

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-510499

(P2015-510499A)

(43) 公表日 平成27年4月9日(2015.4.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00 Z N A	2 G 0 4 5
<b>G O 1 N 33/15 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/15 Z	4 B 0 1 8
<b>G O 1 N 33/50 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/50 Z	4 B 0 6 3
<b>G O 1 N 33/68 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/68	4 C 0 7 6
<b>G O 1 N 33/53 (2006.01)</b>	G O 1 N 33/50 P	4 C 0 8 4

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-550020 (P2014-550020)  
 (86) (22) 出願日 平成24年12月27日 (2012.12.27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年6月30日 (2014.6.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2012/011631  
 (87) 国際公開番号 W02013/100660  
 (87) 国際公開日 平成25年7月4日 (2013.7.4)  
 (31) 優先権主張番号 10-2011-0146450  
 (32) 優先日 平成23年12月29日 (2011.12.29)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)  
 (31) 優先権主張番号 10-2012-0074204  
 (32) 優先日 平成24年7月6日 (2012.7.6)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

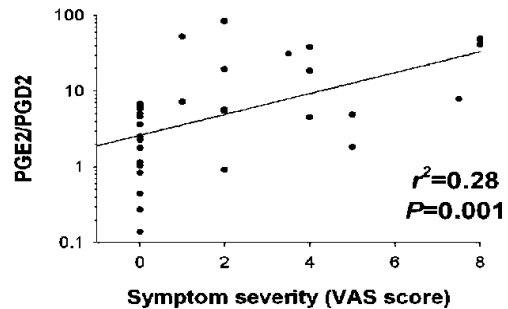
(71) 出願人 514163907  
 インダストリーアカデミック コーポレ  
 ーション ファウンデーション ヨンセイ  
 ユニバーシティ  
 INDUSTRY-ACADEMIC C  
 OOPERATION FOUNDATI  
 ON, YONSEI UNIVERSI  
 TY  
 大韓民国 120-749 ソウル ソデ  
 ムンク ヨンセイロー 50 ヨンセイ  
 ユニバーシティ (シンチョンードン)  
 (74) 代理人 100147485  
 弁理士 杉村 憲司  
 (74) 代理人 100181272  
 弁理士 神 絏一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PGE 2 合成抑制剤を含む眼球痛症治療用薬学組成物

(57) 【要約】

本発明は、PGE 2 合成抑制剤を含む眼球痛症治療用薬学組成物に関する。本発明によるPGE 2 合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療用薬学組成物を用いれば、PGE 2 の発現レベルを選択的に抑制させることで眼球痛症症状をなおし、さらにはドライアイの治療及び予防に効果がある。また、PGE 2、PGD 2 及びCOX 2 の量を検出するキットを用いて臨床で容易に眼球痛症症状を診断することができ、ドライアイ患者だけではなく眼科手術後の患者の状態把握に広く活用される。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

PGE2合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療用薬学組成物。

**【請求項 2】**

前記PGE2合成抑制剤は、5-Deoxy-A12、14-PGJ2、Exisulind、NS-398、Leukotriene C4、mk-886、Analogues of MK-886、MF63、Thienopyrrole、Naphthalene disulphonamide、Resveratrol及び- hydroxybutenolideからなる群から選択されることを特徴とする請求項1に記載の眼球痛症の予防または治療用薬学組成物。

10

**【請求項 3】**

前記薬学組成物は、PGE2の発現量を低減させることを特徴とする請求項1に記載の眼球痛症の予防または治療用薬学組成物。

**【請求項 4】**

前記薬学組成物は、懸濁液、酸剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤、徐放性製剤、注射剤、軟膏剤、点眼剤、カプセル剤、コンタクトレンズ洗浄剤またはコンタクトレンズ潤滑剤の形態であることを特徴とする請求項1に記載の眼球痛症の予防または治療用薬学組成物。

**【請求項 5】**

前記薬学組成物は、人間を対象とすることを特徴とする請求項1に記載の眼球痛症の予防または治療用薬学組成物。

20

**【請求項 6】**

前記眼球痛症は、ドライアイ、炎症性眼疾患またはコンタクトレンズの使用に起因する眼球痛症であることを特徴とする請求項1に記載の眼球痛症の予防または治療用薬学組成物。

**【請求項 7】**

PGE2合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または改善用健康機能食品。

**【請求項 8】**

前記PGE2合成抑制剤は、5-Deoxy-A12、14-PGJ2、Exisulind、NS-398、Leukotriene C4、mk-886、Analogues of MK-886、MF63、Thienopyrrole、Naphthalene disulphonamide、Resveratrol及び- hydroxybutenolideからなる群から選択されることを特徴とする請求項7に記載の眼球痛症の予防または改善用健康機能食品。

30

**【請求項 9】**

前記健康機能食品は、PGE2の発現量を低減させることを特徴とする請求項7に記載の眼球痛症の予防または改善用健康機能食品。

**【請求項 10】**

前記健康機能食品は、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、粉末剤または飲み物の形態であることを特徴とする請求項7に記載の眼球痛症の予防または改善用健康機能食品。

**【請求項 11】**

40

前記眼球痛症は、ドライアイ、炎症性眼疾患またはコンタクトレンズの使用に起因する眼球痛症であることを特徴とする請求項7に記載の眼球痛症の予防または改善用健康機能食品。

**【請求項 12】**

(a) 配列番号1と表示されるPGE2タンパク質を含む細胞に分析する試料を接触させる段階と、

(b) 前記タンパク質の量または活性を測定する段階と、

(c) 前記タンパク質の量または活性が減少調節されると測定される時、前記試料が眼球痛症を緩和させる物質であることを判別する段階と、

を含む眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法。

50

**【請求項 1 3】**

前記眼球痛症は、ドライアイ、炎症性眼疾患またはコンタクトレンズの使用に起因する眼球痛症であることを特徴とする請求項 1 2 に記載の眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法。

**【請求項 1 4】**

( a ) 配列番号 1 と表示される P G E 2 タンパク質をコーディングする遺伝子を含む細胞に分析する試料を接触させる段階と、

( b ) 前記遺伝子の発現量を測定する段階と、

( c ) 前記遺伝子の発現量が減少調節されると測定される時、前記試料が眼球痛症を緩和させる物質であることを判別する段階と、を含む眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法。

10

**【請求項 1 5】**

前記 P G E 2 タンパク質をコーディングする遺伝子は、配列番号 2 と表示されることを特徴とする請求項 1 4 に記載の眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法。

**【請求項 1 6】**

前記眼球痛症は、ドライアイ、炎症性眼疾患またはコンタクトレンズの使用に起因する眼球痛症であることを特徴とする請求項 1 4 に記載の眼球痛症緩和のスクリーニング方法。

**【請求項 1 7】**

( a ) 配列番号 3 と表示される C O X 2 タンパク質を含む細胞に分析する試料を接触させる段階と、

( b ) 前記タンパク質の量または活性を測定する段階と、

( c ) 前記タンパク質の量または活性が減少調節されると測定される時、前記試料が眼球痛症を緩和させる物質であることを判別する段階と、を含む眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法。

20

**【請求項 1 8】**

前記眼球痛症は、ドライアイ、炎症性眼疾患またはコンタクトレンズの使用に起因する眼球痛症であることを特徴とする請求項 1 7 に記載の眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法。

**【請求項 1 9】**

( a ) 配列番号 3 と表示される C O X 2 タンパク質をコーディングする遺伝子を含む細胞に分析する試料を接触させる段階と、

( b ) 前記遺伝子の発現量を測定する段階と、

( c ) 前記遺伝子の発現量が減少調節されると測定される時、前記試料が眼球痛症を緩和させる物質であることを判別する段階と、を含む眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法。

30

**【請求項 2 0】**

前記 C O X 2 タンパク質をコーディングする遺伝子は、配列番号 4 と表示されることを特徴とする請求項 1 9 に記載の眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法。

**【請求項 2 1】**

前記眼球痛症は、ドライアイ、炎症性眼疾患またはコンタクトレンズの使用に起因する眼球痛症であることを特徴とする請求項 1 9 に記載の眼球痛症緩和のスクリーニング方法。

40

**【請求項 2 2】**

C O X 2 抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療用薬学組成物。

**【請求項 2 3】**

( a ) 患者から分離された生物学的試料から、配列番号 1 と表示される P G E 2 のレベルを測定する段階と、

( b ) 前記 P G E 2 のレベルを正常対照群試料のレベルと比較する段階と、

を含む眼球痛症診断のための情報提供方法。

50

## 【請求項 24】

P G D 2 または C O X 2 のレベルを測定して正常対照群試料のレベルと比較する段階をさらに含むことを特徴とする請求項 23 に記載の眼球痛症診断のための情報提供方法。

## 【請求項 25】

前記 P G E 2、P G D 2 または C O X 2 のレベルは、酵素 - 結合された免疫吸着試験 ( E L I S A )、放射線免疫測定法 ( R I A )、ガスクロマトグラフィー / 質量分析 ( G C - M S )、液体クロマトグラフィー / 質量分析 ( L C - M S ) または L C - M S / M S によって測定することを特徴とする請求項 23 または 24 に記載の眼球痛症のための情報提供方法。

## 【請求項 26】

P G E 2 に付着したタンパク質に特異的に結合する抗体を含む眼球痛症診断または予測用キット。

## 【請求項 27】

P G D 2 に付着したタンパク質または C O X 2 に付着したタンパク質に特異的に結合する抗体をさらに含むことを特徴とする請求項 26 に記載の眼球痛症診断または予測用キット。

## 【請求項 28】

前記付着したタンパク質は、西洋わさび由来のペルオキシダーゼ ( h o r s e r a d i s h p e r o x i d a s e )、アルカリホスファターゼ及び - ガラクトシダーゼからなる群から選択されることを特徴とする請求項 26 または 27 に記載の眼球痛症診断または予測用キット。

## 【請求項 29】

P G E 2 合成抑制剤を哺乳動物に投与して眼球痛症を予防または治療する方法。

## 【請求項 30】

C O X 2 抑制剤を哺乳動物に投与して眼球痛症を予防または治療する方法。

## 【請求項 31】

眼球痛症を予防または治療するための P G E 2 合成抑制剤の用途。

## 【請求項 32】

眼球痛症を予防または治療するための C O X 2 抑制剤の用途。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、P G E 2 合成抑制剤を含む眼球痛症治療用薬学組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ドライアイは、全世界的に多様な力学的研究に用いられる研究集団、年齢及び診断基準によって有病率が 5 . 5 ~ 1 5 % と報告された非常に一般的な疾患である。この疾患は、眼球痛症、不規則な角膜表面、霧視及び変動幅の大きくなった視力 ( b l u r r e d a n d f l u c t u a t i n g v i s i o n ) 及び増加した角膜潰瘍の危険性のような特徴を持つ。不安定な涙液膜から来由した晩成ドライアイ及び乾性角膜炎から変更した角膜透過性は炎症を引き起こすと知られており、これは、涙において炎症媒介であるケモカイン及びサイトカインの増加、結膜上皮による免疫活性及び接着分子 ( H L A - D R 及び細胞間接着分子 [ I C A M - 1 ] ) の発現増加、そして結膜における T 細胞数の増加によって立証された。乾性角結膜炎 ( k e r a t o c o n j u n c t i v i t i s s i c c a 、 K C S ) から生じた角膜潰瘍は、視力減退、視力喪失、さらには目の消失を引き起こすこともある。M M P - 9 ( m a t r i x m e t a l l o p r o t e i n a s e - 9 ) の濃度及び活性は、ドライアイ患者の涙だけではなく実験用ドライアイ ( E D E ) マウスの角膜上皮及び涙でも大きく増加すると報告されてきた。ドライアイは、一般的に涙が足りないか、またはその成分に変動が生じて涙液膜に異常が生じることで、いろいろな不都合な症状を引き起こすようになる。最近、涙液膜の組成の変化による疾患、レーシック手術後

10

20

30

40

50

に生じるドライアイのような神経原性 (neurogenic) 要素による新たな形態のドライアイが発生し、その定義がさらに拡大解釈されつつある (American Journal of Ophthalmology, 140.507, 2005)。

#### 【0003】

このようなドライアイは、眼科病院を訪問する全体患者の略50%以上で見られ、高齢人口、特に、更年期を過ぎた女性の70ないし80%以上がドライアイによる目の不便さを訴えている。過去には、ドライアイの発生原因が、涙腺における涙の生成低減による水性層の不足であると思われたが、最近には外部刺激による炎症反応または内人性炎症反応が1次要因であると明らかになり、これによる角膜上皮細胞の障害及び角膜上皮細胞と角膜実質細胞との相互作用の低下により発生する慢性的眼球表面損傷が問題となっている。ドライアイは、老化、ホルモン変化、環境的な要因(風、熱、ほこり、タバコの煙、ヘアドライヤー)、瞬ぎ頻度の減少(VDT症候群)、コンタクトレンズ着用、レーシック手術、薬物服用による原因、自己免疫疾患(ルプス、関節リウマチ、シェーグレン症候群)などの多様な原因によって発病する (American Journal of Ophthalmology, 137, 337-342, 2004)。

10

#### 【0004】

一方、炎症を減らすために使われる非特異的なCOX酵素抑制剤であるNSAIDは、プロスタグランジンレベルを非特異的に減らす効果を持っている。この薬物は、炎症及び痛症を減らすと知られているが、leukotrienes、lipoxins、hydroperoxyeicosatetraenoic acidsなどを生成する付加的な活性化が起きることも知られている。眼科領域では非特異的COX酵素抑制剤が開発されて点眼剤として使われているが、前記の付加的炎症産物の活性化による角膜穿孔などの深刻な副作用が学界に報告されている。

20

#### 【0005】

これに、本発明者らは、ドライアイをはじめとして眼球痛症を引き起こす眼疾患を治療または予防するための薬学組成物を開発しようと鋭意努力した結果、眼球痛症症状のある患者の涙が正常人に比べてPGE<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>) の発現レベルが高いことを確認し、PGE<sub>2</sub>合成抑制剤を動物モデルに点眼した場合に眼球痛症治療効果があることを確認し、本発明を完成するようになった。

30

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

本発明が解決しようとする課題は、PGE<sub>2</sub>合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療用薬学組成物を提供し、PGE<sub>2</sub>のレベルを測定できる眼球痛症診断用キットを提供することである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明によれば、眼球痛症症状のある患者の涙においてPGE<sub>2</sub>のレベルが高くPGD<sub>2</sub>のレベルが低いことに着目して、PGE<sub>2</sub>合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療用薬学組成物を提供し、PGE<sub>2</sub>レベルを低下させる眼球痛症緩和剤をスクリーニングする方法を提供する。さらに、患者の涙のPGE<sub>2</sub>レベル、PGD<sub>2</sub>レベル及びCOX<sub>2</sub>レベルを測定して眼球痛症を診断できるキット及び眼球痛症診断のための情報を提供できる。

40

#### 【0008】

本発明は、前記課題を解決するために、PGE<sub>2</sub>合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療用薬学組成物を提供する。

#### 【0009】

本発明は、他の具体例において、PGE<sub>2</sub>合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または改善用健康機能食品を提供する。

#### 【0010】

50

本発明において、前記 P G E 2 合成抑制剤は、5 - D e o x y - A 1 2、1 4 - P G J 2、E x i s u l i n d、N S - 3 9 8、L e u k o t n e n e C 4、m k - 8 8 6、A n a l o g u e s o f M K - 8 8 6、M F 6 3、T h i e n o p y r r o l e、N a p h t h a l e n e d i s u l p h o n a m i d e、R e s v e r a t r o l 及び - h y d r o x y b u t e n o l i d e からなる群から選択されることを特徴とする。

【0011】

本発明において、前記薬学組成物は、P G E 2 の発現量を低減させることを特徴とする。

【0012】

また、本発明において、前記眼球痛症は、ドライアイ、炎症性眼疾患またはコンタクトレンズの使用に起因する眼球痛症であることを特徴とする。

【0013】

本発明において、前記薬学組成物は、懸濁液、酸剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤、徐放性製剤、注射剤、軟膏剤、点眼剤、カプセル剤、コンタクトレンズ洗浄剤またはコンタクトレンズ潤滑剤の形態であることを特徴とし、前記薬学組成物は、人間を対象とすることを特徴とする。

【0014】

本発明において、前記健康機能食品は、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、粉末剤または飲み物の形態であることを特徴とする。

【0015】

本発明は、さらに他の具体例において、( a ) 配列番号 1 と表示される P G E 2 タンパク質を含む細胞に分析する試料を接触させる段階と、( b ) 前記タンパク質の量または活性を測定する段階と、( c ) 前記タンパク質の量または活性が減少調節されると測定される時、前記試料が眼球痛症を緩和させる物質であることを判別する段階と、を含む眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法を提供する。

【0016】

本発明は、さらに他の具体例において、( a ) 配列番号 1 と表示される P G E 2 タンパク質をコーディングする遺伝子を含む細胞に分析する試料を接触させる段階と、( b ) 前記遺伝子の発現量を測定する段階と、( c ) 前記遺伝子の発現量が減少調節されると測定される時、前記試料が眼球痛症を緩和させる物質であることを判別する段階と、を含む眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法を提供し、前記 P G E 2 タンパク質をコーディングする遺伝子は、配列番号 2 と表示されることを特徴とする。

【0017】

本発明は、さらに他の具体例において、( a ) 配列番号 3 と表示される C O X 2 タンパク質を含む細胞に分析する試料を接触させる段階と、( b ) 前記タンパク質の量または活性を測定する段階と、( c ) 前記タンパク質の量または活性が減少調節されると測定される時、前記試料が眼球痛症を緩和させる物質であることを判別する段階と、を含む眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法を提供する。

【0018】

本発明は、さらに他の具体例において、( a ) 配列番号 3 と表示される C O X 2 タンパク質をコーディングする遺伝子を含む細胞に分析する試料を接触させる段階と、( b ) 前記遺伝子の発現量を測定する段階と、( c ) 前記遺伝子の発現量が減少調節されると測定される時、前記試料が眼球痛症を緩和させる物質であることを判別する段階と、を含む眼球痛症緩和剤のスクリーニング方法を提供し、前記 C O X 2 タンパク質をコーディングする遺伝子は、配列番号 4 と表示されることを特徴とする。

【0019】

本発明は、さらに他の具体例において、C O X 2 抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療用薬学組成物を提供する。

【0020】

本発明は、さらに他の具体例において、( a ) 患者から分離された生物学的試料から、

10

20

30

40

50

配列番号 1 と表示される P G E 2 のレベルを測定する段階と、( b ) 前記 P G E 2 のレベルを正常対照群試料のレベルと比較する段階と、を含む眼球痛症診断のための情報提供方法を提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明において、前記情報提供方法は、P G D 2 または C O X 2 のレベルを測定して正常対照群試料のレベルと比較する段階をさらに含むことを特徴とする。このとき、P G E 2 及び C O X 2 レベルが正常対照群より過発現され、P G D 2 レベルが正常対照群より低発現される場合に眼球痛症があると判断する。

【 0 0 2 2 】

本発明は、さらに他の具体例において、P G E 2 に付着したタンパク質に特異的に結合する抗体を含む眼球痛症診断または予測用キットを提供する。

10

【 0 0 2 3 】

本発明において、前記眼球痛症診断または予測用キットは、P G D 2 に付着したタンパク質または C O X 2 に付着したタンパク質に特異的に結合する抗体をさらに含むことを特徴とする。

【 0 0 2 4 】

前記キットは、P G E 2、P G D 2 及び C O X 2 に検出のためのタンパク質を付着させ、前記付着タンパク質に特異的に結合する抗体を含むことを特徴とする。前記付着したタンパク質は、西洋わさび由来のペルオキシダーゼ ( h o r s e r a d i s h p e r o x i d a s e )、アルカリホスファターゼまたは - ガラクトシダーゼである。

20

【 0 0 2 5 】

本発明において、前記 P G E 2、P G D 2 及び C O X 2 のレベルは、酵素 - 結合された免疫吸着試験 ( E L I S A )、放射線免疫測定法 ( R I A )、ガスクロマトグラフィー / 質量分析 ( G C - M S )、液体クロマトグラフィー / 質量分析 ( L C - M S ) または L C - M S / M S によって測定することを特徴とする。

【 0 0 2 6 】

本発明の組成物は、薬剤学的組成物、機能性食品 ( n e u t r a c e u t i c a l ) 組成物または食品組成物で製造される。

【 0 0 2 7 】

本発明の組成物が薬剤学的組成物で製造される場合、本発明の薬剤学的組成物は、薬剤学的に許容される担体を含む。本発明の薬剤学的組成物に含まれる薬剤学的に許容される担体は、製剤に通常的に用いられるものであり、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アラビアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、ゼラチン、けい酸カルシウム、微細結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、メチルセルロース、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、滑石、ステアリン酸マグネシウム及びミネラルオイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。本発明の薬剤学的組成物は、前記成分以外に潤滑剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、乳化剤、懸濁液剤、保存剤などをさらに含む。薬剤学的に許容される好適な担体及び製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences ( 1 9 t h e d . , 1 9 9 5 ) に詳細に記載されている。本発明の薬剤学的組成物は、経口または非経口投与でき、非経口投与の場合には、静脈内注入、皮下注入、筋肉注入、腹腔注入、経皮投与、粘膜投与及び点眼投与などで投与する。

30

40

【 0 0 2 8 】

本発明の薬剤学的組成物の好適な投与量は、製剤化方法、投与方式、患者の年齢、体重、性、病的状態、食べ物、投与時間、投与経路、排泄の速度及び反応感応性のような要因によって多様に処方される。本発明の薬剤学的組成物の投与量は、大人基準として一日当たり 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g ( 体重 )、0 . 0 1 ~ 8 0 m g / k g ( 体重 )、0 . 1 ~ 6 0 m g / k g ( 体重 ) である。また、医者または薬師の判断によって日程時間間隔で 1 日 1 回ないし数回に分割投与してもよい。特に、点眼投与の場合には、0 . 0 0 1 ないし 3 % ( w / v、以下、同一)、望ましくは、0 . 0 1 ないし 1 % ほどの製剤を 1 日 1 回

50

ないし数回点眼する。

【0029】

本発明の薬剤学的及び健康食品商の組成物は、当業者が容易に行える方法によって、薬剤学的に許容される担体及び/または賦形剤を用いて製剤化することで単位用量形態に製造されるか、または多用量容器内に入れて製造される。

【0030】

本発明の具現例によれば、本発明の組成物の剤形は、溶液、懸濁液、シロップ剤、エマルジョン、リポソーム、エキス剤、酸剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤、徐放性製剤、点眼剤、カプセル剤、コンタクトレンズ洗浄剤及びコンタクトレンズ潤滑剤であり、分散剤または安定化剤をさらに含む。

10

【0031】

本発明で“診断”とは、病理状態の存在または特徴を確認することをいい、特定疾病または疾患に対する一客体の感受性を判定すること、一客体が特定疾病または疾患を現在持っているかどうかを判定すること、特定疾病または疾患にかかった一客体の予後を判定することを含む。

【0032】

本発明のスクリーニング方法を言及しつつ使われる用語“試料”は、遺伝子の発現量に影響を及ぼすか、タンパク質の量または活性に影響を及ぼすかどうかを検査するために、スクリーニング時に用いられる未知の候補物質を意味する。前記試料は、化学物質、ヌクレオチド、アンチセンス-RNA及び天産物抽出物を含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0033】

遺伝子の発現量変化の測定は、当業界で公知の多様な方法を通じて行われる。例えば、RT-PCR (Sambrookら、Molecular Cloning. A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Press (2001))、ノーザンブロットイング (Peter B. Kaufman et al., Molecular and Cellular Methods in Biology and Medicine, 102-108, CRC press)、cDNAマイクロアレイを用いた混成化反応 (Sambrookら、Molecular Cloning. A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Press (2001)) またはイン・サイチュ混成化反応 (Sambrookら、Molecular Cloning. A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Press (2001)) を用いて行える。

30

【0034】

RT-PCRプロトコルによって行う場合には、まず、試料を処理した細胞から総RNAを分離した後、オリゴdTプライマー及び逆転写酵素を用いて一本鎖cDNAを製造する。引き継いで、一本鎖cDNAを鋳型で用いて、遺伝子-特異的プライマーセットを用いてPCR反応を行う。遺伝子-特異的プライマーセットは、下記の表2に挙げられている。次いで、PCR増幅産物を電気泳動し、形成されたバンドを分析して遺伝子の発現量変化を測定する。

40

【0035】

タンパク質の量の変化は、当業界で公知の多様な免疫分析方法を通じてなされる。例えば、放射能免疫分析、放射能免疫沈澱、免疫沈澱、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)、キャプチャ-ELISA、抑制または競争分析、そしてサンドイッチ分析を含むが、これらに限定されるものではない。前記免疫分析または免疫染色の方法は、Enzyme Immunoassay, E. T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1980; Gastra, W., Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), in Methods in Molecular Biology

50

gy, Vol. 1, Walker, J. M. ed., Humana Press, NJ, 1984; 及び Ed Harlow and David Lane, Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999 に記載されている。例えば、本発明の方法が放射能免疫分析方法によって行われる場合、放射性同位体（例えば、 $C^{14}$ 、 $I^{125}$ 、 $P^{32}$  及び  $S^{35}$ ）で標識されたタンパク質 - 特異抗体が用いられる。本発明の方法が ELISA 方式で行われる場合、本発明の特定実施例は、(a) 試料が処理された細胞から抽出物を固体基質の表面にコーティングする段階と、(b) タンパク質 - 特異抗体と前記細胞抽出物とを反応させる段階と、(c) 前記段階 (b) の結果物を酵素が結合された二次抗体と反応させる段階と、(d) 前記酵素の活性を測定する段階と、を含む。前記固体基質として好適なものは、炭化水素ポリマー（例えば、ポリスチレン及びポリプロピレン）、ガラス、金属またはゲルであり、最も望ましくは、マイクロタイタープレートである。前記二次抗体に結合された酵素は、発色反応、蛍光反応、発光反応または赤外線反応を触媒する酵素を含むが、これに限定されず、例えば、アルカリホスファターゼ、  
 - ガラクトシダーゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、ルシフェラーゼ及びシトクロム P 450 を含む。前記二次抗体に結合する酵素としてアルカリホスファターゼが用いられる場合には、基質としてプロモクロロインドリルホスフェート (BCIP)、ニトロブルーテトラゾリウム (NBT)、ナフトール - ASB 1 - ホスフェート及び ECF (enhanced chemifluorescence) のような発色反応基質が用いられ、ホースラディッシュペルオキシダーゼが用いられる場合には、クロロナフトール、  
 アミノエチルカルバゾール、ジアミノ - ベンジジン、D - ルシフェリン、ルシゲニン (ピス - N - メチルアクリジニウム硝酸塩)、レセルピンベンジルエーテル、ルミノール、アムプレックスレッド試薬 (10 - アセチル - 3, 7 - ジヒドロキシフェノキサジン)、TMB (3, 3', 5, 5' - tetramethylbenzidine)、ABTS (2, 2' - Azine - di [3 - ethylbenzthiazoline sulfonate]) 及び o - フェニレンジアミン (OPD) のような基質が用いられる。前記 ELISA 方法において最終的な酵素の活性測定またはシグナルの測定は、当業界で公知の多様な方法によって行われる。もし、レーベルとしてピオチンが用いられた場合にはストレプトアビジンでもって、ルシフェラーゼが用いられた場合にはルシフェリンでもってシグナルを容易に検出できる。

10

20

30

40

50

#### 【0036】

診断用キットとして活用するために、PGE2、PGD2 及び COX2 は検出可能に標識されることが望ましい。生分子の標識に使用可能な多様な方法が当業者によく知られており、本発明の範疇内で考慮される。前記方法は、Tijssen, 'Practice and theory of enzyme immunoassays', Burden, R.H. and von Knippenburg (Eds), Volume 15 (1985), 'Basic methods in molecular biology'; Davis LG, Dibmer MD; Battley Elsevier (1990), Mayer et al., (Eds) 'Immunochemical methods in cell and molecular biology' Academic Press, London (1987), or in the series 'Methods in Enzymology', Academic Press, Inc に記述されている。

#### 【0037】

当業者に公知の標識方法及び多くの他の標識がある。本発明で使える標識種類の例としては、酵素、放射性同位体、コロイド金属、蛍光化合物、化学発光化合物及び生発光化合物がある。

#### 【0038】

通常的に使われる標識は、蛍光物質（例えば、フルレシン、ローダミン、テキサスレッドなど）、酵素（例えば、西洋わさび由来のペルオキシダーゼ、  
 - ガラクトシダーゼ、アルカリホスファターゼ）、放射性同位体（例えば、 $^{32}P$  または  $^{125}I$ ）、ピオチン

、ジゴキシゲニン、コロイド金属、化学発光または生発光化合物（例えば、ジオキセタン、ルミノールまたはアクリジニウム）を含むが、これらに限定されるものではない。酵素またはビオチニル基の共有結合法、ヨード化法、リン酸化法、ビオチン化法などのような標識方法が当業界に周知である。

【0039】

検出方法には、オートラジオグラフィ、蛍光顕微鏡、直接及び間接酵素反応などがあるが、これらに制限されるものではない。通常的に使われる検出分析法には、放射性同位体または非放射性同位体方法がある。これらは、そのうちでもウェスタンブロッティング、オーバレイ分析法、RIA (Radioimmuno Assay) 及びIRMA (Immune Radioimmunometric Assay)、EIA (Enzyme Immuno Assay)、ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)、FIA (Fluorescent Immuno Assay) 及びCLIA (Chemiluminescent Immune Assay) がある。

10

【発明の効果】

【0040】

本発明によるPGE2合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療薬学組成物を用いれば、PGE2の発現レベルを選択的に抑制させることで眼球痛症症状をなおし、さらにはドライアイの治療及び予防に効果がある。また、PGE2、PGD2及びCOX2の量を検出するキットを用いて臨床で容易に眼球痛症症状を診断することができ、ドライアイ患者だけでなく眼科手術後の患者の状態把握に広く活用される。

20

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】眼球痛症症状のある患者の涙に含まれているPGE2/PGD2レベル程度と患者の症状程度との関連性を示すグラフである。

【図2】眼球痛症を引き起こしたマウスにCOX2抑制剤を点眼した後、眼球不便感程度を示す結果である。

【図3】眼球痛症を引き起こしたマウスにCOX2抑制剤を点眼した後、TNF- $\alpha$ のmRNAレベルを測定した結果である。

【図4】眼球痛症を引き起こしたマウスにCOX2抑制剤を点眼した後、IL-1のmRNAレベルを測定した結果である。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0042】

以下、本発明を下記の実施例によって詳細に説明する。但し、下記の実施例は本発明を例示するものであり、本発明の内容が下記の実施例によって限定されるものではない。

【0043】

実施例1

眼球痛症患者の涙成分の分析

non-Sjogren型眼球痛症症状を示す患者23人及び正常眼17人の涙を、ポリエステル繊維ロッド (polyester fiber rod (TRANSORB(R) WICKS, FILTRONA, Richmond, VA)) を用いて収集した後、ナノレベルの液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (Nano-liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)) 方法により、涙中のプロスタグランジンのレベルを測定した (an Applied Biosystem/MDS Sciex 4000 Qtrap quadrupole mass spectrometer (AB/MDS Sciex, Concord, Canada) を利用)。

40

その結果、眼球痛症症状を示す患者群の涙中のPGE2レベルが正常眼に比べて3倍以上増加し、PGD2レベルは、正常眼の7%レベルに減少したことが分かる (表1)。

【0044】

50

## 【表 1】

[表 1]

	乾性眼の患者(n=46)	対照群(n=33)	p value
PGE2(ng/ml)	136.25±170.82	43.89±41.83	0.003**
PGD2(ng/ml)	5.41±11.00	72.15±202.42	0.028*

## 【0045】

## 実施例 2

## PGE2レベルによる眼球痛症症状程度の確認

眼球痛症症状を示す患者群及び正常群で、涙の採取前の症状の程度を、視覚痛症尺度 (Visual analogue scale) を用いて確認した。視覚痛症尺度は、0 から 10 までの目盛りになっており、0 は、症状のない状態、10 は、耐えられない痛症あるいは不便感を表現する状態であり、患者の症状程度を点数化して確認した。これを、プロスタグランジンレベルの変化と関連があるかどうかを統計学的に分析した。

その結果、眼球痛症による患者の不便感が増加するほど、PGE2 / PGD2 割合の値が増加することが分かる (図 1)。

## 【0046】

## 実施例 3

## 眼球痛症を引き起こしたマウス実験

B6 マウスを、dry eye chamber を用いて眼球痛症を引き起こす環境に 1 週間露出させた後、実験群と対照群とに分け、PGE 合成抑制剤として知られた各物質を実験群に点眼した。実験群には、5 µg / ml の celecoxib (sigma) を一日に 2 回点眼し、対照群には、0.1% のヒアルロン酸を点眼した。

点眼して 1 週間後に実験群及び対照群マウスの角膜損傷状態を、標準化されたプロトコルを用いて測定した。その結果、celecoxib を点眼した実験群の場合、角膜損傷の程度が有意的に減少したことが分かる (図 2)。

また、点眼して 1 週間後に実験群及び対照群マウスの眼球を摘出し、眼球表面での TNF - alpha、IL - 1 mRNA のレベルを実時間 RT - PCR で測定した。その結果、celecoxib を点眼した実験群の場合、TNF - alpha、IL - 1 mRNA レベルが急減したことが分かる (図 3、図 4)。

## 【0047】

## 実施例 4

## 眼球痛症患者を対象にした PGE2 合成抑制剤投与実験

眼球痛症症状のある患者を対象として PGE2 合成抑制剤を点眼し、対照群と比べて瞬ぎの回数が減少したかどうかを確認した。使われた PGE2 合成抑制剤は、15 - Deoxy - A12、14 - PGJ2、Exisulind、NS - 398、Leukotene C4、mk - 886、Analogues of MK - 886、MF63、Thienopyrrole、Naphthalene disulphonamide、Resveratrol、-hydroxybutenolide を使った。

その結果、PGE 合成抑制剤を点眼した場合、眼球の不便感を低減させて対照群に比べて瞬ぎの回数が減少したことが分かる (表 2)。

## 【0048】

## 【表 2】

[表 2]

使われた物質	治療群(n=10)の 瞬ぎ(回数/5min)	対照群(n=10)の 瞬ぎ(回数/5min)	P value
15-Deoxy-A12、14-PGJ2	11	25	0.03*
Exisulind	14	18	0.02*
NS-398	13	20	0.015*
LeukotneneC4	17	21	0.04*
mk-886	15	24	0.04*
Analogues of MK-886	10	27	0.012*
MF63	9	24	0.02*
Thienopyrrole	13	23	0.005*
Naphthalene disulphonamide	16	20	0.004*
Resveratrol	17	19	0.04*
$\gamma$ -hydroxybutenolide	18	22	0.037*

10

## 【 0 0 4 9 】

## 実施例 5

## 眼球痛症患者を対象にした選択的COX2抑制剤投与実験

選択的COX2抑制剤が、非選択的COX2抑制剤に比べて眼球痛症症状の減少に効果的であるかどうかを確認するために、選択的COX2抑制剤、非選択的COX2抑制剤及びNSAIDを投与した。眼球痛症症状のある患者を対象として選択的COX2抑制剤を点眼し、非選択的COX2抑制特性を持つ対照群(Diclofenac)と比較して瞬ぎの回数が減少したかどうかを確認した。使われた選択的COX2抑制剤は構造的に分類し、各代表物質としてNimesulud、Celecoxib、Meloxicam、S-2474(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidene)、cis-Stilbenesを使い、選択的COX2抑制剤特性を持つNSAIDとして、Ibuprofenを含んでいる。

20

その結果、選択的COX2抑制剤を点眼した場合、眼球の不便感を低減させて対照群に比べて瞬ぎの回数が減少したことが分かる(表3)。

30

## 【 0 0 5 0 】

## 【表 3】

[表 3]

分類	使用物質	治療群の 瞬ぎ回数 (n=3)	対照群の 瞬ぎ回数 (n=3)	P value
選択的COX-2抑制剤特性 を持つClassic NSAID	Ibuprofen	17	25	0.03
ジアリール-またはアリール- ヘテルアリアルエーテル 及びチオエーテル	Nimesulud	16	22	0.04
ビシナルジアリールヘテロ環	Celecoxib	17	23	0.012
構造的に変形されたclassic NSAID及び他の化合物	Meloxicam	20	26	0.04
抗酸化構成成分を持つ化合物	S-2474	15	27	0.004
1,2-ジアリール エチレン誘導体	cis- Stilbenes	22	29	0.03

40

## 【 0 0 5 1 】

以上、本発明内容の特定の部分を詳細に記述したが、当業者において、このような具体

50

的技術は単に望ましい実施様態であるだけで、これによって本発明の範囲が制限されるものではないという点は明らかである。したがって、本発明の実質的な範囲は請求項とそれらの等価物によって定義されるといえる。

【0052】

< 産業上の利用可能性 >

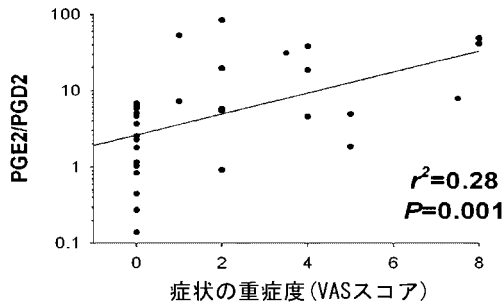
本発明によるPGE2合成抑制剤を有効成分として含む眼球痛症の予防または治療用薬学組成物を用いれば、PGE2の発現レベルを選択的に抑制させることで眼球痛症症状をなおし、さらにはドライアイの治療及び予防に効果があって有用である。

【0053】

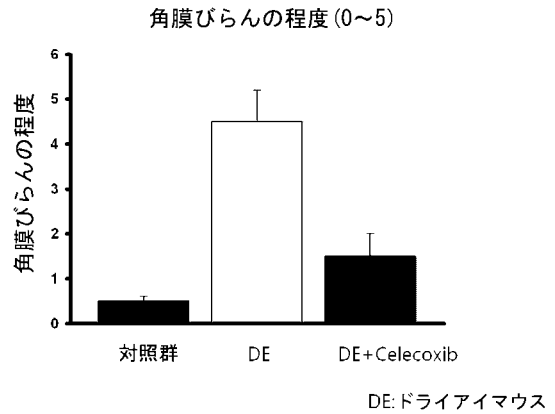
< 配列リストFree Text >

配列番号1及び2は、それぞれPGE2タンパク質配列及び前記タンパク質をコーディングする遺伝子配列を示し、配列番号3及び4は、それぞれCOX2タンパク質配列及び前記タンパク質をコーディングする遺伝子配列を示す。

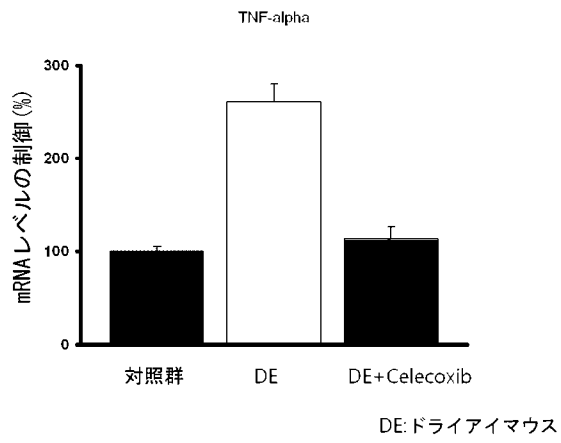
【図1】



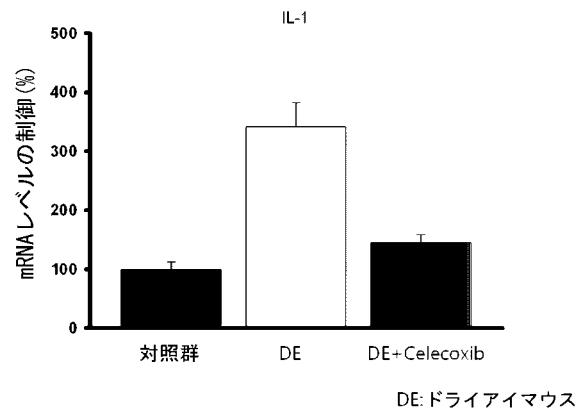
【図2】



【 図 3 】



【 図 4 】




## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2012/011631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>A61K 31/407(2006.01)i, A61K 31/429(2006.01)i, A61K 31/05(2006.01)i, A61P 27/02(2006.01)i</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/407; A61P 29/00; A61K 31/498; A61K 35/78; A61K 31/429; A61K 31/05; A61P 27/02  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: prostaglandin E2 inhibitor, ophthalmology, eyeball, eyedisease, retina, PGE2, prostaglandin E2 inhibitor, ophthalmic, eye, ocular		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011-0281882 A1 (ZHANG, Jinzhong et al.) 17 November 2011 See paragraphs [0048]-[0055], [0300], [0403] and [0481]-[0484].	1,3-7,9-11,29,31
Y		2,8
Y	US 2002-0086070 A1 (KUHRTS, Eric Hauser) 04 July 2002 See paragraph [0019].	2,8
A	KULKARNI, P. S. et al., The effect of intravitreal and topical prostaglandins on intraocular inflammation, Invest, Ophthalmol. Vis. Sci., 1982, vol. 23, no. 3, pp. 383-392 See pages 383 and 385.	1-11,29,31
A	BHATTACHERJEE, P. et al., Inhibition of the prostaglandin synthetase systems in ocular tissues by indomethacin, Br. J. Pharmac., 1974, vol. 50, pp. 227-230 See page 227.	1-11,29,31
A	CHO, Hyung et al., Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution, Clinical Ophthalmology, 2009, vol. 3, pp. 199-210 See page 199.	1-11,29,31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>27 JUNE 2013 (27.06.2013)</b>		Date of mailing of the international search report <b>27 JUNE 2013 (27.06.2013)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2012/011631

<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
The invention of group 1: claims 1-11, 29, and 31 pertain to a pharmaceutical composition and dietary supplements containing a PGE2 synthesis inhibitor, a method for preventing or treating ophthalmalgia by administering the pharmaceutical composition to mammals, and uses thereof.	
The invention of group 2: claims 22, 30, and 32 pertain to a pharmaceutical composition containing a COX inhibitor as an active ingredient, a method for preventing or treating ophthalmalgia by administering the pharmaceutical composition to mammals, and uses thereof.	
The invention of group 3: claims 12-16 and 23-25 pertain to a method for screening an ophthalmalgia relief agent using PGE2 represented by SEQ ID NO:1, and a method for providing information on ophthalmalgia diagnosis.	
The invention of group 4: claims 17-21 pertain to a method for screening an ophthalmalgia relief agent, comprising a step of making contact with a sample to be analyzed into cells containing COX2 proteins represented by SEQ ID NO:3 or cells containing genes encoding COX2 proteins.	
The invention of group 5: claims 26-28 pertain to a kit for diagnosis or prediction of ophthalmalgia, including antibodies specifically bound to proteins attached to PEG2.	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input checked="" type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Claims : 1-11, 29, 31
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/KR2012/011631**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2011-0281882 A1	17.11.2011	NONE	
US 2002-0086070 A1	04.07.2002	NONE	

국제조사보고서

국제출원번호  
PCT/KR2012/011631

<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b>	
A61K 31/407(2006.01)i, A61K 31/429(2006.01)i, A61K 31/05(2006.01)i, A61P 27/02(2006.01)i	
<b>B. 조사된 분야</b>	
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/407; A61P 29/00; A61K 31/498; A61K 35/78; A61K 31/429; A61K 31/05; A61P 27/02	
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC	
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 프로스타글란딘 E2 합성억제제, 안과, 안구, 안질환, 망막, PGE2, prostaglandin E2 inhibitor, ophthalmic, eye, ocular	
<b>C. 관련 문헌</b>	
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재
X	US 2011-0281882 A1 (ZHANG JINZHONG 외 4명) 2011.11.17 식별번호 [0048]-[0055], [0300], [0403] 및 [0481]-[0484] 참조.
Y	
Y	US 2002-0086070 A1 (ERIC HAUSER KUHRTS) 2002.07.04 식별번호 [0019] 참조.
A	P. S. KULKARNI et al, The effect of intravitreal and topical prostaglandins on intraocular inflammation, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1982, Vol.23, No .3, pp. 383-392 페이지 383 및 385 참조.
A	P. BHATTACHERJEE et al, Inhibition of the prostaglandin synthetase systems in ocular tissues by indomethacin, Br. J. Pharmac., 1974, Vol.50, pp. 227-230 페이지 227 참조.
A	CHO HYUNG et al, Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution, Clinical Ophthalmology, 2009, Vol.3, pp. 199-210 페이지 199 참조.
	관련 청구항
	1,3-7,9-11,29,31
	2,8
	2,8
	1-11,29,31
	1-11,29,31
	1-11,29,31
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.	
* 인용된 문헌의 특별 카테고리:	
“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌	“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌	“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌	“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌	“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌
“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌	
국제조사의 실제 완료일 2013년 06월 27일 (27.06.2013)	국제조사보고서 발송일 2013년 06월 27일 (27.06.2013)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 82-42-472-7140	심사관 최영희 전화번호 82-42-481-8287



국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2012/011631

제2기제란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

- 1.  청구항:  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
- 2.  청구항:  
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
- 3.  청구항:  
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기제란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

- 제1군 발명: 청구항 1-11, 29 및 31은 PGE2 합성 억제제를 포함하는 약학 조성물 및 건강기능식품, 이를 포유동물에 투여하여 안구통증을 예방 또는 치료하는 방법, 및 이의 용도에 관한 것입니다.
- 제2군 발명: 청구항 22, 30 및 32는 COX 억제제를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물 및 이를 포유동물에 투여하여 안구 통증을 예방 또는 치료하는 방법, 및 이의 용도에 관한 것입니다.
- 제3군 발명: 청구항 12-16 및 23-25은 서열번호 1로 표시되는 PGE2를 이용하는 안구 통증 완화제의 스크리닝 방법 및 안구 통증 진단을 위한 정보제공방법에 관한 것입니다.
- 제4군 발명: 청구항 17-21은 서열번호 3으로 표시되는 COX2 단백질을 포함하는 세포 또는 COX2 단백질을 코딩하는 유전자를 포함하는 세포에 분석할 시료를 접촉시키는 단계를 포함하는 안구 통증 완화제의 스크리닝 방법에 관한 것입니다.
- 제5군 발명: 청구항 26-28은 PEG2에 부착된 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 안구 통증 진단 또는 예측용 키트에 관한 것입니다.

- 1.  출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
- 2.  추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
- 3.  출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
- 4.  출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.  
청구항: 1-11, 29, 31

이의신청에 관한 기재

- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서  
대응특허에 관한 정보

국제출원번호  
**PCT/KR2012/011631**

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2011-0281882 A1	2011.11.17	없음	
US 2002-0086070 A1	2002.07.04	없음	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	D	4 C 0 8 6
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02		4 C 2 0 6
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/10		
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/14		
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/16		
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/08		
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/06		
A 6 1 K	31/63	(2006.01)	A 6 1 K	9/48		
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 6 1 K	31/63		
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)	A 2 3 L	1/30	Z	
A 6 1 K	31/5575	(2006.01)	C 1 2 Q	1/02		
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/5575		
A 6 1 K	31/18	(2006.01)	A 6 1 K	31/192		
A 6 1 K	31/557	(2006.01)	A 6 1 K	31/18		
A 6 1 K	31/405	(2006.01)	A 6 1 K	31/557		
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/405		
A 6 1 K	31/407	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184		
A 6 1 K	31/05	(2006.01)	A 6 1 K	31/407		
A 6 1 K	31/365	(2006.01)	A 6 1 K	31/05		
			A 6 1 K	31/365		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO , NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74)代理人 100173657

弁理士 瀬沼 宗一郎

(72)発明者 リー ヒュンゲン

大韓民国 1 3 5 - 9 6 8 ソウル カンナム - ク テチ 1 - ドン サムソン アpartment  
1 0 7 - 1 5 0 3

(72)発明者 シム ジョンウ

大韓民国 1 2 1 - 8 2 4 ソウル マポ - ク マンウォン 2 - ドン 4 3 6 - 3 ボラ マン  
ジョン ビー - 2 0 2

Fターム(参考) 2G045 CB01 DA14 DA36 FB03

4B018 LE01 LE02 LE03 LE05 MD07 ME14

4B063 QA18 QQ20 QQ28 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR55 QR62 QR75

QR76 QR77 QS16 QS25 QX01

4C076 AA06 AA11 AA22 AA29 AA31 AA36 AA53 AA94 BB01 BB11

BB24 CC04 CC10 FF31

4C084 AA17 MA16 MA23 MA28 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA58

MA66 NA12 NA14 ZA081 ZA331

4C086 AA01 AA02 BC36 DA19 MA01 MA04 MA16 MA23 MA28 MA35

	MA37	MA41	MA43	MA52	MA66	NA12	NA14	ZA08	ZA33	
4C206	AA01	AA02	CA20	DA22	JA11	JA13	KA01	KA04	MA01	MA04
	MA37	MA43	MA48	MA55	MA57	MA61	MA63	MA72	MA78	MA86
	NA12	NA14	ZA08	ZA33	ZC41					

专利名称(译)	PGE2合成抑制剂を含む眼球痛症治疗用薬学組成物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2015510499A</a>	公开(公告)日	2015-04-09
申请号	JP2014550020	申请日	2012-12-27
[标]申请(专利权)人(译)	延世大学校产学协力团		
申请(专利权)人(译)	工业 - 学合作基金会延世大学		
[标]发明人	リーヒュングン シムジョンウ		
发明人	リー ヒュングン シム ジョンウ		
IPC分类号	A61K45/00 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/68 G01N33/53 A61P27/02 A61P29/00 A61K9/10 A61K9/14 A61K9/16 A61K9/08 A61K9/06 A61K9/48 A61K31/63 A23L1/30 C12Q1/02 A61K31/5575 A61K31/192 A61K31/18 A61K31/557 A61K31/405 A61K31/4184 A61K31/407 A61K31/05 A61K31/365		
CPC分类号	A61K9/0048 A61K31/015 A61K31/18 A61K31/192 A61K31/34 A61K31/405 A61K31/407 A61K31/415 A61K31/4184 A61K31/425 A61K31/5415 A61K31/557 A61K31/635 A61K38/06 A61P27/02 A61P29/00 A61K31/00		
FI分类号	A61K45/00.ZNA G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/68 G01N33/50.P G01N33/53.D A61P27/02 A61P29/00 A61K9/10 A61K9/14 A61K9/16 A61K9/08 A61K9/06 A61K9/48 A61K31/63 A23L1/30.Z C12Q1/02 A61K31/5575 A61K31/192 A61K31/18 A61K31/557 A61K31/405 A61K31/4184 A61K31/407 A61K31/05 A61K31/365		
F-TERM分类号	2G045/CB01 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB03 4B018/LE01 4B018/LE02 4B018/LE03 4B018/LE05 4B018/MD07 4B018/ME14 4B063/QA18 4B063/QQ20 4B063/QQ28 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR75 4B063/QR76 4B063/QR77 4B063/QS16 4B063/QS25 4B063/QX01 4C076/AA06 4C076/AA11 4C076/AA22 4C076/AA29 4C076/AA31 4C076/AA36 4C076/AA53 4C076/AA94 4C076/BB01 4C076/BB11 4C076/BB24 4C076/CC04 4C076/CC10 4C076/FF31 4C084/AA17 4C084/MA16 4C084/MA23 4C084/MA28 4C084/MA35 4C084/MA37 4C084/MA41 4C084/MA43 4C084/MA52 4C084/MA58 4C084/MA66 4C084/NA12 4C084/NA14 4C084/ZA081 4C084/ZA331 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC36 4C086/DA19 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/MA16 4C086/MA23 4C086/MA28 4C086/MA35 4C086/MA37 4C086/MA41 4C086/MA43 4C086/MA52 4C086/MA66 4C086/NA12 4C086/NA14 4C086/ZA08 4C086/ZA33 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/CA20 4C206/DA22 4C206/JA11 4C206/JA13 4C206/KA01 4C206/KA04 4C206/MA01 4C206/MA04 4C206/MA37 4C206/MA43 4C206/MA48 4C206/MA55 4C206/MA57 4C206/MA61 4C206/MA63 4C206/MA72 4C206/MA78 4C206/MA86 4C206/NA12 4C206/NA14 4C206/ZA08 4C206/ZA33 4C206/ZC41		
代理人(译)	杉村健二		
优先权	1020110146450 2011-12-29 KR 1020120074204 2012-07-06 KR		
其他公开文献	JP5870211B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

目的：提供包含前列腺素E2 ( PGE2 ) 合酶抑制剂的用于治疗眼痛的药物组合物以通过选择性抑制PGE2的表达水平来缓解眼痛。  
 构成：用于治疗眼痛的药物组合物包含PGE2合酶抑制剂作为有效成分。PGE2合酶抑制剂选自5-脱氧-A12,14-PGJ2, Exisulind, NS-398, 白六烯C4, mk-886, MK-886类似物, MF63, 噻吩并吡咯, 萘二磺酰胺, 白藜芦醇和γ-hydroxybutenolide。筛选眼部疼

痛缓解剂的方法包括以下步骤：使待分析样品与包含序列号1所示的PGE2蛋白的细胞接触；测量蛋白质的量或活性；并且当蛋白质的量或活性降低时验证样本是眼部疼痛缓解剂。

