



등록특허 10-2787188



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월25일
(11) 등록번호 10-2787188
(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 10-2018-7020006
(22) 출원일자(국제) 2016년12월19일
심사청구일자 2021년12월20일
(85) 번역문제출일자 2018년07월12일
(65) 공개번호 10-2018-0094987
(43) 공개일자 2018년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/081803
(87) 국제공개번호 WO 2017/103283
국제공개일자 2017년06월22일
(30) 우선권주장
1522309.2 2015년12월17일 영국(GB)

- (56) 선행기술조사문헌
M. J. Bader et al., Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 31 (2013) 1178-1183. *
S. Sundararajan et al., Future Oncology, 2015, 11(16), 2299-2306.

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 이소영

(54) 발명의 명칭 방광암에 대한 신보조 요법

(57) 요 약

본 발명은 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법 및 이런 신보조 요법을 실행하는 방법에 관계한다. 특히, 본 발명은 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법에서 이용을 위한 혼실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물에 관계하고, 상기 요법은 상기 조성물을 상기 환자의 방광 내로 서서히 주입하고, 그리고 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것을 포함한다.

명세서

청구범위

청구항 1

방광암 환자에서 근육 침습성 방광암(MIBC; muscular invasive bladder cancer) 또는 진행의 높은 위험(high risk of progression)을 갖는 비-근육 침습성 방광암(NMIBC; non-muscular invasive bladder cancer)에 대한 신보조 요법(neoadjuvant therapy)용 조성물로서,

상기 방광암 환자는 방광절제술(cystectomy)이 예정된 환자이고,

상기 조성물은 혼합 5-ALA 애스테르(HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하되,

상기 요법은, 상기 조성물을 상기 환자의 방광 내로 서서히 주입하는 것 및 상기 방광의 내부를 방광경으로부터 백색광 및 청색광에 노출시키는 것을 포함하며,

상기 신보조 요법과 상기 방광절제술 사이의 시간은 0 내지 6 주인 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 HAL의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 조성물은 HAL의 염산염을 포함하는 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 조성물은, 조성물의 전체 중량의 0.1 내지 5 중량%의 범위의 HAL 또는 당량 농도의 HAL의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 조성물은 반고체(semi-solid) 조성물 또는 액체 조성물인 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 조성물은 액체 담체를 포함하는 액체 조성물인 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 액체 담체는 물, 수성 용액 또는 수성 완충액인 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 수성 완충액은 인산염 완충액인 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 조성물은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 인산염 완충액에서 0.2 중량%의 농도에서 헥실 5-ALA 에스테르 염산염을 포함하는 액체 조성물인 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 조성물은 카테터를 통해 상기 방광 내로 서서히 주입되고(instilled), 그리고 20 분 내지 3 시간 동안 상기 방광 내에 남아있는 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 방광 내로 상기 조성물이 서서히 주입됨(instillation)으로부터 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 1 시간이 경과하도록 허용되는 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 방광의 내부는 백색광, 그 이후에 청색광에 노출되는 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 13

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 신보조 요법은 다른 신보조 요법 이전에, 동시에 또는 이후에 실행되는 것을 특징으로 하는, 신보조 요법용 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법 및 이런 신보조 요법을 실행하는 방법에 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 것이고, 반면 MIBC의 경우에, 이런 적출은 완화성 성격이다. 종양의 적출과는 별개로, TUR 또한, 병리학자에 의한 절제된 종양/종양 생검의 정확한 조직학적 진단을 할 수 있게 하기 위해 실행된다.

[0005]

MIBC를 앓는 환자의 경우에, 표준 치료는 근치 방광절제술, 다시 말하면, 방광 및 인접한 장기, 다시 말하면, 남성에서 전립선 및 정낭, 그리고 여성에서 자궁 및 부속기의 제거이다. 이것은 또한, 국소 램프절의 절개를 포함한다. 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 칼메트-게랑 막대균 (*Bacillus Calmette-Guerin*) (BCG) 면역요법을 제공받았지만 이런 치료가 실패한 NMIBC를 앓는 환자에서 옹호된다.

[0006]

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 요법, 다시 말하면, 주요 치료 방광절제술 이전/에 앞서 요법의 이용이 탐구되었다.

[0007]

신보조 방사선요법이 이용되었지만, 이런 방사선요법 후 암의 병기하향은 약 4-6 주가 소요된다. 게다가, 국부 진행된 방광암을 앓는 환자에서 90 일을 넘는 수술의 자연은 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.

[0008]

신보조 화학요법은 미세 전이 질환의 부담이 낫을 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, 그리고 따라서, 음성 램프절 상태 및 음성 수술 절제면에 의해 주로 결정되는 우호적인 병리학적 상태를 드러낼지도 모른다는 것을 비롯하여 많은 이점을 갖는다. 신보조 시스 플라틴-내포 화학요법은 생존을 유의미하게 향상시킨다는 것을 보여주었다 (5년 생존에서 5% 절대적 향상). 하지만, 앞서 언급된 바와 같이, 자연된 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, 방광절제술이 예정된 방광암 환자에 대한 신보조 요법의 향상을 위한 여지가 있다.

[0009]

우리는 이런 이유로, 방광절제술이 예정된 방광암 환자가 상기 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 서서히 주입됨 및 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것을 포함하는 신보조 요법을 제공받는 것을 제안한다.

[0010]

방광암 관리에서, HAL 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 환자의 방광 내로 서서히 주입 및 상기 방광의 내부를 청색광에 노출시키는 것은 방광경검사 및/또는 TUR 동안 방광암의 가시화를 향상시키는 데 이용될 수 있다. 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 시술

에서 종종 이용된다. 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 발생한다.

[0011] 헥실 5-ALA 에스테르 (헥사미노레볼리네이트, HAL) 및 이의 염은 이런 감광화 작용제이다. HAL은 바람직하게는, 급속히 증식하는 세포, 예를 들면, 종양 세포를 침투하고, 여기서 이것은 감광제 및 형광 화합물인 포르피린으로 전환된다. 차후 청색광 조명 하에, 포르피린은 적색광을 방출하고, 그리고 따라서, 종양의 특정하고 정확한 가시화를 할 수 있게 한다. Hexvix® (Photocure ASA, Norway 및 Ipsen SA, France)는 HAL을 포함하고 방광경 검사 및 TUR 시술 동안 PDD에서 이용되는 상업적으로 가용한 승인된 약물이다.

[0012] NMIBC를 앓는 환자에서, HAL-보도된 방광경 검사 및 TUR은 유두상 종양 및 편평한 제자리암종 (CIS) 병변 둘 모두의 검출을 향상시켰는데, 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 M, et al. Eur Urol 4(64), 2013, 624를 참조한다). 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 JA, et al, Eur Urol 1(66), 2014, 863을 참조한다).

[0013] 또한, MIBC를 앓는 환자에서 HAL-보도된 TUR은 재발 없는 생존에 충격을 준다: 방광절제술을 받았던 268명의 연속 환자에서, 환자가 방광절제술에 앞서 HAL-보도된 TUR을 받았는지 또는 TUR이 백색광 단독으로 실행되었는지가 후향적으로 조사되었다. 카플란-마이어 분석이 재발 없는 생존 (RFS) 및 전체 생존 (OS)을 추정하는데 이용되었다. 3년 RFS는 HAL-보도된 TUR을 받은 환자에서 69.8% 및 백색광 TUR 단독을 받은 환자에서 58.2%이었다. 3년 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 (G. Gakis et al., Urology Vol. 82, Issue 3, Supplement, Unmoderated Posters, UP.046을 참조한다).

[0014] MIBC를 앓는 환자에서 수행된 TUR 동안 방광 내에 잔여 종양의 비율 및 모든 종양 병변의 검출은 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.

[0015] 명확하게, 방광암의 관리에서 현재 이용에 비추어, HAL가 방광절제술이 예정된 방광암 환자에 대한 신보조 요법으로서 이용될 수 있다는 것은 놀라운 일이다.

[0016] HAL은 전술한 신보조 방사선요법 또는 화학요법과 비교하여 여러 이점을 갖는데, 여기서 메스꺼움, 구토, 피로, 빈혈, 상피 표면에 대한 피해, 장관 불쾌감/위장관 스트레스, 신독성, 신경독성, 종창, 면역계의 저하 및 불임이 널리 알려진 통상적인 부정적인 효과이다. 이와 대조적으로, HAL (Hexvix®의 형태에서)에 대한 보고된 부작용 중에서 대부분은 일시적이고 강도에서 경등도 또는 중등도이다. Hexvix®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.

[0017] 게다가, HAL은 신보조 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.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 따라서 첫 번째 양상에서 본 발명은 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법을 제공하고, 상기 요법은 상기 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 서서히 주입하고, 그리고 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것을 포함한다.

[0019] 대안적 첫 번째 양상에서, 본 발명은 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법에서 이용을 위한 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공하고, 상

기 요법은 상기 조성물을 상기 환자의 방광 내로 서서히 주입하고, 그리고 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것을 포함한다.

과제의 해결 수단

- [0020] 본 발명의 맥락에서 방광암은 근육 침습성 방광암 (MIBC) 또는 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)이다. 후자 경우에, NMIBC는 복수 재발성 고등급 종양 또는 고등급 T1 종양 또는 동시 제자리암종 (CIS)과 함께 고등급 종양을 비롯하여, 진행의 높은 위험을 갖는 것이다.
- [0021] 용어 "신보조 요법"은 상기 질환에 대한 주요 치료 이전/에 앞서 치료적 작용제의 투여를 의미한다. 본 발명의 맥락에서, 주요 치료는 방광절제술이고, 그리고 질환은 방광암, 다시 말하면, MIBC 또는 NMIBC이다.
- [0022] 용어 "5-ALA"는 5-아미노레볼리닉산, 다시 말하면, 5-아미노-4-옥소-펜탄산을 표시한다.
- [0023] 용어 "헥실 5-ALA 에스테르" (HAL)는 n-헥실 아미노레볼린산염, 다시 말하면, n-헥실 5-아미노-4-옥소-펜타노에 이트를 표시한다.
- [0024] 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 건성 제약학적 산물에서 이용에 적합하고, 그리고 예로서 안전성, 생체이용률 및 내약성에 관련된 요건을 충족하는 염을 표시한다 (가령, P. H. Stahl et al. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002를 참조한다).
- [0025] 헥실 5-ALA 에스테르의 합성은 당해 분야에서 공지되고, 그리고 예로서, WO 96/28412에서 설명된 바와 같이 제조될 수 있는데, 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다. 간단히 말하면, 헥실 5-ALA 에스테르는 촉매제, 예를 들면, 산의 존재에서 5-ALA의 헥산올과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 게다가, 헥실 5-ALA 에스테르 염산 염은 예로서, Hexvix® (Photocure ASA 및 Ipsen Pharma SA) 또는 Cysview® (Photocure Inc.)의 형태에서 상업적으로 가용하다.
- [0026] 본 발명의 구체예에서 이용을 위한 헥실 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 2005/092838 (Photocure ASA)에서 설명되는데, 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다. 바람직한 산은 염산염 산, HCl이다.
- [0027] 염 형성을 위한 합성 절차는 당해 분야에서 전통적이고, 그리고 예로서, WO 2005/092838에서 설명된다.
- [0028] 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% (가령, 0.2% HAL 염산염에 상응)이다.
- [0029] 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정제를 포함할 수 있다. 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 바람직하게는 반고체 조성물 또는 액체 조성물이다. 용어 "반고체"는 고체 및 액체 중에서 어느 것도 아닌 물리적 상태를 표시한다. 반고체 (또는 유사-고체)는 어떤 점에서는 고체와 유사하지만, 예를 들면, 반고체는 자체 중량을 뒷받침하고 모양을 유지할 수 있지만, 액체의 일부 성질, 예를 들면, 이것에 압력을 가하는 무언가에 대한 모양 합치성, 또는 압력 하에 유동하는 능력을 또한 공유한다. 반고체는 손대지 않은 시스템에 고체-유사 형질을 부여하는데 충분하지만, 가해진 힘 하에 쉽게 부서지고 재정렬되는 3차원 구조에 의해 특징된다. 반고체는 고체 및 액체 사이에 중간의 견고성 및 점성을 갖는다. 바람직한 반고체 조성물은 거품, 젤 및 로션, 바람직하게는 낮은 점성 젤 및 로션이다. 하지만, 액체 조성물, 특히 액체 담체에서 HAL의 용액 또는 혼탁액인 액체 조성물이 선호된다. 바람직한 액체 담체는 물 또는 수성 용액이고, 가장 바람직하게는 액체 담체는 수성 완충액이다.
- [0030] 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 유화제, 점막점착제, 표면 침투 작용제 또는 킬레이트화제를 비롯한 제약학적으로 허용되는 부형제를 내포할 수 있다 (가령, WO 2010/142457을 참조한다).
- [0031] 바람직한 구체예에서, 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 액체 담체, 더욱 바람직하게는 물 또는 수성 용액, 그리고 가장 바람직하게는 수성 완충액, 바람직하게는 인산염 완충액을 포함하는 액체 조성물이다. 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 액체 담체로서 수성 인산염 완충액, 더욱 바람직하게는 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 인산염 완충액을 포함한다.

- [0032] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명의 이용을 위한 조성물은 Hexvix®, 다시 말하면, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 헥실 5-ALA 에스테르 염산염 (2 mg/ml; 0.2%)의 용해물이다.
- [0033] 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.
- [0034] 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.
- [0035] 방광 내로 서서히 주입되는 조성물의 양은 환자의 방광 용적 및 방광 크기에 따라 변할 수 있다. 일반적으로, 그리고 Hexvix®의 이용에서 관찰된 바와 같이, 약 50 ml 용적의 조성물이 적합하고 충분하다.
- [0036] 본 발명에서 이용을 위한 조성물은 바람직하게는 카테터, 바람직하게는 방광경의 일부인 카테터를 통해 비어 있는 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 예로서, 약 20 분 내지 약 3 시간, 더욱 바람직하게는 약 30 분 내지 약 2 시간, 가장 바람직하게는 무려 1 시간, 예를 들면, 1 시간 동안 방광 내에 남아 있다. 환자가 조성물을 1 시간 동안 유지할 수 없으면, 방광 내로 조성물의 서서히 주입됨으로부터 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 1 시간이 경과하도록 허용되어야 한다.
- [0037] 방광의 내부를 광에 노출시키기 위해, 헥실 5-ALA 에스테르를 여기하는데 적합한 임의의 광이 이용될 수 있다. 백색광, 다시 말하면, 약 350 nm 내지 700 nm의 광장을 갖는 가시광선 및/또는 청색광, 다시 말하면, 약 360 nm 내지 약 450 nm의 광장 및/또는 적색광, 다시 말하면, 약 600 nm 내지 670 nm의 광장이 바람직하다. 용어 "및/또는"은 예로서, 방광의 내부가 백색 또는 청색광에 또는 백색광 및 청색광에 동시에 아닌 이어서 노출된다는 것을 의미한다. 백색광 및/또는 청색광, 더욱 바람직하게는 백색광, 그 이후에 청색광이 특히 바람직하다. 따라서, 한 구체예에서, 방광의 내부는 백색광에 먼저 노출되고, 그리고 이후, 청색광에 차후 노출된다.
- [0038] 바람직한 첫 번째 구체예에서, 본 발명의 신보조 요법은 a) Hexvix®, 다시 말하면, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 헥실 5-ALA 에스테르 염산염 (2 mg/ml; 0.2%)의 용해물을 바람직하게는 50 ml의 용적에서 방광절제술이 예정된 환자의 방광 내로 서서히 주입하는; 및 b) 방광의 내부를 백색광 그리고 이후, 청색광에 노출시키는 것을 포함한다.
- [0039] 대안적인 바람직한 첫 번째 구체예에서, 본 발명은 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법에서 이용을 위한 Hexvix®, 다시 말하면, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 완충액에서 헥실 5-ALA 에스테르 염산염 (2 mg/ml; 0.2%)의 용해물을 제공하고, 상기 요법 a) Hexvix®를 상기 환자의 방광 내로 서서히 주입하고, 그리고 b) 상기 방광의 내부를 백색광, 그리고 이후, 청색광에 노출시키는 것을 포함한다.
- [0040] 방광의 내부를 광에 노출시키기 위해, 방광의 내부의 백색광 및 청색광 조사 둘 모두를 허용하는 승인된 방광경 광원이 선호된다. 이런 방광경은 예로서, Karl Storz (Photodynamic Diagnostic D-Light C (PDD) System), Olympus 또는 Richard Wolf)으로부터 상업적으로 가용하다. 적색광 조사를 위해, 이런 설비는 적합한 필터로 변형될 수 있다. 이런 방광경 광원은 경직되거나 또는 유연할 수 있다.
- [0041] 백색 및 청색광의 이용으로 방광의 내부의 방사선조사 동안 제공되는 광선량은 변할 수 있지만, 바람직하게는 0.01 내지 100 J/cm², 더욱 바람직하게는 0.03 - 40 J/cm² 및 가장 바람직하게는 0.1 내지 3 J/cm²이다. 47 - 82 mW의 범위에서 출력을 갖는 방광경 광원의 경우에, 이런 광선량은 약 10 내지 30 분 동안 제공된다 (인간 방광에 대한 300 cm² 표면적에 근거하여 계산됨).
- [0042] 본 발명의 신보조 요법, 다시 말하면, HAL를 포함하는 조성물의 방광 내로 서서히 주입 및 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것, 그리고 방광절제술 사이에 시간은 변할 수 있지만, 바람직하게는 제로 내지 6 주, 예를 들면, 제로 내지 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 주 및 더욱 바람직하게는 제로 내지 3 주, 예를 들면, 1 또는 2 주이다. "제로"는 본 발명의 신보조 방법에서 제공된 광 조사가 마무리된 직후에 방광절제술이 실행된다는 것을 의미한다. 이것은 환자가 단지 1회만 마취되는 이점을 갖는다.
- [0043] 본 발명의 신보조 요법은 방광절제술에 앞서 1회 또는 반복적으로 실행될 수 있다, 다시 말하면, 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 6 회 실행될 수 있다.

- [0044] 본 발명의 신보조 요법은 신보조 방사선요법, 예로서 시스플라틴, 메토트렉사트, 빈블라스틴, 발루비신, 아드리아마이신, 미토마이신 C 또는 이들의 조합으로 신보조 화학요법 (방광내 서서히 주입 또는 전신 투여) 및 예로서 BCG로 신보조 면역요법 (방광내 서서히 주입 또는 전신 투여)을 비롯한 다른 신보조 요법 이전에, 동시에 또는 이후에 실행될 수 있다.
- [0045] 본 발명의 신보조 요법 이전에, 동시에 또는 이후에 실행될 수 있는 바람직한 신보조 면역요법은 항-PD-L1 항체의 이용을 포함한다. 항-PD-L1은 PD-L1로 불리는 단백질을 간접하도록 설계된 시험용 단일클론 항체이다. 항-PD-L1은 암 세포 및 종양-침윤 면역 세포에서 발현되는 PD-L1을 표적으로 하여, 이것이 T 세포의 표면 상에서 PD-1 및 B7.1에 결합하는 것을 예방한다. PD-L1을 저해함으로써, 항-PD-L1은 T 세포의 활성화를 가능하게 할 수 있고, 암 세포, 예를 들면, 방광암 세포를 효과적으로 견출하고 공격하는 그들의 능력을 복원한다.
- [0046] 본 발명의 신보조 요법 이전에, 동시에 또는 이후에 실행될 수 있는 다른 바람직한 신보조 면역요법은 항-PD-1 항체의 이용을 포함한다. 항-PD-1은 많은 암 유형, 예를 들면, 방광암에서 높은 수준으로 존재하는 PD-L1 (예정된 사멸-리간드 1) 단백질에 결합하는 시험용 단일클론 항체이다. PD-1 수용체와의 상호작용을 경쟁적으로 차단함으로써, 항-PD-1은 항암 T-세포 반응을 복원하는 것으로 생각된다.
- [0047] 따라서, 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체는 면역 세포 (구체적으로 킬러 T 세포) 및 암 세포 사이에 동일한 상호작용 기전의 상이한 성분을 표적으로 하지만, 유사한 치료 효과를 갖는다: 항-PD-L1 항체는 암 세포에서 발현된 PD-L1 (예정된 사멸 리간드-1)을 표적으로 하고, 반면 항-PD-1 항체는 이러한 기전의 다른 절반, PD-1 (예정된 사멸 수용체-1)을 표적으로 하는데, 이것은 킬러 T 세포에서 발현된다.
- [0048] 두 번째 양상에서, 본 발명은 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법을 제공하고, 상기 요법은 a) 상기 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 서서히 주입하고 상기 방광의 내부를 광에 노출시키고, 그리고 b) 상기 환자의 방광 내로 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체를 포함하는 조성물을 서서히 주입하는 것을 포함한다.
- [0049] 대안적 두 번째 양상에서, 본 발명은 a) 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물 및 b) 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체를 포함하는 조성물을 제공하고, 이들은 각각, 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법에서 이용되고, 상기 신보조 요법은 상기 환자의 방광 내로 a)를 서서히 주입하고 상기 방광의 내부를 광에 노출시키고, 그리고 상기 환자의 방광 내로 b)를 서서히 주입하는 것을 포함한다.
- [0050] 본 발명의 두 번째 양상의 구체예 및 바람직한 구체예는 본 발명의 첫 번째 양상의 맥락에서 설명된 것들이다.
- [0051] 바람직한 항-PD-L1 항체는 Roche에 의한 것들, 바람직하게는 MPDL3280A이다. 상기 바람직한 항-PD-L1 항체는 WO 2010/077634, WO 2013/019906 및 WO 2013/181452에서 설명되는데, 이들의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다.
- [0052] 바람직한 항-PD-1 항체는 Merck에 의한 것들, 바람직하게는 펜브로리주맙 (키트루다)이다. 이런 바람직한 항-PD-1 항체는 WO 2008/156712, WO 2009/114335 및 WO 2013/079174에서 설명되고, 이들의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다.
- [0053] 다른 바람직한 항-PD-1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의한 것들, 바람직하게는 니볼루맙 (옵디보)이다. 이런 바람직한 항-PD-1 항체는 WO 2004/004771에서 설명되는데, 이의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다.
- [0054] 본 발명에 따른 신보조 요법은 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체로 신보조 요법 이전에, 차후에 또는 이후에 실행될 수 있다.
- [0055] 이런 항체는 WO 2010/077634, WO 2013/019906 및 WO 2013/181452 (항-PD-L1 항체의 경우)에서, 또는 WO 2004/004771, WO 2008/156712, WO 2009/114335 및 WO 2013/079174 (항-PD-1 항체의 경우)에서 설명된 바와 같이 제형화되고 투여될 수 있다, 다시 말하면, 비경구 (가령, 피하) 또는 정맥내 투여에 적합한 제제로 제형화될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 이런 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체는 바람직하게는 액체 조성물로서 방광 내로 서서히 주입되기 위해 제형화된다. 바람직한 액체 조성물은 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체의 용액 또는 혼탁액이다, 다시 말하면, 더욱 바람직하게는 액체 담체에서 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체를 포함한다. 바람직한 액체 담체는 물 또는 수성 용액, 가장 바람직하게는 수성 완충액이다.
- [0056] 바람직한 구체예에서, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체는 동결건조된 형태로 제공되고, 그리고 이용에

앞서, 액체 담체에서, 바람직하게는 물 또는 수성 용액에서, 가장 바람직하게는 수성 완충액에서 재구성된다.

[0057] 액체 조성물이 물을 포함하면, 상기 조성물의 pH는 바람직하게는 4.5 내지 7.5의 범위에 있다.

[0058] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 신보조 요법에서 이용을 위한 조성물은 치료 효과량의 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체를 포함한다. 이런 치료 효과량은 1회 이상의 서서히 주입으로 방광 내로 투여될 수 있다. 본 발명을 위해, 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체의 치료 효과량은 최소한 주요 치료, 다시 말하면, 방광질제술과 함께 치료적 처치를 달성하는데 충분한 양이다. 다른 신보조 치료는 본 발명의 신보조 요법, 예를 들면, 신보조 방사선요법, 신보조 화학요법 또는 신보조 면역요법과 함께 실행될 수 있다.

[0059] 방광질제술 후, 환자는 예로서, 시스플라틴, 메토트렉사트, 빈블라스틴, 아드리아마이신, 켐시타빈, 독소루비신, 에피루비신, 시클로포스파미드 또는 이들의 조합으로 보조 화학요법을 제공받을 수 있다. 대안으로 또는 거기에 더하여, 환자는 예로서, 항-PD-L1 항체로 보조 면역요법을 제공받을 수 있다.

[0060] 세 번째 양상에서, 본 발명은 방광질제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법에서 이용을 위한 a) 혼실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 b) 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체를 포함하는 조성물을 제공하고, 상기 신보조 요법은 상기 환자의 방광 내로 상기 조성물의 서서히 주입 및 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것을 포함한다.

[0061] 대안적 세 번째 양상에서, 본 발명은 방광질제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법을 제공하고, 상기 요법은 상기 환자의 방광 내로 a) 혼실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 b) 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체를 포함하는 조성물을 서서히 주입하고 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것을 포함한다.

[0062] 본 발명의 세 번째 양상의 구체예 및 바람직한 구체예는 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 양상의 맥락에서 설명된 것들이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 본 발명의 다양한 구체예는 다음과 같다:

[0064] 구체예 1: 방광질제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법에서 이용을 위한 혼실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물, 상기 요법은 상기 조성물을 상기 환자의 방광 내로 서서히 주입하고, 그리고 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것을 포함한다.

[0065] 구체예 2: 구체예 1에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광암은 근육 침습성 방광암 (MIBC)이다.

[0066] 구체예 3: 구체예 1에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광암은 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)이다.

[0067] 구체예 4: 구체예 3에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광암은 진행의 높은 위험을 갖는 NMIBC이다.

[0068] 구체예 5: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 HAL의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0069] 구체예 6: 구체예 5에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 HAL의 염산염 염을 포함한다.

[0070] 구체예 7: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 조성물의 전체 중량의 중량으로 0.1 내지 5 %의 범위에서 HAL 또는 당량 농도의 HAL의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0071] 구체예 8: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 반고체 조성물 또는 액체 조성물이다.

[0072] 구체예 9: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 액체 담체, 바람직하게는 물, 수성 용액 또는 수성 완충액, 바람직하게는 인산염 완충액을 포함하는 액체 조성물이다.

[0073] 구체예 10: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 인산염 완충액에서 0.2%의 농도에서 혼실 5-ALA 에스테르 염산염을 포함하는 액체 조성물이다.

[0074] 구체예 11: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 카테터를 통해 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 약 20 분 내지 약 3 시간 동안 방광 내에 남아 있다.

- [0075] 구체예 12: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광 내로 조성물의 서서히 주입됨으로부터 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 1 시간이 경과하도록 허용된다.
- [0076] 구체예 13: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광의 내부는 백색광 및/또는 청색광 및/또는 적색광에 노출된다.
- [0077] 구체예 14: 구체예 13에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 방광의 내부는 백색광, 그 이후에 청색광에 노출된다.
- [0078] 구체예 15: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 신보조 요법 및 방광절제술 사이에 시간은 제로 내지 6 주이다.
- [0079] 구체예 16: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 신보조 요법은 다른 신보조 요법 이전에, 동시에 또는 이후에 실행된다.
- [0080] 구체예 17: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체를 더욱 포함한다.
- [0081] 구체예 18: 구체예 17에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 항-PD-L1 항체를 포함한다.
- [0082] 구체예 19: 구체예 17에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 항-PD-1 항체를 포함한다.
- [0083] 구체예 20: 구체예 17에 따른 이용을 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체를 포함한다.
- [0084] 구체예 21: 방광절제술이 예정된 방광암 환자에서 방광암에 대한 신보조 요법, 상기 요법은 상기 환자의 방광 내로 헥실 5-ALA 에스테르 (HAL) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 서서히 주입하고, 그리고 상기 방광의 내부를 광에 노출시키는 것을 포함한다.
- [0085] 구체예 22: 구체예 21에 따른 신보조 요법, 여기서 방광암은 근육 침습성 방광암 (MIBC)이다.
- [0086] 구체예 23: 구체예 21에 따른 신보조 요법, 여기서 방광암은 비-근육 침습성 방광암 (NMIBC)이다.
- [0087] 구체예 24: 구체예 23에 따른 신보조 요법, 여기서 방광암은 진행의 높은 위험을 갖는 NMIBC이다.
- [0088] 구체예 25: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 HAL의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0089] 구체예 26: 구체예 25에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 HAL의 염산염 염을 포함한다.
- [0090] 구체예 27: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 조성물의 전체 중량의 중량으로 0.1 내지 5 %의 범위에서 HAL 또는 당량 농도의 HAL의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0091] 구체예 28: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 반고체 조성물 또는 액체 조성물이다.
- [0092] 구체예 29: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 액체 담체, 바람직하게는 물, 수성 용액 또는 수성 완충액, 바람직하게는 인산염 완충액을 포함하는 액체 조성물이다.
- [0093] 구체예 30: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소칼륨, 염화나트륨, 염화수소산, 수산화나트륨 및 물을 포함하는 수성 인산염 완충액에서 0.2%의 농도에서 헥실 5-ALA 에스테르 염산염을 포함하는 액체 조성물이다.
- [0094] 구체예 31: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 카테터를 통해 방광 내로 서서히 주입되고, 그리고 약 20 분 내지 약 3 시간 동안 방광 내에 남아 있다.
- [0095] 구체예 32: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 방광 내로 조성물의 서서히 주입됨으로부터 방광의 내부를 광에 노출시키는 것의 시작까지 최소한 1 시간이 경과하도록 허용된다.
- [0096] 구체예 33: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 방광의 내부는 백색광 및/또는 청색광 및/또는 적색광에 노출된다.
- [0097] 구체예 34: 구체예 33에 따른 신보조 요법, 여기서 방광의 내부는 백색광, 그 이후에 청색광에 노출된다.

- [0098] 구체예 35: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 신보조 요법 및 방광절제술 사이에 시간은 제로 내지 6 주이다.
- [0099] 구체예 36: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 신보조 요법은 다른 신보조 요법 이전에, 동시에 또는 이후에 실행된다.
- [0100] 구체예 37: 선행하는 구체예 중에서 한 가지에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 항-PD-L1 항체 및/또는 항-PD-1 항체를 더욱 포함한다.
- [0101] 구체예 38: 구체예 37에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 항-PD-L1 항체를 포함한다.
- [0102] 구체예 39: 구체예 37에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 항-PD-1 항체를 포함한다.
- [0103] 구체예 40: 구체예 37에 따른 신보조 요법, 여기서 상기 조성물은 항-PD-L1 항체 및 항-PD-1 항체를 포함한다.