



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201536317 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：103123847

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 10 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)*

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2013/07/11 美國

61/845,073

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：布瑞恩 蓋伯拉 BURIAN, GABRIELA (RO)；阿卡賽諾夫 賽吉 AKSENOV, SERGEY (RU)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：3 共 38 頁

(54)名稱

V E G F 拮抗劑用於治療早產兒視網膜病變之用途

USE OF A VEGF ANTAGONIST IN TREATING RETINOPATHY OF PREMATUREITY

(57)摘要

本發明係關於一種 VEGF 拮抗劑於治療嬰兒中視網膜新生血管性疾病之用途。特定言之，本發明提供一種治療罹患早產兒視網膜病變(ROP)之嬰兒的方法，其中該方法包括在嬰兒眼睛投與一種不進入體循環或可快速自體循環清除之 VEGF 拮抗劑。術語「嬰兒」通常係用於指自出生起至 12 個月大的幼兒。VEGF 拮抗劑可經玻璃體內(例如，經由注射)投與、或經局部(例如，呈滴眼劑形式)投與。

The present invention relates to the use of a VEGF antagonist in the treatment of retinal neovascular disorders in infants. In particular, the invention provides a method for treating an infant having retinopathy of prematurity (ROP), wherein said method comprises administering to the eye of an infant a VEGF antagonist that either does not enter or is rapidly cleared from the systemic circulation. The term “infant” is typically used to refer to young children from birth up to the age of 12 months. The VEGF antagonist may be administered intravitreally, e.g. through injection, or topically, e.g. in form of eye drops.

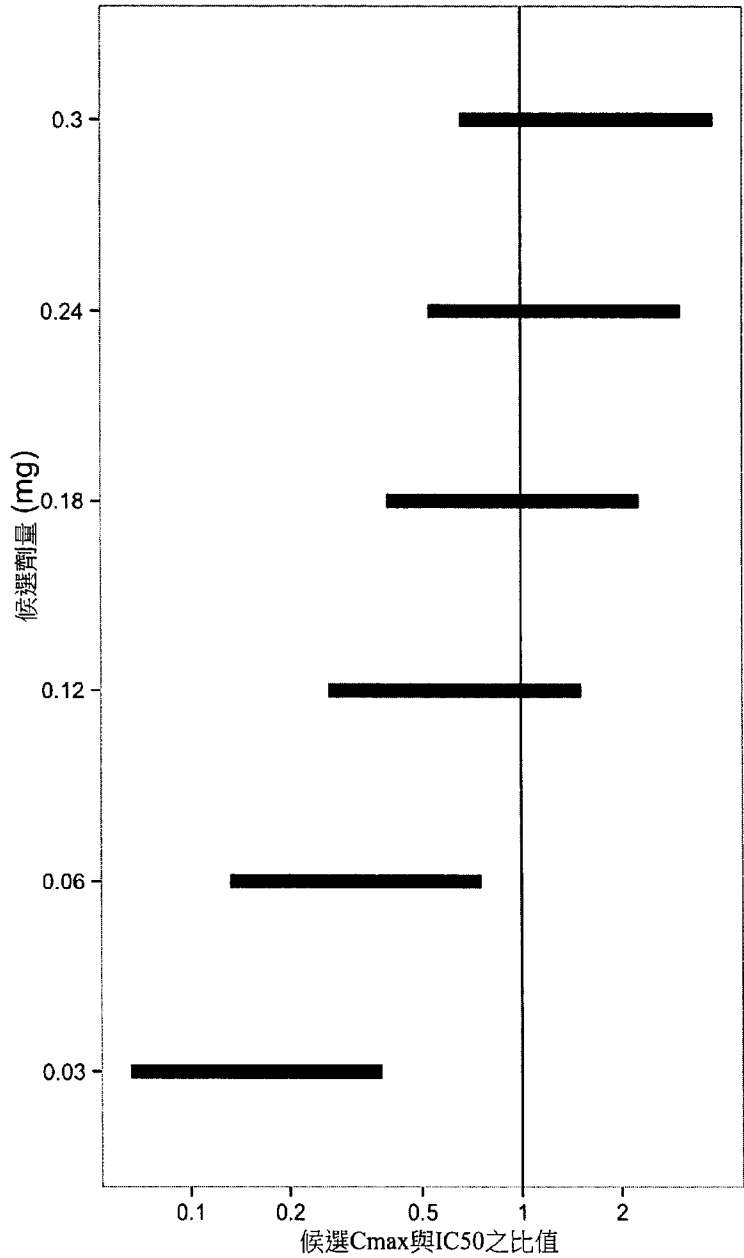


圖 1

發明摘要

※ 申請案號：103123847

※ 申請日：103. 7. 10

※IPC 分類：A61K 39/395 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

【發明名稱】

VEGF拮抗劑用於治療早產兒視網膜病變之用途

USE OF A VEGF ANTAGONIST IN TREATING RETINOPATHY
OF PREMATURITY

【中文】

本發明係關於一種VEGF拮抗劑於治療嬰兒中視網膜新生血管性疾病之用途。特定言之，本發明提供一種治療罹患早產兒視網膜病變(ROP)之嬰兒的方法，其中該方法包括在嬰兒眼睛投與一種不進入體循環或可快速自體循環清除之VEGF拮抗劑。術語「嬰兒」通常係用於指自出生起至12個月大的幼兒。VEGF拮抗劑可經玻璃體內(例如，經由注射)投與、或經局部(例如，呈滴眼劑形式)投與。

【英文】

The present invention relates to the use of a VEGF antagonist in the treatment of retinal neovascular disorders in infants. In particular, the invention provides a method for treating an infant having retinopathy of prematurity (ROP), wherein said method comprises administering to the eye of an infant a VEGF antagonist that either does not enter or is rapidly cleared from the systemic circulation. The term "infant" is typically used to refer to young children from birth up to the age of 12 months. The VEGF antagonist may be administered intravitreally, e.g. through injection, or topically, e.g. in form of eye drops.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

VEGF拮抗劑用於治療早產兒視網膜病變之用途

USE OF A VEGF ANTAGONIST IN TREATING RETINOPATHY
OF PREMATURITY

【技術領域】

本發明係關於治療嬰兒中視網膜疾病領域。

【先前技術】

視網膜新生血管生成與視網膜剝離是早產兒視網膜病變(ROP)之標誌。出生時體重小於1250 g之早產嬰兒中有50至65%罹患此種視網膜病變形式。ROP為全球兒童期失明之首要原因。

取決於ROP之嚴重度，照護標準之範圍係自觀察等待至手術干預。主要治療目的係恢復視網膜功能及保持視力。通常不推薦對罹患輕度或中度異常血管生長之嬰兒進行治療，此乃因在大多數該等嬰兒中，該疾病不會進一步進展及自身隨時間而解決。

通常繼發視網膜部分或完全剝離之與重度異常視網膜新生血管生成相關聯之較晚期ROP需要治療性干預，通常係藉由冷凍治療或雷射光凝固治療(LPT)。這兩種治療形式會導致破壞周邊視網膜之至少一部分。

在最新報導的BEAT-ROP研究中，比較罹患3+期ROP之嬰兒中玻璃體內貝伐單抗(bevacizumab)單方療法與傳統型LPT(Mintz-Hittner等人(2011) *N Engl J Med.* 364(7):603-15)。對於接受玻璃體內貝伐單抗治療的嬰兒而言，觀察到針對第I區而非第II區疾病之顯著效果。周邊視網膜血管在藉由玻璃體內貝伐單抗治療後持續發育，而傳統型雷射

光凝固治療會導致周邊視網膜之永久性破壞。BEAT-ROP研究(及大多數其他後續研究)就其在早產嬰兒中之玻璃體內注射而言使用貝伐單抗成人劑量的一半。

未登記使用權的貝伐單抗廣泛地用於治療成人中之年齡相關之黃斑病變及其他脈絡膜視網膜病理，然而，其是基於治療結腸癌之全身應用而開發的。通常極難預測可成功用於成人中之藥物將兒童族群體特別是在較小幼兒(0至12歲)中如何表現。由於貝伐單抗通常係經玻璃體內投與以治療眼科疾病，故已提出少量的抗體VEGF拮抗劑可進入腦，在此其可能會干擾兒童正常腦發育之一些顧慮(Sivaprasad等人(2008) *Br J Ophthalmol.* 92:451-54)。亦已提出在治療兒童時抗體VEGF拮抗劑之全身暴露之潛在顧慮(Lyall等人(2010) *Eye* 24: 1730-31)。

因此，本發明之一個目標係提供針對於嬰兒中視網膜疾病之可解決至少一些以上所提及之當前顧慮之進一步且改善的治療。

【發明內容】

本發明係關於一種VEGF拮抗劑於治療嬰兒中視網膜新生血管性疾病之用途。特定言之，本發明提供一種治療罹患早產兒視網膜病變(ROP)之早產嬰兒之方法，其中該方法包括投與嬰兒眼睛一種不會進入體循環或快速自體循環清除之VEGF拮抗劑。VEGF拮抗劑可經玻璃體內例如經由注射、或經局部例如呈滴眼劑形式投與。

患者

本發明係關於罹患視網膜新生血管性疾病之嬰兒之治療。術語「嬰兒」係用於指自出生起至12個月大的幼兒

於本發明之一個特定態樣中，本發明係關於早產(pre-mature或pre-term)嬰兒中ROP之治療。該等術語「早產嬰兒」通常係指以小於37週妊娠年齡出生的嬰兒。

於一些實例中，治療標準將取決於接受過ROP治療的嬰兒之矯正胎齡。矯正胎齡為末次月經期的第一天與出生之間之實耗時間(妊娠年齡)加上出生後實耗時間(時序年齡)。矯正胎齡通常以週數描述。例如，在33週之妊娠年齡出生目前為10週大(時序年齡)的早產嬰兒具有43週之矯正胎齡。

VEGF拮抗劑

VEGF為刺激血管生成之已經定性清楚之信號蛋白。兩種抗體VEGF拮抗劑已核准用於人類應用，即蘭尼單抗(ranibizumab)(Lucentis®)及貝伐單抗(Avastin®)。

雖然蘭尼單抗及貝伐單抗具有自眼睛進入血液中之類似清除速率，但蘭尼單抗係快速自體循環排出，而貝伐單抗留存並會抑制全身VEGF濃度達數週。更特定言之，蘭尼單抗具有約2小時的極短全身半衰期，而貝伐單抗具有約20天的全身半衰期。在發育生物體例如嬰兒中，該長時間全身性VEGF抑制可能對正常發育具有非所欲的副反應。

因此，於一個態樣中，本發明係關於VEGF拮抗劑於治療嬰兒中視網膜新生血管性疾病之用途，其中該VEGF拮抗劑不會進入嬰兒的體循環或快速自嬰兒的體循環清除。根據本發明，VEGF拮抗劑之清除會在當VEGF拮抗劑之全身半衰期在7天及約1小時之間時足夠地快速。較佳地，本發明VEGF拮抗劑之全身半衰期小於7天，更佳小於1天，最佳小於3小時。一種較佳抗體VEGF拮抗劑為蘭尼單抗。

作為替代，VEGF拮抗劑為非抗體VEGF拮抗劑。非抗體拮抗劑包括(例如)免疫黏著素。該種具有VEGF拮抗劑活性之免疫黏著素為最近已核准用於人類應用且亦稱為VEGF-trap之阿柏西昔(aflibercept)(Eylea®)(Holash等人(2002) *PNAS USA* 99:11393-98; Riely & Miller(2007) *Clin Cancer Res* 13:4623-7s)。阿柏西昔具有約5至6天

的全身半衰期及為與本發明併用之較佳非抗體VEGF拮抗劑。阿柏西昔為由人VEGF受體1及2胞外域之部分融合至人IgG1之Fc部分所組成之重組人類可溶性VEGF受體融合蛋白質。其為具有97千道耳頓(kDa)蛋白質分子量之二聚糖蛋白及包含糖基化，構成總分子質量之另外15%，獲得115 kDa之總分子量。其可方便地藉由在重組CHO K1細胞中表現呈糖蛋白形式製得。各單體可具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO:1)：

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPL
DTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTH
RQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSK
HQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGL
MTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPG

及二硫橋可形成於各單體中殘基30-79、124-185、246-306及352-410之間、及該等單體間殘基211-211及214-214之間。

目前用於臨床前開發中之另一種非抗體VEGF拮抗劑免疫黏著素為與包含分別衍生自VEGFR2/KDR之胞外配體結合域3及4、及衍生自VEGFR1/Flt-1之域2之VEGF-trap類似的重組人類可溶性VEGF受體融合蛋白質；該等域係融合至人IgG Fc蛋白質片段(Li等人(2011)*Molecular Vision* 17:797-803)。該拮抗劑會結合至同型VEGF-A、VEGF-B及VEGF-C。該分子係使用兩種不同製造製程來製造，於最終蛋白質上獲得不同糖基化形式。這兩種糖型稱為KH902(康柏西

普(conbercept))及KH906。該融合蛋白可具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO:2)：

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGGRPFVEMYSEIPEIIHMTE
GRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYK
EIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLV
LNCTARTELVNGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLS
TLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGME
SLVEATVGERVRLPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLT
MEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLLVVYVPPGPGDKTHTCPLC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKATPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

及，類似VEGF-trap，可呈二聚物形式存在。該融合蛋白及相關分子之進一步表徵請參見EP1767546。

其他非抗體VEGF拮抗劑包括具有VEGF拮抗劑活性之抗體擬似物(例如Affibody®分子、affilins、affitins、抗運載蛋白、艾菲爾親和聚體(avimer)、Kunitz結構域肽、及單抗體)。歸因於其小尺寸所致，抗體擬似物通常係快速自循環(在幾分鐘至幾小時以內)清除。聚乙二醇化為用於延長局部及全身半衰期之方法。

因此，術語「非抗體VEGF拮抗劑」包括包含與VEGF-A結合且防止其與VEGFR-2結合之錨蛋白重複域之重組結合蛋白。該種分子之一個實例為DARPin® MP0112。錨蛋白結合域可具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO:3)：

GSDLGKKLLEAARAGQDDEVRLMANGADVNTADSTGWTPLH

LAVPWGHLEIVEVLLKYGADVNAKDFQGWTPHLAAAIGHQEIVEV
LLKNGADVNAQDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQKAA

包含與VEGF-A結合且防止其與VEGFR-2結合之錨蛋白重複域之重組結合蛋白更詳細地述於WO2010/060748及WO2011/135067中。聚乙二醇化延長DARPs®之全身半衰期至1至3天。

具有VEGF拮抗劑活性之其他特異性抗體擬似物為40 kD聚乙二醇化 Anticalin® PRS-050(Mross 等人 (2011) *Molecular Cancer Therapeutics* 10: 增刊1, 摘要A212)及單抗體*pegdinetanib*(亦稱為*Angiocept*或CT-322, 參見Dineen等人(2008) *BMC Cancer* 8:352)。

上述非抗體VEGF拮抗劑可經改質以進一步改良其藥物動力學性質。例如, 非抗體VEGF拮抗劑可經化學改質、與生物可降解聚合物混合或經囊封形成微粒以增加非抗體VEGF拮抗劑之玻璃體內滯留率而減低非抗體VEGF拮抗劑之全身暴露量。

以上特定VEGF拮抗劑之具有改良的用於期望應用之特性之變異體可藉由新增或缺失胺基酸來製得。通常, 該等胺基酸序列變異體將具有相對SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3之胺基酸序列具有至少60%胺基酸序列一致性(較佳至少80%, 更佳至少85%, 更佳至少90%, 及最佳至少95%(包括(例如)80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、及100%))之胺基酸序列。就該序列而言之一致性或同源性在本文中定義為於比對序列及引入空位後(若需要)以達成最大百分比序列一致性後, 候選序列中與SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:3一致的胺基酸殘基的百分比, 且不將任何守恆代換視為序列一致性之一部分。

序列一致性可藉由通常用於比較兩個多肽之胺基酸位置相似性之標準方法來確定。使用諸如BLAST或FASTA之電腦程式, 比對兩個

多肽，使其各自胺基酸達到最佳匹配(順著一個或兩個序列之全長度或順著一個或兩個序列之預定部分)。該等程式可提供預設開放罰分及預設空位罰分，且可採用諸如PAM 250之標準計分矩陣與電腦程式結合使用(參見Dayhoff等人(1978)*Atlas of Protein Sequence and Structure*，第5卷，增刊3)。例如，可接著如下計算一致性百分比：相同匹配之總數乘以100，然後除以匹配跨度中較長序列之長度與為了比對兩個序列而引至較短序列中之空位個數之總和。

假若在本發明之實施中使用非抗體VEGF拮抗劑，則該非抗體VEGF拮抗劑係經由一或多個非衍生自抗體之抗原結合域之蛋白質域而結合至VEGF。該非抗體VEGF拮抗劑較佳係蛋白質，但可包括非蛋白質(例如，聚乙二醇化、糖基化)之修飾物。於本發明之一些實施例中，本發明VEGF拮抗劑較佳不包括抗體之Fc部分，此乃因有些實例中Fc部分之存在會延長VEGF拮抗劑之半衰期並延長VEGF拮抗劑存在於循環中之時間。

聚乙二醇化

抗體擬似物歸因於其小尺寸所致，通常可快速(在幾分鐘至幾小時)自循環清除。因此，於本發明之一些實施例中，尤其在VEGF拮抗劑為抗體擬似物之情況中，可在VEGF拮抗劑分子中之不同位置連接一或多個聚乙二醇部分。

該連接法可藉由與胺、硫醇或其他適宜反應性基團反應來達成。硫醇基可存於半胱胺酸殘基中；及胺基可為(例如)存於多肽之N-端之一級胺或存於胺基酸(諸如離胺酸或精胺酸)之側鏈中之胺基。

聚乙二醇(PEG)部分之連接法(聚乙二醇化)可係定點式。例如，可將適宜之反應性基團引至VEGF拮抗劑中，以建立可讓聚乙二醇化優先進行之部位。例如，該VEGF拮抗劑抗體擬似物(例如，DARPin® MP0112)可經修飾以在所預期的位置包含半胱胺酸殘基，從而容許於

半胱胺酸上進行定點式聚乙二醇化，例如與具有馬來醯亞胺官能基之PEG衍生物反應。或者，適宜之反應性基團可能原來就已存在於VEGF拮抗劑中。

PEG部分之分子量可能有廣泛變化(即，自約1 kDa至約100 kDa)及可為分支鏈或直鏈。較佳地，該PEG部分具有約1至約50 kDa，較佳約10至約40 kDa，甚至更佳約15至約30 kDa，及最佳約20 kDa之分子量。例如，已證實添加20 kDa之PEG部分可延長DARPin®在循環中之半衰期至多20小時，而40至60 kDa大小之較大PEG部分則會延長循環半衰期至約50小時。

定劑量

蘭尼單抗通常係經玻璃體內以50 µl體積中0.5 mg之劑量投與成人。阿柏西昔亦經玻璃體內注射投與，及典型成人劑量為2 mg(懸浮於0.05 ml緩衝液(pH 6.2)中，該緩衝液包含40 mg/ml阿柏西昔含於10 mM磷酸鈉、40 mM氯化鈉、0.03%聚山梨醇酯20、及5%蔗糖中)。

然而，由於較小兒童眼睛之較小玻璃體內體積及與全身VEGF拮抗劑暴露量相關聯之高風險，對於較小兒童之VEGF拮抗劑治療及尤其對於嬰兒之VEGF拮抗劑治療而言，可減小正常劑量及/或體積。通常，使用成人VEGF拮抗劑製劑治療兒童，及劑量係簡單地藉由減小投與兒童之體積調整。例如，BEAT-ROP研究(及大多數其他後來的關於罹患ROP之早產嬰兒之研究)針對其於早產嬰兒中之注射使用成人貝伐單抗劑量的一半。

然而，簡單減小體積來調整投與的VEGF拮抗劑之劑量並非始終實際可行。因此，於一個實施例中，僅減低VEGF拮抗劑劑量(例如，減低全身VEGF拮抗劑暴露量)，而投與的體積保持相同。劑量之減低可藉由添加滅菌緩衝溶液(理想地，其中VEGF拮抗劑呈成人調配物形式提供之相同緩衝液)稀釋成人VEGF拮抗劑調配物來達成。於其他實

施例中，投與相同的VEGF拮抗劑劑量，但係呈縮減體積方式(基於考量較小嬰兒眼睛尺寸)。較佳地，同時減小投與的VEGF拮抗劑劑量及體積。例如，根據待治療之兒童的年齡，劑量及體積可與較小眼睛玻璃體內體積成比例減少以維持已發現在成人中具有有效性之相同眼濃度。例如，蘭尼單抗之6 mg/ml調配物尤其適宜提供適於不同年齡及患者組之劑量及體積(例如，0.06 mg、0.12 mg、0.18 mg及0.24 mg分別含於10 μ l、20 μ l、30 μ l及40 μ l中)。此外，蘭尼單抗之10 mg/ml調配物適宜提供適於不同年齡及患者組之劑量及體積(例如，0.05 mg、0.10 mg、0.15 mg及0.20 mg分別含於5 μ l、10 μ l、15 μ l及20 μ l中)。

較小的體積有時更難控制且會導致實際上投與患者之VEGF拮抗劑的量之較大程度改變。因此，於一些實施例中，減低劑量而不減小用於投與VEGF拮抗劑之體積。

較佳地，藉由根據本發明之VEGF拮抗劑治療嬰兒之劑量小於通常投與成人之劑量之50%(例如，小於40%，較佳小於30%，更佳小於20%)。與嬰兒眼睛之較小玻璃體內體積成比例地減低劑量通常係不足以防止全身VEGF拮抗劑暴露量超出發現在成人群體中具安全性之其等。全身暴露量係與個體體重相關聯。因此，當針對於嬰兒之投與來選擇特定劑量時，需要平衡相對參照成人玻璃體暴露量較小暴露量(低療效)之可能性與高血清暴露量(高風險)。因此，根據本發明，進一步減低投與嬰兒之劑量低於將由相對較小的嬰兒眼睛玻璃體內體積之比例減少量所決定的劑量以維持安全的全身VEGF拮抗劑暴露量。一般而言，投與嬰兒之VEGF拮抗劑劑量為典型成人劑量之約10%至約25%。例如，該劑量可縮減至典型成人劑量之約四分之一至約八分之一(例如，典型成人劑量之約五分之一、六分之一、或七分之一)。

根據本發明，VEGF拮抗劑劑量投與嬰兒之體積小於通常投與成人之體積之50%(例如，小於40%，較佳小於30%，更佳小於20%)。一

般而言，投與嬰兒的VEGF拮抗劑體積為通常投與成人的體積之約10%至約25%。例如，對投與至嬰兒而言，通常投與成人之體積可縮減至約四分之一至約八分之一(例如，通常投與的成人體積之約五分之一、六分之一、或七分之一)。

於本發明之一個特定實施例中，與先前技術治療相比，蘭尼單抗之較低劑量在控制ROP上可獲得類似的結果且不會導致相同程度的全身VEGF抑制。就藉由玻璃體內蘭尼單抗注射治療嬰兒中ROP而言，小於0.25 mg之劑量為較佳。於一個實施例中，每次給藥投與0.05至0.25 mg蘭尼單抗。於一個較佳的實施例中，每次給藥投與0.1至0.2 mg蘭尼單抗。例如，可藉由投與30 μ l、20 μ l或10 μ l標準6 mg/ml蘭尼單抗溶液縮減蘭尼單抗劑量至0.20 mg，較佳縮減至0.18 mg，較佳係0.12 mg，更佳係0.06 mg。於以下實例中，可能需要較大劑量以達成療效(例如，0.25 mg蘭尼單抗含於25 μ l中、或多達0.24 mg蘭尼單抗含於40 μ l中)。或者，罹患ROP之嬰兒可接收0.15 mg(較佳0.1 mg，更佳0.075 mg)蘭尼單抗。為達成該等劑量，投與15 μ l、10 μ l及7.5 μ l標準10 mg/ml蘭尼單抗溶液。

投藥

本發明VEGF拮抗劑一般將係藉由玻璃體內注射來投與患者。常見的係以水性形式投與，典型體積為5至50 μ l，例如，7.5 μ l、10 μ l、15 μ l、20 μ l、25 μ l、或30 μ l。注射可藉由30號 x $\frac{1}{2}$ -英寸(0.3 mm x13 mm)針筒進行。

於本發明之一個態樣中，VEGF拮抗劑係提供於已準備好用於投與之預填充滅菌針筒中。較佳地，該針筒具有低聚矽氧含量。更佳地，該針筒不含聚矽氧。該針筒可由玻璃製成。使用預填充之針筒來遞送的優點在於可避免滅菌VEGF拮抗劑溶液在投與之前之任何污染。預填充針筒亦使得投藥眼科醫師可更容易地處理。

根據本發明，預填充針筒將裝納適宜劑量及體積之本發明VEGF拮抗劑。通常，預填充針筒之劑量及體積均小於VEGF拮抗劑之投與成人的典型劑量及體積之50%。預填充針筒中VEGF拮抗劑之典型體積為5至50 μl ，例如，7.5 μl 、10 μl 、15 μl 、20 μl 、25 μl 、或30 μl 。例如，預填充針筒可裝納蘭尼單抗之6 mg/ml調配物(例如，包含分別在10 μl 、20 μl 、30 μl 及40 μl 中之0.06 mg、0.12 mg、0.18 mg及0.24 mg)。或者，預填充針筒可裝納蘭尼單抗之10 mg/ml調配物(例如，包含分別在20 μl 、15 μl 、10 μl 及7.5 μl 中之0.2 mg、0.15 mg、0.1 mg或0.075 mg)。

於一個較佳的實施例中，根據本發明之預填充低劑量針筒具有0.2 ml之標稱最大填充體積及特別適於準確地施配小於50 μl 之體積。

緩慢釋放型調配物

VEGF拮抗劑可呈緩衝釋放型調配物提供。緩慢釋放型調配物通常係藉由將治療劑與生物可降解聚合物混合或將其囊封成微粒獲得。藉由改變基於聚合物之遞送組合物之製造條件，可調節所得組合物之釋放動力學性質。聚合物載劑之添加亦降低任何玻璃體內投與的VEGF拮抗劑進入循環或到達兒童發育腦之可能性。

根據本發明之緩慢釋放型調配物通常包含VEGF拮抗劑、聚合物載劑、及用於改良VEGF拮抗劑自聚合物載劑釋放之釋放速率之釋放改良劑。該聚合物載劑通常包含一或多種生物可降解聚合物或共聚物或其組合。例如，該聚合物載劑可選自聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸交酯-共聚-乙交酯(PLGA)、聚酯、聚(原酸酯)、聚(膦嗪)、聚(磷酸酯)、聚己酸內酯、或其組合。一種較佳的聚合物載劑為PLGA。釋放改良劑通常為較佳包含10至40個碳原子之長鏈脂肪醇。常用的釋放改良劑包括辛醇、壬醇、癸醇、月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、棕櫚油醇、硬脂醇、異硬脂醇、反油醇、油醇、亞麻醇、多元不

飽和反油亞麻醇、多元不飽和次亞麻醇、反油次亞麻醇、多元不飽和蓖麻油醇、花生醇、山箭醇、瓢兒菜醇、二十四烷醇(lignoceryl alcohol)、蠟醇、褐煤醇、蒙旦醇、蜂蠟醇、蜂花醇、及三十四醇(geddyl alcohol)。

於一個特定的實施例中，VEGF拮抗劑係併入至基於微球體之持續釋放型組合物中。該等微球體較佳係自PLGA製造。可藉由改變用於製造微球體之條件來控制併入至微球體中之VEGF拮抗劑之量及VEGF拮抗劑之釋放速率。用於製造該等緩慢釋放型調配物之製程述於US 2005/0281861及US 2008/0107694中。

適於投與嬰兒之緩慢釋放型調配物之劑量及釋放速率調整之需要及程度可使用本文所述眼及全身暴露模型來評估。

治療療程

根據本發明，VEGF拮抗劑在一開始時投與一或多次且接著可「視需要」根據初始治療過程之有效性再投與。於一個較佳的實施例中，初始治療限於VEGF拮抗劑之單次玻璃體內注射。較佳地，VEGF拮抗劑以單藥療法方式投與(換言之，不存在諸如雷射光凝固之進一步治療之共同投與)。

以「視需要」地進行其他注射可減少總注射次數且因而降低(例如)因可能在安全投與嬰兒拮抗劑時需要之一般麻醉所致之潛在不利事件之風險。

於一些情況中，本發明VEGF拮抗劑之單次注射可足以改善疾病或防止疾病進展。於其他情況中，投與患者一次注射，及在注射後的第4至16週評估對一或多次其他注射之需求。通常會避免在初次注射後4週前再治療以防止因玻璃體內VEGF拮抗劑累積而增加全身暴露量。假若需要若干次其他注射，則該等其他注射亦需要間隔至少4週投與。可在視網膜新生血管生成之所有徵兆已完全消失時中斷治療。

例如，可在未觀察到視網膜新生血管生成之復發之徵兆達至少12至24週(例如16週)時中斷治療。特定言之，若在54週矯正胎齡時無ROP復發，則中斷治療。

個別化之「依需要」療程之投藥法係基於接診醫師自基線(即，在已投與初始劑量的VEGF拮抗劑後)(例如，在第4週時開始)直至第12個月的時間內隨時間所評估視網膜新生血管生成之消退而對病灶/疾病活性所做的判斷。例如，VEGF拮抗劑是在已初次診斷視網膜新生血管性疾病後首次投與嬰兒。可在藉由眼底鏡檢查眼睛期間進行諸如ROP之視網膜新生血管性疾病之診斷。

理想地，在初次給藥後每週評估病灶/疾病活性至少一次且持續至初始劑量後16週，接著每月再評估，持續12個月。可早在首次注射後的第7天觀察對VEGF拮抗劑治療反應之初始徵兆，若未觀察到病灶/疾病活性減低之徵兆，即可因此在投與初始給藥後的第7天之早期評估時提供早期再治療之機會。例如，假若0.06 mg或0.075 mg玻璃體內蘭尼單抗之初始劑量沒有導致任何減低，則可早在首次注射後的第7天進一步注射相同劑量或更高劑量(例如，初始劑量之兩倍或三倍)。

更經常在初次投與VEGF拮抗劑後每4至6週評估疾病活性。只有在眼睛之檢查顯示持續性或復發性視網膜新生血管性疾病(特別是ROP)之徵兆之情況下，才進行第二次、第三次或再一次投與VEGF拮抗劑。自基線(即，在已投與初始劑量的VEGF拮抗劑後)開始(例如，在第4週時開始)直至第12個月之時間內評估疾病活性參數(諸如活性血管生成、滲出及血管滲漏特徵)在解剖學終點上離開基線之隨時間變化。

假若視網膜新生血管生成消退，例如，假若追蹤問診時新形成的血管數相較基線時所觀察到新形成的血管數減少，則認為不需要進一步投與VEGF拮抗劑。假若視網膜新生血管生成復發、未觀察到新

血管形成消退、或認為其消退不足以防止進一步對視網膜造成損傷，則進行第二次、第三次或再一次投與VEGF拮抗劑。

組合治療

本發明化合物可併用一或多種其他治療法組合投與，尤其在患者對VEGF拮抗劑單方療法沒有反應之情況下。

其他治療法(例如LPT或冷凍治療)及VEGF拮抗劑之投與不應同時進行，因此其中一種治療法將於另一種治療法之前進行。該其他治療法之初次投與與VEGF拮抗劑之初次投與可以彼此間隔2至24週(例如，彼此間隔4、8或16週)。通常，VEGF拮抗劑治療係在其他治療之前投與。

於一些實例中，視需要投與其他治療法。例如，只有在一或多次(例如，兩次、三次或四次)投與VEGF拮抗劑後之眼睛檢查顯示出現持續性或復發性視網膜新生血管生成之徵兆之情況下，才可進行其他治療。如上所述，自基線(即，在已投與初始劑量的VEGF拮抗劑後)(例如，在第4週開始)直至第12個月之時間內評估疾病活性參數(諸如活性血管生成、滲出及血管滲漏特徵)在解剖學終點上離開基線之隨時間變化。

例如，假若疾病活性在初次投與VEGF拮抗劑後第4週、第6週、第12週、或第16週時持續或惡化，則可投與其他治療。假若新形成的血管數在評估時就已增加超過基線(即，在已投與初始劑量的VEGF拮抗劑後)，則會觀察到疾病活性之惡化。

於一些實例中，其他治療係在投與VEGF拮抗劑之前投與。例如，可在已發生視網膜剝離時先投與諸如冷凍視網膜固定術、鞏膜扣壓術或玻璃體切除術之其他治療以防止視力損失。VEGF拮抗劑治療係在其他治療之後投與以防止視網膜新生血管生成之復發或視網膜之剝離。

於本發明之一個態樣中，藉由本發明之VEGF拮抗劑之治療可併與作為其他治療之LPT組合使用。

LPT使用雷射光引起視網膜之可控損傷以獲得有益治療效果。小群雷射光可封閉滲漏血管，破壞異常血管，封閉視網膜裂縫，或破壞眼睛後部異常組織。眼科醫師可輕易地取得LPT技術及設備(Lock等人(2010) *Med J Malaysia* 65:88-94)。

泛視網膜LPT通常係藉由在整個周邊視網膜散射燒傷用於停止ROP嬰兒中之新生血管生成。50至500 μm 之雷射光點尺寸(光點直徑)為典型，施加持續50至200 ms，使用綠光-至-黃光波長，例如，使用氬氣(514.5 nm)雷射、氬黃光雷射(568.2 nm)、或可調諧染料雷射(可變波長)。於一些情況中，可使用紅光雷射，假若綠光或黃光雷射不可採行(例如，假若存在玻璃體出血)。

於本發明之第二態樣中，藉由本發明VEGF拮抗劑之治療可併與作為其他治療之冷凍治療組合使用。

冷凍治療係用於冷凍並疤痕化周邊視網膜藉此停止異常血管生長。於冷凍治療期間，將已暴露於冷凍劑(通常係液氮)之金屬探針置於鞏膜上。

通則

術語「包含」涵蓋「包括」及「由其組成」，例如，「包含」X之組合物可僅由X組成或可包括其他，例如，X+Y。

與數字數值 x 連用的術語「約」係視需要使用及意指(例如) $x \pm 10\%$ 。

【圖式簡單說明】

圖1：接受0.03至0.3 mg之單雙側玻璃體內蘭尼單抗劑量之嬰兒中蘭尼單抗最大血清濃度(C_{max})相對參照活體外 $\text{IC}_{50}=11 \text{ ng/ml}$ 之預測暴露量比。預測暴露量範圍代表模型假設之不確定性。

圖2：接受0.03至0.3 mg之單雙側玻璃體內蘭尼單抗劑量之嬰兒之血清(黑色)及玻璃體(灰色)中蘭尼單抗曲線下面積(AUC)相對接受0.5 mg之單一側玻璃體內蘭尼單抗劑量之成人血清中參照蘭尼單抗AUC之預測暴露量比。暴露量之預測範圍代表模型假設之不確定性。

圖3：接受0.03至0.3 mg之單雙側玻璃體內蘭尼單抗劑量之嬰兒血清(黑色)及玻璃體(灰色)中蘭尼單抗AUC相對接受0.625 mg之單雙側玻璃體內蘭尼單抗劑量之嬰兒血清中參照貝伐單抗AUC之預測暴露量比。暴露量之預測範圍代表模型假設之不確定性。

【實施方式】

實例1

用於預測嬰兒中經玻璃體內投與之蘭尼單抗之眼及全身暴露量之藥物動力學模型

為模型化嬰兒中蘭尼單抗及貝伐單抗之眼及全身暴露量，基於經公開之資料建立兩種關鍵關係：

- 1.可預測眼清除率及玻璃體濃度之兒童年齡及玻璃體房深度及玻璃體凝膠密度之間之關係；
- 2.可預測全身濃度之兒童年齡及體重、及全身處置之PK參數之間之關係(異速生長標度律)。

使用玻璃體之體積來計算蘭尼單抗及貝伐單抗之玻璃體濃度。其係經計算為高度等於玻璃體房深度(VCD)及直徑等於眼睛軸長度(AL)之部分球之體積。使用線性回歸模型及經公開之資料(Fledelius (1992)*Acta Ophthalmol Suppl* 204:10-15)，建立出生後10週時的早產嬰兒之VCD及AL與嬰兒出生體重間之關聯性。使用線性回歸模型及針對於成人之經公開之資料(Neelam等人(2006) *Vision Res* 46(13):2149-2156)，建立成人之VCD及AL與年齡間之關聯性。使用相等於藉由上文引述之公開案獲得的平均AL與VCD值之比之縱橫比計算眼睛之

AL。

使用多孔介質中擴散及對流之一維模型(Zhao & Nehorai (2006) *IEEE Trans Signal Process* 54(6):2213-2225 ; Dechadilok & Deen (2006) *Ind Eng Chem Res* 45(21):6953-6959)，計算人眼睛中蘭尼單抗及貝伐單抗之眼清除率。於該模型中，將眼睛表示為其對稱軸與眼睛前後軸重合之圓柱體。圓柱體之前側為緊鄰前房之玻璃樣膜，圓柱體之背側為視網膜。圓柱體之長度相等於VCD。除了VCD之外，該模型中之眼清除率係藉由玻璃體凝膠之密度來確定。使用經公開之資料(Tan等人(2011) *Invest Ophthalmol Vis Sci*，52(2):1111-1118)建立玻璃體密度及眼清除率之間之關係。年齡及玻璃體密度之間之關係係基於經公開之資訊(Oyster (1999) *The Human Eye*，Sinauer Associates Incorporated，第530至544頁)。該模型經進一步校正以匹配成人中建立的經玻璃體內投與之蘭尼單抗及貝伐單抗之眼動力學(蘭尼單抗之 Novartis 群體 PK 模型及 Zhu 等人(2008) *Ophthalmology* 115(10):1750-1755)。

使用針對各個別的抗體 VEGF 拮抗劑建立之群體 PK 模型(蘭尼單抗之 Novartis 群體 PK 模型及 Lu 等人(2008) *Cancer Chemother Pharmacol* 62(5):779-786)，來描述蘭尼單抗及貝伐單抗之全身處置。使用經公開之資料(U.S. Federal Drug Administration (2004) *Review and Evaluation of Toxicology Data: Bevacizumab(Avastin)*，BLA STN#125085；Bakri等人(2007) *Ophthalmology* 114(5):855-859)，來估計貝伐單抗之全身生物可利用性。體重及全身清除率之間之關係係使用標準異速生長標度原理(Anderson & Holford (2008) *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48(1):303-332)模型化。使用出生時體重分佈相關資料(U.S. Center for Disease Control (2010) <http://www.cdc.gov/nchs/VitalStats.htm>)及出生後生長曲線方程式(Riddle等人(2006) *J Perinatol*

26(6):354-358)計算早產嬰兒在玻璃體內注射時之年齡及體重之間之關係。利用已確立的年齡及體重分佈參數之間之關係(Portier等人(2007) *Risk Anal* 27(1):11-26)計算成人之體重。

針對典型患者進行模型模擬並提供平均暴露量預期值。典型早產嬰兒係經模型化為在第24.2週(矯正胎齡)大出生時具有929 g之體重。該模型進一步假設嬰兒在第34.5週(矯正胎齡)經玻璃體內注射蘭尼單抗或貝伐單抗以治療ROP，及基於典型生長曲線，嬰兒在注射時具有2092 g之體重。典型成人係經模型化為70歲。

基於預期可最大程度地影響預測暴露量之其等關鍵模型參數範圍來模擬暴露量。全身清除率及分佈體積與體重之間之異速生長標度關係指數在0.37至0.75(清除率)及0.41至1(體積)之間變化。藉由使得眼清除率相對成人值增加50%來捕獲幼兒未成熟眼鞏膜之潛在較大之通透性。經玻璃體內注射之貝伐單抗之全身生物可利用性在0.65及0.92之間(平均值0.77)變化。

實例2

用於治療罹患ROP之嬰兒之蘭尼單抗劑量之確定

使用實例1中描述之藥物動力學模型，將接受玻璃體內投與之蘭尼單抗之嬰兒中眼及全身暴露量預測值與接受0.5 mg蘭尼單抗玻璃體內注射之成人中暴露量作比較，此乃因成人在該劑量水平及投藥模型下之藥效及安全性特性為已知。

針對三種不同參數：(i)最大血清濃度(C_{max})，此提供急性毒性之量度，(ii)血清曲線下面積(AUC)，此提供與全身VEGF之連續抑制相關聯之潛在長時間毒性之量度，及(iii)玻璃體AUC，此提供與眼睛VEGF之連續抑制相關聯之療效量度，來計算蘭尼單抗之暴露量比。

嬰兒中暴露量預測值相對成人中暴露量之比值表示眼及全身毒性之可能性之量度及可用於確定兒童劑量之相對效益/風險比值。

就等於或小於1之全身暴露量比值而言之劑量被認為具有可接受安全性特性。血清濃度亦應低於在11至27 ng/ml範圍內之活體外蘭尼單抗IC₅₀。就接近1之玻璃體暴露量比值而言之劑量被認為具有可接受藥效特性。

嬰兒中最大血清濃度預測值(C_{max})在低於0.3 mg之劑量下與活體外蘭尼單抗IC₅₀相類似。然而，基於血清C_{max}對IC₅₀之暴露量比值，小於0.24 mg之劑量為較佳。0.06 mg之劑量甚至更佳，此乃因僅在此時候選C_{max}與IC₅₀之比為<1(參見圖1)。

所有模型化兒童族劑量之血清AUC之暴露量比大於1，而玻璃體AUC暴露量比值小於1(圖2)。在選擇用於投與嬰兒之特定劑量時，需要平衡相對參照成人玻璃體暴露量暴露不足(低療效)之可能性與高血清AUC(高風險)。然而，由於該模型中所考量的劑量在活體外蘭尼單抗IC₅₀上下波動，故認為高達0.3 mg之劑量具有總體可接受安全性特性，同時接近玻璃體中已證實在成人中有效之暴露量。此顯示所有該等劑量具有適宜之效益-風險特性。因此，為防在較低劑量下之療效不充分及不存在安全性信號，可在臨床研究情況中使用遞增至高於0.06 mg(即，高達0.3 mg)之劑量。

重要地，嬰兒中所有蘭尼單抗劑量之血清AUC遠小於用於治療BEAT-ROP研究中ROP之0.625 mg玻璃體內貝伐單抗之血清AUC(圖3)。此點指示全身VEGF抑制程度低於參照先前技術治療且同時達成相比擬的療效。

可使用本文所述蘭尼單抗之眼及全身暴露量數據預測值來確定針對嬰兒治療之除蘭尼單抗以外之VEGF拮抗劑之劑量調整。

實例3

確定罹患ROP之嬰兒中兩種不同玻璃體內蘭尼單抗劑量之效果之臨床研究

提出的研究將在16週的注射後研究期間研究：(i)蘭尼單抗是否在ROP中提供如基於貝伐單抗之BEAT-ROP研究中所報告之類似治療效果；(ii)蘭尼單抗之較低劑量在控制ROP中是否可達成類似結果及(iii)蘭尼單抗之兩種劑量在其對全身VEGF抑制之效果上是否相異。於該第一時段之後是5年非干預時間框，在該期間，將針對長期眼科及兒童族發育評估接受過治療的嬰兒兩次(第2及第5年時)(包括VEGF依賴性器官(例如心臟、肺、血管系統及腦)之標靶檢查)。

本研究將招募40位在第I區(1+、2+、3+/-期或AP-ROP)或第II中央區(3+期)中需要依照德國眼科學會(German ophthalmic society)針對ROP之當前指南之ROP嬰兒。治療標準必須獨立地由兩位具有篩選及治療ROP經驗之眼科醫師進行評估。僅招募兩位眼科醫師獨立地於ROP分級及治療上達成一致之嬰兒。嬰兒1:1隨機分組給兩個治療組中之一個組。

治療組1中的嬰兒在第0天接受0.06 mg蘭尼單抗之單次玻璃體內注射。治療組2中的嬰兒在第0天接受0.18 mg蘭尼單抗之單次玻璃體內注射。標準6 mg/ml溶液將用於投與個別劑量。

玻璃體內注射將係由對用於投與蘭尼單抗之針筒內容物單盲之眼科醫師進行。治療眼科醫師將獲得兩個滅菌針筒(每個針筒包含0.1至0.2 ml，無標號)-一個針筒用於左眼，一個針筒用於右眼。

兩個治療組中的嬰兒將在第1及第3天進行針對治療相關速發型局部併發症之徵兆(眼內炎、水晶體損傷、視網膜剝離、出血、介質渾濁、治療反應不足)之前節檢查及眼底鏡檢查及針對治療相關速發型全身併發症之徵兆之新生兒檢查。

在第7天及第2至16週每週地，兩個治療組中的嬰兒將進行前節檢查、眼底鏡檢查及ROP之分級及新生兒檢查。

主要療效終點為早產兒一或兩隻眼睛在54週矯正胎齡之前需要

再治療之視網膜病變之復發。再治療將係由根據德國視網膜學會 (German Retinal Society)(RG)、(德國眼科醫師聯邦協會 (Federal Association of German Ophthalmologists))(BVA)及德國眼科學會(DOG)當前推薦之貝伐單抗注射或雷射光凝固組成。

作為次要終點，將測量玻璃體內注射後頭16週期間周邊血液中 VEGF含量之改變。將藉由針對人 VEGF-A之ELISA基測試在注射前且接著在玻璃體內注射後第1週、第2週、第4週、第6週、第8週、第12週及第16週時測量VEGF一次。

自注射後第16週起直至2歲及5歲大之非干預研究期包括眼睛發育(視覺敏銳度、正位視狀態、睫狀肌麻痺視網膜鏡檢、裂隙燈檢查、IOP、眼底鏡檢查、OCT、眼底照相及mfERG)及兒童族發育(發育標誌、體重、身高、認知、運動及感覺發育)之評估。

實例4

比較替代蘭尼單抗劑量在早產兒視網膜病變(照護-ROP)中之安全性及療效

本研究設計為探索性研究以評估兩種不同劑量之抗-VEGF劑蘭尼單抗(0.12 mg相對0.20 mg)在治療罹患早產兒視網膜病變之嬰兒中之安全性及療效。

本研究招募40位診斷罹患第I區(1+、2+、3+/-期、AP-ROP)之雙側早產兒視網膜病變(ROP)或中央(=後段)第II區(3+期、AP-ROP)之ROP之嬰兒。第I區係定義為暫時測得的自視盤至窩之距離的兩倍，後段第II區係定義為暫時測得的自視盤至窩之距離的三倍。

嬰兒不包含於治療中，假若(i)存在致使嬰兒如藉由新生兒ICU專家及研究眼科醫師評估不符合抗-VEGF治療或重複抽血之兒童族病況；(ii)存在明顯損及視神經功能之先天性腦病灶；(iii)存在具有明顯增加的顱內壓之重度水腦症；(iv)嬰兒罹患具有部分或完全視網膜剝

離之晚期ROP(ROP 4及5期)；(v)存在僅與周邊視網膜(即，周邊第II區或第III區)相關的ROP；(vi)存在已知的對研究藥物或具有類似化學結構之藥物之過敏反應；(vii)存在關於玻璃體內注射之如在蘭尼單抗SmPC中所列的禁忌；(viii)存在抗-VEGF治療之全身用途；(ix) 在入選時、或在入選前30天或5個半衰期或更長時間內使用維他命及礦物質除外之其他研究性藥物。

嬰兒隨機分組給兩個治療組中之一組：

(1) 治療組1中的嬰兒在第0天接受0.12 mg(20 µl，6 mg/ml)蘭尼單抗之玻璃體內注射。於初始反應之後，可於注射後至少四週之後再施用如在第一注射中之相同劑量。可施用最多3次的定期再注射。

(2) 治療組2中的嬰兒在第0天接受0.20 mg(20 µl，10 mg/ml)蘭尼單抗之玻璃體內注射。於初始反應之後，可於注射後至少四週之後再施用如在第一注射中之相同劑量。可施用最多3次的再注射。

主要結果為治療療效。療效係藉由在第一注射後第24週前不需要救援治療之嬰兒人數來確定。研究劑量之再注射在對治療初始反應之後及在注射後至少4週之後施用的話不被視為救援治療。次要結果包括(i)附加病變(plus disease)之消退；(ii)視網膜前血管化脊之消退；(iii)周邊視網膜內未血管化脊之進展；(iv)AE及SAE之例數及類型；(v)體循環中之血管內皮生長因子(VEGF)含量改變；(vi)研究劑量之再注射之次數；(vii)進展至4或5期ROP之患者人數；(viii)周邊視網膜完全血管化達成在鋸狀緣之一個盤直徑中之患者人數。次要結果係在長達第一注射後24週之時間框中測得。此外，其他結果測量包括追蹤問診期間ROP後期復發例數；於核心研究之後進展至4或5期ROP之患者人數；於核心研究結束後周邊視網膜完全血管化達成在鋸狀緣之一個盤直徑中之患者人數；長期眼睛發育：視覺敏銳度(若可能的話)、正位視狀態、睫狀肌麻痺性視網膜鏡檢、折射率、IOP、眼底鏡檢查

(包括眼底照相)(在1年時及在5年時會進行眼科就診)；長期兒童族發育：貝利(Bayley)測試、體重、身高、認知、運動及感覺發育；在觀察核心研究結束及追蹤問診期結束期間各組AE或SAE之例數及類型。其他結果係在長達第一注射後5年之時間框中測量。

實例5

此為評估蘭尼單抗0.1 mg、蘭尼單抗0.2 mg及雷射治療對於治療早產兒視網膜病變(ROP)之療效及安全性之開放標示、隨機、平行組別優異研究。

本研究之目的係證實蘭尼單抗具有如藉由各治療組中在第一治療後24週期間不存在活性ROP及不利結構性結果之患者比例評估較照護標準雷射治療優異的療效。

主要目標係測試0.2 mg蘭尼單抗劑量相對雷射治療之優異性。關鍵的次要目標係測試0.1 mg蘭尼單抗劑量相對雷射之優異性及測試0.2 mg蘭尼單抗劑量相對0.1 mg蘭尼單抗劑量之優異性。亦會評估治療之眼及全身安全性。

本研究包括三個組，各組有80位患者。該等患者罹患需要治療之雙側ROP之早產男女新生兒。

組別1：於基線下單次玻璃體內注射0.1 mg蘭尼單抗(10 mg/ml)至每隻眼睛。

組別2：於基線下單次玻璃體內注射0.2 mg蘭尼單抗(10 mg/ml)至每隻眼睛。

組別3：對照組。於基線下對每隻眼睛進行雷射光凝固治療。

次要終點為開始研究治療後第24週時患者之比例，該等患者：需要救援治療；不具有活性ROP；不具有不利的結構性結果；或需要1、2或3次蘭尼單抗再治療。

於24週時評估眼及全身不利事件之發病率。於24週時評估疾病

復發率。測得各治療組中至ROP之第一次復發的時間長達24週。

假若患者對蘭尼單抗治療無反應，則使用雷射光凝固作為救援治療。

實例6

本研究之目的係報告經抗-VEGF治療之嬰兒在朱爾斯斯坦眼科研究所 (Jules Stein Eye Institute)/ 加州洛杉磯大學 (University of California, Los Angeles)(UCLA)下之管理(Wong, Ryan K.; Tsui, Irena, *ARVO* 2014)。

方法

實施針對基於早產兒視網膜病變在新生兒加護病房連續篩選之嬰兒於羅納德雷根 UCLA 醫療中心 (Ronald Regan UCLA Medical Center)下自2012年1月至2013年12月之回顧性圖表總結。鑑別出罹患1型閾值前疾病或惡化疾病並經抗-VEGF療法治療的嬰兒。包括經過公開時至少6個月的追蹤問診之所有嬰兒。

結果

本研究包括六隻眼睛(4位出生嬰兒中)。平均出生體重為605公克(範圍：500至690公克)，平均妊娠年齡為23.4週(範圍：23.0至24.3週)，及於抗-VEGF注射(4隻眼睛注射蘭尼單抗(0.25 mg)及2隻眼睛注射貝伐單抗(0.625 mg))時的平均年齡為34.2週(範圍：31.6至36.3週)。所有眼睛具有2或3期早產兒視網膜病變(ROP)(後段第2區)與附加病變。所有眼睛顯示附加病變之初始解析度及ROP於治療後消退。所有6隻眼睛需要在平均年齡44.4週(範圍：42.9至50.4週)進行其他雷射治療。就其他雷射而言之指示為於抗-VEGF治療後平均6.1週時3隻眼睛(50%)中ROP之再活化，及於抗-VEGF治療後平均12.9週時3隻眼睛(50%)中之持續性1期第3區ROP。

結論

於ROP之抗-VEGF治療後之嬰兒可能通常需要針對於疾病在3個月期間之再活化或持續性之補充雷射光凝固。

應理解本發明係僅以舉例方式加以描述及可進行修改同時仍屬於本發明之範疇及精神。

【符號說明】

無

[序列表]

<110> 瑞士商諾華公司

<120> VEGF 拮抗劑用於治療早產兒視網膜病變之用途

<130> PAT055547-PCT

<150> US 61/845073

<151> 2013-07-11

<160> 3

<170> PatentIn 第 3.5 版

<210> 1

<211> 431

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 阿柏西普

<400> 1

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
180 185 190

Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr
195 200 205

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
210 215 220

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
225 230 235 240

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
245 250 255

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
260 265 270

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
275 280 285

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
290 295 300

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
305 310 315 320

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
325 330 335

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

340

345

350

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
355 360 365

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
370 375 380

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
385 390 395 400

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
405 410 415

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
420 425 430

<210> 2
<211> 552
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 康柏西普

<400> 2

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Pro Phe Val Glu
20 25 30

Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu
50 55 60

Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile
65 70 75 80

Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu
85 90 95

Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys
100 105 110

Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val
115 120 125

Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val
130 135 140

Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn
145 150 155 160

Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg
165 170 175

Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys
195 200 205

Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg
210 215 220

Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu
225 230 235 240

Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Leu Pro Ala Lys Tyr Leu
245 250 255

Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu
260 265 270

Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu
275 280 285

Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro
290 295 300

Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val



305	310	315	320
Pro Pro Gly Pro Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala	325	330	335
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro	340	345	350
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val	355	360	365
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val	370	375	380
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln	385	390	395
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln	405	410	415
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala	420	425	430
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro	435	440	445
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr	450	455	460
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser	465	470	475
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr	485	490	495
Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr	500	505	510
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe	515	520	525

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
530 535 540

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
545 550

<210> 3
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> DARPin MP0112

<400> 3

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly
35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn
50 55 60

Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile
65 70 75 80

Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val
85 90 95

Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp
100 105 110

Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
115 120 125



申請專利範圍

1. 一種VEGF拮抗劑於製造用於治療罹患視網膜新生血管性疾病之嬰兒的藥物上之用途，其中該藥物係投與該嬰兒的眼睛且其中該VEGF拮抗劑不會進入嬰兒的體循環或係可快速自嬰兒的體循環清除。
2. 如請求項1之用途，其中該VEGF拮抗劑為蘭尼單抗(ranibizumab)。
3. 如請求項1之用途，其中該VEGF拮抗劑為非抗體VEGF拮抗劑。
4. 如請求項3之用途，其中該非抗體VEGF拮抗劑係選自重組人類可溶性VEGF受體融合蛋白及包含與VEGF-A結合之錨蛋白重複域之重組結合蛋白。
5. 如請求項3之用途，其中該非抗體VEGF拮抗劑為小分子化合物。
6. 如請求項1至5中任一項之用途，其中該視網膜新生血管性疾病係繼發於早產兒視網膜病變(ROP)。
7. 如請求項1至6中任一項之用途，其中該VEGF拮抗劑係以小於通常投與接受視網膜新生血管性疾病治療之成人之劑量之50%的劑量投與。
8. 如請求項7之用途，其中該劑量係小於通常投與接受視網膜新生血管性疾病治療之成人之劑量之30%。
9. 如請求項1至8中任一項之用途，其中該VEGF拮抗劑係以小於通常投與接受視網膜新生血管性疾病治療之成人之體積之50%的體積投與。
10. 如請求項9之用途，其中該體積係小於通常投與接受視網膜新生血管性疾病治療成人之體積之30%。

11. 如請求項2之用途，其中該投與嬰兒之蘭尼單抗劑量為0.05至0.25 mg，較佳係0.1至0.2 mg。
12. 如請求項11之用途，其中該投與嬰兒之蘭尼單抗劑量為在10 μ l中之0.06 mg、在7.5 μ l中之0.075 mg、在10 μ l中之0.1 mg、在20 μ l中之0.12 mg、在15 μ l中之0.15 mg、在30 μ l中之0.18 mg、在20 μ l中之0.20 mg、在25 μ l中之0.25 mg、或在40 μ l中之0.24 mg。
13. 如前述請求項中任一項之用途，其中，投與該VEGF拮抗劑之第一劑量，且其中該VEGF拮抗劑之第二劑量係視需要投與，但係在該第一注射後至少7天，更佳4週時投與。
14. 如請求項13之用途，其中該第一劑量及該第二劑量之間相隔至少16週。
15. 如請求項13之用途，其中該第二劑量係在投與該第一劑量後未觀察到視網膜新生血管生成之消退、或在接診醫師認為視網膜新生血管生成之消退不足以防止對嬰兒所治療眼睛中的視網膜造成損傷時投與。
16. 如請求項13之用途，其中該第二劑量係在已於投與該第一劑量後消退之後又復發視網膜新生血管生成之情況下投與。
17. 如前述請求項中任一項之用途，其中該藥物係以與雷射光凝固治療(LPT)或冷凍治療組合之方式投與。
18. 如請求項17之用途，其中LPT或冷凍治療之初次投與及VEGF拮抗劑之初次投與係彼此間隔2至24週內。
19. 如請求項17或18之用途，其中該VEGF拮抗劑係在LPT或冷凍治療之前開始投與。
20. 如請求項19之用途，其中LPT或冷凍治療係僅在檢測到所治療眼睛顯示持續性或復發性視網膜新生血管生成之徵兆之情況下進行。

圖式

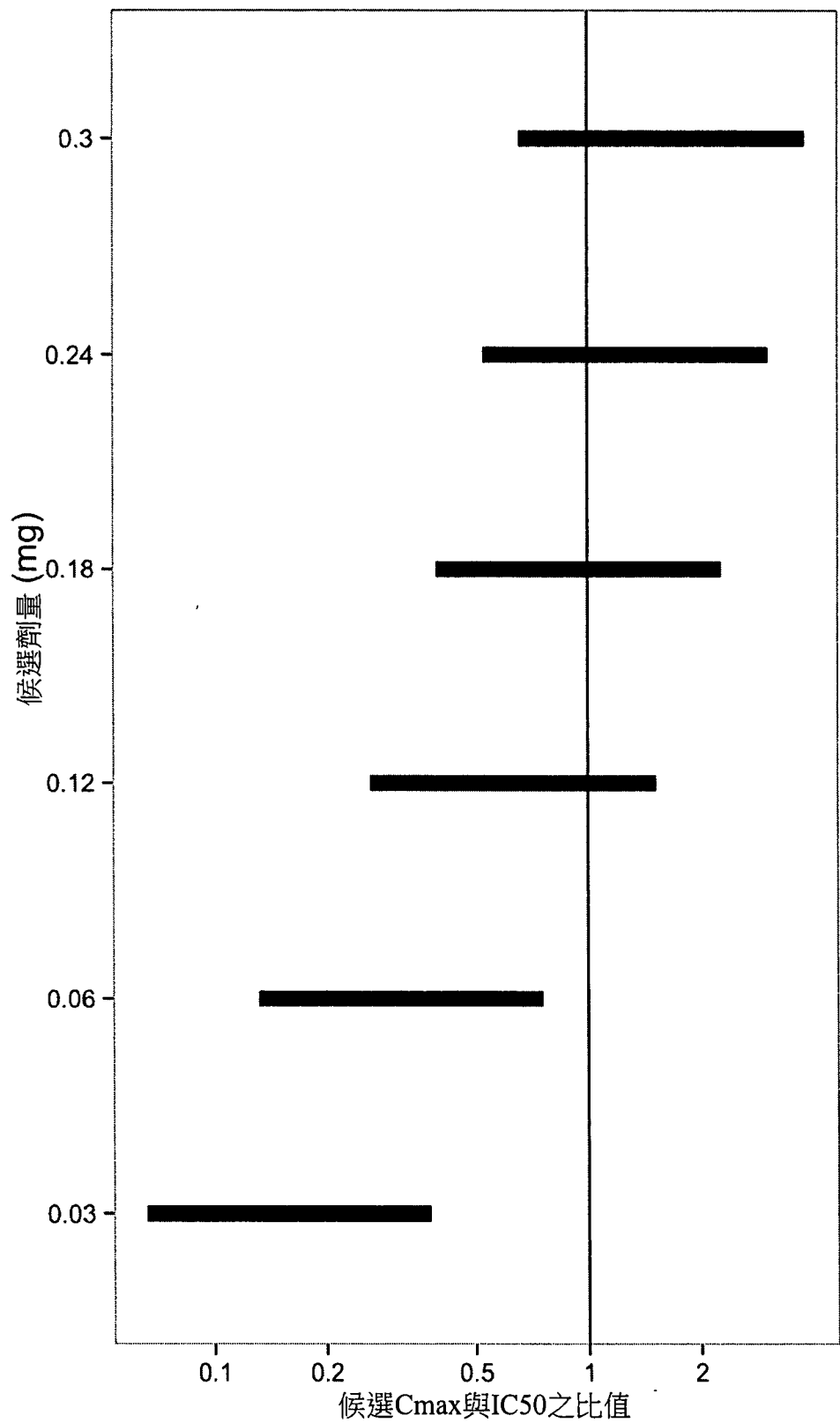


圖 1

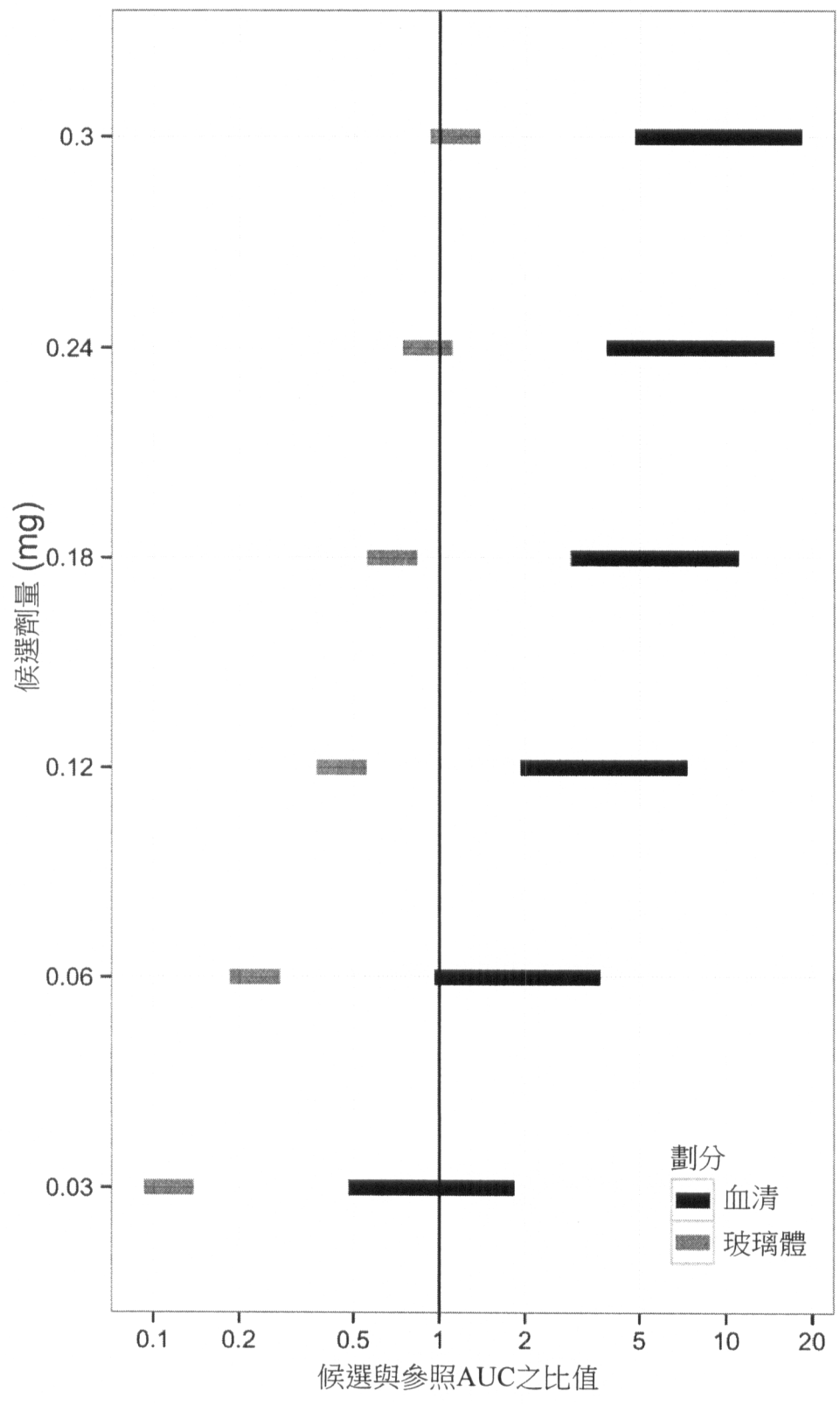


圖 2

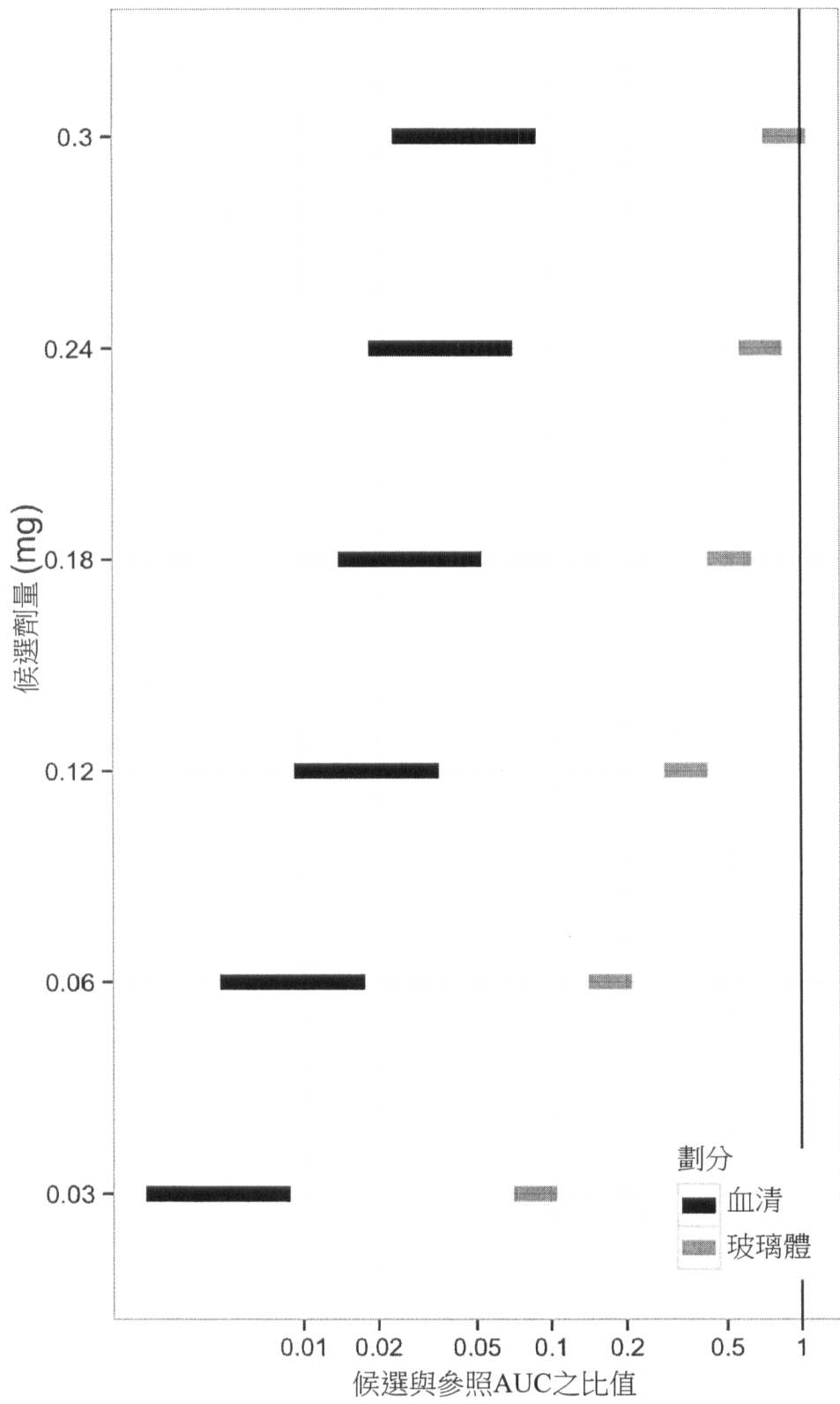


圖 3