

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6938796号
(P6938796)

(45) 発行日 令和3年9月22日(2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月3日(2021.9.3)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A N
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
C O 7 K 16/22 (2006.01)	C O 7 K 16/22

請求項の数 17 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2020-547357 (P2020-547357)	(73) 特許権者	504389991
(86) (22) 出願日	平成31年3月8日 (2019.3.8)		ノバルティス アーゲー
(65) 公表番号	特表2021-509912 (P2021-509912A)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(43) 公表日	令和3年4月8日 (2021.4.8)		35
(86) 国際出願番号	PCT/IB2019/051899	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開番号	W02019/175727		弁理士 小林 浩
(87) 国際公開日	令和1年9月19日 (2019.9.19)	(74) 代理人	100095360
審査請求日	令和3年1月22日 (2021.1.22)		弁理士 片山 英二
(31) 優先権主張番号	62/643,887	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成30年3月16日 (2018.3.16)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100135943
			弁理士 三橋 規樹
(31) 優先権主張番号	62/805,344	(74) 代理人	100104282
(32) 優先日	平成31年2月14日 (2019.2.14)		弁理士 鈴木 康仁
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼疾患を治療するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

VEGFアンタゴニストを含む、患者における糖尿病性黄斑浮腫(DME)を治療するための方法における使用のための組成物であって、前記VEGFアンタゴニストは配列番号1及び2の配列を含み、前記VEGFアンタゴニストは、

- a) 6週間隔で5回の個別用量で及び
 - b) その後、8週間毎に1回(q8wレジメン)又は12週間毎に1回(q12wレジメン)、追加用量として
- 前記患者に投与される組成物。

【請求項 2】

VEGFアンタゴニストを含む、患者における糖尿病性黄斑浮腫(DME)を治療するための方法における使用のための組成物であって、前記VEGFアンタゴニストは配列番号1及び2の配列を含み、前記VEGFアンタゴニストは、導入期において最初に提供され、この間に、前記患者は、6週間隔で前記VEGFアンタゴニストの5回の個別用量を受け、次いで、前記VEGFアンタゴニストは、維持期において提供され、この間に、前記患者は、前記VEGFアンタゴニストの追加用量を8週間毎に1回(q8wレジメン)又は12週間毎に1回(q12wレジメン)受ける、組成物。

【請求項 3】

前記方法が、すべてのq8w又はq12wの用量を投与する前又は後にDME疾患活動性について前記患者を評価することをさらに含む、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項 4】

DME 疾患活動性の悪化が、q 1 2 w の用量の後に確認される場合、前記患者は、q 8 w レジメンに切り替えられ、前記追加用量は、1 2 週間毎に 1 回の代わりに、8 週間毎に 1 回投与される、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

DME 疾患活動性の前記悪化は、任意の前の評価と比較した、最高矯正視力 (BCVA) における文字の低下、中心領域網膜厚 (CST) の増加、及び / 又は体液蓄積の増加である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 VEGF アンタゴニストの最初の用量が投与された後の 7 2 週目に、前記患者の DME 疾患活動性が、前の 2 回の評価に関して一定である場合、q 1 2 w 治療間隔は、4 週間、延長される、請求項 3 に記載の組成物。

10

【請求項 7】

前記 VEGF アンタゴニストの最初の用量が投与された後の 7 2 週目に、前記患者の DME 疾患活動性が、前の 2 回の評価に関して一定である場合、q 8 w 治療間隔は、4 週間、延長される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

疾患活動性は、最高矯正視力 (BCVA)、中心領域網膜厚 (CST)、及び / 又は網膜内滲出液ステータスにおける急激な変化の確認に基づいて評価される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 9】

前記患者は、ヒトである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 VEGF アンタゴニストは、配列番号 3 又は 4 の配列を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記 VEGF アンタゴニストは、プロルシズマブである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 VEGF アンタゴニストは、硝子体内注射によって投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 13】

前記 VEGF アンタゴニストの濃度は、約 60、70、80、90、100、110、又は 120 mg / ml である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記 VEGF アンタゴニストの各用量は 3 mg ~ 6 mg である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 VEGF アンタゴニストの各用量は 3 mg である、請求項 14 に記載の組成物。

40

【請求項 16】

前記 VEGF アンタゴニストの各用量は 6 mg である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 VEGF アンタゴニストの各用量は、50 µl の硝子体内注射によって投与される、請求項 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、VEGF アンタゴニストにより眼疾患を治療するための方法に関する。特に

50

、本発明は、現在承認されている治療レジメンよりも頻度の低い投薬により糖尿病性黄斑浮腫を治療することに関する。

【背景技術】

【0002】

真性糖尿病（DM）は、先進国において最も多い内分泌疾患であり、有病率の推定値は、世界人口の2～5%の間の範囲にわたる。糖尿病性網膜症（DR）及び糖尿病性黄斑浮腫（DME）は、糖尿病を有する患者において多い微小血管合併症であり、視力（VA）に影響を及ぼして弱らせ、最終的に失明に至らせ得る。DMEは、DRの症状として頻繁に発現し（Riordan-Eva, 2004, Eye (Lond). 2004, 18: 1161-8）、DRを有する患者における視力障害の主な原因となる。

10

【0003】

ラニビズマブ又はアフリベルセプトのような抗VEGF剤について、結果的にDMEの治療に対する承認に至った大規模な第3相プログラムにおいて、好都合なベネフィットリスク比が、従来の標準治療（レーザー光凝固術）と比較した優れた有効性により実証された。抗VEGF治療は、BCVAの臨床的に意義のある改善、体液蓄積の低下、及び糖尿病性網膜症の重症度の低下に至った。

【0004】

DMEを有する患者にとっての現在の治療の選択肢は、レーザー光凝固術、硝子体内（IVT）コルチコステロイド、IVTコルチコステロイドインプラント、又はIVT抗VEGF治療薬である。抗VEGF療法の有効性及び安全性プロファイルにより、それは第一選択治療になった。コルチコステロイドは、第二選択治療として使用され、局所/格子状レーザー光凝固術は、治療法の選択肢であり続けているが、ステロイド及び抗VEGF療法と比較して、期待されるベネフィットが低い。

20

【0005】

既存の抗VEGFの治療成果にもかかわらず、DMEを有する患者において奏効率を改善する並びに/又は資源使用量及び注射頻度を低下させるためのさらなる治療の選択肢が必要とされ続けている（Mitchell et al., 2011, Ophthalmology 118(4): 615-25; Smiddy, 2011, Ophthalmology 118(9): 1827-33; Lang et al., 2013, Ophthalmology 120(10): 2004-12; Virgili et al., 2014, Br J Ophthalmol 98(4): 421-2; Agarwal et al., 2015, Curr Diab Rep. 15(10): 75）。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、眼疾患、特に糖尿病性黄斑浮腫（DME）を治療するための治療用VEGFアンタゴニストを投与するための改善された方法を提供する。ある態様では、本発明は、DMEを治療するための方法であって、6週間隔でVEGFアンタゴニストの5回の個別用量、その後、既定の視覚的及び解剖学的判定基準を使用する疾患活動性評価の結果に依存して12週間毎に（q12）及び/又は8週間毎に（q8）、追加用量を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。一態様では、疾患活動性が、ある予定された治療来院時に検出されない場合、投薬頻度は、さらに4週間延長することができる。

40

【0007】

本発明はまた、患者における眼疾患、詳細には眼新生血管疾患、より詳細には糖尿病性黄斑浮腫（DME）を治療するための方法における使用のためのVEGFアンタゴニストであって、VEGFアンタゴニストは、導入期において最初に提供され、この間に、患者は、6週間隔でVEGFアンタゴニストの5回の個別用量を受け、次いで、VEGFアンタゴニストは、維持期において提供され、この間に、患者は、VEGFアンタゴニストの追加用量を8週間毎に1回（q8wレジメン）又は12週間毎に1回（q12wレジメン

50

) 受ける、VEGFアンタゴニストをも提供する。

【0008】

ある態様では、本発明の方法において使用されるVEGFアンタゴニストは、抗VEGF抗体である。特定の態様では、抗VEGF抗体は、単鎖抗体(scFv)又はFab断片である。特に、抗VEGF抗体は、RTH258である。

【0009】

本発明の特定の好ましい実施形態は、ある好ましい実施形態についての以下のより詳細な説明及び請求項から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0010】

定義

以下の定義及び説明は、以下の実施例においてははっきりと明確に変更されない限り又は意味の適用によっていかなる解釈をも理解しがたいもの若しくは本質的に理解しがたいものにしてしまわない限り、いかなる今後の解釈をも統制することを意味し、意図するものである。用語の解釈によって、用語を理解しがたいもの又は本質的に理解しがたいものにしてしまう場合、定義は、Webster's Dictionary, 3rd Edition又はOxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004)などのような当業者らに知られている辞書から採用されるべきである。

【0011】

本明細書において使用されるように、パーセンテージはすべて、特に指定のない限り、重量パーセンテージである。

【0012】

本明細書において使用されるように且つ別段の指示がない限り、用語「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、「1つの(one)」、「少なくとも1つの」、又は「1つ又はそれ以上の」を意味するように理解される。文脈によって他に要求されない限り、本明細書において使用される単数の用語は、複数ものを含み、複数の用語は、単数形の語を含むものとする。

【0013】

本明細書の全体にわたって引用されるいずれの特許、特許出願、及び参考文献の内容も、それらの全体が参照によってこれによって援用される。

【0014】

用語「VEGF」は、Leung et al., Science 246:1306 (1989)及びHouck et al., Mol. Endocrin. 5:1806 (1991)によって記載されるように165アミノ酸血管内皮細胞増殖因子並びに関連する121、189、及び206アミノ酸血管内皮細胞増殖因子を、それらの増殖因子の天然に存在する対立遺伝子形態及びプロセシングされた形態と共に指す。

【0015】

用語「VEGF受容体」又は「VEGFr」は、VEGFに対する細胞受容体、通常、血管内皮細胞上に見つけられる細胞表面受容体及びhVEGFに結合する能力を保持するその変異体を指す。VEGF受容体の1つの例は、チロシンキナーゼファミリーにおける膜貫通受容体であるfms様チロシンキナーゼ(flt)である。DeVries et al., Science 255:989 (1992); Shibuya et al., Oncogene 5:519 (1990)。flt受容体は、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及びチロシンキナーゼ活性を有する細胞内ドメインを含む。細胞外ドメインは、VEGFの結合に関与するのに対して、細胞内ドメインは、シグナル伝達に関与する。VEGF受容体の別の例は、flk-1受容体である(KDRとも呼ばれる)。Matthews et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 88:9026 (1991); Terman et al., Oncogene 6:1677 (1991)

10

20

30

40

50

) ; Terman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 187: 1579 (1992)。flt受容体へのVEGFの結合は、205,000ダルトン及び300,000ダルトンの見かけ上の分子量を有する、少なくとも2つの高分子量複合体の形成をもたらす。300,000ダルトンの複合体は、VEGFの単一分子に結合した2つの受容分子を含む二量体であると考えられる。

【0016】

本明細書において使用されるように、「VEGFアンタゴニスト」は、インビボにおいてVEGF活性を減らす又は阻害することができる化合物を指す。VEGFアンタゴニストは、VEGF受容体に結合することができる又はVEGFタンパク質がVEGF受容体に結合するのを妨げることができる。VEGFアンタゴニストは、たとえば、1つ若しくはそれ以上のVEGFタンパク質又は1つ若しくはそれ以上のVEGF受容体に特異的に結合することができる小分子、抗VEGF抗体又はその抗原結合断片、融合タンパク質（アフリベルセプト又は他のそのような可溶性のデコイ受容体など）、アプタマー、アンチセンス核酸分子、干渉RNA、受容体タンパク質、及びその他同種のものとしてすることができる。いくつかのVEGFアンタゴニストは、国際公開第2006/047325号パンフレットにおいて記載される。

10

【0017】

好ましい実施形態では、VEGFアンタゴニストは、抗VEGF抗体（RTH258若しくはラニズマブなど）又は可溶性VEGF受容体（アフリベルセプトなど）である。

【0018】

本明細書において使用される用語「抗体」は、抗体全体及びその任意の抗原結合断片（すなわち「抗原結合性部分」、「抗原結合ポリペプチド」、若しくは「イムノバインダー（immunobinder）」）又はその単鎖を含む。「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互につながれた少なくとも2つの重（H）鎖及び2つの軽（L）鎖を含む糖タンパク質又はその抗原結合部分を含む。それぞれの重鎖は、重鎖可変領域（ V_H と本明細書において略される）及び重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメイン、CH1、CH2、及びCH3から構成される。それぞれの軽鎖は、軽鎖可変領域（ V_L と本明細書において略される）及び軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、CLから構成される。 V_H 領域及び V_L 領域は、フレームワーク領域（FR）と称される、より保存された領域が点在する相補性決定領域（CDR）と称される超可変性の領域にさらに細分することができる。それぞれの V_H 及び V_L は、以下の順でアミノ末端からカルボキシ末端に配置される3つのCDR及び4つのFRから成り立っている：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（たとえばエフェクター細胞）及び古典的補体系の第1の構成成分（C1q）を含む宿主組織又は宿主因子への免疫グロブリンの結合を媒介してもよい。

20

30

【0019】

用語「単鎖抗体」、「単鎖Fv」、又は「scFv」は、リンカーによってつながれた抗体重鎖可変ドメイン（又は領域； V_H ）及び抗体軽鎖可変ドメイン（又は領域； V_L ）を含む分子を指すことが意図される。そのようなscFv分子は、一般的な構造を有することができる： $NH_2 - V_L - \text{リンカー} - V_H - COOH$ 又は $NH_2 - V_H - \text{リンカー} - V_L - COOH$ 。

40

【0020】

抗体の「抗原結合性部分」（又は単に「抗体部分」）という用語は、抗原（たとえばVEGF）に特異的に結合する能力を保持する、抗体の1つ又はそれ以上の断片を指す。抗体の抗原結合性の機能は、完全長抗体の断片によって実行することができることが示された。抗体の「抗原結合性部分」という用語の範囲内に包含される結合断片の例は、(i) V_L 、 V_H 、CL、及びCH1ドメインからなる一価の断片であるFab断片；(ii) ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのFab断片を含む二価の断片である $F(ab')_2$ 断片；(iii) V_H 及びCH1ドメインからなるFd断片；(iv)

50

抗体の単一のアームのV_L及びV_HドメインからなるFv断片；(v) V_Hドメインからなる単ドメイン若しくはdAb断片(Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546)；並びに(vi)単離された相補性決定領域(CDR)又は(vii)合成リンカーによって任意選択で接合されてよい2つ若しくはそれ以上の単離されたCDRの組み合わせを含む。さらに、Fv断片の2つのドメイン、V_L及びV_Hは、別々の遺伝子によってコードされるが、それらは、それらが単一タンパク質鎖として作製されるのを可能にする合成リンカーによって、組換え方法を使用して接合させることができ、V_L領域及びV_H領域がペアになって一価の分子を形成する(単鎖Fv(scFv)として知られている；たとえばBird et al. (1988) Science 242: 423-426；及びHouston et al. (1988) Proc Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883を参照されたい)。そのような単鎖抗体もまた、抗体の「抗原結合性部分」という用語の範囲内に包含されるように意図される。これらの抗体断片は、当業者らに知られている従来技術を使用して得られ、断片は、インタクト抗体と同じように実用性についてスクリーニングされる。抗原結合性部分は、組換えDNA技術によって又はインタクト免疫グロブリンの酵素的若しくは化学的切断によって産生することができる。抗体は、様々なアイソタイプのもの、たとえばIgG(たとえばIgG1、IgG2、IgG3、若しくはIgG4サブタイプ)、IgA1、IgA2、IgD、IgE、又はIgM抗体とすることができる。

【0021】

本明細書において使用されるように、「哺乳動物」は、ヒト、飼育動物、家畜、及び伴侶動物などを含むが、これらに限定されない、哺乳動物として分類される任意の動物を含む。

【0022】

本明細書において使用されるように、用語「対象」又は「患者」は、ヒト並びに霊長動物、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ヒツジ、及び雌ウシを含むが、これらに限定されない非ヒト哺乳動物を指す。好ましくは、対象又は患者は、ヒトである。

【0023】

本発明の方法を使用して治療することができる「眼疾患」又は「新生血管眼疾患」は、異常な脈管形成、脈絡膜血管新生(CNV)、網膜の血管透過性、網膜浮腫、糖尿病性網膜症(特に増殖性糖尿病性網膜症)、糖尿病性黄斑浮腫(DME)、nAMD(新生血管AMD)に関連するCNVを含む新生血管(滲出性)加齢性黄斑変性症(AMD)、網膜虚血に関連する続発症、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)、網膜分枝静脈閉塞症(BRVO)、及び後区新血管新生を含むが、これらに限定されない眼血管新生に関連する状態、疾患、又は障害を含む。好ましい実施形態では、疾患は、DMEである。ある実施形態では、疾患は、CRVO又はBRVOに続発する黄斑浮腫である。

【0024】

治療レジメン

本発明は、眼疾患についてVEGFアンタゴニストにより治療されている患者を、8週毎に又は12週毎に又は16週間毎に治療することができるかどうかを決定するための方法を提供する。

【0025】

本発明は、哺乳動物において、DMEを含む眼新生血管疾患を治療するための方法であって、少なくとも2年間、様々な間隔で、哺乳動物に、複数回の用量のVEGFアンタゴニストを投与することを含む方法を提供する。ある実施形態では、用量は、「導入期」に5回の6週間隔で投与され、その後、「維持期」の間に、8週、9週、10週、11週、又は12週間隔(すなわちq12w)で追加用量が投与される。疾患活動性評価は、維持期の間に、少なくとも、すべてのさらなる予定された投与時に行われる。疾患活動性が本明細書において記載されるように確認されたら、治療レジメンは、12週間毎から8週間毎(すなわちq8w)に変更される。本発明は、8週間隔を使用すべき時及び12週間隔を継続すべき時を決定するための疾患活動性評価に基づく、本発明者らによって確立され

10

20

30

40

50

た特定の判定基準を提供する。いくつかの症例では、患者は、しばらくの間、12週間隔のレジメンを受け、次いで8週間隔に切り替えられ、次いで12週間隔に切り替えて戻される。したがって、患者は、1つの間隔のレジメンを続けなくてもよく、本明細書において記載される判定基準に従う評価に依存して行ったり来たりしてもよい。

【0026】

一実施形態では、疾患活動性が複数回の連続した治療来院の時に検出されない場合、治療提供者は、さらに1~4週間、治療を延長することができる。たとえば、患者が12週間毎に治療されている場合、治療提供者は、13、14、15、若しくは16週間毎まで治療を延長してもよい；又は患者が8週間毎に治療されている場合、治療提供者は、9、10、11、若しくは12週間毎まで治療を延長してもよい。疾患活動性が任意の治療来院時に確認される場合、治療スケジュールは、調整して、12週間又は8週間の治療レジメンに戻されてもよい。本明細書において使用されるように、「疾患活動性」は、本明細書において提供される判定基準に基づく眼疾患の悪化を指す。

10

【0027】

一実施形態では、本発明は、眼疾患、詳細には眼新生血管疾患、より詳細にはDMEを治療するための方法であって、以下のスケジュールに従ってその必要のある哺乳動物にVEGFアンタゴニストを投与すること含む方法を提供する：

6週（すなわち「q6」又は「q6w」）間隔（たとえば0日目、6週目、12週目、18週目、24週目）で投与される5用量の「導入期」及び
12週（すなわち「q12」又は「q12w」）間隔で投与される追加用量の「維持期」

20

【0028】

ある実施形態では、「維持期」は、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16週間の間隔での追加用量とすることができ、本明細書において記載されるように疾患活動性評価に基づいて、本明細書において記載されるように調整することができる。

【0029】

ある実施形態では、「導入期」は、4週（q4w）若しくはq6w間隔で投与される5用量又はq4w若しくはq6w間隔で投与される4用量とすることができる。ある実施形態では、治療される眼疾患は、BRVO又はCRVO（たとえばBRVO又はCRVOに続発する黄斑浮腫）であり、導入期は、q4w間隔での4用量又は5用量であり、上記及び本明細書において記載されるように、維持期が続く。

30

【0030】

ある実施形態では、疾患活動性評価（「DAA」）は、すべての予定された治療来院時に行われる。一実施形態では、患者は、治療提供者によって決定されるように、一定レベルの疾患活動性の存在に基づいてq8投薬レジメンに再び割り当てられる。

【0031】

評価の週に、患者は、8週又は12週間隔のレジメンを現在受けているものとしてすることができる。したがって、評価によって、患者が現在の間隔を続けるか又は別の間隔に切り替えるかどうかを決定することができる。

【0032】

本明細書において記載される評価は、好ましくは、視覚機能、網膜の構造、及び漏出に対するRTH258の活性を評価するために1つ又はそれ以上の以下の検査を含む：

- ・4メートルでのETDRSのようなチャートによる最高矯正視力
- ・光干渉断層撮影での解剖学的マーカー
- ・7フィールドステレオカラー眼底撮影に基づくETDRS DRSSスコア
- ・蛍光眼底血管造影による血管漏出判定

40

【0033】

視力は、屈折検査（protocol refraction）から決定される完全矯正値（best correction）を使用して評価することができる（BCVA）。BCVA測定値は、ETDRSのような視力検査チャートを使用して、座位で測ること

50

ができる。

【0034】

光干渉断層撮影（OCT）、カラー眼底撮影、及び蛍光眼底血管造影は、当業者らに知られている方法に従って評価することができる。

【0035】

疾患活動性を評価するためのさらなる判定基準は、中心領域網膜厚（CST）の変化を含むが、これに限定されない。CSTは、網膜色素上皮（RPE）から内境界膜（ILM）まで両方を含めて測定される、中心窩を中心とした1mmの円形のエリアの平均の厚みである。CSTは、たとえば、スペクトラルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）を使用して測定することができる。

10

【0036】

上記の検査を実行するための手段は、当業者らによってよく理解されており、一般的に使用されている。

【0037】

疾患活動性は、BCVAの臨床的に意義のある改善、中心領域網膜厚（CST）の低下、体液蓄積（たとえば網膜滲出液（retinal fluid））の低下、及び/又は糖尿病性網膜症の重症度の低下について評価される。疾患活動性が悪化している場合（たとえばBCVAによって測定される文字の低下、CSTの増加、体液蓄積の増加、及び又は糖尿病性網膜症の重症度の増加）、より頻繁な投薬間隔が、それ以降処方される。疾患活動性の改善が観察される場合、それほど頻繁でない投薬間隔が、処方される。疾患活動性の悪化も改善もない場合、投薬間隔は、維持される又は延長される（それほど頻繁でない）。眼中で測定される体液は、網膜内滲出液（intraretinal fluid）及び/又は網膜下液とすることができる。

20

【0038】

疾患活動性のステータスの評価は、たとえば、BCVAの急激な変化、たとえばスペクトラルドメイン光干渉断層撮影によって評価される中心領域網膜厚（CST）、及び/又は網膜内滲出液ステータスに基づくものとしてすることができる。その後、指導は、たとえば、前の評価と比較した疾患活動性によるBCVA後退に基づくものとしてすることができる。治療している臨床医が、視力判定基準以外のものを含むことができる臨床的な見解に基づいて決定を下すことができることが理解されたい。疾患活動性評価は、視力及び解剖学的判定基準の両方を含むことができる。

30

【0039】

一実施形態では、患者の疾患ステータスを確定するためのDME疾患活動性の評価は、28週目に行われる（導入治療の結果）。治療レジメンの間の疾患活動性の評価（DAA）は、評価している人（たとえば治療提供者）の判断によるものであり、28週目の患者の疾患ステータスを基準とした視覚及び解剖学的パラメーターの変化に基づく。この評価の結果は、次のように記録される：

・「q8w-need」：治療提供者に従って、より頻繁な抗VEGF治療を必要とする疾患活動性の確認、たとえば、解剖学的パラメーターに基づき、DME疾患活動性に起因するBCVAにおける5文字の低下（28週目と比較して）。

40

・「no q8w-need」：その他に、DAAが、さらなるq8w治療の必要性を明らかにする場合、対象は、その後、q8wで注射を受けるように割り当てられる。疾患ステータスが改善する場合、治療提供者は、患者を、q12w治療スケジュールに戻すことができる。

【0040】

DAAがより頻繁な治療の必要性を明らかにする場合、患者は、本明細書において記載されるように72週目の安定性評価に基づいて、その後、q8wで又は治療間隔延長期間内で注射を受けるように割り当てられるであろう。

【0041】

ある実施形態では、患者は、4週毎に1回（q4w）又は6週毎に1回（q6w）、プ

50

ロルシズマブ (brolizumab) により治療することができ、治療提供者は、たとえば本明細書において記載される DAA を使用して、それほど頻繁でない投薬 (たとえば q 8 w 又は q 12 w 又は q 16 w) スケジュールが適切であるかどうかを決定するために、それぞれの治療時に又は予定された治療の前に疾患活動性を評価することができる。たとえば、患者は、数か月間、q 4 w 治療レジメンを受けてもよいが、次いで、好都合な DAA に基づいて、それほど頻繁でない投薬 (たとえば q 8 w、q 12 w、又は q 16 w) スケジュールに切り替えられてもよい。

【0042】

抗 VEGF 抗体

ある実施形態では、本発明の方法において使用される VEGF アンタゴニストは、抗 VEGF 抗体、詳細には、全内容が参照によってこれによって援用される国際公開第 2009/155724 号パンフレットにおいて記載される抗 VEGF 抗体である。

10

【0043】

一実施形態では、本発明の抗 VEGF 抗体は、配列番号 1 において記載される配列を有する可変重鎖及び配列番号 2 において記載される配列を有する可変軽鎖を含む。

VH : 配列番号 1

【化 1】

```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTIDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGF
IDPDDDPYYATWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHN
SGWGLDIWGQGT LVTVSS
```

20

VL : 配列番号 2

【化 2】

```
EIVMTQSPSTLSASVGD RVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTL
ASGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKL
TVLG
```

【0044】

別の実施形態では、本発明の方法において使用される抗 VEGF 抗体は、配列番号 3 において記載される配列を含む。

30

【化 3】

```
EIVMTQSPSTLSASVGD RVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTL
ASGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKL
TVLGGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGF
SLTDYYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFTISRDN SKNT
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGT LVTVSS
```

40

【0045】

好ましい実施形態では、本発明の方法において使用される抗 VEGF 抗体は、RTH 258 (配列番号 3 を含む) である。発現ベクター中の開始コドンに由来するメチオニンは、以下のように、翻訳後に切断されなかった場合、最終タンパク質中に存在する。

【化4】

MEIVMTQSPS TLSASVGDV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY LASTLASGVP SRFSGSGSGA
 EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG GSGGGGSGGG GSEVQLVESG
 GGLVQPGGSL RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKGLEW VGFIDPDDDP YYATWAKGRF TISRDNKNT
 LYLQMSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWGQGTLLTV SS (配列番号4)

【0046】

プロルシズマブとしても知られているRTH258は、約26kDaの分子量を有する、VEGFのヒト化単鎖Fv(scFv)抗体断片阻害剤である。RTH258は、VEGF-Aの阻害剤であり、VEGF-A分子の受容体結合部位に結合することによって作用し、それによって、内皮細胞の表面上のその受容体VEGFR1及びVEGFR2とのVEGF-Aの相互作用を予防する。VEGF経路を通してのシグナル伝達のレベルの増加は、病的な眼脈管形成及び網膜浮腫に関連する。VEGF経路の阻害は、nAMDを有する患者において、新生血管病変の増殖を阻害すること及び網膜浮腫を消散させることが示された。

10

【0047】

医薬調製物

一態様では、本発明の方法は、抗VEGF抗体を含む医薬製剤の使用を含む。用語「医薬製剤」は、抗体又は抗体誘導体の生物学的活性が有効であることが明確になるのを可能にするような形態をしており、且つ製剤が投与される対象にとって有毒なさらなる構成成分を含有しない調製物を指す。「薬学的に許容され得る」賦形剤(ビヒクル、添加剤)は、用いられる活性成分の有効用量を提供するために対象の哺乳動物に適切に投与することができる賦形剤である。

20

【0048】

「安定した」製剤は、その中の抗体又は抗体誘導体が、保存に際してその物理的安定性及び/又は化学的安定性及び/又は生物学的活性を本質的に保持する製剤である。タンパク質安定性を測定するための様々な分析技術が、当技術分野において利用可能であり、たとえばPeptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)及びJones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10:29-90(1993)において概説される。安定性は、選択された時間、選択された温度で測定することができる。好ましくは、製剤は、少なくとも1週間、室温(約30℃)で若しくは40℃で安定している及び/又は少なくとも3か月~2年間、約2~8℃で安定している。さらに、製剤は、好ましくは、製剤の凍結(たとえば-70℃まで)及び解凍後に安定している。

30

【0049】

抗体又は抗体誘導体は、それが、色及び/若しくは澄明度の外観試験に際して又はUV光散乱(UV light scattering)によって又はサイズ排除クロマトグラフィー若しくは他の適した当技術分野において認められている方法によって測定されるように、凝集、分解、沈殿、及び/又は変性について定められた出荷規格を満たす場合、医薬製剤中で「その物理的安定性を保持している」。

40

【0050】

抗体又は抗体誘導体は、所定の時間の化学的安定性が、下記に定義されるその生物学的活性をタンパク質がまだ保持していると思なされるようなものである場合、医薬製剤中で「その化学的安定性を保持している」。化学的安定性は、タンパク質の化学的に変化した形態を検出し且つ定量することによって評価することができる。化学的変化は、たとえばサイズ排除クロマトグラフィー、SDS-PAGE、及び/又はマトリックス支援レーザー脱離イオン化法/飛行時間型質量分析法(MALDI/TOF MS)を使用して判定することができるサイズの変更(たとえばクリッピング(clipping))を含んで

50

いてもよい。他のタイプの化学的変化は、たとえばイオン交換クロマトグラフィーによって判定することができる電荷の変化（たとえば脱アミドの結果として生じる）を含む。

【0051】

抗体又は抗体誘導体は、所定の時間の抗体の生物学的活性が、たとえば抗原結合アッセイにおいて決定されるように、医薬製剤が調製された時に呈した生物学的活性の約10%の範囲内に（アッセイの誤差の範囲内に）ある場合、医薬製剤中で「その生物学的活性を保持している」。抗体についての他の「生物学的活性」アッセイは、本明細書において下記に詳しく述べられる。

【0052】

「等張」によって、関心のある製剤がヒト血液と同じ浸透圧を本質的に有することを意味する。等張製剤は、一般に、約250～350mOsmの浸透圧を有するであろう。等張性は、たとえば、蒸気圧又は氷結型（ice-freezing type）浸透圧計を使用して測定することができる。

【0053】

「ポリオール」は、複数のヒドロキシル基を有する物質であり、糖（還元糖及び非還元糖）、糖アルコール、並びに糖酸を含む。本明細書における好ましいポリオールは、約600kD未満の（たとえば約120～約400kDの範囲の）分子量を有する。「還元糖」は、金属イオンを還元することができる又はタンパク質中のリシン及び他のアミノ基と共有結合反応することができるヘミアセタール基を含有する還元糖であり、「非還元糖」は、還元糖のこれらの特性を有していない非還元糖である。還元糖の例は、フルクトース、マンノース、マルトース、ラクトース、アラビノース、キシロース、リボース、ラムノース、ガラクトース、及びグルコースである。非還元糖は、スクロース、トレハロース、ソルボース、メレジトース、及びラフィノースを含む。マンニトール、キシリトール、エリトリトール、トレイトール、ソルビトール、及びグリセロールは、糖アルコールの例である。糖酸に関して、これらは、L-グルコナート及びその金属塩を含む。製剤が凍解安定性であることが所望される場合、ポリオールは、好ましくは、製剤中の抗体が不安定化されるような凍結温度（たとえば-20）での結晶化を起こさないポリオールである。スクロース及びトレハロースなどのような非還元糖は、本明細書において好ましいポリオールであり、トレハロースは、トレハロースの優れた溶液安定性のために、スクロースよりも好ましい。

【0054】

本明細書において使用されるように、「バッファー」は、その酸塩基共役構成成分の作用によってpHの変化に抵抗する緩衝液を指す。本発明のバッファーは、約4.5～約8.0、好ましくは約5.5～約7の範囲にあるpHを有する。この範囲にpHをコントロールするバッファーの例は、酢酸（たとえば酢酸ナトリウム）、コハク酸（コハク酸ナトリウムなど）、グルコン酸、ヒスチジン、クエン酸、及び他の有機酸バッファーを含む。凍解安定性の製剤が所望される場合、バッファーは、好ましくは、リン酸ではない。

【0055】

薬理的な意味では、本発明に関して、抗体又は抗体誘導体の「治療有効量」は、障害の予防又は治療において抗体又は抗体誘導体が有効な治療に有効な量を指す。「疾患/障害」は、抗体又は抗体誘導体による治療から利益を得るであろう任意の状態である。これは、哺乳動物を問題となっている障害にかかりやすくする病理学的な状態を含む慢性及び急性障害又は疾患を含む。

【0056】

「保存剤」は、その中の細菌作用を本質的に低下させるために製剤中に含むことができる化合物であり、したがって、たとえば多目的の製剤の産生を容易にする。可能性として考えられる保存剤の例は、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム（アルキル基が長鎖化合物である塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物）、及び塩化ベンゼトニウムを含む。他のタイプの保存剤は、フェノール、ブチル、及びベンジルアルコールなどのような芳香族アルコール、メ

10

20

30

40

50

チル又はプロピルパラベンなどのようなアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール、並びにm-クレゾールを含む。本明細書において最も好ましい保存剤は、ベンジルアルコールである。

【0057】

本発明において使用される医薬組成物は、VEGFアンタゴニスト、好ましくは抗VEGF抗体（たとえば、プロルシズマブなどのような、配列番号1の可変軽鎖配列及び配列番号2の可変重鎖配列を含む抗VEGF抗体）を少なくとも1つの生理学的に許容され得るキャリア又は賦形剤と共に含む。医薬組成物は、たとえば、水、バッファー（たとえば中性の緩衝食塩水若しくはリン酸緩衝食塩水）、エタノール、鉱油、植物油、ジメチルスルホキシド、炭水化物（たとえばグルコース、マンノース、スクロース、若しくはデキストラン）、マンニトール、タンパク質、アジュバント、ポリペプチド若しくはグリシンなどのようなアミノ酸、酸化防止剤、EDTAなどのようなキレート剤若しくはグルタチオン、及び/又は保存剤のうちの1つ又はそれ以上を含んでいてもよい。上記に述べられるように、他の活性成分が、本明細書において提供される医薬組成物中に含まれていてもよい（が、含まれる必要はない）。

10

【0058】

キャリアは、多くの場合化合物の安定性又は生物学的利用率をコントロールする目的で、患者への投与の前に、抗体又は抗体誘導体と会合させてもよい物質である。そのような製剤内での使用のためのキャリアは、一般に生体適合性であり、また生分解性であってもよい。キャリアは、たとえば、血清アルブミン（たとえばヒト又はウシ）、卵アルブミン、ペプチド、ポリリシン、並びにアミノデキストラン（aminodextran）などのような多糖及びポリアミドアミン（polyamidoamine）などのような一価又は多価分子を含む。キャリアはまた、たとえばポリ乳酸ポリグリコール酸、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、ポリアクリル酸、ラテックス、デンプン、セルロース、又はデキストランを含むビーズ及び微粒子などのような固体支持物質をも含む。キャリアは、共有結合（直接若しくはリンカー基を介して）、非共有相互作用、又は混合を含む様々な方法で、化合物を運んでもよい。

20

【0059】

医薬組成物は、たとえば局所的、眼内、経口、経鼻、直腸、又は非経口投与を含む投与の任意の適切な方法のために製剤されてもよい。ある実施形態では、硝子体内注射などのような眼内注射に適した形態をした組成物が、好ましい。他の形態は、たとえば丸剤、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁剤、分散性散剤若しくは顆粒剤、エマルション、ハード若しくはソフトカプセル、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤を含む。さらに他の実施形態内では、本明細書において提供される組成物は、凍結乾燥物として製剤されてもよい。本明細書において使用される非経口という用語は、皮下、皮内、血管内（たとえば静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、髄腔内、及び腹腔内注射並びに任意の類似する注射又は注入技術を含む。

30

【0060】

医薬組成物は、活性剤（すなわちVEGFアンタゴニスト）が、使用されるビヒクル及び濃度に依存してビヒクル中に懸濁される又は溶解される、滅菌注射用水性又は油性懸濁剤として調製されてもよい。そのような組成物は、上記に言及されたものなどのような適した分散剤、湿潤剤、及び/又は懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤されてもよい。用いられてもよい許容され得るビヒクル及び溶媒の中には、水、1,3-ブタンジオール、リンゲル液、及び等張食塩水がある。そのうえ、滅菌不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒として用いられてもよい。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む、任意の、刺激がない不揮発性油が用いられてもよい。そのうえ、オレイン酸などのような脂肪酸が、注射用組成物の調製において使用されてもよく、局所麻酔剤、保存剤、及び/又は緩衝剤などのようなアジュバントを、ビヒクル中に溶解することができる。

40

【0061】

服用量

50

本発明の方法において使用される用量は、治療されている特定の疾患又は状態に基づく。用語「治療有効用量」は、所望の効果を実現する又は少なくとも部分的に実現するのに十分な量として定義される。治療有効用量は、疾患に関連する症状又は状態において漸進的な変化さえもたらずことができれば、十分である。治療有効用量は、疾患を完全に治す必要も、症状を完全に排除する必要もない。好ましくは、治療有効用量は、疾患に既に罹患している患者において、疾患及びその合併症を少なくとも部分的に阻止することができる。この使用に有効な量は、治療されている障害の重症度及び患者自身の免疫系の全身状態に依存するであろう。

【0062】

投薬量は、疾患又は状態の治療において通常の技量を有する医師によって既知の服用量調整技術を使用して容易に決定することができる。本発明の方法において使用されるVEGFアンタゴニストの治療有効量は、たとえば、所望の薬用量及び投与のモードを考慮に入れることによって決定される。典型的に、治療的に有効な組成物は、用量当たり0.001mg/ml～約200mg/mlの範囲にわたる服用量で投与される。好ましくは、本発明の方法において使用される服用量は、約60mg/ml～約120mg/mlである(たとえば、服用量は、60、70、80、90、100、110、又は120mg/mlである)。好ましい実施形態では、本発明の方法において使用される抗VEGF抗体の服用量は、60mg/ml又は120mg/mlである。

【0063】

ある実施形態では、用量は、患者の眼に直接投与される。一実施形態では、眼当たりの用量は、少なくとも約0.5mg～約6mg以下である。眼当たりの好ましい用量は、約0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.0mg、1.2mg、1.4mg、1.6mg、1.8mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、5.5mg、及び6.0mgを含む。用量は、たとえば3mg/50 μ l又は6mg/50 μ lを含む50 μ l又は100 μ lなどのような、点眼用の投与に適した様々な容量で投与することができる。20 μ l以下、たとえば約20 μ l、約10 μ l、又は約8.0 μ lを含むより少ない容量もまた、使用することができる。ある実施形態では、2.4mg/20 μ l、1.2mg/10 μ l、又は1mg/8.0 μ l(たとえば1mg/8.3 μ l)の用量が、上記に記載される1つ又はそれ以上の疾患及び障害を治療する又は寛解させるために、患者の眼に送達される。送達は、たとえば、硝子体内注射によるものとすることができる。

【0064】

本明細書において使用されるように、用語「約」は、値又はパラメーターそれ自体を含み、且つ説明するものである。たとえば、「約x」は、「x」それ自体を含み、且つ説明するものである。本明細書において使用されるように、用語「約」は、測定値に関連して使用される場合又は値、単位、定数、若しくは一連の値を修飾するために使用される場合、値又はパラメーターそれ自体を含むことに加えて $\pm 1 \sim 10\%$ の変動を指す。いくつかの実施形態では、用語「約」は、測定値に関連して使用される場合又は値、単位、定数、若しくは一連の値を修飾するために使用される場合、 ± 1 、 ± 2 、 ± 3 、 ± 4 、 ± 5 、 ± 6 、 ± 7 、 ± 8 、 ± 9 、又は $\pm 10\%$ の変動を指す。

【0065】

本発明の方法において使用される抗VEGF抗体の水性製剤は、pH緩衝液において調製される。好ましくは、そのような水性製剤のバッファーは、約4.5～約8.0、好ましくは約5.5～約7.0の範囲にある、最も好ましくは約6.75のpHを有する。一実施形態では、本発明の水性医薬組成物のpHは、約7.0～7.5若しくは約7.0～7.4、約7.0～7.3、約7.0～7.2、約7.1～7.6、約7.2～7.6、約7.3～7.6、又は約7.4～7.6である。一実施形態では、本発明の水性医薬組成物は、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、又は約7.6のpHを有する。好ましい実施形態では、水性医薬組成物は、7.0のpHを有する。好ましい実施形態では、水性医薬組成物は、約7.2のpHを有する。別の好ましい実施

10

20

30

40

50

形態では、水性医薬組成物は、約7.4のpHを有する。別の好ましい実施形態では、水性医薬組成物は、約7.6のpHを有する。この範囲内にpHをコントロールするバッファの例は、酢酸（たとえば酢酸ナトリウム）、コハク酸（コハク酸ナトリウムなど）、グルコン酸、ヒスチジン、クエン酸、及び他の有機酸バッファを含む。バッファ濃度は、たとえばバッファ及び製剤の所望の等張性に依存して、約1mM～約50mM、好ましくは約5mM～約30mMとすることができる。

【0066】

等張化剤 (tonicifier) として作用するポリオールは、水性製剤中で抗体を安定化するために使用されてもよい。好ましい実施形態では、ポリオールは、スクロース又はトレハロースなどのような非還元糖である。所望される場合、ポリオールは、製剤の所望の等張性を基準にして変動してもよい量で製剤に追加される。好ましくは、水性製剤は、等張であり、この場合、製剤におけるポリオールの適した濃度は、たとえば、約1%～約15% w/v の範囲、好ましくは約2%～約10% w/v の範囲にある。しかしながら、高張又は低張の製剤もまた、適していてもよい。追加されるポリオールの量はまた、ポリオールの分子量を基準にして変化させてもよい。たとえば、二糖（トレハロースなど）と比較して、より少ない量の単糖（たとえばマンニトール）が、追加されてもよい。

10

【0067】

界面活性剤もまた、水性抗体製剤に追加される。例示的な界面活性剤は、ポリソルベート（たとえばポリソルベート20、80など）又はポロキサマー（たとえばポロキサマー188）などのような非イオン界面活性剤を含む。追加される界面活性剤の量は、製剤された抗体/抗体誘導体の凝集を低下させる及び/又は製剤における粒子の形成を最小限にする及び/又は吸着を低下させるような量である。たとえば、界面活性剤は、約0.001%～約0.5%、好ましくは約0.005%～約0.2%、最も好ましくは約0.01%～約0.1%の量で製剤中に存在してもよい。

20

【0068】

一実施形態では、本発明の方法において使用される水性抗体製剤は、ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、クロロブタノール、及びベンゼトニウムClなどのような1つ又はそれ以上の保存剤が本質的にない。別の実施形態では、保存剤は、特に製剤が多用量製剤である場合、製剤中に含まれていてもよい。保存剤の濃度は、約0.1%～約2%、最も好ましくは約0.5%～約1%の範囲にあってもよい。Remington's Pharmaceutical Sciences 21st edition, Osol, A. Ed. (2006) において記載されるものなどのような1つ又はそれ以上の他の薬学的に許容され得るキャリア、賦形剤、又は安定剤が、製剤中に含まれていてもよい、ただし、それらが製剤の所望の特徴に悪影響を及ぼさないことを条件とする。許容され得るキャリア、賦形剤、又は安定剤は、用いられる服用量及び濃度でレシipientに対して無毒性であり、緩衝剤、共溶媒、アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤、EDTAなどのようなキレート剤、金属複合体（たとえばZnタンパク質複合体）、ポリエステルなどのような生分解性ポリマー、並びに/又はナトリウムなどのような塩を形成する対イオンをさらに含む。

30

【0069】

インビボにおける投与に使用される製剤は、滅菌されていなければならない。これは、製剤の調製の前の又は後の、滅菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成される。

40

【0070】

一実施形態では、VEGFアンタゴニストは、眼送達のための既知の方法に従って、治療を必要とする哺乳動物の眼に投与される。好ましくは、哺乳動物は、ヒトであり、VEGFアンタゴニストは、抗VEGF抗体であり、抗体は、眼に直接投与される。患者への投与は、たとえば硝子体内注射によって達成することができる。

【0071】

本発明の方法におけるVEGFアンタゴニストは、単一治療として又は問題となっている状態を治療するのに有用な他の薬剤若しくは療法と共に投与することができる。

50

【 0 0 7 2 】

硝子体内注射用の R T H 2 5 8 についての好ましい製剤は、約 4 . 5 % ~ 1 1 % (w / v) のスクロース、5 ~ 2 0 m M のクエン酸ナトリウム、及び 0 . 0 0 1 % ~ 0 . 0 5 % (w / v) のポリソルベート 8 0 を含み、製剤の p H は、約 7 . 0 ~ 約 7 . 4 である。1 つのそのような製剤を、下記の表に示す。別のそのような製剤は、5 . 9 % (w / v) のスクロース、1 0 m M のクエン酸ナトリウム、0 . 0 2 % (w / v) のポリソルベート 8 0、7 . 2 の p H、及び 6 m g の R T H 2 5 8 を含む。別のそのような製剤は、6 . 4 % (w / v) 又は 5 . 8 % のスクロース、1 2 m M 又は 1 0 m M のクエン酸ナトリウム、0 . 0 2 % (w / v) のポリソルベート 8 0、7 . 2 の p H、及び 3 m g の R T H 2 5 8 を含む。R T H 2 5 8 の好ましい濃度は、約 1 2 0 m g / m l 及び約 6 0 m g / m l である。用量は、たとえば 6 m g / 5 0 μ L 及び 3 m g / 5 0 μ L の濃度で送達することができる。

10

【 0 0 7 3 】

【表 1】

表 1
好ましい水性製剤

構成成分	濃度(W/V %)	濃度の範囲 (W/V %)
RTH258	12	6~12
クエン酸, 無水	0.009	0.006~0.012
クエン酸三ナトリウム (二水和物)	0.4	0.2~0.6
スクロース	6.75	4.5~11%
ポリソルベート 80	0.02%	0.01~0.05%
塩酸又は 水酸化ナトリウム	pH 7.0	pH 6.0~7.5
注射用水	qs 100	qs 100

20

30

【 0 0 7 4 】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために含まれる。続く実施例において開示される技術は、本発明の実施において十分に機能することが発明者によって発見された技術を示し、したがって、その実施のための好ましいモードを構成すると見なすことができることが、当業者らによって十分に理解されるべきである。しかしながら、当業者らは、本開示を考慮して、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、多くの変更が、開示される特定の実施形態においてなされ、同様の又は類似する結果をなお得ることができることを十分に理解するはずである。

40

【実施例】

【 0 0 7 5 】

導入期において、R T H 2 5 8 による治療は、五 (5) 回の連続した注射が 6 週間毎に行われる (0 日目、6、12、18、及び 24 週目)。

【 0 0 7 6 】

維持期の間の治療間隔は、以下のとおりである：

【 0 0 7 7 】

50

24週目以降、患者は、12週間毎にRTH258の1回の注射を受ける。患者は、32週目に並びに12週間毎に（たとえば32、36、48、60、72、及び84週目）、予定された注射を受ける前に又はその後に疾患活動性について評価される。疾患活動性が評価のいずれかで確認される場合、患者は、8週間毎に治療を受けるように割り当てられる（下記の疾患活動性の判定を参照されたい）。

【0078】

72週目に、疾患安定性評価に基づいて（下記の疾患安定性の評価を参照されたい）、治療提供者は、4週間、治療間隔を延長する選択肢を有する、すなわち、72週目にq12w治療スケジュールを受けている患者は、q16wに割り当てることができ、q8wの患者は、q12wに割り当てることができる。治療提供者が、予定された治療来院時に（患者の特定の治療スケジュールq12w又はq16wに従って）疾患活動性を確認する場合、患者は、q8w治療スケジュールに割り当てられる。

10

【0079】

疾患活動性の判定：

q12w/q8wレジメンの概念は、q12w又はq8w治療スケジュールのいずれかに、患者ら個人の治療の必要性に従って、患者を割り付けることである。初期のスケジュールは、q12wであり、治療提供者が、より頻繁な抗VEGF治療を必要とするDME疾患活動性を確認しない限り、患者は、q12wを続けるであろう。疾患活動性評価（DAA）及び可能性として考えられる、結果として生じる治療頻度の調整は、あらかじめ指定されたDAAのための来院時に限られる：

20

- ・患者ら個人の治療の必要性についての、より綿密なモニタリングが、32及び36週目に、DAAにより、最初のq12w治療間隔の間に行われ（すなわち、最後の導入注射の8及び12週間後の患者に）、治療の必要性が高い患者を早い時期に確認することを確実にする。

- ・最初のq12w治療間隔の後に、DAAは、予定されたq12w治療来院と共に、たとえば48週目、60週目、72週目、84週目などに行われる。

【0080】

治療提供者は、28週目に患者の疾患ステータスを確定するためにDME疾患活動性を評価する（導入治療の結果）。疾患活動性の評価は、治療提供者の判断であり、28週目の患者の疾患ステータスを基準とした視覚及び解剖学的パラメーターの変化に基づいてなされるべきである。この評価の結果は、次のように記録される：

30

- ・「q8w-need」：治療提供者に従って、より頻繁な抗VEGF治療を必要とする疾患活動性の確認、たとえば、解剖学的パラメーターに基づき、DME疾患活動性に起因するBCVAにおける5文字の低下（28週目と比較して）。

- ・「no q8w-need」：その他に、DAAが、さらなるq8w治療の必要性を明らかにする場合、対象は、その後、q8wで注射を受けるように割り当てられる。疾患ステータスが改善する場合、治療提供者は、患者を、q12w治療スケジュールに戻すことができる。

【0081】

DAAがより頻繁な治療の必要性を明らかにする場合、患者は、72週目の安定性評価に基づいて、その後、q8wで又は治療間隔延長期間内で注射を受けるように割り当てられる。

40

【0082】

疾患安定性の評価：

72週目に、治療提供者は、現在の治療間隔を4週間延長するかどうか、すなわち、q12w治療スケジュールをq16wまで及びq8wをq12wまで延長するかどうかについて患者を評価する。

【0083】

治療間隔の延長は、現在の治療スケジュール下で十分な疾患安定性を示した患者についてのみ考慮されるべきであるという一般概念に基づいて、治療提供者は、治療間隔の4週

50

間の延長が適切であるかどうかを72週目に評価するであろう。この評価の結果は、次のように記録される：

- ・「治療間隔の延長」：治療提供者に従って、4週間の治療間隔の延長を正しいとする十分な疾患安定性がある、たとえば、患者は、前の2回のDAAの間に、すなわち60週目及び72週目に、疾患活動性を示さなかった。
- ・「治療間隔の延長なし」：その他に、患者らの治療間隔の延長が治療提供者によって確認されていない患者は、患者らの直近の治療頻度を継続し、それぞれの予定された治療来院の間の今後のDAAに従って調整について考慮する。

【0084】

活性評価

以下の検査は、視覚機能、網膜の構造、及び漏出に対するRTH258の活性を評価するために実行される：

- ・4メートルでのETDRSのようなチャートによる最高矯正視力
- ・光干渉断層撮影での解剖学的マーカー
- ・7フィールドステレオカラー眼底撮影に基づくETDRS DRSSスコア
- ・蛍光眼底血管造影による血管漏出判定

【0085】

視力は、屈折検査から決定される完全矯正値を使用してすべての治療来院時に評価されるであろう(BCVA)。BCVA測定値は、ETDRSのような視力検査チャートを使用して、座位で測られる。手順の詳細及び研修用資料は、実用マニュアルにおいて提供される。

【0086】

光干渉断層撮影(OCT)は、スクリーニング時に(たとえば0日目)及び治療来院の間に定期的に評価される。治療提供者は、疾患活動性のステータスを評価するためにOCTを判定するであろう。患者個人に使用されたOCT機器は、治療の期間、変更するべきではない。標準的なOCT評価に加えて、適用可能な設備を有する現場での任意選択の評価として、OCT血管造影が、ベースライン、28週目、52週目、76週目などに行われるべきである。OCT血管造影が実行される場合、所定の患者についてベースラインから行われるべきである。OCT血管造影がベースライン時に実行されない場合、後の来院時に導入されるべきではない。

【0087】

カラー眼底撮影及び蛍光眼底血管造影は、スクリーニング時、28、52、及び76週目などに実行されるであろう。適用可能な設備を有する現場では、被験眼における、任意選択の広視野血管造影及び眼底撮影(少なくとも100度)が、標準的な評価として、同じ来院の間に、実行されるべきである(スクリーニング、28、52、76週目、及び終了/中止での来院)。広視野眼底撮影は、7フィールドカラー眼底撮影像に取って代わるものではなく、よって、両方のタイプの像を撮らなければならない。広視野像は、スクリーニング時から収集されなければならない。広視野血管造影及び眼底撮影がスクリーニング時に撮られなかった場合、後の来院時に導入されるべきではない。

【0088】

糖尿病性網膜症重症度スケール(DRSS)の段階分けは、当業者らに知られている判定基準を使用して、治療提供者又は技師によって実行されるであろう。

【0089】

網膜機能の測定値としてのBCVA及び解剖学的な変化を分析するためのOCT像は、通常の診療及び臨床試験において、DME及び可能性として考えられる治療効果をモニターするための標準的な評価である。同様に、黄斑浮腫のタイプを分類することを支援し、血管漏出を評価するために使用されるFAも確立されている。早期治療糖尿病性網膜症試験(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS DRSS))は、臨床試験において行われる検査に最近追加されたものである。この段階分けは、黄斑浮腫の根底にある糖尿病性網膜症の重症度について

10

20

30

40

50

通知する。

【 0 0 9 0 】

本発明及び本発明の実施形態を詳細に説明した。しかしながら、本発明の範囲は、本明細書において記載されるあらゆるプロセス、製造、合成物、化合物、手段、方法、及び/又はステップの特定の実施形態に限定されるようには意図されない。本発明の精神及び/又は本質的な特徴から逸脱することなく、様々な修飾、置換、及び変更を、開示される構成要素に対してなすことができる。したがって、当業者は、本明細書において記載される実施形態と同じ機能を実質的に実行する又は同じ結果を実質的に実現する後からの修飾、置換、及び/又は変更が、本発明のそのような関係のある実施形態に従って活用されてもよいことを本開示から容易に認識するであろう。したがって、以下の請求項は、本明細書において開示されるプロセス、製造、合成物、化合物、手段、方法、及び/又はステップに対する修飾、置換、及び変更をそれらの範囲内に包含することが意図される。請求項は、記載される順序又は要素に限定されるとして、そういった趣旨の指定のない限り解釈されるべきではない。形態及び詳細における様々な変更が、添付される請求項の範囲から逸脱することなくなされてもよいことが理解されるべきである。

10

また、本発明は以下を提供する。

[1]

患者における糖尿病性黄斑浮腫 (D M E) を治療するための方法であって、

a) 6 週間隔で V E G F アンタゴニストの 5 回の個別用量を前記患者に投与すること ; 及び

20

b) その後、前記 V E G F アンタゴニストの追加用量を 8 週間毎に 1 回 (q 8 w レジメン) 又は 1 2 週間毎に 1 回 (q 1 2 w レジメン)、前記患者に投与することを含む方法。

[2]

すべての q 8 w 又は q 1 2 w の用量を投与する前又は後に D M E 疾患活動性について前記患者を評価することをさらに含む、 [1] に記載の方法。

[3]

D M E 疾患活動性の悪化が、 q 1 2 w の用量の後に確認される場合、前記患者は、 q 8 w レジメンに切り替えられ、前記追加用量は、 1 2 週間毎に 1 回の代わりに、 8 週間毎に 1 回投与される、 [2] に記載の方法。

30

[4]

D M E 疾患活動性の前記悪化は、任意の前の評価と比較した、最高矯正視力 (B C V A) における文字の低下、中心領域網膜厚 (C S T) の増加、及び/又は体液蓄積の増加である、 [3] に記載の方法。

[5]

最初の用量が投与された後の 7 2 週目に、前記患者の D M E 疾患活動性が、前の 2 回の評価に関して一定である場合、 q 1 2 w 治療間隔は、 4 週間、延長される、 [2] に記載の方法。

[6]

最初の用量が投与された後の 7 2 週目に、前記患者の D M E 疾患活動性が、前の 2 回の評価に関して一定である場合、 q 8 w 治療間隔は、 4 週間、延長される、 [2] 又は [3] に記載の方法。

40

[7]

疾患活動性は、最高矯正視力 (B C V A)、中心領域網膜厚 (C S T)、及び/又は網膜内滲出液ステータスにおける急激な変化の確認に基づいて評価される、 [3] ~ [6] のいずれか一項に記載の方法。

[8]

前記患者は、ヒトである、 [1] ~ [7] のいずれか一項に記載の方法。

[9]

抗 V E G F アンタゴニストは、配列番号 3 の配列を含む、 [1] ~ [8] のいずれか一

50

項に記載の方法。

[1 0]

前記 V E G F アンタゴニストは、硝子体内注射によって投与される、[1] ~ [9] のいずれか一項に記載の方法。

[1 1]

前記 V E G F アンタゴニストの濃度は、約 6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、又は 1 2 0 m g / m l である、[1] ~ [1 0] のいずれか一項に記載の方法。

[1 2]

D M E を治療するための方法であって、6 週間隔で V E G F アンタゴニストの 5 回の個別用量を患者に投与し、その後、8 週間毎に (q 8 w レジメン)、追加用量を投与することを含み、前記 V E G F アンタゴニストは、配列番号 1 の可変軽鎖配列及び配列番号 2 の可変重鎖配列を含む抗 V E G F 抗体である方法。

10

[1 3]

すべての q 8 w の用量を投与する前又は後に前記患者の D M E 疾患活動性を評価することをさらに含む、[1 2] に記載の方法。

[1 4]

D M E 疾患活動性が、前の評価に比べて改善されている場合、前記患者は、q 1 2 w レジメンに切り替えられ、前記追加用量は、8 週間毎に 1 回の代わりに、1 2 週間毎に 1 回投与される、[1 3] に記載の方法。

[1 5]

最初の用量が投与された後の 7 2 週目に、前記患者の D M E 疾患活動性が、前の 2 回の評価に関して一定である場合、q 1 2 w 治療間隔は、4 週間、延長される、[1 4] に記載の方法。

20

[1 6]

最初の用量が投与された後の 7 2 週目に、前記患者の D M E 疾患活動性が、前の 2 回の評価に関して一定である場合、q 8 w 治療間隔は、4 週間、延長される、[1 5] に記載の方法。

[1 7]

疾患活動性は、最高矯正視力 (B C V A)、中心領域網膜厚 (C S T)、及び / 又は網膜内滲出液ステータスにおける急激な変化の確認に基づいて評価される、[1 2] ~ [1 6] のいずれか一項に記載の方法。

30

[1 8]

前記患者は、ヒトである、[1 2] ~ [1 7] のいずれか一項に記載の方法。

[1 9]

抗 V E G F アンタゴニストは、配列番号 3 の配列を含む抗体である、[1 2] ~ [1 8] のいずれか一項に記載の方法。

[2 0]

前記 V E G F アンタゴニストは、硝子体内注射によって投与される、[1 2] ~ [1 9] のいずれか一項に記載の方法。

[2 1]

前記 V E G F アンタゴニストの濃度は、約 6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、又は 1 2 0 m g / m l である、[1 2] ~ [2 0] のいずれか一項に記載の方法。

40

[2 2]

患者における糖尿病性黄斑浮腫 (D M E) を治療するための方法における使用のための V E G F アンタゴニストであって、前記 V E G F アンタゴニストは、

a) 6 週間隔で 5 回の個別用量で及び

b) その後、8 週間毎に 1 回 (q 8 w レジメン) 又は 1 2 週間毎に 1 回 (q 1 2 w レジメン)、追加用量として

前記患者に投与される V E G F アンタゴニスト。

[2 3]

50

前記方法が、すべてのq 8 w又はq 1 2 wの用量を投与する前又は後にD M E疾患活動性について前記患者を評価することをさらに含む、[2 2]に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

[2 4]

D M E疾患活動性の悪化が、q 1 2 wの用量の後に確認される場合、前記患者は、q 8 wレジメンに切り替えられ、前記追加用量は、1 2週間毎に1回の代わりに、8週間毎に1回投与される、[2 3]に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

[2 5]

D M E疾患活動性の前記悪化は、任意の前の評価と比較した、最高矯正視力(B C V A)における文字の低下、中心領域網膜厚(C S T)の増加、及び/又は体液蓄積の増加である、[2 4]に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

10

[2 6]

前記V E G Fアンタゴニストの最初の用量が投与された後の7 2週目に、前記患者のD M E疾患活動性が、前の2回の評価に関して一定である場合、q 1 2 w治療間隔は、4週間、延長される、[2 4]に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

[2 7]

前記V E G Fアンタゴニストの最初の用量が投与された後の7 2週目に、前記患者のD M E疾患活動性が、前の2回の評価に関して一定である場合、q 8 w治療間隔は、4週間、延長される、[2 3]又は[2 4]に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

[2 8]

疾患活動性は、最高矯正視力(B C V A)、中心領域網膜厚(C S T)、及び/又は網膜内滲出液ステータスにおける急激な変化の確認に基づいて評価される、[2 3] ~ [2 7]のいずれか一項に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

20

[2 9]

前記患者は、ヒトである、[2 2] ~ [2 8]のいずれか一項に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

[3 0]

抗V E G Fアンタゴニストは、プロルシズマブである、[2 2] ~ [2 9]のいずれか一項に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

[3 1]

前記V E G Fアンタゴニストは、硝子体内注射によって投与される、[2 2] ~ [3 0]のいずれか一項に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

30

[3 2]

前記V E G Fアンタゴニストの濃度は、約6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、又は1 2 0 mg / m lである、[2 2] ~ [3 1]のいずれか一項に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

[3 3]

患者における糖尿病性黄斑浮腫(D M E)を治療するための方法における使用のためのV E G Fアンタゴニストであって、前記V E G Fアンタゴニストは、導入期において最初に提供され、この間に、前記患者は、6週間隔で前記V E G Fアンタゴニストの5回の個別用量を受け、次いで、前記V E G Fアンタゴニストは、維持期において提供され、この間に、前記患者は、前記V E G Fアンタゴニストの追加用量を8週間毎に1回(q 8 wレジメン)又は1 2週間毎に1回(q 1 2 wレジメン)受ける、V E G Fアンタゴニスト。

40

[3 4]

前記方法が、すべてのq 8 w又はq 1 2 wの用量を投与する前又は後にD M E疾患活動性について前記患者を評価することをさらに含む、[3 3]に記載の使用のためのV E G Fアンタゴニスト。

[3 5]

D M E疾患活動性の悪化が、q 1 2 wの用量の後に確認される場合、前記患者は、q 8 wレジメンに切り替えられ、前記追加用量は、1 2週間毎に1回の代わりに、8週間毎に

50

1 回投与される、[3 4] に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

[3 6]

D M E 疾患活動性の前記悪化は、任意の前の評価と比較した、最高矯正視力 (B C V A) における文字の低下、中心領域網膜厚 (C S T) の増加、及び / 又は体液蓄積の増加である、[3 5] に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

[3 7]

前記 V E G F アンタゴニストの最初の用量が投与された後の 7 2 週目に、前記患者の D M E 疾患活動性が、前の 2 回の評価に関して一定である場合、q 1 2 w 治療間隔は、4 週間、延長される、[3 4] に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

[3 8]

前記 V E G F アンタゴニストの最初の用量が投与された後の 7 2 週目に、前記患者の D M E 疾患活動性が、前の 2 回の評価に関して一定である場合、q 8 w 治療間隔は、4 週間、延長される、[3 3] 又は [3 4] に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

[3 9]

疾患活動性は、最高矯正視力 (B C V A) 、中心領域網膜厚 (C S T) 、及び / 又は網膜内滲出液ステータスにおける急激な変化の確認に基づいて評価される、[3 4] ~ [3 8] のいずれか一項に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

[4 0]

前記患者は、ヒトである、[3 3] ~ [3 9] のいずれか一項に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

[4 1]

抗 V E G F アンタゴニストは、プロルシズマブである、[3 3] ~ [4 0] のいずれか一項に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

[4 2]

前記 V E G F アンタゴニストは、硝子体内注射によって投与される、[3 3] ~ [4 1] のいずれか一項に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

[4 3]

前記 V E G F アンタゴニストの濃度は、約 6 0 、 7 0 、 8 0 、 9 0 、 1 0 0 、 1 1 0 、 又は 1 2 0 m g / m l である、[3 3] ~ [4 2] のいずれか一項に記載の使用のための V E G F アンタゴニスト。

【配列表】

0006938796000001.app

10

20

30

フロントページの続き

早期審査対象出願

- (72)発明者 ラシーヌ, エイミー
スイス国 4002 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内
- (72)発明者 ヴァイクセルベルガー, アンドレアス
スイス国 4002 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内
- (72)発明者 ワーバートン, ジェイムス
スイス国 4002 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内

審査官 佐々木 大輔

- (56)参考文献 特表2014-503555(JP, A)
特表2017-534638(JP, A)
特表2015-528454(JP, A)
Pharmaceutics, 2018, Vol.10, No.21, pp.1-12, doi:10.3390/pharmaceutics10010021
Current Medical Research and Opinion, 2016, Vol.32, No.12, pp.1951-1953
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Target and Therapy, 2015, Vol.8, pp.473-482

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 39/00 - 39/44

C07K 1/00 - 19/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

UniProt/GeneSeq