

【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30年6月14日 (2018.6.14)

【公表番号】特表2017-515893(P2017-515893A)

【公表日】平成29年6月15日 (2017.6.15)

【年通号数】公開・登録公報2017-022

【出願番号】特願2017-508775(P2017-508775)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

A 6 1 K 31/197 (2006.01)

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/0786 (2010.01)

C 1 2 Q 1/06 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/22

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 31/197

A 6 1 K 31/397

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 5/0786

C 1 2 Q 1/06

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月25日 (2018.4.25)

【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】

対象においてコレステロールを動員するために有効な H D L 治療剤の用量を同定する方法に使用するための H D L 治療剤であって、前記方法が、

(a) 対象に前記 H D L 治療剤の第 1 の用量を投与するステップと、

(b) 前記第 1 の用量の投与後、前記対象の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における 1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルを測定して、前記発現レベルに及ぼす前記第 1 の用量の効果を評価するステップと、

(c)(i) 前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、カットオフ量より大きく低減される場合、前記第1の用量より低い、前記HDL治療剤の第2の用量を投与するステップ；または

(ii) 前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、前記カットオフ量より大きく低減されない場合、前記対象を前記HDL治療剤の前記第1の用量で処置するステップと

を含む、HDL治療剤。

【請求項2】

前記カットオフ量が、(i) 前記投与前の前記対象自身のベースラインに関連する、または、(ii) 対照量に関連しており、前記対照量が、場合により集団の平均値であり、前記集団の平均値が、場合により健康な対象からまたは前記対象と同じ疾患状態を有する集団から得られる、請求項1に記載の使用のためのHDL治療剤。

【請求項3】

カットオフ量を決定することをさらに含み、場合により、前記カットオフ量が、前記HDL治療剤の用量反応曲線を作成することによって決定され、場合により、前記カットオフ量が、前記用量反応曲線の変曲点となる用量の25%～75%または40%～60%である、請求項1または2に記載の使用のためのHDL治療剤。

【請求項4】

前記方法が、前記第2の用量の投与後、前記対象の循環中の単球、マクロファージまたは単核細胞における1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルを測定して、前記発現レベルに及ぼす前記第2の用量の効果を評価するステップをさらに含み、場合により、前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、カットオフ量より大きく低減される場合にHDL治療剤の第3の用量を投与し、前記HDL治療剤の第3の用量は前記第2の用量より低い、請求項1または2に記載の使用のためのHDL治療剤。

【請求項5】

(a) 少なくとも1つのHDLマーカがABCA1であり、場合によりABCA1 mRNA発現レベルもしくはABCA1タンパク質発現レベルが測定され、場合により前記ABCA1カットオフ量が20%～80%、30%～70%、40%～60%もしくは50%であり、場合によりABCA1発現レベルが、HDL治療剤の投与の2～12時間、4～10時間、2～8時間、2～6時間、4～6時間、もしくは4～8時間後に測定される、

(b) 少なくとも1つのHDLマーカがABCG1であり、場合によりABCG1 mRNA発現レベルもしくはABCG1タンパク質発現レベルが測定され、場合により前記ABCG1カットオフ量が20%～80%、30%～70%、40%～60%、もしくは50%であり、場合によりABCG1発現レベルが、HDL治療剤の投与の2～12時間、4～10時間、2～8時間、2～6時間、4～6時間、もしくは4～8時間後に測定される、

(c) 少なくとも1つのHDLマーカがSREBP-1であり、場合によりSREBP-1 mRNA発現レベルもしくはSREBP-1タンパク質発現レベルが測定され、場合により前記SREBP-1カットオフ量が20%～80%、30%～70%、40%～60%、もしくは50%であり、場合によりSREBP-1発現レベルが、HDL治療剤の投与の2～12時間、4～10時間、2～8時間、2～6時間、4～6時間、もしくは4～8時間後に測定される、または

(d) (a)～(c)の任意の組合せである、

請求項1～4のいずれか1項に記載の使用のためのHDL治療剤。

【請求項6】

対象においてHDL治療剤の効能をモニターする方法に使用するためのHDL治療剤であって、前記方法が、

(a) 対象を第1の投与スケジュールに従って前記HDL治療剤で処置するステップと、
(b) 前記対象の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における1つまたは複

数のHDLマーカの発現レベルを測定して、前記発現レベルに及ぼす前記第1の投与スケジュールの効果を評価するステップと、

(c)(i)前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、上限のカットオフ量より大きく低減される場合に前記対象を第2の投与スケジュールに従って前記HDL治療剤で処置するステップであって、前記第2の投与スケジュールが、前記HDL治療剤のより低い用量を投与すること、前記HDL治療剤を前記対象により長い期間にわたって注入すること、および前記HDL治療剤を前記対象により少ない回数で投与することのうちの1つまたは複数を含む、ステップ、

(ii)前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、下限のカットオフ量より大きく低減されない場合に前記対象を第2の投与スケジュールに従って前記HDL治療剤で処置するステップであって、前記第2の投与スケジュールが、前記HDL治療剤のより高い用量を投与すること、前記HDL治療剤を前記対象により短い期間にわたって注入すること、および前記HDL治療剤を前記対象により多い回数で投与することのうちの1つまたは複数を含む、ステップ；または

(iii)前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、上限と下限のカットオフ量の間の量低減される場合に前記対象を前記第1の投与スケジュールに従って処置し続けるステップと

を含む、HDL治療剤。

【請求項7】

(a)少なくとも1つのHDLマーカがABCA1であり、場合によりABCA1 mRNA発現レベルもしくはABCA1タンパク質発現レベルが測定され、場合によりABCA1発現レベルが、HDL治療剤の投与の2～12時間、4～10時間、2～8時間、2～6時間、4～6時間、もしくは4～8時間後に測定される、

(b)少なくとも1つのHDLマーカがABCG1であり、場合によりABCG1 mRNA発現レベルもしくはABCG1タンパク質発現レベルが測定され、場合によりABCG1発現レベルが、HDL治療剤の投与の2～12時間、4～10時間、2～8時間、2～6時間、4～6時間、もしくは4～8時間後に測定される、

(c)少なくとも1つのHDLマーカがSRBP-1であり、場合によりSRBP-1 mRNA発現レベルもしくはSRBP-1タンパク質発現レベルが測定され、場合によりSRBP-1発現レベルが、HDL治療剤の投与の2～12時間、4～10時間、2～8時間、2～6時間、4～6時間、もしくは4～8時間後に測定される、または

(d)(a)～(c)の任意の組合せである、

請求項6に記載の使用のためのHDL治療剤。

【請求項8】

前記対象がヒトまたは非ヒト動物であり、場合により前記非ヒト動物がマウスである、請求項1～7のいずれか1項に記載の使用のためのHDL治療剤。

【請求項9】

前記対象が、ABCA1欠損を有し、場合により前記対象が、ABCA1変異に関してホモ接合である、または、ABCA1変異に関してヘテロ接合である、請求項1～8のいずれか1項に記載の使用のためのHDL治療剤。

【請求項10】

(a)リポタンパク質複合体であり、場合により前記リポタンパク質複合体は、

(i)アポリポタンパク質を含み、場合により前記アポリポタンパク質が、ApoA-I、ApoA-II、ApoA-IV、ApoE、もしくはその組合せである、

(ii)アポリポタンパク質ペプチド模倣体を含み、場合により前記ペプチド模倣体が、ApoA-I、ApoA-II、ApoA-IV、もしくはApoEペプチド模倣体、またはその組合せである；または

(iii)CER-001、CSL-111、CSL-112、もしくはETC-216である、

または、

(b) 低分子であり、場合により前記低分子は

(i) C E T P 阻害剤である、または

(ii) パントテン酸誘導体である；

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための H D L 治療剤。

【請求項 1 1】

A B C A 1 欠損を有する対象を処置する方法に使用するための H D L 治療剤であって、
場合により前記 H D L 治療剤は C E R - 0 0 1 であり、場合により前記対象が、A B C A
1 変異に関してヘテロ接合である、または、A B C A 1 変異に関してホモ接合である、H
D L 治療剤。

【請求項 1 2】

家族性原発性低アルファリポタンパク血症を有する対象を処置する方法に使用するための
H D L 治療剤であって、場合により前記 H D L 治療剤は C E R - 0 0 1 であり、前記方
法が、

(a) 前記対象に導入レジメンに従って前記 H D L 治療剤を投与するステップ、および次
に

(b) 前記対象に維持レジメンに従って前記 H D L 治療剤を投与するステップであって、
場合により前記維持レジメンが、前記 H D L 治療剤をより低い用量で、より少ない回数で
、またはその両方で投与することを伴う、ステップ
を含む、H D L 治療剤。

【請求項 1 3】

前記対象が、

(a) A B C A 1 変異に関してヘテロ接合またはホモ接合である、

(b) L C A T 変異に関してホモ接合またはヘテロ接合である、

(c) A p o A - I 変異に関してホモ接合またはヘテロ接合である、

(d) A B C G 1 変異に関してホモ接合またはヘテロ接合である、

(e) 脂質調節薬でも処置され、場合により前記脂質調節薬が、アトルバスタチン、エ
ゼチミブ、ナイアシン、ロスバスタチン、シンバスタチン、アスピリン、フルバスタチン
、ロバスタチン、プラバスタチン、またはその組合せである、または

(f) (a) ～ (e) の任意の組合せである、

請求項 1 2 に記載の使用のための H D L 治療剤。

【請求項 1 4】

C E R - 0 0 1 を含み、場合により

(a) 前記導入レジメンが 4 週間の期間である、

(b) 前記導入レジメンが、C E R - 0 0 1 を週に 3 回投与することを含む、

(c) 前記導入レジメンで投与される用量が、8 ～ 1 5 m g / k g (タンパク質重量に
基づく) であり、場合により 8 m g / k g、1 2 m g / k g、または 1 5 m g / k g であ
る、

(d) 前記維持レジメンが、C E R - 0 0 1 を少なくとも 1 か月間、少なくとも 2 か月
間、少なくとも 3 か月間、少なくとも 6 か月間、少なくとも 1 年間、少なくとも 1 8 か月
間、少なくとも 2 年間、または無期限に投与することを含む、

(e) 前記維持レジメンが、C E R - 0 0 1 を週に 2 回投与することを含む、

(f) 前記維持レジメンで投与される前記用量が、1 ～ 6 m g / k g (タンパク質の重
量に基づいて) であり、場合により前記維持レジメンで投与される前記用量が、1 m g /
k g、3 m g / k g、または 6 m g / k g である、または

(g) (a) ～ (f) の任意の組合せである、

請求項 1 2 または 1 3 に記載の使用のための H D L 治療剤。

【請求項 1 5】

(a) 前記導入レジメンが、1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルを、前記対
象のベースライン量および / または集団の平均値と比較して 2 0 % ～ 8 0 %、または 4 0

%～60%低減させる用量を利用する、および/または

(b) 前記維持レジメンが、1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルを、前記対象のベースライン量および/または集団の平均値と比較して20%より大きく、または10%より大きく低減させない用量を利用し、場合により前記維持レジメンが、1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルを低減させない用量を利用する、請求項12～14のいずれか1項に記載の使用のためのHDL治療剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0565

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0565】

本明細書が含む文書、行為、材料、デバイス、物品などに関するいかなる議論も、本願の開示の文脈を提供することを目的とするにすぎない。これらのいかなるまたはあらゆる事項が、先行技術の基盤の一部を形成すること、または、本出願の優先日前にどこかに存在していたかのように、本願の開示に関連する技術分野の一般常識であることを、自認するものと解されるものではない。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

対象においてコレステロールを動員するために有効なHDL治療剤の用量を同定する方法に使用するためのHDL治療剤であって、前記方法が、

(a) 対象に前記HDL治療剤の第1の用量を投与するステップと、

(b) 前記第1の用量の投与後、前記対象の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルを測定して、前記発現レベルに及ぼす前記第1の用量の効果を評価するステップと、

(c) (i) 前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、カットオフ量より大きく低減される場合、前記第1の用量より低い、前記HDL治療剤の第2の用量を投与するステップ；または

(ii) 前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、前記カットオフ量より大きく低減されない場合、前記対象を前記HDL治療剤の前記第1の用量で処置するステップと

を含む、HDL治療剤。

[2]

対象においてHDL治療剤の効能をモニターする方法に使用するためのHDL治療剤であって、前記方法が、

(a) 対象を第1の投与スケジュールに従って前記HDL治療剤で処置するステップと、

(b) 前記対象の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルを測定して、前記発現レベルに及ぼす前記第1の投与スケジュールの効果を評価するステップと、

(c) (i) 前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、上限のカットオフ量より大きく低減される場合、前記対象を第2の投与スケジュールに従って前記HDL治療剤で処置するステップであって、前記第2の投与スケジュールが、前記HDL治療剤のより低い用量を投与すること、前記HDL治療剤を前記対象により長い期間にわたって注入すること、および前記HDL治療剤を前記対象により少ない回数で投与することのうちの1つまたは複数を含む、ステップ、

(ii) 前記対象の1つまたは複数のHDLマーカの発現レベルが、下限のカットオフ量より大きく低減されない場合、前記対象を第2の投与スケジュールに従って前記HDL治療剤で処置するステップであって、前記第2の投与スケジュールが、前記HDL治療剤のより高い用量を投与すること、前記HDL治療剤を前記対象により短い期間にわたって注入すること、および前記HDL治療剤を前記対象により多い回数で投与することのうちの

の 1 つまたは複数を含む、ステップ；または

(i i i) 前記対象の 1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルが、上限と下限のカットオフ量の間の量低減される場合、前記対象を前記第 1 の投与スケジュールに従って処置し続けるステップと
を含む、H D L 治療剤。

[3]

前記カットオフ量が、前記投与前の前記対象自身のベースラインに関連する、[1] または [2] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[4]

前記カットオフ量が、対照量に関連する、[1] または [2] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[5]

前記対照量が、集団の平均値である、[4] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[6]

前記集団の平均値が、健康な対象から得られる、[5] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[7]

前記集団の平均値が、前記対象と同じ疾患状態を有する集団から得られる、[5] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[8]

コレステロールを動員するために有効な H D L 治療剤の用量を同定する方法に使用するための H D L 治療剤であって、前記方法が、

(a) 対象の集団に H D L 治療剤の第 1 の用量を投与するステップと、

(b) 前記第 1 の用量の投与後、前記対象の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における 1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルを測定して、前記発現レベルに及ぼす前記第 1 の用量の効果を評価するステップと、

(c) 前記第 1 の用量より高いまたは低い、前記 H D L 治療剤の第 2 の用量を投与するステップと、

(d) 前記第 2 の用量の投与後、前記対象の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における 1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルを測定して、前記発現レベルに及ぼす前記第 1 および / または第 2 の用量の効果を評価するステップと、

(e) 任意選択で、前記 H D L 治療剤の 1 つまたは複数の追加の用量によってステップ (c) および (d) を繰り返すステップと、

(f) 1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルをカットオフ量より大きく低減させない最高用量を同定し、それによってコレステロールを動員するために有効な前記 H D L 治療剤の用量を同定するステップと

を含む、H D L 治療剤。

[9]

前記方法が、前記第 2 の用量の投与後、前記対象の循環中の単球、マクロファージまたは単核細胞における 1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルを測定して、前記発現レベルに及ぼす前記第 2 の用量の効果を評価するステップをさらに含む、[1] ~ [8] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[1 0]

前記対象の 1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルが、カットオフ量より大きく低減される場合、前記第 2 の用量より低い、前記 H D L 治療剤の第 3 の用量を投与する、[9] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[1 1]

H D L 治療剤を必要とする対象を処置する方法に使用するための、任意選択でリボタンパク質複合体である H D L 治療剤であって、前記方法が、前記対象に、

(a) 前記対象の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における 1 つまたは複

数のHDLマーカの発現を、前記対象のベースライン量または対照量と比較して20%より大きくまたは10%より大きく低減させない用量の前記HDL治療剤と、
(b)任意選択で、胆汁酸レジン、ナイアシン、スタチン、フィブレート、PCSK9阻害剤、エゼチミブ、およびCETP阻害剤から選択されるコレステロール低下治療剤との組合せを投与するステップを含む、HDL治療剤。

[1 2]

前記比較される量が、対照量であり、集団の平均値である、[1 1]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[1 3]

前記集団の平均値が、健康な対象から得られる、[1 2]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[1 4]

前記集団の平均値が、前記対象と同じ疾患状態を有する集団から得られる、[1 2]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[1 5]

前記対象がヒトである、または対象の集団がヒト対象の集団である、[1] ~ [1 4]のいずれかに記載の使用のためのHDL治療剤。

[1 6]

前記対象が非ヒト動物である、または対象の集団が非ヒト動物の集団である、[1] ~ [1 4]のいずれかに記載の使用のためのHDL治療剤。

[1 7]

前記非ヒト動物がマウスである、[1 6]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[1 8]

少なくとも1つのHDLマーカがABCA1である、[1] ~ [1 7]のいずれかに記載の使用のためのHDL治療剤。

[1 9]

ABCA1 mRNA発現レベルが測定される、[1 8]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[2 0]

ABCA1タンパク質発現レベルが測定される、[1 8]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[2 1]

前記ABCA1カットオフ量が20% ~ 80%である、[1 8] ~ [2 0]のいずれかに記載の使用のためのHDL治療剤。

[2 2]

前記ABCA1カットオフ量が30% ~ 70%である、[2 1]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[2 3]

前記ABCA1カットオフ量が40% ~ 60%である、[2 2]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[2 4]

前記ABCA1カットオフ量が50%である、[2 3]に記載の使用のためのHDL治療剤。

[2 5]

ABCA1発現レベルが、前記第1の用量または前記第2の用量の投与の2 ~ 12時間、4 ~ 10時間、2 ~ 8時間、2 ~ 6時間、4 ~ 6時間、または4 ~ 8時間後に測定される、[1 8] ~ [2 4]のいずれかに記載の使用のためのHDL治療剤。

[2 6]

少なくとも1つのHDLマーカがABCG1である、[1] ~ [2 5]のいずれかに記載の使用のためのHDL治療剤。

[2 7]

A B C G 1 m R N A 発現レベルが測定される、[2 6] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[2 8]

A B C G 1 タンパク質発現レベルが測定される、[2 6] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[2 9]

前記 A B C G 1 カットオフ量が 2 0 % ~ 8 0 % である、[2 6] ~ [2 8] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 0]

前記 A B C G 1 カットオフ量が 3 0 % ~ 7 0 % である、[2 9] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 1]

前記 A B C G 1 カットオフ量が 4 0 % ~ 6 0 % である、[3 0] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 2]

前記 A B C A 1 カットオフ量が 5 0 % である、[3 1] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 3]

A B C G 1 発現レベルが、投与の 2 ~ 1 2 時間、4 ~ 1 0 時間、2 ~ 8 時間、2 ~ 6 時間、4 ~ 6 時間、または 4 ~ 8 時間後に測定される、[2 6] ~ [3 2] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 4]

少なくとも 1 つの H D L マーカーが S R E B P - 1 である、[1] ~ [3 3] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 5]

S R E B P - 1 m R N A 発現レベルが測定される、[3 4] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 6]

S R E B P - 1 タンパク質発現レベルが測定される、[3 4] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 7]

前記 S R E B P - 1 カットオフ量が 2 0 % ~ 8 0 % である、[3 4] ~ [3 6] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 8]

前記 S R E B P - 1 カットオフ量が 3 0 % ~ 7 0 % である、[3 7] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[3 9]

前記 S R E B P - 1 カットオフ量が 4 0 % ~ 6 0 % である、[3 8] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 0]

前記 S R E B P - 1 カットオフ量が 5 0 % である、[3 9] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 1]

S R E B P - 1 発現レベルが、投与の 2 ~ 1 2 時間、4 ~ 1 0 時間、2 ~ 8 時間、2 ~ 6 時間、4 ~ 6 時間、または 4 ~ 8 時間後に測定される、[3 4] ~ [4 0] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 2]

リポタンパク質複合体である、[1] ~ [4 1] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 3]

前記リポタンパク質複合体がアポリポタンパク質を含む、[4 2] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 4]

前記アポリポタンパク質が、A p o A - I、A p o A - I I、A p o A - I V、A p o E、またはその組合せである、[4 3] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 5]

前記リポタンパク質複合体がアポリポタンパク質ペプチド模倣体を含む、[4 2] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 6]

前記ペプチド模倣体が、A p o A - I、A p o A - I I、A p o A - I V、もしくは A p o E ペプチド模倣体、またはその組合せである、[4 5] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 7]

前記リポタンパク質複合体が、C E R - 0 0 1、C S L - 1 1 1、C S L - 1 1 2、または E T C - 2 1 6 である、[4 2] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 8]

低分子である、[1] ~ [4 1] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[4 9]

前記低分子が C E T P 阻害剤である、[4 8] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 0]

前記低分子がパントテン酸誘導体である、[4 8] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 1]

カットオフ量を決定することをさらに含む、[1] ~ [4 2] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 2]

前記カットオフ量が、前記 H D L 治療剤の用量反応曲線を作成することによって決定される、[5 1] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 3]

前記カットオフ量が、前記用量反応曲線の変曲点となる用量の 2 5 % ~ 7 5 % である、[5 2] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 4]

前記カットオフ量が、前記用量反応曲線の変曲点となる用量の 4 0 % ~ 6 0 % である、[5 3] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 5]

前記対象または対象の集団が、A B C A 1 欠損を有する、[1] ~ [5 4] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 6]

前記対象または対象の集団が、A B C A 1 変異に関してホモ接合である、[5 5] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 7]

前記対象または対象の集団が、A B C A 1 変異に関してヘテロ接合である、[5 5] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[5 8]

治療に好適な H D L 治療剤の用量を同定する方法に使用するのための H D L 治療剤であって、前記方法が、

(a) 対象または対象の集団に前記 H D L 治療剤の 1 つまたは複数の用量を投与するステップと、

(b) 各用量の投与後、前記対象のまたは集団の循環中の単球、マクロファージ、または

単核細胞における１つまたは複数のＨＤＬマーカーの発現レベルを測定するステップと、
(c) １つまたは複数の前記ＨＤＬマーカーの発現レベルを０％より大きく、１０％より大きく、または２０％より大きく上昇させない最大用量を同定し、それによって治療に好適なＨＤＬ治療剤の用量を同定するステップとを含む、ＨＤＬ治療剤。

[5 9]

治療に好適なＨＤＬ治療剤の用量を同定する方法に使用するためのＨＤＬ治療剤であって、前記方法が、

(a) 対象または対象の集団に前記ＨＤＬ治療剤の１つまたは複数の用量を投与するステップと、

(b) 各用量の投与後、前記対象のまたは集団の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における１つまたは複数のＨＤＬマーカーの発現レベルを測定するステップと、

(c) 前記対象の循環中の単球、マクロファージ、または単核細胞における１つまたは複数のＨＤＬマーカーのベースライン発現レベルを維持する、または発現レベルを上昇させる用量を同定し、それによって、治療に好適なＨＤＬ治療剤の用量を同定するステップとを含む、ＨＤＬ治療剤。

[6 0]

治療に好適なＨＤＬ治療剤の用量を同定する方法に使用するためのＨＤＬ治療剤であって、前記方法が、

(a) 対象または対象の集団にＨＤＬ治療剤の１つまたは複数の用量を投与するステップと、

(b) 前記対象または対象の集団の細胞におけるコレステロール流出を測定するステップと、

(c) 前記対象におけるコレステロール流出を０％より大きく、１０％より大きく、または２０％より大きく低減させない最大用量を同定し、それによって治療に好適なＨＤＬ治療剤の用量を同定するステップと、を含む、ＨＤＬ治療剤。

[6 1]

治療に好適なＨＤＬ治療剤の投与間隔を同定する方法に使用するためのＨＤＬ治療剤であって、前記方法が、

(a) １回または複数回の投与回数に従って対象または対象の集団にＨＤＬ治療剤を投与するステップと

(b) 前記対象または対象の集団の細胞におけるコレステロール流出を測定するステップと、

(c) 前記対象におけるコレステロール流出を０％より大きく、１０％より大きく、または２０％より大きく低減させない最大投与回数を同定し、それによって治療に好適なＨＤＬ治療剤の用量を同定するステップと

によって前記ＨＤＬ治療剤の最も頻回な投与レジメンの最高用量を同定するステップを含む、ＨＤＬ治療剤。

[6 2]

前記１回または複数回の投与回数が、

(a) ２日ごとに１～４時間の注入としての投与、

(b) ３日ごとに１～４時間の注入としての投与、

(c) １週間ごとに２４時間の注入としての投与、および

(d) ２週間ごとに２４時間の注入としての投与

から選択される１回または複数回の投与回数を含む、[6 1]に記載の使用のためのＨＤＬ治療剤。

[6 3]

コレステロール流出が、前記対象または対象の集団の単球、マクロファージ、または単核細胞において測定される、[5 9]～[6 2]のいずれかに記載の使用のためのＨＤＬ

治療剤。

[6 4]

対象に H D L 治療剤の治療的有効量を投与することを含む、A B C A 1 欠損を有する対象を処置する方法に使用するための H D L 治療剤。

[6 5]

C E R - 0 0 1 である、[6 4] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[6 6]

前記対象が、A B C A 1 変異に関してヘテロ接合である、[6 4] または [6 5] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[6 7]

前記対象が、A B C A 1 変異に関してホモ接合である、[6 4] または [6 5] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[6 8]

家族性原発性低アルファリポタンパク血症を有する対象を処置する方法に使用するための H D L 治療剤であって、前記方法が、

(a) 前記対象に導入レジメンに従って前記 H D L 治療剤を投与するステップ、および次に

(b) 前記対象に維持レジメンに従って前記 H D L 治療剤を投与するステップを含む、H D L 治療剤。

[6 9]

前記維持レジメンが、前記 H D L 治療剤をより低い用量で、より少ない回数で、またはその両方で投与することを伴う、[6 8] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 0]

前記対象が、A B C A 1 変異に関してヘテロ接合である、[6 8] または [6 9] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 1]

前記対象が、A B C A 1 変異に関してホモ接合である、[6 8] または [6 9] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 2]

前記対象が、L C A T 変異に関してホモ接合またはヘテロ接合である、[6 8] ~ [7 1] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 3]

前記対象が、A p o A - I 変異に関してホモ接合またはヘテロ接合である、[6 8] ~ [7 2] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 4]

前記対象が、A B C G 1 変異に関してホモ接合またはヘテロ接合である、[6 8] ~ [7 3] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 5]

前記対象が、脂質調節薬でも処置される、[6 8] ~ [7 4] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 6]

前記脂質調節薬が、アトルバスタチン、エゼチミブ、ナイアシン、ロスバスタチン、シンバスタチン、アスピリン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、またはその組合せである、[7 5] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 7]

C E R - 0 0 1 である、[6 8] ~ [7 6] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[7 8]

前記導入レジメンが 4 週間の期間である、[7 7] に記載の使用のための H D L 治療剤

。

[7 9]

前記導入レジメンが、C E R - 0 0 1 を週に 3 回投与することを含む、[7 7] または [7 8] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[8 0]

前記導入レジメンで投与される用量が、8 ~ 1 5 m g / k g (タンパク質重量に基づく) である、[7 7] ~ [7 9] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[8 1]

前記導入レジメンで投与される用量が、8 m g / k g、1 2 m g / k g、または 1 5 m g / k g である、[8 0] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[8 2]

前記維持レジメンが、C E R - 0 0 1 を少なくとも 1 か月間、少なくとも 2 か月間、少なくとも 3 か月間、少なくとも 6 か月間、少なくとも 1 年間、少なくとも 1 8 か月間、少なくとも 2 年間、または無期限に投与することを含む、[7 7] ~ [8 1] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[8 3]

前記維持レジメンが、C E R - 0 0 1 を週に 2 回投与することを含む、[7 7] ~ [8 2] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[8 4]

前記維持レジメンで投与される前記用量が、1 ~ 6 m g / k g (タンパク質の重量に基づいて) である、[7 7] ~ [8 3] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[8 5]

前記維持レジメンで投与される前記用量が、1 m g / k g、3 m g / k g、または 6 m g / k g である、[8 4] に記載の使用のための H D L 治療剤。

[8 6]

(a) 前記導入レジメンが、1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルを、前記対象のベースライン量および / または集団の平均値と比較して 2 0 % ~ 8 0 %、または 4 0 % ~ 6 0 % 低減させる用量を利用する、および / または

(b) 前記維持レジメンが、1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルを、前記対象のベースライン量および / または集団の平均値と比較して 2 0 % より大きく、または 1 0 % より大きく低減させない用量を利用する、

[6 8] ~ [8 5] のいずれかに記載の使用のための H D L 治療剤。

[8 7]

前記維持レジメンが、1 つまたは複数の H D L マーカーの発現レベルを低減させない用量を利用する、[8 6] に記載の使用のための H D L 治療剤。