



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월25일

(11) 등록번호 10-2435709

(24) 등록일자 2022년08월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 31/7068* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61M 31/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/0034* (2013.01)  
*A61K 31/7068* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7035297
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월05일  
 심사청구일자 2020년05월04일
- (85) 번역문제출일자 2018년12월05일
- (65) 공개번호 10-2019-0005204
- (43) 공개일자 2019년01월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/031445
- (87) 국제공개번호 WO 2017/193098  
 국제공개일자 2017년11월09일
- (30) 우선권주장  
 62/333,151 2016년05월06일 미국(US)  
 62/443,614 2017년01월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 US20150250717 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
 타리스 바이오메디컬 엘엘씨  
 미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 하트웰 애비뉴 113
- (72) 발명자  
 기예성, 데니스  
 미국 64082 미주리주 리스 서밋 에스더블유 길 포  
 인트 드라이브 4421  
 큐티, 크리스토퍼  
 미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 웨이드 스트리트  
 116  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 80 항

심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 **하부 요로 요로상피암을 치료하는 방법**

### (57) 요약

본 발명은 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 사용한 하부 요로의 요로상피 암종의 치료와 관련된 방법, 장치 및 키트를 제공한다. 일부 측면에서 방법, 장치 및 키트는 항대사물 (예컨대 겐시타빈) 및 면역조정제를 사용한 하부 요로의 요로상피 암종의 치료에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

**A61M 31/002** (2013.01)

**A61P 35/00** (2018.01)

**A61K 2300/00** (2013.01)

**A61M 2205/0216** (2013.01)

(72) 발명자

**샤르마, 피나난드**

미국 01741 매사추세츠주 칼라일 캐리지 웨이 100

**라리비-엘킨스, 세릴**

미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 센트럴 스트리트 300

**서시, 크리스토퍼**

미국 02129 매사추세츠주 찰스타운 퍼스트 애비뉴 250 에이피티. 805

**아가왈, 비카스**

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 하트웰 애비뉴 113 타리스 바이오메디컬 엘엘씨 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

젬시타빈을 포함하는, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종의 치료를 위해 사용되는 제약 조성물이며, 여기서 젬시타빈은 방광에 국부로 전달되고, 하부 요로의 요로상피 암종은 근육 침습성 방광암인, 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 개체가 근치적 방광절제술에 부적당한 것인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 개체가 전신 화학요법 및/또는 젬시타빈 이외의 다른 작용제를 사용한 화학요법을 허용할 수 없는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 개체가 근치적 방광절제술을 받지 않는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 5

젬시타빈을 포함하는, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종의 치료를 위해 항-PD-1 항체와 조합으로 사용되는 제약 조성물이며, 여기서 젬시타빈은 방광에 국부로 전달되는 것인, 제약 조성물.

#### 청구항 6

제1항, 제2항, 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 젬시타빈이 24시간 내지 6주 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

젬시타빈을 포함하는, 개체에서 방광 보존을 위해 사용되는 제약 조성물이며, 여기서 젬시타빈은 24시간 내지 6주 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되며, 개체는 근육 침습성 방광암을 갖는 것인, 제약 조성물.

#### 청구항 8

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 젬시타빈이 24시간 내지 3주의 기간 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 젬시타빈이 7일 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 10

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 젬시타빈이 3주 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 11

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 제1 젬시타빈 전달 기간 및 제2 젬시타빈 전달 기간 동안 전달되는 제약 조성물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 제1 및 제2 젬시타빈 전달 기간이 각각 7일인 제약 조성물.

### 청구항 13

제11항에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 각각 3주인 제약 조성물.

### 청구항 14

제11항에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 14일의 휴지 기간에 의해 이격되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 15

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 겐시타빈이 전달의 제1 단계에서 제1 방출 속도로 전달되고, 이어서 전달의 제2 단계에서 제2 방출 속도로 전달되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 16

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 겐시타빈이 1 mg/일 내지 300 mg/일의 용량으로 전달되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 17

제11항에 있어서, 소변 중 겐시타빈의 농도가 제1 전달 기간 및 제2 전달 기간 동안 0.1  $\mu\text{g/mL}$  내지 200  $\mu\text{g/mL}$ 인 제약 조성물.

### 청구항 18

제17항에 있어서, 소변 중 겐시타빈의 농도가 제1 전달 기간 및 제2 전달 기간 동안 1  $\mu\text{g/mL}$  내지 10  $\mu\text{g/mL}$ 인 제약 조성물.

### 청구항 19

제17항에 있어서, 소변 중 겐시타빈의 농도가 제1 전달 기간 및 제2 전달 기간 동안 10  $\mu\text{g/mL}$ 인 제약 조성물.

### 청구항 20

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 혈장 중 겐시타빈 농도가 1  $\mu\text{g/mL}$  미만인 제약 조성물.

### 청구항 21

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 겐시타빈의 전달시에 개체의 소변 중 겐시타빈 대 혈장 중 겐시타빈의 비가 500:1 초과인 제약 조성물.

### 청구항 22

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 제1 겐시타빈 전달 기간 및 제2 겐시타빈 전달 기간 동안 전달되고, 여기서 제1 겐시타빈 전달 기간 및 제2 겐시타빈 전달 기간 동안 개체의 소변 중 겐시타빈의 농도가 적어도 0.1  $\mu\text{g/mL}$ 이고, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간 사이에 휴지 기간이 있는 것인 제약 조성물.

### 청구항 23

제22항에 있어서, 소변 중 겐시타빈의 농도가 휴지 기간의 적어도 절반 동안 1  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제약 조성물.

### 청구항 24

제1항, 제2항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 제약 조성물.

### 청구항 25

제24항에 있어서, 제2 작용제가 전신으로 전달되는 것인 제약 조성물.

**청구항 26**

제5항에 있어서, 항-PD-1 항체가 전신으로 전달되는 것인 제약 조성물.

**청구항 27**

제24항에 있어서, 제2 작용제가 국부로 방광에 전달되는 것인 제약 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 겐시타빈 및 제2 작용제가 단일 전달 장치를 통해 전달되는 것인 제약 조성물.

**청구항 29**

제24항에 있어서, 제2 작용제가 면역조절제인 제약 조성물.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 면역조절제가 면역 체크포인트 억제제인 제약 조성물.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, B- 및 T-림프구 감쇠자 (BTLA), 킬러 억제 수용체 (KIR), GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 포스파티딜세린, CD27, TNF- $\alpha$ , CD33, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9 및 Siglec-11로 이루어진 군으로부터 선택된 면역 체크포인트 단백질의 억제제인 제약 조성물.

**청구항 32**

제29항에 있어서, 면역조절제가 공동자극 면역 분자의 효능제인 제약 조성물.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 공동자극 면역 분자가 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, IL-10, TGF-베타, TOR 수용체 및 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질 GITR로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 34**

제5항에 있어서, 항-PD-1 항체가 국부로 방광에 전달되는 것인 제약 조성물.

**청구항 35**

제24항에 있어서, 제2 작용제가 PD-1에 결합하는 항체인 제약 조성물.

**청구항 36**

제25항에 있어서, 제2 작용제가 PD-1에 결합하는 항체인 제약 조성물.

**청구항 37**

제24항에 있어서, 제2 작용제가 제2 화학요법제인 제약 조성물.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 화학요법제가 파클리탁셀, 도세탁셀 및 옥살리플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 39**

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 방사선 요법을 받지 않는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 40

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 방사선 요법을 추가로 받는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 41

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 겐시타빈이 신보조 세팅에서 전달되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 42

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 겐시타빈이 보조 세팅에서 전달되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 43

제5항에 있어서, 치료가 수술을 포함하는 제3 요법을 추가로 포함하며, 여기서 겐시타빈의 개체에의 전달은 수술 시에 개시되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 44

제24항에 있어서, 수술을 포함하는 제3 요법을 추가로 포함하며, 여기서 겐시타빈의 개체에의 전달은 수술 시에 개시되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 45

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 겐시타빈이 방광내 전달 장치에 의해 방광 내로 전달되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 방광내 장치가 100 mg 내지 500 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 47

제45항에 있어서, 방광내 장치가 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 48

제45항에 있어서, 방광내 장치가 방광내 삽입을 위해 구성된 하우징; 및 겐시타빈을 포함하는 투여 형태를 포함하며, 여기서 하우징은 투여 형태를 보유하고 하부 요로의 요로상피 암종의 치료에 효과적인 양으로 겐시타빈을 방출시키도록 구성되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 49

제45항에 있어서, 방광내 약물 전달 장치가 저장소를 규정하는 하우징; 저장소 내에 함유된, 겐시타빈을 포함하는 제1 유닛; 및 저장소 내에 제1 유닛과 별개의 위치에 함유된, 하우징으로부터 겐시타빈의 생체내 방출을 용이하게 하는 기능적 작용제를 포함하는 제2 유닛을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 50

제45항에 있어서, 방광내 약물 전달 장치가, 겐시타빈을 함유하고 이를 제어가능하게 방출시키며, 개체의 방광에 장치를 유지하도록 구성된 유지 형상과 개체의 요도를 통해 장치를 통과시키기 위한 배치 형상 사이에서 탄성적으로 변형가능한 하우징을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 51

제45항에 있어서, 장치가 제1 벽 및 제2 벽에 의해 경계지어진 약물 저장소 루멘을 포함하며, 여기서 제1 벽은 겐시타빈에 대해 불투과성이고 제2 벽은 겐시타빈에 대해 투과성인 제약 조성물.

#### 청구항 52

제45항에 있어서, 방광내 약물 전달 장치가 적어도 2개의 약물 저장소 루멘을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 53**

제45항에 있어서, 겔시타빈이 삼투압에 의해 장치로부터 방출되는 것인 제약 조성물.

**청구항 54**

제45항에 있어서, 겔시타빈이 확산에 의해 장치로부터 방출되는 것인 제약 조성물.

**청구항 55**

제45항에 있어서, 하우징에 함유된 겔시타빈이 비-액체 형태로 존재하는 것인 제약 조성물.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 비-액체 형태가 정제, 과립, 분말, 반고체, 캡슐 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 57**

제5항에 있어서, 하부 요로의 요로상피 암종이 방광암인 제약 조성물.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 방광암이 근육 침습성 방광암인 제약 조성물.

**청구항 59**

제57항에 있어서, 방광암이 비-근육 침습성 방광암인 제약 조성물.

**청구항 60**

제1항, 제2항, 제7항, 및 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 방광암이 국부-진행성 방광암 또는 전이성 방광암인 제약 조성물.

**청구항 61**

제57항에 있어서, 방광암이 상피내 암종인 제약 조성물.

**청구항 62**

제1항, 제2항, 제7항, 및 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 방광암이 BCG (바실루스 칼메트-게랭) 불응성 또는 BCG 저항성 암 또는 유두상 방광암인 제약 조성물.

**청구항 63**

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 인간인 제약 조성물.

**청구항 64**

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 전신 화학요법에 부적합한 것인 제약 조성물.

**청구항 65**

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 손상된 면역계를 갖는 것인 제약 조성물.

**청구항 66**

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 높은 수준의 면역 체크포인트 단백질을 갖는 것인 제약 조성물.

**청구항 67**

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 낮은 수준의 면역 체크포인트 단백질을 갖는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 68

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 높은 수준의 뉴클레오타이드 수송체를 갖는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 69

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 낮은 수준의 뉴클레오타이드 수송체를 갖는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 70

제1항, 제2항, 제5항, 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에 대해 소변 중 겐시타빈/대사물 비가 결정되고, 여기서 역치 값 미만의 비는 유효 치료를 나타내는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 71

a) 겐시타빈 및 b) 항-PD-1 항체를 포함하는, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하기 위한 키트이며, 여기서 겐시타빈은 방광에의 국부 전달을 위한 장치 내에 존재하는 것인, 키트.

#### 청구항 72

제71항에 있어서, 하부 요로의 요로상피 암종은 비-근육 침습성 방광암인 키트.

#### 청구항 73

제71항에 있어서, 항-PD-1 항체가 전신 전달을 위한 것인 키트.

#### 청구항 74

a) 겐시타빈 및 b) 제2 작용제를 포함하는, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하기 위한 키트이며, 여기서 겐시타빈은 방광에의 국부 전달을 위한 장치 내에 존재하고, 하부 요로의 요로상피 암종은 근육 침습성 방광암인, 키트.

#### 청구항 75

제74항에 있어서, 제2 작용제가 면역조절제인 키트.

#### 청구항 76

제75항에 있어서, 면역조절제가 PD-1에 결합하는 항체인 키트.

#### 청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 면역조절제가 전신 전달을 위한 것인 키트.

#### 청구항 78

제75항 또는 제76항에 있어서, 면역조절제가 방광에 국부 전달을 위한 것인 키트.

#### 청구항 79

겐시타빈 및 항-PD-1 항체를 함유하는 하우징을 포함하는, 겐시타빈 및 항-PD-1 항체의 개체 방광 내로의 국부 전달을 위한 전달 장치이며, 여기서 하우징은 겐시타빈 및 항-PD-1 항체의 개체 방광 내로의 국부 방출을 제공하도록 구성되는 것인, 전달 장치.

#### 청구항 80

겐시타빈을 포함하는, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종에 대한 면역 반응을 증진시키는데 사용하기 위한 제



약 조성물이며, 여기서 겐시타빈은 방광에 국부로 전전달되고, 하부 요로의 요로상피 암종은 근육 침습성 방광암인, 제약 조성물.

#### 청구항 81

삭제

#### 청구항 82

삭제

#### 청구항 83

삭제

#### 청구항 84

삭제

#### 청구항 85

삭제

#### 청구항 86

삭제

#### 청구항 87

삭제

#### 청구항 88

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 5월 6일에 출원된 미국 가출원 62/333,151 및 2017년 1월 6일에 출원된 미국 가출원 62/443,614를 우선권 주장한다. 각각의 이들 출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

### 배경 기술

[0003] 방광암은 중요한 의료 문제이고, 현재 이용가능한 치료 옵션은 수많은 이유로 불만족스럽다. 일반적으로, 방광암은 근육 침습성 방광암 (MIBC) 또는 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)으로서 분류된다. 방광암의 병리학적 분류 및 병기결정은 하기와 같다: pTa (요로상피 침범); pTis (고위험 요로상피 국한); pT1 (고유관 침습); pT2 (근육층 침습); pT3 (방광주위 지방 침습); 및 pT4 (골반 기관 연장). 방광암은 또한 등급 1/3 (잘 분화됨); 등급 2/3 (중간 정도로 분화됨); 등급 3/3 (불량하게 분화됨)으로서의 등급에 의해 분류될 수 있다. 추가로, 방광암은 병기 0-IV로서의 병기에 의해 분류될 수 있다. 대부분의 방광암은 상피 기원의 이행 세포 암종이고, 방광의 내부 내층에 국한된 비-근육 침습성 암 (NMIBC)으로서 분류된다. 초기 제시에서, 대부분의 방광암은 표재성 NMIBC이고, 병기 pTa, pTis 및 pT1 질환을 포함한다. MIBC는 병기 pT2, pT3 및 pT4를 포함한다.

[0004] 초기 병기 NMIBC의 전형적 임상 프로토콜은 방광경검사 가시화에 이어서 경요도 절제술 (TUR)로 공지된 종양(들)의 외과적 제거이다. 그러나, 수술 후에 재발률이 높고, 암이 근육-침습성 질환으로 진행할 수 있다. 따라서, 수술은 종종 화학요법제 또는 면역요법제의 보조 방광내(intravesicular (intravesical)) 점적주입 (화학요법제의 비뇨기 카테터를 통한 방광 내로의 직접 전달)과 조합되어 재발의 발생률 및 중증도를 방지하거나 지연시키는 것을 돕는다. 바실레 칼메트-게랭 (BCG)은 이러한 면역요법제이고, 전형적으로 수술 후에 방광 내로 점적주입된다. 그러나, 많은 환자는 BCG에 반응하지 않고, BCG 치료는 또한 소정 범위의 유해 효과를 유발

하여 치료의 중단으로 이어질 수 있다. 화학요법제는 통상적으로 BCG 요법에 실패한 환자를 위해 예비된다. 화학요법은 약물의 전신 노출을 피하면서 전형적으로 방광내로 적용되어 종양 부위에 화학요법제를 농축시키고 절제 후 임의의 잔류 종양을 제거한다.

[0005] 방광암을 치료하기 위한 임상 시험에서 사용된 하나의 이러한 화학요법제는 겐시타빈이다. 겐시타빈 (2',2'-디플루오로데옥시시티딘)은 전이성 방광암에 대한 활성을 갖는 피리미딘 유사체이다. 겐시타빈은 또한 다양한 매주 스케줄로 방광 내 점적주입에 의해 표재성 방광암 및 NMIBC를 치료하기 위해 임상 시험에서 사용되었다. 겐시타빈은 전형적으로 염수 최대 100 mL 중 500 내지 2000 mg 범위의 용량으로 수주 동안 1주 1회 또는 2회 1 내지 2시간에 걸쳐 전형적으로 점적주입된다.

[0006] 이러한 액체 제제는 1 내지 2시간의 짧은 체류 시간 후에 방광으로부터 배설되어 그의 치료 이익이 제한되는 것으로 공지되어 있다. 추가로, 고농도 (40 mg/mL) 및 고용량 (점적주입당 최대 2 그램)은 체류 시간 한계를 극복하려 노력하기 위해 치료 조직 수준을 달성하기 위한 시도로 사용된다. 그러나, 고용량의 겐시타빈의 방광내 전달은 유의한 전신 흡수로 이어질 수 있고, 위장, 방광 및 골수 독성을 유발할 수 있으며, 이는 국부 내약성 문제 이외에 임상 유용성을 추가로 제한할 수 있다.

[0007] 따라서, 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하기 위한 개선된 방법에 대한 필요성이 남아있다.

[0008] 공개된 출원 US2012/0203203, US2013/0158675, US2015/0360012, US20150165177, US2015/0165178, US20160199544, W02014/145638, W02015200752, W02011/031855는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 개시된 모든 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.

### 발명의 내용

[0009] 항대사물, 예컨대 겐시타빈의 방광에의 국부 투여는 다수의 생물학적 효과, 예컨대 종양 미세환경에서 면역 반응을 조정하는 것, 전신 면역 및 항원 제시를 유도하는 것, 및 세포독성을 유도하는 것으로 이어진다. 따라서, 본 출원은 개체에게 유효량의 항대사물을 방광에 국부로 투여하는 것을 포함하는, 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법을 개시한다.

[0010] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체의 하부 요로의 요로상피 암종에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법을 포함한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종의 재발 또는 진행을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 방법은 하부 요로의 요로상피 암종을 갖는 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 상기 개체에서 암 면역요법을 위해 종양 미세환경을 개선시키는 방법을 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 방법은 하부 요로의 요로상피 암종을 갖는 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 상기 개체를 방사선 요법에 대해 감작화시키는 방법을 포함한다.

[0014] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 겐시타빈을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 적어도 24시간 동안 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법을 포함한다.

[0015] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 겐시타빈을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 적어도 24시간 동안 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서의 방광 보존 방법을 포함한다.

[0016] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 겐시타빈을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 적어도 24시간 동안 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법을 포함한다.

[0017] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 뉴클레오시드 유사체일 수 있다. 이들 실시양태 중 일부에서, 항대사물은 겐시타빈이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 약 24시간의 기간에 걸쳐 방광 내로 연속적으로 전달된다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 전달의 제1 단계에서 제1 용량으로 전달되고, 이어서 전달의 제2 단계에서 제2 용량으로

전달된다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 및 제2 단계는 인접한다. 대안적으로, 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 단계는 휴지 기간에 의해 이격될 수 있다.

[0018] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 약 1 mg/일 내지 약 300 mg/일의 용량으로 전달된다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 전달 기간 동안 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 200  $\mu\text{g/mL}$ 이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 이들 실시양태 중 일부에서, 소변 중 항대사물의 농도는 전달 기간 동안 약 10  $\mu\text{g/mL}$ 이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 개체의 혈장 중 항대사물의 농도는 약 1  $\mu\text{g/mL}$  미만이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물의 농도는 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  미만이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물의 전달시에, 개체의 소변 중 항대사물 대 혈장 중 항대사물의 비는 약 500:1 초과이다.

[0019] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 1개월에 걸쳐 전달되며, 여기서 각각의 항대사물 전달 기간은 적어도 1일이고, 각각의 항대사물 전달 기간 사이의 간격은 약 1주 이하이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 각각의 항대사물 기간 사이의 간격은 14일이다. 일부 실시양태에서, 각각의 항대사물 전달 기간 사이에 간격이 존재하지 않는다.

[0020] 일부 실시양태에서, 방법은 a) 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 적어도 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$ 인 제1 항대사물 전달 기간; b) 휴지 기간; 및 c) 제2 항대사물 전달 기간을 포함하며, 여기서 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간 중 적어도 한 부분 동안 적어도 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간 중 적어도 약 절반 동안 적어도 약 1.0  $\mu\text{g/mL}$  초과이다.

[0021] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 제2 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달이 개시되는 때에 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물이 전달되기 전에 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달이 개시된 후에 전달된다. 추가 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달이 종결된 후에 전달된다.

[0022] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물 전달 기간 및 제2 작용제 전달 기간은 서로 중첩될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물 전달 기간 및 제2 작용제 전달 기간은 비-중첩될 수 있다.

[0023] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 측면에서, 제2 작용제는 전신으로 전달된다. 다른 측면에서, 제2 작용제는 국부로 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계에서 전신으로 전달되고, 이어서 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계에서 국부 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계에서 국부로 전달되고, 이어서 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계에서 전신 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계 및 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계는 적어도 약 1개월 만큼 이격된다.

[0024] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 동시에 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 항대사물 및 제2 작용제는 단일 전달 장치를 통해 전달된다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 동일한 방출 속도로 전달된다. 다른 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 상이한 방출 속도로 전달된다.

[0025] 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물과 별개로 전달된다.

[0026] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 전신으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 국부로 전달된다.

[0027] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 화학요법제이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 화학요법제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 카르보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 면역조절제이다. 일부 실시양태에서, 면역조절제는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, B- 및 T-림프구 감쇠자 (BTLA), 킬러 억제 수용체 (KIR), GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 포스파티딜세린, CD27, TNF- $\alpha$ , CD33, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9 및 Siglec-11로 이루어진 군으로부터 선택된 면역 체크포인트 단백질의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역조절제는 공동자극 면역 분자의 효능제이다. 일부 실시양태에서, 공동자극 면역 분자는 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, IL-10, TGF- $\beta$ 에타, TOR 수용체 및 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질 GITR로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0028] 상기 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 방사선 요법을 받지 않는다. 다른 실시양태에서, 방법은 방사선 요법을 추가로 포함한다.
- [0029] 상기 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 신보조 세팅에서 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 보조 세팅에서 전달된다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 수술전 치료에서 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 수술기주위 치료에서 전달된다.
- [0030] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 수술을 포함하는 제3 요법을 추가로 포함한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 항대사물의 개체에의 전달은 수술 시에 개시될 수 있다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물의 개체에의 전달은 방광경검사 동안 개시된다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물의 개체에의 전달은 수술 전 방광경검사 동안 개시된다. 일부 실시양태에서, 항대사물의 개체에의 전달은 수술 후 방광경검사 동안 개시된다.
- [0031] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 방광내 장치에 의해 방광 내로 전달된다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 이들 실시양태 중 일부에서, 방광내 장치는 방광내 삽입을 위해 구성된 하우징; 및 항대사물을 포함하는 투여 형태를 포함하며, 여기서 하우징은 투여 형태를 보유하고 요로상피 암종의 치료에 효과적인 양으로 항대사물을 방출시키도록 구성된다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방광내 약물 전달 장치는, 항대사물을 함유하고 이를 제어가능하게 방출시키며, 개체의 방광에 장치를 유지하도록 구성된 유지 형상과 개체의 요도를 통해 장치를 통과시키기 위한 배치 형상 사이에서 탄성적으로 변형가능한 하우징을 포함한다. 상기 기재된 임의의 장치에 따른 일부 실시양태에서, 장치는 제1 벽 및 제2 벽에 의해 경계지어진 약물 저장소 루멘을 포함하며, 여기서 제1 벽은 약물에 대해 불투과성이고 제2 벽은 약물에 대해 투과성이다. 상기 기재된 임의의 장치에 따른 일부 실시양태에서, 제1 벽 및 제2 벽은 서로 인접하여 함께 약물 저장소 루멘을 규정하는 환상 튜브를 형성한다. 상기 기재된 임의의 장치에 따른 일부 실시양태에서, 제2 벽은 제1 벽 구조의 길이의 적어도 한 부분을 연장시키는 스트립 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서 제1 벽은 원통형이다. 일부 실시양태에서, 제2 벽은 디스크-형상이다. 일부 실시양태에서, 방광내 약물 전달 장치는 적어도 2 개의 약물 저장소 루멘을 포함한다.
- [0032] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 장치가 항대사물을 전달하는데 사용되는 경우에, 항대사물은 삼투압에 의해 장치로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 확산에 의해 장치로부터 방출된다.
- [0033] 상기 기재된 임의의 장치에 따른 일부 실시양태에서, 하우징에 함유된 항대사물은 비-액체 형태로 존재한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 비-액체 형태는 정제, 과립, 반고체, 분말, 캡슐 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0034] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법을 포함하며, 여기서 요로상피 암종은 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 국부 진행성 방광암 또는 전이성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 근육 침습성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-근육 침습성 방광암이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방광암은 상피내 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 BCG (바실루스 칼메트-게랭) 불응성 암 또는 유두상 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 BCG 미반응성 암이다.
- [0035] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 인간이다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 전신 요법에 부적당하다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 손상된 면역계를 갖는다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 높은 수준의 면역 체크포인트 단백질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 낮은 수준의 면역 체크포인트 단백질을 갖는다. 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 높은 수준의 뉴클레오시드 수송체를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 보다 낮은 수준의 뉴클레오시드 수송체를 갖는다.
- [0036] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 겔시타빈이고, 방법은 소변 중 겔시타빈/대사물 비를 결정하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 역치 값 이하의 비는 유효 치료를 나타낸다.
- [0037] 일부 실시양태에서, a) 항대사물 및 b) 제2 작용제를 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에의 국부 전달을 위한 장치 내에 존재하는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하기 위한 키트가 본원에 제공된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 항대사물은 겔시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 면역조절제이다.



[0038] 또한, a) 항대사물 및 b) 제2 작용제를 포함하는, 항대사물 및 제2 작용제의 개체 방광에의 국부 전달을 위한 장치가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 면역조절제이다.

[0039] 상기 기재된 임의의 장치에 따른 일부 실시양태에서, 방광내 약물 전달 장치는 저장소를 규정하는 하우징; 저장소 내에 함유된, 항대사물을 포함하는 제1 유닛; 및 저장소 내에 제1 유닛과 별개의 위치에 함유된, 하우징으로부터 약물의 생체내 방출을 용이하게 하는 기능적 작용제를 포함하는 제2 유닛을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기능적 작용제는 삼투제, 약물 가용화제 또는 그의 조합이고, 하우징은 저장소와 유체 연통하는 적어도 1개의 약물 방출 오리피스를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 대조군과 비교하여 90  $\mu\text{g/ml}$ , 180  $\mu\text{g/ml}$  또는 350  $\mu\text{g/ml}$  겐시타빈으로 처리된 래트에서의 순 평균 강도에 의해 결정된 바와 같은 종양 크기를 보여준다.

도 2는 1주 동안 겐시타빈의 연속 전달 후 방광 조직에서의 겐시타빈의 수준을 보여준다.

도 3은 겐시타빈의 연속 전달 후 래트 방광 조직 층에서의 겐시타빈의 수준을 보여준다.

도 4는 90 또는 180  $\mu\text{g/mL}$  겐시타빈으로의 관류 후 종양 미세환경에 존재하는 활성화된 및 조절 T 세포의 수준을 보여준다.

도 5는 비처리 대조군 래트 및 겐시타빈으로 처리된 래트의 비장에서의 활성화된 CD8+ 및 CD4+ 세포의 백분율을 보여준다.

도 6은 비처리 대조군 래트 및 180  $\mu\text{g/mL}$  겐시타빈으로 처리된 래트에서의 TGF- $\beta$  수준을 보여준다.

도 7은 비처리 대조군 래트 및 180  $\mu\text{g/mL}$  겐시타빈으로 처리된 래트에서의 IL-10 수준을 보여준다.

도 8A-8C는 항대사물의 국부 및 연속 전달을 제공하는데 사용될 수 있는 방광내 장치를 보여준다. 도 8A는 평면도이다. 도 8B는 도 8A에서의 선 (3-3)에 따라 취한 단면도이다. 도 8C는 배치 기기의 작동 채널 내에 배치된 장치의 한 단부 부분의 도면이며, 이는 부분 단면으로 제시된다.

도 9는 미니 피그 연구 및 인간 IB상 시험에서 대등한 수준의 겐시타빈이 소변에 배설된다는 것을 보여준다.

도 10은 미니 피그 연구 및 인간 IB상 연구에서 소변 겐시타빈 (dFdC) 및 대사물 (dFdU) 농도가 대등하였다는 것을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 본 출원은 항대사물 (예컨대 겐시타빈)의 방광에의 국부 전달을 통해 하부 요로의 요로상피 암종 (예컨대 방광암)을 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다. 본 출원은 특정 투여 요법을 사용한 겐시타빈의 국부 전달이 다수의 생물학적 효과, 예컨대 종양 미세환경에서 면역 반응을 조정하는 것, 전신 면역 및 항원 제시를 유도하는 것, 및 세포독성을 유도하는 것으로 이어진다는 놀라운 발견에 부분적으로 기초한다. 추가로, 겐시타빈이, 특정 투여 요법을 사용하여 방광에 국부로 전달되는 경우에, 방광 조직 내에 심부 침투하고, 심지어 전달이 정지된 후에도 연장된 기간 동안 소변 중에 지속된다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은, 항대사물의 방광에의 국부 전달은, 특히 제2 작용제 (예컨대 면역조절제)와 조합되어 사용되는 경우에, 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는데 유용하다.

[0042] 따라서, 본 발명은 다양한 측면에서, 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법, 개체의 하부 요로의 요로상피 암종의 재발 또는 진행을 감소시키는 방법, 암 면역요법을 위해 종양 미세환경을 개선시키는 방법, 하부 요로의 요로상피 암종을 갖는 개체를 방사선 요법에 대해 감작화시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 제2 작용제, 예컨대 면역조절제의 전달을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 전신 투여에 부적합하거나 또는 면역손상되어 있다.

[0043] 또 다른 측면에서, a) 항대사물 및 b) 제2 작용제를 포함하며, 여기서 겐시타빈 항대사물은 방광에의 국부 전달을 위한 장치 내에 존재하는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하기 위한 키트가 제공된다. 또

다른 측면에서, a) 항대사물 및 b) 제2 작용제를 포함하는, 항대사물 및 제2 작용제의 방광에의 국부 전달을 위한 장치가 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 겔시타빈이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 면역조정제이다.

## I. 본 발명의 방법

출원은 일부 실시양태에서 개체에게 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체의 하부 요로의 요로상피 암종의 재발 또는 진행을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 하부 요로의 요로상피 암종을 갖는 개체에게 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 상기 개체에서 암 면역요법을 위해 종양 미세환경을 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 하부 요로의 요로상피 암종은 근육 침습성 방광암 (MIBC)이다. 일부 실시양태에서, 하부 요로의 요로상피 암종은 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)이다.

본원에 사용된 용어 "연속" 또는 "연속적으로"는 소정 기간에 걸친, 예를 들어 24시간 내지 3주의 기간에 걸친 항대사물 (예를 들어 겐시타빈)의 지속 투여를 지칭한다.

본원에 사용된 용어 "개체"는 인간을 포함한 포유동물을 지칭한다. 개체는 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 영장류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 해당 값 또는 파라미터 그 자체에 대한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 7일"은 7일을 포함한다.

방법은 보조 세팅에서 실시될 수 있다. "보조 세팅"은 개체가 증식성 질환, 특히 암의 병력을 갖고 일반적으로 (만드시는 아니지만) 수술 (예컨대 외과적 절제), 방사선요법 및 화학요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 요법에 반응성인 임상 세팅을 지칭한다. 그러나, 그의 증식성 질환 (예컨대 암)의 병력 때문에, 이들 개체는 질환 발생의 위험이 있는 것으로 간주된다. "보조 세팅"에서의 치료 또는 투여는 후속 치료 방식을 지칭한다. 위험의 정도 (즉, 보조 세팅에서의 개체가 "고위험" 또는 "저위험"으로 간주되는 경우)는 여러 인자, 가장 통상적으로는 먼저 치료되는 경우의 질환의 정도에 좌우된다. 본원에 제공된 방법은 또한 신보조 세팅에서 실시될 수 있고, 즉 방법은 주요/확정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료되었다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 치료된 바 없다. 일부 실시양태에서, 치료는 1차 요법이다.

본원에 사용된 용어 "유효량"은 명시된 장애, 상태 또는 질환을 치료하기에, 예컨대 그의 증상 중 1종 이상을 호전, 완화, 경감 및/또는 지연시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 암 또는 다른 원치않는 세포 증식과 관련하여, 유효량은 종양 수축을 유발하고/거나 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대 종양 성장을 억제함) 또는 다른 원치않는 세포 증식을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발달을 지연시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시키기에 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있고, 암의 경우에, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 암세포의 수를 감소시킬 수 있고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시킬 수 있고/거나; (iii) 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 어느 정도 억제, 지체, 둔화, 바람직하게는 정지시킬 수 있고/거나; (iv) 종양 전이를 억제할 수 있고/거나 (즉, 어느 정도 둔화, 바람직하게는 정지시킴); (v) 종양 성장을 억제할 수 있고/거나; (vi) 종양 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시킬 수 있고/거나; (vii) 암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다.

일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 질환 진행을 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 질환 진행을 감소시키는 방법이 제공된다.

드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 종양 부피를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되고, 치료 후에 잔류 외생 종양이 존재하지 않는 것인, 방광암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 환자의 삶의 질을 개선시키는데 유용하다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법은 방광절제술을 받을 수 없는 환자를 위해 만성 치료를 제공하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 완화적 치유로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암을 갖는 개체에서 통증을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0053] 일부 실시양태에서, 하루 요로의 요로상피 암종을 갖는 개체에게 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 방사선 요법을 위해 상기 개체를 감각화시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체를 방사선 요법에 적용하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방사선 요법은 항대사물의 전달 후에, 예를 들어 항대사물의 전달 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 또는 30일 중 어느 것 후에 수행된다. 본원에서 고려된 방사선은, 예를 들어 X선,  $\gamma$  선, 및 방사성동위원소의 종양 세포에의 직접 전달을 포함한다. DNA 손상 인자의 다른 형태, 예컨대 마이크로웨이브 및 UV 조사가 또한 고려된다. 방사선은 단일 선량으로 또는 선량-분획 스케줄에서 일련의 보다 적은 선량으로 주어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 방사선의 선량은 방사선 요법을 위한 통상적인 용량보다 더 낮다. 예를 들어, 방사선의 용량은 통상적인 선량의 약 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 중 어느 것 이하일 수 있다.

[0054] 항대사물은 일부 실시양태에서 방광 내로 연속적으로 전달된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 약 24시간 (예컨대 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 또는 30일) 동안 방광에 연속적으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 7일 동안 방광에 연속적으로 전달된다. 항대사물은 단일 방출 속도로, 또는 상이한 시점에서의 상이한 방출 속도로 전달될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항대사물은 전달의 제1 단계에서 제1 방출 속도로 전달되고, 이어서 전달의 제2 단계에서 제2 방출 속도로 전달된다. 일부 실시양태에서, 제1 방출 속도는 제2 방출 속도보다 더 빠르다 (예컨대 적어도 2x, 3x, 4x, 5x 또는 10x 더 빠르다). 일부 실시양태에서, 제1 속도는 제2 방출 속도보다 더 느리다 (예컨대 적어도 2x, 3x, 4x, 5x 또는 10x 더 느리다).

[0055] 일부 실시양태에서, 항대사물은 약 1 mg/일 내지 약 300 mg/일, 예컨대 약 1 mg/일 내지 약 5 mg/일, 약 5 mg/일 내지 약 10 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 50 mg/일, 약 50 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 100 mg/일 내지 약 225 mg/일 (예를 들어, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 또는 약 220 mg), 약 200 mg/일 내지 약 300 mg/일의 용량으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 100 mg 내지 약 200 mg의 겐시타빈이 개체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 160 mg의 겐시타빈이 7일에 걸쳐 개체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 100 mg 내지 약 200 mg의 겐시타빈이 7일에 걸쳐 개체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 200 mg 내지 약 225 mg의 겐시타빈이 21일에 걸쳐 개체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 225 mg의 항대사물이 21일에 걸쳐 개체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 225 mg의 겐시타빈이 7일에 걸쳐 개체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 225 mg의 겐시타빈이 21일에 걸쳐 개체에게 투여된다.

[0056] 일부 실시양태에서, 전달 기간 동안 소변 중 항대사물의 농도는 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 200  $\mu\text{g/mL}$ , 예컨대 약 0-0.5, 0.5-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-60, 60-80, 80-100, 100-150, 또는 150-200  $\mu\text{g/mL}$  중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 개체의 혈장 중 항대사물 농도는 약 1  $\mu\text{g/mL}$  미만, 예컨대 약 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 또는 0.01  $\mu\text{g/mL}$  중 어느 것 미만이다. 일부 실시양태에서, 항대사물의 전달시에 개체의 소변 중 항대사물 대 혈장 중 항대사물 비는 약 500:1 초과이다. 일부 실시양태에서, dFdU의 혈장 농도는 항대사물의 전달시에 0.3  $\mu\text{g/mL}$  미만이다. 일부 실시양태에서 dFdU의 혈장 농도는 항대사물의 전달시에 0.2  $\mu\text{g/mL}$  미만이다. 일부 실시양태에서 dFdU의 혈장 농도는 항대사물의 전달시에 0.1  $\mu\text{g/mL}$  미만이다. 일부 실시양태에서, dFdU의 혈장 농도는 항대사물의 전달시에 0.1 내지 0.3  $\mu\text{g/mL}$ 이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 항대사물의 전달은 사이에 휴지 기간이 존재하는, 개별 항대사물 전달 기간을 포함한다. 상이한 전달 기간 동안 항대사물의 투여량 또는 방출 속도는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 1개월에 걸쳐 전달되며, 여기서 각각의 항대사물 전달 기간은 적어도 1일이고, 각각의 항대사물 전달 기간 사이의 간격은 약 1주 이하이다. 일부 실시양태에서, 방법은 다음을 포함한다: a)

개체의 소변 중 항대사물의 농도가 적어도 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$ 인 제1 항대사물 전달 기간; b) 휴지 기간; 및 c) 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제2 항대사물 겐시타빈 전달 기간. 이들 실시양태 중 일부에서, 제1 항대사물 전달 기간은 있고 7일이고, 휴지 기간은 14일이고, 제2 항대사물 전달 기간은 7일이다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 치료 요법의 제1일-제7일 및 제21일-제28일에 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 제1일-제14일 및 제22일-제34일에 전달된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 방법은 휴지 기간에 의해 이격되지 않는 2개 이상의 전달 기간 포함한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 제1 및 제2 전달 기간은 둘 다 3주이다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 6주의 기간에 걸쳐 전달된다.

[0059] 일부 실시양태에서, 항대사물은 심지어 전달의 중지 후에도 지속된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 항대사물 전달의 중지 후 적어도 약 6, 12, 18, 24, 또는 36시간 중 어느 것 동안 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  초과 (예컨대 약 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1  $\mu\text{g/mL}$  중 어느 것 초과)이다. 일부 실시양태에서 항대사물의 농도는 6시간 내지 7일, 6시간 내지 3일, 또는 6시간 내지 24시간 동안 0.1 내지 1  $\mu\text{g/mL}$ , 0.2 내지 0.8  $\mu\text{g/mL}$ , 또는 0.3 내지 0.7  $\mu\text{g/mL}$ 이다.

[0060] 다양한 방법이 본원에 제공된 방법에 의해 생성된 항종양 효과를 평가하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 바이오마커, 예컨대 AKT, CD31, Ki67 및 TUNEL의 수준이 세포 사멸을 평가하기 위해 종양 물질에서 면역조직화학을 사용하여 측정될 수 있다.

[0061] 본원에 기재된 방법은, 예를 들어 제2 작용제의 전달과 관련하여 조합 요법에 특히 적합하다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈) 및 b) 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달이 개시되는 때에 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달이 개시되기 전에 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달이 개시된 후에 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달이 종결된 후에 전달된다. 항대사물 전달 기간 및 제2 작용제 전달 기간은 서로 중첩될 수 있거나 또는 중첩되지 않을 수 있다.

[0062] 항대사물 및 제2 작용제는 상이한 경로 통해 전달될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 제2 작용제는 전신으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 국부로 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계에서 전신으로 전달되고, 이어서 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계에서 국부 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계에서 국부로 전달되고, 이어서 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계에서 전신 전달된다. 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계 및 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계는 일부 실시양태에서, 예를 들어 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 중 어느 것만큼 이격될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계 및 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계는 일부 실시양태에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7주 중 어느 것만큼 이격될 수 있다.

[0063] 일부 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 또한 동일하거나 상이한 투여 경로 통해, 동시에 전달된다.

[0064] 일부 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 단일 전달 장치, 예컨대 본원에 기재된 임의의 전달 장치를 통해 전달된다. 예를 들어, 장치는 2개의 개별 챔버, 즉 항대사물을 위한 한 챔버, 제2 작용제를 위한 다른 챔버를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항대사물 및 제2 작용제는, 예를 들어 서로 혼합되어 동일한 챔버에 존재한다. 일부 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 동일한 방출 속도로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 상이한 방출 속도로 전달된다. 상이한 방출 속도는, 예를 들어 약물 전달 프로파일을 조정하기 위해 전달 장치의 특정 설계를 채택함으로써 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서 항대사물 및 제2 작용제가 동시에 (예컨대 동일한 전달 장치를 통해) 전달되는 경우에, 방법은 제2 작용제의 추가의 용량의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 이것은, 예를 들어 제2 작용제의 전신 또는 국부 전달에 의해 달성될 수 있다.

[0065] 제2 작용제는 본원에 기재된 방법에 적합한 임의의 치료제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 화학요법제, 예를 들어 파클리탁셀, 도세탁셀, 카르보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법제이다.

[0066] 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 BCG와 조합하여 방광에 국부로 투여하는 것을 포함하는, 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 방법은 겐시타빈을 개체의 방광에 국부로 24시간 내지 3주 동안 전달하고, BCG를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본



원에 제공된 방법은 개체에게 BCG를 겐시타빈과 조합하여 투여하는 것을 포함하지 않는다.

[0067] 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 면역조절제이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈) 및 b) 유효량의 면역조절제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 면역조절제는 PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, B- 및 T-림프구 감쇠자 (BTLA), 킬러 억제 수용체 (KIR), GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 포스포티딜세린, CD27, TNF- $\alpha$ , CD33, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9 및 Siglec-11로 이루어진 군으로부터 선택된 면역 체크포인트 단백질의 억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역조절제는 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, IL-10, TGF- $\beta$ , TOR 수용체 및 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질 GITR로 이루어진 군으로부터 선택된 공동자극 면역 분자를 포함하나 이에 제한되지는 않는 공동자극 면역 분자의 효능제이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 개체는 방사선 요법을 받지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 방사선 요법을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 신보조 세팅에서 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 보조 세팅에서 전달된다. 일부 실시양태에서, 방법은 수술을 포함하는 제3 요법을 추가로 포함하고, 항대사물의 개체에의 전달은 수술 시에, 수술 전에, 또는 수술 후에 개시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물의 개체에의 전달은 방광경검사 동안 개시된다.

[0069] 일부 실시양태에서 본원에 기재된 항대사물 (및 일부 실시양태에서 제2 작용제)의 전달은 방광내 전달 장치를 사용하여 수행될 수 있다. 다양한 방광내 전달 장치가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 방광내 장치는 방광내 삽입을 위해 구성된 하우징; 및 항대사물을 포함하는 투여 형태를 포함하며, 여기서 하우징은 투여 형태를 보유하고 요로상피 암종의 치료에 효과적인 양으로 항대사물을 방출시키도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 방광내 약물 전달 장치는, 항대사물을 함유하고 이를 제어가능하게 방출시키며, 개체의 방광에 장치를 유지하도록 구성된 유지 형상과 개체의 요도를 통해 장치를 통과시키기 위한 배치 형상 사이에서 탄성적으로 변형가능한 하우징을 포함한다. 일부 실시양태에서, 장치는 제1 벽 (예컨대 원통형 벽) 및 제2 벽 (예컨대 디스크 형상 벽)에 의해 경계지어진 약물 저장소 루멘을 포함하며, 여기서 제1 벽은 약물에 대해 불투과성이고 제2 벽은 항대사물에 대해 투과성이다. 제1 벽이 항대사물에 대해 불투과성이고 제2 벽이 항대사물에 대해 투과성인 일부 다른 실시양태에서, 제1 벽 및 제2 벽은 서로 인접하여 함께 약물 저장소 루멘을 규정하는 환상 튜브를 형성한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 제2 벽은 제1 벽 구조의 길이의 적어도 한 부분을 연장시키는 스트립 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 장치는 적어도 2개의 약물 저장소 루멘을 포함하고, 일부 실시양태에서 각각의 저장소는 그 내부에 함유된 상이한 약물을 포함한다.

[0070] 항대사물은 바람직한 약물 방출 프로파일에 따라, 삼투압에 의해 또는 확산에 의해 장치로부터 방출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 하우징에 함유된 항대사물은 비-액체 형태로 존재하고, 예컨대 비-액체는 정제, 과립, 반고체, 분말, 캡슐 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 약물 코어의 다양한 비-액체 형태는 본원에 추가로 기재된다.

[0071] 일부 실시양태에서, 항대사물은 수동 수송을 통해 전달된다. 일부 실시양태에서 수동 수송은 촉진 수송이다.

[0072] 일부 실시양태에서, 하부 요로의 요로상피 암종은 방광암이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 a) 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈) 및 임의로 b) 유효량의 제2 작용제 (예컨대 면역조절제)를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 방광암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방광암은 국부-진행성 방광암 또는 전이성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 근육 침습성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-근육 침습성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 상피내 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 BCG (바실루스 칼메트-게랭) 불응성 암 또는 유두상 방광암이다.

[0073] 본원에 기재된 개체는 포유동물, 바람직하게는 인간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 전신 요법에 부적합하다. 일부 실시양태에서, 개체는 손상된 면역계를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법제 요법에 대해 저항성이 있거나 또는 그에 부적합하다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 암 면역요법에 대해 저항성이 있거나 또는 그에 부적합하다. 일부 실시양태에서, 개체는 적은 호중구 수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 시스플라틴-기반 조합 요법에 부적격이다. 일부 실시양태에서, 개체는 방광에 대한 선행 방사선 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 방광절제술을 받을 의향이 없거나 또는 받을 수 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 항대사물을 사용한 치료 후에 방광절제술을 받을 수 있다.

- [0074] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 단백질의 수준은 본원에 기재된 방법을 사용한 치료를 위해 개체를 선택하기 위한 기초로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체는 높은 수준의 면역 체크포인트 단백질 (예컨대 PD-L1)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 낮은 수준의 면역 체크포인트 단백질 (예컨대 PD-L1)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 면역 체크포인트 단백질 (예컨대 PD-L1)의 수준에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 개체가 높은 수준의 면역 체크포인트 단백질 (예컨대 PD-L1)을 갖는 것으로 결정된 경우에 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 개체가 낮은 수준의 면역 체크포인트 단백질 (예컨대 PD-L1)을 갖는 경우에 치료를 위해 선택된다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 뉴클레오시드 수송체의 수준은 본원에 기재된 방법을 사용한 치료를 위해 개체를 선택하기 위한 기초로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체는 높은 수준의 뉴클레오시드 수송체 (예컨대 hENT1)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 낮은 수준의 뉴클레오시드 수송체 (예컨대 hENT1)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뉴클레오시드 수송체 (예컨대 hENT1)의 수준에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 개체가 높은 수준의 뉴클레오시드 수송체 (예컨대 hENT1)를 갖는 것으로 결정된 경우에 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 개체가 낮은 수준의 뉴클레오시드 수송체 (예컨대 hENT1)를 갖는 경우에 치료를 위해 선택된다.
- [0076] 본원에 기재된 방법의 유효성은 다양한 방법에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 치료 방법의 경우, 방법의 유효성은 종양 성장, 종양 수축 또는 생존에 의해 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법의 유효성은 1종 이상의 마커의 수준에 기초하여 평가된다. 예를 들어, 방법의 유효성은 TGF-베타 또는 IL-10의 수준에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법의 유효성은 소변 중 항대사물 및 그의 대사 산물의 비에 기초하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 항대사물이 젬시타빈인 경우에, 방법의 유효성은 소변 중 젬시타빈 및 그의 대사물 (예를 들어, dFdU)의 비에 기초하여 평가될 수 있다. 암 치료의 경우, 역치 값 미만의 비는 유효성을 나타낼 수 있다.
- [0077] 일부 실시양태에서 염증유발 시토카인 생산은 증가될 수 있고 항염증 시토카인 생산은 감소될 수 있다. 염증유발 시토카인의 양은 방광에서 국부로 또는 전신으로 증가될 수 있고, 마찬가지로 항염증 시토카인의 양은 방광에서 국부로 또는 전신으로 감소될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, IL-10 수준은 증가된다. 일부 실시양태에서, TGF $\beta$ 의 수준은 감소된다. 일부 실시양태에서, 인터페론 감마 (IFN- $\gamma$ )의 수준은 증가된다.
- [0078] 억제자 T 세포 또는 T-reg로도 공지된 조절 T 세포는 T-세포의 면역억제 집단이다. 암에서, 조절 T 세포는 종양 미세환경으로 동원되고, 이펙터 T 세포를 억제하고 종양에 대한 신체의 면역 반응을 감소시키는 면역억제 종양 미세환경을 제공한다. 조절 T 세포는 항염증 시토카인의 세포 분비에 의해 그의 면역억제 기능을 수행한다.
- [0079] 따라서, 한 실시양태에서, 본 방법은 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 젬시타빈)의 투여시에 조절 T 세포의 수, 수준 또는 백분율을 감소시킴으로써 하루 요로의 요로상피 암종의 치료를 용이하게 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 샘플 중 조절 T 세포의 존재를 측정하기 위한 다양한 방법, 예컨대 관련 마커에 대해 면역조직화학적으로 염색하는 것 또는 유동 세포측정법 또는 FACS 분석을 수행하는 것을 알 것이다. 조절 T 세포의 수준 또는 백분율은 또한 CD4+CD25-인 통상적인 T 세포와 비교하여 비교적 감소될 수 있다.
- [0080] 추가적으로 또는 대안적으로 조절 T-세포의 활성화는 항대사물의 전달시에 감소될 수 있다. 기능적 검정, 예컨대 시토카인 방출이 조절 T-세포의 활성을 측정하는데 사용될 수 있다.
- [0081] 조절 T 세포의 수, 수준, 양 또는 활성화는 국부로, 예를 들어 방광에서, 종양 미세환경 또는 국부 림프절에서 감소될 수 있다. 조절 T 세포의 수, 수준, 양 또는 활성화는 또한 전신으로 감소될 수 있다.
- [0082] 세포독성 T 세포는 MHC 부류 I 분자와 회합된 항원에 결합함으로써 표적을 인식하는 CD8+ T 세포이다. 세포독성 T 세포는 카스파제 캐스케이드를 통해 감염 또는 손상된 세포를 인식하고 그의 아포토시스를 유도하며, 신체의 항암 반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 인식되어 왔다. 항대사물의 전달시에, 세포독성 T 세포의 수준, 수 및/또는 활성화는 증가되어 신체의 항암 반응을 촉진할 수 있다. 예를 들어, 세포독성 T 세포의 상대 수준은 억제 조절 T-세포와 비교하여 증가될 수 있으며, 이는 FACS 분석에 의해 결정될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 세포독성 T 세포의 활성화는 증가될 수 있으며, 이는 기능적 검정을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0083] 활성화된 이펙터 CD4+ T 세포는 또한 염증유발 시토카인, 단백질 또는 펩티드를 분비함으로써 염증 반응을 생성하는데 주요 역할을 하고, 신체의 항암 반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 인식되어 왔다. 항대사물의 전달시에, 이펙터 CD4+ T 세포의 수준, 수 및/또는 활성화는 증가되어 신체의 항암 반응을 촉진할 수 있다. 예를 들어, 이펙터 CD4+ T 세포의 상대 수준은 억제 조절 T-세포와 비교하여 증가될 수 있으며, 이는 FACS 분석에 의해

결정될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 이펙터 CD4+ T 세포의 활성화는 증가될 수 있으며, 이는 기능적 검정을 사용하여 측정될 수 있다.

[0084] 일부 실시양태에서, 조절 T 세포의 수준은 세포독성 T 세포 및 이펙터 T 세포 둘 다의 수준과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 조절 T 세포의 수준은 활성화된 통상적인 CD4+/CD25- T 세포 (Tcon)의 수준과 비교하여 감소된다.

[0085] 면역 체크포인트 억제제

[0086] 면역조절제는 체크포인트 억제제를 조정하는 작용제일 수 있다. 면역 체크포인트 단백질은 면역 반응을 조절하는데 소정 역할을 하는 신호전달 단백질이다. 일부 체크포인트 억제제는 세포의 신호전달에 반응하는, 세포의 표면 상에 위치하는 수용체이다. 예를 들어, 많은 체크포인트는 리간드-수용체 상호작용에 의해 개시된다. 활성화되는 경우에, 체크포인트 단백질은 조절 T 세포의 활성화 및 세포독성 또는 킬러 T 세포의 억제를 포함할 수 있는 항염증 반응을 생성한다. 암 세포는 면역 세포에 의한 인식을 피하는 방식으로 체크포인트 단백질을 발현하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 체크포인트 억제제는 개체에서 면역계를 활성화시켜 암 세포를 사멸시키는 데 사용될 수 있다. 문헌 [Pardoll, Nature Reviews Cancer 12, 252-264 (2012)].

[0087] 예시적인 체크포인트 억제제는 PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, B- 및 T-림프구 감쇠자 (BTLA), 킬러 억제 수용체 (KIR), GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 포스파티딜세린, CD27, TNF- $\alpha$ , CD33, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9 및 Siglec-11의 억제제를 포함한다.

[0088] CTLA-4 신호전달은, 특히 강한 T-세포 반응 동안 T-세포 활성화를 억제한다. CTLA-4 억제제, 예컨대 항-CTLA-4 모노클로날 항체를 사용하는 CTLA-4 차단은 억제 신호의 억제가 항종양 T-세포 반응의 생성을 유발하기 때문에 큰 호소력이 있다. 임상 및 전임상 데이터 둘 다는 CTLA-4 차단이 CD4+ 및 CD8+ 이펙터 세포의 직접적 활성화를 유발한다는 것을 나타내고, 항-CTLA-4 모노클로날 항체 요법은 수많은 암, 특히 흑색종에서 장래성이 있는 것으로 밝혀졌다 (Leach et al., Science, 271: 1734-1736 (1996); Wolchok et al., Oncologist, 13: Suppl 4: 2-9 (2008)).

[0089] CTLA-4 신호전달과 마찬가지로, PD-1/PD-L1은 T-세포 반응을 조정한다. PD-1을 발현하는 Treg는 면역 억제제 반응을 갖는 것으로 밝혀졌고, 따라서 PD-1/PD-L1 발현은 자기-관용에서 소정 역할을 하는 것으로 생각된다. 암과 관련하여, 종양 세포는 면역계에 의한 인식을 피하기 위해 PD-1 및 PD-L1을 과다발현한다. PD-L1/PD-1을 차단하는 항암 요법은 이펙터 T 세포 활성을 증가시키고 억제 Treg 활성을 감소시켜, 개체의 면역계에 의한 종양의 인식 및 파괴를 가능하게 한다.

[0090] 다양한 체크포인트 억제제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 체크포인트 억제제는 체크포인트 억제제 단백질에 결합하고 이를 길항작용하는 항체일 수 있다. 예시적인 항체는 항-PD1 항체 (니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피딜리주맵), 항-PD-L1 항체 (아테졸리주맵, BMS-936559, MPDL-3280A, MEDI7436, AMP224), 항-CTLA4 항체 (이필리무맵, 트레멜리무맵) 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제 길항제는 체크포인트 억제제를 표적화하는 소분자 또는 RNAi일 수 있다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 펩티도모방체 또는 폴리펩티드일 수 있다.

[0091] 면역 공동자극 분자 효능제

[0092] 면역조절제는 또한 면역 공동자극 분자 효능제일 수 있다. 면역 공동자극 분자는 면역 반응을 조절하는데 소정 역할을 하는 신호전달 단백질이다. 일부 면역 공동자극 분자는 세포의 신호전달에 반응하는, 세포의 표면 상에 위치하는 수용체이다. 활성화되는 경우에, 면역 공동자극 분자는 조절 T 세포의 억제 및 세포독성 또는 킬러 T 세포의 활성화를 포함할 수 있는 염증유발 반응을 생성한다. 따라서, 면역 공동자극 분자 효능제는 개체에서 면역계를 활성화시켜 암 세포를 사멸시키는 데 사용될 수 있다.

[0093] 예시적인 면역 공동자극 분자는 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27 및 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질 GITR 중 어느 것을 포함한다. 예를 들어, OX40 자극은 T reg 세포 기능을 억제함과 동시에 이펙터 T 세포 생존 및 활성을 증진시키며, 이에 의해 항종양 면역을 증가시킨다.

[0094] 다양한 면역 공동자극 분자 효능제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역 공동자극 분자 효능제는 면역 공동자극 분자에 결합하고 이를 활성화시키는 항체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 공동자극 분자는 CD40, OX30 또는 GITR에 대한 효능제 항체일 수 있다. 추가 실시양태에서, 면역 공동자극 분자 효능제는 면역 공동자극 분자를 표적화하고 이를 활성화시키는 소분자일 수 있다.

- [0095] 투여 요법
- [0096] 하기 섹션은 투여 및 치료 영역의 다양한 측면 (실시양태)을 기재하며, 이들 중 어느 것 및 모두는 본원에 기재된 방법에 적용된다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 본 발명은 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)을 개체의 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체의 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법을 포함한다. 다양한 방법이 항대사물을 전달하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 약물은 단순 용액의 방광 내로의 직접 점적주입에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어, 약물의 용액은 치료 기간에 걸쳐 연속 또는 펄스형 방식으로 요도 또는 치골상 카테터를 통해 방광 내로 펌핑될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 약물은 방광에 배치된 장치 또는 조성물로부터 방출되며, 여기서 장치 또는 조성물은 명시된 치료 기간에 걸쳐 소변 중 약물의 목적하는 농도를 생성하는데 효과적인 속도로 연속적으로 약물을 방출시킨다. 예를 들어, 약물은 방광내로-삽입된 장치로부터 방광 내 소변 내로 방출될 수 있으며, 이어서 약물은 소변에서 방광 내로 확산된다. 치료 기간의 종료시에, 장치는 방광으로부터 회수될 수 있거나 또는 재흡수, 용해, 배설 또는 그의 조합에 의해 제거될 수 있다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 겐시타빈)은 방광에 연속적으로 전달된다. 일부 실시양태에서 항대사물은 방광 내로 연속적으로 전달된다. 일부 실시양태에서 항대사물은 적어도 약 6, 적어도 약 12, 적어도 약 18, 적어도 약 24, 적어도 약 36, 적어도 약 48, 적어도 약 60, 또는 적어도 약 72 시간의 기간에 걸쳐 방광 내로 연속적으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 또는 적어도 약 14일 동안 방광에 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 약 1일 내지 약 14일, 약 2일 내지 약 14일, 약 3일 내지 약 10일, 약 4일 내지 약 8일, 또는 약 5일 내지 약 7일의 기간에 걸쳐 방광에 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 약 7일의 기간에 걸쳐 방광에 전달된다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈은 약 1 내지 약 30일의 기간에 걸쳐 방광에 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 약 30일의 기간에 걸쳐 방광에 전달된다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 겐시타빈을 치료 요법의 제1일-제7일 및 제21일-제28일에 방광에 전달하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 항대사물은 방광 내 소변 내로 연속적으로 전달된다.
- [0101] 일부 실시양태에서, 유효량의 항대사물이 개체의 방광에 국부로 전달된다. 예를 들어, 항대사물은 약 1 mg/일 내지 약 300 mg/일의 용량으로 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 약 5 mg/일 내지 약 250 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 200 mg/일, 약 15 mg/일 내지 약 100 mg/일, 또는 약 15 mg/일 내지 약 50 mg/일의 용량으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 약 1 mg/일, 약 5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 약 23 mg/일, 약 25 mg/일, 약 30 mg/일, 약 35 mg/일, 약 40 mg/일, 약 45 mg/일, 약 50 mg/일, 약 55 mg/일, 약 60 mg/일, 약 75 mg/일, 약 100 mg/일, 약 125 mg/일, 약 150 mg/일, 약 200 mg/일, 약 250 mg/일, 또는 약 300 mg/일의 용량으로 전달된다.
- [0102] 전달 기간 동안 개체에게 전달된 항대사물의 총량은 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 75 mg 내지 약 750 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서 약 225 mg의 항대사물이 개체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 225 mg의 겐시타빈 (예를 들어, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 또는 약 220 mg의 항대사물)이 7일에 걸쳐 개체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 225 mg의 겐시타빈 (예를 들어, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 또는 약 220 mg의 항대사물)이 3주에 걸쳐 개체에게 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 225 mg의 겐시타빈 (예를 들어, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 또는 약 220 mg의 겐시타빈)이 3주에 걸쳐 개체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 225 mg의 겐시타빈이 7일에 걸쳐 개체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 225 mg의 겐시타빈이 3주 동안 개체에게 투여된다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 항대사물 전달 기간 동안 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 200  $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 약 1.0  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 100  $\mu\text{g/mL}$ , 약 5.0  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 90  $\mu\text{g/mL}$ , 약 10  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 80  $\mu\text{g/mL}$ , 약 20  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 70  $\mu\text{g/mL}$ , 또는 약 30  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 50  $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 약 1.0  $\mu\text{g/mL}$ , 약 5  $\mu\text{g/mL}$ , 약 10  $\mu\text{g/mL}$ , 약 15  $\mu\text{g/mL}$ , 약 20  $\mu\text{g/mL}$ , 약 25  $\mu\text{g/mL}$ , 약 30  $\mu\text{g/mL}$ , 약 40  $\mu\text{g/mL}$ , 약 50  $\mu\text{g/mL}$ , 약 60  $\mu\text{g/mL}$ , 약 70  $\mu\text{g/mL}$ , 약 80  $\mu\text{g/mL}$ , 약 90  $\mu\text{g/mL}$ , 또는 약 100  $\mu\text{g/mL}$ 이다.



- [0104] 소변 중 항대사물의 농도는 방광 배뇨 주기의 과정에 걸쳐 방광 내 소변의 양에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 방광의 내용물이 배뇨된 후에 소변 중 항대사물의 농도는 약 50  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 100  $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있다. 다른 한편으로, 배뇨 직전에, 소변 중 항대사물의 농도는, 예를 들어 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 10  $\mu\text{g/mL}$ 로 더 낮을 수 있다. 일부 실시양태에서, 배뇨 주기에 걸친 항대사물의 평균 농도는 약 1.0  $\mu\text{g/mL}$ , 약 5  $\mu\text{g/mL}$ , 약 10  $\mu\text{g/mL}$ , 약 15  $\mu\text{g/mL}$ , 약 20  $\mu\text{g/mL}$ , 약 25  $\mu\text{g/mL}$ , 약 30  $\mu\text{g/mL}$ , 약 40  $\mu\text{g/mL}$ , 약 50  $\mu\text{g/mL}$ , 약 60  $\mu\text{g/mL}$ , 약 70  $\mu\text{g/mL}$ , 약 80  $\mu\text{g/mL}$ , 약 90  $\mu\text{g/mL}$ , 또는 약 100  $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 변형양태에서, 배뇨 주기에 걸친 항대사물의 최대 농도는 약 25  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 250  $\mu\text{g/mL}$ , 약 50  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 200  $\mu\text{g/mL}$ , 또는 약 100  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 200  $\mu\text{g/mL}$ 이다. 일부 실시양태에서, 배뇨 주기에 걸친 항대사물의 최소 농도는 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 20  $\mu\text{g/mL}$ , 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 10  $\mu\text{g/mL}$ , 또는 약 1  $\mu\text{g/mL}$  내지 약 5  $\mu\text{g/mL}$ 이다.
- [0105] 본원에 제공된 방법의 하나의 장점은 항대사물의 전달이 종결된 후에 치료 유효량의 항대사물이 소변 중에 지속된다는 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 항대사물의 전달이 종결된 후 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 또는 적어도 약 14일 동안 약 1  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 1일 내지 14일, 1일 내지 10일, 2일 내지 9일, 또는 3일 내지 8일 동안 약 1  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 항대사물의 전달이 종결된 후 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 또는 적어도 약 14일 동안 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 항대사물의 전달이 종결된 후 1일 내지 14일, 1일 내지 10일, 2일 내지 9일, 또는 3일 내지 8일 동안 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 항대사물의 전달이 종결된 후 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 또는 적어도 약 14일 동안 약 10  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 소변 중 항대사물의 농도는 항대사물의 전달이 종결된 후 1일 내지 14일, 1일 내지 10일, 2일 내지 9일, 또는 3일 내지 8일 동안 약 1  $\mu\text{g/mL}$  초과이다.
- [0106] 본원에 제공된 방법의 또 다른 이점은 항대사물의 유의한 양이 개체의 혈장 중에 존재하지 않도록 항대사물이 개체의 방광에 국부로 전달된다는 것이다. 일부 실시양태에서, 개체의 혈장 중 항대사물의 농도는 약 5  $\mu\text{g/mL}$  미만, 약 3  $\mu\text{g/mL}$  미만, 약 1  $\mu\text{g/mL}$  미만, 약 0.5  $\mu\text{g/mL}$  미만, 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  미만, 약 0.001  $\mu\text{g/mL}$  미만, 또는 약 0.0001  $\mu\text{g/mL}$  미만이다.
- [0107] 항대사물이 방광에 국부로 전달되기 때문에, 항대사물의 전달시에, 개체의 소변 중에 존재하는 항대사물의 농도는 혈장보다 더 높으며, 이는 항대사물의 부작용을 감소시키는데 유익할 수 있다. 예를 들어, 항대사물의 방광에 국부 전달은 전신 화학요법에 의해 야기되는 호중구감소증, 림프부종, 빈혈, 혈소판감소증, 피로, 통증, 탈모, 생식 기능장애 또는 기억 장애의 감소를 가져올 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도 대 개체의 혈장 중 항대사물의 농도의 비는 약 100:1 초과, 약 200:1 초과, 약 300:1 초과, 약 400:1 초과, 약 500:1 초과, 약 600:1 초과, 약 700:1 초과, 또는 약 1000:1 초과이다.
- [0108] 항대사물을 방광에 국부로 1회 초과로 전달하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항대사물은 개체의 방광에 국부로 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 또는 적어도 10회 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 또는 적어도 8주의 기간에 걸쳐 다수회 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 또는 적어도 18개월의 기간에 걸쳐 다수회 전달된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항대사물은 개체의 방광에 국부로 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 10회 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 1개월, 1개월 내지 18개월, 2개월 내지 18개월, 3개월 내지 18개월, 1개월 내지 6개월, 또는 1개월 내지 2개월의 기간에 걸쳐 다수회 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 방광에 국부로 4회 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 항대사물은 개체의 방광에 국부로 4회 전달되며, 여기서 각각의 항대사물 전달 기간은 3주이다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 개체의 방광에 국부로 12주 동안 전달된다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 1개월에 걸쳐 다수회 전달되며, 여기서 각각의 항대사물 전달 기간은 적어도 1일이다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 적어도 2회 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 적어도 3회 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 1개월의 기간에 걸쳐 적어도 3회 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 2개월의 기간에 걸쳐 적

어도 4회 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물의 각각의 전달 기간 사이의 간격 (휴지 기간)은 약 4주 이하, 약 3주 이하, 약 2주 이하, 또는 약 1주 이하이다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 1개월에 걸쳐 전달되며, 여기서 항대사물의 각각의 전달 기간은 적어도 1일이고, 각각의 전달 기간 사이의 간격 (휴지 기간)은 약 1주 이하이다. 일부 실시양태에서, 각각의 전달 기간 사이의 간격 (휴지 기간)은 3 내지 50일, 3 내지 30일, 5 내지 20일, 또는 8 내지 15일이다. 일부 실시양태에서 휴지 기간은 4개월 이하 (예를 들어 1개월, 2개월, 3개월, 또는 4개월)이다.

[0110] 한 측면에서, 항대사물 전달의 기간은 항대사물이 전달되지 않는 동안인 휴지 기간에 의해 이격될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 방법은 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후 제2 전달 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 7일의 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 14일의 휴지 기간; 및 7일의 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 휴지 기간 없이, 3주의 제1 항대사물 전달 기간에 이어서 3주의 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다.

[0111] 겐시타빈을 7일 동안 개체의 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서 겐시타빈을 7일 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈을 7일 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 방광내 장치에 의해 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 7일 동안 방광에 남아있고, 겐시타빈은 방광에 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 7일 동안 방광에 남아있고, 겐시타빈 방출 방광내 장치는 겐시타빈을 수동적으로 전달하는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제0일에 개체의 방광 내로 배치하는 단계; (ii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제7일에 제거하는 단계; (iii) 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제21일에 개체의 방광에 배치하는 단계; 및 (iv) 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제28일에 제거하는 단계를 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 장치는 방광 내로의 배치 전에 225 mg의 겐시타빈을 함유한다.

[0112] 또한, 약 100-500 mg의 겐시타빈을 7일에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 225 mg의 겐시타빈 (예를 들어, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 또는 약 220 mg)을 7일에 걸쳐 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈을 7일 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 방광내 장치에 의해 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0113] 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 7일 동안 방광에 남아있고, 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제0일에 개체의 방광 내로 배치하며, 여기서 제1 겐시타빈 방출 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 단계; (ii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제7일에 제거하는 단계; (iii) 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제21일에 개체의 방광 내로 배치하며, 여기서 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 단계; 및 (iv) 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제28일에 제거하는 단계를 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0114] 겐시타빈을 3주 동안 개체의 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서 겐시타빈을 3주 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈을 3주 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 방광내 장치에 의해 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0115] 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈 방출 방광내 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 겐시타빈은 방광에 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치

를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈 방출 방광내 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 겐시타빈 방출 방광내 장치는 겐시타빈을 수동적으로 전달하는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하며, 여기서 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치는 3주 동안 방광에 남아있는 것인 단계; (ii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제거하는 단계; (iii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치가 방광에 배치된지 3주 후에 제2 겐시타빈 방출 장치를 개체의 방광 내로 배치하며, 여기서 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치는 3주 동안 방광에 남아있는 것인 단계; 및 (iv) 제2 겐시타빈 방출 장치를 제거하는 단계를 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0116] 또한, 225 mg 초과인 겐시타빈을 3주에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 225 mg 초과인 겐시타빈을 3주에 걸쳐 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 겐시타빈의 약 80%는 제1주에 방광에 전달되고, 겐시타빈의 약 20%는 제2 및 제3주에 방광에 전달된다. 일부 실시양태에서, 225 mg 초과인 겐시타빈을 3주 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 방광내 장치에 의해 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0117] 또한, 약 225 mg 초과인 겐시타빈을 3주에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 225 mg 초과인 겐시타빈을 3주에 걸쳐 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 겐시타빈의 약 80%는 제1주에 방광에 전달되고, 겐시타빈의 약 20%는 제2 및 제3주에 방광에 전달된다. 일부 실시양태에서, 약 225 mg 초과인 겐시타빈을 3주 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 방광내 장치에 의해 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0118] 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 겐시타빈 방출 방광내 장치는 약 225 mg 겐시타빈을 수동적으로 전달하는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 단계, (ii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제거하는 단계, (iii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치가 방광에 배치된지 3주 후에 제2 겐시타빈 방출 장치를 개체의 방광 내로 배치하며, 여기서 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 단계, 및 (iv) 제2 겐시타빈 방출 장치를 제거하는 단계를 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0119] 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 총 225 mg 초과인 겐시타빈이 방광에 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 겐시타빈 방출 방광내 장치는 225 mg 초과인 겐시타빈을 수동적으로 전달하는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치는 225 mg 초과인 겐시타빈을 방광에 전달하는 것인 단계, (ii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제거하는 단계, (iii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치가 방광에 배치된지 3주 후에 제2 겐시타빈 방출 장치를 개체의 방광 내로 배치하며, 여기서 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치는 3주 동안 방광에 남아있고, 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치는 225 mg 초과인 겐시타빈을 방광에 전달하는 것인 단계, 및 (iv) 제2 겐시타빈 방출 장치를 제거하는 단계를 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0120] 겐시타빈을 7일 동안 개체의 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서 겐시타빈을 7일 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에



서, 겐시타빈을 7일 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 방광내 장치에 의해 전달되는 것인, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 7일 동안 방광에 남아있고, 겐시타빈은 방광에 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제0일에 개체의 방광 내로 배치하는 단계, (ii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제7일에 제거하는 단계, (iii) 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제21일에 개체의 방광에 배치하는 단계, 및 (iv) 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제28일에 제거하는 단계를 포함하는, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0121] 또한, 약 225 mg의 겐시타빈을 7일에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 225 mg의 겐시타빈 (예를 들어, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 또는 약 220 mg의 겐시타빈)을 7일에 걸쳐 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 225 mg의 겐시타빈 (예를 들어, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 또는 약 220 mg의 겐시타빈)을 7일 동안 개체의 방광에 국부로 및 연속적으로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 방광내 장치에 의해 전달되는 것인, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0122] 일부 실시양태에서, (i) 겐시타빈 방출 방광내 장치를 개체의 방광 내로 배치하는 것을 포함하며, 여기서 장치는 7일 동안 방광에 남아있고, 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, (i) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제0일에 개체의 방광 내로 배치하며, 여기서 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 단계, (ii) 제1 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제7일에 제거하는 단계, (iii) 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제21일에 개체의 방광 내로 배치하며, 여기서 제2 겐시타빈 방출 장치는 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 단계, 및 (iv) 제2 겐시타빈 방출 방광내 장치를 제28일에 제거하는 단계를 포함하는, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0123] 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후, 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 0.1  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후, 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 7  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후, 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 7  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 10  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후, 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 10  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 15  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후, 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 15  $\mu\text{g/mL}$  초과인 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 0.1 내지 15  $\mu\text{g/mL}$ 인 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후, 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 0.1 내지 15  $\mu\text{g/mL}$ 인 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 1 내지 15  $\mu\text{g/mL}$ 인 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후, 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 1 내지 15  $\mu\text{g/mL}$ 인 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 3 내지 10  $\mu\text{g/mL}$ 인 제1 항대사물 전달 기간; 제1 항대사물 전달 기간 후 휴지 기간; 및 휴지 기간 후, 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 3 내지 10  $\mu\text{g/mL}$ 인 제2 항대사물 전달 기간을 포함한다.

[0125] 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 한 부분 동안 상승될 수 있다. 예를 들어, 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 한 부분 동안 약 1  $\mu\text{g/mL}$  초과일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 한 부분 동안 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 한 부분 동안 약 7  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 한 부분 동안 약 10  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에



서, 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 한 부분 동안 1  $\mu\text{g/mL}$  내지 10  $\mu\text{g/mL}$ 이다.

- [0126] 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/4 동안 약 1  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/4 동안 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/4 동안 약 7  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/4 동안 약 10  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/4 동안 1  $\mu\text{g/mL}$  내지 10  $\mu\text{g/mL}$ 이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/2 동안 약 1  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/2 동안 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/2 동안 약 7  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/2 동안 약 10  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 1/2 동안 1  $\mu\text{g/mL}$  내지 10  $\mu\text{g/mL}$ 이다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 3/4 동안 약 1  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 3/4 동안 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 3/4 동안 약 7  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 3/4 동안 약 10  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 휴지 기간의 적어도 3/4 동안 1  $\mu\text{g/mL}$  내지 10  $\mu\text{g/mL}$ 이다.
- [0129] 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 전체 휴지 기간 동안 상승될 수 있다. 예를 들어, 항대사물의 농도는 전체 휴지 기간 동안 약 1  $\mu\text{g/mL}$  초과일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 전체 휴지 기간 동안 약 5  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 전체 휴지 기간 동안 약 7  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 전체 휴지 기간 동안 약 10  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 전체 휴지 기간 동안 1  $\mu\text{g/mL}$  내지 10  $\mu\text{g/mL}$ 이다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 항대사물을 약 1년 동안 3개월마다 적어도 1회 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 항대사물을 약 2년 동안 3개월마다 적어도 1회 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 항대사물을 약 3년 동안 3개월마다 적어도 1회 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 항대사물을 약 1년 동안 6개월마다 적어도 1회 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 항대사물을 약 2년 동안 6개월마다 적어도 1회 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 항대사물을 약 3년 동안 6개월마다 적어도 1회 전달하는 것을 포함한다.
- [0131] 항대사물의 방출 속도는 전달의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 방법은 항대사물을 전달의 제1 단계에서 제1 방출 속도로 전달하고, 이어서 전달의 제2 단계에서 제2 방출 속도로 전달하는 것을 포함한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 제1 방출 속도는 제2 방출 속도보다 더 빠르다. 다른 실시양태에서, 제1 방출 속도는 제2 방출 속도보다 더 느리다. 일부 실시양태에서, 방법은 항대사물을 전달의 제1 단계에서 제1 용량으로 전달하고, 이어서 전달의 제2 단계에서 제2 용량으로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 및 제2 단계는 인접한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 단계는 휴지 기간에 의해 이격된다.
- [0132] 제2 작용제는 상이한 전달 단계에서 국부로 및/또는 전신으로 전달될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계에서 전신으로 전달되고, 이어서 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계에서 국부 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계에서 국부로 전달되고, 이어서 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계에서 전신 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계 및 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계는 적어도 약 1개월만큼 이격된다.
- [0133] 항대사물 및 제2 작용제는 동시에 또는 순차적으로 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 단일 전달 장치를 통해 전달된다.
- [0134] 항대사물 및 제2 작용제는 상승작용적 효과를 제공하기 위해 동일한 방출 속도로 전달되는 것이 유리할 수 있다. 다른 실시양태에서, 항대사물 및 제2 작용제는 상이한 방출 속도로 전달될 수 있다. 예를 들어, 항대사

물은 제2 작용제의 전달 속도보다 더 느린 속도로 전달될 수 있거나, 또는 항대사물은 제2 작용제의 전달 속도보다 더 빠른 속도로 전달될 수 있다.

- [0135] 일부 실시양태에서, 방법은 항대사물의 전달 및 제2 작용제, 예컨대 면역조절제의 전달을 포함한다. 사용되는 특정한 면역조절제에 따라 면역조절제의 다양한 용량이 사용될 수 있다. 개체에게 전달되는 면역조절제의 양은 단일 작용제 요법으로서 면역조절제에 대해 승인된 투여량에 기초할 수 있거나, 또는 단일 작용제 요법으로서 사용되는 경우에 전달되는 면역조절제의 용량보다 더 높거나 더 낮을 수 있다. 예를 들어, 면역조절제는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 15 또는 약 20 mg/kg의 용량으로 전달될 수 있다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 면역조절제는 항-PD1 항체 니볼루맙을 포함할 수 있고, 약 3 mg/kg의 용량으로 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 니볼루맙은 3 mg/kg의 용량으로 2주마다 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 니볼루맙은 이필리무맙과 조합되어 전달될 수 있다. 이들 실시양태 중 일부에서, 4회 용량에 대해 3주마다 니볼루맙이 1 mg/kg의 용량으로 전달되고, 이어서 동일한 날에 이필리무맙이 전달되고, 이어서 니볼루맙이 2주마다 3 mg/kg의 용량으로 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역조절제는 항-PD1 항체 펌브롤리주맙을 포함할 수 있고, 3주마다 2 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달의 개시 전에 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달의 종결 후에 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항대사물 전달 기간 동안 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물 전달 기간 및 제2 작용제 전달 기간은 서로 중첩된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 전달 기간 및 제2 작용제 전달 기간은 비-중첩된다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 휴지 기간 동안 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 제1 항대사물 전달 기간 또는 제2 항대사물 전달 기간 동안 전달될 수 있다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 적어도 약 24시간의 기간 동안 전달하고, 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 적어도 약 48시간의 기간 동안 전달하고, 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 적어도 약 60시간의 기간 동안 전달하고, 유효량의 제2 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 적어도 약 72시간의 기간 동안 전달하고, 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 적어도 약 7일의 기간 동안 전달하고, 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 24시간 내지 약 1개월의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 24시간 내지 약 21일의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 24시간 내지 약 14일의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 24시간 내지 약 7일의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 7일 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 3주 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 6주 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함한다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 24시간 내지 약 1개월의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함하며, 여기서 제2 작용제가 전달되는 경우에 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 약 1  $\mu\text{g/mL}$  미만이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 24시간 내지 약 21일의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함하며, 여기서 제2 작용제가 전달되는 경우에 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 약 1  $\mu\text{g/mL}$  미만이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 24시간 내지 약 14일의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함하며, 여기서 면역조절제가 전달되는



달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함하며, 여기서 제2 작용제가 전달되는 경우에 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 약 15  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 24시간 내지 약 21일의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함하며, 여기서 제2 작용제가 전달되는 경우에 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 약 15  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 24시간 내지 약 14일의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함하며, 여기서 제2 작용제가 전달되는 경우에 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 약 15  $\mu\text{g/mL}$  초과이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체에게 유효량의 항대사물을 약 24시간 내지 약 7일의 기간 동안 전달하고, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 전달하는 것을 포함하며, 여기서 제2 작용제가 전달되는 경우에 개체의 소변 중 항대사물의 농도는 약 15  $\mu\text{g/mL}$  초과이다.

- [0148] 제2 작용제는 개체의 방광에 국부로 또는 전신으로 전달될 수 있다. 예를 들어, 제2 작용제는 방광내 장치, 방광 펌프, 카테터 또는 주사를 통해 방광내로 전달될 수 있다. 제2 작용제는 또한 경구로, 비경구로 또는 정맥내로 전달될 수 있다.
- [0149] 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 전신으로 전달되고, 이어서 항대사물이 국부 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 먼저 전신으로 전달되고, 이어서 국부로 전달된다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 먼저 국부로 투여되고, 이어서 전신으로 투여된다.
- [0150] 항대사물은 시티딘 유사체, 우라실 유사체, 퓨린 유사체, 테옥시아데노신 유사체, 테옥시시토신 유사체, 구아노신 유사체, 테옥시구아노신 유사체, 티미딘 유사체 및 테옥시우리딘 유사체를 포함한다. 예시적인 뉴클레오시드 유사체는 아자타딘, 데시타빈, 시타라빈, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 아자티오프린, 메르캅토퓨린, 티오구아닌, 플루다라빈, 비다라빈, 시타라빈, 라미부딘, 잘시타빈, 아바카비르, 아시클로비르, 엔테카비르, 스타부딘, 텔비부딘, 지도부딘, 이독수리딘 및 트리플루리딘을 포함한다.
- [0151] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 방법은 항대사물, 면역조절제 및 추가의 치료제의 전달을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 작용제는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)이다. 추가의 치료제는 또한 본원에 기재된 바와 같은 체크포인트 억제제 길항제 또는 면역 공동자극 분자일 수 있다. 예를 들어, 추가의 치료제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체 또는 항-CTLA-4 항체일 수 있다.
- [0152] 제2 또는 추가의 작용제는 또한 추가의 화학요법제, 예컨대 옥살리플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 카르보플라틴, 도세탁셀, 파클리탁셀, 항-VEGF 항체, 항대사물 (뉴클레오시드 유사체 포함), 백금-기반 작용제, 알킬화제, 티로신 키나제 억제제, 안트라시클린 항생제, 빈카 알칼로이드, 전이 금속 착물, 프로테아솜 억제제, 마크롤리드 및 토포이소머라제 억제제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 백금-기반 작용제, 예컨대 카르보플라틴, 라파마이신 또는 그의 유도체, 및 겐다나마이신 또는 그의 유도체 (예컨대 17-알릴 아미노 겐다나마이신 (17-AAG)), 레티노이드, 미세관 형성을 파괴하는 작용제 (예컨대 콜키신 및 그의 유도체), 항혈관신생제, 치료 항체, EGFR 표적화제이다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방사선 요법 또는 수술과 함께 방광에 국부로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 항대사물 (예컨대 겐시타빈) 전달은 수술 전 보조 세팅 또는 수술 후 신보조 세팅에서 개시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈) 전달은 수술 시에 개시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈) 전달은 방사선 요법 전에 또는 방사선 요법 후에 개시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 사용한 치료를 받는 개체는 방사선 요법을 받지 않는다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈) 전달은 방광경검사 동안 투여될 수 있다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 본 방법은 방광절제술에 대한 필요를 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 방광절제술 전 치료 범위를 확장하는데 사용될 수 있다.
- [0156] 일부 실시양태에서, 암은 항대사물 (예컨대 겐시타빈)의 투여 전에 절제된다. 일부 실시양태에서, 개체는 항대사물 (예컨대 겐시타빈)의 방광에의 투여 전에 TURBT를 받는다. 일부 실시양태에서 종양은 겐시타빈의 투여 전에 어떤 가시적 종양도 존재하지 않도록 최대로 절제된다. 일부 실시양태에서, 환자는 TURBT 후에 T0이다. 일부 실시양태에서, a) 종양을 절제하는 단계 및 b) 겐시타빈을 적어도 24시간 동안 방광에 국부로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서 a) 종양을 절제하는 단계 및 b) 겐시타빈을 적어도 24시간 동안 방광에 국부로 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 비-근



육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0157] 환자 집단

[0158] 본원에 제공된 방법은 요로상피 암종을 갖는 소정 범위의 개체의 치료에 유용하다. 예를 들어 일부 실시양태에서, 요로상피 암종은 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 국부-진행성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 근육 침습성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-근육 침습성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 상피내 암종이다. 일부 실시양태에서 방광암은 BCG (바실루스 칼메트-게랭) 불응성 암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 유두상 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 등급 1/3, 2/3 또는 3/3이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 병기 I, 병기 II, 병기 III 또는 병기 IV 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 고등급 침습성 유두상 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-침습성 고등급 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 다초점 침습성 고등급 유두상 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서 방광암은 cT2 또는 cT3이다. 일부 실시양태에서, 방광은 상피내 암종을 갖는 cT2이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 손상된 면역계를 갖는 개체의 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 낮은 수준의 체크포인트 억제제를 갖는 개체의 치료를 포함한다. 예를 들어, 개체는 PD-L1 및/또는 PD-1의 낮은 발현을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 낮은, 중간 또는 높은 수준의 뉴클레오시드 수송체를 갖는 환자의 치료를 포함한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 뉴클레오시드 수송체는 hENT이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 혈구감소증을 갖는 개체의 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 이전에 화학요법을 받은 개체의 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 면역조정 요법에 부적절한 개체의 치료를 포함한다.

[0160] 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 투여하는 것을 포함하는, 신보조 시스플라틴-기반 요법에 적격이 아닌 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 투여하는 것을 포함하는, 신보조 시스플라틴-기반 요법을 거부하는 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 투여하는 것을 포함하는, cT2 질환을 갖고 고위험 양성, 예컨대 림프관 침습 (LVI), 수신증 및 수반되는 상피내 암종 (CIS)이 부재하는 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 투여하는 것을 포함하는, 근치적 방광절제술을 받을 것이지만 시스플라틴-기반 신보조 요법에는 적격이 아닌 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 개체는 cT2 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 cT2 근육 침습성 방광암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 적어도 24시간 동안 개체의 방광에 국부로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)은 7일 동안 개체의 방광에 국부로 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 225 mg의 겐시타빈이 7일에 걸쳐 방광에 국부로 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 방법은 225 mg의 겐시타빈을 7일 동안 방광에 국부로 전달하고, 이어서 14일 휴지 기간을 갖고, 이어서 225 mg의 겐시타빈을 7일 동안 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 3주 동안 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 225 mg의 겐시타빈을 3주에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 450 mg의 겐시타빈을 6주에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 겐시타빈이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 개체는 불량한 수행 상태, 불량한 신기능, 청각 상실, 말초 신경병증 및 심장 질환을 포함한 동반이환에 기초하여 시스플라틴-기반 요법에 부적격이다. 일부 실시양태에서, 개체는 1종 이상의 고위험 양성, 예컨대 림프관 침습 (LVI), 수신증 및 수반되는 상피내 암종 (CIS)의 부재에 기초하여 시스플라틴-기반 요법에 부적격이다.

[0162] 지금까지, 신보조 요법에 이은 근치적 방광절제술 또는 방광의 제거는 근육 침습성 방광암의 치료를 위한 표준 요법이였다. 근치적 방광절제술에 부적당한 개체는 비치료 및 덜 치료된 질환의 국부 진행을 제한하려 시도하기 위해 완화적인 방광 종양의 경요도 절제술 (TURBT)을 받는다. 이러한 치료는 혈뇨, 통증 및 절박의 국부 증상을 일시적으로 관리할 수 있지만, 치유 의도로 사용되지는 않는다. 따라서, 한 측면에서 본 발명은 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 투여함으로써 방광절제술에 부적당하거나 부적절한 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 방광절제술에 부적

당한 개체에서 하부 요로의 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 투여하는 것을 포함하는, 방광절제술에 부적절한 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 투여하는 것을 포함하는, 노쇠한 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 근치적 방광절제술을 허용할 수 없는 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 방광절제술에 부적당하거나 부적절한 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 방광암은 전이성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, cT2-cT3 질환을 갖는 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, a) 종양을 절제하는 단계 및 b) 겐시타빈을 방광에 국부로 전달하는 단계를 포함하는, 방광절제술에 부적당하거나 적격이 아닌 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, a) TURBT를 수행하는 단계 및 b) 겐시타빈을 적어도 7일 동안 방광에 국부로 전달하는 단계를 포함하는, 방광절제술에 부적당하거나 적격이 아닌 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, a) TURBT를 수행하는 단계 및 b) 겐시타빈을 7일 내지 180일, 7일 내지 90일, 7일 내지 60일, 7일 내지 30일, 7일 내지 21일, 또는 7일 내지 14일 동안 방광에 국부로 전달하는 단계를 포함하는, 방광절제술에 부적당하거나 적격이 아닌 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 겐시타빈은 개체의 삶의 질을 증가시키기 위해 만성적으로 또는 개체의 생애 동안 방광에 연속적으로 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)은 적어도 24시간 동안 개체의 방광에 국부로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)은 24시간 내지 3주, 2 내지 20일, 3 내지 16일, 또는 4 내지 14일 동안 개체의 방광에 국부로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)은 7일 동안 개체의 방광에 국부로 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 225 mg의 겐시타빈이 7일의 기간에 걸쳐 방광에 국부로 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 방법은 225 mg의 겐시타빈을 7일 동안 방광에 국부로 전달하고, 이어서 14일 휴지 기간을 갖고, 이어서 225 mg의 겐시타빈을 7일 동안 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항대사물을 3주 동안 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 225 mg의 겐시타빈을 3주의 기간에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 450 mg의 겐시타빈을 6주에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 겐시타빈이다.

[0164] 일부 실시양태에서, 개체는 국립 종합 암 네트워크 (NCCN) 가이드라인 하의 근치적 방광절제술에 부적절하다. 예를 들어, 개체는 노쇠로 인해 치유 요법에 부적당할 수 있다. 본 방법 전에, 이러한 개체는 전형적으로 화학요법 없이 완화적 방사선을 받았다 (3.5 Gy/분획 - 10회 치료; 또는 7Gy/분획 - 7회 치료; TURBT; 또는 치료 부재). 일부 실시양태에서 개체는 백금-기반 화학요법에 부적당하다. 일부 실시양태에서, 방사선 요법 전 화학요법은 개체를 위해 권장되지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 치유 요법 또는 전신 화학요법을 받지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 cT2-cT3 질환을 갖는다.

[0165] 일부 실시양태에서, 개체는 미국 마취학회 (ASA) 가이드라인에 기초한 근치적 방광절제술을 허용할 수 없다. 예를 들어 근치적 방광절제술을 허용할 수 없는 개체는 일반적 또는 경막외 마취가 요구되는 수술에 의학적으로 부적당한 것으로 간주될 수 있다.

[0166] 다른 실시양태에서, 개체는 미국 마취학회에 의해 제공되는 포괄적 노인 평가에 의해 결정된 바와 같이 수술후 관리 기반시설 또는 개인시설이 결여되어 있을 수 있다. 이들 가이드라인 하에서, 개체는 그 또는 그녀가 비정상적인 독립적 일상 생활 활동, 심한 영양실조, 인지 장애, 또는 노인에 대한 누적 질병 등급화 척도 (CISR-G) 등급 3-4의 동반이환을 나타내는 경우에 노쇠한 것으로 간주된다.

[0167] 본 발명의 방법은 또한 방광의 제거가 요구되는 표준 치료 요법과 비교하여 중요한 및 유의한 치료 이익을 제공한다. 본 발명은 또한 방광절제술에 적격이지만 방광절제술을 받지 않기로 선택한 개체에 대한 방광 보유 프로토콜로서 유용하다는 이점을 갖는다. 본 방법은 현재 이용가능한 치료와 비교하여, 방광암을 가진 후 그의 방광을 유지할 수 있어, 개체에 대해 매우 개선된 삶의 질을 가져온다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방광 보유 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는

것을 포함하는, 개체의 방광을 제거하지 않으면서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 그렇지 않으면 방광절제술을 받을 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 방광절제술에 적격이지만 이를 받지 않기로 선택한 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 근치적 방광절제술에 대한 대안으로서의 방광 보존 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 방광절제술을 받지 않기로 선택한 개체에서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체의 방광을 보존하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 방광을 제거하지 않으면서 방광암 (예를 들어 MIBC)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 개체의 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하는, 그렇지 않으면 방광절제술을 받을 개체에서 CT2 요로상피 암종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)은 적어도 24시간 동안 개체의 방광에 국부로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)은 24시간 내지 3주, 2 내지 20일, 3 내지 16일, 또는 4 내지 14일의 기간 동안 개체의 방광에 국부로 전달된다. 일부 실시양태에서, 항대사물 (예컨대 겐시타빈)은 7일 동안 개체의 방광에 국부로 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 225 mg의 겐시타빈이 7일에 걸쳐 방광에 국부로 전달된다. 이들 실시양태 중 일부에서, 방법은 225 mg의 겐시타빈을 7일 동안 방광에 국부로 전달하고, 이어서 14일 휴지 기간을 갖고, 이어서 225 mg의 겐시타빈을 7일 동안 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 3주의 기간 동안 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 225 mg의 겐시타빈을 3주에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 450 mg의 겐시타빈을 6주의 기간에 걸쳐 방광에 국부로 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 겐시타빈이다.

[0168] 일부 실시양태에서, 본 방법은 전형적으로 근치적 절제에 이어서 신보조 요법을 받을 CT2 환자인 개체의 치료에 특히 적합하다. 본 방법은 림프절을 포함한 질환의 국부/부위 (국부부위) 제어를 가능하게 하여, 따라서 이러한 방광 보유 집단에서 장기간 치료에 사용될 수 있다. 본 방법은 또한 침습성 재발로부터의 자유, 우수한 장기 기간 방광 기능, 및 낮은 비율의 샐비지 방광절제술을 가져오며, 이들 모두는 방광암을 갖는 평균 연령이 70인 고령의 비교적 노쇠한 집단의 개체에서 매우 중요하다.

[0169] 종점

[0170] 본원에 제공된 방법은 하부 요로의 요로상피암의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 전이까지의 시간의 감소를 가져온다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 전이를 방지한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 림프절로의 전이의 방지를 가져온다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 림프절 침범을 방지한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 기존 치료와 비교하여 병리학적 반응률을 증가시킨다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법은 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 병리학적 반응률을 달성한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체가 방광절제술 시에 병기상승되지 않게 한다. 일부 실시양태에서 본원에 제공된 방법은 종양 크기의 감소 또는 종양의 병리학적 또는 임상 병기감소를 가져온다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 2017년 3월 현재 표준 관리와 비교하여 증가된 임상 완전 반응 (cCR), 부분 반응 (cPR) 및/또는 전체 반응 (cOR)을 가져온다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 병리학적 완전 반응 (pCR) 또는 병리학적 부분 반응 (pPR)을 가져온다. 일부 실시양태에서, pPR은 잔류 침습성 암의 부재 및 잔류 비-근육 침습성 암의 존재로 정의된다. 일부 실시양태에서, pCR은 방광 및 부위 림프절에서 잔류 암의 부재로 정의된다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 무질환 생존 또는 전체 생존의 개선을 가져온다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 혈뇨의 감소를 가져온다.

[0171] 일부 실시양태에서 본원에 제공된 방법은 근육 침습성 종양의 절제를 가져온다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 치료시에 조직병리학적 병기가 pT0이도록 근육 침습성 종양의 완전한 절제를 가져온다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 잔류 pTis를 갖는 근육 침습성 종양의 절제를 가져온다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 잔류 외생 종양이 존재하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 종양 부피의 명백한 감소를 가져온다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 종양 수축을 가져온다.

[0172] II. 방광내 장치



[0173] 장치 형상

[0174] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 방광내 장치를 사용하여 항대사물 (예컨대 겐시타빈)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방광내 장치는 배치 형상 및 유지 형상을 포함한다. 예를 들어, 장치는 개체의 방광 내로의 루멘 (예를 들어, 요도)을 통한 삽입에 적합한 비교적 직선이거나 비코일 형상 (배치 형상)과 방광 내에 장치를 유지하는데 적합한 유지 형상 사이에서 탄성적으로 변형가능할 수 있다. 본 개시내용의 목적상, 용어, 예컨대 "비교적 확장된 형상", "비교적 더 낮은-프로파일 형상" 또는 "유지 형상"은, 방광에 장치를 유지하는데 적합한 프레첼 형상 또는 다른 코일 형상 (예를 들어, 이중-타원 또는 중첩 코일을 포함함)을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 의도된 이식 위치에 장치를 유지하는데 적합한 임의의 형상을 일반적으로 나타낸다. 유지 형상은 개체가 배뇨할 때 장치가 소변에 동반되어 배설되는 것에 저항하도록 제공한다. 유사하게, 용어, 예컨대 "비교적 더 낮은-프로파일 형상" 또는 "배치 형상"은 요도에 위치되는 카테터, 방광경 또는 다른 배치 기기의 작동 채널을 통해 장치를 배치하는데 적합한 선형 또는 연장 형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 신체, 예를 들어 방광 내로 약물 전달 장치를 배치하는데 적합한 임의의 형상을 일반적으로 나타낸다. 실시양태에서, 약물 전달 장치는 자연적으로 비교적 확장된 형상을 취할 수 있고, 수동으로 또는 외부 장치의 도움으로, 신체 내로의 삽입을 위한 비교적 더 낮은-프로파일 형상으로 변형될 수 있다. 예를 들어, 외부 장치는 경요도 삽입을 위해 구성된 삽입기일 수 있다. 배치되면 방광내 장치는 신체 내 유지를 위해 초기 비교적 확장된 형상으로 자발적으로 또는 자연적으로 돌아갈 수 있다. 일부 실시양태에서, 장치는 스프링처럼 거동하여, 압축 부하에 반응하여 변형되지만 (예를 들어, 장치가 배치 형상으로 변형됨), 부하가 제거되면 유지 형상으로 자발적으로 돌아간다.

[0175] 일부 실시양태에서, 상기 단락에 기재된 방광내 장치의 형상 변화 기능은 장치에 형상 유지 프레임 (즉, "유지 프레임"), 예컨대 상기에 확인되고 본원에 참조로 포함된 특허 출원 공개에 개시된 것을 포함시킴으로써 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 장치는 탄성 와이어, 예를 들어 초탄성 합금, 예컨대 니티놀일 수 있는 유지 프레임이 고정되는 유지 프레임 루멘을 포함할 수 있다. 유지 프레임은 유지 형상, 예컨대 "프레첼" 형상 또는 또 다른 코일 형상, 예컨대 이전에 포함된 출원에 개시된 것으로 자발적으로 돌아가도록 구성될 수 있다. 특히, 유지 프레임은 신체, 예컨대 방광에 장치를 유지할 수 있다. 유지 형상은 개체가 배뇨할 때 장치가 소변에 동반되어 배설되는 것에 저항하도록 제공한다. 예를 들어, 유지 프레임은, 장치가 비교적 더 낮은-프로파일 형상으로 신체 내에 도입되도록 하고, 장치가 신체 내부에 있으면 비교적 확장된 형상으로 돌아가도록 허용하며, 장치가 예상 힘, 예컨대 배뇨근의 수축 및 배뇨와 연관된 유체역학력에 반응하여 신체 내에서 비교적 더 낮은-프로파일 형상을 취하는 것을 방해하는 탄성 한계 및 계수를 가질 수 있다. 따라서, 장치는 배치되면 개체의 방광에서 유지되어, 우발적 축출이 제한 또는 방지될 수 있다.

[0176] 일부 다른 실시양태에서, 방광내 장치의 형상 변화 기능은 적어도 부분적으로 열적으로 형상 설정된 탄성 중합체로 장치 하우징을 형성함으로써 제공될 수 있다.

[0177] 장치 본체 (즉, 하우징)를 형성하는데 사용되는 물질은, 적어도 부분적으로, 장치가 배치 형상과 유지 형상 사이에서 움직이는 것을 허용하기 위해 탄성 또는 가요성일 수 있다. 장치가 유지 형상으로 존재하는 경우에, 유지 프레임 부분은 제시된 바와 같이 약물 저장소 부분 내부에 놓여있는 경향이 있을 수 있으며, 다른 경우에는 유지 프레임 부분이 약물 저장소 부분의 내부, 외부, 위 또는 아래에 위치될 수 있다. 장치 본체를 형성하는데 사용되는 물질은 물 투과성일 수 있으며, 이에 따라 장치가 방광 내로 배치되면 가용화 유체 (예를 들어, 소변)가 약물 저장소 부분에 들어가 약물 저장소 부분에 함유된 항대사물, 면역조절제, 추가의 치료제, 기능적 작용제 또는 그의 조합의 비-액체를 형태를 가용화시킬 수 있다. 예를 들어, 실리콘 또는 또 다른 생체적합성 엘라스토머 물질이 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 장치 본체는 적어도 부분적으로 물-불투과성 물질로 형성될 수 있다.

[0178] 일부 실시양태에서, 장치 본체는 탄성, 생체적합성 중합체 물질로 제조된다. 물질은 비-재흡수성 또는 재흡수성일 수 있다. 비-재흡수성 물질의 예는 폴리(에테르), 폴리(아크릴레이트), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리(우레탄), 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(실록산), 폴리(에틸렌), 폴리(테트라플루오로에틸렌) 및 다른 플루오린화 중합체, 및 폴리(실록산)으로부터 선택된 합성 중합체를 포함한다. 재흡수성 물질, 특히 생분해성 또는 생침식성 중합체의 예는 폴리(아미드), 폴리(에스테르), 폴리(에스테르 아미드), 폴리(무수물), 폴리(오르토에스테르), 폴리포스파젠, 슈도 폴리(아미노산), 폴리(글리세롤-세바케이트), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리(카프로락톤), 폴리(카프로락톤) (PC) 유도체, 아미노 알콜-기재 폴리(에스테르 아미드) (PEA) 및 폴리(옥탄-디올 시트레이트) (POC), 및 다른 경화성 생체재흡수성 엘라스토머로부터 선택된 합성 중합체를 포함한다. PC-기재 중합



체는 엘라스토머 특성을 얻기 위해 추가의 가교제, 예컨대 리신 디이소시아네이트 또는 2,2-비스(e-카프로락톤-4-일)프로판이 요구될 수 있다. 상기 물질의 공중합체, 혼합물 및 조합이 또한 사용될 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, 장치 본체는 실리콘, 열가소성 폴리우레탄, 에틸 비닐 아세테이트 (EVA) 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 장치 본체는 2종의 상이한 열가소성 물질을 포함하며, 이 중 하나는 친수성 열가소성 폴리우레탄이고 약물 투과성이고, 다른 것은 약물-불투과성이다. 약물 불투과성 물질은 친수성 폴리우레탄, 친수성 폴리에스테르 및 친수성 폴리아미드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 장치 본체는, 미국 공개 2016/0310715에 기재된 바와 같이, 1종 이상의 이들 물질을 사용하여 압출 또는 공압출 공정에 의해 형성된 환상 튜브를 포함할 수 있다.

[0180] 약물 코어

[0181] 향대사물이 방광내 약물 전달 장치로부터 전달되는 실시양태에서, 약물은 다양한 형태로 장치 내에 수용될 수 있으며, 이는 장치가 방광 내 유체 (예를 들어, 소변) 내로 약물을 제어가능하게 방출시키는 특정한 메카니즘에 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물은 고체, 반-고체 또는 다른 비-액체 형태로 제공되며, 이는 유리하게는 장치가 사용되기 전에 약물의 안정한 저장을 용이하게 할 수 있고, 유리하게는 장치의 약물 페이스로드가 약물이 액체 용액 형태로 수용된 경우에 가능한 경우보다 더 적은 부피로 저장되는 것을 가능하게 할 수 있다. 한 실시양태에서, 비-액체 형태는 정제, 과립, 분말, 반고체 (예를 들어, 연고, 크림, 페이스트 또는 젤), 캡슐 및 그의 조합으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 약물은 복수의 정제, 예컨대 미국 특허 번호 8,343,516에 기재된 미니-정제 형태이다.

[0182] 예를 들어, 향대사물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서의 이러한 형태를 취할 수 있고, 제제화제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균, 발열원 무함유 물로의 구성을 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 수득된 분말 형태일 수 있다.

[0183] 한 실시양태에서, 향대사물은 장치 하우징 내 방출 개구로부터의 가용화된 향대사물의 방출을 제어하기 위한 점도 증진제를 포함하는 1종 이상의 부형제로 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 장치 저장소는 향대사물 및 점도 증진제 둘 다를 포함하나, 이들은 공동-제제화되는 것이 아니라 대신에, 예를 들어 개별 정제로서 저장소 내 별개의 영역에 제공된다. 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 적합한 점도 증진제는 제약 기술분야에 공지되어 있다. 실시양태의 일부 변형에서, 점도 증진제가 제공될 수 있으며, 예를 들어 우레아 또는 또 다른 삼투제로 제제화될 수 있다.

[0184] 한 실시양태에서, 향대사물은 용해도 증진제와 함께 개체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 용해도 증진제는 우레아이다. 한 실시양태에서, 우레아는 정제 또는 다른 고체 형태로 제공되고, 방광내 약물 전달 장치의 약물 저장소에 향대사물과 함께 로딩된다. 우레아는 또한 장치에 따라, 약물 저장소에서 삼투압의 생성을 용이하게 하기 위한 삼투제로서 기능할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 향대사물 및 삼투제는, 본원에 참조로 포함된 PCT WO 2015/026813 (Lee et al.)에 기재된 바와 같이, 약물 저장소의 상이한 영역 내에 위치되는 개별 정제 (또는 다른 고체 형태)로서 구성된다.

[0185] 일부 실시양태에서 장치는 약물 저장소 루멘을 포함할 수 있다. 이들 실시양태 중 일부에서, 각각의 약물 저장소 루멘은 1개 또는 여러개의 약물 정제 또는 다른 고체 약물 유닛을 보유할 수 있다. 한 실시양태에서, 장치는 수많은 별개의 약물 저장소 루멘 중에 약 10 내지 100개의 원통형 약물 정제, 예컨대 미니-정제를 보유한다. 특정 실시양태에서, 미니-정제는 각각 약 1.0 내지 약 3.3 mm, 예컨대 약 1.5 내지 약 3.1 mm의 직경 및 약 1.5 내지 약 4.7 mm, 예컨대 약 2.0 내지 약 4.5 mm의 길이를 가질 수 있다.

[0186] 약물 하우징

[0187] 본원에 기재된 방광내 장치로부터의 향대사물의 방출은 상이한 작용 메카니즘에 의해 구동 및 제어될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 약물은 방광내 약물 전달 장치로부터, 약물 하우징의 벽을 통한 확산에 의해, 약물 하우징의 벽 내 1개 이상의 규정된 개구를 통한 확산에 의해, 약물 하우징 내 개구를 통한 삼투압에 의해, 1개 이상의 일시적으로 형성된 마이크로채널을 통한 삼투압에 의해, 방광 내 소변과 접촉한 약물 제제의 침식에 의해, 또는 그의 조합에 의해 방출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물 방출은 장치 하우징의 일부를 규정하는 약물-투과성 중합체 또는 매트릭스 성분을 통한 약물 확산에 의해 제어된다. 한 실시양태에서, 장치는 약물-투과성 중합체 성분을 포함한다.

[0188] 벽의 두께를 포함한 하우징의 크기는 특히, 함유될 약물 (및 존재하는 경우 기능적 작용제) 제제 (들)의 부피,

장치 본체/하우징으로부터의 목적하는 약물 전달 속도, 신체 내 의도되는 장치 이식 부위, 장치에 대한 목적하는 기계적 완전성, 물 및 소변에 대한 목적하는 방출 속도 또는 투과성, 초기 방출의 개시 전 목적하는 유도 시간, 및 신체 내로의 목적하는 삽입 방법 또는 경로에 기초하여 선택될 수 있다. 하우징이 튜브인 실시양태에서, 너무 얇은 튜브 벽은 충분한 기계적 완전성을 가질 수 없고 동시에 너무 두꺼운 튜브 벽은 장치로부터의 초기 약물 방출에 대해 바람직하지 않게 긴 유도 시간을 경험할 수 있고/거나 유도 또는 다른 좁은 신체 내강을 통한 전달을 허용하기에 충분한 가요성을 가질 수 없으므로, 튜브 벽 두께는 튜브 물질의 기계적 특성 및 물 투과성에 기초하여 결정될 수 있다.

[0189] 일부 실시양태에서, 하우징은 약 2 mm 내지 약 5 mm의 내부 직경을 갖는 연장된 환상 튜브일 수 있다. 약물 및 존재하는 경우 기능적 작용제는 연장된 환상 튜브의 내부 직경과 실질적으로 동일한 직경을 갖는 고체 정제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 하우징은 약물을 포함하는 1개 이상의 제1 약물 유닛 및 약물의 방출을 용이하게 하는 기능적 작용제를 포함하는 1개 이상의 제2 약물 유닛을 포함한다. 제1 유닛 정제 중 1개 이상은 튜브의 루멘의 약 1 cm 내지 약 3 cm의 길이를 채울 수 있고, 제2 유닛 정제 중 1개 이상은 튜브의 루멘의 약 10 cm 내지 약 15 cm의 길이를 채울 수 있다. 한 실시양태에서, 제2 유닛(들)의 부피에 대한 제1 유닛(들)의 부피의 비는 약 0.05 내지 약 0.5이다. 정제 페이로드의 다른 길이 및 비도 고려된다.

[0190] 일부 실시양태에서, 하우징은 0.1 내지 0.4 mm의 벽 두께, 예컨대 0.2 mm의 벽 두께를 갖는 연장된 환상 튜브일 수 있다. 하우징 물질은 1종 이상의 생체적합성 엘라스토머를 포함할 수 있다. 하우징 물질은 하우징이 25A 내지 80A, 예컨대 25A, 50A, 65A, 70A 또는 80A의 듀로미터를 갖도록 선택될 수 있다.

[0191] 다양한 실시양태에서, 방광내 장치는 본원에 제공된 방법에 기재된 바와 같이 방광 내 소변 중 약물의 지속적인 치료상 유효한 농도를 생성하는 방광 내 약물의 농도를 달성하기 위해 연속적으로 또는 간헐적으로 약물을 방출시킬 수 있다. 예를 들어, 1시간 내지 1개월, 예를 들어 2시간 내지 2주, 6시간 내지 1주, 24시간 내지 72시간 등의 기간에 걸쳐. 특정 실시양태에서, 방광내 장치는 항대사물을 1 mg/일 내지 1000 mg/일, 예를 들어 20 mg/일 내지 300 mg/일 또는 25 mg/일 내지 300 mg/일의 양으로 방출시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 이들 방출 속도는 본원에 기재된 바와 같은 치료 기간에 걸쳐 제공된다. 특정 실시양태에서, 이들 방출 속도는 14일 내지 21일의 치료 기간에 걸쳐 제공된다.

[0192] 삼투 및 확산 시스템

[0193] 생체내 배치 후에, 장치는 약물을 방출시킨다. 방출은, 상기에 기재된 바와 같이, 장치의 내부와 외부 사이의 삼투압 구배로 인해 일어날 수 있으며, 약물은 삼투압 하에 장치 내 1개 이상의 오리피스 또는 통과 세공을 통과한다. 방출은 또한, 장치의 내부와 외부 사이의 약물 농도 구배로 인해 확산에 의해 일어날 수 있으며, 이에 의해 약물은 장치 내 1개 이상의 오리피스 또는 통과 세공 및/또는 장치의 약물-투과성 벽을 통과한다. 단일 장치 내 이들 방출 모드의 조합이 가능하고, 일부 실시양태에서 이는 어느 개별 모드로부터 용이하게 달성가능하지 않은 전체 약물 방출 프로파일을 달성하기 위해 바람직하다.

[0194] 장치가 고체 형태의 약물을 포함하는 일부 실시양태에서, 장치로부터의 약물의 용리는 장치 내 약물의 용해 후에 일어난다. 체액이 장치에 들어가고, 약물과 접촉하고, 약물을 가용화시키고, 이후에 용해된 약물은 삼투압 하에 또는 확산을 통해 장치로부터 확산되거나 또는 장치로부터 유동한다. 예를 들어, 약물은 장치가 방광에 배치되는 경우에 소변과의 접촉시에 가용화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하우징의 물 투과성 벽 부분은 수용액 중의 약물에 대해 투과성이어서, 가용화된 약물이 벽 부분을 통해 방출되도록 하며, 이는 또한 "벽-통과 확산"으로 본원에서 지칭된다. 장치가 이식된 후에, 물 또는 소변은 벽을 통해 투과하고, 저장소에 들어가고, 기능적 작용제 및/또는 약물을 가용화시킨다. 이어서, 약물은 장치의 내부와 외부 사이의 약물 농도 구배로 인해 제어된 속도로 직접 벽을 통해 확산한다. 예를 들어, 하우징 및/또는 임의의 물 또는 약물 투과성 벽 부분은 실리콘, 열가소성 폴리우레탄, 에틸렌-코-비닐 아세테이트 (EVA) 또는 그의 조합일 수 있다.

[0195] 일부 실시양태에서, 방광내 장치는 225 mg의 겐시타빈의 단위 농도를 함유할 수 있다. 이들 실시양태 중 일부에서, 장치는 7일 기간에 걸쳐 또는 3주 기간에 걸쳐 개체에게 약 100 내지 약 225 mg의 겐시타빈 (예를 들어, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 또는 약 220 mg의 항대사물)을 전달하도록 구성될 수 있다.

[0196] 특정한 실시양태에서, 약물 전달 장치는 W02014/145638 및 미국 공개 2016/0310715에 기재된 바와 같은 투과 시스템을 포함할 수 있으며, 상기 문헌은 둘 다 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 약물 전달 장치는 제1 벽 구조 및 친수성 제2 벽 구조에 의해 경계지어진 폐쇄 약물 저장소 루멘을 갖는 하우징; 및 약물 저장소 루멘에 함유된 항대사물을 포함하는 약물 제제를 포함하며, 여기서 제1 벽 구조는 물에 대해 투과성

또는 불투과성이고 약물에 대해 불투과성이고, 제2 벽 구조는 항대사물에 대해 투과성이다.

[0197] 일부 실시양태에서, 장치 하우징은, 약물 방출이 본질적으로 단지 제2 물질을 통해서만 일어나도록, 제1 벽 구조로서의 역할을 하는 제1 물질 및 제2 벽 구조로서의 역할을 하는 제2 물질로 제조된 장치의 약물 저장소를 경계짓고 규정하는 벽을 갖는다. 한 실시양태에서, 장치는 개구를 포함하지 않고; 약물 방출은 단지 제2 벽 구조를 통한 확산에 의해서만 이루어진다. 본원에 사용된 용어 "약물에 대해 불투과성" 및 "물에 대해 불투과성"은, 본질적으로 어떤 약물 또는 물도 치료제 방출 기간에 걸쳐 벽 구조를 통해 방출되지 않도록, 벽 구조가 약물에 대해 또는 물에 대해 실질적으로 불투과성인 것을 지칭한다. 방광에서 사용하는 경우에, 장치는 환자에 대한 불편감 및 자극을 피하거나 완화시키기 위해 배뇨권 수축 동안 순응적 (즉 용이하게 유연함, 부드러운 촉감)인 것이 바람직하다. 따라서, 구축의 제1 및 제2 물질의 듀로미터는 설계 고려사항이고, 높은 듀로미터 물질의 비율은 주어진 크기의 장치 하우징을 방광에서 적합하게는 순응적이도록 유지하면서 그를 구축하는데 있어 제한될 수 있다. 예를 들어, 테코필릭(Tecophilic)<sup>TM</sup> 열가소성 폴리우레탄 (루브리졸 코포레이션)은 70A 초과, 예컨대 80A 내지 65D의 쇼어 경도를 가질 수 있으며, 실리콘 튜빙은 50A 내지 70A의 쇼어 경도를 가질 수 있다. 따라서, 전적으로 물-팽윤 친수성, 약물-투과성 제2 물질로 이루어진 장치를 제조하는 것보다는, 이들 2종의 상이한 중합체 물질의 조합을 이용하는 것이 유리할 수 있다.

[0198] 제1 및 제2 벽 구조의 배열은 다양한 형태를 취할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 벽 구조는 원통형 튜브이고 제2 벽 구조는 원통형 튜브의 적어도 1개의 단부에 배치된 단부 벽이거나, 또는 제1 벽 구조 및 제2 벽 구조는 서로 인접하여 함께 원통형 튜브를 형성한다. 즉, 약물 방출은 폐쇄 장치 하우징의 부분을 규정하는 약물-투과성 성분을 통한 약물 확산에 의해 제어된다. 약물-투과성 벽 구조는 장치로부터의 제어된 약물 확산의 목적하는 속도를 제공하기 위해 위치되고, 치수화되고, 그러한 물질 특성을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 약물 투과성 벽은, 임의로 내부 세척기와 외부 세척기 사이에 샌드위치되어 있는 튜브의 단부 또는 그 근처의 튜브의 루멘에 안정화된 디스크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 약물 투과성 벽은 관형 하우징의 측벽의 일부 또는 관형 하우징의 단부에 위치한 단부 플러그의 일부이다.

[0199] 물 투과성 물질로 형성된 길이 및 폭, 예를 들어 벽 부분은 장치 하우징에 의해 규정된 저장소 내로의 물 유동의 목적하는 속도를 제공하기 위해 선택된다. 한 실시양태에서, 물 투과성 벽 부분의 폭은 루멘 축에 수직인 단면에서 볼 때 벽을 규정하는 아크 각도에 의해 정량화될 수 있다. 장치 하우징의 물 투과성 영역(들)은, 삼투성 수팽윤도의 선택 면적 및 따라서 그에 대한 속도를 제공하고, 유리하게는 적합한 생체적합성 엘라스토머로 형성된 장치의 적합한 전체 치수 및 탄성을 유지하도록 제어될 수 있다. 유리하게는 공압출 공정에 의해 장치 하우징을 형성함으로써, 물 투과성 영역(들)의 구조적 변형이 통상적인 공압출 장비를 사용하여 가공 파라미터의 선택에 의해 생성될 수 있으며, 이에 의해 유익하게는 다수 구조의 장치 구성을 비용-효과적으로 제조하는 능력을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 물 투과성 영역(들)의 길이는 장치의 전체 길이의 단지 한 부분만을 따라 연장된다. 이러한 한 실시양태에서, 따라서 연장 기간에 걸쳐 바람직한 수준으로 약물 방출의 속도를 유지하면서 물 투과성 영역(들)의 보다 큰 아크 각도가 사용될 수 있다.

[0200] 일부 실시양태에서, 벽은 벽의 원주에 걸쳐 다양한 두께를 가질 수 있고, 예를 들어 약물 투과성 부분은 약물 불투과성 부분의 두께 미만인 두께를 가질 수 있다. 더욱이, 보다 얇은 약물 투과성 벽 구조는 인접한 보다 두꺼운 약물 불투과성 벽 구조에 비해 다양한 위치에 배치될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물 방출은 폐쇄 장치 하우징의 부분을 규정하는 약물-투과성 성분을 통한 약물 확산에 의해 제어된다. 약물-투과성 벽 구조는 장치로부터의 제어된 약물 확산의 목적하는 속도를 제공하기 위해 위치되고, 치수화되고, 그러한 물질 특성을 가질 수 있다.

[0201] 일부 실시양태에서, 약물 전달 장치는 서로 인접하여 함께 약물 저장소 루멘을 규정하는 튜브를 형성하는 제1 벽 구조 및 제2 벽 구조를 포함하는 하우징; 및 약물 저장소 루멘에 함유된 약물을 포함하며, 여기서 (i) 제2 벽 구조, 또는 제1 벽 구조 및 제2 벽 구조 둘 다는 물에 대해 투과성이고, (ii) 약물이 제2 벽 구조를 통한 확산에 의해 생체내 방출되도록, 제1 벽 구조는 약물에 대해 불투과성이고 제2 벽 구조는 약물에 대해 투과성이고, (iii) 제2 벽 구조는 튜브의 세로축에 대해 수직인 단면에서 튜브의 단면적의 90 퍼센트 미만을 구성하고, (iv) 제1 벽 구조는 제1 폴리우레탄 조성물을 포함한다.

[0202] 일부 실시양태에서, 장치는 제1 폐쇄 단부와 제2 폐쇄 단부 사이에 연장되어 있는 약물 저장소 루멘을 갖는 연장된 탄성 하우징; 및 약물 저장소 루멘에 함유된 약물을 포함하며, 여기서 (i) 하우징은 전적으로 약물에 대해 불투과성인 제1 물질로 형성된 제1 환상 분절, 및 적어도 부분적으로 약물에 대해 투과성인 제2 물질로 형성된 제2 환상 분절을 포함하고, 제2 환상 분절 내 제2 물질을 통한 확산에 의해 약물을 생체내 방출시키도록 구성된

관형 벽 구조를 포함하고, (ii) 제1 환상 분절은 제1 단부를 갖고, 이는 제2 환상 분절의 제1 단부와 일체로 형성 및 연결된다.

- [0203] 일부 실시양태에서, 약물 저장소 루멘을 규정하는 벽은 다양한 두께를 가질 수 있다. 상이한 두께의 벽을 갖는 하우징은 하우징의 가요성, 압축성 또는 둘 다를 개선시킬 수 있다. 상이한 벽 두께는 또한 약물 저장소 루멘에 고체 약물 유닛을 고정하는데 도움을 줄 수 있다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 방광내 장치 본체 또는 하우징은 어셈블리 공정 동안 약물 페이로드에 의한 약물 저장소의 로딩 후 밀봉을 필요로 하는 개구부를 (예를 들어, 환상 튜브의 대향 단부에) 포함할 수 있다. 단일체 하우징 및 모듈 하우징 유닛을 포함한 하우징의 임의의 이들 규정된 개구부 또는 단부는 목적하는 경우에 밀봉되어 개구부를 폐쇄할 수 있다. 이러한 밀봉은 밀봉 물질 또는 구조로 달성될 수 있다. 밀봉 구조는 특히 금속, 예컨대 스테인레스 스틸, 중합체, 예컨대 실리콘, 세라믹 또는 사파이어, 또는 접착제, 또는 그의 조합을 포함한 생체적합성 물질로 형성될 수 있다. 밀봉 물질 또는 구조는 생분해성 또는 생침식성일 수 있다. 한 실시양태에서, 의료 등급 실리콘 접착제 또는 다른 접착제는 유체 또는 작동가능한 형태로 개구부 내로 로딩된 다음, 하우징 개구부 내에서 경화되어 그를 밀봉한다. 일부 실시양태에서, 하우징은 장치로부터의 약물의 방출을 위한 1개 이상의 미리 규정된 개구를 포함한다. 이들 약물-방출 개구는 상기 정의된 밀봉되는 개구부가 아니다. 다른 실시양태에서, 하우징은 미리 규정된 약물-방출 개구를 포함하지 않는다.
- [0205] 일부 실시양태에서 장치는 미리 규정된 약물 방출 개구 (즉, 오리피스) 없이 약물을 방출시킨다. 미리 규정된 약물-방출 개구가 없는 장치로부터의 약물 방출은 확산 또는 삼투압에 의해 구동될 수 있다. 이러한 적합한 "오리피스 부재" 방출 시스템의 예는 PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2014/144066 (TB 130) 및 미국 특허 출원 공개 번호 2014/0276636 (TB 134)에 기재되어 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다.
- [0206] 특정한 실시양태에서, 약물 전달 장치는 미국 공개 2016/0199544, 미국 특허 8,679,094 및 미국 공개 2016/0008271에 기재된 바와 같은 삼투 시스템을 포함할 수 있으며, 상기 문헌은 본원에 참조로 포함된다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 장치는 저장소를 규정하는 하우징; 저장소 내에 함유된, 약물을 포함하는 제1 유닛; 및 저장소 내에 제1 유닛과 별개의 위치에 함유된, 하우징으로부터 약물의 생체내 방출을 용이하게 하는 기능적 작용제를 포함하는 제2 유닛을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 유닛은 적어도 1종의 약물 (예를 들어, 항대사물, 예컨대 겐티아민)을 포함하는 1개 이상의 고체 정제를 포함하고, 제2 유닛은 1개 이상의 고체 정제 (예를 들어, 삼투제, 예컨대 우레아를 포함함)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하우징은 제1 및 제2 유닛의 모든 고체 정제가 정렬 및 함유된 루멘 (즉, 저장소)을 갖는 연장된 엘라스토머 튜브 형태이다. 고체 정제의 직경은 루멘의 직경과 실질적으로 동일할 수 있다.
- [0208] 삼투성 방출이 목적하는 약물 방출 모드인 경우에, 제2 유닛 내 기능적 작용제는 약물의 삼투성 방출을 용이하게 하는 삼투제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 삼투제는 약물보다 더 높은 용해도를 가질 수 있어서, 삼투제가 약물의 가용화 및/또는 후속 방출을 촉진하도록 한다. 이것은 유익하게는 삼투성 전달-기반 장치로부터, 저용해도 약물 또는 전형적으로 단지 확산을 통해서만 전달되는 다른 약물의 전달을 가능하게 한다. 장치는 삼투압 구배를 달성하기 위해 충분한 부피의 기능적 작용제 및/또는 약물이 가용화되는 유도 기간을 나타낼 수 있다.
- [0209] 후속적으로, 장치는 연장된 기간 동안 0차 방출 속도를 나타내고, 이어서 붕괴 기간에 걸쳐 감소된 비-0차 방출 속도를 나타낼 수 있다. 목적하는 전달 속도는 물 투과성 벽의 표면적 및 두께; 벽을 형성하는데 사용된 물질의 물에 대한 투과성; 개구의 형상, 크기, 수 및 배치; 및 약물 및 기능적 작용제의 용해 프로파일을 포함하나 이에 제한되지는 않는 장치의 다양한 파라미터를 제어/선택함으로써 달성될 수 있다.
- [0210] 본원에 기재된 장치는 또한 확산 단독을 통해 또는 삼투성 방출과 조합된 확산을 통해 약물을 방출시키도록 구성될 수 있다. 장치는 가용화된 약물이 하우징의 부분 또는 그 안의 1개 이상의 개구를 통과하는 것이 가능하도록 구성될 수 있다.
- [0211] 대안적으로, 또는 물 투과성 벽 부분과 조합하여, 하우징은 생체내에서 유체가 저장소에 들어가는 것을 허용하도록 구성된 적어도 1개의 개구를 포함할 수 있다. 하우징은 또한 가용화된 약물이 통과하는 것을 허용하도록 구성된 1개 이상의 개구 또는 통과 세공을 포함할 수 있다.
- [0212] 삼투 시스템의 일부 실시양태에서, 장치 하우징은 물 투과성인 제1 엘라스토머 물질 및 물 불투과성인 제2 엘라스토머 물질을 포함하며, 여기서 둘 다의 물질은 하우징에 함유된 약물에 대해 불투과성이도록 선택된다.
- [0213] 도 8A-8C는 본원에 기재된 방법에 유용한 방광내 장치의 한 실시양태를 예시한다. 장치 (100)는 약물 저장소



부분 (102) 및 유지 프레임 부분 (104)을 포함한다. 도 8A에서, 장치 (100)는 개체의 방광 내 유지에 적합한 비교적 확장된 형상으로 제시된다. 도 8C에서, 장치 (100)는, 예를 들어 요도 내로의 및 요도를 통한 삽입 및 환자의 방광 내로의 삽입을 위한 방광경 또는 다른 카테터와 같은 배치 기기 (200)의 작동 채널 (202)을 통한 배치를 위해 비교적 더 낮은-프로파일 형상으로 제시된다. 방광 내로의 배치 (장치의 방출) 후에, 장치 (100)는 방광에 약물 전달 장치를 유지하기 위해 비교적 확장된 형상을 취할 수 있다. 예시된 실시양태에서, 약물 전달 장치 (100)의 약물 저장소 및 유지 프레임 부분 (102), (104)은 종방향으로 정렬되고, 그의 길이를 따라 서로 일체로 형성되거나 또는 다르게는 커플링된다.

[0214] 약물 전달 장치 (100)는 약물 저장소 루멘 (108) 및 유지 프레임 루멘 (110)을 규정하는 탄성 또는 가요성 장치 본체 (106)를 포함한다. 약물 저장소 루멘 (108)은 복수의 고체 약물 유닛 (112)의 형태인 약물 (예를 들어, 항대사물)을 수용하도록 구성되어 약물 저장소 부분 (102)을 형성한다. 인접한 약물 유닛 (112) 사이에 형성된 간극 (116) 또는 틈은 약물 정제 (112)가 서로 관련하여 이동하는 것을 허용하여 장치 (100)가 고체 형태의 약물이 로딩되어 있음에도 불구하고 가요성이도록 한다. 유지 프레임 루멘 (110)은 유지 프레임 (114)을 수용하도록 구성되어 유지 프레임 부분 (104)을 형성한다.

[0215] 도 8B의 단면도에 제시된 바와 같이, 장치 본체 (106)는 약물 저장소 루멘 (108)을 규정하는 튜브 또는 벽 (122) 및 유지 프레임 루멘 (110)을 규정하는 튜브 또는 벽 (124)을 포함한다. 튜브 (122), (124) 및 루멘 (108), (110)은 실질적으로 원통형일 수 있고, 이때 약물 저장소 루멘 (108)은 유지 프레임 루멘 (110)보다 비교적 더 큰 직경을 갖지만, 예를 들어 전달될 약물의 양, 유지 프레임의 직경, 및 배치 고려사항, 예컨대 배치 기기의 내부 직경에 기초하여 다른 구성이 선택될 수도 있다. 장치 본체 (106)는, 튜브 (122), (124)의 개별 구축 및 어셈블리가 가능하지만, 예컨대 성형 또는 압출을 통해 일체로 형성될 수 있다. 유지 프레임 루멘 (110)을 규정하는 벽 (124)은 약물 저장소 루멘 (108)을 규정하는 벽 (122)의 전체 길이를 따라 연장될 수 있어서, 제시된 바와 같이 유지 프레임 루멘 (110)이 약물 저장소 루멘 (108)과 동일한 길이를 갖도록 하지만, 다른 실시양태에서는 한 벽이 다른 벽보다 더 짧을 수도 있다. 추가로, 2개의 벽 (122), (124)은 예시된 실시양태에서 장치의 전체 길이를 따라 부착되지만, 간헐적 부착이 사용될 수도 있다.

[0216] 도 8A에 제시된 바와 같이, 약물 저장소 루멘 (108)에는 연속 배열의 수많은 약물 유닛 (112)이 로딩된다. 예를 들어, 약 10 내지 약 100개의 약물 유닛 (112), 예컨대 약 20 내지 약 80개의 약물 유닛 (112)이 로딩될 수 있다. 약물 유닛은, 예를 들어 정제, 비드 또는 캡슐일 수 있다. 저장소의 크기 및 약물 유닛에 따라 본질적으로 임의의 수의 약물 유닛이 사용될 수 있다. 약물 저장소 루멘 (108)은 약물 저장소 루멘 (108)의 대향 단부에 비교적 원형인 개구부로서 제시된 개방 단부 (130) 및 (132)를 포함한다. 개구부 중 적어도 1개는 장치 로딩 및 어셈블리 동안 약물 저장소 루멘 (108) 내로 배치될 약물 유닛 (112)에 대해 유입부를 제공한다.

[0217] 단부 플러그 (120)는 약물 유닛 (112)의 로딩 후 개구부 (130) 및 (132)를 차단한다. 단부 플러그 (120)는 원통형일 수 있고, 마찰 결속 및/또는 접착제 또는 다른 고정 수단에 의해 약물 저장소 루멘 (108)에 고정될 수 있다. 각각의 단부 플러그 (120)는 예시된 바와 같은 개구 (118)를 포함하여, 약물 저장소 루멘 (108)으로부터 약물을 방출시키기 위한 통로를 제공한다. 일부 대안적 실시양태에서, 단부 플러그 중 단지 1개만이 개구를 포함한다. 일부 다른 대안적 실시양태에서, 단부 플러그 중 어느 것도 개구를 포함하지 않고, 그러한 실시양태 중 일부에서, 튜브 벽 (122)은 그를 통한 약물의 방출을 위해 규정된 개구를 포함한다.

[0218] 유지 프레임 루멘 (110)에는, 도 8A에 제시된 중첩 코일 형상으로 (열적으로) 형상-설정된 탄성 와이어, 예컨대 니티놀 와이어일 수 있는 유지 프레임 (114)이 로딩된다. 유지 프레임 (114)은, 장치 (100)가 비교적 더 낮은-프로파일 형상으로 신체 내에 도입되도록 하고, 장치 (100)가 신체 내부에 있으면 비교적 확장된 형상으로 돌아가도록 허용하며, 장치가 예상 힘, 예컨대 배뇨근의 수축 및 배뇨와 연관된 유체역학력에 반응하여 신체 내에서 비교적 더 낮은-프로파일 형상을 취하는 것을 방해하는 탄성 한계 및 계수를 가질 수 있다.

[0219] 침식-기반 시스템

[0220] 저-용해도 약물을 포함하는 정제로 사용될 수 있는 일부 실시양태에서, 약물은 정제 면이 노출된 채로 장치에 고정된 정제 형태로 제공되어, 장치로부터의 약물의 방출이 미국 특허 번호 9,107,816에 기재된 바와 같이 제어된 침식/용해에 의해 일어나도록 한다. 일부 실시양태에서, 장치는 모듈 하우징을 포함할 수 있다. 모듈 하우징은 전형적으로 적어도 2개의 개별 하우징 유닛으로부터 형성되고, 각각의 유닛은 적어도 1개의 고체 약물 유닛을 수용하고 있다. 각각의 하우징 유닛을 형성시키는 물질은 고체 약물 유닛을 수용할 수 있는 적어도 1개의 약물 저장소 루멘을 규정한다. 약물 저장소 루멘은 1개 이상의 규정된 개구부를 가질 수 있다. 예를 들어, 약물 저장소 루멘은 2개의 대향 개구부를 가질 수 있으며, 이들은 그 안에 수용된 적어도 1개의 고체 약물 유닛의

상응하는 대향 단부 표면을 노출시킨다. 특정 실시양태에서, 모듈 하우스징 내 적어도 2개의 개별 하우스징 유닛은 유지 프레임에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 연결된다. 일부 실시양태에서, 모듈 하우스징 유닛은 유지 프레임 상에 배치되어 "팔찌" 설계를 형성할 수 있다. 장치는 1개의 하우스징 유닛 또는 복수의 하우스징 유닛을 가질 수 있다. 하우스징 유닛의 수는 단지 이들이 연결되는 유지 프레임의 크기에 의해서만 제한될 수 있다.

[0221] 일부 실시양태에서, 개별 하우스징 유닛 중 1개 이상은 유지 프레임 루멘을 포함하며, 이를 통해 공유된 유지 프레임은 연장된다. 특정 실시양태에서, 각각의 하우스징 유닛의 유지 프레임 루멘 및 약물 저장소 루멘은 서로 평행하게 배열된다. 특정한 실시양태에서, 각각의 하우스징 유닛의 유지 프레임 루멘 및 약물 저장소 루멘은 서로 수직으로 배열된다. 추가 실시양태에서, 각각의 하우스징 유닛의 유지 프레임 루멘 및 약물 저장소 루멘은 0° (평행) 및 90° (수직) 이외의 다른 각도, 예컨대 5, 10, 30, 45, 60 또는 85° 로 배열된다. 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 장치는 하기 구성 중 적어도 2개를 갖는 2개 이상의 하우스징 유닛을 포함한다: (1) 유지 프레임 루멘 및 약물 저장소 루멘이 실질적으로 서로 평행하게 배열된 것, (2) 유지 프레임 루멘 및 약물 저장소 루멘이 실질적으로 서로 수직으로 배열된 것, 및 (3) 유지 프레임 루멘 및 약물 저장소 루멘이 0° (평행) 및 90° (수직) 이외의 다른 각도로 배열된 것.

[0222] 통합된 실리콘-약물 전달 시스템

[0223] 일부 실시양태에서, 장치는 전문이 본원에 참조로 포함된 W02015/200752에 기재된 바와 같은 탄성 중합체-약물 매트릭스를 포함할 수 있다.

[0224] 다수의 방출 부분을 갖는 장치

[0225] 특정한 실시양태에서, 장치는 적어도 2개의 약물 방출 부분을 포함하며, 전문이 본원에 참조로 포함된 W02011/031855에 기재된 바와 같이 적어도 1개의 방출 부분은 또 다른 방출 부분과 상이한 속도로 약물을 방출시킨다. 방출 부분은 특히, 상이한 구성을 가짐으로써, 상이한 약물 제제를 수용함으로써, 또는 상이한 방출 메커니즘을 사용함으로써, 또는 그의 조합에 의해 상이한 방출 속도를 달성할 수 있다. 방출 부분은 목적하는 방출 프로파일을 달성하기 위해 조합될 수 있다. 예를 들어, 장치는 특히, 초기 방출의 개시 전에 상이한 유도 또는 지체 시간을 나타내는 방출 부분, 방출의 개시 후에 상이한 속도로 또는 상이한 방출 곡선에 따라 약물을 방출시키는 방출 부분, 또는 약물 부하가 실질적으로 고갈되기 전에 상이한 기간 동안 약물을 방출시키는 방출 부분, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 이질적인 방출 부분은 전체로서의 약물 전달 장치로부터의 목적하는 방출 프로파일, 예컨대 비교적 짧은 초기 지체 시간을 나타내고 이후 연장된 기간에 걸쳐 비교적 일정한 속도로 연속 방출을 나타내는 방출 프로파일을 달성하기 위해 조합될 수 있다.

[0226] 일부 실시양태에서, 장치에는 통상적인 약물 정제보다 크기가 더 작을 수 있는 수많은 고체 약물 정제 형태의 약물이 로딩된다. 장치가 약물의 신체 내로의 방출을 제어하기 때문에, 약물 그 자체는 약물 방출을 제어하는 부형제를 거의 또는 전혀 포함하지 않을 수 있다. 대신에, 약물 정제에 존재하는 부형제는 주로 또는 완전히 생체내 정제화 과정 또는 가용화를 용이하게 하기 위해 존재할 수 있다. 따라서, 장치는 부피 또는 중량 기준으로 높은 약물 페이로드를 제공할 수 있으며, 그런데도 장치는 최소 침습성 방식으로의 생체내 배치를 위해 충분히 작을 수 있다.

[0227] 약물 하우스징은 또한 이식되었을 때 또는 생체내 가용화 후 액체 또는 반-고체 형태의 약물의 방출을 허용한다. 벽은 약물 하우스징을 통해 그의 전체 길이를 따라 약물 유출을 허용하는 약물-투과성 물질로부터 형성될 수 있다. 벽은 또한 적어도 부분적으로 약물 형태에 따라 약물에 대해 반-투과성인 물질로부터 형성될 수 있다. 예를 들어, 벽은 한 형태, 예컨대 하전된 형태의 약물에 대해서는 투과성일 수 있지만, 또 다른 형태, 예컨대 비하전된 형태의 약물에 대해서는 투과성이 아닐 수 있다 (예를 들어, 염기 형태 대 염 형태). 벽은 또한 완전히 약물이 약물 하우스징을 빠져나가는 것을 허용하도록 형성된 1개 이상의 개구부 또는 통로를 포함할 수 있다.

[0228] 약물 하우스징은 수많은 고체 약물 정제 형태의 약물을 수용하며, 이들은 약물 하우스징 내에 연속 배열로 정렬되고, 약물 하우스징의 대향 단부 상의 진입 개구부를 폐쇄하는 밀봉 구조, 예컨대 플러그로 약물 하우스징 내에 봉입된다. 인접 약물 정제 사이에 형성된 간극 또는 틈은 약물 정제가 서로 관련하여 이동하는 것을 허용하여 장치가 고체 형태의 약물이 로딩되어 있음에도 불구하고 가요성하도록 한다.

[0229] 약물 부분은 본원에 기재된 특징 또는 구성의 임의의 조합을 가질 수 있으며, 이는 개구가 제공될 수 있거나, 생략될 수 있거나, 통과 세공으로 대체될 수 있거나 또는 추가의 개구 또는 통과 세공으로 증대될 수 있다는 것; 하우스징이 개방-셀 구조 또는 폐쇄-셀 구조를 갖는 다공성 벽을 가질 수 있다는 것; 1개 이상의 분해성 타이핑 구조 또는 방출 조정 구조가 하우스징과 회합될 수 있다는 것, 또는 그의 임의의 조합을 의미한다.

- [0230] 약물 정제는 약물 하우징의 구성에 따라, 연속 배열 이외의 다른 임의의 배열로 정렬될 수 있다. 약물 정제는 예시된 바와 같은 전체 약물 하우징 이외의 다른 약물 하우징의 임의의 부분을 채울 수 있다. 충전 물질, 예컨대 실리콘 접착제가 사용되어 약물 정제가 로딩되지 않은 약물 하우징의 임의의 부분을 채울 수 있거나, 또는 공기가 사용되어 장치의 부력을 증가시킬 수 있다. 약물 정제의 조성은 동일할 수 있거나 또는 장치에 따라 달라질 수 있다. 약물은 또한 약물 정제 이외의 다른 형태, 예컨대 다른 액체, 반-고체 또는 고체 형태 (예를 들어, 파립)일 수 있다.
- [0231] 특정한 실시양태에서, 약물 전달 장치는 단일 유지 부분과 회합된 적어도 2개의 별개의 또는 분리된 약물 부분을 포함한다. 약물 부분은 각각 유지 부분과 회합된 개별 약물 하우징일 수 있거나, 또는 약물 부분은 유지 부분과 회합된 단일 약물 하우징 내의 개별 영역일 수 있다.
- [0232] 각각의 약물 부분은 약물 하우징의 벽의 부분, 및 약물 부분을 제2 약물 부분으로부터 분리시키는 적어도 1개의 파티션 구조에 의해 규정될 수 있다. 파티션 구조는 하우징 내로 삽입된 플러그, 예컨대 특히 원통, 구체 또는 디스크일 수 있으며, 이는 그의 크기로 인해 제자리에 고정되거나 접착제로 고정된다. 파티션 구조는 또한, 예컨대 성형에 의해 안에 직접적으로 형성된 하우징의 부분일 수 있다.
- [0233] 적어도 2개의 별개의 부분을 갖는 장치는 상응하는 수의 약물 저장소로부터의 적어도 2종의 약물 페이로드의 제어 방출에 적합할 수 있다. 2개의 별개의 부분은 본원에 기재된 바와 같은 동일한 구성 또는 상이한 구성을 가질 수 있다. 2종의 약물 페이로드는 서로 동일할 수 있거나, 또는 특히 함량, 예컨대 활성 성분 함량 또는 부형제 함량; 형태, 예컨대 염 형태 또는 염기 형태; 상태, 예컨대 액체, 반-고체 또는 고체 상태; 또는 그의 조합과 관련하여 서로 상이할 수 있다. 따라서, 2개의 별개의 부분은 2종의 약물 페이로드를 동일한 시간 또는 상이한 시간에, 동일한 속도 또는 상이한 속도로, 동일한 방출 메카니즘 또는 상이한 방출 메카니즘을 통해, 또는 그의 임의의 조합으로 방출시킬 수 있다.
- [0234] 예를 들어, 한 약물 부분은 이식 후에 비교적 신속하게 그의 약물 페이로드를 방출시키도록 구성될 수 있고, 또 다른 약물 부분은 방출 시작 전에 유도 시간을 경험하도록 구성될 수 있거나, 또는 그의 조합이다. 상이한 약물 부분 내 2종의 페이로드의 방출의 개시는 단계적일 수 있다. 신속 방출 약물 부분의 예는 비교적 빠르게 작용하는 삼투 펌프로서 작동하는 약물 부분, 예컨대 비교적 더 얇은 벽을 갖는 실리콘 튜브, 신속 방출 형태, 예컨대 액체 형태 또는 특별히 제제화된 고체 형태의 약물이 로딩된 약물 부분, 비교적 빠르게 작용하는 분해성 타이밍 구조와 회합된 약물 부분, 또는 그의 조합을 포함한다. 따라서, 장치는 초기 급성 단계 동안 및 유지 단계 동안 약물을 방출시킬 수 있다.
- [0235] 또 다른 예로서, 한 약물 부분은 다른 약물 페이로드보다 비교적 더 빠른 속도로 그의 약물 페이로드를 방출시키도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 한 약물 부분은 이식 후 비교적 곧 개시되는 확산성 방출을 위해 낮은 수용해도를 갖는 약물 페이로드를 수용할 수 있고, 또 다른 약물 부분은 유도 기간 후 삼투성 방출을 위해 고도로 수용성인 약물 페이로드를 수용할 수 있다. 또 다른 예로서, 한 약물 부분은 빠르게 작용하는 분해성 타이밍 막을 갖는 개구를 통한 신속 방출을 위해 액체 상태의 약물 페이로드를 수용할 수 있고, 또 다른 약물 부분은 생체내 가용화 후 느린 방출을 위해 고체 정제의 또 다른 약물 페이로드를 수용할 수 있다. 또 다른 예로서, 한 약물 부분은 비교적 고체인 벽을 가질 수 있으며, 반면에 또 다른 약물 부분은, 확산으로 인해 방출 속도를 증가시킬 수 있는, 그의 벽을 통해 형성된 수많은 개구 또는 세공을 가질 수 있거나, 또는 벽을 통한 물 또는 약물의 증가된 투과로 인해 방출 속도를 증가시킬 수 있는 폐쇄-셀 다공성 벽을 가질 수 있다.
- [0236] 방출 부분은 목적하는 방출 프로파일을 달성하기 위해 조합될 수 있다. 예를 들어, 장치는 특히, 초기 방출의 개시 전에 상이한 유도 또는 지체 시간을 나타내는 방출 부분, 방출의 개시 후에 상이한 속도로 또는 상이한 방출 곡선에 따라 약물을 방출시키는 방출 부분, 또는 약물 부하가 실질적으로 고갈되기 전에 상이한 기간 동안 약물을 방출시키는 방출 부분, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 이질적인 방출 부분은 전체로서의 약물 전달 장치로부터의 목적하는 방출 프로파일, 예컨대 비교적 짧은 초기 지체 시간을 나타내고 이후 연장된 기간에 걸쳐 비교적 일정한 속도로 연속 방출을 나타내는 방출 프로파일을 달성하기 위해 조합될 수 있다.
- [0237] 단일 장치에서 다수의 별개의 약물 부분을 조합함으로써, 장치는 항대사물의 목적하는 방출 프로파일을 나타낼 수 있다. 전체로서의 장치로부터의 방출 프로파일은, 예를 들어 방출의 개시 전에 최소 지체 시간을 나타내는 제1 부분, 삼투압 구배가 발생함에 따라 짧은 유도 기간을 나타내는 제2 부분, 및 분해성 구조가 용해 또는 분해됨에 따라 개시 전에 보다 긴 지연을 나타내는 제3 부분을 갖는 별개의 부분의 방출 프로파일의 합계일 수 있다. 방출이 어느 한 부분으로부터 시작되면, 방출 속도는 연장된 기간 동안 비교적 0차일 수 있고, 이후 붕괴 기간이 이어질 수 있다. 3개의 별개의 부분은 예이며, 목적하는 방출 프로파일을 달성하기 위해 별개의 부분의

임의의 수 또는 조합이 사용될 수 있다는 것이 주목되어야 한다.

- [0238] 상이한 약물 부분은 단일 관형 하우징 내에서 단지 분리된 영역이기 때문에, 장치는 유리하게는 구축 및 배치하기에 비교적 단순할 수 있지만, 상이한 약물 부분은 상이한 약물 페이로드, 개구 배치 및 분해성 타이밍 구조로 인해 상이한 방출 프로파일을 나타낸다. 약물 부분이, 예를 들어 상이한 물질, 두께 또는 다공성 셀 구조의 벽을 사용하는 다른 실시양태에서, 하우징은 그의 길이에 따라 달라질 수 있거나 또는 개별 약물 하우징이 사용될 수 있다. 따라서, 제어 방출은 소정 범위의 방식으로 달성될 수 있다.
- [0239] 겔
- [0240] 또 다른 실시양태에서, 코팅 물질은 방광 벽에 (예를 들어, 방광 내부 요로상피의 영역에) 방광내로 적용될 수 있으며, 여기서 코팅 물질은 항대사물 또는 다른 약물 및 방광 벽에 대한 코팅 물질의 부착을 촉진하는 1종 이상의 부형제 물질을 포함하고, 치료 기간에 걸쳐 약물의 연속 제어 방출을 제공한다. 코팅 물질은 점막접착제 제제, 예컨대 겔, 연고, 크림, 페이스트, 필름, 에멀전 겔, 정제, 중합체 또는 그의 조합일 수 있다. 점막접착제 제제 중합체는 히드로겔 또는 친수성 중합체, 폴리카르보필 (즉, 카르보폴 등), 키토산, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 락틴, 폴리에틸렌글리콜화 중합체, 셀룰로스 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 적합한 셀룰로스는 메틸 셀룰로스 (MC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 또는 그의 조합을 포함한다. 코팅 물질은 침투 증진제를 포함할 수 있다. 침투 증진제의 비제한적 예는 디메틸 술폭시드 (DMSO), 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (NaCMC), 지질, 계면활성제 또는 그의 조합을 포함한다. 코팅 물질은 코팅 물질이 방광 벽에 결속하도록 방광에 배치될 수 있다.
- [0241] 코팅 물질은 배치 기기를 사용하여 방광에 배치될 수 있다. 배치 기기는 의도된 이식 부위에 도달하기 위해 신체의 천연 루멘을 탐색하도록 설계된 임의의 장치일 수 있다. 방광에의 배치를 위해, 배치 기기는 환자의 요도를 통과하여 방광에 이르도록 사이징 및 형성된다. 배치 기기는 공지된 장치, 예컨대 카테터 또는 방광경, 또는 특별히 설계된 장치일 수 있다. 배치 기기는 코팅 물질을 신체 내로 배치하는데 사용되고, 후속적으로 신체로부터 제거되어, 신체에 코팅 물질이 온전하게 이식되도록 둔다. 그렇게 이식되면, 코팅 물질은 연장된 기간 동안 약물을 신체 내로 방출시킬 수 있다. 본원에 기재된 임의의 장치 또는 약물을 다른 천연 루멘을 통해 신체의 다른 부분 내로 배치하는데 비슷한 절차가 사용될 수 있다. 예를 들어, 배치 기기가 사용되어 배치 기기를 요도에 통과시킴으로써 액체 약물 또는 약물 제제를 방광내로 배치할 수 있다.
- [0242] 항대사물 및 제2 작용제를 포함하는 장치
- [0243] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방광내 장치는 면역조정제를 포함한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 본원에 제공된 방광내 장치는 면역조정제 및 항대사물을 포함한다. 일부 실시양태에서 면역조정제 및 항대사물은 상이한 속도로 전달된다.
- [0244] III. 키트
- [0245] 항대사물 및 면역조정제를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 키트는 항대사물을 포함하는 방광내 장치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 면역조정제와 함께 패키징된 항대사물을 포함하는 방광내 장치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 항대사물 및 면역조정제를 포함하는 방광내 장치를 포함한다.
- [0246] IV. 예시적인 실시양태
- [0247] 실시양태 1. 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하는 방법.
- [0248] 실시양태 2. 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종에 대한 면역 반응을 증진시키는 방법.
- [0249] 실시양태 3. 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 개체의 하부 요로의 요로상피 암종의 재발 또는 진행을 감소시키는 방법.
- [0250] 실시양태 4. 하부 요로의 요로상피 암종을 갖는 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 상기 개체에서 암 면역요법을 위해 종양 미세환경을 개선시키는 방법.
- [0251] 실시양태 5. 하부 요로의 요로상피 암종을 갖는 개체에게 유효량의 항대사물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에 국부로 전달되는 것인, 상기 개체를 방사선 요법에 대해 감작화시키는 방법.



- [0252] 실시양태 6. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 뉴클레오시드 유사체인 방법.
- [0253] 실시양태 7. 실시양태 6에 있어서, 항대사물이 겐시타빈인 방법.
- [0254] 실시양태 8. 실시양태 1-7 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 적어도 약 24시간의 기간에 걸쳐 방광 내로 연속적으로 전달되는 것인 방법.
- [0255] 실시양태 9. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 전달의 제1 단계에서 제1 방출 속도로 전달되고, 이어서 전달의 제2 단계에서 제2 방출 속도로 전달되는 것인 방법.
- [0256] 실시양태 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 전달의 제1 단계에서 제1 용량으로 전달되고, 이어서 전달의 제2 단계에서 제2 용량으로 전달되는 것인 방법.
- [0257] 실시양태 11. 실시양태 9 또는 10에 있어서, 제1 단계 및 제2 단계가 인접하는 것인 방법.
- [0258] 실시양태 12. 실시양태 9 또는 10에 있어서, 제1 단계 및 제2 단계가 휴지 기간에 의해 이격되는 것인 방법.
- [0259] 실시양태 13. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 약 1 mg/일 내지 약 300 mg/일의 용량으로 전달되는 것인 방법.
- [0260] 실시양태 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, 소변 중 겐시타빈의 농도가 전달 기간 동안 약 0.1  $\mu$ g/mL 내지 약 200  $\mu$ g/mL인 방법.
- [0261] 실시양태 15. 실시양태 14에 있어서, 소변 중 항대사물의 농도가 전달 기간 동안 약 1  $\mu$ g/mL 내지 약 10  $\mu$ g/mL인 방법.
- [0262] 실시양태 16. 실시양태 15에 있어서, 소변 중 항대사물의 농도가 전달 기간 동안 약 10  $\mu$ g/mL인 방법.
- [0263] 실시양태 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, 개체의 혈장 중 항대사물 농도가 약 1  $\mu$ g/mL 미만인 방법.
- [0264] 실시양태 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 항대사물의 전달시에 개체의 소변 중 항대사물 대 혈장 중 항대사물의 비가 약 500:1 초과인 방법.
- [0265] 실시양태 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 적어도 1개월에 걸쳐 전달되며, 여기서 각각의 항대사물 전달 기간은 적어도 1일이고, 각각의 항대사물 전달 기간 사이의 간격은 약 1주 이하인 방법.
- [0266] 실시양태 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서, a) 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 적어도 약 0.1  $\mu$ g/mL인 제1 항대사물 전달 기간; b) 휴지 기간; 및 c) 개체의 소변 중 항대사물의 농도가 약 0.1  $\mu$ g/mL 초과인 제2 항대사물 전달 기간을 포함하는 방법.
- [0267] 실시양태 21. 실시양태 20에 있어서, 소변 중 항대사물의 농도가 휴지 기간 중 적어도 절반 동안 약 1  $\mu$ g/mL 초과인 방법.
- [0268] 실시양태 22. 실시양태 1-21 중 어느 하나에 있어서, 개체에게 유효량의 제2 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0269] 실시양태 23. 실시양태 22에 있어서, 제2 작용제가 항대사물 전달이 개시되는 때에 전달되는 것인 방법.
- [0270] 실시양태 24. 실시양태 22에 있어서, 제2 작용제가 항대사물 전달이 개시되기 전에 전달되는 것인 방법.
- [0271] 실시양태 25. 실시양태 22에 있어서, 제2 작용제가 항대사물 전달이 개시된 후에 전달되는 것인 방법.
- [0272] 실시양태 26. 실시양태 22에 있어서, 제2 작용제가 항대사물 전달이 종결된 후에 전달되는 것인 방법.
- [0273] 실시양태 27. 실시양태 22-26 중 어느 하나에 있어서, 항대사물 전달 기간 및 제2 작용제 전달 기간이 서로 중첩되는 것인 방법.
- [0274] 실시양태 28. 실시양태 22-26 중 어느 하나에 있어서, 항대사물 전달 기간 및 제2 작용제 전달 기간이 비-중첩되는 것인 방법.
- [0275] 실시양태 29. 실시양태 22-28 중 어느 하나에 있어서, 제2 작용제가 전신으로 전달되는 것인 방법.
- [0276] 실시양태 30. 실시양태 22-28 중 어느 하나에 있어서, 제2 작용제가 국부로 전달되는 것인 방법.

- [0277] 실시양태 31. 실시양태 22-30 중 어느 하나에 있어서, 제2 작용제가 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계에서 전신으로 전달되고, 이어서 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계에서 국부 전달되는 것인 방법.
- [0278] 실시양태 32. 실시양태 22-30 중 어느 하나에 있어서, 제2 작용제가 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계에서 국부로 전달되고, 이어서 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계에서 전신 전달되는 것인 방법.
- [0279] 실시양태 33. 실시양태 31 및 32에 있어서, 제2 작용제 전달 기간의 제1 단계 및 제2 작용제 전달 기간의 제2 단계가 적어도 약 1개월만큼 이격되는 것인 방법.
- [0280] 실시양태 34. 실시양태 22에 있어서, 항대사물 및 제2 작용제가 동시에 전달되는 것인 방법.
- [0281] 실시양태 35. 실시양태 34에 있어서, 항대사물 및 제2 작용제가 단일 전달 장치를 통해 전달되는 것인 방법.
- [0282] 실시양태 36. 실시양태 35에 있어서, 항대사물 및 제2 작용제가 동일한 방출 속도로 전달되는 것인 방법.
- [0283] 실시양태 37. 실시양태 35에 있어서, 항대사물 및 제2 작용제가 상이한 방출 속도로 전달되는 것인 방법.
- [0284] 실시양태 38. 실시양태 34-37 중 어느 하나에 있어서, 제2 작용제를 항대사물과 별개로 전달하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0285] 실시양태 39. 실시양태 38에 있어서, 제2 작용제가 전신으로 전달되는 것인 방법.
- [0286] 실시양태 40. 실시양태 38에 있어서, 제2 작용제가 국부로 전달되는 것인 방법.
- [0287] 실시양태 41. 실시양태 22-40 중 어느 하나에 있어서, 제2 작용제가 화학요법제인 방법.
- [0288] 실시양태 42. 실시양태 41에 있어서, 제2 작용제가 파클리탁셀, 도세탁셀, 카르보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0289] 실시양태 43. 실시양태 22-40 중 어느 하나에 있어서, 제2 작용제가 면역조정제인 방법.
- [0290] 실시양태 44. 실시양태 43에 있어서, 면역조정제가 면역 체크포인트 억제제인 방법.
- [0291] 실시양태 45. 실시양태 44에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 PD-L1, CTLA4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, B- 및 T-림프구 감쇠자 (BTLA), 킬러 억제 수용체 (KIR), GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 포스포티딜세린, CD27, TNF- $\alpha$ , CD33, Siglec-5, Siglec-7, Siglec-9 및 Siglec-11로 이루어진 군으로부터 선택된 면역 체크포인트 단백질의 억제제인 방법.
- [0292] 실시양태 46. 실시양태 43에 있어서, 면역조정제가 공동자극 면역 분자의 효능제인 방법.
- [0293] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, 공동자극 면역 분자가 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, IL-10, TGF-베타, TOR 수용체 및 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질 GITR로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0294] 실시양태 48. 실시양태 1-47 중 어느 하나에 있어서, 개체가 방사선 요법을 받지 않는 것인 방법.
- [0295] 실시양태 49. 실시양태 1-48 중 어느 하나에 있어서, 방사선 요법을 추가로 포함하는 방법.
- [0296] 실시양태 50. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 신보조 세팅에서 전달되는 것인 방법.
- [0297] 실시양태 51. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 보조 세팅에서 전달되는 것인 방법.
- [0298] 실시양태 52. 실시양태 1-51 중 어느 하나에 있어서, 수술을 포함하는 제3 요법을 추가로 포함하며, 여기서 항대사물의 개체에의 전달은 수술 시에 개시되는 것인 방법.
- [0299] 실시양태 53. 실시양태 1-52 중 어느 하나에 있어서, 항대사물의 개체에의 전달이 방광경검사 동안 개시되는 것인 방법.
- [0300] 실시양태 54. 실시양태 1-53 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 방광내 전달 장치에 의해 방광 내로 전달되는 것인 방법.
- [0301] 실시양태 55. 실시양태 54에 있어서, 방광내 장치가 방광내 삽입을 위해 구성된 하우징; 및 항대사물을 포함하는 투여 형태를 포함하며, 여기서 하우징은 투여 형태를 보유하고 요로상피 암종의 치료에 효과적인 양으로 항대사물을 방출시키도록 구성되는 것인 방법.

- [0302] 실시양태 56. 실시양태 54-55 중 어느 하나에 있어서, 방광내 약물 전달 장치가, 항대사물을 함유하고 이를 제어가능하게 방출시키며, 개체의 방광에 장치를 유지하도록 구성된 유지 형상과 개체의 요도를 통해 장치를 통과시키기 위한 배치 형상 사이에서 탄성적으로 변형가능한 하우징을 포함하는 것인 방법.
- [0303] 실시양태 57. 실시양태 56에 있어서, 장치가 제1 벽 및 제2 벽에 의해 경계지어진 약물 저장소 루멘을 포함하며, 여기서 제1 벽은 약물에 대해 불투과성이고 제2 벽은 항대사물에 대해 투과성인 방법.
- [0304] 실시양태 58. 실시양태 57에 있어서, 제1 벽이 원통형인 방법.
- [0305] 실시양태 59. 실시양태 57-58 중 어느 하나에 있어서, 제2 벽이 디스크-형상인 방법.
- [0306] 실시양태 60. 실시양태 54-59 중 어느 하나에 있어서, 방광내 약물 전달 장치가 적어도 2개의 약물 저장소 루멘을 포함하는 것인 방법.
- [0307] 실시양태 61. 실시양태 54-60 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 삼투압에 의해 장치로부터 방출되는 것인 방법.
- [0308] 실시양태 62. 실시양태 54-61 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 확산에 의해 장치로부터 방출되는 것인 방법.
- [0309] 실시양태 63. 실시양태 54-62 중 어느 하나에 있어서, 하우징에 함유된 항대사물이 비-액체 형태로 존재하는 것인 방법.
- [0310] 실시양태 64. 실시양태 63에 있어서, 비-액체가 정제, 과립, 반고체, 캡슐 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0311] 실시양태 65. 실시양태 1-64 중 어느 하나에 있어서, 요로상피 암종이 방광암인 방법.
- [0312] 실시양태 66. 실시양태 65에 있어서, 방광암이 국부-진행성 방광암 또는 전이성 방광암인 방법.
- [0313] 실시양태 67. 실시양태 64-65 중 어느 하나에 있어서, 방광암이 근육 침습성 방광암인 방법.
- [0314] 실시양태 68. 실시양태 64-65 중 어느 하나에 있어서, 방광암이 비-근육 침습성 방광암인 방법.
- [0315] 실시양태 69. 실시양태 64-65 중 어느 하나에 있어서, 방광암이 상피내 암종인 방법.
- [0316] 실시양태 70. 실시양태 64-65 중 어느 하나에 있어서, 방광암이 BCG (바실루스 칼메트-게랭) 불응성 암 또는 유두상 방광암인 방법.
- [0317] 실시양태 71. 실시양태 1-70 중 어느 하나에 있어서, 개체가 인간인 방법.
- [0318] 실시양태 72. 실시양태 1-71 중 어느 하나에 있어서, 개체가 전신 요법에 부적합한 것인 방법.
- [0319] 실시양태 73. 실시양태 1-72 중 어느 하나에 있어서, 개체가 손상된 면역계를 갖는 것인 방법.
- [0320] 실시양태 74. 실시양태 1-73 중 어느 하나에 있어서, 개체가 높은 수준의 면역 체크포인트 단백질을 갖는 것인 방법.
- [0321] 실시양태 75. 실시양태 1-73 중 어느 하나에 있어서, 개체가 낮은 수준의 면역 체크포인트 단백질을 갖는 것인 방법.
- [0322] 실시양태 76. 실시양태 1-75 중 어느 하나에 있어서, 개체가 높은 수준의 뉴클레오시드 수송체를 갖는 것인 방법.
- [0323] 실시양태 77. 실시양태 1-75 중 어느 하나에 있어서, 개체가 낮은 수준의 뉴클레오시드 수송체를 갖는 것인 방법.
- [0324] 실시양태 78. 실시양태 1-77 중 어느 하나에 있어서, 항대사물이 겐시타빈이고, 방법이 소변 중 겐시타빈/대사물 비를 결정하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 역치 값 이하의 비는 유효 치료를 나타내는 것인 방법.
- [0325] 실시양태 79. a) 항대사물 및 b) 제2 작용제를 포함하며, 여기서 항대사물은 방광에의 국부 전달을 위한 장치 내에 존재하는 것인, 개체에서 하부 요로의 요로상피 암종을 치료하기 위한 키트.
- [0326] 실시양태 80. 실시양태 79에 있어서, 항대사물이 겐시타빈인 키트.

- [0327] 실시양태 81. 실시양태 79 또는 80에 있어서, 제2 작용제가 면역조정제인 키트.
- [0328] 실시양태 82. 항대사물 및 면역조정제를 함유하는 하우징을 포함하며, 여기서 하우징은 항대사물 및 제2 작용제의 개체 방광 내로의 국부 방출을 제공하도록 구성되는 것인, 항대사물 및 제2 작용제의 개체 방광 내로의 국부 방출을 위한 전달 장치.
- [0329] 실시양태 83. 실시양태 82에 있어서, 항대사물이 겐시타빈인 전달 장치.
- [0330] 실시양태 84. 실시양태 82 또는 83에 있어서, 제2 작용제가 면역조정제인 전달 장치.
- [0331] 실시양태 85. 실시양태 54-56 중 어느 하나에 있어서, 방광내 약물 전달 장치가 저장소를 규정하는 하우징; 저장소 내에 함유된, 항대사물을 포함하는 제1 유닛; 및 저장소 내에 제1 유닛과 별개의 위치에 함유된, 하우징으로부터 약물의 생체내 방출을 용이하게 하는 기능적 작용제를 포함하는 제2 유닛을 포함하는 것인 방법.
- [0332] 실시양태 86. 유효량의 겐시타빈을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 적어도 24시간 동안 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법.
- [0333] 실시양태 87. 유효량의 겐시타빈을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 적어도 24시간 동안 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서의 방광 보존 방법.
- [0334] 실시양태 88. 실시양태 86 또는 87에 있어서, 겐시타빈이 방광내 장치에 의해 전달되는 것인 방법.
- [0335] 실시양태 89. 실시양태 88에 있어서, 방광내 장치가 방광내 삽입을 위해 구성된 하우징; 및 항대사물을 포함하는 투여 형태를 포함하며, 여기서 하우징은 투여 형태를 보유하고 요로상피 암종의 치료에 효과적인 양으로 항대사물을 방출시키도록 구성되는 것인 방법.
- [0336] 실시양태 90. 실시양태 88 또는 89에 있어서, 방광내 약물 전달 장치가, 항대사물을 함유하고 이를 제어가능하게 방출시키며, 개체의 방광에 장치를 유지하도록 구성된 유지 형상과 개체의 요도를 통해 장치를 통과시키기 위한 배치 형상 사이에서 탄성적으로 변형가능한 하우징을 포함하는 것인 방법.
- [0337] 실시양태 91. 실시양태 88-90 중 어느 하나에 있어서, 방광내 장치가 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 방법.
- [0338] 실시양태 92. 실시양태 86-91 중 어느 하나에 있어서, 겐시타빈이 24시간 내지 3주의 기간 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 방법.
- [0339] 실시양태 93. 실시양태 86-92 중 어느 하나에 있어서, 겐시타빈이 7일 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 방법.
- [0340] 실시양태 94. 실시양태 86-93 중 어느 하나에 있어서, 2개의 겐시타빈 전달 기간 포함하는 방법.
- [0341] 실시양태 95. 실시양태 94에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 각각 7일인 방법.
- [0342] 실시양태 96. 실시양태 94 또는 95에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 14일의 휴지 기간에 의해 이격되는 것인 방법.
- [0343] 실시양태 97. 실시양태 86-96 중 어느 하나에 있어서, 개체가 근치적 방광절제술에 부적당한 것인 방법.
- [0344] 실시양태 98. 실시양태 86-97 중 어느 하나에 있어서, 개체가 전신 화학요법 및/또는 항대사물 이외의 다른 작용제를 사용한 화학요법을 허용할 수 없는 것인 방법.
- [0345] 실시양태 99. 실시양태 86-98 중 어느 하나에 있어서, 개체가 근치적 방광절제술을 받지 않는 것인 방법.
- [0346] 실시양태 100. 겐시타빈을 방광에 국부로 전달하는 것을 포함하며, 여기서 겐시타빈은 적어도 24시간 동안 연속적으로 전달되는 것인, 개체에서 비-근육 침습성 방광암을 치료하는 방법.
- [0347] 실시양태 101. 실시양태 100에 있어서, 겐시타빈이 방광내 장치에 의해 전달되는 것인 방법.
- [0348] 실시양태 102. 실시양태 101에 있어서, 방광내 장치가 방광내 삽입을 위해 구성된 하우징; 및 항대사물을 포함하는 투여 형태를 포함하며, 여기서 하우징은 투여 형태를 보유하고 요로상피 암종의 치료에 효과적인 양으로 항대사물을 방출시키도록 구성되는 것인 방법.
- [0349] 실시양태 103. 실시양태 101 또는 102에 있어서, 방광내 약물 전달 장치가, 항대사물을 함유하고 이를 제어하

능하게 방출시키며, 개체의 방광에 장치를 유지하도록 구성된 유지 형상과 개체의 요도를 통해 장치를 통과시키기 위한 배치 형상 사이에서 탄성적으로 변형가능한 하우징을 포함하는 것인 방법.

- [0350] 실시양태 104. 실시양태 101-103 중 어느 하나에 있어서, 방광내 장치가 225 mg의 겐시타빈을 함유하는 것인 방법.
- [0351] 실시양태 105. 실시양태 100-105 중 어느 하나에 있어서, 겐시타빈이 24시간 내지 3주의 기간 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 방법.
- [0352] 실시양태 106. 실시양태 100-106 중 어느 하나에 있어서, 겐시타빈이 7일 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 방법.
- [0353] 실시양태 107. 실시양태 100-106 중 어느 하나에 있어서, 제1 겐시타빈 전달 기간 및 제2 겐시타빈 전달 기간을 포함하는 방법.
- [0354] 실시양태 108. 실시양태 107에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 각각 7일인 방법.
- [0355] 실시양태 109. 실시양태 107 또는 108에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 14일의 휴지 기간에 의해 이격되는 것인 방법.
- [0356] 실시양태 110. 실시양태 86-109 중 어느 하나에 있어서, 개체가 인간인 방법.
- [0357] 실시양태 111. 실시양태 7-78 중 어느 하나에 있어서, 겐시타빈이 7일 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 방법.
- [0358] 실시양태 112. 실시양태 7-78 중 어느 하나에 있어서, 겐시타빈이 3주 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 방법.
- [0359] 실시양태 113. 실시양태 7-78, 111 또는 112 중 어느 하나에 있어서, 2개의 겐시타빈 전달 기간을 포함하는 방법.
- [0360] 실시양태 114. 실시양태 113에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 각각 7일인 방법.
- [0361] 실시양태 115. 실시양태 113에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 각각 3주인 방법.
- [0362] 실시양태 114. 실시양태 113-115 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 휴지 기간에 의해 이격되는 것인 방법.
- [0363] 실시양태 115. 실시양태 114에 있어서, 휴지 기간이 14일인 방법.
- [0364] 실시양태 116. 실시양태 114에 있어서, 휴지 기간이 14일 내지 12주인 방법.
- [0365] 실시양태 117. 실시양태 100-104 중 어느 하나에 있어서, 겐시타빈이 3주 동안 개체의 방광에 연속적으로 전달되는 것인 방법.
- [0366] 실시양태 118. 실시양태 107에 있어서, 제1 겐시타빈 전달 기간 및 제2 겐시타빈 전달 기간이 각각 3주인 방법.
- [0367] 실시예
- [0368] 실시예 1
- [0369] 인간 방광암 세포주의 치료에 대한 방광에의 겐시타빈의 연속 투여의 효능을 평가하기 위해 래트에서 동소 방광암 모델을 개발하였다. 제0일에, 무흉선 누드 래트에 캐놀라를 삽입하였다. 제3일에, 래트에 형광 표지된 T24 인간 방광암 세포를 주사하였다. 연구 제5일에, 종양이 관찰가능하였다. 겐시타빈 관류를 제6일에 시작하여 제11일까지 계속하였다. 다음 3가지 농도의 겐시타빈을 시험하였다: 90  $\mu\text{g/ml}$ , 180  $\mu\text{g/ml}$  및 350  $\mu\text{g/ml}$ . 도 1에 제시된 바와 같이, 5일 연구 기간에 걸친 90  $\mu\text{g/ml}$ 의 겐시타빈의 연속 투여는 비처리 대조군과 비교하여 종양 부피의 유의한 감소를 유도하였다. 항종양 효과는 증가하는 농도의 겐시타빈의 투여와 함께 증가하였다.
- [0370] 제11일 후, 방광을 제거하고 조직학적 분석에 적용하였다. 시험된 모든 3가지 겐시타빈 농도에 대해 강한 염증 반응이 관찰되었다. 보다 높은 농도에서, 보다 큰 괴사 면적 및 염증 세포 침윤이 약물 방출의 부위에서 관찰되었다.



- [0371] 겐시타빈으로 처리된 래트에서 측정된 소변 및 혈액 파라미터에서 어떤 주요 유의차도 발견되지 않았다. 혈뇨는 모든 관류 동물에서 관찰되었다.
- [0372] 겐시타빈은 경도 내지 중등도 체중 감소를 나타내면서 모든 관류 군에서 허용되었다. 사망 (2마리/6마리)은 겐시타빈의 고용량 치료 (350  $\mu\text{g/ml}$ )에서 관찰되었다.
- [0373] 실시예 2
- [0374] 방광내 장치를 사용하여 겐시타빈을 방광에 국부로 및 연속적으로 투여하는 효과를 조사하기 위해 미니피그 모델을 개발하였다. 이 연구를 위해, 방광내 장치를 사용하여 겐시타빈을 1주 동안 미니피크에게 연속적으로 투여하였다. 방광내 장치를 제7일에 제거하였다. 장치의 제거 후 미니피그의 소변 중 겐시타빈 및 활성 대사물의 농도를 측정하였다. 소변 중 겐시타빈 및 활성 대사물의 수준에 기초하여, 방광 조직 중 치료 겐시타빈 수준을 추정하였다. 놀랍게도, 겐시타빈의 치료상 적절한 수준은 장치가 제거된 후에도 잘 지속되었다.
- [0375] 실시예 3
- [0376] 겐시타빈을 방광에 국부로 및 연속적으로 투여하는 약동학 및 약역학 특성을 결정하기 위해 수컷 스프라그-돌리 래트를 사용하여 파일럿 연구를 수행하였다. 래트에 방광내 캐놀라 (IUBC)를 장착하고, 방사성표지된  $^{14}\text{C}$ -겐시타빈을 3.85 mg/mL의 농도의 겐시타빈으로 300  $\mu\text{L/hr}$ 의 속도로 6 또는 24시간 동안 관류하였다. 다양한 조직 층에서 겐시타빈의 농도를 측정하였다. 놀랍게도, 도 3에 제시된 바와 같이, 겐시타빈은 심부 방광 조직 내에 침투할 수 있다. 방사성표지는 혈관외막 및 상피, 이어서 근육 및 고유관, 그러한 순서로 가장 농축되었다.
- [0377] 실시예 4
- [0378] 방광에의 연속 국부 투여의 치료 효능 및 면역 효과를 평가하기 위해 동계 래트 모델을 개발하였다. 제0일에 위스타 래트에 캐놀라를 삽입하고, 제3일에 NBT-II 래트 방광 종양 세포를 주사하였다. 종양을 제8일에 관류를 시작하기 전 5일 동안 성장하도록 하였다. 연구 제8일-제13일에 겐시타빈을 90  $\mu\text{g/ml}$  또는 180  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 관류하였다. 제14일에 래트를 안락사시켰다. 조직병리학 및 면역조직화학, 유동 세포측정법 및 시토키인 프로파일링을 위해 종양, 비장, 혈액 및 혈장으로부터의 샘플을 수집하였다.
- [0379] 또한 종양 미세환경에서 CD4+ 및 CD8+ 조절 세포의 수준과 비교하여 활성화된 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 수준을 측정하였다. 도 4에 제시된 바와 같이, 겐시타빈을 사용한 치료는 종양 미세환경에서 활성화된 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 대한 조절 T 세포의 비를 감소시켰다. 활성화된 CD4+ 및 CD8+ 세포의 수준은 겐시타빈으로 처리된 래트의 비장에서 증가하였다 (도 5). 이론에 얽매이지는 않지만, 활성화된 CD4+ 및 CD8+ 세포에 대해 관찰된 효과는 혈류 내로의 방광 종양 항원 방출에 이어서 증진된 T 세포 트래킹 및 클론 확장으로부터 유발될 수 있다.
- [0380] 또한 겐시타빈의 전달 후 혈장 TGF $\beta$  및 IL-10 수준을 측정하였다. 도 6에 제시된 바와 같이, TGF $\beta$ 의 수준은 대조군 동물과 비교하여 겐시타빈으로 처리된 래트에서 감소하였다. TGF $\beta$ 의 억제제는 Treg 활성화를 손상시키는 것으로 공지되어 있다. 도 7에 제시된 바와 같이, IL-10 수준은 겐시타빈의 전달시에 증가하였다.
- [0381] 이들 결과는 겐시타빈의 연속 및 국부 전달이 면역 반응을 유발한다는 것을 입증한다.
- [0382] 실시예 5
- [0383] 진행중인 1b상 연구인 TAR-200-101은, 확인된 방광의 근육-침습성 이행 세포 암종 ( $\geq$  임상 및 병리학적 병기 pT2a)을 가지며 근치적 방광절제술 (RC)과 수반되는 림프절절제술을 받기로 예정되어 있는 환자에서 28-일 기간에 걸쳐 GemRIS 시스템을 사용하여 14일의 휴지 기간에 의해 이격된, 7일 동안 225 mg의 용량으로 방광내로 투여되는 겐시타빈의 최대 2회 용량 주기의 안정성 및 내약성을 평가하도록 설계된다.
- [0384] 겐시타빈 방출 방광내 시스템 (GemRIS)은 연구 제0일에 삽입기를 통해 방광 내로 배치되고, 연구 제7일에 제거된다. GemRIS는 7일 유지 시간 동안 점차적으로 겐시타빈을 방출시킨다. 제2 GemRIS는 연구 제21일에 방광에 배치되고, TURBT 날인 연구 제28일에 제거된다. GemRIS는 주요 작용 모드가 7일 기간에 걸친 방광 내로의 겐시타빈의 제어 방출인 수동, 비재흡수성 겐시타빈-방출 방광내 시스템이다.
- [0385] 부문 1은 TURBT 후 잔류 종양이다. TAR-200 (GemRIS)은 연구 제0일에 삽입기를 통해 방광 내로 배치되고, 연구 제7일에 제거된다. TAR-200은 7일 유지 시간 동안 점차적으로 겐시타빈을 방출시킨다. 제2 TAR-200은 연구 제21일에 방광에 배치되고, 근치적 방광절제술 (RC) 날인 연구 제28일에 제거된다.
- [0386] 부문 2는 TURBT 후 잔류 종양 부재이다. TAR-200 (GemRIS)은 연구 제0일에 삽입기를 통해 방광 내로 배치되고,

연구 제7일에 제거된다. TAR-200은 7일 유지 시간 동안 점차적으로 겐시타빈을 방출시킨다. 제2 TAR-200은 연구 제21일에 방광에 배치되고, 근치적 방광절제술(RC) 날인 연구 제28일에 제거된다.

- [0387] 환자는 방광의 근육-침습성 이행 세포 암종(병기 II-IIIb)의 조직학적 증거를 갖는다. 단지 폐쇄근 또는 천골 전 림프절로의 전이성 림프절 질환의 증거를 갖는 환자만이 포함될 수 있다. 환자는 TURBT 후 3 cm 이상으로 측정된 잔류 가시적 종양을 갖고 있어야 한다. 연구에 포함된 환자는 시스플라틴-기반 화학요법에 부적절한 것으로 간주되거나 또는 시스플라틴-기반 화학요법을 거부하였다. 방사선 요법이 방광에 투여되지 않았다면, 선행 방사선 요법은 허용된다. 환자는 치료 후 임상시험용 제품 제거 및 근치적 방광절제술을 위해 연구시에 방광경검사를 받는데 적격이어야 하고 받을 의향이 있어야 한다.
- [0388] 1차 결과 척도는 MedDRA에 의해 코드화되고 CTCAE v4.0에 의한 중증도에 대해 등급화된 치료 발현성 유해 사건(TEAE)을 갖는 참가자의 수이다. 2차 결과 척도는 제1일-제7일 및 제21일-제28일에 GemRIS 유치를 건디는 참가자의 수 및 백분율이다. dFdC 및 dFdU의 혈장 및 소변 수준이 또한 측정된다. 2차 효능 척도는 또한 다음을 포함한다:
- [0389] 1. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 수 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제7일]
- [0390] 2. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 백분율 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제7일]
- [0391] 3. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 수 [시간 프레임: 제21일 내지 최대 제28일]
- [0392] 4. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 백분율 [시간 프레임: 제21일 내지 최대 제28일]
- [0393] 5. C<sub>max</sub>, 혈장 dFdU. 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘(dFdU)의 C<sub>max</sub>(시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0394] 6. T<sub>max</sub>, 혈장 dFdU. 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘(dFdU)의 T<sub>max</sub>(최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0395] 7. C<sub>avg</sub>, 혈장 dFdU. 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘(dFdU)의 농도의 기술 통계학(예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0396] 8. C<sub>max</sub>, 혈장 dFdC. 혈장 중 겐시타빈(테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 dFdC)의 C<sub>max</sub>(시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0397] 9. T<sub>max</sub>, 혈장 dFdC. 혈장 중 겐시타빈(테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 T<sub>max</sub>(최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0398] 10. C<sub>avg</sub>, 혈장 dFdC. 혈장 중 겐시타빈(테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 농도의 기술 통계학(예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0399] 11. C<sub>max</sub>, 소변 dFdU(단지 부분 1). 소변 중 디플루오로데옥시우리딘(dFdU)의 C<sub>max</sub>(시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0400] 12. T<sub>max</sub>, 소변 dFdU(단지 부분 1). 소변 중 디플루오로데옥시우리딘(dFdU)의 C<sub>max</sub>(시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0401] 13. T<sub>max</sub>, 소변 dFdU(단지 부분 1). 소변 중 디플루오로데옥시우리딘(dFdU)의 C<sub>max</sub>(시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0402] 14. C<sub>avg</sub>, 소변 dFdU(단지 부분 1). 소변 중 디플루오로데옥시우리딘(dFdU)의 농도의 기술 통계학(예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0403] 15. C<sub>max</sub>, 소변 dFdC(단지 부분 1). 소변 중 겐시타빈(테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 C<sub>max</sub>(시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0404] 16. T<sub>max</sub>, 소변 dFdC(단지 부분 1). 소변 중 겐시타빈(테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 T<sub>max</sub>(최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]
- [0405] 17. C<sub>avg</sub>, 소변 dFdC(단지 부분 1). 소변 중 겐시타빈(테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의

농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제28일]

- [0406] 18. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (AKT)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 1) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제28일에 이루어질 것이다.]
- [0407] 19. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (CD31)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 1) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제28일에 이루어질 것이다.]
- [0408] 20. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (Ki67)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 1) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제28일에 이루어질 것이다.]
- [0409] 21. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (TUNEL)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 1) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제28일에 이루어질 것이다.]
- [0410] 22. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (CD4)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 1) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제28일에 이루어질 것이다.]
- [0411] 23. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (CD8)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 1) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제28일에 이루어질 것이다.]
- [0412] 24. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (PD-L1)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 1) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제28일에 이루어질 것이다.]
- [0413] 25. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (AKT)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 2) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제42일에 이루어질 것이다.]
- [0414] 26. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (CD31)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 2) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제42일에 이루어질 것이다.]
- [0415] 27. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (Ki67)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 2) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제42일에 이루어질 것이다.]
- [0416] 28. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (TUNEL)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 2) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제42일에 이루어질 것이다.] 29. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (CD4)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 2) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제42일에 이루어질 것이다.]
- [0417] 29. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (CD8)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 2) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제42일에 이루어질 것이다.]
- [0418] 30. 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (PD-L1)에 대한 종양 물질 (치료후)에서 평가된 예비 항종양 효과 (부문 2) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 방문 제42일에 이루어질 것이다.]
- [0419] 하기 적격성 기준이 사용된다: 최소 18세. 방광의 근육-침습성 이행 세포 암종 (병기 II-III)의 조직학적 증거. 단지 폐쇄근 또는 천골전 림프절로의 전이성 림프절 질환의 증거를 갖는 대상체만이 포함될 수 있음 (N1 M0). 임의의 정도의 골반 측벽 고정을 갖는 대상체는 적격이 아님. 부문 1에서, 대상체는 TURBT 후 잔류 가시적 종양을 갖고 있어야 함. 부문 2에서, 대상체는 연구 제0일 2-6주 전에 재병기설정 TURBT 후 완전히 절제되어야 함 (즉, 가능하게는 가시적 종양이 전혀 없거나 또는 종양이 거의 없음). 투여 전 21일 이내에 수행된 하기 요건에 의해 평가된 바와 같은 적절한 골수, 간 및 신장 기능: a. 헤모글로빈  $\geq 9.0$  g/dL b. 절대 호중구 수 (ANC)  $\geq 1,500$ 개/mm<sup>3</sup> c. 혈소판 수  $\geq 100,000$ 개/mm<sup>3</sup> d. 총 빌리루빈  $\leq 1.5$ xULN (정상 상한치) e. 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)  $\leq 2.5$ xULN f. 사구체 여과율 (GFR)  $\geq 30\%$  ( $\geq 30$  ml/분/1.73 m<sup>2</sup>). 대상체는 임상시험용 제품 제거를 위해 연구시에 방광경검사를 받을 의향이 있어야 함. 담당 비뇨기과전문의에 따라 RC를 받는데 적격이고 받을 의향이 있음. 대상체는 담당 의료 종양학자에 의한 시스플라틴-기반 조합 화학요법에 부적격인 것으로 간주되어야 함. 이러한 치료 옵션을 거부하고 그렇게 하는 경우의 위험 및 이익을 이해하는, 신보조 시스플라틴-기반 조합 화학요법에 의학적으로 적격인 대상체. 방사선 요법이 방광에 투여되지 않았다면, 선행 방사선 요법은 허용됨. 개인 건강 정보의 공개에 대한 서면 사전 동의 및 건강 보험 이전 및 책임에 관한 법 1966 (HIPAA) 허가. 동의 시에 연령 > 18세.

- [0420] 하기 배제 기준이 사용된다: 예상되는 치유 결과로 치료된 무시할만한 위험의 전이 또는 사멸을 갖는 것들을 제외하, 12개월 이내의 활성 악성종양. 방광의 이행 세포 암종에 대한 선행 전신 화학요법. 비-요로상피 암종에 대한 임의의 다른 선행 전신 화학요법은 연구의 개시 > 5년 전에 완료되었어야 함. 겐시타빈 점적주입에 대한 이전 노출. 현재 다른 방광내 화학요법을 받고 있음. 치료하는 조사자에 의해 결정된 바와 같은 동시에 임상적으로 유의한 감염. 조사자의 견해에서 TAR-200의 안전한 배치, 유지 사용 또는 제거를 막을 수 있는 임의의 방광 또는 요도 해부학적 특색의 존재. 방광요관 역류의 기록된 병력 또는 스크리닝 시에 유지 요관 스텐트 또는 신루설치술 튜브의 존재. 등록 전 6개월 미만 이내에 투여된 골반 방사선요법. 등록  $\geq$  6개월 전에 방사선요법을 받은 대상체는 방사선 방광염의 방광경검사상 증거 또는 증상을 나타내지 않아야 함. 방광 배뇨후 잔류량 (PVR) > 250-mL. 조사자의 견해에서 참가가 금기되는 요로 감염을 포함한 활성, 비제어된 비뇨생식기 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염. 피부/손발톱 진균 감염은 배제되지 않음. 활성 대상포진 (수두 조스터 감염)을 갖는 대상체는 연구로부터 배제될 것임. 조사자의 견해에서 참가가 금기되는 임의의 유의한 심혈관, 폐, 간, 신장, 위장, 부인과, 내분비, 면역학적, 피부과, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애의 병력 또는 존재. 신경원성 방광의 진단의 병력. 스테로이드 1일 용량  $\leq$  5 mg을 제외하고, 연구 제0일의 2주 이내에 메토포렉세이트 또는 TNF 억제제와 같은 병용 면역억제 의약. 혈액 샘플 제공의 어려움. 예정된 방문을 위한 대상체의 복귀 및 추적에 영향을 미칠 가능성이 있는 임의의 상태 (신체적, 정신적 또는 사회적)의 존재를 포함하여, 사전 동의를 제공하거나 본 프로토콜의 요건을 따를 의향이 없거나 그러할 수 없음. 조사자 또는 TARIS의 견해에서, 대상체를 등록에 대해 부적합하게 만드는 다른 명시되지 않은 이유.
- [0421] 10명의 대상체에게 투여하였다. 치료-관련 유의한 유해 사건 또는 중단은 존재하지 않았고, 어떤 대상체도 GemRIS가 제거될 것을 요청하지 않았다. 방광염 또는 욕안 혈뇨는 보고되지 않았다. 더욱이, 겐시타빈의 IV 또는 전신 투여에서 전형적으로 관찰되는 치료-관련 빈혈, 호중구감소증 또는 혈소판감소증의 증거는 존재하지 않았고, RC의 지연을 유발하는 사건도 존재하지 않았다. 또한 화학적 방광염도 존재하지 않았다. 10명의 대상체에 대한 예비 약동학적 분석을 완료하였으며, 이는 겐시타빈 및 dFdU (세포내 대사물)의 측정가능한 소변 수준을 나타낸다. 겐시타빈의 혈장 농도는 분석된 모든 혈장 샘플 (n=55)에서 검정 정량화 한계 (0.1 mcg/mL) 미만이었다. dFdU의 낮은, 그러나 정량화가능한 혈장 농도는 분석된 55개의 혈장 샘플 중 10개에서 때때로 관찰되었고, 범위는 0.104 내지 0.284 mcg/mL였다.
- [0422] 모든 등록된 대상체는 거대 근육-침습성 질환과 일치하는, 크기가 3-cm 이상으로 측정된 잔류하는 욕안으로 가시적인 외생 유두상 종양을 가졌다. 두드러지게, 이들 10명의 치료된 대상체 중 5명은 RC 시에 욕안으로 가시적인 종양을 갖지 않았으며, 이는 28-일 투여 기간에서의 치료 효과를 시사한다. RC 시에 가시적 종양을 갖는 5명의 남아있는 대상체 중, 3명은 외생 종양 부피의 현저한 감소를 나타냈고, 남아있는 2명 (이들 각각은 pT3 병기 질환을 가졌음)은 지속성 질환을 가졌다. 완전한 병리학적 반응을 갖는 1명의 대상체를 포함하여, 10명의 대상체 중 4명은 방광절제술시에 잔류 근육-침습성 질환 ( $\leq$ pT2)의 조직학적 증거를 갖지 않았다. 예상외로, 10명의 대상체 중 9명은 RC 시에 임의의 림프절 침범이 결여되었다. 림프절 침범의 병력률은 20-40%이다. 추가로, RC를 통해 어떤 대상체에서도 진단된 임상 병기 (cT2, cT3)에서 최종 병리학적 병기로의 병리학적 병기상승이 존재하지 않았다. 이것은, 임상적으로 병기설정된 MIBC를 갖는 환자의 42%가 최종 병리학적 병기설정에서 후속적으로 병기상승되는 것을 고려하면, 놀라운 발견이다. 더욱이, 최근 연구는 RC 시에 병리학적 병기감소가 보다 우수한 예후를 나타낸다는 것을 시사한다. 지금까지의 예비 병리학적 효능 결과가 표 1에 요약된다. 예비 항종양 효과는 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (CD4, CD8, PD-L1, AKT, CD31, Ki67, TUNEL)의 평가에 대해 종양 물질 (치료후)에서 평가될 수 있다.
- [0423] GemRIS로 치료된 여러 환자는 종양주위 염증을 동반하면서 현저한 항종양 효과를 나타냈으며, 침범되지 않은 주위 요로상피는 정상인 것처럼 보인다. 이것은 면역요법을 사용한 치료 후에 관찰된 욕안 병리상태와 일치한다.
- [0424] 지금까지 관찰된 현저하게 양성인 안전성 프로파일 이외에도, GemRIS는 방광절제술 적격 집단에서 현재 허용되는 28-일 범위의 치료에 의해 놀라운 및 예상외의 예비 임상 효능을 나타낸다. GemRIS는 보다 더 긴 치료 지속기간이 가능한 방광절제술-부적격 환자에 대해 실질적으로 더 높은 이익을 제공할 수 있다.



[0425] 표 1: TAR-200-101 - 2017년 1월 6일 현재, 육안 및 병리학적 효능 결과.

| 대상체      | 방광절제술시<br>가시적 종양 | 진단시 종양의<br>임상 병기 | 최종 조직병리학적 병기                                     | 방광절제술시<br>림프절 침범 |
|----------|------------------|------------------|--|------------------|
| 001-USC  | 부재               | cT2              | 근육 침습성 종양 제거됨;<br>의심스러운 잔류 pTis (비-침습성)          | 아니오              |
| 003-USC  | 부재               | cT2              | 근육 침습성 종양 제거됨; 잔류<br>pTis (비-침습성)                | 아니오              |
| 004-USC  | 부재               | cT2              | 근육 침습성 종양 제거됨                                    | 아니오              |
| 006-OSU  | 부재               | cT2              | 잔류 pT2b  | 아니오              |
| 009-USC  | 상당한 수축           | cT2              | 근육 침습성 종양 제거됨; 잔류<br>pT1/pTis (비-침습성)            | 아니오              |
| 002-USC  | 부재               | cT3              | 잔류 pT2b; 육종양/미세유두상<br>변이체, 화학-비감수성 (반흔증에<br>위치함) | 아니오              |
| 005-USC  | 상당한 수축           | cT3              | 잔류 pT3a  | 아니오              |
| 007-OSU  | 상당한 수축           | cT3              | 잔류 pT3b  | 예                |
| 011-UChi | 존재               | cT3              | 잔류 pT3a  | 아니오              |
| 012-OSU  | 존재               | cT3              | 잔류 pT3a  | 아니오              |

[0426]

[0427] 실시예 5

[0428] TAR-200-102로 불리는 진행중인 1b상 연구는, 진단과 방광 종양의 경요도 절제술 (TURBT) 사이에 재발성의 낮은 또는 중간 위험 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)을 갖는 환자에서 28-일 기간에 걸쳐 GemRIS 시스템을 사용하여 14일의 휴지기간에 의해 이격된, 7일 동안 225 mg의 용량으로 방광내로 투여되는 겐시타빈의 최대 2회 용량 주기의 안정성 및 내약성을 평가하도록 설계된다.

[0429] 겐시타빈 방출 방광내 시스템 (GemRIS)은 연구 제0일에 삽입기를 통해 방광 내로 배치되고, 연구 제7일에 제거된다. GemRIS는 7일 유지 시간 동안 점차적으로 겐시타빈을 방출시킨다. 제2 GemRIS는 연구 제21일에 방광에 배치되고, TURBT 날인 연구 제28일에 제거된다. GemRIS는 주요 작용 모드가 7일 기간에 걸친 방광 내로의 겐시타빈의 제어 방출인 수동, 비재흡수성 겐시타빈-방출 방광내 시스템이다.

[0430] 부문 1: 실험: 7-일 요법 TAR-200 (GemRIS)은 연구 제0일에 삽입기를 통해 방광 내로 배치되고, 연구 제7일에 제거된다. TAR-200은 7일 유지 시간 동안 점차적으로 겐시타빈을 방출시킨다. 제2 TAR-200은 연구 제21일에 방광에 배치되고, TURBT 날인 연구 제28일에 제거된다. 약물: 겐시타빈-방출 방광내 시스템 (GemRIS/TAR-200). TAR-200은 주요 작용 모드가 유지 기간에 걸친 방광 내로의 겐시타빈의 제어 방출인 수동, 비재흡수성 겐시타빈 방출 방광내 시스템이다.

[0431] 부문 2: 실험: 21-일 요법 TAR-200은 연구 제0일에 삽입기를 통해 방광 내로 배치되고, 연구 제21일에 제거된다. TAR-200은 21일 유지 시간 동안 점차적으로 겐시타빈을 방출시킨다. 제2 TAR-200은 연구 제21일에 방광에 배치되고, 연구 제42일에 제거된다. 약물: 겐시타빈-방출 방광내 시스템 (GemRIS/TAR-200). TAR-200은 주요 작용 모드가 유지 기간에 걸친 방광 내로의 겐시타빈의 제어 방출인 수동, 비재흡수성 겐시타빈 방출 방광내 시스템이다.

[0432] 연구에 포함되는 환자는, 상피내 암종 (pTis), 병리학적 병기 pT1 (고유관 내로 침습) 및 근육 침윤인 것으로 판단되지 않고 (pT2 또는 그 초과) 절제를 위해 접근가능한 고등급 질환을 제외하고, 방광의 조직학적으로 확인된 낮은 또는 중간 위험 요로상피 암종의 기록된 병력을 갖는다.

[0433] 1차 결과 척도는 MedDRA에 의해 코드화되고 CTCAE v4.0에 의한 중증도에 대해 등급화된 치료 발현성 유해 사건 (TEAE)을 갖는 참가자의 수이다 [시간 프레임: 사전 동의서 서명 시점에서 마지막 연구 방문을 거쳐 최대 59일.]. 2차 결과 척도는 제1일-제7일 및 제21일-제28일에 GemRIS 유치를 견디는 참가자의 수 및 백분율이다. dFdC 및 dFdU의 혈장 및 소변 수준이 또한 측정된다.

[0434] 예비 항종양 효과는 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (AKT, CD31, Ki67, TUNEL)의 평가에 대해 종양 물질 (치료후)에서 평가된다. 2차 결과 척도는 다음을 포함한다:

[0435] 1. TAR-200 유치를 견디는 참가자의 수 (부문 1) [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제7일]

[0436] 2. TAR-200 유치를 견디는 참가자의 백분율 (부문 1) [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제7일]

- [0437] 3. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 수 (부문 1) [시간 프레임: 제21일 내지 최대 제28일]
- [0438] 4. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 백분율 (부문 1) [시간 프레임: 제21일 내지 최대 제28일]
- [0439] 5. Cmax, 혈장 dFdU (부문 1). 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 Cmax (시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0440] 6. Tmax, 혈장 dFdU (부문 1). 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 Tmax (최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0441] 7. Cavg, 혈장 dFdU (부문 1). 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0442] 8. Cmax, 혈장 dFdC (부문 1). 혈장 중 겐시타빈 (데옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 -dFdC)의 Cmax (시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0443] 9. Tmax, 혈장 dFdC (부문 1). 혈장 중 겐시타빈 (데옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 Tmax (최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0444] 10. Cavg, 혈장 dFdC (부문 1). 혈장 중 겐시타빈 (데옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0445] 11. Cmax, 소변 dFdU (부문 1). 소변 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 Cmax (시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0446] 12. Tmax, 소변 dFdU (부문 1). 소변 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 Tmax (최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0447] 13. Cavg, 소변 dFdU (부문 1). 소변 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0448] 14. Cmax, 소변 dFdC (부문 1). 소변 중 겐시타빈 (데옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 Cmax (시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0449] 15. Tmax, 소변 dFdC (부문 1). 소변 중 겐시타빈 (데옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 Tmax (최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0450] 16. Cavg, 소변 dFdC (부문 1). 소변 중 겐시타빈 (데옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제32일]
- [0451] 17. 예비 항종양 효과는 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (AKT, CD31, Ki67, TUNEL)의 평가에 대해 중앙 물질 (치료후)에서 평가될 것이다. (부문 1) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 일 방문 제28일 후에 이루어질 것이다]
- [0452] 18. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 수 (부문 2) [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제21일]
- [0453] 19. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 백분율 (부문 2) [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제21일]
- [0454] 20. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 수 (부문 2) [시간 프레임: 제21일 내지 최대 제42일]
- [0455] 21. TAR-200 유치를 건디는 참가자의 백분율 (부문 2) [시간 프레임: 제21일 내지 최대 제42일]
- [0456] 22. Cmax, 혈장 dFdU (부문 2). 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 Cmax (시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0457] 23. Tmax, 혈장 dFdU (부문 2). 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 Tmax (최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0458] 24. Cavg, 혈장 dFdU (부문 2). 혈장 중 디플루오로데옥시우리딘 (dFdU)의 농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플

플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]

- [0459] 25. Cmax, 혈장 dFdC (부분 2). 혈장 중 겐시타빈 (테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 Cmax (시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0460] 26. Tmax, 혈장 dFdC (부분 2). 혈장 중 겐시타빈 (테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 Tmax (최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0461] 27. Cavg, 혈장 dFdC (부분 2). 혈장 중 겐시타빈 (테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석.
- [0462] 28. Cmax, 소변 dFdU (부분 2). 소변 중 디플루오로테옥시우리딘 (dFdU)의 Cmax (시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0463] 29. Tmax, 소변 dFdU (부분 2). 소변 중 디플루오로테옥시우리딘 (dFdU)의 Tmax (최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0464] 30. Cavg, 소변 dFdU (부분 2). 소변 중 디플루오로테옥시우리딘 (dFdU)의 농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0465] 31. Cmax, 소변 dFdC (부분 2). 소변 중 겐시타빈 (테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 Cmax (시간 경과에 따라 달성된 최대 농도)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0466] 32. Tmax, 소변 dFdC (부분 2). 소변 중 겐시타빈 (테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 Tmax (최대 농도가 달성된 일)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0467] 33. Cavg, 소변 dFdC (부분 2). 소변 중 겐시타빈 (테옥시디플루오로시티딘 히드로클로라이드 - dFdC)의 농도의 기술 통계학 (예를 들어 샘플 크기, 평균 및 중앙값, 사분위수, 최소 및 최대 및 박스 플롯)의 분석 [시간 프레임: 제0일 내지 최대 제47일]
- [0468] 34. 예비 항종양 효과는 약물-유도된 세포 사멸의 면역조직화학적 조직 바이오마커 (AKT, CD31, Ki67, TUNEL)의 평가에 대해 종양 물질 (치료후)에서 평가될 것이다. (부분 2) [시간 프레임: 항종양 분석은 연구 일 방문 제42일 후에 이루어질 것이다]
- [0469] 포함 기준은 다음과 같다: 상피내 암종 (pTis), 병리학적 병기 pT1 (고유관 내로 침습) 및 근육 침윤인 것으로 판단되지 않고 (pT2 또는 그 초과) 절제를 위해 접근가능한 고등급 질환을 제외하고, 방광의 조직학적으로 확인된 낮은 또는 중간 위험 요로상피 암종의 기록된 병력. 적절한 실험실 파라미터. 방광암에 기인한 것들을 제외하고 어떤 임상적으로 유의한 이상도 보여주지 않는 스크리닝 요분석. 선행 또는 동시 신생물성 질환에 대해 마지막 3개월간 적극 치료를 받지 못하고 치료 효과로부터 완전히 회복됨. 전립선암에 대해 공동 호르몬 요법 치료를 받는 환자는 등록이 허용됨.
- [0470] 배제 기준은 다음과 같다: BCG 요법 및/또는 임의의 다른 방광내 요법에 대한 노출. 단일 수술후 점적주입을 제외하고, 등록 1년 미만 전 화학요법제. 스크리닝시에 가시적 종양의 부재. 지난 12개월 이내에 방광내 겐시타빈 점적주입에 대한 임의의 이전 노출. 조사자의 견해에서 TAR-200의 안전한 배치, 유지 사용 또는 제거를 막을 수 있는 임의의 방광 또는 요도 해부학적 특색의 존재 (즉, 방광 게실, 완전 실금). 재발시에 고등급 소변 세포검사를 갖는 환자. 현재 다른 전신 또는 방광내 화학요법을 받고 있음. 등록 전 6개월 미만 이내에 투여된 골반 방사선요법. 등록  $\geq$  6개월 전에 방사선요법을 받은 환자는 방사선 방광염의 방광경검사상 증거 또는 임상 증상을 나타내지 않아야 함. 방광 배뇨후 잔류량 (PVR)  $>$  250-mL. 요로 감염을 포함한 활성, 비제어된 비뇨생식기 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염. 피부/손발톱 진균 감염은 배제되지 않음. 활성 대상포진 (수두 조스터 감염)을 갖는 대상체는 연구로부터 배제될 것임. 조사자의 견해에서 참가가 금기되는 임의의 유의한 심혈관, 폐, 간, 신장, 위장, 부인과, 내분비, 면역학적, 피부과, 신경계 또는 정신 질환 또는 장애의 병력 또는 존재. 스테로이드 1일 용량  $\leq$  5 mg을 제외하고, 연구 제0일의 2주 이내에 메토타렉세이트 또는 TNF 억제제와 같은 병용 면역억제 의약. 임신 (스크리닝 시에 소변 검사에 의해 검증된 바와 같음) 또는 수유중이거나, 또는 가임이고 허용가능한 피임 방법을 사용하지 않는 여성 대상체. 예정된 방문을 위한 대상체의 복귀 및 추적에 영향을 미칠 가능성이 있는 임의의 상태 (신체적, 정신적 또는 사회적)의 존재를 포함하여, 사전 동의를 제공하거나 본 프로토콜의 요건을 따를 의향이 없거나 그러할 수 없음. 조사자 또는 TARIS의 견해에서,

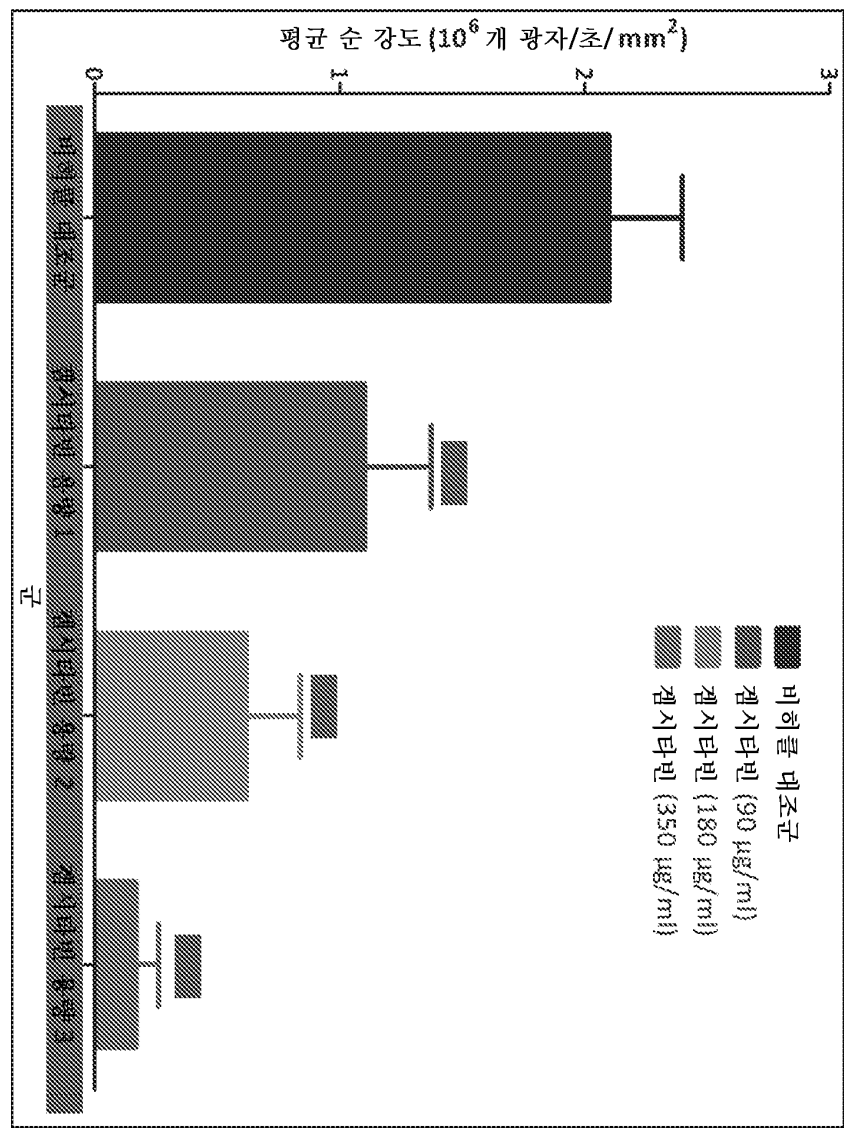
환자를 등록에 대해 부적합하게 만드는 다른 명시되지 않은 이유.

표 2: TAR-200-102 데이터

| 대상체      | 등록시 가시적 종양의 수 | TUR 시 제거의 가시적 증거 | TUR 시 육안 특색               | 최종 조직병리학적 병기 |
|----------|---------------|------------------|---------------------------|--------------|
| 001-UMC  | 2             | 아니오              | 일부 종양주위 염증                | 등급 1 Ta      |
| 002- UMC | 3             | 예                | 소형 위성 종양 제거됨; 거대 종양 활력소실됨 | 등급 2 Ta      |
| 003- UMC | 1             | 아니오              | 괴사에 의한 일부 활력소실            | 등급 3 Ta      |
| 004- UMC | 2             | 아니오              | 일부 종양주위 염증                | 등급 2 Ta      |
| 005- UMC | 2             | 예                | 종양 부재; 단지 홍반만이 가시적        | 제거됨          |
| 006- UMC | 2             | 예                | 2 개의 종양 중 단지 1 개만이 가시적    | 계류           |
| 007- UMC | 2             | 예                | 2 개의 종양 중 단지 1 개만이 가시적    | 계류           |
| 008- UMC | 1             | 아니오              | 계류                        | 제거됨          |

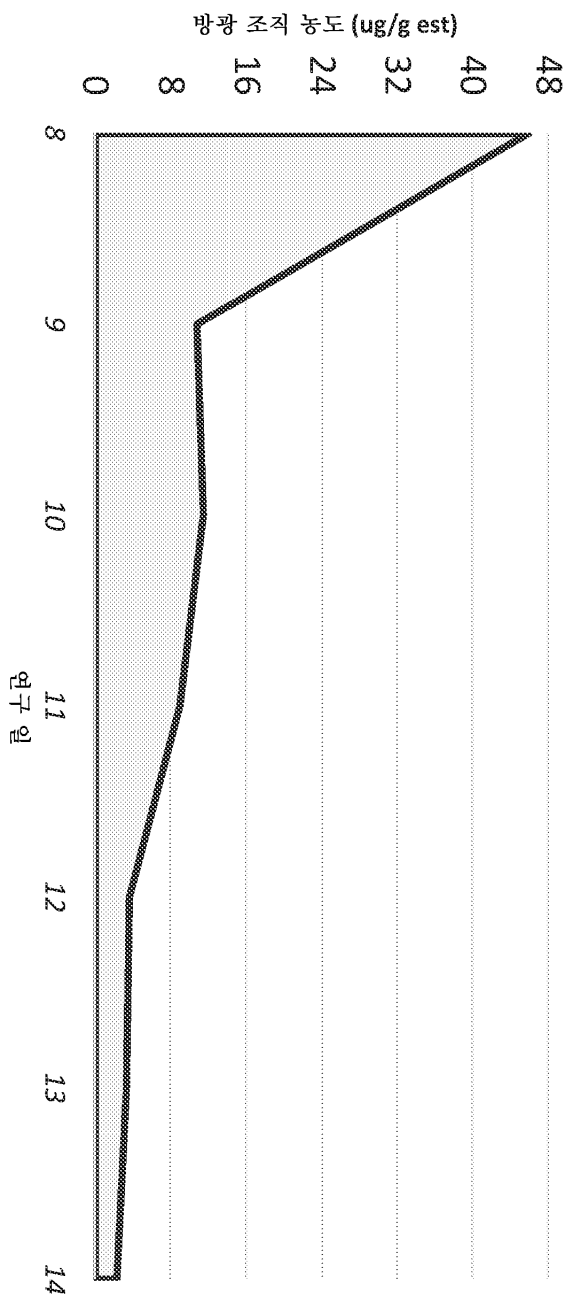
도면

도면1

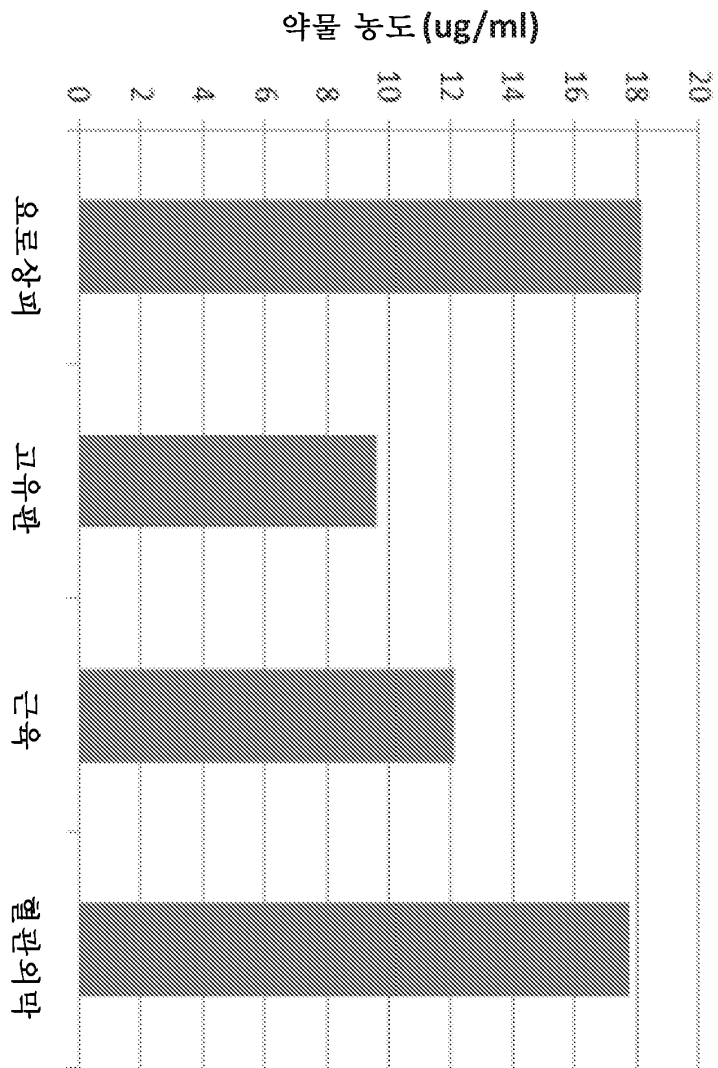




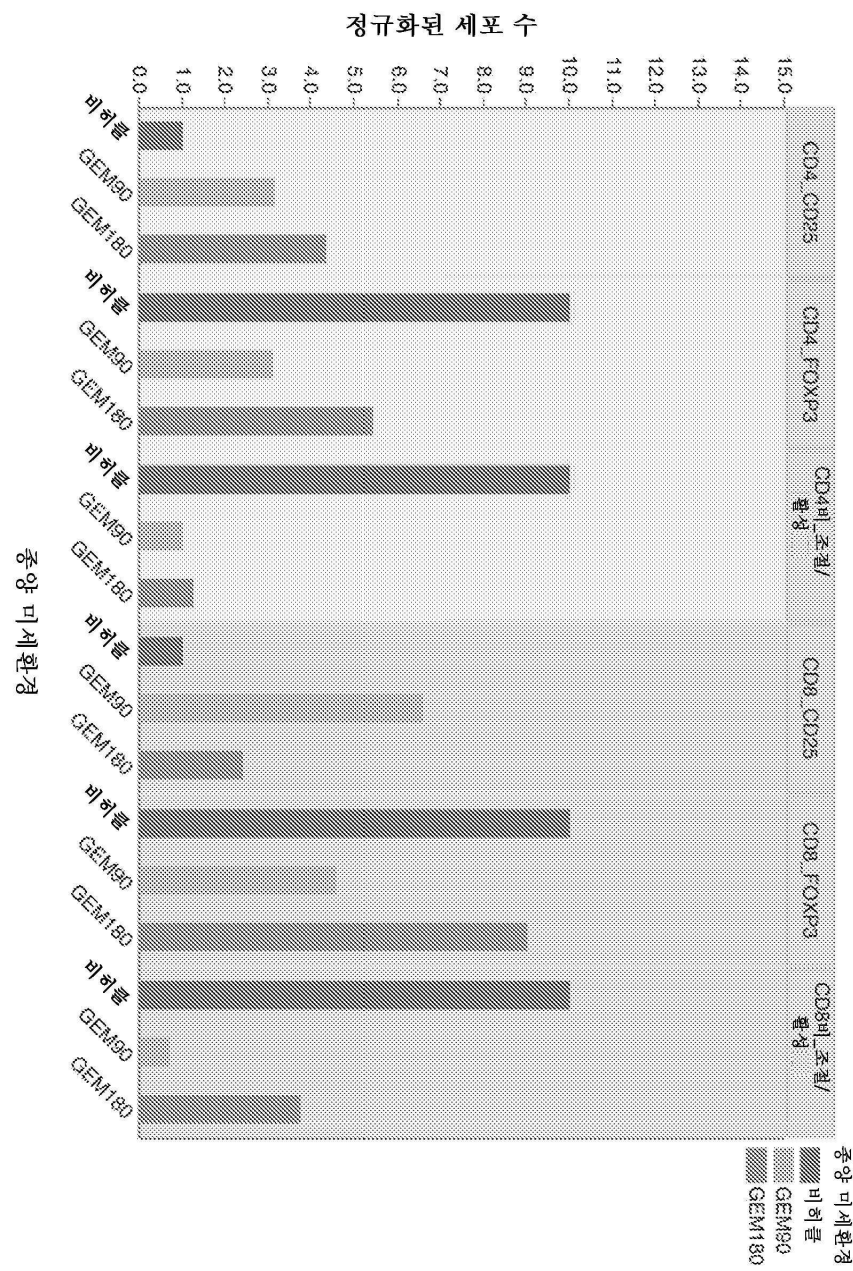
도면2



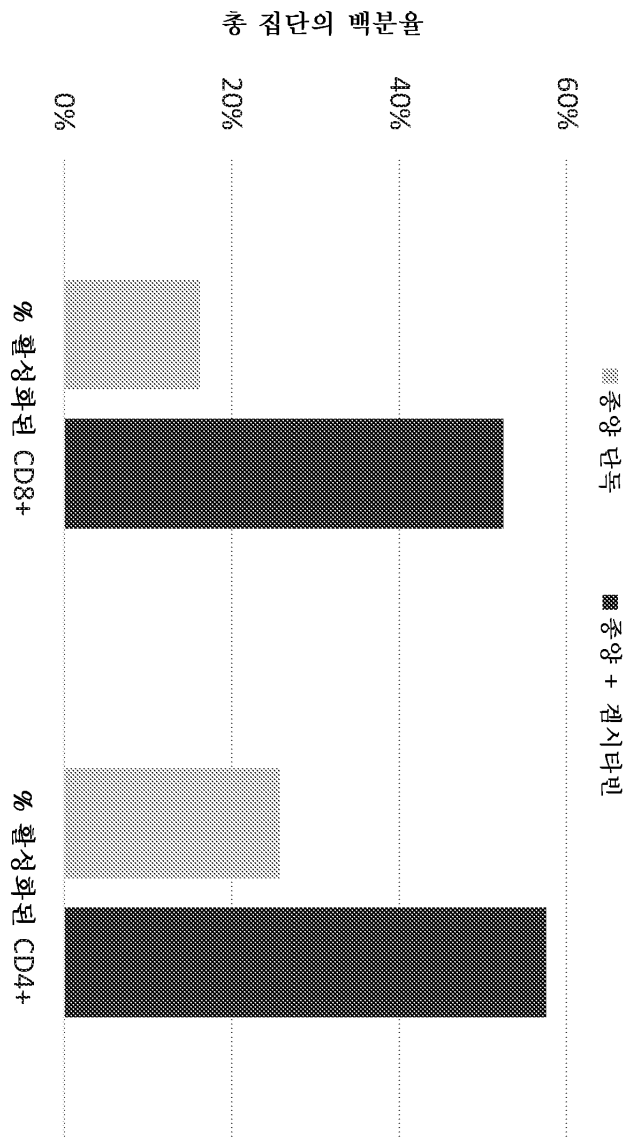
도면3



도면4

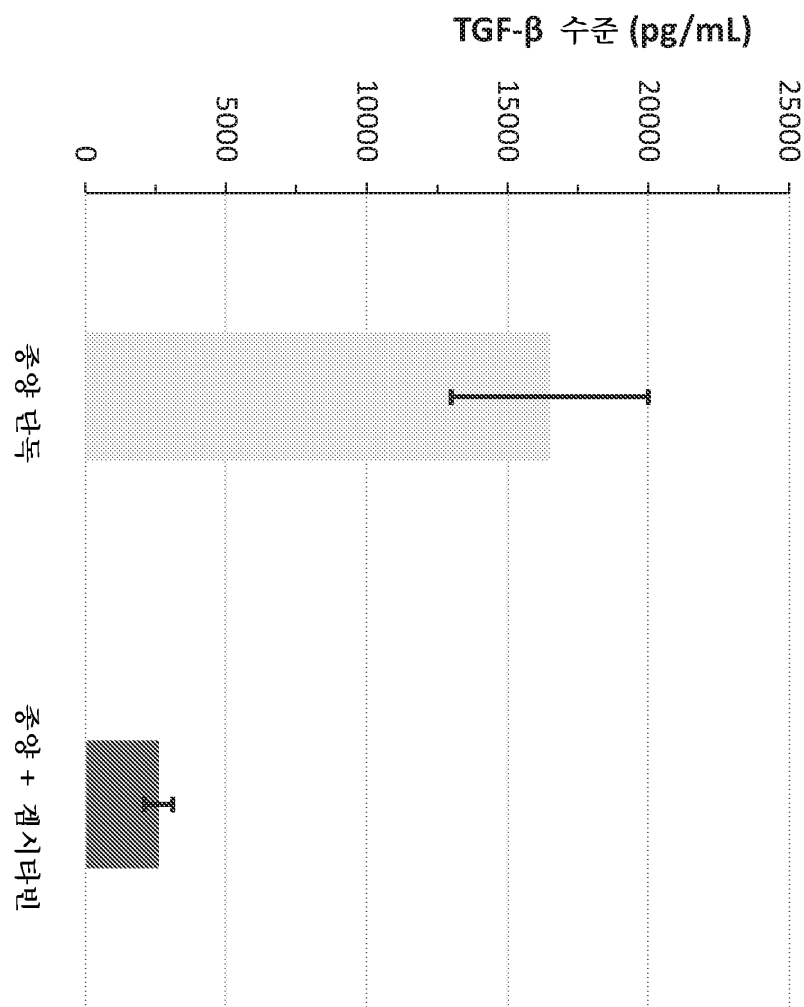


도면5

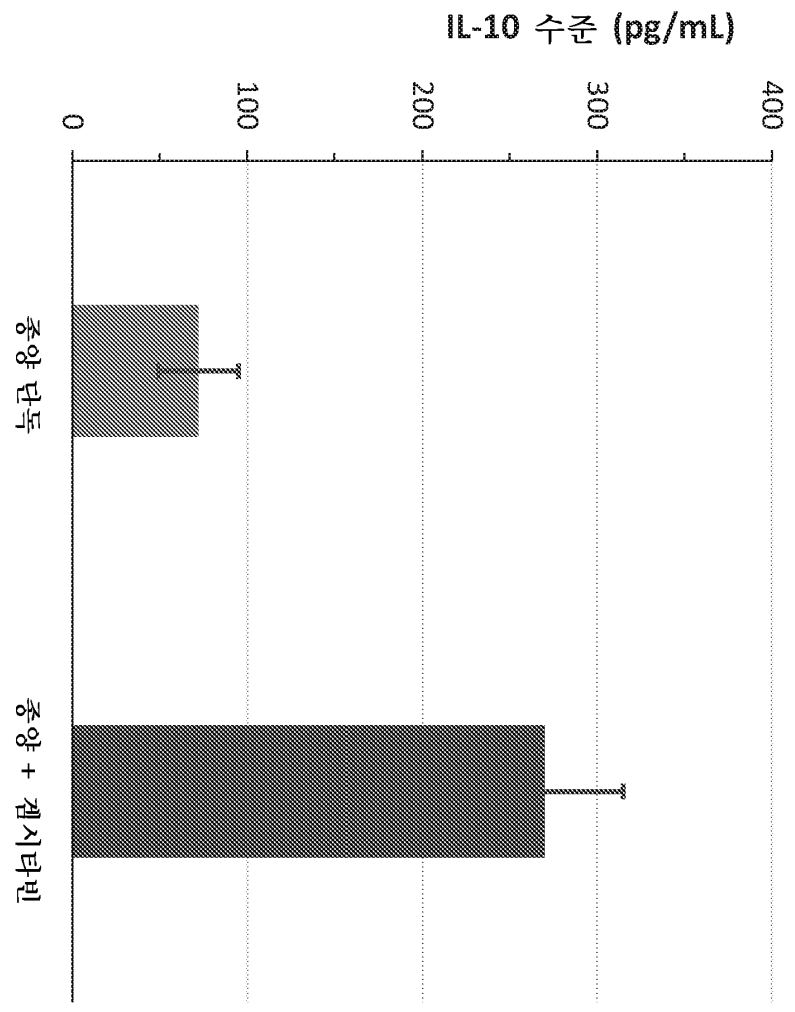




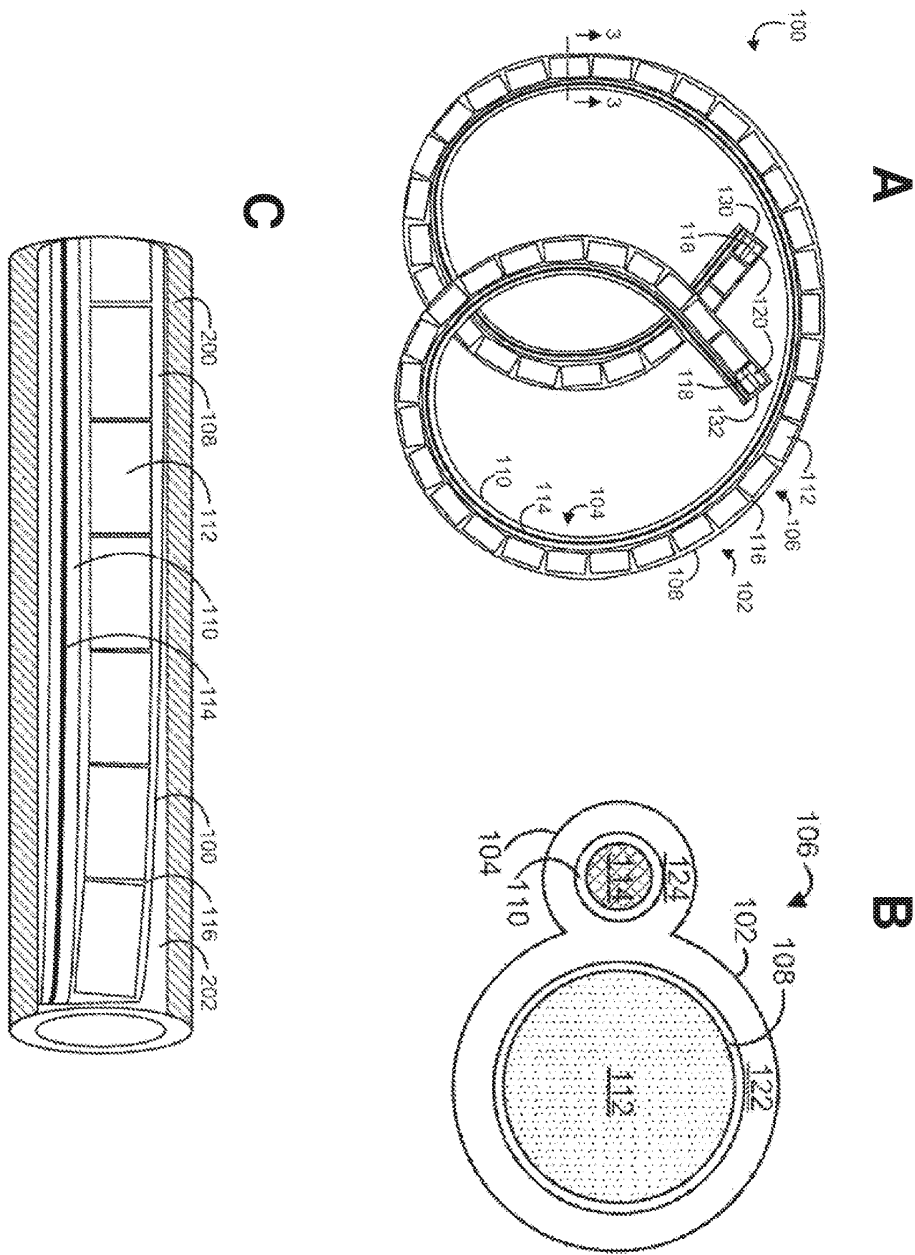
도면6



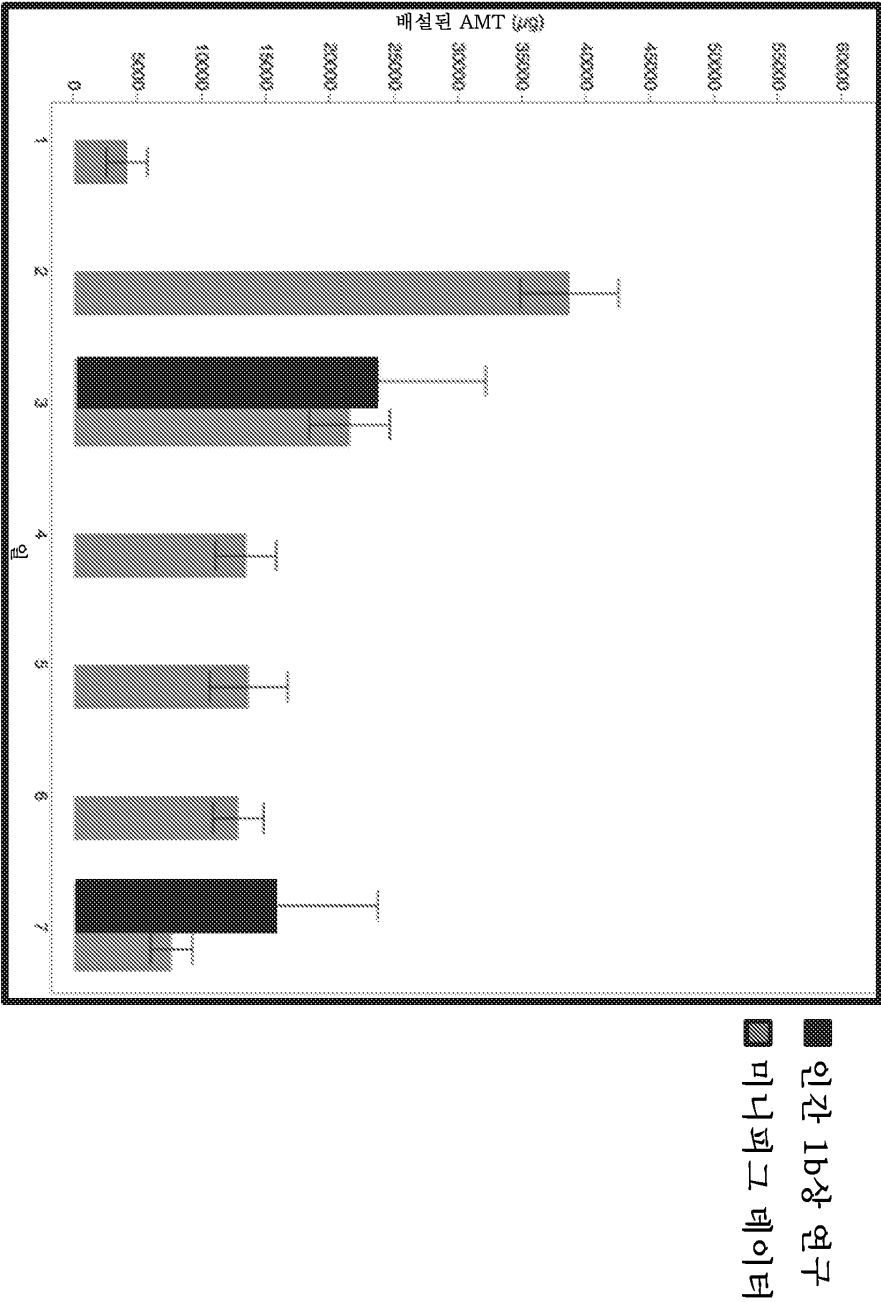
도면7



도면8



도면9





도면10

