

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-528202

(P2016-528202A)

(43) 公表日 平成28年9月15日 (2016.9.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00 Z N A	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 38/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/02	4 H 0 4 5
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く		

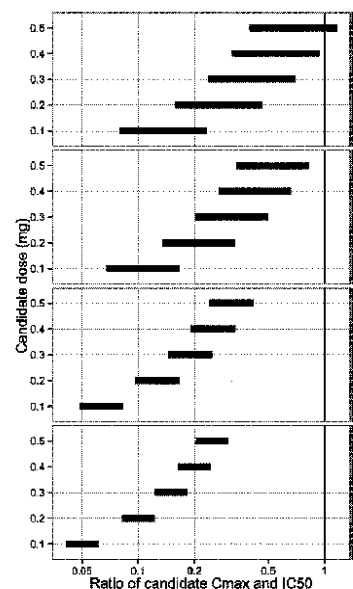
(21) 出願番号	特願2016-524930 (P2016-524930)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成26年7月9日 (2014.7.9)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成28年3月8日 (2016.3.8)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/062978		3 5
(87) 国際公開番号	W02015/004616	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成27年1月15日 (2015.1.15)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/845,064	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成25年7月11日 (2013.7.11)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100181168
			弁理士 丸山 智裕
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 小児患者の脈絡網膜血管新生障害および透過性障害の治療における V E G F アンタゴニストの使用

## (57) 【要約】

本発明は、小児の脈絡網膜血管新生障害または透過性障害の治療における V E G F アンタゴニストの使用に関する。特に、本発明は C N V または M E を有する小児を治療する方法であって、体循環に入らないか、または急速に消去される V E G F アンタゴニストを小児の眼に投与することを含む方法において使用する V E G F アンタゴニストを提供する。V E G F アンタゴニストを硝子体内に、例えば注射によって、または局所的に、例えば点眼の形態で、投与してもよい。本発明は、脈絡網膜血管新生障害または透過性障害を有する小児を治療する医薬の製造における、V E G F アンタゴニストの使用をさらに提供する。

Figure 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

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

**【請求項 2】**

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

**【請求項 3】**

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

10

**【請求項 4】**

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

**【請求項 5】**

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

**【請求項 6】**

前記小児が 1 8 歳未満かつ 1 歳超である、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記小児が 1 2 歳未満かつ 1 歳超である、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の方法。

20

**【請求項 8】**

前記小児に投与される前記 V E G F アンタゴニストの用量が、脈絡網膜血管新生障害または透過性障害の治療を受けている成人に投与される典型的な用量と同一である、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記小児に投与される前記 V E G F アンタゴニストの用量が、脈絡網膜血管新生障害または透過性障害の治療を受けている成人に投与される典型的な用量の 6 0 % 以下である、請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

30

**【請求項 1 0】**

前記小児が 5 歳未満かつ 1 歳超である、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 1 1】**

前記小児に投与される前記 V E G F アンタゴニストの用量が、脈絡網膜血管新生障害または透過性障害の治療を受けている成人に投与される典型的な用量の 4 0 % 以下である、請求項 1 0 に記載の方法。

**【請求項 1 2】**

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

40

**【請求項 1 3】**

前記第 1 の用量の投与後に、継続する、または再発する疾患活性が観察されるときのみ前記第 2 の用量が投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

**【請求項 1 4】**

前記脈絡網膜血管新生障害が、炎症を引き起こす疾患に続発する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 1 5】**

炎症が感染性病原体の存在に起因する、請求項 1 4 に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

50

前記感染性病原体が、ウイルス、細菌、原生動物、真菌および回虫から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記脈絡網膜血管新生障害が脈絡膜の外傷に続発する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記脈絡網膜血管新生障害が網膜ジストロフィーに続発する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記網膜ジストロフィーがベスト病、ノースカロライナ黄斑ジストロフィー、スタルガルト病、コロイデレミア、またはコーツ病と関連している、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記脈絡網膜血管新生障害が新生物性疾患に続発する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記新生物性疾患が脈絡膜腫瘍である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記方法が前記小児にラニビズマブを投与することを含み、前記脈絡網膜血管新生障害が円錐角膜、ベスト病、眼トキソカラ症、またはブルック膜の外傷性断裂に続発しない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

前記透過性障害が黄斑浮腫である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記黄斑浮腫が偽水晶体、ブドウ膜炎、閉塞性脈管炎、色素性網膜炎、網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO)、網膜中心静脈閉塞症 (CRVO)、眼性虚血性症候群、放射線視神経症 / 網膜症、炎症後脈絡膜血管新生、増殖性糖尿病網膜症 (PDR)、鎌状赤血球網膜症、イールズ病、または非動脈炎性虚血性視神経症に続発する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

レーザー光凝固療法 (LPT)、または光線力学的療法 (PDT) を投与することをさらに含む、請求項 1 から 24 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

LPT または PDT の開始、および VEGF アンタゴニスト投与の開始が互いに 1 カ月以内に行われる、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

VEGF アンタゴニスト投与の開始が LPT または PDT の開始の前に行われる、請求項 25 または 26 に記載の方法。

【請求項 28】

抗炎症剤を投与することをさらに含む、請求項 1 から 27 までのいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、小児における、網膜障害を治療する分野である。

【背景技術】

【0002】

脈絡膜 (網膜と強膜との間の目の血管層) に由来し、網膜下色素上皮または網膜下腔に入る新しい血管の成長は、「脈絡膜血管新生」(CNV) と呼ばれる。小児の CNV は、様々な病因論を持つ可能性がある。例えば、CNV は感染性病原体によって引き起こされる場合がある炎症の過程に起因する可能性がある。例となるのは、(推定) 眼ヒストプラズマ症またはトキソプラズマ病、風疹性網膜症、サルコイドーシス、イヌ回虫、フォークト - 小柳 - 原田症候群、および慢性ブドウ膜炎に続発する CNV である。CNV の他の原因には、外傷性脈絡膜断裂が含まれる。CNV は、遺伝的遺伝子欠損と関連していることが多い網膜ジストロフィーでも見られる。例となるのは、ベスト病、ノースカロライナ黄

10

20

30

40

50

斑ジストロフィー、スタルガルト病およびコロイデレミアに続発するC N Vである。成人のように、しかしよりまれであるが、重度の近視、色素線条および脈絡膜骨腫に続発する小児のC N Vも観察されている。小児のC N Vは、視神経乳頭ドレーゼン、視神経欠損症、および視神経小窩ならびに朝顔症候群とさらに関連している可能性がある。場合によっては、小児のC N Vの根本的な原因は不明であり、したがって、特発性C N Vと呼ばれる。

#### 【 0 0 0 3 】

成人のC N Vの標準的な治療は、レーザー光凝固療法 ( L P T )、ベルテボルフィン ( V i s u d y n e ( 登録商標 ) ) 光線力学的療法 ( v P D T ) および黄斑下手術を含む。薬理学的治療オプションも、利用可能である。例えば、ペガブタニブ ( M a c u g e n ( 登録商標 ) )、ラニズマブ ( L u c e n t i s ( 登録商標 ) )、およびベバシズマブ ( A v a s t i n ( 登録商標 ) ) のようなV E G Fアンタゴニストは、成人のC N Vを治療するために用いられてきた。

10

#### 【 0 0 0 4 】

小児におけるペガブタニブ、ラニズマブまたはベバシズマブの適応外使用の報告は、大部分は逸話的である ( Kohly et al. (2011) Can J Ophthalmol 46(1):46-50 )。例えば、ペガブタニブの2回の用量は、治療後3週以内に、ステージ4のコーツ病の2歳の男児において、ほとんど完全な網膜再付着を導いた ( Ciulla et al. (2009) Curr Opin Ophthalmol 20(3):166-74 )。ラニズマブは、円錐角膜、ブルック膜の乳頭黄斑間断裂、眼トキソカラ症およびベスト病に続発するC N Vを患っている小児に投与された。ベバシズマブは、コーツ病、近視、脈絡膜骨腫、眼への鈍的力外傷による感覚網膜剥離、ベスト病、小窩卵黄様病変、脈絡膜断裂、トキシプラズマ病、および嚢胞様黄斑浮腫に続発するC N Vを患っている小児を治療するために用いられた。ある場合には、ベバシズマブをトリアムシノロンアセトニドおよび/またはL P Tまたはv P D Tと組み合わせた治療が用いられた。

20

#### 【 0 0 0 5 】

特に低年齢の小児 ( 0 ~ 12歳 ) において、成人でうまく使われた薬物が、どのように小児集団でふるまうかを予測することは難しいことが多い。小児のC N Vを治療するために抗体V E G Fアンタゴニストを用いるとき、有害事象は現在までに報告された症例では観察されなかった。しかし、ラニズマブおよびベバシズマブは、通常、硝子体内に投与されるので、少量の抗体V E G Fアンタゴニストが脳に入ることがあり、そこで小児の正常な脳の発達に阻害される可能性がある、という若干の懸念が表明された ( Sivaprasad et al. (2008) Br J Ophthalmol. 92:451-54 )。小児を治療するとき、抗体V E G Fアンタゴニストへの全身性の曝露に関しての潜在的な懸念も高まった ( Lyall et al. (2010) Eye 24: 1730-31 )。

30

#### 【 0 0 0 6 】

さらに、硝子体内投与はより幼い小児 ( 6歳未満 ) においては困難であり、通常、一般の麻酔法を必要とし、それが追加の一連のリスク因子を伴うからである。

#### 【 0 0 0 7 】

C N Vが、ベスト病、コーツ病、または重度の近視のような緩やかに進行する疾患に続発して生じるとき、最初の治療が早いと、網膜への永久的な損傷を防ぐ、または遅らせる際に有利である場合があり、したがって視力損失を防止する、または少なくとも大幅に遅らせる場合がある。一時的な視力の低下でさえ小児の正常な発達に影響を及ぼす可能性があるため、同様の考慮が、C N Vの他の病因論に適用される。

40

#### 【 0 0 0 8 】

黄斑浮腫 ( M E ) を誘導する血管漏出は、結果として不可逆的構造損傷および永久の視力損失になる可能性がある。M Eは、偽水晶体嚢胞様黄斑浮腫 ( C M E )、ブドウ膜炎誘導性C M E、心的外傷、鎌状赤血球網膜症などのような状態で観察される。コーツ病のような先天性眼疾患は、若い頃にM Eを発症するリスクを高める可能性もある。小児のコーツ病の管理の補助的手段としてのベバシズマブを含む、硝子体内V E G Fアンタゴニスト

50

の適応外使用が報告された (Kaul et al. (2010) Indian J Ophthalmol. 58(1):76-78, Cakir et al. (2008) J AAPOS 12(3):309-11)。

【 0 0 0 9 】

小児のMEを治療するための確立した標準治療は存在しない。MEの典型的な治療オプションは、局所非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、局所ステロイド、強膜下または硝子体内ステロイド治療、レーザー光凝固術、ならびにレーザー治療および抗炎症治療の組合せを含む。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

したがって本発明の目的は、抗体VEGFアンタゴニストによる小児の治療に関する、少なくとも現在の懸念のいくつかについて対処する、小児の網膜障害のさらなる改善された治療を提供することである。特に、本発明は、例えば、VEGFアンタゴニストのより少ない用量を注射すること、および/またはより少ない注射を必要とすることによる、小児患者によりよく適した新規治療および治療スケジュールに関する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

本発明は、小児の脈絡網膜血管新生障害および透過性障害の治療におけるVEGFアンタゴニストの使用に関する。特に、本発明はCNVまたはMEを有する小児を治療する方法で使用するVEGFアンタゴニストを提供し、前記方法は、体循環に入らないか、または急速に消去されるVEGFアンタゴニストを小児の眼に投与することを含む。VEGFアンタゴニストを硝子体内に、例えば注射によって、または局所的に、例えば点眼の形態で、投与してもよい。本発明は、脈絡網膜血管新生障害または透過性障害を有する小児を治療する医薬の製造における、VEGFアンタゴニストの使用をさらに提供する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

【 図 1 】 参照 *in vitro*  $IC_{50} = 11 \text{ ng/ml}$  と比較して  $0.1 \sim 0.5 \text{ mg}$  の単回両側性硝子体内ラニズマブ用量を受けている小児のラニズマブの最大血清濃度 ( $C_{max}$ ) の予測された曝露率の図である。曝露の予測された範囲は、モデル仮定における不確実性を表す。

【 図 2 】  $0.5 \text{ mg}$  の単回片側性硝子体内ラニズマブ用量を受けている成人の血清中のラニズマブの参照AUCと比較して、 $0.1 \sim 0.5 \text{ mg}$  の単回両側性硝子体内ラニズマブ用量を受けている小児の血清 (黒色) および硝子体 (灰色) 中のラニズマブの曲線下面積 (AUC) のための予測された曝露率の図である。曝露の予測された範囲は、モデル仮定における不確実性を表す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 3 】

VEGFアンタゴニスト

VEGFは、血管形成を促進する、よく特徴づけられたシグナルタンパク質である。2つの抗体VEGFアンタゴニスト、すなわち、ラニズマブ (Lucentis (登録商標))、および、ベバシズマブ (Avastin (登録商標)) は、ヒトへの使用が承認された。ラニズマブおよびベバシズマブは、成人の様々な病因論のCNVを含む眼疾患を治療する際に有望であった。小児におけるラニズマブまたはベバシズマブの適応外使用は、以前に報告された (例えば、Kohly et al. (2011) Can J Ophthalmol 46(1):46-50 を参照)。

【 0 0 1 4 】

ラニズマブおよびベバシズマブの眼から血流へのクリアランス速度が同程度である一方で、ラニズマブは体循環から急速に排出されるが、ベバシズマブは保持されて、数週間の間、全身性VEGFレベルを抑える可能性がある。さらに具体的には、ラニズマブの全身性半減期は約2時間と短い、ベバシズマブの全身性半減期は約20日である。小

10

20

30

40

50

児のような発達過程の生物体において、この長い全身性 V E G F の抑制は、正常な発達に関して望ましくない副作用をもたらす場合がある。

【 0 0 1 5 】

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

10

【 0 0 1 6 】

別の方法として、V E G F アンタゴニストは、非抗体 V E G F アンタゴニストである。非抗体アンタゴニストは、例えば、イムノアドヘシンを含む。V E G F アンタゴニスト活性を有するそのようなイムノアドヘシンの1つはアフリベルセプト (E y l e a (登録商標)) であり、ヒトへの使用が最近承認され、V E G F - t r a p としても知られている (Holash et al. (2002) PNAS USA 99:11393-98、Riely & Miller (2007) Clin Cancer Res 13:4623-7s)。アフリベルセプトの全身性半減期はおよそ5~6日であり、本発明の用途の好ましい非抗体 V E G F アンタゴニストである。アフリベルセプトは、ヒト I g G 1 の F c 部分に融合したヒト V E G F 受容体 1 および 2 の細胞外ドメインの部分からなる、組換えヒト可溶性 V E G F 受容体融合タンパク質である。それはタンパク質分子量が 9 7 キロダルトン (k D a ) の二量体糖タンパク質であり、総分子質量の追加の 1 5 % を構成し、結果として 1 1 5 k D a の総分子質量になるグリコシル化を含む。それは、組換え C H O K 1 細胞での発現による糖タンパク質として生産されると好都合である。各々のモノマーは、次のアミノ酸配列 (配列番号 1) :

20

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVNLCTARTELVNGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

30

を有することができ、各々のモノマー内の 3 0 - 7 9、1 2 4 - 1 8 5、2 4 6 - 3 0 6 および 3 5 2 - 4 1 0 の残基間ならびに、モノマー間の 2 1 1 - 2 1 1 および 2 1 4 - 2 1 4 の残基間でジスルフィド架橋を形成することができる。

【 0 0 1 7 】

現在前臨床開発中の別の非抗体 V E G F アンタゴニストであるイムノアドヘシンは、V E G F R 2 / K D R 由来のそれぞれ細胞外リガンド結合ドメイン 3 および 4、ならびに V E G F R 1 / F l t - 1 由来のドメイン 2 を含む V E G F - t r a p に類似した組換えヒト可溶性 V E G F 受容体融合タンパク質であり、これらのドメインは、ヒト I g G F c タンパク質断片に融合している (Li et al., (2011) Molecular Vision 17:797-803)。このアンタゴニストは、アイソフォームの V E G F - A、V E G F - B および V E G F - C と結合する。分子は、2つの異なる製造工程を使って調製され、結果として、最終的なタンパク質で異なるグリコシル化パターンになる。2つのグリコフォームは、K H 9 0 2 (コンベルセプト) および K H 9 0 6 と呼ばれる。融合タンパク質は、次のアミノ酸配列 (配列番号 2) :

40

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVNLCTARTELVNGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRLPAKYLGYPPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSRDTGNYTVILTNPI SKEKQSHVSVLVVYVPPPGDGDKHTCPLCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

50

DI AVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

を有することができ、V E G F - t r a pのように、二量体として存在することができる。この融合タンパク質および関連分子は、E P 1 7 6 7 5 4 6でさらに特徴づけられる。

#### 【 0 0 1 8 】

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

10

#### 【 0 0 1 9 】

したがって、「非抗体V E G Fアンタゴニスト」という用語は、V E G F - Aを結合し、それがV E G F R - 2と結合するのを防ぐアンキリン反復ドメインを含む、組換え結合タンパク質を含む。そのような分子の1つの例は、D A R P i n（登録商標）M P 0 1 1 2である。アンキリン結合ドメインは、次のアミノ酸配列（配列番号3）：

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRI LMANGADVNTADSTGWTPLHLAVPWGHLEI VEVL LKYGADVNAKDFQGWTPHLHAAA I  
GHQEI VEVL LKNGADVNAQDKFGKTAFDI S I DNGNEDLAEI LQKAA

を有してもよい。

#### 【 0 0 2 0 】

V E G F - Aを結合し、それがV E G F R - 2と結合するのを防ぐアンキリン反復ドメインを含む組換え結合タンパク質は、W O 2 0 1 0 / 0 6 0 7 4 8およびW O 2 0 1 1 / 1 3 5 0 6 7にさらに詳細に記載される。ペグ化は、D A R P i n s（登録商標）の全身性半減期を1～3日へ延長する。

20

#### 【 0 0 2 1 】

V E G Fアンタゴニスト活性を有する、さらに特異的な抗体模倣薬は、4 0 k Dペグ化A n t i c a l i n（登録商標）P R S - 0 5 0（Mross et al. (2011) Molecular Cancer Therapeutics 10: Supplement 1, Abstract A212）およびモノボディペグジネタニブ（アンジオセプトまたはC T - 3 2 2とも呼ばれる。Dineen et al. (2008) BMC Cancer 8:352を参照）である。

#### 【 0 0 2 2 】

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

30

#### 【 0 0 2 3 】

所望の応用例のために特徴を改善した上記に明記されたV E G Fアンタゴニストの変異体は、アミノ酸の添加または欠失によって生じる場合がある。通常、これらのアミノ酸配列変異体は、配列番号1、配列番号2または配列番号3のアミノ酸配列と少なくとも6 0 %のアミノ酸配列同一性があるアミノ酸配列を持ち、好ましくは少なくとも8 0 %、より好ましくは少なくとも8 5 %、より好ましくは少なくとも9 0 %、および最も好ましくは少なくとも9 5 %であり、例えば、8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、および1 0 0 %を含む。最大パーセントの配列同一性を達成するために、配列を一行に並べ、必要に応じてギャップを導入した後で、配列同一性の一部として少しの保存的置換も考慮せずに、この配列に関する同一性または相同性は、配列番号1、配列番号2または配列番号3と同一である候補配列のアミノ酸残基の割合であると本明細書で定義される。

40

#### 【 0 0 2 4 】

配列同一性は、2つのポリペプチドのアミノ酸の位置の類似性を比較するために一般的に用いられる標準的方法で決定することができる。B L A S TまたはF A S T Aのような

50

コンピュータプログラムを用いて、2つのポリペプチドを、それぞれのアミノ酸の最適マッチングのために整列する（一方もしくは両方の配列の完全長に沿って、または、一方もしくは両方の配列の予め定められた部分に沿って）。プログラムはデフォルトのオープニングペナルティーおよびデフォルトのギャップペナルティーを提供し、PAM 250のような標準スコアリングマトリックスをコンピュータプログラムとともに用いることができる（Dayhoff et al. (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, sup p. 3を参照）。例えば、同一性パーセントは、次いで以下のように計算することができる：完全な一致の総数に100を乗じ、次いで一致した範囲内のより長い配列の長さの総計、および、2つの配列を一行に並べるためにより短い配列に導入されたギャップの数で除する。

10

#### 【0025】

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

20

#### 【0026】

ペグ化

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

#### 【0027】

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

30

#### 【0028】

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

#### 【0029】

PEG部分は、分子量が広範囲にわたって変化していてもよく、（すなわち約1kDaから約100kDaまでであり）、分岐していても線形であってもよい。好ましくは、PEG部分の分子量は、約1～約50kDa、好ましくは約10～約40kDa、さらにより好ましくは、約15～約30kDa、および最も好ましくは約20kDaである。例えば、20kDaのPEG部分の付加は、血液循環中のDARPin（登録商標）の半減期を最高20時間まで延長することが示され、一方、サイズが40～60kDaのより大きなPEG部分は、循環半減期を約50時間に延ばした。

40

#### 【0030】

患者

本発明は、小児の脈絡網膜血管新生障害および透過性障害の治療におけるVEGFアンタゴニストの使用に関する。患者自身の人生の18年目をまだ完了していないとき、患者

50



は小児であると考えられる。一実施形態では、本発明に記載の小児は、1歳を超えて、しかし、18歳未満である。

【0031】

12歳で、ヒトの眼は、基本的に完全に発達する。12歳以上の小児へのVEGFアンタゴニストの硝子体内投与は、したがって、眼の正常な発達を妨害するとは予想されない。データ不足、ならびに、成長および発達（血管形成、内皮分化および血液脳関門の発達）に必要な多くの経路に関係しているVEGF阻害剤の投与の理論上のリスクのため、12歳未満の小児にVEGFアンタゴニストを投与することは、リスクが高いと考えられる。

【0032】

特定の実施形態では、小児は12歳未満である。小児は、5歳以上、しかし、12歳未満であってもよい。さらに別の実施形態では、小児は、1歳を超えて（例えば、2歳以上）、しかし、5歳未満である。VEGFアンタゴニストを、必要とする低年齢の小児に投与することは、治療しなければ永久の視覚障害または完全な視力損失が事実上避けられない場合に、アンタゴニストの全身性曝露のリスクを上回ってもよい。

【0033】

症状

本発明は、小児の脈絡網膜血管新生障害または透過性障害の治療に関する。小児で観察される脈絡網膜血管新生障害および透過性障害は、CNVおよびMEを含む。

【0034】

本発明によって治療可能なCNVは、小児に起こる様々な疾患および疾患過程に続発する場合がある。例えば、眼に炎症を生じさせる疾患は、CNVへ導く場合がある。そのような疾患は、眼ヒストプラズマ症またはトキソプラズマ病、風疹性網膜炎、サルコイドーシス、イヌ回虫、フォークト - 小柳 - 原田症候群、および慢性ブドウ膜炎を含む。CNVの以降の発症と関連した前述の感染症の病歴を有する小児患者において、特に（推定）眼ヒストプラズマ症、トキソプラズマ病、およびイヌ回虫において、本発明に記載のVEGFアンタゴニストによる治療は、網膜への永久的な損傷を防ぐか、遅らせるために、CNVの最初の徴候で開始しなければならない。

【0035】

CNVのさらなる原因は、網膜ジストロフィーである。早発性網膜ジストロフィーは、1つまたは複数の遺伝子欠損と関連している。例となるのは、ベスト病、ノースカロライナ黄斑ジストロフィー、スタルガルト病、およびコロイデレミアである。コーツ病は遺伝性要素がある場合もあり、同様にCNVとも関連する。本発明に従って、VEGFアンタゴニストによるCNVの治療は、ベスト病および/またはコーツ病を有する小児で特に好都合である場合がある。網膜ジストロフィーの家族歴を有し、したがって、網膜ジストロフィーを発症するリスクが高い小児患者において、本発明に記載のVEGFアンタゴニストによる治療は、網膜への永久的な損傷を防ぐか、遅らせるために、CNVの最初の徴候で開始しなければならない。ベスト病を有する小児について、小児が10歳に達する前に、好ましくは6歳になる前に、治療を開始してもよい。コーツ病を有する小児について、治療を早くから、好ましくは毛細血管拡張のみによって特徴づけられるコーツ病のステージIで、開始してもよい。

【0036】

身体的損傷後に、脈絡膜への損傷に続発してCNVが起こる場合がある。例えば、脈絡膜の断裂が、見たところでは心的外傷によって起こる場合がある。

【0037】

脈絡膜腫瘍は、CNVと関連している場合もある。腫瘍が成長すると、結果として漿液性黄斑剥離または網膜下出血によって急激に視力が低下する可能性があり、CNVを含む場合がある。珍しい良性の脈絡膜腫瘍は、脈絡膜骨腫である。

【0038】

本発明によって治療可能なCNVは、したがって、外傷後脈絡膜症、色素線条/弾性線

10

20

30

40

50

維性偽黄色腫、ベスト病、中心性漿液性脈絡網膜症、点状脈絡膜内層症、多巣性脈絡膜炎、ヒストプラスマ症候群、脈絡膜骨腫、トキシプラズマ病、ブドウ膜炎、偽脳腫瘍、乳頭周囲の、特発性脈絡膜炎、病的近視、ポリープ状脈絡膜血管症および中心性漿液性脈絡網膜症を含む様々な状態に関連した、または続発するC N Vを含む。

【0039】

本発明によって治療可能な網膜血管新生は、鎌状赤血球網膜症、網膜血管の増殖、ROP、およびコーツ病に続発する網膜血管新生を含む。

【0040】

本発明によって治療可能なMEは、偽水晶体、ブドウ膜炎、閉塞性脈管炎、色素性網膜炎、網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、眼性虚血性症候群、放射線視神経症/網膜症、炎症後脈絡膜血管新生、増殖性糖尿病網膜症(PDR)、鎌状赤血球網膜症、イールズ病、または非動脈炎性虚血性視神経症に関連する、または続発する場合がある。

10

【0041】

本発明によって治療可能な場合がある他の脈絡網膜血管新生障害および透過性障害は、脈絡膜転移性疾患、黒色腫関連の血管新生、細動脈瘤、血管増殖性腫瘍、近傍乳頭毛細血管性血管腫、特発性黄斑血管拡張症、ヘルペス性角膜血管新生、瘢痕性天疱瘡様角膜血管新生、後部被膜血管新生、ドライアイ関連角膜血管新生、濾過胞再建、補助緑内障濾過手術、新生血管性緑内障、および特発性C N Vをさらに含む。

20

【0042】

投薬

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

【0043】

少なくとも12歳である小児は、典型的には、成人に投与されるVEGFアンタゴニストと同一の用量を受ける。眼の成長および発達に12歳を超えて続く一方で、この年齢群の小児の眼のサイズは、成人の眼の平均サイズに相当し、したがって、硝子体内に投与されたVEGFアンタゴニストへの血清曝露は、成人で観察されたものより、それほど高くないと予想される。さらに、体は、平均的な成人の体とさらに同程度の発育段階に到達した。

30

【0044】

しかし、小さい眼の硝子体内体積、少ない体重、および全身性VEGFアンタゴニストの曝露に関連した体の正常な発達へのリスクの増大のために、通常の用量および/または体積を、低年齢の小児(12歳未満、特に5歳未満)の治療では減じてよい。

【0045】

一実施形態では、投与した体積は同一のままで、VEGFアンタゴニスト用量のみ減じる(例えば、全身性VEGFアンタゴニスト曝露を減じる)。用量の縮小は、滅菌した緩衝溶液(理想的には、成人用の製剤でVEGFアンタゴニストが提供されたものと同一の緩衝液)の添加を介して、成人用の製剤を希釈することによって達成することができる。時には、体積が少ないほど管理することがより難しく、結果として実際に患者に投与されるVEGFアンタゴニストの量の変動がより大きくなってよい。したがって、一部の実施形態では、VEGFアンタゴニストの用量は、VEGFアンタゴニストを投与するために用いる体積を減ずることなく減じられる。例えば、用量を減じてよいが、体積は、典型的な成人の体積と同程度のままでよい(例えば、6 mg/mlの製剤を用いた40  $\mu$  lの体積中に0.24 mgラニズマブの用量を与えることによって)。

40

【0046】

他の実施形態では、同一の用量であるが、換算体積で投与される(12歳未満の小児の

50

眼のサイズがより小さいことを考慮して)。

【0047】

用量および体積の両方を減じることが好ましい。典型的には、12歳未満かつ1歳超の小児に投与する用量および体積の両方は、成人に投与するVEGFアンタゴニストの典型的な用量および体積の60%以下である。成人で有効であることがわかった眼濃度と同一の眼濃度を維持するために、用量および体積を、小児の年齢によって、眼の硝子体内体積の減少に比例して減じてよい。

【0048】

ある場合には、しかし、小児の眼の硝子体内体積の減少に比例して用量を減じるとは、成人の集団で安全であることがわかったものを上回る全身性VEGFアンタゴニスト曝露レベルを防ぐために十分でない場合がある。全身性曝露は、被験者の体重と相関している。したがって、小児への投与のために特異的用量を選ぶとき、参照する成人の硝子体曝露と比較して曝露不足の可能性(有効性の減少)は、血清曝露の増加(リスクの増大)とのバランスをとる必要がある。それゆえに、本発明の一部の実施形態では、小児に投与する用量は、安全な全身性VEGFアンタゴニスト曝露レベルを維持するために、小児の眼の硝子体内体積の減少と比較した比例減少によって表される用量よりさらに減じられる。

10

【0049】

VEGFアンタゴニストの既存の製剤を、減じられた用量および体積を達成するために用いてもよい。ラニズマブの10mg/ml製剤は、異なる年齢および患者群に合わせた用量および体積を提供するために特に適している(例えば、50μl、40μl、30μl、25μl、20μl、15μl、10μl、および5μl中に、それぞれ、0.5mg、0.4mg、0.3mg、0.25mg、0.2mg、0.15mg、0.1mg、または0.05mg)。同様に、ラニズマブの6mg/ml製剤は、10μl、20μl、30μl、および40μl中に、それぞれ、0.06mg、0.12mg、0.18mg、および0.24mgを投与するために使用することができる。

20

【0050】

本発明に従って、5~12歳の年齢群の小児は、典型的な成人の体積の約60%で、典型的な成人の用量の約60%を受けてもよい(例えば、30μlの体積中に、0.3mgラニズマブ)。あるいは、用量を半分にしてもよいが、体積はほんのわずかだけ減じてもよい(例えば、40μlの体積中に0.24mgラニズマブを投与することによって)。

30

【0051】

5歳未満であるが、1歳を超える小児は、典型的な成人の約40%の体積で、典型的な成人の用量の約40%を受けてもよい。例えば、0.2mgラニズマブは、20のμlの体積で投与してもよい。

【0052】

ある場合には、用量を増加して、有効性を達成することができる。例えば、1歳を超えて5歳未満の小児の用量を、成人の用量の半分、または半分よりわずかに多くまで増やしてもよい(例えば、25μl中に0.25mg、または30μl中に0.3mgラニズマブ)。しかし、この年齢群の小児に関して、成人で安全であることがわかったレベルよりはるかに高いVEGFアンタゴニストの血清レベルへの曝露を避けるために、用量は、典型的には、成人の典型的な用量の60%を超えてはならない。好ましくは、この年齢群の小児に投与する用量は、典型的な成人の用量の50%を超えてはならない。

40

【0053】

同様に、5歳を超えて12歳未満の小児の用量を、成人の用量の約4分の3まで増やしてもよい(例えば、40μl中に0.4mgラニズマブ)。しかし、この年齢群の小児に関して、成人で安全であることがわかったレベルよりはるかに高いVEGFアンタゴニストの血清レベルへの曝露を避けるために、用量は、典型的には、成人の典型的な用量の80%を超えてはならない。好ましくは、この年齢群の小児に投与する用量は、成人の典型的な用量の70%を超えてはならない。

50

## 【0054】

投与

本発明のVEGFアンタゴニストは、通常、硝子体内注射を介して患者に投与されるが、他の投与経路、例えば徐放性デポ剤、眼プラグ/リザーバまたは点眼薬を用いてもよい。5～50 $\mu$ l、例えば7.5 $\mu$ l、10 $\mu$ l、15 $\mu$ l、20 $\mu$ l、25 $\mu$ l、または40 $\mu$ lの典型的体積で、水性形態での投与が普通である。注射は、30ゲージ×1/2インチ(12.7mm)針によって行うことができる。

## 【0055】

ある場合には、硝子体内装置を用いて、注射によって補充する必要がある前に、数カ月にわたって眼に連続的にVEGFアンタゴニストを送達してもよい。VEGFアンタゴニストが連続的に投与されるとき、用量および放出速度を、本明細書に記載される眼性および全身性曝露モデルを用いて調節することができる。硝子体内装置は、最初の1カ月により高い初速度でVEGFアンタゴニストを放出するように設計されることが好ましい。放出速度は、例えば、移植後の最初の1カ月の間、初速度の約50%未満まで緩やかに減少する。容器は、約4～6カ月の間続くVEGFアンタゴニストの供給を保持するのに十分なサイズを有してもよい。投与が連続的であるとき、VEGFアンタゴニストの減じた用量が効果的治療に十分である場合があるので、容器での供給を1年以上、好ましくは約2年、より好ましくは約3年の間、継続してもよい。

10

## 【0056】

眼は基本的に成人のサイズに達するので、VEGFアンタゴニストの連続的送達は、12歳以上の小児でより適している場合がある。硝子体内装置の移植が小児の眼の正常な発達を妨害する場合、連続的送達が適していない場合がある。例えば、VEGFアンタゴニストの連続的送達は、12歳未満の小児で、特に5歳未満の小児で、より特に2歳未満の小児で、適していない場合がある。

20

## 【0057】

様々な硝子体内送達システムは、当技術分野で知られている。これらの送達システムは能動的であるか、または受動的である場合がある。例えば、WO2010/088548は、治療剤を送達するために受動拡散を用いた剛体を有する送達システムを記載する。WO2002/100318は、圧力差を介した能動的投与を可能にする可撓体を有する送達システムを開示する。あるいは、能動的送達を、移植可能な小型ポンプで達成することができる。治療剤を送達する小型ポンプを用いた硝子体内送達システムの例は、セットされた量の治療剤を予め定められた回数送達するようにプログラムすることができるReplenish, Inc.によって販売されたOphthalmic MicroPump System(商標)である。

30

## 【0058】

連続投与の場合、VEGFアンタゴニストは、典型的には小さなカプセル様の容器(例えば、シリコン弾性体カップ)に入っている。容器は、通常、虹彩より上部の眼に移植される。容器は放出開口部(release opening)を含む。VEGFアンタゴニストの放出を、VEGFアンタゴニストと開口部との間に位置する膜によって、または、容器に接続する小型ポンプによって制御してもよい。あるいは、VEGFアンタゴニストを、容器からアンタゴニストの急速な拡散を防ぐ徐放性マトリックスの中に置いてよい。

40

## 【0059】

硝子体内装置による連続投与は、例えば、色素線条、中心性漿液性脈絡網膜症、フォークト-小柳-原田症候群または弾性線維性仮性黄色腫に続発する慢性CNVを有する患者に特に適している場合がある。抗炎症療法による従来の治療に対して難治性のCNVを有する患者は、連続投与からの利益を得る場合もある。送達システムを移植するために小さな手術だけが必要であり、硝子体内注射が避けられるので、反復する硝子体内注射による患者コンプライアンス問題を避けることができる。VEGFアンタゴニストの硝子体内濃度は減少し、したがって、血液循環に入るVEGFアンタゴニスト由来の副作用の潜在的リスクは減少する。硝子体内注射を避けることは、硝子体内注射のために一般の麻酔法を

50

必要とする場合がある小児で、特に利点となる場合がある。全身的に上昇した V E G F アンタゴニストレベルは、したがって、V E G F アンタゴニストのより低い硝子体内濃度から利益を得る場合がある小児の正常な成長と発達を妨害する場合がある。

#### 【 0 0 6 0 】

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

10

#### 【 0 0 6 1 】

本発明に従って、予め充填されたシリンジは、本発明の V E G F アンタゴニストの適した用量および体積を含む。典型的には、予め充填されたシリンジ内の用量および体積の両方は、成人に投与する V E G F アンタゴニストの典型的な用量および体積の 6 0 % 以下である。予め充填されたシリンジ内の V E G F アンタゴニストの典型的な体積は、5 ~ 5 0  $\mu$  l、例えば 7 . 5  $\mu$  l、1 0  $\mu$  l、1 5  $\mu$  l、2 0  $\mu$  l、2 5  $\mu$  l または 4 0  $\mu$  l である。例えば、予め充填されたシリンジは、ラニズマブの 1 0 m g / m l 製剤（例えば、4 0  $\mu$  l、3 0  $\mu$  l、2 0  $\mu$  l および 1 0  $\mu$  l 中に、それぞれ、0 . 4 m g、0 . 3 m g、0 . 2 m g、または 0 . 1 m g を含む）を含んでもよい。あるいは、予め充填されたシリンジは、ラニズマブの 6 m g / m l 製剤（例えば、1 0  $\mu$  l、2 0  $\mu$  l、3 0  $\mu$  l、および 4 0  $\mu$  l 中に、それぞれ、0 . 0 6 m g、0 . 1 2 m g、0 . 1 8 m g、および 0 . 2 4 m g を含む）を含んでもよい。

20

#### 【 0 0 6 2 】

好ましい実施形態では、本発明に従う予め充填された低用量シリンジは、0 . 2 m l の公称最大充填体積を有し、5 0  $\mu$  l 未満の体積を正確に分取することに特に適合している。

#### 【 0 0 6 3 】

本発明の別の態様では、V E G F アンタゴニストは、キットの一部として提供される。V E G F アンタゴニストを含む容器に加えて、キットはシリンジをさらに含む。シリンジは、V E G F アンタゴニストの硝子体内投与のために使われる。シリンジは、低用量シリンジ、すなわち高精度で小体積を測定するシリンジ、であることが好ましい。一部の実施形態では、容器は V E G F アンタゴニストの 1 つ超の用量、および 1 個超のシリンジを含み、V E G F アンタゴニストの複数回の投与のためのキットの使用を可能にする。

30

#### 【 0 0 6 4 】

徐放性製剤

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

40

#### 【 0 0 6 5 】

本発明に従う徐放性製剤は、典型的には、高分子担体からの V E G F アンタゴニストの放出速度を改変するために、V E G F アンタゴニスト、高分子担体および放出改変因子（release modifier）を含む。高分子担体は、通常、1 つまたは複数の生分解性高分子またはコポリマーまたはその組合せを含む。例えば、高分子担体はポリ乳酸（P L A）、ポリグリコール酸（P G A）、ポリラクチド - コ - グリコリド（P L G A）、ポリエステル類、ポリ（オルソエステル）、ポリ（ホスファジン）、ポリ（リン酸エステル）、ポリカプロラクトンまたはそれらの組合せから選択してもよい。好ましい高分子担体は、P L G A である。放出改変因子は、典型的には長鎖脂肪族アルコールであり、好ましくは、1 0 か

50

ら40個の炭素原子を含む。通常用いられる放出改変因子は、カプリルアルコール、ペラルゴンアルコール、カプリン酸アルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、パルミトレイルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、エライジルアルコール、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、高度不飽和エライドリノレイルアルコール、高度不飽和リノレニルアルコール、エライドリノレニルアルコール、高度不飽和リシノレイルアルコール、アラキジルアルコール、ベヘニルアルコール、エルシルアルコール、リグノセリルアルコール、セリルアルコール、モンタニルアルコール、クルイチルアルコール、ミリシルアルコール、メリシルアルコールおよびゲジルアルコールを含む。

#### 【0066】

10

特定の実施形態では、VEGFアンタゴニストは、微粒子系の持続放出組成に取り込まれる。微粒子は、好ましくはPLGAから調製される。微粒子に取り込まれるVEGFアンタゴニストの量、およびVEGFアンタゴニストの放出速度は、微粒子を調製するために使われる条件を変えることによって制御することができる。そのような徐放性製剤を生産する工程は、US2005/0281861およびUS2008/0107694に記載されている。

#### 【0067】

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

#### 【0068】

20

#### 治療レジメン

本発明に従って、VEGFアンタゴニストは初めに1回または複数回投与され、次いで最初の治療過程の効果に従って、「必要に応じて」再投与される。一部の実施形態では、最初の治療は、VEGFアンタゴニストの単回硝子体内注射に限られている。

#### 【0069】

「必要に応じて」追加の注射を実行することによって、疾患活性の徴候が治療を担当する医師によって観察できるときのみ、第2のまたはさらなる用量のVEGFアンタゴニストが投与されるので、最初の治療後のVEGFアンタゴニストの投与間の間隔を増加させてもよい。したがって、VEGFアンタゴニストの高い血清レベルへの曝露を、さらに減じる。さらに、例えば、低年齢の小児へのアンタゴニストの安全な投与のために必要な場合がある一般の麻酔法によって、必要な注射の総数を減らすことは、他の潜在的有害事象のリスクを減少させる。それほど頻繁ではなく、硝子体内注射を実行することは、患者コンプライアンスを増加し、結果として全体的により効果の高い治療になる場合もある。これは、スタルガルト病またはベスト病のような緩やかに進行する網膜変性疾患に続発するCNVを患っている患者で、視力を改善するか、または視力損失を防止するために、長期間にわたる複数回の注射を必要とする場合がある患者で特に有利である。投与の総数を減らすことも、結果としてより対費用効果の高い療法になる。

30

#### 【0070】

ある場合には、本発明に記載のVEGFアンタゴニストの単回注射は、疾患を改善するか、または長年の間、疾患進行を防ぐために十分である場合がある。他の場合には、各々少なくとも1カ月間隔で1、2、または3回の注射が患者に投与され、一方でいかなる後続の注射もあまり頻繁に実行されないか、好ましくは「必要に応じて」実行される。一部の実施形態では、注射は、少なくとも6週、好ましくは8週、より好ましくは10週間隔である。

40

#### 【0071】

最大の視力が達成されたとき、治療を中止してもよい。例えば、視力が少なくとも3カ月間安定である（すなわち、視力の上昇または下降が、この期間中観察されない）とき、治療を中止してもよい。

#### 【0072】

個別的な「必要に応じた」レジメンにおける投与は、治療を担当する医師の疾患活性の

50

判断に基づく。V E G F アンタゴニストの最初の投与後の 1 カ月から始まって 1 2 カ月までの時間にわたって、ベースラインから（すなわち V E G F アンタゴニストの初回用量から）の最良矯正視力（B C V A）の変化を観察することによって、疾患活性を評価してもよい。さらに、または、あるいは、治療に応答した臨床的および解剖学的徴候の変化を観察することによって、疾患活性の変化を評価する。

#### 【0073】

例えば、脈絡網膜血管新生障害または透過性障害（例えば、C N V または M E）の最初の診断がなされた後、V E G F アンタゴニストは初めて患者に投与される（典型的には、視力障害者になる患者の結果として、または、そのような障害を発現する素因を与える患者の日常的な検査の間に）。眼の検査の間、スリットランプ評価、生体顕微鏡眼底検査、  
10 検眼、光干渉断層法（O C T）、フルオレセイン眼底血管造影法（F F A）、および / またはカラー眼底写真（C F P）を組み合わせることによって、診断を行うことができる。

#### 【0074】

フォローアップ検査の間隔は、典型的には治療を担当する医師の裁量である。例えば、フォローアップ検査は、V E G F アンタゴニストの最初の投与後、4 週またはそれ以上ごとに行ってもよい（例えば、月 1 回または 2 カ月に 1 回）。例えば、フォローアップ検査は、4 ~ 6 週ごと、6 ~ 8 週ごと、8 ~ 10 週ごとなど、に行ってもよい。

#### 【0075】

眼の検査で、フォローアップ検査の間に、持続的または再発する脈絡網膜血管新生障害または透過性障害の徴候が見られる場合のみ、V E G F アンタゴニストの第 2、第 3、またはさらなる投与が実行される。注射間隔は、1 カ月より短くてはならない。フォローアップ検査の間に、C N V および M E 病変活性パラメータ（例えば、活発な血管形成、浸出および血管漏出特性）を、O C T、F F A、C F P など、および / または臨床評価（B C V A を含む）のイメージング結果に基づいて評価することができる。典型的には V E G F アンタゴニストの初回用量が投与された後の 1 カ月目から始まって 1 2 カ月目までの時間にわたって、これらのパラメータの変化は記録される。

#### 【0076】

C N V および M E 病変の鍵となる解剖学的パラメータ（例えば、減少した網膜厚または液漏出）の変化は、疾患活性の減少を示す。ベースラインと比較して 6 カ月目および 1 2 カ月目の、5、10、または 15 文字以上の B C V A の改善も、治療の成功を示す。これらの場合、V E G F アンタゴニストのさらなる投与が、必要ではない場合がある。ベースラインから 5、10、または 15 文字以上の B C V A の損失、または維持された疾患活性（例えば、網膜厚の減少がない、液の存在によって示される継続した漏出）は、V E G F アンタゴニストの 1 回または複数回の追加の注射の必要性を示す。

#### 【0077】

##### 併用療法

本発明の化合物を、1 つまたは複数の追加の治療と組み合わせて投与してもよい。

#### 【0078】

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

#### 【0079】

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

#### 【0080】

L P T 技術を、局所、汎網膜（もしくは散乱）、または格子状の応用例によって分類することができる。局所 L P T は、局所漏出（すなわち、毛細血管瘤）の特定の点に小さな

10

20

30

40

50

熱傷を加える。汎網膜 L P T は、周辺網膜全体に熱傷をまきちらす。格子状 L P T は、広がった毛管の漏出または非灌流のある網膜の領域に熱傷のパターンを加え、各々の熱傷は典型的には 2 つの可視的な熱傷幅の間隔をあけて配置されている。患者は 1 種類超の L P T (例えば、局所および汎網膜 L P T の組合せ)を受けることができ、これらを直接次々に、または、遅れて投与してもよい。典型的な治療的な汎網膜 L P T は、1200 ~ 1600 個の熱傷を加えることを含む。

#### 【0081】

緑色 ~ 黄色の波長を用いて、例えばアルゴンガス (514.5 nm) レーザー、クリプトン黄色レーザー (568.2 nm)、または調整可能な色素レーザー (可変波長)を用いて、50 ~ 200 ms (連続的に、または、マイクロパルスを通じて)印加すると、50 ~ 500  $\mu$ m のレーザースポットサイズ (スポット直径) が代表的である (スポットサイズは、局所 L P T ではより小さいのが普通であり、汎網膜ではより大きい)。場合によっては、緑色または黄色のレーザーが排除されるならば (例えば、硝子体の出血が存在する場合)、赤色レーザーを使用してもよい。

#### 【0082】

マイクロパルスレーザー療法 (MLP) は、810 nm または 577 nm のレーザーを用いて、患部組織上にレーザー光の不連続なビームを向ける (Kiire et al. (2011) Retina Today, 67-70)。これは、レーザー光凝固の輻射熱の影響に比べて、結果として制御の程度がより大きくなる。従来の L P T の安定した連続波放射は、短いレーザーパルスの形態で送達される。各々のパルスは、典型的には長さが 100 ~ 300  $\mu$ s で、各々のパルス間隔は 1700 ~ 1900  $\mu$ s である。各々のパルスの「幅」(「オン」時間)およびパルス間隔(「オフ」時間)は、外科医によって調整可能である。マイクロパルス「幅」がより短いと、レーザーによって誘発された熱が隣接組織まで広がる時間が制限される。パルス間隔がより長いと、次のパルスが送達される前に冷却することができる。したがって、網膜内の損傷を最小にすることができる。それゆえに、MLP は「閾値下レーザー治療」または「組織温存レーザー療法」とも呼ばれる。マイクロパルスパワーの 10 ~ 25 % は、網膜色素上皮に限定され、感覚神経網膜に影響を及ぼさない、一貫した輻射熱の影響を示すのに十分である。

#### 【0083】

本発明によると、患者は L P T および V E G F アンタゴニストの両方を受けることができる。L P T および V E G F アンタゴニストの投与が同時に起こってはならないので、一方は他方に先行する。L P T および V E G F アンタゴニスト投与の開始は、互いの 6 カ月以内に行われ、理想的には互いの 1 カ月以内 (例えば 10 日以内)に行われる。

#### 【0084】

典型的には、V E G F アンタゴニスト療法は、L P T の前に投与する。L P T は、V E G F アンタゴニスト投与直後 (例えば 2 ~ 20 日以内、典型的には 10 ~ 14 日以内)に行うことができるか、またはより長く遅らせて行うことができる (例えば少なくとも 4 週後、少なくとも 8 週後、少なくとも 12 週後、または、少なくとも 24 週後)。注射された V E G F アンタゴニストは、10 ~ 12 週間、有意な硝子体内 V E G F 結合性活性を維持することが期待される (Stewart & Rosenfeld (2008) Br J Ophthalmol 92:667-8)。

代替的な実施形態では、V E G F アンタゴニスト療法は、L P T の後に投与される。

#### 【0085】

一部の実施形態は、L P T および / または V E G F アンタゴニストの 1 回超の投与を含む。例えば、有用な一実施形態では、患者は (i) V E G F アンタゴニスト、(i i) L P T の少なくとも 1 回の投与、(i i i) V E G F アンタゴニストを連続して受ける。例えば、患者は V E G F アンタゴニストの最初の硝子体内注射を受け、次いで、V E G F アンタゴニストを投与されて 10 ~ 14 日以内に局所 L P T を受け、最初の注射の少なくとも 4 週または 1 カ月後、V E G F アンタゴニストの第 2 の注射を続けてもよい。あるいは、V E G F アンタゴニストを受けた 10 ~ 14 日以内に、患者は少なくとも 1 回 (例えば最高 3 回) の汎網膜 L P T を受けてもよく、次いで、最初の注射の 4 週または 1 カ月後に



、患者は V E G F アンタゴニストの第 2 の注射を受ける。このレジメンは、例えば 1 または 2 カ月ごとの頻度でまたは必要に応じて、V E G F アンタゴニストのさらなる用量で続けてもよい。L P T を最初の注射の 1 4 日以内に、確実に開始することによって、アンタゴニストは眼にまだ存在することになる。

#### 【 0 0 8 6 】

成人で用いられるものと類似した技術を適用することができるので、V E G F アンタゴニスト療法を L P T と組み合わせることは、ティーンエイジャーおよび年長の協力的な小児（例えば 6 歳以上）において、中心窩外および中心窩近傍 C N V を治療するために特に有用である。L P T による C N V の中心窩近傍治療は、不注意な中心窩火傷のリスクが高いため、より若い小児（6 歳未満）では推奨されない。

10

#### 【 0 0 8 7 】

v P D T は光活性化分子を用いて新生血管内皮へ局所的な損傷を生じさせ、結果として血管閉塞になる。光は、適した眼の拡大レンズ（「コールド」レーザー光印加）を用いて、光ファイバーケーブルおよびスリットランプを介した単一円形スポットとして網膜に送達される。光活性化化合物、すなわちベルテポルフィン（V i s u d y n e（登録商標））は、レーザー光印加前に血液循環に注射され、C N V にかかっている領域に、化合物の光活性化によって損傷を負わせる。ベルテポルフィン、主にリポタンパク質によって血漿中を輸送される。一旦ベルテポルフィンが酸素の存在下で光によって活性化されると、反応性の高い、短命な一重項酸素および反応性酸素ラジカルが発生し、血管を囲む内皮を損傷する。損傷した内皮は、リポオキシゲナーゼ（ロイコトリエン）およびシクロオキシゲナーゼ（トロンボキサンのようなエイコサノイド）経路で、凝血原および血管作用性因子を放出し、結果として血小板凝集、フィブリン血栓形成および血管収縮が起きることが知られている。ベルテポルフィン、やや優先して血管新生に蓄積するように見える。光活性化化合物の光活性化のために使われるレーザーの波長は、用いた特異的な光活性化化合物次第で異なってもよい。例えば、10 分のベルテポルフィンの注入開始から 15 分後の患者への 689 nm の波長レーザー光送達を用いてもよい。光活性化は、送達された総光線量によって制御される。C N V の治療において v P D T を用いる場合、推奨光線量は、83 秒間にわたり 600 mW / c m<sup>2</sup> の強さで投与された 50 J / c m<sup>2</sup> 新生血管病変である。光線量、光強度、眼用レンズ拡大率およびズームレンズ設定は、v P D T の間の所定の治療スポットへの光の適切な送達の重要なパラメータであり、療法に用いられるレーザーシステムに従って適応させる必要がある場合がある。

20

30

#### 【 0 0 8 8 】

V E G F アンタゴニストの投与は、v P D T の前か後に実行される。典型的には、V E G F アンタゴニストおよび v P D T の投与は、同日中に実行される。典型的には、V E G F アンタゴニストの硝子体内注射は、注射後の眼の取扱いを最小にするために、最後に実行される。あるいは、V E G F アンタゴニストによる治療は、v P D T の少なくとも 1 週、2 週、3 週、4 週、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月または 6 カ月前に開始される。V E G F アンタゴニストは、4 週ごと、6 週ごと、または 8 週ごとに投与されてもよい。v P D T の後、同じ間隔または広間隔で治療を続けてもよい。間隔が広がった場合、V E G F アンタゴニストの投与間の期間を 50 % または 100 % 増加してもよい。例えば、最初の間隔が 4 週であるならば、間隔を 6 または 8 週まで延長してもよい。あるいは、硝子体内送達システムが用いられるならば、例えば、V E G F アンタゴニスト投与は連続的であってもよい。硝子体内装置を、v P D T の前に移植してもよい。あるいは、v P D T のすぐ前か後の非抗体 V E G F アンタゴニストの単回投与は、所望の効果を達成するのに十分である場合がある。例えば、V E G F アンタゴニストの単回投与は、v P D T の日に与えられてもよい。

40

#### 【 0 0 8 9 】

v P D T は一度だけ投与されるのが好ましいが、必要に応じて繰り返されてもよい。通常、v P D T は、3 カ月ごとより頻繁には与えられない。v P D T は、3 カ月ごとに繰り返してもよい。あるいは、特に、v P D T の後に V E G F アンタゴニスト治療が続けられ

50

るならば、それほど頻繁ではないが、v P D Tを繰り返してもよい。典型的には、v P D Tは、「必要に応じて」投与される。理想的には、v P D Tの後のV E G Fアンタゴニスト治療による連続的な治療は、C N Vの再発を防止する。

#### 【0090】

v P D Tは、単独療法として、または、小児の抗炎症剤と組み合わせて使われ、通常、視力を改善するために1つのセッションのみを必要とする。しかし、網膜色素上皮の顕著な変化は、多くの症例で報告された。一実施形態では、v P D Tは、小児のC N Vの治療のための、V E G Fアンタゴニストとの併用療法の一部として、より好まれない。v P D Tのトリウムシノロンとの組合せは、結果として眼内圧が上昇する可能性がある。したがって、V E G F治療法をv P D Tおよびトリウムシノロンと組み合わせることを、避けなければならない。

10

#### 【0091】

本発明のさらなる態様では、治療時間および患者コンプライアンスは、抗炎症剤と組み合わせてV E G Fアンタゴニストを用いることによって改善される。抗炎症剤と組み合わせてV E G Fアンタゴニストを投与することで、C N Vの根本的な原因による相乗効果を持つことができる。抗炎症剤の添加は、炎症性疾患または状態に続発するC N Vにおいて特に有利である。抗炎症剤は、ステロイドおよびN S A I Dを含む。眼疾患の治療で用いられるN S A I Dは、ケトロラク、ネパフェナクおよびジクロフェナクを含む。ある場合には、ジクロフェナクの使用が好まれる。眼疾患を治療する際に用いられるコルチコステロイドは、デキサメタゾン、プレドニゾロン、フルオロメトロンおよびフルオシノロンを含む。V E G Fアンタゴニスト治療と組み合わせて用いてもよい他のステロイドまたはその誘導体はアネコルタブを含み、それは血管新生抑制効果を持つが、本発明に記載のV E G Fアンタゴニストと比べて異なるメカニズムで働く。好ましい抗炎症剤は、トリウムシノロンである。抗炎症剤は、T N F - アンタゴニストであってもよい。例えば、T N F - 抗体を、非抗体V E G Fアンタゴニストと組み合わせて投与してもよい。例えば、H u m i r a (登録商標)、R e m i c a d e (登録商標)、S i m p o n i (登録商標)、および、C i m z i a (登録商標)、の商品名で販売されるT N F - 抗体は当技術分野でよく知られている。あるいは、E n b r e l (登録商標)のようなT N F - 非抗体アンタゴニストをV E G Fアンタゴニストと組み合わせて投与してもよい。

20

#### 【0092】

抗炎症剤を、V E G Fアンタゴニストと同時に投与してもよい。抗炎症剤を、全身的に、または、局所的に投与することができる。例えば、抗炎症剤を経口的に、局所的に、または、好ましくは硝子体内に投与してもよい。特定の実施形態では、トリウムシノロンは本発明のV E G Fアンタゴニストと同時に、硝子体内に投与される。

30

#### 【0093】

本発明のさらに別の態様では、V E G Fアンタゴニストは、抗菌剤の投与後に投与される。例えば、抗菌剤を、ガチフロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、ポリミキシンB + クロラムフェニコール、クロラムフェニコール、ゲンタマイシン、フルコナゾール、スルファセタミド、トブラマイシン、ネオマイシン + ポリミキシンB、およびネチルマイシンから選択してもよい。あるいは、抗菌剤を、ピリメタミン、スルファダイアジン、およびフォリン酸またはそれらの組合せから選択してもよい。ピリメタミンとの組合せは、トキソプラズマ病に関連したC N Vを有する患者を治療する際に特に有利である可能性がある。

40

#### 【0094】

##### 一般事項

「c o m p r i s i n g (含んでいる)」という用語は、「i n c l u d i n g (含んでいる)」だけでなく「c o n s i s t i n g (からなる)」を包含し、例えば、Xを「含む」組成は、排他的にXからなってもよく、または追加的に何か、例えば、X + Yを含んでもよい。

#### 【0095】

50

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

#### 【0096】

##### 比較例 1

13歳の男児は、霧視の5日間の病歴と関連した、飛蚊症の4週間の病歴を右眼に示した。視力は、指の計数であった。眼の検査は、軽度の前眼房反応および硝子体炎を示した。眼底検査は、中心窩と乳頭周囲の領域を含む漿液性隆起を囲むディスクの下耳側の脈絡網膜炎の青白い範囲を示した。左眼の検査は、正常であった。さらなる調査で、患者が4週前に飼い犬と遊び、菓子を食べる前に手を洗淨しなかったことがわかった。トキシカラ脈絡網膜炎の診断がなされた。患者を、60mg プレドニゾロンで治療した。視力は、最初は0.0 (LogMAR) まで改善した。しかし、用量を漸減した後に、視力は0.5まで低下した。眼底検査は、近傍中心窩網膜下出血を示した。CNVは、フルオレセイン血管造影法によって診断された。

10

#### 【0097】

ラニズマブの硝子体内注射が、患者に投与された。1カ月で、視力は0.0まで改善した。継続した小範囲の漏出が、フォローアップ来院の間、観察された。各々1カ月間隔でさらなる2回の注射後、膜からのさらなる漏出および網膜下液の消散は、フルオレセイン血管造影法および光干渉断層法によって観察されなかった。患者の視力は、12カ月のフォローアップで-0.2の安定した状態を保っていた。

20

#### 【0098】

##### 比較例 2

この非ランダム化、後ろ向き症例シリーズは、未熟児網膜症 (ROP) 以外の小児の網膜および脈絡膜疾患の治療のための、適応外の硝子体内ベバシズマブ (IVB) の長期の安全性および有効性を調査するために設計された。2005年1月1日から2013年1月1日の間にIVBで治療された18歳未満の患者を、本試験に含めた。除外基準には、6カ月未満のフォローアップ、ROPの病歴、および光覚または視力の悪化を示す眼を含めた。

#### 【0099】

小児の網膜および脈絡膜疾患のために、IVBで治療した104個の眼から、77例の患者の81個の眼を本試験に含めた。平均年齢は9.1歳 (範囲: 8カ月~17歳)、45/77 (58%) の患者は男性であった。患者は平均数4.1回の注射 (範囲1~17) を受け、平均フォローアップは788日であった。IVBで治療された患者の初期診断には、コーツ病 ( $n = 30$ )、脈絡膜血管新生膜 ( $n = 27$ )、家族制浸出性硝子体網膜症 (FEVR、 $n = 13$ )、嚢胞様黄斑浮腫 ( $n = 5$ )、およびその他 ( $n = 6$ ) が含まれた。診察時の平均スネレン等価視力は20/228で、6カ月で20/123 ( $p = 0.017$ )、12カ月のフォローアップで20/108 ( $p = 0.002$ ) まで改善した。平均中心窩厚は、診察時の439ミクロンから、6カ月の351ミクロン ( $p = 0.005$ )、12カ月の340ミクロン ( $p < 0.001$ ) まで改善した。12カ月の統計的に有意な視力増加は、脈絡膜血管新生膜患者 ( $p = 0.013$ ) で認められたが、嚢胞様黄斑浮腫 ( $p = 0.06$ )、コーツ病 ( $p = 0.14$ )、またはFEVR ( $p = 0.54$ ) に関する視力増加は、統計的に有意差に達しなかった。本試験において確認された唯一の全身性有害事象は、FEVRを有し肥満の16歳の女性の特発性頭蓋内圧亢進の発症であった。有害な眼性副作用には、7例の患者の8個の眼で局所療法を必要とする高眼圧症 (IOP  $> 30$ ) が含まれ、そのうち5個の眼は併用する局所的もしくは局所的コルチコステロイド療法が行われていた。牽引性網膜剥離の悪化は、FEVRの2個の眼で認められた。

30

40

#### 【0100】

ROP以外の小児の網膜および脈絡膜疾患の治療のためにIVBを受けている患者は、かなりの視力増加および中心黄斑厚の減少を経験した。IVBは、788日の平均フォローアップに見られた最小の副作用と共に良好な忍容性を示した。

50

## 【実施例】

## 【0101】

## (実施例1)

小児における、硝子体内投与されたラニズマブへの眼性および全身性曝露を予測するための薬動学的モデル

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

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

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

10

## 【0102】

ラニズマブの硝子体濃度は、硝子体の体積を使って計算された。高さが硝子体腔深度（VCD）に等しく、直径が眼軸長（AL）に等しい部分的な球の体積として計算された。小児および成人のVCDは、区分的線形回帰モデルおよび公開データ、3歳までの小児が（Fledelius & Christensen (1996) Br J Ophthalmol 80(10):918-921）、年長の小児が（Twelker et al. (2009) Optom Vis Sci 86(8):918-935）、および成人が（Neelam et al. (2006) Vision Res 46(13):2149-2156）を用いて年齢相関した。各々の年齢群の眼のALは、前掲の出版物から得られる平均ALおよびVCD値の比率と等しい縦横比を用いて計算された。

20

## 【0103】

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

30

## 【0104】

ラニズマブの全身性体内動態を、人口PKモデル（ラニズマブのNovartis人口PKモデル）を用いて記載した。体重と全身性クリアランスとの関係を、標準的相対成長率原理を用いてモデル化した（Anderson, & Holford (2008) Annu Rev Pharmacol Toxicol 48(1):303-332）。小児および成人の体重を、年齢と体重分布のパラメータとの確立した関係を用いて計算した（Portier et al (2007) Risk Anal 27(1):11-26）。

40

## 【0105】

モデルシミュレーションを典型的な患者のために実行し、予想される平均曝露を提供した。典型的な小児を、2、5、12、または18歳にモデル化した。典型的な成人を、70歳にモデル化した。

## 【0106】

最も予測された曝露に衝撃を与えることが予想される、それらの鍵となる典型的なパラメータの範囲に関して、曝露をシミュレーションした。全身性クリアランスと分布体積との相対成長率の関係の指数、および体重は、0.37～0.75（クリアランス）から0.41～1（体積）の間で変化した。幼児の未熟な眼球膜の透過性が潜在的に大きいことは、成人の値と比較して眼性クリアランス速度を50%増やすことによって捕えられた。

50

## 【0107】

## (実施例 2)

脈絡網膜血管新生障害および透過性障害の小児を治療するためのラニビズマブ用量決定

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

## 【0108】

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

10

## 【0109】

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

20

## 【0110】

*in vitro* の  $IC_{50}$  と比較した血清中の  $C_{max}$  の曝露率は、すべての年齢群の硝子体内投与されたラニビズマブのすべての用量で、1 未満であると決定された (図 1 を参照)。小児への投与のために特異的用量を選ぶとき、参照する成人の硝子体曝露と比較して曝露不足の可能性 (有効性の減少) は、血清曝露の増加 (リスクの増大) とのバランスをとる必要がある。実施例 1 に記載されたモデルを用いて、2~4 歳の小児には 0.2 mg、5~11 歳の小児には 0.3 mg、および 12~17 歳の小児には 0.5 mg、の年齢補正した用量は、同程度の血清における曝露過多 (AUC の比率 > 1)、同程度の硝子体液における曝露不足 (AUC の比率 < 1) を達成した (図 2 を参照)。これらの用量は、予測された曝露率の臨床的解釈に基づいて、適切な利益-リスクプロファイルを有する場合があることを示唆する。

30

## 【0111】

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

## 【0112】

## (実施例 3)

39 例の脈絡膜血管新生 (CNV) 小児患者の 45 個の眼を、抗血管形成剤 (1.25 mg / 0.05 ml ベバシズマブ [40 個の眼]、または 0.5 mg / 0.05 ml ラニビズマブ [5 個の眼]) の硝子体内注射で治療した。様々な原因による脈絡膜血管新生を、臨床的に診断し、イメージング試験で確認した。

40

## 【0113】

群中央年齢が 13 歳 (範囲 3~17 歳) で、24 例の女性および 15 例の男性がいた。平均フォローアップ期間は、12.8 カ月 (範囲 3~60 カ月) であった。CNV の病因には、特発性、ブドウ膜炎の、近視の CNV、および、様々な黄斑ジストロフィーと関連した CNV が含まれた。診察時および最後のフォローアップ時の logMAR 視力中央値は、それぞれ 0.87 (スネレン等価 20 / 150)、および 0.7 (スネレン等価 20 / 100) であり、統計的に有意であった ( $p = 0.0003$ )。フォローアップ期間中に受ける注射の平均数および中央数は、それぞれ、2.2 および 1 であった。最後のフォローアップで、この群の 22 個の眼 (48%) は、3 本以上の視力を得て、27 個の眼 (60%) は、最終視力が 20 / 50 またはそれ以上を有していた。9 個の眼 (20%) は

50

、改善せずに、重度の視力損失を有していた（20 / 200またはより悪化）。

【0114】

小児患者のCNVのための硝子体内抗血管形成療法は、罹患した眼の大部分で、一時的に安全かつ有効に見える。

【0115】

（実施例5）

13歳の女児は、左眼の視力低下、および両眼のBスキャン超音波検査によって確認された視神経ドレーゼンを示した。フルオレセイン血管造影法および光干渉断層法は、左眼の脈絡膜血管新生の存在を明らかにした。女児の最良矯正視力は、左眼で20 / 50、および右眼で20 / 25であった。女児は、両眼に+8.5 D s p hの遠視、および+0.5 D c y lの乱視を示した。

10

【0116】

患者をラニビズマブの単回注射で治療し（一般の麻酔法の下で）、臨床検査、光干渉断層法、およびフルオレセイン血管造影法によって監視した。

【0117】

注射の1カ月後に、視力は20 / 50から20 / 25まで改善し、中心黄斑厚は減少し、網膜下および網膜内の液は部分的に再吸収され、このことはOCTによって確かめられた。注射の2カ月後に、視力は20 / 20まで改善した。検眼およびOCTは、網膜下液および黄斑浮腫の完全な消散を示した。視神経円板と黄斑との間に位置する線維性組織は、フルオレセイン血管造影法で見ることができ、CNVの活動および再発の徴候は見られない。注射の30カ月後、患者の視力は20 / 20で安定した状態を保ち、黄斑の外観は網膜下液の再発がなく安定である。

20

【0118】

視神経ドレーゼンは、小児の乳頭周囲の脈絡膜血管新生の可能性のある原因として考慮され、慎重に観察されなければならない。ラニビズマブは、視神経ドレーゼンと関連した脈絡膜血管新生を患っている小児における、成功した適応外治療である可能性がある。

【0119】

（実施例6）

小児患者の特発性脈絡膜血管新生（CNV）の2つの症例は、硝子体内ラニビズマブ注射（IVR）で治療された。

30

【0120】

症例1

9歳の女児は、数カ月間にわたり、左眼の視力が低下したことの評価のために照会された。最良矯正視力（BCVA）は、20 / 20（OD）および20 / 100（OS）であった。過去の病歴および眼科歴は注意をひくものではなく、眼内圧（IOP）は両側で15 mmHgであった。スリットランプ検査は正常範囲であった。眼底検査ODで注意をひくものなかった。左眼底は、中心窩下出血が疑われる黄色い黄斑の隆起を示した。FAGは、脈絡網膜吻合を含み、色素の漏出が遅い、脈絡膜血管新生膜（CNVM）に対応する、比較的明確に定義された過蛍光領域を示し、これは典型的なCNVMのステージが遅いことを意味した。OCTは、高い反射率ならびに感覚神経剥離を伴い、典型的なCNVMと一致した、中心窩下CNVMを明らかにした。

40

【0121】

局所麻酔法の下で、側頭上の縁に対して3.5 mm後ろに、ラニビズマブ（0.05 cc - 0.5 mg / 0.05 mL）が注射された。IVRの1カ月後に、最小の漏出がFAGの後期の間疑われたが、漏出は減少した。第2の注射の1カ月後に、OCTは網膜下液の減少を明らかにした。第2のIVRの2カ月後に、BCVAは20 / 30まで改善し、CNVMはFAG上で漏出なく着色された。視力および病変は、第2のIVRの14カ月後に、進行または有害事象の何らかの徴候なしで安定化された。風疹IgGおよび単純ヘルペスIgGのための血清検査は、陽性であり、他の血清検査はすべて陰性であったが、陽性の血清学的結果は患者のCNVに関連がなかった。

50

## 【0122】

## 症例 2

10歳の女児は、霧視の1カ月の病歴を右眼に示した。BCVAは、20/50(OD)および20/20(OS)であった。病歴および眼科歴は、注意をひくものはなかった。スリットランプ検査およびIOPは正常範囲であった。拡張眼底検査上で、OSは正常であったが、ODは、網膜出血および網膜下液を伴う、明確に定義された黄色の網膜下浸出液を有し、これは典型的なCNVと一致し、その後OCTおよびFAGによって確かめられた。10歳の女児は、右眼で視力低下(20/50)を示した。OCTおよびFAGは、典型的なCNVを示した。1回のIVRの後、視力は20/40まで改善し、中心窩厚は減少した。視力、FAG、ICG、OCT、血清検査、およびフォローアップの間の眼性または全身性有害事象の発生を評価した。

10

## 【0123】

局所麻酔法の下で、側頭上の縁に対して3.5mm後ろに、ラニビズマブ(0.05cc-0.5mg/0.05mL)が注射された。最初のIVRの2カ月後に、FAGは、病変が漏出なしで色素で染色されることを明らかにし、BCVAは20/40まで改善し、黄斑厚は減少した。BCVAは安定化され、12カ月のフォローアップの間、重篤な眼性または全身性有害事象は記録されなかった。風疹IgG、トキソプラズマIgG、および単純ヘルペスIgGのための血清検査は、陽性であり、トキソプラズマIgMを含む他の血清検査は、すべて陰性であった。しかし、陽性の血清学的結果は患者のCNVに関連がなかった。

20

## 【0124】

## 結論

症例1および症例2の、それぞれ14カ月および12カ月のフォローアップの間、再発または有害事象の証拠は見られなかった。本症例は、IVRが特発性CNVの小児に効果的であるという可能性を示唆する。

## 【0125】

## (実施例7)

13歳の女児は、6週間、右眼(RE)の視力低下について不満を述べていることが認められた。最良矯正視力(BCVA)は、REで20/80、および左眼(LE)で20/20であった。眼性および全身性の病歴で注意をひくものはなかった。前部検査および眼内圧測定は、両眼で正常であった。拡張眼底検査で、両眼で縁がぼやけた、隆起した視神経円板が明らかになった。さらに、視神経乳頭から黄斑の方へ伸展している隆起した黄色の病変がREで観察された。眼底自己蛍光イメージングは、両眼の視神経乳頭の表面で、視神経乳頭ドルーゼン(ONHD)に対応する、明るい結節性自己蛍光を示した。REで、CNVおよび/または網膜下液/フィブリン浸出液による著しい低自己蛍光によって囲まれた、相対的な低自己蛍光の中心領域は、視神経乳頭の側頭部側にあった。フルオレセイン血管造影法スキャンの後期は、REの網膜下液/フィブリン浸出液から遮断された蛍光によって囲まれた、CNVに対応する高蛍光の中心領域を示した。スペクトル領域光干渉断層法(SD-OCT)イメージングは、両眼の視神経乳頭の領域に、不規則なふくらみを示した。黄斑の横断的SD-OCTスキャンは、REの視神経乳頭から黄斑の方へ伸展している高い反射率および網膜下液を伴う、近傍乳頭状CNVを示した。

30

40

## 【0126】

0.5mg/0.05mL硝子体内ラニビズマブ注射を、次いで一般の麻酔法の下で与えた。注射の1カ月後、BCVAは20/25に上昇した。1、3、および9カ月のSD-OCT逐次スキャンでは、網膜下液が示されなかった。BCVAは同一のレベル(20/25)に維持され、注射に関連した合併症は観察されなかった。

## 【0127】

## (実施例8)

男性および女性患者、12歳以上は、VEGFによる黄斑浮腫に起因する視覚障害患者における0.5mgラニビズマブの硝子体内注射の有効性と安全性を評価する、12カ月

50

、ランダム化、二重盲検、シャム対照、多施設共同試験に登録される。

【0128】

何らかの原因に続発する活発なMEであると診断された患者（成人患者ではDMEおよびRVO以外）は、本試験に含まれる。患者は、未処置である（何らかの過去の投薬/治療も、試験中のME病変のために受けなかった）。BCVAは、ETDRS様の視力チャートを用いた、4メートルの開始距離のテストで、24文字以上83文字以下の間でなければならない。視力損失は、眼性、臨床知見、ならびにFAおよびOCT知見に基づく、何らかの適格な種類のMEの存在のみによらなければならない。

【0129】

出産可能な女性、生理的に妊娠することができるすべての女性と定義され、試験治療の投与の間、避妊の効果的な方法を使わない限り、試験から除外される。さらに、(i) 過去5年以内に何らかの臓器系の悪性疾患歴がある、(ii) スクリーニング前の6カ月未満に脳卒中の病歴がある、(iii) スクリーニング時にMEの根本的な原因疾患に直接関係する、活発な全身性炎症または感染がある、(iv) スクリーニング時に、活発な糖尿病性網膜症、活発な眼性/眼周囲の感染症、または活発な眼内炎症がある、(v) いかなる理由であれ、スクリーニング時の確認された眼内圧(IOP)が25 mmHg以上である、(vi) スクリーニング時に虹彩または新生血管性緑内障の血管新生がある、(vii) DMEまたはRVO（成人患者のみ）に続発するMEがある、(viii) ベースラインの前の6カ月以内に、何らかの全身性抗VEGF薬を使用、(ix) いつでも、MEを治療するために投与される、黄斑領域の関与がある、局所/格子状レーザー光凝固の履歴がある、(x) いつでも、何らかの抗血管形成薬（何らかのVEGF剤を含む）またはベルテポルフィン光線力学的療法(v PDT)で眼内治療の履歴がある、(xi) いつでも、コルチコステロイドで硝子体内治療の履歴がある、(xii) いつでも、硝子体網膜の手術の履歴がある、患者は除外される。

【0130】

患者は、2つの治療群にランダム化される。

(1) シャム対照群の患者は、活性薬を受けない。シャムバイアルは、活性薬を含まない（空の滅菌バイアル）。シャム注射は、眼に触れる針のない注射シリンジを用いた、硝子体内注射の模造品である。シャムは、覆面をしていない治療を行う試験責任医師によって、試験施設で、覆面をした評価を行う試験責任医師によってなされる治療決定に基づいて、患者に投与される。シャム注射はベースラインで与えられ、その後、試験責任医師によって審査され、評価されるように、個々の来院で評価される疾患活性の証拠に基づく個別的治療レジメンが続く。2カ月目で、シャム群にランダム化されたすべての成人患者は、ラニズマブの非盲検治療に切り替えられ、そこで、疾患活性の証拠に基づいた個別的治療が続く。

(2) ラニズマブ治療群の患者は、覆面をしていない治療を行う試験責任医師によって、試験施設で、覆面をした評価を行う試験責任医師によってなされる治療決定に基づいて投与される、ラニズマブの硝子体内注射を受ける。ラニズマブの0.5 mg / 0.5 mL硝子体内注射は、試験治療として提供される（0.5 mgの用量レベルに対応する、10 mg / mLの濃度の硝子体内注射バイアル用のラニズマブ）。0.5 mg ラニズマブ硝子体内注射はベースラインで本試験の眼に与えられ、その後、試験担当医師によって審査されるように、個々の来院で評価される疾患活性の証拠に基づく、フォローアップ試験来院での必要に応じたラニズマブのさらなる投与が続く。

【0131】

試験の主要評価項目は、本試験の眼における、ベースラインから2カ月目までの最良矯正視力(BCVA)の変化の評価である。副次評価項目測定は、(i) 本試験の眼における、来院によるベースラインから2カ月目までのBCVAの変化（シャム治療と比較したラニズマブ）、(ii) 本試験の眼における、ベースラインから2カ月目までの中心窩垂領域厚(CST)および中心窩垂領域体積(CSFV)の変化（光干渉断層法(OCT)によって評価した）、(iii) 2カ月目の本試験の眼における、網膜内/網膜下液



の存在 (OCT イメージによって評価した)、(iv) 2 カ月目にフルオレセイン血管造影法 (FA) によって評価した活発な ME 漏出の存在 (写真イメージングによって評価した)、(v) 1 カ月目の救命治療の必要条件、(vi) 本試験の眼における、ベースラインから、1 カ月目から 12 カ月目まで通しての平均 BCVA 変化 (ベースライン、1 カ月目、6 カ月目、12 カ月目に評価した、すべての毎月の BCVA の転帰を、ベースラインの BCVA と比較した)、(vii) 来院による、本試験の眼における、CSFT および CSFV のベースラインからの変化 (ベースライン、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 カ月目に OCT によって評価した)、(viii) ベースラインと比較した、2 カ月目、6 カ月目、12 カ月目の本試験の眼における、網膜内 / 網膜下液存在 (OCT によって評価した) (ix) ベースラインと比較した、2 カ月目、6 カ月目、12 カ月目の本試験の眼における、活発な ME 漏出の存在 (OCT によって評価した)、(x) ベースラインと比較した、2 カ月目、6 カ月目、12 カ月目の本試験の眼における、活発な ME 漏出の存在 (写真イメージ (すなわち、フルオレセイン血管造影法) によって評価した)、(xi) 2 カ月目、6 カ月目、12 カ月目に 1、5、10、および 15 文字以上増加または 84 文字に達した患者の割合 (この評価項目測定は、BCVA 増加の異なるレベルの割合を表す)、(xii) 2 カ月目、6 カ月目、12 カ月目に 1、5、10、および 15 文字を超えて減少した患者の割合 (この評価項目測定は、BCVA 減少の異なるレベルの割合を表す)、(xiii) 2 カ月目、6 カ月目、12 カ月目までの本試験の眼へのラニビズマブ治療および再治療の回数 (注射の総回数、および来院によって本試験の眼に与えられた注射の回数)、(xiv) 2 カ月目まで、6 カ月目まで、および 12 カ月目までの本試験の眼における、眼性および非眼性有害事象の種類、頻度、および重症度、である。

#### 【0132】

(実施例 9)

男性および女性患者、12 歳以上は、VEGF による脈絡膜血管新生に起因する視覚障害患者における 0.5 mg ラニビズマブの硝子体内注射の有効性と安全性を評価する、12 カ月、ランダム化、二重盲検、シャム対照、多施設共同試験に登録される。

#### 【0133】

何らかの原因に続発する活発な CNV であると診断された患者、成人の wAMD および PM 以外は、本試験に含まれる。CNV 病変のすべての種類は、本試験の眼に現れる。患者は、未処置である (何らかの過去の投薬 / 治療も、試験中の CNV 病変のために受けなかった)。BCVA は、ETDRS 様の視力チャートを用いた、4 メートルの開始距離のテストで、24 文字以上 83 文字以下の間でなければならない。視力損失は、眼性、臨床、ならびに FA に基づく、何らかの適格な種類の CNV の存在のみによらなければならない。

#### 【0134】

出産可能な女性は、生理的に妊娠することができるすべての女性と定義され、試験治療の投与の間、避妊の効果的な方法を使わない限り、試験から除外される。さらに、(i) 過去 5 年以内に何らかの臓器系の悪性疾患歴がある、(ii) スクリーニング前の 6 カ月未満に脳卒中の病歴がある、(iii) スクリーニング時に CNV の根本的な原因疾患に直接関係する、活発な全身性炎症または感染、(iv) スクリーニング時に、活発な糖尿病性網膜症、活発な眼性 / 眼周囲の感染症、または活発な眼内炎症がある、(v) いかなる理由であれ、スクリーニング時の確認された眼内圧が 25 mmHg 以上である、(vi) スクリーニング時に虹彩または新生血管性緑内障の血管新生がある、(vii) PM または wAMD に続発する CNV がある、(viii) ベースラインの前の 6 カ月以内に、何らかの全身性抗 VEGF 薬を使用、(ix) いつでも CNV を治療するために投与される、黄斑領域の関与がある、局所レーザー光凝固の履歴がある、(x) いつでも、何らかの抗血管形成薬またはベルテポルフィン光線力学的療法で眼内治療の履歴がある、(xi) いつでも、コルチコステロイドで硝子体内治療の履歴がある、(xii) いつでも、硝子体網膜の手術の履歴がある、患者は除外される。さらに、他のプロトコールで定義され

る、組入 / 除外基準を適用してもよい。

【 0 1 3 5 】

患者は、2つの治療群にランダム化される。

(1) シャム対照群の患者は、活性薬を受けない。シャムバイアルは、活性薬を含まない(空の滅菌バイアル)。シャム注射は、眼に触れる針のない注射シリンジを用いた、硝子体内注射の模造品である。シャムは、覆面をしていない治療を行う治験責任医師によって、試験施設で、覆面をした評価を行う治験責任医師によってなされる治療決定に基づいて、患者に投与される。シャム注射はベースラインで与えられ、その後に、治験責任医師によって審査され、評価されるように、個々の来院で評価される疾患活性の証拠に基づく個別的治療レジメンが続く。2カ月目で、シャム群にランダム化されたすべての成人患者は、ラニズマブの非盲検治療に切り替えられ、そこで、疾患活性の証拠に基づいた個別的治療が続く。

10

(2) ラニズマブ治療群の患者は、覆面をしていない治療を行う治験責任医師によって、試験施設で、覆面をした評価を行う治験責任医師によってなされる治療決定に基づいて、投与される、ラニズマブの硝子体内注射を受ける。ラニズマブの0.5mg硝子体内注射は、治験治療として提供される(0.5mgの用量レベルに対応する、10mg/mLの濃度の硝子体内注射バイアル用のラニズマブ)。0.5mgラニズマブ硝子体内注射はベースラインで本試験の眼に与えられ、その後に、治験担当医師によって審査されるように、個々の来院で評価される疾患活性の証拠に基づく、フォローアップ試験来院での必要に応じたラニズマブのさらなる投与が続く。

20

【 0 1 3 6 】

試験の主要評価項目は、本試験の眼における、ベースラインから2カ月目までの最良矯正視力(BCVA)の変化の評価である。副次評価項目測定は、(i)本試験の眼における、来院によるベースラインから2カ月目までのBCVAの変化(シャム治療と比較したラニズマブ)、(ii)本試験の眼における、ベースラインから2カ月目までの中心窩垂領域厚(CSF T)および中心窩垂領域体積(CSF V)の変化(光干渉断層法(OC T)によって評価した)、(iii)2カ月目の本試験の眼における、網膜内/網膜下液の存在(OC Tイメージによって評価した)、(iv)2カ月目にフルオレセイン血管造影法(FA)によって評価した活発な脈絡網膜漏出の存在(写真イメージングによって評価した)、(v)本試験の眼における、ベースラインから、1カ月目から12カ月目まで通しての平均BCVA変化(ベースライン、1カ月目、6カ月目、12カ月目に評価した、すべての毎月のBCVAの転帰を、ベースラインのBCVAと比較した)、(vi)来院による、本試験の眼における、CSF TおよびCSF Vのベースラインからの変化(ベースライン、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12カ月目にOC Tによって評価した)、(vii)ベースラインと比較した、2カ月目、6カ月目、12カ月目の本試験の眼における、網膜内/網膜下液の存在(OC Tによって評価した)(viii)ベースラインと比較した、2カ月目、6カ月目、12カ月目の本試験の眼における、活発な脈絡網膜漏出の存在(FAによって評価した)、(ix)2カ月目、6カ月目、12カ月目に1、5、10、および15文字以上増加または84文字に達した患者の割合(この評価項目測定は、BCVA増加の異なるレベルの割合を表す)、(x)2カ月目、6

30

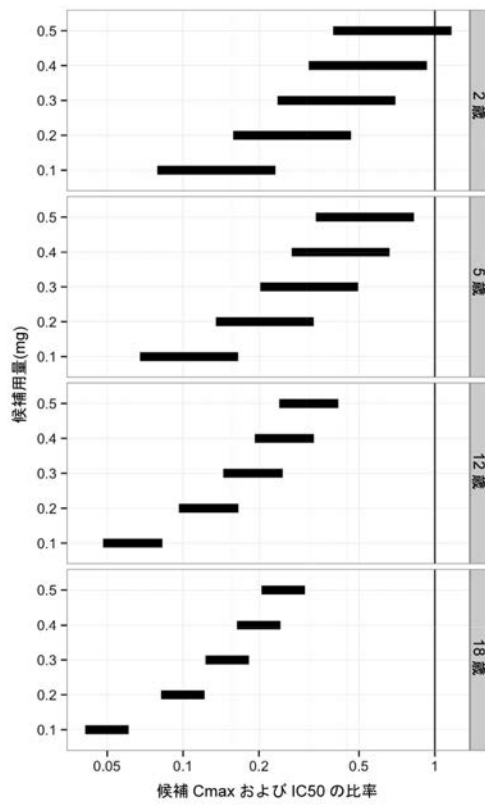
40

【 0 1 3 7 】

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

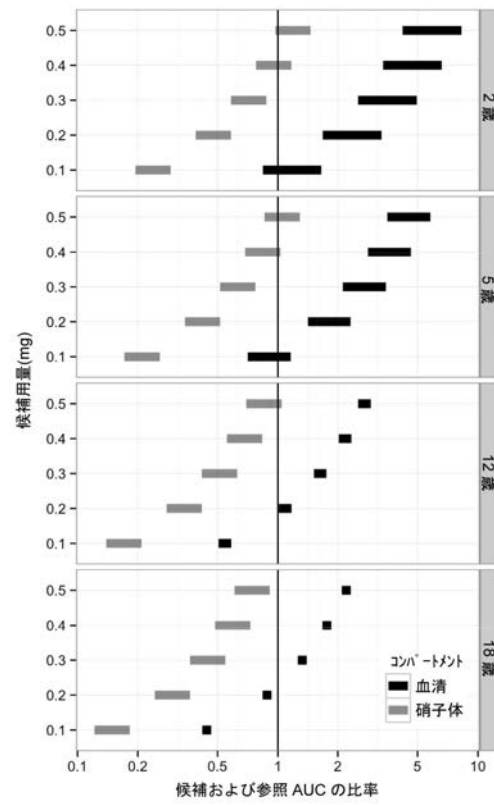
【 図 1 】

図 1



【 図 2 】

図 2



【 配 列 表 】

2016528202000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/062978

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/22 A61P27/02 A61K39/395  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K 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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>OSCAR RUIZ-MORENO ET AL: "Long-term outcomes of intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to Best's disease: 3-year follow-up", ACTA OPHTHALMOLOGICA, vol. 90, no. 7, 17 February 2012 (2012-02-17), pages e574-e575, XP055144144, ISSN: 1755-375X, DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02363.x page e575, column 1</p> <p>----- -/--</p>	1,2,6,8, 18,19,22

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

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Date of the actual completion of the international search

6 October 2014

Date of mailing of the international search report

16/10/2014

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

Malamoussi, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/062978

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOSEPH D BENEVENTO ET AL: "Toxoplasmosis-Associated Neovascular Lesions Treated Successfully With Ranibizumab and Antiparasitic Therapy", ARCH OPHTHALMOL, 1 August 2008 (2008-08-01), pages 1152-1156, XP055143715, page 1154, left-hand column table -----	1,2,6-8, 10, 14-16,22
X	GOODWIN P ET AL: "Ranibizumab for coloboma-related choroidal neovascular membrane in a child", JOURNAL OF AAPOS, MOSBY-YEAR BOOK, ST. LOUIS, MO, US, vol. 13, no. 6, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 616-617, XP026803676, ISSN: 1091-8531 [retrieved on 2009-12-01] abstract page 616, left-hand column, paragraph 1 sentence bridging left to right col.; page 616 page 617, left-hand column -----	1,2,6,7, 9,10,22, 25-27
X	RADHA P. KOHLY ET AL: "Management of pediatric choroidal neovascular membranes with intravitreal anti-VEGF agents: a retrospective consecutive case series", CANADIAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY / JOURNAL CANADIEN D'OPHTALMOLOGIE, vol. 46, no. 1, 1 February 2011 (2011-02-01), pages 46-50, XP055144150, ISSN: 0008-4182, DOI: 10.3129/i10-123 cited in the application page 47; table 1 page 47, right-hand column, paragraph 3 page 49, left-hand column, paragraph 1 page 49, left-hand column, paragraph 2 page 49, right-hand column, paragraph 4 -----	1-8, 11-14, 17,20, 21,23, 24,28
A	PEARSE A. KEANE ET AL: "Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians", JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, vol. 50, no. 3, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 3093-13, XP055144029, ISSN: 2090-004X, DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181f57e30 page 8, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1-28

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/062978

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. G. BENDER ET AL: "A Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Aflibercept (VEGF Trap) in Children with Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Phase I Consortium Report", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 18, 12 July 2012 (2012-07-12), pages 5081-5089, XP055144156, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0078 abstract -----	1-28
A	ANONYMOUS: "Lucentis- Ranibizumab injection (Highlights of prescribing information", INTERNET CITATION, 16 October 2006 (2006-10-16), XP002481626, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://web.archive.org/web/20061016124130/http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/lucentis-prescribing.pdf">http://web.archive.org/web/20061016124130/http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/lucentis-prescribing.pdf</a> [retrieved on 2008-05-06] page 1, left-hand column, line 9 - line 17 -----	1-28
A	KHURRAM M. CHAUDHARY ET AL: "An Evidence-Based Review of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition in Pediatric Retinal Diseases: Part 2. Coats' Disease, Best Disease, and Uveitis With Childhood Neovascularization", JOURNAL OF PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY & STRABISMUS, vol. 50, no. 1, 28 August 2012 (2012-08-28), pages 11-19, XP055143608, ISSN: 0191-3913, DOI: 10.3928/01913913-20120821-02 the whole document -----	1-28
A	LIN KRISTIE L, HIROSE TATSUO, KROLL ARNOLD J, LOU PETER L, RYAN EDWARD A: "Prospects for Treatment of Pediatric Vitreoretinal Diseases with Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition", SEMINARS IN OPHTHALMOLOGY, vol. 24, no. 2, 2009, pages 70-76, XP009180523, abstract page 72, left-hand column, paragraph 1 - paragraph 3 -----	1-28

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 1
<b>C 0 7 K 16/22 (2006.01)</b>	C 0 7 K 16/22	

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

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

(72) 発明者 ブリアン, ガブリエラ  
 スイス国 バーゼル ツェーハー - 4 0 0 2 , ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲ  
 ー内

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA17 BA44 DB63 DC50 MA01 MA02 NA14 ZA332  
 ZA362 ZC751  
 4C085 AA14 BB11 CC23 EE01  
 4H045 AA11 AA30 DA76 FA74