

【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 6 部門第 1 区分

【発行日】平成28年3月24日 (2016.3.24)

【公表番号】特表2014-532886(P2014-532886A)

【公表日】平成26年12月8日 (2014.12.8)

【年通号数】公開・登録公報2014-067

【出願番号】特願2014-540427(P2014-540427)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/92 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 27/62 (2006.01)

G 0 1 N 30/72 (2006.01)

G 0 1 N 30/88 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/4706 (2006.01)

A 6 1 K 31/216 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/92 Z

G 0 1 N 33/92 A

G 0 1 N 33/53 S

G 0 1 N 33/50 F

G 0 1 N 27/62 V

G 0 1 N 27/62 X

G 0 1 N 30/72 C

G 0 1 N 30/88 E

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/216

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 K 31/455

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月1日 (2016.2.1)

【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】

スタチン治療を受けている対象が、急性心筋梗塞 ( A M I ) および / または C V D 死などの 1 つまたは複数の C V D 合併症を発症させるリスクがあるかどうかを決定する ための

データを収集する方法であって、

a. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、AMIまたはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させる高いリスクを前記対象が有することを示し、

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、 $Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/24:0)$ 、 $Cer(d18:1/16:0)/PC18:1/20:4$ 、 $CE19:1(oxCE682.6)/CE20:5$ 、 $CE19:1(oxCE682.6)/CE20:4$ から選択され；

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、 $Cer(d18:1/24:0)/Cer(d18:1/24:1)$ 、 $Cer(d18:1/22:0)/Cer(d18:1/24:1)$  および  $CE20:5/Cer(d18:1/26:1)$  から選択される、ステップ；

または

b. 前記対象からのサンプル中の1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、AMIまたはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させる高いリスクを前記対象が有することを示し、その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、 $Cer(d18:1/16:0)/アポリポタンパク質B$ から選択され；

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、 $Cer(d18:1/24:0)/超高度C反応性タンパク質$ 、 $PC18:0/22:6/超高度C反応性タンパク質$ 、 $CE18:3/超高度C反応性タンパク質$ 、 $LPC16:0/超高度C反応性タンパク質$ 、 $PC-016:0/24-アルキル/CRP$ 、 $PC16:0/22:6/超高度C反応性タンパク質$ 、および  $CE20:5/超高度C反応性タンパク質$  から選択される、ステップ

を含む方法。

#### 【請求項2】

スタチン治療を受けており2型糖尿病に罹っていない対象が、急性心筋梗塞(AMI)および/またはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させるリスクがあるかどうかを決定するためのデータを収集する方法であって、

a. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質の濃度を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の濃度が、AMIまたはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させる高いリスクを前記対象が有することを示し、

その濃度の増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、 $Cer18:1/24:0$ 、 $SM(d18:1/17:0)$  ( $d18:1/16:1-OH$ )、 $PC16:0/22:6$ 、 $GlcCer18:1/24:1$  および  $CE18:3$  から選択され；

その濃度の減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、 $Cer18:1/16:0$ 、 $Cer18:1/24:1$ 、 $GlcCer18:1/18:0$ 、および  $PC18:0/18:1$  から選択される、ステップ；

または

b. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、AMIまたはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させる高いリスクを前記対象が有することを示し、

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、 $Cer(d18:1$

$/ 18 : 0 ) / \text{Cer} ( d 18 : 1 / 24 : 0 )$ 、 $\text{Cer} ( d 18 : 1 / 26 : 1 ) / \text{SM} ( d 18 : 1 / 24 : 0 ) ( d 18 : 1 / 23 : 1 - \text{OH} )$  および  $\text{PC} 16 : 0 / 16 : 1 / \text{PC} 18 : 1 / 20 : 4$  から選択され；

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、 $\text{Cer} ( d 18 : 1 / 24 : 0 ) / \text{Cer} ( d 18 : 1 / 26 : 1 )$ 、 $\text{Gb} 3 ( d 18 : 1 / 22 : 0 ) / \text{PC} 16 : 0 / 18 : 1$ 、 $\text{CE} 20 : 4 / \text{Cer} ( d 18 : 1 / 26 : 1 )$  および  $\text{CE} 20 : 5 / \text{CE} 22 : 2$  から選択される、ステップ；

または

c. 前記対象からのサンプル中の1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、AMIまたはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させる高いリスクを前記対象が有することを示し、その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、 $\text{SM} ( d 18 : 1 / 17 : 0 ) ( d 18 : 1 / 16 : 1 - \text{OH} ) / \text{HDL}$  コレステロール、 $\text{CE} 22 : 2 / \text{HDL}$  コレステロール、および  $\text{PC} 16 : 0 / 16 : 1 / \text{アポリタンパク質 A - I}$  から選択され；

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、 $\text{Gb} 3 ( d 18 : 1 / 22 : 0 ) / \text{超高感度C反応性タンパク質}$ 、 $\text{CE} 22 : 6 / \text{超高感度C反応性タンパク質}$ 、および  $\text{PC} 18 : 2 / 18 : 2 / \text{超高感度C反応性タンパク質}$  から選択される、ステップ

を含む方法。

#### 【請求項3】

スタチン治療を受けており2型糖尿病に罹っている対象が、急性心筋梗塞（AMI）および/またはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させるリスクがあるかどうかを決定するためのデータを収集する方法であって、

a. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質の濃度を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の濃度が、AMIまたはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させる高いリスクを前記対象が有することを示し、

その濃度の増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、 $\text{Cer} 18 : 1 / 16 : 0$ 、 $\text{Cer} 18 : 1 / 20 : 0$ 、 $\text{CE} 19 : 1 ( \text{oxCE} 682 . 6 )$ 、 $\text{CE} 20 : 0$ 、 $\text{CE} 16 : 0$ 、 $\text{PC} 16 : 0 / 18 : 2$ 、および  $\text{SM} 18 : 1 / 24 : 1$  から選択され；

その濃度の減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、 $\text{Cer} ( d 18 : 1 / 24 : 0 )$ 、 $\text{Cer} 18 : 1 / 22 : 0$ 、 $\text{PC} 18 : 2 / 18 : 2$ 、 $\text{CE} 22 : 6$ 、 $\text{PC} 18 : 0 / 22 : 6$ 、 $\text{PCP} - 18 : 0 / 20 : 4$ 、 $\text{CE} 18 : 1$ 、 $\text{PCO} - 16 : 0 / 20 : 4 - \text{アルキル}$ 、 $\text{LPC} 16 : 0$ 、 $\text{DAG} 16 : 0 / 18 : 2$ 、 $\text{CE} 20 : 4$ 、 $\text{PC} 18 : 1 / 20 : 4$ 、 $\text{PC} 16 : 0 / 16 : 1$ 、 $\text{DAG} 16 : 0 / 18 : 1$ 、 $\text{CE} 16 : 1$ 、 $\text{CE} 18 : 3$ 、 $\text{CE} 20 : 5$ 、 $\text{Cer} 18 : 1 / 18 : 0$ 、 $\text{CE} 20 : 3$ 、 $\text{PC} 16 : 0 / 16 : 0$ 、 $\text{PC} 18 : 1 / 18 : 2$ 、 $\text{CE} 16 : 1$ 、 $\text{CE} 18 : 1$  および  $\text{CE} 20 : 4$  から選択される、ステップ；

または

b. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、AMIまたはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させる高いリスクを前記対象が有することを示し、

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、 $\text{Cer} ( d 18 : 1 / 16 : 0 ) / \text{PC} 18 : 0 / 20 : 3$ 、 $\text{Cer} ( d 18 : 1 / 16 : 0 ) / \text{DAG} 16 : 0 / 18 : 1$ 、 $\text{PC} 17 : 0 / 18 : 2 / \text{PC} 18 : 1 / 20 : 4$  および  $\text{PC} 16 : 0 / 18 : 2 / \text{PC} 18 : 1 / 20 : 4$  から選択される、ステップ；

または

c. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、AMIまたはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させる高いリスクを前記対象が有することを示し、

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、CE20 : 0 / アポリポタンパク質A - Iから選択され；

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、DAG16 : 0 / 18 : 2 超高感度C反応性タンパク質である、ステップ

を含む方法。

【請求項4】

スタチン治療を受けている対象における、CVDおよび/またはAMIまたはCVD死などのCVDの合併症のうち1つまたは複数の治療の有効性を評価するためのデータを収集する方法であって、

a. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、前記治療の有効性を示し、

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、Cer (d18 : 1 / 16 : 0) / Cer (d18 : 1 / 24 : 0)、Cer (d18 : 1 / 16 : 0) / PC18 : 1 / 20 : 4、CE19 : 1 (oxCE682 . 6) / CE20 : 5、CE19 : 1 (oxCE682 . 6) / CE20 : 4から選択され；

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、Cer (d18 : 1 / 24 : 0) / Cer (d18 : 1 / 24 : 1)、Cer (d18 : 1 / 22 : 0) / Cer (d18 : 1 / 24 : 1) および CE20 : 5 / Cer (d18 : 1 / 26 : 1) から選択される、ステップ；

または

b. 前記対象からのサンプル中の1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、前記治療の有効性を示し、その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、Cer (d18 : 1 / 16 : 0) / アポリポタンパク質Bから選択され；

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、Cer (d18 : 1 / 24 : 0) / 超高感度C反応性タンパク質、PC18 : 0 / 22 : 6 / 超高感度C反応性タンパク質、CE18 : 3 / 超高感度C反応性タンパク質、LPC16 : 0 / 超高感度C反応性タンパク質、PC - 0 16 : 0 / 24 - アルキル / CRP、PC16 : 0 / 22 : 6 / 超高感度C反応性タンパク質、およびCE20 : 5 / 超高感度C反応性タンパク質から選択される、ステップ

を含む方法。

【請求項5】

スタチン治療を受けており2型糖尿病に罹っていない対象における、CVDおよび/またはAMIまたはCVD死などのCVDの合併症のうち1つまたは複数の治療の有効性を評価するためのデータを収集する方法であって、

a. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質の濃度を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の濃度が、前記治療の有効性を示し、

その濃度の減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、Cer 18 : 1 / 24 : 0、SM (d18 : 1 / 17 : 0) (d18 : 1 / 16 : 1 - OH)、PC16 : 0 / 22

：6、G l c C e r 1 8 : 1 / 2 4 : 1 および C E 1 8 : 3 から選択され；  
その濃度の増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、C e r 1 8 : 1 / 1 6 : 0  
、C e r 1 8 : 1 / 2 4 : 1、G l c C e r 1 8 : 1 / 1 8 : 0、および P C 1 8 : 0 /  
1 8 : 1 から選択される、ステップ；

または

b . 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、前記治療の有効性を示し、

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、C e r ( d 1 8 : 1 / 1 8 : 0 ) / C e r ( d 1 8 : 1 / 2 4 : 0 )、C e r ( d 1 8 : 1 / 2 6 : 1 ) / S M ( d 1 8 : 1 / 2 4 : 0 ) ( d 1 8 : 1 / 2 3 : 1 - O H ) および P C 1 6 : 0 / 1 6 : 1 / P C 1 8 : 1 / 2 0 : 4 から選択され；

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、C e r ( d 1 8 : 1 / 2 4 : 0 ) / C e r ( d 1 8 : 1 / 2 6 : 1 )、G b 3 ( d 1 8 : 1 / 2 2 : 0 ) / P C 1 6 : 0 / 1 8 : 1、C E 2 0 : 4 / C e r ( d 1 8 : 1 / 2 6 : 1 ) および C E 2 0 : 5 / C E 2 2 : 2 から選択される、ステップ；

または

c . 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、前記治療の有効性を示し、

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、S M ( d 1 8 : 1 / 1 7 : 0 ) ( d 1 8 : 1 / 1 6 : 1 - O H ) / H D L コレステロール、C E 2 2 : 2 / H D L コレステロール および P C 1 6 : 0 / 1 6 : 1 / アポリポタンパク質 A - I から選択され；その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、G b 3 ( d 1 8 : 1 / 2 2 : 0 ) / 超高感度 C 反応性タンパク質、C E 2 2 : 6 / 超高感度 C 反応性タンパク質 および P C 1 8 : 2 / 1 8 : 2 / 超高感度 C 反応性タンパク質 から選択される、ステップ

を含む方法。

#### 【請求項 6】

スタチン治療を受けており2型糖尿病に罹っている対象における、C V D および / または A M I または C V D 死などの C V D の合併症のうち1つまたは複数の治療の有効性を評価するためのデータを収集する方法であって、

a . 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質の濃度を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の濃度が、前記治療の有効性を示し、

その濃度の減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、C e r 1 8 : 1 / 1 6 : 0、C e r 1 8 : 1 / 2 0 : 0、C E 1 9 : 1 ( o x C E 6 8 2 . 6 )、C E 2 0 : 0、C E 1 6 : 0、P C 1 6 : 0 / 1 8 : 2、および S M 1 8 : 1 / 2 4 : 1 から選択され；

その濃度の増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、C e r ( d 1 8 : 1 / 2 4 : 0 )、C e r 1 8 : 1 / 2 2 : 0、P C 1 8 : 2 / 1 8 : 2、C E 2 2 : 6、P C 1 8 : 0 / 2 2 : 6、P C P - 1 8 : 0 / 2 0 : 4、C E 1 8 : 1、P C O - 1 6 : 0 / 2 0 : 4 - アルキル、L P C 1 6 : 0、D A G 1 6 : 0 / 1 8 : 2、C E 2 0 : 4、P C 1 8 : 1 / 2 0 : 4、P C 1 6 : 0 / 1 6 : 1、D A G 1 6 : 0 / 1 8 : 1、C E 1 6 : 1、C E 1 8 : 3、C E 2 0 : 5、C e r 1 8 : 1 / 1 8 : 0、C E 2 0 : 3、P C 1 6 : 0 / 1 6 : 0、P C 1 8 : 1 / 1 8 : 2、C E 1 6 : 1、C E 1 8 : 1 および C E 2 0 : 4 から選択される、ステップ；

または

b. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、前記治療の有効性を示し、

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、Cer (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / PC 1 8 : 0 / 2 0 : 3、Cer (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / DAG 1 6 : 0 / 1 8 : 1、PC 1 7 : 0 / 1 8 : 2 / PC 1 8 : 1 / 2 0 : 4 および PC 1 6 : 0 / 1 8 : 2 / PC 1 8 : 1 / 2 0 : 4 から選択される、ステップ；

または

c. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、前記治療の有効性を示し、

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、CE 2 0 : 0 / アポリタンパク質 A - I から選択され；

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、DAG 1 6 : 0 / 1 8 : 2 超高感度 C 反応性タンパク質である、ステップ

を含む方法。

#### 【請求項 7】

スタチン治療を受けている対象における、CVD および / または AMI または CVD 死などの CVD の合併症のうち1つまたは複数の適切な治療を選択するためのデータを収集する方法であって、

a. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、前記対象において治療またはすでに施された治療の変更もしくは補充が必要であることを示し、

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、Cer (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / Cer (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、Cer (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / PC 1 8 : 1 / 2 0 : 4、CE 1 9 : 1 (ox CE 6 8 2 . 6) / CE 2 0 : 5、CE 1 9 : 1 (ox CE 6 8 2 . 6) / CE 2 0 : 4 から選択され；

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、Cer (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / Cer (d 1 8 : 1 / 2 4 : 1)、Cer (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0) / Cer (d 1 8 : 1 / 2 4 : 1) および CE 2 0 : 5 / Cer (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1) から選択される、ステップ；

または

b. 前記対象からのサンプル中の、1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、前記対象において治療またはすでに施された治療の変更もしくは補充が必要であることを示し、

その増加が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、Cer (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / アポリタンパク質 B から選択され；

その減少が対照と比較される1つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、Cer (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / 超高感度 C 反応性タンパク質、 PC 1 8 : 0 / 2 2 : 6 / 超高感度 C 反応性タンパク質、 CE 1 8 : 3 / 超高感度 C 反応性タンパク質、 LPC 1 6 : 0 / 超高感度 C 反応性タンパク質、 PC - 0 1 6 : 0 / 2 4 - アルキル / CRP、PC 1 6 : 0 / 2 2 : 6 / 超高感度 C 反応性タンパク質および CE 2 0 : 5 / 超高感度 C 反応性タンパク質から選択される、ステップ

を含む方法。

## 【請求項 8】

スタチン治療を受けており 2 型糖尿病に罹っていない対象における、CVD および / または AMI または CVD 死などの CVD の合併症のうち 1 つまたは複数の適切な治療を選択するためのデータを収集する方法であって、

a . 前記対象からのサンプル中の、1 つまたは複数の脂質の濃度を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の濃度が、前記対象において治療またはすでに施された治療の変更もしくは補充が必要であることを示し、

その濃度の増加が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質が、SM ( d 1 8 : 1 / 1 7 : 0 ) ( d 1 8 : 1 / 1 6 : 1 - OH )、Cer 1 8 : 1 / 2 4 : 0、PC 1 6 : 0 / 2 2 : 6、G l u C e r 1 8 : 1 / 2 4 : 1 および C E 1 8 : 3 から選択され；

その濃度の減少が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質が、G l u C e r 1 8 : 1 / 1 8 : 0、Cer 1 8 : 1 / 1 6 : 0、Cer 1 8 : 1 / 2 4 : 1 および PC 1 8 : 0 / 1 8 : 1 から選択される、ステップ；

または

b . 前記対象からのサンプル中の、1 つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、前記対象において治療またはすでに施された治療の変更もしくは補充が必要であることを示し、

その増加が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、C e r ( d 1 8 : 1 / 1 8 : 0 ) / C e r ( d 1 8 : 1 / 2 4 : 0 )、C e r ( d 1 8 : 1 / 2 6 : 1 ) / S M ( d 1 8 : 1 / 2 4 : 0 ) ( d 1 8 : 1 / 2 3 : 1 - OH ) および P C 1 6 : 0 / 1 6 : 1 / P C 1 8 : 1 / 2 0 : 4 から選択され；

その減少が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、C e r ( d 1 8 : 1 / 2 4 : 0 ) / C e r ( d 1 8 : 1 / 2 6 : 1 )、G b 3 ( d 1 8 : 1 / 2 2 : 0 ) / P C 1 6 : 0 / 1 8 : 1、C E 2 0 : 4 / C e r ( d 1 8 : 1 / 2 6 : 1 ) および C E 2 0 : 5 / C E 2 2 : 2 から選択される、ステップ；

または

c . 前記対象からのサンプル中の、1 つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、前記対象において治療またはすでに施された治療の変更もしくは補充が必要であることを示し、

その増加が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、S M ( d 1 8 : 1 / 1 7 : 0 ) ( d 1 8 : 1 / 1 6 : 1 - OH ) / H D L コレステロール、C E 2 2 : 2 / H D L コレステロール および P C 1 6 : 0 / 1 6 : 1 / アポリポタンパク質 A - I から選択され；その減少が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、G b 3 ( d 1 8 : 1 / 2 2 : 0 ) / 超高感度 C 反応性タンパク質、C E 2 2 : 6 / 超高感度 C 反応性タンパク質 および P C 1 8 : 2 / 1 8 : 2 / 超高感度 C 反応性タンパク質 から選択される、ステップ

を含む、方法。

## 【請求項 9】

スタチン治療を受けており 2 型糖尿病に罹っている対象における、CVD および / または AMI または CVD 死などの CVD の合併症のうち 1 つまたは複数の適切な治療を選択するためのデータを収集する方法であって、

a . 前記対象からのサンプル中の、1 つまたは複数の脂質の濃度を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の濃度が、前記対象において治療またはすでに施された治療の変更もしくは補充が必要であることを示し、

その濃度の増加が対照と比較される１つまたは複数の脂質が、 $Cer\ 18:1/16:0$ 、 $CE\ 19:1$  ( $ox\ CE\ 682.6$ )、 $CE\ 20:0$ 、 $CE\ 16:0$ 、 $PC\ 16:0/18:2$ 、 $Cer\ 18:1/20:0$  および  $SM\ 18:1/24:1$  から選択され；  
 その濃度の減少が対照と比較される１つまたは複数の脂質が、 $Cer\ (d\ 18:1/24:0)$ 、 $PC\ 18:2/18:2$ 、 $CE\ 22:6$ 、 $PC\ 18:0/22:6$ 、 $PCP-18:0/20:4$ 、 $CE\ 18:1$ 、 $PCO-16:0/20:4$  - アルキル、 $LPC\ 16:0$ 、 $DAG\ 16:0/18:2$ 、 $CE\ 20:4$ 、 $PC\ 18:1/20:4$ 、 $PC\ 16:0/16:1$ 、 $DAG\ 16:0/18:1$ 、 $CE\ 16:1$ 、 $CE\ 18:3$ 、 $CE\ 20:5$ 、 $Cer\ 18:1/18:0$ 、 $CE\ 20:3$ 、 $PC\ 16:0/16:0$ 、 $Cer\ 18:1/22:0$ 、 $PC\ 18:1/18:2$ 、 $CE\ 16:1$ 、 $CE\ 18:1$  および  $CE\ 20:4$  から選択される、ステップ；

または

b. 前記対象からのサンプル中の、１つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 脂質濃度比が、前記対象において治療またはすでに施された治療の変更もしくは補充が必要であることを示し、

その増加が対照と比較される１つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比が、 $Cer\ (d\ 18:1/16:0)/PC\ 18:0/20:3$ 、 $Cer\ (d\ 18:1/16:0)/DAG\ 16:0/18:1$ 、 $PC\ 17:0/18:2/PC\ 18:1/20:4$  および  $PC\ 16:0/18:2/PC\ 18:1/20:4$  から選択されるステップ；

または

c. 前記対象からのサンプル中の、１つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比を決定するステップであって、

対照サンプルと比較した場合に増加または減少した前記サンプル中の脂質 - 臨床濃度比が、前記対象において治療またはすでに施された治療の変更もしくは補充が必要であることを示し、

その増加が対照と比較される１つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、 $CE\ 20:0$  / アポリタンパク質 A - I から選択され；

その減少が対照と比較される１つまたは複数の脂質 - 臨床濃度比が、 $DAG\ 16:0/18:2$  超高感受性 C 反応性タンパク質である、ステップを含む方法。

#### 【請求項 10】

脂質濃度、脂質 - 脂質濃度比または脂質 - 臨床濃度比を決定するステップがそれぞれ、アッセイを使用して実施される、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 11】

前記治療が、脂質を改変する治療である、請求項 4 から 9 までのいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 12】

その増加が対照と比較される１つまたは複数の脂質、並びに、その減少が対照と比較される１つまたは複数の脂質が、

$Cer\ 18:1/24:0$ 、 $PC\ 16:0/22:6$ 、 $GlcCer\ 18:1/24:1$  および  $CE\ 18:3$ ；或いは、

$Cer\ 18:1/16:0$ 、 $Cer\ 18:1/24:1$ 、 $GlcCer\ 18:1/18:0$ 、および  $PC\ 18:0/18:1$ ；

からそれぞれ選択される、請求項 2、5、8、10 または 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 13】

a. その増加が対照と比較される１つまたは複数の脂質、並びに、その減少が対照と比較される１つまたは複数の脂質が、



Cer 18 : 1 / 16 : 0、CE 16 : 0、PC 16 : 0 / 18 : 2、Cer 18 : 1 / 20 : 0 および SM 18 : 1 / 24 : 1 ; 或いは、  
Cer 18 : 1 / 18 : 0、Cer 18 : 1 / 22 : 0、CE 20 : 5、CE 20 : 3、  
PC 16 : 0 / 16 : 0、PC 18 : 1 / 18 : 2、CE 16 : 1、CE 18 : 1 および  
CE 20 : 4 ;

からそれぞれ選択される、請求項 3、6 または 9 から 11 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、少なくとも 6 つ、少なくとも 7 つ、または少なくとも 8 つの脂質濃度、脂質 - 脂質濃度比もしくは脂質 - 臨床濃度比のそれぞれ、またはそれらの組み合わせを決定するステップを含む、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

a . 前記 CVD が、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、卒中、および / または CVD 死を特徴とするか ; および / または  
b . 前記 CVD が、アテローム性動脈硬化症により誘発されるか ; および / または  
c . 前記対象が、アテローム性動脈硬化症を有するか ; または  
d . 前記対象が、アテローム性動脈硬化症を有さない、請求項 1 から 14 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

a . 前記方法が、前記サンプル中の、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL - C)、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL - C)、アポリポタンパク質 B (アポ B)、および / またはアポリポタンパク質 C - III (アポ C - III) の血清または血漿レベルを決定するステップをさらに含み ; および / または  
b . 対象が、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL - C)、アポリポタンパク質 C - III (アポ C - III) またはアポリポタンパク質 B (アポ B) のうち 1 つまたは複数の血清または血漿レベルの増加、または HDL - コレステロール (HDL - C) の血清レベルの減少を有さない、請求項 1 から 15 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

a . サンプルが、血液、血漿、血清、尿もしくは組織、またはそれらのリポタンパク質画分である ; および / または  
b . 脂質 - 脂質濃度比または脂質 - 臨床濃度比が、マススペクトロメトリー、核磁気共鳴分光分析、蛍光分光法または二重分極インターフェロメトリー、高性能分離法、例えば HPLC、UHPLC または UPLC、免疫アッセイ、例えば ELISA を使用することによって、および / または分析物と特異的に結合可能な結合部分によって決定される、請求項 1 から 16 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

死亡および心筋梗塞 (MI) などの CVD 合併症を発症させる前記患者のリスクを決定するためのデータを収集する方法である、請求項 1 から 17 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

必要とする対象において AMI または CVD 死などの CVD 合併症を予防または治療するのに使用するための薬物であって、請求項 1 から 9 まで、請求項 12 または請求項 13 のいずれか 1 項に記載の、脂質濃度、脂質 - 脂質濃度比または脂質 - 臨床濃度比のうち 1 つまたは複数の調節することができる薬物。

【請求項 20】

前記 1 つまたは複数の脂質濃度、脂質 - 脂質濃度比または脂質 - 臨床濃度比が、対照サンプルと比較した場合に有意差が生じないような用量で投与される、請求項 19 に記載の薬物。

**【請求項 2 1】**

必要とする対象において A M I または C V D 死などの C V D 合併症を治療または予防する方法であって、請求項 1 から 9 まで、請求項 1 2 または請求項 1 3 のいずれか 1 項に記載の脂質濃度、脂質 - 脂質濃度比または脂質 - 臨床濃度比のうち 1 つまたは複数を調節することができる薬物の治療上有効な用量を投与するステップを含み、用量は、前記対象からのサンプル中の前記 1 つまたは複数の脂質濃度、脂質 - 脂質濃度比または脂質 - 臨床濃度比が、対照サンプルと比較した場合に有意差を生じないような用量である、方法。

**【請求項 2 2】**

薬物が、スタチンまたはその他のあらゆる H M G - C o A レダクターゼ阻害剤；ナイアシン（ニコチン酸）；コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチマイブまたは S C H - 4 8 4 6 1；コレステリルエステル輸送タンパク質（C E T P）阻害剤、例えばトルセトラピブ、アナセトラピブまたは J T T - 7 0 5；胆汁酸封鎖剤、例えばコレセベラム、コレスチラミンまたはコレスチポール；フィブラート、例えばフェノフィブラート、ゲムフィプロジル、クロフィブラートまたはベザフィブラート；フィステロール、または P C S K 9 阻害剤である、請求項 1 9 もしくは 2 0 に記載の薬物または請求項 2 1 に記載の方法。

**【請求項 2 3】**

スタチンが、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、フルバスタチン X L、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、および / またはシンバスタチンからなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の薬物または方法。

**【請求項 2 4】**

栄養補助食品または医薬品として摂取される、A M I または C V D 死などの C V D 合併症を発症させるリスクがある対象を予防または治療するのに使用するための請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の脂質。

**【請求項 2 5】**

A M I または C V D 死などの C V D 合併症を発症させるリスクがある対象において、請求項 1 から 9 まで、請求項 1 2 または請求項 1 3 のいずれか 1 項に記載の脂質濃度、脂質 - 脂質濃度比または脂質 - 臨床濃度比を調節するのに使用するための調節因子。

**【請求項 2 6】**

低分子物質、アンチセンス R N A、低分子干渉 R N A（s i R N A）、または天然もしくは改変された脂質である、請求項 2 5 に記載の調節因子。

**【請求項 2 7】**

a．対象における A M I または C V D 死などの 1 つまたは複数 C V D 合併症を予測すること；または  
b．対象における A M I または C V D 死などの 1 つまたは複数 C V D 合併症を予防または治療すること  
に使用するための、請求項 1 から 9 まで、1 2 または 1 3 に記載の脂質のいずれか 1 種に対する抗体。

**【請求項 2 8】**

対象が、急性心筋梗塞などの 1 つまたは複数の C V D 合併症を発症させるリスクがあるか、または急性心筋梗塞などの 1 つまたは複数の C V D 合併症に罹患しているか、および / または心血管死のリスクがある、請求項 1 から 2 7 までのいずれか 1 項に記載の方法、薬物、脂質、調節因子または抗体。

**【請求項 2 9】**

C V D および / またはその合併症のうち 1 つまたは複数を予測するための、または請求項 1 から 2 8 までのいずれか 1 項に記載の方法を行うためのキットであって、

a．（a）請求項 1 から 9 まで、請求項 1 2、あるいは請求項 1 3 のいずれか 1 項に記載の脂質から選択される脂質標準を含み、

b. 1つまたは複数の対照マーカー、例えば1つまたは複数の脂質、例えば請求項1から9まで、請求項1 2、および請求項1 3のいずれか1項に記載の脂質；

c. 陽性および/または陰性対照；

d. 内部および/または外部標準；

e. 校正線対照；および

f. 請求項1から9まで、請求項1 2、および請求項1 3のいずれか1項に記載の脂質のいずれか1種と結合することができる、抗体であってもよい物質；および

g. (a) 前記方法または使用を行うための試薬から選択される1つまたは複数のさらなる参照化合物を含んでもよいキット。

【請求項30】

対象からのサンプル中の脂質濃度、それらの脂質の比率または(a)脂質の組み合わせが、マススペクトロメトリーを使用することによって決定される、CVD合併症を予測するための請求項29に記載のキットの使用。

【請求項31】

対照サンプルが、(a)CAD患者またはCAD患者の群由来であり、CAD患者またはCAD患者の群は、主要なCVDイベントの既往がなく、かつスタチン治療を受けており；対照サンプルは、血液、血漿、血清、尿もしくは組織、またはそれらのリポタンパク質画分である、請求項1から18まで、21から23までのいずれか1項に記載の方法または請求項19、20、22もしくは23に記載の薬物。

【請求項32】

1つまたは複数のCVD合併症が、重度のCVD合併症であり、特にCVD死である、請求項1から18まで、21から23までもしくは30のいずれか1項に記載の方法、または請求項19、20、22、23もしくは31に記載の薬物。

【請求項33】

急性心筋梗塞(AMI)および/またはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させるリスクがある対象の治療に使用するためのスタチンまたは脂質低下薬であって、

a. 前記対象が、請求項1から18まで、21から23まで、28、31または32に記載の方法、請求項19、20、22、23、28、31または32に記載の薬物、請求項24または28に記載されたように使用するための脂質、請求項25および26に記載されたように使用するための調節因子、請求項27または28に記載の抗体、請求項29に記載のキットもしくは請求項30に記載のキットの使用のいずれかを適用する場合に、1つまたは複数のCVD合併症を発症させるリスクがあると同定されるか；

b. 前記対象が、請求項1から18まで、21から23まで、28、31または32に記載の方法、請求項19、20、22、23、28、31または32に記載の薬物、請求項24または28に記載されたように使用するための脂質、請求項25および26に記載されたように使用するための調節因子、請求項27または28に記載の抗体、請求項29に記載のキットもしくは請求項30に記載のキットの使用のいずれか1つにより、1つまたは複数のCVD合併症を発症させるリスクがあると同定されたか；

c. 前記対象が、請求項1から18まで、21から23まで、28、31または32に記載の方法、請求項19、20、22、23、28、31または32に記載の薬物、請求項24または28に記載されたように使用するための脂質、請求項25および26に記載されたように使用するための調節因子、請求項27または28に記載の抗体、請求項29に記載のキットもしくは請求項30に記載のキットの使用のいずれかを適用する場合に、急性心筋梗塞(AMI)および/またはCVD死などの1つまたは複数のCVD合併症を発症させるリスクがないと同定されるか；および/または

d. 前記対象が、請求項1から18まで、21から23まで、28、31または32に記載の方法、請求項19、20、22、23、28、31または32に記載の薬物、請求項24または28に記載されたように使用するための脂質、請求項25および26に記載されたように使用するための調節因子、請求項27または28に記載の抗体、請求項29

に記載のキットもしくは請求項 30 に記載のキットの使用のいずれか 1 つにより、1 つまたは複数の C V D 合併症を発症させるリスクがないと同定された、スタチンまたは脂質低下薬。