

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-507416
(P2025-507416A)

(43)公表日 令和7年3月18日(2025.3.18)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/56 (2006.01)	A 6 1 K	31/56	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全39頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-548656(P2024-548656)			(71)出願人	524306224
(86)(22)出願日	令和5年2月15日(2023.2.15)				アイ コ ピーティーワイ リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年10月15日(2024.10.15)				E Y E C O P T Y L T D
(86)国際出願番号	PCT/AU2023/050103				オーストラリア, 2 5 3 7 ニューサウ
(87)国際公開番号	WO2023/154980				スウェールズ州, モルレーヤ
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)				M o r u y a , N e w S o u t h W
(31)優先権主張番号	2022900318				a l e s 2 5 3 7 , A u s t r a l i a
(32)優先日	令和4年2月15日(2022.2.15)			(74)代理人	100169904
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)				弁理士 村井 康司
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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			(74)代理人	100130443
	最終頁に続く				弁理士 遠藤 真治
				(72)発明者	フィリップ レズリー ペンフォールド
					オーストラリア, 2 5 3 7 ニューサウ
					スウェールズ州, モルレーヤ
				F ターム (参考)	4C076 AA12 BB11 CC10 DD23
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 解剖学的及び機能的な網膜萎縮の治療

(57)【要約】

抗V E G F 治療に対して難治性である網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法が開示される。方法は、抗V E G F 治療後、治療有効量の1つ以上のステロイドを投与し、それにより網膜眼疾患を治療することを含む。さらに開示されるのは、抗V E G F 治療に対して難治性である網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法であって、抗V E G F 治療後、治療有効量の、ステロイド受容体の活性を調節することが可能な1つ以上の化合物を含む方法である。さらに開示されるのは、抗V E G F 治療に対して難治性である網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法であって、抗V E G F 治療後、ステロイド、及び少なくとも第2の治療活性化合物の治療的に許容される製剤を、網膜眼疾患を寛解させるのに十分な濃度及び用量で投与することを含む方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗 V E G F 治療に対して難治性である網膜眼疾患 (r e t i n a l e y e c o n d i t i o n) を有する対象を治療するための方法であって、抗 V E G F 治療後、治療有効量の 1 つ以上のステロイドを前記対象に投与し、それにより前記網膜眼疾患を治療することを含む、方法。

【請求項 2】

抗 V E G F 治療に対して難治性である網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法であって、抗 V E G F 治療後、治療有効量の、ステロイド受容体、好ましくはグルココルチコイド受容体及び／又はミネラルコルチコイド受容体の活性を調節することが可能な 1 つ以上の化合物を前記対象に投与し、それにより前記網膜眼疾患を治療することを含む、方法。

10

【請求項 3】

抗 V E G F 治療に対して難治性である網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法であって、抗 V E G F 治療後、

(a) 眼への送達に適したステロイドの治療的に許容される製剤、及び

(b) 前記網膜眼疾患を寛解させるのに十分な濃度及び用量での少なくとも第 2 の治療活性化化合物を、前記個体に投与することを含む、方法。

【請求項 4】

前記ステロイドが、1 つ以上のミネラルコルチコイド又はグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートである、請求項 1 又は請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記 1 つ以上のミネラルコルチコイド及び／又はさらなるグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートが、1 つ以上の二重作用化合物であって、各二重作用化合物がミネラルコルチコイド受容体及びグルココルチコイド受容体の両方の活性を調節することが可能である 1 つ以上の二重作用化合物を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 1 つ以上のミネラルコルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートが、1 1 - デスオキシコルチゾン (1 1 - D C) ; フルドロコルチゾン; 酢酸フルドロコルチゾン (F A) ; フルドロコルチゾンアセトニド; 酢酸デオキシコルチコステロン (D A) ; デオキシコルチコステロン (D S) ; 又はアルドステロン; 又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの 1 つ以上を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記 1 つ以上のグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートが、コルチゾール、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、フルオシノロン又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの 1 つ以上を含み得る、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 8】

前記二重作用化合物が、トリアムシノロン; トリアムシノロンアセトニド; コルチゾール; コルチゾン; プレドニゾン; プレドニゾロン; メチルプレドニゾロン; フルドロコルチゾン; 酢酸フルドロコルチゾン; フルドロコルチゾンアセトニド; 又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの 1 つ以上を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

50

前記 1 つ以上のミネラルコルチコイド又は 1 つ以上のグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートが、フルドロコルチゾン又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートを含み、任意に、その前記治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩又はコンジュゲートが、酢酸フルドロコルチゾン及びフルドロコルチゾンアセトニドの 1 つ以上を含み得る、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記 1 つ以上のミネラルコルチコイド及び／又は 1 つ以上のグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートが、トリアムシノロンアセトニド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートを含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 11】

前記網膜眼疾患が、糖尿病黄斑浮腫（DME）などの黄斑浮腫（ME）、又は湿性AMD又は乾燥AMDを含む加齢性黄斑変性症（AMD）である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記網膜眼疾患が、滲出性眼疾患、眼の奥の疾患、黄斑変性症、例えば、乾燥（地図状萎縮）及び湿性（脈絡膜血管新生（CNV））の両方を含む加齢性黄斑変性症（AMD）、黄斑浮腫（ME）、例えば、糖尿病黄斑浮腫（DME）、血管造影囊胞様黄斑浮腫、シストイド黄斑浮腫（CMO）、糖尿病性網膜症、（DR）、例えば、増殖性糖尿病性網膜症（PDR）及び網膜静脈閉塞、例えば、中央網膜静脈閉塞（CRVO）又は網膜静脈分枝閉塞（BRVO）黄斑症、例えば、加齢性黄斑症（ARM）、滲出性眼疾患又は状態、網膜色素上皮剥離（PED）、加齢性黄斑変性症の形態、糖尿病性眼疾患又は状態、例えば、糖尿病性網膜症、角膜血管新生、毛様体炎、Hippel-Lindell 疾患、未熟児網膜症（後水晶体線維増殖症としても知られる）、翼状片、ヒストプラズマ症、虹彩血管新生、緑内障、緑内障関連血管新生、Purtscher 網膜症、高眼圧症、黄斑浮腫、コーツ病、ぶどう膜炎、例えば、前方ぶどう膜炎、乾燥症候群、細胞外－細胞内脂質の貯蔵／蓄積増加に関連する遺伝性疾患、若年性黄斑変性症、眼アレルギー及び眼腫瘍を含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 13】

前記眼疾患又は状態が、滲出性の眼の奥の滲出性疾患又は状態を含む、眼の奥の疾患又は状態を含み、任意に、前記眼の奥の疾患又は状態が、眼の後方領域における網膜、黄斑及び／又は中心窩を含む眼疾患又は状態を含む、請求項 12 に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記眼疾患又は状態が、乾燥AMD、任意に、滲出性AMDと異なる、早期AMD及び地図状萎縮（GA）を含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記眼疾患及び／又は状態が、糖尿病性眼疾患及び／又は状態である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記治療有効量が、約 0.01 wt % ～ 約 10 wt %、任意に約 0.025 wt % ～ 約 2.5 wt % の範囲を含む、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 17】

前記 1 つ以上のステロイドが眼に注射され、任意に前記注射が、上脈絡膜注射を含む、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記 1 つ以上のステロイドが、単位用量製剤で提供され、任意に前記単位用量製剤が、プレフィルドシリンジで提供され、任意に前記プレフィルドシリンジが、2 バレルを含む、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

50

1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤、例えば、1つ以上の界面活性剤又は湿潤剤が含まれる、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記1つ以上の薬学的に許容される担体が、大麻、大麻油又は薬学的に有効な大麻若しくは大麻油抽出物を含み、任意に前記担体が、約80%～90%に調整された ω 脂肪酸を含む大麻油を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記大麻、大麻油又は薬学的に有効な抽出物が、前記1つ以上のステロイドのための担体又は送達媒体として使用が意図されるか又は使用する場合である、請求項20に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1つ以上の他の治療形態が有効とされていないか、有効でなくなっているか、又は有効性が低下している場合の、1つ以上の治療化合物を使用する1つ以上の眼状態の治療の分野に関する。

【0002】

1つの形態では、本発明は、1つ以上の他の治療薬に対して難治性である1つ以上の網膜眼疾患（retinal eye conditions）を治療するための1つ以上の治療化合物の投与に関する。

20

【0003】

1つの特定の態様では、本発明は、1つ以上の抗VEGF治療に対して難治性である1つ以上の網膜眼疾患の治療における使用に適する。

【0004】

以降、本発明を加齢性黄斑変性症（AMD）及び糖尿病黄斑浮腫（DME）に関連して説明することは便利であろうが、本発明が、これらの障害のみに限定されず、目の網膜に罹患し、ルーチン的に抗VEGF剤で治療されている広範囲の状態に関することは理解されるべきである。

【背景技術】

【0005】

本明細書における文書、デバイス、行為又は知見についてのあらゆる考察が、本発明の文脈を説明するために含まれることは理解されるべきである。さらに、発明者による本発明の実現及び／又は特定の関連技術課題の特定に基づき、本明細書全体を通じた考察がなされる。さらに、本明細書における文書、デバイス、行為又は知見などの素材についてのあらゆる考察は、発明者の知見及び経験の観点で本発明の文脈を説明するために含まれ、それ故、あらゆるそうした考察は、素材のいずれかが、本明細書中の開示及び請求項の優先日に又はそれ以前に、オーストラリア、又はその他の場所において、先行技術ベース若しくは関連技術における共通の一般的知識の一部を形成することの承認として解釈されるべきでない。

30

【0006】

血管内皮増殖因子（VEGF）は、胚性循環系における新しい血管の形成（血管形成）、及び損傷後などの既存の脈管構造からの血管の成長（血管新生）を刺激する、細胞によって産生されるシグナルタンパク質である。

40

【0007】

VEGFは、チロシンキナーゼ受容体VEGFR1及びVEGFR2などの膜貫通受容体との相互作用を通じて生物学的効果を発揮する。VEGFR1に特異的に結合するリガンドは、VEGF-A、VEGF-B及びPLGFである一方で、VEGFR2に結合するリガンドは、VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D及びVEGF-Eである。

【0008】

しかし、VEGFの過剰発現は、目の網膜を含む、血管病を引き起こし得る。VEGF

50

の過剰産生は、以下によって網膜損傷を引き起こす：

- ・既存の血管の透過性を増加させることで、それらは体液及びタンパク質を網膜に漏出させ、周囲組織内に浮腫を引き起こし；及び
- ・網膜内部で、網膜から外向きに硝子体の表面上へ、さらには通常は網膜色素上皮直下にある網膜と脈絡膜との間の空間へと、新しい血管の成長を刺激する。

【0009】

抗VEGF治療薬は、VEGFをブロックする。それらは、眼における血管の成長を遅くすることができ、特定の網膜疾患の治療のため、広範に使用されている：

- ・黄斑変性症（MD）、特に、脈絡膜から滲出液及び体液を濾出し得る網膜への血管の異常な過成長を含む、血管新生加齢性黄斑変性症（湿性AMD）；
- ・典型的に、疾患（例えば、糖尿病）、損傷又は眼科手術に起因する、血管造影嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫（DME）及び嚢胞様黄斑浮腫（CME）を含む、黄斑浮腫（ME）として知られる、網膜の腫脹；
- ・異常な新しい血管が、破裂・出血し得る増殖性糖尿病性網膜症（PDR）の一部として眼の奥で形成する、糖尿病性網膜症（DR）；並びに
- ・通常は血栓症に起因する、中央網膜静脈閉塞（CRVO）又は網膜静脈分枝閉塞（BRVO）などの網膜静脈閉塞。

【0010】

例えば、血管新生AMDに対する第一選択抗VEGF治療は、ヒト化モノクローナル抗体であるバシズマブ（Avastin（商標））及びラニズマブ（Lucentis（商標））及び組換え融合タンパク質アフリベルセプト（Eylea（商標））の硝子体内注射から構成される。

【0011】

最近、VEGR-A及びVEGR-C／VEGR-Dの二重標的阻害を目的とした、組み合わせ療法が検討され始めている。このタイプの有望な治療の例としては、既存の抗VEGF-A剤、バイオシミラー又は湿性AMD及びDMEに対して開発中の新規な治療薬のいずれかと組み合わせた使用を意図した、Opthea Limitedによって開発されているVEGF-C及びVEGF-Dの「捕捉」阻害剤であるOPT-302（sVEGFR-3）が挙げられる。

【0012】

様々な試験を実施して、AMDを有する患者における網膜色素上皮（RPE）の斑状皮膚萎縮症（MA）と抗VEGF治療との間の関連可能性について検討している。MAについての様々な臨床試験を考察したHoraniらのレビュー論文では、「全ての関連試験からの図面及び結果を考慮に入れる一方で、平均フォローアップ期間まで最大限評価されている試験眼の総数からの百分率を表し、ベースラインMAのない眼の平均百分率は80%であり、中央値が89%であった。MA発生率の平均百分率は29%であり、それは中央値でもあった。試験の終了までのMAの平均有病率は50%であり、中央値は46%であった。含めた試験の場合、治療し、平均フォローアップ期間の終了まで継続的にフォローアップした試験眼の数は、28～1024の眼の範囲であり、中央値は118の眼であり、平均コホートサイズは242の眼であった」ことが注目された（Mania Horani, Sajjad Mahmood, Tariq M. Aslam (2020) A Review of Macular Atrophy of the Retinal Pigment Epithelium in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: What is the Link? Part II. Ophthalmology and Therapy 9:35-75）。

【0013】

地図状萎縮（GA）

GAは、有意な視力喪失を引き起こし得る眼疾患であり、世界中で約500万人が罹患する。

10

20

30

40

50

【0014】

米国眼科学会 (American Academy of Ophthalmology) (AAO) の IRIS (登録商標) (Intelligent Research in Sight) Registry 臨床データの分析によると、GA を有する 69,000 名を超える患者において、2 年の期間にわたって有意な疾患進行を示すことが報告され、緊急な治療の必要性が強調されている (C. Francois and E. Rahimy (2020) New Findings from the IRIS Registry: Evaluating Geographic Atrophy in Real-world Clinical Practice presented at American Academy of Ophthalmology (AAO) 2020 Conference)。

10

【0015】

湿性 AMD が反対の眼において既に検出されていると、患者が GA を有する眼において初発の湿性加齢性黄斑変性症 (AMD) を発現する可能性がほぼ 3 倍高いことも報告された (同文書)。

【0016】

GA から初発の湿性 AMD への進行が、最初の 12 か月間、両側性 GA (両眼における GA) を有する患者の 4.7% 及び反対の眼において湿性 AMD を有する患者の 13.3% において認められ、24 か月後の割合が、両側性 GA 及び反対の眼における湿性 AMD においてそれぞれ、8.2% 及び 21.6% であることが報告された (同文書)。

20

【0017】

血管新生 AMD

抗 VEGF 剤は、眼疾患の治療として有意な効果を有している。しかし、一部の対象は、抗 VEGF 剤に対して非応答性であるか若しくは低い応答を有する、又は経時的な反復投与後、抗 VEGF 剤の有効性の緩徐な低下を有する。

【0018】

例えば、血管新生 AMD 患者は、完全に「乾燥」する、即ち小さい空間 (sub-regional space) 内に体液がなくなるまで、抗 VEGF 剤で治療される。体液が戻る、又は視力が悪化する場合、同じ抗 VEGF 剤で治療が再開されるが、状態が応答しないことがある。抗 VEGF 治療に対して一部の患者は、乾燥状態になり始めるが、次に再び体液を蓄積し始める。

30

【0019】

AMD に対する抗 VEGF の硝子体内注射は、全ての血管成長を停止させることから、AMD などの病態に対して無限に使用することができない。黄斑変性症に対する主なリスクは、血管不全であり、抗 VEGF 治療の長期使用は、さらなる血管不全をもたらす可能性があり、抗 VEGF 剤のさらなる適用は、不十分な血管供給のさらなるリスクを引き起こすことになる。

【0020】

外側網膜萎縮 (cRORA) は、AMD に対する抗 VEGF 治療の期間延長に関連し得る RPE の萎縮である。臨床的に、これは、Cirrus スペクトルドメイン光コヒーレンス断層撮影 (SD-OCT) イメージングなどの方法によって同定可能である、眼底におけるペアスポットとして出現する。抗 VEGF 注射の数は、cRORA の領域及び成長と逆相関することが示されている (Complete RPE and Outer Retinal Atrophy in Patients Receiving anti-VEGF Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration, Eng et al, PLoS One 2020; 15 (5) e0232353, 5 May 2020)。

40

【0021】

糖尿病性網膜症

黄斑変性症は、主に、外側網膜脈管構造、脈絡膜脈管構造への損傷を通じて生じる一方

50

で、糖尿病性網膜症は、主に、網膜内血管への損傷を通じて生じる。糖尿病性網膜症の増殖形態では、VEGFは、血管増殖の過程を駆動すると考えられている。

【0022】

抗VEGF剤は、PDR（及び潜在的に非増殖性DR）のために現れている治療であり、虚血に起因して末梢血管新生を低減することによって、PDRの退縮を最初に引き起こし得る。硝子体内抗VEGF剤は、線維症の増加及び血管結合組織増殖の血管成分の退縮により、網膜剥離を引き起こすことにも関連し得る（A. Fung & M. Hui, PDR: A New Anti-VEGF Era?, *Microphthalmology*, 10 July 2018）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0023】

したがって、目の網膜に罹患する状態に対する代替治療が現在求められている。

【課題を解決するための手段】

【0024】

本発明の目的は、既存の治療が所望の結果を有しない、又は所望の結果を提供するのを止める場合に、網膜状態に対する代替療法を提供することである。

【0025】

本発明のさらなる目的は、関連技術と関連する少なくとも1つの不利益を軽減することである。

【0026】

関連技術システムの上記欠点の少なくとも1つを克服若しくは軽減する、又は関連技術システムに対する有用な選択肢を少なくとも提供することは、本明細書に記載の実施形態の目的である。

【0027】

本明細書に記載の実施形態の第1の態様では、抗VEGF治療に対して難治性である網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法であって、抗VEGF治療後、治療有効量の、1つ以上のステロイド、好ましくは1つ以上のミネラルコルチコイド又はグルココルチコイドを対象に投与し、それにより網膜眼疾患を治療することを含む、方法が提供される。

【0028】

本明細書に記載の実施形態の第2の態様では、抗VEGF治療に対して難治性である網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法であって、抗VEGF治療後、治療有効量の、ステロイド受容体、好ましくはグルココルチコイド受容体及び／又はミネラルコルチコイド受容体の活性を調節することが可能な1つ以上の化合物を対象に投与し、それにより網膜眼疾患を治療することを含む、方法が提供される。

【0029】

本明細書に記載の実施形態の第3の態様では、抗VEGF治療に対して難治性である網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法であって、抗VEGF治療後、（a）眼への送達に適したステロイドの治療的に許容される製剤、及び（b）網膜眼疾患を寛解させるのに十分な濃度及び用量での少なくとも第2の治療活性化合物を、個体に投与することを含む、方法が提供される。

【0030】

本発明の上記態様のいずれか1つの特に好ましい実施形態では、ステロイドは、1つ以上のミネラルコルチコイド又はグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートである。

【0031】

1つ以上のミネラルコルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートは、11-デスオキシコルチゾン（11-DC）；フルドコルチゾン；酢酸フルドコルチゾン（FA）；フルドコルチゾンアセトニド

10

20

30

40

50

；酢酸デオキシコルチコステロン（DA）；デオキシコルチコステロン（DS）；又はアルドステロン；又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの1つ以上を含み得る。

【0032】

1つ以上のグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートは、コルチゾール、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、フルオシノロン又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの1つ以上を含み得る。

10

【0033】

1つ以上のミネラルコルチコイド及び／若しくはさらなるグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートは、1つ以上の二重作用化合物であって、各二重作用化合物がミネラルコルチコイド受容体及びグルココルチコイド受容体の両方の活性を調節することが可能である1つ以上の二重作用化合物を含み得る。

【0034】

二重作用化合物は、トリアムシノロン；トリアムシノロンアセトニド；コルチゾール；コルチゾン；プレドニゾン；プレドニゾロン；メチルプレドニゾロン；フルドロコルチゾン；酢酸フルドロコルチゾン；フルドロコルチゾンアセトニド；又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの1つ以上を含み得る。

20

【0035】

特に好ましい実施形態では、1つ以上のミネラルコルチコイド又は1つ以上のグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートは、フルドロコルチゾン又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートを含む。その治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩又はコンジュゲートは、酢酸フルドロコルチゾン及びフルドロコルチゾンアセトニドの1つ以上を含み得る。

【0036】

1つの特定の実施形態では、1つ以上のミネラルコルチコイド及び／又は1つ以上のグルココルチコイド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートは、トリアムシノロンアセトニド又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートを含む。

30

【0037】

本発明の上記態様のいずれか1つの特に好ましい実施形態では、網膜眼疾患は、糖尿病黄斑浮腫（DME）などの黄斑浮腫（ME）、又は湿性AMD若しくは乾燥AMDを含む加齢性黄斑変性症（AMD）である。

【0038】

本明細書で使用する場合、「難治性」という用語は、網膜眼疾患と関連して使用すると、抗VEGF療法に対する応答不在、低い応答、有害な応答、又は経時的応答の低下を指すことが意図される。眼状態は、抗VEGF療法の過程で随時、難治性になることがあり、また開始から失敗することがあり、又は初期の奏功治療期間を有した後に有効性が低下する、それどころか対象に対して有害となることがある。眼状態は、他の病原性経路の持続的活性化、過耐性、薬力学的耐性、血管新生構造への変化、冗長的又は代償的な血管新生要素、補体系の持続的活性化及び炎症性応答、及び遺伝要因を含む多くの要素に起因して、難治性になることがある。

40

【0039】

本明細書で使用する場合、「眼状態」という用語は、抗VEGR治療に対して難治性であることが判明している眼疾患の早期又は無症状段階など、いずれかの眼状態を含む。

50

【0040】

上記態様のいずれか1つによると、前記網膜眼疾患は、滲出性眼疾患、目の奥の状態、黄斑変性症、例えば、乾燥（地図状萎縮）及び湿性（脈絡膜血管新生（C N V））の両方を含む加齢性黄斑変性症（A M D）、黄斑浮腫（M E）、例えば、糖尿病黄斑浮腫（D M E）、血管造影嚢胞様黄斑浮腫、シストイド黄斑浮腫（C M O）、糖尿病性網膜症（D R）、例えば、増殖性糖尿病性網膜症（P D R）及び網膜静脈閉塞、例えば、中央網膜静脈閉塞（C R V O）又は網膜静脈分枝閉塞（B R V O）黄斑症、例えば、加齢性黄斑症（A R M）、滲出性眼疾患又は状態、網膜色素上皮剥離（P E D）、加齢性黄斑変性症の形態、糖尿病性眼疾患又は状態、例えば、糖尿病性網膜症、角膜血管新生、毛様体炎、H i p p e l l e - L i n d e l 疾患、未熟児網膜症（後水晶体線維増殖症としても知られる）、翼状片、ヒストプラズマ症、虹彩血管新生、緑内障、緑内障関連血管新生、P u r t c h e r 網膜症、高眼圧症、黄斑浮腫、コーツ病、ぶどう膜炎、例えば、前方ぶどう膜炎、乾燥症候群、細胞外-細胞内脂質の貯蔵／蓄積増加に関連する遺伝性疾患、若年性黄斑変性症、眼アレルギー及び眼腫瘍であってもよい。眼腫瘍は、網膜芽細胞腫及び／又はメラノーマを含み得る。

10

【0041】

眼疾患又は状態は、目の奥の疾患又は状態、例えば、滲出性の目の奥の滲出性疾患又は状態を含み得る。目の奥の疾患又は状態は、目の後方領域における網膜、黄斑及び／又は中心窩を含む眼疾患又は状態を含み得る。目の奥の疾患の例としては、黄斑浮腫、例えば、糖尿病などの様々な病因から生じる臨床黄斑浮腫又は血管造影嚢胞状黄斑浮腫、網膜のレーザー治療から生じる滲出性黄斑変性症及び黄斑浮腫、網膜虚血及び脈絡膜血管新生、網膜疾患、炎症性疾患、網膜芽細胞腫又は仮性神経膠腫などの新生物に関連するぶどう膜炎、硝子体切除術後の血管新生、血管病及び視神経の血管新生が挙げられる。網膜疾患は、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜浮腫、網膜剥離、網膜下血管新生に起因する老人性黄斑変性症及び近視性網膜症の1つ以上であってもよい。血管病は、網膜虚血、脈絡膜血管不全症、脈絡膜血栓症及び頸動脈虚血に起因する血管新生網膜症の1つ以上であってもよい。

20

【0042】

上記形態のいずれか1つの一実施形態では、眼疾患又は状態は、乾燥A M Dを含む。乾燥A M Dは、滲出性A M Dと異なる、早期A M D及び地図状萎縮（G A）を含み得る。

30

【0043】

本発明では、滲出性眼疾患及び／又は状態、目の奥の滲出性眼疾患及び／又は状態、加齢性黄斑変性症、湿性加齢性黄斑変性症、糖尿病黄斑浮腫（D M E）、嚢胞状黄斑浮腫（C M O）；黄斑障害；及び／又は眼腫瘍への適用を見出すことができる。眼腫瘍は、網膜芽細胞腫及び／又はメラノーマを含み得る。眼疾患及び／又は状態は、糖尿病性眼疾患及び／又は状態であってもよい。他の眼疾患及び／又は状態は、（非感染性）結膜炎、前方ぶどう膜炎及び眼アレルギーを含む。

【0044】

上記態様のいずれか1つによると、前記眼疾患及び／又は状態は、糖尿病性眼疾患及び／又は状態であってもよい。

40

【0045】

有効量の目的の化合物は、好ましくは、本発明の方法において使用される。製剤の場合、治療化合物の濃度は、約0.01wt%～約10wt%の範囲内であってもよい。典型的に、濃度は、約0.025wt%～約2.5wt%の範囲内である。

【0046】

「治療有効量」という表現は、単独又は1つ以上の網膜眼疾患に対する治療効果を誘導するのに十分である1つ以上の他の化合物との組み合わせのいずれかの、治療化合物の量を指すように本明細書で使用される。この表現は、投与によって網膜眼疾患が完全に根絶されるはずであることを意味するように理解されるべきでない。治療有効量を構成するのは、条件、特に、使用する化合物の生物薬理学的特性、治療中の網膜眼疾患、投与の頻

50

度、送達の様式、治療されるべき対象の特徴、網膜眼疾患の重症度及び対象の応答に応じて変化することになる。これらは、当業者が本明細書に記載される治療のための組成物を製剤化する場合に認識することになり、説明可能となる要素のタイプである。

【0047】

本発明は、医学又は獣医学適用に使用してもよい。本発明に従う治療の「対象」は、脊椎動物、好ましくはヒトである。

【0048】

上記態様のいずれか1つの一実施形態では、1つ以上のステロイドが眼に注射される。注射は、上脈絡膜注射を含み得る。

【0049】

上記態様のいずれか1つの別の実施形態では、1つ以上のステロイドは、単位用量製剤において提供される。単位用量製剤は、プレフィルドシリンジで提供されてもよい。プレフィルドシリンジは、2つのバレルを含み得る。第1のバレルは、1つ以上のステロイドを含み得る。第1のバレルと異なる第2のバレルは、1つ以上の追加薬剤を含み得る。

【0050】

上記態様のいずれか1つの別の実施形態では、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤は、例えば、1つ以上の界面活性剤又は湿潤剤を含めてもよい。界面活性剤は、ポリソルベートを含み得る。ポリソルベートは、ポリソルベート20及びポリソルベート80の1つ以上を含み得る。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート80を含む。薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤は、カルボキシメチルセルロース（CMC）を含み得る。

【0051】

上記態様のいずれか1つの一実施形態では、1つ以上のステロイドは、pH調整組成物及び注射用水の1つ以上をさらに含む。pH調整組成物は、塩酸及び／又は水酸化ナトリウムを含み得る。

【0052】

上記態様のいずれか1つの別の実施形態では、1つ以上のステロイドは、6～8のpHを含む。pHは、6～7.5を含み得る。

【0053】

上記態様のいずれか1つの一実施形態では、1つ以上のミネラルコルチコイド及び／又は1つ以上のグルココルチコイドは、平衡塩類溶液中に含まれる。平衡塩類溶液は、生理食塩水及び緩衝液を含み得る。平衡塩類溶液は、塩化ナトリウム；塩化カリウム；塩化カルシウム（無水物）；塩化マグネシウム（六水和物）；酢酸ナトリウム（三水和物）；クエン酸ナトリウム（無水物）；塩酸；水酸化ナトリウム及び注射用水の1つ以上を含む。

【0054】

上記態様のいずれか1つによると、1つ以上のステロイドは、徐放性組成物を含み得る。

【0055】

上記態様のいずれか1つの特定の実施形態では、1つ以上のステロイドは、滅菌されてもよい。

【0056】

上記態様のいずれか1つの一実施形態では、少なくとも1つの追加薬剤が投与されてもよい。

【0057】

上記形態のいずれか1つによると、1つ以上の薬学的に許容される担体は、大麻、大麻油又は薬学的に有効な大麻若しくは大麻油抽出物を含み得る。大麻、大麻油又は薬学的に有効な大麻若しくは大麻油抽出物は、カンナビノイドを含み得る。カンナビノイドは、カンナビジオールを含み得る。大麻、大麻油又は薬学的に有効な大麻若しくは大麻油抽出物は、低テトラヒドロカンナビノール（THC）大麻、大麻油又はその薬学的に有効な抽出物を含み得る。大麻、大麻油又は薬学的に有効な大麻若しくは大麻油抽出物は、カンナビ

10

20

30

40

50

ス・ルデラリス (*Cannabis Ruderalis*) から得てもよい。大麻、大麻油又は薬学的に有効な大麻若しくは大麻油抽出物は、水溶性剤形を含み得る。大麻油は、大麻種子から得てもよい。大麻油は、冷圧してもよい。

【0058】

上記態様のいずれか1つの一実施形態によると、大麻油は、約80%~90%に調整された ω 脂肪酸を含み得る。即ち、大麻油は、 ω 3 (ALA)、 ω 6 (LA)、 ω 6 (GLA)、及び ω 9 (オレイン酸)を含み、組み合わせると、大麻油の組成物の80%~90%に達することがある。

【0059】

上記態様のいずれか1つの別の実施形態では、大麻油は、約88%に調整された ω 脂肪酸を含み得る。即ち、大麻油は、100gの大麻油あたり、約88gの ω 脂肪酸を含み得る。

10

【0060】

上記態様のいずれか1つのさらに別の実施形態では、大麻油は、100gの大麻油あたり、約15%~25%の ω 3 (ALA)、約50%~60%の ω 6 (LA)、約1%~5%の ω 6 (GLA)、及び約10%~15%の ω 9 (オレイン酸)を含み得る。

【0061】

上記態様のいずれか1つのさらに別の実施形態では、大麻油は、20gの大麻油あたり、約1g~5gの ω 3 (ALA)、約5g~15gの ω 6 (LA)、約0.2g~1gの ω 6 (GLA)、及び約1g~5gの ω 9 (オレイン酸)を含み得る。

20

【0062】

上記態様のいずれか1つのいくつかの実施形態では、大麻油は、約3.5gの ω 3 (ALA)、約11.2gの ω 6 (LA)、約0.4gの ω 6 (GLA)、及び約2.5gの ω 9 (オレイン酸)を含み得る。

【0063】

上記形態のいずれか1つの他の実施形態では、大麻油は、約3.3gの ω 3 (ALA)、約10.7gの ω 6 (LA)、約0.7gの ω 6 (GLA)、及び約2.7gの ω 9 (オレイン酸)を含み得る。

【0064】

上記態様のいずれか1つの他の実施形態では、大麻油は、約1:5.2~5:16の ω 3対 ω 6の比を有してもよい。大麻油は、約3.5:11.6の ω 3対 ω 6の比を有してもよい。大麻油は、1:3の比の ω 3及び ω 6を含み得る。

30

【0065】

上記態様のいずれか1つのさらに他の実施形態では、大麻、大麻油又は薬学的に有効な抽出物は、1つ以上のステロイドのための担体又は送達媒体として使用が意図されるか又は使用する場合である。

【0066】

さらに別の実施形態では、大麻、大麻油；又は薬学的に有効な抽出物は、特に、耳、鼻、眼、又は皮膚への、経口、皮内、筋肉内、腹腔内、非経口、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、舌下、脳内、腔内、経皮（例えば、パッチを介する）、直腸の1つ以上による、吸入、経粘膜、又は局所による投与に適した形態を含む。医薬組成物は、注射可能であってもよい。非経口形態又は注射可能形態は、非経口投与又は注射可能投与、例えば、注射可能溶液、注射可能懸濁液、注射可能エマルジョン、及び使用時に調製されている形態での注射に適した任意の形態を含み得る。非経口投与のための製剤は、水性又は非水性の等張性無菌溶液又は懸濁液などの形態であってもよい。注射可能形態は、硝子体内注射のためであってもよい。

40

【0067】

任意の上記態様の別の特定の実施形態では、大麻、大麻油又は薬学的に有効な抽出物は、保存剤を含まない。

【0068】

50

任意の上記態様の別の特定の実施形態では、大麻、大麻油又は薬学的に有効な抽出物は、予防的である。

【0069】

上記形態のいずれか1つの特定の実施形態では、大麻、大麻油又は薬学的に有効な抽出物は、滅菌される。

【0070】

他の態様及び好ましい形態は、本明細書中に開示され、及び／又は添付の特許請求の範囲において定義され、本発明の説明の一部を形成する。

【0071】

本質的に、本発明の実施形態は、特定の化合物が、既存の治療に対して難治性である状態にとって有効であるという認識に由来する。

10

【0072】

本発明によって提供される利点は、以下を含む：

- ・眼状態の治療に対する結果の改善；
- ・眼状態の治療に対するオプションの増加。

【0073】

本発明の実施形態の適用性のさらなる範囲は、以降に示される詳細な説明から明白となる。しかし、本明細書中の開示の精神及び範囲内の様々な変更及び修飾がこの詳細な説明から当業者に明白となることから、詳細な説明及び具体例が、本発明の好ましい実施形態を示す一方で、あくまで例示によって示されることは、理解されるべきである。

20

【0074】

実施例の簡単な説明

本出願の好ましい他の実施形態のさらなる開示、目的、利点及び態様は、関連技術の当業者により、あくまで例示によって示されることから、限定的でない本明細書中の開示である、付随する図面と組み合わせて解釈される説明及び以下の非限定的な実施例を参照することによって、より十分に理解され得る。

【0075】

実施例 1

FA及びTAの有効性及び機構を、ミュラー細胞におけるCcl2、Il-6、Il-8発現レベルの調節、及びPDモデルにおける網膜変性に対するそれらの効果に関連して試験した。試験の詳細は、付録に含めている。

30

【0076】

試験では、網膜変性の治療における、TA、より詳細にはFAの新規な抗炎症及び神経保護特性が確認された。

【0077】

データは、FA及びTAが、光受容細胞様(661W)、ミュラー細胞(MIO-M1)、及びRPE(APRE19)を含む、複数のヒト網膜細胞株における毒性を誘導しないことを示す。FA又はTAのいずれかの添加により、Il1b又はTNFaで刺激されたミュラー細胞におけるCcl2、Il-6、Il-8の発現が劇的に低下し、それはグルココルチコイド受容体シグナル伝達に依存した。最終的に、FAの投与により、PDにおける光受容細胞の生存が改善される一方で、TAは有意な効果を有しなかった。

40

【0078】

実施例 2

加齢性黄斑変性症(AMD)に続発する地図状萎縮(GA)を有する対象における、1mg/0.1mL及び2mg/0.1mLの酢酸フルドロコルチゾン(FCA)の単回用量の硝子体内(IVT)注射の安全性及び忍容性を評価する。

【0079】

方法：これは、2パート用量漸増前向き試験であった。パート1は、1mg/0.1mLで治療され、安全性レビュー委員会によってレビューされる最大28日後まで監視される単一参加者を含んだ。次に、2名の後続する参加者に、同じ用量を投与した。パート2

50

は、 $2\text{ mg} / 0.1\text{ ml}$ が投与され、さらに5名の参加者が投与を受けた最大28日後まで監視される単一参加者を含んだ。全ての参加者を、ベースライン後6か月間フォローアップした。

【0080】

完全な眼科的評価を、試験訪問時に実施し、それはGA領域、最高矯正視力（BCVA）、低輝度BCVA及び眼内圧力（IOP）を含んだ。有害事象（AE）は、FCAの初回投与から試験終了訪問まで報告された。

【0081】

結果：9名の参加者中、 $1\text{ mg} / 0.1\text{ ml}$ 、 $2\text{ mg} / 0.1\text{ ml}$ のいずれかのIVTFCAにより、重篤なAE（眼又は全身）は認められなかった。IOP又は白内障の発現増加の証拠は認められなかった。

【0082】

BCVA又はLL-BCVAのいずれも、フォローアップ期間にわたって試験眼において有意に変化しなかった（それぞれ、 $p=0.28$ 及び 0.38 ）。平均GA面積は、6か月にわたり、試験（ 0.5 mm^2 $p=0.003$ ）及び他眼（ 0.62 mm^2 $p=0.02$ ）において増加した。眼間の差異は、集団標準値の下限値で、有意でなかった（ $p=0.64$ ）。

【0083】

結論：硝子体内FCAは、臨床的に安全であり、忍容性が良好であり、IOPを増加せず、GA病変成長の観点で有望な効能を有する。

【図面の簡単な説明】

【0084】

【図1】インビトロでの網膜細胞の生存度に対するFA及びTAの効果を図示する。細胞生存度に対するFA（A～C）及びFA（D～F）の効果は、ミュラーグリア（MIO-M1）、RPE（ARPE-19）、及び光受容細胞（661W）に由来する不死化ヒト細胞に対するMTTアッセイを用いて評価された。・A～C：FAの添加は、評価する全ての細胞株の生存度に対して、DMSO単独群と比較して有意な効果を有しなかった（ $P>0.05$ ）。例外は、MIO-M1細胞（A）であり、それは最高濃度でわずかな低下を有した（ $10\text{ ug} / \text{uL}$ 、 $P<0.05$ ）。・D～F：同様に、TAの導入は、 $10\text{ ug} / \text{uL}$ でわずかな低下を有した（ $P<0.05$ ）、MIO-M1（D）及び661W細胞（E）を除く全ての株を通じて、生存度に対する有意な効果を有しなかった（ $P>0.05$ ）。統計学的有意性は、一元配置分散分析及びTurkeyの事後検定を用いて判定された。結果は、平均±SEMとして提示された。

【図2】インビトロでのFA及びTAによる炎症促進性サイトカイン発現の調節を図示する。MIO-M1細胞によるCcl2、IL-6、及びIL-8発現の誘発に対するFA及びTAの効果が、IL-1 β （A～B）又はTNF（C～D）のいずれかによるそれらの刺激後、評価された。・A～B：IL-1 β による刺激後、MIO-M1細胞は、Ccl2、IL-6、及びIL-8発現の著明な増加を示した（ $P<0.05$ ）。しかし、FAがIL-1 β 刺激時に培地に添加されたとき（A）、Ccl2、IL-6、及びIL-8のアプレギュレーションがベースラインレベル近くまで抑制された（ $P<0.05$ ）。Ccl2、IL-6、及びIL-8の発現における有意な低下は、代わりにTAが添加された場合の群においても認められた（ $P<0.05$ ）。・C～D：TNFによる刺激により、大して明白でないが、同様の、MIO-M1細胞におけるCcl2、IL-6、及びIL-8のアプレギュレーションが誘導された（ $P<0.05$ ）。この効果はまた、FA又はTAが培地に添加された場合に有意に阻害された（ $P<0.05$ ）。統計学的有意性は、一元配置分散分析及びTurkeyの事後検定を用いて判定された。結果は、平均±SEMとして提示された。

【図3】グルココルチコイド及びミネラルコルチコイド受容体シグナル伝達の、インビトロでのFAの抗炎症効果への寄与。IL-1 β 刺激MIO-M1細胞におけるCcl2、IL-6、IL-8発現に対するFAの阻害効果が、選択的アンタゴニスト（A～D）と

10

20

30

40

50

の共インキュベーションを通じてさらに検討された。・A～B：RU486、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト（A）の添加が、IL-6刺激後のCcl2、IL-6、及びIL-8のFA媒介性抑制を完全に抑止することが見出された（ $P < 0.05$ ）。しかし、RU28318、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト（B）とのインキュベーションにより、Ccl2、IL-6、及びIL-8の発現が、IL-1 β 及びFA単独で処置されたMIO-M1細胞と比較して有意に変化しなかった（ $P > 0.05$ ）。・C～D：アンタゴニストの、アンドロゲン受容体PF998425（C）、又はエストロゲン受容体ICI182780（D）のいずれかとのインキュベーションにより、IL-1 β 刺激後のFAによるCcl2、IL-6、及びIL-8の抑制が変化しなかった（ $P > 0.05$ ）。統計学的有意性は、二元配置分散分析及びTurkeyの事後検定を用いて判定された。*FA+IL-1 β と比較しての有意な変化を表す。結果は、平均±SEMとして提示された。

【図4】PD後のマウスにおける網膜細胞死に対するFA及びTAの神経保護特性を図示する。PD後の光受容細胞変性に対するFA又はTAのいずれかの硝子体内注射の効果が、OCTセグメンテーション（A）、ERG記録（B）、及びアポトーシス性TUNEL+光受容細胞の存在量（C）の組み合わせによって判定された。・A～C：病変領域の中央のOCT画像から定量化されたONL測定値（視神経から1～2／2～3mmの偏心）は、PD後、対照と比較して、FA処置群におけるONL厚さにおける有意な保存を示した（B）（C、 $P < 0.05$ ）。それに対し、TA処置群においては、有意な変化が認められなかった（ $P > 0.05$ ）。・D～E：FA処置マウスは、対照群及びTA処置群の両方と比較して、有意により大きいa波（D）及びb波（E）のERG応答を示した（ $P < 0.05$ ）。F～H：PDへの曝露後、FAで処置されたマウスは、媒体処置マウスより有意に少ないTUNEL+光受容細胞を有することが見出された（ $P < 0.05$ ）。逆に、TAで処置されたマウスは、TUNEL+光受容細胞の数における有意な変化を示さなかった（ $P > 0.05$ ）。統計学的有意性は、一元配置分散分析（A、F、Turkeyの事後検定）又は二元配置分散分析（D、E、Turkeyの事後検定）のいずれかを用いて判定された。スケールバーは、50 μ mを表す。GCL（神経節細胞層）；INL（内顆粒層）；ONL（外顆粒層）。

【図5】マウスにおけるPD後のマウスにおけるマクロファージ浸潤に対するFA及びTAの効果を図示する。PD後の活性化マクロファージの網膜外側への浸潤が、IBA1に対する免疫標識を用いて定量化された（A）（B～C、緑色）。・A～C：PD後の網膜外側以内のIBA1+マクロファージの存在量であり（A）、それは、ONL及び網膜下空間に対する破壊と空間的に同時的であった（B、矢印）。それに対し、FA処置群及びTA処置群の両方において、対照と比較して、IBA1+細胞の数の有意な減少が認められ、FAは最も明白な傾向を示した（ $P < 0.0001$ ）。統計学的有意性は、一元配置分散分析を用いて判定された。スケールバーは、50 μ mを表す。GCL（神経節細胞層）；INL（内顆粒層）；ONL（外顆粒層）。

【図6】Heidelberg Region Finderソフトウェアによって測定したときの萎縮の例。（A）ベースラインマルチカラー、（B）ベースラインフルオレセイン血管造影図、（C）ベースライン自己蛍光、（D）ベースライン領域ファインダー、（E）1か月、（F）2か月、（G）3か月及び（H）6か月。

【発明を実施するための形態】

【0085】

したがって、本発明は、抗VEGF治療に対して難治性である1つ以上の網膜眼疾患を有する対象を治療するための方法であって、抗VEGF治療後、治療有効量の1つ以上のステロイド、好ましくはミネラルコルチコイド又はグルココルチコイドを対象に投与し、それにより1つ以上の網膜眼疾患を治療することを含む、方法を提供する。

【0086】

投与に適したステロイドとしては、限定はされないが、コルチゾール、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、トリアムシノロ

10

20

30

40

50

ン (Aristocort (商標)、Kenalog (商標))、ベタメタゾン (Celstone (商標))、ブデソニド、フルオロメトロン (fluormetholone) (酢酸フルオロメトロン (Flarex (商標)、Eflone (商標))、フルオロメトロン (fluormetholone) アルコール (FML (商標)、FML-Mild (商標)、FluorOP (商標))、メドリゾンアルコール (HMSO)、エタボン酸ロテブレドノール (Lotemax (商標)、Alrex (商標)) 及び酢酸アネコルタブ (Alcon (商標))、ベクロメタゾン、フルドロコルチゾン、デオキシコルチコステロン、アルドステロン、トリアムシノロンアセトニド (TA)、11-デスオキシコルチゾン (11-DC)、フルドロコルチゾン (FA)、酢酸デオキシコルチコステロン (DA)、デオキシコルチコステロン (DS)、フルオシノロン又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートが挙げられる。上のリストがあくまで代表的なものであり、排他的でないことは理解されるであろう。

10

【0087】

治療有効量の1つ以上の化合物は、抗VEGF治療後の、ステロイド受容体、好ましくはグルココルチコイド受容体及び／又はミネラルコルチコイド受容体の活性を調節し、それにより網膜眼疾患を治療することが可能であり得る。

【0088】

1つ以上の化合物は、1つ以上の二重作用化合物であって、各二重作用化合物がミネラルコルチコイド受容体及びグルココルチコイド受容体の両方の活性を調節することが可能である1つ以上の二重作用化合物を含み得る。二重作用化合物は、例えば、コルチゾール；コルチゾン；プレドニゾン；プレドニゾロン；メチルプレドニゾロン；酢酸フルドロコルチゾン；酢酸デオキシコルチコステロン；アルドステロン又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの1つ以上を含み得る。

20

【0089】

ミネラルコルチコイド

好ましい実施形態では、1つ以上のミネラルコルチコイドは、トリアムシノロンアセトニド (TA)；11-デスオキシコルチゾン (11-DC)；フルドロコルチゾン (FA)；酢酸デオキシコルチコステロン (DA)；デオキシコルチコステロン (DS)；又はアルドステロン；又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの1つ以上を含み得る。相同体は、同じ化学タイプであるが、原子又は定数の一定の増加分異なる分子を含む。ミネラルコルチコイドは、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤をさらに含み得る。

30

【0090】

特に好ましい実施形態では、ミネラルコルチコステロイドは、一般構造：

【化1】



40

である (式中、

R₁ は、CH₃、CH=O、CH₂OH、CR=O、CH₂NH₂、COCHCH₂、N

50

O_2 、 X 又は CH_2X であり、ここで X は、 F 、 Cl 、 Br であり；

R_2 は、 H 、 OH 、 $=O$ 、 NH_2 又は CN であり；

R_3 は、 H 、 CH_3 又は CH_2OH であり；

R_4 は、 H 、 F 又は Cl であり；

R_5 は、 H 、 OH 、 $=O$ 、 SH 、 NH_2CN 、 NO_2 、 CH_3 、 CH_2OH 、 $CH=O$ 、 X 、 CH_2X 、 OR 、 $OCOR$ 、 $OPO(OR)_2$ 、 $=CH_2$ 又は CHR であり、ここで X は、 F 、 Cl 、 Br であり；

R_6 は、 H 、 CH_3 、又は X であり、ここで X は、 F 、 Cl 、 Br であり；

R_7 は、 H 、 OH 、 CH_3 、アルキル、 Ph 、 X 、 OCH_3 、 OR 、 $SCOCH_3$ 、 $SCOR$ 、 $OCOR$ 、 CH_2OH 、 CH_2X 、 $CH=O$ 、 $CR=O$ 又は $NHCOR$ であり、ここで X は、 F 、 Cl 、 Br であり；

R_8 は、 H 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 SH 、 NH_2 又は X であり、ここで X は、 F 、 Cl 、 Br であり；

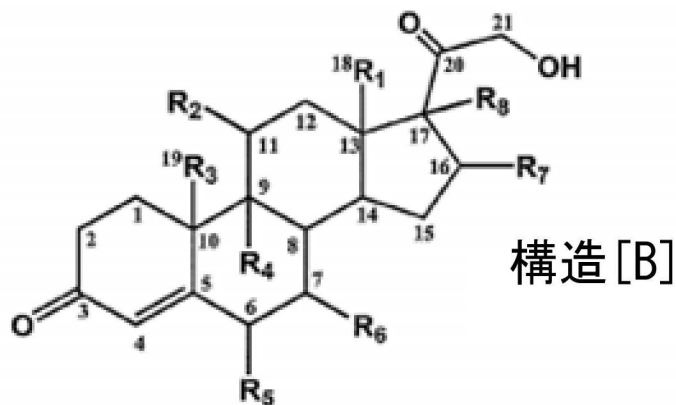
R_9 は、 H 、 OH 、 SH 、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 又は X であり、ここで X は、 F 、 Cl 、 Br であり；

R_{10} は、 H 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 SH 、 NH_2 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 OR 、 $OCOR$ 、 $OPO(OR)_2$ 、 $NHCOR$ 、 $CH=O$ 、 X 又は CH_2X であり、ここで X は、 F 、 Cl 、 Br である）。

【0091】

特に好ましい実施形態では、ミネラルコルチコステロイドは、一般構造：

【化2】



である（式中、

R_1 は、 CH_3 、 $CH=O$ 、又は $COCHCH_2$ であり； R_2 は、 H 、 OH 又は $=O$ であり； R_3 は、 H 、 CH_3 又は CH_2OH であり； R_4 は、 H 又は F であり； R_5 、 R_6 及び R_7 は、 H であり； R_8 は、 H 又は OH である）。

【0092】

特に好ましい実施形態では、ミネラルコルチコステロイドは、一般構造：

10

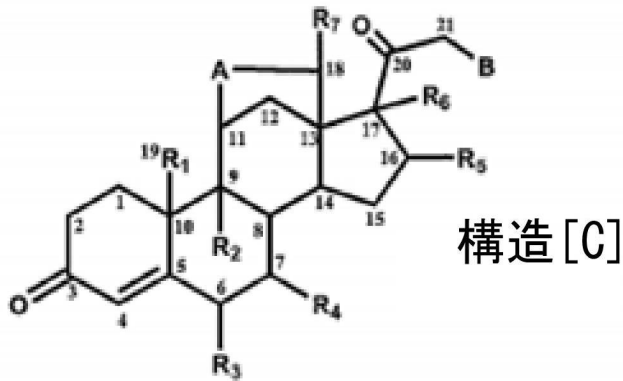
20

30

40

50

【化 3】



10

である（式中、

Aは、O、S、NH、CH₂、CHOH、C=O、CHX、CHCH₃、CH₂CH₂、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、NRCH₂、NCORであり、ここでXは、F、Cl、Brであり；

Bは、H、OH、SH、NH₂、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH=O、X、CH₂X、OR、OCOR、OPO(OR)₂、NHCORであり、ここでXは、F、Cl、Brであり；

20

R₁は、H、CH₃、CH=O、CH₂OHであり；

R₂は、H、F、又はClであり；

R₃は、H、CH₃、又はXであり、ここでXは、F、Cl、Brであり；

R₄は、H、OH、CH₃、アルキル、Ph、X、OCH₃、SH、NH₂、OR、SCOCH₃、SCOR、OCOR、CH₂OH、CH₂X、CH=O、CR=O、SR又はNHCORであり、ここでXは、F、Cl、Brであり；

R₅は、H、CH₃、CH₂CH₃、OH、SH、NH₂又はXであり、ここでXは、F、Cl、Brであり；

R₇は、H、OH、SH、NH₂、NO₂、CH=O、CH₃、CO₂H、CN、CH₂CH₃、CH₂X又はXであり、ここでXは、F、Cl、Brである）。

30

【0093】

グルココルチコイド

好ましい実施形態では、グルココルチコイドは、コルチゾール、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン（Aristocort（商標）、Kenalog（商標））、ベクロメタゾン（Celestone（商標））、フルドロコルチゾン、デオキシコルチコステロン、アルドステロン、フルオシノロン又はその治療活性類似体、誘導体、相同体、薬学的に許容される塩若しくはコンジュゲートの1つ以上を含み得る。

【0094】

相同体は、同じ化学タイプであるが、原子又は定数の一定の増加分異なる分子を含む。グルココルチコイドは、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤をさらに含み得る。

40

【0095】

製剤

有効量の目的の化合物は、好ましくは、本発明の方法において使用される。製剤の場合、治療化合物の濃度は、約0.01wt%～約10wt%の範囲内であってもよい。典型的に、濃度は、約0.025wt%～約2.5wt%の範囲内である。

【0096】

本発明の方法において使用する的確な医薬製剤は、広範囲の商業的及び科学的基準に応じて変化することになる。熟練した読者は、上記の発明が他の薬剤を含有してもよいこと

50

を理解するであろう。

【0097】

例えば、使用する製剤は、好ましくは、媒体として生理食塩溶液を使用して調製される。製剤のpHは、当業者に公知である適切な緩衝液によって、実質的に中性のpH（例えば、約7.4、約6.5～約7.4の範囲内）で維持することができる。トリス又はリン酸緩衝液、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液又はホウ酸緩衝液など、眼への適用に適した任意の薬理的に許容される緩衝液を使用することができる。使用してもよい好適な水溶性緩衝剤は、炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムである。

【0098】

これらの薬剤は、系のpHを維持するのに十分な量で存在してもよい。そのようなものとして、緩衝剤は、全製剤の約5wt%と同じ量であってもよい。

【0099】

薬学的に許容される製剤の調製において使用する任意の希釈剤は、好ましくは、製剤の生物学的活性に過度に影響しないように選択されてもよい。注射可能製剤に特に有用である希釈剤の例としては、水、有機又は無機塩類溶液、リンゲル溶液、ブドウ糖溶液及びハanks溶液が挙げられる。

【0100】

さらに、本発明の方法において使用する医薬製剤は、他の緩衝剤、希釈剤、担体、アジュバント又は賦形剤などの添加剤を含み得る。

【0101】

他の薬剤は、種々の目的のための製剤において使用してもよい。これらは、例えば、保存剤、共溶媒、界面活性剤、油、保水剤、軟化剤、キレート剤、安定剤、浸透圧調整物質又は抗酸化剤を含む。使用可能な水溶性保存剤としては、限定はされないが、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、重硫酸ナトリウム、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、エチルアルコール、メチルパラベン、ポリビニルアルコール、ベンジルアルコール及びフェニルエチルアルコールが挙げられる。好適な界面活性剤は、例えば、Tween 80であってもよい。

【0102】

使用可能な他の薬剤としては、限定はされないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、精製水が挙げられる。浸透圧調整物質としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリンを挙げてもよい。抗酸化剤としては、限定はされないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンが挙げられる。製剤中の化合物の効能、有効用量、製剤、禁忌、ベンダーなどは、利用可能であるか、又は当業者に公知である。

【0103】

これらの薬剤は、約0.001wt%～約5wt%、及び好ましくは約0.01wt%～約2.0wt%の個別量で存在してもよい。

【0104】

投与

本発明の方法の実施においては、薬学的に許容される化合物は、目の網膜を冒す状態の部位への治療化合物の送達を引き起こす任意の方法によって患者に投与してもよい。製剤のいずれかは、眼経路、例えば、局所（眼球外適用）、結膜下、眼球鞘下、眼内によって、眼インプラントを介して、又は全身性に（経口又は別の非経口経路で）投与してもよい。組成物の投与は、好ましくは眼内注射によるが、投与の他のモードが有効であり得る。

【0105】

本発明の高度に好ましい形態では、眼の網膜の状態の治療のために硝子体内注射によって化合物を投与するとき、活性化合物は、可能な限り濃縮して、注射体積を最小化する必

10

20

30

40

50

要がある。

【0106】

好ましくは、組成物は、正確な用量の単回投与に適した単位剤形で投与される。例えば、本発明の組成物は、投与準備ができている予め調製されたシリンジ内の単回単位用量の形態で提供することができる。

【0107】

治療化合物の固体分散体及び可溶化製剤を使用して、本発明の治療方法を実施することができる。眼内製剤の場合、治療化合物は、標的眼区画（網膜疾患の治療のための後方腔など）内で約0.1 $\mu\text{mol/L}$ ～約10 $\mu\text{mol/L}$ の範囲内の最終濃度に達するための十分に高い濃度で送達される。典型的に、送達のこのモードの場合、治療化合物の最終濃度は、0.25 $\mu\text{mol/L}$ ～約5 $\mu\text{mol/L}$ の範囲内である。

10

【0108】

本発明の製剤の局所適用は、眼又は眼の外面の涙液との接触時、軟膏剤、ゲル剤又は点眼剤又は原位置でゲル化する製剤として行ってもよい。局所投与の場合、投与する治療化合物の濃度は、特定の対象、基礎疾患及びその重症度、投与頻度及び当業者に公知であるような他の要素に依存し得る。サンプル濃度は、限定はされないが、約0.5 $\mu\text{g/mL}$ ～約500 $\mu\text{g/mL}$ 、より好ましくは約1.0 $\mu\text{g/mL}$ ～約100 $\mu\text{g/mL}$ 、さらにより好ましくは約5 $\mu\text{g/mL}$ ～約50 $\mu\text{g/mL}$ を含む。

【0109】

製剤は、当業者に公知のとおり、局所軟膏剤若しくは溶液、静脈内溶液若しくは懸濁液として、又は眼内注射で、微粒子、マイクロカプセル又はリポソームなどの担体とともに、持続放出製剤として投与することもできる。

20

【0110】

持続放出型薬物送達システムは、眼内に投与して、長期にわたる製剤の徐放性を提供することができる。例えば、徐放又は持続放出送達システムは、インプラントの形態で提供することができる。

【0111】

FAは、DME及び他の湿性網膜疾患の治療において有効であることが示されている。FAはまた、地図状萎縮における安全性試験において試験されている。MAは、抗VEGFによる長期治療の結果として起こる。アイリーア及び他の抗VEGFに対して難治性であるDMEにおいて、第一にFAを、またおそらくはTAも試験することが意図される。

30

【0112】

付録（実施例1の方法及び結果）

方法

インビトロ実験

使用する不死化網膜細胞は、以下のとおりであった：MIO-M1細胞（ミューラー細胞由来；Mueller 1 Moorefields, Institute of Ophthalmology, Dr A. Limb, Institute of Ophthalmology, University College, UK）；ARPE19（RPE由来；ATCC CRL-2302, American Tissue Culture Collection, VA, USA）；及び661W細胞（光受容細胞様由来；Dr Muayyad R. Al-Ubaidi, Department of Cell Biology, University of Oklahoma Health Sciences Centre, Oklahoma City, OK, USAによって寄贈された）。Cell Bank Australia由来の細胞が、立証・検証された。

40

【0113】

MTTアッセイ

不死化網膜細胞株MIO-M1、661W及びARPE19を使用して、MTTアッセイを行い、細胞代謝活性を細胞のNAPDHの有効性に基づいて評価した。処置は、FA

50

(10~0.01 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, Professor Ben Boyd, Monash University, Australiaによって提供された)、TA (10~0.01 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, Honeywell, USA) 及びデキサメタゾン (10~0.0001 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, Sigma-Aldrich, MO, USA) の1つへの曝露を含んだ。インビトロで使用する全てのコルチコステロイドを、20%ジメチルスルホキシド (DMSO) (Sigma-Aldrich, MO, USA) 及び超高純度エンドトキシン0.1 M PBS (Thermo Fisher Scientific, MA, USA) に溶解した。コルチコステロイドの添加後12時間の時点で、10 μl のMTT試薬 (Roche, Switzerland) を各ウェルに添加した。光に対して保護するため、プレートを、ホイルでラップし、暗所、37℃、5.0% CO_2 で4時間貯蔵した。明視野 Zeiss Axiovert 200 倒立顕微鏡 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) を使用して、細胞を、生細胞における不溶性紫ホルマゼン沈殿結晶の形成について監視した。その後、100 μl のMTT可溶化溶液を添加し、再び、暗所、37℃、5.0% CO_2 で24時間インキュベートした。MTTアッセイの定量化を、Tecan Infinite (登録商標) 200 PRO (Tecan, Maennedorf, Switzerland) を使用し、570 nmで吸光度を測定することによって実施した。

10

【0114】

IL-1 β 及び TNF- α 刺激

IL-1 β 及び TNF- α を MIO-M1 細胞に投与して、炎症性応答を開始し、選択されたコルチコステロイドの抗炎症特性を試験した。記載のとおり (セクション2.1.1) に増殖培地及び胎児ウシ血清を使用して、MIO-M1 細胞を、24ウェルプレート内で50,000細胞/ウェルの細胞密度まで増殖させた。MIO-M1 細胞に、1 ng/ μl のIL-1 β 又は TNF- α (R&D Systems, MN, USA) のいずれかを負荷した。実験ウェルを、1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ のFA、TA又はデキサメタゾンのいずれかで処置した。添加の12時間後、増殖培地を各ウェルから除去し、860 μl のTRIzol (Thermo Fisher Scientific, MA, USA) と交換し、約20回攪拌し、次にクリーンな1.5 mlのエッペンドルフチューブ内に静置して、リボ核酸 (RNA) を抽出した。

20

【0115】

動物の取扱い及び飼育

実施する全ての実験は、Ophthalmic and Vision ResearchにおけるARVO Statement for Use of Animalsとともに、ANU Animal Experimentation Ethics Committee (AEEC、プロトコル#A2014/56) からの同意に従った。この試験では、生後60日齢のC57BL/6Jマウスを使用した。動物を出生させ、飼育し、光酸化損傷に先立ち、暗所条件下 (5ルクス) で維持した。

30

【0116】

光干渉断層撮影 (OCT)

光干渉断層撮影 (OCT) を使用して、マウス網膜のインビボ断面及び眼底画像を取得した。

40

【0117】

硝子体内注射

硝子体内注射を、生後60日齢のC57BL/6Jマウスに対して実施した。処置は、(0.5% w/vのカルボキシメチルセルロース及び0.4% v/vのTween 80からなる) 懸濁液に溶解されたFA又はTAへの曝露を含んだ。硝子体腔内の薬剤の最終濃度を1 mg/mlであると評価した。

【0118】

マウス・パラダイムにおける光酸化損傷

年齢を適合させたC57BL/6Jマウス (生後60日) を、連続的な100ルクス

50

の白色LED光に5日間曝露し、食物及び水に自由にアクセスさせた。この期間中、1%硫酸アトロピン（最小で1%の硫酸アトロピン点眼剤；Bausch and Lomb, USA）を、両眼に1日2回投与して瞳孔を拡大させた。続いて、動物を二酸化炭素（CO₂）で安楽死させた。

【0119】

網膜電図検査（ERG）

網膜電図検査（ERG）を使用して、暗順応条件下での全面閃光刺激に対する齧歯類の網膜の機能応答を評価した。公知の方法を用いて、暗所飼育された対照及び光酸化損傷を受けた動物を使用した。

【0120】

動物を一晩暗所適応させた後、ERG実験を開始した。動物を、前述のとおり麻酔し、全ての網膜記録を、最小の赤色光源を伴う暗室内で行った。

【0121】

TUNEL

末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ（Tdt）dUTPニック末端標識（TUNEL）は、アポトーシス細胞及び壊死性細胞を検出するために使用される確立された技術である。

【0122】

免疫組織化学

一次抗体及び二次抗体の詳細を表1に列記する。

【0123】

【表1】

表1：免疫組織化学のために使用される一次抗体及び二次抗体

抗体タイプ	抗体の名称	種	最適希釈	サプライヤー
一次	IBA1（カルシウムイオン結合アダプター分子1）	ウサギ	1:500	WAKO, 日本
二次	Alexa Fluor Goat Alpha Rabbit 488	ヤギ	1:500	Thermo Fisher Scientific, MA, USA

【0124】

TUNEL及びIBA1陽性細胞の定量化

網膜を8象限に均等に分割した。各象限は、共焦点顕微鏡（LSM 5, Zeiss, Germany）を使用して認められ、TUNEL⁺細胞及びIBA1⁺細胞を同定・計数した。データを、グラフ表示し、Prism 6ソフトウェア（GraphPad Software, CA, USA）を使用して分析した。

【0125】

定量リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応

RNAの精製後、Bioline Tetraキット（Bioline, Australia）を使用し、製造業者の使用説明書に従い、cDNAを合成した。定量リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（QRT-PCR）を行い、動物及び細胞培養サンプルにおける遺伝子発現変化を特性化した。TaqMan加水分解プローブ（Applied Bio

systems, USA) 及び遺伝子発現マスターミックス (Applied Biosystems, USA) を使用した。クリアな 384 ウェルプレート (Applied Biosystems, USA) を、2 通りに蒔いた各生体サンプルとともに使用した。サンプルあたりの反応混合物をセットアップし、それは、表 2. 5 に列記されるとおり、0.5 μ l の cDNA、4 μ l のリボヌクレアーゼを含まない水、5 μ l の遺伝子発現マスターミックス及び 0.5 μ l の Taqman プライマープローブ (Thermo Fisher Scientific) を含んだ。QuantStudio 12K Flex QRT-PCR マシン (Applied Biosystems, USA) を使用して、各サンプルの増幅を行った。比較サイクル閾値 (Ct) 法 ($\Delta\Delta Ct$) を用いて、GAPDH を参照遺伝子として使用したが、網膜光酸化損傷後の発現を改変しないことが知られているためである。QuantStudio 12K Flex ソフトウェア (Applied Biosystems, USA) を使用して、データを分析した。

【0126】

【表 2】

表 2 : qPCR のために使用される TaqMan 加水分解プローブ

遺伝子	名称	種	カタログ番号
<i>C3</i>	補体成分 3	マウス	Mm00437858_m1
<i>CCL2</i>	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 2	ヒト	Hs00234140_m1
		マウス	Mm99999056_m1
<i>CCL12</i>	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 12	マウス	Mm01617100_m1
<i>GAPDH</i>	グリセルアルデヒド-3-リン酸 デヒドロゲナーゼ (ハウスキーピング遺伝子)	ヒト	Hs02758991_g1
		マウス	Mm99999915_g1
<i>IL-1β</i>	インターロイキン 1 β	マウス	Mm00434228_m1
<i>IL-6</i>	インターロイキン 6	ヒト	Hs00174131_m1
		マウス	Mm00446190_m1
<i>IL-8</i>	インターロイキン 8	ヒト	Hs99999034_m1
<i>SDHA</i>	コハク酸デヒドロゲナーゼ複合体 フラボタンパク質サブユニット A (ハウスキーピング遺伝子)	マウス	Mm0152366_m1
<i>TNF</i>	腫瘍壊死因子	マウス	Mm00443258_m1

【0127】

統計分析、画像の取得及び提示

Prism 6 ソフトウェア (GraphPad Software, CA, USA) を使用して、全てのデータを分析した。分析は、一元配置分散分析 (ANOVA) 及び不対スチューデント t 検定に加え、指示された適切な事後検定を含んだ。結果を、平均値の標準誤差として提示した。統計学的有意性は、 $P < 0.05$ とみなされた。全ての画像を、A1 Nikon 共焦点顕微鏡 (ニコン、東京、日本) を使用して取得した。画像を、NIS-Elements AR ソフトウェア (ニコン、東京、日本) を使用して取得し、Photoshop CS6 (Adobe Systems, CA, USA) を使用して均一に加工した。

【0128】

結果

網膜細胞に対するコルチコステロイドの細胞傷害性

MIO-M1 細胞、661W 細胞及び ARPE19 細胞の生存度に対する FA 及び TA

の効果は、MTTアッセイにより、 $1\mu\text{g}/\mu\text{l}$ がこれらの株を通じた細胞生存度を有意に変化させないことを示す（図1、 $P<0.05$ ）。したがって、全てのその後の実験を、この用量のFA及びTAをそれぞれ使用して行った。

【0129】

FA及びTAはケモカイン及びサイトカインの発現を調節する

炎症促進性刺激IL-1 β に暴露したとき、3種の主要な炎症マーカーCCL2、IL-6及びIL-8の遺伝子発現がMIO-M1細胞内で有意に増加する（図2、 $P<0.05$ ）。図2は、CCL2、IL-6及びIL-8遺伝子のアップレギュレーション発現をもたらす、IL-1 β に暴露されたMIO-M1細胞の応答を示す。FAによる処置は、CCL2、IL-6及びIL-8の遺伝子発現レベルをベースラインレベルに戻した（図2A、 $P<0.05$ ）。TNF- α による刺激後、類似レベルのCCL2、IL-6及びIL-8のアップレギュレーションが、MIO-M1細胞内で認められ、FAによる処置によって有意に低下した（図2C、 $P<0.05$ ）。

10

【0130】

刺激された細胞のTAによる処置により、CCL2、IL-6及びIL-8発現が、刺激されたレベル（IL-1 β 単独）の約3分の1まで有意に低下する（図2B、 $P<0.05$ ）。TNF- α を炎症促進性刺激として使用したとき、CCL2、IL-6及びIL-8の遺伝子発現における応答の類似パターンが認められ、選択された炎症マーカーの遺伝子発現レベルは、TAの添加後、やはり有意に低下した（図2D、 $P<0.05$ ）。

【0131】

FAは、ミフェプリストン／（RU486）感受性グルココルチコイド受容体を通じてケモカイン及びサイトカインの発現を調節する

受容体ブロッカーの封入により、標的遺伝子の発現に対するFAの影響が、グルココルチコイド受容体ブロッカーのミフェプリストン（RU486）の存在下で否定されるが、RU28318（MRブロッカー）、PF998425（アンドロゲンブロッカー）又はICI182780（エストロゲンブロッカー）の存在下で否定されないことが見出された（図3）。結果は、CCL2、IL-6及びIL-8の発現に対するFAの影響が、グルココルチコイド受容体を通じて媒介されることを示す。このパターンは、TAについても認められた。

20

【0132】

FAは、網膜変性のPDモデルにおける保護剤及び抗炎症剤である

対照と比較して、懸濁液+FA注射マウスは、5日目のPDで、外側網膜において、懸濁液単独を注射したマウス、及び懸濁液+TAを注射したマウスと異なり、有意により少ないTUNEL⁺細胞を有した（ $P<0.05$ 、図4A）。懸濁液+TA注射マウス及び懸濁液+FA注射マウスの両方において、対照と比較して、IBA1⁺細胞が有意に減少した（ $P<0.05$ ）が、懸濁液媒体単独を注射したマウスにおいては、有意に減少しなかった（図4B）。懸濁液+FA注射マウスは、OCTによって検出できた差（図4D～G）として、対照と比較して、視神経から1～2mm及び2～3mm上位における有意により大きいONL厚さ比を有した（ $P<0.05$ 、図4C）。この効果は、懸濁液+TA注射動物において認められなかった。組織学的知見を図4H～Oに示す。ERG分析によると、懸濁液+FAを硝子体内注射したマウスが、5日のPD後、有意により高いa波及びb波応答を有したことが示される（ $P>0.05$ ）。懸濁液単独又は懸濁液+TAを注射したマウスは、PD対照／非処置動物と区別がつかないERG応答を有した（図4P～Q）。実験群間でコーン応答における有意差は認められなかった（図5、4R）。

30

40

【0133】

集合的に、光受容体細胞死、ミクログリア／マクロファージ動員、ONL厚さ及び網膜機能を含む、検討する主要な尺度は、PD後のコルチコステロイドの有効性を評価することに寄与している。

【0134】

付録（実施例2の方法及び結果）

50

加齢性黄斑変性症（AMD）は、西洋諸国における65歳を超える人々における重篤な視力喪失の主因である（1）。米国では、約175万人がAMDの進行型を有する（2、3）。AMDの早期徴候（ドルーゼン及び色素変化）は、65歳を超える個人において一般的であり、視覚的に壊滅的である進行型に先行する。AMDの進行型は、脈絡膜新血管形成（湿性、又は滲出性）又は地図状萎縮（乾燥）のいずれかに分類される。

【0135】

地図状萎縮（GA）は、網膜色素上皮（RPE）の菲薄化及び欠損、並びに光受容体及び脈絡毛細管の同時萎縮によって特徴づけられる疾患である（4）。臨床的に、GAは、徐々に拡大する眼の奥における死んだ網膜細胞の島によって特徴づけられる。GAは、読書、夜間視力、及び暗順応における有意な視覚機能の欠損をもたらし、視野における濃い不可逆的な暗点をもたらし得るが、VAの初期低下は、中心窩が残される場合、比較的限られることがある。中心窩が関与する場合、GAは失明を迅速に引き起こす。GAは、北米における失明の全ての法的なケースの約20%に関与し、より高い平均余命のおかげで発生率及び有病率が増加している（5）。

【0136】

AMDは、加齢、遺伝的素因、環境的要素、酸化ストレス及び炎症効果などの複数の要素によって影響される高度に複雑な疾患である（2、6、7）。喫煙、年齢、アルコール消費、ダイエット及び肥満は、酸化ストレスに関する重要なリスク因子である（7、8）。高い肥満度指数、心血管疾患、高血圧及び種々の食事パターンは、より一貫性の低いリスク因子である（9）。炎症の増加又は低下リスクを及ぼすいくつかの一塩基多型（SNP）は、特定されている。それらは、十分に理解されている補体因子H（CFH）、CX3CR1、Toll様受容体3（TLR3）、TLR4、及びインターロイキン8（IL-8）を含む（10）。

【0137】

AMDは古典的な炎症性疾患でないが、炎症細胞は、AMDの病態形成及び進行における重要な役割を有する（6、11、12）。また、証拠によると、一部の感染病原体がAMDに関連することも示唆されている。インターロイキン6（IL-6）は、血管新生AMD及びGAにおいてアップレギュレーションされることも見出されており、さらに、それはGAの進行に関連している（13）。

【0138】

酢酸フルドロコルチゾン（9- α -フルオロ（Fiuoro）-11 β ，17 α ，21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3，20ジオンアセタート、FCA）は、強力なミネラルコルチコイド効果及び高いグルココルチコイド活性を有する合成ステロイドであり（14）、それ故、抗炎症性及び抗アレルギー性特性を有する。FCAは、細胞質受容体に結合し、核に移動し、続いてリポコルチンなどのグルココルチコイド応答性遺伝子の転写を開始させ、ホスホリパーゼA2を阻害する、ミネラルコルチコイド受容体及びグルココルチコイド受容体アゴニストである。これは、両方が炎症促進応答機構における重要なメディエーターである、プロスタグランジン及びロイコトリエンの前駆体であるアラキドン酸の放出を阻止する。さらに、この薬剤は、遠位尿細管に対するそのミネラルコルチコイド効果を発揮し、細胞におけるNa⁺透過性を制御する酵素である透過酵素を誘導することによって腎臓の管を収集し、それによりNa⁺再吸収及び水保持を増強するとともに、K⁺、H⁺排泄を増加させる。

【0139】

この試験の目的は、6か月の期間にわたるGAを有する患者の中で、FCAの単回硝子体内（IVT）投与の安全性及び忍容性を評価することであった。

【0140】

方法

試験設計

この単一中心、第1b相前向き、非盲検、単回用量、用量漸増臨床試験は、2019年8月から2021年4月の間、単一施設で登録された9名の参加者に対して実施された。

全ての患者は、ベースライン後6か月間フォローアップされた。倫理的承認は開始前に得て、試験は、Australian and New Zealand Clinical Trial Registryでリスト化された(www.anzctr.org.au)を介してアクセス可能; ANZCTR番号12618001308280)。独立したデータ及び安全性委員会は、臨床試験の監視を提供した。この試験は、ヘルシンキ宣言(Declaration of Helsinki)の教義を遵守した。インフォームドコンセントは、全ての参加者から試験への登録前に得られた。

【0141】

試験薬

酢酸フルドロコルチゾン、注射用の粉末溶液としての硝子体内投与のために製剤化し、他のコルチコステロイドと類似する長期安定性を保証した(15)。バイアルは、10mgのFCA粉末を含有し、注射前の適切な用量に応じて、無菌塩化ナトリウム溶液(0.9%)で再構成した。

【0142】

試験集団

試験眼についての組み入れ基準は、次のとおりであった: AMDに続発するGAの診断は、眼底自己蛍光(FAF)イメージング、 $\geq 1.9 \sim \leq 17 \text{ mm}^2$ のGA面積(それぞれ、1及び7乳頭面積(DA))、早期治療糖尿病性網膜症試験(ETDRS)のチャートを使用する24文字以上の最高矯正視力(BCVA)を用いて確認した。

【0143】

除外基準は、次のとおりであった: シュタルガルト病、錐体杆体ジストロフィー又はブラケニル黄斑症のような毒性黄斑症などのAMD以外の原因によるGA、近視の > 6 ディオプトリー又は $> 26 \text{ mm}$ の軸長を示す屈折異常の球状等価物、12か月以内の片眼におけるフルオレセイン血管造影図に基づく、網膜色素上皮(RPE)リップの証拠又は網膜内の任意箇所での新血管形成の証拠を含む滲出性(湿性)AMDの証拠又は履歴、視覚性を混乱させる又は眼内ステロイドによって発症する可能性が高い網膜疾患、投与前3か月以内の眼内手術(水晶体置換術を含む)、無水晶体症又は後方被膜の不在、後方被膜の以前の侵害が、0日目の少なくとも60日前の、事前の後方腔の眼内水晶体移植と関連して、イットリウムアルミニウムガーネット(YAG)レーザー後方被膜切開術の結果として生じなかった場合でも除外されること、緑内障又は緑内障の家族歴、現在の眼又は眼周囲の感染症を含むIVT注射のいずれかの禁忌、ぶどう膜炎又は眼内炎の履歴、12か月以内のIVT注射の履歴。

【0144】

両眼が基準を満たした場合、スクリーニング訪問時に最高視力を有する眼を試験眼と名付けた。

【0145】

試験プロトコル

十分な眼科的評価を、各試験訪問時に実施し、それは、FAFイメージングを通じて評価されるGA面積、BCVA、低輝度BCVA(LL-BCVA)及び眼内圧力(IOP)を含んだ。参加者は、スクリーニング時、ベースライン時、1日目、7日目、14日目、28日目、60日目、90日目及び150日目(試験終了)に評価した。安全性分析のため、血液及び尿サンプルを、スクリーニング時、ベースライン時、7日目、28日目及び150日目に収集した。

【0146】

試験のパート1は、安全性及び忍容性を評価するため、 $1 \text{ mg} / 0.1 \text{ mL}$ のFCAで処置される単一参加者を含んだ。この参加者は、結果が独立のデータ安全性モニタリング委員会(DSMB)によってレビューされるまでの28日間フォローアップした。DSMBによる承認後、さらに2名の参加者を、 $1 \text{ mg} / 0.1 \text{ mL}$ のFCAで処置し、パート2の開始前、処置後のさらに28日間フォローアップした。

【0147】

パート2は、単一参加者における2mg/0.1mlのFCAの単回投与を含み、パート1のように28日間のフォローアップを行った。DSMBは、残り5名の参加者の登録前、結果をレビューした。

【0148】

評価項目

Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) を使用して、眼底自動蛍光を捕捉した。GAのサイズ及び進行の評価を、萎縮領域を定量するために使用される半自動プログラムである、Heidelberg Region Finderソフトウェアのバージョン2.6.2.0を使用して、盲検様式で2名のグレーダー (T.H及びE.C.) によって実施した、FAFを用いて実施した (図1)。ベースラインのFAF画像を画定・使用して、その後の訪問を、領域ファインダーソフトウェアを用いて評価した。2名のグレーダー間で20%を超える矛盾が認められた場合、第3のグレーダー (A.C.) が画像を評価した。乳頭周囲萎縮の領域は測定に含めなかった。GAを、神経感覚網膜上のRPE層の不在からのFAFに対する低蛍光の十分に境界が画定された領域と定義した (参考)。

10

【0149】

BCVAを、自覚的屈折後、ETDRSチャートを使用し、試験訪問ごとに4メートルで評価した。LL-BCVAを、中性密度レンズと同様に評価した。IOPを、ゴールドマン圧平眼圧測定によって評価した。有害事象は、最初の患者におけるFCAの初回投与から最終患者の最終訪問まで報告した。

20

【0150】

統計分析

統計分析は、主に記述的である、SPSSソフトウェアのバージョン24.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL) を使用して実施した。安全性データの概要を、結果において提示する。記述統計学 (平均、標準偏差 (SD)、中央値、最小値及び最大値) は、連続データの要約のために計算する。対応t検定を実施して、ベースラインからの変化を評価し、2サンプルt検定を実施して、眼間変化を比較した。

【0151】

バイタルサイン、臨床安全性研究室及び有害事象を含む安全性データを要約する。有害事象 (AEs) は、国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (MedDRA) を用いてコード化したが、データは、器官別大分類 (System Organ Class) 及び好ましい用語によって要約する。

30

【0152】

結果

9名の参加者をこの試験に登録し、ベースライン特徴を表3に提示する。参加者の平均年齢は79.7±6.2歳であり、55%は女性であった。平均ベースラインBCVA及びLL-BCVAはそれぞれ、53.1±10.0文字及び39.3±11.2文字であった。GAの平均ベースライン面積は、9.50±5.7であった。

40

【0153】

【表 3】

表 3：ベースライン特徴

ベースライン特徴	N=9
年齢（年）平均 ± SD	79.73 ± 6.19
女性	55.5%
右眼	55.5%
偽水晶体	55.5%
BCVA（文字）平均 ± SD	53.11 ± 10.01
LLVA（文字）平均 ± SD	39.33 ± 11.21
IOP 平均 ± SD	13.33 ± 3.08
GA 面積（mm ² ）平均 ± SD	9.53 ± 5.69

10

【0154】

1 mg / ml の酢酸フルドロコルチゾンを投与した初期パイロット参加者は、14日目、22文字（≥15文字）の減少を経験したが、任意の他の有害事象又は安全性への懸念の兆候が認められなかったことから、これはDSMBによってIPに関連しない可能性が最も高いと思われた。

【0155】

2 mg / ml の酢酸フルドロコルチゾンを投与した1名の参加者は、試験眼における90日後の鼻の結膜下出血を経験し、それは1週後に解消された。試験全体を通じて、他の有害事象は認められなかった。

20

【0156】

試験全体を通じて、あらゆる患者の中で、IOPの有意な増加（≥10 mmHg）は認められなかった。IOPの平均変化は、150日目、ベースラインと比較して、-0.25 mmHgであった（p = 0.75）（表4）。試験全体を通じて、体温、心拍数、収縮期又は拡張期血圧における有意な変化は認められなかった（全ての場合、p > 0.05）。

【0157】

9名中4名の患者（44.4%）は、天然水晶体を有したが；水晶体混濁の正式な類別は、プロトコルの一部として実施しなかった。1名の参加者は、スクリーニング時、有意な水晶体混濁を有した（イメージングを妨げなかった）が、試験期間中、白内障手術を必要とした／受けた参加者はいなかった。

30

【0158】

【表 4】

表 4：ベースラインからの特徴の変化

変数	試験眼		他眼		眼間の P 値
	ベースラインからの平均変化	P 値	ベースラインからの平均変化	P 値	
BCVA（文字）	-2.63 ± 7.01	0.28	4.88 ± 8.37	0.69	0.07
LLVA（文字）	3.25 ± 9.23	0.38	4.5 ± 11.49	0.72	0.81
IOP（mmHg）	-0.25 ± 4.06	0.75	-0.625 ± 4.24	0.69	0.86
GA 面積（mm ² ）	0.5 ± 5.69	0.003	0.62 ± 4.49	0.02	0.64

40

【0159】

50

G A 領域の進行

地図状萎縮の平均面積は、試験期間にわたり、試験眼（ 0.5 mm^2 $p=0.003$ ）及び他眼（ 0.62 mm^2 $p=0.02$ ）の両方において増加した。面積の変化は、眼間で有意でなかった（ $p=0.64$ ）（表4）。

【0160】

考察

この試験は、AMDに続発する地図状萎縮を有する患者のこのコホートの中で、硝子体内FCAが臨床的に安全であり、十分に忍容性があることを示す。この試験において、眼圧亢進及び水晶体混濁を含む、眼内ステロイドの典型的な副作用は認められなかった。さらに、この漸増試験中、全身有害事象は認められなかった。

10

【0161】

最近の23試験のメタ分析によると、未処置の眼におけるGA病変の天然進行が $1.6\text{ mm}^2/\text{年}$ であることが報告された（16）。Proxima A及びProxima B臨床試験からの結果によると、最初の12か月にわたり、それぞれ、 $2.09\text{ mm}^2/\text{年}$ 及び $1.90\text{ mm}^2/\text{年}$ の成長速度が報告された。Schmitz-Valckenberg et alによる別試験（17）によると、6か月にわたって 0.88 mm^2 の変化が報告された。我々の試験の知見では、試験期間にわたり、治療眼（ 0.5 mm^2 ）及び他眼（ 0.62 mm^2 ）の両方においてGAの進行がより低かったことが示され、それはFCAの治療効果の可能性を示し得る。

20

【0162】

低輝度視力は、それが中心機能の変化を標準のVA評価より早く検出し得る場合、GAを有する患者における失明の予測因子であることが知られている（18～20）。我々の知見では、試験期間にわたり、LLVAが悪化しなかったことで、有望であり、より大規模なコホートにおいてより詳細な試験を実施する価値があると考察できることが示される。

【0163】

硝子体内グルコルチコイド処置を評価している以前の試験によると、血液網膜バリア（BRB）の機能における改善が見出されている（21、22）。これらの知見は、インビトロでのFCAの使用、及びインビボでのAMDのマウスモデルの使用についての前臨床的検討に一致している（23）。それらの実験において、FCAは、強力な抗炎症効果を有し、AMDモデルにおいて神経保護的であることが見出された。

30

【0164】

臨床試験では、以前に、単眼治療が他眼に影響し得ることから（24～26）、これが、治療眼と他眼との間の尺度の比較が有効な対照として機能し得ないこと、そして集団標準が最も有用な対照薬であることを意味することが以前に報告されている。治療眼と他眼の両方が以前の報告と比較してより遅い進行速度を示したと仮定すれば、未処置の他眼において、類似する交感神経応答を認めることもできる。

【0165】

Maddess et alは、最近、15か月間の毎月評価に基づくと、抗VEGFで治療された、処置されたnAMD眼の末梢黄斑領域と処置されていないnAMD眼の末梢黄斑領域との間に有意な相関があることを報告している（Rai et al., 近刊を参照されたい）。したがって、発明者は、それらの知見が、FCAの 2 mg/ml での眼内注射により、GAの進行速度が低下し得ることを示し得るが、より長い時間枠に応じたはるかにより大規模な試験群が正式にそのような結論を下す必要があることを示唆している。

40

【0166】

この試験の制限は、小さいサンプルサイズ及び正式な水晶体の類別の不在であり、それらの両方は、この安全性試験の主目的にとって必須でないと考えられた。試験の別の制限は、小さいサンプルサイズ及び短い試験時間を含む。この試験の強度は、その前向き設計を含む。

50

【0167】

要するに、データは、硝子体内 F C A が臨床的に安全であり、十分な忍容性があることを示す。F C A による治療は、I O P を増加させず、G A 病変の成長及び L L V A の観点で有望な効能を有する。さらに、より大きいサンプルサイズ及び複数回投与計画を伴うより長期の試験は、G A 進行の低減における F C A の有効性を評価することに寄与し得る。

【0168】

本発明がその具体的な実施形態と関連させて記載されている一方で、それにさらなる修飾が可能であることが理解されるであろう。本出願は、一般に、本発明の原理に従い、本発明が属する当該技術分野内の公知の又は慣習的な実施の範囲内にあり、以前に記載されている本質的特徴に適用できるような本開示からの逸脱を含む、本発明のあらゆるバリエーション、使用又は適応を包含することが意図される。

10

【0169】

本発明がいくつかの形態で本発明の本質的特徴の精神から逸脱することなく例示可能であることから、上に記載された実施形態が、特に指定されない限り、本発明を限定すべきでないというよりも、添付の特許請求の範囲において定義されるような本発明の精神及び範囲内で広く解釈されるべきであることは理解されるべきである。記載された実施形態は、あくまで例示的で且つ限定的でないものとして、あらゆる観点で考慮されるべきである。

【0170】

様々な修飾及び均等な配置は、発明及び添付の特許請求の範囲の精神及び範囲内に含まれることが意図される。したがって、具体的な実施形態は、本発明の原理が実施可能であるような多くの方法が例示的なものであることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲において、ミーンズプラスファンクション条項は、定義された機能を実施するような構造と、構造的均等物だけでない均等な構造とを包含することが意図される。

20

【0171】

マーカッシュグループ又は他のグループが本明細書で使用される場合、グループの全ての個別メンバ並びにグループメンバの可能な全ての組み合わせ及びサブコンビネーションは、本開示において個別に含まれることが意図される。特に指定のない限り、本明細書に記載又は例示されている成分のあらゆる組み合わせを使用して、本発明を実施することができる。

30

【0172】

ある範囲、例えば、温度範囲、時間範囲、又は組成若しくは濃度範囲が明細書内で与えられるときは常に、全ての中間範囲及び部分範囲、並びに与えられている範囲内に含まれる全ての個別値は、本開示に含まれることが意図される。本明細書中の説明において含まれる範囲又は部分範囲内の任意の部分範囲又は個別値が、本明細書中の特許請求の範囲から除外され得ることは理解されるであろう。

【0173】

本明細書で使用する場合、「含む (comprising)」は、「含む (including)」、「含有する」又は「～によって特徴づけられる」と同義であり、包括的であるか又は制約がなく、追加的な列挙されていない要素又は方法ステップを除外しない。本明細書で使用する場合、「～からなる (consisting of)」は、請求項要素において特定されていない任意の要素、ステップ、又は成分を除外する。本明細書で使用する場合、「～から本質的になる (consisting essentially of)」は、請求項の基本的且つ新規な特徴に実質的に影響しない材料又はステップを除外しない。「含む (comprising)」という広義語は、より狭い「～から本質的になる (consisting essentially of)」及びさらにより狭い「～からなる (consisting of)」を包含することが意図される。したがって、「1つ以上の請求項要素を含む」(例えば、「Aを含む」という表現の本明細書における任意の列挙では、その表現は、より狭い、例えば、「Aから本質的になる」及び「Aからなる」を包含することが意図される。したがって、「含む (comprising)

40

50

」というより広義の用語は、「～から本質的になる」又は「～からなる」のいずれかに対して、本明細書中での各使用における特定のサポートを提供することが意図される。本明細書で例示的に記載される発明は、好適に、本明細書で具体的に開示されない、1つ又は複数の任意の要素、1つ又は複数の制限の不在下で実施されてもよい。

【0174】

当業者は、具体的に例示されている以外の材料及び方法を、本発明の実施において、過度の実験に頼ることなく使用することができることを理解するであろう。任意のそのような材料及び方法の、あらゆる当該技術分野で公知の機能的均等物は、本発明に含まれることが意図される。使用されている用語及び表現は、限定の用語ではなく説明の用語として使用され、図示及び説明されている特徴又はその一部分の任意の均等物を除外するような用語及び表現の使用においてそういう意図はないが、様々な修飾が特許請求される発明の範囲内で可能であることは理解される。したがって、本発明が例によって具体的に開示されているが、好ましい実施形態並びに本明細書に開示されている概念の任意の特徴、修飾及びバリエーションが、当業者によって用いられてもよく、こうした修飾及びバリエーションが、添付の特許請求の範囲によって定義されるような本発明の範囲内であると考えられることは理解されるべきである。

【0175】

本明細書中で引用される各参考文献は、その全体が組み込まれる。こうした参考文献は、材料の供給源；代替材料、方法の詳細、並びに本発明の追加的使用を提供し得る。

【0176】

REFERENCES

1. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1450-60.
2. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43.
3. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *American journal of epidemiology*. 2002;156(7):589-98.
4. Michalska-Malecka K, Kabiesz A, Nowak M, Spiewak D. Age related macular degeneration-challenge for future: Pathogenesis and new perspectives for the treatment. *European Geriatric Medicine*. 2015;6(1):69-75.
5. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079-91.
6. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet* (London, England). 2008;372(9652):1835-45.
7. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative

10

20

30

40

50

- ve incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114 (2) : 253-62.
8. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill:1960)*. 2010;128 (6) : 750-8.
9. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;335 (7623) : 755.
10. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*. 2009;28 (1) : 1-18.
11. Dastgheib K, Green WR. Granulomatous reaction to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill:1960)*. 1994;112 (6) : 813-8.
12. Penfold PL, Wong JG, Gyory J, Billson FA. Effects of triamcinolone acetonide on microglial morphology and quantitative expression of MHC-II in exudative age-related macular degeneration. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2001;29 (3) : 188-92.
13. Krogh Nielsen M, Subhi Y, Molbech CR, Falk MK, Nissen MH, Soerensen TL. Systemic Levels of Interleukin-6 Correlate With Progression Rate of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60 (1) : 202-8.
14. Gomez-Sanchez CE, Kirk DN, Farrant RD, Milewich L. 18-substituted steroids: Synthesis of 18-hydroxycortisol (11β , 17α , 18, 21-tetrahydroxy-4-pregnene-3, 20-dione) and 18-hydroxycortisone (17α , 18, 21-trihydroxy-4-pregnene-3, 11, 20-trione). *Journal of Steroid Biochemistry*. 1985;22 (1) : 141-6.
15. Tao Y, Jonas JB. Intravitreal triamcinolone. *Ophthalmologica*. 2011;225 (1) : 1-20.
16. Wang J, Ying GS. Growth Rate of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis of Natural History Studies and Implications fo

r Designing Future Trials. *Ophthalmic Res*. 2021; 64 (2) : 205–15.

17. Schmitz-Valckenberg S, Sahel JA, Danis R, Fleckenstein M, Jaffe GJ, Wolf S, et al. Natural History of Geographic Atrophy Progression Secondary to Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology*. 2016; 123 (2) : 361–8.

18. Wood LJ, Jolly JK, Buckley TM, Josan AS, MacLaren RE. Low luminance visual acuity as a clinical measure and clinical trial outcome measure: a scoping review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2021; 41 (2) : 213–23.

19. Sunness JS, Rubin GS, Broman A, Applegate CA, Bressler NM, Hawkins BS. Low luminance visual dysfunction as a predictor of subsequent visual acuity loss from geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008; 115 (9) : 1480–8, 8.e1–2.

20. Wu Z, Ayton LN, Luu CD, Guymer RH. Longitudinal changes in microperimetry and low luminance visual acuity in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133 (4) : 442–8.

21. van der Wijk AE, Canning P, van Heijningen RP, Vogels IMC, van Noorden CJF, Klaassen I, et al. Glucocorticoids exert differential effects on the endothelium in an in vitro model of the blood-retinal barrier. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (2) : 214–24.

22. Lee JY, Eun CK, Kim YW, Kim HJ, Jung YJ, Jae SY, et al. The steroid effect on the blood-ocular barrier change induced by triolein emulsion as seen on contrast-enhanced MR images. *Korean J Radiol*. 2008; 9 (3) : 205–11.

23. Racic T, Chang A, Fernando N, Brandli A, Natoli R, Penfold P, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective properties of the corticosteroid fludrocortisone in retinal degeneration. *Exp Eye Res*. 2021; 212 : 108765.

24. Aghayeva FA, Chronopoulos P, Schuster AK, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Inter-eye relationship of intraocular pressure change after unilateral trabeculectomy, filtering canaloplasty, or PreserFlo™ microshunt implantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophtha*

10

20

30

40

50

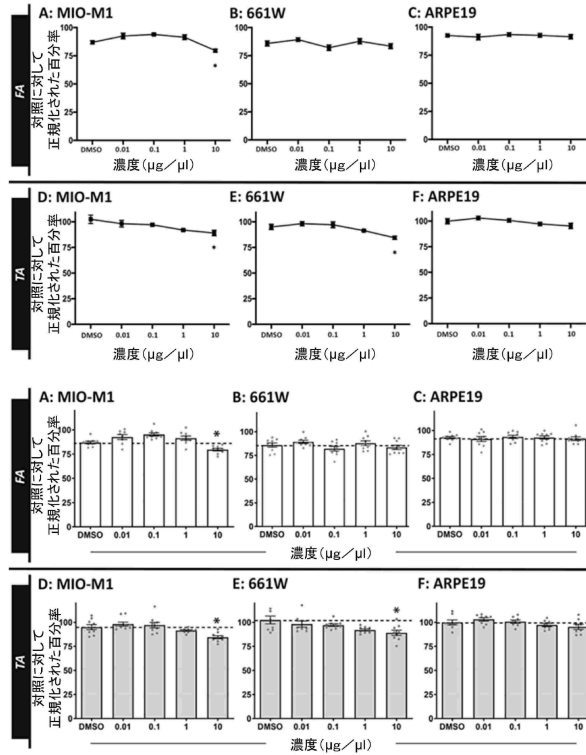
l mol. 2021; 259 (10) : 3045-53.

25. Gibbens MV. Sympathetic influences on the consensual ophthalmotonic reaction. *Br J Ophthalmol.* 1988; 72 (10) : 750-3.

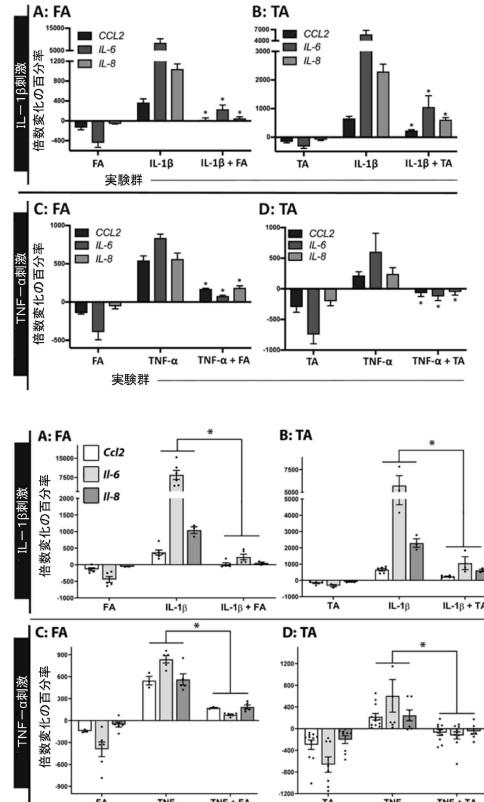
26. Rao HL, Senthil S, Garudadri CS. Contralateral intraocular pressure lowering effect of prostaglandin analogues. *Indian J Ophthalmol.* 2014; 62 (5) : 575-9.

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

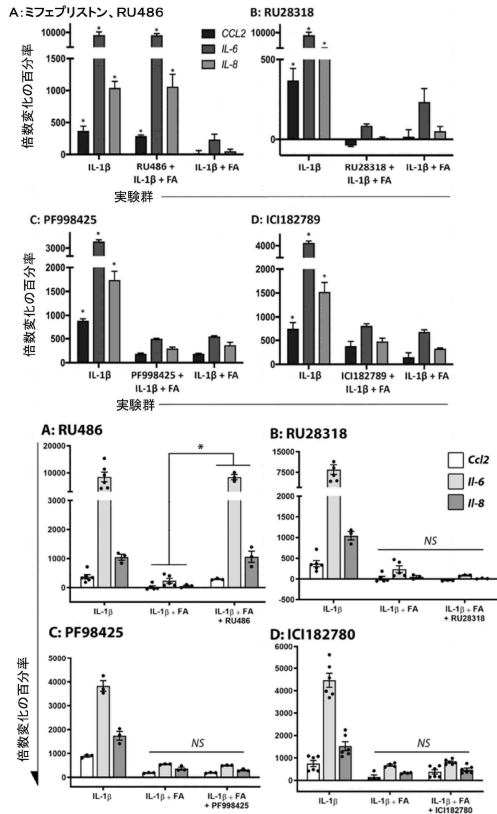
20

30

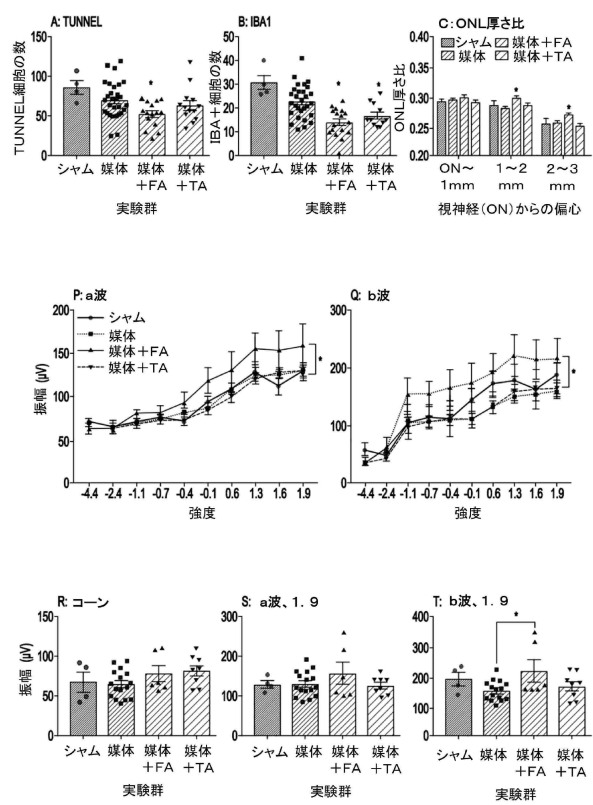
40

50

【図 3】



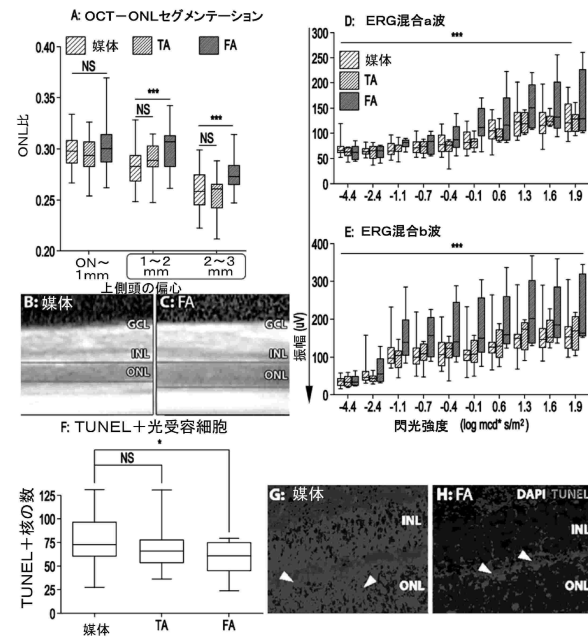
【図 4】



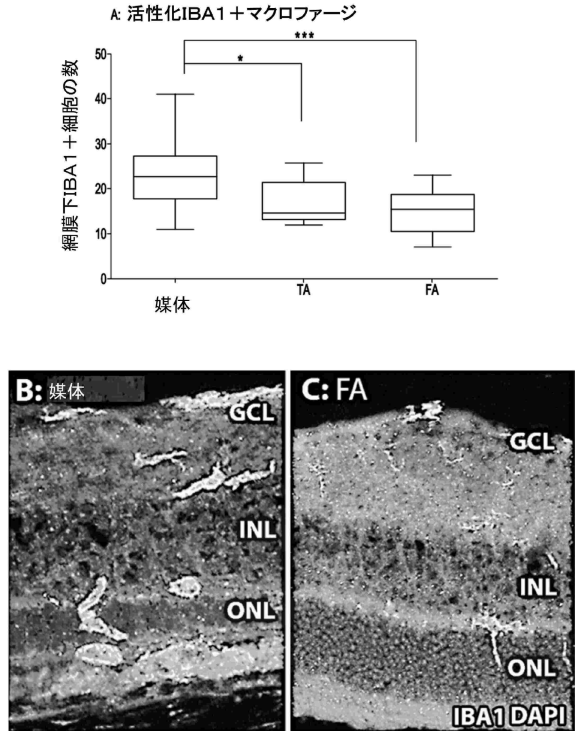
10

20

【図 5】



【図 6】

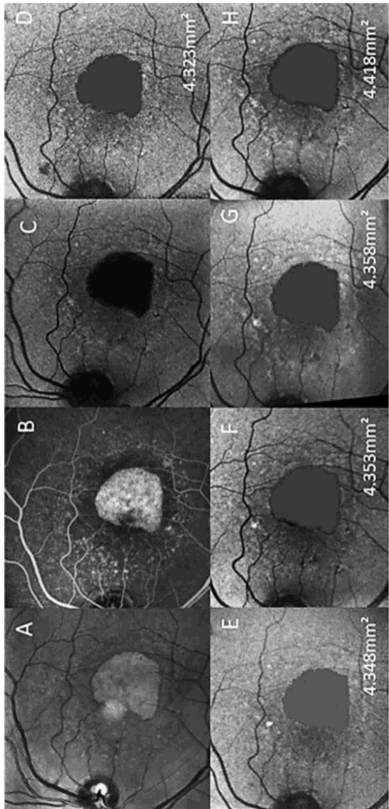


30

40

50

【 図 7 】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2023/050103
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/573 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01) A61K 36/185 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)		
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)		
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)		
PATENW, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE keywords: FLUDROCORTISONE; TRIAMCINOLONE; DEXAMETHASONE; AMD; GEOGRAPHIC ATROPHY; VEGF; REFRACTORY; synonyms and related terms. PATENW CPC/IPC symbols: A61P27/02; A61K9/0019; A61K9/0048. PUBMED, CLINICALTRIALS.GOV keywords: AMD, STEROID, VEGF. ESPACENET, DOCDB/DWPI, PUBMED, IP AUSTRALIA INTERNAL DATABASE: applicant/inventor names searched.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" 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) "L" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "O" 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 March 2023		Date of mailing of the international search report 31 March 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Padraig Fyfe AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2023/050103
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D'AMICO RICCI G. <i>et al.</i> , "Dexamethasone intravitreal implant combined with anti-VEGF in patients with neovascular age related macular degeneration resistant to anti-VEGF alone," <i>Acta Ophthalmologica</i> (2017), vol. 95, no. S259, 1 page (abstract). <doi:10.1111/j.1755-3768.2017.0F027> See: abstract	1-13 and 15-21
X	GIANCIPOLI E. <i>et al.</i> , "Intravitreal Dexamethasone in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration Resistant to Anti-VEGF: A Prospective Pilot Study," <i>Journal of Ophthalmology</i> (2018), vol. 2018, article no. 5612342, 8 pages. <doi:10.1155/2018/5612342> See: abstract; page 2, cols. 1-2; table 4.	1-13 and 15-21
X	TATSUMI TOMOAKI <i>et al.</i> , "Effects of Switching from Anti-VEGF Treatment to Triamcinolone Acetonide in Eyes with Refractory Macular Edema Associated with Diabetic Retinopathy or Retinal Vein Occlusion," <i>BioMed Research International</i> (2020), vol. 2020, article no. 4529850, 11 pages. <doi: 10.1155/2020/4529850> See: abstract; figs. 1-4; pages 2-3, "Patients and Methods."	1-13 and 15-21
X	WARTER ALEXANDRA <i>et al.</i> , "Simultaneous combination steroid anti-VEGF therapy for monotherapy resistant macular disease," <i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i> (2021), vol. 62, no. 8, page 2207. See: abstract.	1-13 and 15-21
X	ZHAO MIN <i>et al.</i> , "Mineralocorticoid receptor antagonism limits experimental choroidal neovascularization and structural changes associated with neovascular age-related macular degeneration," <i>Nature Communications</i> (2019), vol. 10, no. 369, 13 pages. <doi: 10.1038/s41467-018-08125-6>. See: abstract; page 2, col. 2; page 2, col. 2 - page 4, col. 1; fig. 2.	1-4, 11-13, 16, and 18-19
X	HONG IN HWAN <i>et al.</i> , "The effects of intravitreal triamcinolone acetonide in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment," <i>Japanese Journal of Ophthalmology</i> (2020), vol. 64, pages 196-202. <doi:10.1007/s10384-019-00710-6> See: abstract; page 197, col. 1 - page 198, col. 2.	1-13 and 15-21
X	KAMBHAMPATI SIVA P. <i>et al.</i> , "Systemic dendrimer nanotherapies for targeted suppression of choroidal inflammation and neovascularization in age-related macular degeneration," <i>Journal of Controlled Release</i> (2021), vol. 335, pages 527-540. <doi:10.1016/j.jconrel.2021.05.035>. See: abstract; page 527, col. 2 - page 528, col. 1; page 532, col. 1; page 533, col. 1 - page 534, col. 1.	1-21
X	WO 2019/161434 A1 (EYE CO PTY LTD) 29 August 2019 See: [0018]; [0029]; [0095]; examples.	1-21
A	WO 2019/136512 A1 (EYE CO PTY LTD) 18 July 2019 See: whole document, in particular [0003]; examples.	1-21
A	RACIC TANJA <i>et al.</i> , "Anti-inflammatory and neuroprotective properties of the corticosteroid fludrocortisone in retinal degeneration," <i>Experimental Eye Research</i> (2021), vol. 212, article no. 108765, 9 pages. <doi:10.1016/j.exer.2021.108765>. See: whole document, in particular: abstract; page 1, col. 1 - page 2, col. 2; page 4, cols. 1-2.	1-21
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2023/050103	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2019/161434 A1	29 August 2019	WO 2019161434 A1	29 Aug 2019
		AU 2019225388 A1	09 Apr 2020
		AU 2019225388 B2	08 Jul 2021
		CN 111886013 A	03 Nov 2020
		EP 3684370 A1	29 Jul 2020
		JP 2021515041 A	17 Jun 2021
		US 2021069213 A1	11 Mar 2021
WO 2019/136512 A1	18 July 2019	WO 2019136512 A1	18 Jul 2019
		AU 2019207515 A1	30 Jul 2020
		EP 3737381 A1	18 Nov 2020
		US 2020352963 A1	12 Nov 2020
End of Annex			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	27/14 (2006.01)	A 6 1 P	27/14
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/46 (2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

F ターム (参考)

DD23D EE53 EE53A EE58 EE58A FF11

4C084 AA19 AA22 AA23 NA05 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362 ZA421 ZA422
ZB111 ZB112 ZB131 ZB132 ZB261 ZB262 ZC412 ZC751

4C086 AA01 AA02 DA08 DA10 DA12 GA16 MA02 MA03 MA04 MA17
MA66 NA05 ZA33 ZA36 ZA42 ZB11 ZB13 ZB26 ZC75