【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24年2月23日(2012.2.23)

【公表番号】特表2011-517659(P2011-517659A)
【公表日】平成23年6月16日(2011.6.16)
【年通号数】公開・登録公報2011-024
【出願番号】特願2010-542274(P2010-542274)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　27/14　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/24　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00　ＺＮＡ
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　27/02
Ａ６１Ｐ　27/14
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ｃ０７Ｋ　16/24
Ｃ０７Ｋ　16/28

【手続補正書】
【提出日】平成24年1月6日(2012.1.6)
【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-17サイトカインの活性を阻害する組成物を含む、対象の眼に局所投与することにより、IL-17媒介性眼表面炎症性障害の重症度を低下させるための薬学的組成物。
【請求項２】
IL-17媒介性眼表面炎症性障害が、全層角膜移植、角膜移植、層状または部分層移植、選択的内皮移植、角膜新生血管形成、人工角膜移植手術、角膜の眼表面炎症状態、結膜瘢痕障害、自己免疫状態、類天疱瘡症候群、スティーヴンズ・ジョンソン症候群、アレルギー、重度アレルギー性（アトピー性）眼疾患、結膜炎、および微生物性角膜炎からなる群より選択される、請求項1記載の薬学的組成物。
【請求項３】
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含む、対象の眼に局所投与することにより、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための薬学的組成物。
【請求項４】
上記活性が、IL-17受容体に対する炎症性IL-17サイトカインの結合を含む、請求項1または3記載の薬学的組成物。
【請求項５】
ドライアイ症候群に罹っているとして特徴付けられる対象に投与するための、請求項1

または3記載の薬学的組成物。
【請求項６】
上記対象が、眼の乾燥、引掻くような痛み（scratching）、刺すような痛み（stinging）、痒み、焼けるような痛み（burning）、刺激、痛み、発赤、炎症、分泌物、および過剰な流涙からなる群より選択される徴候または症状を含み、かつ上記組成物が、少なくとも1つの該徴候または症状の重症度を抑えるまたは低下させる、請求項5記載の薬学的組成物。
【請求項７】
ドライアイ症候群が、乾性角結膜炎（KCS）、シェーグレン症候群（SS）、シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液（aqueous tear）欠乏症（ATD）、マイボーム腺機能障害、および蒸発による喪失を含む、請求項1または3記載の薬学的組成物。
【請求項８】
炎症性IL-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する組成物と第二の組成物とを連続的にまたは同時に投与するための、請求項1または3記載の薬学的組成物。
【請求項９】
上記組成物の形態が、固体、軟膏、ゲル、液剤、エアロゾル、ミスト、ポリマー、コンタクトレンズ、薄膜、乳剤、または懸濁剤である、請求項1または3記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
上記組成物が局所投与される、請求項1または3記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
全身投与も非眼組織への実質的な拡散も含まない、請求項1または3記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
上記組成物が、生理学的に許容される塩、カープール（carpool）を有するポールアックス（poleaxe）類似体、カープール/HPMC、カープール-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または3記載の薬学的組成物。
【請求項１３】
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含む組成物であって、固体、パスタ剤、液剤、軟膏、ゲル、エアロゾル、ミスト、ポリマー、コンタクトレンズ、薄膜、乳剤、または懸濁剤の形態であり、かつ0.01～50％（重量/体積）の濃度で存在する、組成物。
【請求項１４】
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含むコンタクトレンズであって、該組成物がレンズ内に組み入れられるか、またはレンズ上にコーティングされている、コンタクトレンズ。
【請求項１５】
炎症性インターロイキン-17サイトカインまたはIL-17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、または機能を阻害または改変する組成物を含む、対象の眼に局所投与することにより、眼表面の炎症性疾患の重症度を低下させるための薬学的組成物。
【請求項１６】
炎症性インターロイキン-17サイトカインまたはIL-17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、または機能を阻害または改変する組成物を含む、対象の眼に局所投与することにより、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための薬学的組成物。
【請求項１７】
ドライアイ症候群が、乾性角結膜炎（KCS）、シェーグレン症候群（SS）、シェーグレ

ン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液欠乏症（ATD）、液体産生の欠乏、および蒸発による喪失を含む、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項１８】

上記組成物が、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、化合物、または低分子を含む、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項１９】

上記組成物が局所投与される、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項２０】

ポリマーと、該ポリマーの内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた装置であって、該生理活性組成物が炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害し、かつ該装置が眼組織の内部または表面に組み入れられる、装置。

【請求項２１】

ポリマーと、該ポリマーの内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた装置であって、該生理活性組成物が炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害し、かつ該装置が眼組織内または液体腔（fluid cavity）に埋め込まれるまたは注入される、装置。

【請求項２２】

IL-17受容体に対する炎症性IL-17サイトカインの結合を阻害する組成物と、1種または複数種の炎症性アンタゴニストを含む第二の組成物との双方を投与するための、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項２３】

上記組成物が以下を含む、請求項1、3、13、14、15、16、20、または21のいずれか一項記載の薬学的組成物：

（a）モノクローナルもしくはポリクローナル抗体；

（b）細胞内もしくは細胞外IL-17サイトカインまたはIL-17受容体を標的とする抗体；

（c）IL-17サイトカインもしくはIL-17受容体の、少なくとも1つの細胞内配列もしくは細胞外配列に結合する抗体；

（d）一本鎖抗体；

（e）ヒト化抗体、組み換え抗体、もしくはキメラ抗体；または

（f）IL-17サイトカインもしくはIL-17受容体の活性を阻害もしくは改変する化合物が、直接もしくは間接的に結合した抗体。

【請求項２４】

上記組成物が、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、およびIL-17Fからなる群より選択される炎症性サイトカインの活性を阻害する、請求項1、3、13、14、15、16、20、または21のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項２５】

上記組成物が、IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、およびIL-17REからなる群より選択される炎症性サイトカイン受容体の活性を阻害する、請求項1、3、13、14、15、16、20、または21のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項２６】

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含む、眼の障害を有する対象における調節性T細胞媒介性免疫抑制を増強するための薬学的組成物。

【請求項２７】

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含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるTh17細胞量を低減させるための薬学的組成物。

【請求項２８】

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含む、ドライアイを有する対象の眼組織または付属器組織におけるリンパ脈管新生特異的増殖因子の分泌を

減少させるための薬学的組成物。
【請求項２９】
リンパ脈管新生特異的増殖因子がVEGF-C、VEGF-D、VEGF受容体、またはそれらの組み合わせである、請求項28記載の薬学的組成物。
【請求項３０】
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含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるマクロファージおよび単球細胞の量を低減させるための薬学的組成物。
【請求項３１】
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含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織における病原性免疫細胞の量を低減させるための薬学的組成物。
【請求項３２】
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含む、それを必要とする対象の眼組織または付属器組織における病原性リンパ管の増殖を低減させるための薬学的組成物。
【請求項３３】
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含む、角膜神経損傷を有する対象における角膜神経損傷を低減させるための薬学的組成物であって、前記対象の角膜に局所投与して、それによって角膜神経再生を向上させて角膜神経損傷を低減させる、前記薬学的組成物。
【請求項３４】
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含む、角膜神経損傷を受けるリスクを有する対象における角膜神経損傷を防止するための薬学的組成物であって、角膜神経損傷を受ける前に前記対象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て、角膜神経損傷を防止する、前記薬学的組成物。
【請求項３５】
角膜神経損傷または喪失が先天性欠損、疾患、外傷、医学的または外科的技法に起因する、請求項33記載の薬学的組成物。
【請求項３６】
角膜神経損傷または喪失が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）、レーザー角膜内切削形成術（laser in situ keratomileusis；LASIK）、先天性欠損、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因する、請求項33記載の薬学的組成物。
【請求項３７】
角膜神経損傷または喪失を受けるリスクが、疾患、外傷、または医学的技法に起因しうる、請求項34記載の薬学的組成物。
【請求項３８】
角膜神経損傷または喪失を受けるリスクが、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（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、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因しうる、請求項34記載の薬学的組成物。
【請求項３９】
対象が角膜神経損傷または喪失の徴候または症状を有する、請求項33または34記載の薬学的組成物。
【請求項４０】
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知覚の低下、角膜を神経支配

する神経線維もしくは神経束の数の低下、角膜を神経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、神経成長因子放出の減少もしくは喪失、異常な流涙反射（tearing reflex）、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、増加したビーズ様神経形成、神経線維束の薄化、または神経線維束の肥厚化である、請求項39記載の薬学的組成物。

【請求項４１】

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涙液乾燥、異常な瞬き、および、焦点を合わせることが難しいもしくはできないこと、視力の低下もしくは喪失、または角膜感受性の減少もしくは喪失である、請求項39記載の薬学的組成物。

【請求項４２】

角膜組織において行われる、請求項26、27、28、30、31、または32のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項４３】

粘液溶解剤がN-アセチルシステインである、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項４４】

対象がドライアイを有する、請求項26記載の薬学的組成物。

【請求項４５】

対象の眼に局所投与することによりIL-17媒介性眼表面炎症性障害の重症度を低下させるため医薬の製造における、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の使用。

【請求項４６】

対象の眼に局所投与することにより、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための、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の使用。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００５６

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００５６】

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た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]

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対象の眼に局所投与する段階を含む、IL-17媒介性眼表面炎症性障害の重症度を低下させるための方法。

[本発明1002]

IL-17媒介性眼表面炎症性障害が、全層角膜移植、角膜移植、層状または部分層移植、選択的内皮移植、角膜新生血管形成、人工角膜移植手術、角膜の眼表面炎症状態、結膜瘢痕障害、自己免疫状態、類天疱瘡症候群、スティーヴンズ・ジョンソン症候群、アレルギー、重度アレルギー性（アトピー性）眼疾患、結膜炎、および微生物性角膜炎からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

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対象の眼に局所投与する段階を含む、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための方法。

[本発明1004]

上記活性が、IL-17受容体に対する炎症性IL-17サイトカインの結合を含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1005]

ドライアイ症候群に罹っているとして特徴付けられる対象を同定する段階をさらに含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1006]

上記同定段階が、眼の乾燥、引掻くような痛み（scratching）、刺すような痛み（stinging）、痒み、焼けるような痛み（burning）、刺激、痛み、発赤、炎症、分泌物、および過剰な流涙からなる群より選択される徴候または症状の検出を含み、かつ上記方法が、少なくとも1つの該徴候または症状の重症度を抑えるまたは低下させる、本発明1005の方法。

[本発明1007]

ドライアイ症候群が、乾性角結膜炎（KCS）、シェーグレン症候群（SS）、シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液（aqueous tear）欠乏症（ATD）、マイボーム腺機能障害、および蒸発による喪失を含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1008]

炎症性IL-17サイトカインのIL-17受容体に対する結合を阻害する組成物と第二の組成物とを連続的に投与することまたは同時に投与することを含む、本発明1001または1003の方法。

[本発明1009]

上記組成物の形態が、固体、軟膏、ゲル、液剤、エアロゾル、ミスト、ポリマー、コンタクトレンズ、薄膜、乳剤、または懸濁剤である、本発明1001または1003の方法。

[本発明1010]

上記組成物が局所投与される、本発明1001または1003の方法。

[本発明1011]

全身投与も非眼組織への実質的な拡散も含まない、本発明1001または1003の方法。

[本発明1012]

上記組成物が、生理学的に許容される塩、カープール（carpool）を有するポールアックス（poleaxe）類似体、カープール/HPMC、カープール-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1003の方法。

[本発明1013]

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含む組成物であって、固体、パスタ剤、液剤、軟膏、ゲル、エアロゾル、ミスト、ポリマー、コンタクトレンズ、薄膜、乳剤、または懸濁剤の形態であり、かつ0.01～50％（重量/体積）の濃度で存在する、組成物。

[本発明1014]

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含むコンタクトレンズであって、該組成物がレンズ内に組み入れられるか、またはレンズ上にコーティングされている、コンタクトレンズ。

[本発明1015]

炎症性インターロイキン-17サイトカインまたはIL-17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、または機能を阻害または改変する組成物を、対象の眼に局所投与する段階を含む、眼表面の炎症性疾患の重症度を低下させるための方法。

[本発明1016]

炎症性インターロイキン-17サイトカインまたはIL-17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、または機能を阻害または改変する組成物を、対象の眼に局所投与する段階を含む、ドライアイ症候群の重症度を低下させるための方法。

[本発明1017]

ドライアイ症候群が、乾性角結膜炎（KCS）、シェーグレン症候群（SS）、シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、非シェーグレン症候群に関連する乾性角結膜炎、乾性角膜炎、乾燥症候群、眼球乾燥症、涙液膜障害、涙液産生減少、水性涙液欠乏症（ATD）

、液体産生の欠乏、および蒸発による喪失を含む、本発明1016の方法。
[本発明1018]
上記組成物が、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、化合物、または低分子を含む、本発明1016の方法。
[本発明1019]
上記組成物が局所投与される、本発明1016の方法。
[本発明1020]
ポリマーと、該ポリマーの内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた装置であって、該生理活性組成物が炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害し、かつ該装置が眼組織の内部または表面に組み入れられる、装置。
[本発明1021]
ポリマーと、該ポリマーの内部または表面に組み入れられた生理活性組成物とを備えた装置であって、該生理活性組成物が炎症性インターロイキン-17サイトカインの活性を阻害し、かつ該装置が眼組織内または液体腔（fluid cavity）に埋め込まれるまたは注入される、装置。
[本発明1022]
IL-17受容体に対する炎症性IL-17サイトカインの結合を阻害する組成物と、1種または複数種の炎症性アンタゴニストを含む第二の組成物との双方の投与を含む、本発明1001の方法。
[本発明1023]
上記組成物が以下を含む、本発明1001、1003、1013、1014、1015、1016、1020、または1021のいずれかの方法：
（a）モノクローナルもしくはポリクローナル抗体；
（b）細胞内もしくは細胞外IL-17サイトカインまたはIL-17受容体を標的とする抗体；
（c）IL-17サイトカインもしくはIL-17受容体の、少なくとも1つの細胞内配列もしくは細胞外配列に結合する抗体；
（d）一本鎖抗体；
（e）ヒト化抗体、組み換え抗体、もしくはキメラ抗体；または
（f）IL-17サイトカインもしくはIL-17受容体の活性を阻害もしくは改変する化合物が、直接もしくは間接的に結合した抗体。
[本発明1024]
上記組成物が、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、およびIL-17Fからなる群より選択される炎症性サイトカインの活性を阻害する、本発明1001、1003、1013、1014、1015、1016、1020、または1021のいずれかの方法。
[本発明1025]
上記組成物が、IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、およびIL-17REからなる群より選択される炎症性サイトカイン受容体の活性を阻害する、本発明1001、1003、1013、1014、1015、1016、1020、または1021のいずれかの方法。
[本発明1026]
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対象に投与して、それによって調節性T細胞媒介性免疫抑制を増強する段階を含む、眼の障害を有する対象における調節性T細胞媒介性免疫抑制を増強する方法。
[本発明1027]
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対象に投与する段階を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるTh17細胞量を低減させる方法。
[本発明1028]
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対象に投与して、それによってリンパ脈管新生を阻害する段階を含む、ドライアイを有する対象の眼組織または付属器組織におけるリンパ脈管新生特異的増殖因子の分泌を減少させる方法。

[本発明1029]
リンパ脈管新生特異的増殖因子がVEGF-C、VEGF-D、VEGF受容体、またはそれらの組み合わせである、本発明1028の方法。
[本発明1030]
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対象に投与する段階を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織におけるマクロファージおよび単球細胞の量を低減させる方法。
[本発明1031]
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対象に投与する段階を含む、それを必要とする対象の眼組織、付属器組織、またはリンパ組織における病原性免疫細胞の量を低減させる方法。
[本発明1032]
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対象に投与する段階を含む、それを必要とする対象の眼組織または付属器組織における病原性リンパ管の増殖を低減させる方法。
[本発明1033]
以下の段階を含む、それを必要とする対象における角膜神経損傷を低減させるための方法：
（a）角膜神経損傷を有する対象を同定する段階；および
（b）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前記対象の角膜に局所投与して、それによって角膜神経再生を向上させて角膜神経損傷を低減させる段階。
[本発明1034]
以下の段階を含む、それを必要とする対象における角膜神経損傷を防止するための方法：
（a）角膜神経損傷を受けるリスクを有する対象を同定する段階；および
（b）角膜神経損傷を受ける前に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前記対象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て、角膜神経損傷を防止する段階。
[本発明1035]
対象が先天性欠損、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していると同定される、本発明1033の方法。
[本発明1036]
対象が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（PRK）、レーザー角膜内切削形成術（laser in situ keratomileusis；LASIK）、先天性欠損、眼表面疾患、ドライアイ症候群、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害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1033の方法。
[本発明1037]
対象が、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を受けるリスクを有すると同定される、本発明1034の方法。
[本発明1038]
対象が、神経栄養性角膜炎、単純ヘルペス、帯状ヘルペス角膜炎、真性糖尿病、三叉神経損傷、眼窩または頭部手術、頭部外傷、動脈瘤、頭蓋内神経疾患、角膜屈折矯正技法、光学的角膜屈折矯正手術（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、非眼障害、非眼科的技法、末梢神経障害、または糖尿病性神経障害に起因しうる角膜神経損傷または喪失を受けるリスクを有すると同定される、本発明1034の方法。
[本発明1039]

角膜神経損傷または喪失の徴候または症状を有する対象を同定する段階をさらに含む、本発明1033または1034の方法。

[本発明1040]

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知覚の低下、角膜を神経支配する神経線維もしくは神経束の数の低下、角膜を神経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、神経成長因子放出の減少もしくは喪失、異常な流涙反射（tearing reflex）、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、増加したビーズ様神経形成、神経線維束の薄化、または神経線維束の肥厚化である、本発明1039の方法。

[本発明1041]

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涙液乾燥、異常な瞬き、および、焦点を合わせることが難しいもしくはできないこと、視力の低下もしくは喪失、または角膜感受性の減少もしくは喪失である、本発明1039の方法。

[本発明1042]

角膜組織において行われる、本発明1026、1027、1028、1030、1031、または1032のいずれかの方法。

[本発明1043]

粘液溶解剤がN-アセチルシステインである、本発明1012の方法。

[本発明1044]

対象がドライアイを有する、本発明1026の方法。