



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0019111  
(43) 공개일자 2024년02월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
  - A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
  - A61K 31/513 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
  - A61K 31/555 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
  - A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
  - A61P 35/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
  - A61K 39/39558 (2013.01)
  - A61K 31/4745 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7041872
- (22) 출원일자(국제) 2022년06월09일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년12월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2022/023300
- (87) 국제공개번호 WO 2022/260132  
국제공개일자 2022년12월15일
- (30) 우선권주장
  - JP-P-2021-097024 2021년06월10일 일본(JP)
  - JP-P-2021-097027 2021년06월10일 일본(JP)
- (71) 출원인  
오노 야쿠히نج 고교 가부시키키가이사  
일본국오사카후오사카시츄오쿠도쇼마치2쵸메1반5고
- (72) 발명자  
오카모토 다츠야  
일본 541-8564 오사카후 오사카시 츄오쿠 규타로마치 1-쵸메 8-2 오노 야쿠히نج 고교 가부시키키가이사 나이
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

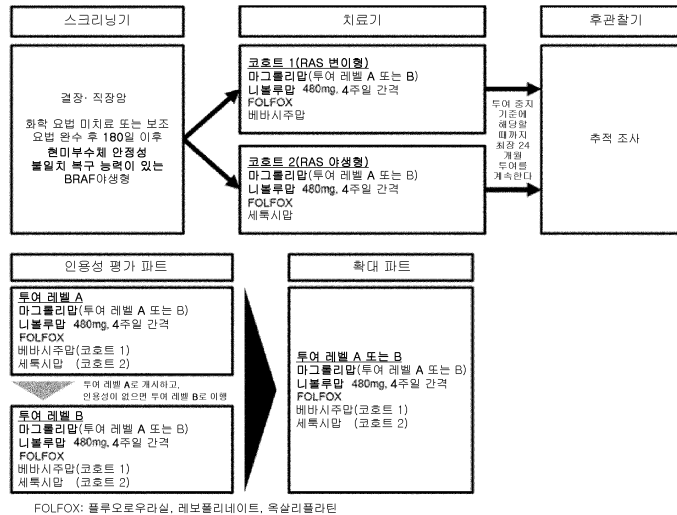
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 CD47 저해 물질, 면역 체크포인트 저해 물질 및 표준 요법의 병용에 의한 암 치료법

(57) 요약

본 발명의 과제는, 유효한 암 치료법을 제공하는 것에 있다. CD47 저해 물질, 면역 체크포인트 저해 물질(예컨대, 항PD-1 항체 등) 및 표준 요법(예컨대, 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암에 대한, FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세특시맙을 더한 병용 요법, 원격 전이를 갖는 폐장암에 대한, FOLFIRINOX 요법 또는 그 감량 레지멘)을 조합한 암 치료법을 제공한다. 본 발명의 치료법은, 암 치료에 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/513* (2013.01)

*A61K 31/519* (2013.01)

*A61K 31/555* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*A61P 35/04* (2018.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

표준 요법, 및 면역 체크포인트 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, CD47 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 고행암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제.

#### 청구항 2

표준 요법, 및 CD47 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 면역 체크포인트 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 고행암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 표준 요법이 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세특시맙을 더한 병용 요법인 제제.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세특시맙을 더한 병용 요법이,

(1x) 베바시주맙 5 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하는 것, 또는 세특시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(1b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(1c) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및

(1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것

을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세특시맙을 더한 병용 요법이,

(1x) 베바시주맙 5 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하는 것,

(1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(1b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(1c) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및

(1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것

을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.

#### 청구항 6

제4항에 있어서, FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세특시맙을 더한 병용 요법이,

(1x) 세특시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(1b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(1c) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및

(1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것

을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 고험암이, 결장·직장암인 제제.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 결장·직장암이, 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암인 제제.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암에 대한 전신성 항악성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자에게 일차 치료로서 투여되는 것을 특징으로 하는 제제.

#### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 표준 요법이 FOLFIRINOX 요법 또는 그 감량 레지멘인 제제.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, FOLFIRINOX 요법이,

(2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(2b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(2c) 이리노테칸염산염 수화물 180 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(2d) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및

(2e) 상기 (2d)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것

을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c), (2d) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.

#### 청구항 12

제10항에 있어서, FOLFIRINOX 요법의 감량 레지멘이,

(2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(2b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,

(2c) 이리노테칸염산염 수화물 150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것, 및

(2e) 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것

을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.

#### 청구항 13

제1항, 제2항, 제10항, 제11항 및 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 고험암이, 원격 전이를 갖는 췌장암인 제제.

#### 청구항 14

제1항, 제2항, 제10항, 제11항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 원격 전이를 갖는 췌장암에 대한 전신성 항악성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자에게 일차 치료로서 투여되는 것을 특징으로 하는 제제.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, CD47 저해 물질이, 항CD47 항체인 제제.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 항CD47 항체가, 마그롤리맵(Magrolimab)인 제제.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는 제제.

**청구항 18**

제16항 또는 제17항에 있어서, 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는 제제.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 체크포인트 저해 물질이, 항PD-1 항체, 항PD-L1 항체 또는 항CTLA-4 항체인 제제.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 체크포인트 저해 물질이, 항PD-1 항체인 제제.

**청구항 21**

제19항 또는 제20항에 있어서, 항PD-1 항체가, 니볼루맵(Nivolumab), 세미플리맵(Cemiplimab), 펌브롤리주맵(Pembrolizumab), 스파르탈리주맵(Spartalizumab), 티슬레리주맵(Tislelizumab), AMP-514, 도스탈리맵(Dostarlimab), 토리팔리맵(Toripalimab), 캄렐리주맵(Camrelizumab), 제놀림주맵(Genolizumab), 신틸리맵(Sintilimab), STI-A1110, ENUM 388D4, ENUM 244C8, GLS010, 레티판리맵(Retifanlimab), 발스틸리맵(Balstilimab), CS1003, 세르플루리맵(Serplulimab), BAT-1306, AK105, AK103, BI 754091, LZM009, CMAB819, Sym021, 겐타놀리맵(Geptanolimab), SSI-361, JY034, HX008, ISU106, 부디갈리맵(Budigalimab), 프롤골리맵(Prolgolimab), 사산리맵(Sasanlimab), CX-188, 세트렐리맵(Cetrelimab) 또는 짐베렐리맵(Zimberelimab)인 제제.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 항PD-1 항체가 니볼루맵인 제제.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 니볼루맵으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는 제제.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 개시는 CD47 저해 물질, 면역 체크포인트 저해 물질 및 표준 요법의 병용에 의한 암 치료법(본 발명의 치료법이라고 약기하는 경우가 있음) 등에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] CD47은, 5회 막 관통형의 당단백질이며, 암 세포에 발현되는 CD47은 마크로파지나 수상 세포에 발현되는 신호 조절 단백질 알파(signal regulatory protein alpha; SIRP $\alpha$ )와 결합함으로써, 마크로파지에 "돈트 잇 미(don't eat me)" 시그널을 전달하여, 마크로파지에 의한 암 세포의 탐식을 억제하는 것에 관여하고 있다. CD47 저해 물질은, 암 세포막 상의 CD47에 결합함으로써, "돈트 잇 미" 시그널이 마크로파지에 전달되는 것을 저해하여, 마크로파지에 의한 암 세포의 탐식을 촉진하기 때문에, 암 치료에 유용하다고 생각된다(비특허문헌 1~4 참

조).

- [0003] 특허문헌 1에는, CD47 저해 물질이, 마크로파지에 의한 암 세포의 탐식을 촉진하여, 암 치료약으로서 유용한 것이 개시되어 있다(특허문헌 1 참조).
- [0004] 한편, 암 세포나 암의 미소 환경에는, 암에 대한 면역 응답을 방해하는 여러 가지 면역 체크포인트 분자가 존재한다. 면역 체크포인트 저해 물질은, 면역 억제 기구를 해제하여, 암에 대한 면역 반응을 활성화하는 새로운 치료법이며, 이미, 면역 체크포인트 저해 물질로서, 항CTLA-4(세포독성 T 림프구-관련 항원-4) 항체의 이필리무맙(ipilimumab)이나 항PD-1(세포 예정사-1) 항체의 니볼루맙(nivolumab) 및 펌브롤리주맙(pembrolizumab) 등이 국내외에서 승인을 얻어, 암 치료에서 사용되고 있다.
- [0005] 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암에 대해서는 약물 요법이 적용되며, 표준 요법으로서, 플루오로우라실(5-FU), 레보플리네이트, 및 옥살리플라틴을 병용하는 FOLFOX 요법에 혈관 내피 세포 증식 인자(VEGF)에 대한 분자 표적 치료약인 베바시주맙 또는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)에 대한 분자 표적 치료약인 세툽시맙 혹은 파니투무맙을 더한 병용 요법이 있다.
- [0006] 원격 전이를 갖는 절제 불능의 췌장암에 대한 주된 치료는 약물 요법이며, 표준 요법으로서, 플루오로우라실(5-FU)을 포함하는 레지멘을 옥살리플라틴 및 이리노테칸과 병용하는 FOLFIRINOX 요법(이하, 「FFX 요법」이라고 약기하는 경우가 있다.), FFX 요법으로부터 독성 경감을 기대하여, 플루오로우라실의 급속 투여를 생략하고, 이리노테칸을 감량한 개량된 FOLFIRINOX 요법(이하, 「mFFX 요법」이라고 약기하는 경우가 있다.)이 있다.
- [0007] 이들 치료법에 있어서 일정한 효과가 보여지지만, 더욱 생존 기간의 연장을 가져오는 치료에 대한 미충족 욕구가 존재한다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: W02009/091601

#### 비특허문헌

- [0009] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: 트렌즈·인·셀·바이올로지(Trends in Cell Biology), 제11권(3), 130-135 페이지, 2001년
- (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: 저널·오브·익스페리멘탈·메디신(Journal of Experimental Medicine), 제194권(4), 541-549 페이지, 2001년
- (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: 저널·오브·이뮤놀로지(Journal of Immunology), 제174권(4), 2004-2011 페이지, 2005년
- (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: 셀(Cell), 제138권(2), 286-299 페이지, 2009년

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 과제는, 암(예컨대 대장암, 췌장암)의 새로운 치료법을 제공하는 것이다.

#### 과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해서, 예의 연구한 결과, 표준 요법에 CD47 저해 물질 및 면역 체크포인트 저해 물질을 병용하는 것이 유효한 암 치료법이 될 수 있는 것을 발견하였다.
- [0012] 따라서, 어느 양태에서는,
- [0013] [1] 표준 요법, 및 면역 체크포인트 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, CD47 저해 물질을 유

효 성분으로서 포함하는 고행암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제,

[0014] [2] 표준 요법, 및 CD47 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 면역 체크포인트 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 고행암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제가 제공된다.

**발명의 효과**

[0015] 본 발명의 치료법은, 암 치료에 유용하다.

**도면의 간단한 설명**

[0016] 도 1은 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암 환자를 대상으로, 후술에 기재하는 마그롤리맵 (Magrolimab), 니블루맵과 FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법의 병용 시의 인용성(忍容性), 안전성 및 유효성을 평가하는 다시설 공동 비맹검 비대조 시험의 개요를 도시한다.

도 2는 원격 전이를 갖는 췌장암 환자를 대상으로, 후술에 기재하는 마그롤리맵, 니블루맵과 mFFX 요법의 병용 시의 인용성, 안전성 및 유효성을 평가하는 다시설 공동 비맹검 비대조 시험의 개요를 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0017] (1) CD47 저해 물질

[0018] 본 발명에 있어서, CD47 저해 물질은, CD47 저해 작용을 갖는 화합물이면 특별히 한정되지 않으나, 일 실시형태에 있어서, CD47과 SIRP α의 결합을 저해하는 약제(바람직하게는 항체, 더욱 바람직하게는 모노클로날 항체)이며, 항CD47 항체, 항SIRP α 항체 등을 들 수 있고, 상기 항체의 항원 결합 프래그먼트(예컨대, Fv, Fab, Fab', (Fab')<sub>2</sub>, scFv, scFv-Fc)여도 좋다. 항CD47 항체의 예로서는, 마그롤리맵(Hu5F9-G4), CC-90002, STI-6643, ZL-1201, TAY-018, SGN-CD47M, GenSci-059, 램조팔리맵(lemzoparlimab), 레타플리맵(letaplimab), IMC-002, SHR-1603, AO-176, AVI-105, MIL-95, AK-117, HLX-24, SG-404, SY-102, IMM-01, KD-015, BAT-6004, ALX-148, SRF-231, TJ-011133, 레타플리맵, TQB-2928, AL-008, JMT-601, 및 DSP-107을 들 수 있다. 항SIRP α 항체의 예로서는, ES-004, CTX-5861, ADU-1805, BI-765063, BYON-4228, FSI-189, 및 CC-95251을 들 수 있다. CD47 저해 물질은, 1종을 단독으로 이용해도 좋고, 2종 이상을 조합하여 이용해도 좋다. CD47 저해 물질로서 바람직하게는 항CD47 항체이며, 항CD47 항체로서 바람직하게는 마그롤리맵(CAS 번호: 2169232-81-7)이다. 또한, 상기 기지의 항체의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDRs) 또는 가변 영역(VR)을 포함하는 항체 또는 그 항원 결합 프래그먼트도 CD47 저해 물질의 일 양태이다. 예컨대, 항CD47 항체의 한층 더한 일 양태로서는, 예컨대 마그롤리맵의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDRs) 또는 가변 영역(VR)을 포함하는 항체 또는 그 항원 결합 프래그먼트를 들 수 있다. 또한, 항CD47 항체의 일 양태로서는, CD47에의 결합에 대해 마그롤리맵과 결합하는 항체, 또는, 마그롤리맵과 동일한 CD47 에피토프에 결합하는 항체, 또는, 이들의 항원 결합 프래그먼트를 들 수 있다.

[0019] 본 발명에 있어서 CD47 저해 물질은, 공지된 방법에 따라 제조할 수 있고, 예컨대, 마그롤리맵은, WO2011/143624에 기재된 방법에 준하여 제조할 수 있다.

[0020] 본 발명의 치료법에 이용되는 CD47 저해 물질의 투여량은, 연령, 체중, 증상, 치료 효과, 투여 방법, 처리 시간 등에 따라 상이하지만, 최적의 원하는 효과를 가져오도록 조정된다.

[0021] 예컨대, 항CD47 항체(예컨대, 마그롤리맵)의 치료상 유효한 용량(치료 용량)은, 일 실시형태에 있어서, 약 15 mg/kg~약 60 mg/kg(바람직하게는, 약 15 mg/kg~약 45 mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 15 mg/kg~약 30 mg/kg, 바람직한 실시형태로서는, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 45 mg/kg)이다. 또한, 투여 간격으로서는, 예컨대, 반주(3일 혹은 4일), 1주일 또는 2주일을 들 수 있고, 1회의 투여 시간으로서는, 예컨대, 약 60분간 이상, 약 90분간 이상, 약 120분간 이상, 또는 약 2시간(±30분)을 들 수 있다. 물론 상기한 바와 같이, 투여량은 여러 가지 조건에 따라 변동하기 때문에, 상기 투여량보다 적은 양으로 충분한 경우도 있고, 또한 범위를 초과하여 투여가 필요한 경우도 있다. 또한, 일 실시형태에 있어서, 안전성과 유효성을 최적화하기 위해서, 치료 용량을 점증해도 좋다.

[0022] 일 실시형태에 있어서, 치료상 유효한 용량의 항CD47 항체(예컨대, 마그롤리맵)가 투여되기 전에, 프라이밍제가 투여된다. 적절한 프라이밍제는, 적혈구 신생 자극제(ESA), 및/또는 항CD47 항체(예컨대, 마그롤리맵)의 첫회 투여 용량을 포함한다. 프라이밍제의 투여 후, 망상 적혈구 생성의 증대에 유효한 기간을 부여한 후(예컨대, 프라이밍제의 투여 후, 적어도 약 3일 후(예컨대, 적어도 약 4일 후, 적어도 약 5일 후, 적어도 약 6일 후, 적어

도 약 7일 후, 적어도 약 8일 후, 적어도 약 9일 후, 또는 적어도 약 10일 후)), 치료 용량의 항CD47 항체(예컨대, 마그롤리맵)가 투여된다. 항CD47 항체(예컨대, 마그롤리맵)의 특정한 적절한 첫회 투여 용량 등은, 일 실시 형태에 있어서, 약 0.5 mg/kg~약 5 mg/kg(바람직하게는 약 1 mg/kg)이고, 약 2.5시간~약 6시간(예컨대, 약 3시간~약 4시간, 또는 약 3시간(±30분)) 걸쳐 정맥 내에 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 항CD47 항체(예컨대, 마그롤리맵)로서 첫회 투여 시는 약 1 mg/kg을 정맥 내에 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 약 15 mg/kg~약 30 mg/kg(바람직하게는 약 20 mg/kg 또는 약 30 mg/kg)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내에 투여한다.

[0023] (2) 면역 체크포인트 저해 물질

[0024] 본 발명에 있어서, 면역 체크포인트 분자는, 억제성 공동 시그널을 전달함으로써 면역 억제 기능을 발휘하는 분자를 의미한다. 면역 체크포인트 분자로서는, CTLA-4, PD-1, PD-L1(세포 예정사-리간드 1), PD-L2(세포 예정사-리간드 2), LAG-3(림프구 활성화 유전자 3), TIM3(T 세포 면역글로불린 및 뮤신-3), BTLA(B 및 T 림프구 약화 인자(attenuator), B7H3, B7H4, CD160, CD39, CD73, A2aR(아데노신 A2a 수용체), KIR(킬러 억제 수용체(killer inhibitory receptor)), VISTA(T 세포 활성화의 V-도메인 Ig-함유 억제 인자), IDO1(인돌아민 2,3-디옥시게나제), 아르기나제I, TIGIT(T 세포 면역글로불린 및 ITIM 도메인), CD115 등이 알려져 있으나(Nature Reviews Cancer, 12, 252-264 페이지, 2012년, Cancer Cell, 27, 450-461 페이지, 2015년을 참조), 정의에 일치하는 작용을 갖는 분자이면 특별히 한정되지 않는다.

[0025] 본 발명에 있어서 면역 체크포인트 저해 물질은, 면역 체크포인트 분자의 기능을 저해하는 물질이다. 면역 체크포인트 저해 물질로서는, 면역 체크포인트 분자의 기능(시그널)을 억제할 수 있는 물질이면 특별히 한정되지 않는다. 면역 체크포인트 저해 물질은, 1종을 단독으로 이용해도 좋고, 2종 이상을 조합하여 이용해도 좋다. 면역 체크포인트 저해 물질로서 바람직하게는 항체(바람직하게는 모노클로날 항체) 또는 그 항원 결합 프래그먼트(예컨대, Fv, Fab, Fab', (Fab')<sub>2</sub>, scFv, scFv-Fc)이다.

[0026] 면역 체크포인트 저해 물질로서는, 예컨대, 항PD-1 항체(예컨대, 니볼루맵, 세미플리맵(Cemiplimab)(REGN-2810), 캄렐리주맵(MK-3475), 스파르탈리주맵(Spartalizumab)(PDR-001), 티슬레리주맵(Tislelizumab)(BGB-A317), AMP-514(MEDI0680), 도스탈리맵(Dostarlimab)(ANB011/TSR-042), 토리팔리맵(Toripalimab)(JS001), 캄렐리주맵(Camrelizumab)(SHR-1210), 제놀림주맵(Genolimzumab)(CBT-501), 신틸리맵(Sintilimab)(IBI308), STI-A1110, ENUM 388D4, ENUM 244C8, GLS010, 레티판리맵(Retifanlimab)(MGA012), 발스틸리맵(Balstilimab)(AGEN2034), CS1003, 세르플루리맵(Serplulimab)(HLX10), BAT-1306, AK105, AK103, BI 754091, LZM009, CMAB819, Sym021, 겐타놀리맵(Geptanolimab)(GB226), SSI-361, JY034, HX008, ISU106, 부디갈리맵(Budigalimab)(ABBV181), 프롤골리맵(Prolgolimab)(BCD-100), 사산리맵(Sasanlimab)(PF-06801591), CX-188, 세트렐리맵(Cetrelimab)(JNJ-63723283) 및 짐베렐리맵(Zimberelimab)(AB122) 등), 항PD-L1 항체(예컨대, 아테졸리주맵(Atezolizumab)(RG7446/MPDL3280A), 아벨루맵(Avelumab)(PF-06834635/MSB0010718C), 더발루맵(Durvalumab)(MEDI4736), BMS-936559, STI-1014, 엔바폴리맵(Envafohimab)(KN035), 로다폴리맵(Lodapolimab)(LY3300054), HLX20, SHR-1316, CS1001(WBP3155), MSB2311, BGB-A333, KL-A167, CK-301, AK106, AK104, ZKAB001, FAZ053, CBT-502(TQB2450), JS003 및 CX-072 등) 또는 항CTLA-4 항체(예컨대, 이필리무맵(MDX-010), 잘리프레리맵(Zalifrelimab)(AGEN1884) 및 트레멜리무맵(Tremelimumab) 등), 항PD-L2 항체, PD-L1 융합 단백질, PD-L2 융합 단백질(예컨대, AMP-224), 항Tim-3 항체(예컨대, MBG453), 항LAG-3 항체(예컨대, BMS-986016, LAG525), 항KIR 항체(예컨대, 리릴루맵(Lirilumab)) 등이다. 또한, 상기 기지의 항체의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDRs) 또는 가변 영역(VR)을 포함하는 항체 또는 그 항원 결합 프래그먼트도 면역 체크포인트 저해 물질의 일 양태이다. 예컨대, 항PD-1 항체의 한층 더한 일 양태로서는, 예컨대 니볼루맵의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDRs) 또는 가변 영역(VR)을 포함하는 항체 또는 그 항원 결합 프래그먼트를 들 수 있다. 또한, 항PD-1 항체의 일 양태로서는, PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 결합하는 항체, 또는, 니볼루맵과 동일한 PD-1에 결합하는 항체, 또는, 이들의 항원 결합 프래그먼트를 들 수 있다.

[0027] 본 발명에 있어서, 면역 체크포인트 저해 물질로서는 바람직하게는, 항PD-1 항체, 항PD-L1 항체 및 항CTLA-4 항체이고, 더욱 바람직하게는 항PD-1 항체 또는 항PD-L1 항체이다. 항PD-1 항체로서 바람직하게는, 니볼루맵, 세미플리맵, 캄렐리주맵, 스파르탈리주맵, 티슬레리주맵, 토리팔리맵, 신틸리맵 및 캄렐리주맵으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종이고, 항PD-L1 항체로서 바람직하게는, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 더발루맵 및 BMS-936559로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종이며, 항CTLA-4 항체로서 바람직하게는, 이필리무맵 및 트레멜리무맵으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종이다. 또한, 항PD-1 항체로서 보다 바람직하게는, 니볼루맵,

세미플리맵 및 펌브롤리주맵으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종이고, 더욱 바람직하게는 니볼루맵이다. 본 발명에 있어서 면역 체크포인트 저해 물질로서, 바람직하게는 항PD-1 항체이고, 더욱 바람직하게는 니볼루맵이다.

- [0028] 본 발명에 있어서, 면역 체크포인트 저해 물질은 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예컨대, 니볼루맵은, W02006/121168에 기재된 방법에 준하여 제조할 수 있고, 펌브롤리주맵은, W02008/156712에 기재된 방법에 준하여 제조할 수 있으며, BMS-936559는, W02007/005874에 기재된 방법에 준하여 제조할 수 있고, 이필리무맵은, W02001/014424에 기재된 방법에 준하여 제조할 수 있다.
- [0029] 본 발명에서는, 이들 면역 체크포인트 저해 물질 중 어느 1종 또는 임의의 복수 종을 본 발명에 이용되는 화합물과 조합하여 이용할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 치료법에 이용되는 면역 체크포인트 저해 물질의 투여량은, 연령, 체중, 증상, 치료 효과, 투여 방법, 처리 시간 등에 따라 상이하지만, 최적의 원하는 효과를 가져오도록 조정된다.
- [0031] 예컨대, 면역 체크포인트 저해 물질의 유효 성분으로서 1회 약 1 mg/kg(체중)~약 10 mg/kg(체중) 혹은 1회 약 200 mg~약 1200 mg을 2~4주일 간격으로, 약 30분간~약 60분간 혹은 약 60분간 이상 걸쳐 정맥 내 투여(예컨대, 점적 정맥 주사)할 수 있다. 여기서, 투여 1회당의 체중 환산에 있어서의 투여량으로서, 예컨대, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg 또는 10 mg/kg을 들 수 있고, 한편, 투여 1회당의 투여량으로서, 예컨대, 200 mg, 240 mg, 250 mg, 280 mg, 300 mg, 320 mg, 350 mg, 360 mg, 400 mg, 420 mg, 450 mg, 480 mg, 500 mg, 540 mg, 560 mg, 600 mg, 640 mg, 700 mg, 720 mg, 750 mg, 800 mg, 840 mg, 900 mg, 1000 mg, 1080 mg, 1100 mg, 1120 mg 또는 1200 mg을 들 수 있다. 또한, 투여 간격으로서는, 예컨대, 2주일, 3주일 또는 4주일을 들 수 있고, 1회의 투여 시간으로서는, 예컨대, 약 30분간~약 60분간 또는 약 60분간 이상을 들 수 있다.
- [0032] 그 유효 성분이 항PD-1 항체인 니볼루맵의 경우에는, 다음의 용법·용량으로 투여되고 있다. 즉, 악성 흑색종 환자에게는, 니볼루맵으로서 1회 3 mg/kg(체중)을 2주일 간격 또는 1회 2 mg/kg(체중)을 3주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여하고, 혹은 1회 240 mg을 2주일 간격으로 또는 1회 480 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사한다. 비소세포폐암, 신세포암, 고전적 호지킨 림프종, 두경부암, 위암 및 악성 흉막 중피종의 각 환자에게는, 니볼루맵으로서 1회 3 mg/kg(체중)을 2주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 또한, 다른 용법·용량으로서, 예컨대, 악성 흑색종, 비소세포폐암, 신세포암, 고전적 호지킨 림프종, 두경부암, 요로상피암, MSI-H 또는 dMMR 양성 대장암(12세 이상의 소아의 환자도 포함한다.), 위암, 식도암, 간세포암, 소세포폐암 및 악성 흉막 중피종의 각 환자에게는, 니볼루맵으로서 1회 240 mg을 2주일 간격으로, 혹은 1회 480 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 또한, 다른 용법·용량으로서, 예컨대, 악성 흑색종 환자에 대해, 이필리무맵과의 병용에 있어서, 니볼루맵으로서 1회 1 mg/kg(체중)을 3주일 간격으로 4회 점적 정맥 주사하고, 그 후, 니볼루맵으로서 1회 3 mg/kg(체중)을 2주일 간격으로 점적 정맥 주사하거나, 혹은 니볼루맵으로서 1회 80 mg을 3주일 간격으로 4회 점적 정맥 주사하고, 그 후, 니볼루맵으로서 1회 240 mg을 2주일 간격으로 또는 1회 480 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사하는 경우가 있다. 또한, 예컨대, 신세포암 환자 또는 대장암 환자에 대해, 이필리무맵과의 병용에 있어서, 니볼루맵으로서 1회 240 mg을 3주일 간격으로 4회 점적 정맥 주사하고, 그 후, 니볼루맵으로서 1회 240 mg을 2주일 간격 또는 1회 480 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사하는 경우도 있다.
- [0033] 또한, 동일한 항PD-1 항체인 세미플리맵의 경우에는, 1회 350 mg을 3주일 간격으로 투여하고 있다.
- [0034] 또한, 동일한 항PD-1 항체인 펌브롤리주맵의 경우에는, 다음의 용법·용량으로 투여되고 있다. 즉, 악성 흑색종, 비소세포폐암, 고전적 호지킨 림프종, 두경부암, MSI-H 혹은 dMMR 양성 고형암 또는 대장암, 요로상피암, 자궁경부암, 원발성 종격 B세포 림프종, 간세포암, 위암 및 메르켈 세포암의 각 환자에게는, 펌브롤리주맵으로서 1회 200 mg을 3주일 간격 또는 1회 400 mg을 6주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 또한, 다른 용법·용량으로서, 예컨대, 2세 이상의 소아의 고전적 호지킨 림프종, MSI-H 혹은 dMMR 양성 고형암 또는 대장암 및 원발성 종격 B세포 림프종의 각 환자에게는, 펌브롤리주맵으로서 1회 2 mg/kg(체중)(1회 200 mg까지)을 3주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다.
- [0035] 또한, 그 유효 성분이 항PD-L1 항체인 아벨루맵의 경우에는, 메르켈 세포암 및 요로상피암의 각 환자에게는, 아벨루맵으로서 1회 10 mg/kg(체중)을 2주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 동일한 PD-L1 항체인 아테졸리주맵은, 비소세포폐암, 요로상피암 및 간세포암의 각 환자에게는, 아테졸리주맵으로서 1회 1200 mg을 3주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여하고, 트리플 네거티브 유방암 환자에게는, 파클리탁셀과의 병용에 있어서, 아테졸리

주맴으로서 1회 840 mg을 2주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 또한, 동일한 PD-L1 항체인 더발루맴은, 비소세포폐암 및 요로상피암의 각 환자에게는, 더발루맴으로서 1회 10 mg/kg(체중)을 2주일 간격으로 점적 정맥 주사하고, 진전형 소세포폐암 환자에게는, 더발루맴으로서 1회 1500 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다.

[0036] 또한, 항CTLA-4 항체인 이필리무맴의 경우에는, 악성 흑색종 환자에 대해, 단독 혹은 니볼루맴과의 병용에 있어서, 이필리무맴으로서 1일 1회 3 mg/kg(체중)을 3주일 간격으로 4회 점적 정맥 주사하고, 신세포암 및 MSI-H 또는 dMMR 양성 대장암의 각 환자에게는, 니볼루맴과의 병용에 있어서, 이필리무맴으로서 1일 1회 1 mg/kg(체중)을 3주일 간격으로 4회 점적 정맥 주사하며, 비소세포폐암 환자에게는, 이필리무맴으로서 1회 1 mg/kg(체중)을 6주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다.

[0037] 본 발명에 있어서, 상기 용법 용량은 본 발명의 치료법에 있어서도 사용될 수 있다.

[0038] 본 발명의 면역 체크포인트 저해 물질의 정맥 내 투여의 투여 형태로서는, 점적 정맥 주사가 바람직하다.

[0039] (3) FOLFOX 요법에 분자 표적약(예컨대, 베바시주맴, 세톡시맴)을 더한 병용 요법(표준 요법의 일례)

[0040] 본 발명에 있어서의 「표준 요법」이란, 많은 임상 시험의 결과에 의해 치료 효과나 안전성이 확인되어 있고, 과학적 근거에 기초하여 가장 장려되는 치료를 말한다. 본 발명에 있어서의 「FOLFOX 요법」이란, 옥살리플라틴, 레보폴리네이트칼슘(이하, 「레보폴리네이트」라고 약기함) 및 플루오로우라실의 3제 병용에 의한 암 치료법이며, 일 실시형태에 있어서 (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>~130 mg/m<sup>2</sup>의 정맥 내 투여, (1b) 레보폴리네이트 100 mg/m<sup>2</sup>~200 mg/m<sup>2</sup>의 정맥 내 투여, (1c) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>의 급속 정맥 내 투여, 및 (1d) 플루오로우라실 600 mg/m<sup>2</sup>~2400 mg/m<sup>2</sup>의 정맥 내 투여를 포함하고, 상기 (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여를 2주일 간격으로 실시하는 치료법이다. 상기 치료법에 있어서의 투여량은, 전부 투여 1회당의 체표면적 환산에 있어서의 투여량이다. FOLFOX 요법은, 투여되는 3제의 투여량이나 투여 방법에 따라 복수의 처방이 알려져 있고, 그 양태로서, 예컨대, 상기 (1c)의 플루오로우라실의 급속 정맥 내 투여를 실시하지 않아도 좋고, 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여량이, 85 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 130 mg/m<sup>2</sup>, 또는 85 mg/m<sup>2</sup>~130 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋으며, 상기 (1b)의 레보폴리네이트의 투여량이, 100 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 100 mg/m<sup>2</sup>~200 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋고, 상기 (1d)의 정맥 내 지속 투여되는 플루오로우라실의 투여량이, 600 mg/m<sup>2</sup>, 1500 mg/m<sup>2</sup>, 2400 mg/m<sup>2</sup> 또는 600 mg/m<sup>2</sup>~2400 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋다.

[0041] 일 실시형태에 있어서, 급속 정맥 내 투여는 15분 이내에 약제가 투여된다.

[0042] 일 실시형태에 있어서, 예컨대, FOLFOX4 요법이라고 불리는 FOLFOX 요법은, (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup> 및 (1b) 레보폴리네이트 100 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, (1c) 상기 (1a)의 옥살리플라틴 및 상기 (1b)의 레보폴리네이트의 투여 종료 후에, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>를 급속 정맥 내 투여하는 것, (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후에, 또한 플루오로우라실 600 mg/m<sup>2</sup>를 22시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, 그 후, (1e) 또한 레보폴리네이트 100 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, (1f) 상기 (1e)의 레보폴리네이트의 투여 종료 후에, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및 (1g) 상기 (1f)의 플루오로우라실의 투여 종료 후에, 또한 플루오로우라실 600 mg/m<sup>2</sup>를 22시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것을 포함하고, 상기 (1a), (1b), (1c), (1d), (1e), (1f) 및 (1g)의 일련의 투여를 2주일 간격으로 실시하는 치료법이다. 상기 치료법에 있어서의 투여량은, 전부 투여 1회당의 체표면적 환산에 있어서의 투여량이다.

[0043] 또한 다른 실시형태로서, mFOLFOX6 요법이라고 불리는 FOLFOX 요법은, (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup> 및 (1b) 레보폴리네이트 200 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, (1c) 상기 (1a)의 옥살리플라틴 및 상기 (1b)의 레보폴리네이트의 투여 종료 후에, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및 (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후에, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>를 46시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것을 포함하고, 상기 (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여를 2주일 간격으로 실시하는 치료법이다. 상기 치료법에 있어서의 투여량은, 전부 투여 1회당의 체표면적 환산에 있어서의 투여량이다.

[0044] 본 명세서에 있어서, FOLFOX 요법은, 각 약제의 투여 방법에 따라 구분해서 사용되는 방법, 예컨대, FOLFOX4 요법, 및 mFOLFOX6 요법 등의 방법을 전부 포함한다.

[0045] 또한, 상기 FOLFOX 요법에 분자 표적약을 더한 병용 요법의 일련의 투여의 간격을, 2주일 간격으로 설정해도 좋고, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 일시적으로 혹은 계속적으로, 3주일 간격 이상(예컨대, 3주일 간격 또는 4주일 간격)으로 설정해도 좋다. FOLFOX 요법에 베바시주맴 또는 세톡시맴을 더한 병용 요법의 휴약(休藥)·감

량·재개는, 최신의 첨부 문서를 참고로 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사의 판단으로 실시된다.

- [0046] 분자 표적약으로서는, 예컨대, 항EGFR 항체(예컨대, 세특시맙, 파니투무맙) 및 항VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)를 들 수 있다. 분자 표적약은, 1종을 단독으로 이용해도 좋고, 2종 이상을 조합하여 이용해도 좋다. 분자 표적약은, 일 실시형태에 있어서, RAS 유전자(KRAS/NRAS 유전자) 변이의 유무를 고려한 후에, 적응 환자의 선택을 행한다. 항EGFR 항체(예컨대, 세특시맙, 파니투무맙)는, 일 실시형태에 있어서, RAS 유전자 야생형의 대장암에 사용된다. 항VEGF 항체(예컨대, 베바시주맙)는, 일 실시형태에 있어서, RAS 유전자 변이형의 대장암에 사용된다.
- [0047] 일 실시형태에 있어서, RAS 유전자 변이형의 환자에 대해 베바시주맙의 개시 시 용량은 5 mg/kg(체중)으로 하여, 90분 걸쳐 점적 정맥 내 주사한다. 첫회 투여 시의 인용성이 양호하면, 2회째의 투여는 60분간으로 할 수 있다. 또한 2회째의 투여에 있어서도 인용성이 양호하면, 그 이후의 투여는 30분간으로 할 수 있다. 투여 간격은 2주일 이상(예컨대, 2주일, 3주일, 4주일)으로 할 수 있다.
- [0048] 일 실시형태에 있어서, RAS 유전자 야생형의 환자에 대해 세특시맙의 개시 시 용량은 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)로 하여, 2시간 걸쳐 점적 정맥 주사한다. 2회째 이후는 주 1회 또는 2주일 간격으로 250 mg/m<sup>2</sup>를 1시간 걸쳐 점적 정맥 주사한다. 또한 필요에 따라, 2주일에 1회, 세특시맙으로서, 500 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 점적 정맥 주사하는 2주일 간격 투여도 가능하게 하며, 환자의 상태에 따라 적절히 감량한다.
- [0049] 일 실시형태에 있어서, RAS 유전자 야생형의 환자에 대해, 2주일에 1회, 파니투무맙으로서 1회 6 mg/kg(체중)을 60분 이상 걸쳐 점적 정맥 주사한다. 또한, 환자의 상태에 따라 적절히 감량한다.
- [0050] (4) FOLFOX 요법에 분자 표적약(예컨대, 베바시주맙, 세특시맙)을 더한 병용 요법과의 병용
- [0051] FOLFOX 요법에 분자 표적약(예컨대, 베바시주맙, 세특시맙)을 더한 병용 요법과의 병용에 있어서의 CD47 저해 물질은, 일 실시형태에 있어서, 상기 (1) CD47 저해 물질에 기재된 용법 용량으로 투여된다. CD47 저해 물질의 일례인 마그롤리맙은, 일 실시형태에 있어서, 첫회 투여로서 1 mg/kg을 3시간(±30분) 걸쳐 정맥 내 투여하고, 그 후, 1회 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여한다. 일 실시형태에 있어서, 제1 사이클의 1일째에 마그롤리맙의 첫회 투여로서 1 mg/kg을 3시간(±30분) 걸쳐 정맥 내 투여하고, 그 후, 제1 사이클은 1주일 간격, 제2 사이클 이후는 2주일 간격으로 2시간(±30분) 걸쳐 1회 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 정맥 내 투여한다. 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 마그롤리맙의 투여량을 1단계씩 감량하거나, 또는 투여 자체를 중지해도 좋다. 또한, 재개의 기준을 만족시키면, 마그롤리맙의 투여를 재개할 수 있고, 재개하는 경우, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사의 판단에 따라, 마그롤리맙의 용량을 감량하여 재개할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, CD47 저해 물질로서의 마그롤리맙을 투여 개시 용량 30 mg/kg으로 투여하는 경우, 1단계 감량 후는 20 mg/kg이고, 2단계 감량 후는 15 mg/kg이다. CD47 저해 물질로서의 마그롤리맙을 투여 개시 용량 20 mg/kg으로 투여하는 경우, 감량 후는 15 mg/kg이다.
- [0052] FOLFOX 요법에 분자 표적약(예컨대, 베바시주맙, 세특시맙)을 더한 병용 요법과의 병용에 있어서의, 면역 체크포인트 저해제는, 일 실시형태에 있어서, 상기 (2) 면역 체크포인트 저해 물질에 기재된 용법 용량으로 투여된다. 면역 체크포인트 저해제로서의 니볼루맙은, 일 실시형태에 있어서, 니볼루맙으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 1회 480 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 바람직하게는, 니볼루맙으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 더욱 바람직하게는, 니볼루맙으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 약 30분간 걸쳐 점적 정맥 주사 투여한다. 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 니볼루맙의 투여 자체를 중지해도 좋다. 또한, 재개의 기준을 만족시키면, 니볼루맙의 투여를 재개할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 치료법에 있어서, CD47 저해 물질(바람직하게는 마그롤리맙) 및 면역 체크포인트 저해제(바람직하게는 항PD-1 항체(바람직하게는 니볼루맙))와 FOLFOX 요법에 분자 표적약(바람직하게는, 베바시주맙 또는 세특시맙)을 더한 병용 요법을 조합하여 투여하는(예컨대, 같은 날에 투여하거나 또는 같은 날에 투여를 개시함) 경우, 일 실시형태에 있어서, CD47 저해 물질 및 면역 체크포인트 저해제를 먼저 투여한다. 일 실시형태에 있어서, CD47 저해 물질 및 면역 체크포인트 저해제가 투여된 후에 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세특시맙을 더한 병용 요법이 실시된다.
- [0054] (5) FFX 요법, 또는 그 감량 레지멘(표준 요법의 다른 예)
- [0055] 본 발명에 있어서의 「FFX 요법」이란, 옥살리플라틴, 이리노테칸염산염 수화물(이하, 「이리노테칸」이라고 약기함), 레보폴리네이트갈슘(이하, 「레보폴리네이트」라고 약기함) 및 플루오로우라실의 4제 병용에 의한 암 치료법이며, 장려되는 용법 용량으로서, 예컨대, (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,

그 후, (2b) 레보폴리네이트 200 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, (2c) 상기 (2b)의 레보폴리네이트의 투여 개시 30분 후부터 이리노테칸 180 mg/m<sup>2</sup>를 1.5시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, (2d) 또한 상기 (2b)의 레보폴리네이트의 투여 종료 후에, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및 (2e) 상기 (2d)의 플루오로우라실의 투여 종료 후에, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>를 46시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c), (2d) 및 (2e)의 일련의 투여를 2주일 간격으로 실시하는 치료법이다. 상기 치료법에 있어서의 투여량은, 전부 투여 1회당의 체표면적 환산에 있어서의 투여량이다.

[0056] 상기 FFX 요법의 「감량 레지멘」이란, 상기 FFX 요법에 있어서 투여되는 4제 중 어느 하나의 투여량을 최초의 투여로부터 감량 혹은 그 투여 자체를 중지하거나, 또는 1 사이클째 이후의 어느 하나의 투여에 의해 보여지는 부작용 발현 정도에 따라, 그 후의 2 사이클째 이후의 어느 하나의 투여에 있어서 감량하거나, 혹은 4제 중 어느 하나의 투여를 중지하는 처방이다. 그 양태로서, 예컨대, 최초의 투여로부터, 상기 (2d)의 플루오로우라실의 급속 정맥 내 투여를 실시하지 않아도 좋고, 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여량이, 50 mg/m<sup>2</sup>, 65 mg/m<sup>2</sup>, 또는 50~85 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋으며, 상기 (2c)의 이리노테칸의 투여량이, 90 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> 또는 90~180 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋고, 상기 (2e)의 정맥 내 지속 투여되는 플루오로우라실의 투여량, 1200 mg/m<sup>2</sup>, 1800 mg/m<sup>2</sup> 또는 1200~2400 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋다.

[0057] 또한, 상기 감량 레지멘의 또 하나의 양태로서, 상기 FFX 요법에 있어서의 2 사이클째 이후의 어느 하나의 투여에 있어서, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 상기 (2d)의 플루오로우라실의 급속 정맥 내 투여를 중지해도 좋고, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여량을, 50 mg/m<sup>2</sup>, 65 mg/m<sup>2</sup> 또는 50~85 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량으로 감량 또는 옥살리플라틴의 투여를 중지해도 좋으며, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 상기 (2c)의 이리노테칸의 투여량을, 90 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup> 또는 90~180 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량으로 감량 또는 이리노테칸의 투여를 중지해도 좋고, 상기 (2e)의 정맥 내 지속 투여되는 플루오로우라실의 투여량을, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 1200 mg/m<sup>2</sup>, 1800 mg/m<sup>2</sup> 또는 1200~2400 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량으로 감량 또는 상기 플루오로우라실의 투여를 중지해도 좋다.

[0058] 또한, 변형된 FOLFIRINOX 요법(mFFX 요법)으로서 인지되어 있는 상기 감량 레지멘의 다른 양태는, 장려되는 용법 용량으로서, 예컨대, (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, 그 후, (2b) 레보폴리네이트 200 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, (2c) 상기 (2b)의 레보폴리네이트의 투여 개시 30분 후부터 이리노테칸 150 mg/m<sup>2</sup>를 1.5시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, 및 (2e) 또한 상기 (2b)의 레보폴리네이트의 투여 종료 후에, 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>를 46시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c) 및 (2e)의 일련의 투여를 2주일 간격으로 실시하는 치료법이다. 상기 치료법에 있어서의 투여량은, 전부 투여 1회당의 체표면적 환산에 있어서의 투여량이다.

[0059] 상기 mFFX 요법의 한층 더한 감량 레지멘으로서, 예컨대, 최초의 투여로부터, 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여량이, 50 mg/m<sup>2</sup>, 65 mg/m<sup>2</sup> 또는 50~85 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋고, 상기 (2c)의 이리노테칸의 투여량이, 120 mg/m<sup>2</sup>, 140 mg/m<sup>2</sup> 또는 120~140 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋으며, 상기 (2e)의 정맥 내 지속 투여되는 플루오로우라실의 투여량이, 1200 mg/m<sup>2</sup>, 1800 mg/m<sup>2</sup>, 2400 mg/m<sup>2</sup> 또는 1200~2400 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량이어도 좋다.

[0060] 또한, 상기 mFFX 요법에 있어서의 2 사이클째 이후의 어느 하나의 투여에 있어서, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여량을, 50 mg/m<sup>2</sup>, 65 mg/m<sup>2</sup> 또는 50~85 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량으로 감량 또는 상기 옥살리플라틴의 투여를 중지해도 좋고, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 상기 (2c)의 이리노테칸의 투여량을, 90 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup> 또는 90~150 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량으로 감량 또는 상기 이리노테칸의 투여를 중지해도 좋으며, 상기 (2e)의 정맥 내 지속 투여되는 플루오로우라실의 투여량을, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 1200 mg/m<sup>2</sup>, 1800 mg/m<sup>2</sup> 또는 1200~2400 mg/m<sup>2</sup> 사이의 임의의 투여량으로 감량 또는 상기 플루오로우라실의 투여를 중지해도 좋다.

[0061] 또한, 상기 FFX 요법 또는 그 감량 레지멘(예컨대, mFFX 요법)의 일련의 투여의 간격을, 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 일시적으로 혹은 계속적으로, 3주일 간격 또는 4주일 간격으로 설정해도 좋다. FFX 요법 또는 그 감량 레지멘(예컨대, mFFX 요법)의 휴약·감량·재개는, 최신의 첨부 문서를 참고로 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사의 판단으로 실시된다.

[0062] (6) FFX 요법, 또는 그 감량 레지멘과의 병용

[0063] FFX 요법 또는 그 감량 레지멘(예컨대, mFFX 요법)과의 병용에 있어서의 CD47 저해 물질은, 일 실시형태에 있어

서, 상기 (1) CD47 저해 물질에 기재된 용법 용량으로 투여된다. CD47 저해 물질의 일례인 마그롤리맵은, 일 실시형태에 있어서, 첫째 투여로서 1 mg/kg을 3시간(±30분) 걸쳐 정맥 내 투여하고, 그 후, 1회 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여한다. 일 실시형태에 있어서, 제1 사이클의 1일째에 마그롤리맵의 첫째 투여로서 1 mg/kg을 3시간(±30분) 걸쳐 정맥 내 투여하고, 그 후, 제1 사이클은 1주일 간격, 제2 사이클 이후는 2주일 간격으로 2시간(±30분) 걸쳐 1회 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 정맥 내 투여한다. 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 마그롤리맵의 투여량을 1단계씩 감량하거나, 또는 투여 자체를 중지해도 좋다. 또한, 재개의 기준을 만족시키면, 마그롤리맵의 투여를 재개할 수 있고, 재개하는 경우, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사의 판단에 따라, 마그롤리맵의 용량을 감량하여 재개할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, CD47 저해 물질로서의 마그롤리맵을 투여 개시 용량 30 mg/kg으로 투여하는 경우, 1단계 감량 후는 20 mg/kg이고, 2단계 감량 후는 15 mg/kg이다. CD47 저해 물질로서의 마그롤리맵을 투여 개시 용량 20 mg/kg으로 투여하는 경우, 감량 후는 15 mg/kg이다.

[0064] FFX 요법 또는 그 감량 레지멘과의 병용에 있어서의, 면역 체크포인트 저해제는, 일 실시형태에 있어서, 상기 (2) 면역 체크포인트 저해 물질에 기재된 용법 용량으로 투여된다. 면역 체크포인트 저해제로서의 니볼루맵은, 일 실시형태에 있어서, 니볼루맵으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 1회 480 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 바람직하게는, 니볼루맵으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 점적 정맥 주사 투여한다. 더욱 바람직하게는, 니볼루맵으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 약 30분간 걸쳐 점적 정맥 주사 투여한다. 환자의 부작용 발현 정도에 따라, 니볼루맵의 투여 자체를 중지해도 좋다. 또한, 재개의 기준을 만족시키면, 니볼루맵의 투여를 재개할 수 있다.

[0065] 본 발명의 치료법에 있어서, CD47 저해 물질(바람직하게는 마그롤리맵) 및 면역 체크포인트 저해제(바람직하게는 항PD-1 항체(바람직하게는 니볼루맵))와 FFX 요법 또는 그 감량 레지멘(예컨대, mFFX 요법)을 조합하여 투여하는(예컨대, 같은 날에 투여하거나 또는 같은 날에 투여를 개시함) 경우, 일 실시형태에 있어서, CD47 저해 물질 및 면역 체크포인트 저해제를 먼저 투여한다. 일 실시형태에 있어서, CD47 저해 물질 및 면역 체크포인트 저해제가 투여된 후에 FFX 요법 또는 그 감량 레지멘(예컨대, mFFX 요법)이 실시된다.

[0066] [적용 질환 및 환자]

[0067] 본 발명의 치료법의 적용 질환은, 암이다.

[0068] 보다 구체적으로는, 암으로서, 예컨대, 백혈병(예컨대, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병), 악성 림프종(호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(예컨대, 성인 T세포 백혈병, 여포성 림프종, 미만성 대세포형 B세포성 림프종)), 다발성 골수종, 골수 이형성 증후군, 두경부암, 식도암, 식도선암, 위암, 식도위 접합부암, 십이지장암, 대장암(예컨대, 결장·직장암), 간장암(예컨대, 간세포암), 담낭·담관암, 담도암, 췌장암(예컨대, 췌관암, 인슐린종(insulinoma), 췌관 내 유두 점액성 종양, 원격 전이를 갖는 췌장암, 원격 전이를 갖는 췌관암), 갑상선암, 폐암(예컨대, 비소세포폐암(예컨대, 편평 상피 비소세포폐암, 비편평 상피 비소세포폐암), 소세포폐암), 유방암, 난소암(예컨대, 장액성 난소암), 자궁경부암, 자궁체암, 자궁내막암, 질암, 외음부암, 신장암(예컨대, 신세포암), 신우·요관암, 요로상피암(예컨대, 방광암, 상부 요로암), 음경암, 전립선암, 정소 종양(예컨대, 배세포 종양), 골·연부 육종, 악성 골종양, 피부암(예컨대, 포도막 악성 흑색종, 악성 흑색종, 메르켈 세포암), 흉선종, 중피종, 악성 흉막 중피종, 교아종, 혈액암, 및 원발 부위 불명암 등을 들 수 있다.

[0069] 본 발명의 치료법에 의해 치료되는 질환의 일 양태로서, 고형암을 들 수 있다. 고형암으로서는, 예컨대, 두경부암, 식도암, 식도선암, 위암, 식도위 접합부암, 십이지장암, 대장암(예컨대, 결장·직장암), 간장암(예컨대, 간세포암), 담낭·담관암, 담도암, 췌장암(예컨대, 췌관암, 인슐린종, 췌관 내 유두 점액성 종양, 원격 전이를 갖는 췌장암, 원격 전이를 갖는 췌관암), 갑상선암, 폐암(예컨대, 비소세포폐암(예컨대, 편평 상피 비소세포폐암, 비편평 상피 비소세포폐암), 소세포폐암), 유방암, 난소암(예컨대, 장액성 난소암), 자궁경부암, 자궁체암, 자궁내막암, 질암, 외음부암, 신장암(예컨대, 신세포암), 신우·요관암, 요로상피암(예컨대, 방광암, 상부 요로암), 음경암, 전립선암, 정소 종양(예컨대, 배세포 종양), 골·연부 육종, 악성 골종양, 피부암(예컨대, 포도막 악성 흑색종, 악성 흑색종, 메르켈 세포암), 흉선종, 중피종, 악성 흉막 중피종, 교아종, 및 원발 부위 불명암을 들 수 있다.

[0070] 본 발명의 치료법의 적용 질환으로서, 바람직하게는 대장암, 또는 췌장암이고, 보다 바람직하게는 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 대장암, 혹은 원격 전이를 갖는 췌장암이다. 더욱 바람직하게는 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암, 혹은 원격 전이를 갖는 췌관암이다.

- [0071] 본 명세서에 있어서 암의 「치료」란, 예컨대, (i) 종양 세포의 증식을 감소시키거나, (ii) 암에 기인하는 증상을 저감시키거나, (iii) 암 환자의 생활의 질을 향상시키거나, (iv) 이미 투여되고 있는 다른 항암약 또는 암 치료 보조약의 용량을 저감시키거나, 및/또는 (v) 암 환자의 생존을 연장시키기 위해서 행해지는 치료를 포함하고, 암의 「진행 억제」란, 암의 진행을 지연, 암에 관련된 증상을 안정화 및 증상의 진행을 후퇴시키는 것을 의미한다. 또한, 암의 「재발 억제」란, 암 치료 혹은 절제 수술에 의해 그 암 병변이 완전히 혹은 실질적으로 소멸 혹은 제거된 환자에 있어서의 암의 재발을 예방적으로 억지(抑止)하는 것을 의미한다.
- [0072] 본 발명의 치료법은, 다음의 암 환자, 즉, (a) 항암약에 의한 치료 효과가 불충분 혹은 충분하지 않은 환자 혹은 항암약에 의한 치료 후에 증악(增惡)한 환자, (b) 근치 혹은 절제 불능, 전이성, 재발성, 난치성 및/또는 원격 전이성의 암 환자, (c) TPS(종양 비율 점수(Tumor Proportion Score))가 50% 이상, 25% 이상, 10% 이상, 5% 이상 혹은 1% 이상인 암 환자, (d) CPS(복합 양성 점수(Combined Positive Score))가 20% 이상, 10% 이상, 5% 이상 혹은 1% 이상인 암 환자, (e) dMMR(불일치 복구 결함(deficient mismatch repair)) 및/또는 MSI-H(고빈도-현미부수체 불안정성(Microsatellite instability-High))를 갖는 암 환자, 혹은 (f) TMB(종양 돌연변이 부하(Tumor Mutational Burden))가 고빈도인 암 환자에게 처방하는 경우가 있다. 또한, 한편, 본 발명의 치료법은, 다음의 암 환자, 즉, (g) 항암약에 의한 치료 이력이 없는 환자, (h) TPS가 50% 미만, 25% 미만, 10% 미만, 5% 미만 혹은 1% 미만인 암 환자, (i) CPS가 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만 혹은 1% 미만인 암 환자, (j) dMMR 및/또는 MSI-H를 갖지 않거나, 혹은 MSI-L(저빈도-현미부수체 불안정성)을 갖는 암 환자, 또는 (k) TMB가 저빈도인 암 환자에 대한 처방이 보다 요구되는 경우도 있다. 특히, 본 발명의 치료법의 처방이 요구되는 암 환자로서는, 항암약에 의한 치료 이력이 없는 및/또는 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 암 환자, 특히, 대장암, 또는 췌장암 환자를 들 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 대장암에 대한 치료 이력이 없는 환자, 또는 췌장암에 대한 치료 이력이 없는 환자를 들 수 있다. 바람직하게는, 대장암에 대한 전신성 약성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자, 또는 췌장암에 대한 전신성 약성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자를 들 수 있다. 더욱 바람직하게는, 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 대장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자, 혹은 원격 전이를 갖는 췌장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자를 들 수 있다.
- [0073] 본 발명의 치료법은, 일 양태로서, 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 대장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자에게 일차 치료로서 이용된다.
- [0074] 본 발명의 치료법은, 일 양태로서, 원격 전이를 갖는 췌장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자에게 일차 치료로서 이용된다.
- [0075] 본 발명의 치료법은, 일 양태로서, 전이성 암의 치료나 암 전이의 억제에도 적용 가능하다.
- [0076] 본 발명의 치료법은, 일 양태로서, 재발을 억제한다.
- [0077] 본 발명에 있어서, 치료는, 일 양태로서, 종양 사이즈의 저하, 종양의 성장의 억제(지연 또는 정지), 종양의 전이의 억제(지연 또는 정지), 재발의 억제(방지 또는 지연), 및 암과 관련된 하나 또는 복수의 증상의 완화 중 적어도 하나를 발생시키는 것을 의미한다.
- [0078] 본 발명의 치료법은, 일 양태로서, (1) 치료 효과의 보완 및/또는 증강, (2) 동태·흡수 개선, 투여량의 저감, 및/또는 (3) 부작용의 경감을 위해서, 다른 약물(예컨대, 공지된 항암약, 제토약)과 조합하여 사용되어도 좋다.
- [0079] 본 명세서에 있어서, 「약」이란, 표시되는 수치를 10% 이내의 범위 내에서 하회하거나, 또는 상회하여 변화해도 좋은 것을 의미한다.
- [0080] 본 발명은, 예컨대, 하기의 실시양태를 제공한다.
- [0081] [1] 표준 요법, 및 면역 체크포인트 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, CD47 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 고행암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제.
- [0082] [2] 표준 요법, 및 CD47 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 면역 체크포인트 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 고행암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제.
- [0083] [3] 표준 요법이 FOLFOX 요법에 분자 표적약(바람직하게는, VEGF 저해제(바람직하게는, 베바시주맙) 또는 EGFR 저해제(바람직하게는, 세툽시맙 또는 파니투무맙))을 더한 병용 요법인, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 제제.
- [0084] [4] 표준 요법이 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세툽시맙을 더한 병용 요법인, 상기 [1]~[3] 중 어느 한 항에

기재된 제제.

- [0085] [5] 고행암이 대장암인, 상기 [1]~[4] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0086] [6] 대장암이, 결장·직장암인, 상기 [5]에 기재된 제제.
- [0087] [7] 결장·직장암이, 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암인, 상기 [6]에 기재된 제제.
- [0088] [8] 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자에게 일차 치료로서 투여되는 것을 특징으로 하는, 상기 [1]~[7] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0089] [9] CD47 저해 물질이 항CD47 항체인, 상기 [1]~[8] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0090] [10] 항CD47 항체가 마그롤리맵인, 상기 [9]에 기재된 제제.
- [0091] [11] 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [10]에 기재된 제제.
- [0092] [12] 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 20 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는(바람직하게는, 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 20 mg/kg(체중)을 제1 사이클은 1주일 간격, 제2 사이클 이후는 2주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 함), 상기 [10] 또는 [11]에 기재된 제제.
- [0093] [13] 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는(바람직하게는, 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 30 mg/kg(체중)을 제1 사이클은 1주일 간격, 제2 사이클 이후는 2주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 함), 상기 [10] 또는 [11]에 기재된 제제.
- [0094] [14] 면역 체크포인트 저해 물질이, 항PD-1 항체, 항PD-L1 항체 또는 항CTLA-4 항체인, 상기 [1]~[13] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0095] [15] 면역 체크포인트 저해 물질이, 항PD-1 항체인, 상기 [14]에 기재된 제제.
- [0096] [16] 항PD-1 항체가, 니볼루맵, 세미플리맵, 펌브롤리주맵, 스파르탈리주맵, 티슬레리주맵, AMP-514, 도스탈리맵, 토리팔리맵, 캄렐리주맵, 제놀림주맵, 신틸리맵, STI-A1110, ENUM 388D4, ENUM 244C8, GLS010, 레티판리맵, 발스틸리맵, CS1003, 세르플루리맵, BAT-1306, AK105, AK103, BI 754091, LZM009, CMAB819, Sym021, 겐타놀리맵, SSI-361, JY034, HX008, ISU106, 부디갈리맵, 프롤골리맵, 사산리맵, CX-188, 세트렐리맵 또는 짐베렐리맵인, 상기 [14] 또는 [15]에 기재된 제제.
- [0097] [17] 면역 체크포인트 저해 물질이 항PD-L1 항체이며, 항PD-L1 항체가, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 더발루맵, BMS-936559, STI-1014, 엔바폴리맵, 로다폴리맵, HLX20, SHR-1316, CS1001, MSB2311, BGB-A333, KL-A167, CK-301, AK106, AK104, ZKAB001, FAZ053, CBT-502, JS003 또는 CX-072인, 상기 [14]에 기재된 제제.
- [0098] [18] 면역 체크포인트 저해 물질이 항CTLA-4 항체이며, 항CTLA-4 항체가, 이필리무맵, AGEN1884 또는 트레멜리무맵인, 상기 [14]에 기재된 제제.
- [0099] [19] 항PD-1 항체가, 니볼루맵인 상기 [15]에 기재된 제제.
- [0100] [20] 항PD-1 항체가, 펌브롤리주맵인 상기 [15]에 기재된 제제.
- [0101] [21] 항PD-1 항체가, 세미플리맵인 상기 [15]에 기재된 제제.
- [0102] [22] 항PD-L1 항체가, 아벨루맵인 상기 [17]에 기재된 제제.
- [0103] [23] 항PD-L1 항체가, 아테졸리주맵인 상기 [17]에 기재된 제제.
- [0104] [24] 항PD-L1 항체가, 더발루맵인 상기 [17]에 기재된 제제.
- [0105] [25] 항CTLA-4 항체가, 이필리무맵인 상기 [18]에 기재된 제제.
- [0106] [26] 니볼루맵으로서 1회 3 mg/kg(체중) 혹은 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는, 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4

주일 간격)으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [19]에 기재된 제제.

- [0107] [27] 니볼루맵으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [19]에 기재된 제제.
- [0108] [28] 니볼루맵으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 약 30분간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [19]에 기재된 제제.
- [0109] [29] 펌브롤리주맵으로서 1회 2 mg/kg(체중) 또는 1회 200 mg을 3주일 간격 또는 1회 400 mg을 6주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [20]에 기재된 제제.
- [0110] [30] 세미플리맵으로서 1회 350 mg을 3주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [21]에 기재된 제제.
- [0111] [31] 아벨루맵으로서 1회 10 mg/kg(체중)을 2주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [22]에 기재된 제제.
- [0112] [32] 아테졸리주맵으로서 1회 1200 mg을 3주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [23]에 기재된 제제.
- [0113] [33] 더발루맵으로서 1회 10 mg/kg(체중)을 2주일 간격으로 투여 또는 1회 1500 mg을 4주일 간격으로 4회 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [24]에 기재된 제제.
- [0114] [34] 이필리무맵으로서 1회 3 mg/kg(체중) 또는 1회 1 mg/kg(체중)을 3주일 간격으로 4회 정맥 내 투여 또는 1회 1 mg/kg(체중)을 6주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [25]에 기재된 제제.
- [0115] [35] FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세톡시맵을 더한 병용 요법이, (1A-1) 베바시주맵 또는 (1A-2) 세톡시맵, (1B) 옥살리플라틴, (1C) 레보폴리네이트칼슘, 및 (1D) 플루오로우라실을 조합하여 투여하는 요법인, 상기 [4]~[34] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0116] [36] FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세톡시맵을 더한 병용 요법이, (1A-1) 베바시주맵, (1B) 옥살리플라틴, (1C) 레보폴리네이트칼슘, 및 (1D) 플루오로우라실을 조합하여 투여하는 요법인, 상기 [4]~[35] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0117] [37] FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세톡시맵을 더한 병용 요법이, (1A-2) 세톡시맵, (1B) 옥살리플라틴, (1C) 레보폴리네이트칼슘, 및 (1D) 플루오로우라실을 조합하여 투여하는 요법인, 상기 [4]~[35] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0118] [38] FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세톡시맵을 더한 병용 요법이,
- [0119] (1x) 베바시주맵 5 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하는 것, 또는 세톡시맵 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0120] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0121] (1b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0122] (1c) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0123] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0124] 을 포함하는 요법인, 상기 [4]~[35] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0125] [39] FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세톡시맵을 더한 병용 요법이,
- [0126] (1x) 베바시주맵 5 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하는 것,
- [0127] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0128] (1b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0129] (1c) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0130] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속

투여하는 것

- [0131] 을 포함하는 요법인, 상기 [4]~[36], 및 [38] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0132] [40] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0133] (1x) 세톡시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0134] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0135] (1b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0136] (1c) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0137] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0138] 을 포함하는 요법인, 상기 [4]~[35], [37], 및 [38] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0139] [41] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0140] (1x) 베바시주맙 5 mg/kg(체중)을 90분 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, 또는 세톡시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐, 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 1시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0141] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0142] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0143] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0144] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 46시간 걸쳐 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0145] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인, 상기 [4]~[35], 및 [38] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0146] [42] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0147] (1x) 베바시주맙 5 mg/kg(체중)을 90분 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0148] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0149] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0150] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0151] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 46시간 걸쳐 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0152] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인, 상기 [4]~[36], [38], [39], 및 [41] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0153] [43] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0154] (1x) 세톡시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐, 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 1시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0155] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0156] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,

- [0157] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0158] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 46시간 걸쳐 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0159] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인, 상기 [4]~[35], [37], [38], [40], 및 [41] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0160] [44] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법, 면역 체크포인트 저해 물질 및 CD47 저해 물질의 투여를 같은 날에 개시하는 요법인, 상기 [4]~[43] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0161] [45] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법, 및 면역 체크포인트 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, CD47 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제로서,
- [0162] ( i ) CD47 저해 물질이 마그롤리맙이고, 마그롤리맙으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하며,
- [0163] (ii) 면역 체크포인트 저해 물질이 니볼루맙이고, 니볼루맙으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는 1회 480 mg을 4주일 간격)으로 투여하고,
- [0164] (iii) 상기 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0165] (1x) 베바시주맙 5 mg/kg(체중)을 (바람직하게는 90분 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것, 또는 세톡시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐), 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 1시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0166] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0167] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0168] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0169] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0170] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.
- [0171] [46] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법, 및 면역 체크포인트 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, CD47 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제로서,
- [0172] ( i ) CD47 저해 물질이 마그롤리맙이고, 마그롤리맙으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하며,
- [0173] (ii) 면역 체크포인트 저해 물질이 니볼루맙이고, 니볼루맙으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는 1회 480 mg을 4주일 간격)으로 투여하고,
- [0174] (iii) 상기 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0175] (1x) 베바시주맙 5 mg/kg(체중)을 (바람직하게는 90분 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0176] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0177] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0178] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및

- [0179] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0180] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.
- [0181] [47] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법, 및 면역 체크포인트 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, CD47 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제로서,
- [0182] (i) CD47 저해 물질이 마그롤리맙이고, 마그롤리맙으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하며,
- [0183] (ii) 면역 체크포인트 저해 물질이 니볼루맙이고, 니볼루맙으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는 1회 480 mg을 4주일 간격)으로 투여하고,
- [0184] (iii) 상기 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0185] (1x) 세톡시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐), 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 1시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0186] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0187] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0188] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0189] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0190] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.
- [0191] [48] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법, 및 CD47 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 면역 체크포인트 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제로서,
- [0192] (i) CD47 저해 물질이 마그롤리맙이고, 마그롤리맙으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하며,
- [0193] (ii) 면역 체크포인트 저해 물질이 니볼루맙이고, 니볼루맙으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는 1회 480 mg을 4주일 간격)으로 투여하고,
- [0194] (iii) 상기 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0195] (1x) 베바시주맙 5 mg/kg(체중)을 (바람직하게는 90분 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것, 또는 세톡시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐), 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 1시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0196] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0197] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0198] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0199] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0200] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.
- [0201] [49] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법, 및 CD47 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을

특징으로 하는, 면역 체크포인트 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제로서,

- [0202] (i) CD47 저해 물질이 마그롤리맵이고, 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하며,
- [0203] (ii) 면역 체크포인트 저해 물질이 니볼루맵이고, 니볼루맵으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는 1회 480 mg을 4주일 간격)으로 투여하고,
- [0204] (iii) 상기 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0205] (1x) 베바시주맙 5 mg/kg(체중)을 (바람직하게는 90분 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0206] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0207] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0208] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0209] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0210] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.
- [0211] [50] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법, 및 CD47 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 면역 체크포인트 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제로서,
- [0212] (i) CD47 저해 물질이 마그롤리맵이고, 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하며,
- [0213] (ii) 면역 체크포인트 저해 물질이 니볼루맵이고, 니볼루맵으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는 1회 480 mg을 4주일 간격)으로 투여하고,
- [0214] (iii) 상기 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법이,
- [0215] (1x) 세톡시맙 1회째는 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐), 2회째 이후는 250 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 1시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0216] (1a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0217] (1b) 상기 (1a)의 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0218] (1c) 또한 상기 (1b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0219] (1d) 상기 (1c)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0220] 을 포함하고, 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.
- [0221] [51] 암이, RAS 유전자 변이형의 암인, 상기 [36], [39], [42], [46], 및 [49] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0222] [52] 암이, RAS 유전자 야생형의 암인, 상기 [37], [40], [43], [47], 및 [50] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0223] [53] 암이, 근처 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암인, 상기 [45]~[52] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0224] [54] 근처 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자에게 일차 치료로서 투여되는 것을 특징으로 하는, 상기 [53]에 기재된 제제.
- [0225] [55] FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법, 마그롤리맵, 및 니볼루맵의 투여를 같은 날에

개시하는 요법인, 상기 [45]~[54] 중 어느 한 항에 기재된 제제.

- [0226] [56] 표준 요법이 FOLFIRINOX 요법 또는 그 감량 레지멘인, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 제제.
- [0227] [57] 고헤암이 췌장암인, 상기 [1], [2] 및 [56] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0228] [58] 췌장암이, 원격 전이를 갖는 췌장암인, 상기 [57]에 기재된 제제.
- [0229] [59] 원격 전이를 갖는 췌장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자에게 일차 치료로서 투여되는 것을 특징으로 하는, 상기 [1], [2], [56], [57], 및 [58] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0230] [60] CD47 저해 물질이 항CD47 항체인, 상기 [1], [2], 및 [56]~[59] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0231] [61] 항CD47 항체가 마그롤리맵인, 상기 [60]에 기재된 제제.
- [0232] [62] 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [61]에 기재된 제제.
- [0233] [63] 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 20 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는(바람직하게는, 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 20 mg/kg(체중)을 제1 사이클은 1주일 간격, 제2 사이클 이후는 2주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 함), 상기 [61] 또는 [62]에 기재된 제제.
- [0234] [64] 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는(바람직하게는, 마그롤리맵으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 30 mg/kg(체중)을 제1 사이클은 1주일 간격, 제2 사이클 이후는 2주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 함), 상기 [61] 또는 [62]에 기재된 제제.
- [0235] [65] 면역 체크포인트 저해 물질이, 항PD-1 항체, 항PD-L1 항체 또는 항CTLA-4 항체인, 상기 [1], [2], 및 [56]~[64] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0236] [66] 면역 체크포인트 저해 물질이, 항PD-1 항체인, 상기 [65]에 기재된 제제.
- [0237] [67] 항PD-1 항체가, 니볼루맵, 세미플리맵, 펌브롤리주맵, 스파르탈리주맵, 티슬레리주맵, AMP-514, 도스탈리맵, 토리팔리맵, 캄렐리주맵, 제놀림주맵, 신틸리맵, STI-A1110, ENUM 388D4, ENUM 244C8, GLS010, 레티판리맵, 발스틸리맵, CS1003, 세르플루리맵, BAT-1306, AK105, AK103, BI 754091, LZM009, CMAB819, Sym021, 겐타놀리맵, SSI-361, JY034, HX008, ISU106, 부디갈리맵, 프롤골리맵, 사산리맵, CX-188, 세트렐리맵 또는 짐베렐리맵인, 상기 [65] 또는 [66]에 기재된 제제.
- [0238] [68] 면역 체크포인트 저해 물질이 항PD-L1 항체이며, 항PD-L1 항체가, 아테졸리주맵, 아벨루맵, 더발루맵, BMS-936559, STI-1014, 엔바폴리맵, 로다폴리맵, HLX20, SHR-1316, CS1001, MSB2311, BGB-A333, KL-A167, CK-301, AK106, AK104, ZKAB001, FAZ053, CBT-502, JS003 또는 CX-072인, 상기 [67]에 기재된 제제.
- [0239] [69] 면역 체크포인트 저해 물질이 항CTLA-4 항체이며, 항CTLA-4 항체가, 이필리무맵, AGEN1884 또는 트레멜리무맵인, 상기 [65]에 기재된 제제.
- [0240] [70] 항PD-1 항체가, 니볼루맵인 상기 [66]에 기재된 제제.
- [0241] [71] 항PD-1 항체가, 펌브롤리주맵인 상기 [66]에 기재된 제제.
- [0242] [72] 항PD-1 항체가, 세미플리맵인 상기 [66]에 기재된 제제.
- [0243] [73] 항PD-L1 항체가, 아벨루맵인 상기 [68]에 기재된 제제.
- [0244] [74] 항PD-L1 항체가, 아테졸리주맵인 상기 [68]에 기재된 제제.
- [0245] [75] 항PD-L1 항체가, 더발루맵인 상기 [68]에 기재된 제제.
- [0246] [76] 항CTLA-4 항체가, 이필리무맵인 상기 [69]에 기재된 제제.
- [0247] [77] 니볼루맵으로서 1회 3 mg/kg(체중) 혹은 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는, 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4

주일 간격)으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [70]에 기재된 제제.

- [0248] [78] 니볼루맵으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [70]에 기재된 제제.
- [0249] [79] 니볼루맵으로서 1회 480 mg을 4주일 간격으로 약 30분간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [70]에 기재된 제제.
- [0250] [80] 렘브롤리주맵으로서 1회 2 mg/kg(체중) 또는 1회 200 mg을 3주일 간격 또는 1회 400 mg을 6주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [71]에 기재된 제제.
- [0251] [81] 세미플리맵으로서 1회 350 mg을 3주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [72]에 기재된 제제.
- [0252] [82] 아벨루맵으로서 1회 10 mg/kg(체중)을 2주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [73]에 기재된 제제.
- [0253] [83] 아테졸리주맵으로서 1회 1200 mg을 3주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [74]에 기재된 제제.
- [0254] [84] 더발루맵으로서 1회 10 mg/kg(체중)을 2주일 간격으로 투여 또는 1회 1500 mg을 4주일 간격으로 4회 정맥 내 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [75]에 기재된 제제.
- [0255] [85] 이필리무맵으로서 1회 3 mg/kg(체중) 또는 1회 1 mg/kg(체중)을 3주일 간격으로 4회 정맥 내 투여 또는 1회 1 mg/kg(체중)을 6주일 간격으로 투여하는 것을 특징으로 하는, 상기 [76]에 기재된 제제.
- [0256] [86] FOLFIRINOX 요법 또는 그 감량 레지멘이, (2A) 옥살리플라틴, (2B) 레보폴리네이트칼슘, (2C) 이리노테칸 염산염 수화물, 및 (2D) 플루오로우라실을 조합하여 투여하는 요법인, 상기 [56]~[85] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0257] [87] FOLFIRINOX 요법이,
- [0258] (2a) 옥살리플라틴 50~85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)(바람직하게는, 50 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 65 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 보다 바람직하게는, 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적))를 정맥 내 투여하는 것,
- [0259] (2b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0260] (2c) 이리노테칸염산염 수화물 90~180 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)(바람직하게는, 90 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 120 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 180 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 보다 바람직하게는, 180 mg/m<sup>2</sup>(체표면적))를 정맥 내 투여하는 것,
- [0261] (2d) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0262] (2e) 상기 (2d)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 1200~2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)(바람직하게는, 1200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 1800 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 보다 바람직하게는, 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적))를 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0263] 을 포함하는 요법인, 상기 [56]~[86] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0264] [88] FOLFIRINOX 요법의 감량 레지멘이,
- [0265] (2a) 옥살리플라틴 50~85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)(바람직하게는, 50 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 65 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 보다 바람직하게는, 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적))를 정맥 내 투여하는 것,
- [0266] (2b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0267] (2c) 이리노테칸염산염 수화물 120~150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)(바람직하게는, 150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적))를 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0268] (2e) 플루오로우라실 1200~2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)(바람직하게는, 1200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 1800 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적), 보다 바람직하게는, 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적))를 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0269] 을 포함하는 요법인, 상기 [56]~[86] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0270] [89] FOLFIRINOX 요법 또는 그 감량 레지멘이, 일련의 투여를 2~4주일 간격(바람직하게는, 2주일 간격, 3주일

간격, 또는 4주일 간격, 보다 바람직하게는 2주일 간격)으로 실시하는 요법인, 상기 [56]~[88] 중 어느 한 항에 기재된 제제.

- [0271] [90] FOLFIRINOX 요법이,
- [0272] (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0273] (2b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0274] (2c) 이리노테칸염산염 수화물 180 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0275] (2d) 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0276] (2e) 상기 (2d)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0277] 을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c), (2d) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인, 상기 [56]~[87], 및 [89] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0278] [91] FOLFIRINOX 요법의 감량 레지멘이,
- [0279] (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0280] (2b) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것,
- [0281] (2c) 이리노테칸염산염 수화물 150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0282] (2e) 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0283] 을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인, 상기 [56]~[86], [88], 및 [89] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0284] [92] FOLFIRINOX 요법이,
- [0285] (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0286] (2b) (바람직하게는 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여 종료 후,) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0287] (2c) 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 개시 30분 후부터 이리노테칸염산염 수화물 180 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 1.5시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0288] (2d) 또한 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0289] (2e) 상기 (2d)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 46시간 걸쳐 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0290] 을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c), (2d) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인, 상기 [56]~[87], [89], 및 [90] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0291] [93] FOLFIRINOX 요법의 감량 레지멘이,
- [0292] (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0293] (2b) (바람직하게는 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여 종료 후,) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것,
- [0294] (2c) 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘 투여 개시 30분 후부터 이리노테칸염산염 수화물 150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 1.5시간 걸쳐 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0295] (2e) 또한 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후에, 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 46시간 걸쳐 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0296] 을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인, 상기 [56]~[86], [88], [89], 및 [91] 중 어느 한 항에 기재된 제제.

- [0297] [94] FOLFIRINOX 요법 혹은 그 감량 레지멘, 면역 체크포인트 저해 물질 및 CD47 저해 물질의 투여를 같은 날에 개시하는 요법인, 상기 [56]~[93] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0298] [95] FOLFIRINOX 요법 또는 그 감량 레지멘, 및 면역 체크포인트 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, CD47 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제로서,
- [0299] (i) CD47 저해 물질이 마그롤리맙이고, 마그롤리맙으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하며,
- [0300] (ii) 면역 체크포인트 저해 물질이 니볼루맙이고, 니볼루맙으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는 1회 480 mg을 4주일 간격)으로 투여하고,
- [0301] (iii) 상기 FOLFIRINOX 요법이,
- [0302] (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0303] (2b) (바람직하게는 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여 종료 후,) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0304] (2c) (바람직하게는 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 개시 30분 후부터) 이리노테칸염산염 수화물 180 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 1.5시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0305] (2d) 또한 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0306] (2e) 상기 (2d)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0307] 을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c), (2d) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법이거나, 또는
- [0308] 상기 FOLFIRINOX 요법의 감량 레지멘이,
- [0309] (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0310] (2b) (바람직하게는 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여 종료 후,) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0311] (2c) (바람직하게는 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘 투여 개시 30분 후부터) 이리노테칸염산염 수화물 150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 1.5시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0312] (2e) 또한 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0313] 을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.
- [0314] [96] FOLFIRINOX 요법 또는 그 감량 레지멘, 및 CD47 저해 물질과 조합하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 면역 체크포인트 저해 물질을 유효 성분으로서 포함하는 암의 진행 억제, 재발 억제 및/또는 치료제로서,
- [0315] (i) CD47 저해 물질이 마그롤리맙이고, 마그롤리맙으로서 첫회 투여 시는 1 mg/kg(체중)을 정맥 내 투여하고, 2회째 투여 이후는 1회 15 mg/kg(체중)~30 mg/kg(체중)을 1주일 간격 또는 2주일 간격으로 정맥 내 투여하며,
- [0316] (ii) 면역 체크포인트 저해 물질이 니볼루맙이고, 니볼루맙으로서 1회 240 mg을 2주일 간격, 1회 360 mg을 3주일 간격, 또는 1회 480 mg을 4주일 간격(바람직하게는 1회 480 mg을 4주일 간격)으로 투여하고,
- [0317] (iii) 상기 FOLFIRINOX 요법이,
- [0318] (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0319] (2b) (바람직하게는 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여 종료 후,) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0320] (2c) (바람직하게는 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 개시 30분 후부터) 이리노테칸염산염 수화물 180 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 1.5시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,

- [0321] (2d) 또한 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0322] (2e) 상기 (2d)의 플루오로우라실의 투여 종료 후, 또한 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0323] 을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c), (2d) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법이거나, 또는
- [0324] 상기 FOLFIRINOX 요법의 감량 레지멘이,
- [0325] (2a) 옥살리플라틴 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0326] (2b) (바람직하게는 상기 (2a)의 옥살리플라틴의 투여 종료 후,) 레보폴리네이트칼슘 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 2시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것,
- [0327] (2c) (바람직하게는 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘 투여 개시 30분 후부터) 이리노테칸염산염 수화물 150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 1.5시간 걸쳐) 정맥 내 투여하는 것, 및
- [0328] (2e) 또한 상기 (2b)의 레보폴리네이트칼슘의 투여 종료 후, 플루오로우라실 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 (바람직하게는 46시간 걸쳐) 정맥 내 지속 투여하는 것
- [0329] 을 포함하고, 상기 (2a), (2b), (2c) 및 (2e)의 일련의 투여가 2주일 간격으로 실시되는 요법인 제제.
- [0330] [97] 암이 원격 전이를 갖는 췌장암인, 상기 [95] 또는 [96]에 기재된 제제.
- [0331] [98] 원격 전이를 갖는 췌장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자에게 일차 치료로서 투여되는 것을 특징으로 하는, 상기 [97]에 기재된 제제.
- [0332] [99] FOLFIRINOX 요법 또는 그 감량 레지멘, 마그롤리맵, 및 니볼루맵의 투여를 같은 날에 개시하는 요법인, 상기 [95]~[98] 중 어느 한 항에 기재된 제제.
- [0333] 그 외에 정의되지 않는 한, 본 명세서 중에서 사용되는 모든 기술적, 과학적 용어, 및 약어는, 본 발명의 분야에 속하는 당업자에 의해 보통 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0334] 또한, 본 명세서에 있어서, 명시적으로 인용되는 모든 특허문헌 및 비특허문헌 혹은 참고 문헌의 내용은, 전부 본 명세서의 일부로서 여기에 인용할 수 있다.
- [0335] **실시예**
- [0336] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 상세히 서술하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것이 아니다.
- [0337] 실시예 1: 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암 환자를 대상으로, 일차 치료로서 마그롤리맵, 니볼루맵 및 표준 요법인 FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법을 병용하는 비맹검 비대조 시험
- [0338] 본 시험은, 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암 환자를 대상으로, 일차 치료로서 마그롤리맵, 니볼루맵 및 FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법을 병용했을 때의 인용성, 안전성 및 유효성을 검토하는 것을 목적으로 한다. 상기 시험에 의해, 마그롤리맵, 니볼루맵 및 FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법과의 병용 효과를 평가할 수 있다.
- [0339] (1) 대상 환자
- [0340] 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암 환자
- [0341] (2) 환자 선택 기준
- [0342] 등록 시에, 하기의 모든 기준을 만족시키는 환자를 선택하였다. 또한, 시험약의 첫회 투여 전까지 하기의 기준을 만족시키지 않는 것이 명백해진 경우에는, 시험약의 투여를 개시하지 않고 시험 중지로 하였다.
- [0343] 1. 성별: 불문.
- [0344] 2. 연령(동의 취득 시): 20세 이상.
- [0345] 3. 시험약 투여 개시 전날부터 적어도 시험약 투여 개시 15일째의 검사 종료 시까지 입원이 가능한 환자(인용성

평가 파트만).

- [0346] 4. 조직학적으로 결장 또는 직장 원발의 선암(충수암, 항문관암을 제외함)으로 병리학적으로 진단되어, 근치 절제가 적응되지 않는 환자.
- [0347] 5. 치험약 투여 전 28일 이내의 화상 진단에 있어서, RECIST 가이드라인 1.1판에 정의되는 측정 가능 병변을 갖는 환자.
  - [0348] · 측정 가능 병변에 대한 방사선 요법을 받은 환자는, 방사선 요법 시행 후의 화상 진단에 있어서 진행이 확인되고 있을 것.
- [0349] 6. 근치 절제 불능의 진행 또는 재발의 결장·직장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자.
  - [0350] · 치유 수술(RO 절제가 확인되고 있음)과 아울러 수술 전·수술 후 보조 요법을 실시한 경우, 보조 요법 완수 후 6개월 이내에 재발이 보여지고 있지 않을 것.
- [0351] 7. 바이오마커 검사를 위한 종양 조직 검체를 제공할 수 있는 환자.
  - [0352] · 종양 조직 검체는, 스크리닝기에 취득한다. 새로운 종양 생검(生檢)이 곤란한 경우에는, 보존 검체를 이용할 수 있다. 단, 보존 검체는, 치험약 투여 전 180일 이내 또한 최근의 전신성 항암 요법의 최종 투여 후에 채취되어 있을 것.
- [0353] 8. RAS 변이형이며, FOLFOX(플루오로우라실, 레보폴리네이트, 옥살리플라틴)와 베바시주맵의 병용 요법을 시행 예정인 환자(코호트 1), 또는 RAS 야생형 또한 원발소 점거 부위가 좌측(하행 결장, S상 결장, 직장)이고, FOLFOX(플루오로우라실, 레보폴리네이트, 옥살리플라틴)와 세특시맵의 병용 요법을 시행 예정인 환자(코호트 2).
- [0354] 9. ECOG 활동도(Performance Status)가 0~1인 환자.
- [0355] 10. 등록 시에 3개월 이상의 생존이 기대되는 환자.
- [0356] 11. 임신할 가능성이 있는 여성(화학 폐경 등의 의학적 이유에 의해 월경이 없는 환자도 포함함)의 경우, 동의 취득 시부터 치험약의 최종 투여 후 5개월간 및 표준 치료약의 최종 투여 후, 각 약제에서 규정된 피임 기간은 이중 피임을 행하는 것에 동의한 환자. 또한, 동의 취득 후부터 치험약 최종 투여 후 5개월간 및 표준 치료약의 최종 투여 후, 각 약제에서 수유가 제한되는 기간에 수유하지 않는 것에 동의한 환자. 여기서, 임신할 가능성이 있는 여성이란, 초경을 경험하고 있고, 불임 수술(자궁 적출술, 양측 난관 결찰 또는 양측 난소 적출술 등)을 받고 있지 않으며, 폐경되지 않은 여성 모두가 포함된다. 폐경의 정의는, 특필할 만한 이유가 없음에도 불구하고, 12개월 이상 연속해서 무월경인 것으로 한다. 경구 피임약 또는 자궁 내 피임 기구나 페서리를 사용하고 있는 여성은 임신할 가능성이 있는 것으로 간주한다.
- [0357] 12. 남성의 경우, 치험약 투여 개시 시부터 치험약의 최종 투여 후 4개월간 및 표준 치료약의 최종 투여 후, 각 약제에서 규정된 피임 기간은 이중 피임을 행하는 것에 동의한 환자. 여기서, 피임에 대해서는, 남성 환자 또는 남성 파트너의 정관 절제 혹은 콘돔, 여성 환자 또는 여성 파트너의 난관 결찰, 페서리, 자궁 내 피임 기구 혹은 경구 피임약 중, 어느 2개에 의한 이중의 피임을 행할 필요가 있다.
- [0358] 13. 치험약 투여 개시 전 14일 이내에 실시한 최신의 임상 검사값이 하기의 기준을 만족시키는 환자. 또한, 검사 전 14일 이내에 파립구 콜로니 자극 인자(G-CSF) 등의 조혈 인자 제제의 투여 또는 수혈을 받고 있지 않을 것.
  - [0359] · 호중구수가 1,500/mm<sup>3</sup> 이상.
  - [0360] · 혈소판수가 100,000/mm<sup>3</sup> 이상.
  - [0361] · 헤모글로빈이 11.0 g/dL 이상.
  - [0362] · AST(GOT) 및 ALT(GPT)가 시설 기준값 상한의 3.0배 이하(단, 간 전이가 있는 경우, 시설 기준값 상한의 5.0배 이하로 함).
  - [0363] · 총 빌리루빈이 시설 기준값 상한의 1.5배 이하(단, 길버트 증후군 환자의 경우, 총 빌리루빈은 시설 기준값 상한의 3.0배 이하로 함).

- [0364] · 혈청 크레아티닌이 시설 기준값 상한의 1.5배 이하 또는 크레아티닌 클리어런스(실측값 또는 콕크로프트/골트(Cockcroft/Gault)식에 의한 추정값)가 40 mL/min 이상.
- [0365] · 알부민이 3.0 g/dL 이상.
- [0366] · [코호트 1만] 요단백이 1+ 이하. 단, 요검사 또는 요시험지 검사에서 요단백이 2+ 이상인 환자는, 24시간 측뇨(蓄尿)에서 요단백이 1 g/24시간 이하인 경우, 또는 요단백/크레아티닌비(UPCR)가 1 g/gCr 미만인 경우에는 등록 가능하게 한다.
- [0367] 14. 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사로부터, 본 치험의 내용에 대해 동의 문서 및 설명 문서를 이용하여 충분히 설명을 받고, 자유 의사에 의해 본 치험 참가에 문서로 동의하는 환자.
- [0368] (3) 환자 제외 기준
- [0369] 등록 시에, 하기 중 어느 하나의 기준에 해당하는 환자는 제외하였다. 또한, 치험약의 첫회 투여 전까지 하기 중 어느 하나의 기준에 저촉된 경우에는, 치험약의 투여를 개시하지 않고 치험 중지로 하였다.
- [0370] 1. 원발소 점거 부위가 우측(맹장, 상행 결장, 횡행 결장)의 RAS/BRAF 야생형의 환자.
- [0371] 2. BRAF 변이형의 환자 및 고빈도 마이크로새틀라이트 불안정성(MSI-High) 또는 미스매치 수복 기구 결손(dMMR)을 갖는 환자.
- [0372] 3. 항응고 요법을 받고 있거나 또는 이들을 필요로 하는 질환을 갖는 환자.
- [0373] 4. Grade 2 이상의 소화관 출혈을 지속적으로 보이는 환자.
- [0374] 5. 소화관 천공, 중증의 누공(瘻孔), 기관 식도루를 합병하고 있는 환자.
- [0375] 6. 약물 요법에서는 관리 불능의 심낭액, 흉수 또는 복수의 저류를 보이는 환자.
- [0376] 7. 항체 제제에 대한 고도의 과민 반응의 기왕(既往)을 갖는 환자.
- [0377] 8. 각 코호트에서 사용하는 표준 요법의 어느 하나의 약제에 대한 투여가 금기로 되어 있는 환자.
- [0378] [코호트 1] 플루오로우라실, 레보폴리네이트, 옥살리플라틴 및 베타시주맵.
- [0379] [코호트 2] 플루오로우라실, 레보폴리네이트, 옥살리플라틴 및 세톡시맵.
- [0380] 9. Grade 2 이상의 말초성 뉴로파시를 갖는 환자.
- [0381] 10. 자가 면역 질환의 합병, 또는 만성적 혹은 재발성의 자가 면역 질환의 기왕을 갖는 환자. 단, 전신 요법을 필요로 하지 않는 피부 질환(백반, 건선, 탈모증 등) 또는 외적 유인(誘因)의 비존재하에서는 재발한다고 생각되지 않는 질환을 합병하고 있는 환자는 등록 가능하게 한다.
- [0382] 11. 수술 요법의 영향으로 인해, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사가 치험약의 안전성 및 유효성 평가에 영향을 미친다고 판단한 환자.
- [0383] 12. 중복 암을 갖는 환자. 단, 완전 절제된 기저 세포암, 스테이지 I의 유극세포암, 상피내암, 점막내암 혹은 표재성 방광암 또는 3년 이상 재발이 보여지지 않는 다른 암을 갖는 환자는 등록 가능하게 한다.
- [0384] 13. 뇌 또는 수막에 전이소를 갖는 환자. 단, 무증상 또한 치료를 필요로 하지 않는 환자는 등록 가능하게 한다.
- [0385] 14. 화상 진단 혹은 임상 소견에 의해 진단된 간질성 폐질환, 또는 폐섬유증의 합병 혹은 기왕을 갖는 환자.
- [0386] 15. 종양에 관련된 동통(疼痛)을 안정적으로 컨트롤할 수 없는 환자.
- [0387] 16. 등록 전 90일 이내에 용혈성 빈혈의 기왕력(既往歷)을 갖는 환자.
- [0388] 17. 등록 전 180일 이내에 일과성 뇌허혈 발작, 뇌혈관 발작, 혈전증 또는 혈전 색전증(폐동맥 색전증 또는 심부 정맥 혈전증)의 기왕을 갖고 있고, 혈전증 또는 혈전 색전증의 컨트롤이 불량인 환자. 단, 중심 정맥 카테터 관련의 정맥 혈전은 허용한다.
- [0389] 18. 하기의 컨트롤 불능 또는 중대한 심혈관 질환을 갖는 환자.

- [0390] · 등록 전 6개월 이내의 급성 심근경색.
- [0391] · 불안정 협심증 또는 치료를 필요로 하는 협심증.
- [0392] · 뉴욕 심장 협회(New York Heart Association; NYHA) 심기능 분류 III도 내지 IV도의 울혈성 심부전.
- [0393] · 적절한 치료에도 불구하고 관리 불능의 고혈압(수축기 혈압 150 mmHg 이상 또는 확장기 혈압 100 mmHg 이상이 24시간 이상 지속되는 등).
- [0394] · 컨트롤 불능 또는 중대한 부정맥.
- [0395] 19. 컨트롤 불능의 당뇨병을 합병하고 있는 환자.
- [0396] 20. 치료를 필요로 하는 전신성 감염증을 갖는 환자.
- [0397] 21. 이식 요법을 필요로 하는 환자 또는 이식 요법의 기왕이 있는 환자(자가 이식을 제외함).
- [0398] 22. HIV-1 항체 및 HIV-2 항체 검사, HTLV-1 항체 검사, HBs 항원 검사, HCV 항체 검사 중 어느 하나가 양성인 환자. 또한, HBs 항원 검사가 음성이지만, HBs 항체 검사 또는 HBe 항체 검사 중 어느 하나가 양성 또한 HBV-DNA 정량이 검출 감도 이상인 환자. 또한, HCV 항체 검사가 양성이어도, HCV-RNA가 음성인 경우, 등록을 허용한다.
- [0399] 23. 동의 취득 전 및 치험약 투여 전에 이하의 치료를 받은 환자.
- [0400] · 과거에 마그롤리맵, CD47-SIRP  $\alpha$  경로를 표적으로 한 약제의 치료 이력을 갖는 환자.
- [0401] · 과거에 항PD-1 항체, 항PD-L1 항체, 항PD-L2 항체, 항CTLA-4 항체, 혹은 그 외의 T세포 제어를 목적으로 한 항체 요법 또는 암 백신을 포함하는 치료 이력을 갖는 환자.
- [0402] · 동의 취득 전 28일 이내에 2단위를 초과하는 적혈구 수혈을 받은 환자.
- [0403] · 치험약 투여 전 14일 이내에 국소 마취를 수반하는 수술 요법을 받은 환자.
- [0404] · 치험약 투여 전 14일 이내에 흉막 또는 심막 등의 유착술을 받은 환자.
- [0405] · 치험약 투여 전 14일 이내에 10 mg/일을 초과하는 프레드니손 상당량의 전신성 부신 피질 호르몬(검사, 국소 투여, 조영제 알레르기 반응의 치료 및 예방 또는 방사선 요법에 따르는 부종 경감 등을 목적으로 한 일시적 사용은 제외함) 또는 면역 억제제의 투여를 받은 환자.
- [0406] · 치험약 투여 전 28일 이내에 완화적 국소 방사선 요법을 받은 환자.
- [0407] · 치험약 투여 전 28일 이내에 전신 마취를 수반하는 수술 요법을 받은 환자.
- [0408] · 치험약 투여 전 28일 이내에 생백신 또는 약독화 백신 접종을 받은 환자.
- [0409] · 치험약 투여 전 56일 이내에 방사성 의약품(검사 및 진단을 목적으로 한 방사성 의약품의 사용을 제외함)의 투여를 받은 환자.
- [0410] · 치험약 투여 전 28일 이내에 다른 미승인약(임상 연구에 의한 투여나, 미승인의 배합약, 신제형약도 포함함)의 투여를 받은 환자.
- [0411] 24. 임신 중, 수유 중 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자.
- [0412] 25. 인지증의 합병 등에 의해 동의 능력이 없는 상태라고 판단되는 환자.
- [0413] 26. 그 외, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사가 본 치험의 대상으로서 부적당하다고 판단한 환자.
- [0414] (4) 용법·용량 및 투여 기간
- [0415] [마그롤리맵]
- [0416] 마그롤리맵을 제1 사이클의 1일째에 첫회 투여로서 1 mg/kg을 3시간( $\pm$ 30분) 걸쳐 정맥 내 투여하고, 그 후, 제1 사이클에서는 1회 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 1주일 간격으로 2시간( $\pm$ 30분) 걸쳐 정맥 내 투여하며, 제2 사이클 이후에서는 1회 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 2주일 간격으로 2시간( $\pm$ 30분) 걸쳐 정맥 내 투여하고, 마그롤리맵에 관한 소정의 투여 중지 기준에 해당할 때까지 계속 투여하였다. 또한, 마그롤리맵, 니볼루맵 및 FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법을 같은 날에 투여하는 경우, 마그롤리맵, 니볼루맵, FOLFOX

요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법의 순서로 투여를 개시하였다.

- [0417] [니볼루맙]
- [0418] 니볼루맙 480 mg을 4주일 간격으로 30분간 걸쳐 정맥 내 투여하고, 니볼루맙에 관한 소정의 투여 중지 기준에 해당할 때까지 계속 투여하였다. 또한, 니볼루맙의 투여는, 전회의 투여로부터 적어도 24일 이상 두고, 25일째 이후에 실시하였다.
- [0419] [FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법]
- [0420] 베바시주맙 또는 세톡시맙의 선택에 대해서는, RAS 변이형의 환자에 대해서는 베바시주맙을 이용하고, RAS 야생형의 환자에 대해서는 세톡시맙을 이용하였다.
- [0421] 베바시주맙의 개시 시 용량은 5 mg/kg(체중)으로 하여, 90분 걸쳐 점적 정맥 내 주사하였다. 첫회 투여 시의 인용성이 양호하면, 2회째의 투여는 60분간으로 하는 것도 가능하게 하였다. 또한 2회째의 투여에 있어서도 인용성이 양호하면, 그 이후의 투여는 30분간으로 하는 것도 가능하게 하였다. 투여 간격은 2주일 이상으로 하였다.
- [0422] 세톡시맙의 개시 시 용량은 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)로 하여, 2시간 걸쳐 점적 정맥 주사하였다. 2회째 이후는 주 1회 또는 2주일 간격으로 250 mg/m<sup>2</sup>를 1시간 걸쳐 점적 정맥 주사하였다. 또한 필요에 따라, 2주일에 1회, 세톡시맙으로서, 500 mg/m<sup>2</sup>를 2시간 걸쳐 점적 정맥 주사하는 2주일 간격 투여도 가능하게 하였다. 또한, 환자의 상태에 따라 적절히 감량하였다.
- [0423] (1x) 베바시주맙 또는 세톡시맙의 투여 후, (1a) 옥살리플라틴은 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하였다. (1b) 옥살리플라틴의 투여와 동시에, 레보폴리네이트칼슘은 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하였다. (1c) 플루오로우라실은, 레보폴리네이트칼슘의 정맥 내 투여 종료 후, 400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 급속 정맥 내 투여하고, (1d) 그 후 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 46시간 걸쳐 정맥 내 투여하였다. 상기 (1x), (1a), (1b), (1c) 및 (1d)의 일련의 투여는 2주일 간격으로 실시하였다. 또한, 베바시주맙, 세톡시맙, 옥살리플라틴, 레보폴리네이트칼슘, 및 플루오로우라실은 각각 시판품을 이용하였다.
- [0424] [치험 스케줄]
- [0425] 본 시험은, 스크리닝기, 치료기 및 후관찰기를 포함한다. 치험 스케줄의 개요를 도 1에 도시한다.
- [0426] 스크리닝기는 치험약 투여 전 28일 이내로 하고, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사는 상기 선택 기준을 만족시키고, 또한 상기 제외 기준에 저촉되지 않으며, 본 치험의 대상으로서 적격이라고 판단한 환자를 편입시켰다.
- [0427] 치료기는 1 사이클 28일간으로 하고, 첫회의 치험약 투여일을 사이클 1의 1일째로 하였다. 제2 사이클 이후의 각 사이클의 1일째는, [28×(사이클수-1)+1]일로 하였다. 마그롤리맙, 니볼루맙 및 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법에 대해 각각 상기 용법·용량에 따라, 투여를 개시하고, 마그롤리맙, 니볼루맙 및 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법에 대한 투여 기준, 감량 기준 및 감량 시의 투여량에 따라 투여를 계속하였다. 마그롤리맙, 니볼루맙 및 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법의 투여 종료(중지) 시의 평가가 종료된 시점을 치료기 종료로 하였다. 치험약을 투여한 모든 피험자 중, 마그롤리맙, 니볼루맙 및 FOLFOX 요법에 베바시주맙 또는 세톡시맙을 더한 병용 요법의 투여를 중지 또는 종료한 피험자는, 투여 종료(중지) 시의 평가를 실시하고, 후관찰기로 이행하였다. 후관찰기 종료 후에는, 추적 조사를 실시하였다.
- [0428] [마그롤리맙 및 니볼루맙의 투여 기준]
- [0429] 피험자는, 매회의 투여 개시 시에 있어서, 마그롤리맙 및 니볼루맙에 관해 지금까지 실시된 치험에 있어서의 투여 기준을 고려하여 결정된 소정의 투여 기준을 모두 합치하지 않으면 안 된다. 상기 기준 중 어느 하나에 합치하지 않는 경우, 예정된 마그롤리맙 및 니볼루맙의 투여를 휴약하였다. 휴약한 피험자는, 주 1회 또는 임상상 필요한 경우에는 그 이상의 빈도로 검사를 실시하여, 투여 재개의 가부를 판단하였다.
- [0430] [마그롤리맙의 투여 중지 기준]
- [0431] 치료기에 있어서, 마그롤리맙에 관해 지금까지 실시된 치험에 있어서의 투여 중지 기준을 고려하여 결정된 소정의 투여 중지 기준 중 어느 하나에 해당한 피험자는 마그롤리맙의 투여를 중지하였다.
- [0432] [니볼루맙의 투여 중지 기준]
- [0433] 치료기에 있어서, 니볼루맙에 관해 지금까지 실시된 치험에 있어서의 투여 중지 기준을 고려하여 결정된 소정의

투여 중지 기준 중 어느 하나에 해당하는 피험자는 니볼루맵의 투여를 중지하였다.

- [0434] [FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법의 투여 기준]
- [0435] 피험자는, 매회의 투여 개시 시에 있어서, FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법에 관해 최신의 첨부 문서를 고려하여 결정된 소정의 투여 기준을 모두 합치하지 않으면 안 된다. 투여 예정일의 임상 검사값이 상기 기준의 조건을 만족시키는 상태로 회복할 때까지 투여를 연기하여, 각 약제의 금기에 해당하지 않는 것을 확인한 후에 투여하였다.
- [0436] [FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법의 감량 및 감량 기준]
- [0437] 최신의 첨부 문서에 준하여 감량을 실시하였다.
- [0438] [FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법의 중지 기준]
- [0439] 치료기에 있어서, FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법에 관해 최신의 첨부 문서를 고려하여 결정된 소정의 투여 중지 기준 중 어느 하나에 해당하는 피험자는 FOLFOX 요법에 베바시주맵 또는 세특시맵을 더한 병용 요법의 투여를 중지하였다.
- [0440] [유효성의 평가 기준]
- [0441] (화상 진단)
- [0442] 흉부, 복부 및 골반의 CT/핵자기 공명 화상(MRI) 촬영 등을 실시하였다.
- [0443] 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사는, RECIST 가이드라인 1.1판에 준하여 표적 병변의 종양 직경을 측정하여, 항종양 효과를 판정하였다.
- [0444] (평가 항목)
- [0445] (1) 주효율(奏效率)(ORR), (2) 병세 제어율(DCR), (3) 전체 생존 기간(OS), (4) 무증약 생존 기간(Progression Free Survival)(PFS), (5) 주효 기간(DOR), (6) 주효에 이르기까지의 기간(TTR), (7) 최량(最良) 종합 효과(BOR), (8) 표적 병변의 종양 직경 합 변화율, (9) 표적 병변의 종양 직경 합 최대 변화율, (10) 종양 마커의 추이(CEA 및 CA19-9)
- [0446] (표적 병변의 평가)
- [0447] 완전 주공(complete response: CR)
- [0448] 모든 림프절 표적 병변이 소실되고, 표적 병변으로서 선택한 모든 림프절 병변의 단경(短徑)이 10 mm 미만으로 축소된 경우를 의미한다.
- [0449] 부분 주공(partial response: PR)
- [0450] 베이스라인의 직경 합에 비해, 표적 병변의 직경 합이 30% 이상 감소한 경우를 의미한다.
- [0451] 진행(progressive disease: PD)
- [0452] 경과 중의 최소의 직경 합에 비해, 표적 병변의 직경 합이 20% 이상 증가, 또한 직경 합이 절대값으로도 5 mm 이상 증가한 경우를 의미한다.
- [0453] 안정(stable disease: SD)
- [0454] 경과 중의 최소의 직경 합에 비해, PR에 상당하는 축소가 없고 PD에 상당하는 증대가 없는 경우를 의미한다.
- [0455] 평가 불능(Not Evaluable: NE)
- [0456] 어떠한 이유로 검사를 행할 수 없는 경우 혹은 CR, PR, PD 또는 SD의 어느 것이라고도 판정할 수 없는 경우를 의미한다.
- [0457] (1) 주효율
- [0458] 주효율은, 최량 종합 효과가 CR 또는 PR이라고 판정된 피험자의 비율을 나타낸다.
- [0459] (2) 병세 제어율

- [0460] 병세 제어율은, 최량 종합 효과가 CR, PR 또는 SD라고 판정된 피험자의 비율을 나타낸다.
- [0461] (3) 전체 생존 기간
- [0462] 전체 생존 기간은, 이하의 식으로부터 산출한다.
- [0463] 전체 생존 기간(일)=「온갖 원인에 의한 사망일」-「치험약 투여 개시일」+1
- [0464] 또한, 추적 불능이 되었거나, 또는 데이터 컷오프일까지 사망하지 않은 피험자는, 최종 생존 확인일을 중지일로 한다.
- [0465] (4) 무증약 생존 기간
- [0466] 무증약 생존 기간은, 이하의 식으로부터 산출한다.
- [0467] 무증약 생존 기간(일)=「종합 효과가 PD라고 판정된 날, 또는 온갖 원인에 의한 사망일 중 빠른 날」-「치험약 투여 개시일」+1
- [0468] 또한, 종합 효과가 PD라고 판정되어 있지 않고, 또한 사망도 하지 않은 피험자는, 최후의 평가 가능한 화상 진단이 행해진 날을 중지일로 한다. 평가 가능한 화상 진단이 행해지고 있지 않고, 또한 사망도 하지 않은 피험자는, 치험약 투여 개시일을 중지일로 한다. 종합 효과가 PD라고 판정되거나 또는 사망하기 전에, 암에 대한 후처료를 받은 피험자는, 암에 대한 후치료 개시 전에 있어서의 최후의 평가 가능한 화상 진단이 행해진 날을 중지일로 한다.
- [0469] (5) 주효 기간
- [0470] 주효 기간은, 이하의 식으로부터 산출한다.
- [0471] 주효 기간(일)=「주효 확정 후 처음으로 종합 효과가 PD라고 판정된 날 또는 온갖 원인에 의한 사망일 중 빠른 날」-「확정된 CR 또는 PR의 최초의 판정일」+1
- [0472] 또한, 평가 대상은 치험을 통해 확정된 CR 또는 PR을 나타낸 피험자로 한다.
- [0473] (6) 주효에 이르기까지의 기간
- [0474] 주효에 이르기까지의 기간은, 이하의 식으로부터 산출한다.
- [0475] 주효에 이르기까지의 기간(일)=「확정된 CR 또는 PR의 최초의 판정일」-「치험약 투여 개시일」+1
- [0476] (7) 최량 종합 효과
- [0477] 본 치험을 종료할 때까지 판정된 종합 효과로부터 최량 종합 효과를 판정한다. 단, CR과 PR은 4주(28일) 이상 간격을 거쳐 연속된 평가에 의한 확정을 필요로 하고, 표 1의 기준에 따라 판정한다.

**표 1**

최초의 종합 평가	그 다음의 종합 평가	최량 종합 효과
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD 또는 PR
CR	SD	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 PD
CR	PD	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 PD
CR	NE	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 PD
PR	NE	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 NE
NE	NE	NE

[0478]

- [0479] (8) 표적 병변의 종양 직경 합 변화율
- [0480] 표적 병변을 갖는 피험자를 대상으로, 표적 병변의 종양 직경 합 변화율을 이하의 계산식을 이용하여 산출한다. 단, 후치료가 행해진 후의 표적 병변의 종양 직경 합 변화율은 산출하지 않는다.
- 변화율(%)=(「각 평가 시점의 종양 직경 합-투여 전의 종양 직경 합」)/(「투여 전의 종양 직경 합」)×100
- [0481]
- [0482] (9) 표적 병변의 종양 직경 합 최대 변화율
- [0483] 표적 병변의 종양 직경 합 최대 변화율은, 표적 병변의 종양 직경 합이 가장 작아진 시점의 변화율로 한다. 단, 종합 효과가 PD라고 판정된 후 또는 후치료가 행해진 후의 표적 병변의 종양 직경 합은 최대 변화율의 산출에 사용하지 않는다.
- 최대 변화율(%)=(「투여 후의 최소의 종양 직경 합-투여 전의 종양 직경 합」)/(「투여 전의 종양 직경 합」)×100
- [0484]
- [0485] (10) 종양 마커의 변화율의 추이(CEA 및 CA19-9)
- [0486] 종양 마커의 변화율을 이하의 계산식을 이용하여 산출한다. 단, 후치료가 행해진 후의 종양 마커의 변화율은 산출하지 않는다.
- 변화율(%)=(「각 평가 시점의 종양 마커-투여 전의 종양 마커」)/(「투여 전의 종양 마커」)×100
- [0487]
- [0488] [안전성의 평가 항목]
- [0489] 이하의 항목에 대해 치험 책임 의사 등에 의해, 기정 시기에 측정, 검사 및 조사를 실시하였다.
- [0490] (1) 용량 제한 독성(DLT), (2) 유해 사상, (3) 임상 검사(혈액학적 검사, 혈액 생화학적 검사, 면역학적 검사, 호르몬 조사, 혈액 응고계 검사, 요정성 검사), 말초혈 도말 표본, (4) 바이탈 사인(수축기 혈압/확장기 혈압, 맥박수, 체온, 호흡수), 경피적 산소 포화도(SpO<sub>2</sub>), 체중, (5) 12유도 심전도, (6) ECOG 활동도, 및 (7) 흉부 X선
- [0491] [유효성 평가 결과]
- [0492] 마그롤리탐, 니볼루탐 및 FOLFOX 요법에 베바시주탐을 더한 병용 요법에 대해, 첫 번째 피험자가 등록되고 나서 8개월이 경과한 시점에 있어서, PR이라고 판정된 증례가 2예였다.
- [0493] 마그롤리탐, 니볼루탐 및 FOLFOX 요법에 세특시탐을 더한 병용 요법에 대해, 첫 번째 피험자가 등록되고 나서 8개월이 경과한 시점에 있어서, PR이라고 판정된 증례가 3예였다.
- [0494] 실시예 2: 원격 전이를 갖는 췌장암 환자를 대상으로, 일차 치료로서 마그롤리탐, 니볼루탐 및 표준 요법인 mFFX 요법을 병용하는 비맹검 비대조 시험
- [0495] 본 시험은, 원격 전이를 갖는 췌장암 환자를 대상으로, 일차 치료로서 마그롤리탐, 니볼루탐 및 mFFX 요법을 병용했을 때의 인용성, 안전성 및 유효성을 검토하는 것을 목적으로 한다. 상기 시험에 의해, 마그롤리탐, 니볼루탐 및 mFFX 요법과의 병용 효과를 평가할 수 있다.
- [0496] (1) 대상 환자
- [0497] 원격 전이를 갖는 췌장암 환자
- [0498] (2) 환자 선택 기준
- [0499] 등록 시에, 하기의 모든 기준을 만족시키는 환자를 선택하였다. 또한, 등록으로부터 치험약의 첫회 투여 전까지 하기의 기준을 만족시키지 않는 것이 명백해진 경우에는, 치험약의 투여를 개시하지 않고 치험 중지로 하였다.
- [0500] 1. 성별: 불문.

- [0501] 2. 연령(동의 취득 시): 20세 이상.
- [0502] 3. 치험약 투여 개시 전날부터 적어도 치험약 투여 개시 15일째의 검사 종료 시까지 입원이 가능한 환자(인용성 평가 파트만).
- [0503] 4. 조직진 또는 세포진에 의해 선암으로 진단된 침윤성 췌관암 환자.
- [0504] 5. 원격 전이를 갖는 췌장암에 대한 전신성 항암성 종양제에 의한 치료 이력이 없는 환자. 단, 화학 방사선 요법, 수술 후 보조 화학 요법 또는 수술 전 보조 화학 요법을 과거에 받은 환자로, 항암성 종양제의 투여 종료로부터 180일 이상 경과하여 재발한 경우, 등록을 허용한다.
- [0505] 6. 치험약 투여 전 14일 이내의 화상 진단에 있어서, RECIST 가이드라인 1.1판에 정의되는 측정 가능 병변을 갖는 환자. 단, 방사선 조사의 치료 이력이 있는 측정 가능 병변만을 갖는 경우에는, 방사선 요법 시행 후의 화상 진단에 있어서 증악이 확인된 병변에 한한다.
- [0506] 7. 미 동부 종양학 협력 단체(Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) 활동도가 0 또는 1인 환자.
- [0507] 8. 90일 이상의 생존이 예상되는 환자.
- [0508] 9. 바이오마커 검사를 위한 종양 조직 검체를 제공할 수 있는 환자.
- [0509] 종양 조직 검체는, 스크리닝기에 취득한다. 새로운 종양 생검이 곤란한 경우에는, 보존 검체를 이용할 수 있다. 단, 보존 검체는, 치험약 투여 전 180일 이내에 채취되어 있을 것.
- [0510] 10. 임신할 가능성이 있는 여성(화학 폐경 등의 의학적 이유에 의해 월경이 없는 환자도 포함함)의 경우, 동의 취득 시부터 치험약의 최종 투여 후 5개월간 및 표준 치료약의 최종 투여 후 각 약제에서 피임이 규정된 기간은 이중 피임을 행하는 것에 동의한 환자. 또한, 동의 취득 후부터 치험약의 최종 투여 후 5개월간 및 표준 치료약의 최종 투여 후 각 약제에서 수유가 제한되는 기간은 수유하지 않는 것에 동의한 환자. 여기서, 임신할 가능성이 있는 여성이란, 초경을 경험하고 있고, 불임 수술(자궁 적출술, 양측 난관 결찰 또는 양측 난소 적출술 등)을 받고 있지 않으며, 폐경되지 않은 여성 모두가 포함된다. 폐경의 정의는, 특필할 만한 이유가 없음에도 불구하고, 12개월 이상 연속해서 무월경인 것으로 한다. 경구 피임약 또는 자궁 내 피임 기구나 피임 패서리를 사용하고 있는 여성은 임신할 가능성이 있는 것으로 간주한다.
- [0511] 11. 남성의 경우, 치험약 투여 개시 시부터 치험약 최종 투여 후 4개월간 및 표준 치료약의 최종 투여 후 각 약제에서 피임이 규정된 기간은 이중 피임을 행하는 것에 동의한 환자. 여기서 피임에 대해서는, 남성 환자 또는 남성 파트너의 정관 절제 혹은 콘돔, 여성 환자 또는 상대 파트너의 난관 결찰, 피임 패서리, 자궁 내 피임 기구 혹은 경구 피임약 중, 어느 2개에 의한 이중 피임을 행할 필요가 있다.
- [0512] 12. 치험약 투여 개시 전 14일 이내에 실시한 최신의 임상 검사값이 하기의 기준을 만족시키는 환자. 또한, 검사일 전 14일 이내에 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF 제제) 등의 조혈 인자 제제의 투여 또는 수혈을 받고 있지 않은 것으로 한다.
- [0513] · 호중구수: 2,000/mm<sup>3</sup> 이상.
- [0514] · 혈소판수: 100,000/mm<sup>3</sup> 이상.
- [0515] · 헤모글로빈: 11.0 g/dL 이상.
- [0516] · AST(GOT) 및 ALT(GPT): 시설 기준값 상한의 3.0배 이하(단, 간 전이가 있는 경우, 시설 기준값 상한의 5.0배 이하로 함).
- [0517] · 총 빌리루빈: 시설 기준값 상한의 1.5배 이하.
- [0518] · 알부민: 3.0 g/dL 이상.
- [0519] · 크레아티닌: 시설 기준값 상한의 1.5배 이하 또는 크레아티닌 클리어런스(실측값 또는 콕크로프트/골트식에 의한 추정값)가 40 mL/min 이상.
- [0520] 13. 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사로부터, 본 치험의 내용에 대해 동의 문서 및 설명 문서를 이용하여 충분히 설명을 받고, 자유 의사에 의해 본 치험 참가에 문서로 동의하는 환자.
- [0521] (3) 환자 제외 기준

- [0522] 등록 시에, 하기 중 어느 하나의 기준에 해당한다고 생각되는 환자는 제외하였다. 또한, 등록으로부터 치험약의 첫회 투여 전까지 하기 중 어느 하나의 기준에 저촉된 경우에는, 치험약의 투여를 개시하지 않고 치험 중지로 하였다.
- [0523] 1. 옥살리플라틴, 이리노테칸, 플루오로우라실 또는 레보폴리네이트칼슘의 투여가 금기로 되어 있는 환자.
- [0524] 2. 임상적으로 문제가 되는 설사(물대변을 포함함)를 보이는 환자.
- [0525] 3. 말초성 운동 뉴로파시 또는 말초성 감각 뉴로파시를 보이는 환자.
- [0526] 4. UDP 글루쿠론산 전이 효소 1A1(UGT1A1) 유전자 다형; 호모 접합체(UGT1A1\*6/\*6, UGT1A1\*28/\*28) 또는 헤테로 접합체(복합 헤테로 접합체: UGT1A1\*6/\*28)를 갖는 환자.
- [0527] 5. 항체 제제에 대한 고도의 과민 반응의 합병 또는 기왕을 갖는 환자.
- [0528] 6. 수술 요법의 영향으로 인해, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사가 치험약의 유효성 및 안전성 평가에 영향을 미친다고 판단한 환자.
- [0529] 7. 자가 면역 질환의 합병 또는 만성적 혹은 재발성의 자가 면역 질환의 기왕을 갖는 환자. 단, 1형 당뇨병, 호르몬 보충 요법에 의해 대처 가능한 갑상선 기능 저하증 또는 전신 요법을 필요로 하지 않는 피부 질환(백반, 건선, 탈모증 등)을 합병하고 있는 환자는 등록 가능하게 한다.
- [0530] 8. 중복 암을 갖는 환자(완전 절제된 기저 세포암, 스테이지 I의 유극세포암, 상피내암, 점막내암 또는 표재성 방광암, 혹은 3년간 이상 재발이 보여지지 않는 다른 암을 갖는 환자는 등록 가능하게 함).
- [0531] 9. 뇌 또는 수막에 전이소를 갖는 환자. 단, 무증상 또한 치료를 필요로 하지 않는 환자는 등록 가능하게 한다.
- [0532] 10. 화상 진단 또는 임상 소견에 의해 진단된 간질성 폐질환 혹은 폐섬유증의 합병 또는 기왕을 갖는 환자.
- [0533] 11. 게실염 또는 증후성 소화관 궤양 질환을 합병하고 있는 환자.
- [0534] 12. 약물 요법에서는 관리 불능의 심낭액, 흉수 또는 복수의 저류를 보이는 환자.
- [0535] 13. 관리 불능의 압성 동통을 합병하고 있는 환자.
- [0536] 14. 골반강을 넘어 복수의 연속 저축이 있는 등의 고도의 복막 파종을 보이는 환자.
- [0537] 15. 이식 요법을 필요로 하는 환자 또는 이식 요법의 기왕이 있는 환자(자가 이식을 제외함).
- [0538] 16. 등록 전 90일 이내에 용혈성 빈혈의 기왕력을 갖는 환자.
- [0539] 17. 등록 전 180일 이내에 일과성 뇌허혈 발작, 뇌혈관 발작, 혈전증 또는 혈전 색전증(폐동맥 색전증 또는 심부 정맥 혈전증)의 기왕을 갖는 환자.
- [0540] 18. 하기의 관리 불능 또는 중대한 심혈관 질환을 갖는 환자.
- [0541] · 등록 전 180일 이내의 심근경색.
- [0542] · 등록 전 180일 이내의 관리 불능의 협심증.
- [0543] · 뉴욕 심장 협회(New York Heart Association; NYHA) 심기능 분류 III도 또는 IV도의 울혈성 심부전.
- [0544] · 적절한 치료에도 불구하고 관리 불능의 고혈압(수축기 혈압 150 mmHg 이상 또는 확장기 혈압 90 mmHg 이상이 24시간 이상 지속되는 등).
- [0545] · 치료를 필요로 하는 부정맥.
- [0546] 19. 관리 불능의 당뇨병을 합병하고 있는 환자.
- [0547] 20. 치료를 필요로 하는 전신성 감염증을 갖는 환자.
- [0548] 21. 스크리닝 시의 검사에서, HIV-1 항체 및 HIV-2 항체 검사, HTLV-1 항체 검사, HBs 항원 검사, HCV 항체 검사(HCV-RNA 음성을 제외함) 중 어느 하나가 양성인 환자. 또한, HCV 항체 검사가 양성이어도, HCV-RNA가 음성인 경우, 등록을 허용한다.
- [0549] 22. 스크리닝 시의 검사에서, HBs 항원 검사가 음성이지만, HBs 항체 검사 또는 HBe 항체 검사 중 어느 하나가

양성 또한 HBV-DNA 정량이 검출 감도 이상인 환자.

- [0550] 23. 동의 취득 전 및 치험약 투여 전에 이하의 치료를 받은 환자.
- [0551] · 과거에 마그롤리맵 또는 CD47-SIRP α 경로를 표적으로 한 약제, 니볼루맵, 항PD-1 항체, 항PD-L1 항체, 항PD-L2 항체, 항CD137 항체, 항CTLA-4 항체 또는 그 외의 T세포 제어를 목적으로 한 항체 요법 혹은 암 백신을 포함하는 약물 요법의 치료 이력을 갖는 환자.
- [0552] · 동의 취득 전 28일 이내에 2단위를 초과하는 적혈구의 수혈을 받은 환자.
- [0553] · 치험약 투여 전 14일 이내에 국소 마취를 수반하는 수술 요법을 받은 환자.
- [0554] · 치험약 투여 전 14일 이내에 흉막 또는 심막 등의 유착술을 받은 환자.
- [0555] · 치험약 투여 전 14일 이내에 10 mg/일을 초과하는 프레드니솔론 상당량의 전신성 부신 피질 호르몬(검사, 국소 투여, 조영제 알레르기 반응의 치료 및 예방 또는 방사선 요법에 따르는 부종 경감 등을 목적으로 한 일시적 사용은 제외함) 또는 면역 억제제의 투여를 받은 환자.
- [0556] · 치험약 투여 전 28일 이내에 완화를 목적으로 한 방사선 조사를 받은 환자.
- [0557] · 치험약 투여 전 28일 이내에 전신 마취를 수반하는 수술 요법을 받은 환자.
- [0558] · 치험약 투여 전 28일 이내에 생백신 또는 약독화 백신 접종을 받은 환자.
- [0559] · 치험약 투여 전 28일 이내(항체 제제의 경우에는 90일 이내)에 다른 미승인약(임상 연구에 의한 투여나, 미승인의 배합약, 신제형약도 포함함)의 투여를 받은 환자.
- [0560] · 치험약 투여 전 56일 이내에 방사성 의약품(검사 및 진단을 목적으로 한 방사성 의약품의 사용을 제외함)의 투여를 받은 환자.
- [0561] 24. 생식세포 계열의 BRCA 유전자 변이(병적 변이 또는 병적 변이 의심)를 갖는 것이 판명되고 있는 환자
- [0562] 25. 임신 중, 수유 중 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자(수유 중인 환자는, 수유를 중단한 경우에 있어서도, 등록 불가로 함).
- [0563] 26. 인지증의 합병 등에 의해 동의 능력이 없는 상태라고 판단되는 환자.
- [0564] 27. 그 외, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사가 치험 대상으로서 부적당하다고 판단한 환자.
- [0565] (4) 용법·용량 및 투여 기간
- [0566] [마그롤리맵]
- [0567] 마그롤리맵을 제1 사이클의 1일째에 첫회 투여로서 1 mg/kg을 3시간(±30분) 걸쳐 정맥 내 투여하고, 그 후, 제1 사이클에서는 1회 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 1주일 간격으로 2시간(±30분) 걸쳐 정맥 내 투여하며, 제2 사이클 이후에서는 1회 20 mg/kg 또는 30 mg/kg을 2주일 간격으로 2시간(±30분) 걸쳐 정맥 내 투여하고, 마그롤리맵에 관한 소정의 투여 중지 기준에 해당할 때까지 계속 투여하였다. 또한, 마그롤리맵, 니볼루맵 및 mFFX 요법을 같은 날에 투여하는 경우, 마그롤리맵, 니볼루맵, mFFX 요법의 순서로 투여를 개시하였다.
- [0568] [니볼루맵]
- [0569] 니볼루맵 480 mg을 4주일 간격으로 30분간 걸쳐 정맥 내 투여하고, 니볼루맵에 관한 소정의 투여 중지 기준에 해당할 때까지 계속 투여하였다. 또한, 니볼루맵의 투여는, 전회의 투여로부터 적어도 24일 이상 두고, 25일째 이후에 실시하였다.
- [0570] [mFFX 요법]
- [0571] (2a) 옥살리플라틴은 85 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하였다. (2b) 레보폴리네이트칼슘은 200 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 2시간 걸쳐 정맥 내 투여하였다. (2c) 레보폴리네이트칼슘 투여 개시 30분 후부터 이리노테칸 염산염 수화물은 150 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 1.5시간 걸쳐 정맥 내 투여하였다. (2e) 플루오로우라실은 2400 mg/m<sup>2</sup>(체표면적)를 46시간 걸쳐 정맥 내 투여하였다. 상기 (2a), (2b), (2c) 및 (2e)의 일련의 투여는 2주일 간격으로 실시하였다. 또한, 옥살리플라틴, 이리노테칸염산염 수화물, 레보폴리네이트칼슘 및 플루오로우라실은 각각 시판품을 이용하였다.

- [0572] [치험 스케줄]
- [0573] 본 시험은, 스크리닝기, 치료기 및 후관찰기를 포함한다. 치험 스케줄의 개요를 도 2에 도시한다.
- [0574] 스크리닝기는 치험약 투여 전 28일 이내로 하고, 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사는 상기 선택 기준을 만족시키고, 또한 상기 제외 기준에 저촉되지 않으며, 본 치험의 대상으로서 적격이라고 판단한 환자를 편입시켰다.
- [0575] 치료기는 1 사이클 28일간으로 하고, 첫회의 치험약 투여일을 사이클 1의 1일째로 하였다. 제2 사이클 이후의 각 사이클의 1일째는,  $[28 \times (\text{사이클수} - 1) + 1]$ 일로 한다. 마그롤리맵, 니볼루맵 및 mFFX 요법에 대해 각각 상기 용법·용량에 따라, 투여를 개시하고, 마그롤리맵, 니볼루맵 및 mFFX 요법에 대한 투여 기준, 감량 기준 및 감량 시의 투여량에 따라 투여를 계속하였다. 마그롤리맵, 니볼루맵 및 mFFX 요법의 투여 종료(중지) 시의 평가가 종료된 시점을 치료기 종료로 하였다. 치험약을 투여한 모든 피험자 중, 마그롤리맵, 니볼루맵 및 mFFX 요법의 투여를 중지 또는 종료한 피험자는, 투여 종료(중지) 시의 평가를 실시하고, 후관찰기로 이행하였다. 후관찰기 종료 후에는, 추적 조사를 실시하였다.
- [0576] [마그롤리맵 및 니볼루맵의 투여 기준]
- [0577] 피험자는, 매회의 투여 개시 시에 있어서, 마그롤리맵 및 니볼루맵에 관해 지금까지 실시된 치험에 있어서의 투여 기준을 고려하여 결정된 소정의 투여 기준을 모두 합치하지 않으면 안 된다. 상기 기준 중 어느 하나에 합치하지 않는 경우, 예정된 마그롤리맵 및 니볼루맵의 투여를 휴약하였다. 휴약한 피험자는, 주 1회 또는 임상상 필요한 경우에는 그 이상의 빈도로 검사를 실시하여, 투여 재개의 가부를 판단하였다.
- [0578] [마그롤리맵의 투여 중지 기준]
- [0579] 치료기에 있어서, 마그롤리맵에 관해 지금까지 실시된 치험에 있어서의 투여 중지 기준을 고려하여 결정된 소정의 투여 중지 기준 중 어느 하나에 해당하는 피험자는 마그롤리맵의 투여를 중지하였다.
- [0580] [니볼루맵의 투여 중지 기준]
- [0581] 치료기에 있어서, 니볼루맵에 관해 지금까지 실시된 치험에 있어서의 투여 중지 기준을 고려하여 결정된 소정의 투여 중지 기준 중 어느 하나에 해당하는 피험자는 니볼루맵의 투여를 중지하였다.
- [0582] [mFFX 요법의 투여 기준]
- [0583] 피험자는, 매회의 투여 개시 시에 있어서, mFFX 요법에 관해 최신의 첨부 문서를 고려하여 결정된 소정의 투여 기준을 모두 합치하지 않으면 안 된다. 투여 예정일의 임상 검사값이 상기 기준의 조건을 만족시키는 상태로 회복할 때까지 투여를 연기하여, 각 약제의 금기에 해당하지 않는 것을 확인한 후에 투여하였다.
- [0584] [mFFX 요법의 감량 및 감량 기준]
- [0585] 최신의 첨부 문서에 준하여 감량을 실시하였다.
- [0586] [mFFX 요법의 중지 기준]
- [0587] 치료기에 있어서, mFFX 요법에 관해 최신의 첨부 문서를 고려하여 결정된 소정의 투여 중지 기준 중 어느 하나에 해당하는 피험자는 mFFX 요법의 투여를 중지하였다.
- [0588] [유효성의 평가 기준]
- [0589] (화상 진단)
- [0590] 흉부, 복부 및 골반의 CT/핵자기 공명 화상(MRI) 촬영 등을 실시하였다.
- [0591] 치험 책임 의사 또는 치험 분담 의사는, RECIST 가이드라인 1.1판에 준하여 표적 병변의 종양 직경을 측정하여, 항종양 효과를 판정하였다.
- [0592] (평가 항목)
- [0593] (1) 주요효율(ORR), (2) 병세 제어율(DCR), (3) 전체 생존 기간(OS), (4) 무증약 생존 기간(PFS), (5) 주요 기간(DOR), (6) 주요에 이르기까지의 기간(TTR), (7) 최량 종합 효과(BOR), (8) 표적 병변의 종양 직경 합의 변화율, (9) 표적 병변의 종양 직경 합의 최대 변화율, (10) 종양 마커의 추이(CEA 및 CA19-9)
- [0594] (표적 병변의 평가)

- [0595] 완전 주공(complete response: CR)
- [0596] 모든 비립프절 표적 병변이 소실되고, 표적 병변으로서 선택한 모든 림프절 병변의 단경이 10 mm 미만으로 축소된 경우를 의미한다.
- [0597] 부분 주공(partial response: PR)
- [0598] 베이스라인의 직경 합에 비해, 표적 병변의 직경 합이 30% 이상 감소한 경우를 의미한다.
- [0599] 진행(progressive disease: PD)
- [0600] 경과 중의 최소의 직경 합에 비해, 표적 병변의 직경 합이 20% 이상 증가, 또한 직경 합이 절대값으로도 5 mm 이상 증가한 경우를 의미한다.
- [0601] 안정(stable disease: SD)
- [0602] 경과 중의 최소의 직경 합에 비해, PR에 상당하는 축소가 없고 PD에 상당하는 증대가 없는 경우를 의미한다.
- [0603] 평가 불능(Not Evaluable: NE)
- [0604] 어떠한 이유로 검사를 행할 수 없는 경우 혹은 CR, PR, PD 또는 SD의 어느 것이라고도 판정할 수 없는 경우를 의미한다.
- [0605] (1) 주효율
- [0606] 주효율은, 최량 종합 효과가 CR 또는 PR이라고 판정된 피험자의 비율을 나타낸다.
- [0607] (2) 병세 제어율
- [0608] 병세 제어율은, 최량 종합 효과가 CR, PR 또는 SD라고 판정된 피험자의 비율을 나타낸다.
- [0609] (3) 전체 생존 기간
- [0610] 전체 생존 기간은, 이하의 식으로부터 산출한다.
- [0611] 전체 생존 기간(일)=「온갖 원인에 의한 사망일」-「치험약 투여 개시일」+1
- [0612] 또한, 추적 불능이 되었거나, 또는 데이터 컷오프일까지 사망하지 않은 피험자는, 최종 생존 확인일을 중지일로 한다.
- [0613] (4) 무증약 생존 기간
- [0614] 무증약 생존 기간은, 이하의 식으로부터 산출한다.
- [0615] 무증약 생존 기간(일)=「종합 효과가 PD라고 판정된 날, 또는 온갖 원인에 의한 사망일 중 빠른 날」-「치험약 투여 개시일」+1
- [0616] 또한, 종합 효과가 PD라고 판정되어 있지 않고, 또한 사망도 하지 않은 피험자는, 최후의 평가 가능한 화상 진단이 행해진 날을 중지일로 한다. 평가 가능한 화상 진단이 행해지고 있지 않고, 또한 사망도 하지 않은 피험자는, 치험약 투여 개시일을 중지일로 한다. 종합 효과가 PD라고 판정되거나 또는 사망하기 전에, 암에 대한 후치료를 받은 피험자는, 암에 대한 후치료 개시 전에 있어서의 최후의 평가 가능한 화상 진단이 행해진 날을 중지일로 한다.
- [0617] (5) 주효 기간
- [0618] 주효 기간은, 이하의 식으로부터 산출한다.
- [0619] 주효 기간(일)=「주효 확정 후 처음으로 종합 효과가 PD라고 판정된 날 또는 온갖 원인에 의한 사망일 중 빠른 날」-「확정된 CR 또는 PR의 최초의 판정일」+1
- [0620] 또한, 평가 대상은 치험을 통해 확정된 CR 또는 PR을 나타낸 피험자로 한다.
- [0621] (6) 주효에 이르기까지의 기간
- [0622] 주효에 이르기까지의 기간은, 이하의 식으로부터 산출한다.
- [0623] 주효에 이르기까지의 기간(일)=「확정된 CR 또는 PR의 최초의 판정일」-「치험약 투여 개시일」+1

[0624] (7) 최량 종합 효과

[0625] 본 시험을 종료할 때까지 관정된 종합 효과로부터 최량 종합 효과를 관정한다. 단, CR과 PR은 4주(28일) 이상 간격을 거쳐 연속된 평가에 의한 확정을 필요로 하고, 표 2의 기준에 따라 관정한다.

표 2

최초의 종합 평가	그 다음의 종합 평가	최량 종합 효과
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD 또는 PR
CR	SD	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 PD
CR	PD	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 PD
CR	NE	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 PD
PR	NE	SD의 최단 기준을 만족시키면 SD, 그 이외는 NE
NE	NE	NE

[0626]

[0627] (8) 표적 병변의 종양 직경 합의 변화율

[0628] 표적 병변을 갖는 피험자를 대상으로, 표적 병변의 종양 직경 합의 변화율을 이하의 계산식을 이용하여 산출한다. 단, 후치료가 행해진 후의 표적 병변의 종양 직경 합의 변화율은 산출하지 않는다.

$$\text{변화율}(\%) = \frac{(\text{각 평가 시점의 종양 직경 합} - \text{투여 전의 종양 직경 합})}{(\text{투여 전의 종양 직경 합})} \times 100$$

[0629]

[0630] (9) 표적 병변의 종양 직경 합의 최대 변화율

[0631] 표적 병변의 종양 직경 합의 최대 변화율은, 표적 병변의 종양 직경 합이 가장 작아진 시점의 변화율로 한다. 단, 종합 효과가 PD라고 관정된 후 또는 후치료가 행해진 후의 표적 병변의 종양 직경 합은 최대 변화율의 산출에 사용하지 않는다.

$$\text{최대 변화율}(\%) = \frac{(\text{투여 후의 최소의 종양 직경 합} - \text{투여 전의 종양 직경 합})}{(\text{투여 전의 종양 직경 합})} \times 100$$

[0632]

[0633] (10) 종양 마커의 변화율의 추이(CEA 및 CA19-9)

[0634] 종양 마커의 변화율을 이하의 계산식을 이용하여 산출한다. 단, 후치료가 행해진 후의 종양 마커의 변화율은 산출하지 않는다.

$$\text{변화율}(\%) = \frac{(\text{각 평가 시점의 종양 마커} - \text{투여 전의 종양 마커})}{(\text{투여 전의 종양 마커})} \times 100$$

[0635]

[0636] [안전성의 평가 항목]

[0637] 이하의 항목에 대해 시험 책임 의사 등에 의해, 기정 시기에 측정, 검사 및 조사를 실시하였다.

[0638] (1) 용량 제한 독성(DLT), (2) 유해 사상, (3) 임상 검사(혈액학적 검사, 혈액 생화학적 검사, 면역학적 검사, 호르몬 조사, 혈액 응고계 검사, 요정성 검사), 말초혈 도말 표본, (4) 바이탈 사인(수축기 혈압/확장기 혈압, 맥박수, 체온, 호흡수), 경피적 산소 포화도(SpO<sub>2</sub>), 체중, (5) 12유도 심전도, (6) ECOG 활동도, 및 (7) 흉부 X선

[0639] [유효성 평가 결과]

[0640] 마그롤리탐, 니볼루맙 및 mFFX 요법의 병용 요법에 대해, 첫 번째 피험자가 등록되고 나서 10개월이 경과한 시

점에 있어서, PR이라고 판정된 증례가 1예였다.

**산업상 이용가능성**

[0641] 본 발명은 새로운 암 치료법을 제공하는 것이며, 유용하다.

**도면**

**도면1**

