

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-507154
(P2025-507154A)

(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K	31/404	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	4 C 0 8 5	
A 6 1 K	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全98頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-553782(P2024-553782)	(71)出願人	522129856
(86)(22)出願日	令和5年3月10日(2023.3.10)		アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月8日(2024.11.8)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, プレザント ストリート 4 8 0, スイート エー - 2 1 0
(86)国際出願番号	PCT/US2023/064148	(74)代理人	100107456
(87)国際公開番号	WO2023/173093		弁理士 池田 成人
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)	(74)代理人	100162352
(31)優先権主張番号	63/318,823		弁理士 酒巻 順一郎
(32)優先日	令和4年3月11日(2022.3.11)	(74)代理人	100123995
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 野田 雅一
(31)優先権主張番号	63/320,984	(72)発明者	サイム, サイド
(32)優先日	令和4年3月17日(2022.3.17)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ州,
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	63/341,456		

最終頁に続く	
--------	--

(54)【発明の名称】 眼の状態の治療を目的とした連続投薬レジメン

(57)【要約】

本発明は、眼の状態の治療を目的とした所望の薬物量及び／または所望の薬物放出速度を提供するための、対象の眼内における眼薬物送達インサートの連続投薬に関する。放出速度及び薬物量は、インサートの数、挿入頻度、及びインサートの組成に基づいて調整され得る。

【選択図】 図 1

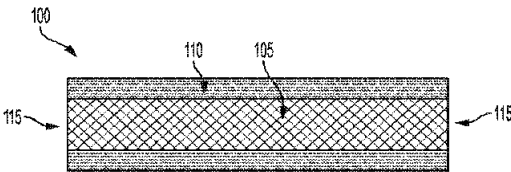


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

後眼部状態の治療方法であって、

(a) ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、負荷用量の 1 つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、

各初期眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも 30 日間で約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にすること、

(b) 前記負荷用量から前記ポロラニブを約 30 % 放出した後であるが、約 100 % の放出前に、前記眼に維持用量の 1 つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、

各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも 90 日間で約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にすること

を含む、前記方法。

【請求項 2】

各初期眼薬物送達インサート、及び／または各追加の眼薬物送達インサート内の前記ポロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 60 w/w % ～約 98 w/w % である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60 \mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $30 \mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $10 \mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

各初期眼薬物送達インサート及び／または追加の眼薬物送達インサートが、約 $200 \mu\text{g}$ ～約 $2000 \mu\text{g}$ のポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記維持用量の前記注入が、前記ポロラニブを約 40 % 放出した後であるが、約 80 % の放出前に行われる、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記維持用量の前記注入が、前記ポロラニブを約 50 % 放出した後であるが、約 90 % の放出前に行われる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記維持用量の前記注入が、前記ポロラニブを約 40 ～ 60 % 放出した後であるが、約 80 % の放出前に行われる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記マトリックスポリマーが PVA を含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、約 1 w / w % ~ 約 15 w / w % の P V A を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、前記コアを実質的に取り囲むコーティングをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、送達ポートをさらに含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記コーティングが P V A を含む、請求項 12 に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記コーティングが、前記マトリックスポリマーとは異なるグレードの P V A を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、約 60 °C ~ 約 150 °C で約 30 分 ~ 約 1440 分硬化された、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 17】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、20 ~ 27 ゲージ針またはカニューレを介して挿入され、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、約 1 mm ~ 約 10 mm の長さを有する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 18】

前記負荷用量及び／または前記維持用量が、硝子体内に注入される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記負荷用量が、2つの初期眼薬物送達インサートを挿入することを含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記維持用量が、2つの追加の眼薬物送達インサートを挿入することを含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 21】

前記ヒト対象の前記眼に1つ以上の維持用量を注入することを、1回以上繰り返すことをさらに含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記後眼部状態が、ウェット型加齢黄斑浮腫である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記後眼部状態が、糖尿病性黄斑浮腫 (DME) である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記眼後方状態が、網膜静脈閉塞症 (RVO) である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 25】

前記眼後方状態が、糖尿病性網膜症である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記負荷用量が、約 1000 µg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩 ~ 約 4000 µg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

50

前記負荷用量が、約 1 0 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 0 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記負荷用量が、約 1 5 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 5 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記負荷用量が、約 2 0 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 5 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の方法。

10

【請求項 3 0】

前記負荷用量が、約 1 4 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 2 8 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記維持用量が、約 5 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 8 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記維持用量が、約 8 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 0 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 3 1 に記載の方法。

20

【請求項 3 3】

前記維持用量が、約 9 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 2 0 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記維持用量が、約 1 0 3 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 1 4 0 0 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 3 1 に記載の方法。

30

【請求項 3 5】

後眼部状態の治療方法であって、

(a) ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、負荷用量の 1 つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、

各初期眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも 3 0 日間で約 0 . 1 $\mu\text{g} / \text{日}$ ～約 1 5 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートが、9 5 日以内に少なくとも 2 0 % の侵食を可能にすること、

(b) 前記負荷用量の前記注入から約 1 5 日～約 3 6 5 日後、前記眼に、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、維持用量の 1 つ以上の追加の眼薬物送達インサートを挿入し、

各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも 9 0 日間で約 0 . 1 $\mu\text{g} / \text{日}$ ～約 1 0 0 $\mu\text{g} / \text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、9 5 日以内に少なくとも 2 0 % の侵食を可能にすること

40

を含む、前記方法。

【請求項 3 6】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサート内の前記ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 6 0 w / w % ～約 9 8 w / w % である、請求項 3 5 に記載の方法。

50

【請求項 37】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60 \mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 35 または請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $30 \mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 35 または請求項 36 に記載の方法。

【請求項 39】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $10 \mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 35 または請求項 36 に記載の方法。

10

【請求項 40】

各初期眼薬物送達インサート及び／または追加の眼薬物送達インサートが、約 $200 \mu\text{g}$ ～約 $2000 \mu\text{g}$ のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 35 ～39 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

前記維持用量の前記注入が、前記負荷用量の前記注入から約 120 日～約 270 日後に行われる、請求項 35 ～41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

前記維持用量の前記注入が、前記負荷用量の前記注入から約 120 日～約 240 日後に行われる、請求項 41 に記載の方法。

20

【請求項 43】

前記維持用量の前記注入が、前記負荷用量の前記注入から約 150 日～約 210 日後に行われる、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 44】

前記マトリックスポリマーが PVA を含む、請求項 35 ～43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、約 $1 \text{ w}/\text{w}\%$ ～約 $15 \text{ w}/\text{w}\%$ の PVA を含む、請求項 44 に記載の方法。

30

【請求項 46】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、前記コアを実質的に取り囲むコーティングをさらに含む、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、送達ポートをさらに含む、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記コーティングが PVA を含む、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 49】

前記コーティングが、前記マトリックスポリマーとは異なるグレードの PVA を含む、請求項 48 に記載の方法。

40

【請求項 50】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、約 60°C ～約 150°C で約 30 分～約 1440 分硬化された、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 51】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、20～27 ゲージ針またはカニューレを介して挿入され、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、約 1 mm～約 10 mm の長さを有する、請求項 35 ～50 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 5 2】

前記負荷用量及び／または前記維持用量が、硝子体内に注入される、請求項 3 5 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記負荷用量が、2つの初期眼薬物送達インサートを挿入することを含む、請求項 3 5 ～ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記維持用量が、2つの追加の眼薬物送達インサートを挿入することを含む、請求項 3 5 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記ヒト対象の前記眼に1つ以上の維持用量を注入することを、1回以上繰り返すことをさらに含む、請求項 3 5 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記後眼部状態が、ウェット型加齢黄斑浮腫である、請求項 3 5 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記後眼部状態が、糖尿病性黄斑浮腫（DME）である、請求項 3 5 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記眼後方状態が、網膜静脈閉塞症（RVO）である、請求項 3 5 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記眼後方状態が、糖尿病性網膜症である、請求項 3 5 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記負荷用量が、約 1 0 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 4 0 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 3 5 ～ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記負荷用量が、約 1 0 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 0 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記負荷用量が、約 1 5 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 5 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記負荷用量が、約 2 0 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 5 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記負荷用量が、約 1 4 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 2 8 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記維持用量が、約 5 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 8 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 3 5 ～ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記維持用量が、約 8 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 0

10

20

30

40

50

00 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 67】

前記維持用量が、約 900 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 2000 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 68】

前記維持用量が、約 1030 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 1400 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 65 に記載の方法。

10

【請求項 69】

後眼部状態の治療方法であって、
ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、維持用量の 1 つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、
各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも 30 日間で約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にし、
前記眼が、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の 1 つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、
前記以前の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも 30 日間で約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、前記以前の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にし、
前記以前に受けた用量から前記ボロラニブを約 30 % 放出した後であるが、約 100 % の放出前に前記維持用量が注入される、前記方法。

20

【請求項 70】

前記以前の眼薬物送達インサート、及び／または各追加の眼薬物送達インサート内の前記ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 60 w/w % ～約 98 w/w % である、請求項 69 に記載の方法。

30

【請求項 71】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 60 $\mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 69 または請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 30 $\mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 69 または請求項 70 に記載の方法。

【請求項 73】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 69 または請求項 70 に記載の方法。

40

【請求項 74】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または追加の眼薬物送達インサートが、約 200 μg ～約 2000 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 69 ～73 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 75】

前記維持用量の前記注入が、前記ボロラニブを約 40 % 放出した後であるが、約 80 % の放出前に行われる、請求項 69 ～74 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 76】

50

前記維持用量の前記注入が、前記ボロラニブを約 50% 放出した後であるが、約 90% の放出前に行われる、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 77】

前記維持用量の前記注入が、前記ボロラニブを約 40～60% 放出した後であるが、約 80% の放出前に行われる、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 78】

前記マトリックスポリマーが PVA を含む、請求項 69～77 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 79】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、約 1w/w%～約 15w/w% の PVA を含む、請求項 78 に記載の方法。 10

【請求項 80】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、前記コアを実質的に取り囲むコーティングをさらに含む、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 81】

各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、送達ポートをさらに含む、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 82】

前記コーティングが PVA を含む、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 83】

前記コーティングが、前記マトリックスポリマーとは異なるグレードの PVA を含む、請求項 82 に記載の方法。 20

【請求項 84】

各追加の眼薬物送達インサートが、約 60℃～約 150℃で約 30分～約 1440分硬化された、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 85】

各追加の眼薬物送達インサートが、20～27ゲージ針またはカニューレを介して挿入され、各追加の眼薬物送達インサートが、約 1mm～約 10mm の長さを有する、請求項 69～84 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 86】

前記維持用量が硝子体内に注入される、請求項 69～85 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 87】

前記維持用量が、2つの追加の眼薬物送達インサートを挿入することを含む、請求項 69～86 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 88】

前記ヒト対象の前記眼に 1 つ以上の維持用量を注入することを、1 回以上繰り返すことをさらに含む、請求項 69～87 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 89】

前記後眼部状態が、ウェット型加齢黄斑浮腫である、請求項 69～88 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 90】

前記後眼部状態が、糖尿病性黄斑浮腫 (DME) である、請求項 69～88 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 91】

前記眼後方状態が、網膜静脈閉塞症 (RVO) である、請求項 69～88 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 92】

前記眼後方状態が、糖尿病性網膜症である、請求項 69～88 のいずれか 1 項に記載の方法。 50

【請求項 93】

前記維持用量が、約 500 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3800 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 69～92 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 94】

前記維持用量が、約 800 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3000 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】

前記維持用量が、約 900 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 2000 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 96】

前記維持用量が、約 1030 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 1400 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 97】

前記以前に受けた用量が維持用量であった、請求項 69～96 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 98】

後眼部状態の治療方法であって、
ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、維持用量の 1 つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、
各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも 30 日間で約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にし、
前記眼が、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の 1 つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、
前記以前の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも 30 日間で約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、前記以前の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にし、
前記以前に受けた用量の前記注入から約 15 日～約 365 日後、前記維持用量が注入される、前記方法。

【請求項 99】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサート内の前記ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 60 w/w %～約 98 w/w % である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 60 $\mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 98 または請求項 99 に記載の方法。

【請求項 101】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 30 $\mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 98 または請求項 99 に記載の方法。

【請求項 102】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの前記放出速度が、約 0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 10 $\mu\text{g}/\text{日}$ である、請求項 98 または請求項 99 に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 103】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または追加の眼薬物送達インサートが、約 200 μ g ～ 約 2000 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 98 ～ 102 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 104】

前記維持用量の前記注入が、前記以前に受けた用量の前記注入から約 120 日～約 270 日後に行われる、請求項 98 ～ 103 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 105】

前記維持用量の前記注入が、前記以前に受けた用量の前記注入から約 120 日～約 240 日後に行われる、請求項 104 に記載の方法。 10

【請求項 106】

前記維持用量の前記注入が、前記以前に受けた用量の前記注入から約 150 日～約 210 日後に行われる、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 107】

前記マトリックスポリマーが PVA を含む、請求項 98 ～ 106 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 108】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、約 1w/w % ～ 約 15 w/w % の PVA を含む、請求項 107 に記載の方法。 20

【請求項 109】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、前記コアを実質的に取り囲むコーティングをさらに含む、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 110】

前記以前の眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートが、送達ポートをさらに含む、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

前記コーティングが PVA を含む、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 112】

前記コーティングが、前記マトリックスポリマーとは異なるグレードの PVA を含む、請求項 111 に記載の方法。 30

【請求項 113】

各追加の眼薬物送達インサートが、約 60 °C ～ 約 150 °C で約 30 分～約 1440 分硬化された、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 114】

各追加の眼薬物送達インサートが、20 ～ 27 ゲージ針またはカニューレを介して挿入され、各追加の眼薬物送達インサートが、約 1 mm ～ 約 10 mm の長さを有する、請求項 98 ～ 113 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 115】

前記維持用量が硝子体内に注入される、請求項 98 ～ 114 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 116】

前記維持用量が、2 つの追加の眼薬物送達インサートを挿入することを含む、請求項 98 ～ 115 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 117】

前記ヒト対象の前記眼に 1 つ以上の維持用量を注入することを、1 回以上繰り返すことをさらに含む、請求項 98 ～ 116 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 118】

前記後眼部状態が、ウェット型加齢黄斑浮腫である、請求項 98 ～ 117 のいずれか 1 項に記載の方法。 50

【請求項 1 1 9】

前記後眼部状態が、糖尿病性黄斑浮腫（DME）である、請求項 9 8～1 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

前記眼後方状態が、網膜静脈閉塞症（RVO）である、請求項 9 8～1 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記眼後方状態が、糖尿病性網膜症である、請求項 9 8～1 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記維持用量が、約 5 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 8 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 9 8～1 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記維持用量が、約 8 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 3 0 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記維持用量が、約 9 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 2 0 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記維持用量が、約 1 0 3 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約 1 4 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記以前に受けた用量が維持用量であった、請求項 9 8～1 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

各初期眼薬物送達インサートが、約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日の 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有する、請求項 1～3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

各追加の眼薬物送達インサートが、約 0 . 1 μ g / 日～約 1 0 0 μ g / 日の 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有する、請求項 1～3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

各初期眼薬物送達インサートが、約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日の 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有する、請求項 3 5～6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

各追加の眼薬物送達インサートが、約 0 . 1 μ g / 日～約 1 0 0 μ g / 日の 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有する、請求項 3 5～6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

各以前の眼薬物送達インサートが、約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日の 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有する、請求項 6 9～9 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

各追加の眼薬物送達インサートが、約 0 . 1 μ g / 日～約 1 0 0 μ g / 日の 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有する、請求項 6 9～9 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

各以前の眼薬物送達インサートが、約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日の 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有する、請求項 9 8～1 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

10

20

30

40

50

各追加の眼薬物送達インサートが、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～ 約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ の 30 日間にわたる平均薬物放出速度を有する、請求項 98 ～ 126 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 135】

後眼部状態の治療方法であって、

(c) ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、負荷用量の 1 つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートの 30 日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～ 約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にすること、

10

(d) 前記負荷用量から前記ボロラニブを約 30 % 放出した後であるが、約 100 % の放出前に、前記眼に維持用量の 1 つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各追加の眼薬物送達インサートの 30 日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～ 約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にすることを含む、前記方法。

【請求項 136】

後眼部状態の治療方法であって、

(c) ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、負荷用量の 1 つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートの 30 日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～ 約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にすること、

20

(d) 前記負荷用量の前記注入から約 15 日～約 365 日後、前記眼に、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、維持用量の 1 つ以上の追加の眼薬物送達インサートを挿入し、各追加の眼薬物送達インサートの 30 日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～ 約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にすることを含む、前記方法。

30

【請求項 137】

後眼部状態の治療方法であって、

ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、維持用量の 1 つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、各追加の眼薬物送達インサートの 30 日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～ 約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にし、

40

前記眼が、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の 1 つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、

前記以前の眼薬物送達インサートの 30 日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～ 約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、前記以前の眼薬物送達インサートが、95 日以内に少なくとも 20 % の侵食を可能にし、

前記以前に受けた用量から前記ボロラニブを約 30 % 放出した後であるが、約 100 % の放出前に前記維持用量が注入される、前記方法。

【請求項 138】

50

後眼部状態の治療方法であって、
ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、
各追加の眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $100\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、
前記眼が、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の1つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、
前記以前の眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、前記以前の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、
前記以前に受けた用量の前記注入から約15日～約365日後、前記維持用量が注入される、前記方法。

10

【請求項139】

前記平均薬物放出速度が、インビトロ薬物放出方法によって測定される、請求項127～138のいずれかに記載の方法。

【請求項140】

前記眼が、導入治療をこれまでに受けたことがある、請求項1、35、69及び98のいずれかに記載の方法。

20

【請求項141】

前記導入治療が、アフリベルセプト、ラニビズマブ及びベバシズマブから選択される、請求項140に記載の方法。

【請求項142】

前記導入治療が、前記眼薬物送達インサートの負荷用量が投与される前に投与された、請求項141に記載の方法。

【請求項143】

V E G F 阻害剤の補充治療が、前記眼に投与される、請求項1、35、69及び98のいずれかに記載の方法。

30

【請求項144】

前記V E G F 阻害剤が、アフリベルセプト、ラニビズマブ及びベバシズマブから選択される、請求項143に記載の方法。

【請求項145】

前記維持用量が前記眼内に存在する間に、前記補充治療が投与される、請求項144に記載の方法。

【請求項146】

V E G F 阻害剤が、前記眼薬物送達インサートの第1用量が負荷用量として投与される前に投与される、請求項1、35、69及び98に記載の方法。

【請求項147】

前記眼薬物送達インサートが、V E G F 阻害剤で治療されている眼に、約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、少なくとも約12週間、または少なくとも約24週間以内に投与される、請求項1、35、69及び98に記載の方法。

40

【請求項148】

前記眼薬物送達インサートが、C S T が $500\mu\text{m}$ 未満である眼に投与される、請求項1、35、69及び98に記載の方法。

【請求項149】

前記後眼部状態が、ウェット型AMDである、請求項1～21のいずれか1項に記載の方法。

50

【請求項 1 5 0】

前記眼後方状態が、非増殖性糖尿病性網膜症である、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記後眼部状態が、ウェット型 A M D である、請求項 3 5 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記後眼部状態が、非増殖性糖尿病性網膜症である、請求項 3 5 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記後眼部状態が、ウェット型 A M D である、請求項 6 9 ～ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

前記後眼部状態が、非増殖性糖尿病性網膜症である、請求項 6 9 ～ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記後眼部状態が、ウェット型 A M D である、請求項 9 8 ～ 1 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記後眼部状態が、非増殖性糖尿病性網膜症である、請求項 9 8 ～ 1 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

後眼部状態の治療方法であって、

(a) ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、第 1 負荷用量の 1 つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートが、少なくとも 3 0 日間で約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日のボロラニブの放出速度を有するか、または約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日のボロラニブの 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有すること、

(b) 前記第 1 負荷用量の注入から約 1 5 日～約 6 0 日後、前記眼に、第 2 負荷用量の 1 つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートが、少なくとも 3 0 日間で約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日のボロラニブの放出速度を有するか、または約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日のボロラニブの 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有すること、ならびに

(c) 前記第 2 負荷用量から前記ボロラニブを約 3 0 % 放出した後であるが、約 1 0 0 % の放出前に、前記眼に維持用量の 1 つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各追加の眼薬物送達インサートが、少なくとも 3 0 日間で約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日のボロラニブの放出速度を有するか、または約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日のボロラニブの 3 0 日間にわたる平均薬物放出速度を有すること

を含む、前記方法。

【請求項 1 5 8】

後眼部状態の治療方法であって、

(a) ヒト対象の眼（前記眼は前記後眼部状態を有する）に、第 1 負荷用量の 1 つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートが、少なくとも 3 0 日間で約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日のボロラニブの放出速度を有するか、または約 0 . 1 μ g / 日～約 1 5 0 μ g / 日のボロラニブ

10

20

30

40

50

の30日間にわたる平均薬物放出速度を有すること、

(b) 前記第1負荷用量の注入から約15日～約60日後、前記眼に、第2負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートが、少なくとも30日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの放出速度を有するか、または約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの30日間にわたる平均薬物放出速度を有すること、ならびに

(c) 前記第2負荷用量の注入から約30日～約270日後、前記眼に、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサートを挿入し、各追加の眼薬物送達インサートが、少なくとも30日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの放出速度を有するか、または約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの30日間にわたる平均薬物放出速度を有すること

を含む、前記方法。

【請求項159】

各初期眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、請求項157または158に記載の方法。

【請求項160】

各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、請求項157または158に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

【0002】

加齢黄斑変性症（「AMD」）は、世界規模の失明の主な原因である。AMDは、網膜中央の特殊な領域である黄斑の変性変化及び／または血管新生変化に起因する中心視野の進行性喪失を引き起こす。概して、黄斑変性症は、遅発性または突発性の視力喪失をもたらし得る。AMDは、世界中でほぼ2億人が罹患していると推定され、後期AMDにはほぼ1100万人が罹患している。

【0003】

AMDには、ドライ型AMD及びウェット型AMDの2つの形態が存在する。通常、AMDはドライ型AMDとして始まり、ドルーゼンと呼ばれる黄色斑様沈着物が黄斑内において、網膜色素上皮とその下にある脈絡膜との間に形成されることを特徴とする。ドライ型AMDは、ウェット型AMDに進行する場合がある。

【0004】

ドライ型黄斑変性症は、ウェット型AMDよりも一般的であり、AMD患者の約90%がドライ型AMDと診断されている。ドライ型形態のAMDは、黄斑組織の老化及び菲薄化、黄斑内における色素の沈着、または2つのプロセスの組合せに起因する可能性がある。

【0005】

ウェット型形態の疾患は通常、より重篤な視力喪失につながる。ウェット型AMDは、脈絡膜における新規血管の形成（脈絡膜血管新生）、黄斑萎縮（地図状萎縮）及び視力喪失を特徴とする。ウェット型AMDでは、新規血管が網膜の真下で成長し、血液及び体液が漏れる。この漏出によって網膜細胞が死滅し、中心視野に盲点が生じる。

【0006】

人は片眼にAMDを有する場合があるか、または両眼にAMDを有する場合もあるが、それは各眼で異なる段階のAMDである可能性がある。ウェット型AMDは通常、片眼で最初に発症し、これは片側性ウェット型AMDと称される。片眼にウェット型AMDを有する患者は、その僚眼に脈絡膜血管新生を発症する有意なリスクを有する。抗血管内皮増

10

20

30

40

50

殖因子（VEGF）療法で治療された片側性ウェット型AMDを有する患者を含むレトロスペクティブ試験では、治療開始後から少なくとも3年間のフォローアップが行われ、これらの患者の38%で、第1眼におけるウェット型AMDの発症後、3年以内に僚眼の転化が生じたことが見出された。

【0007】

ウェット型AMDにはいくつかの治療法が存在するが、既存の治療は不便であるか、または重大な有害作用を有し、それらではウェット型AMDが治癒されない。さらに、現時点ではウェット型AMDを予防する薬物は存在しない。

【発明の概要】

【0008】

本発明の様々な実施形態により、かつ広範囲にわたる実験後、本発明者らは、医薬品有効成分（API）及び生体侵食性ポリマーを含む新規の生体侵食性薬物送達インサート、ならびに本インサートを使用する方法を発明した。本インサートは、有効量のAPIを眼に局所送達するのに特に有用である。加えて、インサートはAPIの持続放出を提供する。いくつかの態様では、インサートは、眼内のインサートの完全な侵食に必要な期間とほぼ同期された期間でAPIの持続放出を提供する。

【0009】

これらのインサートは、眼内に、例えば、硝子体内に、脈絡膜上に、前房内に、または結膜下に投与されてよい。例えば、インサートは、硝子体内注射用の針またはカニュレを介して配置されてよい。したがって、ある特定の態様では、本発明は、毒性または他の望ましくない副作用のリスクを減少させるために低い全身濃度のAPIを送達しながら、効果的な眼内濃度のAPIを送達し得る薬物送達インサートに関する。

【0010】

したがって、いくつかの態様では、本発明は、1つ以上の眼薬物送達インサートを投与することによって眼状態を予防または治療する方法を提供する。

【0011】

いくつかの実施形態では、本発明は、後眼部状態を治療する方法を提供し、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 µg/日～約150 µg/日のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にすること、負荷用量からボロラニブを約30%放出した後であるが、約100%の放出前に、眼に維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも90日間で約0.1 µg/日～約100 µg/日のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にすることを含む。

【0012】

さらなる実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 µg/日～約150 µg/日のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にすること、負荷用量の注入から約15日～約365日後、眼に、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサートを挿入し、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも90日間で約0.1 µg/日～約100 µg/日のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能に

10

20

30

40

50

することを含む。

【0013】

よりさらなる実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約100 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼は、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の1つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、以前の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、以前の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、以前に受けた用量からボロラニブを約30%放出した後であるが、約100%の放出前に、維持用量が注入される。

10

【0014】

追加の実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約100 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼は、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の1つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、以前の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、以前の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、以前に受けた用量の注入から約15日～約365日後、維持用量が注入される。

20

【0015】

また、後眼部状態を治療する方法も本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にすること、負荷用量からボロラニブを約30%放出した後であるが、約100%の放出前に、眼に維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各追加の眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約100 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にすることを含む。

30

40

【0016】

よりさらなる実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にすること、負荷用量の注入から約15日～約365日後、眼に、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む

50

、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサートを挿入し、各追加の眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にすることを含む。

【0017】

追加の実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、各追加の眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼は、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の1つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、以前の眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、以前の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、以前に受けた用量からポロラニブを約30%放出した後であるが、約100%の放出前に、維持用量が注入される。

【0018】

よりさらなる実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、各追加の眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼は、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の1つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、以前の眼薬物送達インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、以前の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、以前に受けた用量の注入から約15日～約365日後、維持用量が注入される。

【0019】

本発明はまた、後眼部状態を治療する方法も提供し、本方法は、（a）ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、第1負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートが、少なくとも30日間で約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの放出速度を有するか、または約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの30日間にわたる平均薬物放出速度を有するステップ、（b）第1負荷用量の注入から約15日～約60日後、眼に、第2負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートが、少なくとも30日間で約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの放出速度を有するか、または約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの30日間にわたる平均薬物放出速度を有するステップ、ならびに（c）第2負荷用量からポロラニブを約30%放出した後であるが、約100%の放出前に、眼に維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各追加の眼薬物送達インサートが、少なくとも30日間で約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの放出速度を有するか、または約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの30日間にわたる平均薬物放出速度を有するス

テップを含む。

【0020】

他の態様では、本発明は、後眼部状態を治療する方法を提供し、本方法は、（a）ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、第1負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートが、少なくとも30日間で約0.1 μg /日～約150 μg /日のポロラニブの放出速度を有するか、または約0.1 μg /日～約150 μg /日のポロラニブの30日間にわたる平均薬物放出速度を有するステップ、（b）第1負荷用量の注入から約15日～約60日後、眼に、第2負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入し、各初期眼薬物送達インサートが、少なくとも30日間で約0.1 μg /日～約150 μg /日のポロラニブの放出速度を有するか、または約0.1 μg /日～約150 μg /日のポロラニブの30日間にわたる平均薬物放出速度を有するステップ、ならびに（c）第2負荷用量の注入から約30日～約270日後、眼に、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサートを挿入し、各追加の眼薬物送達インサートが、少なくとも30日間で約0.1 μg /日～約150 μg /日のポロラニブの放出速度を有するか、または約0.1 μg /日～約150 μg /日のポロラニブの30日間にわたる平均薬物放出速度を有するステップを含む。

10

20

【0021】

いくつかの実施形態では、各初期眼薬物送達インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、及び／または各追加の眼薬物送達インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

【0022】

いくつかの実施形態では、後眼部状態は、ウェット型AMD、糖尿病性網膜症（DR）、網膜静脈閉塞症（RVO）、及び糖尿病性黄斑浮腫（DME）から選択される。いくつかの実施形態では、DRは、非増殖性糖尿病性網膜症（NPDR）である。

【0023】

いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、ベースライン時のCSTが500 μm 、400 μm 、350 μm 、300 μm 、250 μm 、または200 μm 未満である眼に投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、インサートが投与される日のCSTが500 μm 、400 μm 、350 μm 、300 μm 、250 μm 、または200 μm 未満である眼に投与される。

30

【0024】

他の実施形態では、眼薬物送達インサートは、ベースライン時のCSTが500 μm 以下、400 μm 以下、350 μm 以下、300 μm 以下、250 μm 以下、または200 μm 以下である眼に投与される。さらに他の実施形態では、眼薬物送達インサートは、投与日のCSTが500 μm 以下、400 μm 以下、350 μm 以下、300 μm 以下、250 μm 以下、または200 μm 以下である眼に投与される。

40

【0025】

例えば、眼のCSTは、眼薬物送達インサートが投与される眼においてベースライン時に350 μm 以下である。あるいは、眼のCSTは、眼薬物送達インサートが投与される眼において投与日に350 μm 以下である。

【0026】

本発明はまた、後眼部状態の治療を必要とする眼の後眼部状態を治療する方法を提供し、本方法は、第1時点で、眼にVEGF受容体の活性化を阻害する薬剤、例えば、VEGFリガンド、VEGF阻害剤または抗VEGFなどを投与すること（導入治療）、及び第2時点で、眼にポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与すること（導入治療を維持するための維持治療）を含む。

50

【0027】

本方法のいくつかの態様では、所与の時点で1～6つのインサートが挿入される。ある特定の態様では、インサートの全てにおけるボロラニブの総量は、約600 μ g～約6000 μ gである。

【0028】

いくつかの実施形態では、1つ以上の眼薬物送達インサートは、少なくとも30日間で約1 μ g/日～約50 μ g/日のボロラニブの総1日平均用量を送達する。

【0029】

本発明の方法に使用されてよいインサートの追加の実施形態は、本明細書に記載されている。したがって、上に記載される方法は、上に記載される特性、例えば、薬物放出速度及びインサート侵食速度などのみを有するインサートの投与に限定されない。

10

【0030】

例えば、いくつかの実施形態では、インサートは、ボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩、及びマトリックスポリマーを含む固体マトリックスコアを含む。いくつかの態様では、マトリックスポリマーは、ポリビニルアルコール（PVA）である。いくつかの実施形態では、インサート内のマトリックスポリマーの量は、約1w/w%～約15w/w%である。

【0031】

いくつかの実施形態では、インサート内のボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩の量は、約60w/w%～約98w/w%である。他の実施形態では、インサート内のボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩の量は、約85w/w%～約99w/w%である。

20

【0032】

さらに他の実施形態では、インサートは、440日以内に少なくとも90%の侵食を可能にする。

【0033】

いくつかの実施形態では、インサートは、約200 μ g～約2000 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0034】

さらに他の実施形態では、インサートは、少なくとも120日間で約0.5 μ g/日～約30 μ g/日のボロラニブを放出する。

30

【0035】

本方法のいくつかの態様では、インサートは、20～27ゲージ針またはカニューレを介した硝子体内注射によって投与される。

【0036】

いくつかの態様では、インサートは、約1mm～約10mmの長さを有する。

【0037】

いくつかの実施形態では、インサートはコーティングを含まない。

【0038】

いくつかの実施形態では、マトリックスポリマーはPVAである。

40

【0039】

他の実施形態では、インサートは、コアを実質的に取り囲むコーティングを含む。さらに他の実施形態では、コーティングはPVAを含む。他の実施形態では、インサートは、送達ポートをさらに含む。

【0040】

いくつかの態様では、インサートマトリックスポリマーはPVAであり、コーティングは、マトリックスポリマーとは異なるグレードのPVAを含む。

【0041】

さらに他の実施形態では、コーティングは、PVAを含む少なくとも2つの被膜を含み、被膜のうち少なくとも1つが、少なくとも1つの他の被膜とは異なるグレードのPVA

50

を含む。

【0042】

いくつかの実施形態では、コーティングは、PVAを含む2つ以上の被膜を含み、マトリックスポリマーはPVAであり、少なくとも1つの被膜におけるPVAのDHは、マトリックスポリマーPVAのDHとは異なる。

【0043】

さらに他の実施形態では、マトリックスポリマーはPVAであり、コーティング中のPVAのMWは、マトリックスポリマーのMWとは異なる。

【0044】

本方法のいくつかの態様では、インサートは、約60℃～約120℃で約200分～約1440分硬化される。さらに他の態様では、インサートは、PVAを水溶液中に溶解してPVA溶液を形成し、PVA溶液をポロラニブまたはその薬学的に許容される塩と混合してマトリックス混合物を形成し、混合物を分注チップによって押し出して細長い形状のマトリックスを形成し、細長い形状のマトリックスを約80℃～約160℃の温度で約15分～約4時間硬化させ、細長い形状のマトリックスを分割することによって作製される。

10

【0045】

本方法のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含み、インサート内のポロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量は、約10w/w%～約98w/w%であり、インサートの薬物放出速度は、少なくとも14日間で約0.01μg/日～約100μg/日であり、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。別の実施形態では、インサート内のポロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量は、約60w/w%～約98w/w%である。

20

【0046】

他の実施形態では、インサートは、コアを実質的に取り囲むコーティングをさらに含む。いくつかの実施形態では、コーティング量は、インサートの約5w/w%～約20w/w%である。追加の実施形態では、インサートは、送達ポートをさらに含む。

【0047】

本方法のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、API及び少なくとも2つの異なるグレードのPVAを含む固体マトリックスコアからなり、インサートの薬物放出速度は、少なくとも30日間で約0.0001μg/日～約200μg/日であり、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、インサートは、20～27ゲージ針またはカニューレを介して適合するようにサイズ変更して成形される。いくつかの実施形態では、2つの異なるグレードのPVAは、MW78,000の88%加水分解物とMW78,000の98%加水分解物との混合物、MW78,000の88%加水分解物とMW78,000の99+%加水分解物との混合物、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の98%加水分解物との混合物、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の99+%加水分解物との混合物、MW78,000の88%加水分解物とMW125,000の88%加水分解物との混合物、及びMW6,000の80%加水分解物とMW125,000の88%加水分解物との混合物を含む一覧から選択される混合物である。

30

40

【0048】

本方法の他の実施形態では、眼薬物送達インサートは、(a) PVA及びAPIを含む固体マトリックスコア、ならびに(b) コアを実質的に取り囲むPVAを含むコーティングを含み、インサートは少なくとも2つの異なるグレードのPVAを含み、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、インサートは、20～27ゲージ針またはカニューレを介して適合するようにサイズ変更して成形される。

【0049】

本方法のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、

50

(a) MW 6,000の80%加水分解物、MW 9,000~10,000の80%加水分解物、MW 25,000の88%加水分解物、MW 25,000の98%加水分解物、MW 30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW 78,000の88%加水分解物、MW 78,000の98%加水分解物、MW 78,000の99+%加水分解物、MW 89,000~98,000の99+%加水分解物、MW 85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW 108,000の99+%加水分解物、MW 125,000の88%加水分解物、MW 133,000の99%加水分解物、MW 146,000~186,000の99+%加水分解物、及びそれらの混合物からなる群から選択されるPVA、ならびにAPIを含む固体マトリックスコア、ならびに

(b) コアを実質的に取り囲むPVAを含む少なくとも1つのコーティング（コーティング中のPVAが、MW 6,000の80%加水分解物、MW 9,000~10,000の80%加水分解物、MW 25,000の88%加水分解物、MW 25,000の98%加水分解物、MW 30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW 78,000の88%加水分解物、MW 78,000の98%加水分解物、MW 78,000の99+%加水分解物、MW 89,000~98,000の99+%加水分解物、MW 85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW 108,000の99+%加水分解物、MW 125,000の88%加水分解物、MW 133,000の99%加水分解物、MW 146,000~186,000の99+%加水分解物、及びそれらの混合物からなる群から選択されるPVAから選択される）を含み、

コア内のPVA及び少なくとも1つのコーティング中のPVAは、異なるグレードのPVAである。

【0050】

本方法のいくつかの実施形態では、コーティングは、コアPVAとは異なるグレードのPVAを含む。いくつかの実施形態では、コーティング中のPVAのDHは、コアPVAのDHとは異なる。他の実施形態では、コーティング中のPVAのMWは、コアPVAのMWとは異なる。いくつかの実施形態では、コーティングは、PVAを含む少なくとも2つの被膜を含み、被膜のうち少なくとも1つが、少なくとも1つの他の被膜とは異なるグレードのPVAを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも2つの被膜中のPVAはDHが異なる。いくつかの実施形態では、少なくとも2つの被膜中のPVAはMWが異なる。

【0051】

本発明の方法に使用されてよいインサートの追加の実施形態は、以下に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】本発明に使用するための例示的な眼薬物送達インサートを示す。

【図2】PBSに24時間浸漬した後の、異なるグレードのPVAフィルムの平均重量変化を示すグラフを表す。

【図3】評価したフィルムの相対的フィルム強度を示すスケールを示す。

【図4A】140℃で4時間硬化させたコーティング製剤である、製剤Aインサートからの累積薬物放出パーセントを示すインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図4B】製剤Aインサートから放出される薬物の累積量(μg)を示すインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図5】溶解培地中に314日間及び447日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤Aインサートの写真を示し、447日のインサートの写真は、比較のために無傷のインサートを含む。

【図6】製剤Aと同じであるがコーティングを有しない、コーティングされていない製剤Aインサートのインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図7】溶解培地中に287日間及び352日間浸漬した後に撮影した、コーティングされていない侵食された製剤Aインサートの写真を示し、352日のインサートの写真は、

10

20

30

40

50

比較のために無傷のインサートを含む。

【図 8 A】140℃で30分硬化させたコーティング製剤である、製剤 B インサートからの累積薬物放出パーセントを示すインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 8 B】製剤 B インサートの薬物放出累積量 (μg) を示すインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 9】溶解培地中に59、88及び155日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤 B インサートの写真を示す。

【図 10】未硬化のコーティング製剤である、製剤 C インサートのインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 11】溶解培地中に37℃で98日間、次いで室温で113日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤 C インサートの2つの試料の写真を示す。

【図 12】製剤 A、B 及び C のインビトロ薬物放出プロファイルの比較を示す。

【図 13 A】ウサギの眼内に埋め込まれたインサートが様々な時点で摘出され、インサート内に残存するボロラニブの量 (μg) を決定するためにアッセイされたインビボ試験における、インサート内に残存する薬物の平均量対時間を示す。一方の曲線は、3つのインサートが埋め込まれた眼からのインサートのレベルを示し、他方の曲線は、6つのインサートが埋め込まれた眼からのインサートのレベルを示す。

【図 13 B】同じインビボ試験からの摘出されたインサートの放出薬物累積パーセント対時間を示す。一方の曲線は、3つのインサートが埋め込まれた眼からのインサートのレベルを示し、他方の曲線は、6つのインサートが埋め込まれた眼からのインサートのレベルを示す。

【図 14】レーザー誘発性脈絡膜血管新生のブタモデルにおける、異なる薬物用量の補正総病変蛍光 (Corrected Total Lesion Fluorescence) (CTFL) パーセンテージの経時変化を比較する棒グラフである。

【図 15】第1相臨床試験における対象のスクリーニング来院からの、最良 BCVA の平均変化を示すグラフである。

【図 16】第1相臨床試験における対象のスクリーニング来院からの、CST の平均変化を示すグラフである。

【図 17】第1相臨床試験における対象の各来院の補充治療不要率を示すグラフである。

【図 18 A】ボロラニブ 630 mg の製剤 A における薬物放出のインビトロ／インビボ相関を示すグラフである。

【図 18 B】ボロラニブ 630 mg の製剤 A における薬物放出のインビトロ／インビボ相関を示すグラフである。

【図 19 A】2つのインサートの負荷用量を用いた、6 か月ごとの製剤 A 反復注入のシミュレーション (インビトロ放出に基づく) である。

【図 19 B】2つのインサートの負荷用量を用いない、6 か月ごとの製剤 A 反復注入のシミュレーション (インビトロ放出に基づく) である。

【図 20】2つのインサートの負荷用量を用いた、6 か月ごとの製剤 B 4 反復注入のシミュレーション (インビトロ放出に基づく) である。

【図 21】6 か月ごとの製剤 E 60 反復注入のシミュレーション (インビトロ放出に基づく) である。

【図 22】T0での2つのインサートによる負荷後の、6 か月ごとの製剤 E 60 反復注入のシミュレーション (インビトロ放出に基づく) である。

【図 23】T0での2つのインサートによる負荷後の、6 か月ごとの製剤 E 4 反復注入のシミュレーション (インビトロ放出に基づく) である。

【図 24】T0で1つのインサート及び1週目に1つのインサートによる負荷後の、6 か月ごとの製剤 E 4 反復注入のシミュレーション (インビトロ放出に基づく) である。

【図 25】T0で1つのインサート及び2か月で1つのインサートによる負荷後の、6 か月ごとの製剤 E 4 反復注入のシミュレーション (インビトロ放出に基づく) である。

【図 26 A】単一の 8 mm 製剤 A 外植片 (眼から除去されたインプラント) におけるボロ

10

20

30

40

50

ラニブの残存量（残留薬物）を、インプラントが摘出された日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。0日目は、インプラントが挿入された日である。

【図26B】単一の8mm製剤B30外植片（眼から除去されたインプラント）におけるボロラニブの残存量（残留薬物）を、インプラントが摘出された日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。0日目は、インプラントが挿入された日である。

【図26C】単一の8mm製剤C外植片（眼から除去されたインプラント）におけるボロラニブの残存量（残留薬物）を、インプラントが摘出された日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。0日目は、インプラントが挿入された日である。

【図27A】単一の8mm製剤A外植片の経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【図27B】単一の8mm製剤B30外植片の経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【図27C】単一の8mm製剤C外植片の経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【図28A】0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Aの残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図28B】0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤B30の残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図28C】0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Cの残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図29A】0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤Aの経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【図29B】0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤B30の経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【図29C】0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤Cの経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【図30A】1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Aの残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図30B】1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤B30の残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図30C】1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Cの残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図31A】0日目における1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤Aの経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【図31B】0日目における1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤B30の経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【図31C】0日目における1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤Cの経時的な放出速度（ μg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

10

20

30

40

50

【図 3 2 A】0 日目における 2 つのインプラントの負荷用量及び 1 8 0 日ごとに投与される 1 つのインプラントの維持用量について、製剤 A の残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図 3 2 B】0 日目における 2 つのインプラントの負荷用量及び 1 8 0 日ごとに投与される 1 つのインプラントの維持用量について、製剤 B 3 0 の残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図 3 2 C】0 日目における 2 つのインプラントの負荷用量及び 1 8 0 日ごとに投与される 1 つのインプラントの維持用量について、製剤 C の残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図 3 3 A】0 日目における 2 つのインプラントの負荷用量及び 2 4 0 日ごとに投与される 1 つのインプラントの維持用量について、製剤 A の残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図 3 3 B】0 日目における 2 つのインプラントの負荷用量及び 2 4 0 日ごとに投与される 1 つのインプラントの維持用量について、製剤 B 3 0 の残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図 3 3 C】0 日目における 2 つのインプラントの負荷用量及び 2 4 0 日ごとに投与される 1 つのインプラントの維持用量について、製剤 C の残留ボロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【図 3 4】インビボデータから薬物放出速度を決定するために使用されるラインフィッティングを示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 5 3】

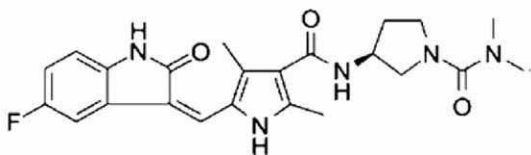
1. 医薬品有効成分 (A P I)

本発明のインサートは、医薬品有効成分 (A P I) のボロラニブを含む。A P I は、本明細書では「薬物」と称されることもある。本発明のいくつかの実施形態では、A P I は、ボロラニブの薬学的に許容される塩である。

【0 0 5 4】

ボロラニブは、化学名称 (S, Z) - N - (1 - (ジメチルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - ((5 - フルオロ - 2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) メチル) - 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドを有する。同義語としては「X - 8 2」という用語が挙げられる。分子式は、C₂₃H₂₆FN₅O₃である。ボロラニブの水溶解度は、1 0 μg / mL 未満である。ボロラニブは、以下の構造：

【化 1】



を有する。

【0 0 5 5】

ボロラニブは、経口活性化マルチキナーゼ阻害剤であり、血管内皮増殖因子受容体 (V E G F R) 及び血小板由来成長因子受容体 (P D G F R) の活性化を阻害し得る。

【0 0 5 6】

ボロラニブの製造方法は、例えば、米国特許第 7, 6 8 3, 0 5 7 号、同第 8, 5 2 4, 7 0 9 号、同第 8, 0 3 9, 4 7 0 号、及び米国公開出願第 2 0 1 9 / 0 2 3 3 4 0 3 号に記載されていて、その各々の全体が参照によって組み込まれる。

【0 0 5 7】

本明細書で使用される場合、「ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩」は、ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩の非晶質及び結晶形態、多形、水和物、ならびに

溶媒和物を含む。

【0058】

加えて、本発明は、APIの類似体、誘導体、薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグ、及びそれらの保護形態の使用を企図する。

【0059】

「薬学的に許容される塩」という用語は、所与の化合物の生物学的効果及び特性を保持し、かつ生物学的にも他の点でも望ましくないものではない塩を示す。

【0060】

薬学的に許容される塩としては、無機酸または有機酸との塩、及び無機塩基または有機塩基との塩が挙げられる。当業者であれば、毒性のない薬学的に許容される塩を調製するために使用されてよい様々な合成手法を認識することになる。

10

【0061】

塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む、無機酸に由来してよい。塩は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、パモン酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む、有機酸に由来してよい。

【0062】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基から調製され得る。無機塩基由来の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基由来の塩としては、一級、二級及び三級アミンの塩が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0063】

加えて、薬学的に許容される塩としては、有機塩、例えば、コリン塩、グルコサミン塩、トリス塩、メグルミン塩、リジン塩、アルギニン塩、トリブチルアミン塩、及びベンザチン塩などが挙げられる。

【0064】

いくつかの実施形態では、APIは、非晶質形態、結晶形態、多形、水和物、または溶媒和物である。

【0065】

別段の指定がない限り、本出願に記載される用量（例えば、100 µg）は、所与のAPI塩またはAPIエステルの重量ではなく、薬理活性部分の重量を指す。したがって、例えば、インサートがポロラニブの薬学的に許容される塩またはエステルを含有する場合、重量は、本明細書に記載されるAPIの量と同等のAPI塩の量をもたらすように調整されなければならない。別の例では、100 µg／日の薬物放出速度は、インサートが薬理活性部分（例えば、ポロラニブ）を100 µg／日で放出することを意味する。

30

【0066】

インサートの製剤化前に、APIを粉砕して微粒子サイズにしてもよい。いくつかの実施形態では、インサートの製造に使用するためのAPIのD₉₀は、200 µm未満、100 µm未満、50 µm未満、40 µm未満、30 µm未満、20 µm未満、または15 µm未満である。いくつかの実施形態では、D₉₀は、約0.01 µm～約100 µm、約0.01 µm～約80 µm、約0.1 µm～約50 µm、約0.1 µm～約20 µm、約0.1 µm～約15 µm、約0.1 µm～約12 µm、約1 µm～約50 µm、約1 µm～約30 µm、約1 µm～約25 µm、約1 µm～約20 µm、約1 µm～約15 µm、約1 µm～約12 µm、約5 µm～約10 µm、約7 µm、約8 µm、約9 µm、約10 µm、約11 µm、または約12 µmである。

40

【0067】

2. 眼薬物送達インサート

「眼薬物送達インサート」は、眼内に埋め込むことができ、薬物を含有し、埋込み後に眼内で薬物を放出し得るデバイスである。「眼薬物送達インサート」は、本明細書に記載

50

されるインサートの全てを包含する。

【0068】

眼薬物送達インサートは、固体マトリックス内に分散したAPIを含むコアを含む。いくつかの実施形態では、コアは、コーティングによって少なくとも部分的に覆われている。他の実施形態では、インサートはコアのみからなる。これは、コアを取り囲むコーティングまたはあらゆる種類のバリアによっても取り囲まれていない。インサートは生体侵食性である。

【0069】

いくつかの実施形態では、インサートは、コア及びコーティングの両方を含む。コーティングは、コアを部分的または完全に取り囲む層である。コーティングは外層であり、これはコアの周りに配置される前に所望の形状（例えば、管であってよい）に予備成形されてよい、あるいはコーティングは、例えば、コア及びコーティングの共押出、コア上にコーティングを噴霧すること、またはコアをコーティング材に1回もしくは複数回浸漬すること（例えば、1～10被膜）によって形成されてよい。コアがコーティングされる場合、コーティングはコアを完全に取り囲んでもよい、またはコアを部分的に取り囲むだけであってもよい。

【0070】

インサートは、様々な異なる形状、例えば、円柱、ロッド、球体、またはディスクであってよい。いくつかの実施形態では、インサートは円柱状であり、コーティングは、ロッドまたは円柱の端部を除く円柱の表面全体を覆う。ロッドの端部は、送達ポートとして機能してよい。いくつかの実施形態では、円柱の一端部はコーティングによって覆われ、他方はコーティングされない。いくつかの実施形態では、端部の一方は、シリコンキャップなどの薬物不透過性キャップによって覆われる。

【0071】

ロッドは、平行側面を有する中実の幾何学形状であり、側面の長さは、断面の形状の直径よりも長い、またはその最長側面である。断面形状は、円形、楕円形、正方形、矩形、三角形、または六角形などの多角形であってよい。当業者であれば、製造プロセスによってインサートの形状が正確ではない場合がある、例えば、外部が滑らかでなく、完全に均一ではない場合があることを認識することになる。例えば、円柱またはロッドの側面は、完全に直線または完全に平行ではない場合がある。円柱またはロッドの断面は、完全な円形または楕円形ではない場合がある。他の形状の断面は、それらの形状の定義を正確に満たさない場合がある。例えば、正方形の断面が完全に直線の側面を有しない場合があり、角部の角度が正確に90度ではない場合がある。球体またはペレットは、完全に球状ではない場合がある。

【0072】

a. マトリックス

いくつかの実施形態では、コアは、マトリックスポリマー及びAPIを含む固体マトリックスであり、これはマトリックス全体に分散した粉末、粒子、または顆粒などの固体形態で存在してよい。マトリックス成分及びAPIは、APIが分散している均質な混合物を形成する。マトリックスは室温で固体であり、生体侵食性である。マトリックスは、APIの放出速度を制御するのに役立ち、それゆえ、非製剤化APIと比較した場合にAPIの放出速度を変更する。いくつかの実施形態では、マトリックスは、薬物放出速度を鈍化させ、薬物の持続送達、及びより少ない投薬頻度をもたらす。

【0073】

いくつかの実施形態では、マトリックスはまた、他の薬学的に許容される成分も含む。他の実施形態では、マトリックスを形成するために使用される唯一の材料は、1つ以上のマトリックスポリマーである。

【0074】

マトリックスを形成するために使用されるポリマー（「マトリックスポリマー」）は、以下：ポリビニルアルコール（PVA）、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、ポリエチ

10

20

30

40

50

レングリコール（PEG）、ポリ（d l-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリアルキルシアノアクリレート、またはそれらのコポリマーのうち1つ以上を含んでよい。

【0075】

ある特定の実施形態では、マトリックスポリマーはPVAを含む。いくつかの実施形態では、マトリックス中の唯一の医薬品非有効成分は、PVAである。

【0076】

様々なグレードのPVAが使用されてよい。PVAの加水分解度（DH）は、約70%～約99+%であってよく、分子量（MW）は、約6000～200,000であってよく、すなわち、マトリックスポリマーは、約6,000～200,000の分子量を有する、約70モル%～約99+モル%加水分解PVAである。例えば、DHは、約70%～約80%、約80%～約90%、約80%～約85%、約88%～約90%、約90%～約99+%、約98%～約99+%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99+%であってよく、MWは、約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10,000、約15,000、約18,000、約20,000、約25,000、約30,000、約40,000、約50,000、約60,000、約70,000、約75,000、約78,000、約80,000、約85,000、約90,000、約100,000、約108,000、約110,000、約120,000、約125,000、約130,000、約133,000、約140,000、約146,000、約150,000、約160,000、約170,000、約180,000、約186,000、約190,000または約200,000であってよい。いくつかの実施形態では、MWは、約5000～10,000、約6000～10,000、約9000～10,000、約10,000～30,000、約10,000～25,000、約25,000～50,000、約30,000～70,000、約60,000～80,000、約70,000～80,000、約75,000～80,000、約75,000～100,000、約89,000～98,000、約85,000～124,000、約100,000～150,000、約146,000～186,000、または約150,000～200,000であってよい。ある特定の実施形態では、PVAは、MW6,000の80%加水分解物、MW9,000～10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000～70,000の87～90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000～98,000の99+%加水分解物、MW85,000～124,000の87～89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、またはMW146,000～186,000の99+%加水分解物である。

【0077】

他の実施形態では、マトリックスポリマーは、2つ、3つまたは4つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。いくつかの実施形態では、PVAは、2つの異なるグレードのPVAの混合物である。いくつかの実施形態では、混合物中における2つのグレードの比は、1:1～1:15である。いくつかの実施形態では、2つのグレードの比は、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11または1:12の侵食の遅いPVA対侵食の速いPVAである。PVAの侵食速度は、実施例1に記載されるように測定されてよい。例えば、いくつかの実施形態では、PVAの混合物は、1:9の6000MWの80%DH対125,000MWの88%DHの比を有する。他の実施形態では、混合物中の2つのグレードの比は、1:1～1:15、例えば、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11または1:12の侵食の速いPVA対侵食の遅いPVAである。

【0078】

PVA混合物の例としては、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の98%加水分解物との混合物、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の99+%加水分解物との混合物、MW78,000の98%加水分解物とMW78,000の99+%加水分解物との混合物、及びMW6,000の80%加水分解物とMW125,000の88%加水分解物との混合物が挙げられる。

【0079】

MW及びDHは、特定の薬物、眼薬物送達インサートが使用されることになる適応症に所望の薬物放出速度、所望の薬物放出持続期間及び所望の侵食速度を提供するように選択されなければならない。

10

【0080】

コアマトリックスを形成するために使用されるポリマー溶液は、溶媒、例えば、水またはエタノールなどの中に約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約15w/w%、約2w/w%～約15w/w%、約2w/w%～約12w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約8w/w%、約3w/w%～約6w/w%、約5w/w%～約20w/w%、約5w/w%～約15w/w%、約10w/w%～約20w/w%、約5w/w%～約8w/w%、約5w/w%～約7w/w%、約6w/w%～約8w/w%、約6w/w%～約7w/w%、約2w/w%、約2.5w/w%、約3w/w%、約3.5w/w%、約4w/w%、約4.5w/w%、約5w/w%、約5.5w/w%、約6w/w%、約6.5w/w%、約7w/w%、約7.5w/w%、約8w/w%、約8.5w/w%、約9w/w%、約9.5w/w%、約10w/w%、約10.5w/w%、約11w/w%、約11.5w/w%、約12w/w%、約13w/w%、約14w/w%または約15w/w%のポリマー、例えば、PVAなどを含んでよい。

20

【0081】

ポリマー溶液及びAPIは、例えば、約0.5:1、約1:1、約1:1.2、約1:1.5、約1:1.7、または約1:2w/wのAPI:ポリマー溶液の比で組み合わせられてよい。

【0082】

いくつかの実施形態では、コアは、ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩及びPVAを含む。いくつかの実施形態では、コアは、ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩及びPVAからなる。

30

【0083】

さらなる実施形態では、PVA溶液及びAPIは、約1:1w/wのAPI:PVA溶液の比で組み合わせられる。

【0084】

いくつかの実施形態では、PVA溶液及びAPIは、約1:2w/wのAPI:PVA溶液の比で組み合わせられる。

【0085】

いくつかの実施形態では、コアは、約0.1w/w%～約90w/w%、約0.1w/w%～約80w/w%、約0.1w/w%～約70w/w%、約0.1w/w%～約60w/w%、約0.1w/w%～約50w/w%、約0.1w/w%～約40w/w%、約0.1w/w%～約30w/w%、約0.1w/w%～約25w/w%、約0.1w/w%～約20w/w%、約0.1w/w%～約15w/w%、約0.1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約20%、約1w/w%～約15%、約1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約9w/w%、約1w/w%～約8w/w%、約1w/w%～約7w/w%、約1w/w%～約6w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約8w/w%、約2w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約90w/w%、約3w/w%～約75w/w%、約3w/w%～約60w/w%、約3w/w%～約40w/w%、約3w/w%～約20w/w%、約3w/w%～約15w/w%、約3w/w%～約

40

50

10 w/w%、約3 w/w%～約8 w/w%、約3 w/w%～約7、約3 w/w%～約5 w/w%、約4 w/w%～約60 w/w%、約4 w/w%～約50 w/w%、約4 w/w%～約40 w/w%、約4 w/w%～約25 w/w%、約4 w/w%～約20 w/w%、約4 w/w%～約15 w/w%、約4 w/w%～約10 w/w%、約4 w/w%～約8 w/w%、約4 w/w%～約7 w/w%、約5 w/w%～約10 w/w%、約5 w/w%～約8 w/w%、または約5 w/w%～約7 w/w%の非有効（非API）成分、例えば、マトリックスポリマーなどを含む。これらの重量パーセンテージは、コアの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

【0086】

いくつかの実施形態では、コア内のマトリックスポリマーの量は、約0.1 w/w%～約90 w/w%、約0.1 w/w%～約80 w/w%、約0.1 w/w%～約70 w/w%、約0.1 w/w%～約60 w/w%、約0.1 w/w%～約50 w/w%、約0.1 w/w%～約40 w/w%、約0.1 w/w%～約30 w/w%、約0.1 w/w%～約25 w/w%、約0.1 w/w%～約20 w/w%、約0.1 w/w%～約15 w/w%、約0.1 w/w%～約10 w/w%、約1 w/w%～約20%、約1 w/w%～約15%、約1 w/w%～約10 w/w%、約1 w/w%～約9 w/w%、約1 w/w%～約8 w/w%、約1 w/w%～約7 w/w%、約1 w/w%～約6 w/w%、約2 w/w%～約10 w/w%、約2 w/w%～約8 w/w%、約2 w/w%～約6 w/w%、約3 w/w%～約90 w/w%、約3 w/w%～約75 w/w%、約3 w/w%～約60 w/w%、約3 w/w%～約40 w/w%、約3 w/w%～約20 w/w%、約3 w/w%～約15 w/w%、約3 w/w%～約10 w/w%、約3 w/w%～約8 w/w%、約3 w/w%～約7、約3 w/w%～約5 w/w%、約4 w/w%～約60 w/w%、約4 w/w%～約50 w/w%、約4 w/w%～約40 w/w%、約4 w/w%～約25 w/w%、約4 w/w%～約20 w/w%、約4 w/w%～約15 w/w%、約4 w/w%～約10 w/w%、約4 w/w%～約8 w/w%、約4 w/w%～約7 w/w%、約5 w/w%～約10 w/w%、約5 w/w%～約8 w/w%、もしくは約5 w/w%～約7 w/w%であるか、または約1 w/w%、1.5 w/w%、2 w/w%、2.5 w/w%、3 w/w%、3.5 w/w%、4 w/w%、4.5 w/w%、5 w/w%、5.5 w/w%、6 w/w%、6.5 w/w%、7 w/w%、7.5 w/w%、8 w/w%、8.5 w/w%、9 w/w%、9.5 w/w%、10 w/w%、10.5 w/w%、11 w/w%、11.5 w/w%、12 w/w%、15 w/w%、18 w/w%、20 w/w%、25 w/w%、30 w/w%、35 w/w%、40 w/w%、50 w/w%、55 w/w%、60 w/w%、65 w/w%、もしくは70 w/w%である。これらの重量パーセンテージは、コアの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

【0087】

「インサートは」固体マトリックス及びAPIを含むコア「からなる（the insert consists of）」という用語は、インサート全体が固体マトリックス及びAPIの形態であることを意味する。マトリックスはまた、追加の成分を含んでもよいが、インサートは、シェル、コーティング、キャップ、カバーもしくは管または他の外層を有せず、それゆえ、流体環境、例えば、眼の硝子体液またはインビトロ薬物放出培地などの中に浸漬される場合、コアの外側はこの流体と直接接触する。

【0088】

b. コーティング

本発明のいくつかの実施形態では、インサートは、（a）API及び固体マトリックスを含むコア、ならびに（b）コーティングを含むか、またはそれらからなる。他の実施形態では、インサートはコーティングを含まない。

【0089】

いくつかの実施形態では、コーティングは、APIの通過に対して透過性であり、医薬品有効成分の拡散膜として作用する。拡散膜は、マトリックスのAPI放出速度を変更してよい。拡散膜は、例えば、マトリックスへの流量を変更すること、及び／またはマトリ

ックス外へのAPIの通過を制限することによって機能してよい。他の実施形態では、コーティングは、例えば、用量を処理する、包装する、及び／または送達する間に、コーティングされていないコアと比較した場合、インサートの耐久性を増加させる。ある特定の実施形態では、コーティングは、API放出速度の変更とインサートの耐久性増加の両方を行う。

【0090】

コーティングはコアを完全に取り囲んでもよい、またはコアを部分的に取り囲むだけであってもよい。いくつかの実施形態では、コーティングはコアを実質的に覆っていて、これはコーティングがコアの表面積の少なくとも70%を覆うことを意味する。いくつかの実施形態では、コーティングは、コアの表面積の少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%を覆う。他の実施形態では、コーティングは、コアの表面積の約40%～約98%、約50%～約98%、約60%～約98%、約70%～約95%、約70%～約98%、約70%～約100%、約80%～約95%、約80%～約96%、約80%～約98%、約80%～約99%、約90%～約99%、または約90%～約98%を取り囲む。円柱状インサートの場合、表面積Aは $A = 2\pi rL + 2\pi r^2$ として算出され、式中、rはインサートの半径であり、Lはインサートの長さである。いくつかの実施形態では、コアの領域は、送達ポートを形成するためにコーティングによって覆われないままである。いくつかの実施形態では、2つ以上の送達ポートを形成するために、2つ以上の領域が覆われないままである。

【0091】

送達ポートはAPIに対して透過性である。

【0092】

いくつかの実施形態では、インサートは棒状、例えば、円柱状であり、ロッド／円柱の2つの端部のみがコーティングされていない。

【0093】

本発明の眼薬物送達インサートの実施形態の図を提供するために、図1は、本発明の一実施形態による眼薬物送達インサート100の長手方向の断面図を示す。インサート100は、固体マトリックスコア105を含む。インサート100は、コア105を実質的に取り囲むコーティング110をさらに含む。インサート100はまた、インサート100の反対端部に位置する2つの送達ポート115を特徴とする。この特定の実施形態では、送達ポート115のうち少なくとも1つは、コア105内に含有されるAPIに対して透過性の膜を含み、これによってAPIが送達ポート（複数可）115から放出されるのを可能にする。

【0094】

いくつかの実施形態では、マトリックスと同様に、コーティングは生体侵食性である。

【0095】

コーティングは、ポリマー成分及び／または非ポリマー成分を含んでよい。いくつかの実施形態では、コーティングは、1つ以上のポリマー、例えば、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリ（d-ラクチド-ε-グリコリド）（PLGA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリアルキルシアノアクリレート、またはそれらのコポリマーなどを含む。

【0096】

コアがコーティングされる実施形態では、コーティングは、ポリマーの1～10被膜から形成されてよい。例えば、コアは、1被膜、2被膜、3被膜、4被膜、5被膜、6被膜、7被膜、8被膜、9被膜、または10被膜でコーティングされてよい。いくつかの実施形態では、被膜の各々は、他の被膜と同じポリマーを含む。ある特定の実施形態では、被膜の各々は、他の被膜と同じポリマーからなる。コーティングが2つ以上の被膜から形成される他の実施形態では、被膜のうち少なくとも2つが異なるポリマーを含む。

【0097】

ある特定の実施形態では、コーティングはPVAを含む。他の実施形態では、コーティングはPVAからなる。いくつかの実施形態では、コーティング中の唯一の医薬品非有効成分は、PVAである。他の実施形態では、マトリックスポリマーがPVAを含み、コーティングもPVAを含む、両方である。さらに他の実施形態では、マトリックスポリマーがPVAからなり、コーティングもPVAからなる、両方である。

【0098】

様々なグレードのPVAが使用されてよい。PVAの加水分解度(DH)は、約70%~約99+%であってよく、分子量(MW)は、約6000~200,000であってよく、すなわち、マトリックスポリマーは、約6,000~200,000の分子量を有する、約70モル%~約99+モル%加水分解PVAである。例えば、DHは、約70%~約80%、約80%~約90%、約80%~約85%、約88%~約90%、約90%~約99+%、約98~約99+%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99+%であってよく、MWは、約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10,000、約15,000、約18,000、約20,000、約25,000、約30,000、約40,000、約50,000、約60,000、約70,000、約75,000、約78,000、約80,000、約85,000、約90,000、約100,000、約108,000、約110,000、約120,000、約125,000、約130,000、約133,000、約140,000、約146,000、約150,000、約160,000、約170,000、約180,000、約186,000、約190,000または約200,000であってよい。いくつかの実施形態では、MWは、約5000~10,000、約6000~10,000、約9000~10,000、約10,000~30,000、約10,000~25,000、約25,000~50,000、約30,000~70,000、約60,000~80,000、約70,000~80,000、約75,000~80,000、約75,000~100,000、約89,000~98,000、約85,000~124,000、約100,000~150,000、約146,000~186,000、または約150,000~200,000であってよい。ある特定の実施形態では、PVAは、MW6,000の80%加水分解物、MW9,000~10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000~98,000の99+%加水分解物、MW85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、またはMW146,000~186,000の99+%加水分解物である。

【0099】

他の実施形態では、PVAは、2つ、3つまたは4つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。いくつかの実施形態では、PVAは、2つの異なるグレードのPVAの混合物である。いくつかの実施形態では、混合物中における2つのグレードの比は、1:1~1:15である。いくつかの実施形態では、2つのグレードの比は、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11または1:12の侵食の遅いPVA対侵食の速いPVAである。PVAの侵食速度は、実施例1に記載されるように測定されてよい。例えば、いくつかの実施形態では、PVAの混合物は、1:9の6000MWの80%DH対125,000MWの88%DHの比を有する。他の実施形態では、混合物中の2つのグレードの比は、1:1~1:15、例えば、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11または1:12の侵食の速いPVA対侵食の遅いPVAである。

【0100】

PVA混合物の例としては、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の

98%加水分解物との混合物、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の88%加水分解物との混合物、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の99+%加水分解物との混合物、MW78,000の88%加水分解物とMW78,000の98%加水分解物との混合物、MW78,000の98%加水分解物とMW78,000の99+%加水分解物との混合物、及びMW6,000の80%加水分解物とMW125,000の88%加水分解物との混合物が挙げられる。

【0101】

ある特定の実施形態では、コアは、2つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。いくつかの実施形態では、コーティングは、2つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。さらに他の実施形態では、コア及びコーティングの両方とも、2つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。コーティングがPVAの2つ以上の被膜を含む場合、被膜のうち1つ以上が、2つの異なるグレードのPVAの混合物を含んでよい。

10

【0102】

コア及びコーティングの両方がPVAを含む実施形態では、コアPVA及びコーティングPVAは、同じか、または異なるグレードのPVAであってよい。本明細書で使用される、「異なるグレードのPVA」という用語は、PVAの分子量(MW)、加水分解度(DH)またはMW及びDHの両方が異なることを意味する。加えて、本明細書で使用される場合、複数グレードのPVAの混合物は、その混合物と比較されるPVAが、厳密に同じPVAグレードの混合物ではない場合に「異なるグレードのPVA」であり、例えば、6,000の80%加水分解PVAとMW78,000の98%加水分解PVAとの混合物は、MW78,000の98%加水分解PVAのみを含有するか、またはMW6,000の80%加水分解PVAとMW125,000の88%加水分解PVAとの混合物を含有するPVA組成とは異なるグレードのPVAであると考えられる。

20

【0103】

したがって、コアPVA及びコーティングPVAは、同じMW及びDHを有してよいが、またはMWもしくはDHが異なってもよいが、またはMW及びDHの両方が異なってもよい。いくつかの実施形態では、コアはPVAを含み、インサートはPVAを含むコーティングを含み、コーティングPVAのMWは、コアPVAのMWと同じであり、コーティングPVAのDHは、コアPVAのDHよりも低い。いくつかの実施形態では、コーティングPVAのMW及びDHは各々、コアPVAのMW及びDHよりも低い。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、コーティングは、2つ以上の被膜から形成される。インサートコーティングがPVAの2つ以上の被膜を含む場合、同じMW及びDHを有するPVAが、コア及び被膜(複数可)のうち少なくとも1つに使用されてよい。他の実施形態では、コアは、少なくとも1つの被膜中のPVAとはMW及び/またはDHが異なるPVAを含む。いくつかの実施形態では、コアは、少なくとも1つの被膜中のPVAとはMW及びDHの両方が異なるPVAを含む。他の実施形態では、コア内のPVA及び少なくとも1つの被膜中のPVAは同じMWを有するが、DHが異なる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの被膜中におけるPVAのDHは、コア内のPVAのDHよりも低い。他の実施形態では、コア内のPVA及び少なくとも1つの被膜中のPVAはMWが異なるが、同じDHを有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの被膜中におけるPVAのMWは、コア内のPVAのMWよりも低い。

40

【0105】

いくつかの実施形態では、インサートコーティングは、PVAを含む単一被膜を含む。他の実施形態では、インサートコーティングは、PVAを含む2つ以上の被膜を含み、各コーティング中のPVAは、同じMW及びDHを有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの被膜が、少なくとも1つの他の被膜中におけるPVAとはMW及び/またはDHが異なるPVAを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの被膜が、少なくとも1つの他の被膜中におけるPVAとはMW及びDHの両方が異なるPVAを含む。いくつかの実施形態では、2つの被膜は同じグレードのPVAを含まない、すなわち、各被

50

膜中のPVAは、他の被膜の各々とはMW及び／またはDHが異なる。

【0106】

インサートコーティングがPVAを含む2つ以上の被膜を含むいくつかの実施形態では、最外部被膜中のPVAは、他の被膜のいずれにおいても、PVAよりも（PBS中の）可溶性が高い。いくつかの実施形態では、被膜のうち少なくとも1つにおけるPVAは、コアPVAよりも可溶性が高い。

【0107】

ある特定の実施形態では、インサートは、(a) PVA及びAPIを含む固体マトリックスコア、ならびに(b) コアを実質的に取り囲むPVAを含むコーティングを含み、コーティング中のPVAのDHは、コア内のPVAのDHよりも低い。本インサートの一実施形態では、インサートは、PVAを含む2つの被膜を含む。他の実施形態では、インサートは、PVAを含む3つの被膜を含む。さらに他の実施形態では、インサートは、PVAを含む4つの被膜を含む。さらなる実施形態では、インサートは、PVAを含む5つの被膜を含む。さらに他の実施形態では、インサートは、PVAを含む6つの被膜を含む。

【0108】

2つ以上の被膜を伴う実施形態では、コアに適用される第1被膜は最内部被膜であり、適用される最後の被膜は最外部被膜である。PVAの2つ以上の被膜を有するこれらのインサートのいくつかの実施形態では、最内部被膜中におけるPVAのDHは、最外部被膜中におけるPVAのDHよりも高い。PVAの2つ以上の被膜を有するこれらのインサートの他の実施形態では、最内部被膜中におけるPVAのMWは、最外部被膜中におけるPVAのMWよりも高い。いくつかの実施形態では、最外部被膜中におけるPVAのDHは、他の被膜の各々におけるPVAのDHよりも低い。他の実施形態では、最外部被膜中におけるPVAのMW及びDHは、他の被膜のいずれにおいてもPVAのMW及びDHよりも低い。

【0109】

いくつかの態様では、インサートは、(a) MW6,000の80%加水分解物、MW9,000~10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000~98,000の99+%加水分解物、MW85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、MW146,000~186,000の99+%加水分解物、及びそれらの混合物からなる群から選択されるPVA、ならびにAPIを含む固体マトリックスコア、ならびに(b) コアを実質的に取り囲むPVAを含む少なくとも1つのコーティング（コーティング中のPVAが、MW6,000の80%加水分解物、MW9,000~10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000~98,000の99+%加水分解物、MW85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、MW146,000~186,000の99+%加水分解物、及びそれらの混合物からなる群から選択されるPVAから選択される）を含み、コア内のPVA及び少なくとも1つのコーティング中のPVAは、異なるグレードのPVAである。他の態様では、それが不活性である場合、インサートはPVAの少なくとも2つの被膜を含み、最外部被膜中におけるPVAのDHは、他の被膜の各々におけるPVAのいずれのDHよりも低い。

【0110】

本発明は、眼インサートを製造するために使用されるPVAグレードを調整する能力を

提供する。コア及びコーティングのPVAのMW及びDHは、特定の薬物、眼インサートが使用されることになる適応症に所望の薬物放出速度、所望の薬物放出持続期間、及び所望の侵食速度を提供するように選択されなければならない。薬物放出の異なる期間が、異なる眼の疾患または状態に望ましい場合がある。例えば、糖尿病性網膜症の治療には、12か月の期間（製剤Aによって提供されるものなど）の薬物放出が望ましい場合があるのに対して、損傷または手術によって引き起こされる眼炎症を阻害するためのインサートには、1か月未満の期間が望ましい場合がある。

【0111】

コーティングを形成するために使用されるポリマー溶液は、溶媒、例えば、水またはエタノールなどの中に約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約15w/w%、約1w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約15w/w%、約2w/w%～約12w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約8w/w%、約2w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約8w/w%、約3w/w%～約6w/w%、約2w/w%、約2.5w/w%、約3w/w%、約3.5w/w%、約4w/w%、約4.5w/w%、約5w/w%、約5.5w/w%、約6w/w%、約6.5w/w%、約7w/w%、約7.5w/w%、約8w/w%、約8.5w/w%、約9w/w%、約9.5w/w%、約10w/w%、約10.5w/w%、約11w/w%、約11.5w/w%、約12w/w%、約13w/w%、約14w/w%または約15w/w%のポリマー、例えば、PVAなどを含んでよい。

10

【0112】

PVAコーティングを含むインサートの場合、コアはPVA溶液の1～10被膜で覆われてよい、すなわち、インサートは1～10のPVAコーティングを含んでよい。例えば、インサートは、1被膜、2被膜、3被膜、4被膜、5被膜、6被膜、7被膜、8被膜、9被膜、または10被膜のPVAを含んでよい。

20

【0113】

いくつかの実施形態では、インサートコーティングの重量は、約0.1w/w%～約60w/w%、約0.1w/w%～約40w/w%、約0.1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約40w/w%、約1w/w%～約30w/w%、約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約20w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約6w/w%、約5w/w%～約30w/w%、約5w/w%～約25w/w%、約5w/w%～約20w/w%、約5w/w%～約15w/w%、約5w/w%～約10w/w%、約10w/w%～約25w/w%、約10w/w%～約20w/w%、約10w/w%～約18w/w%、または約12w/w%～約18w/w%のインサートである。これらの重量パーセンテージは、インサートの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

30

【0114】

いくつかの実施形態では、インサート内の非有効成分の総量は、約0.1w/w%～約90w/w%、約0.1w/w%～約80w/w%、約0.1w/w%～約70w/w%、約0.1w/w%～約60w/w%、約0.1w/w%～約50w/w%、約0.1w/w%～約40w/w%、約0.1w/w%～約30w/w%、約0.1w/w%～約25w/w%、約0.1w/w%～約20w/w%、約0.1w/w%～約15w/w%、約0.1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約70w/w%、約1w/w%～約50w/w%、約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約15w/w%、約1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約9w/w%、約1w/w%～約8w/w%、約1w/w%～約7w/w%、約1w/w%～約6w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約8w/w%、約2w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約90w/w%、約3w/w%～約75w/w%、約3w/w%～約60w/w%、約3w/w%～約40w/w%、約3w/w%～約20w/w%、約3w/w%～約15w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約8w/w%、約3w/w%～約7、約3w/w%

40

50

～約 5 w / w %、約 4 w / w %～約 6 0 w / w %、約 4 w / w %～約 5 0 w / w %、約 4 w / w %～約 4 0 w / w %、約 4 w / w %～約 2 5 w / w %、約 4 w / w %～約 2 0 w / w %、約 4 w / w %～約 1 5 w / w %、約 4 w / w %～約 1 0 w / w %、約 4 w / w %～約 8 w / w %、約 4 w / w %～約 7 w / w %、約 5 w / w %～約 4 0 w / w %、約 5 w / w %～約 3 0 w / w %、約 5 w / w %～約 2 5 w / w %、約 5 w / w %～約 2 0 w / w %、約 5 w / w %～約 1 5 w / w %、約 5 w / w %～約 7 w / w %、約 1 0 w / w %～約 2 5 w / w %、約 1 0 w / w %～約 2 2 w / w %、約 1 5 w / w %～約 2 5 w / w %、約 1 5 w / w %～約 2 2 w / w %、または約 1 8 w / w %～約 2 2 w / w %である。これらの重量パーセンテージは、インサートの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、インサート内の P V A の量は、約 0 . 1 w / w %～約 3 0 w / w %、約 0 . 1 w / w %～約 2 5 w / w %、約 0 . 1 w / w %～約 2 0 w / w %、約 0 . 1 w / w %～約 1 5 w / w %、約 0 . 1 w / w %～約 1 0 w / w %、約 1 w / w %～約 8 0 w / w %、約 1 w / w %～約 7 5 w / w %、約 1 w / w %～約 6 0 w / w %、約 1 w / w %～約 3 0 w / w %、約 1 w / w %～約 2 0 %、約 1 w / w %～約 1 5 %、約 1 w / w %～約 1 0 w / w %、約 1 w / w %～約 9 w / w %、約 1 w / w %～約 8 w / w %、約 1 w / w %～約 7 w / w %、約 1 w / w %～約 6 w / w %、約 2 w / w %～約 1 0 w / w %、約 2 w / w %～約 8 w / w %、約 2 w / w %～約 6 w / w %、約 3 w / w %～約 9 0 w / w %、約 3 w / w %～約 8 0 w / w %、約 3 w / w %～約 7 5 w / w %、約 3 w / w %～約 7 0 w / w %、約 3 w / w %～約 6 0 w / w %、約 3 w / w %～約 4 0 w / w %、約 3 w / w %～約 2 0 w / w %、約 3 w / w %～約 1 5 w / w %、約 3 w / w %～約 1 0 w / w %、約 3 w / w %～約 8 w / w %、約 3 w / w %～約 7、約 3 w / w %～約 5 w / w %、約 4 w / w %～約 6 0 w / w %、約 4 w / w %～約 5 0 w / w %、約 4 w / w %～約 4 0 w / w %、約 4 w / w %～約 2 5 w / w %、約 4 w / w %～約 2 0 w / w %、約 4 w / w %～約 1 5 w / w %、約 4 w / w %～約 1 0 w / w %、約 4 w / w %～約 8 w / w %、約 4 w / w %～約 7 w / w %、約 5 w / w %～約 4 0 w / w %、約 5 w / w %～約 3 0 w / w %、約 5 w / w %～約 2 5 w / w %、約 5 w / w %～約 2 0 w / w %、約 5 w / w %～約 1 5 w / w %、約 5 w / w %～約 1 0 w / w %、約 5 w / w %～約 7 w / w %、約 1 0 w / w %～約 2 5 w / w %、約 1 0 w / w %～約 2 2 w / w %、約 1 5 w / w %～約 2 5 w / w %、約 1 5 w / w %～約 2 2 w / w %、または約 1 8 w / w %～約 2 2 w / w %である。これらの重量パーセンテージは、インサートの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

20

30

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明は、インサート内の非有効成分と比較して、非常に高い薬物含有量を有するインサートを提供し、これは長期間にわたって薬物放出をもたらすインサートの能力を考慮すると驚くべきことである。いくつかの実施形態では、インサート内の A P I の量は、約 5 w / w %～約 9 8 w / w %、約 1 0 w / w %～約 9 8 w / w %、約 1 5 w / w %～約 9 8 w / w %、約 2 0 w / w %～約 9 8 w / w %、約 3 0 w / w %～約 9 8 w / w %、約 4 0 w / w %～約 9 8 w / w %、約 5 0 w / w %～約 9 8 w / w %、約 6 0 w / w %～約 9 8 w / w %、約 6 5 w / w %～約 9 8 w / w %、約 7 0 w / w %～約 9 8 w / w %、約 7 5 w / w %～約 9 8 w / w %、約 6 5 w / w %～約 9 0 w / w %、約 7 0 w / w %～約 9 0 w / w %、約 7 5 w / w %～約 9 0 w / w %、約 8 0 w / w %～約 9 0 w / w %、約 8 0 w / w %～約 9 9 w / w %、約 8 5 w / w %～約 9 8 w / w %、約 8 5 w / w %～約 9 9 w / w %、約 9 0 w / w %～約 9 9 w / w %または約 9 0 w / w %～約 9 8 w / w %である。これらの重量パーセンテージは、インサートの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

40

【0117】

いくつかの実施形態では、インサート内の唯一の非有効成分は、P V A などのポリマーである。

50

【0118】

コア周りの被膜の厚さは、例えば、約20 μ m～約400 μ m、約20 μ m～約300 μ m、約20 μ m～約200 μ m、約20 μ m～約100 μ m、約5 μ m～約75 μ m、約5 μ m～約50 μ m、または約5 μ m～約25 μ mであってよい。

【0119】

c. インサートの形状及び寸法

いくつかの実施形態では、眼の硝子体内に埋め込むためにインサートが調製される場合、インサートは、いかなる方向にも約15mmを超えないか、または好ましくは約10mmを超えないため、インサートは15mm以下の切開を介して挿入され得る。

【0120】

いくつかの実施形態では、インサートは挿入のために成形され、サイズ変更されてよい。いくつかの実施形態では、インサートは、20ゲージ以下のカニューレまたは針を介して適合するようにサイズ変更して成形される。これは、インサートが、異常な量の力を要することなく、列挙されるゲージを有するカニューレまたは針のいずれかを介して挿入され得ることを意味する。本文脈における「以下」という語句は、より小さい外径を有することを意味する。外径が小さいほど、大きなゲージサイズ番号に対応することになり、例えば、25ゲージ針は、22ゲージ針よりも小さい外径を有する。

【0121】

いくつかの実施形態では、インサートは、20～27ゲージ針もしくはカニューレ、21～27ゲージ針もしくはカニューレ、22～27ゲージ針もしくはカニューレ、23～27ゲージ針もしくはカニューレ、24～27ゲージ針もしくはカニューレ、25～27ゲージ針もしくはカニューレ、または25.5～27ゲージ針もしくはカニューレを介して適合するようにサイズ変更して成形される。

【0122】

他の実施形態では、インサートは、20ゲージ以下、22ゲージ以下、23ゲージ以下、24ゲージ以下、25ゲージ以下、25.5ゲージ以下、26ゲージ以下、または26.5ゲージ以下のカニューレまたは針を介して適合するようにサイズ変更して成形される。好ましくは、インサートは、25ゲージよりも小さい、26ゲージよりも小さい、または27ゲージよりも小さいカニューレまたは針を介して適合するようにサイズ変更して成形される。いくつかの実施形態では、インサートは、約29ゲージ～約25.5ゲージ、例えば、約28ゲージ～約25.5ゲージ、または約28ゲージ～約26ゲージなどのカニューレまたは針を介して適合するようにサイズ変更して成形される。いくつかの実施形態では、針またはカニューレは、約22、22s、23、24または25ゲージであるが、好ましくは約25.5、26、26.5、26s、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30または30.5ゲージである。

【0123】

いくつかの実施形態では、インサートは、棒状、円柱状または球状であり、長さ約12mm未満及び直径約1mm未満であってよい。

【0124】

いくつかの実施形態では、インサートは、棒状または円柱状であってよく、長さ8mm及び直径3mmを超えない。

【0125】

いくつかの実施形態では、インサートは、約1mm～10mm、2mm～10mm、1mm～4mm、4mm～8mm、6mm～10mm、8mm～10mm、1mm～12mm、2mm～12mm、または4mm～12mm、約1mm、約1.5mm、約2mm、約2.5mm、約3mm、約3.5mm、約4mm、約4.5mm、約5mm、約5.5mm、約6mm、約6.5mm、約7mm、約7.5mm、約8mm、約8.5mm、約9mm、約9.5mm、約10mm、約10.5mm、約11mm、約11.5mm、約12mm、約12.5mm、約13mm、約13.5mm、約14mm、約14.5mm、または約15mmの長さを有する。

【0126】

いくつかの実施形態では、インサートは、約0.1mm～約2mm、約0.1mm～約1mm、約0.1mm～約0.8mm、約0.1mm～約0.6mm、約0.1mm～約0.5mm、約0.3mm～約0.5mm、約0.3mm～約0.4mm、約0.2mm～0.4mm、約0.1mm～0.2mm、または約0.4mm～約0.6mm、約0.57mm、約0.50mm、約0.41mm、約0.42mm、約0.37mm、約0.34mm、約0.31mm、約0.26mm、または約0.15mmの直径を有する。

【0127】

d. インサートの製造

インサートは、APIをマトリックスポリマーと混合することによって製造されてよい。いくつかの実施形態では、マトリックスポリマーは、溶媒中、例えば、水またはエタノール中の1つ以上のポリマー溶液である。API、マトリックスポリマー溶液、及び任意の他のマトリックス成分が混合されて、分注チップによる押出に適したペーストを形成する。ペーストは、18～25ゲージのカニユーレまたは分注チップによって押し出されてよい。いくつかの実施形態では、21～23または23～26ゲージのカニユーレまたは分注チップが使用される。例えば、カニユーレまたは分注チップのゲージは、20、21、22、23、24、25または26であってよい。押出ペーストは、本明細書では押出物、細長い形状のマトリックス、またはロッドと称される。ロッドは、長さが約4～5インチ（約10～13cm）であってよい。押出物は、室温で固体である。押出物は、1つ以上の追加の層でコーティングされてよい。いくつかの実施形態では、押出物は、コーティング前に室温で少なくとも24時間乾燥される。

【0128】

押出プロセスでは、押出パラメータ、例えば、押し出される材料の流圧、流量、及び温度などが制御されてよい。好適な押出機は、分割及び乾燥される場合に、本明細書に記載されるような針またはカニユーレを介して挿入され得る製品を生成することになる、ダイヘッド及び出口ポートまたは分注チップのサイズで製品を形成するのに十分な圧力及び流量で共押出材料を送達する能力のために選択されてよい。

【0129】

ポリマー溶液が使用され、押出物がコーティングされる場合、押出API-ポリマー混合物は、コーティング前に乾燥させる。例えば、押出物は、コーティング前に室温で約30分～約48時間乾燥させてよい。

【0130】

押出物は、1つ以上の層でコーティングされてよいが、いくつかの実施形態では、コーティングは適用されない。コーティングは、所望のインサート長さに分割する前に適用されてよい。コーティングは、押出物を液体コーティング材中に浸漬し、これを乾燥または硬化させることによって適用されてよい。本プロセスは、追加のコーティング層を追加するために繰り返されてよい。あるいは、コーティングは押出物上に噴霧されてよい。

【0131】

他の実施形態では、コーティング／外層は、例えば、管形状に予備成形されてよく、API-ポリマーペーストは管内に押し出されてよい。

【0132】

マトリックスに使用されるポリマーに応じて、マトリックスは硬化されてよい。硬化は、例えば、オープン内での加熱、マイクロ波加熱または化学処理によって行われてよい。他の実施形態では、マトリックスは硬化されなくともよい。その代わりに、マトリックスは気温で乾燥させてよいが、または約80℃以下の温度で乾燥されてよい。

【0133】

いくつかの実施形態では、マトリックスは未硬化であるか、または80℃未満の温度で加熱することによって硬化される。他の実施形態では、マトリックスは、約80℃～約160℃の温度で約10分～約300分（5時間）、約80℃～約160℃の温度で約15分～約4時間、約120℃～約160℃で約15分～約4時間、約130℃～約150℃

10

20

30

40

50

で約10分～約4時間、約140℃～約160℃で約10分～約30分、約130℃～約150℃で約30分～約4時間、約60℃～約120℃で約200分～約1440分、約60℃～約100℃で約300分～約600分、約80℃～約90℃で約400分～約500分、約80℃～約120℃で約600分～約1440分、約80℃～約110℃で約800分～約1440分硬化される。

【0134】

追加の実施形態では、マトリックスは、約90℃で約200分～約1600分、約90℃で約200分～約500分、約90℃で約500分～約1600分、約90℃で約240分、約90℃で約480分、または約90℃で約1440分硬化される。

【0135】

いくつかの実施形態では、マトリックスは、約100℃で約200分～約1600分、約100℃で約200分～約500分、約100℃で約500分～約1600分、約100℃で約240分、約100℃で約480分、または約100℃で約1440分硬化される。

【0136】

いくつかの実施形態では、マトリックスは、約110℃で約30分～約1600分、約110℃で約30分～約200分、約110℃で約200分～約1600分、約110℃で約30分、約110℃で約60分、約110℃で約240分または約110℃で約1440分硬化される。

【0137】

さらに他の実施形態では、マトリックスは、約140℃で約10分～約4時間、約140℃で約10分～約1時間、約140℃で約15分～約30分、約140℃で約30分～約1時間、約140℃で約1時間～約4時間、または約140℃で約1時間～約3時間、約140℃で約10分～約400分、約140℃で約30分～約400分、約140℃で約60分～約380分、約140℃で約60分～約300分、約140℃で約180分～約300分、約140℃で約220分～約280分、約140℃で約230分～約300分、または約140℃で約30分～約90分硬化される。

【0138】

硬化温度の例としては、約60℃～約100℃、約60℃～約80℃、約80℃～約100℃、約80℃～約110℃、約80℃～約120℃、約85℃～約115℃、約90℃～約100℃、約90℃～約110℃、約90℃～約120℃、約90℃～約130℃、約120℃～約140℃、約130℃～約150℃、約140℃～約160℃、約135℃～約145℃、約140℃～約150℃が挙げられる。

【0139】

硬化時間の例としては、約20分～約400分、約30分～約400分、約60分～約400分、約90分～約400分、約120分～約400分、約180分～約360分、約200分～約320分、約200分～約300分、約20分～約240分、約20分～約200分、約20分～約180分、約20分～約120分、約20分～約90分、約20分～約60分、約30分～約120分、及び約60分～約180分が挙げられる。

【0140】

加えて、硬化時間の例としては、約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、約180分、約210分、約240分、約270分、約300分、約330分、約360分、約390分、約420分、約450分、約480分、約510分、約540分、約570分、約600分、約630分、約660分、約690分、約720分、または約1440分が挙げられる。硬化温度は、例えば、室温、約60℃、約65℃、約70℃、約75℃、約80℃、約85℃、約90℃、約95℃、約100℃、約105℃、約110℃、約120℃、約125℃、約130℃、約135℃、約140℃、約145℃、約150℃、約155℃または約160℃であってよい。硬化後、ロッドは、他の製造ステップが実施される前に室温まで冷却させてよい。インサートがコーティングされることになる場合、コーテ

10

20

30

40

50

ィングは、硬化前後に適用されてよい。

【0141】

薬物放出速度は、コーティングされていない、及びPVAコーティングーPVAマトリックスインサートの両方で評価された。本発明者らは一般に、硬化温度が高く、硬化時間が長くなるほど、薬物放出速度は遅くなるが、侵食も遅くなることを見出した。

【0142】

全ての硬化、冷却及び／またはコーティング、ならびに乾燥ステップが完了する場合、ロッドは、約1mm～約15mm長のインサート、例えば、約1mm～約10mm、または約2mm～約6mmのインサートに分割される。例えば、ロッドは、約1mm、約1.5mm、約2mm、約2.5mm、約3mm、約3.5mm、約4mm、約4.5mm、約5mm、約5.5mm、約6mm、約6.5mm、約7mm、約7.5mm、約8mm、約8.5mm、約9mm、約9.5mm、約10mm、約10.5mm、約11mm、約11.5mm、約12mm、約12.5mm、約13mm、約13.5mm、約14mm、約14.5mm、または約15mmのインサートに分割されてよい。

10

【0143】

ロッドは分割されてよいが、またはさもなければロッドを切断するための任意の好適な技術によって切断されて一連のより短い製品にされてよく、それは製品が硬化、未硬化、または部分的に硬化されているかどうかによって変動してよい。例えば、分割拠点では、ペンチ、大ばさみ、スライス刃、または任意の他の技術を用いてよい。適用される技術は、製品の各切断部分に所望の配置によって変動してよい。例えば、開口端が望まれる場合に、剪断操作が適切な場合がある。しかしながら、切断が行われる際に各端部を密封することが望まれる場合は、ペンチが使用されてよい。

20

【0144】

いくつかの実施形態では、押出物は、約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約15w/w%、約1w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約8w/w%、約2w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約6w/w%、約2w/w%、約2.5w/w%、約3w/w%、約3.5w/w%、約4w/w%、約4.5w/w%、約5w/w%、約5.5w/w%、約6w/w%、約6.5w/w%、約7w/w%、約7.5w/w%、約8w/w%、約8.5w/w%、約9w/w%、約9.5w/w%、または約10w/w%のPVA濃度でPVA水溶液中においてディップコーティングされる。

30

【0145】

次いで、コーティングされた押出物は風乾されてよい。ディップコーティングのプロセスは、さらに1～10回、好ましくはさらに1～6回または1～5回繰り返され、各コーティング間に風乾されてよい。次いで、コーティングされた押出物は、上に記載されるように硬化されてよい。冷却後、次いで押出物はインサートに切断される。

【0146】

e. インサート特性

本明細書に記載されるものを含む、眼のいくつかの疾患は、患者の残りの人生にわたって治療を必要とする場合がある。現在利用可能な療法は、治療的処置を繰り返す必要がある。しかしながら、薬物送達デバイスを眼内に埋め込むことによる反復療法は、デバイスの非生分解性残留物が眼内に蓄積するため、非生分解性材料を含有するデバイスには制限がある。したがって、次のデバイスの埋込みが必要となる前後に、またはその直後に完全に侵食される埋込型薬物送達デバイスを提供することが、患者にとって非常に有益であることになる。

40

【0147】

しかしながら、かなりの期間にわたって治療薬レベルの薬物の制御放出をもたらし、また例えば、数か月以内または約1年以内に完全に侵食され得る薬物送達デバイスを設計することは、極めて困難である。かなりの期間の薬物放出を制御するのに効果的な材料の多くは、生体侵食性ではないか、または侵食が遅すぎる。

50

【0148】

加えて、不快感を最小限に抑えながら、さらに薬物の持続送達を提供するために十分な薬物負荷を含有し得る、患者の眼内に埋め込むのに十分なほど小さい薬物送達デバイスを提供することは、上に記載される課題を大幅に増加させる。重大な破損なく、そのようなデバイスを取り扱う、及び処理することの困難さもまた、課題を増加させる。

【0149】

本発明者らはこれらの課題を克服し、不快感を最小限に抑えながら、眼内に埋め込まれるのに十分なほど小さい薬物送達デバイスを提供し、これは数か月にわたって薬物の持続送達を提供できると同時に、さらにデバイスの薬物送達期間が終了した後にある時点で完全に侵食される。加えて、本発明者らは、異なる薬物送達期間／持続期間及び送達速度を有するデバイスを提供する方法を見出した。さらに、これらのデバイスは、薬物送達の最初のバースト後、本質的に薬物の線形放出を提供する。加えて、インサートは、インサート内の非有効成分と比較して、非常に高い薬物含有量を有し、これは長期間にわたって薬物放出をもたらすインサートの能力を考慮すると驚くべきことである。

10

【0150】

i. インサート侵食：

いくつかの実施形態では、インサートは、365日以内に完全な侵食を可能にする。所与の期間内にインサートが侵食される能力は、以下の侵食評価プロトコルを使用して評価されてよい。試料インサートを、5 mL のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を入れた10 mL のガラスバイアル内に入れ、バイアルを37℃でインキュベートし、バイアル内のPBSを目的の期間（例えば、365日、200日、110日）にわたって毎日、24時間ごとに1回交換する。本期間の最後に、インサートをバイアルから取り出して乾燥させ、次いで目視検査して計量する。元の重量と比較した場合の重量の減少は、以下の通りに算出される：

20

【数1】

$$\frac{\text{最終重量}}{\text{開始重量}} \times 100 = \text{残存\%}$$

【0151】

例えば、元の重量が500 μgであるインサートが、侵食評価プロトコルに従ってPBS中で200日間インキュベートした後の重量が200 μgである場合、インサートの重量は元の重量の40%であり、その重量は60%減少している。これは、200日間で60%の侵食を受けている。残存するインサートが元の重量の10%未満である場合、インサートは完全に侵食されているとみなされる。いくつかの実施形態では、インサートは、760日以内、730日以内、700日以内、660日以内、630日以内、600日以内、570日以内、540日以内、400日以内、365日以内、300日以内、280日以内、240日以内、210日以内、200日以内、180日以内、160日以内、または140日以内に完全に侵食される。他の実施形態では、インサートは、侵食評価プロトコルを使用して測定される、60日以内に少なくとも5%の侵食、60日以内に少なくとも10%の侵食、60日以内に少なくとも15%の侵食、60日以内に少なくとも20%の侵食、60日以内に少なくとも25%の侵食、75日以内に少なくとも5%の侵食、75日以内に少なくとも10%の侵食、75日以内に少なくとも15%の侵食、75日以内に少なくとも20%の侵食、95日以内に少なくとも10%の侵食、95日以内に少なくとも15%の侵食、95日以内に少なくとも20%の侵食、95日以内に少なくとも25%の侵食、95日以内に少なくとも30%の侵食、95日以内に少なくとも35%の侵食、95日以内に少なくとも40%の侵食、100日以内に少なくとも15%の侵食、100日以内に少なくとも20%の侵食、100日以内に少なくとも25%の侵食、100日以内に少なくとも30%の侵食、100日以内に少なくとも35%の侵食、110日以内に少なくとも20%の侵食、110日以内に少なくとも30%の侵食、110日以

30

40

50

内に少なくとも40%の侵食、180日以内に少なくとも30%の侵食、180日以内に少なくとも40%の侵食、180日以内に少なくとも50%の侵食、180日以内に少なくとも60%の侵食、220日以内に少なくとも30%の侵食、220日以内に少なくとも40%の侵食、220日以内に少なくとも50%の侵食、220日以内に少なくとも60%の侵食、220日以内に少なくとも70%の侵食、280日以内に少なくとも40%の侵食、280日以内に少なくとも50%の侵食、280日以内に少なくとも50%の侵食、280日以内に少なくとも60%の侵食、280日以内に少なくとも70%の侵食、280日以内に少なくとも80%の侵食、365日以内に少なくとも60%の侵食、365日以内に少なくとも70%の侵食、365日以内に少なくとも80%の侵食、365日以内に少なくとも90%の侵食、400日以内に少なくとも60%の侵食、400日以内に少なくとも70%の侵食、400日以内に少なくとも80%の侵食、400日以内に少なくとも90%の侵食、440日以内に少なくとも60%の侵食、440日以内に少なくとも70%の侵食、440日以内に少なくとも80%の侵食、または440日以内に少なくとも90%の侵食を可能にする。

10

【0152】

ii. 薬物放出速度：

本発明者らは、硬化温度、硬化時間及びインサート表面積の全てが放出速度に影響を及ぼすことを見出した。長さを一定に保ったまま直径が増加すると、放出速度が増加した。直径を一定に保った場合、長さが増加すると放出速度が増加した。

20

【0153】

いくつかの実施形態では、インサートは、約0.01 μ g/日～約100 μ g/日、約0.01 μ g/日～約90 μ g/日、約0.01 μ g/日～約80 μ g/日、約0.01 μ g/日～約70 μ g/日、約0.01 μ g/日～約50 μ g/日、約0.01 μ g/日～約20 μ g/日、約0.01 μ g/日～約10 μ g/日、約0.1 μ g/日～約100 μ g/日、約0.1 μ g/日～約150 μ g/日、約0.1 μ g/日～約60 μ g/日、約0.1 μ g/日～約50 μ g/日、約0.1 μ g/日～約40 μ g/日、約0.1 μ g/日～約30 μ g/日、約0.1 μ g/日～約20 μ g/日、約0.1 μ g/日～約10 μ g/日、約0.1 μ g/日～約5 μ g/日、約0.1 μ g/日～約2 μ g/日、約0.1 μ g/日～約1 μ g/日、約0.5 μ g/日～約15 μ g/日、約0.5 μ g/日～約10 μ g/日、約0.5 μ g/日～約20 μ g/日、約0.5 μ g/日～約30 μ g/日、約1 μ g/日～約50 μ g/日、約1 μ g/日～約40 μ g/日、約1 μ g/日～約30 μ g/日、約1 μ g/日～約20 μ g/日、約1 μ g/日～約15 μ g/日、約1 μ g/日～約10 μ g/日、約5 μ g/日～約30 μ g/日、約5 μ g/日～約20 μ g/日、または約10 μ g/日～約30 μ g/日の薬物放出速度を有する。いくつかの実施形態では、これは定常状態放出が達成された後の放出速度である。いくつかの実施形態では、これは、薬物放出の2日、3日、5日、8日、10日、15日、20日、25日、30日、40日、50日、60日、70日、80日、90日、100日、105日または110日後の放出速度である。いくつかの実施形態では、薬物放出速度は、特定の期間、例えば、30日間、60日間、90日間、120日間または180日間にわたってインビトロ薬物放出方法（以下に記載される）によって測定される、平均薬物放出速度である。本明細書で使用される場合、「平均放出速度」という用語は、ある期間（例えば、30日間）にわたる眼薬物送達インサートの放出速度の合計を、総日数で割ると平均放出速度に達するものを指す。平均放出速度は、本明細書に記載される方法を使用し、ある期間の毎日の放出速度を測定することによって容易に算出される。

30

40

【0154】

したがって、例えば、いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、約0.1 μ g/日～約150 μ g/日の30日間にわたる平均薬物放出速度を有する。

【0155】

いくつかの実施形態では、インサートは、インビトロ薬物放出方法によって測定される場合、少なくとも14日間、少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90

50

日間、少なくとも100日間、少なくとも120日間、少なくとも180日間、少なくとも200日間、少なくとも240日間、少なくとも270日間、少なくとも300日間、または少なくとも365日間のこの放出速度を有する。

【0156】

以下のインビトロ薬物放出方法が、放出される薬物の量を評価するために使用される：インサートを10mLのガラス管内に入れ、5mLのPBSを管中に添加する。管を37℃の水浴中でインキュベートする。規定した期間で毎日、培地の試料を採取し、放出培地を新鮮なPBSと交換する。放出されるAPIの量は、実施例2Bに記載されるようにHPLCによって定量的に測定されてよい。

【0157】

インサートがAPIを放出する間の持続期間（合計の時間の長さ）は、最大で約365日、約260日、もしくは約200日であってよい、または持続期間は、少なくとも約8週間、少なくとも約10週間、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約22週間、少なくとも約28週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間、少なくとも約44週間、もしくは少なくとも約52週間であってよい。あるいは、API放出の持続期間は、少なくとも約28日、少なくとも約42日、少なくとも約56日、少なくとも約120日、少なくとも約168日、少なくとも約180日、少なくとも約200日、少なくとも約224日、少なくとも約270日、少なくとも約300日、少なくとも約365日、または少なくとも約730日であってよい。上に記載されるインビトロ薬物放出方法は、インサートが本期間中に薬物を放出するかどうかを決定するために使用されてよい。

【0158】

いくつかの実施形態では、本発明のインサートは、定常状態速度に達する前のある期間で、インビボでの薬物の初期急速放出、またはバーストを提供する。本発明の好ましい実施形態では、初期急速放出期間は、API放出の全持続期間よりもはるかに短い（例えば、10%未満）。いくつかの実施形態では、本初期期間は、例えば、1～120日、20～120日、80～120日、1～20日、2～50日、3～40日、5～60日、1日、2日、3日、4日、5日、8日、10日、12日、15日、20日、25日、30日、40日、50日、60日、70日、80日、90日、100日、105日、110日である。ウサギの眼内で実施されたインビトロ試験では、本発明者らは、驚くほど高い薬物放出の初期バーストを見出し、これはインサートからのAPIの初期放出が予想よりも速かった、すなわち、横ばいになって定常状態に達する前であったことを意味していた。本バーストは、 C_{max} 及び平衡が迅速に達成されることを可能にし、それゆえ治療有効量を眼に、局所的に迅速に提供するため有益な場合がある。本バースト後、API放出速度は横ばいになり、治療有効量のAPIを毎日提供する。

【0159】

好ましい実施形態では、本発明のインサートは、埋込み後に所定の期間にわたって実質的に一定の速度でAPIを放出する（すなわち、0次薬物放出動態、 R^2 は0.7～1である）。例えば、インサートは、実質的に一定の速度で約14日間、約28日間、約42日間、約56日間、約168日間、約180日間、約224日間、約270日間、約300日間、または約365日間、APIを放出する場合がある。いくつかの実施形態では、インサートは、実質的に一定の速度で少なくとも14日間、少なくとも28日間、少なくとも42日間、少なくとも56日間、少なくとも120日間、少なくとも168日間、少なくとも180日間、少なくとも224日間、少なくとも270日間、少なくとも300日間、少なくとも365日間、少なくとも540日間、少なくとも600日間、または少なくとも730日間、APIを放出する。

【0160】

インサートからの実質的に一定なAPI放出の持続期間は、約1～約48か月、約2～約36か月、約2～約24か月、約2～約12か月、約3～約9か月の期間内であってよい。いくつかの態様では、実質的に一定なAPI放出の持続期間は、約60日～約730

10

20

30

40

50

日、約60日～約540日、約60日～約365日、約60日～約300日、約60日～約270日、約90日～約365日、約90日～約270日、約180日～約365日、または約365日～約730日である。いくつかの実施形態では、それは、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約22週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約32週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間、少なくとも約44週間、少なくとも約48週間、または少なくとも約52週間である。上に記載されるインビトロ薬物放出試験は、インサートが本期間中に薬物を放出するかどうかを決定するために使用されてよい。

【0161】

3. 投薬レジメン

さらなる実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、負荷用量及び維持用量を利用し、所望の量のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を提供する。実施形態では、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含む。

【0162】

本明細書で利用される場合、「負荷用量」という用語は、ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩の第1用量を対象に提供するための、1つ以上の初期眼薬物送達インサートの挿入を指す。負荷用量は、1つの眼薬物送達インサートを含み得るか、または2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10などの眼薬物送達インサートを含む、2つ以上の眼薬物送達インサートを含み得る。

【0163】

好適な実施形態では、各初期眼薬物送達インサートの放出速度は、例えば、少なくとも30日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートは、例えば、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。いくつかの実施形態では、負荷用量は、各々が同じ放出速度及び同じ侵食速度（例えば、95日以内に20%の侵食）を有する1つ以上の初期薬物送達インサートを含み得る。しかしながら、他の実施形態では、負荷用量の1つの初期薬物送達インサートが、第1放出速度を有し得る一方で、負荷用量の別の初期薬物送達インサートは、異なる放出速度を有し得る。これは、負荷用量として提供される複数の初期薬物送達インサートの場合であり得る。実施形態では、初期眼薬物送達インサートの放出速度は、追加の眼薬物送達インサートの放出速度よりも速くなり得、例えば、初期眼薬物送達インサートの放出速度は、追加の眼薬物送達インサートの放出速度よりも1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、40倍、50倍、75倍、100倍速いなどであり得る。加えて、いくつかの実施形態では、負荷用量の1つの初期薬物送達インサートは、第1侵食速度を有し得る一方で、負荷用量の別の初期薬物送達インサートは、異なる侵食速度を有し得る（例えば、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする場合がある一方で、別のインサートは、95日以内に少なくとも15%のみの侵食を可能にする）。

【0164】

さらに、初期薬物送達インサートの負荷用量は単回注入で投与され得るか、または負荷用量が2つ以上のインサート、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、もしくは6つのインサートを含む場合、インサートは2回以上の負荷注入に分割されてよく、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは5つのインサートが最初の負荷注入で、及び残りの負荷用量インサートは1回以上の他の注入で投与されてよい。2回以上の負荷用量注入がある場合、注入は、ほぼ同時に、すなわち60分以内に、または同じ日の、もしくは異なる日の異なる時間に投与されてよい。負荷注入が異なる日に投与される場合、第2負荷用量注入は、第1負荷用量の注入から約15日～約60日、約15日～約45日、または約45日～約60日後に投与されてよい。例えば、第2負荷用量は、第1負荷用量注入から約30日後

に投与されてよい。複数回の負荷用量注入がある場合、一般に全ての負荷注入は60日以内に投与される。2回以上の負荷注入が投与される場合、第1負荷注入が投与される日から開始して、最終負荷注入が投与される日に終了する期間は、負荷期間と呼ばれる。

【0165】

治療方法は、負荷用量（もしくは負荷用量が2回以上の注入に分割される場合は最終投与負荷用量）からある特定の割合の薬物が放出された後（例えば、約30%放出した後であるが、約100%の放出前）、または負荷用量からのポロラニブ負荷用量のある特定の日数後（例えば、負荷用量、もしくは負荷用量が2回以上の注入に分割される場合は最終投与負荷用量の注入から約15～約365日後）、眼に1つ以上の追加の眼薬物送達インサートの維持用量を注入することをさらに含む。負荷用量及び維持用量のインサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む。固体マトリックスコア及びマトリックスポリマー、ならびにインサートの多くの他の態様、例えば、ポリマー、形状、サイズ、放出速度、放出持続期間、侵食速度、及び製造などは、本明細書の他の節にさらに記載される。

10

【0166】

本明細書で使用される場合、「維持用量」という用語は、ポロラニブまたはその薬学的に許容される塩の継続投与量を所望の期間で対象に提供するための、1つ以上の追加の眼薬物送達インサートの挿入を指す。維持用量は、1つの眼薬物送達インサートを含み得るか、または2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10などの眼薬物送達インサートを含む、2つ以上の眼薬物送達インサートを含み得る。

20

【0167】

いくつかの実施形態では、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、例えば、少なくとも90日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約100 $\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

【0168】

いくつかの実施形態では、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度及び／または侵食速度は、負荷用量の各初期薬物送達インサートと同じ範囲内であり得る。例えば、初期薬物送達インサート（複数可）及び追加の眼薬物送達インサート（複数可）の両方は、少なくとも30日間で約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの放出速度、及び95日以内における少なくとも20%の侵食の侵食速度を有し得る。

30

【0169】

他の実施形態では、追加の眼薬物送達インサート（複数可）及び初期薬物送達インサート（複数可）は、放出速度及び／または侵食速度が異なり得る。

【0170】

本明細書に記載されるように、負荷用量の各初期眼薬物送達デバイスの放出速度に加えて、維持用量の各追加の眼薬物送達デバイスの放出速度は、本明細書に記載される任意の速度であり得る。好適には、各初期薬物送達デバイス及び各追加の薬物送達デバイスの放出速度は、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブの範囲内である。より好適には、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートの放出速度は、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約60 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約30 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、または約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約10 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。放出速度も同様に、これらの範囲内の値を有し得、本明細書に記載されるように、負荷用量及び／または維持用量は、所望の負荷用量及び／または維持用量を提供する異なる放出速度を各々が有する、複数の異なる眼薬物送達デバイスを含み得る。

40

【0171】

追加の実施形態では、各初期及び／または追加の眼薬物送達インサートは、例えば、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{日}$ の30日間にわたる平均薬物放出速度を有してよい。さらなる実施形態では、各初期及び／または追加の眼薬物送達インサートは、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約30 $\mu\text{g}/\text{日}$ の30日間にわたる平均薬物放出速度を有する。よりさらなる実施形態では、30日間にわたるインサートの平均薬物放出速度は、約0.1 $\mu\text{g}/\text{日}$ ～約

50

150 μg / 日である。

【0172】

薬物放出速度は、特定の期間、例えば、30日間、60日間、90日間、120日間または180日間にわたってインビトロ薬物放出方法（本明細書に記載される）によって測定される、平均薬物放出速度である。本明細書で使用される場合、「平均薬物放出速度」という用語は、ある期間（例えば、30日間、60日間、90日間、120日間もしくは180日間またはそれを超える）にわたる眼薬物送達インサートの放出速度の合計を、総日数で割ると平均放出速度に達するものを指す。平均薬物放出速度は、本明細書に記載される方法を使用し、毎日の放出速度を測定することによって容易に算出される。

【0173】

薬物放出速度は、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

【0174】

いくつかの実施形態では、各初期眼薬物送達インサート、及び／または各追加の眼薬物送達インサート内のポロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量は、約60 w/w % ~ 約98 w/w % である。他の実施形態では、各初期眼薬物送達インサート、及び／または各追加の眼薬物送達インサート内のポロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量は、約30 w/w % ~ 約98 w/w %、約40 w/w % ~ 約98 w/w %、約50 w/w % ~ 約98 w/w %、約60 w/w % ~ 約98 w/w %、約70 w/w % ~ 約98 w/w %、約80 w/w % ~ 約98 w/w %、約90 w/w % ~ 約98 w/w %、約30 w/w % ~ 約90 w/w %、約30 w/w % ~ 約80 w/w %、約40 w/w % ~ 約80 w/w %、約40 w/w % ~ 約70 w/w % などである。インサート内のポロラニブの w/w % は、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

【0175】

いくつかの実施形態では、各初期及び／または追加の眼薬物送達インサートは、約200 μg ~ 約2000 μg のポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。好適には、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートは、約200 μg ~ 約2000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、または約500 μg ~ 約2000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約600 μg ~ 約2000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約700 μg ~ 約2000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約800 μg ~ 約2000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約900 μg ~ 約2000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約1000 μg ~ 約2000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1900 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1800 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1700 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1600 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1500 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1400 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1300 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1200 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1100 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約1000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約900 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約800 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約700 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約500 μg ~ 約600 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約600 μg ~ 約2000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約700 μg ~ 約1500 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約700 μg ~ 約1400 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約700 μg ~ 約1200 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、約700 μg ~ 約1000 μg のポロラニブもしくはその薬学的に許容される塩、また

10

20

30

40

50

は約 800 μg ～約 1400 μg のボロラニブもしくはその薬学的に許容される塩を含み、これらの列挙される範囲内の値及び範囲を含む。インサート内の薬物の量は、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

【0176】

いくつかの実施形態では、維持用量の注入は、以前に挿入されたインサート（複数可）内（例えば、負荷用量中、または以前の維持用量中）の総ボロラニブの、ある特定の割合の放出後に行われる。以前の用量は、治療されている眼内に最後に注入された用量を指す。いくつかの実施形態では、維持用量の注入は、ボロラニブを約 40% 放出した後であるが、約 80% の放出前に行われ、例えば、ボロラニブを約 50% 放出した後であるが、約 90% の放出前、またはボロラニブを約 40～60% 放出した後であるが、約 80% の放出前を含む。いくつかの実施形態では、維持用量の注入は、ボロラニブを約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、または約 65% 放出した後であるが、ボロラニブの約 100%、約 90%、約 80%、または約 70% の放出前に行われる。さらに他の実施形態では、維持用量の注入は、ボロラニブを約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95% 放出した後であるが、ボロラニブの約 100% の放出前に行われる。

10

【0177】

さらに他の実施形態では、維持用量の注入は、最終負荷用量の注入から約 10 日～約 600 日後に行われ、例えば、維持用量の注入は、負荷用量の注入から約 15 日～約 400 日後、約 20 日～約 365 日後、約 30 日～約 365 日後、約 30 日～約 270 日後、約 60 日～約 270 日後、約 60 日～約 180 日後、約 90 日～約 240 日後、約 90 日～約 200 日後、約 90 日～約 180 日後、約 120 日～約 270 日後、約 120 日～約 240 日後、約 120 日～約 200 日後、約 120 日～約 180 日後、約 150 日～約 210 日後、または約 150 日～約 180 日後に行われる。

20

【0178】

本明細書に記載されるように、眼薬物送達インサートは、PVA を含むマトリックスポリマーを好適には含む。好適には、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートは、約 1w/w% ～約 15w/w% の PVA を含む。各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートは両方とも、同じ量の PVA を含み得るか、または異なる量の PVA を含み得る。加えて、負荷用量の各初期眼薬物送達インサートは、異なる初期眼薬物送達インサート間で異なる量の PVA を含み得、及び／または維持用量の各追加の眼薬物送達インサートは、異なる追加の眼薬物送達インサート間で異なる量の PVA を含み得る。眼薬物送達インサートは、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

30

【0179】

実施形態では、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートは、コアを実質的に取り囲むコーティングをさらに含む。実施形態では、コーティングは好適には PVA を含む。実施形態では、コーティングは、マトリックスポリマーとは異なるグレードの PVA を含み得る。インサートコーティングは、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

40

【0180】

好適には、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートは、送達ポートをさらに含む。送達ポートの特性は本明細書に記載されている。送達レポートは、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

【0181】

実施形態では、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートは、約 60℃ ～約 150℃ で約 30 分～約 1440 分硬化される。そのような硬化を実施する方法は当該技術分野において既知であり、各初期及び／または追加の眼薬物送達インサートに使用され得る追加の持続期間及び温度及び硬化時間は、本明細書に記載されている。インサートの製造は、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

50

【0182】

全体を通して記載されるように、好適には各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートは、20～27ゲージ針またはカニユーレを介して挿入され、各初期眼薬物送達インサート及び／または各追加の眼薬物送達インサートは、約1mm～約10mmの長さを有する。針またはカニユーレのゲージ、及びインサートのサイズは、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

【0183】

負荷用量及び／または維持用量は、所望の放出プロファイル及び眼に送達される薬物の量に応じて、複数の異なる長さを有する複数の異なる眼薬物送達インサートを含み得る。

【0184】

実施形態では、負荷用量及び／または維持用量は、硝子体内に注入される。注入は、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

【0185】

いくつかの実施形態では、負荷用量は、2つの初期眼薬物送達インサート、3つの初期眼薬物送達インサート、4つの初期眼薬物送達インサート、5つの初期眼薬物送達インサートなどを挿入することを含む。同様に、維持用量は、1つの追加の眼薬物送達インサート、2つの追加の眼薬物送達インサート、3つの追加の眼薬物送達インサート、4つの追加の眼薬物送達インサート、5つの追加の眼薬物送達インサートなどを挿入することを含み得る。

【0186】

いくつかの態様では、本方法は、ヒト対象の眼に1つ以上の維持用量を注入すること、1回以上繰り返すことを含む。すなわち、維持用量は、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、15回、20回、25回、30回、35回、40回、45回、50回などで注入され得る。これらの反復維持用量は、一定間隔で、例えば、15日ごと、30日ごと、45日ごと、60日ごと、75日ごと、90日ごと、105日ごと、120日ごと、135日ごと、150日ごと、165日ごと、180日ごと、195日ごと、210日ごと、225日ごと、240日ごと、255日ごと、270日ごと、285日ごと、300日ごと、315日ごと、330日ごと、345日ごと、360日、または365日ごとに投与されてよい。

【0187】

これらの反復注入の各々では、同じ追加の薬物送達インサート特性（例えば、組成、放出速度、インサートの数）が各維持用量に使用され得るか、またはそれは、所望の場合に各維持用量間で変動し得る。

【0188】

本明細書に記載されるように、様々な後眼部状態、例えば、ウェット型加齢黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、網膜静脈閉塞症（RVO）及び糖尿病性網膜症を含むものが、記載される方法を使用して治療され得る。眼状態は、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

【0189】

様々な負荷用量が、治療方法において対象に提供（またはこれまでに対象に提供）され得、負荷用量が、約300µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約1000µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約1000µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約4000µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約1000µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約3000µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約800µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約1500µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約1500µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約3500µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約2000µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約3500µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約1400µgのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約2800µgのボロラニブまたはそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩であることを含み、任意の値及びこれらの列挙される範囲を含む範囲を含む。

【0190】

様々な維持用量が治療方法において対象に提供され得、維持用量が、約300 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約1000 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約800 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約3800 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約1000 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約3000 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約900 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約2000 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩、約1030 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩～約1400 μ gのボロラニブまたはその薬学的に許容される塩であることを含み、これらの列挙される範囲内の任意の値及び範囲を含む。総用量は、本明細書内の他の箇所にさらに記載されている。

10

【0191】

さらなる実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、負荷用量の1つ以上の初期眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、各初期眼薬物送達インサートの放出速度は、少なくとも30日間で約0.1 μ g/日～約150 μ g/日のボロラニブであり、各初期眼薬物送達インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。本方法は、負荷用量の注入から約15日～約365日後、眼に、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサートを挿入することを含み、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度は、少なくとも90日間で約0.1 μ g/日～約100 μ g/日のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。本方法及び本方法に使用されるインサートの他の実施形態は、本明細書内の他の箇所に記載されている。

20

【0192】

本方法を使用して治療され得る様々な後眼部状態が本明細書に記載され、これらとしては、好適にはウェット型加齢黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、網膜静脈閉塞症（RVO）、及び糖尿病性網膜症が挙げられる。眼状態は、本明細書内にさらに記載されている。

30

【0193】

本明細書に記載される様々な方法に使用するための例示的な投薬としては、1030 μ g/インサートによる1～3つのインサートの負荷用量、及び1030 μ g/インサートによる1～3つのインサートの維持用量が挙げられるが、これらに限定されない。他の例としては、1400 μ g/インサートによる1つまたは2つのインサートの負荷用量及び1400 μ g/インサートによる1つのインサートの維持用量、1000～4000 μ g、100～3000 μ g、1500～3500 μ g、2000～3500 μ g、または1400～2800 μ gの負荷用量及び500～2800 μ g、800～3000 μ g、または1030～1400 μ gの維持用量が挙げられる。

40

【0194】

追加の実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 μ g/日～約100 μ g/日のボロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼は、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の1つ以上の以前の眼薬物送達イ

50

ンサートをこれまでに受けていて、以前の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 μg /日～約150 μg /日のポロラニブであり、以前の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、以前に受けた用量からポロラニブを約30%放出した後であるが、約100%の放出前に、維持用量が注入される。

【0195】

そのような実施形態では、ヒト対象は、これまでに眼薬物送達インサートを受けたことがある。この以前の眼薬物送達インサートは、後眼部状態に対する負荷用量として、維持用量として、または別の投薬レジメンの一部として眼内に埋め込まれ得る。

【0196】

本方法及び本方法に使用されるインサートの他の実施形態は、本明細書内の他の箇所に記載されている。

【0197】

本方法を使用して治療され得る様々な後眼部状態が本明細書に記載され、これらとしては、好適にはウェット型加齢黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、網膜静脈閉塞症（RVO）、及び糖尿病性網膜症が挙げられる。

【0198】

よりさらなる実施形態では、後眼部状態を治療する方法が本明細書で提供され、本方法は、ヒト対象の眼（眼は後眼部状態を有する）に、維持用量の1つ以上の追加の眼薬物送達インサート（各インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む）を挿入することを含み、各追加の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 μg /日～約10 μg /日のポロラニブであり、各追加の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼は、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含む、ある用量の1つ以上の以前の眼薬物送達インサートをこれまでに受けていて、以前の眼薬物送達インサートの放出速度が、少なくとも30日間で約0.1 μg /日～約150 μg /日のポロラニブであり、以前の眼薬物送達インサートが、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、以前に受けた用量の注入から約15日～約365日後、維持用量が注入される。

【0199】

本明細書に記載されるように、以前の用量及び維持用量の眼薬物送達インサートの放出速度及び組成は、同じであり得、互いに異なり得、また以前の用量及び／または維持用量内の眼薬物送達インサートの異なる特性も含み得る。

【0200】

実施形態では、維持用量の注入は、以前の用量の注入から約10日～約600日後に行われ、例えば、維持用量の注入は、負荷用量の注入から約15日～約400日後、約20日～約365日後、約30日～約365日、約30日～約270日後、約60日～約270日後、約60日～約180日後、約90日～約240日後、約90日～約200日後、約90日～約180日後、

【0201】

約120日～約270日後、約120日～約240日後、約120日～約200日後、約120日～約180日後、約150日～約210日後、または約150日～約180日後に行われる。

【0202】

本方法及び本方法に使用されるインサートの他の実施形態は、本明細書内の他の箇所に記載されている。

【0203】

本方法を使用して治療され得る様々な後眼部状態が本明細書に記載され、これらとしては、好適にはウェット型加齢黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、網膜静脈閉塞症（RVO）、及び糖尿病性網膜症が挙げられる。

【0204】

4. 治療方法

いくつかの態様では、インサートは、VEGFR及び／またはPDGFRを阻害するために、それを必要とする対象の眼内に投与される。他の態様では、インサートは、血管新生を阻害するために、それを必要とする対象の眼内に投与される。

【0205】

他の態様では、眼薬物送達インサートは、眼の特定の眼状態または疾患を予防または治療するために、例えば、前眼部状態を治療するために、前眼部状態を予防するために、後眼部状態を治療するために、または後眼部状態を予防するために、それを必要とする対象に投与される。

10

【0206】

「前眼部状態」は、前（すなわち、前眼部（anterior segment）とも称される眼の前面）眼領域または構造、例えば、眼周囲の筋肉もしくは眼瞼、または水晶体囊の後壁もしくは毛様体筋の前面に位置する流体などに影響を及ぼすか、またはそれに関与する疾患、病気、または状態である。したがって、前眼部状態は、結膜、角膜、前眼房、虹彩、後眼房（虹彩と水晶体との間に位置する）、水晶体または水晶体囊、ならびに前眼部領域または部位で血管新生または神経支配する血管及び神経に影響を及ぼし得るか、またはそれに関与し得る。前眼部状態としては、疾患、病気または状態、例えば、これに限定されないが、緑内障などが挙げられ得る。

【0207】

「後眼部状態」は、後（すなわち、後眼部（posterior segment）とも称される眼の後部）眼領域または構造、例えば、脈絡膜または強膜（水晶体囊の後壁を介した平面後方に位置する）、硝子体、硝子体腔、網膜、視神経または視神経乳頭、ならびに後眼部領域または部位で血管新生または神経支配する血管及び神経などに主に影響を及ぼすか、またはそれに関与する疾患、病気または状態である。

20

【0208】

後眼部状態としては、疾患、病気または状態、例えば、これらに限定されないが、急性黄斑視神経網膜症、ベーチェット病、地図状萎縮、脈絡膜血管新生、糖尿病性ブドウ膜炎、ヒストプラズマ症、感染症、例えば、真菌、細菌、もしくはウイルス性の感染症など、黄斑変性症、例えば、血管新生黄斑変性症、急性黄斑変性症、加齢黄斑変性症（AMD）（非滲出型（ドライ型）AMD、もしくは滲出型（ウェット型）AMD（進行性血管新生AMDとしても知られる）など）など、浮腫、例えば、黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、もしくは糖尿病性黄斑浮腫（DME）など、多巣性脈絡膜炎、後眼部位もしくは位置に影響を及ぼす眼外傷、眼腫瘍、網膜障害、例えば、網膜静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、糖尿病性網膜症（増殖性及び非増殖性糖尿病性網膜症を含む）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、高血圧性網膜症、網膜動脈閉塞性疾患、例えば、網膜中心動脈閉塞症（CRAO）及び網膜動脈分枝閉塞症（BRAO）など、網膜剥離、ブドウ膜炎網膜疾患など、交感性眼炎、フォクト・小柳・原田（VKH）症候群、ブドウ膜拡散、眼部レーザー治療によって引き起こされるか、もしくはそれによって影響される後眼部状態、または光力学療法、光凝固、放射線網膜療法、網膜前膜障害、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、非網膜症糖尿病性網膜機能不全、及び網膜色素変性症によって引き起こされるか、もしくはそれによって影響される後眼部状態などが挙げられ得る。緑内障も、治療目標が、網膜細胞または視神経細胞の損傷または喪失（例えば、神経保護薬による）に起因する視力喪失を予防すること、または視力喪失の発生を減少させることであるため、後眼部状態とみなされてよい。

30

40

【0209】

したがって、本発明は、眼薬物送達インサートを、それを必要とする対象の眼内に投与することによって様々な眼状態を予防または治療する方法を提供する。

【0210】

いくつかの実施形態では、眼状態は、糖尿病性黄斑浮腫（DME）である。他の実施形

50

態では、眼状態は、網膜静脈閉塞症、例えば、網膜中心静脈閉塞症（「C R V O」）または網膜静脈分枝閉塞症（「B R V O」）などである。さらに他の実施形態では、眼状態は、非虚血性網膜静脈閉塞症または虚血性網膜静脈閉塞症である。他の実施形態では、状態は、糖尿病性網膜症である。他の実施形態では、状態は、非増殖性糖尿病性網膜症である。

【0211】

いくつかの実施形態では、インサートは、視力喪失の予防または治療を必要とする対象における、例えば、黄斑変性症と関連する視力喪失を予防または治療するために投与される。

【0212】

眼薬物送達インサートを、それを必要とする対象の眼内に投与することによって様々な眼状態を予防または治療する方法の他の実施形態では、眼状態はA M Dである。

【0213】

加えて、本発明は、眼薬物送達インサートを、それを必要とする対象の眼内に投与することによって眼組織に神経保護を提供する方法を提供する。例えば、本発明は、眼の後眼部に神経保護を提供する方法、特に網膜に神経保護を提供する方法を提供する。例えば、本発明は、網膜の疾患、例えば、ドライ型A M Dもしくはウェット型A M Dなどを予防するために、または網膜の疾患進行を鈍化させるために、例えば、ドライ型A M Dからウェット型A M Dへの進行を鈍化させる、もしくはA M Dの段階を経た進行を鈍化させるために、網膜に神経保護を提供する方法を提供する。別の例では、本発明は、眼薬物送達インサートを、それを必要とする対象の眼内に投与することによって眼疾患の治療または予防方法を提供し、眼疾患は、網膜ニューロンへの損傷を特徴とする。さらなる例では、網膜ニューロンへの損傷を特徴とする眼疾患、例えば、地図状萎縮、緑内障、糖尿病性黄斑浮腫、または網膜剥離などは、光受容体に影響を及ぼす。

【0214】

5. 加齢黄斑変性症

加齢黄斑変性症（A M D）は、視力喪失の最も一般的な原因の1つであり、世界中ではほぼ2億人が罹患していると予測されている。Wong W L, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2014; 2: e106-116。黄斑萎縮（地図状萎縮として知られる）及び脈絡膜血管新生（C N V）を特徴とする後期A M Dは、ほぼ1100万人が罹患している（同文献）。後期A M D症例のおよそ3分の2はC N Vを伴い、体液及び血液の滲出によって現れ、未治療の場合、多くの場合に視力喪失及び線維性瘢痕をもたらす。

【0215】

加齢黄斑変性症（A M D）は、網膜検査中に網膜下に見られるドルーゼンの数及びサイズに部分的に基づいて、3つの段階に分けられ得る。ドライ型A M Dは、初期、中期、及び進行期に分類され得るが、ウェット型A M Dは常にA M Dの進行型とみなされる。ウェット型A M Dは、同じくA M Dの進行型である血管新生型加齢黄斑変性を含む。

【0216】

以下の表は、A M Dのある特定のマーカーの存在によって、米国国立眼研究所（N a t i o n a l E y e I n s t i t u t e）A R E D S試験で定義されたような、A M Dの4つの分類または段階について記載している。<https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2>を参照のこと。

10

20

30

40

50

【表 1】

加齢黄斑変性症の段階 (国立眼研究所AREDS試験で定義)	
分類	説明
1－AMDなし	数個の小さな（直径＜63 μm）ドルーゼンまたはドルーゼンなし
2－初期AMD	片眼または両眼に多くの小さなドルーゼンまたは数個の中型（直径63～125 μm）ドルーゼン。
3－中期AMD	片眼または両眼に多くの中型ドルーゼンまたは1つ以上の大きな（直径≥125 μm）ドルーゼン
4－進行性AMD	少なくとも片眼において、網膜中心部の感光性細胞及び支持組織の破壊（進行性ドライ型）または網膜下の異常かつ脆弱な血管（ウェット型）のいずれか

10

【0217】

個体は片眼のみにAMDを有する場合があるか（片側性）、または両眼にAMDを有する場合もある（両側性）が、各眼で異なる段階のAMDである可能性がある。

【0218】

対象が片側性疾患を有するか、または疾患のより進行した段階にある場合、対象の他方の眼は、本明細書では「僚眼」と称される。僚眼は、他方の眼が診断されている疾患（例えば、ウェット型AMD）の診断基準を満たしていない。例えば、片側性ウェット型AMDを有する対象では、僚眼に脈絡膜血管新生の証拠がない場合がある。

20

【0219】

典型的には、初期AMDでは視力喪失はなく、小さなドルーゼンまたは数個の中型ドルーゼンのみが存在している。初期AMDを有する個体は、5年以内に進行性AMDに進行するリスクは低い。

【0220】

中期AMDを有する個体は、進行性AMDを発症する重大なリスクがある。中期AMDでは、片眼または両眼に複数の中型ドルーゼン、または少なくとも1つの大きなドルーゼンのいずれかが見られ、網膜色素上皮（RPE）の変化も見られる。個体は、罹患眼（複数可）に若干の視力喪失を有する場合があるか、または全くない場合もある。

30

【0221】

進行性AMDには、ドライ型（非血管新生または非滲出性）AMD及びウェット型（血管新生または滲出性）AMDという2つの型が存在する。個体が片眼だけでなく、両眼に大きなドルーゼンを有する場合、個体は5年以内に進行性AMDに進行する可能性が高い。進行性AMDを有する個体は、黄斑損傷のために罹患眼（複数可）に視力喪失を有する可能性がある。片眼に進行性AMDを有すると、他方の眼に進行性AMDを発症するリスクが著しく増加する。

【0222】

ドライ型AMDでは、光受容体（光に対する感度が高い網膜細胞）が徐々に死滅し、光を感知する眼の能力が妨げられる。この破壊は、網膜を支持する深部組織である網膜色素上皮（RPE）の変性と共に、視力喪失を引き起こす。ある領域におけるRPE細胞の完全な喪失は、地図状萎縮と称される。

40

【0223】

進行性ウェット型AMDでは、網膜下で異常な血管が発生し、これは脈絡膜血管新生と称される。これらの血管から体液または血液が漏れることにより、光受容体を含む周囲組織に損傷を引き起こす場合がある。ドライ型AMDは、初期段階から進行期まで比較的ゆっくりと進行する場合もあれば、全く進行しない場合もある。しかしながら、ウェット型AMDは急速に進行する傾向があり、網膜下または網膜への漏出または出血から突然視力

50

喪失が発生し得る。同じ眼にウェット型及びドライ型AMDの両方の特性を有する可能性もある。

【0224】

中期または進行性ドライ型AMDに見られるドルーゼン沈着は、拡大して光受容体及び／またはRPEに物理的に影響を及ぼす場合がある。ドルーゼンがより大きくなると、進行性組織低酸素、ならびにVEGF及びPLGFなどの因子の放出がもたらされる場合があり、それらが次に、ウェット型AMDに見られる血管透過性、黄斑浮腫、滲出及び脈絡膜血管新生(CNV)の増加を刺激する。これらの新たな血管は、最初は脆弱であるために破損する場合があり、網膜下出血及び光受容体毒性を引き起こす。脈絡膜血管新生の進行は、末期ウェット型AMDとしても知られる円板状瘢痕形成をもたらし得る。この段階では、薬物または手術による治療では効果が得られない場合がある。

10

【0225】

VEGF阻害剤の硝子体内注射は、CNVから生じる滲出の程度を減少させ得る。ラニズマブ(Genentech、米国)、ベバシズマブ(Genentech、米国)及びアフリベルセプト(Regeneron Pharmaceuticals、米国)は、AMDに続発するCNVを治療するために世界中で使用されている。これらのVEGF阻害剤は、標準治療とみなされる。しかしながら、これらの治療には、硝子体内手順に起因する稀ではあるが重篤な有害事象のリスクがあり、網膜専門医への来院が毎月必要となるため、かなりの負担である。

【0226】

AMDを診断するために、AMDの段階を決定するために、またはAMDの段階を経た眼の進行をモニターするために、様々な方法が使用されてよい。これらの診断ツールのいくつかは、脈絡膜血管新生または既存の血管新生の変化を検出し得る。

20

【0227】

例えば、最良矯正視力(BCVA)の評価が、AMDの進行として視力変化を評価及びモニターするために使用されてよい。AMDのマーカーを有するか、またはAMDのリスクがある対象では、異なる時点でBCVAを評価することによって視力変化がモニターされてよい。加えて、特定のAMD療法を投与する前に、及び療法中の様々な時点でBCVAを評価することは、療法が、視力に対するAMDの悪影響を改善するか、AMDの進行を鈍化させるか、またはAMDを安定化させるのに効果的であるかどうかを決定するのに役立ち得る。例えば、ベースラインと比較した場合に少なくとも5文字のETDRS文字のBCVA増加は、特定の療法がAMDの影響を減少させることを示し得る。例えば、少なくとも10文字のETDRS文字、または少なくとも15文字のETDRS文字の増加は、より有意な改善を示している。中期または進行性AMDを有する対象における視力の安定化、例えば、治療中における15文字以下のETDRS文字の喪失は、療法がAMDの進行を安定化または鈍化させていることを示している。治療中における10文字以下のETDRS文字の喪失、または5文字以下のETDRS文字の喪失は、AMD進行の安定化または鈍化に対してより有意な効果を示している。

30

【0228】

初期段階のAMDを有する人々は、低照明、低コントラスト及び／または光条件の変化において視力喪失に苦しむ場合があり、これは彼らの視力関連の生活の質に影響を与える。視覚障害の影響(Impact of Vision Impairment)(IVI)質問票は、生活の質の特定の側面に対する視覚障害の影響を測定するために使用されてよく、信頼できることが分かっている。Wei h, L. M., Hassell, J. B. & Keef fe, J. Assessment of the impact of vision impairment. Investigative ophthalmology & visual science 43, 927-935 (2002)を参照のこと。IVIは、情報の読取り及びアクセス、移動性及び独立性、ならびに精神的安定という3つの視力特有の下位尺度を有する。複合スコアは、3つの下位尺度全てのスコアの合計である。本発明のいくつかの実施形態では、対象のIVI質問票複合スコアは、少な

40

50

くとも180日間、少なくとも365日間または少なくとも545日間、ベースラインから有意に増加しない。

【0229】

検眼鏡を使用する散瞳検査が、眼内のドルーゼンの存在を検出し、ドルーゼンの数を定量化するために使用されてよい。

【0230】

フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）または光干渉断層撮影（OCT）は、脈絡膜血管新生を検出し、病変サイズの増加などのAMDにおける血管新生変化及び滲出変化をモニターするために使用されてよい。OCTは、スペクトル領域OCT（SD-OCT）またはOCT-血管造影（OCT-A）のいずれかであってよい。

10

【0231】

本発明のいくつかの実施形態では、ベースラインと比較した場合、投与日から6か月以内に新たな脈絡膜血管新生病変は現れない。他の実施形態では、既存の脈絡膜血管新生病変は、眼薬物送達インサートの投与後から少なくとも6か月間、OCTによって測定される場合に直径5mm未満のままである。

【0232】

本発明のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの投与は、重大な視力の喪失を予防する。例えば、いくつかの実施形態では、インサートがある一定期間投与される眼のBCVAにおけるベースラインからの変化はなく、期間は眼薬物送達インサートが投与される日から測定される。他の実施形態では、5文字以下のETDRS文字の喪失がある。さらに他の実施形態では、10文字以下のETDRS文字の喪失がある。さらに他の実施形態では、15文字以下のETDRS文字の喪失がある。いくつかの実施形態では、5文字以上のETDRS文字のゲインがある。本期間は、少なくとも90日、少なくとも180日、少なくとも270日、または少なくとも365日であってよい。

20

【0233】

本発明のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの投与は、中心窩網膜厚としても知られる中心領域網膜厚（CST）（1mmの中心ETDRSグリッドにおける黄斑の平均厚）の増加を予防する。例えば、いくつかの実施形態では、インサートが投与される眼のCSTは、ある一定期間ベースラインを超えて増加することなく、期間は眼薬物送達インサートが投与される日から測定される。他の実施形態では、CSTは、期間中に100μm超、75μm超、50μm超、25μm超、または15μm超に増加しない。本期間は、少なくとも90日、少なくとも180日、少なくとも270日、または少なくとも365日であってよい。

30

【0234】

本方法のいくつかの実施形態では、インサートがある一定期間投与される眼内において検出可能な脈絡膜血管新生は存在せず、期間は眼薬物送達インサートが投与される日から測定される。他の実施形態では、インサートが投与された眼は、ある一定期間、ベースライン時の眼よりも高いAMD分類に進行しない。本期間は、少なくとも90日、少なくとも180日、少なくとも270日、または少なくとも365日であってよい。

【0235】

本明細書では、「ベースライン」は、第1眼薬物送達インサートの投与直前、例えば、0日目（治療日）または投与日の7日前（-7~-1日目）などに評価され得る。

40

【0236】

いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、ベースライン時のCSTが500μm、400μm、350μm、300μm、250μm、または200μm未満である眼に投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、ベースライン時のCSTが500μm以下、400μm以下、350μm以下、300μm以下、250μm以下、または200μm以下である眼に投与される。

【0237】

いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、投与日のCSTが500μm、4

50

00 μm 、350 μm 、300 μm 、250 μm 、または200 μm 未満である眼に投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、投与日のCSTが500 μm 以下、400 μm 以下、350 μm 以下、300 μm 以下、250 μm 以下、または200 μm 以下である眼に投与される。

【0238】

本発明のいくつかの実施形態では、眼は、ベースライン時に、次いで1つ以上の時点で、例えば、投与（投与は0日目に行われる）から30日、60日、90日、120日、150日、180日、210日、270日、300日、330日、及び／または365日後などにAMDの証拠（例えば、ドルーゼン、BCVA、CST、または血管新生）について評価される。眼はまた、追加の時点で評価されてもよい。

10

【0239】

「予防すること」という用語は、状態に関して使用される場合、薬物を受けていない対象と比較して、対象における眼状態の発症を予防するか、またはその発症を遅延させるための薬物の投与を指す。特定の眼状態の「進行を鈍化させる」という用語は、薬物を受けていない、同じ疾患段階にある対象と比較して、対象におけるその状態の悪化を予防することを意味する。

【0240】

「治療」という用語は、既存の望ましくない状態を減少させる、改善する、または安定化させることを意味する。

【0241】

20

6. 併用—導入治療及び維持治療

本発明はまた、後眼部状態の治療を必要とする眼の後眼部状態を治療する方法を提供し、本方法は、第1時点で、眼にVEGF受容体の活性化を阻害する薬剤、例えば、VEGFリガンド、VEGF阻害剤または抗VEGFなどを投与すること（導入治療）、及び第2時点で、眼にボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを、導入治療を維持するために投与すること（維持治療）を含む。

【0242】

いくつかの実施形態では、後眼部状態は、ウェット型AMD、糖尿病性網膜症（DR）、網膜静脈閉塞症（RVO）後の黄斑浮腫、及び糖尿病性黄斑浮腫（DME）から選択される。いくつかの実施形態では、後眼部状態は、血管新生型加齢黄斑変性である。

30

【0243】

第1及び第2時点は、好適には異なる日である。例えば、第2時点は、第1時点から少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、または少なくとも約24週間、好適には少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも8週間、または少なくとも24週間後であってよい。

【0244】

概して、導入治療に使用される薬剤（導入治療剤）は、任意の標準治療VEGF阻害剤（抗VEGFとも称されることがある）である。いくつかの実施形態では、薬剤は、ラニズマブ、ベバシズマブ、及びアフリベルセプトから選択されるVEGF阻害剤である。いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、注射によって、例えば、硝子体内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、硝子体内使用のためのアフリベルセプト注射である。

40

【0245】

ウェット型AMDを治療するためのいくつかの実施形態では、アフリベルセプトの用量は、硝子体内注射によって4週間ごと（およそ28日ごと、毎月）に投与される約2 mgまたは2 mg（0.05 mL）である。いくつかの実施形態では、最初の12週間（3か月）に投与される毎月の注入に続いて、8週間（2か月）ごとに1回または12週間ごとに1回、約2 mg、または2 mg（0.05 mL）の硝子体内注射が行われる。

【0246】

黄斑浮腫を治療するためのいくつかの実施形態では、アフリベルセプトの用量は、硝子

50

体内注射によって4週間ごと（およそ25日ごと、毎月）に1回投与される約2mgまたは2mg（0.05mL）である。

【0247】

糖尿病性黄斑浮腫（DME）または糖尿病性網膜症（DR）を治療するためのいくつかの実施形態では、アフリベルセプトの用量は、最初の5回の注入については硝子体内注射によって4週間ごと（およそ28日ごと、毎月）に投与される約2mgまたは2mg（0.05mL）であり、続いて8週間（2か月）ごとに1回の硝子体内注射による約2mgまたは2mg（0.05mL）である。いくつかの実施形態では、アフリベルセプトは、最初の20週間（5か月）後に4週間（毎月）ごとの投薬で投与される。

【0248】

いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、眼が乾くまで、またはベースラインに対してさらなる視力的もしくは解剖学的改善が見られなくなるまで、月に1回眼に投与される。次いで、眼は定期的に、例えば、2、3、4、5、6、7または8週間ごとに1回評価され得る。体液が再発する場合、VEGF阻害剤は再度眼に投与され、評価が継続される。いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤の治療間隔は、月に1回（4週間ごとまたは28日ごとに1回）から、5週間ごとに1回または6週間ごとに1回に延長され得る。眼が所与の間隔で体液を含まないままの場合、眼が体液を含まないままである期間が、VEGF阻害剤の治療間隔として割り当てられる（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20週間ごとに1回の治療）。体液及び／または視力についての眼の評価は、定期的に、例えば、2、3、4、5、6、7または8週間ごとに1回継続することになり、治療間隔は、体液を含まない間隔と同じになるように調整される。

【0249】

いくつかの実施形態では、第2時点で（すなわち、以前に導入治療を受けている眼に）投与される眼薬物送達インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含み、インサート内のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量は、約10w/w%～約98w/w%であり、インサートの薬物放出速度は、少なくとも14日間で約0.01μg/日～約100μg/日であり、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

【0250】

さらなる実施形態では、本明細書に記載されるように、眼薬物送達インサートの第1用量は負荷用量であり、その後の用量は維持用量である。

【0251】

したがって、本発明は、後眼部状態のための「療法を維持するための治療」と記載される場合がある方法を提供する。大半の眼において、本治療は、VEGF阻害剤単独による治療よりも強度を下げた治療レジメンをもたらす場合があり、大半の眼の視覚的及び解剖学的に安定な状態を6か月以上維持する場合がある。いくつかの実施形態では、眼は、眼薬物送達インサートの1つ以上の用量が投与された後に、VEGF阻害剤の1回以上の補充投与で治療される。本発明のいくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、本発明の眼インサートと同時に治療されている眼に投与される。本明細書では、併用治療は、VEGF阻害剤が投与される眼が、依然としてボロラニブを放出している眼インサートを含有することを意味する。

【0252】

いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、本明細書に記載されるように、負荷用量として眼薬物送達インサートの第1用量が投与される前に投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの第1用量は、VEGF阻害剤で治療されている眼に、約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、少なくとも約12週間、または少なくとも約24週間以内に投与される。

【0253】

いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの第1用量は、VEGF阻害剤の少な

10

20

30

40

50

くとも2、3、4、5、6、7、または8回の硝子体内注射に対して以前に応答した眼に投与される。

【0254】

いくつかの実施形態では、補充治療は、本明細書に記載される眼薬物送達インサートの負荷用量の投与後、例えば、負荷用量の眼薬物送達インサートが眼内に存在している間に投与される。

【0255】

いくつかの実施形態では、補充治療は、本明細書に記載される眼薬物送達インサートの維持用量の投与後、例えば、維持用量の眼薬物送達インサートが眼内に存在している間に投与される。

【0256】

いくつかの実施形態では、アフリベルセプトは、本明細書に記載されるように、1日目、4週目、及び8週目に導入治療として投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの第1用量は、1日目、4週目、及び8週目にこれまで導入治療を受けていた眼に、8週目の導入治療から30分後に投与される。

【0257】

いくつかの実施形態では、アフリベルセプトの補充治療は12週目から開始し、1日目、4週目、及び8週目にアフリベルセプトの導入治療をこれまでに受け、8週目の導入治療から30分後に眼薬物送達インサートの第1用量を受けていた眼に投与される。いくつかの実施形態では、アフリベルセプトの補充治療は12週目に眼に投与され、ウェット型AMDによる試験測定時の最高値から5文字以上のBCVA減少、及び試験測定時の最低値からSD-OCT上での75ミクロン以上のCST増加、ウェット型AMDによる試験測定時の最高値から10文字以上のBCVA減少、2回の連続した来院の、試験測定時の最低値からSD-OCT上での100ミクロン以上のCST増加、またはウェット型AMDによる新たな出血もしくは視力を脅かす出血悪化の存在がある。

【0258】

いくつかの実施形態では、第1眼薬物送達インサートは、CSTが500µm、400µm、350µm、300µm、250µm、または200µm未満である眼に投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、CSTが500µm、400µm、350µm、300µm、250µm、または200µm未満である眼に投与される。

【0259】

7. 眼薬物送達インサートの投与

インサートの投与は、対象の眼内にインサートを挿入すること、例えば、インサートを眼の房水に、または好ましくは硝子体液に挿入することなどを含んでよい。インサートの投与は、インサートを眼内または眼上に外科的に埋め込むこと、例えば、強膜埋込み、結膜下埋込み、脈絡膜上埋込み、強膜上埋込み、または硝子体内埋込みなどを含んでよい。インサートは、対象の眼内に、例えば、眼の硝子体内、網膜下、または強膜上に外科的に埋め込まれ得る。いくつかの実施形態では、インサートは、針またはカニユーレを介する挿入によって配置されてよい。インサートは、眼内でAPIを徐々に放出し得るため、痛みを伴う頻繁な薬物投与を回避する。

【0260】

ある特定の実施形態では、インサートは、好ましくは切開を要することなく、対象の眼内に挿入される。ある特定の態様では、インサートは、眼の硝子体内に挿入される。好ましい実施形態では、インサートの投与は、硝子体内注射を含む。

【0261】

いくつかの実施形態では、20~27のゲージサイズを有する針またはカニユーレが、挿入のために使用される。他の実施形態では、25~27のゲージサイズを有する針またはカニユーレが使用される。好ましい実施形態では、25ゲージよりも小さい針、例えば、25.5、26、26.5または27のゲージを有する針が挿入に使用される。

【0262】

本発明の投与方法のいくつかの実施形態では、インサートの挿入前に、局所及び／または結膜下麻酔が挿入部位に投与されてよい。加えて、広域殺菌薬が下部円蓋に投与されてよい。インサートは、視神経乳頭よりも下で、かつ眼の赤道部よりも後方に配置されてよい。針を引き抜いた後、結膜及び強膜の針侵入部位が直線状とならないように、結膜はずらされてよい。インサートを挿入するために使用される針は、結膜及び強膜を介してアプリケーションのポジティブストップまで挿入されてよく、プランジャーは、インサートを眼の後方に送達するために押し下げられる。

【0263】

いくつかの実施形態では、（1つ以上の）インサートが、90日～270日ごとに1回、90日～180日ごとに1回、120～720日ごとに1回、270～720日ごとに1回、270～540日ごとに1回、360～720日ごとに1回、360～540日ごとに1回、または540～720日ごとに1回投与される。

【0264】

a. 対象

いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、対象の眼に投与される。ある特定の実施形態では、対象は哺乳動物である。さらなる実施形態では、対象はヒトである。

【0265】

b. 用量

いくつかの実施形態では、送達されるボロラニブの総用量は、約0.0001 μ g/日～約200 μ g/日、約0.0001 μ g/日～約150 μ g/日、約0.0001 μ g/日～約100 μ g/日、約0.0001 μ g/日～約80 μ g/日、約0.0001 μ g/日～約50 μ g/日、約0.0001 μ g/日～約30 μ g/日、約0.0001 μ g/日～約10 μ g/日、約0.0001 μ g/日～約5 μ g/日、約0.0001 μ g/日～約1 μ g/日、約0.001 μ g/日～約200 μ g/日、約0.001 μ g/日～約150 μ g/日、約0.001 μ g/日～約100 μ g/日、約0.001 μ g/日～約80 μ g/日、約0.001 μ g/日～約60 μ g/日、約0.001 μ g/日～約40 μ g/日、約0.001 μ g/日～約30 μ g/日、約1 μ g/日～約25 μ g/日、約0.001 μ g/日～約20 μ g/日、約0.001 μ g/日～約15 μ g/日、約0.001 μ g/日～約10 μ g/日、約0.001 μ g/日～約8 μ g/日、約0.005 μ g/日～約15 μ g/日、約0.005 μ g/日～約10 μ g/日、約0.01 μ g/日～約100 μ g/日、約0.01 μ g/日～約90 μ g/日、約0.01 μ g/日～約80 μ g/日、約0.01 μ g/日～約70 μ g/日、0.01 μ g/日～約50 μ g/日、0.01 μ g/日～約20 μ g/日、0.01 μ g/日～約10 μ g/日、約0.1 μ g/日～約150 μ g/日、約0.1 μ g/日～約100 μ g/日、約0.1 μ g/日～約80 μ g/日、約0.1 μ g/日～約60 μ g/日、約0.1 μ g/日～約50 μ g/日、約0.1 μ g/日～約40 μ g/日、約0.1 μ g/日～約30 μ g/日、約0.1 μ g/日～約20 μ g/日、約0.1 μ g/日～約10 μ g/日、約0.1 μ g/日～約5 μ g/日、約0.1 μ g/日～約2 μ g/日、約0.1 μ g/日～約1 μ g/日、約0.5 μ g/日～約15 μ g/日、約0.5 μ g/日～約10 μ g/日、約1 μ g/日～約50 μ g/日、約1 μ g/日～約40 μ g/日、約1 μ g/日～約30 μ g/日、約1 μ g/日～約20 μ g/日、約1 μ g/日～約15 μ g/日、約1 μ g/日～約10 μ g/日、約1 μ g/日～約5 μ g/日、約1 μ g/日～約2 μ g/日、約1 μ g/日～約10 μ g/日、約5 μ g/日～約30 μ g/日、約5 μ g/日～約20 μ g/日、または約10 μ g/日～約30 μ g/日である。いくつかの実施形態では、これは定常状態放出が達成された後の放出速度である。いくつかの実施形態では、これは、薬物放出の2日、3日、5日、8日、10日、15日、20日、25日、30日、40日、50日、60日、70日、80日、90日、100日、105日または110日後の放出速度である。

【0266】

本用量は、例えば、一度に1～6つのインサートを、すなわち、片眼の単回治療のため

に投与することによって達成されてよい。したがって、1つの治療は、対象の眼ごとに1つのインサート、2つのインサート、3つのインサート、4つのインサート、5つのインサート、または6つのインサートを一度に投与することを必要としてよい。いくつかの実施形態では、対象は、片眼のみの、または両眼の治療を受けてよい。単回治療に対して2つ以上のインサートが挿入される場合、インサートは、別々の挿入で別個に挿入されてよい、または若干のインサートが1回の挿入で挿入されてよい。例えば、1つ、2つまたは3つのインサートが、1回の挿入で挿入されてよい。単回治療に対して3つを超えるインサートが挿入される場合、それらは数回の挿入に分割されてよい。例えば、単回治療に対して4～6つのインサートが挿入される場合、それらは分割されて2～3つのインサート／挿入の2回または3回の挿入で投与されてよい。

10

【0267】

各インサートは、約1 μ g～約3000 μ g、約1 μ g～約1000 μ g、約1 μ g～約500 μ g、約10 μ g～約2000 μ g、約10 μ g～約1000 μ g、約100 μ g～約500 μ g、約10 μ g～約800 μ g、約50 μ g～約600 μ g、約200 μ g～約2000 μ g、約600 μ g～約2000 μ g、約800 μ g～約2000 μ g、約800 μ g～約1500 μ g、約100 μ g～約500 μ g、約100 μ g～約300 μ g、または約300 μ g～約550 μ gのポロラニブを含んでよい。例えば、各インサートは、約400 μ g、約420 μ g、約440 μ g、約480 μ g、約500 μ g、約520 μ g、約540 μ g、約560 μ g、約580 μ g、約600 μ g、約620 μ g、約640 μ g、約660 μ g、約680 μ g、約700 μ g、約720 μ g、約740 μ g、約780 μ g、約800 μ g、約820 μ g、約840 μ g、約860 μ g、約880 μ g、約900 μ g、約920 μ g、約940 μ g、約960 μ g、約980 μ g、約1000 μ g、約1020 μ g、約1040 μ g、約1045 μ g、約1060 μ g、約1080 μ g、または約2000 μ gのAPI、例えば、ポロラニブを含んでよい。

20

【0268】

インサート全てを合わせたポロラニブの総量（総ペイロード）は、約50 μ g～約1000 μ g、約200 μ g～約6000 μ g、約600 μ g～約6000 μ g、約800 μ g～約6000 μ g、約600 μ g～約5040 μ g、約600 μ g～約4500 μ g、約1000 μ g～約5400 μ g、約1000 μ g～約3000 μ g、または約2000 μ g～約4000 μ gであってよい。例えば、全てのインサートの総API量は、約1400 μ g、約1420 μ g、約1500 μ g、約1600 μ g、約1800 μ g、約1900 μ g、約1980 μ g、約2000 μ g、約2040 μ g、約2080 μ g、約3000 μ g、約3120 μ g、約3180 μ g、約3240 μ g、約3400 μ g、約3600 μ g、約3800 μ g、約4000 μ g、約4140 μ g、約4160 μ g、約4180 μ g、約4200 μ g、約4400 μ g、約4600 μ g、約5000 μ g、または約5040 μ gであってよい。

30

【0269】

8. 定義

本明細書及び特許請求の範囲に使用される場合、以下の単語及び語句は一般に、それらを使用される文脈が別の意味を示すような場合を除き、以下に記載されるような意味を有することを意図する。

40

【0270】

単数形「a」、「an」、及び「the」は、その内容に別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「マトリックスポリマー (a matrix polymer)」は、1つ以上のマトリックスポリマーを意味する。

【0271】

「生体侵食する」、「生体侵食」、「生分解する」、及び「生分解」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば、1つ以上の物理的または化学分解プロセス、例えば、酵素作用、加水分解、イオン交換、または可溶化、エマルジョン形成、もしくはミセル形成による溶解による、生物系内でのある期間にわたるインサートの段階的崩壊、溶解、ま

50

たは破壊を指す。

【0272】

「室温」という用語は、22℃を意味する。「室温で固体」は、22℃の温度で固体を意味する。

【0273】

「約」という用語が数値または範囲と関連して使用される場合、それは、記載される数値の上下に境界を拡大することによって値または範囲を変更する。概して、「約」という用語は、値の上方または下方（より高いまたは低い）の10パーセントの変動、すなわち、異なる変動が示されない限り（例えば、±30%、±20%、±5%、±1%、±0.5%など）、±10%の変動で記載値上下の数値を変更するように本明細書で使用される。

10

【0274】

「及び／または」という用語は、列挙される項目の各々を個別に指して包含することに加えて、列挙される項目のうち1つ以上のあらゆる全ての可能な組合せを指して包含する。

【0275】

「含む (comprising)」、「からなる (consisting of) 」及び「から本質的になる (consisting essentially of) 」という用語は、特許法に従ってそれらが通常認められている意味を有する。「含む (includes) 」または「含む (including) 」という用語が本明細書または特許請求の範囲で使用される場合、それは、その用語が特許請求の範囲内で転換語として用いられる場合に解釈される「含む (comprising) 」という用語に類似した方法で包括的であることを意図する。

20

【0276】

「任意の」及び「任意に」という用語は、その後に記載される状況が生じる可能性があるか、またはその可能性がないため、その記載は、状況が生じる場合及びそれが生じない場合を含むことを意味する。

【0277】

本開示または特許請求の範囲の特徴または態様がマーカッシュ群に関して記載される場合、記載される群は、任意の個々のメンバーに加えて、マーカッシュ群のメンバーのサブグループを含む。

30

【0278】

当業者には理解されることになる通り、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「より少ない」などの全ての言語は列挙される数を含み、その後に部分範囲へと分類され得る範囲を指す。最後に、当業者には理解されることになる通り、範囲は個々のメンバーを含み、範囲の端点を含む。例えば、1～3つのメンバーを有する群は、1つ、2つ、または3つのメンバーを有する群を指す。同様に、1～5つのメンバーを有する群は、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つのメンバーを有する群を指すなどである。

【0279】

「実質的に全て」という用語は、本明細書で使用される場合、総量の大部分、例えば、総量の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%を指す。

40

【0280】

w/w%という用語は、重量または質量によって測定される場合、混合物内の特定の物質の割合を意味する。したがって、例えば、コアが少なくとも約8w/w%の非有効成分を含むインサートの場合、コア内の非有効成分の総重量は、コアの総重量の少なくとも約8%である。例えば、コアの総重量が100mgである場合、このコア内の非有効成分は、少なくとも8mgの重量となる。

【0281】

w/v%という用語は、溶液の総体積中の成分（溶質など）の重量パーセントを意味す

50

る。2w/v%のPVA溶液は、100mL溶液中に2グラムのPVAを意味することになる。2w/w%のPVA溶液は、100mg溶液に対して2グラムのPVAを意味することになる。

【0282】

引用される全ての特許、特許出願、科学刊行物及び書籍は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0283】

様々な態様及び実施形態が本明細書に開示されてきたが、他の態様及び実施形態が当業者には明らかとなる。

【実施例】

【0284】

実施例1

以下の表に列挙したグレードのPVAをフィルムに加工し、次いでフィルムを侵食速度及び強度について評価した。

【0285】

フィルムを形成するために、4.5%のPVA水溶液をトレイに流し込み、室温で風乾することによってキャストした。フィルムが乾燥したら、フィルムを1×1の正方形の試料に切断した。次いで、各フィルムの6つの試料を、以下の表に記載した通りに100℃で3時間、140℃で30分間または140℃で4時間硬化させた。正方形の試料フィルムを硬化した後、それらを計量してイメージングした。次いで各試料を室温で24時間、PBS中に浸漬した。次いで、試料をPBSから取り出し、以下の表に記載した通りに各グレードの4つのPVAを50℃で2時間オープン乾燥させ、各グレードの2つのPVAを室温でペーパータオル上において風乾した。次いで試料を計量し、再度イメージングした。

【表2】

表1					
PVA MW/D H	100℃/ 3時間	140℃/ 30分	140℃/ 4時間	50℃/2 時間のオー ブン乾燥	室温で風乾
6000/80%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
25,000/8 8%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
78,000/9 8%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
125,000/8 8%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
6000/80% と78,000/ 98%との1:9 混合物	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
6000/80% と125,000 /88%との1: 9混合物	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2

【0286】

PBS中に24時間浸漬した後の重量の平均重量変化を算出し、図2のグラフに示す。PVAの加水分解度(DH)及び分子量(MW)によって、フィルムの溶解度が決まる。

6000/80%、25,000/88%、125,000/88%、及び6000/80%～125,000/88%混合PVAフィルムの各々を、試験した全ての硬化条件において1日目の終了までに溶解させた。78,000/98%のフィルムが最も長く持続した。試験したフィルムの相対的フィルム強度を図3に示す。

【0287】

実施例2A

以下の表のパラメータに従ってインサートを作製した：

【表3】

表2											
AP I:P VA比	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
コアP VA溶 液	4%	4%	4%	4%	4. 5%	4. 5%	4. 5%	4. 5%	4. 5%	4. 5%	5%
被膜P VA溶 液	4%	4%	4%	4%	4. 5%	4. 5%	4. 5%	4. 5%	4. 5%	4. 5%	5%
被膜数	2、 4	4	1～ 4	1～ 4	4	4	2～ 4	2～ 4	2～ 4	0、 2～ 4	4
硬化	14 0℃ 1時 間	14 0℃ 2時 間	14 0℃ 4時 間	10 0℃ 3時 間	なし	14 0℃ 30 分	14 0℃ 1時 間	14 0℃ 2時 間	14 0℃ 3時 間	10 0℃ 4時 間	14 0℃ 4時 間

10

20

【表4】

表3											
AP I:P VA比	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:
	1w /w	1w /w	1w /w	1. 35 w/ w	1w /w	1w /w	1w /w	1. 35 w/ w	1w /w	1w /w	1. 35 w/ w
コアP VA溶 液	4. 5%	6. 5%	9%	9%	4. 5%	6. 5%	9%	9%	4. 5%	6. 5%	9%
被膜数	コーティングなし										
硬化	14 0℃ 30 分	14 0℃ 30 分	14 0℃ 30 分	14 0℃ 30 分	14 0℃ 1時 間	14 0℃ 1時 間	14 0℃ 1時 間	14 0℃ 1時 間	14 0℃ 4時 間	14 0℃ 4時 間	14 0℃ 4時 間

30

40

【0288】

ボロラニブを78,000/98%PVA水溶液と、上の表に明記したボロラニブ:PVA溶液のw/w比で混合することによってインサートを製造した。次いで、混合物を20、21または23ゲージの分注チップから押し出して室温で乾燥させた。

【0289】

50

コーティングしたインサートの場合、次いで、押出物を 78,000/98% PVA 溶液中でディップコーティングして風乾した。ディップコーティングのプロセスを繰り返し、上の表に明記したコーティング数を達成した。コーティングプロセスは、押出物を PVA 溶液中に浸漬し、第 1 層間で 5 分間の室温乾燥を行い、次いで少なくとも 10 分間の乾燥時間を経てから浸漬し、最終層／被膜を形成することを含んだ。次いで、コーティングした押出物を表に記載した通りに硬化した。周囲温度まで冷却した後、押出物を 2 mm、3.5 mm、5 mm または 6 mm または 8 mm 長のインサートに切断した。

【0290】

実施例 2 B

インサートの薬物放出速度をインビトロで試験した。各インサート試料を 10 mL のガラス管に入れ、5 mL の PBS を本管に添加する。管を 37 °C の水浴中でインキュベートした。放出培地の試料を 12 ~ 24 時間間隔で採取し、放出培地を新鮮な PBS と交換した。ポロラニブの放出量を、実施例 2 C に記載した方法に従って HPLC によって定量的に測定した。インビトロ放出速度を試験し、平均放出速度を時間に対する累積放出から決定した。

10

【0291】

実施例 2 C

インサートの試料を API 含有量についてアッセイした。含有量について試験したインサートを 4 つの細片に切断し、4 つの細片全てをラベル付きのシンチレーションバイアルに入れた。3.0 mL のメタノールをバイアルにピペットで分注し、バイアルをキャビネット下に置いた。本手順を全ての試料について繰り返した。試料バイアルを超音波処理器に入れ、適量の水を添加して試料を 30 分間超音波処理した。各超音波処理間に超音波処理器を冷却しながら、超音波処理をさらに 5 回繰り返した。API が完全に溶解することを確認するために、必要に応じて追加の超音波処理を行える。HPLC を以下のパラメータで実施した：カラム：ZORBAX Eclipse XDB-C18、4.6 × 150 mm、5 ミクロン、移動相 A：水 + 0.1 % リン酸、移動相 B：アセトニトリル + 0.1 % リン酸、グラジエント法、停止時間 30 分、UV：214 nm。

20

【0292】

実施例 2 D

試料インサートの侵食を評価した。5 mL のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を入れた 10 mL のガラスバイアル中に試料インサートを入れ、バイアルを攪拌することなく 37 °C でインキュベートした。バイアル中の PBS を目的の期間中毎日、24 時間ごとに 1 回交換した。期間の終了時に、試料をバイアルから取り出し、計量して写真を撮影した。

30

【0293】

140 °C で 4 時間硬化させた、コーティングした 4.5 % PVA 製剤 (製剤 A と称する) の薬物放出速度曲線を、図 4 A (累積薬物放出 %) 及び 4 B (累積薬物放出 (µg)) に示す。コーティングしていない製剤 A インサートの薬物放出速度曲線を図 6 に示す。溶解培地中に 314 日間及び 447 日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤 A インサートの写真を図 5 に示す。比較のために、447 日の写真に無傷のインサートを含んでいる。溶解培地中に 287 日間及び 352 日間浸漬した後に撮影した、コーティングしていない侵食された製剤 A インサートの写真を図 7 に示す。比較のために、352 日の写真に無傷のインサートを含んでいる。

40

【0294】

140 °C で 30 分硬化させた、コーティングした 4.5 % PVA 製剤 (製剤 B と称する) の薬物放出速度曲線を、図 8 (累積薬物放出 %) 及び 8 B (累積薬物放出 (µg)) に示す。溶解培地中に 59 日間、88 日間及び 155 日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤 B インサートの写真を図 9 に示す。

【0295】

未硬化のコーティングした 4.5 % PVA 製剤 (製剤 C と称する) の薬物放出速度曲線を図 10 に示す。溶解培地中に 37 °C で 98 日間、次いで室温で 113 日間浸漬した後に

50

撮影した、侵食された製剤 C インサートの異なる試料を各々が示す 2 つの写真を図 1 1 に示す。

【0296】

製剤 A、B 及び C の薬物放出曲線の比較を図 1 2 に示す。

【0297】

製剤 A は、製剤 B 及び C よりもゆっくりと薬物を放出し、よりゆっくりと侵食される。製剤 C は、製剤 A 及び B よりもより迅速に薬物を放出し、より迅速に侵食される。

【0298】

実施例 3

2 つ以上のグレードの PVA を含むインサートを、以下の表のパラメータに従って作製した：

【表 5】

表 4					
コア PVA 溶液	4.5% 78K/ 98%	4.5% 78K/9 8%	4.5% 78K/9 8%	4.5%溶液 78K/98% 及び125K/ 88%の9:1 混合物	4.5%溶液 78K/98% 及び125K/ 88%の9:1 混合物
被膜 PVA 溶液	被膜: 4.5% の78K/ 88%	被膜1: 4.5%の 78K/9 8% 被膜2~ 4:4. 5%の78 K/88%	被膜:4. 5%の12 5K/8 8%	被膜:4.5% の78K/9 8%	被膜:4.5% の125K/8 8%
硬化	各製剤の試料を140℃/30分で硬化した 各製剤の試料を140℃/1時間で硬化した 各製剤の試料を140℃/4時間で硬化した				

【0299】

ボロラニブを PVA 水溶液と、ボロラニブ：PVA 溶液の 1：1 w/w 比で混合することによってペーストを形成し、インサートを製造した。次いで、混合物を 21 ゲージの分注チップから押し出して、およそ 4～5 インチ長のロッドを形成し、室温で乾燥させた。押出ロッドを、上の表に記載した通りに硬化した。

【0300】

押出物を PVA 水溶液中にディップコーティングして室温で乾燥させた。2 つ以上の被膜を有するインサートの場合、コーティングプロセスは、押出物を PVA 溶液中に浸漬し、第 1 層間で 5 分間の室温乾燥を行い、次いで少なくとも 10 分間の乾燥時間を経てから浸漬し、最終層／被膜を形成することを含んだ。

【0301】

最終被膜後、コーティングしたロッドを、上の表に記載した条件に従って硬化した。周囲温度まで冷却した後、コーティングしたロッドを、カミソリ刃を使用して 8 mm 長のインサートに切断した。

【0302】

API 放出を、実施例 2 B に記載した方法に従って測定した。

【0303】

API 含有量を、実施例 2 C に記載した方法に従って測定した。

【0304】

インサートの侵食を、実施例 2 D に記載した方法に従って評価した。

【0305】

2 つ以上のグレードの PVA を含むインサートを、以下の表のパラメータに従って作製する：

【表 6】

表 5					
コア PVA 溶液	4. 0 % 7 8 K / 9 9 + %	4. 5 % 7 8 K / 9 9 + %	4. 0 % 8 9 K ~ 9 8 K の 9 9 + %	4. 0 % 溶液 7 8 K / 9 8 % 及び 1 2 5 K / 8 8 % の 9 : 1 混合物	4. 0 % 溶液 7 8 K / 9 8 % 及び 1 2 5 K / 8 8 % の 9 : 1 混合物
被膜 PVA 溶液	被膜 : 4. 5 % の 7 8 K / 8 8 %	被膜 : 4. 5 % の 7 8 K / 8 8 %	被膜 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 %	被膜 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 %	被膜 : 4. 5 % の 1 2 5 K / 8 8 %
硬化	各製剤の試料を 1 4 0 °C / 3 0 分で硬化した 各製剤の試料を 1 4 0 °C / 1 時間で硬化した 各製剤の試料を 1 4 0 °C / 4 時間で硬化した				

10

20

【表 7】

表 6					
コア PVA 溶液	4. 5 % 7 8 K / 9 8 %	4. 5 % 7 8 K / 9 9 + %	4. 5 % 7 8 K / 8 8 %	4. 5 % 溶液 7 8 K / 9 8 % 及び 1 2 5 K / 8 8 % の 9 : 1 混合物	4. 5 % 溶液 7 8 K / 9 8 % 及び 1 2 5 K / 8 8 % の 9 : 1 混合物
被膜 PVA 溶液	被膜 1 : 5. 0 % の 6 0 0 0 / 8 0 %	被膜 1 ~ 3 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 % 被膜 4 : 5. 0 % の 6 0 0 0 / 8 0 %	被膜 1 ~ 5 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 % 被膜 6 : 5. 0 % の 6 0 0 0 / 8 0 %	被膜 1 ~ 2 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 % 被膜 3 : 4. 5 % の 7 8 K / 8 8 %	被膜 1 : 4. 5 % の 1 2 5 K / 8 8 % 被膜 2 : 4. 5 % の 6 0 0 0 / 8 0 %
硬化	各製剤の試料を 1 4 0 °C / 3 0 分で硬化した 各製剤の試料を 1 4 0 °C / 1 時間で硬化した 各製剤の試料を 1 4 0 °C / 4 時間で硬化した				

30

40

【0306】

ボロラニブを PVA 水溶液と、ボロラニブ : PVA 溶液の 1 : 1 w / w 比で混合することによってペーストを形成し、インサートを製造する。次いで、混合物を 21 ゲージの分注チップから押し出し、およそ 4 ~ 5 インチ長のロッドを形成して室温で乾燥させる。押出ロッドを、上の表に記載した通りに硬化させる。

【0307】

押出物を PVA 水溶液中にディップコーティングして室温で乾燥させる。2 つ以上の被膜を有するインサートの場合、コーティングプロセスは、押出物を PVA 溶液中に浸漬し、第 1 層間で 5 分間の室温乾燥を行い、次いで少なくとも 10 分間の乾燥時間を経てから浸漬し、最終層 / 被膜を形成することを含む。

50

【0308】

最終被膜後、コーティングしたロッドを、上の表に記載した条件に従って硬化させる。
周囲温度まで冷却した後、コーティングしたロッドを、カミソリ刃を使用して8mm長の
インサートに切断する。

【0309】

API放出を、実施例2Bに記載した方法に従って測定する。

【0310】

API含有量を、実施例2Cに記載した方法に従って測定する。

【0311】

インサートの侵食を、実施例2Dに記載した方法に従って評価する。

【0312】

実施例4

以下の表のパラメータに従ってインサートを作製する：

【表8】

表7										
API	ボロラニブ									
API : PVA	1 : 1 w/w									
コア PVA溶 液	2, 5%	2, 5%	2, 5%	2, 5%	3%	3%	3%	3%	5%	5%
被膜 PVA溶 液	4, 5%	4, 5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
被膜 数	2~4	2~4	1~4	1~4	0~ 4	0~4	0~ 4	0~ 4	1~ 4	0~ 4
硬化	14 0℃で 2時間 のコー ティン グ後	14 0℃で 4時間 のコー ティン グ後	14 0℃で 4時間 のコー ティン グ後	14 0℃で 4時間 のコー ティン グ前	15 0℃ で3 0分 のコー ーテ ィン グ後	14 0℃で 2時間 のコー ティン グ後	14 0℃ で3 時間 のコー ーテ ィン グ後	14 0℃ で4 時間 のコー ーテ ィン グ後	15 0℃ で3 0分 のコー ーテ ィン グ後	14 0℃ で2 時間 のコー ーテ ィン グ後

【表 9】

表 8										
A P I	ポロラニブ									
A P I : P V A	1 : 1 w / w									
コア P V A 溶 液	5 %	5 %	4 %	4 %	4 %	5 %	5 %	8 %	1 0 %	1 2 %
被膜 P V A 溶 液	6 %	6 %	8 %	8 %	1 0 %	8 %	8 %	4 . 5 %	4 %	4 %
被膜 数	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	0 ~ 4	0 ~ 4	0 ~ 4
硬化	1 4 0℃で 2時間 のコー ティング グ後	1 4 0℃で 4時間 のコー ティング グ後	1 4 0℃で 4時間 のコー ティング グ後	1 4 0℃で 4時間 のコー ティング グ前	1 4 0℃ で3 0分 のコー ーテ ィン グ後	1 4 0℃で 2時間 のコー ティング グ後	1 4 0℃ で3 時間 のコー ーテ ィン グ前	1 4 0℃ で2 時間 のコー ーテ ィン グ後	1 4 0℃ で3 0分 のコー ーテ ィン グ後	1 4 0℃ で2 時間 のコー ーテ ィン グ後

【0313】

A P I を、表に明記した A P I : P V A 溶液比で P V A 水溶液と混合して、ペーストを形成する。ペーストを、20 ~ 23 のゲージを有する分注チップによって押し出し、およそ 4 ~ 5 インチ長のロッドを形成して室温で乾燥させる。押出ロッドを、上の表に記載した通りにコーティング前またはコーティング後に硬化させる。

【0314】

押出物を P V A 水溶液中にディップコーティングする。コーティングプロセスは、押出物を P V A 溶液中に浸漬し、第 1 層間で 5 分間の室温乾燥を行い、次いで少なくとも 10 分間の乾燥時間を経てから浸漬し、最終層／被膜を形成することを含む。最終被膜後、コーティングしたロッドを上を表に従って硬化したか、または室温で 24 時間乾燥させたかのいずれかを行った。

【0315】

コーティングしたロッドを、カミソリ刃を使用して 2 mm、3 . 5 mm、5 mm または 6 mm 長のインサートに切断する。

【0316】

A P I 放出を、実施例 2 B に記載した方法に従って測定する。

【0317】

A P I 含有量を、実施例 2 C に記載した方法に従って測定する。

【0318】

インサートの侵食を、実施例 2 D に記載した方法に従って評価する。

【0319】

実施例 5 A－薬物動態試験

硝子体内薬物動態試験を雄のダッチベルテッドウサギで実施した。本試験の目的は、1 日目の両側硝子体内注射後の、ボロラニブインサートの血漿及び眼組織薬物動態を特徴付けることであった。動物を硝子体内インサートの配置後から最長 24 か月まで評価した。

【0320】

以下の表は、群割り当て用量レベル及び治療について記載する。

【表 10】

表 9		
群	治療	
	OD (右眼)	OS (左眼)
群 1 低用量	3 インサート	3 インサート
群 2 高用量	6 インサート	6 インサート

10

20

【0321】

麻酔投与後、少なくとも 6 か月間薬物を放出するように設計した直径 0.37 mm、長さ 3.5 mm のボロラニブインサートを、注射器を使用して 52 匹の雄ダッチベルテッドウサギの各眼内の硝子体内に挿入した。低用量群 (1) には 1 眼あたり 3 つのインサートを投与し、1 眼あたりの総用量を 630 μg とした。高用量群 (2) の動物には、1 眼あたり 6 つのインサートを 2 回の別個の挿入 (1 挿入あたり 3 つのインサート) で投与し、1 眼あたりの総用量を 1,260 μg とした。

【0322】

計画した各犠牲時点前に、耳翼辺縁静脈の穿刺を介して、1 群あたり 2 匹の標的動物から 1 つの全血試料を採取した。試料を、ボロラニブ及びその代謝産物のレベルについて試験した。1 日目の 6、12、24 時間及び 48 時間で、7 及び 14 日目、ならびに 1、2、4、6、8、16 及び 24 か月目に 1 群あたり 2 匹の動物を安楽死させた。眼組織の薬物分布を分析するために両眼から硝子体液及び眼組織を採取してインサートを採取し、組織分布評価のために肝臓及び腎臓の試料を採取した。

30

【0323】

結果：定常状態で、ボロラニブの硝子体レベルは、630 μg の低用量で 56 ng/mL、1,260 μg の高用量で 97 ng/mL であった (およそ用量比例)。網膜/脈絡膜レベルは、49 ng/g 及び 89 ng/g であった。最初の 90 日間に薬物放出のバースト期間があり、続いて定常状態が生じた。定常状態には 105 日目までに到達した。硝子体及び網膜/脈絡膜中の最大実測濃度は、ほぼ用量に比例すると思われる。99 日後、血漿レベルでは明らかな変化は見られなかった。180 日目まで、630 μg 用量では硝子体 C_{max} は 232 ng/mL、 T_{max} は 336 時間、 AUC_{last} は 315.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。180 日目まで、1260 μg 用量では硝子体 C_{max} は 1697 ng/mL、 T_{max} は 720 時間、 AUC_{last} は 1583.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

40

【0324】

図 13 A は、様々な時点で摘出し、インサート内に残存するボロラニブの量を決定するためにアッセイしたインサートの、インサート内に残存する薬物の平均量対時間を示す。図 13 B は、摘出したインサートの放出薬物の累積パーセント対時間を示す。

【0325】

50

実施例 5 B－薬物動態試験

別の硝子体内薬物動態試験をダッチベルテッドウサギで実施した。本試験の目的は、ウサギ眼内における両側硝子体内注射後の、ボロラニブインサートの血漿及び眼薬物動態を評価することであった。動物を硝子体内インサートの配置後から最長 12 か月まで評価した。

【0326】

ダッチベルテッドウサギの各眼内に、ボロラニブインサートを硝子体内注射によって投与した。群 1 の眼には $643\text{ }\mu\text{g}$ のボロラニブを含有する 1 つのインサートを投与し、群 2 の眼には合計 $900\text{ }\mu\text{g}$ を含有する 2 つのインサートを投与した。血液試料を 2、7、14、及び 28 日目に採取し、次いで 2～12 か月目に月に 1 回採取した。インサートを 2、7、及び 14 日目に回収し、次いで、1、2、4、6、8、10、及び 12 か月目に回収した。残留ボロラニブレベルを、高速液体クロマトグラフィーを使用して全ての外植片において決定した。ボロラニブ放出速度を、外植片における残留レベルに基づいて推定した。血漿及び眼組織を分離し、液体クロマトグラフィー質量分析を使用して、ボロラニブ及びその代謝産物を分析した。

10

【0327】

結果：インサートは、群 1 では 8.1% ／月、群 2 では 7.8% ／月の平均速度で 12 か月を通してボロラニブを放出した。放出プロファイルは 8 か月を通してほぼ 0 次動態を示し、これは毎日マイクログラムレベルの均一な薬物放出を実証し、標的眼組織（脈絡膜及び網膜）中の濃度は VEGFR2 の IC50 を上回っていた。8 か月を超えると放出速度は急速に低下し、10 か月までに IC50 未満 ($<10\text{ ng/mL}$) の標的眼組織レベルをもたらした。ボロラニブの曝露順位は、脈絡膜＝網膜＝硝子体＞房水＞血漿であった。眼組織及び血漿中の平均ボロラニブ濃度は、8 か月～10 か月目の間に $85\%\sim99\%$ 低下した。

20

【0328】

ボロラニブインサートは、ウサギ眼内で 8 か月までボロラニブの持続的かつ均一な 0 次放出を実証し、続いて 10 か月までに急速に低下した。ボロラニブインサートは、wAMD 及び糖尿病性網膜症の第 2 相臨床試験において試験中であり、糖尿病性黄斑浮腫での試験が計画されている。

【0329】

実施例 6－毒性及び薬物動態試験

インサートの 18 か月間の硝子体内毒性試験もまた、80 匹のダッチベルテッドウサギ（雄 40 匹及び雌 40 匹）で実施した。硝子体内インサートを配置してから 6～18 か月間、動物を評価した。目的は、両側硝子体内注射後のボロラニブインサートの眼毒性、血漿薬物動態及び生分解を特徴付けることであった。

30

【0330】

以下の表は、群割り当て及び用量レベルについて記載する。毒性群では、6 か月及び 18 か月目に動物を犠牲死させた。血漿薬物動態分析のために、血液試料を 1、3、及び 7 日目に、次いで 1、2、3、4、5、6、12、14、16 及び 18 か月目に採取した。

40

【表 1 1】

表 1 0		
群	治療	
	OD (右眼)	OS (左眼)
群 1 対照	2 プラセボインサート	2 プラセボインサート
群 2 低用量	2 インサート	2 インサート
群 3 中用量	3 インサート	3 インサート
群 4 高用量	4 インサート	4 インサート
群 5 最高用量	6 インサート	6 インサート

10

20

【0 3 3 1】

麻酔投与後、少なくとも6か月間薬物を放出するように設計した直径0.37mm、長さ3.5mmのポロラニブインサートを、注射器を使用して各ダッチベルテッドウサギの各眼内の硝子体内に挿入した。プラセボ群(1)の動物には、各眼に2つのプラセボインサートを挿入によって投与した。低用量群(2)の動物には、各眼に2つのインサートを投与した。中用量群(3)の動物には、各眼に3つのインサートを2回の別個の挿入で投与した。高用量群(4)の動物には、各眼に4つのインサートを2回の別個の挿入(2インサート／挿入)で投与した。最高用量群(5)の動物には、各眼に6つのインサートを2回の別個の挿入(3インサート／挿入)で投与した。

30

【0 3 3 2】

計画した各時点で、耳翼辺縁静脈の穿刺によって全血を採取した。試料を臨床病理学及び血漿薬物動態について分析した。動物を上に記載したスケジュールに従って安楽死させた。試験中に犠牲死させたか、または死亡しているのを発見した全ての動物に対して完全な肉眼的剖検を実施した。臓器を計量して組織を採取した。眼組織を組織病理学のためにのみ採取した。

40

【0 3 3 3】

結論：血漿薬物動態及び毒性試験は、硝子体C_{max}及びAUCにおける、それぞれ18か月及び24か月の曝露期間にわたる安全性の証拠を提供する。加えて、試験した時点で、硝子体及び網膜／脈絡膜中のポロラニブレベルは、VEGFRのIC₅₀を有意に上回るまでであった。

【0 3 3 4】

ポロラニブに起因する有害な所見はなく、最大6つのインサートについて有害な所見はなかった。インサートの無毒性量(NOAE_L)を6インサート／眼(1260µg／眼)と決定した。

【0 3 3 5】

最も観察した事象は水晶体の黄変であり、これは用量に関連し、APIの色に起因すると思われる。水晶体の変色と関連する組織病理学的／顕微鏡的所見はなかった。2番目に多く観察した事象は、限局性、点状または線状の水晶体混濁であり、主に挿入回数、及び程度は低いインサート数にも関連していると思われる。

50

【0 3 3 6】

軽度の炎症（＜２＋水性または硝子体細胞）を最初に全群で観察した。全ての炎症細胞は徐々に回復し、３か月までに消失した。炎症について最も多く観察した事象は、プラセボ群（薬物を含まない２つのインサート）で見られた。

【０３３７】

ベースラインからの眼内圧（ＩＯＰ）の変化はなかったが、若干の一過性の変化を観察した。

【０３３８】

ボロラニブ血漿レベルは、低 pg/mL 範囲内であった。

【０３３９】

実施例 ７－安全性及び有効性

ボロラニブインサートの安全性及び有効性を、レーザー誘発性脈絡膜血管新生（CNV）のブタ（ミニブタ）モデルで評価した。本試験の主目的は、ブタにおいてボロラニブインサートを使用した、脈絡膜血管新生（CNV）のレーザー誘発性モデルにおける長期的安全性、ならびに血管透過性及び血管新生の阻害を評価することであった。

【０３４０】

実験計画を以下の表に記載する：

【表 １２】

表 １ １						
群	被験物質 及び用量	量／経路	投与日	CNF レー ザー／投薬 日	実験エンドポイン ト	安楽死
1	アフリベ ルセプト (2mg)	50 μL／眼 I V T	0	OU：CN V レーザー (D O)	・OE：ベースラ イン、レーザー 前、ならびに 7、 14、及び 28 日 目。 ・フルオレセイン 蛍光眼底造影： 7、14、及び 2 8 日目。 ・組織像：可能な 組織学的検査のた めに眼を採取	28 日目
2	低用量	1 インサート ／眼 I V T	－7			
3	高用量	2 インサート ／眼 I V T	－7			
4	プラセボ	2 インサート ／眼 I V T	－7			
5	高用量	2 インサート ／眼 I V T	0	なし	・OE：ベースラ イン、レーザー 前、ならびに 7、 14、28、56 及び 84 日目。 ・ERG：ベース ライン、剖検前 ・組織像：組織学 的検査のために眼 を採取	84 日目
6	プラセボ	2 インサート ／眼 I V T	0			

【０３４１】

レーザー照射の日に、（群 １～４の）動物を倒像検眼鏡によって送達される 810 nm のダイオードレーザーで処置した。およそ 6 つの単一レーザースポットを網膜静脈間に配置した。上記表のスケジュールに従って、両眼にレーザー処置を行った。

【0342】

硝子体内注射の日に動物を麻酔し、眼を無菌で準備した。結膜をコリブリ型ピンセットで優しく掴み、注射（25G注射針）を上縁の2～3mm後方に（扁平部を介して）、水晶体との接触を回避するために針を直接、若干後方側に向けて行った。動物を本手順から正常に回復させた。4～6時間後、ブタに抗生物質点眼液を局所滴下し、次いで用量間を少なくとも6時間空けてさらに2日間、1日2回滴下した。上記表のスケジュールに従って、レーザーCNV誘発直後の0日目またはレーザーCNV誘発7日前のいずれかに動物に投薬した。群5～6の動物にはレーザーCNV手順を施すことなく、0日目に埋め込んだ。

【0343】

馴化中、及び試験中に、動物を死亡率及び罹患率に加えて、全身の健康状態について評価し、特に眼に注意を払った。処置前及び剖検前に体重を測定し、群5及び6の動物を毎月計量した。

【0344】

眼表面形態、前眼部及び後眼部の炎症、白内障形成、ならびに網膜変化を評価するための、細隙灯生体顕微鏡及び倒像検眼鏡を使用した完全な眼検査（OE）（修正Hackett and McDonald）を、実験計画表に示したような時点で獣医眼科医によって実施した。眼検査のための散瞳は、局所1%トロピカミドHCLを使用して行った。

【0345】

フルオレセイン蛍光眼底造影を、実験計画表に示したような時点で麻酔した動物の両眼に行った。

【0346】

全視野網膜電図（ERG）を、ベースライン時及び投薬から3か月後に動物の両眼に実施した（群5～6のみ）。ERG測定日、暗順応後に動物を麻酔した。ERGを、miniganzfeld光刺激装置から最大強度で送達される0.33Hzの短いフラッシュによって誘発した。各動物について20の応答を増幅し、フィルタリングして平均化した。暗順応（0.01カンデラ）、暗順応（3カンデラ）、及び明順応（25カンデラ）測定を含む、ISC EV標準によって規定されるような、標準的なERG測定を動物に施した。

【0347】

実験計画表に示した時点で、最終データの収集後に動物を安楽死させた。組織像を群5～6の眼について評価した。

【0348】

結果：概して、用量関連有効性を見出し、臨床的に観察した毒性はなかった。全ての群（1～4）におけるフルオレセイン蛍光眼底造影分析では、補正総病変蛍光（CTLF）値が7日目～28日目に減少し、アフリベルセプト治療動物ではCTLF値が最も減少し、高用量がそれに続き、残りの群はCTLF値が同様に減少した。ERG b波の振幅は、ERGを受けている両群でベースラインから84日目まで減少したが、これはERG取得の困難さに起因している可能性がある。

【0349】

組織学的検査を受けた眼は若干の炎症を示し、これは高用量インサートを投薬した動物でより重篤であった可能性がある。埋込み手順が、高用量群で観察した炎症の増加に寄与していた可能性がある。

【0350】

アフリベルセプト及びプラセボインサートは予想通りに機能し、アフリベルセプトは、本モデルにおいて正常量の有効性を有し、プラセボインサートは十分に忍容されていた。

【0351】

図14に見られる通り、レーザーCNVの7日前にインサートを投与した群2（中用量）及び群3（高用量）動物の病変は、未治療眼の病変サイズには一度も達しなかった。これは、インサートによって病変が未治療眼で見られるサイズに到達するのを予防したこと

10

20

30

40

50

を示す。図 1 4 は、群 1 ～ 4 の補正総病変蛍光（C T F L）の経時変化パーセンテージを比較する棒グラフである。

【 0 3 5 2 】

結論：

【 0 3 5 3 】

P K 試験中のボロラニブ血漿レベルは、低 p g / m L 範囲内であった。用量関連有効性を見出し、臨床的に観察した毒性はなかった。したがって、本発明のインサートは、持続期間にわたって局所的にボロラニブの安全かつ治療上有効な定常状態レベルを送達できたが、ボロラニブの全身レベルは無視できるレベルでしかなかった。さらに、インサートは十分に生体侵食性である。加えて、インサートは病変の成長に対して予防効果を有すると思われる。

10

【 0 3 5 4 】

実施例 8：ウェット型 A M D を有する対象における、チロシンキナーゼ阻害剤（T K I）眼薬物送達インサートである、E Y P - 1 9 0 1 の第 1 相 D A V I O 多施設共同前向き非盲検用量漸増試験

本発明の眼薬物送達インサートの第 1 相非盲検用量漸増臨床試験が、血管新生（ウェット型）加齢黄斑変性症（A M D）を有する対象の管理における、ボロラニブを含有する眼薬物送達インサートの安全性を評価するために実施されている。6 か月の中間結果が評価及び報告されている。

【 0 3 5 5 】

20

試験開始時に、全員が以前にウェット型 A M D を治療していた 1 7 人の対象を登録した。本試験の対象は、スクリーニング来院の少なくとも 4 か月前から、試験眼のウェット型 A M D を診断されていた。含まれるように、対象は、過去 6 か月及び 2 5 文字（2 0 / 3 2 0 スネレン等価）～ 7 5 文字（2 0 / 3 2 スネレン等価）の B C V A 中に試験眼内で抗 V E G F 製品、例えば、ベバシズマブ（A v a s t i n（登録商標）、G e n e n t e c h）、ラニビズマブ（L u c e n t i s（登録商標）、G e n e n t e c h）、またはアフリベルセプト（E y l e a（登録商標）、R e g e n e r o n）などをこれまでに少なくとも 3 回注入されている必要があった。

【表 1 3】

30

対象のスクリーニング特性（N = 1 7）	
平均年齢、範囲（歳）	7 7 . 4（6 7 ～ 9 4）
女性（n、%）	1 3 / 1 7（7 6 %）
平均 B C V A、範囲（E T D R S 文字）	6 9 文字（3 8 ～ 8 5）
平均 C S T、範囲（ミクロン）	2 9 9 ミクロン（2 0 4 ～ 4 4 1）
登録前のウェット型 A M D 診断までの期間中央値	1 7 か月
登録前の 1 年あたりの抗 V E G F 注入の平均回数	8 . 7 6 回の注入 / 年

40

【 0 3 5 6 】

片側性 w A M D を有する対象では、罹患眼を試験眼として指定し、両側性 w A M D を有する対象では、試験眼は選択 / 除外基準を満たすより重度の罹患眼であって、すなわち、悪化した B C V A を有する眼または等しい場合、治験責任医師によって決定されるような、より重度の罹患眼であると臨床的に判断された眼であった。眼が対称的に影響を受ける場合、試験眼は右眼であった。

【 0 3 5 7 】

スクリーニング及び標準治療の抗 V E G F 注入の 1 週間後、対象に試験薬、すなわち、

50

ボロラニブ及びPVAを含有する眼薬物送達インサートを1回投与した。本試験は、低用量、低中用量、中用量、及び高用量の4つの投薬コホートを含んだ。低用量注射には25ゲージ針を使用し、他の注射には22ゲージ針を使用した。

【表14】

投薬コホート				
対象数	総用量	挿入回数	ボロラニブ μg / インサート	インサート / 挿入数
3	低 440 μg	1	440	1
1	低中 1, 030 μg	1	1, 030	1
8	中 2, 060 μg	1		2
5	高 3, 090 μg	1		3

10

【0358】

医薬品有効成分（ボロラニブ）の放出期間は、少なくとも9か月であると予想される。試験の最初の6か月間は、試験薬の再注入は行わなかった。

20

【0359】

試験0日目の挿入後、対象は試験7、14、28日目、及びその後12か月目まで4週間ごとに来院した。

【0360】

評価は、ETDRSによるBCVA、前眼部／後眼部検査、IOP、フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）、カラー眼底撮影（CFP）、治療下で発現した眼及び眼以外の有害事象（TEAE）、臨床検査評価（血液学、血清化学、凝固、及び尿検査）、バイタルサイン測定（添付の試験手順及び評価のスケジュール（Schedule of Study Procedures and Assessments）の詳細を参照のこと）、スペクトル領域－光干渉断層撮影（SD-OCT）、ならびに装置が利用可能な試験施設では、OCT－血管造影（OCT-A）を含む。

30

【0361】

主要試験評価項目は、臨床検査所見を含む、治療下で発現した眼（試験眼及び僚眼）、ならびに眼以外の有害事象（TEAE）に基づいて安全性を評価し、血管新生（ウェット型）AMD治療のための最大耐量を決定することであり、副次的評価項目は、OCTによって測定したBCVA及びCSTを含む。治験責任医師らはまた、様々な時点での救済治療（補充治療とも称される）を必要としない眼の数、及びEYP-1901投与後に抗VEGF治療負荷が減少する程度を評価している。

【0362】

EYP-1901インサートの硝子体内注射後、以下の基準のうち少なくとも1つが満たされる場合、FDAが承認したウェット型AMDの抗VEGF治療薬または適応外のベバシズマブを、治験責任医師の裁量で投与する場合がある：

40

- ・ベースライン（0日目）からのウェット型AMDによる新たな、もしくは悪化している視力を脅かす出血の存在、または
- ・ベースライン（0日目）からの75 μm 超のCST増加、または
- ・BCVA喪失の原因であると判断される網膜内／網膜下液及び／または出血を伴う、ベースライン（0日目）からのETDRS10文字以上の喪失。

上記基準が満たされない場合でも、治験責任医師は、対象の幸福を最優先として補充薬剤を投与する必要性を依然として決定する場合がある。

【0363】

50

6 か月時点での結論：本試験の 6 か月の中間結果は、ポジティブな安全性データを示し、用量制限毒性（DLT）はなく、眼の重篤な有害事象（SAE）の報告もなく、薬物関連の全身性 SAE も報告されなかった。報告された眼の有害事象の大半は軽度であり、予想されたものであった。眼の全 AE はグレード 2 以下であり、唯一のグレード 3 の AE は薬物関連ではなかった。全用量コホート全体で、対象の 76 % が最大 4 か月まで補充治療不要であり、対象の 53 % が最大 6 か月まで補充治療不要であり、補充治療までの期間中央値は全対象で 6 か月であった。6 か月来院時に、6 か月で -2.5 文字の平均変化を伴う安定した最良矯正視力（BCVA）、及び $-2.7 \mu\text{m}$ の平均変化を伴う中心領域網膜厚（CST）を達成した。1 か月目に対象 17 人のうち 3 人が補充治療を必要としたが、これらの対象は、標準治療の抗 VEGF 療法に対しても同様に最適ではないレスポnder とみなされた。治療負担全体が全コホートにわたって 6 か月時点で 79 % 減少し、対象 17 人のうち 8 人は補充治療不要のままであり、対象 1 人は最大 9 か月まで補充治療不要であった。スクリーニング来院からの BCVA の平均変化を図 15 のグラフに示す。スクリーニング来院からの CST の平均変化を図 16 のグラフに示す。各来院からの補充治療不要率を図 17 のグラフに示す。

10

【0364】

実施例 9：眼の状態の治療を目的とした反復投薬レジメンのシミュレーション

眼の状態の治療を目的とした反復投薬レジメンの効果をシミュレートするために、3つ及び 6 つのインサートからの累積放出を、動物モデルにおいてインビボ（硝子体内）で測定し、インビトロ（試験管）で測定した放出と比較した相関実験を最初の実施した。図 18 A は、3 つのインサート（各 $210 \mu\text{g}$ 、合計 $630 \mu\text{g}$ の薬物）の累積放出を示し、これはインビボデータ（大きな点及び最良適合線）とインビトロデータ（小さな点及び最良適合線）との間の非常に密接な相関関係を実証している。示した通り、両方とも傾き 0.002 を示した。図 18 B は、6 つのインサート（合計 $1260 \mu\text{g}$ の薬物）の累積放出を示し、これはまた、インビボデータ（大きな点及び最良適合線）とインビトロデータ（小さな点及び最良適合線）との間の非常に密接な相関関係を実証している。示した通り、インビトロデータは傾き 0.0018 を有し、インビボデータは傾き 0.0019 を有していた。

20

【0365】

本知見に基づき、次いでインビトロデータを使用して、放出速度をシミュレートできる多数のモデルを生成し、反復投薬の効果を調べた。図 19 A ~ 25 は様々なシミュレーションを示し、これらは様々な間隔での反復投薬が、眼薬物送達インサートから所望の薬物放出速度及び放出量を維持することを実証している。

30

【0366】

図 19 A は、2 つのインサートの負荷用量を用いた、6 か月ごとの製剤 A 反復注入のシミュレーション（インビトロ放出に基づく）である。

【0367】

図 19 B は、2 つのインサートの負荷用量を用いない、6 か月ごとの製剤 A 反復注入のシミュレーション（インビトロ放出に基づく）である。

【0368】

図 20 は、2 つのインサートの負荷用量を用いた、6 か月ごとの製剤 B 4 反復注入のシミュレーション（インビトロ放出に基づく）である。

40

【0369】

図 21 は、6 か月ごとの製剤 E 60 反復注入のシミュレーション（インビトロ放出に基づく）である。

【0370】

図 22 は、T0 での 2 つのインサートによる負荷後の、6 か月ごとの製剤 E 60 反復注入のシミュレーション（インビトロ放出に基づく）である。

【0371】

図 23 は、T0 での 2 つのインサートによる負荷後の、6 か月ごとの製剤 E 4 反復注入

50

のシミュレーション（インビトロ放出に基づく）である。

【0372】

図24は、T0で1つのインサート及び1週目に1つのインサートによる負荷後の、6か月ごとの製剤E4反復注入のシミュレーション（インビトロ放出に基づく）である。

【0373】

図25は、T0で1つのインサート及び2か月で1つのインサートによる負荷後の、6か月ごとの製剤E4反復注入のシミュレーション（インビトロ放出に基づく）である。

【0374】

実施例10 インビボ薬物放出速度及びモデル

試験を雄のダッチベルテッドウサギで実施した。これらの試験の1つの目的は、硝子体内注射後のボロラニブインサートのインビトロ放出速度を特徴付け、本データを利用して、様々な連続投薬レジメンの効果を評価するために使用できるモデルを開発することであった。

【0375】

麻酔の投与後、1インサートあたり210～1030 µgの薬物を含有し、少なくとも6か月間は薬物を放出するように設計した、長さ3.5～8 mmで22～25ゲージの1～6つのボロラニブインサート（製剤A、製剤B及び製剤Cを試験した）を、注射器を使用して雄のダッチベルテッドウサギ眼内の硝子体内に挿入した。

【0376】

動物を群ごとに、1日目～365日目までの様々な時点で安楽死させた。両眼から硝子体液及び眼組織を採取し、インサートを除去した。インサート内のボロラニブの残存量を、実施例2Cに概説したアッセイを使用して評価した。

【0377】

結果：図34は、1つのインビボウサギ試験（製剤B）に関する、時間（日）の関数として残存薬物量（µg）の例示的なプロットを示す。最初に、約450 µgの薬物を各々が含有する、長さ3.5 mmの2つのインサートを各動物の両眼に挿入し、様々な時点に取り出した。図34は、直線適合線とデータ $R^2 = 0.9521$ との間に強い相関関係を示す。本フィッティングから、放出速度をもたらす傾きを、約2.66 µg ボロラニブ／日として算出した。

【0378】

次いで、本インビボデータを使用し、初回負荷用量（0日目）後の様々な時点で、さらなる負荷用量の追加を含むボロラニブ含有眼薬物送達インサートの連続投薬をシミュレートするモデルを生成した。以下の実施例を、2つのインサートの負荷用量（0日目）に基づいて、続いて120日、180日及び240日の時点で挿入される追加の眼薬物送達インサートに基づいて生成した。データを8 mmインサートに対して正規化した。

【0379】

図26Aは、単一の8 mm製剤A外植片（眼から除去されたインプラント）におけるボロラニブの残存量（残留薬物）を、インプラントが摘出された日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。0日目は、インプラントが挿入された日である。

【0380】

図26Bは、単一の8 mm製剤B 30外植片（眼から除去されたインプラント）におけるボロラニブの残存量（残留薬物）を、インプラントが摘出された日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。0日目は、インプラントが挿入された日である。

【0381】

図26Cは、単一の8 mm製剤C外植片（眼から除去されたインプラント）におけるボロラニブの残存量（残留薬物）を、インプラントが摘出された日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。0日目は、インプラントが挿入された日である。

【0382】

図27Aは、単一の8 mm製剤A外植片の経時的な放出速度（µg ボロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

10

20

30

40

50

【0383】

図27Bは、単一の8mm製剤B30外植片の経時的な放出速度（ μg ポロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【0384】

図27Cは、単一の8mm製剤C外植片の経時的な放出速度（ μg ポロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。

【0385】

図28Aは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Aの残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

10

【0386】

図28Bは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤B30の残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【0387】

図28Cは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Cの残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【0388】

図29Aは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤Aの経時的な放出速度（ μg ポロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。放出速度は、累積放出速度として示される。

20

【0389】

図29Bは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤B30の経時的な放出速度（ μg ポロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。放出速度は、累積放出速度として示される。

【0390】

図29Cは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤Cの経時的な放出速度（ μg ポロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。放出速度は、累積放出速度として示される。

30

【0391】

図30Aは、1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Aの残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【0392】

図30Bは、1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤B30の残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

40

【0393】

図30Cは、1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Cの残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【0394】

図31Aは、0日目における1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤Aの経時的な放出速度（ μg ポロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。放出速度は、累積放出速度として示される。

50

【0395】

図31Bは、0日目における1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤B30の経時的な放出速度（ μg ポロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。放出速度は、累積放出速度として示される。

【0396】

図31Cは、0日目における1つのインプラントの負荷用量及び120日ごとに投与される1つのインサートの維持用量について、製剤Cの経時的な放出速度（ μg ポロラニブ／日）をプロットするシミュレーションのグラフである。放出速度は、累積放出速度として示される。

10

【0397】

図32Aは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び180日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Aの残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【0398】

図32Bは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び180日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤B30の残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【0399】

図32Cは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び180日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Cの残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

20

【0400】

図33Aは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び240日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Aの残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

【0401】

図33Bは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び240日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤B30の残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

30

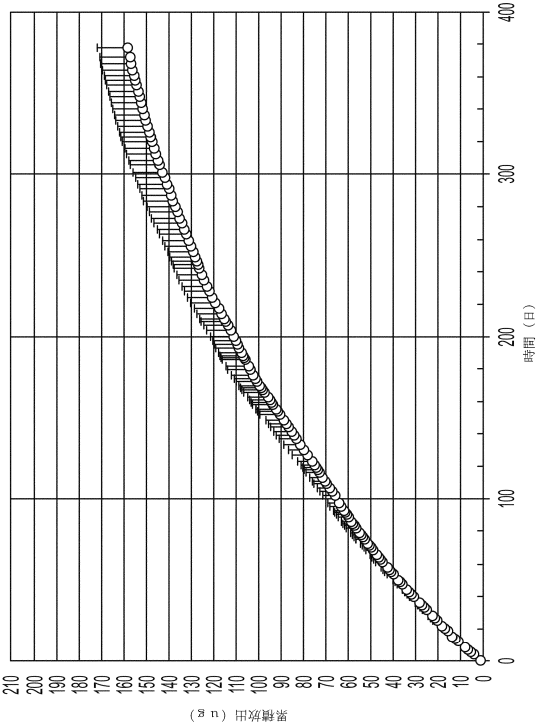
【0402】

図33Cは、0日目における2つのインプラントの負荷用量及び240日ごとに投与される1つのインプラントの維持用量について、製剤Cの残留ポロラニブを、インプラントが摘出される日に対してプロットするシミュレーションのグラフである。

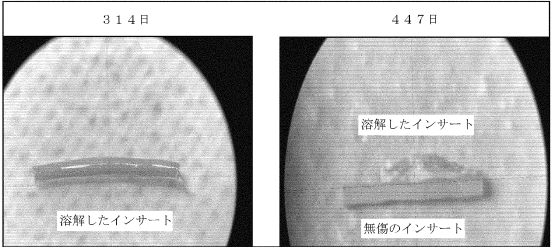
40

50

【図 4 B】



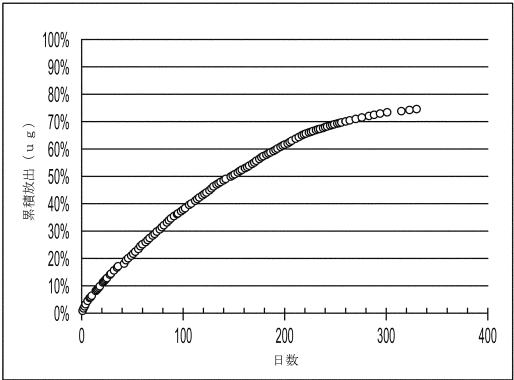
【図 5】



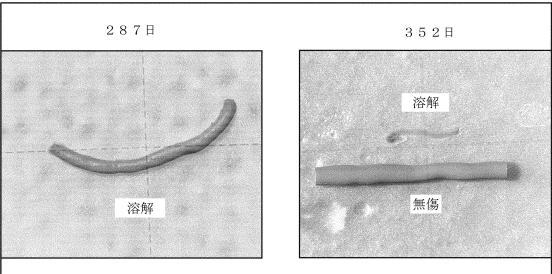
10

20

【図 6】



【図 7】

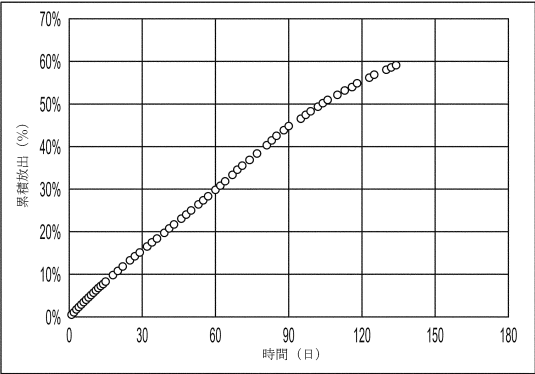


30

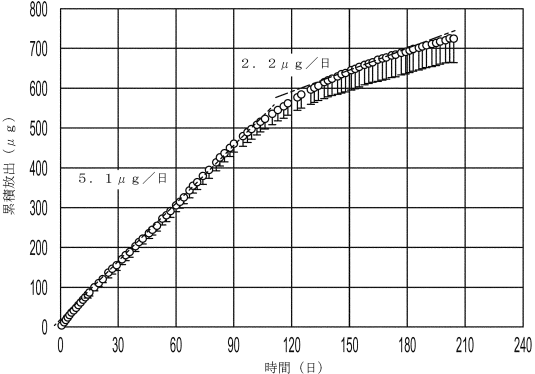
40

50

【図 8 A】



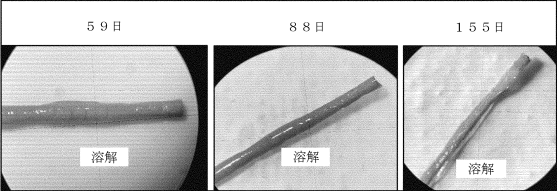
【図 8 B】



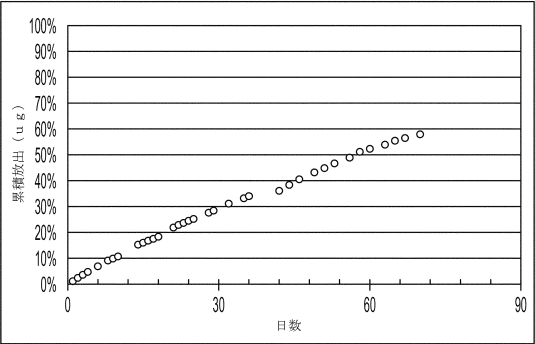
10

20

【図 9】



【図 10】

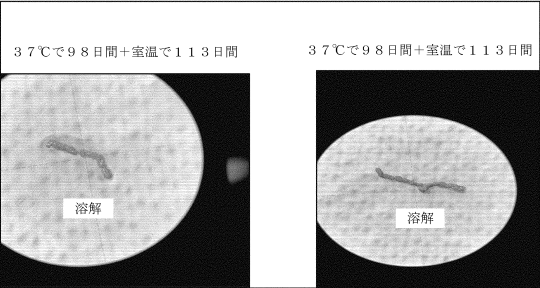


30

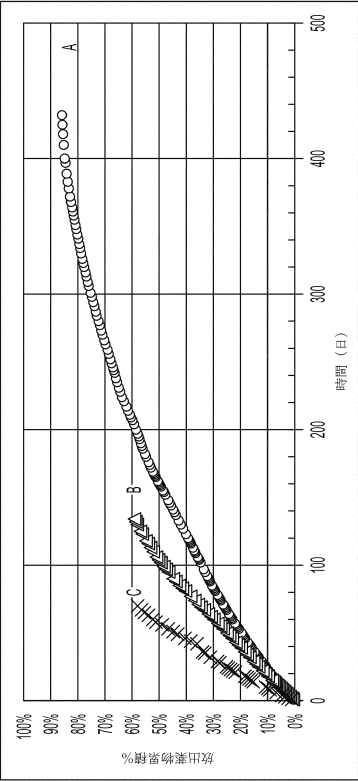
40

50

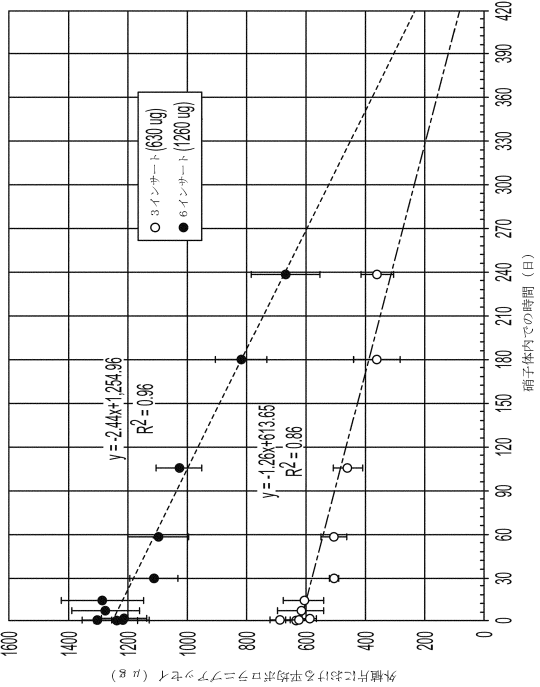
【図 1 1】



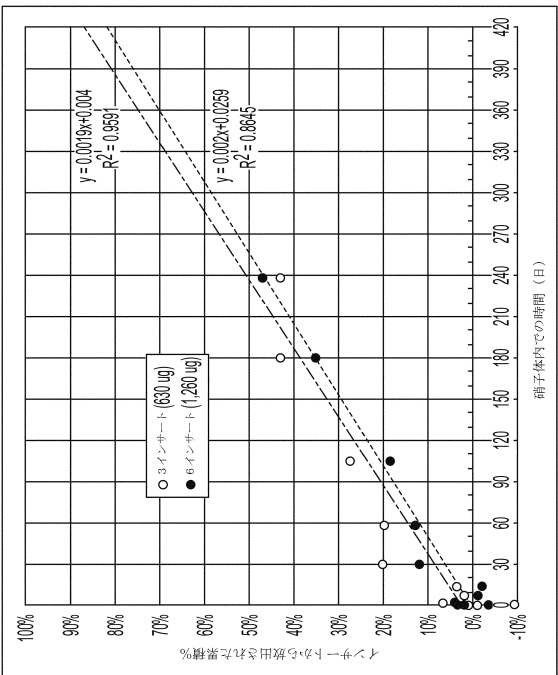
【図 1 2】



【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



10

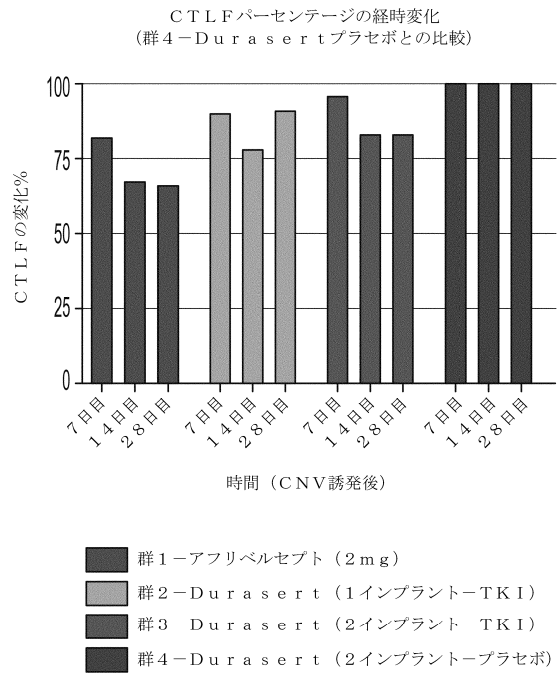
20

30

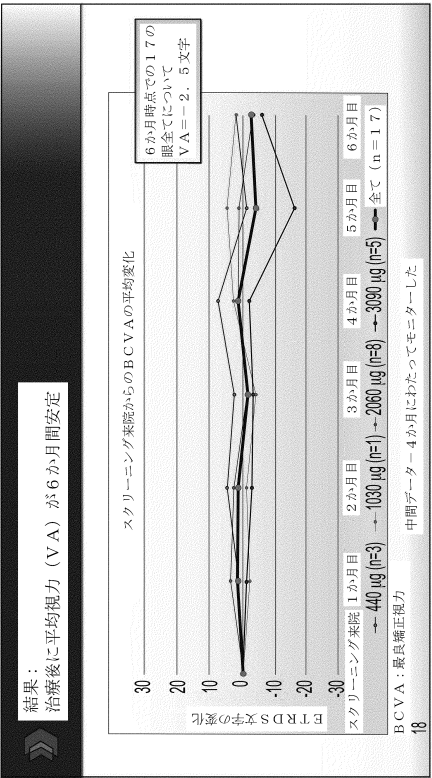
40

50

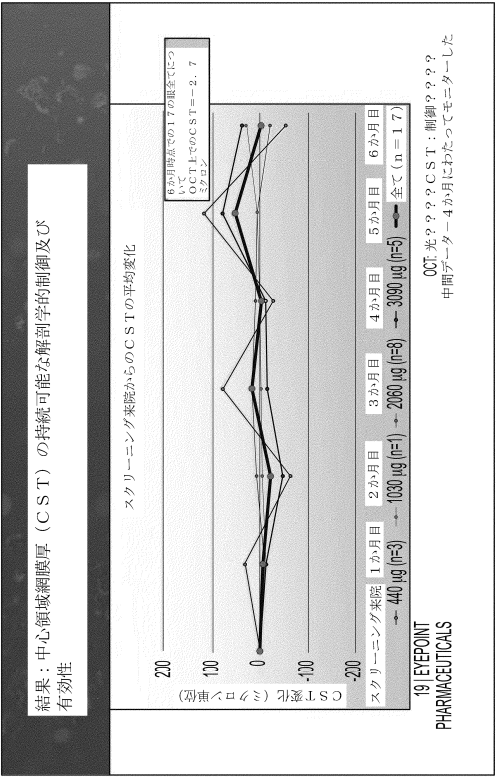
【図 1 4】



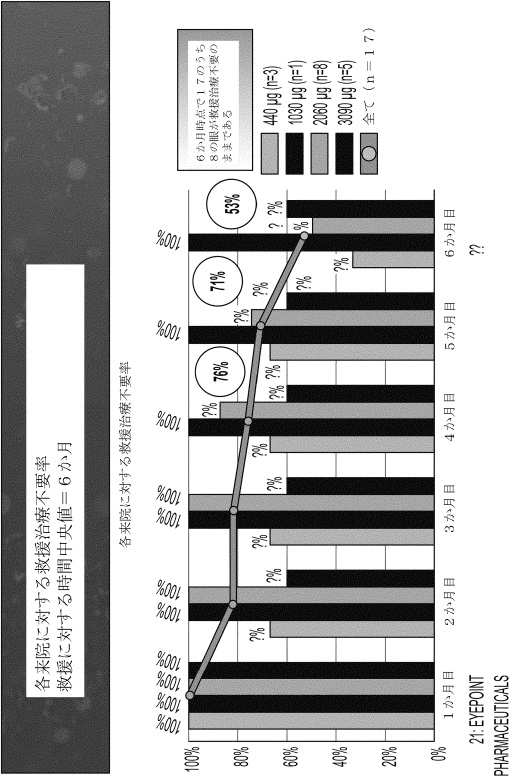
【図 1 5】



【図 1 6】



【図 1 7】



10

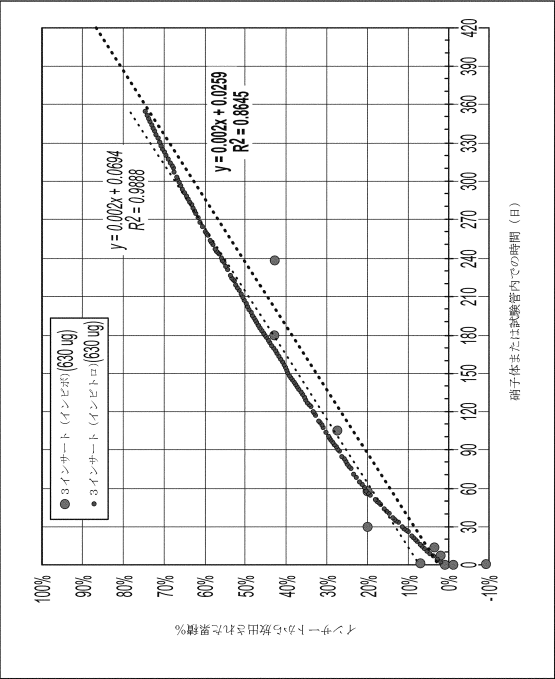
20

30

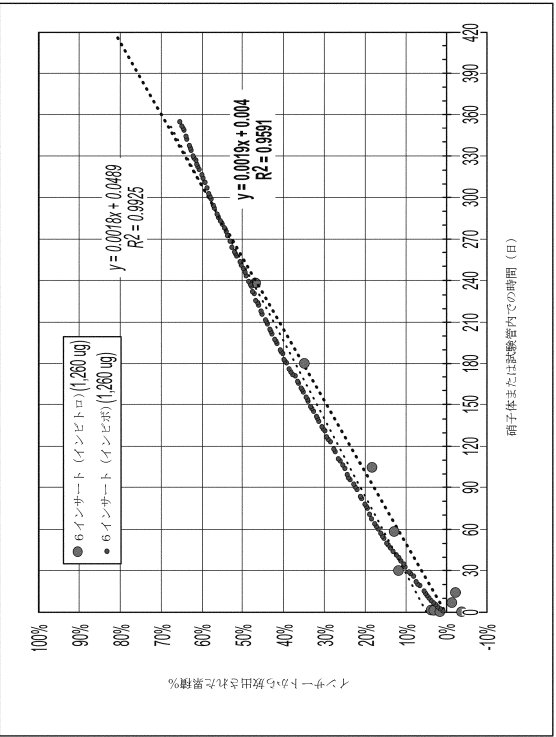
40

50

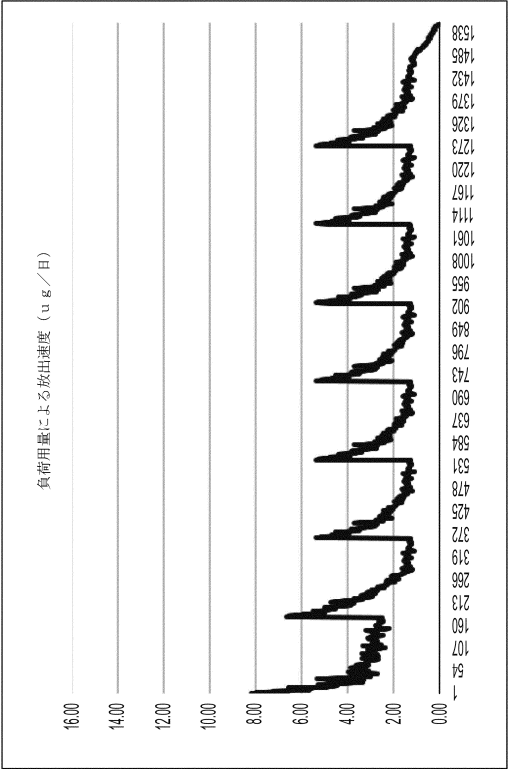
【図 1 8 A】



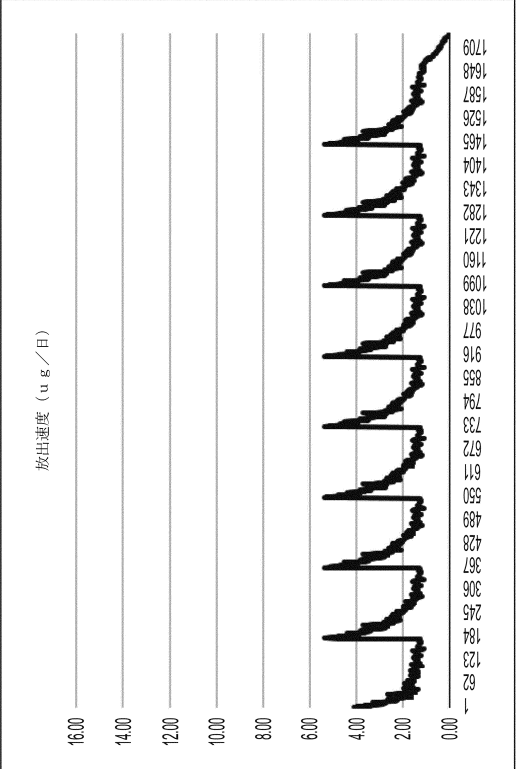
【図 1 8 B】



【図 1 9 A】



【図 1 9 B】



10

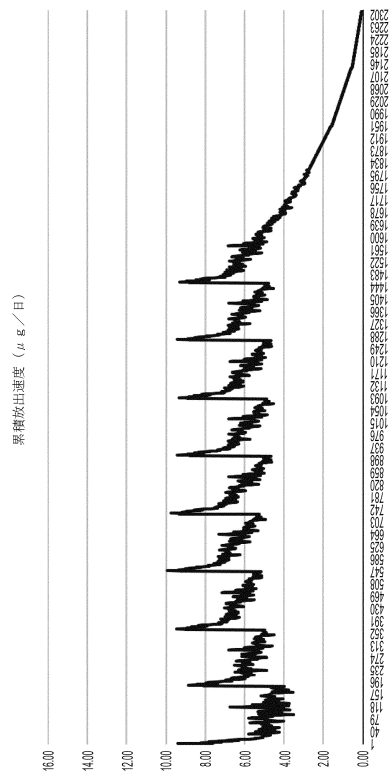
20

30

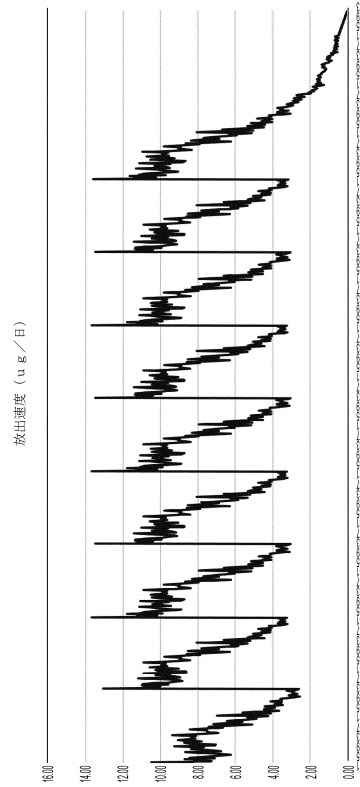
40

50

【図 20】



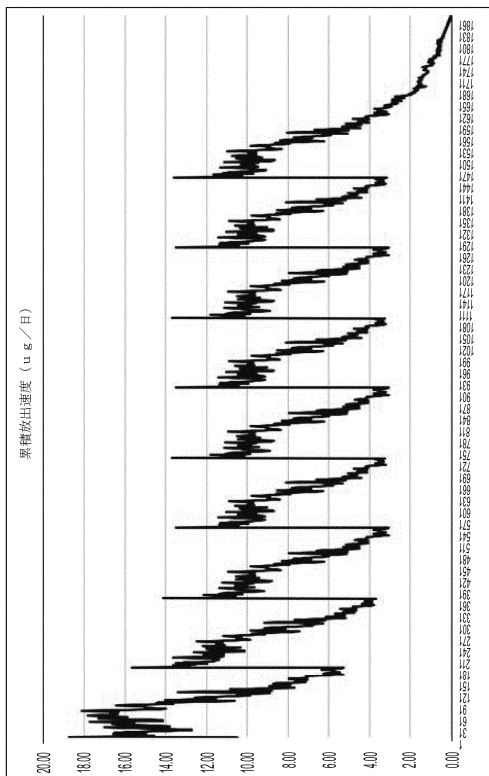
【図 21】



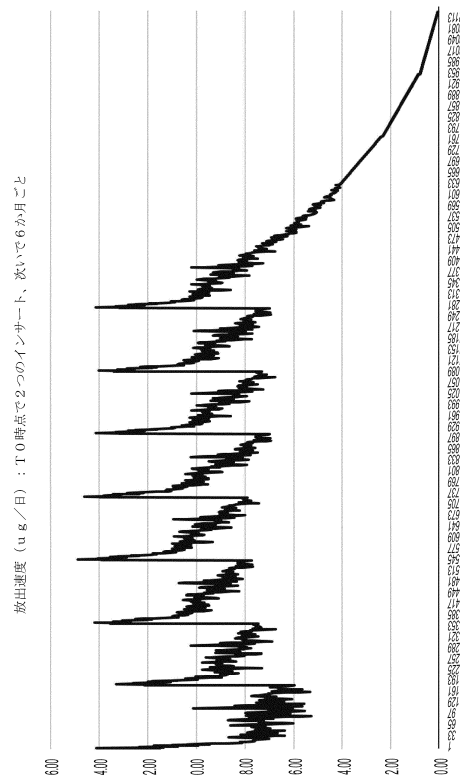
10

20

【図 22】



【図 23】

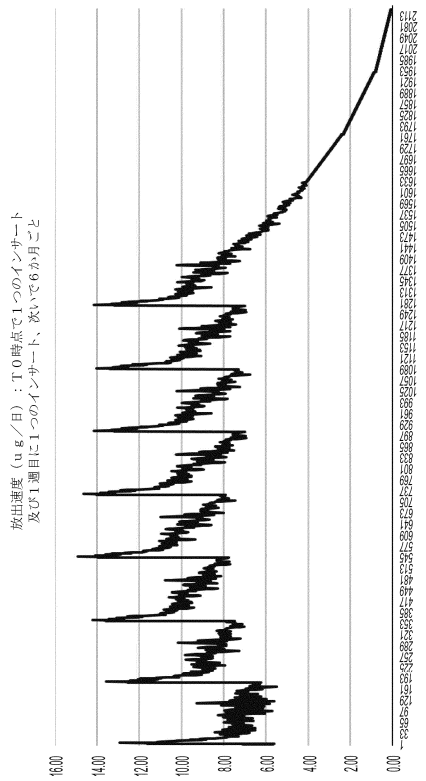


30

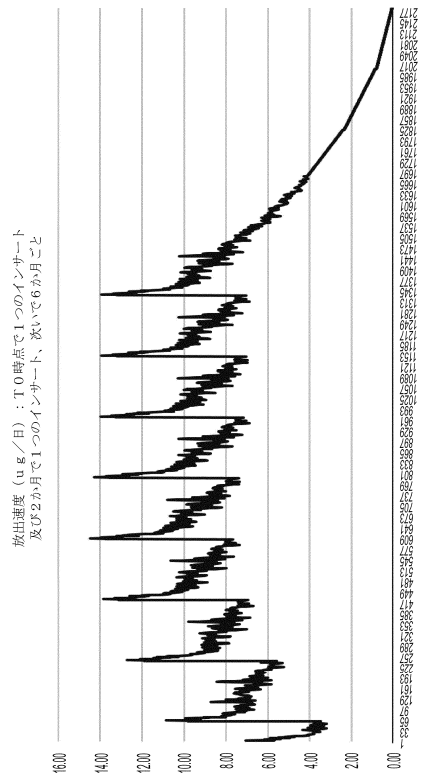
40

50

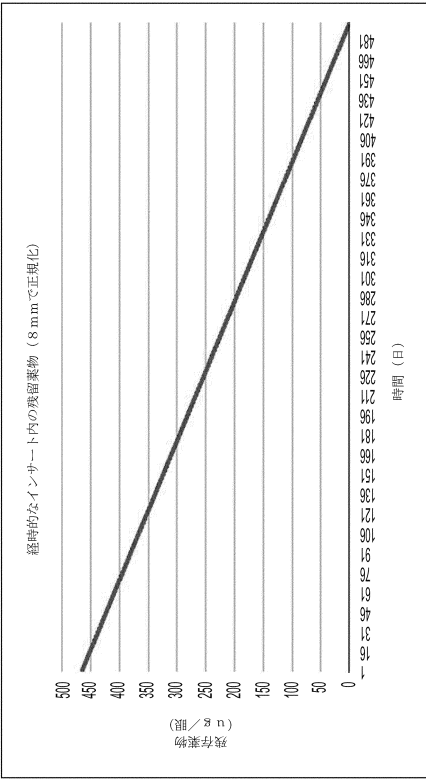
【図 2 4】



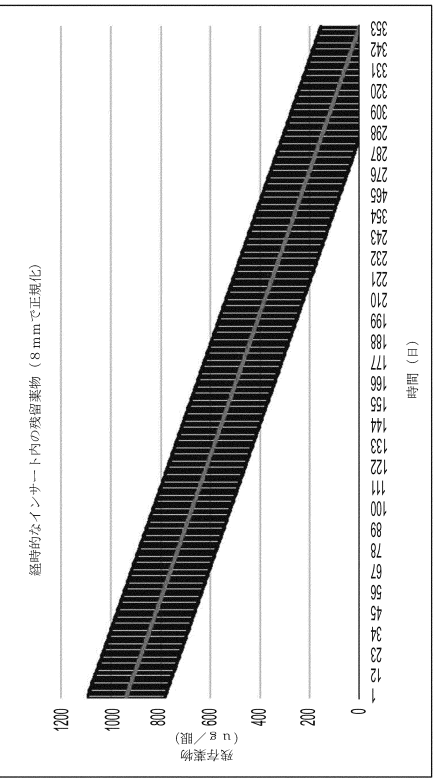
【図 2 5】



【図 2 6 A】



【図 2 6 B】



10

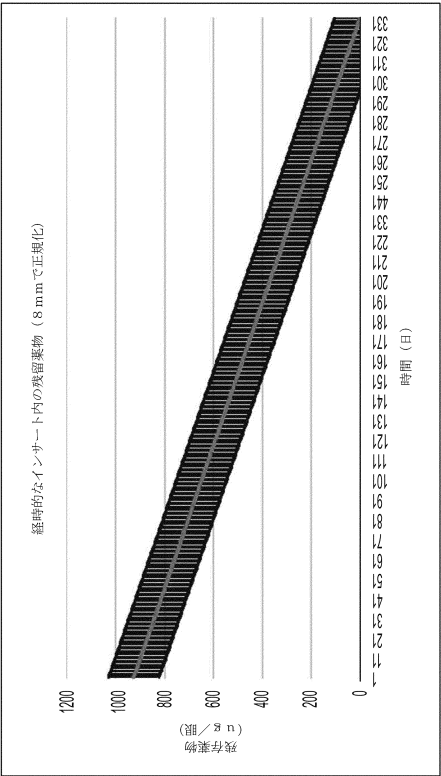
20

30

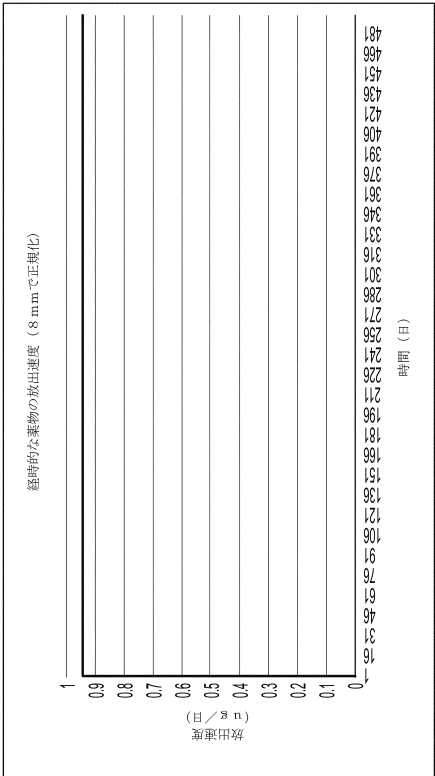
40

50

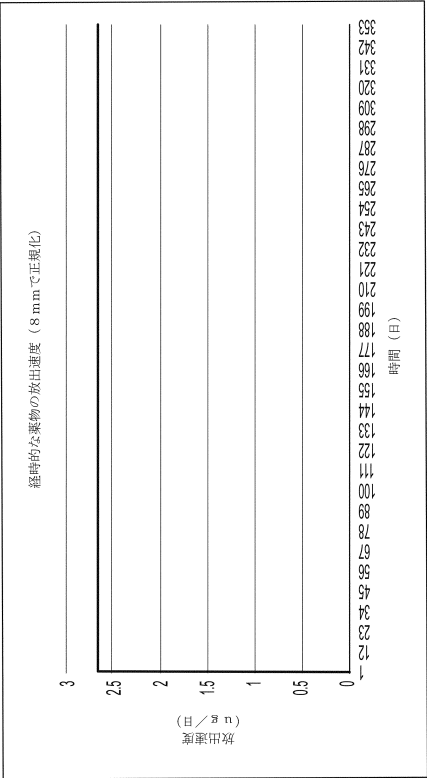
【図 2 6 C】



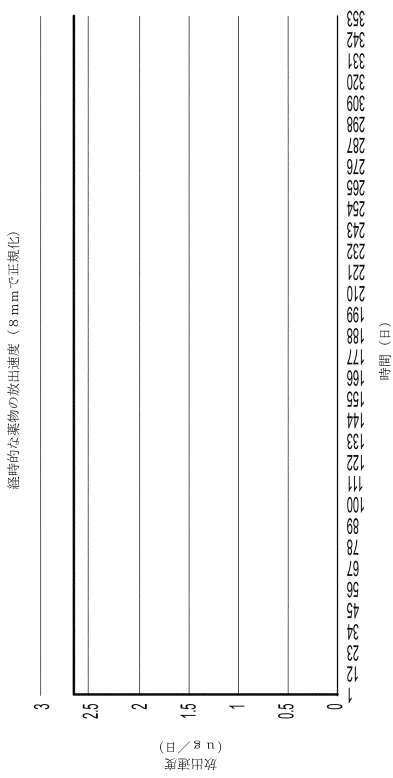
【図 2 7 A】



【図 2 7 B】



【図 2 7 C】



10

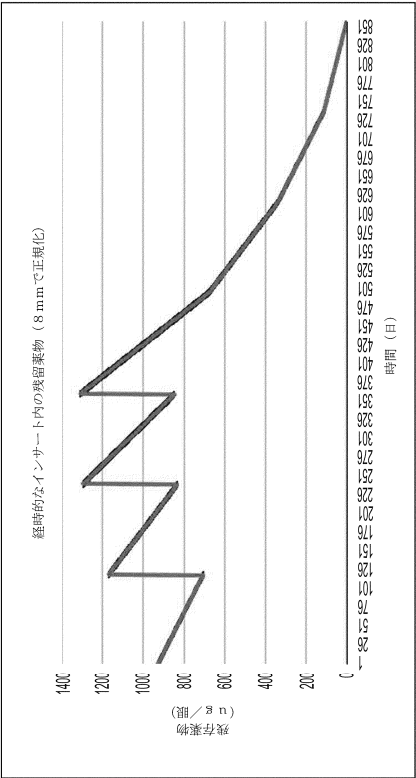
20

30

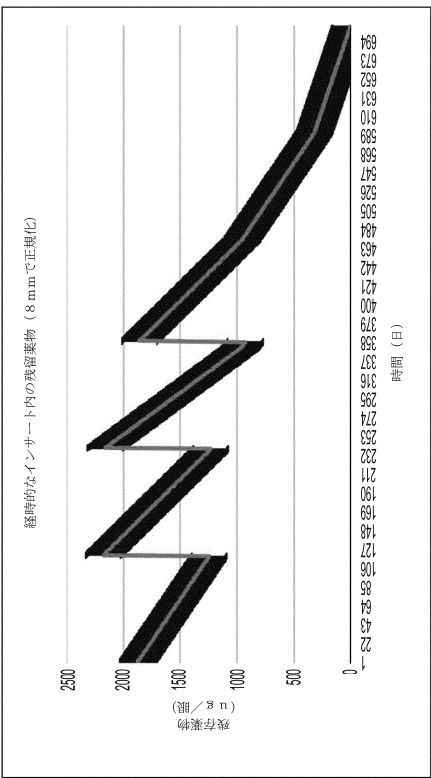
40

50

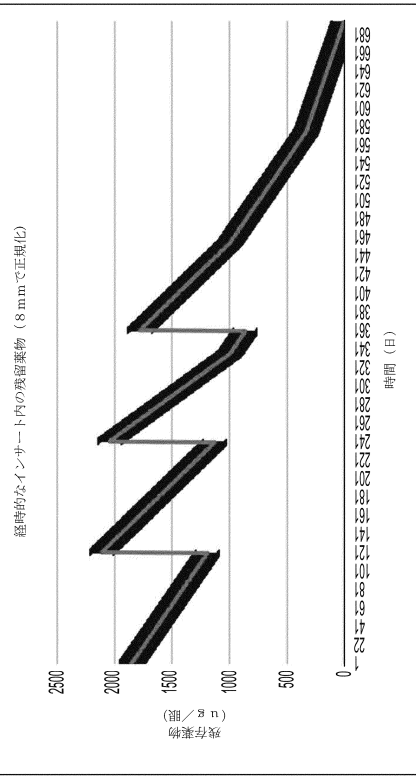
【図 2 8 A】



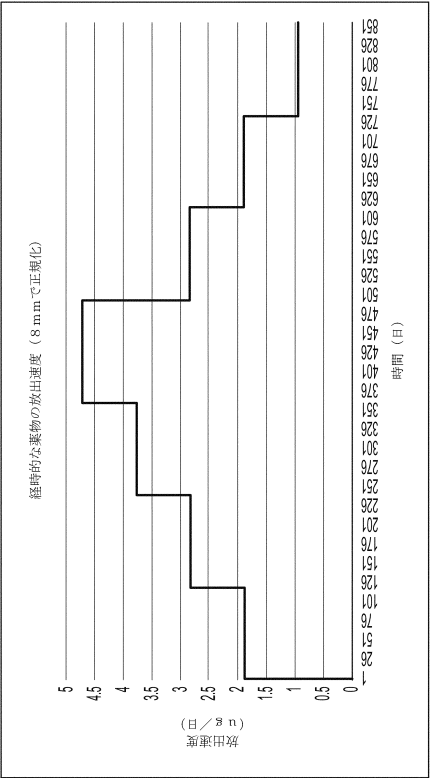
【図 2 8 B】



【図 2 8 C】



【図 2 9 A】



10

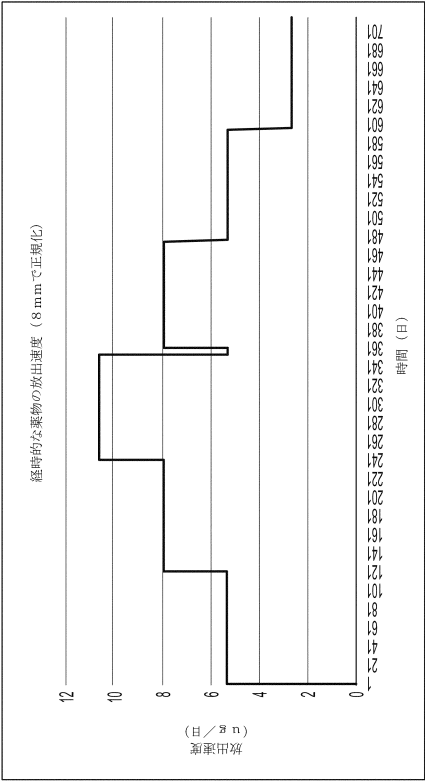
20

30

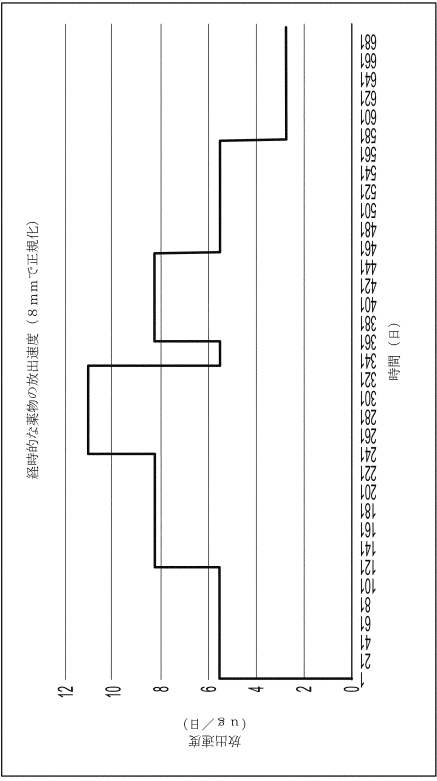
40

50

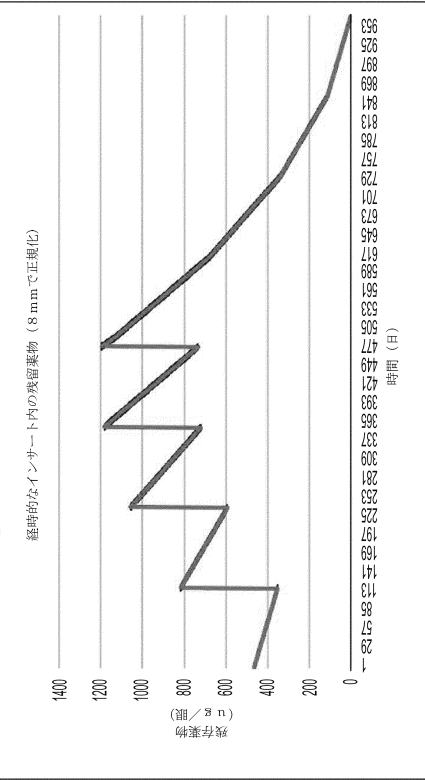
【図 2 9 B】



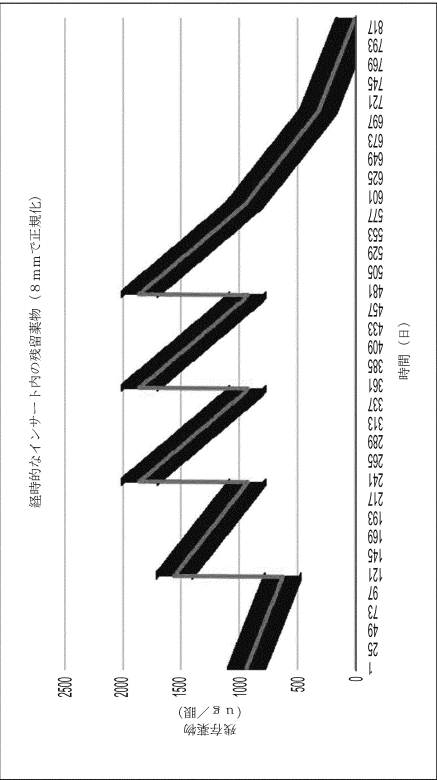
【図 2 9 C】



【図 3 0 A】



【図 3 0 B】



10

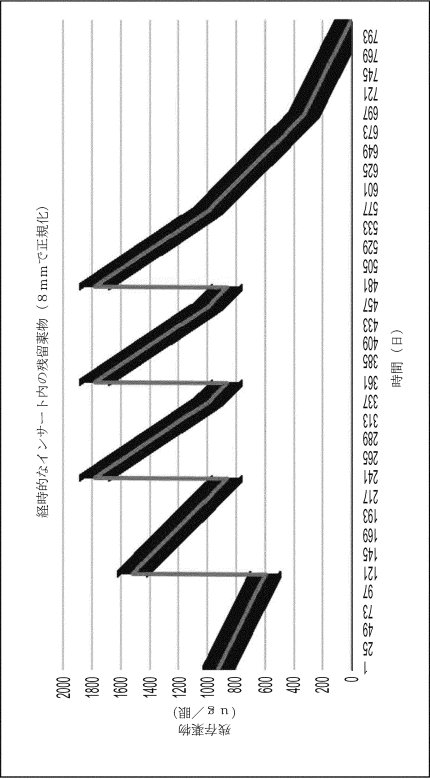
20

30

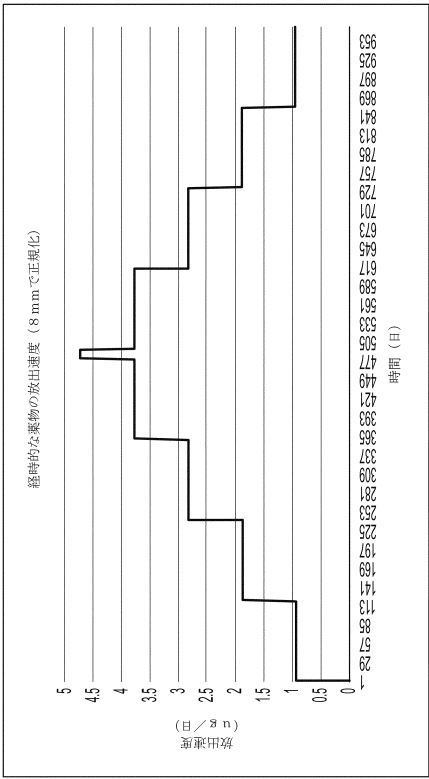
40

50

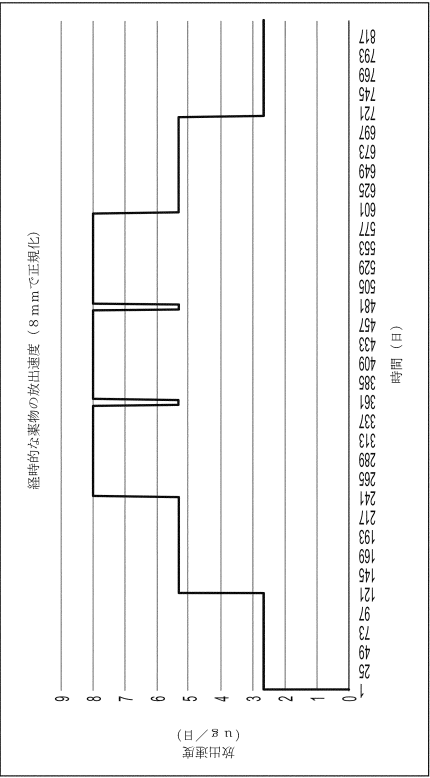
【図 3 0 C】



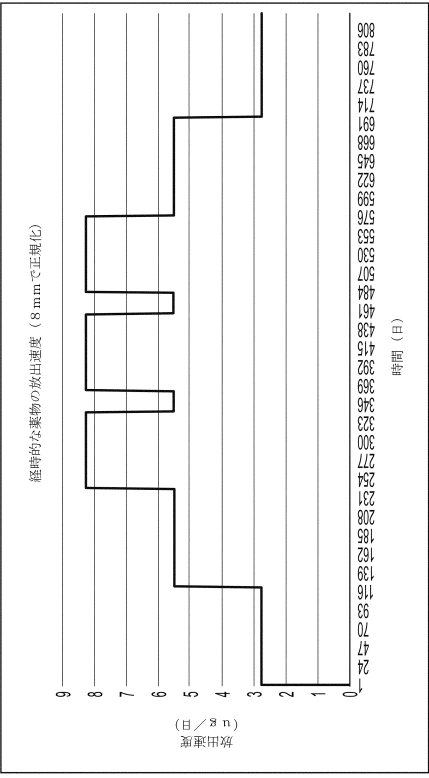
【図 3 1 A】



【図 3 1 B】



【図 3 1 C】



10

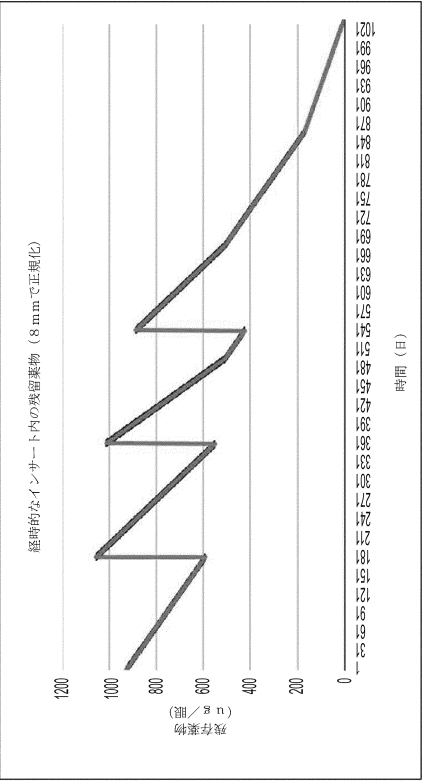
20

30

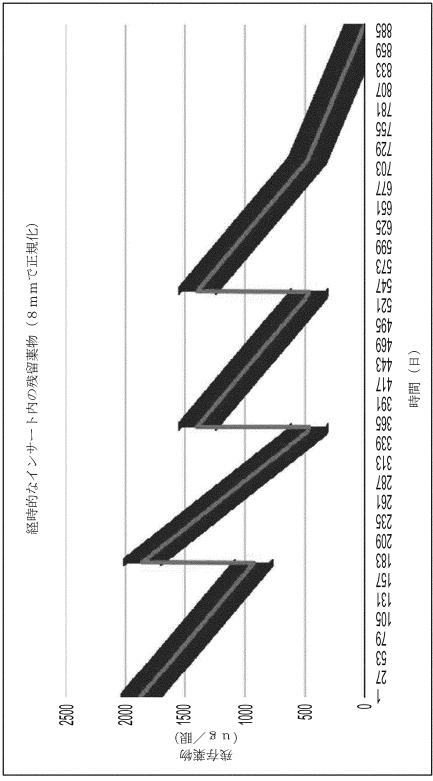
40

50

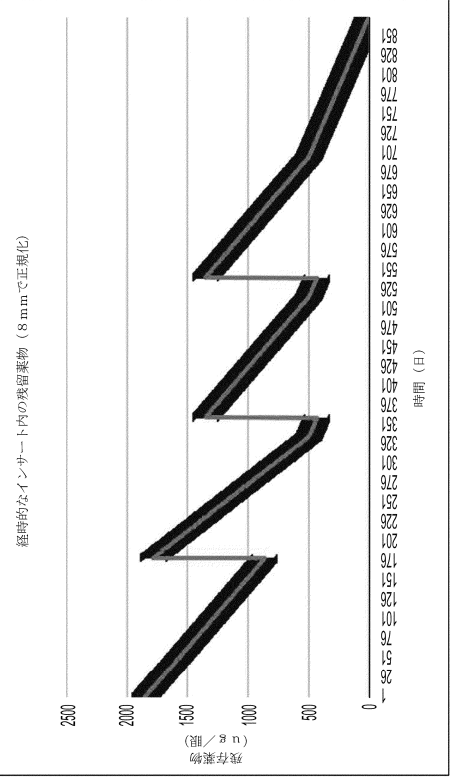
【図 3 2 A】



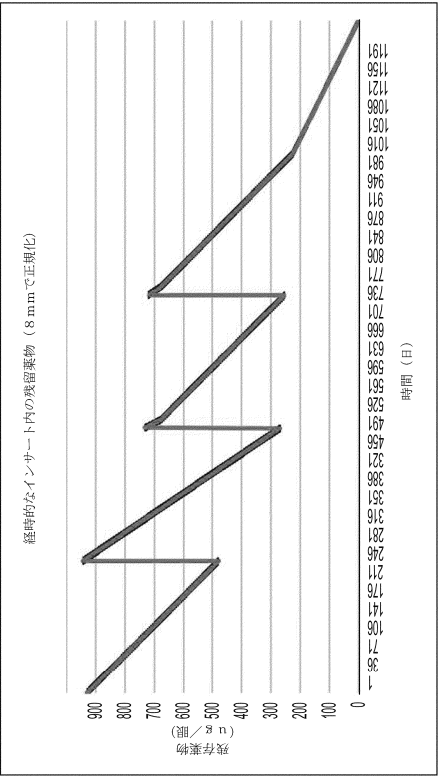
【図 3 2 B】



【図 3 2 C】



【図 3 3 A】



10

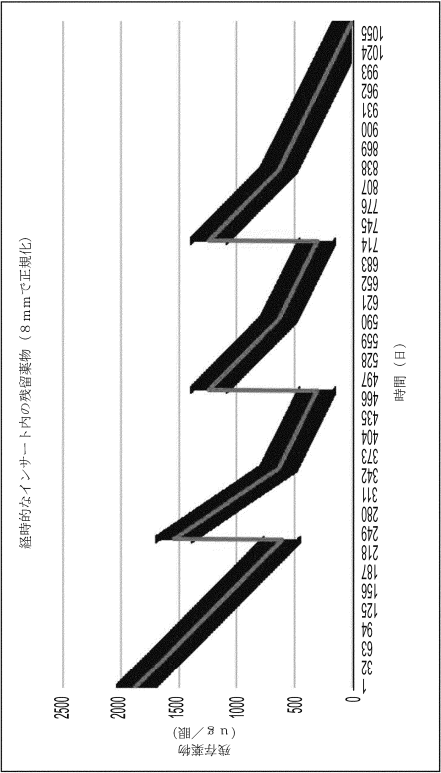
20

30

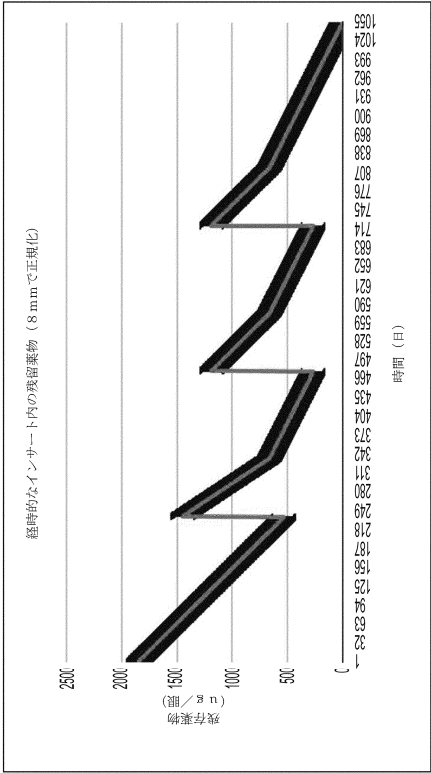
40

50

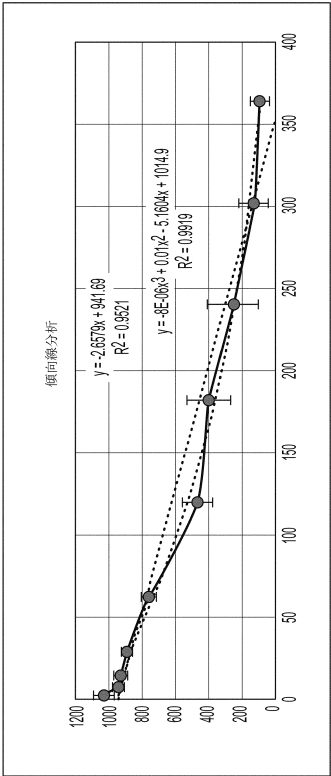
【図 3 3 B】



【図 3 3 C】



【図 3 4】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064148

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/404 A61K9/00 A61K47/32 A61P27/02 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) A61K		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Charters Lynda: "Positive results from DAVIO trial investigating EYP-1901 for wet AMD", , 12 February 2022 (2022-02-12), pages 1-3, XP093053054, Retrieved from the Internet: URL:https://www.modernretina.com/view/positive-results-from-davio-trial-investigating-eyp-1901-for-wet-amd [retrieved on 2023-06-09] the whole document -----	1-160
Y	WO 2018/231811 A1 (EYEPOINT PHARMACEUTICALS INC [US]) 20 December 2018 (2018-12-20) p. 19, 1. 27 to p. 20, 1. 3; example 2, 3 ----- -/--	1-160
☒ 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 June 2023		Date of mailing of the international search report 21/06/2023
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 Scheithe, Rupert

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064148

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2022/056392 A1 (EYEPOINT PHARMACEUTICALS INC [US]) 17 March 2022 (2022-03-17) the whole document -----	1-160

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/US2023/064148	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2018231811 A1	20-12-2018		AU 2018282874 A1		14-11-2019
			BR 112019026493 A2		14-07-2020
			CA 3066437 A1		20-12-2018
			CN 110730655 A		24-01-2020
			EP 3638206 A1		22-04-2020
			JP 7278223 B2		19-05-2023
			JP 2020529390 A		08-10-2020
			RU 2019134877 A		13-07-2021
			US 2018353431 A1		13-12-2018
			US 2022202724 A1		30-06-2022
			US 2023098948 A1		30-03-2023
			WO 2018231811 A1		20-12-2018
WO 2022056392 A1	17-03-2022		AU 2021340733 A1		18-05-2023
			BR 112023004677 A2		09-05-2023
			CA 3191463 A1		17-03-2022
			CN 115243682 A		25-10-2022
			CN 115531352 A		30-12-2022
			KR 20230067641 A		16-05-2023
			US 2022168142 A1		02-06-2022
			WO 2022056392 A1		17-03-2022

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 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	2 0 0	
	A 6 1 K 39/395	N	
(32)優先日 令和4年5月13日(2022.5.13)			
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)			
(31)優先権主張番号 63/390,051			
(32)優先日 令和4年7月18日(2022.7.18)			
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)			
(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,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 ウォータータウン, プレザント ストリート 4 8 0, スイート エー - 2 1 0, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド			
(72)発明者 パッジャリーノ, ダリオ アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 4 8 0, スイート エー - 2 1 0, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド			
(72)発明者 ダラム, オーウェン, エヌ. アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 4 8 0, スイート エー - 2 1 0, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド			
(72)発明者 ラーカー, ナンシー アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 4 8 0, スイート エー - 2 1 0, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド			
(72)発明者 デューカー, ジェイ, エス. アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 4 8 0, スイート エー - 2 1 0, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド			
(72)発明者 ハワード - スパークス, ミッシェル アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 4 8 0, スイート エー - 2 1 0, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド			
(72)発明者 カルズーン, バーゼル アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 4 8 0, スイート エー - 2 1 0, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド			
F ターム (参考) 4C076 AA51 AA94 BB24 BB32 CC10 EE06H EE06M FF21 FF31 FF68 4C084 AA02 AA19 BA01 BA22 BA26 CA53 DC32 MA02 MA05 MA34 MA58 MA67 NA10 NA12 NA14 ZA33 ZC75			

F ターム (参考)	4C085	AA13 AA14 BB36 BB41 CC23 EE01 EE03 EE05 GG01
	4C086	AA01 AA02 MA02 MA03 MA05 MA34 MA58 MA67 NA10 NA12
		NA14 ZA33 ZC75