테스트: TSH, 유리 T3(또는 유리 T3가 수행되지 않는 부위의 경우 총 T3) 및 유리 T4;

- [0891] 5. 혈청 페리틴 및 C-반응성 단백질;
- [0892] 6. HIV 혈청학;
- [0893] 7. B형 간염 바이러스(HBV) 혈청학: 모든 대상체의 경우 B형 간염 표면 항원(HBsAg), B형 간염 표면 항체(HBsAb) 및 전체 B형 간염 핵심 항체(HBcAb); HBsAg 테스트 음성이고 총 HBcAb 테스트 양성인 대상체의 경우 HBV DNA;
- [0894] 8. C형 간염 바이러스(HCV) 혈청학: 모든 대상체의 경우 HCV 항체; HCV 항체 테스트 양성인 대상체의 경우 HCV RNA;
- [0895] 9. 엡스타인-바 바이러스(EBV) 혈청학;
- [0896] 10. 임신 테스트: 가임기 여성 대상체는 모두 스크리닝 시 혈청 임신 테스트를 받게 될 것이다. 소변 임신 테스트는 후속 방문 시 수행될 것이다; 그리고
- [0897] 11. 계량봉(pH, 비중, 글루코스, 단백질, 케톤 및 혈액)을 포함한 소변 검사.
- [0898] 혈청 샘플의 자가항체 테스트에는 항-핵항체, 항-이중가닥 DNA, 항-호중구 세포질 항체 및 갑상선 과산화효소 항체 테스트가 포함될 것이다. 대상체에게 염증성 관절염이 발생하는 경우, 순환 시트룰린화 펩티드 및 류마티스 인자 항체 역가도 평가될 것이다.
- [0899] 모든 이상 사례는 치료 시작부터 다양한 시점에서 연구 치료제 최종 투여 후 30일까지, 또는 새로운 전신 항암 요법이 개시되는 때까지 중 먼저 발생하는 시점까지 보고될 것이다. 모든 심각한 이상 사례는 연구 치료제 최종 투여 후 90일까지 또는 새로운 전신 항암 요법이 개시될 때까지 중 먼저 발생하는 시점까지 수집 및 추적조사될 것이다. 모든 이상 사례 또는 심각한 이상 사례들은 기준 등급 이상으로 해결되거나, 해당 이상 사례가 안정한 것으로 평가되거나, 대상체가 추적 조사를 할 수 없거나 대상체가 동의를 철회할 때까지 추적조사될 것이다. 이상 사례 중증도는 1-5등급으로 분류되며, 4등급과 5등급은 심각한 이상 사례로 보고될 것이다. 1등급 중증도는 경도; 무증상 또는 경미한 증상; 임상 또는 진단 관찰만 해당; 또는 처치 불필요가 포함된다. 2등급 중증도에는 중간 정도; 최소, 국소 또는 비침습적 처치 필요; 또는 연령에 맞는 일상 생활의 도구적 활동(예를 들어, 식사 준비, 식료품이나 옷 쇼핑, 전화 사용, 돈 관리) 제한이 포함된다. 3등급 중증도에는 중증이거나 의학적으로 유의미하지만 즉시 생명을 위협하는 것은 아닌 것(해당 사례가 “유의미한 의학적 사례”인 경우, 이는 심각한 이상 사례로 보고됨); 입원 또는 입원 연장이 필요한 경우; 비활성화; 또는 일상 생활의 자기 관리 활동(예를 들어, 목욕하기, 옷 입기 및 옷 벗기, 스스로 먹기, 화장실 사용하기, 및 약 복용하기) 불가능 또한 제한이 포함된다. 4등급 중증도에는 생명을 위협하는 결과 또는 긴급 처치가 필요한 경우가 포함된다. 5등급 중증도에는 이상 사례와 관련된 사망이 포함된다.
- [0900] 혈청 샘플에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 평가하기 위한 약동학(PK) 분석은 혈청 농도, 청소율(CL), 정상 상태에서의 분포 용적(V_{ss}) 및 곡선 아래 면적(AUC)을 측정하여 수행될 것이다.
- [0901] 면역원성은 대상체로부터 수집한 혈청 샘플에서 티라골루맙 및 아테졸리주맙에 대한 항-약물 항체(ADA)를 측정하여 평가될 것이다. 샘플은 ADA에 대해 스크리닝될 것이며, 확인된 양성 샘플들에 대한 역가가 보고될 것이다.
- [0902] 실시예 10. 티라골루맙과 아테졸리주맙의 공개 라벨, 다기관 용량 설정 연구
- [0903] 항-PD-L1 단일클론 항체 아테졸리주맙의 피하 투여와 병용되는 항-TIGIT 단일클론 항체 티라골루맙의 피하(SC) 투여 용량을 결정하기 위한 3개의 단일군, 공개 라벨, 다기관 용량 설정 연구는 아테졸리주맙 이후 티라골루맙을 순차적으로 정맥내(IV) 투여하는 것과 비교하여 혈청 티라골루맙 및 아테졸리주맙의 약동학(PK) 분석(즉, 주기 1(주기 2 투여 전)에서 $C_{t_{rough}}$)을 기반으로 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양 대상체에서 시작되었으며 현재 진행 중이다.
- [0904] 본 연구는 다음과 같은 3개 코호트로 구성된다:
- [0905] 코호트 1: 주기 1: 대상체들은 제1 주기(21일)의 1일차에 (1) 880 mg 티라골루맙 SC와 2000 mg 아테졸리주맙 SC를 복부에 복합하여, 또는 (2) 880 mg 티라골루맙 SC와 1875 mg 아테졸리주맙 SC를 허벅지에 복합하여 투여받았다. 주기 2 이후: 대상체는 주기 2부터 질병 진행, 임상적 이점의 소실, 허용 불가능한 독성 또는 동의 철회시까지 3주마다(Q3W)(각 주기의 1일차) 1200 mg의 아테졸리주맙 IV, 이어서 600 mg의 티라골루맙 IV을 투여받게 된다.

- [0906] 코호트 2: 주기 1 내지 3: 대상체는 코호트 1 이후 결정될 용량으로 3회 주기(각 21일) 동안 각 주기의 1일차에 허벅지에 Q3W로 티라골루맵 SC를 아테졸리주맵 SC와 복합하여 투여받게 될 것이다. 주기 4 이후: 대상체는 주기 4부터 시작하여 질병 진행, 임상적 이점의 소실, 허용 불가능한 독성 또는 동의 철회시까지 Q3W(각 주기의 1일차) 1200 mg의 아테졸리주맵 IV, 이어서 600 mg의 티라골루맵 IV을 투여받게 된다.
- [0907] 코호트 3: 주기 1 내지 3: 대상체는 코호트 1 이후 결정될 용량으로 3회 주기(각 21일) 동안 각 주기의 1일차에 복부에 Q3W로 티라골루맵 SC를 아테졸리주맵 SC와 복합하여 투여받게 될 것이다. 주기 4 이후: 대상체는 주기 4부터 시작하여 질병 진행, 임상적 이점의 소실, 허용 불가능한 독성 또는 동의 철회시까지 Q3W(각 주기의 1일차) 1200 mg의 아테졸리주맵 IV, 이어서 600 mg의 티라골루맵 IV을 투여받게 된다.
- [0908] 코호트 2 및 3에 대한 용량은 코호트 1을 기반으로 선택될 것이며, 이는 예측된 노출이 이들 약물의 IV 순차 투여로 테스트된 노출과 유사한지 여부를 결정하기 위해 설계된다.
- [0909] 종양 평가는 방사선학적 진행성 질병(PD) 또는 임상적 이점의 소실될 때까지 처음 48주 동안 6주마다(Q6W)($\pm$ 7일), 이후에는 9주마다(Q9W)($\pm$ 7일) 수행되었다. 대상체는 사망, 추적조사 실패, 연구 중단 또는 후원자에 의한 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 전체 생존(OS)에 대해 계속하여 추적 조사된다.
- [0910] 도 20은 연구 설계의 개요를 제공한다.
- [0911] 목표 및 평가변수
- [0912] 본 연구는 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양이 있는 대상체를 대상으로 단일 SC 주사로 투여된 다양한 용량의 티라골루맵 및 아테졸리주맵(즉, rHuPH20과 티라골루맵 및 아테졸리주맵 SC 복합물)의 그리고 티라골루맵과 아테졸리주맵 IV의 순차 투여의 약동학(PK), 안전성, 내약성 및 탐색적 효능을 평가하기 위해 설계되었다. 목표 및 해당 평가변수는 아래 표 23에 설명되어 있다.

[0913] 표 23. 목표 및 평가변수

일차 PK 목표	해당 평가변수
1. 순차적으로 투여되는 티라골루맙 및 아테졸리주맙 IV 와 비등한 노출을 제공하는 티라골루맙 및 아테졸리주맙 SC 복합물의 최적 용량을 결정	1. 주기 1(즉, 주기 2 투여 전)에서 모형-예측된 혈청 티라골루맙 및 아테졸리주맙 최저 농도(C_{trough})
이차 PK 목표	해당 평가변수
1. 티라골루맙과 아테졸리주맙 SC 복합물의 PK 프로파일을 특성화	1. SC 투여 중 특정 시점들에서의 혈청 티라골루맙 농도 2. SC 투여 중 특정 시점들에서의 혈청 아테졸리주맙 농도
안전성 목표	해당 평가변수
1. 티라골루맙과 아테졸리주맙의 안전성과 내약성을 평가	1. 국립 암 연구소(National Cancer Institute)의 이상 사례에 대한 공통 용어 기준(NCI CTCAE) v5.0 에 따라 중증도가 결정되는, 이상 사례의 발생률 및 중증도. a. 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 중증도는 미국 이식 및 세포 요법 협회(ASTCT) CRS 합의 등급 척도에 따라 결정될 것이다.
탐색적 안전성 목표	해당 평가변수
1. 티라골루맙과 아테졸리주맙의 SC 복합물의 안전성과 내약성을 평가	1. 국소 주사 부위 증상 평가(LISSA)를 사용하여 평가한 주사 부위 반응 발생률
면역원성 목표	해당 평가변수
1. 티라골루맙, 아테졸리주맙 및 rHuPH20 에 대한 면역 반응을 평가	1. 기준선에서 티라골루맙에 대한 항-약물 항체(ADA)의 유병률 및 연구하는 동안 티라골루맙에 대한 ADA 의 발생률

[0914]

	2. 기준선에서 티라골루맵에 대한 ADA 의 유병률 및 연구하는 동안 티라골루맵에 대한 ADA 의 발생률 3. 기준선에서 rHuPH20 에 대한 ADA 의 유병률 및 연구 동안 rHuPH20 에 대한 ADA 의 발생률.
탐색적 면역원성 목표	해당 평가변수
1. 다음 평가변수들에 기반하여 ADA 의 잠재적 효과를 평가:	1. 티라골루맵 ADA 상태와 PK, 안전성 및/또는 효능 평가변수 간의 관계 2. 아테졸리주맵 ADA 상태와 PK, 안전성 및/또는 효능 평가변수 간의 관계 3. rHuPH20 ADA 상태와 PK, 안전성 및/또는 효능 평가변수 간의 관계
탐색적 환자 보고 결과(PRO) 목표	해당 평가변수
1. SC 또는 IV 투여 경로에 대한 환자 선호도 및 환자가 보고한 안전성 및 내약성을 다음 평가변수들에 기반하여 평가:	1. 티라골루맵을 다양한 용량으로 아테졸리주맵과 병용 투여할 때 SC 또는 IV 투여 경로에 대한 환자 선호도 설문지(PPQ)를 사용하여 평가한, 전반적 선호를 나타내는 환자의 비율 2. 요법 투여 만족도 설문지-피하(TASQ-SC) 및 TASQ-정맥내(TASQ-IV)에 의해 평가된, 환자가 보고한 주사 부위 통증, 붓기 및 발적의 기준선 대비 변화
탐색적 효능 목표	해당 평가변수
1. 다음에 기반한 티라골루맵 및 아테졸리주맵의 효능 반응을 평가	1. PFS, 고형 종양의 반응 평가 기준 버전 1.1(RECIST v1.1)에 따라 조사자가 결정하여 연구 시작부터 질병 진행의 처음 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망 시(둘 중 먼저 일어나는 시점)까지의 시간으로 정의

	2. ORR, RECIST v1.1 에 따라 조사자가 결정하여 CR 또는 PR 을 보이는 환자의 비율로 정의되고 초기 문서화 후 > 4 주에 반복 평가로 확인 3. DOR, RECIST v1.1 에 따라 조사자가 결정한 문서화된 객관적인 반응의 처음 발생 시점부터 처음 문서화된 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망(둘 중 먼저 발생하는 시점)까지의 시간으로 정의
2. 다음에 기반하여 OS 를 평가:	4. OS, 연구 시작부터 임의의 원인으로 인한 사망 시까지의 시간으로 정의
ADA = 항-약물 항체; ASTCT = 미국 이식 및 세포 치료 학회; CR = 완전 반응; CRS = 사이토카인 방출 증후군; C_{trough} = 최저 농도; DOR = 반응 기간; IV = 정맥내; LISSA = 국소 주사 부위 증상 평가; NCI CTCAE = 이상 사례에 대한 국립 암 연구소 공통 용어 기준; OS = 전체 생존; PFS = 무진행 생존; PK = 약동학; PPQ = 환자 선호도 설문지; PR = 부분 반응; rHuPH20 = 재조합 인간 히알루로니다제; SC = 피하; TASQ = 요법 투여 만족도 설문지	

[0915] 대상체는 주기 1의 1일차 이후 48주 동안 기준선 및 Q6W(± 7일)에서 종양 평가를 받았다. 48주차 종양 평가가 완료된 후, 종양 평가는 RECIST v1.1에 따른 방사선학적 질병 진행, 동의 철회, 사망 또는 연구 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 9주(± 7일)마다 수행되었다. 질병 진행 이후 RECIST v1.1에 따라 치료를 받은 대상체는 진

행이 처음 기록된 후 Q6W(± 2주)에 종양 평가를 받거나, 임상적으로 필요한 경우 치료가 중단될 때까지 연구 기간에 관계없이 더 자주 종양 평가를 받게 될 것이다. 진행성 질병이나 임상적 이점의 소실이 의심되는 경우 언제든지 스캔을 수행할 수 있다.

[0916] 위에서 설명한 이미지화 기법(예를 들어, CT 스캔 및 MRI)에 대한 반응을 RECIST v1.1을 사용하여 평가했다. 모든 시점에서의 전반적인 종양 반응의 평가는 RECIST v1.1에 기반할 것이다. 다음 주기에 투여하기 전에 결과를 검토했다. 방사선 사진 데이터, 생검 결과 및 임상 상태를 종합적으로 평가한 후 대상체가 허용 불가능한 독성이나 질병 진행으로 인한 증상 악화 없이 임상적 이점을 경험하는 한 티라골루맙 및 아테졸리주맙을 이용한 연구 치료는 계속될 것이다. RECIST v1.1에 따른 질병 진행 기준을 충족하는 대상체는 모든 기준을 충족하고 서면 동의를 제공하는 경우 연구 치료를 계속하는 것이 허용될 것이다.

[0917] 객관적인 반응은 RECIST v1.1에 따라 평가되고 CR 및 PR의 초기 문서화 후 ≥ 4주차에 반복 평가에 의해 결정될 것이다.

[0918] 수행될 실험실 테스트는 다음을 포함할 것이다:

[0919] 1. 혈청학: HIV 혈청학, HBV 혈청학(예를 들어, HBsAg, HBsAb 및 총 HBcAb); HBsAg 및 HBsAb 테스트 음성이고 총 HBcAb 양성인 대상체의 HBV DNA; HCV 혈청학(예를 들어, HCV 항체 및 (HCV 항체 테스트 양성인 경우) HCV RNA); EBV 혈청학(예를 들어, EBV 바이러스 캡시드 항원(VCA) IgM, EBV VCA IgG 또는 EBV 핵항원(EBNA) IgG 및 EBV PCR);

[0920] 2. 혈액학: 감별(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구, 림프구)에 따른 백혈구(WBC) 수, 적혈구(RBC) 수, 헤모글로빈, 적혈구용적률, 혈소판 수 및 감별 수;

[0921] 3. 화학 패널(혈청 또는 혈장): 중탄산염 또는 총 이산화탄소(해당 지역의 치료 표준으로 간주되는 경우), 나트륨, 마그네슘, 칼륨, 칼슘, 염화물, 글루코스, 혈액 요소 질소(BUN) 또는 요소, 크레아티닌, 총 단백질, 알부민, 인산염, 총 빌리루빈, ALP, ALT, AST 및 젖산염 탈수소효소(LDH);

[0922] 4. 계량봉(pH, 비중, 글루코스, 단백질, 케톤, 혈액)을 포함한 소변 검사.

[0923] 5. 임신 테스트: 모든 가임기 여성은 연구 약물 시작 14일 전에 스크리닝 동안 혈청 임신 테스트를 받게 될 것이다. 연구 기간 동안 소변 임신 테스트는 매 주기의 1일차에 투여 후 96시간 이내에, 그리고 연구 치료가 중단된 후에 수행된다;

[0924] 6. 응고(INR 및 aPTT) 또는 프로트롬빈 시간(PTT); 및

[0925] 7. 갑상선 자극 호르몬(TSH), 유리 T3(또는 유리 T3가 수행되지 않는 부위에서는 총 T3) 및 유리 T4.

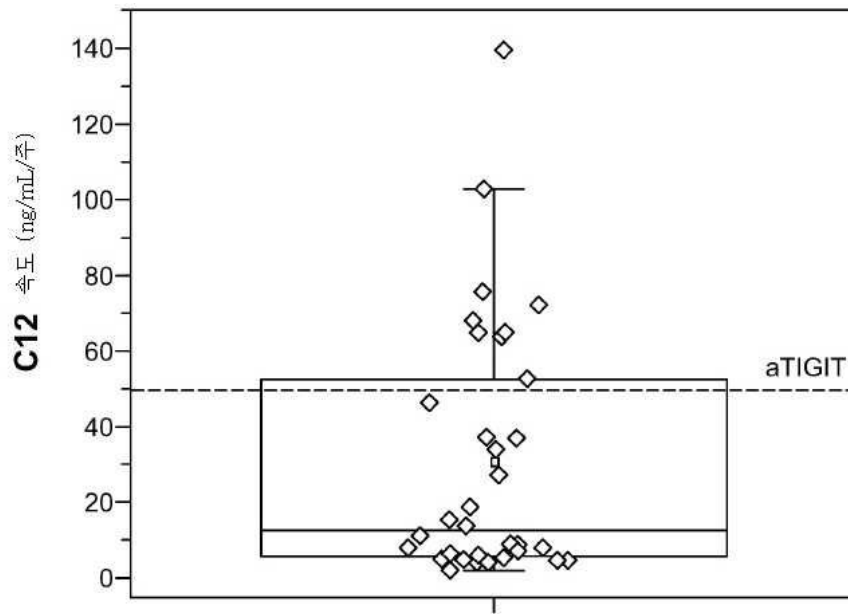
[0926] 본 연구에서 수행된 안전성 평가에는 이상 사례(예를 들어, 심각한 이상 사례 및 특별 관심 대상의 이상 사례) 모니터링 및 기록, 안전성 실험실 평가 수행, 활력징후 측정 및 해당 연구의 안전성 평가에 중요하다고 간주되는 기타 테스트 수행이 포함되었다.

도면

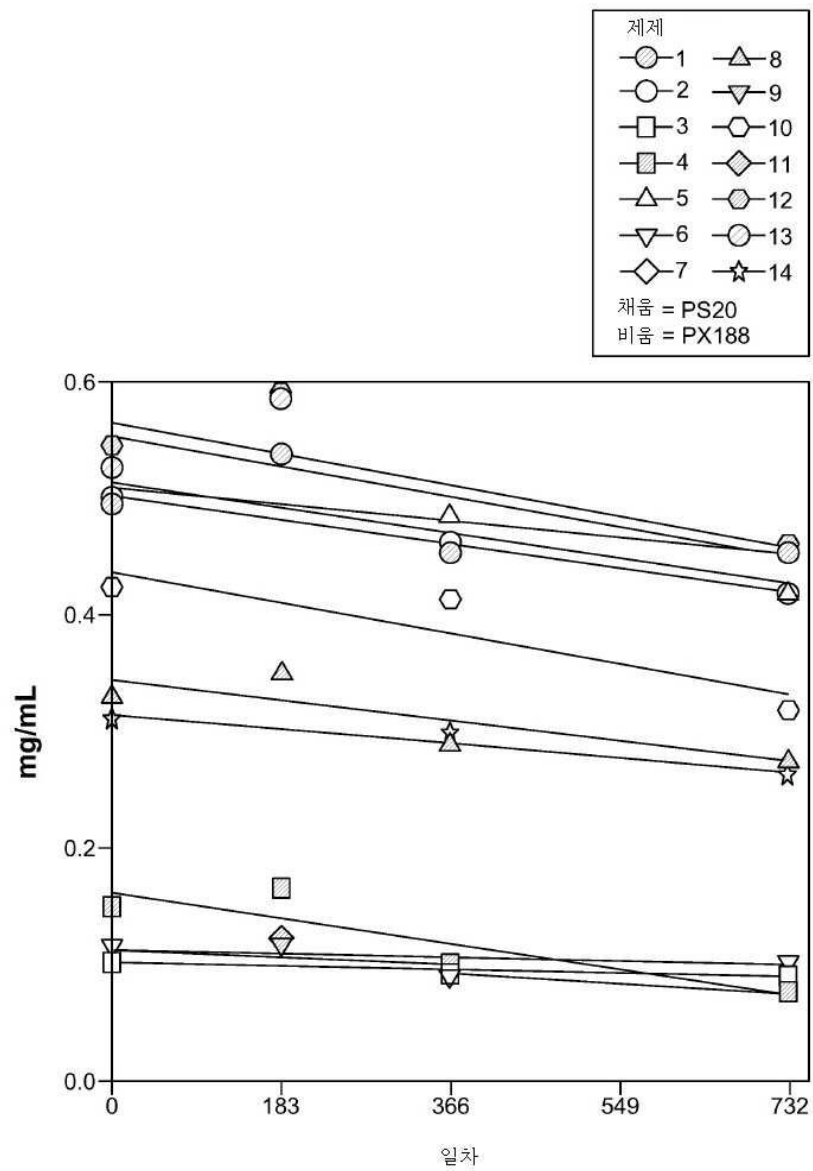
도면1a

지방산 생성 (ng/mL/주)		
온도	라우르산	미리스테인산
25°C	49.7	23.8
40°C	203.7	151.9

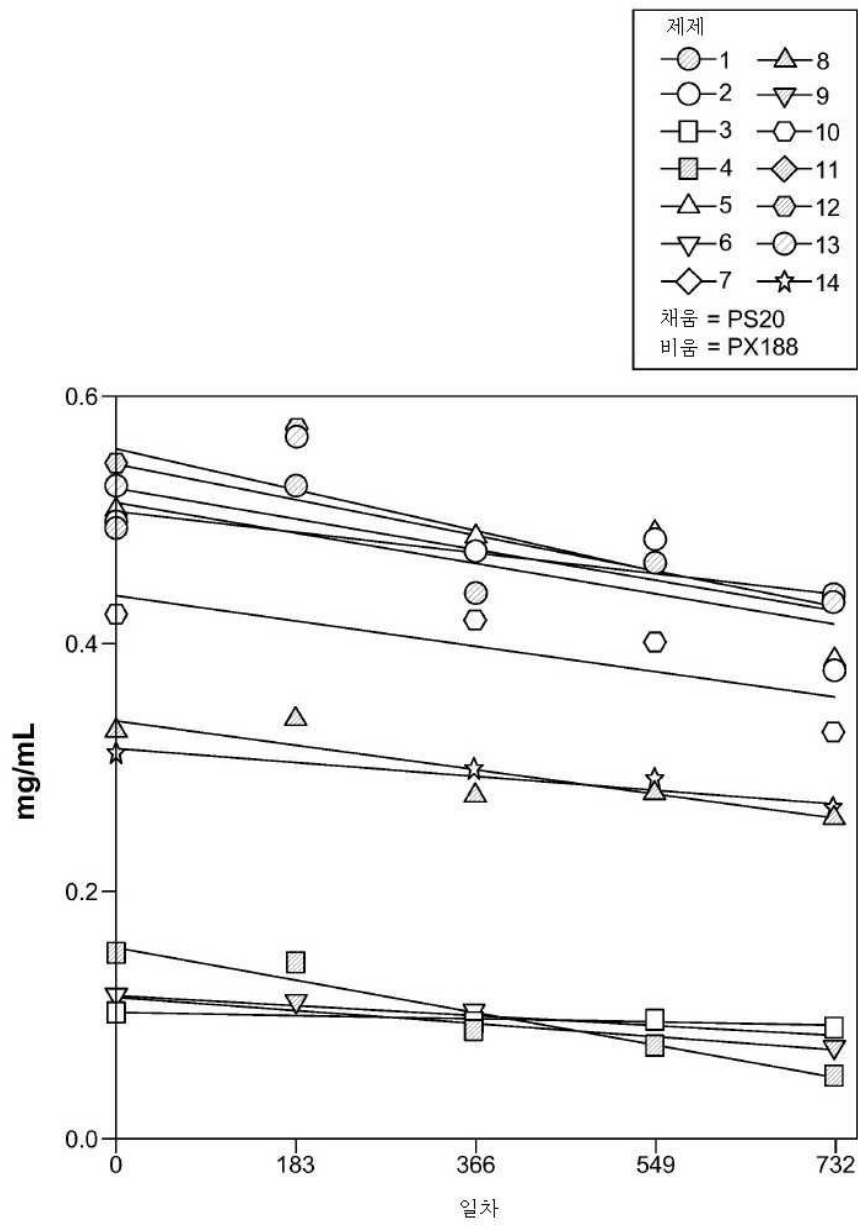
도면1b



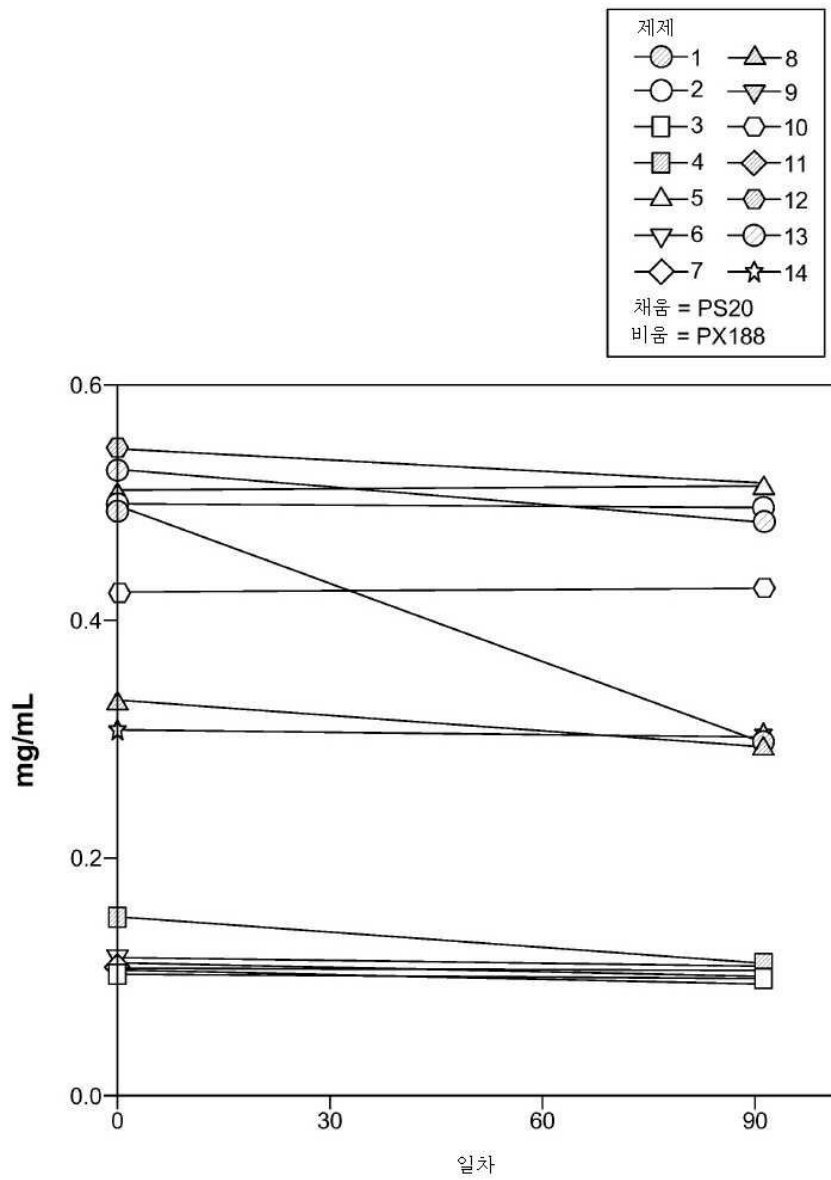
도면2a



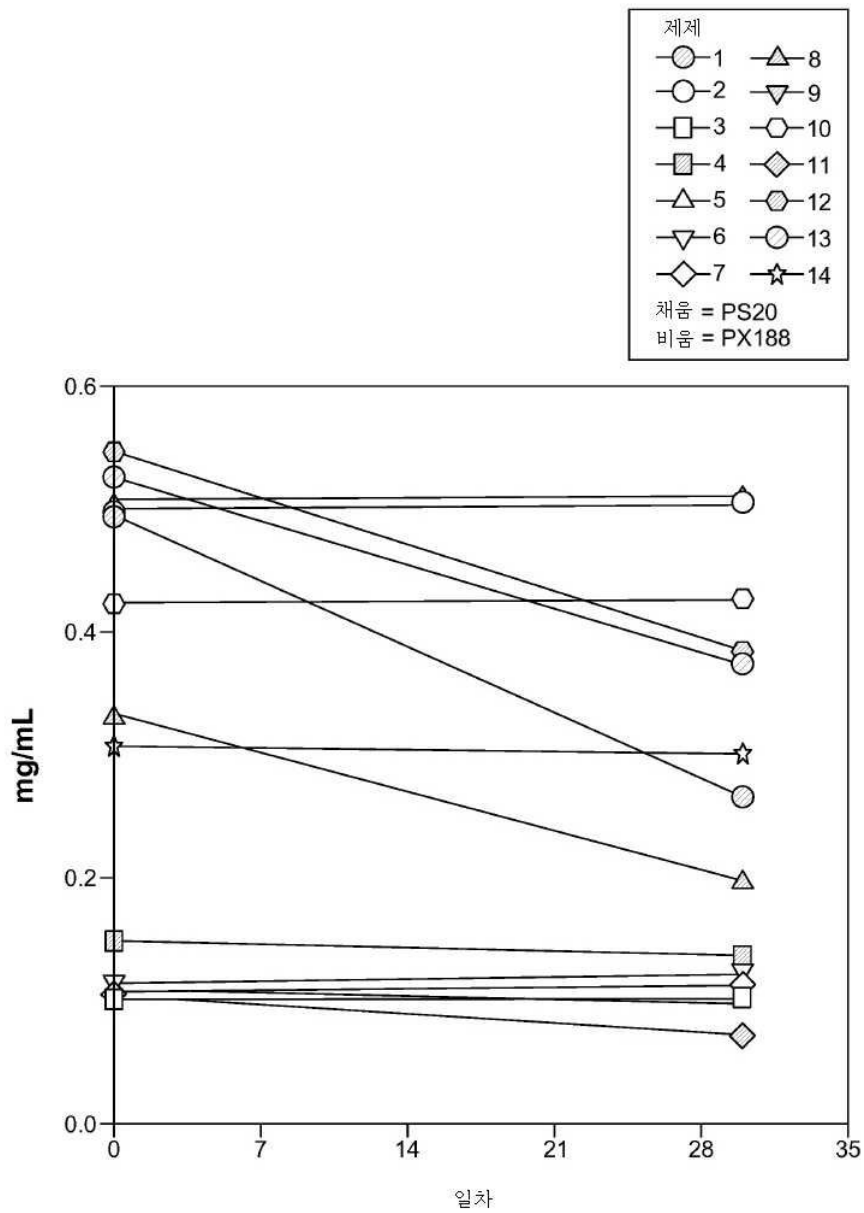
도면2b



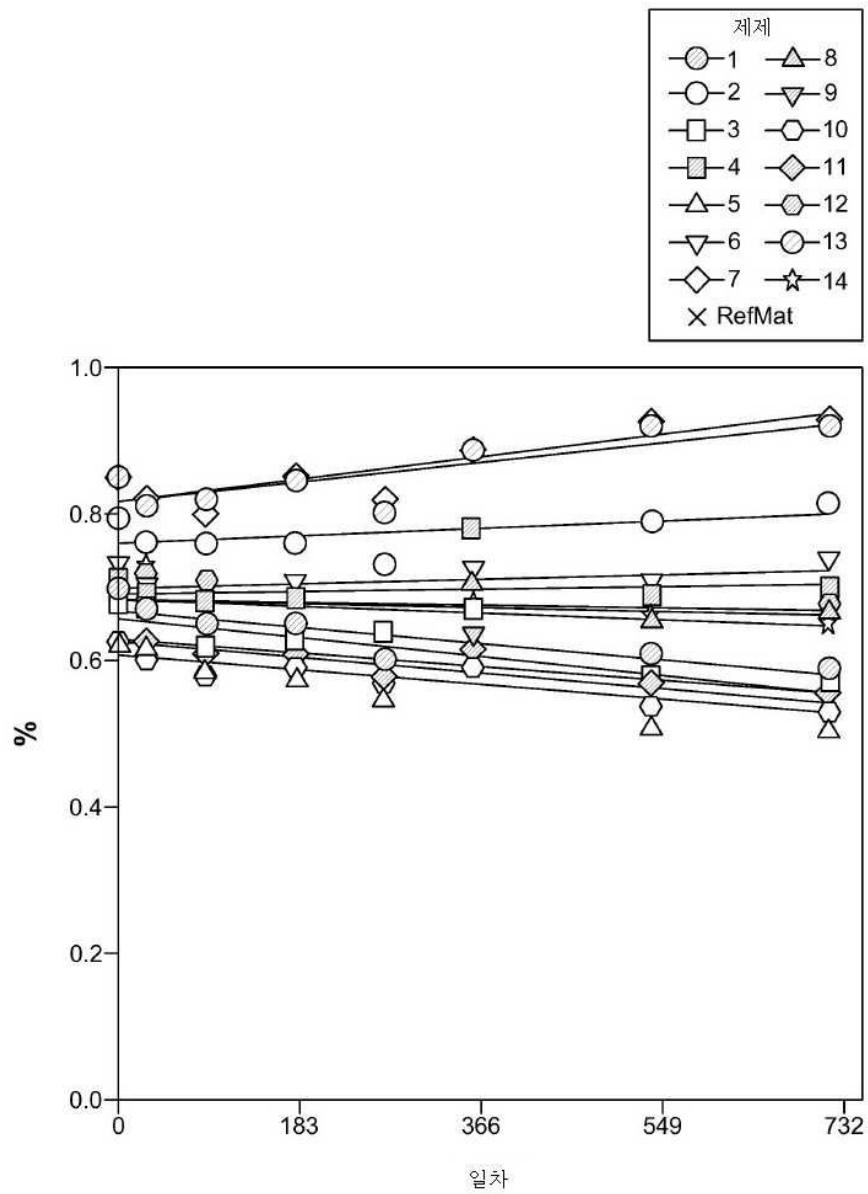
도면2c



도면2d

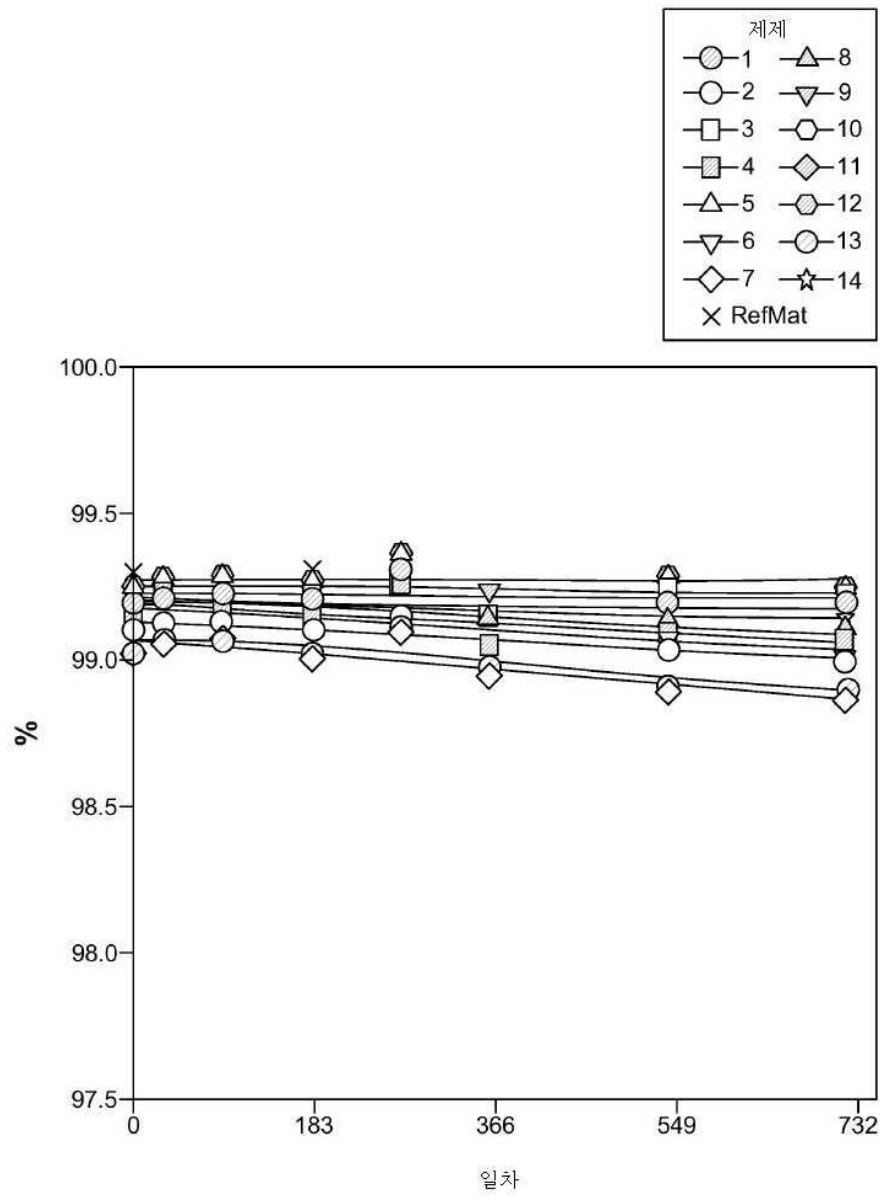


도면 3aa



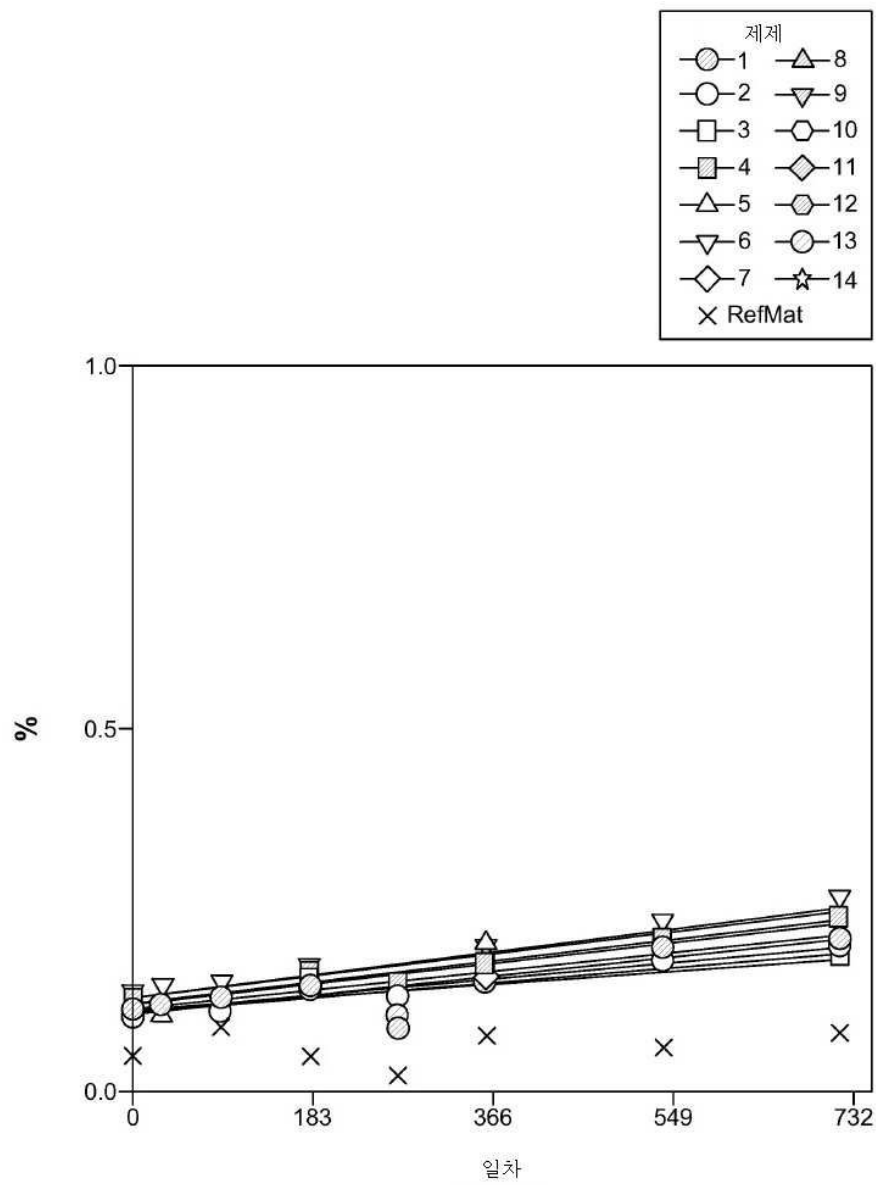
도. 3A.I

도면3ab



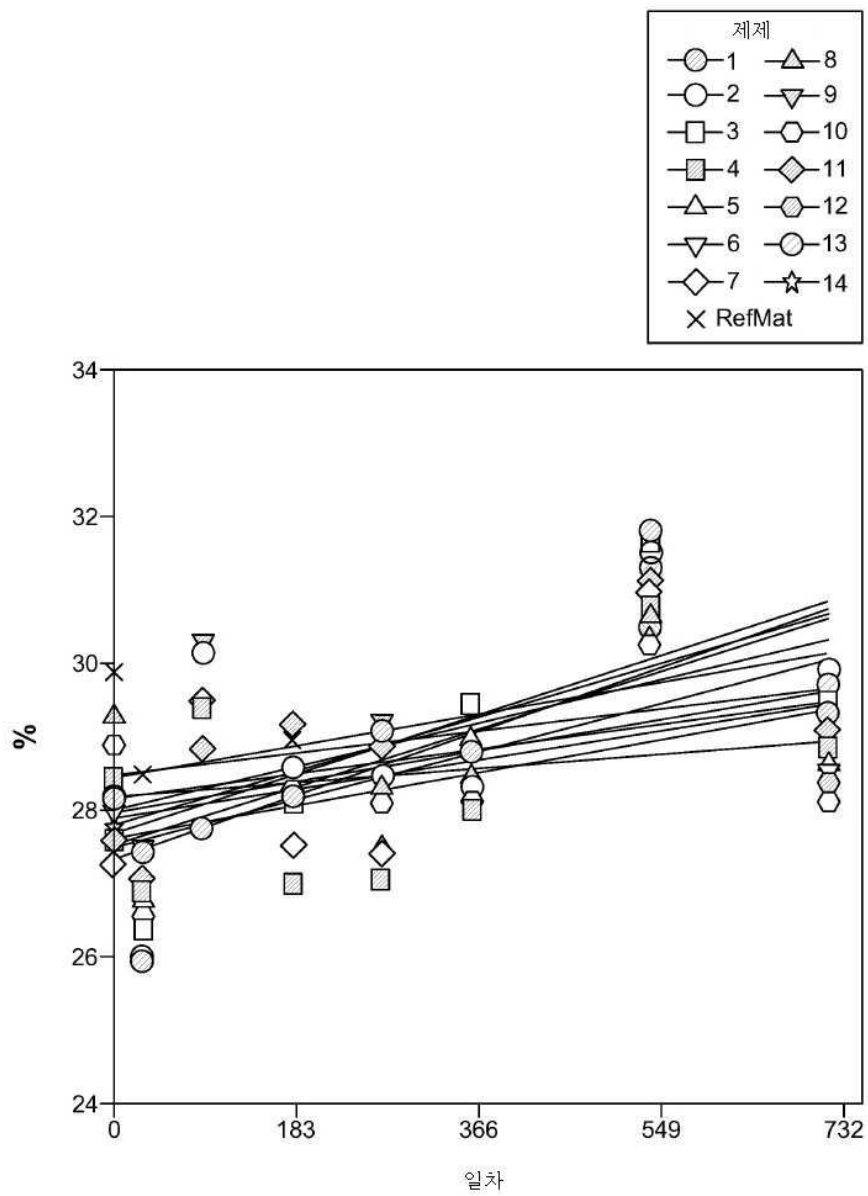
도 . 3A.II

도면3ac



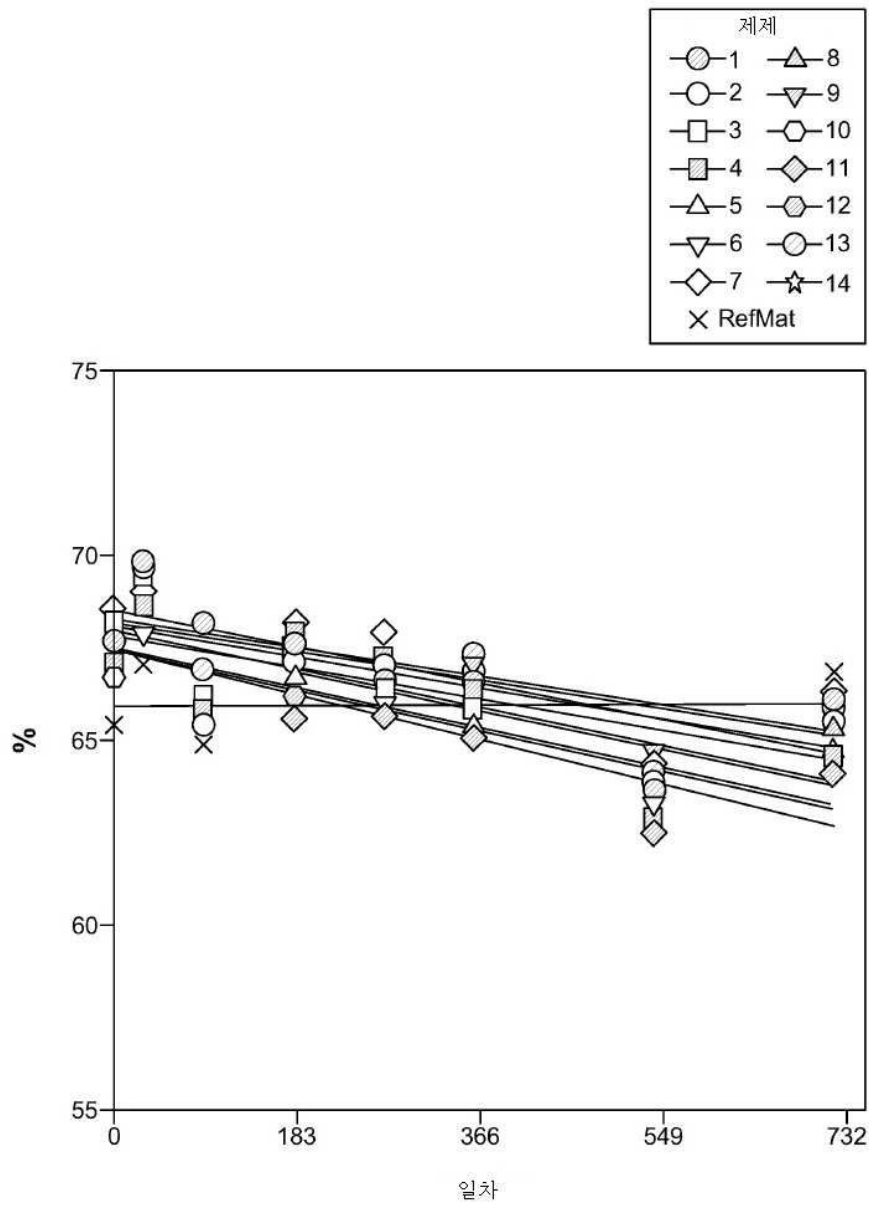
도. 3A.III

도면 3ba



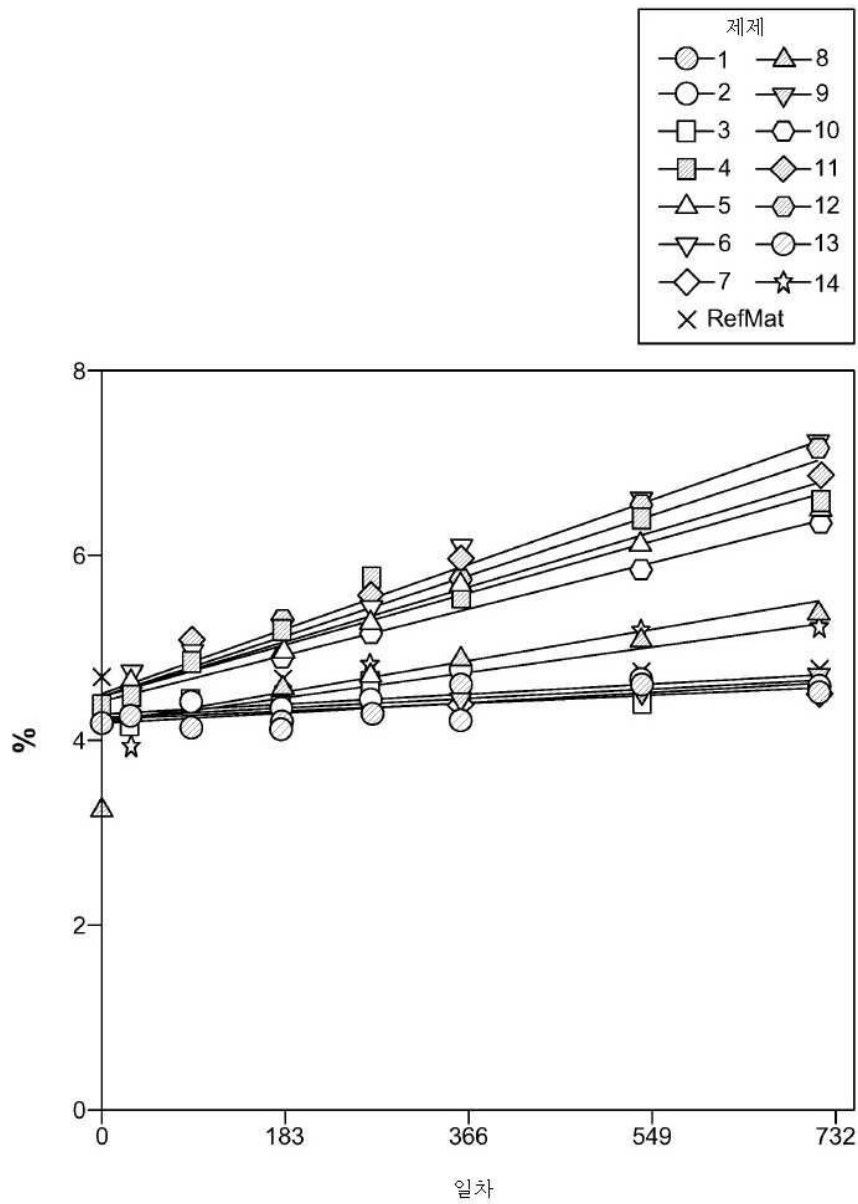
도 . 3B.I

도면 3bb



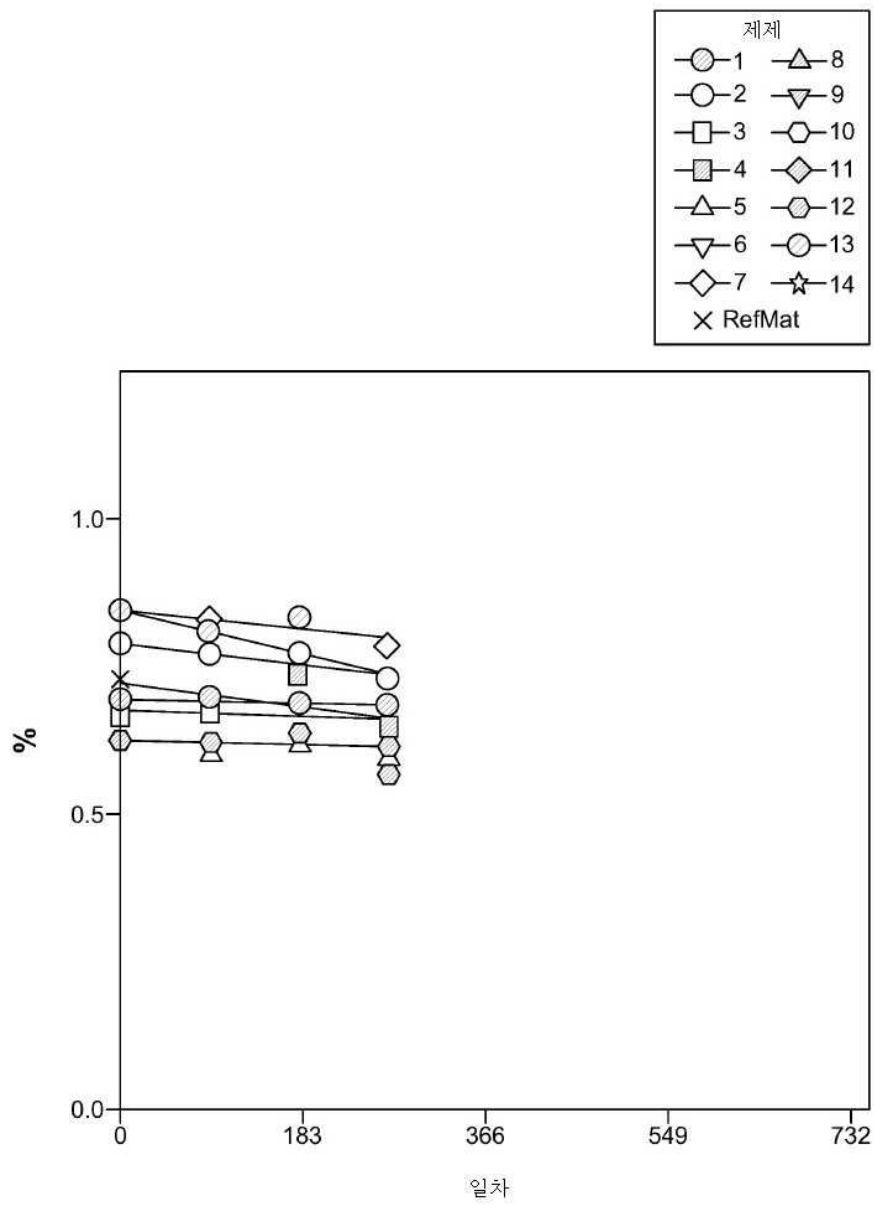
도. 3B.ii

도면 3bc



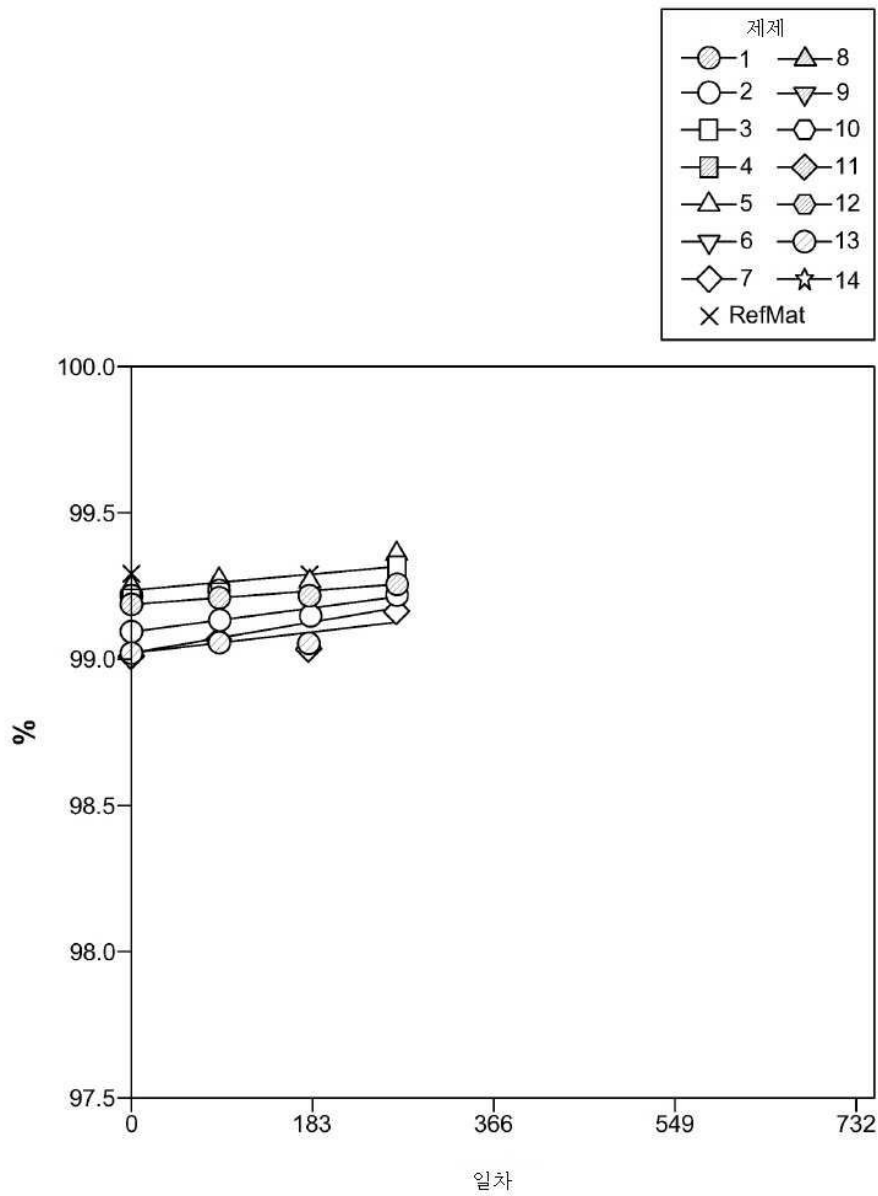
도 . 3B.III

도면 3ca

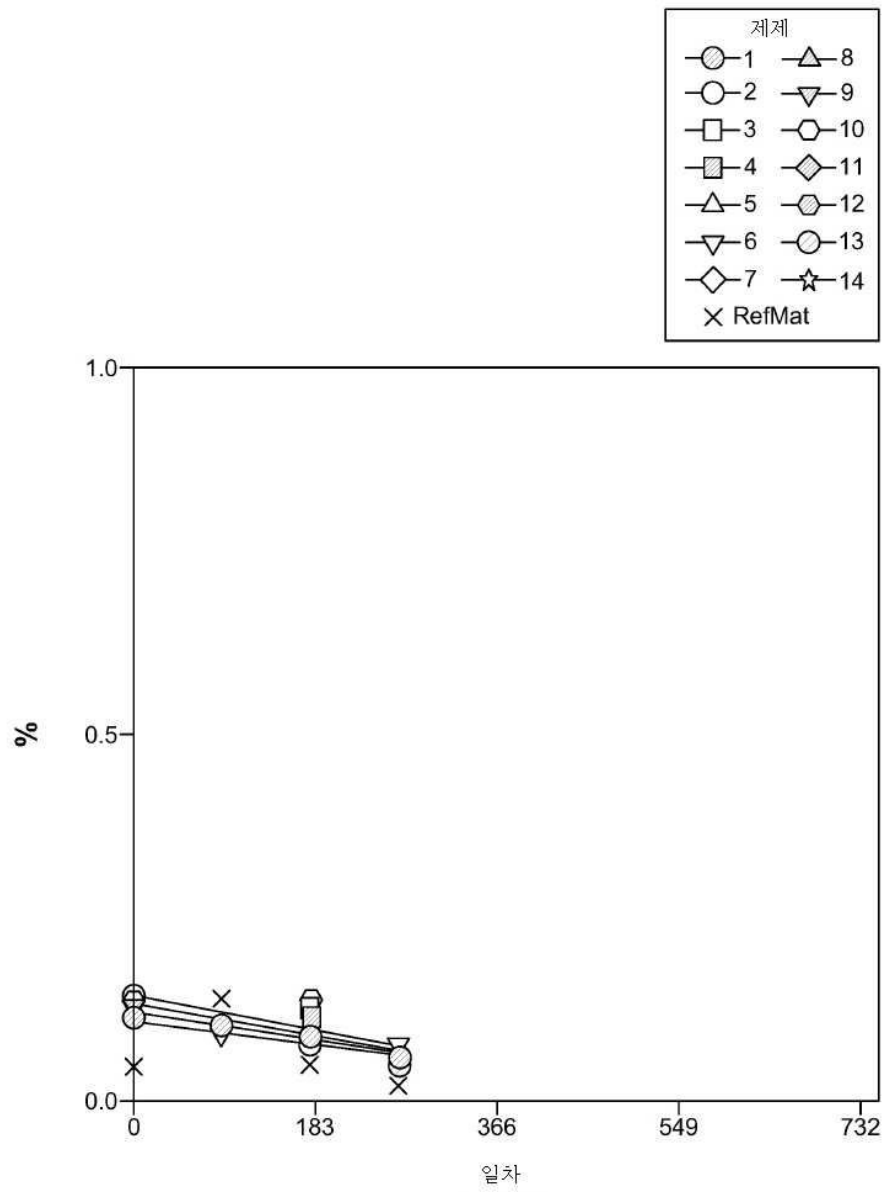


도 . 3C.I

도면3cb

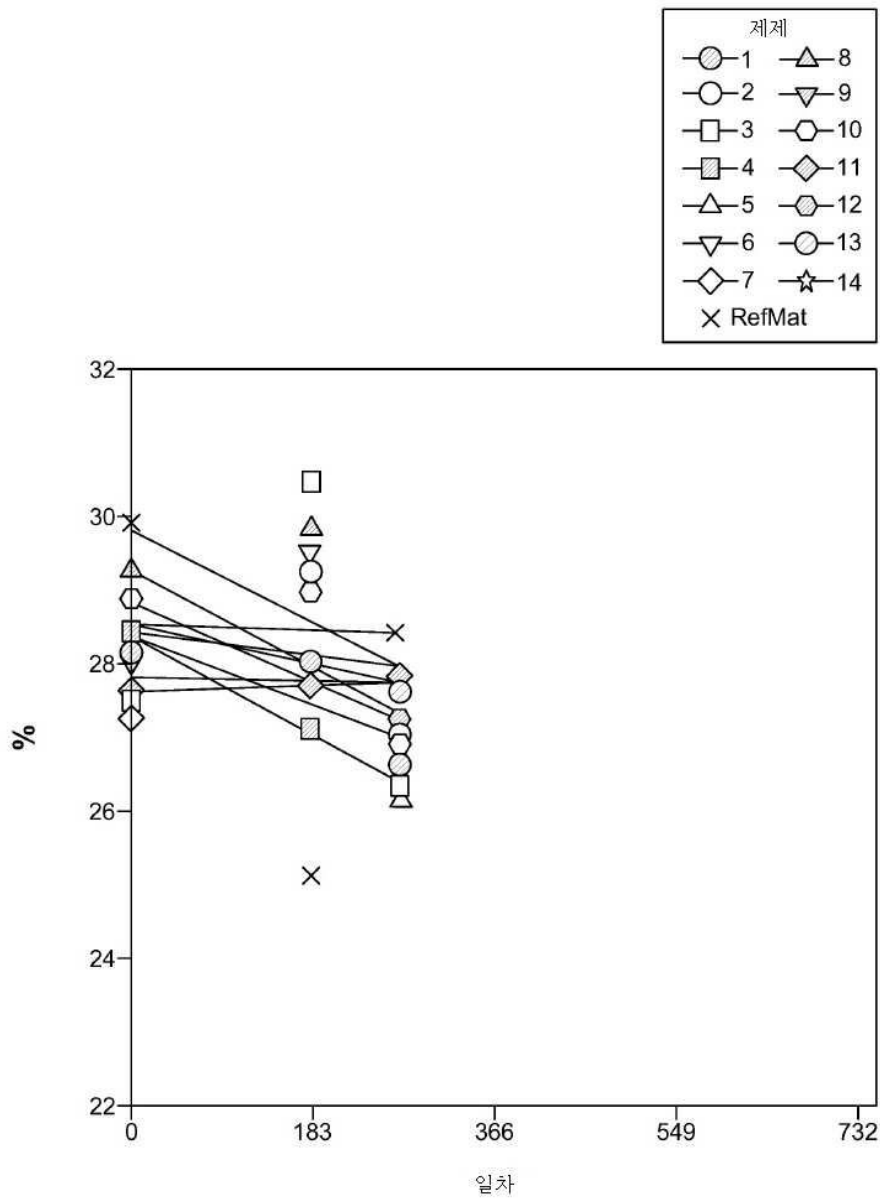


도면3cc



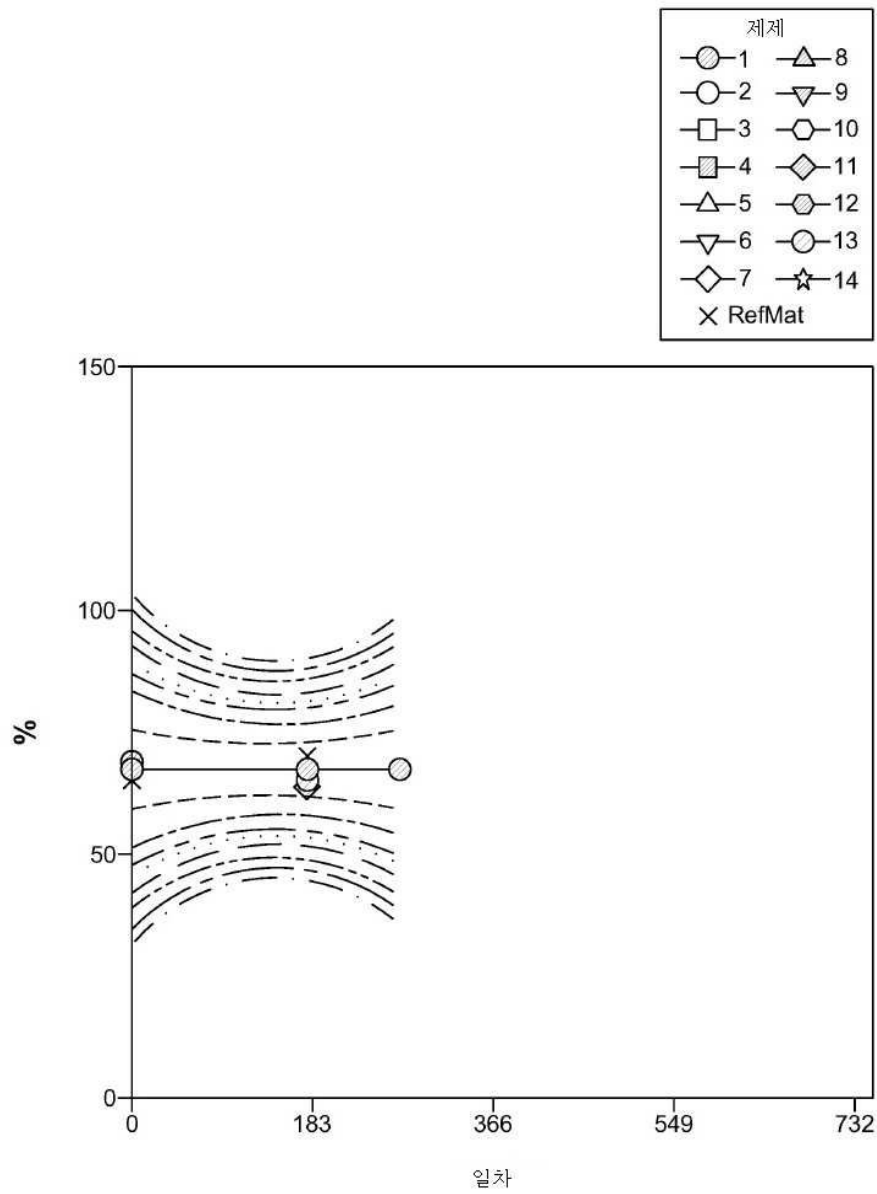
도 . 3C.III

도면 3da



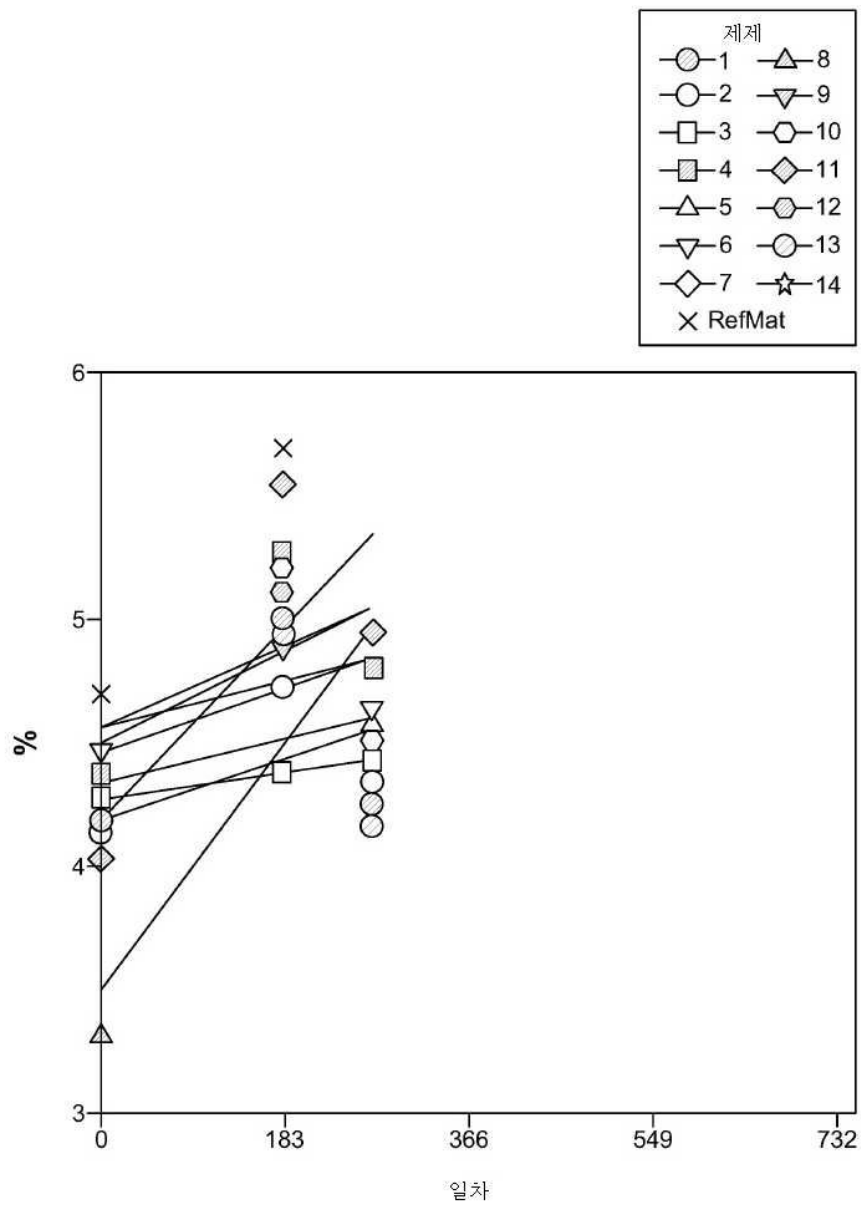
도. 3D.I

도면 3db



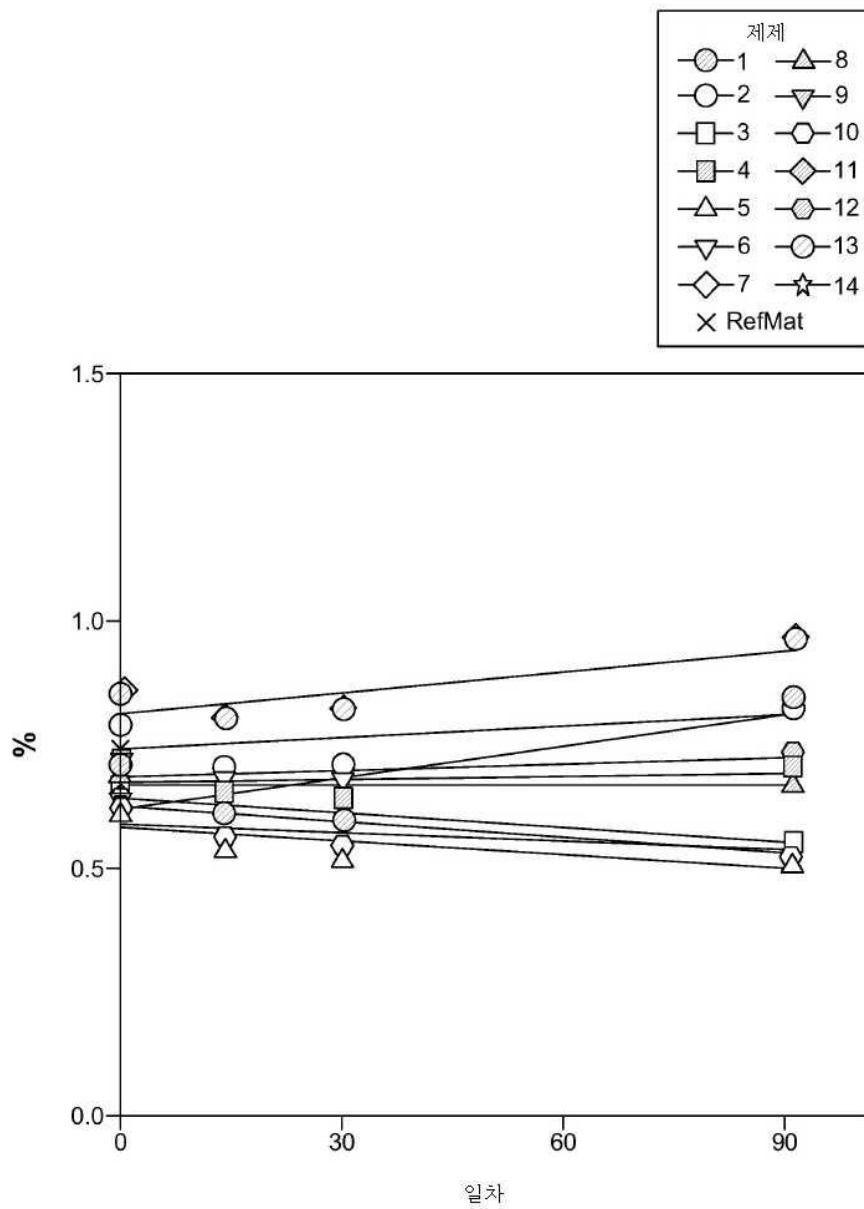
도. 3D.II

도면3dc



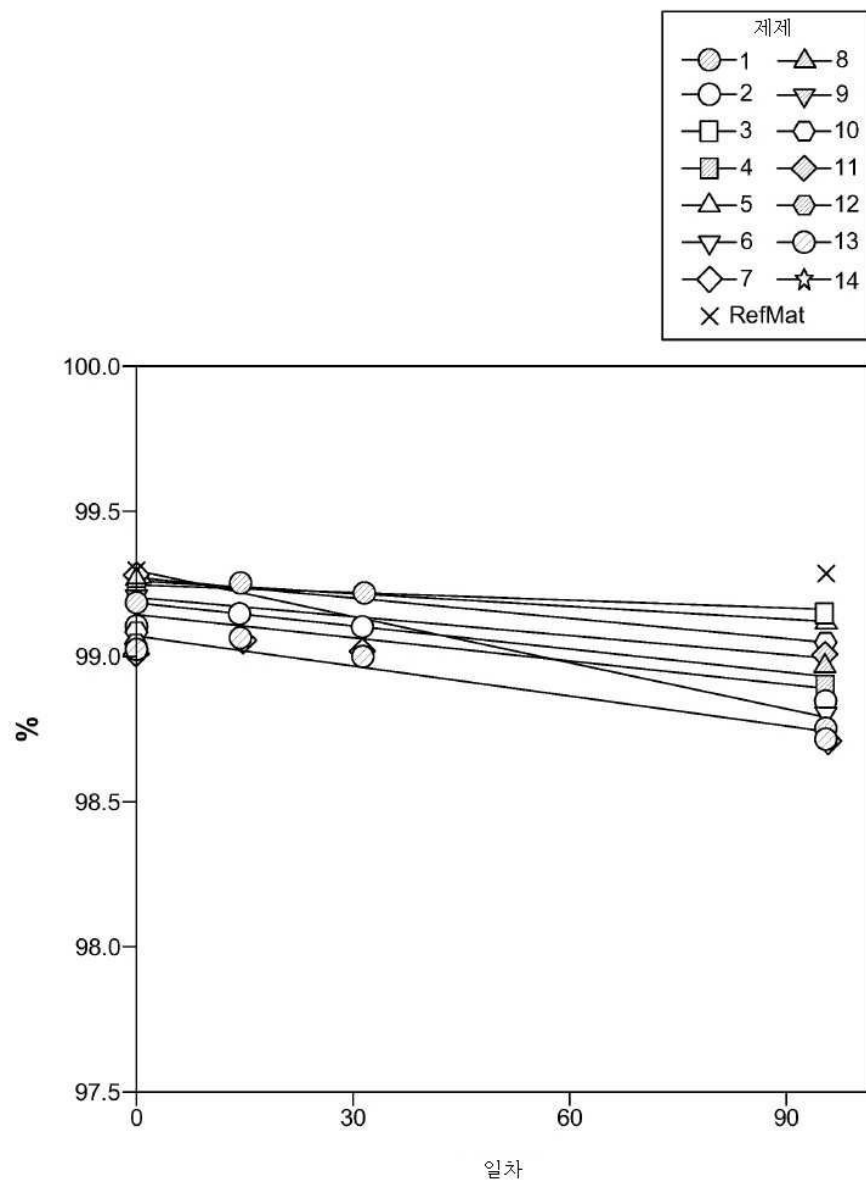
도. 3D.III

도면 3ea



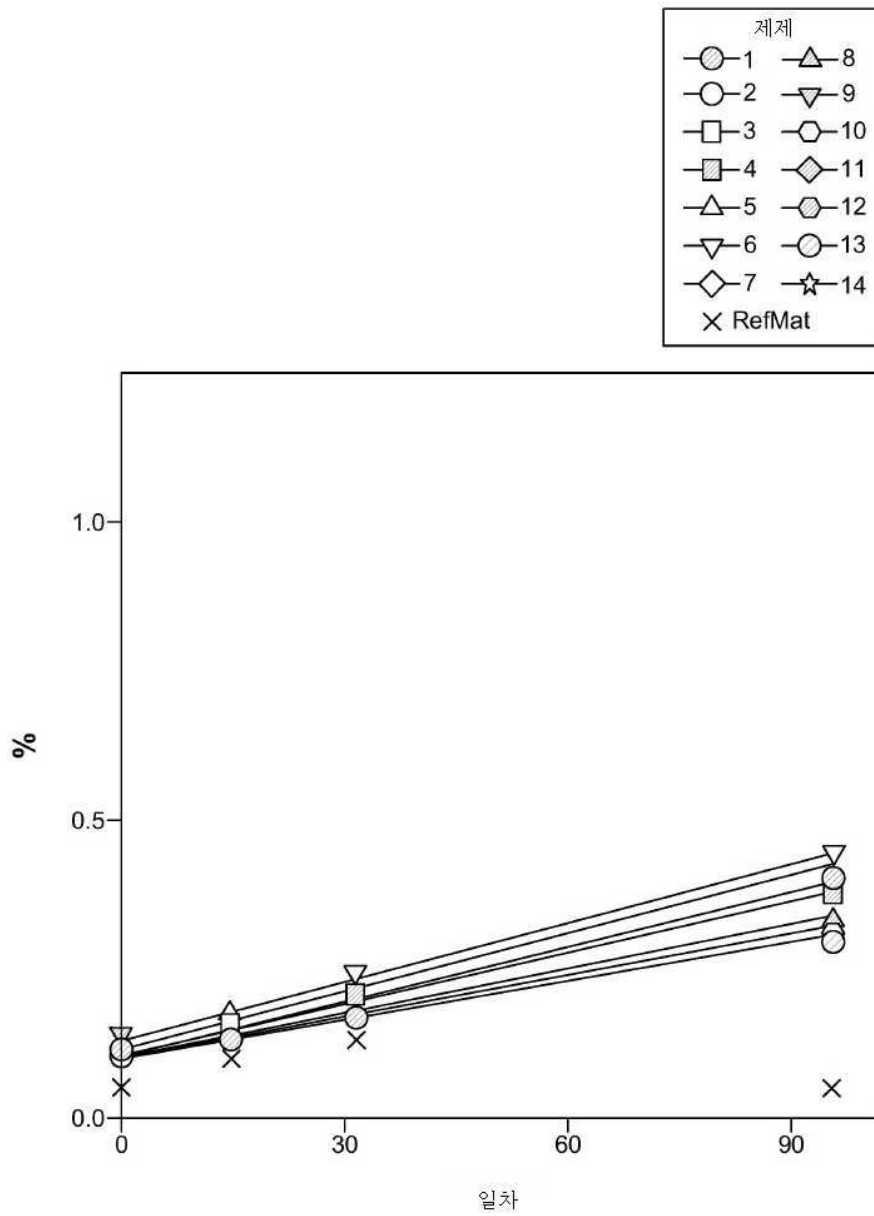
도 3E.I

도면 3eb



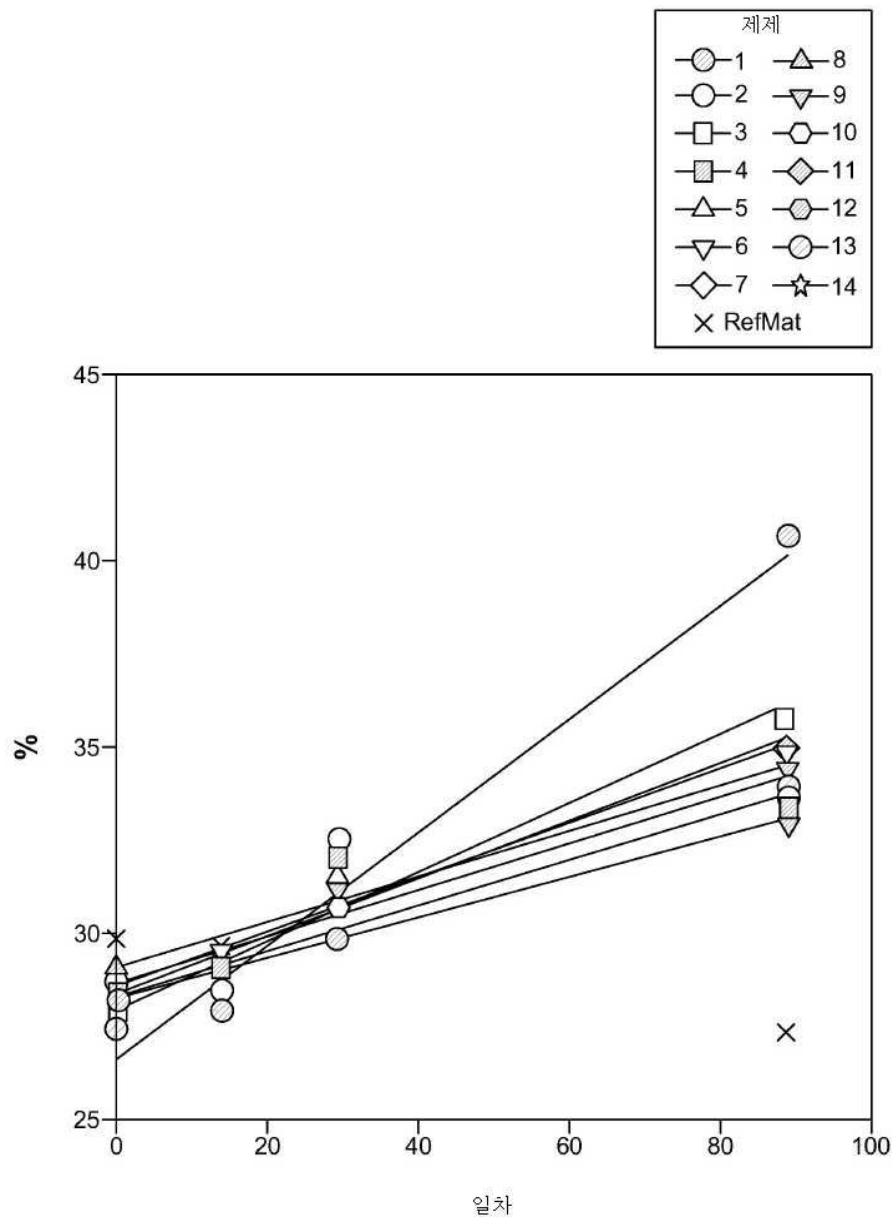
도. 3E.II

도면 3ec



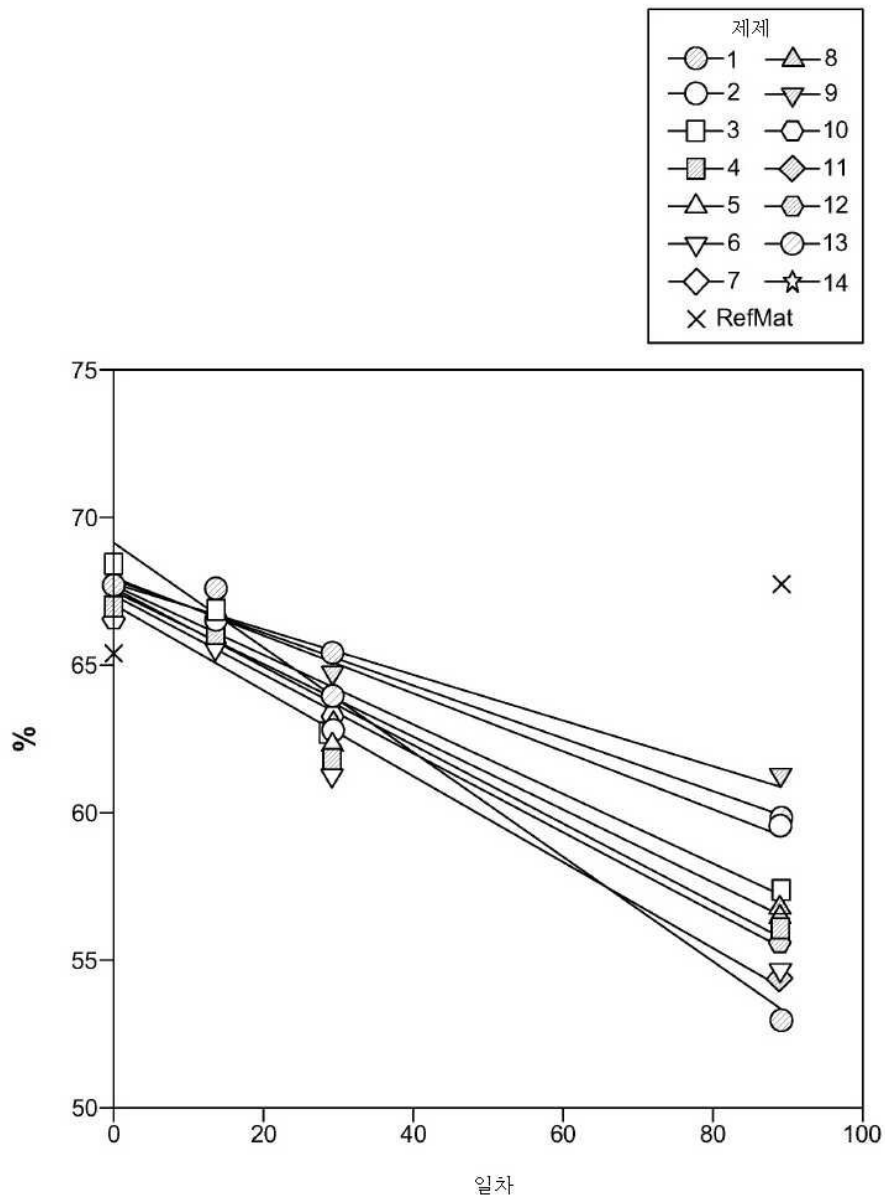
도 . 3E.III

도면3fa



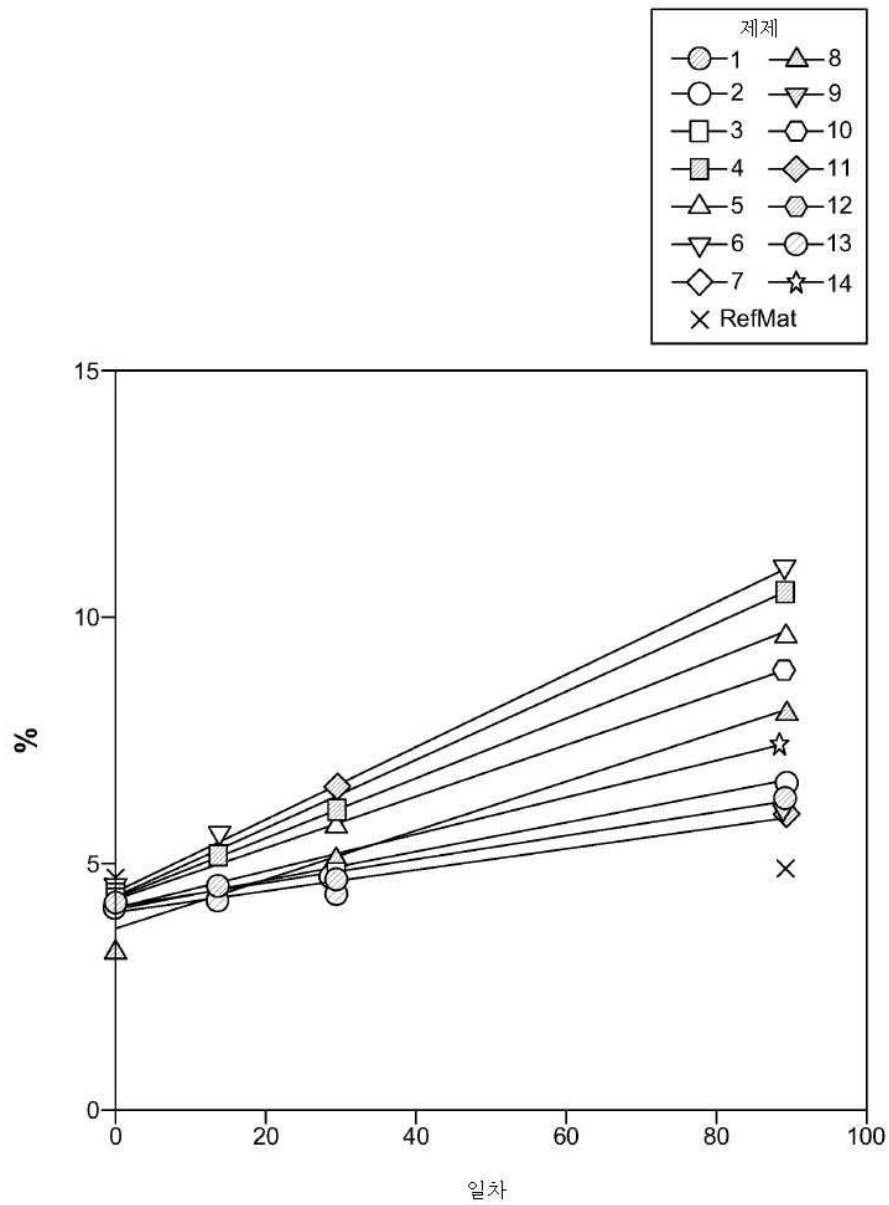
도 . 3F.I

도면3fb



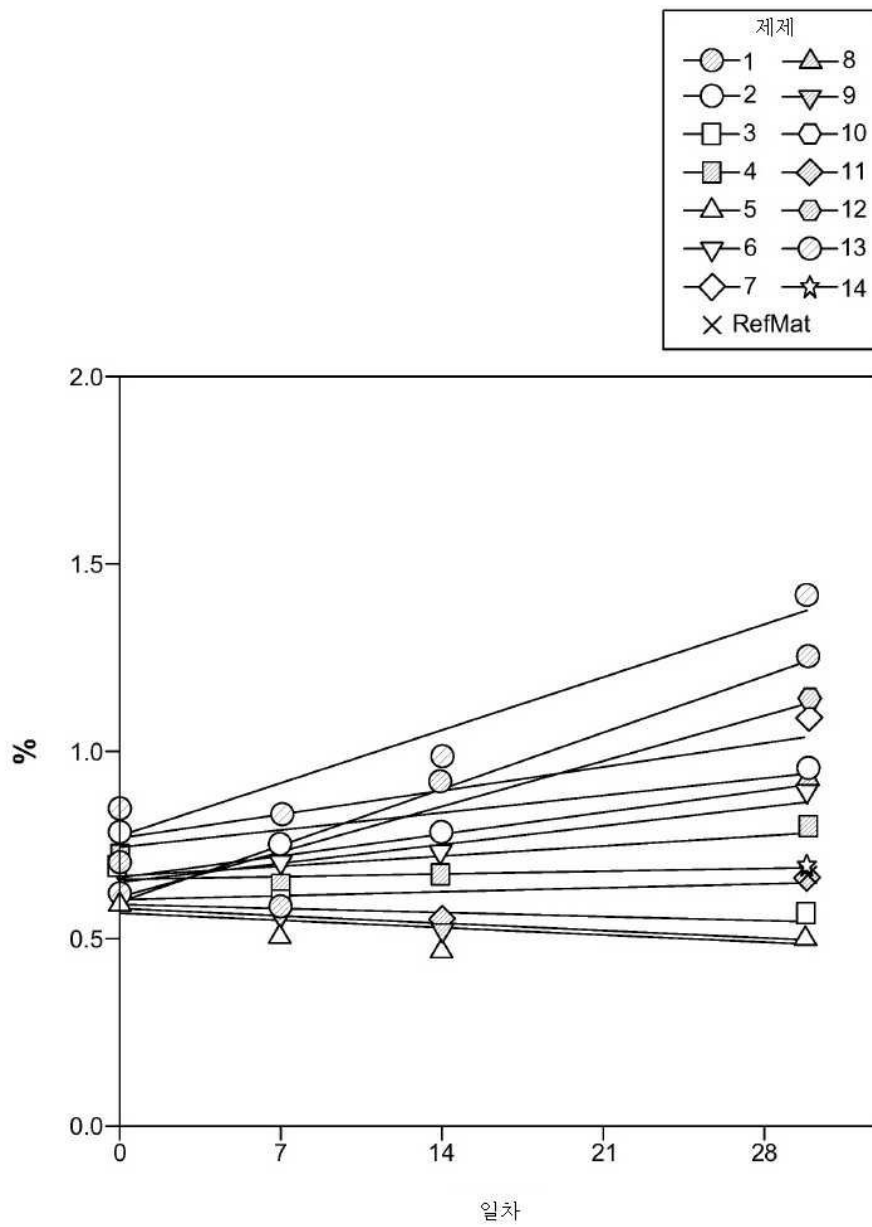
도 3F.II

도면3fc



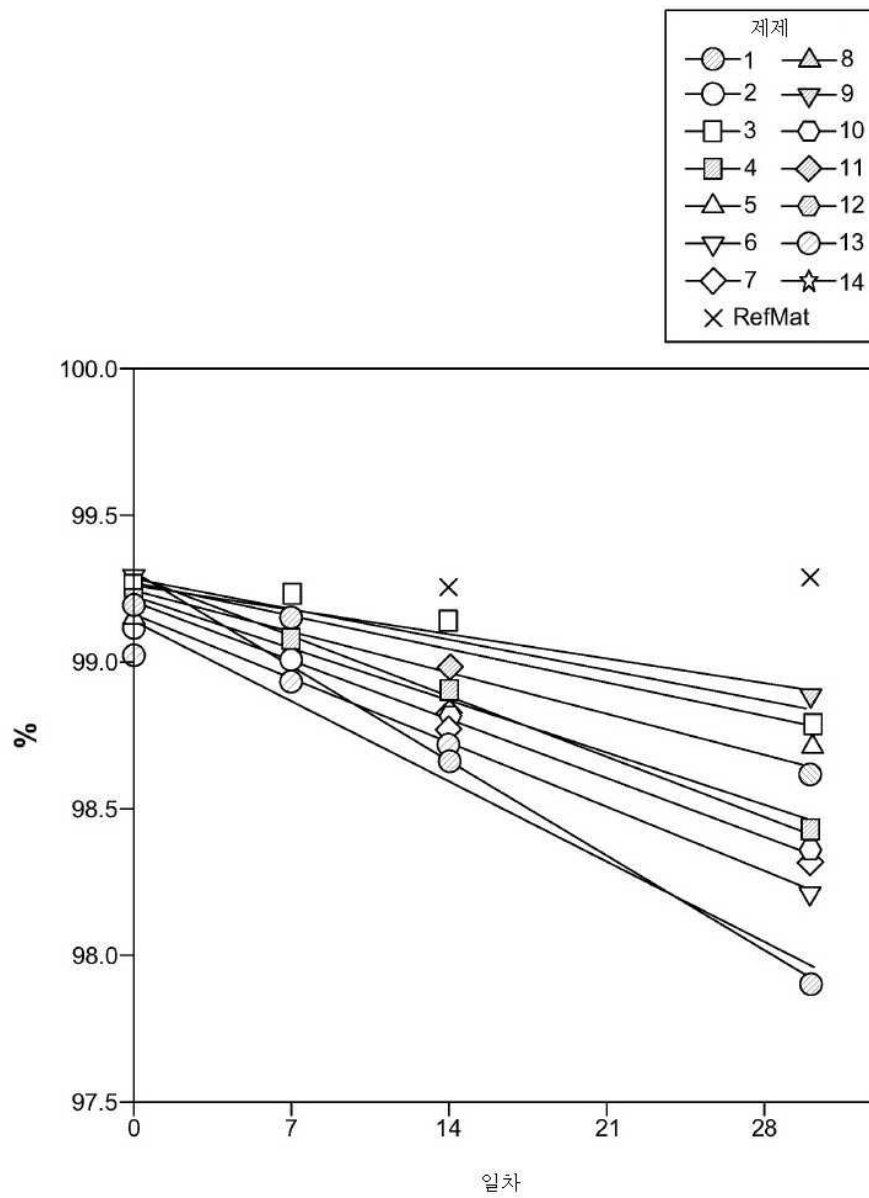
도. 3F.III

도면 3ga



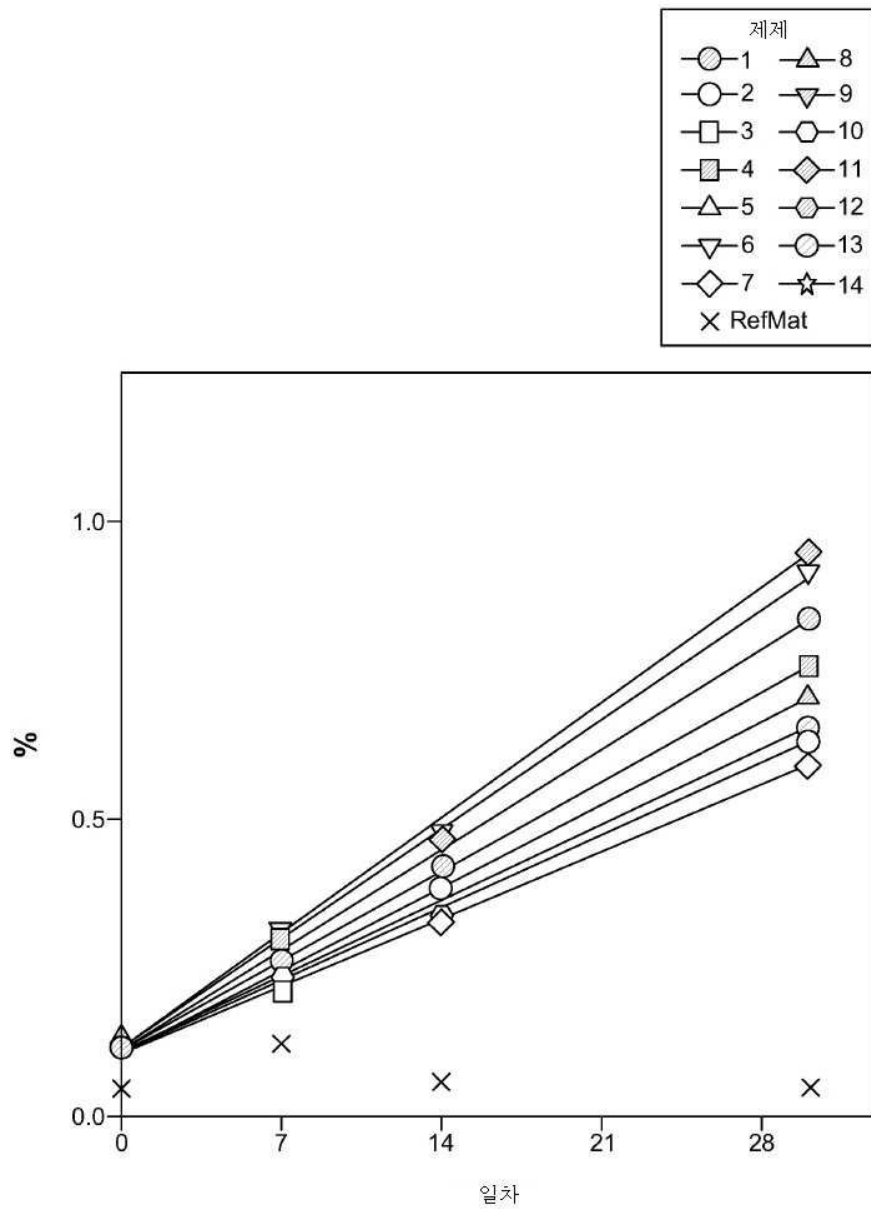
도. 3G.I

도면 3gb



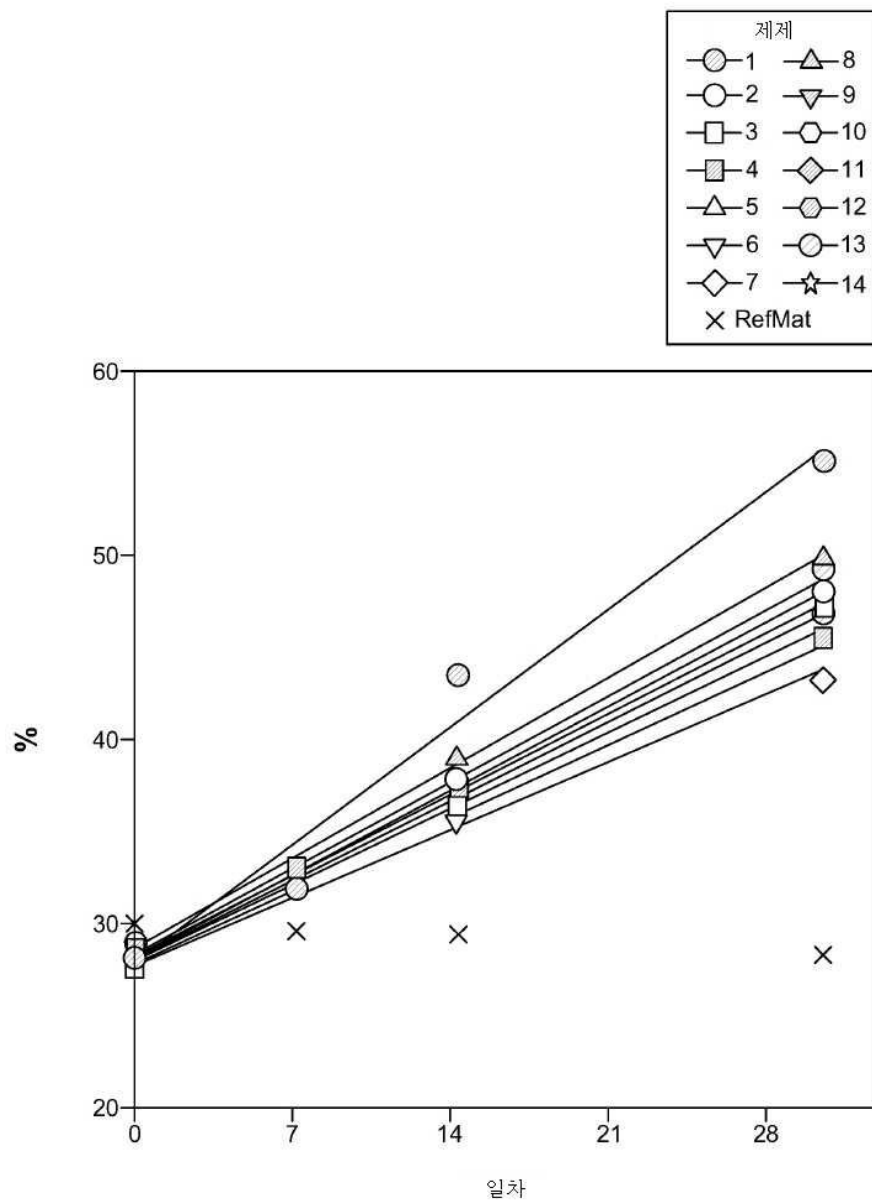
도. 3G.II

도면 3gc



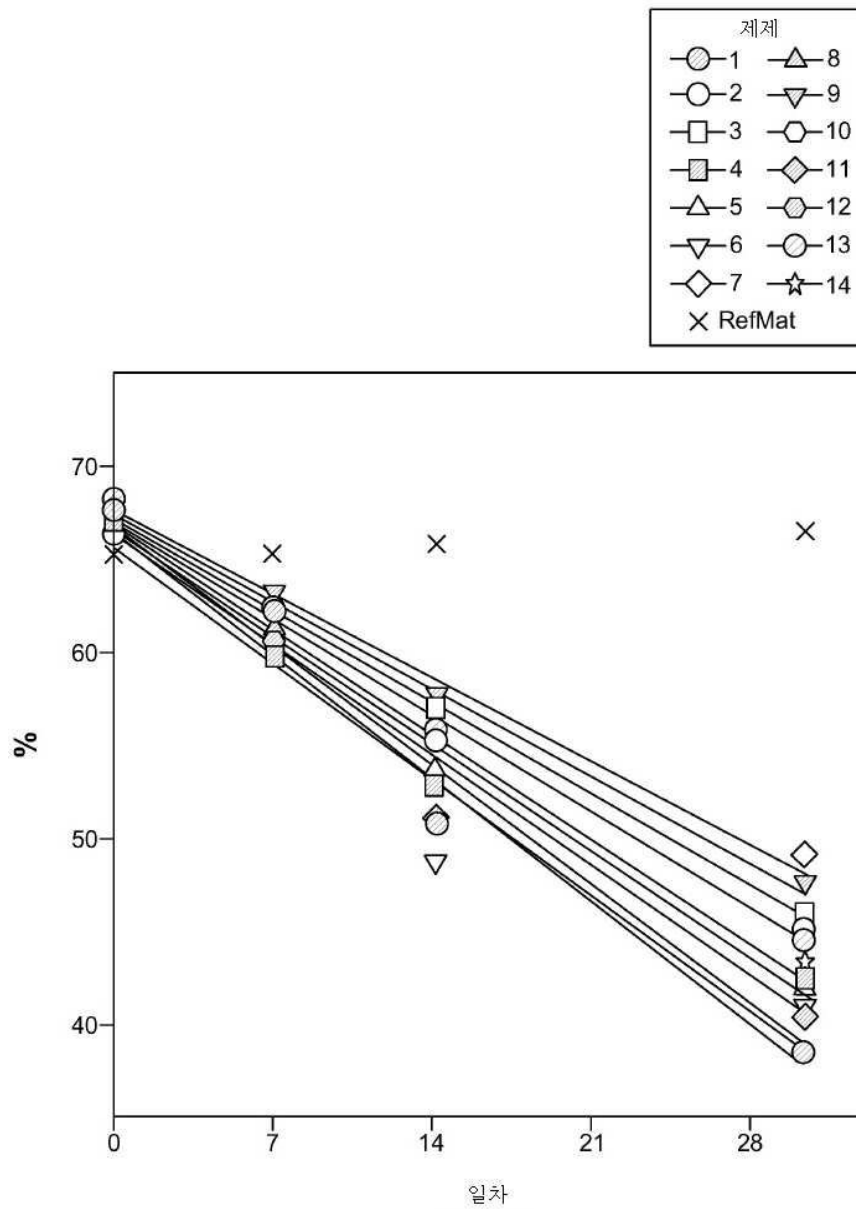
도. 3G.III

도면 3ha



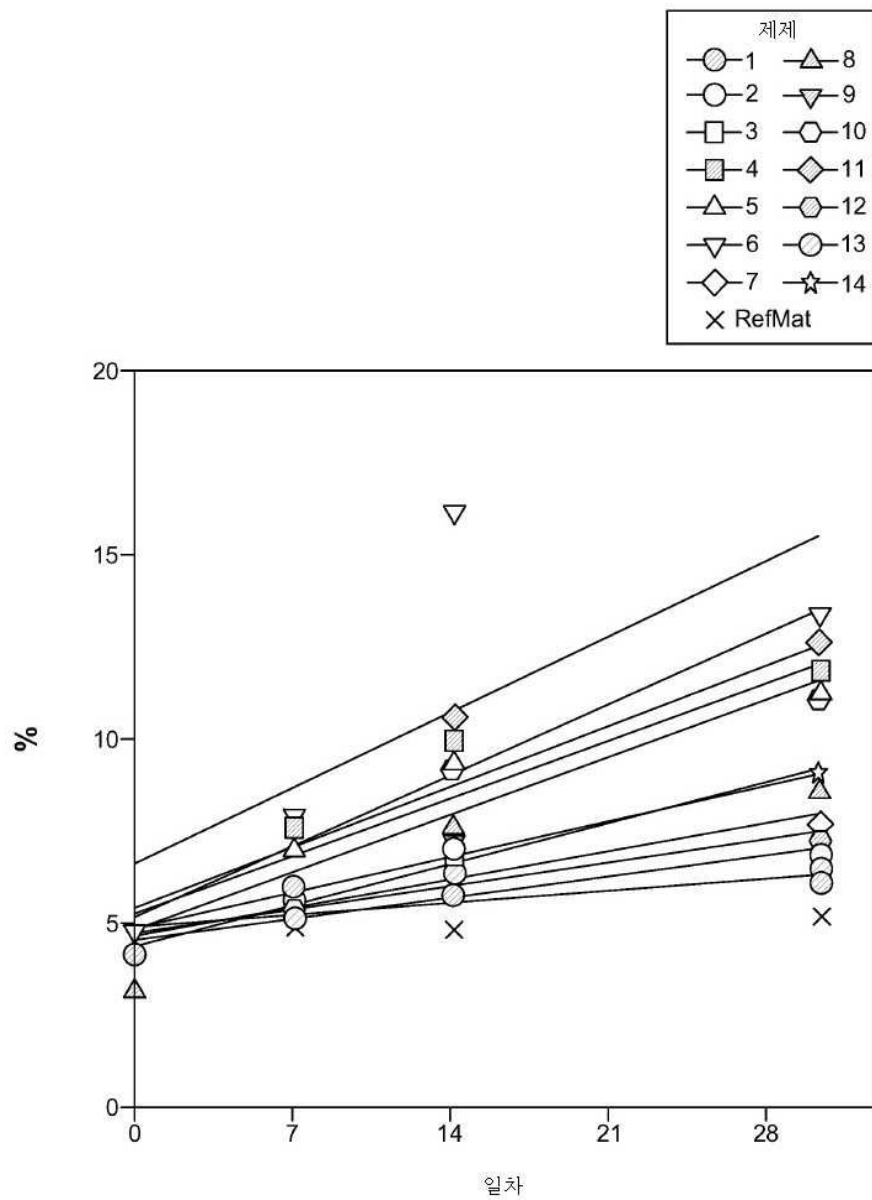
도. 3H.I

도면 3hb



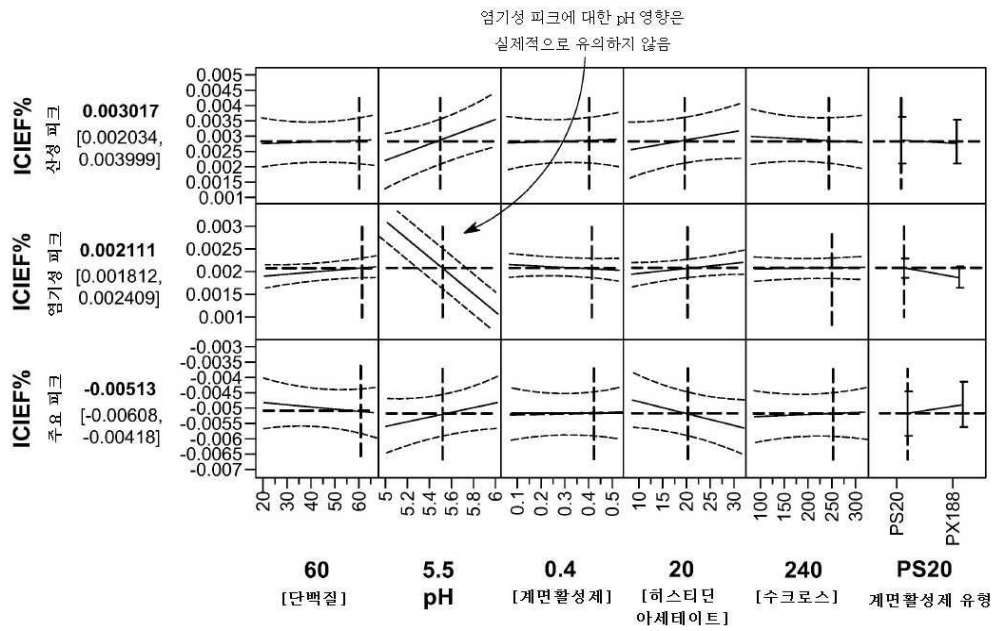
도. 3H.II

도면 3hc



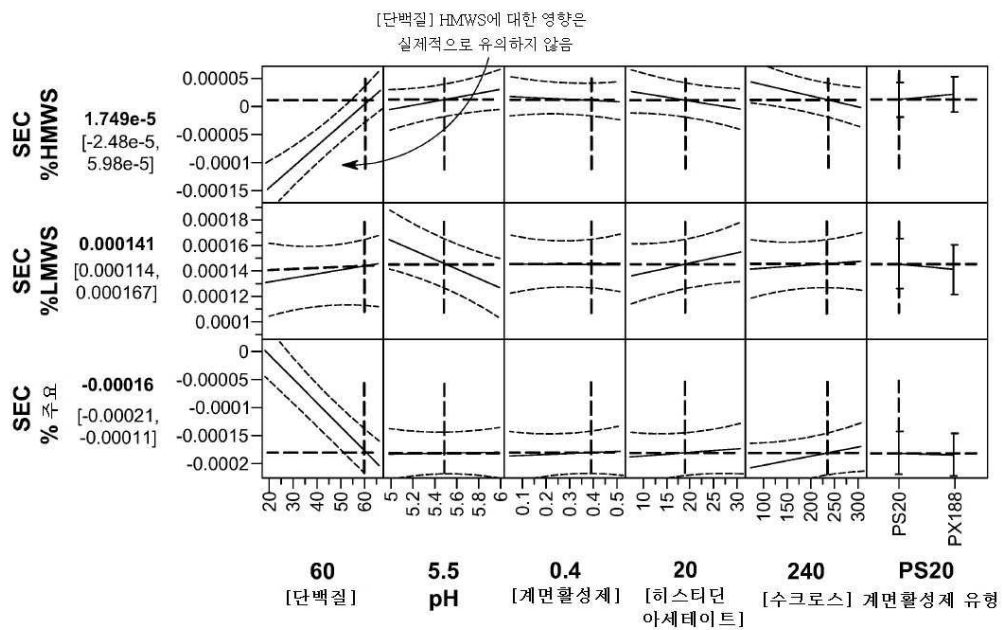
도. 3H.III

도면4a



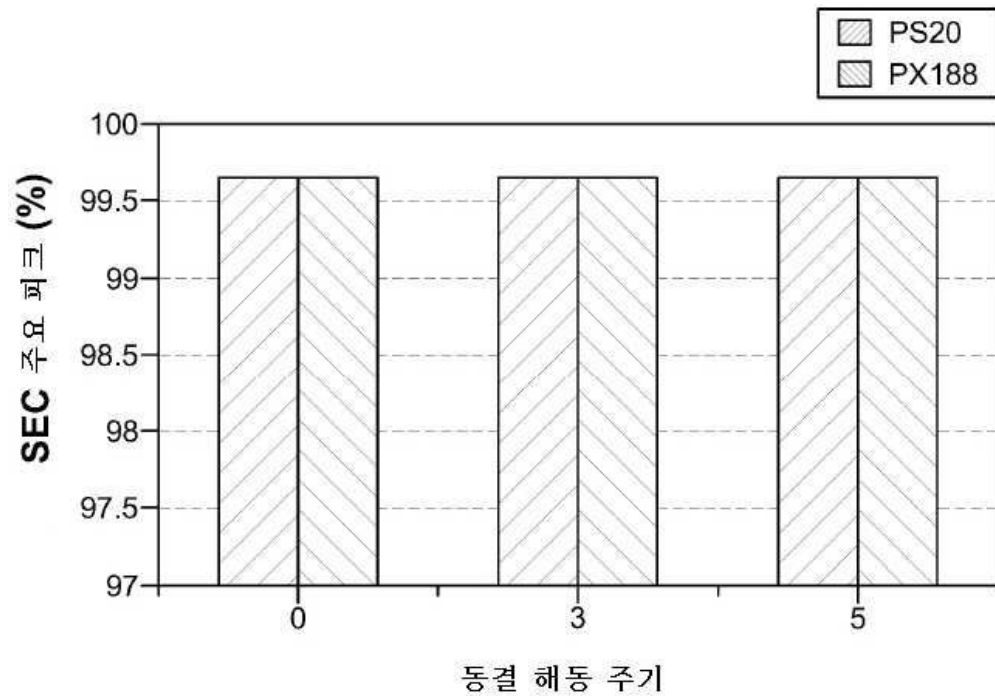
도. 4.I

도면4b

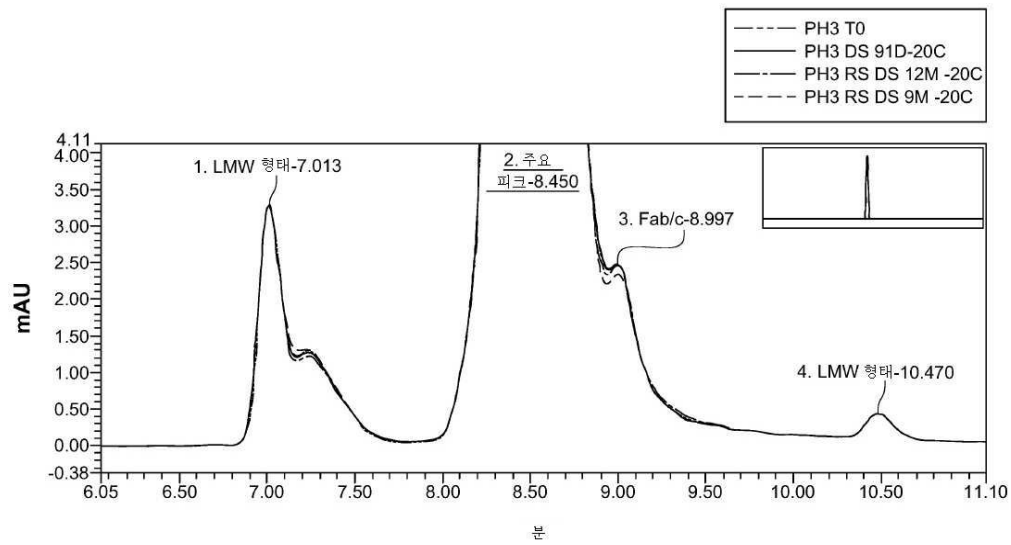


도. 4.II

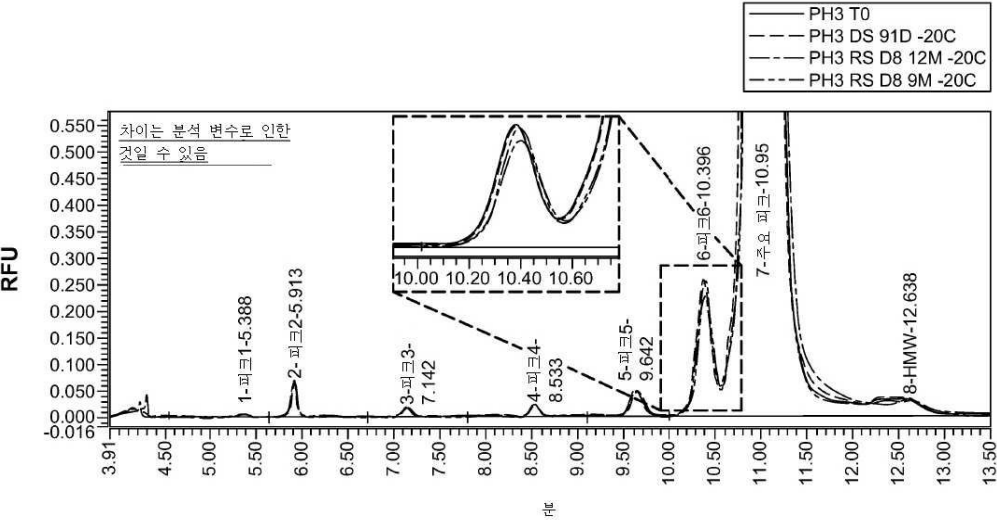
도면5



도면6



도면7



도면8a

분석 절차	의약품 (비희석)	주입 백에 희석 직후		홀드 시간 (2℃-8℃에서 24시간 및 30℃에서 24시간) 및 시플레이션 주입 후	
		고용량	저용량	고용량	저용량
셋업 1: PVC 백, PVC 세트, PC 및 PEU 주입 보조장치, PES 인-라인 필터					
pH	5.4	5.4	5.5	5.5	5.5
투명도/외형/색	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO
역가 (상대 역가 %)	104	NT	NT	104	94
단백질 함량 ^a (mg/mL)	59.6	11.6	0.19	11.8	0.19
가시적 입자	NT	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP
비가시적 입자					
입자 ≥ 10 μm/mL	4	4	7	54	5
입자 ≥ 25 μm/mL	1	0	1	1	1
SE-UHPLC					
주요 피크 (면적%)	99.1	99.1	99.2	99.1	99.3
HMW 형태의 합계 (면적%)	0.8	0.9	0.7	0.9	0.7
LMW 형태의 합계 (면적%)	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
IE-HPLC					
주요 피크 (면적%)	70.7	NT	NT	70.5	69.6
산성 영역 (면적%)	25.8	NT	NT	25.8	26.6
염기성 영역 (면적%)	3.4	NT	NT	3.8	3.7

도면8b

분석 절차	의약품 (비회색)	주입 백에 희석 직후		홀드 시간 (2℃-8℃에서 24시간 및 30℃에서 24시간) 및 시플레이션 주입 후	
		고용량	저용량	고용량	저용량
셋업 2: PO 백, PE 세트, PC 및 PTFE 주입 보조장치, PES 인-라인 필터					
pH	5.4	5.5	5.4	5.5	5.4
투명도/외형/색	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO
역가 (상대 역가 %)	104	NT	NT	104	103
단백질 함량 ^a (mg/mL)	59.6	11.4	0.19	11.3	0.19
가시적 입자	NT	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP
비가시적 입자					
입자 ≥ 10 µm/mL	4	5	2	4	2
입자 ≥ 25 µm/mL	1	1	0	1	0
SE-UHPLC					
주요 피크 (면적%)	99.1	99.1	99.3	99.1	99.3
HMW 형태의 합계 (면적%)	0.8	0.8	0.7	0.9	0.7
LMW 형태의 합계 (면적%)	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
IE-HPLC					
주요 피크 (면적%)	70.7	NT	NT	70.7	70.1
산성 영역 (면적%)	25.8	NT	NT	25.6	25.8
염기성 영역 (면적%)	3.4	NT	NT	3.7	4.1

도면8c

분석 절차	의약품 (비회색)	주입 백에 희석 직후		홀드 시간 (2℃-8℃에서 24시간 및 30℃에서 24시간) 및 시플레이션 주입 후	
		고용량	저용량	고용량	저용량
셋업 3: PE 백, PBD 세트, PC 및 PUR 주입 보조장치, PSU 인-라인 필터					
pH	5.4	5.5	5.5	5.5	5.5
투명도/외형/색	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO
역가 (상대 역가 %)	104	NT	NT	103	97
단백질 함량 ^a (mg/mL)	59.6	10.7	0.18	10.8	0.19
가시적 입자	NT	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP
비가시적 입자					
입자 ≥ 10 µm/mL /mL	4	69	2	3	8
입자 ≥ 25 µm/mL /mL	1	7	0	1	0
SE-UHPLC					
주요 피크 (면적%)	99.1	99.1	99.3	99.1	99.3
HMW 형태의 합계 (면적%)	0.8	0.9	0.7	0.9	0.7
LMW 형태의 합계 (면적%)	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
IE-HPLC					
주요 피크 (면적%)	70.7	NT	NT	69.8	69.8
산성 영역 (면적%)	25.8	NT	NT	25.9	25.8
염기성 영역 (면적%)	3.4	NT	NT	4.3	4.4

도면8d

분석 절차	의약품 (비회색)	주입 백에 회색 직후		홀드 시간 (2℃-8℃에서 24시간 및 30℃에서 24시간) 및 시플레이션 주입 후	
		고용량	저용량	고용량	저용량
셋업4: PP 백, PUR 세트, PC 및 FEP 주입 보조장치, PES 인-라인 필터					
pH	5.4	5.5	5.3	5.5	5.3
투명도/외형/색	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO	CL, LIQ, CO
역가 (상대 역가 %)	104	NT	NT	103	98
단백질 함량 ^a (mg/mL)	59.6	11.3	0.18	11.3	0.19
가시적 입자	NT	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP
비가시적 입자					
입자 ≥ 10 µm/mL	4	56	1	1	4
입자 ≥ 25 µm/mL	1	8	0	0	1
SE-UHPLC					
주요 피크 (면적%)	99.1	99.1	99.1	99.1	99.2
HMW 형태의 합계 (면적%)	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8
LMW 형태의 합계 (면적%)	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
IE-HPLC					
주요 피크 (면적%)	70.7	NT	NT	69.9	69.8
산성 영역 (면적%)	25.8	NT	NT	25.9	26.0
염기성 영역 (면적%)	3.4	NT	NT	4.2	4.2

도면9a

분석 절차	의약품 (비회색)	의약품 (회색)	주입 백에서 회색 직후		홀드 시간 (2℃-8℃에서 24시간 및 30℃에서 6시간) 및 시플레이션 주입 후	
	티렌트릭	티라골루맷	고용량	저용량	고용량	저용량
셋업 1: PVC 백, PVC 세트, PC 및 PEU 주입 보조장치, PES 인-라인 필터						
pH	5.7	5.4	5.6	5.7	5.6	5.7
투명도/외형/색	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ
티렌트릭 단백질 함량 (mg/mL) ^a	60.7	N/A	20.8	3.30	23.0	3.29
티라골루맷 단백질 함량 (mg/mL) ^a	N/A	58.7	9.9	1.62	11.0	1.61
가시적 입자	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP
비가시적 입자						
입자 ≥ 10 µm/mL	1	6	50	410	10	5
입자 ≥ 25 µm/mL	0	0	1	2	1	0
SE-UHPLC						
티라골루맷 주요 피크 (면적%)	N/A	99.0	30.4	30.5	30.4	30.5
티렌트릭 주요 피크 (면적%)	99.1	N/A	68.7	68.6	68.7	68.7
HMW 형태의 합계 (면적%)	0.6	0.8	0.6	0.6	0.7	0.6
LMW 형태의 합계 (면적%)	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
IE-HPLC ^b						
티라골루맷 주요 피크 (면적%)	N/A	70.8	25.4	25.2	25.3	25.2
티렌트릭 주요 피크 (면적%)	80.2	N/A	53.5	53.3	53.6	53.4
티라골루맷 산성 영역 (면적%)	N/A	24.0	9.3	9.2	9.3	9.2
티라골루맷 염기성 영역/티렌트릭	12.0	4.9	6.2	6.4	6.4	6.4
산성 영역 (면적%)						
티렌트릭 염기성 영역 (면적%)	7.8	N/A	5.6	6.0	5.5	5.8

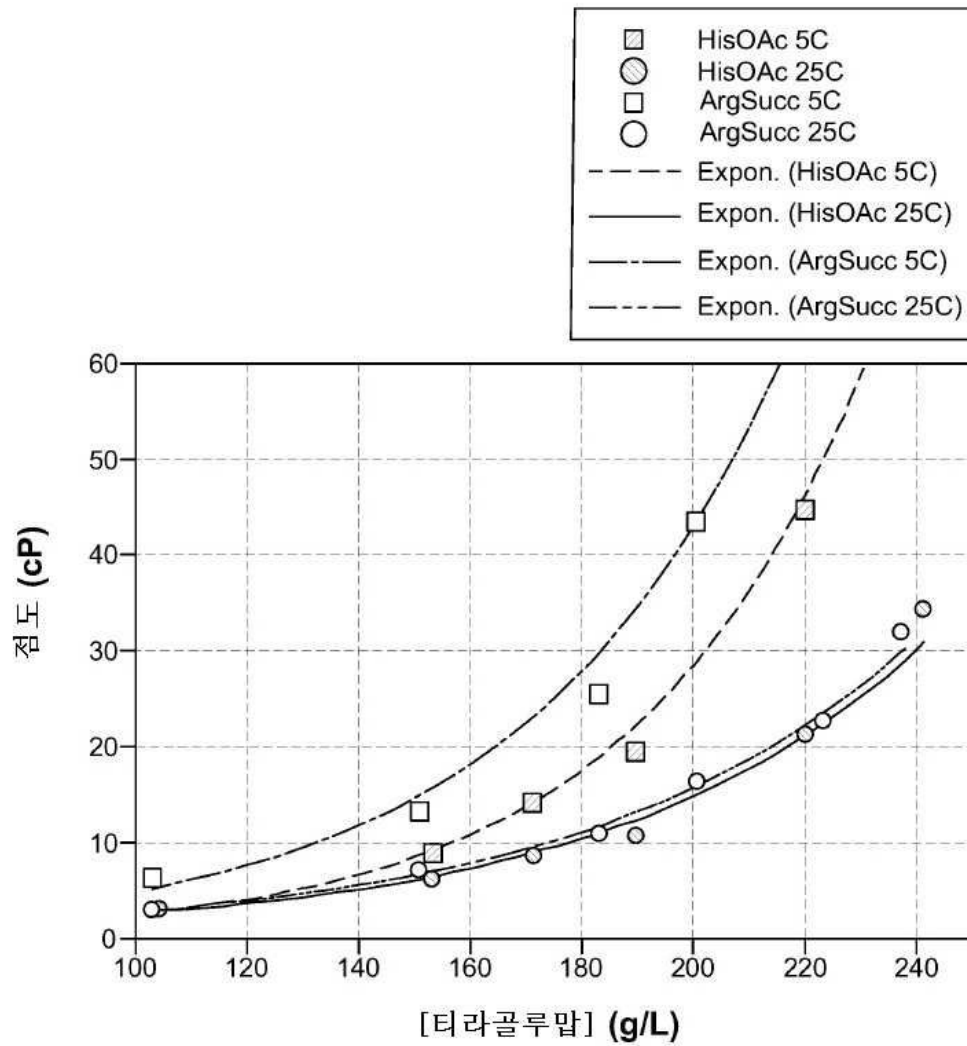
도면9b

분석 절차	의약품 (비회석)	의약품 (비회석)	주입 백에서 회석 직후		홀드 시간 (2℃~8℃에서 24시간 및 30℃에서 6시간) 및 시뮬레이션 주입 후	
	티센트릭	티라글루타말	고용량	저용량	고용량	저용량
셋업 2: PO 백, PE 세트, PC 및 PTFE 주입 보조장치, PES 인-라인 필터						
pH	5.7	5.4	5.6	5.7	5.6	5.6
투명도/외형/색	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ
티센트릭 단백질 함량 (mg/mL) ^a	60.7	N/A	21.2	3.27	20.7	3.24
티라글루타말 단백질 함량 (mg/mL) ^a	N/A	58.7	10.5	1.57	10.3	1.55
가시적 입자	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP
비가시적 입자						
입자 ≥ 10 µm/mL	1	6	85	29	1	1
입자 ≥ 25 µm/mL	0	0	2	3	0	1
SE-UHPLC						
티라글루타말 주요 피크 (면적%)	N/A	99.0	30.8	30.2	30.8	30.6
티센트릭 주요 피크 (면적%)	99.1	N/A	68.4	68.9	68.3	68.5
HMW 형태의 합계 (면적%)	0.6	0.8	0.6	0.6	0.6	0.6
LMW 형태의 합계 (면적%)	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
IE-HPLC ^b						
티라글루타말 주요 피크 (면적%)	N/A	70.8	25.6	25.0	25.5	25.0
티센트릭 주요 피크 (면적%)	80.2	N/A	53.1	53.7	53.3	53.6
티라글루타말 산성 영역 (면적%)	N/A	24.0	9.3	9.1	9.4	9.2
티라글루타말 염기성 영역/티센트릭 산성 영역 (면적%)	12.0	4.9	6.3	6.3	6.4	6.4
티센트릭 염기성 영역 (면적%)	7.8	N/A	5.7	5.8	5.5	5.8

도면9c

분석 절차	의약품 (비회석)	의약품 (비회석)	주입 백에서 회석 직후		홀드 시간 (2℃~8℃에서 24시간 및 30℃에서 6시간) 및 시뮬레이션 주입 후	
	티센트릭	티라글루타말	고용량	저용량	고용량	저용량
셋업 3: PO 백, PBD 세트, PC 및 PUR 주입 보조장치, PSU 인-라인 필터						
pH	5.7	5.4	5.7	5.7	5.6	5.7
투명도/외형/색	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ	CL, CO, LIQ
티센트릭 단백질 함량 (mg/mL) ^a	60.7	N/A	22.9	3.35	20.6	3.25
티라글루타말 단백질 함량 (mg/mL) ^a	N/A	58.7	11.1	1.59	10.2	1.56
가시적 입자	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP	PFFP
비가시적 입자						
입자 ≥ 10 µm/mL	1	6	72	76	1	5
입자 ≥ 25 µm/mL	0	0	3	4	0	1
SE-UHPLC						
티라글루타말 주요 피크 (면적%)	N/A	99.0	31.0	30.0	30.7	30.3
티센트릭 주요 피크 (면적%)	99.1	N/A	68.1	69.1	68.4	68.9
HMW 형태의 합계 (면적%)	0.6	0.8	0.6	0.6	0.6	0.6
LMW 형태의 합계 (면적%)	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
IE-HPLC ^b						
티라글루타말 주요 피크 (면적%)	N/A	70.8	25.9	25.1	25.6	25.1
티센트릭 주요 피크 (면적%)	80.2	N/A	52.7	53.6	53.0	54.0
티라글루타말 산성 영역 (면적%)	N/A	24.0	9.4	9.1	9.4	9.1
티라글루타말 염기성 영역/티센트릭 산성 영역 (면적%)	12.0	4.9	6.3	6.4	6.5	6.2
티센트릭 염기성 영역 (면적%)	7.8	N/A	5.7	5.9	5.5	5.6

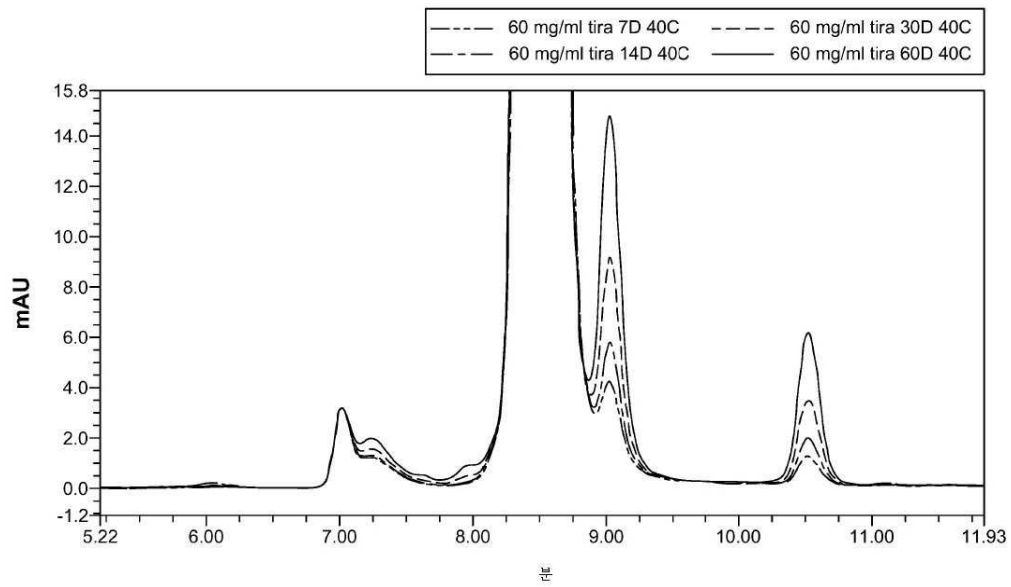
도면10



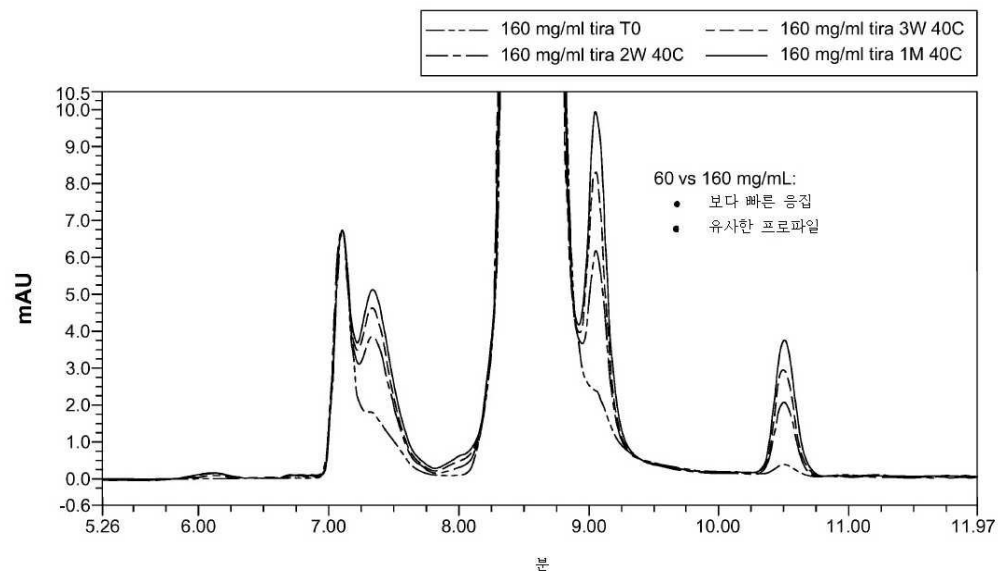
도면11

제제	용기 재료	통결-해동 주기	IEC			SEC			비-환원 CE-SDS		
			(산성%)	(주요 피크 %)	(염기성 %)	(HMWS %)	(주요 피크 %)	(LMWS %)	선-피크 (CPA %)	주요 피크 (CPA %)	후-피크 (CPA %)
1	NA	0	26.6	69.1	4.3	1.04	98.90	0.06	2.4	97.1	0.6
1	316L SS	3	26.1	69.7	4.2	1.02	98.93	0.06	2.3	97.3	0.6
1	326L SS	6	26.2	68.5	5.3	1.02	98.91	0.07	2.3	97.2	0.7
1	316L SS	10	26.2	68.5	5.3	1.02	98.91	0.07	2.3	97.2	0.7
2	NA	0	26.6	68.9	4.5	1.02	98.91	0.06	2.6	97.1	0.5
2	316L SS	3	25.9	69.8	4.3	1.03	98.90	0.06	2.6	97.0	0.6
2	316L SS	6	26.1	69.6	4.3	1.03	98.91	0.06	2.3	97.2	0.6
2	316L SS	10	25.7	70.1	4.2	1.02	98.92	0.06	2.5	97.0	0.8

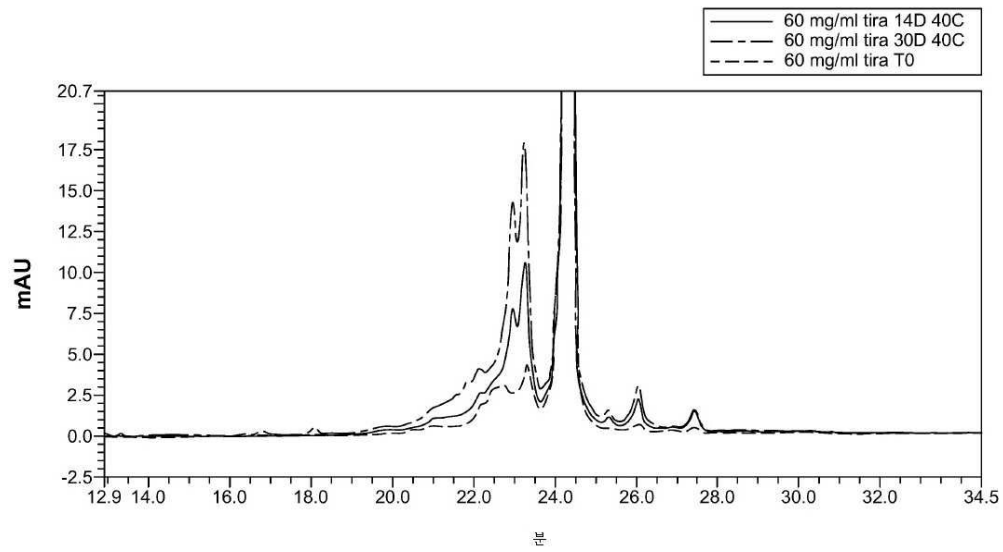
도면12a



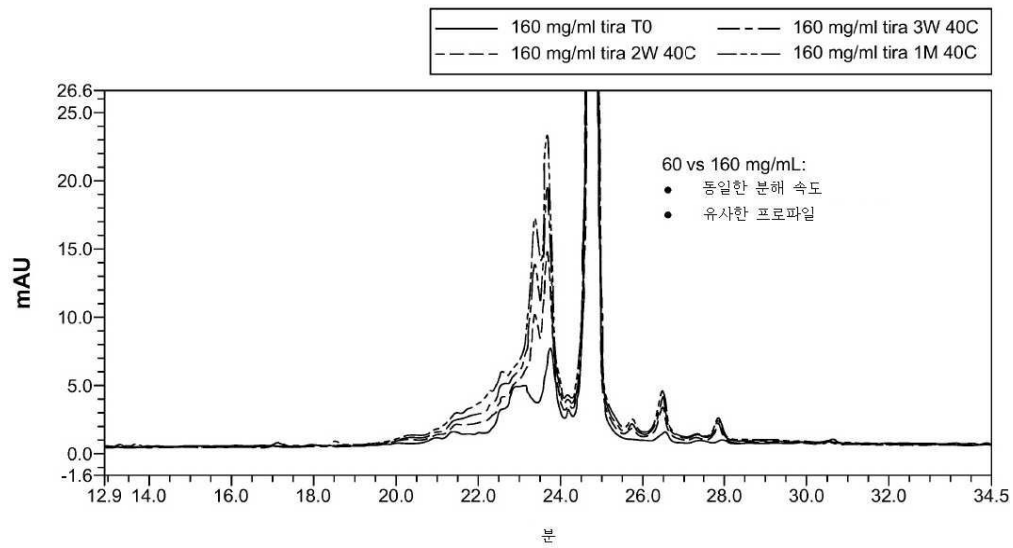
도면12b



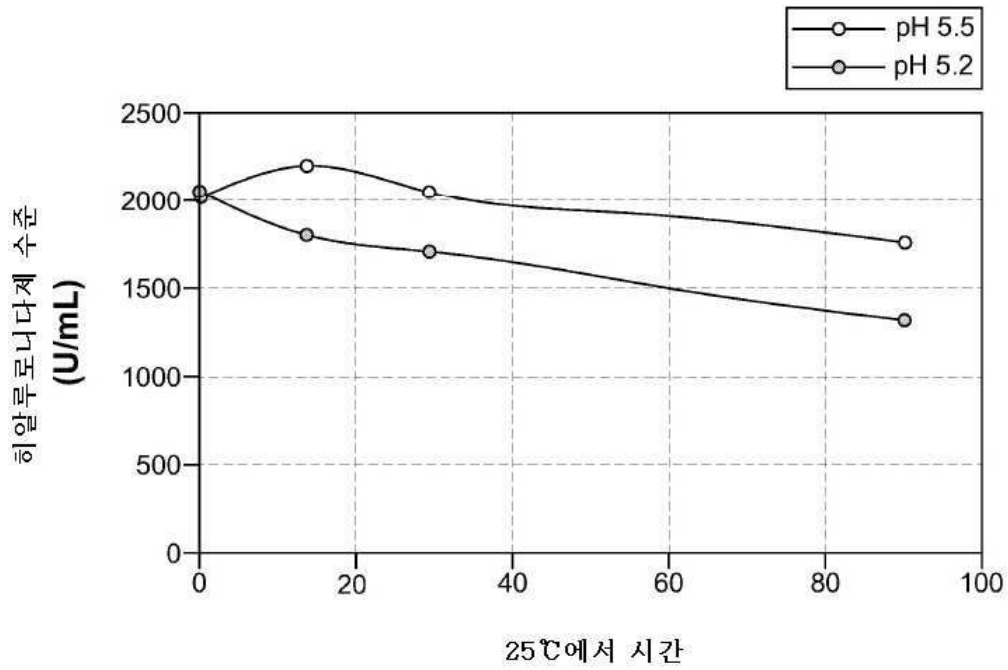
도면13a



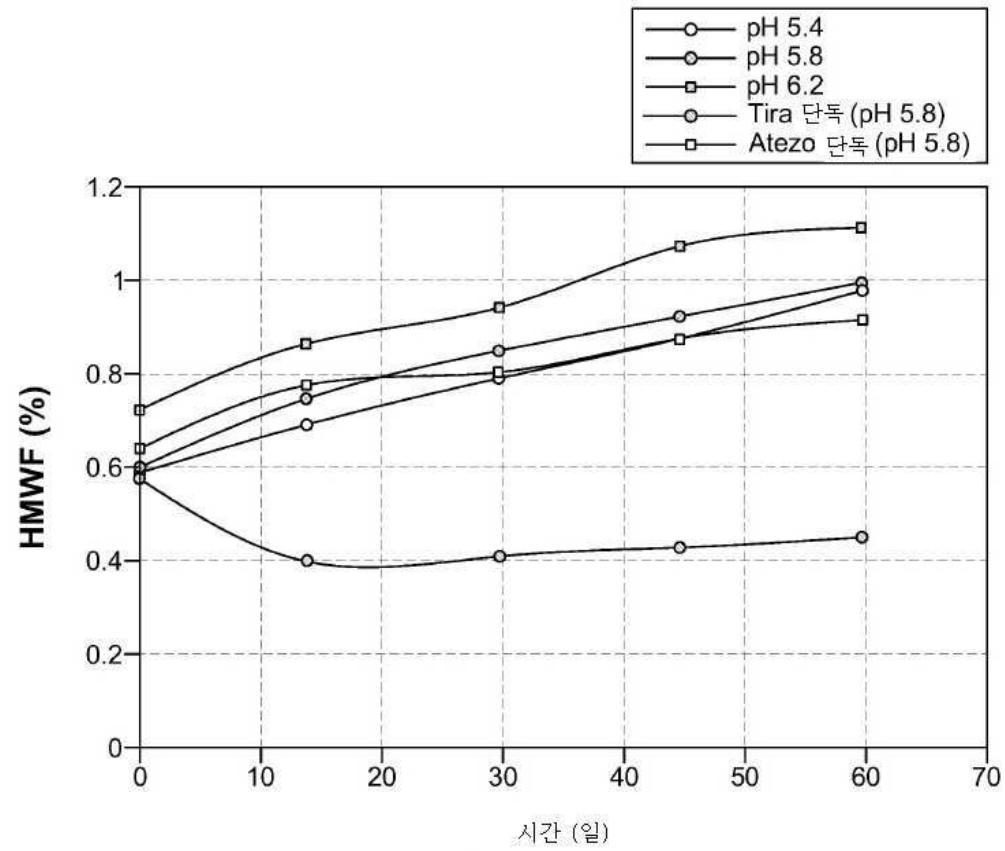
도면13b



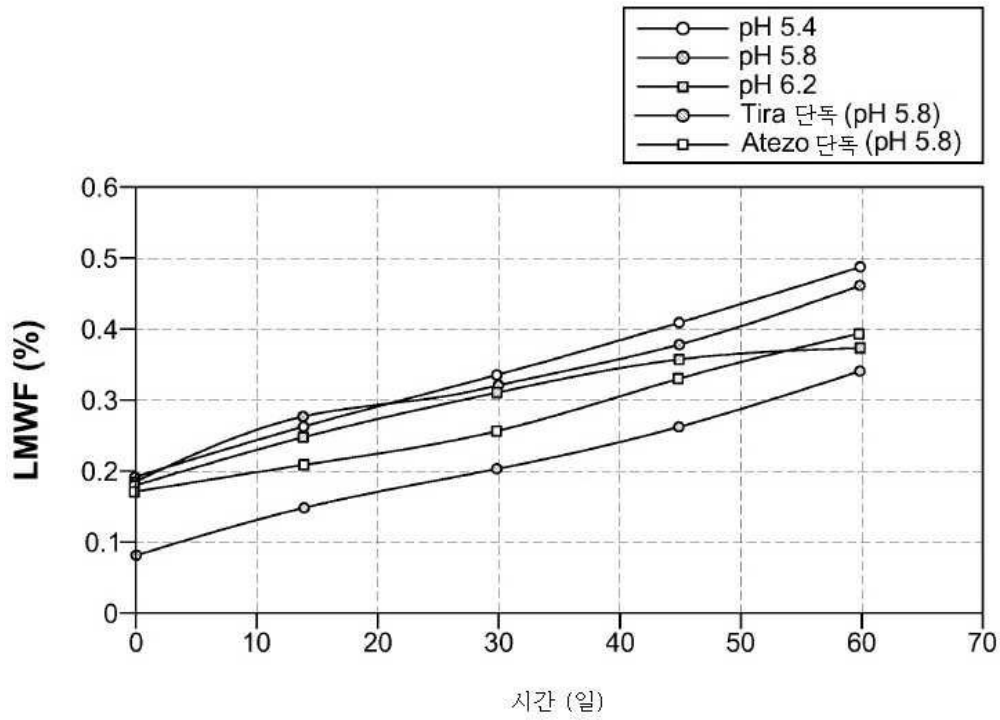
도면14



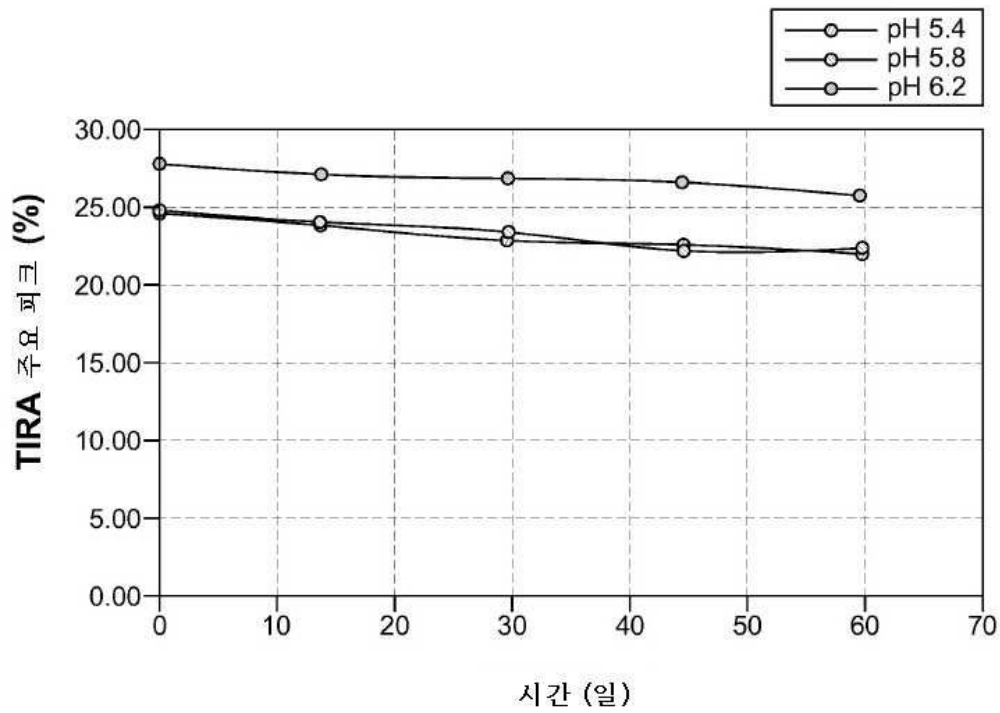
도면15a



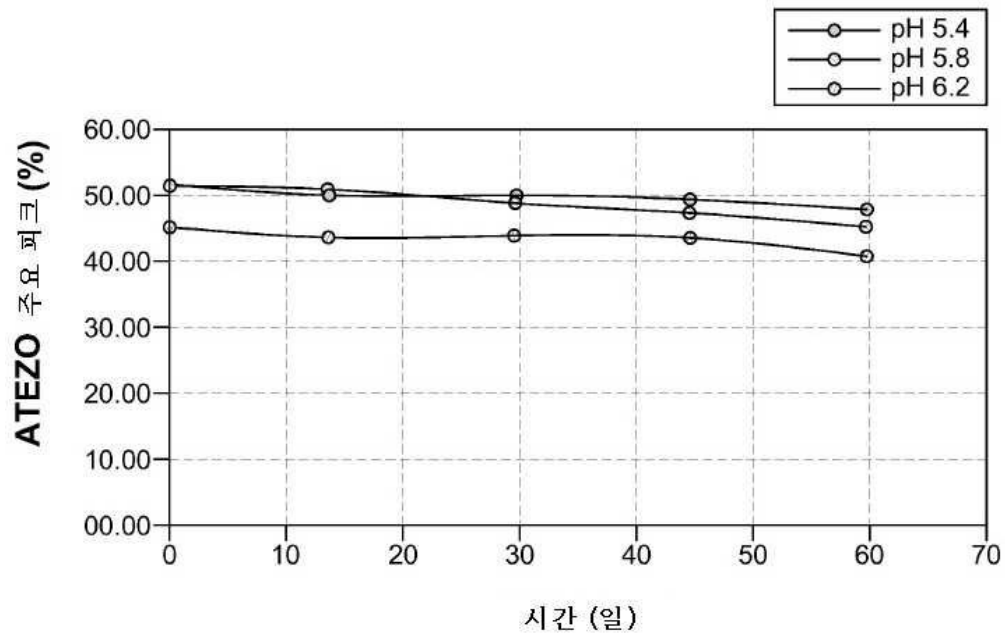
도면15b



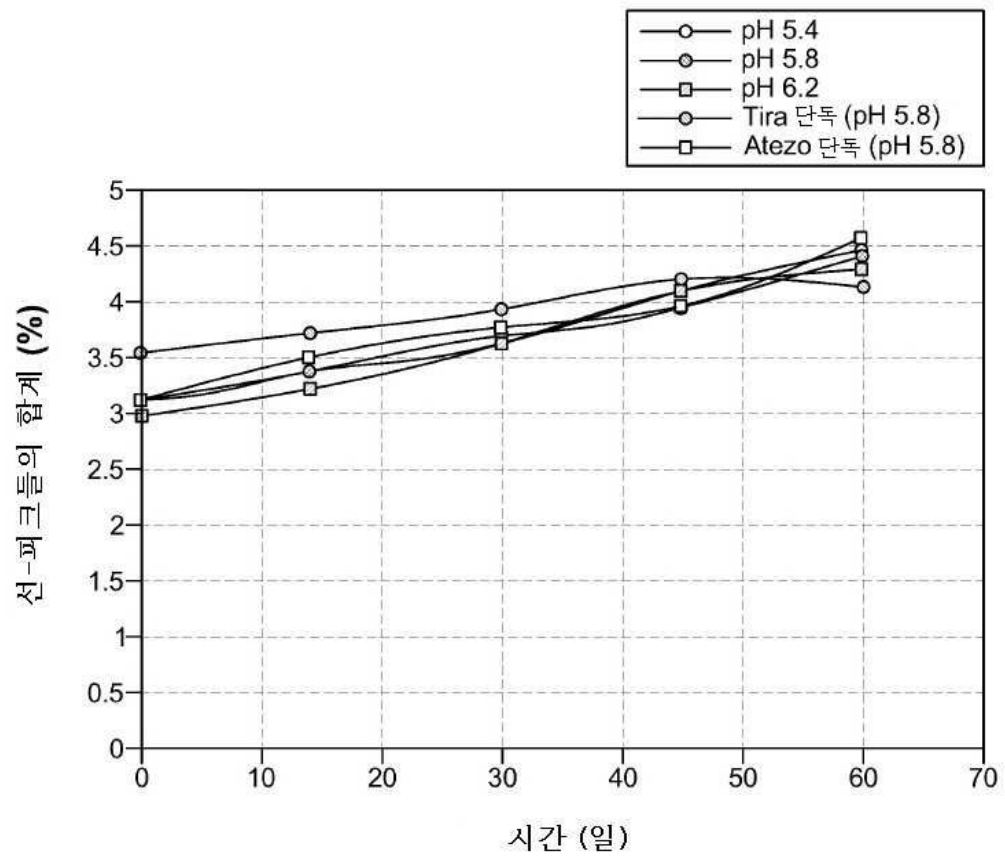
도면16a



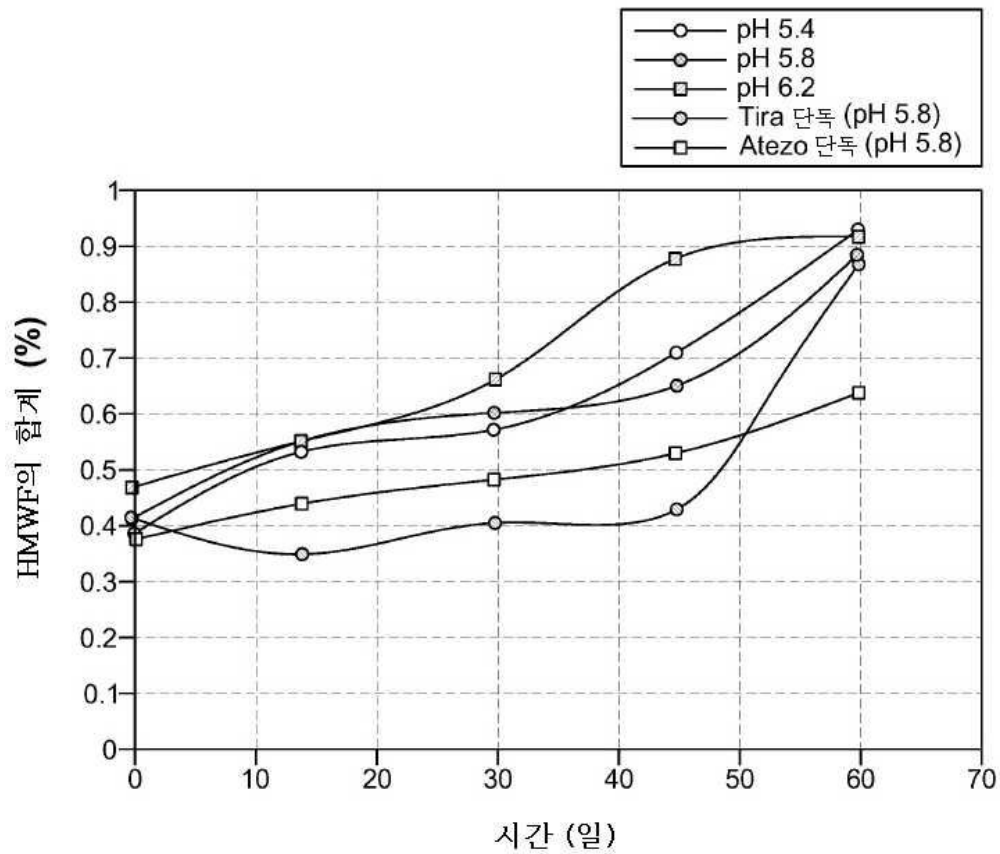
도면16b



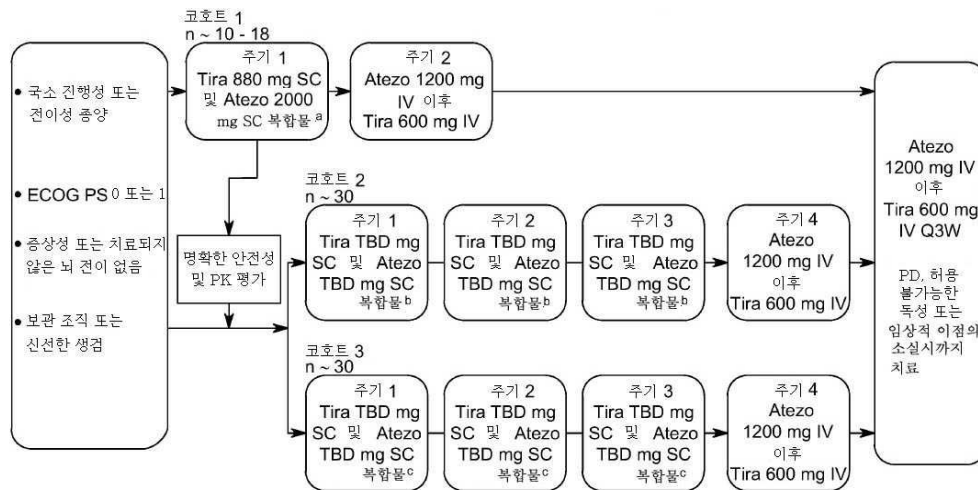
도면17a



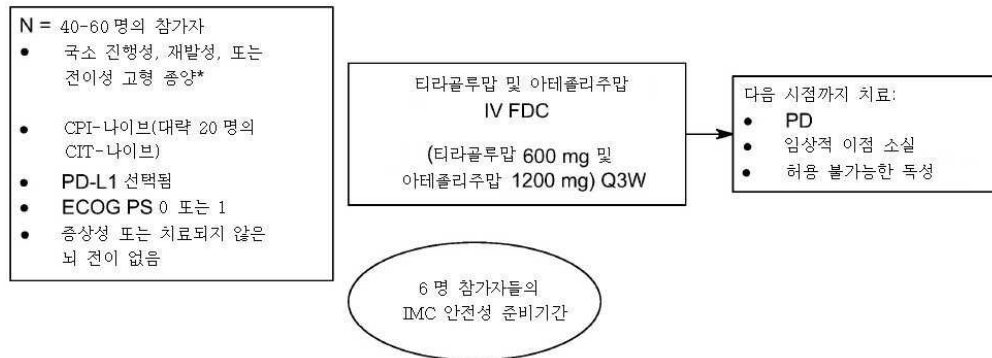
도면17b



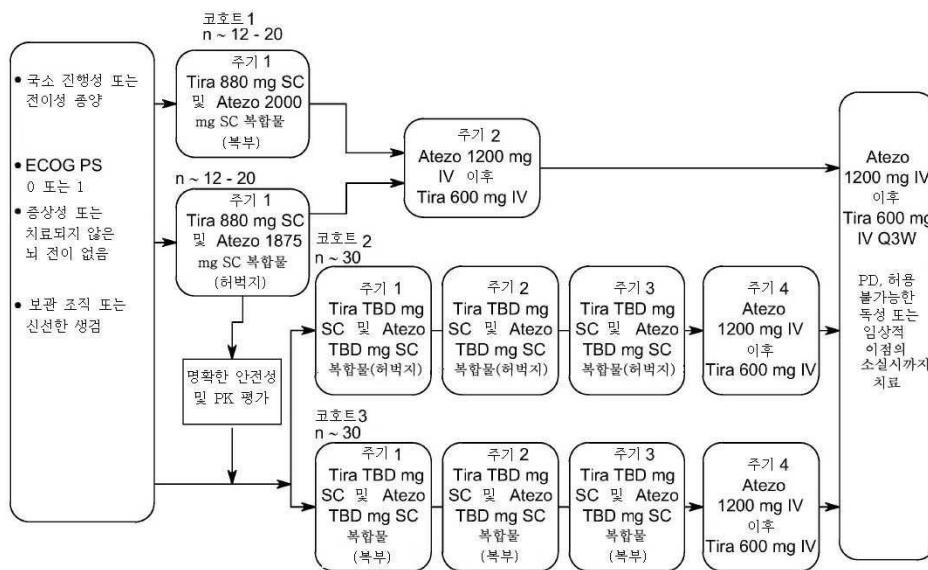
도면18



도면19



도면20



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.