

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508127
(P2025-508127A)

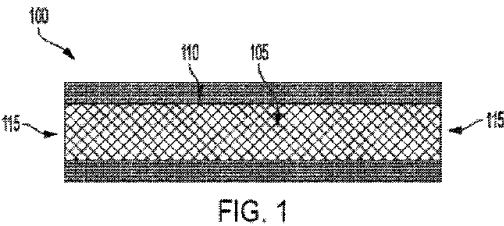
(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全72頁)		

(21)出願番号	特願2024-553781(P2024-553781)	(71)出願人	522129856
(86)(22)出願日	令和5年3月10日(2023.3.10)		アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年11月8日(2024.11.8)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, プレザント ストリート 480, スイート エー-210
(86)国際出願番号	PCT/US2023/064139	(74)代理人	100107456
(87)国際公開番号	WO2023/173088		弁理士 池田 成人
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)	(74)代理人	100162352
(31)優先権主張番号	63/318,822		弁理士 酒巻 順一郎
(32)優先日	令和4年3月11日(2022.3.11)	(74)代理人	100123995
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 野田 雅一
(31)優先権主張番号	63/390,036	(72)発明者	サイム, サイド
(32)優先日	令和4年7月18日(2022.7.18)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ州,
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		最終頁に続く
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		最終頁に続く
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 眼薬物送達インサートを投与することによる加齢黄斑変性症の予防方法

(57)【要約】
本発明は、ヒト対象の眼内においてAMDを予防、安定化、またはその進行を鈍化させる方法に関し、本方法は眼に眼薬物送達インサートを投与することを含む。
【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象の眼内におけるウェット型AMDの予防方法であって、前記眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートが、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約60 μg /日のボロラニブを放出し、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、前記方法。

【請求項 2】

ヒト対象の眼内における脈絡膜血管新生の予防方法であって、前記眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートが、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約60 μg /日のボロラニブを放出し、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、前記方法。

10

【請求項 3】

ヒト対象の眼内における分類3のAMDから分類4のAMDへの転換の予防方法であって、前記眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートが、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約60 μg /日のボロラニブを放出し、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、前記眼がベースライン時に分類3のAMDを有する、前記方法。

【請求項 4】

ヒト対象の眼内におけるAMDの進行の鈍化方法であって、前記眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートが、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約60 μg /日のボロラニブを放出し、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、前記眼がベースライン時に分類2、分類3または分類4のAMDを有する、前記方法。

20

【請求項 5】

前記対象が、ベースライン時に前記対象の他方の眼に片側性ウェット型AMDを有する、請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

ベースライン時に、前記眼が分類1であるか、または分類2のAMDを有する、請求項1または2に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記対象が、ベースライン時に前記対象の他方の眼に分類3のAMDを有する、請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記対象が、ベースライン時に両眼に分類3のAMDを有する、請求項1～4に記載の方法。

【請求項 9】

ベースライン時に、前記眼が分類3のAMDを有し、前記対象の他方の眼が分類4のAMDを有する、請求項1～4に記載の方法。

40

【請求項 10】

ベースライン時に、前記眼が分類2のAMDを有し、前記対象の他方の眼が分類4のAMDを有する、請求項1、2または4に記載の方法。

【請求項 11】

ベースライン時に、前記眼が分類1であり、前記対象の他方の眼が分類4のAMDを有する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 12】

少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約40 μg /日のボロラニブを放出し、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、ボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートが、前記対象の両眼に投与される、請求項5及び7～

50

1 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3】

前記インサートが投与される日から 1 8 0 日間、前記眼の B C V A においてベースラインからの変化はない、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4】

前記インサートが投与される日から 1 8 0 日間、前記眼の B C V A におけるベースラインからの変化が、5 文字以下の E T D R S 文字の喪失である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 5】

前記インサートが投与される日から 1 8 0 日間、前記眼の C S T が 7 5 μ m を超えて増加しない、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 1 6】

前記眼の C S T が、ベースラインを超えて増加しない、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記インサートが投与される日から 1 8 0 日間、前記眼内に検出可能な脈絡膜血管新生が存在しない、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 8】

前記インサートが投与される日から少なくとも 1 8 0 日間、前記眼が、ベースライン時の前記眼よりも高い A M D 分類に進行しない、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 9】

前記インサートが投与される日から少なくとも 1 8 0 日間、前記対象の I V I 質問票複合スコアが、ベースラインから有意に増加しない、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 2 0】

前記インサートが、前記ボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩、及びマトリックスポリマーを含む固体マトリックスコアを含む、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 1】

前記マトリックスポリマーがポリビニルアルコール (P V A) である、請求項 2 0 に記載の方法。

30

【請求項 2 2】

前記インサート内の前記マトリックスポリマーの量が、約 1 w / w % ～ 約 1 5 w / w % である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記インサート内の前記ボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩の量が、約 6 0 w / w % ～ 約 9 8 w / w % である、請求項 1 ～ 5 または 2 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 4】

前記インサート内の前記ボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩の量が、約 8 5 w / w % ～ 約 9 9 w / w % である、請求項 1 ～ 5 または 2 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 5】

前記インサートが、4 4 0 日以内に少なくとも 9 0 % の侵食を可能にする、請求項 1 ～ 4 または 2 1 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 2 6】

前記インサートが、約 2 0 0 μ g ～ 約 2 0 0 0 μ g のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 7】

前記インサートが、少なくとも 1 2 0 日間で約 0 . 5 μ g / 日 ～ 約 3 0 μ g / 日のボロラニブを放出する、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 8】

前記インサートが、2 0 ～ 2 7 ゲージ針またはカニューレを介した硝子体内注射によっ

50

て投与される、請求項 1～4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 29】

前記インサートが、約 1 mm～約 10 mm の長さを有する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記インサートが、前記コアを実質的に取り囲むコーティングをさらに含む、請求項 1～29 のいずれかに記載の方法。

【請求項 31】

前記インサートが、送達ポートをさらに含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記コーティングが PVA を含む、請求項 30 に記載の方法。

10

【請求項 33】

前記マトリックスポリマーが PVA であり、前記コーティングが、前記マトリックスポリマーとは異なるグレードの PVA を含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記コーティングが、PVA を含む少なくとも 2 つの被膜を含み、前記被膜のうち少なくとも 1 つが、少なくとも 1 つの他の被膜とは異なるグレードの PVA を含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記コーティングが、PVA を含む 2 つ以上の被膜を含み、前記マトリックスポリマーが PVA であり、少なくとも 1 つの被膜における前記 PVA の DH が、前記マトリックスポリマー PVA の DH とは異なる、請求項 32 に記載の方法。

20

【請求項 36】

前記マトリックスポリマーが PVA であり、前記コーティング中の前記 PVA の MW が、前記マトリックスポリマーの MW とは異なる、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 37】

1～6 つのインサートが挿入される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 38】

前記インサートの全てにおけるボロラニブの総量が、約 600 μ g～約 6000 μ g である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 1 つ以上の眼薬物送達インサートが、少なくとも 30 日間で約 1 μ g/日～約 50 μ g/日のボロラニブの総 1 日平均用量を送達する、請求項 38 に記載の方法。

30

【請求項 40】

前記インサートが、約 60℃～約 120℃で約 200 分～約 1440 分硬化された、請求項 1～4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 41】

前記インサートが、PVA を水溶液中に溶解して PVA 溶液を形成し、前記 PVA 溶液をボロラニブまたはその薬学的に許容される塩と混合してマトリックス混合物を形成し、前記混合物を分注チップによって押し出して細長い形状のマトリックスを形成し、前記細長い形状のマトリックスを約 80℃～約 160℃の温度で約 15 分～約 4 時間硬化させ、前記細長い形状のマトリックスを分割することによって作製される、請求項 1～4 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 42】

ヒト対象の眼内におけるウェット型 AMD の予防方法であって、前記眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートの 30 日間にわたる平均薬物放出速度が、約 0.1 μ g/日～約 40 μ g/日のボロラニブであり、前記インサートが 95 日以内に少なくとも 20% の侵食を可能にする、前記方法。

【請求項 43】

ヒト対象の眼内における脈絡膜血管新生の予防方法であって、前記眼にボロラニブ、ま

50

たはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $40\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、前記方法。

【請求項44】

ヒト対象の眼内における分類3のAMDから分類4のAMDへの転換の予防方法であって、前記眼にポロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $40\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、前記眼がベースライン時に分類3のAMDを有する、前記方法。

10

【請求項45】

ヒト対象の眼内におけるAMDの進行の鈍化方法であって、前記眼にポロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度が、約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $40\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブであり、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、前記眼がベースライン時に分類2、分類3または分類4のAMDを有する、前記方法。

【請求項46】

前記対象が、ベースライン時に前記対象の他方の眼に片側性ウェット型AMDを有する、請求項42～45のいずれかに記載の方法。

20

【請求項47】

ヒト対象の眼内における網膜細胞の損傷または喪失による視力の喪失の予防方法であって、前記眼にポロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートが、少なくとも90日間で約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブを放出し、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、前記方法。

【請求項48】

前記眼薬物送達インサートの前記投与が、前記眼内において網膜の菲薄化を減少させる、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

前記眼薬物送達インサートの前記投与が、前記眼内において光受容体の変性から保護する、請求項47に記載の方法。

30

【請求項50】

ヒト対象の眼内における眼組織に対する神経保護の提供方法であって、前記眼にポロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートが、少なくとも90日間で約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブを放出し、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、前記方法。

【請求項51】

前記眼組織が、前記薬物送達インサートが投与される前記眼の網膜である、請求項50に記載の方法。

40

【請求項52】

眼疾患の治療または予防方法であって、前記眼にポロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、前記インサートが、少なくとも90日間で約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60\mu\text{g}/\text{日}$ のポロラニブを放出し、前記インサートが95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、前記眼疾患が網膜ニューロンの損傷を特徴とする、前記方法。

【請求項53】

前記網膜ニューロンの損傷が、光受容体に影響を及ぼす、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

50

前記眼疾患が、地図状萎縮、緑内障、または網膜剥離である、請求項 5 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

【0002】

加齢黄斑変性症（「AMD」）は、世界規模の失明の主な原因である。AMDは、網膜中央の特殊な領域である黄斑の変性変化及び／または血管新生変化に起因する中心視野の進行性喪失を引き起こす。概して、黄斑変性症は、遅発性または突発性の視力喪失をもたらし得る。AMDは、世界中でほぼ2億人が罹患していると推定され、後期AMDにはほぼ1100万人が罹患している。

10

【0003】

AMDには、ドライ型AMD及びウェット型AMDの2つの形態が存在する。通常、AMDはドライ型AMDとして始まり、ドルーゼンと呼ばれる黄色斑様沈着物が黄斑内において、網膜色素上皮とその下にある脈絡膜との間に形成されることを特徴とする。ドライ型AMDは、ウェット型AMDに進行する場合がある。

【0004】

ドライ型黄斑変性症は、ウェット型AMDよりも一般的であり、AMD患者の約90%がドライ型AMDと診断されている。ドライ型形態のAMDは、黄斑組織の老化及び菲薄化、黄斑内における色素の沈着、または2つのプロセスの組合せに起因する可能性がある。

20

【0005】

ウェット型形態の疾患は通常、より重篤な視力喪失につながる。ウェット型AMDは、脈絡膜における新規血管の形成（脈絡膜血管新生）、黄斑萎縮（地図状萎縮）及び視力喪失を特徴とする。ウェット型AMDでは、新規血管が網膜の真下で成長し、血液及び体液が漏れる。この漏出によって網膜細胞が死滅し、中心視野に盲点が生じる。

【0006】

人は片眼にAMDを有する場合があるか、または両眼にAMDを有する場合もあるが、それは各眼で異なる段階のAMDである可能性がある。ウェット型AMDは通常、片眼で最初に発症し、これは片側性ウェット型AMDと称される。片眼にウェット型AMDを有する患者は、その僚眼に脈絡膜血管新生を発症する有意なリスクを有する。抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法で治療された片側性ウェット型AMDを有する患者を含むレトロスペクティブ試験では、治療開始後から少なくとも3年間のフォローアップが行われ、これらの患者の38%で、第1眼におけるウェット型AMDの発症後、3年以内に僚眼の転化が生じたことが見出された。

30

【0007】

ウェット型AMDにはいくつかの治療法が存在するが、既存の治療は不便であるか、または重大な有害作用を有し、それらではウェット型AMDが治癒されない。さらに、現時点ではウェット型AMDを予防する薬物は存在しない。

40

【発明の概要】

【0008】

本発明の様々な実施形態により、かつ広範囲にわたる実験後、本発明者らは、医薬品有効成分（API）及び生体侵食性ポリマーを含む新規の生体侵食性薬物送達インサート、ならびに本インサートを使用する方法を発明した。本インサートは、有効量のAPIを眼に局所送達するのに特に有用である。加えて、インサートはAPIの持続放出を提供する。いくつかの態様では、インサートは、眼内のインサートの完全な侵食に必要な期間とほぼ同期された期間でAPIの持続放出を提供する。

【0009】

これらのインサートは、眼内に、例えば、硝子体内に、脈絡膜上に、前房内に、または

50

結膜下に投与されてよい。例えば、インサートは、硝子体内注射用の針またはカニューレを介して配置されてよい。したがって、いくつかの態様では、本発明は、毒性または他の望ましくない副作用のリスクを減少させるために低い全身濃度のAPIを送達しながら、効果的な眼内濃度のAPIを送達し得る薬物送達インサートに関する。

【0010】

したがって、いくつかの態様では、本発明は、APIまたはその薬学的に許容される塩の局所（例えば、眼内）投与による、本明細書に記載される眼疾患を治療または予防するためのインサートの使用に関する。

【0011】

いくつかの実施形態では、本発明は、ヒト対象の眼内においてウェット型AMDを予防する方法を提供し、本方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートは、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約60 μg /日のボロラニブを放出し、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

10

【0012】

他の態様では、本発明は、ヒト対象の眼内において脈絡膜血管新生を予防する方法を提供し、本方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートは、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約60 μg /日のボロラニブを放出し、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

20

【0013】

さらに他の実施形態では、本発明は、ヒト対象の眼内において分類3のAMDから分類4のAMDへの転換を予防する方法を提供し、本方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートは、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約60 μg /日のボロラニブを放出し、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼はベースライン時に分類3のAMDを有する。

【0014】

他の態様では、本発明は、ヒト対象の眼内においてAMDの進行を鈍化させる方法を提供し、本方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートは、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約60 μg /日のボロラニブを放出し、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼はベースライン時に分類2、分類3または分類4のAMDを有する。

30

【0015】

いくつかの態様では、ヒト対象の眼内においてウェット型AMDを予防する方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度は、約0.1 μg /日～約40 μg /日のボロラニブであり、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

【0016】

他の態様では、ヒト対象の眼内において脈絡膜血管新生を予防する方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度は、約0.1 μg /日～約40 μg /日のボロラニブであり、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

40

【0017】

他の実施形態では、ヒト対象の眼内において分類3のAMDから分類4のAMDへの転換を予防する方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度は、約0.1 μg /日～約40 μg /日のボロラニブであり、インサートは95日以内に少

50

なくとも20%の侵食を可能にし、眼はベースライン時に分類3のAMDを有する。

【0018】

いくつかの実施形態では、ヒト対象の眼内においてAMDの進行を鈍化させる方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートの30日間にわたる平均薬物放出速度は、約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $40\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブであり、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼はベースライン時に分類2、分類3または分類4のAMDを有する。

【0019】

これらの方法のある特定の態様では、対象は、ベースライン時に対象の他方の眼に片側性ウェット型AMDを有する。

【0020】

本方法の他の態様では、ベースライン時に、眼は分類1であるか、または分類2のAMDを有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベースライン時に対象の他方の眼に分類3のAMDを有する。他の実施形態では、対象は、ベースライン時に両眼に分類3のAMDを有する。さらに他の実施形態では、ベースライン時に、眼は分類3のAMDを有し、対象の他方の眼は分類4のAMDを有する。本方法のいくつかの態様では、ベースライン時に、眼は分類2のAMDを有し、対象の他方の眼は分類4のAMDを有する。他の態様では、ベースライン時に、眼は分類1であり、対象の他方の眼は分類4のAMDを有する。

【0021】

本方法のいくつかの実施形態では、少なくとも90日間で約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $40\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブを放出し、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、ボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートは、対象の両眼に投与される。

【0022】

加えて、本発明は、ヒト対象の眼内において眼組織に神経保護を提供する方法を含み、本方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートは、少なくとも90日間で約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブを放出し、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

【0023】

本発明はまた、ヒト対象の眼内において、網膜ニューロンなどの網膜細胞の損傷または喪失による視力の喪失を予防する方法も提供し、本方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートは、少なくとも90日間で約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブを放出し、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。本発明は、ヒト対象の眼内において、網膜ニューロンなどの網膜細胞の損傷または喪失による視力喪失の発生を減少させる方法をさらに提供し、本方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートは、少なくとも90日間で約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブを放出し、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。これらの方法のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの投与は、眼内において網膜の菲薄化を減少させる。他の実施形態では、眼科用薬物送達インサートの投与により、眼の光受容体変性が保護される。網膜細胞は、光受容体、双極細胞、神経節細胞、水平細胞、またはアマクリン細胞であってよい。

【0024】

いくつかの実施形態では、本発明は、眼疾患の治療または予防方法を提供し、本方法は、眼にボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを投与することを含み、インサートは、少なくとも90日間で約 $0.1\mu\text{g}/\text{日}$ ～約 $60\mu\text{g}/\text{日}$ のボロラニブを放出し、インサートは95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、眼疾患は網膜ニューロンの損傷を特徴とする。本方法のいくつかの態様では、網膜ニュー

10

20

30

40

50

ーロンの損傷は、光受容体に影響を及ぼす。本方法の他の態様では、眼疾患は、地図状萎縮、wAMD、緑内障、糖尿病性黄斑浮腫、または網膜剥離である。

【0025】

本方法のいくつかの実施形態では、インサートが投与される日から180日間、眼のBCVAにおいてベースラインからの変化はない。他の実施形態では、インサートが投与される日から180日間、眼のBCVAにおけるベースラインからの変化は、5文字以下のETDRS文字の喪失である。さらに他の実施形態では、インサートが投与される日から180日間、眼のCSTは75 μm を超えて増加しない。

【0026】

他の実施形態では、眼のCSTは、ベースラインを超えて増加しない。

10

【0027】

本方法のある特定の態様では、インサートが投与される日から180日間、眼内に検出可能な脈絡膜血管新生は存在しない。

【0028】

他の態様では、インサートが投与される日から少なくとも180日間、眼は、ベースライン時の眼よりも高いAMD分類に進行しない。

【0029】

本方法のいくつかの態様では、インサートが投与される日から少なくとも180日間、対象のIVI質問票複合スコアは、ベースラインから有意に増加しない。

【0030】

本発明の方法に使用されてよいインサートの追加の実施形態は、本明細書に記載されている。したがって、上に記載される方法は、上に記載される特性、例えば、薬物放出速度及びインサート侵食速度などのみを有するインサートの投与に限定されない。

20

【0031】

例えば、いくつかの実施形態では、インサートは、ボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩、及びマトリックスポリマーを含む固体マトリックスコアを含む。いくつかの態様では、マトリックスポリマーは、ポリビニルアルコール(PVA)である。いくつかの実施形態では、インサート内のマトリックスポリマーの量は、約1w/w%～約15w/w%である。

【0032】

いくつかの実施形態では、インサート内のボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩の量は、約60w/w%～約98w/w%である。他の実施形態では、インサート内のボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩の量は、約85w/w%～約99w/w%である。

30

【0033】

さらに他の実施形態では、インサートは、440日以内に少なくとも90%の侵食を可能にする。

【0034】

いくつかの実施形態では、インサートは、約200 μg ～約2000 μg のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

40

【0035】

さらに他の実施形態では、インサートは、少なくとも120日間で約0.5 μg /日～約30 μg /日のボロラニブを放出する。

【0036】

本方法のいくつかの態様では、インサートは、20～27ゲージ針またはカニューレを介した硝子体内注射によって投与される。

【0037】

いくつかの態様では、インサートは、約1mm～約10mmの長さを有する。

【0038】

いくつかの実施形態では、インサートは、コアを実質的に取り囲むコーティングをさら

50

に含む。さらに他の実施形態では、コーティングはPVAを含む。他の実施形態では、インサートは、送達ポートをさらに含む。

【0039】

いくつかの態様では、インサートマトリックスポリマーはPVAであり、コーティングは、マトリックスポリマーとは異なるグレードのPVAを含む。

【0040】

さらに他の実施形態では、コーティングは、PVAを含む少なくとも2つの被膜を含み、被膜のうち少なくとも1つが、少なくとも1つの他の被膜とは異なるグレードのPVAを含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、コーティングは、PVAを含む2つ以上の被膜を含み、マトリックスポリマーはPVAであり、少なくとも1つの被膜におけるPVAのDHは、マトリックスポリマーPVAのDHとは異なる。

【0042】

さらに他の実施形態では、マトリックスポリマーはPVAであり、コーティング中のPVAのMWは、マトリックスポリマーのMWとは異なる。

【0043】

本方法のいくつかの態様では、1～6つのインサートが挿入される。ある特定の態様では、インサートの全てにおけるポロラニブの総量は、約600 μ g～約6000 μ gである。

【0044】

いくつかの実施形態では、1つ以上の眼薬物送達インサートは、少なくとも30日間で約1 μ g/日～約50 μ g/日のポロラニブの総1日平均用量を送達する。

本方法のいくつかの態様では、インサートは、約60 $^{\circ}$ C～約120 $^{\circ}$ Cで約200分～約1440分硬化される。さらに他の態様では、インサートは、PVAを水溶液中に溶解してPVA溶液を形成し、PVA溶液をポロラニブまたはその薬学的に許容される塩と混合してマトリックス混合物を形成し、混合物を分注チップによって押し出して細長い形状のマトリックスを形成し、細長い形状のマトリックスを約80 $^{\circ}$ C～約160 $^{\circ}$ Cの温度で約15分～約4時間硬化させ、細長い形状のマトリックスを分割することによって作製される。

【0045】

本方法のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、マトリックスポリマー及びポロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含み、インサート内のポロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量は、約10w/w%～約98w/w%であり、インサートの薬物放出速度は、少なくとも14日間で約0.01 μ g/日～約100 μ g/日であり、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。別の実施形態では、インサート内のポロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量は、約60w/w%～約98w/w%である。

【0046】

他の実施形態では、インサートは、コアを実質的に取り囲むコーティングをさらに含む。いくつかの実施形態では、コーティング量は、インサートの約5w/w%～約20w/w%である。追加の実施形態では、インサートは、送達ポートをさらに含む。

【0047】

本方法のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、API及び少なくとも2つの異なるグレードのPVAを含む固体マトリックスコアからなり、インサートの薬物放出速度は、少なくとも30日間で約0.0001 μ g/日～約200 μ g/日であり、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、インサートは、20～27ゲージ針またはカニューレを介して適合するようにサイズ変更して成形される。いくつかの実施形態では、2つの異なるグレードのPVAは、MW78,000の88%加水分解物とMW78,000の98%加水分解物との混合物、MW78,000の88%加水

10

20

30

40

50

分解物とMW78,000の99+%加水分解物との混合物、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の98%加水分解物との混合物、MW6,000の80%加水分解物とMW78,000の99+%加水分解物との混合物、MW78,000の88%加水分解物とMW125,000の88%加水分解物との混合物、及びMW6,000の80%加水分解物とMW125,000の88%加水分解物との混合物を含む一覧から選択される混合物である。

【0048】

本方法の他の実施形態では、眼薬物送達インサートは、(a)PVA及びAPIを含む固体マトリックスコア、ならびに(b)コアを実質的に取り囲むPVAを含むコーティングを含み、インサートは少なくとも2つの異なるグレードのPVAを含み、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にし、インサートは、20~27ゲージ針またはカニューレを介して適合するようにサイズ変更して成形される。

10

【0049】

本方法のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、

(a)MW6,000の80%加水分解物、MW9,000~10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000~98,000の99+%加水分解物、MW85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、MW146,000~186,000の99+%加水分解物、及びそれらの混合物からなる群から選択されるPVA、ならびにAPIを含む固体マトリックスコア、ならびに

20

(b)コアを実質的に取り囲むPVAを含む少なくとも1つのコーティング(コーティング中のPVAが、MW6,000の80%加水分解物、MW9,000~10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000~98,000の99+%加水分解物、MW85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、MW146,000~186,000の99+%加水分解物、及びそれらの混合物からなる群から選択されるPVAから選択される)を含み、コア内のPVA及び少なくとも1つのコーティング中のPVAは、異なるグレードのPVAである。

30

【0050】

本方法のいくつかの実施形態では、コーティングは、コアPVAとは異なるグレードのPVAを含む。いくつかの実施形態では、コーティング中のPVAのDHは、コアPVAのDHとは異なる。他の実施形態では、コーティング中のPVAのMWは、コアPVAのMWとは異なる。いくつかの実施形態では、コーティングは、PVAを含む少なくとも2つの被膜を含み、被膜のうち少なくとも1つが、少なくとも1つの他の被膜とは異なるグレードのPVAを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも2つの被膜中のPVAはDHが異なる。いくつかの実施形態では、少なくとも2つの被膜中のPVAはMWが異なる。

40

【0051】

本発明の方法に使用されてよいインサートの追加の実施形態は、以下に記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】本発明に使用するための例示的な眼薬物送達インサートを示す。

50

【図 2】PBS に 24 時間浸漬した後の、異なるグレードの PVA フィルムの平均重量変化を示すグラフを表す。

【図 3】評価したフィルムの相対的フィルム強度を示すスケールを示す。

【図 4 A】140℃で4時間硬化させたコーティング製剤である、製剤 A インサートからの累積薬物放出パーセントを示すインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 4 B】製剤 A インサートから放出される薬物の累積量 (μg) を示すインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 5】溶解培地中に314日間及び447日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤 A インサートの写真を示し、447日のインサートの写真は、比較のために無傷のインサートを含む。

10

【図 6】製剤 A と同じであるがコーティングを有しない、コーティングされていない製剤 A インサートのインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 7】溶解培地中に287日間及び352日間浸漬した後に撮影した、コーティングされていない侵食された製剤 A インサートの写真を示し、352日のインサートの写真は、比較のために無傷のインサートを含む。

【図 8 A】140℃で30分硬化させたコーティング製剤である、製剤 B インサートからの累積薬物放出パーセントを示すインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 8 B】製剤 B インサートの薬物放出累積量 (μg) を示すインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 9】溶解培地中に59、88及び155日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤 B インサートの写真を示す。

20

【図 10】未硬化のコーティング製剤である、製剤 C インサートのインビトロ薬物放出プロファイルを示す。

【図 11】溶解培地中に37℃で98日間、次いで室温で113日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤 C インサートの2つの試料の写真を示す。

【図 12】製剤 A、B 及び C のインビトロ薬物放出プロファイルの比較を示す。

【図 13 A】ウサギの眼内に埋め込まれたインサートが様々な時点で摘出され、インサート内に残存するボロラニブの量 (μg) を決定するためにアッセイされたインビボ試験における、インサート内に残存する薬物の平均量対時間を示す。一方の曲線は、3つのインサートが埋め込まれた眼からのインサートのレベルを示し、他方の曲線は、6つのインサートが埋め込まれた眼からのインサートのレベルを示す。

30

【図 13 B】同じインビボ試験からの摘出されたインサートの放出薬物累積パーセント対時間を示す。一方の曲線は、3つのインサートが埋め込まれた眼からのインサートのレベルを示し、他方の曲線は、6つのインサートが埋め込まれた眼からのインサートのレベルを示す。

【図 14】レーザー誘発性脈絡膜血管新生のブタモデルにおける、異なる薬物用量の補正総病変蛍光 (Corrected Total Lesion Fluorescence) (CTFL) パーセンテージの経時変化を比較する棒グラフである。

【図 15】第1相臨床試験における対象のスクリーニング来院からの、最良 BCVA の平均変化を示すグラフである。

40

【図 16】第1相臨床試験における対象のスクリーニング来院からの、CST の平均変化を示すグラフである。

【図 17】第1相臨床試験における対象の各来院の補充治療不要率を示すグラフである。

【図 18】視力測定の結果を示す：OKTを使用して視力を測定した。実線の縦棒は平均空間周波数閾値を表し、点は各群内における個々の値の広がりを示す。一元配置 ANOVA を使用し、示した対比較についてシダックの多重比較事後検定を用いて有意性についてデータを分析した。

【図 19】コントラスト閾値測定の結果を示す：OKTを使用し、回転視覚刺激として提示した明るい縦棒と暗い縦棒との間の最小コントラストを判別し得るマウスで閾値を測定した。図では、実線の縦棒は平均コントラスト閾値を表し、点は各群内における個々の値

50

の広がりを示す。一元配置 A N O V A を使用し、示した対比較についてシダックの多重比較事後検定を用いて有意性についてデータを分析した。

【図 2 0】垂直光干渉断層撮影 (O C T) 走査によって測定される網膜厚を示す：O C T を使用し、垂直軸における網膜の断面像を得た。画像を使用し、個々の眼における総網膜厚を定量化した。A) 縦棒は各試験群内における平均値を表し、点は各群内における個々の値の広がりを示す。一元配置 A N O V A を使用し、示した対比較についてシダックの多重比較事後検定を用いて有意性についてデータを分析した。B) 下方網膜から上方網膜まで、走査全体にわたって約 3 μ m 刻みで取得した測定値を折れ線グラフにプロットする。

【図 2 1】水平 O C T 走査によって測定される網膜厚を示す：O C T を使用し、水平軸における網膜の断面像を得た。画像を使用し、個々の眼における総網膜厚を定量化した。A) 縦棒は各試験群内における平均値を表し、点は各群内における個々の値の広がりを示す。一元配置 A N O V A を使用し、示した対比較についてシダックの多重比較事後検定を用いて有意性についてデータを分析した。B) 鼻側網膜から耳側網膜まで、走査全体にわたって約 3 μ m 刻みで取得した測定値を折れ線グラフにプロットする。

【図 2 2】垂直 O C T 走査によって測定される外顆粒層 (O N L) 厚を示す：O C T を使用し、垂直軸における網膜の断面像を得た。画像を使用し、個々の眼における O N L 厚を定量化した。A) 縦棒は各試験群内における平均値を表し、点は各群内における個々の値の広がりを示す。一元配置 A N O V A を使用し、示した対比較についてシダックの多重比較事後検定を用いて有意性についてデータを分析した。B) 下方網膜から上方網膜まで、走査全体にわたって約 3 μ m 刻みで取得した測定値を折れ線グラフにプロットする。

【図 2 3】水平 O C T 走査によって測定される O N L 厚を示す：O C T を使用し、水平軸における網膜の断面像を得た。画像を使用し、個々の眼における O N L 厚を定量化した。A) 縦棒は各試験群内における平均値を表し、点は各群内における個々の値の広がりを示す。一元配置 A N O V A を使用し、示した対比較についてシダックの多重比較事後検定を用いて有意性についてデータを分析した。B) 鼻側網膜から耳側網膜まで、走査全体にわたって約 3 μ m 刻みで取得した測定値を折れ線グラフにプロットする。

【発明を実施するための形態】

【0053】

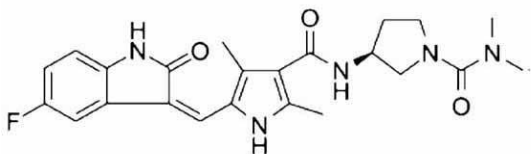
1. 医薬品有効成分 (A P I)

本発明のインサートは、医薬品有効成分 (A P I) のボロラニブを含む。A P I は、本明細書では「薬物」と称されることもある。本発明のいくつかの実施形態では、A P I は、ボロラニブの薬学的に許容される塩である。

【0054】

ボロラニブは、化学名称 (S, Z) - N - (1 - (ジメチルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - ((5 - フルオロ - 2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) メチル) - 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドを有する。同義語としては「X - 82」という用語が挙げられる。分子式は、C₂₃H₂₆FN₅O₃である。ボロラニブの水溶解度は、10 μ g / mL 未満である。ボロラニブは、以下の構造：

【化 1】



を有する。

【0055】

ボロラニブは、経口活性化マルチキナーゼ阻害剤であり、血管内皮増殖因子受容体 (V E G F R) 及び血小板由来成長因子受容体 (P D G F R) の活性化を阻害し得る。

【0056】

ボロラニブの製造方法は、例えば、米国特許第7,683,057号、同第8,524,709号、同第8,039,470号、及び米国公開出願第2019/0233403号に記載されていて、その各々の全体が参照によって組み込まれる。

【0057】

本明細書で使用される場合、「ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩」は、ボロラニブまたはその薬学的に許容される塩の非晶質及び結晶形態、多形、水和物、ならびに溶媒和物を含む。

【0058】

加えて、本発明は、APIの類似体、誘導体、薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、コドラッグ、及びそれらの保護形態の使用を企図する。

【0059】

「薬学的に許容される塩」という用語は、所与の化合物の生物学的効果及び特性を保持し、かつ生物学的にも他の点でも望ましくないものではない塩を示す。

【0060】

薬学的に許容される塩としては、無機酸または有機酸との塩、及び無機塩基または有機塩基との塩が挙げられる。当業者であれば、毒性のない薬学的に許容される塩を調製するために使用されてよい様々な合成手法を認識することになる。

【0061】

塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む、無機酸に由来してよい。塩は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、パモン酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む、有機酸に由来してよい。

【0062】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基から調製され得る。無機塩基由来の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基由来の塩としては、一級、二級及び三級アミンの塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

加えて、薬学的に許容される塩としては、有機塩、例えば、コリン塩、グルコサミン塩、トリス塩、メグルミン塩、リジン塩、アルギニン塩、トリブチルアミン塩、及びベンザチン塩などが挙げられる。

【0064】

いくつかの実施形態では、APIは、非晶質形態、結晶形態、多形、水和物、または溶媒和物である。

【0065】

別段の指定がない限り、本出願に記載される用量（例えば、100 µg）は、所与のAPI塩またはAPIエステルの重量ではなく、薬理活性部分の重量を指す。したがって、例えば、インサートがボロラニブの薬学的に許容される塩またはエステルを含有する場合、重量は、本明細書に記載されるAPIの量と同等のAPI塩の量をもたらすように調整されなければならない。別の例では、100 µg/日の薬物放出速度は、インサートが薬理活性部分（例えば、ボロラニブ）を100 µg/日で放出することを意味する。

【0066】

インサートの製剤化前に、APIを粉砕して微粒子サイズにしてもよい。いくつかの実施形態では、インサートの製造に使用するためのAPIのD₉₀は、200 µm未満、100 µm未満、50 µm未満、40 µm未満、30 µm未満、20 µm未満、または15 µm未満である。いくつかの実施形態では、D₉₀は、約0.01 µm～約100 µm、約0.01 µm～約80 µm、約0.1 µm～約50 µm、約0.1 µm～約20 µm、約0.1 µm～約15 µm、約0.1 µm～約12 µm、約1 µm～約50 µm、約1 µm～約30 µm、約1 µm～約25 µm、約1 µm～約20 µm、約1 µm～約15 µm

10

20

30

40

50

、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $12\ \mu\text{m}$ 、約 $5\ \mu\text{m}$ ～約 $10\ \mu\text{m}$ 、約 $7\ \mu\text{m}$ 、約 $8\ \mu\text{m}$ 、約 $9\ \mu\text{m}$ 、約 $10\ \mu\text{m}$ 、約 $11\ \mu\text{m}$ 、または約 $12\ \mu\text{m}$ である。

【0067】

2. 眼薬物送達インサート

「眼薬物送達インサート」は、眼内に埋め込むことができ、薬物を含有し、埋込み後に眼内で薬物を放出し得るデバイスである。「眼薬物送達インサート」は、本明細書に記載されるインサートの全てを包含する。

【0068】

眼薬物送達インサートは、固体マトリックス内に分散したAPIを含むコアを含む。いくつかの実施形態では、コアは、コーティングによって少なくとも部分的に覆われている。他の実施形態では、インサートはコアのみからなる。これは、コアを取り囲むコーティングまたはあらゆる種類のバリアによっても取り囲まれていない。インサートは生体侵食性である。

【0069】

いくつかの実施形態では、インサートは、コア及びコーティングの両方を含む。コーティングは、コアを部分的または完全に取り囲む層である。コーティングは外層であり、これはコアの周りに配置される前に所望の形状（例えば、管であってよい）に予備成形されてよい。あるいはコーティングは、例えば、コア及びコーティングの共押出、コア上にコーティングを噴霧すること、またはコアをコーティング材に1回もしくは複数回浸漬すること（例えば、1～10被膜）によって形成されてよい。コアがコーティングされる場合、コーティングはコアを完全に取り囲んでもよい、またはコアを部分的に取り囲むだけであってもよい。

【0070】

インサートは、様々な異なる形状、例えば、円柱、ロッド、球体、またはディスクであってよい。いくつかの実施形態では、インサートは円柱状であり、コーティングは、ロッドまたは円柱の端部を除く円柱の表面全体を覆う。ロッドの端部は、送達ポートとして機能してよい。いくつかの実施形態では、円柱の一端部はコーティングによって覆われ、他方はコーティングされない。いくつかの実施形態では、端部の一方は、シリコンキャップなどの薬物不透過性キャップによって覆われる。

【0071】

ロッドは、平行側面を有する中実の幾何学形状であり、側面の長さは、断面の形状の直径よりも長い、またはその最長側面である。断面形状は、円形、楕円形、正方形、矩形、三角形、または六角形などの多角形であってよい。当業者であれば、製造プロセスによってインサートの形状が正確ではない場合がある、例えば、外部が滑らかでなく、完全に均一ではない場合があることを認識することになる。例えば、円柱またはロッドの側面は、完全に直線または完全に平行ではない場合がある。円柱またはロッドの断面は、完全な円形または楕円形ではない場合がある。他の形状の断面は、それらの形状の定義を正確に満たさない場合がある。例えば、正方形の断面が完全に直線の側面を有しない場合があり、角部の角度が正確に90度ではない場合がある。球体またはペレットは、完全に球状ではない場合がある。

【0072】

a. マトリックス

いくつかの実施形態では、コアは、マトリックスポリマー及びAPIを含む固体マトリックスであり、これはマトリックス全体に分散した粉末、粒子、または顆粒などの固体形態で存在してよい。マトリックス成分及びAPIは、APIが分散している均質な混合物を形成する。マトリックスは室温で固体であり、生体侵食性である。マトリックスは、APIの放出速度を制御するのに役立ち、それゆえ、非製剤化APIと比較した場合にAPIの放出速度を変更する。いくつかの実施形態では、マトリックスは、薬物放出速度を鈍化させ、薬物の持続送達、及びより少ない投薬頻度をもたらす。

【0073】

いくつかの実施形態では、マトリックスはまた、他の薬学的に許容される成分も含む。他の実施形態では、マトリックスを形成するために使用される唯一の材料は、1つ以上のマトリックスポリマーである。

【0074】

マトリックスを形成するために使用されるポリマー（「マトリックスポリマー」）は、以下：ポリビニルアルコール（PVA）、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリ（dL-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）、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、またはそれらのコポリマーのうち1つ以上を含んでよい。

10

【0075】

ある特定の実施形態では、マトリックスポリマーはPVAを含む。いくつかの実施形態では、マトリックス中の唯一の医薬品非有効成分は、PVAである。

【0076】

様々なグレードのPVAが使用されてよい。PVAの加水分解度（DH）は、約70%～約99+%であってよく、分子量（MW）は、約6000～200,000であってよく、すなわち、マトリックスポリマーは、約6,000～200,000の分子量を有する、約70モル%～約99+モル%加水分解PVAである。例えば、DHは、約70%～約80%、約80%～約90%、約80%～約85%、約88%～約90%、約90%～約99+%、約98%～約99+%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99+%であってよく、MWは、約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10,000、約15,000、約18,000、約20,000、約25,000、約30,000、約40,000、約50,000、約60,000、約70,000、約75,000、約78,000、約80,000、約85,000、約90,000、約100,000、約108,000、約110,000、約120,000、約125,000、約130,000、約133,000、約140,000、約146,000、約150,000、約160,000、約170,000、約180,000、約186,000、約190,000または約200,000であってよい。いくつかの実施形態では、MWは、約5000～10,000、約6000～10,000、約9000～10,000、約10,000～30,000、約10,000～25,000、約25,000～50,000、約30,000～70,000、約60,000～80,000、約70,000～80,000、約75,000～80,000、約75,000～100,000、約89,000～98,000、約85,000～124,000、約100,000～150,000、約146,000～186,000、または約150,000～200,000であってよい。ある特定の実施形態では、PVAは、MW6,000の80%加水分解物、MW9,000～10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000～70,000の87～90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000～98,000の99+%加水分解物、MW85,000～124,000の87～89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、またはMW146,000～186,000の99+%加水分解物である。

20

30

40

【0077】

他の実施形態では、マトリックスポリマーは、2つ、3つまたは4つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。いくつかの実施形態では、PVAは、2つの異なるグレードのPVAの混合物である。いくつかの実施形態では、混合物中における2つのグレードの比は、1：1～1：15である。いくつかの実施形態では、2つのグレードの比は、1：6

50

、1：7、1：8、1：9、1：10、1：11または1：12の侵食の遅いPVA対侵食の速いPVAである。PVAの侵食速度は、実施例1に記載されるように測定されてよい。例えば、いくつかの実施形態では、PVAの混合物は、1：9の6000MWの80%DH対125，000MWの88%DHの比を有する。他の実施形態では、混合物中の2つのグレードの比は、1：1～1：15、例えば、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：11または1：12の侵食の速いPVA対侵食の遅いPVAである。

【0078】

PVA混合物の例としては、MW6，000の80%加水分解物とMW78，000の98%加水分解物との混合物、MW6，000の80%加水分解物とMW78，000の99+%加水分解物との混合物、MW78，000の98%加水分解物とMW78，000の99+%加水分解物との混合物、及びMW6，000の80%加水分解物とMW125，000の88%加水分解物との混合物が挙げられる。

10

【0079】

MW及びDHは、特定の薬物、眼薬物送達インサートが使用されることになる適応症に所望の薬物放出速度、所望の薬物放出持続期間及び所望の侵食速度を提供するように選択されなければならない。

【0080】

コアマトリックスを形成するために使用されるポリマー溶液は、溶媒、例えば、水またはエタノールなどの中に約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約15w/w%、約2w/w%～約15w/w%、約2w/w%～約12w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約8w/w%、約3w/w%～約6w/w%、約5w/w%～約20w/w%、約5w/w%～約15w/w%、約10w/w%～約20w/w%、約5w/w%～約8w/w%、約5w/w%～約7w/w%、約6w/w%～約8w/w%、約6w/w%～約7w/w%、約2w/w%、約2.5w/w%、約3w/w%、約3.5w/w%、約4w/w%、約4.5w/w%、約5w/w%、約5.5w/w%、約6w/w%、約6.5w/w%、約7w/w%、約7.5w/w%、約8w/w%、約8.5w/w%、約9w/w%、約9.5w/w%、約10w/w%、約10.5w/w%、約11w/w%、約11.5w/w%、約12w/w%、約13w/w%、約14w/w%または約15w/w%のポリマー、例えば、PVAなどを含んでよい。

20

30

【0081】

ポリマー溶液及びAPIは、例えば、約0.5：1、約1：1、約1：1.2、約1：1.5、約1：1.7、または約1：2w/wのAPI：ポリマー溶液の比で組み合わせられてよい。

【0082】

いくつかの実施形態では、コアは、ポロラニブまたはその薬学的に許容される塩及びPVAを含む。いくつかの実施形態では、コアは、ポロラニブまたはその薬学的に許容される塩及びPVAからなる。

【0083】

さらなる実施形態では、PVA溶液及びAPIは、約1：1w/wのAPI：PVA溶液の比で組み合わせられる。

40

【0084】

いくつかの実施形態では、PVA溶液及びAPIは、約1：2w/wのAPI：PVA溶液の比で組み合わせられる。

【0085】

いくつかの実施形態では、コアは、約0.1w/w%～約90w/w%、約0.1w/w%～約80w/w%、約0.1w/w%～約70w/w%、約0.1w/w%～約60w/w%、約0.1w/w%～約50w/w%、約0.1w/w%～約40w/w%、約0.1w/w%～約30w/w%、約0.1w/w%～約25w/w%、約0.1w/w%～約20w/w%、約0.1w/w%～約15w/w%、約0.1w/w%～約10w/w%

50

／w%、約1w/w%～約20%、約1w/w%～約15%、約1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約9w/w%、約1w/w%～約8w/w%、約1w/w%～約7w/w%、約1w/w%～約6w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約8w/w%、約2w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約90w/w%、約3w/w%～約75w/w%、約3w/w%～約60w/w%、約3w/w%～約40w/w%、約3w/w%～約20w/w%、約3w/w%～約15w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約8w/w%、約3w/w%～約7、約3w/w%～約5w/w%、約4w/w%～約60w/w%、約4w/w%～約50w/w%、約4w/w%～約40w/w%、約4w/w%～約25w/w%、約4w/w%～約20w/w%、約4w/w%～約15w/w%、約4w/w%～約10w/w%、約4w/w%～約8w/w%、約4w/w%～約7w/w%、約5w/w%～約10w/w%、約5w/w%～約8w/w%、または約5w/w%～約7w/w%の非有効（非API）成分、例えば、マトリックスポリマーなどを含む。これらの重量パーセンテージは、コアの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

10

20

30

40

【0086】

いくつかの実施形態では、コア内のマトリックスポリマーの量は、約0.1w/w%～約90w/w%、約0.1w/w%～約80w/w%、約0.1w/w%～約70w/w%、約0.1w/w%～約60w/w%、約0.1w/w%～約50w/w%、約0.1w/w%～約40w/w%、約0.1w/w%～約30w/w%、約0.1w/w%～約25w/w%、約0.1w/w%～約20w/w%、約0.1w/w%～約15w/w%、約0.1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約20%、約1w/w%～約15%、約1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約9w/w%、約1w/w%～約8w/w%、約1w/w%～約7w/w%、約1w/w%～約6w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約8w/w%、約2w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約90w/w%、約3w/w%～約75w/w%、約3w/w%～約60w/w%、約3w/w%～約40w/w%、約3w/w%～約20w/w%、約3w/w%～約15w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約8w/w%、約3w/w%～約7、約3w/w%～約5w/w%、約4w/w%～約60w/w%、約4w/w%～約50w/w%、約4w/w%～約40w/w%、約4w/w%～約25w/w%、約4w/w%～約20w/w%、約4w/w%～約15w/w%、約4w/w%～約10w/w%、約4w/w%～約8w/w%、約4w/w%～約7w/w%、約5w/w%～約10w/w%、約5w/w%～約8w/w%、もしくは約5w/w%～約7w/w%であるか、または約1w/w%、1.5w/w%、2w/w%、2.5w/w%、3w/w%、3.5w/w%、4w/w%、4.5w/w%、5w/w%、5.5w/w%、6w/w%、6.5w/w%、7w/w%、7.5w/w%、8w/w%、8.5w/w%、9w/w%、9.5w/w%、10w/w%、10.5w/w%、11w/w%、11.5w/w%、12w/w%、15w/w%、18w/w%、20w/w%、25w/w%、30w/w%、35w/w%、40w/w%、50w/w%、55w/w%、60w/w%、65w/w%、もしくは70w/w%である。これらの重量パーセンテージは、コアの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

10

20

30

40

【0087】

「インサートは」固体マトリックス及びAPIを含むコア「からなる（the insert consists of）」という用語は、インサート全体が固体マトリックス及びAPIの形態であることを意味する。マトリックスはまた、追加の成分を含んでもよいが、インサートは、シェル、コーティング、キャップ、カバーもしくは管または他の外層を有せず、それゆえ、流体環境、例えば、眼の硝子体液またはインビトロ薬物放出培地などの中に浸漬される場合、コアの外側はこの流体と直接接触する。

【0088】

b. コーティング

本発明のいくつかの実施形態では、インサートは、（a）API及び固体マトリックス

50

を含むコア、ならびに（b）コーティングを含むか、またはそれらからなる。他の実施形態では、インサートはコーティングを含まない。

【0089】

いくつかの実施形態では、コーティングは、APIの通過に対して透過性であり、医薬品有効成分の拡散膜として作用する。拡散膜は、マトリックスのAPI放出速度を変更してよい。拡散膜は、例えば、マトリックスへの流量を変更すること、及び／またはマトリックス外へのAPIの通過を制限することによって機能してよい。他の実施形態では、コーティングは、例えば、用量を処理する、包装する、及び／または送達する間に、コーティングされていないコアと比較した場合、インサートの耐久性を増加させる。ある特定の実施形態では、コーティングは、API放出速度の変更とインサートの耐久性増加の両方を行う。

10

【0090】

コーティングはコアを完全に取り囲んでもよい、またはコアを部分的に取り囲むだけであってもよい。いくつかの実施形態では、コーティングはコアを実質的に覆っていて、これはコーティングがコアの表面積の少なくとも70%を覆うことを意味する。いくつかの実施形態では、コーティングは、コアの表面積の少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%を覆う。他の実施形態では、コーティングは、コアの表面積の約40%～約98%、約50%～約98%、約60%～約98%、約70%～約95%、約70%～約98%、約70%～約100%、約80%～約95%、約80%～約96%、約80%～約98%、約80%～約99%、約90%～約99%、または約90%～約98%を取り囲む。円柱状インサートの場合、表面積Aは $A = 2\pi rL + 2\pi r^2$ として算出され、式中、rはインサートの半径であり、Lはインサートの長さである。いくつかの実施形態では、コアの領域は、送達ポートを形成するためにコーティングによって覆われないままである。いくつかの実施形態では、2つ以上の送達ポートを形成するために、2つ以上の領域が覆われないままである。

20

【0091】

送達ポートはAPIに対して透過性である。

【0092】

いくつかの実施形態では、インサートは棒状、例えば、円柱状であり、ロッド／円柱の2つの端部のみがコーティングされていない。

30

【0093】

本発明の眼薬物送達インサートの実施形態の図を提供するために、図1は、本発明の一実施形態による眼薬物送達インサート100の長手方向の断面図を示す。インサート100は、固体マトリックスコア105を含む。インサート100は、コア105を実質的に取り囲むコーティング110をさらに含む。インサート100はまた、インサート100の反対端部に位置する2つの送達ポート115を特徴とする。この特定の実施形態では、送達ポート115のうち少なくとも1つは、コア105内に含有されるAPIに対して透過性の膜を含み、これによってAPIが送達ポート（複数可）115から放出されるのを可能にする。

【0094】

いくつかの実施形態では、マトリックスと同様に、コーティングは生体侵食性である。

40

【0095】

コーティングは、ポリマー成分及び／または非ポリマー成分を含んでよい。いくつかの実施形態では、コーティングは、1つ以上のポリマー、例えば、ポリビニルアルコール（PVA）、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-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）、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、またはそれらのコポリマーなどを含む。

【0096】

コアがコーティングされる実施形態では、コーティングは、ポリマーの1～10被膜か

50

ら形成されてよい。例えば、コアは、1被膜、2被膜、3被膜、4被膜、5被膜、6被膜、7被膜、8被膜、9被膜、または10被膜でコーティングされてよい。いくつかの実施形態では、被膜の各々は、他の被膜と同じポリマーを含む。ある特定の実施形態では、被膜の各々は、他の被膜と同じポリマーからなる。コーティングが2つ以上の被膜から形成される他の実施形態では、被膜のうち少なくとも2つが異なるポリマーを含む。

【0097】

ある特定の実施形態では、コーティングはPVAを含む。他の実施形態では、コーティングはPVAからなる。いくつかの実施形態では、コーティング中の唯一の医薬品非有効成分は、PVAである。他の実施形態では、マトリックスポリマーがPVAを含み、コーティングもPVAを含む、両方である。さらに他の実施形態では、マトリックスポリマーがPVAからなり、コーティングもPVAからなる、両方である。

10

【0098】

様々なグレードのPVAが使用されてよい。PVAの加水分解度(DH)は、約70%~約99+%であってよく、分子量(MW)は、約6000~200,000であってよく、すなわち、マトリックスポリマーは、約6,000~200,000の分子量を有する、約70モル%~約99+モル%加水分解PVAである。例えば、DHは、約70%~約80%、約80%~約90%、約80%~約85%、約88%~約90%、約90%~約99+%、約98~約99+%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99+%であってよく、MWは、約5000、約6000、約7000、約8000、約9000、約10,000、約15,000、約18,000、約20,000、約25,000、約30,000、約40,000、約50,000、約60,000、約70,000、約75,000、約78,000、約80,000、約85,000、約90,000、約100,000、約108,000、約110,000、約120,000、約125,000、約130,000、約133,000、約140,000、約146,000、約150,000、約160,000、約170,000、約180,000、約186,000、約190,000または約200,000であってよい。いくつかの実施形態では、MWは、約5000~10,000、約6000~10,000、約9000~10,000、約10,000~30,000、約10,000~25,000、約25,000~50,000、約30,000~70,000、約60,000~80,000、約70,000~80,000、約75,000~80,000、約75,000~100,000、約89,000~98,000、約85,000~124,000、約100,000~150,000、約146,000~186,000、または約150,000~200,000であってよい。ある特定の実施形態では、PVAは、MW6,000の80%加水分解物、MW9,000~10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000~98,000の99+%加水分解物、MW85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、またはMW146,000~186,000の99+%加水分解物である。

20

30

40

【0099】

他の実施形態では、PVAは、2つ、3つまたは4つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。いくつかの実施形態では、PVAは、2つの異なるグレードのPVAの混合物である。いくつかの実施形態では、混合物中における2つのグレードの比は、1:1~1:15である。いくつかの実施形態では、2つのグレードの比は、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11または1:12の侵食の遅いPVA対侵食の速いPVAである。PVAの侵食速度は、実施例1に記載されるように測定されてよい。例えば、い

50

いくつかの実施形態では、PVAの混合物は、1：9の6000MWの80%DH対125，000MWの88%DHの比を有する。他の実施形態では、混合物中の2つのグレードの比は、1：1～1：15、例えば、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：11または1：12の侵食の速いPVA対侵食の遅いPVAである。

【0100】

PVA混合物の例としては、MW6，000の80%加水分解物とMW78，000の98%加水分解物との混合物、MW6，000の80%加水分解物とMW78，000の88%加水分解物との混合物、MW6，000の80%加水分解物とMW78，000の99+%加水分解物との混合物、MW78，000の88%加水分解物とMW78，000の98%加水分解物との混合物、MW78，000の98%加水分解物とMW78，000の99+%加水分解物との混合物、及びMW6，000の80%加水分解物とMW125，000の88%加水分解物との混合物が挙げられる。

10

【0101】

ある特定の実施形態では、コアは、2つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。いくつかの実施形態では、コーティングは、2つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。さらに他の実施形態では、コア及びコーティングの両方とも、2つの異なるグレードのPVAの混合物を含む。コーティングがPVAの2つ以上の被膜を含む場合、被膜のうち1つ以上が、2つの異なるグレードのPVAの混合物を含んでよい。

【0102】

コア及びコーティングの両方がPVAを含む実施形態では、コアPVA及びコーティングPVAは、同じか、または異なるグレードのPVAであってよい。本明細書で使用される、「異なるグレードのPVA」という用語は、PVAの分子量(MW)、加水分解度(DH)またはMW及びDHの両方が異なることを意味する。加えて、本明細書で使用される場合、複数グレードのPVAの混合物は、その混合物と比較されるPVAが、厳密に同じPVAグレードの混合物ではない場合に「異なるグレードのPVA」であり、例えば、6，000の80%加水分解PVAとMW78，000の98%加水分解PVAとの混合物は、MW78，000の98%加水分解PVAのみを含有するか、またはMW6，000の80%加水分解PVAとMW125，000の88%加水分解PVAとの混合物を含有するPVA組成とは異なるグレードのPVAであると考えられる。

20

【0103】

したがって、コアPVA及びコーティングPVAは、同じMW及びDHを有してよいが、またはMWもしくはDHが異なってもよいが、またはMW及びDHの両方が異なってもよい。いくつかの実施形態では、コアはPVAを含み、インサートはPVAを含むコーティングを含み、コーティングPVAのMWは、コアPVAのMWと同じであり、コーティングPVAのDHは、コアPVAのDHよりも低い。いくつかの実施形態では、コーティングPVAのMW及びDHは各々、コアPVAのMW及びDHよりも低い。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、コーティングは、2つ以上の被膜から形成される。インサートコーティングがPVAの2つ以上の被膜を含む場合、同じMW及びDHを有するPVAが、コア及び被膜(複数可)のうち少なくとも1つに使用されてよい。他の実施形態では、コアは、少なくとも1つの被膜中のPVAとはMW及び/またはDHが異なるPVAを含む。いくつかの実施形態では、コアは、少なくとも1つの被膜中のPVAとはMW及びDHの両方が異なるPVAを含む。他の実施形態では、コア内のPVA及び少なくとも1つの被膜中のPVAは同じMWを有するが、DHが異なる。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの被膜中におけるPVAのDHは、コア内のPVAのDHよりも低い。他の実施形態では、コア内のPVA及び少なくとも1つの被膜中のPVAはMWが異なるが、同じDHを有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの被膜中におけるPVAのMWは、コア内のPVAのMWよりも低い。

40

【0105】

いくつかの実施形態では、インサートコーティングは、PVAを含む単一被膜を含む。

50

他の実施形態では、インサートコーティングは、PVAを含む2つ以上の被膜を含み、各コーティング中のPVAは、同じMW及びDHを有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの被膜が、少なくとも1つの他の被膜中におけるPVAとはMW及び／またはDHが異なるPVAを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの被膜が、少なくとも1つの他の被膜中におけるPVAとはMW及びDHの両方が異なるPVAを含む。いくつかの実施形態では、2つの被膜は同じグレードのPVAを含まない、すなわち、各被膜中のPVAは、他の被膜の各々とはMW及び／またはDHが異なる。

【0106】

インサートコーティングがPVAを含む2つ以上の被膜を含むいくつかの実施形態では、最外部被膜中のPVAは、他の被膜のいずれにおいても、PVAよりも（PBS中の）可溶性が高い。いくつかの実施形態では、被膜のうち少なくとも1つにおけるPVAは、コアPVAよりも可溶性が高い。

【0107】

ある特定の実施形態では、インサートは、(a) PVA及びAPIを含む固体マトリックスコア、ならびに(b) コアを実質的に取り囲むPVAを含むコーティングを含み、コーティング中のPVAのDHは、コア内のPVAのDHよりも低い。本インサートの一実施形態では、インサートは、PVAを含む2つの被膜を含む。他の実施形態では、インサートは、PVAを含む3つの被膜を含む。さらに他の実施形態では、インサートは、PVAを含む4つの被膜を含む。さらなる実施形態では、インサートは、PVAを含む5つの被膜を含む。さらに他の実施形態では、インサートは、PVAを含む6つの被膜を含む。

【0108】

2つ以上の被膜を伴う実施形態では、コアに適用される第1被膜は最内部被膜であり、適用される最後の被膜は最外部被膜である。PVAの2つ以上の被膜を有するこれらのインサートのいくつかの実施形態では、最内部被膜中におけるPVAのDHは、最外部被膜中におけるPVAのDHよりも高い。PVAの2つ以上の被膜を有するこれらのインサートの他の実施形態では、最内部被膜中におけるPVAのMWは、最外部被膜中におけるPVAのMWよりも高い。いくつかの実施形態では、最外部被膜中におけるPVAのDHは、他の被膜の各々におけるPVAのDHよりも低い。他の実施形態では、最外部被膜中におけるPVAのMW及びDHは、他の被膜のいずれにおいてもPVAのMW及びDHよりも低い。

【0109】

いくつかの態様では、インサートは、(a) MW6,000の80%加水分解物、MW9,000~10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000~98,000の99+%加水分解物、MW85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、MW146,000~186,000の99+%加水分解物、及びそれらの混合物からなる群から選択されるPVA、ならびにAPIを含む固体マトリックスコア、ならびに(b) コアを実質的に取り囲むPVAを含む少なくとも1つのコーティング（コーティング中のPVAが、MW6,000の80%加水分解物、MW9,000~10,000の80%加水分解物、MW25,000の88%加水分解物、MW25,000の98%加水分解物、MW30,000~70,000の87~90%加水分解物、MW78,000の88%加水分解物、MW78,000の98%加水分解物、MW78,000の99+%加水分解物、MW89,000~98,000の99+%加水分解物、MW85,000~124,000の87~89%加水分解物、MW108,000の99+%加水分解物、MW125,000の88%加水分解物、MW133,000の99%加水分解物、MW146,000~186,000の99+%加水分解物、及びそれらの混合物からなる群から選択されるPVAから選択される）を含み、コア内

のPVA及び少なくとも1つのコーティング中のPVAは、異なるグレードのPVAである。他の態様では、それが不活性である場合、インサートはPVAの少なくとも2つの被膜を含み、最外部被膜中におけるPVAのDHは、他の被膜の各々におけるPVAのいずれのDHよりも低い。

【0110】

本発明は、眼インサートを製造するために使用されるPVAグレードを調整する能力を提供する。コア及びコーティングのPVAのMW及びDHは、特定の薬物、眼インサートが使用されることになる適応症に所望の薬物放出速度、所望の薬物放出持続期間、及び所望の侵食速度を提供するように選択されなければならない。薬物放出の異なる期間が、異なる眼の疾患または状態に望ましい場合がある。例えば、糖尿病性網膜症の治療には、12か月の期間（製剤Aによって提供されるものなど）の薬物放出が望ましい場合があるのに対して、損傷または手術によって引き起こされる眼炎症を阻害するためのインサートには、1か月未満の期間が望ましい場合がある。

10

【0111】

コーティングを形成するために使用されるポリマー溶液は、溶媒、例えば、水またはエタノールなどの中に約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約15w/w%、約1w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約15w/w%、約2w/w%～約12w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約8w/w%、約2w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約8w/w%、約3w/w%～約6w/w%、約2w/w%、約2.5w/w%、約3w/w%、約3.5w/w%、約4w/w%、約4.5w/w%、約5w/w%、約5.5w/w%、約6w/w%、約6.5w/w%、約7w/w%、約7.5w/w%、約8w/w%、約8.5w/w%、約9w/w%、約9.5w/w%、約10w/w%、約10.5w/w%、約11w/w%、約11.5w/w%、約12w/w%、約13w/w%、約14w/w%または約15w/w%のポリマー、例えば、PVAなどを含んでよい。

20

【0112】

PVAコーティングを含むインサートの場合、コアはPVA溶液の1～10被膜で覆われてよい、すなわち、インサートは1～10のPVAコーティングを含んでよい。例えば、インサートは、1被膜、2被膜、3被膜、4被膜、5被膜、6被膜、7被膜、8被膜、9被膜、または10被膜のPVAを含んでよい。

30

【0113】

いくつかの実施形態では、インサートコーティングの重量は、約0.1w/w%～約60w/w%、約0.1w/w%～約40w/w%、約0.1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約40w/w%、約1w/w%～約30w/w%、約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約20w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約3w/w%～約6w/w%、約5w/w%～約30w/w%、約5w/w%～約25w/w%、約5w/w%～約20w/w%、約5w/w%～約15w/w%、約5w/w%～約10w/w%、約10w/w%～約25w/w%、約10w/w%～約20w/w%、約10w/w%～約18w/w%、または約12w/w%～約18w/w%のインサートである。これらの重量パーセンテージは、インサートの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

40

【0114】

いくつかの実施形態では、インサート内の非有効成分の総量は、約0.1w/w%～約90w/w%、約0.1w/w%～約80w/w%、約0.1w/w%～約70w/w%、約0.1w/w%～約60w/w%、約0.1w/w%～約50w/w%、約0.1w/w%～約40w/w%、約0.1w/w%～約30w/w%、約0.1w/w%～約25w/w%、約0.1w/w%～約20w/w%、約0.1w/w%～約15w/w%、約0.1w/w%～約10w/w%、約1w/w%～約70w/w%、約1w/w%～約50w/w%、約1w/w%～約20%、約1w/w%～約15%、約1w/w%～約1

50

0 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 9 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 8 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 7 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 6 w / w %、約 2 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 2 w / w % ~ 約 8 w / w %、約 2 w / w % ~ 約 6 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 90 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 75 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 60 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 40 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 20 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 15 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 8 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 7、約 3 w / w % ~ 約 5 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 60 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 50 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 40 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 20 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 15 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 8 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 7 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 40 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 30 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 20 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 15 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 7 w / w %、約 10 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 10 w / w % ~ 約 22 w / w %、約 15 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 15 w / w % ~ 約 22 w / w %、または約 18 w / w % ~ 約 22 w / w % である。これらの重量パーセンテージは、インサートの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

10

20

30

40

50

【0115】

いくつかの実施形態では、インサート内の PVA の量は、約 0.1 w / w % ~ 約 30 w / w %、約 0.1 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 0.1 w / w % ~ 約 20 w / w %、約 0.1 w / w % ~ 約 15 w / w %、約 0.1 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 80 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 75 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 60 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 30 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 20 %、約 1 w / w % ~ 約 15 %、約 1 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 9 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 8 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 7 w / w %、約 1 w / w % ~ 約 6 w / w %、約 2 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 2 w / w % ~ 約 8 w / w %、約 2 w / w % ~ 約 6 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 90 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 80 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 75 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 70 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 60 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 40 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 20 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 15 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 8 w / w %、約 3 w / w % ~ 約 7、約 3 w / w % ~ 約 5 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 60 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 50 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 40 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 20 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 15 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 8 w / w %、約 4 w / w % ~ 約 7 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 40 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 30 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 20 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 15 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 10 w / w %、約 5 w / w % ~ 約 7 w / w %、約 10 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 10 w / w % ~ 約 22 w / w %、約 15 w / w % ~ 約 25 w / w %、約 15 w / w % ~ 約 22 w / w %、または約 18 w / w % ~ 約 22 w / w % である。これらの重量パーセンテージは、インサートの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明は、インサート内の非有効成分と比較して、非常に高い薬物含有量を有するインサートを提供し、これは長期間にわたって薬物放出をもたらすインサートの能力を考慮すると驚くべきことである。いくつかの実施形態では、インサート内の API の量は、約 5 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 10 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 15 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 20 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 30 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 40 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 50 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 60 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 65 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 70 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 75 w / w % ~ 約 98 w / w %、約 65 w / w % ~ 約 90 w / w %、約 70 w / w % ~ 約 90 w / w %、約 75 w / w % ~ 約 90 w / w %、約 80 w / w % ~ 約 90 w / w %、約 80 w / w % ~ 約 99 w / w %、約 85 w / w % ~ 約 98 w / w %

、約 85 w/w % ~ 約 99 w/w %、約 90 w/w % ~ 約 99 w/w % または 約 90 w/w % ~ 約 98 w/w % である。これらの重量パーセンテージは、インサートの乾燥重量（すなわち、処理における任意の乾燥ステップ後）に基づく。

【0117】

いくつかの実施形態では、インサート内の唯一の非有効成分は、PVAなどのポリマーである。

【0118】

コア周りの被膜の厚さは、例えば、約 20 μm ~ 約 400 μm 、約 20 μm ~ 約 300 μm 、約 20 μm ~ 約 200 μm 、約 20 μm ~ 約 100 μm 、約 5 μm ~ 約 75 μm 、約 5 μm ~ 約 50 μm 、または約 5 μm ~ 約 25 μm であってよい。

10

【0119】

c. インサートの形状及び寸法

いくつかの実施形態では、眼の硝子体内に埋め込むためにインサートが調製される場合、インサートは、いかなる方向にも約 15 mm を超えないか、または好ましくは約 10 mm を超えないため、インサートは 15 mm 以下の切開を介して挿入され得る。

【0120】

いくつかの実施形態では、インサートは挿入のために成形され、サイズ変更されてよい。いくつかの実施形態では、インサートは、20 ゲージ以下のカニューレまたは針を介して適合するようにサイズ変更して成形される。これは、インサートが、異常な量の力を要することなく、列挙されるゲージを有するカニューレまたは針のいずれかを介して挿入され得ることを意味する。本文脈における「以下」という語句は、より小さい外径を有することを意味する。外径が小さいほど、大きなゲージサイズ番号に対応することになり、例えば、25 ゲージ針は、22 ゲージ針よりも小さい外径を有する。

20

【0121】

いくつかの実施形態では、インサートは、20 ~ 27 ゲージ針もしくはカニューレ、21 ~ 27 ゲージ針もしくはカニューレ、22 ~ 27 ゲージ針もしくはカニューレ、23 ~ 27 ゲージ針もしくはカニューレ、24 ~ 27 ゲージ針もしくはカニューレ、25 ~ 27 ゲージ針もしくはカニューレ、または 25.5 ~ 27 ゲージ針もしくはカニューレを介して適合するようにサイズ変更して成形される。

【0122】

他の実施形態では、インサートは、20 ゲージ以下、22 ゲージ以下、23 ゲージ以下、24 ゲージ以下、25 ゲージ以下、25.5 ゲージ以下、26 ゲージ以下、または 26.5 ゲージ以下のカニューレまたは針を介して適合するようにサイズ変更して成形される。好ましくは、インサートは、25 ゲージよりも小さい、26 ゲージよりも小さい、または 27 ゲージよりも小さいカニューレまたは針を介して適合するようにサイズ変更して成形される。いくつかの実施形態では、インサートは、約 29 ゲージ ~ 約 25.5 ゲージ、例えば、約 28 ゲージ ~ 約 25.5 ゲージ、または約 28 ゲージ ~ 約 26 ゲージなどのカニューレまたは針を介して適合するようにサイズ変更して成形される。いくつかの実施形態では、針またはカニューレは、約 22、22 s、23、24 または 25 ゲージであるが、好ましくは約 25.5、26、26.5、26 s、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30 または 30.5 ゲージである。

30

40

【0123】

いくつかの実施形態では、インサートは、棒状、円柱状または球状であり、長さ約 12 mm 未満及び直径約 1 mm 未満であってよい。

【0124】

いくつかの実施形態では、インサートは、棒状または円柱状であってよく、長さ 8 mm 及び直径 3 mm を超えない。

【0125】

いくつかの実施形態では、インサートは、約 1 mm ~ 10 mm、2 mm ~ 10 mm、1 mm ~ 4 mm、4 mm ~ 8 mm、6 mm ~ 10 mm、8 mm ~ 10 mm、1 mm ~ 12 mm

50

m、2 mm～12 mm、または4 mm～12 mm、約1 mm、約1.5 mm、約2 mm、約2.5 mm、約3 mm、約3.5 mm、約4 mm、約4.5 mm、約5 mm、約5.5 mm、約6 mm、約6.5 mm、約7 mm、約7.5 mm、約8 mm、約8.5 mm、約9 mm、約9.5 mm、約10 mm、約10.5 mm、約11 mm、約11.5 mm、約12 mm、約12.5 mm、約13 mm、約13.5 mm、約14 mm、約14.5 mm、または約15 mmの長さを有する。

【0126】

いくつかの実施形態では、インサートは、約0.1 mm～約2 mm、約0.1 mm～約1 mm、約0.1 mm～約0.8 mm、約0.1 mm～約0.6 mm、約0.1 mm～約0.5 mm、約0.3 mm～約0.5 mm、約0.3 mm～約0.4 mm、約0.2 mm～0.4 mm、約0.1 mm～0.2 mm、または約0.4 mm～約0.6 mm、約0.57 mm、約0.50 mm、約0.41 mm、約0.42 mm、約0.37 mm、約0.34 mm、約0.31 mm、約0.26 mm、または約0.15 mmの直径を有する。

【0127】

d. インサートの製造

インサートは、APIをマトリックスポリマーと混合することによって製造されてよい。いくつかの実施形態では、マトリックスポリマーは、溶媒中、例えば、水またはエタノール中の1つ以上のポリマー溶液である。API、マトリックスポリマー溶液、及び任意の他のマトリックス成分が混合されて、分注チップによる押出に適したペーストを形成する。ペーストは、18～25ゲージのカニユーレまたは分注チップによって押し出されてよい。いくつかの実施形態では、21～23または23～26ゲージのカニユーレまたは分注チップが使用される。例えば、カニユーレまたは分注チップのゲージは、20、21、22、23、24、25または26であってよい。押出ペーストは、本明細書では押出物、細長い形状のマトリックス、またはロッドと称される。ロッドは、長さが約4～5インチ（約10～13 cm）であってよい。押出物は、室温で固体である。押出物は、1つ以上の追加の層でコーティングされてよい。いくつかの実施形態では、押出物は、コーティング前に室温で少なくとも24時間乾燥される。

【0128】

押出プロセスでは、押出パラメータ、例えば、押し出される材料の流圧、流量、及び温度などが制御されてよい。好適な押出機は、分割及び乾燥される場合に、本明細書に記載されるような針またはカニユーレを介して挿入され得る製品を生成することになる、ダイヘッド及び出口ポートまたは分注チップのサイズで製品を形成するのに十分な圧力及び流量で共押出材料を送達する能力のために選択されてよい。

【0129】

ポリマー溶液が使用され、押出物がコーティングされる場合、押出API-ポリマー混合物は、コーティング前に乾燥させる。例えば、押出物は、コーティング前に室温で約30分～約48時間乾燥させてよい。

【0130】

押出物は、1つ以上の層でコーティングされてよいが、いくつかの実施形態では、コーティングは適用されない。コーティングは、所望のインサート長さに分割する前に適用されてよい。コーティングは、押出物を液体コーティング材中に浸漬し、これを乾燥または硬化させることによって適用されてよい。本プロセスは、追加のコーティング層を追加するために繰り返されてよい。あるいは、コーティングは押出物上に噴霧されてよい。

【0131】

他の実施形態では、コーティング／外層は、例えば、管形状に予備成形されてよく、API-ポリマーペーストは管内に押し出されてよい。

【0132】

マトリックスに使用されるポリマーに応じて、マトリックスは硬化されてよい。硬化は、例えば、オープン内での加熱、マイクロ波加熱または化学処理によって行われてよい。他の実施形態では、マトリックスは硬化されなくともよい。その代わりに、マトリックス

は気温で乾燥させてよいか、または約80℃以下の温度で乾燥されてよい。

【0133】

いくつかの実施形態では、マトリックスは未硬化であるか、または80℃未満の温度で加熱することによって硬化される。他の実施形態では、マトリックスは、約80℃～約160℃の温度で約10分～約300分（5時間）、約80℃～約160℃の温度で約15分～約4時間、約120℃～約160℃で約15分～約4時間、約130℃～約150℃で約10分～約4時間、約140℃～約160℃で約10分～約30分、約130℃～約150℃で約30分～約4時間、約60℃～約120℃で約200分～約1440分、約60℃～約100℃で約300分～約600分、約80℃～約90℃で約400分～約500分、約80℃～約120℃で約600分～約1440分、約80℃～約110℃で約800分～約1440分硬化される。

10

【0134】

追加の実施形態では、マトリックスは、約90℃で約200分～約1600分、約90℃で約200分～約500分、約90℃で約500分～約1600分、約90℃で約240分、約90℃で約480分、または約90℃で約1440分硬化される。

【0135】

いくつかの実施形態では、マトリックスは、約100℃で約200分～約1600分、約100℃で約200分～約500分、約100℃で約500分～約1600分、約100℃で約240分、約100℃で約480分、または約100℃で約1440分硬化される。

20

【0136】

いくつかの実施形態では、マトリックスは、約110℃で約30分～約1600分、約110℃で約30分～約200分、約110℃で約200分～約1600分、約110℃で約30分、約110℃で約60分、約110℃で約240分または約110℃で約1440分硬化される。

【0137】

さらに他の実施形態では、マトリックスは、約140℃で約10分～約4時間、約140℃で約10分～約1時間、約140℃で約15分～約30分、約140℃で約30分～約1時間、約140℃で約1時間～約4時間、約140℃で約1時間～約3時間、約140℃で約10分～約400分、約140℃で約30分～約400分、約140℃で約60分～約380分、約140℃で約60分～約300分、約140℃で約180分～約300分、約140℃で約220分～約280分、約140℃で約230分～約300分、または約140℃で約30分～約90分硬化される。

30

【0138】

硬化温度の例としては、約60℃～約100℃、約60℃～約80℃、約80℃～約100℃、約80℃～約110℃、約80℃～約120℃、約85℃～約115℃、約90℃～約100℃、約90℃～約110℃、約90℃～約120℃、約90℃～約130℃、約120℃～約140℃、約130℃～約150℃、約140℃～約160℃、約135℃～約145℃、または約140℃～約150℃が挙げられる。

【0139】

硬化時間の例としては、約20分～約400分、約30分～約400分、約60分～約400分、約90分～約400分、約120分～約400分、約180分～約360分、約200分～約320分、約200分～約300分、約20分～約240分、約20分～約200分、約20分～約180分、約20分～約120分、約20分～約90分、約20分～約60分、約30分～約120分、及び約60分～約180分が挙げられる。

40

【0140】

加えて、硬化時間の例としては、約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、約180分、約210分、約240分、約270分、約300分、約330分、約360分、約390分、約420分、約450分、約480分、約510分、約540分、約570分、約6

50

00分、約630分、約660分、約690分、約720分、または約1440分が挙げられる。硬化温度は、例えば、室温、約60℃、約65℃、約70℃、約75℃、約80℃、約85℃、約90℃、約95℃、約100℃、約105℃、約110℃、約120℃、約125℃、約130℃、約135℃、約140℃、約145℃、約150℃、約155℃または約160℃であってよい。

【0141】

硬化後、ロッドは、他の製造ステップが実施される前に室温まで冷却させてよい。インサートがコーティングされることになる場合、コーティングは、硬化前後に適用されてよい。

【0142】

薬物放出速度は、コーティングされていない、及びPVAコーティングーPVAマトリックスインサートの両方で評価された。本発明者らは一般に、硬化温度が高く、硬化時間が長くなるほど、薬物放出速度は遅くなるが、侵食も遅くなることを見出した。

【0143】

全ての硬化、冷却及び／またはコーティング、ならびに乾燥ステップが完了する場合、ロッドは、約1mm～約15mm長のインサート、例えば、約1mm～約10mm、または約2mm～約6mmのインサートに分割される。例えば、ロッドは、約1mm、約1.5mm、約2mm、約2.5mm、約3mm、約3.5mm、約4mm、約4.5mm、約5mm、約5.5mm、約6mm、約6.5mm、約7mm、約7.5mm、約8mm、約8.5mm、約9mm、約9.5mm、約10mm、約10.5mm、約11mm、約11.5mm、約12mm、約12.5mm、約13mm、約13.5mm、約14mm、約14.5mm、または約15mmのインサートに分割されてよい。

【0144】

ロッドは分割されてよいが、またはさもなければロッドを切断するための任意の好適な技術によって切断されて一連のより短い製品にされてよく、それは製品が硬化、未硬化、または部分的に硬化されているかどうかによって変動してよい。例えば、分割拠点では、ペンチ、大ばさみ、スライス刃、または任意の他の技術を用いてよい。適用される技術は、製品の各切断部分に所望の配置によって変動してよい。例えば、開口端が望まれる場合に、剪断操作が適切な場合がある。しかしながら、切断が行われる際に各端部を密封することが望まれる場合は、ペンチが使用されてよい。

【0145】

いくつかの実施形態では、押出物は、約1w/w%～約20w/w%、約1w/w%～約15w/w%、約1w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約10w/w%、約2w/w%～約8w/w%、約2w/w%～約6w/w%、約3w/w%～約6w/w%、約2w/w%、約2.5w/w%、約3w/w%、約3.5w/w%、約4w/w%、約4.5w/w%、約5w/w%、約5.5w/w%、約6w/w%、約6.5w/w%、約7w/w%、約7.5w/w%、約8w/w%、約8.5w/w%、約9w/w%、約9.5w/w%、または約10w/w%のPVA濃度でPVA水溶液中においてディップコーティングされる。

【0146】

次いで、コーティングされた押出物は風乾されてよい。ディップコーティングのプロセスは、さらに1～10回、好ましくはさらに1～6回または1～5回繰り返され、各コーティング間に風乾されてよい。次いで、コーティングされた押出物は、上に記載されるように硬化されてよい。冷却後、次いで押出物はインサートに切断される。

【0147】

e. インサート特性

本明細書に記載されるものを含む、眼のいくつかの疾患は、患者の残りの人生にわたって治療を必要とする場合がある。現在利用可能な療法は、治療的処置を繰り返す必要がある。しかしながら、薬物送達デバイスを眼内に埋め込むことによる反復療法は、デバイスの非生分解性残留物が眼内に蓄積するため、非生分解性材料を含有するデバイスには制限

10

20

30

40

50

がある。したがって、次のデバイスの埋込みが必要となる前後に、またはその直後に完全に侵食される埋込型薬物送達デバイスを提供することが、患者にとって非常に有益であることになる。

【0148】

しかしながら、かなりの期間にわたって治療薬レベルの薬物の制御放出をもたらし、また例えば、数か月以内または約1年以内に完全に侵食され得る薬物送達デバイスを設計することは、極めて困難である。かなりの期間の薬物放出を制御するのに効果的な材料の多くは、生体侵食性ではないか、または侵食が遅すぎる。

【0149】

加えて、不快感を最小限に抑えながら、さらに薬物の持続送達を提供するために十分な薬物負荷を含有し得る、患者の眼内に埋め込むのに十分なほど小さい薬物送達デバイスを提供することは、上に記載される課題を大幅に増加させる。重大な破損なく、そのようなデバイスを取り扱う、及び処理することの困難さもまた、課題を増加させる。

【0150】

本発明者らはこれらの課題を克服し、不快感を最小限に抑えながら、眼内に埋め込まれるのに十分なほど小さい薬物送達デバイスを提供し、これは数か月にわたって薬物の持続送達を提供できると同時に、さらにデバイスの薬物送達期間が終了した後にある時点で完全に侵食される。加えて、本発明者らは、異なる薬物送達期間／持続期間及び送達速度を有するデバイスを提供する方法を見出した。さらに、これらのデバイスは、薬物送達の最初のバースト後、本質的に薬物の線形放出を提供する。加えて、インサートは、インサート内の非有効成分と比較して、非常に高い薬物含有量を有し、これは長期間にわたって薬物放出をもたらすインサートの能力を考慮すると驚くべきことである。

【0151】

i. インサート侵食：

いくつかの実施形態では、インサートは、365日以内に完全な侵食を可能にする。所与の期間内にインサートが侵食される能力は、以下の侵食評価プロトコルを使用して評価されてよい。試料インサートを、5 mLのリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を入れた10 mLのガラスバイアル内に入れ、バイアルを37℃でインキュベートし、バイアル内のPBSを目的の期間（例えば、365日、200日、110日）にわたって毎日、24時間ごとに1回交換する。本期間の最後に、インサートをバイアルから取り出して乾燥させ、次いで目視検査して計量する。元の重量と比較した場合の重量の減少は、以下の通りに算出される：

【数1】

$$\frac{\text{最終重量}}{\text{開始重量}} \times 100 = \text{残存\%}$$

【0152】

例えば、元の重量が500 μgであるインサートが、侵食評価プロトコルに従ってPBS中で200日間インキュベートした後の重量が200 μgである場合、インサートの重量は元の重量の40%であり、その重量は60%減少している。これは、200日間で60%の侵食を受けている。残存するインサートが元の重量の10%未満である場合、インサートは完全に侵食されているとみなされる。いくつかの実施形態では、インサートは、760日以内、730日以内、700日以内、660日以内、630日以内、600日以内、570日以内、540日以内、400日以内、365日以内、300日以内、280日以内、240日以内、210日以内、200日以内、180日以内、160日以内、または140日以内に完全に侵食される。他の実施形態では、インサートは、侵食評価プロトコルを使用して測定される、60日以内に少なくとも5%の侵食、60日以内に少なくとも10%の侵食、60日以内に少なくとも15%の侵食、60日以内に少なくとも20%の侵食、60日以内に少なくとも25%の侵食、75日以内に少なくとも5%の侵

食、75日以内に少なくとも10%の侵食、75日以内に少なくとも15%の侵食、75日以内に少なくとも20%の侵食、95日以内に少なくとも10%の侵食、95日以内に少なくとも15%の侵食、95日以内に少なくとも20%の侵食、95日以内に少なくとも25%の侵食、95日以内に少なくとも30%の侵食、95日以内に少なくとも35%の侵食、95日以内に少なくとも40%の侵食、100日以内に少なくとも15%の侵食、100日以内に少なくとも20%の侵食、100日以内に少なくとも25%の侵食、100日以内に少なくとも30%の侵食、100日以内に少なくとも35%の侵食、110日以内に少なくとも20%の侵食、110日以内に少なくとも30%の侵食、110日以内に少なくとも40%の侵食、180日以内に少なくとも30%の侵食、180日以内に少なくとも40%の侵食、180日以内に少なくとも50%の侵食、180日以内に少なくとも60%の侵食、220日以内に少なくとも30%の侵食、220日以内に少なくとも40%の侵食、220日以内に少なくとも50%の侵食、220日以内に少なくとも60%の侵食、220日以内に少なくとも70%の侵食、280日以内に少なくとも40%の侵食、280日以内に少なくとも50%の侵食、280日以内に少なくとも60%の侵食、280日以内に少なくとも70%の侵食、280日以内に少なくとも80%の侵食、365日以内に少なくとも60%の侵食、365日以内に少なくとも70%の侵食、365日以内に少なくとも80%の侵食、365日以内に少なくとも90%の侵食、400日以内に少なくとも60%の侵食、400日以内に少なくとも70%の侵食、400日以内に少なくとも80%の侵食、400日以内に少なくとも90%の侵食、440日以内に少なくとも60%の侵食、440日以内に少なくとも70%の侵食、440日以内に少なくとも80%の侵食、または440日以内に少なくとも90%の侵食を可能にする。

10

20

【0153】

i i . 薬物放出速度：

本発明者らは、硬化温度、硬化時間及びインサート表面積の全てが放出速度に影響を及ぼすことを見出した。長さを一定に保ったまま直径が増加すると、放出速度が増加した。直径を一定に保った場合、長さが増加すると放出速度が増加した。

【0154】

いくつかの実施形態では、インサートは、約0.01 μ g/日～約100 μ g/日、約0.01 μ g/日～約90 μ g/日、約0.01 μ g/日～約80 μ g/日、約0.01 μ g/日～約70 μ g/日、約0.01 μ g/日～約50 μ g/日、約0.01 μ g/日～約20 μ g/日、約0.01 μ g/日～約10 μ g/日、約0.1 μ g/日～約100 μ g/日、約0.1 μ g/日～約150 μ g/日、約0.1 μ g/日～約60 μ g/日、約0.1 μ g/日～約50 μ g/日、約0.1 μ g/日～約40 μ g/日、約0.1 μ g/日～約30 μ g/日、約0.1 μ g/日～約20 μ g/日、約0.1 μ g/日～約10 μ g/日、約0.1 μ g/日～約5 μ g/日、約0.1 μ g/日～約2 μ g/日、約0.1 μ g/日～約1 μ g/日、約0.5 μ g/日～約15 μ g/日、約0.5 μ g/日～約10 μ g/日、約0.5 μ g/日～約20 μ g/日、約0.5 μ g/日～約30 μ g/日、約1 μ g/日～約50 μ g/日、約1 μ g/日～約40 μ g/日、約1 μ g/日～約30 μ g/日、約1 μ g/日～約20 μ g/日、約1 μ g/日～約15 μ g/日、約1 μ g/日～約10 μ g/日、約5 μ g/日～約30 μ g/日、約5 μ g/日～約20 μ g/日、または約10 μ g/日～約30 μ g/日の薬物放出速度を有する。いくつかの実施形態では、これは定常状態放出が達成された後の放出速度である。いくつかの実施形態では、これは、薬物放出の2日、3日、5日、8日、10日、15日、20日、25日、30日、40日、50日、60日、70日、80日、90日、100日、105日または110日後の放出速度である。いくつかの実施形態では、薬物放出速度は、特定の期間、例えば、30日間、60日間、90日間、120日間または180日間にわたってインビトロ薬物放出方法（以下に記載される）によって測定される、平均薬物放出速度である。本明細書で使用される場合、「平均放出速度」という用語は、ある期間（例えば、30日間）にわたる眼薬物送達インサートの放出速度の合計を、総日数で割ると平均放出速度に達する

30

40

50

ものを指す。平均放出速度は、本明細書に記載される方法を使用し、ある期間の毎日の放出速度を測定することによって容易に算出される。

【0155】

したがって、例えば、いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{日}$ ～ 約 $150 \mu\text{g}/\text{日}$ の30日間にわたる平均薬物放出速度を有する。

【0156】

いくつかの実施形態では、インサートは、インビトロ薬物放出方法によって測定される場合、少なくとも14日間、少なくとも30日間、少なくとも60日間、少なくとも90日間、少なくとも100日間、少なくとも120日間、少なくとも180日間、少なくとも200日間、少なくとも240日間、少なくとも270日間、少なくとも300日間、または少なくとも365日間のこの放出速度を有する。

10

【0157】

以下のインビトロ薬物放出方法が、放出される薬物の量を評価するために使用される：インサートを10mLのガラス管内に入れ、5mLのPBSを管中に添加する。管を37℃の水浴中でインキュベートする。規定した期間で毎日、培地の試料を採取し、放出培地を新鮮なPBSと交換する。放出されるAPIの量は、実施例2Cに記載されるようにHPLCによって定量的に測定されてよい。

【0158】

インサートがAPIを放出する間の持続期間（合計の時間の長さ）は、最大で約365日、約260日、もしくは約200日であってよい、または持続期間は、少なくとも約8週間、少なくとも約10週間、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約22週間、少なくとも約28週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間、少なくとも約44週間、もしくは少なくとも約52週間であってよい。あるいは、API放出の持続期間は、少なくとも約28日、少なくとも約42日、少なくとも約56日、少なくとも約120日、少なくとも約168日、少なくとも約180日、少なくとも約200日、少なくとも約224日、少なくとも約270日、少なくとも約300日、少なくとも約365日、または少なくとも約730日であってよい。上に記載されるインビトロ薬物放出方法は、インサートが本期間中に薬物を放出するかどうかを決定するために使用されてよい。

20

【0159】

いくつかの実施形態では、本発明のインサートは、定常状態速度に達する前のある期間で、インビボでの薬物の初期急速放出、またはバーストを提供する。本発明の好ましい実施形態では、初期急速放出期間は、API放出の全持続期間よりもはるかに短い（例えば、10%未満）。いくつかの実施形態では、本初期期間は、例えば、1～120日、20～120日、80～120日、1～20日、2～50日、3～40日、5～60日、1日、2日、3日、4日、5日、8日、10日、12日、15日、20日、25日、30日、40日、50日、60日、70日、80日、90日、100日、105日、110日である。ウサギの眼内で実施されたインビトロ試験では、本発明者らは、驚くほど高い薬物放出の初期バーストを見出し、これはインサートからのAPIの初期放出が予想よりも速かった、すなわち、横ばいになって定常状態に達する前であったことを意味していた。本バーストは、 C_{max} 及び平衡が迅速に達成されることを可能にし、それゆえ治療有効量を眼に、局所的に迅速に提供するため有益な場合がある。本バースト後、API放出速度は横ばいになり、治療有効量のAPIを毎日提供する。

30

40

【0160】

好ましい実施形態では、本発明のインサートは、埋込み後に所定の期間にわたって実質的に一定の速度でAPIを放出する（すなわち、0次薬物放出動態、 R^2 は0.7～1である）。例えば、インサートは、実質的に一定の速度で約14日間、約28日間、約42日間、約56日間、約168日間、約180日間、約224日間、約270日間、約300日間、または約365日間、APIを放出する場合がある。いくつかの実施形態では、インサートは、実質的に一定の速度で少なくとも14日間、少なくとも28日間、少なく

50

とも42日間、少なくとも56日間、少なくとも120日間、少なくとも168日間、少なくとも180日間、少なくとも224日間、少なくとも270日間、少なくとも300日間、少なくとも365日間、少なくとも540日間、少なくとも600日間、または少なくとも730日間、APIを放出する。

【0161】

インサートからの実質的に一定なAPI放出の持続期間は、約1～約48か月、約2～約36か月、約2～約24か月、約2～約12か月、約3～約9か月の期間内であってよい。いくつかの態様では、実質的に一定なAPI放出の持続期間は、約60日～約730日、約60日～約540日、約60日～約365日、約60日～約300日、約60日～約270日、約90日～約365日、約90日～約270日、約180日～約365日、または約365日～約730日である。いくつかの実施形態では、それは、少なくとも約12週間、少なくとも約18週間、少なくとも約22週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約32週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間、少なくとも約44週間、少なくとも約48週間、または少なくとも約52週間である。上に記載されるインビトロ薬物放出試験は、インサートが本期間中に薬物を放出するかどうかを決定するために使用されてよい。

10

【0162】

3. 治療方法

いくつかの態様では、インサートは、VEGFR及び／またはPDGFRを阻害するために、それを必要とする対象の眼内に投与される。他の態様では、インサートは、血管新生を阻害するために、それを必要とする対象の眼内に投与される。

20

【0163】

他の態様では、眼薬物送達インサートは、眼の特定の眼状態または疾患を予防または治療するために、例えば、前眼部状態を治療するために、前眼部状態を予防するために、後眼部状態を治療するために、または後眼部状態を予防するために、それを必要とする対象に投与される。

【0164】

「前眼部状態」は、前（すなわち、前眼部（anterior segment）とも称される眼の前面）眼領域または構造、例えば、眼周囲の筋肉もしくは眼瞼、または水晶体囊の後壁もしくは毛様体筋の前面に位置する流体などに影響を及ぼすか、またはそれに関連する疾患、病気、または状態である。したがって、前眼部状態は、結膜、角膜、前眼房、虹彩、後眼房（虹彩と水晶体との間に位置する）、水晶体または水晶体囊、ならびに前眼部領域または部位で血管新生または神経支配する血管及び神経に影響を及ぼし得るか、またはそれに関連し得る。前眼部状態としては、疾患、病気または状態、例えば、これに限定されないが、緑内障などが挙げられ得る。

30

【0165】

「後眼部状態」は、後（すなわち、後眼部（posterior segment）とも称される眼の後部）眼領域または構造、例えば、脈絡膜または強膜（水晶体囊の後壁を介した平面後方に位置する）、硝子体、硝子体腔、網膜、視神経または視神経乳頭、ならびに後眼部領域または部位で血管新生または神経支配する血管及び神経などに主に影響を及ぼすか、またはそれに関連する疾患、病気または状態である。

40

【0166】

後眼部状態としては、疾患、病気または状態、例えば、これらに限定されないが、急性黄斑視神経網膜症、ベーチェット病、地図状萎縮、脈絡膜血管新生、糖尿病性ブドウ膜炎、ヒストプラズマ症、感染症、例えば、真菌、細菌、もしくはウイルス性の感染症など、黄斑変性症、例えば、血管新生黄斑変性症、急性黄斑変性症、加齢黄斑変性症（AMD）（非滲出型（ドライ型）AMD、もしくは滲出型（ウェット型）AMD（進行性血管新生AMDとしても知られる）など）など、浮腫、例えば、黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、もしくは糖尿病性黄斑浮腫（DME）など、多巣性脈絡膜炎、後眼部位もしくは位置に影響を及ぼす眼外傷、眼腫瘍、網膜障害、例えば、網膜静脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、糖尿

50

病性網膜症（増殖性及び非増殖性糖尿病性網膜症を含む）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、高血圧性網膜症、網膜動脈閉塞性疾患、例えば、網膜中心動脈閉塞症（CRAO）及び網膜動脈分枝閉塞症（BRAO）など、網膜剥離、ブドウ膜炎網膜疾患など、交感性眼炎、フォクト・小柳・原田（VKH）症候群、ブドウ膜弛散、眼部レーザー治療によって引き起こされるか、もしくはそれによって影響される後眼部状態、または光力学療法、光凝固、放射線網膜療法、網膜前膜障害、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、非網膜症糖尿病性網膜機能不全、及び網膜色素変性症によって引き起こされるか、もしくはそれによって影響される後眼部状態などが挙げられ得る。緑内障も、治療目標が、網膜細胞または視神経細胞の損傷または喪失（例えば、神経保護薬による）に起因する視力喪失を予防すること、または視力喪失の発生を減少させることであるため、後眼部状態とみなされてよい。

10

【0167】

したがって、本発明は、眼薬物送達インサートを、それを必要とする対象の眼内に投与することによって様々な眼状態を予防または治療する方法を提供する。

【0168】

例えば、本発明は、眼薬物送達インサートを、それを必要とする対象の眼内に投与することによって眼疾患の治療または予防方法を提供し、眼疾患は、網膜ニューロン及び／または視神経の損傷を特徴とする。いくつかの実施形態では、疾患は、地図状萎縮、緑内障、糖尿病性黄斑浮腫、ウェット型AMD、及び網膜剥離であってよい。いくつかの実施形態では、眼疾患は、光受容体の損傷を特徴とする。

20

【0169】

加えて、本発明は、眼薬物送達インサートを、それを必要とする対象の眼内に投与することによって眼組織に神経保護を提供する方法を提供する。例えば、本発明は、眼の後眼部に神経保護を提供する方法、特に網膜に神経保護を提供する方法を提供する。例えば、本発明は、網膜の疾患、例えば、ドライ型AMDもしくはウェット型AMDなどを予防するために、または網膜の疾患進行を鈍化させるために、例えば、ドライ型AMDからウェット型AMDへの進行を鈍化させる、もしくはAMDの段階を経た進行を鈍化させるために、網膜に神経保護を提供する方法を提供する。

【0170】

いくつかの実施形態では、眼状態は、糖尿病性黄斑浮腫（DME）である。他の実施形態では、眼状態は、網膜静脈閉塞症、例えば、網膜中心静脈閉塞症（「CRVO」）または網膜静脈分枝閉塞症（「BRVO」）などである。さらに他の実施形態では、眼状態は、非虚血性網膜静脈閉塞症または虚血性網膜静脈閉塞症である。他の実施形態では、状態は、糖尿病性網膜症である。他の実施形態では、状態は、非増殖性糖尿病性網膜症である。

30

【0171】

いくつかの実施形態では、インサートは、視力喪失の予防または治療を必要とする対象における、例えば、黄斑変性症と関連する視力喪失を予防または治療するために投与される。

【0172】

眼薬物送達インサートを、それを必要とする対象の眼内に投与することによって様々な眼状態を予防または治療する方法の他の実施形態では、眼状態はAMDである。

40

【0173】

本発明はまた、網膜ニューロンなどの網膜細胞の損傷または喪失による視力の喪失を予防する方法も提供する。本発明は、網膜ニューロンなどの網膜細胞の損傷または喪失による視力喪失の発生を減少させる方法をさらに提供する。これらの方法のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの投与は、眼内において網膜の菲薄化を減少させる。他の実施形態では、眼科用薬物送達インサートの投与により、眼の光受容体変性が保護される。網膜細胞は、光受容体、双極細胞、神経節細胞、水平細胞、またはアマクリン細胞であってよい。

50

【0174】

4. 加齢黄斑変性症

加齢黄斑変性症（AMD）は、視力喪失の最も一般的な原因の1つであり、世界中でほぼ2億人が罹患していると予測されている。Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2014; 2: e106-116）。黄斑萎縮（地図状萎縮として知られる）及び脈絡膜血管新生（CNV）を特徴とする後期AMDは、ほぼ1100万人が罹患している（同文献）。後期AMD症例のおよそ3分の2はCNVを伴い、体液及び血液の滲出によって現れ、未治療の場合、多くの場合に視力喪失及び線維性瘢痕をもたらす。

10

【0175】

加齢黄斑変性症（AMD）は、網膜検査中に網膜下に見られるドルーゼンの数及びサイズに部分的に基づいて、3つの段階に分けられ得る。ドライ型AMDは、初期、中期、及び進行期に分類され得るが、ウェット型AMDは常にAMDの進行型とみなされる。ウェット型AMDは、同じくAMDの進行型である血管新生型加齢黄斑変性を含む。

【0176】

以下の表は、AMDのある特定のマーカーの存在によって、米国国立眼研究所（National Eye Institute）AREDS試験で定義されたような、AMDの4つの分類または段階について記載している。<https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2>を参照のこと。

20

【表1】

加齢黄斑変性症の段階 (国立眼研究所AREDS試験で定義)	
分類	説明
1 - AMDなし	数個の小さな（直径<63 μm）ドルーゼンまたはドルーゼンなし
2 - 初期AMD	片眼または両眼に多くの小さなドルーゼンまたは数個の中型（直径63~125 μm）ドルーゼン。
3 - 中期AMD	片眼または両眼に多くの中型ドルーゼンまたは1つ以上の大きな（直径≥125 μm）ドルーゼン
4 - 進行性AMD	少なくとも片眼において、網膜中心部の感光性細胞及び支持組織の破壊（進行性ドライ型）または網膜下の異常かつ脆弱な血管（ウェット型）のいずれか

30

【0177】

個体は片眼のみにAMDを有する場合があるか（片側性）、または両眼にAMDを有する場合もある（両側性）が、各眼で異なる段階のAMDである可能性がある。

40

【0178】

対象が片側性疾患を有するか、または疾患のより進行した段階にある場合、対象の他方の眼は、本明細書では「僚眼」と称される。僚眼は、他方の眼が診断されている疾患（例えば、ウェット型AMD）の診断基準を満たしていない。例えば、片側性ウェット型AMDを有する対象では、僚眼に脈絡膜血管新生の証拠がない場合がある。

【0179】

典型的には、初期AMDでは視力喪失はなく、小さなドルーゼンまたは数個の中型ドルーゼンのみが存在している。初期AMDを有する個体は、5年以内に進行性AMDに進行

50

するリスクは低い。

【0180】

中期AMDを有する個体は、進行性AMDを発症する重大なリスクがある。中期AMDでは、片眼または両眼に複数の中型ドルーゼン、または少なくとも1つの大きなドルーゼンのいずれかが見られ、網膜色素上皮（RPE）の変化も見られる。個体は、罹患眼（複数可）に若干の視力喪失を有する場合があるか、または全くない場合もある。

【0181】

進行性AMDには、ドライ型（非血管新生または非滲出性）AMD及びウェット型（血管新生または滲出性）AMDという2つの型が存在する。個体が片眼だけでなく、両眼に大きなドルーゼンを有する場合、個体は5年以内に進行性AMDに進行する可能性が高い。進行性AMDを有する個体は、黄斑損傷のために罹患眼（複数可）に視力喪失を有する可能性がある。片眼に進行性AMDを有すると、他方の眼に進行性AMDを発症するリスクが著しく増加する。

【0182】

ドライ型AMDでは、光受容体（光に対する感度が高い網膜細胞）が徐々に死滅し、光を感知する眼の能力が妨げられる。この破壊は、網膜を支持する深部組織である網膜色素上皮（RPE）の変性と共に、視力喪失を引き起こす。ある領域におけるRPE細胞の完全な喪失は、地図状萎縮と称される。

【0183】

進行性ウェット型AMDでは、網膜下で異常な血管が発生し、これは脈絡膜血管新生と称される。これらの血管から体液または血液が漏れることにより、光受容体を含む周囲組織に損傷を引き起こす場合がある。ドライ型AMDは、初期段階から進行期まで比較的ゆっくりと進行する場合もあれば、全く進行しない場合もある。しかしながら、ウェット型AMDは急速に進行する傾向があり、網膜下または網膜への漏出または出血から突然視力喪失が発生し得る。同じ眼にウェット型及びドライ型AMDの両方の特性を有する可能性もある。

【0184】

中期または進行性ドライ型AMDに見られるドルーゼン沈着は、拡大して光受容体及び／またはRPEに物理的に影響を及ぼす場合がある。ドルーゼンがより大きくなると、進行性組織低酸素、ならびにVEGF及びPLGFなどの因子の放出がもたらされる場合があり、それらが次に、ウェット型AMDに見られる血管透過性、黄斑浮腫、滲出及び脈絡膜血管新生（CNV）の増加を刺激する。これらの新たな血管は、最初は脆弱であるために破損する場合があり、網膜下出血及び光受容体毒性を引き起こす。脈絡膜血管新生の進行は、末期ウェット型AMDとしても知られる円板状瘢痕形成をもたらす得る。この段階では、薬物または手術による治療では効果が得られない場合がある。

【0185】

VEGF阻害剤の硝子体内注射は、CNVから生じる滲出の程度を減少させ得る。ラニズマブ（Genentech、米国）、ベバシズマブ（Genentech、米国）及びアフリベルセプト（Regeneron Pharmaceuticals、米国）は、AMDに続発するCNVを治療するために世界中で使用されている。しかしながら、これらの治療には、硝子体内手順に起因する稀ではあるが重篤な有害事象のリスクがあり、網膜専門医への来院が毎月必要となるため、かなりの負担である。

【0186】

本発明は、眼薬物送達インサートを対象の眼内に投与することによってAMDを予防または治療する方法を提供する。上記の通り、本発明の眼薬物送達インサートは、長期間の薬物放出を提供し得、これはより少ない注入回数、より少ない網膜専門医への来院、及び良好な視力転帰の可能性をもたらす場合がある。

【0187】

ある特定の実施形態では、インサートは、対象の眼内においてウェット型AMDを予防するために投与される。他の実施形態では、インサートは、対象の眼内において脈絡膜

10

20

30

40

50

血管新生を予防するために投与される。さらに他の実施形態では、インサートは、対象の眼内において分類3のAMDから分類4のAMDへの転換を予防するために投与される。いくつかの実施形態では、インサートは、対象の眼内においてAMDの初期から後期へのAMDの進行を鈍化させるために投与される。他の実施形態では、インサートは、AMDの段階内で眼を安定化させるために投与される。いくつかの実施形態では、インサートは、眼内において網膜色素上皮細胞を保護するために投与される。

【0188】

本方法のある特定の実施形態では、対象は、ベースライン時に対象の他方の眼に片側性ウェット型AMDを有する。いくつかの実施形態では、ベースライン時に、眼は分類1であるか、または分類2のAMDを有する。本方法の他の実施形態では、対象は、ベースライン時に対象の他方の眼に分類3のAMDを有する。さらに他の実施形態では、対象は、ベースライン時に両眼に分類3のAMDを有する。本方法のいくつかの実施形態では、ベースライン時に、眼は分類3のAMDを有し、対象の他方の眼は分類4のAMDを有する。他の実施形態では、ベースライン時に、眼は分類2のAMDを有し、対象の他方の眼は分類4のAMDを有する。本方法のさらに他の実施形態では、ベースライン時に、眼は分類1であり、対象の他方の眼は分類4のAMDを有する。本方法のいくつかの実施形態では、少なくとも90日間で約0.1 μg /日～約40 μg /日のボロラニブを放出し、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする、ボロラニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートは、対象の両眼に投与される。

【0189】

AMDを診断するために、AMDの段階を決定するために、またはAMDの段階を経た眼の進行をモニターするために、様々な方法が使用されてよい。これらの診断ツールのいくつかは、脈絡膜血管新生または既存の血管新生の変化を検出し得る。

【0190】

例えば、最良矯正視力(BCVA)の評価が、AMDの進行として視力変化を評価及びモニターするために使用されてよい。AMDのマーカーを有するか、またはAMDのリスクがある対象では、異なる時点でBCVAを評価することによって視力変化がモニターされてよい。加えて、特定のAMD療法を投与する前に、及び療法中の様々な時点でBCVAを評価することは、療法が、視力に対するAMDの悪影響を改善するか、AMDの進行を鈍化させるか、またはAMDを安定化させるのに効果的であるかどうかを決定するのに役立ち得る。例えば、ベースラインと比較した場合に少なくとも5文字のETDRS文字のBCVA増加は、特定の療法がAMDの影響を減少させることを示し得る。例えば、少なくとも10文字のETDRS文字、または少なくとも15文字のETDRS文字の増加は、より有意な改善を示している。中期または進行性AMDを有する対象における視力の安定化、例えば、治療中における15文字以下のETDRS文字の喪失は、療法がAMDの進行を安定化または鈍化させていることを示している。治療中における10文字以下のETDRS文字の喪失、または5文字以下のETDRS文字の喪失は、AMD進行の安定化または鈍化に対してより有意な効果を示している。

【0191】

初期段階のAMDを有する人々は、低照明、低コントラスト及び／または光条件の変化において視力喪失に苦しむ場合があり、これは彼らの視力関連の生活の質に影響を与える。視覚障害の影響(Impact of Vision Impairment)(IVI)質問票は、生活の質の特定の側面に対する視覚障害の影響を測定するために使用されてよく、信頼できることが分かっている。Wei h, L. M., Hassell, J. B. & Keef fe, J. Assessment of the impact of vision impairment. Investigative ophthalmology & visual science 43, 927-935 (2002)を参照のこと。IVIは、情報の読取り及びアクセス、移動性及び独立性、ならびに精神的安定という3つの視力特有の下位尺度を有する。複合スコアは、3つの下位尺度全てのスコアの合計である。本発明のいくつかの実施形態では、対象のIVI質問票複合スコアは、少な

くとも180日間、少なくとも365日間または少なくとも545日間、ベースラインから有意に増加しない。

【0192】

検眼鏡を使用する散瞳検査が、眼内のドルーゼンの存在を検出し、ドルーゼンの数を定量化するために使用されてよい。

【0193】

フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）または光干渉断層撮影（OCT）は、脈絡膜血管新生を検出し、病変サイズの増加などのAMDにおける血管新生変化及び滲出変化をモニターするために使用されてよい。OCTは、スペクトル領域OCT（SD-OCT）またはOCT-血管造影（OCT-A）のいずれかであってよい。

10

【0194】

本発明のいくつかの実施形態では、ベースラインと比較した場合、投与日から6か月以内に新たな脈絡膜血管新生病変は現れない。他の実施形態では、既存の脈絡膜血管新生病変は、眼薬物送達インサートの投与後から少なくとも6か月間、OCTによって測定される場合に直径5mm未満のままである。

【0195】

本発明のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの投与は、重大な視力の喪失を予防する。例えば、いくつかの実施形態では、インサートがある一定期間投与される眼のBCVAにおけるベースラインからの変化はなく、期間は眼薬物送達インサートが投与される日から測定される。他の実施形態では、5文字以下のETDRS文字の喪失がある。さらに他の実施形態では、10文字以下のETDRS文字の喪失がある。さらに他の実施形態では、15文字以下のETDRS文字の喪失がある。いくつかの実施形態では、5文字以上のETDRS文字のゲインがある。本期間は、少なくとも90日、少なくとも180日、少なくとも270日、または少なくとも365日であってよい。

20

【0196】

本発明のいくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの投与は、中心窩網膜厚としても知られる中心領域網膜厚（CST）（1mmの中心ETDRSグリッドにおける黄斑の平均厚）の増加を予防する。例えば、いくつかの実施形態では、インサートが投与される眼のCSTは、ある一定期間ベースラインを超えて増加することなく、期間は眼薬物送達インサートが投与される日から測定される。他の実施形態では、CSTは、期間中に100µm超、75µm超、50µm超、25µm超、または15µm超に増加しない。本発明のいくつかの実施形態では、対象のIVI質問票複合スコアは、ある期間中にベースラインから有意に増加しない。

30

【0197】

本方法のいくつかの実施形態では、インサートがある一定期間投与される眼内において検出可能な脈絡膜血管新生は存在せず、期間は眼薬物送達インサートが投与される日から測定される。他の実施形態では、インサートが投与された眼は、ある一定期間、ベースライン時の眼よりも高いAMD分類に進行しない。

【0198】

本期間は、90日、180日、270日、365日、または545日であってよい。本期間の終了時に特定の試験または評価方法結果がベースラインと比較される。

40

【0199】

本明細書では、「ベースライン」時の眼は、眼薬物送達インサートの投与直前、例えば、0日目（治療日）または投与日の7日前（-7~-1日目）などに評価され得る。

【0200】

本発明のいくつかの実施形態では、眼は、ベースライン時に、次いで1つ以上の時点で、例えば、投与（投与は0日目に行われる）から30日、60日、90日、120日、150日、180日、210日、270日、300日、330日、及び／または365日後などにAMDの証拠（例えば、ドルーゼン、BCVA、CST、または血管新生）について評価される。眼はまた、追加の時点で評価されてもよい。

50

10

20

30

40

50

【 0 2 0 6 】

【 0 2 0 7 】

【 0 2 0 8 】

【 0 2 0 9 】

いくつかの実施形態では、送達されるボロラニブの総用量は、約0.0001 μg /日～約200 μg /日、約0.0001 μg /日～約150 μg /日、約0.0001 μg /日～約100 μg /日、約0.0001 μg /日～約80 μg /日、約0.0001 μ

g/日～約50μg/日、約0.0001μg/日～約30μg/日、約0.0001μg/日～約10μg/日、約0.0001μg/日～約5μg/日、約0.0001μg/日～約1μg/日、約0.001μg/日～約200μg/日、約0.001μg/日～約150μg/日、約0.001μg/日～約100μg/日、約0.001μg/日～約80μg/日、約0.001μg/日～約60μg/日、約0.001μg/日～約40μg/日、約0.001μg/日～約30μg/日、約1μg/日～約25μg/日、約0.001μg/日～約20μg/日、約0.001μg/日～約15μg/日、約0.001μg/日～約10μg/日、約0.001μg/日～約8μg/日、約0.005μg/日～約15μg/日、約0.005μg/日～約10μg/日、約0.01μg/日～約100μg/日、約0.01μg/日～約90μg/日、約0.01μg/日～約80μg/日、約0.01μg/日～約70μg/日、0.01μg/日～約50μg/日、0.01μg/日～約20μg/日、0.01μg/日～約10μg/日、約0.1μg/日～約150μg/日、約0.1μg/日～約100μg/日、約0.1μg/日～約80μg/日、約0.1μg/日～約60μg/日、約0.1μg/日～約50μg/日、約0.1μg/日～約40μg/日、約0.1μg/日～約30μg/日、約0.1μg/日～約20μg/日、約0.1μg/日～約10μg/日、約0.1μg/日～約5μg/日、約0.1μg/日～約2μg/日、約0.1μg/日～約1μg/日、約0.5μg/日～約15μg/日、約0.5μg/日～約10μg/日、約1μg/日～約50μg/日、約1μg/日～約40μg/日、約1μg/日～約30μg/日、約1μg/日～約20μg/日、約1μg/日～約15μg/日、約1μg/日～約10μg/日、約1μg/日～約5μg/日、約1μg/日～約20μg/日、または約10μg/日～約30μg/日である。いくつかの実施形態では、これは定常状態放出が達成された後の放出速度である。いくつかの実施形態では、これは、薬物放出の2日、3日、5日、8日、10日、15日、20日、25日、30日、40日、50日、60日、70日、80日、90日、100日、105日または110日後の放出速度である。

10

20

30

40

50

【0210】

本用量は、例えば、一度に1～6つのインサートを、すなわち、片眼の単回治療のために投与することによって達成されてよい。したがって、1つの治療は、対象の眼ごとに1つのインサート、2つのインサート、3つのインサート、4つのインサート、5つのインサート、または6つのインサートを一度に投与することを必要としてよい。いくつかの実施形態では、対象は、片眼のみの、または両眼の治療を受けてよい。単回治療に対して2つ以上のインサートが挿入される場合、インサートは、別々の挿入で別個に挿入されてよい、または若干のインサートが1回の挿入で挿入されてよい。例えば、1つ、2つまたは3つのインサートが、1回の挿入で挿入されてよい。単回治療に対して3つを超えるインサートが挿入される場合、それらは数回の挿入に分割されてよい。例えば、単回治療に対して4～6つのインサートが挿入される場合、それらは分割されて2～3つのインサート/挿入の2回または3回の挿入で投与されてよい。

【0211】

各インサートは、約1μg～約3000μg、約1μg～約1000μg、約1μg～約500μg、約10μg～約2000μg、約10μg～約1000μg、約100μg～約500μg、約10μg～約800μg、約50μg～約600μg、約200μg～約2000μg、約600μg～約2000μg、約800μg～約2000μg、約800μg～約1500μg、約100μg～約500μg、約100μg～約300μg、または約300μg～約550μgのボロラニブを含んでよい。例えば、各インサートは、約400μg、約420μg、約440μg、約480μg、約500μg、約520μg、約540μg、約560μg、約580μg、約600μg、約620μg、約640μg、約660μg、約680μg、約700μg、約720μg、約740μg、約780μg、約800μg、約820μg、約840μg、約860μg、約880μg、約900μg、約920μg、約940μg、約960μg、約980μg、

約1000 μ g、約1020 μ g、約1040 μ g、約1045 μ g、約1060 μ g、約1080 μ g、または約2000 μ gのAPI、例えば、ボロラニブを含んでよい。

【0212】

インサート全てを合わせたボロラニブの総量（総ペイロード）は、約50 μ g～約1000 μ g、約200 μ g～約6000 μ g、約600 μ g～約6000 μ g、約800 μ g～約6000 μ g、約600 μ g～約5040 μ g、約600 μ g～約4500 μ g、約1000 μ g～約5400 μ g、約1000 μ g～約3000 μ g、または約2000 μ g～約4000 μ gであってよい。例えば、全てのインサートの総API量は、約1400 μ g、約1420 μ g、約1500 μ g、約1600 μ g、約1800 μ g、約1900 μ g、約1980 μ g、約2000 μ g、約2040 μ g、約2080 μ g、約3000 μ g、約3120 μ g、約3180 μ g、約3240 μ g、約3400 μ g、約3600 μ g、約3800 μ g、約4000 μ g、約4140 μ g、約4160 μ g、約4180 μ g、約4200 μ g、約4400 μ g、約4600 μ g、約5000 μ g、または約5040 μ gであってよい。

【0213】

5. 併用－導入治療及び維持治療

本発明はまた、後眼部状態の治療を必要とする眼の後眼部状態を治療する方法を提供し、本方法は、第1時点で、眼にVEGF受容体の活性化を阻害する薬剤、例えば、VEGFリガンド、VEGF阻害剤または抗VEGFなどを投与すること（導入治療）、及び第2時点で、眼にボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む眼薬物送達インサートを、導入治療を維持するために投与すること（維持治療）を含む。

【0214】

いくつかの実施形態では、後眼部状態は、ウェット型AMD、糖尿病性網膜症（DR）、網膜静脈閉塞症（RVO）後の黄斑浮腫、及び糖尿病性黄斑浮腫（DME）から選択される。いくつかの実施形態では、後眼部状態は、血管新生型加齢黄斑変性である。

【0215】

第1及び第2時点は、好適には異なる日である。例えば、第2時点は、第1時点から少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、または少なくとも約24週間、好適には少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも8週間、または少なくとも24週間後であってよい。

【0216】

概して、導入治療に使用される薬剤（導入治療剤）は、任意の標準治療VEGF阻害剤（抗VEGFとも称されることがある）である。いくつかの実施形態では、薬剤は、ラニズマブ、ベバシズマブ、及びアフリベルセプトから選択されるVEGF阻害剤である。いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、注射によって、例えば、硝子体内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、硝子体内使用のためのアフリベルセプト注射である。

【0217】

ウェット型AMDを治療するためのいくつかの実施形態では、アフリベルセプトの用量は、硝子体内注射によって4週間ごと（およそ28日ごと、毎月）に投与される約2mgまたは2mg（0.05mL）である。いくつかの実施形態では、最初の12週間（3か月）に投与される毎月の注入に続いて、8週間（2か月）ごとに1回または12週間ごとに1回、約2mg、または2mg（0.05mL）の硝子体内注射が行われる。

【0218】

黄斑浮腫を治療するためのいくつかの実施形態では、アフリベルセプトの用量は、硝子体内注射によって4週間ごと（およそ25日ごと、毎月）に1回投与される約2mgまたは2mg（0.05mL）である。

【0219】

糖尿病性黄斑浮腫（DME）または糖尿病性網膜症（DR）を治療するためのいくつかの実施形態では、アフリベルセプトの用量は、最初の5回の注入については硝子体内注射

10

20

30

40

50

によって4週間ごと（およそ28日ごと、毎月）に投与される約2mgまたは2mg（0.05mL）であり、続いて8週間（2か月）ごとに1回の硝子体内注射による約2mgまたは2mg（0.05mL）である。いくつかの実施形態では、アフリベルセプトは、最初の20週間（5か月）後に4週間（毎月）ごとの投薬で投与される。

【0220】

いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、眼が乾くまで、またはベースラインに対してさらなる視力的もしくは解剖学的改善が見られなくなるまで、月に1回眼に投与される。次いで、眼は定期的に、例えば、2、3、4、5、6、7または8週間ごとに1回評価され得る。体液が再発する場合、VEGF阻害剤は再度眼に投与され、評価が継続される。いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤の治療間隔は、月に1回（4週間ごとまたは28日ごとに1回）から、5週間ごとに1回または6週間ごとに1回に延長され得る。眼が所与の間隔で体液を含まないままの場合、眼が体液を含まないままである期間が、VEGF阻害剤の治療間隔として割り当てられる（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20週間ごとに1回の治療）。体液及び／または視力についての眼の評価は、定期的に、例えば、2、3、4、5、6、7または8週間ごとに1回継続することになり、治療間隔は、体液を含まない間隔と同じになるように調整される。

10

【0221】

いくつかの実施形態では、第2時点で（すなわち、以前に導入治療を受けている眼に）投与される眼薬物送達インサートは、マトリックスポリマー及びボロラニブまたはその薬学的に許容される塩を含む固体マトリックスコアを含み、インサート内のボロラニブまたはその薬学的に許容される塩の量は、約10w/w%～約98w/w%であり、インサートの薬物放出速度は、少なくとも14日間で約0.01μg/日～約100μg/日であり、インサートは、95日以内に少なくとも20%の侵食を可能にする。

20

【0222】

さらなる実施形態では、本明細書に記載されるように、眼薬物送達インサートの第1用量は負荷用量であり、その後の用量は維持用量である。

【0223】

したがって、本発明は、後眼部状態のための「療法を維持するための治療」と記載される場合がある方法を提供する。大半の眼において、本治療は、VEGF阻害剤単独による治療よりも強度を下げた治療レジメンをもたらす場合があり、大半の眼の視覚的及び解剖学的に安定な状態を6か月以上維持する場合がある。いくつかの実施形態では、眼は、眼薬物送達インサートの1つ以上の用量が投与された後に、VEGF阻害剤の1回以上の補充投与で治療される。本発明のいくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、本発明の眼インサートと同時に治療されている眼に投与される。本明細書では、併用治療は、VEGF阻害剤が投与される眼が、依然としてボロラニブを放出している眼インサートを含有することを意味する。

30

【0224】

いくつかの実施形態では、VEGF阻害剤は、本明細書に記載されるように、負荷用量として眼薬物送達インサートの第1用量が投与される前に投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの第1用量は、VEGF阻害剤で治療されている眼に、約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、少なくとも約12週間、または少なくとも約24週間以内に投与される。

40

【0225】

いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの第1用量は、VEGF阻害剤の少なくとも2、3、4、5、6、7、または8回の硝子体内注射に対して以前に応答した眼に投与される。

【0226】

いくつかの実施形態では、補充治療は、本明細書に記載される眼薬物送達インサートの負荷用量の投与後、例えば、負荷用量の眼薬物送達インサートが眼内に存在している間に

50

投与される。

【0227】

いくつかの実施形態では、補充治療は、本明細書に記載される眼薬物送達インサートの維持用量の投与後、例えば、維持用量の眼薬物送達インサートが眼内に存在している間に投与される。

【0228】

いくつかの実施形態では、アフリベルセプトは、本明細書に記載されるように、1日目、4週目、及び8週目に導入治療として投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートの第1用量は、1日目、4週目、及び8週目にこれまで導入治療を受けていた眼に、8週目の導入治療から30分後に投与される。

10

【0229】

いくつかの実施形態では、アフリベルセプトの補充治療は12週目から開始し、1日目、4週目、及び8週目にアフリベルセプトの導入治療をこれまでに受け、8週目の導入治療から30分後に眼薬物送達インサートの第1用量を受けていた眼に投与される。いくつかの実施形態では、アフリベルセプトの補充治療は12週目に眼に投与され、ウェット型AMDによる試験測定時の最高値から5文字以上のBCVA減少、及び試験測定時の最低値からSD-OCT上での75ミクロン以上のCST増加、ウェット型AMDによる試験測定時の最高値から10文字以上のBCVA減少、2回の連続した来院の、試験測定時の最低値からSD-OCT上での100ミクロン以上のCST増加、またはウェット型AMDによる新たな出血もしくは視力を脅かす出血悪化の存在がある。

20

【0230】

いくつかの実施形態では、第1眼薬物送達インサートは、CSTが500 μm 、400 μm 、350 μm 、300 μm 、250 μm 、または200 μm 未満である眼に投与される。いくつかの実施形態では、眼薬物送達インサートは、CSTが500 μm 、400 μm 、350 μm 、300 μm 、250 μm 、または200 μm 未満である眼に投与される。

【0231】

6. 定義

本明細書及び特許請求の範囲に使用される場合、以下の単語及び語句は一般に、それらが使用される文脈が別の意味を示すような場合を除き、以下に記載されるような意味を有することを意図する。

30

【0232】

単数形「a」、「an」、及び「the」は、その内容に別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「マトリックスポリマー (a matrix polymer)」は、1つ以上のマトリックスポリマーを意味する。

【0233】

「生体侵食する」、「生体侵食」、「生分解する」、及び「生分解」という用語は、本明細書で使用される場合、例えば、1つ以上の物理的または化学分解プロセス、例えば、酵素作用、加水分解、イオン交換、または可溶化、エマルジョン形成、もしくはミセル形成による溶解による、生物系内でのある期間にわたるインサートの段階的崩壊、溶解、または破壊を指す。

40

【0234】

「室温」という用語は、22°Cを意味する。「室温で固体」は、22°Cの温度で固体を意味する。

【0235】

「約」という用語が数値または範囲と関連して使用される場合、それは、記載される数値の上下に境界を拡大することによって値または範囲を変更する。概して、「約」という用語は、値の上方または下方（より高いまたは低い）の10パーセントの変動、すなわち、異なる変動が示されない限り（例えば、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ など）、 $\pm 10\%$ の変動で記載値上下の数値を変更するように本明細書で使用される

50

。

【0236】

「及び／または」という用語は、列挙される項目の各々を個別に指して包含することに加えて、列挙される項目のうち1つ以上のあらゆる全ての可能な組合せを指して包含する。

。

【0237】

「含む (comprising)」、「からなる (consisting of) 」及び「から本質的になる (consisting essentially of) 」という用語は、特許法に従ってそれらが通常認められている意味を有する。「含む (includes) 」または「含む (including) 」という用語が本明細書または特許請求の範囲で使用される場合、それは、その用語が特許請求の範囲内で転換語として用いられる場合に解釈される「含む (comprising) 」という用語に類似した方法で包括的であることを意図する。

10

【0238】

「任意の」及び「任意に」という用語は、その後に記載される状況が生じる可能性があるか、またはその可能性がないため、その記載は、状況が生じる場合及びそれが生じない場合を含むことを意味する。

【0239】

本開示または特許請求の範囲の特徴または態様がマーカッシュ群に関して記載される場合、記載される群は、任意の個々のメンバーに加えて、マーカッシュ群のメンバーのサブグループを含む。

20

【0240】

当業者には理解されることになる通り、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「より少ない」などの全ての言語は列挙される数を含み、その後に部分範囲へと分類され得る範囲を指す。最後に、当業者には理解されることになる通り、範囲は個々のメンバーを含み、範囲の端点を含む。例えば、1～3つのメンバーを有する群は、1つ、2つ、または3つのメンバーを有する群を指す。同様に、1～5つのメンバーを有する群は、1つ、2つ、3つ、4つ、または5つのメンバーを有する群を指すなどである。

【0241】

「実質的に全て」という用語は、本明細書で使用される場合、総量の大部分、例えば、総量の少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%を指す。

30

【0242】

w/w%という用語は、重量または質量によって測定される場合、混合物内の特定の物質の割合を意味する。したがって、例えば、コアが少なくとも約8w/w%の非有効成分を含むインサートの場合、コア内の非有効成分の総重量は、コアの総重量の少なくとも約8%である。例えば、コアの総重量が100mgである場合、このコア内の非有効成分は、少なくとも8mgの重量となる。

【0243】

w/v%という用語は、溶液の総体積中の成分（溶質など）の重量パーセントを意味する。2w/v%のPVA溶液は、100mL溶液中に2グラムのPVAを意味することになる。2w/w%のPVA溶液は、100mg溶液に対して2グラムのPVAを意味することになる。

40

【0244】

引用される全ての特許、特許出願、科学刊行物及び書籍は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0245】

様々な態様及び実施形態が本明細書に開示されてきたが、他の態様及び実施形態が当業者には明らかとなる。

【実施例】

50

【0246】

実施例 1

以下の表に列挙したグレードのPVAをフィルムに加工し、次いでフィルムを侵食速度及び強度について評価した。

【0247】

フィルムを形成するために、4.5%のPVA水溶液をトレイに流し込み、室温で風乾することによってキャストした。フィルムが乾燥したら、フィルムを1×1の正方形の試料に切断した。次いで、各フィルムの6つの試料を、以下の表に記載した通りに100℃で3時間、140℃で30分間または140℃で4時間硬化させた。正方形の試料フィルムを硬化した後、それらを計量してイメージングした。次いで各試料を室温で24時間、PBS中に浸漬した。次いで、試料をPBSから取り出し、以下の表に記載した通りに各グレードの4つのPVAを50℃で2時間オープン乾燥させ、各グレードの2つのPVAを室温でペーパータオル上において風乾した。次いで試料を計量し、再度イメージングした。

【表2】

表1					
PVA MW/D H	100℃/ 3時間	140℃/ 30分	140℃/ 4時間	50℃/2 時間のオー ブン乾燥	室温で風乾
6000/80%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
25000/8 8%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
78000/9 8%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
125000/8 8%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
6000/80% と78,000/ 98%との1:9 混合物	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
6000/80% と125,000 /88%との1: 9混合物	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2

【0248】

PBS中に24時間浸漬した後の重量の平均重量変化を算出し、図2のグラフに示す。PVAの加水分解度(DH)及び分子量(MW)によって、フィルムの溶解度が決まる。6000/80%、25,000/88%、125,000/88%、及び6000/80%~125,000/88%混合PVAフィルムの各々を、試験した全ての硬化条件において1日目の終了までに溶解させた。78,000/98%のフィルムが最も長く持続した。試験したフィルムの相対的フィルム強度を図3に示す。

【0249】

実施例 2 A

以下の表のパラメータに従ってインサートを作製した：

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2											
AP I : P VA比	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
コアP VA溶 液	4 %	4 %	4 %	4 %	4 . 5 %	4 . 5 %	4 . 5 %	4 . 5 %	4 . 5 %	4 . 5 %	5 %
被膜P VA溶 液	4 %	4 %	4 %	4 %	4 . 5 %	4 . 5 %	4 . 5 %	4 . 5 %	4 . 5 %	4 . 5 %	5 %
被膜数	2、 4	4	1 ~ 4	1 ~ 4	4	4	2 ~ 4	2 ~ 4	2 ~ 4	0、 2 ~ 4	4
硬化	1 4 0℃ 1 時 間	1 4 0℃ 2 時 間	1 4 0℃ 4 時 間	1 0 0℃ 3 時 間	なし	1 4 0℃ 3 0 分	1 4 0℃ 1 時 間	1 4 0℃ 2 時 間	1 4 0℃ 3 時 間	1 0 0℃ 4 時 間	1 4 0℃ 4 時 間

10

20

【表 4】

表 3												
AP I : P VA比	1 : 1 w ／w	1 : 1 w ／w	1 : 1 w ／w	1 : 1 . 3 5 w／ w	1 : 1 w ／w	1 : 1 w ／w	1 : 1 w ／w	1 : 1 . 3 5 w／ w	1 : 1 w ／w	1 : 1 w ／w	1 : 1 w ／w	1 : 1 . 3 5 w／ w
コア P VA溶 液	4 . 5 %	6 . 5 %	9 %	9 %	4 . 5 %	6 . 5 %	9 %	9 %	4 . 5 %	6 . 5 %	9 %	9 %
被膜数	コーティングなし											
硬化	1 4 0℃ 3 0 分	1 4 0℃ 3 0 分	1 4 0℃ 3 0 分	1 4 0℃ 3 0 分	1 4 0℃ 1 時 間	1 4 0℃ 1 時 間	1 4 0℃ 1 時 間	1 4 0℃ 1 時 間	1 4 0℃ 4 時 間	1 4 0℃ 4 時 間	1 4 0℃ 4 時 間	1 4 0℃ 4 時 間

30

【0 2 5 0】

ボロラニブを 7 8 , 0 0 0 / 9 8 % P V A 水溶液と、上の表に明記したボロラニブ : P V A 溶液の w / w 比で混合することによってインサートを製造した。次いで、混合物を 2 0 、 2 1 または 2 3 ゲージの分注チップから押し出して室温で乾燥させた。

40

【0 2 5 1】

コーティングしたインサートの場合、次いで、押出物を 7 8 , 0 0 0 / 9 8 % P V A 溶液中でディップコーティングして風乾した。ディップコーティングのプロセスを繰り返し、上の表に明記したコーティング数を達成した。コーティングプロセスは、押出物を P V A 溶液中に浸漬し、第 1 層間で 5 分間の室温乾燥を行い、次いで少なくとも 1 0 分間の乾燥時間を経てから浸漬し、最終層 / 被膜を形成することを含んだ。次いで、コーティングした押出物を表に記載した通りに硬化した。周囲温度まで冷却した後、押出物を 2 mm 、 3 . 5 mm 、 5 mm または 6 mm または 8 mm 長のインサートに切断した。

50

【0252】

実施例2B

インサートの薬物放出速度をインビトロで試験した。各インサート試料を10mLのガラス管に入れ、5mLのPBSを本管に添加する。管を37℃の水浴中でインキュベートした。放出培地の試料を12～24時間間隔で採取し、放出培地を新鮮なPBSと交換した。ポロラニブの放出量を、実施例2Cに記載した方法に従ってHPLCによって定量的に測定した。インビトロ放出速度を試験し、平均放出速度を時間に対する累積放出から決定した。

【0253】

実施例2C

インサートの試料をAPI含有量についてアッセイした。含有量について試験したインサートを4つの細片に切断し、4つの細片全てをラベル付きのシンチレーションバイアルに入れた。3.0mLのメタノールをバイアルにピペットで分注し、バイアルをキャビネット下に置いた。本手順を全ての試料について繰り返した。試料バイアルを超音波処理器に入れ、適量の水を添加して試料を30分間超音波処理した。各超音波処理間に超音波処理器を冷却しながら、超音波処理をさらに5回繰り返した。APIが完全に溶解することを確実にするために、必要に応じて追加の超音波処理を行える。HPLCを以下のパラメータで実施した：カラム：ZORBAX Eclipse XDB-C18、4.6×150mm、5ミクロン、移動相A：水+0.1%リン酸、移動相B：アセトニトリル+0.1%リン酸、グラジエント法、停止時間30分、UV：214nm。

【0254】

実施例2D

試料インサートの侵食を評価した。5mLのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を入れた10mLのガラスバイアル中に試料インサートを入れ、バイアルを攪拌することなく37℃でインキュベートした。バイアル中のPBSを目的の期間中毎日、24時間ごとに1回交換した。期間の終了時に、試料をバイアルから取り出し、計量して写真を撮影した。

【0255】

140℃で4時間硬化させた、コーティングした4.5%PVA製剤(製剤Aと称する)の薬物放出速度曲線を、図4A(累積薬物放出%)及び4B(累積薬物放出(μg))に示す。コーティングしていない製剤Aインサートの薬物放出速度曲線を図6に示す。溶解培地中に314日間及び447日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤Aインサートの写真を図5に示す。比較のために、447日の写真に無傷のインサートを含んでいる。溶解培地中に287日間及び352日間浸漬した後に撮影した、コーティングしていない侵食された製剤Aインサートの写真を図7に示す。比較のために、352日の写真に無傷のインサートを含んでいる。

【0256】

140℃で30分硬化させた、コーティングした4.5%PVA製剤(製剤Bと称する)の薬物放出速度曲線を、図8(累積薬物放出%)及び8B(累積薬物放出(μg))に示す。溶解培地中に59日間、88日間及び155日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤Bインサートの写真を図9に示す。

【0257】

未硬化のコーティングした4.5%PVA製剤(製剤Cと称する)の薬物放出速度曲線を図10に示す。溶解培地中に37℃で98日間、次いで室温で113日間浸漬した後に撮影した、侵食された製剤Cインサートの異なる試料を各々が示す2つの写真を図11に示す。

【0258】

製剤A、B及びCの薬物放出曲線の比較を図12に示す。

【0259】

製剤Aは、製剤B及びCよりもゆっくりと薬物を放出し、よりゆっくりと侵食される。製剤Cは、製剤A及びBよりもより迅速に薬物を放出し、より迅速に侵食される。

【0260】

実施例 3

2つ以上のグレードのPVAを含むインサートを、以下の表のパラメータに従って作製した：

【表 5】

表 4					
コアPVA 溶液	4.5% 78K/ 98%	4.5% 78K/9 8%	4.5% 78K/9 8%	4.5%溶液 78K/98% 及び125K/ 88%の9:1 混合物	4.5%溶液 78K/98% 及び125K/ 88%の9:1 混合物
被膜PVA 溶液	被膜： 4.5% の78K /88%	被膜1： 4.5%の 78K/9 8% 被膜2～ 4:4. 5%の78 K/88%	被膜：4. 5%の12 5K/8 8%	被膜：4.5% の78K/9 8%	被膜：4.5% の125K/8 8%
硬化	各製剤の試料を140℃/30分で硬化した 各製剤の試料を140℃/1時間で硬化した 各製剤の試料を140℃/4時間で硬化した				

【0261】

ボロラニブをPVA水溶液と、ボロラニブ：PVA溶液の1：1w/w比で混合することによってペーストを形成し、インサートを製造した。次いで、混合物を21ゲージの分注チップから押し出して、およそ4～5インチ長のロッドを形成し、室温で乾燥させた。押出ロッドを、上の表に記載した通りに硬化した。

【0262】

押出物をPVA水溶液中にディップコーティングして室温で乾燥させた。2つ以上の被膜を有するインサートの場合、コーティングプロセスは、押出物をPVA溶液中に浸漬し、第1層間で5分間の室温乾燥を行い、次いで少なくとも10分間の乾燥時間を経てから浸漬し、最終層／被膜を形成することを含んだ。

【0263】

最終被膜後、コーティングしたロッドを、上の表に記載した条件に従って硬化した。周囲温度まで冷却した後、コーティングしたロッドを、カミソリ刃を使用して8mm長のインサートに切断した。

【0264】

API放出速度を、実施例2Bに記載した方法に従って測定した。

【0265】

API含有量を、実施例2Cに記載した方法に従って測定した。

【0266】

インサートの侵食を、実施例2Dに記載した方法に従って評価した。

【0267】

2つ以上のグレードのPVAを含むインサートを、以下の表のパラメータに従って作製する：

10

20

30

40

50

【表 6】

表 5					
コア PVA 溶液	4. 0 % 7 8 K / 9 9 + %	4. 5 % 7 8 K / 9 9 + %	4. 0 % 8 9 K ~ 9 8 K の 9 9 + %	4. 0 % 溶液 7 8 K / 9 8 % 及び 1 2 5 K / 8 8 % の 9 : 1 混合物	4. 0 % 溶液 7 8 K / 9 8 % 及び 1 2 5 K / 8 8 % の 9 : 1 混合 物
被膜 PVA 溶液	被膜 : 4. 5 % の 7 8 K / 8 8 %	被膜 : 4. 5 % の 7 8 K / 8 8 %	被膜 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 %	被膜 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 %	被膜 : 4. 5 % の 1 2 5 K / 8 8 %
硬化	各製剤の試料を 1 4 0 °C / 3 0 分で硬化した 各製剤の試料を 1 4 0 °C / 1 時間で硬化した 各製剤の試料を 1 4 0 °C / 4 時間で硬化した				

10

【表 7】

表 6					
コア PVA 溶液	4. 5 % 7 8 K / 9 8 %	4. 5 % 7 8 K / 9 9 + %	4. 5 % 7 8 K / 8 8 %	4. 5 % 溶液 7 8 K / 9 8 % 及び 1 2 5 K / 8 8 % の 9 : 1 混合物	4. 5 % 溶液 7 8 K / 9 8 % 及び 1 2 5 K / 8 8 % の 9 : 1 混合 物
被膜 PVA 溶液	被膜 1 : 5. 0 % の 6 0 0 0 / 8 0 %	被膜 1 ~ 3 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 % 被膜 4 : 5. 0 % の 6 0 0 0 / 8 0 %	被膜 1 ~ 5 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 % 被膜 6 : 5. 0 % の 6 0 0 0 / 8 0 %	被膜 1 ~ 2 : 4. 5 % の 7 8 K / 9 8 % 被膜 3 : 4. 5 % の 7 8 K / 8 8 %	被膜 1 : 4. 5 % の 1 2 5 K / 8 8 % 被膜 2 : 4. 5 % の 6 0 0 0 / 8 0 %
硬化	各製剤の試料を 1 4 0 °C / 3 0 分で硬化した 各製剤の試料を 1 4 0 °C / 1 時間で硬化した 各製剤の試料を 1 4 0 °C / 4 時間で硬化した				

20

30

【0 2 6 8】

40

ボロラニブを PVA 水溶液と、ボロラニブ : PVA 溶液の 1 : 1 w / w 比で混合することによってペーストを形成し、インサートを製造する。次いで、混合物を 21 ゲージの分注チップから押し出し、およそ 4 ~ 5 インチ長のロッドを形成して室温で乾燥させる。押出ロッドを、上の表に記載した通りに硬化させる。

【0 2 6 9】

押出物を PVA 水溶液中にディップコーティングして室温で乾燥させる。2 つ以上の被膜を有するインサートの場合、コーティングプロセスは、押出物を PVA 溶液中に浸漬し、第 1 層間で 5 分間の室温乾燥を行い、次いで少なくとも 10 分間の乾燥時間を経てから浸漬し、最終層 / 被膜を形成することを含む。

【0 2 7 0】

50

最終被膜後、コーティングしたロッドを、上の表に記載した条件に従って硬化させる。
周囲温度まで冷却した後、コーティングしたロッドを、カミソリ刃を使用して8mm長の
インサートに切断する。

- 【0271】
API放出速度を、実施例2Bに記載した方法に従って測定する。
- 【0272】
API含有量を、実施例2Cに記載した方法に従って測定する。
- 【0273】
インサートの侵食を、実施例2Dに記載した方法に従って評価する。
- 【0274】

実施例 4

以下の表のパラメータに従ってインサートを作製する：

【表 8】

表 7										
API	ボロラニブ									
API : PVA	1 : 1w/w									
コアPVA溶液	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	3%	3%	3%	3%	5%	5%
被膜PVA溶液	4.5%	4.5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
被膜数	2~4	2~4	1~4	1~4	0~4	0~4	0~4	0~4	1~4	0~4
硬化	140℃で2時間のコーティング後	140℃で4時間のコーティング後	140℃で4時間のコーティング後	140℃で4時間のコーティング前	150℃で30分のコーティング後	140℃で2時間のコーティング後	140℃で3時間のコーティング後	140℃で4時間のコーティング後	150℃で30分のコーティング後	140℃で2時間のコーティング後

【表 9】

表 8										
A P I	ボロラニブ									
A P I : P V A	1 : 1 w / w									
コア P V A 溶 液	5 %	5 %	4 %	4 %	4 %	5 %	5 %	8 %	1 0 %	1 2 %
被膜 P V A 溶 液	6 %	6 %	8 %	8 %	1 0 %	8 %	8 %	4 . 5 %	4 %	4 %
被膜数	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	1 ~ 4	0 ~ 4	0 ~ 4	0 ~ 4
硬化	1 4 0℃ で 2 時間 の コ ーテ ィン グ 後	1 4 0℃ で 4 時間 の コ ーテ ィン グ 後	1 4 0℃ で 4 時間 の コ ーテ ィン グ 後	1 4 0℃ で 4 時間 の コ ーテ ィン グ 前	1 4 0℃ で 3 0 分 の コ ーテ ィン グ 後	1 4 0℃ で 2 時間 の コ ーテ ィン グ 後	1 4 0℃ で 3 時間 の コ ーテ ィン グ 前	1 4 0℃ で 2 時間 の コ ーテ ィン グ 後	1 4 0℃ で 3 0 分 の コ ーテ ィン グ 後	1 4 0℃ で 2 時間 の コ ーテ ィン グ 後

【0275】

A P I を、表に明記した A P I : P V A 溶液比で P V A 水溶液と混合して、ペーストを形成する。ペーストを、20～23 のゲージを有する分注チップによって押し出し、およそ 4～5 インチ長のロッドを形成して室温で乾燥させる。押出ロッドを、上の表に記載した通りにコーティング前またはコーティング後に硬化させる。

【0276】

押出物を P V A 水溶液中にディップコーティングする。コーティングプロセスは、押出物を P V A 溶液中に浸漬し、第 1 層間で 5 分間の室温乾燥を行い、次いで少なくとも 10 分間の乾燥時間を経てから浸漬し、最終層／被膜を形成することを含む。最終被膜後、コーティングしたロッドを上から従って硬化したか、または 室温で 24 時間乾燥させたかのいずれかを行った。

【0277】

コーティングしたロッドを、カミソリ刃を使用して 2 mm、3 . 5 mm、5 mm または 6 mm 長のインサートに切断する。

【0278】

A P I 放出速度を、実施例 2 B に記載した方法に従って測定する。

【0279】

A P I 含有量を、実施例 2 C に記載した方法に従って測定する。

【0280】

インサートの侵食を、実施例 2 D に記載した方法に従って評価する。

【0281】

実施例 5 A－薬物動態試験

硝子体内薬物動態試験を雄のダッチベルテッドウサギで実施した。本試験の目的は、1 日目の両側硝子体内注射後の、ボロラニブインサートの血漿及び眼組織薬物動態を特徴付けることであった。動物を硝子体内インサートの配置後から最長 24 か月まで評価した。

【0282】

以下の表は、群割り当て用量レベル及び治療について記載する。

【表10】

表9		
群	治療	
	OD (右眼)	OS (左眼)
群1 低用量	3インサート	3インサート
群2 高用量	6インサート	6インサート

10

【0283】

麻酔投与後、少なくとも6か月間薬物を放出するように設計した直径0.37mm、長さ3.5mmのポロラニブインサートを、注射器を使用して52匹の雄ダッチベルテッドウサギの各眼内の硝子体内に挿入した。低用量群(1)には1眼あたり3つのインサートを投与し、1眼あたりの総用量を630 μ gとした。高用量群(2)の動物には、1眼あたり6つのインサートを2回の別個の挿入(1挿入あたり3つのインサート)で投与し、1眼あたりの総用量を1,260 μ gとした。

20

【0284】

計画した各犠牲時点前に、耳翼辺縁静脈の穿刺を介して、1群あたり2匹の標的動物から1つの全血試料を採取した。試料を、ポロラニブ及びその代謝産物のレベルについて試験した。1日目の6、12、24時間及び48時間で、7及び14日目、ならびに1、2、4、6、8、16及び24か月目に1群あたり2匹の動物を安楽死させた。眼組織の薬物分布を分析するために両眼から硝子体液及び眼組織を採取してインサートを採取し、組織分布評価のために肝臓及び腎臓の試料を採取した。

30

【0285】

結果：定常状態で、ポロラニブの硝子体レベルは、630 μ gの低用量で56ng/mL、1,260 μ gの高用量で97ng/mLであった(およそ用量比例)。網膜/脈絡膜レベルは、49ng/g及び89ng/gであった。最初の90日間に薬物放出のバースト期間があり、続いて定常状態が生じた。定常状態には105日目までに到達した。硝子体及び網膜/脈絡膜中の最大実測濃度は、ほぼ用量に比例すると思われる。99日後、血漿レベルでは明らかな変化は見られなかった。180日目まで、630 μ g用量では硝子体 C_{max} は232ng/mL、 T_{max} は336時間、 AUC_{last} は315.5 μ g $\cdot$ h/mLであった。180日目まで、1260 μ g用量では硝子体 C_{max} は1697ng/mL、 T_{max} は720時間、 AUC_{last} は1583.2 μ g $\cdot$ h/mLであった。

40

【0286】

図13Aは、様々な時点で摘出し、インサート内に残存するポロラニブの量を決定するためにアッセイしたインサートの、インサート内に残存する薬物の平均量対時間を示す。図13Bは、摘出したインサートの放出薬物の累積パーセント対時間を示す。

【0287】

実施例5B－薬物動態試験

第2硝子体内薬物動態試験をダッチベルテッドウサギで実施した。本試験の目的は、ウサギ眼内における両側硝子体内注射後の、ポロラニブインサートの血漿及び眼薬物動態を評価することであった。動物を硝子体内インサートの配置後から最長12か月まで評価し

50

た。

【0288】

ダッチベルテッドウサギの各眼内に、ボロラニブインサートを硝子体内注射によって投与した。群1の眼には643 μ gのボロラニブを含有する1つのインサートを投与し、群2の眼には合計900 μ gを含有する2つのインサートを投与した。血液試料を2、7、14、及び28日目に採取し、次いで2～12か月目に月に1回採取した。インサートを2、7、及び14日目に回収し、次いで、1、2、4、6、8、10、及び12か月目に回収した。残留ボロラニブレベルを、高速液体クロマトグラフィーを使用して全ての外植片において決定した。ボロラニブ放出速度を、外植片における残留レベルに基づいて推定した。血漿及び眼組織を分離し、液体クロマトグラフィー質量分析を使用して、ボロラニブ及びその代謝産物を分析した。

10

【0289】

結果：インサートは、群1では8.1%/月、群2では7.8%/月の平均速度で12か月を通してボロラニブを放出した。放出プロファイルは8か月を通してほぼ0次動態を示し、これは毎日マイクログラムレベルの均一な薬物放出を実証し、標的眼組織（脈絡膜及び網膜）中の濃度はVEGFR2のIC50を上回っていた。8か月を超えると放出速度は急速に低下し、10か月までにIC50未満（<10 ng/mL）の標的眼組織レベルをもたらした。ボロラニブの曝露順位は、脈絡膜＝網膜＝硝子体>房水>血漿であった。眼組織及び血漿中の平均ボロラニブ濃度は、8か月～10か月目の間に85%～99%低下した。

20

【0290】

ボロラニブインサートは、ウサギ眼内で8か月までボロラニブの持続的かつ均一な0次放出を実証し、続いて10か月までに急速に低下した。ボロラニブインサートは、wAMD及び糖尿病性網膜症の第2相臨床試験において試験中であり、糖尿病性黄斑浮腫での試験が計画されている。

【0291】

実施例6－毒性及び薬物動態試験

インサートの18か月間の硝子体内毒性試験もまた、80匹のダッチベルテッドウサギ（雄40匹及び雌40匹）で実施した。硝子体内インサートを配置してから6～18か月間、動物を評価した。目的は、両側硝子体内注射後のボロラニブインサートの眼毒性、血漿薬物動態及び生分解を特徴付けることであった。

30

【0292】

以下の表は、群割り当て及び用量レベルについて記載する。毒性群では、6か月及び18か月目に動物を犠牲死させた。血漿薬物動態分析のために、血液試料を1、3、及び7日目に、次いで1、2、3、4、5、6、12、14、16及び18か月目に採取した。

40

50

【表 1 1】

表 1 0		
群	治療	
	OD (右眼)	OS (左眼)
群 1 対照	2 プラセボインサート	2 プラセボインサート
群 2 低用量	2 インサート	2 インサート
群 3 中用量	3 インサート	3 インサート
群 4 高用量	4 インサート	4 インサート
群 5 最高用量	6 インサート	6 インサート

10

20

【0 2 9 3】

麻酔投与後、少なくとも6か月間薬物を放出するように設計した直径0.37mm、長さ3.5mmのポロラニブインサートを、注射器を使用して各ダッチベルテッドウサギの各眼内の硝子体内に挿入した。プラセボ群(1)の動物には、各眼に2つのプラセボインサートを挿入によって投与した。低用量群(2)の動物には、各眼に2つのインサートを投与した。中用量群(3)の動物には、各眼に3つのインサートを2回の別個の挿入で投与した。高用量群(4)の動物には、各眼に4つのインサートを2回の別個の挿入(2インサート／挿入)で投与した。最高用量群(5)の動物には、各眼に6つのインサートを2回の別個の挿入(3インサート／挿入)で投与した。

30

【0 2 9 4】

計画した各時点で、耳翼辺縁静脈の穿刺によって全血を採取した。試料を臨床病理学及び血漿薬物動態について分析した。動物を上に記載したスケジュールに従って安楽死させた。試験中に犠牲死させたか、または死亡しているのを発見した全ての動物に対して完全な肉眼的剖検を実施した。臓器を計量して組織を採取した。眼組織を組織病理学のためにのみ採取した。

40

【0 2 9 5】

結論：血漿薬物動態及び毒性試験は、硝子体C_{max}及びAUCにおける、それぞれ18か月及び24か月の曝露期間にわたる安全性の証拠を提供する。加えて、試験した時点で、硝子体及び網膜／脈絡膜中のポロラニブレベルは、VEGFRのIC₅₀を有意に上回るまでであった。

【0 2 9 6】

ポロラニブに起因する有害な所見はなく、最大6つのインサートについて有害な所見はなかった。インサートの無毒性量(NOAE_L)を6インサート／眼(1260µg／眼)と決定した。

【0 2 9 7】

最も観察した事象は水晶体の黄変であり、これは用量に関連し、APIの色に起因すると思われる。水晶体の変色と関連する組織病理学的／顕微鏡的所見はなかった。2番目に多く観察した事象は、限局性、点状または線状の水晶体混濁であり、主に挿入回数、及び程度は低いインサート数にも関連していると思われる。

【0 2 9 8】

50

軽度の炎症（＜２＋水性または硝子体細胞）を最初に全群で観察した。全ての炎症細胞は徐々に回復し、３か月までに消失した。炎症について最も多く観察した事象は、プラセボ群（薬物を含まない２つのインサート）で見られた。

【０２９９】

ベースラインからの眼内圧（ＩＯＰ）の変化はなかったが、若干の一過性の変化を観察した。

【０３００】

ボロラニブ血漿レベルは、低 pg/mL 範囲内であった。

【０３０１】

実施例 ７ 安全性及び有効性

ボロラニブインサートの安全性及び有効性を、レーザー誘発性脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）のブタ（ミニブタ）モデルで評価した。本試験の主目的は、ブタにおいてボロラニブインサートを使用した、脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）のレーザー誘発性モデルにおける長期的安全性、ならびに血管透過性及び血管新生の阻害を評価することであった。

【０３０２】

実験計画を以下の表に記載する：

【表 １ ２】

表 １ １						
群	被験物質 及び用量	量／ 経路	投与日	CNFレー ザー／投薬 日	実験エンドポイント	安楽死
1	アフリベ ルセプト (2mg)	50 μL／眼 I V T	0	OU : CN Vレーザー (D O)	・OE : ベースライ ン、レーザー前、な らびに7、14、及 び28日目。 ・フルオレセイン蛍 光眼底造影 : 7、1 4、及び28日目。 ・組織像 : 可能な組 織学的検査のために 眼を採取	28日 目
2	低用量	1インサート ／眼 I V T	-7			
3	高用量	2インサート ／眼 I V T	-7			
4	プラセボ	2インサート ／眼 I V T	-7			
5	高用量	2インサート ／眼 I V T	0	なし	・OE : ベースライ ン、レーザー前、な らびに7、14、2 8、56及び84日 目。 ・ERG : ベースラ イン、剖検前 ・組織像 : 組織学的 検査のために眼を採 取	84日 目
6	プラセボ	2インサート ／眼 I V T	0			

【０３０３】

レーザー照射の日に、（群 １～４の）動物を倒像検眼鏡によって送達される 810 nm のダイオードレーザーで処置した。およそ 6 つの単一レーザースポットを網膜静脈間に配置した。上記表のスケジュールに従って、両眼にレーザー処置を行った。

【０３０４】

硝子体内注射の日に動物を麻酔し、眼を無菌で準備した。結膜をコリブリ型ピンセット

で優しく掴み、注射（25G注射針）を上縁の2～3mm後方に（扁平部を介して）、水晶体との接触を回避するために針を直接、若干後方側に向けて行った。動物を本手順から正常に回復させた。4～6時間後、ブタに抗生物質点眼液を局所滴下し、次いで用量間を少なくとも6時間空けてさらに2日間、1日2回滴下した。上記表のスケジュールに従って、レーザーCNV誘発直後の0日目またはレーザーCNV誘発7日目のいずれかに動物に投薬した。群5～6の動物にはレーザーCNV手順を施すことなく、0日目に埋め込んだ。

【0305】

馴化中、及び試験中に、動物を死亡率及び罹患率に加えて、全身の健康状態について評価し、特に眼に注意を払った。処置前及び剖検前に体重を測定し、群5及び6の動物を毎月計量した。

10

【0306】

眼表面形態、前眼部及び後眼部の炎症、白内障形成、ならびに網膜変化を評価するための、細隙灯生体顕微鏡及び倒像検眼鏡を使用した完全な眼検査（OE）（修正Hackett and McDonald）を、実験計画表に示したような時点で獣医眼科医によって実施した。眼検査のための散瞳は、局所1%トロピカミドHCLを使用して行った。

【0307】

フルオレセイン蛍光眼底造影を、実験計画表に示したような時点で麻酔した動物の両眼に行った。

【0308】

全視野網膜電図（ERG）を、ベースライン時及び投薬から3か月後に動物の両眼に実施した（群5～6のみ）。ERG測定日、暗順応後に動物を麻酔した。ERGを、miniganzfeld光刺激装置から最大強度で送達される0.33Hzの短いフラッシュによって誘発した。各動物について20の応答を増幅し、フィルタリングして平均化した。暗順応（0.01カンデラ）、暗順応（3カンデラ）、及び明順応（25カンデラ）測定を含む、ISCEV標準によって規定されるような、標準的なERG測定を動物に施した。

20

【0309】

実験計画表に示した時点で、最終データの収集後に動物を安楽死させた。組織像を群5～6の眼について評価した。

30

【0310】

結果：概して、用量関連有効性を見出し、臨床的に観察した毒性はなかった。全ての群（1～4）におけるフルオレセイン蛍光眼底造影分析では、補正総病変蛍光（CTLF）値が7日目～28日目に減少し、アフリベルセプト治療動物ではCTLF値が最も減少し、高用量がそれに続き、残りの群はCTLF値が同様に減少した。ERG b波の振幅は、ERGを受けている両群でベースラインから84日目まで減少したが、これはERG取得の困難さに起因している可能性がある。

【0311】

組織学的検査を受けた眼は若干の炎症を示し、これは高用量インサートを投薬した動物でより重篤であった可能性がある。埋込み手順が、高用量群で観察した炎症の増加に寄与していた可能性がある。

40

【0312】

アフリベルセプト及びプラセボインサートは予想通りに機能し、アフリベルセプトは、本モデルにおいて正常量の有効性を有し、プラセボインサートは十分に忍容されていた。

【0313】

図14に見られる通り、レーザーCNVの7日前にインサートを投与した群2（中用量）及び群3（高用量）動物の病変は、未治療眼の病変サイズには一度も達しなかった。これは、インサートによって病変が未治療眼で見られるサイズに到達するのを予防したことを示す。図14は、群1～4の補正総病変蛍光（CTFL）の経時変化パーセンテージを比較する棒グラフである。

50

【0314】

結論：

【0315】

P K試験中のボロラニブ血漿レベルは、低p g / m L範囲内であった。用量関連有効性を見出し、臨床的に観察した毒性はなかった。したがって、本発明のインサートは、持続期間にわたって局所的にボロラニブの安全かつ治療上有効な定常状態レベルを送達できたが、ボロラニブの全身レベルは無視できるレベルでしかなかった。さらに、インサートは十分に生体侵食性である。加えて、インサートは病変の成長に対して予防効果を有すると思われる。

【0316】

実施例8：ウェット型AMDを有する対象における、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）眼薬物送達インサートである、EYP-1901の第1相DAVIO多施設共同前向き非盲検用量漸増試験

本発明の眼薬物送達インサートの第1相非盲検用量漸増臨床試験が、血管新生（ウェット型）加齢黄斑変性症（AMD）を有する対象の管理における、ボロラニブを含有する眼薬物送達インサートの安全性を評価するために実施されている。6か月の中間結果が評価及び報告されている。

【0317】

試験開始時に、全員が以前にウェット型AMDを治療していた17人の対象を登録した。本試験の対象は、スクリーニング来院の少なくとも4か月前から、試験眼のウェット型AMDを診断されていた。含まれるように、対象は、過去6か月及び25文字（20 / 320スネレン等価）～75文字（20 / 32スネレン等価）のBCVA中に試験眼内で抗VEGF製品、例えば、ベバシズマブ（Avastin（登録商標）、Genentech）、ラニビズマブ（Lucentis（登録商標）、Genentech）、またはアフリベルセプト（Eylea（登録商標）、Regeneron）などをこれまでに少なくとも3回注入されている必要があった。

【表13】

表12 対象のスクリーニング特性（N=17）	
平均年齢、範囲（歳）	77.4（67～94）
女性（n、%）	13 / 17（76%）
平均BCVA、範囲（ETDRS文字）	69文字（38～85）
平均CST、範囲（ミクロン）	299ミクロン（204～441）
登録前のウェット型AMD診断までの期間中央値	17か月
登録前の1年あたりの抗VEGF注入の平均回数	8.76回の注入 / 年

【0318】

片側性wAMDを有する対象では、罹患眼を試験眼として指定し、両側性wAMDを有する対象では、試験眼は選択 / 除外基準を満たすより重度の罹患眼であって、すなわち、悪化したBCVAを有する眼または等しい場合、治験責任医師によって決定されるような、より重度の罹患眼であると臨床的に判断された眼であった。眼が対称的に影響を受ける場合、試験眼は右眼であった。

【0319】

スクリーニング及び標準治療の抗VEGF注入の1週間後、対象に試験薬、すなわち、ボロラニブ及びPVAを含有する眼薬物送達インサートを1回投与した。本試験は、低用

量、低中用量、中用量、及び高用量の4つの投薬コホートを含んだ。低用量注射には25ゲージ針を使用し、他の注射には22ゲージ針を使用した。

【表14】

表13 投薬コホート				
対象数	総用量	挿入回数	ボロラニブ μ g ／インサート	インサート／挿入数
3	低440 μ g	1	440	1
1	低中1,030 μ g	1	1,030	1
8	中2,060 μ g	1		2
5	高3,090 μ g	1		3

10

【0320】

医薬品有効成分（ボロラニブ）の放出期間は、少なくとも9か月であると予想される。試験の最初の6か月間は、試験薬の再注入は行わなかった。

【0321】

試験0日目の挿入後、対象は試験7、14、28日目、及びその後12か月目まで4週間ごとに来院した。

20

【0322】

評価は、ETDRSによるBCVA、前眼部／後眼部検査、IOP、フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）、カラー眼底撮影（CFP）、治療下で発現した眼及び眼以外の有害事象（TEAE）、臨床検査評価（血液学、血清化学、凝固、及び尿検査）、バイタルサイン測定（添付の試験手順及び評価のスケジュール（Schedule of Study Procedures and Assessments）の詳細を参照のこと）、スペクトル領域－光干渉断層撮影（SD-OCT）、ならびに装置が利用可能な試験施設では、OCT－血管造影（OCT-A）を含む。

30

【0323】

主要試験評価項目は、臨床検査所見を含む、治療下で発現した眼（試験眼及び僚眼）、ならびに眼以外の有害事象（TEAE）に基づいて安全性を評価し、血管新生（ウェット型）AMD治療のための最大耐量を決定することであり、副次的評価項目は、OCTによって測定したBCVA及びCSTを含む。治験責任医師らはまた、様々な時点での補充（本発明者らの試験プロトコルではこれまで「救援」と称された）治療を必要としない眼の数、及びEYP-1901投与後に抗VEGF治療負荷が減少する程度を評価している。

【0324】

EYP-1901インサートの硝子体内注射後、以下の基準のうち少なくとも1つが満たされる場合、FDAが承認したウェット型AMDの抗VEGF治療薬または適応外のベバシマブを、治験責任医師の裁量で投与する場合がある：

40

・ベースライン（0日目）からのウェット型AMDによる新たな、もしくは悪化している視力を脅かす出血の存在、または

・ベースライン（0日目）からの75 μ m超のCST増加、または

・BCVA喪失の原因であると判断される網膜内／網膜下液及び／または出血を伴う、ベースライン（0日目）からのETDRS10文字以上の喪失。

上記基準が満たされない場合でも、治験責任医師は、対象の幸福を最優先として補充薬剤を投与する必要性を依然として決定する場合がある。

【0325】

50

6 か月時点での結論：本試験の6 か月の中間結果は、ポジティブな安全性データを示し、用量制限毒性（DLT）はなく、眼の重篤な有害事象（SAE）の報告もなく、薬物関連の全身性SAEも報告されなかった。報告された眼の有害事象の大半は軽度であり、予想されたものであった。眼の全AEはグレード2以下であり、唯一のグレード3のAEは薬物関連ではなかった。全用量コホート全体で、対象の76%が最大4 か月まで補充治療不要であり、対象の53%が最大6 か月まで補充治療不要であり、補充治療までの期間中央値は全対象で6 か月であった。6 か月来院時に、6 か月で-2.5文字の平均変化を伴う安定した最良矯正視力（BCVA）、及び-2.7 μm の平均変化を伴う中心領域網膜厚（CST）を達成した。1 か月目に対象17人のうち3人が補充治療を必要としたが、これらの対象は、標準治療の抗VEGF療法に対しても同様に最適ではないレスポnderとみなされた。治療負担全体が全コホートにわたって6 か月時点で79%減少し、対象17人のうち8人は補充治療不要のままであり、対象1人は最大9 か月まで補充治療不要であった。スクリーニング来院からのBCVAの平均変化を図15のグラフに示す。スクリーニング来院からのCSTの平均変化を図16のグラフに示す。各来院からの補充治療不要率を図17のグラフに示す。

10

【0326】

実施例9—マウスの網膜剥離後における視覚機能及び構造に及ぼすボロラニブの影響の評価

方法

年齢が適合した実験的にナイーブなC57BL/6マウスにおいて18日間の試験を実施した。実験に先立ち、マウスを無作為に2つの別個の試験群に振り分け、個々のマウスに識別番号を割り当てた。投薬開始前に、ベースライン試験を実施し、視力及びコントラスト視力を視運動性追跡（OKT）によって測定し、光干渉断層撮影（OCT）によって得られた画像で網膜及び外顆粒層（ONL）厚を測定した。1日目、続けて18日目まで、マウスに1日1回、ビヒクル（群1）、または40mg/kgのボロラニブ（群2）を経口投与した。2日目に、ヒアルロン酸ナトリウムの両側網膜下注射を実施し、網膜剥離を誘発した。16日目に視力及びコントラスト視力の閾値を測定し、17日目にOCTを実施して網膜及びONL厚を測定した。18日目に投与後30分、または4時間のいずれかで最後の採取を実施し、全血を採取及び処理して血漿にし、左眼を採取して組織像用に固定し、右眼を採取して切離し、角膜、水晶体、網膜色素上皮（RPE）/脈絡膜/強膜、及び網膜を別々に得た。

20

30

【0327】

概要及び結論

本マウスモデルでは、ヒアルロン酸ナトリウムの単回両側網膜下注射によって、網膜色素上皮から感覚網膜の網膜剥離が誘発される。本モデルは眼全体で再現性が高く、治療的介入の有効性評価を可能にする。本試験では、ボロラニブを1日1回、18日間経口投与し、OKT記録によって測定した視力喪失、及びOCTイメージングによって測定したような網膜変性に対する影響を試験した。

【0328】

ボロラニブは18日間連続した1日に1回の経口投与後、最大4時間まで血漿中に存在し、水晶体組織を除く、試験した全ての眼組織中において最終用量後、最大4時間まで検出可能な範囲内であった。ボロラニブは、主にRPE/脈絡膜/強膜組織中において血漿濃度を超えるレベルで検出されると思われる。

40

【0329】

網膜剥離によって、両治療群において視力（ビヒクル=36%低下、ボロラニブ=23%低下）及びコントラスト視力（ビヒクル=75%低下、ボロラニブ=41%低下）の両方の喪失が著しく誘発された。しかしながら、ベースラインから16日目記録までの激減は、ボロラニブ投与マウスではそれほど小さくなく、コントラスト閾値は、ビヒクルと比較してボロラニブ投与マウスでは有意に高かった（ $P=0.0009$ ）。

【0330】

50

ボロラニブで治療したマウスではONL厚が低下せず、これは光受容体の変性に対する保護効果を示唆していた。網膜の垂直軸、及び水平軸の両方から得た走査では、各群内における総網膜厚の測定値にはベースラインから17日目までほとんど差がなく、治療群間における総網膜厚には統計的有意差は全くなかった。しかしながら、ビヒクル投与眼ではONL厚の有意な喪失があった（垂直走査で8%の喪失、水平走査で9%の喪失）が、ボロラニブ投与眼ではなかった（垂直走査で1%の喪失、水平走査では喪失なし）。これは、網膜の菲薄化が主に光受容細胞体で発生し、ボロラニブがこれらの細胞に特異的な保護効果を提供したことを示している。

【0331】

本試験では、確立された治療レベルで投与したボロラニブは、光受容体の変性から保護することによって視力及びコントラスト視力の喪失に対して保護効果を提供した。したがって、ヒアルロン酸ナトリウム誘発網膜剥離のマウスモデルにおいて、40mg/kgのボロラニブを1日1回、18日間連続して投与すると、ビヒクル投与と比較して視力転帰の改善と共に有意な神経保護効果が得られる。これらの知見は構造及び機能の改善によって支持される。

したがって、ヒアルロン酸ナトリウムの網膜下注射によるマウスの網膜剥離後の、視運動性追跡及びONLのOCTの両方の結果は、ボロラニブが神経保護特性を有することを示唆している。

【0332】

実験計画

ベースライン：空間周波数閾値及びコントラスト閾値の視運動性定量化、総網膜厚及びONL厚を定量化するためのOCTイメージング。

【0333】

1～18日目：ビヒクルまたは試験剤の1日1回（*Quaque die*）（1日1回（*once a day*））の経口投与。

【0334】

2日目：剥離を引き起こすためのヒアルロン酸の両側網膜下注射。

【0335】

16日目：空間周波数閾値及びコントラスト閾値の視運動性定量化。

【0336】

17日目：総網膜厚及びONL厚を定量化するためのOCTイメージング。

【0337】

18日目、ビヒクルまたは試験剤の経口投与後30分±5分：最終血漿採取、眼球を摘出して左眼を10%NBFで固定し、右眼を切離して角膜、水晶体、RPE／脈絡膜／強膜、及び網膜を得て、組織を液体N₂中で急速凍結し、管及び組織重量を記録した（n = 4マウス／群）。

【0338】

18日目、ビヒクルまたは試験剤の経口投与後4時間±15分：最終血漿採取、眼球を摘出して左眼を10%NBFで固定し、右眼を切離して角膜、水晶体、RPE／脈絡膜／強膜、及び網膜を得て、組織を液体N₂中で急速凍結し、管及び組織重量を記録した（n = 4マウス／群）。

【0339】

方法

麻酔

【0340】

ケタミン及びキシラジンを、それぞれ85mg/kg及び14mg/kgで腹腔内注射によって適用した。

【0341】

強制経口投与

【0342】

10

20

30

40

50

強制経口投与を、訓練を受けた職員が意識のあるマウスで実施したが、麻酔を要しなかった。標準的な強制投与技術を使用し、1 mL シリンジに装着した 22 G × 1.5 ” 及び 1.25 mm の直針 (Cadence Science) を利用して、これを動物の口内に入れ、食道を経由して胃まで進み、そこで薬物を分注して送達を達成した。試験剤の投薬には、Good Practice Guide (Journal of Applied Toxicology 21: 15–23) に従って、4 mL / kg (4 µL / g) 量の製剤を 1 日 1 回投薬した。シリンジを取り外した後、逆流の可能性、または苦痛の徴候を観察するために動物をさらに 30 ~ 60 秒間保持した。

【0343】

ヒアルロン酸の網膜下注射

10

【0344】

ヒアルロン酸 (Provis Viscoelastic, Alcon Surgical, Inc. カタログ番号 1314033) は 10 mg のヒアルロン酸ナトリウムを含有する 0.85 mL のシリンジで輸送され、それをそのまま使用した。使用初日に、今後の使用のためにアリコートを作製した。

【0345】

標準的な操作手順に従ってマウスの眼を散瞳し、動物を麻酔した。マウスを調節した加熱パッド上に置き、後極を拡大して可視化した。12.7 mm の 30 ゲージインスリンシリンジを使用し、強膜及び水晶体との接触を全て避けるように、角膜縁の真上で角膜を穿刺した。経硝子体網膜下注射を、10 µL のハミルトンシリンジを使用し、33 ゲージの鈍針を、角膜穿刺を介して硝子体を通して挿入し、水晶体または虹彩に一切外傷を与えないように、軸を眼杯の裏側に向けて実施した。1 µL の総量を送達した。

20

【0346】

視運動性追跡 (OKT)

【0347】

OKT を、げっ歯類用途に設計した OptoMotry (Cerebral Mechanics Inc.) を使用して実施する。この非侵襲的評価では、マウスを光保護ボックス内にある 4 つの LCD スクリーンで取り囲んだプラットフォーム上に置く。次いで、LCD スクリーンを介してマウスに視覚刺激を提示し、マスクした観察者が、ボックスの上部に取り付けたデジタルカムコーダーから視運動性追跡反射を可視化してスコア化する。モニターは、12 度 / 秒でモニター間において回転する連続的な垂直正弦波格子を表示し、これは動物には仮想 3 次元回転球のように見える。仮想円柱の回転は、一定の視距離を確保するために常に動物の視聴位置を中心とする。追跡動作を、回転格子の方向におけるゆっくりと安定した頭の動きとして識別する。空間周波数閾値の測定のため、マウスを 0.064 ~ 0.464 サイクル / 度の空間周波数範囲で試験した。OptoMotry デバイスは、マスクした観察者からの入力を受領する独自のアルゴリズムを用いて、動物が正しい追跡反射または誤った追跡反射を示したかどうかに基づいて試験刺激を自動的に調整する。コントラスト閾値の測定は全て、0.064 サイクル / 度の空間周波数閾値で実施した。コントラスト閾値を、スクリーンの輝度からマイケルソンコントラスト (最大 - 最小) / (最大 + 最小) の逆数として算出する。コントラスト閾値の逆数をプロットする。

30

40

【0348】

光干渉断層撮影

【0349】

標準的な手順に従って動物を麻酔し、眼を散瞳した。鎮静及び散瞳後、イメージングのために動物をプラットフォーム上に固定し、Micron IV OCT モジュール (Phoenix Research Inc.) に提示した。総網膜厚及び外顆粒層厚を各眼内における垂直走査及び水平走査から測定し、データを走査全体の平均網膜厚としてプロットした。

【0350】

50

血漿採取

【0351】

ケタミン／キシラジンの腹腔内（IP）投与による鎮静後、およそ500 μ lの最終全血を心穿刺によって採取した。血液を直ちにK2EDTA管に入れ、5,000 $\times$ gで10分間遠心分離して血漿を得た。

【0352】

組織採取

【0353】

動物をケタミン／キシラジンのIP投与によって鎮静させ、次いでEuthasol（登録商標）の心臓内投与によって安楽死させた。

【0354】

組織病理学のために、指定の時点で安楽死させた後、左眼の上部をスコッチマークで区切り、視神経を傷付けることなく眼を摘出してスクリューキャップチューブに入れ、10%中性緩衝ホルマリン（NBF）中において室温で24時間固定し、次いで70%エタノールに移してコールドバックで輸送するまで4℃で保存した。

【0355】

眼PKについては、右眼を指定の時点で摘出し、角膜、水晶体、RPE／脈絡膜／強膜、及び網膜を個別に切離して液体N₂中で急速凍結した。個々の管及び組織重量を記録した。

【0356】

データ及び統計分析

【0357】

GraphPad Prism（v.9.4.0）を使用してグラフを生成した。統計分析も実施し、GraphPadを使用して各データセットについて記述的なものを生成し、有意性について一元配置分散分析を使用して、以下の平均値を比較するシダックの多重比較事後検定を用いて統計的有意性を比較した：各治療群内のベースライン対17日目、群1ベースライン対群2ベースライン、及び群1の17日目対群2の17日目。p値<0.05の変化のみを統計的に有意とみなす。

【0358】

データの取扱い

【0359】

データ収集及び分析

【0360】

統計分析は、GraphPad Prismソフトウェア（バージョン9.4.0）を使用してデータ上で実施した。

【0361】

結果

視運動性追跡

【0362】

ベースライン時、及び16日目に視運動性追跡（OKT）を用いて、マウスが視力の尺度として一貫した検証可能な視運動反応を示した場合の、格子状の視覚刺激の最大空間周波数閾値（SFT）を測定することによって視力を評価するか、またはマウスがコントラスト視力の関数として視運動反応を示した場合の格子状刺激の最小コントラストを測定した。

【0363】

視力は各治療群内でベースラインと比較して16日目に有意に低下した（図18）。この喪失は、ボロラニブ投与マウスよりもビヒクル投与マウスの方が大きかった。16日目の平均SFTはボロラニブマウスの方が高かったが（0.306サイクル／度対0.256サイクル／度）、その差は統計的に有意ではなかった。同様に、平均コントラスト視力閾値が、各治療群内でベースラインから16日目までに有意に低下し（図19）、ボロラ

10

20

30

40

50

ニブ投与によって、ビヒクルと比較してコントラスト閾値が統計的に有意に改善した（**、 $p = 0.0009$ 、一元配置ANOVA）。

【0364】

したがって、 40 mg/kg のボロラニブを1日1回投与すると、本網膜剥離モデルでは視力の喪失が制限され、コントラスト視力の喪失に有意なプラスの効果が認められた。

【0365】

OCTイメージング及び網膜厚定量化

OCTイメージングを使用して、ベースライン時、及び17日目の網膜厚及びONL厚を測定した。走査を、下方網膜から上方網膜への垂直軸、または水平軸にわたるいずれかで得た。水平軸の測定の場合、左眼では耳側から鼻側へ、右眼では鼻側から耳側へ走査を得た。

【0366】

垂直方向（図20A～20B）及び水平方向（図21A～21B）にわたる平均網膜厚は、両群及び時点全体で約 $222 \sim 229\text{ }\mu\text{m}$ であった。本試験で比較した平均値に統計的有意差はなかった。これは、ヒアルロン酸ナトリウム誘発網膜剥離に起因する網膜細胞死が最小限であったことを示している。

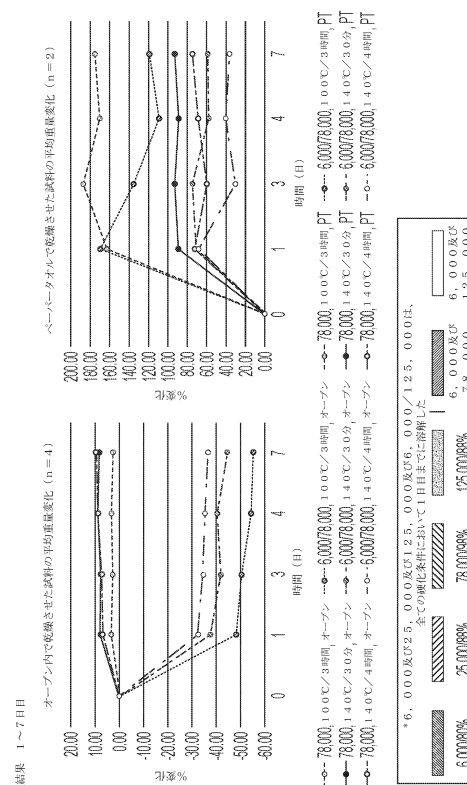
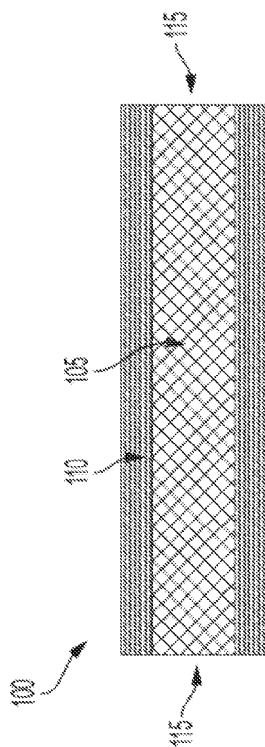
【0367】

垂直走査におけるONLのみの測定は、ビヒクル投与眼ではベースラインから17日目までに平均厚が有意ではないが、わずかに減少したが、ボロラニブ投与眼では減少しなかったことを示した（図22A～22B）。水平走査におけるONL測定でも、ビヒクル眼ではベースラインから17日目までに平均厚の喪失を示し、その差は統計的に有意であった（図23A～23B）。ボロラニブ投与眼では、平均ONL厚の喪失はなかった。したがって、ボロラニブを1日1回投与すると、本網膜剥離マウスモデルではONL厚の喪失が有意に減少する。

【図面】

【図1】

【図2】



10

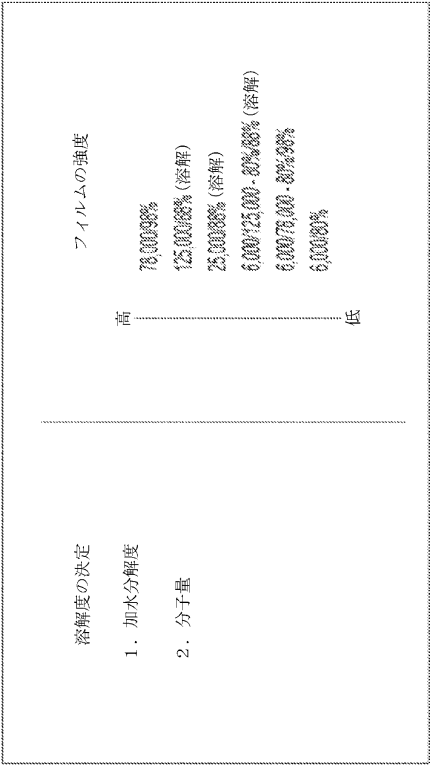
20

30

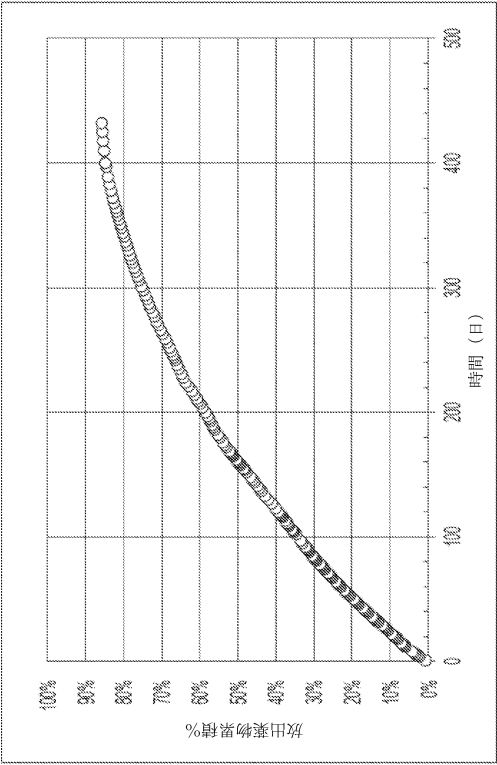
40

50

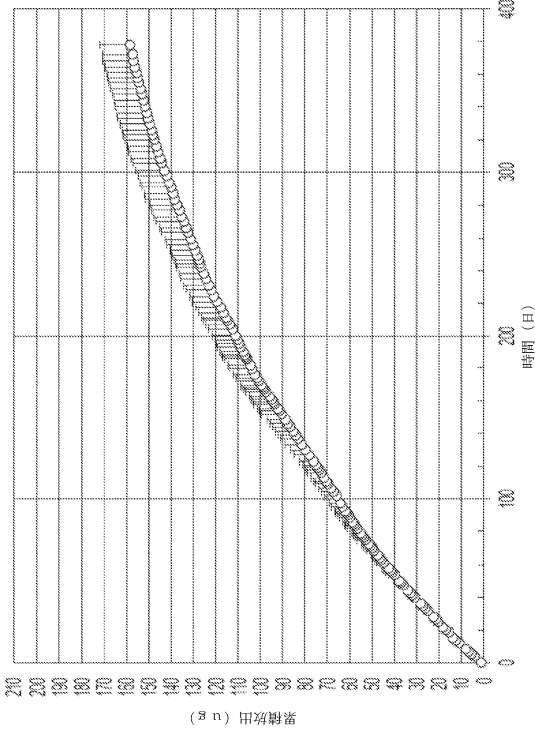
【図 3】



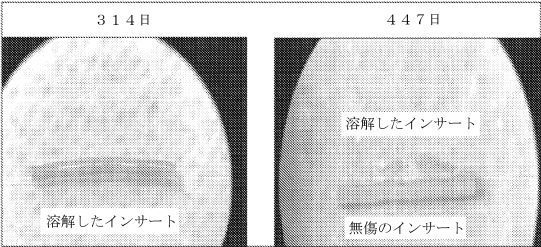
【図 4 A】



【図 4 B】



【図 5】



10

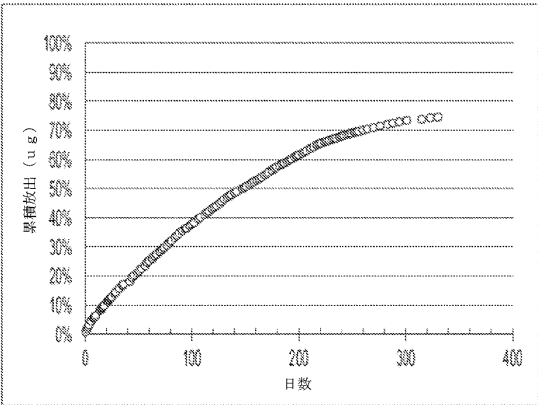
20

30

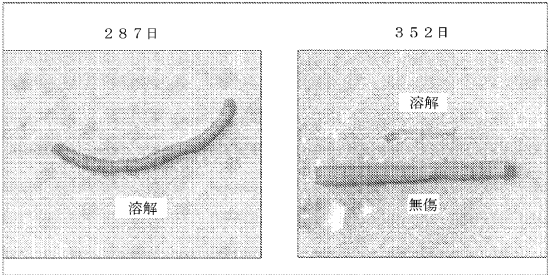
40

50

【図 6】



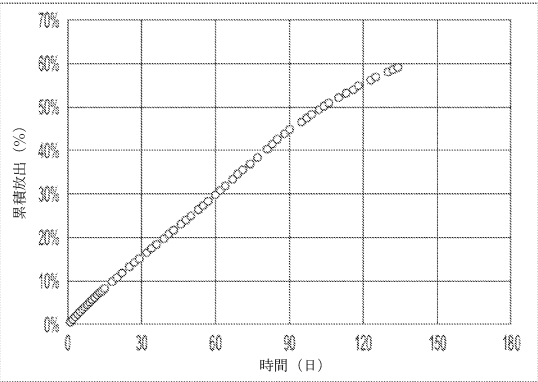
【図 7】



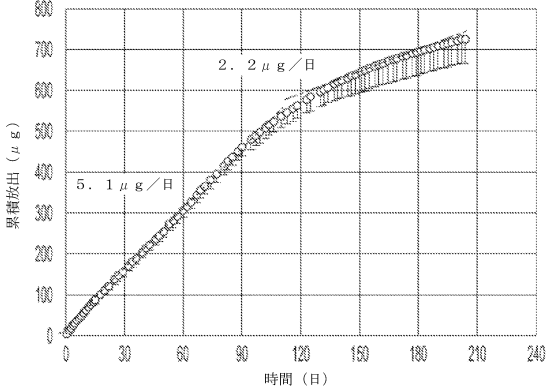
10

20

【図 8 A】



【図 8 B】

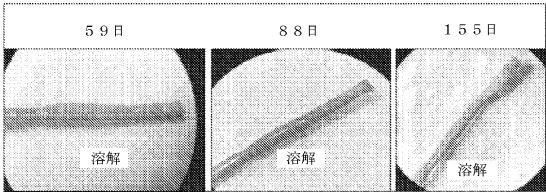


30

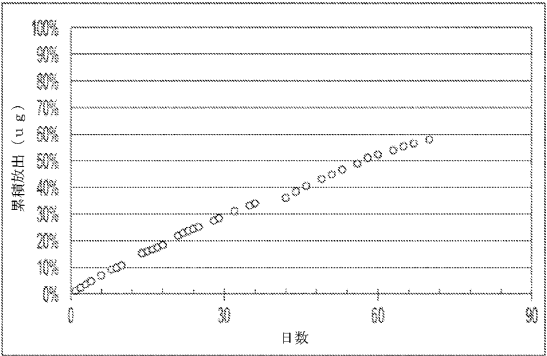
40

50

【図 9】



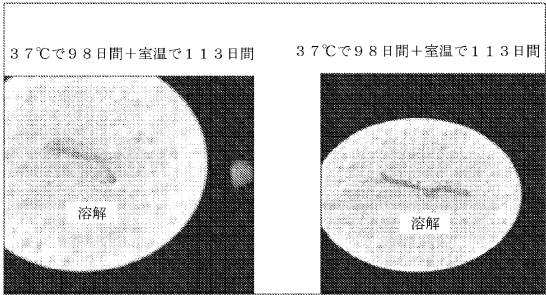
【図 10】



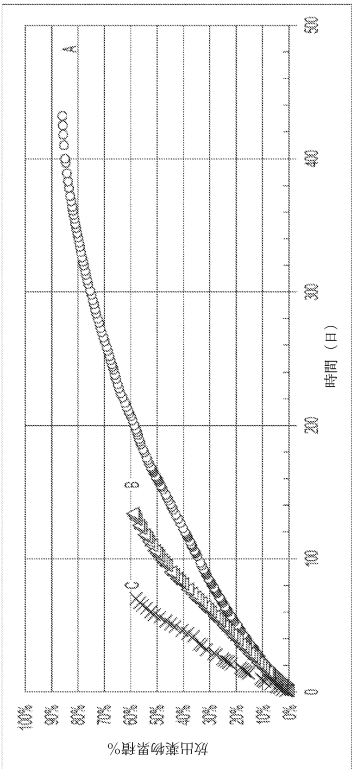
10

20

【図 11】



【図 12】

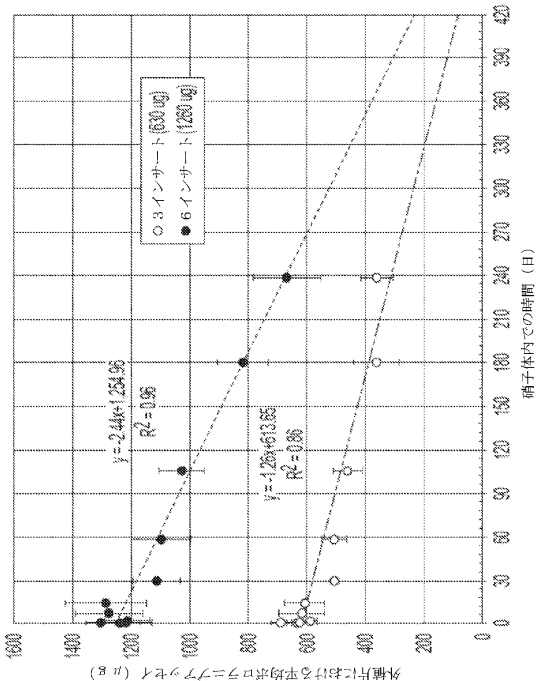


30

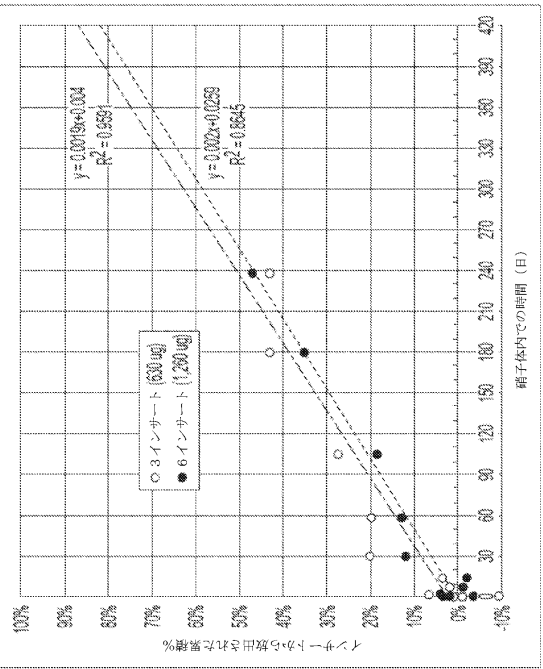
40

50

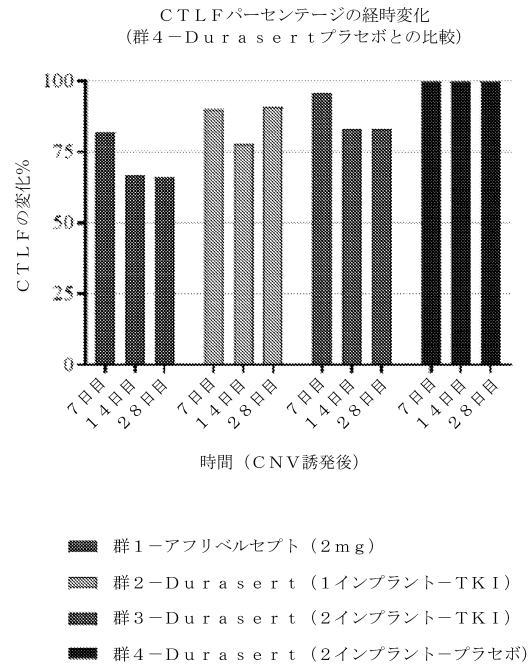
【図 1 3 A】



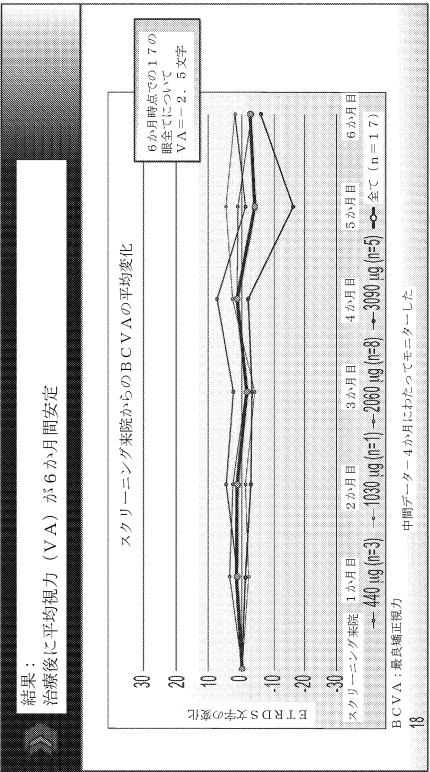
【図 1 3 B】



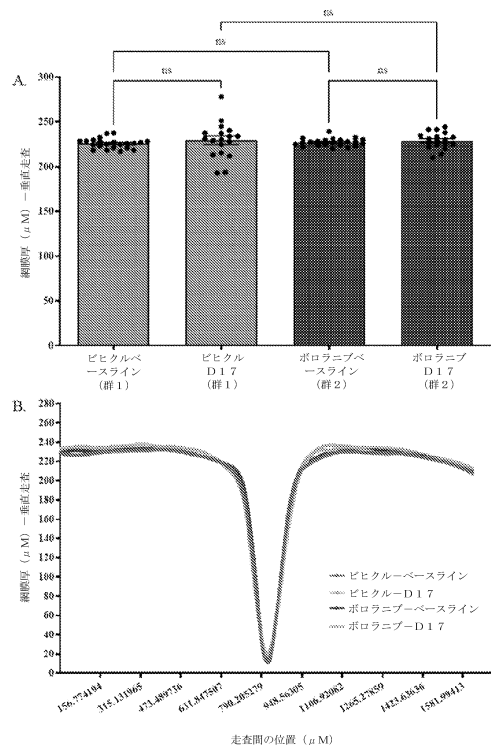
【図 1 4】



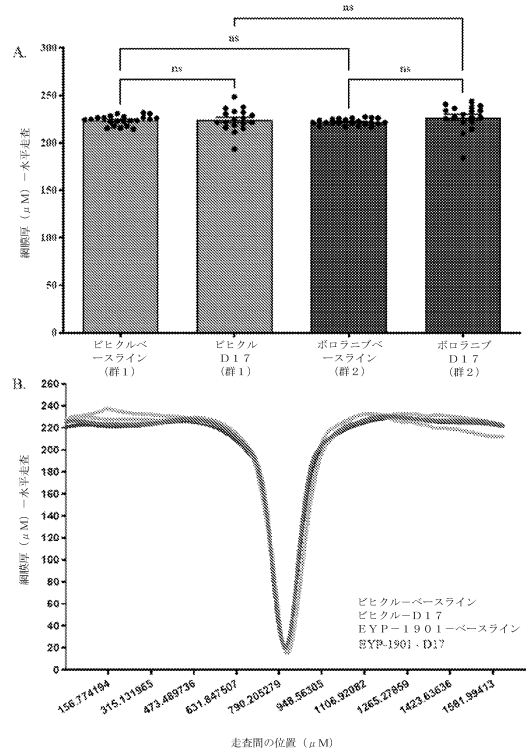
【図 1 5】



【図 20】



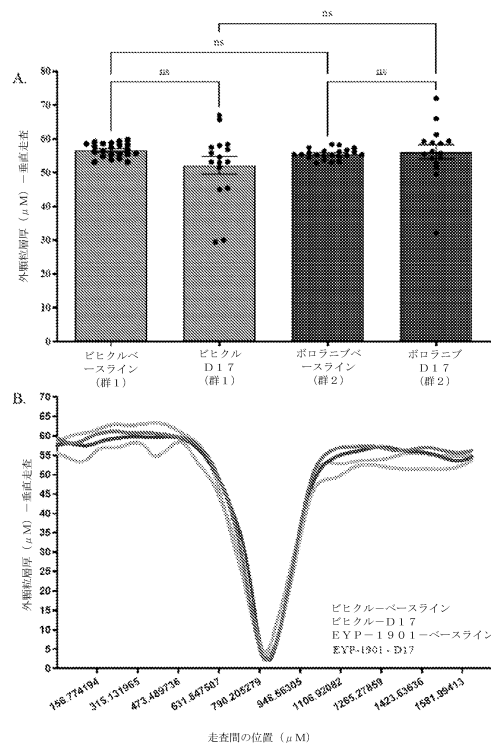
【図 21】



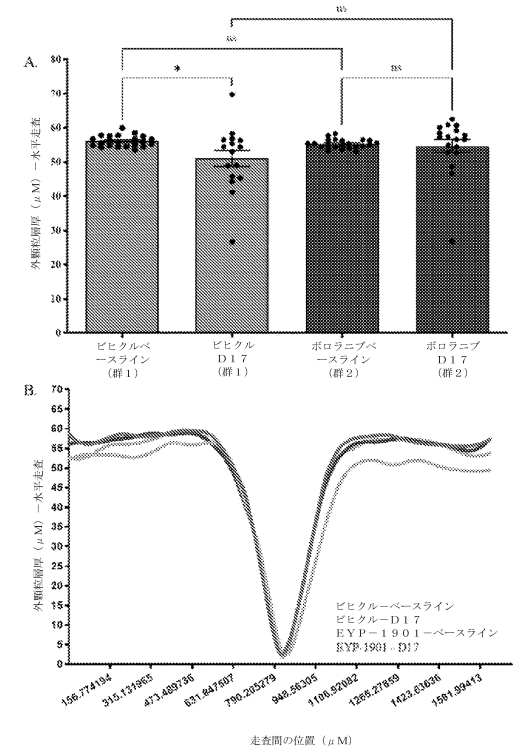
10

20

【図 22】



【図 23】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/404 A61K9/00 A61K47/32 A61P27/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Charters Lynda: "Positive results from DAVIO trial investigating EYP-1901 for wet AMD", , 12 February 2022 (2022-02-12), pages 1-3, XP093053054, Retrieved from the Internet: URL:https://www.modernretina.com/view/positive-results-from-davio-trial-investigating-eyp-1901-for-wet-amd [retrieved on 2023-06-09] the whole document -----	1-54
X,P	WO 2022/056392 A1 (EYEPOINT PHARMACEUTICALS INC [US]) 17 March 2022 (2022-03-17) the whole document -----	1-54
----- -/--		
☒ 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 12 June 2023		Date of mailing of the international search report 21/06/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scheithe, Rupert

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/064139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/231811 A1 (EYEPOINT PHARMACEUTICALS INC [US]) 20 December 2018 (2018-12-20) the whole document -----	1-54

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/064139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022056392 A1	17-03-2022	AU 2021340733 A1	18-05-2023
		BR 112023004677 A2	09-05-2023
		CA 3191463 A1	17-03-2022
		CN 115243682 A	25-10-2022
		CN 115531352 A	30-12-2022
		KR 20230067641 A	16-05-2023
		US 2022168142 A1	02-06-2022
		WO 2022056392 A1	17-03-2022

WO 2018231811 A1	20-12-2018	AU 2018282874 A1	14-11-2019
		BR 112019026493 A2	14-07-2020
		CA 3066437 A1	20-12-2018
		CN 110730655 A	24-01-2020
		EP 3638206 A1	22-04-2020
		JP 7278223 B2	19-05-2023
		JP 2020529390 A	08-10-2020
		RU 2019134877 A	13-07-2021
		US 2018353431 A1	13-12-2018
		US 2022202724 A1	30-06-2022
		US 2023098948 A1	30-03-2023
		WO 2018231811 A1	20-12-2018

フロントページの続き

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

ウォータータウン, プレザント ストリート 480, 스위트 エー - 210, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

(72)発明者 デューカー, ジェイ エス.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 480, 스위트 エー - 210, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

(72)発明者 パッジャリーノ, ダリオ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 480, 스위트 エー - 210, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

(72)発明者 ハワード - スパークス, ミッシェル

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州, ウォータータウン, プレザント ストリート 480, 스위트 エー - 210, ケアオブ アイポイント ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C076 AA51 AA94 BB24 BB32 CC10 DD60 EE06A EE06H FF31

4C086 AA01 AA02 BC13 GA07 GA16 MA58 MA67 NA10 NA12 ZA33