(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-508131
(P2025-508131A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全43頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-553807(P2024-553807)
(86)(22)出願日　令和5年3月10日(2023.3.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月8日(2024.11.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/064088
(87)国際公開番号　WO2023/173055
(87)国際公開日　令和5年9月14日(2023.9.14)
(31)優先権主張番号　63/318,465
(32)優先日　令和4年3月10日(2022.3.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524336896
グリシックス・モア・インコーポレイテッド
Ｇｌｙｃｙｘ ＭＯＲ Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９４１２１カリフォルニア州サンフランシスコ、ギアリー・ブールバード５６５４、ナンバー２１０１８１
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(74)代理人　100221534
弁理士　藤本 志穂
(72)発明者　ジョンソン，ローリン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　μオピオイド受容体アンタゴニストで癌および他の状態を処置する方法

(57)【要約】
血管新生を低減するかまたは癌を処置するための、μオピオイド受容体（MOR）アンタゴニスト（例えばアクセロプラン）を単独、またはチェックポイント阻害薬（例えばPD-1/PD-L1経路阻害薬（例えば抗体、例えばペムブロリズマブ））および／またはVEGF阻害薬（例えばベバシズマブ）と組み合わせて用いる、組成物および方法を提供する。また、血管新生を低減するかまたは癌を処置するための、MORアンタゴニスト（例えばアクセロプラン）を単独、またはチェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬と組み合わせて含むキットを提供する。

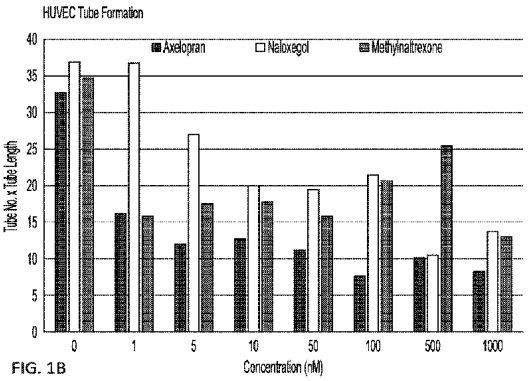


FIG. 1B

【特許請求の範囲】
【請求項１】
内皮細胞をμオピオイド受容体（ＭＯＲ）アンタゴニストと接触させることを含む、内皮細胞増殖を低減または阻害する方法。
【請求項２】
方法が、内皮細胞増殖を阻害する、請求項1に記載の方法。
【請求項３】
ＭＯＲアンタゴニストを、血管新生の低減を必要とする患者に投与することを含む、患者において血管新生を低減する方法。
【請求項４】
方法が、血管新生を阻害する、請求項3に記載の方法。
【請求項５】
方法が、眼の血管新生を低減または阻害する、請求項3または4に記載の方法。
【請求項６】
患者が、乾癬を有する、請求項3または4に記載の方法。
【請求項７】
ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において血管新生を低減する方法。
【請求項８】
方法が、血管新生を阻害する、請求項7に記載の方法。
【請求項９】
ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において腫瘍増殖を低減する方法。
【請求項１０】
方法が、腫瘍増殖を阻害する、請求項9に記載の方法。
【請求項１１】
ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において転移を低減する方法。
【請求項１２】
方法が、転移を阻害する、請求項11に記載の方法。
【請求項１３】
ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、腫瘍への免疫応答を改善する方法。
【請求項１４】
方法が、腫瘍へ免疫細胞の浸潤を増加させる、請求項13に記載の方法。
【請求項１５】
方法が、ＮＫ細胞、リンパ球および／または単球/マクロファージの浸潤を増加させる、請求項13に記載の方法。
【請求項１６】
方法が、$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞の浸潤を増加させる、請求項13に記載の方法。
【請求項１７】
癌が、黒色腫、結腸癌、膵臓癌または乳癌である、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
患者が、オピオイド処置を受けていない、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
方法が、オピオイドを投与することを含まない、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】

ＭＯＲアンタゴニストが、メチルナルトレキソンを含まない、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、ナルデメジン、アルビモパン、またはこれらの組合せである、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプランである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストを経口投与することを含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストを皮下投与することを含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストを硝子体内投与することを含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストを局所投与することを含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
医薬組成物が、調節放出のために製剤化されている、請求項１９に記載の方法。
【請求項２９】
アクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せを癌患者に投与することを含む、癌を処置する方法。
【請求項３０】
方法が、アクセロプランを投与することを含む、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
方法が、血管新生、腫瘍増殖および／または転移を低減する、請求項２９または３０に記載の方法。
【請求項３２】
方法が、血管新生、腫瘍増殖および／または転移を阻害する、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
方法が、外因性オピオイドを投与することを含まない、請求項２９～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
患者が、オピオイド処置を受けていない、請求項２９～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
癌が、黒色腫、結腸癌、膵臓癌または乳癌である、請求項２９～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストを経口投与することを含む、請求項２９～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストを皮下投与することを含む、請求項２９～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】

方法が、ＭＯＲアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む、請求項２９～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
医薬組成物が、調節放出、局所投与または硝子体内注射のために製剤化されている、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
癌が、チェックポイント阻害薬での処置に抵抗性である、請求項７～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
腫瘍をアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せと接触させることを含む、腫瘍サイズを減少させる方法。
【請求項４２】
ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬を癌患者に投与することを含む、癌を処置する方法。
【請求項４３】
ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬が、癌を相乗的に処置する、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬を癌患者に投与することを含む、腫瘍への免疫応答を改善する方法。
【請求項４５】
方法が、腫瘍へ免疫細胞の浸潤を増加させる、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
方法が、ＮＫ細胞、リンパ球および／または単球/マクロファージの浸潤を増加させる、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
方法が、$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞の浸潤を増加させる、請求項４５に記載の方法。
【請求項４８】
ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬が、腫瘍への免疫応答を相乗的に改善する、請求項４５に記載の方法。
【請求項４９】
ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、またはこれらの組合せを含む、請求項４２～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプランである、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
チェックポイント阻害薬が、ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬である、請求項４２～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬が、抗体である、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
抗体が、ＰＤ-１に結合する抗体である、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
抗体が、ヒト化抗体である、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
ヒト抗体が、ペムブロリズマブである、請求項５３に記載の方法。
【請求項５６】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストを経口または皮下投与することを含む、請求項４２～５５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５７】
方法が、ＭＯＲアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む、請求項４２～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
医薬組成物が、調節放出のために製剤化されている、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
チェックポイント阻害薬が、ＭＯＲアンタゴニストと同時、その前またはその後に投与される、請求項４２～５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
方法が、チェックポイント阻害薬を投与することを含む、請求項４２～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
方法が、ＶＥＧＦ阻害薬を投与することを含む、請求項４２～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
ＶＥＧＦ阻害薬が、抗ＶＥＧＦ抗体である、請求項４２～６０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
抗体が、ヒト化抗体である、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
抗体が、抗ＶＥＧＦ-Ａ抗体である、請求項６２または６３に記載の方法。
【請求項６５】
ＶＥＧＦ阻害薬が、ベバシズマブである、請求項６１～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
ＶＥＧＦ阻害薬を静脈内注射することを含む、請求項６１～６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
ＶＥＧＦ阻害薬が、ＭＯＲアンタゴニストと同時、その前またはその後に投与される、請求項６１～６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
ＶＥＧＦ阻害薬が、チェックポイント阻害薬と同時、その前またはその後に投与される、請求項６１～６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬を含む、キット。
【請求項７０】
チェックポイント阻害薬が、ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬である、請求項６９に記載のキット。
【請求項７１】
キットが、ＭＯＲアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を含む、請求項６９に記載のキット。
【請求項７２】
医薬組成物が、ＶＥＧＦ阻害薬をさらに含む、請求項７１に記載のキット。
【請求項７３】
医薬組成物が、調節放出、局所投与または硝子体内注射のために製剤化されている、請求項７１または７２に記載のキット。
【請求項７４】
ＭＯＲアンタゴニストとＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬の相乗量を含む、組成物。
【請求項７５】
ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、またはこれらの組合せを含む、請求項７４に記載の組成物。

【請求項７６】
ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプランである、請求項74に記載の組成物。
【請求項７７】
ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬が、抗体である、請求項７４～７６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７８】
抗体が、ＰＤ-１に結合する抗体である、請求項７４～７７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７９】
抗体が、ヒト化抗体である、請求項78に記載の組成物。
【請求項８０】
ヒト抗体が、ペムブロリズマブである、請求項79に記載の方法。
【請求項８１】
癌を処置するための医薬の製造におけるアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せの使用。
【請求項８２】
癌を処置するためのアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せの使用。
【請求項８３】
癌を処置するための医薬の製造におけるＭＯＲアンタゴニストとＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬の使用。
【請求項８４】
癌を処置するためのＭＯＲアンタゴニストとＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬の使用。
【請求項８５】
癌を処置するための医薬の製造におけるＭＯＲアンタゴニストとＶＥＧＦ阻害薬の使用。
【請求項８６】
癌を処置するためのＭＯＲアンタゴニストとＶＥＧＦ阻害薬の使用。
【請求項８７】
癌を処置するための医薬の製造におけるＭＯＲアンタゴニストとＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬とＶＥＧＦ阻害薬の使用。
【請求項８８】
癌を処置するためのＭＯＲアンタゴニストとＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬とＶＥＧＦ阻害薬の使用。
【請求項８９】
ＶＥＧＦ阻害薬が、抗ＶＥＧＦ-Ａ抗体である、請求項８５～８８のいずれか一項に記載の使用。
【請求項９０】
ＶＥＧＦ阻害薬が、ベバシズマブである、請求項89に記載の使用。
【請求項９１】
ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬が、抗体である、請求項８３～９０のいずれか一項に記載の使用。
【請求項９２】
抗体が、ＰＤ-１に結合する抗体である、請求項８３～９１のいずれか一項に記載の使用。
【請求項９３】
抗体が、ヒト化抗体である、請求項92に記載の使用。
【請求項９４】
ヒト抗体が、ペムブロリズマブである、請求項93に記載の使用。
【請求項９５】
ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路を阻害する治療を受けている患者における癌を処置するためのＭＯＲアンタゴニストの使用。
【請求項９６】
ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、

またはこれらの組合せを含む、請求項83～95のいずれか一項に記載の使用。
【請求項９７】
MORアンタゴニストが、アクセロプランである、請求項96に記載の使用。
【請求項９８】
癌を処置する方法で用いるための、MORアンタゴニストおよびPD-1/PD-L1経路阻害薬を含む組合せであって、該方法が、処置を必要とする対象体に組合せを投与することを含む、組合せ。
【請求項９９】
MORアンタゴニストが、アクセロプランである、請求項98に記載の組合せ。
【請求項１００】
PD-1/PD-L1経路阻害薬が、ペムブロリズマブである、請求項98または99に記載の組合せ。
【請求項１０１】
組合せが、VEGF阻害薬をさらに含む、請求項98または99に記載の組合せ。
【請求項１０２】
VEGF阻害薬が、ベバシズマブである、請求項98～101のいずれか一項に記載の組合せ。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本願は、2022年3月10日出願の米国仮出願第63/318,465号の利益を主張し、この内容は、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする。
【０００２】
（発明の分野）
本開示は、血管新生および癌を処置するための、μオピオイド受容体（MOR）アンタゴニスト、特にアクセロプラン単独、またはPD-1/PD-L1経路阻害薬および／またはVEGF阻害薬と組み合わせた使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
μオピオイド受容体（MOR）アンタゴニストは、オピオイド依存およびアルコール依存を処置するために一般的に用いられている。また、μオピオイドアゴニスト、例えばモルヒネの処置に関連する副作用を処置するためにも用いられている。これらの副作用の一部には、例えば癌患者および術後イレウスにおける、腸機能不全が含まれる。
【０００４】
また、MORアンタゴニストは、他の有望な用途を示す。例えば、国際公開第2016/061531号は、要約によれば、「対象体において腫瘍増殖、腫瘍転移および／または腫瘍細胞の異常増殖を防止または処置するための方法であって、メチルナルトレキソンを含む医薬組成物の投与を含む、方法」を開示している。MORアンタゴニストは、広く使用されており、国際公開第2016/061531号を鑑みると、特に従来の化学療法と比較した場合、患者において比較的高い耐性を示すため、MORアンタゴニストは、癌を処置するための魅力的な標的である。
【０００５】
血管新生および癌に対する更なる処置が必要とされている。
【発明の概要】
【０００６】
本開示は、血管新生および癌を処置するための、μオピオイド受容体（MOR）アンタゴニスト、特にアクセロプラン単独、またはPD-1/PD-L1経路阻害薬および／またはVEGF阻害薬と組み合わせた使用に関する。
【０００７】

本開示の一態様は、MORアンタゴニスト（例えばアクセロプラン）の使用による血管新生の低減および阻害に関する。一実施態様は、内皮細胞をMORアンタゴニストと接触させることを含む、内皮細胞増殖を低減または阻害する方法に関する。別の実施態様は、MORアンタゴニストを、血管新生の低減を必要とする患者に投与することを含む、患者において血管新生を低減する方法に関する。さらに別の実施態様は、MORアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において血管新生を低減する方法に関する。

【０００８】

本開示の別の態様は、癌を処置するかまたは癌の特定の態様を処置するための、MORアンタゴニストの使用に関する。したがって、一実施態様は、MORアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において腫瘍増殖を低減する方法に関する。別の実施態様は、MORアンタゴニストを、癌患者に投与することにより、癌患者において転移を低減する方法に関する。

【０００９】

さらに別の実施態様は、MORアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、腫瘍への免疫応答を改善する方法に関する。特定の実施態様において、方法は、腫瘍への免疫細胞、例えばNK細胞、リンパ球および／または単球/マクロファージの浸潤を含む。例えば、方法は、$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞の浸潤を含む。

【００１０】

特定の実施態様において、本開示は、アクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せを、癌患者に投与することにより、癌を処置する方法に関する。一実施態様において、方法は、血管新生、腫瘍増殖および／または転移を低減する。あるいは、方法は、血管新生、腫瘍増殖および／または転移を阻害する。いくつかの実施態様において、癌は、黒色腫、結腸癌、膵臓癌または乳癌である。

【００１１】

本開示はまた、MORアンタゴニストをチェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬と組み合わせて用いる併用治療を提供する。

【００１２】

本開示のさらに別の実施態様は、MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬を癌患者に投与することを含む、癌を処置する方法に関する。この実施態様において、MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬が、癌を相乗的に処置する。

【００１３】

本開示のさらに別の実施態様は、MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬を癌患者に投与することを含む、腫瘍への免疫応答を改善する方法に関する。特定の実施態様において、方法は、腫瘍への免疫細胞（例えばNK細胞、リンパ球、および／または単球/マクロファージ）の浸潤を含む。特定の実施態様において、方法は、$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞の浸潤を含む。方法のいくつかの実施態様において、MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬は、腫瘍への免疫応答を相乗的に改善する。

【００１４】

いくつかの実施態様において、本開示の方法および併用治療は、オピオイド処置を受けていない患者を処置するのに特に有用である。他の実施態様において、本開示の方法および併用治療は、オピオイド処置を受けている患者を処置するのに特に有用である。

【００１５】

方法および併用治療の特定の実施態様において、MORアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、またはこれらの組合せを含む。特定の好ましい実施態様において、MORアンタゴニストは、アクセロプランである。いくつかの実施態様において、MORアンタゴニストは、メチルナルトレキソン、ナルトレキソン、および／またはナロキソンを含まない（すなわち除外する）。

【００１６】

併用治療のいくつかの実施態様において、チェックポイント阻害薬は、PD-1/PD-L1経路阻害薬である。例えば、PD-1/PD-L1経路阻害薬は、抗体、例えばPD-1に結合する抗体である。いくつかの実施態様において、抗体は、ヒト化抗体、例えばペムブロリズマブである。

【００１７】

併用治療の他の実施態様において、VEGF阻害薬は、抗VEGF抗体、例えば抗VEGF-A抗体である。一実施態様において、抗VEGF抗体は、ヒト化抗体である。特定の実施態様において、VEGF阻害薬は、ベバシズマブである。併用治療の特定の実施態様において、VEGF阻害薬は、静脈内注射される。

【００１８】

方法または併用治療において、様々な投与経路が用いられる。一実施態様において、方法または併用治療は、MORアンタゴニストを経口または皮下投与することを含む。

【００１９】

本開示の方法および併用治療は、MORアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む。一実施態様において、このような組成物は、調節放出のために製剤化されている。

【００２０】

併用治療で用いられる場合、チェックポイント阻害薬は、MORアンタゴニストと同時、その前またはその後に投与される。同様に、VEGFアンタゴニストは、MORアンタゴニストと同時、その前またはその後に投与される。さらに、VEGF阻害薬は、PD-1/PD-L1経路阻害薬と同時、その前またはその後に投与される。

【００２１】

本開示のさらに別の実施態様は、腫瘍をアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せと接触させることを含む、腫瘍サイズを減少させる方法に関する。本開示はまた、MORアンタゴニスト（例えばアクセロプラン）、チェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬を含むキットに関する。

【００２２】

本発明の他の特徴および利点は以下の詳細な説明および例から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

本発明を例示する目的で、図面には本発明の特定の実施態様が示されている。しかしながら、本発明は、図面に示されている実施態様の正確な配置および手段に限定されない。

【００２４】

【図１】図1Aおよび図1Bは、MORアンタゴニスト濃度の増加（0～1000nM）下でのHUVEC細胞のチューブ形成を示す。アクセロプランをナロキセゴールおよびメチルナルトレキソン（MNTX）と比較する。

【００２５】

【図２】図2Aおよび2Bは、ドセタキセルと比較して、ニワトリCAMアッセイにおけるMORアンタゴニスト（アクセロプラン）濃度の増加（0、0.1、0.5、1.0mg/kg）下での血管形成を示す。図2Aは、CAM血管新生の画像を示す。図2BのパネルA)～D)は、CAM血管新生に対するアクセロプラン、ベバシズマブおよびアクセロプラン＋ベバシズマブの影響を試験したグラフを示す。

【００２６】

【図３】図3A～3Cは、腫瘍の進行に対する内因性MOR活性の寄与を評価するのに用いた3つのモデル系の概略図を示す。図3Aは、黒色腫モデル系の概略図を示す。図3Bは、乳癌モデル系の概略図を示す。図3Cは、結腸癌モデル系の概略図を示す。

【００２７】

【図４】図4A～図4Cは、インキュベーション水中のアクセロプラン濃度の増加下で、ゼブラフィッシュ幼生が72時間まで生存することを示す。図4Aおよび図4Bは、時間の関数として生存率を測定するグラフを示す。図4Cは、ビヒクル、100μMアクセロプラン

および500μMアクセロプランに曝露して24時間、48時間および72時間でのゼブラフィッシュ幼生の写真を示す。100μMまでの用量では、ビヒクル対照と変わらないレベルで生存および病理学的病変の発生が認められた。

【００２８】

【図５】図5は、ゼブラフィッシュ幼生の成長の時間経過の概略図を示す。

【００２９】

【図６】図6Aおよび図6Bは、10μMのアクセロプラン（n=18）（図6A）またはビヒクル対照（n=32）（図6B）で処置したゼブラフィッシュにおける、転移数（x軸）に対する黒色腫の腫瘍増殖サイズ（y軸）（ビヒクル対照の%として正規化）の代表的な図を示す。

【００３０】

【図７】図7は、アクセロプラン濃度の増加またはチェックポイント阻害薬のペムブロリズマブの存在下での、黒色腫の腫瘍の進行（腫瘍サイズ×転移数）の概要を示す。ペムブロリズマブを用いた実験では、外因性腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を注入した。更なる対照には、TIL単独、およびアクセロプラン（500nM）およびペムブロリズマブ併用、およびTIL単独、およびアクセロプラン（500nM）併用の効果が含まれていた。*＝＜0.05、**＝＜0.005、***＝＜0.0005。

【００３１】

【図８】図8は、受精後48時間で試験物質に曝露した後の72時間にわたるゼブラフィッシュ幼生の死亡率を示す。

【００３２】

【図９】図9は、CAMアッセイにおける腫瘍の進行の概要を示す。

【００３３】

【図１０Ａ】図10Aは、次の処置を行ったCAMアッセイにおける、転移数（ビヒクル対照の%として正規化）に対する乳癌の腫瘍増殖サイズ（ビヒクル対照の%として正規化）の代表的な二次元図を示す：陰性対照＝ビヒクル（n=15）、A＝1.0mg/kgアクセロプラン（n=13）、P＝ペムブロリズマブ（2.5mg/kg）、B＝ベバシズマブ（4mg/kg）または関連組合せ。円は両次元の平均±標準偏差を示す。

【００３４】

【図１０Ｂ】図10Bは、ペムブロリズマブ、アクセロプラン、ベバシズマブ、アクセロプラン＋ベバシズマブ、ペムブロリズマブ＋ベバシズマブ、およびアクセロプラン＋ペムブロリズマブ＋ベバシズマブについての腫瘍重量×転移を示す。

【００３５】

【図１１】図11は、アクセロプラン、ペムブロリズマブ、ベバシズマブおよびこれらの組合せの存在下での、上部CAMに増殖した乳癌腫瘍へのニワトリ$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞の浸潤を示す。

【００３６】

【図１２】図12Aおよび図12Bは、ビヒクル（対照）、アクセロプラン（1mg/kg、経口、毎日）、マウス抗PD-1（12.5mg/kg、腹腔内、週3回）またはアクセロプラン＋抗PD-1で処置したシンジェニックマウスのMC38結腸癌の腫瘍増殖を示す。図12Aは、処置日数の関数として腫瘍サイズ（mm^3）を示す。図12Bは、13日目の個々の腫瘍サイズ分布を示す。

【００３７】

【図１３】図13は、ヒト結腸癌MC-38細胞を注射し、そしてアクセロプラン（1mg/kg）、抗PD-1（2.5mg/kg）または両方の薬物で処置したマウスのKaplan-Meier生存曲線を示す。

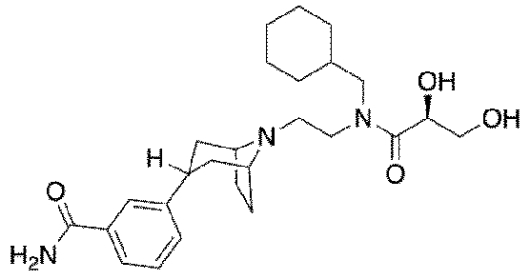
【００３８】

【図１４】図14Aおよび図14Bは、腫瘍の進行阻害を示す。

【００３９】

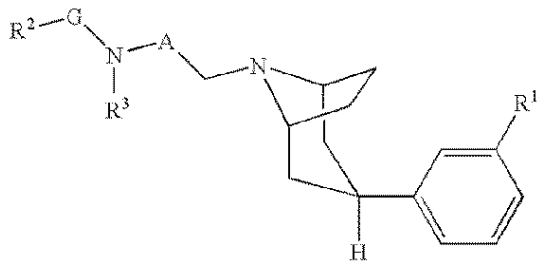
図14Cは、腫瘍体積の分布を示す。

【発明を実施するための形態】
【００４０】
一般的な説明および以下の詳細な説明は、例示的および説明的なものに過ぎず、添付の特許請求の範囲で定義される本発明を限定するものではない。本発明の他の態様は、本明細書に記載される本発明の詳細な説明を考慮すれば、当業者には明らかである。
【００４１】
本開示は、ＭＯＲアンタゴニスト、特にアクセロプランが、血管新生および癌を処置できるという発見に基づく。本開示はまた、特定のＭＯＲアンタゴニスト（例えばアクセロプラン）を、血管新生または癌を処置するためにＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬と組み合わせて用いるとき、相乗的に作用するという驚くべき発見に基づく。
【００４２】
（定義）
他に定義されない限り、本明細書で用いられるすべての技術用語および科学用語は、本発明が関係する技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載されている方法および材料と同様または同等の方法および材料を本発明の試験の実施に用い得るが、好ましい材料および方法を本明細書に記載する。本発明の説明および請求において、以下の用語を用いる。
【００４３】
また、本明細書で用いる用語は、特定の実施態様を説明する目的のみのものであり、限定することを意図したものではないことも理解されたい。
【００４４】
本明細書で用いる用語「ＭＯＲアンタゴニスト」は、μオピオイド受容体アンタゴニストを指す。
【００４５】
本明細書で用いる用語「アクセロプラン」は、下記に示す構造：
【化１】



を有するアクセロプランを含み、３-[(１Ｒ,３ｒ,５Ｓ)-８-(２-{(シクロヘキシルメチル)[(２Ｓ)-２,３-ジヒドロキシプロパノイル]アミノ}エチル)-８-アザビシクロ[３.２.１]オクタン-３-イル]ベンズアミドまたは３-[(３-ｅｎｄｏ)-８-(２-{(シクロヘキシルメチル)[(２Ｓ)-２,３-ジヒドロキシプロパノイル]アミノ}エチル)-８-アザビシクロ[３.２.１]オクタ-３-イル]ベンズアミドとしても知られている。用語アクセロプランはまた、アクセロプランの医薬的に許容される塩およびアクセロプランの立体異性体を含む。
【００４６】
さらに、用語「アクセロプラン」はまた、アクセロプランの誘導体を含む。アクセロプランの適切な誘導体の例は、米国特許第７,６２２,５０８号に開示されており、この開示は、アクセロプラン誘導体に関するものとして本明細書に組み込まれる。米国特許第７,６２２,５０８号は、式(Ｉ)：

【化２】



で示されるコア構造を有する化合物が開示されている。

【００４７】

用語「その塩」は、酸のプロトンが金属カチオンまたは有機カチオンなどのカチオンに置換されて形成される化合物を意味する。好ましくは、塩は、医薬的許容される塩である。例として、本発明の化合物の塩には、無機酸または有機酸によってプロトン化されてカチオンを形成し、無機酸または有機酸の共役塩基が塩のアニオン成分となるものが含まれる。対象となる塩は、アルミニウム、アンモニウム、アルギニン、バリウム、ベンザチン、カルシウム、セシウム、コリネート、エチレンジアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、プロカイン、N-メチルグルカミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、亜鉛、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、ピペラジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンおよびトリエタノールアミン塩を含むが、これらに限定されない。

【００４８】

「立体異性体」は、原子結合は同じだが空間における原子配置が異なる化合物を指す。立体異性体は、例えば、シス-トランス異性体、EおよびZ異性体、エナンチオマーならびにジアステレオマーを含む。本明細書に開示されている1つ以上の置換基を含む基のいずれについても、当然ながら、そのような基は、立体的に非現実的および／または合成的に実現不可能な置換または置換パターンを含まないことが理解される。すべての立体異性体は、本開示の範囲内に含まれることが意図される。

【００４９】

本明細書で用いる冠詞「ある（a）」および「ある（an）」は、冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数（少なくとも1つ）を指すために用いられる。例として、「要素」は、1つの要素または複数の要素を意味する。

【００５０】

本明細書において、量、時間的期間などの測定可能な値を指す場合、用語「約」は、所定の値から±２０％または±１０％、より好ましくは±５％、さらに好ましくは±１％、さらにより好ましくは±0.1％の変動を、このような変動が開示される方法を実施するには適切であるため包含することを意味する。当業者は、その値の文脈に基づいて適切な変動を選択し得る。

【００５１】

用語「生物学的」または「生物学的サンプル」は、生物、または生物の構成要素（例えば細胞）から得られたサンプルを指す。生物学的サンプルは、腫瘍細胞または腫瘍組織から得られ得る。サンプルは、あらゆる生物学的組織または体液であり得る。しばしば、サンプルは、患者由来のサンプルである「臨床サンプル」である。このようなサンプルは、骨髄、心臓組織、痰、血液、リンパ液、血液細胞（例えば白血球）、組織または細針生検サンプル、尿、腹水および胸水、またはこれらからの細胞を含むが、これらに限定されない。生物学的サンプルはまた、組織学的目的で採取された凍結切片などの組織切片を含み得る。

【００５２】

本明細書で用いる用語「含む（comprising）」、「含む（including）」、「含有

する（containing）」、「有する（having）」および「特徴とする（characterized by）」は、交換可能で、包括的で、オープンエンドであり、追加の、記載されていない要素または方法ステップを排除しない。本明細書において、特に組成物の構成要素の説明またはデバイスの要素の説明において、用語「含む」が記載される場合、記載されている構成要素または要素から本質的になる、およびそれらからなる組成物および方法を包含すると理解される。

【００５３】

本明細書で用いる用語「からなる」は、請求項の要素で特手されていないあらゆる要素、工程または成分を排除する。

【００５４】

本明細書で用いる「併用治療」は、第1の薬物が別の薬物と組み合わせて投与されることを意味する。「併用（In combination with）」または「併用（In conjunction with）」は、ある処置法を別の処置法に加えて実施することを指す。このように、「併用」は、ある処置法を他の処置法の実施前、実施中または実施後に個体に実施することを指す。このような組合せは、1つの処置レジメンまたはレジメの一部とみなされる。本明細書の目的では、併用治療は、同じ疾患または状態、例えば同じ腫瘍または癌を処置するためにMORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬を各々投与することを含む処置レジメを含み得る。併用治療は、同じ疾患または状態、例えば同じ腫瘍または癌を処置するためにMORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGFアンタゴニストを各々投与することを含む処置レジメを含み得る。

【００５５】

本発明の関連の中で用いる用語「処置」は、疾患または障害の治療的処置ならびに予防または抑制手段を含むことを意味する。本明細書で用いる用語「処置」ならびに例えば「処置する」および「処置すること」などの関連用語は、疾患状態または少なくとも1つのその症状の進行、重症度および／または持続期間の軽減を意味する。したがって、用語「処置」は、対象体に利益をもたらし得るあらゆるレジメンを指す。処置は、存在する状態に関してであってもよく、あるいは予防（予防的処置）であってもよい。処置は、治癒効果、緩和効果または予防効果を含み得る。本明細書での「治療的」および「予的防」処置への言及は、最も広い文脈で考慮される。用語「治療的」は、対象体が完全に回復するまで処置されることを必ずしも意味しない。同様に、「予防的」は、対象体が最終的に疾患状態に罹患しないことを必ずしも意味しない。したがって、例えば、用語処置は、疾患または障害の発症前または発症後に薬物を投与し、これによって疾患または障害のすべての兆候を予防または除去することを含む。別の例として、疾患の臨床的発現後に疾患の症状と闘うために薬物を投与することは、疾患の「処置」を構成する。

【００５６】

本明細書で用いる用語「医薬組成物」は、他の化学成分、例えば担体、安定化剤、希釈剤、アジュバント、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および／または添加剤との、本発明で有用な少なくとも1つの化合物の混合物を含む。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。腫瘍内、静脈内、胸膜内、経口、エアロゾル、非経腸、眼内、肺内および局所投与を含むがこれらに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当該技術分野に存在する。

【００５７】

用語「医薬的に許容される担体」は、本発明の化合物（例えばMORアンタゴニストおよび／またはチェックポイント阻害薬および／またはVEGFアンタゴニスト）を、その意図する機能を発揮し得るように対象体内でまたは対象体へ運搬または輸送するのに関与する、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される材料、組成物または担体、例えば液体または固体の賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒または封入化材料を含む。典型的には、このような化合物は、ある臓器または体の一部から別の臓器または体の一部に運搬または輸送される。各塩または担体は、製剤の他の成分と適合性があり、対象対に有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。医薬的に許容される担体として機能し得る物質

のいくつかの例としては、糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えばコーンスターチおよびバレイショデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；添加剤、例えばカカオバターおよび坐剤ワックス；油、例えばピーナツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油；グリコール、例えばプロピレングリコール；ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；希釈剤；造粒剤；滑沢剤；結合剤；崩壊剤；湿潤剤；乳化剤；着色剤；放出剤；コーティング剤；甘味剤；着香剤；香料；防腐剤；抗酸化剤；可塑剤；ゲル化剤；増粘剤；硬化剤；固化剤；懸濁化剤；界面活性剤；湿潤剤；担体；安定化剤；および医薬製剤で使用される他の無毒性の適合性物質、またはそれらのあらゆる組合せが挙げられる。本明細書で用いる「医薬的に許容される担体」はまた、化合物の活性と適合性があり、対象体に生理学的に許容される、あらゆるコーティング、抗菌剤、抗真菌剤および吸収遅延剤などを含む。補助的な活性物質もまた、組成物に組み込まれ得る。

【００５８】

本明細書で用いる用語「有効量」または「治療有効量」は、特定の疾患状態を予防するのに必要とされ、または疾患状態もしくはその少なくとも1つの症状またはそれに関連する状態の重症度を軽減および／または改善するのに必要とされるＭＯＲアンタゴニストの量を意味する。

【００５９】

本明細書で用いる「対象体」または「患者」は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物であり得る。非ヒト哺乳動物は、例えば家畜およびペット、例えばヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコおよび海洋哺乳動物を含む。好ましくは、対象体はヒトである。

【００６０】

範囲：この開示全体を通じて、本発明の様々な態様を範囲形式で示し得る。範囲形式での記載は、単に便宜上および簡潔にするためであり、本発明の範囲に対する負荷変の制限として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の記載は、その範囲内の個々の数値だけでなく、すべての可能なサブ範囲を具体的に開示したものとみなされるべきである。例えば、1～6などの範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などのサブ範囲、およびその範囲内の個々の数字、例えば1、2、2.7、3、4、5、5.3および6を具体的に開示したものとみなされるべきである。これは範囲の広さに関係なく適用される。

【００６１】

（ＭＯＲアンタゴニストの治療的用途）

本開示は、μオピオイド受容体（ＭＯＲ）アンタゴニストの新しい治療的用途を提供する。以下の例が示すとおり、ＭＯＲアンタゴニストは、以下に挙げるような様々な状態のモデルとして使用される血管新生のモデルにおいて、血管新生を阻害することができる。さらに、試験に基づいて、ＭＯＲアンタゴニスト単独、または他の治療薬との組合せは、癌またはそれに関連する症状を処置することができる。

【００６２】

したがって、本開示の一実施態様は、内皮細胞をＭＯＲアンタゴニストと接触させることを含む、内皮細胞増殖を低減または阻害する方法に関する。一実施態様において、方法は、内皮細胞増殖を阻害する。別の実施態様において、方法は、内皮細胞増殖を低減する。

【００６３】

本開示の別の実施態様は、ＭＯＲアンタゴニストを、血管新生の低減を必要とする患者に投与することを含む、患者において血管新生を低減する方法に関する。一実施態様にお

いて、方法は、血管新生を低減する。別の実施態様において、方法は、血管新生を阻害する。一実施態様において、方法は、眼の血管新生を低減または阻害する。別の実施態様において、患者は、乾癬を有する。

【００６４】

本開示の別の実施態様は、ＭＯＲアンタゴニストを、血管新生の低減を必要とする患者に投与することを含む、血管新生関連疾患に罹患している患者において血管新生を低減する方法に関する。本明細で用いる「血管新生関連疾患」は、異常な血管新生に関連する疾患である。適切な血管新生関連疾患の例としては、皮膚乾癬、リウマチ性関節炎、神経変性疾患、神経障害性疼痛、血管腫、コラーゲン合成疾患、例えばエーラス・ダンロス症候群および門脈圧亢進症が挙げられるが、これらに限定されない。血管新生関連疾患の更なる例としては、網膜症（糖尿病性、滲出型ＡＭＤ、鎌状赤血球網膜症を含む複数の病態）、乾癬、リウマチ性関節炎、血管腫、遺伝性出血性毛細血管拡張症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、虚血性疾患（心筋梗塞などを含む）における制御不能な血管リモデリング、慢性腎疾患および動静脈瘻が挙げられる。

【００６５】

本開示の更なる実施態様は、血管新生関連疾患に罹患している患者にＭＯＲアンタゴニストを投与することを含む、血管新生関連疾患を処置する方法に関する。このような疾患の例は、上記血管新生関連疾患である。

【００６６】

本開示のさらに別の実施態様は、ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において血管新生を低減する方法に関する。一実施態様において、方法は、血管新生を低減する。別の実施態様において、方法は、血管新生を阻害する。

【００６７】

本開示の別の実施態様は、ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において腫瘍増殖を低減する方法に関する。方法は、腫瘍増殖低減または阻害する。

【００６８】

本開示のさらに別の実施態様は、ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において転移を低減する方法に関する。一実施態様において、方法は、転移を阻害する。別の実施態様において、方法は、転移を低減する。

【００６９】

本開示の別の実施態様は、ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、腫瘍への免疫応答を改善する方法に関する。一実施態様において、方法は、腫瘍への免疫細胞の浸潤を増加させる。別の実施態様において、方法は、ＮＫ細胞、リンパ球および／または単球/マクロファージの浸潤を増加させる。例えば、方法は、$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞、例えば$CD3^+$リンパ球、$CD244^+$ナチュラルキラー細胞およびMMD^+マクロファージの浸潤を増加させる。

【００７０】

本開示の方法は、様々な癌および腫瘍で用いられ得る。特定の実施態様において、癌は、黒色腫、結腸癌または乳癌である。他の実施態様において、腫瘍は、黒色腫、膵臓癌、結腸癌または乳癌も罹患している患者の腫瘍である。

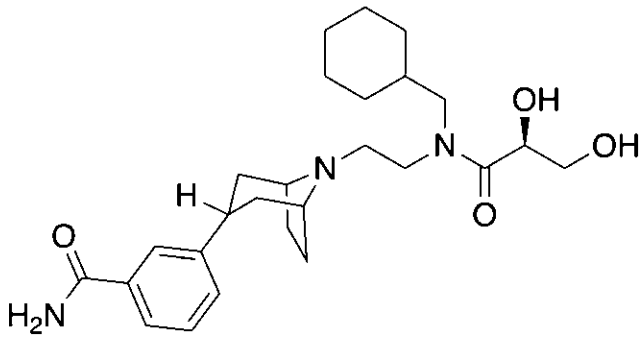
【００７１】

方法好ましい実施態様において、患者は、オピオイド処置を受けていない。したがって、好ましい実施態様において、方法は、オピオイドの投与を含まない。他の実施態様において、患者は、オピオイド処置を受けている。

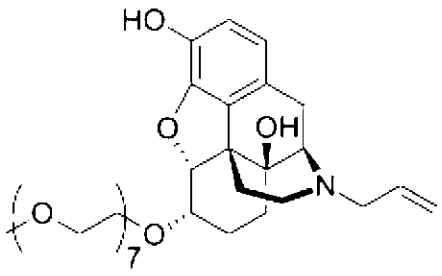
【００７２】

様々なＭＯＲアンタゴニストが、本開示の方法において用いることができる。例えば、一実施態様において、μ受容体オピオイド（ＭＯＲ）アンタゴニストは、アクセロプラン、ナロキセゴール、ナルデメジン、アルビモパン、またはこれらの組合せである。

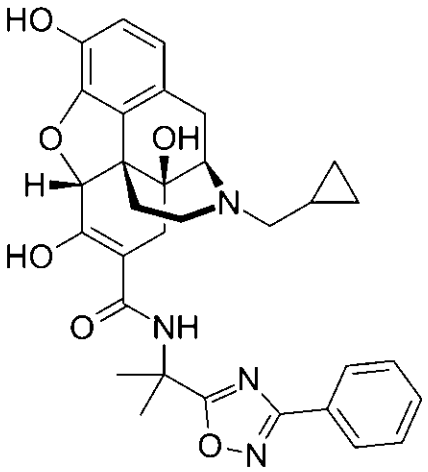
【化３】



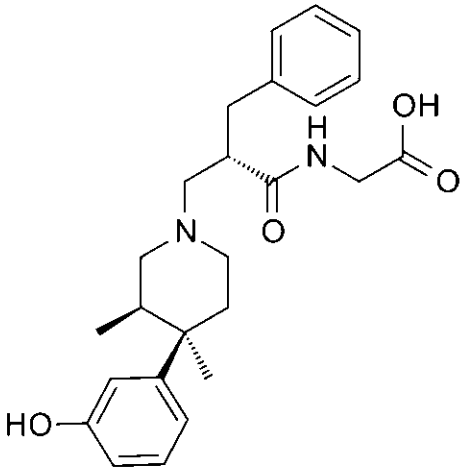
アクセロプラン



ナロキセゴール



ナルデメジン



アルビモパン

別の実施態様において、ＭＯＲアンタゴニストは、アクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せである。好ましい実施態様において、ＭＯＲアンタゴニストは、アクセロプランである。特定の実施態様において、ＭＯＲアンタゴニストは、末梢ＭＯＲアンタゴニストである。一実施態様において、ＭＯＲアンタゴニストは、メチルナルトレキソンを含まない。別の実施態様において、ＭＯＲアンタゴニストは、メチルナルトレキソン以外の末梢ＭＯＲアンタゴニストである。別の実施態様において、ＭＯＲアンタゴニストは、メチルナルトレキソン、ナルトレキソンおよび／またはナロキソンを含まない。

【００７３】

本開示のさらに別の態様は、アクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せを癌患者に投与することを含む、癌を処置する方法に関する。一実施態様において、方法は、アクセロプランを投与することを含む。特定の実施態様において、方法は、血管新生、腫瘍増殖および／または転移を低減する。他の実施態様において、方法は、血管新生、腫瘍増殖および／または転移を阻害する。他の実施態様において、方法は、癌への免疫応答を改善する。別の実施態様において、方法は、外因性オピオイドの投与を除外する、すなわち含まない。したがって、いくつかの実施態様において、患者は、オピオイド処置を受けていない。これらの方法は、様々な癌を処置するために用いられ得る。いくつかの実施態様において、癌が、黒色腫、結腸癌、膵臓癌または乳癌である。

【００７４】

特定の実施態様において、方法は、ＭＯＲアンタゴニスト（例えばアクセロプラン）を含む医薬組成物を投与することを必要とする。適切な医薬組成物の例は、以下に記載されている。一実施態様において、医薬組成物は、調節放出のために製剤化されている。あるいは、医薬組成物は、調節放出、局所投与または硝子体内注射のために製剤化されている。例えば、医薬組成物は、急速/加速放出、部位特異的放出、制御/パルス放出、消化管

下部への遅延放出または持続放出のために製剤化されている場合、「調節放出」のために製剤化されている。

【００７５】

方法は、以下に記載の投与経路のいずれかを含む様々な経路によるＭＯＲアンタゴニスト（例えばアクセロプラン）の投与を含む。一実施態様において、方法は、ＭＯＲアンタゴニストを経口投与することを含む。別の実施態様において、方法は、ＭＯＲアンタゴニストを皮下投与することを含む。さらに別の実施態様において、方法は、ＭＯＲアンタゴニストを硝子体内投与することを含む。別の実施態様において、方法は、ＭＯＲアンタゴニストを局所投与することを含む。

【００７６】

更なる実施態様において、方法は、癌の存在について患者をスクリーニングすることを含む。これらの実施態様は、患者から生物学的サンプルを採取することおよび癌細胞の存在についてサンプルを試験することを含む。

【００７７】

本開示のさらに別の実施態様は、腫瘍をアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せと接触させることを含む、腫瘍サイズを減少させる方法に関する。一実施態様において、方法は、腫瘍をアクセロプランと接触させることを含む。

【００７８】

本開示の他の実施態様は、癌を処置するための医薬の製造におけるＭＯＲアンタゴニスト（例えばアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せ）の使用に関する。更なる実施態様は、癌を処置するためのＭＯＲアンタゴニスト（例えばアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せ）の使用に関する。

【００７９】

（併用治療）

また、本開示は、ＭＯＲアンタゴニストをチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦアンタゴニストと組み合わせて用いることを含む、併用治療を提供する。いくつかの実施態様において、併用治療は、血管新生または癌を処置するために用いられる。

【００８０】

2つまたは3つの薬物が同じ治療コースの一部として投与される場合、これらの薬物は「組み合わせて」対象体に投与される。治療コースは、医療専門家が、付加的、補完的、相乗的または他の方法で作用して、単一の薬物の投与で予測されるものより好ましい結果をもたらすと考える薬物の組合せの投与を指す。治療コースは、1日または数日であり得るが、数週間に及ぶことも多い。

【００８１】

2つの薬物を組み合わせて投与する場合、様々なスケジュールを用い得る。一つの例において、例えば、限定されないが、薬物1（例えばＭＯＲアンタゴニスト）が薬物2（例えばチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦアンタゴニスト）の投与前に最初に投与され、薬物1での処置は薬物2の投与過程全体にわたって継続されるか；あるいは、薬物1は薬物2療法の開始または完了後に投与されるか；あるいは、薬物1は他の癌療法の開始と同時に最初に投与される。この文脈で用いられる「同時」は、2つの薬物が同日または連続した日に投与されることを意味する。

【００８２】

原則的に、特定の薬物は共に製剤化し得るが、一般的に別個の組成物で投与される。同様に、特定の薬物は同時に投与され得るが、多くの場合（特に点滴により投与される薬物の場合）、薬物は同日、連続した日または別のスケジュールに従って異なる時点で投与される。

【００８３】

したがって、本開示の一実施態様は、ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬（例えばＭＯＲアンタゴニストとチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬（例えばベバシズマブ）の組合せ）を癌患者に投与するこ

とを含む、癌を処置する方法に関する。これらの方法の好ましい実施態様において、MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬は、癌を相乗的に処置する。一実施態様において、MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬（抗PD1抗体）は、癌を相乗的に処置する。一つの特定の実施態様は、アクセロプランとペムブロリズマブ（抗PD1抗体）の相乗的な組合せで癌を処置する方法である。別の特定の実施態様は、アクセロプランとベバシズマブ（抗VEGF抗体）とペムブロリズマブ（抗PD1抗体）の相乗的な組合せで癌を処置する方法である。他の実施態様において、方法は、MORアンタゴニストをチェックポイント阻害薬と組み合わせて投与することを含む。別の実施態様において、方法は、MORアンタゴニストをVEGFアンタゴニストと組み合わせて投与することを含む。

【００８４】

本開示の別の実施態様は、MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬を癌患者に投与することを含む、腫瘍への免疫応答を改善する方法に関する。いくつかの実施態様において、方法は、MORアンタゴニストをチェックポイント阻害薬と組み合わせて投与することを含む。他の実施態様において、方法は、MORアンタゴニストをVEGFアンタゴニストと組み合わせて投与することを含む。特定の実施態様において、方法は、腫瘍への免疫細胞の浸潤を増加させる。特定の実施態様において、方法は、NK細胞、リンパ球および／または単球/マクロファージの浸潤を増加させる。あるいは、方法は、$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞の浸潤を増加させる。特定の実施態様において、MORアンタゴニストとチェックポイント阻害薬は、腫瘍への免疫応答を相乗的に改善する。

【００８５】

様々なMORアンタゴニストが用いられ得る。いくつかの実施態様において、MORアンタゴニストは、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、またはこれらの組合せを含む。他の実施態様において、MORアンタゴニストは、アクセロプランである。

【００８６】

併用治療の特定の実施態様において、MORアンタゴニストは、メチルナルトレキソンおよび／またはナロキソンを含まない。

【００８７】

様々なチェックポイント阻害薬は、MORアンタゴニスト、例えばアクセロプランと組み合わせて用いられ得る。特定の実施態様において、チェックポイント阻害薬は、PD-1/PD-L1経路阻害薬、例えば抗体である。他の実施態様において、チェックポイント阻害薬は、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；またはIL-8の阻害薬である。特定の実施態様において、チェックポイント阻害薬は、抗体である。適切なチェックポイント阻害薬の他の例は、Marin-Acevedo et al. J Hematol Oncol (2021) 14:45（チェックポイント阻害薬に関するものとして本明細書に組み込まれる）に開示されている。いくつかの実施態様において、チェックポイント阻害薬は、PD-1に結合する抗体、例えばヒト化抗体である。一実施態様において、チェックポイント阻害薬は、ペムブロリズマブである。

【００８８】

併用治療のいくつかの実施態様において、方法は、MORアンタゴニストを経口または皮下投与することを含む。他の実施態様において、方法は、本明細書に記載のMORアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む。例えば、方法は、調節放出のために製剤化された医薬組成物を投与することを含む。例えば、医薬組成物は、急速/加速放出、部位特異的放出、制御/パルス放出、消化管下部への遅延放出または持続放出のために製剤化されている場合、「調節放出」のために製剤化されている。用いられる場合、チェックポイント阻害薬は、MORアンタゴニスト（例えばア

クセロプラン）と同時、その前またはその後に投与される。

【００８９】

特定の実施態様において、方法は、血管新生阻害薬を投与することを含む。血管新生阻害薬は、単独またはチェックポイント阻害薬と組み合わせて用いられ得る。いくつかの実施態様において、血管新生阻害薬は、VEGF阻害薬である。VEGF阻害薬は、単独またはチェックポイント阻害薬（例えばPD-1に結合する抗体、例えばペムブロリズマブ）と組み合わせて用いられ得る。いくつかの実施態様において、VEGF阻害薬は、抗VEGF抗体、例えば抗VEGF-A抗体である。いくつかの実施態様において、VEGF阻害薬は、ヒト化抗体である。抗体は、抗VEGF-A抗体である。他の実施態様において、VEGF阻害薬は、ベバシズマブである。他の適切なVEGF阻害薬としては、Ziv-アフリベルセプト、アフリベルセプト、ラニビズマブ、ペガプタニブまたはファリシマブが挙げられるが、これらに限定されない。方法（併用治療）のいくつかの実施態様において、VEGF阻害薬は、静脈内注射される。用いられる場合、VEGF阻害薬は、MORアンタゴニストと同時、その前またはその後に投与される。他の実施態様において、チェックポイント阻害薬と組み合わせて用いられ得る場合、VEGF阻害薬は、チェックポイント阻害薬、例えばPD-1/PD-L1経路阻害薬と同時、その前またはその後に投与される。

【００９０】

いくつかの実施態様において、本開示は、癌を処置するための医薬の製造における上記のMORアンタゴニストと上記のPD-1/PD-L1経路阻害薬の使用に関する。また、本開示は、癌を処置するためのキットの製造における上記のMORアンタゴニストと上記のPD-1/PD-L1経路阻害薬の使用に関する。さらに、本開示は、癌を処置するための上記のMORアンタゴニストと上記のPD-1/PD-L1経路阻害薬の使用に関する。

【００９１】

更なる実施態様において、本開示は、癌を処置するための医薬の製造における上記のMORアンタゴニストと上記のVEGF阻害薬の使用に関する。あるいは、本開示は、癌を処置するための上記のMORアンタゴニストと上記のVEGF阻害薬の使用に関する。また、癌を処置するための医薬の製造における上記のMORアンタゴニストと上記のVEGF阻害薬に関する。さらに、本開示は、癌を処置するためのキットの製造における上記のMORアンタゴニストと上記のVEGF阻害薬の使用に関する。

【００９２】

また、本開示は、癌を処置するための医薬の製造における上記のMORアンタゴニストと上記のPD-1/PD-L1経路阻害薬と上記のVEGF阻害薬の使用に関する。さらに、本開示は、癌を処置するための上記のMORアンタゴニストと上記のPD-1/PD-L1経路阻害薬と上記のVEGF阻害薬の使用に関する。

【００９３】

また、一実施態様において、本開示は、癌を処置する方法において用いるための、上記のMORアンタゴニスト（例えばアクセロプラン）と上記のPD-1/PD-L1経路阻害薬（例えばペムブロリズマブ）を含む、組合せであって、該方法が、処置を必要とする対象体に組合せを投与することを含む、組合せに関する。特定の実施態様において、組合せはまた、上記のVEGF阻害薬（例えばベバシズマブ）を含む。

【００９４】

上記の方法および用途の特定の実施態様において、MORアンタゴニストはアクセロプランであり、チェックポイント阻害薬は抗PD1抗体、例えばペムブロリズマブである。上記の方法および用途の別の実施態様において、アクセロプランとペムブロリズマブは、相乗的に作用する。上記の方法および用途の他の実施態様において、MORアンタゴニストはアクセロプランであり、チェックポイント阻害薬は抗PD1抗体、例えばペムブロリズマブであり、VEGF阻害薬は、ベバシズマブである。上記の方法および用途の更なる実施態様において、アクセロプランとペムブロリズマブとおよびベバシズマブは、相乗的に作用する。

【００９５】

（組成物および医薬組成物）
一実施態様は、MORアンタゴニストとPD-1/PD-L1経路阻害薬の相乗量を含む、組成物である。組成物の特定の実施態様において、MORアンタゴニストは、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、またはこれらの組合せを含む。一実施態様において、MORアンタゴニストは、アクセロプランである。PD-1/PD-L1経路阻害薬は、抗体、例えばPD-1に結合する抗体（例えばペムブロリズマブ）である。抗体は、ヒト化されていてもよい。

【００９６】
いくつかの実施態様において、本発明は、本明細書に記載の方法で用いるために構成されたMORアンタゴニストを含む医薬組成物に関する。好ましい一実施態様において、MORアンタゴニストは、アクセロプランである。

【００９７】
特定の実施態様において、本発明は、MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGFアンタゴニストを含む医薬組成物に関する。別の実施態様において、本発明は、MORアンタゴニストを含む医薬組成物と、チェックポイント阻害薬および／またはVEGFアンタゴニストを含む別の医薬組成物に関する。

【００９８】
処置を必要とする対象体において癌を処置するための医薬組成物を提供する。医薬組成物は、MORアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む。特定の実施態様において、医薬組成物は、チェックポイント阻害薬および／またはVEGFアンタゴニストを含む。

【００９９】
一実施態様において、医薬組成物は、アクセロプラン、ペムブロリズマブ、および／またはベバシズマブを含む。別の実施態様において、医薬組成物は、アクセロプランおよびペムブロリズマブを含む。

【０１００】
このような医薬組成物は、対象体への投与に適した形態であり、または医薬組成物は、1つ以上の医薬的に許容される担体、1つ以上の添加成分、またはこれらのいくつかの組合せをさらに含み得る。医薬組成物の様々な成分は、当該技術分野で周知なとおり、生理学的に許容される塩の形態、例えば生物学的に許容されるカチオンまたはアニオンとの組合せで存在し得る。

【０１０１】
本発明の方法に有用な医薬組成物は、吸入、経口、直腸、膣、非経腸、局所、経皮、肺、鼻腔内、頬側、眼、髄腔内、静脈内、または他の投与経路用に適切に開発され得る。他に企図される製剤は、投影ナノ粒子、リポソーム製剤、活性成分を含む再封赤血球、免疫学に基づく製剤を含む。投与経路は、当業者には容易に明らかであり、処置される疾患の種類および重症度、処置される獣医またはヒトの患者の種類および年齢などを含む、様々な要因に依存する。

【０１０２】
本明細書に記載の医薬組成物の製剤は、薬理学の分野で既知または今後開発されるあらゆる方法によって製造され得る。一般的に、このような製造方法は、活性成分を担体または1つ以上の他の補助成分と組み合わせる工程と、その後、必要または望ましい場合には、生成物を所望の単回または複数回投与単位に成形または包装する工程を含む。

【０１０３】
活性成分の量は、一般的に、対象体に投与される活性成分の投与量、またはこのような投与量の好都合な割合、例えばそのような投与量の2分の1または3分の1に等しい。単位投与形態は、1日1回の投与用、または1日複数回の投与用（例えば、1日当たり約1～4回またはそれ以上）であり得る。1日複数回の投与が用いられる場合、単位投与形態は、投与ごとに同じまたは異なり得る。

【０１０４】

本明細書で提供される医薬組成物の記載は、主にヒトへの倫理的投与に適した医薬組成物に関するものであるが、このような組成物は一般的にあらゆる種類の動物への投与に適していることが当業者には理解される。ヒトへの投与に適した医薬組成物を、様々な動物への投与に適した組成物にするために改変することは、十分に理解されており、通常の熟練獣医薬理学者は、実験があったとしても通常の実験を行うだけで、このような改変を設計および実施し得る。本発明の医薬組成物の投与が企図される対象体は、ヒトおよび他の霊長類、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコおよびイヌを含む商業的に関連のある哺乳動物を含む哺乳動物を含むが、これらに限定されない。一実施態様において、対象体は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えばウマ、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコおよびネズミであるが、これらに限定されない。一実施態様において、対象体は、ヒトである。

【０１０５】

一実施態様において、組成物は、1つ以上の医薬的に許容される添加剤または担体を用いて製剤化される。一態様において、医薬組成物は、対象体において癌を処置するために開示される。医薬組成物は、ＭＯＲアンタゴニストを含む。別の実施態様において、医薬組成物はまた、チェックポイント阻害薬、ＶＥＧＦアンタゴニスト、またはこれらの組合せを含む。有用な医薬的に許容される担体としては、グリセロール、水、生理食塩水、エタノール、ならびにリン酸塩および他の有機酸塩などの他の医薬的に許容される塩溶液が挙げられるが、これらに限定されない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど）、その適切な混合物および植物油を含む溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合の必要な粒子サイズの維持、および界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどによって達成され得る。多くの場合、組成物中に等張化剤、例えば糖類、塩化ナトリウム、またはポリアルコール類、例えばマンニトールおよびソルビトールを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の延長は、組成物中に、吸収を遅らせる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含むことによってもたらし得る。

【０１０６】

製剤は、従来の添加剤、すなわち、経口、非経腸、経鼻、静脈内、皮下、経腸、または当該技術分野で周知の投与様式に適したその他に適した医薬的に許容される有機または無機担体物質と混合して用い得る。医薬製剤は、滅菌され、所望により、補助剤、例えば、滑沢剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧緩衝剤に影響を与える塩、着色剤、香料および／または芳香物質などと混合され得る。また、所望により、他の活性物質、例えば他の鎮痛剤と組み合わせ得る。

【０１０７】

組成物は、組成物の総重量に対して約0.005％～2.0％の防腐剤を含み得る。防腐剤は、環境中で汚染菌へ曝露される場合、腐敗を防止するために用いられる。本発明に従って有用な防腐剤の例としては、ベンジルアルコール、ソルビン酸、パラベン、イミドウレアおよびこれらの組合せからなる群より選択されるものが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましい防腐剤は、約0.5％～2.0％のベンジルアルコールと0.05％～0.5％のソルビン酸の組合せである。

【０１０８】

組成物は、化合物の分解を防止する抗酸化剤およびキレート剤を含み得る。いくつかの化合物に好ましい抗酸化剤は、約0.01％～0.3％の好ましい範囲のＢＨＴ、ＢＨＡ、α-トコフェロールおよびアスコルビン酸、より好ましくは組成物の総重量に対して0.03重量％～0.1重量％の範囲のＢＨＴである。好ましくは、キレート剤は、組成物の総重量に対して0.01重量％～0.5重量％の量で存在する。特に好ましいキレート剤は、組成物の総重量に対して約0.01重量％～0.20重量％の範囲、より好ましくは0.02重量％～0.10重量％の範囲のエデト酸塩（例えばエデト酸二ナトリウム）およびクエン酸を含む。キレート剤は、製剤の保存期間に悪影響を及ぼし得る組成物中の金属イオンをキレートするのに有

用である。BHTおよびエデト酸二ナトリウムは、いくつかの化合物に対してそれぞれ特に好ましい抗酸化剤およびキレート剤であるが、当業者に知られているように、他の適切かつ同等の抗酸化剤およびキレート剤で置き換え得る。

【０１０９】

本明細書に記載の医薬組成物は、化学療法剤、抗細胞増殖剤またはこれらのあらゆる組合せを含むが、これらに限定されない、抗腫瘍剤などの更なる治療薬と組み合わせて用いられ得る。例えば、アルキル化剤、ニトロソ尿素、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、植物アルキロイド、タキサン、ホルモン剤およびその他の薬物の非限定的な例示クラスの従来のあらゆる化学療法剤が、本発明に含まれる。別の態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、放射線療法と組み合わせて用いられ得る。

【０１１０】

（投与）

本発明の特定の実施態様において、MORアンタゴニスト、およびチェックポイント阻害薬および／またはVEGFアンタゴニストは、同時に投与される。他の実施態様において、チェックポイント阻害薬および／またはVEGFアンタゴニストは、MORアンタゴニストの投与前に投与される。別の実施態様において、チェックポイント阻害薬および／またはVEGFアンタゴニストは、MORアンタゴニストの投与後に投与される。

【０１１１】

投与レジメンは、有効量を構成するものに影響を及ぼし得る。例えば、治療用製剤は、癌に関連する外科的介入の前または後に、あるいは患者が癌と診断された直後に、患者対象体に投与され得る。また、数回に分割した投与量および時間差をつけた投与量を、毎日または連続して投与してもよく、あるいは用量を連続的に注入してもよく、またはボーラス注射してもよい。さらに、治療用製剤の投与量は、治療的または予防的状況の緊急性に応じて比例的に増加または減少し得る。

【０１１２】

組成物の容量は、任意の容量であり得て、単回または複数回投与用であり得て、丁度または約0.01mL～100mL、0.1mL～100mL、1mL～100mL、10mL～100mL、0.01mL～10mL、0.1mL～10mL、1mL～10mL、0.02mL～20mL、0.05mL～5mL、0.5mL～50mL、または0.5mL～5mLの範囲（それぞれ両端含む）を含むが、これらに限定されない。

【０１１３】

本発明の組成物の患者対象体、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトへの投与は、既知の手順を用いて、対象体における癌を処置するのに有効な投与量および期間で実施し得る。治療効果を達成するのに必要な治療化合物の有効量は、使用される特定の化合物の活性；投与時間；化合物の排泄速度；処置期間；化合物と組み合わせて用いられる他の薬物、化合物または材料；処置される患者の疾患または障害の状態、年齢、性別、体重、状態、一般的な健康状態および以前の病歴、および医療分野で周知の同様の要因などの要因に応じて変化し得る。投与レジメンは、最適な治療効果が得られるように調整され得る。例えば、毎日数回に分けて投与してもよく、または治療的状況の緊急性に応じて投与量を比例的に減らしてもよい。治療化合物の有効な用量範囲の非限定的な例は、約0.01～約50mg/体重kg/日である。

【０１１４】

MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGF受容体アンタゴニストは、対象体に1日に数回の頻度で投与されてもよく、またはより少ない頻度、例えば1日に1回、1週間に1回、2週間に1回、1か月に1回、またはさらにより少ない頻度、例えば数か月に1回、または1年に1回以下投与されてもよい。1日に投与される化合物の量は、非限定的な例では、毎日、1日おき、2日おき、3日おき、4日おき、または5日おきに投与され得ることが理解される。例えば、1日おきの投与では、5mg/日の用量を月曜日に開始し、その後の1回目の5mg/日の用量を水曜日に、2回目の5mg/日の用量を金曜日に、というように投与し得る。投与頻度は、当業者には容易に明らかであり、処

置される疾患の種類および重症度、ならびに動物の種類および年齢など、これらに限定されない多数の要因に依存する。本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性を与えることなく、特定の患者、組成物および投与様式に対して所望の治療反応を達成するのに有効な活性成分の量が得られるように変更し得る。当該技術分野における通常の技術を有する医師、例えば内科医または獣医師は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方し得る。例えば、医師または獣医師は、医薬組成物中に用いられる本発明の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要なものより低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させ得る。

【０１１５】

特定の実施態様において、投与の容易性および投与量の均一性のために、化合物を投与単位形態で製剤化することが特に有利である。本明細書で用いる投与単位形態は、処置される患者に対する単位投与量として適した物理的に個別の単位を指し、各単位には、必要な医薬ビヒクルと組み合わせて所望の治療効果を生じるように計算された所定量の治療化合物が含まれる。本発明の投与単位形態は、(a)治療化合物の固有の特性および達成される特定の治療効果、ならびに(b)患者において癌または他の状態を処置するためにそのような治療化合物を配合/製剤化するための技術に固有の制限によって決定され、直接的に依存する。

【０１１６】

（投与経路）

当業者は、投与のために複数の経路を用い得るが、特定の経路が別の経路より即時的で効果的な反応を提供できることを認識する。本発明の特定の実施態様において、ＭＯＲアンタゴニスト、およびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦアンタゴニストは、同じ投与経路によって投与される。他の実施態様において、ＭＯＲアンタゴニスト、およびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦアンタゴニストは、異なる投与経路によって投与される。

【０１１７】

開示される組成物（ＭＯＲアンタゴニストまたはＭＯＲアンタゴニスト、およびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦアンタゴニストを含有する）の投与経路は、吸入、経口、経鼻、直腸、非経腸、舌下、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌、（経）頬、（経）尿道、膣（例えば、経膣および膣周囲）、（内）鼻腔、および（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入および局所投与を含む。適切な組成物および剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、ゲルカプセル剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、顆粒剤、ビーズ剤、経皮パッチ剤、ゲル剤、散剤、ペレット剤、マグマ剤、ロゼンジ剤、クリーム剤、ペースト剤、プラスター剤、ローション剤、ディスク剤、坐剤、経鼻または経口投与用の液体スプレー剤、吸入用の乾燥粉末剤またはエアロゾル化製剤、膀胱内投与用の組成物および製剤などが挙げられる。本発明に有用な製剤および組成物は、本明細書に記載の特定の製剤および組成物に限定されないことを理解されたい。一実施態様において、ＭＯＲアンタゴニスト処置および／またはチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦアンタゴニストでの処置は、吸入、経口、直腸、膣、非経腸、局所、経皮、肺、鼻腔内、頬側、眼、肝内動脈、胸膜内、髄腔内、腫瘍内、静脈内、およびこれらのあらゆる組合せからなる群より選択される投与経路を含む。

【０１１８】

（キット）

本発明はまた、ＭＯＲアンタゴニスト、チェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦアンタゴニストを含むキットを含み、当該キットは、癌を処置するために用いられる。一実施態様において、キットは、ＭＯＲアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を含む。一実施態様において、キットは、μ受容体（例えばアクセロプラン）アンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬（例えばペムブロリズマブ）を含む医薬組成物を含む。特定の実施態様において、医薬組成物はまた、ＶＥＧＦ阻害薬を含む。医薬

組成物は、調節放出、局所投与、または硝子体内注射のために製剤化されていてもよい。

【０１１９】

一実施態様において、キットは、μ受容体（例えばアクセロプラン）アンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬（例えばペムブロリズマブ）を含む医薬組成物を含む。キットはまた、VEGF阻害薬（例えばペムブロリズマブ）を含む別の医薬組成物を含む。

【実施例】

【０１２０】

本発明を以下の実施例を参照して説明する。これらの実施例は例示のみを目的として提供されるものであり、本発明はこれらの実施例に限定されるものとして解釈されるべきではなく、むしろ本明細書で提供される教示の結果として明らかになるあらゆる変形を包含するものと解釈されるべきである。

【０１２１】

更なる説明がなくても、当業者であれば、先の説明および以下の例示的な例を用いて、本発明の化合物を製造および利用し、特許請求される方法を実施できると考えられる。したがって、以下の実施例は、本発明の好ましい実施態様を具体的に指摘するものであり、本開示の残りの部分をいかなる形でも制限するものとして解釈されるべきではない。

【０１２２】

実施例1　血管新生に対するMORアンタゴニストの効果

2つの独立したモデルシステムを用いて、血管新生におけるMORおよび内因性オピオイドの役割を調べた。培養中のヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）は、適切な細胞外マトリックス上で培養されると、チューブ形成によって血管新生を開始する。生体システムにおいて、鶏卵漿尿膜アッセイ（CAM）によって、新しい血管形成を直接視覚化できる。

【０１２３】

具体的には、3つの異なるμオピオイド受容体アンタゴニスト（アクセロプラン、ナロキセゴールおよびメチルナルトレキソン（MNTX））の様々な用量（0～1000nM）の存在下でHUVEC細胞のチューブ形成を評価した。この試験では、HUVEC細胞を様々なMORアンタゴニスト濃度に曝露させ、次の条件下でインキュベートした；簡単には、0μLのマトリゲルを96ウェルプレートに負荷し、単層の細胞外マトリックスを作成した。プレートを37℃で1時間保持した。HUVEC細胞をマトリゲル上に播種し（0.02×10^{6}細胞/ウェル）、4時間待ち、チューブを形成させた。4時間後、プレートのチューブ形成を観察した。チューブが形成されると、細胞を試験化合物（アクセロプラン、ナロキセゴールおよびMNTX）の量を増加させて処理し、18時間インキュベートした。細胞をカルセインAMで染色し、画像を撮影した。データ解析をNIH imageJソフトウェアを用いて実施した。チューブの長さを測定し、プリズムソフトウェアを用いてデータをプロットした。試験結果を図1Aおよび図1Bに示す。

【０１２４】

さらに、鶏卵漿尿膜アッセイを実施して、MORアンタゴニスト（アクセロプラン）濃度の増加（0、0.1、0.5、1.0mg/kg）下での血管形成を決定した。ドセタキセルを対象として用いた。この試験では、CAM膜をMORアンタゴニストまたはドセタキセルの存在下、次の条件下でインキュベートした：受精した白色レグホン卵を37.5℃、相対湿度50％で9日間インキュベートした。その時点（E9）で、卵殻から気嚢に小さな穴を開けてCAMを落とし、CAM上部の卵殻に1cmの窓を開けた。少なくとも20個の卵（9日間の発育後の胚の生存率に応じて、1群当たり20個を超える場合がある）を各群に移植した。MDA-MB-231腫瘍細胞株を、10％FBSおよび1％ペニシリン/ストレプトマイシンを添加したD-MEM培地で培養した。E9日目に、細胞をトリプシンで剥離し、完全培地で洗浄し、移植培地に懸濁した。1×10^{6}個の細胞を各卵のCAM（E9）に接種し、その後卵を無作為に分けた。E16日目に、上部CAM（腫瘍あり）の写真を撮影した（1群当たりn=8）。腫瘍に到達して腫瘍の増殖に栄養を与える血管の数を3回計測し、腫瘍血管新生を評価した。腫瘍血管の計数は、1群当たり8個の卵に対して行った。この試験の結果を図2Aおよび図2Bに示す。

【０１２５】
これらの両方のアッセイを用いて、本実施例の試験は、アクセロプラン、ナロキセゴール、およびメチルナルトレキソンが外因性オピオイドの非存在下で血管新生を阻害することを示している。対照的に、Fengらは、「（MORアンタゴニスト）ナロキソンはオピオイド誘発血管新生に拮抗せず、それ自体で血管新生を誘発しないという我々の知見は、モルヒネおよびナロキソンに曝露したヒト微小血管内皮細胞でも観察された」と述べている（Feng et al. BMC Anesthesiol (2021) 21:257, 9-10）。
【０１２６】
Goelらによると、「低酸素症、炎症および細胞外マトリックスの調節異常はすべて血管の形態および機能の異常につながり得ることを考えると、血管の蛇行および「異常化」が他の多くの非悪性疾患でも報告されていることは驚くべきことではない。これらには、皮膚乾癬、リウマチ性関節炎、神経変性疾患および神経障害性疼痛モデル、血管腫、コラーゲン合成疾患、例えばエーラス・ダンロス症候群および門脈圧亢進症が含まれる。」（Goel et al., Physiol Rev. 2011 July ; 91(3): 1071-1121）したがって、本実施例の試験は、MORアンタゴニストが血管新生を伴う様々な疾患を処置できることを確立する。
【０１２７】
実施例2　腫瘍の進行に対するMORアンタゴニストの効果
3つの独自のモデルシステムを選択して、腫瘍の進行に対する内因性MOR活性の関連性を試験した。各システムにより、宿主と腫瘍の相互作用の様々な側面を試験できる（図3A～3C）。
【０１２８】
ゼブラフィッシュ幼生（図3A）は、蛍光標識腫瘍細胞を用いて、注入した腫瘍細胞の増殖および転移（まとめて腫瘍の進行）を直接視覚化できる。この発達段階では、ゼブラフィッシュの免疫システムと腸内細菌叢の両方が未熟または欠如している。外因性腫瘍浸潤リンパ球（ex-TIL）を共注入により、細菌叢が存在しない場合での免疫監視を個別に試験できる。
【０１２９】
鶏卵漿尿膜アッセイ（図3B）により、活性内因性免疫監視が存在するが、活性腸内細菌叢が存在しない場合での、注入した腫瘍細胞の腫瘍の進行を試験できる。
【０１３０】
シンジェニックマウスモデルアッセイ（図3B）は、内因性免疫監視および活性腸内細菌叢が存在する場合での、腫瘍の進行を定量化する完全なシステムを可能にする。
【０１３１】
（ゼブラフィッシュ幼生）
MORアンタゴニストのアクセロプランを、最初にゼブラフィッシュの成長に対する毒性について試験し、用量が正常の魚の個体発生を妨げない範囲で試験されていることを確認した。これらの試験には、トランスジェニックTg（fli1：EGFP）y1ゼブラフィッシュ胚を用いた。この試験の結果を、図4Aおよび図4Bに示しており、インキュベーション水中のアクセロプラン濃度の増加下で、ゼブラフィッシュ幼生が72時間まで生存することを示している。図4Aおよび図4Bは、時間の関数として生存率を測定するグラフを示している。図4Cは、ビヒクル、100μMアクセロプランおよび500μMアクセロプランに曝露して24時間、48時間および72時間でのゼブラフィッシュ幼生の写真を示している。100μMまでの用量では、ビヒクル対照と変わらないレベルで生存および病理学的病変の発生が認められた。
【０１３２】
したがって、毒性スクリーニング試験は、幼生のインキュベート水中のアクセロプランを100μMまで用量を増加させも、幼生の死に至らず、病理学的異常は限定的であることを示している。毒性スクリーニングに基づき、腫瘍の進行分析では10μMまでの用量を用いた。

【０１３３】
アクセロプランの試験に適した投与量を確立した後、腫瘍の進行分析を実施した。腫瘍の進行分析の一般的手順を図5に示す。具体的には、図5は、ゼブラフィッシュ幼生の成長の時間経過の概略図を示している。
【０１３４】
毒性スクリーニング期間は、発育の最初の72時間であった。アクセロプランの有効性評価を、M-001黒色腫細胞および適合するTILを用いて行った。2日齢のゼブラフィッシュの胚の囲卵腔に、Dil赤色蛍光染料で標識した約700個のM-001細胞を皮下注射し、ペンブロリズマブ抗体の有りまたは無しでTILを静脈注射した。同時に、MORアンタゴニストの試験用量を水に加えた。さらに72時間成長させた後、移植3日後に魚を腫瘍増殖（元の腫瘍移植のサイズ）と遠位尾静脈叢（CVP）への転移拡散について分析した。
【０１３５】
この試験の結果を図6A、図6B、図7および図8ならびに表2-1に示す。図6Aおよび図6Bは、10μMのアクセロプラン（n=18）（図6A）またはビヒクル対照（n=32）（図6B）で処置したゼブラフィッシュにおける、転移数（x軸）に対する黒色腫の腫瘍増殖サイズ（y軸）（ビヒクル対照の％として正規化）の代表的な図を示す。図6Aおよび図6Bから明らかなとおり、10μMのアクセロプランへの曝露は転移を著しく減少させ、このモデルにおいてアクセロプランが癌の処置に有効であることを示している。
【０１３６】
上記の試験を繰り返し、様々な用量のアクセロプラン（0、50nM、100nM、500nMおよび1000nM）単独、ペムブロリズマブ単独、またはペムブロリズマブとアクセロプランの組合せの効果を試験した。この試験の結果を図7に示しており、アクセロプラン濃度の増加またはチェックポイント阻害薬のペムブロリズマブの存在下での、黒色腫の腫瘍の進行（腫瘍サイズ×転移数）の概要を示す。ペムブロリズマブを用いた実験では、外因性腫瘍浸潤リンパ球（TIL）も注入した。更なる対照には、TIL単独、およびアクセロプラン（500nM）およびペムブロリズマブ併用、およびTIL単独、およびアクセロプラン（500nM）併用の効果が含まれていた。*＝＜0.05、**＝＜0.005、***＝＜0.0005。結果を下記表2-1にも要約する。
【表１】

表2-1：ゼブラフィッシュ幼生の72時間の成長における黒色腫の腫瘍の進行指数（腫瘍サイズ×転移）。アクセロプランの用量反応およびペンブロリズマブ（Pembro）との併用

		アクセロプラン（nM）				Pembro＋TIL	Pembro＋TIL	＋TIL	＋TIL
	ﾋﾞﾋｸﾙ	100	500	1000	10000	−	500nM	−	500nM
平均	6.34	5.71	3.62	1.85	2.41	3.89	2.73	4.83	3.52
標準偏差	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値		n.s.	0.033	0.0004	0.0011	n.s.	0.0098	n.s.	0.0394

【０１３７】
併用治療を調べる試験では、ゼブラフィッシュ幼生の死亡率をまた調べた。アクセロプラン単独では有意な死亡率は見られなかったが、外因性TILおよびTILとペンブロリズマブの併用の存在下では死亡率が著しく増加し（63％まで）、一方、TILSおよびTILSとペンブロリズマブと共に加えたとき、アクセロプランは死亡率を著しく減少させた（図8）。
【０１３８】
（鶏卵漿尿膜（CAM）アッセイ）

乳癌細胞の腫瘍の進行を鶏卵漿尿膜アッセイで評価した。実験のタイミングを下の図9に示す。受精鶏卵を9日間インキュベートした。MDA-MB-231腫瘍細胞株を、10%FBSおよび1%ペニシリン/ストレプトマイシンを添加したD-MEM培地で培養した。E9日目に、細胞をトリプシンで剥離し、完全培地で洗浄し、移植培地に懸濁した。1×10^6個の細胞を各卵のCAM（E9）に接種し、その後卵を無作為に分けた。その後、腫瘍細胞（乳癌MDA-MB231細胞（10^6））をCAM上部に播種し、さらに3日間インキュベートした。その後、試験薬物を選択した濃度で同じ部位に加えた。さらに5日間インキュベートした後、増殖した腫瘍を摘出し、CAM組織を取り除き、重量を測定した。CAM下部の同等の領域を採取し、ヒトAlu配列を定量PCRでスクリーニングして、CAM上部からCAM下部に移動するヒト細胞の相対転移値を測定した。

【0139】

この試験では、鶏卵をアクセロプラン；ペムブロリズマブ（Pembro）；アクセロプラン＋ペムブロリズマブ；ベバシズマブ（Beva）；アクセロプラン＋ベバシズマブ；ペムブロリズマブ＋ベバシズマブ；およびアクセロプラン＋ペムブロリズマブ＋ベバシズマブで処置した。アクセロプランは1.0mg/kgの用量で；ペムブロリズマブは2.5mg/kgの用量で；ベバシズマブは4mg/kgの用量で用いた。この試験の結果を図10A、図10B、図11および表2-2に示す。

【0140】

図10Aは、次の処置を行ったCAMアッセイにおける、転移数（ビヒクル対照の%として正規化）に対する乳癌の腫瘍増殖サイズ（ビヒクル対照の%として正規化）の代表的な二次元図を示す：陰性対照＝ビヒクル（n=15）、A＝1.0mg/kgアクセロプラン（n=13）、P＝ペムブロリズマブ（2.5mg/kg）、B＝ベバシズマブ（4mg/kg）または関連組合せ。円は両次元の平均±標準偏差を示す。

【0141】

図10Bは、ペムブロリズマブ、アクセロプラン、ベバシズマブ、アクセロプラン＋ベバシズマブ、ペムブロリズマブ＋ベバシズマブ、およびアクセロプラン＋ペムブロリズマブ＋ベバシズマブについての腫瘍重量×転移を示す。

【表2】

表2-2：CAMモデルにおける5日間にわたるCMA上部の増殖での乳癌の腫瘍の進行指数（腫瘍サイズ×転移）。データは、腫瘍サイズおよび転移の両方について陰性対照の割合として正規化している。

群の説明	陰性対照	Pembro	ｱｸｾﾛﾌﾟﾗﾝ1mg/kg	ｱｸｾﾛﾌﾟﾗﾝ＋Pembro	Beva	ｱｸｾﾛﾌﾟﾗﾝ＋Beva	Pembro＋Beva	ｱｸｾﾛﾌﾟﾗﾝ＋Pembro＋Beva
平均	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値	対陰性対照	0.071	0.039	0.090	0.012	0.046	0.002	0.001

【0142】

宿主免疫細胞の腫瘍環境への浸潤が、宿主の腫瘍の進行の軽減には必要である。E18で採取した腫瘍のうち、腫瘍重量測定後、6つの群（群1、2、3、4、7および8）において、1群当たり10個の腫瘍（n=10）をRNA抽出に用いた。その後、抽出したRNAを、ニワトリCD3、MMDおよびCD244配列に特異的なプライマーを用いてRT-qPCRにより分析した。qPCRで行ったすべてのポイントについて、ヒトGAPDHの発現も参照遺伝子発現として分析し、試料間の免疫バイオマーカー発現を正規化するために用いた。各試料

のCqの計算、平均Cq、および各群の免疫細胞の相対量は、Bio-Rad CFXMaestroソフトウェアによって直接扱った（図11参照）。

【０１４３】

図11は、アクセロプラン、ペムブロリズマブ、ベバシズマブおよびこれらの組合せの存在下での、上部CAMに増殖した乳癌腫瘍へのニワトリCD3$^+$、CD244$^+$およびMMD$^+$免疫細胞の浸潤を示す。すべてのケースにおいて、アクセロプランは、ベバシズマブおよびペンブロリズマブの存在下で用いるとき、腫瘍組織へのCD3$^+$リンパ球、CD244$^+$ナチュラルキラー細胞およびMMD$^+$マクロファージの浸潤を相乗的に増加させた。

【０１４４】

（シンジェニックマウス＋結腸癌）

腸内細菌叢を有しないモデルにおいてアクセロプラン単独または抗PD1アンタゴニスト（ペンブロ）との組合せの効果を試験し、さらに、腸内細菌叢を有するモデルにおいてアクセロプラン単独または抗PD1アンタゴニストとの組合せの影響についてさらに試験した。

【０１４５】

マウス結腸癌（MC38）細胞を移植前に体外で増幅させた。注入日に、細胞を採取し、トリパンブルー生存率色素（カットオフ80％）を加えて計数し、適切な濃度でPBS中に再懸濁した。細胞を、5週齢（体重18～22g）の雌性マウス（C57BL6）の右脇腹に、5.106個の細胞/マウスで、採取後30分以内に皮下注射した。15～18日間の腫瘍増殖後、マウスを10匹/群で処置群に無作為に分けた。週3回動物の体重を量り、キャリパーを用いて腫瘍増殖を測定した。腫瘍体積（TV）は、2つの測定値から平均半径を計算することにより、以下の式：

【数１】

$$TV = \frac{4}{3}\pi r^3$$

を用いて球に外挿した。

【０１４６】

これらの試験の結果を図12A、図12B、図13および表2-3示す。MORアンタゴニスト、アクセロプラン、マウス抗PD-1または両方の処置の組合せで処置した動物の腫瘍増殖曲線を図12Aおよび図12Bに示す。図12Aおよび図12Bは、ビヒクル（対照）、アクセロプラン（1mg/kg、経口、毎日）、マウス抗PD-1（12.5mg/kg、腹腔内、週3回）またはアクセロプラン＋抗PD-1で処置したシンジェニックマウスのMC38結腸癌の腫瘍増殖を示す。図12Aは、処置日数の関数として腫瘍サイズ（mm^3）を示す。図12Bは、13日目の個々の腫瘍サイズ分布を示す。

【０１４７】

図13は、ヒト結腸癌MC-38細胞を注射し、そしてアクセロプラン（1mg/kg）、抗PD-1（2.5mg/kg）または両方の薬物で処置したマウスのKaplan-Meier生存曲線を示す。

【０１４８】

アクセロプランおよび抗PD-1の両方はそれぞれ、数値的に（10～16％）腫瘍の進行を遅らせたが（統計的には有意ではない）、両薬物の組合せは、処置13日目に腫瘍サイズを有意に53％減少させた。これらの効果は、処置の最初の8日間の平均増速度に反映されている（表2-3）。腫瘍の進行の減少に関連して、生存期間が、ビヒクルで処置した対照動物では12.5日であったのに対して、アクセロプラン＋抗PD-1で処置した動物では20.5日へと64％増加した。

【表３】

表2-3：右脇腹に大腸癌MC-38細胞を注射し、アクセロプラン、抗PD-1またはアクセロプラン＋抗PD-1で処置したマウスの腫瘍の進行および生存指標の概要。

		ビヒクル対照	アクセロプラン	抗PD-1	アクセロプラン＋抗PD-1
13日目の腫瘍サイズ（mm^3）	平均	1,626	1,479	1,376	766
	標準偏差	494	561	529	507
	対照に対するP値		n.s	n.s	0.001
増殖速度（mm^3/日）	平均	92.5	84.5	77.7	46.3
	標準偏差	46.5	47.7	34.7	44.4
	対照に対するP値		n.s.	n.s.	0.035
生存期間（日）	中央値	12.5	13.0	15.0	20.5
	対照に対するP値		n.s.	n.s.	0.0018

【０１４９】

この実施例の試験は、ＭＯＲアンタゴニストのアクセロプランは、少なくとも黒色腫または乳癌において、外因性オピオイドが存在しない場合に腫瘍の増殖を阻害することを示している。試験はさらに、アクセロプランは、少なくとも黒色腫または乳癌において、外因性オピオイドが存在しない場合に転移を阻害することを裏付けている。また、試験は、細菌叢が存在しない場合に、アクセロプランのＭＯＲアンタゴニスト活性は抗ＰＤ-１処置と相加的であることを裏付けている。さらに、試験は、細菌叢が存在する場合に、アクセロプランのＭＯＲアンタゴニスト活性は、少なくとも結腸癌において抗ＰＤ-１処置と相乗的であることを裏付けている。

【０１５０】

（シンジェニックマウス＋膵臓癌）

マウス膵臓腫瘍細胞（ＰＡＮ０２細胞）を、１０％ＦＢＳおよび２ｍｍｏｌ/Ｌ Ｌ-グルタミンを添加したＲＰＭＩ １６４０培地で維持し、移植前にインビトロで増幅した。注入日に、細胞を採取し、トリパンブルー生存率色素（カットオフ８０％）を加えて計数し、適切な濃度でＰＢＳ中に再懸濁した。細胞（２００μＬ ＰＢＳ中５×10^6個）を、５週齢（体重１８～２２ｇ）の雌性マウス（Ｃ５７ＢＬ６）の右脇腹に、採取後３０分以内に皮下注射した。９日間の腫瘍増殖後、マウスを１０匹/群で処置群に無作為に分けた。処置には、ビヒクル（ＰＢＳ）、アクセロプラン（１ｍｇ/ｋｇ、毎日経口投与）、マウス抗ＰＤ-１（１２.５ｍｇ/ｋｇ、週３回腹腔内投与）、およびアクセロプラン＋マウス抗ＰＤ-１が含まれた。週３回動物の体重を量り、結腸癌の試験で上記のようにキャリパーを用いて腫瘍増殖を測定した。結果を図１４Ａ～図１４Ｃに示す。２３日目の測定では、腫瘍の進行の阻害は、アクセロプランで処置したマウスで最も顕著であり（図１４Ａ、Ｂ）、アクセロプランを抗ＰＤ-１の存在下で用いた場合に顕著であった。図１４Ｃに示すとおり、腫瘍体積の分布は、アクセロプランで処置しなかった動物と比較して、アクセロプランで処置した動物でより低く、より均一であった。

【０１５１】

（例示的実施態様）

開示の技術の例示的実施態様を提供する。これらの実施態様は、例示に過ぎず、本開示の範囲および特許請求の範囲を限定するものではない。

【０１５２】

実施態様１．内皮細胞をμオピオイド受容体（ＭＯＲ）アンタゴニストと接触させることを含む、内皮細胞増殖を低減または阻害する方法。

【０１５３】
実施態様2．方法が、内皮細胞増殖を阻害する、実施態様1に記載の方法。
【０１５４】
実施態様3．ＭＯＲアンタゴニストを、血管新生の低減を必要とする患者に投与することを含む、患者において血管新生を低減する方法。
【０１５５】
実施態様4．方法が、血管新生を阻害する、実施態様3に記載の方法。
【０１５６】
実施態様5．方法が、眼の血管新生を低減または阻害する、実施態様3または4に記載の方法。
【０１５７】
実施態様6．患者が、乾癬を有する、実施態様3または4に記載の方法。
【０１５８】
実施態様7．ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において血管新生を低減する方法。
【０１５９】
実施態様8．方法が、血管新生を阻害する、実施態様7に記載の方法。
【０１６０】
実施態様9．ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において腫瘍増殖を低減する方法。
【０１６１】
実施態様10．方法が、腫瘍増殖を阻害する、実施態様9に記載の方法。
【０１６２】
実施態様11．ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、癌患者において転移を低減する方法。
【０１６３】
実施態様12．方法が、転移を阻害する、実施態様11に記載の方法。
【０１６４】
実施態様13．ＭＯＲアンタゴニストを、癌患者に投与することを含む、腫瘍への免疫応答を改善する方法。
【０１６５】
実施態様14．方法が、腫瘍へ免疫細胞の浸潤を増加させる、実施態様13に記載の方法。
【０１６６】
実施態様15．方法が、ＮＫ細胞、リンパ球および／または単球/マクロファージの浸潤を増加させる、実施態様13に記載の方法。
【０１６７】
実施態様16．方法が、$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞の浸潤を増加させる、実施態様13に記載の方法。
【０１６８】
実施態様17．癌が、黒色腫、結腸癌または乳癌である、実施態様1～16のいずれかに記載の方法。
【０１６９】
実施態様18．患者が、オピオイド処置を受けていない、実施態様1～17のいずれかに記載の方法。
【０１７０】
実施態様19．方法が、オピオイドを投与することを含まない、実施態様1～18のいずれかに記載の方法。
【０１７１】
実施態様20．ＭＯＲアンタゴニストが、メチルナルトレキソンを含まない、実施態様1～19のいずれかに記載の方法。

【０１７２】
実施態様21．ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、ナルデメジン、アルビモパン、またはこれらの組合せである、実施態様1～20のいずれかに記載の方法。
【０１７３】
実施態様22．ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプランである、実施態様21に記載の方法。
【０１７４】
実施態様23．方法が、ＭＯＲアンタゴニストを経口投与することを含む、実施態様1～23のいずれかに記載の方法。
【０１７５】
実施態様24．方法が、ＭＯＲアンタゴニストを皮下投与することを含む、実施態様1～23のいずれかに記載の方法。
【０１７６】
実施態様25．方法が、ＭＯＲアンタゴニストを硝子体内投与することを含む、実施態様1～23のいずれかに記載の方法。
【０１７７】
実施態様26．方法が、ＭＯＲアンタゴニストを局所投与することを含む、実施態様1～23のいずれかに記載の方法。
【０１７８】
実施態様27．方法が、ＭＯＲアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む、実施態様1～23のいずれかに記載の方法。
【０１７９】
実施態様28．医薬組成物が、調節放出のために製剤化されている、実施態様19に記載の方法。
【０１８０】
実施態様29．アクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せを癌患者に投与することを含む、癌を処置する方法。
【０１８１】
実施態様30．方法が、アクセロプランを投与することを含む、実施態様29に記載の方法。
【０１８２】
実施態様31．方法が、血管新生、腫瘍増殖および／または転移を低減する、実施態様29または30に記載の方法。
【０１８３】
実施態様32．方法が、血管新生、腫瘍増殖および／または転移を阻害する、実施態様32に記載の方法。
【０１８４】
実施態様33．方法が、外因性オピオイドを投与することを含まない、実施態様29～32のいずれかに記載の方法。
【０１８５】
実施態様34．患者が、オピオイド処置を受けていない、実施態様29～32のいずれかに記載の方法。
【０１８６】
実施態様35．癌が、黒色腫、結腸癌、膵臓癌または乳癌である、実施態様29～32のいずれかに記載の方法。
【０１８７】
実施態様36．方法が、ＭＯＲアンタゴニストを経口投与することを含む、実施態様29～35のいずれかに記載の方法。
【０１８８】

実施態様37．方法が、ＭＯＲアンタゴニストを皮下投与することを含む、実施態様29～35のいずれかに記載の方法。

【０１８９】

実施態様38．方法が、ＭＯＲアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む、実施態様29～35のいずれかに記載の方法。

【０１９０】

実施態様39．医薬組成物が、調節放出、局所投与または硝子体内注射のために製剤化されている、実施態様38に記載の方法。

【０１９１】

実施態様40．癌が、チェックポイント阻害薬での処置に抵抗性である、実施態様7～39のいずれかに記載の方法。

【０１９２】

チェックポイント阻害薬および／または血管新生阻害薬、例えばＶＥＧＦ阻害薬を投与することを含み得る、実施態様1～40のいずれかに記載の方法。

【０１９３】

実施態様41．腫瘍をアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せと接触させることを含む、腫瘍サイズを減少させる方法。

【０１９４】

実施態様42．ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬を癌患者に投与することを含む、癌を処置する方法。

【０１９５】

実施態様43．ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬が、癌を相乗的に処置する、実施態様42に記載の方法。

【０１９６】

実施態様44．ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはＶＥＧＦ阻害薬を癌患者に投与することを含む、腫瘍への免疫応答を改善する方法。

【０１９７】

実施態様45．方法が、腫瘍へ免疫細胞の浸潤を増加させる、実施態様44に記載の方法。

【０１９８】

実施態様46．方法が、ＮＫ細胞、リンパ球および／または単球/マクロファージの浸潤を増加させる、実施態様45に記載の方法。

【０１９９】

実施態様47．方法が、$CD3^+$、$CD244^+$およびMMD^+免疫細胞の浸潤を増加させる、実施態様45に記載の方法。

【０２００】

実施態様48．ＭＯＲアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬が、腫瘍への免疫応答を相乗的に改善する、実施態様45に記載の方法。

【０２０１】

実施態様49．ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、またはこれらの組合せを含む、実施態様42～49のいずれかに記載の方法。

【０２０２】

実施態様50．ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプランである、実施態様49に記載の方法。

【０２０３】

実施態様51．チェックポイント阻害薬が、ＰＤ-1/ＰＤ-Ｌ1経路阻害薬である、実施態様42～50のいずれかに記載の方法。

【０２０４】

実施態様52．ＰＤ-1/ＰＤ-Ｌ1経路阻害薬が、抗体である、実施態様51に記載の方法。

【０２０５】

実施態様53．抗体が、ＰＤ-1に結合する抗体である、実施態様52に記載の方法。

【０２０６】
実施態様54．抗体が、ヒト化抗体である、実施態様53に記載の方法。
【０２０７】
実施態様55．ヒト抗体が、ペムブロリズマブである、実施態様53に記載の方法。
【０２０８】
実施態様56．方法が、MORアンタゴニストを経口または皮下投与することを含む、実施態様42～55のいずれかに記載の方法。
【０２０９】
実施態様57．方法が、MORアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む、実施態様42～56のいずれかに記載の方法。
【０２１０】
実施態様58．医薬組成物が、調節放出のために製剤化されている、実施態様57に記載の方法。
【０２１１】
実施態様59．チェックポイント阻害薬が、MORアンタゴニストと同時、その前またはその後に投与される、実施態様42～58のいずれかに記載の方法。
【０２１２】
実施態様60．方法が、チェックポイント阻害薬を投与することを含む、実施態様42～59のいずれかに記載の方法。
【０２１３】
実施態様61．方法が、VEGF阻害薬を投与することを含む、実施態様42～60のいずれかに記載の方法。
【０２１４】
実施態様62．VEGF阻害薬が、抗VEGF抗体である、実施態様42～60のいずれかに記載の方法。
【０２１５】
実施態様63．抗体が、ヒト化抗体である、実施態様62に記載の方法。
【０２１６】
実施態様64．抗体が、抗VEGF-A抗体である、実施態様62または63に記載の方法。
【０２１７】
実施態様65．VEGF阻害薬が、ベバシズマブである、実施態様61～64のいずれかに記載の方法。
【０２１８】
実施態様66．VEGF阻害薬を静脈内注射することを含む、実施態様61～65のいずれかに記載の方法。
【０２１９】
実施態様67．VEGF阻害薬が、MORアンタゴニストと同時、その前またはその後に投与される、実施態様61～66のいずれかに記載の方法。
【０２２０】
実施態様68．VEGF阻害薬が、チェックポイント阻害薬と同時、その前またはその後に投与される、実施態様61～67のいずれかに記載の方法。
【０２２１】
実施態様69．MORアンタゴニストおよびチェックポイント阻害薬および／またはVEGF阻害薬を含む、キット。
【０２２２】
実施態様70．チェックポイント阻害薬が、PD-1/PD-L1経路阻害薬である、実施態様69に記載のキット。
【０２２３】
実施態様71．キットが、MORアンタゴニストおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を含む、実施態様69に記載のキット。

【０２２４】
実施態様72．医薬組成物が、VEGF阻害薬をさらに含む、実施態様71に記載のキット。
【０２２５】
実施態様73．医薬組成物が、調節放出、局所投与または硝子体内注射のために製剤化されている、実施態様71または72に記載のキット。
【０２２６】
実施態様74．MORアンタゴニストとPD-1/PD-L1経路阻害薬の相乗量を含む、組成物。
【０２２７】
実施態様75．MORアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、またはこれらの組合せを含む、実施態様74に記載の組成物。
【０２２８】
実施態様76．MORアンタゴニストが、アクセロプランである、実施態様74に記載の組成物。
【０２２９】
実施態様77．PD-1/PD-L1経路阻害薬が、抗体である、実施態様74～76のいずれかに記載の組成物。
【０２３０】
実施態様78．抗体が、PD-1に結合する抗体である、実施態様74～77のいずれかに記載の組成物。
【０２３１】
実施態様79．抗体が、ヒト化抗体である、実施態様78に記載の組成物。
【０２３２】
実施態様80．ヒト抗体が、ペムブロリズマブである、実施態様79に記載の方法。
【０２３３】
実施態様81．癌を処置するための医薬の製造におけるアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せの使用。
【０２３４】
実施態様82．癌を処置するためのアクセロプラン、ナロキセゴール、またはこれらの組合せの使用。
【０２３５】
実施態様83．癌を処置するための医薬の製造におけるMORアンタゴニストとPD-1/PD-L1経路阻害薬の使用。
【０２３６】
実施態様84．癌を処置するためのMORアンタゴニストとPD-1/PD-L1経路阻害薬の使用。
【０２３７】
実施態様85．癌を処置するための医薬の製造におけるMORアンタゴニストとVEGF阻害薬の使用。
【０２３８】
実施態様86．癌を処置するためのMORアンタゴニストとVEGF阻害薬の使用。
【０２３９】
実施態様87．癌を処置するための医薬の製造におけるMORアンタゴニストとPD-1/PD-L1経路阻害薬とVEGF阻害薬の使用。
【０２４０】
実施態様88．癌を処置するためのMORアンタゴニストとPD-1/PD-L1経路阻害薬とVEGF阻害薬の使用。
【０２４１】
実施態様89．VEGF阻害薬が、抗VEGF-A抗体である、実施態様85～88にいずれか記載の使用。

【０２４２】
実施態様９０．ＶＥＧＦ阻害薬が、ベバシズマブである、実施態様８９に記載の使用。
【０２４３】
実施態様９１．ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬が、抗体である、実施態様８３～９０にいずれか記載の使用。
【０２４４】
実施態様９２．抗体が、ＰＤ-１に結合する抗体である、実施態様８３～９１にいずれか記載の使用。
【０２４５】
実施態様９３．抗体が、ヒト化抗体である、実施態様９２に記載の使用。
【０２４６】
実施態様９４．ヒト抗体が、ペムブロリズマブである、実施態様９３に記載の使用。
【０２４７】
実施態様９５．ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路を阻害する治療を受けている患者における癌を処置するためのＭＯＲアンタゴニストの使用。
【０２４８】
実施態様９６．ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプラン、ナロキセゴール、メチルナルトレキソン、またはこれらの組合せを含む、実施態様８３～９５にいずれか記載の使用。
【０２４９】
実施態様９７．ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプランである、実施態様９６に記載の使用。
【０２５０】
実施態様９８．癌を処置する方法で用いるための、ＭＯＲアンタゴニストおよびＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬を含む組合せであって、該方法が、処置を必要とする対象体に組合せを投与することを含む、組合せ。
【０２５１】
実施態様９９．ＭＯＲアンタゴニストが、アクセロプランである、実施態様９８に記載の組合せ。
【０２５２】
実施態様１００．ＰＤ-１/ＰＤ-Ｌ１経路阻害薬が、ペムブロリズマブである、実施態様９８または９９に記載の組合せ。
【０２５３】
実施態様１０１．組合せが、ＶＥＧＦ阻害薬をさらに含む、実施態様９８または９９に記載の組合せ。
【０２５４】
ＶＥＧＦ阻害薬が、ベバシズマブである、実施態様９８～１０１のいずれかに記載の組合せ。
【０２５５】
本明細書で引用または記載する各特許、特許出願および刊行物の開示は、あらゆる目的のために出典明示によりそれぞれその全体として本明細書の一部とする。

【図面】

【図１】

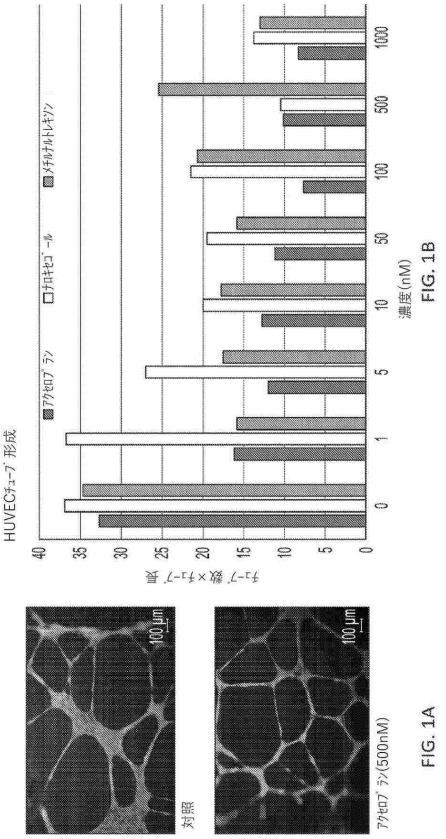


FIG. 1A

FIG. 1B

【図２】

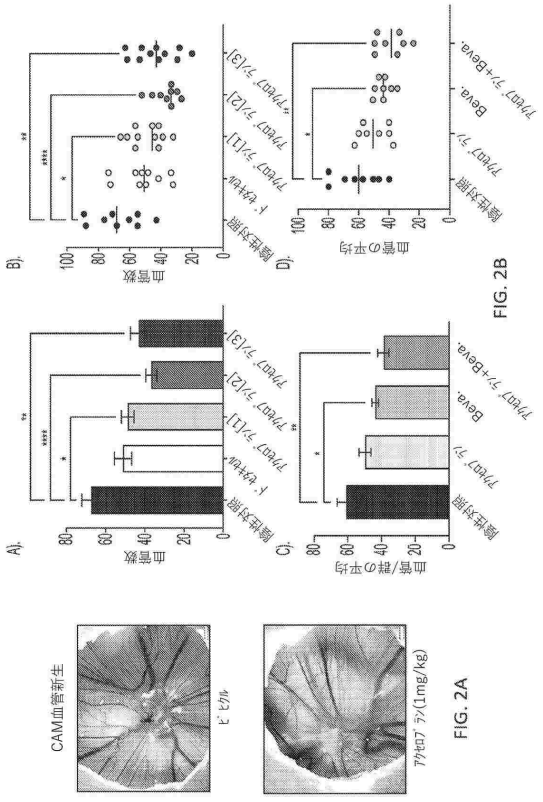


FIG. 2A

FIG. 2B

【図３】

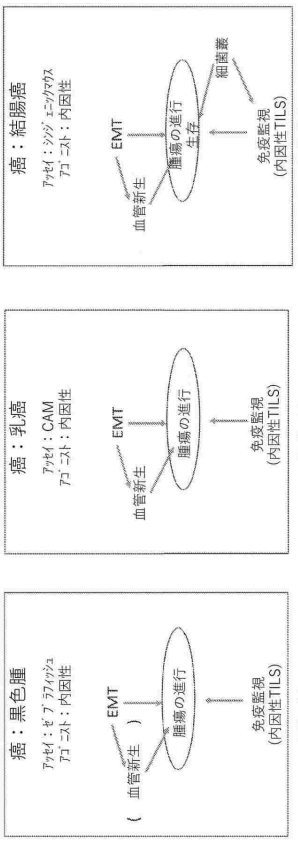


FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C

【図４】

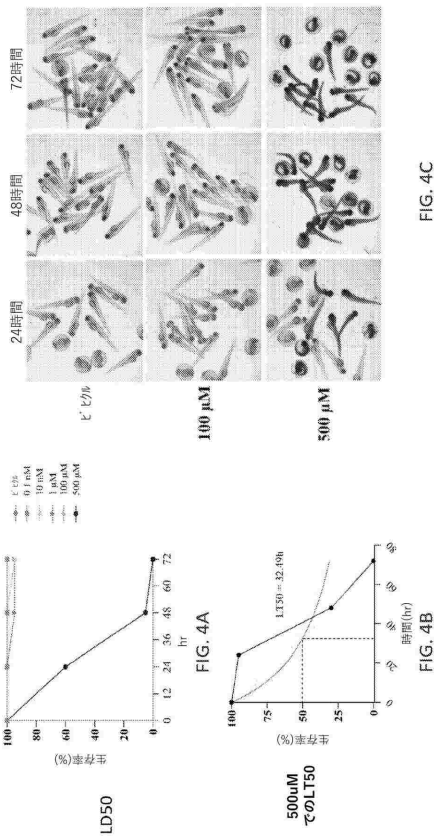


FIG. 4C

FIG. 4A

FIG. 4B

【図５】

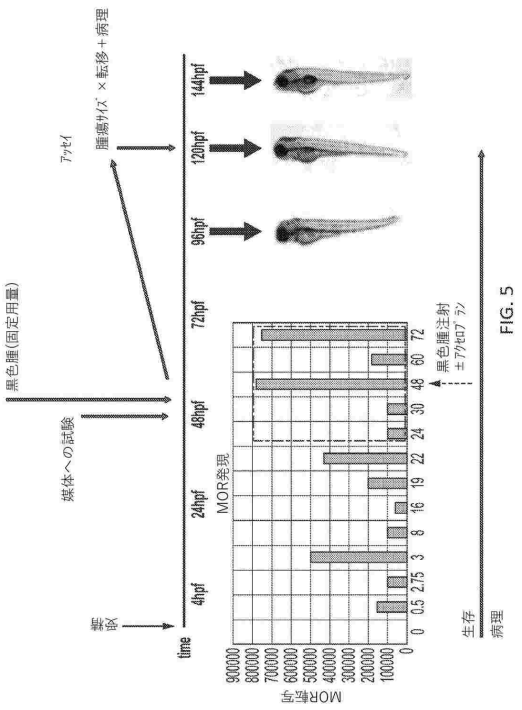


FIG. 5

【図６】

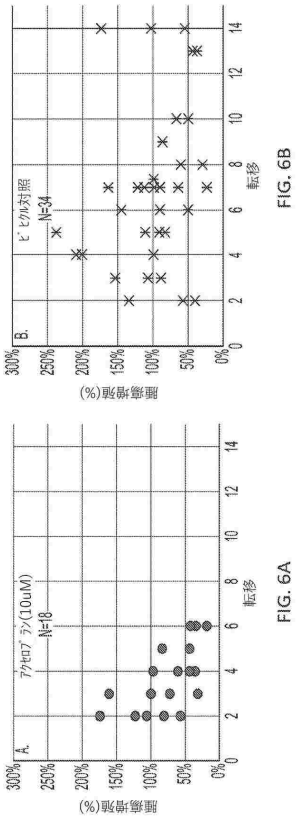


FIG. 6B

FIG. 6A

【図７】

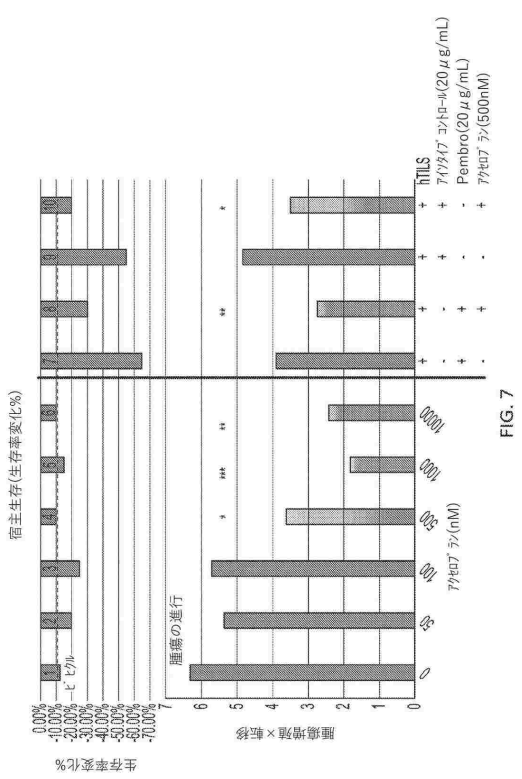


FIG. 7

【図８】

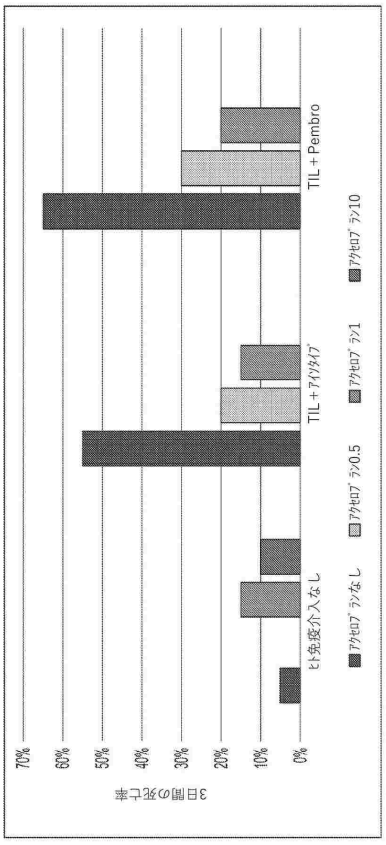


FIG. 8

【図９】

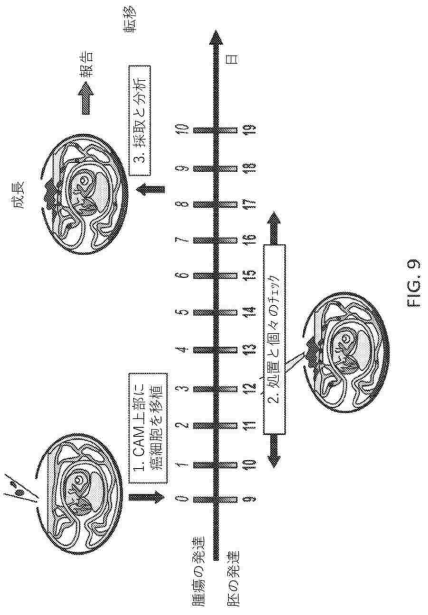


FIG. 9

【図１０】

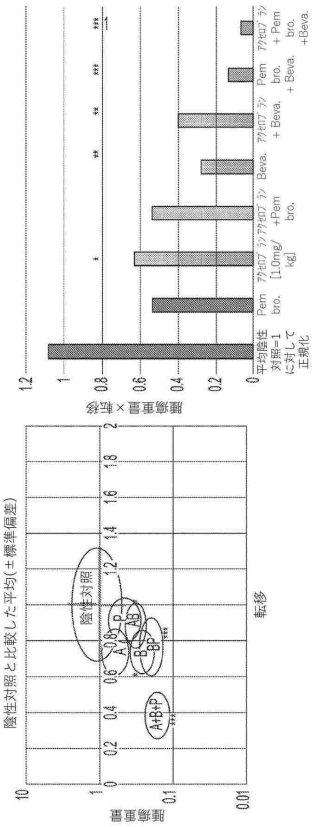


FIG. 10A

FIG. 10B

【図１１】

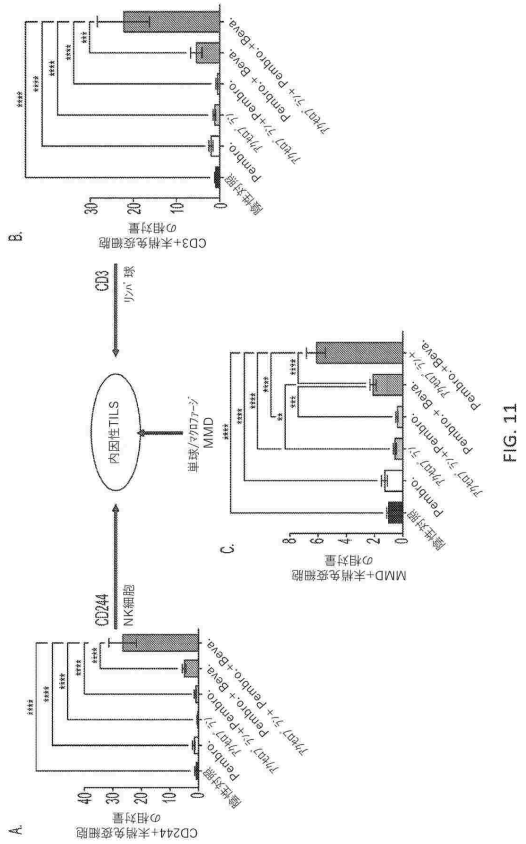


FIG. 11

【図１２】

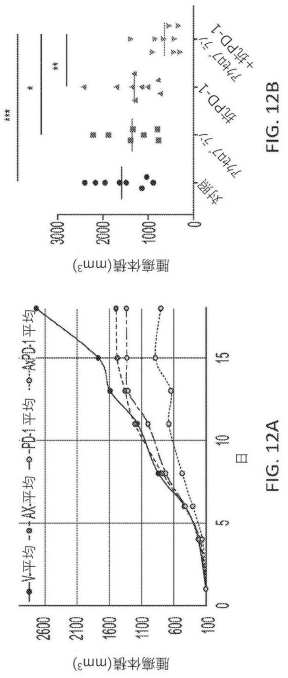


FIG. 12B

FIG. 12A

【図１３】

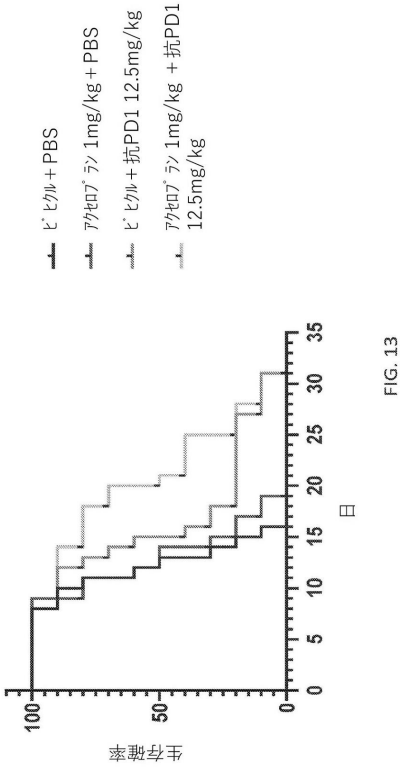


FIG. 13

【図１４】

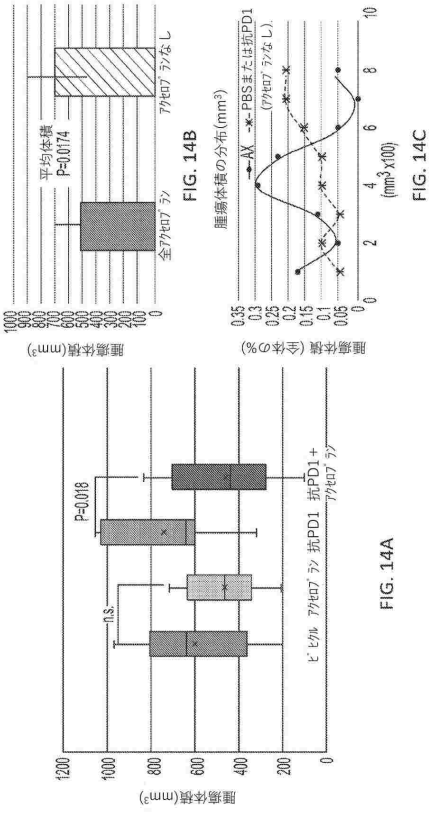


FIG. 14A

FIG. 14B

FIG. 14C

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/64088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61P 35/00, A61K 45/06 (2023.01)
ADD. A61K 31/485, A61P 1/10 (2023.01)

CPC - INV. A61P 35/00, A61K 45/06
ADD. A61K 31/485, A61P 1/10

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2017/0202832 A1 (Salix Pharmaceuticals, Inc.) 20 July 2017 (20.07.2017); entire document, especially abstract, [0015], [0167], [0238], [0317]	1-24, 27-39, 40-50, 56-73, 81-82 --- 51-55, 74-80
X	US 2017/0258909 A1 (The University of Chicago) 14 September 2017 (14.09.2017); entire document, especially claim 23-24, abstract, [0017]	1, 25-26
X	US 8,524,731 B2 (Moss et al.) 03 September 2013 (03.09.2013); entire document, especially abstract, claim 1, col 1 lines 24-26, col 10 lines 19-47	42-44, 49/(42-44), 85-86, 89/(85-86), 90/(89/(85-86))
X	US 2021/0113585 A1 (FONDAZIONE PER L'ISTITUTO ONCOLOGICO DI RICERCA (IOR)) 22 April 2021 (22.04.2021); entire document, especially [0025]	87-88, 89/(87-88), 90/(89/(87-88)
Y	US 2021/0077620 A1 (NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY) 18 March 2021 (18.03.2021); entire document, especially abstract	51-55, 74-80
A	US 2019/0240293 A1 (Flagship Pioneering Innovations V, Inc.) 08 August 2019 (08.08.2019); entire document	1-82, 85-90

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 July 2023	AUG 14 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/64088

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

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

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

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

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-12, 29-32, 41-43, 81-90, 95, and 98-101, directed to a method of preventing or treating tumor growth or metastasis. The method will be searched to the extent that it encompasses the first choice of a method of preventing or treating tumor growth or metastasis comprising administering Mu opioid receptor (MOR) antagonist and an inhibitor of VEGF of instant claim 42. It is believed that claims 1-12, 29-32, 41-43, 81-82, and 85-90 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of instant claim 42, described above. Applicant is invited to elect additional methods of preventing or treating tumor growth or metastasis wherein each additional method elected will require one additional invention fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines Applicants must specify the claims that encompass any additionally method of preventing or treating tumor growth or metastasis.
****See Supplemental Box****

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

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

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-82, 85-90

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

Remark on Protest

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

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

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/64088

Continuation of Box III Observations where unity of invention is lacking

Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a method of preventing or treating tumor growth or metastasis comprising administering Mu opioid receptor (MOR) antagonist and an inhibitor of the PD-1/PD-L1 pathway of instant claim 83 (i.e. claims 1-12, 29-32, 41-43, 83-84, 87-90, 95, and 98-101).

Group II: Claims 13-16 and 44-50, directed to a method of improving the immune response in a subject in need thereof.

Group III: Claims 69-77, directed to a composition and kit comprising an MOR antagonist.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique method of preventing or treating tumor growth or metastasis comprising administering an inhibitor of VEGF; not required by any other invention of Group I+, II and III.

Group II requires a method of improving the immune response; not required by groups I+ and III.

Group III requires a composition and kit comprising an MOR antagonist; not required by groups I+ and II.

Common Technical Features:

The inventions of Group I+ and II share the technical feature of administering an MOR antagonist and an inhibitor of VEGF to a cancer patient. However, this shared technical feature does not provide a contribution over the prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 8,524,731 B2 to Moss et al. (hereinafter "Moss"). Moss teaches administering an MOR antagonist and an inhibitor of VEGF to a cancer patient (claim 1, "A method of treatment of a disorder characterized by VEGF-induced hyperproliferation of endothelial cells, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of methylnaltrexone and an antiangiogenic agent which is bevacizumab, wherein the disorder is cancer"; see instant specification para [0017]).

As said method of administering an MOR antagonist and an inhibitor of VEGF to a cancer patient was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Group I+ and II.

Groups I+, II, and III share the technical feature of an MOR antagonist and an inhibitor of VEGF. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is being anticipated by Moss. Moss teaches an MOR antagonist and an inhibitor of VEGF (claim 1, "A method of treatment of a disorder characterized by VEGF-induced hyperproliferation of endothelial cells, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of methylnaltrexone and an antiangiogenic agent which is bevacizumab, wherein the disorder is cancer"; see instant specification para [0017]).

As said combination of MOR antagonist and an inhibitor of VEGF was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Group I+, II, and III.

Therefore, Groups I+, II, and III lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 (contd): Claims 17-28, 33-40, 51-68, 78-80, 91-94, 96-97, and 102 are held unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｐ	*37/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		
Ａ６１Ｋ	*31/439 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/439		
Ａ６１Ｋ	*31/485 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/485		
Ａ６１Ｋ	*31/451 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/451		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	

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

アメリカ合衆国９４０２２カリフォルニア州ロス・アルトス・ヒルズ、アパルーザ・ウェイ２７００１

(72)発明者　モス，ジョナサン

アメリカ合衆国６０６１１イリノイ州シカゴ、イースト・ピアソン・ストリート２７０、アパートメント１１０１

(72)発明者　タガート，デイビッド

アメリカ合衆国８５７１５アリゾナ州ツーソン、クレイトン・コート、１７２４・エヌ

Ｆターム（参考）　4C084 AA17 MA17 MA52 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA33 ZA36 ZA89 ZB09 ZB21 ZB26 ZC75
4C085 AA13 AA14 AA16 CC23 DD62 EE03 GG04 GG08
4C086 AA01 AA02 BC21 CB22 CB23 MA01 MA02 MA04 MA17 MA52 MA58 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA33 ZA36 ZA89 ZB09 ZB21 ZB26 ZC75