

【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1部門第1区分

【発行日】令和2年2月20日(2020.2.20)

【公表番号】特表2019-503176(P2019-503176A)

【公表日】平成31年2月7日(2019.2.7)

【年通号数】公開・登録公報2019-005

【出願番号】特願2018-536437(P2018-536437)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)  
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/6806 (2018.01)  
 C 1 2 N 15/25 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 1 0 0 Z  
 G 0 1 N 33/50 P  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 27/14  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 38/16  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 1 2 Q 1/6806 Z  
 C 1 2 N 15/25

【手続補正書】

【提出日】令和2年1月8日(2020.1.8)

【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】

炎症関連障害を処置または予防する方法における使用のための、IL-1の生物学的活性をモジュレートする抗炎症薬であって、該方法が以下の段階を含む、抗炎症薬：

(a) 炎症関連障害と診断された、炎症関連障害を有すると疑われる、または炎症関連障害のリスクを有するヒト対象を選択する段階；

(b) 該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(c) 該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；

(d) 段階(c)における検出に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階であって、

i) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、

ii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの1つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、

iii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、または

iv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン1を有することを決定し、

v) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン2を有することを決定する、

前記段階；

(e) 該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、治療レジメンを提供する段階であって、抗炎症薬を受けないように、または複合IL-1遺伝子パターン1もしくは2を有する対象が受ける薬物用量とは異なる用量を受けるように、複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象が選択される、前記段階。

#### 【請求項2】

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、請求項1記載の使用のための抗炎症薬であって、

vi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

vii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

viii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

ix) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、または

x) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子

子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン1を有することを決定し、

xi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

xiii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xiv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、または

xvi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン3を有することを決定する、

前記抗炎症薬。

**【請求項3】**

ヒト対象が、IL-1 関連障害または心血管疾患を有する、有すると疑われる、または有するリスクを有する、請求項1または2記載の使用のための抗炎症薬。

**【請求項4】**

ヒト対象が、アレルギー性結膜炎（AC）および/またはドライアイ疾患を有する、有すると疑われる、または有するリスクを有する、請求項1または2記載の使用のための抗炎症薬。

**【請求項5】**

炎症関連障害が炎症性疾患、変性疾患、免疫障害、感染症、外傷誘発性疾患、または癌である、請求項1または2記載の使用のための抗炎症薬。

**【請求項6】**

IL-1 活性を阻害する薬物である、前記請求項のいずれか一項記載の使用のための抗炎症薬。

症薬。

【請求項7】

複合IL-1遺伝子パターン1を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、または(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメンが提供される、請求項6記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項8】

複合IL-1遺伝子パターン2を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、または(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメンが提供される、請求項6記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項9】

複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンが提供される、請求項6記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項10】

積極的な治療レジメンが、緩やかな治療レジメンよりも高い用量の、IL-1 活性を阻害する薬物を含む、請求項7~9のいずれか一項記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項11】

治療レジメンが、表2より選択される薬物、および/または表2の薬物と類似のもしくは同一の作用様式を有する代替薬を含む、前記請求項のいずれか一項記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項12】

前記炎症関連障害がアレルギー性結膜炎(AC)および/またはドライアイ疾患であり、前記抗炎症薬がイスナキンラ(Isunakinra)である、請求項11記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項13】

治療レジメンが、イスナキンラ約1mg/ml~約50mg/mlの製剤、任意でイスナキンラ約5mg/mlまたは約20mg/mlの製剤を含む、請求項12記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項14】

治療レジメンが、イスナキンラを1日約1回~1日約5回、任意で1日約3回提供することを含む、請求項11または12記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項15】

イスナキンラが局所眼用製剤として製剤化される、請求項13または14記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項16】

イスナキンラを含む局所眼用製剤が、少なくとも1週間、少なくとも1ヶ月間、または少なくとも1年間投与される、請求項15記載の使用のための抗炎症薬。

【請求項17】

ヒト対象が炎症関連障害に罹患しやすいかどうかを判定するための方法であって、

(a)該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b)該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；ならびに

(c)該ヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン1または2を有するかどうかを決定する段階であって、

i)IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、

ii)IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの1つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、

iii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、または

iv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン1を有することを決定し、

v) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン2を有することを決定する、

前記段階

を含む、方法。

**【請求項18】**

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階ならびにヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン1または3を有するかどうかを決定する段階をさらに含み、ここで、

vi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

vii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

viii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

ix) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、または

x) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン1を有することを決定し、

xi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

xiii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xiv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、または

xvi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン3を有することを決定する、  
請求項17記載の方法。

【請求項19】

ヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン1または2を有する場合、該ヒト対象は炎症関連障害に罹患しやすい、請求項17または18記載の方法。

【請求項20】

ヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン3を有する場合、該ヒト対象は炎症関連障害に罹患しやすすくない、請求項17または18記載の方法。

【請求項21】

炎症関連障害を有するヒト対象が、IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けると考えられる / 該薬物に応答性であると考えられるかどうかを判定するための方法であって、

(a) 該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b) 該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型 (SNP) 対立遺伝子を検出する段階；ならびに

(c) 該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階であって、

i) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、

ii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Cの1つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、

iii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺

伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、または  
iv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子T  
の1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs  
4848306対立遺伝子Cの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン1を有することを決定し、

v) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝  
子Gの2つのコピー、およびIL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン2を有することを決定する、

前記段階

を含み、

複合IL-1遺伝子パターン1を有するヒト対象が、IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けると考えられ / 該薬物に応答性であると考えられ、複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象が、IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けないと考えられる / 該薬物に応答性であると考えられる、  
方法。

【請求項22】

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階ならびにヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン1または3を有するかどうかを決定する段階をさらに含み、ここで、

vi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子T  
の1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs114362  
3対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3  
737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピ  
ー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対  
立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコ  
ピー、

vii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子  
Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs48483  
06対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+  
4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1  
つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs114  
3634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

viii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺  
伝子Cの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs1  
7561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピ  
ー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立  
遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

ix) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺  
伝子Cの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-3737)rs484  
8306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+  
4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの  
1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、または

x) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺  
伝子Gの2つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs175  
61対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピ  
ー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺  
伝子CもしくはTの1つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン1を有することを決定し、

xi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子T

の1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、

xiii) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子Gの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xiv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー、

xv) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Gの2つのコピー、IL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Tの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子CもしくはTの1つのコピー、または

xvi) IL1B(-511)rs16944対立遺伝子Tの2つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-1464)rs1143623対立遺伝子GもしくはCの1つのコピー、IL1B(-3737)rs4848306対立遺伝子Cの2つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子Tの1つのコピー、IL1A(+4845)rs17561対立遺伝子GもしくはTの1つのコピー、およびIL1B(+3954)rs1143634対立遺伝子Cの2つのコピー

が、対象が複合IL-1遺伝子パターン3を有することを決定する、請求項21記載の方法。

**【手続補正2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0026

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0026】**

**[本発明1001]**

ヒト集団を、例えば臨床試験のために層別化するための方法であって、

(a) 該集団において複数のヒト対象を選択する段階；

(b) 該複数のヒト対象の各々に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(c) 各ヒト対象について、各単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；

(d) 段階(c)における検出および表1に開示される情報に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(e) 該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、各ヒト対象を試験群に割り当てる段階

を含む、方法。

[本発明1002]

各ヒト対象について、単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象が、別々の試験群に割り当てられる、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1004]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象が、別々の試験群に割り当てられる、本発明1003の方法。

[本発明1005]

複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象が、別々の試験群に割り当てられる、本発明1004の方法。

[本発明1006]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象が、同じ試験群に割り当てられる、本発明1003の方法。

[本発明1007]

ヒト対象が、IL-1 関連障害または心血管疾患を有する、有すると疑われる、または有するリスクを有する、本発明1001～1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

イスナキンラ (Isunakinra) の安全性および/または効力に関する臨床試験のためにヒト集団を層別化するための方法であって、

(a) 該集団において複数のヒト対象を選択する段階；

(b) 該複数のヒト対象の各々に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(c) 各ヒト対象について、各単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型 (SNP) 対立遺伝子を検出する段階；

(d) 段階(c)における検出および表1に開示される情報に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(e) 該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、各ヒト対象を試験群に割り当てる段階

を含む、方法。

[本発明1009]

各ヒト対象について、単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1008の方法。

[本発明1010]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象が、別々の試験群に割り当てられる、本発明1008または本発明1009の方法。

[本発明1011]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象が、別々の試験群に割り当てられる、本発明1010の方法。

[本発明1012]

複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象が、別々の試験群に割り当てられる、本発明1011の方法。

[本発明1013]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象が、同じ試験群に割り当てられる、本発明1010の方法。

[本発明1014]

ヒト対象が、アレルギー性結膜炎 (AC) および/またはドライアイ疾患を有する、有す

ると疑われる、または有するリスクを有する、本発明1001～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

(a) IL-1 関連障害と診断された、IL-1 関連障害を有すると疑われる、またはIL-1 関連障害のリスクを有するヒト対象を選択する段階；

(b) 該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(c) 該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；

(d) 段階(c)における検出および表1に開示される情報に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(e) 該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、治療レジメンの推奨を提供する段階を含む、方法。

[本発明1016]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1015の方法。

[本発明1017]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、異なる治療レジメンの推奨が提供される、本発明1015または本発明1016の方法。

[本発明1018]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象に、異なる治療レジメンの推奨が提供される、本発明1017の方法。

[本発明1019]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象に、同じ治療レジメンの推奨が提供される、本発明1017の方法。

[本発明1020]

複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、同じ治療レジメンの推奨が提供される、本発明1017の方法。

[本発明1021]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象、複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象、および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、異なる治療レジメンの推奨が提供される、本発明1017の方法。

[本発明1022]

ヒト対象が、IL-1 関連障害または心血管疾患を有する、有すると疑われる、または有するリスクを有する、本発明1015～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

複合IL-1遺伝子パターン1を有するヒト対象に、(i) IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii) IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii) IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンの推奨が提供される、本発明1022の方法。

[本発明1024]

複合IL-1遺伝子パターン2を有するヒト対象に、(i) IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii) IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii) IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンの推奨が提供される、本発明1022の方法。

[本発明1025]

複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象に、(i) IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii) IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii) IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンの推奨が提供される、本発明1

022の方法。

[本発明1026]

治療レジメンが、表2より選択される薬物、および/または表2の薬物と類似のもしくは同一の作用様式を有する代替薬を含む、本発明1015～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

(a)アレルギー性結膜炎(AC)および/もしくはドライアイ疾患と診断された、アレルギー性結膜炎(AC)および/もしくはドライアイ疾患を有すると疑われる、またはアレルギー性結膜炎(AC)および/もしくはドライアイ疾患のリスクを有するヒト対象を選択する段階；

(b)該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(c)該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；

(d)段階(c)における検出および表1に開示される情報に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(e)該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、イスナキンラを含む治療レジメンの推奨を提供する段階を含む、方法。

[本発明1028]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1027の方法。

[本発明1029]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、異なる治療レジメンの推奨が提供される、本発明1027または本発明1028の方法。

[本発明1030]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象に、同じ治療レジメンの推奨が提供される、本発明1029の方法。

[本発明1031]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有するヒト対象に、(i)イスナキンラを含む積極的な治療レジメンまたは(ii)イスナキンラを含む緩やかな治療レジメンの推奨が提供される、本発明1027または本発明1028の方法。

[本発明1032]

複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象に、イスナキンラを含まない治療レジメンの推奨が提供される、本発明1027または本発明1028の方法。

[本発明1033]

積極的な治療レジメンが、イスナキンラを含む緩やかな治療レジメンよりも高い用量のイスナキンラを含む、本発明1031または本発明1032の方法。

[本発明1034]

推奨される治療レジメンが、提供される場合、約1mg/ml～約50mg/mlで製剤化されたイスナキンラを含む、本発明1031～1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

イスナキンラが、提供される場合、約5mg/mlまたは約20mg/mlで製剤化されている、本発明1034の方法。

[本発明1036]

推奨される治療レジメンが、イスナキンラを1日約1回～1日約5回提供することを含む、本発明1027～1035のいずれかの方法。

[本発明1037]

推奨される治療レジメンが、イスナキンラを1日約3回提供することを含む、本発明1027

~1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

(a) IL-1 関連障害と診断された、IL-1 関連障害を有すると疑われる、またはIL-1 関連障害のリスクを有するヒト対象を選択する段階；

(b) 該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(c) 該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；

(d) 段階(c)における検出および表1に開示される情報に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(e) 該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、治療レジメンを提供する段階を含む、方法。

[本発明1039]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1038の方法。

[本発明1040]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、異なる治療レジメンが提供される、本発明1038または本発明1039の方法。

[本発明1041]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象に、異なる治療レジメンが提供される、本発明1040の方法。

[本発明1042]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象に、同じ治療レジメンが提供される、本発明1040の方法。

[本発明1043]

複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、同じ治療レジメンが提供される、本発明1040の方法。

[本発明1044]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象、複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象、および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、異なる治療レジメンが提供される、本発明1040の方法。

[本発明1045]

ヒト対象が、IL-1 関連障害または心血管疾患を有する、有すると疑われる、または有するリスクを有する、本発明1038~1044のいずれかの方法。

[本発明1046]

複合IL-1遺伝子パターン1を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii)IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンが提供される、本発明1045の方法。

[本発明1047]

複合IL-1遺伝子パターン2を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii)IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンが提供される、本発明1045の方法。

[本発明1048]

複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii)IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンが提供される、本発明1045の方法。

[本発明1049]

治療レジメンが、表2より選択される薬物、および/または表2の薬物と類似のもしくは同一の作用様式を有する代替薬を含む、本発明1038～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

(a) アレルギー性結膜炎(AC)および/もしくはドライアイ疾患と診断された、アレルギー性結膜炎(AC)および/もしくはドライアイ疾患を有すると疑われる、またはアレルギー性結膜炎(AC)および/もしくはドライアイ疾患のリスクを有するヒト対象を選択する段階；

(b) 該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(c) 該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；

(d) 段階(c)における検出および表1に開示される情報に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(e) 該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、治療レジメンを提供する段階を含む、方法。

[本発明1051]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1050の方法。

[本発明1052]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、異なる治療レジメンが提供される、本発明1050または本発明1051の方法。

[本発明1053]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象に、同じ治療レジメンが提供される、本発明1052の方法。

[本発明1054]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有するヒト対象に、(i) イスナキンラを含む積極的な治療レジメンまたは(ii) イスナキンラを含む緩やかな治療レジメンが提供される、本発明1050または本発明1051の方法。

[本発明1055]

複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象に、イスナキンラを含まない治療レジメンが提供される、本発明1050または本発明1051の方法。

[本発明1056]

治療レジメンが、提供される場合、約1mg/ml～約50mg/mlで製剤化されたイスナキンラを含む、本発明1050～1055のいずれかの方法。

[本発明1057]

イスナキンラが、提供される場合、約5mg/mlまたは約20mg/mlで製剤化されている、本発明1056の方法。

[本発明1058]

治療レジメンが、1日約1回～1日約5回提供されるイスナキンラを含む、本発明1050～1057のいずれかの方法。

[本発明1059]

治療レジメンが、1日約3回提供されるイスナキンラを含む、本発明1050～1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

IL-1 関連障害を有するまたはIL-1 関連障害のリスクを有するヒト対象を処置するための方法であって、

(a) IL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての該ヒト対象の一塩基多型(

SNP) 対立遺伝子に関する情報を得る段階；

(b)段階(a)で得られた情報および表1に開示される情報に基づき、該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(c)IL-1 活性を阻害する薬物を該ヒト対象に提供する段階を含む、方法。

[本発明1061]

IL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についての前記ヒト対象のSNP対立遺伝子に関する情報を得る段階をさらに含む、本発明1060の方法。

[本発明1062]

複合IL-1遺伝子パターン1を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii)IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンが提供される、本発明1060または本発明1061の方法。

[本発明1063]

複合IL-1遺伝子パターン2を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii)IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンが提供される、本発明1060または本発明1061の方法。

[本発明1064]

複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象に、(i)IL-1 活性を阻害する薬物を含む積極的な治療レジメン、(ii)IL-1 活性を阻害する薬物を含む緩やかな治療レジメン、または(iii)IL-1 活性を阻害する薬物を含まない治療レジメンが提供される、本発明1060または本発明1061の方法。

[本発明1065]

積極的な治療レジメンが、緩やかな治療レジメンよりも高い用量の、IL-1 活性を阻害する薬物を含む、本発明1062または本発明1063の方法。

[本発明1066]

薬物が表2より選択される、および/または表2の薬物と類似のもしくは同一の作用様式を有する代替薬である、本発明1060~1065のいずれかの方法。

[本発明1067]

アレルギー性結膜炎(AC)および/もしくはドライアイ疾患を有するまたはアレルギー性結膜炎(AC)および/もしくはドライアイ疾患のリスクを有するヒト対象を処置するための方法であって、

(a)IL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての該ヒト対象の一塩基多型(SNP)対立遺伝子に関する情報を得る段階；

(b)段階(a)で得られた情報および表1に開示される情報に基づき、該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(c)治療レジメンを該ヒト対象に提供し、それにより、IL-1支配的であるアレルギー性ACおよび/またはドライアイ疾患を処置する段階を含む、方法。

[本発明1068]

IL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についての前記ヒト対象のSNP対立遺伝子に関する情報を得る段階をさらに含む、本発明1067の方法。

[本発明1069]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン3を有する対象に、異なる治療レジメンが提供される、本発明1067または本発明1068の方法。

[本発明1070]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象および複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象に、同じ治療レジメンが提供される、本発明1069の方法。

[本発明1071]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有するヒト対象に、(i)イスマキンラを含む積極的な治療レジメンまたは(ii)イスマキンラを含む緩やかな治療レジメンが提供される、本発明1067または本発明1068の方法。

[本発明1072]

複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象に、イスマキンラを含まない治療レジメンが提供される、本発明1067または本発明1068の方法。

[本発明1073]

積極的な治療レジメンが、緩やかな治療レジメンよりも高い用量のイスマキンラを含む、本発明1071または本発明1072の方法。

[本発明1074]

治療レジメンが、約1mg/ml～約50mg/mlで製剤化されたイスマキンラを含む、本発明1067～1073のいずれかの方法。

[本発明1075]

イスマキンラが、提供される場合、約5mg/mlまたは約20mg/mlで製剤化されている、本発明1074の方法。

[本発明1076]

治療レジメンが、1日約1回～1日約5回提供されるイスマキンラを含む、本発明1067～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

治療レジメンが、1日約3回提供されるイスマキンラを含む、本発明1067～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

ヒト対象がIL-1 関連障害に罹患しやすいかどうかを判定するための方法であって、

(a) 該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b) 該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；ならびに

(c) 段階(c)における検出および表1に開示される情報に基づき、該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階

を含む、方法。

[本発明1079]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1078の方法。

[本発明1080]

ヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン1を有する場合、該ヒト対象はIL-1 関連障害に罹患しやすい、本発明1078または本発明1079の方法。

[本発明1081]

ヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン2を有する場合、該ヒト対象はIL-1 関連障害に罹患しやすい、本発明1078または本発明1079の方法。

[本発明1082]

ヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン2を有する場合、該ヒト対象はIL-1 関連障害に罹患しやすすくない、本発明1078または本発明1079の方法。

[本発明1083]

ヒト対象が複合IL-1遺伝子パターン3を有する場合、該ヒト対象はIL-1 関連障害に罹患しやすすくない、本発明1078または本発明1079の方法。

[本発明1084]

ヒト対象が、心血管疾患またはアレルギー性結膜炎（AC）および/もしくはドライアイ疾患を有する、有すると疑われる、または有するリスクを有する、本発明1078～1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

IL-1 関連障害を有するヒト対象が、IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けると考えられる/該薬物に応答性であると考えられるかどうかを判定するための方法であって、

(a)該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b)該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型（SNP）対立遺伝子を検出する段階；ならびに

(c)段階(b)における検出および表1に開示される情報に基づき、該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階

を含み、

複合IL-1遺伝子パターン1を有するヒト対象が、IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けると考えられ/該薬物に応答性であると考えられ、複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象が、IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けないと考えられる/該薬物に応答性であると考えられる、

方法。

[本発明1086]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1085の方法。

[本発明1087]

複合IL-1遺伝子パターン2を有するヒト対象が、IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けると考えられる/該薬物に応答性であると考えられる、本発明1085または本発明1086の方法。

[本発明1088]

複合IL-1遺伝子パターン2を有するヒト対象が、IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けないと考えられる/該薬物に応答性であると考えられる、本発明1085または本発明1086の方法。

[本発明1089]

薬物が表2より選択される、および/または表2の薬物と類似のもしくは同一の作用様式を有する代替薬である、本発明1085～1088のいずれかの方法。

[本発明1090]

アレルギー性結膜炎（AC）および/またはドライアイ疾患を有するヒト対象が、イヌナキンラから治療上の利益を受けると考えられる/イヌナキンラに応答性であると考えられるかどうかを判定するための方法であって、

(a)該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b)該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型（SNP）対立遺伝子を検出する段階；ならびに

(c)段階(b)における検出および表1に開示される情報に基づき、該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階

を含み、

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有するヒト対象が、イヌナキンラから治療上の利益を受けると考えられ/イヌナキンラに応答性であると考えられ、複合IL-1遺伝子パターン3を有するヒト対象が、イヌナキンラから治療上の利益を受けないと考えられる/イヌナキンラに応答性であると考えられる、

方法。

[本発明1091]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1090の方法。

[本発明1092]

(a)単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出するための試薬；

(b)段階(a)における検出および表1に開示される情報に基づきヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定するための説明書；ならびに

(c)該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、対象がIL-1 関連障害に罹患しやすいかどうか/IL-1 活性を阻害する薬物から治療上の利益を受けると考えられるかどうか/該薬物に応答性であると考えられるかどうかを判定するための説明書を含む、キット。

[本発明1093]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出するための試薬をさらに含む、本発明1092のキット。

[本発明1094]

薬物が表2より選択される、および/または表2の薬物と類似のもしくは同一の作用様式を有する代替薬である、本発明1092または本発明1093の方法。

[本発明1095]

(a)単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出するための試薬；

(b)段階(a)における検出および表1に開示される情報に基づきヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定するための説明書；ならびに

(c)該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンに基づき、対象がIL-1 関連障害に罹患しやすいかどうか/イヌナキンラから治療上の利益を受けると考えられるかどうか/イヌナキンラに応答性であると考えられるかどうかを判定するための説明書を含む、キット。

[本発明1096]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出するための試薬をさらに含む、本発明1095のキット。

[本発明1097]

IL-1 関連障害が、アレルギー性結膜炎(AC)および/またはドライアイ疾患である、本発明1095または本発明1096のキット。

[本発明1098]

臨床試験の完了後にヒト集団を層別化するための方法であって、

(a)臨床試験を受けた複数のヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b)各ヒト対象について、各単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；

(c)段階(b)における検出および表1に開示される情報に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(d)各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを考慮して、各ヒト対象についての完了した臨床試験からのデータを再評価する段階を含む、方法。

[本発明1099]

各ヒト対象について、各単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1098の方法。

[本発明1100]

イスナキンラの安全性および/または効力に関する臨床試験の完了後にヒト集団を層別化するための方法であって、

(a)イスナキンラの安全性および/または効力に関する臨床試験を受けた複数のヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b)各ヒト対象について、各単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；

(c)段階(b)における検出および表1に開示される情報に基づき、各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(d)各ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを考慮して、各ヒト対象についてのイスナキンラの安全性および/または効力に関する完了した臨床試験からのデータを再評価する段階を含む、方法。

[本発明1101]

各ヒト対象について、各単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1100の方法。

[本発明1102]

アレルギー性結膜炎(AC)および/またはドライアイ疾患を有するヒト対象が、イスナキンラを含む処置から治療上の利益を受けると考えられるまたは該処置に応答性であると考えられるかどうかを選択するための方法であって、

(a)該ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b)該単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；ならびに

(c)段階(b)における検出および表1に開示される情報に基づき、該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；

(d)複合IL-1遺伝子パターン1または2を有するヒト対象に、イスナキンラを5mg/mlまたは20mg/mlの濃度で含む局所眼用製剤を、1日3回、少なくとも1週間投与する段階；ならびに

(e)IL-1支配的であるACおよび/またはドライアイ疾患の症状が改善したかどうかを同定し、もしそうならば、該ヒト対象がイスナキンラを含む処置から治療上の利益を受けると考えられるまたは該処置に応答性であると考えられることを同定する段階を含む、方法。

[本発明1103]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1102の方法。

[本発明1104]

アレルギー性結膜炎(AC)および/またはドライアイ疾患を処置するための方法であって、

(a)ヒト対象に由来する生物学的試料から単離された核酸を得る段階；

(b)単離された核酸におけるIL1B(-511)rs16944 C>T多型遺伝子座、IL1B(-1464)rs1143623 G>C多型遺伝子座、およびIL1B(-3737)rs4848306 C>T多型遺伝子座の各々についての一塩基多型(SNP)対立遺伝子を検出する段階；ならびに

(c)段階(b)における検出および表1に開示される情報に基づき、該ヒト対象の複合IL-1遺伝子パターンを決定する段階；ならびに

(d)複合IL-1遺伝子パターン1または2を有するヒト対象に、イスナキンラを5mg/mlまたは20mg/mlの濃度で含む局所眼用製剤を、1日3回、少なくとも1日間投与し、それにより、IL-1支配的であるACおよび/またはドライアイ疾患を処置する段階を含む、方法。

[本発明1105]

単離された核酸におけるIL1A(+4845)rs17561 G>T多型遺伝子座およびIL1B(+3954)rs1143634 C>T多型遺伝子座の各々についてのSNP対立遺伝子を検出する段階をさらに含む、本発明1104の方法。

[本発明1106]

イスナキンラを含む局所眼用製剤が、少なくとも1週間投与される、本発明1104または本発明1105の方法。

[本発明1107]

イスナキンラを含む局所眼用製剤が、少なくとも1ヶ月間投与される、本発明1104または本発明1105の方法。

[本発明1108]

イスナキンラを含む局所眼用製剤が、少なくとも1年間投与される、本発明1104または本発明1105の方法。

[本発明1109]

ヒト対象が心血管疾患を有する、有すると疑われる、または有するリスクを有する、本発明1060～1066のいずれかの方法。

[本発明1110]

ヒト対象が心血管疾患を有する、有すると疑われる、または有するリスクを有する、本発明1085～1089のいずれかの方法。

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかとなる。