

【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】令和3年2月12日(2021.2.12)

【公表番号】特表2020-506225(P2020-506225A)

【公表日】令和2年2月27日(2020.2.27)

【年通号数】公開・登録公報2020-008

【出願番号】特願2019-559166(P2019-559166)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6827 (2018.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

G 0 1 N 33/53 M

C 1 2 Q 1/6827 Z

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月28日(2020.12.28)

【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】

IL-1 阻害剤を含む、ヒト対象における将来的な心イベントのリスクを予測し、それを予防するための方法において使用するための医薬であって、
該方法が、

(a) rs16944多型遺伝子座、rs1143623多型遺伝子座、rs4848306多型遺伝子座、rs17561多型遺伝子座、およびrs1143634多型遺伝子座の各々についての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)で得られた情報と、表1および表2に開示される情報とに基づき、該対象が陽性IL-1遺伝子型パターンを有するかそれとも陰性IL-1遺伝子型パターンを有するかを決定する段階；

(c) 該対象から得られる血漿試料においてLDL-Cおよび/またはLp(a)の血漿中濃度を決定する段階；

(d) 該対象が、陽性IL-1パターンと、

(i) 50mg/dL以上の血漿中総LDL-C濃度および/または

(ii) 少なくとも5mg/dLの血漿中総Lp(a)濃度

とを有するとき、該対象は将来的な心イベントのリスクを有すると予測する段階；ならびに

(e) 該対象にIL-1 阻害剤を投与する段階を含む、

医薬。

【請求項2】

IL-1 阻害剤が、カナキヌマブである、請求項1記載の医薬。

【請求項3】

前記方法が、表4の1種または複数種の薬物を投与する段階をさらに含む、請求項1または2記載の医薬。

【請求項4】

PCSK9阻害剤、またはアポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、ヒト対象における将来的な心イベントのリスクを予測し、それを予防するための方法において使用するための医薬であって、該方法が、

(a) rs16944多型遺伝子座、rs1143623多型遺伝子座、rs4848306多型遺伝子座、rs17561多型遺伝子座、およびrs1143634多型遺伝子座の各々についての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)で得られた情報と、表1および表2に開示される情報とに基づき、該対象が陽性IL-1遺伝子型パターンを有するかそれとも陰性IL-1遺伝子型パターンを有するかを決定する段階；

(c) 該対象から得られる血漿試料においてLDL-Cおよび/またはLp(a)の血漿中濃度を決定する段階；

(d) 該対象が、陽性IL-1パターンと、

(i) 少なくとも50mg/dLの血漿中総LDL-C濃度および/または

(ii) 少なくとも5mg/dLの血漿中総Lp(a)濃度

とを有するとき、該対象は将来的な心イベントのリスクを有すると予測する段階；ならびに

(e) 該対象にPCSK9阻害剤、またはアポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する段階

を含む、

医薬。

【請求項5】

アポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドが、APO(a)_{L_R}xまたはARC-LPAである、請求項4記載の医薬。

【請求項6】

前記方法が、表3の1種または複数種の薬物を投与する段階をさらに含む、請求項4または5記載の医薬。

【請求項7】

IL-1遮断薬を含む、ヒト対象がIL-1遮断薬から治療上の利益を受けると考えられる/IL-1遮断薬に応答性であると考えられるかどうかを判定し、該対象を処置するための方法において使用するための医薬であって、

該方法が、

(a) rs16944多型遺伝子座、rs1143623多型遺伝子座、rs4848306多型遺伝子座、rs17561多型遺伝子座、およびrs1143634多型遺伝子座の各々についての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；

SNP) 対立遺伝子に関する情報を得る段階；

(b) 段階(a)で得られた情報と、表1および表2に開示される情報とに基づき、該対象が陽性IL-1遺伝子型パターンを有するかそれとも陰性IL-1遺伝子型パターンを有するかを決定する段階；

(c) 該対象から得られる血漿試料においてLDL-Cおよび/またはLp(a)の血漿中濃度を決定する段階；

(d) 該対象が、陽性IL-1パターンと、

(i) 50mg/dL以上の血漿中総LDL-C濃度および/または

(ii) 少なくとも5mg/dLの血漿中総Lp(a)濃度

とを有するとき、該対象はIL-1遮断薬から治療上の利益を受けると考えられる/IL-1遮断薬に応答性であると考えられると判定する段階；ならびに

(e) 該対象にIL-1遮断薬を投与する段階

を含む、

医薬。

【請求項8】

IL-1遮断薬が、カナキヌマブである、請求項7記載の医薬。

【請求項9】

前記方法が、表4の1種または複数種の薬物を投与する段階をさらに含む、請求項7または8記載の医薬。

【請求項10】

Lp(a)低下薬を含む、ヒト対象がLp(a)低下薬から治療上の利益を受けると考えられる/Lp(a)低下薬に応答性であると考えられるかどうかを判定し、該対象を処置するための方法において使用するための医薬であって、

該方法が、

(a) rs16944多型遺伝子座、rs1143623多型遺伝子座、rs4848306多型遺伝子座、rs17561多型遺伝子座、およびrs1143634多型遺伝子座の各々についての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)で得られた情報と、表1および表2に開示される情報とに基づき、該対象が陽性IL-1遺伝子型パターンを有するかそれとも陰性IL-1遺伝子型パターンを有するかを決定する段階；

(c) 該対象から得られる血漿試料においてLDL-Cおよび/またはLp(a)の血漿中濃度を決定する段階；

(d) 該対象が、陽性IL-1パターンと、

(i) 少なくとも50mg/dLの血漿中総LDL-C濃度および/または

(ii) 少なくとも5mg/dLの血漿中総Lp(a)濃度

とを有するとき、該対象は将来的な心イベントのリスクを有すると予測する段階；ならびに

(e) 該対象にLp(a)低下薬を投与する段階

を含む、

医薬。

【請求項11】

Lp(a)低下薬が、PCSK9阻害剤、またはアポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項10記載の医薬。

【請求項12】

アポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドが、APO(a)_{L_R}xまたはARC-LPAである、請求項11記載の医薬。

【請求項13】

前記方法が、表3の1種または複数種の薬物を投与する段階をさらに含む、請求項10~12のいずれか一項記載の医薬。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

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。

[本発明1001]

ヒト対象における将来的な心イベントのリスクを予測し、それを予防するための方法であって、

(a) rs16944多型遺伝子座、rs1143623多型遺伝子座、rs4848306多型遺伝子座、rs17561多型遺伝子座、およびrs1143634多型遺伝子座の各々についての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)で得られた情報と、表1および表2に開示される情報とに基づき、該対象が陽性IL-1遺伝子型パターンを有するかそれとも陰性IL-1遺伝子型パターンを有するかを決定する段階；

(c) 該対象から得られる血漿試料においてLDL-Cおよび/またはLp(a)の血漿中濃度を決定する段階；

(d) 該対象が、陽性IL-1パターンと、

(i) 70mg/dL以下の血漿中総LDL-C濃度および/または

(ii) 少なくとも5mg/dLの血漿中総Lp(a)濃度

とを有するとき、該対象は将来的な心イベントのリスクを有すると予測する段階；ならびに

(e) 該対象にIL-1阻害剤を投与する段階を含む、方法。

[本発明1002]

IL-1阻害剤が、カナキヌマブである、本発明1001の方法。

[本発明1003]

表4の1種または複数種の薬物を投与する段階をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1004]

ヒト対象における将来的な心イベントのリスクを予測し、それを予防するための方法であって、

(a) rs16944多型遺伝子座、rs1143623多型遺伝子座、rs4848306多型遺伝子座、rs17561多型遺伝子座、およびrs1143634多型遺伝子座の各々についての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)で得られた情報と、表1および表2に開示される情報とに基づき、該対象が陽性IL-1遺伝子型パターンを有するかそれとも陰性IL-1遺伝子型パターンを有するかを決定する段階；

(c) 該対象から得られる血漿試料においてLDL-Cおよび/またはLp(a)の血漿中濃度を決定する段階；

(d) 該対象が、陽性IL-1パターンと、

(i) 少なくとも50mg/dLの血漿中総LDL-C濃度および/または

(ii) 少なくとも5mg/dLの血漿中総Lp(a)濃度

とを有するとき、該対象は将来的な心イベントのリスクを有すると予測する段階；ならびに

(e) 該対象にPCSK9阻害剤、またはアポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する段階を含む、方法。

[本発明1005]

アポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドが、APO(a)Rxまた

はARC-LPAである、本発明1001の方法。

[本発明1006]

表3の1種または複数種の薬物を投与する段階をさらに含む、本発明1004の方法。

[本発明1007]

ヒト対象がIL-1遮断薬から治療上の利益を受けると考えられる / IL-1遮断薬に応答性であると考えられるかどうかを判定し、該対象を処置するための方法であって、

(a) rs16944多型遺伝子座、rs1143623多型遺伝子座、rs4848306多型遺伝子座、rs17561多型遺伝子座、およびrs1143634多型遺伝子座の各々についての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)で得られた情報と、表1および表2に開示される情報とに基づき、該対象が陽性IL-1遺伝子型パターンを有するかそれとも陰性IL-1遺伝子型パターンを有するかを決定する段階；

(c) 該対象から得られる血漿試料においてLDL-Cおよび / またはLp(a)の血漿中濃度を決定する段階；

(d) 該対象が、陽性IL-1パターンと、

(i) 70mg/dL以下の血漿中総LDL-C濃度および / または

(ii) 少なくとも5mg/dLの血漿中総Lp(a)濃度

とを有するとき、該対象はIL-1遮断薬から治療上の利益を受けると考えられる / IL-1遮断薬に応答性であると考えられると判定する段階；ならびに

(e) 該対象にIL-1遮断薬を投与する段階を含む、方法。

[本発明1008]

IL-1遮断薬が、カナキヌマブである、本発明1007の方法。

[本発明1009]

表4の1種または複数種の薬物を投与する段階をさらに含む、本発明1007の方法。

[本発明1010]

ヒト対象がLp(a)低下薬から治療上の利益を受けると考えられる / Lp(a)低下薬に応答性であると考えられるかどうかを判定し、該対象を処置するための方法であって、

(a) rs16944多型遺伝子座、rs1143623多型遺伝子座、rs4848306多型遺伝子座、rs17561多型遺伝子座、およびrs1143634多型遺伝子座の各々についての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)で得られた情報と、表1および表2に開示される情報とに基づき、該対象が陽性IL-1遺伝子型パターンを有するかそれとも陰性IL-1遺伝子型パターンを有するかを決定する段階；

(c) 該対象から得られる血漿試料においてLDL-Cおよび / またはLp(a)の血漿中濃度を決定する段階；

(d) 該対象が、陽性IL-1パターンと、

(i) 少なくとも50mg/dLの血漿中総LDL-C濃度および / または

(ii) 少なくとも5mg/dLの血漿中総Lp(a)濃度

とを有するとき、該対象は将来的な心イベントのリスクを有すると予測する段階；ならびに

(e) 該対象にLp(a)低下薬を投与する段階を含む、方法。

[本発明1011]

Lp(a)低下薬が、PCSK9阻害剤、またはアポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドである、本発明1010の方法。

[本発明1012]

アポリポタンパク質A-1を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドが、APO(a)RxまたはARC-LPAである、本発明1011の方法。

[本発明1013]

表3の1種または複数種の薬物を投与する段階をさらに含む、本発明1010の方法。

[本発明1014]

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) 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1015]

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1014の方法。

[本発明1016]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1014または本発明1015の方法。

[本発明1017]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1016の方法。

[本発明1018]

複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象と複合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を有する対象と複合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1016の方法。

[本発明1020]

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1014~1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

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) 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1022]

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1021の方法。

[本発明1023]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1021または本発明1022の方法。

[本発明1024]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1023の方法。

[本発明1025]

複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象と複合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1024の方法。

[本発明1026]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1023の方法。

[本発明1027]

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1014～1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

(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)rs143623 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1029]

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を有する対象と複合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1028または本発明1029の方法。

[本発明1031]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1030の方法。

[本発明1032]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1030の方法。

[本発明1033]

複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象と複合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1030の方法。

[本発明1034]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と、複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象と、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1030の方法。

[本発明1035]

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1028～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

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穏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1035の方法。

[本発明1037]

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穏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1035の方法。

[本発明1038]

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穏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1035の方法。

[本発明1039]

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1028～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

(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1041]

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1040の方法。

[本発明1042]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有する対象と複合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1040または本発明1041の方法。

[本発明1043]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1042の方法。

[本発明1044]

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穏やかな治療レジメンの推奨が提供される、本発明1040または本発明1041の方法。

[本発明1045]

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1040または本発明1041の方法。

[本発明1046]

積極的な治療レジメンが、イスナキンラを含む穏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1044または本発明1045の方法。

[本発明1047]

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1044～1046のいずれかの方法。

[本発明1048]

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1047の方法。

[本発明1049]

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1040～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

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1040～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

(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)rs143623 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1052]

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を有する対象と複合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1051または本発明1052の方法。

[本発明1054]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1053の方法。

[本発明1055]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1053の方法。

[本発明1056]

複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象と複合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1053の方法。

[本発明1057]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と、複合IL-1遺伝子パターン2を有する対象と、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1053の方法。

[本発明1058]

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1051～1057のいずれかの方法。

[本発明1059]

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穏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1058の方法。

[本発明1060]

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穏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1058の方法。

[本発明1061]

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穏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1058の方法。

[本発明1062]

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1051~1061のいずれかの方法。

[本発明1063]

(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1064]

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1063の方法。

[本発明1065]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有する対象と複合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1063または本発明1064の方法。

[本発明1066]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1065の方法。

[本発明1067]

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穏やかな治療レジメンが提供される、本発明1063または本発明1064の方法。

[本発明1068]

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1063または本発明1064の方法。

[本発明1069]

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1063~1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

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1069の方法。

[本発明1071]

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1063～1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

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1063～1071のいずれかの方法。

[本発明1073]

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1074]

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1073の方法。

[本発明1075]

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穏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1073または本発明1074の方法。

[本発明1076]

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穏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1073または本発明1074の方法。

[本発明1077]

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穏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1073または本発明1074の方法。

[本発明1078]

積極的な治療レジメンが、穏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1075または本発明1076の方法。

[本発明1079]

薬物が表2より選択される、および/または薬物が表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1073～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

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1081]

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1080の方法。

[本発明1082]

複合IL-1遺伝子パターン1または2を有する対象と複合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1080または本発明1081の方法。

[本発明1083]

複合IL-1遺伝子パターン1を有する対象と複合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1080の方法。

[本発明1084]

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穏やかな治療レジメンが提供される、本発明1080または本発明1081の方法。

[本発明1085]

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1080または本発明1081の方法。

[本発明1086]

積極的な治療レジメンが、穏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1084または本発明1085の方法。

[本発明1087]

治療レジメンが、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1080 ~ 1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

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1087の方法。

[本発明1089]

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1080 ~ 1088のいずれかの方法。

[本発明1090]

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1080 ~ 1089のいずれかの方法。

[本発明1091]

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1092]

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1091の方法。

[本発明1093]

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1091または本発明1092の方法。

[本発明1094]

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1091または本発明1092の方法。

[本発明1095]

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くない、本発明1091または本発明1092の方法。

[本発明1096]

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くない、本発明1091または本発明1092の方法。

[本発明1097]

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1091～1096のいずれかの方法。

[本発明1098]

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1099]

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]

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1098または本発明1099の方法。

[本発明1101]

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1098または本発明1099の方法。

[本発明1102]

薬物が表2より選択される、および/または薬物が表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1098～1101のいずれかの方法。

[本発明1103]

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

キメラから治療上の利益を受けると考えられる / イスナキメ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、イスナキメラから治療上の利益を受けると考えられ / イスナキメ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、イスナキメラから治療上の利益を受けないと考えられる / イスナキメラに応答性であると考えられる、

方法。

[本発明1104]

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1103の方法。

[本発明1105]

(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1106]

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1105のキット。

[本発明1107]

薬物が表2より選択される、および / または薬物が表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1105または本発明1106の方法。

[本発明1108]

(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 / イスナキメラから治療上の利益を受けると考えられるかどうか / イスナキメ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1109]

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1108のキット。

[本発明1110]

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1108または本発明1109のキット。

[本発明1111]

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該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1112]

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1111の方法。

[本発明1113]

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該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1114]

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1113の方法。

[本発明1115]

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

特定し、もしそうならば、該ヒト対象がイヌナキノ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と特定する段階を含む、方法。

[本発明1116]

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1115の方法。

[本発明1117]

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) 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；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、イヌナキノラを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1118]

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1117の方法。

[本発明1119]

イヌナキノ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1117または本発明1118の方法。

[本発明1120]

イヌナキノ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1117または本発明1118の方法。

[本発明1121]

イヌナキノ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1117または本発明1118の方法。

[本発明1122]

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1073~1079のいずれかの方法。

[本発明1123]

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1098~1102のいずれかの方法。