

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-523956

(P2016-523956A)

(43) 公表日 平成28年8月12日(2016.8.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	4 H 0 4 5
<b>C 0 7 K 16/22 (2006.01)</b>	C 0 7 K 16/22 Z N A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2016-524933 (P2016-524933)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成26年7月10日 (2014.7.10)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成28年3月8日 (2016.3.8)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/063003		3 5
(87) 国際公開番号	W02015/004626	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成27年1月15日 (2015.1.15)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/845, 073	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成25年7月11日 (2013.7.11)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100181168
			弁理士 丸山 智裕
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 未熟児網膜症の治療における V E G F アンタゴニストの使用

## (57) 【要約】

本発明は、乳幼児の網膜血管新生障害の治療における V E G F アンタゴニストの使用に関する。特に、本発明は未熟児網膜症 ( R O P ) を有する乳幼児を治療する方法であって、体循環に入らないか、または急速に消去される V E G F アンタゴニストを乳幼児の眼に投与することを含む方法を提供する。「乳幼児」という用語は、典型的には、出生から 1 2 カ月の年齢までの幼児を指すことに用いられる。V E G F アンタゴニストを硝子体内に、例えば注射によって、または局所的に、例えば点眼の形態で、投与してもよい。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

網膜血管新生障害を有する乳幼児を治療する方法であって、前記乳幼児の体循環に入らないか、または急速に消去される V E G F アンタゴニストを前記乳幼児の眼に投与することを含む方法。

**【請求項 2】**

前記 V E G F アンタゴニストがラニビズマブである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記 V E G F アンタゴニストが非抗体 V E G F アンタゴニストである、請求項 1 に記載の方法。

10

**【請求項 4】**

前記非抗体 V E G F アンタゴニストが、V E G F - A を結合するアンキリン反復ドメインを含む組換えヒト可溶性 V E G F 受容体融合タンパク質および組換え結合タンパク質から選択される、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記非抗体 V E G F アンタゴニストが低分子化合物である、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記網膜血管新生障害が未熟児網膜症 ( R O P ) に続発する、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

20

前記 V E G F アンタゴニストが、網膜血管新生障害の治療を受けている成人に投与される典型的な用量の 5 0 % 未満の用量で投与される、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記用量が、網膜血管新生障害の治療を受けている成人に投与される典型的な用量の 3 0 % 未満である、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記 V E G F アンタゴニストが、網膜血管新生障害の治療を受けている成人に投与される典型的な体積の 5 0 % 未満の体積で投与される、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の方法。

30

**【請求項 1 0】**

前記体積が、網膜血管新生障害の治療を受けている成人に投与される典型的な体積の 3 0 % 未満である、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 1 1】**

前記乳幼児に投与されるラニビズマブの前記用量が 0 . 0 5 ~ 0 . 2 5 m g 、好ましくは 0 . 1 ~ 0 . 2 m g である、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 1 2】**

前記乳幼児に投与されるラニビズマブの前記用量が、1 0  $\mu$  l 中に 0 . 0 6 m g 、7 . 5  $\mu$  l 中に 0 . 0 7 5 m g 、1 0  $\mu$  l 中に 0 . 1 m g 、2 0  $\mu$  l 中に 0 . 1 2 m g 、1 5  $\mu$  l 中に 0 . 1 5 m g 、3 0  $\mu$  l 中に 0 . 1 8 m g 、2 0  $\mu$  l 中に 0 . 2 0 m g 、2 5  $\mu$  l 中に 0 . 2 5 m g 、または 4 0  $\mu$  l 中に 0 . 2 4 m g である、請求項 1 1 に記載の方法。

40

**【請求項 1 3】**

前記 V E G F アンタゴニストの第 1 の用量を投与することを含み、前記 V E G F アンタゴニストの第 2 の用量が必要に応じて、しかし第 1 の投与の少なくとも 7 日後に、より好ましくは 4 週後に投与される、請求項 1 から 1 2 までのいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 4】**

前記第 1 の用量と前記第 2 の用量の間が、少なくとも 1 6 週間隔である、請求項 1 3 に記載の方法。

**【請求項 1 5】**

50

前記第 1 の用量の投与後に網膜血管新生の退行が観察されないとき、または網膜血管新生の退行が、前記乳幼児の治療された眼の網膜の損傷を防止するには不十分であったと治療を担当する医師が考えるとき、前記第 2 の用量が投与される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記第 1 の用量の投与後に、網膜血管新生が退行した後に再発する場合、前記第 2 の用量が投与される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

レーザー光凝固療法（LPT）、または寒冷療法を施すことをさらに含む、請求項 1 から 1 6 までのいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 8】

LPT または寒冷療法の開始、および VEGF アンタゴニスト投与の開始が互いに 2 および 2 4 週以内に行われる、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記 VEGF アンタゴニスト投与の開始が、LPT または寒冷療法の前に行われる、請求項 1 7 または 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

治療された眼の検査で、持続的または再発する網膜血管新生の徴候が明らかにされる場合のみ、LPT または寒冷療法が実行される、請求項 1 9 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、乳幼児の網膜障害を治療する分野である。

【背景技術】

【0002】

網膜剥離を伴う網膜血管新生は、未熟児網膜症（ROP）の特質である。出生時に体重が 1 2 5 0 g 未満の未熟児のうちの 5 0 ~ 6 5 % は、この形態の網膜症を患っている。ROP は、全世界で小児盲目の主要な原因である。

【0003】

ROP の重症度に従い、標準治療は経過観察から外科的介入にわたる。主な治療目標は、網膜機能を復元すること、および視力を保持することである。軽度または中等度の異常な血管成長を有する乳幼児について、治療が一般的に推奨されないのは、これらの乳幼児の大部分の場合、疾患はさらに進行せず、時間とともにそれ自体で消散するからである。

30

【0004】

網膜の部分的または完全な剥離が続くことが多い、重度の異常な網膜血管新生と関連がある、より進行したステージの ROP は、一般的に寒冷療法またはレーザー光凝固術療法（LPT）による、治療的な介入を必要とする。両形態の療法は、結果として周辺網膜の少なくとも一部を破壊する。

【0005】

最近報告された BEAT - ROP 試験では、ステージ 3 + ROP を有する乳幼児において、硝子体内ベバシズマブ単独療法が従来の LPT と比較された（Mintz-Hittner et al. (2011) N Engl J Med. 364(7):603-15）。ゾーン II 疾患ではなくゾーン I についての有意な利益が、硝子体内ベバシズマブを受けている乳幼児で観察された。周辺網膜血管は、硝子体内ベバシズマブでの治療後に成長し続けたが、従来のレーザー光凝固術療法は、結果として周辺網膜を永久に破壊した。BEAT - ROP 試験（および多くの他の後続の試験）は、未熟児の硝子体内注射用に、成人用量の半分のベバシズマブを採用した。

40

【0006】

無認可のベバシズマブは、成人の加齢黄斑変性および他の脈絡網膜性病理学の治療のために広く使われているが、それは大腸癌の治療において全身的に使用するために開発された。特に低年齢の小児（0 ~ 1 2 歳）において、成人でうまく使われた薬物が、どのよう

50

に小児集団でふるまうかを予測することは難しいことが多い。ベバシズマブは、通常、眼疾患を治療するために硝子体内に投与されるので、少量の抗体 V E G F アンタゴニストが脳に入ることがあり、そこで小児の正常な脳の発達が阻害される可能性がある、という若干の懸念が表明された (Sivaprasad et al. (2008) Br J Ophthalmol. 92:451-54)。小児を治療するとき、抗体 V E G F アンタゴニストへの全身性の曝露に関しての潜在的な懸念も高まった (Lyal et al. (2010) Eye 24: 1730-31)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって本発明の目的は、上述した現在の懸念の少なくともいくつかについて対処する、乳幼児の網膜障害のさらなる改善された治療を提供することである。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、乳幼児の網膜血管新生障害の治療における V E G F アンタゴニストの使用に関する。特に、本発明は未熟児網膜症 (R O P) を有する未熟児を治療する方法を提供し、前記方法は、体循環に入らないか、または急速に消去される V E G F アンタゴニストを乳幼児の眼に投与することを含む。V E G F アンタゴニストを硝子体内に、例えば注射によって、または局所的に、例えば点眼の形態で、投与してもよい。

【図面の簡単な説明】

【0009】

20

【図1】参照 *in vitro*  $IC_{50} = 11 \text{ ng/ml}$  と比較した、0.03 ~ 0.3 mg の単回両側性硝子体内ラニズマブ用量を受けている乳幼児のラニズマブの最大血清濃度 ( $C_{max}$ ) の予測された曝露率の図である。曝露の予測された範囲は、モデル仮定における不確実性を表す。

【図2】0.5 mg の単回片側性硝子体内ラニズマブ用量を受けている成人の血清中のラニズマブの参照 AUC と比較した、0.03 ~ 0.3 mg の単回両側性硝子体内ラニズマブ用量を受けている乳幼児の血清 (黒色) および硝子体 (灰色) 中のラニズマブの曲線下面積 (AUC) のための予測された曝露率の図である。曝露の予測された範囲は、モデル仮定における不確実性を表す。

【図3】0.625 mg の単回両側性硝子体内ラニズマブ用量を受けている乳幼児の血清中のベバシズマブの参照 AUC と比較した、0.03 ~ 0.3 mg の単回両側性硝子体内ラニズマブ用量を受けている乳幼児の血清 (黒色) および硝子体 (灰色) 中のラニズマブの AUC のための予測された曝露率の図である。曝露の予測された範囲は、モデル仮定における不確実性を表す。

30

【発明を実施するための形態】

【0010】

患者

本発明は、網膜血管新生障害を患っている乳幼児の治療に関する。「乳幼児」という用語は、出生から12カ月までの幼児を指すことに用いられる。

【0011】

40

本発明の特定の態様では、本発明は未熟児または早産児における R O P の治療に関するものである。「未熟児」および「早産児」という用語は、典型的には、37週未満の在胎齢で生まれた乳幼児を指す。

【0012】

ある場合には、治療基準は、R O P のために治療された乳幼児の月経後年齢によって決まる。月経後年齢は、最後の月経期の初日から出生 (在胎齢) までの間に経過した時間に、出生後に経過した時間 (暦年齢) を加えたものである。月経後年齢は、通常、週数で記載される。例えば、現在10週齢 (暦年齢) で、33週の在胎齢で生まれた早産児は、月経後年齢が43週である。

【0013】

50

## V E G F アンタゴニスト

V E G F は、血管形成を促進する、よく特徴づけられたシグナルタンパク質である。2 つの抗体 V E G F アンタゴニスト、すなわち、ラニビズマブ ( L u c e n t i s (登録商標))、および、ベバシズマブ ( A v a s t i n (登録商標)) は、ヒトへの使用が承認された。

## 【 0 0 1 4 】

ラニビズマブおよびベバシズマブの眼から血流へのクリアランス速度が同程度である一方で、ラニビズマブは体循環から急速に排出されるが、ベバシズマブは保持されて、数週間の間、全身性 V E G F レベルを抑える可能性がある。さらに具体的には、ラニビズマブの全身性半減期は約 2 時間と短い、ベバシズマブの全身性半減期は約 20 日である。乳幼児のような発達過程の生物体において、この長い全身性 V E G F の抑制は、正常な発達に関して望ましくない副作用をもたらす場合がある。

10

## 【 0 0 1 5 】

したがって、一態様では、本発明は、V E G F アンタゴニストが乳幼児の体循環に入らないか、または急速に消去される、乳幼児の網膜血管新生障害の治療における V E G F アンタゴニストの使用に関する。本発明に従って、V E G F アンタゴニストの全身性半減期が、7 日から約 1 時間の間にあるとき、V E G F アンタゴニストのクリアランスは十分に迅速である場合がある。好ましくは、本発明の V E G F アンタゴニストの全身性半減期は 7 日未満であり、より好ましくは 1 日未満、最も好ましくは 3 時間未満である。好ましい抗体 V E G F アンタゴニストは、ラニビズマブである。

20

## 【 0 0 1 6 】

別の方法として、V E G F アンタゴニストは、非抗体 V E G F アンタゴニストである。非抗体アンタゴニストは、例えば、イムノアドヘシンを含む。V E G F アンタゴニスト活性を有するそのようなイムノアドヘシンの 1 つはアフリベルセプト ( E y l e a (登録商標)) であり、ヒトへの使用が最近承認され、V E G F - t r a p としても知られている (Holash et al. (2002) PNAS USA 99:11393-98、Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13:4623-7s)。アフリベルセプトの全身性半減期はおおよそ 5 ~ 6 日であり、本発明の用途の好ましい非抗体 V E G F アンタゴニストである。アフリベルセプトは、ヒト I g G 1 の F c 部分に融合したヒト V E G F 受容体 1 および 2 の細胞外ドメインの部分からなる、組換えヒト可溶性 V E G F 受容体融合タンパク質である。それはタンパク質分子量が 97 キロダルトン ( k D a ) の二量体糖タンパク質であり、総分子質量の追加の 15 % を構成し、結果として 115 k D a の総分子質量になるグリコシル化を含む。それは、組換え C H O K 1 細胞での発現による糖タンパク質として生産されると好都合である。各々のモノマーは、次のアミノ酸配列 (配列番号 1) :

30

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVI PCRVTSPNI TVTLKKFPLDTLI PDGKRI I WDSRKGFII SNATYKEI GLLTCE  
ATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTI I DVVLSPSHGIELSVGEKLV LNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSG  
SEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT  
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS  
RWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

40

を有することができ、各々のモノマー内の 30 - 79、124 - 185、246 - 306 および 352 - 410 の残基間ならびに、モノマー間の 211 - 211 および 214 - 214 の残基間でジスルフィド架橋を形成することができる。

## 【 0 0 1 7 】

現在前臨床開発中の別の非抗体 V E G F アンタゴニストであるイムノアドヘシンは、V E G F R 2 / K D R 由来のそれぞれ細胞外リガンド結合ドメイン 3 および 4、ならびに V E G F R 1 / F l t - 1 由来のドメイン 2 を含む V E G F - t r a p に類似した組換えヒト可溶性 V E G F 受容体融合タンパク質であり、これらのドメインは、ヒト I g G F c タンパク質断片に融合している (Li et al., (2011) Molecular Vision 17:797-803)。このアンタゴニストは、アイソフォームの V E G F - A、V E G F - B および V E G F -

50

Cと結合する。分子は、2つの異なる製造工程を使って調製され、結果として、最終的なタンパク質で異なるグリコシル化パターンになる。2つのグリコフォームは、KH902（コンベルセプト）およびKH906と呼ばれる。融合タンパク質は、次のアミノ酸配列（配列番号2）：

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRII  
WDSRKGFII SNATYKEI GLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVNCTARTELVNIGIDFN  
WEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFSGMESL  
VEATVGERVRLPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSRDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVVYV  
PPGPGDKTHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ  
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS  
DIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

を有することができ、VEGF-trapのように、二量体として存在することができる。この融合タンパク質および関連分子は、EP1767546でさらに特徴づけられる。

【0018】

他の非抗体VEGFアンタゴニストは、VEGFアンタゴニスト活性を有する抗体模倣薬（例えば、Affibody（登録商標）分子、アフィリン、アフィチン、アンチカリン、アヴィマー、クニツドメインペプチド、および、モノボディ）を含む。サイズが小さいために、抗体模倣薬は、一般的に急速に（数分から数時間以内）血液循環から消去される。ペグ化は、局所的および全身性半減期を延長するために用いられる一方法である。

20

【0019】

したがって、「非抗体VEGFアンタゴニスト」という用語は、VEGF-Aを結合し、それがVEGFR-2と結合するのを防ぐアンキリン反復ドメインを含む、組換え結合タンパク質を含む。そのような分子の1つの例は、DARPin（登録商標）MP0112である。アンキリン結合ドメインは、次のアミノ酸配列（配列番号3）：

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRIIMANGADVNTADSTGWTPLHLAVPWGHLEIVEVLLKYGADVNAKDFQGWTPHLHAAA  
IGHQEIVEVLLKNGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA

を有してもよい。

【0020】

VEGF-Aを結合し、それがVEGFR-2と結合するのを防ぐアンキリン反復ドメインを含む組換え結合タンパク質は、WO2010/060748およびWO2011/135067にさらに詳細に記載される。ペグ化は、DARPins（登録商標）の全身性半減期を1～3日へ延長する。

30

【0021】

VEGFアンタゴニスト活性を有する、さらに特異的な抗体模倣薬は、40kDペグ化Anticalin（登録商標）PRS-050（Mross et al. (2011) Molecular Cancer Therapeutics 10: Supplement 1, Abstract A212）およびモノボディペグジネタニブ（アンギオセプトまたはCT-322とも呼ばれる、Dineen et al. (2008) BMC Cancer 8:352を参照）である。

【0022】

前述の非抗体VEGFアンタゴニストを、改変してそれらの薬動力学特性をさらに改善してもよい。例えば、非抗体VEGFアンタゴニストを、化学的に改変し、生分解性ポリマーと混合し、微小粒子カプセルにつめて、非抗体VEGFアンタゴニストの硝子体内保持を増大させ、全身性の曝露を減じてよい。

40

【0023】

所望の応用例のために特徴を改善した上記に明記されたVEGFアンタゴニストの変異体は、アミノ酸の添加または欠失によって生じる場合がある。通常、これらのアミノ酸配列変異体は、配列番号1、配列番号2または配列番号3のアミノ酸配列と少なくとも60%のアミノ酸配列同一性があるアミノ酸配列を持ち、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、および最も好ましくは少なくとも95%であり、例えば、80%、81%、82%、83%、84%、85%、

50

86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、および100%を含む。最大パーセントの配列同一性を達成するために、配列を一行に並べ、必要に応じてギャップを導入した後で、配列同一性の一部として少しの保存的置換も考慮せずに、この配列に関する同一性または相同性は、配列番号1、配列番号2または配列番号3と同一である候補配列のアミノ酸残基の割合であると本明細書で定義される。

#### 【0024】

配列同一性は、2つのポリペプチドのアミノ酸の位置の類似性を比較するために一般的に用いられる標準的方法で決定することができる。BLASTまたはFASTAのようなコンピュータプログラムを用いて、2つのポリペプチドを、それぞれのアミノ酸の最適マッチングのために整列する（一方もしくは両方の配列の完全長に沿って、または、一方もしくは両方の配列の予め定められた部分に沿って）。プログラムはデフォルトのオープニングペナルティーおよびデフォルトのギャップペナルティーを提供し、PAM250のような標準スコアリングマトリックスをコンピュータプログラムとともに用いることができる（Dayhoff et al. (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3を参照）。例えば、同一性パーセントは、次いで以下のように計算することができる：完全な一致の総数に100を乗じ、次いで一致した範囲内のより長い配列の長さの総計、および、2つの配列を一行に並べるためにより短い配列に導入されたギャップの数で除する。

#### 【0025】

非抗体VEGFアンタゴニストが本発明を実行する際に使われる場合、非抗体VEGFアンタゴニストは、抗体の抗原結合性ドメインに由来しない1つまたは複数のタンパク質ドメインを介してVEGFと結合する。非抗体VEGFアンタゴニストは、好ましくはタンパク質であるが、非タンパク質性の改変（例えば、ペグ化、グリコシル化）を含んでもよい。本発明の一部の実施形態では、本発明のVEGFアンタゴニストが抗体のFc部分を含まないことが好ましく、ある場合には、Fc部分の存在がVEGFアンタゴニストの半減期を延ばし、VEGFアンタゴニストが血液循環に存在する時間を延長するからである。

#### 【0026】

ペグ化

サイズが小さいために、抗体模倣薬は、一般的に急速に（数分から数時間以内）血液循環から消去される。したがって、本発明の一部の実施形態では、特に、VEGFアンタゴニストが抗体模倣薬である場合、1つまたは複数のポリエチレングリコール部分は、VEGFアンタゴニスト分子中の異なる位置に結合してもよい。

#### 【0027】

そのような結合は、アミン、チオールまたは他の適した反応基との反応によって達成される場合がある。チオール基は、システイン残基に存在する場合があり、アミン基は、例えば、ポリペプチドのN末端に見られる一級アミンか、または、例えばリシンまたはアルギニンのようなアミノ酸の側鎖に存在するアミン基である場合がある。

#### 【0028】

ポリエチレングリコール（PEG）部分の結合（ペグ化）は、部位特異的である場合がある。例えば、VEGFアンタゴニストに適した反応基を導入して、ペグ化が優先して起こる可能性がある部位を生成してもよい。例えば、VEGFアンタゴニスト抗体模倣薬（例えば、DARPin（登録商標）MP0112）などを、所望の位置にシステイン残基を含むように改変し、例えば、マレイミド機能を保持するPEG誘導体との反応によって、システイン上で部位特異的ペグ化を可能にしてもよい。あるいは、適した反応基は、元々VEGFアンタゴニストにすでに存在する場合がある。

#### 【0029】

PEG部分は、分子量が広範囲にわたって変化していてもよく（すなわち約1kDaから約100kDaまで）、分岐状であっても線状であってもよい。好ましくは、PEG部

10

20

30

40

50

分の分子量は、約 1 ~ 約 50 kDa、好ましくは約 10 ~ 約 40 kDa、さらにより好ましくは、約 15 ~ 約 30 kDa、および最も好ましくは約 20 kDa である。例えば、20 kDa の PEG 部分の付加は、血液循環中の DARPIn (登録商標) の半減期を最高 20 時間まで延長することが示され、一方、サイズが 40 ~ 60 kDa のより大きな PEG 部分は、循環半減期を約 50 時間に延ばした。

#### 【0030】

##### 投薬

ラニズマブは、典型的には、成人に対し、50  $\mu$ l の体積中に 0.5 mg の用量で硝子体内に投与される。アフリベルセプトも硝子体内注射によって投与され、典型的な成人の用量は、2 mg である (10 mM リン酸ナトリウム、40 mM 塩化ナトリウム、0.03 % ポリソルベート 20 および 5 % ショ糖、pH 6.2、の緩衝液 0.05 ml 中に 40 mg/ml で含むように懸濁した)。

10

#### 【0031】

しかし、眼の硝子体内体積が小さいこと、および全身性 VEGF アンタゴニストの曝露に関連したリスクの増大のために、より若い小児の VEGF アンタゴニスト治療、および特に乳幼児の VEGF アンタゴニスト治療では、通常の用量および/または体積を減じてよい。典型的には、成人の VEGF アンタゴニスト調製を用いて、小児を治療し、用量は単に小児に投与する体積を減ずることによって調節される。例えば、BEAT-ROP 試験 (および、多くの他の後続の、ROP を患っている未熟児の試験) は、未熟児の注射用に、成人のベバシズマブ用量の半分を採用した。

20

#### 【0032】

しかし、投与される VEGF アンタゴニストの用量を調節するために、単に体積を減らすことは、必ずしも実際的ではない。したがって、一実施形態では、投与した体積は同一のままで、VEGF アンタゴニスト用量のみ減じる (例えば、全身性 VEGF アンタゴニスト曝露を減じる)。用量の縮小は、滅菌した緩衝溶液 (理想的には、成人用の製剤で VEGF アンタゴニストが提供されたものと同一の緩衝液) の添加を介して、成人用の VEGF アンタゴニスト製剤を希釈することによって達成することができる。他の実施形態では、同一の VEGF アンタゴニスト用量であるが、体積を減じて投与される (乳幼児の眼のサイズがより小さいことを考慮して)。投与される VEGF アンタゴニストの用量および体積を減じることが好ましい。例えば、成人で有効であることがわかった眼濃度と同一の眼濃度を維持するために、用量および体積を、治療する小児の年齢によって、眼の硝子体内体積の減少に比例して減じてよい。例えば、ラニズマブの 6 mg/ml 製剤は、異なる年齢および患者群に合わせた用量および体積を提供するために特に適している (例えば、10  $\mu$ l、20  $\mu$ l、30  $\mu$ l、および 40  $\mu$ l 中に、それぞれ、0.06 mg、0.12 mg、0.18 mg、および 0.24 mg)。また、ラニズマブの 10 mg/ml 製剤は、異なる年齢および患者群に合わせた用量および体積を提供するのに適している (例えば、5  $\mu$ l、10  $\mu$ l、15  $\mu$ l、および 20  $\mu$ l 中に、それぞれ、0.05 mg、0.10 mg、0.15 mg、および 0.20 mg)。

30

#### 【0033】

時には、体積が少ないほど管理することがより難しく、結果として実際に患者に投与される VEGF アンタゴニストの量の変動がより大きくなってよい。したがって、一部の実施形態では、用量は、VEGF アンタゴニストを投与するために用いる体積を減ずることなく減じられる。

40

#### 【0034】

好ましくは、本発明に従う VEGF アンタゴニストで乳幼児を治療するための用量は、成人に投与される典型的な用量の 50 % 未満である (例えば、40 % 未満、好ましくは 30 % 未満、より好ましくは 20 % 未満)。乳幼児の眼の硝子体内体積の減少に比例して用量を減じることが、成人の集団で安全であることがわかったものを上回る全身性 VEGF アンタゴニスト曝露レベルを防ぐために、一般的に十分ではない。全身性曝露は、被験者の体重と相関している。したがって、乳幼児への投与のために特異的用量を選ぶとき、参

50



照する成人の硝子体曝露と比較して曝露不足の可能性（有効性の減少）は、血清曝露の増加（リスクの増大）に対してバランスをとる必要がある。それゆえに、本発明に従って、乳幼児に投与する用量は、安全な全身性 V E G F アンタゴニスト曝露レベルを維持するために、乳幼児の眼の硝子体内体積の減少と比較した比例減少によって表される用量よりさらに減じられる。通常、乳幼児に投与される V E G F アンタゴニストの用量は、典型的な成人の用量の約 10 % から約 25 % である。例えば、用量は典型的な成人の用量の約 4 分の 1 から約 8 分の 1（例えば、典型的な成人の用量の約 5 分の 1、6 分の 1、または 7 分の 1）に減じてよい。

#### 【0035】

本発明に従って、V E G F アンタゴニスト用量が乳幼児に投与される体積は、成人に投与される典型的な体積の 50 % 未満である（例えば、40 % 未満、好ましくは 30 % 未満、より好ましくは 20 % 未満）。通常、乳幼児に投与される V E G F アンタゴニストの体積は、成人に投与される典型的な体積の約 10 % から約 25 % である。例えば、乳幼児への投与のために、成人に投与される典型的な体積を、約 4 分の 1 から約 8 分の 1（例えば、投与される成人の典型的な体積の約 5 分の 1、6 分の 1、または 7 分の 1）に減じてよい。

#### 【0036】

本発明の特定の実施形態では、より低用量のラニズマブは、ROP の制御において、類似した結果を達成することができて、先行技術の治療と同程度に全身性 V E G F の抑制を引き起こさない。硝子体内ラニズマブ注射による乳幼児の ROP の治療のために、0.25 mg 未満の用量が好ましい。一実施形態では、0.05 ~ 0.25 mg ラニズマブが、用量につき投与される。好ましい実施形態では、0.1 ~ 0.2 mg ラニズマブが、用量につき投与される。例えば、標準 6 mg / ml ラニズマブ溶液の 30  $\mu$ l、20  $\mu$ l、または 10  $\mu$ l を投与することによって、ラニズマブ用量を 0.20 mg に、好ましくは 0.18 mg に、好ましくは 0.12 mg に、より好ましくは 0.06 mg に減じることができる。ある場合には、有効性を達成するために、より多い用量が必要な場合がある（例えば 25  $\mu$ l 中に 0.25 mg ラニズマブまたは 40  $\mu$ l 中に 0.24 mg ラニズマブまで）。あるいは、ROP を患っている乳幼児は、0.15 mg、好ましくは 0.1 mg、より好ましくは 0.075 mg ラニズマブを受けてもよい。これらの用量を達成するために、標準 10 mg / ml ラニズマブ溶液の 15  $\mu$ l、10  $\mu$ l、および 7.5  $\mu$ l を投与する。

#### 【0037】

投与

本発明の V E G F アンタゴニストは、通常、硝子体内注射を介して患者に投与される。5 ~ 50  $\mu$ l、例えば 7.5  $\mu$ l、10  $\mu$ l、15  $\mu$ l、20  $\mu$ l、25  $\mu$ l、または 30  $\mu$ l の典型的体積で、水性形態での投与が普通である。注射は、30 ゲージ x 1 / 2 インチ（0.3 mm x 1.3 mm）針で実行することができる。

#### 【0038】

本発明の一態様では、V E G F アンタゴニストは、投与の準備ができていて、予め充填された無菌のシリンジで提供される。シリンジは、シリコン含量が低いことが好ましい。シリンジは、シリコンフリーであることがより好ましい。シリンジは、ガラス製であってもよい。送達のために予め充填されたシリンジを使うことは、投与前の無菌の V E G F アンタゴニスト溶液のどんな汚染でも避けることができるという利点を持つ。予め充填されたシリンジは、投与する眼科医に、より簡単な取扱いも提供する。

#### 【0039】

本発明に従って、予め充填されたシリンジは、本発明の V E G F アンタゴニストの適した用量および体積を含む。典型的には、予め充填されたシリンジ内の用量および体積の両方は、成人に投与する V E G F アンタゴニストの典型的な用量および体積の 50 % 未満である。予め充填されたシリンジ内の V E G F アンタゴニストの典型的な体積は、5 ~ 50  $\mu$ l、例えば 7.5  $\mu$ l、10  $\mu$ l、15  $\mu$ l、20  $\mu$ l、25  $\mu$ l、または 30  $\mu$ l で

ある。例えば、予め充填されたシリンジは、ラニビズマブの 6 mg / ml 製剤（例えば、10  $\mu$ l、20  $\mu$ l、30  $\mu$ l、および 40  $\mu$ l 中に、それぞれ、0.06 mg、0.12 mg、0.18 mg、および 0.24 mg を含む）を含んでもよい。あるいは、予め充填されたシリンジは、ラニビズマブの 10 mg / ml 製剤（例えば、20  $\mu$ l、15  $\mu$ l、10  $\mu$ l、および 7.5  $\mu$ l 中に、それぞれ、0.2 mg、0.15 mg、0.1 mg、または 0.075 mg を含む）を含んでもよい。

#### 【0040】

好ましい実施形態では、本発明に従う予め充填された低用量シリンジは、0.2 ml の公称最大充填体積を有し、50  $\mu$ l 未満の体積を正確に分取するように特に構成されている。

#### 【0041】

##### 徐放性製剤

VEGF アンタゴニストは、徐放性製剤で提供されてもよい。徐放性製剤は、典型的には、治療剤と生分解性高分子を混合するか、または微小粒子にそれを封入することによって得られる。ポリマー系送達組成物の製造条件を変えることによって、結果として生じる組成物の放出速度論的性質を調整することができる。高分子担体の添加は、何らかの硝子体内に投与された VEGF アンタゴニストが血液循環に入るか、または発育過程の小児の脳に達する可能性も減らす。

#### 【0042】

本発明に従う徐放性製剤は、典型的には、高分子担体からの VEGF アンタゴニストの放出速度を改変するために、VEGF アンタゴニスト、高分子担体および放出改変因子（release modifier）を含む。高分子担体は、通常、1 つまたは複数の生分解性高分子またはコポリマーまたはその組合せを含む。例えば、高分子担体はポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、ポリラクチド - コ - グリコリド（PLGA）、ポリエステル類、ポリ（オルソエステル）、ポリ（ホスファジン）、ポリ（リン酸エステル）、ポリカプロラクトンまたはそれらの組合せから選択してもよい。好ましい高分子担体は、PLGA である。放出改変因子は、典型的には長鎖脂肪族アルコールであり、好ましくは、10 から 40 個の炭素原子を含む。通常用いられる放出改変因子は、カプリルアルコール、ペラルゴンアルコール、カプリン酸アルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、パルミトレイルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、エライジルアルコール、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、高度不飽和エライドリノレイルアルコール、高度不飽和リノレニルアルコール、エライドリノレニルアルコール、高度不飽和リシノレイルアルコール、アラキジルアルコール、ベヘニルアルコール、エルシルアルコール、リグノセリルアルコール、セリルアルコール、モンタニルアルコール、クルイチルアルコール、ミリシルアルコール、メリシルアルコールおよびゲジルアルコールを含む。

#### 【0043】

特定の実施形態では、VEGF アンタゴニストは、微粒子系の徐放組成に取り込まれる。微粒子は、好ましくは PLGA から調製される。微粒子に取り入れられる VEGF アンタゴニストの量、および VEGF アンタゴニストの放出速度は、微粒子を調製するために使われる条件を変えることによって制御することができる。そのような徐放性製剤を生産する工程は、US 2005 / 0281861 および US 2008 / 0107694 に記載されている。

#### 【0044】

乳幼児への投与に適した徐放性製剤の用量および放出速度の調節の必要性および範囲を、本明細書に記載される眼性および全身性曝露モデルを用いて評価することができる。

#### 【0045】

##### 治療レジメン

本発明に従って、VEGF アンタゴニストは初めに 1 回または複数回投与され、次いで最初の治療過程の効果に従って、「必要に応じて」再投与される。好ましい実施形態では

10

20

30

40

50

、最初の治療は、VEGFアンタゴニストの単回硝子体内注射に限られている。VEGFアンタゴニストが単独療法として（すなわちレーザー光凝固のような、さらなる療法の同時投与なしで）投与されることが好ましい。

【0046】

例えば、乳幼児へのアンタゴニストの安全な投与のために必要な場合がある一般の麻酔法によって、「必要に応じて」追加の注射を実行することは、必要な注射の総数を減らし、潜在的有害事象のリスクを減少させる。

【0047】

場合によっては、本発明に記載のVEGFアンタゴニストの単回注射は、疾患を改善するか、または疾患進行を防ぐために十分である場合がある。その他の場合、1回の注射が患者に投与され、1回または複数回の追加の注射の必要性が注射後4～16週に評価される。硝子体内VEGFアンタゴニストの蓄積による全身性曝露の増加を防止するために、典型的には、最初の注射の4週間より以前の再治療を避けることになっている。何回かの追加の注射が必要とされる場合、これらの追加の注射も、少なくとも4週間隔で行われる必要がある。網膜血管新生のすべての徴候が完全に消失したとき、治療を中止してもよい。例えば、網膜血管新生の再発の徴候を、少なくとも12～24週、例えば16週の間観察することができないとき、治療を中止してもよい。特に、月経後年齢が54週でROPの再発がなければ、治療は中止される。

【0048】

ベースライン（すなわち、VEGFアンタゴニストの初回用量が投与された後）から経時的に、例えば4週に始まり12カ月まで、網膜血管新生の退行によって評価されるように、個別的な「必要に応じた」レジメンでの投与は、治療を担当する医師の病変/疾患活性の判断に基づく。例えば、網膜血管新生障害の最初の診断がなされた後、VEGFアンタゴニストは乳幼児へ初めて投与される。眼の検査の間、検眼によって、ROPのような網膜血管新生障害の診断を行うことができる。

【0049】

理想的には、初回用量後16週までは少なくとも週1回、病変/疾患活性を評価し、その後12カ月まで、月1回再評価を行う。VEGFアンタゴニスト療法への応答の最初の徴候を、早ければ、最初の注射の7日後に観察することができ、したがって、病変/疾患活性の減少の徴候が観察されない場合、初回用量の投与後7日目の早めの評価により、早めの再治療の機会が提供される。例えば、0.06mgまたは0.075mgの硝子体内ラニズマブの初回用量が結果として少しも減少しない場合、同一用量または高用量（例えば、初回用量の2または3倍）のさらなる注射を、早ければ、最初の注射の7日後に投与してもよい。

【0050】

より典型的には、疾患活性は、VEGFアンタゴニストの最初の投与後、4～6週ごとに評価される。眼の検査で、持続的または再発する網膜血管新生障害、特にROPの徴候が見られる場合のみ、VEGFアンタゴニストの第2、第3、またはさらなる投与が実行される。疾患活性パラメータ（例えば、活発な血管形成、浸出、および血管漏出特性）は、ベースライン（すなわち、VEGFアンタゴニストの初回用量が投与された後）から始まり経時的に、例えば4週に始まり12カ月まで、解剖学的評価項目におけるベースラインからの変化によって評価される。

【0051】

網膜血管新生の退行がある場合、例えば、フォローアップ来院時に新しく形成された血管の数が、ベースラインで観察される新しく形成された血管の数から減少している場合、VEGFアンタゴニストのさらなる投与が必要であるとは考えられない。網膜血管新生が再発し、新しい血管形成の退行が観察されない、または網膜へのさらなる損傷を防止するには退行が不十分であると考えられる場合、第2、第3のVEGFアンタゴニストのさらなる投与が実行される。

【0052】

10

20

30

40

50

## 併用療法

特に患者が V E G F アンタゴニスト単独療法に应答しない場合、本発明の化合物を、1 つまたは複数の追加の治療と組み合わせて投与してもよい。

### 【0053】

追加の治療（例えば、L P T または寒冷療法）および V E G F アンタゴニストの投与が同時に起こってはならないので、一方は他方に先行する。追加の治療および V E G F アンタゴニスト投与の開始は、互いの 2 および 2 4 週以内に、例えば、4、8 または 1 6 週以内に行われてもよい。典型的には、V E G F アンタゴニスト療法は、追加の治療の前に投与する。

### 【0054】

ある場合には、追加の治療は、必要に応じて投与される。例えば、眼の検査で、V E G F アンタゴニストの 1 回または複数回の（例えば、2、3、または 4 回）投与後に持続的または再発する網膜血管新生の徴候が明らかにされる場合のみ、追加の治療を実行してもよい。上述のように、疾患活性パラメータ（例えば、活発な血管形成、浸出、および血管漏出特性）は、ベースライン（すなわち、V E G F アンタゴニストの初回用量が投与された後）から経時的に、例えば 4 週に始まり 1 2 カ月まで、解剖学的評価項目におけるベースラインからの変化によって評価される。

### 【0055】

例えば、疾患活性が、V E G F アンタゴニストの最初の投与後、4 週、6 週、1 2 週、または 1 6 週に持続または悪化する場合、追加の治療を投与してもよい。評価の時点で、新しく形成された血管の数がベースライン（すなわち、V E G F アンタゴニストの初回用量が投与された後）より増加した場合、疾患活性の悪化が観察される。

### 【0056】

ある場合には、追加の治療は、V E G F アンタゴニストの投与の前に投与される。例えば、網膜剥離が起きたとき、視力損失を防止するために、網膜冷凍凝固、強膜内陥術または硝子体切除術のような追加の治療を最初に投与してもよい。V E G F アンタゴニスト療法は、網膜血管新生の再発または網膜剥離を防ぐために、追加の治療の後に投与される。

### 【0057】

本発明の一態様では、本発明の V E G F アンタゴニストによる治療を、追加の治療として L P T と組み合わせて使用してもよい。

### 【0058】

L P T は、レーザー光を使って網膜に制御された損傷を生じさせ、有益な治療効果をもたらす。レーザー光の小さな爆発は、漏出性血管に封をすること、異常な血管を破壊すること、網膜の裂傷に封をすること、または、眼の後ろの異常な組織を破壊することができる。L P T 技術および装置は、眼科医がすぐに利用可能である（Lock et al. (2010) Med J Malaysia 65:88-94を参照）。

### 【0059】

汎網膜 L P T は、典型的には、周辺網膜全体に熱傷をまきちらすことによって R O P 乳幼児における血管新生を止めるために用いられる。緑色～黄色の波長を用いて、例えばアルゴンガス（514 . 5 nm）レーザー、クリプトン黄色レーザー（568 . 2 nm）、または調整可能な色素レーザー（可変波長）を用いて、50 ~ 200 ms 印加すると、50 ~ 500  $\mu$ m のレーザースポットサイズ（スポット直径）が代表的である。場合によっては、緑色または黄色のレーザーが排除されるならば（例えば、硝子体の出血が存在する場合）、赤色レーザーを使用してもよい。

### 【0060】

本発明の第 2 の態様では、本発明の V E G F アンタゴニストによる治療を、追加の治療として寒冷療法と組み合わせて使用してもよい。

### 【0061】

寒冷療法を用いて周辺網膜を凍らせ瘢痕化し、それによって異常な血管成長を止める。寒冷療法の間、寒剤（典型的には液体窒素）にさらされた金属プローブを強膜上に置く。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 2 】

## 一般事項

「comprising (含んでいる)」という用語は、「including (含んでいる)」だけでなく「consisting (からなる)」を包含し、例えば、Xを「含む」組成は、排他的にXからなってもよく、または追加的に何か、例えば、X + Yを含んでもよい。

## 【 0 0 6 3 】

数値xに関しての「about (約)」という用語は、任意選択であり、例えば、 $x \pm 10\%$ を意味する。

## 【実施例】

## 【 0 0 6 4 】

## (実施例1)

乳幼児における、硝子体内に投与されたラニビズマブへの眼性および全身性曝露を予測するための薬動力学的モデル

乳幼児における、ラニビズマブおよびベバシズマブへの眼性および全身性曝露をモデル化するために、2つの鍵となる関係を、公開されたデータに基づいて確立した：

1．小児の年齢と硝子体腔深度との関係、および眼性クリアランス速度および硝子体濃度を予測する硝子体ゲル密度、

2．小児の年齢と体重との関係、および全身性濃度を予測する全身性体内動態のPKパラメータ(相対成長率)。

## 【 0 0 6 5 】

ラニビズマブおよびベバシズマブの硝子体濃度は、硝子体の体積を使って計算された。高さが硝子体腔深度(VCD)に等しく、直径が眼軸長(AL)に等しい部分的な球の体積として計算された。生後10週の未熟児のVCDおよびALは、線形回帰モデルおよび公開データを用いた乳幼児の出生時体重と相関していた(Fledelius (1992) Acta Ophthalmol Suppl 204:10-15)。成人のVCDおよびALは、成人の線形回帰モデルおよび公開データを用いると、年齢相関していた。(Neelam et al. (2006) Vision Res 46(13):2149-2156)。眼のALは、前掲の出版物から得られる平均ALおよびVCD値の比率と等しい縦横比を用いて計算された。

## 【 0 0 6 6 】

ヒトの眼におけるラニビズマブおよびベバシズマブの眼性クリアランス速度は、多孔質媒体における拡散および対流の一次元モデルを用いて計算された(Zhao & Nehorai (2006) IEEE Trans Signal Process 54(6):2213-2225、Dechadilok & Deen (2006) Ind Eng Chem Res 45(21):6953-6959)。このモデルでは、眼は、対称軸が眼の後方-前方軸と一致するシリンダーとして表される。シリンダーの正面は、前眼房の隣の硝子体膜であり、シリンダーの裏面は網膜である。シリンダーの長さは、VCDに等しい。VCDに加えて、このモデルの眼性クリアランス速度は、硝子体ゲル密度で決定される。硝子体密度と眼性クリアランス速度との関係を、公開データを用いて確立した(Tan et al. (2011) Invest Ophthalmol Vis Sci, 52(2):1111-1118)。年齢と硝子体密度との関係は、公開情報に基づいた(Oyster (1999) The Human Eye, Sinauer Associates Incorporated, pp. 530-544)。硝子体内に投与されたラニビズマブおよびベバシズマブについて成人で確立された眼性動態に適合させるために、モデルをさらに較正した(ラニビズマブのNovartis人口PKモデル、およびZhu et al. (2008) Ophthalmology 115(10):1750-1755)。

## 【 0 0 6 7 】

ラニビズマブおよびベバシズマブの全身性体内動態を、それぞれの抗体VEGFアンタゴニストについて確立された人口PKモデル(ラニビズマブのNovartis人口PKモデル、およびLu et al. (2008) Cancer Chemother Pharmacol 62(5):779-786)を用いて記載した。ベバシズマブの全身性生物学的利用能を、公開データを用いて推定した(U.S. Federal Drug Administration (2004) Review and Evaluation of Toxicology Data: ベバシズマブ(Avastin)、BLASTN#125085、Bakri et al (2007) Ophthalmology 114(5):

10

20

30

40

50

855-859)。体重と全身性クリアランスとの関係を、標準的相対成長率原理を用いてモデル化した (Anderson & Holford (2008) Annu Rev Pharmacol Toxicol 48(1):303-332)。硝子体内注射の時点の未熟児の年齢と体重との関係を、出生時の体重分布に関するデータ (U.S. Center for Disease Control (2010) <http://www.cdc.gov/nchs/VitalStats.htm>)、および出産後の成長曲線式 (Riddle et al (2006) J Perinatol 26(6):354-358) を用いて計算した。成人の体重を、年齢と体重分布のパラメータとの確立した関係を用いて計算した (Portier et al (2007) Risk Anal 27(1):11-26)。

#### 【0068】

モデルシミュレーションを典型的な患者のために実行し、期待される平均曝露を提供した。典型的な未熟児を、929 g の体重で 24.2 週 (月経後年齢) に生まれたものにモデル化した。乳幼児は、ROP を治療するために 34.5 週 (月経後年齢) にラニズマブまたはベバシズマブを硝子体内に注射され、典型的成長曲線に基づいて、乳幼児は注射時に体重が 2092 g であった、とモデルをさらに仮定した。典型的な成人を、70 歳にモデル化した。

10

#### 【0069】

予測された曝露に最も衝撃を与えることが予想される、それらの鍵となるモデルパラメータの範囲に関して、曝露をシミュレーションした。全身性クリアランスと分布体積との相対成長率の関係の指数、および体重は、0.37 ~ 0.75 (クリアランス) から 0.41 ~ 1 (体積) の間で変化した。幼児の未熟な眼球膜の透過性が潜在的に大きいことは、成人の値と比較して眼性クリアランス速度を 50% 増やすことによって捕えられた。硝子体内に注射されたベバシズマブの全身性の生物学的利用能は、0.65 から 0.92 の間 (平均値 0.77) で変動した。

20

#### 【0070】

##### (実施例 2)

ROP の乳幼児を治療するためのラニズマブ用量決定

この用量レベルの成人の有効性および安全性プロファイル、ならびに投与方法が知られているので、実施例 1 に記載された薬動力学モデルを用いて、硝子体内に投与されたラニズマブを受けている乳幼児の予測された眼性および全身性曝露を、0.5 mg ラニズマブの硝子体内注射後の成人の曝露と比較した。

#### 【0071】

ラニズマブに対する曝露率を、3 つの異なるパラメータに対して計算した：(i) ある程度の急性毒性を与える、血清中の最大濃度 ( $C_{max}$ )、(ii) 全身性 VEGF の継続的な阻害に関連した、ある程度の潜在的長期の毒性を与える、血清中の曲線下面積 (AUC)、および (iii) 眼の VEGF の継続的な抑制に関連した、ある程度の有効性を与える硝子体液中の AUC。

30

#### 【0072】

乳幼児の予測された曝露の成人の曝露に対する比率は、眼性および全身性の毒性のある程度の可能性を表し、小児用量の相対的なベネフィット/リスク比を決定するために用いることができる。1 以下の全身性曝露率を有する用量は、許容可能な安全性プロファイルを持つように考慮される。血清濃度も、11 ~ 27 ng/ml の範囲であるラニズマブの *in vitro* の  $IC_{50}$  より低くなければならない。1 付近の硝子体液曝露率を有する用量は、許容可能な有効性プロファイルを持つように考慮される。

40

#### 【0073】

予測された血清中の最大濃度 ( $C_{max}$ ) は、0.3 mg 未満の用量の乳幼児におけるラニズマブの *in vitro* の  $IC_{50}$  と類似していた。しかし、血清中の  $C_{max}$  の  $IC_{50}$  に対する曝露率に基づき、0.24 mg 未満の用量であることが好ましい。候補  $C_{max}$  および  $IC_{50}$  の比率が 1 未満であるときのみ、0.06 mg の用量であることはなおより好ましい (図 1 を参照)。

#### 【0074】

硝子体液中の AUC の曝露率が 1 未満である一方で、血清の AUC の曝露率は、すべての

50

モデル化された小児用量で1を超える(図2)。乳幼児への投与のために特異的用量を選ぶとき、参照する成人の硝子体曝露と比較して曝露不足の可能性(有効性の減少)は、血清AUCの増加(リスクの増大)に対してバランスをとる必要がある。しかし、モデルで考慮される用量がラニビズマブのin vitroのIC<sub>50</sub>付近であるので、0.3mgまでの用量は、全体的な許容可能な安全プロファイルを持つと考えられ、一方で、成人で有効であることが示された硝子体液の曝露水準に近づく。これらの用量のすべては、適切なベネフィット-リスクプロファイルを有することを示唆する。したがって、低用量で有効性が不十分であり、安全性シグナルが欠如する場合には、0.06mgを超える(すなわち、0.3mgまで)用量の増大が臨床試験の前後関係で起きてよい。

【0075】

重要なことに、乳幼児における、すべてのラニビズマブ用量の血清AUCは、BEAT-ROP試験においてROPを治療するために用いられる0.625mg硝子体内ベバシズマブの血清AUCより非常に少ない(図3)。これは、同等の有効性を達成する一方で、参照する従来技術の治療より全身性VEGFの抑制がそれほどではないことを示す。

【0076】

乳幼児の治療のための、ラニビズマブ以外のVEGFアンタゴニストの用量調節は、本明細書に記載した、ラニビズマブの予測された眼性および全身性曝露データを用いて決定することができる。

【0077】

(実施例3)

ROPの乳幼児における硝子体内ラニビズマブの2つの異なる用量の影響を決定する臨床試験

提案された試験は、注射後16週間の試験期間に、(i)ベバシズマブのBEAT-ROP試験において報告されるように、ラニビズマブがROPで同様の治療効果を提供するかどうか、(ii)より低用量のラニビズマブは、ROPの制御において、同様の結果を達成することができるかどうか、および(iii)2つのラニビズマブの用量が、全身性VEGFの抑制に対する影響において異なるかどうか、を調査する。この第一期の後に、5年の非介入性時間枠が続き、その間に、治療を受けた乳幼児は、心臓、肺、血管系および脳のような器官に依存するVEGFの標的とされた検査を含む長期の眼科的および小児科的発達について2回評価される(2および5年に)。

【0078】

ゾーンI(ステージ1+、2+、3+/-またはAP-ROP)または中心ゾーンII(ステージ3+)のROPに関するGerman ophthalmic societyの現在のガイドラインに従った治療を必要とする40例のROP乳幼児を、本試験に登録する。治療基準は、ROPのスクリーニングおよび治療の経験がある2名の眼科医によって、独立して評価されなければならない。両方の眼科医が独立してROP病期診断および治療について同意した乳幼児のみが登録される。乳幼児は、2つの治療アームのうちの1つに1:1にランダム化される。

【0079】

治療アーム1の乳幼児は、0日目に0.06mgラニビズマブの単回硝子体内注射を受ける。治療アーム2の乳幼児は、0日目に0.18mgラニビズマブの単回硝子体内注射を受ける。標準の6mg/ml溶液を用いて、それぞれの用量を投与する。

【0080】

硝子体内注射は、ラニビズマブを投与するために用いるシリンジの含量を盲検化された眼科医によって行われる。治療を行う眼科医は、2本の滅菌シリンジ(シリンジにつき0.1~0.2ml、ラベル無し)、1本のシリンジは左眼、1本は右眼のため、を受け取る。

【0081】

両治療アームの乳幼児は、1日目および3日目に、治療関連の即時の局所的合併症(眼内炎、レンズの損傷、網膜剥離、出血、中間透光体混濁、不十分な治療応答)の徴候のた

10

20

30

40

50

めに前部検査および眼底検査を受け、治療関連の即時の全身性合併症の徴候のために新生児検査を受ける。

【0082】

7日目および2～16週目は週1回、両治療アームの乳幼児は、前部検査、眼底検査、ROPの病期診断、ならびに新生児検査を受ける。

【0083】

主要有効性評価項目は、54週の月経後年齢の前に再治療を必要とする片眼または両眼における未熟児網膜症の再発である。German Retinal Society (RG)、Federal Association of German Ophthalmologists (BVA)、およびGerman Ophthalmological Society (DOG)の現在の勧告に従って、再治療は、ベバシズマブ注射、またはレーザー光凝固からなる。

【0084】

副次評価項目として、硝子体内注射後の最初の16週にわたる末梢血のVEGFレベルの変化を測定する。注射の前に1回、次いで硝子体内注射後、1週、2週、4週、6週、8週、12週、および16週に、ヒトVEGF-Aに対するELISAに基づくテストによってVEGFを測定する。

【0085】

注射後の16週から2歳および5歳までの非介入性試験段階は、眼科的発達（視力、視能矯正の状態、毛様体筋麻痺の検影法、スリットランプ検査、IOP、眼底検査、OCT、眼底写真、およびmfERG）、および小児科的発達（発達の診査事項、体重、身長、認知性、運動および感覚の発達）の評価を含む。

【0086】

（実施例4）

未熟児網膜症の安全性および有効性のための代替のラニズマブ用量の比較（CARE-ROP）

本試験は、未熟児網膜症の乳幼児の治療における、抗VEGF剤ラニズマブの2つの異なる用量（0.12mg対0.20mg）の安全性および有効性を評価する探索的試験として設計される。

【0087】

ゾーンI（ステージ1+、2+、3+/-、AP-ROP）の両側性未熟児網膜症、または中心（=後部）ゾーンII（ステージ3+、AP-ROP）のROPであると診断された40例の乳幼児を本試験に登録する。ゾーンIは、視神経円板から時間的に測定された中心窩までの距離の2倍であると定義され、後部ゾーンIIは、視神経円板から時間的に測定された中心窩までの距離の3倍であると定義される。

【0088】

（i）新生児ICUの専門医および試験眼科医によって評価されるように、抗VEGF治療または度重なる採血に対して乳幼児を不適格にする小児科の条件がある、（ii）著しく視神経機能を損なう先天性脳病変がある、（iii）著しく上昇した頭蓋内圧による重度の水頭症がある、（iv）部分的または完全な網膜剥離を有するROPの進行したステージである（ROPステージ4および5）、（v）周辺網膜（すなわち周辺ゾーンIIまたはゾーンIII）のみを含むROPである、（vi）試験薬または類似した化学構造の薬に既知の過敏性がある、（vii）ラニズマブSmPCにリストされるように、硝子体内注射に関して禁忌がある、（viii）抗VEGF療法の全身性の使用がある、（ix）登録時、または、登録前の30日以内、もしくは5回の半減期のどちらか長い方に、ビタミンおよびミネラルを除く他の治療薬の使用がある、乳幼児は治療に含めない。

【0089】

乳幼児は、2つの治療アームのうちの1つにランダム化される。

（1）治療アーム1の乳幼児は、0日目に0.12mg（6mg/mlを20μl）ラニズマブの硝子体内注射を受ける。最初の応答後、最初の注射と同一の用量を、少な

10

20

30

40

50



くとも注射後4週後、再適用することができる。3回の規則的な再注射の最大数を適用することができる。

(2) 治療アーム2の乳幼児は、0日目に0.20mg(10mg/mlを20μl)ラニビズマブの硝子体内注射を受ける。最初の応答後、最初の注射と同一の用量を、少なくとも注射後4週後、再適用することができる。3回の再注射の最大数を適用することができる。

#### 【0090】

主要評価項目は、治療の有効性である。有効性は、最初の注射後24週目までに救命治療の必要がない乳幼児数で決定される。治療への最初の応答後、および、少なくとも注射後4週後に適用される場合、試験用量の再注射は救命治療とは考えられない。副次評価項目は、(i)追加の疾患の退行、(ii)網膜前方の血管化隆起の退行、(iii)隆起を越えた周辺網膜内血管新生の進行、(iv)AEおよびSAEの数および種類、(v)体循環における血管内皮成長因子(VEGF)レベルの変化、(vi)試験用量の再注射の回数、(vii)ステージ4または5のROPへ進行している患者数、(viii)鋸状縁状の1つのディスク直径まで、周辺網膜の完全な血管新生を有する患者数、を含む。副次評価項目は、最初の注射後24週までの時間枠内に判断される。さらに、他の評価項目測定は、フォローアップ期間中のROPの遅い再発数、主要試験後にステージ4または5のROPへ進行している患者数、主要試験終了後に、鋸状縁状の1つのディスク直径まで、周辺網膜の完全な血管新生を有する患者数、長期の眼科的発達：視力(可能であれば)、視能矯正の状態、毛様体筋麻痺の検影法、屈折、IOP、眼底写真を含む眼底検査(1年および5年に、眼科的来院が生じる)、長期の小児科的発達：ベイリーテスト、体重、身長、認知性、運動および感覚の発達、観察的な主要試験の終了からフォローアップ期間の終了の間の、群ごとのAEおよびSAEの数および種類、を含む。追加の評価項目は、最初の注射後5年までの時間枠内に判断される。

10

20

#### 【0091】

##### (実施例5)

これは、未熟児網膜症(ROP)の治療のためのラニビズマブ0.1mg、ラニビズマブ0.2mgおよびレーザー療法の有効性および安全性を評価する、オープンラベル、ランダム化、並行群間優位試験である。

#### 【0092】

本試験の目的は、第1の治療後24週に、活発なROPおよび好ましくない構造的な転帰がない、各々の治療アームにおける患者の割合によって評価されるように、ラニビズマブが標準治療のレーザー療法と比較して優れた有効性を持つことを証明することである。

30

#### 【0093】

第1の目的は、レーザー療法に対して0.2mgラニビズマブ用量の優位性をテストすることである。鍵となる第2の目的は、レーザーに対して0.1mgのラニビズマブ用量の優位性をテストすること、および0.1mgのラニビズマブ用量に対して0.2mgのラニビズマブ用量の優位性をテストすることである。治療の眼性および全身性の安全性も評価される。

40

#### 【0094】

本試験は、3アームで各々80例の患者を含む。患者は、治療を必要とする両側性ROPを有する未熟な新生児の男児および女児である。

#### 【0095】

群1：ベースラインで各々の眼へ0.1mgラニビズマブ(10mg/ml)を単回硝子体内注射。

#### 【0096】

群2：ベースラインで各々の眼へ0.2mgラニビズマブ(10mg/ml)を単回硝子体内注射。

#### 【0097】

50

群 3：対照。ベースラインで各々の眼へレーザー光凝固療法。

【0098】

副次評価項目は、試験治療を開始後24週の、救命治療が必要であった、活発なROPがない、好ましくない構造的な転帰がない、1、2または、3のラニズマブ再治療を必要とする、患者の割合である。

【0099】

眼性および全身性有害事象の発生率は、24週に評価される。疾患再発率は、24週に評価される。各々の治療アームのROPの最初の再発までの時間は、24週まで測定される。

【0100】

患者がラニズマブ治療に応答しない場合、レーザー光凝固を救命治療として使用してもよい。

【0101】

(実施例7)

本試験の目的は、Jules Stein Eye Institute / University of California, Los Angeles (UCLA)において、抗VEGFで治療された乳幼児の管理を報告することである(Wong, Ryan K.; Tsui, Irena, ARVO 2014)。

【0102】

方法

後ろ向きカルテ審査は、2012年1月から2013年12月まで、Ronald Reagan UCLA Medical Centerの新生児集中治療室で未熟児網膜症のスクリーニングを行った連続的な乳幼児で実行された。1型プレ閾値疾患または悪性、および抗VEGF療法で治療した乳児を識別した。公表時に少なくとも6カ月のフォローアップを有するすべての乳幼児を含めた。

【0103】

結果

6個の眼(4例の非嫡出乳幼児)を、本試験に含めた。平均出生時体重は605グラム(範囲:500~690グラム)、平均在胎齢は23.4週(範囲:23.0~24.3週)、および抗VEGF注射(4個の眼はラニズマブ(0.25mg)で、および2個の眼はベバシズマブ(0.625mg)で)の時の平均年齢は34.2週(範囲:31.6~36.3週)であった。すべての眼は、追加の疾患がある、ステージ2または3未熟児網膜症(ROP)、後部ゾーン2を有していた。すべての眼は、治療後に追加の疾患の最初の消散、およびROPの退行を示した。44.4週(範囲:42.9~50.4週)の平均年齢で、6個の眼のすべては、追加のレーザー治療を必要とした。追加のレーザーの徴候は、抗VEGF治療後平均6.1週での3個の眼におけるROPの再活性化(50%)、および、抗VEGF治療後平均12.9週での3個の眼における持続的なステージ1、ゾーン3ROP(50%)であった。

【0104】

結論

ROPのための抗VEGF療法後の乳幼児は、3カ月以内に疾患の再活性化または持続のために補足的なレーザー光凝固を必要とする場合が多い。

【0105】

本発明は、例証としてのみ記載され、本発明の範囲と精神の範囲内にとどまる場合、変更がなされてもよいことを理解されたい。

10

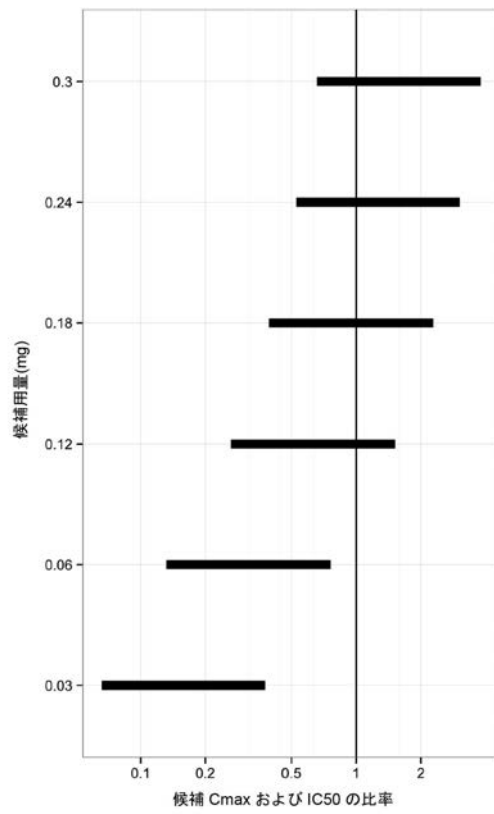
20

30

40

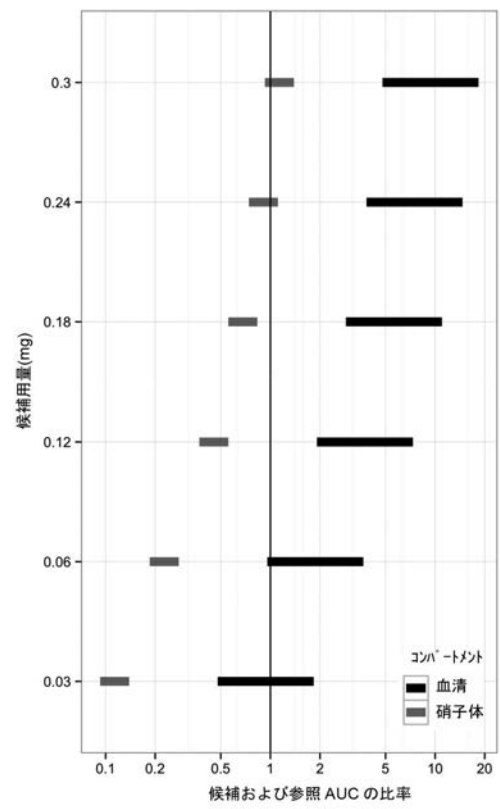
【図 1】

図 1



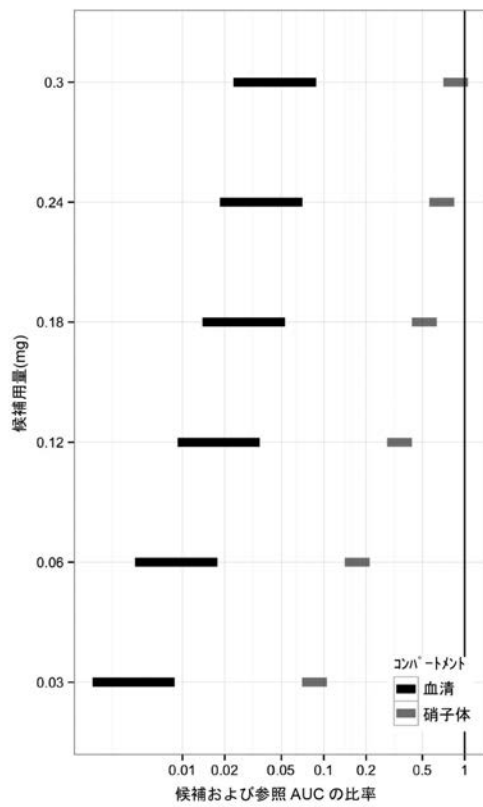
【図 2】

図 2



【図 3】

図 3



【配列表】

2016523956000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/063003

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/22  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHUN-JU LINA, SAN-NI CHENA, CHIEN-CHI TSENGA, YAO-CHUNG CHANGA, JIUNN-FENG HWANGA: "Effects of ranibizumab on very low birth weight infants with stage 3 retinopathy of prematurity: A preliminary report", TAIWAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, vol. 2, 25 November 2012 (2012-11-25), pages 136-139, XP002731430, page 137, left-hand column page 138, left-hand column ----- -/-	1,2,6-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2015

Date of mailing of the international search report

06/02/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Domingues, Helena

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/063003

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CASTELLANOS MARÍA ANA MARTÍNEZ ET AL: "Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity.", THE BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY JUL 2013, vol. 97, no. 7, 8 December 2012 (2012-12-08), pages 816-819, XP009180856, ISSN: 1468-2079 page 816	1,2,6-20
X	----- MOTA AGATA ET AL: "Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity.", CASE REPORTS IN OPHTHALMOLOGY JAN 2012, vol. 3, no. 1, January 2012 (2012-01), pages 136-141, XP002731431, ISSN: 1663-2699 page 138	1,2,6-20
X	----- AJAY DUDANI, MS DNB, SHEENA BUCH DO: "Reports the treatment of aggressive posterior ROP with a combination of ranibizumab (0.3 mg) and laser photocoagulation.", KERALA JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, vol. XXIV, no. 2, 1 June 2012 (2012-06-01) , pages 156-158, XP002731432, page 156, paragraph right - page 157, left-hand column	1,2,6-20
X	----- AUTRATA RUDOLF ET AL: "Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II.", EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY 2012 SEP-OCT, vol. 22, no. 5, September 2012 (2012-09), pages 687-694, XP002731433, ISSN: 1724-6016 page 690 - page 691	1,2,6-20
X	----- MINTZ-HITTNER HELEN A ET AL: "Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+Retinopathy of Prematurity.", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 364, no. 7, February 2011 (2011-02), pages 603-615, XP002731434, ISSN: 0028-4793 page 613 - page 164 ----- -/--	1,2,6-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/063003

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/057183 A1 (AVIENNE PHARMACEUTICALS GMBH [AT]) 25 April 2013 (2013-04-25) the whole document	1,2,6-20
X	----- SOPHIE R ET AL: "Aflibercept: A Potent Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Vascular Diseases", BIOLOGICS IN THERAPY 2012 SPRINGER HEALTHCARE COMMUNICATIONS USA, vol. 2, no. 1, January 2012 (2012-01), pages 1-22, XP002734685, ISSN: 2190-9164 page 12 - page 15	1,3,4
X	----- WO 2005/020972 A2 (EYETECH PHARMACEUTICALS INC [US]; SHIMA DAVID [US]; CALIAS PERRY [US];) 10 March 2005 (2005-03-10) example 3	1,3,5,6
A	----- SLEVIN M ET AL: "New VEGF antagonists as possible therapeutic agents in vascular disease.", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS SEP 2008, vol. 17, no. 9, September 2008 (2008-09), pages 1301-1314, XP002734686, ISSN: 1744-7658 the whole document	1-20
	-----	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/063003

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013057183 A1	25-04-2013	EP 2768504 A1	27-08-2014
		US 2014249191 A1	04-09-2014
		WO 2013057183 A1	25-04-2013
-----			
WO 2005020972 A2	10-03-2005	AR 046682 A1	21-12-2005
		AU 2004268614 A1	10-03-2005
		AU 2010224423 A1	14-10-2010
		BR PI0413977 A	07-11-2006
		CA 2536912 A1	10-03-2005
		CN 1934255 A	21-03-2007
		CN 102380098 A	21-03-2012
		CN 102813923 A	12-12-2012
		DK 1660057 T3	20-08-2012
		EP 1660057 A2	31-05-2006
		EP 2281885 A1	09-02-2011
		ES 2388138 T3	09-10-2012
		HK 1092367 A1	23-11-2012
		JP 4951339 B2	13-06-2012
		JP 2007503451 A	22-02-2007
		JP 2012072152 A	12-04-2012
		JP 2014237674 A	18-12-2014
		KR 20060121836 A	29-11-2006
		KR 20120116994 A	23-10-2012
		KR 20140015574 A	06-02-2014
		PT 1660057 E	02-08-2012
		TW I414300 B	11-11-2013
		TW 201402134 A	16-01-2014
		US 2005096257 A1	05-05-2005
		US 2010111942 A1	06-05-2010
		US 2010119522 A1	13-05-2010
		US 2010129364 A1	27-05-2010
		US 2011200593 A1	18-08-2011
		US 2014242082 A1	28-08-2014
		US 2014294816 A1	02-10-2014
		WO 2005020972 A2	10-03-2005
-----			



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
 PCT/IB2014/063003

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2014/ 063003

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 11, 12(completely); 1, 6-10, 13-20(partially)

Concerns aspects related to the treatment of an infant having a retinal neovascular disorder comprising administering to an eye of said infant a VEGF antagonist that either does not enter or is rapidly cleared from the infant's systemic circulation, wherein said antagonists is ranibizumab.

---

2. claims: 4(completely); 1, 3, 6-10, 13-20(partially)

Concerns aspects related to the treatment of an infant having a retinal neovascular disorder comprising administering to an eye of said infant a VEGF antagonist that either does not enter or is rapidly cleared from the infant's systemic circulation, wherein said antagonist is a non-antibody VEGF antagonist selected from a human soluble VEGF receptor fusion protein and a recombinant binding protein comprising an ankyrin repeat domain that binds VEGF-A.

---

3. claims: 5(completely); 1, 3, 6-10, 13-20(partially)

Concerns aspects related to the treatment of an infant having a retinal neovascular disorder comprising administering to an eye of said infant a VEGF antagonist that either does not enter or is rapidly cleared from the infant's systemic circulation, wherein said antagonist is a small-molecule compound.

---

## フロントページの続き

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

(72)発明者 ブリアン , ガブリエラ

スイス国 バーゼル ツェーハー - 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー内

(72)発明者 アクゼノヴ , セルゲイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アヴェニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレーテッド内

F ターム(参考) 4C084 AA17 MA58 NA14 ZA33

4C085 AA14 BB11 EE01 GG10

4H045 AA11 AA30 DA76 FA74