(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7378638号
(P7378638)

(45)発行日　令和5年11月13日(2023.11.13)

(24)登録日　令和5年11月2日(2023.11.2)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｌ　27/54　(2006.01)	Ａ６１Ｌ	27/54
Ａ６１Ｌ　27/18　(2006.01)	Ａ６１Ｌ	27/18
Ａ６１Ｌ　27/28　(2006.01)	Ａ６１Ｌ	27/28
Ａ６１Ｌ　27/52　(2006.01)	Ａ６１Ｌ	27/52
Ａ６１Ｋ　9/06　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	9/06

ＦＩ

請求項の数　32　（全177頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-557121(P2022-557121)
(86)(22)出願日　令和3年3月24日(2021.3.24)
(65)公表番号　特表2023-518820(P2023-518820A)
(43)公表日　令和5年5月8日(2023.5.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/023806
(87)国際公開番号　WO2021/195163
(87)国際公開日　令和3年9月30日(2021.9.30)
審査請求日　令和5年7月25日(2023.7.25)
(31)優先権主張番号　62/994,391
(32)優先日　令和2年3月25日(2020.3.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　PCT/US2020/029827
(32)優先日　令和2年4月24日(2020.4.24)
最終頁に続く

(73)特許権者　521465348
オキュラ セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ０１７３０ マサチューセッツ州，ベッドフォード，クロスビー ドライブ ２４
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100110663
弁理士　杉山 共永
(72)発明者　ブリザード，チャールズ，ディー．
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ０３０６４，ナシュア，ダンベリー ロ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　チロシンキナーゼ阻害剤を含む眼内インプラント

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヒドロゲル及び１５０μｇ～８００μｇのアキシチニブを含む持続放出性生分解性眼内インプラントであって、前記ヒドロゲルがポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位を含むポリマーネットワークを含み、前記ヒドロゲル内にアキシチニブ粒子が分散され、前記インプラントが円筒形であり、その乾燥状態で０．１ｍｍ～０．５ｍｍの直径と１７ｍｍ未満の長さを有する、前記持続放出性生分解性眼内インプラント。

【請求項２】

前記インプラントが、４８０μｇ～７５０μｇ、または３２０μｇ～５００μｇ、または１６０μｇ～２５０μｇの量のアキシチニブを含む、請求項１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。

【請求項３】

前記インプラントが、２００μｇ、４００μｇ、または６００μｇの量のアキシチニブを含む、請求項２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。

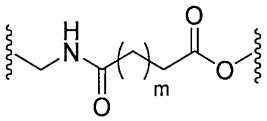
【請求項４】

前記インプラントが、その乾燥状態で０．２ｍｇ～１．５ｍｇの総重量を有する、請求項１～３のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。

【請求項５】

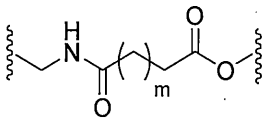
前記インプラントが円筒形であり、その水和状態（３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後）で１０ｍｍ以下の長さ及び０．８ｍｍ以下の直径を有する、請求項

１～４のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項６】
前記インプラントが円筒形であり、前記水和状態の前記直径対前記乾燥状態の前記直径の比が５未満である、及び／又は、前記乾燥状態の前記長さ対前記水和状態の前記長さの比が０．７より大きい、請求項５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項７】
前記インプラントが、ノンシンクシミュレート生理条件下で、ｐＨ７．２、３７℃のリン酸緩衝食塩水中で３０日の期間の間、アキシチニブの放出を１日当たり０．２５μｇ～２．５μｇの平均速度でもたらす、請求項１～６のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項８】
前記インプラントが、硝子体内インプラントである、請求項１～７のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項９】
前記インプラントが、アキシチニブの放出を、投与後少なくとも３か月、投与後少なくとも６か月、投与後少なくとも９か月、または投与後少なくとも１２か月の期間もたらす、請求項１～８のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１０】
前記インプラントが、アキシチニブの放出を、投与後少なくとも６か月～９か月の期間もたらす、請求項９に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１１】
前記ヒドロゲルが、同じまたは異なる１０，０００～６０，０００ダルトンの数平均分子量を有するマルチアームＰＥＧ単位を含む、請求項１～１０のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１２】
前記ヒドロゲルが架橋されたＰＥＧ単位を含み、前記ＰＥＧ単位間の前記架橋が、以下の式
【化１】

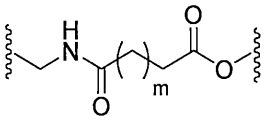


（式中、ｍは０～１０の整数である）によって表される基を含む、請求項１１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１３】
ｍが６である、請求項１２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１４】
前記ＰＥＧ単位が４アーム及び／または８アームＰＥＧ単位を含む、請求項１１～１３のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１５】
前記アキシチニブ粒子が、レーザー回折による定量において３０μｍ未満のｄ９０粒子サイズを有する、請求項１～１４のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１６】
前記インプラントが、抗微生物防腐剤を含まないか、または実質的に含まない、請求項１～１５のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１７】
前記インプラントが、その乾燥状態で１mm^3当たり５００μｇ～８００μｇのアキシ

チニブを含む、請求項１～１６のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１８】
前記インプラントが、その乾燥状態で６０重量％～７５重量％のアキシチニブ及び２１重量％～３１重量％のＰＥＧ単位を含むか、または４５重量％～５５重量％のアキシチニブ及び３７重量％～４７重量％のＰＥＧ単位（乾燥組成物）を含む、請求項１～１７のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項１９】
前記インプラントが、硝子体内インプラントであり、４８０μｇ～７５０μｇのアキシチニブを含み、円筒形であり、その乾燥状態で１０mm以下の長さ及び０．３mm～０．４mmの直径を有し、その水和状態（３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後）で６mm～１０．５mmの長さ及び０．６mm～０．８mmの直径を有し、前記ヒドロゲルが、架橋された４ａ２０ｋ及び８ａ２０ｋ　ＰＥＧ単位を含み、前記ＰＥＧ単位間の前記架橋が、以下の式
【化２】



（式中、ｍは６である）によって表される基を含む、請求項１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項２０】
前記インプラントが、硝子体内インプラントであり、１６０μｇ～２５０μｇのアキシチニブを含み、円筒形であり、その乾燥状態で１７mm未満の長さ及び０．２mm～０．３mmの直径を有し、その水和状態（３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後）で６．５mm～８mmの長さ及び０．７mm～０．８mmの直径を有し、前記ヒドロゲルが、架橋された４ａ２０ｋ及び８ａ２０ｋ　ＰＥＧ単位を含み、前記ＰＥＧ単位間の前記架橋が、以下の式
【化３】



（式中、ｍは６である）によって表される基を含む、請求項１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項２１】
血管新生型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）を治療する使用のための、請求項１～２０のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項２２】
少なくとも３か月、または少なくとも６か月、または少なくとも９か月、または少なくとも１２か月の治療期間中に血管新生型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）を治療する使用のための、請求項２１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項２３】
前記治療期間が６か月～９か月である、請求項２２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項２４】
前記インプラントが、硝子体内インプラントであり、前記治療期間中に１回、片眼当た

りに投与される用量がアキシチニブの１５０μｇ～１８００μｇであり、同時発生的に投与される１つ、もしくはそれ以上のインプラントに含まれる、請求項２３に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項２５】
前記インプラントを用いた前記治療と同時発生的に、または、前記インプラントを用いた前記治療と組み合わせて、抗ＶＥＧＦ剤が患者に投与される、請求項２１～２４のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項２６】
前記治療が、血管新生を含む網膜疾患のため中心領域網膜厚が上昇している患者において、光干渉断層法による測定における前記中心領域網膜厚の低減、本質的な維持、または臨床的に有意な増加の防止に有効である、請求項２１～２５のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【請求項２７】
請求項１～２０のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラントを製造する方法であって、求電子基含有マルチアームＰＥＧ前駆体を、アキシチニブ粒子の存在下の緩衝溶液中で、求核基含有マルチアームＰＥＧ前駆体または別の求核基含有架橋剤と混合及び反応させ、混合物をゲル化させてヒドロゲルを形成し、該ヒドロゲルを乾燥することによって、ヒドロゲルを形成するステップを含む、前記製造方法。
【請求項２８】
前記ヒドロゲルの完全なゲル化の前に、前記混合物をチューブ内にキャストしてヒドロゲルストランドを形成することを含み、さらに、前記ヒドロゲルストランドを、前記ヒドロゲルを乾燥する前または後に、長手方向に延伸すること（湿式延伸または乾式延伸）を含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
請求項１～２０のいずれかに記載の１つ以上の持続放出性生分解性眼内インプラントと、１つ以上の注射用針とを含むキット。
【請求項３０】
各インプラントが、２２～３０のゲージサイズを有する針の中に装填されている、請求項２９に記載のキット。
【請求項３１】
各針の内腔が、室温で固体であり、かつ体温で軟質または液体である材料によって閉塞されている、請求項２９または３０に記載のキット。
【請求項３２】
注射デバイスをさらに含み、各針が、前記注射デバイスに予め接続されているまたは予め接続されていない、請求項２９～３１のいずれかに記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本発明は、米国仮出願第６２／９９４，３９１号（２０２０年３月２５日出願）、国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０２０／０２９８２７号（２０２０年４月２４日出願）、米国仮出願第６３／１０６，２７６号（２０２０年１０月２７日出願）、及び米国仮出願第６３／１４８，４６３号（２０２１年２月１１日出願）に対する優先権を主張し、これら全てを参照により本明細書に援用する。
【０００２】
本発明は、眼球疾患、例えば、血管新生型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（別名「ウェット型ＡＭＤ」）の治療に関する。本発明に従えば、眼球疾患は、生分解性でありチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、アキシチニブ）の持続放出をもたらすインプラント（例えば、硝子体内）注射を投与することにより、治療される。
【背景技術】

【０００３】
黄斑疾患（ＡＭＤを含む）は、世界における５０歳超の人々の視覚障害及び不可逆的失明の主原因に含まれる。具体的には、ＡＭＤは２０１９年に米国（ＵＳ）で最も一般的な網膜疾患の１つとなっており、罹患者はおよそ１，６９０万人であった。２０２４年にはこれが１，８８０万人に増加すると予想されている（Ｍａｒｋｅｔ Ｓｃｏｐｅ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｒｅｐｏｒｔｓ．２０１９ Ｒｅｔｉｎａｌ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｍａｒｋｅｔ Ｒｅｐｏｒｔ：Ａ Ｇｌｏｂａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｆｏｒ ２０１８ ｔｏ ２０１９，Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２０１９）。ＡＭＤは病期によって細分される。初期ＡＭＤは、少数（２０未満）の中型のドルーゼンまたは網膜色素異常が見られることを特徴とする。中期ＡＭＤは、黄斑の中心部に達しない少なくとも１つの大きなドルーゼン、多数の中型のドルーゼン、または地図状萎縮を特徴とする。進行性または後期ＡＭＤは、非血管新生型（ドライ型、萎縮、もしくは非滲出性）または血管新生型（ウェット型もしくは滲出性）であり得る。進行性非血管新生型ＡＭＤは、黄斑の中心部に達するドルーゼン及び地図状萎縮を特徴とする。進行性血管新生型ＡＭＤは、脈絡膜血管新生及びその続発症を特徴とする（Ｊａｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｇｅ－ｒｅｌａｔｅｄ ｍａｃｕｌａｒ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ．Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２００８；３５８（２４）：２６０６－１７）。

【０００４】
より進行した形態のウェット型ＡＭＤは、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）の増加を特徴としており、ＶＥＧＦが増加することで、網膜の下で成長し、黄斑及び網膜下の空間の中及び下に血液及び体液を漏出させる新たな血管（血管新生）の成長が促進される。この経路の妨害は、血管内皮成長因子サブタイプの阻害剤、すなわちＶＥＧＦ阻害剤を開発することによって成功した。この阻害剤は、当初様々ながんの治療に使用されていたものである。光線力学的療法と抗ＶＥＧＦ剤及びステロイド投与との組合せは、現在、抗ＶＥＧＦ剤を用いた単剤治療に応答しない患者向けの第二選択療法として確保されている（Ａｌ－Ｚａｍｉｌ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｃｅｎｔ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ ｉｎ ａｇｅ－ｒｅｌａｔｅｄ ｍａｃｕｌａｒ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ：ａ ｒｅｖｉｅｗ．Ｃｌｉｎ Ｉｎｔｅｒｖ Ａｇｉｎｇ．２０１７；１２：１３１３－３０）。

【０００５】
他の一般的な網膜疾患としては、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）及び網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）がある。ＤＭＥは、２０１９年に米国で最も多く見られた網膜疾患の１つで、およそ８００万人が罹患しており、２０２４年には８８０万人に増加すると予想されている（Ｍａｒｋｅｔ Ｓｃｏｐｅ ２０１９（前掲））。この状態は、網膜張力の低下と、ＶＥＧＦの上方調節、網膜血管の自動調節（Ｂｒｏｗｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｉｃ ｍａｃｕｌａｒ ｅｄｅｍａ：ｅｖｉｄｅｎｃｅ－ｂａｓｅｄ ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ．２０１８ Ｉｎｄｉａｎ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ，６６（１），ｐ．１７３６）、ならびに炎症性サイトカイン及びケモカイン（Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｉｃ ｍａｃｕｌａｒ ｅｄｅｍａ：ｃｕｒｒｅｎｔ ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ，ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｐｔｉｏｎｓ，ａｎｄ ｄｅｖｅｌｏｐｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ．２０１８，Ａｓｉａ－Ｐａｃｉｆｉｃ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ，７（１）：２８－３５）によって引き起こされる血管圧の上昇とによって大別される。これらの炎症性及び血管新生メディエーターから生じる変化の結果、血管内皮の血液網膜関門（ＢＲＢ）の破壊に至る（Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ（前掲））。硬質の滲出液が細胞外空間に入り込んで中心視野のかすみ及び歪みを引き起こし、その結果患者の視力が低下する（Ｓｃｈｍｉｄｔ－Ｅｒｆｕｒｔｈ ｅｔ ａｌ．，ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ Ｄｉａｂｅｔｉｃ Ｍａｃｕｌａｒ Ｅｄｅｍａ ｂｙ ｔｈｅ Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｒｅｔｉｎａ Ｓｐｅｃｉａｌｉｓｔｓ（ＥＵＲＥＴＩＮＡ）．２０１７，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｉｃａ．２３７（４）：１８５－２２２）。平均すると、患者は、この状態が開始してから３年後に８％の視力低下を経験する。

【０００６】
ＤＭＥに対する全ての利用可能な治療の基本は、高血糖及び血圧の代謝機能の制御を試みることである（Ｂｒｏｗｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．（前掲））。抗ＶＥＧＦ療法は、破壊性及びダメージが他の治療法よりも少ないことが判明しているため、現在、ＤＭＥの標準治療の第一選択療法とみなされている（Ｓｃｈｍｉｄｔ－Ｅｒｆｕｒｔｈ ｅｔ ａｌ．（前掲））。薬理学的経路は、ＶＥＧＦ経路を特異的に標的としＤＭＥとともに生じる上方調節を阻害するように薬物を製造するため、有益である（Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（前掲））。他の治療選択肢としては、硝子体内コルチコステロイド注射、局所レーザー光凝固、及び硝子体切除術が挙げられる（Ｂｒｏｗｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．（前掲））。

【０００７】
ＲＶＯは、２０１９年に米国でおよそ１３０万人が罹患しており、２０２４年には米国で１４０万人が罹患すると予測されている（Ｍａｒｋｅｔ Ｓｃｏｐｅ ２０１９（前掲））。ＲＶＯは、網膜循環が、漏出、網膜肥厚、及び視覚障害につながる閉塞を含む慢性状態である（Ｉｐ ａｎｄ Ｈｅｎｄｒｉｃｋ，Ｒｅｔｉｎａｌ Ｖｅｉｎ Ｏｃｃｌｕｓｉｏｎ Ｒｅｖｉｅｗ．２０１８，Ａｓｉａ－Ｐａｃｉｆｉｃ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ，７（１）：４０－４５；Ｐｉｅｒｒｕ ｅｔ ａｌ．，Ｏｃｃｌｕｓｉｏｎｓ ｖｅｉｎｅｕｓｅｓ ｒｅｔｉｎｉｅｎｎｅｓ ｒｅｔｉｎａｌ ｖｅｉｎ ｏｃｃｌｕｓｉｏｎｓ．２０１７，Ｊｏｕｒｎａｌ Ｆｒａｎｃａｉｓ ｄ’Ｏｐｈｔａｌｍｏｌｏｇｉｅ，４０（８）：６９６－７０５）。この状態は、典型的には、高血圧、糖尿病、及び緑内障などの既存の状態を有する５５歳以上の患者に見られる。ＲＶＯは、患者の視力が急速に悪化する場合も無症状のまま保たれる場合もあるため、予測される経過を有しない。ＲＶＯの予後及び関連する治療選択肢については、種々のバリアントが、挙動の類似にもかかわらず種々のリスク因子を有するため、疾患の分類に依存する。当該疾患の分類は、網膜循環障害の位置に応じ、網膜静脈分枝閉塞症（ＢＲＶＯ）、半側網膜静脈閉塞症（ＨＲＶＯ）、網膜中心静脈閉塞症（ＣＲＶＯ）に大別される。ＢＲＶＯがより一般的であり、世界で０．４％が罹患しており、ＣＲＶＯについては０．０８％が罹患している。研究により、ＢＲＶＯは、コーカサス系よりもアジア系及びヒスパニック系で有病率が高いことが示されている（Ｉｐ ａｎｄ Ｈｅｎｄｒｉｃｋ（前掲））。

【０００８】
現在、ＲＶＯの治療としては、さらなる合併症、黄斑浮腫、及び血管新生型緑内障を回避するための状態の対症的維持が挙げられる。現在、抗ＶＥＧＦ治療が標準治療となっており、これにより一時的に視力が改善することがある。他の治療選択肢としては、レーザー、ステロイド、及び手術が挙げられる（Ｐｉｅｒｒｕ ｅｔ ａｌ．（前掲））。

【０００９】
現在、抗ＶＥＧＦ剤は、ウェット型ＡＭＤ、ＤＭＥ、及びＲＶＯの標準治療薬とみなされている。２００４年にＦＤＡに承認された最初のウェット型ＡＭＤ向け治療薬は、ＭＡＣＵＧＥＮ（登録商標）（Ｂａｕｓｃｈ ＆ Ｌｏｍｂ製ペガプタニブナトリウム注射液）であった。その後、ＬＵＣＥＮＴＩＳ（登録商標）（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ製ラニビズマブ注射液）が２００６年に、ＥＹＬＥＡ（登録商標）（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．製アフリベルセプト注射液）が２０１１年にウェット型ＡＭＤの治療薬として、ならびにＤＭＥ、及びＲＶＯ後の黄斑浮腫の治療薬として承認されている。加えて、２０１９年１０月には、ＢＥＯＶＵ（登録商標）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｃｏｒｐ製ブロルシズマブ注射液）がウェット型ＡＭＤの治療薬としてＦＤＡの承認を得た。他の開発については、Ａｍａｄｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＶＥＧＦ ｉｎ ｅｙｅ ｎｅｏｖａｓｃｕｌａｒｉｚａｔｉｏｎ：Ｗｈａｔ’ｓ ｎｅｗ？：Ａ ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ ｒｅｖｉｅｗ ｏｎ ｃｕｒｒｅｎｔ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ａｎｄ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｂａｓｅｄ ｉｎｔｅｒｖｅｎｔｉｏｎｓ ｕｎｄｅｒ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ．２０１６，Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１０３：２５３－６９に報告されている。

【００１０】

しかし、このような進歩にもかかわらず、抗ＶＥＧＦ治療には限界がある。現在、ほとんどの患者は、本質的に生涯にわたって複数回（例えば、毎月）の注射が必要となる。これは、硝子体のクリアランスが迅速であるためである。その上、全ての患者が抗ＶＥＧＦ治療に応答するわけではない。加えて、これらの治療選択肢にはさらに、投与に伴う潜在的なリスク（感染症、黄斑萎縮、経時的な視力低下、網膜剥離、及び眼球内圧（ＩＯＰ）上昇を含む）も存在する。患者の愁訴としては、不快感、眼の痛み、視力低下、及び光線過敏性の増加が挙げられる。患者への負担及び頻回の注射に伴うリスクに加えて、免疫原性の潜在的リスク、生物製剤の複雑な製造要件、黄斑萎縮、及び網膜血管炎のような、現在の抗ＶＥＧＦ治療薬との関連性が知られている他の制約も存在する。重要なことには、医薬の数にかかわらず、現状、患者は無期限に治療を続けることが予想されている。

【００１１】

チロシンキナーゼ阻害剤は、チロシンプロテインキナーゼのファミリーである受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）のシグナル伝達を阻害する化学療法薬として開発された。ＲＴＫは、細胞内（内部）部分及び細胞外（外部）部分によって細胞膜にまたがっている。リガンドが細胞外部分に結合すると、受容体チロシンキナーゼは二量体化し、補酵素メッセンジャーであるアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）を用いた自己リン酸化によって駆動される細胞内シグナル伝達カスケードを開始する。ＲＴＫリガンドの多くは、ＶＥＧＦなどの成長因子である。ＶＥＧＦは、ＶＥＧＦ受容体（ＶＥＧＦＲ）タイプ、すなわちＶＥＧＦＲ１～３（全てＲＴＫ）に結合して血管新生を誘導するタンパク質のファミリーに関係する。ＶＥＧＦＲ２に結合するＶＥＧＦ－Ａは、上述の抗ＶＥＧＦ薬の標的である。ＶＥＧＦＲ１～３以外にも、他のいくつかのＲＴＫ（例えば、ＰＤＧＦによって活性化される血小板由来成長因子受容体（ＰＤＧＦＲ）、または幹細胞因子によって活性化される幹細胞成長因子受容体／タイプＩＩＩ受容体チロシンキナーゼ（ｃ－Ｋｉｔ））も血管新生を誘導することが知られている。

【００１２】

いくつかのＴＫＩは、異なる投与経路によるＡＭＤ治療の評価が行われてきており、このようなＴＫＩとしては、パゾパニブ（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ：ＮＣＴ００４６３３２０）、レゴラフェニブ（Ｂａｙｅｒ：ＮＣＴ０２３４８３５９）、及びＰＡＮ９０８０６（ＰａｎＯｐｔｉｃａ：ＮＣＴ０２０２２５４０）（いずれも点眼薬として投与）、ならびに経口用Ｘ－８２（Ｔｙｒｏｇｅｎｅｘ；ＮＣＴ０１６７４５６９、ＮＣＴ０２３４８３５９）が挙げられる。しかしながら、局所適用される点眼薬は、硝子体への浸透性が不十分であり、網膜への分布も限定的である。これは、水溶解度が低い傾向にあるＴＫＩの溶液濃度が低く、眼球表面での滞留時間が短いことに起因する。その上、洗い流しまたは使用者のミスのため、局所投与時の薬物濃度を制御するのは困難である。さらに、ＴＫＩの全身投与については、眼内、とりわけ所望される組織で薬物の有効濃度を達成するのに高用量が必要となるため、実用的ではない。これは、全身的な曝露量が高くなるために許容されない副作用につながる。加えて、薬物濃度は制御するのが困難である。代替手段として、ＴＫＩ懸濁液の硝子体内注射も実施されている。しかし、この投与方法は、薬物の急速なクリアランスをもたらすため、注射を高頻度に（例えば、毎日または少なくとも毎月）繰り返す必要がある。加えて、いくつかのＴＫＩは溶解度が低いことから、硝子体内注射されると凝集体が形成され、この凝集体が網膜上に移動または定着し、局所的な接触毒性及び円孔（例えば、黄斑円孔または網膜円孔）につながる恐れがある。

【００１３】

したがって、ＴＫＩを用いた眼球疾患（例えば、ＡＭＤ、ＤＭＥ、及びＲＶＯ）治療には、長期間にわたって有効であり、一般的な抗ＶＥＧＦ療法に現状求められる高頻度（毎月、または毎日の場合すらある）の注射を回避する改善が、特に、抗ＶＥＧＦ療法に応答しない個体（例えば、ＤＭＥを有する対象の最大３３％）のために、緊急に必要とされている。

【００１４】

本明細書で開示する全ての参考文献は、あらゆる目的においてその全体を参照により本

明細書に援用する。
【発明の概要】
【００１５】
本発明のある特定の実施形態の目的は、患者における眼球疾患（例えば、血管新生型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、ＤＭＥ、及びＲＶＯ）を長期間にわたって治療するのに有効なチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントを提供することである。
【００１６】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、ＴＫＩを眼に持続的に放出する、眼内インプラントを提供することである。
【００１７】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、シリンジに予め装填されており、それにより、さらなる準備ステップが必要ないため注射前のインプラントの汚染を回避する、眼内インプラントを提供することである。
【００１８】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、十分に生分解性である、すなわち、ＴＫＩ放出と一致する時間内に眼から除去され、患者の眼内の浮遊物（空のインプラントビヒクル残留物）を回避し、及び／または治療期間後に眼から空のインプラントを除去する必要性を回避する、眼内インプラントを提供することである。
【００１９】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、生分解性であり、インプラントの分解中に、インプラントが（例えば、視力に影響を及ぼし得る）より小さい粒子に分解するのを回避する、眼内インプラントを提供することである。
【００２０】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、眼内インプラントの安定性が、注射後にｉｎ　ｓｉｔｕで形成されるヒドロゲルに比べて、様々な環境（例えば、硝子体液粘度、硝子体液のｐＨ、硝子体液の組成、及び／または眼球内圧（ＩＯＰ））による影響を受けにくい、眼内インプラントを提供することである。
【００２１】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、インプラントが、動物またはヒト由来の構成要素を含まないかまたは実質的に含まないために生体適合性かつ非免疫原性である、眼内インプラントを提供することである。
【００２２】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、防腐剤（例えば、抗微生物防腐剤）を含まない、眼内インプラントを提供することである。
【００２３】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、注射、特に硝子体内注射が容易である、眼内インプラントを提供することである。
【００２４】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、当該ＴＫＩの治療有効量を含み、ただし長さ及び／または直径が比較的小さい、眼内インプラントを提供することである。

【００２５】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、乾燥状態では寸法が安定しているが、水和時、例えば眼に投与した後は寸法が変化する、眼内インプラントを提供することである。
【００２６】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、乾燥状態では細径の針（例えば、２２～３０ゲージ針）の内腔に適合する小さな直径を有し、水和時、例えば眼に投与した後は直径が増大し長さが減少し、それにより、侵襲性が最小限の投与方法を提供する、眼内インプラントを提供することである。
【００２７】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、乾燥形態で注射され、注射時にｉｎ　ｓｉｔｕで（すなわち、眼内で）水和する、眼内インプラントを提供することである。
【００２８】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、眼内に設置されたときにインプラント表面のＴＫＩ濃度が低く、それにより、インプラントが眼の細胞または組織（例えば、網膜）に接触したときにＴＫＩの毒性を回避する、眼内インプラントを提供することである。
【００２９】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、注射前の乾燥状態及び注射後（すなわち、眼内）の水和状態のいずれでも安定し、規定された形状及び表面積を有する、眼内インプラントを提供することである。
【００３０】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、取扱いが容易であり、とりわけ容易に溢れたり断片化したりしない、眼内インプラントを提供することである。
【００３１】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、正確な用量（広範な用量範囲内）の投与を可能にし、それにより、過剰投与及び過小投与のリスクを回避する、眼内インプラントを提供することである。
【００３２】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、投与された眼の領域内に概ね留まる、眼内インプラントを提供することである。
【００３３】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、投与した後にほとんどまたは全く視覚障害を引き起こさない、眼内インプラントを提供することである。
【００３４】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、安全かつ忍容性が良好である、眼内インプラントを提供することである。
【００３５】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、重篤な有害事象（例えば、重篤な眼球の有害事象）を誘導しない、眼内インプラントを提供することである。
【００３６】
本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼

内インプラントであって、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の治療有効量の持続放出を長期間、例えば、最大３か月またはそれ以上、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の期間にわたって提供する、眼内インプラントを提供することである。

【００３７】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の持続放出を長期間、例えば、最大３か月またはそれ以上、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の期間にわたって提供し、それにより、頻繁にインプラントを投与する必要性を回避する、眼内インプラントを提供することである。

【００３８】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の持続放出を長期間、例えば、最大３か月またはそれ以上、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の期間にわたって提供し、それにより、血管新生をこの期間にわたって阻害する、眼内インプラントを提供することである。

【００３９】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、ＴＫＩの持続放出を長期間、例えば、最大３か月またはそれ以上、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の期間にわたって提供し、この期間にわたり、眼球組織（例えば、網膜及び脈絡膜）ならびに硝子体液におけるＴＫＩレベルが、治療的に効率的なレベル、とりわけ血管新生の阻害に十分なレベルで一貫して維持される、眼内インプラントを提供することである。

【００４０】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の持続放出を長期間、例えば、最大３か月またはそれ以上、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の期間にわたって提供し、この期間にわたり、ＴＫＩの毒性濃度が眼球組織（例えば、網膜及び脈絡膜）中ならびに硝子体液中で観察されない、眼内インプラントを提供することである。

【００４１】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の持続放出を長期間、例えば、最大３か月またはそれ以上、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の期間にわたって提供し、ＴＫＩが前眼房に蓄積しない、眼内インプラントを提供することである。

【００４２】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントであって、ＴＫＩの持続放出を長期間、例えば、最大３か月またはそれ以上、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の期間にわたって提供し、ＴＫＩが全くまたは実質的に全身的に吸収されず、それにより、全身毒性を実質的に回避する、眼内インプラントを提供することである。

【００４３】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、眼球疾患（例えば、ＡＭＤ、ＤＭＥ、及びＲＶＯ）の治療を、それを必要とする患者において、最大３か月またはそれ以上の治療期間、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の治療期間の間行う方法を提供することである。

【００４４】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、眼球疾患（例えば、ＡＭＤ、ＤＭＥ、及び

ＲＶＯ）の治療を、それを必要とする患者において、最大３か月またはそれ以上の治療期間、例えば、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１３か月の治療期間の間行う方法であって、治療期間中にレスキュー薬が投与される必要がない、または治療期間中にレスキュー薬が投与される必要が低頻度（例えば、１、２、または３回）にとどまる、方法を提供することである。

【００４５】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、眼球疾患（例えば、ＡＭＤ、ＤＭＥ、及びＲＶＯ）の治療を、それを必要とする患者（例えば、以前抗ＶＥＧＦによる治療を受けたことがある患者または抗ＶＥＧＦ治療にナイーブな患者）において行う方法を提供することである。

【００４６】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、眼球疾患（例えば、ＡＭＤ、ＤＭＥ、及びＲＶＯ）の治療を、それを必要とする患者（例えば、以前抗ＶＥＧＦによる治療を受け、この過去の抗ＶＥＧＦ治療に応答しなかった患者）において行う方法を提供することである。

【００４７】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、眼球疾患（例えば、ＡＭＤ、ＤＭＥ、及びＲＶＯ）の治療を、それを必要とする患者（例えば、ＡＭＤに続発する原発性中心窩下血管新生（ＳＦＮＶ）の診断を有する患者）において行う方法を提供することである。

【００４８】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、眼球疾患（例えば、ＡＭＤ、ＤＭＥ、及びＲＶＯ）の治療を、それを必要とする患者（例えば、中心窩に関係する漏出を伴う血管新生型ＡＭＤに続発する中心窩下血管新生（ＳＦＮＶ）の治療を過去に受けた診断を有し、以前抗ＶＥＧＦによる治療を受けたことがある患者）において行う方法を提供することである。

【００４９】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む眼内インプラントを製造する方法を提供することである。

【００５０】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、眼内インプラントを保管及び操作中の早期の水和から保護する方法であって、当該眼内インプラントが水分に感受性を有し、そのため、例えば水和時にその寸法が変化する、方法を提供することである。

【００５１】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、眼内インプラントの注射中に起こり得る組織損傷を最小限に抑える方法を提供することである。

【００５２】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含む１つ以上の眼内インプラントを含むキットであって、任意選択で、眼内インプラントを注射するための手段を含む、キットを提供することである。

【００５３】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、血管新生を伴う眼球疾患によって中心領域網膜厚が上昇している患者において、例えば網膜液を低減することにより、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚を低減する方法を提供することである。

【００５４】

本発明の別の目的は、血管新生を伴う眼球疾患によって中心領域網膜厚が上昇している患者において、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚の臨床的に有意な増加を本質的に維持または防止し、その一方で網膜液を増加させない方法を提供することである。

【００５５】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、血管新生を伴う眼球疾患によって中心領域網膜厚が上昇している患者において、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚の

臨床的に有意な増加を低減、本質的に維持、または防止し、その一方で（例えば、最高矯正視力による測定における）患者の視力を改善するか、または少なくとも低下しない方法を提供することである。

【００５６】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、血管新生を伴う眼球疾患によって視力が低下している患者の視力を改善する方法を提供することである。

【００５７】

本発明のある特定の実施形態の別の目的は、網膜液の存在（例えば血管新生を伴う眼球疾患によって引き起こされる）によって視力が低下している患者の視力を改善する方法であって、患者の網膜液を低減する（これは、例えば、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚の低減によって証明される）手段により、患者の視力を改善する、方法を提供することである。

【００５８】

本発明のこれらの目的のうちの１つ以上及びその他は、本明細書に開示し特許請求するように１つ以上の実施形態によって解決される。

【００５９】

本発明の個々の態様を本明細書に開示し独立請求項で特許請求する。一方、従属請求項は、本発明のこれらの態様の特定の実施形態及び変形形態を特許請求するものである。本発明の様々な態様の詳細については、以下の発明を実施するための形態に示す。

【００６０】

本出願全体において、様々な参考文献が引用されている。これらの参考文献の開示内容は、参照により本開示に援用する。矛盾する場合は、本出願の開示内容が優先される。

【図面の簡単な説明】

【００６１】

【図１】インプラントパッケージの１つの実施形態の概略図。この実施形態では、インプラントが、注射デバイスとは別にパッケージングされた薄肉針に予め装填されている。また、注射針が注射デバイスに既に接続しているオールインワンデバイスも可能である。

【図２】インプラント局在化の１つの実施形態の概略図。注射後、インプラントは円筒形の形状を維持しながらｉｎ　ｓｉｔｕで水和する。インプラントは後眼部に局在化される。

【図３】ヒドロゲルが経時的に生分解することを示す概略図。薬物が放出されると、溶解度の低い薬物粒子（白色）が徐々に溶解し、薬物がヒドロゲルから水性の周囲環境（例えば、硝子体液）に拡散し、これに伴ってクリアランスゾーンが形成される（黒色）。経時的に、ゲルは分解し吸収され、その一方で薬物は拡散する。分解プロセスの間、ゲルは、分解が収縮及び歪みのレベルに達するまで徐々に膨潤する。

【図４】異なるインプラントの１日当たりのｉｎ　ｖｉｔｒｏアキシチニブ放出の１つの実施形態。（Ａ）６２５、７１６、２４５、及び４９０（２×２４５）μｇのアキシチニブ用量を含む異なるインプラントからのノンシンク溶解条件下でのｉｎ　ｖｉｔｒｏのアキシチニブ放出。（Ｂ）５５６μｇのインプラントからのｉｎ　ｖｉｔｒｏの加速アキシチニブ放出。

【図５】ウサギにおける低用量試験の１つの実施形態。（Ａ）注射から１か月後のウサギにおける１つ、２つ、及び３つのインプラントの赤外反射（ＩＲ）。インプラントの全体の形状は、投与したインプラントの数に関係なく保たれていた。（Ｂ）１か月後、３つの用量（１５、３０、及び４５μｇ）全てにおいて血管漏出が効率的に抑制され、その一方でインプラントなしの対照動物では血管漏出が多かった。エラーバーは標準偏差を表す（ＳＤ；上方のエラーバーのみ提示）。

【図６】ウサギの眼の赤外反射（ＩＲ）及び光干渉断層法（ＯＣＴ）イメージングの１つの実施形態。インプラント注射から１か月、３か月、及び６か月後の網膜形態のＩＲ／ＯＣＴ画像。網膜形態は正常であった。

【図７】インプラントの生分解及び炎症の１つの実施形態。（Ａ）ウサギの眼内で、インプラントのヒドロゲル構成要素の顕著な生分解が経時的に観察された。注射から４週後及

び８週後にはインプラントはまだインタクトであったが、１２週後にはヒドロゲル分解の初期段階が視認可能であった。インプラントは、１６週目にはヒドロゲル構造の喪失によってさらに狭窄化した。最終的に、２０週後及び２６週後にはヒドロゲルが存在せず、インプラントがあった部位の近傍に遊離（溶解していない）アキシチニブ粒子（白色の小斑点）が視認された。（Ｂ）病理組織学的解析により、２６週後には、アキシチニブが溶解していない領域内では炎症が生じていないことが示された。画像は、倍率２０×（スケール：１０００μｍ）及び倍率２００×（スケール：１００μｍ）で提示されている。

【図８】ＶＥＧＦでチャレンジしたウサギにおいて、２２７μｇの用量のアキシチニブインプラントを投与した後の血管漏出の抑制の１つの実施形態。血管漏出スコア（０（正常）～４（重度の漏出））が、インプラントあり及びなしの動物にＶＥＧＦでチャレンジした後の時間（月）に応じて提示されている。インプラントを６か月の持続期間の間有した動物では、血管漏出の有効な抑制が観察された。エラーバーは標準偏差を表す（ＳＤ；上方のエラーバーのみ提示）。

【図９】ウサギの眼内の２つのインプラントの赤外反射（ＩＲ）イメージングにおける１つの実施形態。インプラントは経時的な分解を示している。インプラントは、２７日目～１１７日目ではインタクトであり、一方、１４１日目及び１９５日目に観察されたヒドロゲルの分解により、インプラントの狭窄が観察された。残存するアキシチニブ粒子は、１４１日目及び１９５日目に一体化して単一のモノリシック構造となった。ヒドロゲル分解後、インプラントがあった部位の近傍に遊離アキシチニブ粒子（白色の小斑点）が認められた。

【図１０】ウサギの眼内の２つのインプラントの赤外反射（ＩＲ）イメージングにおける１つの実施形態。インプラントは、注射から０．５か月～３か月後はインタクトであった。６か月後、ヒドロゲルの分解によってインプラントが狭窄し、残存するアキシチニブ粒子が一体化して単一のモノリシック構造となった。２４か月～３８か月後には、ヒドロゲル分解後インプラントがあった部位の近傍に、遊離アキシチニブ粒子（白色の小斑点）が認められた。

【図１１】ＶＥＧＦでチャレンジしたウサギにおいて、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）のあり（第１群）及びなし（第２群）で２つのアキシチニブインプラントを２９０μｇの総用量で投与した後の血管漏出の抑制の１つの実施形態。血管漏出スコア（０（正常）～４（重度の漏出））が、第１群及び第２群の動物、ならびにインプラントなしの動物にＶＥＧＦでチャレンジした後の時間（月）に応じて提示されている。インプラントを有した全ての動物群で血管漏出の有意な抑制が観察された。エラーバーは標準偏差を表す。

【図１２】フルオレセイン血管造影（ＦＡ）画像の１つの実施形態からは著しい漏出が明らかになった。対照動物では、ＶＥＧＦチャレンジの４８時間後にフルオレセインを注射した直後に脈管系からの活発な漏出が見られ（上パネル）、インプラントを含むウサギの眼の血管からは、漏出が完全に阻害された（下パネル）。インプラント注射から１か月後にＶＥＧＦチャレンジ後の画像を収集した。

【図１３】インプラントでも抗ＶＥＧＦ治療薬でも処置しなかったウサギ（白四角及び破線）、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）のみで処置したウサギ（黒三角、３か月までの曲線適合）、インプラントで処置したウサギ（黒四角、１２か月までの実線）、ならびにインプラント及びＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）で処置したウサギ（ストライプ付き四角、１２か月までの破線）における平均の血管漏出スコアの１つの実施形態。インプラントを投与した全ての動物について、血管漏出が１２か月間効率的に阻害された。抗ＶＥＧＦ治療薬のみで処置した動物は、最初の２～４週間は漏出阻害の急速な発現を示したが、３か月後には漏出が再発した。数値は、平均値及び平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。

【図１４】２００μｇのインプラントからのｉｎ　ｖｉｔｒｏアキシチニブ放出の１つの実施形態。（Ａ）ｉｎ　ｖｉｔｒｏリアルタイムアッセイによる観察では、２２５日後に２００μｇのインプラントからアキシチニブが完全に放出された。（Ｂ）ｉｎ　ｖｉｔｒｏ加速アッセイによる観察では、１２日後に２００μｇのインプラントからアキシチニブが完全に放出された。ｉｎ　ｖｉｔｒｏのデータからは、観察されたｉｎ　ｖｉｖｏの放出

が示されなかった。
【図１５】コホート２（２つのインプラント、片眼当たり合計４００μｇのアキシチニブ）の対象＃１のＩＲ画像の１つの実施形態。注射日には、インプラントははっきりと視認可能であり、十分に成形されている。９か月後、インプラントは完全に分解されており、一方、かつてインプラントがあった位置には溶解していないアキシチニブが残存する。溶解していないアキシチニブは薬物の放出を継続するが、１１か月後には溶解していないアキシチニブはほとんど残っていない。
【図１６】コホート１の対象＃１（１つのインプラント、片眼当たり合計２００μｇのアキシチニブ）の試験眼から得られたスペクトルドメイン光干渉断層法（ＳＤ－ＯＣＴ）画像の１つの実施形態。この処置ナイーブ対象では、中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）の有意な減少が観察され、一方、最高矯正視力（ＢＣＶＡ）は１０．５か月にわたり低下しなかった。
【図１７】アキシチニブインプラントによる治療を受けた血管新生型加齢黄斑変性（ウェット型ＡＭＤ）患者の試験眼における中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）の１つの実施形態（１つのインプラント、総用量２００μｇ：コホート１、２つのインプラント、総用量４００μｇ：コホート２、３つのインプラント、総用量６００μｇ：コホート３ａ、２つのインプラント、総用量４００μｇ、及び初回抗ＶＥＧＦを同時発生的に投与：コホート３ｂ）。この図表では、ＣＳＦＴの平均変化量が、ベースライン値に対する平均値の標準誤差（ＳＥＭ）とともに提示されている。この図表において、コホート１の患者６例を９か月目まで、コホート２の患者７例を１２か月目まで、５例を１４か月目まで、２例を１６か月目まで追跡調査した。コホート３ａの患者６例を１４日目まで、５例を２か月目まで、２例を４．５か月目まで、１例を６か月目及び７．５か月目まで追跡した。コホート３ｂの患者２例を３か月目まで、患者１例を４．５か月目まで追跡した。追跡調査が進行中である。
【図１８】アキシチニブインプラントによる治療を受けた血管新生型加齢黄斑変性（ウェット型ＡＭＤ）患者の試験眼における最高矯正視力（ＢＣＶＡ）の１つの実施形態（１つのインプラント、総用量２００μｇ：コホート１、２つのインプラント、総用量４００μｇ：コホート２、３つのインプラント、総用量６００μｇ：コホート３ａ、２つのインプラント、総用量４００μｇ、及び初回抗ＶＥＧＦを同時発生的に投与：コホート３ｂ）。この図表では、早期治療糖尿病性網膜症試験（ＥＴＤＲＳ：Ｅａｒｌｙ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ　Ｓｔｕｄｙ）文字数スコア（ある特定の距離で正しく読める文字の代表値）のベースライン値に対するＢＣＶＡの平均変化量が平均値の標準誤差（ＳＥＭ）とともに提示されている。このチャートにおいて（上記の図１７と同様）、コホート１の患者６例を９か月目まで追跡調査した。コホート２の患者７例を１２か月目まで、５例を１４か月目まで、２例を１６か月目まで追跡した。コホート３ａの患者６例を１４日目まで、５例を２か月目まで、２例を４．５か月目まで、１例を６か月目及び７．５か月目まで追跡した。コホート３ｂの患者２例を３か月目まで、患者１例を４．５か月目まで追跡した。追跡調査が進行中である。
【図１９Ａ】コホート２（２つのインプラント、片眼当たり合計４００μｇのアキシチニブ）の対象＃１（右眼（ＯＤ）においてインプラント注射の１６か月前にアフリベルセプト治療歴あり）の試験眼から得られたスペクトルドメイン光干渉断層法（ＳＤ－ＯＣＴ）画像の１つの実施形態。ベースライン（治療前）時には網膜下液がはっきりと視認できた。重要なことには、インプラント注射から２～３か月後に網膜下液が消失し、この段階が１５．５か月にわたって本質的に維持された（１５．５か月後は図１９Ｂに、それ以前の来院は図１９Ａに示す）。最高矯正視力（ＢＣＶＡ）は低下しなかった。
【図１９Ｂ】コホート２（２つのインプラント、片眼当たり合計４００μｇのアキシチニブ）の対象＃１（右眼（ＯＤ）においてインプラント注射の１６か月前にアフリベルセプト治療歴あり）の試験眼から得られたスペクトルドメイン光干渉断層法（ＳＤ－ＯＣＴ）画像の１つの実施形態。ベースライン（治療前）時には網膜下液がはっきりと視認できた。重要なことには、インプラント注射から２～３か月後に網膜下液が消失し、この段階が

１５．５か月にわたって本質的に維持された（１５．５か月後は図１９Ｂに、それ以前の来院は図１９Ａに示す）。最高矯正視力（ＢＣＶＡ）は低下しなかった。
【図２０】コホート２（２つのインプラント、片眼当たり合計４００μｇのアキシチニブ）の対象＃７からのスペクトルドメイン光干渉断層法（ＳＤ－ＯＣＴ）画像の１つの実施形態。対象＃７は、試験開始前に６年間アフリベルセプトを投与されていたが、インプラント注射後９か月間、ＣＳＦＴの有意な低減を示し、ＢＣＶＡの低下は示されなかった。
【図２１】コホート３ａ（３つのインプラント、片眼当たり合計６００μｇのアキシチニブ）の対象＃１からのスペクトルドメイン光干渉断層法（ＳＤ－ＯＣＴ）画像の１つの実施形態。ＡＭＤ治療ナイーブなコホート３ａの対象＃１において、ＣＳＦＴの有意な減少が２か月時に確認され、７．５か月間維持された。ＢＣＶＡは低下しなかった。
【図２２】コホート３ｂ（２つのインプラント、片眼当たり合計４００μｇのアキシチニブ、抗ＶＥＧＦ剤の同時投与含む）の対象＃１（抗ＶＥＧＦ治療ナイーブであった）からのスペクトルドメイン光干渉断層法（ＳＤ－ＯＣＴ）画像の１つの実施形態。ＣＳＦＴは７日以内に急速に低減し、さらに低減して３か月目まで低値を維持した。
【図２３】コホート３ｂ（２つのインプラント、片眼当たり合計４００μｇのアキシチニブ、抗ＶＥＧＦ剤の初期の同時投与含む）の対象＃２（インプラント注射の前に７か月間抗ＶＥＧＦ治療を受けていた）からのスペクトルドメイン光干渉断層法（ＳＤ－ＯＣＴ）の１つの実施形態。ＣＳＦＴは７日以内に急速に低減した。ＣＳＦＴの低値は２か月目まで維持された。
【図２４】微粉化アキシチニブ及び非微粉化アキシチニブを、他の点は同一の条件下で用いて、本発明の実施形態に従うヒドロゲルインプラントを調製及びキャストしたときの、アキシチニブの凝集傾向の１つの実施形態。
【図２５】Ａ及びＢは、インプラントを患者の硝子体液中に注射するための本発明に従う注射器の１つの実施形態である。この図示された注射器の実施形態は、Ｈａｍｉｌｔｏｎシリンジ本体、及びインプラントを配置するためのニチノールプッシュワイヤーを含む。Ａは、射出成形ケーシング内のＨａｍｉｌｔｏｎシリンジ本体を示す。Ｂは、この実施形態における注射器の構成要素の概略図である。
【図２６Ａ】射出成形本体から作製されている本発明に従う注射器の１つの実施形態の分解図。
【図２６Ｂ】完全に組み立てられた注射器の写真を示す。
【図２６Ｃ】本発明に従う注射器の第１のアセンブリの分解図を示す。
【図２６Ｄ】本発明に従う注射器の第２のアセンブリの分解図を示す。
【図２６Ｅ】第１のアセンブリ及び第２のアセンブリが整列され得ることを示す。
【図２６Ｆ】第２のアセンブリのカウルが第１のアセンブリの本体に固定されている状態を示す。
【図２６Ｇ】針シールドが第２のアセンブリのカウルから取り外され、プランジャークリップが第１のアセンブリの本体及びプランジャーから取り外されている状態を示す。
【図２６Ｈ】第１のアセンブリのプランジャーが作動して、第２のアセンブリの針の内腔からインプラントを配置する様子を示している。
【図２７】本発明の１つの実施形態に従う２００μｇのアキシチニブを含むインプラントを用いた第１相試験設計。
【図２８】本発明の１つの実施形態に従う６００μｇのアキシチニブを含むインプラントを用いた提唱される第２相試験設計。
【発明を実施するための形態】
【００６２】
定義
本明細書で使用する場合、「インプラント」という用語（「デポー」」と称されることもある）は、活性薬剤、具体的にはチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）（例えば、アキシチニブ）、及び本明細書で開示する他の化合物を含む物体であって、ヒトまたは動物の体内、例えば、眼の硝子体液（「硝子体腔」または「硝子体」にも呼ばれる）に投与されて

、そこで活性薬剤を周囲環境に放出しながらある特定の期間の間とどまる物体を指す。インプラントは、注射される前に任意の所定の形状（例えば、本明細書で開示するような形状）を有することができ、この形状は、インプラントを所望の位置に設置すると、ある程度まで維持されるが、インプラントの寸法（例えば、長さ及び／または直径）は、本明細書でさらに開示するように、水和によって投与後に変化し得る。言い換えれば、眼に注射されるのは溶液でも懸濁液でもなく、既に成形されたコヒーレントな物体である。したがってインプラントは、投与される前に、本明細書で開示するように完全に形成されており、本発明の実施形態では、（一般的には、好適な製剤を用いれば可能であろうように）眼内の所望の位置にｉｎ　ｓｉｔｕで作出されるものではない。ひとたび投与されると、インプラントは、経時的に（以下に開示するように）生理的環境下で生分解され、それによって形状が変化し、一方、そのサイズは減少し、最終的には完全に溶解／吸収される。本明細書において、「インプラント」という用語は、水を含んでいるときの水和（本明細書では「湿潤」とも称される）状態のインプラント（例えば、インプラントがひとたび眼に投与され、または他の方法で水性環境（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）に浸漬され、水和または再水和された後のインプラント）、及び（その）乾燥（乾燥された／脱水された）状態のインプラント（すなわち、インプラントが製造され乾燥された後の、針に装填される直前の、または本明細書で開示するように針に装填された後のインプラント、または脱水の必要がなく、乾燥状態で製造されたインプラント）、この両方を指すために使用される。したがって、ある特定の実施形態において、本発明の文脈において、インプラントは、その乾燥／乾燥された状態で約１重量％以下の水を含み得る。インプラントの乾燥／乾燥された状態での水分含量は、例えばカールフィッシャー電量法によって測定することができる。本明細書において、インプラントの寸法（すなわち、長さ、直径、または体積）が水和状態で報告されている場合は常に、これらの寸法は、インプラントを３７℃のリン酸緩衝食塩水に２４時間浸漬した後に測定したものである。本明細書において、インプラントの寸法が乾燥状態で報告されている場合は常に、これらの寸法は、インプラントが完全に乾燥され（したがって、ある特定の実施形態では約１重量％以下の水分を含む）、後続の投与のために針に装填できる状態になった後に測定したものである。ある特定の実施形態において、インプラントは、酸素及び水分をいずれも２０ｐｐｍ未満含む不活性雰囲気グローブボックス内に少なくとも約７日間保管される。寸法測定の１つの実施形態の詳細については、実施例６．１で報告する。

【００６３】

本発明で使用する場合、「眼球（ｏｃｕｌａｒ）」という用語は、概して眼、または眼の任意の部分もしくは部位（本発明に従う「眼内インプラント」は、原則として眼の任意の部分もしくは部位に投与することができる）、または眼の任意の疾患（１つの態様において、本発明は、概して、様々な起源及び性質の任意の眼の疾患（「眼球疾患」）の治療に言及する）を指す。ある特定の実施形態において、本発明は、以下にさらに開示するように、眼内インプラントの硝子体内注射（したがって、この場合「眼内インプラント」は「硝子体内インプラント」である）、及び後眼部に影響を及ぼす眼球疾患の治療を対象とする。

【００６４】

本明細書における「患者」という用語は、ヒト及び動物のいずれの患者も含まれる。そのため、本発明に従うインプラントは、ヒトまたは動物の医薬用途に適している。実施例６に報告する臨床試験に組み入れ、処置した患者は、「対象」と称される。概して「対象」とは、本発明に従うインプラントが（例えば、臨床試験中に）投与される（ヒトまたは動物の）個体である。「患者」とは、特定の生理的または病理的状態により、治療を必要とする対象のことである。

【００６５】

「生分解性」という用語は、ｉｎ　ｖｉｖｏで、すなわち、ヒトまたは動物の体内に置かれたときに分解される、材料または物体（例えば、本発明に従う眼内インプラント）を指す。本発明の文脈において、本明細書で以下に詳細に開示するように、ヒドロゲルを含

むインプラントであって、ヒドロゲル内にＴＫＩの粒子（例えば、アキシチニブの粒子）が分散されているインプラントは、ひとたび眼内（例えば、硝子体液内）に堆積すると、経時的にゆっくりと生分解する。ある特定の実施形態において、生分解は、少なくとも部分的には、硝子体の水性環境におけるエステル加水分解によって行われる。インプラントは、ゆっくりと溶解し、最終的には完全に吸収され、硝子体内で視認できなくなる。

【００６６】

「ヒドロゲル」とは、水中で膨潤し、ある量の水を保持する一方で、例えば、個々のポリマー鎖の化学的または物理的架橋により、その構造を維持または実質的に維持することができる、（本明細書に開示するような）親水性の天然または合成ポリマーの三次元ネットワークである。ヒドロゲルは、その高い水分含量ゆえに軟質で柔軟であり、そのため天然の組織に非常に似ている。本発明において、「ヒドロゲル」という用語は、（例えば、ヒドロゲルが水溶液中で形成された後、またはヒドロゲルが、ひとたび眼または身体の他の部分に移植され、または別の方法で水性環境中に浸漬されて（再）水和した後に）水を含んだときの水和状態のヒドロゲル、及び（例えば、１重量％以下の）低水分含量まで乾燥したときの乾燥（乾燥／脱水）状態のヒドロゲル、この両方を指すために使用される。本発明において、有効成分がヒドロゲル内に含まれている（例えば、分散されている）場合、ヒドロゲルは「マトリックス」と称されることもある。

【００６７】

「ポリマーネットワーク」という用語は、互いに架橋されたポリマー鎖（分子構造が同じまたは異なり、分子量が同じまたは異なる）から形成された構造を言い表したものである。本発明の目的に適したポリマーのタイプについて本明細書で開示する。また、ポリマーネットワークは、本明細書でも開示するように、架橋剤を利用して形成することもできる。

【００６８】

「非結晶性」という用語は、Ｘ線または電子散乱実験で結晶構造を示さないポリマーもしくはポリマーネットワーク、または他の化学物質もしくは実体を指す。

【００６９】

「半結晶性」という用語は、何らかの結晶特性を有する、すなわち、Ｘ線または電子散乱実験で何らかの結晶特性を示すポリマーもしくはポリマーネットワーク、または他の化学物質もしくは実体を指す。

【００７０】

「結晶性」という用語は、Ｘ線または電子散乱実験によって証明される結晶特性を有するポリマーもしくはポリマーネットワークまたは他の化学物質もしくは実体を指す。

【００７１】

本明細書において「前駆体」という用語は、互いに反応し、それにより架橋を介し結合して、ポリマーネットワークを形成し、従ってヒドロゲルマトリックスを形成する、分子または化合物を指す。ヒドロゲル内には、活性薬剤または緩衝剤などの他の材料が存在する可能性はあるが、これらは「前駆体」と称されない。

【００７２】

最終的なポリマーネットワークに依然存在する前駆体分子の部分は、本明細書では「単位」とも呼ばれる。したがって、「単位」は、ヒドロゲルを形成するポリマーネットワークのビルディングブロックまたは構成物質である。例えば、本発明での使用に適したポリマーネットワークは、本明細書でさらに開示するように、同一または異なるポリエチレングリコール単位を含むことができる。

【００７３】

本発明の目的のために使用され、本明細書で開示するポリマー前駆体の分子量は、当技術分野で知られている解析方法によって定量することができる。例えば、ポリエチレングリコールの分子量は、ゲル電気泳動、例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ（ドデシル硫酸ナトリウム－ポリアクリルアミドゲル電気泳動）、ゲル浸透クロマトグラフィー（ＧＰＣ）（動的光散乱（ＤＬＳ）を伴うＧＰＣを含む）、液体クロマトグラフィー（ＬＣ）、及び質量分

析（例えば、マトリックス支援レーザー脱離／イオン化飛行時間（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ）分光分析またはエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）質量分析）を含む、当技術分野で既知の任意の方法によって定量することができる。ポリマー（本明細書で開示するポリエチレングリコール前駆体を含む）の分子量は、（ポリマーの分子量分布に基づく）平均分子量であり、そのため、重量平均分子量（Ｍｗ）及び数平均分子量（Ｍｎ）を含む様々な平均値によって示され得る。本発明で使用されるポリエチレングリコール前駆体において、本明細書で示す分子量は数平均分子量（Ｍｎ）である。

【００７４】

本発明のある特定の実施形態において、「繊維」という用語（本明細書では「ロッド」という用語と互換的に使用される）は、概して細長い形状を有する物体（すなわち、この例では、本発明に従うインプラント）を特徴付けるものである。本発明のインプラントの具体的な寸法について本明細書で開示する。インプラントは、円筒形または本質的に円筒形の形状を有しても、非円筒形の形状を有してもよい。繊維またはインプラントの断面積は、円形または本質的に円形のいずれであってもよいが、ある特定の実施形態では楕円形または長円形であってもよく、または他の実施形態では、本明細書に開示するように十字形、星形などのような種々の形態を有してもよい。

【００７５】

本明細書で使用する場合、「放出」という用語（そしてこれに応じた「放出された」、「放出すること」などの用語）は、本発明のインプラントから周囲環境に薬剤（例えば、ＡＰＩ）を提供することを指す。周囲環境は、本明細書に記載のようにｉｎ　ｖｉｔｒｏ環境の場合もｉｎ　ｖｉｖｏ環境の場合もある。ある特定の具体的な実施形態において、周囲環境は、硝子体液及び／または眼球組織（例えば、網膜及び脈絡膜）である。したがって、本明細書において、インプラントがＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を「放出する」または「（持続）放出をもたらす」と記載される場合は常に、これは、ヒドロゲルがまだ（完全に）生分解されていない間にＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）がインプラントから直接提供されることを指すだけではなく、ヒドロゲルが完全に分解された後、残存するＴＫＩが周囲環境に（例えば、本明細書でさらに開示するような凝集形態で）長期間の間依然存在し、その治療効果を引き続き発揮するときに、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）をこの周囲環境に継続的に提供することも指す。したがって、本明細書で称される「治療期間」（すなわち、本明細書に記載のようなある特定の治療効果が達成される期間）は、本明細書でさらに開示するように、インプラント／ヒドロゲルが完全に生分解した後であっても、ある期間まで延長され得る。

【００７６】

「持続放出」という用語は、本発明の目的において、薬物を長期間にわたって利用できるように製剤化され、それにより、即時放出剤形（例えば、眼内に注射される有効成分の溶液など）に比べて投与頻度を低減することができる製品（本発明の場合、製品はインプラントである）を指すように定義される。本明細書で「持続放出」と互換的に使用され得る他の用語としては、「徐放」または「制御放出」がある。したがって、「持続放出」は、本発明に従うインプラントに含まれるＡＰＩ、具体的にはＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の放出を特徴付けるものである。「持続放出」という用語それ自体は、（ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏ）放出の特定の速度に関連付ける、または限定されるわけではないが、本発明のある特定の実施形態では、インプラントは、本明細書で開示するような（ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏ）放出のある特定の平均速度またはある特定の放出プロファイルを特徴とする場合がある。本発明のインプラントは（本明細書で明示的に「持続放出」性インプラントと称されるか、単に「インプラント」と称されるかにかかわらず）ＡＰＩの持続放出を提供することから、本発明のインプラントは「デポー」と称されることもある。

【００７７】

本明細書において、ある特定の投与または注射が本発明に従うインプラントの投与または注射と「同時発生的に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）」または「同時に（ｓｉｍｕｌｔ

ａｎｅｏｕｓｌｙ）」または「同時に（ａｔ　ｔｈｅ　ｓａｍｅ　ｔｉｍｅ）」実施されると記載されている場合は常に、これは、２つ以上のインプラントのそれぞれの注射または１つ以上のインプラント（複数可）の注射が、（例えば、本明細書に開示する抗ＶＥＧＦ剤の）懸濁液または溶液の注射とともに、通常は、直ちに交互に、すなわちいかなる顕著な遅延もなく実施されることを意味する。例えば、約４００μｇのアキシチニブの総用量が片眼に投与され、その総用量が本発明に従う２つのインプラント（各々約２００μｇのアキシチニブを含む）に含まれる場合、これらの２つのインプラントは通常は、同じ治療セッション内で直ちに交互に、当然ながら、所望の部位に安全かつ正確に注射するための全ての予防措置を尊重することにより、ただし不要な遅延なしで、硝子体腔内に注射される。同じことが、本発明に従う１つ以上のインプラント（複数可）を本明細書に記載の追加の抗ＶＥＧＦ剤の投与と同時発生的に／同時に／同時に投与する際にも適用される。追加の抗ＶＥＧＦ剤が、抗ＶＥＧＦ剤を含む懸濁液または溶液の硝子体内注射によって投与される場合、この注射も、通常は、（上記で開示したように）本発明に従う１つ以上のインプラント（複数可）の硝子体内注射の直前または直後、すなわち、理想的には１つの治療セッション中に行われることが意図されている。

【００７８】

ただし、特定の状況下で、例えば、第１のインプラントの投与中に合併症を経験した場合、及び／または注射を行う医師が、同じ日の同じセッション中または数日以内に第２の注射を行うことは得策でないと結論付けた場合、例えば、第１のインプラントから１または２週間後に、第２のインプラントを投与してもよい。インプラントは、本明細書でより詳細に開示するように、ヒトの眼の硝子体内に長期間の持続期間（例えば、約９～約１２か月間）残存し得るので、２つのインプラントを、例えば１週間または２週間間隔で投与する場合も、本発明の文脈では依然として「同時発生的」とみなされる。同様の考慮が、本発明に従うインプラント及び抗ＶＥＧＦ剤の「同時発生的」投与にも適用される。したがって、抗ＶＥＧＦ剤は、本発明のインプラントの硝子体内投与と同時発生的に、すなわち、本明細書に記載のように同時またはほぼ同時に、投与することができる。

【００７９】

ただし、ある特定の他の実施形態では、抗ＶＥＧＦ剤が後に（例えば、本発明に従うインプラントの硝子体内注射から１か月後または２か月後または３か月後）投与されるように、本発明の硝子体内インプラントと組み合わせて投与することもできる。

【００８０】

「レスキュー薬」という用語は概して、予め定義された条件下で（例えば、試験中に患者が治験治療に十分に応答しない場合）、または緊急事態に対処するために患者に投与され得る医薬を指す。本明細書の実施例６で開示する臨床試験でレスキュー薬を投与するための条件は、実施例６の記載内の小見出し「レスキュー薬」の下に示されている（レスキュー薬投与の％については、特に表２７を参照）。本発明のある特定の実施形態において、「レスキュー薬」とは、本明細書で開示するような抗ＶＥＧＦ剤の溶液または懸濁液の硝子体内注射として投与される、１回用量の抗ＶＥＧＦ剤を指す。ある特定の具体的な実施形態において、レスキュー薬は、硝子体内注射によって投与される１回用量（２ｍｇ）のアフリベルセプトである。

【００８１】

本明細書で使用する場合、測定された量に関連する「約」という用語は、測定を行い、測定の目的及び測定装置の精度に応じた注意レベルを行使する上で、当業者によって予想されるその測定された量における通常のばらつきを指す。

【００８２】

測定された量に関連する「少なくとも約」という用語は、測定を行い、測定の目的及び測定装置の精度に応じた注意レベルを行使する上で、当業者によって予想される測定された量の通常のばらつき及び測定された量よりも高い量を指す。

【００８３】

本明細書で使用する場合、「平均」という用語は、データ（点）の集合における中心的

または典型的な値を指し、集合内のデータ（点）の和をデータ数で割ることによって算出される（すなわち、データの集合の平均値である）。

【００８４】

本明細書で使用する場合、文脈による別段の明確な指示がない限り、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」には複数の指示対象が含まれる。

【００８５】

本明細書において「Ａ及び／またはＢ」などの表現で使用される「及び／または」という用語は、「Ａ及びＢ」ならびに「ＡまたはＢ」の両方を含むことが意図されている。

【００８６】

本明細書で使用する場合、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含む（ｃｏｎｔａｉｎ）」、「含むこと（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」などのオープンな用語は、「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」を意味し、要素、方法ステップなどのオープンエンドなリストまたは列挙を指すことが意図されており、したがって、挙げられた要素、方法ステップなどに限定されるのではなく、追加の挙げられていない要素、方法ステップなども含むことが意図されている。

【００８７】

「最大～」という用語は、本明細書である特定の値または数字とともに使用される場合、それぞれの値または数字を含むことが意図されている。

【００８８】

「ＡからＢまで」、「ＡからＢまでの」、及び「Ａ～Ｂの」という用語は、本明細書では互換的に使用され、いずれもＡ及びＢの上限値及び下限値を含むＡからＢまでの範囲を指す。

【００８９】

「ＡＰＩ」、「活性（医薬）成分」、「活性（医）薬剤」、「有効（医薬）成分」、「（活性）治療剤」、「活性」、及び「薬物」という用語は、本明細書では互換的に使用され、医薬品最終製品（ＦＰＰ）で使用される物質、及びこのような医薬品最終製品の調製で使用される物質を指し、このような物質は、薬理学的活性をもたらすこと、または他の方法で疾患の診断、治癒、緩和、治療、もしくは予防に直接的な効果を有すること、または患者の生理機能の修復、矯正、もしくは修正に直接的な効果を有することが意図されている。

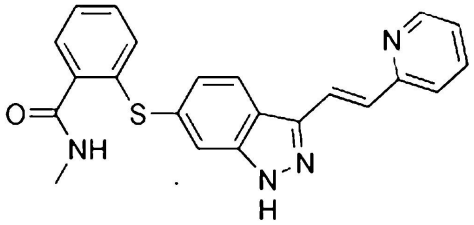
【００９０】

ある特定の実施形態において、本発明に従って使用されるＴＫＩはアキシチニブである。アキシチニブは、進行性腎細胞癌の治療に適応されるＩＮＬＹＴＡ（登録商標）（Ｐｆｉｚｅｒ，ＮＹ）の有効成分である。アキシチニブは、低分子（３８６．４７ダルトン）の合成チロシンキナーゼ阻害剤である。主な作用機序は、受容体チロシンキナーゼ、主にＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、ＶＥＧＦＲ－３、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－Ｋｉｔ（Ｋｅａｔｉｎｇ．Ａｘｉｔｉｎｉｂ：ａ ｒｅｖｉｅｗ ｉｎ ａｄｖａｎｃｅｄ ｒｅｎａｌ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ．２０１５，Ｄｒｕｇｓ，７５（１６）：１９０３－１３；Ｋｅｒｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ ｒａｎｉｂｉｚｕｍａｂ，ｓｏｒａｆｅｎｉｂ，ａｎｄ ｐａｚｏｐａｎｉｂ ｏｎ ｌｉｇｈｔ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｏｖｅｒｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｐｌａｔｅｌｅｔ－ｄｅｒｉｖｅｄ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ａｎｄ ｖａｓｃｕｌａｒ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ Ａ ａｎｄ ｔｈｅ ｖａｓｃｕｌａｒ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ １ ａｎｄ ２ ａｎｄ ｎｅｕｒｏｐｉｌｉｎ １ ａｎｄ ２．２０１２，Ｒｅｔｉｎａ，３２（８）：１６５２－６３）を阻害することによる、血管新生（新規血管の形成）の阻害であり、これらのチロシンキナーゼは、病的な血管新生、腫瘍成長、及びがんの進行に関与する。そのため、アキシチニブは、ＶＥＧＦ経路及びＰＤＧＦ経路の両方を阻害するマルチターゲット阻害剤である。

【００９１】

アキシチニブの分子式は$C_{22}H_{18}N_4OS$であり、ＩＵＰＡＣ名はＮ－メチル－２－［３－（（Ｅ）－２－ピリジン－２－イル－ビニル）－１Ｈ－インダゾール－６－イルスルファニル］－ベンズアミドである。アキシチニブは、以下の化学構造を有する。

【化１】



【００９２】

アキシチニブの生体関連媒体（ＰＢＳ、ｐＨ７．２、３７℃）への溶解度は低いと判定されており、およそ０．４～０．５μｇ／ｍＬである。その分配係数（ｎ－オクタノール／水）は４．２である（ｌｏｇＰ；参照：ＤｒｕｇＢａｎｋの「アキシチニブ」項目）。

【００９３】

本発明の目的において、活性薬剤（アキシチニブを含む）は、それらの全ての可能な形態で（任意の活性薬剤多形、または活性薬剤の医薬的に許容される塩、無水物、水和物、他の溶媒和物、もしくは誘導体を含む）使用することができる。この説明または特許請求の範囲において、活性薬剤が、例えば「アキシチニブ」のように名称によって言及される場合は常に、明示的な記述がない場合であっても、活性薬剤のこのような多形、医薬的に許容される塩、無水物、溶媒和物（水和物を含む）、または誘導体も指す。

【００９４】

本明細書で使用する場合、「多形」という用語は、アキシチニブなどの活性薬剤の任意の結晶形態を指す。室温で固体である活性薬剤は、様々な異なる結晶形態、すなわち多形で存在することが多く、所与の温度及び圧力で熱力学的に最も安定する１つの多形を伴う。

【００９５】

アキシチニブに関しては、アキシチニブの好適な固体形態及び多形（無水形態及び溶媒和物を含む）は、例えば、Ａ．Ｍ．Ｃａｍｐｅｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｖｏｌ．９９，Ｎｏ．９，Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２０１０，３８７４－３８８６に開示されている。全てのアキシチニブ多形（無水形態か溶媒和物かにかかわらず）は、本発明のある特定の実施形態に従うインプラントの調製に使用することができ、このような多形には、例えばＵＳ８，７９１，１４０Ｂ２においてＸＬＩと称される最も熱力学的に安定なアキシチニブの多形が含まれる。ＸＬＩはアキシチニブの無水結晶形態である。本発明のある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントの調製に使用されるアキシチニブは、無水結晶形態ＸＬＩである。ある特定の他の実施形態において、本発明で使用するのに適したアキシチニブの結晶無水形態としては、（限定されるものではないが）多形Ｉ、ＩＶ、ＶＩ、及びＸＸＶが挙げられる。無水形態に加えて、引用技術にも記載されているように、様々な溶媒を用いた多数のアキシチニブの溶媒和物が存在し、これらも全て、本発明に従うインプラントの調製に使用することができる。上述された形態は全て、当技術分野で十分特性評価されており、例えば、上記で引用したＣａｍｐｅｔａらの論文、または特許文献（限定されるものではないが、ＵＳ８，７９１，１４０Ｂ ２、ＵＳ２００６／００９４７６３、及びＷＯ２０１６／１７８１５０Ａ１を含む）に記載されている。当技術分野（具体的には（限定されるものではないが）本明細書に引用した文献）で知られており開示されているアキシチニブ多形のいずれかを本発明で使用することができる。

【００９６】
ある特定の具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントの調製に使用され、及び／または本発明に従うインプラント中に存在するアキシチニブは、８．３、９．３、１３．７、１５．６、１６．１、１６．５、１７．６、１８．６、２１．０、２２．６、２３．１、２３．４、２４．１、及び２６．０（各値±０．２　２θ°）から選択される少なくとも５つの特徴的な２θピークを含むＸＲＤパターンによって特性評価される。詳細には、本発明に従うインプラントの調製に使用され、及び／または本発明に従うインプラント中に存在するアキシチニブは、８．３、９．３、１５．６、１６．５、１７．６、２１．０、２４．１及び２６．０（各値±０．２　２θ°）から選択される少なくとも５つの特性２θ°ピークを含むＸＲＤパターンによって特性評価され、及び／または、２６．１、１１４．７、１５４．８、及び１６７．８（各シフト±０．２ｐｐｍ）における化学シフトを含むＤＭＳＯ溶媒中の^{13}Ｃ　ＮＭＲ、及び／または１７１．１、１５３．２、１４２．６、１３９．５、１３１．２、１２８．１、及び１２６．３（各シフト±０．２ｐｐｍ）における化学シフトを含む^{13}Ｃ固体状態ＮＭＲ、及び／または２１３℃～２１７℃（ピーク１）と２１９℃～２２４℃（ピーク２）との間の２つの吸熱ピークを含むＤＳＣ等温法によって特性評価される。１つの具体的な実施形態において、ＷＯ２０１６／１７８１５０に開示されているアキシチニブの非溶媒和結晶形態ＳＡＢ－Ｉは、本発明に従うインプラントの調製に使用することができる。

【００９７】
アキシチニブはＶＥＧＦシグナル伝達を阻害し、またＰＤＧＦシグナル伝達も阻害する。アキシチニブは、ＶＥＧＦ／ＰＤＧＦの阻害に加えて、血管を発生する生存因子ｃ－ｋｉｔを数時間のクリアランス半減期（$t_{1/2}$）で阻害する（Ｒｕｇｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｓｅ　Ｉ　ｔｒｉａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｏｒａｌ　ａｎｔｉａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ　ａｇｅｎｔ　ＡＧ－０１３７３６　ｉｎ　ｐａｔｉｅｎｔｓ　ｗｉｔｈ　ａｄｖａｎｃｅｄ　ｓｏｌｉｄ　ｔｕｍｏｒｓ．２００５，Ｊ　ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ．，２３（２４）：５４７４－８３）（これに対し、ラニビズマブ及びアフリベルセプトの$t_{1/2}$は、各々ヒトの眼内で数日となっている）。これらの大分子抗体は、$t_{1/2}$が長ければ、数週間にわたって有効な組織濃度を維持することができるが、その一方で小分子抗体はより迅速に除去される。ただし、アキシチニブは溶解度が低く、長期間（例えば、数か月）の間、硝子体液（ＶＨ）中にとどまる本発明のヒドロゲルインプラント内に含まれているため、インプラントがＶＨ中に存続する期間にわたって治療有効量のアキシチニブが送達される。したがって、アキシチニブの硝子体内持続送達は、併用療法の必要なしに、かつ高頻度の硝子体内注射の必要なしに、原則としてＶＥＧＦ及びＰＤＧＦ経路の両方を阻害することができるマルチターゲット阻害剤を提供する。

【００９８】
本明細書で使用する場合、「治療有効～」という用語は、投与後にある特定の所望される治療結果をもたらすのに必要な薬物または活性薬剤の量を指す。例えば、本発明の文脈では、１つの望ましい治療結果は、光干渉断層法による測定において、血管新生型ＡＭＤを患う患者の中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）を低減することであると考えられる。これは、血管新生型ＡＭＤを患う患者のＣＳＦＴが上昇しているためである。また、本発明の文脈における活性薬剤の「治療有効」量は、この活性薬剤が特定の基質に対して提供するＩＣ$_{50}$の倍数、例えば、ＩＣ$_{50}$の５０倍以上であってもよい。例えば、ＴＫＩアキシチニブの血管新生関連ＲＴＫに対するＩＣ$_{50}$値を表１２に提示する。

【００９９】
本明細書で使用する場合、「ＰＢＳ」という略語はリン酸緩衝食塩水を意味する。

【０１００】
本明細書で使用する場合、「ＰＥＧ」という略語はポリエチレングリコールを意味する。

【０１０１】
詳細な説明
Ｉ．インプラント

有効成分：

本発明の１つの態様は、持続放出性生分解性眼内インプラントであって、ヒドロゲル及び少なくとも約１５０μｇのチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を含み、ＴＫＩ粒子がヒドロゲル内に分散している、持続放出性生分解性眼内インプラントである。１つの実施形態において、本発明は、ヒドロゲル及び少なくとも約１５０μｇのチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を含む持続放出性生分解性眼内インプラントであって、ＴＫＩ粒子がヒドロゲル内に分散しており、インプラントが、その乾燥状態で約１７ｍｍ未満の長さを有する、持続放出性生分解性眼内インプラントを提供する。

【０１０２】

本発明のこの態様のインプラントに含まれる有効成分はＴＫＩである。好適なＴＫＩの例としては、アキシチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ニンテダニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、カボザンチニブ、及びバンデタニブがある。特定の実施形態において、本発明のこの形態及び他の態様で使用されるＴＫＩは、アキシチニブである。アキシチニブ、その化学構造、多形、溶媒和物、塩などの詳細、及び溶解度などの特性は、上記の定義セクションに示されている。

【０１０３】

本発明に従うインプラントに関して本明細書で開示する全ての特徴（個別、または任意の特徴の組合せ）は、ヒドロゲル及び少なくとも約１５０μｇのチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を含む持続放出性生分解性眼内インプラントであって、ＴＫＩ粒子がヒドロゲル内に分散されおり、インプラントが、その乾燥状態で約１７ｍｍ未満の長さを有する、持続放出性生分解性眼内インプラントを特徴付けるために使用することができる。

【０１０４】

特定の実施形態において、本発明のインプラントは硝子体内インプラントであり、すなわち、硝子体液に投与される（本明細書では「硝子体内投与される」とも称される）。

【０１０５】

ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）は、少なくとも１５０μｇ、例えば約１５０μｇ～約１８００μｇ、約１５０μｇ～約１２００μｇ、または約２００μｇ～約８００μｇの本明細書で開示するような用量の範囲内で本発明のインプラントに含まれる。任意のＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）は、これらの範囲内の量、例えば、約１５０μｇ、約２００μｇ、約３００μｇ、約４００μｇ、約５００μｇ、約６００μｇ、約７００μｇ、約８００μｇ、約９００μｇ、約１０００μｇ、約１１００μｇ、または約１２００μｇを使用することができる。代替的な実施形態において、本発明のインプラントに含まれるＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の用量は、最大約１８００μｇ、例えば、約１３００μｇ、約１４００μｇ、約１５００μｇ、約１６００μｇ、約１７００μｇ、または約１８００μｇであってもよい。さらなる代替的な実施形態において、本発明のインプラントに含まれるＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の用量は、約１８００μｇよりもさらに高く、または約２０００μｇよりも高くてもよく、例えば、最大約３０００μｇ、最大約６０００μｇ、または最大約１００００μｇであってもよい。また、全ての記載値は、＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の変動も含む。

【０１０６】

ある特定の具体的な実施形態において、本発明のインプラントに含まれるアキシチニブの用量は、以下の通りである。

●約１６０μｇ～約２５０μｇ、または約１８０μｇ～約２２０μｇの範囲、または約２００μｇ（すなわち、２００μｇの＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の変動を含む）

●約３２０μｇ～約５００μｇ、または約３６０μｇ～約４４０μｇの範囲、または約４００μｇ（すなわち、４００μｇの＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の変動を含む）

●約３７５μｇ～約６００μｇ、または約４５０μｇ～約５５０μｇの範囲、または約５００μｇ（すなわち、５００μｇの＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の

変動を含む）
●約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇの範囲、または約６００μｇ（すなわち、６００μｇの＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の変動を含む）
●約６４０μｇ～約１０００μｇ、または約７２０μｇ～約８８０μｇの範囲、または約８００μｇ（すなわち、８００μｇの＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の変動を含む）
●約８００μｇ～約１２５０μｇ、または約９００μｇ～約１１００μｇの範囲、または約１０００μｇ（すなわち、１０００μｇの＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の変動を含む）
●約９６０μｇ～約１５００μｇ、または約１０８０μｇ～約１３２０μｇの範囲、または約１２００μｇ（すなわち、１２００μｇの＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の変動を含む）
●約１４４０μｇ～約２２５０μｇ、または約１６２０μｇ～約１９８０μｇの範囲、または約１８００μｇ（すなわち、１８００μｇの＋２５％及び－２０％の変動、または＋／－１０％の変動を含む）

【０１０７】
１つの好ましい実施形態において、本発明の１つのインプラントに含まれるアキシチニブの用量は、約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇ、または特定の実施形態では約６００μｇである。

【０１０８】
ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の開示された量（言及された変動を含む）は、インプラント内の有効成分の最終含量、及びインプラントを製造する際にインプラント当たりの出発構成要素として使用される有効成分の量、これら両方を指す。

【０１０９】
本明細書の下記でより詳細に開示し、また実施例のセクションから明らかになるように、本発明のある特定の実施形態において、患者に投与されるＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の総用量は、同時発生的に投与される２つ、３つ、またはそれ以上のインプラントに含まれてもよい。例えば、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の約４００μｇの用量は、約４００μｇのアキシチニブを含む１つのインプラントで投与されても、２つのインプラント（例えば、各々が約２００μｇのアキシチニブを含む）などで投与されてもよい。当然ながら、２つ以上の同一のインプラント（または同一の用量を含むインプラント）を組み合わせるだけでなく、２つ以上の異なるインプラント（または異なる用量を含むインプラント）を組み合わせて、所望される総用量に到達させることもできる。特定の実施形態において、約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇ、または総用量約６００μｇのアキシチニブが１つのインプラントに含まれ、このようなただ１つのインプラントが、本発明に従うこのような治療を必要とする患者に投与される。別の実施形態において、約６００μｇより高い総用量、例えば、約８００μｇ～約１２５０μｇ、もしくは約９００μｇ～約１１００μｇ、もしくは約１０００μｇ、または約９６０μｇ～約１５００μｇ、もしくは約１０８０μｇ～約１３２０μｇ、もしくは約１２００μｇの総用量、または約１４４０μｇ～約２２５０μｇ、もしくは約１６２０μｇ～約１９８０μｇ、もしくは約１８００μｇの総用量が１つのインプラントに含まれ、ただ１つのこのようなインプラントが、本発明に従うこのような治療を必要とする患者に投与される。他の実施形態において、本発明に従って患者に投与される総用量が、同時発生的に投与される２つ以上のインプラント（同じ量または異なる量のＡＰＩを含む）に含まれ得る。

【０１１０】
ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）は本発明のインプラントに含まれ、ポリマーネットワークから構成されているヒドロゲル内に分散または分布している。ある特定の実施形態において、粒子は、ヒドロゲル内に均質にまたは本質的に均質に分散されている。ヒドロゲルは、粒子が凝集するのを防止することができ、また、薬物をゆっくりと放出しながら眼

内の所望される位置で粒子を保持する粒子用のマトリックスを提供することができる。

【０１１１】

本発明のある特定の実施形態において、ＴＫＩ粒子（例えば、アキシチニブ粒子）は、マイクロカプセル化されてもよい。「マイクロカプセル」（「微粒子」とも称される）という用語は、例えば約５０ｎｍ～約２ｍｍの間で変動するサイズを有する、ほぼ球状の粒子と定義されることがある。マイクロカプセルは、周囲の材料（シェルと称されることもある）の中でカプセル化されている、少なくとも１つの活性薬剤のドメイン（またはコア）を有する。ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を本発明の目的のためにマイクロカプセル化するための１つの好適な薬剤（本開示をこれに限定するものではない）は、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）である。

【０１１２】

他の実施形態において、ＴＫＩ粒子（例えば、アキシチニブ粒子）はマイクロカプセル化されておらず、したがってそのままで、すなわち、別の材料（例えば、（限定されるものではないが）ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸））と混和させる、または隣接させる、または別の材料でマイクロカプセル化させずに、ヒドロゲル内に分散され、したがって本発明のインプラント内に分散されている。

【０１１３】

１つの実施形態において、ＴＫＩ粒子（例えば、アキシチニブ粒子）は、微粉化粒子であってもよい。別の実施形態において、ＴＫＩ粒子（例えば、アキシチニブ粒子）は、微粉化されていなくてもよい。微粉化とは、固体材料の粒子の平均直径を低減するプロセスを指す。直径が低減した粒子は、とりわけ、溶解速度及び浸食速度が高くなる可能性があり、これにより、活性医薬成分のバイオアベイラビリティーが増加し、ある特定の実施形態では放出動態に正の影響を及ぼし得る。さらに、微粉化された粒子は、製造作業中に凝集する傾向が低減し得る（図２４も参照）。複合材料分野において、粒子サイズは、マトリックスと組み合わせたときの機械的特性に影響を及ぼすことが知られており、粒子が小さいほど所与の質量分率で優れた補強が得られる。したがって、微粉化ＴＫＩ粒子を充填したヒドロゲルマトリックスは、より大きなＴＫＩ粒子の同様の質量分率に比べて機械的特性（例えば、脆性、破壊までの歪みなど）が改善され得る。このような特性は、製造、移植中、及びインプラントの分解中に重要である。また、微粉化は、選択された剤形またはマトリックス中でより均質の活性成分の分布を促進することもできる。粒子サイズ分布は、当技術分野で知られている方法（ふるい分け、レーザー回折、または動的光散乱を含む）によって測定することができる。本発明のある特定の実施形態において、本発明のインプラントを調製する際に使用されるＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）粒子は、レーザー回折による定量において約１００μｍ未満のｄ９０及び／または約５０μｍ未満のｄ５０、あるいは約７５μｍ未満のｄ９０及び／または約２０μｍ未満のｄ５０を有し得る。具体的な実施形態において、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）のｄ９０は、レーザー回折による定量において約３０μｍ未満、約２０μｍ未満であり得る。非常に特定の実施形態において、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）のｄ９０は、レーザー回折による定量において約１０μｍ未満である。これらまたは他の実施形態において、本発明のインプラントを調製する際に使用されるＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）粒子のｄ５０は、レーザー回折による定量において約５μｍ未満であり得る。これらまたは他の実施形態において、本発明で使用されるＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）粒子のｄ１０は、レーザー回折による定量において約３μｍ未満であり得る。ある特定の実施形態において、本発明のインプラントの調製で使用されるＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）粒子のｄ１００は、レーザー回折による定量において約２０μｍ未満であり得る。「ｄ９０」（本明細書では「Ｄ９０」とも称される）値は、測定されたバルク材料（ある特定の粒子サイズ分布を有する）内の全ての粒子のうちの９０体積％が、示された値未満の粒子サイズを有することを意味する。例えば、ｄ９０粒子サイズが約１０μｍ未満の場合、測定されたバルク材料中の粒子の９０体積％が約１０μｍ未満の粒子径を有することを意味する。対応する定義が、他の「ｄ」値（例えば、「ｄ１０」、「ｄ５０」、または「ｄ１００」値（本明細書ではそれぞれ「

Ｄ１０」、「Ｄ５０」、及び「Ｄ１００」値とも称される））にも適用される。ある特定の他の実施形態において、この仕様を上回る直径を有するＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）粒子も使用することができる。

【０１１４】

微粉化ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ粒子）は、供給業者から仕様通りに購入しても、例えば以下の例示的なアキシチニブの手順（ＷＯ２０１６／１８３２９６Ａ１、実施例１３に開示）に従って調製してもよい。すなわち、１８００ｍＬの注射用滅菌水（ＷＦＩ）を２Ｌビーカー内で計量し、撹拌プレート上に置き、撹拌棒を用いて６００ＲＰＭで撹拌して、ビーカーの中央に大きなＷＦＩ渦を作出する。エタノール中アキシチニブを含む１つの６０ｍＬ　ＢＤシリンジを、ＷＦＩビーカーの上方でクランプされているシリンジポンプに設置する。皮下注射針（２１Ｇ、ＢＤ）をシリンジに接続し、アキシチニブ溶液の分注のために目標を直接的に渦の中心とする。次いで、アキシチニブ溶液をＷＦＩに滴下して微粉化アキシチニブを沈殿させるため、シリンジポンプを７．５ｍＬ／分で運転する。微粉化後、アキシチニブを（例えば、０．２μｍ真空フィルターで）濾過し、ＷＦＩですすぐ。濾過後、アキシチニブ粉末を（例えば、スパチュラを使用することにより）フィルターから収集し、過剰な溶媒を除去するため、長期間（例えば、約１２時間または約２４時間）真空乾燥する。アキシチニブを微粉化する別の例示的な方法は、ＷＯ２０１７／０９１７４９の実施例９に開示されている。記載されている微粉化の方法は限定的なものではなく、活性薬剤（例えば、アキシチニブ）を微粉化する他の方法も同様に使用することができる。また、開示されている微粉化方法（または他の方法）は、アキシチニブ以外の活性物質にも使用することができる。

【０１１５】

本発明の別の態様は、ヒドロゲル及び少なくとも約１５０μｇのチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を含む持続放出性生分解性眼内インプラントであって、ＴＫＩ粒子がヒドロゲル内に分散され、インプラントが、その乾燥状態で約０．２ｍｇ～約１．５ｍｇの総重量を有する、持続放出性生分解性眼内インプラントである。ある特定の実施形態において、ＴＫＩは、アキシチニブまたは本明細書で開示する別のＴＫＩである。

【０１１６】

ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントの総重量（本明細書では「総質量」とも称される）は、その乾燥状態で約４００μｇ～約１．２ｍｇとすることができる。ある特定の具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントの総重量は、その乾燥状態で約０．３ｍｇ～約０．６ｍｇ、例えば、約０．４ｍｇ～約０．５ｍｇとすることができ、または約０．８ｍｇ～約１．１ｍｇ、例えば、約０．９ｍｇ～約１．０ｍｇとすることができる。

【０１１７】

本発明に従うインプラントに関して本明細書で開示する全ての特徴（個別、またはの任意の特徴の組合せ）は、ヒドロゲル及び少なくとも約１５０μｇのチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を含む持続放出性生分解性眼内インプラントであって、ＴＫＩ粒子がヒドロゲル内に分散されおり、インプラントが、その乾燥状態で約０．２ｍｇ～約１．５ｍｇの総重量を有する、持続放出性生分解性眼内インプラントを特徴付けるために使用することができる。

【０１１８】

ポリマーネットワーク：

ある特定の実施形態において、ヒドロゲルは、架橋を形成してポリマーネットワークを形成する官能基を有する前駆体から形成することができる。ポリマーストランド間またはアーム間のこれらの架橋は、事実上化学的（すなわち、共有結合であってもよい）及び／または物理的（例えば、イオン結合、疎水性会合、水素架橋など）であり得る。

【０１１９】

ポリマーネットワークは、１つのタイプの前駆体から調製することも、反応することができる２つ以上のタイプの前駆体から調製することもできる。前駆体は、得られるヒドロ

ゲルに所望される特性を考慮して選択される。ヒドロゲルの作製で使用するための様々な好適な前駆体が存在する。概して、ヒドロゲルを形成する任意の医薬的に許容される架橋可能なポリマーは、本発明の目的において使用することができる。ヒドロゲル及びそれに組み込まれる構成要素（ポリマーネットワークの作製に使用されるポリマーを含む）は、例えば、免疫応答または他の有害作用を誘発しないように、生理学的に安全であるべきである。ヒドロゲルは、天然ポリマー、合成ポリマー、または生合成ポリマーから形成することができる。

【０１２０】

天然ポリマーとしては、グリコサミノグリカン、多糖（例えば、デキストラン）、ポリアミノ酸、タンパク質、またはこれらの混合物もしくは組合せを挙げることができる。

【０１２１】

合成ポリマーは概して、異なるタイプの重合（フリーラジカル重合、アニオンまたはカチオン重合、連鎖成長または付加重合、縮合重合、開環重合などを含む）によって、様々な供給原料から合成的に生産される任意のポリマーであり得る。重合は、ある特定の開始剤、光及び／または熱によって開始することができ、触媒が媒介することもできる。

【０１２２】

概して、本発明の目的において、ポリアルキレングリコールの１つ以上の単位を含む群の１つ以上の合成ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール、ポリ（エチレングリコール）－ブロック－ポリ（プロピレングリコール）共重合体、またはポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリジノン）、ポリ乳酸、ポリ乳酸－ｃｏ－グリコール酸、ランダムもしくはブロックコポリマー、またはこれらのいずれかの組合せ／混合物を使用することできる（ただし、このリストは限定的であるようには意図されていない）。

【０１２３】

共有結合的に架橋されたポリマーネットワークを形成するために、前駆体を互いに共有結合的に架橋することができる。ある特定の実施形態において、（例えば、フリーラジカル重合において）少なくとも２つの反応中心を有する前駆体は、各反応性基が、異なる成長ポリマー鎖の形成に関与することができるため、架橋剤として機能することができる。

【０１２４】

前駆体は、生物学的に不活性かつ親水性の部分、例えば、コアを有し得る。分岐ポリマーの場合において、コアとは、コアから伸長するアームに連結した分子の連続部分を指し、ここで、アームは、しばしばアームまたは分岐の末端にある官能基を有する。マルチアームＰＥＧ前駆体は、このような前駆体の例であり、本明細書で以下にさらに開示する。

【０１２５】

したがって、本発明で使用するためのヒドロゲルは、例えば、第１の官能基（のセット）（複数可）を有する１つのマルチアーム前駆体及び第２の官能基（のセット）（複数可）を有する別のマルチアーム前駆体から作製することができる。例として、マルチアーム前駆体は、一級アミンで終端された親水性アーム（例えば、ポリエチレングリコール単位）を有してもよく（求核性）、または活性化されたエステル末端基を有してもよい（求電子性）。本発明に従うポリマーネットワークは、互いに架橋された同一または異なるポリマー単位を含み得る。

【０１２６】

ある特定の官能基は、活性化基を使用することにより、反応性を高めることができる。このような活性化基としては、（限定されるものではないが）カルボニルジイミダゾール、スルホニルクロリド、アリールハロゲン化物、スルホスクシンイミジルエステル、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル、スクシンイミジルエステル、エポキシド、アルデヒド、マレイミド、イミドエステル、アクリレートなどが挙げられる。Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル（ＮＨＳ）は、求核ポリマー（例えば、一級アミン終端またはチオール終端ポリエチレングリコール）の架橋に有用な基である。ＮＨＳ－アミン架橋反応は、水溶液中で、緩衝液（例えば、リン酸緩衝液（ｐＨ５．０～７．５）、トリエタノール

アミン緩衝液（ｐＨ７．５～９．０）、ホウ酸緩衝液（ｐＨ９．０～１２）、または重炭酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ９．０～１０．０））の存在下で行うことができる。

【０１２７】

ある特定の実施形態において、各前駆体は、求核前駆体及び求電子前駆体の両方が架橋反応に使用される限りにおいて、求核官能基のみまたは求電子官能基のみを含むことができる。したがって、例えば、架橋剤が求核官能基（例えば、アミン）のみを有する場合、前駆体ポリマーは求電子官能基（例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド）を有することができる。一方、架橋剤がスルホスクシンイミドなどの求電子官能基を有する場合、機能性ポリマーはアミンやチオールなどの求核官能基を有することができる。したがって、機能性ポリマー（例えば、タンパク質、ポリ（アリルアミン）、またはアミン終端二官能性または多官能性ポリ（エチレングリコール））を使用して、本発明のポリマーネットワークを調製することもできる。

【０１２８】

１つの実施形態において、第１の反応性前駆体は、各々約２～約１６の求核官能基（官能性と称する）を有し、第１の反応性前駆体と反応させてポリマーネットワークを形成することができる第２の反応性前駆体は、各々約２～約１６の求電子官能基を有する。反応性（求核または求電子）基の数が４の倍数、したがって例えば、４、８、及び１６個の反応性基を有する反応性前駆体は、本発明に特に好適である。前駆体が本発明に従って使用され、その一方で適切な架橋ネットワークの形成に官能性が十分であることを保証するためには、任意の数の官能基（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６のいずれかの基を含む）が可能である。

【０１２９】

ＰＥＧヒドロゲル：

本発明のある特定の実施形態において、ヒドロゲルを形成するポリマーネットワークは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位を含む。ＰＥＧは、架橋されるとヒドロゲルを形成することが当技術分野で知られており、これらのＰＥＧヒドロゲルは医薬用途、例えば、ヒトまたは動物の身体のあらゆる部分に投与されることが意図される薬物のマトリックスとしての用途に適している。

【０１３０】

本発明のヒドロゲルインプラントのポリマーネットワークは、２～１０アーム、または４～８アーム、または４、５、６、７または８アームを有する１つ以上のマルチアームＰＥＧ単位を含むことができる。ＰＥＧ単位は、異なる数のアームを有しても同じ数のアームを有してもよい。ある特定の実施形態において、本発明のヒドロゲルで使用するＰＥＧ単位は、４及び／または８アームを有する。ある特定の実施形態において、４及び８アームＰＥＧ単位の組合せが利用される。

【０１３１】

使用されるＰＥＧのアームの数は、得られるヒドロゲルの柔軟性または柔らかさの制御に寄与する。例えば、４アームＰＥＧを架橋することによって形成されたヒドロゲルは、同じ分子量の８アームＰＥＧから形成されたものよりも概して軟質で柔軟である。詳細には、本明細書でインプラントの製造に関するセクションで後に開示するように、乾燥前または乾燥後にヒドロゲルを延伸することが所望される場合、より柔軟なヒドロゲル、例えば４アームＰＥＧを、任意選択で、別のマルチアームＰＥＧ（例えば、上記に開示したような８アームＰＥＧ）と組み合わせて、使用することができる。

【０１３２】

本発明のある特定の実施形態において、前駆体として使用されるポリエチレングリコール単位は、約２，０００～約１００，０００ダルトンの範囲内、または約１０，０００～約６０，０００ダルトンの範囲内、または約１５，０００～約５０，０００ダルトンの範囲内の平均分子量を有する。ある特定の具体的な実施形態において、ポリエチレングリコール単位は、約１０，０００～約４０，０００ダルトンの範囲、または約２０，０００ダルトンの平均分子量を有する。同じ平均分子量のＰＥＧ前駆体を使用しても、異なる平均

分子量のＰＥＧ前駆体を互いに組み合わせてもよい。本発明で使用するＰＥＧ前駆体の平均分子量は、数平均分子量（Ｍｎ）として与えられ、これは、ある特定の実施形態ではＭＡＬＤＩによって決定され得る。

【０１３３】

４アームＰＥＧでは、各アームはＰＥＧの総分子量を４で割った平均アームの長さ（または分子量）を有することができる。したがって、本発明で利用され得る前駆体の１つである４ａ２０ｋ　ＰＥＧ前駆体は、各々平均分子量が約５，０００ダルトンのアームを４つ有する。４ａ２０ｋＰＥＧ前駆体に加えて本発明で使用することができる８ａ２０ｋＰＥＧ前駆体は、したがって各々平均分子量が２，５００ダルトンのアームを８つ有する。長いアームは、短いアームよりも柔軟性が高くなる可能性がある。長いアームを有するＰＥＧは短いアームを有するＰＥＧよりも多く膨潤する可能性がある。また、アームの数が少ないＰＥＧは、アームの数が多いＰＥＧよりも多く膨潤する可能性があり、また柔軟性が高い可能性がある。ある特定の具体的な実施形態において、異なるアーム数を有するＰＥＧ前駆体の組合せ（例えば、４アームＰＥＧ前駆体と８アーム前駆体との組合せ）を本発明で利用することができる。加えて、長いＰＥＧアームは乾燥時の融点が高くなり、これが保管中の寸法安定性を高める可能性がある。例えば、トリリジンで架橋された分子量１５，０００ダルトンの８アームＰＥＧは、室温では延伸構成を維持できない可能性があり、一方、８アーム２０，０００ダルトンＰＥＧで架橋された４アーム２０，０００ダルトンＰＥＧは、室温での延伸構成が寸法的に安定する可能性がある。

【０１３４】

ある特定の平均分子量を有するＰＥＧ前駆体（例えば、１５ｋＰＥＧまたは２０ｋＰＥＧ前駆体）に言及する場合、示された平均分子量（すなわち、それぞれ１５，０００または２０，０００のＭｎ）は、末端基が付加される前の前駆体のＰＥＧ部分を指す（ここでは、「２０ｋ」は２０，０００ダルトンを意味し、「１５ｋ」は１５，０００ダルトンを意味する。同じ略語は、本明細書内でＰＥＧ前駆体の他の平均分子量にも使用されている）。ある特定の実施形態において、前駆体のＰＥＧ部分のＭｎは、ＭＡＬＤＩによって定量される。本明細書で開示する末端基による置換の程度は、末端基の官能化後、^{1}Ｈ－ＮＭＲによって定量することができる。

【０１３５】

ある特定の実施形態において、本発明のヒドロゲルの調製のためにＰＥＧ前駆体とともに使用するための求電子末端基はＮ－ヒドロキシスクシンイミジル（ＮＨＳ）エステルであり、このようなエステルとしては、限定されるものではないが、「ＳＡＺ」（スクシンイミジルアゼレート末端基を指す）、「ＳＡＰ」（スクシンイミジルアジペート末端基を指す）、「ＳＧ」（スクシンイミジルグルタレート末端基を指す）、及び「ＳＳ」（スクシンイミジルスクシネート末端基を指す）が挙げられる。

【０１３６】

ある特定の実施形態において、本発明のヒドロゲルの調製のためにＰＥＧ前駆体とともに使用するための求核末端基はアミン（「NH_2」として示される）末端基である。チオール（－ＳＨ）末端基または他の求核末端基も可能である。

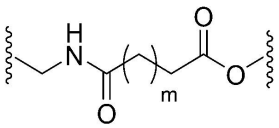
【０１３７】

ある特定の好ましい実施形態において、約２０，０００ダルトンの平均分子量及び上記で開示したような求電子末端基を有する４アームＰＥＧと、同じく約２０，０００ダルトンの平均分子量及び上記で開示したような求核末端基を有する８アームＰＥＧとが、ポリマーネットワークを形成するために、従って本発明によるヒドロゲルを形成するために、架橋される。

【０１３８】

求核基含有ＰＥＧ単位及び求電子基含有ＰＥＧ単位（例えば、アミン末端基含有ＰＥＧ単位及び活性化エステル基含有ＰＥＧ単位）を反応させると、複数のＰＥＧ単位が式：

【化２】



を有する加水分解性リンカーによって架橋され、式中、ｍは０～１０の整数であり、具体的には１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０である。１つの特定の実施形態において、例えば、ＳＡＺ末端基含有ＰＥＧが使用される場合、ｍは６である。ＳＡＰ末端基の場合、ｍは３、ＳＧ末端基の場合、ｍは２、ＳＳ末端基の場合、ｍは１であると考えられる。ポリマーネットワーク内の全ての架橋は同じであっても異なっていてもよい。

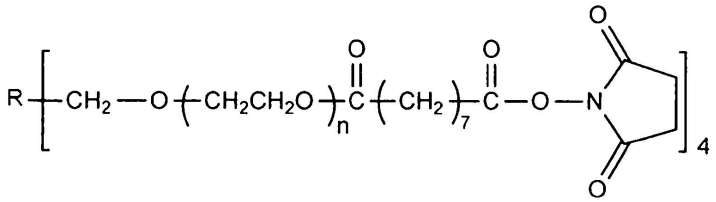
【０１３９】

ある特定の好ましい実施形態において、本発明ではＳＡＺ末端基が利用される。この末端基は、眼内での持続期間を増加させることができ、本発明のある特定の実施形態におけるＰＥＧ－ＳＡＺ単位を含むヒドロゲルを含むインプラントは、眼内、例えば、ヒトの眼の硝子体液内で、以下でさらに開示するように長期間（例えば、９～１２か月）の後にのみ生分解し、ある特定の状況ではさらに長く持続し得る。ＳＡＺ基は、鎖内の炭素原子数がより多いため（ｍは６であり、アミド基とエステル基との間の炭素原子の合計は７である）、例えばＳＡＰ、ＳＧ、またはＳＳ末端基よりも疎水性である。

【０１４０】

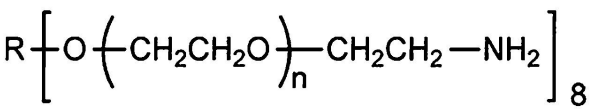
ある特定の好ましい実施形態において、４アーム２０，０００ダルトンＰＥＧ前駆体は、８アーム２０，０００ダルトンＰＥＧ前駆体と組み合わされ、例えば、ＳＡＺ基（上記で定義）を有する４アーム２０，０００ダルトンＰＥＧ前駆体が、アミン基（上記で定義）を有する８アーム２０，０００ダルトンＰＥＧ前駆体と組み合わせられる。これらの前駆体は、本明細書では、それぞれ４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺ及び８ａ２０ｋＰＥＧ－ＮＨ$_2$とも略記される。４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺの化学構造は以下の通りであり、

【化３】



式中、Ｒは、ペンタエリスリトールコア構造を表す。８ａ２０ｋＰＥＧ－ＮＨ$_2$（ヘキサグリセロールコアを伴う）の化学構造は、以下の通りである。

【化４】



Ｒ＝ヘキサグリセロールコア構造

上記の式中、ｎは、それぞれのＰＥＧアームの分子量によって決定される。

【０１４１】

ある特定の実施形態において、互いに反応する求核末端基及び求電子末端基のモル比は約１：１であり、すなわち、１つのＳＡＺ基当たり１つのアミン基が提供される。４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺ及び８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2の場合、これは、８アームＰＥＧが４アームＰＥＧの２倍の量の末端基を含むことから約２：１の重量比となる。ただし、求電子末端基（例えば、ＳＡＺなどのＮＨＳ末端基）または求核（例えば、アミン）末端基のいずれかを過剰に使用してもよい。詳細には、求核基、例えば、アミン末端基を含む前駆体を過剰に使用することができ、すなわち、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺ及び８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2の重量比も２：１未満とすることができる。

【０１４２】

本明細書で開示する求電子基及び求核基を含むＰＥＧ前駆体の各々及び任意の組合せは、本発明に従うインプラントの調製に使用することができる。例えば、（例えば、ＳＡＺ、ＳＡＰ、ＳＧまたはＳＳ末端基を有する）任意の４アームまたは８アームＰＥＧ－ＮＨＳ前駆体を、任意の４アームまたは８アームＰＥＧ－NH_2前駆体（または求核基を有する他の任意のＰＥＧ前駆体）と組み合わせることができる。さらに、求電子基含有前駆体及び求核基含有前駆体のＰＥＧ単位は、同じ平均分子量を有しても異なる平均分子量を有してもよい。

【０１４３】

ＰＥＧベース架橋剤の代わりに別の求核基含有架橋剤を使用してもよい。例えば、低分子量アミンリンカー、例えば、トリリジン（またはトリリジンの塩もしくは誘導体、例えばトリリジンアセテート）あるいは他の低分子量マルチアームアミンリンカーを使用することができる。

【０１４４】

ある特定の実施形態において、求核基含有架橋剤は、可視化剤に結合しても可視化剤と結合体化してもよい。可視化剤とは、蛍光基または他の可視化を可能にする基を含む薬剤のことである。フルオロフォア、例えば、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、シアニンを可視化剤として使用することができる。可視化剤は、例えば、架橋剤の求核基の一部を介して、架橋剤と結合体化することができる。架橋には十分な量の求核基が必要であるため、概して「結合体化した」または「結合体化」には、部分的結合体化が含まれ、これは、求核基の一部のみが可視化剤との結合体化に使用されることを意味し、例えば、架橋剤の求核基の約１％～約２０％、または約５％～約１０％、または約８％が可視化剤と結合体化し得る。他の実施形態において、可視化剤は、例えば、ポリマー前駆体の特定の反応性（例えば、求電子）基を介し、ポリマー前駆体と結合体化してもよい。

【０１４５】

さらなる成分：

本発明のインプラントは、上記に開示したようなポリマーネットワークを形成するポリマー単位及び有効成分に加えて、他の追加成分を含んでもよい。このような追加成分は、例えば、ヒドロゲルの調製中に使用される緩衝剤から生じる塩、例えば、リン酸塩、ホウ酸塩、重炭酸塩、またはトリエタノールアミンなどの他の緩衝剤である。本発明のある特定の実施形態において、リン酸ナトリウム緩衝剤（具体的には、一塩基性リン酸ナトリウム及び二塩基性リン酸ナトリウム）が使用される。

【０１４６】

任意選択で、本発明のインプラントに防腐剤を使用することができる。ただし、ある特定の実施形態において、活性薬剤としてアキシチニブを含むインプラントを含む本発明のインプラントは、防腐剤、例えば、抗微生物防腐剤（限定されるものではないが、塩化ベンザルコニウム（ＢＡＫ）、クロロブタノール、過ホウ酸ナトリウム、及び安定化オキシクロロ錯体（ＳＯＣ）を含む）を含まないか、またはこのような防腐剤を実質的に含まない。

【０１４７】

本発明の１つの実施形態においてｉｎ　ｓｉｔｕゲル化が好ましい場合、可能な追加成分は、ヒドロゲルの製造中に使用される他の薬剤、例えば、（限定されるものではないが

）粘度に影響を及ぼす薬剤（例えば、ヒアルロン酸など）、界面活性剤などであり得る。
【０１４８】
ある特定の実施形態において、本発明の挿入物は可視化剤を含むことができる。本発明の文脈で使用することができる可視化剤は、ヒドロゲルの構成要素と結合体化するか、またはヒドロゲル内に封入することができ、視認可能であるか、または例えばある特定の波長の光に曝露したときに可視化することができるか、または造影剤である、全ての薬剤である。本発明で使用するのに適した可視化剤は、（限定されるものではないが）例えば、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、シアニン、ユーロピウムキレート錯体、ボロンジピロメテン、ベンゾフラザン、ダンシル、ビマン、アクリジン、トリアザペンタレン、ピレン、及びこれらの誘導体である。可視化剤は、上記で開示したように、ポリマーネットワークが形成される求核基含有前駆体または求電子基含有前駆体のいずれかと結合体化してもよく、または可視化剤は、インプラントの製造中に加えられ、ヒドロゲル内に存在する別個の（結合体化していない）薬剤であってもよい。
【０１４９】
製剤：
ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントは、ＴＫＩと、ヒドロゲルの形態をとる、本明細書の上記で開示した１つ以上のポリマー前駆体から作製されたポリマーネットワークと、任意選択の追加の構成要素（例えば、生産プロセスからインプラントに残存する塩など（例えば、緩衝剤などとして使用されるリン酸塩））とを含む。ある特定の好ましい実施形態において、ＴＫＩはアキシチニブである。
【０１５０】
ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントは、その乾燥状態で、約１５重量％～約８０重量％（例えば、約２５重量％～約７５重量％）のＴＫＩ及び約１５重量％～約８０重量％（例えば、約２０重量％～約６０重量％）のポリマー単位、または特定の実施形態では、約３５重量％～約６５重量％のＴＫＩ及び約２５重量％～約５０重量％のポリマー単位を含み得る（乾燥組成物）。具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントは、約４５重量％～約５５重量％のＴＫＩ及び約３７重量％～約４７重量％のポリマー単位（乾燥組成物）を含み得、ＴＫＩ及びポリマー単位は、本明細書の上記で開示したものから選択される。他の具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントは、その乾燥状態で、約５５重量％～約７５重量％のＴＫＩ及び約２０重量％～約４０重量％のポリマー単位（乾燥組成物）を含むことができ、ＴＫＩ及びポリマー単位は、本明細書の上記で開示されたものから選択される。他の具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントは、その乾燥状態で、約３０重量％～約４５重量％のＴＫＩ及び約４７重量％～約７０重量％のポリマー単位（乾燥組成物）を含むことができ、ＴＫＩ及びポリマー単位は、本明細書において上記で開示されたものから選択される。
【０１５１】
１つの特定の実施形態において、本発明に従うインプラントは、その乾燥状態で、約２５重量％～約７５重量％のアキシチニブ及び約２０重量％～約６０重量％のＰＥＧ単位、または約３５重量％～約６５重量％のアキシチニブ及び約２５重量％～約５０重量％のＰＥＧ単位、または約４５重量％～約５５重量％のアキシチニブ及び約３７重量％～約４７重量％のＰＥＧ単位、または約４８重量％～約５２重量％のアキシチニブ及び約４０重量％～約４４重量％のＰＥＧ単位（乾燥組成物）を含むことができる。他の特定の実施形態において、本発明に従うインプラントは、その乾燥状態で、約５５重量％～約７５重量％のアキシチニブ及び約２０重量％～約４０重量％のＰＥＧ単位、または約６０重量％～約７５重量％のアキシチニブ及び約２１重量％～約３１重量％のＰＥＧ単位（乾燥組成物）を含むことができる。
【０１５２】
１つのさらなる特定の実施形態において、本発明に従うインプラントにおける乾燥重量基準でのＰＥＧに対するアキシチニブの比は、およそ４０重量％以下のＰＥＧに対しおよそ５０重量％以上のアキシチニブとすることができ、残りはリン酸塩である。代替手段と

して、本発明に従うインプラントにおける乾燥重量基準でのアキシチニブ：ＰＥＧの比は、約１：１～約３：１とすることができる。

【０１５３】

ある特定の実施形態において、乾燥状態のインプラントの残余分（すなわち、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）及びポリマーヒドロゲル（例えば、ＰＥＧヒドロゲル）が既に考慮されているときの製剤の残部）は、上記で開示したような緩衝溶液からの残存する塩であり得る。ある特定の実施形態において、このような塩は、リン酸塩、ホウ酸塩、または（重）炭酸塩である。１つの実施形態において、緩衝塩はリン酸ナトリウム（一塩基性及び／または二塩基性）である。

【０１５４】

ＴＫＩ及びポリマー（複数可）の量は変化させることができ、他の量のＴＫＩ及びポリマーヒドロゲルを使用して本発明に従うインプラントを調製することができる。

【０１５５】

ある特定の実施形態において、製剤内の薬物の最大量は、ポリマー（例えば、ＰＥＧ）単位の量の約２倍であるが、ある特定の場合にはそれより高くてもよい。ただし、例えば前駆体、緩衝液、及び薬物を含む混合物（ヒドロゲルが完全にゲル化する前の状態）を、鋳型内またはチューブ内に均一にキャストできることが望ましい。

【０１５６】

本発明の１つの実施形態において、ヒドロゲルは、形成された後及び乾燥される前、すなわち湿潤状態で、約３％～約２０％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールの重量÷流体の重量×１００に相当）を含み得る。１つの実施形態において、湿潤状態のヒドロゲルは、約５％～約１５％、例えば約７．５％～約１５％または約５％～約１０％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールの重量÷流体の重量×１００に相当）を含む。

【０１５７】

本発明の１つの実施形態において、湿潤ヒドロゲル組成物（すなわち、ヒドロゲル組成物が形成された後、すなわち、ヒドロゲルを形成する全ての構成要素が混和された後の組成物）は、約５重量％～約５０重量％の有効成分（例えば、アキシチニブ）及び約５重量％～約５０重量％または約５重量％～約３０重量％のＰＥＧ単位を含む。

【０１５８】

ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラント用ヒドロゲルを形成する際に、湿潤組成物中で約１０％～約５０％または約２５％～約５０％（ｗ／ｖ）の固形分（ここで「固形分」とは、溶液／懸濁液中のポリマー前駆体（複数可）、塩、及び薬物の合計重量を意味する）を利用することができる。したがって、ある特定の実施形態において、ヒドロゲルを成形するために鋳型内またはチューブ内にキャストされる湿潤ヒドロゲル組成物の総固形分は、約６０％以下、または約５０％以下、または約４０％以下、例えば、約３５％（ｗ／ｖ）に等しいかまたはそれより低くてもよい。ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の含量は、湿潤組成物の約４０％以下、または約３０％以下、例えば約２５％（ｗ／ｖ）に等しいかそれ以下とすることができる。固形分は、粘度に影響を及ぼし得、したがって湿潤ヒドロゲル組成物の可撓性にも影響を及ぼし得る。

【０１５９】

ある特定の実施形態において、ヒドロゲルインプラント（例えば、針に装填される前、または針に装填されたとき）の水分含有量は、その乾燥（脱水された／乾燥された）状態で、非常に低くてもよく、例えば、水の１重量％以下であってもよい。水分含量も、ある特定の実施形態ではそれより低くてもよく、場合によっては０．２５重量％以下、または０．１重量％以下であってもよい。本発明において、「インプラント」という用語は、水を含んでいるときの水和状態のインプラント（例えば、インプラントがひとたび眼に投与され、または他の方法で水性環境に浸漬され、（再）水和した後のインプラント）、及び乾燥（乾燥された／脱水された）状態のインプラント（例えば、インプラントが（例えば約１重量％以下の）低水分含量まで乾燥されたとき、または調製により、乾燥ステップの

必要なしでこのような低水分含量のインプラントが得られるときのインプラント）、この両方を指すために使用される。ある特定の実施形態において、インプラントは、その乾燥状態で、製造後、針に装填される前に少なくとも約７日間グローブボックス内で不活性窒素雰囲気（酸素及び水分の両方を２０ｐｐｍ未満含む）下で保管されるインプラントである。インプラントの水分含量は、例えば、カールフィッシャー電量法を用いて測定することができる。

【０１６０】

ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントの総重量（本明細書では「総質量」とも称される）は、その乾燥状態で、約２００μｇ（すなわち、０．２ｍｇ）～約１．５ｍｇ、または約４００μｇ～約１．２ｍｇとすることができる。ある特定の具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントの総重量は、その乾燥状態で、約０．３ｍｇ～約０．６ｍｇ、例えば、約０．４ｍｇ～約０．５ｍｇ（例えば、インプラントがアキシチニブを約１６０μｇ～約２５０μｇの量で含む場合）とすることができる。ある特定の他の具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントの総質量は、その乾燥状態で、約０．７５ｍｇ～約１．２５ｍｇ、または約０．８ｍｇ～約１．１ｍｇ、または約０．９ｍｇ～約１．０ｍｇ（例えば、インプラントがアキシチニブを約４８０μｇ～約７５０μｇの量で含む場合）とすることができる。

【０１６１】

ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントは、その乾燥状態で、１ｍｍ^{3}当たり（すなわち、乾燥インプラントの１ｍｍ^{3}体積当たり）約２００μｇ～約１０００μｇのＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を含むことができる。ある特定の具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントは、その乾燥状態で、１ｍｍ^{3}当たり約２００μｇ～約３００μｇのアキシチニブ（例えば、インプラントがアキシチニブを約１６０μｇ～約２５０μｇの量で含む場合）を含むことができる。特定の他の具体的な実施形態において、本発明に従うインプラントは、その乾燥状態で、１ｍｍ^{3}当たり約５００μｇ～約８００μｇのアキシチニブ（例えば、インプラントが約４８０μｇ～約７５０μｇの量でアキシチニブを含む場合）を含むことができる。

【０１６２】

したがって、本発明のインプラントは異なる密度を有することができる。最終的なインプラントの密度（すなわち、その乾燥状態で）は、様々な要因（限定されるものではないが、ヒドロゲルを形成する際の湿潤組成物中の成分の濃度、及びインプラントの製造中におけるある特定の条件を含む）によって制御及び決定することができる。例えば、ある特定の実施形態における最終的なインプラントの密度は、製造プロセス中のある特定時点で、超音波処理または脱気（例えば、真空の使用）により、増加させることができる。

【０１６３】

ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントは、長期間にわたって放出するためのＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の治療有効量を含むが、それにもかかわらず、長さ及び／または直径が比較的小さい。これは、投与（注射）の容易さという観点、そして眼球組織を損傷する可能性を低減し、インプラントが所定の位置にある間に患者の視力に影響を及ぼす可能性を低減するという観点の両方において有利である。本発明のインプラントは、好適に高用量のＴＫＩ（すなわち、特定の患者の必要性に合わせて調整された治療有効用量）の利点を、比較的小さなインプラントサイズの利点と組み合わせている。

【０１６４】

本発明に従う例示的なインプラントは、実施例のセクションの表１、６、２１．１、２１．２、及び２９（表２９で開示されている、高量のＴＫＩを含む本発明に従うインプラントの仮想実施例を含む）に開示されている。

【０１６５】

インプラントの寸法、及び延伸による水和時の寸法変化：

乾燥されたインプラントは、製造方法（例えば、完全なゲル化の前に、ＴＫＩを含むヒドロゲル前駆体を含む混合物をキャストする鋳型またはチューブの使用）に応じて、種々

の幾何学的形状を有することができる。本発明に従うインプラントは、「繊維」（この用語は、本明細書では「ロッド」という用語と互換的に用いられる）とも称され、ここで、繊維は概して細長い形状を有する物体である。インプラント（または繊維）は、本明細書で開示するような具体的な寸法を伴った異なる幾何学的形状を有することができる。

【０１６６】

１つの実施形態において、インプラントは円筒形であるか、または本質的に円筒形の形状を有する。この場合、インプラントは円形または本質的に円形の断面を有する。

【０１６７】

本発明の他の実施形態において、インプラントは非円筒形であり、インプラントは、その乾燥状態で、任意選択で細長く、インプラントの長さはインプラントの幅より大きく、その幅は長さに実質的に垂直である最大の断面寸法である。ある特定の実施形態において、幅は約０．１ｍｍ～約０．５ｍｍとすることができる。本発明では、様々な幾何学的形状の外側インプラント形状またはその断面が使用され得る。例えば、円形直径の繊維（すなわち、円筒形のインプラント）の代わりに、十字形の繊維（すなわち、断面の幾何学的形状が十字様である）を使用してもよい。他の断面の幾何学的形状、例えば、楕円形または長円形、長方形、三角形、星形なども、概して使用することができる。ある特定の実施形態において、繊維は撚られていてもよい。インプラントが針によって眼に投与される実施形態において、インプラントの寸法（すなわち、その長さ及び直径）ならびにその断面の幾何学的形状は、インプラントを針、特に、本明細書でさらに開示するような２５ゲージまたは２７ゲージ針などの微細直径の針に装填できるようなものでなければならない。

【０１６８】

ポリマーネットワーク（例えば、本発明のある特定の実施形態に従うヒドロゲルインプラントのＰＥＧネットワーク）は、室温以下の乾燥状態で半結晶性、湿潤状態で非結晶性であり得る。延伸された形態であっても、乾燥インプラントは、室温以下で寸法的に安定であることができ、これはインプラントの針への装填及び品質管理に有利であり得る。

【０１６９】

インプラントが眼内で水和すると（これは、３７℃、ｐＨ７．２のＰＢＳにインプラントを浸漬することによってシミュレートできる）、本発明に従うインプラントの寸法は変化し得、概して、インプラントの直径は増加し得、その一方で長さは減少するか、または少なくとも本質的に同じまま保たれ得る。この寸法変化の利点は、インプラントは、その乾燥状態で、眼内に注射するための微細直径の針（例えば、２５ゲージ、２７ゲージ、または場合によっては３０ゲージ針などのさらに小さな直径の針）に装填するのに十分細いが、ひとたび眼内、例えば、硝子体液内に設置されると、インプラントが、眼の限られた小さな体積内でより良好に適合できるようにさらに短くなり得ることである。本明細書で開示する本発明のインプラントの注射に使用される針（例えば、ある特定の実施形態では２５ゲージまたは２７ゲージ針）は、直径が小さい（例えば、約０．４ｍｍの内径を有し得る）。また、インプラントは水和時に軟化することもできるため、インプラントが眼球組織に接触したときでも、任意の眼球組織の損傷を防止または最小化することができる。ある特定の実施形態において、寸法変化は、少なくとも部分的には、インプラントの製造中にインプラントを長手方向に延伸することによって導入される「形状記憶」効果によって可能になる（以下の「製造方法」のセクションでも開示する）。ある特定の実施形態において、延伸は、乾燥状態または湿潤状態のいずれか、すなわち、ヒドロゲルインプラントを乾燥した後または乾燥する前に実施することができる。留意されたいのは、延伸を実施せず、ヒドロゲルインプラントを乾燥し所望の長さに切断するのみの場合、水和時にインプラントの直径及び長さの両方が増加し得ることである。これが所望されない場合、ヒドロゲル繊維を乾式延伸または湿式延伸することができる。

【０１７０】

予め形成された乾燥ヒドロゲルの場合、材料を乾式延伸し、次いで固化させ、分子配向を固定することにより、ある程度の分子配向を付与することができる。これは、ある特定の実施形態では、材料を引き伸ばし（任意選択で、材料の結晶化可能領域の融点を上回る

温度に材料を加熱しながら）、次いで結晶化可能領域を結晶化させることにより、達成することができる。代替手段として、ある特定の実施形態において、乾燥ヒドロゲルのガラス転移温度を使用して、好適なガラス転移温度を有するＰＶＡなどのポリマーの分子配向を固定してもよい。さらに別の代替手段は、完全に乾燥する前にゲルを延伸し（「湿式延伸」とも称される）、次いで張力下で材料を乾燥することである。この分子配向は、硝子体などの水和媒体内に導入されると異方的に膨潤する１つの機序をもたらす。水和時に、ある特定の実施形態のインプラントは半径方向寸法のみが膨潤し、その一方で長さは減少するか、または本質的に維持される。「異方性膨潤」という用語は、円筒形において直径は支配的に膨潤するが、長手方向寸法はほとんど膨潤しない（または収縮さえする）ように、一方向において優先的に膨潤し、別の方向には膨潤しないことを意味する。

【０１７１】

水和時の寸法変化の程度は、とりわけ延伸係数に依存し得る。一例として、例えば、約１．３の延伸係数で（例えば湿式延伸によって）延伸すると、効果が顕著でなかったり水和中に長さが大きく変化しなかったりする可能性がある。これに対し、例えば、約１．８の延伸係数で（例えば、湿式延伸によって）延伸すると、水和中に長さが著しく短くなる可能性がある。例えば、４の延伸係数で（例えば乾式延伸によって）延伸すると、水和時に長さがはるかに短くなる（例えば、長さが１５ｍｍから８ｍｍに低減する）可能性がある。当業者であれば、延伸以外の他の因子も膨潤挙動に影響を及ぼし得ることを理解するであろう。

【０１７２】

ヒドロゲルを延伸し、水和時にインプラントの寸法を変化させる可能性に影響を及ぼす他の要因に含まれるものとして、ポリマーネットワークの組成がある。ＰＥＧ前駆体が使用される場合、アームの数が少ない前駆体（例えば、４アームＰＥＧ前駆体）は、アームの数が多い前駆体（例えば、８アームＰＥＧ前駆体）よりも、ヒドロゲルの柔軟性をより高めることに寄与する。ヒドロゲルが、柔軟性が低い構成要素を多く含む場合（例えば、より多くの数のアームを含むＰＥＧ前駆体（例えば、８アームＰＥＧ単位）の量が多い場合）、ヒドロゲルはより堅くなり、破損なしで延伸するのが容易でなくなる可能性がある。一方、柔軟性が高い構成要素（例えば、より少ない数のアームを含むＰＥＧ前駆体（例えば、４アームＰＥＧ単位））を含むヒドロゲルは、延伸がより容易で、より軟質である可能性があるが、水和時により膨潤する可能性もある。したがって、インプラントがひとたび眼内に設置された際（すなわち、ヒドロゲルが（再）水和された際）の挙動及び特性は、構造的特徴を変化させることにより、及びインプラントが最初に形成された後のインプラントの処理を変更することにより、調整することができる。

【０１７３】

以下の実施例で使用されるインプラントの例示的な寸法は、とりわけ実施例セクションの表６、２１．１、及び２１．２に示されている。約２００μｇ及び約６００μｇのアキシチニブを含む具体的なインプラントが、表２１．１及び２１．２に開示されている。ただし、約２００μｇまたは約６００μｇのアキシチニブを含むインプラントは、これらの表で開示されている寸法とは異なる寸法（すなわち、長さ及び／または直径）を有してもよい。乾燥されたインプラントの寸法は、とりわけ、組み込まれるＴＫＩの量及びＴＫＩ対ポリマー単位の比に依存し、またヒドロゲルをゲル化させる鋳型またはチューブの直径及び形状によって制御することもできる。さらに、インプラントの直径は、とりわけ、ひとたび形成されたヒドロゲルストランドの（湿式または乾式）延伸によってさらに決定される。乾燥されたストランド（延伸後）を所望される長さのセグメントに切断してインプラントを形成する。したがって、長さは必要に応じて選択することができる。

【０１７４】

以下では、具体的な寸法を有するインプラントの実施形態を開示する。本明細書で開示する寸法範囲または値がインプラントの長さ及び直径に関係する場合は常に、インプラントは円筒形または本質的に円筒形である。ただし、円筒形インプラントの長さ及び直径について本明細書で開示する全ての値及び範囲は、本明細書でも開示するような非円筒形イ

ンプラントの長さ及び幅に対しそれぞれ同様に使用することができる。

【０１７５】

ある特定の実施形態において、本発明のインプラントは、その乾燥状態で、約１７ｍｍ未満の長さを有し得る。具体的な実施形態において、インプラントの長さは、その乾燥状態で、約１５ｍｍ以下、または約１２ｍｍ以下、または約１０ｍｍ以下、または約８．５ｍｍ以下とすることができる。具体的な実施形態において、本発明のインプラントは、その乾燥状態で、約１２ｍｍ～約１７ｍｍの長さを有し得、またはその乾燥状態で、約６ｍｍ～約１０ｍｍ、または具体的には約６ｍｍ～約９ｍｍの長さを有し得る。

【０１７６】

ある特定の実施形態において、本発明のインプラントは、その乾燥状態で、約０．１ｍｍ～約０．５ｍｍの直径を有し得る。ある特定の他の実施形態において、インプラントは、その乾燥状態で、約０．２ｍｍ～約０．５ｍｍの直径を有し得る。具体的な実施形態において、インプラントは、その乾燥状態で、約０．２ｍｍ～約０．４ｍｍ、または約０．３ｍｍ～約０．４ｍｍの直径を有し得る。具体的な実施形態において、本発明のインプラントは、乾燥状態で、約０．２ｍｍ～約０．３ｍｍ、または約０．３ｍｍ～約０．４ｍｍの直径を有し得る。

【０１７７】

特定の実施形態において、インプラントは、その乾燥状態で、約６ｍｍ～約１０ｍｍの長さ及び約０．２ｍｍ～約０．４ｍｍの直径を有し得る。

【０１７８】

ある特定の実施形態において、本発明のインプラントは、その湿潤／水和状態で、約６ｍｍ～約１２ｍｍの長さを有し得る。ある特定の他の実施形態において、本発明のインプラントは、その湿潤／水和状態で、約１０ｍｍ以下、または約６ｍｍ～約１０ｍｍの長さを有し得る。具体的な実施形態において、本発明のインプラントは、その湿潤／水和状態で、約６ｍｍ～約８ｍｍの長さを有し得る。

【０１７９】

ある特定の実施形態において、本発明のインプラントは、その湿潤／水和状態で、約０．８ｍｍ以下、または約０．５ｍｍ～約０．８ｍｍ、または約０．６５ｍｍ～約０．８ｍｍの直径を有し得る。具体的な実施形態において、本発明のインプラントは、その湿潤／水和状態で、約０．７ｍｍ～約０．８ｍｍの直径を有し得る。

【０１８０】

特定の実施形態において、インプラントは、その湿潤／水和状態で、約１０ｍｍ以下の長さ及び約０．８ｍｍ以下の直径を有し得る。

【０１８１】

本発明の実施形態において、乾燥状態のインプラントの直径は、本明細書で開示するような細い直径の針（例えば、２５ゲージまたは２７ゲージ針）にインプラントを装填できるような直径でなければならない。具体的には、１つの実施形態において、約４８０μｇ～約７５０μｇのアキシチニブを含むインプラントの直径は、２５ゲージ針に装填できる、または装填する間にインプラントにいかなる損傷も与えることなく２７ゲージ針に装填できるような直径であり、かつさらなる対処（パッケージング、滅菌、出荷などを含む）中にインプラントが安定して針の中にとどまることできるような直径であり得る。

【０１８２】

本明細書において、本発明の湿潤／水和状態のインプラントの長さまたは直径が開示される（単位：ｍｍ）場合は常に、この開示は、３７℃、ｐＨ７．２で２４時間後に測定されたインプラントの長さまたは直径をそれぞれ指す。この文脈では、ｐＨ７．２は、約７．２～約７．４のｐＨ範囲を含むものと理解されたい。

【０１８３】

インプラントがこのような条件下でとどまるときに、インプラントの寸法は時間とともに（すなわち、２４時間後）さらに変化する可能性がある（例えば、長さが再びわずかに増加する可能性がある）。しかし、インプラントの水和寸法が本明細書で報告される場合

は常に、これらは、上記で開示したようにＰＢＳ中３７℃、ｐＨ７．２で２４時間後に測定したものである。

【０１８４】

１つのインプラントの長さまたは直径の測定が複数回行われた場合、または測定中に複数のデータポイントが収集された場合、本明細書で定義するような平均（ａｖｅｒａｇｅ）（すなわち、平均（ｍｅａｎ））値が報告される。本発明に従うインプラントの長さ及び直径は、例えば、顕微鏡法により、または実施例６．１に記載のような（任意選択で自動化された）カメラシステムにより、測定することができる。

【０１８５】

ある特定の実施形態において、本発明のインプラントの水和状態の直径対乾燥状態の直径の比は、約５mm未満、または約４mm未満、または約３．２５mm未満、または約２．５mm未満、または約２．２５mm未満、または約２．１０mm未満とすることができる。

【０１８６】

ある特定の同じまたは他の実施形態において、本発明のインプラントの乾燥状態の長さ対水和状態の長さの比は、約０．７超、または約０．８超、または約０．９超、または約１．０超とすることができる。ある特定の具体的な実施形態において、乾燥状態のインプラントの長さ対水和状態のインプラントの長さの比は、約１．５超、またはさらに約２．０超とすることができる。この乾燥状態の長さ対水和状態の長さの比は、上記で開示した水和状態の直径対乾燥状態の直径の比に加えて適用することも、それに関係なく適用することもできる。

【０１８７】

乾燥状態での直径が小さいと、本明細書で開示する直径の小さい注射用針（例えば、２５ゲージまたは２７ゲージの針）にインプラントが適合し得るため、有利であり得る。また、水和時の膨潤が適度な程度にとどまることが、インプラントが硝子体液中で過度に空間を占有しないようにする上で有利であり得る。インプラントの長さが比較的短いことが、網膜に接触する可能性を低減する上で有利であり得る。

【０１８８】

１つの実施形態において、本発明のインプラントは、約１６０μｇ～約２５０μｇ、または約１８０μｇ～約２２０μｇ、または約２００μｇのアキシチニブを含み、繊維（または円筒形）の形態をとり、乾燥された状態で、約１４．５mm～約１７mmまたは約１５mm～約１６．５mmの長さ及び約０．２０mm～約０．３０mmの直径を有する。このようなインプラントは、眼内（例えば、硝子体液中）でのｉｎ　ｖｉｖｏでの水和時、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和時（ここで、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和は、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定される）に長さが約６．５mm～約８mmまたは約７mm～約８．５mmに減少し、直径が約０．６５mm～約０．８mmまたは約０．７０～約０．８０mmに増加し得る。１つの実施形態において、この寸法変化は、約２～約５の延伸係数または約３～約４．５の延伸係数で、本明細書で開示するように乾式延伸することにより、達成することができる。

【０１８９】

別の実施形態において、本発明のインプラントは、約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇ、または約６００μｇのアキシチニブを含み、繊維（円筒形）の形態をとり、その乾燥された状態で、約６mmまたは約７mm～約１２mmの範囲内の長さ及び約０．２５mm～約０．５０mmの直径、または約７mm～約１０mmもしくは約８mm～約１１mmの長さ及び約０．３mm～約０．４mmの直径を有し得る。具体的な実施形態において、本発明のインプラントは、約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇ、または約６００μｇのアキシチニブを含み、繊維（円筒形）の形態をとり、その乾燥された状態で、約７mm～約１０mm（例えば、約７mm～約９mm）の長さ及び０．３mm～０．４mm（例えば、約０．３５mm～約０．３９mm）の直径を有し得る。

【０１９０】
このようなインプラントは、眼内（例えば、硝子体液中）のｉｎ　ｖｉｖｏでの水和時、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和時（ここで、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和は、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定する）に直径を増加させることができるが、その長さは本質的に維持される場合もあれば、低減する場合もあれば、わずかに増加する場合もあり、例えば、その水和状態で約６ｍｍもしくは約９ｍｍ～約１２ｍｍの範囲内の長さ及び約０．５ｍｍ～約０．８ｍｍの直径、または約９．５ｍｍ～約１１．５ｍｍの長さ及び約０．６５ｍｍ～約０．７５ｍｍもしくは約０．８ｍｍの直径となる。具体的な実施形態において、本発明のインプラントは、約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇ、または約６００μｇのアキシチニブを含み、その水和状態（すなわち、上記で説明したように３７℃、ｐＨ７．２で２４時間後）で繊維（円筒形）の形態をとり、約６ｍｍ～約１０．５ｍｍ（例えば約６．５ｍｍ～約８．５ｍｍ）の長さ及び約０．７ｍｍ～約０．８ｍｍの直径を有し得る。

【０１９１】
１つの実施形態において、４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇ、または約６００μｇのアキシチニブを含む本発明のインプラントの長さは、乾燥された状態で１０ｍｍ以下の長さであり、また水和状態（３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定）でも、約１０ｍｍ以下もしくはそれより実質的には長くない、または約９ｍｍ以下、または約８ｍｍ以下の長さである。

【０１９２】
１つ以上の実施形態（複数可）において、上記の寸法変化は、約０．５～約５の延伸係数、または約１～約４の延伸係数、または約１．３～約３．５の延伸係数、または約１．７～約３の延伸係数、または約２～約２．５の延伸係数での湿式延伸によって達成することができる。他の実施形態において、約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇ、または約６００μｇのアキシチニブを含む本発明のインプラントは、乾燥状態では約１２ｍｍより長いことがあるが、水和状態では約１０ｍｍまたは約９ｍｍより短くなり得る。

【０１９３】
ある特定の実施形態において、このように延伸することで形状記憶が生じる、つまりこれは、インプラントが、眼内、例えば硝子体腔内に投与されたときの水和時に、元の成形寸法及び組成変数によって決定される平衡寸法に（おおよそ）近づくまで、長さが収縮し、直径が広がることを意味する。乾燥寸法を狭くすれば、小さいゲージの針による製品の投与が容易になる一方で、投与した後に直径が広がり長さが短くなることにより、眼の後眼房内でインプラントが眼の直径に対し短くなり（例えば、長さ約９～１０ｍｍ、または少なくともそれを大きく上回らない）、周囲の眼組織と接触する可能性が最小限に抑えられる。したがって、１つの態様において、本発明は、活性薬剤（例えば、アキシチニブ）を含むヒドロゲル繊維に形状記憶を付与する方法であって、活性薬剤がヒドロゲル内に分散されており、ヒドロゲル繊維を長手方向に延伸することによって形状記憶を付与する、方法にも関する。別の態様において、本発明は、活性薬剤（例えばＴＫＩ、例えばアキシチニブ）が中に分散されているヒドロゲルを含む眼内インプラントを製造する方法に関し、インプラントは、眼への投与時にその寸法を変化させ、当該方法は、ヒドロゲルの繊維を調製することと、繊維を長手方向に延伸することとを含む。

【０１９４】
Ｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出：
本発明のインプラントからのＴＫＩのｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出は、実施例２で詳細に開示する様々な方法によって定量することができる。

【０１９５】
簡潔に説明すると、インプラントからのＴＫＩのｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出を測定する１つの方法は、３７℃のＰＢＳ（リン酸緩衝食塩水、ｐＨ７．２）中のノンシンクシミュレート生理条件下で、ＰＢＳをヒトの眼の硝子体体積と同程度の体積で毎日交換することであ

る。例示的なインプラントの結果を図４Ａに示す。実施例２に記載のように、ＰＥＧヒドロゲルマトリックス中にアキシチニブを含む試験インプラントでは、用量強度が高いほど、放出媒体中のアキシチニブ濃度が高くなる結果となった。

【０１９６】

概して、本発明の実施形態において、本発明に従うインプラントは、３７℃、ｐＨ７．２のＰＢＳ中で３０日の期間の間、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで１日当たり平均約０．１μｇ～約３μｇ、または約０．２５μｇ～約２．５μｇ、または約０．１μｇ～約２μｇを放出することができ、または約０．２５μｇ～約１．５μｇを放出することができる。

【０１９７】

１つの実施形態において、約２００μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントは、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で３０日の期間の間、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで１日当たり平均約０．０１μｇ～約０．１５μｇのアキシチニブを放出することができる。

【０１９８】

１つの実施形態において、約６００μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントは、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で３０日の期間の間、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで１日当たり平均約０．３μｇ～約０．５μｇのアキシチニブを放出することができる。

【０１９９】

実施例２にも詳細に記載している加速ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験では、インプラントからのＴＫＩの放出は、３７℃の２５：７５エタノール／水混合液（ｖ／ｖ）中で定量することができる。この加速ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験は、約２週間で完了することができる。図１４Ｂは、約２００μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントの加速ｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出データを示し、図４Ｂは、約５５６μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントの加速ｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出データを示している。

【０２００】

１つの実施形態において、約２００μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントは、３７℃の２５：７５エタノール／水混合液（ｖ／ｖ）中において、３日でアキシチニブの約３５％～約４５％、７日でアキシチニブの約６５％～約７５％、１２～１３日でアキシチニブの約９０％～約１００％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出する。

【０２０１】

１つの実施形態において、約６００μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントは、３７℃の２５：７５エタノール／水混合液（ｖ／ｖ）中において、２日でアキシチニブの約４０％～約６０％、４日でアキシチニブの約６５％～約８５％、６日でアキシチニブの約７５％～約９０％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出する。また、約６００μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントは、３７℃の２５：７５エタノール／水混合液（ｖ／ｖ）中において、２日でアキシチニブの約４５％～約５５％、４日でアキシチニブの約７０％～約８０％、６日でアキシチニブの約８０％～約９０％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出する場合もある。

【０２０２】

最後に、本発明のインプラントからのＴＫＩ放出は、実施例２でも詳細に記載するように、リアルタイムシンクシミュレート生理条件下で定量してもよい。このリアルタイム試験においては、３７℃のＰＢＳ（ｐＨ７．２）／０．０１％ＮａＦ中、ＰＢＳ上にオクタノール上層ありの状態で、ＴＫＩの放出を測定する。これは、インプラントから硝子体液中へのＴＫＩの放出と、そこから眼球組織中へのＴＫＩの吸収とを定性的にシミュレートする１つの方法である。約２００μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントの例示的なリアルタイム放出プロファイルを図１４Ａに示す。

【０２０３】

１つの実施形態において、約２００μｇのアキシチニブを含む本発明に従うインプラントは、３７℃、ｐＨ７．２でオクタノール上層を伴うリン酸緩衝食塩水中、２か月でアキシチニブの約２５％～約３５％、３か月でアキシチニブの約４７％～約５７％、５か月で

アキシチニブの約７０％～約８０％、７か月でアキシチニブの約９０％～１００％をｉｎｖｉｔｒｏで放出する。

【０２０４】

ｉｎ ｖｉｔｒｏ放出試験、特に本明細書に記載の加速ｉｎ ｖｉｔｒｏ放出試験は、例えば、品質管理または他の定性的評価の目的で、とりわけ、異なるインプラント（例えば、異なる生産バッチ、異なる組成、及び異なる投与強度など）を互いに比較するために使用することができる。

【０２０５】

ｉｎ ｖｉｖｏ放出及び持続性：

本発明の１つの実施形態において、本発明の乾燥インプラントが眼（例えば、硝子体液）に投与されると、インプラントは、上記に開示したように水和して寸法が変化し、次いで経時的に生分解され、最終的には完全に吸収される。インプラントが（例えば、エステル加水分解を通じて）生分解されたとき、インプラントは徐々に膨潤及び軟化し、次いでより小さくなり、より軟化し、より液状化して、最終的には完全に溶解し視認不可能になる。本明細書の以下の実施例のセクションに提示する動物試験から本発明者らが認識したように、本発明に従うインプラントは、ウサギの眼内で約２～約６か月、または約５～約６か月持続し得る（図７Ａ、９、及び１０を参照）。インプラントの完全な分解後、溶解していないアキシチニブ粒子は、インプラントがあった部位にとどまることがあり、凝集する、すなわち一体化してモノリシック構造となることが観察されている。これらの残存する溶解していないアキシチニブ粒子は、治療的に有効なアキシチニブレベルを提供するのに十分な速度でゆっくりと溶解を継続することができる。ある特定の実施形態において、所望される総用量を達成するために２つ以上のインプラントが投与され、それらは経時的に均等に生分解され、残存するアキシチニブ粒子も一体化して単一のモノリシック構造となる（図９を参照）。

【０２０６】

ヒトの眼内（例えば、硝子体液中）において、ある特定の実施形態における本発明のインプラントは、投与後約２～約１５か月以内、または投与後約４～約１３か月以内、または投与後約９～約１２か月以内、具体的には投与後約９～約１０．５か月以内に生分解する。このことは、１つまたは２つのインプラント（複数可）（各々２００μｇのアキシチニブを含む）を用いた臨床試験で実証されている。実施例セクション、詳細には実施例６及び図１５を参照されたい。

【０２０７】

１つの実施形態において、硝子体液に投与した後のインプラントは、ＴＫＩ（例えば、ＴＫＩの治療有効量、例えば、アキシチニブの治療有効量）を投与後少なくとも約３か月、少なくとも約６か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月、または少なくとも約１２か月、または少なくとも約１３か月、またはそれ以上の期間にわたって（本明細書で定義する通り）放出する。特定の実施形態において、インプラントは、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）を約６か月～約９か月の期間の間放出する。

【０２０８】

本発明の１つの実施形態において、インプラントは、患者に（すなわち、単一の）インプラントを硝子体液中に投与した後、少なくとも約３か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月、少なくとも約１２か月、または少なくとも約１３か月、またはそれ以上の治療期間をもたらす。

【０２０９】

本発明の１つの実施形態において、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）は、インプラントから約０．１μｇ／日～約１０μｇ／日、または約０．５μｇ／日～約７μｇ／日、または約０．５μｇ／日～約２μｇ／日、または約１μｇ／日～約５μｇ／日の平均速度で硝子体液中に、少なくとも３か月、または少なくとも６か月、または少なくとも９か月、または少なくとも１１か月、または少なくとも１２か月、または少なくとも１３か月の期間にわたって放出される。特定の実施形態において、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の放

出は、インプラントの投与後約６～約９か月間維持される。

【０２１０】

本明細書の実施例セクションで提示されているように、動物における前臨床試験及びヒトにおける臨床試験により、本発明のインプラントがＴＫＩの治療有効量を長期間にわたり、インプラントが完全に生分解されるまで、継続的に放出し得ることが示された。任意の残存する溶解していないＴＫＩ粒子（存在する場合）は、インプラントがあった部位に本質的にとどまり、凝集して本質的にモノリシックな構造（図７Ａ、９、及び１０を参照）を形成することができ、この構造は、治療効果を達成するのに十分なレベルで硝子体内へのＴＫＩの放出を継続することができる。ただし、ある特定の実施形態では、インプラントの生分解が完了する前に、インプラントに含まれるＴＫＩの全量がインプラントから放出される。この場合、溶解していないＴＫＩ粒子は、インプラントの完全な生分解後、インプラントがあった部位の付近または眼内の他の場所にとどまる（及び／または凝集する）ことはないと考えられる。

【０２１１】

１つの実施形態において、水性環境内及びヒトの眼内でのヒドロゲルの持続性は、とりわけ、分解性エステル基に近接する炭素鎖の疎水性に依存する。本明細書の実施例で使用されたインプラントの場合、この炭素鎖は、４ａ２０ｋ　ＰＥＧ前駆体のＳＡＺ官能基に由来するため、７個の炭素原子を含む。これにより、ヒトの眼内で最大約９か月～約１２か月、または約９か月～約１０．５か月の長期の持続性がもたらされ得る。他の実施形態において、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺ及び８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2とは異なる前駆体を使用して、ヒトの眼内で生分解し、実施例で例示されるインプラントと同様のまたは異なる持続性を有するヒドロゲルインプラントを調製することができる。

【０２１２】

ある特定の実施形態において、ヒドロゲルインプラントは分解に伴って経時的に軟化するが、これはとりわけ、ヒドロゲル内のＰＥＧ単位を架橋するリンカーの構造に依存し得る。本出願の実施例で使用するような４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺ及び８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2から形成されるインプラントは、経時的にかなりゆっくりと軟化する。

【０２１３】

放出の機序：

理論に束縛されることを望むわけではないが、本発明のインプラントからＴＫＩが放出される機構は、以下のように説明され得る。本発明の実施形態において、眼内及び硝子体液中へのＴＫＩの放出は、拡散及び薬物クリアランスによって規定される。本発明に従う例示的なＴＫＩはアキシチニブである。アキシチニブの溶解度は、生理的媒体中で非常に低いと判定されている（ｐＨ７．２のＰＢＳ中で約０．４～約０．５μｇ／ｍＬ）。本発明に従えば、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）は、特定の幾何学的形状及び表面を有する生分解性ヒドロゲル内に拘束される。後眼房の液体は粘性であり、クリアランスが遅く、（少なくとも前眼房に比べて）流れが比較的沈滞している。

【０２１４】

ある特定の実施形態において、本発明のインプラントは、ポリマーネットワークから作製されたヒドロゲル、及びヒドロゲル内に分散されている薬物を含む。薬物は徐々に溶解し、ヒドロゲルから眼内に拡散する。これは、硝子体の液体環境と接触しているヒドロゲルの外側領域で最初に起こり得る（すなわち、ヒドロゲルの最も外側の領域に位置する薬物粒子が最初に溶解及び拡散し、最も内側の領域は最後になる）。それにより、ある特定の実施形態では、ヒドロゲルの外側領域は薬物粒子がなくなる。そのため、この領域は「クリアランスゾーン」とも呼ばれ、これは溶解した薬物のみに限定され、薬物の溶解度以下の濃度を有する。ある特定の実施形態において、この低い表面濃度は、インプラントが組織（網膜または他の細胞）に接触した場合に薬物粒子を組織から物理的に分離することにより、このような組織を潜在的な薬物毒性から保護することができる。他の実施形態において、「クリアランスゾーン」は、水和時に、水和されたヒドロゲルの内側領域内の活性薬剤よりも低い濃度の活性薬剤を有する外側領域である。

【０２１５】
クリアランスゾーンを伴う実施形態では、このヒドロゲルの領域は、薬物がクリアランスゾーンから溶解し拡散したため、空洞を生じ、さらに軟化し脆弱になる。薬物がヒドロゲルから拡散するのと同時発生的に、ヒドロゲルは、例えば、眼の水性環境内のエステル加水分解によってもゆっくりと分解され得る。この分解は、ヒドロゲルのバルク全体に一様に生じる。分解が進行した段階では、ヒドロゲルの歪み及び侵食が生じ始める。これが起こるに伴ってヒドロゲルはより軟化し、より液状化し（したがって、その形状が歪み）、最終的にはヒドロゲルは溶解し完全に吸収される。このプロセスは、図３に概略的に示されており、例えば図１０におけるように、赤外反射（ＩＲ）イメージングによって実証されている。

【０２１６】
アキシチニブは比較的溶解度の低い薬物であるため、ある特定の実施形態では、インプラントが既に完全に分解された後、溶解していないアキシチニブ粒子はインプラントがあった部位に残存する場合がある。これらの残存する溶解していないアキシチニブ粒子は、ヒドロゲルによって固定されたり離されたりしていないため、凝集して実質的にモノリシックな構造を形成することができる。このモノリシックなアキシチニブ構造は、依然として、治療効果（具体的にはＣＳＦＴの低減）を達成するのに十分な速度でアキシチニブの放出を継続することができる。

【０２１７】
しかし、１つの実施形態では、ヒドロゲルが完全に分解される前に全量のアキシチニブが放出される。ヒドロゲルはアキシチニブ粒子を所定の位置に保持し、粒子の凝集を防ぐことができるので、ヒドロゲルがまだ完全に分解しない間は、ヒドロゲルからのアキシチニブの放出が速くなる可能性がある。ヒドロゲルが完全に分解したとき、残存するアキシチニブ粒子はモノリシック構造を形成し、そこからアキシチニブはゆっくりと溶解することができる。そのため、ヒドロゲルが完全に分解する前にアキシチニブが完全に放出されることが、本発明の１つの実施形態では所望される。

【０２１８】
この全体のプロセスにより、ある特定の実施形態では、本発明のインプラントの治療効果を長期間にわたり、例えば、少なくとも３か月、または少なくとも６か月、または少なくとも９か月、または少なくとも１１か月、または少なくとも１２か月、または少なくとも１３か月、または少なくとも１４か月、またはさらに長く、例えば最大１５か月にわたり、有利に維持することが可能になる。本発明者らは、このことが、血管新生型加齢黄斑変性の治療を受けている患者にとって大きな利点であることを実証した。この治療は従来、非常に高頻度な抗ＶＥＧＦ剤の硝子体内注射を伴うものだった。これに対し、本発明に従うインプラントは、はるかにより大きな時間間隔で注射するだけでよく、これは、既に上記の「目的及び概要」セクションで開示したように、多くの理由によって患者に有利である。

【０２１９】
約１６０μｇ～約２５０μｇ（例えば、約２００μｇ）のアキシチニブを含む具体的なインプラント：
１つの特定の実施形態において、本発明は、ヒドロゲル中に分散された約１６０μｇ～約２５０μｇ、または約１８０μｇ～約２２０μｇ、特に約２００μｇの範囲内の量でアキシチニブを含む持続放出性生分解性眼内インプラントに関し、ヒドロゲルはポリエチレングリコール単位からなるポリマーネットワークを含み、インプラントは乾燥された状態である。この実施形態において、ポリマーネットワークは、マルチアームポリエチレングリコール単位（例えば、約１０，０００ダルトン～約６０，０００ダルトンの範囲内の平均分子量を有する４アーム及び／または８アームポリエチレングリコール単位）を含むポリエチレングリコール単位を含む。この実施形態において、このインプラントのポリマーネットワークは、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と約２：１の重量比で反応させることによって形成される。この実施形態において、形成されたとき及び

乾燥される前のヒドロゲル（すなわち、湿潤組成物）は、約６．５％～約７．５％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールの重量÷流体の重量×１００に相当）を含む。また、この実施形態において、インプラントは、乾燥状態で約４５重量％～約５５重量％のアキシチニブ及び約３７重量％～約４７重量％のポリエチレングリコール単位、または約４７重量％～約５２重量％のアキシチニブ及び約４０重量％～約４５重量％のポリエチレングリコール単位（例えば、約４９重量％～約５０重量％のアキシチニブ及び約４２重量％のＰＥＧ単位、または約４７重量％のアキシチニブ及び約４４重量％のＰＥＧ単位）（乾燥組成物）を含み、残りはリン酸ナトリウムである。さらに、インプラントは、その乾燥状態で約１重量％以下の水、または約０．２５重量％以下の水を含むことができる。

【０２２０】

この実施形態において、アキシチニブを約１６０μｇ～約２５０μｇ、または約１８０μｇ～約２２０μｇの範囲、具体的には約２００μｇの量で含むインプラントは、３７℃のリン酸緩衝食塩水中で３０日の期間の間、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで１日当たり平均約０．０１μｇ～約０．１５μｇのアキシチニブを放出する。さらに、この実施形態において、インプラントは、３７℃の２５：７５エタノール／水（ｖ／ｖ）混合液中において、３日でアキシチニブの約３５％～約４５％、７日でアキシチニブの約６５％～約７５％、１２～１３日でアキシチニブの約９０％～約１００％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出する。この実施形態において、インプラントは、３７℃、ｐＨ７．２でオクタノール上層を伴うリン酸緩衝食塩水中、２か月でアキシチニブの約２５％～約３５％、３か月でアキシチニブの約４７％～約５７％、５か月でアキシチニブの約７０％～約８０％、７か月でアキシチニブの約９０％～１００％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出することもできる。

【０２２１】

この実施形態において、約２００μｇのアキシチニブを含むインプラントは、繊維（または円筒）の形態をとることができ、その乾燥状態で約２０ｍｍ未満、または約１７ｍｍ未満、または約１５ｍｍ～約１６．５ｍｍの長さ及び約０．２０ｍｍ～約０．３０ｍｍの直径を有し得、硝子体液中でｉｎ　ｖｉｖｏでまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和時に（ここで、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ水和は、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定される）長さが減少し直径が増加し、水和状態で約６．５ｍｍ～約８ｍｍの長さ及び約０．７０ｍｍ～約０．８０ｍｍの直径となり得る。この水和時の寸法変化は、本明細書の他の箇所でより詳細に説明するように、インプラントを約２～約５の延伸係数、または約３～約４．５の延伸係数で長手方向に乾式延伸することによってインプラントに形状記憶を付与することにより、達成することができる。他の実施形態において、インプラントは非円筒形であり得る。

【０２２２】

この実施形態において、約２００μｇのアキシチニブを含むインプラントの水和状態の直径対乾燥状態の直径の比は約３．２５ｍｍ未満、及び／または乾燥状態の長さ対水和状態の長さの比は約１．５超とすることができる。

【０２２３】

この実施形態で開示するインプラントの総重量は、その乾燥状態で約０．３ｍｇ～約０．６ｍｇ、例えば、約０．４ｍｇ～約０．５ｍｇとすることができる。このようなインプラントは、乾燥状態で最終長１ｍｍ当たり約１０μｇ～約１５μｇのアキシチニブを含むことができ、mm^3当たり約２００μｇ～約３００μｇのアキシチニブを含むことができる。

【０２２４】

この実施形態において、投与の前に、約２００μｇのアキシチニブ用量を含むインプラントは、硝子体液中への注射用の２５ゲージ針または２７ゲージ針（またはさらにより小さいゲージの針（例えば、３０ゲージ針））に装填される。

【０２２５】

要約及び例示すると、このセクションに記載の実施形態に関して開示されている、約２

００μｇの用量を含む本発明のインプラント（実施例６で提示されている臨床試験で使用されたインプラントを含む）の個別の特性については、実施例セクションの表２１．１に示されているが、ここでもそれを再現する。

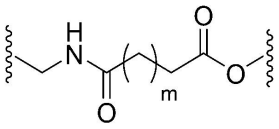
【表１－１】

インプラントタイプ		インプラント＃１
製剤（%乾燥ベースw／）	アキシチニブ	４９．４%
	用量	（２００μｇ）
	ＰＥＧヒドロゲル	４２．０%
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	２８%
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	１４%
	リン酸ナトリウム	８．６%
製剤（%湿潤ベースw／）	アキシチニブ	７．５%
	ＰＥＧヒドロゲル	６．９%
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	４．６%
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	２．３%
	リン酸ナトリウム	１．５%
	ＷＦＩ	８４．１%
	最終乾燥長さ当たりのアキシチニブ	１２．１μｇ／ｍｍ
	およそのインプラント質量（用量μｇ／ＡＰＩ%）	４２３
構成	延伸方法（延伸係数）	乾式（４．５）
	針のサイズ	２７Ｇ　ＴＷ　１．２５インチ（内径０．２７ｍｍ）
	注射器／シリンジ	インプラント注射器
	パッケージング	ホイルパウチ
	滅菌タイプ	ガンマ
	現場保管	冷蔵

【表１－２】

寸法	乾燥	
	直径	０．２４±０．０１３ｍｍ
	長さ	１６．５±０．２６ｍｍ
	体積	０．７５±０．０８ｍｍ^3
	インプラント質量	０．４５ｍｇ
	体積当たりのアキシチニブ（μｇ／ｍｍ^3）	２６６．７
	水和	
	直径	０．７５ｍｍ
	長さ	７．５ｍｍ
	直径（水和）対直径（乾燥）の比	３．１３
	長さ（乾燥）対長さ（水和）の比	２．２０

【０２２６】
インプラントが硝子体内インプラントであり、約１８０μｇ～約２２０μｇのアキシチニブを含み、円筒形であり、その乾燥状態で１７ｍｍ以下の長さ及び約０．２ｍｍ～約０．３ｍｍの直径を有し、その水和状態（３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後）で約６．５ｍｍ～約８ｍｍの長さ及び約０．７ｍｍ～約０．８ｍｍの直径を有し、ヒドロゲルが架橋された４ａ２０ｋ及び８ａ２０ｋ　ＰＥＧ単位を含み、ＰＥＧ単位間の架橋が、以下の式
【化５】



（式中、ｍは６である）によって表される基を含む、請求項１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
【０２２７】
代替手段として、この特定の実施形態のインプラントは、本明細書で開示するように非円筒形であってもよい。
【０２２８】
約４８０μｇ～約７５０μｇ（例えば、約６００μｇ）のアキシチニブを含む具体的なインプラント：
別の特定の実施形態において、本発明は、ヒドロゲル中に分散されているアキシチニブを約４８０μｇ～約７５０μｇの範囲内の量で含む持続放出性生分解性眼内インプラントに関し、ここで、ヒドロゲルは、架橋されたポリエチレングリコール単位を含むポリマーネットワークを含む。また、当該インプラント中のアキシチニブの量は、約５４０μｇ～約６６０μｇの範囲内であってもよく、または具体的には約６００μｇであってもよい。
【０２２９】
このインプラントでは、ポリエチレングリコール単位は、マルチアームポリエチレングリコール単位（例えば、約１０，０００ダルトン～約６０，０００ダルトンの範囲内の平

均分子量を有する４アーム及び／または８アームポリエチレングリコール単位）を含む。この実施形態において、インプラントのポリマーネットワークは、４ａ２０ｋＰＥＧ及び８ａ２０ｋＰＥＧ単位を含み、そして４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と約２：１の重量比で反応させることによって形成される。

【０２３０】

この実施形態において、インプラントは、乾燥状態で約４５重量％～約５５重量％のアキシチニブ及び約３７重量％～約４７重量％のポリエチレングリコール単位を含むことができ、または約６０重量％～約７５重量％のアキシチニブ及び約２１％～約３１％のポリエチレングリコール単位（例えば、約６３％～約７２重量％のアキシチニブ及び約２３％～約２７％のポリエチレングリコール単位）（乾燥組成物）を含むことができ、残りはリン酸ナトリウムである。ある特定の具体的な実施形態において、インプラントは約６８％～約６９％のアキシチニブ及び約２６％のポリエチレングリコール単位（乾燥組成物）を含むことができ、残りはリン酸ナトリウムである。インプラントは、約１重量％以下の水、または約０．２５重量％以下の水を含むことができる。

【０２３１】

この実施形態において、アキシチニブを約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇの範囲、または具体的には約６００μｇの量で含むこのインプラントは、３７℃のリン酸緩衝食塩水中で３０日の期間の間、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで１日当たり約０．３μｇ～約０．５μｇのアキシチニブを放出する。さらに、このインプラントは、３７℃の２５：７５（ｖ／ｖ）エタノール／水混合液中において、２日でアキシチニブの約４０％～約６０％、４日でアキシチニブの約６５％～約８５％、６日でアキシチニブの約７５％～約９０％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出する。この実施形態において、このインプラントは、３７℃の２５：７５エタノール／水（ｖ／ｖ）混合液中において、２日でアキシチニブの約４５％～約５５％、４日でアキシチニブの約７０％～約８０％、６日でアキシチニブの約８０％～約９０％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出する場合もある。

【０２３２】

この実施形態において、約６００μｇのアキシチニブを含むインプラントは、繊維（または円筒形）の形態を取り得、その乾燥された状態で、約２０ｍｍ未満、もしくは約１７ｍｍ未満、もしくは約１５ｍｍ未満、もしくは約１２ｍｍ以下（例えば、約７ｍｍ～約１２ｍｍ）の長さ及び約０．２５ｍｍ～約０．５０ｍｍの直径、または約７ｍｍもしくは約８ｍｍ～約１１ｍｍの長さ及び約０．３ｍｍ～約０．４ｍｍの直径を有し得、硝子体液中でｉｎ　ｖｉｖｏでのまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和時に直径が増大し得る（ここで、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和は、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定される）。具体的な実施形態において、約６００μｇのアキシチニブを含むインプラントは、その乾燥状態で約１０ｍｍ以下、または約８．５ｍｍ以下、または約７ｍｍ～約９ｍｍ、または約７ｍｍ～約８．５ｍｍの長さ及び約０．３ｍｍ～約０．４ｍｍ（例えば、約０．３５ｍｍ～約０．３９ｍｍ）の直径を有し得る。

【０２３３】

このインプラントのｉｎ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和後の寸法（ここで、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ水和は、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定される）は、約１０ｍｍ以下（例えば、約６ｍｍまたは約９ｍｍ～約１２ｍｍ）の長さ及び約０．５ｍｍ～約０．８ｍｍの直径、あるいは約９．５ｍｍ～約１１．５ｍｍの長さまたは約１０ｍｍ以下もしくは約９ｍｍ以下の長さ及び約０．６５ｍｍ～約０．７５ｍｍまたは約０．８０ｍｍの直径とすることができる。具体的な実施形態において、約６００μｇのアキシチニブを含むインプラントは、その水和状態で（ここで、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの水和は、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定される）、約６ｍｍ～約１０．５ｍｍ（例えば、約６．５ｍｍ～約８．５ｍｍ）の長さ及び約０．７ｍｍ～約０．８ｍｍの直径を有し得る。特定の実施形態において、眼の硝子体液中で水和されたときの約１０ｍｍ以下（例えば、例えば約９ｍｍ以下）の長さは、眼の限られた体積を考慮すれば許容できる長さである。

【０２３４】
この水和時の寸法変化は、以下でより詳細に開示するように、乾燥する前に、約０．５～約５の延伸係数、または約１～約４の延伸係数、または約１．３～約３．５の延伸係数、または約１．７～約３の延伸係数、または約２～約２．５の延伸係数で長手方向に湿式延伸することにより、達成することができる。
【０２３５】
この実施形態において、約６００μｇのアキシチニブを含むインプラントの水和状態の直径対乾燥状態の直径の比は約２．２５ｍｍ未満、及び／または乾燥状態の長さ対水和状態の長さの比は０．７５超とすることができる。
【０２３６】
約６００μｇのアキシチニブを含む、本明細書で開示するようなインプラントの総重量は、乾燥状態で約０．８ｍｇ～約１．１ｍｇ、例えば、約０．９ｍｇ～約１．０ｍｇとすることができる。乾燥状態のこのようなインプラントは、最終長１ｍｍ当たり約７０μｇ～約８５μｇのアキシチニブを含むことができ、mm^3当たり約５００μｇ～約８００μｇのアキシチニブを含むことができる。
【０２３７】
この実施形態において、好ましいインプラントの形状は、円筒形または本質的に円筒形（繊維と称されることもある）である。他の実施形態において、インプラントは非円筒形であり得る。投与の前に、約６００μｇのアキシチニブ用量を含むこのインプラントを、眼球、例えば硝子体液に注射するための２５ゲージ（またはより小さいゲージ、例えば２７ゲージ）の針に装填する。
【０２３８】
要約すると、このセクションに記載の実施形態に関して開示されている、約６００μｇのアキシチニブの用量を含む本発明のインプラントの個別の特性については、実施例セクションの表２１．２に示されているが、ここでもそれを再現する。

【表２－１】

インプラントタイプ		インプラント＃２	インプラント＃３	インプラント＃４
製剤（％乾燥ベースｗ／ｗ）	アキシチニブ	４９．８％	６８．６％	６８．６％
	用量	（６００μｇ）	（６００μｇ）	（６００μｇ）
	ＰＥＧヒドロゲル	４２．０％	２６．０％	２６．０％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	２８％	１７．４％	１７．４％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	１４％	８．７％	８．７％
	リン酸ナトリウム	８．２％	５．４％	５．４％
製剤（％湿潤ベースｗ／ｗ）	アキシチニブ	１２．０％	１６．５％	１６．５％
	ＰＥＧヒドロゲル	６．３％	６．３％	６．３％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	４．２％	４．２％	４．２％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	２．１％	２．１％	２．１％
	リン酸ナトリウム	１．３％	１．３％	１．３％
	ＷＦＩ	８０．４％	７５．９％	７５．９％
	最終乾燥長さ当たりのアキシチニブ	７１．４μｇ／ｍｍ	７１．４μｇ／ｍｍ	８１．１μｇ／ｍｍ
	およそのインプラント質量（用量ｕｇ／ＡＰＩ％）	１２０５	８７５	８７５

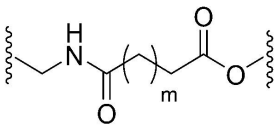
【表２－２】

構成	延伸方法（延伸係数）	湿式（２．１）	湿式（２．１）	湿式（２．１）
	針のサイズ	２５Ｇ　ＵＴＷ　１インチ（内径０．４ｍｍ）	２５Ｇ　ＵＴＷ１インチ（内径０．４ｍｍ）	２５Ｇ　ＵＴＷ０．５インチ（内径０．４ｍｍ）
	注射器／シリンジ	インプラント注射器	インプラント注射器	インプラント注射器
	パッケージング	ホイルパウチ	ホイルパウチ	ホイルパウチ
	滅菌タイプ	ガンマ	ガンマ	ガンマ
	現場保管	冷蔵	冷蔵	冷蔵
寸法	乾燥			
	直径	０．３６ｍｍ	０．３７±０．０１４ｍｍ	０．３７±０．００８ｍｍ
	長さ	８．４ｍｍ	８．４±０．０４ｍｍ	７．４±０．０３ｍｍ
	体積	０．８６mm^3	０．９０±０．０７mm^3	０．８１±０．０５mm^3
	インプラント質量	１．２０ｍｇ	０．９５±０．０４ｍｇ	０．９５±０．０１ｍｇ
	体積当たりのアキシチニブ（μｇ／mm^3）	６９７．７	６６６．７	７４０．７
	水和			
	直径	０．７ｍｍ	０．６８ｍｍ	０．７７ｍｍ
	長さ	１０ｍｍ	８．２３ｍｍ	６．８ｍｍ
	直径（水和）対直径（乾燥）の比	１．９４	１．８４	２．０８
	長さ（乾燥）対長さ（水和）の比	０．８４	１．０２	１．０９

【０２３９】

特定の実施形態において、本発明の持続放出性生分解性眼内インプラントは、硝子体内インプラントであり、約５４０μｇ～約６６０μｇのアキシチニブを含み、円筒形であり、その乾燥状態で１０ｍｍ以下の長さ及び約０．３ｍｍ～約０．４ｍｍの直径を有し、その水和状態（３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後）で約６ｍｍ～約１０．５ｍｍの長さ及び約０．６ｍｍ～約０．８ｍｍの直径を有し、ヒドロゲルは架橋された４ａ２０ｋ及び８ａ２０ｋ　ＰＥＧ単位を含み、ＰＥＧ単位間の架橋は以下の式

【化６】



（式中、ｍは６である）によって表される基を含む。

【０２４０】

代替手段として、この特定の実施形態のインプラントは、本明細書で開示するように非円筒形であってもよい。

【０２４１】

ＩＩ．インプラントの製造

製造プロセス：

ある特定の実施形態において、本発明は、本明細書で開示する持続放出性生分解性眼内インプラントを製造する方法にも関する。概して、当該方法は、ポリマーネットワーク及びＴＫＩ粒子を含むヒドロゲルであって、ＴＫＩ粒子がヒドロゲル内に分散されている、ヒドロゲルを形成するステップと、ヒドロゲルを成形するステップと、ヒドロゲルを乾燥するステップとを含む。ある特定の実施形態において、当該方法は、ヒドロゲルであって、（例えば、ＰＥＧ単位を含む）反応性基を含む前駆体からのポリマーネットワーク及びヒドロゲル内に分散されているＴＫＩ粒子を含む、ヒドロゲルを形成するステップと、ヒドロゲルを成形するステップと、ヒドロゲルを乾燥するステップとを含み、より具体的には、ポリマーネットワークは、求電子基含有マルチアームＰＥＧ前駆体を、求核基含有マルチアームＰＥＧ前駆体または別の求核基含有架橋剤（本明細書の「ポリマーネットワーク」及び「ＰＥＧヒドロゲル」のセクションで開示する前駆体及び架橋剤）と、ＴＫＩ粒子の存在下、緩衝溶液中で混合及び反応させることによって形成され、混合物をゲル化してヒドロゲルが形成される。本発明の実施形態において、ヒドロゲルは、ヒドロゲルの完全なゲル化の前に、混合物をチューブにキャストすることにより、本明細書で開示するヒドロゲルストランドに成形される。ある特定の実施形態において、ヒドロゲルストランドは、本明細書でさらに開示するように、乾燥前または乾燥後に長手方向に延伸される。

【０２４２】

ある特定の実施形態において、本発明に従う製造の方法におけるＴＫＩは、そのあらゆる態様においてアキシチニブである。１つの実施形態において、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）は、本明細書で開示するようなインプラントを調製するために微粉化形態で使用してもよく、また、本明細書の「有効成分」のセクションでも開示するような粒子径を有してもよい。ある特定の具体的な実施形態において、アキシチニブは、約３０μｍ未満、または約１０μｍ未満のｄ９０を有し得る。微粉化ＴＫＩ、具体的には微粉化アキシチニブを使用することで、図２４で示されるように、ヒドロゲルストランドのキャスト中に、ＴＫＩ（具体的にはアキシチニブ）粒子の凝集傾向を低減する効果が得られると考えられる。別の実施形態において、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）は、インプラントを調製するために非微粉化形態で使用してもよい。

【０２４３】

ある特定の実施形態のヒドロゲルを形成するための前駆体は、上記のインプラント自体に関するセクションで詳細に開示されている。ＰＥＧ前駆体を使用して架橋されたＰＥＧネットワークを調製する場合、ある特定の実施形態におけるインプラントを製造する方法は、求電子基含有ポリマー前駆体（例えば、求電子基含有マルチアームポリエチレングリコール、例えば、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺ）を、求核基含有ポリマー前駆体または他の架橋剤（例えば、求核基含有マルチアームポリエチレングリコール、例えば、８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2）と、チロシンキナーゼ阻害剤の存在下、緩衝液中で混合及び反応させる

ことと、混合物をゲル化させることとを含み得る。ある特定の実施形態において、ＰＥＧ前駆体における求電子基対求核基のモル比は約１：１であるが、求核基（例えば、アミン基）が求電子基を上回って使用することもできる。本明細書の「ポリマーネットワーク」セクション及び「ＰＥＧヒドロゲル」セクションで開示しているように、他の前駆体（他の求電子基含有前駆体及び他の求核基含有前駆体または架橋剤を含む）を使用してもよい。

【０２４４】

ある特定の実施形態において、求電子基含有前駆体と、求核基含有前駆体または他の架橋剤と、ＴＫＩと、任意選択で緩衝剤（及び任意選択で、「追加成分」のセクションで開示する追加の成分）との混合物が調製される。これは、様々な順序で行うことができ、順序としては、限定されるものではないが、最初に求電子基含有前駆体及び求核基含有前駆体の各々の別々の混合物を緩衝液中で調製し、次に緩衝液／前駆体混合物のうちの１つ（例えば、緩衝液／求核基含有前駆体混合物）をＴＫＩと組み合わせ、続いて、このＴＫＩ含有緩衝液／前駆体混合物を他の緩衝液／前駆体混合物（この場合、緩衝液／求電子基含有前駆体混合物）と組み合わせるといった順序が挙げられる。全ての構成要素の混合物が調製された後（すなわち、全ての構成要素が組み合わされ、湿潤組成物が形成された後）、所望されるヒドロゲルの最終形状を得るため、ヒドロゲルの完全ゲル化の前に混合物を好適な鋳型内またはチューブ内にキャストする。次いで、混合物をゲル化させる。次いで、得られたヒドロゲルを乾燥する。

【０２４５】

鋳型内またはチューブ内にキャストされる湿潤ヒドロゲル組成物の粘度は、とりわけヒドロゲル組成物の濃度及び固形分に依存し得るが、温度などの外部条件に依存する場合もある。特に組成物が微細直径のチューブにキャストされる場合の湿潤ヒドロゲル組成物の可撓性は、湿潤組成物の粘度を減少させることによって改善することができ、粘度を減少させることには、溶媒中の成分の濃度を減少させること、及び／または固形分を減少させること、または他の措置（例えば、温度を上げることなど）が（限定されるものではないが）含まれる。好適な固形分については、本明細書の「製剤」のセクションで開示する。

【０２４６】

インプラントが繊維の最終形状（例えば、円筒形）を有するべき場合には、伸長した円筒形状を得るため、反応性混合物をＰＵまたはシリコーンチューブなどの微細直径チューブ（例えば約１．０ｍｍ～約１．５ｍｍの内径）内にキャストすることができる。ヒドロゲル繊維の所望される最終的な断面の幾何学的形状、その初期直径（延伸によってさらに減少し得る）に応じて、そして反応性混合物がチューブを均一に充填する能力にも応じて、種々のチューブの幾何学的形状及び直径を使用することができる。

【０２４７】

したがって、チューブの内部は、円形の幾何学的形状を有しても、円形以外の幾何学的形状（例えば、十字形の（または他の）幾何学的形状）を有してもよい。十字形の幾何学的形状により、インプラントの表面積を増加させることができる。また、ある特定の実施形態において、インプラントに組み込まれるＴＫＩの量は、このような十字形の幾何学的形状によって増加させることができる。全体的には、十字形の幾何学的形状を使用することにより、ある特定の実施形態において、インプラントからのＡＰＩの放出を増加させることができる。インプラントの他の断面の幾何学的形状を本明細書で開示するように使用してもよい。

【０２４８】

ある特定の実施形態において、ヒドロゲルを形成し、完全にゲル化するまで硬化させた後、ヒドロゲルストランドは、既に本明細書で（例えば、水和時のインプラントの寸法変化に関するセクションで）詳細に開示しているように、湿潤状態または乾燥状態で長手方向に延伸することができる。ある特定の実施形態において、延伸係数（ｓｔｒｅｃｈｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒ）（本明細書では「延伸係数（ｓｔｒｅｔｃｈ　ｆａｃｔｏｒ）」とも称される）は、約１～約４．５、もしくは約１．３～約３．５、もしくは約２～約２．５の範囲内とすることができ、または本明細書で開示する他の範囲内（例えば、限定されるも

のではないが、「インプラントの寸法、及び延伸による水和時の寸法変化」セクションにある範囲）であってもよい。延伸係数は、ある特定のヒドロゲルストランドの延伸後の長さ対当該ヒドロゲルストランドの延伸前の長さの比を示す。例えば、乾式延伸の延伸係数が２であることは、（乾燥）延伸後の乾燥ヒドロゲルストランドの長さが、延伸前の乾燥ヒドロゲルストランドの長さの２倍であることを意味する。同じことが湿式延伸にも適用される。ある特定の実施形態において乾式延伸が実施されるとき、ヒドロゲルは最初に乾燥し、次いで延伸する。ある特定の実施形態において湿式延伸が実施されるとき、ヒドロゲルを湿式（乾燥されていない）状態で延伸し、次いで張力下で乾燥する。任意選択で、延伸時に熱を適用してもよい。さらに任意選択で、ヒドロゲル繊維をさらに撚ってもよい。ある特定の実施形態において、延伸及び／または乾燥は、ヒドロゲルがまだチューブ内にあるときに実施することができる。代替手段として、ヒドロゲルを延伸する前にチューブから取り出してもよい。ある特定の実施形態において、インプラントは、室温以下の乾燥状態で保管される限り、延伸後であってもその寸法を維持する。

【０２４９】

延伸及び乾燥後、ヒドロゲルストランドは（まだチューブ内にある場合は）チューブから取り出され、本明細書で開示するような乾燥状態の最終インプラントに所望される長さのセグメントに切断される（チューブ内で切断する場合、切断されたセグメントは切断後にチューブから取り出される）。本発明の目的における乾燥状態のインプラントの特に望ましい長さは、例えば、本明細書で開示するように約１２ｍｍ以下または約１０ｍｍ以下の長さである。

【０２５０】

ある特定の実施形態において、調製された最終的なインプラントは、次に微細直径の針に装填される。ある特定の実施形態において、針のゲージサイズは２２～３０、例えば、ゲージ２２、ゲージ２３、ゲージ２４、ゲージ２５、ゲージ２６、ゲージ２７、ゲージ２８、ゲージ２９、またはゲージ３０である。具体的な実施形態において、針は、乾燥（及び任意選択で延伸）されたインプラントの直径に応じて、２５ゲージもしくは２７ゲージ針、またはさらに小さいゲージの針（例えば、３０ゲージ針）である。

【０２５１】

ある特定の実施形態において、インプラントを含む針は、次に別々にパッケージングされ、例えばガンマ線照射により、滅菌される。

【０２５２】

ある特定の実施形態において、注射デバイス（例えば、シリンジまたは別の注射デバイス）は別々にパッケージングすることができ、以下でキット（本発明の別の態様であり、「注射デバイス及びキット」セクションを参照）について開示するように、例えばガンマ線照射により、滅菌することができる。

【０２５３】

本発明に従う製造プロセスの特定の実施形態を実施例１で詳細に開示する。

【０２５４】

針の（ＰＥＧ）先端処理（ｔｉｐｐｉｎｇ）：

１つの実施形態において、インプラントが針に装填された後、針の先端部が、溶融した低分子量ＰＥＧに浸漬される。代替手段として、溶融したＰＥＧを針先端部内腔に注射または設置／滴下してもよい。この低分子ＰＥＧは、体温では液体（溶融）だが、室温では固体である。溶融ＰＥＧを浸漬または滴下によって針先端部に適用した後に針を冷却すると、針の頂部及び頂部内に硬化したＰＥＧの小滴または切片（本明細書では先端部（ｔｉｐ）とも称される）がとどまり、これが針内腔を閉塞する。この先端部／プラグの位置を図２５Ｂに示す。

【０２５５】

この実施形態で用いられる低分子量ＰＥＧは、直鎖状ＰＥＧであり得、最大約１５００もしくは最大約１０００の平均分子量を有し得、または約４００、約６００、約８００、もしくは約１０００の平均分子量を有し得る。また、開示しているように異なる平均分子

量のＰＥＧの混合物も使用することができる。具体的な実施形態において、針を先端処理するというこの目的のために使用されるＰＥＧの平均分子量は約１０００である。この１ｋ（１０００）の分子量のＰＥＧは、約３３℃～約４０℃の融点を有し、針が眼内に注射されたときに体温で溶融する。

【０２５６】

ＰＥＧ材料の代わりに、水溶性かつ生体適合性であり（すなわち、ヒトまたは動物の身体に接触して使用することができ、局所的または全身的な有害作用を誘発しない（例えば、刺激性でない））、室温では固体であるかまたは硬化しているが、体温では液体、または実質的に液体、または少なくとも軟質である、任意の他の材料を注射針の先端処理に使用してもよい。ＰＥＧの代わりに、例えば、次の材料も使用することができる（これらに限定されるものではない）：体温で融解する／液体であるポロキサマーまたはポロキサマーブレンド、結晶化した糖または塩（例えば、トレハロースまたは塩化ナトリウム）、アガロース、セルロース、ポリビニルアルコール、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）、ＵＶ硬化ポリマー、キトサン、またはこれらの混合物の組合せ。

【０２５７】

プラグまたは先端部は、パッケージング、保管、及び出荷の間インプラントを針内の所定の位置に保つのに役立ち、またさらに、針内腔を閉塞するため、操作中の早期の水和からもインプラントを保護する。また、投与手順中、すなわち医師が投与のために針及び注射器を準備する間や、インプラントを注射しようとして針が眼内に刺さる際（インプラントを実際に注射する直前に、眼内の陽圧が少なくともいくらかのインプラントの早期水和を引き起こし得る）に、水分の進入による針内のインプラントの早期水和を防止することができる。先端部またはプラグは、さらに、体温に温められたり水分に曝露されたりすると潤滑性をもたらし、それにより、インプラントを首尾よく配置することができる。さらに、針の内腔を閉塞することにより、針の先端処理は、組織損傷、すなわち組織のコアリング（針が組織を通過するに伴って組織の断片が針によって除去されるプロセス）の可能性を最小限に抑える。

【０２５８】

ＰＥＧ（または他の材料の）先端部／プラグを針の内腔に適用するために、１つの実施形態において、インプラントを含む針は、溶融されたＰＥＧ（またはそれぞれの他の材料）の容器に手動または自動装置によって浸漬することができる。針を溶融された材料に数秒間浸したまま保持して、溶融された材料が毛細管作用によって針の中に上向きに流れ込むことができるようにしてもよい。滞留時間、浸漬の深さ、溶融された材料の温度によって、先端部／プラグの最終的なサイズまたは長さが決定される。ある特定の実施形態において、針の上端のＰＥＧ（または他の）先端部／プラグの長さは約１～約５ｍｍ（例えば、約２～約４ｍｍ）とすることができる。ある特定の実施形態において、１ｋ　ＰＥＧが使用される場合、先端部／プラグの重量は約０．１ｍｇ～約０．６ｍｇ（例えば、約０．１５ｍｇ～約０．５５ｍｇ）とすることができる。本発明に従うインプラントは、本明細書で開示するような１ｋ　ＰＥＧ先端部を伴う針を有する注射器からｉｎ　ｖｉｖｏ及びｉｎ　ｖｉｔｒｏで首尾よく配置され得ることが実証された。

【０２５９】

また、本明細書で開示する注射針の先端処理は、針によってヒトまたは動物の身体（眼内の他の場所、もしくは身体の他の領域または組織を含む）に注射される他のインプラントまたは他の医薬もしくはワクチンであって、インプラント（または医薬もしくはワクチン）の水分からの保護効果、及びインプラント（または医薬もしくはワクチン）が注射される組織に対する保護効果が、望ましくかつ有利である、他のインプラントまたは他の医薬もしくはワクチンの注射にも使用することができる。

【０２６０】

延伸：

延伸による形状記憶効果については、すでに上記でインプラントの特性に関し詳細に開示している。ある特定の実施形態において、水和時の収縮程度は、とりわけ、上記で既に

開示したような延伸係数に依存する。

【０２６１】

したがって、ある特定の実施形態において、本発明は、ヒドロゲル内に分散されている活性薬剤を含むヒドロゲルストランドに形状記憶を付与する方法にも関し、当該方法は、ヒドロゲルストランドを長手方向に延伸することによって行われる。

【０２６２】

したがって、同様に、ある特定の実施形態において、本発明は、ヒドロゲル内に活性薬剤が分散されているヒドロゲルを含む眼内インプラントを製造する方法であって、インプラントが、眼に投与したときにその寸法を変化させる方法にも関し、当該方法は、ヒドロゲルのストランドを調製することと、それを長手方向に延伸することとを含む。

【０２６３】

本発明のこれらの方法で使用するための延伸係数を、上記で既に開示したように利用することができる。記載されている製造方法（延伸方法を含む）は、ＴＫＩ阻害剤またはアキシチニブを含むインプラントに限定されるものではなく、他の活性医薬剤を含むヒドロゲル、またはＰＥＧ単位から形成されるのではなく、ヒドロゲルを形成可能な本明細書の上記で開示したような他のポリマー単位から形成されるヒドロゲルを含むインプラントにも使用することができる。

【０２６４】

インプラントがアキシチニブを約１６０μｇ～約２５０μｇの範囲内の量または約２００μｇの量で含む実施形態において、延伸は、ヒドロゲルを乾燥した後に、約２～約５の延伸係数または約３～約４．５の延伸係数で実施することができる（乾式延伸）。

【０２６５】

インプラントがアキシチニブを約４８０μｇ～約７５０μｇの範囲内の量または約６００μｇの量で含むある特定の実施形態において、延伸は、ヒドロゲルを乾燥する前の湿潤状態で、約０．５～約５の延伸係数、または約１～約４の延伸係数、または約１．３～約３．５の延伸係数、または約１．７～約３の延伸係数、または約２．０～約２．５の延伸係数で実施することができる（湿式延伸）。

【０２６６】

ＩＩＩ．注射デバイス及びキット

ある特定の実施形態において、本発明はさらに、上記で開示したような、または上記で開示したような方法に従って製造された１つ以上の持続放出性生分解性眼内インプラント（複数可）と、注射用の１つ以上の針（複数可）とを含むキット（「システム」と称されることもある）を対象とし、ここで、この１つ以上の針（複数可）は各々、乾燥された状態の１つの持続放出性生分解性眼内インプラントが予め装填されている。ある特定の実施形態において、針（複数可）は２２～３０のゲージサイズを有し、例えば、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０ゲージである。具体的な実施形態において、針は、２５ゲージまたは２７ゲージの針（複数可）とすることができ、または３０ゲージの針（複数可）などのより小さいゲージとすることができる。針の直径は、乾燥された（及び任意選択で延伸された）状態のインプラントの最終直径に基づいて選択される。インプラントに含まれる活性物質は、概してＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）である。

【０２６７】

１つの実施形態において、キットは、アキシチニブを約１８０μｇ～約２２０μｇの範囲内の量、または約２００μｇの量で含むインプラントが各々装填されている、１つ以上の、例えば２つまたは３つの２２～３０ゲージ、例えば、２５ゲージまたは２７ゲージの針（複数可）を含む。

【０２６８】

また別の実施形態において、キットは、アキシチニブを約５４０μｇ～約６６０μｇの範囲内の量、または約６００μｇの量で含むインプラントで装填された１つの２５ゲージ針を含む。別の実施形態において、キットは、アキシチニブを約５４０μｇ～約６６０μｇの範囲内の量、または約６００μｇの量で含むインプラントで装填された１つの２７ゲ

ージ針を含む。
【０２６９】
２つ以上のインプラントがキットに含まれている場合、これらのインプラントは同一であっても異なっていてもよく、また同一または異なる用量のＴＫＩが含んでもよい。
【０２７０】
ある特定の実施形態において、インプラントを含む針の内腔は、本明細書の「インプラントの製造」のセクション、特にサブセクション「針の（ＰＥＧ）先端処理」で詳細に開示しているように、室温では固体だが体温では軟質または液体である材料（例えば、１ｋＰＥＧ材料）によって閉塞されてもよい。
【０２７１】
キットはさらに、インプラント（複数可）を患者の眼内（例えば、患者の硝子体液中）に注射するための注射デバイスを含むことができる。ある特定の実施形態において、注射デバイスは、インプラントが装填されている１つ以上の針（複数可）とは別々に提供及び／またはパッケージングされる。このような実施形態において、注射デバイスは、注射の前に、インプラントが装填されている１つ以上の針（複数可）に接続されなければならない。
【０２７２】
ある特定の実施形態において、キット内で別々に提供される注射デバイスの数は、キット内で提供されるインプラントが装填された針の数に等しい。このような実施形態において、注射デバイスは、１つのインプラントの注射用に１回のみ使用される。
【０２７３】
他の実施形態において、キットは、インプラントを患者の眼内（例えば、患者の硝子体液中）に注射するための１つ以上の注射デバイス（複数可）を含み、ここで、各注射デバイスは、インプラントが装填された針に予め接続されているか、または接続されていない。したがって、本発明は、１つの態様において、針に装填された持続放出性生分解性眼内インプラント及び注射デバイスを含む医薬製品であって、針が注射デバイスに予め接続されている、医薬製品にも関する。針が注射デバイスに予め接続されていない場合、インプラントを投与する医師は、インプラントを含む針及び注射デバイスの両方をパッケージから取り出し、患者の眼にインプラントを注射できるように針を注射デバイスに接続する必要がある。
【０２７４】
いくつかの実施形態において、注射デバイスは、インプラントを針から硝子体液中に配置するためのプッシュワイヤーを含む。プッシュワイヤーは、ニチノールプッシュワイヤーであってもステンレススチール／テフロンプッシュワイヤーであってもよい。プッシュワイヤーは、より容易に針からインプラントを配置することができる。
【０２７５】
他の実施形態において、注射デバイス及び／または注射針は、注射の深さを制御する停止機能を含むことができる。
【０２７６】
いくつかの実施形態において、注射デバイスは、プラスチックシリンジハウジング内（例えば、射出成形ハウジングの内部）に入れることができる改変されたＨａｍｉｌｔｏｎガラスシリンジであるか、またはそれを含む。プッシュワイヤー（例えば、ニチノールワイヤー）がシリンジ内に挿入され、インプラントを配置中にシリンジのプランジャーとともに前進する。ニチノールプッシュワイヤーが針に進入するのを容易にするため、針のハブにハブインサートを追加してもよい。図２５Ａ及び図２５Ｂは、患者の硝子体液中にインプラントを注射するための本発明に従う注射器の１つの実施形態を示す。この図示された注射器の実施形態は、Ｈａｍｉｌｔｏｎシリンジ本体と、インプラントを配置するためのニチノールプッシュワイヤーとを含む。図２５Ａは、射出成形ケーシング内部のＨａｍｉｌｔｏｎシリンジ本体を示す。図２５Ｂは、この注射器の実施形態における構成要素の概略図である。ある特定の実施形態において、Ｈａｍｉｌｔｏｎシリンジ本体及びプラス

チックハウジング部を含む注射器は、本発明に従うキットで予め組み立てられており、注射器はすぐに使用可能である（インプラントを含む針なしまたは針の取付けなし）。他の実施形態において、注射器は、インプラントを含む針を取り付ける前に医師によって組み立てられなければならない。

【０２７７】

他の実施形態において、注射デバイスは、射出成形された注射器である。このような射出成形注射器の１つの実施形態の概略分解図を図２６に示す。この場合、患者にインプラントを投与する直前に医師が行う組立てステップの数が低減される。

【０２７８】

キットはさらに、すぐに注射可能な１回以上の用量、とりわけ１回用量の抗ＶＥＧＦ剤を含むことができる。抗ＶＥＧＦ剤は、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ペガプタニブ、ラニビズマブ、及びブロルシズマブからなる群より選択することができる。ある特定の実施形態において、抗ＶＥＧＦ剤はベバシズマブである。他の実施形態において、抗ＶＥＧＦ剤はアフリベルセプトである。抗ＶＥＧＦ剤は、針に接続されている別個の注射デバイスで提供されてもよく、または密封されたバイアル内の溶液または懸濁液として提供されてもよく、溶液または懸濁液は、投与前に、このバイアルから針を通じてシリンジまたは他の注射デバイス内に吸引させることができる。

【０２７９】

キットはさらに、眼内インプラント（複数可）を注射する医師向けの操作マニュアルを含むことができる。キットはさらに、製品関連情報を有する添付文書を含むことができる。

【０２８０】

キットに加えて、１つの態様における本発明は、本発明に従う持続放出性生分解性眼内インプラントを眼内に注射するのに適した注射デバイスそれ自体も対象とする。注射デバイスは、インプラントが予め装填されている針に注射デバイスを接続するための手段を含むことができる。注射デバイスはさらに、注射デバイスが針に接続されたときに、針から眼内にインプラントを配置するためのプッシュワイヤーを含むことができ、このプッシュワイヤーは、ニチノールまたはステンレス鋼／テフロンまたは他の好適な材料で作製することができる。注射デバイスはさらに、ワイヤーをプランジャーに貼付し、それを２つのスナップフィット注射器本体部分の間に入れ、プランジャーをクリップで固定することによって取得可能である。注射デバイス及び本発明のある特定の実施形態に従うインプラントが予め装填されている針が図１に図示されている。

【０２８１】

図１に示されるように、いくつかの実施形態において、注射デバイス（例えば、インプラント注射デバイス）は、別々に（例えば、別々の筐体に）パッケージングされている第１のアセンブリ及び第２のアセンブリを含むことができる。図２６Ｃは第１のアセンブリの分解図であり、図２６Ｄは第２のアセンブリの分解図である。

【０２８２】

図２６Ｃを参照すると、第１のアセンブリは、第１の内部容積を形成する本体と、第１の内部容積内に配設された第１の遠位端を含むプランジャーと、プランジャーの第１の遠位端に固定された第１の遠位端を含むワイヤーと、プランジャークリップとを含む。プランジャークリップは、プランジャー及び本体に接続してプランジャーの作動を防ぐように構成されている。本体は、互いを相互接続するように構成された第１の本体半部及び第２の本体半部を含むことができる。本体は、プランジャーの作動に応答してプランジャーの突起に接続するリビングヒンジを含むことができる。リビングヒンジは、閾値の力の適用に応答してプランジャーを作動させることができる。

【０２８３】

図２６Ｄを参照すると、第２のアセンブリは、第２の内部容積を形成するカウルと、基部及び内腔を含む針と、基部内に配設されたカウルキャップと、カウルに対し固定し、内腔の一部分の周りに配設されるように構成された針シールドとを含む。インプラントは、針の内腔内に配設されるように構成されている。カウルは、互いと相互接続するように構

成された第１のカウル半部及び第２のカウル半部を含むことができる。第２のアセンブリはさらに、内腔の第２の遠位端に配置されたポリマー先端部（例えば、ＰＥＧ先端部）を含むことができる。インプラントは、内腔内のカウルキャップとポリマー先端部との間に固定される。ポリマー先端部は、使用者の体内で液化（例えば、溶解）して、使用者にインプラントを注射できるように構成されている。

【０２８４】

いくつかの実施形態において、インプラントが水分を吸収するのを防止するため、第２のアセンブリは、水分をより少なく含む材料から作製され、及び／または筐体に密封される前にコンディショニング（例えば、窒素コンディショニング）を受ける。いくつかの実施形態において、インプラントが第１のアセンブリとともに筐体に含まれないため、第１のアセンブリは、水分をより多く含む材料から作製され、及び／または筐体内に密封される前にコンディショニングを受けない。

【０２８５】

第１のアセンブリは、図１の第１の筐体から取り出すことができ、第２のアセンブリは、図１の第２の筐体から取り出すことができる。図２６Ｅを参照すると、第１のアセンブリ及び第２のアセンブリは一列に並べてもよい。第１のアセンブリの１つ以上の外側のくぼみは、第２のアセンブリの１つ以上の内側の突起と一列に並んでいてもよい。第１のアセンブリ及び第２のアセンブリは、第１のアセンブリ及び第２のアセンブリの位置の合わせ方を示す印（例えば、矢印）を含むことができる。図２６Ｆを参照すると、第２のアセンブリのカウルは、（例えば、カウルの内側の突起が本体の外側のくぼみに入り込んでいることにより）第１のアセンブリの本体に固定されている。図２６Ｇを参照すると、針シールドが第２のアセンブリのカウルから取り外され、プランジャークリップが第１のアセンブリの本体及びプランジャーから取り外されている。図２６Ｈを参照すると、第１のアセンブリのプランジャーが作動されて（例えば、第１のアセンブリの本体内に押し込んで）、第２のアセンブリの針の内腔からインプラントが配置される。いくつかの実施形態において、本体は、プランジャーに適用される閾値の力に応答してプランジャーを作動できるようにするリビングヒンジを有する。いくつかの実施形態において、針の内腔は、内腔から配置されるインプラントを遮断するポリマー先端部（例えば、少なくとも内腔の遠位端に配設されたポリマー（例えば、ＰＥＧ））を有する。ポリマー先端部を伴った内腔を使用者に挿入することで、使用者の組織のコアリング（例えば、組織片が、後に使用者の体内に配置される内腔の内部直径で切断されること）を防止することができる。内腔は、ポリマー先端部を液化（例えば、溶解）するために、閾値の時間（例えば、１～５秒）の間、使用者に挿入することができる。ポリマー先端部が液化した後に、インプラントをプランジャーの作動により内腔から配置することができる。

【０２８６】

ＩＶ．療法

ある特定の実施形態において、本発明はさらに、眼球疾患の治療を、それを必要とする患者において行う方法を対象とし、当該方法は、患者に、上記で開示したヒドロゲル及びチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含む。

【０２８７】

具体的な実施形態において、本発明は、眼球疾患の治療を、それを必要とする患者において行う方法を対象とし、当該方法は、患者に、ヒドロゲル及び少なくとも約１５０μｇのチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを患者に投与することを含み、ここで、ＴＫＩ粒子はヒドロゲル内に分散されている。

【０２８８】

この治療において、少なくとも３か月の治療期間の間に１回投与される片眼当たりの用量は、少なくとも約１５０μｇ、例えば、約１５０μｇ～約１８００μｇ、または約１５０μｇ～約１２００μｇのチロシンキナーゼ阻害剤である。ある特定の好ましい実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤はアキシチニブである。

【０２８９】
ある特定の実施形態において、治療期間の間（すなわち、治療期間中）に１回投与される片眼当たりのＴＫＩ（具体的にはアキシチニブ）の用量は、約２００μｇ～約８００μｇの範囲内である。ある特定の実施形態において、用量は、約１６０μｇ～約２５０μｇ、または約１８０μｇ～約２２０μｇの範囲内、または約２００μｇである。また他の具体的な実施形態において、この用量は、約３２０μｇ～約５００μｇ、または約３６０μｇ～約４４０μｇの範囲内、または約４００μｇである。また他の実施形態において、この用量は、約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇの範囲内、または約６００μｇである。また他の実施形態において、この用量は、約６４０μｇ～約１０００μｇ、または約７２０μｇ～約８８０μｇの範囲内、または約８００μｇである。また他の実施形態において、この用量は、約８００μｇ～約１２５０μｇ、または約９００μｇ～約１１００μｇの範囲内、または約１０００μｇである。また他の実施形態において、この用量は、約９６０μｇ～約１５００μｇ、または約１０８０μｇ～約１３２０μｇの範囲内、または約１２００μｇである。特定の実施形態において、治療期間の間に片眼当たりに１回投与される用量は、アキシチニブ約６００μｇである。特定の実施形態において、この６００μｇの用量は単一のインプラントに含まれる。

【０２９０】
ある特定の実施形態において、本発明のインプラントを用いて本明細書で開示する眼球疾患の治療のための治療期間は、少なくとも３か月、少なくとも４．５か月、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、少なくとも１２か月、少なくとも１３か月、少なくとも１４か月、またはさらにそれ以上とすることができ、例えば、約６～約９か月とすることができる。

【０２９１】
ある特定の実施形態において、眼球疾患は血管新生を伴う。

【０２９２】
他の実施形態において、眼球疾患は、１つ以上の受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）、例えば、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、ＶＥＧＦＲ－３、ＰＤＧＦＲ－α／β、及び／またはｃ－Ｋｉｔによって媒介され得る。

【０２９３】
いくつかの実施形態において、眼球疾患は、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性網脈絡膜症、及び嚢胞様黄斑浮腫を含む網膜疾患であり、ここで、眼球疾患は、急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、バードショット網脈絡膜症、感染性（梅毒、ライム病、結核、トキソプラズマ症）、中間部ぶどう膜炎（毛様体扁平部炎）、多巣性脈絡膜炎、多発消失性白点症候群（ＭＥＷＤＳ）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、蛇行性脈絡膜炎、網膜下線維症、ぶどう膜炎症候群、もしくはフォークト・小柳・原田症候群であるか、眼球疾患は、血管疾患または滲出性疾患（コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、乳頭血管炎、霜状分枝血管炎、鎌状赤血球網膜症及び他のヘモグロビン異常症、網膜色素線条症、ならびに家族性滲出性硝子体網膜症を含む）であるか、または眼球疾患は、外傷または手術に起因する（交感性眼炎、ぶどう膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、光力学的レーザー治療、光凝固、手術中の低灌流、放射線網膜症、または骨髄移植網膜症を含む）。

【０２９４】
代替的な実施形態において、本発明のヒドロゲル及びチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントは、腫瘍に関連する眼球状態の治療に適用することができる。このような状態としては、例えば、腫瘍に関連する網膜疾患、固形腫瘍、腫瘍転移、良性腫瘍（例えば、血管腫、神経線維腫、トラコーマ、及び化膿性肉芽腫）、ＲＰＥの先天性肥大、後部ぶどう膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜及び網膜色素上皮の複合過誤腫、網膜芽細胞腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、または眼内リンパ系腫瘍が挙げられる。

【０２９５】

概して、本発明の眼内インプラントは、血管漏出を伴う任意の眼科疾患の治療にも適用することができる。

【０２９６】

ある特定の実施形態において、眼球疾患は、血管新生型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）、及び網膜静脈閉塞症（ＲＶＯ）からなるリストより選択される疾患である。特定の実施形態において、眼球疾患は血管新生型加齢黄斑変性である。

【０２９７】

いくつかの実施形態において、当該治療は、中心領域網膜厚が上昇している患者において、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）を低減するのに有効である。この文脈内での上昇とは、特定の眼球疾患を患っていない他の個体と比較したときに、その患者のＣＳＦＴがより高いことを意味する。ＣＳＦＴの上昇は、網膜下液または網膜内液などの網膜液によって引き起こされ得る。患者におけるＣＳＦＴの低減は、治療開始前、すなわち本発明のインプラントの投与前にその患者において測定したベースラインＣＳＦＴを基準に判断することができる。本発明のインプラントが、患者のコホートにおいて、ＣＳＦＴを低減し、低減されたＣＳＦＴを長期間にわたって維持する、または実質的に維持する能力は、実施例６．３及び６．４で実証されている。他の実施形態において、本発明に従うインプラントの投与を含む本発明に従う治療により、血管新生を伴う眼球疾患によってＣＳＦＴが上昇している患者のＣＳＦＴは、ある特定の所与のレベルで本質的に維持されるか、または患者におけるＣＳＦＴの臨床的に有意な増加が防止され、その一方で網膜下液または網膜内液は大幅に増加しない（すなわち、本質的に維持されるということでもある）。

【０２９８】

特定の実施形態において、ＣＳＦＴは、本発明のインプラントの投与後、患者において低減され、少なくとも３か月、少なくとも４．５か月、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、少なくとも１２か月、少なくとも１３か月、少なくとも１４か月、またはそれ以上の期間にわたり、低減されたレベルで維持される。非常に特定の実施形態において、ＣＳＦＴは、インプラント投与前のその患者のベースラインＣＳＦＴを基準に、インプラント投与後少なくとも６か月間、または少なくとも９か月間、または少なくとも１２か月間低減される。他の特定の実施形態において、網膜液量の低減及び／またはＣＳＦＴの低減は、レスキュー薬（例えば、抗ＶＥＧＦ剤の注射）を投与する必要なしの、または治療期間中にレスキュー薬の投与が低頻度（例えば、１、２、または３回）にとどまる、本発明のインプラントを投与した後、少なくとも３か月、少なくとも４．５か月、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、少なくとも１２か月、少なくとも１３か月、少なくとも１４か月、またはそれ以上の治療期間にわたり、患者において維持される。したがって、この実施形態において、本発明に従うインプラントによる治療期間中、治療を受ける患者は、いかなるレスキュー薬も必要としないことがあり、または治療期間中にレスキュー薬を投与する必要が低頻度（例えば、１、２、または３回）にとどまる。

【０２９９】

ある特定の実施形態において、レスキュー薬は、抗ＶＥＧＦ剤（例えば、アフリベルセプトまたはベバシズマブ）であり、これは、懸濁液または溶液の形態で硝子体内注射によって投与される。ある特定の具体的な実施形態において、レスキュー薬は、アフリベルセプトの１回用量（２ｍｇ）であり、硝子体内注射によって投与される。本明細書の定義に従い、本明細書で開示する本発明の別の実施形態に従ってインプラントとともに抗ＶＥＧＦ剤を同時発生的（すなわち、計画的に）投与することは、「レスキュー薬」に該当しない。さらに特定の実施形態において、（本発明に従うインプラントの投与によって低減した）体液及び／またはＣＳＦＴのレベルが、レスキュー薬の投与なしで（または低頻度のレスキュー薬の投与のみで）維持される、または本質的に維持される治療期間は、インプラントの投与後約６か月～約９か月間である。ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントで治療される患者は、治療期間中にステロイド（例えば、デキサメタゾン

またはプレドニゾロンの滴下）の併用投与を必要としない。

【０３００】

別の実施形態において、本発明に従うインプラントの投与を含む本発明に従う治療により、血管新生によってＣＳＦＴが上昇している患者のＣＳＦＴは、低減するか、本質的に維持されるか、またはＣＳＦＴの臨床的に有意な上昇が防止され、その一方で患者の視力（例えば、最高矯正視力（本明細書では「ＢＣＶＡ」とも称される）によって表される視力）は低下しないか、または有意に低下しない。ある特定の実施形態において、本発明に従うインプラントの投与を含む本発明に従う治療により、（例えば、ＢＣＶＡによって表される）患者の視力（血管新生を伴う眼球疾患によって患者の視力が低下している場合）は、少なくとも３か月、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、少なくとも１２か月、少なくとも１３か月、または少なくとも１４か月の治療期間中に改善することができる。

【０３０１】

したがって、ある特定の実施形態において、本発明は、視力が（例えば、血管新生を伴う眼球疾患によって生じた網膜液のために）低下している患者の視力を改善する方法を提供し、当該方法は、本発明に従うインプラントを、例えば硝子体内注射により、患者に投与することを含む。患者の視力の改善は、例えばＢＣＶＡによって評価することができる。視力の改善は、患者のＢＣＶＡの増加、例えば、ＥＴＤＲＳ文字数が少なくとも１０文字、または少なくとも１５文字、または少なくとも２０文字増加することによって明示される。

【０３０２】

ある特定の実施形態において、治療期間中に１回投与されるＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の片眼当たりの総用量が１つ以上のインプラントに含まれてもよい。ある特定の実施形態において、治療期間中に１回投与される片眼当たりの用量は、１つのインプラント（例えば、約６００μｇまたは約２００μｇのアキシチニブの用量を含む１つのインプラント）に含まれる。他の実施形態において、治療期間中に１回投与される片眼当たりの総用量は、例えば２つのインプラントに含まれ、ここで各インプラントは、例えば約２００μｇのアキシチニブの用量を含む（この場合、約４００μｇの総用量となる）。また他の実施形態において、治療期間中に１回投与される片眼当たりの用量は、例えば３つのインプラントに含まれ、ここで各インプラントは、例えば約２００μｇのアキシチニブの用量を含む（この場合、約６００μｇの総用量となる）。本発明の治療方法の特定の実施形態において、片眼に投与されるアキシチニブの用量は約６００μｇであり、この用量は１つのインプラントに含まれる。

【０３０３】

本発明に従うインプラントを、眼球疾患（例えば、網膜疾患（ＡＭＤを含む））の治療の過程で患者の眼内（例えば、硝子体液中）に注射することに関して、概して望ましいのは、投与（注射）を容易にするとともに、眼球組織を損傷する可能性を低減し、インプラントが所定の位置にある間に患者の視力に影響を及ぼす可能性を低減するため、比較的小さなインプラント内にＴＫＩの治療有効用量（すなわち、特定の患者のタイプ及び症状の重症度に照らして適切である用量）を有するインプラントを使用することである。本発明のインプラントは、好適に高用量のＴＫＩ（すなわち、特定の患者の必要性に合わせて調整された治療有効用量）の利点を、比較的小さなインプラントサイズの利点と有利に組み合わせている。

【０３０４】

ある特定の実施形態において、インプラントは、本明細書で開示するようなインプラントが予め装填された針に接続されている本発明に従う注射デバイスによって投与してもよく、または本明細書に開示されるようなインプラントが予め装填されている針に接続するのに適した別の注射デバイス（例えば、（改変）Ｈａｍｉｌｔｏｎシリンジ）によって投与してもよい。他の実施形態において、ＵＳ８，８０８，２２５（参照により本明細書に援用する）で開示されているように、中空マイクロニードルが脈絡膜上投与に使用するこ

とができる。

【０３０５】

２つ以上のインプラントが投与される実施形態において、インプラントは概して、本明細書の上記で開示したように同時発生的に投与される。同時発生的に投与されるインプラントは、同じでも異なってもよい。同じセッション中の投与が不可能な場合、例えば、投与の複雑さや患者に関連する理由のために、２つ以上の異なるセッション中の逐次投与（例えば、７日間隔で２つのインプラントを投与）を代替的に適用してもよい。これは、本発明の文脈では依然として「同時発生的」投与とみなすことができる。

【０３０６】

ある特定の実施形態において、乾燥インプラントは、注射用の針、例えば、ゲージサイズが２２～２３の針、例えば、２５ゲージもしくは２７ゲージの針、またはより小さいゲージの針に装填され、この針によって眼に（例えば、硝子体液に）投与される。１つの実施形態において、インプラントを眼内に注射するために使用される注射器は、上記で開示したような本発明の別の態様に従う注射デバイスである。本出願に従う治療用途に適した２００μｇ及び６００μｇを含むインプラントをそれぞれ表２１．１及び表２１．２に例示的に示す。

【０３０７】

インプラントは概して、硝子体内、結膜下、テノン嚢下、脈絡膜上、または前眼房内注射によって投与することができる。ある特定の実施形態において、インプラントは硝子体液に投与される。例えば、インプラントは、硝子体液の後部に硝子体内投与される。他の実施形態において、インプラントは、中空マイクロニードルによって、例えば、ＵＳ８，８０８，２２５（参照により本明細書に援用する）で開示されているように眼の脈絡膜上空間への挿入部位で眼の強膜内に投与される。

【０３０８】

ある特定の実施形態において、治療期間は少なくとも３か月であるが、少なくとも４．５か月、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、または少なくとも１２か月であってもよい。特定の実施形態において、治療期間は、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、少なくとも１２か月、少なくとも１３か月、または少なくとも１４か月である。ある特定の実施形態において、治療期間はより長くてもよい（例えば、最大約１５か月）。本発明の１つの実施形態に従う「治療期間」とは、ひとたび投与された本発明のインプラントのある特定の治療効果が、その期間にわたって維持、本質的に維持、または部分的に維持されることを意味する。言い換えれば、本明細書において「治療期間」と称される長期間の間に、ＣＳＦＴを低減もしくは本質的に維持、またはその臨床的に有意な増加を防止する治療効果を維持するには、ある特定の実施形態では（本発明のインプラントの）１回の注射のみが必要とされる。これは、より高頻度の投与が必要な現在使用されているＡＭＤ用抗ＶＥＧＦ治療薬に対する大きな利点であり、したがって患者のクオリティーオブライフを改善するものである。もう１つの利点は、治療期間中のレスキュー薬を投与する必要性及び／または頻度が非常に低いことである。ある特定の実施形態において、治療期間（例えば、インプラントの投与後約６か月～約９か月の治療期間）の間、レスキュー薬は不要である。ある特定の他の実施形態において、治療期間中にレスキュー薬を投与する必要は低頻度（例えば、１、２、または３回）にとどまる。患者の視力は、例えば、本発明のインプラントを投与した後のＢＣＶＡの増加（例えば、ＥＴＤＲＳ文字数が少なくとも１０文字、少なくとも１５文字、または少なくとも２０文字増加）によって証明されるように改善され得る。

【０３０９】

１つの特定の実施形態において、本発明は、血管新生型加齢黄斑変性の治療方法を、それを必要とする患者において行う方法を対象とし、当該方法は、患者に、ポリマーネットワークを含むヒドロゲル及び約２００μｇのチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含み、片眼当たり１つのインプラントが少なくとも９か月の治療期間の間に１回投与され、患者は抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有する。この

実施形態において、当該治療は、治療期間中に、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）の低減、または少なくともＣＳＦＴの維持をもたらす。この実施形態において、ＴＫＩはさらにアキシチニブとすることができ、アキシチニブは、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2を反応させることによって形成されたポリマーネットワークを含むヒドロゲル内に分散され、ここで、インプラントは投与前は乾燥された状態である。この実施形態において、ヒドロゲルは、形成されたとき及び乾燥される前に、約７．５％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールの重量÷流体の重量×１００に相当）を含む。代替手段として、治療を受ける患者が抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有しなくてもよい（ＡＭＤ治療ナイーブ）。

【０３１０】

別の特定の実施形態において、本発明は、血管新生型加齢黄斑変性の治療を、それを必要とする患者において行う方法を対象とし、当該方法は、患者に、ポリマーネットワークを含むヒドロゲル及び約２００μｇのチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含み、約４００μｇの総用量を形成する片眼当たり２つのインプラントが、少なくとも３か月、または少なくとも９か月の治療期間の間に１回投与され、患者は、抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有するか、または抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有しない（ＡＭＤ治療ナイーブである）。この実施形態において、当該治療は、治療期間中に、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）の低減（または少なくともその維持）をもたらす。この実施形態において、ＴＫＩはさらにアキシチニブとすることができ、アキシチニブは、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と反応させることによって形成されたポリマーネットワークを含むヒドロゲル内に分散され、ここで、インプラントは投与前は乾燥された状態である。この実施形態において、ヒドロゲルは、形成されたとき及び乾燥される前に、約７．５％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールの重量÷流体の重量×１００に相当）を含む。

【０３１１】

また別の特定の実施形態において、本発明は、血管新生型加齢黄斑変性の治療を、それを必要とする患者において行う方法を対象とし、当該方法は、患者に、ポリマーネットワークを含むヒドロゲル及び約２００μｇのチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含み、約６００μｇの総用量を形成する片眼当たり３つのインプラントが、少なくとも３か月、または少なくとも９か月の治療期間の間に１回投与され、患者は、抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有するか、または抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有しない（ＡＭＤ治療ナイーブである）。この実施形態において、当該治療は、治療期間中に、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）の低減（または少なくともその維持）をもたらす。この実施形態において、ＴＫＩはさらにアキシチニブとすることができ、アキシチニブは、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と反応させることによって形成されたポリマーネットワークを含むヒドロゲル内に分散され、ここで、インプラントは投与前は乾燥された状態である。この実施形態において、ヒドロゲルは、形成されたとき及び乾燥される前に、約７．５％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールの重量÷流体の重量×１００に相当）を含む。

【０３１２】

また他の実施形態において、本発明は、血管新生型加齢黄斑変性の治療を、それを必要とする患者において行う方法を対象とし、当該方法は、患者に、ポリマーネットワークを含むヒドロゲル内に分散されているアキシチニブを約４８０μｇ～約７５０μｇの範囲内の量で含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含み、インプラントは、少なくとも３か月の治療期間の間に１回投与される。これらの実施形態のうちのある特定のものにおいて、アキシチニブは、約５６０μｇ～約６６０μｇ、または約６００μｇの量でインプラントに含まれる。インプラントの具体的な特性については、アキシチニブを約４８０μｇ～約７５０μｇの範囲内の量、または約５６０μｇ～約６６０μｇの量、または約６００μｇの量で含む本発明に従うインプラントを対象とする上記のセクションに対し行われる。インプラントは、例えば、微細な直径（例えば、２５ゲージ）の針によ

り、硝子体液中に投与することができる。上記で定義した治療期間は、少なくとも４．５か月、または少なくとも６か月、または少なくとも９か月、または少なくとも１１か月、または少なくとも１２か月、または少なくとも１３か月、または少なくとも１４か月、またはさらに長く、例えば最大約１５か月とすることができる。特定の実施形態において、治療期間は、少なくとも６か月、または少なくとも９か月、または少なくとも１２か月、または約６か月～約９か月である。

【０３１３】

いくつかの実施形態において、ＴＫＩを含む持続放出性生分解性眼内インプラント（複数可）による治療、または本発明に従うアキシチニブを含む持続放出性生分解性眼内インプラント（複数可）による治療と同時発生的に、抗ＶＥＧＦ剤が患者に投与される。抗ＶＥＧＦ剤は、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ペガプタニブ、ラニビズマブ、及びブロルシズマブからなる群より選択することができる。ある特定の実施形態において、抗ＶＥＧＦ剤はベバシズマブである。特定の実施形態において、抗ＶＥＧＦ剤はアフリベルセプトである。ある特定の実施形態において、抗ＶＥＧＦ剤は、硝子体内注射により、持続放出性生分解性眼内インプラントの投与と（上で定義の通り）同時発生的に、任意選択で同時に、すなわち、上記で既に詳細に開示したように１セッションで投与される。抗ＶＥＧＦ剤及び本発明のインプラントの投与が、例えば、投与の合併症または患者に関する理由のために、同じセッションで不可能な場合、２つ以上の異なるセッションでの連続投与（例えば、７日間隔で２つのインプラントを投与）を代替的に適用することができる。これは、本発明の文脈では依然として「同時発生的」投与とみなすことができる。

【０３１４】

他の実施形態において、抗ＶＥＧＦ剤は、本発明のインプラントと組み合わせて、ただし同時ではなく（すなわち、同時発生的ではなく）、本発明のインプラントの治療期間中の早い時点または遅い時点で投与することができる。ある特定の実施形態において、抗ＶＥＧＦ剤は、インプラントの投与の約１か月以内、約２か月以内、または約３か月以内、またはそれ以上の月以内に投与することができ、すなわち、インプラントより前または後に投与することができる。この組み合わされた（及び計画的な）抗ＶＥＧＦ剤の同時投与は、本明細書で定義するレスキュー薬とは異なる。

【０３１５】

本発明のある特定の実施形態において、患者は、ＡＭＤに続発する原発性中心窩下（例えば、中心窩に関係する漏出を伴う活動性中心窩下または中心窩近傍ＣＮＶ）血管新生（ＳＦＮＶ）の診断を有する。

【０３１６】

本発明のある特定の実施形態において、患者は、中心窩に関係する漏出を伴う血管新生型ＡＭＤに続発する中心窩下血管新生（ＳＦＮＶ）の治療を過去に受けた診断を有する。このような患者の場合、前治療は抗ＶＥＧＦ剤を用いた治療であった。

【０３１７】

いくつかの実施形態において、患者は少なくとも５０歳または少なくとも６０歳である。患者は、男性の場合も女性の場合もある。患者は、網膜内液または網膜下液のような網膜液を有し得る。

【０３１８】

いくつかの実施形態において、インプラントを受ける患者は、抗ＶＥＧＦ治療（例えば、ＬＵＣＥＮＴＩＳ（登録商標）及び／またはＥＹＬＥＡ（登録商標）による治療）の履歴を有する。ある特定の実施形態において、インプラントを受ける患者は抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有するが、この抗ＶＥＧＦ治療に応答しなかった。すなわち、患者の疾患状態は抗ＶＥＧＦ治療によって改善されなかった。患者が、本発明に従うインプラントによる治療の開始前に抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有する実施形態において、本発明のインプラントの投与は、長期間にわたり（例えば、上記で定義した治療期間にわたり）、事前の抗ＶＥＧＦ治療の効果を延長することができる。他の実施形態において、インプラントを受ける患者は、抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有しない（抗ＶＥＧＦナイーブ、ＡＭＤ治療ナイーブ）。

【０３１９】
ある特定の実施形態において、ＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）の全身血漿濃度は、１ｎｇ／ｍｌ未満、または０．５ｎｇ／ｍｌ未満、または０．３ｎｇ／ｍｌ未満、または０．１ｎｇ／ｍｌ未満（または定量限界未満）である。ＴＫＩの全身濃度は最小限に抑えられているため、薬物間相互作用または全身毒性のリスクも最小限に抑えられる。そのため、１つの実施形態において、患者が服用する追加の薬剤（複数可）は、有意なリスクをもたらさない。これは、眼球疾患を頻繁に患い、追加で他の医薬を服用している高齢の患者には特に有効である。
【０３２０】
ひとたび注射されると、本発明のある特定の実施形態の（ヒドロゲル及び薬物を含む）インプラントは、上記で開示したように、長期間のうちに、例えば、約９～１２か月以内に生分解する。ある特定の実施形態において、ひとたびヒドロゲルが完全に分解されると、インプラントがあった部位に、溶解していないアキシチニブ粒子が局在化されたままになる可能性がある。これらの溶解していない粒子は、ヒドロゲルが分解されたときに、治療効果（すなわち、血管漏出の阻害）に十分なＴＫＩ送達速度をさらに維持することができる。図１５は、１例の患者における投与から１１か月後までのヒドロゲルの吸収と、インプラントがあった位置に残存するアキシチニブ粒子とを例示的に提示している。ただし、ある特定の実施形態では、ヒドロゲルが完全に分解する前に全量のＴＫＩが溶解する。
【０３２１】
ある特定の実施形態において、軽度または中等度の有害事象（例えば、眼球の有害事象）のみが治療期間にわたって観察される。ある特定の実施形態において、重篤な眼球有害事象は観察されず、治療に関連する重篤な眼球有害事象も観察されない。表２３及び表２５は、実施例６．４で（利用可能な範囲で）結果が提示されている臨床試験における、それぞれコホート１及び２、コホート３ａ及び３ｂの対象の有害事象の発生について示している。
【０３２２】
ある特定の実施形態において、本発明はさらに、血管新生を伴う眼球疾患によって中心領域網膜厚が高値の患者において、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚の臨床的に有意な増加を低減、本質的に維持または防止する方法を対象とし、当該方法は、患者に、本明細書で開示する本発明のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含む。ある特定の実施形態において、血管新生を伴う眼球疾患は、血管新生型加齢黄斑変性である。他の実施形態において、血管新生を伴う眼球疾患（例えば、血管新生型加齢黄斑変性）によって中心領域網膜厚が高値の患者に投与後、少なくとも３か月、少なくとも４．５か月、少なくとも６か月、少なくとも９か月、少なくとも１１か月、少なくとも１２か月、少なくとも１３か月、もしくは少なくとも１４か月、またはそれ以上（例えば、少なくとも１５か月）の期間の間、中心領域網膜厚が低減するか、本質的に維持されるか、または中心領域網膜厚の臨床的に有意な増加が防止される。ある特定の実施形態において、（例えば、ＢＣＶＡによって表される）患者の視力は、治療中に実質的に低下しない。ある特定の他の実施形態において、（例えば、ＢＣＶＡによって表される）患者の視力は、改善すらされ得る。したがって、ある特定の実施形態における本発明は、視力が低下している（例えば、血管新生を伴う眼球疾患によって生じた網膜液が原因）患者の視力を改善する方法も対象とし、当該方法は、本発明に従うインプラントを、患者に、例えば硝子体内注射によって投与することを含む。
【０３２３】
追加の開示内容
本発明は、上記の開示内容に加えて、本発明は、以下の項目及び項目リストも開示する。
第１の項目リスト
１．ヒドロゲルと、約１５０μｇ～約１２００μｇのチロシンキナーゼ阻害剤とを含む、持続放出性生分解性眼内インプラント。
２．前記チロシンキナーゼ阻害剤がアキシチニブである、項目１に記載の持続放出性生分

解性眼内インプラント。
３．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約２００μｇ～約８００μｇの範囲内の量で含む、請求項１または２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約１６０μｇ～約２５０μｇの範囲内の量で含む、項目１または２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約１８０μｇ～約２２０μｇの範囲内の量で含む、請求項４に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約２００μｇの量で含む、項目５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約３２０μｇ～約５００μｇの範囲内の量で含む、請求項１または２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約３６０μｇ～約４４０μｇの範囲内の量で含む、項目７に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約４００μｇの量で含む、請求項８に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約４８０μｇ～約７５０μｇの範囲内の量で含む、項目１または２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１１．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約５４０μｇ～約６６０μｇの量で含む、請求項１０に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１２．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約６００μｇの量で含む、項目１１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１３．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約６４０μｇ～約１０００μｇの範囲内の量で含む、項目１または２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１４．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約７２０μｇ～約８８０μｇの量で含む、項目１３に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１５．前記チロシンキナーゼ阻害剤を約８００μｇの量で含む、項目１４に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１６．前記インプラントが後眼部への投与に用いられる、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１７．前記投与が硝子体液中に行われる、項目１６に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１８．前記チロシンキナーゼ阻害剤の粒子がヒドロゲル内に分散されている、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１９．前記チロシンキナーゼ阻害剤の粒子が微粉化粒子である、項目１８に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２０．前記インプラントが、投与前は乾燥された状態であり、ひとたび眼内に投与されると水和状態になる、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２１．前記ヒドロゲルが、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリジノン）、ポリ乳酸、ポリ乳酸－ｃｏ－グリコール酸、これらのいずれかのランダムもしくはブロックコポリマーまたは組合せまたは混合物の１つ以上の単位、あるいはポリアミノ酸、グリコサミノグリカン、多糖、もしくはタンパク質の１つ以上の単位を含むポリマーネットワークを含む、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２２．前記ヒドロゲルが、同一または異なる架橋されたポリマー単位を含むポリマーネットワークを含む、項目２１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２３．前記架橋されたポリマー単位が、１つ以上の架橋されたポリエチレングリコール単位である、項目２２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２４．前記ポリマーネットワークが、約２，０００～約１００，０００ダルトンの範囲内の平均分子量を有するポリエチレングリコール単位を含む、項目２１～２３のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。

２５．前記ポリエチレングリコール単位が、約１０，０００～約６０，０００ダルトンの範囲内の平均分子量を有する、項目２４に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２６．前記ポリエチレングリコール単位が、約２０，０００～約４０，０００ダルトンの範囲内の平均分子量を有する、項目２５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２７．前記ポリエチレングリコール単位が、約２０，０００ダルトンの平均分子量を有する、項目２６に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２８．前記ポリマーネットワークが、１つ以上の架橋されたマルチアームポリマー単位を含む、項目２１～２７のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
２９．前記マルチアームポリマー単位が、１つ以上の２～１０アームポリエチレングリコール単位を含む、項目２８に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３０．前記マルチアームポリマー単位が、１つ以上の４～８アームポリエチレングリコール単位を含む、項目２９に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３１．前記マルチアームポリマー単位が、１つ以上の４アームポリエチレングリコール単位を含む、項目３０に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３２．前記ポリマーネットワークが、４アーム及び８アームポリエチレングリコール単位をいずれも含む、項目２１～３１のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３３．前記ポリマーネットワークが、求電子基含有マルチアームポリマー前駆体を求核基含有マルチアームポリマー前駆体と反応させることによって形成される、項目２１～３２のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３４．前記求核基がアミン基である、項目２１～３３のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３５．前記求電子基が活性化エステル基である、項目２１～３４のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３６．前記求電子基がＮ－ヒドロキシスクシンイミジル（ＮＨＳ）基である、項目３５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３７．前記求電子基がスクシンイミジルアゼレート（ＳＡＺ）基である、項目３６に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３８．前記４アームポリエチレングリコール単位が４ａ２０ｋＰＥＧ単位であり、前記８アームポリエチレングリコール単位が８ａ２０ｋＰＥＧ単位である、項目３２～３７のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
３９．前記ポリマーネットワークが、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺ及び８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2を約２：１以下の重量比で反応させることによって得られる、項目３８に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４０．前記インプラントが、乾燥された状態で、約２５重量％～約７５重量％のチロシンキナーゼ阻害剤及び約２０重量％～約６０重量％のポリマー単位を含む、項目１～３９のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４１．前記インプラントが、乾燥された状態で、約３５重量％～約６５重量％のチロシンキナーゼ阻害剤及び約２５重量％～約５０重量％のポリマー単位を含む、項目４０に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４２．前記インプラントが、乾燥された状態で、約４５重量％～約５５重量％のチロシンキナーゼ阻害剤及び約３７重量％～約４７重量％のポリマー単位を含む、項目４１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４３．前記インプラントが１つ以上のリン酸塩、ホウ酸塩、または炭酸塩（複数可）を含む、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４４．前記インプラントが、前記ヒドロゲルの調製中に使用されるリン酸緩衝液から生じるリン酸塩を含む、項目４３に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４５．前記ヒドロゲルが、湿潤状態で、約３％～約２０％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール重量÷流体重量×１００に相当）を含む、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。

４６．前記ヒドロゲルが、約７．５％～約１５％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール重量÷流体重量×１００に相当）を含む、項目４５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４７．前記インプラントが、乾燥された状態で、約１重量％以下の水を含む、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４８．前記インプラントが、本質的に円筒形状または十字形などの別の形状を有する、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
４９．前記インプラントが繊維の形態をとる、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５０．前記インプラントが針によって眼に投与される、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５１．前記針が２５ゲージまたは２７ゲージの針である、項目５０に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５２．眼内でｉｎ ｖｉｖｏでまたはｉｎ ｖｉｔｒｏで水和すると、前記インプラントの直径が増加するか、または前記インプラントの直径が増加しそのインプラントの長さが短くなる、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５３．水和が、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後にｉｎ ｖｉｔｒｏで測定される、項目５２に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５４．前記インプラントが、投与後約２～約１５か月以内に前記硝子体液中で生分解する、項目１７～５３のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５５．前記インプラントが、投与後約４～約１３か月以内に前記硝子体液中で生分解する、項目５４に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５６．前記インプラントが、投与後約９～約１２か月以内に前記硝子体液中で生分解する、項目５５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５７．前記硝子体液に投与された後の前記インプラントが、アキシチニブの治療有効量を、投与後少なくとも約３か月、少なくとも約６か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月、少なくとも約１２か月、少なくとも約１３か月、または少なくとも約１４か月の期間にわたって放出する、項目２～５６のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５８．前記硝子体液に投与された後の前記インプラントが、アキシチニブの治療有効量を少なくとも約６か月の期間にわたって放出する、項目５７に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
５９．前記硝子体液に投与された後の前記インプラントが、アキシチニブの治療有効量を少なくとも約９か月の期間にわたって放出する、項目５７に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６０．アキシチニブが、投与後の前記インプラントから約０．１μｇ／日～約１０μｇ／日の平均速度で放出される、項目１７～５９のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６１．アキシチニブが、前記インプラントから約０．５μｇ／日～約７μｇ／日の平均速度で放出される、項目６０に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６２．アキシチニブが、前記インプラントから約１μｇ／日～約５μｇ／日の平均速度で放出される、項目６１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６３．前記インプラントが、前記インプラントに含まれるチロシンキナーゼ阻害剤粒子の完全な可溶化の前に前記硝子体液中で生分解する、項目１７～６２のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６４．前記インプラントに含まれる前記チロシンキナーゼ阻害剤の全量が、前記インプラントが前記硝子体液中で完全に分解する前に放出される、項目１７～６３のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６５．前記インプラントが、ヒドロゲル前駆体及びチロシンキナーゼ阻害剤を含む混合物を調製し、前記混合物をチューブに充填し、前記ヒドロゲルを前記チューブ内でゲル化さ

せて繊維として成形されたヒドロゲルを得、前記ヒドロゲル繊維を延伸することにより取得可能である、先行項目のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６６．前記繊維が、乾燥前または乾燥後に、延伸されている及び／または撚られている、項目６５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６７．前記繊維が、約１．０～約４．５の延伸係数で長手方向に延伸されている、項目６６に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
６８．ヒドロゲル内に分散されているアキシチニブを１６０μｇ～約２５０μｇ、または約１８０μｇ～約２２０μｇ、または約２００μｇの量で含む持続放出性生分解性眼内インプラントであって、前記ヒドロゲルが、ポリエチレングリコール単位を含むポリマーネットワークを含み、前記インプラントが、投与前は乾燥された状態である、前記持続放出性生分解性眼内インプラント。
６９．前記ポリマーネットワークが、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と反応させることによって形成される、項目６８に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７０．前記ヒドロゲルが、形成されたとき及び乾燥される前に、７．５％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール重量÷流体重量×１００に相当）を含む、項目６９に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７１．前記インプラントが、乾燥された状態で、約４５重量％～約５５重量％のアキシチニブ及び約３７重量％～約４７重量％のポリエチレングリコール単位を含む、項目６８～７０のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７２．前記インプラントが、乾燥された状態で、約１重量％以下の水を含む、項目６８～７１のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７３．前記ポリマーネットワークが、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と約２：１以下の重量比で反応させることによって形成される、項目６８～７２のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７４．前記インプラントが、３７℃のリン酸緩衝食塩水中で３０日の期間の間、ｉｎ ｖｉｔｒｏで１日当たり約０．０１μｇ～約０．１５μｇのアキシチニブを放出する、項目６８～７３のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７５．前記インプラントが、３７℃の２５：７５エタノール／水混合液（ｖ／ｖ）中において、３日で前記アキシチニブの約３５％～約４５％、７日で前記アキシチニブの約６５％～約７５％、１２～１３日で前記アキシチニブの約９０％～約１００％をｉｎ ｖｉｔｒｏで放出する、項目６８～７４のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７６．前記インプラントが、３７℃、ｐＨ７．２でオクタノール上層を伴うリン酸緩衝食塩水中で、２か月で前記アキシチニブの約２５％～約３５％、３か月で前記アキシチニブの約４７％～約５７％、５か月で前記アキシチニブの約７０％～約８０％、７か月で前記アキシチニブの約９０％～１００％をｉｎ ｖｉｔｒｏで放出する、項目６８～７５のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７７．前記インプラントが、その乾燥された状態で、約１５ｍｍ～約１６．５ｍｍの平均長さ及び約０．２０ｍｍ～約０．３０ｍｍの平均直径を有する繊維の形態をとる、項目６８～７６のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７８．眼内でｉｎ ｖｉｖｏでまたはｉｎ ｖｉｔｒｏで水和すると長さが減少し直径が増加し、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの水和が、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定される、項目７７に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
７９．前記インプラントが、その水和状態で約６．５～約８ｍｍの平均長さ及び約０．７０～約０．８０ｍｍの平均直径を有する、項目７７または７８に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８０．前記インプラントが、ヒドロゲル前駆体及びアキシチニブを含む混合物を調製し、前記混合物をチューブに充填し、前記ヒドロゲルを前記チューブ内でゲル化させて繊維として成形されたヒドロゲルを得、前記ヒドロゲル繊維を延伸することにより取得可能であ

る、項目６８～７９のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８１．前記繊維が、乾燥後に約２～約５の係数で乾式延伸される、項目８０に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８２．前記繊維が、乾燥後に約３～約４．５の係数で乾式延伸される、項目８１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８３．前記インプラントが、乾燥された状態で、硝子体液中への注射のために、２５ゲージ針または２７ゲージ針などの針に装填される、項目６８～８２のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８４．ヒドロゲル内に分散されたアキシチニブを約４８０μｇ～約７５０μｇの範囲内の量で含む持続放出性生分解性眼内インプラントであって、前記ヒドロゲルがポリマーネットワークを含む、前記持続放出性生分解性眼内インプラント。
８５．前記ポリマーネットワークが、架橋されたポリエチレングリコール単位を含む、項目８４に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８６．前記アキシチニブが、約５４０μｇ～約６６０μｇの範囲内の量で含まれる、項目８５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８７．前記アキシチニブが、約６００μｇの量で含まれる、項目８６に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８８．前記ポリエチレングリコール単位が、約１０，０００ダルトン～約６０，０００ダルトンの範囲内の平均分子量を有する４アーム及び／または８アームポリエチレングリコール単位を含む、項目８４～８７のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
８９．前記ポリエチレングリコール単位が４ａ２０ｋＰＥＧ単位を含む、項目８８に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９０．前記ポリマーネットワークが、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と反応させることによって形成される、項目８９に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９１．４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺ対８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2の重量比が約２：１以下である、項目９０に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９２．前記インプラントが、乾燥された状態で、約４５重量％～約５５重量％のアキシチニブ及び約３７重量％～約４７重量％のポリエチレングリコール単位を含む、項目８４～９１のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９３．前記インプラントが、乾燥された状態で、約１重量％以下の水を含む、項目８４～９２のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９４．前記インプラントが、その乾燥された状態で、約７ｍｍ～約１２ｍｍの平均長さ及び約０．２５ｍｍ～約０．５０ｍｍの平均直径を有する繊維の形態をとる、項目８４～９３のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９５．前記インプラントが、その乾燥された状態で、約８ｍｍ～約１１ｍｍの平均長さ及び約０．３ｍｍ～約０．４ｍｍの平均直径を有する繊維の形態をとる、項目９４に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９６．インプラントが硝子体液への投与用である、項目８４～９５のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９７．眼内でｉｎ ｖｉｖｏでまたはｉｎ ｖｉｔｒｏで水和すると直径が増加し、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの水和が、３７℃、ｐＨ７．２のリン酸緩衝食塩水中で２４時間後に測定される、項目９４～９６に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９８．前記インプラントが、その水和状態で約９ｍｍ～約１２ｍｍの平均長さ及び約０．５ｍｍ～約０．８ｍｍの平均直径を有する、項目９７に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
９９．前記インプラントが、その水和状態で約９．５ｍｍ～約１１．５ｍｍの平均長さ及び約０．６５ｍｍ～約０．７５ｍｍの平均直径を有するか、またはその水和状態で約１０ｍｍ以下もしくは約９ｍｍ以下の平均長さを有する、項目９８に記載の持続放出性生分解

性眼内インプラント。
１００．前記インプラントが約６００μｇのアキシチニブを含み、３７℃のリン酸緩衝食塩水中で３０日の期間の間、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで１日当たり約０．３μｇ～約０．５μｇのアキシチニブを放出する、項目８４～９９のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０１．前記インプラントが、３７℃の２５：７５エタノール／水混合液（ｖ／ｖ）中において、２日で前記アキシチニブの約４０％～約６０％、４日で前記アキシチニブの約６５％～約８５％、６日で前記アキシチニブの約７５％～約９０％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出する、項目８４～１００のいずれか１つに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０２．前記インプラントが、３７℃の２５：７５エタノール／水混合液（ｖ／ｖ）中において、２日で前記アキシチニブの約４５％～約５５％、４日で前記アキシチニブの約７０％～約８０％、６日で前記アキシチニブの約８０％～約９０％をｉｎ　ｖｉｔｒｏで放出する、項目１０１に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０３．前記インプラントが、ヒドロゲル前駆体及びアキシチニブを含む混合物を調製し、前記混合物をチューブに充填し、前記ヒドロゲルを前記チューブ内でゲル化させて繊維として成形されたヒドロゲルを得、前記ヒドロゲル繊維を延伸することにより取得可能である、項目８４～１０２のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０４．前記繊維が、乾燥前に約０．５～約５の係数で湿式延伸される、項目１０３に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０５．前記繊維が、乾燥前に約１～約４の係数で湿式延伸される、項目１０４に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０６．前記繊維が、乾燥前に約１．５～約３．５の係数で湿式延伸される、項目１０５に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０７．前記繊維が、乾燥前に約１．７～約３の係数で湿式延伸される、項目１０６に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０８．前記インプラントが、乾燥された状態で、硝子体液中への注射用の針に装填される、項目８４～１０７のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１０９．前記インプラントが、乾燥された状態で、２５ゲージまたは２７ゲージの針に装填される、項目１０８に記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１１０．前記ヒドロゲルが、室温以下の乾燥状態では半結晶性であり、湿潤状態では非結晶性であるポリマーネットワークを含む、項目１～１０９のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１１１．前記インプラントが、製造中に湿式または乾式延伸を受け、延伸された形態の前記インプラントが、室温以下で乾燥状態にあるときに寸法的に安定性である、項目１～１１０のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラント。
１１２．眼球疾患の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、ヒドロゲル及び先行項目のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを前記患者に投与することを含み、少なくとも３か月の治療期間の間に１回投与される片眼当たりの用量が、約１５０μｇ～約１２００μｇの前記チロシンキナーゼ阻害剤である、前記方法。
１１３．前記チロシンキナーゼ阻害剤がアキシチニブである、項目１１２に記載の方法。
１１４．前記治療期間の間に１回投与される片眼当たりの前記用量が、約２００μｇ～約８００μｇの範囲内である、項目１１２または１１３に記載の方法。
１１５．前記用量が、約１６０μｇ～約２５０μｇ、または約１８０μｇ～約２２０μｇの範囲内である、項目１１２または１１３に記載の方法。
１１６．前記用量が約２００μｇである、項目１１５に記載の方法。
１１７．前記用量が、約３２０μｇ～約５００μｇ、または約３６０μｇ～約４４０μｇの範囲内である、項目１１２または１１３に記載の方法。
１１８．前記用量が約４００μｇである、項目１１７に記載の方法。
１１９．前記用量が、約４８０μｇ～約７５０μｇ、または約５４０μｇ～約６６０μｇ

の範囲内である、項目１１２または１１３に記載の方法。
１２０．前記用量が約６００μｇである、項目１１９に記載の方法。
１２１．前記用量が、約６４０μｇ～約１０００μｇ、または約７２０μｇ～約８８０μｇの範囲内である、項目１１２または１１３に記載の方法。
１２２．前記用量が約８００μｇである、項目１２１に記載の方法。
１２３．前記眼球疾患が血管新生を伴う、項目１１２～１２２のいずれかに記載の方法。
１２４．前記眼球疾患が、１つ以上の受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）、具体的にはＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、ＶＥＧＦＲ－３、ＰＤＧＦＲ－α／β、及び／またはｃ－Ｋｉｔによって媒介される、項目１１２～１２３のいずれかに記載の方法。
１２５．前記眼球疾患が、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性網脈絡膜症、及び嚢胞様黄斑浮腫を含む網膜疾患であって、前記眼球疾患が、急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、バードショット網脈絡膜症、感染性（梅毒、ライム病、結核、トキソプラズマ症）、中間部ぶどう膜炎（毛様体扁平部炎）、多巣性脈絡膜炎、多発消失性白点症候群（ＭＥＷＤＳ）、眼サルコイドーシス、後部強膜炎、蛇行性脈絡膜炎、網膜下線維症、ぶどう膜炎症候群、もしくはフォークト・小柳・原田症候群であるか、前記眼球疾患が、血管疾患または滲出性疾患（コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、乳頭血管炎、霜状分枝血管炎、鎌状赤血球網膜症及び他のヘモグロビン異常症、網膜色素線条症、ならびに家族性滲出性硝子体網膜症を含む）であるか、または前記眼球疾患が、外傷または手術に起因する（交感性眼炎、ぶどう膜炎網膜疾患、網膜剥離、外傷、光力学的レーザー治療、光凝固、手術中の低灌流、放射線網膜症、または骨髄移植網膜症を含む）、前記眼球疾患である、項目１１２～１２４のいずれかに記載の方法。
１２６．前記眼球疾患が、血管新生型加齢黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、または網膜静脈閉塞症である、項目１１２～１２４のいずれかに記載の方法。
１２７．前記疾患が血管新生型加齢黄斑変性である、項目１２６に記載の方法。
１２８．前記治療が、中心領域網膜厚が高値の患者において、光干渉断層法による測定における前記中心領域網膜厚の低減、本質的な維持、または臨床的に有意な増加の防止に有効である、項目１１２～１２７のいずれかに記載の方法。
１２９．前記治療期間の間に１回投与される片眼当たりの前記用量が、１つのインプラント、または同時発生的に投与される２つ、３つ、もしくはそれ以上のインプラントに含まれる、項目１１２～１２８のいずれかに記載の方法。
１３０．前記インプラントが、硝子体液中への注射によって投与される、項目１１２～１２９のいずれかに記載の方法。
１３１．前記治療期間が、少なくとも約３か月、少なくとも約４．５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１１か月、少なくとも約１２か月、少なくとも約１３か月、または少なくとも約１４か月である、項目１１２～１３０のいずれかに記載の方法。
１３２．前記治療期間が、少なくとも６か月、少なくとも約９か月、または少なくとも約１２か月である、項目１３１に記載の方法。
１３３．前記持続放出性眼内インプラントによる前記治療と同時発生的に、抗ＶＥＧＦ剤が前記患者に投与される、または抗ＶＥＧＦ剤が、前記インプラントの前記投与から約１、約２、または約３か月以内に投与される、項目１１２～１３２のいずれかに記載の方法。
１３４．前記抗ＶＥＧＦ剤が、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ペガプタニブ、ラニビズマブ、及びブロルシズマブからなる群より選択される、項目１３３に記載の方法。
１３５．前記抗ＶＥＧＦ剤がベバシズマブである、項目１３４に記載の方法。
１３６．前記抗ＶＥＧＦ剤が硝子体内注射によって投与される、項目１３３～１３５のいずれかに記載の方法。
１３７．前記インプラントを受ける前記患者が、抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有する、項目１１２～１３６のいずれかに記載の方法。
１３８．前記インプラントを受ける前記患者が、抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有しない（抗Ｖ

ＥＧＦナイーブである）、項目１１２～１３６のいずれかに記載の方法。
１３９．血管新生型加齢黄斑変性の治療方法を、それを必要とする患者において行う方法であって、前記患者に、ポリマーネットワークを含むヒドロゲル及び約２００μｇのチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含み、片眼当たり１つのインプラントが少なくとも９か月の治療期間の間に１回投与され、前記患者が抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有する、前記方法。
１４０．血管新生型加齢黄斑変性の治療方法を、それを必要とする患者において行う方法であって、前記患者に、ポリマーネットワークを含むヒドロゲル及び約２００μｇのチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含み、約４００μｇの総用量を形成する片眼当たり２つのインプラントが少なくとも３か月の治療期間の間に１回投与され、前記患者が、抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有するまたは有しない、前記方法。
１４１．前記治療が、前記治療期間中に、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚さ（ＣＳＦＴ）の低減をもたらす、項目１３９または１４０に記載の方法。
１４２．前記チロシンキナーゼ阻害剤がアキシチニブであり、前記チロシンキナーゼ阻害剤が、４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と反応させることによって形成されたポリマーネットワークを含む前記ヒドロゲル内に分散され、前記インプラントが、投与前は乾燥された状態である、項目１３９～１４１のいずれか１つに記載の方法。
１４３．前記ヒドロゲルが、形成されたとき及び乾燥される前に、約７．５％のポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール重量÷流体重量×１００に相当）を含む、項目１４２に記載の方法。
１４４．前記治療期間が少なくとも９か月である、項目１４０～１４３のいずれかに記載の方法。
１４５．血管新生型加齢黄斑変性の治療を、それを必要とする患者において行う方法であって、前記患者に、ポリマーネットワークを含むヒドロゲル内に分散されているアキシチニブを約４８０μｇ～約７５０μｇの範囲内の量で含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含み、前記インプラントが、少なくとも３か月の治療期間の間に１回投与される、前記方法。
１４６．前記アキシチニブが、約５６０μｇ～約６６０μｇの量で前記インプラントに含まれる、項目１４５に記載の方法。
１４７．前記アキシチニブが、約６００μｇの量で前記インプラントに含まれる、項目１４６に記載の方法。
１４８．前記インプラントが、項目８４～１１１に定義される通りである、項目１４５～１４７のいずれかに記載の方法。
１４９．前記インプラントが硝子体液中に投与される、項目１４５～１４８のいずれかに記載の方法。
１５０．前記治療期間が、少なくとも約３か月、少なくとも約６か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１１か月、少なくとも約１２か月、少なくとも約１３か月、または少なくとも約１４か月である、項目１４５～１４９のいずれかに記載の方法。
１５１．前記インプラントが、２５ゲージまたは２７ゲージの針による前記硝子体液中への注射によって投与される、項目１４５～１５０のいずれかに記載の方法。
１５２．前記インプラントを受ける前記患者が、抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有するか、または抗ＶＥＧＦ治療の履歴を有しない（抗ＶＥＧＦナイーブである）、項目１４５～１５１のいずれかに記載の方法。
１５３．前記抗ＶＥＧＦ剤が、前記インプラントと同時発生的に前記患者に投与される、項目１４５～１５２のいずれかに記載の方法。
１５４．前記抗ＶＥＧＦ剤が、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ペガプタニブ、ラニビズマブ、及びブロルシズマブからなる群より選択される、項目１５３に記載の方法。
１５５．前記抗ＶＥＧＦ剤がベバシズマブである、項目１５４に記載の方法。
１５６．前記抗ＶＥＧＦ剤が硝子体内注射によって投与される、項目１５３～１５５のい

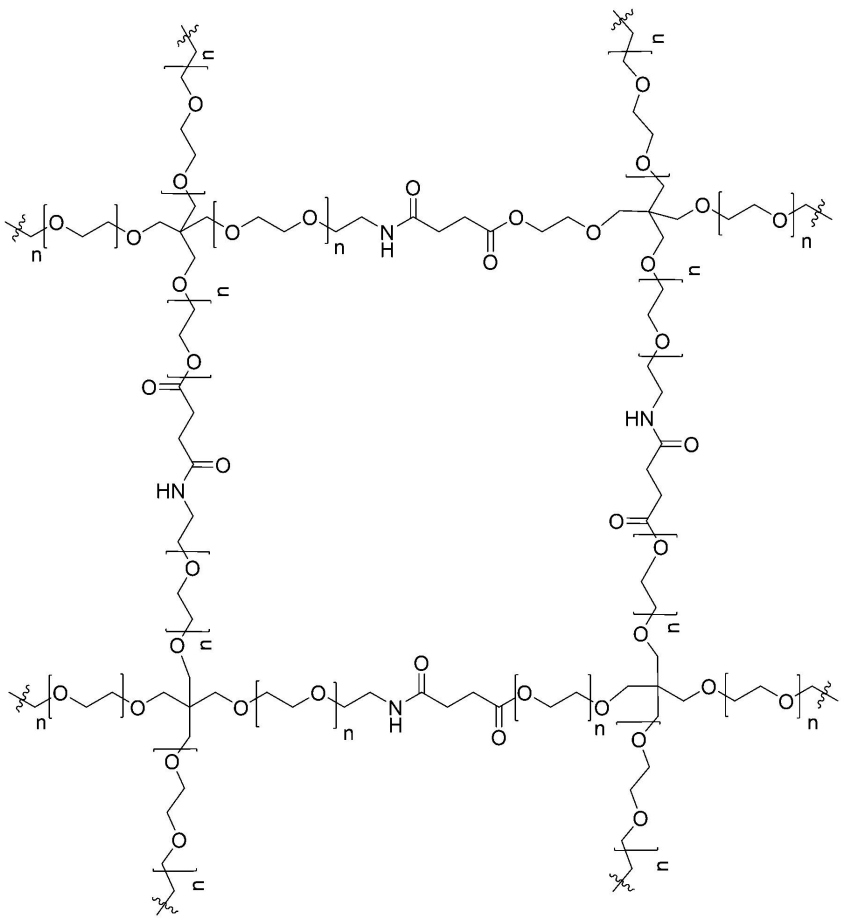
ずれかに記載の方法。
１５７．前記持続放出性生分解性眼内インプラントの投与中に有害事象の件数が少ない、項目１１２～１５６のいずれかに記載の方法。
１５８．前記持続放出性生分解性眼内インプラントの投与中に治療関連の眼球有害事象の件数が少ない、項目１５７に記載の方法。
１５９．項目１～１１１のいずれかに記載のヒドロゲル及び約１５０μｇ～約１２００μｇのチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを製造する方法であって、ヒドロゲルであって、ポリマーネットワーク及び前記ヒドロゲル内に分散されているチロシンキナーゼ阻害剤粒子を含む、前記ヒドロゲルを形成するステップと、前記ヒドロゲルを成形するステップと、前記ヒドロゲルを乾燥するステップとを含む、前記方法。
１６０．前記チロシンキナーゼ阻害剤がアキシチニブである、項目１５９に記載の方法。
１６１．前記チロシンキナーゼ阻害剤粒子が、前記ヒドロゲル内に微粉化及び／または均質に分散されている、項目１５９または１６０に記載の方法。
１６２．前記ポリマーネットワークが、緩衝溶液中でマルチアームポリエチレングリコール単位を架橋することによって形成される、項目１５９～１６１のいずれかに記載の方法。
１６３．前記ヒドロゲルが、前記チロシンキナーゼ阻害剤の存在下で、緩衝溶液中で求電子基含有マルチアームポリエチレングリコールと求核基含有マルチアームポリエチレングリコールと混合し反応させ、前記混合物をゲル化させることによって形成されるポリマーネットワークを含む、項目１５９～１６２のいずれかに記載の方法。
１６４．４ａ２０ｋＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋＰＥＧ－NH_2と約２：１の重量比で反応させることを含む、項目１６３に記載の方法。
１６５．前記方法が、前記ヒドロゲルの所望される最終形状を提供するため、前記混合物を完全にゲル化する前に鋳型またはチューブに充填するステップと、前記混合物をゲル化させるステップと、前記ヒドロゲルを乾燥するステップとを含む、項目１６３または１６４に記載の方法。
１６６．前記混合物が、ヒドロゲル繊維を調製するために微細直径チューブに充填される、項目１６５に記載の方法。
１６７．前記チューブの内部が円形の幾何学的形状を有する、項目１６６に記載の方法。
１６８．前記チューブの内部が円形以外の幾何学的形状を有する、項目１６６に記載の方法。
１６９．前記チューブの内部が十字形の幾何学的形状を有する、項目１６８に記載の方法。
１７０．前記繊維を延伸すること及び／または前記繊維を撚り合わせることをさらに含む、項目１６６～１６９のいずれかに記載の方法。
１７１．前記延伸が、前記ヒドロゲルを乾燥する前または後に実施される、項目１７０に記載の方法。
１７２．前記繊維が、約１～約４．５の延伸係数で延伸される、項目１７１に記載の方法。
１７３．前記インプラントがアキシチニブを約２００μｇの量で含み、前記延伸が、前記ヒドロゲルを約２～約５の延伸係数または約３～約４．５の延伸係数で乾燥した後に実施される、項目１７１に記載の方法。
１７４．前記インプラントがアキシチニブを約６００μｇの量で含み、前記延伸が、前記ヒドロゲルを乾燥する前の湿潤状態で、約０．５～約５の延伸係数、または約１～約４の延伸係数、または約１．３～約３．５の延伸係数、または約１．７～約３の延伸係数で実施される、項目１７１に記載の方法。
１７５．前記方法が、前記インプラントを乾燥された状態で針に装填することをさらに含む、項目１５９～１７４のいずれかに記載の方法。
１７６．前記針が２５ゲージまたは２７ゲージの針である、項目１７５に記載の方法。
１７７．ヒドロゲル繊維に形状記憶を付与する方法であって、前記ヒドロゲル繊維が、前記ヒドロゲル内に分散された活性薬剤を含み、前記ヒドロゲル繊維を長手方向に延伸することによって形状記憶を付与する、前記方法。

１７８．活性薬剤が中に分散されているヒドロゲルを含み、眼に投与すると寸法が変化する眼内インプラントを製造する方法であって、前記ヒドロゲルの繊維を調製することと、前記繊維を長手方向に延伸することとを含む、前記方法。
１７９．前記方法が、前記ヒドロゲルを乾燥するステップを含み、前記繊維が、前記乾燥の前または後に長手方向に延伸される（湿式または乾式延伸）、項目１７７または１７８に記載の方法。
１８０．前記繊維が、約０．５～約５の係数、または約１～約４．５の係数、または約３～約４．５の係数、または約１～約２の係数によって延伸される、項目１７７～１７９のいずれかに記載の方法。
１８１．前記活性薬剤がチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、アキシチニブ）である、項目１７７～１８０のいずれかに記載の方法。
１８２．前記ヒドロゲルが、架橋されたポリエチレングリコール単位を含むポリマーネットワークを含む、項目１７７～１８１のいずれかに記載の方法。
１８３．前記繊維が、水和時に、前記延伸前に有したそのおよその元の長さ及び／または元の直径に完全または部分的に戻る、項目１７７～１８２のいずれかに記載の方法。
１８４．前記寸法変化が、直径の増加である、または長さの減少を伴う直径の増加である、項目１７７～１８３のいずれかに記載の方法。
１８５．キットであって、項目１～１１１のいずれかに記載の、または項目１５９～１７６のいずれかに記載の方法に従って製造された、１つ以上の持続放出性生分解性眼内インプラント（複数可）と、１つ以上の針（複数可）とを含み、前記１つ以上の針（複数可）の各々に、１つの持続放出性生分解性眼内インプラントが乾燥された状態で予め装填されている、前記キット。
１８６．前記針（複数可）が２５ゲージまたは２７ゲージの針（複数可）である、項目１８５に記載のキット。
１８７．前記キットが、１つ以上の２５ゲージまたは２７ゲージの針（複数可）を含み、前記針の各々に、アキシチニブを約１８０μｇ～約２２０μｇの範囲内の量で含むインプラントが装填されている、項目１８５または１８６に記載のキット。
１８８．前記インプラントが、アキシチニブを約２００μｇの量で含む、項目１８７に記載のキット。
１８９．前記キットが、アキシチニブを約５４０μｇ～約６６０μｇの範囲内の量で含むインプラントが装填された１つの２５ゲージまたは２７ゲージの針を含む、項目１８５または１８６に記載のキット。
１９０．前記インプラントが、アキシチニブを約６００μｇの量で含む、項目１８９に記載のキット。
１９１．前記インプラントを患者の眼に注射するための注射デバイスをさらに含む、項目１８５～１９０のいずれかに記載のキット。
１９２．前記注射デバイスが、インプラントが装填された前記１つ以上の針（複数可）と別々にキット内に提供される、項目１９１に記載のキット。
１９３．前記注射デバイスが、インプラントが装填された針に予め接続されている、項目１９１に記載のキット。
１９４．前記注射デバイスが、注射針から眼内に前記インプラントを配置するためのプッシュワイヤーを含む、項目１９１または１９２に記載のキット。
１９５．すぐに注射可能な１回用量の抗ＶＥＧＦ剤をさらに含む、項目１８５～１９４のいずれかに記載のキット。
１９６．項目１～１１１のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラントを眼内に注射するのに適した、注射デバイス。
１９７．前記注射デバイスを針に接続するための手段を含む、項目１９６に記載の注射デバイス。
１９８．前記針に前記インプラントが予め装填されている、項目１９６または１９７に記載の注射デバイス。

１９９．前記注射デバイスが前記針に接続されたときに、前記針から前記眼内に前記インプラントを配置するためのプッシュワイヤーを含む、項目１９６～１９８のいずれかに記載の注射デバイス。
２００．前記プッシュワイヤーがニチノールまたはステンレス鋼／テフロンで作製されている、項目１９９に記載の注射デバイス。
２０１．前記ワイヤーをプランジャーに貼付し、それを２つのスナップフィット注射器本体部分の間に入れ、前記プランジャーをクリップで固定することによって取得可能な、項目１９９または２００に記載の注射デバイス。
２０２．医薬品であって、針に装填された項目１～１１１のいずれかに記載の持続放出性生分解性眼内インプラントと、項目１９６～２０１のいずれかに記載の注射デバイスとを含み、前記針が前記注射デバイスに予め接続されている、前記医薬品。
２０３．項目１１２～１３８のいずれかに記載の眼球疾患の治療を必要とする患者における前記眼球疾患の治療、または項目１３９～１５８、２１０、もしくは２１１のいずれかに記載の血管新生型加齢黄斑変性の治療を必要とする患者における前記血管新生型加齢黄斑変性の治療における使用のための、項目１～１１１のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラント。
２０４．項目１１２～１３８のいずれかに記載の眼球疾患の治療を、それを必要とする患者において行うための、または項目１３９～１５８、２１０、もしくは２１１のいずれかに記載の血管新生型加齢黄斑変性の治療を、それを必要とする患者において行うための医薬の調製における、項目１～１１１のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントの使用。
２０５．血管新生を伴う眼球疾患によって中心領域網膜厚が上昇している患者において、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚の臨床的に有意な増加を低減、本質的に維持、または防止する方法であって、前記患者に、項目１～１１１のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含む、前記方法。
２０６．前記眼球疾患が血管新生型加齢黄斑変性である、項目２０５に記載の方法。
２０７．前記患者の前記中心領域網膜厚が、前記インプラントの投与前に測定された前記患者のベースライン中心領域網膜厚に対し、前記インプラントの投与後少なくとも約３か月、少なくとも約６か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１１か月、少なくとも約１２か月、少なくとも約１３か月、または少なくとも約１４か月の間、低減される、本質的に維持される、または前記中心領域網膜厚の臨床的に有意な増加が防止される、項目２０５または２０６に記載の方法。
２０８．項目２０５～２０７、２１０、または２１１のいずれかに記載の血管新生を伴う眼球疾患によって中心領域網膜厚が上昇している患者において、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚の臨床的に有意な増加を低減、本質的に維持、または防止することにおける使用のための、項目１～１１１のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラント。
２０９．項目２０５～２０７、２１０、または２１１のいずれかに記載の血管新生を伴う眼球疾患によって中心領域網膜厚が上昇している患者において、光干渉断層法による測定における中心領域網膜厚の臨床的に有意な増加を低減、本質的に維持、または防止するための医薬品の調製における、項目１～１１１のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントの使用。
２１０．最高矯正視力によって表される前記患者の視力が低下しないか、または改善される、項目１２８～１５８のいずれかまたは項目２０５～２０７のいずれかに記載の方法。
２１１．前記治療期間中にレスキュー薬が投与される必要がない、または前記治療期間中にレスキュー薬が投与される必要が低頻度（例えば、１、２、または３回）にとどまる、項目１２８～１５８のいずれか、項目２０５～２０７のいずれか、または項目２１０に記載の方法。
２１２．前記治療期間の持続期間が、前記持続放出性生分解性眼内インプラントの投与後

約６か月～約９か月である、項目２１１に記載の方法。
２１３．血管新生を伴う眼球疾患によって視力が低下している患者の視力を改善する方法であって、前記患者に、項目１～１１１のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントを投与することを含む、前記方法。
２１４．前記眼球疾患が、血管新生型加齢黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、または網膜静脈閉塞症である、項目２１３に記載の方法。
２１５．前記患者の視力が、網膜液の存在によって低下する、項目２１３または項目２１４に記載の方法。
２１６．視力の前記改善が、最高矯正視力の増加によって明らかにされる、項目２１３～２１５のいずれかに記載の方法。
２１７．前記最高矯正視力が、少なくとも１０文字、少なくとも１５文字、または少なくとも２０文字のＥＴＤＲＳ文字数によって増加する、項目２１６に記載の方法。
２１８．項目２１３～２１７のいずれかに記載の方法による血管新生を伴う眼球疾患によって視力が低下している患者の視力を改善することにおける使用のための、項目１～１１１のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラント。
２１９．項目２１３～２１７のいずれかに記載の方法による、血管新生を伴う眼球疾患によって視力が低下した患者の視力を改善するための医薬の調製における、項目１～１１１のいずれかに記載のチロシンキナーゼ阻害剤を含む持続放出性生分解性眼内インプラントの使用。
第２の項目リスト
１．チロシンキナーゼ阻害剤、ポリマーネットワーク、及びクリアランスゾーンを含む持続放出性生分解性眼内ヒドロゲルインプラントであって、前記クリアランスゾーンが、ＴＫＩの放出前に前記ＴＫＩが存在しない、前記持続放出性生分解性眼内ヒドロゲルインプラント。
２．前記ＴＫＩが前記ヒドロゲルインプラント内に含まれているときに、前記ＴＫＩが網膜細胞に接触していない、項目１に記載の眼内ヒドロゲル。
３．前記ＴＫＩが、その飽和レベルまたはその付近でヒドロゲルインプラント内に存在する、項目１または２に記載の眼内ヒドロゲル。
４．前記クリアランスゾーンのサイズがＴＫＩ放出量の関数として増加する、項目１～３のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
５．前記眼内ヒドロゲルインプラントが、前記ＴＫＩが放出された後、または前記ＴＫＩが少なくとも９０％放出された後に完全に分解される、項目１～４のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
６．前記眼内ヒドロゲルインプラントが、前記ＴＫＩが完全に放出されてから約３０日後または約３か月後に完全に分解される、項目１～５のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
７．前記眼内ヒドロゲルの分解が、前記ＴＫＩの放出前に生じる、項目１～４のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
８．前記ポリマーネットワークが複数のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位を含む、項目１～７のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
９．前記ポリマーネットワークが複数のマルチアームＰＥＧ単位を含む、項目１～８のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
１０．前記ポリマーネットワークが複数の４アームまたは８アームＰＥＧ単位を含む、項目１～９のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
１１．前記ポリマーネットワークが、以下の式：

【化７】



（式中、ｎはエチレンオキシドの繰返し単位を表し、波線はポリマーネットワークの繰返し単位の点を表す）を有する複数のＰＥＧ単位を含む、項目１～９のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。

１２．前記ポリマーネットワークが、４ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ、４ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＰ、４ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＧ、４ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＳ、８ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ、８ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＰ、８ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＧ、及び８ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＳから選択される複数のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位を、４ａ２０ｋ　ＰＥＧ－NH_2、８ａ２０ｋ　ＰＥＧ－NH_2、及びトリリジン、またはその塩から選択される１つ以上のＰＥＧまたはリジンベースアミンを有する基とを反応させることによって形成される、項目１～１１のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。

１３．前記ポリマーネットワークが、４ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺを８ａ２０ｋ　ＰＥＧ－NH_2と反応させることによって形成される、項目１～１２のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。

１４．前記ポリマーネットワークが（水性条件下で）非結晶性である、項目１～１３のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。

１５．前記ポリマーネットワークが水の不在下で半結晶性である、項目１～１４のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。

１６．前記チロシンキナーゼ阻害剤が、前記ポリマーネットワーク内に均質に分散されている、項目１～１５のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。

１７．前記チロシンキナーゼ阻害剤が、少なくとも１５日間の期間にわたって放出される、項目１～１６のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。

１８．前記チロシンキナーゼ阻害剤が少なくとも３０日の期間にわたって放出される、項目１～１７のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
１９．前記チロシンキナーゼ阻害剤が少なくとも６０日の期間にわたって放出される、項目１～１８のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２０．前記チロシンキナーゼ阻害剤が少なくとも９０日の期間にわたって放出される、項目１～１９のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２１．前記チロシンキナーゼ阻害剤が少なくとも１８０日の期間にわたって放出される、項目１～２０のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２２．前記チロシンキナーゼ阻害剤が少なくとも３６５日の期間にわたって放出される、項目１～２１のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２３．前記チロシンキナーゼ阻害剤がカプセル化微粒子の形態をとる、項目１～２２のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２４．前記チロシンキナーゼ阻害剤が、ポリ（乳酸－ｃｏ－グリコール酸）を含むカプセル化微粒子の形態をとる、項目１～２３のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２５．前記チロシンキナーゼ阻害剤が、アベマシクリブ、アカラブルチニブ、アファチニブ、アレクチニブ、アキシチニブ、バリクチニブ、ビニメチニブ、ブリガチニブ、カボザンチニブ、セリチニブ、コブルメチニブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ダサチニブ、エンカラフェニブ、エルロチニブ、エベロリムス、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、ギルテリチニブ、ギルテリチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラロトレクチニブ、レンバチニブ、ロルラチニブ、アキシチニブ、イデラリシブ、レンバチニブ、ミドスタウリン、ネラチニブ、ネタルスジル、ニロチニブ、ニンテダニブ、オシメルチニブ、パルボシクリブ、パゾパニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、リボシクリブ、ルクソリチニブ、シロリムス、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、トファシチニブ、トラメチニブ、バンデタニブ、及びベムラフェニブから選択される、項目１～２４のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２６．前記チロシンキナーゼ阻害剤がアキシチニブである、項目１または２５に記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２７．前記眼内ヒドロゲルインプラントが、硝子体液中に注射されるか、前眼房に注射されるか、または眼の上涙点もしくは下涙点に貼付される、項目１～２６のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラント。
２８．眼球状態の治療方法を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、項目１～２７のいずれか１つに記載の眼内ヒドロゲルインプラントを注射または貼付することを含む、前記方法。
２９．前記眼球状態が、黄斑症、網膜変性、ぶどう膜炎、網膜炎、脈絡膜炎、血管疾患、滲出性疾患、外傷、増殖性疾患、感染性疾患、遺伝子障害、網膜裂孔、網膜円孔、及び腫瘍から選択される、項目２８に記載の方法。
３０．前記眼球状態が、加齢黄斑変性、脈絡膜血管新生、糖尿病性網膜症、急性黄斑神経網膜症、中心性漿液性脈絡網膜症、嚢胞様黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、急性多発性斑状色素上皮症、ベーチェット病、バードショット網脈絡膜症、中間部ぶどう膜炎、多巣性脈絡膜炎、多発消失性白点症候群（ＭＥＷＤＳ）、眼サルコイドーシス、後部硬膜炎、蛇行性脈絡膜炎、網膜下線維症及びぶどう膜炎症候群、フォークト・小柳・原田症候群、コーツ病、傍中心窩毛細血管拡張症、乳頭血管炎、霜状分枝血管炎、鎌状赤血球網膜症、網膜色素線条症、家族性滲出性硝子体網膜症、交感性眼炎、ぶどう膜炎網膜疾患、網膜剥離、増殖性糖尿病網膜症、眼ヒストプラズマ症、眼トキソプラズマ症、ウイルス性網膜炎、急性網膜壊死、眼球梅毒、眼球結核、先天性非進行性夜盲症、錐体ジストロフィー、網膜剥離、黄斑円孔、巨大網膜裂孔、固形腫瘍、後部ぶどう膜黒色腫、脈絡膜血管腫、脈絡膜骨腫、脈絡膜転移、網膜芽腫、眼底の血管増殖性腫瘍、網膜星細胞腫、ならびに眼内リンパ系腫瘍から選択される、項目２８または２９に記載の方法。
３１．前記状態が加齢黄斑変性である、項目２９または３０に記載の方法。

３２．前記対象が、過去に抗ＶＥＧＦ療法で治療されていた、項目２９～３１のいずれか１つに記載の方法。

【実施例】

【０３２４】

以下の実施例は、特許請求の範囲に記載される本発明のある特定の態様及び実施形態を実証するために含まれる。ただし当業者は、以下の説明が例示的なものに過ぎず、いかなる形でも本発明を制約するものとして解釈すべきではないことを理解するはずである。

【０３２５】

実施例１：アキシチニブインプラントの調製

本出願のアキシチニブインプラントは、（本質的に）円筒形であり（本明細書では「繊維」とも称される）、アキシチニブは、ＰＥＧベースのヒドロゲルマトリックス内に均一に分散及び封入されて、眼の硝子体液中の低い水溶解度に基づいてアキシチニブの持続放出を提供する。

【０３２６】

４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジル反応性末端基を有する４アームを有する２０ｋＤａ　ＰＥＧ；「ＮＨＳ」末端基と称されることもある）２部を、８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ　ＮＨ２（アミン末端基を有する８アームを有する２０ｋＤａ　ＰＥＧ）１部と反応させることにより、インプラントのポリマーネットワークを形成した。そのため、ポリウレタンチューブを適切な長さの小片に切断した。その後、８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ　ＮＨ２二塩基性リン酸ナトリウム溶液を調製し、これを無菌濾過して、エンドトキシン及び０．２μｍ（フィルターの孔径）超の粒子を除去した。次いで、所望される体積のＰＥＧアミン溶液をシリンジに入れて秤量した。次に、インプラント内の所望される最終アキシチニブ用量に応じた対応量の固体アキシチニブを別のシリンジに入れて秤量した。粉末アキシチニブのシリンジ及びＰＥＧアミンのシリンジを注意深く混合し、粒子を懸濁及び分散させた。次いで、懸濁液を含むシリンジを超音波処理して任意の粉末凝集物を粉砕した。その後、４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ　ＳＡＺ一塩基性リン酸ナトリウム溶液を調製し、ＰＥＧアミン溶液について記載されているように滅菌濾過した。次いで、所望される量のＰＥＧ　ＳＡＺ溶液を別のシリンジに入れて秤量した。次のステップでは、両方のシリンジの成分（４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ　ＳＡＺ一塩基性リン酸ナトリウム溶液及びアキシチニブ－８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ　ＮＨ２混合物）を混合して、ゲル化に至る反応を開始した。この液状懸濁液を、材料が架橋し固化する前に、用意したポリウレタンチューブにキャストした。ゲル化時間は、ゲルタップ試験を実施することによって確認した。次いで、ゲルを含むチューブを高湿度硬化チャンバーに２時間入れて、ヒドロゲルのゲル化前の早期乾燥を防止した。チャンバー内では、チューブ内のヒドロゲルアキシチニブ懸濁液を架橋させて、高度に反応した均一なゲルの作出を完了し、ヒドロゲルストランドを形成した。

【０３２７】

硬化後、本明細書に開示しているように種々のインプラント延伸方法を実施した。インプラントは、以下に概説するように乾式延伸または湿式延伸のいずれかを行った。乾式延伸については、ストランドを硬化後に切断して短いセグメントにし、ストランドを４８～９６時間乾燥した。乾燥後、乾燥したストランドセグメントをチューブから取り出し、カスタムストレッチャーのクランプに設置した。次いで、ストランドを制御された速度でゆっくりと乾式延伸し、小さなゲージの針に適合する所望の直径を達成した（延伸係数約２～約５、または約３～約４．５）。延伸ステップは、製品を保護するため、酸素及び水分のない環境で実施した。湿式延伸については、カスタムストレッチャーのクランプにストランドを設置した。次いで、ストランドを制御された速度でゆっくりと湿式延伸し、小さなゲージの針に適合する所望の直径を達成した（延伸係数約１～約３、または約１．３～約２．６）。延伸後、ストランドを、乾式延伸プロセスについて記載したような条件下で、張力下で乾燥した。

【０３２８】

この延伸によって形状記憶が生じる。つまりこれは、インプラントが、眼の硝子体腔内

に投与されたときの水和時に、元のウェットキャスト寸法に近づくまで、急速に長さが縮み、直径が広がることを意味する。乾燥寸法を狭くすれば、より小さいゲージの針による製品の投与が容易になるとともに、投与した後に直径が広がり長さが短くなることにより、眼の後眼房内でインプラントが眼の直径に対し短くなり（ある特定の実施形態では、長さが約１０ｍｍを大きく上回らない）、周囲の眼組織と接触する可能性が最小限に抑えられる。概して、水和時に収縮する程度は、とりわけ延伸係数に依存する。例えば、約１．３の延伸係数で延伸（湿式延伸）すると、効果が顕著でない、または水和中に長さが大きく変化しないことになる。これに対し、例えば、約１．８の延伸係数で延伸（湿式延伸）すると、水和中に長さが著しく短くなる可能性がある。例えば、約４の延伸係数で延伸（乾式延伸）すると、水和時に長さがはるかに短くなる（例えば、長さが約１５ｍｍから約８ｍｍに低減する）可能性がある。

【０３２９】

延伸したヒドロゲルのストランドをストレッチャーから取り出し、所望の最終的な長さに切断した。次いでインプラント繊維を検査ステーションに設置した。インプラントが品質管理に合格した場合、カスタマイズされた真空デバイスを用いて２５ゲージまたは２７ゲージの針（例えば、内径約０．４ｍｍのＦＤＡ承認２５Ｇ　ＵＴＷ　１／２インチ、または２５Ｇ　ＵＴＷ　１インチ、または２７Ｇ　ＴＷ　１．２５インチの針）に装填し、任意の針先の損傷を回避するために安全にキャップをかぶせた。

【０３３０】

装填された針は６～９日間グローブボックスの中に入れて水分を除去した（インプラント内の残存水分含量が１％を超えないように意図されている）。これ以降の全てのステップをグローブボックス内で実施した。装填された針を、溶融した低分子１ｋＰＥＧに浸漬して針の先端処理を行った。冷却すると、硬化したＰＥＧの小滴（潤滑性をもたらす）がとどまり、インプラントを針内の所定の位置に保持し、首尾よい配置を可能にし、投与中に針内のインプラントが早期に再水和するのを防止する。さらに、ＰＥＧ先端処理は、組織の損傷、すなわち組織のコアリング（針が組織を通過するに伴って組織の断片が針によって除去されるプロセス）を最小限に抑えている。次いで、ＰＥＧ先端処理済み針を再び検査し、品質要件を満たさない針を廃棄した。合格した針は、針がいかなる追加の損傷も受けないことを保証するために再びキャップをかぶせた。次いで、針を個別にパウチに入れ密封して、針を湿気から防ぎ無菌状態を保った。注射デバイス、例えば、改変されたＨａｍｉｌｔｏｎガラスシリンジは、針からのインプラント配置をより容易にするプッシュワイヤー（例えば、ニチノールプッシュワイヤー）を有した。注射針は、注射の深さを制御する停止機能を含むことができる。注射デバイスは、針についての記載（図１）と同じように、ホイルパウチに入れて窒素下で個別にパッケージング及び密封することができ、またはインプラントが装填された針とともに予め組み立てたり、予め装填された注射器内で組み立てたりしてもよいと考えられる。パッケージングされた針及び注射デバイスをグローブボックスから取り出し、ガンマ線照射を用いた滅菌の前に冷蔵保管した（２～８℃）。滅菌後、パッケージを使用前に光から保護して冷蔵（２～８℃）または冷凍で保管し，注射前に３０分間室温に平衡化した。

【０３３１】

インプラントの投与は硝子体内注射によって行われ、このとき、インプラントは後眼部に局在化される（図２）。注射後、インプラントはｉｎ　ｓｉｔｕで水和する。硝子体との接触時に水和すると、インプラントは軟化し、直径が増加し、また長さが縮むこともある。アキシチニブをヒドロゲル内に捕捉することにより、眼内でのアキシチニブの規定され、限定された局在化がもたらされ得る。インプラントのヒドロゲルマトリックスは、硝子体の水性環境下でエステル加水分解によって生分解するように製剤化する。アキシチニブは、生理的条件下で溶解度が低いことに基づき、ヒドロゲルから硝子体内に拡散し、次いで周囲の眼球組織へと拡散することによって持続的期間にわたって放出される（図３）。インプラントからの薬物放出速度にとりわけ影響を及ぼすのは、拡散、薬物クリアランス、硝子体の粘度、インプラント内及びインプラント近傍の濃度勾配、インプラント用量

、インプラントの表面積及び幾何学的形状、ならびにインプラントの数及び硝子体内の位置である。

【０３３２】

実施例２：ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのアキシチニブ放出

次のステップでは、異なる製剤のインプラントからのアキシチニブの放出速度をｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験によって定量した。ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイは、さらに、インプラントの品質管理に使用することができる。

【０３３３】

ノンシンクシミュレート生理条件下のｉｎ　ｖｉｔｒｏアキシチニブ放出

１つのｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイセットにおいて、ヒトの眼の硝子体液体積に相当する１日交換体積におけるノンシンクシミュレート生理条件下、アキシチニブの放出を評価した。

【０３３４】

３つの例示的なインプラント製剤について検証した（表１）。インプラントバリアント＃１及び２は１つのインプラントを用いて、インプラントバリアント＃３は１つ及び２つのインプラントを用いて検証した（合計４条件）。全ての条件は二重反復で実施した。

【表３】

表１　例示的に選択された３つのアキシチニブインプラントの製剤、構成、及び乾燥寸法。製剤パーセンテージは重量比（ｗ／ｗ）を表す。

インプラントバリアント		インプラント＃１	インプラント＃２	インプラント＃３
製剤	アキシチニブ（インプラント当たりの量）	６１．３％（６２５μｇ）	６１．３％（７１６μｇ）	４９．４％（２４５μｇ）
製剤	４ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	２１．１％	２１．１％	２７．７％
製剤	８ａ２０ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	１０．６％	１０．６％	１３．８％
製剤	一塩基性リン酸ナトリウム	１．９％	１．９％	２．５％
製剤	二塩基性リン酸ナトリウム	５．０％	５．０％	６．６％
構成	インプラントの数	１	１	１または２
構成	パッケージング	・ホイルパウチ内に密封され、窒素下で密封されたインプラント。・５ｍＬ　ＰＢＳが入ったガラスバイアル。	・ホイルパウチ内に密封され、窒素下で密封されたインプラント。・５ｍＬ　ＰＢＳが入ったガラスバイアル。	・ホイルパウチ内に密封され、窒素下で密封されたインプラント。・５ｍＬ　ＰＢＳが入ったガラスバイアル。
構成	保管	冷凍	冷凍	冷凍
寸法	乾燥直径（ｍｍ）	０．３２５	０．４９９	０．２５９
寸法	乾燥後の長さ（ｍｍ）	９．３７	７．６５	１６．４７

【０３３５】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出アッセイを実施する前に、エタノールを抽出溶媒として用いたフラグメンテーションベース質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）と連動した液体クロマトグラフィーにより、インプラントの出発薬物含量を調べた（表２；インプラント溶解及びＬＣ－ＭＳ／ＭＳに関する詳細については実施例３．５で言及されている）。定量されたアキシチニブ量は、製剤された量と十分に一致した。

【表４】

表２　ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによる定量におけるインプラント中のアキシチニブの出発含量。

条件	アキシチニブ（μｇ）
インプラント＃１	６０９ ±４８．１
インプラント＃２	７２０ ±３５．４
インプラント＃３×２	４５８ ±３８．９
インプラント＃３×１	２５８ ±３３．９

【０３３６】
ｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出されたアキシチニブ及び放出されていないアキシチニブを、毎日の放出培地の試料採取なし（対照）及びありの各群について定量した。
【０３３７】
対照インプラント放出群用に、試料をチューブに入れた。０日目に各チューブに５ｍＬのＰＢＳ（ｐＨ７．２）を加え、チューブを蓋で覆った。次いで試料を３７℃のインキュベーターに入れ、２０日間（１×インプラント＃３）または３０日間（インプラント＃１及び＃２、２×インプラント＃３）穏やかに揺動した。試験期間の終了時にＰＢＳを除去した（１ｍＬのＰＢＳは試験用に残した）。残留試料に１ｍＬのエタノールを加えた。ＰＢＳ試料及び残留試料の両方を、放出されたアキシチニブ量について試験した。
【０３３８】
毎日のインプラント放出群用に、試料をチューブに入れた。０日目に各チューブに５ｍＬのＰＢＳを加え、チューブを蓋で覆った。次いで試料を３７℃のインキュベーターに入れ、穏やかに揺動した。２４時間後、各試料から４ｍＬのＰＢＳを取り出し、そのうち１ｍＬを試験に使用し、残りの３ｍＬを廃棄した。４ｍＬの新鮮なＰＢＳを各チューブに加えた。このプロセスを２０日間（１×インプラント＃３）または３０日間（インプラント＃１及び＃２、２×インプラント＃３）繰り返した。試験最終日に、１ｍＬのＰＢＳを各試料の試験に使用し、残りの４ｍＬを廃棄した。エタノール１ｍＬを残りの残留インプラントに加え、総残存アキシチニブについて試験した。
【０３３９】
２０日または３０日後それぞれの対照インプラント放出測定値からのＰＢＳ中のアキシチニブ濃度は、放出培地中で長時間インキュベートした後のアキシチニブの最大溶解度の定量となる（表３）。用量強度が高いほど、放出培地中のアキシチニブ濃度が高い結果となった。見かけの最大アキシチニブ溶解度は０．２４～０．４０μｇ／ｍＬの範囲であり、これはＩＮＬＹＴＡ（登録商標）［ＮＤＡ２０２３２４］の文献で報告されている結果と整合していた。

【表５】

表３　対照放出データ。アキシチニブの量及び濃度を平均値及び標準偏差（ＳＤ）として提示する。

条件	アキシチニブ残存量（μｇ）	アキシチニブ総放出量（μｇ）	培地中のアキシチニブ濃度（μｇ／ｍＬ）
インプラント＃１	５９５ ±４２．４	２．０１ ±０．００４	０．４０ ±０．７０７
インプラント＃２	６７９ ±４８．８	１．９０ ±０．００７	０．３８ ±１．４１
インプラント＃３×２	４５８ ±５０．９	１．２１ ±０．０３２	０．２４ ±６．３６
インプラント＃３×１	２５１ ±３５．４	１．３５ ±０．４４９	０．２７ ±８９．８

【０３４０】

試験結果からは、２つの高用量試料（インプラント＃１及び２）が、低用量群よりも多くアキシチニブを１日当たりに放出することが実証された（表４）。試験の持続期間にわたる１日当たりのアキシチニブ放出量を図４Ａに示す。アキシチニブ総放出量は、ＰＢＳを毎日取り出して交換した群ではＰＢＳ交換なし（対照）よりも多かった。インプラント＃１及び＃２は、インプラント＃３の２つのインプラントよりも多くのアキシチニブを１日当たりに放出した。アキシチニブ総放出量の平均値は両方の高用量群でわずかに異なっていたが、１日当たりに放出された量の中央値は同等であり、両方の高用量群間に明らかな差がないことが示された。

【表６】

表４．毎日の試料採取データ。アキシチニブの量を平均値及び標準偏差（ＳＤ）として提示する。

条件	アキシチニブ残存量（μｇ）	アキシチニブ総放出量（μｇ）	アキシチニブ１日当たり放出量（μｇ）
インプラント＃１	５６６ ±４３．８	１０．４４ ±０．３５	０．３６ ±０．０４９
インプラント＃２	６２２ ±４３．８	１１．４８ ±０．３８	０．３６ ±０．０７３
インプラント＃３×２	４５６ ±１６．３	５．２６ ±０．１８	０．１６ ±０．０４４
インプラント＃３×１	２３１ ±６．３６	２．２６ ±０．１１	０．１１ ±０．０１９

【０３４１】

本試験の結果は、およそ０．６～０．７ｍｇのアキシチニブを含むインプラントの単回投与により、１日当たりに１つまたは２つの低投与量の合計強度よりも多くのアキシチニブが、眼の硝子体液体積を代表する体積のシミュレート生理条件下の溶液中に放出されることを実証するものである。２つのインプラント（各々およそ０．２ｍｇを含む）は、こ

の条件下では、より高用量の単一のインプラントほどの量のアキシチニブを放出しなかった。これらのｉｎ　ｖｉｔｒｏの結果は、高用量の単一のインプラントが、総用量がより低い２つのインプラントより多くのアキシチニブを、１日当たりにノンシンク条件下の眼内に放出する可能性を示すものである。

【０３４２】

リアルタイムシンクシミュレート生理条件下のｉｎ　ｖｉｔｒｏアキシチニブ放出

別のｉｎ　ｖｉｔｒｏ設定では、リアルタイムシンクシミュレート生理条件下でアキシチニブの放出を評価した。

【０３４３】

そのため、インプラントを、５ｍＬの生理学的に適切な培地、すなわち、ｐＨ７．２、０．０１％　ＮａＦを含み、溶液の上部に１－オクタノールの層を有するＰＢＳに入れて、アキシチニブのオクタノール層への移動を可能にするシンク相を提供した。インプラントを、エアチャンバー内で３７℃で穏やかに撹拌しながらインキュベートした。アキシチニブは、３３３ｎｍのＵＶ吸光度を用いることにより、オクタノール層内の所定の試料採取時点で測定した。各時点で放出されたアキシチニブの量は、アキシチニブ参照物質から準備した標準曲線と比較して定量する。加速ｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出プロファイルは、アキシチニブの累積放出のパーセントとして定量される。薬物が完全に放出されるまでの持続期間は数か月であった。

【０３４４】

リアルタイムシンク条件下の例示的な放出プロファイルを図１４Ａに示す。

【０３４５】

加速条件下でのｉｎ　ｖｉｔｒｏアキシチニブ放出

さらなるｉｎ　ｖｉｔｒｏ設定では、加速条件下でアキシチニブの放出を評価した。

【０３４６】

そのため、インプラントをエタノール及び水の混合液（２５：７５の比、ｖ／ｖ）に入れて、エアチャンバー内で３７℃で穏やかに撹拌しながらアキシチニブの溶解度を増加させた。アキシチニブの純エタノール中の溶解度は１．４　ｍｇ／ｍＬであり、２５％エタノール／７５％水混合液（ｖ／ｖ；生理的に適切でない媒体）中の溶解度はおよそ１９μｇ／ｍＬである。所定の試料採取時点でアリコートを取り出し、３３２ｎｍにおけるＵＶを用いることによりアキシチニブについて解析する。各時点で放出されたアキシチニブの量は、アキシチニブ参照物質から準備した標準曲線と比較して定量する。加速ｉｎ　ｖｉｔｒｏ放出プロファイルは、アキシチニブの累積放出のパーセントとして定量される。加速条件下で放出される持続期間は、およそ２週間である。

【０３４７】

加速条件下での例示的な放出プロファイルについては、図１４Ｂ（２００μｇインプラント）及び図４Ｂ（５５６μｇインプラント）を参照されたい。

【０３４８】

実施例３：ウサギにおけるアキシチニブインプラントの評価

アキシチニブ移植の安全性、忍容性、薬物放出、及び有効性を評価するため、ダッチベルテッド種のウサギにおいていくつかの前臨床試験が実施した。１つまたは複数いずれかのインプラントによって送達される幅広い範囲の用量について検証した。実施した種々のウサギ試験の概要を表５に提示する。ビーグル犬及びアフリカミドリザルにおいてさらなる試験も実施した。

【表７】

表５　ウサギにおけるアキシチニブインプラントの前臨床試験の概要。

片眼当たりの薬物用量及びインプラントの数（両側）	試験目的	実施例番号
一次低用量スクリーニング		
１つのインプラントに１５μｇのアキシチニブ；１つ、２つ、または３つのインプラントの投与	低用量における安全性、忍容性、及び有効性	３．１
１つのインプラントの投与		
１つのインプラントにアキシチニブ２２７μｇ；１つのインプラントの投与	忍容性、安全性、及び有効性	３．２
２つのインプラントの投与		
インプラント当たり１２８μｇのアキシチニブ、総用量２５６μｇ；２つのインプラントの投与	忍容性及び安全性	３．３
２つのインプラントの投与（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）の同時投与ありまたはなし）		
インプラント当たり１４５μｇのアキシチニブ、総用量２９０μｇ；２つのインプラントの投与	忍容性、安全性、及び有効性（抗ＶＥＧＦ剤の同時投与ありまたはなし）	３．４
アキシチニブインプラントからの薬物放出		
１つのインプラントに１０９μｇのアキシチニブ；１つのインプラント投与	異なる眼球組織におけるインプラントからの薬物放出のモニタリング；全身のアキシチニブ濃度の評価	３．５
１つのインプラントにアキシチニブ２２７μｇ；１つのインプラントの投与		
インプラント当たり１４５μｇのアキシチニブ、総用量２９０μｇ；２つのインプラントの投与		
インプラント当たり１４５μｇのアキシチニブ、総用量２９０μｇ及びＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）；２つのインプラントの投与		
アキシチニブへの急性曝露		
６００μｇのアキシチニブ懸濁液を硝子体内注射	アキシチニブのボーラス用量の安全性評価	３．６

【０３４９】

表６は、動物試験で使用したインプラントの製剤、構成、及び寸法の例示的な概要を示す（参照：実施例３．２～６）。水和したインプラントの寸法を生体関連媒体（ＰＢＳ、３７℃、ｐＨ７．２）中で２４時間後に調べた。インプラント＃５はわずかな長さの増加を示したものの、水和後の長さは依然として１０ｍｍ未満であった。

【表８－１】

表６　動物実験に使用した種々のインプラント（＃１～＃５）の製剤、構成、及び寸法。例えば、インプラント＃４はアフリカミドリザル試験に使用した（参照：実施例５）。製剤パーセンテージは重量比（ｗ／ｗ）を表す。

インプラントタイプ		インプラント＃１	インプラント＃２	インプラント＃３	インプラント＃４	インプラント＃５
製剤	アキシチニブ（インプラント当たりの量）	５４．６％（１２８μｇ）	５４．７％（１４５μｇ）	５８．１％（２２７μｇ）	５４．８％（１３８μｇ）	３８．０％（１０９μｇ）
	ＰＥＧヒドロゲル	合計３７．２％	合計３７．１％	合計２９．１％	合計３７．０％	合計５０．９％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	２４．８％	２４．７％	１９．４％	２４．７％	３３．９％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	１２．４％	１２．４％	９．７％	１２．３％	１７．０％
	リン酸ナトリウム	８．２％	８．２％	１２．８％	８．１％	１１．１％
構成	延伸方法	乾式	乾式	乾式	乾式	湿式
	針のサイズ	２７Ｇ　ＴＷ　１．２５インチ	２７Ｇ　ＴＷ　１．２５インチ	２５Ｇ　ＵＴＷ　１インチ	２５Ｇ　ＵＴＷ　１インチ	２７Ｇ　ＴＷ　１．２５インチ
	注射器／シリンジ	１０μＬ改変Ｈａｍｉｌｔｏｎ	１０μＬ改変Ｈａｍｉｌｔｏｎ	５０μＬ改変Ｈａｍｉｌｔｏｎ	５０μＬ改変Ｈａｍｉｌｔｏｎ	インプラント注射器
	パッケージング	ホイルパウチ	ホイルパウチ	ホイルパウチ	ホイルパウチ	ホイルパウチ
	プッシュワイヤー	ニチノールワイヤー	ニチノールワイヤー	テフロンステンレススチールワイヤー	テフロンステンレススチールワイヤー	ニチノールワイヤー
	滅菌タイプ	ガンマ	ガンマ	ガンマ	ガンマ	ガンマ
	現場保管	冷蔵	冷凍	冷蔵	冷蔵	冷蔵

【表８－２】

寸法	乾燥 ・直径 ・長さ	０．２０ｍｍ １２．４ｍｍ	０．２４ｍｍ １２．３ｍｍ	０．２４ｍｍ １２．５ｍｍ	０．２４ｍｍ １２．６ｍｍ	０．２ｍｍ ７．０ｍｍ
	水和 ・直径 ・長さ	０．６３ｍｍ ５．１ｍｍ	０．６４ｍｍ ５．２ｍｍ	０．６５ｍｍ ５．５ｍｍ	０．６７ｍｍ ４．９ｍｍ	０．５ｍｍ ９．２ｍｍ

【０３５０】

インプラント投与の前に、動物を塩酸ケタミン（２０ｍｇ／ｋｇ）及びキシラジン（５ｍｇ／ｋｇ）の筋肉内注射で麻酔した。眼及びその周辺域を５％ベタジン溶液で洗浄し、平衡塩類溶液ですすいだ。局所用プロパラカイン塩酸塩麻酔薬（０．５％）を１～２滴適用した。眼にドレープをかけ、無菌ワイヤー検鏡を設置して瞼を後退させた。注射針を角膜縁からおよそ３～５ｍｍ離して設置し、単一ストロークで配置した。

【０３５１】

要約すると、アキシチニブインプラントは、良好な安全性プロファイルを示し、忍容性が高く、（１つ以上のインプラントによる）用量または送達方法に関係なく有効性が高かった。さらに、薬物は標的組織中に効率的に放出され、その一方で全身の血中濃度は非常に低いまたは検出されないまま保たれた。

【０３５２】

実施例３．１：アキシチニブインプラントの一次低用量スクリーニング

アキシチニブ含有インプラントの一次的な安全性、忍容性、及び有効性を調べるため、ウサギ（食塩水を投与する対照動物を含む）において、インプラント当たり１５μｇの低用量のアキシチニブを、３０Ｇ　０．５インチ針を用いた硝子体内注射により、片眼当たり１つ（第１群、ｎ＝５）、２つ（第２群、ｎ＝５）、及び３つ（第３群、ｎ＝５）のいずれかのインプラントとして両側に投与した。本試験で使用したインプラントは、乾燥された状態で、０．１５±０．１３ｍｍの直径及び６．９±０．１ｍｍの長さを有した。生体関連媒体（ＰＢＳ、ｐＨ７．２、３７℃）中で２４時間水和した後、直径は０．４２±０．０２ｍｍ、長さは１０．６±０．４ｍｍであった。

【０３５３】

１か月にわたり、全体的健康状態、体重、及び眼球内圧（ＩＯＰ）を記録した。臨床眼科検査を、修正版ＭｃＤｏｎａｌｄ－Ｓｈａｄｄｕｃｋスコアリングシステム（ＭｃＤｏｎａｌｄ，Ｔ．Ｏ．，ａｎｄ Ｓｈａｄｄｕｃｋ，Ｊ．Ａ．“Ｅｙｅ ｉｒｒｉｔａｔｉｏｎ．” Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｍｏｎｄｅｒｎ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ，ＩＶ：Ｄｅｒｍａｔｏｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，１９７７）に従って、ベースライン時及び１か月時にスコア化した。赤外反射（ＩＲ）イメージングにおいて、１か月時に、硝子体内の１つ、２つ、及び３つのインプラントの代表的な画像を収集した。アキシチニブの眼球内分布を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを用いて本質的に実施例３．５に記載のようにして調べた。インプラントの有効性を評価するため、インプラントあり及びなしのウサギにＶＥＧＦの反復的硝子体内注射によるチャレンジを行って、本質的に実施例３．２に記載のような網膜血管漏出を誘導した。

【０３５４】

いずれの群でも体重への顕著な影響は観察されなかった。さらに、全ての群においてＩＯＰ値は正常であり同等であった。眼球の健康状態への影響はなかったか、または軽度であったことから、全体的な安全性及び忍容性が示された。１か月時の眼科臨床検査では、単一のインプラントを投与したいずれの動物にも眼球の所見は示されなかった。２つまたは３つのインプラントを投与した動物の片眼に、軽度の角膜混濁が観察された。３つのインプラントを投与した動物の２つの眼に軽度及び中等度の眼脂が観察された。

【０３５５】

ＩＲイメージングにより、インプラントの全体的な形状が、投与した数に関係なくインタクトに保たれていることが明らかになった（図５Ａ）。

【０３５６】

各群における１か月時の眼球組織内のアキシチニブ濃度の薬物動態結果を表７に提示する。第２群の網膜組織試料における１つの眼及び第３群の脈絡膜／ＲＰＥ（網膜色素上皮）試料における１つの眼は、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ解析の前に用いた抽出有機溶媒系での優先的溶解のためにこれらの２つの組織試料中で誤って高濃度を生じるインプラントの一部を含んだ可能性があるため、これらの２つの眼を解析から除外した（参照：実施例３．５）。３７℃、ｐＨ７．２のＰＢＳ中におけるアキシチニブの溶解度はおよそ０．５μｇ／ｍＬであり、これより著しく高い任意の組織値は、組織蓄積または試料汚染のいずれかを示

唆する可能性がある。アキシチニブ濃度は、ＡＨ中では他の眼球組織に比べて低いかまたは存在せず、このことから、後眼房から前眼房へのアキシチニブ移動はほとんどないことが示された。眼球内分布の結果からは、単回インプラント用量（第１群）は１か月時にほぼ完全に枯渇したように思われ、ＶＨ中にわずか０．３μｇが残存するにとどまり、最初の１か月で３０μｇの開始用量（２つのインプラント、第２群）から２５．５μｇが放出され、１日の放出速度はおよそ０．８μｇ／日となった。最初の１か月で４５μｇの開始用量（３つのインプラント、第３群）から３３．８μｇが放出され、１日の放出速度はおよそ１．１μｇ／日となった。網膜中のアキシチニブレベルの中央値は、第１群が３１ｎｇ／ｇ、第２群が６５ｎｇ／ｇ、第３群が１４８ｎｇ／ｇであり、網膜組織への放出が用量依存的であることが示された。この試験では飽和状態は達成されなかった。

【表９】

表７　インプラント当たり１５μｇのアキシチニブ用量の１つ、２つ、及び３つのインプラント（それぞれ第１、２、３群）から放出されたアキシチニブの眼球組織内分布。１か月後のＡＨ、網膜、及び脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度、ならびにインプラント（ＶＨから回収）内の残存アキシチニブ濃度を平均（ａｖｅｒａｇｅ）（平均（ｍｅａｎ））として提示し、標準偏差、変動係数（ＣＶ）、及び平均値の信頼区間（ＣＩ）も示す。加えて、各データポイントの最小値、中央値、及び最大値を提示する。

組織	群	N眼	平均	最小値	中央値	最大値	ＳＤ	ＣＶ	９５％ＣＩ
ＡＨ（ｎｇ／ｍＬ）	1	１０	０．１	０．０	０．０	０．３	０．１	２１３％	０．１
	2	９	０．１	０．０	０．０	０．３	０．１	２０３％	０．１
	3	９	０．１	０．０	０．０	０．２	０．１	１９８％	０．１
網膜（ｎｇ／ｇ）	1	１０	４３	１８	３１	１０８	３０	６９％	１８
	2	９	８６	３９	６５	２３０	５９	６９％	３９
	3	９	２００	６４	１４８	４５５	１２３	６１％	８０
脈絡膜／ＲＰＥ（ｎｇ／ｇ）	1	１０	９５	０	３２	４６４	１５１	１５９％	９４
	2	９	１５４	０	１０４	３３２	１１５	７５％	７５
	3	９	１７５	４９	１１０	５２６	１５６	８９％	１０２
ＶＨ＋インプラント（μｇ）	1	１０	０．４	０．０	０．３	１．１	０．４	９７％	０．２
	2	９	４．４	１．２	４．５	７．３	２．２	５０％	１．５
	3	９	１１．２	６．３	１１．２	１６．９	３．４	３０％	２．２

【０３５７】

注目すべきことに、３つの用量全てが、インプラントを有しない対照動物（ｎ＝３）に

比べてＶＥＧＦチャレンジ後１か月時に血管漏出の阻害を示しており、これは最低用量（１５μｇ）ですらも１か月という短い期間後に良好な有効性を示したことを示す（図５Ｂ）。

【０３５８】

要約すると、一次低用量試験において、片眼当たり１つ、２つ、または３つのいずれかとして投与したＴＫＩインプラントが、安全性、忍容性、ならびにアキシチニブの放出及び有効性において首尾よく検証された。

【０３５９】

実施例３．２：１つのアキシチニブインプラントによる忍容性、安全性、及び有効性試験

より高用量のアキシチニブを有する片眼当たり１つのインプラントの忍容性、安全性、有効性を試験するため、ウサギに、２５Ｇ超薄肉針を用いた硝子体内注射により、片眼当たり２２７μｇのアキシチニブ用量を有する１つのインプラントを両側に投与した。インプラントの寸法については表６で言及されている（インプラントタイプ＃３）。

忍容性及び安全性

【０３６０】

忍容性及び安全性の試験については、９頭の動物を６か月にわたり、全体的健康状態（毎日）、体重（０、１、３、６か月）、ならびにＩＯＰ及び眼科検査（各々０．５か月間隔）についてモニタリングした。臨床眼科検査を修正版ＭｃＤｏｎａｌｄ－Ｓｈａｄｄｕｃｋスコアリングシステムに従ってスコア化した。網膜電図（ＥＲＧ）及びフルオレセイン血管造影（ＦＡ）を１、３、及び６か月目に実施して、それぞれ網膜機能の評価及び眼の脈管構造の評価を行った。光干渉断層法（ＯＣＴ）を毎月実施して網膜の断面画像を取得した。ＩＲイメージングを毎月実施して、硝子体内の経時的なインプラントの生分解及びアキシチニブの残存をモニタリングした。

【０３６１】

殺（１、３、及び６か月目に動物３頭）の際に、眼球全体を病理組織学的解析用に準備した。そのため、配向及び採取のために縫合糸を１２時の位置に設置した。典型的には、正中線に沿って水晶体と視神経を通る１２時から６時の平面で眼を半分に切り取った。これにより、可能な限り多くの視覚構造を１つの平面で取得することができる。切り取った眼球を肉眼的に調べ、異常な点を書き留めた。１ｍｍずつ隔てたヘマトキシリン・エオジン（Ｈ＆Ｅ）染色スライドを準備した。各スライドには、２つの連続切片が含まれていた。各時点における病理組織学的評価には、硝子体、網膜、強膜、または上強膜の炎症、網膜の破壊、及び注射領域周辺の線維化が含まれた。スコアリングは、０～５の半定量的尺度で任意の異常について実施した。０は変化なし（正常）を意味し、１は稀な病巣変化（軽微）を意味し、２は軽度の散在性変化またはより顕著な限局性変化を意味し、３は中等度の散在性変化を意味し、４は著しい散在性変化を意味し、５は重度の散在性変化を意味する。

【０３６２】

日々の健康状態または体重への顕著な影響は観察されなかった。ＩＯＰは、試験の持続期間全体にわたって正常であった。網膜電図（ＥＲＧ）測定値に基づけば、インプラントによる顕著な作用は認められなかった。フルオレセイン血管造影（ＦＡ）及びＯＣＴ画像からは、試験中の病態は示されなかった。例えば、正常な網膜形態が６か月にわたって保たれていた（図６）。加えて、眼科検査所見は正常または軽度であった。４週目及び８週目のＩＲイメージングからはインタクトなインプラントが示されたが、１２週目にはヒドロゲル分解の初期段階が示された（図７Ａ）。１６週目の画像からは、ヒドロゲル構造の消失によりインプラントが狭窄していることが示された。最後に、２０週目及び２６週目の画像からはヒドロゲルの不在が示されたが、溶解していないアキシチニブ粒子はインプラントがあった部位の近傍にとどまり、単一のモノリシック構造を形成していた。ただし、インプラント部位に残存するいずれの溶解していないアキシチニブも、血管漏出の阻害に十分なレベルでアキシチニブの放出を継続することが示された（例えば、２１か月にわたるＶＥＧＦチャレンジ試験での実証と同様、実施例３．４参照）。加えて、溶解してい

ないアキシチニブ粒子の領域内に炎症は観察されなかった（図７Ｂ）。

【０３６３】

病理組織切片中のアキシチニブの量は経時的に減少し、このことから注射物質の生体吸収が示された。切片の肉眼病変は、試験の持続期間にわたって観察されなかった。病理組織学的検査結果の平均値及び標準偏差を表８に提示する。平均の炎症スコアからは、網膜、強膜、または上強膜、硝子体腔、及び慢性角膜下（角膜縁のリンパ球及び食細胞）の炎症スコアが試験の持続期間にわたって正常から最小であることが示された。注射した試験品周辺の平均の線維化スコアは、試験の持続期間にわたって正常から最小であった。平均の網膜破壊スコアは、試験の持続期間にわたって最小であった。平均の網膜空胞化スコアは、試験の持続期間にわたって最小であった。網膜剥離は臨床的には観察されなかったが、１か月目、３か月目、６か月目の組織切片でそれぞれ６８枚中１枚、７１枚中５枚、７２枚中１枚に認められた。剥離の位置は網膜破壊部位と関連していることが多く、また剥離の位置は針の穿通部位と一致しており、このことから手順に関連する可能性がある。

【表１０】

表８　１つのインプラント（アキシチニブ２２７μｇ／インプラント）を有するウサギの病理組織学的解析結果。結果を０～５の尺度でスコア化した。ここで、０は変化なし（正常）を意味し、１は稀な病巣変化（軽微）を意味し、２は軽度の散在性変化またはより顕著な限局性変化を意味し、３は中等度の散在性変化を意味し、４は著しい散在性変化を意味し、５は重度の散在性変化を意味する。結果を平均値及び標準偏差（ＳＤ）として提示する。

月	網膜破壊	網膜空胞化	硝子体腔の炎症	網膜、強膜、または上強膜の炎症	インプラント周囲の線維化	慢性角膜下炎症
１	０．０３（０．０６）	０．４０（０．２４）	０．０７（０．１６）	０．０２（０．０４）	０．０２（０．０４）	０．０２（０．０４）
３	０．０５（０．０６）	０．５７（０．２１）	０．０７（０．０５）	０．１８（０．０５）	０．００（０．００）	０．１０（０．２０）
６	０．０３（０．０５）	０．８２（０．２５）	０．３０（０．２８）	０．０５（０．０８）	０．０３（０．０５）	０．４０（０．２０）

【０３６４】

有効性

有効性試験については、１２頭の動物（インプラントありまたはなし）にＶＥＧＦチャレンジ（１μｇ）を選択された時点（インプラント注射から１、２、３、及び６か月後；各時点で３頭安楽死）の４８時間前に静脈内投与し、血管の増殖及び漏出を誘導した。ウサギをインプラント投与から６か月間追跡調査した。ＶＥＧＦチャレンジから４８時間後、フルオレセインの静脈注射後にフルオレセイン血管造影（ＦＡ）を用いて眼をイメージングし、０～４の尺度で分類した（表９）。炎症応答が一様でないことを考慮し、各眼を左右両側でスコア化した。次いで各眼のＦＡスコアを平均した。

【表１１】

表９　フルオレセイン血管造影（ＦＡ）によるイメージングに対するスコア化方法の説明。

スコア	説明
０	正常な眼。血管は直線的でシンプルに見える。かすみまたは漏出なし。
１	いくらかの軽微な蛇行。概ね血管は直線的に見え。かすみまたは漏出なし。
２	いくらか進行した蛇行。血管は閉塞しているように見え、多くの分岐が視認可能。ただしかすみまたは漏出はまだない。
３	極度の蛇行。血管は閉塞しているように見え、多くの分岐が視認可能。いくらかのわずかなかすみが見られ血管の漏出が指摘される。
４	極度の蛇行及び極度の漏出。眼がかすんで見え、血管は視認が困難。

【０３６５】
インプラントを有する動物では、インプラントの代わりに食塩水を投与した対照動物に比べて、血管漏出が６か月の期間にわたって有効に低減した（図８）。ブランク対照眼は、全ての時点で高度な蛇行及び漏出を示した。

【０３６６】
総合すると、このデータは、１つの高用量インプラントの良好な忍容性及び安全性、さらに好適な生分解速度及びインプラントにおけるｉｎ　ｖｉｖｏでの血管新生阻害の可能性を実証するものである。

【０３６７】
実施例３．３：２つのアキシチニブインプラントによる忍容性及び安全性試験
次のステップでは、より高用量のアキシチニブを有する２つのインプラント（インプラント当たり１２８μｇ、片眼当たり２５６μｇ）の忍容性及び安全性について検討した。そのため、ウサギ（ｎ＝９）には、２７Ｇ超薄肉針を用いた硝子体内注射により、総用量２５６μｇのアキシチニブを有する２つのインプラント（表６のインプラントタイプ＃１）（インプラント当たり１２８μｇ）を両側に投与した。

【０３６８】
６．５か月の試験期間にわたり、ウサギの健康状態、ＩＯＰ、及び体重を毎日モニタリングした。臨床眼科検査（毎日）を修正版ＭｃＤｏｎａｌｄｓ－Ｓｈａｄｄｕｃｋスコアリングシステムに従ってスコア化した。光干渉断層法（ＯＣＴ）を実施して網膜の断面画像を取得した（毎月）。赤外線（ＩＲ）イメージングを実施して、硝子体内のインプラント及びアキシチニブの残存及び分解をモニタリングした（毎月）。１か月目、３か月目、及び６．５か月目に、網膜機能を評価するために網膜電図（ＥＲＧ）を実施し、眼の脈管構造を評価するためにフルオレセイン血管造影（ＦＡ）を実施した。１、３、及び６．５か月時にそれぞれ３頭のウサギを　　殺した。　　殺後、全眼を病理組織学的解析用に調製した（参照：実施例３．２）。

【０３６９】
全体的健康状態に異常な所見は観察されなかった。全てのウサギの体重は、試験の持続期間にわたって増加したか、または維持された。眼科健康状態の所見は、刺激、膨潤、及び／または眼脂に限定され、これらは散発的であり、概して軽度かつ一過性であった。臨床眼科検査では、１４日目に半数の動物に軽度の眼脂（手順に関連する可能性あり、２７日目までに消失）、投与直後に軽度の網膜出血１例（２７日目までに消失）、投与から７週間後に軽度の結膜充血、１９５日目に片眼の水晶体にインプラントが付着したことによる水晶体混濁が見られたが、これ以外では、試験期間を通じて眼球の異常は示されなかった。ＩＯＰは、試験の持続期間の間正常であった。ＯＣＴ画像からは、網膜の異常は試験の持続期間にわたって示されなかった。ＥＲＧは全ての試験眼で正常であり、これにより

正常な網膜機能が示された。ＦＡでは正常な血管新生が認められ、拡張または漏出の証拠は見られなかった。

【０３７０】

ＩＲイメージングでは、経時的な２つのインプラントのヒドロゲル分解が示され、１１７日目以降に見られるように、アキシチニブ粒子がヒドロゲルの領域から放出されるに伴い、よりモノリシックな形態が形成された（図９）。これらの観察結果は、実施例３．２のインプラントの挙動（図７Ａ）と同様であった。

【０３７１】

病理組織学的検査では、切片中で試験品の量が経時的に減少しており、このことから注射した材料の生体吸収が示された。炎症及び線維化を評価する病理組織学的所見は、試験の持続期間にわたって存在しないかまたは最小限であった。病理組織学的検査結果の平均値及び標準偏差を表１０に提示する。平均の病理学的炎症スコアからは、網膜、強膜、または上強膜、硝子体腔、及び慢性角膜下（角膜縁のリンパ球及び食細胞）の炎症スコアが試験の持続期間にわたって正常から最小であることが示された。注射した試験品周辺の平均の線維化スコアは、試験の持続期間にわたって正常から最小であった。平均の網膜破壊スコアは、試験の持続期間にわたって正常から最小であった。平均の網膜空胞化スコアは、試験の持続期間にわたって最小であった。網膜剥離は臨床的には観察されなかったが、１か月目、３か月目、６か月目の組織切片１９２枚中２枚にそれぞれ認められた。剥離の位置は網膜破壊部位と関連していることが多く、また剥離の位置は注射位置の網膜を通った針の穿通と一致しており、このことから手順に関連する可能性がある。

【表１２】

表１０　２つのインプラント（片眼当たりの２５６μｇのアキシチニブ総用量）を有するウサギの病理組織学的解析結果。結果を０～５の尺度でスコア化した。ここで、０は変化なし（正常）を意味し、１は稀な病巣変化（軽微）を意味し、２は軽度の散在性変化またはより顕著な限局性変化を意味し、３は中等度の散在性変化を意味し、４は著しい散在性変化を意味し、５は重度の散在性変化を意味する。結果を平均値及び標準偏差（ＳＤ）として提示する。

月	網膜破壊	網膜空胞化	硝子体腔の炎症	網膜、強膜、または上強膜の炎症	インプラント周囲の線維化	慢性角膜下炎症
１	０．０３（０．０６）	０．５０（０．３１）	０．１５（０．２３）	０．０２（０．０４）	０．００（０．００）	０．５８（０．３１）
３	０．００（０．００）	０．３６（０．３９）	０．０６（０．０９）	０．００（０．００）	０．００（０．００）	０．５８（０．４８）
６．５	０．０２（０．０４）	０．２８（０．４１）	０．０２（０．０４）	０．０４（０．０５）	０．０２（０．０４）	０．４２（０．３８）

【０３７２】

実施例３．４：Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）同時投与のありまたはなしの場合における２つのアキシチニブインプラントを用いた忍容性、安全性、及び有効性の試験

次のステップでは、２７Ｇ超薄肉針を用いた硝子体内注射により両側に投与する２つの

アキシチニブインプラント（１４５μｇアキシチニブ、結果的に片眼当たり２９０μｇの用量）について、１．２５ｍｇＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）（ベバシズマブ）の同時投与のありまたはなしの場合における忍容性、安全性、及び有効性を評価した。Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）を投与する動物には、抗ＶＥＧＦ治療薬を硝子体内投与した後に、２つのインプラントを投与した。この試験で適用したインプラントの製剤及び寸法については、表６で言及されている（インプラントタイプ＃２）。

【０３７３】

忍容性及び安全性

忍容性及び安全性試験については、３０頭のウサギ（群当たりｎ＝１５、第１群にはＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）を投与せず、第２群には１．２５ｍｇのＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）を投与）を、最大３８か月間の試験期間の間モニタリングした。全体的健康状態は３１か月まで毎日チェックし、体重は２１か月まで毎日チェックした。加えて、ＩＲイメージングを実施して、硝子体内のインプラントとアキシチニブの持続及び分解を３８か月にわたってモニタリングした。眼科検査及びＩＯＰを２１か月間モニタリングした。眼科検査を修正版ＭｃＤｏｎａｌｄ－Ｓｈａｄｄｕｃｋスコアリングシステムに従ってスコア化した。

【０３７４】

要約すると、体重に及ぼす影響は観察されなかった。毎日の全体的健康の観察で明らかになったのは軽度の眼球所見に限られ、これは自然に消失した。ＩＯＰ及び眼科検査は、試験全体において正常であった。眼科所見は、本質的には概ね軽度なものであり、硝子体フレア、脈絡膜／網膜炎症、及び眼脂であった。全ての所見は、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）のありまたはなしで適用したインプラント間において同等であり、このことから、インプラントが抗ＶＥＧＦ剤などの他の治療薬と組み合わせるのに適していることが示された。

【０３７５】

ＩＲイメージングにより、インプラントが試験の持続期間にわたって分離し、２つのインプラントの経時的なヒドロゲル分解が示すことが確認され、またアキシチニブ粒子が６か月から９か月の間に一体化して単一のモノリシック構造となるに伴って、さらなるモノリシック形態が観察され、この構造は試験完了までサイズの低減を示した（図１０）。これらの観察結果は、実施例３．２及び３．３の画像（図７Ａ及び図９）にも適合するものであった。

【０３７６】

有効性

有効性試験では、５２頭のウサギを４群に分け、第１群には２つのインプラントを投与してＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）は投与せず（ｎ＝１５）、第２群には２つのインプラント及びＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）を投与し（ｎ＝１５）、第３群にはＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）のみを投与し（ｎ＝９）、第４群は、インプラントなしで食塩水を投与（ｎ＝１３）する対照ウサギとした。各群の動物を、選択された時点（０．５、１、３、６、９、１２、１４、１６、１９、２０、及び２１か月）の４８時間前にＶＥＧＦ（１μｇ）で静脈内チャレンジし、血管の増殖及び漏出を誘導した。フルオレセイン血管造影法（ＦＡ）を用いて、眼をＶＥＧＦチャレンジの４８時間後の時点でイメージングし、実施例３．２に記載したように０（正常）から４（重度の漏出）までの尺度で分類した。

【０３７７】

ＶＥＧＦチャレンジの繰り返しによる血管漏出は、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）の同時投与のありでもなしでも最大２１か月間防止されることが実証された（図１１）。インプラント注射後１か月時の代表的なＦＡ画像では、第２群の動物において、インプラント注射から１か月後に漏出が有効に阻害されていることが明確に示されている（図１２）。注目すべきことに、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）のみを投与した動物（第３群）では、最初の２週間及び４週間以内に急速な血管漏出阻害を示したが、３か月後には対照動物（第４群）で観察されたものと同様の程度で血管漏出が再発した（図１３）。ブランク対照眼は

、全ての時点で高度な蛇行及び漏出を示した（スコア３～４）。
【０３７８】
総合すると、ＶＥＧＦチャレンジデータからは、１つのインプラントから得られた良好な有効性に適合して、インプラントがｉｎ　ｖｉｖｏで血管新生を阻害する可能性が示された（参照：実施例３．２）。Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）のみを投与した動物に比べて、インプラントの有益な効果が実証された。抗ＶＥＧＦ薬が注射後３か月までしか効果が持続しないのに対し、インプラントは最大２１か月の長期的な血管新生阻害を可能にした。
【０３７９】
実施例３．５：ウサギにおけるインプラントからのアキシチニブ放出及びアキシチニブ分布
最後に、インプラントからの持続性放出に続いて、インプラントからの薬剤放出、ならびに眼球組織、具体的には網膜、脈絡膜／網膜色素上皮（ＲＰＥ）、硝子体液（ＶＨ）、及び房水（ＡＨ）への経時的なアキシチニブの分布を評価するため、薬物動態試験を実施した。加えて、全身のアキシチニブ濃度をモニタリングした。そのため、ウサギを４つの群に分けた。２つの群には、１０９μｇのアキシチニブ（第１群、ｎ＝１４）または２２７μｇのアキシチニブ（参照：実施例３．２、第２群、ｎ＝２４）を含む１つのインプラントを両側に投与した。第３群（参照：実施例３．４；ｎ＝１５）には、各々１４５μｇを含む２つのインプラント、すなわち総用量２９０μｇのアキシチニブを両側に投与した。第４群（参照：実施例３．４；ｎ＝１５）には、第３群と同様に、総用量２９０μｇのアキシチニブ（２×１４５μｇ）を含む２つのインプラントと、さらに１．２５ｍｇのＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）（ベバシズマブ）硝子体内用とを両側に投与した。アキシチニブの用量に対応するインプラントの製剤、構成、及び寸法を表６に提示する。
【０３８０】
薬物放出について調べるため、第１群については、各時点で２頭のウサギを安楽死させ（１日目ならびに１．５、３、４．５、６、７．５、及び９か月）、第２群については、各時点で６頭のウサギを安楽死させ（１、３、６、及び７か月）、第３群及び第４群については、各時点でそれぞれ３頭のウサギ（０．５、１、３、及び６か月）及び１頭のウサギ（９及び３８か月）を安楽死させた。加えて、表１１に示す時点で安楽死前のウサギから血液試料を採取した。
【０３８１】
方法：血漿中のアキシチニブの定量
血漿中のアキシチニブの定量については、２つの同等の定量化法を行った。アキシチニブを血漿から保持型液液抽出（ＳＬＥ）によって抽出し、窒素下で乾燥した。短期のマトリックス（血漿）の安定性は最大４時間であり、抽出物の安定性は最大１１６時間であった。
【０３８２】
メタノール／水（５０：５０ｖ／ｖ；方法１）または代替的にメタノール／水／ギ酸（７５：２５：０．０１ｖ／ｖ；方法２）で再構成後、試料を液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ；ＡＰＩ４０００、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）により、水／ギ酸／メタノール勾配を用いて解析した。アキシチニブ及び内部標準物質（ＩＳ；方法１はアキシチニブ－Ｄ３、方法２はパゾパニブ）をＹＭＣ－Ｐａｃｋ　Ｐｒｏ　Ｃ４カラム（５０×３．０ｍｍ内径；方法１）またはＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム（方法２）で分離し、エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）選択反応モニタリングモードを用いておよそ６分の総ランタイムで定量化した。定量化については、アキシチニブのピーク面積（ｍ／ｚ３８７．２～３５６．０）及びＩＳ（アキシチニブ－Ｄ３はｍ／ｚ３９０．２～３５６．０、パゾパニブはｍ／ｚ４３８．２～３５７．１）を定量し標準曲線と比較したところ、所望される濃度範囲で直線的挙動及び０．９９超の相関係数（r^2）を示した。定量下限値（ＬＬＯＱ）は、試験群及び試料採取時点に応じて約０．０１ｎｇ／ｍＬ～約０．３６ｎｇ／ｍＬの範囲であった（表１１）。

【表１３】

表１１　血漿または血清中のアキシチニブに対する試料採取時点及び対応するＬＬＯＱ（異性体別）。第１群については、１日目、１．５、３、４．５、６、７．５、及び９か月目に血漿を解析した。第２群については、３、６、及び７か月後に血漿試料を解析した。第３群及び第４群については、６か月後に血清試料を解析した。

試験群	試料採取時点（ＬＬＯＱは異性体に依存）
第１群	１日目及び１．５、３、４．５、６、７．５、９か月（０．０５００ｎｇ／ｍＬ；両方の異性体）
第２群	・３か月（０．３５５ｎｇ／ｍＬ（ｔｒａｎｓ）、０．１４６ｎｇ／ｍＬ（ｃｉｓ）） ・６か月（０．０７１７ｎｇ／ｍＬ（ｔｒａｎｓ）、０．０２８３ｎｇ／ｍＬ（ｃｉｓ）） ・７か月（０．０１５８ｎｇ／ｍＬ（ｔｒａｎｓ）、０．０１０６ｎｇ／ｍＬ（ｃｉｓ））
第３群及び第４群	６か月（０．０４５２ｎｇ／ｍＬ（ｔｒａｎｓ）、０．００９７０ｎｇ／ｍＬ（ｃｉｓ））

【０３８３】

方法：眼球組織中のアキシチニブの定量

眼球組織中のアキシチニブ濃度を定量するため、選択された時点で眼を摘出し、液体窒素中で凍結した（表１３）。眼を凍結解剖及び後続のバイオ解析の前に凍結保存した。眼球組織中のアキシチニブの定量については、２つの同等の定量化法を行った。ＡＨ、ＶＨ、網膜、及び脈絡膜のホモジェネート中のアキシチニブ濃度を定量するための両方の方法の同等性は、資格審査中に実証された。

【０３８４】

網膜及び脈絡膜の眼球組織試料を、セラミックビーズが入ったチューブ内のメタノール／水希釈液（５０：５０、ｖ／ｖ；方法１）またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ；方法２）中でホモジナイズした。ＶＨ及びＡＨ中の可溶性アキシチニブをメタノール／水希釈液（５０：５０、ｖ／ｖ）を有する試料から直接希釈し、インプラント（溶解していないアキシチニブ）を含む硝子体液試料をエタノールで抽出した（方法１）。方法２では、ホモジナイズした組織、ＶＨ、及びＡＨ中の可溶性アキシチニブをメタノール／水／ギ酸（７５：２５：０．０１ｖ／ｖ／ｖ）で希釈した。アナライトを、タンパク質沈殿法（方法１）またはＳＬＥ法（方法２）により、それぞれマトリックスから抽出した。短期のマトリックスの安定性は、最大５時間（ＡＨ）、最大５．５時間（ＶＨ）、最大６．６時間（網膜）、及び最大４．５時間（脈絡膜）であった。抽出物は、最大１７１時間（ＡＨ）、最大１５３時間（ＶＨ）、最大１１５時間（網膜）、最大１１４時間（脈絡膜）安定性であった。

【０３８５】

試料を窒素下で乾燥し、メタノール／水（５０：５０ｖ／ｖ）で再構成し、水／ギ酸／アセトニトリルグラジエント（方法１）または水／ギ酸／メタノールグラジエント（方法２）を用いてＬＣ－ＭＳ／ＭＳ（ＡＰＩ４０００、Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）によって解析する。アキシチニブ及び内部標準物質（ＩＳ；方法１はアキシチニブ－Ｄ３、方法２はパゾパニブ）をＹＭＣ－Ｐａｃｋ　Ｐｒｏ　Ｃ４カラム（５０×３．０ｍｍ内径；方法１）またはＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム（方法２）で分離し、ＥＳＩ選択反応モニタリングモードを用いておよそ６分の総ランタイムで定量化した。定量化については、アキシチニブのピーク面積（ｍ／ｚ３８７．２～３５６．０）及びＩＳ（アキシチニブ－Ｄ３はｍ／ｚ３９０．２～３５６．０、パゾパニブはｍ／ｚ４３８．

２～３５７．１）を定量し標準曲線と比較したところ、所望される濃度範囲で直線的挙動及び０．９９超の相関係数（r^2）を示した。ＬＬＯＱは０．１００ｎｇ／ｍＬであった。

【０３８６】

結果：血漿中のアキシチニブの定量

各群において、血漿及び血清中のアキシチニブ濃度を示された時点で測定した（表１１）。定量された濃度は、アキシチニブの用量（片眼当たり１０９～２９０μｇ）に関係なく、全ての群で試験の持続期間にわたって定量下限（ＬＬＯＱ）未満であり、総用量が５８０μｇという高用量のアキシチニブ（片眼当たり２９０μｇ、ウサギ１頭当たり合計５８０μｇ）の場合ですらも、全身への曝露がほとんどないことが示された。これにより、高用量の場合ですらもインプラントの安全性がさらに強調された。

【０３８７】

結果：眼球組織中のアキシチニブの定量

ヒドロゲル分解後、溶解していないアキシチニブが局在化された構造を形成し、アキシチニブの放出を継続することが観察された（参照：実施例３．２～３．４）。これらの溶解していないアキシチニブ粒子は、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析前の抽出に使用する有機溶媒に優先的に溶解するため、誤って組織試料中に高濃度を生じる可能性がある。そのため、ヒドロゲル分解後のアキシチニブの組織濃度は、組織付近の移動または組織解剖時の混入によって組織試料に混入する溶解していないアキシチニブ粒子が存在したために、上昇した可能性がある。生体関連媒体中のアキシチニブの溶解度（ＰＢＳ、３７℃でｐＨ７．２；Ｌｏｒｇｅｔ ｅｔ ａｌ．，２０１６；Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｐＨ ａｎｄ ｔｅｍｐｅｒａｔｕｒｅ ｉｎ ｒａｂｂｉｔ，ｐｉｇ，ａｎｄ ｍｏｎｋｅｙ ｅｙｅ：ｋｅｙ ｐａｒａｍｅｔｅｒｓ ｆｏｒ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｌｏｎｇ－ａｃｔｉｎｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｃｕｌａｒ ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，１３（９），ｐｐ．２８９１－２８９６）はおよそ０．５μｇ／ｍＬと定量され、これよりも著しく高い任意の組織値は、組織蓄積及び／または抽出中に有機溶媒にアキシチニブ粒子が溶解した可能性を示すものであった。ただし、概して、測定したアキシチニブの眼球組織レベルは、ＩＲイメージングに基づいた視覚的な存在の有無と十分に相関していた（図７Ａ、９、１０）。

【０３８８】

本試験の目的は、所望される標的組織（脈絡膜／ＲＰＥ、網膜、及び硝子体液）中のアキシチニブ濃度が、効率的な薬物放出を検証するために投与される全ての用量について、標的とするチロシンキナーゼ受容体のＩＣ５０（Ｇｒｏｓｓ－Ｇｏｕｐｉｌ ｅｔ ａｌ，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｉｎｓｉｇｈｔｓ：Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，２０１３，７：２６９－２７７）を十分上回り、またＩＮＬＹＴＡ（登録商標）（ＩＮＬＹＴＡ（登録商標）ＡｕｓＰＡＲ ２０１３，ＮＤＡ２０２３２４；表１２）を支援するために調べた新生児ラットモデルにおける眼球血管新生阻害に対する遊離アキシチニブの半数効果濃度（ＥＣ５０）を回ることを実証することであった。

【表１４】

表１２　血管内皮成長因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）、血小板由来成長因子受容体β（ＰＤＧＦＲ－β）、及び幹細胞成長因子受容体／ＩＩＩ型受容体チロシンキナーゼ（ｃ－Ｋｉｔ）への結合に対するアキシチニブのIC_{50}値、ならびにラットモデルにおける眼球血管新生の阻害におけるアキシチニブのEC_{50}値。

IC_{50}			EC_{50} ラット眼球血管新生モデル
ＶＥＧＦＲ２	ＰＤＧＦＲ－β	ｃ－Ｋｉｔ	
０．０８ｎｇ／ｍＬ（０．２ｎＭ）	０．６２ｎｇ／ｍＬ（１．６ｎＭ）	０．６６ｎｇ／ｍＬ（１．７ｎＭ）	０．１９ｎｇ／ｍＬ

【０３８９】
第１群（１つのインプラント、アキシチニブ１０９μｇ）の眼球組織内分布
示された時点における眼球組織濃度を表１３に提示する。
【表１５－１】

表１３　アキシチニブ用量１０９μｇを含む１つのインプラントから放出されたアキシチニブの眼球組織内分布。ＡＨ、ＶＨ（可溶部）、網膜、及び脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度を、解析の時点に応じて平均値（平均）として、標準偏差、変動係数（ＣＶ）、及び平均値の信頼区間（ＣＩ）を含めて提示する。加えて、各データポイントの最小値、中央値、及び最大値を提示する。

組織	時間 月	N 眼	平均	最小値	中央値	最大値	標準偏差	ＣＶ	９５％ＣＩ
ＡＨ（ｎｇ／ｍＬ）	１日	４	０．５	０．０	０．５	０．９	０．４	７５％	０．４
	１．５	３	２．７	０．８	１．５	５．９	２．８	１０２％	３．１
	３	３	１．０	０．４	０．５	２．０	０．９	８９％	１．０
	４．５	４	０．７	０．６	０．７	１．０	０．２	２３％	０．２
	６	４	０．２	０．０	０．２	０．６	０．３	１１２％	０．２
	７．５	３	０．０	０．０	０．０	０．０	０．０	適用せず	適用せず
	９	３	０．０	０．０	０．０	０．１	０．１	１７３％	０．１
ＶＨ（ｎｇ／ｍＬ）	１日	４	９３．２	２５．６	３２．６	２８２．０	１２５．９	１３５％	１２３．４
	１．５	３	２３．１	１２．９	１５．１	４１．３	１５．８	６８％	１７．９
	３	３	５２．１	２０．３	２６．０	１１０．０	５０．２	９６％	５６．８
	４．５	４	１１５．８	５８．４	８９．８	２２５．０	７７．６	６７％	７６．０
	６	４	２９６．０	８５．０	２６４．０	５７１．０	２０９．８	７１％	２０５．６
	７．５	３	１８４．９	２．９	２１．７	５３０．０	２９９．０	１６２％	３３８．４
	９	３	３０．０	２．９	３０．８	５６．２	２６．７	８９％	３０．２

【表１５－２】

網膜（ｎｇ／ｇ）	１日	４	１８４．７	１１６．０	１４７．４	３２８．１	９７．７	５３％	９５．７
	１．５	３	１６５．５	６９．０	１６９．９	２５７．６	９４．４	５７％	１０６．８
	３	３	１７６．８	１２０．２	２０３．３	２０７．０	４９．１	２８％	５５．５
	４．５	４	２７１．８	１５３．０	２０６．０	５２２．１	１７０．３	６３％	１６６．９
	６	４	１５０．０	１８．８	１４７．１	２８７．０	１２０．７	８０％	１１８．２
	７．５	３	１５．３	１３．６	１４．６	１７．７	２．１	１４％	２．４
	９	３	１３．６	９．６	１０．３	２０．８	６．３	４６％	７．１
脈絡膜／ＲＰＥ（ｎｇ／ｇ）	１日	４	１２４．３	７８．５	１１９．６	１７９．６	４８．４	３９％	４７．５
	１．５	３	２５６．６	１２８．１	２７８．７	３６３．０	１１９．０	４６％	１３４．７
	３	３	３２８．２	９６．６	３０６．５	５８１．６	２４３．２	７４％	２７５．２
	４．５	４	２８３．３	１８８．８	２３２．４	４７９．５	１３３．１	４７％	１３０．５
	６	４	９５．０	５２．０	９８．４	１３１．０	３２．６	３４％	３１．９
	７．５	３	３５．０	１８．７	３３．３	５２．９	１７．２	４９％	１９．４
	９	３	３４．８	１５．２	２２．８	６６．３	２７．６	７９％	３１．２

【０３９０】

試験の持続期間にわたるＡＨ試料中のアキシチニブ濃度は、ＶＨ、網膜、脈絡膜で観察される濃度に比べて低いと考えられ、このことから、後眼房から前眼房へのアキシチニブの移動が少ないことが示された。

【０３９１】

試験の持続期間にわたるＶＨ試料中の可溶性アキシチニブ濃度の中央値は、６か月時に最大値（２６４．０ｎｇ／ｍＬ）となった。個別の試料は、最小値２．９ｎｇ／ｍＬ（７．５及び９か月）から最大値５７１．０ｎｇ／ｍＬ（６か月）に及んだ。最大値は、生体関連媒体中のアキシチニブの溶解度限界と同様であり、溶解していないアキシチニブが測定値を妨害していないことが確認された。

【０３９２】

網膜中のアキシチニブ濃度の中央値は、１日目（１４７．４ｎｇ／ｇ）から６か月（１４７．１ｎｇ／ｇ）まで同様であったが、その後７．５か月時に１４．６ｎｇ／ｇまで顕著に減少した。これは、投与１日以内からおよそ６か月まで、アキシチニブがインプラントから標的網膜組織に対し、迅速かつ持続的に輸送されることを示している。網膜組織試料中のアキシチニブ濃度は、６か月から７．５か月にかけておよそ１０分の１に減少した（１４７．１から１４．６ｎｇ／ｇ）。６か月までのアキシチニブ濃度の中央値は網膜中

で１７５ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ２１８４、２８２、２６５倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。

【０３９３】

脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度の中央値は、１日目（１１９．６ｎｇ／ｇ）から６か月（９８．４ｎｇ／ｇ）まで同様であった。これは、投与１日以内からおよそ６か月まで、インプラントにより、アキシチニブが眼の後部の組織に対し迅速かつ持続的に輸送されることを示している。脈絡膜／ＲＰＥ組織試料中のアキシチニブ濃度は、６か月から７．５か月にかけておよそ３分の１に減少した（９８．４から３３．３ｎｇ／ｇ）。６か月までのアキシチニブ濃度の中央値は脈絡膜／ＲＰＥ中で２０７ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ２５８９、３３４、３１４倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。

【０３９４】

第２群（１つのインプラント、アキシチニブ２２７μｇ）の眼球組織内分布

示された時点における眼球組織濃度を表１４に提示する。

【表１６－１】

表１４　アキシチニブ用量２２７μｇを含む１つのインプラントから放出されたアキシチニブの眼球組織内分布。ＡＨ、ＶＨ（可溶部）、網膜、及び脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度を、解析の時点に応じて平均値（平均）として、標準偏差、変動係数（ＣＶ）、及び平均値の信頼区間（ＣＩ）を含めて提示する。加えて、各データポイントの最小値、中央値、及び最大値を提示する。

組織	月	N眼	平均	最小値	中央値	最大値	標準偏差	CV%	95%CI
AH（ng／mL）	1	１２	８．２	０．０	０．０	６９．９	２０．４	２４７	１１．５
	3	１８	０．０	０．０	０．０	０．４	０．１	４２４	０．０
	6	１２	０．０	０．０	０．０	０．１	０．０	１２３	０．０
	7	6	０．０	０．０	０．０	０．１	０．０	９３	０．０
VH（ng／mL）	1	１２	４８２９	３３	３２７	３６４００	１１１１３	２３０	６２８８
	3	１８	３６４３０	４８	６１４	６１０９８４	１４３５４７	３９４	６６３１４
	6	１２	９７６５	５５	５２５５	３４３５５	１０２５６	１０５	５８０３
	7	6	８６６７	６１	２１０５	４１０００	１５９７１	１８４	１２７７９

【表１６－２】

網膜（ｎｇ／ｇ）	1	１２	８５２	１２４	３１５	５０８０	１４１５	１６６	８０１
	3	１８	１４６６	１２４	３７８	１３９９０	３２５９	２２２	１５０５
	6	１２	２１１５２	２２８	４９５７	１５４０００	４３４２８	２０５	２４５７１
	7	6	５４１２１	１３１	１３５２０	２６４０００	１０３８４９	１９２	８３０９５
脈絡膜／ＲＰＥ（ｎｇ／ｇ）	1	１２	７５３	１３１	３３２	４９２０	１３５２	１７９	７６５
	3	１６	７２１４	0	２４０	６０８００	１７７０８	２４５	８６７７
	6	１２	１９１８	２３	２３２	１０１００	３２０１	１６７	１８１１
	7	6	３４９７	0	１７７２	１０４００	４２６５	１２２	３４１３

【０３９５】
ＡＨ中のアキシチニブ濃度は、試験終了時（７か月）まで中央値が０．０ｎｇ／ｍＬと低く、このことから、後眼房から前眼房へのアキシチニブの移動は少ないことが示された。
【０３９６】
ＶＨ中のアキシチニブ濃度は、ＶＨに溶解した可溶性アキシチニブに相当する。ヒドロゲル分解前の１か月及び３か月時の中央値は、３７℃、ｐＨ７．２のＰＢＳ中のアキシチニブの定量された溶解限界（０．４～０．５μｇ／ｍＬ）と同様であった。６か月及び７か月時の中央値が高いのは、溶解していないアキシチニブ粒子がＶＨ試料に混入し、それが抽出中に溶解したことを反映している可能性がある。
【０３９７】
１か月及び３か月時の網膜中のアキシチニブ濃度の中央値は、アキシチニブの溶解度限界と同様であった。最初の３か月にわたるアキシチニブ濃度の中央値は網膜中で３４１ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ４２６４、５６９、４８７倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。ＶＨ値と同様に、６か月及び７か月時の中央値は、溶解していないアキシチニブ粒子が網膜試料に混入し、それが抽出中に溶解したことを反映している可能性がある。
【０３９８】
１、３、６か月時の脈絡膜／ＲＰＥ組織中のアキシチニブ濃度の中央値は、アキシチニブの溶解度と同様であった。最初の６か月にわたるアキシチニブ濃度の中央値は脈絡膜／ＲＰＥ中で２７４ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩ

Ｃ５０値を大きく上回っており（それぞれ３４２６、４５７、３９１倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。ＶＨ値及び網膜値と同様に、７か月時の中央値は、溶解していないアキシチニブ粒子が脈絡膜試料に混入し、それが抽出中に溶解したことを反映している可能性がある。

【０３９９】

６か月及び／または７か月時のアキシチニブ濃度が、溶解していないアキシチニブの混入を反映している可能性があるものの、インプラント部位が試験の持続期間にわたってアキシチニブの持続性放出をもたらすことが、明確に実証された。

【０４００】

第３群及び第４群における眼球組織内分布（２つのインプラント、総用量２９０μｇのアキシチニブ、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）ありまたはなし）

示された時点における眼球組織濃度を表１５に提示する。

【表１７－１】

表１５　総用量２９０μｇのアキシチニブを有する２つのインプラントから放出されたアキシチニブの眼球組織内分布（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）なし（第３群）またはＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）あり（第４群））。ＡＨ、ＶＨ（可溶部）、網膜、及び脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度を、解析の時点に応じて平均値（平均）として、標準偏差、変動係数（ＣＶ）、及び平均値の信頼区間（ＣＩ）を含めて提示する。加えて、各データポイントの最小値、中央値、及び最大値を提示する。（Ｇ＝群、Ａｖ．＝平均）

組織	Ｇ	時間月	Ｎ眼	Ａｖ．	最小値	中央値	最大値	ＳＤ	ＣＶ％	９５％ＣＩ
ＡＨ（ｎｇ／ｍＬ）	３	０．５	６	０．２	０．０	０．１	０．６	０．２	９６	０．２
		１	６	０．１	０．０	０．０	０．１	０．１	１１０	０．０
		３	６	０．１	０．０	０．０	０．２	０．１	１１８	０．１
		６	６	０．０	０．０	０．０	０．２	０．１	１５０	０．１
		９	２	０．１	０．１	０．１	０．２	０．１	４０	０．１
		３８	２	２．４	０．０	２．４	４．８	３．４	１４１	４．７
	４	０．５	６	０．８	０．３	０．６	２．１	０．７	８８	０．５
		１	６	０．１	０．０	０．１	０．４	０．２	１１０	０．１
		３	６	０．１	０．０	０．０	０．２	０．１	１２７	０．１
		６	６	０．２	０．０	０．２	０．３	０．１	８６	０．１
		９	２	０．２	０．２	０．２	０．２	０．０	２	０．０
		３８	２	０．２	０．０	０．２	０．４	０．３	１４１	０．４

【表１７－２】

VH（ng／mL）	3	０．５	6	642	149	553	1390	412	64	330
		1	6	95	22	71	242	86	90	68
		3	6	1869	50	277	6310	2720	146	2176
		6	6	41	26	40	56	13	32	10
		9	2	76	125	198	271	103	136	143
		38	2	2	0	2	3	2	141	3
	4	０．５	6	361	51	328	710	287	80	230
		1	6	232	61	170	705	240	103	192
		3	6	1959	33	672	5370	2517	128	2014
		6	6	79	32	48	173	62	79	50
		9	2	53	20	78	135	81	152	112
		38	2	29	4	29	54	35	124	49

【表１７－３】

網膜（ｎｇ／ｇ）	3	０．５	6	１８５	5	９４	６８８	２５７	１３９	２０５
		1	6	２４０	４０	９９	６２２	２６１	１０９	２０９
		3	6	９２８８	１７５	３６９	５１０００	２０４７９	２２０	１６３８６
		6	6	１１２６	７３	６２３	４１９０	１５６７	１３９	１２５４
		9	2	８０	５２	１８３	３１３	１８４	２３２	２５６
		３８	2	２８	0	２８	５５	３９	１４１	５４
	4	０．５	5	１１８	３９	９１	３０２	１０６	９０	９３
		1	6	２０５	７０	１４４	４４８	１５３	７５	１２３
		3	6	６１８６	１８９	６８８	３３７００	１３４９２	２１８	１０７９６
		6	6	４７６２	９５４	４２５５	１０５００	３２９９	６９	２６３９
		9	2	２０６８	１３６	４１０８	８０８０	５６１７	２７２	７７８５
		３８	2	２８	２１	２８	３６	１１	３８	１５

【表１７－４】

脈絡膜／ＲＰＥ（ｎｇ／ｇ）	3	０．５	6	２３７	９０	１９２	４３４	１５３	６５	１２２
		1	6	１１０３	４８	１１４	５７００	２２６０	２０５	１８０８
		3	6	４６３１	７６	６５６	１６６００	６９２６	１５０	５５４２
		6	6	１７５８２	１３９	５９４０	８１５００	３１６０３	１８０	２５２８７
		9	2	２７７４８	３３５	８３１６８	１６６０００	１１７１４３	４２２	１６２３４９
		３８	2	１９	0	１９	３９	２７	１４１	３８
	4	０．５	6	１００４	３７	２１０	４９４０	１９３７	１９３	１５５０
		1	6	２０８１	８７	１６０８	５３６０	２１１２	１０１	１６９０
		3	6	８３９９	３６３	６０１０	２０３００	８５２３	１０１	６８２０
		6	6	１７６７３	６７４０	１１８００	４９０００	１５６５１	８９	１２５２３
		9	2	７２２４	５０８０	１４３９０	２３７００	１３１６６	１８２	１８２４７
		３８	2	５７	１７	５７	９８	５８	１００	８０

【０４０１】

１．２５ｍｇのＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）用量のウサギにおける半減期は６．６日であり（Ｓｉｎａｐｉｓ ｅｔ ａｌ．２０１１；Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ｏｆ ｉｎｔｒａｖｉｔｒｅａｌ ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）） ｉｎ ｒａｂｂｉｔｓ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ（Ａｕｃｋｌａｎｄ，ＮＺ），５，ｐ．６９７）、１か月までに残存する質量は０．０５ｍｇに近似する。これに従えば、最も早い時点の０．５か月では、第３群及び第４群の間で眼球組織内濃度に明らかな差は示されず、このことから、ウサギモデルにおいてＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）のＶＨ中濃度が最も高くなると予想されるときも同様に薬物が放出されることが示された。

【０４０２】

両群におけるＡＨ中のアキシチニブ濃度は、試験終了まで中央値０．２ｎｇ／ｍＬ以下と低く、このことから、後眼房から前眼房へのアキシチニブの移動は少ないことが示された。３８か月時の１つの値を除き、他の値は試験の持続期間にわたって１ｎｇ／ｍＬ未満であった。

【０４０３】
ＶＨ中のアキシチニブ濃度はＶＨに溶解している可溶性アキシチニブである。ＶＨ中の最大濃度の中央値は、第３群で５５３ｎｇ／ｍＬ、第４群で６７２ｎｇ／ｍＬであった。これらの値は、生体関連媒体中のアキシチニブの定量された溶解度限界と同様であった。９か月までの濃度の中央値からは、両群ともインプラントからアキシチニブが持続的に放出されていることが示された。アキシチニブは、３８か月時ですらもＶＨ中で検出された。
【０４０４】
第３群では、網膜組織中のアキシチニブ濃度の中央値は６か月時に最大（６２３ｎｇ／ｇ）となり、０．５～９か月では９４～６２３ｎｇ／ｇの範囲であった。３８か月時には濃度が低下した（２８ｎｇ／ｇ）が、依然として生物学的に有効な濃度であった。最初の３か月にわたるアキシチニブ濃度の中央値は網膜中で１８４ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ２３００、３０７、２６３倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。第４群では、３か月までの値は第３群と同程度であったが、６か月及び９か月時でレベルが高くなった。これは、溶解していないアキシチニブ粒子が混入し、それが抽出時に可溶化したことを反映している可能性がある。３８か月時の網膜組織アキシチニブ濃度は、２群及び３群で同等であった。
【０４０５】
第３群では、最初の３か月にわたるアキシチニブ濃度の中央値は脈絡膜／ＲＰＥ組織中で２３１ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ２８８８、３８６、３３０倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。６か月及び９か月時の中央値は、溶解していないアキシチニブ粒子が混入し、それが抽出中に溶解したことを反映している可能性が考えられる。脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度は、３８か月時には低下した（１９ｎｇ／ｇ）が、依然として生物学的に有効な濃度であった。第４群では、脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度は、０．５か月時には第３群と同様であったが、その後の時点では非常に高くなった。各時点内での最小試料濃度から最大試料濃度までの幅広い範囲を考慮すると、高い値は、溶解しなかったアキシチニブ粒子が混入し、それが抽出中に溶解したことを反映していると考えられる。
【０４０６】
眼球内分布データの概要
表１６は、ダッチベルテッド種ウサギの４つの群全てにおける異なる組織で観察されたアキシチニブ濃度の中央値の概要を示す。

【表１８－１】

表１６　房水（ＡＨ）、硝子体（ＶＨ）、網膜、脈絡膜／ＲＰＥからの試料中で測定した、アキシチニブ用量に応じたアキシチニブ濃度（中央値）。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを用いて、アキシチニブ濃度（それぞれｎｇ／ｍＬまたはｎｇ／ｇ）を示された時点で異なる群について測定した。

組織	第１群 １つのインプラント （１０９μｇのアキシチニブ）		第２群 １つのインプラント （２２７μｇのアキシチニブ）		第３群 ２つのインプラント （２９０μｇのアキシチニブ）		第４群 ２つのインプラント＋Ａｖａｓｔｉｎ （２９０μｇのアキシチニブ）	
	時間（月）	中央値	時間（月）	中央値	時間（月）	中央値	時間（月）	中央値
ＡＨ（ｎｇ／ｍＬ）	１日	０．５	1	０．０	０．５	０．１	０．５	０．６
	１．５	１．５	3	０．０	1	０．０	1	０．１
	3	０．５	6	０．０	3	０．０	3	０．０
	４．５	０．７	7	０．０	6	０．０	6	０．２
	6	０．２	－	－	9	０．１	9	０．２
	７．５	０．０	－	－	３８	２．４	３８	０．２
	9	０．０	－	－	－	－	－	－
ＶＨ（ｎｇ／ｍＬ）	１日	３３	1	３２７	０．５	５５３	０．５	３２８
	１．５	１５	3	６１４	1	７１	1	１７０
	3	２６	6	５２５５	3	２７７	3	６７２
	４．５	９０	7	２１０５	6	４０	6	４８
	6	２６４	－	－	9	１９８	9	７８
	７．５	２２	－	－	３８	2	３８	２９
	9	３１	－	－	－	－	－	－

【表１８－２】

網膜（ｎｇ／ｇ）	１日	１４７	１	３１５	０．５	９４	０．５	９１
	１．５	１７０	３	３７８	１	９９	１	１４４
	３	２０３	６	４９５７	３	３６９	３	６８８
	４．５	２０６	７	１３５２０	６	６２３	６	４２５５
	６	１４７	－	－	９	１８３	９	４１０８
	７．５	１５	－	－	３８	２８	３８	２８
	９	１０	－	－	－	－	－	－
脈絡膜／ＲＰＥ（ｎｇ／ｇ）	１日	１２０	１	３３２	０．５	１９２	０．５	２１０
	１．５	２７９	３	２４０	１	１１４	１	１６０８
	３	３０７	６	２３２	３	６５６	３	６０１０
	４．５	２３２	７	１７７２	６	５９４０	６	１１８００
	６	９８	－	－	９	８３１６８	９	１４３９０
	７．５	３３	－	－	３８	１９	３８	５７
	９	２３	－	－	－	－	－	－

【０４０７】

硝子体液組織中のアキシチニブ濃度は、低用量（１０９μｇ）に比べて、中用量（２２７μｇ）及び高用量（２９０μｇ）では用量に関連した増加が見られた。ヒドロゲル分解前の網膜及び脈絡膜の標的組織中では、用量に関連した差は見られなかった。加えて、第４群におけるＡｖａｓｔｉｎ（登録商標）の同時投与により、第３群に比べて薬物放出が変化することはなかった。アキシチニブは、３８か月後ですらも、ＶＨ、網膜、脈絡膜／ＲＰＥ中でＩＣ５０及びＥＣ５０を上回る用量で存在し、これにより持続性が実証された。アキシチニブは、試験の持続期間にわたって全ての用量強度において房水中で検出されないか、または低濃度で存在するにとどまった。このことから、インプラントが局在化されている後眼房から前眼房へのアキシチニブの移動は低レベルであることが示された。

【０４０８】

結果：アキシチニブ放出速度

加えて、インプラントを含むＶＨ中の不溶性アキシチニブもＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析で評価し、　殺時点におけるアキシチニブの残存量を定量した。投与時のアキシチニブ用量は、１０のウシＶＨ試料に添加した１０のインプラントからの値を平均することによって定量した。

【０４０９】

低用量群（第１群、１０９μｇのアキシチニブ）及び中用量群（第２群、２２７μｇのアキシチニブ）では、インプラントを含むＶＨ中の不溶性アキシチニブをＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析によって評価し、　殺時点におけるアキシチニブの残存量を定量した。次いで、残存量を初回用量と比較し、経時的なｉｎ　ｖｉｖｏ放出速度を算出した。ウサギにおいて６か月にわたりインプラントから放出されたアキシチニブの平均量は、０．５２μｇ／日と推定された。ヒドロゲルの分解後、アキシチニブが局在化された構造を形成するに伴い、放出速度が遅くなるように思われる。しかし、放出されたアキシチニブレベルは、依然

として血管漏出を阻害するのに十分であった（参照：実施例３．４）。
【０４１０】
実施例３．６：アキシチニブボーラス用量への急性曝露
アキシチニブ粒子への急性曝露を試験するため、ダッチベルト種ウサギ（ｎ＝３頭、６つの眼）に対し、ＰｒｏＶｉｓｃ（登録商標）（Ａｌｃｏｎ；１％２０００ｋＤａヒアルロン酸ナトリウム）中の硝子体内両側ボーラス用量６００μｇ（１．２％）のアキシチニブの懸濁液を、２７Ｇ薄肉針シリンジを用いた５０μＬ注射によって投与した。
【０４１１】
１か月後、ウサギを　　殺し、全眼を病理組織学的解析用に調製した。眼を固定し、縦に１２等分して切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（Ｈ＆Ｅ）で染色し、有資格の獣医病理学者が検査した。各時点における病理組織学的評価には、硝子体、網膜、強膜、または上強膜の炎症、網膜の破壊、及び注射領域周辺の線維化が含まれた。組織を０～５の半定量的尺度で任意の異常についてスコア化した。０は変化なし（正常）を意味し、１は稀な病巣変化（軽微）を意味し、２は軽度の散在性変化またはより顕著な限局性変化を意味し、３は中等度の散在性変化を意味し、４は著しい散在性変化を意味し、５は重度の散在性変化を意味する。
【０４１２】
毎週定量したＩＯＰは正常範囲内で保たれた。６００μｇのアキシチニブの硝子体内ボーラス投与は、概して忍容性が良好であった（表１７）。いずれの眼にも肉眼病変は認められなかった。アキシチニブ注射部位の周囲に、最小限の組織球性炎症及び多核巨細胞性炎症が観察された。２つの眼において、穿刺位置の近傍に軽度の局所性網膜破壊が観察され、これを手順に関連するものとみなした。光受容器層内で少数のマクロファージを伴った最小限の網膜破壊が６つ中１つの眼で観察された。６つ中４つの眼の多数の切片に、最小限の網膜空胞化が観察された。６つ中４つの眼で軽微～軽度の慢性角膜下炎症が観察された。
【表１９】

表１７　アキシチニブボーラス病理組織学的試験結果。結果を０～５の尺度でスコア化した。ここで、０は変化なし（正常）を意味し、１は稀な病巣変化（軽微）を意味し、２は軽度の散在性変化またはより顕著な限局性変化を意味し、３は中等度の散在性変化を意味し、４は著しい散在性変化を意味し、５は重度の散在性変化を意味する。結果を平均値及び標準偏差（ＳＤ）として提示する。

結果	網膜破壊	網膜空胞化	硝子体腔の炎症	網膜、強膜、または上強膜の炎症	試験品周囲の線維化	慢性角膜下炎症
平均（ＳＤ）	０．１０（０．１１）	０．５０（０．４６）	０．２３（０．２１）	０．０３（０．０５）	０．００（０．００）	０．２８（０．３８）

【０４１３】
要約すると、ボーラス注射は忍容性が良好で安全であった。注射した用量は、ウサギの眼（１．３ｍＬ／眼）において、ヒトの眼（４．５ｍＬ／眼）においてももたらされると考えられる、より高い区画体積当たりの急性局在化アキシチニブ用量をもたらした。
【０４１４】
実施例４：ビーグル犬におけるアキシチニブインプラントの評価
インプラントからのアキシチニブ放出をビーグル犬において試験するため、イヌ１２頭に、それぞれ片眼当たり１０９μｇのアキシチニブを含むインプラントを１つずつ（両側

に）、硝子体内注射によりインプラント投与向けの２７Ｇ超薄肉注射針を用いて投与した。注射したインプラントの形状及び寸法を表６に提示する（インプラントタイプ＃５）。

【０４１５】

インプラント投与の前に、動物を塩酸ケタミン（２０ｍｇ／ｋｇ）及びキシラジン（５ｍｇ／ｋｇ）の筋肉内注射で麻酔した。眼及びその周辺域を５％ベタジン溶液で洗浄し、平衡塩類溶液（ＢＳＳ）ですすいだ。局所用プロパラカイン塩酸塩麻酔薬（０．５％）を１～２滴適用した。眼にドレープをかけ、無菌ワイヤー検鏡を設置して瞼を後退させた。注射針を角膜縁からおよそ３～５mm離して設置し、単一ストロークで配置した。

【０４１６】

所定の　　殺時点（インプラント投与から１．５、３、４．５、及び６か月後に各々３頭）で眼球を採取し、瞬間凍結し、次いで脈絡膜、網膜、硝子体、及び房水といった標的組織を解剖し重量を測定した。さらに、選択された時点で血漿を採取した。ＡＨ、ＶＨ（可溶性アキシチニブ）、脈絡膜／ＲＰＥ、及び網膜中、さらに血漿中のアキシチニブ濃度を評価した。さらに、インプラントを含むＶＨ中の不溶性アキシチニブもＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析によって評価し、　　殺時点におけるアキシチニブの残存量を定量した（方法は実施例３．５に記載）。

【０４１７】

血漿中の全ての値はＬＬＯＱ（両異性体とも０．０５ｎｇ／ｍＬ）未満として報告されており、このことから、ビーグル犬において、インプラント投与（総投与量２１８μｇ）後のアキシチニブの全身曝露がほぼ存在しないことが示された。

【０４１８】

試験の持続期間にわたるアキシチニブの標的組織中濃度の薬物動態データを表１８に提示する。４．５か月にわたるビーグルＡＨ試料中のアキシチニブ濃度は、ＶＨ、網膜、及び脈絡膜で観察された濃度に比べて低いと考えられ、このことから、ヒドロゲルが分解する前の後眼房から前眼房へのアキシチニブの移動は低レベルであることが示された。アキシチニブは、６か月時（ヒドロゲル分解後）のＡＨ中に高い濃度で存在した。これは、分解したヒドロゲルから放出された溶解していないアキシチニブ粒子が後眼房から前眼房に向かって移動したこと、または組織解剖時にＡＨの試料にＶＨが混入したことによるものと思われる。ＡＨ中の高いアキシチニブ濃度は、いずれのウサギ試験においても観察されなかった。

【０４１９】

ＶＨ中のアキシチニブ濃度の中央値は、試験の持続期間にわたって同様であった（範囲：１１．９～２７．１ｎｇ／ｍＬ）。これらの値は、サルの試験において同様の用量で観察された値と同様であった（１３８μｇ；参照：実施例５）。

【０４２０】

網膜中のアキシチニブ濃度の中央値は、試験の持続期間にわたって同様であり（１５．４～３１．０ｎｇ／ｍＬ）、このことから、インプラントから網膜組織へのアキシチニブの継続的な持続性送達が示された。６か月にわたるアキシチニブ濃度の中央値は網膜中で２３ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ２８８、３７、３５倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。加えて、この濃度は、眼球血管新生ラット新生仔モデルの遊離アキシチニブで定量したＥＣ５０より１２１倍高いものであった。

【０４２１】

脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度の中央値は、試験の持続期間にわたって同様であり（１６．２～３９．８ｎｇ／ｇ）、このことから、試験終了までのインプラントから脈絡膜組織へのアキシチニブの持続的な送達が示された。６か月にわたるアキシチニブ濃度の中央値は脈絡膜／ＲＰＥ中で３１ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ３８８、５０、４７倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。加えて、この濃度は、眼球血管新生ラット新生仔モデルの遊離アキシチニブで定量したＥＣ５０より１６３倍高いもの

であった。

【表２０】

表１８　ビーグル犬における薬物動態試験結果。ＡＨ、ＶＨ（可溶部）、網膜、及び脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度を、解析の時点に応じて平均値（平均）として、標準偏差、変動係数（ＣＶ）、及び平均値の信頼区間（ＣＩ）を含めて提示する。加えて、各データポイントの最小値、中央値、及び最大値を提示する。

組織	時間月	N眼	平均	最小値	中央値	最大値	標準偏差	ＣＶ	９５％ＣＩ
ＡＨ（ｎｇ／ｍＬ）	１．５	４	２．８	０．４	３．１	４．６	２．１	７６	２．０
	３	６	１．２	０．１	０．９	３．２	１．１	８７	０．８
	４．５	５	０．６	０．５	０．６	０．９	０．１	２２	０．１
	６	６	６６．４	０．５	１４．５	２２８．０	９４．９	１４３	７６．０
ＶＨ（ｎｇ／ｍＬ）	１．５	４	２６．８	２０．７	２７．１	３２．５	５．５	２０	５．４
	３	６	１９．４	１６．５	１８．４	２３．３	２．５	１３	２．０
	４．５	５	１０．１	１．８	１１．９	１８．１	６．５	６４	５．７
	６	６	３３．６	０．９	１７．２	８４．３	３６．３	１０８	２９．１
網膜（ｎｇ／ｇ）	１．５	４	２７．６	２２．２	２３．９	４０．６	８．７	３２％	８．５
	３	６	３０．８	１８．７	３１．０	３９．２	７．８	２５％	６．２
	４．５	５	５２．３	８．６	２０．４	１３４．０	５６．５	１０８％	４９．５
	６	６	１６．２	１．９	１５．４	３５．２	１１．４	７０％	９．１
脈絡膜／ＲＰＥ（ｎｇ／ｇ）	１．５	４	３５．７	１３．５	２９．３	７０．８	２４．６	６９％	２４．１
	３	６	２９．５	８．３	１６．２	８７．８	２９．９	１０１％	２４．０
	４．５	５	６２．１	９．５	３９．８	１２６．０	４８．０	７７％	４２．１
	６	６	７２．９	５．９	３８．２	２５０．０	９０．６	１２４％	７２．５

【０４２２】

ビーグル犬において６か月間にわたりインプラントから放出されたアキシチニブの平均量は、およそ０．５２μｇ／日と推定され（表１９）、同じ用量を用いたウサギで見られた放出速度と同様であった（参照：実施例３．５）。投与時のアキシチニブ用量は、１０のウシＶＨ試料に添加した１０のインプラントからの値を平均することによって定量した。

【表２１】

表１９　インプラントを含むＶＨ中の不溶性アキシチニブ。ベースライン値とは、投与前のインプラント内のアキシチニブ量を指す。

時間 月	Ｎ	平均 （μｇ）	最小値 （μｇ）	中央値 （μｇ）	最大値 （μｇ）	標準偏差 （μｇ）	ＣＶ	９５％ＣＩ
ベースライン	１０	１０９	９５	１１０	１１９	７	６％	４
１．５	４	７５	７２	７６	７７	２	３％	２
３	６	５０	２８	５４	５９	１１	２３％	９
４．５	５	４２	０	４９	６７	２６	６２％	２３
６	６	１５	０	１３	３９	１６	１０４％	１３

【０４２３】

実施例５：非ヒト霊長類におけるアキシチニブインプラントの評価

安全性及び薬物放出をアフリカミドリザルにおいて試験するため、動物の右もしくは左いずれかの眼（薬物放出の試験用）、または両側（安全性及び忍容性の試験用）に、１３８μｇのアキシチニブ用量を含む１つのインプラントを、硝子体内注射により、２７Ｇ超薄肉針を用いて投与した。注射したインプラントの形状及び寸法を表６に提示する（インプラントタイプ＃４）。

【０４２４】

インプラント投与の前に、動物を塩酸ケタミン（２０ｍｇ／ｋｇ）及びキシラジン（５ｍｇ／ｋｇ）の筋肉内注射で麻酔した。眼及びその周辺域を５％ベタジン溶液で洗浄し、平衡塩類溶液（ＢＳＳ）ですすいだ。局所用プロパラカイン塩酸塩麻酔薬（０．５％）を１～２滴適用した。眼にドレープをかけ、無菌ワイヤー検鏡を設置して瞼を後退させた。注射針を角膜縁からおよそ３～５mm離して設置し、単一ストロークで配置した。

【０４２５】

薬物放出

薬物放出を評価するため、インプラント投与から３か月後に６頭のサルを　　殺し、眼球を採取し、瞬間凍結し、次いで脈絡膜、網膜、硝子体液、及び房水といった標的組織を解剖し重量を測定した。さらに、選択された時点で血清を採取した。（必要な場合）組織からアキシチニブを抽出し希釈した後に解析を実施し、続いてＬＣ－ＭＳ／ＭＳにより、試料中のアキシチニブ濃度を定量した（方法は実施例３．５に記載）。

【０４２６】

標的組織中のアキシチニブ濃度の中央値の薬物動態データを表２０に示す。ウサギ及びビーグル犬で観察されたように、ＡＨ中のアキシチニブ濃度は低く、このことから、サルの眼における後眼房から前眼房へのアキシチニブの移動は少ないことが示された。ＶＨ中の可溶性アキシチニブ濃度は、ウサギで観察された濃度に比べて低い（１２ｎｇ／ｍＬ）が、ビーグル犬で観察された濃度と同様であった。

【０４２７】

３か月にわたるアキシチニブ濃度の中央値は網膜中で３９ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ４８８、６３、５９倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。加えて、この濃度は、眼球血管新生ラット新生仔モデルの遊離アキシチニブで定量した半数効果濃度（ＥＣ５０＝０．１９ｎｇ／ｍＬ）より２０５倍高いものであった。

【０４２８】

最初の３か月にわたるアキシチニブ濃度の中央値は脈絡膜／ＲＰＥ組織中で９４０ｎｇ／ｇであり、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ－β、及びｃ－ＫｉｔのＩＣ５０値を大きく上回っており（それぞれ１１７５０、１５１６、１４２４倍）、そのため血管新生を阻害することが予想される濃度となった。加えて、この濃度は、眼球血管新生ラット新生仔モデルの遊離アキシチニブで定量したＥＣ５０より４９４７倍高いものであった。

【０４２９】

３か月時の脈絡膜／ＲＰＥアキシチニブ濃度は、サル（９４０ｎｇ／ｇ）において、ウサギ（それぞれ２４０、６５６、３０７ｎｇ／ｇ）及びビーグル犬（１６ｎｇ／ｇ）に比べて有意に高かった。アキシチニブは、マウスの眼のぶどう膜でメラニンと結合することが分かっている（ＩＮＬＹＴＡ（登録商標）支援、ＮＤＡ２０２３２４）が、これは、中心及び周辺の脈絡膜／ＲＰＥ中の眼のメラニン量がウサギ及びビーグル犬に比べて増加していることによる可能性がある（Ｄｕｒａｉｒａｊ ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ｏｆ ｍｅｌａｎｉｎ ｉｎ ｈｕｍａｎ，ｍｏｎｋｅｙ，ｒａｂｂｉｔ，ｍｉｎｉｐｉｇ，ａｎｄ ｄｏｇ ｅｙｅｓ．Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｅｙｅ ｒｅｓｅａｒｃｈ，９８，ｐｐ．２３－２７）。加えて、硝子体体積が異なることも、組織濃度で観察される差異に寄与している可能性がある（オランダベルテッドラビット＝１．３ｍＬ、ビーグル犬＝２．２ｍＬ、及びアフリカミドリザル＝２．４ｍＬ；Ｇｌｏｇｏｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｏｃｕｌａｒ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，２８（３），ｐｐ．２９０－２９８；Ｓｔｒｕｂｌｅ ｅｔ ａｌ．，２０１４，Ａｃｔａ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｉｃａ，９２）。

【０４３０】

さらに、インプラントからの血清中のアキシチニブの全身曝露量はＬＬＯＱ未満であった（ｔｒａｎｓ－アキシチニブは０．０８８ｎｇ／ｍＬ、ｃｉｓ－アキシチニブは０．０１２ｎｇ／ｍＬ）。

【表２２】

表２０　アフリカミドリザルにおける薬物動態試験結果ＡＨ、ＶＨ（可溶部）、網膜、及び脈絡膜／ＲＰＥ中のアキシチニブ濃度を、解析の時点に応じて平均値（平均）として、標準偏差、変動係数（ＣＶ）、及び平均値の信頼区間（ＣＩ）を含めて提示する。加えて、各データポイントの最小値、中央値、及び最大値を提示する。

組織	時間月	N眼	平均	最小値	中央値	最大値	標準偏差	ＣＶ	９５％ＣＩ
ＡＨ（ｎｇ／ｍＬ）	３	６	０．４７	０．００	０．４８	０．７６	０．２８	５９％	０．２２
ＶＨ（ｎｇ／ｍＬ）	３	６	１６	４	１２	３７	１２	７３％	９
網膜（ｎｇ／ｇ）	３	６	５２	２８	３９	８９	２８	５４％	２２
脈絡膜／ＲＰＥ（ｎｇ／ｇ）	３	６	１１０７	５６８	９４０	１９８０	４１７	３８％	１９３

【０４３１】
安全性及び忍容性
安全性及び忍容性を評価するため、６頭のサルをインプラント投与後３か月間モニタリングした。眼科検査を眼科用スリットランプ検査によって実施し、修正版Ｈａｃｋｅｔｔ－ＭｃＤｏｎａｌｄスコアリングシステムに従って分類した。眼科検査では、試験の持続期間にわたり、眼内炎症または網膜の変化を含めて、特記される所見は示されなかった。ＩＯＰにも瞳孔径にも試験の持続期間にわたって変化は生じなかった。
【０４３２】
前臨床動物試験からの結論
要約すると、薬物動態の結果は、インプラントから送達された重要な眼球組織（ＶＨ、網膜、脈絡膜／ＲＰＥ）におけるアキシチニブのレベルが、最大３８か月の持続期間にわたり、検証した全ての動物（イヌ、ビーグル、サル）において、ラットモデルのチロシンキナーゼに対するＩＣ５０及び血管新生の阻害に対するＥＣ５０（表１２）を顕著に上回っていることを示すものである。概して、測定したアキシチニブの眼球組織レベルは、ＩＲイメージングに基づくインプラント及び後眼部での薬物の視覚的な存在の有無と相関していた。これに対し、ＡＨ中のアキシチニブ濃度は、ＶＨ、網膜、及び脈絡膜／ＲＰＥに比べて、存在しないかまたは非常に低く、３つの動物種全てにおいて、インプラントが局在化されている後眼房から前眼房へのアキシチニブの移動は低レベルに過ぎないことが確認された。ただし、小分子について網膜色素上皮（ＲＰＥ）の表面積に直接関係する硝子体の体積、硝子体の粘度、及び薬物クリアランス速度に関しては、動物とヒトとの間でかなりの差があるため、ヒトにおける薬物放出は非臨床試験と異なる可能性がある。
【０４３３】
全ての動物試験において、血漿／血清中のレベルはＬＬＯＱ未満であり、このことから、アキシチニブの全身性曝露がほぼ存在しないことが示された。そのため、本出願のインプラントの結果生じる血漿／血清レベルは、ＩＮＬＹＴＡ（登録商標）について文献に報告されている血清レベルよりもはるかに低いものであった。アキシチニブは眼球内区画外の後続的な分布が見られないため、いかなる薬物間相互作用のリスクも最小限と考えられ得る。
【０４３４】
ＩＲによるイメージングでは、後眼部で経時的にヒドロゲルが生分解し、およそ６か月後に完全に分解することが視覚的に示された。インプラントがあった位置に残存していたアキシチニブ薬物粒子は、モノリシック構造を形成し、血管漏出を持続的に阻害するのに十分なレベルでアキシチニブの放出を継続していた。ウサギＶＥＧＦチャレンジ試験において、６か月及び２１か月まで血管漏出の抑制における有効性が示された。ベバシズマブを同時投与した場合、最初の３か月で、アキシチニブ単独投与に比べて、さらにより急速な血管漏出阻害がもたらされた。
【０４３５】
総合すると、このデータは、本発明のアキシチニブインプラントが、ウサギ、イヌ、及びアフリカミドリザルにおいて、安全性及び忍容性が高いことに加えて、十分な薬物放出性及び良好な有効性を示すことを実証するものである。
【０４３６】
実施例６：アキシチニブインプラントを用いたヒト臨床試験
次のステップでは、本出願のアキシチニブインプラントをヒトにおいて検証した。アキシチニブインプラントは、脈絡膜／網膜の血管新生及び滲出を低減し、血管透過性を減少させ、中心領域網膜厚を減少（もしくは本質的に維持、または臨床的に有意な増加を防止）する（その一方で、ある特定の実施形態においては視力を低下しないか、または改善すらする）ために適用される。インプラントは、アキシチニブの持続性放出を提供し、したがって硝子体液及びその周辺組織へのアキシチニブを持続的に提供するため、本出願のインプラントによる治療は、患者及び介護者の負担、ならびに抗ＶＥＧＦ治療薬の頻繁な注射に関連する有害作用のリスクを低減する。

【０４３７】
網膜液を有する血管新生型加齢黄斑変性（ウェット型ＡＭＤ）の対象を、ヒトにおける本発明のアキシチニブインプラントの安全性、忍容性、及び有効性を評価するための非盲検用量漸増試験に登録した。患者は、治療にナイーブまたは非ナイーブであった。
【０４３８】
実施例６．１：製剤
表２１．１及び表２１．２は、約２００μｇ及び約６００μｇのアキシチニブを含むインプラントの製剤及び寸法の概要を示しており、その一部がヒト臨床試験に適用されている（または将来のヒト臨床試験に適用することが計画されている、またはそれが適している）。インプラントを生産し乾燥した後、針に装填する直前に、乾燥状態のインプラントの寸法を測定した。インプラントは、パッケージング前に少なくとも約７日間、酸素と水分の両方が２０ｐｐｍ未満に保たれた不活性のグローブボックス内で保管した。これらの表に示される水和インプラントの寸法は、生体関連媒体（ＰＢＳ、３７℃、ｐＨ７．２）中で２４時間後に測定したものである。
【０４３９】
３－ｃａｍｅｒａ Ｋｅｙｅｎｃｅ Ｉｎｓｐｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍによってインプラントの寸法の測定（乾燥状態及び湿潤状態の両方）を実施した。２台のカメラを使用して直径を±０．００２ｍｍの許容差で測定し（取得した全てのデータポイントについて、平均（ａｖｅｒａｇｅ）（＝平均（ｍｅａｎ））値を記録）、１台のカメラを使用して長さを±０．０４ｍｍの許容差で測定した（複数のデータポイントについて、最も長い測定値を記録する）。

【表２３－１】

表２１．１　実施例６．３及び６．４で報告した臨床試験で使用した約２００μｇのアキシチニブ用量を有するインプラントの製剤、構成、及び寸法。

インプラントタイプ		インプラント＃１
製剤（％乾燥ベースｗ／ｗ）	アキシチニブ	４９．４％
	用量	（２００μｇ）
	ＰＥＧヒドロゲル	４２．０％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	２８％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	１４％
	リン酸ナトリウム	８．６％
製剤（％湿潤ベースｗ／ｗ）	アキシチニブ	７．５％
	ＰＥＧヒドロゲル	６．９％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	４．６％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	２．３％
	リン酸ナトリウム	１．５％
	ＷＦＩ	８４．１％
	最終乾燥長さ当たりのアキシチニブ	１２．１μｇ／ｍｍ
	およそのインプラント質量（用量μｇ／ＡＰＩ％）	４２３
構成	延伸方法（延伸係数）	乾式（４．５）
	針のサイズ	２７Ｇ　ＴＷ　１．２５インチ（内径０．２７ｍｍ）
	注射器／シリンジ	インプラント注射器
	パッケージング	ホイルパウチ
	滅菌タイプ	ガンマ
	現場保管	冷蔵

【表２３－２】

寸法	乾燥	
	直径	０．２４±０．０１３ｍｍ
	長さ	１６．５±０．２６ｍｍ
	体積	０．７５±０．０８ｍｍ^3
	インプラント質量	０．４５ｍｇ
	体積当たりのアキシチニブ（μｇ／ｍｍ^3）	２６６．７
	水和	
	直径	０．７５ｍｍ
	長さ	７．５ｍｍ
	直径（水和）対直径（乾燥）の比	３．１３
	長さ（乾燥）対長さ（水和）の比	２．２０

【表２４－１】

表２１．２　約６００μｇのアキシチニブ用量を有するインプラントの製剤、構成、及び寸法。

インプラントタイプ		インプラント＃２	インプラント＃３	インプラント＃４
製剤（％乾燥ベースｗ／ｗ）	アキシチニブ	４９．８％	６８．６％	６８．６％
	用量	（６００μｇ）	（６００μｇ）	（６００μｇ）
	ＰＥＧヒドロゲル	４２．０％	２６．０％	２６．０％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	２８％	１７．４％	１７．４％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	１４％	８．７％	８．７％
	リン酸ナトリウム	８．２％	５．４％	５．４％
製剤（％湿潤ベースｗ／ｗ）	アキシチニブ	１２．０％	１６．５％	１６．５％
	ＰＥＧヒドロゲル	６．３％	６．３％	６．３％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	４．２％	４．２％	４．２％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	２．１％	２．１％	２．１％
	リン酸ナトリウム	１．３％	１．３％	１．３％
	ＷＦＩ	８０．４％	７５．９％	７５．９％
	最終乾燥長さ当たりのアキシチニブ	７１．４μｇ／ｍｍ	７１．４μｇ／ｍｍ	８１．１μｇ／ｍｍ
	およそのインプラント質量（用量ｕｇ／ＡＰＩ％）	１２０５	８７５	８７５

【表２４－２】

構成	延伸方法（延伸係数）	湿式（２．１）	湿式（２．１）	湿式（２．１）
	針のサイズ	２５Ｇ　ＵＴＷ　１インチ（内径０．４ｍｍ）	２５Ｇ　ＵＴＷ１インチ（内径０．４ｍｍ）	２５Ｇ　ＵＴＷ０．５インチ（内径０．４ｍｍ）
	注射器／シリンジ	インプラント注射器	インプラント注射器	インプラント注射器
	パッケージング	ホイルパウチ	ホイルパウチ	ホイルパウチ
	滅菌タイプ	ガンマ	ガンマ	ガンマ
	現場保管	冷蔵	冷蔵	冷蔵
寸法	乾燥			
	直径	０．３６ｍｍ	０．３７±０．０１４ｍｍ	０．３７±０．００８ｍｍ
	長さ	８．４ｍｍ	８．４±０．０４ｍｍ	７．４±０．０３ｍｍ
	体積	０．８６mm^3	０．９０±０．０７mm^3	０．８１±０．０５mm^3
	インプラント質量	１．２０ｍｇ	０．９５±０．０４ｍｇ	０．９５±０．０１ｍｇ
	体積当たりのアキシチニブ（μｇ／mm^3）	６９７．７	６６６．７	７４０．７
	水和			
	直径	０．７ｍｍ	０．６８ｍｍ	０．７７ｍｍ
	長さ	１０ｍｍ	８．２３ｍｍ	６．８ｍｍ
	直径（水和）対直径（乾燥）の比	１．９４	１．８４	２．０８
	長さ（乾燥）対長さ（水和）の比	０．８４	１．０２	１．０９

【０４４０】

表２１．１の、及びさらに後述する臨床試験で使用する２００μｇインプラントは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏリアルタイム及び加速アッセイ（実施例２に記載のアッセイ）でアキシチニブ放出についても調べた。ｉｎ　ｖｉｔｒｏのリアルタイムデータからは、アキシチニブが２２５日後に完全に放出され、一方、加速放出が約２週間後に完了することが示唆される（図１４）。

【０４４１】

実施例６．２：臨床試験の詳細

２００μｇインプラント（上記の表２１．１のインプラント＃１）を用いた臨床試験を、以下に再現する試験プロトコルに従って実施した（試験は既に開始し、またその一部は実施済みであり、その結果は本明細書の実施例６．３及び６．４で報告しているが、試験プロトコルに一般的であるように、それでもなお試験プロトコルは現在時制及び未来時制で記述されている）。試験プロトコル内で「ＯＴＸ－ＴＫＩ」と称されるインプラントは

、上記の表２１．１のインプラント＃１である。用量に応じて、１つ（２００μｇの用量）、２つ（４００μｇの用量）、または３つ（６００μｇの用量）のインプラントを、本明細書に記載のように同時発生的に投与する。以下の試験プロトコル及び本明細書で言及している付録Ａ～Ｇで使用される任意の略語については、試験プロトコルの最後（すなわち、実施例６．２の最後）に示す。

【０４４２】

試験目的

本試験の主要目的は、血管新生型加齢黄斑変性（ｎｖＡＭＤ）を有する対象において、硝子体内使用向けのＯＴＸ－ＴＫＩ（アキシチニブインプラント）の安全性、忍容性、及び有効性を評価することである。

【０４４３】

試験設計：

本試験は、多施設共同非盲検用量漸増第１相安全性試験である。この安全性試験は、オーストラリア国内のおよそ５つの施設でおよそ２６名の対象を登録する。本試験中に３つのコホート、すなわち２００μｇ（コホート１）及び４００μｇ（コホート２）用量群に続いて第３のコホートを評価する。第３のコホートは、単剤療法（対象６例に６００μｇのＯＴＸ－ＴＫＩを投与）及び抗ＶＥＧＦ併用療法（対象６例に４００μｇのＯＴＸ－ＴＫＩ及び単回抗ＶＥＧＦ注射で治療）を試験するように設計された２つの異なる治療群からなる。コホート１及び２で治療した対象からの安全性データは、次のコホートの開始前にＤＳＭＣによって評価される。試験はおよそ９か月続き、スクリーニング／ベースライン来院、続いて注射日来院があり、さらにおよそ１０回の来院が予定されている（付録Ａ参照）。

【０４４４】

スクリーニング検査（来院１）は、注射来院（来院２；１日目）の１４日前以降に実施することができる。来院２の際に、対象はＯＴＸ－ＴＫＩインプラント（複数可）の注射を受ける（コホート３の場合、ＯＴＸ－ＴＫＩインプラント及び抗ＶＥＧＦの注射は、治験責任医師の判断により、１～４週間にわたって間隔を空けることができる）。対象は２～３日後、来院３での術後評価のために追跡調査で再来院する。次に、およそ１週間後（来院４）、さらにおよそ２週間後（来院５）に安全性評価のために再来院する。その後、対象は安全性評価のために、来院６（１か月目）、来院７（２か月目）、来院８（３か月目）、来院９（４．５か月目）、来院１０（６か月目）、来院１１（７．５か月目）に再来院し、来院１２（９か月目）には最終的な安全性評価と試験終了のため再来院して試験終了となる。治験責任医師の判断により、９か月目に生物学的活性のエビデンスを依然として有する対象については、ＣＮＶ漏出がベースラインレベルに戻るまで、または治験責任医師が臨床的に安定していると判断するまで、毎月追跡調査することとする。

【０４４５】

コホート１には、対象６例を含める予定である。各対象には、片眼当たり１つの２００μｇのインプラントを投与し、合わせると週当たり約７μｇのおおよその薬物送達をもたらすと推定される。

【０４４６】

コホート２には、対象６～８例を含める予定である。各対象には、片眼当たり２つの２００μｇのインプラントを投与し、合わせると週当たり約１４μｇのおおよその薬物送達をもたらすと推定される。

【０４４７】

コホート３ａ（単剤療法）には、対象６例を含める予定である。各対象には、片眼当たり３つの２００μｇのインプラントを投与し、合わせると週当たり約２１μｇのおおよその薬物送達をもたらすと推定される。

【０４４８】

コホート３ｂ（併用療法）には、対象６例を含める予定である。各対象には、片眼当たり２つの２００μｇのインプラントを投与し、合わせると週当たり約１４μｇ及び抗ＶＥ

ＧＦ剤の単回用量のおおよその薬物送達をもたらすと推定される。

【０４４９】

コホート１を完全に登録し、任意の対象が次のコホートに進む前に、各対象についてのＯＴＸ－ＴＫＩの全ての安全性及び忍容性のデータ（最低２週間の追跡調査データ）を評価する。同じプロセスをコホート２についても繰り返す。次のコホートに対する用量漸増は、ＤＳＭＣの勧告に基づき、ＭＭによる確認を受ける。

【０４５０】

コホート１、２、または３ａで１件のＤＬＴが確認された場合、登録は、コホートが完全に登録されるまで継続する。コホート１、２、または３ａで２回目のＤＬＴが見られた場合、登録を中止する。コホート３ａで２回目のＤＬＴが見られた場合、そのコホートへの登録を中止し、前回の低用量をＭＴＤと定める。

【０４５１】

この最初の臨床試験では、安全性及び忍容性の評価に加えて、ベースライン評価と比較した中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）、ＦＡ、及びＢＣＶＡの経時的な変化を評価することにより、生物活性の証拠があるかの判定も行う。

【０４５２】

対象は、１つの眼のみにＯＴＸ－ＴＫＩによる治療を受けることができる。反対側の眼については、必要な場合は治験責任医師の判断で治療する。これは標準治療である必要があり、いかなる場合にも、反対側の眼には別の試験薬を使用しないこととする。

【０４５３】

両眼とも適格である場合、ＢＣＶＡが悪い方の眼が試験眼として選択される。両眼とも適格であり、両眼が同じＢＣＶＡを有する場合、治験責任医師がどちらの眼を試験眼として選択するかを決定する。

【０４５４】

安全性アウトカム基準

安全性については、インプラント注射直後に評価する。注射直後の時間の間、対象の視力及びＩＯＰ上昇をモニタリングする。

【０４５５】

安全性アウトカム基準には、以下の評価が含まれる。

●治療下で発現した眼科有害事象の発生率
●治療下で発現した全身性有害事象の発生率
●バイタルサイン
●眼球快適性スコア（対象が評価）
●ＢＣＶＡ
●ベースライン評価と比べた眼科検査の変化（例えば、スリットランプ生体顕微鏡検査、眼底検査）。
●前眼房細胞及びフレアスコア
●硝子体細胞及びヘイズスコア
●臨床的に有意なＩＯＰの増加
●注射に関連する合併症の可能性（例えば、眼内炎、網膜剥離など）
●地図状萎縮の成長または発生
●臨床的に有意な安全性臨床検査値の変化
●薬物動態解析用の血漿試料をスクリーニング／ベースライン来院時（来院１）、１日目（来院２）、３日目（来院３）、及び３か月目（来院８）に採取する。

【０４５６】

有効性アウトカム基準

本試験の実施全体を通じて有効性基準を観察する。有効性アウトカム基準には、以下の評価が含まれる。

●６か月時及び全ての来院時にＳＤ－ＯＣＴによって測定した中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）のベースラインからの経時的な平均変化量

●６か月時及び全ての来院時におけるＢＣＶＡのベースラインからの経時的変化
●ＦＡ及びＯＣＴ－Ａにより定量された臨床的に有意な漏出の変化
●９か月目までの各試験来院時のＣＳＦＴがベースラインに対し５０μｍ以上減少していること
●各試験来院時に、ＳＲＦ及びＩＲＦが個々にまたは一緒に、一切存在しないこと
●レスキュー療法の必要性
【０４５７】
対象の選択：試験集団
　この試験に登録された対象は、ＡＭＤに続発する原発性中心窩下（中心窩に関係する漏出を伴う活動性中心窩下または中心窩近傍ＣＮＶ）血管新生（ＳＦＮＶ）の診断を有する。主に古典的な病変、最小限に古典的な病変、または潜在的な病変を有する対象が全て含まれる。
【０４５８】
　両眼が適格である場合（すなわち、選択基準及び除外基準を全て満たす場合）、ＢＣＶＡが悪い方の眼を試験眼とする。両眼が適格であり、かつ両眼が同じＢＣＶＡを有する場合、治験責任医師はどちらの眼を試験眼に選択するかを決定する。
【０４５９】
対象の選択：選択基準
　以下に該当する個人は、いずれの性別であっても試験参加に適格である。
１．少なくとも５０歳であること
２．標準治療に適格であること
３．試験眼において、ＡＭＤに続発する活動性の原発性ＣＮＶＭを有し、新たに診断されたか、または過去に治療され、抗ＶＥＧＦ療法に対する文書記録された応答を有し［ＡＭＤに続発する原発性中心窩下ＣＮＶは中心窩に影響を及ぼす中心窩近傍病変を含む］ＦＡ及びＳＤ－ＯＣＴによって文書記録されていること
４．試験眼において、３０．５mm^2（１２の円板領域）未満の病変面積（黄斑光凝固試験のプロトコルに従って測定）を有すること
５．試験眼において、フルオレセイン血管造影（ＦＡ）及び眼底写真によるＣＮＶの総面積が全病変の５０％以上であること
６．試験眼において、網膜内液または網膜下液が存在し、ＳＤ－ＯＣＴでＣＳＦＴが３００μｍ超であること
７．試験眼において、良質な眼底撮影を可能にする十分な眼球媒体及び十分な瞳孔散大を有すること
８．１日目（注射日）の１２週間前以降に心電図検査を受け、臨床的に有意な異常を示していないこと
９．スクリーニング前に少なくとも１２か月間閉経状態の女性、または外科的に不妊の女性、または男性もしくは妊娠可能な女性でスクリーニングから試験終了まで２つの適切な避妊形態を使用する意思のある者
１０．全ての試験要件及び来院を遵守する能力及び意思があること
１１．書面によるインフォームドコンセントを提供していること。
【０４６０】
対象の選択：除外基準
　以下に該当する個人は、本試験への参加に不適格である。
１．単眼視であること
２．試験眼において、中心窩の中心に影響を及ぼす重度の瘢痕、線維化、または萎縮を有すること（軽度の線維化または萎縮は除外しない）
３．試験眼において、全病変の５０％超の瘢痕または線維化の証拠を有すること
４．試験眼において、過去に中心窩の中心にレーザー光凝固術を受けていること
５．白内障手術もしくは角膜屈折矯正手術（ＬＡＳＩＫ、ＰＲＫなど）を含む眼内手術の履歴を有する、またはスクリーニングから３か月以内に試験眼において別の治療の履歴を

有する
６．試験眼が無水晶体であること
７．試験眼において、試験期間中に全層角膜移植、硝子体切除、白内障手術、もしくはＬＡＳＩＫ、または任意の他の眼内手術の見込みがあること
８．試験眼において、網膜硝子体手術（硝子体切除を含む）または他の眼科手術（強膜バックルまたは緑内障フィルタリング／シャント手術を含む）の履歴を有すること。ＣＮＶ治療以外の事前レーザー治療は可
９．試験眼において、ＮＶ（ウェット型）ＡＭＤ以外に、視力または安全性評価に影響を及ぼす可能性のある疾患が存在すること
１０．いずれかの眼において、過去３か月以内に重大な眼球感染症（細菌、ウイルス、または真菌）の履歴、あるいはヘルペス性眼球疾患（単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹、もしくはサイトメガロウイルス網膜炎を含む）、またはトキソプラズマ症（ｔｏｘｏｐｌａｓｍｏｓｉｓ　ｇｏｎｄｉｉ）、または慢性／再発性炎症性眼疾患（すなわち強膜炎、ぶどう膜炎、角膜浮腫）の履歴を有すること
１１．試験眼において、裂孔原性網膜剥離、または視覚的に顕著な網膜上膜（重度ＥＲＭ）、または黄斑円孔、または黄斑部の網膜色素上皮（ＲＰＥ）の断裂のエビデンスを有すること
１２．試験眼において、増殖性糖尿病性網膜症、網膜静脈分枝閉塞症、または網膜静脈中心閉塞症を有すること
１３．試験眼において、糖尿病性黄斑浮腫（ＤＭＥ）の履歴を有すること
１４．試験眼において、硝子体出血の履歴または存在を有すること。過去の出血性ＰＶＤの履歴が消失した場合、対象は依然として適格である
１５．試験眼において、進行した緑内障を有すること（治療を受けてもＩＯＰが制御されず２５ｍｍＨｇ以上となる）、または緑内障濾過手術を受けていること
１６．試験眼において、病的近視を有すること
１７．試験眼において、屈折異常の等価球面度数が１０ディオプター超であること
１８．チロシンキナーゼ阻害剤による任意の前治療を受けていること
１９．いずれかの眼に脈絡膜黒色腫を含む眼球悪性腫瘍を有すること
２０．網膜、水晶体、または視神経に毒性であることが知られている医薬（例えば、クロルプロマジン、フェノチアジン、タモキシフェンなど）による同時発生的治療を受けていること
２１．全身もしくは局所眼科用コルチコステロイドによる慢性的治療が必要であること（試験中に必要な場合、７日未満の短期投与は許容される）、またはフルオレセインに対する既知のアレルギー（例えば、気管支痙攣、発疹など）、もしくは試験薬の任意の構成要素に対する既知のアレルギーを有すること
２２．インプラント注射の前の３０日以内に、症候性または不安定な冠動脈疾患、狭心症、うっ血性心不全、または積極的な医学的管理を必要とする不整脈を有すること
２３．制御されない高血圧を有すること（１６０／１００ｍｍＨｇ超と定義。医学的治療にもかかわらず高血圧を有する）
２４．制御されない全身性疾患または衰弱性疾患（例えば、制御されない糖尿病）の履歴または存在を有すること
２５．過去６か月以内に心筋梗塞または他の心血管イベント（例えば、脳卒中）を起こしたことがあること
２６．過去３０日以内に、米国内または米国外で試験薬を伴う任意の試験に参加したことがあること
２７．本試験の管理、運営、または支援に直接関与する施設の被雇用者であるか、またはその近親者であること。
【０４６１】
試験データ収集：試験概略
　試験のタイム及びイベントスケジュールを付録Ａに提示する。試験評価の手順は、本明

細書の付録Ｂ～Ｇの試験プロトコルの最後（すなわち、実施例６．２の最後）に見出すことができる。

【０４６２】

試験の観察及び手順：対象のスクリーニング及びインフォームドコンセント

試験登録の前に、潜在的な適格性が判断される。治験責任医師及び治験スタッフは、対象が追跡調査の要件を満たすための意思及び能力を有するかを判断する。対象が試験に参加することを希望する場合、任意の試験特有の検査を実施する前に、書面によるインフォームドコンセントを取得する。全てのスクリーニング及びベースライン評価が完了した後に、治験責任医師及び治験スタッフにより、対象が全ての適格基準を満たしたかどうかの判断が行われる。対象が適格基準を満たし、参加に同意した場合、その対象を登録する。

【０４６３】

ひとたび対象を試験に適格とし、ＯＴＸ－ＴＫＩを投与したら、試験期間終了まで追跡調査しなければならない。

【０４６４】

ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの注射が失敗した場合、注射失敗の理由は、ＡＥではなく注射失敗としてＣＲＦに記録する。

【０４６５】

ひとたびインプラントが硝子体に設置されたら、治験責任医師は間接検眼法によって設置を確認することとする。治験責任医師の判断により、インプラントの画像を試験の持続期間にわたって取得することができる。

【０４６６】

ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの注射が失敗した場合、追加の対象を同じコホートに従って試験に割り当てる。

【０４６７】

試験の観察及び手順：スクリーニング不合格

インフォームドコンセント用紙に署名した対象が、スクリーニング評価時またはベースライン来院時、コホートに割り当てる前に不適格と判断された場合、スクリーニング不合格とみなして試験から除外し、追加の試験追跡調査の来院は不要となる。スクリーニング不合格の理由（複数可）をＣＲＦに記録する。

【０４６８】

適格基準を満たさない対象がスクリーニング／ベースライン時にＡＥを経験した場合、ＡＥが消失または安定化するまで対象を追跡調査する。

【０４６９】

試験の観察及び手順：対象の試験中止

本試験で治療を受ける全ての対象は、本プロトコルに記載された追跡調査スケジュールを遵守することが要求される。

【０４７０】

対象は、危険及び不利益なしで、また治験責任医師による臨床ケアを損なうことなく、任意の時に任意の理由で臨床試験を中止することができる。また、治験責任医師は、併発性疾患、ＡＥ、プロトコル違反、及び／または管理上の理由が発生した場合に、対象の試験を中止にする権利も有する。

【０４７１】

ＯＴＸ－ＴＫＩの注射後に同意を撤回したいずれの対象についても、可能な範囲内でその理由（複数可）を試験終了ＣＲＦに記録する。

【０４７２】

試験の中止がＡＥ、または死亡の結果である場合、ＡＥフォームにも記入する。ＡＥの結果として対象が試験を中止した場合、治験責任医師は、ＡＥが消失または安定化するまで、対象を追跡調査するためのあらゆる試みを行うこととする。

【０４７３】

コンプライアンスを遵守しないまたは追跡調査不能な対象には、連絡するためのあらゆ

る試みを行い、このような試みを対象の試験記録に記録する。
【０４７４】
対象がＯＴＸ－ＴＫＩ（アキシチニブインプラント）硝子体内用の投与後に試験を中止した場合、対象の補充は行わない。
【０４７５】
試験の観察及び手順：製品の不具合
注射後、治験責任医師は、技術的な問題（例えば、注射デバイスによるインプラントの注射の失敗）の有無を含めて、注射の容易さを評価（分類）する。硝子体内用ＯＴＸ－ＴＫＩ（アキシチニブインプラント）の全ての不具合は、適切なＣＲＦに文書記録し、２４時間以内にＯｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｘ社に報告する。Ｏｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｘ社は、注射デバイスを解析のために返却するかどうかについて勧告する。不具合の発生率を最終的な解析に含める。
【０４７６】
試験の観察及び手順：コホート群割当て
本試験は、非盲検用量漸増第１相試験である。治験責任医師は、選択基準及び除外基準に基づき、各対象の適格性を判断する。
【０４７７】
コホート１については、最初の対象の試験眼にＯＴＸ－ＴＫＩインプラントを投与してから、任意の追加の対象を治療する。ひとたびコホート１の最初の対象を２週間評価し、ＭＭが継続を支持したら、コホート１のさらなる５例の対象を治療する。
【０４７８】
ひとたびコホート１を完全に登録し、各対象について全てのＯＴＸ－ＴＫＩの安全性及び忍容性データ（最低で２週間の追跡調査データ）を収集したら、ＤＳＭＣ及びＭＭは、全ての利用可能な臨床データの審査を行う。
【０４７９】
コホート２の対象の治療は、以下の後にのみ行う。
１．コホート１の全ての対象にＯＴＸ－ＴＫＩインプラントを投与し、少なくとも２週間追跡調査していること
２．ＤＬＴを経験したのが対象６例中１例以下であることが確認されていること
３．ＤＳＭＣが、全ての利用可能な臨床データの安全性審査を完了し、用量漸増を推奨すること。
【０４８０】
ひとたびコホート１及び２を完全に登録し、各対象について全てのＯＴＸ－ＴＫＩの安全性及び忍容性データ（最低で２週間の追跡調査データ）が収集されたら、ＤＳＭＣ及びＭＭは、全ての臨床データの安全性審査を行い、用量漸増及び継続に関する推奨事項を提供する。
【０４８１】
コホート３は、およそ１２名の対象からなる。対象６例に６００μｇのＯＴＸ－ＴＫＩを投与し（コホート３ａ：単剤療法治療群）、６例に４００μｇのＯＴＸ－ＴＫＩを単回抗ＶＥＧＦ注射とともに投与する（コホート３ｂ：併用治療群）。コホート３ａ（単剤療法治療群：６００μｇのＯＴＸ－ＴＫＩ）は、コホート３ｂ併用治療群（４００μｇのＯＴＸ－ＴＫＩ及び単回抗ＶＥＧＦ注射）の前に登録する。
【０４８２】
試験の観察及び手順：盲検性
本試験は、非盲検の開鍵された安全性試験である。
【０４８３】
試験の観察及び手順：レスキュー療法
必要な場合、任意の治療群の任意の対象が、治験責任医師の判断でレスキュー療法（すなわち、抗ＶＥＧＦ）を受けることができる。レスキュー療法を受ける適格性は治験責任医師が判断し、遅くても治療から３日以内にメディカルモニターに連絡することとする。

レスキュー療法を受ける対象は、パープロトコル試験来院がその期間中に予定されていない場合、治療から７～１０日後に予定外の来院及びＳＤ－ＯＣＴイメージングのため再来院することとする。レスキュー療法を受けている対象は、最後の試験来院まで追跡調査を行う。レスキュー療法を必要とする可能性の高い対象を特定するために、以下の基準を使用する。
ｉ．ＡＲＭＤが原因で、以前のＢＣＶＡ最高値から１５文字以上減少し、現在のＢＣＶＡがベースラインより良好でないこと、または
ｉｉ．ＡＭＤが原因で、２回の連続した来院で以前のＢＣＶＡ最高値から１０文字以上減少し、現在のＢＣＶＡスコアがベースラインより良好でないこと。
ｉｉｉ．疾患活動性の悪化の証拠が過去の最高値から７５ミクロン超のＣＳＦＴによって示されること。
【０４８４】
試験の観察及び手順：禁止薬
禁止薬のＯＴＸ－ＴＫＩとの同時使用は、インプラント注射の１４日前から注射後９か月間は避けなければならない。
【０４８５】
アキシチニブの硝子体内投与後の血漿バイオアベイラビリティーは不明であるため、ＯＴＸ－ＴＫＩ及び強力なＣＹＰ３Ａ４／５阻害剤の同時投与は避けなければならない。アキシチニブの曝露（すなわち、C_{max}）が経口用ケトコナゾールとの同時投与後に増加したことが示されている。以下の薬剤は、最初のスクリーニング検査からいかなる時も許可されない：ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、アタザナビル、インジナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、ボリコナゾル。
【０４８６】
アキシチニブの曝露量（すなわち、C_{max}）がリファマイシンとの同時投与後に減少したことが示されているため、ＯＴＸ－ＴＫＩ及び強力なＣＹＰ３Ａ４／５誘導剤の同時投与は避けなければならない。以下の薬剤は許可されない：リファマイシン、リファブチン、リファペンチン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバリビタール、ヒペジウム（セントジョンズワート）。局所用及び経口用のステロイドの断続的使用は許可される。
【０４８７】
試験の観察及び手順：眼底撮影、フルオレセイン血管造影、光干渉断層法
撮影者は、任意の試験対象を撮影する前に中央読影センター（Ｃｅｎｔｒａｌ　Ｒｅａｄｉｎｇ　Ｃｅｎｔｅｒ）の認定を受けなければならない。イメージングは、標準的なプロトコルに従う。
【０４８８】
また、ＯＣＴ技術者は中央読影センターの認定も受けなければならない。スペクトルドメイン（ＳＤ）ＯＣＴ画像は、Ｃｉｒｒｕｓ　ＯＣＴを用いて標準プロトコルに従って作成される。
【０４８９】
これらの手順についての指示は、別々のイメージングマニュアルで提供される。
【０４９０】
試験の観察及び手順：薬物動態解析の評価
アキシチニブの血漿レベルも定量する。試料は、スクリーニング、ベースライン、３日目（来院３）、及び３か月目（来院８）に採取する。コホート３の対象のうち、治験責任医師の判断により、３回の別々のＯＴＸ－ＴＫＩ注射（６００μｇ群）の投与を１～４週間にわたって間隔を空けて行う可能性がある対象については、薬物動態解析用の３日目（来院３）の試料は、３回目の最後のインプラントを注射する同じ試験来院時に入手することができる。指示はラボマニュアルに示されている。
【０４９１】
試験の観察及び手順：医学的履歴及び併用薬

ＡＭＤに対する対象の医薬治療履歴は全て、対象の原資料フォーム及び対応するＣＲＦに記録するものとする。さらに、スクリーニング来院の３年前までのいかなる他の併用された眼科用医薬及び全身用医薬についても、その医薬を服用した理由とともに、スクリーニング来院から試験終了まで、対象の原資料フォーム及び対応するＣＲＦに記録するものとする。

【０４９２】

対象における全ての眼科的履歴及び心臓の医学的履歴についても、対象の原資料フォーム及び対応するＣＲＦに記録することとする。スクリーニング検査の５年前までのさらなる重要な医学的履歴は、対象の原資料フォーム及び対応するＣＲＦに記録することとする。

【０４９３】

試験評価：

スクリーニング評価：－１４日目～０日目

スクリーニング来院時に、治験総括医師は、全ての選択基準及び除外基準をチェックすることにより、対象の試験参加への適格性に対する最初の判断を行う。対象が全ての選択基準を満たさない場合、及び／またはいずれかの除外基準を満たす場合、対象はスクリーニング不合格となり、以降の評価は行われない。これらの評価についての手順の詳細は、このセクションの付録Ｂ～Ｇに記載されている。

【０４９４】

以下の手順及び評価は、注射予定日前の１４日以内に開始することができ、以下の推奨される順序で注射日（来院２／１日目）までに完了しなければならない。

●インフォームドコンセントの取得
●人口統計学的情報（年齢、性別、人種、民族を含む）
●医学的及び眼科的履歴（治療及び手順を含む）
●選択基準及び除外基準
●先行薬及び併用薬
●バイタルサイン（脈拍数、血圧、及び体温）
●心電図：１日目の注射の１２週間前以降に得られた、臨床的に有意な異常がないことを示す心電図の証拠をＣＲＦに記録しなければならない（付録Ｇ参照）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査（眼底イメージングを含む）
●ＳＤ－ＯＣＴ
●ＯＣＴ－Ａ
●フルオレセイン血管造影
●ＰＫ解析用血漿試料
●安全性臨床検査
●有害事象評価
●尿妊娠検査：妊娠可能な女性である場合、対象は、スクリーニングからインプラントの注射後の試験終了まで２つの形態の適切な避妊を利用し、尿妊娠検査が陰性でなければならない

【０４９５】

注：全ての検査は両眼で実施する必要がある。

【０４９６】

一時的と予想される理由でスクリーニング不合格になった場合、１回のみ再スクリーニング来院を行うことができる。再スクリーニング来院は、１回目のスクリーニング来院から少なくとも１４日後に予定することとする。再スクリーニングを受ける対象は、新規の対象番号が付与され、全てのスクリーニング手順（新規のインフォームドコンセントへの署名を含む）を繰り返す必要がある。この対象が再スクリーニングであることをＣＲＦに書き留めることとする。

【０４９７】
適格の対象については、全ての情報を対象のＣＲＦに記録しなければならない。適格基準を満たさない対象については、ＣＲＦに記録する最小限の情報は以下：スクリーニング日、対象番号、及びスクリーニング不合格の理由とする。
【０４９８】
注射日、来院２（１日目）
注射前
【０４９９】
ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの注射前に、治験責任医師及び試験スタッフは、対象の適格性及び試験眼を確認しなければならない。
【０５００】
ＯＴＸ－ＴＫＩの注射前に以下の手順及び評価を実施する。
●選択基準及び除外基準の確認
●有害事象（注射前）
●併用薬
●バイタルサイン（脈拍数、血圧、及び体温）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査
●ＳＤ－ＯＣＴ
●眼球快適性スコア（対象が評価）（注射前）
●
【０５０１】
注：全ての検査は両眼で実施する必要がある。
【０５０２】
注射手順
治験責任医師は、上記の来院２（１日目）で行う全ての評価の終了時に、対象が引き続き本試験に適格であり、プロトコルで定義された除外基準を経験しなかったことを確認する。
【０５０３】
対象は、１つの眼のみにＯＴＸ－ＴＫＩによる治療を受けることができる。両眼とも適格である場合、ＢＣＶＡが悪い方の眼が試験眼として選択される。両眼とも適格であり、両眼が同じＢＣＶＡを有する場合、治験責任医師がどちらの眼を試験眼として選択するかを決定する。
【０５０４】
反対側の眼（非試験眼（ＮＳＥ）とする）は、必要な場合、治験責任医師の判断で、局所療法、例えば、局所または硝子体内いずれかの投与療法（全身投与は行わない）で治療する。これは標準治療である必要があり、いかなる場合にも、反対側の眼には別の試験薬を使用しないこととする。反対側の眼は、ＯＴＸ－ＴＫＩで治療してはならない。ＮＳＥの治療は、試験の持続期間の間、一貫して行うこととする。
【０５０５】
ＯＴＸ－ＴＫＩは硝子体内使用のみとし、注射手順に熟練した認定された眼科医のみが投与することとする。
【０５０６】
試験薬治療は、試験レファレンスマニュアルに記載及び詳述されている手順に従い、治験責任医師によって管理される。３つの別々の注射を投与するコホート３の対象については、治験責任医師の判断により、ＯＴＸ－ＴＫＩインプラント及び抗ＶＥＧＦの投与を１～４週間にわたって間隔を空けて行うことができる。
【０５０７】

注射後の手順
　対象のＯＴＸ－ＴＫＩ注射後の視力をモニタリングすることとする。ＯＴＸ－ＴＫＩの注射後、３０～６０分以内。
●ＰＫ解析用の血漿を採取する。
●対象のＩＯＰ上昇をモニタリングすることとする。
●ＩＯＰが安定し２５ｍｍＨｇ未満になるまで対象をモニタリングすることとする。治験責任医師は、ＩＯＰ上昇が持続した場合、治療を行う準備をすることとする。
●治験責任医師は、この時点で視神経乳頭を可視化して、注射直後期間中の灌流を確認することとする。
【０５０８】
　来院から退出の前に、治験責任医師及び試験スタッフは、以下のことを確認する責任がある。
●視力が安定し、ＩＯＰが安定し２５ｍｍＨｇ未満であること
●注射後の有害事象がＣＲＦに記録されていること
●治験責任医師が、注射手順の容易さ（すなわち「利用」）を記録していること。治験責任医師は、硝子体内インプラント注射の容易さのレベルを「容易」（１）、「中程度」（２）、または「困難」（３）に分類する
●対象に、眼をこすらないことと、過度の痛み、眼の充血、羞明、過度の不快感、または数時間超続く視力低下を経験した場合には、治験責任医師に連絡することを教示していること。
●ＯＴＸ－ＴＫＩ注射の翌日、有害事象を経験したかどうかを評価するために試験スタッフメンバーが電話で連絡することを対象に教示していること。また、３日目（来院３）より早くクリニック来院を求める場合があることも対象に知らせることとする。
【０５０９】
投与後の追跡調査安全性連絡（２日目）
　注射手順の翌日に、有資格の試験スタッフメンバーが各対象に電話連絡して、対象が有害事象を経験したかどうかを評価する。有害事象が疑われる場合、対象に３日目（来院３）の来院日より早くクリニックに再来院するように求めることがある。
【０５１０】
追跡調査来院３（３日目＋１日）
　来院３は、ＯＴＸ－ＴＫＩ注射後の３日目（＋１日）に行われる。この来院時に、治験責任医師及び試験スタッフは以下の手順及び評価を実施する。
●有害事象
●併用薬
●眼球快適性スコア（対象が評価）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査（ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの有無の文書記録を含む）
●ＳＤ－ＯＣＴ
●ＰＫ解析用血漿試料
【０５１１】
　注：コホート３の対象のうち、治験責任医師の判断により、３回の別々のＯＴＸ－ＴＫＩ注射（６００μｇ群）の投与を１～４週間にわたって間隔を空けて行う可能性がある対象については、薬物動態解析用の３日目（来院３）の試料は、３回目の最後のインプラントを注射する同じ試験来院時に入手することができる（３回目で最後のＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの注射後３０～６０分以内にＰＫ解析用の血漿試料を採取する）。
【０５１２】
　注：全ての検査は両眼で実施する必要がある。
【０５１３】

追跡調査来院４（７日目±２日）
　来院４は、ＯＴＸ－ＴＫＩ注射後７日目（±２日）に行われる。この来院時に、治験責任医師及び試験スタッフは以下の手順及び評価を実施する。
●有害事象
●併用薬
●眼球快適性スコア（対象が評価）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査（ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの有無の文書記録を含む）
●ＳＤ－ＯＣＴ
【０５１４】
　注：全ての検査は両眼で実施する必要がある。
【０５１５】
追跡調査来院５（１４日目±２日）
　来院５は、ＯＴＸ－ＴＫＩ注射後１４日目±２日目に行われる。この来院時に、治験責任医師及び試験スタッフは以下の手順及び評価を実施する。
●有害事象
●併用薬
●バイタルサイン（血圧のみ）
●眼球快適性スコア（対象が評価）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査（ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの有無の文書記録を含む）
●ＳＤ－ＯＣＴ
【０５１６】
　注：全ての検査は両眼で実施する必要がある。
【０５１７】
追跡調査アセスメント来院６（１か月目±２日）、来院７（２か月目±３日）、来院９（４．５か月目±３日）、来院１１（７．５か月目±３日）。
　これらの来院では、治験責任医師と試験スタッフが以下の手順と評価を行う。
●有害事象
●併用薬
●眼球快適性スコア（対象が評価）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査（ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの有無の文書記録を含む）
●ＳＤ－ＯＣＴ
【０５１８】
　注：全ての検査は両眼で実施する必要がある。妊娠可能な全ての女性に対し、２回連続して月経がない場合は、妊娠検査を実施することとする。
【０５１９】
追跡調査来院８（３か月目±３日）及び来院１０（６か月目±３日）
　来院８はＯＴＸ－ＴＫＩ注射後３か月±３日、来院１０は６か月±３日後に実施する予定である。この来院時に、治験責任医師及び試験スタッフは以下の手順及び評価を実施する。
●有害事象
●併用薬

●眼球快適性スコア（対象が評価）
●バイタルサイン（血圧のみ）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査（眼底イメージング及びＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの有無の文書記録を含む）
●ＳＤ－ＯＣＴ
●ＯＣＴ－Ａ
●ＰＫ解析用血漿試料（来院８のみ）
●安全性臨床検査
●加えて、来院１０（６か月目）の際のみ以下を実施する。
●フルオレセイン血管造影
●尿妊娠検査：妊娠可能な女性である場合、対象は、スクリーニングからインプラントの注射後の試験終了まで２つの形態の適切な避妊を利用し、尿妊娠検査が陰性でなければならない

【０５２０】

注：全ての検査は両眼で実施する必要がある。来院８（３か月目）の際に妊娠可能な全ての女性に対し、２回連続して月経がない場合は、妊娠検査を実施することとする。

【０５２１】

最終の追跡調査来院１２（９か月目±３日）

これは最終の追跡調査来院であり、消失または安定化していないＡＥを追跡するために必要となり得るいかなる予定外の来院も除外する。この来院は、ＯＴＸ－ＴＫＩ注射の９か月（±３日）後に行われる。この来院で、治験責任医師は、ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントが検査で視認できなくなったことを確認することとする。インプラントがまだ視認可能な場合は、インプラントが視認できなくなるまで対象をほぼ毎月追跡調査することとする。治験責任医師の判断により、９か月目に生物学的活性のエビデンスを依然として有する対象については、ＣＮＶ漏出がベースラインレベルに戻るまで、または治験責任医師が、対象が臨床的に安定していると判断するまで、毎月追跡調査することとする。

【０５２２】

以下の手順及び評価を全て実施する。
●有害事象評価
●併用薬
●眼球快適性スコア（対象が評価）
●バイタルサイン（血圧のみ）
●心電図（付録Ｇ）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査（眼底イメージング及びＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの有無の文書記録を含む）
●ＳＤ－ＯＣＴ
●ＯＣＴ－Ａ
●フルオレセイン血管造影
●安全性臨床検査
●尿妊娠検査：妊娠可能な女性である場合、対象は、スクリーニングからインプラントの注射後の試験終了まで２つの形態の適切な避妊を利用し、尿妊娠検査が陰性でなければならない

【０５２３】

注：全ての検査は両眼で実施する必要がある。

【０５２４】
予定外の来院
予定外の来院は、治験責任医師が治験の来院の枠外で対象に会う必要があると判断した場合、任意の時に行うことができる。治験責任医師の判断により、３つの別々の注射を投与するコホート３の対象については、予定外の来院を使用して、ＯＴＸ－ＴＫＩインプラント及び抗ＶＥＧＦの投与を１～４週間にわたって間隔を空けて行うことができる。これらの来院は、必要な回数だけ予定することができる。予定外の来院は、来院の理由とともに「予定外」来院のＣＲＦに記録する。
【０５２５】
検査及び評価は、治験責任医師の判断により、来院の理由に基づいて行われる。全ての検査及び評価は、以下の記載するものを含めて、予定外の来院で実施することができる。
●有害事象評価
●併用薬
●眼球快適性スコア（対象が評価）
●ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）
●スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査
●圧平（ゴールドマン）眼圧計によるＩＯＰ測定
●散瞳眼底検査（ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの有無の文書記録を含む）
【０５２６】
有害事象
本試験の全期間にわたり、可能性のあるＡＥまたは好ましくない所見に常に注意するようにあらゆる努力が講じられる。ＡＥが発生した場合、第１の懸念は対象の安全性及び福祉である。適切な医療介入を行うこととする。治験責任医師もしくは治験スタッフによって観察された、または対象から報告された任意の有害事象は、試験治療に起因するか否かにかかわらず、対象の有害事象ＣＲＦに記録される。
【０５２７】
ＡＥに関する文書化は、医師が観察したまたは対象が報告した任意の徴候または症状における性質、発症日、終了日、重症度、試験薬との関係、行った措置（複数可）、重篤性、及び転帰について行うこととする。
【０５２８】
有害事象の定義
ＡＥとは、医薬品を投与した患者または臨床試験の対象における、治療との因果関係が必ずしも明らかでない任意の不都合な医学的事象のことである。
【０５２９】
そのため、ＡＥは、医薬品（試験薬）と関連するか否かにかかわらず、医薬品（試験薬）の使用に一時的に関連する、任意の好ましくない意図されない徴候（臨床検査異常所見を含む）、症状、または疾患とすることができる。
【０５３０】
重篤な有害事象（ＳＡＥ）の定義
ＳＡＥとは、任意の用量で以下のことが生じる、任意の好ましくない医学的事象のことである。
●死に至る
●生命を脅かす
o「生命を脅かす」という用語は、事象の発生時に対象が死のリスクにさらされていた事象を指し、仮にそれがより深刻であれば仮説上死を引き起こした可能性がある事象は指さない
●入院、または既存の入院の延長を必要とする
●持続的または重大な障害／不能をもたらす
●先天性異常／出生時障害であること
【０５３１】

他の状況（例えば、直ちに生命を脅かしたり、死亡や入院に至ったりはしないが、対象を危険にさらす恐れがある、または上記に挙げた他の結果のうちの１つを防ぐために介入が求められ得る重要な医学的事象）をＳＡＥとみなすかどうかを決定する際には、医学的判断及び科学的判断が行使されなければならない。

【０５３２】

このような事象の例としては、入院とならないアレルギー性気管支痙攣、血液疾患、新生物、または痙攣に対する救急室または自宅での集中治療がある。

【０５３３】

「重度」と評価されたＡＥをＳＡＥと混同してはならない。「重度（ｓｅｖｅｒｅ）」という用語は、特定の事象の強度（すなわち、重症度）を表すためにしばしば使用される（軽度、中等度、または重度心筋梗塞の場合のように）。ただし、その事象自体は、医学的意義が比較的小さい場合（例えば、重度の頭痛）もある。これは、通常、生命または機能に脅威を与える事象に関連する結果または行動基準に基づく「重大（ｓｅｒｉｏｕｓ）」とは異なるものである。重大性（重症度ではない）及び因果関係は、規制上の報告義務を定義するための指針として機能する。

【０５３４】

重症度

ＡＥの重症度は、治験責任医師による判断で、または対象により治験責任医師に報告されたＡＥの強度の度合いの定性的評価として定義される。重症度の評価は、試験薬との関係または事象の重篤性に関係なく行われ、以下の尺度に従って評価することとする。

●軽度：事象は対象に認識されるが、容易に許容でき、対象の日常活動を妨げない

●中等度：事象は煩わしく、追加の治療が必要な可能性があり、対象の日常活動を妨げることがある

●重度：事象は許容できず、追加治療または治療の変更を必要とし、対象の日常活動を妨げる

【０５３５】

強度が変化するＡＥについては、各強度の開始日及び中止日を記録することとする。

【０５３６】

硝子体内インプラント、手順、または試験薬との関係

各（Ｓ）ＡＥについて、治験責任医師は、その事象が試験薬、注射の手順、または硝子体内インプラントに関係するものかどうか判断しなければならない。そうするためには、治験責任医師は、医学的判断において、その事象が試験薬、注射手順、または硝子体内インプラントによって引き起こされた合理的な可能性が存在するかを判断しなければならない。

【０５３７】

以下は、治験責任医師が、（Ｓ）ＡＥの因果関係を評価する際に指針として使用するガイドラインである。注射手順、硝子体内インプラント、または試験薬との因果関係の帰属は、ＣＲＦで明らかにする。

●関係性の疑いなし：このカテゴリーは、慎重な検討後、明らかにかつ議論の余地なく外来的原因（疾患、環境など）に起因する（Ｓ）ＡＥに適用され、（Ｓ）ＡＥが試験薬、注射手順、または硝子体内インプラントによって引き起こされた合理的な可能性が存在しない。

●関係性の疑いあり：このカテゴリーに（Ｓ）ＡＥを含めることを検討する際には、以下の基準を適用するものとする。

１）注射手順、または硝子体内インプラントもしくは試験薬の存在と合理的な時間的関係を有すること

２）対象の臨床状態、環境もしくは毒性要因、または他の要因（例えば、試験対象となる疾患、併発疾患（複数可）、及び併用薬）、及び対象に投与された治療様式の既知の特性では合理的に説明できなかったこと

３）硝子体内インプラントを取り外すと消失するか、または減少すること

４）注射手順または硝子体内インプラントまたは試験薬に対する既知の応答パターンに従っていること

【０５３８】

なお、注射手順もしくは硝子体内インプラントに対するＡＥの因果関係が決定していない、または不明な場合は、規制上の報告の目的において、因果関係が疑われるものかのように取り扱われる。

【０５３９】

疑わしいＡＥとは、試験薬がＡＥを引き起こした合理的な可能性がある任意の事象のことである。「合理的な可能性」とは、試験薬及びＡＥの因果関係を示唆する証拠が存在することを意味する。試験薬及びＡＥの間の因果関係を示唆すると考えられる証拠のタイプとしては、以下のものが含まれる：通常発生せず、薬物曝露に強く関連することが知られている事象の単発、薬物曝露と一般的に関連しているわけではないが、他の点において薬物に曝露された集団内では通常発生しない事象（例えば、腱断裂）の１回以上の発生、臨床試験で観察された特定の事象（例えば、調査中の基礎疾患もしくは状態の既知の結果、または薬物療法とは無関係に試験集団で一般的に発生するその他の事象）について、これらの事象が同時発生的または歴史的な対照群よりも薬物治療群で高頻度で発生することを示す集合的分析。

【０５４０】

予測性

（Ｓ）ＡＥの予測性は、これらのガイドラインを用いて、試験薬に関する既存の安全性情報に基づいて判断するものとする。

●予期しない：アキシチニブの登録製剤（ＩＮＬＹＴＡ（登録商標））の試験プロトコル、ＩＢ、もしくは処方情報に収載されていない、または観察された特異性もしくは重症度で記載されていないＡＥ

●予想される：観察された特異性及び重症度でアキシチニブの試験プロトコル、ＩＢ、または処方情報に収載されているＡＥ

【０５４１】

あるクラスの薬物で発生するものとして、またはその薬物の薬理学的特性から予想されるものとしてＩＢで言及されているが、調査中の特定の薬剤で発生するものとして具体的に言及されていないＡＥは、予想されるものとみなすこととする。

【０５４２】

治験責任医師は最初にＡＥの予測性を分類する必要があるが、最終的な分類はメディカルモニターの判断に委ねられる。

【０５４３】

明確化

入院

【０５４４】

試験中に悪化しなかった既存の状態（対象がインフォームドコンセントに署名する前に存在した状態）の選択的治療による入院は、ＳＡＥとはみなさない。入院中に発生する合併症がＡＥである。合併症により入院期間が延長された場合、または他のＳＡＥ基準を満たした場合、その合併症はＳＡＥとなる。

【０５４５】

既存の状態

【０５４６】

試験中に悪化する既存の状態（すなわち、試験開始時に存在するまたは検出された状態）、既存状態の増悪、または既存の偶発性事象もしくは状態の頻度または強度の増加を（Ｓ）ＡＥとする。ベースラインに対し悪化していない既存の状態（複数可）の予期される日々の変動は（Ｓ）ＡＥではない。

【０５４７】

ウェット型ＡＭＤの悪化または進行は、プロトコルにより「有効性の欠如」または「予

想される薬理作用の失敗」とみなされ、既に有効性評価の一部として記録されているため、（Ｓ）ＡＥとして記録する必要はない。ただし、治験責任医師が（Ｓ）ＡＥの定義を満たすとみなした場合は、有効性の欠如に起因する徴候及び症状及び／または臨床的後遺症を（Ｓ）ＡＥとして報告することができる。

【０５４８】

医学的手順または外科的手順

【０５４９】

医学的または外科的手順（例えば、結腸鏡検査）は（Ｓ）ＡＥではないが、処置に至る状態は（Ｓ）ＡＥとみなすことができる。

【０５５０】

選択的な医学的もしくは外科的手順、または試験前に計画された医学的もしくは外科的手順が、試験中に悪化しなかった既存の状態（すなわち、対象がインフォームドコンセントに署名する前に存在した症状）のために行われた場合、その手順に至った状態を（Ｓ）ＡＥとして報告する必要はない。

【０５５１】

死亡

【０５５２】

死亡はＳＡＥではなく、死亡に至る状態がＳＡＥとなる。

【０５５３】

臨床検査値異常

【０５５４】

診断がない場合、治験責任医師が臨床的に有意と判断した臨床検査値異常は、（Ｓ）ＡＥとして記録しなければならない。また、ベースライン時に存在し、試験開始後に顕著に悪化した臨床的に重要な臨床検査異常所見についても、（Ｓ）ＡＥとして報告する。

【０５５５】

有害事象を報告するための手順

「疑いのある」「予期しない」全てのＡＥは、ＩＲＢ／ＩＥＣ、現地の規定、及び管轄の保健衛生当局の要求に従って、Ｏｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｘ社及びＩＲＢに報告する。

【０５５６】

対象がインフォームドコンセントに署名した時点から、この試験の過程で観察された全てのＡＥは、重症度または試験薬もしくは硝子体内インプラントとの関係性にかかわらず、適切なＣＲＦ（複数可）に記録される。可能な範囲内で、記録及び報告すべき事象は、事象の症状に対する事象の診断である。

【０５５７】

任意の重篤な有害事象、または任意の重度の視力を脅かすＡＥについては、試験治療に起因するか否かにかかわらず、２４時間以内にＯｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｘ社またはその被指名者に電話連絡する。治験責任医師は、対象の治療及び追跡調査を支援した同僚から、全ての関連する医療記録、情報、及び医学的判断を入手して対象のファイルに保存し、Ｏｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｘ社またはその被指名者に、当該事象が試験薬の使用に関連した疑いがあるか否かについての記載を含む完全な症例履歴を提供し、ＩＲＢ／ＩＥＣに、ＳＡＥ報告のためのＩＲＢ／ＩＥＣガイドライン内にあるＡＥについて通知しなければならない。治験責任医師によって署名され、当該事象について詳述している報告書は、５営業日以内に治験依頼者またはその被指名者に提出することとする。ＳＡＥを経験した全ての対象は、当該事象が消失または安定化するまで追跡調査を受けなければならず、アウトカムはＣＲＦで報告される。

【０５５８】

有害事象の追跡調査のタイプ及び持続期間

ＡＥの追跡調査は、以下が満たされるまで行われる。

●事象の消失、すなわち、ベースラインの値もしくは状態または「正常」に復帰した場合

ｏＡＥは、完全に消失したと判断される場合も、後遺症を伴って消失したと判断される場合もある
●治験責任医師は、終了しない事象（例えば、転移）については、この状態が慢性的であると判断し、当該事象が消失した、または後遺症を伴って消失したと判断することができる
●事象が安定化した、すなわち、治験責任医師が悪化しないと予想した場合。全てのＡＥはＣＲＦに記録される。
【０５５９】
最終の予定来院日（すなわち来院１２［９か月目］）に達した対象については、治験責任医師が消失または安定化したと判断していない任意のＡＥを追跡調査するために、その後予定外の来院が行われる場合がある。
【０５６０】
用量漸増基準及び中止基準
ヒトでのＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの使用経験が限られているため、任意のさらなる対象が治療を受ける前に、コホート１の最初の対象の試験眼にＯＴＸ－ＴＫＩインプラントを投与する。
【０５６１】
ひとたびコホート１の最初の対象を２週間評価し、ＭＭが継続を支持した場合、さらなる対象５例がコホート１で治療を受ける。
【０５６２】
コホート２の対象の治療は、以下の後にのみ行う。
１．コホート１の全ての対象にＯＴＸ－ＴＫＩインプラントを投与し、少なくとも２週間追跡調査していること
２．ＤＬＴを経験したのが対象６例中１例以下であることが確認されていること
３．ＤＳＭＣが、全ての利用可能な臨床データの安全性審査を完了し、用量漸増を推奨すること。
【０５６３】
コホート１、２、または３ａで１件のＤＬＴが確認された場合、登録は、コホートが完全に登録されるまで継続する。コホート１または２で２回目のＤＬＴが見られた場合、登録を中止する。コホート３ａで２回目のＤＬＴが見られた場合、そのコホートへの登録を中止し、前回の低用量をＭＴＤと定める。
【０５６４】
試験登録の中止を決定する前に投与した全ての対象は、プロトコルに従って追跡調査を継続する。特定のコホートへのさらなる登録の中止の決定は、ＤＳＭＣからの勧告に基づき、ＭＭによって行われる。
【０５６５】
具体的なＤＬＴとして、さらなる登録を中止する根拠となり得るものとしては、（限定されるものではないが）以下が挙げられる。
●発症後３０日以内に１＋以下に減少しない４＋の眼炎症、または２～３＋の眼球炎症。
●試験薬が原因で、複数の連続した来院時のＢＣＶＡが治療前に比べて１５文字超低下していること。
●治療から７日以内に注射前のレベルに戻らない１０ｍｍＨｇを超えるＩＯＰの増加または３０ｍｍＨｇを超えるＩＯＰ。
【０５６６】
統計的方法
統計及び解析の計画
本試験は、統計的有意性を示すように設計されていないため、統計解析を完了しない。データをどのように提示するかを簡単にまとめた一般的な統計計画（すなわち、記述統計など）は予定されている。
【０５６７】
試料サイズの決定

この第Ｉ相試験において、正式な試料サイズの計算は実施していない。本試験では、第１のコホートに対象を最大６例登録し、蓄積されたデータをＤＳＭＣが審査した後に、第２のコホートの登録を継続する予定である。最大８例の第２のコホートを登録した後、ＤＳＭＣ及びＭＭは蓄積されたデータを審査し、用量漸増及び最大１２例の対象を登録するコホート３への継続を推奨する。

【０５６８】

解析データセット

安全性集団は、ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの投与を受ける全ての対象からなる。全ての安全性及び有効性の解析は、安全性集団に対し実施する。

【０５６９】

人口統計学的データ及びベースラインデータ

スクリーニング、登録、及び治療を受けた対象の数を含めた対象の内訳を提示する。試験を完了した対象の数及び中止の理由を要約する。データは、コホート群別及び全体として提示する。

【０５７０】

人口統計学的特性及びベースライン特性（疾患及び医学的履歴を含む）を要約する。データは、コホート群別及び全体として提示する。

【０５７１】

安全性解析

安全性については、眼球及び全身性の有害事象、眼球快適性スコア評価、ならびに他の眼球関連アウトカムによって評価する。

【０５７２】

有害事象は、ＭｅｄＤＲＡ（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｆｏｒ　Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ　Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ）を用いて器官別大分類及び基本語によってコード化される。試験薬、注射手順、及びＯＴＸ－ＴＫＩインプラントに関連する有害事象については、別々の要約が作成される。加えて、重篤な有害事象についても要約する。

【０５７３】

その他の安全性関連アウトカムの要約を提供する。全ての安全性データは、コホート群別及び全体として提示する。

【０５７４】

有効性解析

有効性は、ＣＳＦＴのベースラインからの平均変化量、ＢＣＶＡのベースラインからの平均変化量、臨床的に有意な漏出の変化を有する対象のパーセント、ＣＳＦＴが５０μｍ以上減少した対象の割合、ＳＲＦ、ＩＲＦ、ならびにＳＲＦ及びＩＲＦ両方を有する対象の割合、ならびにレスキュー療法を必要とした対象のパーセントによって評価される。データは治療群別及び全体として提示する。

【０５７５】

薬物動態データ

血液試料で測定した全身性ＯＴＸ－ＴＫＩ曝露量を各時点で集計する。血漿濃度及び薬物動態パラメーターを治療群別及び全体で集計する。測定した濃度及び薬物動態パラメーターをデータリストで提示する。

【０５７６】

【表２５－１】

略語
試験の詳細を説明するために使用する略語のリスト：

略語	意味
ＡＥ	有害事象
ＡＭＤ／ＡＲＭＤ	加齢黄斑変性
ＡＰＩ	活性医薬成分
ＢＣＶＡ	最高矯正視力
ＢＲＢ	血液網膜関門
ＣＮＶ	脈絡膜血管新生
ＣＮＶＭ	中心血管新生膜（Ｃｅｎｔｒａｌ　Ｎｅｏｖａｓｃｕｌａｒ　Ｍｅｍｂｒａｎｅ）
ＣＯＶＩＤ－１９	コロナウイルス疾患２０１９
ＣＲＣ	中央読影センター（Ｃｅｎｔｒａｌ　Ｒｅａｄｉｎｇ　Ｃｅｎｔｅｒ）
ＣＲＦ	症例報告書
ＣＳＦＴ	中心領域網膜厚
ＤＬＴ	用量制限毒性
ＤＭＥ	糖尿病性黄斑浮腫
ＤＲ	糖尿病性網膜症
ＤＳＭＣ	データ安全性モニタリング委員会
ＥＣＧ	心電図
ＥＲＧ	網膜電図
ＥＴＤＲＳ	早期治療糖尿病性網膜症試験
ＦＡ	フルオレセイン血管造影
ＦＤＡ	食品医薬品局
ＧＣＰ	優良臨床試験基準
ＩＢ	治験責任医師用パンフレット
ＩＣＨ	ハーモナイゼーション国際会議
ＩＥＣ	独立した倫理委員会
ＩＯＰ	眼球内圧
ＩＲＢ	機関審査委員会
ＩＲＦ	網膜内液
ＩＶＴ	硝子体内（ｉｎｔｒａｖｉｔｒｅａｌ）（硝子体内（ｉｎｔｒａｖｉｔｒｅｏｕｓ））
ＭＭ	メディカルモニター
ＭＴＤ	最大耐用量
ＮＳＥ	非試験眼
ＮＶＡＭＤ	血管新生型加齢黄斑変性

【表２５－２】

ＯＣＴ－（Ａ）	眼球干渉断層法（血管造影法）
ＯＨＴ	高眼圧症
ＯＴＸ－ＴＫＩ	Ｏｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｘ社製アキシチニブインプラント硝子体内用
ＰＥＧ	ポリエチレングリコール
ＰＬＡ	ポリ乳酸
ＰＶＤ	後部硝子体剥離
ＲＣＣ	腎細胞癌
ＲＰＥ	網膜色素上皮
ＳＡＥ	重篤な有害事象
ＳＤ－ＯＣＴ	スペクトルドメイン光干渉断層法
ＳＥ	試験眼
ＳＦＮＶ	中心窩下血管新生
ＳＲＦ	網膜下液
ＴＧＡ	Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｇｏｏｄｓ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ
ＴＫＩ	チロシンキナーゼ阻害剤
ＶＥＧＦ	血管内皮成長因子

【表２６－１】

試験プロトコルの付録

付録Ａ：タイムスケジュール及びイベントスケジュール

来院タイプ	スクリーニング／ベースライン来院－１４日目～０日目	注射日[b] １日目	追跡調査の電話連絡 ２日目	追跡調査 ３日目＋１日	追跡調査 ７日目±２日	追跡調査 １４日目 ±２日	追跡調査 １か月目±２日	追跡調査 ２か月目±３日	追跡調査 ３か月目±３日
来院番号	来院１	来院２	該当なし	来院３	来院４	来院５	来院６	来院７	来院８
インフォームドコンセント	○								
人口統計学的情報	○								
医学的及び眼科的履歴（治療及び手順を含む）	○								
選択基準及び除外基準	○	○							
先行薬及び併用薬	○	○		○	○	○	○	○	○
有害事象	○	○		○	○	○	○	○	○
眼球快適性スコア（対象が評価）		○[e]		○	○	○	○	○	○
バイタルサイン[c]	○	○				○			○
ＥＣＧ	○								
ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）	○	○		○	○	○	○	○	○
スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査	○	○		○	○	○	○	○	○
ゴールドマンによるＩＯＰ測定	○	○		○	○	○	○	○	○

【表２６－２】

散瞳眼底検査（ＯＴＸ－ＴＫＩの有無を含む）	○	○		○	○	○	○	○	○
眼底イメージング	○								○
ＳＤ－ＯＣＴ	○	○		○	○	○	○	○	○
ＯＣＴ－Ａ	○								○
フルオレセイン血管造影	○								
ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの注射		○							
投与後の安全性追跡調査の連絡			○						
尿妊娠検査[f]	○								
ＰＫ用血漿試料	○	○[g]		○[h]					○
安全性臨床検査解析[d]	○								○

【表２７－１】

来院タイプ	追跡調査４．５か月目±３日	追跡調査６か月目±３日	追跡調査７．５か月目±３日	最終追跡調査９か月目±３日	予定外の来院[a]
来院番号	来院９	来院１０	来院１１	来院１２	
インフォームドコンセント					
人口統計学的情報					
医学的及び眼科的履歴（治療及び手順を含む）					
選択基準及び除外基準					
先行薬及び併用薬	○	○	○	○	○
有害事象	○	○	○	○	○
眼球快適性スコア（対象が評価）	○	○	○	○	○
バイタルサイン[c]		○		○	○
ＥＣＧ				○	○
ＢＣＶＡ（ＥＴＤＲＳ）自覚屈折	○	○	○	○	○
スリットランプ生体顕微鏡及び外眼検査	○	○	○	○	○
ゴールドマンによるＩＯＰ測定	○	○	○	○	○
散瞳眼底検査（ＯＴＸ－ＴＫＩの有無を含む）	○	○	○	○	○
眼底イメージング		○		○	○
ＳＤ－ＯＣＴ	○	○	○	○	○
ＯＣＴ－Ａ		○		○	○
フルオレセイン血管造影		○		○	○
ＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの注射					
投与後の安全性追跡調査の連絡					
尿妊娠検査[f]		○		○	○

【表２７－２】

ＰＫ用血漿試料					
安全性臨床検査解析[d]		○		○	○

ａ：いかなる予定外の来院についても、治験責任医師は、予定外の来院の理由に基づいてどの評価を実施する必要があるかを判断すべきであり、全ての評価を実施する必要はない（セクション８．１２の必要な評価のリストを参照）。
ｂ：注射後３０～６０分対象をモニタリングする（注射後モニタリングに関する詳細はセクション８．５を参照）。コホート３については、ＯＴＸ－ＴＫＩインプラント及び抗ＶＥＧＦの注射は、治験責任医師の判断により、１～４週間にわたって間隔を空けることができる。
ｃ：バイタルサインは、来院１及び来院２でのみ血圧、脈拍、及び体温の評価を包含する。全ての他の来院時には、血圧測定のみ実施する。
ｄ：安全性臨床検査評価は、ＣＢＣ、Ｃｈｅｍ－７、ＬＦＴ、及びＴＦＴを含む。
ｅ：眼球快適性スコアは、ＯＴＸ－ＴＫＩ注射前の対象が来院２（１日目）に評価することとする。
ｆ：妊娠可能な全ての女性に対し、スクリーニング／ベースライン来院（－１４～０日目）、来院１０、来院１２、及び対象に２回連続して月経が来なかった任意の時点で妊娠検査を実施する。
ｇ：ＰＫ用血漿試料は、来院２（１日目）のＯＴＸ－ＴＫＩ注射後３０～６０分に実施することとする。
ｈ：コホート３の対象のうち、治験責任医師の判断により、３回の別々のＯＴＸ－ＴＫＩ注射（６００μｇ群）の投与を１～４週間にわたって間隔を空けて行う可能性がある対象については、薬物動態解析用の３日目（来院３）の試料は、３回目の最後のインプラントを注射する同じ試験来院時に入手することができる（３回目で最後のＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの注射後３０～６０分以内にＰＫ解析用の血漿試料を採取する）。

【０５７７】
付録Ｂ：眼球快適性スコア（対象が評価）
対象に以下の質問をすることにより、快適性レベルを採点してもらう：「０～１０の尺度で、０が非常に快適、１０が非常に不快として、今、あなたの眼はどの程度快適に感じますか」。
【０５７８】
検査担当者は、対象が選択した整数の数字を適切なＣＲＦに記録する。
【０５７９】
付録Ｃ：推奨される最高矯正視力（ＢＣＶＡ）の手順
視力は、各試験来院の開始時、他の検査（例えば、ゴールドマン眼圧測定及び隅角検査）を実施する前かつ瞳孔拡張の前に評価すること。試験期間全体で同じＢＣＶＡ評価者が担当するようにあらゆる努力を払うこと。視力検査は、最新の矯正視力から行うこと。
【０５８０】
ＢＣＶＡは、Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ　Ｖｉｓｉｏｎ製品または同等製品のようなバックライト付きＥＴＤＲＳ視力表を用いて測定すること。治験実施施設では、対象から４ｍの位置に設置したバックライト付きで壁掛け式またはキャスタースタンドのＥＴＤＲＳ距離視力表を８５ｃｄ／ｍ^{2}の輝度で使用することが推奨される。１２．０ｍｍの頂点距離に設定したトライアルレンズフレームまたはフォロプターを使用して、自覚屈折測定値を得ること。可能な場合は、トライアルレンズセットを用いて４ｍで球の最終精密化を行うこと。
【０５８１】
視力検査表
【０５８２】

全ての遠方視力測定は、対象から４ｍの距離に設置したイルミネーターボックス（または同等品）を使用して行うこと。４メートルでＥＴＤＲＳ視力表の少なくとも２０文字以上を読むことができない対象には、１メートルでの検査に示された指示に従い、１メートルでの検査を行うこと。ライトボックスの蛍光管は、適切に機能しているか定期的にチェックすること。

【０５８３】

チャート上の各文字を識別するために最大限努力すること。対象が、文字が読めないと言ったときは、推測するように対象を促すこと。対象が２つの文字のうちの１つを識別した場合、対象に１文字を選択し、必要な場合は推測するよう求める。読取りまたは推測を促しても、それ以上意味のある読取りができないことが明らかになったとき、検査担当者はその眼の検査を中止すること。ただし、文字の難易度は様々であり、最後が正しく読める唯一の文字の場合もあるため、最後の行は全ての文字の読取りを試みること。見逃したまたは読み間違えた文字の数を記録すること。

【０５８４】

ＬｏｇＭＡＲ視力計算

【０５８５】

文字が正しく読み取られた最後の行をベースｌｏｇＭＡＲ読取りとみなす。この値に数字「Ｎ×０．０２」を加える。ここで「Ｎ」は、最後に読み取られた行に含まれる見落とされた文字の総数を表す。この合計がその眼のｌｏｇＭＡＲ視力に相当する。

【０５８６】

例えば、対象が０．２行の５文字中４文字、０．１行の５文字中２文字を正しく読み取る場合。

【表２８】

ベースｌｏｇMAR	＝０．１
Ｎ（０．１行及び０．２行の不正解文字数の合計）	＝４
Ｎ×Ｔ（Ｔ＝０．０２）	＝０．０８
ベースｌｏｇMAR＋（Ｎ×Ｔ）	＝０．１＋０．０８
ｌｏｇMAR　ＶＡ	＝０．１８

【０５８７】

ＢＣＶＡ検査は右眼（ＯＤ）から始めること。左眼（ＯＳ）についてもこの手順を繰り返すこと。

【０５８８】

１ｍ検査

【０５８９】

対象は１ｍ試験を受けなければならない。この試験中は、前方または後方のいかなる頭の動きも避けることが特に重要である。

【０５９０】

付録Ｄ：スリットランプ生体顕微鏡検査

スリットビーム観察は暗室内で、最高のランプ電圧、０．３ｍｍの開口、３０度の照明角度、及び１６×の倍率を用いて評価すること。

【０５９１】

臨床医はスリットランプを使用して、以下を正常、臨床的に有意な異常、臨床的に問題とならない異常として評価する。

●外部付属器：瞼の紅斑、浮腫、または他の異常の有無、睫毛の評価（垢または他の異常）

●結膜：浮腫、紅斑、または他の異常の有無

●虹彩：間質性または他の異常の有無
●角膜：清澄性、点状表層角膜症または他の異常の有無、フルオレセイン染色による評価
●前眼房：形成深度の適切さ、細胞スコア、及びフレア数
●水晶体：白内障の有無、及び混濁の重症度、仮性白内障の有無
【０５９２】
いかなる異常な観察内容についても、ＣＲＦに説明／コメントを記入すること。角膜浮腫が観察された場合は、全体か局所かのメモを追加すること。
【０５９３】
前眼房細胞及びフレア
【０５９４】
前眼房細胞の評価は、以下のように実施すること。
●暗い周囲照明
●１×１ｍｍスリットビーム
●スリットランプの最高電圧
●照射角４５度
●高倍率
【０５９５】
前眼房に眼球炎症の徴候が存在するかを調べる。前眼房細胞数及びフレアは、ＳＵＮ*Ｗｏｒｋｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ分類スキームを用いて分類する。前眼房細胞のグレードが「０」の場合、ＳＵＮ　Ｗｏｒｋｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ分類スキームでは「＜１細胞」と報告されるが、この試験の領域では０細胞として特徴付ける。
【０５９６】
前眼房細胞カウントは、１６個未満が見られる場合、上に記載した高さ１．０ｍｍ、幅１．０ｍｍのスリットビーム内で実際にカウントした細胞数として評価する。白血球のみカウントする。（赤血球及び色素細胞はカウントしない。）カウントした細胞数及び下記の尺度に対応するグレードをＣＲＦに記録する。

【表２９】

前眼房細胞	
グレード	フィールド内の細胞数
0	０（稀少な細胞、すなわち、少数のフィールド内に１つの細胞）
０．５＋	１～５（微量）
１＋	６～１５（細胞）
２＋	１６～２５（細胞）
３＋	２６～５０（細胞）
４＋	＞５０（細胞）

フレア	
グレード	説明
0	なし
１＋	弱
２＋	中等度 虹彩及び水晶体の細部が明確
３＋	顕著 虹彩と水晶体の細部が濁っている
４＋	極度 フィブリンまたは形成性水性（ｐｌａｓｔｉｃ ａｑｕｅｏｕｓ）

*Ｓｔａｎｄａｒｄｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｕｖｅｉｔｉｓ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ（ＳＵＮ）[1]
前眼房蓄膿が存在する場合、このことを原資料及びｅＣＲＦに書き留めること。

---

1 Ｊａｂｓ ＤＡ, Ｎｕｓｓｅｎｂｌａｔｔ ＲＢ, Ｒｏｓｅｎｂａｕｍ ＪＴ. Ｓｔａｎｄａｒｄｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｕｖｅｉｔｉｓ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ（ＳＵＮ） Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ. Ｓｔａｎｄａｒｄｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｕｖｅｉｔｉｓ ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ ｆｏｒ ｒｅｐｏｒｔｉｎｇ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｄａｔａ. Ｒｅｓｕｌｔｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｉｒｓｔ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ. Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ. ２００５Ｓｅｐ；１４０（３）：５０９－１６.

【０５９７】
付録Ｅ：ＩＯＰ測定
眼圧測定の国際的なゴールドスタンダードであるゴールドマン眼圧測定は、適切な技法を使用すれば、非常に正確で再現可能である。ゴールドマン眼圧測定を実施する際は、以下の手順に従うこと。
１．眼圧測定前の手順：眼圧計を正しい位置にセットし、プリズムがスリットランプの水平位置にあることを確認する。張力を１ｍｍＨｇに設定する。コバルトフィルターは、照明及び顕微鏡の間の角度をおよそ６０度にしてスリットビームを最大に開いて使用すること。
２．局所麻酔薬を１滴滴下し、湿らせたフルオレセインストリップを両眼の下瞼の眼瞼結膜に軽く触れさせてもよい。眼球表面にフルオレセイン色素が溢れないように注意すること。代替手段として、局所麻酔剤－フルオレセイン（例えば、Ｆｌｕｒｅｓｓ）溶液の液滴を、フルオレセイン色素で眼球表面を溢れさせないように注意しながら、各眼の下円蓋部結膜に滴下してもよい。眼圧測定の直前に、対象に数回まばたきをするよう求める。
３．対象を調節可能な椅子に座らせ、顎がスリットランプの顎受けに快適にフィットし、額が額バーにぴったり合うようにする。
４．対象がまっすぐ前方を見た状態で眼圧計を対象の眼に適用し、観察者が２つのフルオレセイン半円の内側部分が接触するのを確認するまで圧平力を増加させる。ＣＲＦに対す

る圧力を記録する。
【０５９８】
付録Ｆ：散瞳眼底検査
　評価は間接検眼法を用いて行うこと。以下の各項目を評価し、正常、臨床的に有意な異常、または臨床的に問題とならない異常として文書化する。
●硝子体：硝子体を検査する際は、治験責任医師は、黄斑、網膜周辺部、脈絡膜、及び視神経におけるＯＴＸ－ＴＫＩインプラントの有無も記録すること。
【０５９９】
　また、陥凹乳頭径（Ｃ／Ｄ）比も測定する。いかなる異常な病態についても、ＣＲＦに説明／コメントを記入すること。
【０６００】
　硝子体ヘイズの程度を規定するために、以下の尺度を使用する。[2]
【表３０】

なし	視神経円板、網膜血管、及び神経線維層がはっきり見える
軽微	視神経円板周縁部がわずかにぼやけ、正常な神経線維層の線条及び反射が視覚化できない
１＋	視神経円板周縁部が軽度にぼやけ、網膜血管がわずかに明確性を失っている
２＋	視神経円板周縁部が中等度にぼやけ、網膜血管が明確さを失っている
３＋	視神経乳頭及び大血管は視認できるが辺縁はかなり（非常に）ぼやけている
４＋	視神経乳頭が不明瞭

2 Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. Ophthalmology 92:467－471, 1985.

【０６０１】
付録Ｇ：心電図（ＥＣＧ）
１２誘導ＥＣＧ
　スクリーニングフェーズで１２誘導ＥＣＧを実施する。ＥＣＧは、対象がおよそ３分間仰臥した後に実施する。治験実施施設は現地のＥＣＧ装置を試験に使用することとし、ＥＣＧの読取りは、治験責任医師（または委任された有資格の被指名者）が、対象の状態と臨床的に関連付けながら解釈する。
【０６０２】
　治験責任医師の解釈は、正常、異常（臨床的に問題とならない）、または異常（臨床的に有意）のいずれかとしてＥＣＧ　ｅＣＲＦに記録する。対象の試験継続を可能にするには、結果が正常範囲内であるかまたは臨床的に問題とならないものでなければならない。
【０６０３】
実施例６．３：試験の初期結果
　ヒトにおける初期試験は以下のように実施した。単一の試験眼に本発明のヒドロゲルを投与するために、血管新生型加齢黄斑変性（ｎＡＭＤ）を有する対象（治療ナイーブ及び抗ＶＥＧＦ療法の履歴ありの両方）を登録した。２つの群が登録を完了し、評価中である。７．５％ＰＥＧヒドロゲル（２部の４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ及び１部の８ａ２０ＫＰＥＧアミンから形成）（７．５％は、ＰＥＧ重量÷流体重量×１００に相当）中の２００μｇのアキシチニブ（１つのインプラント、ｎ＝６）及び４００μｇアキシチニブ（２つのインプラント、ｎ＝７）。スペクトルドメイン光干渉断層（ＳＤ－ＯＣＴ）イメージングを使用して網膜液を評価し、中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）はベースライン時に実施し

た。注射のための来院は、３、７、及び１４日目、ならびに１、２、３、４．５、６、７．５、９か月目、そしてインプラント（複数可）が視認できなくなるまでほぼ毎月行った。本発明のインプラントを診察のたびに視覚化した。安全性評価には、有害事象の収集、バイタルサイン、最高矯正視力（ＢＣＶＡ）、スリットランプ生体顕微鏡検査、眼圧測定、間接及び直接検眼鏡検査、ならびに安全性臨床検査が含まれた。

【０６０４】

４００μｇ群では、２か月までに平均８９．８±２２．５μｍ（平均±ＳＥＭ）の中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）の低減が観察され、３か月時点まで概ね維持された（追跡調査進行中）。抗ＶＥＧＦ療法の履歴を有する対象数例については、抗ＶＥＧＦ治療の持続期間を２００μｇ群で９か月超、４００μｇ群で３か月超延長した（追跡調査進行中）。最高矯正視力（ＢＣＶＡ）は維持され、重篤な眼科有害事象の報告はなかった。試験眼で観察された最も一般的な有害事象としては、インプラント注射後の微小な色素性角膜後面沈着物（３／１３）、網膜下出血（２／１３）、及び結膜下出血（３／１３）、及び疼痛（２／１３）が挙げられる。インプラント（複数可）は硝子体内でのわずかな移動を示し、２００μｇ群では９～１０．５か月後に視認できなくなった。

【０６０５】

本発明のインプラントは概して忍容性が高く、好ましい安全性プロファイルを伴った。インプラント（複数可）の最小限の移動及び一定の吸収が１０．５か月まで観察されている。

【０６０６】

２００μｇ（１つのインプラント）及び４００μｇ（２つのインプラント）のアキシチニブ用量を用いたこれらの初期試験、ならびに６００μｇ（３つのインプラント）及び抗ＶＥＧＦ剤と同時発生的に投与したアキシチニブ用量４００μｇ（２つのインプラント）を用いた追加試験の継続の詳細な結果については、実施例６．４で詳細に報告する。

【０６０７】

実施例６．４：試験の包括的な結果

２００及び４００μｇアキシチニブの用量の評価

上記で再現した試験プロトコルで説明されているように、コホート１（ｎ＝６）の参加者には、患者当たり１つの眼に、２００μｇのアキシチニブ用量を含む１つのインプラントを投与し、コホート２（ｎ＝７）の参加者には、患者当たり１つの眼に、各々２００μｇのアキシチニブ用量を含む２つのインプラントを投与して、結果的に片眼当たり合計４００μｇの用量とした。インプラントを、２７Ｇの針を用いて硝子体内に投与した。水和状態にあっても、インプラントはコンパクトなサイズ及び形状を有するため、視覚的な影響はもたらさなかった。コホート２の患者には、２つのインプラントを同じ日に投与したが、対象＃２のみ１週間間隔で投与した。本試験で使用した２００μｇインプラントの製剤の詳細及び寸法は、表２１．１（インプラント＃１）を参照されたい。コホート１及び２でこれまでに登録及び解析した全ての対象の中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）及び最高矯正視力（ＢＣＶＡ）に関する要約データを提示する概要図を、それぞれ図１７及び図１８に示す。加えて、コホート１及び２の対象におけるＣＳＦＴ及びＢＣＶＡの経過を例示するため、ある特定の具体的な対象について本明細書でより詳細に論じ、これらの対象における例示的な来院時のＣＳＦＴ及びＢＣＶＡを示す画像を図面で提供する。これらの例示的な対象について論じて、試験に参加したが特異な対象である対象／患者のＣＳＦＴ及びＢＣＶＡの測定及び発達を例示する。コホート１及び２の全ての対象のＣＳＦＴ及びＢＣＶＡの平均変化量については、図１７、１８を参照されたい。図１７及び１８において、コホート１の患者６例を９か月目まで追跡調査した。コホート２の患者７例を１２か月目まで、５例を１４か月目まで、２例を１６か月目まで追跡した。

【０６０８】

コホート１及び２の患者の３１％（１３例中４例）が女性、６９％（１３例中９例）が男性であり、年齢の中央値は７５．２歳（標準偏差、ＳＤ：４．５）、最年少の患者は６７歳、最年長の患者は８３歳であった。両方のコホートの参加者は、過去に抗ＶＥＧＦ治

療薬（ラニビズマブやアフリベルセプトなど）で治療を受けていたか、またはナイーブであった。さらに、コホート１及び２の対象の概要を表２２に示す。コホート１の治療対象６例のベースラインＣＳＦＴは６８０±１５９μｍ（平均±ＳＥ）、ベースラインＢＣＶＡ（スネレン等価）は０．７３±０．２６（平均±ＳＥ）である。コホート２の治療対象７例のベースラインＣＳＦＴは４５０±２９μｍ（平均±ＳＥ）、ベースラインＢＣＶＡ（スネレン等価）は０．４７±０．１７（平均±ＳＥ）である。

【表３１】

表２２　２つのコホート（コホート１及び２）の対象の概要。年齢、性別（男性M、女性Ｆ）を、前治療及び試験眼とともに提示する。試験眼（右眼（ＯＤ）または左眼（ＯＳ））において、治療前のＢＣＶＡは１ｏｇＭＡＲ（最小分離角の対数）及びスネレン等価として与えられる。ＥＤＴＳ文字スコアからＬｏｇＭＡＲ値及びスネレン等価への変換チャートは、Ｂｅｃｋｅｔ　ａｌ．，Ａｍ　Ｊ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２００３，１３５：１９４－２０５で見出すことができる。加えて、治療前ＣＳＦＴが提示される。全ての治療前の結果は、スクリーニング来院からデータを得たコホート１の対象３、４、及び５以外は試験１日目から得たものである。

対象番号	年齢	性別	前治療	試験眼	試験眼		
					治療前の１ｏｇＭＡＲ　ＢＣＶＡ	治療前のスネレンＢＣＶＡ	治療前のＣＳＦＴ（μｍ）
コホート１（２００μｇ）							
＃１	７４	Ｍ	ナイーブ	左眼	１ｍ距離で１．１４	２０／２７６	１２５２
＃２	７１	Ｍ	抗ＶＥＧＦ	右眼	０	２０／２０	３５０
＃３	７９	Ｍ	抗ＶＥＧＦ	右眼	０．３０	２０／４０	３０９
＃４	７３	Ｆ	抗ＶＥＧＦ	左眼	１ｍ距離で１．５２	２０／６６２	７４２
＃５	８０	Ｍ	抗ＶＥＧＦ	左眼	０．３６	２０／４６	４０８
＃６	７８	Ｍ	ナイーブ	右眼	１ｍ距離で１．０４	２０／２１９	１０３０
コホート２（４００μｇ）							
＃１	７２	Ｍ	抗ＶＥＧＦ	右眼	－０．０４	２０／１８	４７３
＃２	７５	Ｆ	ナイーブ	左眼	１ｍ距離で１．４０	２０／５０２	５１３
＃３	６７	Ｍ	抗ＶＥＧＦ	左眼	０．３６	２０／４６	５６１
＃４	８０	Ｍ	抗ＶＥＧＦ	左眼	０．２８	２０／３８	４４８
＃５	７１	Ｍ	ナイーブ	右眼	０．４２	２０／５３	４３０
＃６	８３	Ｆ	抗ＶＥＧＦ	左眼	０．３０	２０／４０	３８８
＃７	７５	Ｆ	抗ＶＥＧＦ	右眼	０．５４	２０／６９	３３５

【０６０９】

参加者に対し、治療前（ベースライン値、－１日目）、３、７、及び１４日目、ならびに１、２、３、４．５、６、７．５、９、１０．５、１１、１２、１３．５、１４、及び

／または１５．５か月目、ならびに依然として試験中の対象については、インプラントが視認できなくなるまでほぼ毎月、スペクトルドメイン光干渉断層法（ＳＤ－ＯＣＴ）による中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）及び網膜液の変化、最高矯正視力（ＢＣＶＡ）、ならびにフルオロセイン血管造影（ＦＡ）及び／またはＯＣＴによる臨床的に問題となる漏出について評価した。加えて、スリットランプ生体顕微鏡検査、眼圧測定（ＩＯＰの測定のため）、間接及び直接検眼鏡検査を試験来院時に実施した。患者を、全ての試験来院時に有害事象についてモニタリングした。

【０６１０】

生分解

インプラントは硝子体内でほとんど動きを見せなかった。概して、両方のコホートにおいて９～１２か月後にはインプラントが視認できなくなった。図１５は、コホート２の対象＃１のＩＲ画像を例示的に示している。

【０６１１】

視覚的品質及び中心領域網膜厚

概して、コホート１の対象では、９か月の試験持続期間にわたり、ＣＳＦＴの平均値の大幅な増加は観察されなかった（図１７）。コホート１の一部の対象では、２００μｇの用量でＣＳＦＴの低減が観察された。コホート１からの対象＃１（ナイーブ）は、試験眼のＣＳＦＴにおいて１２５２μｍ（１日目のベースライン値）から９３６μｍ（１０．５か月後）という有意な低減を示したが、試験眼の視力（見え方の明瞭さを指す）は低下していない（図１６）。対象＃１の試験持続期間（１０．５か月）にわたり、レスキュー療法は必要とされなかった。平均視力（ＢＣＶＡ）は、コホート１の患者では有意に低下しなかった（図１８）。このことは、ＢＣＶＡが、ベースライン（インプラント投与前に定量）からＥＴＤＲＳ１５文字以内を依然として維持していたことを意味する。

【０６１２】

コホート２の対象では、１４か月にわたって平均中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）が低減した（図１７）。さらに、コホート２の患者では、平均視力（ＢＣＶＡ）が有意に低下しなかった（図１８）。

【０６１３】

図１９Ａ及びＢ、ならびに図２０は、コホート２の対象２例のＳＤ－ＯＣＴ評価からの画像を例示的に示す。コホート２の対象＃１は、右眼（ＯＤ）にアキシチニブインプラントを注射する前に、１年以上（１６か月）アフリベルセプトによる治療を受けていた。ベースライン（治療前）時には網膜下液がはっきりと視認できた。重要なことは、インプラント注射から２～３か月後に網膜下液が消失し、この段階がレスキュー療法なしで１５．５か月の試験持続期間全体にわたって本質的に維持されたことである（図１９Ａ及びＢ）。１２．５か月目まで２つのインプラントが視認可能であり、それ以降は１つのインプラントが視認可能であった。コホート２の対象＃７は、インプラント投与の前にアフリベルセプトによる治療を６年間受けていた。ＣＳＦＴはベースライン３３５μｍから９か月目まで効率的に減少し（例えば、９か月目のＣＳＦＴは２７１μｍ）、レスキュー療法は行わなかった（図２０）。１０か月目にはＣＳＦＴは再び増加し始めた。２つのインプラントは１２か月目まで存在した。追跡調査が進行中である。

【０６１４】

要約すると、臨床データからは、ある特定の対象における有効性と、約１４か月間またはさらにそれ以上の眼内でのインプラント残存とが示されている。このような観察結果は予想外であった。ｉｎ　ｖｉｔｒｏのリアルタイム放出実験では、完全なアキシチニブの用量が約８か月後に放出された（参照：図１４Ａ）。

【０６１５】

血漿濃度

アキシチニブの血漿濃度は、全ての対象の全ての試料採取時点で定量下限未満（ＬＬＯＱ＜０．１ｎｇ／ｍＬ）であり、このことから、インプラント（複数可）の投与は全身性の薬物曝露につながらなかったことが示された。これは、本出願のアキシチニブインプラ

ントの全体的な安全性をさらに確証するものである。

【０６１６】

忍容性及び有害事象

概して、この治療は安全で忍容性が良好である。ほとんどの対象において注射過程で合併症は見られなかった。ＦＡ及びＯＣＴからは、いずれの対象も、試験の持続期間にわたって臨床的に有意な漏出は示されなかった。全ての対象のＩＯＰが、用量に関係なく、試験の持続期間にわたって正常であった。いずれの対象についても炎症は観察されなかった。眼科ステロイドを必要とする対象はいなかった。

【０６１７】

全ての報告された有害事象は軽度から中等度であり、重度な有害事象または重度の眼科有害事象は報告されなかった（表２３）。

【表３２】

表２３　コホート１及び２で報告された有害事象。

対象の数：	コホート１：２００μｇアキシチニブ（ｎ＝６）	コホート２：４００μｇアキシチニブ（ｎ＝７）	合計ｎ＝１３
有害事象（ＡＥ）	１４	２２	３６
試験薬との関係が疑われる	１	２	３
注射手順との関係が疑われる	１	３	４
眼科ＡＥ	１２	１５	２７
試験眼における眼科ＡＥ	７	１３	２０
重篤な眼科ＡＥ	０	０	０
重症度別 ・軽度 ・中等度 ・重度	 １２ ２ ０	 １７ ５ ０	 ２９ ７ ０

【０６１８】

試験眼で観察された有害事象には、微小な色素性角膜後面沈着物（３／１３）、注射後の結膜下出血（３／１３）、及び注射後の痛み（２／１３）が含まれた。重要なことには、試験薬との関連が疑われる有害事象は３件しか報告されなかった。例えば、患者１例はインプラントの周囲に混濁を有し、患者１例は硝子体浮遊物を有し、患者３例は微小な色素性角膜後面沈着物を有し（治療不要）、１例は異物（繊維及び反射粒子）を有した。さらに具体的な有害事象を以下の表２に示す。

【表３３】

表２４　コホート１及び２の試験眼について報告された具体的な有害事象。

対象の数：	コホート１：２００μｇアキシチニブ（ｎ＝６）	コホート２：４００μｇアキシチニブ（ｎ＝７）	合計ｎ＝１３
微小な色素性ＫＰ	３	０	３
ＯＴＸインプラント周囲の混濁	１	０	１
不快感／起床時に眼を開けにくい	１	０	１
ドライアイ	１	０	１
地図状萎縮の増加	０	１	１
疼痛	０	２	２
硝子体浮遊物	０	１	１
角膜のひっかき傷	０	１	１
眼瞼炎	０	１	１
結膜下出血	１	２	３
ＴＫＩインプラント閉塞視覚	０	１	１
硝子体中の異物の指摘	０	１	１
白内障悪化	０	１	１
結膜下血腫	０	０	０
微量の前眼房細胞	０	０	０
眼の充血	０	１	１
流涙	０	１	１
眼の不快感	０	０	０
異物感	０	０	０
視界に入る小さな毛	０	０	０

【０６１９】

要約すると、本発明のアキシチニブインプラントは、安全であり、忍容性が良好であった。インプラントは、投与前に定量したベースラインに対し、ＣＳＦＴの効率的な低減または本質的な維持を示した。

【０６２０】

抗ＶＥＧＦの同時投与を伴う６００μｇのアキシチニブ用量及び４００μｇのアキシチニブ用量の評価

ヒトにおけるインプラントの有効性をさらに検討するため、さらなる臨床試験が進行中である。この試験では、ウェット型ＡＭＤを患う対象の１つのコホート（コホート３ａ）（予定：ｎ＝６）に３つの２００μｇインプラント（表２１．１、インプラント＃１）を別々の注射として投与して、その結果片眼当たり総用量６００μｇのアキシチニブとし、ウェット型ＡＭＤを患う対象の別のコホート（コホート３ｂ）（予定：ｎ＝６）に、２つの２００μｇインプラント（表２１．１、インプラント＃１）を別々の注射として投与して、その結果片眼当たり総用量４００μｇのアキシチニブとし、それに加えてインプラント設置と同じセッションで単回抗ＶＥＧＦ注射（ＡｖａｓｔｉｎまたはＥＹＬＥＡ（登録商標））投与する。患者当たり１つの眼を治療する。

【０６２１】

コホート３ａについては、対象６例全員が治療を開始し現在も治療中であり、コホート３ｂについては、予定された対象６例のうち対象２例が治療を開始し、現在も治療中である。現在治療中の対象８例のうち２例が女性、６例が男性である。コホート３における現

在治療中の対象８例のベースラインＣＳＦＴは５１８±５３μｍ（平均±ＳＥ）であり、ベースラインＢＣＶＡ（スネレン等価）は０．８８±０．１２（平均±ＳＥ）である。概して、インプラントは硝子体内で限定的な移動を示した。これまでに登録したコホート３ａ及び３ｂの対象の概要を表２５に示す。コホート３ａ及び３ｂでこれまでに登録及び解析した全ての対象の中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）及び最高矯正視力（ＢＣＶＡ）に関する要約データを提示する概要図を、それぞれ図１７及び図１８に示す。加えて、コホート３ａ及び３ｂの対象におけるＣＳＦＴ及びＢＣＶＡの経過を例示するため、ある特定の具体的な対象について本明細書でより詳細に論じ、これらの対象における例示的な来院時のＣＳＦＴ及びＢＣＶＡを示す画像を図面で提供する。これらの例示的な対象について論じて、試験に参加したが特異な対象である対象／患者のＣＳＦＴ及びＢＣＶＡの測定及び発達を例示する。コホート３ａ及び３ｂの全ての対象のＣＳＦＴ及びＢＣＶＡの平均変化量については、図１７、１８を参照されたい。図１７及び図１８の図表について、コホート３ａでは６例を１４日目まで、５例を２か月目まで、２例を４．５か月目まで、１例を６か月目及び７．５か月目まで追跡調査した。コホート３ｂの患者２例を３か月目まで、患者１例を４．５か月目まで追跡した。追跡調査が進行中である。

【表３４】

表２５　２つのコホート（コホート３ａ及び３ｂ）の対象の概要。年齢、性別（男性M、女性F）を、前治療及び試験眼とともに提示する。試験眼（右眼（ＯＤ）または左眼（ＯＳ））において、治療前のＢＣＶＡはｌｏｇＭＡＲ（最小分離角の対数）及びスネレン等価として与えられる。ＥＤＴＳ文字スコアからＬｏｇＭＡＲ値及びスネレン等価への変換チャートは、Ｂｅｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｍ　Ｊ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　２００３，１３５：１９４－２０５で見出すことができる。加えて、治療前ＣＳＦＴが提示される。全ての治療前の結果は、試験開始１日目のものである。

対象番号	年齢	性別	前治療	試験眼	試験眼		
					治療前のｌｏｇＭＡＲ　ＢＣＶＡ	治療前のスネレンＢＣＶＡ	治療前のＣＳＦＴ（μｍ）
コホート３ａ（６００μｇ）							
＃１	７９	Ｍ	ナイーブ	左眼	０．５８	２０／７６	４８４
＃２	８４	Ｍ	ナイーブ	右眼	０．７０	２０／１００	５５１
＃３	７２	Ｍ	ナイーブ	右眼	０．３２	２０／４２	４８１
＃４	７０	Ｍ	抗ＶＥＧＦ	左眼	１．０４	２０／２１９	８２５
＃５	７８	Ｆ	ナイーブ	左眼	１ｍ距離で１．１	２０／２５２	３２０
＃６	８４	Ｍ	ナイーブ	右眼	１．１	２０／２５２	４６６
コホート３ｂ（４００μｇ＋抗ＶＥＧＦ）							
＃１	７１	Ｍ	ナイーブ	右眼	１ｍ距離で０．８８	２０／１５２	４２３
＃２	８０	Ｆ	抗ＶＥＧＦ	左眼	１ｍ距離で１．３４	２０／４３８	５５９

【０６２２】

視覚的品質及び中心領域網膜厚

コホート３ａの第１の患者（３×２００μｇインプラント）は、ＡＭＤ治療ナイーブな７９歳の男性である。注射過程で合併症は見られなかった。インプラントを１週間かけて（１日目（ベースライン）及び７日目）左眼（ＯＳ）に設置した。注目すべきことに、ＣＳＦＴは最初の７．５か月にわたって効率的に低減し、一方ＢＣＶＡは影響を受けずに保たれた（図２１）。コホート３ａの第２の患者（３×２００μｇインプラント、図示されず）は、治療にナイーブな８４歳の男性である。注射過程で合併症は見られなかった。３つのインプラントを全て１日で設置した（１日目、ベースライン）。ＣＳＦＴは４．５か月間、本質的に安定しており、臨床的に有意に増加することはなかった。追跡調査が進行中である。

【０６２３】
概してコホート３ａの患者では、インプラントの挿入から６か月後に平均ＣＳＦＴが大きく低減した（図１７）。コホート３ａでは、平均ＢＣＶＡが３か月後に著しく増加した（図１８）。
【０６２４】
コホート３ｂの第１の患者（２×２００μｇインプラント及び抗ＶＥＧＦ）は、ＡＭＤ治療ナイーブな７１歳の男性である。注射過程で合併症は見られなかった。インプラント及び抗ＶＥＧＦ注射をいずれも１日目（ベースライン）に右眼（ＯＤ）に設置した。既に７日後にはＣＳＦＴの明らかな低減が視認可能であったが、ＢＣＶＡは影響を受けなかった。ＣＳＦＴはさらに低減し、その後３か月の治療期間にわたって本質的に維持され、４．５か月目には増加し始めた（図２２）。コホート３ｂの第２の患者は、インプラントの挿入前に抗ＶＥＧＦ療法を７か月間受けていた。わずか７日という短い治療期間の後であってもＣＳＦＴは２／３低減され（ベースライン時５９９μｍ、７日目１８８μｍ）、一方ＢＣＶＡは影響を受けなかった（図２３）。ＣＳＦＴ値は低値で２か月目まで維持されたが、３か月目に増加し始め、対象は４．５か月目にレスキュー療法を受けた。追跡調査が進行中である。
【０６２５】
コホート３ｂの患者では、インプラント挿入後最初の３か月の間に平均ＣＳＦＴが効率的に低減した（図１７）。平均ＢＣＶＡはわずかに増加した（図１８）。
【０６２６】
忍容性及び有害事象
概して、コホート３ａ及び３ｂにおけるインプラントも安全であり忍容性が良好である。ほとんどの対象において注射過程で合併症は見られなかった。全ての対象のＩＯＰが、用量に関係なく、試験の持続期間にわたって正常であった。いずれの対象についても炎症は観察されなかった。眼科ステロイドを必要とする対象はいなかった。
【０６２７】
報告された有害事象は全て軽度であり、中等度または重度の（眼科）有害事象は報告されていない（表２６．１）。重要なことには、試験薬との関連が疑われる有害事象がこれまでに１件しか報告されていないことである（表２６．１参照）。具体的な有害事象は表２６．２に報告する。コホート３ａ及び３ｂの追跡調査が進行中である。

【表３５】

表２６．１　コホート３ａ及び３ｂで報告された有害事象（追跡調査進行中）。

対象の数：	コホート３ａ：６００μｇアキシチニブ（ｎ＝６）	コホート３ｂ：４００μｇアキシチニブ＋抗ＶＥＧＦ（ｎ＝２）	合計ｎ＝８
有害事象（ＡＥ）	１４	３	１７
試験薬との関係が疑われる	１	０	１
注射手順との関係が疑われる	９	２	１１
眼科ＡＥ	１２	２	１４
試験眼における眼科ＡＥ	１０	２	１２
重篤な眼科ＡＥ	０	０	０
重症度別 ・軽度 ・中等度 ・重度	 １４ ０ ０	 ３ ０ ０	 １７ ０ ０

【表３６】

表２６．２　これまでにコホート３ａ及び３ｂで試験眼について報告された具体的な有害事象（追跡調査進行中）。

対象の数：	コホート３ａ：６００μｇアキシチニブ（ｎ＝６）	コホート３ｂ：４００μｇのアキシチニブ＋抗ＶＥＧＦ（ｎ＝２）	合計ｎ＝８
微小な色素性ＫＰ	0	0	0
ＯＴＸインプラント周囲の混濁	0	0	0
不快感／起床時に眼を開けにくい	0	0	0
ドライアイ	0	0	0
地図状萎縮の増加	0	0	0
疼痛	2	1	3
硝子体浮遊物	0	0	0
角膜のひっかき傷	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0
結膜下出血	3	1	4
ＯＴＸインプラント閉塞視覚	0	0	0
硝子体中の異物注記	0	0	0
白内障悪化	0	0	0
結膜下血腫	1	0	1
微量の前眼房細胞	1	0	1
眼の充血	0	0	0
流涙	0	0	0
眼の不快感	1	0	1
異物感	1	0	1
視界に入る小さな毛	1	0	1

【０６２８】
代替手段として、６００μｇの総用量を提供する３つのインプラントの代わりに、６００μｇのアキシチニブ用量を含む１つのインプラントを注射してもよい。注目すべきことに、ウサギにおける６００μｇボーラス用量の注射（参照：実施例３．６）では、顕著な組織変化は生じず、炎症応答も正常であった。臨床試験で使用するのに適した６００μｇインプラントの製剤及び寸法を表２１．２に示す。

【０６２９】
レスキュー薬
必要な場合、上記の試験プロトコルに従い、コホート１、２、３ａ、及び３ｂのいずれかの対象は、治験責任医師の判断で、レスキュー療法（抗ＶＥＧＦ剤、具体的には２ｍｇのアフリベルセプトの硝子体内注射）を受けている。以下の基準を使用して、レスキュー療法が必要な可能性のある対象を特定した。
●ＡＭＤが原因で、以前のＢＣＶＡ最高値から１５文字以上減少し、現在のＢＣＶＡがベースラインより良好でないこと、または
●ＡＭＤが原因で、２回の連続した来院で以前のＢＣＶＡ最高値から１０文字以上減少し、現在のＢＣＶＡスコアがベースラインより良好でないこと、または
●疾患活動性の悪化の証拠が過去の最高値から７５ミクロン超のＣＳＦＴによって示されること。

【０６３０】

これまでにコホート１、２、３ａ、及び３ｂの対象の５０％以下が、治療開始（インプラント注射）後６か月以内に、抗ＶＥＧＦ治療の形態で本明細書で定義するレスキュー薬を必要とした（表２７）。例えば、コホート２では、インプラント挿入から３か月後には７１．４％の対象がレスキュー薬を投与されておらず、インプラント挿入から６か月後には５７．１％の対象がレスキュー薬を投与されていない。コホート２では、１１か月または１３．５か月という長い治療期間後であっても、それぞれ対象の２８．６％または２０％がレスキュー薬を必要としなかった（特にコホート３ａ及び３ｂでは、現在も試験が進行中である）。レスキュー薬を必要とする対象のパーセンテージがこのように低いことは、本発明のインプラントによって達成される体液の低減の治療効果が維持され、患者が長期間の間（例えば、少なくとも３か月間、少なくとも６か月間、少なくとも９か月間、または少なくとも１２か月間）体液が低減した状態で安定化されることを実証するものである。具体的には、表２７のコホート１及び２（それぞれアキシチニブ２００μｇ及び４００μｇ）のデータからは、インプラント投与によって達成された患者の体液レベルが、６～９か月の期間において、レスキュー薬のいかなる必要もなしで維持することができ、その一方で（ＢＣＶＡによって表される）視力が顕著に低下していないことが示されている（図１８参照）。

【表３７】

表２７　全コホートにおけるレスキュー療法を必要としなかった対象の割合。*＝追跡調査進行中。ＴＢＤ＝未定。注：コホート３ａでは、対象１例が１か月目にレスキュー薬の投与を受けたが、コホート３ａの合計対象６名のうち３か月に達したのは３例のみであり、これら３例のうちレスキュー薬の投与を受けた対象がいない（１か月目にレスキュー薬の投与を受けた対象は、まだ３か月目に達していない）ため、これはまだ表２７に反映されていない。

コホート	３か月時（ｎ／Ｎ）％	６か月時（ｎ／Ｎ）％	７．５か月時（ｎ／Ｎ）％	９か月時（ｎ／Ｎ）％	１１か月時（ｎ／Ｎ）％	１３．５か月時（ｎ／Ｎ）％	１５．５か月時（ｎ／Ｎ）％
コホート１（２００μｇ）	６６．７（４／６）	５０（３／６）	５０（３／６）	５０（３／６）	該当なし	該当なし	該当なし
コホート２（４００μｇ）*	７１．４（５／７）	５７．１（４／７）	４２．９（３／７）	４２．９（３／７）	２８．６（２／７）	２０（１／５）*	２０（１／５）*
コホート３ａ（６００μｇ）*	１００（３／３）*	１００（１／１）*	１００（１／１）*	未定	未定	未定	未定
コホート３ｂ（４００μｇ＋抗ＶＥＧＦ）*	１００（２／２）*	未定	未定	未定	未定	未定	未定

【０６３１】
ヒトに適用されるインプラントのアキシチニブの用量（２００～６００μｇ）は、承認されたＩＮＬＹＴＡ（登録商標）の用量（２×５ｍｇ／日）に比べて著しく低い。６００μｇのアキシチニブ用量全てを１回で全身投与したとしても、それでもＩＮＬＹＴＡ（登録商標）の１日用量に比べれば１５倍超の安全域が得られ、これによりインプラントの安全性がさらに強調されると思われる。

【０６３２】
上記の結果は、血管新生型ＡＭＤと診断された患者に投与した本発明のインプラントが、約６～約９か月またはそれ以上の治療期間の間、ＣＳＦＴによる証明においてこれらの患者の網膜液を安定化することができ（すなわち、網膜液を低減、維持、または少なくと

も顕著に増加しない）、その一方でＢＣＶＡによる証明において患者の視力を低下させず、そしてインプラントの忍容性が良好だったことを実証するものである。

【０６３３】

実施例６．５：６００μｇのアキシチニブインプラントを用いたヒト臨床試験の提唱

提唱される試験は、過去に治療された血管新生型加齢黄斑変性（ｎＡＭＤ）を有する対象において、ＯＴＸ－ＴＫＩ（６００μｇアキシチニブインプラント）硝子体内用の有効性及び安全性を評価する、前向き多施設二重遮蔽ランダム化並行群間試験である。本試験の目的は、過去に治療された血管新生型加齢黄斑変性（ＡＭＤ）を有する患者において、ＯＴＸ－ＴＫＩ（０．６ｍｇアキシチニブインプラント）硝子体内用の有効性及び安全性を評価することにある。

【０６３４】

有効性の主要エンドポイントは以下の通りである。

●ベースラインから７か月までのＢＣＶＡの平均変化量

【０６３５】

有効性の副次エンドポイントは以下の通りである。

●全ての来院時におけるベースラインからの経時的なＢＣＶＡの平均変化量

●７か月時及び全ての試験来院時にＳＤ－ＯＣＴによって測定した中心領域網膜厚（ＣＳＦＴ）のベースラインからの経時的な平均変化量及びベースラインから１２か月目までと比較して全ての試験来院時に５０μｍ以上のＣＳＦＴの増加がない対象の割合

●１２か月目までの全ての試験来院時に網膜液が存在しない（ＳＤ－ＯＣＴでＣＳＦＴが３００μｍ以下）対象の割合、７か月時及び全ての試験来院時にＦＡによって定量した、ベースラインからの臨床的に有意な漏出の増加がない対象の割合、全ての試験来院時に体液タイプ別に（網膜下液（ＳＲＦ）または網膜内液（ＩＲＦ）、ＳＤ－ＯＣＴでＣＳＦＴが３００μｍ以下）体液が存在しない患者の割合

●レスキュー療法を受けた対象の割合、レスキュー療法までの平均時間、ならびに４、７、及び１２か月目までのレスキュー療法注射の平均回数。

【０６３６】

安全性エンドポイントは以下の通りである。

●治療下で発現した有害事象（ＡＥ）の発生率

●バイタルサインの経時的な変化

●眼球快適性スコアの経時的な変化

●ベースラインと比較して経時的に視力が６行低下したものとして定義される臨床的に意義のある視力低下

●眼科検査において、ベースライン評価（スリットランプ生体顕微鏡検査、眼底検査、ＩＯＰなど）に比べた臨床的に有意な経時的変化。

【０６３７】

５０歳以上の対象およそ１００例を登録し、０．６ｍｇのＯＴＸ－ＴＫＩ（硝子体内インプラント）または２ｍｇのアフリベルセプト（硝子体内注射）による治療を行う。来院１（スクリーニング／ベースライン）で対象の適格性を確認した後、対象を１対１でランダム化して、２つの群の一方に割り付ける。ＯＴＸ－ＴＫＩにランダム化した対象には０．６ｍｇのＯＴＸ－ＴＫＩ（０．６ｍｇのアキシチニブ）の単回注射を投与し、アフリベルセプト群にランダム化した対象にはシャム（すなわち、ビヒクルのみ）注射を投与する。来院２（１か月目）の際に、ＯＴＸ－ＴＫＩにランダム化した対象には２ｍｇのアフリベルセプトの単回注射、アフリベルセプトにランダム化した対象には２ｍｇのアフリベルセプトの単回注射を投与する（すなわち、来院２／１か月目に全ての対象に２ｍｇのアフリベルセプトの注射を１回投与する）。続いて、アフリベルセプト群にランダム化した対象には２ｍｇのアフリベルセプトの単回注射を２か月ごとに投与し、ＯＴＸ－ＴＫＩ群にランダム化した対象にはシャム注射を２か月ごとに投与する。予定されている試験設計を図２８に示す。

【０６３８】

試験集団は、中心窩に関係する漏出を伴う血管新生型ＡＭＤに続発する中心窩下血管新生（ＳＦＮＶ）の治療を過去に受けた診断を有し、直近の抗ＶＥＧＦ注射を過去１～４週間以内に受けた対象とする。

【０６３９】

実施例７：様々なＴＫＩを用いた炎症試験

ＴＫＩ試料の調製：ウサギの眼における忍容性試験用に、複数のＴＫＩ：スニチニブ、アキシチニブ、ニンテダニブ、及びレゴレファニブを含むヒドロゲルを調製した。最初に、８０％のＰｒｏｖｉｓｃ（Ａｌｃｏｎ，Ｉｎｃ．）及び２０％の０．５ｍｇ／ｍＬホウ酸ナトリウム水溶液（ｐＨ６．８）の希釈液を調製した。次に、９．６％のＡＰＩ、７７．８％の希釈剤、８．４％の４ａ２０ｋＰＥＧ　ＳＡＺ、及び４．２％の８ａ２０ｋＰＥＧＮＨ２を含む混合物を調製した。混合後３．５分～８分で起こるゲル化の前に、Ｈａｍｉｌｔｏｎシリンジを用いてニュージーランド白ウサギの眼に１０μＬを硝子体内注射した。

【０６４０】

試験設計：簡潔に説明すると、０日目に、ウサギの左眼と右眼に、以下の試験設計表に収載されている試験品を注射した。動物を２週間時に安楽死させた。眼を採取し、病理組織学的解析のためにＤａｖｉｄｓｏｎ液中で固定した。

【表３８】

表２８　炎症試験で使用したＴＫＩのリスト。

群	処置（ＯＵ）	エンドポイント
１	スニチニブ	病理組織学的検査
２	ニンテダニブ	病理組織学的検査
３	レゴレファニブ	病理組織学的検査
４	アキシチニブ	病理組織学的検査
５	シャム	病理組織学的検査

【０６４１】

組織の検査：５頭のウサギの左右の眼合計１０個をＭａｓｓ　Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙに提出し、獣医病理学会の認定医がトリミングを行った。

【０６４２】

結論：本試験の条件下で、チロシンキナーゼ阻害剤を含むヒドロゲルデポー製剤をウサギの眼に硝子体内注射したところ、注射から１４日後、ヒドロゲルは、第１群及び第３群を除く各群の少なくとも１つの眼の硝子体内に引き続き存在することが示された。第１群及び第３群では、いずれの眼にもヒドロゲル材料が認められなかった。

【０６４３】

第２群、第４群、及び第５群のいずれの眼内で観察されたいずれの注射物質も、周囲に炎症は存在しなかった。硝子体内腔内に、及び／または網膜に付着したマクロファージから主に構成された最小限の炎症が、第１群及び第３群からの試料で時折観察された。ここでも、第１群または第３群のいずれの眼内でも注射材料は観察されなかった。

【０６４４】

第３群及び第４群の少数のスライド試料で、最小限の炎症及び線維化が観察された。これらは、典型的には、少数のマクロファージが混合された小さな線状の線維化領域であった。これらは、針注射の後遺症として解釈される。

【０６４５】

第１群、第３群、第４群、及び第５群の少なくとも１つの眼に、１個または数個の網膜

破壊または網膜のひだの小領域が観察された。これらは、針の注入による網膜の陥入の可能性が考えられる。１つの眼内に長さ１００ミクロンの非常に小さな網膜剥離が、小さな網膜破壊の位置に存在する（第３群）。他の網膜剥離は、どの群のどの眼にも認められなかった。

【０６４６】

第３群の１つの眼の硝子体腔内には、水晶体繊維の小さな置換焦点の周囲に軽度の組織球性及び多核性の炎症の病巣が観察された。これは、レンズに誘導された肉芽腫性眼内炎と考えられ、注射時に針によって水晶体に軽微な刻み目ができたことによるものと思われる。他のこのような病変は、いずれの群のいずれの眼にも観察されなかった。

【０６４７】

実施例８：追加の実施例

ある特定の実施形態において、本発明は、本明細書で開示しているようなインプラントであって、大量のＴＫＩ（例えば、アキシチニブ）、例えば、約１２００μｇ以上、または約１８００μｇ以上のアキシチニブの用量を含む、インプラントに関する。このような高用量のアキシチニブを含む特定の例示的な仮説的インプラントを、以下の表２９に開示する。

【表３９－１】

表２９　高用量のアキシチニブ（１２００μｇ超）を含む仮説的インプラント

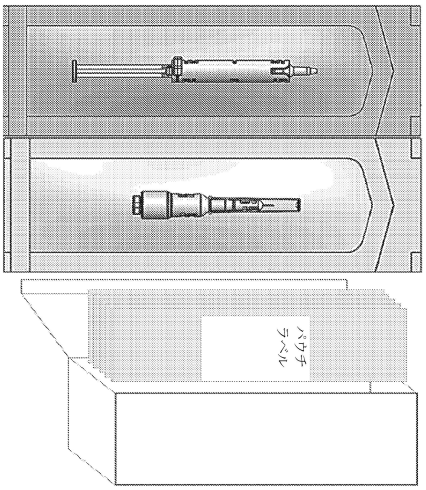
インプラントタイプ		インプラント＃１	インプラント＃２	インプラント＃３	インプラント＃４
製剤（％乾燥ベースｗ／ｗ）	アキシチニブ	６８．６％	６８．６％	６８．６％	６８．６％
	用量	１５８０ｕｇ	２３６０ｕｇ	６０１０ｕｇ	８９９０ｕｇ
	ＰＥＧヒドロゲル	２６．０％	２６．０％	２６．０％	２６．０％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	１７．４％	１７．４％	１７．４％	１７．４％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	８．７％	８．７％	８．７％	８．７％
	リン酸ナトリウム	５．４％	５．４％	５．４％	５．４％
製剤（％湿潤ベースｗ／ｗ）	アキシチニブ	１６．５％	１６．５％	１６．５％	１６．５％
	ＰＥＧヒドロゲル	６．３％	６．３％	６．３％	６．３％
	４ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＳＡＺ	４．２％	４．２％	４．２％	４．２％
	８ａ２０Ｋ　ＰＥＧ－ＮＨ２	２．１％	２．１％	２．１％	２．１％
	リン酸ナトリウム	１．３％	１．３％	１．３％	１．３％
	ＷＦＩ	７５．９％	７５．９％	７５．９％	７５．９％
	最終乾燥長さ当たりのアキシチニブ	１４５．０μｇ／ｍｍ	１４５．０μｇ／ｍｍ	５５１．４μｇ／ｍｍ	５５１．４μｇ／ｍｍ
	およそのインプラント質量（用量ｕｇ／ＡＰＩ％）	２３０３	３４４０	８７６１	１３１０５

【表３９－２】

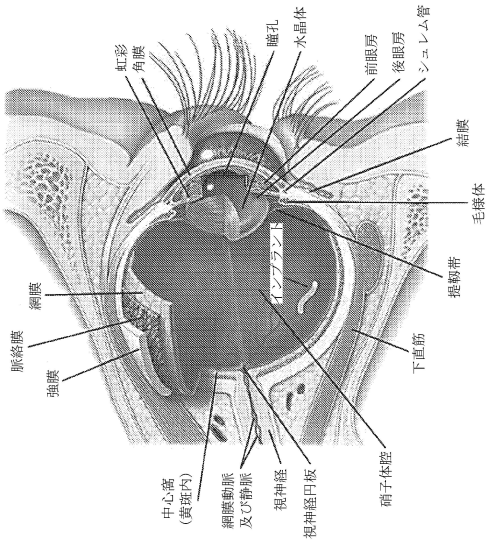
構成	延伸方法（延伸係数）	湿式（２．１）	湿式（２．１）	湿式（２．１）	湿式（２．１）
	針のサイズ	２２Ｇ　ＥＴＷ（内径０．５２２ｍｍ）	２２Ｇ　ＥＴＷ（内径０．５２２ｍｍ）	１７Ｇ　ＥＴＷ（内径１．２４ｍｍ）	１７Ｇ　ＥＴＷ（内径１．２４ｍｍ）
	注射器／シリンジ	インプラント注射器	インプラント注射器	インプラント注射器	インプラント注射器
	パッケージング	ホイルパウチ	ホイルパウチ	ホイルパウチ	ホイルパウチ
	滅菌タイプ	ガンマ	ガンマ	ガンマ	ガンマ
	現場保管	冷蔵	冷蔵	冷蔵	冷蔵
寸法	乾燥				
	直径	０．４９ｍｍ	０．４９ｍｍ	０．９７ｍｍ	０．９７ｍｍ
	長さ	１０．９ｍｍ	１６．３ｍｍ	１０．９ｍｍ	１６．３ｍｍ
	体積	２．１mm^3	３．１mm^3	８．０mm^3	１２．０mm^3
	インプラント質量	２．３ｍｇ	３．４ｍｇ	８．８ｍｇ	１３．１ｍｇ
	水和				
	直径	１．０ｍｍ	１．０ｍｍ	２．０ｍｍ	２．０ｍｍ
	長さ	１０．０ｍｍ	１５．０ｍｍ	１０．０ｍｍ	１５．０ｍｍ

【図面】

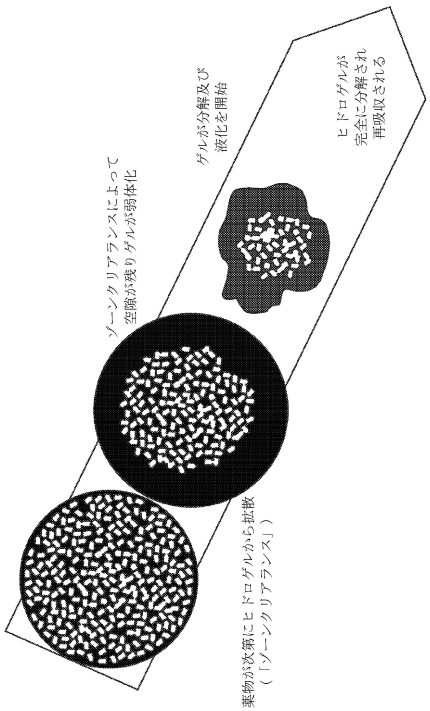
【図１】



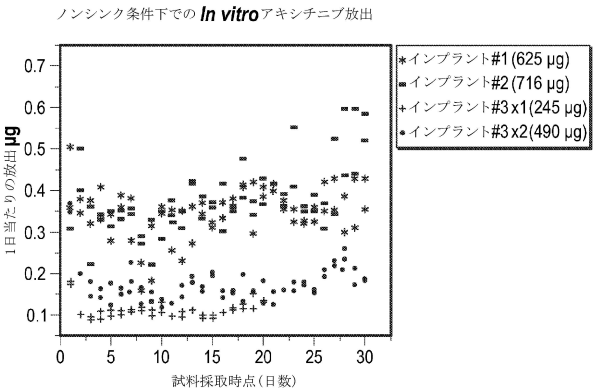
【図２】



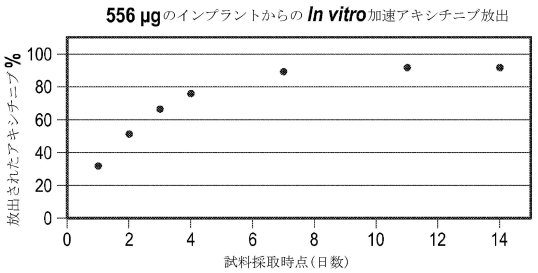
【図３】



【図４】

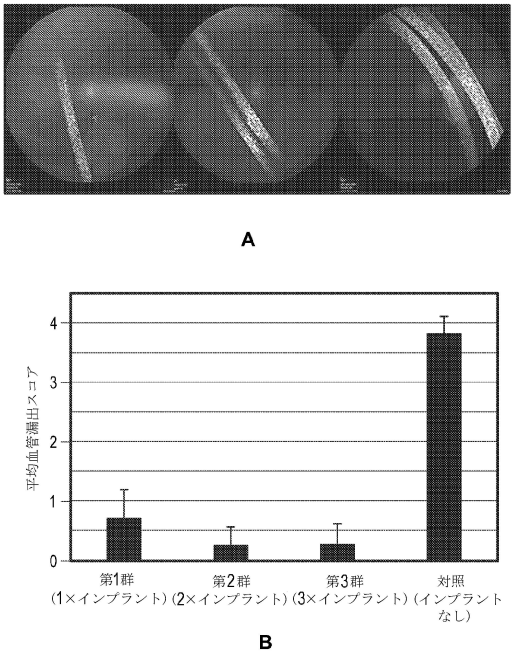


A

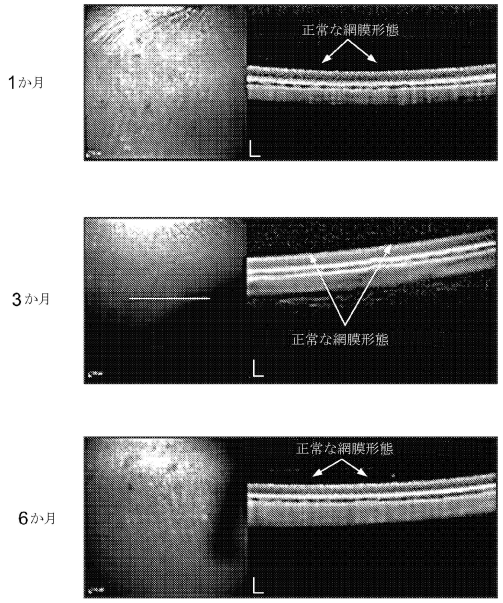


B

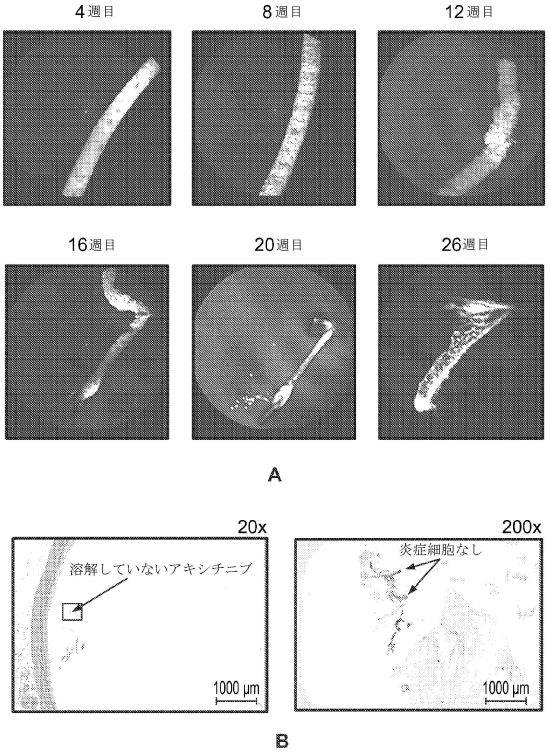
【図５】


A
平均血管漏出スコア
0
1
2
3
4
第1群
(1×インプラント)
第2群
(2×インプラント)
第3群
(3×インプラント)
対照
(インプラントなし)
B

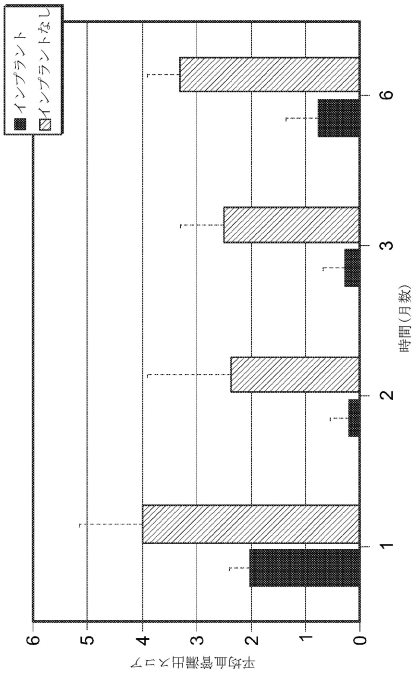
【図６】


1か月
正常な網膜形態
3か月
正常な網膜形態
6か月
正常な網膜形態

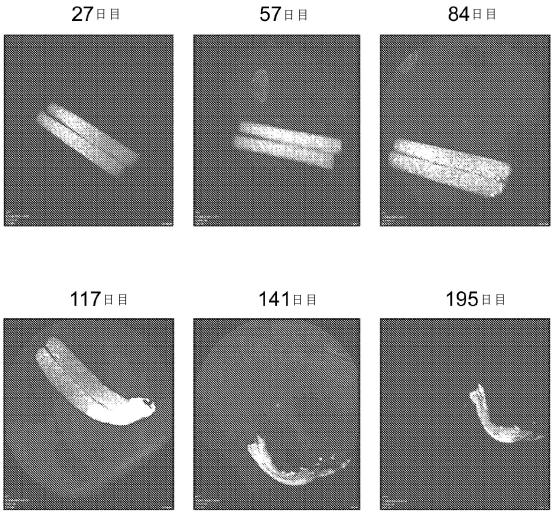
【図７】


4週目
8週目
12週目
16週目
20週目
26週目
A
20x
溶解していないアキシチニブ
1000 μm
200x
炎症細胞なし
1000 μm
B

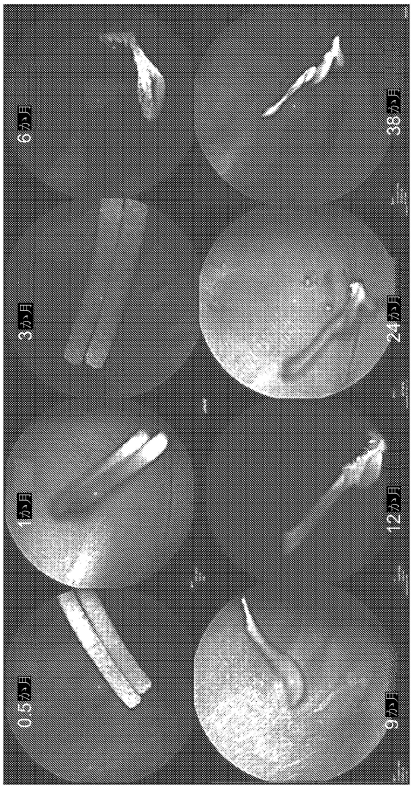
【図８】


インプラント
インプラントなし
時間(月数)
1
2
3
6
平均血管漏出スコア
0
1
2
3
4
5
6

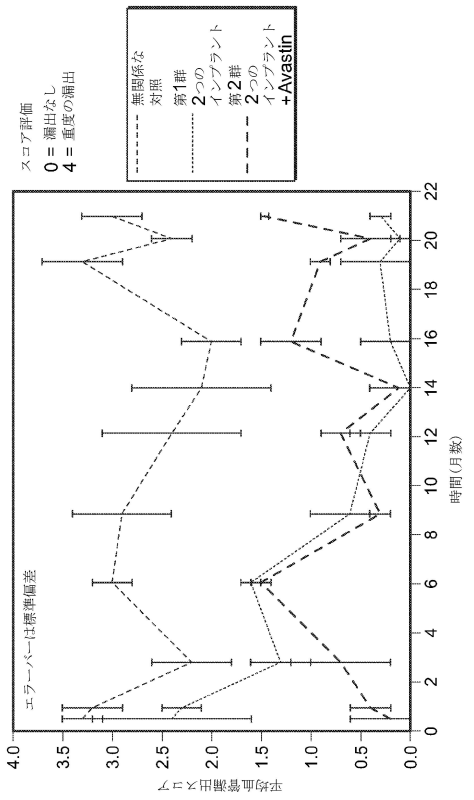
【図９】



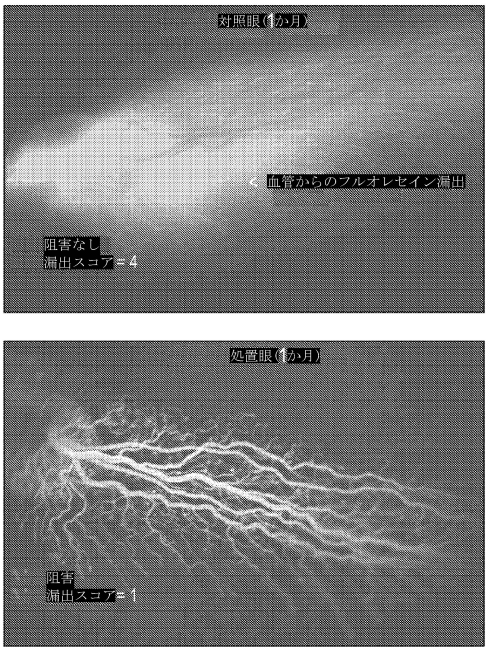
【図１０】



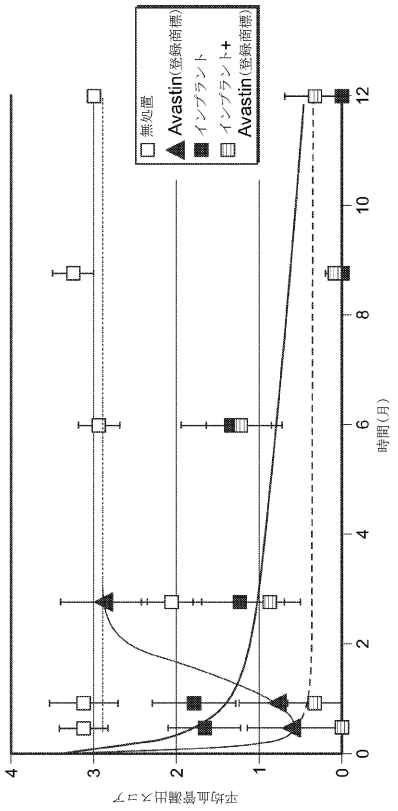
【図１１】



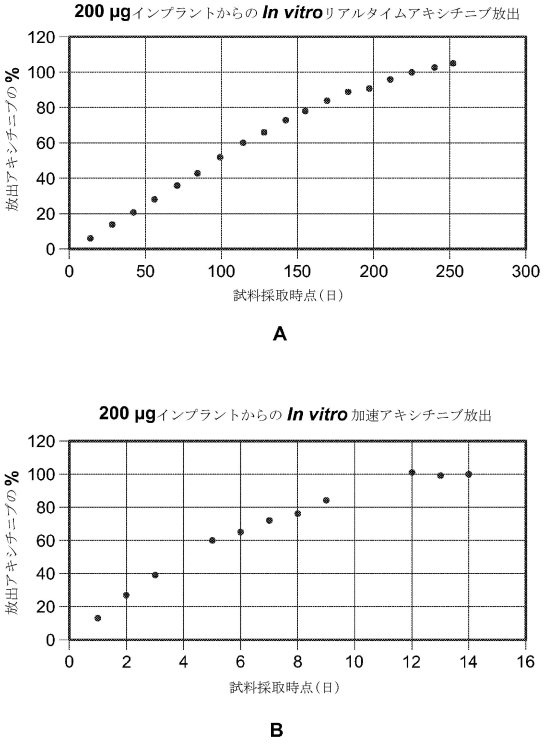
【図１２】



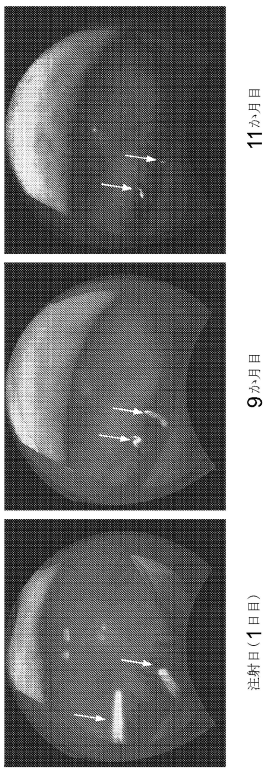
【図１３】



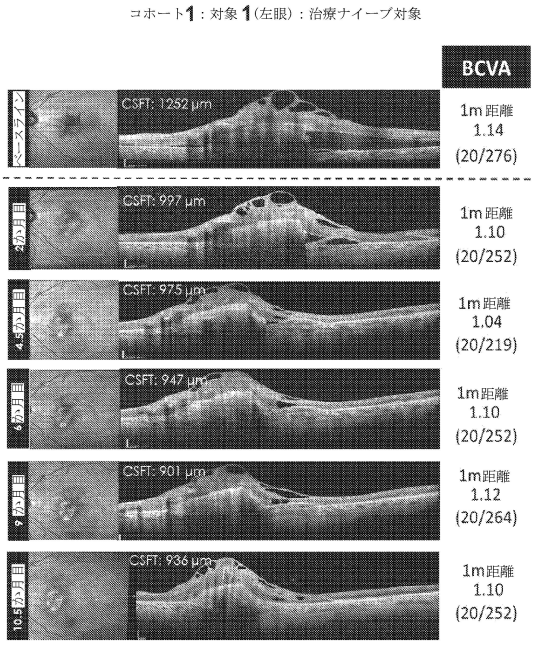
【図１４】



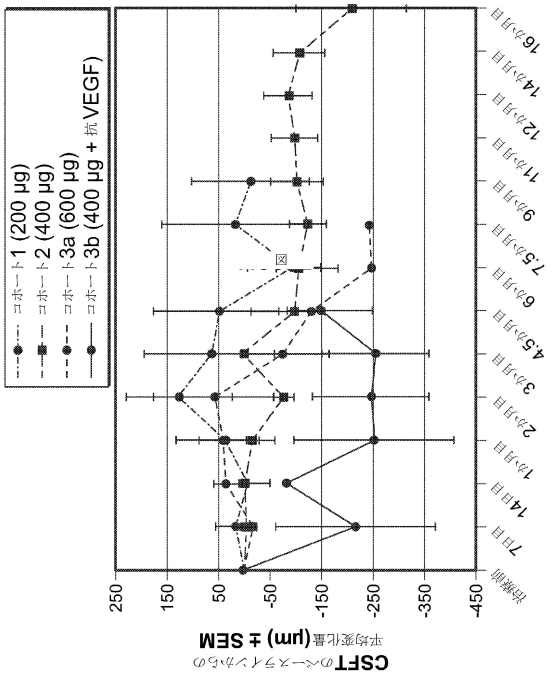
【図１５】



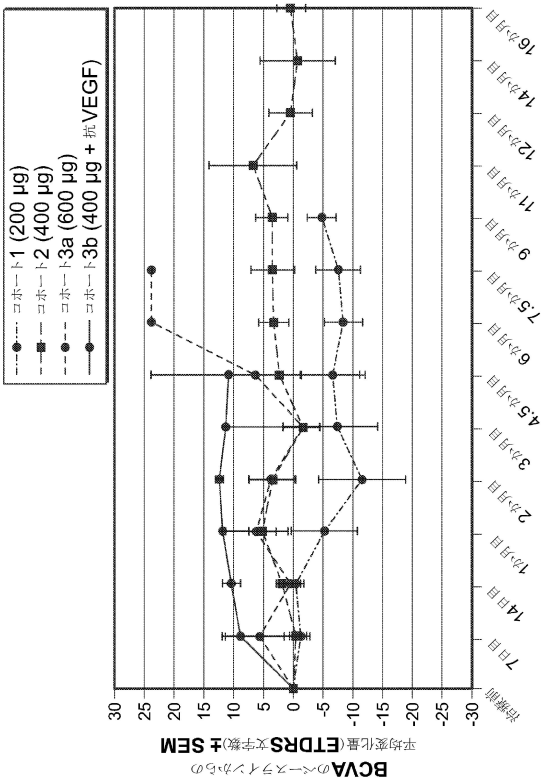
【図１６】



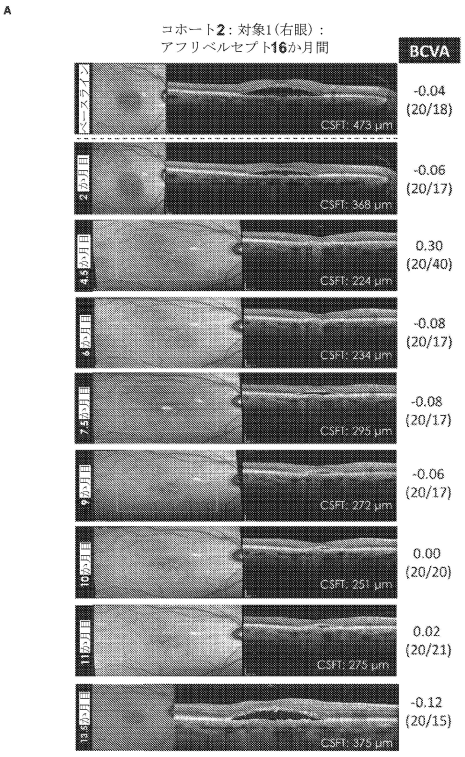
【図１７】



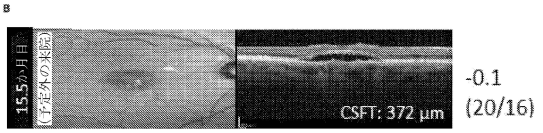
【図１８】



【図１９Ａ】

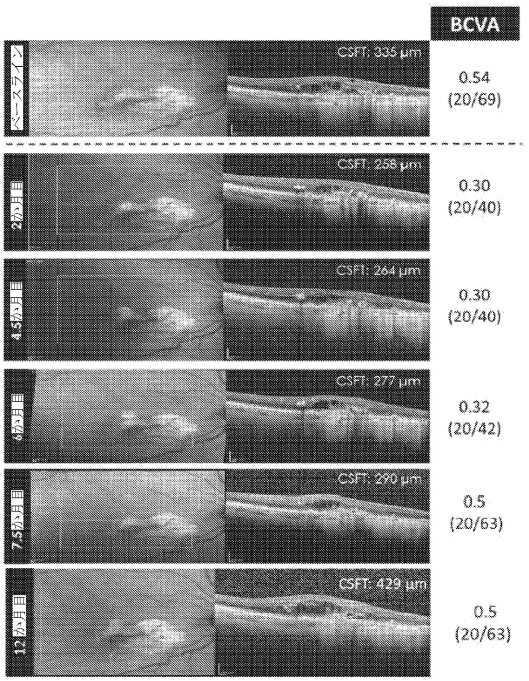


【図１９Ｂ】



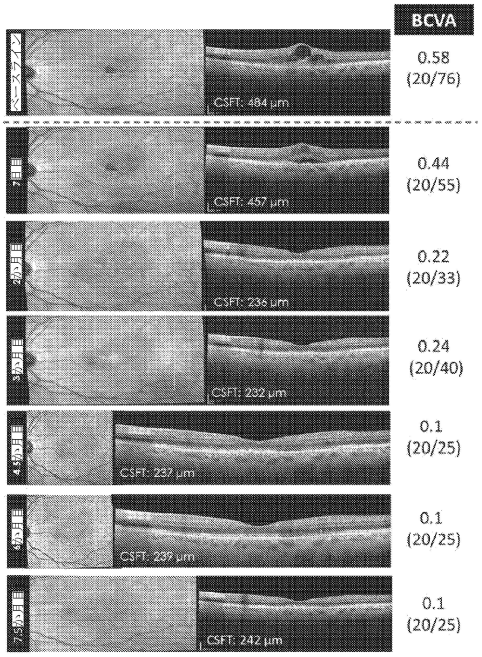
【図２０】

コホート2：対象7(右眼)：アフリベルセプト6年間



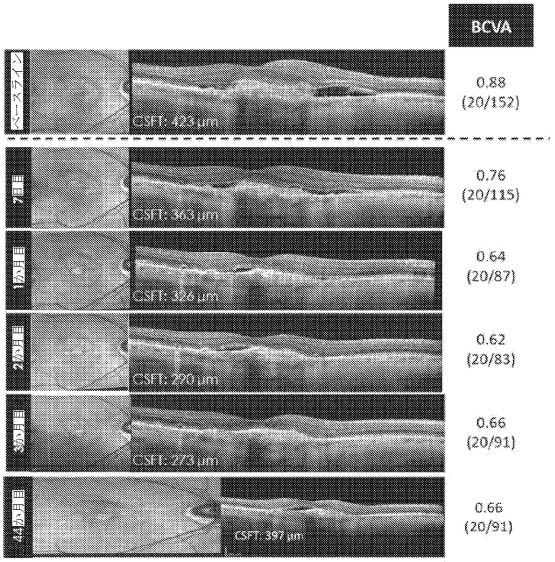
【図２１】

コホート3a：対象 1(左眼)：治療ナイーブ対象



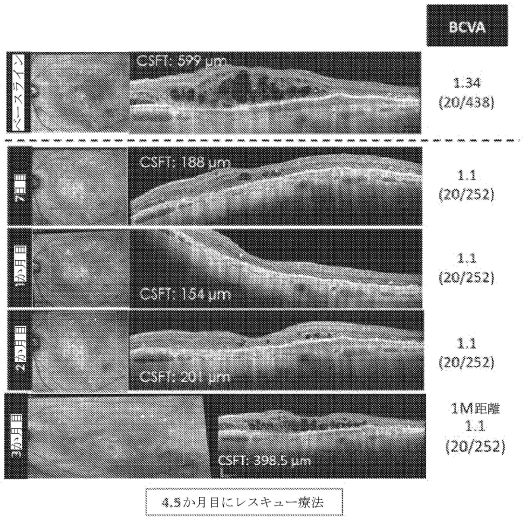
【図２２】

コホート3b：対象 1(右眼)：治療ナイーブ対象

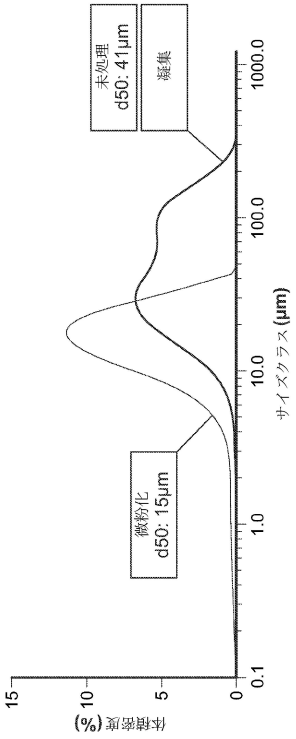


【図２３】

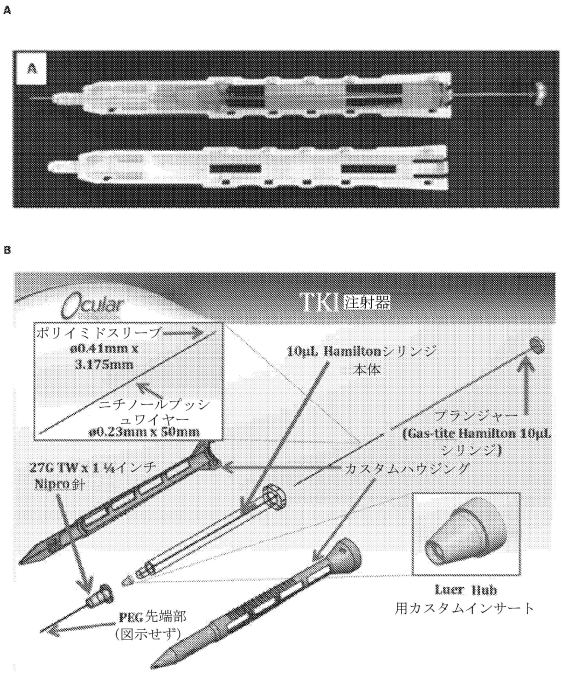
コホート3b：対象 2(左眼)：抗VEGF 7か月間



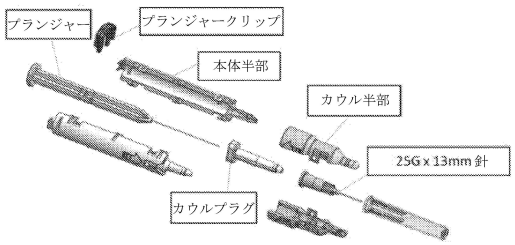
【図２４】



【図２５】

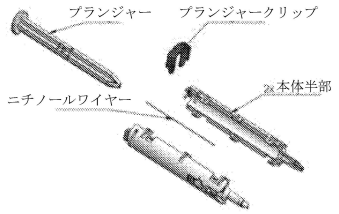


【図２６Ａ】

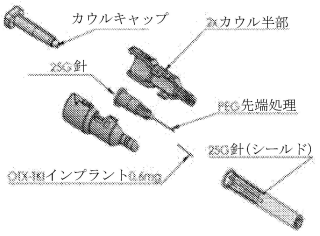


【図２６Ｂ】

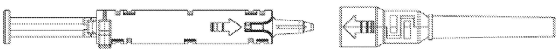
【図２６Ｃ】



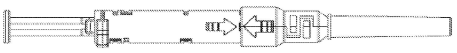
【図２６Ｄ】



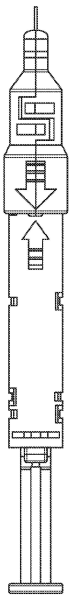
【図２６Ｅ】



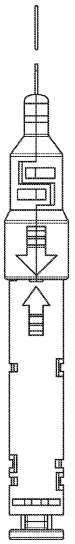
【図２６Ｆ】



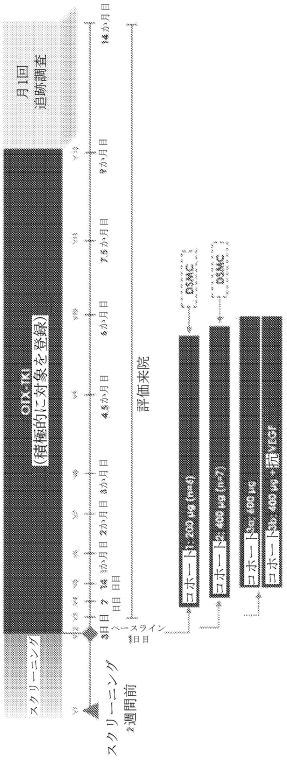
【図２６Ｇ】



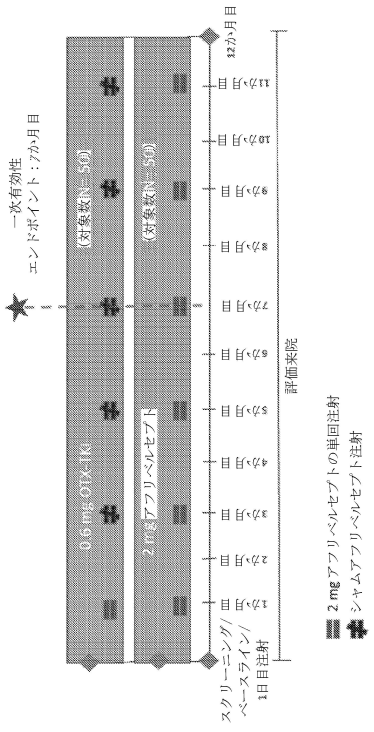
【図２６Ｈ】



【図２７】


スクリーニング
月1回
追跡調査
OPX-IKI
(積極的に対象を登録)
評価来院
スクリーニング
2週間前
ベースライン
1日目
3日目
7日目
14日目
2か月目
3か月目
4.5か月目
6か月目
7.5か月目
9か月目
14か月目
DSMC
DSMC
DSMC

【図２８】


一次有効性
エンドポイント：7か月目
0.6 mg OPX-IKI
(対象数N = 50)
2 mg アフリベルセプト
(対象数N = 50)
スクリーニング/
ベースライン/
1日目注射
評価来院
12か月目
2 mg アフリベルセプトの単回注射
シャムアフリベルセプト注射

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61P 27/02 (2006.01)		A61P	27/02	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111
A61K 47/10 (2017.01)		A61K	47/10	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00	
A61K 31/4439(2006.01)		A61K	31/4439	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/106,276
(32)優先日 令和2年10月27日(2020.10.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/148,463
(32)優先日 令和3年2月11日(2021.2.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
早期審査対象出願

ード 6
(72)発明者 ドリスコール，アーサー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８６７，レディング，グレイ コーチ レーン １４
(72)発明者 エルーハエック，ラミ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２０６２，ノーウッド，コンコード アヴェニュー ４２
(72)発明者 ゴールドスタイン，マイケル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，ハールバット ストリート ３
(72)発明者 イアコナ，ジョゼフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４３，サマービル，アパートメント ３，スクール ストリート ９０
(72)発明者 ジャレット，ピーター
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８０３，バーリントン，アパートメント ２１８，セカンド アヴェニュー ２０
(72)発明者 ジャレット，ティモシー，エス．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１１８，ボストン，ウェスト ブルックライン ストリート ２００
(72)発明者 カーン，エリカ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，マウント オーバーン ストリート ２７１
(72)発明者 ラットレル，ザッチャリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１９５０，ニューベリーポート，カッティング ドライブ １０
審査官 伊藤 良子

(56)参考文献 特表２０１７－５３７１３０（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１８／００８５３０７（ＵＳ，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ，Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＰｕｂＭｅｄ