(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-516367
(P2024-516367A)
(43)公表日　令和6年4月15日(2024.4.15)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/661 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/661	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　27/02 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ　9/10 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	9/10	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全37頁）

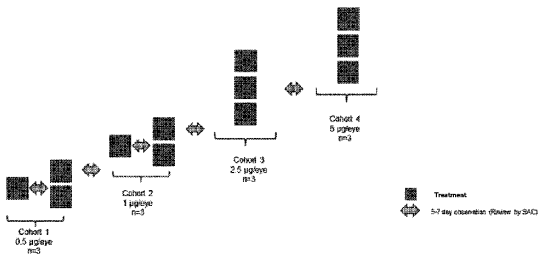
(21)出願番号　特願2023-562667(P2023-562667)
(86)(22)出願日　令和4年4月12日(2022.4.12)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月14日(2023.11.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/024472
(87)国際公開番号　WO2022/221315
(87)国際公開日　令和4年10月20日(2022.10.20)
(31)優先権主張番号　63/174,188
(32)優先日　令和3年4月13日(2021.4.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/237,454
(32)優先日　令和3年8月26日(2021.8.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/309,260
最終頁に続く

(71)出願人　517274752
ユニティ　バイオテクノロジー　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　９４０８０　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　イースト　グランド　アベニュー　２８５
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺　秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口　裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

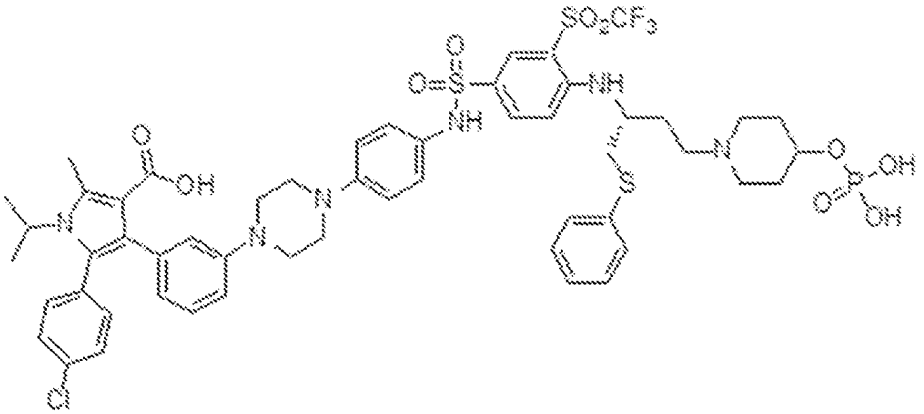
(54)【発明の名称】　網膜血管症を治療する方法

(57)【要約】
本発明は、とりわけ、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、及び加齢黄斑変性などの特定の網膜血管症を治療する方法に関する。当該方法は、患者に治療有効用量の本明細書に開示される化合物を投与することによって、網膜血管症に罹患している患者を治療することを含む。
【選択図】図１

Figure 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
網膜血管症に罹患している患者を治療する方法であって、前記患者に、治療有効用量の、式Ｉの化合物：



式 (I)

（Ｒ）－５－（４－クロロフェニル）－１－イソプロピル－２－メチル－４－（３－（４－（４－（（４－（（１－（フェニルチオ）－４－（４－（（ホスホノオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホンアミド）フェニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸
の結晶性固体メグルミン塩（化合物－メグルミン）を投与することを含み、
前記治療有効用量が、１眼当たり最大２５ｕｇの前記化合物－メグルミンである、方法。
【請求項２】
前記式Ｉの化合物の結晶性固体メグルミン塩中の前記メグルミンが、１～３の化学量論比で存在する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記式Ｉの化合物の結晶性固体メグルミン塩が、２℃～８℃の温度で１２ヶ月間以上安定である、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記患者が、糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）における７０～２０文字のベースライン最高矯正視力（ＢＣＶＡ）、又はスネレンチャートにおける２０／４０～２０／４００のベースライン値を有する、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
前記患者が、ベースラインで抗血管内皮成長因子（抗ＶＥＧＦ）治療により以前に治療されている、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記抗ＶＥＧＦ治療による以前の治療が、先行する６ヶ月の期間に行われた、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記患者が、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３５０ｕｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合１５０μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合２００μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合２５０μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３００μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３５０μｍ以上の中心サブフィールド厚（ＣＳＴ）も呈した、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記患者が、ベースラインで１２％未満の、ベースラインで１１％未満の、ベースラインで１０％未満の、ベースラインで９％未満の、ベースラインで８％未満の、ベースラインで７％未満の、ベースラインで６％未満の、ベースラインで５％未満の、ベースライン

で４％未満の、ベースラインで３％未満の、ベースラインで２％未満の、ベースラインで１％未満のヘモグロビンＡ１Ｃ（ＨｂＡ１Ｃ）を有する、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９】

前記患者が、ベースラインで２３ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２１ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２０ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１９ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１８ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１７ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１６ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１５ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１４ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１３ｍｍＨｇ、ベースラインで１２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１１ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１０ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで９ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで８ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで７ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで６ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで５ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで４ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで３ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１ｍｍＨｇ以下の眼内圧（ＩＯＰ）を有する、請求項１～８のいずれかに記載の方法。

【請求項１０】

前記化合物－メグルミンの前記治療有効用量が、１眼当たり０．５ｕｇ、１ｕｇ、２ｕｇ、２．５ｕｇ、３ｕｇ、４ｕｇ、５ｕｇ、６ｕｇ、７ｕｇ、８ｕｇ、９ｕｇ、１０ｕｇ、１１ｕｇ、１２ｕｇ、１３ｕｇ、１４ｕｇ、１５ｕｇ、１６ｕｇ、１７ｕｇ、１８ｕｇ、１９ｕｇ、２０ｕｇ、２１ｕｇ、２２ｕｇ、２３ｕｇ、２４ｕｇ、又は２５ｕｇである、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１】

前記化合物－メグルミンの前記治療有効用量が、１眼当たり０．５μｇ～１μｇ、１眼当たり１μｇ～２μｇ、１眼当たり２μｇ～２．５μｇ、１眼当たり２．５μｇ～３μｇ、１眼当たり３μｇ～４μｇ、１眼当たり４μｇ～５μｇ、１眼当たり５μｇ～６μｇ、１眼当たり６μｇ～７μｇ、１眼当たり７μｇ～８μｇ、１眼当たり８μｇ～９μｇ、１眼当たり９μｇ～１０μｇ、１眼当たり１０μｇ～１１μｇ、１眼当たり１１μｇ～１２μｇ、１眼当たり１２μｇ～１３μｇ、１眼当たり１３μｇ～１４μｇ、１眼当たり１４μｇ～１５μｇ、１眼当たり１５μｇ～１６μｇ、１眼当たり１６μｇ～１７μｇ、１眼当たり１７μｇ～１８μｇ、１眼当たり１８μｇ～１９μｇ、１眼当たり１９μｇ～２０μｇ、１眼当たり２０μｇ～２１μｇ、１眼当たり２１μｇ～２２μｇ、１眼当たり２２μｇ～２３μｇ、１眼当たり２３μｇ～２４μｇ、又は１眼当たり２４μｇ～２５μｇである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２】

前記化合物－メグルミンの前記治療有効用量が、１眼当たり０．５～２ｕｇ、１眼当たり２～４ｕｇ、１眼当たり３～５ｕｇ、１眼当たり４～６ｕｇ、１眼当たり５～７ｕｇ、１眼当たり６～８ｕｇ、１眼当たり７～９ｕｇ、１眼当たり８～１０ｕｇ、１眼当たり９～１１ｕｇ、１眼当たり１０～１５ｕｇ、１眼当たり１５～２０ｕｇ、１眼当たり２０～２５ｕｇである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３】

前記化合物－メグルミンが、前記治療有効用量を投与する前に、最初に負荷用量として、前記患者の眼に投与される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４】

前記化合物－メグルミンの前記負荷用量が、１眼当たり０．５μｇ～１μｇ、１眼当たり１μｇ～２μｇ、１眼当たり２μｇ～２．５μｇ、１眼当たり２．５μｇ～３μｇ、１眼当たり３μｇ～４μｇ、１眼当たり４μｇ～５μｇ、１眼当たり５μｇ～６μｇ、１眼当たり６μｇ～７μｇ、１眼当たり７μｇ～８μｇ、１眼当たり８μｇ～９μｇ、１眼当たり９μｇ～１０μｇ、１眼当たり１０μｇ～１１μｇ、１眼当たり１１μｇ～１２μｇ、１眼当たり１２μｇ～１３μｇ、１眼当たり１３μｇ～１４μｇ、１眼当たり１４μｇ～１５μｇ、１眼当たり１５μｇ～１６μｇ、１眼当たり１６μｇ～１７μｇ、１眼当た

り１７μｇ～１８μｇ、１眼当たり１８μｇ～１９μｇ、１眼当たり１９μｇ～２０μｇ、１眼当たり２０μｇ～２１μｇ、１眼当たり２１μｇ～２２μｇ、１眼当たり２２μｇ～２３μｇ、１眼当たり２３μｇ～２４μｇ、又は１眼当たり２４μｇ～２５μｇである、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

前記化合物－メグルミンの前記負荷用量が、１眼当たり０．５～２ｕｇ、１眼当たり２～４ｕｇ、１眼当たり３～５ｕｇ、１眼当たり４～６ｕｇ、１眼当たり５～７ｕｇ、１眼当たり６～８ｕｇ、１眼当たり７～９ｕｇ、１眼当たり８～１０ｕｇ、１眼当たり９～１１ｕｇ、１眼当たり１０～１５ｕｇ、１眼当たり１５～２０ｕｇ、１眼当たり２０～２５ｕｇである、請求項１３に記載の方法。

【請求項１６】

前記化合物－メグルミンの前記負荷用量の１眼当たりの総体積が５０ｕｌである、請求項１３～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

前記治療有効用量の前記化合物－メグルミンが、前記患者の眼に硝子体内投与される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

前記負荷用量の前記化合物－メグルミンが、前記患者の眼に硝子体内投与される、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９】

前記治療有効用量の前記化合物－メグルミンが、２ヶ月毎、３ヶ月毎、４ヶ月毎、５ヶ月毎、６ヶ月毎、７ヶ月毎、８ヶ月毎、９ヶ月毎、１０ヶ月毎、１１ヶ月毎、１２ヶ月毎に前記患者の眼に硝子体内投与される、請求項１～１２、１７のいずれかに記載の方法。

【請求項２０】

前記治療有効用量の前記化合物－メグルミンが、２～３ヶ月毎、３～４ヶ月毎、５～６ヶ月毎、６～７ヶ月毎、８～９ヶ月毎、９～１０ヶ月毎、１１～１２ヶ月毎に前記患者の眼に硝子体内投与される、請求項１～１２、１７のいずれかに記載の方法。

【請求項２１】

前記治療有効用量の前記化合物－メグルミンが、２ヶ月毎に単回用量として、３ヶ月毎に単回用量として、４ヶ月毎に単回用量として、５ヶ月毎に単回用量として、６ヶ月毎に単回用量として、７ヶ月毎に単回用量として、８ヶ月毎に単回用量として、９ヶ月毎に単回用量として、１０ヶ月毎に単回用量として、１１ヶ月毎に単回用量として、又は１２ヶ月毎に単回用量として前記患者の眼に硝子体内投与される、請求項１～１２、１７、１９～２０のいずれかに記載の方法。

【請求項２２】

前記治療有効用量の前記化合物－メグルミンが、２～３ヶ月毎に単回用量として、３～４ヶ月毎に単回用量として、５～６ヶ月毎に単回用量として、６～７ヶ月毎に単回用量として、８～９ヶ月毎に単回用量として、９～１０ヶ月毎に単回用量として、１１～１２ヶ月毎に単回用量として前記患者の眼に硝子体内投与される、請求項１～１２、１７、１９～２０のいずれかに記載の方法。

【請求項２３】

前記治療有効用量の前記化合物－メグルミンが、単回用量として１回、前記患者の眼に硝子体内投与される、請求項１～１２、１７、２０～２２のいずれかに記載の方法。

【請求項２４】

前記治療有効用量の前記化合物－メグルミンが、以前の負荷用量と併用されずに、単回用量として１回、前記患者の眼に硝子体内投与される、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

前記患者の眼に硝子体内投与される前記負荷用量が、月１回のＩＶＴ注射として２ヶ月間、又は月１回のＩＶＴ注射として３ヶ月間、又は２ヶ月の間に少なくとも１回のＩＶＴ注射として、又は２ヶ月の間に少なくとも２回のＩＶＴ注射として、又は２ヶ月の間に少

なくとも３回のＩＶＴ注射として、又は３ヶ月の間に少なくとも３回のＩＶＴ注射として、又は３ヶ月の間に少なくとも２回のＩＶＴ注射として投与される、請求項１３～１６、１８のいずれかに記載の方法。

【請求項２６】

前記負荷用量に続いて、前記治療有効用量を投与する前に、少なくとも２ヶ月の、少なくとも３ヶ月の、少なくとも４ヶ月の、少なくとも５ヶ月の、少なくとも６ヶ月の、少なくとも７ヶ月の、少なくとも８ヶ月の、少なくとも９ヶ月の、少なくとも１０ヶ月の、少なくとも１１ヶ月の、少なくとも１２ヶ月の治療の中断がある、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】

前記患者が、ＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合、ベースラインから少なくとも４０μｍ、ベースラインから少なくとも５０μｍ、ベースラインから少なくとも６０μｍ、ベースラインから少なくとも７０μｍ、ベースラインから少なくとも８０μｍ、ベースラインから少なくとも９０μｍのＣＳＴ低減を示す、請求項１～２６のいずれかに記載の方法。

【請求項２８】

前記患者が、ＳＤ－ＯＣＴによって評価される場合、ベースラインと比較して黄斑液の非存在を更に示す、請求項１～２７のいずれかに記載の方法。

【請求項２９】

前記患者が、ＳＤ－ＯＣＴによって評価される場合、ベースラインと比較して滲出の非存在を更に示す、請求項１～２７のいずれかに記載の方法。

【請求項３０】

前記患者が、２回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は３回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は４回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は５回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としない、請求項１～２９のいずれかに記載の方法。

【請求項３１】

前記患者が、いかなる抗ＶＥＧＦ治療レスキューも必要としない、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

前記患者が、ベースラインと比較して少なくとも５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも６ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも７ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも８ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも９ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも１０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して少なくとも１５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも２０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善において改善を示す、請求項１～３１のいずれかに記載の方法。

【請求項３３】

前記患者が、ベースラインと比較して５～７ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して６～８ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して７～９ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して１０～１５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して１５～２０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して２０～２５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して２５～３０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善を示す、請求項１～３２のいずれかに記載の方法。

【請求項３４】

前記患者が、全て蛍光血管造影（ＦＡ）又は光干渉断層血管造影（ＯＣＴ－Ａ）によって測定される場合、ベースラインと比較して少なくとも０．１０ｍｍ２の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．２０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．３０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減、又は

ベースラインと比較して少なくとも０．４０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．５０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．６０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．７０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．８０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．９０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも１．０ｍｍ^{2}の眼の無血管領域の低減を示す、請求項１～３３のいずれかに記載の方法。

【請求項３５】

前記患者が、ベースラインと比較して２段階の糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）の改善を有する、請求項１～３４のいずれかに記載の方法。

【請求項３６】

前記患者が、ＦＡ又はＯＣＴ－Ａによって測定される場合の新生血管形成のベースラインと比較した退縮を示す、請求項１～３５のいずれかに記載の方法。

【請求項３７】

前記網膜血管症が、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）である、請求項１～３６のいずれかに記載の方法。

【請求項３８】

前記網膜血管症が、糖尿病性網膜症（ＤＲ）である、請求項１～３６のいずれかに記載の方法。

【請求項３９】

前記網膜血管症が、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）である、請求項１～３６のいずれかに記載の方法。

【請求項４０】

前記網膜血管症が、地図状萎縮（ＧＡ）である、請求項１～３６のいずれかに記載の方法。

【請求項４１】

前記患者が、ベースラインで非増殖性糖尿病性網膜症も呈した、請求項３８に記載の方法。

【請求項４２】

前記患者が、ベースラインで増殖性糖尿病性網膜症も呈した、請求項３８に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年４月１３日に出願された、米国仮出願第６３／１７４，１８８号、２０２１年８月２６日に出願された、米国仮出願第６３／２３７，４５４号、２０２２年２月１１日に出願された、米国仮出願第６３／３０９，２６０号、及び２０２２年３月２９日に出願された、米国仮出願第６３／３２５，０５６号の利益を主張し、それらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

発明の分野

本発明は、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、及び加齢黄斑変性などの特定の網膜血管症を治療する方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

発明の背景

病理学的血管新生は依然として、多くの場合視力喪失及び失明につながる重度疾患である、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）、糖尿病性網膜症（ＤＲ）、及び加齢黄斑変性（ＡＭＤ）などの、特定の網膜血管症の治療における主要な課題のうちの１つである。

【０００４】
ＤＭＥは、慢性、制御不良の糖尿病に続く糖尿病性網膜症（ＤＲ）の合併症であり、糖尿病を有する人々における視力を脅かす網膜症の最も一般的な形態である（Ｔａｎ ｅｔａｌ．２０１６，ＩＤＦ ２０１９）。糖尿病を有する１４人の患者に約１人は、ある程度のＤＭＥを有する（Ｃｏｎｅｙ ２０１９）。網膜画像を使用した糖尿病を有する患者におけるＤＲの全体的な有病率は、３５％であると推定され、視力を脅かすＤＲは１２％で存在した（ＷＨＯ ２０１５）。有病率は、糖尿病のタイプ及び疾患の持続時間に依存する。糖尿病の両方のタイプ、１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）及び２型糖尿病（Ｔ２Ｄ）について、２５年の持続時間後、有病率は、３０％に近い（Ｂｒｏｗｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１８）。

【０００５】
加齢黄斑変性（ＡＭＤ）は、先進国世界における＞５５歳の個体における重度視力喪失の主要な原因であり、世界的な法的盲の６～９％を占める（Ｗｏｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ Ｇｌｏｂ．Ｈｅａｌｔｈ（２０１４）、Ｊｏｎａｓ ｅｔ ａｌ．Ａｓｉａ Ｐａｃ Ｊ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ（２０１７））。２０４０年までに、世界中で約２億８８００万人がＡＭＤの影響を受けるであろうと推定されている（Ｗｏｎｇ ｅｔ ａｌ（２０１４））。

【０００６】
ＡＭＤは、多因子失明疾患である。酸化ストレス、老化、ＤＮＡ損傷、及び紫外線放射が、網膜色素上皮（ＲＰＥ）細胞のオートファジー機能、細胞老化、及び免疫炎症応答に影響を及ぼすことによってＡＭＤにつながり得ることが以前に実証されている（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｏｘｉｄ Ｍｅｄ Ｃｅｌｌ Ｌｏｎｇｅｖ．２０１９）。

【０００７】
そのような眼疾患を有する患者において視力を安定させるための従来の標準治療は、レーザー光凝固療法、外科的硝子体切除術、及びベルテポルフィンによる光線力学的療法を包含した。現在、抗血管内皮成長因子（抗ＶＥＧＦ）療法及びそのような眼血管疾患に罹患している患者において視力を回復させるそれらの能力は、２００６年のＬｕｃｅｎｔｉｓ（登録商標）（ラニビズマブ）及び２０１１年のＥｙｌｅａ（登録商標）（アフリベルセプト）の承認以来、広く使用されている。

【０００８】
しかしながら、そのような抗ＶＥＧＦ治療は、多くの場合、健康な血管に対するオフターゲット効果をもたらした。したがって、健康な血管と病気の血管との間の分子的不一致を識別することは、生理学的組織機能に不可欠な血管を取っておきながら、病理学的血管系を選択的に排除する標的化された治療を可能にするであろう。

【０００９】
抗ＶＥＧＦ標準治療の別の欠点は、それらが、視力向上を維持するために頻繁（例えば、月１回、更には月２回の硝子体内注射）かつ長期投与を必要とすることである（Ｈｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ ２０１２；１１９：２５３７－４８；ｔｈｅ Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ Ａｇｅ－Ｒｅｌａｔｅｄ Ｍａｃｕｌａｒ Ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｔｒｉａｌｓ［ＣＡＴＴ］Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｇｒｏｕｐ ２０１６ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ ２０１６；１２３：１７５１－６１）。これは、この頻繁な治療レジメンに対する低い患者コンプライアンスをもたらした。

【００１０】
一部の患者が抗ＶＥＧＦ治療に対する最適ではない応答を経験していること、及び一部の患者が抗ＶＥＧＦ治療に対して全く応答しないことの証拠もある。Ｂｒｏｗｎ ＤＭ，ｅｔ ａｌ．，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ．２０１３；１２０：２０１３－２０２２、及びＮｇｕｙｅｎ－Ｋｈｏａ ＢＡ，ｅｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．２０１２；１２：１１を参照されたい。

【００１１】

したがって、標準治療に対して利点を有する網膜血管症のための治療の開発の必要性が存在する。

【発明の概要】

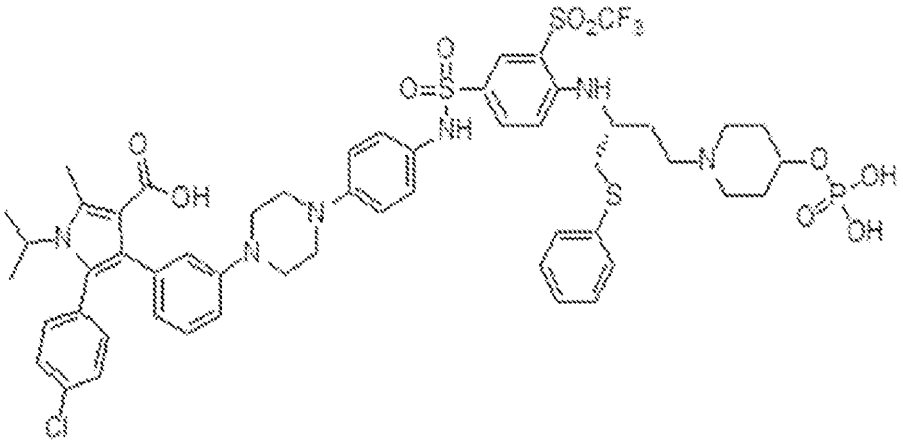
【００１２】

本発明は、標準治療に対して利点を有するＤＭＥ又はＤＲ又はＡＭＤを治療する新規方法を提供する。

【００１３】

以下が、本開示の発明の一部として具体的に企図される：

実施形態１．網膜血管症に罹患している患者を治療する方法であって、患者に、治療有効用量の、式Ｉの化合物：



式 (I)

（Ｒ）－５－（４－クロロフェニル）－１－イソプロピル－２－メチル－４－（３－（４－（４－（（４－（（１－（フェニルチオ）－４－（４－（（ホスホノオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホンアミド）フェニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸

の結晶性固体メグルミン塩（化合物－メグルミン）を投与することを含み、治療有効用量は、１眼当たり最大２５ｕｇの化合物－メグルミンである、方法。

実施形態２．式Ｉの化合物の結晶性固体メグルミン塩中のメグルミンが、１～３の化学量論比で存在する、実施形態１に記載の方法。

実施形態３．式Ｉの化合物の結晶性固体メグルミン塩が、２℃～８℃の温度で１２ヶ月間以上安定である、実施形態２に記載の方法。

実施形態４．患者が、糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）における７０～２０文字のベースライン最高矯正視力（ＢＣＶＡ）、又はスネレンチャートにおける２０／４０～２０／４００のベースライン値を有する、実施形態１～３のいずれかに記載の方法。

実施形態５．患者が、ベースラインで抗血管内皮成長因子（抗ＶＥＧＦ）治療により以前に治療されている、実施形態１～４のいずれか１つに記載の方法。

実施形態６．抗ＶＥＧＦ治療による以前の治療が、先行する６ヶ月の期間に行われた、実施形態５に記載の方法。

実施形態７．患者が、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３５０ｕｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合１５０μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合２００μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合２５０μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３００μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３５０μｍ以上の中心サブフィールド厚（ＣＳＴ）も呈した、実施形態６に記載の方法。

実施形態８．患者が、ベースラインで１２％未満の、ベースラインで１１％未満の、ベースラインで１０％未満の、ベースラインで９％未満の、ベースラインで８％未満の、ベースラインで７％未満の、ベースラインで６％未満の、ベースラインで５％未満の、ベース

ラインで４％未満の、ベースラインで３％未満の、ベースラインで２％未満の、ベースラインで１％未満のヘモグロビンＡ１Ｃ（ＨｂＡ１Ｃ）を有する、実施形態１～７のいずれか１つに記載の方法。

実施形態９．患者が、ベースラインで２３ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２１ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２０ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１９ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１８ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１７ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１６ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１５ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１４ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１３ｍｍＨｇ、ベースラインで１２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１１ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１０ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで９ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで８ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで７ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで６ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで５ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで４ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで３ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１ｍｍＨｇ以下の眼内圧（ＩＯＰ）を有する、実施形態１～８のいずれかに記載の方法。

実施形態１０．化合物－メグルミンの治療有効用量が、１眼当たり０．５ｕｇ、１ｕｇ、２ｕｇ、２．５ｕｇ、３ｕｇ、４ｕｇ、５ｕｇ、６ｕｇ、７ｕｇ、８ｕｇ、９ｕｇ、１０ｕｇ、１１ｕｇ、１２ｕｇ、１３ｕｇ、１４ｕｇ、１５ｕｇ、１６ｕｇ、１７ｕｇ、１８ｕｇ、１９ｕｇ、２０ｕｇ、２１ｕｇ、２２ｕｇ、２３ｕｇ、２４ｕｇ、又は２５ｕｇである、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の方法。

実施形態１１．化合物－メグルミンの治療有効用量が、１眼当たり０．５μｇ～１μｇ、１眼当たり１μｇ～２μｇ、１眼当たり２μｇ～２．５μｇ、１眼当たり２．５μｇ～３μｇ、１眼当たり３μｇ～４μｇ、１眼当たり４μｇ～５μｇ、１眼当たり５μｇ～６μｇ、１眼当たり６μｇ～７μｇ、１眼当たり７μｇ～８μｇ、１眼当たり８μｇ～９μｇ、１眼当たり９μｇ～１０μｇ、１眼当たり１０μｇ～１１μｇ、１眼当たり１１μｇ～１２μｇ、１眼当たり１２μｇ～１３μｇ、１眼当たり１３μｇ～１４μｇ、１眼当たり１４μｇ～１５μｇ、１眼当たり１５μｇ～１６μｇ、１眼当たり１６μｇ～１７μｇ、１眼当たり１７μｇ～１８μｇ、１眼当たり１８μｇ～１９μｇ、１眼当たり１９μｇ～２０μｇ、１眼当たり２０μｇ～２１μｇ、１眼当たり２１μｇ～２２μｇ、１眼当たり２２μｇ～２３μｇ、１眼当たり２３μｇ～２４μｇ、又は１眼当たり２４μｇ～２５μｇである、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の方法。

実施形態１２．化合物－メグルミンの治療有効用量が、１眼当たり０．５～２ｕｇ、１眼当たり２～４ｕｇ、１眼当たり３～５ｕｇ、１眼当たり４～６ｕｇ、１眼当たり５～７ｕｇ、１眼当たり６～８ｕｇ、１眼当たり７～９ｕｇ、１眼当たり８～１０ｕｇ、１眼当たり９～１１ｕｇ、１眼当たり１０～１５ｕｇ、１眼当たり１５～２０ｕｇ、１眼当たり２０～２５ｕｇである、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の方法。

実施形態１３．化合物－メグルミンが、治療有効用量を投与する前に、最初に負荷用量として、患者の眼に投与される、実施形態１～１２のいずれか１つに記載の方法。

実施形態１４．化合物－メグルミンの負荷用量が、１眼当たり０．５μｇ～１μｇ、１眼当たり１μｇ～２μｇ、１眼当たり２μｇ～２．５μｇ、１眼当たり２．５μｇ～３μｇ、１眼当たり３μｇ～４μｇ、１眼当たり４μｇ～５μｇ、１眼当たり５μｇ～６μｇ、１眼当たり６μｇ～７μｇ、１眼当たり７μｇ～８μｇ、１眼当たり８μｇ～９μｇ、１眼当たり９μｇ～１０μｇ、１眼当たり１０μｇ～１１μｇ、１眼当たり１１μｇ～１２μｇ、１眼当たり１２μｇ～１３μｇ、１眼当たり１３μｇ～１４μｇ、１眼当たり１４μｇ～１５μｇ、１眼当たり１５μｇ～１６μｇ、１眼当たり１６μｇ～１７μｇ、１眼当たり１７μｇ～１８μｇ、１眼当たり１８μｇ～１９μｇ、１眼当たり１９μｇ～２０μｇ、１眼当たり２０μｇ～２１μｇ、１眼当たり２１μｇ～２２μｇ、１眼当たり２２μｇ～２３μｇ、１眼当たり２３μｇ～２４μｇ、又は１眼当たり２４μｇ～２５μｇである、実施形態１３に記載の方法。

実施形態１５．化合物－メグルミンの負荷用量が、１眼当たり０．５～２ｕｇ、１眼当たり２～４ｕｇ、１眼当たり３～５ｕｇ、１眼当たり４～６ｕｇ、１眼当たり５～７ｕｇ、

１眼当たり６～８ｕｇ、１眼当たり７～９ｕｇ、１眼当たり８～１０ｕｇ、１眼当たり９～１１ｕｇ、１眼当たり１０～１５ｕｇ、１眼当たり１５～２０ｕｇ、１眼当たり２０～２５ｕｇである、実施形態１３に記載の方法。
実施形態１６．化合物－メグルミンの負荷用量の１眼当たりの総体積が５０ｕｌである、実施形態１３～１５のいずれか１つに記載の方法。
実施形態１７．治療有効用量の化合物－メグルミンが、患者の眼に硝子体内投与される、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の方法。
実施形態１８．負荷用量の化合物－メグルミンが、患者の眼に硝子体内投与される、実施形態１４～１６のいずれか１つに記載の方法。
実施形態１９．治療有効用量の化合物－メグルミンが、２ヶ月毎、３ヶ月毎、４ヶ月毎、５ヶ月毎、６ヶ月毎、７ヶ月毎、８ヶ月毎、９ヶ月毎、１０ヶ月毎、１１ヶ月毎、１２ヶ月毎に患者の眼に硝子体内投与される、実施形態１～１２、１７のいずれかに記載の方法。
実施形態２０．治療有効用量の化合物－メグルミンが、２～３ヶ月毎、３～４ヶ月毎、５～６ヶ月毎、６～７ヶ月毎、８～９ヶ月毎、９～１０ヶ月毎、１１～１２ヶ月毎に患者の眼に硝子体内投与される、実施形態１～１２、１７のいずれかに記載の方法。
実施形態２１．治療有効用量の化合物－メグルミンが、２ヶ月毎に単回用量として、３ヶ月毎に単回用量として、４ヶ月毎に単回用量として、５ヶ月毎に単回用量として、６ヶ月毎に単回用量として、７ヶ月毎に単回用量として、８ヶ月毎に単回用量として、９ヶ月毎に単回用量として、１０ヶ月毎に単回用量として、１１ヶ月毎に単回用量として、又は１２ヶ月毎に単回用量として患者の眼に硝子体内投与される、実施形態１～１２、１７、１９～２０のいずれかに記載の方法。
実施形態２２．治療有効用量の化合物－メグルミンが、２～３ヶ月毎に単回用量として、３～４ヶ月毎に単回用量として、５～６ヶ月毎に単回用量として、６～７ヶ月毎に単回用量として、８～９ヶ月毎に単回用量として、９～１０ヶ月毎に単回用量として、１１～１２ヶ月毎に単回用量として患者の眼に硝子体内投与される、実施形態１～１２、１７、１９～２０のいずれかに記載の方法。
実施形態２３．治療有効用量の化合物－メグルミンが、単回用量として１回、患者の眼に硝子体内投与される、実施形態１～１２、１７、２０～２２のいずれかに記載の方法。
実施形態２４．治療有効用量の化合物－メグルミンが、以前の負荷用量と併用されずに、単回用量として１回、患者の眼に硝子体内投与される、実施形態２３に記載の方法。
実施形態２５．患者の眼に硝子体内投与される、負荷用量が、月１回のＩＶＴ注射として２ヶ月間、又は月１回のＩＶＴ注射として３ヶ月間、又は２ヶ月の間に少なくとも１回のＩＶＴ注射、又は２ヶ月の間に少なくとも２回のＩＶＴ注射として、又は２ヶ月の間に少なくとも３回のＩＶＴ注射として、又は３ヶ月の間に少なくとも３回のＩＶＴ注射として、又は３ヶ月の間に少なくとも２回のＩＶＴ注射として投与される、実施形態１３～１６、１８のいずれかに記載の方法。
実施形態２６．負荷用量に続いて、治療有効用量を投与する前に、少なくとも２ヶ月の、少なくとも３ヶ月の、少なくとも４ヶ月の、少なくとも５ヶ月の、少なくとも６ヶ月の、少なくとも７ヶ月の、少なくとも８ヶ月の、少なくとも９ヶ月の、少なくとも１０ヶ月の、少なくとも１１ヶ月の、少なくとも１２ヶ月の治療の中断がある、実施形態２５に記載の方法。
実施形態２７．患者が、ＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合、ベースラインから少なくとも４０μｍ、ベースラインから５０μｍ、ベースラインから少なくとも６０μｍ、ベースラインから少なくとも７０μｍ、ベースラインから少なくとも８０μｍ、ベースラインから少なくとも９０μｍのＣＳＴ低減を示す、実施形態１～２６のいずれかに記載の方法。
実施形態２８．患者が、ＳＤ－ＯＣＴによって評価される場合、ベースラインと比較して黄斑液の非存在を更に示す、実施形態１～２７のいずれかに記載の方法。
実施形態２９．患者が、ＳＤ－ＯＣＴによって評価される場合、ベースラインと比較して

滲出の非存在を更に示す、実施形態１～２７のいずれかに記載の方法。
実施形態３０．患者が、２回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は３回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は４回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は５回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としない、実施形態１～２９のいずれかに記載の方法。
実施形態３１．患者が、いかなる抗ＶＥＧＦ治療レスキューも必要としない、実施形態３０に記載の方法。
実施形態３２．患者が、ベースラインと比較して少なくとも５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して少なくとも６ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して少なくとも７ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して少なくとも８ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して少なくとも９ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して少なくとも１０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して少なくとも１５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも２０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善において改善を示す、実施形態１～３１のいずれかに記載の方法。
実施形態３３．患者が、ベースラインと比較して５～７ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して６～８ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して７～９ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して１０～１５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して１５～２０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して２０～２５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して２５～３０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善を示す、実施形態１～３２のいずれかに記載の方法。
実施形態３４．患者が、全て蛍光血管造影（ＦＡ）又は光干渉断層血管造影（ＯＣＴ－Ａ）によって測定される場合、ベースラインと比較して少なくとも０．１０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．２０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．３０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．４０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．５０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．６０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．７０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．８０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．９０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも１．０mm^2の眼の無血管領域の低減を示す、実施形態１～４３のいずれかに記載の方法。
実施形態３５．患者が、ベースラインと比較して２段階の糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）の改善を有する、実施形態１～３４のいずれかに記載の方法。
実施形態３６．患者が、ＦＡ又はＯＣＴ－Ａによって測定される場合の新生血管形成のベースラインと比較した退縮を示す、実施形態１～３５のいずれかに記載の方法。
実施形態３７．網膜血管症が、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）である、実施形態１～３６のいずれかに記載の方法。
実施形態３８．網膜血管症が、糖尿病性網膜症（ＤＲ）である、実施形態１～３６のいずれかに記載の方法。
実施形態３９．網膜血管症が、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）である、実施形態１～３６のいずれかに記載の方法。
実施形態４０．網膜血管症が、地図状萎縮（ＧＡ）である、実施形態３９のいずれかに記載の方法。
実施形態４１．患者が、ベースラインで非増殖性糖尿病性網膜症も呈した、実施形態３８に記載の方法。
実施形態４２．患者が、ベースラインで増殖性糖尿病性網膜症も呈した、実施形態３８に記載の方法。

【図面の簡単な説明】
【００１４】
【図１】実施例１に記載されるような第Ｉ相単回用量漸増、安全性及び毒性試験の概略図を示す。
【図２】実施例２に記載されるようなＤＭＥにおける第２ａ相概念実証試験の概略図を示す。
【図３】実施例１に記載される第Ｉ相試験の結果としての、ＤＭＥ患者のＢＣＶＡのベースラインからの変化を示す。公開されたＶＩＳＴＡ試験から取られたアフリベルセプトのデータは、比較目的のみでデータに重ね合わせられていることに留意されたい。試験された全ての用量で、２週目に８人の患者のうちの６人がベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示した。４週目には８人の患者のうちの７人がベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示し、１２週目には８人の患者のうちの６人がベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示した。
【図４】実施例１に記載される第Ｉ相試験の結果としての、ｎＡＭＤ患者のＢＣＶＡのベースラインからの変化を示す。試験された全ての用量で、２週目に４人の患者のうちの３人がベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示し、４週目には４人の患者のうちの２人がベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示した。１２週目には４人の患者のうちの２人がベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示した。１人の患者に抗ＶＥＧＦレスキュー治療が施されたことに留意されたい。
【図５】実施例１に記載される第Ｉ相試験の結果としての、ＤＭＥ患者のＣＳＴのベースラインからの変化を示す。試験された全ての用量で、２週目に７人の患者のうちの３人がベースラインからのＣＳＴの減少を有し、４週目には７人の患者のうちの２人がベースラインからの減少を示した。１２週目には７人の患者のうちの４人がベースラインからの減少を示した。
【図６】実施例１に記載される第Ｉ相試験の結果としての、ｎＡＭＤ患者のＣＳＴのベースラインからの変化を示す。試験された全ての用量で、２週目に４人の患者のうちの２人ベースラインからのＣＳＴの減少を有し、４週目には４人の患者のうちの３人がベースラインからの減少を示した。１２週目には４人の患者のうちの３人がベースラインからの減少を示した。１人の患者に抗ＶＥＧＦレスキュー治療が施されたことに留意されたい。
【図７】実施例３に記載されるようなｎＡＭＤにおける第２ａ相概念実証試験の概略図を示す。
【図８】実施例１に開示される第Ｉ相試験に記載される式Ｉの化合物の単回注射の結果としての、ＤＭＥを有する患者のＢＣＶＡの２４週間にわたる平均変化を示す。
【図９】実施例１に記載される第Ｉ相試験において、式Ｉの化合物の単回注射後、４週目、８週目、１２週目、及び２４週目に測定された、５文字以上又は１０文字以上のＢＣＶＡ増加のいずれかの閾値ＢＣＶＡ増加を達成したＤＭＥ患者の割合（％）を示す。
【図１０】実施例１に記載される第Ｉ相試験において、抗ＶＥＧＦ療法による第２相ＤＭＥレスキュー基準（＋７５μｍ又は－１０ＥＴＤＲＳ文字）を満たさなかったＤＭＥ患者の割合（％）を示す。
【図１１】式Ｉの化合物の単回注射を受けた後の８人のＤＭＥ患者の高用量コホートにおける、２４週目まで追跡されたＣＳＴの平均変化を示す。実施例１を参照されたい。
【図１２】試験された全ての用量での１０人の患者における個々のＡＭＤ患者の、ＥＴＤＲＳによって測定されたＢＣＶＡのプロット変化を示す。「金色」の輪郭線によって示されるように、５人の患者に抗ＶＥＧＦレスキュー治療を与えた。実施例１を参照されたい。
【図１３】式Ｉの化合物の単回注射後１週目、２週目、４週目、８週目、１２週目、及び２４週目の９人のＡＭＤ患者（６人のＡＭＤ患者が抗ＶＥＧＦレスキュー治療を受け、３人が受けなかった）における、ＥＴＤＲＳ文字数±ＳＥＭによって測定されたＢＣＶＡの平均変化の治療意図（ＩＴＴ）分析を示す。実施例１を参照されたい。
【図１４】式Ｉの化合物の単回注射後１週目、２週目、４週目、８週目、１２週目、及び

２４週目の１０人のＡＭＤ患者における、μｍ±ＳＥＭによって測定されたＣＳＴの平均変化の治療意図（ＩＴＴ）分析を示す。実施例１を参照されたい。
【図１５】ニュージーランド白ウサギの硝子体液、網膜、及び水晶体におけるメグルミン塩形態と比較したナトリウム塩形態（Ｎａ塩）の両方の分布の比較を示す。実施例４及び表１を参照されたい。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
発明の詳細な説明
Ｉ．定義
本明細書で使用される「約」という用語は、この技術分野における当業者に容易に知られているそれぞれの値についての通常の誤差範囲を指す。本明細書における値又はパラメータの「約」への言及は、その値又はパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（及びそれを説明する）。
【００１６】
本明細書で使用される場合、「投与すること」は、本明細書における網膜血管症に罹患している患者に、ある投与量の化合物－メグルミンを与える方法を意味する。本明細書に記載される方法で利用される組成物は、例えば、硝子体内（例えば、硝子体内注射によって）、眼（例えば、眼注射によって）、又は眼内（例えば、眼内注射によって）投与することができる。投与の方法は、様々な因子（例えば、投与されている化合物又は組成物、及び治療されている状態、疾患、又は障害の重症度）に応じて変動することができる。
【００１７】
本明細書で使用される場合、「抗ＶＥＧＦ治療」又は「抗ＶＥＧＦ療法」という用語は、網膜血管症を治療するために示されるいずれかの現在承認されている抗ＶＥＧＦ薬物を意味する。そのような承認された薬物としては、例えば、Ｌｕｃｅｎｔｉｓ（登録商標）（ラニビズマブ）又はＥｙｌｅａ（登録商標）（アフリベルセプト）、及びラニビズマブ又はアフリベルセプトに対するいずれかの承認されたバイオシミラー薬物が挙げられる。
【００１８】
本明細書で使用される場合、患者に関連する「ベースライン」という用語は、本発明による治療の前に担当医療従事者に提示される患者診断を示す。
【００１９】
本明細書で使用される場合、「最高矯正視力」（ＢＣＶＡ）は、眼鏡又はコンタクトレンズを使用して達成することができる最高矯正視力の測定値を指す。それは、糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）プロトコルを使用して測定することができる。
【００２０】
本明細書で使用される場合、「ＣＳＴ」は、中心１ｍｍグリッドにおける黄斑の平均厚さとして定義される、中心窩網膜厚としても知られる、中心サブフィールド厚さの変化を表す。平均黄斑厚さは、９つの切片における厚さの平均として定義される。ＣＳＴにおける臨床的に有意な変化は、ベースラインと比較して、例えば、５０μｍ～１００μｍの低減であり得る。
【００２１】
本明細書で使用される場合、「糖尿病性網膜症早期治療試験」（ＥＴＤＲＳ）は、文字数の改善と関連して使用される場合、視力を評価するために使用される測定の一種であり、チャートで使用される記号又は文字の等比数列は、最小分離閾角度の対数（ｌｏｇＭＡＲ）と呼ばれる。各行は、同数の記号又は文字を含み、各行の値は、０．１　ｌｏｇ単位、又は２５％に等しく、先行する行（チャートの上部で出発するとき）よりも小さい。患者は、所定の距離で既知の高さの一連の文字を読むように求められ、読まれた最小の判読可能な文字が近見又は遠見視力の程度を示す。この標準化は、近見及び遠見視力レベルの評価における一貫性を可能にする。正常な視力は、４メートルの距離で８０文字のＥＴＤＲＳとみなされる。ＥＴＤＲＳにおける臨床的に有意な改善は、４メートルの距離でのＥＴＤＲＳ文字数の、ベースラインと比較して１０～１５文字の増加である。

【００２２】
本明細書で使用される場合、「滲出液」又は「網膜滲出液」は、ＤＲ、ＤＭＥ、又はＡＭＤを有する患者において現れ得る損傷した毛細血管から漏出する脂質残留物を指す。具体的には、ＡＭＤ患者において現れる滲出液は、網膜下液（ＳＲＦ）であり得る。これは、黄斑の下の漏出する異常な血管に由来する。あるいは、ＡＭＤ患者において現れる滲出液は、ＯＣＴに対する網膜組織反射率の低減に関連する増加した網膜肥厚である網膜内液（ＩＲＦ）であり得る。最後に、ＡＭＤ患者において現れる滲出液は、類嚢胞浮腫であり得る。液体のこの複数の嚢胞様（類嚢胞）領域は、黄斑において現れ、網膜腫脹又は浮腫を引き起こす。

【００２３】
本明細書で使用される場合、「スペクトルドメイン光干渉断層撮影」（ＳＤ－ＯＣＴ）は、正確な網膜厚さ測定値を有する高解像度構造画像を提供する技法である。これは、黄斑浮腫又は網膜滲出液の早期検出のための、及び糖尿病性黄斑症のフォローアップのための選択の技法である。

【００２４】
本明細書で使用される場合、「ヘモグロビンＡ１ｃ」（ＨｂＡ１Ｃ）は、過去２～３ヶ月にわたる患者の血糖の平均レベルを示す試験である。それは、糖化ヘモグロビン試験又はグリコヘモグロビンとも呼ばれる。ＨｂＡ１Ｃは、一般に、前糖尿病及び糖尿病を診断するために使用される。一般に、正常なＨｂＡ１Ｃレベルは、５．７％未満であり、５．７％～６．４％のレベルは、一般に前糖尿病を示し、６．５％以上のレベルは、一般に糖尿病を示す。

【００２５】
本明細書で使用される場合、「眼内圧」（ＩＯＰ）は、眼の内部の液圧である。ＩＯＰの測定値は、角膜厚さ及び硬性によって影響される。一般に、正常な眼内圧は、１０ｍｍＨｇ～２０ｍｍＨｇであると理解される。

【００２６】
本明細書で使用される場合、単独で使用される場合の「患者」（例えば、「治療有効用量の化合物－メグルミンにより治療される患者」）は、網膜血管症に罹患している患者を意味する。対照的に、「ＤＭＥ患者」は、特定の網膜血管症、ＤＭＥに罹患している患者を意味する。更に、「ＡＭＤ患者」は、特定の網膜血管症、ＡＭＤに罹患している患者を意味する。更に、「ＤＲ患者」は、特定の網膜血管症、ＤＲに罹患している患者を意味する。

【００２７】
本明細書で使用される場合、「網膜血管症」は、例えば、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、及び加齢黄斑変性などの、病原性血管新生を伴う眼疾患を指す。他の眼疾患としては、例えば、地図状萎縮が挙げることができる。

【００２８】
本明細書で使用される場合、「治療」（「治療する」又は「治療すること」）は、治療される個体の自然経過を改変しようとする試みにおける臨床介入を指し、予防のために、又は臨床病理の経過中のいずれかで実施することができる。本明細書において特許請求されるような治療の方法の望ましい効果には、これらに限定されないが、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤの発生又は再発を予防すること、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤの症状の軽減、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤのいずれかの直接的又は間接的病理学的帰結の減少、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤにおける疾患進行の速度を低下させること、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤにおける疾患状態の改善又は緩和、及びＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤについての寛解又は改善された予後が含まれる。

【００２９】
組成物及び方法
本発明は、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）、糖尿病性網膜症（ＤＲ）、及び加齢黄斑変性（ＡＭＤ）などの、特定の網膜血管症を治療するための方法を提供する。

【００３０】
ＤＭＥは、慢性、制御不良の糖尿病に続く糖尿病性網膜症（ＤＲ）の合併症であり、糖尿病を有する人々における視力を脅かす網膜症の最も一般的な形態である。糖尿病を有する１４人の患者に約１人は、ある程度のＤＭＥを有する。世界保健機関は２０１５年に、網膜画像を使用した糖尿病を有する患者におけるＤＲの全体的な有病率が３５％であると推定され、視力を脅かすＤＲが１２％で存在したことを報告した。有病率は、糖尿病のタイプ及び疾患の持続時間に依存する。糖尿病の両方のタイプ、１型糖尿病及び２型糖尿病について、２５年の持続時間後、有病率は、３０％に近い。米国では、４０歳を超える少なくとも５５０万の個体がＤＭＥの非存在下でＤＲを有すると推定され、更に８０万～１００万人の患者がＤＭＥを有する。いくつかの推定によると、それらのうちの４０％のみが診断及び治療され、約５％が診断及び観察される。
【００３１】
糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）、糖尿病性網膜症（ＤＲ）に続発する黄斑肥厚は、血管漏出及び液体貯留につながる血液－網膜障壁欠損に起因する。Ｂｈａｇａｔ Ｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｖ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．２００９；５４：１－３２を参照されたい。ＤＭＥは、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）、細胞間接着分子－１（ＩＣＡＭ－１）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、単球走化性タンパク質－１（ＭＣＰ－１）、及び白血球停滞を含む、いくつかの炎症因子の発現に関連している。Ｆｕｎａｔｓｕ Ｈ，ｅｔ ａｌ．，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ．２００９；１１６：７３－７９、及びＭｉｙａｍｏｔｏ Ｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１９９９；９６：１０８３６－１０８４１を参照されたい。また、これらの因子の発現は、疾患の重症度とともに網膜の血管透過性の両方に関連しており、よってそれらの重要な病原的役割を確認している。
【００３２】
ＤＲ：糖尿病性網膜症の有病率は、年齢とともに増加し、５０歳を超えた人々における失明の最も一般的な原因である。それは、多因子障害であり、高血糖は、糖尿病性眼疾患の多くの態様に関与する細胞及び炎症性サイトカインに毒性作用を及ぼす。糖尿病性網膜症は、毛細血管基底膜の肥厚を伴い、周皮細胞が毛細血管の内皮細胞に接触するのを防止する。周皮細胞の喪失は、毛細血管の漏出を増加させ、血液－網膜障壁の破壊につながり得る。弱った毛細血管は、動脈瘤形成及び更なる漏出につながり得る。高血糖の持続期間及び重症度は、糖尿病性網膜症の発症に関連する因子である。高血糖のこれらの効果は、網膜における神経機能を損なうこともできる。これは、非増殖性糖尿病性網膜症と呼ばれる糖尿病性網膜症の早期段階である。
【００３３】
糖尿病性網膜症はまた、臨床的血管疾患の発症の前に神経機能における改変に関連する、神経網膜の変性疾患である。網膜毛細血管は、網膜における虚血の領域を引き起こす糖尿病において閉塞され得る。非灌流組織は、既存の血管から新しい血管成長（すなわち、血管新生）を誘発することによって応答する。これらの新しい血管は、新しい血管が壊れやすく、眼に血液が漏出する傾向があるため、視力喪失、増殖性糖尿病性網膜症と呼ばれる状態も引き起こし得る。進行性増殖性糖尿病性網膜症では、網膜新生血管形成を伴う血管新生、ＶＥＧＦ媒介性応答が続き、眼を硝子体出血又は牽引性網膜剥離の発症に起因する重度視力喪失の更なるリスクにさらす。不可逆的血管又は神経損傷は、治療なしで可能であり、早期介入の必要性を強調している。
【００３４】
ＡＭＤ：加齢黄斑変性（ＡＭＤ）は、視覚障害及び重度視力喪失の主要な原因である。それは、８．７％の失明有病率で、視覚障害の世界的な原因の中で３番目にランクする。
【００３５】
ＡＭＤは、網膜の中心部分の悪化によって引き起こされ、その病因に関与する補体、脂質、血管新生、炎症性、及び細胞外マトリックス経路における調節障害を伴う、多因子障害である。ＡＭＤ病理は、時間とともに網膜を損傷すると考えられる網膜色素上皮と下に

ある脈絡膜との間の、黄斑における、ドルーゼン（例えば、細胞外タンパク質及び脂質の蓄積）と呼ばれる特徴的な黄色の沈着物の進行性蓄積を特徴とする。

【００３６】

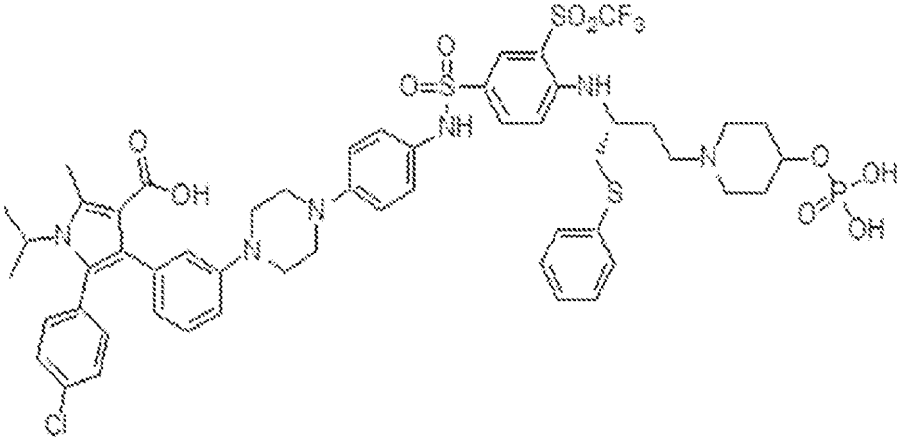
ＡＭＤの２つの基本的なタイプ：「乾性」及び「湿性」がある。ＡＭＤの症例の約８５％～９０％は、「乾性」（萎縮）型、又は地図状萎縮（ＧＡ）であり、１０～１５％は、「湿性」（滲出）型又は新生血管ＡＭＤ（ｎＡＭＤ）である。乾性ＡＭＤは、黄斑において網膜色素上皮（ＲＰＥ）及び光受容体細胞が徐々に失われることによって定義される。乾性ＡＭＤによって影響される患者は、光受容体細胞及びそれらの密接に関連するもの、網膜色素上皮（ＲＰＥ）細胞の死に起因し、ドルーゼンの沈着を伴い、中心視力を徐々に失う。湿性ＡＭＤは、黄斑上皮の下での異常な血管の成長を特徴とする。湿性ＡＭＤは、ブルッフ膜を通した、脈絡膜毛細血管における異常な血管成長（例えば、脈絡膜新生血管形成）による視力喪失をもたらす。臨床的には、それは、早期（中型ドルーゼン及び網膜色素変化）～後期（新生血管及び萎縮）に分類される。

【００３７】

本発明の組成物：網膜における病理学的血管系が細胞老化に選択的に関与することが最近示された（Ｃｒｅｓｐｏ－Ｇａｒｃｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ２０２１，３３，１－１５）。ＤＭＥ、ＤＲ、及びＡＭＤに罹患している患者への投与のために、眼における健康な常在細胞を改変することなく、組織から老化細胞を除去する可能性を有するセノリティックＢｃｌ－ｘＬ阻害剤が開発されている。このように、そのような老化細胞によって分泌される炎症誘発因子、すなわち、老化関連分泌表現型（ＳＡＳＰ）は、選択的に除去される。

【００３８】

特許請求される発明のいくつかの実施形態では、ＤＭＥ又はＤＲ又はＡＭＤに罹患している患者を治療するために使用される化合物は、式Ｉの化合物の結晶性固体メグルミン塩（別名、「化合物－メグルミン」）であり、式Ｉは



である。

【００３９】

式Ｉの化合物は、（Ｒ）－５－（４－クロロフェニル）－１－イソプロピル－２－メチル－４－（３－（４－（４－（（４－（（１－（フェニルチオ）－４－（４－（（ホスホノオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホンアミド）フェニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸とも称される。特許請求される発明の他の実施形態では、化合物－メグルミンは、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤに罹患している患者を治療するために使用され、メグルミンは、１～３の化学量論比で存在する。別の実施形態では、化合物－メグルミンは、２℃～８℃の温度で１２ヶ月間以上安定である。その全体が参照により組み込まれる、国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１２７６６６を参照されたい。

【００４０】
式Ｉの化合物は、ナトリウム塩形態である。それは、２～８℃では不安定であることが示された。潜在的な商業的治療薬として、そのような不安定性は、実現不可能である。したがって、ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１２７６６６に開示されるように、化合物のより安定な塩形態、化合物－メグルミンが生成された。患者安全性又は有効性を損なうことなく、臨床試験において、及びそれを越えて式Ｉの化合物の化合物－メグルミンによる置換を可能にするために、規制当局へのブリッジングデータを有効にするために、化合物－メグルミンの薬物動態を、式Ｉの化合物のナトリウム塩形態の薬物動態と比較した。実施例４、図１５、及び表１を参照されたい。

【００４１】
用量：特許請求される発明のいくつかの実施形態では、ＤＭＥ、ＤＲ、ＡＭＤ患者を治療するために使用される、上に記載されるような化合物－メグルミンの治療有効用量は、１眼当たり約０．５μｇ、１眼当たり約１μｇ、１眼当たり約２μｇ、１眼当たり約２．５μｇ、１眼当たり約３μｇ、１眼当たり約４μｇ、１眼当たり約５μｇ、１眼当たり約６μｇ、１眼当たり約７μｇ、１眼当たり約８μｇ、１眼当たり約９μｇ、１眼当たり約１０μｇ、１眼当たり約１１μｇ、１眼当たり約１２μｇ、１眼当たり約１３μｇ、１眼当たり約１４μｇ、１眼当たり約１５μｇ、１眼当たり約１６μｇ、１眼当たり約１７μｇ、１眼当たり約１８μｇ、１眼当たり約１９μｇ、１眼当たり約２０μｇ、１眼当たり約２１μｇ、１眼当たり約２２μｇ、１眼当たり約２３μｇ、１眼当たり約２４μｇ、又は１眼当たり約２５μｇである。他の実施形態では、上に記載されるような化合物－メグルミンの治療有効用量の１眼当たりの総体積は５０μｌである。

【００４２】
特許請求される発明のいくつかの実施形態では、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤを治療するために使用される、上に記載されるような化合物－メグルミンの治療有効用量は、１眼当たり０．５μｇ～１μｇ、１眼当たり１μｇ～２μｇ、１眼当たり２μｇ～２．５μｇ、１眼当たり２．５μｇ～３μｇ、１眼当たり３μｇ～４μｇ、１眼当たり４μｇ～５μｇ、１眼当たり５μｇ～６μｇ、１眼当たり６μｇ～７μｇ、１眼当たり７μｇ～８μｇ、１眼当たり８μｇ～９μｇ、１眼当たり９μｇ～１０μｇ、１眼当たり１０μｇ～１１μｇ、１眼当たり１１μｇ～１２μｇ、１眼当たり１２μｇ～１３μｇ、１眼当たり１３μｇ～１４μｇ、１眼当たり１４μｇ～１５μｇ、１眼当たり１５μｇ～１６μｇ、１眼当たり１６μｇ～１７μｇ、１眼当たり１７μｇ～１８μｇ、１眼当たり１８μｇ～１９μｇ、１眼当たり１９μｇ～２０μｇ、１眼当たり２０μｇ～２１μｇ、１眼当たり２１μｇ～２２μｇ、１眼当たり２２μｇ～２３μｇ、１眼当たり２３μｇ～２４μｇ、又は１眼当たり２４μｇ～２５μｇである。他の実施形態では、本明細書に記載されるような化合物－メグルミンの治療有効用量の１眼当たりの総体積は５０μｌである。

【００４３】
特許請求される発明の他の実施形態では、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤを治療するために使用される、上に記載されるような化合物－メグルミンの治療有効用量は、１眼当たり０．５～２μｇ、１眼当たり２～４μｇ、１眼当たり３～５μｇ、１眼当たり４～６μｇ、１眼当たり５～７μｇ、１眼当たり６～８μｇ、１眼当たり７～９μｇ、１眼当たり８～１０μｇ、１眼当たり１０～１５μｇ、１眼当たり１５～２０μｇ、１眼当たり２０～２５μｇである。他の実施形態では、本明細書に記載されるような化合物－メグルミンの治療有効用量の１眼当たりの総体積は５０μｌである。

【００４４】
網膜血管症を監視及び診断する方法：当該技術分野で既知の標準化された眼科検査技法には、例えば、瞼、眼付属器、睫毛、角膜表面、前房、瞳孔、水晶体、硝子体腔、並びに視神経及び黄斑を含む中心網膜解剖学の評価を可能にする詳細なスリットランプ生体顕微鏡評価が含まれる。別の方法は、前房隅角の詳細な検査を可能にする隅角鏡検査法である。間接検眼鏡検査法は、硝子体及び末梢網膜障害の監視において重要な、網膜周辺部の評価を可能にする。

【００４５】
視力の機能的試験は、当該技術分野で既知であり、例えば、最高矯正視力、対比視力、及び低輝度視力、色覚（石原試験及びファーンズワース・マンセル試験を含む）及び視野評価（ハンフリー自動視野測定及び微小視野測定を含む）、涙液産生（シルマー試験）、並びに眼内圧（ＩＯＰ）を測定するための眼圧測定法を含む。これらは、例えば、前区及び後区写真、角膜厚測定、超音波、超音波生体顕微鏡検査法、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）、光干渉断層血管造影法（ＯＣＴＡ）、蛍光血管造影法（ＦＡ）、静脈内蛍光血管造影法（ＩＶＦＡ）、並びに眼底自発蛍光（ＦＡＦ）を含む、構造試験と併せて使用される。コンピュータ断層撮影（ＣＴ）又は磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）スキャンなどのイメージングは、眼、眼周囲、及び眼窩構造、並びに脳における視神経、視覚路、及び視覚野の頭蓋内部分を評価するために利用される。これらの試験は、眼及び周囲構造の層の構造的完全性及び厚さの視覚化、並びに血流及び循環の評価を可能にする。疾患進行及び療法の影響を診断及び監視するために、全視野及び多局所網膜電図、視覚誘発電位及び微小周囲測定などの電気生理学的試験を含む網膜、視神経、及び視覚路／視覚野の高度機能的試験も使用される。当業者であれば、本明細書に記載される網膜血管症を診断、測定、及び監視するために、当該技術分野で既知の適切な方法論を展開することができるであろう。

【００４６】
患者：特許請求される発明のいくつかの実施形態では、ＤＭＥに罹患している患者を治療するために使用される上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンは、ＤＭＥに罹患しているだけでなく、糖尿病性網膜症（ＤＲ）も有する患者に投与される。他の実施形態では、ＤＭＥ患者は、ＤＭＥだけでなく、非増殖性ＤＲにも罹患している。他の実施形態では、ＤＭＥ患者は、増殖性ＤＲにも罹患している。

【００４７】
特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンは、ＡＭＤに罹患している患者を治療するために使用した。具体的には、当該ＡＭＤ患者は、乾性ＡＭＤ又はＧＡに罹患し得る。具体的には、当該ＡＭＤ患者は、湿性ＡＭＤ又はｎＡＭＤに罹患し得る。特許請求される発明の他の実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンにより治療されるＡＭＤ患者は、治療の前に、糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）における７０～２０文字のベースライン最高矯正視力（ＢＣＶＡ）、又はスネレンチャートにおける２０／４０～２０／４００のベースライン値を有する。

【００４８】
特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンにより治療されるＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者は、特許請求される発明による治療の前に抗血管内皮成長因子（抗ＶＥＧＦ）治療で以前に治療されている。本明細書に記載されるような、他の実施形態では、抗ＶＥＧＦ治療による以前の治療は、特許請求される発明の方法による治療の前の先行する６ヶ月の期間に行われた。他の実施形態では、抗ＶＥＧＦ治療による以前の治療を有することに加えて、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者はまた、特許請求される発明の方法による治療の前にベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３５０ｕｍ以上の中心サブフィールド厚（ＣＳＴ）を呈した。

【００４９】
特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンにより治療されるＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者は、特許請求される発明の方法による治療の前に、ベースラインで１２％未満の、ベースラインで１１％未満の、ベースラインで１０％未満の、ベースラインで９％未満の、ベースラインで８％未満の、ベースラインで７％未満の、ベースラインで６％未満の、ベースラインで５％未満の、ベースラインで４％未満の、ベースラインで３％未満の、ベースラインで２％未満の、ベースラインで１％未満のヘモグロビンＡ１Ｃ（ＨｂＡ１Ｃ）を、治療の３ヶ月前に有する。

【００５０】
特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンにより治療されるＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者は、特許請求される発明の方法による治療の前に、ベースラインで２３ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２１ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２０ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１９ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１８ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１７ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１６ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１５ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１４ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１３ｍｍＨｇ、ベースラインで１２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１１ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１０ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで９ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで８ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで７ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで６ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで５ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで４ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで３ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで２ｍｍＨｇ以下の、ベースラインで１ｍｍＨｇ以下の眼内圧（ＩＯＰ）を有する。

【００５１】
特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンにより治療されるＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者、患者は、特許請求される発明の方法による治療の前に、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合１００μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合１５０μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合２００μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合２５０μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３００μｍ以上の、ベースラインでＳＤ－ＯＣＴによって測定される場合３５０μｍ以上の中心サブフィールド厚（ＣＳＴ）を呈した。

【００５２】
投与：硝子体内（ＩＶＴ）は、硝子体液ゲルと呼ばれるゼリー状液体で充填される、硝子体腔と呼ばれる眼の後部にある空間に直接医薬品を配置する手順における、本明細書に記載される化合物－メグルミンなどの、薬物の投与経路である。手順は、通常、オフィス環境において訓練を受けた網膜専門家によって実施される。特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤを治療するために使用される治療有効用量の化合物－メグルミンは、患者の眼に硝子体内投与される。他の実施形態では、上に記載されるような、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤを治療するために使用される治療有効用量の化合物－メグルミンは、単回ＩＶＴ用量として患者の眼に投与される。

【００５３】
特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような化合物－メグルミンは、上に記載されるような治療有効用量を投与する前に、最初に負荷用量としてＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与される。そのような場合では、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者を治療するために使用される、上に記載されるような化合物－メグルミンの負荷用量は、１眼当たり約０．５μｇ、１眼当たり約１μｇ、１眼当たり約２μｇ、１眼当たり約２．５μｇ、１眼当たり約３μｇ、１眼当たり約４μｇ、１眼当たり約５μｇ、１眼当たり約６μｇ、１眼当たり約７μｇ、１眼当たり約８μｇ、１眼当たり約９μｇ、１眼当たり約１０μｇ、１眼当たり約１１μｇ、１眼当たり約１２μｇ、１眼当たり約１３μｇ、１眼当たり約１４μｇ、１眼当たり約１５μｇ、１眼当たり約１６μｇ、１眼当たり約１７μｇ、１眼当たり約１８μｇ、１眼当たり約１９μｇ、１眼当たり約２０μｇ、１眼当たり約２１μｇ、１眼当たり約２２μｇ、１眼当たり約２３μｇ、１眼当たり約２４μｇ、又は１眼当たり約２５μｇである。他の実施形態では、上に記載されるような化合物－メグルミンの負荷用量の１眼当たりの総体積は５０μｌである。

【００５４】
特許請求される発明のまた他の実施形態では、上に記載されるような化合物－メグルミンは、上に記載されるような治療有効用量を投与する前に、最初に負荷用量としてＤＭＥ

、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与される。そのような場合では、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者を治療するために使用される、上に記載されるような化合物－メグルミンの負荷用量は、１眼当たり０．５～２μｇ、１眼当たり２～４μｇ、１眼当たり３～５μｇ、１眼当たり４～６μｇ、１眼当たり５～７μｇ、１眼当たり６～８μｇ、１眼当たり７～９μｇ、１眼当たり８～１０μｇ、１眼当たり１０～１５μｇ、１眼当たり１５～２０μｇ、１眼当たり２０～２５μｇである。他の実施形態では、本明細書に記載されるような化合物－メグルミンの負荷用量の１眼当たりの総体積は５０μｌである。

【００５５】

特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような化合物－メグルミンは、以下に記載されるように、治療有効用量を投与する前に、最初に負荷用量としてＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与される。そのような場合では、負荷用量は、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に、月１回のＩＶＴ注射を２ヶ月間、又は月１回のＩＶＴ注射を３ヶ月間、又は２ヶ月の間に少なくとも１回のＩＶＴ注射、又は２ヶ月の間に少なくとも２回のＩＶＴ注射、又は２ヶ月の間に少なくとも３回のＩＶＴ注射、又は３ヶ月の間に少なくとも３回のＩＶＴ注射、又は３ヶ月の間に少なくとも２回のＩＶＴ注射が硝子体内投与される。特許請求される発明の他の実施形態では、上に記載されるような化合物－メグルミンは、以下に記載される、治療有効用量を投与する前に、最初に負荷用量としてＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与され、次いで、以下に記載される、治療有効用量を投与する前に、少なくとも２ヶ月の、少なくとも３ヶ月の、少なくとも４ヶ月の、少なくとも５ヶ月の、少なくとも６ヶ月の、少なくとも７ヶ月の、少なくとも８ヶ月の、少なくとも９ヶ月の、少なくとも１０ヶ月の、少なくとも１１ヶ月の、少なくとも１２ヶ月の治療の中断が課される。

【００５６】

特許請求される発明のいくつかの実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンは、２ヶ月毎、３ヶ月毎、４ヶ月毎、５ヶ月毎、６ヶ月毎、７ヶ月毎、８ヶ月毎、９ヶ月毎、１０ヶ月毎、１１ヶ月毎、１２ヶ月毎に、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与される。他の実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンは、２～３ヶ月毎、３～４ヶ月毎、５～６ヶ月毎、６～７ヶ月毎、８～９ヶ月毎、９～１０ヶ月毎、１１～１２ヶ月毎に、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与される。特許請求される発明の他の実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンは、２ヶ月毎に単回用量として、３ヶ月毎に単回用量として、４ヶ月毎に単回用量として、５ヶ月毎に単回用量として、６ヶ月毎に単回用量として、７ヶ月毎に単回用量として、８ヶ月毎に単回用量として、９ヶ月毎に単回用量として、１０ヶ月毎に単回用量として、１１ヶ月毎に単回用量として、又は１２ヶ月毎に単回用量として、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与される。他の実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンは、２～３ヶ月毎に単回用量として、３～４ヶ月毎に単回用量として、５～６ヶ月毎に単回用量として、６～７ヶ月毎に単回用量として、８～９ヶ月毎に単回用量として、９～１０ヶ月毎に単回用量として、１１～１２ヶ月毎に単回用量として、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与される。

【００５７】

他の実施形態では、上に記載されるような治療有効用量の化合物－メグルミンは、上に記載されるような以前の負荷用量と併用して、又はそれなしでのいずれかで、単回用量として１回、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者の眼に硝子体内投与される。

【００５８】

有効性：いくつかの実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者が、ＳＤ－ＣＳＴによって測定される場合、本発明の方法により治療された後にベースラインから少なくとも４０μｍ、本発明の方法により治療された後にベースラインから少なくとも５０μｍ、本発明の方法により治療された後にベースラインから少なくとも６０μｍ、本発明の方法により治療された後にベースラインから

少なくとも７０μｍ、本発明の方法により治療された後にベースラインから少なくとも８０μｍ、本発明の方法により治療された後にベースラインから少なくとも９０μｍのＣＳＴ低減を示すことをもたらす。

【００５９】

他の実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、本発明の方法により治療された後、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者が、ＳＤ－ＯＣＴによって評価される場合、ベースラインと比較して黄斑液の非存在を示すことをもたらす。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者が、２回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は３回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は４回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないか、又は５回を超える抗ＶＥＧＦ治療レスキューを必要としないことをもたらす。更に他の実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、患者がいずれの抗ＶＥＧＦ治療レスキューも全く必要としないことをもたらす。

【００６１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者が、ベースラインと比較して少なくとも５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも６ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも７ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも８ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも９ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも１０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも１５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、又はベースラインと比較して少なくとも２０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善において改善を示すことをもたらす。他の実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者が、ベースラインと比較して５～７ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して６～８ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して７～９ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して１０～１５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して１５～２０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して２０～２５ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善、ベースラインと比較して２５～３０ＥＴＤＲＳ文字のＢＣＶＡ改善を示すことをもたらす。

【００６２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者が、全て蛍光血管造影（ＦＡ）又は光干渉断層血管造影（ＯＣＴ－Ａ）によって測定される場合、ベースラインと比較して少なくとも０．１０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．２０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．３０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．４０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．５０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．６０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．７０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．８０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも０．９０mm^2の眼の無血管領域の低減、又はベースラインと比較して少なくとも１．０mm^2の眼の無血管領域の低減を示すことをもたらす。

【００６３】

他の実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者がベースラインと比較して２段階の糖尿病性網膜症重症度スケール（ＤＲＳＳ）の改善を有することをもたらす。

【００６４】

更に他の実施形態では、本明細書に記載される特許請求される発明の方法は、ＤＭＥ、ＤＲ、又はＡＭＤ患者が、例えばＦＡ又はＯＣＴ－Ａによって測定される場合の新生血管形成のベースラインと比較した退縮を示すことをもたらす。

【実施例】

【００６５】

以下は、本発明の方法及び組成物の実施例である。上に提供される一般的な記載を考慮すると、様々な他の実施形態が実施され得ることが理解される。

【００６６】

実施例１：糖尿病性黄斑浮腫又は新生血管加齢黄斑変性を有する患者における式Ｉの化合物の安全性及び忍容性試験の評価

これは、約４つのコホートからなる第１相、非盲検、ファーストインヒューマン（ＦＩＨ）、単回用量漸増（ＳＡＤ）試験である。患者の合計数は、コホート当たり少なくとも３人の患者に加えて、最大忍容用量（ＭＴＤ）コホートにおける３人の追加の患者であった。式Ｉの化合物を硝子体内投与し、全ての患者を約６ヶ月間追跡した。

【００６７】

ファーストインヒューマン試験においてＤＭＥを有する患者を登録する根拠は、ＩＶＴ注射がリスクフリーではない侵襲的手順であるという事実に基づく。ＦＤＡによって承認された他のＩＶＴ注射された薬物と同様に、この試験は、ＩＶＴ注射によって引き起こされる潜在的なリスクのために、疾患集団において薬物の薬理学、安全性、及び予備的有効性を確立するためにＤＭＥを有する患者を登録した。単回用量毒性は、標的集団において提案された投与経路を使用して試験されている。加えて、これは、異なる用量の安全性プロファイルを決定し、いずれかの用量制限毒性（ＤＬＴ）があるかを決定するように設計された。

【００６８】

ＦＩＨ試験において登録された患者は、ＤＭＥ（ＡＡＯ　ＰＰＰ　ＤＭＥ　Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ［２０１９］によって定義される）を有すると診断された患者であって、試験眼におけるＢＣＶＡがＥＴＤＲＳにおける３５文字（スネレンチャートにおける２０／２００に相当）以下であり、非試験眼における視力がＥＴＤＲＳにおける３５文字（スネレンチャートにおける２０／２００）よりも良好な患者である。登録された患者はまた、ＤＭＥを伴う非増殖性糖尿病性網膜症（ＮＰＤＲ）を有し得、責任医師の見解において、現在の治療選択肢からの恩恵を受ける可能性が低いか、又はそれらに失敗したため、顕著な追加の有害性は予想されない。他の組み入れ及び除外基準は、登録されたものが、ＢＣＶＡを損なう、ＢＣＶＡ改善を妨げる、試験期間中に医学的若しくは外科的介入を必要とする、結果の解釈を混乱させる、又は試験眼における眼科学的評価の毒性の評価に干渉する可能性があるＤＭＥ以外の網膜疾患を有さないことを確実にする。登録された患者は、責任医師の見解において、試験への参加のリスク若しくは禁忌を構成するか、又は試験目的、実施、若しくは評価に干渉する可能性があるか、又は患者が試験の全ての態様に完全に参加することを妨げる可能性がある、検査所見及び病歴又は試験前評価における所見を含む、いずれかの状態を有するために選択されなかった。

【００６９】

５０μＬの注射体積中の０．５μｇ、１．０μｇ、２．５μｇ、又は５．０μｇの式Ｉの化合物の単回用量からの漸増は、マウスにおける式Ｉの化合物のＰＡＤに対する＞５倍マージンを有する用量へのＦＩＨ曝露を制限し、ＮＯＡＥＬに対する＞２倍安全性マージンを超えないように設計された。設計は、用量群に追加の患者を追加する前に、センチネル患者における予想されない急性毒性の検出、続いて安全性評価委員会（ＳＡＣ）による全ての入手可能なデータの詳細なレビューを可能にした。図１を参照されたい。

【００７０】

組み入れ基準：

●ＤＭＥを有する非増殖性糖尿病性網膜症（ＤＲ）患者又はｎＡＭＤを有する患者。

●ＳＤ－ＯＣＴ及びｎＡＭＤについて中心サブフィールド厚（ＣＳＴ）が３５０μｍ以

上の中心窩を含むＤＭＥ、網膜内又は網膜下液の存在を含む、１日目にＦＡ及びＳＤ－ＯＣＴで証明されるような加齢黄斑変性に関連する活性脈絡膜新生血管形成（ＣＮＶ）。
●スクリーニング時及び１日目の試験眼（最も影響を受けた）におけるＢＣＶＡが、５５文字以下の糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）。
●インフォームドコンセントを与える能力を有し、全ての試験関連手順及び評価に従う意思及び能力がある患者。

【００７１】

除外基準：

●いずれかの眼におけるいずれかの眼／眼内／眼周囲感染症又は炎症。
●スクリーニング前の２ヶ月以内の試験眼における硝子体出血、及び試験眼における出血領域≧４乳頭領域を有する網膜下出血歴。
●試験眼におけるＤＭＥ又はｎＡＭＤ以外のいずれかの網膜血管疾患又は網膜変性。
●１日目の前に６ヶ月間の全身及び眼内ステロイド使用歴。硝子体内非生分解性ステロイドインプラント（例えば、Ｉｌｕｖｉｅｎ（登録商標）、Ｙｕｔｉｑ（登録商標）、Ｒｅｔｉｓｅｒｔ（登録商標））の使用は禁止されている。
●ＶＡ、毒性の評価、又は眼底イメージングを妨げ得る、白内障を含む、顕著な透光体混濁。
●責任医師の見解において、この試験への参加を妨げるであろう、いずれかの制御されていない医学的状態。

【００７２】

第Ｉ相試験の終了時、データは、式Ｉの化合物に起因する有害事象が試験された用量のいずれでも示されなかったことを実証した。最大１０μｇの式Ｉの化合物は、２４週間を通して好ましい安全性プロファイルで十分に忍容性であった。用量制限毒性は観察されず、急性炎症、感染、ＩＯＰの増加、又は出血の証拠はなかった。合計２つの非重篤、非薬物関連ＡＥが報告された。

【００７３】

全体として、試験された全ての用量で、試験における１２人のＤＭＥ及びｎＡＭＤ患者のうちの１０人は、２週間でベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示し、４週間で１２人の患者のうちの９人も同様であった。１２週間で、１２人のＤＭＥ及びｎＡＭＤ患者のうちの８人は、ベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示した。５ｕｇ及び１０ｕｇのより高い用量コホートでは、６人の患者のうちの６人は、２週間で、６人の患者のうちの５人は、４、８、及び１２週間で、ベースラインからのＥＴＤＲＳ文字数の増加を示した。ＤＭＥ患者については図３、ｎＡＭＤ患者については図４を参照されたい。２４週間で、１２人のＤＭＥ患者のうちの８人は、ＢＣＶＡにおける平均変化によって測定される場合、ＥＴＤＲＳ文字数の持続的増加を示した。図８を参照されたい。式Ｉの化合物の単回注射後のこの持続的ＢＣＶＡ増加はまた、４週間、８週間、１２週間、及び２４週間で評価される場合、図９にグラフで示される。

【００７４】

試験されたＡＭＤ患者では、式Ｉの化合物の単回注射後、ＢＣＶＡの急速な改善は、観察され、注射後６ヶ月を通して改善するか又は安定するかのいずれかに見えた。図１２及び１３を参照されたい。抗ＶＥＧＦレスキュー治療を受けた６人のＡＭＤ患者の中では、いずれかの平均ＢＣＶＡにおいて最小限の変化があり、図１２及び１３を参照されたい。図１３では、治療意図（ＩＴＴ）分析が抗ＶＥＧＦレスキュー治療を受けた１人の患者、２３５－００２０を除外し、その個々のプロットが図１２に示されることに留意されたい。

【００７５】

更に、試験された全ての用量で、試験における１２人のＤＭＥ及びｎＡＭＤ患者のうちの６人は、２週間でベースラインからのＣＳＴの減少を示し、１２人の患者のうちの５人は、４週間で減少を示し、１２人の患者のうちの８人は、８週間で減少を示し、１０人の患者のうちの５人は、１２週間で減少を示した。５ｕｇ及び１０ｕｇのより高い用量コホ

ートでは、６人の患者のうちの４人は２週間で、６人の患者のうちの３人は４週間で、ベースラインからのＣＳＴの減少を示し、６人の患者のうちの５人は８週間で、５人の患者のうちの３人は１２週間でＣＳＴの減少を示した。ＤＭＥ患者については図５、ｎＡＭＤ患者については図６を参照されたい。２４週間で、より高い用量コホートでの８人のＤＭＥ患者は、ベースラインに戻るように見えた平均ＣＳＴを示した。図１１を参照されたい。抗ＶＥＧＦレスキューを受けた６人及び受けなかった３人を含んだ、分析された９人のＡＭＤ患者には、２４週間を通して平均ＣＳＴにおいて最小限の変化があり、図１４を参照されたく、式Ｉの化合物の単回注射後、２４週間を通してＣＳＴの改善又は安定化があったことを示した。

【００７６】

更に、図１０は、式Ｉの化合物の単回注射後、この試験におけるＤＭＥ患者の６２．５％が、６ヶ月を通して、＋７５ｕｍ又は－１０ＥＴＤＲＳ文字である、抗ＶＥＧＦ療法での第２相ＤＭＥレスキュー基準を満たさなかったことを示す。

【００７７】

１２週間及び２４週間を通して、最大１０μｇの式Ｉの化合物の単回ＩＶＴ注射は、進行したＤＭＥ又はｎＡＭＤを有する患者において安全であり、十分に忍容性であった。疾患関連生物学的活性は、この患者集団における増加したＢＣＶＡ、低減したＣＳＴ、網膜内、及び網膜下液によって観察された。

【００７８】

<u>実施例２：ＤＭＥを有する患者における式Ｉの化合物の単回硝子体内注射後の安全性及び生物学的活性の評価</u>

ＤＭＥを有する対象における式Ｉの化合物の単回ＩＶＴ注射の安全性、忍容性、及び活性の証拠を評価するための第２ａ相、概念実証（ＰＯＣ）、前向き、多施設、無作為化、単盲検化、シャム対照試験を実施した。主要目的を評価するために、合計約６２人の患者が試験又はシャム試験アームに１：１で登録される。全ての患者は、約２４週間にわたって追跡される。図２を参照されたい。

【００７９】

主要有効性エンドポイントは、ＳＤ－ＯＣＴによって評価される場合の、２４週目でのＣＳＴにおけるベースラインからの変化である。ＳＤ－ＯＣＴ画像データは、読み取りセンターによって評価される。主要有効性エンドポイントは、反復測定の混合モデル（ＭＭＲＭ）によって分析される。

【００８０】

患者は、ＤＭＥ（ＡＡＯ　ＰＰＰ　ＤＭＥ　Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ　２０１９によって定義される）を有すると診断された患者であって、試験眼におけるＢＣＶＡがＥＴＤＲＳにおける７０～２０文字（スネレンチャートにおける２０／４０～２０／４００に相当）であり、非試験眼における視力はＥＴＤＲＳにおける３５文字（スネレンチャートにおける２０／２００）よりも良好な患者である。

【００８１】

式Ｉの化合物の計画用量は、５μｇであり、実施例１に記載される第１相ＳＡＤ試験における好ましい安全性データに従って１０μｇに上昇させる。

【００８２】

組み入れ基準：この試験に含まれるためには、各個体は、以下の基準の全てを満たさなければならない：

１．１８歳以上の患者。

２．１日目の前の先行する６ヶ月に少なくとも３回の抗ＶＥＧＦ治療を受けたＤＭＥを有する非増殖性ＤＲ患者であって、最後の抗ＶＥＧＦが１日目の前の３～５週間に与えられた、患者。

３．スクリーニング時にＳＤ－ＯＣＴで中心サブフィールド厚（ＣＳＴ）≧３５０μｍを有する、中心窩を含むＤＭＥ。

４．スクリーニング時及び１日目の試験眼（最も影響を受けた）におけるＢＣＶＡがＥ

ＴＤＲＳにおける７０～２０文字（スネレンチャートにおける２０／４０～２０／４００に相当）。両眼が等しい場合、責任医師の裁量による。
５．非試験眼におけるＢＣＶＡがＥＴＤＲＳにおける３５文字（スネレンチャートにおける２０／２００に相当）以上。
６．試験眼におけるＩＯＰ≦２３ｍｍＨｇ。
７．ＣＦＰ及び適切なＢＣＶＡ評価を可能にする透明な透光体及び適切な瞳孔拡張。
８．インフォームドコンセントを与える能力を有し、全ての試験関連手順及び評価に従う意思及び能力がある患者。

【００８３】

除外基準：個体が以下の基準のいずれかを満たす場合、彼又は彼女は、この試験には不適格である：
１．ＢＣＶＡを損なう、ＢＣＶＡ改善を妨げる、試験期間中に医学的若しくは外科的介入を必要とする、結果の解釈を混乱させる、又は試験眼における毒性若しくはＣＦＰの評価に干渉する可能性がある、ＤＭＥ以外の、試験眼における併発疾患又は構造的損傷。これは、以下を含むが、これらに限定されない：
・糖尿病以外の病因の黄斑浮腫
・臨床的に有意な網膜下線維症
・中心窩下脂質
・試験期間中に手術を必要とする白内障
・黄斑を伴うＲＰＥ萎縮又は裂孔若しくは断裂
・臨床的に有意な黄斑円孔
・臨床的に有意な非感染性ブドウ膜炎
・硝子体黄斑牽引
・臨床的に有意な網膜前膜（ＥＲＭ）
・無水晶体
・前房眼内レンズ（Ａ／Ｃ　ＩＯＬ）を有する偽水晶体
２．ＨｂＡ１ｃ≧１２及び／又は制御されていない糖尿病の最近の徴候
３．スクリーニング前の過去４週間でのいずれかの眼におけるいずれかの眼／眼内／眼周囲感染症又は炎症（軽度眼瞼炎は許容される）
４．スクリーニング前の２ヶ月以内の試験眼における硝子体出血歴
５．スクリーニング前の３ヶ月にＩＶＴ、結膜下、又は眼周囲ステロイド歴
６．試験眼における硝子体切除術歴
７．スクリーニング前の３ヶ月以内の試験眼における眼内、眼周囲、若しくは角膜手術歴、又は試験中のそのような手術の予想される必要性
８．投与の前の試験眼における汎網膜光凝固術（６ヶ月以内）又は黄斑レーザー光凝固術（３ヶ月以内）歴
９．試験眼における角膜移植歴
１０．試験眼における緑内障及び不安定緑内障の治療のための２種より多い医薬品の併用（すなわち、不十分なＩＯＰ制御）
１１．責任医師の見解において、試験への参加のリスク若しくは禁忌を構成するか、又は試験目的、実施、若しくは評価に干渉する可能性があるか、又は患者が試験の全ての態様に完全に参加することを妨げる可能性がある、検査所見及び病歴又は試験前評価における所見を含む、いずれかの状態
１２．試験眼における重度近視（－８ジオプター以上）の存在
１３．１日目の前に６ヶ月間の全身及び眼内ステロイド使用歴。硝子体内非生分解性ステロイドインプラント（例えば、Ｉｌｕｖｉｅｎ（登録商標）、Ｙｕｔｉｑ（登録商標）、Ｒｅｔｉｓｅｒｔ（登録商標））の使用は禁止されている
１４．視力、毒性の評価、又は眼底イメージングを妨げ得る、白内障を含む、顕著な透光体混濁
１５．スクリーニングの３ヶ月以内の試験眼における、白内障手術を含む、眼内手術

１６．ＦＡ中に注射された色素に対する既知のアレルギー
１７．式Ｉの化合物中のいずれかの成分（リン酸緩衝生理食塩水及びポリソルベート８０）に対する既知のアレルギー
１８．試験中及び式Ｉの化合物の最後の用量後３ヶ月間、妊娠している、授乳している、又は非常に効果的な避妊方法（例えば、プロゲステロンのみのホルモン避妊、ダブルバリア、又は子宮内避妊用具）を使用することに同意しない出産可能な女性患者。閉経後女性（＞４５歳かつ１年超にわたって月経なし）及び外科的に不妊化された女性は、これらの要件から免除される。
１９．出産可能な女性パートナーと性的に活発である場合、試験及び式Ｉの化合物の最後の用量後３ヶ月間、非常に効果的な避妊方法を使用することに同意しない男性患者。
２０．式Ｉの化合物を使用する試験において治療を以前に受けた患者を含む、スクリーニングの３ヶ月以内に、別の試験薬物若しくはワクチン試験を受けたか、又は同時に受けている患者。
２１．これらに限定されないが、過去３年以内の悪性腫瘍歴（ただし、非顔面、基底細胞がんは許容される）、過去６ヶ月以内の心筋梗塞歴、又は併用療法を含む、責任医師の見解において、この試験への参加を妨げるであろう、いずれかの制御されていない医学的状態。

【００８４】

式Ｉの化合物は、ＩＶＴ注射を介して投与される。ＩＶＴ注射後、患者は、ＩＯＰの上昇、低下した視神経乳頭灌流について、及び可能性のある注射合併症（例えば、硝子体出血、網膜裂孔など）について監視される。加えて、患者は、眼痛、腫脹、発赤、混濁、及び徐々に視力が失われることなどの、眼内炎を示すいずれの症状も直ちに報告するべきである。

【００８５】

対照は、ＩＶＴ注射を模倣するために試験眼の表面に接触したシャム手順（すなわち、無針、空の滅菌シリンジ）である。患者は、試験後に予防的抗生物質点眼剤又は施設の好ましい実施パターンに従ったシャム手順が処方され、文書化され得る。

【００８６】

許可された治療：試験眼及びシャム眼における／それらのための許可された併用治療には、以下が含まれる：

・ＩＶＴ注射で予防的に投与される局所抗生物質、及びＡＥ治療に使用される局所／全身抗生物質。
・人工涙液
・ステロイド使用は、以下の条件でのみ許可される：
－局所（例えば、アトピー性皮膚炎治療用）、吸入（例えば、喘息治療用）、又は局所注射（例えば、硬膜外注射若しくは関節注射用）
－僚眼におけるステロイドの局所使用
－試験眼における炎症（例えば、ブドウ膜炎）の治療のためのステロイドの局所使用。

僚眼における併用硝子体内療法は、許可されるが、盲検化試験薬物による治療の７日以内に投与することはできない。

【００８７】

禁止された治療：式Ｉの化合物の投与に対する既知の禁忌はない。患者は、この試験に無作為化されると、レスキュー治療でない限り、試験眼におけるＤＭＥの管理のための治療を受けることは許可されない。全身（経口、筋肉内、及び静脈内）ステロイドは、有害事象（ＡＥ）治療のためでない限り、許可されない。全ての全身ステロイドは、試験薬物投与前に中止されるべきである。患者は、ＩＶＴ注射を妨げるであろういずれの療法も受けているべきではない。患者は、責任医師及び／又はメディカルモニターの見解において、試験結果に影響を及ぼし得る、試験眼のためのいずれの医薬品も受けることを禁止されている。

【００８８】

実施例３：ｎＡＭＤを有する患者における式Ｉの化合物の単回硝子体内注射後の安全性、忍容性、及び活性の証拠の第２ａ相評価

これは第２ａ相概念実証（ＰＯＣ）試験である。主要目的を評価するために、患者の合計数は、約４０人の患者であり、登録され、式Ｉの化合物又はシャム試験アームのいずれかに１：１で無作為化される。全ての患者は、約１６週間にわたって追跡される。

【００８９】

この第２ａ相試験の目的は、８週目及び１６週目のシャムと比較した式Ｉの化合物の単回ＩＶＴ注射後の局所及び全身安全性及び忍容性を評価することである。この第２ａ相の主要エンドポイントは、治療中に発生した有害事象（ＴＥＡＥ）によって評価される式Ｉの化合物の単回ＩＶＴ注射の眼及び全身安全性及び忍容性を決定することである。副次エンドポイントは、式Ｉの化合物の単回ＩＶＴ注射後の生物学的活性、有効性パラメータ、及び網膜構造改善を評価することである。具体的には、試験は、８週間及び１６週間にわたって２回以上の抗ＶＥＧＦレスキューを必要とする患者の割合、レスキュー基準に基づいて責任医師によって決定されるような無作為化から標準治療を受けるまでの時間によって測定される場合の効果の持続時間、ベースラインから８週目及び１６週目までのＢＣＶＡの変化、ＳＤ－ＯＣＴによって評価される場合の８週目及び１６週目までのＣＳＴのベースラインからの変化、ＳＤ－ＯＣＴによって評価される場合の８週目及び１６週目までの網膜液のベースラインからの変化、並びに滲出：網膜下液（ＳＲＦ）、網膜内液（ＩＲＦ）、及び／又は類嚢胞浮腫の非存在を有する患者の割合を調査する。更なるエンドポイントは、式Ｉの化合物の単回ＩＶＴ注射後の患者の有効性パラメータ及び網膜構造改善を評価することであり、これは、ＯＣＴ－Ａ及びＦＡによって評価される場合の８週目及び１６週目までの毛細血管灌流のベースラインからの変化、並びに８週目及び１６週目までのドルーゼン体積のベースラインからの変化である。

【００９０】

この試験は、スクリーニング時及び１日目の最高矯正視力（ＢＣＶＡ）が糖尿病性網膜症早期治療試験（ＥＴＤＲＳ）における７０～２０文字（スネレンチャートにおける２０／４０～２０／４００に相当）であるｎＡＭＤを有する５０歳以上の患者を登録する。患者は、１０μｇの式Ｉの化合物又はシャムの単回５０μＬのＩＶＴ注射が投与される。図７を参照されたい。

【００９１】

組み入れ基準

この試験に含まれるためには、各個体は、以下の基準の全てを満たさなければならない：

１．５０歳以上の患者。

２．１日目にＦＡ及びＳＤ－ＯＣＴで証明され、網膜内又は網膜下液の存在で中心読み取りセンターによって確認されるような加齢黄斑変性に関連する活性脈絡膜新生血管形成（ＣＮＶ）。

３．１日目の前の先行する６ヶ月に少なくとも３回の抗ＶＥＧＦ治療を受けた新生血管ＡＭＤ患者であって、最後の抗ＶＥＧＦが１日目の前の３～６週間に与えられた、患者。

４．スクリーニング時及び１日目の試験眼（最も影響を受けた）におけるＢＣＶＡがＥＴＤＲＳにおける７０～２０文字（スネレンチャートにおける２０／４０～２０／４００に相当）。両眼が等しい場合、責任医師の裁量である。

５．非試験眼におけるＢＣＶＡがＥＴＤＲＳにおける３５文字（スネレンチャートにおける２０／２００に相当）以上。

６．試験眼におけるＩＯＰ≦２３ｍｍＨｇ。

７．ＣＦＰ及び適切なＢＣＶＡ評価を可能にする透明な透光体及び適切な瞳孔拡張。

８．インフォームドコンセントを与える能力を有し、全ての試験関連手順及び評価に従う意思及び能力がある患者。

【００９２】

除外基準
　個体が以下の基準のいずれかを満たす場合、彼又は彼女は、この試験には不適格である：
１．ＢＣＶＡを損なう、ＢＣＶＡ改善を妨げる、試験期間中に医学的若しくは外科的介入を必要とする、結果の解釈を混乱させる、又は試験眼における毒性若しくはＣＦＰの評価に干渉する可能性がある、ｎＡＭＤ以外の、試験眼における併発疾患又は構造的損傷。これは、以下を含むが、これらに限定されない：
・ｎＡＭＤ以外の病因の黄斑浮腫
・臨床的に有意な網膜下線維症
・中心窩下脂質
・試験期間中に手術を必要とする白内障
・黄斑を伴うＲＰＥ萎縮又は裂孔若しくは断裂
・臨床的に有意な黄斑円孔
・臨床的に有意な非感染性ブドウ膜炎
・硝子体黄斑牽引
・臨床的に有意な網膜前膜（ＥＲＭ）
・無水晶体
・前房眼内レンズ（Ａ／Ｃ　ＩＯＬ）を有する偽水晶体
２．スクリーニング前の過去４週間でのいずれかの眼におけるいずれかの眼／眼内／眼周囲感染症又は炎症（軽度眼瞼炎は許容される）。
３．試験眼における出血領域≧４乳頭領域を有する網膜下出血。
４．試験眼における硝子体切除術歴。
５．スクリーニング前の３ヶ月以内の試験眼における眼内、眼周囲、若しくは角膜手術歴、又は試験中のそのような手術の予想される必要性。
６．投与の前の試験眼における汎網膜光凝固術（６ヶ月以内）又は黄斑レーザー光凝固術（３ヶ月以内）歴。
７．試験眼における角膜移植歴。
８．試験眼における緑内障及び不安定緑内障の治療のための２種より多い医薬品の併用（すなわち、不十分なＩＯＰ制御）。
９．責任医師の見解において、試験への参加のリスク若しくは禁忌を構成するか、又は試験目的、実施、若しくは評価に干渉する可能性があるか、又は患者が試験の全ての態様に完全に参加することを妨げる可能性がある、検査所見及び病歴又は試験前評価における所見を含む、いずれかの状態。
１０．試験眼における重度近視（－８ジオプター以上）の存在。
１１．（登録前６ヶ月以内のいずれかの時点で３日以上連続して毎日摂取される複数回用量として定義される）全身又は局所眼コルチコステロイドによる慢性療法の現在の使用又は使用歴。硝子体内非生分解性ステロイドインプラント（例えば、Ｉｌｕｖｉｅｎ（登録商標）、Ｙｕｔｉｑ（登録商標）、Ｒｅｔｉｓｅｒｔ（登録商標））の使用は禁止されている。
１２．ＶＡ、毒性の評価、又は眼底イメージングを妨げ得る、白内障を含む、顕著な透光体混濁。
１３．スクリーニングの３ヶ月以内の試験眼における、白内障手術を含む、眼内手術。
１４．式Ｉの化合物のいずれかの成分（リン酸緩衝生理食塩水及びポリソルベート８０）に対する既知のアレルギー又はフルオレセイン色素に対する臨床的に関連する感受性。
１５．試験中及び式Ｉの化合物の最後の用量後３ヶ月間、妊娠している、授乳している、又は非常に効果的な避妊方法（例えば、プロゲステロンのみのホルモン避妊、ダブルバリア、又は子宮内避妊用具）を使用することに同意しない出産可能な女性患者。閉経後女性（＞４５歳かつ１年超にわたって月経なし）及び外科的に不妊化された女性は、これらの要件から免除される。
１６．出産可能な女性パートナーと性的に活発である場合、試験及び式Ｉの化合物の最後

の用量後３ヶ月間、非常に効果的な避妊方法を使用することに同意しない男性患者。
１７．式Ｉの化合物についての試験において治療を以前に受けた患者を含む、スクリーニングの３ヶ月以内に、別の試験薬物若しくはワクチン試験を受けたか、又は同時に受けている患者。
１８．これらに限定されないが、過去３年以内の悪性腫瘍歴（ただし、非顔面、基底細胞がんは許容される）、過去６ヶ月以内の心筋梗塞歴、又は併用療法を含む、責任医師の見解において、この試験への参加を妨げるであろう、いずれかの制御されていない医学的状態。

【００９３】

実施例４：ニュージーランド白ウサギにおけるＩＶＴ注射後の２つの塩形態の眼薬物動態及び忍容性を比較する

ニュージーランド白ウサギ（非ＧＬＰ）における単回ＩＶＴ注射後の式Ｉの化合物の２つの塩形態（ナトリウム塩及びメグルミン塩）の眼薬物動態（ＰＫ）及び忍容性の評価を、メグルミン塩形態（化合物メグルミン）がナトリウム塩形態と同様に又は異なって挙動したかを理解するために実施した。

【００９４】

３２匹のニュージーランド白ウサギの２つの群（合計６４匹の動物）は、式Ｉの化合物のナトリウム塩形態又はメグルミン塩形態（化合物メグルミン）のいずれかの単回ＩＶＴ注射を８μｇ／眼で受けた。動物を、ＩＶＴ注射後の様々な時点で（２時間で、２４時間で、７２時間で、１２０時間で、１６８時間、３３６時間、５０４時間、及び６７２時間で）　殺した。眼を摘出し、血漿を耳介静脈から収集した。血漿とともに網膜、水晶体、及び硝子体液を切断又は収集し、使用まで－２０℃で保存した。

【００９５】

収集された組織及び液体試料を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって分析した。表１は、ＰＫ所見の概要である。硝子体液及び水晶体では、２つの塩形態の間で同様の曝露が観察された。網膜における化合物の濃度は、（「ＮＣ」として示されるように）主に試験された両方の塩形態について定量限界（ＢＬＱ）を下回っており、よって網膜での曝露において両方の塩形態の差は予想されなかった。化合物は、全ての時点で血漿中でＢＬＱであった。試験された眼組織の各々において、ナトリウム塩形態及びメグルミン塩形態の同様の分布が観察された。観察された最も高い曝露は、両方の塩形態について硝子体液中であった。いずれの塩形態も全身曝露は見出されなかった。図１５を参照されたい。

【００９６】

【表１】

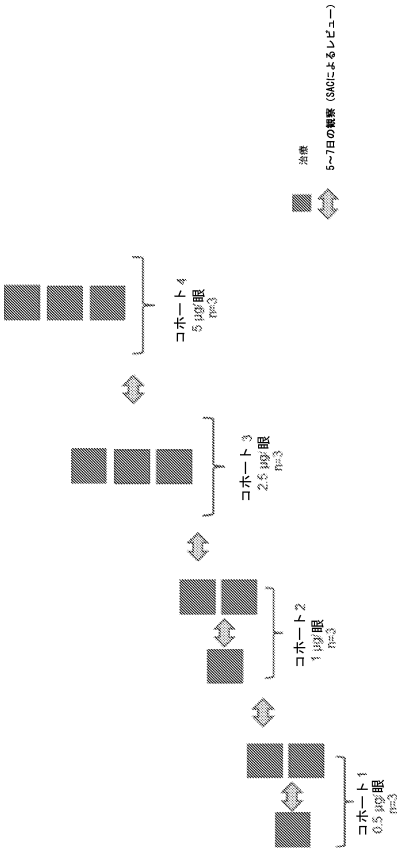
組織	製剤	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUCinf (ng*h/mL)	AUC24 (ng*h/mL)
硝子体液	Na塩	2210	2.00	16.33	36844	29600
	メグルミン塩	2402	2.00	11.38	31940	27028
	比率 (Meg/Na)	**1.09**	**1.00**	**0.70**	**0.87**	**0.91**
水晶体	Na塩	27.76	2.00	NC	NC	226.67
	メグルミン塩	12.79	2.00	NC	NC	241.35
	比率 (Meg/Na)	**0.46**	**1.00**	**NC**	**NC**	**1.06**
網膜	Na塩	0.97	2.00	NC	NC	NC
	メグルミン塩	5.07	2.00	NC	NC	NC
	比率 (Meg/Na)	**5.21**	**1.00**	**NC**	**NC**	**NC**

【００９７】

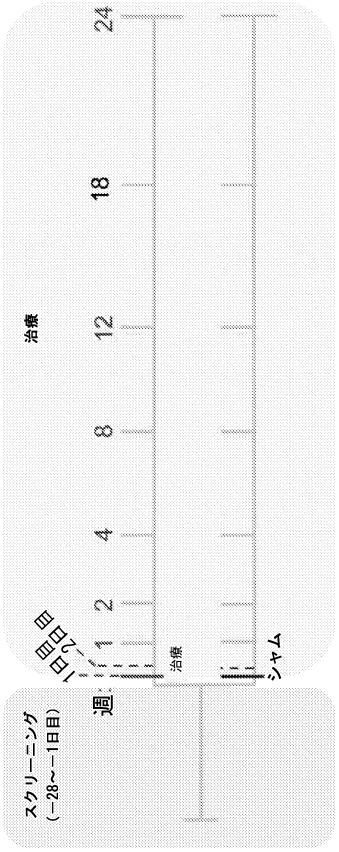
前述の発明は、理解の明確化の目的のために説明及び例によっていくつかの詳細が記載されているが、記載及び例は、発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書で引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。

【図面】

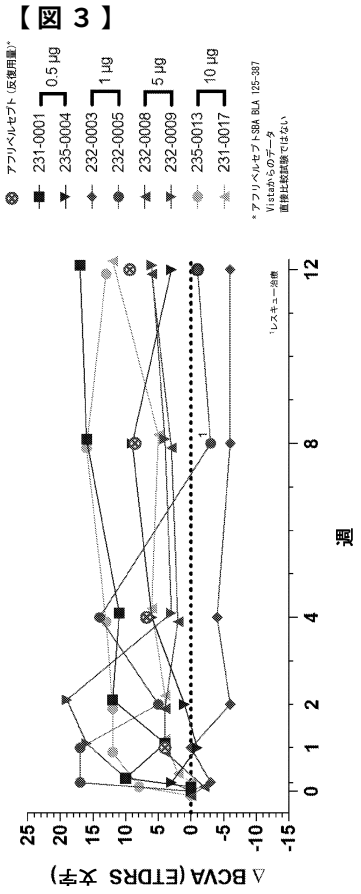
【図１】



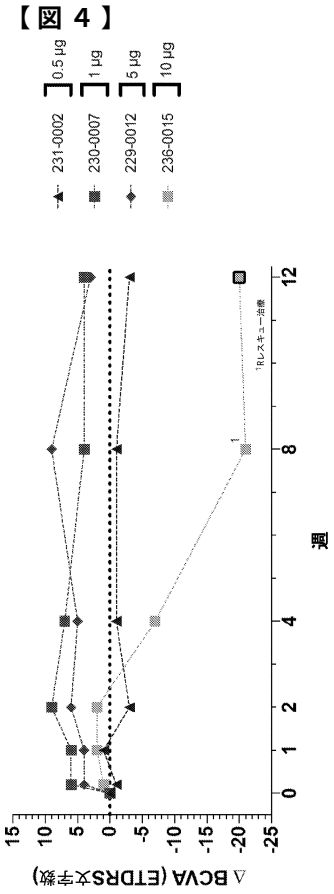
【図２】



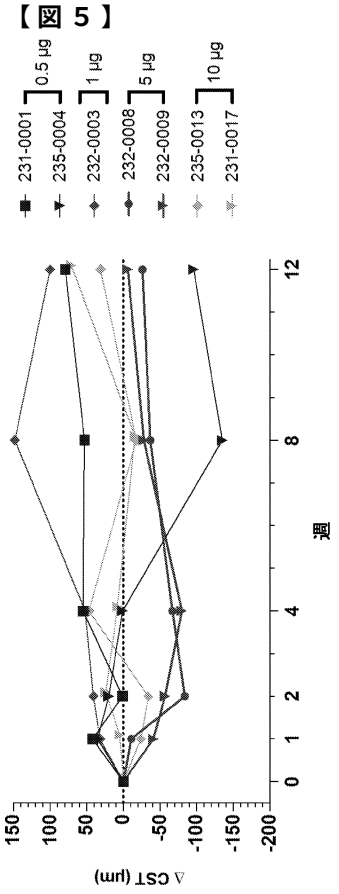
【図３】


アフリベルセプト（反復用量）*
231-0001 0.5 μg
235-0004
232-0003 1 μg
232-0005
232-0008 5 μg
232-0009
235-0013 10 μg
231-0017
* アフリベルセプトSBA BLA 125387 Vistaからのデータ 直接比較試験ではない
ΔBCVA（ETDRS 文字）
週
†レスキュー治療

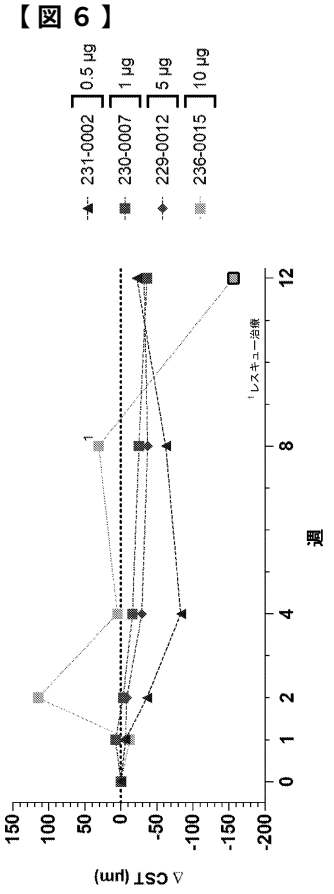
【図４】


0.5 μg
231-0002
1 μg
230-0007
5 μg
229-0012
10 μg
236-0015
ΔBCVA（ETDRS文字数）
週
†レスキュー治療

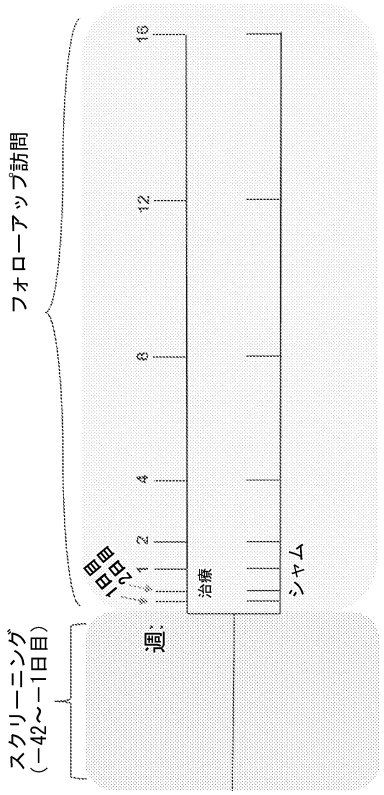
【図５】


231-0001 0.5 μg
235-0004
232-0003 1 μg
232-0005
232-0008 5 μg
232-0009
235-0013 10 μg
231-0017
Δ CST (μm)
週

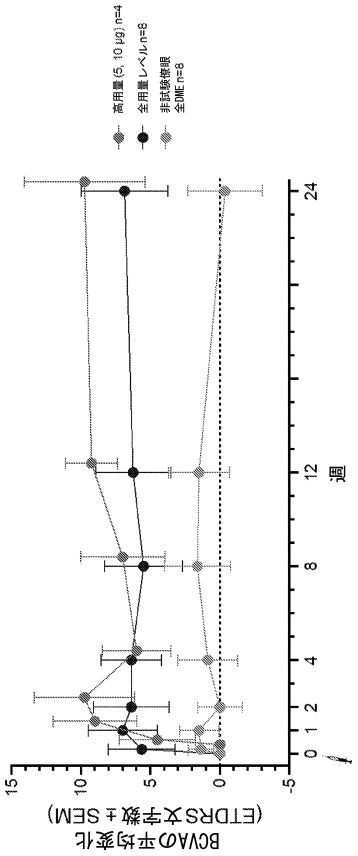
【図６】


0.5 μg
231-0002
1 μg
230-0007
5 μg
229-0012
10 μg
236-0015
Δ CST (μm)
週
†レスキュー治療

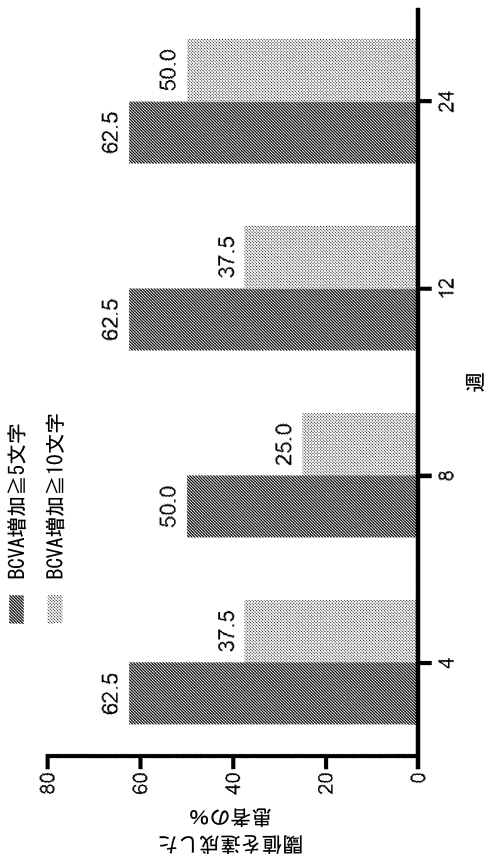
【図７】


スクリーニング
（−42～−1日目）
フォローアップ訪問
週:
1日目
2日目
治療
シャム
0
1
2
4
8
12
16

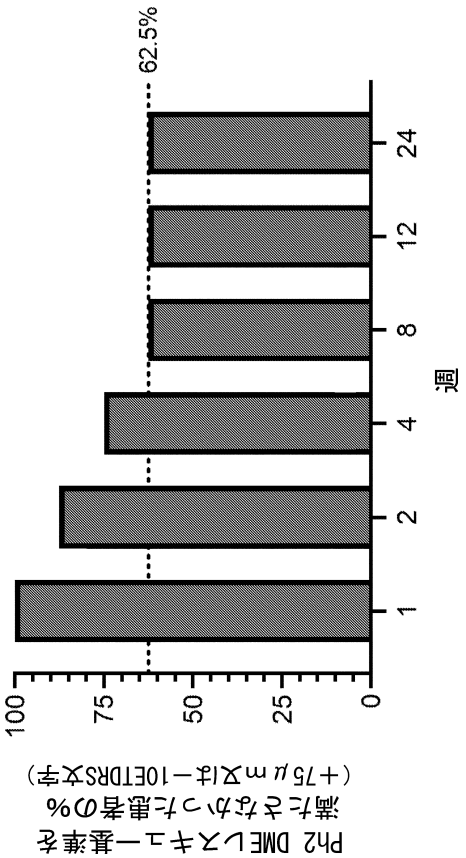
【図８】


高用量 (5, 10 μg) n=4
全用量レベル n=8
非試験制限
全体 n=8
BCVAの平均変化
（ETDRS文字数 ± SEM）
週
15
10
5
0
-5
0
1
2
4
8
12
24

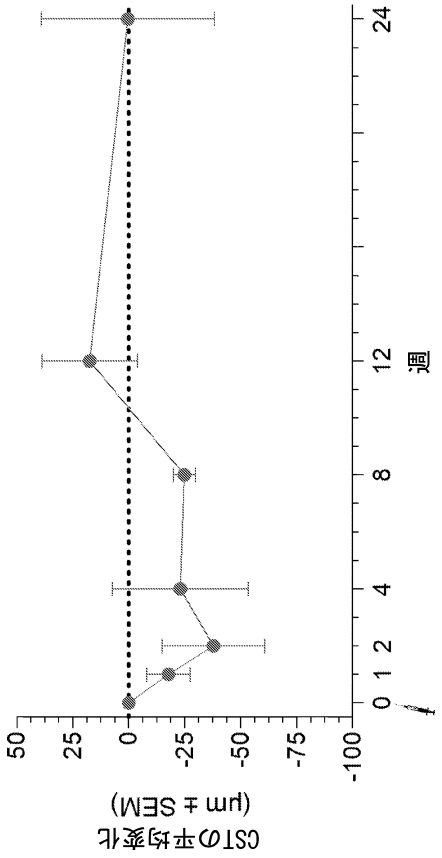
【図９】


BCVA増加≧5文字
BCVA増加≧10文字
閾値を達成した
患者の%
週
80
60
40
20
0
62.5
37.5
50.0
25.0
62.5
37.5
62.5
50.0
4
8
12
24

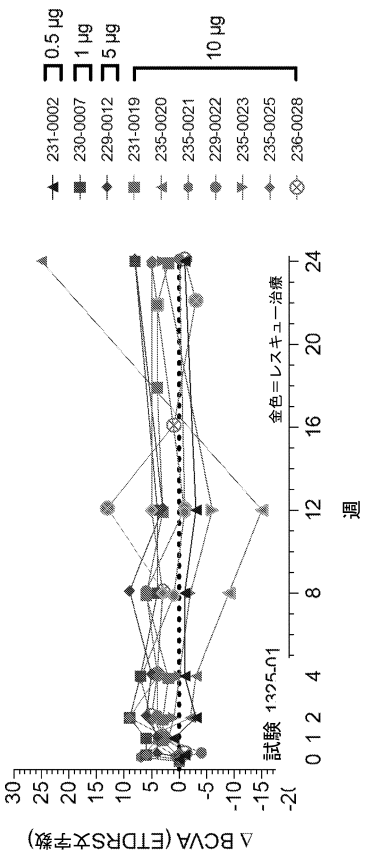
【図１０】


Ph2 DMEレスキュー基準を
満たさなかった患者の%
（+75μm又は−10ETDRS文字）
週
100
75
50
25
0
62.5%
1
2
4
8
12
24

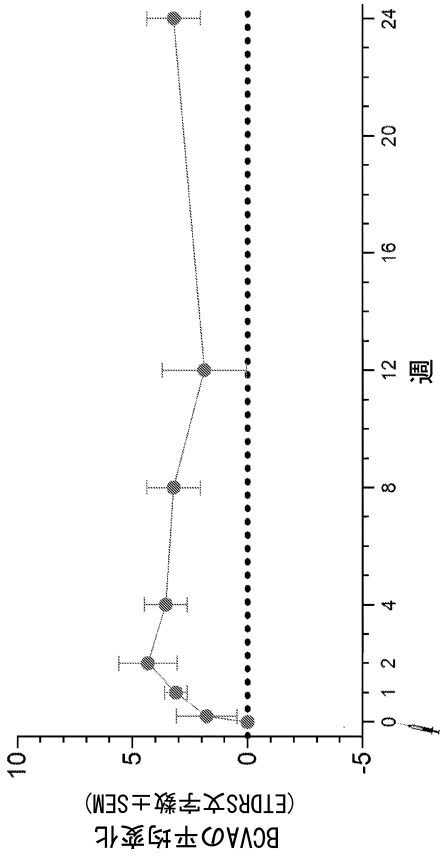
【図１１】



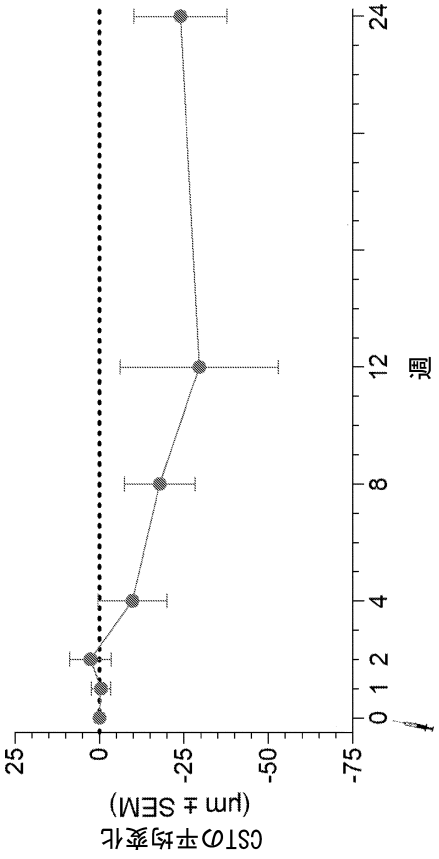
【図１２】



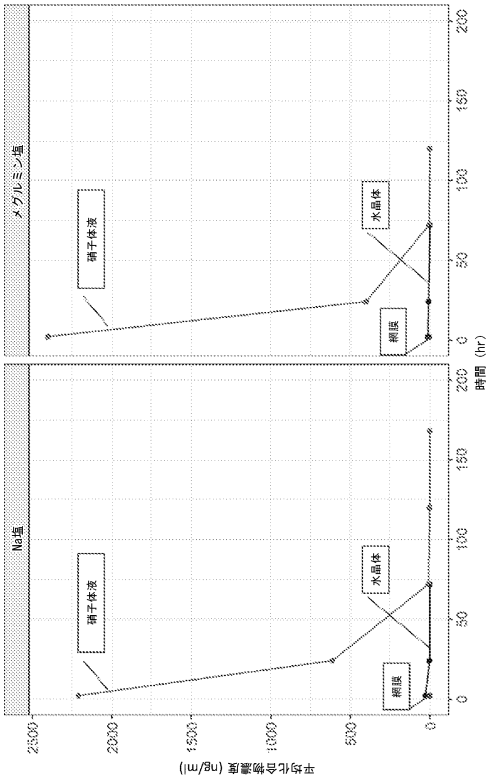
【図１３】



【図１４】



【図１５】


メグルミン塩
Na塩
硝子体液
水晶体
網膜
平均化合物濃度 (ng/ml)
時間 (hr)
0
500
1000
1500
2000
2500
50
100
150
200

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/24472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 38/17; A61K 39/395 (2022.01)
CPC - A61K 38/17; A61K 38/1793; A61K 38/191

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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2020/0317640 A1 (Unity Biotechnology, Inc.), 08 October 2020 (08.10.2020), entire document, especially para[0036], [0037], [0040], [0046], [0048], [0058], [0059], [0070], [0101], [0104], [0106]	1-3 --- 4
Y	"Early Treatment Disbetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics", (1991) Ophthalmology, 98(5), pages 741-756, entire document, especially page 741; page 742, col 1, para 4	4
A	WO 2020/021447 A1 (Novartis AG), 30 January 2020 (30.01.2020), entire document, especially page 31, para 3; page 50, para 1	1-4
A	"Pubchem CID 155164041", create date: 19 December 2020 (19.12.2020), entire document, especially page 2, compound listed	1-4
A	WO 2015/112831 A1 (Akebia Therapeutics, Inc.), 30 July 2015 (30.07.2015), entire document, especially para[0002], [0014], [0047]	1-4

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
07 June 2022	JUL 14 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/24472

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-42
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(32)優先日　令和4年2月11日(2022.2.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/325,056
(32)優先日　令和4年3月29日(2022.3.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵
(72)発明者　クリール シャロン
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ イースト グランド アベニュー ２８５
(72)発明者　ダナンバーグ ジェイミー
アメリカ合衆国 ９４０８０ カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ イースト グランド アベニュー ２８５
Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 DA34 GA14 MA01 MA04 MA58 NA14 ZA33 ZA36