

【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29年6月8日 (2017.6.8)

【公表番号】特表2016-522406(P2016-522406A)

【公表日】平成28年7月28日 (2016.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-045

【出願番号】特願2016-513253(P2016-513253)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/92 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 37/00 (2006.01)

G 0 1 N 30/72 (2006.01)

G 0 1 N 30/88 (2006.01)

G 0 1 N 27/62 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/92 Z

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/53 S

G 0 1 N 37/00 1 0 2

G 0 1 N 30/72 C

G 0 1 N 30/88 H

G 0 1 N 30/88 E

G 0 1 N 30/72 G

G 0 1 N 27/62 V

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月19日 (2017.4.19)

【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】

対象に由来する試料において、化合物509であるバイオマーカーを検出する工程を含む、対象におけるニーマン・ピック病を診断するための方法。

【請求項 2】

前記試料中に存在する前記バイオマーカーのレベルを決定する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記バイオマーカーのレベルが、前記対象がニーマン・ピック病に罹患しているかどうか、または前記対象がニーマン・ピック病に罹患するリスクがあるかどうかを示す、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

いくつかの時点において、対象に由来する試料中に存在する化合物509であるバイオマーカーのレベルを決定する工程を含む、対象におけるニーマン・ピック病の経過を決定するための方法。

【請求項 5】

ニーマン・ピック病の罹患についてまたはニーマン・ピック病の罹患リスクについての試験結果が陽性であった対象に適用された少なくとも1つの治療の有効性を決定するための方法であって、

いくつかの時点において、対象に由来する試料中に存在する化合物509であるバイオマーカーのレベルおよび/または少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを検出する工程を含み、かつ

いくつかの時点において、前記対象に由来する試料中に存在する化合物509であるバイオマーカーのレベルおよび/または少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程を任意に含む、方法。

【請求項6】

バイオマーカーの検出のための質量分析の使用であって、該バイオマーカーが化合物509である、使用。

【請求項7】

(a) バイオマーカーの相互作用パートナー；

(b) 任意で、少なくとも1種類の捕捉用試薬を付着させた状態で含む固体支持体であって、該捕捉用試薬が該バイオマーカーと結合する、固体支持体；および

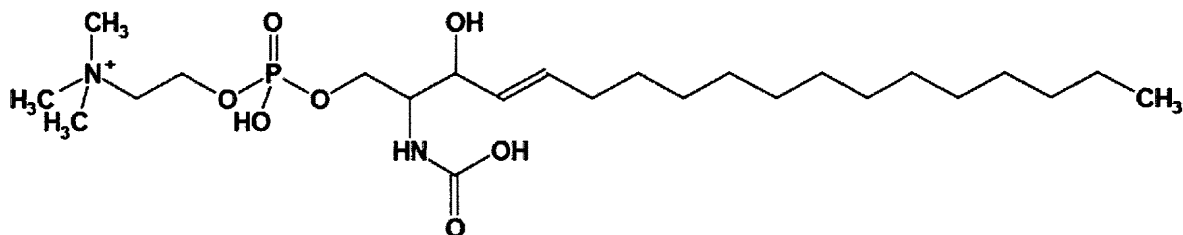
(c) 該バイオマーカーを検出するために該固体支持体を使用するための説明書を含む、対象に由来する試料中のバイオマーカーの存在を決定するためのキットであって、該バイオマーカーが化合物509である、キット。

【請求項8】

化合物509の実験式が擬分子M+Hイオンとして $C_{24}H_{50}O_7N_2P$ であり、かつ化合物509が、509.3の擬分子M+Hイオン分子量、それぞれ509.265 (m/z) の $[M+H]^+$  (モノアイソトピック擬分子M+Hイオンとして) を有し、好ましくはMALDI-RTOF-KSおよび/またはOrbitrap LT Q-XLによって決定されたものである、請求項1~5のいずれか一項に記載の方法、請求項6に記載の使用、および請求項7に記載のキット。

【請求項9】

化合物509が、COOH基のOH基が解離していてもよい下記の構造を有する、請求項1~5のいずれか一項に記載の方法、請求項6に記載の使用、および請求項7に記載のキット：



。

【請求項10】

前記対象に由来する前記試料においてまたは前記対象に由来する試料において少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーを検出する工程を含み、好ましくは、前記対象に由来する前記試料中のまたは前記対象に由来する試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程を含む、請求項1~5、および8~9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンである、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記試料中のまたは試料中の前記バイオマーカーのレベル 対 前記試料中のまたは試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比を決定する工程をさらに含み、

前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレ

ベルの比が、前記対象がニーマン・ピック病に罹患しているかどうか、または前記対象がニーマン・ピック病に罹患するリスクがあるかどうかを示す、請求項10～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記バイオマーカーおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが、イムノアッセイ、質量分析、バイオチップアレイ、機能性核酸、ならびに/または前記バイオマーカーの蛍光誘導体および/もしくは前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーの蛍光誘導体によって検出される、請求項1～5および8～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

前記バイオマーカーが質量分析によって検出され、好ましくは質量分析が、SELDI、MALDI、MALDI-Q TOF、MS/MS、TOF-TOF、およびESI-Q-TOFを含む群より選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型およびB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者を含む群より選択される、請求項1～5、8～14のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

化合物509の濃度もしくはレベルがそれ自体で用いられる場合、または化合物509の前記濃度もしくはレベルが関与する比、例えば、対象に由来する試料中の化合物509の濃度 対象に由来する試料中の遊離リゾスフィンゴミエリンの濃度の比を計算した時に用いられる本発明の方法の態様において、化合物509の濃度は、好ましくは、化合物509の基準化された濃度である。

[本発明1001]

対象に由来する試料において、化合物509であるバイオマーカーを検出する工程を含む工程(a)

を含む、対象におけるニーマン・ピック病を診断するための方法。

[本発明1002]

前記試料中に存在する前記バイオマーカーのレベルを決定する工程を含む工程(b)を含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記バイオマーカーのレベルが、前記対象がニーマン・ピック病に罹患しているかどうか、または前記対象がニーマン・ピック病に罹患するリスクがあるかどうかを示す、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

前記対象に由来する前記試料が、以前にニーマン・ピック病の治療を受けたことのある対象に由来する試料または以前にニーマン・ピック病との診断を受けたことのある対象に由来する試料である、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

前記対象に由来する前記試料が、以前にニーマン・ピック病の治療を受けたことのない対象に由来する試料または以前にニーマン・ピック病との診断を受けたことのない対象に由来する試料である、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記対象がニーマン・ピック病に罹患しているかどうか、または前記対象がニーマン・ピック病に罹患するリスクがあるかどうかに基づいて療法を適用する、維持する、低減さ

せる、増大させる、または適用しない工程を含む工程(c)  
を含む、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

工程(c)において療法が適用された、維持された、低減された、増大された、または適用されなかった後の前記対象に由来する試料において、前記バイオマーカーを検出する工程を含む工程(d)  
を含む、本発明1001～1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

工程(c)において療法が適用された、維持された、低減された、増大された、または適用されなかった後の前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルを決定する工程を含む工程(e)  
を含む、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

工程(b)において決定された前記バイオマーカーのレベルが工程(e)において決定された前記バイオマーカーのレベルより低いかどうかを決定する工程を含む工程(f)  
を含む、本発明1008の方法。

[本発明1010]

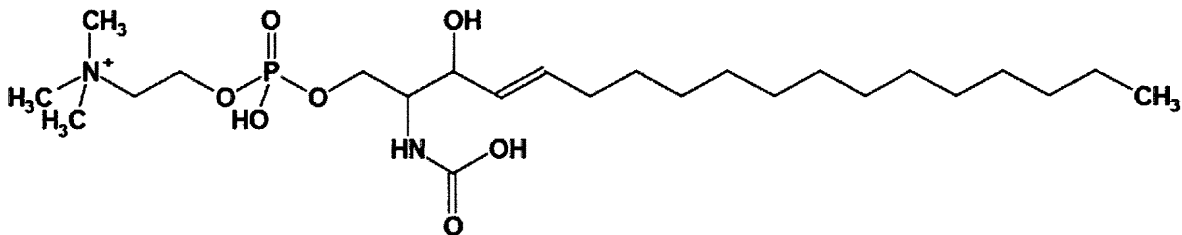
工程(f)に基づいて療法を適用する、維持する、低減させる、増大させる、または適用しない工程を含む工程(g)  
を含む、本発明1009の方法。

[本発明1011]

化合物509の実験式が擬分子M+Hイオンとして $C_{24}H_{50}O_7N_2P$ であり、かつ化合物509が、509.3の擬分子M+Hイオン分子量、それぞれ509.265 (m/z) の[M+H]<sup>+</sup> (モノアイソトピック擬分子M+Hイオンとして) を有し、好ましくはMALDI-RTOF-KSおよび/またはOrbitrap LT Q-XLによって決定されたものである、本発明1001～1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

化合物509が、COOH基のOH基が解離していてもよい下記の構造を有する、本発明1001～1011のいずれかの方法:



。

[本発明1013]

前記対象に由来する前記試料においてまたは前記対象に由来する試料において少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーを検出する工程を含む、本発明1001～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

前記対象に由来する前記試料中のまたは前記対象に由来する試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程を含む、本発明1013の方法。

[本発明1015]

前記バイオマーカーと異なる前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが、遊離リゾスフィンゴミエリンを含む群より選択される、本発明1013～1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

前記バイオマーカーが化合物509であり、かつ前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンである、本発明1013～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、かつ前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが化合物509である、本発明1013～1015のいずれかの方法。

[本発明1018]

前記試料中のまたは試料中の遊離リゾスフィンゴミエリンおよび化合物509のレベルを決定する工程を含む、本発明1001～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記試料中のまたは試料中の前記バイオマーカーのレベル 対 前記試料中のまたは試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比を決定する工程を含む工程(h)

を含む、本発明1013～1018のいずれかの方法、好ましくは、本発明1016～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比、好ましくは、工程(h)において決定された前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比が、前記対象がニーマン・ピック病に罹患しているかどうか、または前記対象がニーマン・ピック病に罹患するリスクがあるかどうかを示す、本発明1019の方法。

[本発明1021]

前記試料においてまたは試料において遊離リゾスフィンゴミエリンおよび化合物509を検出する工程を含む、本発明1001～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記バイオマーカーおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが、イムノアッセイ、質量分析、パイオチップアレイ、機能性核酸、ならびに/または前記バイオマーカーの蛍光誘導体および/もしくは前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーの蛍光誘導体によって検出される、本発明1001～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

前記バイオマーカーが質量分析によって検出される、本発明1022の方法。

[本発明1024]

質量分析が、SELDI、MALDI、MALDI-Q TOF、MS/MS、TOF-TOF、およびESI-Q-TOFを含む群より選択される、本発明1023の方法。

[本発明1025]

質量分析がMS/MSを含むか、またはMS/MSを使用する、本発明1024の方法。

[本発明1026]

タンパク質沈殿および/またはHPLCを含む、本発明1001～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

タンパク質沈殿、HPLC、およびMS/MSを含む、本発明1001～1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

前記対象がヒトである、本発明1001～1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型およびB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者を含む群より選択される、本発明1001～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

試料において前記バイオマーカーを検出する工程を含む工程(d)が、該試料をタンパク質沈殿工程に供する工程と、該試料からタンパク質を沈殿させる工程と、該試料の上清を得る工程と、該試料の上清をHPLCおよびMS/MSに供する工程と、該試料の上清中に存在する前記バイオマーカーのレベルおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程とを含む、本発明1001～1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

(i)対象に由来する試料に内部標準を添加する工程であって、該対象に由来する該試料

が、血漿、血清、および血液を含む群より選択される、工程；

(ii)任意で、内部標準を含有する該試料を混合する工程；

(iii)該試料をタンパク質沈殿工程に供する工程であって、それによって該試料からタンパク質が沈殿して、該試料の第1の上清が得られる、工程；

(iv)任意で、該試料の第1の上清または少なくともその一部を第1の分離工程に供する工程であって、それによって第2の上清が得られ、好ましくは、第1の分離工程が遠心分離工程である、工程；

(v)第1の上清および/もしくは第2の上清または少なくともその一部を第2の分離工程に供する工程であって、第2の分離工程が、第1の上清の少なくとも一部および/または第2の上清の少なくとも一部をHPLC-MS/MSシステムに注入することと、酸性水からアセトニトリル/アセトンへの勾配を有するHPLCカラムを使用することとを含み、HPLCカラムが、好ましくは、C8 HPLCカラムおよびC18 HPLCカラムを含む群より選択されるHPLCカラムであり、かつ第2の分離工程によって、分離された試料が得られる、工程；

(vi)該分離された試料をMS/MSに供する工程であって、MS/MSがエレクトロスプレーイオン化および多重反応モニタリングを含む、工程  
を含み、かつ

該対象に由来する試料においてバイオマーカーを検出する工程を含む工程(a)  
を含み、かつ任意で、

該試料中に存在する該バイオマーカーのレベルを決定する工程を含む工程(b)  
を含む、対象におけるニーマン・ピック病を診断するための方法であって、

該バイオマーカーが化合物509である、方法、好ましくは、本発明1001～1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

(i)対象に由来する試料に内部標準を添加する工程であって、該対象に由来する該試料が、血漿、血清、および血液を含む群より選択される、工程；

(ii)任意で、内部標準を含有する該試料を混合する工程；

(iii)該試料をタンパク質沈殿工程に供する工程であって、それによって該試料からタンパク質が沈殿して、該試料の第1の上清が得られる、工程；

(iv)任意で、該試料の第1の上清または少なくともその一部を第1の分離工程に供する工程であって、それによって第2の上清が得られ、好ましくは、第1の分離工程が遠心分離工程である、工程；

(v)第1の上清および/もしくは第2の上清または少なくともその一部を第2の分離工程に供する工程であって、第2の分離工程が、第1の上清の少なくとも一部および/または第2の上清の少なくとも一部をHPLC-MS/MSシステムに注入することと、酸性水からアセトニトリル/アセトンへの勾配を有するHPLCカラムを使用することとを含み、HPLCカラムが、好ましくは、C8 HPLCカラムおよびC18 HPLCカラムを含む群より選択されるHPLCカラムであり、かつ第2の分離工程によって、分離された試料が得られる、工程；

(vi)該分離された試料をMS/MSに供する工程であって、MS/MSがエレクトロスプレーイオン化および多重反応モニタリングを含む、工程  
を含み、かつ

該対象に由来する試料においてバイオマーカーを検出する工程と、該対象に由来する試料において少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーを検出する工程とを含む、工程(a)  
を含み、かつ任意で、

該試料中に存在する該バイオマーカーのレベルおよび該試料中に存在する該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程を含む工程(b)

を含む、対象におけるニーマン・ピック病を診断するための方法であって、

該バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、

該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが化合物509である、方法、好ましくは、本発明1001～1030のいずれかの方法。

[本発明1033]

工程(b)において決定された化合物509のレベル 対 遊離リゾスフィンゴミエリンのレベルの比を決定する工程を含む工程(c)  
を含む、本発明1032の方法。

[本発明1034]

化合物509のレベル 対 遊離リゾスフィンゴミエリンのレベルの比が、前記対象がニーマン・ピック病に罹患しているかどうか、または前記対象がニーマン・ピック病に罹患するリスクがあるかどうかを示す、本発明1033の方法。

[本発明1035]

(i)対象に由来する試料に内部標準を添加する工程であって、該対象に由来する該試料が、血漿、血清、および血液を含む群より選択される、工程；

(ii)任意で、内部標準を含有する該試料を混合する工程；

(iii)該試料をタンパク質沈殿工程に供する工程であって、それによって該試料からタンパク質が沈殿して、該試料の第1の上清が得られる、工程；

(iv)任意で、該試料の第1の上清または少なくともその一部を第1の分離工程に供する工程であって、それによって第2の上清が得られ、好ましくは、第1の分離工程が遠心分離工程である、工程；

(v)第1の上清および/もしくは第2の上清または少なくともその一部を第2の分離工程に供する工程であって、第2の分離工程が、第1の上清の少なくとも一部および/または第2の上清の少なくとも一部をHPLC-MS/MSシステムに注入することと、酸性水からアセトニトリル/アセトンへの勾配を有するHPLCカラムを使用することを含み、HPLCカラムが、好ましくは、C8 HPLCカラムおよびC18 HPLCカラムを含む群より選択されるHPLCカラムであり、かつ第2の分離工程によって、分離された試料が得られる、工程；

(vi)該分離された試料をMS/MSに供する工程であって、MS/MSがエレクトロスプレーイオン化および多重反応モニタリングを含む、工程  
を含み、かつ

該対象に由来する試料においてバイオマーカーを検出する工程と、該対象に由来する試料において少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーを検出する工程とを含む、工程(a)  
；ならびに

該試料中に存在する該バイオマーカーのレベルおよび該試料中に存在する該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程を含む工程(b)；ならびに

工程(b)において決定された該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベル 対 前記バイオマーカーのレベルの比を決定する工程を含む工程(c)  
を含む、対象におけるニーマン・ピック病、ニーマン・ピック病A型およびB型、またはニーマン・ピック病C型を診断するための方法であって、

該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが0.031ng/mlより低い、または0.031ng/mlと同じである場合、これは、該対象がニーマン・ピック病に罹患していないことを示し、

該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが0.031ng/mlより高い場合、これは、該対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが0.031ng/mlより高く、かつ1.7ng/mlより低い、または1.7ng/mlと同じである場合、これは、該対象がニーマン・ピック病C型保因者であることを示し、かつ

該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが1.7ng/mlより高い場合、これは、該対象が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型ならびにニーマン・ピック病C型からなる群より選択されるニーマン・ピック病に罹患していることを示し、かつ

該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが1.7ng/mlより高く、かつ該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベル 対 前記バイオマーカーのレベルの比が0.045より大きい場合、これは、該対象がニーマン・ピック病A型およびB型に罹患していることを示し、かつ

該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが1.7ng/mlより高く、かつ該少

なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベル 対 前記バイオマーカーのレベルの比が0.045より小さいか、または0.045と同じである場合、これは、該対象がニーマン・ピック病C型に罹患していることを示し、かつ

前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、

該少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが化合物509である、方法、好ましくは、本発明1001～1030のいずれかの方法。

[本発明1036]

内部標準がD5-プロピオン酸フルチカゾンおよび/またはリゾGb2を含む、本発明1031～1035のいずれかの方法。

[本発明1037]

工程(b)、工程(c)、および/または工程(e)が、前記試料中の前記バイオマーカーのレベルを、および/または前記試料中の前記少なくとも1種類のバイオマーカーのレベルを、および/または前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比を、カットオフ値と比較する工程を含む、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルがカットオフ値より高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患している、またはニーマン・ピック病に罹患するリスクがあることを示す、本発明1001～1037のいずれかの方法、好ましくは、本発明1037の方法。

[本発明1039]

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベル 対 前記対象に由来する前記試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比がカットオフ値より大きい場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患している、またはニーマン・ピック病に罹患するリスクがあることを示す、本発明1001～1037のいずれかの方法、好ましくは、本発明1037の方法。

[本発明1040]

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルがカットオフ値より低い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していない、またはニーマン・ピック病に罹患するリスクがないことを示す、本発明1001～1037のいずれかの方法、好ましくは、本発明1037の方法。

[本発明1041]

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベル 対 前記対象に由来する前記試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比がカットオフ値より小さい場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していない、またはニーマン・ピック病に罹患するリスクがないことを示す、本発明1001～1037のいずれかの方法、好ましくは、本発明1037の方法。

[本発明1042]

対象におけるニーマン・ピック病を診断するための感度が、好ましくは約98.5%～100%、より好ましくは99.5%～100%になるように、および/または対象におけるニーマン・ピック病C型を診断するための特異度が99.4%～100%、好ましくは100%になるように、カットオフ値が選択される、本発明1001～1041のいずれかの方法。

[本発明1043]

工程(b)および/または工程(c)および/または工程(e)が以下を含む、本発明1001～1042のいずれかの方法：

前記対象における前記バイオマーカーのレベルおよび/もしくは前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが、対照試料に由来する試料において検出された前記バイオマーカーのレベルおよび/もしくは前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルと比較されること、ならびに/または

前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベル 対 前記バイオマーカーのレ



ベルの比が、対照に由来する試料において検出された前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベル 対 前記バイオマーカーのレベルの比と比較されること。

[本発明1044]

前記対照試料が、ニーマン・ピック病を有しない対象に由来する試料である、本発明1043の方法。

[本発明1045]

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが前記対照試料中の前記バイオマーカーのレベルより高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患している、および/またはニーマン・ピック病に罹患するリスクがあることを示す、本発明1043～1044のいずれかの方法。

[本発明1046]

前記対象に由来する前記試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベル 対 前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルの比が、前記対照試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベル 対 前記対照試料中の前記バイオマーカーのレベルの比より大きい場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患している、および/またはニーマン・ピック病に罹患するリスクがあることを示す、本発明1001～1044のいずれかの方法。

[本発明1047]

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者を含む群より選択される、本発明1001～1046のいずれかの方法。

[本発明1048]

ニーマン・ピック病C型が、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、およびニーマン・ピック病D型を含む群より選択される、本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記対象に由来する前記試料が、血液、血液製剤、尿、唾液、脳脊髄液、糞便、組織試料、およびリンパ液を含む群より選択される、本発明1001～1048のいずれかの方法、好ましくは、本発明1048の方法。

[本発明1050]

前記対象に由来する前記試料に由来する前記試料が、血液および血液製剤を含む群より選択される、本発明1049の方法。

[本発明1051]

血液製剤が、血清および血漿を含む群より選択される、本発明1049～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

遊離リゾスフィンゴミエリンの検出限界が0.04ng/mlである、本発明1001～1051のいずれかの方法、好ましくは、本発明1051の方法。

[本発明1053]

ニーマン・ピック病C型保因者の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、かつカットオフ値が6.5ng/mlであり、かつ前記対象に由来する前記試料が好ましくは血清または血漿である、本発明1001～1052のいずれかの方法、好ましくは、本発明1038および本発明1040のいずれかの方法。

[本発明1054]

ニーマン・ピック病C型の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、かつカットオフ値が9.23ng/mlであり、かつ前記対象に由来する前記試料が好ましくは血清または血漿である、本発明1001～1052のいずれかの方法、好ましくは、本発明1038および本発明1040のいずれかの方法。

[本発明1055]

ニーマン・ピック病A型および/またはB型の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、かつカットオフ値が59ng/mlであり、かつ

前記対象に由来する前記試料が好ましくは血清または血漿である、本発明1001～1052のいずれかの方法、好ましくは、本発明1038および本発明1040のいずれかの方法。

[本発明1056]

ニーマン・ピック病C型保因者の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが化合物509であり、かつカットオフ値が0.031ng/mlであり、かつ好ましくは、前記対象に由来する前記試料が血清または血漿であり、

より好ましくは、ニーマン・ピック病C型保因者の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが化合物509であり、かつ前記バイオマーカーのレベルが0.031ng/mlより高く、かつ1.7ng/mlより低いか、または1.7ng/mlと同じである場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病C型保因者であることを示し、かつ好ましくは、前記対象に由来する前記試料が血清または血漿である、

本発明1001～1052のいずれかの方法、より好ましくは、本発明1038および本発明1040のいずれかの方法。

[本発明1057]

(a)ニーマン・ピック病の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが化合物509であり、かつ前記バイオマーカーのレベルが0.031ng/mlより低いか、もしくは0.031ng/mlと同じである場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していないことを示し、かつ前記バイオマーカーのレベルが0.031ng/mlより高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、かつ好ましくは、前記対象に由来する前記試料が血清もしくは血漿である、または

(b)ニーマン・ピック病C型の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが化合物509であり、かつカットオフ値が1.7ng/mlであり、かつ好ましくは、前記対象に由来する前記試料が血清もしくは血漿である、または

(c)ニーマン・ピック病A型および/もしくはB型ならびにニーマン・ピック病C型からなる群より選択される疾患の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが化合物509であり、かつ前記バイオマーカーのレベルが1.7ng/mlより高い場合、これは、前記対象が、ニーマン・ピック病A型および/もしくはB型ならびにニーマン・ピック病C型からなる群より選択されるニーマン・ピック病に罹患していることを示し、かつ好ましくは、前記対象に由来する前記試料が血清もしくは血漿である、

本発明1001～1052のいずれかの方法、より好ましくは、本発明1038および本発明1040のいずれかの方法。

[本発明1058]

ニーマン・ピック病A型および/またはB型の診断のための方法であって、前記バイオマーカーが化合物509であり、かつカットオフ値が5.0ng/mlであり、かつ前記対象に由来する前記試料が好ましくは血清または血漿である、本発明1001～1052のいずれかの方法。

[本発明1059]

(a)ニーマン・ピック病C型の診断のための方法であって、前記対象に由来する前記試料中の化合物509のレベル 対 前記対象に由来する前記試料中の遊離リゾスフィンゴミエリンバイオマーカーのレベルの比がカットオフ値と比較され、かつカットオフ値が0.087であり、かつ前記対象に由来する前記試料が好ましくは血清もしくは血漿である；または

(b)ニーマン・ピック病C型の診断のための方法であって、前記対象に由来する前記試料中の化合物509のレベルが1.7ng/mlより高く、かつ前記対象に由来する前記試料中の化合物509のレベル 対 前記対象に由来する前記試料中の遊離リゾスフィンゴミエリンバイオマーカーのレベルの比が0.045より小さいか、もしくは0.045と同じである場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病C型に罹患していることを示し、かつ前記対象に由来する前記試料が好ましくは血清もしくは血漿である、

本発明1001～1052のいずれかの方法、好ましくは、本発明1038～1041のいずれかの方法。

[本発明1060]

(a)ニーマン・ピック病A型および/もしくはB型の診断のための方法であって、前記対象に由来する前記試料中の化合物509のレベル 対 前記対象に由来する前記試料中の遊離リ

ゾスフィンゴミエリンのレベルの比がカットオフ値と比較され、かつカットオフ値が0.045であり、かつ前記対象に由来する前記試料が好ましくは血清または血漿である、または

(b) ニーマン・ピック病A型および/もしくはB型の診断のための方法であって、前記対象の前記試料中の化合物509のレベルが1.7ng/mlより高く、かつ前記対象に由来する前記試料中の化合物509のレベル 対 遊離リゾスフィンゴミエリンのレベルの比が0.045より高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病A型およびB型に罹患していることを示し、かつ前記対象に由来する前記試料が好ましくは血清または血漿である、  
本発明1001～1054のいずれかの方法、好ましくは、本発明1038～1041のいずれかの方法。  
[本発明1061]

血液が全血である、本発明1049～1050のいずれかの方法。

[本発明1062]

全血が乾燥血液フィルターカード上に収集される、本発明1061の方法。

[本発明1063]

対象におけるニーマン・ピック病の経過を決定するための方法であって、

いくつかの時点において、対象に由来する試料中に存在する化合物509であるバイオマーカーのレベルを決定する工程を含む工程(a)  
を含む方法。

[本発明1064]

前記対象が以前にニーマン・ピック病の治療を受けたことがある、および/または前記対象が以前にニーマン・ピック病との診断を受けたことがある、本発明1063の方法。

[本発明1065]

前記対象が以前にニーマン・ピック病の治療を受けたことがない、および/または前記対象が以前にニーマン・ピック病との診断を受けたことがない、本発明1064の方法。

[本発明1066]

前記対象がニーマン・ピック病に罹患しているかどうか、または前記対象がニーマン・ピック病に罹患するリスクがあるかどうかに基づいて療法を適用する、維持する、低減させる、増大させる、または適用しない工程を含む工程(b)  
を含む、本発明1063～1065のいずれかの方法。

[本発明1067]

工程(b)において療法が適用された、維持された、低減された、増大された、または適用されなかった後の前記対象に由来する試料において、前記バイオマーカーを検出する工程を含む工程(c)

を含む、本発明1063～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

工程(b)において療法が適用された、維持された、低減された、増大された、または適用されなかった後の前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルを決定する工程を含む工程(d)

を含む、本発明1063～1067のいずれかの方法。

[本発明1069]

工程(a)において決定された前記バイオマーカーのレベルが、工程(d)において決定された前記バイオマーカーのレベルより低いかどうかを決定する工程を含む工程(e)  
を含む、本発明1063～1067のいずれかの方法。

[本発明1070]

工程(e)に基づいて療法を適用する、維持する、低減させる、増大させる、または適用しない工程を含む工程(f)  
を含む、本発明1069の方法。

[本発明1071]

前記対象に由来する前記試料において少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーを検出する工程を含む、本発明1063～1070のいずれかの方法。

[本発明1072]

前記対象に由来する前記試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程を含む、本発明1071の方法。

[本発明1073]

前記バイオマーカーと異なる前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが、遊離リゾスフィンゴミエリンを含む群より選択される、本発明1071～1072のいずれかの方法。

[本発明1074]

前記バイオマーカーが化合物509であり、かつ前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンである、本発明1071～1073のいずれかの方法。

[本発明1075]

遊離リゾスフィンゴミエリンのレベルおよび化合物509のレベルを決定する工程を含む、本発明1063～1074のいずれかの方法。

[本発明1076]

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベル 対 前記対象に由来する前記試料中の前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比を決定する工程を含む工程(h)  
を含む、本発明1071～1075のいずれかの方法、好ましくは、本発明1074～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

工程(h)において決定された前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比が、前記対象がニーマン・ピック病に罹患しているかどうか、または前記対象がニーマン・ピック病に罹患するリスクがあるかどうかを示す、本発明1076の方法。

[本発明1078]

前記対象に由来する前記試料において遊離リゾスフィンゴミエリンおよび化合物509を検出する工程を含む、本発明1063～1077のいずれかの方法。

[本発明1079]

前記バイオマーカーおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーがイムノアッセイ、質量分析、パイオチップアレイ、機能性核酸、および/または遊離リゾスフィンゴミエリンの蛍光誘導体によって検出される、本発明1063～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

前記バイオマーカーが質量分析によって検出される、本発明1079の方法。

[本発明1081]

質量分析が、SELDI、MALDI、MALDI-Q TOF、MS/MS、TOF-TOF、およびESI-Q-TOFからなる群より選択される、本発明1080の方法。

[本発明1082]

質量分析がMS/MS MS/MSを含むか、またはMS/MS MS/MSを使用する、本発明1081の方法。

[本発明1083]

タンパク質沈殿および/またはHPLCを含む、本発明1063～1082のいずれかの方法。

[本発明1084]

タンパク質沈殿、HPLC、およびMS/MSを含む、本発明1063～1083のいずれかの方法。

[本発明1085]

前記対象がヒトである、本発明1063～1084のいずれかの方法。

[本発明1086]

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型およびB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者を含む群より選択される、本発明1063～1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

試料において前記バイオマーカーを検出する工程を含む工程(d)が、該試料をタンパク質沈殿工程に供する工程と、該試料からタンパク質を沈殿させる工程と、該試料の上清を

得る工程と、該試料の上清をHPLCおよびMS/MSに供する工程と、該試料の上清中に存在する前記バイオマーカのレベルおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカのレベルを決定する工程とを含む、本発明1063～1086のいずれかの方法。

[本発明1088]

ニーマン・ピック病C型が、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、およびニーマン・ピック病D型を含む群より選択される、本発明1063～1087のいずれかの方法。

[本発明1089]

ニーマン・ピック病の罹患についてまたはニーマン・ピック病の罹患リスクについての試験結果が陽性であった対象に適用された少なくとも1つの治療の有効性を決定するための方法であって、

いくつかの時点において、対象に由来する試料中に存在するバイオマーカのレベルおよび/または少なくとも1種類のさらなるバイオマーカのレベルを検出する工程を含む工程(a)

を含む方法。

[本発明1090]

いくつかの時点において、前記対象に由来する試料中に存在するバイオマーカのレベルおよび/または少なくとも1種類のさらなるバイオマーカのレベルを決定する工程を含む工程(b)

を含む、本発明1089の方法。

[本発明1091]

工程(b)において決定された前記バイオマーカのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカのレベルの比を決定する工程を含む工程(c)

を含む、本発明1090の方法。

[本発明1092]

前記バイオマーカが化合物509である、本発明1089または本発明1091のいずれかの方法。

[本発明1093]

前記バイオマーカと異なる前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカが、遊離リゾスフィンゴミエリンを含む群より選択される、本発明1089～1092のいずれかの方法。

[本発明1094]

前記バイオマーカが化合物509であり、かつ前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカが遊離リゾスフィンゴミエリンである、本発明1089～1093のいずれかの方法。

[本発明1095]

前記対象が以前にニーマン・ピック病の治療を受けたことがあるか、または以前にニーマン・ピック病との診断を受けたことがある、本発明1089～1094のいずれかの方法。

[本発明1096]

前記対象が以前にニーマン・ピック病の治療を受けたことがないか、または以前にニーマン・ピック病との診断を受けたことがない、本発明1089～1094のいずれかの方法。

[本発明1097]

前記対象に適用された少なくとも1つの治療を、工程(b)において決定された前記バイオマーカのレベルおよび/もしくは前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカのレベルの減少ならびに/または工程(c)において決定された前記バイオマーカのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカのレベルの比の減少に基づいて、適用する、維持する、低減させる、増大させる、または適用しない工程を含む工程(d)

を含む、本発明1089～1096のいずれかの方法。

[本発明1098]

少なくとも1つの治療を工程(d)において適用した、維持した、低減させた、増大させた、または適用しなかった後の治療の開始前に採取された、前記対象に由来する前記試料において、前記バイオマーカおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカ

ーを検出する工程、ならびに任意で、

前記対象に由来する試料中に存在するバイオマーカーのレベルおよび/または少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程、ならびに任意で、

前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比を決定する工程

を含む工程(e)

を含む、本発明1089～1096のいずれかの方法。

[本発明1099]

治療が、酵素補充療法、基質抑制療法、シャペロン療法、遺伝子療法、DNA/RNAスキッピングの幹細胞移植を含む群より選択される、本発明1093～1098のいずれかの方法。

[本発明1100]

工程(b)において決定された前記バイオマーカーのレベルが、工程(e)において決定された前記バイオマーカーのレベルより低いかどうかを決定する工程、および/または

工程(b)において決定された前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが、工程(e)において決定された前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルより低いかどうかを決定する工程、および/または

工程(c)において決定された前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比が、工程(e)において決定された前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比より小さいかどうかを決定する工程

を含む工程(f)

を含む、本発明1093～1099のいずれかの方法。

[本発明1101]

対象に適用された少なくとも1つの治療を、工程(f)に基づいて適用する、維持する、低減させる、増大させる、または適用しない工程を含む工程(g)

を含む、本発明1100の方法。

[本発明1102]

前記バイオマーカーおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーがイムノアッセイ、質量分析、バイオチップアレイ、機能性核酸、および/または前記バイオマーカーの蛍光誘導体によって検出される、本発明1093～1101のいずれかの方法。

[本発明1103]

前記バイオマーカーおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーが質量分析によって検出される、本発明1102の方法。

[本発明1104]

質量分析が、SELDI、MALDI、MALDI-Q TOF、MS/MS、TOF-TOF、およびESI-O-TOFからなる群より選択される、本発明1103の方法。

[本発明1105]

質量分析がMS/MSを含むか、またはMS/MSを使用する、本発明1104の方法。

[本発明1106]

タンパク質沈殿および/またはHPLCを含む、本発明1093～1105のいずれかの方法。

[本発明1107]

タンパク質沈殿、HPLC、およびMS/MSを含む、本発明1093～1106のいずれかの方法。

[本発明1108]

前記対象がヒトである、本発明1093～1107のいずれかの方法。

[本発明1109]

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型およびB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者を含む群より選択される、本発明1093～1108のいずれかの方法。

[本発明1110]

前記対象に由来する前記試料において前記バイオマーカーを検出する工程が、

前記対象に由来する前記試料からタンパク質を沈殿させる工程であって、前記試料からタンパク質を沈殿させることによって前記試料の上清が得られる、工程と、

一定量の上清をHPLCおよびMS/MSに供する工程と、

前記対象に由来する前記試料中に存在する前記バイオマーカーのレベルおよび/または前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程とを含む、本発明1093～1109のいずれかの方法。

[本発明1111]

ニーマン・ピック病C型が、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、およびニーマン・ピック病D型を含む群より選択される、本発明1109～1110のいずれかの方法。

[本発明1112]

(a)ニーマン・ピック病を有する対象に由来する試料中のバイオマーカーのレベルを決定する工程；

(b)該対象に化合物を投与する工程；

(c)該化合物が該対象に投与された後の該対象に由来する試料中の該バイオマーカーのレベルを再び決定する工程；および

(d)工程(c)において決定された該バイオマーカーのレベルが、工程(a)において決定された該バイオマーカーのレベルより低いかどうかを決定する工程

を含む、ニーマン・ピック病を治療するための化合物の有効性を決定する方法であって、工程(c)において決定された該バイオマーカーのレベルが、工程(a)において決定された該バイオマーカーのレベルより低い場合、これは、該化合物の有効性を示し、該バイオマーカーが化合物509である、方法。

[本発明1113]

工程(a)および(c)がそれぞれ、前記試料中に存在する少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルを決定する工程をさらに含み、かつ

工程(d)が、工程(c)において決定された前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルが工程(a)において決定された前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルより低いかどうかを決定する工程をさらに含み、かつ

工程(a)において決定された前記少なくとも1種類のバイオマーカーのレベルよりも低い、工程(c)において決定された前記少なくとも1種類のバイオマーカーのレベルが、前記化合物の有効性を示す、本発明1112の方法。

[本発明1114]

工程(a)が、前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比を決定する工程をさらに含み、

工程(c)が、前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比を決定する工程をさらに含み、かつ

工程(d)が、工程(c)において決定された前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比が、工程(a)において決定された前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比より小さいかどうかを決定する工程を含み、かつ

工程(a)において決定された前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比よりも小さい、工程(c)において決定された前記バイオマーカーのレベル 対 前記少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比が、前記化合物の有効性を示す、本発明1113の方法。

[本発明1115]

対照試料中の前記バイオマーカーのレベルを決定する工程を含む、本発明1112～1114のいずれかの方法。

[本発明1116]

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者を含む群より選択される、本発明1112～11

15のいずれかの方法。

[本発明1117]

ニーマン・ピック病C型が、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、およびニーマン・ピック病D型を含む群より選択される、本発明1116の方法。

[本発明1118]

バイオマーカーの検出のための質量分析の使用であって、該バイオマーカーが化合物509である、使用。

[本発明1119]

検出がHPLCの使用を含む、本発明1118の使用。

[本発明1120]

質量分析がMS/MSを含むか、またはMS/MSを使用する、本発明1118～1119のいずれかの使用。

[本発明1121]

ニーマン・ピック病の診断のための、好ましくは、本発明1001～1120のいずれかの方法におけるニーマン・ピック病の診断のための、バイオマーカーの使用であって、該バイオマーカーが化合物509である、使用。

[本発明1122]

ニーマン・ピック病の診断のための、好ましくは、本発明1001～1117のいずれかの方法におけるニーマン・ピック病の診断のための、バイオマーカーの使用であって、該バイオマーカーが化合物509である、使用。

[本発明1123]

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者を含む群より選択される、本発明1118～1122のいずれかの使用。

[本発明1124]

ニーマン・ピック病C型が、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、およびニーマン・ピック病D型を含む群より選択される、本発明1123の使用。

[本発明1125]

ニーマン・ピック病を診断する方法における使用のための、好ましくは、本発明1001～1117のいずれかの方法における使用のための、前記対象に由来する試料中に存在する化合物509であるバイオマーカーのレベル 対 前記対象に由来する試料中に存在する少なくとも1種類のさらなるバイオマーカーのレベルの比の使用。

[本発明1126]

(a) バイオマーカーの相互作用パートナー；

(b) 任意で、少なくとも1種類の捕捉用試薬を付着させた状態で含む固体支持体であって、該捕捉用試薬が該バイオマーカーと結合する、固体支持体；および

(c) 該バイオマーカーを検出するために該固体支持体を使用するための説明書を含む、対象に由来する試料中のバイオマーカーの存在を決定するためのキットであって、該バイオマーカーが化合物509である、キット。

[本発明1127]

(a) ニーマン・ピック病を診断するための方法における使用；

(b) 対象におけるニーマン・ピック病の経過を決定するための方法における使用；および/または

(c) 対象に適用された少なくとも1つの治療の有効性を決定するための方法における使用のためのキットであって、好ましくは、(a)、(b)、および/または(c)の方法が本発明1001～1117のいずれかの方法である、本発明1126のキット。

[本発明1128]

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者を含む群より選択される、本発明1126～1127のいずれかのキット。



[本発明1129]

ニーマン・ピック病C型が、ニーマン・ピック病C1型、ニーマン・ピック病C2型、およびニーマン・ピック病D型を含む群より選択される、本発明1128のキット。

[本発明1130]

前記バイオマーカーが化合物509であり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが0.031ng/mlより高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者からなる群より選択される、本発明1001～1117のいずれかの方法、好ましくは、本発明1001～1062のいずれかの方法。

[本発明1131]

前記バイオマーカーが化合物509であり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが0.031ng/mlより高く、かつ1.7ng/mlより低いか、または1.7ng/mlと同じである場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病C型保因者からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130の方法。

[本発明1132]

前記バイオマーカーが化合物509であり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが1.7ng/mlより高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型ならびにニーマン・ピック病C型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1131のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130および本発明1131のいずれかの方法。

[本発明1133]

前記バイオマーカーが化合物509であり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが1.7ng/mlより高く、かつ5.0ng/mlより低いか、または5.0ng/mlと同じである場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病C型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1132のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1132のいずれかの方法。

[本発明1134]

前記バイオマーカーが化合物509であり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが5.0ng/mlより高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1133のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1133のいずれかの方法。

[本発明1135]

前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが6.5ng/mlより高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型、ニーマン・ピック病C型、ならびにニーマン・ピック病C型保因者からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1134のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1134のいずれかの方法。

[本発明1136]

前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが6.5ng/mlより高く、か

つ9.23ng/mlより低いか、または9.23ng/mlと同じである場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病C型保因者からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1135のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1135のいずれかの方法。

[本発明1137]

前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが9.23ng/mlより高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型ならびにニーマン・ピック病C型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1136のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1136のいずれかの方法。

[本発明1138]

前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが9.23ng/mlより高く、かつ59ng/mlより低いか、または59ng/mlと同じである場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病C型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1137のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1137のいずれかの方法。

[本発明1139]

前記バイオマーカーが遊離リゾスフィンゴミエリンであり、

前記対象に由来する前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが59ng/mlより高い場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1138のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1138のいずれかの方法。

[本発明1140]

前記対象に由来する前記試料中の化合物509のレベル 対 遊離リゾスフィンゴミエリンのレベルの比が0.087より大きい場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病C型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1139のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1139のいずれかの方法。

[本発明1141]

前記対象に由来する前記試料中の化合物509のレベル 対 遊離リゾスフィンゴミエリンのレベルの比が0.045より大きい場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型ならびにニーマン・ピック病C型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1140のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1140のいずれかの方法。

[本発明1142]

前記対象に由来する前記試料中の化合物509のレベル 対 遊離リゾスフィンゴミエリンのレベルの比が0.045より大きく、かつ0.087より小さいか、または0.087と同じである場合、これは、前記対象がニーマン・ピック病に罹患していることを示し、

ニーマン・ピック病が、ニーマン・ピック病A型および/またはB型からなる群より選択される、本発明1001～1117および1130～1141のいずれかの方法、好ましくは、本発明1130～1141のいずれかの方法。