



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202400158 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112108783 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 09 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/40 (2006.01)*
 A61K31/05 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
 A61K39/395 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/03/10 美國 63/318,465

(71)申請人：美商葛萊希克斯莫爾公司 (美國) GLYCYX MOR INC. (US)
 美國

(72)發明人：強森 羅琳 JOHNSON, LORIN K. (US)；摩斯 強納森 MOSS, JONATHAN
 (US)；塔格特 大衛 TAGGART, DAVID (GB)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：102 項 圖式數：14 共 58 頁

(54)名稱
以 μ -阿片受體拮抗劑治療癌症及其他病症的方法

(57)摘要

本發明係提供以 μ -阿片受體(MOR)拮抗劑(如阿昔洛普蘭，axelopran)單獨或與查核點抑制劑(例如 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑，如抗體，例如帕博利珠單抗，pembrolizumab)及/或 VEGF 抑制劑(如貝伐單抗，bevacizumab)結合一起以降低血管新生或治療癌症之組成物及方法。本發明亦提供含有 MOR 拮抗劑(如阿昔洛普蘭)單獨或與查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑合併一起以降低血管新生或治療癌症之套組(kit)。

Provided herein are compositions and methods of using a Mu opioid receptor (MOR) antagonist (e.g. axelopran) alone or in combination with checkpoint inhibitor (such as e.g. an inhibitor of the PD-1/PD-L1 pathway(e.g. an antibody such e.g. pembrolizumab)) and/or an inhibitor of VEGF (e.g. bevacizumab) for reducing angiogenesis or treating cancer. Also provided herein are kits containing a MOR antagonist (e.g. axelopran) alone or in combination with checkpoint inhibitor and/or an inhibitor of VEGF for reducing angiogenesis or treating cancer.

【發明摘要】

【中文發明名稱】以 μ -阿片受體拮抗劑治療癌症及其他病症的方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING CANCER AND OTHER CONDITIONS WITH A MU OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST

【中文】

本發明係提供以 μ -阿片受體(MOR)拮抗劑(如阿昔洛普蘭, axelopran)單獨或與查核點抑制劑(例如 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑, 如抗體, 例如帕博利珠單抗, pembrolizumab)及/或 VEGF 抑制劑(如貝伐單抗, bevacizumab)結合一起以降低血管新生或治療癌症之組成物及方法。本發明亦提供含有 MOR 拮抗劑(如阿昔洛普蘭)單獨或與查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑合併一起以降低血管新生或治療癌症之套組(kit)。

【英文】

Provided herein are compositions and methods of using a Mu opioid receptor (MOR) antagonist (e.g. axelopran) alone or in combination with checkpoint inhibitor (such as e.g. an inhibitor of the PD-1/PD-L1 pathway(e.g. an antibody such e.g. pembrolizumab)) and/or an inhibitor of VEGF (e.g. bevacizumab) for reducing angiogenesis or treating cancer. Also provided herein are kits containing a MOR antagonist (e.g. axelopran) alone or in combination with checkpoint inhibitor and/or an inhibitor of VEGF for reducing angiogenesis or treating cancer.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】以 μ -阿片受體拮抗劑治療癌症及其他病症的方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING CANCER AND OTHER CONDITIONS WITH A MU OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST

【技術領域】

相關申請案

【0001】 本申請案係請求於2022年3月10日申請之美國臨時申請案號63/318,465的權益，其全部內容係藉由引述而併入本文。

【0002】 本案係關於使用 μ -阿片受體(MOR)拮抗劑，特別為阿昔洛普蘭，單獨或與PD-1/PD-L1路徑抑制劑，及/或VEGF抑制劑合併一起以治療血管新生及癌症。

【先前技術】

【0003】 μ -阿片受體(Mu Opioid Receptor，MOR)拮抗劑一般係用來治療阿片依賴及酒精依賴。其等亦係用來治療與治療 μ -阿片激動劑如嗎啡相關的副作用。其中一些副作用包括誘發性腸功能障礙，例如於癌症患者及於術後腸梗阻。

【0004】 此外，MOR拮抗劑顯示出其他可期待的用途。例如，根據摘要說明，WO 2016061531係揭示「預防或治療個體之腫瘤生長、腫瘤轉移及/或腫瘤細胞異常增殖的方法，其中該方法涉及給藥以包含甲基納曲酮之藥物組成物」。由於其廣泛使用及患者相對較高的耐受性，特別為與傳統化療相較時，鑒於WO 2016061531，MOR拮抗劑為治療癌症提供了具有吸引力的目標。

【0005】 所需要的是對於血管新生及癌症的額外治療。

【發明內容】

【0006】 本案所揭示者係關於單獨使用 μ -阿片受體(MOR)拮抗劑，特別為阿昔洛普蘭、或與PD-1/PD-L1路徑抑制劑、及/或VEGF抑制劑合併一起使用來治療血管新生及癌症。

【0007】 本文一方面係關於藉由使用MOR拮抗劑(例如阿昔洛普蘭)來降低或抑制血管新生。一個實施例係關於一降低或抑制內皮細胞生長之方法，其包括將內皮細胞與MOR拮抗劑接觸。另一實施例係關於在有需要之患者中降低血管新生的方法，其包括將MOR拮抗劑投予患者。又一實施例係關於在癌症患者上降低血管新生的方法，其包括將MOR拮抗劑投予癌症患者。

【0008】 本文另一方面係指使用MOR拮抗劑來治療癌症或治療癌症的特定方面。因此，一個實施例係關於藉由將MOR拮抗劑投予癌症患者而降低癌症患者腫瘤生長的方法。另一實施例係關於藉由將MOR拮抗劑投予癌症患者而降低癌症患者轉移的方法。

【0009】 又一實施例係關於改良對於腫瘤免疫回應的方法，其包括將MOR拮抗劑投予癌症患者。在某些實施例中，該方法係提高NK細胞、淋巴細胞及/或單核細胞/巨噬細胞浸潤至腫瘤。例如，該方法係提高CD3⁺、CD244⁺、及MMD⁺免疫細胞之浸潤。

【0010】 於一特殊具體例，本文係指藉由將阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、或其組合投予癌症患者而治療癌症之方法。於一具體例，該方法係降低血管新生、腫瘤生長、及/或轉移。或者，該方法係抑制血管新生、腫瘤生長、及/或轉移。於一些實施例中，該癌症為黑色素瘤、大腸癌、胰臟癌、或乳癌。

【0011】 本文亦提供使用MOR拮抗劑合併查核點抑制劑及/或VEGF抑制劑之合併療法。

【0012】 本文之又一實施例係關於將MOR拮抗劑及查核點抑制劑及/或VEGF抑制劑投予癌症患者而治療癌症的方法。於此具體例，MOR拮抗劑及查核點抑制劑及/或VEGF抑制劑係有協同作用地治療癌症。

【0013】 本文之又一實施例係關於改善對於腫瘤之免疫回應的方法，其包括將MOR拮抗劑及查核點抑制劑及/或VEGF抑制劑投予癌症患者。在某些實施例中，該方法係提高免疫細胞(如NK細胞、淋巴細胞、及/或單核細胞/巨噬細胞)浸潤至腫瘤。於特定實施例中，該方法係提高CD3⁺、CD244⁺、及MMD⁺免疫細胞之浸潤。於該方法之實施例中，MOR拮抗劑及查核點抑制劑係有協同作用地改善對於腫瘤之免疫回應。

【0014】 於一些實施例中，本文之方法及組合療法特別有助於治療未接受阿片治療之患者。於其他實施例中，本文之方法及組合療法特別有用於治療接

受阿片治療之患者。

[(0015)] 於方法及組合療法的某些實施例中，MOR拮抗劑包括阿普洛普蘭、奈洛昔康(naloxegol)、甲基納曲酮、或其組合。於特定較佳實施例，MOR拮抗劑為阿普洛普蘭。於一些實施例中，MOR拮抗劑不包括(即排除)甲基納曲酮(methylnaltrexone)、納曲酮(naltrexone)、及/或納洛酮(naloxone)。

[(0016)] 於組合療法之一些實施例中，該查核點抑制劑為PD-1/PD-L1路徑抑制劑。例如，PD-1/PD-L1路徑抑制劑為抗體，例如，結合至PD-1之抗體。於一些實施例中，該抗體為人源化抗體，例如吡博利珠單抗。

[(0017)] 於組合療法之其他實施例中，該VEGF抑制劑為抗-VEGF抗體，例如抗-VEGF-A抗體。於一實施例中，抗-VEGF抗體係經人源化。在某些實施例中，該VEGF抑制劑為貝伐單抗。於組合療法之特定實施例中，該VEGF抑制劑係經靜脈注射。

[(0018)] 於該方法或組合療法，係使用多種給藥途徑。於一實施例中，該方法或組合療法包括口服或皮下投予MOR拮抗劑。

[(0019)] 本文之方法及組合療法包括給藥以含有MOR拮抗劑及醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。於一實施例中，此等組成物係經調配用於經修飾的釋放。

[(0020)] 當使用於組合療法，該查核點抑制劑係與MOR拮抗劑同時、之前、或之後投予。同樣的，該VEGF拮抗劑係與MOR拮抗劑同時、之前、或之後投予。再者，VEGF抑制劑係與PD-1/PD-L1路徑抑制劑同時、之前、或之後投予。

[(0021)] 本文之又一實施例係關於降低腫瘤大小之方法，其包括將阿普洛普蘭、奈洛昔康、或其組合接觸腫瘤。本文亦關於含有MOR拮抗劑(如阿普洛普蘭)、查核點抑制劑及/或VEGF抑制劑之套組。

[(0022)] 其他特徵及優點將從下文之詳細說明及示例中變得清楚。

[(圖式簡單說明)]

[(0023)] 為了闡明本發明，圖示係描繪本發明之某些實施例。然而，本發明並非侷限於圖示所描繪之實施例的精確安排與儀器。

[(0024)] 圖1A及圖1B係顯示在提高MOR拮抗劑濃度(0-1000 nM)情況下HUVEC細胞管狀結構之生成。將阿普洛普蘭與奈洛昔康及甲基納曲酮(MNTX)

進行比較。

【0025】 圖2A及2B係顯示在提高MOR拮抗劑(阿昔洛普蘭)濃度(0、0.1、0.5、1.0 mg/kg)情況下在雞CAM測試中相較於多烯紫杉醇(docetaxel)之血管形成。圖2A係顯示CAM血管新生之照片。圖2B 圖面A)至D)係顯示阿昔洛普蘭，貝伐單抗及阿昔洛普蘭+貝伐單抗對於CAM血管新生之影響的圖表測試。

【0026】 圖3A至3C係顯示用於評估內源性MOR活性對於腫瘤進展之效益的三種模式系統的摘要圖。圖3A係顯示黑色素瘤模式系統之摘要圖。圖3B係顯示乳癌模式系統之摘要圖。圖3C係顯示大腸癌模式系統之摘要圖。

【0027】 圖4A至圖4C係顯示斑馬魚幼體在提高阿昔洛普蘭濃度的情況下在孵育水中存活達72小時。圖4A及圖4B係顯示隨時間變化所測量之存活率的圖表。圖4C係顯示於暴露至載體，100 μM阿昔洛普蘭，及500 μM阿昔洛普蘭24小時、48小時、及72小時斑馬魚幼體之照片。劑量多達100 μM時存活及病理損傷發展的程度與載體控制組無異。

【0028】 圖5係顯示斑馬魚幼體發育之時程圖。

【0029】 圖6A及圖6B係顯示在用10 μM 阿昔洛普蘭(n=18) (圖6A)或載體控制組(n=32) (圖6B)治療之斑馬魚之黑色素腫瘤生長大小(y軸) (標準化為載體控制組%)相對於轉移數目(x軸)之代表性展示。

【0030】 圖7係顯示在提高阿昔洛普蘭濃度或查核點抑制劑帕博利珠單抗存在時，黑色素腫瘤發展(腫瘤大小 x 轉移數)之綜述。對於使用帕博利珠單抗之實驗，亦注入外源性腫瘤-浸潤淋巴細胞(TIL)。額外的控制組包括之功效為：TIL單獨及與阿昔洛普蘭(500 nM)及帕博利珠單抗及TIL單獨及與阿昔洛普蘭(500 nM)。*=<0.05，**=<0.005，***=<0.0005。

【0031】 圖8係顯示斑馬魚幼體於受精後48小時暴露於測試物品72小時期間斑馬魚幼體的死亡率。

【0032】 圖9係顯示於CAM評估中腫瘤發展之摘要圖。乳癌腫瘤生長大小(標準化為載體控制組%)

【0033】 圖10A係顯示乳癌腫瘤生長大小(標準化為載體控制組%)對於轉移數目(標準化為載體控制組%)的代表性二維展示圖，其係在CAM測試中用下列者治療：陰性控制組 = 載體 (n=15)，A = 1.0 mg/kg 阿昔洛普蘭 (n=13)，P = 帕博利珠單抗 (2.5 mg/kg)，B = 貝伐單抗 (4mg/kg)，或相關組合。圓圈係表示兩個維

度的平均值±標準偏差。

【0034】 圖10B係顯示帕博利珠單抗、阿昔洛普蘭、貝伐單抗、阿昔洛普蘭 + 貝伐單抗、帕博利珠單抗 + 貝伐單抗、及阿昔洛普蘭 + 帕博利珠單抗 + 貝伐單抗之腫瘤重量 x 轉移。

【0035】 圖11係顯示雞CD3⁺、CD244⁺及MMD⁺免疫細胞於阿昔洛普蘭、帕博利珠單抗、貝伐單抗及其組合存在之下浸潤至在CAM上端生長之乳癌腫瘤。

【0036】 圖12A及圖12B係顯示用載體(控制組)、阿昔洛普蘭(1mg/kg，每日口服)、老鼠抗-PD-1(12.5 mg/kg i.p.)或阿昔洛普蘭加抗-PD-1治療之同源老鼠中MC38大腸癌腫瘤的生長。圖12A係顯示腫瘤大小(mm³)作為治療天數的函數。圖12B係顯示於第13天時個別腫瘤大小分佈。

【0037】 圖13係顯示注射人類大腸癌MC-38細胞並用阿昔洛普蘭(1mg/kg)、抗-PD-1 (2.5 mg/kg)或兩種試劑一起治療之老鼠的Kaplan-Meier存活曲線。

【0038】 圖14A及圖14B係顯示腫瘤進展之抑制性。

【0039】 圖14C係顯示腫瘤體積之分佈。

【實施方式】

【0040】 一般說明及以下詳細說明僅係舉例性質及解釋性質，而非限制本發明至如所附申請專利範圍中所定義。鑑於本文所提供之本發明的詳細說明，本發明之其他方面乃習知此方面技藝者所顯而易知。

【0041】 本文係基於發現MOR拮抗劑，特別為阿昔洛普蘭，可治療血管新生及癌症。本文亦係基於令人驚訝的發現，即特定MOR拮抗劑(如阿昔洛普蘭)與PD-1/PD-L1路徑抑制劑、及/或VEGF抑制劑合併一起使用以治療血管新生或癌症時係具協同性。

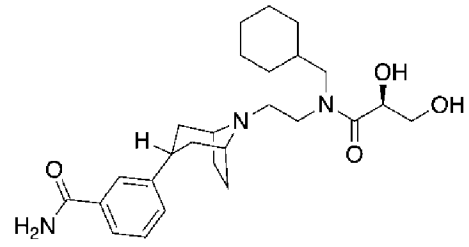
定義

【0042】 除非另有定義，本文中使用的所有技術及科學術語與本發明所屬領域的一般技術人員通常理解的含義相同。雖然與本文所說明者類似或等同的任何方法及材料均可用於實施測試本發明，較佳的材料及方法係說明於本文中。在說明及請求本發明之專利保護時，將使用下列術語。

【0043】 亦應了解的是本文中所使用之術語僅係用來說明特定實施例而非用來限制。

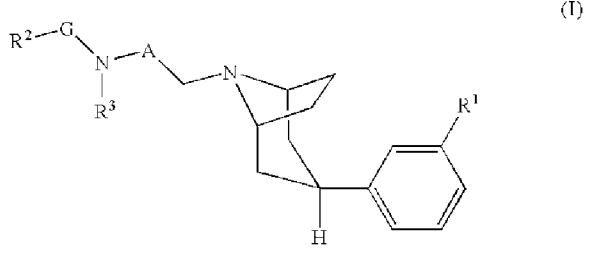
【0044】 如本文所用，「MOR拮抗劑」之詞係指 μ -阿片受體拮抗劑。

【0045】 如本文所用，「阿昔洛普蘭」之詞係包括阿昔洛普蘭，其具有如下結構式：



且其亦已知為：3-[(1R,3r,5S)-8-(2-{(環己基甲基)[(2S)-2,3-二羥基丙醯基]胺基}乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]苯甲醯胺或3-[(3-內向)-8-(2-{(環己基甲基)[(2S)-2,3-二羥基丙醯基]胺基}乙基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-3-基]苯甲醯胺。阿昔洛普蘭之詞亦包括阿昔洛普蘭之醫藥上可接受的鹽類及阿昔洛普蘭之立體異構物。

【0046】 再者，「阿昔洛普蘭」之詞亦包括阿昔洛普蘭之衍生物。阿昔洛普蘭之適當衍生物之實例係揭示於U.S. Patent No. 7,622,508，其等之揭示內容因屬於阿昔洛普蘭衍生物而併入。U.S. Patent No. 7,622,508係揭示具有式(I)核心結構的化合物：



【0047】 「其鹽(類)」之詞係指當酸的質子被陽離子，例如金屬陽離子或有機陽離子等取代時所形成的化合物。較佳者，該鹽為醫藥上可接受的鹽。舉例而言，本案化合物之鹽類包括那些其中化合物係被無機或有機酸質子化而形成陽離子，以無機酸或有機酸的共軛鹼作為鹽的陰離子成份。令人感興趣的鹽包括，但非侷限於，鋁、銨、精胺酸、鋇、苺星、鈣、銻、膽鹼、乙二胺、鋰、鎂、葡甲胺(meglumine)、普魯卡因(procaine)、N-甲基葡萄糖胺、六氫吡啶(piperazine)、鉀、鈉、胺丁三醇(tromethamine)、鋅、N,N'-二苺基乙烯-二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、乙醇胺、六氫吡啶、二異丙基胺、二異丙基乙基胺、三

乙基胺及三乙醇胺鹽類。

【0048】 「立體異構物」及「立體異構物類」係指具有相同原子連結但具有不同空間原子排列的化合物。立體異構物包括例如順式-反式異構物，E及Z異構物，對映體，及非對映異構體。應了解，於本文所揭示之任何含有一個或多個取代基的基團中，當然，此等基團不含有任何在立體上不現實及/或合成上不可行的取代或取代模式。所有的立體異構物旨在涵蓋於本發明揭示範圍內。

【0049】 如本文所使用，所用之「一」及「一個」係指冠詞語法賓語中的一個或多個（即至少一個）。舉例而言，「一元素」表示一個元素或多個元素。

【0050】 如本文所使用，當所指為一可測量值，如一個數量，一個持續時間等，「約」之詞係指包含之變化為指定值之 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ ，更佳為 $\pm 5\%$ ，再更佳為 $\pm 1\%$ ，且仍屬更佳為 $\pm 0.1\%$ ，因為這樣的變化適合於實施所揭示之方法。此方面一般技術人員可以根據值的情況而選擇合適的變化。

【0051】 「生物」或「生物樣本」之詞係指由有機體或有機體的成份(如，細胞)取得之的樣本。生物樣本可得自腫瘤細胞或腫瘤組織。樣品可以是任何生物組織或液體。通常樣本將是「臨床樣本」，即來自患者的樣本。此等樣本包括，但非侷限於，骨髓、心臟組織、痰液、血液、淋巴液、血細胞(如白細胞)、組織或細針活檢樣本、尿液、腹腔積液、及胸水，或來自其等之細胞。生物樣本亦可包括組織切片例如用於組織學目的之冷凍切片。

【0052】 如本文所使用，「包括，」「包含，」「含有，」「具有」及「特點在於」之詞係可交換的，包容性的，開放式的且不排除額外的，未列舉的元素或方法步驟。本文中對術語「包括」的任何引用，特別是在對組成物之組成份的描述中或對設備元件的描述中，應了解係包括該等基本上由所列舉之組成份或元件所組成的組成物及方法。

【0053】 如本文所使用，「包含」不包括申請專利範圍要件中未指定的任何元素，步驟或組成份。

【0054】 如本文所使用，藉由「組合療法」係指第一種試劑係與另一種試劑一起投予。「合併一起」或「與XX結合」係指除了另一種治療方式再以一種治療方式投予。因此，「合併一起」係指在向個體遞送另一種治療方式之前、期間或之後給予一種治療方式。此等組合被認為是單一治療方案或方案的一部分。由於本文之目的，組合療法可包括治療方案，其包括給藥以MOR拮抗劑及

查核點抑制劑，其各自用於治療相同的疾病或病症，例如相同的腫瘤或癌症。組合療法可包括一治療方案，其包含給藥以MOR拮抗劑及查核點抑制劑及/或VEGF拮抗劑，其各自用於治療相同的疾病或病症，例如相同的腫瘤或癌症。

【0055】 本發明內文中所使用之「治療」一詞意在包括針對於疾病或病症之治療性處理以及預防性，或抑制性措施。如本文所用，「治療」之詞及關聯詞例如「處理」及「處置」意指減輕疾病狀況或其至少一種症狀之進展，嚴重性及/或期間。「處理」之詞因此係指任何可使個體受益的方案。該處理可以是針對現有病症，亦可以是預防性的(預防性處理)。處理可包括治癒，緩解或預防功效。本文中提及之「治療性」及「預防性」處理應在其最廣泛的背景下加以考量。「治療」之詞並非一定意味個體接受處理直至完全康復。同樣的，「預防」並非一定意味個體最終不會罹患疾病狀況。因此，例如，治療包括將試劑於疾病或病症發作之前或之後給藥以預防或移除疾病或病症之所有徵兆。作為另一個例子，在疾病臨床表現之後給予藥劑以對抗疾病的症狀包括疾病的「治療」。

【0056】 如本文中所用，「醫藥組成物」之詞係指一混合物，其含有至少一種可用於本發明之化合物及其他化學成份，例如載體、穩定劑、稀釋劑、佐劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑，及/或賦形劑。本領域中存在多種化合物的給藥技術，其包括但非侷限於腫瘤內、靜脈內、胸膜內、口服、氣溶劑、胃腸外、眼睛、肺部，及局部給藥。

【0057】 「醫藥上可接受之載體」之術語包括醫藥上可接受之鹽，醫藥上可接受之物質、組成物、或載體，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑、或封裝材料，涉及在個體體內或向個體攜帶或運輸本發明化合物(如MOR拮抗劑及/或查核點抑制劑及/或VEGF拮抗劑)，以便其可執行其預期功能。典型的，此等化合物係從一個器官或身體的一部份攜帶或運輸到另一個器官或身體的另一部份。各個鹽或載體在與調配物之其他組成份相容的意義上必須是「可接受的」，且不會對個體造成傷害。可當作醫藥上可接受之載體之物質的一些實例包括：糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖、澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉、纖維素，及其衍生物，例如羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素、西黃蓍膠粉末、麥芽、明膠、滑石、賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟、油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油、乙二醇，例如

丙二醇、多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；酯類，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯、瓊脂、緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁、海藻酸、無熱原水、等滲食鹽水、林格氏液、乙醇、磷酸鹽緩衝液、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、粘合劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、著色劑、脫模劑、塗層劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、防腐劑、抗氧化劑、增塑劑、膠凝劑、增稠劑、硬化劑、固化劑、懸浮劑、表面活性劑、保濕劑、載體、穩定劑、及其他於藥學調配物中使用之可相容之無毒物質、或其任何組合。如本文所用，「醫藥上可接受之載體」亦包括任何及所有塗料，抗菌劑及抗真菌劑，以及吸收延遲劑，以及與化合物活性相容且個體生理上可接受的類似物。補充性活性化合物亦可納入組成物中。

【0058】 如本文所使用，「有效量」或「治療上有效量」之詞意指MOR拮抗劑的量，其係防止特別之疾病狀況所必須，或其降低嚴重性及/或改善疾病狀況或至少一種症狀或與之相關的病症。

【0059】 本文中所使用之「個體」或「患者」，可為人類或非人類哺乳類。非人類哺乳類包括，例如，牲畜及寵物，例如綿羊、牛、豬、犬、貓，及海洋哺乳類。較佳者，該個體為人類。

【0060】 範圍：在整個揭示內容中，本發明各方面可以範圍形式呈現。應了解範圍形式之說明僅僅是為了方便及簡明，而不應將本發明範圍僵化性限制來解釋。因此，範圍之說明應被視為已明確揭示了所有可能的子範圍以及該範圍內的個別數值。例如，由1至6之範圍說明應被視為具有明確揭示之子範圍，例如由1至3，由1至4，由1至5，由2至4，由2至6，由3至6等，以及該範圍中之個別數值，例如，1、2、2.7、3、4、5、5.3，及6。無論範圍的幅度如何均適用。

MOR拮抗劑之治療用途

【0061】 本文係提供了 μ -阿片受體(MOR)拮抗劑的新治療用途。如下列實例所證明，MOR拮抗劑可在血管新生模式中抑制血管新生，該模式被用作各種條件下的模式，比如下面所列出者。再者，根據測試，MOR拮抗劑單獨或與其他治療劑合併一起可治療癌症或與之相關之症狀。

【0062】 因此，本文之一個實施例係關於一種降低或抑制內皮細胞生長的方法，其包括將內皮細胞與MOR拮抗劑接觸。於一具體例，該方法係抑制內皮細胞生長。於另一實施例中，該方法係降低內皮細胞生長。

【0063】 本文之另一實施例係關於在需要之患者降低血管新生的方法，其包括將MOR拮抗劑投予患者。於一實施例中，該方法係降低血管新生。於另一實施例中，該方法係抑制血管新生。於一實施例中，該方法係降低或抑制眼部血管新生。於另一實施例中，該患者係罹患乾癬。

【0064】 本文之另一實施例關於在有需要之患者中降低血管新生的方法，其包括將MOR拮抗劑給藥至罹患血管新生相關疾病之患者。如本文中所使用，「血管新生相關疾病」係指與異常血管新生相關之疾病。適當血管新生相關疾病之實例包括，但非侷限於皮膚乾癬、類風濕性關節炎、神經變性疾病、神經性疼痛、血管瘤、膠原合成疾病如鬆皮症，及門脈高壓。血管新生相關疾病之其他實例包括視網膜病變(多種病症，包括糖尿病、濕式AMD、鐮狀細胞視網膜病變)、乾癬、類風濕性關節炎、血管瘤、遺傳性出血性毛細血管擴張症、馮·希佩爾-林道病(Von Hippel-Lindau disease)、缺血性疾病中未控制之血管重塑(包括MI，其他)、慢性腎病，及動靜脈瘻管。

【0065】 本文之其他實施例係指治療血管新生-相關疾病之方法，其包括將MOR拮抗劑給藥至罹患血管新生-相關疾病的患者。此等疾病之實例為上述血管新生-相關疾病。

【0066】 本文又一實施例係關於於癌症患者降低血管新生的方法，其包括將MOR拮抗劑投予癌症患者。於一實施例中，該方法係降低血管新生。於另一實施例中，該方法係抑制血管新生。

【0067】 本文之另一實施例係關於於癌症患者上降低腫瘤生長的方法，其包括將MOR拮抗劑投予癌症患者。該方法係降低或抑制腫瘤生長。

【0068】 本文又一實施例係關於於癌症患者降低轉移的方法，其包括將MOR拮抗劑投予癌症患者。於一具體例，該方法係抑制轉移。於另一實施例中，該方法係降低轉移。

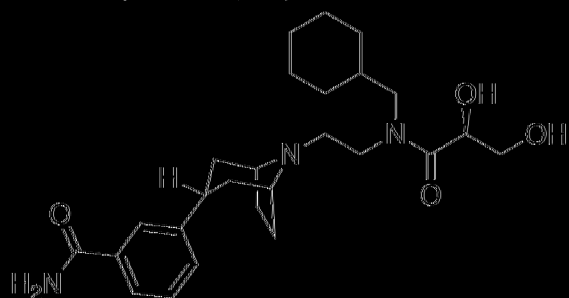
【0069】 本文之一替代具體例係指改進對於腫瘤之免疫回應的方法，其包括將MOR拮抗劑投予癌症患者。於一實施例中，該方法係提高免疫細胞浸潤至腫瘤。於另一實施例中，該方法係提高NK細胞，淋巴細胞及/或單核細胞/巨噬細胞之浸潤。例如，該方法係提高CD3⁺、CD244⁺、及MMD⁺免疫細胞之浸潤，例如CD3⁺淋巴細胞，CD244⁺自然殺手細胞，及MMD⁺巨噬細胞。

【0070】 本文之方法可使用於多種癌症及腫瘤。在某些實施例中，該癌症

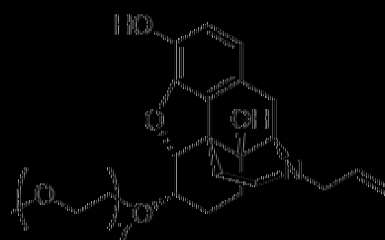
為黑色素瘤、大腸癌、或乳癌。於其他實施例中，該腫瘤係來自罹患黑色素瘤、胰臟癌、大腸癌、或乳癌之患者的腫瘤。

[(00/1)] 於該方法之較佳具體例，該患者未接受阿片治療。因此，於較佳具體例，該方法不包含(包括)投予阿片。於其他實施例中，該患者接受阿片治療。

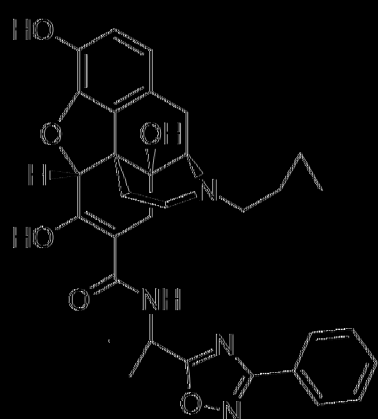
[(00/2)] 本文之方法中可使用多種MOR拮抗劑。例如，於一實施例中，μ-受體阿片(MOR)拮抗劑為阿普洛普蘭、奈洛昔康、納地美定(naldemedine)、阿維莫潘(alvimopan)或其組合。



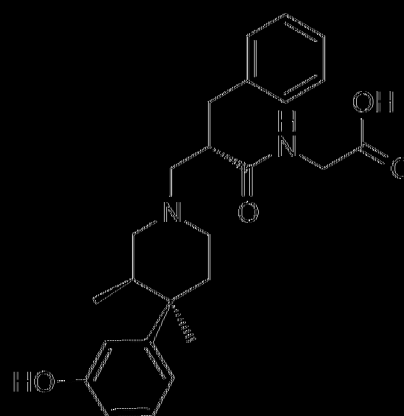
阿普洛普蘭



奈洛昔康



納地美定



阿維莫潘

於另一實施例中，該 MOR 拮抗劑為阿普洛普蘭、奈洛昔康、或其組合。於較佳具體例，該 MOR 拮抗劑為阿普洛普蘭。在某些實施例中，該 MOR 拮抗劑為周邊 MOR 拮抗劑。於一實施例中，該 MOR 拮抗劑不包括中基納曲酮。於另一實施例中，該 MOR 拮抗劑為不包括中基納曲酮之周邊 MOR 拮抗劑。於另一例中，該 MOR 拮抗劑不包括中基納曲酮、納曲酮及/或納洛酮。

[(00/3)] 本文仍有另一方面係關於治療癌症之方法，其包括將阿普洛普蘭、奈洛昔康、或其組合投予癌症患者。於一實施例中，該方法包括投予阿普洛普蘭。在某些實施例中，該方法係降低血管新生、腫瘤生長、及/或轉移。於其他

實施例中，該方法係抑制血管新生、腫瘤生長、及/或轉移。於其他實施例中，該方法係改進對於癌症之免疫回應。於另一具體例，該方法排除，亦即不包括投予外源性阿片。如此，於一些實施例中，患者未接受阿片治療。此等方法可用來治療多種癌症。於一些實施例中，該癌症為黑色素瘤、大腸癌、胰臟癌、或乳癌。

【0074】 在某些實施例中，該方法需要給藥以含有 MOR 拮抗劑(如阿昔洛普蘭)之醫藥組成物。適當醫藥組成物之實例係說明如下。於一實施例中，該醫藥組成物係經調配用於經修飾的釋放。或者，該醫藥組成物係經調配用於經修飾的釋放，局部給藥，或玻璃體內注射。例如，當被配配用於快速/加速釋放、定點釋放、受控/脈衝釋放、延遲釋放至下消化道，或持續釋放時，該醫藥組成物係經調配用於「經修飾的釋放」。

【0075】 該方法包括將 MOR 拮抗劑(如阿昔洛普蘭)藉由多種包括下述任何給藥途徑來投予。於一實施例中，該方法包括口服投予 MOR 拮抗劑。於另一實施例中，該方法包括皮下投予 MOR 拮抗劑。仍於另一實施例中，該方法包括玻璃體內投予 MOR 拮抗劑。於另一實施例中，該方法包括局部投予 MOR 拮抗劑。

【0076】 於另一實施例中，該方法包括篩選患者是否存在癌症。此等具體例包括由患者採集生物樣本且然後測試樣本中是否存在有癌細胞。

【0077】 本文之又一實施例係關於降低腫瘤大小之方法，其包括以阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、或其組合接觸腫瘤。於一實施例中，該方法包括以阿昔洛普蘭接觸腫瘤。

【0078】 本文之其他具體例係關於將 MOR 拮抗劑(如阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、或其組合)用來製備治療癌症的藥物。其他具體例係指使用 MOR 拮抗劑(如阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、或其組合)來治療癌症。

組合療法

【0079】 此外，本文係提供組合療法，其包括使用 MOR 拮抗劑合併查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑。於一些實施例中，該組合療法係用來治療血管新生或癌症。

【0080】 當藥物於同一療程中作為部份給藥時，兩種或三種藥物係「組合」

投予至個體。一個療程係指醫療專業人員認為藥物組合投予時可以加成、互補、協成或以其他方式一起行動以產生比預期的單一藥物投予更有利的結果。一個療程可以是一天或數天，但更常見的是持續數週。

【0081】 當兩個藥物組合投予時，可以使用各種方案。於一種情況，舉例而非用來限制，首先將藥物 1(如 MOR 拮抗劑)於藥物 2(如查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑) 投予之前投予，且藥物 1 之治療係於藥物 2 投予之過程中持續進行；或者藥物 1 係在藥物 2 治療開始或完成後投予；或者，藥物 1 首先與其他癌症療法同時投予。如本文中所用，「同時」意指兩種藥物係於同日或於連續幾天內投予。

【0082】 雖然原則上特定藥物可以被共調配 (co-formulated)，但通常其等係由分開的組成物投予。同樣的，雖然特定藥物可以同時投予，更常見的是(尤其是輸液投予)藥物投予係在同一天的不同時間，連續幾天內，或根據另一方案。

【0083】 因此，本文之一個實施例係關於治療癌症之方法，其包括將 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑(如 MOR 拮抗劑合併查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑(如貝伐單抗))一起投予癌症患者。於此等方法之較佳實施例中，該 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑係有協同作用地治療癌症。於一實施例中，該 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑(一抗-PD1 抗體)係有協同作用地治療癌症。一個特定實施例係用含有阿昔洛普蘭及帕博利珠單抗(一抗-PD1 抗體)之協同性組合來治療癌症。另一特定實施例為以含有阿昔洛普蘭，貝伐單抗(抗-VEGF 抗體)，及帕博利珠單抗(抗-PD1 抗體)之協同性組合來治療癌症。於其他實施例中，該方法包括將 MOR 拮抗劑與查核點抑制劑組合投予。於另一具體例，該方法包括將 MOR 拮抗劑與 VEGF 拮抗劑組合投予。

【0084】 本文之另一實施例係關於改善對於腫瘤之免疫回應的方法，其包括將 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑投予癌症患者。於一些實施例中，該方法包括將 MOR 拮抗劑與查核點抑制劑組合投予。於其他實施例中，該方法包括將 MOR 拮抗劑與 VEGF 拮抗劑組合投予。在某些實施例中，該方法係提高免疫細胞浸潤至腫瘤。於特定實施例中，該方法係提高 NK 細胞，淋巴細胞及/或單核細胞/巨噬細胞之浸潤。或者，該方法係提高 CD3⁺、CD244⁺、及 MMD⁺免疫細胞之浸潤。在某些實施例中，該 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑係有協同作用地的改進對於腫瘤之免疫回應。

[(0085)] 可使用多種 MOR 拮抗劑。於一些實施例中，該 MOR 拮抗劑包括阿普洛普蘭、奈洛普康、甲基納曲酮、或其組合。於其他實施例中，該 MOR 拮抗劑為阿普洛普蘭。

[(0086)] 於該組合療法之某些特定實施例，該 MOR 拮抗劑不包括甲基納曲酮及/或納洛酮。

[(0087)] 多種查核點抑制劑可與 MOR 拮抗劑合併一起使用，如阿普洛普蘭。在某些實施例中，該查核點抑制劑為 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑例如抗體。於其他實施例中，該查核點抑制劑為下列之抑制劑：CTLA-4；LAG-3；TIM-3；BTLA-1；BTLA-2；A2AR；NKG21；PVRIG；PVRIG2；CEACAM1；CEACAM5；CEACAM6；FAK；CCL2/CCR2；LIR1；CD45；CSH-1；SEMA4D；CLEVER-1；OX-40；HLA；HL-6；或 HL-8。在某些實施例中，該查核點抑制劑為抗體。適當查核點抑制劑之其他實例係揭示於 Marin-Acevedo et al. J Hematol Oncol (2021) 14:45，由於其涉及查核點抑制劑，因此其公開內容係併入本文中。於一些實施例中，該查核點抑制劑為結合至 PD-1 之抗體，例如人源化抗體。於一實施例中，該查核點抑制劑為帕博利珠單抗。

[(0088)] 於組合療法之一些實施例中，該方法包括口服或皮下投予 MOR 拮抗劑。於其他實施例中，該方法包括投予含有 MOR 拮抗劑及如本文所述之醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。例如，該方法包括投予經調配用於經修飾的釋放之醫藥組成物。例如，該醫藥組成物係經調配製用於「經修飾的釋放」，其係經調配以快速/加速釋放，位置導向釋放，控制/脈動釋放，延遲釋放至下消化道，或持續釋放。於使用時，該查核點抑制劑係在 MOR 拮抗劑(如阿普洛普蘭)給藥前時、之前、或之後投予。

[(0089)] 在某些實施例中，該方法包括投予血管新生抑制劑。該血管新生抑制劑可單獨使用或與查核點抑制劑一起於組合中使用。於一些實施例中，該血管新生抑制劑為 VEGF 抑制劑。該 VEGF 抑制劑可單獨使用或與查核點抑制劑一起於組合中使用(如結合至 PD-1 之抗體，例如帕博利珠單抗)。於一些實施例中，該 VEGF 抑制劑為抗-VEGF 抗體，例如抗-VEGF-A 抗體。於一些實施例中，該 VEGF 抑制劑為人源化抗體。該抗體為抗-VEGF-A 抗體。於其他實施例中，該 VEGF 抑制劑為貝伐單抗。其他適當 VEGF 抑制劑包括但不限於 %iv-阿柏西普(%iv-阿柏西普)、阿柏西普、雷珠單抗(ranibizumab)、脈加他尼

(pegaptanib)、或法瑞昔單抗(faricimab)。於一些方法之實施例中(組合療法)，該 VEGF 抑制劑係靜脈注射投予。當使用時，該 VEGF 抑制劑係與 MOR 拮抗劑同時、之前、或之後投予。於其他實施例中，當與查核點抑制劑組合使用時，該 VEGF 抑制劑係與查核點抑制劑例如 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑同時、之前、或之後投予。

【0090】 於一些實施例中，本文係關於 MOR 拮抗劑(如上所述)及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑(如上所述)用於製備治療癌症之藥物的用途。本文亦關於 MOR 拮抗劑(如上所述)及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑(如上所述)用於製備治療癌症之套組的用途。此外，本文係關於 MOR 拮抗劑(如上所述)及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑(如上所述)於治療癌症的用途。

【0091】 於其他實施例中，本文係關於 MOR 拮抗劑(如上所述)及 VEGF 抑制劑(如上所述)用於製備治療癌症之藥物的用途。或者，本文係關於 MOR 拮抗劑(如上所述)及 VEGF 抑制劑(如上所述)於治療癌症的用途。此外，本文係關於 MOR 拮抗劑(如上所述)及 VEGF 抑制劑(如上所述)用於製備治療癌症之藥物的用途。再者，本文係關於 MOR 拮抗劑(如上所述)及 VEGF 抑制劑(如上所述)用於製備治療癌症之套組的用途。

【0092】 此外，本文係關於 MOR 拮抗劑(如上所述)PD-1/PD-L1 路徑抑制劑(如上所述)及 VEGF 抑制劑(如上所述)用於製備治療癌症之藥物的用途。再者，本文係關於 MOR 拮抗劑(如上所述)PD-1/PD-L1 路徑抑制劑(如上所述)及 VEGF 抑制劑(如上所述)於治療癌症的用途。

【0093】 此外，於一實施例中，本文係關於一組合，其包括 MOR 拮抗劑(如上所述，如阿昔洛普蘭)，及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑(如帕博利珠單抗，如上所述)，用於治療癌症之方法中，該方法包括將該組合投予至需要的個體。在某些實施例中，該組合亦包括 VEGF 抑制劑，如上所述(如貝伐單抗)。

【0094】 於上述方法及用途之特定實施例，該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭且該查核點抑制劑為抗-PD1 抗體，例如，帕博利珠單抗。於上述方法及用途之替代性實施例，阿昔洛普蘭及帕博利珠單抗係有協同性地作用。於上述方法及用途之其他實施例中，該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭，該查核點抑制劑為一抗-PD1 抗體，例如，帕博利珠單抗，且該 VEGF 抑制劑為貝伐單抗。於上述方法及用途之另外的實施例，阿昔洛普蘭、帕博利珠單抗、及貝伐單抗係協同性地

作用。

組成物及醫藥組成物

【0095】 一個實施例為一組成物，其包括有協同作用的量之 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑。於組成物之某些實施例中，該 MOR 拮抗劑包括阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、甲基納曲酮、或其組合。於一實施例中，該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為一抗體，如結合至 PD-1 之抗體(如帕博利珠單抗)。該抗體可經人源化。

【0096】 於一些實施例中，本發明係指含有 MOR 拮抗劑之經調配而使用於本文所說明之方法的醫藥組成物。於一個較佳實施例，該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

【0097】 在某些實施例中，本發明係指包含 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑之醫藥組成物。於另一實施例，本發明係指一包含 MOR 拮抗劑之醫藥組成物，及一分開之包含查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑之醫藥組成物。

【0098】 本文所提供之醫藥組成物係用來治療有需要之個體的癌症。該醫藥組成物包括 MOR 拮抗劑，及醫藥上可接受之載體。在某些實施例中，該醫藥組成物包括查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑。

【0099】 於一實施例中，該醫藥組成物包括阿昔洛普蘭、帕博利珠單抗、及/或貝伐單抗。於另一實施例中，該醫藥組成物包括阿昔洛普蘭及帕博利珠單抗。

【0100】 此等醫藥組成物係呈適合對個體投予之形式，或該醫藥組成物可進一步包括一種或多種醫藥上可接受之載體，一種或多種附加組份，或其等之一些組合。該醫藥組成物之多種成份可以生理上可接受之鹽的形式存在，例如與生理上可接受的陽離子或陰離子結合，如此方面技藝所熟知。

【0101】 有用於本發明方法中之醫藥組成物可適當開發而用於吸入、口服、直腸、陰道、腸胃外、局部、經皮、經肺、經鼻、經口腔、經眼、經脊髓、經靜脈或其他給藥途徑。其他預期之調配物包括射影之奈米微粒，脂質體製劑，含有活性組成份之再密封的紅血球，及基於免疫學之調配物。給藥途徑係習知此方面技藝者所顯而易知且取決於許多因素，包括正在治療之疾病的類型及嚴

重程度，正在治療之獸類或人類患者的類型及年齡等。

【0102】 本文所說明之醫藥組成物之調配物可藉由任何已知方法或日後於藥學技藝中發展之方法製備。通常，此等製備方法包括將活性成份與載體或一種或多種其他輔助性成份結合的步驟，且然後，如果需要或想要，將產物塑型或包裝成想要的單一劑量或多劑量單位。

【0103】 活性成份的量通常等於將給予個體之活性成份的劑量或此等劑量之方便的小部分，例如此等劑量的二分之一或三分之一。該單位劑量型式可能是單次每日劑量或多次每日劑量中的一次(如，每日約 1 至 4 或更多次)。當使用每日多次劑量時，該單位劑量型式之每次劑量可能相同或不同。

【0104】 儘管本文中所提供之醫藥組成物的說明原則上係針對適合人倫管理的醫藥組成物，習知此方面技藝者應了解，此等組成物一般適用於各種動物。為使組成物適合於對各種動物給藥，而對適合於人類給藥的醫藥組成物進行修飾乃眾所周知，且一般熟練的獸藥藥理學家可僅通過普通的(如果有)實驗即可設計並進行此等修飾。本發明醫藥組成物可給藥之個體預期包括，但非侷限於，人類及其他靈長類動物，哺乳類包括商業相關之哺乳類例如牛、豬、馬、羊、貓、及狗。於一實施例中，該個體為人類或非人類哺乳類例如但非侷限於馬科、綿羊科、牛科、豬科、犬科、貓科及鼠科動物。於一實施例中，該個體為人類。

【0105】 於一實施例中，該組成物係使用一種或多種醫藥上可接受之賦形劑或載體來配製。於一方面，醫藥組成物被披露來治療個體之癌症。該醫藥組成物包括 MOR 拮抗劑。於另一具體例，該醫藥組成物亦含有查核點抑制劑，VEGF 拮抗劑，或其組合。醫藥上可接受之載體，其乃有用，包括，但非侷限於，甘油、水、食鹽水、乙醇、及其他醫藥上可接受之鹽溶液例如磷酸鹽類及有機酸鹽類。載體可為溶劑或分散介質，其含有，例如，水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液態聚乙二醇等)、其適當混和物，及植物油。可保持適當的流動性，例如，藉由使用塗料例如卵磷脂，藉由在分散的情況下保持所需之顆粒大小及藉由使用表面活性劑。可以藉由各種抗菌劑及抗真菌劑來預防微生物的作用，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞等。於多種情況時，組成物中宜包括等滲劑，例如，糖、氯化鈉、或多元醇例如甘露醇及山梨糖醇。可注射之組成物的吸收延長可能是由於在組成物中添加了一種延遲

吸收劑，例如，單硬脂酸鋁或明膠。

【0106】 調配物可與習用賦形劑摻合使用，即，已知於技藝中之醫藥上可接受之有機或無機載體物質，其適用於口服、腸胃外、鼻腔、靜脈、皮下、腸內、或任何其他適當給藥型式。該製藥製劑可經殺菌且如果想要可以與輔助劑混合，如，潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓緩衝液的鹽類、染劑、香味劑及/或芳香族物質等。其等亦可在想要時與其他活性劑結合使用，如，其他止痛藥。

【0107】 該組成物可含有由約 0.005%至 2.0%組成物總重量之防腐劑。該防腐劑係用來防止在暴露於環境污染物的情況下變質。可根據本發明使用之防腐劑之實例包括但非侷限於那些選自包含下列者：苯甲醇、山梨酸、對羥基苯甲酸酯、亞胺脲、及其組合。特別適宜之防腐劑為約 0.5%至 2.0%苯甲醇及 0.05%至 0.5%山梨酸之組合。

【0108】 該組成物可包括一抗氧化劑及一螯合劑，其抑制化合物之降解。一些化合物之較佳抗氧化劑為 BHT、BHA、 α -生育酚及抗壞血酸，其較佳範圍為約 0.01%至 0.3%且更佳為 BHT，其範圍為 0.03%至 0.1%重量，以組成物總重量計。較佳者，該螯合劑之重量佔組成物總重量之 0.01%至 0.5%。特別佳之螯合劑包括依地酸鹽(如依地酸二鈉)及檸檬酸，其重量範圍為組成物總重量之約 0.01%至 0.20%且較宜範圍為 0.02%至 0.10%。該螯合劑可用來螯合組成物中可能危害製劑保質期之金屬離子。雖然 BHT 及依地酸二鈉分別為一些化合物之特別佳的抗氧化劑及螯合劑，其他合適且等同的抗氧化劑及螯合劑可以替代之，如習知此方面技藝者所已知。

【0109】 本文所揭示之醫藥組成物可與額外的治療劑組合使用，例如一抗腫瘤劑，包括但非侷限於化療劑、抗細胞增生劑或其任何組合。例如，任何下列非用來侷限之示例種類的習用化療劑係涵蓋於本發明：烷化劑、亞硝基脲類、抗代謝藥物、抗腫瘤抗生素、植物生物鹼、紫杉烷類、激素類、及混雜的試劑。於另一方面，本文所揭示之醫藥組成物可與放射治療組合使用。

給藥/劑量

【0110】 於本發明之某些實施例中，該 MOR 拮抗劑，及查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑係同時給藥。於其他實施例中，該查核點抑制劑及/或 VEGF 拮

抗劑係於投予 MOR 拮抗劑之前投予。於另一具體例，該查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑係於投予 MOR 拮抗劑之後投予。

【0111】 給藥方案可能會影響有效量的制定。例如，該治療調配物可以在與癌症相關的外科介入之前或之後，或在患者被診斷罹患癌症後不久投予患者個體。再者，可以每日或依序以數個分開劑量，亦可以交錯劑量投予，或該劑量可連續輸注投予，或可推注投予。再者，治療調配物之劑量可根據治療或預防情況的緊急狀況，而按比例增加或減少。

【0112】 該組成物之體積可為任意體積，且可以單劑量或多劑量投予，包括，但非侷限於，各個包含由約 0.01 mL 至 100 mL、0.1 mL 至 100 mL、1 mL 至 100 mL、10 mL 至 100 mL、0.01 mL 至 10 mL、0.1 mL 至 10 mL、1 mL 至 10 mL、0.02 mL 至 20 mL、0.05 mL 至 5 mL、0.5 mL 至 50 mL、或 0.5 mL 至 5 mL。

【0113】 本發明組成物投予患者個體，宜為哺乳類，更宜為人類時，係使用已知程序以治療個體癌症之有效劑量及時間間隔來進行。達到治療效果所必須的治療化合物的有效量可根據因素，例如所使用的特定化合物的活性；給藥時間；化合物的排出率；治療期間；其他藥物，與該化合物合併一起使用之化合物或物質；正在接受治療之患者之疾病或病症的狀態、年齡、性別、體重、情況、一般健康狀況及既往病史、及於醫學領域所熟知之因素而變化。可調整劑量方案以提供最佳治療回應。例如，每天可以數個分開劑量來給藥，或該劑量可根據治療情況的緊急狀況而按比例減少。治療化合物之有效劑量範圍的非限制性實例為由約 0.01 至約 50 mg/kg 體重/每日。

【0114】 該 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 受體拮抗劑可以每天數次投予至一個體，或其給藥頻率可更低，如一天一次、一週一次、兩週一次、一月一次、或甚至更少，如數月一次或甚至一年一次或更少。應了解，在非限制性實例中，每天化合物之量可以每天、每隔一天、每隔 2 天、每隔 3 天、每隔 4 天、或每隔 5 天投予。例如，於隔日投予時，可以在周一開始一天 5 毫克的劑量，在周三一天投予第一個隨後之 5 毫克劑量，在週五一天投予第二個隨後之 5 mg 劑量，依此類推。劑量之頻率對於熟練之技術人員言乃顯而易知且取決於許多因素，例如，但非侷限於，正在治療之疾病的形式及嚴重性、及動物之種類及年紀。本發明醫藥組成物之活性組成份的實際劑量程度可變化以獲得對特定患者，組成物，及給藥形式，可有效達到想要之治療回應之活性組成份

的量，而不會毒害患者。一醫師，如醫生或獸醫，具有此領域之一般技術技藝而可容易地確定並開出醫藥組成物所需之有效量。例如，醫生或獸醫可以從低於可達到想要之治療效果所需程度之醫藥組成物中使用之本發明化合物的劑量開始，並逐漸增加劑量直至達到想要的效果。

【0115】 於特定實施例中，尤其有利的是將化合物調配成劑量單位形式以利於投予及劑量均勻。劑量單位形式如本文所用者係指物理上分開的單位適合作為治療患者的單一劑量；每一單位含有預定量經計算可產生所欲的療效之治療化合物以及需要的醫藥上之載體。本發明之劑量單位形式係由(a)治療化合物之獨特特性及要達到的特定療效決定並直接取決，及由(b)混合/配製此種治療化合物以治療患者之癌症或其他病症之化合物的技藝領域內固有的侷限性。

給藥途徑

【0116】 精於此方面技藝者應知道，儘管可用給藥之途徑不止一種，但特定途徑可提供比另一途徑更直接且更有效的反應。於本發明之某些實施例中，該 MOR 拮抗劑，及查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑係經由相同給藥途徑來投予。於其他實施例中，該 MOR 拮抗劑，及查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑係經由不同給藥途徑來投予。

【0117】 所揭示組成物(含有 MOR 拮抗劑或 MOR 拮抗劑，及查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑)之給藥途徑包括吸入、口服、鼻腔、直腸、腸胃外、舌下、經皮、經粘膜(如舌下、經舌、(經)頰、(經)尿道、陰道(如經-及陰道周圍)、(內)鼻、及(經)直腸)、膀胱內、肺內、十二指腸內、胃內、鞘內、皮下、肌內、皮內、動脈內、靜脈內、支氣管內、吸入、及局部投予。適當的組成物及劑量形式包括，例如，錠劑、膠囊、囊片劑、丸劑、凝膠帽、口含錠、分散劑、懸浮劑、溶液、糖漿、顆粒、小珠、透皮貼布、凝膠、粉末、丸劑、岩漿劑、潤喉錠劑、乳液、糊劑、膏藥、洗劑、圓藥片、栓劑、經鼻或經口投予之液體噴霧劑、乾粉、或霧化吸入調配物，組成物，及膀胱內投予調配物等。應了解，可用於本發明之調配物及組成物並非侷限於本文所述之特定調配物及組成物。於一實施例中，該 MOR 拮抗劑治療及/或用查核點抑制劑及/或 VEGF 拮抗劑治療係包括選自包括下列之給藥途徑：吸入、口服、直腸、陰道、腸外、局部、經皮、肺部、鼻內、口腔、眼睛、肝內動脈、胸膜內、鞘內、腫瘤內、靜脈內、

及任何其等之組合。

套組

【0118】 本發明亦包括含有 MOR 拮抗劑，查核點抑制劑，及/或 VEGF 拮抗劑之套組，其中套組係用來治療癌症。於一實施例中，該套組包括一醫藥組成物，其包含 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受之載體。於一實施例中，該套組包括一醫藥組成物，其含有 μ -受體 (如阿昔洛普蘭) 拮抗劑及查核點抑制劑 (如帕博利珠單抗)。在某些實施例中，該醫藥組成物亦含有 VEGF 抑制劑。該醫藥組成物可經調配用於經修飾的釋放、供局部投予、或玻璃體內注射。

【0119】 於一實施例中，該套組包括一醫藥組成物，其含有 μ -受體 (如阿昔洛普蘭) 拮抗劑及查核點抑制劑 (如帕博利珠單抗)。該套組亦含有分開之醫藥組成物，其包括 VEGF 抑制劑 (如帕博利珠單抗)。

實例

【0120】 本發明現在係參考以下實例來說明。這些實例僅係提供來說明的目的，且本發明絕不應被解釋為侷限於這些實例，而應被解釋為涵蓋由於本文提供之教示而變得顯而易見的任何及所有的變化。

【0121】 無需進一步說明，咸信習知此方面技藝之一般技術人員中之一員可以使用前述說明及下列說明性實例，製備且利用本發明化合物並實施請求專利的方法。因此，下列實施例，具體指出了本發明之較佳具體例且不應被解釋為以任何方式限制本文之其餘部分。

實例1 –MOR 拮抗劑對於血管新生之功效

【0122】 使用兩個獨立模式系統來探索 MOR 及內源性阿片類在血管新生上的角色。當在適當細胞外基質上孵育時，所孵育之人類臍靜脈內皮細胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)藉由管狀構造之形成而啟動血管新生。在活體系統中，由雞蛋絨毛尿囊膜測定(chorioallantoic membrane assay, CAM)可直接觀察新血管生成。

【0123】 具體而言，HUVEC 細胞管狀結構生成是在三種不同劑量(0-1000

nM)之不同的 μ 阿片受體拮抗劑(阿普洛普蘭、奈洛昔康、及甲基納曲酮(MNTX))存在下進行評估。於此測試，該 HUVEC 細胞係暴露於各種 MOR 拮抗劑濃度並在以下條件下孵育：簡言之，將 96 孔盤加載 50 μ L Matrigel 以製備一層細胞外基質。將盤於 37 °C 靜置 1 小時。將 HUVEC 細胞接種在 Matrigel 上方(0.02×10^6 細胞/孔)並等待 4 小時以產生管狀物生成。4 小時後，觀察盤中之管狀物生成。一旦管狀物生成，將細胞用提高量之測試化合物(阿普洛普蘭、奈洛昔康、及 MNTX)處理並孵育 18 小時。將細胞用 Calcein AM 染色並取得同相。使用 NOD imagel 軟體進行數據分析。測量管長並使用 prism 軟體繪製數據。該測試之結果係顯示於圖 1A 及圖 1B。

[(0124)] 再者，進行雞蛋絨毛尿囊膜測定，以確定在 MOR 拮抗劑(阿普洛普蘭)濃度(0、0.1、0.5、1.0 mg/kg)增加的情況下的血管新生。多烯紫杉醇係用作為控制組。為了測試，將 CAM 膜在 MOR 拮抗劑或多烯紫杉醇存在下於下列條件下孵育：將受精白來亨雞蛋於 37.5 °C 及 50%相對溼度時孵育 9 天。在這時(B9)，藉由在蛋殼上鑽一小孔至氣囊而使 CAM 往下掉，並在 CAM 上端的蛋殼切出一個 1 公分的窗口。每組至少 20 顆蛋接種(取決於發育 9 天後的胚胎存活率，每組可達 20 個以上的蛋)。將 MDA-MB-231 腫瘤細胞系於 DMEM 培養基(補充有 10% FBS 及 1%青黴素/鏈黴素)中孵育。於 B9 天，將細胞用胰蛋白酶分離，用完全培養基清洗並懸浮於接種培養基中。將 1×10^6 細胞接種物添加到每顆蛋的 CAM 上(B9)且然後將蛋隨機分組。於 B16 天，拍攝 CAM 上端(具有腫瘤)的照片($n = 8$ 每組)。一式三份地計算到達腫瘤並供給腫瘤增殖之血管數量以評估腫瘤血管新生。對每組 8 顆蛋進行腫瘤血管計數。此測試之結果係顯示於圖 2A 及圖 2B。

[(0125)] 使用這兩種測定，此實例中之測試顯示在無外源性阿片類的情況下，阿普洛普蘭，奈洛昔康，及甲基納曲酮抑制了血管新生。相較之下，Peng et al.觀察到「系統性 MOR 拮抗劑納洛酮既非拮抗阿片類誘發血管新生，亦非其自身誘發血管新生之發現亦在暴露於嗎啡及納洛酮的人類微血管內皮細胞中觀察到」(Peng et al.BMC Anesthesiol (2021) 21 : 257 於 9-10)。

[(0126)] 根據 Gocl et al.，「有鑑於細胞外基質的缺氧，發炎及失調均會導致血管形態及功能異常，因此在許多其他非惡性疾病中亦報導脈管系統的扭曲及「異常化」即不足為奇。這些包括皮膚乾癬、類風濕性關節炎、神經變性

疾病及神經性疼痛模式、血管瘤、膠原合成疾病例如鬆皮症、及門脈高壓。」(Goel et al. , Physiol Rev. 2011 July ; 91(3) : 1071-1121) 。因此，此實例中之測試證實了 MOR 拮抗劑能夠治療多種涉及血管新生的疾病。

實例2 –MOR 拮抗劑對於腫瘤進展之功效

【0127】 選擇三個獨特的模式系統來研究內源性 MOR 活性與腫瘤進展的相關性。各個系統都允許研究宿主-腫瘤相互作用的不同方面(圖 3A-3C)。

【0128】 斑馬魚幼體(圖 3A)允許使用熒光標記之腫瘤細胞直接觀察注射之腫瘤細胞生長及轉移(統稱為腫瘤進展)。於此發育階段，斑馬魚免疫系統及消化道微生物組兩者均不成熟或缺乏。外源性腫瘤浸潤淋巴細胞(ex-TILS)的共同注射允許在無微生物組存在時分開來研究免疫監控。

【0129】 雞蛋絨毛尿囊膜測定法(圖 3B)允許研究在活性內源性免疫監控存在下注射腫瘤細胞之腫瘤進展，但同樣是在沒有活性消化道微生物組存在下。

【0130】 同源老鼠模式測定(圖 3B)允許一個完整的系統，其中腫瘤進展係在內源性免疫監控及活性消化道微生物組存在下予以定量。

斑馬魚幼體

【0131】 首先測試了 MOR 拮抗劑阿昔洛普蘭對斑馬魚發育的毒性，以確保在不干擾正常魚類個體發育的範圍內研究劑量。轉基因 Tg(fli1 : EGFP)y1 斑馬魚胚胎係使用於此等研究中。此測試之結果係顯示於圖 4A 及圖 4B，其係顯示，在孵育水中之阿昔洛普蘭濃度提高時，斑馬魚幼體存活達 72 小時。圖 4A 及圖 4B 係顯示測量作為時間函數之存活百分比的圖。圖 4C 係顯示暴露至載體、100 μ M 阿昔洛普蘭、及 500 μ M 阿昔洛普蘭 24 小時、48 小時、及 72 小時之時，斑馬魚幼體之照片。劑量高達 100 μ M 時允許在與載體控制組無異的水平上存活及病理損傷之發展。

【0132】 因此，毒性篩選測試證明了在幼體的孵育水中阿昔洛普蘭劑量高達 100 μ M 時不會導致幼體死亡，並顯示有限的異常病理學。基於毒性篩選，於腫瘤進展分析中，係使用高達 10 μ M 之劑量。

【0133】 經確定用於研究阿昔洛普蘭的合適劑量後，進行腫瘤進展分析。

腫瘤進展分析的一般方案如圖 5 所示。具體而言，圖 5 係顯示斑馬魚幼體發育的時間過程示意圖。

【0134】 毒性篩選期間涵蓋發育的前 72 小時。使用 M-001 黑色素瘤細胞及匹配的 TIL 對阿昔洛普蘭的療效進行評估。將兩天大的斑馬魚幼體予以皮下注射至卵週間隙，其中約 700 個 M-001 細胞用 Dil 紅色熒光染劑標記，並靜脈內注射 TIL(含或不含帕博利珠單抗抗體)。同時，將 MOR-拮抗劑測試劑量添加至水中。再進一步發育 72 小時後，對魚進行了腫瘤生長(原始腫瘤植入物的大小)和植入三天後轉移到遠端尾靜脈叢(CVP)的轉移檢測。

【0135】 此測試之結果係顯示於圖 6A、圖 6B、圖 7、及圖 8 以及於表 2-1。圖 6A 及圖 6B 係顯示黑色素腫瘤生長大小(y 軸) (標準化為載體控制組%)對於用 10 μM 阿昔洛普蘭(n=18) (圖 6A)或載體控制組(n=32) (圖 6B)治療之斑馬魚之轉移數目(x 軸)的代表性展示。從圖 6A 及圖 6B 可以看出，暴露至 10 μM 阿昔洛普蘭可明顯的降低轉移，此模式指明，阿昔洛普蘭可有效治療癌症。

【0136】 上述測試係重複研究多種劑量之阿昔洛普蘭單獨(0、50 nM、100 nM、500 nM 及 1000 nM)，帕博利珠單抗單獨，或帕博利珠單抗與阿昔洛普蘭合併一起的功效。此測試之結果係顯示於圖 7，其係在提高濃度之阿昔洛普蘭或查核點抑制劑帕博利珠單抗存在下描繪黑色素腫瘤進展之綜述(腫瘤大小 x 轉移數)。於使用帕博利珠單抗的實驗，亦注射外源性腫瘤-浸潤淋巴細胞(TIL)。其他的控制組包括 TIL 單獨及和阿昔洛普蘭(500 nM)及帕博利珠單抗一起以及 TIL 單獨及和阿昔洛普蘭(500 nM)一起的功效。*=<0.05，**=<0.005，***=<0.0005。該測試亦摘述於下表 2-1。

表 2-1：斑馬魚幼體於 72 小時生長期間黑色素腫瘤進展指數(腫瘤大小 x 轉移)。阿昔洛普蘭劑量回應及與帕博利珠單抗(Pembro)之組合									
		阿昔洛普蘭(nM)				Pembro +TILS	Pembro +TILS	+TILS	+TILS
	載體	100	500	1000	10000	-	500 nM	-	500 nM
平均	6.34	5.71	3.62	1.85	2.41	3.89	2.73	4.83	3.52
標準偏差 (StDev)	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 值		n.s.	0.033	0.0004	0.0011	n.s.	0.0098	n.s.	0.0394

【0137】 為了研究調查組合療法，亦調查斑馬魚幼體致死率。雖然單獨使用阿昔洛普蘭未觀察到顯著死亡率，但在外源性 TILS 及 TILS 加帕博利珠單抗存在時死亡率顯著增加(至 63%)，而阿昔洛普蘭與 TILS 及 TILS 加帕博利珠單抗一起使用時死亡率顯著降低(圖 8)。

雞蛋-絨毛尿囊膜(CAM)測試

【0138】 乳房癌細胞腫瘤進展係在雞蛋，絨毛尿囊膜測定中評估。實驗時程係如下圖 9 所示。將受精雞蛋孵化 9 天。MDA-MB-231 腫瘤細胞系係於 D-MEM 培養基(補充有 10%FBS 及 1%青黴素/鏈黴素)中孵育。於 E9 天，將細胞用胰蛋白酶分離，用完全培養基清洗並懸浮於接種培養基中。將 1×10^6 細胞接種物添加到每顆蛋的 CAM 上端(E9)且然後將蛋隨機分組。然後將腫瘤細胞(乳癌 MDA-MB231 細胞(10^6))接種至 CAM 上端且進一步孵育 3 天。然後將測試劑依選定之濃度添加到同一部位。經過 5 天的進一步孵化，將生長的腫瘤切除，去除 CAM 組織，並稱重。蒐集 CAM 下端之相當區域並藉由定量 PCR 篩選人類 Alu 序列，以測量從 CAM 上端轉移到 CAM 下端的人類細胞的相對轉移值。

【0139】 於此測試，將雞蛋用下列者處理：阿昔洛普蘭、帕博利珠單抗(Pembro)、阿昔洛普蘭+帕博利珠單抗、貝伐單抗(Beva)、阿昔洛普蘭+貝伐單抗、帕博利珠單抗+貝伐單抗、及阿昔洛普蘭+帕博利珠單抗+貝伐單抗。阿昔洛普蘭之使用劑量為 1.0 mg/kg；帕博利珠單抗之使用劑量為 2.5 mg/kg；且貝伐單抗之使用劑量為 4 mg/kg。此測試之結果係顯示於圖 10A、10B、11 及表 2-2。

【0140】 乳癌腫瘤生長大小(標準化為載體控制組%)對於轉移數量(標準化為載體控制組%)的代表性二維展示圖係在 CAM 測試中用下列者處理：陰性控制組 = 載體 (n=15)，A = 1.0 mg/kg 阿昔洛普蘭(n=13)，P = 帕博利珠單抗(2.5 mg/kg)，B = 貝伐單抗(4mg/kg)，或相關之組合係顯示於圖 10A。圓圈係表示兩個維度的平均值±標準偏差。

【0141】 帕博利珠單抗，阿昔洛普蘭，貝伐單抗，阿昔洛普蘭+貝伐單抗，帕博利珠單抗+貝伐單抗，及阿昔洛普蘭+帕博利珠單抗+貝伐單抗之腫瘤重量 x 轉移係顯示於圖 10B。

表 2-2：以 CAM 模式在 CAM 上端生長 5 天期間，乳癌腫瘤進展指數(腫瘤大小 x 轉移)。腫瘤大小及轉移兩者之數據係標準化為陰性對照組分數								
組別說明	陰性控制組	帕博利珠單抗	阿昔洛普蘭 1mg/kg	阿昔洛普蘭+帕博利珠單抗	貝伐單抗	阿昔洛普蘭+貝伐單抗	帕博利珠單抗+貝伐單抗	阿昔洛普蘭+帕博利珠單抗+貝伐單抗
平均	1.08	0.54	0.63	0.54	0.28	0.40	0.13	0.06
標準偏差	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 值	對陰性控制組	0.071	0.039	0.090	0.012	0.046	0.002	0.001

【0142】 宿主免疫細胞浸潤至腫瘤環境乃宿主降低腫瘤進展所必須。在第 E18 收集的腫瘤中，將腫瘤秤重後，使用每組 10 個腫瘤(n=10)進行 RNA 提取，分成 6 組(組 1、2、3、4、7、及 8)。之後，使用雞 CD3，MMD 及 CD244 序列之特異性引物藉由 RT-qPCR 分析所提取之 RNA。對於在 qPCR 中完成的所有點，亦分析人類 GAPDH 表現，作為基因表現參考，並用來標準化樣本之間的免疫生物標誌物表現。每個樣品中 Cq 之計算，各組之平均 Cq 及免疫細胞的相對數目係直接由 Bio-Rad CFX Maestro 軟體(參見圖 11)管控。

【0143】 雞 CD3⁺、CD244⁺、及 MMD⁺免疫細胞在阿昔洛普蘭、帕博利珠單抗、貝伐單抗及組合存在下浸潤至長在 CAM 上端之乳癌腫瘤係顯示於圖 11。於所有情況中，當於貝伐單抗及帕博利珠單抗存在下而使用時，阿昔洛普蘭協成的加強 CD3⁺淋巴細胞，CD244⁺自然殺手細胞及 MMD⁺巨噬細胞浸潤進入腫瘤組織。

同源老鼠加大腸癌

【0144】 於一沒有消化道微生物組的模式中研究阿昔洛普蘭單獨或與一抗-PD1 拮抗劑(Pembro)合併一起之功效，再於一有消化道微生物組的模式中進行研究阿昔洛普蘭單獨或與一抗-PD1 拮抗劑合併一起之影響。

【0145】 將老鼠大腸癌(MC38)細胞在植入前在體外擴增。於注射之日，於 PBS 中收取細胞，加入台盼藍存活度染料(trypan blue viability dye) (截取值 80%，cut-off 80%)進行計算，並以適當濃度再懸浮之。於收取後 30 分鐘內，以含於 200

μL PBS 之 5.106 細胞/老鼠，將細胞皮下注射至 5 週大(18-22 克體重)之雌性老鼠的右側(C57BL6)。腫瘤生長 15-18 天後，將老鼠隨機分成 10 隻動物/組之處理組。動物每週稱重三次並用卡尺測量腫瘤生長。使用下列公式將腫瘤體積(TV)外推為球體：

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

【0146】 此研究之結果係顯示於圖 12A、12B、13 以及表 2-3。該用 MOR 拮抗劑、阿昔洛普蘭、老鼠抗-PD-1 或兩個處理合併一起處理之動物的腫瘤生長曲線係顯示於圖 12A 及 12B。圖 12A 及圖 12B 係顯示 MC38 大腸癌腫瘤生長在用載體(控制組)，阿昔洛普蘭(1mg/kg，每日口服)，老鼠抗-PD-1(12.5 mg/kg 經由腹膜，3x-每週)或阿昔洛普蘭加抗-PD-1 處理之同源老鼠上。圖 12A 係顯示作為處理天數之函數的腫瘤大小(mm³)。圖 12B 係顯示第 13 天的個別腫瘤大小分佈。

【0147】 注射了人類大腸癌 MC-38 細胞並用阿昔洛普蘭(1mg/kg)、抗-PD-1(2.5mg/kg)或兩種藥劑一起處理之老鼠的 Kaplan-Meier 存活曲線係顯示於圖 13。

【0148】 阿昔洛普蘭及抗-PD-1 兩者均在數值上(10-16%)(儘管在統計學上不顯著)個別造成較緩慢的腫瘤進展，而兩種試劑之組合在治療第 13 天時顯著的減少了 53%的腫瘤大小。這些功效反映在處理的最初 8 天的平均生長率中(表 2-3)。與腫瘤進展降低所相關的是，由載體處理控制組動物的 12.5 天到用阿昔洛普蘭加抗 PD-1 處理之動物的 20.5 天，存活率增加了 64%。

表 2-3：在右側注射大腸癌 MC-38 細胞並用阿昔洛普蘭，抗-PD-1 或阿昔洛普蘭加抗-PD-1 處理之老鼠之腫瘤進展及存活指標的綜述

		載體控制組	阿昔洛普蘭	抗-PD-1	阿昔洛普蘭+抗-PD-1
腫瘤大小 @ 天 13 (mm ³)	平均	1,626	1,479	1,376	766
	標準偏差	494	561	529	507
	對比於控制組之 P 值		n.s	n.s	0.001
生長率 (mm ³ /天)	平均	92.5	84.5	77.7	46.3
	標準偏差	46.5	47.7	34.7	44.4
	P-值對控制組		n.s.	n.s.	0.035
存活 (天)	中間值	12.5	13.0	15.0	20.5
	對比於控		n.s.	n.s.	0.0018

表 2-3：在右側注射大腸癌 MC-38 細胞並用阿昔洛普蘭，抗-PD-1 或阿昔洛普蘭加抗-PD-1 處理之老鼠之腫瘤進展及存活指標的綜述					
		載體控制組	阿昔洛普蘭	抗-PD-1	阿昔洛普蘭+抗-PD-1
	制組之 P 值				

【0149】 由此實例之測試可確定 MOR 拮抗劑阿昔洛普蘭至少在黑色素瘤或乳癌中在沒有外源性阿片類存在時可抑制腫瘤生長。該測試進一步證實了阿昔洛普蘭至少在黑色素瘤或乳癌中在沒有外源性阿片類存在時可抑制轉移。再者，該測試證實在無微生物組存在時，阿昔洛普蘭之 MOR 拮抗劑活性與抗 PD-1 處理具有協同作用。此外，該測試證實在微生物群系(microbiome)存在時，阿昔洛普蘭之 MOR 拮抗劑活性與抗 PD-1 處理至少在大腸癌具有協同作用。

同源老鼠加胰臟癌

【0150】 將老鼠胰臟腫瘤細胞(PAN02 細胞)，維持在補充有 10% FBS 及 2 mmol/L L-麩醯胺酸之 RPMI 1640 培養基中，於植入前在體外擴增。於注射之日，於 PBS 中收取細胞，加入台盼藍存活度染料(截取值 80%)進行計算，並以適當濃度再懸浮之。於收取後 30 分鐘內，將細胞(5×10^6 於 100 μ L PBS)皮下注射至 5 週大(18-22 克體重)之雌性老鼠的右側(C57BL6)。腫瘤生長 9 天後，將老鼠隨機分成 10 隻動物/組之處理組。處理包括載體(PBS)，阿昔洛普蘭(1mg/kg 每日口服)，老鼠抗-PD-1(12.5 mg/kg 經由腹膜，每週 3 次)及阿昔洛普蘭加老鼠抗-PD-1。動物每週稱重三次並用如前大腸癌實驗所述之卡尺測量腫瘤生長。該結果係顯示於圖 14A-14C。如在第 23 天測試，腫瘤進展之抑制在阿昔洛普蘭處理之老鼠中最为顯眼(圖 14A，B)，並且當在抗-PD-1 存在下使用阿昔洛普蘭時甚為顯著。如圖 14C 所示，與未經阿昔洛普蘭處理之動物相較，用阿昔洛普蘭處理之動物的腫瘤體積之分佈較低且更一致。

說明性之實施例

【0151】 此處所提供者乃所揭示技藝之說明性實施例。這些實施例僅係用來說明而非用來限制本揭示內容或所附之申請專利範圍。

【0152】 實施例 1。一種降低或抑制內皮細胞生長的方法，其包括將內皮

第 28 頁，共 35 頁(發明說明書)

細胞與 μ 阿片受體(MOR)拮抗劑接觸。

[(0153)] 實施例 2。實施例 1 之方法，其中該方法係抑制內皮細胞生長。

[(0154)] 實施例 3。一種在有需要的患者中降低血管新生的方法，其包括包括將 MOR 拮抗劑投予患者。

[(0155)] 實施例 4。實施例 3 之方法，其中該方法係抑制血管新生。

[(0156)] 實施例 5。實施例 3 或 4 之方法，其中該方法係降低或抑制眼部血管新生。

[(0157)] 實施例 6。實施例 3 或 4 之方法，其中該患者係罹患乾癬。

[(0158)] 實施例 7。一種於癌症患者上降低血管新生的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予癌症患者。

[(0159)] 實施例 8。實施例 7 之方法，其中該方法係抑制血管新生。

[(0160)] 實施例 9。一種在癌症患者中降低腫瘤生長的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予癌症患者。

[(0161)] 實施例 10。實施例 9 之方法，其中該方法係抑制腫瘤生長。

[(0162)] 實施例 11。一種在癌症患者上降低轉移的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予癌症患者。

[(0163)] 實施例 12。實施例 11 之方法，其中該方法係抑制轉移。

[(0164)] 實施例 13。一種改進對腫瘤之免疫回應的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予癌症患者。

[(0165)] 實施例 14。實施例 13 之方法，其中該方法係提高免疫細胞浸潤至腫瘤。

[(0166)] 實施例 15。實施例 13 之方法，其中該方法係提高 NK 細胞，淋巴細胞及/或單核細胞/巨噬細胞之浸潤。

[(0167)] 實施例 16。實施例 13 之方法，其中該方法係提高 CD3⁺、CD244⁺、及 MIMD⁺免疫細胞之浸潤。

[(0168)] 實施例 17。實施例 1-16 中任一種方法，其中該癌症為黑色素瘤、大腸癌、或乳癌。

[(0169)] 實施例 18。實施例 1-17 中任一種方法，其中該患者未接受阿片治療。

[(0170)] 實施例 19。實施例 1-18 中任一種方法，其中該方法不包括投予

阿片。

【0171】 實施例 20。實施例 1-19 中任一種方法，其中該 MOR 拮抗劑不包括甲基納曲酮。

【0172】 實施例 21。實施例 1-20 中任一種方法，其中該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、納地美定、阿維莫潘、或其組合。

【0173】 實施例 22。實施例 21 之方法，其中該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

【0174】 實施例 23。實施例 1-22 中任一種方法，其中該方法包括口服投予 MOR 拮抗劑。

【0175】 實施例 24。實施例 1-23 中任一種方法，其中該方法包括皮下投予 MOR 拮抗劑。

【0176】 實施例 25。實施例 1-23 中任一種方法，其中該方法包括玻璃體內投予 MOR 拮抗劑。

【0177】 實施例 26。實施例 1-23 中任一種方法，其中該方法包括局部投予 MOR 拮抗劑。

【0178】 實施例 27。實施例 1-23 中任一種方法，其中該方法包括投予包括 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

【0179】 實施例 28。實施例 19 之方法，其中該醫藥組成物係調製以改良釋放。

【0180】 實施例 29。一種治療癌症之方法，其包括將阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、或其組合投予癌症患者。

【0181】 實施例 30。實施例 29 之方法，其中該方法包括投予阿昔洛普蘭。

【0182】 實施例 31。實施例 29 或 30 之方法，其中該方法係降低血管新生、腫瘤生長、及/或轉移。

【0183】 實施例 32。實施例 32 之方法，其中該方法係抑制血管新生、腫瘤生長、及/或轉移。

【0184】 實施例 33。實施例 29-32 中任一種方法，其中該方法不包括投予外源性阿片類。

【0185】 實施例 34。實施例 29-32 中任一種方法，其中該患者未接受阿片治療。

[(0186)] 實施例 35。實施例 29-32 中任一種方法，其中癌症為黑色素瘤、大腸癌、胰臟癌，或乳癌。

[(0187)] 實施例 36。實施例 29-35 中任一種方法，其中該方法包括口服投予 MOR 拮抗劑。

[(0188)] 實施例 37。實施例 29-35 中任一種方法，其中該方法包括皮下投予 MOR 拮抗劑。

[(0189)] 實施例 38。實施例 29-35 中任一種方法，其中該方法包括投予包括 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

[(0190)] 實施例 39。實施例 38 之方法，其中該醫藥組成物係調劑用於經修飾的釋放、局部給藥、或玻璃體內注射。

[(0191)] 實施例 40。實施例 7-39 中任一種方法，其中該癌症對於查核點抑制劑之治療有反應(refractive)。

[(0192)] 實施例 1-40 中任一種方法亦可包括投予查核點抑制劑及/或血管新生抑制劑，例如 VEGF 抑制劑。

[(0193)] 實施例 41。一種降低腫瘤大小的方法，其包含將阿昔洛普蘭、奈洛昔康、或其組合接觸腫瘤。

[(0194)] 實施例 42。一種治療癌症之方法，其包括將 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑投予癌症患者。

[(0195)] 實施例 43。實施例 42 之方法，其中係將該 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑有協同作用地治療癌症。

[(0196)] 實施例 44。一種改良對於腫瘤之免疫回應的方法，其包含將 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑投予癌症患者。

[(0197)] 實施例 45。實施例 44 之方法，其中該方法係提高免疫細胞浸潤至腫瘤。

[(0198)] 實施例 46。實施例 45 之方法，其中該方法係提高 NK 細胞、淋巴細胞及/或單核細胞/巨噬細胞之浸潤。

[(0199)] 實施例 47。實施例 45 之方法，其中該方法係提高 CD3⁺、CD244⁺、及 MMD⁺免疫細胞之浸潤。

[(0200)] 實施例 48。實施例 45 之方法，其中該 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑係有協同作用地改良對於腫瘤的免疫回應。

【0201】 實施例 49。實施例 42-49 中任一種方法，其中該 MOR 拮抗劑包括阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、甲基納曲酮、或其組合。

【0202】 實施例 50。實施例 49 之方法，該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

【0203】 實施例 51。實施例 42-50 中任一種方法，其中該查核點抑制劑為 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑。

【0204】 實施例 52。實施例 51 之方法，其中該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為一抗體。

【0205】 實施例 53。實施例 52 之方法，其中該抗體為結合至 PD-1 之抗體。

【0206】 實施例 54。實施例 53 之方法，其中該抗體為人源化抗體。

【0207】 實施例 55。實施例 53 之方法，其中該人類抗體為帕博利珠單抗。

【0208】 實施例 56。實施例 42-55 中任一種方法，其中該方法包括口服或皮下投予 MOR 拮抗劑。

【0209】 實施例 57。實施例 42-56 中任一種方法，其中該方法包括投予包括 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

【0210】 實施例 58。實施例 57 之方法，其中該醫藥組成物係經調配溶於經修飾的釋放。

【0211】 實施例 59。實施例 42-58 中任一種方法，其中該查核點抑制劑係在投予 MOR 拮抗劑同時、之前或之後投予。

【0212】 實施例 60。實施例 42-59 中任一種方法，其中該方法包括投予查核點抑制劑。

【0213】 實施例 61。實施例 42-60 中任一種方法，其中該方法包括投予 VEGF 抑制劑。

【0214】 實施例 62。實施例 42-60 中任一種方法，其中該 VEGF 抑制劑為抗-VEGF 抗體。

【0215】 實施例 63。實施例 62 之方法，其中該抗體係經人源化。

【0216】 實施例 64。實施例 62 或 63 之方法，其中該抗體為抗-VEGF-A 抗體。

【0217】 實施例 65。實施例 61-64 中任一種方法，其中該 VEGF 抑制劑為貝伐單抗。

【0218】 實施例 66。實施例 61-65 中任一種方法，包含靜脈注射 VEGF 抑制劑。

【0219】 實施例 67。實施例 61-66 中任一種方法，其中該 VEGF 抑制劑係在投予 MOR 拮抗劑同時、之前或之後。

【0220】 實施例 68。實施例 61-67 中任一種方法，其中該 VEGF 抑制劑係在投予查核點抑制劑同時、之前或之後投予。

【0221】 實施例 69。一種套組，其包括 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑。

【0222】 實施例 70。實施例 69 之套組，其中該查核點抑制劑為 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑。

【0223】 實施例 71。實施例 69 之套組，其中該套組包括一包括 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

【0224】 實施例 72。實施例 71 之套組，其中該醫藥組成物進一步包括 VEGF 抑制劑。

【0225】 實施例 73。實施例 71 或 72 之套組，其中該醫藥組成物係經調配用於經修飾的釋放、局部投予、或玻璃體內注射投予。

【0226】 實施例 74。一種組成物，其包括有協同作用的量之 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑。

【0227】 實施例 75。實施例 74 之組成物，其中該 MOR 拮抗劑包括阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、甲基納曲酮、或其組合。

【0228】 實施例 76。實施例 74 之組成物，該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

【0229】 實施例 77。實施例 74-76 中任一種組成物，其中該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為抗體。

【0230】 實施例 78。實施例 74-77 中任一種組成物，其中該抗體為結合至 PD-1 之抗體。

【0231】 實施例 79。實施例 78 之組成物，其中該抗體為人源化抗體。

【0232】 實施例 80。實施例 79 之組成物，其中該人類抗體為帕博利珠單抗。

【0233】 實施例 81。一種阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、或其組合用於製備治療癌症之藥物的用途。

【0234】 實施例 82。一種阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、或其組合於治療癌症之用途。

【0235】 實施例 83。一種 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑用於製備治療癌症之藥物的用途。

【0236】 實施例 84。一種 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑於治療癌症之用途。

【0237】 實施例 85。一種 MOR 拮抗劑及 VEGF 抑制劑用於製備治療癌症之藥物的用途。

【0238】 實施例 86。一種 MOR 拮抗劑及 VEGF 抑制劑於治療癌症之用途。

【0239】 實施例 87。一種 MOR 拮抗劑、PD-1/PD-L1 路徑抑制劑、及 VEGF 抑制劑用於製備治療癌症之藥物的用途。

【0240】 實施例 88。一種 MOR 拮抗劑、PD-1/PD-L1 路徑抑制劑、及 VEGF 抑制劑於治療癌症之用途。

【0241】 實施例 89。實施例 85-88 中任一種用途，其中該 VEGF 抑制劑為抗-VEGF-A 抗體。

【0242】 實施例 90。實施例 89 之用途，其中該 VEGF 抑制劑為貝伐單抗。

【0243】 實施例 91。實施例 83-90 中任一種用途，其中該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為抗體。

【0244】 實施例 92。實施例 83-91 中任一種用途，其中該抗體為結合至 PD-1 之抗體。

【0245】 實施例 93。實施例 92 之用途，其中該抗體為人源化抗體。

【0246】 實施例 94。實施例 93 之用途，其中該人類抗體為帕博利珠單抗。

【0247】 實施例 95。一種 MOR 拮抗劑於正在接受抑制 PD-1/PD-L1 路徑之療法之患者中治療癌症的用途。

【0248】 實施例 96。實施例 83-95 中任一種用途，其中該 MOR 拮抗劑包括阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、甲基納曲酮、或其組合。

【0249】 實施例 97。實施例 96 之用途，其中該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

【0250】 實施例 98。一種組合，其包括 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑

抑制劑用於治療癌症之方法中，該方法包括將該組合投予至需要的個體。

【0251】 實施例 99。實施例 98 之組合，其中該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

【0252】 實施例 100。實施例 98 或 99 之組合，其中該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為帕博利珠單抗。

【0253】 實施例 101。實施例 98 或 99 之組合，其中該組合進一步包括 VEGF 抑制劑。

【0254】 實施例 102。實施例 98-101 中任一種組合，其中該 VEGF 抑制劑為貝伐單抗。

【0255】 本文中所引述或說明之各個專利案，專利申請案，及公開案之揭示內容係藉由引用而全部併入本文，用於所有目的。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

[(發明)申請專利範圍]

[(請求項1)] 一種降低或抑制內皮細胞生長的方法，其包括以 MOR 拮抗劑接觸內皮細胞。

[(請求項2)] 根據請求項 1 之方法，其中該方法係抑制內皮細胞生長。

[(請求項3)] 一種在有需要的患者中降低血管新生的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予患者。

[(請求項4)] 根據請求項 3 之方法，其中該方法係抑制血管新生。

[(請求項5)] 根據請求項 3 或 4 之方法，其中該方法係降低或抑制眼部血管新生。

[(請求項6)] 根據請求項 3 或 4 之方法，其中該患者係罹患糖尿病。

[(請求項7)] 一種在癌症患者中降低血管新生的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予癌症患者。

[(請求項8)] 根據請求項 7 之方法，其中該方法係抑制血管新生。

[(請求項9)] 一種在癌症患者中降低腫瘤生長的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予癌症患者。

[(請求項10)] 根據請求項 9 之方法，其中該方法係抑制腫瘤生長。

[(請求項11)] 一種在癌症患者中降低轉移的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予癌症患者。

[(請求項12)] 根據請求項 11 之方法，其中該方法係抑制轉移。

[(請求項13)] 一種改進對腫瘤之免疫回應的方法，其包括將 MOR 拮抗劑投予癌症患者。

[(請求項14)] 根據請求項 13 之方法，其中該方法係提高免疫細胞浸潤至腫瘤。

[(請求項15)] 根據請求項 13 之方法，其中該方法係提高 NK 細胞、淋巴細胞及/或單核細胞/巨噬細胞之浸潤。

[(請求項16)] 根據請求項 13 之方法，其中該方法係提高 CD3⁺、CD244⁺、及 MMD⁺免疫細胞之浸潤。

[(請求項17)] 根據請求項 1-16 中任一項之方法，其中該癌症為黑色素瘤、大腸癌、胰臟癌、或乳癌。

〔請求項18〕 根據請求項 1-17 中任一項之方法，其中該患者未接受阿片治療。

〔請求項19〕 根據請求項 1-18 中任一項之方法，其中該方法不包括投予阿片。

〔請求項20〕 根據請求項 1-19 中任一項之方法，其中該 MOR 拮抗劑不包括甲基納曲酮(methylnaltrexone)。

〔請求項21〕 根據請求項 1-20 中任一項之方法，其中該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭(axelopran)、奈洛昔康(naloxegol)、納地美定(naldemedine)、阿維莫潘(alvimopan)、或其組合。

〔請求項22〕 根據請求項 21 之方法，其中該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

〔請求項23〕 根據請求項 1-22 中任一項之方法，其中該方法包括口服投予 MOR 拮抗劑。

〔請求項24〕 根據請求項 1-23 中任一項之方法，其中該方法包括皮下投予 MOR 拮抗劑。

〔請求項25〕 根據請求項 1-23 中任一項之方法，其中該方法包括玻璃體內投予 MOR 拮抗劑。

〔請求項26〕 根據請求項 1-23 中任一項之方法，其中該方法包括局部投予 MOR 拮抗劑。

〔請求項27〕 根據請求項 1-23 中任一項之方法，其中該方法包括投予包含 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

〔請求項28〕 根據請求項 19 之方法，其中該醫藥組成物係經調配用於經修飾的釋放。

〔請求項29〕 一種治療癌症之方法，其包括將阿昔洛普蘭、奈洛昔康、或其組合投予癌症患者。

〔請求項30〕 根據請求項 29 之方法，其中該方法係包括投予阿昔洛普蘭。

〔請求項31〕 根據請求項 29 或 30 之方法，其中該方法係降低血管新生、腫瘤生長、及/或轉移。

〔請求項32〕 根據請求項 31 之方法，其中該方法係抑制血管新生、腫瘤生長、及/或轉移。

〔請求項33〕 根據請求項 29-32 中任一項之方法，其中該方法不包括投予外

源性阿片。

[請求項34] 根據請求項 29-32 中任一項之方法，其中該患者未接受阿片治療。

[請求項35] 根據請求項 29-32 中任一項之方法，其中該癌症為黑色素瘤、大腸癌、胰臟癌、或乳癌。

[請求項36] 根據請求項 29-35 中任一項之方法，其中該方法係包括口服投予 MOR 拮抗劑。

[請求項37] 根據請求項 29-35 中任一項之方法，其中該方法係包括皮下投予 MOR 拮抗劑。

[請求項38] 根據請求項 29-35 中任一項之方法，其中該方法係包括投予包含 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受載體之醫藥組成物。

[請求項39] 根據請求項 38 之方法，其中該醫藥組成物係調配用於經修飾的釋放、局部給藥、或玻璃體內注射。

[請求項40] 根據請求項 7-39 中任一項之方法，其中該癌症係對於查核點抑制劑之治療有反應(refractive)。

[請求項41] 一種降低腫瘤大小的方法，其包含將阿昔洛普蘭、奈洛昔康、或其組合接觸腫瘤。

[請求項42] 一種治療癌症的方法，其包含將 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑投予癌症患者。

[請求項43] 根據請求項 42 之方法，其中該 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑係有協同作用地治療癌症。

[請求項44] 一種改良對於腫瘤之免疫回應的方法，其包含將 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑投予癌症患者。

[請求項45] 根據請求項 44 之方法，其中該方法係提高免疫細胞浸潤至腫瘤。

[請求項46] 根據請求項 45 之方法，其中該方法係提高 NK 細胞、淋巴細胞及/或單核細胞/巨噬細胞之浸潤。

[請求項47] 根據請求項 45 之方法，其中該方法係提高 CD3⁺、CD244⁺、及 MMD⁺免疫細胞之浸潤。

[請求項48] 根據請求項 45 之方法，其中該 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑

第 3 頁，共 7 頁(發明申請專利範圍)

係有協同作用地改良對於腫瘤的免疫回應。

【請求項49】 根據請求項 42-49 中任一項之方法，其中該 MOR 拮抗劑包含阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、甲基納曲酮、或其組合。

【請求項50】 根據請求項 49 之方法，該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

【請求項51】 根據請求項 42-50 中任一項之方法，其中該查核點抑制劑為 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑。

【請求項52】 根據請求項 51 之方法，其中該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為抗體。

【請求項53】 根據請求項 52 之方法，其中該抗體為結合至 PD-1 之抗體。

【請求項54】 根據請求項 53 之方法，其中該抗體為人源化抗體。

【請求項55】 根據請求項 53 之方法，其中該人類抗體為帕博利珠單抗 (pembrolizumab)。

【請求項56】 根據請求項 42-55 中任一項之方法，其中該方法包括口服或皮下投予 MOR 拮抗劑。

【請求項57】 根據請求項 42-56 中任一項之方法，其中該方法包括投予包含 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受載體之醫藥組成物。

【請求項58】 根據請求項 57 之方法，其中該醫藥組成物係經調配用於經修飾的釋放。

【請求項59】 根據請求項 42-58 中任一項之方法，其中該查核點抑制劑係與 MOR 拮抗劑同時、之前、或之後投予。

【請求項60】 根據請求項 42-59 中任一項之方法，其中該方法包括投予查核點抑制劑。

【請求項61】 根據請求項 42-60 中任一項之方法，其中該方法包括投予 VEGF 抑制劑。

【請求項62】 根據請求項 42-60 中任一項之方法，其中該 VEGF 抑制劑為抗-VEGF 抗體。

【請求項63】 根據請求項 62 之方法，其中該抗體係經人源化。

【請求項64】 根據請求項 62 或 63 之方法，其中該抗體為抗-VEGF-A 抗體。

【請求項65】 根據請求項 61-64 中任一項之方法，其中該 VEGF 抑制劑為貝伐單抗(bevacizumab)。

〔請求項66〕 根據請求項 61-65 中任一項之方法，其係包含靜脈注射 VEGF 抑制劑。

〔請求項67〕 根據請求項 61-66 中任一項之方法，其中該 VEGF 抑制劑係與 MOR 拮抗劑同時、之前或之後投予。

〔請求項68〕 根據請求項 61-67 中任一項之方法，其中該 VEGF 抑制劑係與查核點抑制劑同時、之前或之後投予。

〔請求項69〕 一種套組(kit)，其係包含 MOR 拮抗劑及查核點抑制劑及/或 VEGF 抑制劑。

〔請求項70〕 根據請求項 69 之套組，其中該查核點抑制劑為 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑。

〔請求項71〕 根據請求項 69 之套組，其中該套組包含一含有 MOR 拮抗劑及醫藥上可接受之載體的醫藥組成物。

〔請求項72〕 根據請求項 71 之套組，其中該醫藥組成物進一步包含 VEGF 抑制劑。

〔請求項73〕 根據請求項 71 或 72 之套組，其中該醫藥組成物係經調配用於經修飾的釋放、局部給藥或玻璃體內注射。

〔請求項74〕 一種組成物，其包含有協同作用的量之 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑。

〔請求項75〕 根據請求項 74 之組成物，其中該 MOR 拮抗劑包含阿昔洛普蘭、奈洛昔康、甲基納曲酮、或其組合。

〔請求項76〕 根據請求項 74 之組成物，該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

〔請求項77〕 根據請求項 74-76 中任一項之組成物，其中該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為抗體。

〔請求項78〕 根據請求項 74-77 中任一項之組成物，其中該抗體為結合至 PD-1 之抗體。

〔請求項79〕 根據請求項 78 之組成物，其中該抗體為人源化抗體。

〔請求項80〕 根據請求項 79 之組成物，其中該人類抗體為帕博利珠單抗。

〔請求項81〕 一種阿昔洛普蘭、奈洛昔康、或其組合用於製備治療癌症之藥物的用途。

〔請求項82〕 一種阿昔洛普蘭、奈洛昔康、或其組合於治療癌症的用途。

【請求項83】一種 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑用於製備治療癌症之藥物的用途。

【請求項84】一種 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑於治療癌症的用途。

【請求項85】一種 MOR 拮抗劑及 VEGF 抑制劑用於製備治療癌症之藥物的用途。

【請求項86】一種 MOR 拮抗劑及 VEGF 抑制劑於治療癌症的用途。

【請求項87】一種 MOR 拮抗劑、PD-1/PD-L1 路徑抑制劑、及 VEGF 抑制劑用於製備治療癌症之藥物的用途。

【請求項88】一種 MOR 拮抗劑、PD-1/PD-L1 路徑抑制劑、及 VEGF 抑制劑於治療癌症的用途。

【請求項89】根據請求項 85-88 中任一項之用途，其中該 VEGF 抑制劑為抗-VEGF-A 抗體。

【請求項90】根據請求項 89 之用途，其中該 VEGF 抑制劑為貝伐單抗。

【請求項91】根據請求項 83-90 中任一項之用途，其中該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為抗體。

【請求項92】根據請求項 83-91 中任一項之用途，其中該抗體為結合至 PD-1 之抗體。

【請求項93】根據請求項 92 之用途，其中該抗體為人源化抗體。

【請求項94】根據請求項 93 之用途，其中該人類抗體為帕博利珠單抗。

【請求項95】一種 MOR 拮抗劑之用途，其用於治療患者中的癌症，該患者係正在接受抑制 PD-1/PD-L1 路徑之療法。

【請求項96】根據請求項 83-95 中任一項之用途，其中該 MOR 拮抗劑係包含阿昔洛普蘭、蔡洛昔康、甲基納曲酮、或其組合。

【請求項97】根據請求項 96 之用途，其中該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

【請求項98】一種用於治療癌症之方法中的組合，其係包含 MOR 拮抗劑及 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑，該方法包含將該組合投予需要的個體。

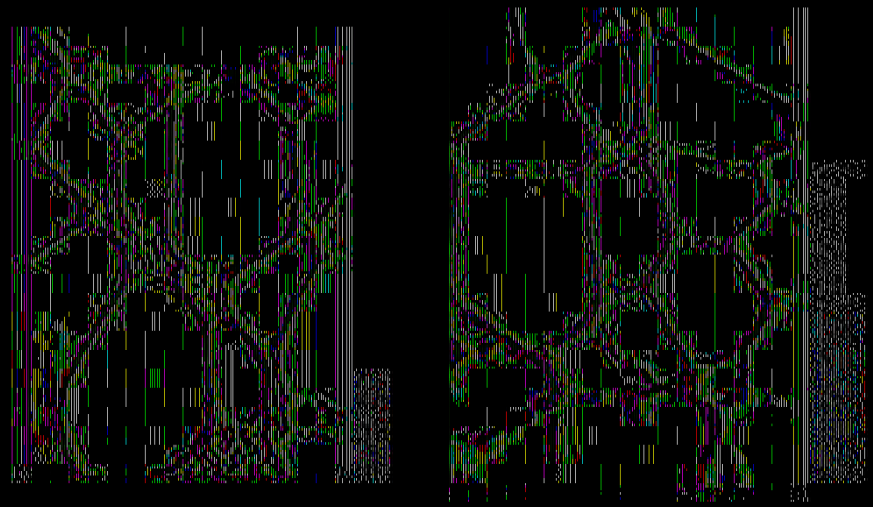
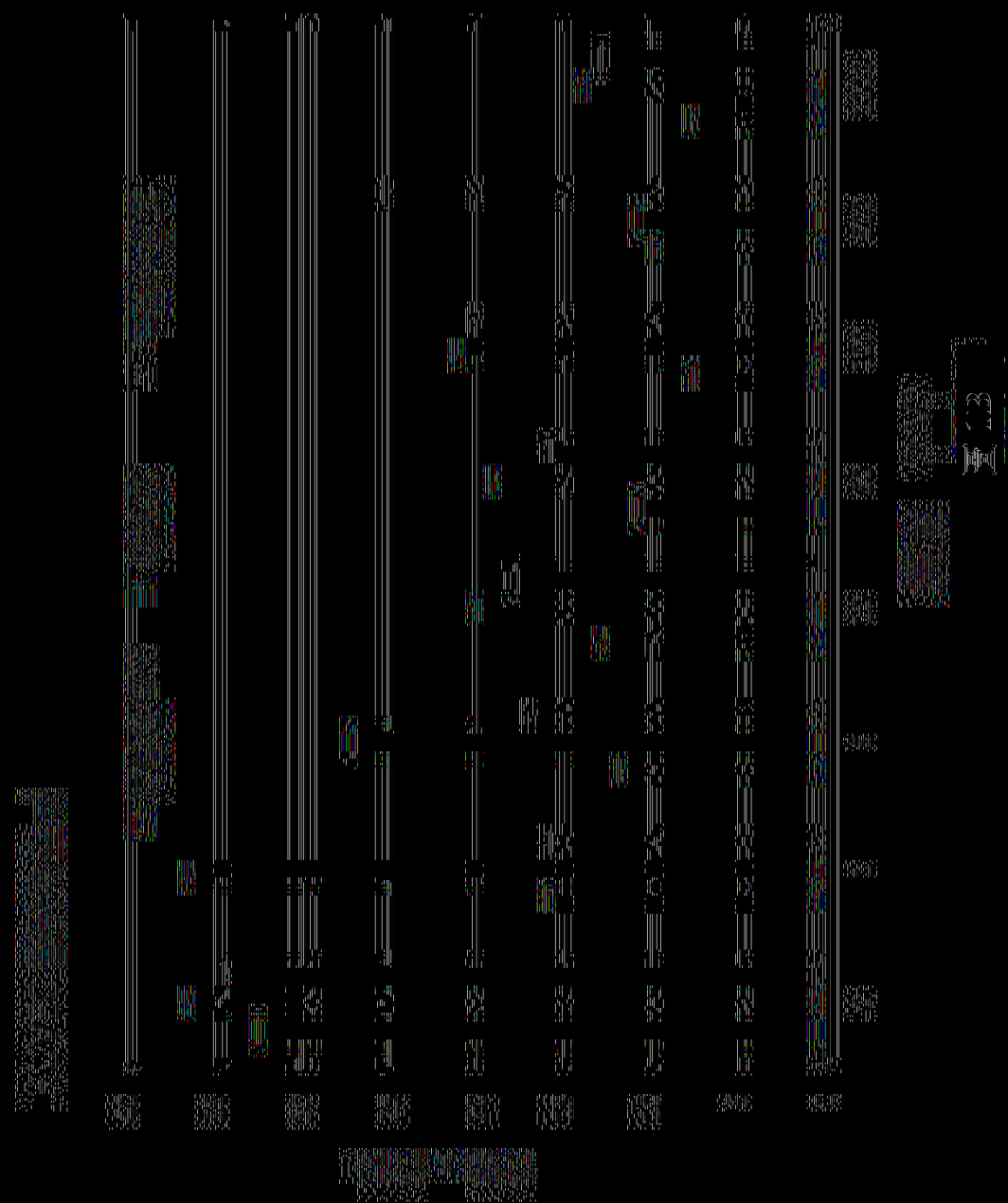
【請求項99】根據請求項 98 之組合，其中該 MOR 拮抗劑為阿昔洛普蘭。

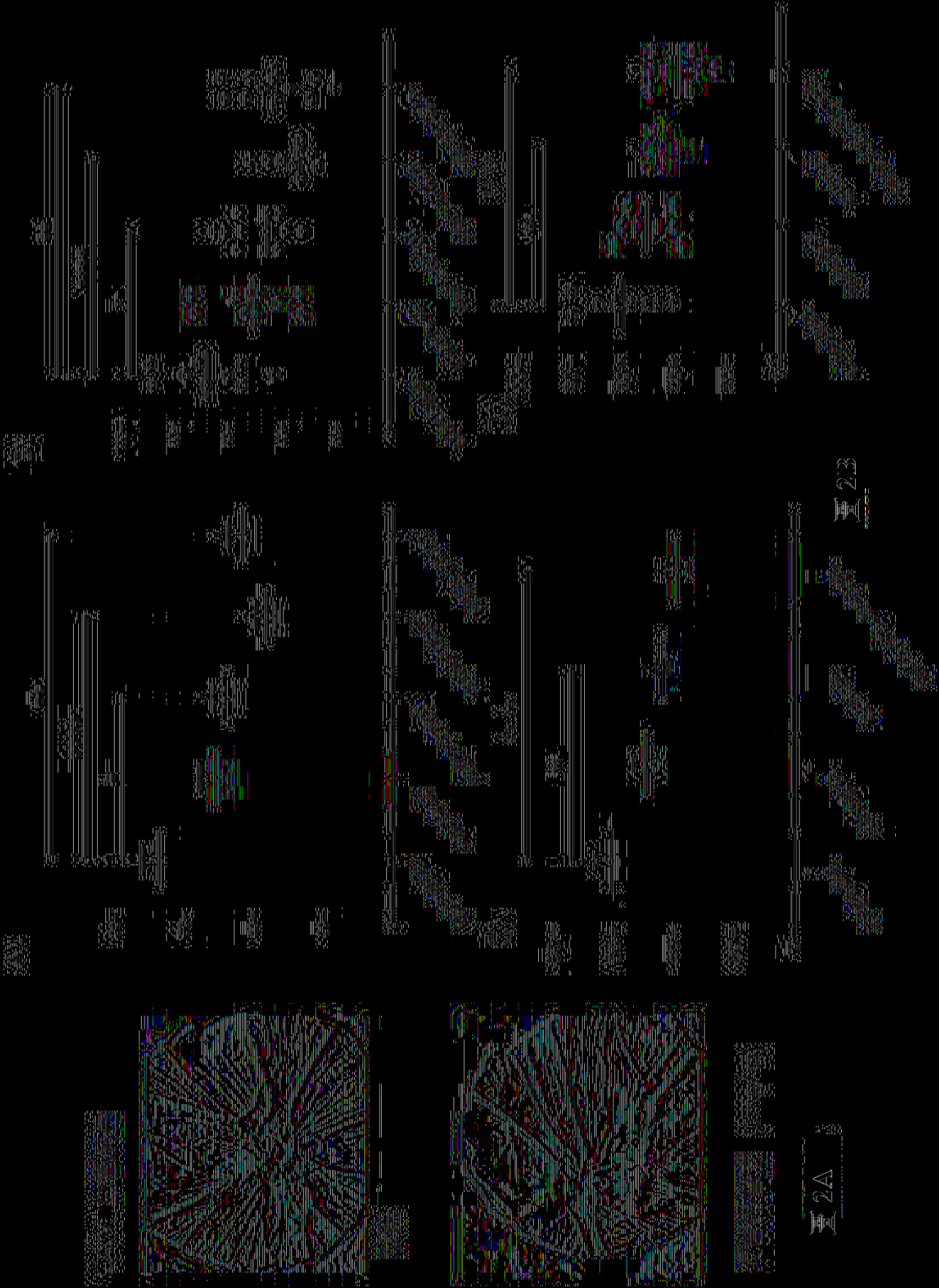
【請求項100】根據請求項 98 或 99 之組合，其中該 PD-1/PD-L1 路徑抑制劑為帕博利珠單抗。

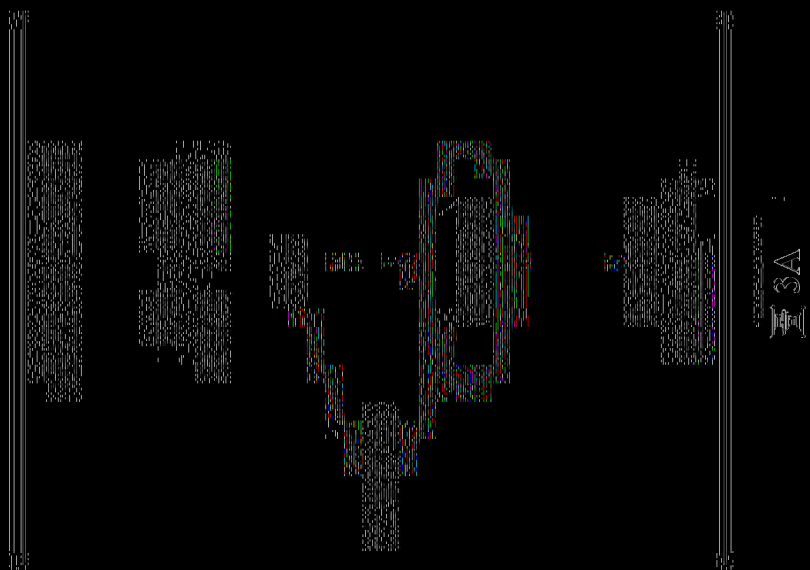
【請求項101】 根據請求項 98 或 99 之組合，其中該組合進一步包含 VEGF 抑制劑。

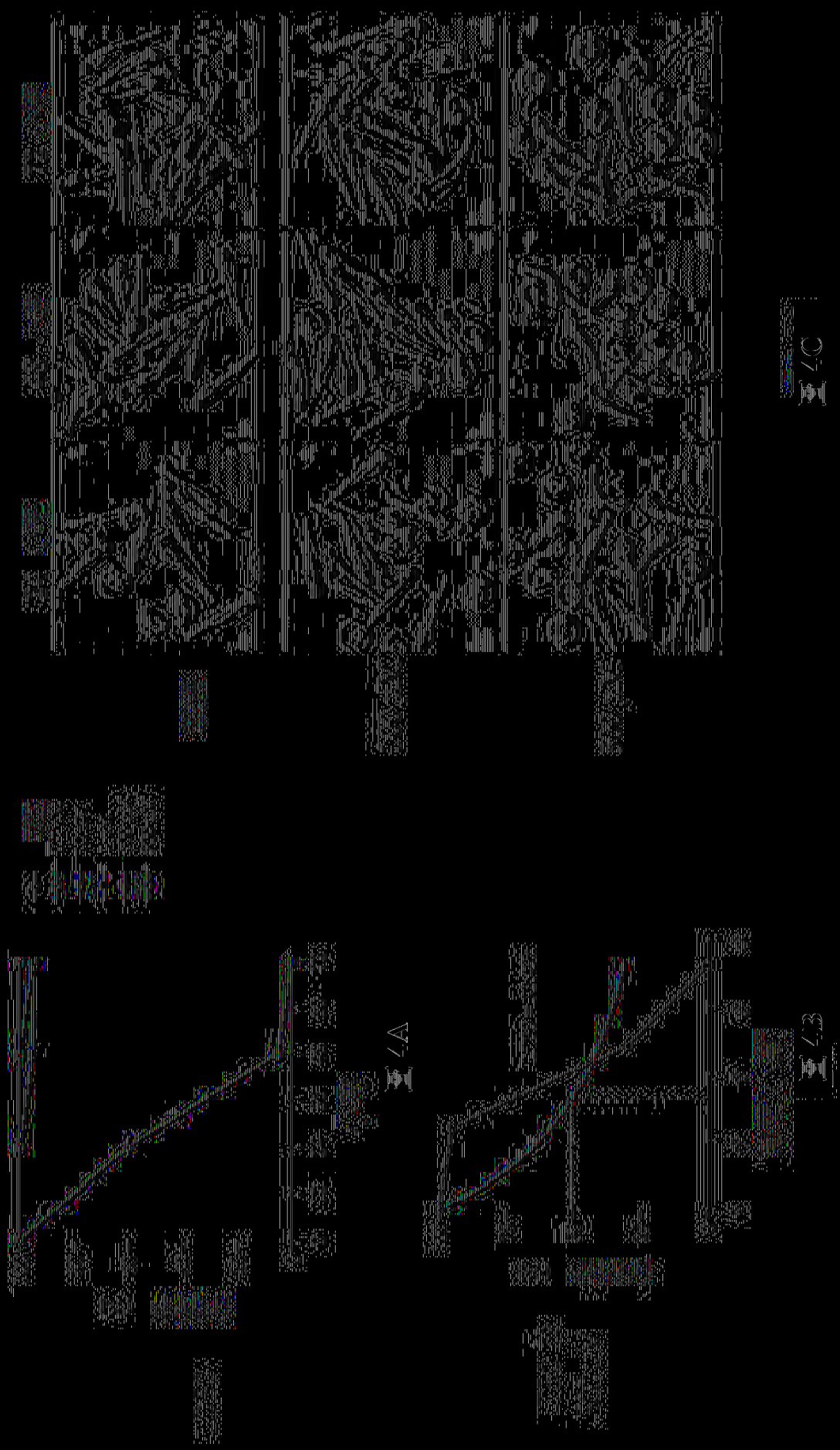
【請求項102】 根據請求項 98-101 中任一項之組合，其中該 VEGF 路徑抑制劑為貝伐單抗。

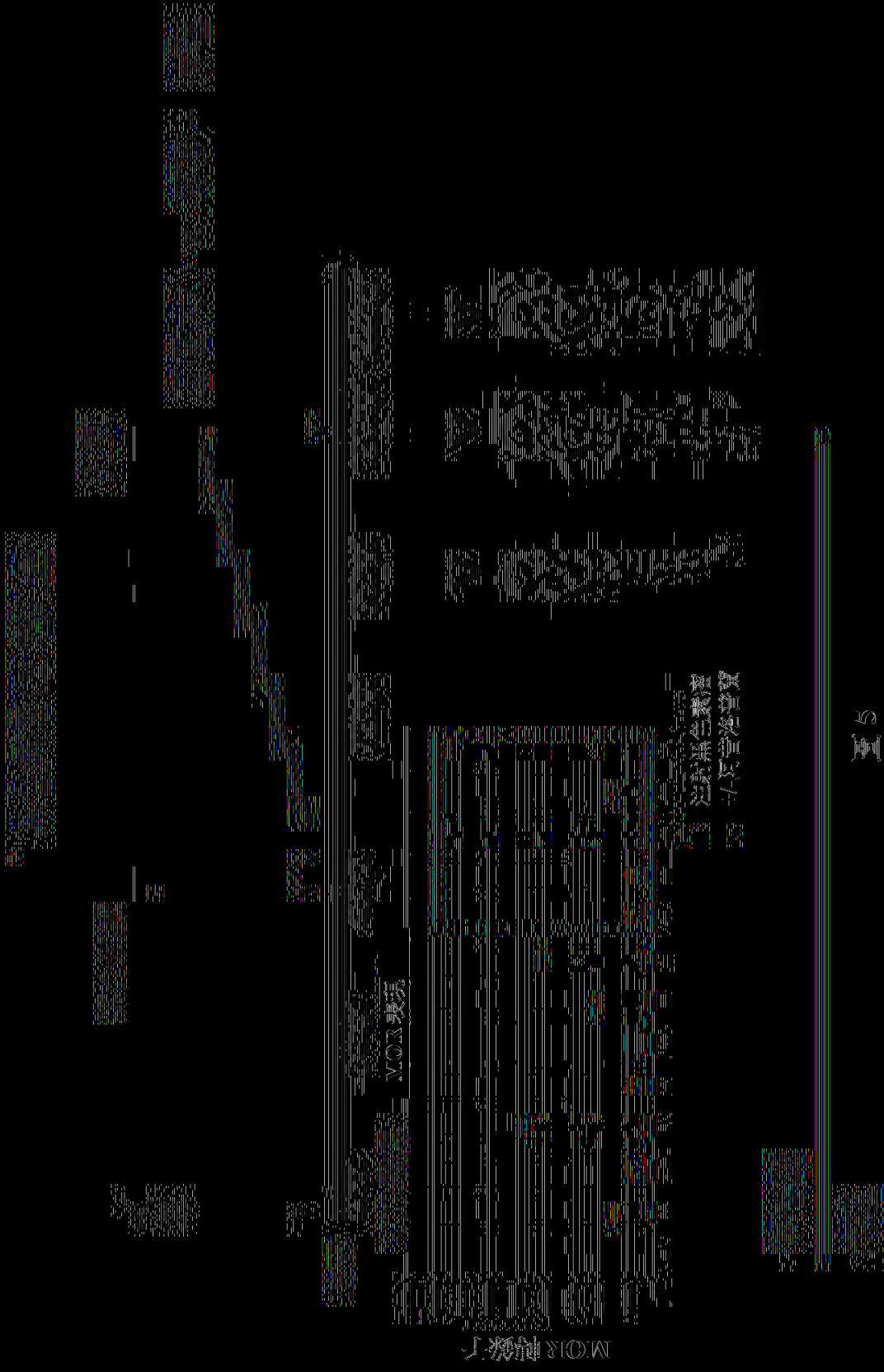
|(發明圖式)|

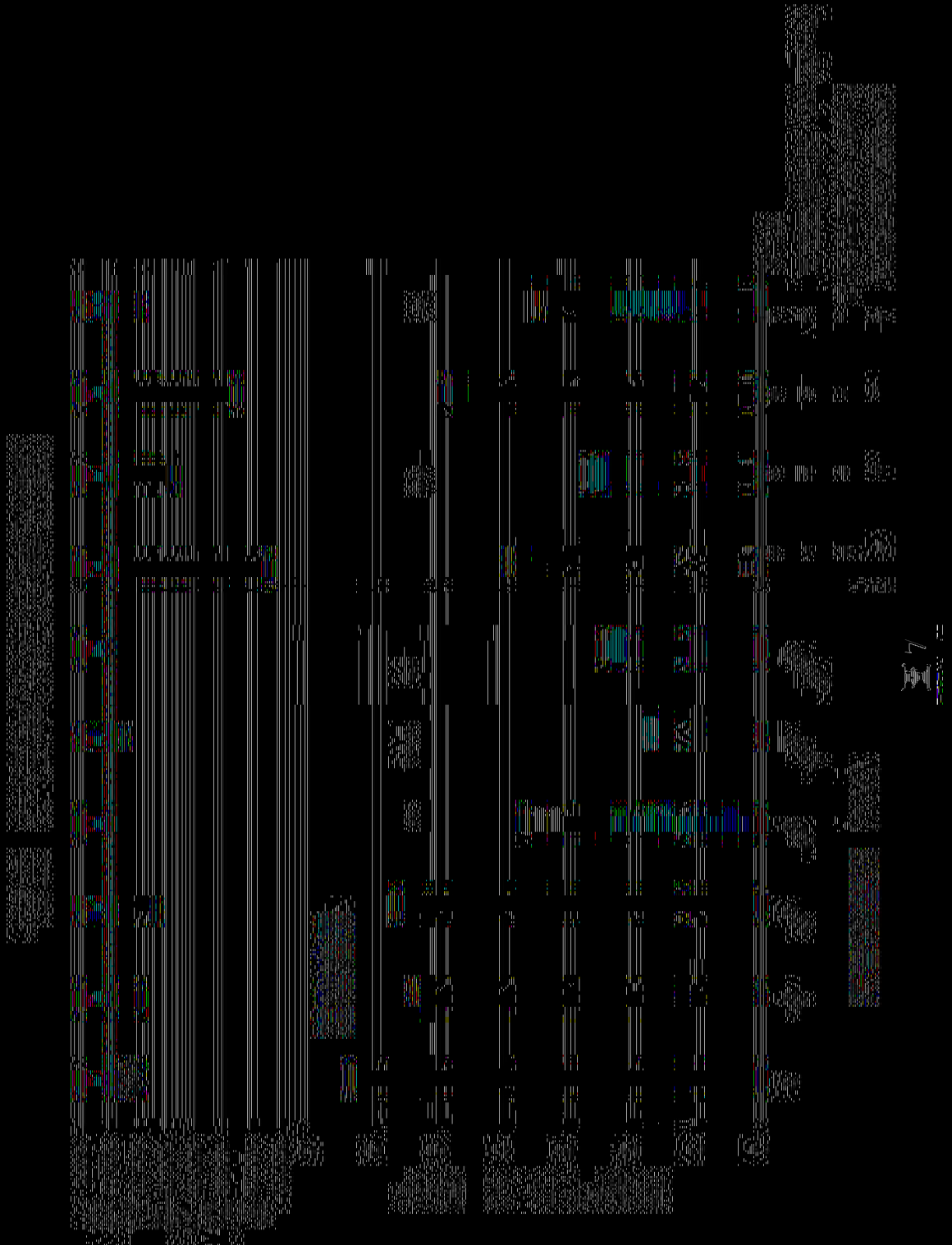


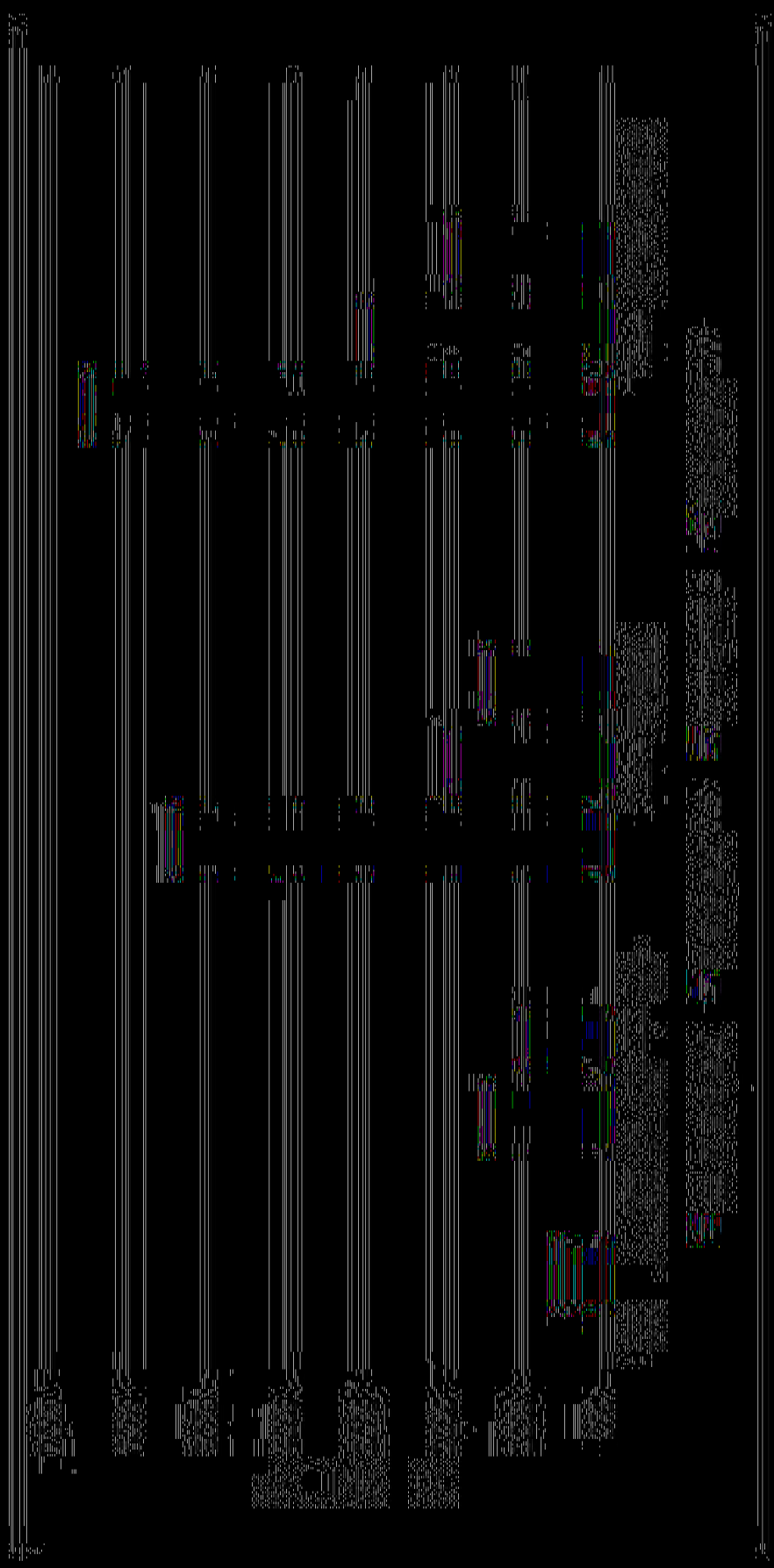












88

