(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0004644
(43) 공개일자 2025년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/46 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) *C07K 16/22* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/46 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7033220
(22) 출원일자(국제) 2023년03월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064088
(87) 국제공개번호 WO 2023/173055
국제공개일자 2023년09월14일
(30) 우선권주장
63/318,465 2022년03월10일 미국(US)

(71) 출원인
글리식스 모어 인크.
미국 94121 캘리포니아 샌프란시스코 5654 게어리 불러바드 #210181
(72) 발명자
존슨, 로린
미국 94022 캘리포니아 로스 알토스 힐스 아파루사 웨이 27001
모스, 조나단
미국 60611 일리노이 시카고 이. 피어슨 스트리트 270 아파트먼트 1101
타가트, 데이비드
미국 85715 애리조나 투손 엔. 크레이그턴 코트 1724
(74) 대리인
양영준, 이상남

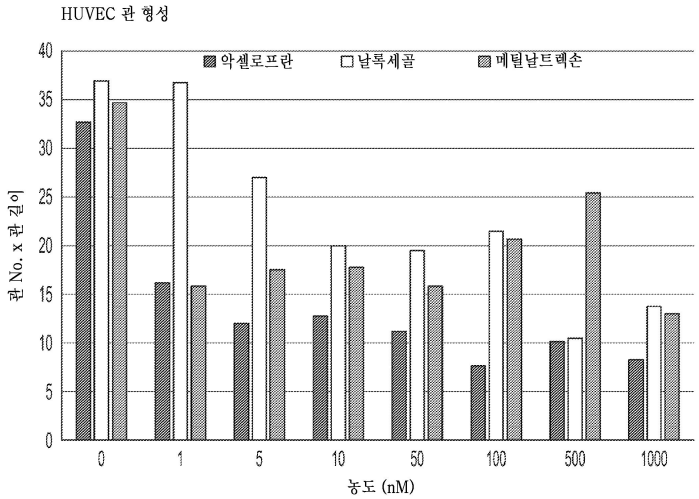
전체 청구항 수 : 총 102 항

(54) 발명의 명칭 **뮤 오피오이드 수용체 길항제를 사용하여 암 및 다른 상태를 치료하는 방법**

(57) 요 약

혈관신생을 감소시키거나 암을 치료하기 위해 Mu 오피오이드 수용체 (MOR) 길항제 (예를 들어, 악셀로프란)를 단독으로 또는 체크포인트 억제제 (예컨대, 예를 들어 PD-1/PD-L1 경로의 억제제 (예를 들어, 항체 예컨대, 예를 들어 펨브롤리주맙)) 및/또는 VEGF의 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)와 조합하여 사용하는 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 또한, 혈관신생을 감소시키거나 암을 치료하기 위한, MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란)를 단독으로 또는 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제와 조합하여 함유하는 키트가 본원에 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 39/39541 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
C07K 16/22 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

내피 세포를 뮤 오피오이드 수용체 (MOR) 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 내피 세포 성장을 감소시키거나 또는 억제하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 내피 세포 성장을 억제하는 방법.

청구항 3

혈관신생의 감소를 필요로 하는 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 혈관신생을 억제하는 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 안구 혈관신생을 감소시키거나 또는 억제하는 방법.

청구항 6

제3항 또는 제4항에 있어서, 환자가 건선을 앓는 것인 방법.

청구항 7

암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 혈관신생을 억제하는 방법.

청구항 9

암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 종양 성장을 감소시키는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 종양 성장을 억제하는 방법.

청구항 11

암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 전이를 감소시키는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 전이를 억제하는 방법.

청구항 13

암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 면역 반응을 개선시키는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 종양 내로의 면역 세포의 침윤을 증가시키는 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, NK 세포, 림프구 및/또는 단핵구/대식세포의 침윤을 증가시키는 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 증가시키는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 흑색종, 결장암, 췌장암 또는 유방암인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 오피오이드 치료를 받고 있지 않는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 오피오이드를 투여하는 단계를 포함하지 않는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제가 메틸날트렉손을 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란, 날록세골, 날데메딘, 알비모판 또는 그의 조합인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제를 경구로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제를 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제를 유리체내로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제를 국소로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제19항에 있어서, 제약 조성물이 변형 방출용으로 제제화된 것인 방법.

청구항 29

암 환자에게 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 악셀로프란을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 혈관신생, 종양 성장 및/또는 전이를 감소시키는 방법.

청구항 32

제32항에 있어서, 혈관신생, 종양 성장 및/또는 전이를 억제하는 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 오피오이드를 투여하는 단계를 포함하지 않는 방법.

청구항 34

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 오피오이드 치료를 받고 있지 않는 것인 방법.

청구항 35

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 흑색종, 결장암, 췌장암 또는 유방암인 방법.

청구항 36

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제를 경구로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제를 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 제약 조성물이 변형 방출, 국소 투여 또는 유리체내 주사용으로 제제화된 것인 방법.

청구항 40

제7항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 체크포인트 억제제를 사용한 치료에 대해 불응성인 방법.

청구항 41

종양을 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합과 접촉시키는 단계를 포함하는, 종양 크기를 감소시키는 방법.

청구항 42

암 환자에게 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제가 암을 상승작용적으로 치료하는 것인 방법.

청구항 44

암 환자에게 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 면역 반응을 개선시키는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 종양 내로의 면역 세포의 침윤을 증가시키는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, NK 세포, 림프구 및/또는 단핵구/대식세포의 침윤을 증가시키는 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 증가시키는 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제가 종양에 대한 면역 반응을 상승작용적으로 개선시키는 것인 방법.

청구항 49

제42항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 방법.

청구항 51

제42항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1/PD-L1 경로의 억제제인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, PD-1/PD-L1 경로의 억제제가 항체인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 항체가 PD-1에 결합하는 항체인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 항체가 인간화 항체인 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 인간 항체가 펨브롤리주맙인 방법.

청구항 56

제42항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제를 경구로 또는 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 57

제42항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 제약 조성물이 변형 방출용으로 제제화된 것인 방법.

청구항 59

제42항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 체크포인트 억제제가 MOR 길항제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 60

제42항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 61

제42항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 62

제42항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF의 억제제가 항-VEGF 항체인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 항체가 인간화된 것인 방법.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 항체가 항-VEGF-A 항체인 방법.

청구항 65

제61항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF의 억제제가 베바시주맙인 방법.

청구항 66

제61항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF의 억제제를 정맥내로 주사하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 67

제61항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF의 억제제가 MOR 길항제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 68

제61항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF의 억제제가 체크포인트 억제제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 69

MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 포함하는 키트.

청구항 70

제69항에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1/PD-L1 경로의 억제제인 키트.

청구항 71

제69항에 있어서, MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 키트.

청구항 72

제71항에 있어서, 제약 조성물이 VEGF의 억제제를 추가로 포함하는 것인 키트.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 제약 조성물이 변형 방출, 국소 투여 또는 유리체내 주사용으로 제제화된 것인 키트.

청구항 74

상승작용적 양의 MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제를 포함하는 조성물.

청구항 75

제74항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함하는 것인 조성물.

청구항 76

제74항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 조성물.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1/PD-L1 경로의 억제제가 항체인 조성물.

청구항 78

제74항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 PD-1에 결합하는 항체인 조성물.

청구항 79

제78항에 있어서, 항체가 인간화 항체인 조성물.

청구항 80

제79항에 있어서, 인간 항체가 펨브롤리주맙인 방법.

청구항 81

암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합의 용도.

청구항 82

암을 치료하기 위한, 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합의 용도.

청구항 83

암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제의 용도.

청구항 84

암을 치료하기 위한, MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제의 용도.

청구항 85

암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, MOR 길항제 및 VEGF의 억제제의 용도.

청구항 86

암을 치료하기 위한, MOR 길항제 및 VEGF의 억제제의 용도.

청구항 87

암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, MOR 길항제, PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및 VEGF의 억제제의 용도.

청구항 88

암을 치료하기 위한, MOR 길항제, PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및 VEGF의 억제제의 용도.

청구항 89

제85항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF 억제제가 항-VEGF-A 항체인 용도.

청구항 90

제89항에 있어서, VEGF의 억제제가 베바시주맙인 용도.

청구항 91

제83항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1/PD-L1 경로의 억제제가 항체인 용도.

청구항 92

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 PD-1에 결합하는 항체인 용도.

청구항 93

제92항에 있어서, 항체가 인간화 항체인 용도.

청구항 94

제93항에 있어서, 인간 항체가 펨브롤리주맙인 용도.

청구항 95

PD-1/PD-L1 경로를 억제하는 요법을 받고 있는 환자에서 암을 치료하기 위한, MOR 길항제의 용도.

청구항 96

제83항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함하는 것인 용도.

청구항 97

제96항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 용도.

청구항 98

암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제를 포함하는 조합물로서, 방법은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 것인 조합물.

청구항 99

제98항에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 조합물.

청구항 100

제98항 또는 제99항에 있어서, PD-1/PD-L1 경로의 억제제가 펨브롤리주맙인 조합물.

청구항 101

제98항 또는 제99항에 있어서, VEGF의 억제제를 추가로 포함하는 조합물.

청구항 102

제98항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, VEGF의 억제제가 베바시주맙인 조합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 10일에 출원된 미국 가출원 제63/318,465호를 우선권 주장하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 개시내용은 혈관신생 및 암을 치료하기 위해 뮤 오피오이드 수용체 (MOR) 길항제, 특히 악셀로프란을 단독으로 또는 PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및/또는 VEGF의 억제제와 조합하여 사용하는 것에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 뮤 오피오이드 수용체 (MOR) 길항제는 통상적으로 오피오이드 의존증 및 알콜 의존증을 치료하는 데 사용된다. 이들은 또한 뮤 오피오이드 효능제, 예컨대, 예를 들어 모르핀의 치료와 연관된 부작용을 치료하는 데 사용된다. 이들 부작용 중 일부는, 예를 들어 암 환자 및 수술후 장폐쇄증에서의 유도된 장 기능장애를 포함한다.

[0006] 또한, MOR 길항제는 다른 유망한 용도를 나타낸다. 예를 들어, 요약에 따르면, WO 2016061531은 "메틸날트렉손을 포함하는 제약 조성물의 투여를 수반하는, 대상체에서 종양 성장, 종양 전이 및/또는 종양 세포의 비정상적 증식을 예방 또는 치료하는 방법"을 개시한다. WO 2016061531의 관점에서, 특히 통상적인 화학요법에 비해 그의 광범위한 사용 및 환자에서 비교적 높은 허용성으로 인해, MOR 길항제는 암을 치료하기 위한 매력적인 표적을 제시한다.

[0007] 필요한 것은 혈관신생 및 암에 대한 추가의 치료이다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 혈관신생 및 암을 치료하기 위한, 단독의 또는 PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및/또는 VEGF의 억제제와 조합된 뮤 오피오이드 수용체 (MOR) 길항제, 특히 악셀로프란의 용도에 관한 것이다.

[0009] 본 개시내용의 한 측면은 MOR 길항제 (예컨대, 예를 들어 악셀로프란)의 사용을 통해 혈관신생을 감소시키거나 또는 억제하는 것에 관한 것이다. 한 실시양태는 내피 세포를 MOR 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 내피 세포 성장을 감소 또는 억제하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태는 혈관신생의 감소를 필요로 하는 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0010] 본 개시내용의 또 다른 측면은 MOR 길항제를 사용하여 암을 치료하거나 또는 암의 특정 양상을 치료하는 것에 관한 것이다. 따라서, 한 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제를 투여함으로써 암 환자에서 종양 성장을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제를 투여함으로써 암 환자에서 전이를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0011] 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 면역 반응을 개선시키는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 면역 세포, 예컨대, 예를 들어 NK 세포, 림프구 및/또는 단핵구/대식세포의 종양 내로의 침윤을 증가시킨다. 예를 들어, 방법은 $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 증가시킨다.

[0012] 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 암 환자에게 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합을 투여함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 방법은 혈관신생, 종양 성장 및/또는 전이를 감소시킨다. 대안적으로, 방법은 혈관신생, 종양 성장 및/또는 전이를 억제한다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종, 결장암, 췌장암 또는 유방암이다.

[0013] 본 개시내용은 또한 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제와 조합하여 MOR 길항제를 사용하는 조합 요법을 제공한다.

[0014] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 실시양태에서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제는 암을 상승작용적으로 치료한다.

[0015] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 면역 반응을 개선시키는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 방법은 종양 내로의 면역 세포 (예컨대 NK 세포, 림프구 및/또는 단핵구/대식세포)의 침윤을 증가시킨다. 구체적 실시양태에서, 방법은 $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 증가시킨다. 방법의 실시양태에서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제는 종양에 대한 면역 반응을 상승작용적으로 개선시킨다.

[0016] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법 및 조합 요법은 오피오이드 치료를 받고 있지 않는 환자를 치료하는 데 특히 유용하다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법 및 조합 요법은 오피오이드 치료를 받고 있는 환자를

치료하는 데 특히 유용하다.

[0017] 방법 및 조합 요법의 특정 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함한다. 구체적인 바람직한 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란이다. 일부 실시양태에서, MOR 길항제는 메틸날트렉손, 날트렉손 및/또는 날록손을 포함하지 않는다 (즉, 배제한다).

[0018] 조합 요법의 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1/PD-L1 경로의 억제제이다. 예를 들어, PD-1/PD-L1 경로의 억제제는 항체, 예컨대, 예를 들어 PD-1에 결합하는 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간화 항체, 예컨대, 예를 들어 펨브롤리주맙이다.

[0019] 조합 요법의 다른 실시양태에서, VEGF의 억제제는 항-VEGF 항체, 예컨대 항-VEGF-A 항체이다. 한 실시양태에서, 항-VEGF 항체는 인간화 항체이다. 특정 실시양태에서, VEGF의 억제제는 베바시주맙이다. 조합 요법의 구체적 실시양태에서, VEGF의 억제제는 정맥내로 주사된다.

[0020] 방법 또는 조합 요법에서, 다양한 투여 경로가 사용된다. 한 실시양태에서, 방법 또는 조합 요법은 MOR 길항제를 경구로 또는 피하로 투여하는 단계를 포함한다.

[0021] 본 개시내용의 방법 및 조합 요법은 MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 이러한 조성물은 변형 방출용으로 제제화된다.

[0022] 조합 요법에 사용되는 경우에, 체크포인트 억제제는 MOR 길항제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여된다. 유사하게, VEGF 길항제는 MOR 길항제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여된다. 또한, VEGF의 억제제는 PD-1/PD-L1 경로의 억제제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0023] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 종양을 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합과 접촉시키는 단계를 포함하는, 종양 크기를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란), 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 함유하는 키트에 관한 것이다.

[0024] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 실시예로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 본 발명을 예시하기 위해, 본 발명의 특정 실시양태가 도면에 도시되어 있다. 그러나, 본 발명은 도면에 도시된 실시양태의 정확한 배열 및 수단으로 제한되지 않는다.

도 1a 및 도 1b는 증가하는 MOR 길항제 농도 (0-1000 nM)의 존재 하에서의 HUVEC 세포 관 형성을 나타낸다. 악셀로프란을 날록세골 및 메틸날트렉손 (MNTX)과 비교한다.

도 2a 및 2b는 도세탁셀과 비교하여 닭 CAM 검정에서 증가하는 MOR 길항제 (악셀로프란) 농도 (0, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg)의 존재 하에서의 혈관 형성을 나타낸다. 도 2a는 CAM 혈관신생의 사진을 나타낸다. 도 2b 패널 A 내지 D는 CAM 혈관신생에 대한 악셀로프란, 베바시주맙 및 악셀로프란 + 베바시주맙의 영향을 시험하는 그래프를 나타낸다.

도 3a 내지 3c는 종양 진행에 대한 내인성 MOR 활성의 기여를 평가하는 데 사용된 3가지 모델 시스템의 개략적 요약을 나타낸다. 도 3a는 흑색종 모델 시스템의 개략적 요약을 나타낸다. 도 3b는 유방암 모델 시스템의 개략적 요약을 나타낸다. 도 3c는 결장암 모델 시스템의 개략적 요약을 나타낸다.

도 4a 내지 도 4c는 인큐베이션수 중 증가하는 악셀로프란 농도의 존재 하에 72시간까지의 제브라 피쉬 자어 (Zebra fish larva) 생존을 나타낸다. 도 4a 및 도 4b는 시간의 함수로서 생존 백분율을 측정한 그래프를 나타낸다. 도 4c는 비히클, 100 μM 악셀로프란 및 500 μM 악셀로프란에 대한 24시간, 48시간 및 72시간의 노출에서의 제브라 피쉬 자어의 사진을 나타낸다. 100 μM까지의 용량은 비히클 대조군과 상이하지 않은 수준으로 생존 및 병리학적 병변의 발생을 허용하였다.

도 5는 시간 경과에 따른 제브라 피쉬 자어 발달의 개략도를 나타낸다.

도 6a 및 도 6b는 10 μM 악셀로프란 (n=18) (도 6a) 또는 비히클 대조군 (n=32) (도 6b)으로 처리된 제브라 피쉬에서의 흑색종 종양 성장 크기 (y-축) (비히클 대조군의 %로서 정규화됨) 대 전이의 수 (x-축)의 대표적인 디스플레이를 나타낸다.

도 7은 증가하는 악셀로프란 농도 또는 체크포인트 억제제 펨브롤리주맙의 존재 하에 흑색종 종양 진행 (종양

크기 x # 전이)의 요약을 나타낸다. 펨브롤리주맙을 사용하는 실험을 위해, 외인성 종양-침윤 림프구 (TIL)가 또한 주사되었다. 추가의 대조군은 TIL 단독 및 이와 악셀로프란 (500 nM), 및 TIL 및 펨브롤리주맙 단독 및 이들과 악셀로프란 (500 nM)의 효과를 포함하였다. *=<0.05, **=<0.005, ***=<0.0005.

도 8은 수정후 48시간에 시험 물품 노출 후 72-시간 기간에 걸친 제브라 피쉬 자어 사망률을 나타낸다.

도 9는 CAM 검정에서의 종양 진행의 개략적 요약을 나타낸다.

도 10a는 하기로 처리된 CAM 검정에서 유방암 종양 성장 크기 (비히클 대조군의 %로서 정규화됨) 대 전이의 수 (비히클 대조군의 %로서 정규화됨)의 대표적인 2차원 디스플레이를 나타낸다: 음성 대조군 = 비히클 (n=15), A = 1.0 mg/kg 악셀로프란 (n=13), P = 펨브롤리주맙 (2.5 mg/kg), B = 베바시주맙 (4mg/kg) 또는 관련 조합물. 원은 두 변수의 평균 +/- 표준 편차를 표시한다.

도 10b는 펨브롤리주맙, 악셀로프란, 베바시주맙, 악셀로프란 + 베바시주맙, 펨브롤리주맙 + 베바시주맙 및 악셀로프란 + 펨브롤리주맙 + 베바시주맙에 대한 종양 중량 x 전이를 나타낸다.

도 11은 악셀로프란, 펨브롤리주맙, 베바시주맙 및 그의 조합의 존재 하에 상부 CAM 상에서 성장한 유방암 종양 내로의 닭 $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 나타낸다.

도 12a 및 도 12b는 비히클 (대조군), 악셀로프란 (1mg/kg, p.o. 매일), 마우스 항-PD-1 (12.5 mg/kg i.p.) 또는 악셀로프란 + 항-PD-1로 처리된 동계 마우스에서의 MC38 결장암 종양 성장을 나타낸다. 도 12a는 처리 일의 함수로서 종양 크기 (mm^3)를 나타낸다. 도 12b는 제13일의 개별 종양 크기 분포를 나타낸다.

도 13은 인간 결장암 MC-38 세포를 주사하고 악셀로프란 (1 mg/kg), 항-PD-1 (2.5 mg/kg) 또는 둘 다의 작용제로 함께 처리한 마우스의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선을 나타낸다.

도 14a 및 도 14b는 종양 진행의 억제를 나타낸다.

도 14c는 종양 부피의 분포를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적인 것이며, 첨부된 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명을 제한하지 않는다. 본 발명의 다른 측면은 본원에 제공된 바와 같은 본 발명의 상세한 설명을 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0027] 본 개시내용은 MOR 길항제, 특히 악셀로프란이 혈관신생 및 암을 치료할 수 있다는 발견에 기초한다. 본 개시내용은 또한 특정 MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란)가 혈관신생 또는 암을 치료하기 위해 PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및/또는 VEGF의 억제제와 조합되어 사용되는 경우에 상승작용으로 작용한다는 놀라운 발견에 기초한다.

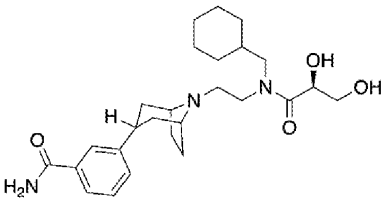
[0028] 정의

[0029] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 시험을 위한 실시에 사용될 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법이 본원에 기재된다. 본 발명을 설명하고 청구하는 데 있어서, 하기 용어가 사용될 것이다.

[0030] 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기재할 목적을 위한 것이며, 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.

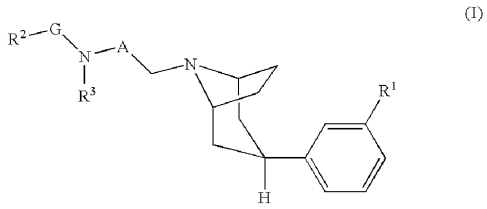
[0031] 본원에 사용된 용어 "MOR 길항제"는 뮤 오피오이드 수용체 길항제를 지칭한다.

[0032] 본원에 사용된 용어 "악셀로프란"은 하기 나타난 구조를 갖는 악셀로프란을 포함하고:

[0033] 

[0034] 3-[(1R,3r,5S)-8-(2-{(시클로헥실메틸)[(2S)-2,3-디히드록시프로파노일]아미노}에틸)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]벤즈아미드 또는 3-[(3-엔도)-8-(2-{(시클로헥실메틸)[(2S)-2,3-디히드록시프로파노일]아미노}에틸)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일]벤즈아미드로도 공지되어 있다. 용어 악셀로프란은 또한 악셀로프란의 제약상 허용되는 염 및 악셀로프란의 입체이성질체를 포함한다.

[0035] 또한, 용어 "악셀로프란"은 또한 악셀로프란의 유도체를 포함한다. 악셀로프란의 적합한 유도체의 예는 미국 특허 제7,622,508호에 개시되어 있으며, 상기 특허의 개시내용은 악셀로프란 유도체에 관한 것이기 때문에 포함된다. 미국 특허 제7,622,508호에는 하기 화학식 I의 코어 구조를 갖는 화합물이 개시되어 있다:

[0036] 
(I)
.

[0037] 용어 "그의 염(들)"은 산의 양성자가 양이온, 예컨대 금속 양이온 또는 유기 양이온 등에 의해 대체된 경우에 형성된 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 염은 제약상 허용되는 염이다. 예로서, 본 발명의 화합물의 염은 화합물이 무기 또는 유기 산에 의해 양성자화되어 양이온을 형성하고, 염의 음이온성 성분으로서 무기 또는 유기 산의 짝염기를 갖는 것을 포함한다. 관심 염은 알루미늄, 암모늄, 아르기닌, 바륨, 벤자틴, 칼슘, 세슘, 콜리네이트, 에틸렌디아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 프로카인, N-메틸글루카민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 아연, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 에탄올아민, 피페라진, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 및 트리에탄올아민 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0038] "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"은 동일한 원자 연결을 갖지만 공간 상에서 상이한 원자 배열을 갖는 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 예를 들어 시스-트랜스 이성질체, E 및 Z 이성질체, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 1개 이상의 치환기를 함유하는 본원에 개시된 임의의 기에 대해, 이러한 기는 입체적으로 비실시가능하고/거나 합성적으로 실현불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것으로 당연히 이해된다. 모든 입체이성질체는 본 개시내용의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0039] 본원에 사용된 단수 형태는 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)의 그 문법적 대상을 지칭하는 것으로 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0040] 측정가능한 값, 예컨대 양, 시간적 지속기간 등을 지칭하는 경우에 본원에 사용된 용어 "약"은 명시된 값으로부터 ± 20% 또는 ± 10%, 보다 바람직하게는 ± 5%, 보다 더 바람직하게는 ± 1%, 보다 더 바람직하게는 ± 0.1%의 변동을 포괄하는 것을 의미하며, 이는 이러한 변동이 개시된 방법을 수행하는 데 적절하기 때문이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 값의 문맥에 기초하여 적절한 변동을 선택할 수 있다.

[0041] 용어 "생물학적" 또는 "생물학적 샘플"은 유기체로부터 또는 유기체의 성분 (예를 들어, 세포)으로부터 수득된 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플은 종양 세포 또는 종양 조직으로부터 수득될 수 있다. 샘플은 임의의 생물학적 조직 또는 유체의 것일 수 있다. 빈번하게, 샘플은 환자로부터 유래된 샘플인 "임상 샘플"일 것이다. 이러한 샘플은 골수, 심장 조직, 객담, 혈액, 림프액, 혈액 세포 (예를 들어, 백혈구), 조직 또는 미세 바늘 생검 샘플, 소변, 복막액 및 흉막액 또는 그로부터의 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 생물학적 샘플은 또한 조직학적 목적을 위해 취한 조직의 절편, 예컨대 동결 절편을 포함할 수 있다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "포함하는", "포함한", "함유하는", "갖는" 및 "특징으로 하는"은 교환가능하고, 포괄적이고, 개방형이며, 추가의 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 본원에서 용어 "포함하는"의 임의의 인용은, 특히 조성물의 성분의 기재에서 또는 장치의 요소의 기재에서, 인용된 성분 또는 요소로 이루어진 및 본질적으로 이루어진 그러한 조성물 및 방법을 포괄하는 것으로 이해된다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "이루어진"은 청구범위 요소에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다.

[0044] 본원에 사용된 "조합 요법"은 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 것을 의미한다. "와 조합하여" 또는 "와 함께"는 한 치료 양식 뿐만 아니라 또 다른 치료 양식의 투여를 지칭한다. 따라서, "와 조합하여"는 개체에게 다른 치료 양식을 전달하기 전에, 전달하는 동안 또는 전달한 후에 하나의 치료 양식을 투여하는 것을

지칭한다. 이러한 조합은 단일 치료 요법 또는 요법들의 일부인 것으로 간주된다. 본원의 목적을 위해, 조합 요법은 각각 동일한 질환 또는 상태, 예컨대 동일한 종양 또는 암을 치료하기 위한, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제의 투여를 포함하는 치료 요법을 포함할 수 있다. 조합 요법은 각각 동일한 질환 또는 상태, 예컨대 동일한 종양 또는 암을 치료하기 위한, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제의 투여를 포함하는 치료 요법을 포함할 수 있다.

[0045] 본 발명의 내용 내에서 사용된 용어 "치료"는 질환 또는 장애에 대한 치유적 치료 뿐만 아니라 예방적 또는 억제적 조치를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "치료" 및 연관된 용어 예컨대 "치료하다" 및 "치료하는"은 질환 상태 또는 그의 적어도 하나의 증상의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소를 의미한다. 따라서, 용어 "치료"는 대상체에게 유익할 수 있는 임의의 요법을 지칭한다. 치료는 기존 상태에 대한 것일 수 있거나 또는 예방적 (예방적 치료)일 수 있다. 치료는 치유, 완화 또는 예방 효과를 포함할 수 있다. 본원에서 "치유적" 및 "예방적" 치료에 대한 언급은 그의 가장 넓은 맥락에서 고려되어야 한다. 용어 "치료적"은 대상체가 완전히 회복될 때까지 치료됨을 반드시 의미하지는 않는다. 유사하게, "예방적"은 대상체가 결국 질환 상태에 걸리지 않을 것임을 반드시 의미하지는 않는다. 따라서, 예를 들어 용어 치료는 질환 또는 장애의 발병 전 또는 후에 작용제를 투여하여 질환 또는 장애의 모든 징후를 예방 또는 제거하는 것을 포함한다. 또 다른 예로서, 질환의 증상을 퇴치하기 위한 질환의 임상 징후 후의 작용제의 투여는 질환의 "치료"를 구성한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 본 발명 내에서 유용한 적어도 1종의 화합물과 다른 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 아주반트, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 제약 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 종양내, 정맥내, 흉막내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안구, 폐 및 국소 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는 화합물을 투여하는 다수의 기술이 관련 기술분야에 존재한다.

[0047] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 본 발명의 화합물(들) (예를 들어, MOR 길항제 및/또는 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제)을 그의 의도된 기능을 수행할 수 있도록 대상체 내에 또는 대상체에게 운반 또는 수송하는데 수반되는 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 담체, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 전형적으로, 이러한 화합물은 한 기관 또는 신체의 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체의 일부로 운반되거나 수송된다. 각각의 염 또는 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 대상체에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되는" 것이어야 한다. 제약상 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원-무함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜; 포스페이트 완충제 용액; 희석제; 과립화제; 윤활제; 결합제; 붕해제; 습윤제; 유화제; 착색제; 이형제; 코팅제; 감미제; 향미제; 퍼퓸제; 보존제; 항산화제; 가소제; 겔화제; 증점제; 경화제; 세팅제; 현탁화제; 계면활성제; 함습제; 담체; 안정화제; 및 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 또한 화합물의 활성과 상용성이고 대상체에게 생리학상 허용되는 임의의 및 모든 코팅, 항박테리아제 및 항진균제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충적인 활성 화합물이 또한 조성물 내로 혼입될 수 있다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 특정한 질환 상태를 예방하는 데 요구되거나 또는 질환 상태 또는 그의 적어도 하나의 증상 또는 그와 연관된 상태를 개선시키고/거나 그의 중증도를 감소시키는 MOR 길항제의 양을 의미한다.

[0049] 본원에 사용된 "대상체" 또는 "환자"는 인간 또는 비-인간 포유동물일 수 있다. 비-인간 포유동물은, 예를 들어 가축 및 애완동물, 예컨대 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 해양 포유동물을 포함한다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0050] 범위: 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면은 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의성 및 간결성을 위한 것이며, 본 발명의 범주에 대한 엄격한 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 기재는 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 범위, 예컨대 1 내지 6의 기재는 구체적으로 개시된

하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 크기와는 무관하게 적용된다.

[0051] **MOR 길항제의 치료 용도**

[0052] 본 개시내용은 뮤 오피오이드 수용체 (MOR) 길항제의 신규 치료 용도를 제공한다. 하기 실시예가 입증하는 바와 같이, MOR 길항제는 다양한 상태, 예컨대 하기 열거된 것에 대한 모델로서 사용되는 혈관신생에 대한 모델에서 혈관신생을 억제할 수 있다. 또한, 시험에 기초하여, MOR 길항제는 단독으로 또는 다른 치료제와 조합되어 암 또는 그와 관련된 증상을 치료할 수 있다.

[0053] 따라서, 본 개시내용의 한 실시양태는 내피 세포를 MOR 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 내피 세포 성장을 감소 또는 억제하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 방법은 내피 세포 성장을 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 내피 세포 성장을 감소시킨다.

[0054] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 혈관신생의 감소를 필요로 하는 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 방법은 혈관신생을 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 혈관신생을 억제한다. 한 실시양태에서, 방법은 안구 혈관신생을 감소시키거나 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 건선을 앓는다.

[0055] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 혈관신생 관련 질환을 앓고 있는 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 혈관신생의 감소를 필요로 하는 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 본원에 사용된 "혈관신생 관련 질환"은 비정상적 혈관신생과 연관된 질환이다. 적합한 혈관신생 관련 질환의 예는 피부 건선, 류마티스 관절염, 신경변성 질환, 신경병증성 통증, 혈관종, 콜라겐 합성 질환, 예컨대 엘러스-단로스(Ehlers-Danlos) 증후군 및 문맥 고혈압을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 혈관신생 관련 질환의 추가의 예는 망막병증 (다발성 병리상태, 예컨대 당뇨병성, 습성 AMD, 겸상 적혈구 망막병증), 건선, 류마티스 관절염, 혈관종, 유전성 출혈성 모세혈관확장증, 폰 히펠-린다우(Von Hippel-Lindau)병, 허혈성 질환 (MI 등 포함)에서의 비제어된 혈관 재형성, 만성 신장 질환 및 동정맥루를 포함한다.

[0056] 본 개시내용의 추가의 실시양태는 혈관신생-관련 질환을 앓고 있는 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 혈관신생-관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 질환의 예는 상기 기재된 혈관신생-관련 질환이다.

[0057] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 방법은 혈관신생을 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 혈관신생을 억제한다.

[0058] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 종양 성장을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 방법은 종양 성장을 감소시키거나 억제한다.

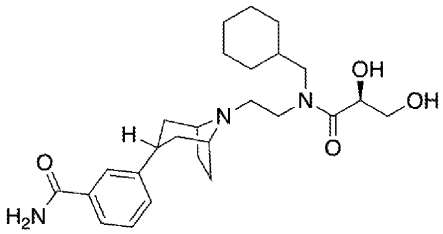
[0059] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 전이를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 방법은 전이를 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 전이를 감소시킨다.

[0060] 본 개시내용의 대안적 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 면역 반응을 개선시키는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 방법은 종양 내로의 면역 세포의 침윤을 증가시킨다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 NK 세포, 림프구 및/또는 단핵구/대식세포의 침윤을 증가시킨다. 예를 들어, 방법은 $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포, 예컨대, 예를 들어 $CD3^+$ 림프구, $CD244^+$ 자연 킬러 세포 및 MMD^+ 대식세포의 침윤을 증가시킨다.

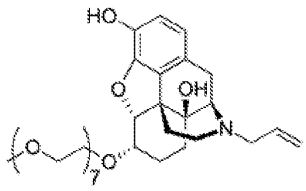
[0061] 본 개시내용의 방법은 다양한 암 및 종양에서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 암은 흑색종, 결장암 또는 유방암이다. 다른 실시양태에서, 종양은 흑색종, 췌장암, 결장암 또는 유방암을 앓고 있는 환자로부터의 종양이다.

[0062] 방법의 바람직한 실시양태에서, 환자는 오피오이드 치료를 받고 있지 않다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 방법은 오피오이드를 투여하는 단계를 포함 (포함)하지 않는다. 다른 실시양태에서, 환자는 오피오이드 치료를 받고 있다.

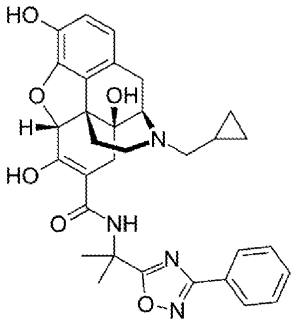
[0063] 다양한 MOR 길항제가 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 뮤 수용체 오피오이드 (MOR) 길항제는 악셀로프란, 날록세골, 날데메딘, 알비모판 또는 그의 조합이다.



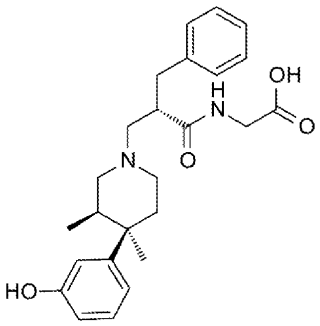
악셀로프란



날록세골



날데메딘



알비모판

[0064]

[0065] 또 다른 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합이다. 바람직한 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란이다. 특정 실시양태에서, MOR 길항제는 말초 MOR 길항제이다. 한 실시양태에서, MOR 길항제는 메틸날트렉손을 포함하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, MOR 길항제는 메틸날트렉손을 제외한 말초 MOR 길항제이다. 또 다른 실시양태에서, MOR 길항제는 메틸날트렉손, 날트렉손 및/또는 날록손을 포함하지 않는다.

[0066] 본 개시내용의 또 다른 측면은 암 환자에게 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 방법은 악셀로프란을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 혈관신생, 종양 성장 및/또는 전이를 감소시킨다. 다른 실시양태에서, 방법은 혈관신생, 종양 성장 및/또는 전이를 억제한다. 다른 실시양태에서, 방법은 암에 대한 면역 반응을 개선시킨다. 대안적 실시양태에서, 방법은 외인성 오피오이드를 투여하는 단계를 배제한다, 즉 포함하지 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, 환자는 오피오이드 치료를 받고 있지 않다. 이들 방법은 다양한 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 흑색종, 결장암, 췌장암 또는 유방암이다.

[0067] 특정 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란)를 함유하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 필요로 한다. 적합한 제약 조성물의 예는 하기에 기재되어 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 변형 방출용으로 제제화된다. 대안적으로, 제약 조성물은 변형 방출, 국소 투여 또는 유리체내 주사용으로 제제화된다. 예를 들어, 제약 조성물은 급속/가속 방출, 부위-지정 방출, 제어/펄스형 방출, 하부 장으로의 지연 방출 또는 지속 방출용으로 제제화되는 경우에 "변형 방출"용으로 제제화된다.

[0068] 방법은 하기 기재된 임의의 투여 경로를 포함한 다양한 경로에 의한 MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란)의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 경구로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 피하로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 유리체내로 투여하는 단계를 포함한다. 대안적 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 국소로 투여하는 단계를 포함한다.

[0069] 추가의 실시양태에서, 방법은 환자를 암의 존재에 대해 스크리닝하는 것을 포함한다. 이들 실시양태는 환자로부터 생물학적 샘플을 채취한 후, 샘플을 암 세포의 존재에 대해 시험하는 것을 포함한다.

[0070] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 종양을 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합과 접촉시키는 단계를 포함하는, 종양 크기를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 방법은 종양을 악셀로프란과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0071] 본 개시내용의 다른 실시양태는 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서 MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합)를 사용하는 것에 관한 것이다. 추가의 실시양태는 암을 치료하기 위한, MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합)의 용도에 관한 것이다.

[0072] **조합 요법**

[0073] 또한, 본 개시내용은 MOR 길항제를 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제와 조합하여 사용하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은 혈관신생 또는 암을 치료하는 데 사용된다.

[0074] 약물이 동일한 요법 과정의 일부로서 투여되는 경우, 2 또는 3종의 약물은 대상체에게 "조합하여" 투여된다. 요법 과정은 의료 전문가에 의해 함께 상가적으로, 상보적으로, 상승작용적으로 또는 달리 단일 약물의 투여에 대해 예상되는 것보다 더 유리한 결과를 생성하도록 작용하는 것으로 여겨지는 약물의 조합물의 투여를 지칭한다. 요법 과정은 1일 또는 수일 동안일 수 있지만, 보다 종종 수주 동안 연장된다.

[0075] 2종의 약물이 조합되어 투여되는 경우에, 다양한 스케줄이 사용될 수 있다. 한 경우에, 예를 들어 및 제한 없이, 약물 1 (예를 들어, MOR 길항제)은 먼저 약물 2 (예를 들어, 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제)의 투여 전에 투여되고, 약물 1을 사용한 치료는 약물 2의 투여 과정 전반에 걸쳐 계속되고; 대안적으로 약물 1은 약물 2 요법의 개시 또는 완료 후에 투여되고; 대안적으로 약물 1은 먼저 다른 암 요법의 개시와 동시에 투여된다. 이와 관련하여 사용된 "동시에"는 2종의 약물이 동일한 날에 또는 연속해서 투여되는 것을 의미한다.

[0076] 원칙적으로 특정 약물이 공동-제제화될 수 있지만, 일반적으로 이들은 개별 조성물로 투여된다. 유사하게, 특정 약물이 동시에 투여될 수 있지만, 보다 종종 (특히 주입에 의해 투여되는 약물의 경우) 약물은 동일한 날에, 연속되는 날에 또는 또 다른 스케줄에 따라 상이한 시간에 투여된다.

[0077] 따라서, 본 개시내용의 한 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제 (예를 들어, 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)와 조합된 MOR 길항제)를 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이들 방법의 바람직한 실시양태에서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제는 암을 상승작용적으로 치료한다. 한 실시양태에서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 (항-PD1 항체)는 암을 상승작용적으로 치료한다. 한 구체적 실시양태는 악셀로프란 및 펨브롤리주맙 (항-PD1 항체)의 상승작용적 조합물로 암을 치료하는 방법이다. 또 다른 구체적인 실시양태는 악셀로프란, 베바시주맙 (항-VEGF 항체) 및 펨브롤리주맙 (항-PD1 항체)의 상승작용적 조합물로 암을 치료하는 방법이다. 다른 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 체크포인트 억제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 대안적 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 VEGF 길항제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다.

[0078] 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 암 환자에게 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 면역 반응을 개선시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 체크포인트 억제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 VEGF 길항제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 종양 내로의 면역 세포의 침윤을 증가시킨다. 구체적 실시양태에서, 방법은 NK 세포, 림프구 및/또는 단핵구/대식세포의 침윤을 증가시킨다. 대안적으로, 방법은 $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제는 종양에 대한 면역 반응을 상승작용적으로 개선시킨다.

[0079] 다양한 MOR 길항제가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함한다. 다른 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란이다.

[0080] 조합 요법의 특정의 구체적 실시양태에서, MOR 길항제는 메틸날트렉손 및/또는 날록손을 포함하지 않는다.

[0081] 다양한 체크포인트 억제제가 MOR 길항제, 예컨대, 예를 들어 악셀로프란과 조합되어 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1/PD-L1 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 항체이다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 하기의 억제제이다: CTLA-4; LAG-3; TIM-3; B7-H3; B7-H4; A2aR; NKG21; PVRIG; PVRL2; CEACAM 1; CEACAM 5; CEACAM 6; FAK; CCL2/CCR2; LIF; CD45; CSF-1; SEMA4D; CLEVER-1; OX-40; IL-1; IL-6; 또는 IL-8. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항체이다. 적합한 체크포인트 억제제의 다른 예는 문헌 [Marin-Acevedo *et al. J Hematol Oncol* (2021) 14:45]에 개시되어 있으며, 그의 개시내용은 체크포인트 억제제에 관한 것으로 포함된다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1에 결합하는 항체, 예컨대, 예를 들어 인간화 항체이다. 한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙이다.

[0082] 조합 요법의 일부 실시양태에서, 방법은 MOR 길항제를 경구로 또는 피하로 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 방법은 변형 방출용으로 제제화된 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 제약 조성물은 급속/가속 방출, 부위-지정 방출, 제어/펄스형 방출, 하부 장으로의 지연 방출 또는 지속 방출용으로 제제화되는 경우에 "변형 방출"용으로 제제화된다. 사용되는 경우에, 체크포인트 억제제는 MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란)와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0083] 특정 실시양태에서, 방법은 혈관신생의 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 혈관신생 억제제는 단독으로 또는 체크포인트 억제제와 조합되어 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혈관신생 억제제는 VEGF 억제제이다. VEGF 억제제는 단독으로 또는 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1에 결합하는 항체, 예컨대, 예를 들어 펨브롤리주맙)와 조합되어 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, VEGF 억제제는 항-VEGF 항체, 예컨대, 예를 들어 항-VEGF-A 항체이다. 일부 실시양태에서, VEGF 억제제는 인간화 항체이다. 항체는 항-VEGF-A 항체이다. 다른 실시양태에서, VEGF의 억제제는 베바시주맙이다. VEGF의 다른 적합한 억제제는 지브-아플리베르셉트, 아플리베르셉트, 라니비주맙, 페갑타닙 또는 파리시맙을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 방법 (조합 요법)의 일부 실시양태에서, VEGF의 억제제는 정맥내로 주사된다. 사용되는 경우에, VEGF의 억제제는 MOR 길항제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여된다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제와 조합되어 사용되는 경우에, VEGF의 억제제는 체크포인트 억제제, 예컨대, 예를 들어 PD-1/PD-L1 경로의 억제제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여된다.

[0084] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 PD-1/PD-L1 경로의 억제제의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 암을 치료하기 위한 키트의 제조에서의, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 PD-1/PD-L1 경로의 억제제의 용도에 관한 것이다. 추가로, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 PD-1/PD-L1 경로의 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0085] 추가의 실시양태에서, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 VEGF의 억제제의 용도에 관한 것이다. 대안적으로, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 VEGF의 억제제의 용도에 관한 것이다. 추가로, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 VEGF의 억제제에 관한 것이다. 또한, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 키트의 제조에서의, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제 및 상기 기재된 바와 같은 VEGF의 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0086] 추가로, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제, 상기 기재된 바와 같은 PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및 상기 기재된 바와 같은 VEGF의 억제제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 개시내용은 암을 치료하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제, 상기 기재된 바와 같은 PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및 상기 기재된 바와 같은 VEGF의 억제제의 용도에 관한 것이다.

[0087] 또한, 한 실시양태에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 상기 기재된 바와 같은 MOR 길항제 (예를 들어, 악셀로프란) 및 상기 기재된 바와 같은 PD-1/PD-L1 경로의 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙)를 포함하는 조합물로서, 방법은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 것인 조합물에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 조합물은 또한 상기 기재된 바와 같은 VEGF의 억제제 (예를 들어, 베바시주맙)를 포함한다.

[0088] 상기 기재된 방법 및 용도의 구체적 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란이고, 체크포인트 억제제는 항-PD1 항체, 예컨대, 예를 들어 펨브롤리주맙이다. 상기 기재된 방법 및 용도의 대안적 실시양태에서, 악셀로프란 및 펨브롤리주맙은 상승작용으로 작용한다. 상기 기재된 방법 및 용도의 다른 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란이고, 체크포인트 억제제는 항-PD1 항체, 예컨대, 예를 들어 펨브롤리주맙이고, VEGF의 억제제는 베바시주맙이다. 상기 기재된 방법 및 용도의 추가의 실시양태에서, 악셀로프란, 펨브롤리주맙 및 베바시주맙은 상승작용으로 작용한다.

[0089] **조성물 및 제약 조성물**

[0090] 한 실시양태는 상승작용적 양의 MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제를 포함하는 조성물이다. 조성물의 특정 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함한다. 한 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란이다. PD-1/PD-L1 경로의 억제제는 항체, 예컨대 PD-1에 결합하는 항체 (예를

들어, 펨브롤리주맙)이다. 항체는 인간화될 수 있다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 방법에 사용하기 위해 구성된 MOR 길항제를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한 바람직한 실시양태에서, MOR 길항제는 악셀로프란이다.

[0092] 특정 실시양태에서, 본 발명은 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 MOR 길항제를 포함하는 제약 조성물 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제를 포함하는 개별 제약 조성물에 관한 것이다.

[0093] 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제를 포함한다.

[0094] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 악셀로프란, 펨브롤리주맙 및/또는 베바시주맙을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 악셀로프란 및 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0095] 이러한 제약 조성물은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태이거나, 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 1종 이상의 추가의 성분 또는 이들의 일부 조합을 추가로 포함할 수 있다. 제약 조성물의 다양한 성분은 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같이, 생리학적으로 허용되는 염의 형태로, 예컨대 생리학적으로 허용되는 양이온 또는 음이온과 조합하여 존재할 수 있다.

[0096] 본 발명의 방법에 유용한 제약 조성물은 흡입, 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 경피, 폐, 비강내, 협측, 안구, 척수강내, 정맥내 또는 또 다른 투여 경로를 위해 적합하게 개발될 수 있다. 다른 고려되는 제제는 투사된 나노입자, 리포솜 제제, 활성 성분을 함유하는 재밀봉된 적혈구 및 면역학적-기반 제제를 포함한다. 투여 경로(들)는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백하며, 치료될 질환의 유형 및 중증도, 치료될 수의학적 또는 인간 환자의 유형 및 연령 등을 포함한 임의의 수의 인자에 따라 달라진다.

[0097] 본원에 기재된 제약 조성물의 제제는 약리학 분야에서 공지되거나 이후에 개발될 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 담체 또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 회합시키는 단계 및 이에 이어서, 필요하거나 바람직한 경우에, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 또는 패키징하는 단계를 포함한다.

[0098] 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대, 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다. 단위 투여 형태는 단일 1일 용량 또는 다중 1일 용량 (예를 들어, 1일에 약 1 내지 4회 이상) 중 하나에 대한 것일 수 있다. 다중 1일 용량이 사용되는 경우에, 단위 투여 형태는 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[0099] 본원에 제공된 제약 조성물의 기재는 주로 윤리적으로 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기에 적합하다는 것을 이해한다. 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물을 변형시켜 조성물을 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 하는 것은 널리 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의과 약리학자는 존재하는 경우에 단지 통상의 실험으로 이러한 변형을 설계하고 수행할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물의 투여가 고려되는 대상체는 인간 및 다른 영장류, 상업적으로 관련된 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 고양이 및 개를 포함한 포유동물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 포유동물, 예컨대 비제한적으로 말, 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 뮤린이다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0100] 한 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 사용하여 제제화된다. 한 측면에서, 대상체에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물이 개시된다. 제약 조성물은 MOR 길항제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 체크포인트 억제제, VEGF 길항제 또는 그의 조합을 함유한다. 유용한 제약상 허용되는 담체는 글리세롤, 물, 염수, 에탄올 및 다른 제약상 허용되는 염 용액, 예컨대 유기 산의 포스페이트 및 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 그의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어 당, 염화나트륨 또는 폴리알콜, 예컨대 만니톨 및 소르비톨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직하다. 주사가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루

미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0101] 제제는 통상적인 부형제, 즉 경구, 비경구, 비강, 정맥내, 피하, 경장 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 적합한 투여 방식에 적합한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 담체 물질과의 혼합물로서 사용될 수 있다. 제약 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우에 보조제, 예를 들어 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 향미제 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 이들은 또한 원하는 경우에 다른 활성제, 예를 들어 다른 진통제와 조합될 수 있다.

[0102] 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.005% 내지 2.0%의 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는 환경 내 오염물에 노출되는 경우에 부패를 방지하는 데 사용된다. 본 발명에 따라 유용한 보존제의 예는 벤질 알콜, 소르브산, 파라벤, 이미드우레아 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 보존제는 약 0.5% 내지 2.0% 벤질 알콜 및 0.05% 내지 0.5% 소르브산의 조합이다.

[0103] 조성물은 항산화제 및 화합물의 분해를 억제하는 킬레이트화제를 포함할 수 있다. 일부 화합물에 바람직한 항산화제는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량% 내지 0.3 중량%의 바람직한 범위의 BHT, BHA, 알파-토코페롤 및 아스코르브산, 보다 바람직하게는 0.03 중량% 내지 0.1 중량%의 범위의 BHT이다. 바람직하게는, 킬레이트화제는 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 양으로 존재한다. 특히 바람직한 킬레이트화제는 에데테이트 염 (예를 들어, 에데트산이나트륨) 및 시트르산을 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량% 내지 0.20 중량%, 보다 바람직하게는 0.02 중량% 내지 0.10 중량%의 범위로 포함한다. 킬레이트화제는 제제의 저장 수명에 유해할 수 있는 조성물 중의 금속 이온을 킬레이트화하는 데 유용하다. BHT 및 에데트산이나트륨이 일부 화합물에 대해 각각 특히 바람직한 항산화제 및 킬레이트화제이지만, 다른 적합한 및 등가의 항산화제 및 킬레이트화제가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 그에 따라 치환될 수 있다.

[0104] 본원에 개시된 제약 조성물은 추가의 치료제, 예컨대 화학요법제, 항세포 증식제 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항종양제와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 하기 비제한적 예시적인 부류의 임의의 통상적인 화학요법제가 본 발명에 포함된다: 알킬화제; 니트로소우레아; 항대사물; 항종양 항생제; 식물 알킬로이드; 탁산; 호르몬제; 및 기타 작용제. 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 방사선 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0105] **투여/투약**

[0106] 본 발명의 특정 실시양태에서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제는 동시에 투여된다. 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제는 MOR 길항제가 투여되기 전에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제는 MOR 길항제 투여 후에 투여된다.

[0107] 투여 요법은 유효량을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 치료 제제는 암과 관련된 외과적 개입 전 또는 후에 또는 환자가 암으로 진단된 직후에 환자 대상체에게 투여될 수 있다. 추가로, 여러 분할 투여량, 뿐만 아니라 교차 투여량이 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 용량이 연속적으로 주입될 수 있거나 또는 볼루스(bolus) 주사일 수 있다. 추가로, 치료 제제의 투여량은 치료적 또는 예방적 상황의 위급성에 의해 지시되는 바와 같이 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다.

[0108] 조성물의 부피는 임의의 부피일 수 있고, 약 0.01 mL 내지 100 mL, 0.1 mL 내지 100 mL, 1 mL 내지 100 mL, 10 mL 내지 100 mL, 0.01 mL 내지 10 mL, 0.1 mL 내지 10 mL, 1 mL 내지 10 mL, 0.02 mL 내지 20 mL, 0.05 mL 내지 5 mL, 0.5 mL 내지 50 mL 또는 0.5 mL 내지 5 mL (각각 포함)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 단일 또는 다중 투여량 투여를 위한 것일 수 있다.

[0109] 환자 대상체, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에 대한 본 발명의 조성물의 투여는 대상체에서 암을 치료하는 데 효과적인 투여량으로 및 그러한 기간 동안 공지된 절차를 사용하여 수행될 수 있다. 치료 효과를 달성하는 데 필요한 치료 화합물의 유효량은 인자, 예컨대 사용되는 특정한 화합물의 활성; 투여 시간; 화합물의 배출 속도; 치료 지속기간; 화합물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 또는 물질; 질환 또는 장애의 상태, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자에 따라 달라질 수 있다. 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 여러 분할 용량은 매일 투여될 수 있거나, 용량은 치료 상황의 위급성에 의해 지시되는 바와 같이 비례적으로 감소될 수 있다. 치료 화합물에 대한 유효 용량 범위의 비제한적 예는 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 체중/일이다.

[0110] MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 수용체 길항제는 대상체에게 1일 수회만큼 빈번하게 투여될 수 있거나 또는 덜 빈번하게, 예컨대 1일 1회, 1주 1회, 2주마다 1회, 1개월 1회 또는 훨씬 덜 빈번하게, 예컨대

수개월마다 1회 또는 심지어 1년 1회 이하로 투여될 수 있다. 1일에 투여되는 화합물의 양은, 비제한적 예에서, 매일, 격일, 2일마다, 3일마다, 4일마다 또는 5일마다 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 격일 투여의 경우, 5 mg/일 용량이 월요일에 개시될 수 있고, 제1 후속 5 mg/일 용량이 수요일에 투여되고, 제2 후속 5 mg/일 용량이 금요일에 투여되는 등일 수 있다. 용량의 빈도는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 쉽게 명백하며, 임의의 수의 인자, 예컨대 비제한적으로 치료될 질환의 유형 및 중증도 및 동물의 유형 및 연령에 따라 달라진다. 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에게 독성이 없고 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사, 예를 들어 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 투여하기 시작하고, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[0111] 특정한 실시양태에서, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 화합물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 환자에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 제약 비히클과 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 치료 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태는 (a) 치료 화합물의 독특한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과, 및 (b) 환자에서 암 또는 다른 상태를 치료하기 위한 이러한 치료 화합물의 배합/제제화 분야에 내재된 제한사항에 의해 지시되고, 이에 직접적으로 의존한다.

[0112] **투여 경로**

[0113] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하나 초과의 경로가 투여를 위해 사용될 수 있지만, 특정 경로가 또 다른 경로보다 더 즉각적이고 더 효과적인 반응을 제공할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제는 동일한 투여 경로를 통해 투여된다. 다른 실시양태에서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제는 상이한 투여 경로를 통해 투여된다.

[0114] 개시된 조성물 (MOR 길항제 또는 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제를 함유함)의 투여 경로는 흡입, 경구, 비강, 직장, 비경구, 설하, 경피, 경점막 (예를 들어, 설하, 설측, (경)협측, (경)요도, 질 (예를 들어, 경- 및 질주위), (비내) 및 (경)직장), 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척수강내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입 및 국소 투여를 포함한다. 적합한 조성물 및 투여 형태는, 예를 들어 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 겔 캡, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 겔, 분말, 펠릿, 마그마, 로젠지, 크림, 페이스트, 플라스터, 로션, 디스크, 좌제, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸화 제제, 방광내 투여용 조성물 및 제제 등을 포함한다. 본 발명에 유용할 수 있는 제제 및 조성물은 본원에 기재된 특정한 제제 및 조성물로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 한 실시양태에서, MOR 길항제 치료 및/또는 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제를 사용한 치료는 흡입, 경구, 직장, 질, 비경구, 국소, 경피, 폐, 비강내, 협측, 안구, 간내 동맥, 흉막내, 척수강내, 종양내, 정맥내 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 경로를 포함한다.

[0115] **키트**

[0116] 본 발명은 또한 암을 치료하는 데 사용되는, MOR 길항제, 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF 길항제를 함유하는 키트를 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 뮤 수용체 (예를 들어, 악셀로프란) 길항제 및 체크포인트 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙)를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 VEGF의 억제제를 함유한다. 제약 조성물은 변형 방출, 국소 투여 또는 유리체내 주사용으로 제제화될 수 있다.

[0117] 한 실시양태에서, 키트는 뮤 수용체 (예를 들어, 악셀로프란) 길항제 및 체크포인트 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙)를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 키트는 또한 VEGF 억제제 (예를 들어, 펨브롤리주맙)를 포함하는 개별 제약 조성물을 포함한다.

[0118] **실시예**

[0119] 본 발명은 이제 하기 실시예를 참조하여 기재된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 본 발명은 어떠한 방식으로도 이들 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 및 모든 변경을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0120] 추가의 기재 없이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 상세한 설명 및 하기 예시적인 실시예를 사용하여 본

발명의 화합물을 제조 및 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 작업 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 구체적으로 제시하며, 어떠한 방식으로도 본 개시내용의 나머지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0121] **실시예 1 - 혈관신생에 대한 MOR 길항제의 효과**

[0122] 2개의 독립적인 모델 시스템을 사용하여 혈관신생에 대한 MOR 및 내인성 오피오이드의 역할을 조사하였다. 배양 중인 인간 제대 정맥 내피 세포 (HUVEC)는 적절한 세포외 매트릭스 상에서 배양될 때 관 형성을 통해 혈관신생을 개시한다. 살아있는 시스템에서, 계란 융모요막 검정 (CAM)은 새로운 혈관 형성의 직접적인 가시화를 가능하게 한다.

[0123] 구체적으로, HUVEC 세포 관 형성을 다양한 용량 (0-1000 nM)의 3종의 상이한 뮤 오피오이드 수용체 길항제 (악셀로프란, 날록세골 및 메틸날트렉손 (MNTX))의 존재 하에 평가하였다. 이 시험을 위해, HUVEC 세포를 다양한 MOR 길항제 농도에 노출시키고, 하기 조건 하에 인큐베이션하였다: 간략하게, 96 웰 플레이트에서 50 μL의 매트리겔(Matrigel)을 로딩하여 세포외 매트릭스의 1개의 층을 제조하였다. 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 유지하였다. HUVEC 세포를 매트리겔의 상부에 시딩(seeding)하고 (0.02 x 10^6개 세포/웰), 4시간 동안 기다려 관 형성을 형성하였다. 4시간 후, 플레이트를 관 형성에 대해 관찰하였다. 관이 형성되었을 때, 세포를 증가하는 양의 시험 화합물 (악셀로프란, 날록세골 및 MNTX)로 처리하고, 18시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 칼세인 (Calcein) AM으로 염색하고, 이미지를 캡쳐하였다. 데이터 분석은 NIH 이미지J 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 관 길이를 측정하고, 프리즘 소프트웨어를 사용하여 데이터를 플롯팅하였다. 시험 결과를 도 1a 및 도 1b에 나타낸다.

[0124] 또한, 계란 융모요막 검정을 수행하여 증가하는 MOR 길항제 (악셀로프란) 농도 (0, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg)의 존재 하에 혈관 형성을 결정하였다. 도세탁셀을 대조군으로서 사용하였다. 시험을 위해, CAM 막을 하기 조건 하에 MOR 길항제 또는 도세탁셀의 존재 하에 인큐베이션하였다: 수정 백색 레그혼(Leghorn) 알을 37.5℃ 및 50% 상대 습도에서 9일 동안 인큐베이션하였다. 그 순간 (E9)에, CAM을 에그쉘을 통해 작은 구멍을 천공함으로써 공기 주머니로 하강시키고, 1 cm 윈도우를 CAM 위의 에그쉘에서 절단하였다. 적어도 20개의 알 (발생 9일 후 배아 생존율에 따라, 군당 20개 초과의 알이 존재할 수 있음)을 각각의 군에 대해 이식하였다. MDA-MB-231 종양 세포주를 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 D-MEM 배지에서 배양하였다. 제E9일에, 세포를 트립신으로 탈착시키고, 완전 배지로 세척하고, 이식편 배지에 현탁시켰다. 1 x 10^6개 세포의 접종물을 각각의 알 (E9)의 CAM에 첨가한 다음, 알을 군으로 무작위화하였다. 제E16일에, 상부 CAM (종양 있음)의 사진을 찍었다 (군당 n=8). 종양에 도달하고 종양 증식에 공급되는 혈관의 수를 삼중으로 카운팅하여 종양 혈관신생을 평가하였다. 군당 8개의 알에 대해 종양 혈관 카운팅을 수행하였다. 이 시험의 결과를 도 2a 및 도 2b에 나타낸다.

[0125] 이들 검정 둘 다를 사용하여, 본 실시예에서의 시험은 악셀로프란, 날록세골 및 메틸날트렉손이 외인성 오피오이드의 부재 하에 혈관신생을 억제한다는 것을 나타낸다. 대조적으로, 펭(Feng) 등은 "[MOR 길항제] 날록손이 오피오이드-유도된 혈관신생을 길항하지도 않고 혈관신생을 그 자체로 유도하지도 않는다는 우리의 발견이 또한 모르핀 및 날록손에 노출된 인간 미세혈관 내피 세포에서 관찰된다"는 것을 관찰하였다. 문헌 [Feng *et al., BMC Anesthesiol* (2021) 21:257 at 9-10].

[0126] 고엘(Goel) 등에 따르면, "저산소증, 염증 및 세포외 매트릭스의 조절이상이 모두 이상 혈관 형태 및 기능을 유도할 수 있다는 것을 고려하면, 혈관계의 비틀림 및 '비정상화'가 또한 다수의 다른 비악성 질환에서 보고되었다는 것은 놀라운 것이 아니다. 이들은 피부 건선, 류마티스 관절염, 신경변성 질환 및 신경병증성 통증 모델, 혈관종, 콜라겐 합성 질환 예컨대 엘러스-단로스 증후군 및 문맥 고혈압을 포함한다." 문헌 [Goel *et al., Physiol Rev.* 2011 July; 91(3): 1071-1121]. 따라서, 본 실시예에서의 시험은 MOR 길항제가 혈관신생을 수반하는 다양한 질환을 치료할 수 있다는 것을 확립한다.

[0127] **실시예 2 - 종양 진행에 대한 MOR 길항제의 효과**

[0128] 종양 진행에 대한 내인성 MOR 활성의 관련성을 연구하기 위해 3개의 고유한 모델 시스템을 선택하였다. 각각의 시스템은 숙주-종양 상호작용의 상이한 측면의 연구를 가능하게 한다 (도 3a-3c).

[0129] 제브라 피쉬 자어 (도 3a)는 형광 표지 종양 세포를 사용하여 주사된 종양 세포 성장 및 전이 (집합적으로 종양 진행)의 직접적인 가시화를 가능하게 한다. 이러한 발달 단계에서, 제브라 피쉬 면역계 및 장 마이크로바이옴

양쪽 모두가 미숙하거나 또는 부족하다. 외인성 종양 침윤 림프구 (ex-TILS)의 공동-주사는 마이크로바이옴의 부재 하에 면역 감시의 개별 연구를 가능하게 한다.

[0130] 계란 융모요막 검정 (도 3b)은 활성 내인성 면역 감시의 존재 하에, 그러나 다시 활성 장 마이크로바이옴의 부재 하에 주사된 종양 세포의 종양 진행의 연구를 가능하게 한다.

[0131] 동계 마우스 모델 검정 (도 3b)은 종양 진행이 내인성 면역 감시 및 활성 장 마이크로바이옴의 존재 하에 정량화되는 완전한 시스템을 가능하게 한다.

[0132] **제브라 피쉬 자어**

[0133] 정상적인 어류 개체발생을 방해하지 않는 범위에서 용량을 연구하는 것을 보장하기 위해, MOR 길항제 악셀로프란을 먼저 제브라 피쉬 발달에 대한 독성에 대해 시험하였다. 트랜스제닉(transgenic) Tg(fli1:EGFP)y1 제브라피쉬 배아를 이들 연구에 사용하였다. 이 시험의 결과는 도 4a 및 도 4b에 나타내며, 이는 인큐베이션수 중 증가하는 악셀로프란 농도의 존재 하에 72시간까지의 제브라 피쉬 자어 생존을 나타낸다. 도 4a 및 도 4b는 시간의 함수로서 생존 백분율을 측정한 그래프를 나타낸다. 도 4c는 비히클, 100 μM 악셀로프란 및 500 μM 악셀로프란에 대한 24시간, 48시간 및 72시간의 노출에서의 제브라 피쉬 자어의 사진을 나타낸다. 100 μM까지의 용량은 비히클 대조군과 상이하지 않은 수준으로 생존 및 병리학적 병변의 발생을 허용하였다.

[0134] 따라서, 독성 스크린 시험은 자어의 인큐베이션수 중 100 μM까지의 악셀로프란의 용량은 자어 사망을 유발하지 않았고, 제한된 비정상적 병리상태를 나타냈다는 것을 입증한다. 독성 스크리닝에 기초하여, 종양 진행 분석을 위해, 10 μM까지의 용량을 이용하였다.

[0135] 악셀로프란의 연구에 적합한 용량을 확립한 후, 종양 진행 분석을 수행하였다. 종양 진행 분석을 위한 일반적 프로토콜을 도 5에 나타낸다. 구체적으로, 도 5는 시간 경과에 따른 제브라 피쉬 자어 발달의 개략도를 나타낸다.

[0136] 독성 스크리닝 기간은 발달의 처음 72시간을 커버하였다. M-001 흑색종 세포 및 매칭 TIL을 사용하여 악셀로프란의 효능 평가를 수행하였다. 2일령 제브라피쉬 배아에 Dil 레드 형광 염료로 표지된 대략 700개의 M-001 세포를 난황주위 공간 내로 피하 주사하고, 펨브롤리주맙 항체와 함께 또는 펨브롤리주맙 항체 없이 TIL을 정맥내 주사하였다. 동시에, MOR-길항제 시험 용량을 물에 첨가하였다. 추가의 72시간의 추가의 발달 후에, 어류를 종양 성장 (원래 종양 이식물의 크기) 및 이식 3일 후에 원위 꼬리 정맥 신경총 (CVP)으로 전파된 전이에 대해 검정하였다.

[0137] 이 시험의 결과를 도 6a, 도 6b, 도 7 및 도 8 뿐만 아니라 표 2-1에 나타낸다. 도 6a 및 도 6b는 10 μM 악셀로프란 (n=18) (도 6a) 또는 비히클 대조군 (n=32) (도 6b)으로 처리된 제브라 피쉬에서의 흑색종 종양 성장 크기 (y-축) (비히클 대조군의 %로서 정규화됨) 대 전이의 수 (x-축)의 대표적인 디스플레이를 나타낸다. 도 6a 및 도 6b로부터 명백한 바와 같이, 10 μM 악셀로프란에 대한 노출은 전이를 유의하게 감소시켰으며, 이는 이 모델에서, 악셀로프란이 암을 치료하는 데 효과적임을 나타낸다.

[0138] 상기 기재된 시험을 반복하여 다양한 용량 (0, 50 nM, 100 nM, 500 nM 및 1000 nM)의 악셀로프란 단독, 펨브롤리주맙 단독 또는 악셀로프란과 조합된 펨브롤리주맙의 효과를 연구하였다. 이러한 시험의 결과를 도 7에 나타내고, 이는 증가하는 악셀로프란 농도 또는 체크포인트 억제제 펨브롤리주맙의 존재 하에서의 흑색종 종양 진행 (종양 크기 x # 전이)의 요약을 도시한다. 펨브롤리주맙을 사용하는 실험의 경우, 외인성 종양-침윤 림프구 (TIL)가 또한 주사되었다. 추가의 대조군은 TIL 단독 및 이와 악셀로프란 (500 nM), 및 TIL 및 펨브롤리주맙 단독 및 이들과 악셀로프란 (500 nM)의 효과를 포함하였다. *=<0.05, **=<0.005, ***=<0.0005. 시험은 또한 하기 표 2-1에 요약되어 있다.

표 2-1: 72시간 성장 동안 제브라 피쉬 자어에서의 흑색종 종양 진행 지수 (종양 크기 x 전이). 악셀로프란 용량 반응 및 펨브롤리주맙 (펨브로)과의 조합

		악셀로프란(nM)				펨브로 +TILS	펨브로 +TILS	+TILS	+TILS
	비히클	100	500	1000	10000	-	500 nM	-	500 nM
평균	6.34	5.71	3.62	1.85	2.41	3.89	2.73	4.83	3.52
표준 편차	4.36	6.63	5.00	1.77	1.09	3.58	2.14	7.66	2.71
N	35	15	36	17	18	7	14	9	16
P-값		n.s.	0.033	0.0004	0.0011	n.s.	0.0098	n.s.	0.0394

[0139]

[0140] 조합 요법을 조사하는 연구를 위해, 제브라 피쉬 자어 사망률을 또한 조사하였다. 악셀로프란 단독의 경우에는 유의한 사망률이 관찰되지 않았지만, 외인성 TIL 및 TIL + 펨브롤리주맙의 존재 하에서의 사망률은 유의하게 증가한 반면 (63%로), 악셀로프란은 TIL 및 TIL + 펨브롤리주맙과 함께 첨가되었을 때 이러한 사망률을 유의하게 감소시켰다 (도 8).

[0141] **계란 - 융모요막 (CAM) 검정**

[0142] 계란, 융모요막 검정에서 유방암 세포 종양 진행을 평가하였다. 실험 시기는 하기 도 9에 나타낸다. 수정된 계란을 9일 동안 인큐베이션하였다. MDA-MB-231 종양 세포주를 10% FBS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 D-MEM 배지에서 배양하였다. 제E9일에, 세포를 트립신으로 탈착시키고, 완전 배지로 세척하고, 이식편 배지에 현탁시켰다. 1 x 10^6개 세포의 접종물을 각각의 알 (E9)의 CAM에 첨가한 다음, 알을 군으로 무작위화하였다. 이어서, 종양 세포 (유방암 MDA-MB231 세포 (106))를 상부 CAM 상에 시딩하고, 3일 동안 추가로 인큐베이션하였다. 이어서, 시험 작용제를 선택된 농도로 동일한 부위에 첨가하였다. 5일의 추가의 인큐베이션 후에, 성장하는 종양을 절제하고, CAM 조직을 제거하고, 칭량하였다. 하부 CAM의 대등한 영역을 수거하고, 정량적 PCR에 의해 인간 Alu 서열에 대해 스크리닝하여 상부 CAM에서 하부 CAM으로 이동하는 인간 세포에 대한 상대 전이 값을 측정하였다.

[0143] 이 시험을 위해, 계란을 악셀로프란; 펨브롤리주맙 (펨브로); 악셀로프란 + 펨브롤리주맙; 베바시주맙 (베바); 악셀로프란 + 베바시주맙; 펨브롤리주맙 + 베바시주맙; 및 악셀로프란 + 펨브롤리주맙 + 베바시주맙으로 처리하였다. 악셀로프란을 1.0 mg/kg의 용량으로 사용하고; 펨브롤리주맙을 2.5 mg/kg의 용량으로 사용하고; 베바시주맙을 4 mg/kg의 용량으로 사용하였다. 이 시험의 결과를 도 10a, 10b, 11 및 표 2-2에 나타낸다.

[0144] 하기로 처리된 CAM 검정에서의 유방암 종양 성장 크기 (비히클 대조군의 %로서 정규화됨) 대 전이의 수 (비히클 대조군의 %로서 정규화됨)의 대표적인 2차원 디스플레이를 도 10a에 나타낸다: 음성 대조군 = 비히클 (n=15), A = 1.0 mg/kg 악셀로프란 (n=13), P = 펨브롤리주맙 (2.5 mg/kg), B = 베바시주맙 (4mg/kg) 또는 관련 조합물. 원은 두 변수의 평균 ± 표준 편차를 표시한다.

[0145] 펨브롤리주맙, 악셀로프란, 베바시주맙, 악셀로프란 + 베바시주맙, 펨브롤리주맙 + 베바시주맙 및 악셀로프란 + 펨브롤리주맙 + 베바시주맙에 대한 종양 중량 x 전이를 도 10b에 나타낸다.

표 2-2: 상부 CAM에서 5일 성장 동안 CAM 모델에서의 유방암 종양 진행 지수 (종양 크기 x 전이). 데이터는 종양 크기 및 전이 둘 다에 대한 음성 대조군의 분율로서 정규화되었다.

Gr. 설명	음성 대조군	펨브로	악셀로프란 1mg/kg	악셀로프란 + 펨브로	베바	악셀로프란 + 베바	펨브로 + 베바	악셀로프란 + 펨브로 + 베바
평균	1.08	0.54	0.63	0.54	0.28	0.40	0.13	0.06
SD	0.76	0.31	0.32	0.34	0.09	0.16	0.08	0.09
N	16	8	16	7	7	6	8	8
P-값	vs 음성 대조군	0.071	0.039	0.090	0.012	0.046	0.002	0.001

[0146]

[0147] 종양 환경 내로의 숙주 면역 세포의 침윤은 종양 진행의 숙주 감소에 요구된다. 종양 칭량 후, E18에 수집된 종양 중에서 군당 10개의 종양 (n=10)을 6개의 군 (Gr.1, 2, 3, 4, 7 및 8)에서 RNA 추출을 위해 사용하였다.

그 후, 추출된 RNA를 닭 CD3, MMD 및 CD244 서열에 대한 특이적 프라이머로 RT-qPCR에 의해 분석하였다. qPCR에서 수행된 모든 지점에 대해, 인간 GAPDH의 발현을 또한 참조 유전자 발현으로서 분석하고, 샘플 사이의 면역 바이오마커 발현을 정규화하는 데 사용하였다. 각각의 샘플에 대한 Cq의 계산, 평균 Cq 및 각각의 군에 대한 면역 세포의 상대량을 바이오-라드 CFX 마에스트로(Bio-Rad CFX Maestro) 소프트웨어에 의해 직접 수행하였다(도 11 참조).

[0148] 악셀로프란, 펨브롤리주맙, 베바시주맙 및 조합물의 존재 하에 상부 CAM 상에서 성장시킨 유방암 종양 내로의 닭 $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 도 11에 나타낸다. 모든 경우에, 악셀로프란은 베바시주맙 및 펨브롤리주맙의 존재 하에 사용되는 경우에 종양 조직 내로의 $CD3^+$ 림프구, $CD244^+$ 자연 킬러 세포 및 MMD^+ 대식세포의 침윤을 상승작용적으로 증진시켰다.

[0149] **동계 마우스 + 결장암**

[0150] 장 마이크로바이옴이 없는 모델에서 악셀로프란 단독 또는 항-PD1 길항제 (펨브로)와 조합된 악셀로프란의 효과를 연구한 후, 마이크로바이옴이 있는 모델에서 악셀로프란 단독 또는 항-PD1 길항제와 조합된 악셀로프란의 영향에 대한 추가의 연구를 수행하였다.

[0151] 마우스 결장암 (MC38) 세포를 이식 전에 시험관내에서 증폭시켰다. 주사 당일에, 세포를 수거하고, 트리판 블루 생존율 염료 (컷-오프 80%)를 포함하여 카운팅하고, 적절한 농도로 PBS 중에 재현탁시켰다. 세포를 수거 후 30분 이내에 200 μL PBS 중 5.106개 세포/마우스로 5주령 (18-22 gm 체중)의 암컷 마우스 (C57BL6)의 우측 측복부에 피하로 주사하였다. 종양 성장 15-18일 후에, 마우스를 10마리 동물/군의 처리군으로 무작위화하였다. 동물을 매주 3회 칭량하고, 종양 성장을 캘리퍼를 사용하여 측정하였다. 종양 부피 (TV)를 하기 나타난 식을 사용하여 두 측정으로부터 평균 반경을 계산함으로써 구체로 외삽하였다:

[0152] $$TV = \frac{4}{3}\pi r^3$$.

[0153] 이들 연구의 결과는 도 12a, 12b, 13 뿐만 아니라 표 2-3에 나타낸다. MOR 길항제, 악셀로프란, 마우스 항-PD-1 또는 둘 다의 처리의 조합으로 처리된 동물에서의 종양 성장 곡선은 도 12a 및 12b에 나타낸다. 도 12a 및 도 12b는 비히클 (대조군), 악셀로프란 (1mg/kg, p.o. 매일), 마우스 항-PD-1 (12.5 mg/kg i.p., 3x-매주) 또는 악셀로프란 + 항-PD-1로 처리된 동계 마우스에서의 MC38 결장암 종양 성장을 보여준다. 도 12a는 처리일의 함수로서 종양 크기 (mm^3)를 보여준다. 도 12b는 제13일에서의 개별 종양 크기 분포를 보여준다.

[0154] 인간 결장암 MC-38 세포를 주사하고, 악셀로프란 (1 mg/kg), 항-PD-1 (2.5 mg/kg) 또는 둘 다의 작용제로 함께 처리한 마우스의 카플란-마이어 생존 곡선은 도 13에 나타낸다.

[0155] 악셀로프란 및 항-PD-1 둘 다는 개별적으로 수치적으로 (10-16%) (통계적으로 유의하지는 않음) 보다 느린 종양 진행을 유발한 반면, 두 작용제의 조합은 함께 치료 제13일에 종양 크기를 53%만큼 유의하게 감소시켰다. 이들 효과는 치료의 초기 8일에 걸친 평균 성장률에 반영되었다 (표 2-3). 종양 진행의 감소는 비히클-처리된 대조군 동물에서의 12.5일로부터 악셀로프란 + 항-PD-1로 처리된 동물에서의 20.5일로의 생존의 64% 증가와 연관된다.

표 2-3: 우측 측복부에 결장암 MC-38 세포가 주사되고 악셀로프란, 항-PD-1 또는 악셀로프란 플러스 항-PD-1로 처리된 마우스의 종양 진행 및 생존 메트릭의 요약.

		비히클 대조군	악셀로프란	항-PD-1	악셀로프란 + 항-PD-1
제13일에서의 종양 크기 (mm^3)	평균	1,626	1,479	1,376	766
	표준 편차	494	561	529	507
	P-값 대 대조군		n.s	n.s	0.001
성장률 (mm^3/일)	평균	92.5	84.5	77.7	46.3
	표준 편차	46.5	47.7	34.7	44.4
	P-값 대 대조군		n.s.	n.s.	0.035
생존 (일)	중앙값	12.5	13.0	15.0	20.5
	P-값 대 대조군		n.s.	n.s.	0.0018

[0156]

[0157] 본 실시예에서의 시험은 MOR 길항제 악셀로프란이 적어도 흑색종 또는 유방암에서 외인성 오피오이드의 부재 하에 종양 성장을 억제한다는 것을 확인시켜 준다. 시험은 악셀로프란이 적어도 흑색종 또는 유방암에서 외인성 오피오이드의 부재 하에 전이를 억제한다는 것을 추가로 확립한다. 또한, 시험은 마이크로바이옴의 부재 하에, 악셀로프란의 MOR 길항제 활성이 항-PD-1 치료와 상가적이라는 것을 확립한다. 또한, 시험은 마이크로바이옴의 존재 하에, 악셀로프란 활성의 MOR 길항제 활성이 적어도 결장암에서 항-PD-1 치료와 상승작용적이라는 것을 확립한다.

[0158] **동계 마우스 + 췌장암**

[0159] 10% FBS 및 2 mmol/L L-글루타민으로 보충된 RPMI 1640 배지에서 유지된 마우스 췌장 종양 세포 (PAN02 세포)를 이식 전에 시험관내에서 증폭시켰다. 주사 당일에, 세포를 수거하고, 트리판 블루 생존율 염료 (컷-오프 80%)를 포함하여 카운팅하고, 적절한 농도로 PBS 중에 재현탁시켰다. 세포 (200 μL PBS 중 $5x10^6$개)를 수거 후 30분 이내에 5주령 (18-22 gm 체중)의 암컷 마우스 (C57BL6)의 우측 측복부에 피하로 주사하였다. 종양 성장 9일 후에, 마우스를 10마리 동물/군의 처리군으로 무작위화하였다. 치료는 비히클 (PBS), 1mg/kg, p.o. 매일로 제공되는 악셀로프란, 12.5 mg/kg i.p., 3x/주로 제공되는 마우스 항-PD-1 및 악셀로프란 + 마우스 항-PD-1을 포함하였다. 동물을 매주 3회 칭량하고, 종양 성장을 결장암 실험에 대해 상기 기재된 바와 같이 캘리퍼를 사용하여 측정하였다. 결과는 도 14a-14c에 나타낸다. 제23일에 측정 시, 종양 진행의 억제는 악셀로프란-처리된 마우스에서 가장 현저하였고 (도 14a, b), 항-PD-1의 존재 하에 악셀로프란을 사용한 경우에 유의하게 현저하였다. 도 14c에 나타난 바와 같이, 종양 부피의 분포는 악셀로프란으로 처리되지 않은 동물에 비해 악셀로프란으로 처리된 동물에서 더 낮고 더 균일하였다.

[0160] **예시적 실시양태**

[0161] 개시된 기술의 예시적 실시양태가 본원에 제공된다. 이들 실시양태는 단지 예시적이며, 본 개시내용 또는 첨부된 청구범위의 범주를 제한하지 않는다.

[0162] 실시양태 1. 내피 세포를 뮤 오피오이드 수용체 (MOR) 길항제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 내피 세포 성장을 감소시키거나 또는 억제하는 방법.

[0163] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 내피 세포 성장을 억제하는 방법.

[0164] 실시양태 3. 혈관신생의 감소를 필요로 하는 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법.

[0165] 실시양태 4. 실시양태 3에 있어서, 혈관신생을 억제하는 방법.

[0166] 실시양태 5. 실시양태 3 또는 4에 있어서, 안구 혈관신생을 감소시키거나 또는 억제하는 방법.

[0167] 실시양태 6. 실시양태 3 또는 4에 있어서, 환자가 건선을 앓는 것인 방법.

[0168] 실시양태 7. 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 혈관신생을 감소시키는 방법.

[0169] 실시양태 8. 실시양태 7에 있어서, 혈관신생을 억제하는 방법.

[0170] 실시양태 9. 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 종양 성장을 감소시키는 방법.

[0171] 실시양태 10. 실시양태 9에 있어서, 종양 성장을 억제하는 방법.

[0172] 실시양태 11. 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 환자에서 전이를 감소시키는 방법.

[0173] 실시양태 12. 실시양태 11에 있어서, 전이를 억제하는 방법.

[0174] 실시양태 13. 암 환자에게 MOR 길항제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 면역 반응을 개선시키는 방법.

[0175] 실시양태 14. 실시양태 13에 있어서, 종양 내로의 면역 세포의 침윤을 증가시키는 방법.

[0176] 실시양태 15. 실시양태 13에 있어서, NK 세포, 림프구 및/또는 단핵구/대식세포의 침윤을 증가시키는 방법.

[0177] 실시양태 16. 실시양태 13에 있어서, $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 증가시키는 방법.

[0178] 실시양태 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, 암이 흑색종, 결장암 또는 유방암인 방법.

[0179] 실시양태 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 환자가 오피오이드 치료를 받고 있지 않는 것인 방법.

[0180] 실시양태 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 오피오이드를 투여하는 단계를 포함하지 않는 방법.

[0181] 실시양태 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제가 메틸날트렉손을 포함하지 않는 것인 방법.

[0182] 실시양태 21. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란, 날록세골, 날데메딘, 알비모판 또는 그의 조합인 방법.

[0183] 실시양태 22. 실시양태 21에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 방법.

[0184] 실시양태 23. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제를 경구로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0185] 실시양태 24. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제를 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0186] 실시양태 25. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제를 유리체내로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0187] 실시양태 26. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제를 국소로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0188] 실시양태 27. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0189] 실시양태 28. 실시양태 19에 있어서, 제약 조성물이 변형 방출용으로 제제화된 것인 방법.

[0190] 실시양태 29. 암 환자에게 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

[0191] 실시양태 30. 실시양태 29에 있어서, 악셀로프란을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0192] 실시양태 31. 실시양태 29 또는 30에 있어서, 혈관신생, 종양 성장 및/또는 전이를 감소시키는 방법.

[0193] 실시양태 32. 실시양태 32에 있어서, 혈관신생, 종양 성장 및/또는 전이를 억제하는 방법.

[0194] 실시양태 33. 실시양태 29-32 중 어느 하나에 있어서, 외인성 오피오이드를 투여하는 단계를 포함하지 않는 방법.

[0195] 실시양태 34. 실시양태 29-32 중 어느 하나에 있어서, 환자가 오피오이드 치료를 받고 있지 않는 것인 방법.

[0196] 실시양태 35. 실시양태 29-32 중 어느 하나에 있어서, 암이 흑색종, 결장암, 췌장암 또는 유방암인 방법.

[0197] 실시양태 36. 실시양태 29-35 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제를 경구로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0198] 실시양태 37. 실시양태 29-35 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제를 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0199] 실시양태 38. 실시양태 29-35 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0200] 실시양태 39. 실시양태 38에 있어서, 제약 조성물이 변형 방출, 국소 투여 또는 유리체내 주사용으로 제제화된

것인 방법.

[0201] 실시양태 40. 실시양태 7-39 중 어느 하나에 있어서, 암이 체크포인트 억제제를 사용한 치료에 대해 불응성인 방법.

[0202] 실시양태 1-40 중 어느 하나의 방법은 또한 체크포인트 억제제 및/또는 혈관신생의 억제제, 예컨대, 예를 들어 VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0203] 실시양태 41. 종양을 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합과 접촉시키는 단계를 포함하는, 종양 크기를 감소시키는 방법.

[0204] 실시양태 42. 암 환자에게 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

[0205] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제가 암을 상승작용적으로 치료하는 것인 방법.

[0206] 실시양태 44. 암 환자에게 MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 종양에 대한 면역 반응을 개선시키는 방법.

[0207] 실시양태 45. 실시양태 44에 있어서, 종양 내로의 면역 세포의 침윤을 증가시키는 방법.

[0208] 실시양태 46. 실시양태 45에 있어서, NK 세포, 림프구 및/또는 단핵구/대식세포의 침윤을 증가시키는 방법.

[0209] 실시양태 47. 실시양태 45에 있어서, $CD3^+$, $CD244^+$ 및 MMD^+ 면역 세포의 침윤을 증가시키는 방법.

[0210] 실시양태 48. 실시양태 45에 있어서, MOR 길항제 및 체크포인트 억제제가 종양에 대한 면역 반응을 상승작용적으로 개선시키는 것인 방법.

[0211] 실시양태 49. 실시양태 42 내지 49 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

[0212] 실시양태 50. 실시양태 49에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 방법.

[0213] 실시양태 51. 실시양태 42-50 중 어느 하나에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1/PD-L1 경로의 억제제인 방법.

[0214] 실시양태 52. 실시양태 51에 있어서, PD-1/PD-L1 경로의 억제제가 항체인 방법.

[0215] 실시양태 53. 실시양태 52에 있어서, 항체가 PD-1에 결합하는 항체인 방법.

[0216] 실시양태 54. 실시양태 53에 있어서, 항체가 인간화 항체인 방법.

[0217] 실시양태 55. 실시양태 53에 있어서, 인간 항체가 펨브롤리주맙인 방법.

[0218] 실시양태 56. 실시양태 42-55 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제를 경구로 또는 피하로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0219] 실시양태 57. 실시양태 42-56 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0220] 실시양태 58. 실시양태 57에 있어서, 제약 조성물이 변형 방출용으로 제제화된 것인 방법.

[0221] 실시양태 59. 실시양태 42-58 중 어느 하나에 있어서, 체크포인트 억제제가 MOR 길항제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여되는 것인 방법.

[0222] 실시양태 60. 실시양태 42-59 중 어느 하나에 있어서, 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0223] 실시양태 61. 실시양태 42-60 중 어느 하나에 있어서, VEGF의 억제제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0224] 실시양태 62. 실시양태 42-60 중 어느 하나에 있어서, VEGF의 억제제가 항-VEGF 항체인 방법.

[0225] 실시양태 63. 실시양태 62에 있어서, 항체가 인간화된 것인 방법.

[0226] 실시양태 64. 실시양태 62 또는 63에 있어서, 항체가 항-VEGF-A 항체인 방법.

[0227] 실시양태 65. 실시양태 61-64 중 어느 하나에 있어서, VEGF의 억제제가 베바시주맙인 방법.

[0228] 실시양태 66. 실시양태 61-65 중 어느 하나에 있어서, VEGF의 억제제를 정맥내로 주사하는 단계를 포함하는 방법.

[0229] 실시양태 67. 실시양태 61-66 중 어느 하나에 있어서, VEGF의 억제제가 MOR 길항제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여되는 것인 방법.

[0230] 실시양태 68. 실시양태 61-67 중 어느 하나에 있어서, VEGF의 억제제가 체크포인트 억제제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여되는 것인 방법.

[0231] 실시양태 69. MOR 길항제 및 체크포인트 억제제 및/또는 VEGF의 억제제를 포함하는 키트.

[0232] 실시양태 70. 실시양태 69에 있어서, 체크포인트 억제제가 PD-1/PD-L1 경로의 억제제인 키트.

[0233] 실시양태 71. 실시양태 69에 있어서, MOR 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 키트.

[0234] 실시양태 72. 실시양태 71에 있어서, 제약 조성물이 VEGF의 억제제를 추가로 포함하는 것인 키트.

[0235] 실시양태 73. 실시양태 71 또는 72에 있어서, 제약 조성물이 변형 방출, 국소 투여 또는 유리체내 주사용으로 제제화된 것인 키트.

[0236] 실시양태 74. 상승작용적 양의 MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제를 포함하는 조성물.

[0237] 실시양태 75. 실시양태 74에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함하는 것인 조성물.

[0238] 실시양태 76. 실시양태 74에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 조성물.

[0239] 실시양태 77. 실시양태 74-76 중 어느 하나에 있어서, PD-1/PD-L1 경로의 억제제가 항체인 조성물.

[0240] 실시양태 78. 실시양태 74-77 중 어느 하나에 있어서, 항체가 PD-1에 결합하는 항체인 조성물.

[0241] 실시양태 79. 실시양태 78에 있어서, 항체가 인간화 항체인 조성물.

[0242] 실시양태 80. 실시양태 79에 있어서, 인간 항체가 펨브롤리주맙인 방법.

[0243] 실시양태 81. 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합의 용도.

[0244] 실시양태 82. 암을 치료하기 위한, 악셀로프란, 날록세골 또는 그의 조합의 용도.

[0245] 실시양태 83. 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제의 용도.

[0246] 실시양태 84. 암을 치료하기 위한, MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제의 용도.

[0247] 실시양태 85. 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, MOR 길항제 및 VEGF의 억제제의 용도.

[0248] 실시양태 86. 암을 치료하기 위한, MOR 길항제 및 VEGF의 억제제의 용도.

[0249] 실시양태 87. 암을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, MOR 길항제, PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및 VEGF의 억제제의 용도.

[0250] 실시양태 88. 암을 치료하기 위한, MOR 길항제, PD-1/PD-L1 경로의 억제제 및 VEGF의 억제제의 용도.

[0251] 실시양태 89. 실시양태 85-88 중 어느 하나에 있어서, VEGF 억제제가 항-VEGF-A 항체인 용도.

[0252] 실시양태 90. 실시양태 89에 있어서, VEGF의 억제제가 베바시주맙인 용도.

[0253] 실시양태 91. 실시양태 83-90 중 어느 하나에 있어서, PD-1/PD-L1 경로의 억제제가 항체인 용도.

[0254] 실시양태 92. 실시양태 83-91 중 어느 하나에 있어서, 항체가 PD-1에 결합하는 항체인 용도.

[0255] 실시양태 93. 실시양태 92에 있어서, 항체가 인간화 항체인 용도.

[0256] 실시양태 94. 실시양태 93에 있어서, 인간 항체가 펨브롤리주맙인 용도.

[0257] 실시양태 95. PD-1/PD-L1 경로를 억제하는 요법을 받고 있는 환자에서 암을 치료하기 위한, MOR 길항제의 용도.

[0258] 실시양태 96. 실시양태 83-95 중 어느 하나에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란, 날록세골, 메틸날트렉손 또는 그의 조합을 포함하는 것인 용도.

[0259] 실시양태 97. 실시양태 96에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 용도.

[0260] 실시양태 98. 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 MOR 길항제 및 PD-1/PD-L1 경로의 억제제를 포함하는 조합물로서, 방법은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 것인 조합물.

[0261] 실시양태 99. 실시양태 98에 있어서, MOR 길항제가 악셀로프란인 조합물.

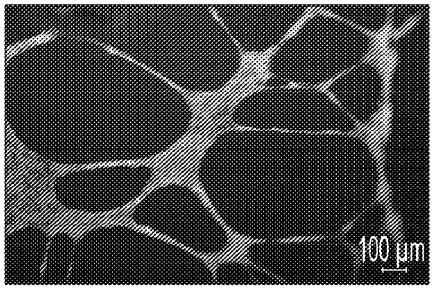
[0262] 실시양태 100. 실시양태 98 또는 99에 있어서, PD-1/PD-L1 경로의 억제제가 펨브롤리주맙인 조합물.

[0263] 실시양태 101. 실시양태 98 또는 99에 있어서, VEGF의 억제제를 추가로 포함하는 조합물.

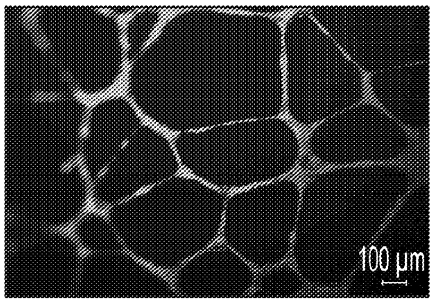
[0264] 실시양태 98 내지 101 중 어느 하나에 있어서, VEGF의 억제제가 베바시주맙인 조합물. 본원에 인용되거나 기재된 각각의 특허, 특허 출원 및 공보의 개시내용은 모든 목적을 위해 각각 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

도면1a

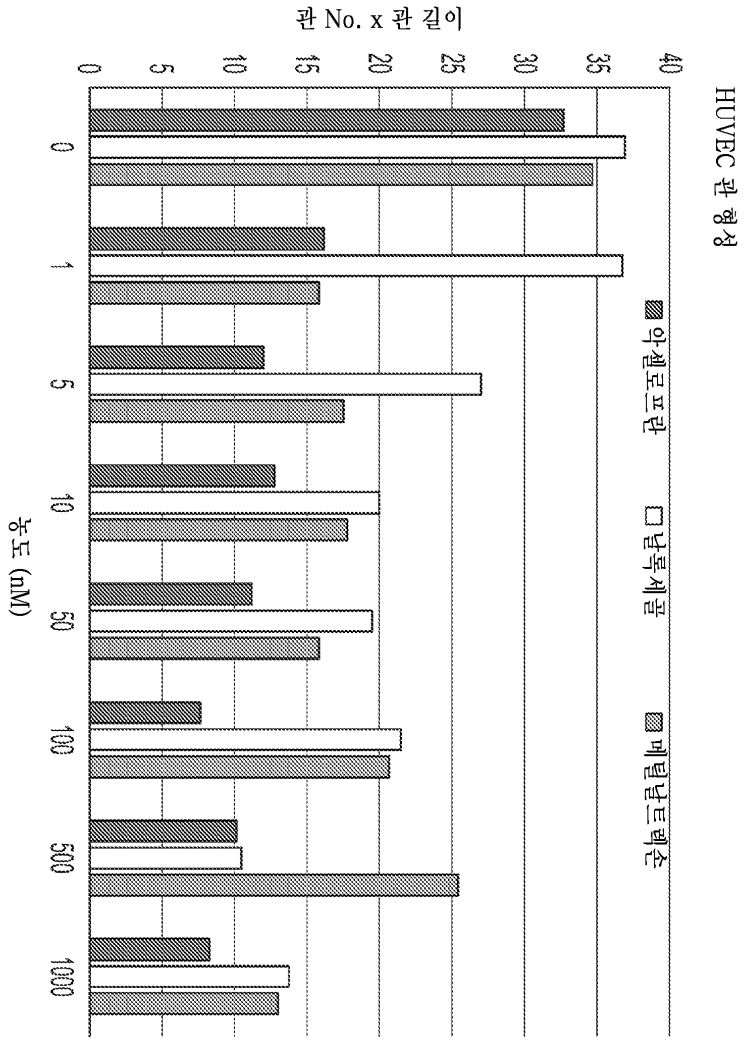


대조군

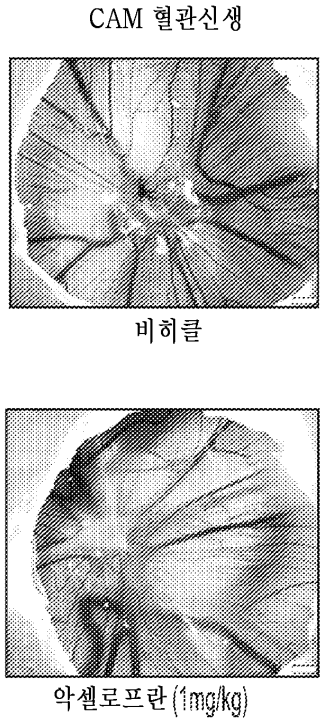


악셀로프란 (500 nM)

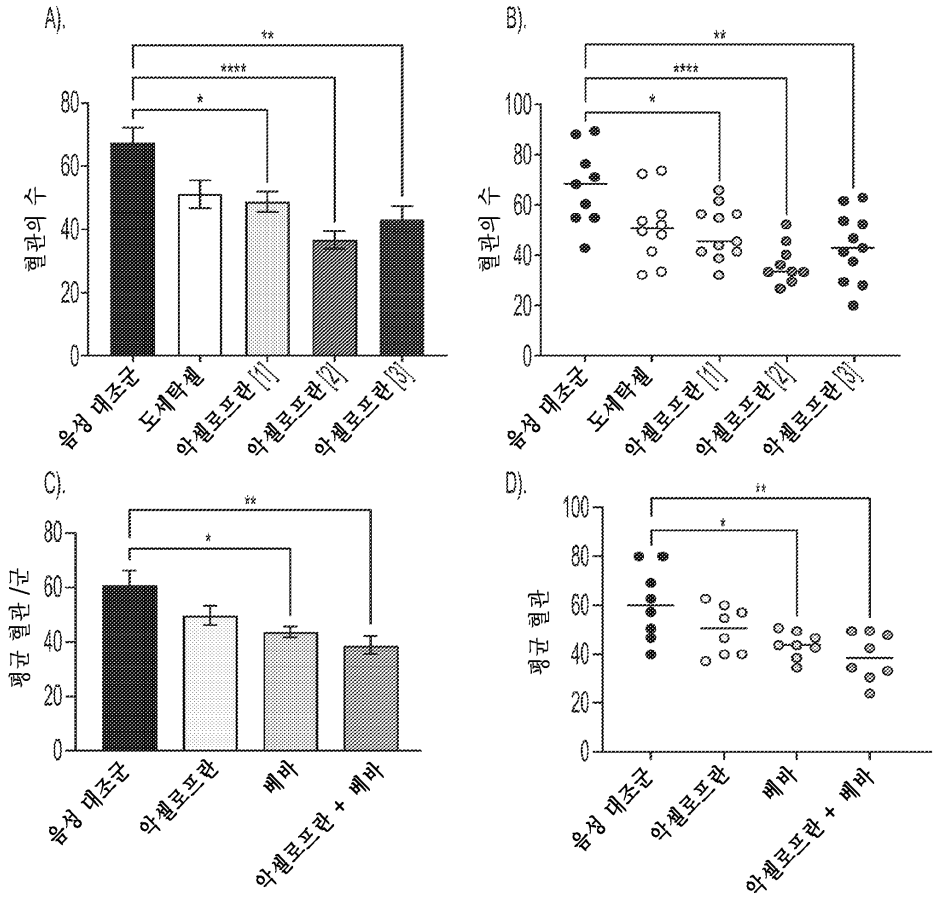
도면1b


HUVEC 관 형성
관 No. x 관 길이
0
5
10
15
20
25
30
35
40
농도 (nM)
0
1
5
10
50
100
500
1000
악셀로프란
날록세골
메틸날트렉손

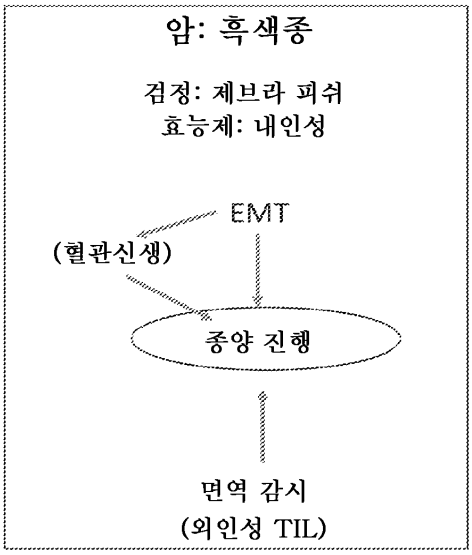
도면2a


CAM 혈관신생
비히클
악셀로프란(1mg/kg)

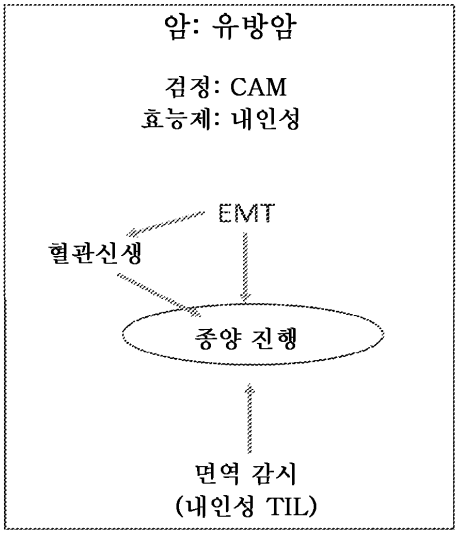
도면2b


A).
혈관의 수
음성 대조군
도세탁셀
악셀로프란 [1]
악셀로프란 [2]
악셀로프란 [3]
B).
혈관의 수
C).
평균 혈관 /군
D).
평균 혈관

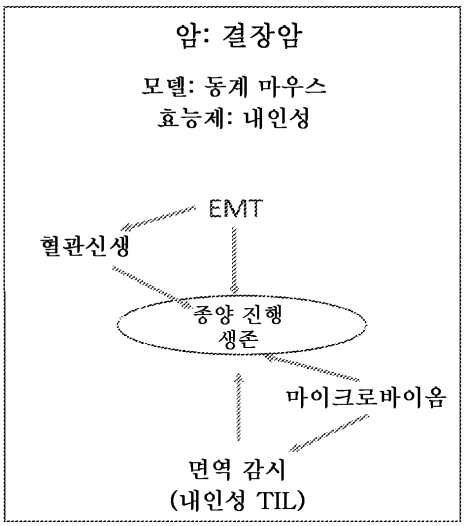
도면3a


암: 흑색종
검정: 제브라 피쉬
효능제: 내인성
EMT
(혈관신생)
종양 진행
면역 감시
(외인성 TIL)

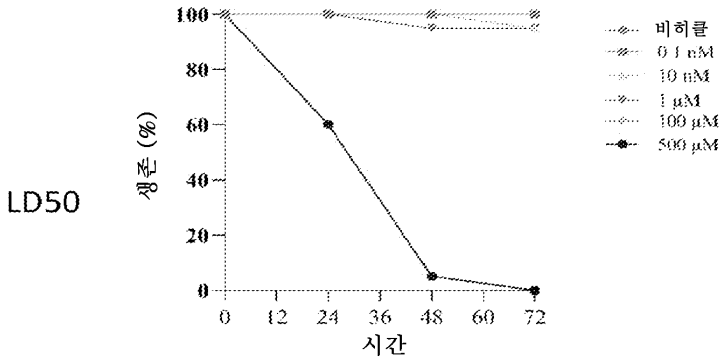
도면3b


암: 유방암
검정: CAM
효능제: 내인성
EMT
혈관신생
종양 진행
면역 감시
(내인성 TIL)

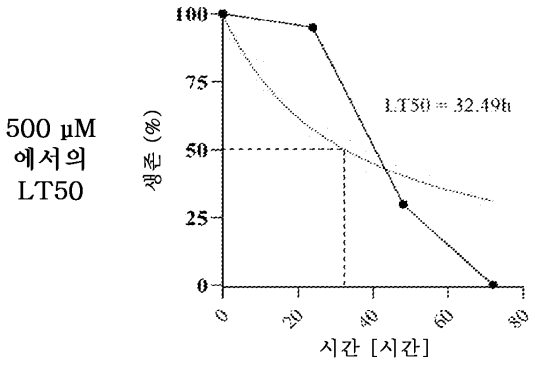
도면3c



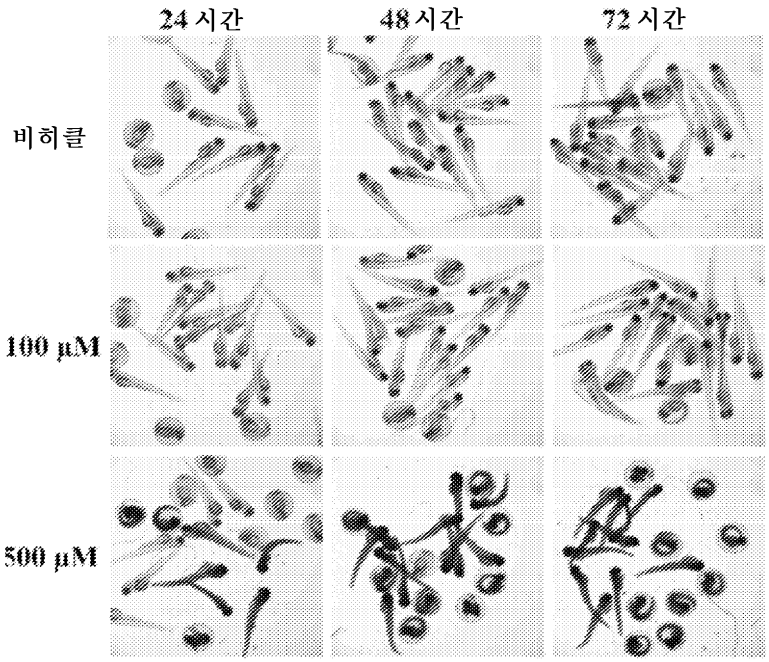
도면4a



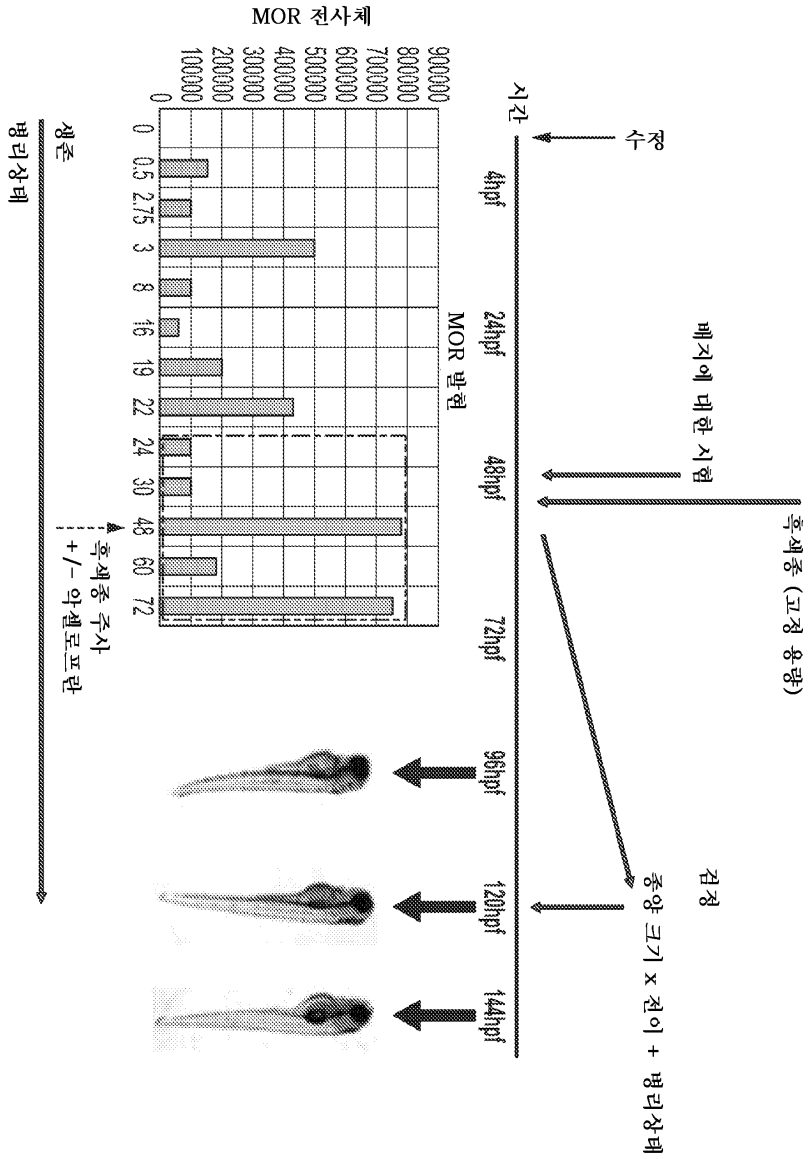
도면4b



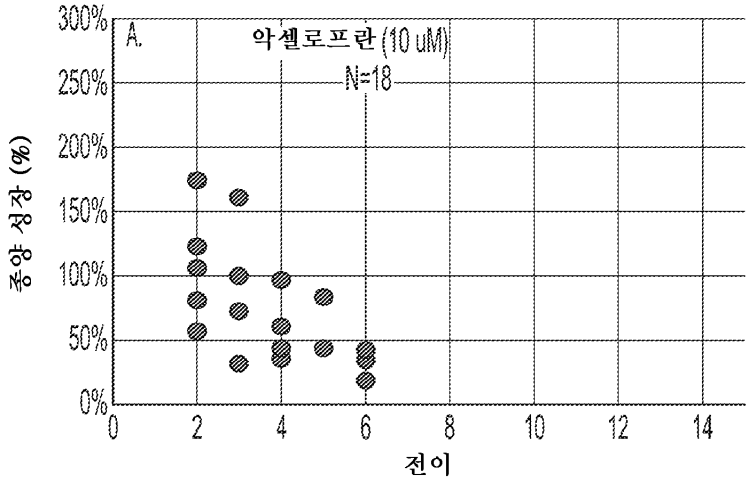
도면4c



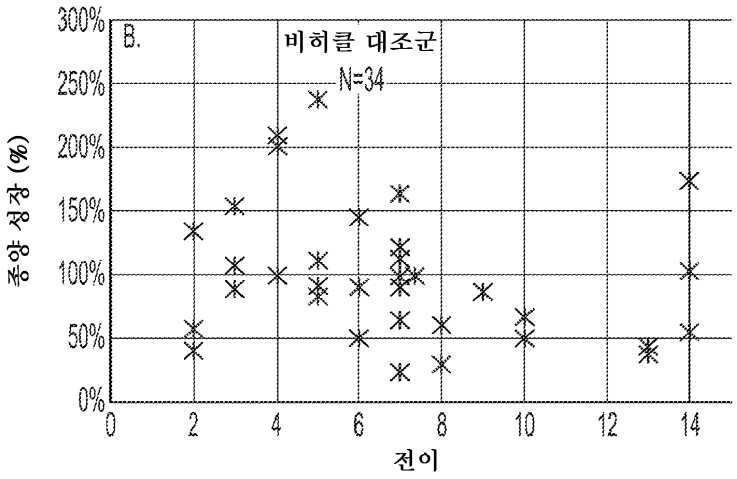
도면5


MOR 전사체
900000
800000
700000
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
0 0.5 2.75 3 8 16 19 22 24 30 48 60 72
MOR 발현
시간
수정
4hpf
24hpf
48hpf
72hpf
96hpf
120hpf
144hpf
배지에 대한 시험
흑색종 (고정 용량)
검정
종양 크기 x 전이 + 병리상태
생존
병리상태
흑색종 주사
+/- 악셀로프란

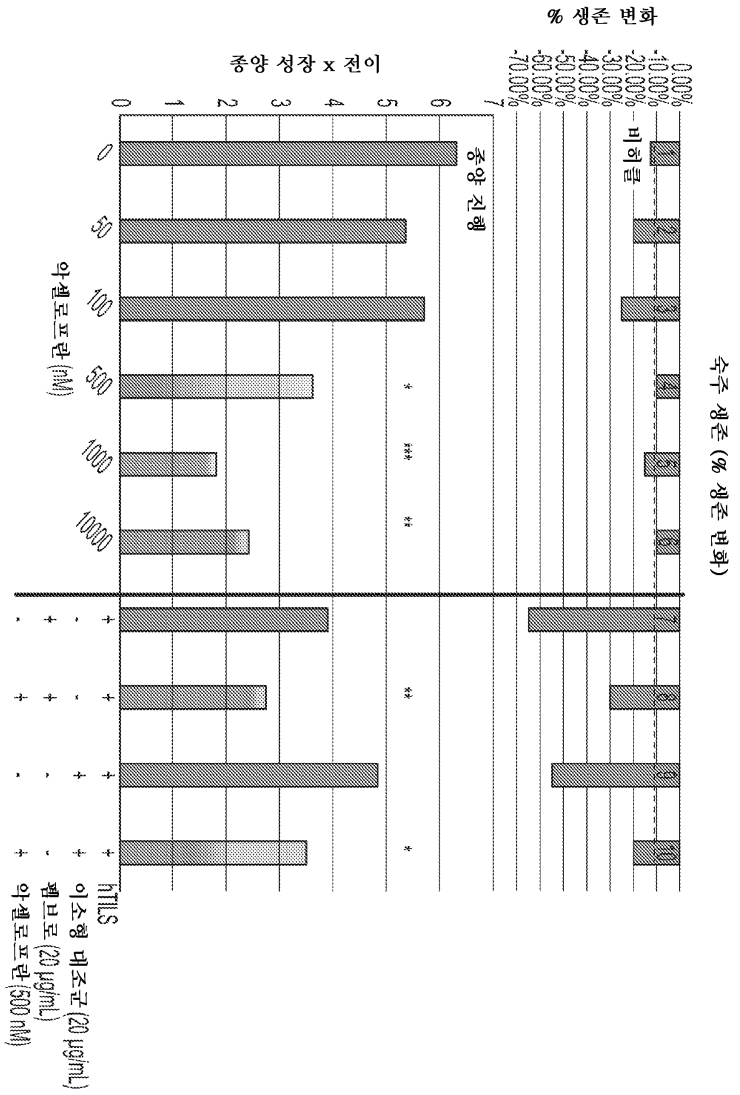
도면6a


A.
악셀로프란 (10 uM)
N=18
종양 성장 (%)
300%
250%
200%
150%
100%
50%
0%
0
2
4
6
8
10
12
14
전이

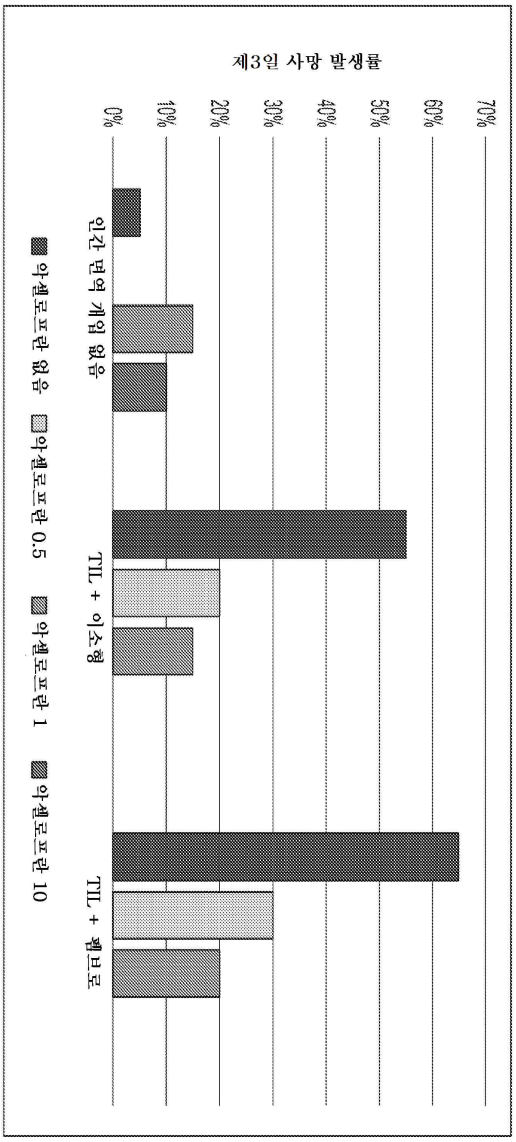
도면6b


B.
비히클 대조군
N=34
종양 성장 (%)
300%
250%
200%
150%
100%
50%
0%
0
2
4
6
8
10
12
14
전이

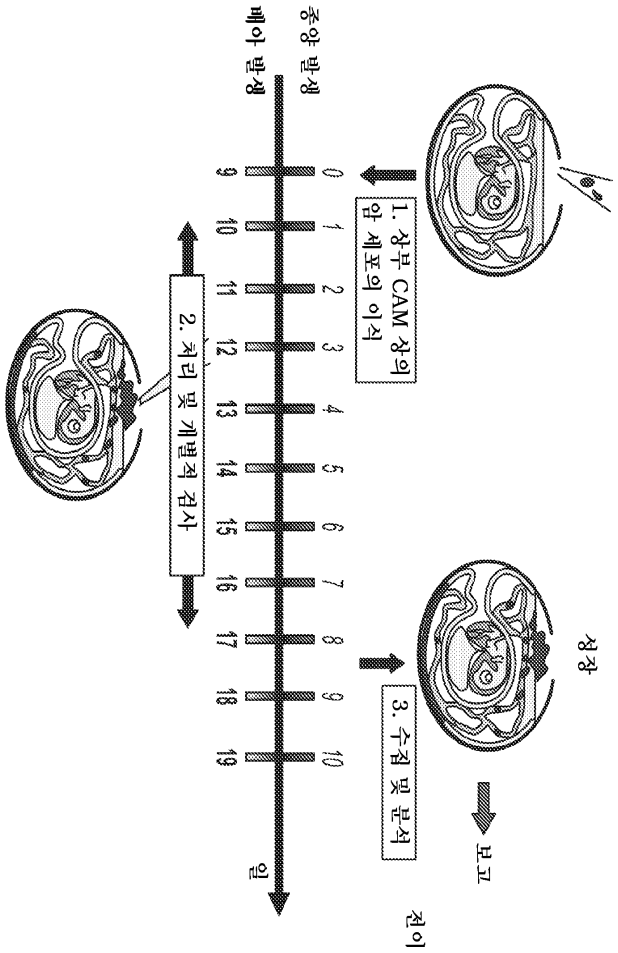
도면7


% 생존 변화
종양 성장 x 전이
숙주 생존 (% 생존 변화)
비히클
종양 진행
아셀로프란 (nM)
0
50
100
500
1000
10000
hTLS
이수형 대조군 (20 μg/mL)
펩브로 (20 μg/mL)
아셀로프란 (500 nM)

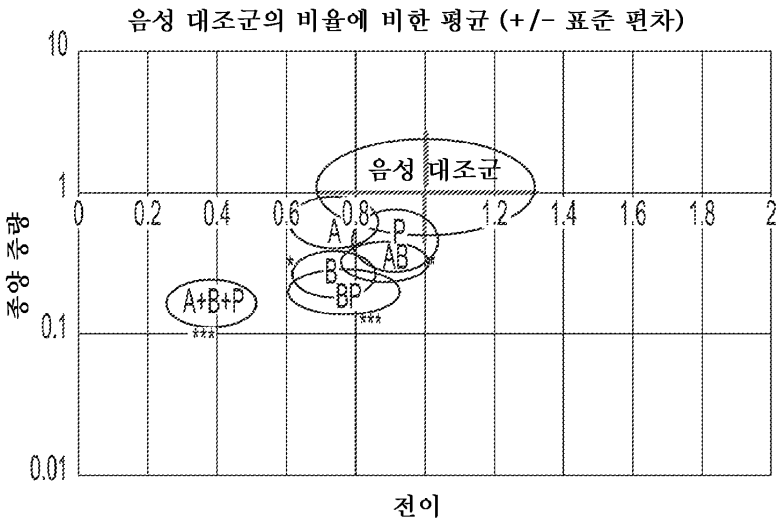
도면8


제3일 사망 발생률
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
인간 면역 개입 없음
TIL + 이소형
TIL + 펨브로
아셀로프란 없음
아셀로프란 0.5
아셀로프란 1
아셀로프란 10

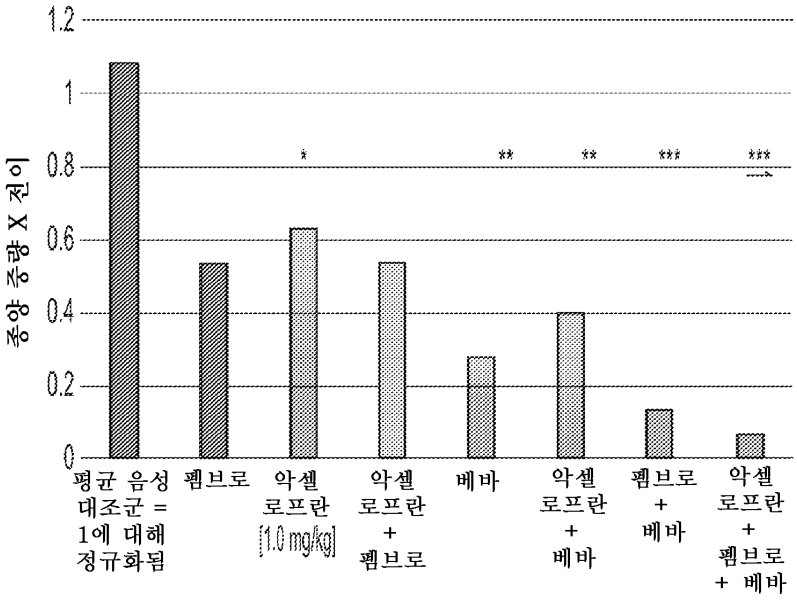
도면9


배아 발생
종양 발생
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
일
1. 상부 CAM 상의 암 세포의 이식
2. 처리 및 개별적 검사
3. 수집 및 분석
보고
성장
전이

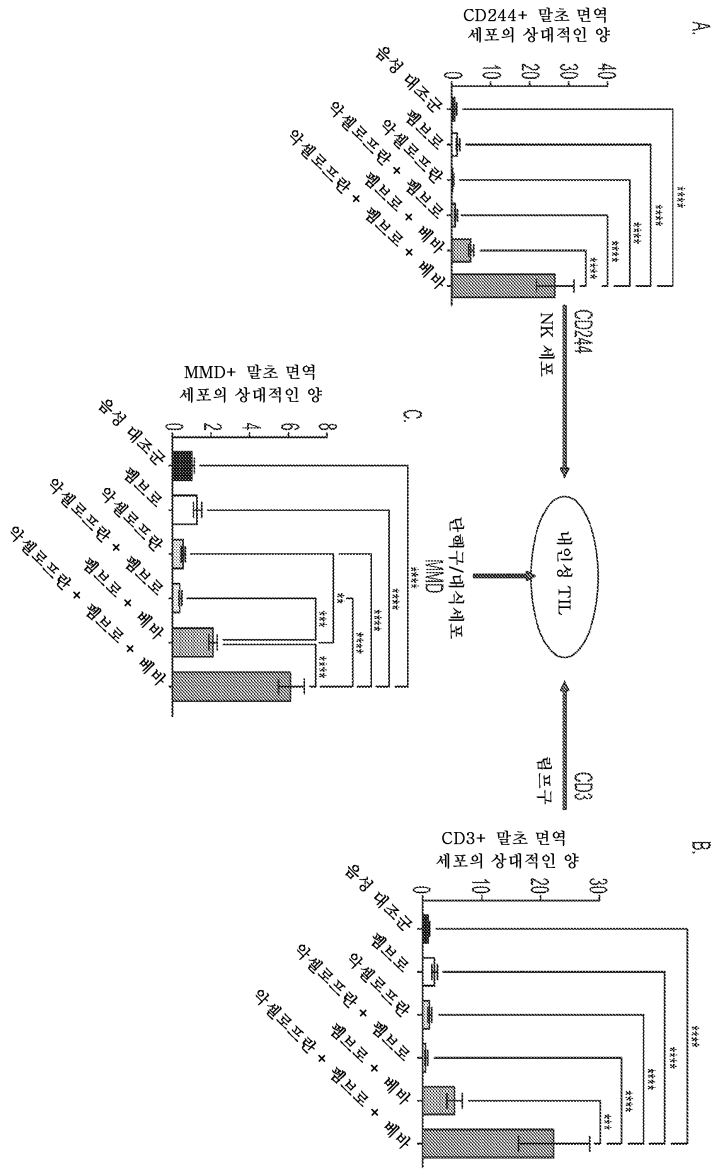
도면10a


음성 대조군의 비율에 비한 평균 (+/- 표준 편차)
종양 중량
10
1
0.1
0.01
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.2
1.4
1.6
1.8
2
음성 대조군
A
P
AP
B
BP
A+B+P
***
전이

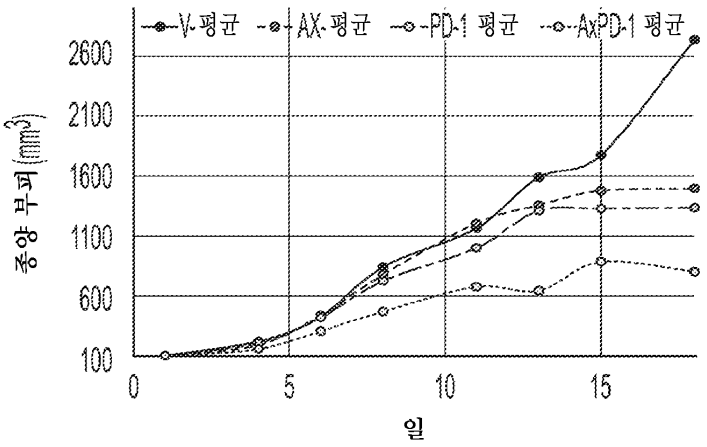
도면10b


종양 중량 X 전이
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
*
**
**
***
***
평균 음성 대조군 = 1에 대해 정규화됨
퀌브로
악셀로프란 [1.0 mg/kg]
악셀로프란 + 퀌브로
베바
악셀로프란 + 베바
퀌브로 + 베바
악셀로프란 + 퀌브로 + 베바

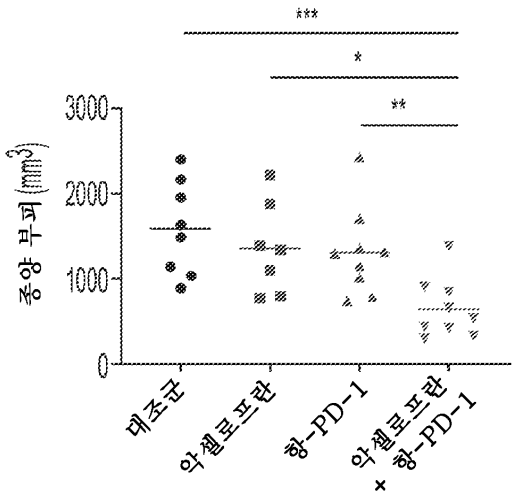
도면11


A.
CD244+ 말초 면역
세포의 상대적인 양
음성 대조군
캠브로
악셀로포란
악셀로포란 + 캠브로
악셀로포란 + 캠브로 + 베바
CD244
NK 세포
B.
CD3+ 말초 면역
세포의 상대적인 양
CD3
탭프구
C.
MMD+ 말초 면역
세포의 상대적인 양
MMD
단핵구/대식세포
바인상 TIL

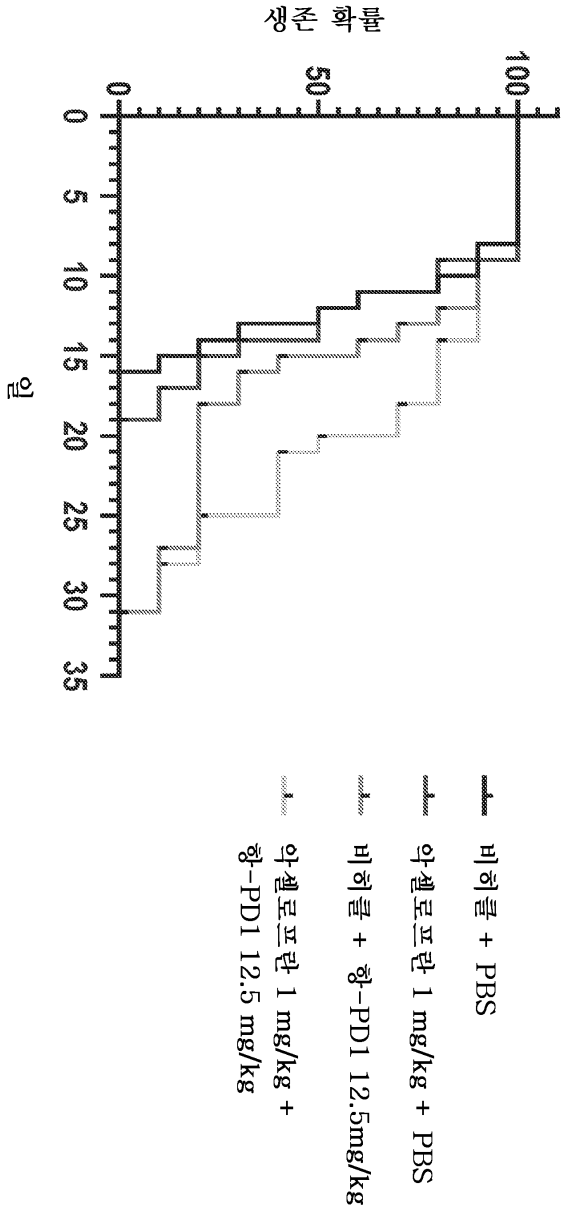
도면12a


V 평균
AX 평균
PD-1 평균
AxPD-1 평균
종양 부피 (mm3)
2600
2100
1600
1100
600
100
0
5
10
15
일

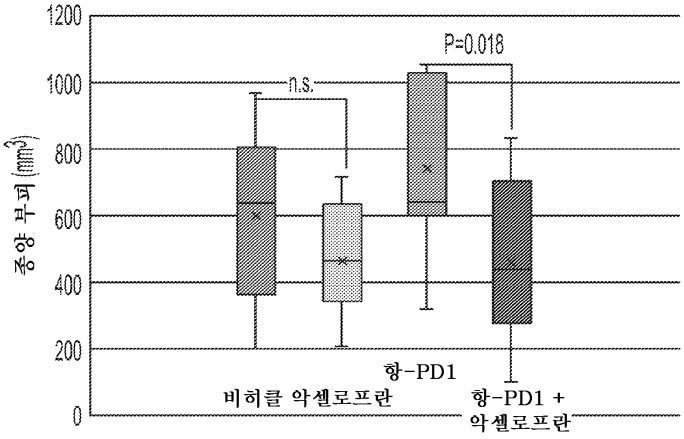
도면12b



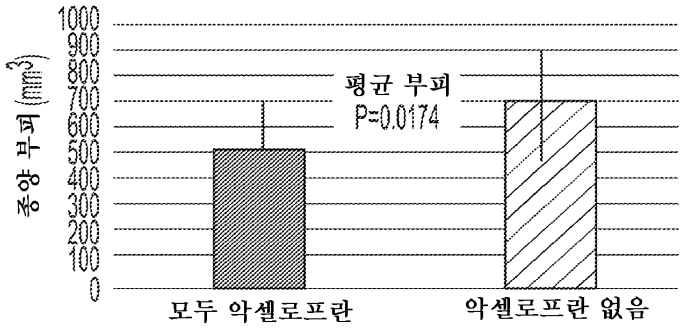
도면13


생존 확률
0
50
100
0
5
10
15
20
25
30
35
일
비히클 + PBS
악쎌로프란 1 mg/kg + PBS
비히클 + 항-PD1 12.5mg/kg
악쎌로프란 1 mg/kg +
항-PD1 12.5 mg/kg

도면14a



도면14b



도면14c

