

(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2014-508749

(P2014-508749A)

(43) 公表日 平成26年4月10日(2014.4.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-553642 (P2013-553642)	(71) 出願人	511258374
(86) (22) 出願日	平成24年2月13日 (2012.2.13)		サイヴィーダ ユーエス、インコーポレイ
(85) 翻訳文提出日	平成25年9月27日 (2013.9.27)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/024910		アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
(87) 国際公開番号	W02012/109673		2 4 7 2, ウォータータウン, 4 0 0 プ
(87) 国際公開日	平成24年8月16日 (2012.8.16)		レザント ストリート
(31) 優先権主張番号	61/442, 151	(74) 代理人	110000523
(32) 優先日	平成23年2月11日 (2011.2.11)		アクシス国際特許業務法人
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100121511
			弁理士 小田 直
		(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗浮腫治療薬を使用する黄斑浮腫の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、患者において黄斑浮腫を治療する方法を提供し、この方法は、この患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されたか又は黄斑浮腫の症状を経験したかを判定することを含む。この患者が、所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されたか又は黄斑浮腫の症状を経験した場合、治療の方法は、患者に A E D の治療的有効量を投与することを含む。患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されず又は黄斑浮腫の症状を経験していない場合、治療の方法は、必要に応じて患者を A E D 以外の療法で治療することを含む。本発明は、A E D を投与するための方法及び装置を使用して、患者における黄斑浮腫を治療する方法を更に提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者において黄斑浮腫を治療する方法であって、
前記患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験したかどうかを判定すること；
又は、

前記患者が視力の重大な障害を有するかどうかを判定すること、若しくは、
双方を判定することと、

前記患者が前記所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験した場合、又は必要に応じて、視力の重大な障害を有する場合、A E D の治療的有効量を患者に投与することと、
を含む方法。

10

【請求項 2】

患者において黄斑浮腫を治療する方法であって、
前記患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験したかどうかを判定することと、

必要に応じて、前記患者が視力の重大な障害を有するかどうかを決定することと、
前記患者が前記所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験していない場合、及び必要に応じて視力の重大な障害を有さない場合は、A E D 以外の療法で患者を治療することと、
を含む方法。

【請求項 3】

患者において黄斑浮腫を治療する方法であって、
前記患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されたかどうかを判定すること、又は

20

、
前記患者が視力の重大な障害を有するかどうかを判定すること、若しくは、
双方を判定することと、

前記患者が前記所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された場合、又は必要に応じて、
視力の重大な障害を有する場合、A E D の治療的有効量を患者に投与すること、とを含む
方法。

【請求項 4】

患者において黄斑浮腫を治療する方法であって、

前記患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されたかどうかを判定すること、及び
必要に応じて、前記患者が視力の重大な障害を有するかどうかを判定することと、

30

前記患者が前記所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されていない場合、及び必要に
応じて視力の重大な障害を有さない場合は、A E D 以外の療法で患者を治療することと、
を含む方法。

【請求項 5】

前記療法がレーザー療法を含む、請求項 2 又は 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記黄斑浮腫が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

前記 A E D が、抗体、抗炎症治療薬、N S A I D s、抗 - V E G F 剤、s i R N A 化合
物、コルチコステロイド、及びグルココルチコイドから選択される、請求項 1 ~ 6 のい
ずれかに記載の方法。

40

【請求項 8】

前記 A E D が、ベバシズマブ、ラニビズマブ、インフリキシマブ、コルチゾン、インド
メタシン、ネパフェナク、ペガブタニブナトリウム、コリンフェノフィブレート、ベバシ
ラニブ、ラパマイシン、ミノサイクリン、メカミルアミン、ケテロラクトロメタミン、デ
ヌホゾール四ナトリウム、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、ベクロメタゾンジプロピオネ
ート、ブデゾニド、クロベタゾール、コルチゾール、コルチゾン、デキサメタゾン、フル
ドロコルチゾン、フルニソリド、フルニソリド半水和物、フルオシノロン、フルオシノロ
ンアセトニド、フルオシノニド、フルチカゾン、フルチカゾンプロピオネート、メチルブ

50

レドニゾロン、モメタゾン、モメタゾンフルオエート無水物、モメタゾンフロエート水和物、プレドニゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、及びトリアムシノロンアセトニドから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

前記所定の期間が、約 6 ヶ月、7 ヶ月、8 ヶ月、9 ヶ月、10 ヶ月、11 ヶ月、12 ヶ月、13 ヶ月、14 ヶ月、15 ヶ月、16 ヶ月、17 ヶ月、18 ヶ月、19 ヶ月、20 ヶ月、21 ヶ月、22 ヶ月、23 ヶ月、24 ヶ月、27 ヶ月、30 ヶ月、33 ヶ月、36 ヶ月、39 ヶ月、42 ヶ月、45 ヶ月、又は 48 ヶ月である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

重大な障害が、前記患者が、糖尿病性網膜症試験の初期治療 (ETDRS) 検査表上で、19 文字以下、20 文字以下、21 文字以下、22 文字以下、23 文字以下、24 文字以下、25 文字以下、26 文字以下、27 文字以下、28 文字以下、29 文字以下、30 文字以下、31 文字以下、32 文字以下、33 文字以下、34 文字以下、35 文字以下、36 文字以下、37 文字以下、38 文字以下、39 文字以下、40 文字以下、41 文字以下、42 文字以下、43 文字以下、44 文字以下、45 文字以下、46 文字以下、47 文字以下、48 文字以下、49 文字以下、50 文字以下、51 文字以下、又は 52 文字以下を読み取ることができる前記事実によって特徴付けられる、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

重大な障害が、前記患者が正常の 23.5 % 以下、正常の 29.4 % 以下、正常の 35.3 % 以下、正常の 47.0 % 以下、正常の 50 % 以下、正常の 50.5 % 以下、正常の 52.9 % 以下、正常の 55 % 以下、正常の 57.6 % 以下、又は正常の 58 % 以下に相当する視力を有するという前記事実によって特徴付けられる、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

前記 AED が、ポリマーマトリックス内に配置された 1 つ以上の AEDs を含む徐放性組成物を介して投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

前記組成物が、前記コアを少なくとも部分的に包囲するポリマー層を更に含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記ポリマー層及び前記ポリマーマトリックスの少なくとも 1 つが、生体腐食性である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

前記ポリマーマトリックスが、ポリ(ビニルアセテート)(PVAC)、ポリ(カプロラクトン)(PCL)、ポリ(エチレングリコール)(PEG)、ポリ(d,l-ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)、エチレンビニルアセテートポリマー(EVA)、ポリ(ビニルアルコール)(PVA)、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、ナイロン、又はこれらのコポリマーの少なくとも 1 つ以上を含む、請求項 12 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

前記ポリマー層が、1 つ以上の AEDs の少なくとも 1 つ以上に対して不透過性、半透性、又は透過性である、請求項 12 ~ 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記ポリマー外皮層が、PVAC、PCL、PEG、PLGA、EVA、PVA、PLA、PGA、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、又はナイロン、若しくはこれらのコポリマーの少なくとも 1 つを含む、請求項 12 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

前記第 1 の 1 つ以上のポリマー及び前記第 2 の 1 つ以上のポリマーのうちの少なくとも 1 つが生体腐食性である、請求項 12 ~ 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

前記ポリマーの外皮層が、少なくとも 1 つのコルチコステロイドを更に含む、請求項 12 ~ 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】

前記装置が、約 30 ゲージ ~ 約 15 ゲージの寸法を有するカニューレ又は約 30 ゲージ ~ 約 15 ゲージの寸法を有する針の少なくとも 1 つを通しての注射のために形作られかつ寸法設定される、請求項 12 ~ 19 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

前記装置が、眼球周囲注射又は眼内注射の少なくとも 1 つのために形作られかつ寸法設定される、請求項 12 ~ 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】

前記装置が、生物学的媒質に曝される場合、1 つ以上の薬剤の徐放性をもたらす、請求項 12 ~ 21 のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】

投与が、前記装置を所望の場所で前記患者に挿入することを含む、請求項 12 ~ 22 のいずれかに記載の方法。

【請求項 24】

挿入することが、前記装置を所望の場所で注射することを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

挿入することが、所望の場所で前記装置を外科的に埋め込むことを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記場所が、眼の硝子体、網膜下、及び強膜上から選択される、請求項 23 ~ 25 のいずれかに記載の方法。

【請求項 27】

前記 AED が、徐放性薬剤送達システムを介して投与され、この徐放性薬剤送達システムが、

AED を含有する内部薬剤コアと、

前記コルチコステロイドの前記通過に対して不透過性の内部チューブであって、前記内部チューブが、第 1 及び第 2 の端部を有し、前記薬剤コアの少なくとも一部を覆い、前記内部チューブが形状を変更することなく前記薬剤コアを受け取るために寸法的に安定であるように、寸法設定されかつ材料から形成される、内部チューブと、

前記内部チューブの第 1 の端部を覆う不透過性部材であって、前記不透過性部材が、前記内部チューブの第 1 の端部を通しての前記薬剤コアからの前記コルチコステロイドの通過を抑制する、不透過性部材と、

前記内部チューブの第 2 の端部を覆う透過性部材であって、前記透過性部材が、前記内部チューブの第 2 の端部を通しての前記コルチコステロイドの前記薬剤コアからの拡散を可能にする、透過性部材と、

を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 28】

前記方法が、徐放性薬剤送達システムを投与することを含み、前記徐放性薬剤送達システムが、

AED を含有する内部薬剤コアと、

前記コルチコステロイドの前記通過に対して不透過性の内部チューブであって、前記内部チューブが、第 1 及び第 2 の端部を有し、前記薬剤コアの少なくとも一部を覆い、前記内部チューブが形状を変更することなく前記薬剤コアを受け取るために寸法的に安定であるように、寸法設定されかつ材料から形成される、内部チューブと、

10

20

30

40

50

前記内部チューブの第１の端部と前記内部チューブの第２の端部とを覆う透過性部材であって、前記透過性部材が、前記内部チューブの第１の端部と前記内部チューブの第２の端部とを通しての前記薬剤コアからの前記コルチコステロイドの拡散を可能にする、透過性部材と

を含む、請求項１～９のいずれかに記載の方法。

【請求項２９】

前記内部チューブがポリマーを含む、請求項２６又は２８に記載の方法。

【請求項３０】

前記不透過性部材が、前記内部チューブの第１の端部を覆う不透過性層を含む、請求項２６に記載の方法。

10

【請求項３１】

前記透過性部材が、前記内部チューブの第１の端部、第２の端部、又はこの双方を覆う透過性層を含む、請求項２６又は２８に記載の方法。

【請求項３２】

前記内部チューブの少なくとも一部で包囲する透過性外部層を更に含む、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

投与が、所望の場所で前記患者に前記システムを挿入する工程を含む、請求項２７～３２のいずれかに記載の方法。

【請求項３４】

挿入することが、所望の場所で前記システムを注射することを含む、請求項３３に記載の方法。

20

【請求項３５】

挿入することが、所望の場所で前記システムを外科的に埋め込むことを含む、請求項３３に記載の方法。

【請求項３６】

前記場所が、眼の硝子体、網膜下、及び強膜上から選択される、請求項３３～３５のいずれかに記載の方法。

【請求項３７】

前記ＡＥＤが、組成物を介して投与され、前記組成物が、
複数の孔を備えるシリコン含有材料と、
前記孔内に配置されたＡＥＤと

30

を含む、請求項１～９のいずれかに記載の方法。

【請求項３８】

前記シリコン材料が、二酸化シリコン材料を含む、請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

前記組成物が、約０．１μmと１００μmの間の粒径を備える、請求項３７又は３８のいずれかに記載の方法。

【請求項４０】

前記組成物が、前記孔をキャッピングするポリマー材料を更に含む、請求項３７～３９のいずれかに記載の方法。

40

【請求項４１】

前記ＡＥＤが、所望の場所で局所的に投与される、請求項１～９のいずれかに記載の方法。

【請求項４２】

前記場所が、強膜及び角膜から選択される、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

前記ＡＥＤが、注射により投与される、請求項１～９のいずれかに記載の方法。

【請求項４４】

前記注射が、硝子体内注射、眼球周囲注射、眼内注射、及び静脈内注射から選択される

50

、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記 A E D が、経口的に投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 6】

黄斑浮腫患者の異なる部分集合における治療処置の有効性を比較するための方法であって、

a) 第 1 の複数の患者が、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されて、並びに第 2 の複数の患者が、前記所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断されて、必要に応じて各複数の 2 つの部分群に細分され、1 つの部分群が視力の重大な障害を有するものと診断された患者からなり、並びに前記第 2 の部分群が、視力の重大な障害を有さないものと診断された患者からなる中で、前記第 1 の複数の患者と前記第 2 の複数の患者のそれぞれの視力を評価することと、

b) 前記第 1 及び第 2 の複数の患者に治療処置を施すことと、

c) 治療処置を施した後の所定の時点において、前記患者のそれぞれの前記視力を評価することと、

d) 前記治療処置の前後に測定されたような各患者の前記視力を比較して、前記治療処置中の視力における改善を評価することと、

e) 前記第 1 の複数の全患者の視力における平均的改善を、前記第 2 の複数の患者中の視力における平均的改善と比較し、これによって、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者における前記治療処置の前記有効性を、前記所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者における前記治療処置の前記有効性と比較することと、

f) 必要に応じて、各複数の前記部分群における全患者の視力における平均的改善を比較することと

を含む方法。

【請求項 4 7】

前記所定の時点が、前記治療処置を施した後、少なくとも 1 年である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記所定の期間が、約 6 ヶ月、7 ヶ月、8 ヶ月、9 ヶ月、10 ヶ月、11 ヶ月、12 ヶ月、13 ヶ月、14 ヶ月、15 ヶ月、16 ヶ月、17 ヶ月、18 ヶ月、19 ヶ月、20 ヶ月、21 ヶ月、22 ヶ月、23 ヶ月、24 ヶ月、27 ヶ月、30 ヶ月、33 ヶ月、36 ヶ月、39 ヶ月、42 ヶ月、45 ヶ月、又は 48 ヶ月である、請求項 4 6 又は 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

重大な障害が、前記患者が、糖尿病性網膜症試験の初期治療 (E T D R S) 検査表上で、19 文字以下、20 文字以下、21 文字以下、22 文字以下、23 文字以下、24 文字以下、25 文字以下、26 文字以下、27 文字以下、28 文字以下、29 文字以下、30 文字以下、31 文字以下、32 文字以下、33 文字以下、34 文字以下、35 文字以下、36 文字以下、37 文字以下、38 文字以下、39 文字以下、40 文字以下、41 文字以下、42 文字以下、43 文字以下、44 文字以下、45 文字以下、46 文字以下、47 文字以下、48 文字以下、又は 49 文字以下を読み取ることができる前記事実によって特徴付けられる、請求項 4 6 ~ 4 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 0】

重大な障害が、前記患者が正常の 23 . 5 % 以下、正常の 29 . 4 % 以下、正常の 35 . 3 % 以下、正常の 47 . 0 % 以下、正常の 50 % 以下、正常の 50 . 5 % 以下、正常の 52 . 9 % 以下、正常の 55 % 以下、正常の 57 . 6 % 以下、又は正常の 58 % 以下の視力を有するという前記事実によって特徴付けられる、請求項 4 6 ~ 4 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 1】

視力を評価することが、S n e l l e n 検査表、糖尿病性網膜症試験の初期治療 (E T

10

20

30

40

50

D R S) 検査表、又は複数文字視力検査表 (M L A C) などの視力検査表を使用することを含む、請求項 4 6 ~ 5 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 2】

前記黄斑浮腫が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項 4 6 ~ 5 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 3】

黄斑浮腫患者の異なる部分集合における治療処置の有効性を比較するための方法であって、

a) 複数の黄斑浮腫患者のために治療処置を施した前後に、視力における改善を表すデータを提供することと、

b) 必要に応じて、各部分集合が 2 つの部分群に細分され、1 つの部分群が視力の重大な障害を有するものと診断された患者からなり、並びに前記第 2 の部分群が、視力の重大な障害を有さないものと診断された患者からなる中で、前記データを、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者を表す第 1 の部分集合と前記所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者を表す第 2 の部分集合に分配することと、

c) 前記第 1 の部分集合の全患者の視力における平均的改善を、前記第 2 の部分集合の患者中の視力における平均的改善と比較し、これによって、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者における前記治療処置の前記有効性を、前記所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者における前記治療処置の前記有効性と比較することと、

d) 必要に応じて、各部分集合内の前記部分群における全患者の視力における平均的改善を比較することを含む方法。

【請求項 5 4】

前記所定の期間が、約 6 ヶ月、7 ヶ月、8 ヶ月、9 ヶ月、10 ヶ月、11 ヶ月、12 ヶ月、13 ヶ月、14 ヶ月、15 ヶ月、16 ヶ月、17 ヶ月、18 ヶ月、19 ヶ月、20 ヶ月、21 ヶ月、22 ヶ月、23 ヶ月、24 ヶ月、27 ヶ月、30 ヶ月、33 ヶ月、36 ヶ月、39 ヶ月、42 ヶ月、45 ヶ月、又は 48 ヶ月である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

重大な障害が、前記患者が、糖尿病性網膜症試験の初期治療 (E T D R S) 検査表上で、19 文字以下、20 文字以下、21 文字以下、22 文字以下、23 文字以下、24 文字以下、25 文字以下、26 文字以下、27 文字以下、28 文字以下、29 文字以下、30 文字以下、31 文字以下、32 文字以下、33 文字以下、34 文字以下、35 文字以下、36 文字以下、37 文字以下、38 文字以下、39 文字以下、40 文字以下、41 文字以下、42 文字以下、43 文字以下、44 文字以下、45 文字以下、46 文字以下、47 文字以下、48 文字以下、又は 49 文字以下を読み取ることができる前記事実によって特徴付けられる、請求項 5 3 又は 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

重大な障害が、前記患者が正常の 23 . 5 % 以下、正常の 29 . 4 % 以下、正常の 35 . 3 % 以下、正常の 47 . 0 % 以下、正常の 50 % 以下、正常の 50 . 5 % 以下、正常の 52 . 9 % 以下、正常の 55 % 以下、正常の 57 . 6 % 以下、又は正常の 58 % 以下の視力を有するという前記事実によって特徴付けられる、請求項 5 3 ~ 5 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 7】

視力を評価することが、S n e l l e n 検査表、糖尿病性網膜症試験の初期治療 (E T D R S) 検査表、又は複数文字視力検査表 (M L A C) などの視力検査表を使用することを含む、請求項 5 3 ~ 5 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 8】

前記黄斑浮腫が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項 5 3 ~ 5 7 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 59】

黄斑浮腫のための候補治療処置の有効性を評価するための方法であって、

a) 黄斑浮腫と診断された複数の候補患者に関して、前記患者が黄斑浮腫と診断された前記時間の長さ及び必要に応じて前記視力障害のレベルを含む、患者特性データを得ることと、

b) 一部は各患者が黄斑浮腫と診断された前記時間の長さに基づいて、必要に応じて、一部は前記視力障害の重大性に基づいて、前記候補患者から試験患者を選択することと、

c) 前記試験患者を第1の複数の対照患者と第2の複数の処置患者とに分配することと、

d) 各患者の前記視力を評価することと、

10

e) 前記候補治療処置を前記処置患者に施すが、前記対照患者には施さないことと、

f) 前記候補治療処置を前記処置患者に施した後の所定の時点で前記患者のそれぞれの前記視力を評価することと、

g) 前記候補治療処置を前記処置患者に施した前後で測定されたような各患者の前記視力を比較し、前記評価間の視力における改善を評価することと、

h) 全処置患者の視力における平均的改善を、対照患者の中での視力における平均的改善と比較して、これによって、前記候補治療処置の前記有効性を評価することを含む方法。

【請求項 60】

試験患者を選択することが、前記試験患者の少なくとも50%が、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されているか、又は必要に応じて視力の重大な障害を発症しているように試験患者を選択することを含む、請求項59に記載の方法。

20

【請求項 61】

前記所定の期間が、約6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、27ヶ月、30ヶ月、33ヶ月、36ヶ月、39ヶ月、42ヶ月、45ヶ月、又は48ヶ月である、請求項59又は60に記載の方法。

【請求項 62】

重大な障害が、前記患者が、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表上で、19文字以下、20文字以下、21文字以下、22文字以下、23文字以下、24文字以下、25文字以下、26文字以下、27文字以下、28文字以下、29文字以下、30文字以下、31文字以下、32文字以下、33文字以下、34文字以下、35文字以下、36文字以下、37文字以下、38文字以下、39文字以下、40文字以下、41文字以下、42文字以下、43文字以下、44文字以下、45文字以下、46文字以下、47文字以下、48文字以下、又は49文字以下を読み取ることができる前記事実によって特徴付けられる、請求項59～61のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 63】

重大な障害が、前記患者が正常の23.5%以下、正常の29.4%以下、正常の35.3%以下、正常の47.0%以下、正常の50%以下、正常の50.5%以下、正常の52.9%以下、正常の55%以下、正常の57.6%以下、又は正常の58%以下の視力を有するという前記事実によって特徴付けられる、請求項59～62のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 64】

視力を評価することが、Snellen検査表、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表、又は複数文字視力検査表(MLAC)などの視力検査表を使用することを含む、請求項59～63のいずれかに記載の方法。

【請求項 65】

前記黄斑浮腫が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項59～64のいずれかに記載の方法。

50

【請求項 66】

黄斑浮腫患者の異なる部分集合における治療処置の有効性を比較するための方法であって、

a) 第1の複数の患者が、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験して、並びに第2の複数の患者が、前記所定の期間未満にわたって黄斑浮腫の症状を経験して、必要に応じて各複数の2つの部分群に細分され、1つの部分群が視力の重大な障害を有するものと診断された患者からなり、並びに前記第2の部分群が、視力の重大な障害を有さないものと診断された患者からなる中で、前記第1の複数の患者と前記第2の複数の患者のそれぞれの視力を評価することと、

b) 前記第1及び第2の複数の患者に治療処置を施すことと、

c) 治療処置を施した後の所定の時点において、前記患者のそれぞれの前記視力を評価することと、

d) 前記治療処置の前後に測定されたような各患者の前記視力を比較して、前記治療処置中の視力における改善を評価することと、

e) 前記第1の複数の全患者の視力における平均的改善を、前記第2の複数の患者中の視力における平均的改善と比較し、これによって、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験した患者における前記治療処置の前記有効性を、前記所定の期間未満にわたって黄斑浮腫の症状を経験した患者における前記治療処置の前記有効性と比較することと、

f) 必要に応じて、各複数の前記部分群における全患者の視力における平均的改善を比較することを含む方法。

【請求項 67】

前記所定の時点が、前記治療処置を施した後の少なくとも1年である、請求項66に記載の方法。

【請求項 68】

前記所定の期間が、約6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、27ヶ月、30ヶ月、33ヶ月、36ヶ月、39ヶ月、42ヶ月、45ヶ月、又は48ヶ月である、請求項66又は67に記載の方法。

【請求項 69】

重大な障害が、前記患者が、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表上で、19文字以下、20文字以下、21文字以下、22文字以下、23文字以下、24文字以下、25文字以下、26文字以下、27文字以下、28文字以下、29文字以下、30文字以下、31文字以下、32文字以下、33文字以下、34文字以下、35文字以下、36文字以下、37文字以下、38文字以下、39文字以下、40文字以下、41文字以下、42文字以下、43文字以下、44文字以下、45文字以下、46文字以下、47文字以下、48文字以下、又は49文字以下を読み取ることができる前記事実によって特徴付けられる、請求項66～68のいずれかに記載の方法。

【請求項 70】

重大な障害が、前記患者が正常の23.5%以下、正常の29.4%以下、正常の35.3%以下、正常の47.0%以下、正常の50%以下、正常の50.5%以下、正常の52.9%以下、正常の55%以下、正常の57.6%以下、又は正常の58%以下の視力を有するという前記事実によって特徴付けられる、請求項66～69のいずれかに記載の方法。

【請求項 71】

視力を評価することが、Snellen検査表、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表、又は複数文字視力検査表(MLAC)などの視力検査表を使用することを含む、請求項66～70のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 2】

前記黄斑浮腫が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項 6 6 ~ 7 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 3】

黄斑浮腫患者の異なる部分集合における治療処置の有効性を比較するための方法であって、

a) 複数の黄斑浮腫患者のために治療処置を施した前後に、視力における改善を表すデータを提供することと、

b) 必要に応じて、各部分集合が 2 つの部分群に細分され、1 つの部分群が視力の重大な障害を有するものと診断された患者からなり、並びに前記第 2 の部分群が、視力の重大な障害を有さないものと診断された患者からなる中で、前記データを、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験した患者を表す第 1 の部分集合と前記所定の期間未満にわたって黄斑浮腫の症状を経験した患者を表す第 2 の部分集合に分配することと、

c) 前記第 1 の部分集合の全患者の視力における平均的改善を、前記第 2 の部分集合の患者中の視力における平均的改善と比較し、これによって、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験した患者における前記治療処置の前記有効性を、前記所定の期間未満にわたって黄斑浮腫の症状を経験した患者における前記治療処置の前記有効性と比較することと、

d) 必要に応じて、各部分集合内の前記部分群における全患者の視力における平均的改善を比較することを含む方法。

【請求項 7 4】

前記所定の期間が、約 6 ヶ月、7 ヶ月、8 ヶ月、9 ヶ月、10 ヶ月、11 ヶ月、12 ヶ月、13 ヶ月、14 ヶ月、15 ヶ月、16 ヶ月、17 ヶ月、18 ヶ月、19 ヶ月、20 ヶ月、21 ヶ月、22 ヶ月、23 ヶ月、24 ヶ月、27 ヶ月、30 ヶ月、33 ヶ月、36 ヶ月、39 ヶ月、42 ヶ月、45 ヶ月、又は 48 ヶ月である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

重大な障害が、前記患者が、糖尿病性網膜症試験の初期治療 (ETDRS) 検査表上で、19 文字以下、20 文字以下、21 文字以下、22 文字以下、23 文字以下、24 文字以下、25 文字以下、26 文字以下、27 文字以下、28 文字以下、29 文字以下、30 文字以下、31 文字以下、32 文字以下、33 文字以下、34 文字以下、35 文字以下、36 文字以下、37 文字以下、38 文字以下、39 文字以下、40 文字以下、41 文字以下、42 文字以下、43 文字以下、44 文字以下、45 文字以下、46 文字以下、47 文字以下、48 文字以下、又は 49 文字以下を読み取ることができる前記事実によって特徴付けられる、請求項 7 3 又は 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

重大な障害が、前記患者が正常の 23.5% 以下、正常の 29.4% 以下、正常の 35.3% 以下、正常の 47.0% 以下、正常の 50% 以下、正常の 50.5% 以下、正常の 52.9% 以下、正常の 55% 以下、正常の 57.6% 以下、又は正常の 58% 以下の視力を有するという前記事実によって特徴付けられる、請求項 7 3 ~ 7 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 7】

視力を評価することが、Snellen 検査表、糖尿病性網膜症試験の初期治療 (ETDRS) 検査表、又は複数文字視力検査表 (MLAC) などの視力検査表を使用することを含む、請求項 7 3 ~ 7 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 8】

前記黄斑浮腫が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項 7 3 ~ 7 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 9】

黄斑浮腫のための候補治療処置の有効性を評価するための方法であって、

a) 黄斑浮腫の症状を経験した複数の候補患者に関して、前記患者が黄斑浮腫の症状を経験した前記時間の長さ及び必要に応じて前記患者の視力を含む、患者特性データを得ることと、

b) 一部は各患者が黄斑浮腫の症状を経験した前記時間の長さに基づいて、必要に応じて、一部は前記視力障害の重大性に基づいて、前記候補患者から試験患者を選択することと、

c) 前記試験患者を第1の複数の対照患者と第2の複数の処置患者とに分配することと、

d) 各患者の前記視力を評価することと、

e) 前記候補治療処置を前記処置患者に施すが、前記対照患者には施さないことと、

f) 前記候補治療処置を前記処置患者に施した後の所定の時点で前記患者のそれぞれの前記視力を評価することと、

g) 前記候補治療処置を前記処置患者に施した前後で測定されたような各患者の前記視力を比較し、前記評価間の視力における改善を評価することと、

h) 全処置患者の視力における平均的改善を、対照患者の中での視力における平均的改善と比較して、これによって、前記候補治療処置の前記有効性を評価することとを含む方法。

【請求項80】

試験患者を選択することが、前記試験患者の少なくとも50%が、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験しているか、又は必要に応じて視力の重大な障害を発症しているように試験患者を選択することを含む、請求項79に記載の方法。

【請求項81】

前記所定の期間が、約6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、27ヶ月、30ヶ月、33ヶ月、36ヶ月、39ヶ月、42ヶ月、45ヶ月、又は48ヶ月である、請求項79又は80に記載の方法。

【請求項82】

重大な障害が、前記患者が、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表上で、19文字以下、20文字以下、21文字以下、22文字以下、23文字以下、24文字以下、25文字以下、26文字以下、27文字以下、28文字以下、29文字以下、30文字以下、31文字以下、32文字以下、33文字以下、34文字以下、35文字以下、36文字以下、37文字以下、38文字以下、39文字以下、40文字以下、41文字以下、42文字以下、43文字以下、44文字以下、45文字以下、46文字以下、47文字以下、48文字以下、又は49文字以下を読み取ることができる前記事実によって特徴付けられる、請求項79～81のいずれかに記載の方法。

【請求項83】

重大な障害が、前記患者が正常の23.5%以下、正常の29.4%以下、正常の35.3%以下、正常の47.0%以下、正常の50%以下、正常の50.5%以下、正常の52.9%以下、正常の55%以下、正常の57.6%以下、又は正常の58%以下の視力を有するという前記事実によって特徴付けられる、請求項79～82のいずれかに記載の方法。

【請求項84】

視力を評価することが、Snellen検査表、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表、又は複数文字視力検査表(MLAC)などの視力検査表を使用することを含む、請求項79～83のいずれかに記載の方法。

【請求項85】

前記黄斑浮腫が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項79～84のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その明細書が、その全体で参照により本明細書に組み込まれる、2011年2月11日に出版された米国仮特許出願第61/442,151号からの優先権の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

本発明は、黄斑浮腫を治療するための新規な方法に関し、より具体的には、抗浮腫薬（AED）による糖尿病性黄斑浮腫を治療する方法に関する。

10

【0003】

黄斑浮腫は、黄斑上又は黄斑下に蓄積するタンパク質及び流体堆積物に起因する黄斑の肥大によって特徴付けられる疾患であり、視力障害及び視力喪失をもたらす。特に、糖尿病性黄斑浮腫（DME）は、糖尿病性網膜症の合併症であり、これは、労働年齢のアメリカ人における失明の主要原因である。およそ410万人の米国の40代及びそれ以上高齢の成人が糖尿病性網膜症を有し、その約半分がDMEを発症するであろう。

【0004】

黄斑浮腫は、レーザー療法で処置され、この療法中にレーザーが眼上に集中され、多部位焼灼が、網膜漏出の領域内に置かれる。しかしながら、この治療は黄斑周囲の流体の漏れを止めるには十分でない場合があり、患者が何度も治療を行う必要がある。したがって、当該技術分野において、黄斑浮腫を治療する方法を改良することに対する必要性が存在する。

20

【発明の概要】

【0005】

本発明は、一部では特定の黄斑浮腫患者が、他の療法よりもAED療法に対して一層有効的に応答するという認識に関する。特に、長期疾患及び視力のより重篤な障害は、レーザー療法などの代替療法に比べて、AED療法による有効な治療に関連しているように思える。

【0006】

したがって、ある態様では、本発明は、黄斑浮腫に関して患者を治療する方法を提供し、この方法は、この患者が、所定の期間にわたって、DMEなどの黄斑浮腫と診断されたか又は黄斑浮腫の症状を経験したかどうかを判定することを含む。患者が黄斑浮腫と診断されたか又は黄斑浮腫の症状を経験した場合、治療の方法は、抗浮腫薬（AED）の治療的有効量を患者に投与することを含むことができる。患者が黄斑浮腫と診断されず又は黄斑浮腫の症状を経験しない場合、治療の方法は、患者をAED以外の療法、例えばレーザー療法で処置することを含むことができる。

30

【0007】

視覚障害が考えられる関連する実施形態では、患者の黄斑浮腫を治療する方法は、患者が所定の期間にわたって、黄斑浮腫の症状と診断されたか又は黄斑浮腫の症状を経験したかどうかを判定し、並びに患者が視力の重大な障害を有するかどうかを判定し、更に患者が所定期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験した場合又は視力の重大な障害を有した場合、AEDの治療的有効量を患者に投与することを含む。

40

【0008】

あるいは、患者の黄斑浮腫を治療する方法は、患者が所定の期間にわたって、黄斑浮腫と診断されたか又は黄斑浮腫の症状を経験したかどうかを判定し、並びに患者が視力の重大な障害を有するかどうかを判定し、更に患者が所定期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験せず、かつ視力の重大な障害を有さない場合は、AED以外の療法で患者を処置することを含む。

【0009】

本明細書に開示されるような本発明のいくつかの実施形態では、AEDは、AEDを含

50

有するコアとコアを少なくとも部分的に包囲するポリマー外皮層とを備える薬剤送達装置を介して投与され得る。このコアは、1つ以上のAEDと第2のポリマーとを含有するマトリックスを含んでもよい。いくつかのかかる実施形態では、少なくとも1つのポリマーが生体腐食性である。ある実施形態では、このポリマー外皮層は、AEDに対して不透過性、半透性、又は透過性である。いくつかの実施形態では、このポリマー外皮層それ自体がAEDを含有する。

【0010】

本明細書に開示されるようなある実施形態では、AEDは、ポリマーマトリックス中にAEDを含む薬剤送達システムを介して投与され得る。いくつかの実施形態では、この薬剤送達システムは、ある期間にわたって（例えば、1週間、1ヶ月間、又は1年間）AEDを放出し得る。いくつかの実施形態では、ポリマーマトリックスは、生体腐食性であってもよい。いくつかの実施形態では、この薬剤送達システムは、AED及びポリマーマトリックスを部分的に又は全体的に覆うコーティング又はシェルを更に備えてもよい。

10

【0011】

本明細書に開示されるような本発明のある実施形態では、AEDは、注入可能なインプラント、微小粒子、又は高粘度薬剤組成物を介して投与されてもよい。いくつかの実施形態では、インプラント、微小粒子、又は高粘度薬剤組成物は、固体ポリマーマトリックス、例えば、その中で薬剤が分散され、溶解され、又は懸濁されるものを含む。いくつかの実施形態では、このマトリックスは生体分解性であってもよい。いくつかの実施形態では、インプラント、微小粒子、又は高粘度薬剤組成物は、硝子体内に埋め込まれてもよい。

20

【0012】

本明細書に開示されるような本発明のある実施形態では、AEDは、AEDを含有する内部薬剤コアと薬剤コアの少なくとも一部を覆う内部チューブを備える徐放性薬剤送達システムを介して投与され得る。いくつかの実施形態では、この内部チューブは、内部チューブの第1の端部を覆うAED不透過性部材と内部チューブの第2の端部を覆うAED透過性部材とを有する。これらの実施形態では、この不透過性部材又は部材（複数）は、不透過性層であり得る。他の実施形態では、この内部チューブは、内部チューブの第1の端部及び第2の端部でAED透過性部材を有する。いくつかの実施形態では、透過性部材又は部材（複数）は、透過性層であり得る。

30

【0013】

本明細書に開示されるような本発明のある実施形態では、AEDは、複数の孔を有するシリコン含有材料を備える徐放性薬剤送達システムを介して投与され得る。これら実施形態では、AEDは孔内に配置される。いくつかの実施形態では、シリコン材料は、二酸化シリコン材料を含有する。いくつかの実施形態では、このシリコン材料は、約0.1 μm と100 μm との間の粒径を有する。いくつかの実施形態では、このシステムは孔をキャッピングするポリマー材料を含有してもよい。

40

【0014】

薬剤送達装置又はシステムを使用する実施形態において、この装置又はシステムは、注射又は外科的移植によって送達され得る。いくつかの実施形態では、この装置又はシステムは、所望の場所で（例えば、眼の硝子体、網膜下、又は強膜上）埋め込まれ得る。代替実施形態では、AEDは、局所的に、注射によって、又は経口的に投与される。

40

【0015】

他の態様では、本発明は黄斑浮腫のための治療、特に薬理学的治療の有効性を評価する方法に関する。したがって、一実施形態では、本発明は、黄斑浮腫患者の異なる部分集合における治療的処置の有効性を比較するための方法を提供し、この方法は、

- 第1の複数の患者及び第2の複数の患者のそれぞれの視力を評価すること（第1の複数内の患者は、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断され、第2の複数内の患者は所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断されている）；
- 第1及び第2の複数の患者に治療処置を施すことと；
- 治療処置を施した後の所定の時点で、それぞれの患者の視力を評価すること；

50

d) 治療処置前後に測定されたような各患者の視力を比較し、治療処置中の視力における改善を評価すること；並びに

e) 第1の複数内の全患者の視力における平均的改善を、第2の複数内の患者の中での視力における平均的改善を比較して、これによって、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者における治療処置の有効性を、所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者における治療処置の有効性と比較することによる。

【0016】

視覚障害が考えられる関連する実施形態によると、黄斑浮腫患者の異なる部分集団において治療処置の有効性を比較するための方法は、

a) 第1の複数の患者及び第2の複数の患者のそれぞれの視力を評価すること（ここで第1の複数内の患者は、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断され、第2の複数内の患者は所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断されている）、並びにそれぞれの複数を2つの部分群に細分すること（ここで1つの部分群は、重大な視力障害を有すると診断された患者からなり、並びに第2の部分群は、重大な視力障害は有しないと診断された患者からなる）；

b) 第1及び第2の複数の患者に治療処置を施すこと；

c) 治療処置を施した後の所定の時点において、患者のそれぞれの視力を評価すること；

d) 治療処置前後に測定されたような各患者の視力を比較し、治療処置中の視力における改善を評価すること；

e) 第1の複数内の全患者の視力における平均的改善を、第2の複数内の患者の中の視力における平均的改善を比較して、これによって、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者における治療処置の有効性を、所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者における治療処置の有効性と比較すること；並びに

f) 各複数内（又は少なくとも第2の複数内）の2つの部分群内の全患者の視力における平均的改善を比較し、これによって、視力の重大な障害を初期に発症する患者における治療処置の有効性を、視力の重大な障害を初期に発症しない患者における治療処置の有効性に対して比較することを含む。

【0017】

特定のかかる実施形態において、所定の時点とは、治療処置を施した後の少なくとも6ヶ月、例えば、約1年、2年、3年、3年6ヶ月、又は4年である。

【0018】

他の実施形態では、本発明は、黄斑浮腫患者の異なる部分集合における治療処置の有効性を比較するための方法を提供し、この方法は、

a) 複数の黄斑浮腫患者に治療処置を施した前後に、視力における改善を表すデータを提供すること；

b) このデータを、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者を表す第1の部分集合と所定期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者を表す第2の部分集合に分配すること；並びに

c) 第1の部分集合内の全患者の視力における平均的改善を、第2の部分集合内の患者の中での視力における平均的改善と比較し、これによって、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者における治療処置の有効性を、所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者における治療処置の有効性に対して比較することによる。

【0019】

視覚障害が考えられる関連する実施形態では、黄斑浮腫患者の異なる部分集合における治療処置の有効性を比較するための方法は、

a) 複数の黄斑浮腫患者に対して治療処置を施した前又は後に、視力における改善を表すデータを提供すること；

b) このデータを、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者を表す第1の部分集合及び所定期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者を表す第2の部分集合に分配し、各部分集合を2つの部分群に細分すること（ここで1つの部分群は視力の重

大な障害を有すると診断された患者からなり、並びに第 2 の部分群は視力の重大な障害を有しないと診断された患者からなる)；

c) 第 1 の部分集合内の全患者の視力における平均的改善を、第 2 の部分集合内の患者の視力における平均的改善と比較して、これによって、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断された患者における治療処置の有効性を、所定の期間未満にわたって黄斑浮腫と診断された患者における治療処置の有効性と比較すること；並びに

d) 各部分集合内で(又は少なくとも第 2 の部分集合内) 2 つの部分群における全患者の視力における平均的改善と比較し、これによって、視力の重大な障害を初期に発症する患者における治療処置の有効性を、視力の重大な障害を初期に発症しない患者における治療処置の有効性と比較することを含む。

10

【0020】

更に他の実施形態では、本発明は黄斑浮腫のための候補治療処置の有効性を評価するための方法を提供し、この方法は、

a) 黄斑浮腫と診断された複数の候補患者に関する患者特性データを得ること(この患者特性データは、患者が黄斑浮腫と診断された時間の長さを含む)；

b) 一部は各患者が黄斑浮腫と診断された時間の長さに基づいて、候補患者から試験患者を選択すること；

c) 試験患者を第 1 の複数の対照患者と第 2 の複数の処置患者とに分配すること；

d) 各患者の視力を評価すること；

e) 候補治療処置を処置患者に施すが、対照患者には施さないこと；

20

f) 候補治療処置を処置患者に施した後の所定の時点で患者のそれぞれの視力を評価すること；

g) 処置患者に候補治療処置を施した前後で測定されたような各患者の視力を比較し、評価間の視力における改善を評価すること；並びに

h) 全処置患者の視力における平均的改善を、対照患者の中での視力における平均的改善と比較して、これによって、候補治療処置の有効性を評価することを含む。

【0021】

視覚障害が考えられる関連する実施形態では、黄斑浮腫のための候補治療処置の有効性を評価するための方法は、

a) 黄斑浮腫と診断された複数の候補患者に関する患者特性データを得ること(この患者特性データは、患者が黄斑浮腫と診断された時間の長さ及び視力障害のレベルを含む)；

30

b) 一部は各患者が黄斑浮腫と診断された時間の長さに基づいて並びに一部は視力障害の重大性に基づいて、候補患者から試験患者を選択すること(時間の長さ、障害の重大性、またはその双方に関する所定の基準に整合する患者を選択することが好ましい)；

c) 試験患者を第 1 の複数の対照患者と第 2 の複数の処置患者とに分配すること；

d) 各患者の視力を評価すること；

e) 候補治療処置を処置患者に施すが、対照患者には施さないこと；

f) 候補治療処置を処置患者に施した後の所定の時点で患者のそれぞれの視力を評価すること；

g) 処置患者に候補治療処置を施した前後で測定されたような各患者の視力を比較し、評価間の視力における改善を評価すること；並びに

40

h) 処置患者に対する視力における平均的改善を、対照患者の中での視力における平均的改善と比較して、これによって、候補治療処置の有効性を評価することを含む。

【0022】

特定のかかる実施形態では、試験患者を選択することは、試験患者の少なくとも 25%、40%、50%、60%、又は 75%までもが、以下に記載されるように、少なくとも所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験したことがあるように及び/又は視力の重大な障害を発症するように、患者を選択することを含む。

【0023】

黄斑浮腫の治療の有効性を評価するための様々な方法のいずれかにおいて、所定の期間

50

にわたって黄斑浮腫と診断されたこと患者を識別する代わりに、患者は所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験したとの基準に基づいて識別され得る。いずれのシナリオにおいても、所定の期間は、約6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、27ヶ月、30ヶ月、33ヶ月、36ヶ月、39ヶ月、42ヶ月、45ヶ月、又は48ヶ月であり得る。

【0024】

本明細書に記載の方法のある実施形態では、黄斑浮腫は糖尿病性黄斑浮腫であり得る。

【0025】

視力を評価することは、任意の好適な方法、例えば、Snellen検査表、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表、又は複数文字視力検査表(MLAC)などの視力検査表を使用して実行され得る。視力測定の標準化の必要性は、Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2001年5月、第42巻、6番、1226頁及びそこに引用されている文献で、Campariniらにより説明されかつ論じられている。糖尿病性網膜症の初期治療試験(ETDRS)検査表は、対数尺スケール上の等しい間隔の横列で(この列は、0.1log単位で離間されている)、1横列当たり同数の文字(1横列当たり5文字)を有する。正常視力のための横列、すなわち20/20視力は、対数尺スケール上の0に相当し、検査表の下部から第4番目の横列である。したがって、検査表が、100文字を含むように20/80視力まで(20/20視力の上部16ライン)拡大される場合、正常視力を有する患者は、少なくとも85文字(20/20の横列中の5文字に加えて16×5文字)を読み取ることができるであろう。この基準に基づいて、文字の数で表現された視力における障害又は視力における改善もまた、正常視力に対するパーセンテージとして表わされ得る。

【0026】

結果的に、20文字を読み取ることができる人は、正常の23.5%に相当する視力を有し、25文字を読み取ることができる人は、正常の29.4%に相当する視力を有し、30文字を読み取ることができる人は、正常の35.3%に相当する視力を有し、40文字を読み取ることができる人は、正常の47.0%に相当する視力を有し、43文字を読み取ることができる人は、正常の50.5%に相当する視力を有し、45文字を読み取ることができる人は、正常の52.9%に相当する視力を有し、並びに49文字を読み取ることができる人は、正常の57.6%に相当する視力を有する。様々な実施形態では、かかる人々のいずれか又は全ては、視力の重大な障害を有すると考えられ得る。

【0027】

ある実施形態では、50文字を読み取ることができる人は、正常の58.5%に相当する視力を有し、55文字を読み取ることができる人は、正常の64.7%に相当する視力を有し、60文字を読み取ることができる人は、正常の70.6%に相当する視力を有し、63文字を読み取ることができる人は、正常の74.1%に相当する視力を有し、65文字を読み取ることができる人は、正常の76.5%に相当する視力を有し、68文字を読み取ることができる人は、正常の80.0%に相当する視力を有する。様々な実施形態では、かかる人々のいずれか又は全ては、視力の重大な障害を有しないと考えられ得る。

【0028】

様々な実施形態では、患者の視力が正常の45%以下、正常の50%以下、正常の55%以下、正常の60%以下、又は正常の65%以下である場合、患者は視力の重大な障害を有するとみなされる。

【0029】

様々な実施形態では、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表上で、患者が0文字以下、1文字以下、2文字以下、3文字以下、4文字以下、5文字以下、6文字以下、7文字以下、8文字以下、9文字以下、10文字以下、11文字以下、12文字以下、13文字以下、14文字以下、15文字以下、16文字以下、17文字以下、18文字以下、19文字以下、20文字以下、21文字以下、22文字以下、23文字以下、2

4文字以下、25文字以下、26文字以下、27文字以下、28文字以下、29文字以下、30文字以下、31文字以下、32文字以下、33文字以下、34文字以下、35文字以下、36文字以下、37文字以下、38文字以下、39文字以下、40文字以下、41文字以下、42文字以下、43文字以下、44文字以下、45文字以下、46文字以下、47文字以下、48文字以下、49文字以下、50文字以下、51文字以下、52文字以下、53文字以下、54文字以下、又は55文字以下だけ読み取ることができる場合、患者は視力の重大な障害を有するとみなされる。

【0030】

ある好ましい実施形態では、糖尿病性網膜症試験の初期治療（ETDRS）検査表上で、患者が、30文字以下、31文字以下、32文字以下、33文字以下、34文字以下、35文字以下、36文字以下、37文字以下、38文字以下、39文字以下、40文字以下、41文字以下、42文字以下、43文字以下、44文字以下、45文字以下、46文字以下、47文字以下、48文字以下、49文字以下、50文字以下、51文字以下、又は52文字以下だけ読み取ることができる場合、患者は視力の重大な障害を有するとみなされる。

10

【0031】

視力障害並びに診断又は症状の時間の長さの双方が考えられる、ある好ましい実施形態では、所定の時間が約36ヶ月（3年）であると同時に、患者の視力が正常の55%以下、最も好ましくは正常の58%以下の場合、患者は視力の重大な障害を有するとみなされる。

20

【発明を実施するための形態】

【0032】

黄斑浮腫は、血管内皮成長因子を含む特定の成長因子のアップレギュレーションによって発症すると考えられる。黄斑浮腫を治療するよう開発された、いくつかの抗浮腫薬（AEDs）が存在する。一部の薬剤は、例えばVEGFに結合する抗体又は抗体断片で、VEGFを阻害する。開発中である他の薬剤（コルチコステロイドなど）は、VEGFを含む複数の標的を有する。

【0033】

本発明は、DME患者の特定の部分集合が、例えば、DME及び/又はその症状が持続した時間の長さに依存して、他の療法よりもAED療法により良好に応答するという認識に由来する。したがって、本発明は、患者における黄斑浮腫を治療する方法を提供し、この方法は、患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験したことがあるか、又は所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されたことがあるかどうかを決定することを含む。いくつかの実施形態では、患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験したことがあり、又は所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されたことがある場合、患者は、コルチコステロイド（例えば、グルココルチコイド）などのAEDの治療的有効量を投与される。あるいは、患者が所定の期間にわたって黄斑浮腫の症状を経験したことがなく、又は所定の期間にわたって黄斑浮腫と診断されたことがない場合、患者はレーザー療法などのAED以外の療法で治療され得る。この所定の期間とは、約6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、27ヶ月、30ヶ月、33ヶ月、36ヶ月、39ヶ月、42ヶ月、45ヶ月、又は48ヶ月であり得る。

30

40

【0034】

黄斑浮腫の症状としては、限定されるものではないが、乱視、視力障害、視力喪失、黄斑下のタンパク質体積、黄斑下の流体の蓄積、及び黄斑の厚化又は肥大を挙げることができる。ある実施形態では、この黄斑浮腫は糖尿病性黄斑浮腫（DME）である。

【0035】

様々な実施形態では、糖尿病性網膜症の初期治療試験（ETDRS）検査表上で、患者が0文字以下、1文字以下、2文字以下、3文字以下、4文字以下、5文字以下、6文字

50

以下、7文字以下、8文字以下、9文字以下、10文字以下、11文字以下、12文字以下、13文字以下、14文字以下、15文字以下、16文字以下、17文字以下、18文字以下、19文字以下、20文字以下、21文字以下、22文字以下、23文字以下、24文字以下、25文字以下、26文字以下、27文字以下、28文字以下、29文字以下、30文字以下、31文字以下、32文字以下、33文字以下、34文字以下、35文字以下、36文字以下、37文字以下、38文字以下、39文字以下、40文字以下、41文字以下、42文字以下、43文字以下、44文字以下、45文字以下、46文字以下、47文字以下、48文字以下又は49文字以下だけ読み取ることができる場合、患者は視力の重大な障害を有するとみなされる。

【0036】

ある実施形態では、糖尿病性網膜症試験の初期治療(ETDRS)検査表上で、患者が19文字以下、20文字以下、21文字以下、22文字以下、23文字以下、24文字以下、25文字以下、26文字以下、27文字以下、28文字以下、29文字以下、30文字以下、31文字以下、32文字以下、33文字以下、34文字以下、35文字以下、36文字以下、37文字以下、38文字以下、39文字以下、40文字以下、41文字以下、42文字以下、43文字以下、44文字以下、45文字以下、46文字以下、47文字以下、48文字以下又は49文字以下だけ読み取ることができる場合、患者は視力の重大な障害を有するとみなされる。

【0037】

本明細書で使用するとき、用語「患者」とは、ヒト又は非ヒトの動物のいずれか、好ましくは哺乳類を指す。

【0038】

AEDは、浮腫を処置する任意の治療薬を含むことができる。AEDの例としては、抗体(例えば、ババシズマブ(Avastin(商標))、ラニビズマブ(Lucentis(商標))、及びインフリキシマブ(Remicade(商標)))、抗炎症治療薬(例えば、NSAIDs)、コルチゾン、インドメタシン、ネバフェナク、抗-VEGF剤、ペガプタニブナトリウム(Macugen(商標))、コリンフェノフィブレート、ババシラニブ、ラパマイシン、ミノサイクリン、メカミルアミン、ケテロラクトロメタミン、siRNA化合物、及びデヌホゾール四ナトリウムが挙げられる。AEDの治療的有効量は、投与されるAEDに依存するであろう。様々なAEDsの治療的有効量は、当業者には周知であり、及び/又は任意の好適な手段で確認され得る。

【0039】

コルチコステロイドは、副腎ステロイドホルモンのコルチゾール(ヒドロコルチゾン)を含有する化合物の族及び関連する合成薬であり、限定されるものではないが、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、ベクロメタゾンジプロピオネート、ブデゾニド、クロベタゾール、コルチゾール、コルチゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、フルニソリド、フルニソリド半水和物、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルチカゾン、フルチカゾンプロピオネート、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、モメタゾンフルオエート無水物、モメタゾンフロエート水和物、プレドニゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、及びトリアムシノロンアセトニドが挙げられ、これらのいずれも本明細書に記載の方法及び用途において使用され得る。コルチコステロイドは一般的に、作用の同様なメカニズムを有し、これらは、細胞質内の特異的コルチコステロイド結合タンパク質に結合する。次いで、これら複合体は核に輸送され、ここでこれらは細胞のDNAの別々の部分に結合する。本明細書に記載のこの方法及び用途のある実施形態では、コルチコステロイドは、ベタメタゾン、ブデゾニド、コルチゾール、コルチゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、フルオシノロン、フルオシノロンアセタニド、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、及びトリアムシノロンから選択される。コルチコステロイドの治療的有効量は、投与されるコルチコステロイドに依存するであろう。コルチコステロイドの治療的有効量は当業者には周知であり、当該技術分野で既知の任意の手段によってアッセイされ得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

ある実施形態では、A E D は、所望の場所で、例えば強膜又は角膜にて、局所的に投与される。他の実施形態では、A E D は、例えば硝子体内、眼球周囲、眼球内などの注射によって、又は静脈内注射によって投与される。更に他の実施形態では、A E D は、生体泳動を介して投与され得る。

【 0 0 4 1 】

ある実施形態では、A E D は、ある期間にわたって A E D を局所的に放出する、薬剤送達装置を介して投与される。ある実施形態では、この装置は、所望の場所で患者に挿入される。この場所とは、眼上の硝子体、網膜下、又は強膜上であることができる。ある実施形態では、例えば眼内注射などの注射のために形作られ寸法設定される。いくつかの実施形態では、この装置は、注射又は外科的移植によって患者の眼に挿入される。

10

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される装置に関して参照によって本明細書に組み込まれる、国際特許出願第 P C T / U S 0 4 / 3 5 4 3 0 号に記載されるように、装置は 1 つ以上のポリマーを含有するコアを含む。このコアは、1 つ以上のポリマー外部層（本明細書では、「コーティング」、「外皮層」又は「外部層」と呼ばれる）によって包囲されてもよい。いくつかの実施形態では、コアは 1 つ以上のポリマーコーティングでコーティングされてもよい。この装置は、長期間にわたって、例えば少なくとも 1 週間、少なくとも 1 ヶ月間、又は少なくとも 6 ヶ月間、A E D（複数可）の制御された放出を提供するよう構成されることが好ましい。

20

【 0 0 4 3 】

コアが外皮層によって包囲される実施形態では、この外皮層は、この装置が曝され得る薬剤に対して、又は流体環境に対して透過性、半透過性、又は不透過性であり得る。薬剤コアは、薬剤の放出速度に著しく影響を及ぼすことがないポリマーマトリックスを含有してもよい。あるいは、このポリマーマトリックスは、薬剤の放出速度に影響を及ぼしてもよい。外皮層、薬剤コアのポリマーマトリックス、又はこの双方ともに生体腐食性である。この装置は、薬剤送達装置にセグメント化される増量された塊として組み立てられてもよく、この装置は、薬剤コアが全ての面で露出するように又は（外皮層が使用される場所では）各セグメントの端部で露出するように、コーティングされずに残されてもよく、若しくは薬剤に対して透過性、薬剤に対して半透過性、不透過性、又は生体腐食性である層などの層でコーティングされてもよい。

30

【 0 0 4 4 】

外皮層及びコアを形成するために好適な材料は多数ある。これに関しては、そこに開示された装置及び材料に関して、参照により本明細書に組み込まれた、H o n g G u o による米国特許第 6 , 3 7 5 , 9 7 2 号は、埋め込み可能な薬剤送達装置を形成するために好適な多くの材料を記載し、この材料は、より具体的には、注射可能な薬剤送達装置に使用され得る。生体適合性材料は、薬剤送達装置が完全に組み立てられる場合、患者の生物学的組織と接触する材料について選択され得る。使用のための好適なポリマーとしては、ポリ（カプロラクトン）（P C L）、エチレンビニルアセテートポリマー（E V A）、ポリ（ビニルアルコール）（P V A）、ポリ（エチレングリコール）（P E G）、ポリ（ビニルアセテート）（P V A C）、ポリ（乳酸）（P L A）、ポリ（グリコール酸）（P G A）、ポリ（乳酸 - コ - グリコール酸）（P L G A）、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、ナイロン、又はこれらのコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。乳酸モノマーを含有するポリマーにおいては、この乳酸は D - 、L - 、又は D - 及び L - の任意の混合物であってもよい。

40

【 0 0 4 5 】

内部薬剤コアを形成するために使用される材料（複数可）は、製剤のコア内の A E D の活性が、注射される場合に、所望の効果を生成するために十分であるように選択され得る。更に、A E D がコア内でマトリックスを形成するためにポリマーと混合される場合、マトリックスを形成するポリマー材料は、A E D がマトリックスによって不安定化されない

50

ように有利に選択され得る。マトリックス材料は、マトリックスを通しての拡散が、マトリックスからの A E D の放出速度にほとんど影響を及ぼさない又は全く影響を及ぼさないように選択され得る。更に、マトリックスで使用される A E D (複数可) の粒径は、A E D (複数可) の溶解の速度を調節するよう選択され得、今度は装置からの A E D の放出速度に影響を及ぼす。

【0046】

薬剤送達装置の材料は、薬剤送達装置の放出期間中に安定であるよう選択され得る。この材料は、薬剤送達装置が所定の時間にわたって薬剤を放出した後に、薬剤送達装置が原位置で腐食する、すなわち、これが生体腐食性であるように、必要に応じて選択され得る。この材料はまた、送達装置の望ましい寿命のために、材料が安定ではあるが著しく腐食せず、材料の孔径が変化しないようにも選択され得る。必要に応じて、この材料は、任意の活性薬剤の放出速度を制御する、又はこの放出速度に寄与する速度で生体腐食性であるよう選択され得る。装置の一部または装置全体上の追加的コーティングなどの他の材料が、これらの生体腐食性に関して同様に選択され得ることを理解されたい。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、コアは1つ以上の A E D s のマトリックスと第2の1つ以上のポリマーを含む。いくつかの実施形態では、第2の1つ以上のポリマーの少なくとも1つは生体腐食性である。いくつかの実施形態では、外皮層及びコア内で使用されるポリマー、若しくは外皮層及び/又はコアに添加されるコーティング中のポリマーは、コア内の1つ以上の薬剤に対する透過性に関して選択される。この透過性とは、必然的に相対的用語である。本明細書で使用する時、用語「透過性」は、別途指示されない限り、典型的には装置が送達する薬剤である物質に対して透過性又は実質的に透過性を意味することを意図する(例えば、ここでは、装置が送達される環境からの生物学的流体に対して、膜が透過性である)。本明細書で使用する時、用語「不透過性」とは、別途指示されない限り、典型的には装置が送達する薬剤である、物質に対して不透過性又は実質的に不透過性を意味するよう意図される(例えば、ここでは、装置が送達される環境からの生物学的流体に対して、膜が不透過性である)。用語「半透性」とは、一部の物質に対して選択的に透過性であるが他の物質に対してはそうではないことを意味するよう意図される。特定の場合において、膜が薬剤に対して透過性であり、更に薬剤が拡散する又は別の方法で膜を通過する速度を実質的に制御することを理解されたい。結果として、透過性膜はまた、放出速度制限膜又は放出速度制御膜であり得、特定の環境では、かかる膜の透過性は、装置の放出速度を制御する最も重要な特性のうちの1つであり得る。したがって、装置の一部が透過性コーティングによって被覆されかつ装置の残部が不透過性コーティングで被覆される場合、たとえ一部の薬剤が不透過性コーティングを通過できるとしても、この薬剤は透過性コーティングのみで被覆された装置の部分を通して主に放出されることが想定される。ある実施形態では、装置のポリマー外皮層が、1つ以上の A E D s の少なくとも1つに対して不透過性、半透性、又は透過性である。ある実施形態では、装置のポリマー外皮層は、少なくとも1つの A E D を含む。ある実施形態では、少なくとも1つのポリマーが生体腐食性である。

20

30

【0048】

ある実施形態では、この装置は、例えば約30ゲージから約15ゲージの寸法を有するカニューレ又は約30ゲージから約15ゲージの寸法を有する針の内の少なくとも1つを通して、より好ましくは、約27ゲージから約25ゲージの寸法を有するカニューレ又は針で、注射用に形作られかつ寸法設定される。ある実施形態では、この注射は、眼球周囲注射又は眼内注射であり得る。

40

【0049】

いくつかの実施形態では、A E D は、参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願第 P C T / U S 0 1 / 1 2 7 0 0 号に記載されているような徐放性薬剤送達システムを介して投与されてもよい。薬剤リザーバを保持するために寸法安定性チューブ(例えば、ポリマーチューブ)を使用した装置の調製は、このチューブがそれ自体の重量とリザーバ

50

の重量の双方を完全に支持するために、製造中のチューブ及びリザーバの非常に容易な取り扱いを可能にする。したがって、このチューブはコーティングではなく、なぜならコーティングはそれ自体の重量を支持することができないためである。更に、この強固な構造は、チューブに引き込まれる薬剤スラリーの使用を可能にし、これがより長い円筒状装置の組立てを可能にする。かかるシステムの使用中に、薬剤リザーバを保持するチューブは、薬剤（例えば、A E D）が装置から拡散すると同時に実質的に一定の拡散領域を維持するために十分に強く又は強固であることで、薬剤リザーバ内の拡散速度の変化のために、装置からの拡散速度は実質的に変化しない。

【0050】

したがって、A E Dが徐放性薬剤送達システムを介して投与される、ある実施形態では、徐放性薬剤送達システムは、A E Dを含む内部薬剤コアとA E Dの通過に対して不透過性の内部チューブとを備え、この内部チューブは、第1と第2の端部と有し、内部薬剤コアの少なくとも一部を覆う。これら実施形態では、内部チューブが、形状を変更することなく薬剤コアを受け取るために寸法的に安定であるように、内部チューブは寸法設定されかつ材料から形成される。特定のかかる実施形態では、このシステムはまた、内部チューブの第1の端部を通しての薬剤コアからのA E Dの通過を防止する、内部チューブの第1の端部を覆う不透過性部材と、内部チューブの第2の端部を通しての薬剤コアからのA E Dの拡散を可能にする、内部チューブの第2の端部を覆う透過性部材とを備える。代替的なかかる実施形態では、システムは、内部チューブの第1の端部及び第2の端部を通しての薬剤コアからのA E Dの拡散を可能にする、内部チューブの第1の端部及び内部チューブの第2の端部を覆う透過性部材を備える。不透過性部材を備える実施形態では、この不透過性部材は、内部チューブの第1の端部に接触する不透過性キャップを備えることができる。これらシステムの構成に好適な材料は、上記及び以下に記載されている。

【0051】

一部のかかる実施形態では、内部チューブはポリマーを含む。いくつかの実施形態では、徐放性薬剤送達システムは、内部チューブの第1の端部、第2の端部、又はこの双方を覆う透過性外部層を更に備える。

【0052】

いくつかの実施形態では、A E Dは、開示された粒子及び他の送達装置に関して、参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願第P C T / U S 0 8 / 6 9 4 7 4号に記載されるような組成物を介して投与される。これら実施形態では、組成物は、複数の孔と、この孔内に配置されたA E Dとを含む、シリコン及び/又は二酸化シリコンなどのシリコン含有素材を含む。多孔質シリコン及びシリカは、生体適合性であり、著しい有害作用がない状態で、患者の体内で腐食され得るか、又は患者に再吸収され得る。

【0053】

いくつかの実施形態では、組成物のシリコン材料は、二酸化シリコン材料を含む。いくつかの実施形態では、この組成物は、約0.1 μm と100 μm の間の粒径を備える。いくつかの実施形態では、この組成物は、孔をキャッピングするポリマー材料を更に含む。この組成物の製造で有用な材料は、上記に記載されている。

【0054】

いくつかの実施形態では、A E Dは、そこに開示された装置及び材料に関して、参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願第P C T / U S 2 0 1 0 / 0 3 3 5 4 1号に記載されるような、A E Dの徐放性のための生体分解性の薬剤溶出粒子を介して投与される。この粒子は、制御された様式でA E Dを放出するように設計され、次いで体内で生体分解し、これによって、粒子の外科的切除の必要性を回避する。ある実施形態では、本発明の薬剤溶出粒子は、多孔質化を通して生体分解性に作成されるシリコンから形成される。ある実施形態では、この粒子は、シリコン本体の外部への少なくとも1つの開口部を有する、多孔質シリコン本体内に形成されたりザーバを備える多孔質シリコン本体を備え、このリザーバは、A E Dを含む薬剤コアと、少なくとも1つの開口部の上に配置されたA E D透過性シールとを封じ込める。ある実施形態では、このシールは、粒子が患者に投与さ

れる場合、A E Dの徐放性をもたらす。一旦粒子が患者に投与されると、A E Dが粒子の透過性シールを通して、徐放性の様式で拡散する。粒子の耐用寿命（例えば、療法的有用性）が終了した後も体内に留まる多孔質シリコン本体及び薬剤透過性シールは、通常の生物学的条件下で腐食して生体適合性副生産物となる。多孔質シリコンを備える代表的装置は、そこで開示される装置及び材料に関して、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第6,770,480号で見ることができる。

【0055】

本発明は、以下に続く実施例からより深く理解されるであろう。しかしながら、より完全に以下に続く実施形態で記載されるように、説明される特定の方法及び結果は、本発明の例示にすぎないことを、当業者であれば、容易に理解されるであろう。

実施例

実施例 1

【0056】

フルオシノロンアセトニド（「F A」）を放出する眼内インプラントを、2つの異形処方物で調製した。10%のポリビニルアルコール（「P V A」）溶液中、180 μ gのF Aを含有するペースト（すなわち、90%のF A粒子、10%のP V A含有液）を、0.0135インチの内径を有する3.5mmの長さのポリイミドチューブの中央に充填することによって、両者を調製した。このポリイミドチューブは両端部で開放していた。高放出速度処方物においては、各端部を10%のP V A溶液でコーティングし、P V A端部キャップを形成した。低放出速度処方物においては、一方の端部のみを10%のP V A溶液でコーティングし、P V A端部キャップを形成し、他の端部は、不透過性シリコン接着剤で密閉した。

【0057】

臨床的に有意な黄斑浮腫を有する956人の患者を、2つの第3相臨床試験に動員した。臨床試験の対象としては、患者は、以下の基準の、最も早い場合でもこの試験に入る前の6ヶ月以内に少なくとも1回レーザー療法を受けることと、かつ糖尿病性網膜症試験の初期治療（E T D R S）検査表上で、19文字と68文字の間（19と68文字を含める）の最適矯正視力を有することであることとにかなうことが必要とされる。患者を、低用量眼内インプラント（フルオシノロンアセトニドを放出する）、高用量眼内インプラント、又は偽手術のいずれかを受けるようランダム化した。6週間後には、患者は、指示されたような追加的レーザー療法を受けるのに適格であった。試験においては、184人の患者を対照に、375人を低用量にランダム化した。

【0058】

2年後に、低用量の眼内インプラントを受けた患者の28.7%が、E T D R S上で15文字以上まで進んで読み取り、これと比較して、対照にランダム化された患者の16.2%が15文字以上まで進んで読み取った。3年目までに、この比較は28.7%に対して18.9%であった（各時点で約10%の差）。平均視力については、対照患者が、3年後に約2.0文字進んだが、低用量装置で処置された患者は5.3文字進み、3.3文字の平均効能であった。

【0059】

この結果の綿密な検討は、より短期間（約3.5年未満）の間にD M Eと診断された患者の半数では、低用量はもはや有効ではなく、対照よりも有効性が低い可能性がある。2年目では、低用量装置を受けるようランダム化された患者の21.7%に対して、対照にランダム化された患者の20.8%が15文字以上の文字に進んだ。3年目までに、この比較は、対照の27.8%に対して低用量装置を受けた患者の22.3%であった。

【0060】

これとは対照的に、患者の他の半数（すなわち、3.5年を超えてD M Eと診断された患者）においては、対照患者のわずか13.4%及び低用量患者の34.4%が15文字以上の文字に進んだ。3年目には、これら比較は、対照患者については13.4%であり低用量を受けた患者については34.0%で、本質的に変化しないままであった（20%

10

20

30

40

50

を超える差)。

【0061】

同様な結果が、獲得された平均視力に関しても観察された。平均で、より短期の持続時間にわたってDMEと診断された患者の半数が、偽手術又は薬剤処置の患者のいずれかと同様な結果であった。24ヶ月目に、対照群の患者は、1文字の平均変化を有したのに対し、薬剤を受理した患者については2.4文字であり、臨床的に無有意な差ではなかった。3年目には、これら数値は、対照群では2.3文字で、これに対して薬剤群では2.4文字であった。これとは対照的に、より長い持続時間でDMEを有した患者の半数において、24ヶ月での平均増加数が、対照群では2.2文字に対して低用量装置を受けている患者では8.0文字であった(5.8文字の差)。36ヶ月における平均増加数は、対照群では1.8文字であり、低用量装置を受けている患者では7.6文字であった(同様に5.8文字の差)。

10

【0062】

これらデータは、黄斑浮腫(例えば、糖尿病性黄斑浮腫)を有する患者は、患者が黄斑浮腫を有する時間の長さに応じて適切な治療コースを決定するよう評価され得ることを裏付けている。短期間の疾患を有する患者は、コルチコステロイド療法に应答することが少ないために、個々の患者におけるこの疾患の長期的又は短期的性質に関係なく、黄斑浮腫患者の一般的集団においてのみデータが評価される場合、より長期の患者へのコルチコステロイド治療の効果が部分的にマスクされる。これら所見は、多様なAEDsによる治療に広範囲に適用可能である。

20

実施例2

【0063】

3年未満の間DMEを有し、かつ視力の重大な障害を有する人々と兼ね併せて、3年間にわたってDMEを有する患者を、視力の重大な障害を有する場合であろうとなかろうとグループ分けを行い、以下の結果を得る。

【表1】

試験1：視力で15文字以上の改善を有する被験者の集団

時間(ヶ月)	偽手術	低用量	t-検定(両側P値)
24	8/66(12.1%)	45/132(34%)	0.0002
30	8/66(12.1%)	48/132(36.3%)	<0.00001
36	11/66(16.6%)	45/132(34%)	0.0054

30

【表2】

試験2：視力で15文字以上の改善を有する被験者の集団

時間(ヶ月)	偽手術	低用量	t-検定(両側P値)
24	12/62(19.3%)	45/121(37.2%)	0.008
30	9/62(14.5%)	50/121(41.3%)	<0.00001
36	10/62(16.1%)	44/121(36.4%)	0.0018

40

【表3】

試験1および試験2の組み合わせ：視力で15文字以上の改善を有する被験者の集団

時間(ヶ月)	偽手術	低用量	t-検定(両側P値)
24	14/128(10.9%)	90/253(35.6%)	<0.00001
30	17/128(13.2%)	98/253(38.7%)	<0.00001
36	21/128(16.4%)	89/253(35.2%)	<0.00001

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/024910
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. A61P 27/02 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01) A61N 5/067 (2006.01) A61F 9/008 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, MEDLINE, GOOGLE, EPODOC: macular edema, duration, time, history, predetermined, population, group, diagnosis, best, appropriate, correct, right, optimal, treatment, therapy, action, intravitreal, protocol		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Haller, JA <i>et al</i> (2010) Randomized Controlled Trial of an Intravitreal Dexamethasone Drug Delivery System in Patients With Diabetic Macular Edema. <i>Archives of Ophthalmology</i> 128: 289-296 Abstract; page 290, paragraph 2, Study Population; page 290, Study Drug Administration	1, 3, 6-12, 14-15, 18, 20-26, 41-45
Y	Abstract; page 290, Study Population; page 290, Study Drug Administration	3, 16-17, 19, 27-40
X	Scott, IU <i>et al</i> (2009) A Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Intravitreal Triamcinolone With Standard Care to Treat Vision Loss Associated With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: the Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) Study Report 6. <i>Archives of Ophthalmology</i> 127: 1115-1128 Abstract; Methods; Table 2	1-11, 41-45
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 March 2012		Date of mailing of the international search report 20 March 2012
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer THOMAS CASE AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6283 2656

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/024910

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OZURDEX® Prescribing Information. Allergan [retrieved on 14 March 2012] retrieved from internet. <URL: http://web.archive.org/web/20101227181759/http://www.allergan.com/assets/pdf/ozurdex_pi.pdf > published on 29 January 2010 as per Wayback Engine Page 2, Dosage and Administration; page 4, Description	
Y	US 2004/0176341 A1 (CHOU <i>et al</i>) 9 September 2004 Abstract; page 5, [0047]; page 12, [0110]; claim 8; Figure 8	3, 16-17, 19, 27-40
P,X	Yeh, W-S <i>et al</i> (2012) Effect of the Duration of Macular Edema on Clinical Outcomes in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant. <i>Ophthalmology</i> . (Ahead of print) Abstract	1, 3, 7-9, 12, 14-15, 17-18, 20-26, 43-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/024910

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.: 46-85
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 46-85 are to methods of comparing the efficacy of a therapeutic treatment in different subsets of macular edema patients and assessing the efficacy of a candidate for therapeutic treatment for macular edema. These claims define an invention which appears not to lie in a method of treatment, but more to a mere comparison of data or information. These claims define matter which is considered as schemes, rules or methods of doing business, performing purely mental acts or playing games and are subjects to be excluded from the search under the PCT guidelines (Rule 39.1).
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.:
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/024910

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member			
US	2004176341	AR	028372	AR	039880
		AR	042920	AR	043356
		AR	047552	AU	53675/01
		AU	2003287666	AU	2004207506
		AU	2004207523	AU	2004292957
		AU	2008261114	BR	0110243
		BR	PI0406858	BR	PI0406879
		CA	2406277	CA	2484632
		CA	2513752	CA	2513884
		CA	2530136	CA	2545650
		CN	1658836	CN	1741792
		CN	1756537	CN	1842321
		CN	1901850	CN	101396335
		CN	101862455	EP	1276462
		EP	1592407	EP	1592408
		EP	1635787	EP	1635875
		EP	1982701	EP	2044959
		HK	1053263	JP	2003530964
		JP	2006516618	JP	2006516619
		JP	2007512248	JP	2007524628
		JP	2011093944	KR	20050108345
		KR	20050123091	KR	20100120243
		MX	PA04011004	MX	PA05007717
		MX	PA05007719	MX	PA06005431
		NZ	522002	NZ	531721
		NZ	575950	NZ	581461
		US	2002102307	US	2004009222
		US	2004175410	US	2004175426
		US	2005025834	US	2005048123
		US	2008063687	US	2010080830
		US	2010119694	US	2011165242
		WO	2003094888	WO	2004043435
				AR	042917
				AR	044926
				AU	2003234439
				AU	2004207507
				AU	2006202338
				BR	0309844
				BR	PI0406880
				CA	2513751
				CA	2530113
				CN	1438873
				CN	1741793
				CN	1863557
				CN	101513386
				EP	1503731
				EP	1592411
				EP	1696822
				EP	2233112
				JP	2005532313
				JP	2006516621
				JP	2007537977
				KR	20050118161
				MX	PA02010442
				MX	PA05007718
				NO	20062362
				NZ	547619
				US	6375972
				US	2004115268
				US	2004208910
				US	2005186279
				US	2010119580
				WO	200180825
				WO	2004066979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/024910

WO	2004066980	WO	2004066983	WO	2005000268
WO	2005002625	WO	2005051234	ZA	200208415
ZA	200604777				

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 B 3/02 (2006.01)	A 6 1 B	3/02	C

(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, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72) 発明者 アシュトン, ポール

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 6 0, ニュートン, 7 6 ペイジ ロード

F ターム(参考) 4C076 AA31 BB01 BB11 BB13 BB24 CC10 CC17 DD29 EE06 EE07
 EE23 EE24 EE25 EE26 FF31
 4C084 AA17 MA41 MA52 MA58 MA66 MA67 NA12 NA14 ZA33 ZA81
 4C086 AA01 AA02 AA10 DA12 MA01 MA02 MA04 MA05 MA41 MA52
 MA58 MA66 MA67 NA12 NA14 ZA33 ZA81