

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-538308

(P2018-538308A)

(43) 公表日 平成30年12月27日(2018.12.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 4
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 41/00 (2006.01)	A 6 1 K 41/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-532038 (P2018-532038)
 (86) (22) 出願日 平成28年12月19日 (2016.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年7月26日 (2018.7.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/081798
 (87) 国際公開番号 W02017/103280
 (87) 国際公開日 平成29年6月22日 (2017.6.22)
 (31) 優先権主張番号 1522311.8
 (32) 優先日 平成27年12月17日 (2015.12.17)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 511152474
 フォトキュア エイエスエイ
 ノルウェー、エヌーO275 オスロー、
 ホフスヴェイエン 4
 (74) 代理人 110001070
 特許業務法人 S S I N P A T
 (72) 発明者 ヘストダル、 クジェティル
 ノルウェー O282 オスロ、 フェケ
 ローセン 8 ビー
 Fターム(参考) 4C084 AA11 MA16 MA17 MA27 MA44
 MA66 NA05 NA14 ZA811 ZA812
 ZB261 ZB262 ZC751
 4C085 AA14 CC23 EE01 EE03 GG01

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膀胱癌のための膀胱内療法

(57) 【要約】

本発明は、膀胱癌のための膀胱内療法に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

膀胱癌のための療法の方法における使用のための、抗 P D - L 1 抗体および / または抗 P D - 1 抗体を含む組成物であって、前記組成物が、膀胱癌を有する患者の膀胱に注入される、使用のための組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、抗 P D - L 1 抗体または抗 P D - 1 抗体のいずれかを含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、抗 P D - L 1 抗体および抗 P D - 1 抗体を含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 4】

前記抗 P D - L 1 抗体が、M P D L 3 2 8 0 A である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記抗 P D - 1 抗体が、ペンブロリズマブまたはニボルマブである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、治療有効量の抗 P D - L 1 抗体および / または抗 P D - 1 抗体を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の使用のための組成物。

20

【請求項 7】

前記組成物が、半固体組成物または液体組成物である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、液体組成物、好ましくは液体担体中の抗 P D - L 1 抗体および / または抗 P D - 1 抗体を含む組成物である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記液体担体が、水または水溶液、好ましくは緩衝水溶液である、請求項 8 に記載の使用のための組成物。

30

【請求項 10】

前記組成物が、水を含む液体組成物であり、前記組成物の p H が、4 . 5 ~ 7 . 5 の範囲内である、請求項 7 に記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

前記組成物が、カテーテルを通して前記膀胱に注入され、前記膀胱中に約 20 分 ~ 約 3 時間放置される、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

前記組成物が、ヘキシル 5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩をさらに含み、前記患者の膀胱への前記組成物の注入後、前記膀胱の内部が、光に曝露される、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の使用のための組成物。

40

【請求項 13】

前記組成物中のヘキシル 5 - A L A エステルの濃度が、前記組成物の総重量の 0 . 1 ~ 5 重量 % の範囲内または H A L の薬学的に許容される塩の当量濃度である、請求項 12 に記載の使用のための組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、液体担体中、好ましくは水または水溶液中、最も好ましくは緩衝水溶液中での、凍結乾燥された a) 抗 P D - L 1 抗体および / または抗 P D - 1 抗体、ならびに b) 凍結乾燥されたヘキシル 5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩の再構成により得られた液体組成物である、請求項 12 および 13 に記載の使用のための組成物。

50

【請求項 15】

前記組成物が、カテーテルを通して前記膀胱に注入され、前記膀胱中に約20分～約3時間放置される、請求項12～14のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 16】

前記膀胱の内部が、白色光および／または青色光および／または赤色光に曝露される、請求項12～15のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 17】

前記膀胱の内部が、白色光、続いて青色光に曝露される、請求項16に記載の使用のための組成物。

【請求項 18】

前記組成物が、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者のための術前補助療法の方法における使用のためのものである、請求項1～11に記載の使用のための組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者のための術前補助療法の方法における使用のためのものである、請求項12～15に記載の使用のための組成物。

【請求項 20】

術前補助療法の前記方法および膀胱切除術の実施間の時間が、0～6週間である、請求項18および19に記載の使用のための組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、経尿道的切除術(TUR)を受ける膀胱癌患者のための補助療法の方法における使用のためのものである、請求項1～11に記載の使用のための組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、経尿道的切除術(TUR)を受ける膀胱癌患者のための補助療法の方法における使用のためのものである、請求項12～15に記載の使用のための組成物。

【請求項 23】

補助療法の前記方法および前記TURの実施間の時間が、0～6週間である、請求項21および22に記載の使用のための組成物。

【請求項 24】

補助療法の前記方法および前記TURが、同時に実施される、請求項22に記載の使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、膀胱癌のための膀胱内(すなわち、膀胱の内部)療法に関する。

【背景技術】**【0002】**

膀胱癌は、毎年33万件超の新たな症例および1年当たり13万件超の死亡を伴う、世界中で9番目に多い一般的な癌の診断である。いずれかの時点において、270万人が膀胱癌歴を有する。

【0003】

膀胱癌の診断は、最終的には膀胱の膀胱鏡検査(膀胱鏡検査法)および切除された組織の組織学的評価に依存する。一般に、膀胱鏡検査法は、可撓性の装置を使用して、診療室において最初に行われる。膀胱癌の初期診断では、症例の70%は筋層非浸潤性膀胱癌(NMIBC)、約30%は筋層浸潤性膀胱癌(MIBC)と診断される。

【0004】

膀胱鏡検査法中に膀胱腫瘍が検出された場合、患者は、経尿道的切除術(TUR)、すなわち、膀胱が尿道経由で可視化され、腫瘍および病変が切除される手術を受けるであろう。NMIBCの場合、こうした切除術は、腫瘍を完全に除去するものであり、MIBCの場合、こうした切除術は、対症療法的性質のものである。腫瘍の切除の他に、TURはまた、病理医による切除された腫瘍/腫瘍生検の正確な組織学的診断を可能にするために

10

20

30

40

50

実施される。

【 0 0 0 5 】

M I B C を有する患者について、標準的な処置は、根治的膀胱切除術、すなわち、膀胱ならびに、男性では前立腺および精嚢であり、女性では子宮および付属器である、隣接する器官の除去である。これは、所属リンパ節の郭清も含む。膀胱切除術はまた、進行のリスクの高い N M I B C を有する患者、すなわち、多発性再発性高悪性度腫瘍または高悪性度 T 1 腫瘍または上皮内癌 (C I S) を併発する高悪性度腫瘍を有する患者において推奨されている。さらに、膀胱切除術は、カルメット - ゲラン桿菌 (B C G) 免疫療法を受けたが、こうした処置が失敗した、N M I B C を有する患者において推奨されている。

【 0 0 0 6 】

M I B C 処置のゴールドスタンダードであり、ある種の N M I B C を有する患者において推奨されているが、根治的膀胱切除術は、約 5 0 % の患者の 5 年生存しかもたしていない。これらの不満足な結果を向上させるために、術前補助療法の使用が 1 9 8 0 年代から研究されている。

【 0 0 0 7 】

現在では、術前補助放射線療法および術前補助化学療法が使用されている。術前補助放射線療法では、放射線療法後の癌のダウンステージングには約 4 ~ 6 週間かかる。しかしながら、局所進行性膀胱癌を有する患者における 9 0 日を超える手術の遅れが、膀胱外疾患の顕著な増加 (8 1 対 5 2 %) を引き起こすことを示した。術前補助放射線療法は、手術可能な M I B C のための術前補助放射線療法が生存を増加させることを支持するデータが存在しないので、M I B C についての現行の欧州ガイドラインによって推奨されていない。

【 0 0 0 8 】

術前補助化学療法は、微小転移性疾患の負荷が低いと見込まれる場合、化学療法は最も早い時点で行われること、化学療法の忍容性は膀胱切除術後よりもその前のほうが良好であると予想されること、ならびに仮説上、微小転移性疾患を有する患者は術前補助療法に応答し、主にリンパ節の陰性および切除断端の陰性により確定される好ましい病理学的状態を明らかにし得ることを含む、多くの利点を有する。術前補助シスプラチン含有化学療法は、顕著に生存を増加させること (5 年時生存における 5 % の確かな増加) を示した。しかしながら、上述のように、膀胱切除術の遅延は、化学療法に対して感受性ではない患者における転帰を悪化させ得、一般的には、術前貧血および神経障害が、膀胱切除術に先行して術前補助化学療法を受けている患者においてより多く見られる。M I B C 状態についての現行の欧州ガイドラインは、「... 術前補助化学療法は、患者選別、現在の手術手技の発達、および現在の化学療法の組み合わせに関してその限界がある」と記述する。よって、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者、すなわち、多発再発性高悪性度腫瘍または高悪性度 T 1 腫瘍または上皮内癌 (C I S) を併発する高悪性度腫瘍を含む、進行のリスクの高い M I B C または N M I B C と診断された膀胱癌患者のための術前補助療法には改善の余地がある。

【 0 0 0 9 】

N M I B C を有する患者について、標準的な処置は、T U R による腫瘍の切除である。患者の膀胱への、H A L またはその薬学的に許容される塩を含む組成物の注入、およびその膀胱の内部を青色光に曝露することは、膀胱切除術および / または T U R 中の膀胱癌の可視化を向上させるのに使用され得る。標準的な手術として、膀胱切除術および T U R は、白色光を使用して行われる。しかしながら、白色光の使用は、存在するが目に見えない病変を捉え損なうので、こうした手術では、光力学的診断 (P D D) が使用されることが多い。P D D は、光増感剤またはその前駆体 (すなわち、「光感作性薬剤」) の対象の領域への投与を伴う。光増感剤またはその前駆体は細胞中に取り込まれ、そこで光増感剤の前駆体は活性増感剤に変換される。対象の領域の適切な波長の光へ曝露後、光増感剤が励起され、その基底状態への緩和後、蛍光が発生する。

【 0 0 1 0 】

ヘキシル 5 - A L A エステル (ヘキサアミノレプリネート、H A L) およびその塩は、こうした光感作性薬剤である。H A L は、好ましくは、急速に増殖する細胞、例えば、腫瘍細胞に浸透し、そこで光増感剤および蛍光化合物であるポルフィリンに変換される。その後の青色光照射下で、ポルフィリンは赤色光を放出し、これにより腫瘍の特異的かつ正確な可視化を可能にする。米国およびカナダにおいて C y s v i e w (登録商標) として販売される、H e x v i x (登録商標) (P h o t o c u r e A S A , N o r w a y) は、H A L を含む市販の承認薬であり、膀胱切除術および T U R 手術における P D D に使用されている。

【0011】

N M I B C を有する患者において、H A L 誘導型膀胱切除術および T U R は、乳頭状腫瘍および扁平上皮内癌 (C I S) の病変の両方の検出を向上させたが、その後者は、白色光単独で検出するのが難しい。N M I B C を有する患者における膀胱癌の H A L 誘導型 T U R は、こうした手術後の残留腫瘍の割合をさらに低減し、白色光 T U R 単独と比較して、優れた無再発生存 (R F S) 率および長い R F S 期間をもたらした (R i n k M , e t a l . E u r U r o l 4 (6 4) , 2 0 1 3 , 6 2 4 参照)。N M I B C についての現行の欧州ガイドラインおよびいくつかの専門家グループの合意声明は、N M I B C の手術の様々な場面において H A L 誘導型 T U R の使用を推奨し、初期 T U R における全ての N M I B C 患者に対してその使用を推奨する者もいる (W i t j e s J A , e t a l , E u r U r o l 1 (6 6) , 2 0 1 4 , 8 6 3 参照)。

10

【0012】

T a T 1 腫瘍は H A L 誘導型 T U R により完全に切除することができ、H A L 誘導型 T U R は再発率に好影響を及ぼすが、これらの腫瘍は、限られた症例数で再発し、筋層浸潤性膀胱癌に進行し得る。したがって、全ての患者において、補助療法、すなわち、補助化学療法または、補助化学療法および補助免疫療法を考慮する必要がある。療法の選択は、個々の患者にとって許容されるリスクに応じて異なるように考慮され得る。通常、患者は、T U R 直後に膀胱への化学療法で 1 回の注入を受けるであろう。さらなる補助膀胱内療法の必要性は、患者の予後に依存する。腫瘍再発のリスクの低い患者において、1 回の迅速な化学療法での注入は、再発のリスクを低減し、標準的な処置として考慮される。すなわち、これらの患者において再発前にさらなる処置は行われない。しかしながら、他の患者については、再発および / または進行の可能性がかなり高いので、1 回の迅速な化学療法での注入では処置は不完全なままである。1 回の化学療法薬で有効性に優れるものはない。マイトマイシン C、エピルピシン、およびドキシソルピシンは、全て有益な効果を示している。しかしながら、マイトマイシン C (M M C) が選択薬となることが多い。

20

30

【0013】

N M I B C の処置について E A U ガイドラインに従い、T a T 1 腫瘍を有する患者のうち、中間または高再発リスクおよび、中間または高進行リスクの患者は、1 回の迅速な化学療法注入に続いて、最低 1 年のカルメット - ゲラン桿菌 (B C G) 免疫療法、またはさらなる化学療法注入が行われるべきである。膀胱の C I S を有する患者は、少なくとも 1 年間の膀胱内への B C G 免疫療法が指示されている。

【0014】

B C G での免疫療法を最適化するには、B C G の毒性がより重要な問題となる。膀胱内化学療法と比較してより顕著な B C G の副作用の結果は、B C G の使用について依然としてためらいを生じるものである。B C G による敗血症での死亡ならびに高頻度の B C G による誘発性膀胱炎およびアレルギー反応は、その使用を危うくしている。加えて、B C G の処置の失敗は珍しくない。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

上記の観点から、膀胱癌治療のために新たなタイプの補助療法および術前補助療法の高いニーズがある。

50

【発明を実施するための形態】

【0016】

こうした新たな療法は、抗PD-L1抗体の使用を含む。抗PD-L1は、PD-L1と呼ばれるタンパク質に干渉するように設計された治験用モノクローナル抗体である。抗PD-L1は、癌細胞および腫瘍浸潤免疫細胞に発現したPD-L1を標的化し、これがT細胞の表面上のPD-1およびB7-1に結合するのを防止する。PD-L1を阻害することにより、抗PD-L1は、T細胞の活性化を可能にし、癌細胞、例えば、膀胱癌細胞を効果的に検出および攻撃するT細胞の能力を回復し得る。

【0017】

別の新たな療法は、抗PD-1抗体の使用、好ましくは抗PD-1抗体を含む。抗PD-1は、多くの癌タイプ、例えば、膀胱癌において高レベルで存在するPD-L1（プログラム死-配位子1）タンパク質に結合する治験用モノクローナル抗体である。抗PD-1療法は、PD-1受容体との相互作用を競合的に遮断することにより、抗癌T細胞応答を回復すると考えられる。

10

【0018】

よって、抗PD-L1抗体および抗PD-1抗体は、免疫細胞（特にキラーT細胞）と癌細胞との間と同じメカニズムの相互作用を示す異なる成分を標的化するが、同様の治療効果を有する。抗PD-L1抗体は、癌細胞に発現したPD-L1（プログラム死配位子-1）を標的化するが、抗PD-1抗体は、このメカニズムの他の半分、キラーT細胞に発現したPD-1（プログラム死受容体-1）を標的化する。

20

【0019】

抗PD-L1抗体および抗PD-1抗体のどちらも、主に非経口または静脈内投与のためのものである。こうした投与は、薬物が全身に分布することによる副作用を引き起こし得る。

【0020】

我々はここで、抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体が、膀胱癌を有する患者における膀胱内療法に使用されることを示す。

第1の態様では、本発明は、膀胱癌の患者における膀胱癌のための療法の方法であって、その患者の膀胱への、抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む組成物の注入を含む、方法を提供する。

30

【0021】

代替の第1の態様では、本発明は、膀胱癌のための療法の方法における使用のための、抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む組成物であって、その組成物が、膀胱癌を有する患者の膀胱に注入される、使用のための組成物を提供する。

【0022】

「抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体」という用語は、抗PD-L1抗体を含む、もしくは抗PD-1抗体を含むか、抗PD-L1抗体および抗PD-1抗体の両方を含むかのいずれかである、本発明における使用のための組成物を意味する。

【0023】

好ましい抗PD-L1抗体は、Rocheによるもの、好ましくはMPDL3280Aである。その好ましい抗PD-L1抗体は、WO2010/077634、WO2013/019906、およびWO2013/181452に記載され、その全内容が本明細書に参照により組み込まれる。

40

【0024】

好ましい抗PD-1抗体は、Merckによるもの、好ましくはペンブロリズマブ（Keytruda）である。こうした好ましい抗PD-1抗体は、WO2008/156712、WO2009/114335、およびWO2013/079174に記載され、その全内容が本明細書に参照により組み込まれる。

【0025】

他の好ましい抗PD-1抗体は、Bristol-Myers Squibbによるも

50

の、好ましくはニボルマブ (Opdivo) である。こうした好ましい抗PD-1抗体は、WO2004/004771に記載され、その全内容が本明細書に参照により組み込まれる。

【0026】

本発明の文脈における膀胱癌は、筋層浸潤性膀胱癌 (MIBC) または筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) のいずれかである。

膀胱切除術が予定されている、すなわち、多発再発性高悪性度腫瘍または高悪性度T1腫瘍または上皮内癌 (CIS) を併発する高悪性度腫瘍を含む、進行のリスクの高いMIBCまたはNMIBCのいずれかを有する患者について、本発明に従った療法は、術前補助療法である。「術前補助療法」という用語は、疾患のための主要な処置の前の / 主要な処置に先行する治療薬の投与を意味する。本発明の文脈において、こうした患者のための主要な処置は膀胱切除術であり、疾患は、多発再発性高悪性度腫瘍または高悪性度T1腫瘍または上皮内癌 (CIS) を併発する高悪性度腫瘍を含む、進行のリスクの高いMIBCまたはNMIBCである。

【0027】

よって、1つの実施形態では、本発明は、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者における膀胱癌のための術前補助療法の方法であって、その患者の膀胱への、抗PD-L1抗体および / または抗PD-1抗体を含む組成物の注入を含む、方法を提供する。

【0028】

別の実施形態では、本発明は、膀胱癌のための術前補助療法の方法における使用のための、抗PD-L1抗体および / または抗PD-1抗体を含む組成物であって、前記組成物が、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者の膀胱に注入される、使用のための組成物を提供する。

【0029】

膀胱切除術が推奨されていないNMIBCを有する、例えば、低い再発および進行リスクを有するTaT1腫瘍、または中間もしくは高い再発リスクおよび中間進行リスクを有するTaT1腫瘍、またはCISを有する患者において、本発明に従った療法は、補助療法である。「術前補助療法」という用語は、疾患のための主要な処置に加えた治療薬の投与を意味する。本発明の文脈において、こうした患者のための主要な処置は、TURであり、疾患は、膀胱切除術が推奨されないNMIBCである。

【0030】

よって、さらなる実施形態では、本発明は、TURを受ける膀胱癌患者における膀胱癌のための補助療法の方法であって、前記患者の膀胱への、抗PD-L1抗体および / または抗PD-1抗体を含む組成物の注入を含む、方法を提供する。

【0031】

別のさらなる実施形態では、本発明は、膀胱癌のための補助療法の方法における使用のための、抗PD-L1抗体および / または抗PD-1抗体を含む組成物であって、前記組成物が、TURを受ける膀胱癌患者の膀胱に注入される、使用のための組成物を提供する。

【0032】

本発明に従った補助療法は、前記TURに先行して、それと同時に、またはその後に実施することができる。

本発明における使用のための組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定化剤を含んでもよい。本発明における使用のための組成物は、好ましくは半固体組成物または液体組成物である。「半固体」という用語は、固体でも液体でもない物理的状态を示す。半固体 (または擬固体) は、いくつかの点で固体に類似し、例えば、半固体は、その自重を支持し、その形状を保持することができ、これに圧力を加えるものとの形状適合性を有し、または圧力下で流動する能力のような、液体のいくつかの特性も有する。半固体は、干渉されていないシステムに固体的特性を与えるには十分であるが、加圧下では容易に破壊および再編成される三次元構造により特徴づけられる。半固体は、固体と液体との

10

20

30

40

50

中間の剛性および粘性を有する。好ましい半固体組成物は、フォーム、ゲル、およびローションであり、好ましくは低粘性ゲルおよびローションである。しかしながら、液体組成物、特に抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体の溶液または懸濁液である、すなわち、より好ましくは液体担体中の抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む、液体組成物が好ましい。好ましい液体担体は、水または水溶液であり、最も好ましくは緩衝水溶液である。

【0033】

本発明における使用のための組成物が、水を含む液体組成物である場合、前記組成物のpHは、好ましくは4.5～7.5の範囲内である。

本発明における使用のための組成物は、好ましくは治療有効量の抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む。こうした治療有効量は、膀胱への1回以上の注入で投与することができる。本発明の目的について、抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体の治療有効量は、少なくとも主要な処置、すなわち、膀胱切除術またはTURと共に治療処置を完遂するのに十分な量である。他の術前補助または補助処置は、本発明の療法、例えば、術前補助放射線療法、(術前)補助化学療法、または(術前)補助免疫療法と共に実施され得る。

10

【0034】

膀胱に注入される、本発明における使用のための組成物の量は、患者の膀胱容量および膀胱サイズに応じて変動し得る。一般に、約50ml容量の組成物が注入される。

本発明における使用のための組成物は、カテーテルを通して好ましくは空の膀胱に注入され、膀胱中に約20分～約3時間、より好ましくは約30分～約2時間、最も好ましくは1時間以上放置される。

20

【0035】

別の実施形態では、本発明の組成物は、ヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容される塩をさらに含む。

上述のように、NMIBCを有する患者におけるHAL誘導型のTURは、白色光単独のTURと比較して、優れた無再発生存(RFS)率および長いRFS期間をもたらした。また、MIBCを有する患者におけるHAL誘導型のTURは、無再発生存期間に影響を及ぼすようである。膀胱切除術を受けた268人の継続患者において、患者が膀胱切除術に先行してHAL誘導型のTURを受けたか、またはTURが白色光単独で実施されたかが遡及的に調査された。Kaplan-Meier分析が使用され、無再発生存期間(RFS)および全生存期間(OS)が推定された。3年無再発生存率は、HAL誘導型のTURの患者において69.8%、および白色光単独のTUR患者において58.2%であった。3年生存率は、HAL誘導型のTURの患者において65.0%、および56.6%であった。これらの結果は、HAL誘導型のTURが、MIBCを有する患者における膀胱切除術後の無再発生存率の増加と関連付けられることを示す(G. Gakis et al, Urology Vol. 82, Issue 3, Supplement, Unmoderated Posters, UP. 046 参照)。

30

【0036】

よって、本発明に従った療法における別の実施形態では、ヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容される塩をさらに含む組成物が使用され、前記患者の膀胱への前記組成物の注入後、前記膀胱の内部が、光に曝露される。

40

【0037】

よって、第2の態様では、本発明は、膀胱癌患者における膀胱癌のための療法の方法であって、(i)前記患者の膀胱への、a)抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb)ヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物の注入と、(ii)その膀胱の内部の光への曝露とを含む、方法を提供する。

【0038】

代替の第2の態様では、本発明は、膀胱癌のための療法の方法における使用のための、

50

a) 抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb) ヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記療法が、(i)膀胱癌を有する患者の膀胱への、前記組成物の注入と、(ii)前記膀胱の内部の光への曝露とを含む、使用のための組成物を提供する。

【0039】

「5-ALA」という用語は、5-アミノレブリン酸、すなわち、5-アミノ-4-オキソ-ペンタン酸を示す。

「ヘキシル5-ALAエステル」(HAL)という用語は、n-ヘキシルアミノレブリン酸、すなわち、n-ヘキシル5-アミノ-4-オキソ-ペンタノエートを示す。

【0040】

「薬学的に許容される塩」という用語は、乾燥医薬製品における使用に適し、例えば、安全性、バイオアベイラビリティ、および忍容性に関連した要件を満たす塩を示す(例えば、P. H. Stahl et al. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002参照)。

【0041】

ヘキシル5-ALAエステルの合成は、当該技術分野において知られており、例えば、WO96/28412に記載されるように調製することができ、その全内容が本明細書に参照により組み込まれる。簡潔に、ヘキシル5-ALAエステルは、触媒、例えば、酸の存在下での5-ALAのヘキサノールとの反応により調製され得る。さらに、ヘキシル5-ALAエステル塩酸塩は、例えば、Hexvix(登録商標)(Photocure ASAおよびIpsen Pharma SA)またはCysview(登録商標)(Photocure Inc.)の形態で市販されている。

【0042】

本発明の実施形態における使用のためのヘキシル5-ALAエステルは、好ましくは薬学的に許容される塩の形態である。こうした塩は、好ましくは、薬学的に許容される有機または無機酸での酸付加塩である。適切な酸としては、例えば、塩酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、およびスルホン酸誘導体が挙げられ、ALAエステルの塩および後者の酸は、Photocure ASAのWO2005/092838に記載され、その全内容が本明細書に参照により組み込まれる。好ましい酸は、塩酸、すなわちHClである。塩形成のための合成手順は、当該技術分野において従来的なものであり、例えば、WO2005/092838に記載されている。

【0043】

本発明における使用のための組成物中のHALの濃度は、好適には、組成物の総重量の0.1~5重量%の範囲内またはHALの薬学的に許容される塩の相当濃度、好ましくは0.15~3.5%、最も好ましくは0.17%である。最も好ましい実施形態では、HALの塩酸塩が、組成物に0.2%の濃度で使用される。

【0044】

好ましい実施形態では、本発明における使用のための、a) 抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb) HALまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物は、液体組成物である。好ましい液体担体は、水または水溶液であり、最も好ましくは緩衝水溶液である。

【0045】

好ましい実施形態では、液体担体は、水性リン酸塩緩衝液、好ましくは無水リン酸二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、および水を含むリン酸緩衝液である。本発明における使用のための、a) 抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb) HALまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物が、水を含む組成物である場合、前記組成物は、4.5~7.5の範囲内、より好ましくは5.7~7.2の範囲内のpHを有する。

【0046】

10

20

30

40

50

膀胱に注入される、a) 抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb) HALまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の量は、患者の膀胱容量および膀胱サイズに応じて変動し得る。一般に、約50mlの体積の組成物が注入される。

【0047】

本発明における使用のための、a) 抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb) HALまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物は、カテーテルを通して好ましくは空の膀胱に注入され、膀胱中に約20分～約3時間、より好ましくは約30分～約2時間、最も好ましくは1時間以上放置される。患者が組成物を1時間保持することができない場合、膀胱への組成物の注入から膀胱の内部の光への曝露の開始まで、少なくとも1時間を経過させるべきである。

10

【0048】

膀胱の内部を光に曝露するために、ヘキシル5-ALAエステルを励起するのに適したいずれかの波長の光が使用され得る。白色光、すなわち、約350～700nmの波長を有する可視光および/または青色光、すなわち、約360nm～約450nmの波長および/または赤色光、すなわち、約600～670nmの波長が好ましい。および/またはという用語は、例えば、膀胱の内部が、白色もしくは青色いずれかの光、または白色光および青色光であって、同時でなく、曝露されることを意味する。白色光および/または青色光が特に好ましく、白色光の後に青色光がより好ましい。

【0049】

膀胱の内部を光に曝露するためには、膀胱の内部に白色光および青色光の両方の照射を可能にする認可された膀胱鏡光源が好ましい。こうした膀胱鏡は、例えば、Karl Storz (Photodynamic Diagnostic D-Light C (PDD) System)、Olympus、またはRichard Wolfから市販されている。赤色光の照射には、こうした装置を適切なフィルターで改造してもよい。こうした膀胱鏡光源は、硬性なものまたは柔軟なものであってもよい。

20

【0050】

白色および青色光の使用で、膀胱内部の照射中に与えられる光線量は、変動し得るが、好ましくは0.01～100J/cm²、より好ましくは0.03～40J/cm²、最も好ましくは0.1～3J/cm²である。47～82mWの範囲内の出力を有する膀胱鏡光源について、こうした光線量は、約10～30分間（ヒト膀胱について300cm²の表面積に基づいて計算される）で提供される。

30

【0051】

本発明に従った療法の方法は、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者のための術前補助療法として使用することができる。

よって、1つの実施形態では、本発明は、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者における膀胱癌のための術前補助療法の方法であって、(i) 前記患者の膀胱への、a) 抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb) ヘキシル5-ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容される塩を含む組成物の注入と、(ii) 前記膀胱の内部の光への曝露とを含む、方法を提供する。

【0052】

40

別の実施形態では、本発明は、膀胱癌のための術前補助療法の方法における使用のための、a) 抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb) ヘキシル5-ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記療法が、(i) 膀胱切除術が予定されている膀胱癌を有する患者の膀胱への、前記組成物の注入と、(ii) 前記膀胱の内部の光への曝露とを含む、使用のための組成物を提供する。

【0053】

本発明の術前補助療法の方法、すなわち、膀胱への、抗PD-L1抗体および/もしくは抗PD-1抗体またはa) 抗PD-L1抗体および/もしくは抗PD-1抗体ならびにb) HALもしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物の注入、ならびに前記膀胱の内部の光への曝露と、膀胱切除術との間の時間は、変動し得るが、好ましくは0～6週間

50

、例えば、0～1、2、3、4、5、または6週間、より好ましくは0～3週間、例えば、1または2週間である。「0」は、膀胱切除術が、光照射が終了した直後に実施されることを意味する。これは患者が麻酔をかけられるのが1回のみであるという利点を有する。

【0054】

前述のように、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者は、多発性再発性高悪性度腫瘍または高悪性度T1腫瘍または上皮内癌(CIS)を併発する高悪性度腫瘍を含む、進行のリスクの高いMIBCまたはNMIBCと診断された患者である。

【0055】

本発明の術前補助療法は、膀胱切除術に先行して1回または繰り返し実施、すなわち、2回以上、例えば、3、4、5、または6回、処置間の期間を、例えば、4日～4週間、例えば、1、2、または3週間として、実施することができる。

10

【0056】

本発明の術前補助療法は、術前補助放射線療法、例えば、シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン、パルルピシン、アドリマイシン、マイトマイシンC、またはそれらの組み合わせでの術前補助化学療法(膀胱内注入または全身投与)、および例えば、BCGでの術前補助免疫療法(膀胱内注入または全身投与)を含む、他の術前補助療法に先行して、それと同時に、またはその後に実施することができる。

【0057】

膀胱切除術後、患者は、例えば、シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン、アドリマイシン、ゲムシタビン、ドキシソルピシン、エピルピシン、シクロホスファミド、またはそれらの組み合わせでの全身補助化学療法を受けることができる。あるいは、またはそれに加えて、患者は、例えば、抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体での全身補助免疫療法を受けることができる。

20

【0058】

本発明に従った療法の方法は、TURを受ける膀胱癌患者、すなわち、NMIBCと診断された患者のための補助療法として使用することができる。

よって、さらなる実施形態では、本発明は、TURを受ける膀胱癌患者における膀胱癌のための補助療法の方法であって、(i)前記患者の膀胱への、a)抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb)ヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物の注入と、(ii)前記膀胱の内部の光への曝露とを含む、方法を提供する。

30

【0059】

別のさらなる実施形態では、本発明は、膀胱癌のための補助療法の方法における使用のための、a)抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb)ヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記療法が、(i)TURを受ける膀胱癌を有する患者の膀胱への、前記組成物の注入と、(ii)前記膀胱の内部の光への曝露とを含む、使用のための組成物を提供する。

【0060】

前記TURと、本発明の補助療法、すなわち、膀胱への、抗PD-L1抗体および/もしくは抗PD-1抗体を含む組成物の注入との間の時間は、好ましくは0～6週間、例えば、0～1、2、3、4、5、または6週間、より好ましくは0～3週間、例えば、1または2週間である。「0」は、本発明に従った補助療法が、そのTURの直後に実施されることを意味する。

40

【0061】

本発明に従った補助療法が、a)抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb)HALまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物の膀胱への注入と、前記膀胱の内部の光への曝露とを含む場合、HALの使用が腫瘍の検出および正確な切除を可能にするので、TURは前記療法と同時に実施することができる。

【0062】

50

本発明の補助療法は、（術前）補助放射線療法、例えば、シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン、パルルピシン、アドリアマイシン、マイトマイシンC、またはそれらの組み合わせでの（術前）補助化学療法（膀胱内注入または全身投与）、ならびに例えば、BCGまたは抗PD-L1抗体および/もしくは抗PD-1抗体での（術前）補助免疫療法（膀胱内注入または全身投与）を含む、他の術前補助または補助療法に先行して、それと同時に、またはその後に実施することができる。

【実施例】

【0063】

本発明の様々な実施形態は下記のとおりである：

実施形態1：膀胱癌患者における膀胱癌のための療法の方法であって、前記患者の膀胱への、抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む組成物の注入を含む、方法。

10

【0064】

実施形態2：前記組成物が、抗PD-L1抗体または抗PD-1抗体のいずれかを含む、実施形態1に従った方法。

【0065】

実施形態3：前記組成物が、抗PD-L1抗体および抗PD-1抗体を含む、実施形態1に従った方法。

【0066】

実施形態4：前記抗PD-L1抗体が、MPDL3280Aである、前述の実施形態のいずれかに従った方法。

20

【0067】

実施形態5：前記抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブまたはニボルマブである、前述の実施形態のいずれかに従った方法。

【0068】

実施形態6：組成物が、治療有効量の抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む、前述の実施形態のいずれかに従った方法。

【0069】

実施形態7：組成物が、半固体組成物または液体組成物である、前述の実施形態のいずれかに従った方法。

30

【0070】

実施形態8：組成物が、液体組成物、好ましくは液体担体中の抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む組成物である、前述の実施形態のいずれかに記載の方法。

【0071】

実施形態9：液体担体が、水または水溶液、好ましくは緩衝水溶液である、実施形態8に従った方法。

【0072】

実施形態10：組成物が、水を含む液体組成物であり、前記組成物のpHが、4.5～7.5の範囲内である、実施形態7に従った方法。

【0073】

実施形態11：組成物が、カテーテルを通して膀胱に注入され、膀胱中に約20分～約3時間放置される、前述の実施形態のいずれかに従った方法。

40

【0074】

実施形態12：組成物が、ヘキシル5-ALAエステルまたはその薬学的に許容される塩をさらに含み、前記患者の膀胱への前記組成物の注入後、その膀胱の内部が、光に曝露される、前述の実施形態のいずれかに従った方法。

【0075】

実施形態13：組成物中のヘキシル5-ALAエステルの濃度が、組成物の総重量の0.1～5重量%の範囲内またはHALの薬学的に許容される塩の当量濃度である、実施形態12に従った方法。

50

【 0 0 7 6 】

実施形態 1 4 : 組成物が、液体担体中、好ましくは水または水溶液中、最も好ましくは緩衝水溶液中での、凍結乾燥された a) 抗 P D - L 1 抗体および / または抗 P D - 1 抗体ならびに b) 凍結乾燥されたヘキシル 5 - A L A エステルまたはその薬学的に許容される塩の再構成により得られた液体組成物である、実施形態 1 2 および 1 3 に従った方法。

【 0 0 7 7 】

実施形態 1 5 : 組成物が、カテーテルを通して膀胱に注入され、膀胱中に約 2 0 分 ~ 約 3 時間放置される、実施形態 1 2 ~ 1 4 のいずれかに従った方法。

【 0 0 7 8 】

実施形態 1 6 : 膀胱の内部が、白色光および / または青色光および / または赤色光に曝露される、実施形態 1 2 ~ 1 5 のいずれかに従った方法。

10

【 0 0 7 9 】

実施形態 1 7 : 膀胱の内部が、白色光、続いて青色光に曝露される、実施形態 1 6 に従った方法。

【 0 0 8 0 】

実施形態 1 8 : 前記方法が、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者のための術前補助療法である、実施形態 1 ~ 1 1 に従った方法。

【 0 0 8 1 】

実施形態 1 9 : 前記方法が、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者のための術前補助療法である、実施形態 1 2 ~ 1 5 に従った方法。

20

【 0 0 8 2 】

実施形態 2 0 : 術前補助療法の前記方法および膀胱切除術の実施間の時間が、0 ~ 6 週間である、実施形態 1 8 および 1 9 に従った方法。

【 0 0 8 3 】

実施形態 2 1 : 前記方法が、経尿道的切除術 (T U R) を受ける膀胱癌患者のための補助療法である、実施形態 1 ~ 1 1 に従った方法。

【 0 0 8 4 】

実施形態 2 2 : 前記方法が、経尿道的切除術 (T U R) を受ける膀胱癌患者のための補助療法である、実施形態 1 2 ~ 1 5 に従った方法。

【 0 0 8 5 】

実施形態 2 3 : 補助療法の前記方法およびその T U R の実施間の時間が、0 ~ 6 週間である、実施形態 2 1 および 2 2 に従った方法。

30

【 0 0 8 6 】

実施形態 2 4 : 補助療法の前記方法およびその T U R が、同時に実施される、実施形態 2 2 に従った方法。

【 0 0 8 7 】

実施形態 1 a : 膀胱癌のための療法の方法における使用のための、抗 P D - L 1 抗体および / または抗 P D - 1 抗体を含む組成物であって、前記組成物が、膀胱癌を有する患者の膀胱に注入される、使用のための組成物。

【 0 0 8 8 】

実施形態 2 a : 前記組成物が、抗 P D - L 1 抗体または抗 P D - 1 抗体のいずれかを含む、実施形態 1 a に従った使用のための組成物。

40

【 0 0 8 9 】

実施形態 3 a : 前記組成物が、抗 P D - L 1 抗体および抗 P D - 1 抗体を含む、実施形態 1 a に従った使用のための組成物。

【 0 0 9 0 】

実施形態 4 a : 前記抗 P D - L 1 抗体が、M P D L 3 2 8 0 A である、前述の実施形態のいずれかに従った使用のための組成物。

【 0 0 9 1 】

実施形態 5 a : 前記抗 P D - 1 抗体が、ペンプロリズマブまたはニボルマブである、前

50

述の実施形態のいずれかに従った使用のための組成物。

【0092】

実施形態6a：組成物が、治療有効量の抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む、前述の実施形態のいずれかに従った使用のための組成物。

【0093】

実施形態7a：組成物が、半固体組成物または液体組成物である、前述の実施形態のいずれかに従った使用のための組成物。

【0094】

実施形態8a：組成物が、液体組成物、好ましくは液体担体中の抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体を含む組成物である、前述の実施形態のいずれかに従った使用のための組成物。

10

【0095】

実施形態9a：液体担体が、水または水溶液、好ましくは緩衝水溶液である、実施形態8aに従った使用のための組成物。

【0096】

実施形態10a：組成物が、水を含む液体組成物であり、その組成物のpHが、4.5～7.5の範囲内である、実施形態7aに従った使用のための組成物。

【0097】

実施形態11a：組成物が、カテーテルを通して膀胱に注入され、膀胱中に約20分～約3時間放置される、前述の実施形態のいずれかに従った使用のための組成物。

20

【0098】

実施形態12a：組成物が、ヘキシル5-ALAエステルまたはその薬学的に許容される塩をさらに含み、前記患者の膀胱への前記組成物の注入後、前記膀胱の内部が、光に曝露される、前述の実施形態のいずれかに従った使用のための組成物。

【0099】

実施形態13a：組成物中のヘキシル5-ALAエステルの濃度が、組成物の総重量の0.1～5重量%の範囲内またはHALの薬学的に許容される塩の当量濃度である、実施形態12aに従った使用のための組成物。

【0100】

実施形態14a：組成物が、液体担体中、好ましくは水または水溶液中、最も好ましくは緩衝水溶液中での、凍結乾燥されたa)抗PD-L1抗体および/または抗PD-1抗体ならびにb)凍結乾燥されたヘキシル5-ALAエステルまたはその薬学的に許容される塩の再構成により得られた液体組成物である、実施形態12aおよび13aに従った使用のための組成物。

30

【0101】

実施形態15a：組成物が、カテーテルを通して膀胱に注入され、膀胱中に約20分～約3時間放置される、実施形態12a～14aのいずれかに従った使用のための組成物。

【0102】

実施形態16a：膀胱の内部が、白色光および/または青色光および/または赤色光に曝露される、実施形態12a～15aのいずれかに従った使用のための組成物。

40

【0103】

実施形態17a：膀胱の内部が、白色光、続いて青色光に曝露される、実施形態16aに従った使用のための組成物。

【0104】

実施形態18a：前記組成物が、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者のための術前補助療法の方法における使用のためのものである、実施形態1a～11aに従った使用のための組成物。

【0105】

実施形態19a：前記組成物が、膀胱切除術が予定されている膀胱癌患者のための術前補助療法の方法における使用のためのものである、実施形態12a～15aに従った使用

50

のための組成物。

【0106】

実施形態20a：術前補助療法のその方法および膀胱切除術の実施間の時間が、0～6週間である、実施形態18aおよび19aに従った使用のための組成物。

【0107】

実施形態21a：前記組成物が、経尿道的切除術（TUR）を受ける膀胱癌患者のための補助療法の方法における使用のためのものである、実施形態1a～11aに従った使用のための組成物。

【0108】

実施形態22a：前記組成物が、経尿道的切除術（TUR）を受ける膀胱癌患者のための補助療法の方法における使用のためのものである、実施形態12a～15aに従った使用のための組成物。

10

【0109】

実施形態23a：補助療法の前記方法および前記TURの実施間の時間が、0～6週間である、実施形態21aおよび22aに従った使用のための組成物。

【0110】

実施形態24a：補助療法の前記方法および前記TURが、同時に実施される、実施形態22aに従った使用のための組成物。

【国際調査報告】

REVISED VERSION		INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No PCT/EP2016/081798
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 ADD. A61K39/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	SRINATH SUNDARARAJAN ET AL: "Anti-PD-1 and PD-L1 therapy for bladder cancer: what is on the horizon?", FUTURE ONCOLOGY, vol. 11, no. 16, 1 August 2015 (2015-08-01), pages 2299-2306, XP055346629, GB ISSN: 1479-6694, DOI: 10.2217/fon.15.162 table 1 ----- -/--	1-24	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
22 September 2017		28/09/2017	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vadot, Pierre	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/081798

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Saylor: "Product Preview: Agreement reached for phase III clinical trial of bladder Ca agent Urology Times", 1 September 2015 (2015-09-01), XP055355483, Retrieved from the Internet: URL:http://urologytimes.modernmedicine.com/urology-times/news/product-preview-agreement-reached-phase-iii-clinical-trial-bladder-ca-agent?page=full [retrieved on 2017-03-16] paragraph [first]</p> <p>-----</p>	1-24
Y	<p>Jokish: "Intravesical immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer", 1 October 2015 (2015-10-01), XP055355481, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626914/ [retrieved on 2017-03-16] see paragraph Interleukin-10 antibody and paragraph photodynamic therapy</p> <p>-----</p>	1-24
Y	<p>Hurwitz: "The effect of BCG intravesical therapy and recurrence on PDL1 expression in non-invasive bladder cancers. 2015 ASCO Annual Meeting Abstracts Meeting Library", 29 May 2015 (2015-05-29), XP055355495, Retrieved from the Internet: URL:http://meetinglibrary.asco.org/content/153473-156 [retrieved on 2017-03-16] abstract</p> <p>-----</p>	1-24

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/195 (2006.01) A 6 1 K 31/195

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

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA47 MA01 MA02 MA04 MA11 MA36 MA37 MA47
MA54 MA86 NA05 ZA81 ZB26 ZC75