

【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11月10日 (2016.11.10)

【公表番号】特表2015-526696(P2015-526696A)

【公表日】平成27年9月10日 (2015.9.10)

【年通号数】公開・登録公報2015-057

【出願番号】特願2015-513220(P2015-513220)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/483 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

G 0 1 N 27/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/483 Z

G 0 1 N 33/53 S

G 0 1 N 33/543 5 4 5 A

C 0 7 K 16/18

A 6 1 P 3/06

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/10

G 0 1 N 27/62 V

C 1 2 N 15/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月23日 (2016.8.23)

【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】

対象における脂質降下薬を用いた治療の有効性を決定するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記対象由来の試料中の 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、前記試料中の濃度が対照と比較して低下または上昇していることにより前記治療の有効性が高いことが示され、

濃度の低下が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質が、

G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) 、 L a c C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0

)、Cer (d18 : 1 / 16 : 0)、CE16 : 0、CE16 : 1、CE18 : 1、CE20 : 3、Cer (d18 : 0 / 22 : 0)、Cer (d18 : 0 / 24 : 0)、Cer (d18 : 0 / 24 : 1)、Cer (d18 : 1 / 18 : 0)、Cer (d18 : 1 / 24 : 0)、Cer (d18 : 1 / 26 : 0)、Cer (d18 : 1 / 26 : 1)、Cer (d18 : 1 / 20 : 0)、Cer (d18 : 1 / 22 : 0)、Cer (d18 : 1 / 24 : 1)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 18 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 20 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 22 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 24 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 24 : 1)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 26 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 26 : 1)、GlcCer (d18 : 1 / 16 : 0)、GlcCer (d18 : 1 / 18 : 0)、LacCer (d18 : 1 / 18 : 0)、LacCer (d18 : 1 / 22 : 0)、LacCer (d18 : 1 / 24 : 0)、SM (d18 : 1 / 16 : 0) (d18 : 1 / 15 : 1 - OH)、TAG60 : 12、総Cer、総Glc / GalCerおよび総LacCer

から選択され、

濃度の上昇が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、

LPC16 : 1、スフィンガニンd18 : 0、スフィンガニン - 1 - リン酸d18 : 0、スフィンゴシンd16 : 1、スフィンゴシンd18 : 1、スフィンゴシン - 1 - リン酸d18 : 1、TAG49 : 2、TAG50 : 4、TAG52 : 4、TAG52 : 5、TAG53 : 3、TAG54 : 3、TAG54 : 4、TAG54 : 5、TAG54 : 6、TAG54 : 7、TAG54 : 8、TAG56 : 5、総S1P、総SA1P、総SPAおよび総SPH

から選択されるステップ、または

(b) 前記対象由来の試料中の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、前記試料中の脂質 - 脂質濃度比が対照と比較して減少または増加していることにより前記治療の有効性が高いことが示され、

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、

Glc / GalCer (d18 : 1 / 18 : 0) / TAG52 : 4、CE18 : 1 / スフィンゴシンd16 : 1、CE22 : 2 / SM (d18 : 1 / 23 : 1) (d18 : 1 / 22 : 2 - OH)、CE20 : 3 / アポリポタンパク質A - I、CE20 : 3 / HDLコレステロール、Cer (d18 : 0 / 22 : 0) / PC16 : 0 / 18 : 2、Cer (d18 : 0 / 24 : 0) / Cer (d18 : 1 / 18 : 0)、Cer (d18 : 0 / 24 : 0) / スフィンゴシンd16 : 1、Cer (d18 : 0 / 24 : 1) / FC、Cer (d18 : 1 / 16 : 0) / SM (d18 : 1 / 23 : 1) (d18 : 1 / 22 : 2 - OH)、Cer (d18 : 1 / 16 : 0) / トリグリセリド、Cer (d18 : 1 / 18 : 0) / アポリポタンパク質C - III、Cer (d18 : 1 / 18 : 0) / DAG16 : 0 / 18 : 1、Cer (d18 : 1 / 18 : 0) / PC18 : 0 / 22 : 6、Cer (d18 : 1 / 18 : 0) / トリグリセリド、Cer (d18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシンd16 : 1、Cer (d18 : 1 / 22 : 0) / LPC20 : 4、Cer (d18 : 1 / 24 : 0) / LPC16 : 1、Cer (d18 : 1 / 26 : 1) / LPC16 : 1、Cer (d18 : 0 / 24 : 0) / LPC16 : 1、Cer (d18 : 0 / 24 : 0) / PC18 : 2 / 18 : 2、Cer (d18 : 0 / 24 : 0) / PC16 : 0 / 20 : 4、Cer (d18 : 0 / 24 : 0) / PC16 : 0 / 20 : 3、Cer (d18 : 0 / 24 : 0) / PC18 : 1 / 20 : 4、Cer (d18 : 1 / 18 : 0) / TAG52 : 5、Cer (d18 : 1 / 18 : 0) / スフィンゴシンd16 : 1、Cer (d18 : 0 / 22 : 0) / スフィンゴシンd16 : 1、Cer (d18 : 0 / 24 : 0) / スフィンガニンd18 : 0、Cer (d18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシンd18 : 1、Cer (d18 : 1 / 18 : 0) / SM (d18 : 1 / 23 : 1) (d18 : 1 / 22 : 2 - OH)、Cer (d18 : 1 / 18 : 0) / PC O - 18 : 0 / 20 : 4 - アルケニル (PC O - 18 : 1 / 20 : 4 - アルキル)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 18 : 0)

/ PC 16 : 0 / 20 : 4、Glc / GalCer (d 18 : 1 / 22 : 0) / LPC 20 : 4、Glc / GalCer (d 18 : 1 / 24 : 0) / PC 16 : 0 / 20 : 4、Glc / GalCer (d 18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシン d 16 : 1、GlcCer (d 18 : 1 / 16 : 0) / SM (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - OH)、GlcCer (d 18 : 1 / 18 : 0) / SM (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - OH)、LacCer (d 18 : 1 / 18 : 0) / SM (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - OH) および PC 16 : 0 / 16 : 0 / スフィンゴシン d 16 : 1

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、

TAG 58 : 10 / TAG 60 : 12、CE 18 : 2 / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE 18 : 3 / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE 20 : 3 / PC 16 : 0 / 16 : 0、CE 20 : 4 / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE 20 : 4 / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH)、CE 20 : 5 / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE 20 : 3 / Cer (d 18 : 0 / 24 : 0)、CE 20 : 3 / Cer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE 20 : 3 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、CE 20 : 3 / Cer (d 18 : 1 / 26 : 1)、CE 20 : 4 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、CE 20 : 5 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、CE 20 : 4 / Cer (d 18 : 0 / 24 : 0)、CE 20 : 5 / Cer (d 18 : 0 / 24 : 1)、CE 22 : 6 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、CE 16 : 1 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 22 : 0) / Cer (d 18 : 1 / 22 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / FC、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / PC 16 : 0 / 18 : 2、Cer (d 18 : 1 / 16 : 0) / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 24 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / Cer (d 18 : 1 / 26 : 1)、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / Cer (d 18 : 1 / 22 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 24 : 1) / Cer (d 18 : 1 / 26 : 1)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 18 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 26 : 1) / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 18 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 26 : 1) / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / Glc / GalCer (d 18 : 1 / 26 : 1)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / LacCer (d 18 : 1 / 24 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / LacCer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH)、Cer (d 18 : 0 / 22 : 0) / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH)、LPC 16 : 1 / TAG 56 : 5、LPC 18 : 2 / LacCer (d 18 : 1 / 16 : 0)、LPC 18 : 2 / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH) および PC 18 : 2 / 18 : 2 / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH)

から選択されるステップ

を含む方法。

【請求項 2】

対象における脂質降下薬を用いた治療の有効性を予測するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記対象由来の試料中の 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、前記試料中の濃度が対照と比較して上昇または低下していることにより前記治療が有効であろうことが示され、

濃度の上昇が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質が、

Glc / GalCer (d 18 : 1 / 16 : 0)、LacCer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 16 : 0)、CE 16 : 0、CE 16 : 1、CE 18 : 1、CE 20 : 3、Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0)、Ce

r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 1)、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 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 0 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 1)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 0 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 1)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1)、G l c C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、G l c C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、L a c C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、L a c C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0)、L a c C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、S M (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) (d 1 8 : 1 / 1 5 : 1 - O H)、T A G 6 0 : 1 2、総 C e r、総 G l c / G a l C e rおよび総 L a c C e r

から選択され、

濃度の低下が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、

L P C 1 6 : 1、スフィンガニン d 1 8 : 0、スフィンガニン - 1 - リン酸 d 1 8 : 0、スフィンゴシン d 1 6 : 1、スフィンゴシン d 1 8 : 1、スフィンゴシン - 1 - リン酸 d 1 8 : 1、T A G 4 9 : 2、T A G 5 0 : 4、T A G 5 2 : 4、T A G 5 2 : 5、T A G 5 3 : 3、T A G 5 4 : 3、T A G 5 4 : 4、T A G 5 4 : 5、T A G 5 4 : 6、T A G 5 4 : 7、T A G 5 4 : 8、T A G 5 6 : 5、総 S 1 P、総 S A 1 P、総 S P Aおよび総 S P H

から選択されるステップ、または

(b) 前記対象由来の試料中の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、前記試料中の脂質 - 脂質濃度比が対照と比較して増加または減少していることにより前記治療が有効であろうことが示され、

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、

G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / T A G 5 2 : 4、C E 1 8 : 1 / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C E 2 2 : 2 / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、C E 2 0 : 3 / アポリポタンパク質 A - I、C E 2 0 : 3 / H D L コレステロール、C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0) / P C 1 6 : 0 / 1 8 : 2、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 1) / F C、C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / トリグリセリド、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / アポリポタンパク質 C - I I I、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / D A G 1 6 : 0 / 1 8 : 1、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / P C 1 8 : 0 / 2 2 : 6、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / トリグリセリド、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0) / L P C 2 0 : 4、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / L P C 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1) / L P C 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / L P C 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 8 : 2 / 1 8 : 2、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 6 : 0 / 2 0 : 4、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 6 : 0 / 2 0 : 3、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 8 : 1 / 2 0 : 4、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / T A G 5 2 : 5、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / スフィンガニン d 1 8 : 0、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / スフィンゴシン d 1 8 : 1、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / P C O - 1 8 : 0 / 2 0 : 4 - アルケニル (P C O - 1 8 : 1 / 2 0 : 4 - アルキル)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / P C 1 6 : 0 / 2 0 : 4、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0) / L P C 2 0 : 4、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / P C 1 6 : 0 / 2 0 : 4、G

l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、G l c C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、G l c C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、L a c C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、P C 1 6 : 0 / 1 6 : 0 / スフィンゴシン d 1 6 : 1

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、

T A G 5 8 : 1 0 / T A G 6 0 : 1 2、C E 1 8 : 2 / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、C E 1 8 : 3 / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、C E 2 0 : 3 / P C 1 6 : 0 / 1 6 : 0、C E 2 0 : 4 / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、C E 2 0 : 4 / S M (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) (d 1 8 : 1 / 1 5 : 1 - O H)、C E 2 0 : 5 / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、C E 2 0 : 3 / C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0)、C E 2 0 : 3 / C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、C E 2 0 : 3 / C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0)、C E 2 0 : 3 / C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1)、C E 2 0 : 4 / C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0)、C E 2 0 : 5 / C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0)、C E 2 0 : 4 / C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0)、C E 2 0 : 5 / C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 1)、C E 2 2 : 6 / C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0)、C E 1 6 : 1 / C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0) / C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / F C、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 6 : 0 / 1 8 : 2、C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 1) / C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1) / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1) / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / L a c C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / L a c C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) (d 1 8 : 1 / 1 5 : 1 - O H)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) (d 1 8 : 1 / 1 5 : 1 - O H)、L P C 1 6 : 1 / T A G 5 6 : 5、L P C 1 8 : 2 / L a c C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、L P C 1 8 : 2 / S M (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) (d 1 8 : 1 / 1 5 : 1 - O H) および P C 1 8 : 2 / 1 8 : 2 / S M (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) (d 1 8 : 1 / 1 5 : 1 - O H)

から選択されるステップ

を含む方法。

【請求項 3】

脂質降下薬治療に対する対象の適合性を決定するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記対象由来の試料中の 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、前記試料中の濃度が対照と比較して低下または上昇していることにより良好な治療適合性が示され、

濃度の低下が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質が、

G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、L a c C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、C E 1 6 : 0、C E 1 6 : 1、C E 1 8 : 1、C E 2 0 : 3、C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 1)、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 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1)、C e

r (d 1 8 : 1 / 2 0 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0)、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 1)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 0 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 1)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 0)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1)、G l c C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0)、G l c C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、L a c C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、L a c C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0)、L a c C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0)、S M (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) (d 1 8 : 1 / 1 5 : 1 - O H)、T A G 6 0 : 1 2、総 C e r、総 G l c / G a l C e rおよび総 L a c C e r

から選択され、

濃度の上昇が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、

L P C 1 6 : 1、スフィンガニン d 1 8 : 0、スフィンガニン - 1 - リン酸 d 1 8 : 0、スフィンゴシン d 1 6 : 1、スフィンゴシン d 1 8 : 1、スフィンゴシン - 1 - リン酸 d 1 8 : 1、T A G 4 9 : 2、T A G 5 0 : 4、T A G 5 2 : 4、T A G 5 2 : 5、T A G 5 3 : 3、T A G 5 4 : 3、T A G 5 4 : 4、T A G 5 4 : 5、T A G 5 4 : 6、T A G 5 4 : 7、T A G 5 4 : 8、T A G 5 6 : 5、総 S 1 P、総 S A 1 P、総 S P Aおよび総 S P H

から選択されるステップ、または

(b) 前記対象由来の試料中の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、前記試料中の脂質 - 脂質濃度比が対照と比較して減少または増加していることにより良好な治療適合性が示され、

濃度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、

G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / T A G 5 2 : 4、C E 1 8 : 1 / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C E 2 2 : 2 / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、C E 2 0 : 3 / アポリポタンパク質 A - I、C E 2 0 : 3 / H D L コレステロール、C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0) / P C 1 6 : 0 / 1 8 : 2、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0)、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 1) / F C、C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / トリグリセリド、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / アポリポタンパク質 C - I I I、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / D A G 1 6 : 0 / 1 8 : 1、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / P C 1 8 : 0 / 2 2 : 6、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / トリグリセリド、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0) / L P C 2 0 : 4、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / L P C 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 1 / 2 6 : 1) / L P C 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / L P C 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 8 : 2 / 1 8 : 2、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 6 : 0 / 2 0 : 4、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 6 : 0 / 2 0 : 3、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / P C 1 8 : 1 / 2 0 : 4、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / T A G 5 2 : 5、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 2 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、C e r (d 1 8 : 0 / 2 4 : 0) / スフィンガニン d 1 8 : 0、C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / スフィンゴシン d 1 8 : 1、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 - O H)、C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / P C O - 1 8 : 0 / 2 0 : 4 - アルケニル (P C O - 1 8 : 1 / 2 0 : 4 - アルキル)、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 1 8 : 0) / P C 1 6 : 0 / 2 0 : 4、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 2 : 0) / L P C 2 0 : 4、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / P C 1 6 : 0 / 2 0 : 4、G l c / G a l C e r (d 1 8 : 1 / 2 4 : 0) / スフィンゴシン d 1 6 : 1、G l c C e r (d 1 8 : 1 / 1 6 : 0) / S M (d 1 8 : 1 / 2 3 : 1) (d 1 8 : 1 / 2 2 : 2 -

から選択され、

TAG58:10/TAG60:12、CE18:2/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、CE18:3/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、CE20:3/PC16:0/16:0、CE20:4/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、CE20:4/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)、CE20:5/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、CE20:3/Cer(d18:0/24:0)、CE20:3/Cer(d18:1/24:0)、CE20:3/Cer(d18:0/22:0)、CE20:3/Cer(d18:1/26:1)、CE20:4/Cer(d18:0/22:0)、CE20:5/Cer(d18:0/22:0)、CE20:4/Cer(d18:0/24:0)、CE20:5/Cer(d18:0/24:1)、CE22:6/Cer(d18:0/22:0)、CE16:1/Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/FC、Cer(d18:0/24:0)/PC16:0/18:2、Cer(d18:1/16:0)/Glc/GalCer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/26:1)、Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)/Cer(d18:1/26:1)、Cer(d18:0/24:0)/Glc/GalCer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/26:1)/Glc/GalCer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/26:1)/Glc/GalCer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)/Glc/GalCer(d18:1/26:1)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)、Cer(d18:0/22:0)/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)、LPC16:1/TAG56:5、LPC18:2/LacCer(d18:1/16:0)、LPC18:2/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)およびPC18:2/18:2/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)

から選択されるステップ

を含む方法。

【請求項 4】

脂質降下薬として、または心血管疾患およびその合併症を治療するために有用である化合物を同定するための方法であって、

(a) 前記化合物を用いた治療を受けている前記対象由来の試料中の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、前記試料中の濃度が対照と比較して低下または上昇していることにより脂質降下薬としての有用性が示され、

濃度の低下が対照と比較される 1 つまたは複数の脂質が

Glc / GalCer (d18 : 1 / 16 : 0)、LacCer (d18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d18 : 1 / 16 : 0)、CE16 : 0、CE16 : 1、CE18 : 1、CE20 : 3、Cer (d18 : 0 / 22 : 0)、Cer (d18 : 0 / 24 : 0)、Cer (d18 : 0 / 24 : 1)、Cer (d18 : 1 / 18 : 0)、Cer (d18 : 1 / 24 : 0)、Cer (d18 : 1 / 26 : 0)、Cer (d18 : 1 / 26 : 1)、Cer (d18 : 1 / 20 : 0)、Cer (d18 : 1 / 22 : 0)、Cer (d18 : 1 / 24 : 1)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 18 : 0)、Glc / GalCer (

d 18 : 1 / 20 : 0)、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 22 : 0)、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 24 : 0)、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 24 : 1)、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 26 : 0)、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 26 : 1)、G l c C e r (d 18 : 1 / 16 : 0)、G l c C e r (d 18 : 1 / 18 : 0)、L a c C e r (d 18 : 1 / 18 : 0)、L a c C e r (d 18 : 1 / 22 : 0)、L a c C e r (d 18 : 1 / 24 : 0)、S M (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - O H)、T A G 60 : 12、総 C e r、総 G l c / G a l C e r および総 L a c C e r

から選択され、

濃度の上昇が対照と比較される1つまたは複数の脂質が、

L P C 16 : 1、スフィンガニン d 18 : 0、スフィンガニン - 1 - リン酸 d 18 : 0、スフィンゴシン d 16 : 1、スフィンゴシン d 18 : 1、スフィンゴシン - 1 - リン酸 d 18 : 1、T A G 49 : 2、T A G 50 : 4、T A G 52 : 4、T A G 52 : 5、T A G 53 : 3、T A G 54 : 3、T A G 54 : 4、T A G 54 : 5、T A G 54 : 6、T A G 54 : 7、T A G 54 : 8、T A G 56 : 5、総 S 1 P、総 S A 1 P、総 S P A および総 S P H

から選択されるステップ、または

(b) 前記対象由来の試料中の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、前記試料中の脂質 - 脂質濃度比が対照と比較して減少または増加していることにより脂質降下薬としての有用性が示され、

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、

G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / T A G 52 : 4、C E 18 : 1 / スフィンゴシン d 16 : 1、C E 22 : 2 / S M (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - O H)、C E 20 : 3 / アポリポタンパク質 A - I、C E 20 : 3 / H D L コレステロール、C e r (d 18 : 0 / 22 : 0) / P C 16 : 0 / 18 : 2、C e r (d 18 : 0 / 24 : 0) / C e r (d 18 : 1 / 18 : 0)、C e r (d 18 : 0 / 24 : 0) / スフィンゴシン d 16 : 1、C e r (d 18 : 0 / 24 : 1) / F C、C e r (d 18 : 1 / 16 : 0) / S M (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - O H)、C e r (d 18 : 1 / 16 : 0) / トリグリセリド、C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / アポリポタンパク質 C - I I I、C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / D A G 16 : 0 / 18 : 1、C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / P C 18 : 0 / 22 : 6、C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / トリグリセリド、C e r (d 18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシン d 16 : 1、C e r (d 18 : 1 / 22 : 0) / L P C 20 : 4、C e r (d 18 : 1 / 24 : 0) / L P C 16 : 1、C e r (d 18 : 1 / 26 : 1) / L P C 16 : 1、C e r (d 18 : 0 / 24 : 0) / L P C 16 : 1、C e r (d 18 : 0 / 24 : 0) / P C 18 : 2 / 18 : 2、C e r (d 18 : 0 / 24 : 0) / P C 16 : 0 / 20 : 4、C e r (d 18 : 0 / 24 : 0) / P C 16 : 0 / 20 : 3、C e r (d 18 : 0 / 24 : 0) / P C 18 : 1 / 20 : 4、C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / T A G 52 : 5、C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / スフィンゴシン d 16 : 1、C e r (d 18 : 0 / 22 : 0) / スフィンゴシン d 16 : 1、C e r (d 18 : 0 / 24 : 0) / スフィンガニン d 18 : 0、C e r (d 18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシン d 18 : 1、C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / S M (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - O H)、C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / P C O - 18 : 0 / 20 : 4 - アルケニル (P C O - 18 : 1 / 20 : 4 - アルキル)、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / P C 16 : 0 / 20 : 4、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 22 : 0) / L P C 20 : 4、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 24 : 0) / P C 16 : 0 / 20 : 4、G l c / G a l C e r (d 18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシン d 16 : 1、G l c C e r (d 18 : 1 / 16 : 0) / S M (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - O H)、G l c C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / S M (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - O H)、L a c C e r (d 18 : 1 / 18 : 0) / S M (d 18 : 1

/ 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - OH) および PC 16 : 0 / 16 : 0 / スフィン
ゴシン d 16 : 1

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、

TAG 58 : 10 / TAG 60 : 12、CE 18 : 2 / Glc / Gal Cer (d 18 :
1 / 24 : 0)、CE 18 : 3 / Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE
20 : 3 / PC 16 : 0 / 16 : 0、CE 20 : 4 / Glc / Gal Cer (d 18 : 1
/ 24 : 0)、CE 20 : 4 / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 -
OH)、CE 20 : 5 / Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE 20 : 3
/ Cer (d 18 : 0 / 24 : 0)、CE 20 : 3 / Cer (d 18 : 1 / 24 : 0)、
CE 20 : 3 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、CE 20 : 3 / Cer (d 18 : 1 /
26 : 1)、CE 20 : 4 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、CE 20 : 5 / Cer (
d 18 : 0 / 22 : 0)、CE 20 : 4 / Cer (d 18 : 0 / 24 : 0)、CE 20 :
5 / Cer (d 18 : 0 / 24 : 1)、CE 22 : 6 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)
、CE 16 : 1 / Cer (d 18 : 0 / 22 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 22 : 0) /
Cer (d 18 : 1 / 22 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / FC、Cer (d
18 : 0 / 24 : 0) / PC 16 : 0 / 18 : 2、Cer (d 18 : 1 / 16 : 0) / Gl
c / Gal Cer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / Gl
c / Gal Cer (d 18 : 1 / 24 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / Cer
(d 18 : 1 / 26 : 1)、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / Cer (d 18 : 1 / 2
2 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 24 : 1) / Cer (d 18 : 1 / 26 : 1)、Cer
(d 18 : 0 / 24 : 0) / Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 18 : 0)、Cer (
d 18 : 1 / 26 : 1) / Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 18 : 0)、Cer (d
18 : 1 / 26 : 1) / Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d 1
8 : 1 / 18 : 0) / Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 26 : 1)、Cer (d 18
: 0 / 24 : 0) / Lac Cer (d 18 : 1 / 24 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 24
: 0) / Lac Cer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / S
M (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH)、Cer (d 18 : 0 / 2
2 : 0) / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH)、LPC 16
: 1 / TAG 56 : 5、LPC 18 : 2 / Lac Cer (d 18 : 1 / 16 : 0)、LP
C 18 : 2 / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH) および PC
18 : 2 / 18 : 2 / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 - OH)

から選択されるステップ

を含む方法。

【請求項 5】

脂質降下薬が PCSK9 阻害剤 / サイレンサーであり、前記 PCSK9 阻害剤 / サイレ
ンサーが、

- (a) PCSK9 に対する抗体、
- (b) PCSK9 の阻害薬物、
- (c) LDL - 受容体と PCSK9 の相互作用を阻害する小分子、
- (d) LDL - 受容体の PCSK9 との相互作用ドメインを模倣するペプチド、
- (e) PCSK9 に特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチド、または
- (f) PCSK9 に特異的な低分子干渉 RNA (siRNA)

であってもよい、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

PCSK9 阻害剤 / サイレンサーの特異性を決定するためのデータを収集する方法であ
って、対象由来の試料中の1つもしくは複数の脂質の濃度または脂質 - 脂質濃度比が対照
と比較され、前記1つまたは複数の前記脂質または脂質 - 脂質濃度比が、

Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Lac Cer (d 18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d 18 : 1 / 16 : 0)、CE 16 : 0、CE 16 : 1、CE 18 : 1、C

E20:3、Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/24:0)、Cer(d18:0/24:1)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/24:0)、Cer(d18:1/26:0)、Cer(d18:1/26:1)、Cer(d18:1/20:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)、Glc/GalCer(d18:1/18:0)、Glc/GalCer(d18:1/20:0)、Glc/GalCer(d18:1/22:0)、Glc/GalCer(d18:1/24:0)、Glc/GalCer(d18:1/24:1)、Glc/GalCer(d18:1/26:0)、Glc/GalCer(d18:1/26:1)、GlcCer(d18:1/16:0)、GlcCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/18:0)、LacCer(d18:1/22:0)、LacCer(d18:1/24:0)、SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)、TAG60:12、総Cer、総Glc/GalCer、総LacCer、
 LPC16:1、スフィンガニンd18:0、スフィンガニン-1-リン酸d18:0、スフィンゴシンd16:1、スフィンゴシンd18:1、スフィンゴシン-1-リン酸d18:1、TAG49:2、TAG50:4、TAG52:4、TAG52:5、TAG53:3、TAG54:3、TAG54:4、TAG54:5、TAG54:6、TAG54:7、TAG54:8、TAG56:5、総S1P、総SA1P、総SPA、総SPH、
Glc/GalCer(d18:1/18:0)/TAG52:4、CE18:1/スフィンゴシンd16:1、CE22:2/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、CE20:3/アポリポタンパク質A-I、CE20:3/HDLコレステロール、Cer(d18:0/22:0)/PC16:0/18:2、Cer(d18:0/24:0)/Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:0/24:0)/スフィンゴシンd16:1、Cer(d18:0/24:1)/FC、Cer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、Cer(d18:1/16:0)/トリグリセリド、Cer(d18:1/18:0)/アポリポタンパク質C-II、Cer(d18:1/18:0)/DAG16:0/18:1、Cer(d18:1/18:0)/PC18:0/22:6、Cer(d18:1/18:0)/トリグリセリド、Cer(d18:1/24:0)/スフィンゴシンd16:1、Cer(d18:1/22:0)/LPC20:4、Cer(d18:1/24:0)/LPC16:1、Cer(d18:1/26:1)/LPC16:1、Cer(d18:0/24:0)/LPC16:1、Cer(d18:0/24:0)/PC18:2/18:2、Cer(d18:0/24:0)/PC16:0/20:4、Cer(d18:0/24:0)/PC16:0/20:3、Cer(d18:0/24:0)/PC18:1/20:4、Cer(d18:1/18:0)/TAG52:5、Cer(d18:1/18:0)/スフィンゴシンd16:1、Cer(d18:0/22:0)/スフィンゴシンd16:1、Cer(d18:0/24:0)/スフィンガニンd18:0、Cer(d18:1/24:0)/スフィンゴシンd18:1、Cer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、Cer(d18:1/18:0)/PC O-18:0/20:4-アルケニル(PC O-18:1/20:4-アルキル)、Glc/GalCer(d18:1/18:0)/PC16:0/20:4、Glc/GalCer(d18:1/22:0)/LPC20:4、Glc/GalCer(d18:1/24:0)/PC16:0/20:4、Glc/GalCer(d18:1/24:0)/スフィンゴシンd16:1、GlcCer(d18:1/16:0)/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、GlcCer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、LacCer(d18:1/18:0)/SM(d18:1/23:1)(d18:1/22:2-OH)、PC16:0/16:0/スフィンゴシンd16:1、

TAG58:10/TAG60:12、CE18:2/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、CE18:3/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、CE20:3/PC16:0/16:0、CE20:4/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、CE20:4/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)、CE20:5/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、CE20:3/Cer(d18:0/24:0)、CE20:3/Cer(d18:1/24:0)、CE20:3/Cer(d18:0/22:0)、CE20:3/Cer(d18:1/26:1)、CE20:4/Cer(d18:0/22:0)、CE20:5/Cer(d18:0/22:0)、CE20:4/Cer(d18:0/24:0)、CE20:5/Cer(d18:0/24:1)、CE22:6/Cer(d18:0/22:0)、CE16:1/Cer(d18:0/22:0)、Cer(d18:0/22:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:0/24:0)/FC、Cer(d18:0/24:0)/PC16:0/18:2、Cer(d18:1/16:0)/Glc/GalCer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)/Glc/GalCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/26:1)、Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:1)/Cer(d18:1/26:1)、Cer(d18:0/24:0)/Glc/GalCer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/26:1)/Glc/GalCer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/26:1)/Glc/GalCer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/18:0)/Glc/GalCer(d18:1/26:1)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/24:0)、Cer(d18:0/24:0)/LacCer(d18:1/16:0)、Cer(d18:0/24:0)/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)、Cer(d18:0/22:0)/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)、LPC16:1/TAG56:5、LPC18:2/LacCer(d18:1/16:0)、LPC18:2/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)およびPC18:2/18:2/SM(d18:1/16:0)(d18:1/15:1-OH)

から選択され、

前記対照が、

(a) PCSK9機能喪失型変異を有する1つまたは複数の対象に由来する試料または値、

(b) PCSK9機能喪失型脂質プロファイルを有する1つまたは複数の対象に由来する試料または値、または

(c) 公知の特異的なPCSK9阻害剤/サイレンサーを用いて治療した1つまたは複数の対象に由来する試料または値

であり、前記試料と対照中の前記1つもしくは複数の脂質または脂質-脂質濃度比の間に差異がないことにより前記PCSK9阻害剤/サイレンサーを用いた治療の特異性が示され、差異があることにより前記PCSK9阻害剤/サイレンサーまたは化合物によって非特異的な影響、例えば、1つまたは複数の有害な副作用などが引き起こされることが示される方法。

【請求項7】

PCSK9機能喪失型脂質プロファイルが、対照由来の1つもしくは複数の脂質の濃度または脂質-脂質濃度比を決定することによって作成される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

比較が行われる前記対象が、

(a) PCSK9阻害剤/サイレンサーまたはPCSK9を標的とする別の化合物を用いた治療を受けている患者、

(b) PCSK9阻害剤/サイレンサーまたはPCSK9を標的とする別の化合物を用いた治療を受けている試験動物、

(c) PCSK9 阻害剤 / サイレンサー以外の脂質降下薬を用いた治療を受けている患者または試験動物、または

(d) PCSK9 阻害剤 / サイレンサー、PCSK9 を標的とする別の化合物または PCSK9 阻害剤 / サイレンサー以外の脂質降下薬を用いた治療を受けたことがなく、現在も受けていない患者または試験動物である、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

比較が行われる前記対照が、脂質降下薬または PCSK9 阻害剤 / サイレンサーをそれぞれ用いて治療する前、または前記治療を中断している間の同じ対象由来の対照試料である、請求項 1 から 5 までまたは請求項 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

比較が行われる前記対照が、

(a) 以前に PCSK9 阻害剤 / サイレンサーを用いて治療されていない 1 つまたは複数の健康な対象から確立された対照値

(b) PCSK9 阻害剤 / サイレンサーを用いた治療を受けていない 1 つまたは複数の健康な対象から確立された対照値、

(c) PCSK9 遺伝子に任意の機能喪失型変異、例えば、R46L (rs11591147) などを有する 1 つまたは複数の対象由来の対照試料、または

(d) PCSK9 阻害剤 / サイレンサーを用いた治療中であり、薬剤誘発性オフターゲット効果の徴候または履歴がない 1 つまたは複数の対象から確立された対照値である、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象または前記対象由来の試料における LDL コレステロールのレベルを決定または評価するステップをさらに含み、対象の LDL コレステロールレベルが低下していてもよい、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

(a) 試料が、血液、血漿、血清、もしくはその画分、例えば、リボタンパク質画分など、または組織生検材料であり、かつ / または

(b) 脂質濃度および / または脂質比が、質量分析法、核磁気共鳴分光法、蛍光分光法または二面偏波式干渉法、HPLC もしくは UPLC などの高性能分離法、ELISA などのイムノアッセイを使用すること、および / または分析物に特異的に結合することができる結合部分を用いることによって決定される、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

心血管疾患のリスクを低下させる、またはそれを治療するものであってもよい療法において使用するための PCSK9 阻害剤 / サイレンサーを含む組成物であって、

(a) 前記 PCSK9 阻害剤 / サイレンサーは対象もしくは対象由来の試料における、Glc / GalCer (d18 : 1 / 16 : 0)、LacCer (d18 : 1 / 16 : 0)、Cer (d18 : 1 / 16 : 0)、CE16 : 0、CE16 : 1、CE18 : 1、CE20 : 3、Cer (d18 : 0 / 22 : 0)、Cer (d18 : 0 / 24 : 0)、Cer (d18 : 0 / 24 : 1)、Cer (d18 : 1 / 18 : 0)、Cer (d18 : 1 / 24 : 0)、Cer (d18 : 1 / 26 : 0)、Cer (d18 : 1 / 26 : 1)、Cer (d18 : 1 / 20 : 0)、Cer (d18 : 1 / 22 : 0)、Cer (d18 : 1 / 24 : 1)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 18 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 20 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 22 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 24 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 24 : 1)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 26 : 0)、Glc / GalCer (d18 : 1 / 26 : 1)、GlcCer (d18 : 1 / 16 : 0)、GlcCer (d18 : 1 / 18 : 0)、LacCer (d18 : 1 / 18 : 0)、LacCer (d18 : 1 / 22 : 0)、LacCer (d18 : 1 / 24 : 0)、SM (d18 : 1 / 16 : 0) (d18

: 1 / 15 : 1 - OH)、TAG 60 : 12、総 Cer、総 Glc / Gal Cer および
総 Lac Cer

から選択される1つまたは複数の脂質の濃度を低下させる、

(b) 前記 PCSK9 阻害剤 / サイレンサーは対象もしくは対象由来の試料における、
LPC 16 : 1、スフィンガニン d 18 : 0、スフィンガニン - 1 - リン酸 d 18 : 0、
スフィンゴシン d 16 : 1、スフィンゴシン d 18 : 1、スフィンゴシン - 1 - リン酸 d
18 : 1、TAG 49 : 2、TAG 50 : 4、TAG 52 : 4、TAG 52 : 5、TAG
53 : 3、TAG 54 : 3、TAG 54 : 4、TAG 54 : 5、TAG 54 : 6、TAG
54 : 7、TAG 54 : 8、TAG 56 : 5、総 S1P、総 SA1P、総 SPA および総
SPH

から選択される1つまたは複数の脂質の濃度を上昇させる、または

(c) 前記 PCSK9 阻害剤 / サイレンサーは対象もしくは対象由来の試料における、
Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / TAG 52 : 4、CE 18 : 1 / スフ
ィンゴシン d 16 : 1、CE 22 : 2 / SM (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 2
2 : 2 - OH)、CE 20 : 3 / アポリポタンパク質 A - I、CE 20 : 3 / HDL コレ
ステロール、Cer (d 18 : 0 / 22 : 0) / PC 16 : 0 / 18 : 2、Cer (d 1
8 : 0 / 24 : 0) / Cer (d 18 : 1 / 18 : 0)、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0
)/ スフィンゴシン d 16 : 1、Cer (d 18 : 0 / 24 : 1) / FC、Cer (d 1
8 : 1 / 16 : 0) / SM (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - OH)、
Cer (d 18 : 1 / 16 : 0) / トリグリセリド、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) /
アポリポタンパク質 C - I I I、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / DAG 16 : 0 / 1
8 : 1、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / PC 18 : 0 / 22 : 6、Cer (d 18 :
1 / 18 : 0) / トリグリセリド、Cer (d 18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシン d
16 : 1、Cer (d 18 : 1 / 22 : 0) / LPC 20 : 4、Cer (d 18 : 1 / 2
4 : 0) / LPC 16 : 1、Cer (d 18 : 1 / 26 : 1) / LPC 16 : 1、Cer
(d 18 : 0 / 24 : 0) / LPC 16 : 1、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / PC 1
8 : 2 / 18 : 2、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / PC 16 : 0 / 20 : 4、Cer
(d 18 : 0 / 24 : 0) / PC 16 : 0 / 20 : 3、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0)
/ PC 18 : 1 / 20 : 4、Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / TAG 52 : 5、Cer
(d 18 : 1 / 18 : 0) / スフィンゴシン d 16 : 1、Cer (d 18 : 0 / 22 : 0
)/ スフィンゴシン d 16 : 1、Cer (d 18 : 0 / 24 : 0) / スフィンガニン d
18 : 0、Cer (d 18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシン d 18 : 1、Cer (d 18
: 1 / 18 : 0) / SM (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - OH)、
Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / PC O - 18 : 0 / 20 : 4 - アルケニル (PC
O - 18 : 1 / 20 : 4 - アルキル)、Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 18 : 0)
/ PC 16 : 0 / 20 : 4、Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 22 : 0) / LPC 2
0 : 4、Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 24 : 0) / PC 16 : 0 / 20 : 4、G
lc / Gal Cer (d 18 : 1 / 24 : 0) / スフィンゴシン d 16 : 1、Glc Ce
r (d 18 : 1 / 16 : 0) / SM (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 -
OH)、Glc Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / SM (d 18 : 1 / 23 : 1) (d 1
8 : 1 / 22 : 2 - OH)、Lac Cer (d 18 : 1 / 18 : 0) / SM (d 18 : 1
/ 23 : 1) (d 18 : 1 / 22 : 2 - OH) および PC 16 : 0 / 16 : 0 / スフィン
ゴシン d 16 : 1

から選択される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を減少させる、または

(d) 前記 PCSK9 阻害剤 / サイレンサーは対象もしくは対象由来の試料における、
TAG 58 : 10 / TAG 60 : 12、CE 18 : 2 / Glc / Gal Cer (d 18 :
1 / 24 : 0)、CE 18 : 3 / Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE
20 : 3 / PC 16 : 0 / 16 : 0、CE 20 : 4 / Glc / Gal Cer (d 18 : 1
/ 24 : 0)、CE 20 : 4 / SM (d 18 : 1 / 16 : 0) (d 18 : 1 / 15 : 1 -
OH)、CE 20 : 5 / Glc / Gal Cer (d 18 : 1 / 24 : 0)、CE 20 : 3

$\text{Cer}(\text{d}18:0/24:0)$ 、 $\text{CE}20:3/\text{Cer}(\text{d}18:1/24:0)$ 、 $\text{CE}20:3/\text{Cer}(\text{d}18:0/22:0)$ 、 $\text{CE}20:3/\text{Cer}(\text{d}18:1/26:1)$ 、 $\text{CE}20:4/\text{Cer}(\text{d}18:0/22:0)$ 、 $\text{CE}20:5/\text{Cer}(\text{d}18:0/22:0)$ 、 $\text{CE}20:4/\text{Cer}(\text{d}18:0/24:0)$ 、 $\text{CE}20:5/\text{Cer}(\text{d}18:0/24:1)$ 、 $\text{CE}22:6/\text{Cer}(\text{d}18:0/22:0)$ 、 $\text{CE}16:1/\text{Cer}(\text{d}18:0/22:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:0/22:0)/\text{Cer}(\text{d}18:1/22:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:0/24:0)/\text{FC}$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:0/24:0)/\text{PC}16:0/18:2$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:1/16:0)/\text{Glc}/\text{GalCer}(\text{d}18:1/16:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:1/18:0)/\text{Glc}/\text{GalCer}(\text{d}18:1/24:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:1/18:0)/\text{Cer}(\text{d}18:1/26:1)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:1/18:0)/\text{Cer}(\text{d}18:1/22:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:1/24:1)/\text{Cer}(\text{d}18:1/26:1)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:0/24:0)/\text{Glc}/\text{GalCer}(\text{d}18:1/18:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:1/26:1)/\text{Glc}/\text{GalCer}(\text{d}18:1/18:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:1/26:1)/\text{Glc}/\text{GalCer}(\text{d}18:1/16:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:1/18:0)/\text{Glc}/\text{GalCer}(\text{d}18:1/26:1)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:0/24:0)/\text{LacCer}(\text{d}18:1/24:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:0/24:0)/\text{LacCer}(\text{d}18:1/16:0)$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:0/24:0)/\text{SM}(\text{d}18:1/16:0)$ 、 $\text{SM}(\text{d}18:1/15:1-\text{OH})$ 、 $\text{Cer}(\text{d}18:0/22:0)/\text{SM}(\text{d}18:1/16:0)$ 、 $\text{SM}(\text{d}18:1/15:1-\text{OH})$ 、 $\text{LPC}16:1/\text{TAG}56:5$ 、 $\text{LPC}18:2/\text{LacCer}(\text{d}18:1/16:0)$ 、 $\text{LPC}18:2/\text{SM}(\text{d}18:1/16:0)$ 、 $\text{SM}(\text{d}18:1/15:1-\text{OH})$ および $\text{PC}18:2/18:2/\text{SM}(\text{d}18:1/16:0)$ 、 $\text{SM}(\text{d}18:1/15:1-\text{OH})$ から選択される1つまたは複数の脂質 - 脂質濃度比を増加させる、組成物。

【請求項14】

心血管疾患がアテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、急性心筋梗塞、および/または脳卒中である、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

PCSK9阻害剤/サイレンサーが、

(a) PCSK9に対する1つまたは複数の抗体、

(b) PCSK9の阻害薬物、

(c) LDL - 受容体とPCSK9の相互作用を阻害する小分子、

(c) LDL - 受容体のPCSK9との相互作用ドメインを模倣するペプチド、

(d) PCSK9 mRNAに特異的な1つまたは複数のsiRNA、および/または

(e) PCSK9 mRNAに特異的な1つまたは複数のアンチセンスオリゴヌクレオチド

から選択される、請求項5から12までのいずれか1項に記載の方法、または請求項13または14に記載の組成物。

【請求項16】

脂質降下薬を用いた治療の有効性を予測または決定するためのデータを収集するための、請求項1に記載の脂質のいずれか1つまたは脂質 - 脂質濃度比の脂質のいずれか1つに対する抗体の使用。

【請求項17】

脂質降下薬がPCSK9阻害剤/サイレンサーである、請求項16に記載の使用。

【請求項18】

対象におけるPCSK9阻害剤/サイレンサーを用いた治療に起因する1つまたは複数の有害な副作用を予防または治療するためのデータを収集するための、請求項1に記載の脂質のいずれか1つまたは脂質 - 脂質濃度比の脂質のいずれか1つに対する抗体の使用。

【請求項19】

1つまたは複数の有害な副作用が肝毒性である、請求項6に記載の方法または請求項1

8 に記載の使用。

【請求項 20】

請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の方法を実施するためのキットであって、

(a) 請求項 1 に記載の脂質から選択される標準脂質を含み、

(b) 1 つまたは複数の対照マーカー、例えば、1 つもしくは複数の脂質、例えば、請求項 1 に記載の脂質、またはタンパク質など、

(c) 陽性対照および / または陰性対照、

(d) 内部標準物質および / または外部標準物質、

(e) 校正線対照、

(f) 請求項 1 に記載の脂質のいずれか 1 つに結合することができる、抗体であってもよい作用剤、および

(g) 前記方法または使用を実施するための試薬から選択される 1 つまたは複数の別の参照化合物を含んでもよいキット。

【請求項 21】

(i) 請求項 1 から 12 までに記載の目的のいずれかのための、または

(ii) 請求項 1 から 12 までに記載の方法のいずれかにおける、

請求項 20 に記載のキットの使用であって、対象由来の試料中の脂質濃度または脂質 - 脂質濃度比が、

(a) 質量分析法、および / または

(b) 酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA)

を使用することによって決定されてもよいキットの使用。