

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第6995755号
(P6995755)

(45)発行日 令和4年1月17日(2022.1.17)

(24)登録日 令和3年12月17日(2021.12.17)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/22	(2006.01)	A 6 1 K	31/22
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	41/00	(2020.01)	A 6 1 K	41/00
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10

請求項の数 12 (全30頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2018-532037(P2018-532037)
(86)(22)出願日	平成28年12月19日(2016.12.19)
(65)公表番号	特表2019-501161(P2019-501161 A)
(43)公表日	平成31年1月17日(2019.1.17)
(86)国際出願番号	PCT/EP2016/081809
(87)国際公開番号	WO2017/103285
(87)国際公開日	平成29年6月22日(2017.6.22)
審査請求日	令和1年12月18日(2019.12.18)
(31)優先権主張番号	15200938.7
(32)優先日	平成27年12月17日(2015.12.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)

(73)特許権者	511152474 フォトキュア エイエスエイ ノルウェー、エヌ - 0 2 7 5 オスロー 、ホフスヴェイエン 4
(74)代理人	110001070 特許業務法人 S S I N P A T
(72)発明者	ヘストダル、クジエティル ノルウェー 0 2 8 2 オスロ、フェケ ローセン 8 ビー
(72)発明者	ゴードル、アスラック ノルウェー 0 3 7 2 オスロ、ガステ ッドファイエン 7 7
審査官	濱田 光浩

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 膀胱癌に対する光線力学的療法 (P D T) の方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光線力学的療法による膀胱癌の治療に使用するためのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む水溶液組成物であって、前記組成物中の H A L の濃度が、全重量の 0 . 1 ~ 5 重量%であり、前記組成物が、そのような治療に必要な患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、 $1 . 5 \sim 12 . 5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光に曝露され、前記青色光が、 $0 . 2 \sim 15 . 0 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される、水溶液組成物。

【請求項 2】

前記膀胱内部が、 $2 . 5 \sim 7 . 0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光に曝露され、前記青色光が、好ましくは $0 . 3 \sim 8 . 0 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記膀胱内部が、 $3 . 0 \sim 22 . 0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光にさらに曝露され、前記白色光が、好ましくは $0 . 4 \sim 26 . 5 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、緩衝水溶液である H A L またはその薬学的に許容可能な塩を含む溶液であり、より好ましくは、リン酸緩衝液である H A L またはその薬学的に許容可能な塩を含む溶液である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記組成物の pH が、4.5 ~ 7.5 の範囲であり、好ましくは、5.7 ~ 7.2 の範囲である、請求項 4 に記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、リン酸二ナトリウム二水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む緩衝水溶液である 2 mg / ml の H A L 塩酸塩溶液である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

前記膀胱内部が、最初に白色光に曝露され、次いで青色光に曝露される、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 8】

青色光膀胱鏡が、前記青色光または前記青色光及び白色光を提供するための光源として使用され、好ましくは、前記青色光膀胱鏡が、市販の青色光膀胱鏡である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記膀胱内部が、2 ~ 20 分の期間、青色光に、または青色光及び白色光に曝露される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

前記光線力学的療法が、アジュバント療法、またはネオアジュバント療法であり、好ましくは、膀胱癌の経尿道的切除、または膀胱摘除術に対するアジュバント療法、またはネオアジュバント療法である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

20

【請求項 11】

前記アジュバント療法、またはネオアジュバント療法が、化学療法及び免疫療法、好ましくは B C G 治療から選択される他のアジュバント療法またはネオアジュバント療法に取って代わるか、または部分的に取って変わる、請求項 10 に記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

前記患者が B C G 不応患者である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法 (P D T) の方法、及び膀胱癌の治療におけるアジュバント療法またはネオアジュバント療法としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

膀胱癌は、世界で 9 番目に多い癌の診断であり、毎年 33 万件以上の新規症例があり、年に 13 万件超の死亡例がある。いずれの時点においても、270 万人が膀胱癌の病歴を有している。

【0003】

膀胱癌の診断は、膀胱の膀胱鏡による検査 (膀胱鏡検査) 及び切除された組織の組織学的評価に最終的に依存する。一般に、膀胱鏡検査は、最初は可撓性の装置を用いて、診察室で行われる。膀胱癌の初期診断において、70% の症例が筋層非浸潤性膀胱癌 (N M I B C) として診断され、約 30% の症例が筋層浸潤性膀胱癌 (M I B C) として診断されている。

40

【0004】

膀胱鏡検査中に膀胱腫瘍が検出された場合、患者は、経尿道的切除術 (T U R)、すなわち膀胱が尿道経由で視覚化され、腫瘍及び病変が切除される手術を受ける。N M I B C の場合、そのような切除術は、完全に腫瘍を除去する。M I B C の場合、そのような切除は、対症療法的な性質を有する。腫瘍の切除とは別に、T U R は、切除された腫瘍 / 腫瘍生検の検査に基づく病理学者による膀胱癌の正確な組織学的診断を可能にするために実施さ

50

れる。

【 0 0 0 5 】

標準的な処置として、膀胱鏡検査及びTURは、白色光を用いて行われる。しかしながら、白色光の使用は、存在するが見えない病変の見逃しを招く可能性があるので、PDD（光線力学的診断）がこのような処置においてしばしば使用される。一般的に、PDDは、対象領域への光増感剤またはその前駆体（すなわち「感光剤」）の投与を含む。光増感剤またはその前駆体は、細胞内へと取り込まれ、そこで、光増感剤の前駆体が、活性増感剤へと転換される。対象領域の適切な波長の光へ曝露の後、光増感剤は励起され、その基底状態への緩和の際に、蛍光を生じ、検出される。

【 0 0 0 6 】

ヘキシル5 - ALAエステル（ヘキサアミノレプリネート、HAL）及びその塩は、そのような感光剤である。HALは、好ましくは、例えば腫瘍細胞のような急速に増殖する細胞に浸透し、そこで、光増感剤及び蛍光化合物であるプロトポルフィリンIX（PpIX）のようなポルフィリン類へと変換される。その後、青色光照射下で、ポルフィリンは赤色光を放出し、これにより腫瘍の特異的かつ正確な可視化を可能にする。Hexvix（登録商標）、米国に及びカナダにおいてCysview（登録商標）（Photocure ASA / Photocure Inc / Ipsen SA）は、HALを含む市販の承認診断薬である。白色光に加えて、Hexvix（登録商標）は、膀胱鏡検査及びTUR手術の膀胱癌の光線力学的検出において、青色光と共に使用される（例えば、Cysview（登録商標）、Highlights of Prescribing Information、2011を参照）。そのような光線力学的検出は、膀胱癌の全体的な管理、すなわちこの状態の診断及び治療の重要な部分となっている（例えば、Thomas et al., Urology 68, Supplement, 2006, 206を参照）。

【 0 0 0 7 】

NMIBCの患者において、HAL誘導型膀胱鏡検査及びTURは、乳頭状腫瘍と扁平上皮内癌（CIS）の病変の両方の検出を向上させたが、後者は白色光単独では検出が困難である。NMIBCの患者における膀胱癌のHAL誘導型TURは、そのような手術後の残存腫瘍率をさらに低下させ、白色光TUR単独と比較して、より優れた無再発生存（RFS）率及び長いRFS期間をもたらした（Rink et al., Eur Urol 4（64）, 2013, 624を参照）。膀胱癌のHAL誘導型TURを実施した患者における、より優れたRFS率は、他では検出されなかった腫瘍の検出率及び切除の改善によるものであると考えられている（Burger et al., Eur Urol 5（64）, 2013, 846 - 854）。NMIBCに関する既存の欧州のガイドライン及びいくつかの専門家グループの合意声明では、NMIBCの管理の様々な状況においてHAL誘導型TURの使用を推奨しており、一部は、初期のTURにおいて全てのNMIBCの患者におけるその使用さえも推奨している（Witjes et al., Eur Urol 1 66）、2014、863）。

【 0 0 0 8 】

TUR中の全ての腫瘍病変の検出、及びMIBCの患者における膀胱内の残存腫瘍率は問題ではなく、膀胱はその全体が除去される。したがって、MIBCの患者におけるTURは、通常、白色光単独で行われ、そのようなTURでのHAL誘導型を使用するガイドラインの推奨はない。しかし、HAL誘導型TURは、膀胱摘除術を受けた患者における無再発生存にも影響を与えらると思われる：膀胱摘除術を受けた268人の継続患者において、膀胱摘除前の患者がHAL誘導型TURを受けたかどうか、またはTURが白色光単独で実施されたかどうかについて遡及的に調査された。カプラン・マイヤー法を使用して、無再発生存（RFS）率及び全生存（OS）率を推定した。HAL誘導型TURを受けた患者における3年無再発生存率は69.8%であり、白色光TUR単独を受けた患者においては58.2%であった。HAL誘導型TURを受けた患者における3年全生存率は65.0%であり、そして白色光TUR単独を受けた患者においては56.6%であった。これらの結果は、MIBCの患者における膀胱摘除術後において、HAL誘導型TURが

10

20

30

40

50

、RFSの向上と関連していることを示す(Gakis et al, Urology Vol. 82, Issue 3, Supplement, 2013, Unmoderated Posters, UP. 046)。

【0009】

PDDとしてのPDTは、対象領域への光増感剤またはその前駆体(すなわち「感光剤」)の投与を含む。PDTの治療効果は、光毒性反応に基づく:光増感剤またはその前駆体は、細胞内へと取り込まれ、そこで、光増感剤の前駆体が、活性な光増感剤へと転換される。好適な波長の光への関心領域の曝露の際、光増感剤は、基底一重項状態から励起一重項状態に励起される。その後、項間交差を経て、より安定な励起三重項状態になる。基底三重項状態を有する組織中に存在する少数の化学種の1つは、酸素分子である。光増感剤及び酸素分子が近接しているとき、光増感剤をその基底一重項状態に緩和し、励起一重項状態の酸素分子を生成することを可能にするエネルギー移動が起こり得る。一重項酸素は非常に積極的な化学種であり、近くの生体分子と急速に反応する。最終的に、それらの反応は、細胞、すなわち癌細胞を殺滅する。

10

【0010】

PDTは、以前に膀胱癌の治療として提案されており、そのような治療の有効性及び安全性を調査するための臨床研究が行われてきた。

【0011】

Berger et al, Urol 2003, 61(2), 338-341は、PDTを膀胱癌患者において一次治療として使用している。前駆体5-アミノレブリン酸(5-ALA)を溶液として膀胱に注入した。PDTを、レーザシステムによる赤外線(633nm)、及び膀胱内部全体が同一の光照射量を確実に受けるように膀胱の中央に配置されたプローブによって実施した。30J/cm²及び50J/cm²の光照射量を16~32分の期間(平均照射時間21分)にわたって提供した。前述の光照射量において、平均フルエンス率(光照射量を時間[s]で割って計算される)は、23.8及び39.7mW/cm²であった。全ての患者において刺激性泌尿器症状の形態の副作用が生じ、13%の患者において、2週間より前にこれらの症状が解消しなかった。

20

【0012】

Waidelich et al, Urol 2003, 61(2), 332-337もまた、5-ALAを使用した、キセノン球からの白色光による照射を選択した。光は、膀胱鏡の作業チャンネルに挿入されたガラスファイバを介して膀胱に伝達された。経尿道灌注カテーテルに基づく処置のために特別に設計されたバルーンカテーテルでの補助によって、ファイバの先端のセンタリングを実施した。ファイバの先端までの位置を超音波で監視した。PDTを全身麻酔下で実施し、60~150分にわたって100J/cm²の光照射量(すなわち11.1~27.7mW/cm²のフルエンス率)を提供した。治療された12人の患者のうち、全ての患者が頻尿及び尿意切迫感を訴え、医学的治療を受けた。7人の患者において、症状は1週間以内に治まったが、5人の患者において、それらは3週間持続した。

30

【0013】

Skyrme et al, BJU Int 2005, 95(5), 1206-1210は、マイトマイシンによる膀胱内化学療法に対するアジュバント膀胱癌治療としてPDTを使用した。マイトマイシン治療に続いて、膀胱鏡の作業チャンネルに挿入されたディフューザを先端に付けたレーザファイバを介して膀胱内に伝達される赤色レーザ光照射(635nm)によって、全身麻酔または脊髄麻酔下において5-ALAのPDTを実施した。しかしながら、センタリングは難易度が高いことが判明し、超音波による視覚化が困難であることが判明し、ファイバ先端と膀胱壁との間に減圧も接触もないことを確実にするために治療を5分間隔で中断する必要があった。この治療のために、10、15、及び25J/cm²の光照射量が、18mW/cm²のフルエンス率で提供された。25J/cm²の光照射量は、副作用の観点から、この療法の耐容性の上限であると考えられた。

40

【0014】

50

HALもまた、膀胱癌のPDTにおいて使用されてきた。Bader et al., Urol. Oncol. Seminars and Original Investigations 31, 2013, 1178 - 1183は、HAL (8mM及び16mM) 溶液を使用し、膀胱鏡の作業チャンネルに挿入されたガラスファイバを介して膀胱に透過させたキセノン球からの白色光の照射を実施した。患者は、6週間ごとに3回の全身麻酔下で実施するHALのPDTを受けた。100 J/cm²の光照射量が提供されたが、一部の患者は、第1の治療において25 J/cm²、第2の治療において50 J/cm²、第3の治療において100 J/cm²を受けた。これらの患者はまた、全身麻酔の代わりに局所麻酔を受けた。照射は52 ~ 100分の期間にわたって実施され、すなわち光照射量と照射時間から算出されるフルエンス率の範囲が、4 mW/cm² (25 J/cm²で100分間) ~ 32 mW/cm² (100 J/cm²で52分間) であった。各々のPDT処置の前に標準的なHALのTURを実施し、この時点で観察された全ての乳頭腫瘍をPDTの前に切除した。PDT後、膀胱を青色光によって再度検査した。17人の患者 (約88%) において、128例の副作用が報告され、4人 (23.5%) の患者において7例の重篤な副作用が報告され、そのうちの2例がPDTに関連すると考えられた。含まれる17人の患者のうち、9人が6ヶ月において無腫瘍であり (52.9%)、4人が9ヶ月において無腫瘍であり (23.5%)、2人が21ヶ月で無腫瘍であった (11.8%)。

【0015】

上述の方法の欠点は、PDTを実施するために市販されていない特別に設計された装置が必要であることである。さらに、光ファイバの使用及び前記光ファイバの先端を膀胱の中心に配置することは複雑で煩雑であり、ファイバ先端の位置を超音波検査によって確認する必要があるか、またはPDT処置を中断して、ファイバの先端が依然として中心にあり、損傷を起こす可能性のある膀胱壁への接触がないことを確実にする必要がある。さらに、使用されるPDTのパラメータによっては副作用が頻繁に発生し、解消するまでに時間がかかることがある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

したがって、膀胱癌の光線力学的療法の新規かつ改善された方法に対する必要性が存在する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

第1の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、そのような治療が必要な患者の膀胱へのヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、1.5 ~ 12.5 mW/cm²のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。第1の好ましい実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、そのような治療が必要な患者の膀胱へのヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、1.5 ~ 12.5 mW/cm²のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含み、前記青色光が、0.2 ~ 15 J/cm²の光照射量で提供される、方法を提供する。

【0018】

代替的な第1の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法における使用のためのヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物はそのような治療が必要な患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、1.5 ~ 12.5 mW/cm²のフルエンス率を有する青色光に曝露される、組成物を提供する。好ましい代替的な第1の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法における使用のためのヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物はそのような治療が必要な患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、1.5 ~ 12.5 mW/cm²

のフルエンス率を有する青色光に曝露され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される、組成物を提供する。

【0019】

この理論に拘束されることを望まないが、本発明による光線力学的療法は、異なるレベルの膀胱癌に影響を及ぼすようである：本発明の方法がTURと共に実施される場合、上述のような光毒性反応のために、残存腫瘍細胞、すなわち、TURの間に除去されない腫瘍細胞、及び/または再付着した腫瘍細胞、すなわちTURの間に脱着したが、不十分な洗浄により膀胱内に残存している腫瘍細胞は殺滅される。一方で、本発明による光線力学的療法は患者の免疫系を刺激して、膀胱癌と闘うと考えられる。本願の実施例3を参照されたい。本発明による光線力学的療法は、市販の装置によって実施することができ（以下を参照されたい）、ほんのわずかで一過性の有害事象のみで非常に良好に耐容される（Fradet et al., J. Urol., 2007, 178, 68-73を参照）。

10

【0020】

本発明の文脈において、膀胱癌は、筋層浸潤性膀胱癌（MIBC）または筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）のいずれかである。第1の実施形態の文脈において、膀胱癌は好ましくはNMIBCであり、乳頭腫瘍及び平坦病変（上皮内癌、CIS）として現れる。

【0021】

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

【0022】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、例えば、安全性、生物学的利用率、及び耐容性に関連する要求に好適であり、かつそれを満たす塩を指す（例えば、P. H. Stahl et al. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002を参照）。

20

【0023】

ヘキシル5 - ALAエステルの合成は、当該技術分野において既知である。例えば、参照によりその全ての内容を本明細書に組み入れるWO96/28412に記載されるように、それを調製してもよい。要約すると、ヘキシル5 - ALAエステルは、例えば酸のような触媒の存在下における5 - ALAのヘキサノールとの反応により調製することができる。さらに、ヘキシル5 - ALAエステル塩酸塩は、例えば、Hexvix（登録商標）（例えばPhotocure ASA）、またはCysview（登録商標）（例えばPhotocure Inc.）の形態で市販される。

30

【0024】

本発明における使用のためのヘキシル5 - ALAエステルは好ましくは、薬学的に許容可能な塩の形態である。そのような塩は好ましくは、薬学的に許容可能な有機または無機の酸を有する酸付加塩である。好適な酸は、例えば、塩酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、スルホン酸、及びスルホン酸誘導体を含み、ALAエステル及び後者の酸の塩は、参照によりその全ての内容を本明細書に組み入れるWO2005/092838に記載される。好ましい酸は、塩酸、HClである。塩形成のための合成手順は、当該技術分野において慣用的であり、例えばWO2005/092838に記載される。

40

【0025】

本発明における使用のための組成物中のHALの濃度は、組成物の全重量の0.1 ~ 5重量%の範囲またはHALの薬学的に許容可能な塩の当量濃度であり、好ましくは0.15 ~ 3.5%であり、最も好ましくは0.17%であり、これは例えば、0.2%のHAL塩酸塩（8 mM）に相当する。

【0026】

本発明における使用のための組成物は、薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または安定剤を含んでもよい。本発明における使用のための組成物は、好ましくは液体組成物であり、より好ましくは懸濁液であり、またはさらにより好ましくは、液体担体中のHAL溶液で

50

ある。好ましい液体担体は、水または水溶液であり、最も好ましい液体担体は、緩衝水溶液である。

【 0 0 2 7 】

好ましい実施形態において、本発明における使用のための組成物は、H A L水溶液であり、最も好ましくは、好ましくはリン酸緩衝液である緩衝水溶液中のH A L溶液である。特に好ましい実施形態において、本発明における使用のための組成物は、リン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含むリン酸緩衝水溶液を液体担体として含む。

【 0 0 2 8 】

好ましい実施形態において、H A Lまたはその薬学的に許容可能な塩は凍結乾燥形態で提供され、使用前に液体担体、好ましくは水または水溶液、最も好ましくは緩衝水溶液中で再構成される。

10

【 0 0 2 9 】

本発明における使用のための組成物が水を含む液体組成物である場合、前記組成物のp Hは好ましくは、4 . 5 ~ 7 . 5の範囲であり、より好ましくは、5 . 7 ~ 7 . 2の範囲のp Hである。

【 0 0 3 0 】

特に好ましい実施形態において、本発明の使用のための組成物は、H e x v i x（登録商標）、すなわちリン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む緩衝水溶液中のH A L塩酸塩溶液（2 m g / m l ; 8 m M）である。

20

【 0 0 3 1 】

膀胱内に注入される組成物の量は、膀胱の容量及びサイズによって変動し得る。一般的に、かつH e x v i x（登録商標）の使用において見られるように、0 . 2 %のH A L塩酸塩（8 m M）を含む組成物の約5 0 m lの容量が好適かつ十分である。

【 0 0 3 2 】

本発明における使用のための組成物は好ましくは、カテーテルを介して空の膀胱に注入され、約2 0分~約3時間、より好ましくは約3 0分~約2時間、最も好ましくは約1時間以上、膀胱内に放置される。膀胱内部を光に曝露する前に、膀胱を空にする。患者が約1時間組成物を保持することができない場合、組成物の膀胱への注入から膀胱内部の光への曝露の開始まで少なくとも約1時間経過するようにすべきである。

30

【 0 0 3 3 】

好ましい実施形態において、H e x v i x（登録商標）が、カテーテルを介して膀胱へと注入され、膀胱内に約1時間放置される。次いで、膀胱内部を光に曝露する前に膀胱を空にする。患者が約一時間組成物を保持することができない場合、H e x v i x（登録商標）の注入から膀胱内部の光への曝露の開始まで少なくとも約1時間経過するようにされる。

【 0 0 3 4 】

本発明の方法において、膀胱内部が、1 . 5 ~ 1 2 . 5 m W / c m²のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。好ましい実施形態において、膀胱内部は、2 . 5 ~ 7 . 0 m W / c m²、例えば、5 . 5、6 . 0、もしくは6 . 5 m W / c m²、または5 . 5 ~ 8 . 5 m W / c m²、例えば6 . 0、6 . 5、7 . 0、7 . 5、もしくは8 . 0 m W / c m²のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。

40

【 0 0 3 5 】

好ましい本発明の方法において、膀胱内部は、1 . 5 ~ 1 2 . 5 m W / c m²のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記青色光は、0 . 2 ~ 1 5 J / c m²の光照射量で提供される。より好ましい実施形態において、膀胱内部は、1 . 5 ~ 1 2 . 5 m W / c m²、のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記青色光が0 . 3 ~ 8 . 0 J / c m²、例えば6 . 5、7 . 0、または7 . 5 J / c m²の光照射量で提供される。

【 0 0 3 6 】

さらに別の好ましい実施形態において、膀胱内部は、2 . 5 ~ 7 . 0 m W / c m²、例え

50

ば 5.5、6.0、もしくは 6.5 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光、または 5.5 ~ 8.5 mW/cm²、例えば 6.0、6.5、7.0、7.5、もしくは 8.0 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記青色光が、0.2 ~ 15 J/cm² の光照射量で提供される。より好ましい実施形態において、膀胱内部は、2.5 ~ 7.0 mW/cm²、例えば 5.5、6.0、もしくは 6.5 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光、または 5.5 ~ 8.5 mW/cm²、例えば 6.0、6.5、7.0、7.5、もしくは 8.0 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記青色光が、0.7 ~ 10.2 J/cm² の光照射量で提供される。別のより好ましい実施形態において、膀胱内部は、2.5 ~ 7.0 mW/cm²、例えば 5.5、6.0、もしくは 6.5 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光、または 5.5 ~ 8.5 mW/cm²、例えば 6.0、6.5、7.0、7.5、もしくは 8.0 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記青色光が、0.3 ~ 8.0 J/cm²、例えば 6.5、7.0、または 7.5 J/cm² の光照射量で提供される。

10

【0037】

さらに別の好ましい実施形態において、膀胱内部は、2.5 ~ 7.0 mW/cm²、例えば 5.5、6.0、または 6.5 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記青色光が 0.3 ~ 8.0 J/cm²、例えば 6.5、7.0、または 7.5 J/cm² の光照射量で提供される。さらに別の好ましい実施形態において、膀胱内部は、5.5 ~ 8.5 mW/cm²、例えば 6.0、6.5、7.0、7.5、または 8.0 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記青色光が 0.7 ~ 10.2 J/cm² の光照射量で提供される。

20

【0038】

別の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、そのような治療が必要な患者の膀胱へのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、3.0 ~ 22.0 mW/cm² のフルエンス率を有する白色光、及び 1.5 ~ 12.5 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。好ましい実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、そのような治療が必要な患者の膀胱へのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、3.0 ~ 22.0 mW/cm² のフルエンス率を有する白色光、及び 1.5 ~ 12.5 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含み、前記白色光が、0.4 ~ 26.5 J/cm² の光照射量で提供され、前記青色光が 0.2 ~ 15 J/cm² の光照射量である、方法を提供する。

30

【0039】

代替的な実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法における使用のためのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物がそのような治療が必要な患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、3.0 ~ 22.0 mW/cm² のフルエンス率を有する白色光、及び 1.5 ~ 12.5 mW/cm² を有する青色光に曝露される、組成物を提供する。好ましい代替的な実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法における使用のためのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物がそのような治療が必要な患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、3.0 ~ 22.0 mW/cm² のフルエンス率を有する白色光、及び 1.5 ~ 12.5 mW/cm² のフルエンス率を有する青色光に曝露され、前記白色光が、0.4 ~ 26.5 J/cm² の光照射量で提供され、前記青色光が、0.2 ~ 15 J/cm² の光照射量で提供される、組成物を提供する。

40

【0040】

好ましい実施形態において、膀胱内部は、5.0 ~ 12.5 mW/cm²、例えば 7.0、9.0、または 11.0 mW/cm² のフルエンス率を有する白色光、及び 2.5 ~ 7.0 mW/cm²、例えば 5.5、6.0、または 6.5 mW/cm² のフルエンス率を有

50

する青色光へと曝露される。

【0041】

さらに好ましい実施形態において、膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記青色光が、 $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 、または 7.5 J/cm^2 の光照射量で提供され、前記白色光が、 $0.6 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 10.0 、 11.5 、または 13.0 J/cm^2 の光照射量で提供される。

【0042】

一般的に、照射、すなわち膀胱内部の青色光または白色光及び青色光への曝露は、 $2 \sim 20$ 分の期間実施される。

【0043】

膀胱内部の光への曝露のために、青色光、すなわち約 $360 \text{ nm} \sim$ 約 450 nm の波長が使用される。別の実施形態において、白色光、すなわち、約 $350 \text{ nm} \sim$ 約 700 nm の波長の可視光、及び青色光、すなわち約 $360 \text{ nm} \sim$ 約 450 nm の波長が使用される。青色光と白色光の両方の曝露に関して、膀胱内部は、最初に白色光、次いで青色光に曝露されてもよく、またはその逆であってもよい。好ましい実施形態において、膀胱内部は、最初に白色光、次いで青色光に曝露される。

【0044】

光源はランプまたはレーザであってよい。好ましい実施形態において、(例えば、Karl Storz、Olympus、Richard Wolf から)市販される硬性または軟性の青色光膀胱鏡が、本発明の光線力学的療法の方法において光源として使用される。そのような青色光膀胱鏡は、白色光と青色光の両方の照射を可能にし、本発明の方法においてそのような膀胱鏡を使用するために、光ファイバまたはディフューザの先端のような修正を一切必要としない。市販の膀胱鏡は、例えば白色光を発するキセノンアークランプのようなランプと、例えば青色光以外の全ての他の波長を遮断するフィルタシステムのような青色光を提供する手段とを備える。

【0045】

第2の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、患者の膀胱への、緩衝水溶液中のHAL塩酸塩溶液の注入と、前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。好ましい第2の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。別の好ましい第2の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい第2の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量である。

【0046】

第2の実施形態及び全ての好ましい第2の実施形態において、溶液は 2 mg/ml のHAL塩酸塩を含む。青色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第2の実施形態において、好ましく使用される。さらに、白色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第2の実施形態において、好ましく使用される。また、青色光に関するフルエンス率及び/または光照射量と、白色光に関するフルエンス率及び/または光照射量の好ましい組み合わせは、以前に開示されており、この第2の実施形態において、好ましく使用される。

【0047】

第3の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、患

10

20

30

40

50

者の膀胱への、緩衝水溶液中のH A L塩酸塩溶液の注入と、前記膀胱内部の、 $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、もしくは 6.5 mW/cm^2 、または $5.5 \sim 8.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 6.0 、 6.5 、 7.0 、 7.5 、もしくは 8.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。好ましい第3の実施形態において、前記青色光は、 $0.7 \sim 10.2 \text{ J/cm}^2$ または $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 もしくは 7.5 J/cm^2 の光照射量で提供される。別の好ましい第3の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.6 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 10.0 、 11.5 、または 13.5 J/cm^2 の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 、または 7.5 J/cm^2 の光照射量である。

【0048】

第3の実施形態及び全ての好ましい第3の実施形態において、溶液は 2 mg/ml のH A L塩酸塩を含む。青色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第3の実施形態において、好ましく使用される。さらに、白色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第3の実施形態において、好ましく使用される。また、青色光に関するフルエンス率及び/または光照射量と、白色光に関するフルエンス率及び/または光照射量の好ましい組み合わせは、以前に開示されており、この第3の実施形態において、好ましく使用される。

【0049】

第4の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、患者の膀胱への、リン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む緩衝水溶液中のH A L塩酸塩溶液の注入と、前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。好ましい第4の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。別の好ましい第4の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい第4の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量である。

【0050】

第4の実施形態及び全ての好ましい第4の実施形態において、溶液は 2 mg/ml のH A L塩酸塩を含む。青色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第4の実施形態において、好ましく使用される。さらに、白色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第4の実施形態において、好ましく使用される。また、青色光に関するフルエンス率及び/または光照射量と、白色光に関するフルエンス率及び/または光照射量の好ましい組み合わせは、以前に開示されており、この第4の実施形態において、好ましく使用される。

【0051】

第5の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、患者の膀胱への、リン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む緩衝水溶液中のH A L塩酸塩溶液の注入と、前記膀胱内部の、 $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、もしくは 6.5 mW/cm^2 、

10

20

30

40

50

cm^2 、または $5.5 \sim 8.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 6.0 、 6.5 、 7.0 、 7.5 、もしくは 8.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。好ましい第5の実施形態において、前記青色光は、 $0.7 \sim 10.2 \text{ J/cm}^2$ または $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 もしくは 7.5 J/cm^2 の光照射量で提供される。別の好ましい第5の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい第5の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.6 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 10.0 、 11.5 、または 13.5 J/cm^2 の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 、または 7.5 J/cm^2 の光照射量である。

【0052】

第5の実施形態及び全ての好ましい第5の実施形態において、溶液は 2 mg/ml の H A L 塩酸塩を含む。青色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第5の実施形態において、好ましく使用される。さらに、白色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第5の実施形態において、好ましく使用される。また、青色光に関するフルエンス率及び/または光照射量と、白色光に関するフルエンス率及び/または光照射量の好ましい組み合わせは、以前に開示されており、この第5の実施形態において、好ましく使用される。

【0053】

第6の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、患者の膀胱への、緩衝水溶液中の H A L 塩酸塩溶液の注入と、前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含み、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される、方法を提供する。好ましい第6の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量である。

【0054】

第6の実施形態及び好ましい第6の実施形態において、溶液は 2 mg/ml の H A L 塩酸塩を含む。青色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第6の実施形態において、好ましく使用される。さらに、白色光に関する好ましいフルエンス率及び/または光照射量は、以前に開示されており、この第6の実施形態において、好ましく使用される。また、青色光に関するフルエンス率及び/または光照射量と、白色光に関するフルエンス率及び/または光照射量の好ましい組み合わせは、以前に開示されており、この第6の実施形態において、好ましく使用される。

【0055】

第7の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、患者の膀胱への、緩衝水溶液中の H A L 塩酸塩溶液の注入と、前記膀胱内部の、 $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、もしくは 6.5 mW/cm^2 、または $5.5 \sim 8.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 6.0 、 6.5 、 7.0 、 7.5 、もしくは 8.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含み、前記青色光が、 $0.7 \sim 10.2 \text{ J/cm}^2$ または $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 もしくは 7.5 J/cm^2 の光照射量で提供される、方法を提供する。好ましい第7の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前

記白色光が、 $0.6 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 10.0 、 11.5 、または 13.5 J/cm^2 の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 、または 7.5 J/cm^2 の光照射量である。

【0056】

第7の実施形態及び好ましい第7の実施形態において、溶液は 2 mg/ml の H A L 塩酸塩を含む。青色光に関する好ましいフルエンス率及び／または光照射量は、以前に開示されており、この第7の実施形態において、好ましく使用される。さらに、白色光に関する好ましいフルエンス率及び／または光照射量は、以前に開示されており、この第7の実施形態において、好ましく使用される。また、青色光に関するフルエンス率及び／または光照射量と、白色光に関するフルエンス率及び／または光照射量の好ましい組み合わせは、以前に開示されており、この第7の実施形態において、好ましく使用される。

10

【0057】

第8の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、患者の膀胱への、リン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む緩衝水溶液中の H A L 塩酸塩溶液の注入と、前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含み、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される、方法を提供する。好ましい第8の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量である。

20

【0058】

第8の実施形態及び好ましい第8の実施形態において、溶液は 2 mg/ml の H A L 塩酸塩を含む。青色光に関する好ましいフルエンス率及び／または光照射量は、以前に開示されており、この第8の実施形態において、好ましく使用される。さらに、白色光に関する好ましいフルエンス率及び／または光照射量は、以前に開示されており、この第8の実施形態において、好ましく使用される。また、青色光に関するフルエンス率及び／または光照射量と、白色光に関するフルエンス率及び／または光照射量の好ましい組み合わせは、以前に開示されており、この第8の実施形態において、好ましく使用される。

【0059】

30

第9の実施形態において、本発明は、膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、患者の膀胱への、リン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む緩衝水溶液中の H A L 塩酸塩溶液の注入と、前記膀胱内部の、 $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、もしくは 6.5 mW/cm^2 、または $5.5 \sim 8.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 6.0 、 6.5 、 7.0 、 7.5 、もしくは 8.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含み、前記青色光が、 $0.7 \sim 10.2 \text{ J/cm}^2$ または $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 、もしくは 7.5 J/cm^2 の光照射量で提供される、方法を提供する。好ましい第9の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.6 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 10.0 、 11.5 、または 13.5 J/cm^2 の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 、または 7.5 J/cm^2 の光照射量である。

40

【0060】

第9の実施形態及び好ましい第9の実施形態において、溶液は 2 mg/ml の H A L 塩酸塩を含む。青色光に関する好ましいフルエンス率及び／または光照射量は、以前に開示されており、この第9の実施形態において、好ましく使用される。さらに、白色光に関する好ましいフルエンス率及び／または光照射量は、以前に開示されており、この第9の実施形態において、好ましく使用される。また、青色光に関するフルエンス率及び／または光

50

照射量と、白色光に関するフルエンス率及び／または光照射量の好ましい組み合わせは、以前に開示されており、この第9の実施形態において、好ましく使用される。

【0061】

前記第2から第9の実施形態において、光源は好ましくは、青色光の照射を可能にするか、または青色光及び白色光の照射のためのものである、市販の青色光の膀胱鏡である。

【0062】

前記第2から第9の実施形態において、前記HAL塩酸塩溶液は、カテーテルを介して膀胱へと注入され、好ましくは膀胱内に約1時間放置される。好ましい第2から第9の実施形態において、膀胱内部を光に曝露する前に膀胱を空にする。患者が約1時間組成物を保持することができない場合、溶液の注入から膀胱内部の光への曝露の開始まで少なくとも約1時間経過するようにされる。

10

【0063】

本発明による膀胱癌に対する光線力学的療法の方法は、独立型の膀胱癌治療として使用することができる。代替的に、それは、膀胱癌の治療におけるアジュバント療法として、すなわち、膀胱癌に対する、一次／主治療に加えて使用することができる。

【0064】

したがって、第10の実施形態において、本発明は、膀胱癌を治療する方法であって、光線力学的療法の方法がアジュバント療法として使用され、前記光線力学的療法の方法が患者の膀胱へのヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。好ましい第10の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。別の好ましい第10の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい第10の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量である。

20

【0065】

第11の実施形態において、本発明は、膀胱癌を治療する方法であって、光線力学的療法の方法がアジュバント療法として使用され、前記光線力学的療法の方法が患者の膀胱へのヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、 $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、もしくは 6.5 mW/cm^2 、または $5.5 \sim 8.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 6.0 、 6.5 、 7.0 、 7.5 、もしくは 8.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。好ましい第11の実施形態において、前記青色光は、 $0.7 \sim 10.2 \text{ J/cm}^2$ または $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 もしくは 7.5 J/cm^2 の光照射量で提供される。別の好ましい第11の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい第11の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または 11.0 mW/cm^2 のフルエンス率を有する白色と、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW/cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または 6.5 mW/cm^2 のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.6 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 10.0 、 11.5 、または 13.5 J/cm^2 の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.3 \sim 8.0 \text{ J/cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 、または 7.5 J/cm^2 の光照射量である。

30

40

【0066】

代替的な第10の実施形態において、本発明は、膀胱癌を治療する方法における使用のた

50

めのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、光線力学的療法の方法が、アジュバント療法として使用され、前記光線力学的療法の方法が、そのような治療が必要な患者の膀胱への組成物の注入と、前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ を有する青色光への曝露とを含む、組成物を提供する。好ましい代替的な第 10 の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される。別の好ましい代替的な第 10 の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい代替的な第 10 の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量である。

10

【0067】

代替的な第 11 の実施形態において、本発明は、膀胱癌を治療する方法における使用のためのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、光線力学的療法の方法が、アジュバント療法として使用され、前記光線力学的療法の方法が、そのような治療が必要な患者の膀胱への組成物の注入と、前記膀胱内部の、 $2.5 \sim 7.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、もしくは $6.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、または $5.5 \sim 8.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、例えば 6.0 、 6.5 、 7.0 、 7.5 、もしくは $8.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、組成物を提供する。好ましい代替的な第 11 の実施形態において、前記青色光は、 $0.7 \sim 10.2 \text{ J} / \text{cm}^2$ または $0.3 \sim 8.0 \text{ J} / \text{cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 もしくは $7.5 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される。別の好ましい代替的な第 11 の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または $11.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または $6.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい代替的な第 11 の実施形態において、前記膀胱内部は、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、例えば 7.0 、 9.0 、または $11.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $2.5 \sim 7.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ 、例えば 5.5 、 6.0 、または $6.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.6 \sim 15.0 \text{ J} / \text{cm}^2$ 、例えば 10.0 、 11.5 、または $13.5 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.3 \sim 8.0 \text{ J} / \text{cm}^2$ 、例えば 6.5 、 7.0 、または $7.5 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量である。

20

30

【0068】

好ましい第 10 または第 11 の実施形態において、または好ましい代替的な第 10 または第 11 の実施形態において、本方法における使用のための組成物は、H A L 水溶液であり、最も好ましくは、好ましくはリン酸緩衝液である緩衝水溶液中の H A L 溶液である。特に好ましい実施形態において、本方法における使用のための組成物は、リン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む水性リン酸緩衝水溶液を液体担体として含む。

40

【0069】

前記第 10 または第 11 の実施形態において、または前記好ましい代替的な第 10 または第 11 の実施形態において、膀胱癌は N M I B C または M I B C であってよい。

【0070】

通常、N M I B C に対して、主治療は、T U R、すなわち、膀胱が尿道を介して視覚化され、腫瘍及び病変が切除される処置である。T U R は、しばしば免疫療法及び / または化学療法が後に続く。

【0071】

本発明の光線力学的療法の方法は、好ましくは、そのような治療の必要な患者、すなわち、N M I B C と診断された患者または N M I B C を有する疑いのある患者における T U R

50

に対するアジュバント療法として実施される。

【0072】

本発明のアジュバント療法は、TURと同時に、またはTURの後に実施してもよい。同時に実施されるとき、NMIBCを治療する方法は、それゆえに、そのような治療を必要とする患者の膀胱へのヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入、目視検査のための白色光への前記膀胱内部の曝露、次いで蛍光検出及び病変の治療のための青色光への転換により開始してもよい。次いで、前記病変は、例えば白色光の下で切除される。切除の完全性は、青色光の使用によって監視される。前記方法において、膀胱内部が、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。好ましい実施形態において、前記白色光は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する。好ましい実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。さらに好ましい実施形態において、前記白色光は、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。照射/光曝露は、2 (小さい及び/または数少ない病変のため) \sim 20分 (大きい及び/または多数の病変のため) の期間実施される。

10

【0073】

したがって、第12の実施形態において、本発明は、アジュバント療法とNMIBCの経尿道的切除を同時に実施することによるNMIBCの治療方法を提供し、前記方法は、a) ヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の、そのようなNMIBCの治療を必要とする患者の膀胱への注入と、b) 前記膀胱内部の、目視検査のための白色光への曝露、後に続く、前記内部の、蛍光検出及び病変の治療のための青色光への曝露と、c) 前記病変の切除と、d) 前記内部を残存するNMIBCの蛍光検出のための青色光に曝露させることによる切除の完全性の任意の監視とを含み、青色光が $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する。

20

【0074】

好ましい第12の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射/光曝露は、2 (小さい及び/または数少ない病変のため) \sim 20分 (大きい及び/または多数の病変のため) の期間実施される。

【0075】

さらに好ましい第12の実施形態において、本発明は、アジュバント療法とNMIBCの経尿道的切除を同時に実施することによるNMIBCの治療方法を提供し、前記方法は、a) ヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の、そのようなNMIBCの治療を必要とする患者の膀胱への注入と、b) 前記膀胱内部の、目視検査のための白色光への曝露、後に続く、前記内部の、蛍光検出及び病変の治療のための青色光への曝露と、c) 前記病変の切除と、d) 前記内部を、残存するNMIBCの蛍光検出のための青色光に曝露させることによる切除の完全性の任意の監視とを含み、白色光が $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有し、青色光が $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する。

30

【0076】

よりさらに好ましい実施形態において、前記白色光は、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射/光曝露は、2 (小さい及び/または数少ない病変のため) \sim 20分 (大きい及び/または多数の病変のため) の期間実施される。

40

【0077】

NMIBCを治療する方法の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第1～第11の実施形態は、上述され、この第12の実施形態において使用することができる。

【0078】

代替的な第12の実施形態において、本発明は、アジュバント療法とNMIBCの経尿道的切除を同時に実施することによるNMIBCの治療方法における使用のための、ヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供し

50

、 a) 前記組成物は、そのような N M I B C の治療を必要とする患者の膀胱へと注入され、 b) 前記膀胱内部が、目視検査のための白色光に曝露され、前記内部の、蛍光検出及び病変の治療のための青色光への曝露が後に続き、 c) 前記病変が切除され、 d) 前記内部を、残存する N M I B C の蛍光検出のための青色光に曝露させることによって切除の完全性が任意に監視され、青色光が $1.5 \sim 12.5 \text{ mW / cm}^2$ のフルエンス率を有する。

【 0 0 7 9 】

好ましい代替的な第 1 2 の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J / cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射 / 光曝露は、 2 (小さい及び / または数少ない病変のため) ~ 20 分 (大きい及び / または多数の病変のため) の期間実施される。

【 0 0 8 0 】

さらに好ましい代替的な第 1 2 の実施形態において、本発明は、 N M I B C の治療方法における使用のための、ヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供し、 N M I B C の治療方法はアジュバント療法と N M I B C の経尿道的切除を同時に実施することによるものであり、 a) 前記組成物は、そのような N M I B C の治療を必要とする患者の膀胱へと注入され、 b) 前記膀胱内部が、目視検査のための白色光に曝露され、前記内部の、蛍光検出及び病変の治療のための青色光への曝露が後に続き、 c) 前記病変が切除され、 d) 前記内部を、残存する N M I B C の蛍光検出のための青色光に曝露させることによって切除の完全性が任意に監視され、白色光が $3.0 \sim 22.0 \text{ mW / cm}^2$ のフルエンス率を有し、青色光が $1.5 \sim 12.5 \text{ mW / cm}^2$ のフルエンス率を有する。

【 0 0 8 1 】

よりさらに好ましい第 1 2 の実施形態において、前記白色光は、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J / cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J / cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射 / 光曝露は、 2 (小さい及び / または数少ない病変のため) ~ 20 分 (大きい及び / または多数の病変のため) の期間実施される。

【 0 0 8 2 】

N M I B C を治療する方法における使用のための、 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第 1 \sim 第 1 1 の実施形態は上述され、この代替的な第 1 2 の実施形態において使用することができる。

【 0 0 8 3 】

T U R の後に実施されるとき、 N M I B C を治療するためのアジュバント療法は、 T U R を受けた患者の膀胱へのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入、及び前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW / cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露により開始してもよい。

【 0 0 8 4 】

したがって、第 1 3 の実施形態において、本発明は、 N M I B C を治療するためのアジュバント療法であって、 T U R を受けた患者の膀胱へのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW / cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、アジュバント療法を提供する。

【 0 0 8 5 】

好ましい第 1 3 の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J / cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射 / 光曝露は、 2 (小さい及び / または数少ない病変のため) ~ 20 分 (大きい及び / または多数の病変のため) の期間実施される。

【 0 0 8 6 】

さらに好ましい第 1 3 の実施形態において、本発明は、 N M I B C を治療するためのアジュバント療法であって、 T U R を受けた患者の膀胱へのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW / cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW / cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光、及び

10

20

30

40

50

2のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、アジュバント療法を提供する。

【0087】

よりさらに好ましい第13の実施形態において、前記白色光は、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射/光曝露は、2（小さい及び/または数少ない病変のため）～20分（大きい及び/または多数の病変のため）の期間実施される。

【0088】

NMIBCを治療する方法の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第1～第11の実施形態は、上述され、この第13の実施形態において使用することができる。

【0089】

代替的な第13の実施形態において、本発明は、NMIBCを治療するためのアジュバント療法における使用のためのヘキシル5-A LAエステル（HAL）またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物がTURを受けた患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光に曝露される、組成物を提供する。

【0090】

好ましい代替的な第13の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射/光曝露は、2（小さい及び/または数少ない病変のため）～20分（大きい及び/または多数の病変のため）の期間実施される。

【0091】

さらに好ましい代替的な第13の実施形態において、本発明は、NMIBCを治療するためのアジュバント療法における使用のためのヘキシル5-A LAエステル（HAL）またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物がTURを受けた患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光に曝露される、組成物を提供する。

【0092】

よりさらに好ましい代替的な第13の実施形態において、前記白色光は、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射/光曝露は、2（小さい及び/または数少ない病変のため）～20分（大きい及び/または多数の病変のため）の期間実施される。

【0093】

このNMIBCに対するアジュバント療法における使用のための、5-A LAエステル（HAL）またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第1～第11の実施形態は上述され、この代替的な第13の実施形態において使用することができる。

【0094】

本発明によるNMIBCを治療する方法は、1回、または繰り返して、例えば2回以上、例えば3、4、5、または6回、例えば4日間から4週間、例えば1、2、または3週間の治療間の期間において実施することができる。

【0095】

本発明によるNMIBCに対するアジュバント療法は、1回、または繰り返して、例えば2回以上、例えば3、4、5、または6回、例えば4日間から4週間、例えば1、2、または3週間の治療間の期間において、TURと共に、例えばTURの後または単独のいずれかで実施することができる。

【0096】

本発明のNMIBCを治療するためのアジュバント療法は、例えば、シスプラチン、メトトレキセート、ビンブラスチン、バルルピシン、アドリアマイシンまたはマイトマイシンCのようなNMIBCのための好適な化学療法剤の全身または膀胱内投与のような化学療法と共に、及び/または、抗癌ワクチンの全身投与またはカルメット・ゲラン桿菌（BC

10

20

30

40

50

G) の膀胱内投与のような、NMIBCのための好適な免疫療法剤と共に使用することができる。

【0097】

代替的に、本発明によるNMIBCを治療するためのアジュバント療法は、化学療法及び／または免疫療法のような他のアジュバント療法に取って代わってもよい、または部分的に取って代わってもよい。好ましい実施形態において、本発明によるアジュバント療法は、例えばマイトマイシン及び／またはBCGのような膀胱内投与される他のアジュバント療法に取って代わるか、または部分的に取って代わる。特に好ましい実施形態において、本発明によるNMIBCを治療するためのアジュバント療法は、BCGに部分的にまたは完全に取って代わる。BCG治療は通常、NMIBCの経尿道的切除の数週間後に開始し、6週間の間、週に1回施される。本発明によるアジュバント療法は、そのようなBCG治療の1、2、3、4、5回または6回全てに取って代わってもよい。

10

【0098】

NMIBCの患者の40%までは、膀胱内BCG治療が失敗するであろう。大部分の低悪性度NMIBCは再発する傾向があるが、ほとんど進行しない。これらの患者における膀胱内BCG治療後の失敗は、通常は表面的で低悪性度であり、そのような患者は、繰り返されるBCG、BCGに加えてサイトカイン、膀胱内化学療法、熱化学療法または新しい免疫療法様式を含む膀胱内投与計画で処置することができる。対極的に、高リスクT1膀胱癌及び／または上皮内癌におけるBCGへの応答の失敗は、それらの腫瘍がしばしば筋肉浸潤に進行する可能性を有するため、より問題が多い。これらの場合において、根治的膀胱摘除術がBCG失敗の後の主力として残される。したがって、BCG不応の膀胱癌患者のための新しい治療的選択肢を見出す必要があり、本発明によるNMIBCを治療するためのアジュバント療法は、この必要性を満たす。

20

【0099】

本発明によるアジュバント療法によってBCGに完全に取って代わることは、好ましくは、BCG不応のNMIBC患者、すなわち、BCG療法が、所望の治療成功をもたらさなかった患者において使用される。

【0100】

したがって、第14の実施形態において、本発明は、BCG不応患者においてNMIBCを治療するためのアジュバント療法であって、BCG不応患者の膀胱へのヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、1.5~12.5mW/cm²のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、アジュバント療法を提供する。

30

【0101】

好ましい第14の実施形態において、前記青色光は、0.2~15.0J/cm²の光照射量で提供される。好ましくは、照射/光曝露は、2(小さい及び/または数少ない病変のため)~20分(大きい及び/または多数の病変のため)の期間実施される。

【0102】

さらに好ましい第14の実施形態において、本発明は、BCG不応患者においてNMIBCを治療するためのアジュバント療法であって、BCG不応患者の膀胱へのヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、3.0~22.0mW/cm²のフルエンス率を有する白色光、及び1.5~12.5mW/cm²のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、アジュバント療法を提供する。

40

【0103】

よりさらに好ましい第14の実施形態において、前記白色光は、0.4~26.5J/cm²の光照射量で提供され、前記青色光は、0.2~15.0J/cm²の光照射量で提供される。好ましくは、照射/光曝露は、2(小さい及び/または数少ない病変のため)~20分(大きい及び/または多数の病変のため)の期間実施される。

【0104】

50

B C G 不応患者において N M I B C を治療するためのアジュバント療法の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第 1 ~ 第 11 の実施形態は、上述され、この第 14 の実施形態において使用することができる。

【0105】

代替的な第 14 の実施形態において、本発明は、B C G 不応患者において N M I B C を治療するためのアジュバント療法における使用のためのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物が B C G 不応患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光に曝露される、組成物を提供する。

【0106】

好ましい代替的な第 14 の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射 / 光曝露は、2 (小さい及び / または数少ない病変のため) ~ 20 分 (大きい及び / または多数の病変のため) の期間実施される。

【0107】

さらに好ましい代替的な第 14 の実施形態において、本発明は、B C G 不応患者において N M I B C を治療するためのアジュバント療法における使用のためのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物が B C G 不応患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光に曝露される、組成物を提供する。

【0108】

よりさらに好ましい代替的な第 14 の実施形態において、前記白色光は、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される。好ましくは、照射 / 光曝露は、2 (小さい及び / または数少ない病変のため) ~ 20 分 (大きい及び / または多数の病変のため) の期間実施される。

【0109】

この B C G 不応患者において N M I B C を治療するためのアジュバント療法における使用のための、5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第 1 ~ 第 11 の実施形態は上述され、この好ましい代替的な第 14 の実施形態において使用することができる。

【0110】

M I B C の患者にとって、主治療は根治的膀胱摘除術、すなわち膀胱及び隣接する器官、すなわち男性の前立腺及び精嚢、ならびに女性の子宮及び付属器の除去であり、局所リンパ節の切開を含む。

【0111】

膀胱切除術はまた、進行のリスクが高い N M I B C の患者、すなわち、複数の再発高悪性度腫瘍もしくは高悪性度 T1 腫瘍または同時発生の上皮内癌 (C I S) を伴う高悪性度の腫瘍を有する患者においても推奨されている。さらに、膀胱摘除術は、B C G 免疫療法を受けたが、そのような治療が失敗した N M I B C の患者において推奨されている。

【0112】

本発明の光線力学的療法の方法は、膀胱摘除術に対するネオアジュバント療法として、すなわち、そのような膀胱摘除術の前に、そのような治療を必要とする患者、すなわち M I B C と診断された患者において実施される。

【0113】

したがって、第 15 の実施形態において、本発明は、膀胱摘除術の前の M I B C を治療するためのネオアジュバント療法の方法であって、a) 前記治療が必要な患者の膀胱へのヘキシル 5 - A L A エステル (H A L) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、b) 前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法を提供する。

【0114】

好ましい第15の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。別の好ましい第15の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい第15の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量である。

【0115】

このMIBCを治療するためのネオアジュバント療法の方法の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第1～第11の実施形態は、上述され、この第15の実施形態において使用することができる。

10

【0116】

代替的な第14の実施形態において、本発明は、MIBCを治療するためのネオアジュバント療法の方法における使用のためのヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記方法が、a)前記治療が必要な患者の膀胱への組成物の注入と、b)前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ を有する青色光への曝露とを含む、組成物を提供する。

【0117】

好ましい代替的な第15の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。別の好ましい代替的な第15の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい代替的な第15の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量である。

20

【0118】

このMIBCを治療するためのネオアジュバント療法の方法における使用のための、5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第1～第11の実施形態は上述され、この代替的な第15の実施形態において使用することができる。

30

【0119】

したがって、第16の実施形態において、本発明は、MIBCを治療する方法を提供し、前記方法がa)ネオアジュバント療法と、b)後に続く膀胱摘除術とを含み、MIBCを治療する方法が、a)前記治療が必要な患者の膀胱へのヘキシル5-ALAエステル(HAL)またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、 $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光への曝露とb)膀胱摘除術の実施とを含む。

【0120】

40

好ましい第16の実施形態において、前記青色光は、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供される。別の好ましい第16の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい第15の実施形態において、前記膀胱内部は、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光、及び $1.5 \sim 12.5 \text{ mW/cm}^2$ のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J/cm}^2$ の光照射量で提供され、前記青色光が、 $0.2 \sim 15.0 \text{ J/cm}^2$ の光照射量である。

【0121】

このMIBCを治療する方法の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第1～第

50

11の実施形態は、上述され、この第16の実施形態において使用することができる。

【0122】

代替的な第16の実施形態において、本発明は、MIBCを治療する方法における使用のためのヘキシル5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記方法がa)ネオアジュバント療法と、b)後に続く膀胱摘除術とを含み、MIBCを治療する方法が、a)前記治療が必要な患者の膀胱への組成物の注入と、前記膀胱内部の、1.5 ~ 12.5 mW / cm²のフルエンス率を有する青色光への曝露とb)膀胱摘除術の実施とを含む、組成物を提供する。

【0123】

好ましい代替的な第16の実施形態において、前記青色光は、0.2 ~ 15.0 J / cm²の光照射量で提供される。別の好ましい第16の実施形態において、前記膀胱内部は、3.0 ~ 22.0 mW / cm²のフルエンス率を有する白色光、及び1.5 ~ 12.5 mW / cm²のフルエンス率を有する青色光へと曝露される。さらに別の好ましい第15の実施形態において、前記膀胱内部は、3.0 ~ 22.0 mW / cm²のフルエンス率を有する白色光、及び1.5 ~ 12.5 mW / cm²のフルエンス率を有する青色光へと曝露され、前記白色光が、0.4 ~ 26.5 J / cm²の光照射量で提供され、前記青色光が、0.2 ~ 15.0 J / cm²の光照射量である。

【0124】

このMIBCを治療する方法における使用のための、5 - ALAエステル (HAL) またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の様々な実施形態及び好ましい実施形態、すなわち第1 ~ 第11の実施形態は上述され、この代替的な第16の実施形態において使用することができる。

【0125】

上述の本発明のネオアジュバント療法と膀胱摘除術の間の期間は、変動し得るが、好ましくはゼロ ~ 6週間であり、例えば、ゼロから4、3、2または1週間である。「ゼロ」は、膀胱摘除術がネオアジュバント療法の直後すなわち、膀胱内部の光照射 / 光曝露が終了した直後に実施されることを意味する。

【0126】

ネオアジュバント療法は、膀胱摘除術の前に繰り返して、例えば2回以上、例えば3、4、5、または6回、例えば4日間から4週間、例えば1、2、または3週間の治療間の期間において実施することができる。

【0127】

ネオアジュバント療法は、ネオアジュバント放射線療法及び / またはネオアジュバント化学療法と組み合わせて実施することができる。

【0128】

根治的膀胱切除術は、MIBC治療の基準療法であり、特定のタイプのNMIBC患者に推奨されているが、患者の約50%の5年生存率を提供するのみである。これらの不十分な結果を改善するために、1980年代よりネオアジュバント療法の使用が調査されている。

【0129】

ネオアジュバント放射線療法が使用されており、放射線療法後に癌のステージを下げるには約4 ~ 6週間かかる。しかしながら、局所進行性膀胱癌患者における90日を超える手術の遅延は、膀胱外疾患における有意な増加を引き起こすことが示されている (81対52%)。手術可能なMIBCに対するネオアジュバント放射線療法が生存を増加させることを裏付けるデータが存在しないため、ネオアジュバント放射線療法は、現在の欧州のガイドラインによるとMIBCに推奨されていない。

【0130】

ネオアジュバント化学療法は、微小転移性疾患の負担が低いと予想される最も早い時点で化学療法が行われること、化学療法の耐容性が、膀胱摘出後よりもむしろ膀胱摘除術前においてより良好であると予想されること、ならびに微小転移性疾患を有すると仮定される

10

20

30

40

50

患者がネオアジュバント療法に応答する可能性があり、主に陰性のリンパ節状態及び陰性の切除縁によって決定される好ましい病的状態を明らかにする可能性があることを含む、多くの利点を有している。ネオアジュバントシスプラチン含有化学療法は、生存率を有意に改善すること（5年生存率において5%の絶対的改善）が示されている。しかしながら、上述のように、遅延した膀胱摘除術は、化学療法に感受性ではない患者における結果を損なう可能性があり、かつ一般的に、術前貧血及び神経障害は、膀胱摘除術の前にネオアジュバント化学療法を受けている患者においてより一般的である。MIBCに関する現在の欧州のガイドラインは、「ネオアジュバント化学療法は、患者の選択、現在の外科技術の発展、及び現在の化学療法の組み合わせに関する制限を有する」と主張する。したがって、膀胱摘除術を実施する必要がある膀胱癌患者のためのネオアジュバント療法の改善の余地が存在する。

10

【0131】

吐き気、嘔吐、疲労、貧血、上皮細胞の損傷、腸の不快感／胃腸ストレス、腎毒性、神経毒性、腫脹、免疫系の低下及び不妊症が公知かつ一般的な副作用である、ネオアジュバント放射線療法、（ネオ）アジュバント化学療法、及び（ネオ）アジュバント免疫療法と比較して、本発明の方法によるアジュバント療法またはネオアジュバント療法は、いくつかの利点を有する。これとは対照的に、HAL（Hexvix（登録商標）/Cysview（登録商標）の形態）について最も報告された副作用は、一過性で軽度から中等度であった。Hexvix（登録商標）/Cysview（登録商標）の臨床研究において最も頻繁に報告された副作用は、2.4%の患者で報告される膀胱痙攣、1.8%での排尿障害、1.7%での膀胱痛、及び1.7%の患者での血尿であった。

20

【0132】

さらに、HALは、例えばシスプラチンのような化学療法剤と比較して非常に好ましい代謝プロファイルを有する。HALは、生体自身のヘム生合成経路に干渉し、かつ光活性ポルフィリン、特にヘム合成の最後の間体であるプロトポルフィリンIX（PpIX）の蓄積を導く。そのような光活性ポルフィリンは生体に天然に存在する化合物であるため、分解されたヘムを分解（代謝）及び排泄するための「天然プロセス」が生体内に存在する。

【実施例】

【0133】

実施例1

30

同所性ラット膀胱腫瘍モデル

Francois, et al, J. Urol. 190(2), 2013, 731-736に記載されるように、体重150~175gのFischerラットのメスにおいて表面膀胱腫瘍を確立し、ラット膀胱癌細胞株を得た。動物は、腫瘍細胞播種の5日後に実験で利用した。

【0134】

ラットの膀胱におけるPDT

凍結乾燥HAL（Hexvix（登録商標）粉末）を、最終濃度が2mg/ml（8mM）となるようにPBSに溶解した。0.5mlの溶液をラットの膀胱に注入し、約1時間膀胱内に放置した。HAL溶液の排出後、0.5mlのPBSを膀胱へ注入し、円筒形ディフューザ（1×5mm）モデルRD05/500/800（Medlight, Ecu-blens, Switzerland）を備えたファイバに結合されている401nmの波長の光を放出する170mW ModlightレーザモデルML 6500-405を膀胱の中央位置に配置し、3.5~7.0mW/cm²のフルエンス率の青色光を膀胱全体に照射した。ラットは、4.0J/cm²（フルエンス率3.5mW/cm²）または7.5J/cm²（フルエンス率7.0mW/cm²）の青色光の光照射量を受けた。

40

【0135】

対照として、Hexvixを注入せず、上述のフルエンス率／光照射量で青色光のみの照射が実施された。

【0136】

50

P D T 後の手順

ラットは照射の 48 時間後に過量のペントバルビタールによって安楽死させた。膀胱をホルムアルデヒド (4%) で満たし、動物から取り出し、ホルムアルデヒド (4%) が入ったバイアルに移し、最低 4 時間おいた。次いで、膀胱を顕微鏡を見ながら 4 分割し、48 時間固定した。エタノール及びキシレンの濃度勾配による脱水を異なるサイクルで実施した、膀胱組織をパラフィンに包埋した。パラフィン包埋切片を 5 μ m に切断し、ヘマトキシリン・エオシン染色により染色した。

【0137】

結果

対照群における動物の膀胱 ($n = 2$ の各々のフルエンス率 / 光照射量) は、炎症を示さなかった (P D T 効果の指標) が、持続性及び絨毛膜浸潤性腫瘍については、フルエンス率 / 光照射量の両方を示した。

10

【0138】

3.5 mW / cm^2 / 4 J / cm^2 群 ($n = 2$) における 1 の動物 (50%) の膀胱は、炎症、持続性及び絨毛膜浸潤性腫瘍を示さず、一方で、他の動物 (50%) の膀胱における腫瘍は、よりコンパクトに見え、前記腫瘍の表面層が破壊されていた。

【0139】

7.0 mW / cm^2 / 7.5 J / cm^2 群 ($n = 2$) における動物の膀胱は、組織厚 / 炎症 (両方とも P D T 効果の指標) の増加、及び崩壊 / よりコンパクトな腫瘍組織を示した。

【0140】

20

実施例 2

H A L / 青色光群

H A L (Hexvix (登録商標)) 溶液が、カテーテルを介して患者の膀胱へと注入され、膀胱内に約 1 時間放置された。患者が約 1 時間組成物を保持することができなかった場合、Hexvix (登録商標) の注入から膀胱内部の光への曝露の開始まで少なくとも約 1 時間経過するようにされた。Hexvix (登録商標) の排出後、市販の青色光膀胱鏡を膀胱に挿入し、膀胱内部を目視検査のための白色光に曝露し、後に続いて膀胱癌病変の蛍光検出のための青色光に曝露し、検出された病変を白色光下で切除し、青色光の使用によって切除の完全性を監視することによって T U R を実施した。青色光は、1.5 ~ 12.5 mW / cm^2 のフルエンス率、及び 0.2 ~ 15.0 J / cm^2 の光照射量で提供され、一方で、白色光は、3.0 ~ 22.0 mW / cm^2 のフルエンス率、及び 0.4 ~ 26.5 J / cm^2 の光照射量で提供された。

30

【0141】

切除した膀胱腫瘍を、当該技術分野に既知の方法によって処理し、培地中の適切な条件下で前記患者由来腫瘍から初代細胞培養を確立した。前記切除した膀胱腫瘍からインビトロ初代細胞培養をまったく確立することができなかった。

【0142】

H A L なし / 白色光群

市販の白色光膀胱鏡を患者の膀胱に挿入し、膀胱内部を目視検査、検出、前記病変の切除、及び切除の完全性の監視のための白色光に曝露することによって T U R を実施した。

40

【0143】

切除された膀胱腫瘍を、H A L / 青色光群におけるものと同様に処理した。そのような切除された膀胱腫瘍のインビトロ初代細胞培養を確立することができた。

【0144】

H A L / 青色光患者群において切除された膀胱腫瘍からインビトロ初代細胞培養が確立することができなかったという事実は、光毒性効果、すなわち腫瘍細胞が適用された T U R 処置において殺滅されたことを指摘する。

【0145】

実施例 3

筋層非浸潤性乳頭膀胱癌 (N M I B C) の患者において、前向き研究として、多施設でフ

50

エーズ3の無作為化比較対照試験を実施した。試験集団は551人の患者を含み、2つの群に無作為に分けられた（以下を参照）。群は、年齢、性別、人種、膀胱癌の病歴、及び以前の膀胱内治療において同様であった。

【0146】

HAL群：271人の患者。本発明の方法は次のように実施された：HAL（Hexvix（登録商標））の溶液が、カテーテルを介して患者の膀胱へと注入され、膀胱内に約1時間放置された。患者が約一時間組成物を保持することができなかった場合、Hexvix（登録商標）の注入から膀胱内部の光への曝露の開始まで少なくとも約1時間経過するようにされた。

【0147】

Hexvix（登録商標）の排出後、膀胱鏡検査を市販の膀胱鏡（青色光及び白色光）によって実施した。膀胱内部は、最初に白色光に曝露されて目視検査され、膀胱内の癌病変を検出するための青色光への曝露が後に続いた。検出された病変の経尿道的切除（TUR）は、白色光下で実施され、切除の完全性を青色光の下で調査した。

【0148】

白色光群：280人の患者。白色光単独での膀胱癌の膀胱鏡検査及びTUR、HALなし。組織学的に確認されたTaまたはT1病変を有する両方の群からの患者を、3、6、及び9ヶ月の後に白色光膀胱鏡検査によって追跡した。9ヶ月の追跡期間における全ての腫瘍再発が組織学的に確認された。

【0149】

白色光群と本発明によるHAL群の患者における腫瘍再発の比較

9ヶ月追跡期間において腫瘍再発が、白色光群において280人中157人の患者（56.1％）で、HAL群において271人中128人の患者（47.2％）で観察された。腫瘍再発率における相違は統計的に有意であり、HAL群における改善された腫瘍検出及びより完全な切除によって説明されている（Stenzl et al, J Urol 184, 2010, 1907 - 1914）。

【0150】

BCG膀胱内療法を受けた／受けてない患者における腫瘍再発の比較

HAL群における50人の患者（18.5％）及び白色光群における55人の患者（19.6％）が、9か月の追跡期間においてBCG治療を受けた。BCG（カルメット・ゲラン桿菌）は、膀胱癌の治療のための免疫療法剤である。それは通常、膀胱へ繰り返し注入される。両方の患者群における腫瘍再発率が決定され、結果を表1に示す。

【0151】

【表1】

表1：群及びBCG治療による腫瘍再発率

群	BCGなし	BCGを受けた	全て
白色光 (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)

【0152】

上述のように、9ヶ月追跡期間において、白色光群において280人中157人の患者（56.1％）で、HAL群において271人中128人の患者（47.2％）で再発を確認した（表1、右コラム）。この相違は、主に、BCGを受けていない患者によってもた

らされた（白色光群における 61.8% 対 H A L 群における 49.3%）。B C G を受けた患者に対する腫瘍再発の相違は、はるかにより少なく顕著ではなかった（白色光群における 32.7% 対 H A L 群における 38.0%）。

【0153】

白色光群において、B C G を受けた患者と B C G を受けていない患者の間の再発率の相違は p 値 < 0.001 （32.7% 対 61.8%）で統計的に有意であり、B C G の膀胱癌再発の予防における B C G の有効性を実証した。

【0154】

しかしながら、H A L 群において、B C G を受けた患者と B C G を受けていない患者の間の再発率の相違が統計的に有意でない（ p 値 = 0.148、38.0% 対 49.3%）ために、B C G 治療の有効性を実証することができなかった。有意な B C G の効果のこの不存在は、主に、B C G を受けていない患者における顕著に低下した腫瘍再発率（49.3% 対 61.8%）によるものであり、この腫瘍再発における低下は、腫瘍癌再発の予防をもたらす H A L（H A L P D T 効果）の治療効果によって説明することができる可能性がある。

【0155】

B C G 及び／またはマイトマイシンの膀胱内療法を受けた／受けてない患者における腫瘍再発率の比較

マイトマイシンは、膀胱癌の治療のための化学療法剤である。それは、例えば、腫瘍細胞の膀胱壁への播種、すなわち切除中に転移した腫瘍細胞の膀胱壁への再付着を防ぐために、T U R 後に注入してもよい（単一の注入）。マイトマイシンを、H A L 群の 16 人の患者（5.9%）、及び白色光群の 20 人の患者（7.1%）において、T U R 後に投与した。

【0156】

両方の患者群における腫瘍再発率が決定され、結果を表 2 に示す。

【0157】

【表 2】

表 2：群ならびに B C G 及び／またはマイトマイシン療法による腫瘍再発率

群	B C G 及び／または マイトマイシンを受 けていない	B C G 及び／または マイトマイシンを受 けている	全て
白色光 (n = 280)	63.1% (130/206)	36.5% (27/74)	56.1% (157/280)
H A L (n = 271)	49.0% (101/206)	41.5% (27/65)	47.2% (128/271)

【0158】

白色光群において、B C G 及び／またはマイトマイシンを受けた患者と B C G 及び／またはマイトマイシンを受けていない患者との間の再発率の相違は p - 値 < 0.001 （36.5% 対 63.1%）で統計的に有意であり、B C G の膀胱癌再発の予防における B C G 及び／またはマイトマイシンの有効性を実証した。

【0159】

しかしながら、H A L 群において、B C G 及び／またはマイトマイシンを受けた患者と B C G 及び／またはマイトマイシンを受けていない患者の間の再発率の相違が統計的に有意でない（ p 値 = 0.291、41.5% 対 49.0%）ために、これらの治療の有効性を実証することができなかった。有意な B C G 及び／またはマイトマイシン治療の効果の

不存在は、主に、ＢＣＧ及び／またはマイトマイシンを受けていない患者における顕著に低下した腫瘍再発率（４９．０％対６３．１％）によるものであり、この腫瘍再発における低下は、腫瘍癌再発の予防をもたらすＨＡＬ（ＨＡＬ ＰＤＴ効果）の治療効果によって説明することができる可能性がある。

【０１６０】

本発明の様々な実施形態は、以下のとおりである：

実施形態１：膀胱癌に対する光線力学的療法の方法における使用のためのヘキシル５－ＡＬＡエステル（ＨＡＬ）またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、前記組成物が、そのような治療が必要な患者の膀胱へと注入され、前記膀胱内部が、１．５～１２．５ｍＷ／ｃｍ^２のフルエンス率を有する青色光に曝露される、組成物。

10

【０１６１】

実施形態２：前記青色光が、０．２～１５．０Ｊ／ｃｍ^２の光照射量で提供される、実施形態１に記載の使用のための組成物。

【０１６２】

実施形態３：前記膀胱内部が、２．５～７．０ｍＷ／ｃｍ^２のフルエンス率を有する青色光に曝露される、実施形態１または２に記載の使用のための組成物。

【０１６３】

実施形態４：前記青色光が、０．３～８．０Ｊ／ｃｍ^２の光照射量で提供される、実施形態３に記載の使用のための組成物。

【０１６４】

実施形態５：前記膀胱内部が、３．０～２２．０ｍＷ／ｃｍ^２のフルエンス率を有する白色光にさらに曝露される、実施形態１～４のいずれかに記載の使用のための組成物。

20

【０１６５】

実施形態６：前記白色光が、０．４～２６．５Ｊ／ｃｍ^２の光照射量で提供される、実施形態５に記載の使用のための組成物。

【０１６６】

実施形態７：前記膀胱内部が、５．０～１２．５ｍＷ／ｃｍ^２のフルエンス率を有する白色光に曝露される、実施形態５に記載の使用のための組成物。

【０１６７】

実施形態８：前記白色光が、０．６～１５．０Ｊ／ｃｍ^２の光照射量で提供される、実施形態７に記載の使用のための組成物。

30

【０１６８】

実施形態９：前記組成物が、ＨＡＬ水溶液であり、好ましくは緩衝水溶液中のＨＡＬ溶液であり、より好ましくは、リン酸緩衝液中のＨＡＬ溶液である、実施形態１～８のいずれかに記載の使用のための組成物。

【０１６９】

実施形態１０：前記組成物のｐＨが、４．５～７．５の範囲であり、好ましくは、５．７～７．２の範囲である、実施形態９に記載の使用のための組成物。

【０１７０】

実施形態１１：前記組成物が、リン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む緩衝水溶液中の２ｍｇ／ｍｌのＨＡＬ塩酸塩溶液である、実施形態１～１０のいずれかに記載の使用のための組成物。

40

【０１７１】

実施形態１２：前記膀胱内部が、最初に白色光に、次いで青色光に曝露される、実施形態５～１１のいずれかに記載の使用のための組成物。

【０１７２】

実施形態１３：青色光膀胱鏡が、青色光または前記青色光及び白色光を提供するための光源として使用される、実施形態１～１２のいずれかに記載の使用のための組成物。

【０１７３】

実施形態１４：前記青色光膀胱鏡が市販の青色光膀胱鏡である、実施形態１３に記載の使

50

用のための組成物。

【0174】

実施形態15：前記膀胱内部が、2～20分の期間、青色光または青色光及び白色光に曝露される、実施形態1～14のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0175】

実施形態16：前記光線力学的療法の方法が、アジュバント療法として使用される、膀胱癌を治療する方法における使用のための実施形態1～15のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0176】

実施形態17：前記膀胱癌がNMIBCであり、前記光線力学的療法の方法が、NMIBCの経尿道的切除と同時に実施される、実施形態16に記載の使用のための組成物。

10

【0177】

実施形態18：前記膀胱癌がNMIBCであり、前記光線力学的療法の方法が、NMIBCの経尿道的切除を受けた患者において実施される、実施形態16に記載の使用のための組成物。

【0178】

実施形態19：前記光線力学的療法の方法が、他のアジュバント療法に取って代わるか、または部分的に取って変わる、実施形態16～18に記載の使用のための組成物。

【0179】

実施形態20：前記他のアジュバント療法が、化学療法及び／または免疫療法、好ましくはBCG治療である、実施形態19に記載の使用のための組成物。

20

【0180】

実施形態21：前記光線力学的療法の方法が、BCG不応患者において実施される、実施形態19に記載の使用のための組成物。

【0181】

実施形態22：前記光線力学的療法の方法が、ネオアジュバント療法として使用される、膀胱癌を治療する方法における使用のための実施形態1～15のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0182】

実施形態23：前記膀胱癌がMIBCである、実施形態22に記載の使用のための組成物。

30

【0183】

実施形態24：前記光線力学的療法の方法が、膀胱摘除術の前に実施される、実施形態23に記載の使用のための組成物。

【0184】

実施形態25：前記膀胱摘除術が、光線力学的療法の方法の直後に実施される、実施形態24に記載の使用のための組成物。

【0185】

実施形態26：膀胱癌に対する光線力学的療法の方法であって、そのような治療が必要な患者の膀胱へのヘキシル5-A LAエステル(HAL)またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の注入と、前記膀胱内部の、1.5～12.5 mW / cm²のフルエンス率を有する青色光への曝露とを含む、方法。

40

【0186】

実施形態27：前記青色光が、0.2～15.0 J / cm²の光照射量で提供される、実施形態26に記載の方法。

【0187】

実施形態28：前記膀胱内部が、2.5～7.0 mW / cm²のフルエンス率を有する青色光に曝露される、実施形態26または27に記載の方法。

【0188】

実施形態29：前記青色光が、0.3～8.0 J / cm²の光照射量で提供される、実施形態28に記載の方法。

50

【 0 1 8 9 】

実施形態 30 : 前記膀胱内部が、 $3.0 \sim 22.0 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光にさらに曝露される、実施形態 26 ~ 29 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 0 】

実施形態 31 : 前記白色光が、 $0.4 \sim 26.5 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される、実施形態 30 に記載の方法。

【 0 1 9 1 】

実施形態 32 : 前記膀胱内部が、 $5.0 \sim 12.5 \text{ mW} / \text{cm}^2$ のフルエンス率を有する白色光に曝露される、実施形態 30 に記載の方法。

【 0 1 9 2 】

実施形態 33 : 前記白色光が、 $0.6 \sim 15.0 \text{ J} / \text{cm}^2$ の光照射量で提供される、実施形態 32 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 9 3 】

実施形態 34 : 前記組成物が、H A L 水溶液であり、好ましくは緩衝水溶液中の H A L 溶液であり、より好ましくは、リン酸緩衝液中の H A L 溶液である、実施形態 26 ~ 33 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 4 】

実施形態 35 : 前記組成物の p H が、 $4.5 \sim 7.5$ の範囲であり、好ましくは、 $5.7 \sim 7.2$ の範囲である、実施形態 34 に記載の方法。

【 0 1 9 5 】

実施形態 36 : 前記組成物が、リン酸二ナトリウム無水物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、及び水を含む緩衝水溶液中の $2 \text{ mg} / \text{ml}$ の H A L 塩酸塩溶液である、実施形態 26 ~ 35 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 6 】

実施形態 37 : 前記膀胱内部が、最初に白色光に曝露され、次いで青色光に曝露される、実施形態 30 ~ 36 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 7 】

実施形態 38 : 青色光膀胱鏡が、青色光または前記青色光及び白色光を提供するための光源として使用される、実施形態 26 ~ 37 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 8 】

実施形態 39 : 前記青色光膀胱鏡が市販の青色光膀胱鏡である、実施形態 38 に記載の方法。

【 0 1 9 9 】

実施形態 40 : 前記膀胱内部が、 $2 \sim 20$ 分の期間、青色光または青色光及び白色光に曝露される、実施形態 26 ~ 39 のいずれかに記載の方法。

【 0 2 0 0 】

実施形態 41 : 前記光線力学的療法の方法が、アジュバント療法として使用される、膀胱癌を治療する方法における使用のための実施形態 26 ~ 40 のいずれかに記載の方法。

【 0 2 0 1 】

実施形態 42 : 前記膀胱癌が N M I B C であり、前記光線力学的療法の方法が、N M I B C の経尿道的切除と同時に実施される、実施形態 41 に記載の方法。

【 0 2 0 2 】

実施形態 43 : 前記膀胱癌が N M I B C であり、前記光線力学的療法の方法が、N M I B C の経尿道的切除を受けた患者において実施される、実施形態 41 に記載の方法。

【 0 2 0 3 】

実施形態 44 : 前記光線力学的療法の方法が、他のアジュバント療法に取って代わるか、または部分的に取って変わる、実施形態 41 ~ 43 に記載の方法。

【 0 2 0 4 】

実施形態 45 : 前記他のアジュバント療法が、化学療法及び / または免疫療法、好ましくは B C G 治療である、実施形態 44 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 5 】

実施形態 4 6 : 前記光線力学的療法の方法が、B C G 不応患者において実施される、実施形態 4 4 に記載の方法。

【 0 2 0 6 】

実施形態 4 7 : 前記光線力学的療法の方法が、ネオアジュバント療法として使用される、膀胱癌を治療する方法における使用のための実施形態 2 6 ~ 4 0 のいずれかに記載の方法。

【 0 2 0 7 】

実施形態 4 8 : 前記膀胱癌が M I B C である、実施形態 4 7 に記載の方法。

【 0 2 0 8 】

実施形態 4 9 : 前記光線力学的療法の方法が、膀胱摘除術の前に実施される、実施形態 4 8 に記載の方法。

10

【 0 2 0 9 】

実施形態 5 0 : 膀胱摘除術が、光線力学的療法の方法の直後に実施される、実施形態 4 9 に記載の方法。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00

(56)参考文献

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 3 1 5 4 1 (U S , A 1)

J. of Biomedical Optics , Vol. 19, No. 8 , 2014年 , 088002 , <https://doi.org/10.1117/1.JB>

O.19.8.088002

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 1 / 0 0

A 6 1 P 1 3 / 1 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 2 2

A 6 1 K 9 / 0 8

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)