



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월25일

(11) 등록번호 10-2787192

(24) 등록일자 2025년03월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 41/00 (2020.01) A61P 35/00 (2006.01)(52) CPC특허분류  
A61K 41/0061 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2018-7020005

(22) 출원일자(국제) 2016년12월19일

심사청구일자 2021년12월20일

(85) 번역문제출일자 2018년07월12일

(65) 공개번호 10-2018-0094986

(43) 공개일자 2018년08월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/081809

(87) 국제공개번호 WO 2017/103285

국제공개일자 2017년06월22일

(30) 우선권주장

15200938.7 2015년12월17일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US20050031541 A1\*

L. Helander et al., J. Biomedical Optics

19(8), 0880002 (August 2014)\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

포토큐어 에이에스에이

노르웨이, 오슬로 0275, 호프스베이엔 4

(72) 발명자

헤스트달, 크제틸

노르웨이 오슬로 0282 베커로아센 8비

고달, 아슬락

노르웨이 오슬로 0372 가우스타드베이엔 77

(74) 대리인

특허법인지평

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 이소영

(54) 발명의 명칭 방광암에 대한 광역학 요법(PDT)의 방법

**(57) 요약**

본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법(PDT) 및 방광암의 치료에서 보조 또는 신보조 요법으로서 이의 용도에 관계한다. 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법에서 이용을 위한 핵심 5-ALA 에스테르(HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

광역학 요법(photodynamic therapy)에 의한 방광암 치료용 조성물로서,

상기 조성물은 수성 용액의 형태이고,

상기 조성물은 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 상기 조성물의 전체 중량의 0.1 내지 5 중량%의 농도로 포함하되,

상기 조성물은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율(fluence rate)을 갖는 청색광에 노출되며, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량으로 제공되는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 방광의 내부는 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량으로 제공되는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광에 더 노출되는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량으로 제공되는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 조성물은 수성 완충액에서 HAL 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 용액인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 조성물은 인산염 완충액에서 HAL 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 용액인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 8

제 6 항에 있어서,

상기 조성물의 pH는 4.5 내지 7.5의 범위인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 조성물의 pH는 5.7 내지 7.2의 범위인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 조성물은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 2 mg/ml HAL 염산염의 용액인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 11

제 4 항에 있어서,

상기 방광의 내부는 먼저 백색광, 그리고 이후, 청색광에 노출되는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

청색광 방광경(a blue-light cystoscope)이 상기 청색광을 제공하는 광원으로서 이용되는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 청색광 방광경은 상업적으로 가용한 청색광 방광경인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 14

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 방광의 내부는 2 내지 20 분의 기간 동안 청색광 또는 청색광 및 백색광에 노출되는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 15

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 광역학 요법은 보조 요법(adjuvant therapy) 또는 신보조 요법(neoadjuvant therapy)인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 광역학 요법은 상기 방광암의 경요도 절제술(transurethral resection) 또는 방광 절제술(cystectomy)에 대한 보조 요법 또는 신보조 요법인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 17

제 15 항에 있어서,

상기 보조 요법 또는 신보조 요법은 화학요법 및 면역요법으로부터 선택된 다른 보조 요법 또는 신보조 요법을 대체하거나 또는 부분적으로 대체하는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 보조 요법 또는 신보조 요법은 BCG 치료를 대체하거나 또는 부분적으로 대체하는 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 환자는 BCG 난치성 환자인 것을 특징으로 하는, 방광암 치료용 조성물.

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법 (PDT) 및 방광암의 치료에서 보조 또는 신보조 요법으로서 이의 용도에 관계한다.

#### 배경 기술

[0002] 방광암은 전 세계적으로 아홉 번째로 가장 흔한 암 진단인데, 매년 330,000건 이상의 새로운 사례가 발생하고 연간 130,000명 이상이 사망한다. 임의의 시점에서, 2.7 백만 명이 방광암의 병력을 갖는다.

[0003] 방광암의 진단은 궁극적으로, 방광의 방광경 검사 (방광경검사) 및 절제된 조직의 조직학적 평가에 의존한다. 일반적으로, 방광경검사는 유연한 기기를 이용하여, 진료실에서 초기에 수행된다. 방광암의 초기 진단에서, 사례의 70%는 비-근육-침습성 방광암 (NMIBC)으로서 진단되고, 그리고 거의 30%는 근육-침습성 방광암 (MIBC)으로서 진단된다.

[0004] 방광 종양이 방광경검사 동안 검출되면, 환자는 경요도 절제술 (TUR), 다시 말하면, 방광이 요도를 통해 가시화되고 종양 및 병변이 절제되는 시술을 받을 것이다. NMIBC의 경우에, 이런 적출은 종양을 완전하게 제거하기 위한 것이다. MIBC의 경우에, 이런 적출은 완화성 성격이다. 종양의 적출과는 별개로, TUR은 또한, 절제된 종양/종양 생검의 검사에 근거하여 병리학자에 의한 방광암의 정확한 조직학적 진단을 할 수 있게 하기 위해 실행된다.

[0005] 표준 절차로서, 방광경검사 및 TUR은 백색광을 이용하여 수행된다. 하지만, 백색광의 이용이 존재하지만 가시적이지 않은 병변을 놓치는 것을 야기할 수 있기 때문에, 광역학적 진단 (PDD)이 이런 시술에서 종종 이용된다.

일반적으로, PDD는 감광제 또는 이의 전구체 (다시 말하면, "감광화 작용제")의 관심되는 구역으로의 투여를 수반한다. 감광제 또는 이의 전구체는 세포 내로 흡수되고, 여기서 감광제의 전구체는 활성 감광제로 전환된다. 적합한 파장의 광에 관심되는 구역의 노출 시에, 감광제는 여기되고, 그리고 기저 상태로 이완 시에, 형광이 발생하고, 이것은 검출된다.

[0006] 헬살 5-ALA 에스테르 (헥사미노레블리네이트, HAL) 및 이의 염은 이런 감광화 작용제이다. HAL은 바람직하게는, 급속히 증식하는 세포, 예를 들면, 종양 세포를 침투하고, 여기서 이것은 감광제 및 형광 화합물인 포르피린, 예를 들면, 프로토포르피린 IX (PpIX)로 전환된다. 차후 청색광 조명 하에, 포르피린은 적색광을 방출하고, 그리고 따라서, 종양의 특정하고 정확한 가시화를 할 수 있게 한다. Hexvix® (US 및 캐나다에서 Cysview®) (Photocure ASA/Photocure Inc/Ipsen SA)는 HAL을 포함하는 상업적으로 가용한 승인된 진단 시약이다. 백색광에 대한 보조약으로서, Hexvix®는 방광경검사 및 TUR 시술 동안 방광암의 광역학적 검출에서 청색광과 함께 이용된다 (가령, Cysview®, Highlights of Prescribing Information, 2011을 참조한다). 이런 광역학적 검출은 방광암의 전반적인 관리, 다시 말하면, 이러한 질환의 진단 및 치료의 중요한 부분이 되고 있다 (가령, Thomas et al., Urology 68, Supplement, 2006, 206을 참조한다).

[0007] NMIBC를 앓는 환자에서, HAL-보도된 방광경검사 및 TUR은 유두상 종양 및 편평한 제자리암종 (CIS) 병변 둘 모두의 검출을 증가시켰는데, 이들 중에서 후자는 백색광 단독으로는 검출하기 어렵다. NMIBC를 앓는 환자에서 방광암의 HAL-보도된 TUR은 이런 시술 후 잔여 종양의 비율을 더욱 감소시키고, 그리고 백색광 TUR 단독과 비교하여 우수한 재발 없는 생존 (RFS) 비율 및 연장된 RFS 간격을 야기하였다 (Rink et al., Eur Urol 4(64), 2013, 624를 참조한다). 방광암의 HAL-보도된 TUR을 받은 환자에서 우수한 RFS 비율은 만약 그렇지 않으면 검출되지 않은 종양의 향상된 검출 비율 및 적출에 기인하는 것으로 생각된다 (Burger et al., Eur Urol 5(64), 2013, 846-854). NMIBC에 대한 현재 유럽 지침 및 여러 전문가 그룹의 공통 진술은 NMIBC의 관리의 다양한 세팅에서 HAL-보도된 TUR의 이용을 권고하고, 그리고 일부는 심지어, 모든 NMIBC 환자에서 초기 TUR에서 이의 이용을 권고한다 (Witjes et al., Eur Urol 1(66), 2014, 863).

[0008] MIBC를 앓는 환자에서 TUR 동안 모든 종양 병변의 검출 및 방광 내에 잔여 종양의 비율은 문제가 되지 않는데, 그 이유는 방광이 어떤 방식으로든 전체적으로 제거되기 때문이다. 따라서, MIBC를 앓는 환자에서 TUR은 통상적으로, 백색광 단독으로 수행되고, 그리고 이런 TURs 하에 HAL-보도를 이용하는 지침 권고가 없다. 하지만, HAL-보도된 TUR은 방광절제술을 받는 환자에서도 재발 없는 생존에 충격을 주는 것으로 보인다: 방광암으로 인해 방광절제술을 받았던 268명의 연속 환자에서, 환자가 방광절제술에 앞서 HAL-보도된 TUR을 받았는 지 또는 TUR이 백색광 단독으로 실행되었는 지가 후향적으로 조사되었다. 카플란-마이어 분석이 재발 없는 생존 (RFS) 및 전체 생존 (OS)을 추정하는데 이용되었다. 3-년 RFS는 HAL-보도된 TUR을 받은 환자에서 69.8% 및 백색광 TUR 단독을 받은 환자에서 58.2%이었다. 3-년 OS는 HAL-보도된 TUR을 받은 환자에서 65.0% 및 백색광 TUR 단독을 받은 환자에서 56.6%이었다. 이들 결과는 HAL-보도된 TUR이 MIBC를 받은 환자에서 방광절제술 후 향상된 RFS와 연관된다는 것을 지시한다 (Gakis et al., Urology Vol. 82, Issue 3, Supplement, 2013, Unmoderated Posters, UP.046).

[0009] PDT - PDD로서 - 는 감광제 또는 이의 전구체 (다시 말하면, "감광화 작용제")의 관심되는 구역으로의 투여를 수반한다. PDT의 치료 효과는 광독 반응에 근거된다: 감광제 또는 이의 전구체는 세포 내로 흡수되고, 여기서 감광제의 전구체는 활성 감광제로 전환된다. 적합한 파장의 광에 관심되는 구역의 노출 시에, 감광제는 기저 단일항 상태에서 여기된 단일항 상태로 여기된다. 이것은 이후, 더욱 길게 생존하는 여기된 삼중항 상태로의 항간 교차를 겪는다. 기저 삼중항 상태를 갖는 조직에서 존재하는 소수의 화학종 중에서 한 가지는 분자 산소이다. 감광제 및 산소 분자가 근접하여 존재할 때, 에너지 전달이 발생할 수 있는데, 이것은 감광제가 기저 단일항 상태로 이완되도록 허용하고, 그리고 여기된 단일항 상태 산소 분자를 창출한다. 일중항산소는 매우 공격적 화학종이고, 그리고 임의의 근접 생체분자와 급속히 반응할 것이다. 궁극적으로, 이들 반응은 세포, 다시 말하면, 암 세포를 사멸시킬 것이다.

[0010] PDT는 이전에, 방광암의 치료에 대해 제안되었고, 그리고 이런 치료의 효력 및 안전성을 조사하기 위한 임상 연구가 실행되었다.

[0011] Berger et al., Urol 2003, 61(2), 338-341은 PDT를 방광암 환자에서 일선 치료로서 이용하였다. 전구체 5-아미노레블리닌산 (5-ALA)이 용액으로서 방광 내로 서서히 주입되었다. PDT는 방광의 전체 내부가 동일한 광선량을 제공받도록 담보하기 위해 방광의 중심에서 위치된 레이저 시스템 및 프로브에서 적색광 (633 nm)으로 실행되었다. 30 J/cm<sup>2</sup> 및 50 J/cm<sup>2</sup>의 광선량이 16 내지 32 분 (평균 방사선조사 시간 21 분)의 기간에 걸쳐 제공되

었다. 전술한 광선량으로, 평균 플루언스 비율 (시간 [s]에 의해 나뉘셈된 광선량으로서 계산됨)은 따라서, 23.8 및 39.7 mW/cm<sup>2</sup>이었다. 자극성 배뇨 증상의 형태에서 부작용이 모든 환자에서 일어났고, 그리고 이들 환자 중에서 13%에서, 이들 증상은 2 주 전에 해결되지 않았다.

[0012] Waidelich et al., Urol 2003, 61(2), 332-337 역시 5-ALA를 이용하였지만, 크세논 벌브로부터 백색광으로 방사선조사를 선택하였다. 상기 광은 방광경의 작업 통로 내로 삽입되었던 유리 섬유를 통해 방광 내로 전달되었다. 상기 섬유의 침단부의 중심화는 경요도 관주 카테터의 기초에서 시술용으로 특이적으로 설계된 풍선 카테터의 도움으로 행위되었다. 상기 섬유의 침단부의 위치는 초음파에 의해 모니터링되었다. PDT는 전신 마취 하에 수행되었고, 그리고 100 J/cm<sup>2</sup>의 광선량이 60 내지 150 분의 기간에 걸쳐 제공되었다 (다시 말하면, 11.1-27.7 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율에서). 치료된 12명 환자로부터, 모든 환자는 의학적으로 치료된 빈뇨 및 요 절박을 호소하였다. 7명 환자에서 이들 증상은 1 주 이내에 가라앉았지만, 5명 환자에서는 이들이 3 주 동안 존속하였다.

[0013] Skyrme et al., BJU Int 2005, 95(5), 1206-1210은 PDT를 미토마이신으로 방광내 화학요법에 대한 보조 방광암 치료로서 이용하였다. 미토마이신 치료 다음에, 5-ALA PDT가 전신 또는 척수 마취 하에, 방광경의 작업 통로 내로 삽입된 산광기가 끝에 달린 레이저 섬유를 통해 방광 내부에 전달된 적색 레이저 광 조사 (635 nm)로 실행되었다. 하지만, 중심화는 도전적인 것으로 드러났고, 초음파에 의한 가시화는 어려운 것으로 입증되었고, 그리고 치료는 섬유 침단부 및 방광 벽 사이에 감압 및 접촉이 없도록 하도록 담보하기 위해 5 분 간격으로 중단되어야 했다. 이러한 치료를 위해, 18 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율에서 10, 15 및 25 J/cm<sup>2</sup>의 광선량이 제공되었다. 25 J/cm<sup>2</sup>의 광선량이 부작용의 면에서 이러한 요법에 대한 내약성의 상한선인 것으로 고려되었다.

[0014] 또한 HAL이 방광암의 PDT에서 이용되었다. Bader et al., Urol. Oncol. Seminars and Original Investigations 31, 2013, 1178-1183은 HAL (8 mM 및 16 mM)의 용액을 이용하였고, 그리고 방사선조사가 방광경의 작업 통로 내로 삽입된 유리 섬유를 통해 방광 내로 전달된, 크세논 벌브로부터 백색광으로 실행되었다. 환자는 각 6 주씩 이격된 3번의 HAL PDTs를 제공받았는데, 이들은 전신 마취 하에 수행되었다. 100 J/cm<sup>2</sup>의 광선량이 제공되었지만, 환자의 부분집합은 첫 번째 치료에서 25 J/cm<sup>2</sup>, 두 번째 치료에서 50 J/cm<sup>2</sup> 및 세 번째 치료에서 100 J/cm<sup>2</sup>을 제공받았다. 이들 환자는 또한, 전신 마취 대신에 국부 마취를 받았다. 방사선조사는 52-100 분의 기간에 걸쳐 실행되었다, 다시 말하면, 광선량 및 방사선조사 시간에 근거하여 계산된 플루언스 비율 범위는 4 mW/cm<sup>2</sup> (100 분의 경우 25 J/cm<sup>2</sup>) 내지 32 mW/cm<sup>2</sup> (52 분의 경우 100 J/cm<sup>2</sup>)이었다. 표준 HAL TUR이 각 PDT 시술에 앞서 실행되었고, 그리고 이러한 포인트에서 목격된 임의의 유두상 종양이 PDT에 앞서 절제되었다. PDT 후, 방광은 청색광으로 다시 한 번 검사되었다. 128건의 부정적인 효과가 17명 환자 (약 88%)에서 보고되었고, 그리고 7건의 심각한 부정적인 효과가 4명 환자 (23.5%)에서 보고되었는데, 이들 중에서 2건은 PDT에 관계하는 것으로 고려되었다. 포함된 17명 환자 중에서, 9명은 6 개월 시점에 종양이 없었고 (52.9%), 4명은 9 개월 시점에 종양이 없었고 (23.5%), 그리고 2명은 21 개월 시점에 종양이 없었다 (11.8%).

[0015] 앞서 설명된 방법의 단점은 PDT를 실행하기 위해, 상업적으로 가용하지 않은 특수하게 설계된 설비가 필요하다는 점이다. 게다가, 광섬유의 이용 및 방광의 중심에서 상기 광섬유의 침단부의 배치가 복잡하고 번거롭고, 섬유 침단부의 위치가 초음파에 의해 실증되어야 하고, 또는 섬유 침단부가 여전히 중심에 있고 방광 벽을 터치하지 않는다는 것을 확실하게 하기 위해 PDT 시술이 중단되어야 하는데, 이것은 손상을 야기할 수 있었다. 게다가, 부작용이 빈번하고, 그리고 이용된 PDT 파라미터에 따라, 이들이 해소되기 이전에 오랜 시간이 소요될 수 있다.

[0016] 따라서 방광암에 대한 광역학 요법의 신규하고 향상된 방법이 요구된다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0017] 첫 번째 구체예에서 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다. 첫 번째 바람직한 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 이



런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함하고, 여기서 상기 청색광은 0.2 내지 15 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0018] 대안적 첫 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 바람직한 대안적 첫 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 청색광은 0.2 내지 15 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0019] 이러한 이론에 한정됨 없이, 본 발명에 따른 광역학 요법은 상이한 수준에서 방광암에 충격을 주는 것으로 보인다: 본 발명의 방법이 TUR과 함께 실행되면, 앞서 설명된 바와 같은 광독 반응으로 인해, 잔여 종양 세포, 다시 말하면, TUR 동안 제거되지 않았던 종양 세포 및/또는 재부착된 종양 세포, 다시 말하면, TUR 동안 박리되었지만 불충분한 수세로 인해 방광에 남아있는 종양 세포가 사멸된다. 다른 한편, 본 발명에 따른 광역학 요법은 방광암에 대항하도록 환자의 면역계를 자극하는 것으로 보인다, 본 출원에서 실시예 3을 참조한다. 본 발명에 따른 광역학 요법은 상업적으로 가용한 설비로 실행될 수 있고 (하기를 참조한다), 그리고 명백히 관용되고 단지 극소수 및 일시적인 부작용만 발생한다 (Fradet et al., J. Urol. 2007, 178, 68-73을 참조한다).

[0020] 본 발명의 맥락에서 방광암은 근육 침습성 방광암 (MIBC) 또는 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)이다. 상기 첫 번째 구체예의 맥락에서, 방광암은 바람직하게는, 유두상 종양 및 편평한 병변 (제자리암종, CIS)으로서 나타나는 NMIBC이다.

[0021] 용어 "핵실 5-ALA 에스테르" (HAL)는 n-핵실 아미노레불린산염, 다시 말하면, n-핵실 5-아미노-4-옥소-펜타노에이트를 표시한다.

[0022] 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 예로서 안전성, 생체이용률 및 내약성에 관련된 요건에 적합하고 이들을 충족하는 염을 표시한다 (가령, P. H. Stahl et al. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002를 참조한다).

[0023] 핵실 5-ALA 에스테르의 합성은 당해 분야에서 공지된다. 이것은 예로서, WO 96/28412에서 설명된 바와 같이 제조될 수 있는데, 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다. 간단히 말하면, 핵실 5-ALA 에스테르는 촉매제, 예를 들면, 산의 존재에서 5-ALA의 핵산올과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 게다가, 핵실 5-ALA 에스테르 염산염은 예로서, Hexvix® (가령, Photocure ASA) 또는 Cysview® (가령, Photocure Inc.)의 형태에서 상업적으로 가용하다.

[0024] 본 발명에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르는 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 염의 형태이다. 이런 염은 바람직하게는, 제약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 산과의 산 부가염이다. 적합한 산은 예로서, 염화수소산, 질산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 술폰산 및 술폰산 유도체를 포함하고, ALA-에스테르 및 후자 산들의 염은 WO 2005/092838에서 설명되는데, 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다. 바람직한 산은 염산염 산, HCl이다. 염 형성을 위한 합성 절차는 당해 분야에서 전통적이고, 그리고 예로서, WO 2005/092838에서 설명된다.

[0025] 본 발명에서 이용을 위한 조성물에서 HAL의 농도는 편의하게는, 조성물의 전체 중량의 중량으로 0.1 내지 5 %의 범위에 있거나, 또는 HAL의 제약학적으로 허용되는 염의 당량 농도, 바람직하게는 0.15 내지 3.5%, 그리고 가장 바람직하게는 0.17%인데, 이것은 예로서, 0.2% HAL 염산염 (8mM)에 상응한다.

[0026] 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정제를 포함할 수 있다. 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 바람직하게는 액체 조성물, 더욱 바람직하게는 현탁액 또는 심지어 더욱 바람직하게는 액체 담체에서 HAL의 용액이다. 바람직한 액체 담체는 물 또는 수성 용액이고, 가장 바람직하게는 액체 담체는 수성 완충액이다.

[0027] 바람직한 구체예에서, 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 HAL의 수성 용액, 그리고 가장 바람직하게는 수성 완충액, 바람직하게는 인산염 완충액에서 HAL의 용액이다. 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명에서 이용을 위한

조성물은 액체 담체로서, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 인산염 완충액을 포함한다.

- [0028] 바람직한 구체예에서, HAL 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 동결건조된 형태로 제공되고, 그리고 이용에 앞서, 액체 담체에서, 바람직하게는 물 또는 수성 용액에서, 가장 바람직하게는 수성 완충액에서 재구성된다.
- [0029] 본 발명에서 이용을 위한 조성물이 물을 포함하는 액체 조성물이면, 상기 조성물의 pH는 바람직하게는 4.5 내지 7.5의 범위에서, 더욱 바람직하게는 5.7 내지 7.2의 범위에서 pH이다.
- [0030] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명의 이용을 위한 조성물은 Hexvix®, 다시 말하면, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액 (2 mg/ml; 8mM)이다.
- [0031] 방광 내로 서서히 주입되는 조성물의 양은 방광 용적 및 방광 크기에 따라 변할 수 있다. 일반적으로, 그리고 Hexvix®의 이용에서 관찰된 바와 같이, 0.2% HAL 염산염 (8mM)을 포함하는 약 50 ml 용적의 조성물이 적합하고 충분하다.
- [0032] 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 바람직하게는 카테터를 통해 비어 있는 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 약 20 분 내지 약 3 시간, 더욱 바람직하게는 약 30 분 내지 약 2 시간, 가장 바람직하게는 무려 약 1 시간 동안 방광 내에 남아 있다. 방광의 내부를 광에 노출시키기에 앞서, 방광은 비어진다. 환자가 조성물을 약 1 시간 동안 유지할 수 없으면, 방광 내로 조성물의 점적주입으로부터 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 약 1 시간이 경과하도록 허용되어야 한다.
- [0033] 바람직한 구체예에서, Hexvix®는 카테터를 통해 방광 내로 서서히 주입되고 방광 내에 약 1 시간 동안 남아있다. 이후, 방광의 내부가 광에 노출되기 전, 방광은 비어진다. 환자가 조성물을 약 1 시간 동안 유지할 수 없으면, Hexvix®의 점적주입으로부터 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 약 1 시간이 경과하도록 허용된다.
- [0034] 본 발명의 방법에서, 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup> 또는 5.5 내지 8.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 또는 8.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.
- [0035] 본 발명의 바람직한 방법에서, 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 더욱 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 그리고 상기 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0036] 또 다른 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광 또는 5.5 내지 8.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 또는 8.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 더욱 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광 또는 5.5 내지 8.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 또는 8.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 그리고 상기 청색광은 0.7 내지 10.2 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광 또는 5.5 내지 8.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 또는 8.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 그리고 상기 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0037] 또 다른 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 그리고 상기 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는



7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 5.5 내지 8.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 또는 8.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 그리고 상기 청색광은 0.7 내지 10.2.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0038] 다른 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함하고, 여기서 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0039] 대안적 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 바람직한 대안적 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 그리고 여기서 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup> 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15 J/cm<sup>2</sup> 광선량에서 제공된다.

[0040] 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 7.0, 9.0 또는 11.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.

[0041] 더욱 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 7.0, 9.0 또는 11.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 백색광은 0.6 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 10.0, 11.5 또는 13.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0042] 일반적으로, 방사선조사, 다시 말하면, 청색광 또는 백색광 및 청색광에 방광의 내부의 노출은 2 내지 20 분의 기간 동안 실행된다.

[0043] 방광의 내부를 광에 노출시키기 위해, 청색광, 다시 말하면, 약 360 nm 내지 약 450 nm의 파장이 이용된다. 다른 구체예에서, 백색광, 다시 말하면, 약 350 내지 약 700 nm의 파장을 갖는 가시광선 및 청색광, 다시 말하면, 약 360 nm 내지 약 450 nm의 파장이 이용된다. 청색광 및 백색광 노출 둘 모두를 위해, 방광의 내부는 먼저 백색광, 그리고 이후, 청색광에 노출되거나 또는 그 반대일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 방광의 내부는 먼저 백색광에 노출되고, 이후 청색광에 노출된다.

[0044] 광원은 램프 또는 레이저일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 상업적으로 가용한, 유연성이 없는 또는 유연한 청색광 방광경 (가령, Karl Storz, Olympus, Richard Wolf로부터)이 본 발명의 광역학 요법의 방법에서 광원으로 사용된다. 이런 청색광 방광경은 백색광 및 청색광 조사 둘 모두를 허용하고, 그리고 본 발명의 방법에서 이런 방광경을 이용하기 위해 변형, 예를 들면, 광섬유 또는 확산 침단부가 필요하지 않다. 상업적으로 가용한 방광경은 백색광을 방출하는 램프, 예를 들면, 크세논 아크등 및 청색광을 제공하는 수단이 구비된다, 예를 들면,

필터 시스템은 청색광의 파장 이외에 모든 다른 파장을 차단한다.

[0045] 두 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 두 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 두 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 두 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0046] 두 번째 구체예에서 및 모든 바람직한 두 번째 구체예에서, 용액은 2mg/ml HAL 염산염을 포함한다. 청색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 두 번째 구체예에서 이용된다. 게다가, 백색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 두 번째 구체예에서 이용된다. 또한, 청색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량 및 백색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량의 바람직한 조합은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 두 번째 구체예에서 이용된다.

[0047] 세 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup> 또는 5.5 내지 8.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 또는 8.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 세 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.7 내지 10.2 J/cm<sup>2</sup> 또는 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 세 번째 구체예에서, 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 7.0, 9.0 또는 11.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 세 번째 구체예에서, 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 7.0, 9.0 또는 11.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.6 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 10.0, 11.5 또는 13.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0048] 세 번째 구체예에서 및 모든 바람직한 세 번째 구체예에서, 용액은 2mg/ml HAL 염산염을 포함한다. 청색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 세 번째 구체예에서 이용된다. 게다가, 백색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 세 번째 구체예에서 이용된다. 또한, 청색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량 및 백색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량의 바람직한 조합은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 세 번째 구체예에서 이용된다.

[0049] 네 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 네 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 네 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 네 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제

공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다.

[0050] 네 번째 구체예에서 및 모든 바람직한 네 번째 구체예에서, 용액은  $2\text{mg/ml}$  HAL 염산염을 포함한다. 청색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 네 번째 구체예에서 이용된다. 게다가, 백색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 네 번째 구체예에서 이용된다. 또한, 청색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량 및 백색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량의 바람직한 조합은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 네 번째 구체예에서 이용된다.

[0051] 다섯 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를  $2.5$  내지  $7.0 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $5.5$ ,  $6.0$  또는  $6.5 \text{ mW/cm}^2$  또는  $5.5$  내지  $8.5 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.0$ ,  $6.5$ ,  $7.0$ ,  $7.5$  또는  $8.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 다섯 번째 구체예에서, 상기 청색광은  $0.7$  내지  $10.2 \text{ J/cm}^2$  또는  $0.3$  내지  $8.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.5$ ,  $7.0$  또는  $7.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 다섯 번째 구체예에서, 방광의 내부는  $5.0$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $7.0$ ,  $9.0$  또는  $11.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $2.5$  내지  $7.0 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $5.5$ ,  $6.0$  또는  $6.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 다섯 번째 구체예에서, 방광의 내부는  $5.0$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $7.0$ ,  $9.0$  또는  $11.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $2.5$  내지  $7.0 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $5.5$ ,  $6.0$  또는  $6.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은  $0.6$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $10.0$ ,  $11.5$  또는  $13.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.3$  내지  $8.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.5$ ,  $7.0$  또는  $7.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다.

[0052] 다섯 번째 구체예에서 및 모든 바람직한 다섯 번째 구체예에서, 용액은  $2\text{mg/ml}$  HAL 염산염을 포함한다. 청색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 다섯 번째 구체예에서 이용된다. 게다가, 백색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 다섯 번째 구체예에서 이용된다. 또한, 청색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량 및 백색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량의 바람직한 조합은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 다섯 번째 구체예에서 이용된다.

[0053] 여섯 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것을 포함하고, 여기서 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직한 여섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다.

[0054] 여섯 번째 구체예에서 및 바람직한 여섯 번째 구체예에서, 용액은  $2\text{mg/ml}$  HAL 염산염을 포함한다. 청색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 여섯 번째 구체예에서 이용된다. 게다가, 백색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 여섯 번째 구체예에서 이용된다. 또한, 청색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량 및 백색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량의 바람직한 조합은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 여섯 번째 구체예에서 이용된다.

[0055] 일곱 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를  $2.5$  내지  $7.0 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $5.5$ ,  $6.0$  또는  $6.5 \text{ mW/cm}^2$  또는  $5.5$  내지  $8.5 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.0$ ,  $6.5$ ,  $7.0$ ,  $7.5$  또는  $8.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루

언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것을 포함하고, 여기서 상기 청색광은  $0.7$  내지  $10.2 \text{ J/cm}^2$  또는  $0.3$  내지  $8.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.5$ ,  $7.0$  또는  $7.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직한 일곱 번째 구체예에서, 방광의 내부는  $5.0$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $7.0$ ,  $9.0$  또는  $11.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $2.5$  내지  $7.0 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $5.5$ ,  $6.0$  또는  $6.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은  $0.6$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $10.0$ ,  $11.5$  또는  $13.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.3$  내지  $8.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.5$ ,  $7.0$  또는  $7.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다.

[0056] 일곱 번째 구체예에서 및 바람직한 일곱 번째 구체예에서, 용액은  $2\text{mg/ml}$  HAL 염산염을 포함한다. 청색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 일곱 번째 구체예에서 이용된다. 게다가, 백색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 일곱 번째 구체예에서 이용된다. 또한, 청색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량 및 백색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량의 바람직한 조합은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 일곱 번째 구체예에서 이용된다.

[0057] 여덟 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것을 포함하고, 여기서 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직한 여덟 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다.

[0058] 여덟 번째 구체예에서 및 바람직한 여덟 번째 구체예에서, 용액은  $2\text{mg/ml}$  HAL 염산염을 포함한다. 청색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 여덟 번째 구체예에서 이용된다. 게다가, 백색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 여덟 번째 구체예에서 이용된다. 또한, 청색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량 및 백색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량의 바람직한 조합은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 여덟 번째 구체예에서 이용된다.

[0059] 아홉 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암에 대한 광역학 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 HAL 염산염의 용액의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를  $2.5$  내지  $7.0 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $5.5$ ,  $6.0$  또는  $6.5 \text{ mW/cm}^2$  또는  $5.5$  내지  $8.5 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.0$ ,  $6.5$ ,  $7.0$ ,  $7.5$  또는  $8.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것을 포함하고, 여기서 상기 청색광은  $0.7$  내지  $10.2 \text{ J/cm}^2$  또는  $0.3$  내지  $8.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.5$ ,  $7.0$  또는  $7.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직한 아홉 번째 구체예에서, 방광의 내부는  $5.0$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $7.0$ ,  $9.0$  또는  $11.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $2.5$  내지  $7.0 \text{ mW/cm}^2$ , 예를 들면,  $5.5$ ,  $6.0$  또는  $6.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은  $0.6$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $10.0$ ,  $11.5$  또는  $13.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.3$  내지  $8.0 \text{ J/cm}^2$ , 예를 들면,  $6.5$ ,  $7.0$  또는  $7.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다.

[0060] 아홉 번째 구체예에서 및 바람직한 아홉 번째 구체예에서, 용액은  $2\text{mg/ml}$  HAL 염산염을 포함한다. 청색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 아홉 번째 구체예에서 이용된다. 게다가, 백색광에 대한 바람직한 플루언스 비율 및/또는 광선량은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 아홉 번째 구체예에서 이용된다. 또한, 청색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량 및 백색광에 대한 플루언스 비율 및/또는 광선량의 바람직한 조합은 앞서 개시되었고, 그리고 바람직하게는 이러한 아홉 번째 구체예에서 이용된다.



- [0061] 상기 두 번째 내지 아홉 번째 구체예에서, 광원은 바람직하게는 상업적으로 가용한 청색광 방광경인데, 이것은 청색광 조사 또는 청색광 및 백색광 조사를 허용한다.
- [0062] 상기 두 번째 내지 아홉 번째 구체예에서, HAL 염산염의 상기 용액은 카테터를 통해 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 바람직하게는, 약 1 시간 동안 방광 내에 남아있다. 바람직한 두 번째 내지 아홉 번째 구체예에서, 방광은 방광의 내부를 광에 노출시키기에 앞서 비어진다. 환자가 상기 용액을 약 1 시간 동안 유지할 수 없으면, 상기 용액의 점적주입으로부터 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 약 1 시간이 경과하도록 허용된다.
- [0063] 본 발명에 따른 방광암에 대한 광역학 요법의 방법은 독립형 방광암 치료로서 이용될 수 있다. 대안으로, 이것은 방광암의 치료에서 보조 요법으로서, 다시 말하면, 방광암에 대한 일차/주요 요법에 더하여 이용될 수 있다.
- [0064] 따라서, 열 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 광역학 요법의 방법이 보조 요법으로서 이용되고, 광역학 요법의 상기 방법은 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 열 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 열 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 열 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0065] 열한 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 광역학 요법의 방법이 보조 요법으로서 이용되고, 광역학 요법의 상기 방법은 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 환자의 방광 내로 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup> 또는 5.5 내지 8.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 또는 8.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 열한 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.7 내지 10.2 J/cm<sup>2</sup> 또는 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 열한 번째 구체예에서, 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 7.0, 9.0 또는 11.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 열한 번째 구체예에서, 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 7.0, 9.0 또는 11.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.6 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 10.0, 11.5 또는 13.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0066] 대안적 열 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암을 치료하는 방법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 광역학 요법의 방법이 보조 요법으로서 이용되고, 광역학 요법의 상기 방법은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 상기 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 대안적 열 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 대안적 열 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 대안적 열 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상

기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

- [0067] 대안적 열한 번째 구체예에서, 본 발명은 방광암을 치료하는 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 광역학 요법의 방법이 보조 요법으로서 이용되고, 광역학 요법의 상기 방법은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 상기 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup> 또는 5.5 내지 8.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 또는 8.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다. 바람직한 대안적 열한 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.7 내지 10.2 J/cm<sup>2</sup> 또는 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 대안적 열한 번째 구체예에서, 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 7.0, 9.0 또는 11.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 대안적 열한 번째 구체예에서, 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 7.0, 9.0 또는 11.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 5.5, 6.0 또는 6.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.6 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 10.0, 11.5 또는 13.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 6.5, 7.0 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0068] 바람직한 열 번째 또는 열한 번째 구체예에서, 또는 바람직한 대안적 열 번째 또는 열한 번째 구체예에서, 상기 방법에서 이용을 위한 조성물은 HAL의 수성 용액, 그리고 가장 바람직하게는 수성 완충액, 바람직하게는 인산염 완충액에서 HAL의 용액이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 방법에서 이용을 위한 조성물은 액체 담체로서, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 인산염 완충액을 포함한다.
- [0069] 상기 열 번째 또는 열한 번째 구체예에서, 또는 상기 바람직한 대안적 열 번째 또는 열한 번째 구체예에서 방광암은 NMIBC 또는 MIBC일 수 있다.
- [0070] 통상적으로, NMIBC의 경우에, 주요 치료는 TUR, 다시 말하면, 방광이 요도를 통해 가시화되고, 그리고 종양 및 병변이 절제되는 기술이다. TUR은 종종, 면역요법 및/또는 화학요법이 뒤따른다.
- [0071] 본 발명의 광역학 요법의 방법은 바람직하게는, 이런 치료가 필요한 환자, 다시 말하면, NMIBC로 진단된 환자에서 또는 NMIBC를 앓는 것으로 의심되는 환자에서 TUR에 대한 보조 요법으로서 실행된다.
- [0072] 본 발명의 보조 요법은 TUR과 동시에 또는 TUR 후 실행될 수 있다.
- [0073] 동시에 실행될 때, NMIBC를 치료하는 방법은 따라서, 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 시각적 검사를 위해 상기 방광의 내부를 백색광에 노출시키고, 그리고 이후, 병변의 형광 검출 및 치료를 위해 청색광으로 전환하는 것으로 시작될 수 있다. 상기 병변은 이후, 예로서 백색광 하에 절제된다. 적출의 완전함은 청색광의 이용에 의해 모니터링될 수 있다. 상기 방법에서, 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 바람직한 구체예에서, 상기 전술한 백색광은 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는다. 바람직한 구체예에서, 상기 전술한 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 더욱 바람직한 구체예에서, 상기 전술한 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 방사선조사/광 노출은 2 (작은 및/또는 소수의 병변) 내지 20 분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0074] 따라서, 열두 번째 구체예에서, 본 발명은 보조 요법 및 NMIBC의 경요도 절제술을 동시에 실행함으로써 NMIBC를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 a) 이런 NMIBC 치료가 필요한 환자의 방광 내로 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, b) 시각적 검사를 위해 상기 방광의 내부를 백색광에 노출시키고, 그 이후에 병변의 형광 검출 및 치료를 위해 상기 내부를 청색광에 노출시킴; c) 상기 병변의 적출; 그리고 d) 잔여 NMIBC의 형광 검출을 위해 상기 내부를 청색광에 노출시킴으로써 적출의 완



전함을 임의선택적으로 모니터링하는 것을 포함하고, 여기서 청색광은  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는다.

[0075] 바람직한 열두 번째 구체예에서, 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.

[0076] 더욱 바람직한 열두 번째 구체예에서, 본 발명은 보조 요법 및 NMIBC의 경요도 절제술을 동시에 실행함으로써 NMIBC를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 a) 이런 NMIBC 치료가 필요한 환자의 방광 내로 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, b) 시각적 검사를 위해 상기 방광의 내부를 백색광에 노출시키고, 그 이후에 병변의 형광 검출 및 치료를 위해 상기 내부를 청색광에 노출시킴; c) 상기 병변의 적출; 그리고 d) 잔여 NMIBC의 형광 검출을 위해 상기 내부를 청색광에 노출시킴으로써 적출의 완전함을 임의선택적으로 모니터링하는 것을 포함하고, 여기서 백색광은  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖고, 그리고 청색광은  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는다.

[0077] 다른 더욱 바람직한 열두 번째 구체예에서, 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.

[0078] NMIBC를 치료하는 방법의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예  $1 - 11$ 은 전술되고, 그리고 이러한 열두 번째 구체예에서 이용될 수 있다.

[0079] 대안적 열두 번째 구체예에서, 본 발명은 보조 요법 및 NMIBC의 경요도 절제술을 동시에 실행함으로써 NMIBC를 치료하는 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 a) 상기 조성물은 이런 NMIBC 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, b) 상기 방광의 내부는 시각적 검사를 위해 백색광에 노출되고, 그 이후에 상기 내부는 병변의 형광 검출 및 치료를 위해 청색광에 노출되고; c) 상기 병변은 절제되고; 그리고 d) 임의선택적으로, 적출의 완전함은 잔여 NMIBC의 형광 검출을 위해 상기 내부를 청색광에 노출시킴으로써 모니터링되고, 여기서 상기 청색광은  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는다.

[0080] 바람직한 대안적 열두 번째 구체예에서, 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.

[0081] 더욱 바람직한 대안적 열두 번째 구체예에서, 본 발명은 보조 요법 및 NMIBC의 경요도 절제술을 동시에 실행함으로써 NMIBC를 치료하는 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 a) 상기 조성물은 이런 NMIBC 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, b) 상기 방광의 내부는 시각적 검사를 위해 백색광에 노출되고, 그 이후에 상기 내부는 병변의 형광 검출 및 치료를 위해 청색광에 노출되고; c) 상기 병변은 절제되고; 그리고 d) 임의선택적으로, 적출의 완전함은 잔여 NMIBC의 형광 검출을 위해 상기 내부를 청색광에 노출시킴으로써 모니터링되고, 여기서 상기 백색광은  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖고, 그리고 상기 청색광은  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는다.

[0082] 다른 더욱 바람직한 열두 번째 구체예에서, 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.

[0083] NMIBC를 치료하는 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예  $1 - 11$ 은 전술되고, 그리고 이러한 대안적 열두 번째 구체예에서 이용될 수 있다.

[0084] TUR 후 실행될 때, NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법은 TUR을 받은 환자의 방광 내로 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를  $1.5$  내

지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광을 노출시키는 것으로 시작될 수 있다.

- [0085] 따라서, 열세 번째 구체예에서, 본 발명은 TUR을 받은 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함하는, NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법을 제공한다.
- [0086] 바람직한 열세 번째 구체예에서, 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0087] 더욱 바람직한 열세 번째 구체예에서, 본 발명은 TUR을 받은 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함하는, NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법을 제공한다.
- [0088] 다른 더욱 바람직한 열세 번째 구체예에서, 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0089] NMIBC를 치료하는 방법의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예  $1 - 11$ 은 전술되고, 그리고 이러한 열세 번째 구체예에서 이용될 수 있다.
- [0090] 대안적 열세 번째 구체예에서, 본 발명은 NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 TUR을 받은 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.
- [0091] 바람직한 대안적 열세 번째 구체예에서, 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0092] 더욱 바람직한 대안적 열세 번째 구체예에서, 본 발명은 NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 TUR을 받은 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.
- [0093] 다른 더욱 바람직한 대안적 열세 번째 구체예에서, 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0094] NMIBC에 대한 이러한 보조 요법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예  $1 - 11$ 은 전술되고, 그리고 이러한 대안적 열세 번째 구체예에서 이용될 수 있다.
- [0095] 본 발명에 따라 NMIBC를 치료하는 방법은  $1$ 회 또는 반복적으로, 예를 들면, 예로서  $4$  일 내지  $4$  주, 예를 들면,  $1, 2$  또는  $3$  주의 치료 사이의 기간에서  $2$ 회 또는 그 이상, 예를 들면,  $3, 4, 5$  또는  $6$ 회 실행될 수 있다.
- [0096] 본 발명에 따른 NMIBC에 대한 보조 요법은 TUR과 함께, 예를 들면, TUR 후, 또는 단독으로  $1$ 회 또는 반복적으로, 예를 들면, 예로서  $4$  일 내지  $4$  주, 예를 들면,  $1, 2$  또는  $3$  주의 치료 사이의 기간에서  $2$ 회 또는 그 이상, 예를 들면,  $3, 4, 5$  또는  $6$ 회 실행될 수 있다.
- [0097] NMIBC를 치료하기 위한 본 발명의 보조 요법은 화학요법, 예를 들면, NMIBC를 위한 적합한 화학요법 작용제, 예를 들면, 시스플라틴, 메토틱렉사트, 빈블라스틴, 발루비신, 아드리아마이신 또는 미토마이신 C의 전신 또는 방광내 투여와 합동으로 및/또는 NMIBC를 위한 적합한 면역치료적 작용제, 예를 들면, 항암 백신의 전신 투여 또는 칼메트-게랑 막대균 (*Bacillus Calmette-Guerin*) (BCG)의 방광내 투여와 합동으로 이용될 수 있다.

- [0098] 대안으로, NMIBC를 치료하기 위한 본 발명에 따른 보조 요법은 화학요법 및/또는 면역요법과 같은 다른 보조 요법을 대체하거나 또는 부분적으로 대체할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 보조 요법은 방광내 투여되는 다른 보조 요법, 예를 들면, 미토마이신 및/또는 BCG를 대체하거나 또는 부분적으로 대체한다. 특히 바람직한 구체예에서, NMIBC를 치료하기 위한 본 발명에 따른 보조 요법은 BCG를 부분적으로 또는 완전히 대체한다. BCG 치료는 통상적으로, NMIBC의 경요도 절제술 후 수 주에 시작되고 6 주 동안 주 1회 제공된다. 본 발명에 따른 보조 요법은 이런 BCG 치료 중에서 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 모두를 대체할 수 있다.
- [0099] NMIBC를 앓는 환자의 최대 40%는 방광내 BCG 요법에 실패할 것이다. 저등급 NMIBC의 극대다수는 재발하기 쉽지만, 매우 드물게 진행된다. 이들 환자에서 방광내 BCG 후 실패는 통상적으로 표재성이고 저등급이고, 그리고 이런 환자는 반복된 BCG, BCG 플러스 사이토킨, 방광내 화학요법, 열 화학요법 또는 새로운 면역치료적 양상을 비롯한 방광내 섭생으로 관리될 수 있다. 스펙트럼의 다른 단부에서, 높은 위험 T1 방광암 및/또는 제자리암종에서 BCG에 대한 반응 실패는 더욱 문제가 되는데, 그 이유는 이들 종양이 종종, 근육 침습까지 진행되는 잠재력을 갖기 때문이다. 이들 사례에서, 근치 방광절제술은 BCG 실패 후 주축으로 남아있다. 따라서 BCG 난치성 방광암 환자에 대한 새로운 치료적 대안을 발견하는 것이 요구되고, 그리고 NMIBC를 치료하기 위한 본 발명에 따른 보조 요법은 이러한 요구에 부합한다.
- [0100] 본 발명에 따른 보조 요법에 의한 BCG의 완전 대체는 바람직하게는, BCG 난치성 NMIBC 환자, 다시 말하면, BCG 요법이 원하는 치료 성공을 야기하지 못하는 환자에서 이용된다.
- [0101] 따라서, 열네 번째 구체예에서, 본 발명은 BCG 난치성 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함하는, BCG 난치성 환자에서 NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법을 제공한다.
- [0102] 바람직한 열네 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은 2 (작은 및/또는 소수의 병변) 내지 20 분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0103] 더욱 바람직한 열네 번째 구체예에서, 본 발명은 BCG 난치성 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함하는, BCG 난치성 환자에서 NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법을 제공한다.
- [0104] 다른 더욱 바람직한 열네 번째 구체예에서, 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은 2 (작은 및/또는 소수의 병변) 내지 20 분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0105] BCG 난치성 환자에서 NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예 1 - 11은 전술되고, 그리고 이러한 열네 번째 구체예에서 이용될 수 있다.
- [0106] 대안적 열네 번째 구체예에서, 본 발명은 BCG 난치성 환자에서 NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 BCG 난치성 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.
- [0107] 바람직한 대안적 열네 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은 2 (작은 및/또는 소수의 병변) 내지 20 분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0108] 더욱 바람직한 대안적 열네 번째 구체예에서, 본 발명은 BCG 난치성 환자에서 NMIBC를 치료하기 위한 보조 요법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 BCG 난치성 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.

- [0109] 다른 더욱 바람직한 대안적 열네 번째 구체예에서, 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 바람직하게는, 방사선조사/광 노출은  $2$  (작은 및/또는 소수의 병변) 내지  $20$  분 (큰 및/또는 복수 병변)의 기간 동안 실행된다.
- [0110] BCG 난치성 환자에서 NMIBC를 치료하기 위한 이러한 보조 요법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예 1 - 11은 전술되고, 그리고 이러한 바람직한 대안적 열네 번째 구체예에서 이용될 수 있다.
- [0111] MIBC를 앓는 환자의 경우에, 주요 치료는 국소 림프절의 절개를 비롯하여, 근치 방광절제술, 다시 말하면, 방광 및 인접한 장기, 다시 말하면, 남성에서 전립선 및 정낭, 그리고 여성에서 자궁 및 부속기의 제거이다. 방광절제술은 또한, 진행의 높은 위험에 처해 있는 NMIBC를 앓는 환자, 다시 말하면, 복수 재발성 고등급 종양, 또는 고등급 T1종양, 또는 동시 제자리암종 (CIS)과 함께 고등급 종양을 앓는 환자에서 옹호된다. 게다가, 방광절제술은 BCG 면역요법을 제공받았지만 이런 치료가 실패한, NMIBC를 앓는 환자에서 옹호된다.
- [0112] 본 발명의 광역학 요법의 방법은 바람직하게는, 이런 치료가 필요한 환자, 다시 말하면, MIBC로 진단된 환자에서 방광절제술에 대한 신보조 요법으로서, 다시 말하면, 이런 방광절제술에 앞서 실행된다.
- [0113] 따라서, 열다섯 번째 구체예에서, 본 발명은 방광절제술에 앞서 MIBC를 치료하기 위한 신보조 요법의 방법을 제공하고, 상기 방법은 a) 상기 치료가 필요한 환자의 방광 내로 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입; 그리고 b) 상기 방광의 내부를  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다.
- [0114] 바람직한 열다섯 번째 구체예에서, 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 열다섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 열다섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다.
- [0115] MIBC를 치료하기 위한 신보조 요법의 이러한 방법의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예 1 - 11은 전술되고, 그리고 이러한 열다섯 번째 구체예에서 이용될 수 있다.
- [0116] 대안적 열네 번째 구체예에서, 본 발명은 MIBC를 치료하기 위한 신보조 요법의 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 상기 방법은 a) 상기 치료가 필요한 환자의 방광 내로 조성물의 점적주입; 그리고 b) 상기 방광의 내부를  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다.
- [0117] 바람직한 대안적 열다섯 번째 구체예에서, 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 대안적 열다섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 대안적 열다섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는  $3.0$  내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및  $1.5$  내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은  $0.4$  내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은  $0.2$  내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공된다.
- [0118] MIBC를 치료하기 위한 신보조 요법의 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예 1 - 11은 전술되고, 그리고 이러한 대안적 열다섯 번째 구체예에서 이용될 수 있다.
- [0119] 열여섯 번째 구체예에서, 본 발명은 MIBC를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 a) 신보조 요법 및 b) 차후 방광절제술을 포함하고, MIBC를 치료하는 방법은 a) 상기 치료가 필요한 환자의 방광 내로 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입 및 상기 방광의 내부를  $1.5$  내지



12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시킴; 그리고 b) 방광절제술을 실행하는 것을 포함한다.

[0120] 바람직한 열여섯 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 열여섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 열다섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0121] MIBC를 치료하는 이러한 방법의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예 1 - 11은 전술되고, 그리고 이러한 열여섯 번째 구체예에서 이용될 수 있다.

[0122] 대안적 열여섯 번째 구체예에서, 본 발명은 MIBC를 치료하는 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 상기 방법은 a) 신보조 요법 및 b) 차후 방광절제술을 포함하고, MIBC를 치료하는 방법은 a) 상기 치료가 필요한 환자의 방광 내로 상기 조성물의 점적 주입 및 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시킴; 그리고 b) 방광 절제술을 실행하는 것을 포함한다.

[0123] 바람직한 대안적 열여섯 번째 구체예에서, 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다. 다른 바람직한 열여섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다. 또 다른 바람직한 열다섯 번째 구체예에서, 상기 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광 및 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출되고, 여기서 상기 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공되고, 그리고 상기 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.

[0124] MIBC를 치료하는 이러한 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 다양한 구체예 및 바람직한 구체예, 다시 말하면, 구체예 1 - 11은 전술되고, 그리고 이러한 대안적 열여섯 번째 구체예에서 이용될 수 있다.

[0125] 앞서 설명된 본 발명의 신보조 요법 및 방광절제술 사이에 기간은 변할 수 있지만, 바람직하게는 제로 내지 6 주, 예를 들면, 제로 내지 4, 3, 2 또는 1 주이다. "제로"는 신보조 요법 직후에, 다시 말하면, 방광의 내부의 광 조사/광 노출이 마무리된 후 방광절제술이 실행된다는 것을 의미한다.

[0126] 신보조 요법은 방광절제술에 앞서 반복적으로, 예를 들면, 예로서 4 일 내지 4 주, 예를 들면, 1, 2 또는 3 주의 치료 사이의 기간에서 2회 또는 그 이상, 예를 들면, 3, 4, 5 또는 6회 실행될 수 있다.

[0127] 신보조 요법은 신보조 방사선요법 및/또는 신보조 화학요법과 합동으로 실행될 수 있다.

[0128] 비록 MIBC 치료에 대한 최적 표준이고 일정한 유형의 NMIBC를 앓는 환자에서 옹호되긴 하지만, 근치 방광절제술은 단지 약 50%의 환자에서만 5년 생존을 제공한다. 이들 만족스럽지 못한 결과를 향상시키기 위해, 1980년대 이래로 신보조 요법의 이용이 탐구되었다.

[0129] 신보조 방사선요법이 이용되었지만, 방사선요법 후 암의 병기하향은 약 4-6 주가 소요된다. 하지만, 국부 진행된 방광암을 앓는 환자에서 90 일을 넘는 수술의 지연은 방광외 질환에서 유의미한 증가 (52%와 대비하여 81)를 유발하는 것으로 밝혀졌다. 신보조 방사선요법은 MIBC에 대한 현재 유럽 지침에 따라 권장되지 않는데, 그 이유는 수술가능한 MIBC에 대한 신보조 방사선요법이 생존을 증가시킨다는 것을 뒷받침하는 어떤 데이터도 존재하지 않기 때문이다.

[0130] 신보조 화학요법은 미세 전이 질환의 부담이 낮을 것으로 예상될 때, 화학요법이 가장 빠른 시점에서 전달되고; 화학요법의 내약성이 방광절제술 이후보다는 이전에 더욱 우수할 것으로 예상되고; 그리고 가상적으로, 미세 전이 질환을 앓는 환자가 신보조 요법에 반응하고 음성 림프절 상태 및 음성 수술 절제면에 의해 주로 결정되는 우호적인 병리학적 상태를 드러낼지도 모른다는 것을 비롯하여 많은 이점을 갖는다. 신보조 시스플라틴-내포 화

학요법은 생존을 유의미하게 향상시킨다는 것을 보여주었다 (5 년 생존에서 5% 절대적 향상). 하지만, 앞서 언급된 바와 같이, 지연된 방광절제술은 화학요법에 민감하지 않은 환자에서 결과를 훼손할 수 있고, 그리고 일반적으로, 수술전 빈혈 및 신경병증이 방광절제술에 앞서 신보조 화학요법을 제공받는 환자에서 더욱 흔하다. MIBC에 대한 현재 유럽 지침은 "...신보조 화학요법은 환자 선별, 수술 기법의 현재 발달, 그리고 현재 화학요법 조합에 관하여 한계가 있다."라고 진술한다. 따라서, 방광절제술을 받아야 하는 방광암 환자에 대한 신보조요법의 향상을 위한 여지가 있다.

[0131] 본 발명의 방법에 따른 보조 또는 신보조 요법은 메스꺼움, 구토, 피로, 빈혈, 상피 표면에 대한 피해, 장관 불편감/위장관 스트레스, 신독성, 신경독성, 종창, 면역계의 저하 및 불임이 널리 알려진 통상적인 부정적인 효과인 신보조 방사선요법, (신)보조 화학요법 및 (신)보조 면역요법과 비교하여 여러 이점을 갖는다. 이와 대조적으로, HAL (Hexvix®/Cysview®의 형태에서)에 대한 가장 많이 보고된 부작용은 일시적이고 강도에서 경등도 내지 중등도이다. Hexvix®/Cysview®로 임상 연구로부터 가장 빈번하게 보고되는 부작용은 2.4 %의 환자에 의해 보고된 방광 경련, 배뇨 곤란 (1.8%), 방광 통증 (1.7 %) 및 혈뇨 (1.7%)이었다.

[0132] 이에 더하여, HAL은 화학요법제, 예를 들면, 시스플라틴과 비교하여 고도로 우호적인 대사 프로필을 갖는다. HAL은 신체의 자체 헴 생합성 경로를 간섭하고, 그리고 광활성 포르피린, 특히 헴 합성에서 최종 중간물질인 프로토포르피린 IX (PpIX)의 축적을 야기한다. 이런 광활성 포르피린이 신체에서 자연적으로 발생하는 화합물이기 때문에, 체내에는 헴을 분해하고 (물질대사) 분해된 헴을 배설하기 위한 "자연 과정"이 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0133] 실시예

[0134] 실시예 1

[0135] 정위 쥐 방광 종양 모형

[0136] 쥐 방광 암종 세포주가 Francois, et al., J. Urol. 190(2), 2013, 731-736에서 설명된 바와 같이, 150 - 175 g의 무게가 나가는 암컷 Fischer 쥐에서 표재성 방광 종양을 확립하기 위해 이들 실험에서 이용되었다. 이들 동물은 종양 세포 접종 후 5 일에 실험에서 이용되었다.

[0137] 쥐 방광에서 PDT

[0138] 동결건조된 HAL (Hexvix® 분말의 형태에서)은 2 mg/ml (8 mM)의 최종 농도로 PBS에서 용해되었다. 0.5 ml의 용액이 쥐 방광 내로 서서히 주입되었고 방광 내에 약 1 시간 동안 남겨졌다. HAL 용액의 배출 후, 0.5 ml의 PBS가 방광 내로 서서히 주입되었고, 그리고 3.5 또는 7.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율에서 청색광으로 전체 방광 조사가 방광 내에 중심 위치에 배치된 원통형 산광기 (1 x 5 mm) 모형 RD05/500/800 (Medlight, Ecublens, Switzerland)와 함께 섬유에 연계된, 401 nm의 파장에서 광을 전달하는 170 mW Modulight 레이저 모형 ML 6500-405를 이용하여 수행되었다. 쥐는 4.0 J/cm<sup>2</sup> (플루언스 비율 3.5 mW/cm<sup>2</sup>) 또는 7.5 J/cm<sup>2</sup> (플루언스 비율 7.0 mW/cm<sup>2</sup>)의 청색광 선량을 제공받았다.

[0139] 대조의 경우에, Hexvix가 주입되지 않았고, 그리고 단지 청색광 조사만 전술한 플루언스 비율/광선량에서 실행되었다.

[0140] PDT 후 프로토콜

[0141] 이들 쥐는 과용량의 펜토바르비탈에 의해, 조명 후 48 시간에 희생되었다. 방광은 포름알데히드 (4%)로 채워지고, 이들 동물로부터 제거되고, 그리고 최소한 4 시간 동안 포름알데히드 (4%)가 포함된 바이알 내로 이전되었다. 이후, 방광은 4 부분으로 거시적으로 절단되고 48 시간 동안 고정되었다. 에탄올 및 자일렌의 구배로 상이한 주기의 탈수 이후에, 방광 조직은 파라핀 내로 포함되었다. 5 μm의 파라핀 포매된 섹션은 절단되고 헤마톡실린 / 에오신 염색으로 조직학에 이용되었다.

[0142] 결과

[0143] 대조군 (각 플루언스 비율/광선량에 대해 n=2)에서 동물의 방광은 양쪽 플루언스 비율/광선량에 대해 염증 (PDT 효과의 징후)을 보여주지 않지만, 지속적인 용모막 침윤 종양을 보여주었다.

[0144] 3.5 mW/cm<sup>2</sup> / 4 J/cm<sup>2</sup> 군 (n=2)에서 1마리 동물 (50%)의 방광은 염증 없음 및 지속적인 용모막 침윤 종양을 보



여주었고, 반면 다른 동물 (50%)의 방광 내에 종양은 덜 치밀한 것으로 보였고 상기 종양의 표재성 층이 파괴되었다.

[0145]  $7.0 \text{ mW/cm}^2$  /  $7.5 \text{ J/cm}^2$  군 (n=2)에서 동물의 방광은 증가된 조직 두께/염증 (둘 모두 PDT 효과의 징후) 및 붕괴하는/덜 치밀한 종양 조직을 보여주었다.

[0146] **실시예 2**

[0147] HAL/청색광 군:

[0148] HAL (Hexvix®)의 용액이 카테터를 통해 환자의 방광 내로 서서히 주입되었고 방광 내에 약 1 시간 동안 남겨졌다. 환자가 상기 조성물을 약 1 시간 동안 유지할 수 없으면, Hexvix®의 점적주입으로부터 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 약 1 시간이 경과하도록 허용되었다. Hexvix®의 배출 후, 상업적으로 가용한 청색광 방광경이 방광 내로 삽입되었고, 그리고 방광의 내부를 시각적 검사를 위해 백색광에 노출시키고, 차후 방광암 병변의 형광 검출을 위해 청색광에 노출시킴, 백색광 하에 검출된 병변의 적출 및 청색광의 이용에 의해 적출의 완전함의 모니터링에 의해 TUR이 실행되었다. 청색광은 1.5 내지  $12.5 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율 및 0.2 내지  $15.0 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되었고, 반면 백색광은 3.0 내지  $22.0 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스 비율 및 0.4 내지  $26.5 \text{ J/cm}^2$ 의 광선량에서 제공되었다.

[0149] 절제된 방광 종양은 당해 분야에서 공지된 방법에 따라 처리되었고, 그리고 일차 세포 배양액은 배양 배지에서 적절한 조건 하에 상기 환자-유래된 방광 종양으로부터 확립되었다. 어떤 시험관내 일차 세포 배양액도 상기 절제된 방광 종양으로부터 확립될 수 없었다.

[0150] HAL 없음/백색광 군:

[0151] 상업적으로 가용한 백색광 방광경이 환자의 방광 내로 삽입되었고, 그리고 방광의 내부를 시각적 검사를 위해 백색광에 노출시킴, 방광암 병변의 검출, 상기 병변의 적출 및 적출의 완전함의 모니터링에 의해 TUR이 실행되었다.

[0152] 절제된 방광 종양은 HAL/청색광 군에서와 동일하게 처리되었다. 이런 절제된 방광 종양의 시험관내 일차 세포 배양액은 확립될 수 있었다.

[0153] 어떤 시험관내 일차 세포 배양액도 HAL/청색광 환자 군에서 절제된 방광 종양으로부터 확립될 수 없었다는 사실은 광독성 효과, 다시 말하면, 종양 세포가 적용된 TUR 기술에서 사멸되었다는 것을 가리킨다.

[0154] **실시예 3**

[0155] 전향적, 무작위화, 비교, 대조된 III 단계 다중심 연구가 비-근육 침습성 유두상 방광암 (NMIBC)을 앓는 환자에서 실행되었다. 연구 개체군은 2개 군으로 무작위화된 551명 환자를 포함하였다 (하기를 참조한다). 이들 군은 연령, 성별, 인종, 방광암 병력 및 이전 방광내 요법에서 유사하였다.

[0156] HAL 군: 271명 환자. 본 발명의 방법은 아래와 같이 실행되었다: HAL (Hexvix®)의 용액이 카테터를 통해 환자의 방광 내로 서서히 주입되었고 방광 내에 약 1 시간 동안 남겨졌다. 환자가 상기 조성물을 약 1 시간 동안 유지할 수 없으면, Hexvix®의 점적주입으로부터 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 약 1 시간이 경과하도록 허용되었다.

[0157] Hexvix®의 배출 후, 방광경검사가 상업적으로 가용한 방광경 (청색광 및 백색광)으로 실행되었다. 방광의 내부는 먼저 백색광에 노출되고 시각적으로 사정되고, 그 이후에 방광 내에 암성 병변을 검출하기 위해 청색광에 노출되었다. 검출된 병변의 경요도 절제술 (TUR)이 백색광 하에 실행되었고, 그리고 적출의 완결이 청색광 하에 사정되었다.

[0158] 백색광 군: 280명 환자. 단지 백색광 하에 방광경검사 및 방광암의 TUR, HAL 없음.

[0159] 조직학적으로 확증된 Ta 또는 T1 병변을 갖는 양쪽 군으로부터 환자는 3, 6 및 9 개월 후 백색광 방광경검사에 의해 추적 조사되었다. 9 개월 추적 조사 기간 동안 모든 종양 재발은 조직학적으로 확증되었다.

[0160] 백색광 군 및 본 발명에 따른 HAL 군에서 환자에서 종양 재발의 비교

[0161] 종양 재발은 백색광 군에서 280명 환자 중에서 157명 (56.1%) 및 HAL 군에서 271명 환자 중에서 128명 (42.7

%)에서 9 개월 추적 조사 기간 동안 관찰되었다. 종양 재발 비율에서 이러한 차이는 통계학적으로 유의하고, 그리고 HAL 군에서 향상된 종양 검출 및 더욱 완전한 적출로 설명되었다 (Stenzl et al., J Urol 184, 2010, 1907-1914).

[0162] BCG 방광내 치료를 제공받았던/제공받지 않았던 환자에서 종양 재발의 비교

[0163] HAL 군에서 50명 환자 (18.5%) 및 백색광 군에서 55명 환자 (19.6%)가 9 개월 추적 조사 기간 동안 BCG 치료를 제공받았다. BCG (칼메트-게랑 막대균, Bacillus Calmette-Guerin)는 방광암의 치료를 위한 면역요법 작용제이다. 이것은 통상적으로, 방광 내로 서서히 반복적으로 주입된다. 양쪽 환자 군에서 종양 재발 비율이 결정되었고, 그리고 결과는 표 1에서 전시된다.

[0164] 표 1: 군 및 BCG 치료에 의한 종양 재발 비율

표 1

군	BCG 없음	BCG 제공받음	모두
백색광 (n = 280)	61.8% (139/225)	32.7% (18/55)	56.1% (157/280)
HAL (n = 271)	49.3% (109/221)	38.0% (19/50)	47.2% (128/271)

[0166] 앞서 언급된 바와 같이, 백색광 군에서 280명 환자 중에서 157명 (56.1%) 및 HAL 군에서 271명 환자 중에서 128명 (47.2%)에서 9 개월 추적 조사 기간 동안 종양 재발이 확인되었다 (표 1, 오른쪽 칼럼). 이러한 차이는 BCG를 제공받지 않았던 환자 (HAL 군에서 49.3%와 대비하여 백색광 군에서 61.8%)에 의해 주로 주동된다. 군 간에 BCG를 제공받았던 환자에 대한 종양 재발에서 차이는 훨씬 덜 확연하다 (HAL 군에서 38.0%와 대비하여 백색광 군에서 32.7%).

[0167] 백색광 군에서 BCG 치료를 제공받았던 환자 및 제공받지 않았던 환자 사이에 재발 비율에서 차이는  $p$ -값 < 0.001 (32.7% 대 61.8%)으로 통계학적으로 유의하였는데, 이것은 방광암 재발을 예방하는데 있어서 BCG의 효력을 증명한다.

[0168] 하지만, HAL 군에서는 BCG 치료의 효력이 증명될 수 없었는데, 그 이유는 BCG를 제공받았던 환자 및 제공받지 않았던 환자 사이에 재발 비율에서 차이가 통계학적으로 유의하지 않았기 때문이다 ( $p$ -값 = 0.148, 38.0% 대 49.3%). 유의미한 BCG 효과의 이러한 부재는 BCG를 제공받지 않았던 환자에서 확연한 감소된 종양 재발 비율 (49.3% 대 61.8%)에 주로 기인하고, 그리고 종양 재발 비율에서 이러한 감소는 아마도, 방광암 재발의 예방을 유발하는 HAL의 치료 효과 (HAL PDT 효과)에 의해 설명될 수 있었다.

[0169] BCG 및/또는 미토마이신 방광내 치료를 제공받았던/제공받지 않았던 환자에서 종양 재발 비율의 비교

[0170] 미토마이신은 방광암의 치료를 위한 화학요법 작용제이다. 이것은 예로서, 종양 세포 파종, 다시 말하면, 적출 동안 전위된 종양 세포의 방광 벽에 재부착을 예방하기 위해, TUR 후 서서히 주입될 수 있다 (단일 점적주입). 미토마이신은 TUR 후, HAL 군에서 16명 환자 (5.9%) 및 백색광 군에서 20명 환자 (7.1%)에 투여되었다.

[0171] 양쪽 환자 군에서 종양 재발 비율이 결정되었고, 그리고 결과는 표 2에서 전시된다.

[0172] 표 2: 군 및 BCG 및/또는 미토마이신 치료에 의한 종양 재발 비율

표 2

군	BCG 및/또는 미토마이신을 제공받지 않음	BCG 및/또는 미토마이신을 제공받음	모두
백색광 (n = 280)	63.1% (130/206)	36.5% (27/74)	56.1% (157/280)
HAL (n = 271)	49.0% (101/206)	41.5% (27/65)	47.2% (128/271)

[0174] 백색광 군에서 BCG 및/또는 미토마이신 치료를 제공받았던 환자 및 제공받지 않았던 환자 사이에 재발 비율에서 차이는  $p$ -값 < 0.001 (36.5% 대 63.1%)로 통계학적으로 유의하였는데, 이것은 방광암 재발을 예방하는데 있어서 BCG 및/또는 미토마이신의 효력을 증명한다.

[0175] 하지만, HAL 군에서는 이들 치료의 효력이 증명될 수 없었는데, 그 이유는 BCG 및/또는 미토마이신을 제공받았던 환자 및 제공받지 않았던 환자 사이에 재발 비율에서 차이가 통계학적으로 유의하지 않았기 때문이다 ( $p$ -값

= 0.291, 41.5% 대 49.0%). 유의미한 BCG 및/또는 미토마이신 치료 효과의 이러한 부재는 BCG 및/또는 미토마이신을 제공받지 않았던 환자에서 확인한 감소된 종양 재발 비율 (49.0% 대 63.1%)에 주로 기인하고, 그리고 종양 재발 비율에서 이러한 감소는 아마도, 방광암 재발의 예방을 유발하는 HAL의 치료 효과 (HAL PDT 효과)에 의해 설명될 수 있었다.

- [0176] 본 발명의 다양한 구체예는 다음과 같다:
- [0177] 구체예 1: 방광암에 대한 광역학 요법의 방법에서 이용을 위한 핵실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물, 여기서 상기 조성물은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 상기 방광의 내부는 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.
- [0178] 구체예 2: 구체예 1에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0179] 구체예 3: 구체예 1 또는 2에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광의 내부는 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.
- [0180] 구체예 4: 구체예 3에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0181] 구체예 5: 구체예 1 내지 4 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광에 더욱 노출된다.
- [0182] 구체예 6: 구체예 5에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0183] 구체예 7: 구체예 5에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광에 노출된다.
- [0184] 구체예 8: 구체예 7에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 백색광은 0.6 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0185] 구체예 9: 구체예 1 내지 8 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 HAL의 수용액, 바람직하게는 수성 완충액에서 HAL의 용액, 더욱 바람직하게는 인산염 완충액에서 HAL의 용액이다.
- [0186] 구체예 10: 구체예 9에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물의 pH는 4.5 내지 7.5의 범위 안에 있다, 바람직하게는 5.7 내지 7.2의 범위 안에 있다.
- [0187] 구체예 11: 구체예 1 내지 10 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 2 mg/ml HAL 염산염의 용액이다.
- [0188] 구체예 12: 구체예 5 내지 11 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광의 내부는 먼저 백색광, 그리고 이후, 청색광에 노출된다.
- [0189] 구체예 13: 구체예 1 내지 12 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 청색광 방광경은 청색광 또는 청색광 및 백색광을 제공하는 광원으로서 이용된다.
- [0190] 구체예 14: 구체예 13에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 청색광 방광경은 상업적으로 가용한 청색광 방광경이다.
- [0191] 구체예 15: 구체예 1 내지 14 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광의 내부는 2 내지 20 분의 기간 동안 청색광 또는 청색광 및 백색광에 노출된다.
- [0192] 구체예 16: 방광암을 치료하는 방법에서 이용을 위한 구체예 1 내지 15 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 광역학 요법의 방법이 보조 요법으로서 이용된다.
- [0193] 구체예 17: 구체예 16에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광암은 NMIBC이고, 그리고 광역학 요법의 방법은 NMIBC의 경요도 절제술과 동시에 실행된다.
- [0194] 구체예 18: 구체예 16에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광암은 NMIBC이고, 그리고 광역학 요법의 방법은 NMIBC의 경요도 절제술을 받은 환자에서 실행된다.

- [0195] 구체예 19: 구체예 16 내지 18에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 광역학 요법의 방법은 다른 보조 요법을 대체하거나 또는 부분적으로 대체한다.
- [0196] 구체예 20: 구체예 19에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 다른 보조 요법은 화학요법 및/또는 면역요법, 바람직하게는 BCG 치료이다.
- [0197] 구체예 21: 구체예 19에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 광역학 요법의 방법은 BCG 난치성 환자에서 실행된다.
- [0198] 구체예 22: 방광암을 치료하는 방법에서 이용을 위한 구체예 1 내지 15 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 광역학 요법의 방법이 신보조 요법으로서 이용된다.
- [0199] 구체예 23: 구체예 22에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광암은 MIBC이다.
- [0200] 구체예 24: 구체예 23에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 광역학 요법의 방법은 방광절제술에 앞서 실행된다.
- [0201] 구체예 25: 구체예 24에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광절제술은 광역학 요법의 방법 직후에 실행된다.
- [0202] 구체예 26: 방광암에 대한 광역학 요법의 방법, 상기 방법은 이런 치료가 필요한 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 점적주입, 그리고 상기 방광의 내부를 1.5 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출시키는 것을 포함한다.
- [0203] 구체예 27: 구체예 26에 따른 방법, 여기서 청색광은 0.2 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0204] 구체예 28: 구체예 26 또는 27에 따른 방법, 여기서 방광의 내부는 2.5 내지 7.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 청색광에 노출된다.
- [0205] 구체예 29: 구체예 28에 따른 방법, 여기서 청색광은 0.3 내지 8.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0206] 구체예 30: 구체예 26 내지 29 중에서 한 가지에 따른 방법, 여기서 방광의 내부는 3.0 내지 22.0 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광에 더욱 노출된다.
- [0207] 구체예 31: 구체예 30에 따른 방법, 여기서 백색광은 0.4 내지 26.5 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0208] 구체예 32: 구체예 30에 따른 방법, 여기서 방광의 내부는 5.0 내지 12.5 mW/cm<sup>2</sup>의 플루언스 비율을 갖는 백색광에 노출된다.
- [0209] 구체예 33: 구체예 32에 따른 방법, 여기서 백색광은 0.6 내지 15.0 J/cm<sup>2</sup>의 광선량에서 제공된다.
- [0210] 구체예 34: 구체예 26 내지 33 중에서 한 가지에 따른 방법, 여기서 상기 조성물은 HAL의 수성 용액, 바람직하게는 수성 완충액에서 HAL의 용액, 더욱 바람직하게는 인산염 완충액에서 HAL의 용액이다.
- [0211] 구체예 35: 구체예 34에 따른 방법, 여기서 상기 조성물의 pH는 4.5 내지 7.5의 범위 안에 있다, 바람직하게는 5.7 내지 7.2의 범위 안에 있다.
- [0212] 구체예 36: 구체예 26 내지 35 중에서 한 가지에 따른 방법, 여기서 상기 조성물은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 2 mg/ml HAL 염산염의 용액이다.
- [0213] 구체예 37: 구체예 30 내지 36 중에서 한 가지에 따른 방법, 여기서 방광의 내부는 먼저 백색광, 그리고 이후, 청색광에 노출된다.
- [0214] 구체예 38: 구체예 26 내지 37 중에서 한 가지에 따른 방법, 여기서 청색광 방광경은 청색광 또는 청색광 및 백색광을 제공하는 광원으로서 이용된다.
- [0215] 구체예 39: 구체예 38에 따른 방법, 여기서 상기 청색광 방광경은 상업적으로 가용한 청색광 방광경이다.
- [0216] 구체예 40: 구체예 26 내지 39 중에서 한 가지에 따른 방법, 여기서 방광의 내부는 2 내지 20 분의 기간 동안 청색광 또는 청색광 및 백색광에 노출된다.

- [0217] 구체예 41: 방광암을 치료하는 방법에서 이용을 위한 구체예 26 내지 40 중에서 한 가지에 따른 방법, 여기서 광역학 요법의 방법이 보조 요법으로서 이용된다.
- [0218] 구체예 42: 구체예 41에 따른 방법, 여기서 방광암은 NMIBC이고, 그리고 광역학 요법의 방법은 NMIBC의 경요도 절제술과 동시에 실행된다.
- [0219] 구체예 43: 구체예 41에 따른 방법, 여기서 방광암은 NMIBC이고, 그리고 광역학 요법의 방법은 NMIBC의 경요도 절제술을 받은 환자에서 실행된다.
- [0220] 구체예 44: 구체예 41 내지 43에 따른 방법, 여기서 광역학 요법의 방법은 다른 보조 요법을 대체하거나 또는 부분적으로 대체한다.
- [0221] 구체예 45: 구체예 44에 따른 방법, 여기서 상기 다른 보조 요법은 화학요법 및/또는 면역요법, 바람직하게는 BCG 치료이다.
- [0222] 구체예 46: 구체예 44에 따른 방법, 여기서 광역학 요법의 방법은 BCG 난치성 환자에서 실행된다.
- [0223] 구체예 47: 방광암을 치료하는 방법에서 이용을 위한 구체예 26 내지 40 중에서 한 가지에 따른 방법, 여기서 광역학 요법의 방법이 신보조 요법으로서 이용된다.
- [0224] 구체예 48: 구체예 47에 따른 방법, 여기서 방광암은 MIBC이다.
- [0225] 구체예 49: 구체예 48에 따른 방법, 여기서 광역학 요법의 방법은 방광절제술에 앞서 실행된다.
- [0226] 구체예 50: 구체예 49에 따른 방법, 여기서 방광절제술은 광역학 요법의 방법 직후에 실행된다.