

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和6年12月13日(2024.12.13)

【国際公開番号】WO2022/123480

【公表番号】特表2023-553976(P2023-553976A)

【公表日】令和5年12月26日(2023.12.26)

【年通号数】公開公報(特許)2023-243

【出願番号】特願2023-535631(P2023-535631)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/407(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 13/02(2006.01)

A 6 1 K 9/19(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

A 6 1 K 47/04(2006.01)

A 6 1 K 47/38(2006.01)

A 6 1 K 9/06(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 31/407

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/02

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 9/06

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年12月5日(2024.12.5)

30

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 約15%～約35%(w/w)の少なくとも1つの逆熱ゲル化剤、約0.01%～約5%(w/w)の粘膜附着性ポリマー、平均分子量約300g/mol～約1000g/molを有する約0%～約2.5%(w/w)のポリエチレングリコール、及び残部水を含む生体適合性熱可逆性ヒドロゲルと、

40

b) マイトマイシンC及び尿素含有増量剤を含む治療有効量の凍結乾燥医薬組成物と、を含む組成物。

【請求項2】

a) マイトマイシンCが、組成物の総重量に基づいて約0.05w/v.%～約1w/v.%の濃度で組成物中に存在する；及び/又は

b) 前記生体適合性熱可逆性ヒドロゲル中のマイトマイシンCの飽和濃度が、組成物の総重量に基づいて約4mg/mL～約7mg/mLである；又は

c) 前記生体適合性熱可逆性ヒドロゲル中のマイトマイシンCの飽和濃度が、組成物の総重量に基づいて約5.2mg/g～約7.0mg/gである、

50

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

マイトマイシン C と前記増量剤とが、約 1 : 3 ~ 約 1 : 20 の比で、好ましくは約 1 : 4 ~ 約 1 : 15 の比で、より好ましくは約 1 : 6 ~ 約 1 : 10 の比で前記凍結乾燥医薬組成物中に存在し、さらにより好ましくはマイトマイシン C と前記増量剤とが、約 1 : 8 の比で前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

a) 前記増量剤が尿素である；

b) 前記少なくとも 1 つの逆熱ゲル化剤がポロキサマーを含み、好ましくは、前記ポロキサマーが、ポロキサマー 407、ポロキサマー 188、ポロキサマー 338、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され、より好ましくは前記少なくとも 1 つの逆熱ゲル化剤がポロキサマー 407 である；

c) 前記生体適合性熱可逆性ヒドロゲルが、平均分子量約 300 g / mol ~ 約 1000 g / mol を有する約 0.1% ~ 約 1.8% (w / w) のポリエチレングリコールを含む；及び / 又は

d) 前記ポリエチレングリコールが、PEG - 400 又は PEG - 800、好ましくは PEG - 400 であり、

好ましくは前記生体適合性熱可逆性ヒドロゲルが、約 0.1% ~ 約 1.8% (w / w) の PEG - 400 を含む、

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

a) 前記生体適合性熱可逆性ヒドロゲルが、約 0.01% ~ 約 1% (w / w)、好ましくは約 0.01% ~ 約 0.5% (w / w)、より好ましくは約 0.01% ~ 約 0.3% (w / w) の粘膜附着性ポリマーを含む；

b) 前記粘膜附着性ポリマーが、セルロース、微結晶性セルロース、セルロース誘導体、PVP、ビニルピロリドン / 酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール (PVA)、脂肪及び脂肪酸誘導体、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、好ましくは前記粘膜附着性ポリマーがセルロース誘導体であり、

任意選択で、前記セルロース誘導体が、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボマー、アルギネート、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるか、前記セルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、メチルセルロース (MC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPMC)、エチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS) からなる群から選択される；及び / 又は

c) 前記粘膜附着性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含み、好ましくは前記粘膜附着性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) であり、

好ましくは前記生体適合性熱可逆性ヒドロゲルが、約 0.01% ~ 約 0.5% (w / w)、好ましくは約 0.01% ~ 約 0.3% (w / w) のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含む、

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

体腔内への点滴注入又は局所投与に適合している；及び / 又は

ヒドロゲルの形態である、

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

フローイメージング顕微鏡法によって決定される場合、20 µm より大きい微視粒子を 1 ml あたり 5000 個以下、好ましくは 20 µm より大きい微視粒子を 1 ml あたり 3

10

20

30

40

50

000個以下、より好ましくは20 μ mより大きい微視粒子を1mlあたり2000個以下有する；及び/又は

1,2-トランス-1-ヒドロキシ-2,7-ジアミノミトセン及び/又は1,2-シス-1-ヒドロキシ-2,7-ジアミノミトセンをさらに含み、これらの化合物が存在する場合、それぞれが組成物中に0.5% (w/w)未満の量で存在する、
請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

がんの治療に使用するための組成物であって、
任意選択で、前記がんが尿路がんであり、好ましくは前記尿路がんが膀胱がん又は上部尿路上皮がん(UTUC)である、
請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項9】

がんの治療に使用するための組成物であって、組成物が、対象に、体腔内に、又は局所的に投与される、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

a)前記がんが尿路がん、好ましくは膀胱がん又は上部尿路上皮がん(UTUC)であり、組成物が、それを必要とする対象の尿路内に投与される；及び/又は

b)投与が、組成物を尿路などの内部体腔に導入する工程、及び前記組成物を尿路などの内部体腔の内面の少なくとも一部に適用する工程を含み、
任意選択で、

20

i)前記内部体腔が尿路、好ましくは膀胱又は上部尿路である；

ii)投与が、マイトマイシンCが、以下の条件下；

体温において；pH約4.5~約8.0の範囲において、及び約3~約24時間の時間範囲において約80%の率で、

前記尿路の内部体腔内に放出される工程をさらに含む；及び/又は

iii)前記組成物が、少なくとも4時間前記内部体腔内に留まる、
請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

成分(a)及び(b)を含むキットであって、

成分(a)が、約15%~約35%(w/w)の少なくとも1つの逆熱ゲル化剤、約0.01%~約5%(w/w)の粘膜附着性ポリマー、平均分子量約300g/mol~約1000g/molを有する約0%~約2.5%(w/w)のポリエチレングリコール、及び残部水を含む生体適合性熱可逆性ヒドロゲルを含み、

30

成分(b)が、マイトマイシンC及び尿素含有増量剤を含む治療有効量の凍結乾燥医薬組成物を含み、

任意選択で、成分(b)が成分(a)中で再構成され、
さらに任意選択で、再構成に要する時間が約15分以下である、
キット。

【請求項12】

成分(a)及び/又は成分(b)が、請求項3~5のいずれか一項に規定されるものである、請求項11に記載のキット。

40

【請求項13】

成分(a)中での成分(b)の再構成時に、前記再構成された混合物が、1,2-トランス-1-ヒドロキシ-2,7-ジアミノミトセン及び/又は1,2-シス-1-ヒドロキシ-2,7-ジアミノミトセンを、それぞれ再構成の8時間後に0.5%(w/w)未満、好ましくは再構成の24時間後に1.0%(w/w)未満の量で含む、及び/又は

成分(b)が成分(a)中で再構成される場合、前記再構成された混合物が、フローイメージ顕微鏡法によって決定される場合、20 μ mより大きい微視粒子を1mlあたり5000個以下、好ましくは20 μ mより大きい微視粒子を1mlあたり3000個以下、より好ましくは20 μ mより大きい微視粒子を1mlあたり2000個以下有する、

50

請求項 1 1 又は 1 2 に記載のキット。

【請求項 1 4】

がん、好ましくは尿路がんの治療に使用するためのキットであって、
任意選択で前記尿路がんが膀胱がん又は上部尿路上皮がん（UTUC）である、
請求項 1 1 から 1 3 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 1 5】

がんの治療に使用するためのキットであって、治療が、キットの成分（a）及び成分（b）を提供する工程、成分（a）中で成分（b）を再構成する工程、並びに前記成分（a）と成分（b）との再構成された混合物を、それを必要とする対象に、体腔内に、又は局所的に投与する工程を含む、請求項 1 1 から 1 4 のいずれか一項に記載のキット。

10

【請求項 1 6】

a) 前記がんが尿路がん、好ましくは膀胱がん又は上部尿路上皮がん（UTUC）であり、前記成分（a）と成分（b）との再構成された混合物が、それを必要とする対象の尿路内に投与される；及び/又は

b) 投与が、

前記成分（a）と成分（b）との再構成された混合物を尿路などの内部体腔に導入する工程、及び前記成分（a）と成分（b）との再構成された混合物を内部体腔の内面の少なくとも一部に適用する工程を含む、

任意選択で、

i) 前記内部体腔が尿路、好ましくは上部尿路又は膀胱である；

20

ii) 投与が、マイトマイシン C が、以下の条件下：

体温において；pH 約 4.5 ~ 約 8.0 の範囲において、及び約 3 ~ 約 24 時間の時間範囲において約 80% の率で、

尿路の前記内部体腔内に放出される工程をさらに含む；及び/又は

iii) 前記組成物が、少なくとも 6 時間前記内部体腔内に留まる、

請求項 1 5 に記載のキット。

【請求項 1 7】

マイトマイシン C 及び尿素含有増量剤を、約 15% ~ 約 35%（w/w）の少なくとも 1 つの逆熱ゲル化剤、約 0.01% ~ 約 5%（w/w）の粘膜附着性ポリマー、平均分子量約 300 g/mol ~ 約 1000 g/mol を有する約 0% ~ 約 2.5%（w/w）のポリエチレングリコール、及び残部水を含む生体適合性熱可逆性ヒドロゲルと組み合わせる、がんの治療に使用するための凍結乾燥医薬組成物であり、
任意選択で、前記がんが尿路がん、好ましくは膀胱がん又は上部尿路上皮がん（UTUC）である、

30

凍結乾燥医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0174

【補正方法】変更

【補正の内容】

40

【0174】

表 10 に示すように、増量剤として尿素を含む本発明の組成物 E は、増量剤としてマンニトールを有する組成物 A と比較して、熱可逆性ヒドロゲル中でのより高い MMC 溶解度を示す。

本発明は以下の態様を含み得る。

[1]

a) 約 15% ~ 約 35%（w/w）の少なくとも 1 つの逆熱ゲル化剤、約 0.01% ~ 約 5%（w/w）の粘膜附着性ポリマー、平均分子量約 300 g/mol ~ 約 1000 g/mol を有する約 0% ~ 約 2.5%（w/w）のポリエチレングリコール、及び残部水を含む生体適合性粘膜附着性熱可逆性ヒドロゲルと、

50

b) マイトマイシンC及び尿素含有増量剤を含む治療有効量の凍結乾燥医薬組成物と、を含む組成物。

[2]

マイトマイシンCが、組成物の総重量に基づいて約0.05 w/v.%～約1 w/v.%の濃度で組成物中に存在する、請求項1に記載の組成物。

[3]

前記生体適合性粘膜炎着性熱可逆性ヒドロゲル中のマイトマイシンCの飽和濃度が、組成物の総重量に基づいて約4 mg/mL～約7 mg/mLである、請求項1又は2に記載の組成物。

[4]

前記生体適合性粘膜炎着性熱可逆性ヒドロゲル中のマイトマイシンCの飽和濃度が、組成物の総重量に基づいて約5.2 mg/g～約7.0 mg/gである、請求項1又は2に記載の組成物。

[5]

マイトマイシンCと前記増量剤とが、約1:3～約1:20の比で前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

[6]

マイトマイシンCと前記増量剤とが、約1:4～約1:15の比、好ましくは約1:6～約1:10の比で前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

[7]

マイトマイシンCと前記増量剤とが、約1:8の比で前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

[8]

前記増量剤が尿素である、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

[9]

前記少なくとも1つの逆熱ゲル化剤がポロキサマーを含み、好ましくは、前記ポロキサマーが、ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサマー338、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

[10]

前記少なくとも1つの逆熱ゲル化剤がポロキサマー407である、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

[11]

前記生体適合性粘膜炎着性熱可逆性ヒドロゲルが、平均分子量約300 g/mol～約1000 g/molを有する約0.1%～約1.8% (w/w)のポリエチレングリコールを含む、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

[12]

前記ポリエチレングリコールが、PEG-400又はPEG-800、好ましくはPEG-400である、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物。

[13]

前記生体適合性粘膜炎着性熱可逆性ヒドロゲルが、約0.1%～約1.8% (w/w)のPEG-400を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

[14]

前記生体適合性粘膜炎着性熱可逆性ヒドロゲルが、約0.01%～約1% (w/w)、好ましくは約0.01%～約0.5% (w/w)、より好ましくは約0.01%～約0.3% (w/w)の粘膜炎着性ポリマーを含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

[15]

前記粘膜炎着性ポリマーが、セルロース、微結晶性セルロース、セルロース誘導体、PVP、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレ

10

20

30

40

50

ンオキシド、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール（PVA）、脂肪及び脂肪酸誘導体、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

[1 6]

前記粘膜付着性ポリマーがセルロース誘導体である、請求項1から15のいずれか一項に記載の組成物。

[1 7]

前記セルロース誘導体が、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボマー、アルギネート、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項16に記載の組成物。

10

[1 8]

前記セルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）、エチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）からなる群から選択される、請求項16に記載の組成物。

[1 9]

前記粘膜付着性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含み、好ましくは前記粘膜付着性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である、請求項1から18のいずれか一項に記載の組成物。

20

[2 0]

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、約0.01%～約0.5%（w/w）、好ましくは約0.01%～約0.3%（w/w）のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含む、請求項1から19のいずれか一項に記載の組成物。

[2 1]

体腔内への点滴注入又は局所投与に適合している、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

[2 2]

ヒドロゲルの形態である、請求項1から21のいずれか一項に記載の組成物。

[2 3]

約4～約12の温度で約500mPa・s未満の粘度を有する、請求項1から22のいずれか一項に記載の組成物。

30

[2 4]

約4～約6の温度で約50mPa・s～約200mPa・sの粘度を有する、請求項1から23のいずれか一項に記載の組成物。

[2 5]

約13～約15の温度で約500mPa・s未満の粘度を有する、請求項1から24のいずれか一項に記載の組成物。

[2 6]

約18～約20の温度で約3000Pa・s～約10000Pa・sの粘度を有する、請求項1から25のいずれか一項に記載の組成物。

40

[2 7]

フローイメージング顕微鏡法によって決定される場合、20μmより大きい微視粒子を1mlあたり5000個以下、好ましくは20μmより大きい微視粒子を1mlあたり3000個以下、より好ましくは20μmより大きい微視粒子を1mlあたり2000個以下有する、請求項1から26のいずれか一項に記載の組成物。

[2 8]

1,2-トランス-1-ヒドロキシ-2,7-ジアミノミトセン及び/又は1,2-シス-1-ヒドロキシ-2,7-ジアミノミトセンをさらに含み、これらの化合物が存在する場合、それぞれが組成物中に0.5% w/w未満の量で存在する、請求項1から27

50

のいずれか一項に記載の組成物。

[2 9]

がんの治療に使用するための、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

[3 0]

前記がんが尿路がんであり、好ましくは前記尿路がんが膀胱がん又は上部尿路上皮がん (U T U C) である、請求項 2 9 に記載の使用のための組成物。

[3 1]

がんを治療するための方法であって、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物を、それを必要とする対象に、体腔内に、又は局所的に投与する工程を含む方法。

[3 2]

前記がんが尿路がん、好ましくは膀胱がん又は上部尿路上皮がん (U T U C) であり、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物が、それを必要とする対象の尿路内に投与される、請求項 3 1 に記載の方法。

[3 3]

投与する工程が、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物を尿路などの内部体腔に導入する工程、及び前記組成物を尿路などの内部体腔の内面の少なくとも一部に適用する工程を含む、請求項 3 1 又は 3 2 に記載の方法。

[3 4]

前記内部体腔が尿路、好ましくは膀胱又は上部尿路である、請求項 3 3 に記載の方法。

[3 5]

マイトマイシン C が、以下の条件下：

体温において；pH 約 4 . 5 ~ 約 8 . 0 の範囲において、及び約 3 ~ 約 2 4 時間の時間範囲において約 8 0 % の率で、

前記尿路の内部体腔内に放出される工程をさらに含む、請求項 3 3 又は 3 4 に記載の方法。

[3 6]

前記組成物が、少なくとも 4 時間前記内部体腔内に留まる、請求項 3 3 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

[3 7]

成分 (a) 及び (b) を含むキットであって、

成分 (a) が、約 1 5 % ~ 約 3 5 % (w / w) の少なくとも 1 つの逆熱ゲル化剤、約 0 . 0 1 % ~ 約 5 % (w / w) の粘膜炎着性ポリマー、平均分子量約 3 0 0 g / m o l ~ 約 1 0 0 0 g / m o l を有する約 0 % ~ 約 2 . 5 % (w / w) のポリエチレングリコール、及び残部水を含む生体適合性粘膜炎着性熱可逆性ヒドロゲルを含み、

成分 (b) が、マイトマイシン C 及び尿素含有増量剤を含む治療有効量の凍結乾燥医薬組成物を含む、

キット。

[3 8]

成分 (b) が成分 (a) 中で再構成される、請求項 3 7 に記載のキット。

[3 9]

再構成に要する時間が約 1 5 分以下である、請求項 3 8 に記載のキット。

[4 0]

マイトマイシン C と前記増量剤とが、約 1 : 3 ~ 約 1 : 2 0 の比で前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、請求項 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載のキット。

[4 1]

マイトマイシン C と前記増量剤とが、約 1 : 4 ~ 約 1 : 1 5 の比、好ましくは約 1 : 6 ~ 約 1 : 1 0 の比で前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、請求項 3 7 から 4 0 のいずれか一項に記載のキット。

[4 2]

マイトマイシン C と前記増量剤とが、約 1 : 8 の比で前記凍結乾燥医薬組成物中に存在

10

20

30

40

50

する、請求項 37 から 41 のいずれか一項に記載のキット。

[43]

前記増量剤が尿素である、請求項 37 から 42 のいずれか一項に記載のキット。

[44]

前記少なくとも 1 つの逆熱ゲル化剤がポロキサマーを含み、好ましくは、前記ポロキサマーが、ポロキサマー 407、ポロキサマー 188、ポロキサマー 338、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 37 から 43 のいずれか一項に記載のキット。

[45]

前記少なくとも 1 つの逆熱ゲル化剤がポロキサマー 407 である、請求項 37 から 44 のいずれか一項に記載のキット。

[46]

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、平均分子量約 300 g/mol ~ 約 1000 g/mol を有する約 0.1% ~ 約 1.8% (w/w) のポリエチレングリコールを含む、請求項 37 から 45 のいずれか一項に記載のキット。

[47]

前記ポリエチレングリコールが、PEG-400 又は PEG-800、好ましくは PEG-400 である、請求項 37 から 46 のいずれか一項に記載のキット。

[48]

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、約 0.1% ~ 約 1.8% (w/w) の PEG-400 を含む、請求項 37 から 47 のいずれか一項に記載のキット。

[49]

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、約 0.01% ~ 約 1% (w/w)、好ましくは約 0.01% ~ 約 0.5% (w/w)、より好ましくは約 0.01% ~ 約 0.3% (w/w) の粘膜付着性ポリマーを含む、請求項 37 から 48 のいずれか一項に記載のキット。

[50]

前記粘膜付着性ポリマーが、セルロース、微結晶性セルロース、セルロース誘導体、PVP、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール (PVA)、脂肪及び脂肪酸誘導体、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 37 から 49 のいずれか一項に記載のキット。

[51]

前記粘膜付着性ポリマーがセルロース誘導体である、請求項 37 から 50 のいずれか一項に記載のキット。

[52]

前記セルロース誘導体が、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボマー、アルギネート、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 51 に記載のキット。

[53]

前記セルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、メチルセルロース (MC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC)、エチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS) からなる群から選択される、請求項 51 に記載のキット。

[54]

前記粘膜付着性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含み、好ましくは前記粘膜付着性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) である、請求項 37 から 53 のいずれか一項に記載のキット。

[55]

10

20

30

40

50

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、約 0.01% ~ 約 0.5% (w/w)、好ましくは約 0.01% ~ 約 0.3% (w/w) のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含む、請求項 37 から 54 のいずれか一項に記載のキット。

[56]

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、約 4 ~ 約 12 の温度で約 500 mPa・s 未満、好ましくは約 4 ~ 約 12 の温度で約 200 mPa・s 未満の粘度を有する、請求項 37 から 55 のいずれか一項に記載のキット。

[57]

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、約 4 ~ 約 6 の温度で約 50 mPa・s ~ 約 200 mPa・s の粘度を有する、請求項 37 から 56 のいずれか一項に記載のキット。

10

[58]

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、約 13 ~ 約 15 の温度で約 500 mPa・s 未満の粘度を有する、請求項 37 から 57 のいずれか一項に記載のキット。

[59]

前記生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルが、約 18 ~ 約 20 の温度で約 3000 Pa・s ~ 約 10000 Pa・s の粘度を有する、請求項 37 から 58 のいずれか一項に記載のキット。

[60]

成分 (a) 中での成分 (b) の再構成時に、前記再構成された混合物が、1, 2 - トランス - 1 - ヒドロキシ - 2, 7 - ジアミノミトセン及び / 又は 1, 2 - シス - 1 - ヒドロキシ - 2, 7 - ジアミノミトセンを、それぞれ再構成の 8 時間後に 0.5% w/w 未満、好ましくは再構成の 24 時間後に 1.0% w/w 未満の量で含む、請求項 37 から 59 のいずれか一項に記載のキット。

20

[61]

成分 (b) が成分 (a) 中で再構成される場合、前記再構成された混合物が、フローイメージ顕微鏡法によって決定される場合、20 μm より大きい微視粒子を 1 ml あたり 5000 個以下、好ましくは 20 μm より大きい微視粒子を 1 ml あたり 3000 個以下、より好ましくは 20 μm より大きい微視粒子を 1 ml あたり 2000 個以下有する、請求項 37 から 60 のいずれか一項に記載のキット。

30

[62]

がん、好ましくは尿路がんの治療に使用するための、請求項 37 から 61 のいずれか一項に記載のキット。

[63]

前記尿路がんが膀胱がん又は上部尿路上皮がん (UTUC) である、請求項 62 に記載の使用のためのキット。

[64]

がんを治療する方法であって、請求項 37 から 63 のいずれか一項に記載のキットの成分 (a) 及び成分 (b) を提供する工程、成分 (a) 中で成分 (b) を再構成する工程、並びに前記成分 (a) と成分 (b) との再構成された混合物を、それを必要とする対象に、体腔内に、又は局所的に投与する工程を含む方法。

40

[65]

前記がんが尿路がん、好ましくは膀胱がん又は上部尿路上皮がん (UTUC) であり、前記成分 (a) と成分 (b) との再構成された混合物が、それを必要とする対象の尿路内に投与される、請求項 64 に記載の方法。

[66]

投与する工程が、前記成分 (a) と成分 (b) との再構成された混合物を尿路などの内部体腔に導入する工程、及び前記成分 (a) と成分 (b) との再構成された混合物を内部体腔の内面の少なくとも一部に適用する工程を含む、請求項 64 又は 65 に記載の方法。

50

[6 7]

前記内部体腔が尿路、好ましくは上部尿路又は膀胱である、請求項 6 6 に記載の方法。

[6 8]

マイトマイシン C が、以下の条件下：

体温において；pH 約 4 . 5 ~ 約 8 . 0 の範囲において、及び約 3 ~ 約 2 4 時間の時間範囲において約 8 0 % の率で、

尿路の前記内部体腔内に放出される工程をさらに含む、請求項 6 6 又は 6 7 に記載の方法。

[6 9]

前記組成物が、少なくとも 6 時間前記内部体腔内に留まる、請求項 6 6 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。 10

[7 0]

マイトマイシン C 及び尿素含有増量剤を、約 1 5 % ~ 約 3 5 % (w / w) の少なくとも 1 つの逆熱ゲル化剤、約 0 . 0 1 % ~ 約 5 % (w / w) の粘膜付着性ポリマー、平均分子量約 3 0 0 g / m o l ~ 約 1 0 0 0 g / m o l を有する約 0 % ~ 約 2 . 5 % (w / w) のポリエチレングリコール、及び残部水を含む生体適合性粘膜付着性熱可逆性ヒドロゲルと組み合わせて含む、がんの治療に使用するための凍結乾燥医薬組成物。

[7 1]

前記がんが尿路がん、好ましくは膀胱がん又は上部尿路上皮がん (U T U C) である、請求項 7 0 に記載の使用のための凍結乾燥医薬組成物。 20

30

40

50