【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成25年7月25日(2013.7.25)

【公表番号】特表2012-515164(P2012-515164A)
【公表日】平成24年7月5日(2012.7.5)
【年通号数】公開・登録公報2012-026
【出願番号】特願2011-545490(P2011-545490)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　48/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7088　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/20　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/08　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/107　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/34　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/38　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/40　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/44　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/20　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00　ＺＮＡ
Ａ６１Ｐ　27/02
Ａ６１Ｋ　37/02
Ａ６１Ｋ　48/00
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｄ
Ａ６１Ｋ　31/7088
Ａ６１Ｋ　9/20
Ａ６１Ｋ　9/06
Ａ６１Ｋ　9/08
Ａ６１Ｋ　9/12
Ａ６１Ｋ　9/107
Ａ６１Ｋ　47/34
Ａ６１Ｋ　47/38
Ａ６１Ｋ　47/40
Ａ６１Ｋ　47/44
Ａ６１Ｋ　47/20

【手続補正書】
【提出日】平成25年6月7日(2013.6.7)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】

【特許請求の範囲】
【請求項１】
炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、角膜神経損傷または喪失を有する被験体における角膜神経を保護または再生するための薬学的組成物であって、
被験体の角膜に局所投与され、それによって角膜神経の再生が増強され、かつ神経形態または密度の異常の発生が低減される、前記薬学的組成物。
【請求項２】
炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、角膜神経損傷または喪失に曝露されるリスクを有する被験体における角膜神経の損傷または喪失を最小限にするかまたは予防するための薬学的組成物であって、
曝露前に被験体の角膜に局所投与され、それによって神経変性が減少され、かつ神経形態または密度の異常の発生が低減されるかまたは予防される、前記薬学的組成物。
【請求項３】
活性が、IL-1受容体に炎症性IL-1サイトカインが結合することを含む、請求項1または2記載の薬学的組成物。
【請求項４】
被験体が、先天性欠損、疾患、外傷、医学的または外科的技法に起因する、角膜神経損傷または喪失を有する、請求項1または3記載の薬学的組成物。
【請求項５】
被験体が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状疱疹角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼もしくは眼窩もしくは頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正手術、光学的角膜切除術（PRK）、レーザー角膜内切削形成術（LASIK）、先天性欠損、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼科障害、非眼科技法、または末梢ニューロパシーに起因する、角膜神経損傷または喪失を有する、請求項1または3記載の薬学的組成物。
【請求項６】
被験体が、疾患、外傷、または医学的技法に起因しうる、角膜神経損傷または喪失に曝露されるリスクを有する、請求項2または3記載の薬学的組成物。
【請求項７】
被験体が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状疱疹角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩もしくは頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正手術、光学的角膜切除術（PRK）、レーザー角膜内切削形成術（LASIK）、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼科障害、非眼科技法、または末梢ニューロパシーに起因しうる、角膜神経損傷または喪失に曝露されるリスクを有する、請求項2または3記載の薬学的組成物。
【請求項８】
被験体が、角膜神経損傷または喪失の、徴候または症状を示す、請求項1～7のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項９】
角膜神経損傷または喪失の徴候が、角膜神経支配もしくは感覚の減少、角膜を支配する神経線維もしくは神経束の数の低減、角膜を支配するニューロンの死、神経伝達物質放出の減少もしくは喪失、神経生長因子放出の減少もしくは喪失、異常な流涙反射、異常な瞬目反射、異常な神経形態、異常な神経発芽の出現、異常な蛇行、ビーズ様神経形成の増加、神経線維束が細くなること、または神経線維束が太くなることである、請求項8記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
角膜神経損傷または喪失の症状が、異常な涙液産生もしくは乾燥、異常な瞬目、および焦点を合わせることが困難もしくは焦点を合わせる能力の喪失、視力の減少もしくは喪失、または角膜感受性の減少もしくは喪失である、請求項8記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
IL-1受容体に対する炎症性IL-1サイトカインの結合を阻害する組成物が、SEQ ID NO:15

またはSEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含む、請求項3～10のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
組成物が、0.1～10％（mg/ml）の濃度で存在する、請求項1～11のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項１３】
組成物が、2.5％（mg/ml）または5％（mg/ml）の濃度で存在する、請求項1～11のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
薬学的組成物の形態が、固体、ペースト、軟膏、ゲル、液体、エアロゾル、ミスト、ポリマー、フィルム、エマルション、または懸濁液である、請求項1～13のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項１５】
局所適用投与される、請求項1～14のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項１６】
投与が全身投与または非眼組織への実質的な散布を含まない、請求項1～15のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項１７】
生理的に許容される塩、carbopolを有するポロキサマーアナログ、carbopol/HPMC、carbopol-メチルセルロース、粘液溶解剤、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒアルロン酸、シクロデキストリン、および鉱油からなる群より選択される化合物をさらに含む、請求項1～16のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項１８】
粘液溶解剤がN-アセチルシステインである、請求項17記載の薬学的組成物。
【請求項１９】
カルボキシメチルセルロース（CMC）をさらに含む、請求項1～16のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項２０】
組成物が、炎症性インターロイキン-1サイトカインまたはIL-1受容体をコードするポリヌクレオチドまたはポリペプチドの転写、転写物安定性、翻訳、修飾、局在化、分泌、または機能を阻害する、請求項1～19のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項２１】
ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、または低分子を含む、請求項1～20のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項２２】
モルフォリノアンチセンスオリゴヌクレオチド、マイクロRNA（miRNA）、低分子ヘアピンRNA（shRNA）、または低分子干渉RNA（siRNA）を含む、請求項1～21のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項２３】
炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、角膜リンパ管新生を有する被験体における角膜リンパ管新生を低減するための薬学的組成物であって
被験体の角膜に局所投与され、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能または角膜組織侵入能が阻害され、かつ角膜リンパ管新生が低減される、前記薬学的組成物。
【請求項２４】
炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、リンパ管新生の発現が発生するリスクを有する被験体における角膜リンパ管新生を最小限にするかまたは防止するための薬学的組成物であって
前記発生前に被験体の角膜に局所投与され、それによってリンパ管の角膜組織内での形成能もしくは伸張能、または角膜組織侵入能が阻害される、前記薬学的組成物。
【請求項２５】

炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、免疫の誘導を有する被験体の角膜における免疫の誘導を低減させるための薬学的組成物であって
被験体の角膜に局所投与され、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能、または角膜組織侵入能が阻害され、かつ免疫の誘導が低減され、リンパ管が、角膜組織とリンパ系組織のあいだの免疫細胞の輸送および免疫応答の開始を可能にする、前記薬学的組成物。
【請求項２６】
炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、免疫を発生するリスクを有する被験体の角膜における免疫の誘導を最小限にするかまたは防止するための薬学的組成物であって
前記発生前に被験体の角膜に局所投与され、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能、または角膜組織侵入能が阻害され、かつ免疫の誘導が最小限にされるかまたは防止され、リンパ管が、角膜組織とリンパ節のあいだの免疫細胞の輸送および免疫応答の開始を可能にする、前記薬学的組成物。
【請求項２７】
炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、自己免疫状態を有する被験体の角膜組織に影響を及ぼす自己免疫状態を低減させるための薬学的組成物であって
被験体の角膜に局所投与され、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能、または角膜組織侵入能が阻害され、かつ自己免疫状態が低減され、リンパ管が、角膜組織とリンパ節のあいだの免疫細胞の輸送および免疫応答の開始を可能にする、前記薬学的組成物。
【請求項２８】
炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、自己免疫状態を発症するリスクを有する被験体の角膜組織に影響を及ぼす自己免疫状態の発症を最小限にするかまたは予防するための薬学的組成物であって
発症前に被験体の角膜に局所投与され、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能、または角膜組織侵入能が阻害され、かつ自己免疫状態の発症が最小限にされるかまたは予防され、リンパ管が、角膜組織とリンパ節のあいだの免疫細胞の輸送および免疫応答の開始を可能にする、前記薬学的組成物。
【請求項２９】
被験体が、ドライアイ関連眼表面疾患を有する、請求項23、25、または27記載の薬学的組成物。
【請求項３０】
被験体が、ドライアイ関連眼表面疾患を発症するリスクを有する、請求項24、26、または28記載の薬学的組成物。
【請求項３１】
活性が、IL-1受容体に炎症性IL-1サイトカインが結合することを含む、請求項23～28のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項３２】
インターロイキン-17またはその受容体のアンタゴニストの局所投与と組み合わせて使用される、請求項1～31のいずれか1項記載の薬学的組成物。
【請求項３３】
炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、角膜神経損傷または喪失を有する被験体における角膜神経を保護または再生するための薬学的組成物であって
炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物と組み合わせて被験体の角膜に局所投与され、それによって角膜神経再生が増強され、かつ神経形態または密度の異常の発生が低減される、前記薬学的組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５１

【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５１】
刊行物、米国特許および出願、Genbank/NCBIアクセッション番号、および本明細書において引用される他の全ての参考文献は、参照により本明細書に組み入れられる。
[本発明1001]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体における角膜神経を保護または再生するための方法：
（a）角膜神経損傷または喪失を有する被験体を同定する段階；および
（b）炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を被験体の角膜に局所投与して、それによって角膜神経の再生を増強し、かつ神経形態または密度の異常の発生を低減させる段階。
[本発明1002]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体における角膜神経の損傷または喪失を最小限にするかまたは予防するための方法：
（a）角膜神経損傷または喪失に曝露されるリスクを有する被験体を同定する段階；および
（b）曝露前に炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を被験体の角膜に局所投与して、それによって神経変性を減少させ、かつ神経形態または密度の異常の発生を低減させるかまたは予防する段階。
[本発明1003]
活性が、IL-1受容体に炎症性IL-1サイトカインが結合することを含む、本発明1001または1002の方法。
[本発明1004]
被験体が、先天性欠損、疾患、外傷、医学的または外科的技法に起因する、角膜神経損傷または喪失を有すると同定される、本発明1001の方法。
[本発明1005]
被験体が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状疱疹角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼もしくは眼窩もしくは頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正手術、光学的角膜切除術（PRK）、レーザー角膜内切削形成術（LASIK）、先天性欠損、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼科障害、非眼科技法、または末梢ニューロパシーに起因する、角膜神経損傷または喪失を有すると同定される、本発明1001の方法。
[本発明1006]
被験体が、疾患、外傷、または医学的技法に起因しうる、角膜神経損傷または喪失に曝露されるリスクを有すると同定される、本発明1002の方法。
[本発明1007]
被験体が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状疱疹角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩もしくは頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正手術、光学的角膜切除術（PRK）、レーザー角膜内切削形成術（LASIK）、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼科障害、非眼科技法、または末梢ニューロパシーに起因しうる、角膜神経損傷または喪失に曝露されるリスクを有すると同定される、本発明1002の方法。
[本発明1008]
角膜神経損傷または喪失の、徴候または症状を有する被験体を同定する段階をさらに含む、本発明1001または1002の方法。
[本発明1009]
角膜神経損傷または喪失の徴候が、角膜神経支配もしくは感覚の減少、角膜を支配する神経線維もしくは神経束の数の低減、角膜を支配するニューロンの死、神経伝達物質放出の減少もしくは喪失、神経生長因子放出の減少もしくは喪失、異常な流涙反射、異常な瞬目反射、異常な神経形態、異常な神経発芽の出現、異常な蛇行、ビーズ様神経形成の増加、神経線維束が細くなること、または神経線維束が太くなることである、本発明1008の方

法。
[本発明1010]
角膜神経損傷または喪失の症状が、異常な涙液産生もしくは乾燥、異常な瞬目、および焦点を合わせることが困難もしくは焦点を合わせる能力の喪失、視力の減少もしくは喪失、または角膜感受性の減少もしくは喪失である、本発明1008の方法。
[本発明1011]
IL-1受容体に対する炎症性IL-1サイトカインの結合を阻害する組成物が、SEQ ID NO:15またはSEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含む、本発明1003の方法。
[本発明1012]
組成物が、0.1～10％（mg/ml）の濃度で存在する、本発明1001または1002の方法。
[本発明1013]
組成物が、2.5％（mg/ml）または5％（mg/ml）の濃度で存在する、本発明1001または1002の方法。
[本発明1014]
組成物の形態が、固体、ペースト、軟膏、ゲル、液体、エアロゾル、ミスト、ポリマー、フィルム、エマルション、または懸濁液である、本発明1001または1002の方法。
[本発明1015]
組成物が局所適用投与される、本発明1001または1002の方法。
[本発明1016]
全身投与または非眼組織への実質的な散布を含まない、本発明1001または1002の方法。
[本発明1017]
組成物が、生理的に許容される塩、carbopolを有するポロキサマーアナログ、carbopol/HPMC、carbopol-メチルセルロース、粘液溶解剤、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒアルロン酸、シクロデキストリン、および鉱油からなる群より選択される化合物をさらに含む、本発明1001または1002の方法。
[本発明1018]
粘液溶解剤がN-アセチルシステインである、本発明1017の方法。
[本発明1019]
組成物が、カルボキシメチルセルロース（CMC）をさらに含む、本発明1001または1002の方法。
[本発明1020]
組成物が、炎症性インターロイキン-1サイトカインまたはIL-1受容体をコードするポリヌクレオチドまたはポリペプチドの転写、転写物安定性、翻訳、修飾、局在化、分泌、または機能を阻害する、本発明1001または1002の方法。
[本発明1021]
組成物が、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、または低分子を含む、本発明1001または1002の方法。
[本発明1022]
組成物が、モルフォリノアンチセンスオリゴヌクレオチド、マイクロRNA（miRNA）、低分子ヘアピンRNA（shRNA）、または低分子干渉RNA（siRNA）を含む、本発明1001または1002の方法。
[本発明1023]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体における角膜リンパ管新生を低減するための方法：
（a）角膜リンパ管新生を有する被験体を同定する段階；および
（b）炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を被験体の角膜に局所投与して、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能または角膜組織侵入能を阻害し、かつ角膜リンパ管新生を低減する段階。
[本発明1024]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体における角膜リンパ管新生を最小限にする

かまたは防止するための方法：
（a）リンパ管新生の発現が発生するリスクを有する被験体を同定する段階；および
（b）炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を、前記発生前に被験体の角膜に局所投与して、それによってリンパ管の角膜組織内での形成能もしくは伸張能、または角膜組織侵入能を阻害する段階。
[本発明1025]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体の角膜における免疫の誘導を低減させるための方法：
（a）免疫の誘導を有する被験体を同定する段階；および
（b）炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を被験体の角膜に局所投与して、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能、または角膜組織侵入能を阻害し、かつ免疫の誘導を低減させる段階であって、リンパ管が、角膜組織とリンパ系組織のあいだの免疫細胞の輸送および免疫応答の開始を可能にする、段階。
[本発明1026]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体の角膜における免疫の誘導を最小限にするかまたは防止するための方法：
（a）免疫を発生するリスクを有する被験体を同定する段階；および
（b）炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を、前記発生前に被験体の角膜に局所投与して、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能、または角膜組織侵入能を阻害し、かつ免疫の誘導を最小限にするかまたは防止する段階であって、リンパ管が、角膜組織とリンパ節のあいだの免疫細胞の輸送および免疫応答の開始を可能にする、段階。
[本発明1027]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体の角膜組織に影響を及ぼす自己免疫状態を低減させるための方法：
（a）自己免疫状態を有する被験体を同定する段階；および
（b）炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を被験体の角膜に局所投与して、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能、または角膜組織侵入能を阻害し、かつ自己免疫状態を低減させる段階であって、リンパ管が、角膜組織とリンパ節のあいだの免疫細胞の輸送および免疫応答の開始を可能にする、段階。
[本発明1028]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体の角膜組織に影響を及ぼす自己免疫状態の発症を最小限にするかまたは予防するための方法：
（a）自己免疫状態を発症するリスクを有する被験体を同定する段階；および
（b）炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物を、発症前に被験体の角膜に局所投与して、それによってリンパ管の角膜組織内での伸張能、または角膜組織侵入能を阻害し、かつ自己免疫状態の発症を最小限にするまたは予防する段階であって、リンパ管が、角膜組織とリンパ節のあいだの免疫細胞の輸送および免疫応答の開始を可能にする、段階。
[本発明1029]
被験体が、ドライアイ関連眼表面疾患を有する、本発明1023、1025、または1027の方法。
[本発明1030]
被験体が、ドライアイ関連眼表面疾患を発症するリスクを有する、本発明1024、1026、または1028の方法。
[本発明1031]
活性が、IL-1受容体に炎症性IL-1サイトカインが結合することを含む、本発明1023～1028のいずれかの方法。
[本発明1032]
インターロイキン-17またはその受容体のアンタゴニストを局所投与する段階をさらに

含む、本発明1001、1002または1023～1028のいずれかの方法。
[本発明1033]
以下の段階を含む、それを必要とする被験体における角膜神経を保護または再生するための方法：
（a）角膜神経損傷または喪失を有する被験体を同定する段階；および
（b）炎症性インターロイキン-1サイトカインの活性を阻害する組成物および炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害する組成物を、被験体の角膜に局所投与して、それによって角膜神経再生を増強し、かつ神経形態または密度の異常の発生を低減させる段階。