(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-543498
(P2023-543498A)
(43)公表日　令和5年10月16日(2023.10.16)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/17*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/17		４Ｃ０５５
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	ＺＮＡ	４Ｃ０５７
Ａ６１Ｐ	*27/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/06		４Ｃ０６３
Ａ６１Ｐ	*27/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/04		４Ｃ０６５
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		４Ｃ０７６

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全85頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-519881(P2023-519881)
(86)(22)出願日　令和3年10月1日(2021.10.1)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月17日(2023.5.17)
(86)国際出願番号　PCT/IB2021/000674
(87)国際公開番号　WO2022/069942
(87)国際公開日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(31)優先権主張番号　63/086,386
(32)優先日　令和2年10月1日(2020.10.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/092,073
(32)優先日　令和2年10月15日(2020.10.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/139,015
最終頁に続く

(71)出願人　522403550
アビオニクス ファーマ エスエー
フランス国 ３１１３０ バルマ バティマン ディー２ ジョルジュ ポンピドゥー アベニュー ３３－４３
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100103182
弁理士　日野 真美
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100139310
弁理士　吉光 真紀
(72)発明者　テュパン，シリル
フランス国 ３１１３０ バルマ バティ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　脂質結合タンパク質ベースの複合体を使用した、眼疾患を治療するための方法

(57)【要約】
ＣＥＲ－００１等の脂質結合タンパク質ベースの複合体を用いて、眼疾患、例えば脂質蓄積と関連した眼疾患を治療するための方法；脂質結合タンパク質ベースの複合体、１種または複数の眼科薬物のための担体として脂質結合タンパク質ベースの複合体を含む組成物、およびその使用。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象における眼疾患を治療する方法における使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体であって、前記脂質結合タンパク質ベースの複合体は、（ａ）ＣＥＲ－００１であり、かつ／または（ｂ）１種もしくは複数の眼科薬物のための担体である、複合体。
【請求項２】
前記眼疾患は、脂質蓄積と関連した疾患である、請求項１に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項３】
前記眼疾患は魚眼病である、請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項４】
前記眼疾患は脂肪性角膜症であり、任意選択で前記脂肪性角膜症は続発性脂肪性角膜症である、請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項５】
前記眼疾患は、角膜ジストロフィー、例えば遺伝性角膜ジストロフィー、前角膜もしくは表層角膜ジストロフィー、角膜実質ジストロフィー、または後部角膜ジストロフィーである、請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項６】
前記対象は角膜混濁を有し、前記方法は、前記対象の角膜の混濁を低下させるのに有効な量の前記脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、請求項１から５のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項７】
前記眼疾患はドライアイ疾患であり、前記ドライアイ疾患は、（ａ）マイボーム腺機能不全（ＭＧＤ）と関連していてもよく、前記ＭＧＤは閉塞性ＭＧＤであるか、または（ｂ）涙腺機能不全と関連していてもよい、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項８】
前記眼疾患は眼瞼炎である、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項９】
前記眼疾患は炎症性眼疾患である、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１０】
前記眼疾患はぶどう膜炎であり、前記ぶどう膜炎は、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、または汎ぶどう膜炎であってもよい、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１１】
前記眼疾患は、黄斑浮腫、黄斑変性症、網膜剥離、眼腫瘍、真菌感染症、ウイルス感染症、細菌感染症（例えば、細菌性結膜炎またはトラコーマ）、多巣性脈絡膜炎、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（ＰＶＲ）、交感性眼炎、フォークト・小柳・原田（ＶＫＨ）症候群、ヒストプラスマ症、ぶどう膜拡散、血管閉塞、眼内炎、または緑内障である、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１２】
前記眼疾患は乾性黄斑変性症である、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１３】
前記眼疾患は滲出性黄斑変性症である、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１４】

前記眼疾患はシュタルガルト病である、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１５】
前記眼疾患は糖尿病性網膜症であり、前記対象は糖尿病性黄斑浮腫を有していてもよい、請求項１または請求項２に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１６】
前記対象は、前記眼疾患に起因した損なわれた視界を有し、前記方法は、前記対象の視界を改善する量の前記脂質結合タンパク質ベースの複合体を前記対象に投与するステップを含む、請求項１から１５のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１７】
前記対象は眼球脂質沈着を有し、前記眼球脂質沈着は、角膜脂質沈着、網膜脂質沈着、眼瞼脂質沈着、またはその組み合わせを含んでいてもよい、請求項１から１６のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１８】
前記脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である、請求項１から１７のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項１９】
前記脂質結合タンパク質ベースの複合体は、１種または複数の眼科薬物のための担体であり、（Ｉ）前記脂質結合タンパク質ベースの複合体は、ＣＥＲ－００１、ＣＳＬ－１１１、ＣＳＬ－１１２、ＥＴＣ－２１６、ＣＥＲ－５２２、脱脂されたＨＤＬ、Ａｐｏｍｅｒ、またはＣａｒｇｏｍｅｒであってもよく、かつ／あるいは（ＩＩ）前記１種または複数の眼科薬物は、（ｉ）疎水性であり、かつ／または（ｉｉ）難水溶性もしくは非水溶性であってもよい、請求項１から１８のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項２０】
前記１種または複数の眼科薬物は、ステロイド、キナーゼ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫抑制剤、炭酸脱水酵素阻害剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、プロスタグランジン類似体、またはその組み合わせを含む、請求項１９に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
【請求項２１】
前記１種または複数の眼科薬物は、パルミチン酸デキサメタゾン、アジスロマイシン、デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、スピロノラクトン、アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、カボザンチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、ＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、２－メチルソルビノ、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、メタゾラミド、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、ジドブジン、レボカバスチン、ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ネパフェ

ナク、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、またはその組み合わせを含む、請求項１９または請求項２０に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項２２】

前記１種または複数の眼科薬物はパルミチン酸デキサメタゾンを含む、請求項１９から２１のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項２３】

前記１種または複数の眼科薬物はデキサメタゾンを含む、請求項１９から２１のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項２４】

前記１種または複数の眼科薬物はタクロリムスを含む、請求項１９から２１のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項２５】

方法は、末梢に、前記脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含み、注入によって投与されてもよい、請求項１から２４のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項２６】

前記方法は、

（ａ）誘導レジメン；および／または

（ｂ）強化レジメン；および／または

（ｃ）維持レジメン

を含む投薬レジメンに従って前記脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含み、前記脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１でああってもよい、請求項２５に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項２７】

前記方法は、局所的に前記脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、請求項１から２４のいずれか一項に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項２８】

方法は、眼球内に前記脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、請求項２７に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項２９】

前記方法は、眼球内注射によって前記脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含み、前記眼球内注射は、硝子体内注射、結膜下注射、傍眼球注射、眼球周囲注射、または眼球後注射であってもよい、請求項２８に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項３０】

前記方法は、局部的に前記脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、請求項２７に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項３１】

前記脂質結合タンパク質ベースの複合体は点眼薬として製剤化されている、請求項３０に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

【請求項３２】

脂質結合タンパク質ベースの複合体および１種または複数の眼科薬物を含む組成物を作製するためのプロセスであって、前記プロセスは、前記脂質結合タンパク質ベースの複合体および前記１種または複数の眼科薬物を含む混合物を熱循環させるステップを含み、（Ｉ）前記脂質結合タンパク質ベースの複合体は、ＣＥＲ－００１、ＣＳＬ－１１１、ＣＳＬ－１１２、ＥＴＣ－２１６、ＣＥＲ－５２２、脱脂されたＨＤＬ、Ａｐｏｍｅｒ、またはＣａｒｇｏｍｅｒであってもよく、かつ／あるいは（ＩＩ）前記１種または複数の眼科薬物のうちの１種または複数は、（ｉ）疎水性であり、かつ／または（ｉｉ）難水溶性も

しくは非水溶性であってもよい、プロセス。
【請求項３３】
前記熱循環は、
（ａ）前記混合物を、第１の温度域における温度から第２の温度域における温度に加熱するステップ、
（ｂ）（ａ）の前記混合物を、前記第２の温度域における温度から前記第１の温度域における温度に冷却するステップ；ならびに
（ｃ）任意選択で、ステップ（ａ）および（ｂ）を少なくとも１回繰り返すステップ
を含む、請求項３２に記載のプロセス。
【請求項３４】
ステップ（ａ）および（ｂ）を１、２、３、４、または５回繰り返す、請求項３３に記載のプロセス。
【請求項３５】
前記第１の温度域は３０℃～４５℃である、請求項３３または請求項３４に記載のプロセス。
【請求項３６】
前記第１の温度域における前記温度は３７℃である、請求項３５に記載のプロセス。
【請求項３７】
前記第２の温度域は５０℃～６５℃である、請求項３３から３６のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項３８】
前記第２の温度域における前記温度は５５℃である、請求項３７に記載のプロセス。
【請求項３９】
前記混合物を３７℃～５５℃の間で熱循環させるステップを含む、請求項３２から３８のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項４０】
請求項３２から３９のいずれか一項に記載のプロセスを含む方法によって産生される組成物であって、点眼薬として製剤化されていてもよい、組成物。
【請求項４１】
脂質結合タンパク質ベースの複合体およびそれと複合化した１種または複数の眼科薬物を含む組成物であって、（Ｉ）前記脂質結合タンパク質ベースの複合体は、ＣＥＲ－００１、ＣＳＬ－１１１、ＣＳＬ－１１２、ＥＴＣ－２１６、ＣＥＲ－５２２、脱脂されたＨＤＬ、Ａｐｏｍｅｒ、またはＣａｒｇｏｍｅｒであってもよく、かつ／あるいは（ＩＩ）前記１種または複数の眼科薬物のうちの１種または複数は、（ｉ）疎水性であり、かつ／または（ｉｉ）難水溶性もしくは非水溶性であってもよい、組成物。
【請求項４２】
前記脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である、請求項４０または請求項４１に記載の組成物。
【請求項４３】
前記１種または複数の眼科薬物は、ステロイド、キナーゼ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫抑制剤、炭酸脱水酵素阻害剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、またはその組み合わせを含む、請求項４０から４２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項４４】
前記１種または複数の眼科薬物は、パルミチン酸デキサメタゾン、アジスロマイシン、デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、スピロノラクトン、アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カ

ルボキサミド）、カボザンチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、ＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、２－メチルソルビノ、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、メタゾラミド、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、ジドブジン、レボカバスチン、ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ネパフェナク、またはその組み合わせを含む、請求項４０から４３のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４５】

前記１種または複数の眼科薬物はパルミチン酸デキサメタゾンを含み、前記組成物におけるパルミチン酸デキサメタゾンの濃度は１ｍｇ／ｍｌであってもよい、請求項４４に記載の組成物。

【請求項４６】

前記１種または複数の眼科薬物はデキサメタゾンを含む、請求項４４に記載の組成物。

【請求項４７】

前記１種または複数の眼科薬物はタクロリムスを含む、請求項４４に記載の組成物。

【請求項４８】

１種または複数の緩衝剤、防腐剤、賦形剤、希釈剤、またはその組み合わせをさらに含む医薬組成物であり、前記医薬組成物は点眼薬として製剤化されていてもよい、請求項４０から４７のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項４９】

対象における眼疾患を治療する方法における使用のための、請求項４０から４８のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

１．関連出願の相互参照

本出願は、２０２０年１０月１日に出願された米国仮出願第６３／０８６，３８６号、２０２０年１０月１５日に出願された第６３／０９２，０７３号、２０２１年１月１９日に出願された第６３／１３９，０１５号、および２０２１年４月１５日に出願された第６３／１７５，３３７号の優先権の利益を主張するものであり、そのそれぞれの内容は、それへの参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる。

【０００２】

２．配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出されている配列表を含有し、参照によりその全体として本明細書によって組み込まれる。２０２１年９月３０日に作成された前記ＡＳＣＩＩ複製物はＣＲＮ－０４１ＷＯ＿ＳＬ．ｔｘｔと題され、サイズが４，４５６バイトである。

【背景技術】

【０００３】

３．背景

３．１．眼疾患

脊椎動物の眼は、それぞれがそれ自身の固有の生化学的組成、構造、および生理学的機能を有する複数の個別の組織からなる複雑な感覚器官である。これらの中でも主要なもの

は、網膜、水晶体、および角膜であり、協調して働いて眼に光の量子を導き入れ、網膜上でそれらに正しく焦点を合わせ、それらのエネルギーを電気化学的シグナルに変換して脳に伝え、そこで最終的にそれらはコヒーレント視覚像に処理される。これらの組織のいずれかまたはすべての欠陥は、先天性または後天性にかかわらず、疾患過程または外傷にかかわらず、視界を損じ得、最後には完全でかつ不可逆的な失明をもたらし得る。脂質および脂溶性化合物は、細胞、および眼を含む組織の必須の構成成分であり、それらの合成、細胞内および細胞外輸送、ならびに代謝回転の欠陥は、種々の顕著な、よく見られ、しばしば重度に衰弱させる眼疾患の根底にある。

【０００４】

眼の疾患は、様々な原因、例えば遺伝的特徴、感染、および老化、を有し得る。一部の眼疾患、例えば魚眼病、例えばマイボーム腺機能不全または涙腺機能不全と関連したドライアイ疾患、眼瞼炎、ぶどう膜炎、脂肪性角膜症等の角膜の疾患、乾性黄斑変性症（乾性ＡＭＤ）、シュタルガルト病、およびレーバー特発性星芒状視神経網膜炎（Leber’s idiopathic stellate neuroretinitis）は、眼内または眼付近の脂質蓄積と関連している。

【０００５】

３．２．レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ

レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＬＣＡＴ）は、肝臓によって産生される酵素であり、コレステロール逆輸送（ＲＣＴ）経路における主要な酵素である。ＲＣＴ経路は、ほとんどの肝外組織からコレステロールを排除する機能を果たし、体内におけるほとんどの細胞の構造および機能を維持することに不可欠である。ＲＣＴは、３つのステップ：（ａ）コレステロール排出、すなわち末梢細胞の様々なプールからのコレステロールの初期の除去；（ｂ）レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＬＣＡＴ）の作用によるコレステロールエステル化による、細胞内への排出されたコレステロールの再進入を阻止；ならびに（ｃ）加水分解のための、肝細胞への高比重リポタンパク質（ＨＤＬ）－コレステロールおよびコレステリルエステルの取り込み、次いでリサイクリング、貯蔵、胆汁中への排泄、または胆汁酸への異化から主になる。

【０００６】

ＬＣＡＴは、ＨＤＬ画分と結び付いて血漿中を循環する。ＬＣＡＴは、細胞由来コレステロールをコレステリルエステルに変換し、除去されるように運命付けられたＨＤＬ内に隔離される（Jonas 2000, Biochim. Biophys. Acta 1529(1-3):245-56を参照されたい）。コレステリルエステル転送タンパク質（ＣＥＴＰ）およびリン脂質転送タンパク質（ＰＬＴＰ）は、循環ＨＤＬ集団のさらなるリモデリングに寄与する。ＣＥＴＰは、ＬＣＡＴによって作られたコレステリルエステルを、超低比重リポタンパク質（ＶＬＤＬ）および低比重リポタンパク質（ＬＤＬ）等、他のリポタンパク質、特にＡｐｏＢを含むリポタンパク質に移動させる。ＰＬＴＰは、ＨＤＬにレシチンを供給する。ＨＤＬトリグリセリドは、細胞外肝性トリグリセリドリパーゼによって異化され、リポタンパク質コレステロールは、いくつかのメカニズムを介して肝臓によって除去される。

【０００７】

ＬＣＡＴの欠損は、ある特定の身体組織における非エステル化コレステロールの蓄積を引き起こす。コレステロールは、遊離コレステロールとして細胞から排出され、エステル化コレステロールとしてＨＤＬで輸送される。ＬＣＡＴは、ＨＤＬ上の遊離コレステロールをエステル化し、ＨＤＬの成熟を可能にする酵素である。ＬＣＡＴ欠損症は、ＨＤＬ成熟を可能にせず、循環ａｐｏＡ－１およびａｐｏＡ－２の迅速な異化をもたらす。ＨＤＬの残りの形態は、原始ＨＤＬに似ている。ＬＣＡＴ欠損症（完全型および部分型の両方）を有する対象は、低いＨＤＬコレステロールを有する。

【０００８】

家族性ＬＣＡＴ欠損症は、ＬＣＡＴ活性の不足に苦しむ稀な遺伝性障害であり、進行性慢性腎疾患、一部の場合には腎不全、のリスクがある。魚眼病は、ＨＤＬ粒子において、ＬＣＡＴがコレステロールをエステル化できず、または脂肪酸をアルキルに転換できない、部分型ＬＣＡＴ欠損症である。しかしながら、ＬＣＡＴは、ＶＬＤＬおよびＬＤＬにお

けるコレステロール粒子上で依然として活性を維持する。
【０００９】
３．３．魚眼病
部分型ＬＣＡＴ欠損症とも呼ばれる魚眼病は、眼（角膜）の透明な表面を徐々に曇らせる障害である。一般的に青年期または成人早期に最初に現れる曇りは、角膜にわたって分散したコレステロールの小さな灰色がかった点（混濁）からなる。
【００１０】
魚眼病は、視覚障害のような異常、脂肪材料のプラーク、および深い混濁化によって特徴付けられる。魚眼病は、染色体１６ｑ２２．１に位置するＬＣＡＴ遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体劣性障害である。
【００１１】
魚眼病を引き起こすＬＣＡＴ遺伝子変異は、アルファ－ＬＣＡＴ活性を損なわせ、コレステロールをＨＤＬに付着させる該酵素の能力を低下させる。体内におけるコレステロールを低下させるためのこのメカニズムの機能障害は、角膜におけるコレステロール含有混濁につながる。コレステロール沈着が、この障害において角膜のみに影響を及ぼす理由は不明である。アルファ－ＬＣＡＴ活性およびベーター－ＬＣＡＴ活性の両方に影響を及ぼす変異は、完全型ＬＣＡＴ欠損症と呼ばれる関連障害につながり、それは、身体の他の部分に影響を及ぼす特質との組み合わせで角膜混濁を伴う。
【００１２】
現在、ＬＣＡＴ欠損症を修正する特異的治療はなく、そのため療法は症状軽減に重点が置かれている。魚眼病の重度の症例では、角膜移植が推奨され得る。
【００１３】
眼疾患、例えば脂質蓄積と関連した眼疾患を有する対象を治療するための新たな方法が必要とされる。
【発明の概要】
【００１４】
４．概要
１つの態様において、本開示は、脂質結合タンパク質ベースの複合体、例えばＣＥＲ－００１を使用して、眼疾患、例えば脂質蓄積と関連した眼疾患（例えば、眼球脂質沈着を有する対象における）を治療するための方法を提供する。本開示の方法において使用され得る他の脂質結合タンパク質ベースの複合体は、Ａｐｏｍｅｒ、Ｃａｒｇｏｍｅｒ、およびＣＳＬ－１１１、ＣＳＬ－１１２、ＥＴＣ－２１６、または脱脂されたＨＤＬ等のＨＤＬベースの複合体またはＨＤＬ模倣体ベースの複合体を含む。一部の眼疾患において、脂質は、眼内または眼付近に蓄積し得る（例えば、脂質は、対象のマイボーム腺または涙腺に蓄積し得る）。本開示の方法によって治療され得る、脂質蓄積と関連した例示的な眼疾患は、マイボーム腺機能不全または涙腺機能不全と関連したドライアイ疾患等のドライアイ疾患、眼瞼炎、ぶどう膜炎、脂肪性角膜症等の角膜の疾患、乾性黄斑変性症（乾性ＡＭＤ）、シュタルガルト病、レーバー特発性星芒状視神経網膜炎、および魚眼病等のＬＣＡＴ欠損症と関連した眼疾患を含む。一部の実施形態において、脂質結合タンパク質複合体の使用は、眼疾患の重症度を低下させ得る。一部の実施形態において、脂質結合タンパク質複合体の使用は、眼疾患の進行を遅らせ得る。理論によって拘束されることなく、脂質結合タンパク質複合体は、例えば眼球沈着物に蓄積した脂質を可溶化することによって、眼球脂質沈着を低下させ得、それらの排除につながると考えられる。
【００１５】
別の態様において、本開示は、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を薬物担体として使用して、眼疾患を有する対象の眼に眼科薬物を送達し、それによって眼疾患を治療する方法を提供する。例えば、対象は、前眼病態または後眼病態、例えばぶどう膜炎、黄斑浮腫、黄斑変性症、網膜剥離、眼腫瘍、真菌もしくはウイルス感染症、多巣性脈絡膜炎、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（ＰＶＲ）、交感性眼炎、フォークト・小柳・原田（ＶＫＨ）症候群、ヒストプラスマ症、ぶどう膜拡散（uveal

diffusion）、血管閉塞、眼内炎、または緑内障に罹患した対象であり得る。

【００１６】

別の態様において、本開示は、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）およびそれと複合化した１種または複数の眼科薬物を含む組成物を提供する。

【００１７】

本明細書に記載される方法において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、全身的に（例えば、注入によって）投与され得る。代替的に、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、局所的に（例えば、眼球内または局部投与によって）投与され得る。眼球内投与は、例えば眼球内注射、例えば硝子体内注射、結膜下（sub-conjuctival）注射、傍眼球（parabulbar）注射、眼球周囲（peribulbar）注射、または眼球後（retro-bulbar）注射によるものであり得る。局部投与に関して、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、例えば点眼薬として投与され得る。

【００１８】

１つの態様において、本開示は、脂質蓄積と関連した眼疾患を有する対象を治療するための、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）に対する投薬レジメンを提供する。本明細書に記載される投薬レジメンは、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を薬物担体として使用して、眼に眼科薬物を送達するためにも適用され得る。

【００１９】

本開示の投薬レジメンは、一部の実施形態において、初回の「誘導」レジメンに従って対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与し、その後に「強化」レジメンに従って対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与し、その後に「維持」レジメンに従って対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを伴う。代替的に、投薬レジメンは、先行する「誘導」レジメンまたは「強化」レジメンなしで、「維持」レジメンに従って対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを伴い得る。別の代替策として、投薬レジメンは、介在する「強化」レジメンなしで、「誘導」レジメン、それに続く「維持」レジメンに従って対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを伴い得る。

【００２０】

誘導レジメンは、典型的に、各用量の間に１日またはそれを上回る期間をおいて、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の複数回の用量を投与するステップを含む。一部の実施形態において、誘導レジメンは、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の３回以上の用量を含む。一部の実施形態において、誘導レジメンは、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１週間に３回の用量を含む。一部の実施形態において、誘導レジメンは、１週間を上回る期間の、例えば２週間またはそれを上回る期間の、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１週間に３回の用量を含む。一部の実施形態において、誘導レジメンは、３週間の期間の、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１週間に３回の用量を含む。

【００２１】

強化レジメンは、典型的に、誘導レジメンの間よりも少ない頻度で、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の複数回の用量を投与するステップを含む。強化レジメンは、典型的に、各用量の間に１日またはそれを上回る期間、例えば各用量の間に２日間またはそれを上回る期間をおいて、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の複数回の用量を投与するステップを含む。一部の実施形態において、強化レジメンは、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の２回以上の用量を含む。一部の実施形態において、強化レジメンは、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１週間に２回の用量を含む

。一部の実施形態において、強化レジメンは、１週間を上回る期間の、例えば２週間またはそれを上回る期間の、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１週間に２回の用量を含む。一部の実施形態において、強化レジメンは、３週間の期間の、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１週間に２回の用量を含む。

【００２２】

維持レジメンは、典型的に、用量の間に、例えば５日間またはそれを上回る期間、例えば１週間の期間をおいて、強化レジメンの間よりも少ない頻度で、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１回または複数の用量を投与するステップを含む。ある特定の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の複数回の用量は、維持レジメンの間に週に１回投与される。

【００２３】

ある特定の態様において、本開示は、各用量の間に少なくとも１日を有して、１週間以内に対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の３回の用量を３週間投与するステップを含む誘導レジメン、それに続く、各用量の間に少なくとも２日間を有して、１週間以内に対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の２回の用量を３週間投与するステップを含む強化レジメン、それに続く、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１回の用量を毎週投与するステップを含む維持レジメンを使用して、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて対象を治療する方法を提供する。

【００２４】

ある特定の態様において、本開示は、本明細書に記載される投薬レジメンに従って脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて対象を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、注入ポンプを使用した静脈内注入等の静脈内投与の前に、食塩水で希釈される。ある特定の実施形態において、注入のための脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は、対象重量に基づき、例えばタンパク質重量ベースで１０ｍｇ／ｋｇである。

【００２５】

ある特定の態様において、本開示は、

－　３週間、１週間あたり３回の用量（誘導レジメン）、それに続く、
－　３週間、１週間あたり２回の用量（強化レジメン）、それに続く、
－　治療の終了まで、１週間あたり１回の用量（維持レジメン）

を含む投薬レジメンに従って、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて、眼疾患（例えば、脂質蓄積と関連した）を有する対象を治療する方法を提供する。

【００２６】

ある特定の態様において、例えば、脂質結合タンパク質ベースの複合体がＩＶ注入によって投与される場合、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の投与の前に、抗ヒスタミン薬（例えば、デクスクロルフェニラミン、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、セチリジン、フェキソフェナジン、またはロランタジン）が投与され得る。抗ヒスタミン薬は、アレルギー反応の可能性を低下させ得る。

【００２７】

本開示の投薬レジメンに従って治療される対象は、脂質蓄積と関連した眼疾患に罹患した任意の対象、例えばＬＣＡＴ欠損症を有する対象であり得る。ＬＣＡＴ欠損症は、完全型ＬＣＡＴ欠損症または部分型ＬＣＡＴ欠損症であり得る。一部の実施形態において、本開示の投薬レジメンに従って治療される対象は魚眼病を有する。代替的に、本開示の投薬レジメンに従って治療される対象は、眼科薬物を用いた治療を必要とする任意の対象でもあり得、薬物は、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を薬物担体として使用して眼に送達される。

【図面の簡単な説明】
【００２８】
５．図面の簡単な説明
【図１－１】眼科薬物アジスロマイシン（図１Ａ）、スピロノラクトン（図１Ｂ）に対する薬物担体として作用するＣＥＲ－００１の能力を示した図である。
【図１－２】眼科薬物パルミチン酸デキサメタゾン（図１Ｃ）、およびシクロスポリン（図１Ｄ）に対する薬物担体として作用するＣＥＲ－００１の能力を示した図である。
【図２－１】複合化したパルミチン酸デキサメタゾンの有無での、ＣＥＲ－００１を投与されたウサギからの忍容性スコアを示したグラフである（実施例４）。図２Ａ：６および２４時間の時点における忍容性のプロット
【図２－２】図２Ｂ：６時間の時点における忍容性
【図２－３】図２Ｃ：２４時間の時点における忍容性
【図３－１】複合化したパルミチン酸デキサメタゾンの有無での、ＣＥＲ－００１を投与されたウサギの房水における細胞浸潤（図３Ａ）を示したグラフである（実施例４）
【図３－２】複合化したパルミチン酸デキサメタゾンの有無での、ＣＥＲ－００１を投与されたウサギの房水におけるタンパク質（図３Ｂ）を示したグラフである（実施例４）
【発明を実施するための形態】
【００２９】
６．詳細な説明
一部の態様において、本開示は、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を使用して、眼疾患（例えば、脂質蓄積と関連した眼疾患）を治療するための方法を提供する。本開示の方法は、対象の眼疾患の重症度を低下させ得る。一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、Ａｐｏｍｅｒ、Ｃａｒｇｏｍｅｒ、ＨＤＬベースの複合体、またはＨＤＬ模倣体ベースの複合体である。一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体を薬物担体として使用して、１種または複数の眼科薬物、例えば疎水性でかつ／または難水溶性もしくは非水溶性である１種または複数の眼科薬物を眼に送達し得る。
【００３０】
一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）（例えば、薬物担体として使用される、または薬物担体として使用されない場合）は、細胞透過性ペプチド（ＣＰＰ）（例えば、国際公開第２０１９／０１８３５０号パンフレットに記載されるＣＰＰ）、化学的透過増強剤（ＣＰＥ）（例えば、国際公開第２０１９／０１８３５０号パンフレットに記載されるＣＰＥ）、または細胞親和性ペプチド（例えば、欧州特許出願公開第３２３８７４６号明細書に記載される細胞親和性ペプチド）を含まず、それとともに投与されない。国際公開第２０１９／０１８３５０号パンフレットおよび欧州特許出願公開第３２３８７４６号明細書の内容は、参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる。
【００３１】
付加的な態様において、本開示は、１種または複数の眼科薬物のための担体としての使用のための、ＣＥＲ－００１等の脂質結合タンパク質ベースの複合体を提供する。したがって、一部の態様において、本開示は、それと複合化した１種または複数の眼科薬物（例えば、第６．１．８節に記載される）を有する脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を含む組成物を提供する。そのような組成物は、本開示の方法において使用され得る。
【００３２】
本開示の方法および組成物において使用され得る脂質結合タンパク質ベースの複合体の例示的な特質は、第６．１節に記載される。本開示の方法によっておよび本開示の組成物を用いて治療され得る例示的な対象集団は、第６．２節に記載される。
【００３３】
脂質結合タンパク質ベースの複合体は、末梢にまたは局所的に投与され得る。一部の実

施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、末梢に、例えば注入によって投与される。他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、局所的に（例えば、眼球内または局部投与によって）投与される。

【００３４】

一部の実施形態において、本開示の方法は、３つの相で対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを含む。まず、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、初回の強い「誘導」レジメンにおいて投与される。誘導レジメンの後に、あまり強くない「強化」レジメンが続く。強化レジメンの後に「維持」レジメンが続く。本開示の他の方法において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、２つの相（例えば、誘導レジメン、それに続く維持レジメン）または単一相（例えば、維持レジメン）で投与される。本開示の方法において使用され得る誘導レジメンは第６．３節に記載され、本開示の方法において使用され得る強化レジメンは第６．４節に記載され、本開示の方法において使用され得る維持レジメンは第６．５節に記載される。本開示の投薬レジメンは、単一療法として、または１種または複数の医薬との併用療法の一部として、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを含む。併用療法は第６．６節に記載される。

【００３５】

６．１．脂質結合タンパク質ベースの複合体

６．１．１．ＨＤＬおよびＨＤＬ模倣体ベースの複合体

１つの態様において、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、ＨＤＬまたはＨＤＬ模倣体ベースの複合体を含む。例えば、複合体は、そのそれぞれの内容が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、米国特許第８，２０６，７５０号明細書、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレット、国際公開第２０１５／１７３６３３号パンフレット（例えば、ＣＥＲ－００１）、国際公開第２００４／０７３６８４号パンフレット、または米国特許出願公開第２００４／０２２９７９４号明細書に記載されるリポタンパク質複合体を含み得る。「リポタンパク質」および「アポリポタンパク質」という用語は、本明細書において互換可能に使用され、文脈によって別様に要されない限り、「リポタンパク質」という用語は、リポタンパク質模倣体を包含する。「脂質結合タンパク質」および「脂質結合ポリペプチド」という用語も、本明細書において互換可能に使用され、文脈によって別様に要されない限り、該用語は、特定の長さのアミノ酸配列を含意するわけではない。

【００３６】

リポタンパク質複合体は、タンパク質画分（例えば、アポリポタンパク質画分）および脂質画分（例えば、リン脂質画分）を含み得る。タンパク質画分は、アポリポタンパク質、ペプチド、またはアポリポタンパク質ペプチド類似体もしくは模倣体等の１種または複数の脂質結合タンパク質分子、例えば第６．１．４節に記載される１種または複数の脂質結合タンパク質分子を含む。一部の実施形態において、脂質結合タンパク質分子は、アポリポタンパク質分子（例えば、ＡｐｏＡ－Ｉ分子）を含むが、アポリポタンパク質模倣体分子を含まない。

【００３７】

脂質画分は、典型的に、中性の、負に帯電した、正に帯電した、またはその組み合わせであり得る１種または複数のリン脂質を含む。脂質画分に含まれ得る例示的なリン脂質および他の両親媒性分子は、第６．１．５節に記載される。

【００３８】

ある特定の実施形態において、脂質画分は、少なくとも１種の中性リン脂質（例えば、スフィンゴミエリン（ＳＭ））、および任意選択で１種または複数の負に帯電したリン脂質を含有する。中性のおよび負に帯電したリン脂質の両方を含むリポタンパク質複合体において、中性のおよび負に帯電したリン脂質は、同じまたは異なる数の炭素、および同じまたは異なる飽和度を有する脂肪酸鎖を有し得る。一部の場合には、中性のおよび負に帯

電したリン脂質は、同じアシル尾部、例えばＣ１６：０、またはポルミトイル、アシル鎖を有するであろう。具体的な実施形態、特に卵ＳＭが中性脂質として使用されるものにおいて、アポリポタンパク質画分：脂質画分の重量比は約１：２．７～約１：３（例えば、１：２．７）に及ぶ。

【００３９】

生理学的ｐＨで少なくとも部分的な負の電荷を持つ任意のリン脂質は、負に帯電したリン脂質として使用され得る。非限定的な例は、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、およびホスファチジン酸の負に帯電した形態、例えば塩を含む。具体的な実施形態において、負に帯電したリン脂質は、ホスファチジルグリセロールである１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－［ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）］、すなわちＤＰＰＧである。好ましい塩は、カリウムおよびナトリウム塩を含む。

【００４０】

一部の実施形態において、本開示の組成物および方法において使用されるリポタンパク質複合体は、そのそれぞれの内容が参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、米国特許第８，２０６，７５０号明細書または国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレット（およびその米国対応物である米国特許出願公開第２０１２／０２３２００５号明細書）に記載されるリポタンパク質複合体である。特定の実施形態において、リポタンパク質複合体のタンパク質構成要素は、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレット（および米国特許出願公開第２０１２／０２３２００５号明細書）の第６．１節および好ましくは第６．１．１節に記載されるとおりであり、脂質構成要素は、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレット（および米国特許出願公開第２０１２／０２３２００５号明細書）の第６．２節に記載されるとおりであり、それらは任意選択で、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレット（および米国特許出願公開第２０１２／０２３２００５号明細書）の第６．３節に記載される量で一緒に複合化され得る。これらの節のそれぞれの内容は、本明細書における参照によって組み込まれる。ある特定の態様において、本開示のリポタンパク質複合体は、その内容が本明細書における参照によって組み込まれる、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレット（および米国特許出願公開第２０１２／０２３２００５号明細書）の第６．４節に記載されるように、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％均質である複合体の集団の状態にある。

【００４１】

具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、５０～８０分子のレシチン、および２０～５０分子のＳＭを含む。

【００４２】

別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、５０分子のレシチン、および５０分子のＳＭを含む。

【００４３】

さらに別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、８０分子のレシチン、および２０分子のＳＭを含む。

【００４４】

さらに別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、７０分子のレシチン、および３０分子のＳＭを含む。

【００４５】

さらに別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質

、６０分子のレシチン、および４０分子のＳＭを含む。
【００４６】
具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、５０～８０分子のレシチン、および２０～５０分子のＳＭから本質的になる。
【００４７】
別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、５０分子のレシチン、および５０分子のＳＭから本質的になる。
【００４８】
さらに別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、８０分子のレシチン、および２０分子のＳＭから本質的になる。
【００４９】
さらに別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、７０分子のレシチン、および３０分子のＳＭから本質的になる。
【００５０】
さらに別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物、２分子の帯電したリン脂質、６０分子のレシチン、および４０分子のＳＭから本質的になる。
【００５１】
具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、約９０～９９．８ｗｔ％のＳＭ、および約０．２～１０ｗｔ％の負に帯電したリン脂質、例えば約０．２～１ｗｔ％、０．２～２ｗｔ％、０．２～３ｗｔ％、０．２～４ｗｔ％、０．２～５ｗｔ％、０．２～６ｗｔ％、０．２～７ｗｔ％、０．２～８ｗｔ％、０．２～９ｗｔ％、または０．２～１０ｗｔ％の負に帯電した総リン脂質を含む脂質構成要素を含む。別の具体的な実施形態において、本開示の方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、約９０～９９．８ｗｔ％のレシチン、および約０．２～１０ｗｔ％の負に帯電したリン脂質、例えば約０．２～１ｗｔ％、０．２～２ｗｔ％、０．２～３ｗｔ％、０．２～４ｗｔ％、０．２～５ｗｔ％、０．２～６ｗｔ％、０．２～７ｗｔ％、０．２～８ｗｔ％、０．２～９ｗｔ％、または０．２～１０ｗｔ％の負に帯電した総リン脂質を含む。
【００５２】
具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、約９０～９９．８ｗｔ％のＳＭ、および約０．２～１０ｗｔ％の負に帯電したリン脂質、例えば約０．２～１ｗｔ％、０．２～２ｗｔ％、０．２～３ｗｔ％、０．２～４ｗｔ％、０．２～５ｗｔ％、０．２～６ｗｔ％、０．２～７ｗｔ％、０．２～８ｗｔ％、０．２～９ｗｔ％、または０．２～１０ｗｔ％の負に帯電した総リン脂質から本質的になる脂質構成要素を含む。別の具体的な実施形態において、本開示の方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、約９０～９９．８ｗｔ％のレシチン、および約０．２～１０ｗｔ％の負に帯電したリン脂質、例えば約０．２～１ｗｔ％、０．２～２ｗｔ％、０．２～３ｗｔ％、０．２～４ｗｔ％、０．２～５ｗｔ％、０．２～６ｗｔ％、０．２～７ｗｔ％、０．２～８ｗｔ％、０．２～９ｗｔ％、または０．２～１０ｗｔ％の負に帯電した総リン脂質から本質的になる。
【００５３】
なおさらに別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、約９．８～９０ｗｔ％のＳＭ、約９．８～９０ｗｔ％のレシチン、および約０．２～１０ｗｔ％の負に帯電したリン脂質、例えば約０．２～１ｗｔ％から、０．２～２ｗｔ％、０．２～３ｗｔ％、０．２～４ｗｔ％、０．２～５ｗｔ％

、０．２～６ｗｔ％、０．２～７ｗｔ％、０．２～８ｗｔ％、０．２～９ｗｔ％、０．２～１０ｗｔ％までの負に帯電した総リン脂質を含む脂質画分を含む。

【００５４】

なおさらに別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、約９．８～９０ｗｔ％のＳＭ、約９．８～９０ｗｔ％のレシチン、および約０．２～１０ｗｔ％の負に帯電したリン脂質、例えば約０．２～１ｗｔ％から、０．２～２ｗｔ％、０．２～３ｗｔ％、０．２～４ｗｔ％、０．２～５ｗｔ％、０．２～６ｗｔ％、０．２～７ｗｔ％、０．２～８ｗｔ％、０．２～９ｗｔ％、０．２～１０ｗｔ％までの負に帯電した総リン脂質から本質的になる脂質画分を含む。

【００５５】

別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質および脂質画分を含み、脂質画分は、スフィンゴミエリンおよび約３ｗｔ％の負に帯電したリン脂質を含み、脂質画分対ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質のモル比は約２：１～２００：１であり、前記複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物を含有する小さなまたは大きな円盤状粒子である。

【００５６】

別の具体的な実施形態において、本開示の組成物および方法において使用され得るリポタンパク質複合体は、ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質および脂質画分を含み、脂質画分は、スフィンゴミエリンおよび約３ｗｔ％の負に帯電したリン脂質から本質的になり、脂質画分対ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質のモル比は約２：１～２００：１であり、前記複合体は、２～４個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物を含有する小さなまたは大きな円盤状粒子である。

【００５７】

ＨＤＬベースのまたはＨＤＬ模倣体ベースの複合体は、単一タイプの脂質結合タンパク質、または同じもしくは異なる種に由来し得る２種以上の異なる脂質結合タンパク質の混合物を含み得る。要されるわけではないものの、複合体は、好ましくは、療法に対する免疫応答を誘導することを回避するために、治療されている動物種に由来するまたはアミノ酸配列がそれに相当する脂質結合タンパク質を含むであろう。ゆえに、ヒト患者の治療に関しては、ヒト起源の脂質結合タンパク質が好ましくは使用される。ペプチド模倣体アポリポタンパク質の使用も、免疫応答を低下させ得るまたは回避し得る。

【００５８】

一部の実施形態において、脂質構成要素は、２種のタイプのリン脂質：スフィンゴミエリン（ＳＭ）および負に帯電したリン脂質を含む。例示的なＳＭおよび負に帯電した脂質は、第６．１．５．１節に記載される。

【００５９】

ＳＭを含む脂質構成要素は、任意選択で、少分量の付加的な脂質を含み得る。リゾリン脂質、ガラクトセレブロシド、ガングリオシド、セレブロシド、グリセリド、トリグリセリド、ならびにコレステロールおよびその誘導体を含むがそれらに限定されない、事実上任意のタイプの脂質が使用され得る。

【００６０】

含まれる場合、そのような任意選択の脂質は、典型的に、脂質画分の約１５ｗｔ％未満を構成するであろうが、とはいえ一部の場合には、より多くの任意選択の脂質が含まれ得る。一部の実施形態において、任意選択の脂質は、約１０ｗｔ％未満、約５ｗｔ％未満、または約２ｗｔ％未満を構成する。一部の実施形態において、脂質画分は任意選択の脂質を含まない。

【００６１】

具体的な実施形態において、リン脂質画分は、９０：１０～９９：１に及ぶ、より好ましくは９５：５～９８：２に及ぶ重量比（ＳＭ：負に帯電したリン脂質）で、卵ＳＭまたはパルミトイルＳＭまたはフィトスフィンゴミエリン（phytosphingomyelin）およびＤＰＰＧを含有する。一実施形態において、重量比は９７：３である。

【００６２】
本開示の複合体の脂質構成要素対タンパク質構成要素のモル比は変動し得、他の因子の中でも、タンパク質構成要素を構成するアポリポタンパク質のアイデンティティー、脂質構成要素を構成する脂質のアイデンティティーおよび分量、ならびに複合体の所望のサイズに依存するであろう。ＡｐｏＡ－Ｉ等のアポリポタンパク質の生物学的活性は、アポリポタンパク質を構成する両親媒性ヘリックスによって媒介されると考えられるため、ＡｐｏＡ－Ｉタンパク質等価物を使用して、脂質：アポリポタンパク質モル比のアポリポタンパク質画分を発現させることが好都合である。ヘリックスを算出するために使用される方法に応じて、ＡｐｏＡ－Ｉは、６～１０個の両親媒性ヘリックスを含有することが一般的に認められている。他のアポリポタンパク質は、それらが含有する両親媒性ヘリックスの数に基づきＡｐｏＡ－Ｉ等価物の観点で発現され得る。例えば、典型的にジスルフィド架橋二量体として存在するＡｐｏＡ－Ｉ$_{M}$は、２個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物として発現され得る、なぜならＡｐｏＡ－Ｉ$_{M}$の各分子は、ＡｐｏＡ－Ｉの分子の２倍多くの両親媒性ヘリックスを含有するためである。反対に、単一の両親媒性ヘリックスを含有するペプチドアポリポタンパク質は、１／１０～１／６個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物として発現され得る、なぜなら各分子は、ＡｐｏＡ－Ｉの分子の１／１０～１／６個の両親媒性ヘリックスを含有するためである。概して、リポタンパク質複合体の脂質：ＡｐｏＡ－Ｉ等価物モル比（「Ｒｉ」として本明細書において規定される）は、約１０５：１～１１０：１に及ぶであろう。一部の実施形態において、Ｒｉは約１０８：１である。重量の比は、リン脂質に対するおよそ６５０～８００のＭＷを使用して獲得され得る。

【００６３】
一部の実施形態において、脂質：ＡｐｏＡ－Ｉ等価物のモル比（「ＲＳＭ」）は、約８０：１～約１１０：１、例えば約８０：１～約１００：１に及ぶ。具体的な例において、複合体に対するＲＳＭは約８２：１であり得る。

【００６４】
一部の実施形態において、本開示の方法において使用されるリポタンパク質複合体は、好ましくは成熟した全長ＡｐｏＡ－Ｉであるタンパク質画分と、中性リン脂質、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、および負に帯電したリン脂質を含む脂質画分とを含む、負に帯電した複合体である。

【００６５】
具体的な実施形態において、脂質構成要素は、９０：１０～９９：１に及ぶ、より好ましくは９５：５～９８：２、例えば９７：３に及ぶ重量比（ＳＭ：負に帯電したリン脂質）で、ＳＭ（例えば、卵ＳＭ、パルミトイルＳＭ、フィトＳＭ、またはその組み合わせ）および負に帯電したリン脂質（例えば、ＤＰＰＧ）を含有する。

【００６６】
具体的な実施形態において、タンパク質構成要素対脂質構成要素の比は約１：２．７～約１：３に及び得、１：２．７が好ましい。これは、およそ１：９０～１：１４０に及ぶＡｐｏＡ－Ｉタンパク質対脂質のモル比に相当する。一部の実施形態において、複合体におけるタンパク質対脂質のモル比は、約１：９０～約１：１２０、約１：１００～約１：１４０、または約１：９５～約１：１２５である。

【００６７】
特定の実施形態において、複合体は、ＣＥＲ－００１、ＣＳＬ－１１１、ＣＳＬ－１１２、ＣＥＲ－５２２、またはＥＴＣ－２１６を含む。好ましい実施形態において、複合体はＣＥＲ－００１である。

【００６８】
本文献においておよび下記の実施例において使用されるＣＥＲ－００１とは、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの実施例４に記載される複合体を指す。国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットは、９７：３のＳＭ：ＤＰＰＧ重量：重量比とともに、１：２．７のリポタンパク質重量：総リン脂質重量比を有する複合体としてＣＥＲ－００１に言及する。国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの実施例４

は、その製造の方法も記載する。

【００６９】

本開示のＣＥＲ－００１投薬レジメンまたは組成物の文脈において使用される場合、ＣＥＲ－００１とは、個々の構成成分が、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの実施例４に記載されるＣＥＲ－００１とは最高２０％異なり得るリポタンパク質複合体を指す。ある特定の実施形態において、リポタンパク質複合体の構成成分は、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの実施例４に記載されるＣＥＲ－００１とは最高１０％異なる。好ましくは、リポタンパク質複合体の構成成分は、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの実施例４に記載されるものである（プラス／マイナスの許容される製造の公差ばらつき）。ＣＥＲ－００１におけるＳＭは、天然または合成であり得る。一部の実施形態において、ＳＭは、天然ＳＭ、例えば国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットに記載される天然ＳＭ、例えばニワトリ卵ＳＭである。一部の実施形態において、ＳＭは、合成ＳＭ、例えば国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットに記載される合成ＳＭ、例えば国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットに記載される合成パルミトイルスフィンゴミエリンである。パルミトイルスフィンゴミエリンを合成するための方法は、例えば国際公開第２０１４／１４０７８７号パンフレットに記載されるように、当技術分野において公知である。ＣＥＲ－００１におけるリポタンパク質であるアポリポタンパク質Ａ－Ｉ（ＡｐｏＡ－Ｉ）は、好ましくは、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの配列番号１（配列番号２として本明細書に開示される国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの配列番号１）のアミノ酸２５～２６７に相当するアミノ酸配列を有する。ＡｐｏＡ－Ｉは、動物供給源によって（特に、ヒト供給源から）精製され得る、または組み換えにより産生され得る。好ましい実施形態において、ＣＥＲ－００１におけるＡｐｏＡ－Ｉは組み換えＡｐｏＡ－Ｉである。本開示の投薬レジメンにおいて使用されるＣＥＲ－００１は、好ましくは極めて均質であり、ゲル浸透クロマトグラフィーにおいて単一のピークによって反映されるように、例えば少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％均質である。例えば、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの第６．４節を参照されたい。

【００７０】

ＣＳＬ－１１１は、大豆ホスファチジルコリン（ＳＢＰＣ）と複合化した、血漿から精製された再構成ヒトＡｐｏＡ－Ｉである（Tardif et al., 2007, JAMA 297:1675-1682）。

【００７１】

ＣＳＬ－１１２は、血漿から精製され、静脈内注入に適切なＨＤＬを形成するように再構成されたＡｐｏＡ－Ｉの製剤である（Diditchenko et al., 2013, DOI 10.1161/ATVBAHA.113.301981）。

【００７２】

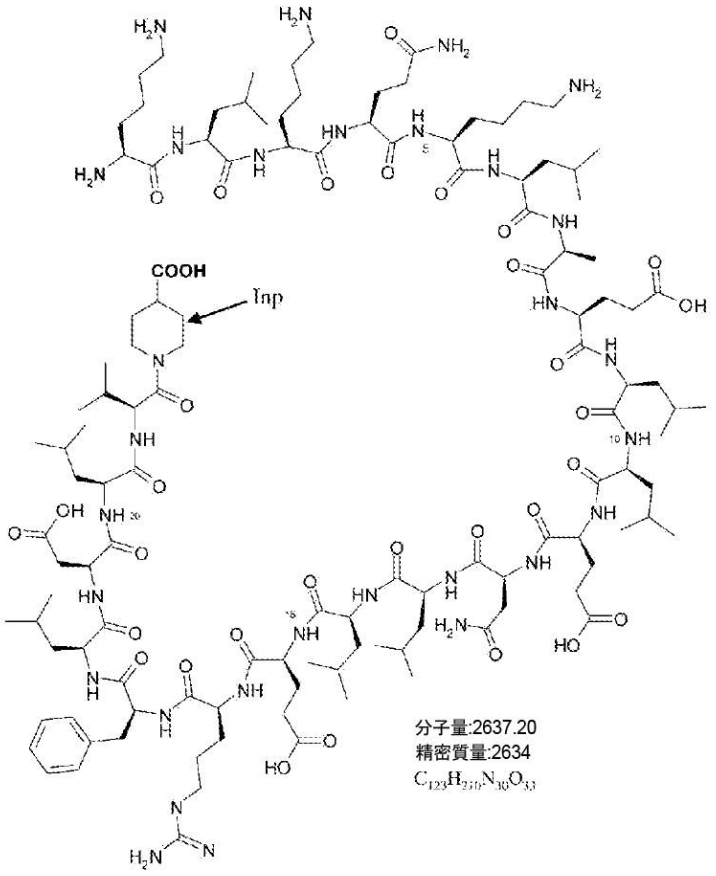
ＥＴＣ－２１６（ＭＤＣＯ－２１６としても知られる）は、組み換えＡｐｏＡ－Ｉミラノを含有するＨＤＬの脂質枯渇形態である。Nicholls et al., 2011, Expert Opin Biol Ther. 11(3):387-94. doi: 10.1517/14712598.2011.557061を参照されたい。

【００７３】

別の実施形態において、本開示の方法において使用され得る複合体はＣＥＲ－５２２である。ＣＥＲ－５２２は、３種のリン脂質の組み合わせおよび２２アミノ酸ペプチドＣＴ８０５２２を含むリポタンパク質複合体である。

【００７４】

【化１】



CT80522

【００７５】

ＣＥＲ－５２２のリン脂質構成要素は、４８．５：４８．５：３重量比の、卵スフィンゴミエリン、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ジパルミトイルホスファチジルコリン、ＤＰＰＣ）、および１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－［ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）］（ジパルミトイルホスファチジル－グリセロール、ＤＰＰＧ）からなる。ＣＥＲ－５２２複合体におけるペプチド対総リン脂質の比は１：２．５（ｗ／ｗ）である。

【００７６】

一部の実施形態において、リポタンパク質複合体は、脱脂されたＨＤＬである。血漿におけるほとんどのＨＤＬは、コレステロールに富む。ＨＤＬにおける脂質を枯渇させて、例えば部分的におよび／または選択的に枯渇させて、例えばそのコレステロール含有量を低下させ得る。一部の実施形態において、脱脂されたＨＤＬは、ＨＤＬの小さなα、プレβ－１、および他のプレβ形態に類似し得る。ＨＤＬの選択的枯渇のための工程は、Sacks et al., 2009, J Lipid Res. 50(5): 894-907に記載される。

【００７７】

ある特定の実施形態において、リポタンパク質複合体は、米国特許出願公開第２００４／０２２９７９４号明細書に記載される生物活性剤送達粒子を含む。

【００７８】

生物活性剤送達粒子は、脂質結合ポリペプチド（例えば、本節においてまたは第６．１．４節において前に記載されるアポリポタンパク質）、脂質二重層（例えば、本節においてまたは第６．１．５．１節において前に記載される１種または複数のリン脂質を含む）

、および生物活性剤（例えば、抗癌剤）を含み得、脂質二重層の内部は疎水性領域を含み、生物活性剤は、脂質二重層の疎水性領域と結び付く。一部の実施形態において、米国特許出願公開第２００４／０２２９７９４号明細書に記載される生物活性剤送達粒子。

【００７９】

一部の実施形態において、生物活性剤送達粒子は親水性コアを含まない。

【００８０】

一部の実施形態において、生物活性剤送達粒子は円盤形状である（例えば、約７～約２９ｎｍの直径を有する）。

【００８１】

生物活性剤送達粒子は、二重層を形成する脂質、例えばリン脂質（例えば、本節においてまたは第６．１．５．１節において前に記載される）を含む。一部の実施形態において、生物活性剤送達粒子は、二重層を形成するおよび二重層を形成しない脂質の両方を含む。一部の実施形態において、生物活性剤送達粒子の脂質二重層はリン脂質を含む。一実施形態において、送達粒子に組み込まれるリン脂質は、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）およびジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）を含む。一実施形態において、脂質二重層は、７：３のモル比でＤＭＰＣおよびＤＭＰＧを含む。

【００８２】

一部の実施形態において、脂質結合ポリペプチドはアポリポタンパク質（例えば、本節においてまたは第６．１．４節において前に記載される）である。脂質結合ポリペプチド、例えばアポリポタンパク質分子と脂質二重層との間の主たる相互作用は、一般的に、両親媒性構造、例えば脂質結合ポリペプチドのα－ヘリックス、の疎水面の残基と、粒子の周辺における外表面の脂質の脂肪アシル鎖との間の疎水性相互作用である。生物活性剤送達粒子は、交換可能なおよび／または交換不可能なアポリポタンパク質を含み得る。一実施形態において、脂質結合ポリペプチドはＡｐｏＡ－Ｉである。

【００８３】

一部の実施形態において、生物活性剤送達粒子は、粒子の安定性を増加させるように改変されている脂質結合ポリペプチド分子、例えばアポリポタンパク質分子を含む。一実施形態において、改変は、分子内および／または分子間ジスルフィド結合を形成するシステイン残基の導入を含む。

【００８４】

別の実施形態において、生物活性剤送達粒子は、送達粒子内に組み込まれた生物活性剤の活性を増進し得るまたはその活性との相乗効果で働き得る１種または複数の結合した機能的部分、例えば１種もしくは複数の標的化部分および／または所望の生物学的活性、例えば抗微生物活性を有する１種もしくは複数の部分との、キメラ脂質結合ポリペプチド分子、例えばキメラアポリポタンパク質分子を含む。

【００８５】

６．１．２．Ａｐｏｍｅｒベースの複合体

１つの態様において、本開示の方法および組成物において使用され得る脂質結合タンパク質ベースの複合体はＡｐｏｍｅｒを含む。Ａｐｏｍｅｒベースの複合体に含まれ得るＡｐｏｍｅｒの特質は、その内容が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１９／０３０５７５号パンフレットに記載される。

【００８６】

Ａｐｏｍｅｒは、一般的に、単量体形態、または両親媒性分子と複合化した多量体形態のアポリポタンパク質を含む。一般的に、Ａｐｏｍｅｒは、それぞれが１つまたは複数の両親媒性分子と複合化した、１つまたは複数のアポリポタンパク質分子を含む。ある特定の態様において、両親媒性分子は、Ａｐｏｍｅｒにおけるアポリポタンパク質分子あたり少なくとも＋１または－１の正味電荷に一緒に寄与する。Ａｐｏｍｅｒにおいて使用され得る例示的なアポリポタンパク質は、第６．１．４．１節に記載される。例示的な両親媒性分子は、第６．１．５節に記載される。

【００８７】

６．１．３．Ｃａｒｇｏｍｅｒベースの複合体

１つの態様において、本開示の方法および組成物において使用され得る脂質結合タンパク質ベースの複合体は、１つまたは複数のカーゴ部分を有する脂質結合タンパク質ベースの複合体であるＣａｒｇｏｍｅｒを含む。Ｃａｒｇｏｍｅｒベースの複合体に含まれ得るＣａｒｇｏｍｅｒの特質は、その内容が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１９／０３０５７４号パンフレットに記載される。

【００８８】

Ｃａｒｇｏｍｅｒは、一般的に、単量体または多量体形態（例えば、２、４、または８個のアポリポタンパク質分子）のアポリポタンパク質、および１つまたは複数のカーゴ部分を含む。カーゴ部分は、両親媒性または非両親媒性であり得る。両親媒性カーゴ部分は、アポリポタンパク質を可溶化し得、それが凝集するのを阻止し得る。カーゴ部分が、両親媒性ではないまたはアポリポタンパク質分子を可溶化するのに不十分である場合、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、アポリポタンパク質を可溶化する１種または複数の付加的な両親媒性分子も含み得る。ゆえに、Ｃａｒｇｏｍｅｒの文脈における両親媒性分子への言及は、カーゴ部分である両親媒性分子、カーゴ部分ではない両親媒性分子、またはその一部の組み合わせを包含する。好ましくは、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、例えばＮＭＲ分光法を使用して判定されるように、円盤状ではない。

【００８９】

カーゴ部分は、生物学的に活性な分子（例えば、薬物、生物製剤、および／または免疫原）または他の作用物質、例えば診断において使用される作用物質を含み得る。本明細書において使用するとき、「分子」および「作用物質」という用語は、複合体およびコンジュゲート（例えば、抗体－薬物コンジュゲート）も含む。「生物学的に活性な」、「診断上有用な」等の用語は、直接的な薬理学的または生物学的活性を有する物質に限定されず、例えばプロドラッグの代謝またはリンカーの切断に起因して、投与後に活性になる物質を含み得る。したがって、「生物学的に活性な」および「診断上有用な」という用語は、薬理学的もしくは生物学的効果を発揮しかつ／または診断テストにおいて検出可能である代謝産物または他の切断産物の創出を通じて、投与後に生物学的に活性になるまたは診断上有用になる物質も含む。

【００９０】

Ｃａｒｇｏｍｅｒにおける両親媒性分子は、アポリポタンパク質を可溶化し得かつ／またはアポリポタンパク質凝集を低下させ得もしくは最小限に抑え得、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおいて他の機能も有し得る。例えば、両親媒性分子は治療的実用性を有し得、ゆえに、対象への投与があり次第Ｃａｒｇｏｍｅｒによる送達を意図されるカーゴ部分であり得る。付加的に、下の第６．１．５節で論じられるように、両親媒性分子を使用して、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるアポリポタンパク質に非両親媒性カーゴ部分を固定し得る。ゆえに、一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるカーゴ部分および両親媒性分子は同じである。他の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるアンカー部分および両親媒性分子は同じである。さらに他の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるカーゴ部分、アンカー部分、および両親媒性分子は同じである（例えば、両親媒性分子が治療活性を有し、アポリポタンパク質分子に別の生物学的に活性な分子を固定もする場合）。

【００９１】

アンカーおよび／またはリンカー部分は、両親媒性分子ではないカーゴ部分を有するＣａｒｇｏｍｅｒに特に有用である。

【００９２】

一部の実施形態において、本開示のＣａｒｇｏｍｅｒにおけるカーゴ部分の少なくとも１つ、カーゴ部分の大多数、またはカーゴ部分のすべては、アンカーを介してＣａｒｇｏｍｅｒに共役される。一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるカーゴ部分の少なくとも１つは、アンカーを介してＣａｒｇｏｍｅｒに共役される。一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるカーゴ部分の大多数は、アンカーを介してＣａｒｇｏｍｅｒに共役される。一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるカーゴ部分の

すべては、アンカーを介してＣａｒｇｏｍｅｒに共役される。Ｃａｒｇｏｍｅｒにおける各アンカーは同じであり得る、または代替的に、異なるタイプのアンカーが単一のＣａｒｇｏｍｅｒに含まれ得る（例えば、１種のタイプのカーゴ部分が、１種のタイプのアンカーを介してＣａｒｇｏｍｅｒに共役され得、第２のタイプのカーゴ部分が、第２のタイプのアンカーを介してＣａｒｇｏｍｅｒに共役され得る）。

【００９３】

ある特定の態様において、両親媒性分子、カーゴ、ならびに存在する場合にはアンカーおよび／またはリンカーは、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるアポリポタンパク質分子あたり少なくとも＋１または－１の正味電荷（例えば、＋１、＋２、＋３、－１、－２、または－３）に一緒に寄与する。一部の実施形態において、正味電荷は負の電荷である。他の実施形態において、正味電荷は正の電荷である。文脈によって別様に要されない限り、電荷は、生理学的ｐＨで測定される。

【００９４】

Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるアポリポタンパク質分子対両親媒性分子のモル比は、整数にあり得るが必ずしも整数にある必要はない、またはアポリポタンパク質と両親媒性分子との間の１対１関係を反映し得る。例としてであり限定ではなく、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、２：５、８：７、３：２、または４：７のアポリポタンパク質対両親媒性分子モル比を有し得る。

【００９５】

一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、８：１～１：１５（例えば、８：１～１：１５、７：１～１：１５、６：１～１：１５、５：１～１：１５、４：１～１：１５、３：１～１：１５、２：１～１：１５、１：１～１：１５、８：１～１：１４、７：１～１：１４、６：１～１：１４、５：１～１：１４、４：１～１：１４、３：１～１：１４、２：１～１：１４、１：１～１：１４、８：１～１：１３、７：１～１：１３、６：１～１：１３、５：１～１：１３、４：１～１：１３、３：１～１：１３、２：１～１：１３、１：１～１：１３、８：１～１：１２、７：１～１：１２、６：１～１：１２、５：１～１：１２、４：１～１：１２、３：１～１：１２、２：１～１：１２、１：１～１：１２、８：１～１：１１、７：１～１：１１、６：１～１：１１、５：１～１：１１、４：１～１：１１、３：１～１：１１、２：１～１：１１、１：１～１：１１、８：１～１：１０、７：１～１：１０、６：１～１：１０、５：１～１：１０、４：１～１：１０、３：１～１：１０、２：１～１：１０、１：１～１：１０、８：１～１：９、７：１～１：９、６：１～１：９、５：１～１：９、４：１～１：９、３：１～１：９、２：１～１：９、１：１～１：９、８：１～１：８、７：１～１：８、６：１～１：８、５：１～１：８、４：１～１：８、３：１～１：８、２：１～１：８、１：１～１：８、８：１～１：７、７：１～１：７、６：１～１：７、５：１～１：７、４：１～１：７、３：１～１：７、２：１～１：７、１：１～１：７、８：１～１：６、７：１～１：６、６：１～１：６、５：１～１：６、４：１～１：６、３：１～１：６、２：１～１：６、１：１～１：６、８：１～１：５、７：１～１：５、６：１～１：５、５：１～１：５、４：１～１：５、３：１～１：５、２：１～１：５、１：１～１：５、８：１～１：４、７：１～１：４、６：１～１：４、５：１～１：４、４：１～１：４、３：１～１：４、２：１～１：４、１：１～１：４、８：１～１：３、７：１～１：３、６：１～１：３、５：１～１：３、４：１～１：３、３：１～１：３、２：１～１：３、１：１～１：３、８：１～１：２、７：１～１：２、６：１～１：２、５：１～１：２、４：１～１：２、３：１～１：２、２：１～１：２、１：１～１：２、８：１～１：１、７：１～１：１、６：１～１：１、５：１～１：１、４：１～１：１、３：１～１：１、または２：１～１：１）に及ぶ、アポリポタンパク質における両親媒性分子と複合化したアポリポタンパク質分子：両親媒性分子モル比を含む。

【００９６】

一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒにおけるアポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、６：１～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両

親媒性分子モル比は、５：１～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、４：１～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、３：１～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、２：１～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、５：１～１：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、４：１～１：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、３：１～１：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、２：１～１：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、５：１～１：４に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、４：１～１：４に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、３：１～１：４に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、２：１～１：４に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、５：１～１：３に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、４：１～１：３に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、３：１～１：３に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、２：１～１：３に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、５：１～１：２に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、４：１～１：２に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、３：１～１：２に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、２：１～１：２に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、５：１～１：１に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、４：１～１：１に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、３：１～１：１に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、２：１～１：１に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：１～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：１～１：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：１～１：４に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：１～１：３に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：１～１：２に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：２～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：２～１：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：２～１：４に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：２～１：３に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：３～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：３～１：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：３～１：４に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：４～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：４～１：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１：５～１：６に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、１．５：１～１：２に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、５：４～４：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、５：３～３：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、５：２～２：５に及ぶ。一部の実施形態において、アポリポタンパク質対両親媒性分子モル比は、３：２～２：３に及ぶ。

【００９７】

一部の実施形態において、アポリポタンパク質分子対両親媒性分子の比は、約１：１で

ある。他の実施形態において、アポリポタンパク質分子対両親媒性分子の比は、約１：２である。さらに他の実施形態において、アポリポタンパク質分子対両親媒性分子の比は、約１：３である。さらに他の実施形態において、アポリポタンパク質分子対両親媒性分子の比は、約１：４である。さらに他の実施形態において、アポリポタンパク質分子対両親媒性分子の比は、約１：５である。さらに他の実施形態において、アポリポタンパク質分子対両親媒性分子の比は、約１：６である。

【００９８】

一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは１つのアポリポタンパク質分子を含む。

【００９９】

他の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは２つのアポリポタンパク質分子を含む。２つのアポリポタンパク質分子を含むＣａｒｇｏｍｅｒは、好ましくは３ｎｍまたはそれ未満のストーク半径を有する。一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、２つのアポリポタンパク質分子およびアポリポタンパク質分子あたり１、２、または３つの負に帯電した両親媒性分子（例えば、負に帯電したリン脂質分子）を含み得る。

【０１００】

他の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは４つのアポリポタンパク質分子を含む。４つのアポリポタンパク質分子を含むＣａｒｇｏｍｅｒは、好ましくは４ｎｍまたはそれ未満のストーク半径を有する。一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、４つのアポリポタンパク質分子およびアポリポタンパク質分子あたり１、２、または３つの負に帯電した両親媒性分子（例えば、負に帯電したリン脂質分子）を含み得る。

【０１０１】

他の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは８つのアポリポタンパク質分子を含む。８つのアポリポタンパク質分子を含むＣａｒｇｏｍｅｒは、好ましくは５ｎｍまたはそれ未満のストーク半径を有する。一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、８つのアポリポタンパク質分子およびアポリポタンパク質分子あたり１、２、または３つの負に帯電した両親媒性分子（例えば、負に帯電したリン脂質分子）を含み得る。ある特定の実施形態において、本開示のＣａｒｇｏｍｅｒは、コレステロールおよび／またはコレステロール誘導体（例えば、コレステリルエステル）を含有しない。

【０１０２】

一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、重量で約１：２～約１：３の域内のアポリポタンパク質対リン脂質比を含む。

【０１０３】

一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、重量で１：２．７のアポリポタンパク質対リン脂質比を含む。

【０１０４】

Ｃａｒｇｏｍｅｒは、生物学的流体、例えば、リンパ液、脳脊髄液、硝子体液、房水、および血液または血液画分（例えば、血清または血漿）のうちの１種または複数に可溶であり得る。

【０１０５】

Ｃａｒｇｏｍｅｒは、例えば特定の細胞または組織タイプにＣａｒｇｏｍｅｒを標的化する、標的化機能性を含み得る。一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒは、アポリポタンパク質分子または両親媒性分子に付着した標的化部分を含む。一部の実施形態において、Ｃａｒｇｏｍｅｒに組み込まれる１つまたは複数のカーゴ部分は標的化能を有する。

【０１０６】

６．１．４．脂質結合タンパク質分子

本明細書に記載される複合体において使用され得る脂質結合タンパク質分子は、第６．１．４．１節に記載されるもの等のアポリポタンパク質、および第６．１．４．２節に記載されるもの等のアポリポタンパク質模倣体ペプチドを含む。一部の実施形態において、複合体は、脂質結合タンパク質分子の混合物を含む。一部の実施形態において、複合体は

、１種または複数の脂質結合タンパク質分子、および１種または複数のアポリポタンパク質模倣体ペプチドの混合物を含む。一部の実施形態において、複合体は、１種または複数のアポリポタンパク質分子（例えば、ＡｐｏＡ－Ｉ分子）を含み、１種または複数のアポリポタンパク質模倣体ペプチドを含まない。

【０１０７】

一部の実施形態において、複合体は、１～８個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、１～７、１～６、１～５、１～４、１～３、１～２、２～８、２～６、２～４、４～６、または４～８個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物）を含む。脂質結合タンパク質は、それらが含有する両親媒性ヘリックスの数に基づきＡｐｏＡ－Ｉ等価物の観点で発現され得る。例えば、典型的にジスルフィド架橋二量体として存在するＡｐｏＡ－$Ｉ_{Ｍ}$は、２個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物として発現され得る、なぜならＡｐｏＡ－$Ｉ_{Ｍ}$の各分子は、ＡｐｏＡ－Ｉの分子の２倍多くの両親媒性ヘリックスを含有するためである。反対に、単一の両親媒性ヘリックスを含有するペプチド模倣体は、１／１０～１／６個のＡｐｏＡ－Ｉ等価物として発現され得る、なぜなら各分子は、ＡｐｏＡ－Ｉの分子の１／１０～１／６個の両親媒性ヘリックスを含有するためである。

【０１０８】

６．１．４．１．アポリポタンパク質

脂質結合タンパク質ベースの複合体に含まれ得る適切なアポリポタンパク質は、アポリポタンパク質ＡｐｏＡ－Ｉ、ＡｐｏＡ－ＩＩ、ＡｐｏＡ－ＩＶ、ＡｐｏＡ－Ｖ、ＡｐｏＢ、ＡｐｏＣ－Ｉ、ＡｐｏＣ－ＩＩ、ＡｐｏＣ－ＩＩＩ、ＡｐｏＤ、ＡｐｏＥ、ＡｐｏＪ、ＡｐｏＨ、および前述のものの２種以上の任意の組み合わせを含む。前述のアポリポタンパク質の多型形態、アイソフォーム、変種、および変異体、ならびに切り取られた形態、そのうち最もよく見られるアポリポタンパク質$Ａ－Ｉ_{ミラノ}$（$ＡｐｏＡ－Ｉ_{Ｍ}$）、アポリポタンパク質$Ａ－Ｉ_{パリ}$（$ＡｐｏＡ－Ｉ_{Ｐ}$）、およびアポリポタンパク質$Ａ－Ｉ_{サラゴサ}$（$ＡｐｏＡ－Ｉ_{Ｚ}$）も使用され得る。システイン残基を含有するアポリポタンパク質変異体も公知であり、使用され得る（例えば、米国特許出願公開第２００３／０１８１３７２号明細書を参照されたい）。アポリポタンパク質は、単量体、またはホモ二量体もしくはヘテロ二量体であり得る二量体の形態にあり得る。例えば、ＡｐｏＡ－Ｉ（Duverger et al., 1996, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 16(12):1424-29）、$ＡｐｏＡ－Ｉ_{Ｍ}$（Franceschini et al., 1985, J. Biol. Chem. 260:1632-35）、$ＡｐｏＡ－Ｉ_{Ｐ}$（Daum et al., 1999, J. Mol. Med. 77:614-22）、ＡｐｏＡ－ＩＩ（Shelness et al., 1985, J. Biol. Chem. 260(14):8637-46；Shelness et al., 1984, J. Biol. Chem. 259(15):9929-35）、ＡｐｏＡ－ＩＶ（Duverger et al., 1991, Euro. J. Biochem. 201(2):373-83）、ＡｐｏＥ（McLean et al., 1983, J. Biol. Chem. 258(14):8993-9000）、ＡｐｏＪ、およびＡｐｏＨのホモ二量体およびヘテロ二量体（実行可能な場合）が使用され得る。

【０１０９】

例えば米国特許出願公開第２００８／０２３４１９２号明細書および第２０１３／０１３７６２８号明細書、ならびに米国特許第８，１４３，２２４号明細書および第８，５４１，２３６号明細書に記載されるように、アポリポタンパク質をそれらの一次配列において改変して、それらを酸化の影響を受けにくくし得る。アポリポタンパク質は、Ｈｉｓタグ等のそれらの単離を容易にするエレメントに相当する残基、または他の目的のために設計された他のエレメントを含み得る。好ましくは、複合体におけるアポリポタンパク質は、生物学的流体（例えば、リンパ液、脳脊髄液、硝子体液、房水、血液、または血液画分（例えば、血清または血漿））に可溶である。

【０１１０】

一部の実施形態において、複合体は、共有結合した脂質結合タンパク質単量体、例えばシステインを含有するＡｐｏＡ－Ｉの変異形態である二量体アポリポタンパク質$Ａ－Ｉ_{ミラノ}$を含む。システインは、ホモ二量体またはヘテロ二量体（例えば、ＡｐｏＡ－ＩミラノーＡｐｏＡ－ＩＩ）の形成につながり得るジスルフィド架橋の形成を可能にする。

【０１１１】
一部の実施形態において、アポリポタンパク質分子は、ＡｐｏＡ－Ｉ、ＡｐｏＡ－ＩＩ、ＡｐｏＡ－ＩＶ、ＡｐｏＡ－Ｖ、ＡｐｏＢ、ＡｐｏＣ－Ｉ、ＡｐｏＣ－ＩＩ、ＡｐｏＣ－ＩＩＩ、ＡｐｏＤ、ＡｐｏＥ、ＡｐｏＪ、もしくはＡｐｏＨ分子、またはその組み合わせを含む。
【０１１２】
一部の実施形態において、アポリポタンパク質分子は、ＡｐｏＡ－Ｉ分子を含むまたはそれからなる。一部の実施形態において、前記ＡｐｏＡ－Ｉ分子はヒトＡｐｏＡ－Ｉ分子である。一部の実施形態において、前記ＡｐｏＡ－Ｉ分子は組み換えである。一部の実施形態において、ＡｐｏＡ－Ｉ分子はＡｐｏＡ－Ｉ$_{ミラノ}$ではない。
【０１１３】
一部の実施形態において、ＡｐｏＡ－Ｉ分子は、アポリポタンパク質Ａ－Ｉ$_{ミラノ}$（ＡｐｏＡ－ＩＭ）、アポリポタンパク質Ａ－Ｉ$_{パリ}$（ＡｐｏＡ－ＩＰ）、またはアポリポタンパク質Ａ－Ｉ$_{サラゴサ}$（ＡｐｏＡ－ＩＺ）分子である。
【０１１４】
アポリポタンパク質は、当技術分野において周知であるように、動物供給源から（特に、ヒト供給源から）精製され得る、または組み換えにより産生され得る、例えばChung et al., 1980, J. Lipid Res. 21(3):284-91；Cheung et al., 1987, J. Lipid Res. 28(8):913-29を参照されたい。米国特許第５，０５９，５２８号明細書、第５，１２８，３１８号明細書、第６，６１７，１３４号明細書；米国特許出願公開第２００２／０１５６００７号明細書、第２００４／００６７８７３号明細書、第２００４／００７７５４１号明細書、および第２００４／０２６６６６０号明細書；ならびに国際公開第２００８／１０４８９０号パンフレットおよび国際公開第２００７／０２３４７６号パンフレットも参照されたい。その開示が参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、例えば国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットに記載される、精製の他の方法も可能である。
【０１１５】
アポリポタンパク質は、プレプロ形態、プロ形態、または成熟形態にあり得る。例えば、複合体は、ＡｐｏＡ－Ｉが、プレプロＡｐｏＡ－Ｉ、プロＡｐｏＡ－Ｉ、または成熟ＡｐｏＡ－ＩであるＡｐｏＡ－Ｉ（例えば、ヒトＡｐｏＡ－Ｉ）を含み得る。一部の実施形態において、複合体は、配列番号１と少なくとも９０％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。
【０１１６】
【化２】

PPQSPWDRVKDLATVYVDVLKDSGRDYVSQFEGSALGKQLNLKLLDNWDSVT
STFSKLREQLGPVTQEFWDNLEKETEGLRQEMSKDLEEVKAKVQPYLDDFQKK
WQEEMELYRQKVEPLRAELQEGARQKLHELQEKLSPLGEEMRDRARAHVDAL
RTHLAPYSDELRQRLAARLEALKENGGARLAEY（配列番号 1）

【０１１７】
他の実施形態において、複合体は、配列番号１と少なくとも９５％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。他の実施形態において、複合体は、配列番号１と少なくとも９８％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。他の実施形態において、複合体は、配列番号１と少なくとも９９％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。他の実施形態において、複合体は、配列番号１と１００％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。
【０１１８】
他の実施形態において、複合体は、配列番号２のアミノ酸２５～２６７と少なくとも９５％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。他の実施形態において、複合体は、配列

番号２のアミノ酸２５～２６７と少なくとも９８％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。他の実施形態において、複合体は、配列番号２のアミノ酸２５～２６７と少なくとも９９％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。他の実施形態において、複合体は、配列番号２のアミノ酸２５～２６７と１００％の配列同一性を有するＡｐｏＡ－Ｉを含む。

【０１１９】

一部の実施形態において、複合体は、１～８個のアポリポタンパク質分子（例えば、１～６、１～４、１～２、２～８、２～６、２～４、４～８、４～６、または６～８個のアポリポタンパク質分子）を含む。一部の実施形態において、複合体は１個のアポリポタンパク質分子を含む。一部の実施形態において、複合体は２個のアポリポタンパク質分子を含む。一部の実施形態において、複合体は３個のアポリポタンパク質分子を含む。一部の実施形態において、複合体は４個のアポリポタンパク質分子を含む。一部の実施形態において、複合体は５個のアポリポタンパク質分子を含む。一部の実施形態において、複合体は６個のアポリポタンパク質分子を含む。一部の実施形態において、複合体は７個のアポリポタンパク質分子を含む。一部の実施形態において、複合体は８個のアポリポタンパク質分子を含む。

【０１２０】

アポリポタンパク質分子は、アポリポタンパク質と、例えば１種もしくは複数のＣＲＮ－００１複合体等の１種もしくは複数の付着した機能的部分、１種もしくは複数の標的化部分、所望の生物学的活性を有する部分、精製を助けるアフィニティータグ、および／または特徴付けもしくは局在調査のためのレポーター分子とを含むキメラアポリポタンパク質を含み得る。生物学的活性を有する付着した部分は、本開示の複合体に組み込まれた化合物またはカーゴ部分の生物学的活性を増進し得かつ／またはその活性と相乗効果を生じ得る活性を有し得る。例えば、生物学的活性を有する部分は、抗微生物（例えば、抗真菌、抗細菌、抗原生動物、静細菌、静真菌、または抗ウイルス）活性を有し得る。一実施形態において、キメラアポリポタンパク質の付着した機能的部分は、複合体の疎水性表面と接触していない。別の実施形態において、付着した機能的部分は、複合体の疎水性表面と接触している。一部の実施形態において、キメラアポリポタンパク質の機能的部分は、天然タンパク質に固有であり得る。一部の実施形態において、キメラアポリポタンパク質は、細胞表面受容体または他の細胞表面部分によって認識されるまたはそれと相互作用し得るリガンドまたは配列を含む。

【０１２１】

一実施形態において、キメラアポリポタンパク質は、例えばＳ．セレビシエ（Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）α－接合因子ペプチド、葉酸、トランスフェリン、またはラクトフェリン等、天然アポリポタンパク質に固有ではない標的化部分を含む。別の実施形態において、キメラアポリポタンパク質は、本開示の複合体に組み込まれた化合物またはカーゴ部分の活性を増進しかつ／またはその活性と相乗効果を生じる所望の生物学的活性を有する部分を含む。一実施形態において、キメラアポリポタンパク質は、アポリポタンパク質に固有の機能的部分を含み得る。アポリポタンパク質固有の機能的部分の１つの例は、ヒトＡｐｏＥのおよそアミノ酸１３０～１５０によって形成される固有の標的化部分であり、それは、低密度リポタンパク質受容体ファミリーのメンバーによって認識される受容体結合領域を含む。アポリポタンパク質固有の機能的部分の他の例は、低密度リポタンパク質受容体と相互作用するＡｐｏＢ－１００の領域、およびスカベンジャー受容体タイプＢ１と相互作用するＡｐｏＡ－Ｉの領域を含む。他の実施形態において、機能的部分を合成でまたは組み換えにより付加して、キメラアポリポタンパク質を産生し得る。別の例は、別のプレプロアポリポタンパク質由来のプレプロまたはプロ配列（例えば、プレプロａｐｏＡ－Ｉのプレプロ配列に代わって置換されるプレプロａｐｏＡ－ＩＩ由来のプレプロ配列）を有するアポリポタンパク質である。別の例は、両親媒性配列セグメントの一部が、別のアポリポタンパク質由来の他の両親媒性配列セグメントによって置換されているアポリポタンパク質である。

【０１２２】
本明細書において使用するとき、「キメラ」とは、別個に存在し得、かつその構成成分分子のすべての所望の機能性を有する単一分子を形成するために互いにつなぎ合わされている、２種以上の分子を指す。キメラ分子の構成成分分子は、化学的コンジュゲーションによって合成的につながれ得る、または構成成分分子がすべてポリペプチドもしくはその類似体である場合、単一の連続的ポリペプチドが発現されるように、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが組み換えにより互いに融合され得る。そのようなキメラ分子は融合タンパク質と称される。「融合タンパク質」とは、構成成分分子がすべてポリペプチドであり、キメラ分子が、連続的な単一鎖を形成するように互いに付着（融合）しているキメラ分子である。様々な構成成分は、互いに直接付着し得るまたは１種もしくは複数のリンカーを通じて共役し得る。様々な構成成分の１つまたは複数のセグメントは、例えばアポリポタンパク質の配列に挿入され得る、または別の例として、アポリポタンパク質の配列にＮ末端もしくはＣ末端で付加され得る。例えば、融合タンパク質は、抗体軽鎖、抗体フラグメント、重鎖抗体、または単一ドメイン抗体を含み得る。
【０１２３】
一部の実施形態において、キメラアポリポタンパク質は、アポリポタンパク質と、付着される対象となる機能的部分とを化学的にコンジュゲートすることによって調製される。分子を化学的にコンジュゲートする手段は、当業者に周知である。そのような手段は、付着される対象となる部分の構造に従って変動するであろうが、当業者にとって容易に解明可能であろう。ポリペプチドは、典型的に、機能的部分上のまたはそこに該部分を結合させるリンカー上の適切な官能基との反応に利用可能である多様な官能基、例えばカルボン酸（－－ＣＯＯＨ）、遊離アミノ（－－ＮＨ２）、またはスルフヒドリル（－－ＳＨ）基を含有する。機能的部分は、アポリポタンパク質分子の、Ｎ末端で、Ｃ末端で、または内部残基（すなわち、ＮおよびＣ末端間の中間の位置における残基）上の官能基に付着し得る。代替的に、アポリポタンパク質および／またはタグ付けされる対象となる部分は、付加的な反応性官能基を曝露するまたは付着するように誘導体化され得る。
【０１２４】
一部の実施形態において、ポリペプチド機能的部分を含む融合タンパク質は、組み換え発現システムを使用して合成される。典型的に、これは、２種のポリペプチドが発現した場合にインフレームになるであろうような、アポリポタンパク質および機能的部分をコードする核酸（例えば、ＤＮＡ）配列を創出するステップ、プロモーターの制御下にＤＮＡを配置するステップ、宿主細胞においてタンパク質を発現させるステップ、ならびに発現したタンパク質を単離するステップを伴う。
【０１２５】
キメラアポリポタンパク質をコードする核酸は、宿主細胞における発現に適切な形態の組み換え発現ベクターに組み込まれ得る。本明細書において使用するとき、「発現ベクター」とは、適当な宿主細胞に導入された場合に、転写され得かつポリペプチドに翻訳され得る核酸である。ベクターは、プロモーター、エンハンサー、または他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）等の調節配列も含み得る。そのような調節配列は、当業者に公知である（例えば、Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Meth. Enzymol. 185, Academic Press, San Diego, Calif.；Berger and Kimmel, Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology 152 Academic Press, Inc., San Diego, Calif.；Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning--A Laboratory Manual (2nd ed.) Vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Press, NY等を参照されたい）。
【０１２６】
一部の実施形態において、アポリポタンパク質は、アポリポタンパク質が本開示の複合体に組み込まれた場合に、改変が複合体の安定性を増加させる、標的化能を付与する、または収容能力を増加させるであろうように改変されている。一実施形態において、改変は、例えば部位指向性変異導入による、分子内または分子間ジスルフィド結合の形成を可能

にするためのアポリポタンパク質分子内へのシステイン残基の導入を含む。別の実施形態において、化学的架橋剤を使用して、アポリポタンパク質分子の間に分子間連結を形成して、複合体の安定性を増強する。分子間架橋は、複合体からのアポリポタンパク質分子の解離を阻止しもしくは低下させ、かつ／または複合体が投与される個体内での内因性アポリポタンパク質分子による置き換えを阻止する。他の実施形態において、アポリポタンパク質を、１つもしくは複数のアミノ酸残基の化学的誘導体化によってまたは部位指向性変異導入によって改変して、細胞表面受容体への標的化能またはそれによる認識を付与する。

【０１２７】

複合体は、アポリポタンパク質内に受容体認識特性を操作することによって、特異的細胞表面受容体に標的化され得る。例えば、複合体は、例えばアポリポタンパク質を、標的にされている細胞タイプの表面の受容体とそれが相互作用し得る状態にするように改変することによって、特定のタイプの感染因子を持することが公知の特定の細胞タイプに標的化され得る。例えば、複合体は、マクロファージエンドサイトーシスクラスＡスカベンジャー受容体（ＳＲ－Ａ）による認識を付与するようにアポリポタンパク質を変更することによって、マクロファージに標的化され得る。１つまたは複数の正に帯電したアミノ酸を中性のまたは負に帯電したアミノ酸で置き換える部位指向性変異導入によってアポリポタンパク質を改変することによって、ＳＲ－Ａ結合能を複合体に付与し得る。ＳＲ－Ａによって認識されるリガンドを有するＮもしくはＣ末端伸長、または高濃度の負に帯電した残基を有するアミノ酸配列を含むキメラアポリポタンパク質を調製することによって、ＳＲ－Ａ認識も付与し得る。アポリポタンパク質を含む複合体は、ＡＢＣＡ１受容体、ＡＢＣＧ１受容体、メガリン（Ｍｅｇａｌｉｎ）、キュビリン、およびＳＲ－Ｂ１等のＨＤＬ受容体等であるがそれらに限定されない、アポリポタンパク質受容体とも相互作用し得る。

【０１２８】

複合体は、Ｃａｒｇｏｍｅｒにカーゴ部分を固定する脂質結合タンパク質（例えば、アポリポタンパク質分子）を含み得る。一部の実施形態において、アポリポタンパク質分子は、直接結合によってカーゴ部分に共役される。他の実施形態において、アポリポタンパク質分子は、例えば第６．１．７節に記載されるリンカーによってカーゴ部分に共役される。

【０１２９】

６．１．４．２．アポリポタンパク質模倣体

アポリポタンパク質の活性を模倣するペプチド、ペプチド類似体、およびアゴニスト（本明細書において、「アポリポタンパク質ペプチド模倣体」と集合的に称される）も、単独で、１種または複数の他の脂質結合タンパク質との組み合わせで、本明細書に記載される複合体において使用され得る。本明細書に記載される複合体および組成物への内包に適切である、アポリポタンパク質に相当するペプチドおよびペプチド類似体、ならびにＡｐｏＡ－Ｉ、ＡｐｏＡ－Ｉ$_{M}$、ＡｐｏＡ－ＩＩ、ＡｐｏＡ－ＩＶ、およびＡｐｏＥの活性を模倣するアゴニストの非限定的な例は、その開示が参照によりそれらの全体として本明細書に組み込まれる、米国特許第６，００４，９２５号明細書、第６，０３７，３２３号明細書、および第６，０４６，１６６号明細書（Ｄａｓｓｅｕｘらに対して交付された）、米国特許第５，８４０，６８８号明細書（Ｔｓｏに対して交付された）、米国特許第６，７４３，７７８号明細書（Ｋｏｈｎｏに対して交付された）、米国特許出願公開第２００４／０２６６６７１号明細書、第２００４／０２５４１２０号明細書、第２００３／０１７１２７７号明細書、および第２００３／００４５４６０号明細書（Ｆｏｇｅｌｍａｎに対する）、米国特許出願公開第２００６／００６９０３０号明細書（Ｂａｃｈｏｖｃｈｉｎに対する）、米国特許出願公開第２００３／００８７８１９号明細書（Ｂｉｅｌｉｃｋｉに対する）、米国特許出願公開第２００９／００８１２９３号明細書（Ｍｕｒａｓｅらに対する）、ならびに国際公開第２０１０／０９３９１８号パンフレット（Ｄａｓｓｅｕｘらに対する）に開示される。これらのペプチドおよびペプチド類似体は、Ｌ－アミノ酸もしくはＤ－アミノ酸、またはＬ－およびＤ－アミノ酸の混合物から構成され得る。それ

らは、１種または複数の周知のペプチド／アミドアイソスター等、１種または複数の非ペプチドまたはアミド連結も含み得る。そのようなアポリポタンパク質ペプチド模倣体は、例えば米国特許第６，００４，９２５号明細書、第６，０３７，３２３号明細書、および第６，０４６，１６６号明細書に記載される技法を含めた、当技術分野において公知のペプチド合成のための任意の技法を使用して合成され得るまたは製造され得る。

【０１３０】

一部の実施形態において、脂質結合タンパク質分子は、アポリポタンパク質ペプチド模倣体分子、および任意選択で、上で記載されるもの等の１種または複数のアポリポタンパク質分子を含む。

【０１３１】

一部の実施形態において、アポリポタンパク質ペプチド模倣体分子は、ＡｐｏＡ－Ｉペプチド模倣体、ＡｐｏＡ－ＩＩペプチド模倣体、ＡｐｏＡ－ＩＶペプチド模倣体、もしくはＡｐｏＥペプチド模倣体、またはその組み合わせを含む。

【０１３２】

本開示の複合体は、複合体にカーゴ部分を固定するアポリポタンパク質ペプチド模倣体分子を含み得る。一部の実施形態において、アポリポタンパク質ペプチド模倣体分子は、直接結合によってカーゴ部分に共役される。他の実施形態において、アポリポタンパク質ペプチド模倣体分子は、例えば第６．１．７節に記載されるリンカーによってカーゴ部分に共役される。

【０１３３】

６．１．５．両親媒性分子

両親媒性分子とは、疎水性（無極性）および親水性（極性）エレメントの両方を所有する分子である。本明細書に記載される複合体において使用され得る両親媒性分子は、脂質（例えば、第６．１．５．１節に記載される）、界面活性剤（例えば、第６．１．５．２節に記載される）、脂肪酸（例えば、第６．１．５．３節に記載される）、ならびに糖類または核酸等であるがそれらに限定されない極性分子に共有結合で付着した無極性分子およびステロール（例えば、第６．１．５．４節に記載される）を含む。

【０１３４】

複合体は、単一クラスの両親媒性分子（例えば、単一種のリン脂質またはリン脂質の混合物）を含み得る、または組み合わせのクラスの両親媒性分子（例えば、リン脂質および界面活性剤）を含有し得る。複合体は、脂質結合タンパク質分子の可溶化を容易にするように構成された、１つの種の両親媒性分子または両親媒性分子の組み合わせを含有し得る。

【０１３５】

一部の実施形態において、Ａｐｏｍｅｒおよび／またはＣａｒｇｏｍｅｒベースの複合体は、脂質結合タンパク質分子を可溶化するのに十分な量の両親媒性分子のみを含む。言い換えれば、ＡｐｏｍｅｒおよびまたはＣａｒｇｏｍｅｒベースの複合体は、脂質結合タンパク質分子を可溶化するのに必要な最小量の１種または複数の両親媒性分子を含み得る。

【０１３６】

一部の実施形態において、含まれる両親媒性分子は、リン脂質、界面活性剤、脂肪酸、糖類に共有結合で付着した無極性部分もしくはステロール、またはその組み合わせ（例えば、上で論じられる両親媒性分子のタイプから選択される）を含む。

【０１３７】

一部の実施形態において、両親媒性分子は、リン脂質分子を含むまたはそれからなる。一部の実施形態において、リン脂質分子は、負に帯電したリン脂質、中性リン脂質、正に帯電したリン脂質、またはその組み合わせを含む。一部の実施形態において、リン脂質分子は、複合体におけるアポリポタンパク質分子あたり１～３の正味電荷に寄与する。一部の実施形態において、正味電荷は、負の正味電荷である。一部の実施形態において、正味電荷は、正の正味電荷である。一部の実施形態において、正味電荷は、正の正味電荷であ

る。一部の実施形態において、リン脂質分子は、負に帯電したおよび中性のリン脂質の組み合わせからなる。一部の実施形態において、負に帯電したリン脂質対中性リン脂質のモル比は、１：１～１：３、例えば約１：１、約１：２、または約１：３に及ぶ。一部の実施形態において、負に帯電したリン脂質対中性リン脂質のモル比は、約１：１または約１：２である。一部の実施形態において、中性リン脂質対負に帯電したリン脂質の重量比は、９５：５～９９：１に及ぶ。

【０１３８】

一部の実施形態において、複合体は、アンカーである少なくとも１種の両親媒性分子を含む。

【０１３９】

一部の実施形態において、両親媒性分子は、９５：５～９９：１の重量比で、中性リン脂質および負に帯電したリン脂質を含む。

【０１４０】

６．１．５．１．脂質

脂質結合タンパク質ベースの複合体は、１種または複数の脂質を含み得る。様々な実施形態において、１種または複数の脂質は、飽和および／または不飽和、天然および／または合成、帯電したまたは帯電していない、双性イオンまたは非双性イオンであり得る。一部の実施形態において、脂質分子（例えば、リン脂質分子）は、合わせると、複合体において脂質結合タンパク質分子あたり１～３（例えば、１～３、１～２、２～３、１、２、または３）の正味電荷に寄与し得る。一部の実施形態において、正味電荷は負である。他の実施形態において、正味電荷は正である。

【０１４１】

一部の実施形態において、脂質はリン脂質を含む。リン脂質は、同じであるまたは異なる２本のアシル鎖（例えば、異なる数の炭素原子、アシル鎖間の異なる飽和度、アシル鎖の異なる分岐、またはその組み合わせを有する鎖）を有し得る。脂質は、蛍光プローブを含有するように改変もされ得る（例えば、avantilipids.com/product-category/products/fluorescent-lipids/に記載される）。好ましくは、脂質は、少なくとも１種のリン脂質を含む。

【０１４２】

リン脂質は、約６～約２４個の炭素原子（例えば、６～２０、６～１６、６～１２、１２～２４、１２～２０、１２～１６、１６～２４、１６～２０、または２０～２４個）に及ぶ不飽和または飽和アシル鎖を有し得る。一部の実施形態において、本開示の複合体において使用されるリン脂質は、１２、１４、１６、１８、２０、２２、または２４個の炭素の１本または２本のアシル鎖（例えば、同じ長さの２本のアシル鎖または異なる長さの２本のアシル鎖）を有する。

【０１４３】

リン脂質に含まれ得る、よく見られる脂肪酸に存在するアシル鎖の非限定的な例が、下の表１に提供される。

【０１４４】

【表１】

表１	
長さ:不飽和の数	一般名
14:0	ミリスチン酸
16:0	パルミチン酸
18:0	ステアリン酸
18:1 cisΔ^{9}	オレイン酸
18:2 cis$\Delta^{9,12}$	リノール酸
18:3 cis$\Delta^{9,12,15}$	リノレン酸(linonenic acid)
20:4 cis$\Delta^{5,8,11,14}$	アラキドン酸
20:5 cis$\Delta^{5,8,11,14,17}$	エイコサペンタエン酸 (オメガ-3 脂肪酸)

【０１４５】

本開示の複合体に存在し得る脂質は、小さなアルキル鎖リン脂質、卵ホスファチジルコリン、大豆ホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、１－ミリストイル－２－パルミトイルホスファチジルコリン、１－パルミトイル－２－ミリストイルホスファチジルコリン、１－パルミトイル－２－ステアロイルホスファチジルコリン、１－ステアロイル－２－パルミトイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（dioleophosphatidylethanolamine）、ジラウロイルホスファチジルグリセロール、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ジホスファチジルグリセロール、例えばジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、ジミリストイルホスファチジン酸、ジパルミトイルホスファチジン酸、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルセリン、ジパルミトイルホスファチジルセリン、脳ホスファチジルセリン、脳スフィンゴミエリン、パルミトイルスフィンゴミエリン、ジパルミトイルスフィンゴミエリン、卵スフィンゴミエリン、ミルクスフィンゴミエリン、フィトスフィンゴミエリン、ジステアロイルスフィンゴミエリン、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール塩、ホスファチジン酸、ガラクトセレブロシド、ガングリオシド、セレブロシド、ジラウリルホスファチジルコリン、（１，３）－Ｄ－マンノシル－（１，３）ジグリセリド、アミノフェニルグリコシド、３－コレステリル－６’－（グリコシルチオ）ヘキシルエーテル糖脂質、ならびにコレステロールおよびその誘導体を含むが、それらに限定されるわけではない。合成パルミトイルスフィンゴミエリンまたはＮ－パルミトイル－４－ヒドロキシスフィンガニン－１－ホスホコリン（フィトスフィンゴミエリンの一形態）等の合成脂質を使用して、脂質酸化を最小限に抑え得る。

【０１４６】

一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、２種のタイプのリン脂質：中性脂質、例えばレシチンおよび／またはスフィンゴミエリン（ＳＭと略される）

、ならびに帯電したリン脂質（例えば、負に帯電したリン脂質）を含む。「中性」リン脂質は、生理学的ｐＨで約ゼロの正味電荷を有する。多くの実施形態において、中性リン脂質は双性イオンであるが、とはいえ他のタイプの正味中性リン脂質が公知であり、使用され得る。一部の実施形態において、帯電したリン脂質（例えば、負に帯電したリン脂質）対中性リン脂質のモル比は、１：１～１：３、例えば約１：１、約１：２、または約１：３に及ぶ。

【０１４７】

中性リン脂質は、例えばレシチンおよび／またはＳＭの一方または両方を含み得、任意選択で他の中性リン脂質を含み得る。一部の実施形態において、中性リン脂質はレシチンを含むが、ＳＭを含まない。他の実施形態において、中性リン脂質はＳＭを含むが、レシチンを含まない。なおさらに他の実施形態において、中性リン脂質は、レシチンおよびＳＭの両方を含む。これらの具体的な例示的な実施形態のすべては、レシチンおよび／またはＳＭに加えて中性リン脂質を含み得るが、多くの実施形態では、そのような付加的な中性リン脂質を含まない。

【０１４８】

本明細書において使用するとき、「ＳＭ」という表現は、天然供給源に由来するまたはそれから獲得されるスフィンゴミエリン、ならびに天然に存在するＳＭのように、ＬＣＡＴによる加水分解に影響されない天然に存在するＳＭの類似体および誘導体を含む。ＳＭは、レシチンと構造が非常に似ているリン脂質であるが、レシチンとは違って、それはグリセロール骨格を有せず、それゆえアシル鎖に付着するエステル連結を有しない。むしろ、ＳＭは、アミド連結がアシル鎖を接続する、セラミド骨格を有する。ＳＭは、例えばミルク、卵、または脳から獲得され得る。ＳＭ類似体または誘導体も使用され得る。有用なＳＭ類似体および誘導体の非限定的な例は、パルミトイルスフィンゴミエリン、Ｎ－パルミトイル－４－ヒドロキシスフィンガニン－１－ホスホコリン（フィトスフィンゴミエリンの一形態）、パルミトイルスフィンゴミエリン、ステアロイルスフィンゴミエリン、Ｄ－エリスロ－Ｎ－１６：０－スフィンゴミエリンおよびそのジヒドロ異性体のＤ－エリスロ－Ｎ－１６：０－ジヒドロ－スフィンゴミエリンを含むが、それらに限定されるわけではない。合成パルミトイルスフィンゴミエリンまたはＮ－パルミトイル－４－ヒドロキシスフィンガニン－１－ホスホコリン（フィトスフィンゴミエリン）等の合成ＳＭを使用して、動物起源のスフィンゴ脂質よりも少ない夾雑物および／または酸化産物を有するより均質な複合体を産生し得る。ＳＭを合成するための方法は、米国特許出願公開第２０１６／００７５６３４号明細書に記載される。

【０１４９】

天然供給源から単離されたスフィンゴミエリンは、１本の特定の飽和または不飽和アシル鎖に人工的に富化され得る。例えば、ミルクスフィンゴミエリン（Ａｖａｎｔｉ　Ｐｈｏｓｐｈｏｌｉｐｉｄ、Ａｌａｂａｓｔｅｒ、Ａｌａ．）は、長い飽和アシル鎖（すなわち、２０個またはそれを上回る数の炭素原子を有するアシル鎖）によって特徴付けられる。対照的に、卵スフィンゴミエリンは、短い飽和アシル鎖（すなわち、２０個よりも少ない炭素原子を有するアシル鎖）によって特徴付けられる。例えば、ミルクスフィンゴミエリンのほんの約２０％が、Ｃ１６：０（１６個の炭素、飽和）アシル鎖を含むのに対して、卵スフィンゴミエリンの約８０％が、Ｃ１６：０アシル鎖を含む。溶媒抽出を使用して、ミルクスフィンゴミエリンの組成を、卵スフィンゴミエリンのものに匹敵するアシル鎖組成を有するように富化し得る、または逆もまた同様。

【０１５０】

ＳＭは、それが特定のアシル鎖を有するような半合成であり得る。例えば、ミルクスフィンゴミエリンはミルクからまず精製され得、次いで１本の特定のアシル鎖、例えばＣ１６：０アシル鎖が切断され得、別のアシル鎖によって置き換えられ得る。ＳＭは、例えば大規模合成によって、完全にも合成され得る。例えば、１９９３年６月１５日に交付されたＳｙｎｔｈｅｓｉｓ　ｏｆ　Ｄ－ｅｒｙｔｈｒｏ－ｓｐｈｉｎｇｏｍｙｅｌｉｎｓと題するＤｏｎｇらの米国特許第５，２２０，０４３号明細書；Ｗｅｉｓ，１９９９，Ｃｈｅｍ．Ｐｈｙ

s. Lipids 102 (1-2):3-12を参照されたい。ＳＭは、例えば米国特許出願公開第２０１４／０２７５５９０号明細書に記載されるように、全くの合成であり得る。

【０１５１】

半合成または合成ＳＭを含むアシル鎖の長さおよび飽和レベルは、選択的に変動し得る。アシル鎖は、飽和または不飽和であり得、約６～約２４個の炭素原子を含有し得る。各鎖は、同じ数の炭素原子を含有し得る、または代替的に、各鎖は、異なる数の炭素原子を含有し得る。一部の実施形態において、半合成または合成ＳＭは、１本の鎖が飽和であり、１本の鎖が不飽和であるような、混合アシル鎖を含む。そのような混合アシル鎖ＳＭにおいて、鎖長は同じであり得るまたは異なり得る。他の実施形態において、半合成または合成ＳＭのアシル鎖は、両方とも飽和または両方とも不飽和のいずれかである。再度、鎖は、同じまたは異なる数の炭素原子を含有し得る。一部の実施形態において、半合成または合成ＳＭを含む両アシル鎖は同一である。具体的な実施形態において、鎖は、例えばオレイン酸、パルミチン酸、またはステアリン酸等の天然に存在する脂肪酸のアシル鎖に相当する。別の実施形態において、飽和または不飽和の官能化された鎖を有するＳＭが使用される。別の具体的な実施形態において、両アシル鎖は飽和であり、６～２４個の炭素原子を含有する。半合成および合成ＳＭに含まれ得る、よく見られる脂肪酸に存在するアシル鎖の非限定的な例は、上の表１に提供される。

【０１５２】

一部の実施形態において、ＳＭは、Ｃ１６：０アシル鎖を有する合成パルミトイルＳＭ等のパルミトイルＳＭである、または主構成要素としてパルミトイルＳＭを含む卵ＳＭである。

【０１５３】

具体的な実施形態において、フィトスフィンゴミエリン等の官能化ＳＭが使用される。

【０１５４】

レシチンは、天然供給源に由来し得るもしくはそれから単離され得る、またはそれは合成で獲得され得る。天然供給源から単離された適切なレシチンの例は、卵ホスファチジルコリンおよび大豆ホスファチジルコリンを含むが、それらに限定されるわけではない。適切なレシチンの付加的な非限定的な例は、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、１－ミリストイル（myristoy1）－２－パルミトイルホスファチジルコリン、１－パルミトイル（palmitoy1）－２－ミリストイルホスファチジルコリン、１－パルミトイル－２－ステアロイルホスファチジルコリン、１－ステアロイル（stearoy1）－２－パルミトイルホスファチジルコリン、１－パルミトイル－２－オレイルホスファチジルコリン、１－オレイル（oleoy1）－２－パルミトイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリン、およびそのエーテル誘導体または類似体を含む。

【０１５５】

天然供給源に由来するまたはそれから単離されたレシチンは、指定のアシル鎖を含むように富化され得る。半合成または合成レシチンを採用する実施形態において、アシル鎖のアイデンティティーは、ＳＭに関連して上で論じられるように、選択的に変動し得る。本明細書に記載される複合体の一部の実施形態において、レシチン上の両アシル鎖は同一である。ＳＭおよびレシチンの両方を含む複合体の一部の実施形態において、ＳＭおよびレシチンのアシル鎖は、すべて同一である。具体的な実施形態において、アシル鎖は、ミリスチン酸（myristitic）、パルミチン酸、オレイン酸、またはステアリン酸のアシル鎖に相当する。

【０１５６】

本開示の複合体は、１種または複数の負に帯電したリン脂質（例えば、単独で、または１種もしくは複数の中性リン脂質との組み合わせで）を含み得る。本明細書において使用するとき、「負に帯電したリン脂質」とは、生理学的ｐＨで正味の負の電荷を有するリン脂質である。負に帯電したリン脂質は、単一タイプの負に帯電したリン脂質、または２種以上の異なる負に帯電したリン脂質の混合物を含み得る。一部の実施形態において、帯電

したリン脂質は、負に帯電したグリセロリン脂質である。適切な負に帯電したリン脂質の具体的な例は、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－［ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）］、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、およびその塩（例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩）を含むが、それらに限定されるわけではない。一部の実施形態において、負に帯電したリン脂質は、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、および／またはホスファチジン酸のうちの１種または複数を含む。具体的な実施形態において、負に帯電したリン脂質は、ホスファチジルグリセロールの塩またはホスファチジルイノシトールの塩を含むまたはそれからなる。別の具体的な実施形態において、負に帯電したリン脂質は、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－［ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）］、すなわちＤＰＰＧ、またはその塩を含むまたはそれからなる。

【０１５７】

負に帯電したリン脂質は、天然供給源から獲得され得るまたは化学合成によって調製され得る。合成の負に帯電したリン脂質を採用する実施形態において、アシル鎖のアイデンティティーは、ＳＭに関連して上で論じられるように、選択的に変動し得る。本開示の複合体の一部の実施形態において、負に帯電したリン脂質上の両アシル鎖は同一である。一部の実施形態において、本開示の複合体に含まれるすべてのタイプのリン脂質のアシル鎖は、すべて同一である。具体的な実施形態において、複合体は、負に帯電したリン脂質、および／またはすべてがＣ１６：０もしくはＣ１６：１アシル鎖を有するＳＭを含む。具体的な実施形態において、ＳＭの脂肪酸部分は、大部分がＣ１６：１パルミトイルである。１つの具体的な実施形態において、帯電したリン脂質、レシチン、および／またはＳＭのアシル鎖は、パルミチン酸のアシル鎖に相当する。さらに別の具体的な実施形態において、帯電したリン脂質、レシチン、および／またはＳＭのアシル鎖は、オレイン酸のアシル鎖に相当する。

【０１５８】

本開示の複合体に含まれ得る正に帯電したリン脂質の例は、Ｎ１－［２－（（１Ｓ）－１－［（３－アミノプロピル）アミノ］－４－［ジ（３－アミノ－プロピル）アミノ］ブチルカルボキサミド）エチル］－３，４－ジ［オレイルオキシ］－ベンズアミド、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－３－トリメチルアンモニウムプロパン、１，２－ジミリストレオイル（dimyristoleoyl）－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジラウロイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジラウロイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン、１，２－ジオレオイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン、１，２－ジミリストイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン、１，２－ジパルミトイル－３－ジメチルアンモニウム－プロパン、Ｎ－（４－カルボキシベンジル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ビス（オレオイルオキシ）プロパン－１－アミニウム、１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン、１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン、１，２－ステアロイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン、１，２－ジパルミトイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン、１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウム－プロパン、Ｎ－［１－（２，３－ジミリスチルオキシ）プロピル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アンモニウムブロミド、Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチル－２－ビス［（１－オキソ－９－オクタデセニル）オキシ］－（Ｚ，Ｚ）－１プロパンアミニウムメチルサルフェート（sulfate）、およびその塩（例えば、塩化物または臭化物塩）を含む。

【０１５９】

使用される脂質は、好ましくは少なくとも９５％純粋であり、かつ／または低下したレ

ベルの酸化剤（過酸化物等であるがそれに限定されない）を有する。天然供給源から獲得された脂質は、好ましくは、より少ない多価不飽和脂肪酸部分および／または酸化の影響を受けにくい脂肪酸部分を有する。サンプルにおける酸化のレベルは、ｍｅｑ　Ｏ／ｋｇと略されるｋｇサンプルあたりの単離ヨウ素のミリ当量数で表現される、過酸化物値を提供するヨウ素滴定法を使用して判定され得る。例えば、Gray, 1978, Measurement of Lipid Oxidation: A Review, Journal of the American Oil Chemists Society 55:539-545；Heaton, F.W. and Ur, Improved Iodometric Methods for the Determination of Lipid Peroxides, 1958, Journal of the Science of Food and Agriculture 9:781-786を参照されたい。好ましくは、酸化のレベル、すなわち過酸化物レベルは低い、例えば５ｍｅｑ　Ｏ／ｋｇ未満、４ｍｅｑ　Ｏ／ｋｇ未満、３ｍｅｑ　Ｏ／ｋｇ未満、または２ｍｅｑ　Ｏ／ｋｇ未満である。

【０１６０】

複合体は、一部の実施形態において、少分量の付加的な脂質を含み得る。リゾリン脂質、ガラクトセレブロシド、ガングリオシド、セレブロシド、グリセリド、トリグリセリド、ならびにステロールおよびステロール誘導体（例えば、植物ステロール、コレステロール等の動物ステロール、またはコレステロール誘導体等のステロール誘導体）を含むがそれらに限定されない、事実上任意のタイプの脂質が使用され得る。例えば、本開示の複合体は、コレステロールまたはコレステロール誘導体、例えばコレステロールエステルを含有し得る。コレステロール誘導体は、置換コレステロールまたは置換コレステロールエステルでもあり得る。本開示の複合体は、酸化コレステロールまたは酸化ステロール誘導体（酸化コレステロールエステル等であるがそれに限定されない）等であるがそれらに限定されない酸化ステロールも含有し得る。一部の実施形態において、複合体は、コレステロールおよび／またはその誘導体（コレステロールエステルまたは酸化コレステロールエステル等）を含まない。

【０１６１】

６．１．５．２．界面活性剤

複合体は、１種または複数の界面活性剤を含有し得る。界面活性剤は、双性イオン性、非イオン性、カチオン性、アニオン性、またはその組み合わせであり得る。例示的な双性イオン界面活性剤は、３－［（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］－１－プロパンスルホナート（propanesulfonate）（ＣＨＡＰＳ）、３－［（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］－２－ヒドロキシ－１－プロパンスルホナート（propanesulfonate）（ＣＨＡＰＳＯ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルドデシルアミンＮ－オキシド（ＬＤＡＯ）を含む。例示的な非イオン性界面活性剤は、Ｄ－（＋）－トレハロース６－モノオレエート（monooleate）、Ｎ－オクタノイル－Ｎ－メチルグルカミン、Ｎ－ノナノイル－Ｎ－メチルグルカミン、Ｎ－デカノイル－Ｎ－メチルグルカミン、１－（７Ｚ－ヘキサデセノイル）－ｒａｃ－グリセロール、１－（８Ｚ－ヘキサデセノイル）－ｒａｃ－グリセロール、１－（８Ｚ－ヘプタデセノイル）－ｒａｃ－グリセロール、１－（９Ｚ－ヘキサデセノイル）－ｒａｃ－グリセロール、１－デカノイル－ｒａｃ－グリセロールを含む。例示的なカチオン性界面活性剤は、（Ｓ）－Ｏ－メチル－セリンドデシルアミド塩酸塩、塩化ドデシルアンモニウム、臭化デシルトリメチルアンモニウム、および硫酸セチルトリメチルアンモニウムを含む。例示的なアニオン性界面活性剤は、ヘミコハク酸コレステリル、コール酸塩、硫酸アルキル、およびスルホン酸アルキルを含む。

【０１６２】

６．１．５．３．脂肪酸

複合体は、１種または複数の脂肪酸を含有し得る。１種または複数の脂肪酸は、５個もしくはそれよりも少ない炭素の脂肪族尾部を有する短鎖脂肪酸（例えば、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、またはイソ吉草酸）、６～１２個の炭素の脂肪酸尾部を有する中鎖脂肪酸（例えば、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、またはラウリン酸）、１３～２１個の炭素の脂肪酸尾部を有する長鎖脂肪酸（例えば、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、またはアラキジン酸）、２２個もしくはそれよりも多い炭素の脂肪酸尾部を有する超長

鎖脂肪酸（例えば、ベヘン酸、リグノセリン酸、またはセロチン酸）、またはその組み合わせを含み得る。１種または複数の脂肪酸は、飽和（例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、またはセロチン酸）、不飽和（例えば、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノエライジン酸（linoelaidic acid）、α－リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、エルカ酸、またはドコサヘキサエン酸）、またはその組み合わせであり得る。不飽和脂肪酸は、シスまたはトランス脂肪酸であり得る。一部の実施形態において、本開示の複合体において使用される不飽和脂肪酸はシス脂肪酸である。

【０１６３】

６．１．５．４．糖類に付着した無極性分子およびステロール

複合体は、糖類（例えば、グルコースもしくはガラクトース等の単糖類、またはマルトースもしくはトレハロース等の二糖類）に付着した無極性分子もしくは部分（例えば、炭化水素鎖、アシルまたはジアシル鎖）またはステロール（例えば、コレステロール）を含む、１種または複数の両親媒性分子を含有し得る。糖類は、改変糖類または置換糖類であり得る。糖類に付着した無極性分子を含む例示的な両親媒性分子は、ドデカン－２－イルオキシ－β－Ｄ－マルトシド、トリデカン－３－イルオキシ－β－Ｄ－マルトシド、トリデカン－２－イルオキシ－β－Ｄ－マルトシド、ｎ－ドデシル－β－Ｄ－マルトシド（ＤＤＭ）、ｎ－オクチル－β－Ｄ－グルコシド、ｎ－ノニル－β－Ｄ－グルコシド、ｎ－デシル－β－Ｄ－マルトシド、ｎ－ドデシル－β－Ｄ－マルトピラノシド、４－ｎ－ドデシル－α，α－トレハロース、６－ｎ－ドデシル－α，α－トレハロース、および３－ｎ－ドデシル－α，α－トレハロースを含む。

【０１６４】

一部の実施形態において、無極性部分はアシルまたはジアシル鎖である。

【０１６５】

一部の実施形態において、糖類は改変糖類または置換糖類である。

【０１６６】

６．１．６．アンカー

カーゴ部分を両親媒性または無極性部分に共有結合させて、脂質結合タンパク質ベースの複合体へのカーゴ部分の共役を促し得る。両親媒性および無極性部分は、脂質結合タンパク質ベースの複合体における無極性領域と相互作用し得、それによって、両親媒性および無極性部分に付着したカーゴ部分を複合体に固定する。

【０１６７】

アンカーとして使用され得る両親媒性部分は、脂質（例えば、第６．１．５．１節に記載される）および脂肪酸（例えば、第６．１．５．３節に記載される）を含む。一部の実施形態において、アンカーは、ステロールまたはステロール誘導体、例えば植物ステロール、動物ステロール、またはビタミン等のステロール誘導体を含む。例えば、コレステロール等のステロールは、カーゴ部分に共有結合され得（例えば、ステロールのＡ環の３位におけるヒドロキシル基を介して）、複合体にカーゴ部分を固定するために使用され得る。アンカーとして使用され得る無極性部分は、アルキル鎖、アシル鎖、およびジアシル鎖を含む。カーゴ部分は、直接的にまたはリンカーを介して間接的に（例えば、第６．１．７節に記載される二官能性ペプチドまたは他のリンカーを介して）、アンカー部分に共有結合され得る。生物学的に活性であるカーゴ部分は、アンカー（または、アンカーに付着したリンカー）に共有結合しながらそれらの生物学的活性を保持し得、一方で他のものは、生物学的活性を取り戻すために、アンカー（または、アンカーに付着したリンカー）にカーゴ部分を付着させている共有結合の切断（例えば、加水分解による）を要し得る。

【０１６８】

一部の実施形態において、少なくとも１つのカーゴ部分はアンカーに共役される。一部の実施形態において、アンカーは、両親媒性および／または無極性部分を含む。一部の実施形態において、アンカーは両親媒性部分を含む。一部の実施形態において、両親媒性部

分は、複合体における両親媒性分子の１つを含む。一部の実施形態において、両親媒性部分は、脂質、界面活性剤、脂肪酸、糖類に付着した無極性分子、または糖類に付着したステロールを含む。

【０１６９】

一部の実施形態において、両親媒性部分はステロールを含む。一部の実施形態において、ステロールは、動物ステロールまたは植物ステロールを含む。一部の実施形態において、ステロールはコレステロールを含む。

【０１７０】

他の実施形態において、アンカーは無極性部分を含む。一部の実施形態において、無極性部分は、アルキル鎖、アシル鎖、またはジアシル鎖を含む。

【０１７１】

一部の実施形態において、カーゴ部分は、直接結合によってアンカーに共役される。

【０１７２】

一部の実施形態において、カーゴ部分は、リンカーによってアンカーに共役される。

【０１７３】

６．１．７．リンカー

リンカーは、Ｃａｒｇｏｍｅｒ等のカーゴ担持複合体における他の部分に、例えばアポリポタンパク質分子、両親媒性分子、およびアンカーに、カーゴ部分を共有結合で付着させる原子の鎖を含む。いくつかのリンカー分子が、例えばＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから市販されている。適切なリンカーは当業者に周知であり、直鎖状または分岐状炭素リンカー、複素環炭素リンカー、およびペプチドリンカーを含むが、それらに限定されるわけではない。リンカーは、ホモ二官能性またはヘテロ二官能性のいずれかである二官能性リンカーであり得る。

【０１７４】

適切なリンカーは、切断可能なおよび切断不能なリンカーを含む。

【０１７５】

リンカーは、切断可能なリンカーであり得、インビボにおけるカーゴ部分の放出を促す。切断可能なリンカーは、酸不安定リンカー（例えば、ヒドラジンまたはｃｉｓ－アコニチル（aconityl）を含む）、プロテアーゼ感受性（例えば、ペプチダーゼ感受性）リンカー、光解離性リンカー、またはジスルフィド含有リンカー（Chari et al., 1992, Cancer Research 52:127-131；米国特許第５，２０８，０２０号明細書）を含む。切断可能なリンカーは、典型的に、細胞内条件下で切断を受けやすい。適切な切断可能なリンカーは、例えば、リソソームプロテアーゼまたはエンドソームプロテアーゼ等の細胞内プロテアーゼによって切断可能なペプチドリンカーを含む。例示的な実施形態において、リンカーは、バリン－シトルリン（ｖａｌ－ｃｉｔ）またはフェニルアラニン－リジン（ｐｈｅ－ｌｙｓ）リンカー等のジペプチドリンカーであり得る。

【０１７６】

切断可能なリンカーは、ｐＨ感受性、すなわちある特定のｐＨ値における加水分解に感受性であり得る。典型的に、ｐＨ感受性リンカーは、酸性条件下で加水分解可能である。例えば、リソソームにおいて加水分解可能である酸不安定リンカー（例えば、ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、ｃｉｓ－アコニットアミド、オルトエステル、アセタール、ケタール等）が使用され得る。（例えば、米国特許第５，１２２，３６８号明細書；第５，８２４，８０５号明細書；第５，６２２，９２９号明細書；Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123；Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661を参照されたい）。そのようなリンカーは、血中におけるもの等、中性ｐＨ条件下で比較的安定であるが、リソソームのおよそのｐＨであるｐＨ５．５または５．０より下で不安定である。ある特定の実施形態において、加水分解可能なリンカーは、チオエーテルリンカー（例えば、アシルヒドラゾン結合を介してカーゴ部分に付着したチオエーテル等）である（例えば、米国特許第５，６２２，９２９号明細書を参照されたい）。

【０１７７】
一部の実施形態において、リンカーは、還元条件下で切断可能である（例えば、ジスルフィドリンカー）。例えば、ＳＡＴＡ（Ｎ－スクシンイミジル－５－アセチルチオアセテート（acetylthioacetate））、ＳＰＤＰ（Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（propionate））、ＳＰＤＢ（Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）ブチレート（butyrate））、およびＳＭＰＴ（Ｎ－スクシンイミジルオキシカルボニル－アルファ－メチル－アルファ－（２－ピリジル－ジチオ）トルエン）、ＳＰＤＢおよびＳＭＰＴを使用して形成され得るものを含めた、多様なジスルフィドリンカーが当技術分野において公知である（例えば、Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931；Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C.W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987)を参照されたい）。米国特許第４，８８０，９３５号明細書も参照されたい。
【０１７８】
一部の実施形態において、リンカーは、細胞内環境に（例えば、リソソームまたはエンドソームまたはカベオラ内に）存在する切断剤、例えば酵素によって切断可能である。リンカーは、例えば、リソソームまたはエンドソームプロテアーゼを含むがそれらに限定されない細胞内ペプチダーゼまたはプロテアーゼ酵素によって切断されるペプチジルリンカーであり得る。一部の実施形態において、ペプチジルリンカーは、少なくとも２アミノ酸長または少なくとも３アミノ酸長である。切断剤は、カテプシンＢおよびＤならびにプラスミンを含み得、そのすべては、ジペプチド薬物誘導体を加水分解し、標的細胞の内側で活性薬物の放出をもたらすことが公知である（例えば、Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123を参照されたい）。一部の実施形態において、細胞内プロテアーゼによって切断可能なペプチジルリンカーは、Ｖａｌ－ＣｉｔリンカーまたはＰｈｅ－Ｌｙｓリンカーである。
【０１７９】
一部の実施形態において、リンカーは、マロネート（malonate）リンカー（Johnson et al., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93）、マレイミドベンゾイルリンカー（Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304）、または３’－Ｎ－アミド類似体（Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10): 1305-12）である。
【０１８０】
他の実施形態において、リンカー単位は切断不能であり、カーゴ部分は、例えば複合体分解によって放出される。例示的な切断不能なリンカーは、マレイミドカプロイル、Ｎ－スクシンイミジル４－（マレイミドメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（cyclohexanecarboxylate）（ＳＭＣＣ）、およびＮ－スクシンイミジル－４－（ヨードアセチル）－アミノベンゾエート（aminobenzoate）（ＳＩＡＢ）を含む。
【０１８１】
一部の実施形態において、カーゴ部分は、リンカーによってアンカー（例えば、第６．１．６節に記載される）に共役される。一部の実施形態において、アンカーにカーゴ部分を共役するリンカーは、二官能性リンカーである。一部の実施形態において、アンカーにカーゴ部分を共役するリンカーは、切断可能なリンカーである。一部の実施形態において、切断可能なリンカーは、バリン－シトルリン（ｖａｌ－ｃｉｔ）またはフェニルアラニン－リジン（ｐｈｅ－ｌｙｓ）リンカー等のジペプチドリンカーである。一部の実施形態において、アンカーにカーゴ部分を共役するリンカーは、切断不能なリンカーである。例示的な切断不能なリンカーは、マレイミドカプロイル、Ｎ－スクシンイミジル４－（マレイミドメチル）シクロヘキサンカルボキシレート（cyclohexanecarboxylate）（ＳＭＣＣ）、およびＮ－スクシンイミジル－４－（ヨードアセチル）－アミノベンゾエート（aminobenzoate）（ＳＩＡＢ）を含む。
【０１８２】
６．１．８．眼科薬物

本明細書に記載される方法の一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、対象の眼に１種または複数の眼科薬物を送達する担体として使用され得る。一部の実施形態において、１種または複数の眼科薬物はカーゴ部分と見なされ得、複合体の構成要素に非共有結合でまたは共有結合で（例えば、アンカーまたはリンカーを介して）、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）に複合され得る。一部の実施形態において、１種または複数の眼科薬物は、複合体に共有結合で連結されない。１種または複数の眼科薬物を、あらかじめ形成された複合体、例えばあらかじめ形成されたＣＥＲ－００１に付加して、１種または複数の眼科薬物をさらに含む複合体を作製し得る。１種または複数の眼科薬物とあらかじめ形成された複合体との間の複合化は、例えば実施例１に記載されるように、１回または複数の加熱および冷却サイクルを実施することによって促進され得る。代替的に、１種または複数の眼科薬物は、複合体を作製するために使用されるプロセスの間に含まれ得る、例えば、熱循環に供される、脂質結合タンパク質および脂質構成要素を含む開始懸濁液に含まれる。脂質結合タンパク質ベースの複合体を作製するための熱循環プロセスは、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットおよび国際公開第２０１９／０３０５７４号パンフレットに記載される。

【０１８３】

一部の実施形態において、１種または複数の眼科薬物は、ステロイド、キナーゼ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫抑制剤、炭酸脱水酵素阻害剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、プロスタグランジン類似体、またはその組み合わせを含む。

【０１８４】

使用され得る例示的な眼科薬物は、デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、およびスピロノラクトン等のステロイド；アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、カボザンチニブ（carbozantinib）、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ（orantinib）、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、およびＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）等のキナーゼ阻害剤；カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、およびバルサルタン等のアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト；２－メチルソルビノール（methyl sorbinol）等のアルドースレダクターゼ阻害剤；シロリムス、シクロスポリン、およびタクロリムス等の免疫抑制剤；アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、およびメタゾラミド等の炭酸脱水酵素阻害剤；アジスロマイシン、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル（gancyclovir）、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、およびジドブジン等の抗微生物剤、抗真菌剤、および抗ウイルス剤；レボカバスチン等の抗ヒスタミン薬；ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、およびネパフェナク等の非ステロイド性抗炎症薬；ならびにラタノプロスト、トラボプロスト（travaprost）、ビマトプロスト、およびタフルプロスト等のプロスタグランジン類似体を含むが、それらに限定されるわけではない。

【０１８５】

一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、またはその組み合わせ等のプロスタグ

ランジン類似体を含む。具体的な実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はラタノプロストを含む。別の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はトラボプロストを含む。別の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はビマトプロストを含む。別の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はタフルプロストを含む。

【０１８６】

一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、デキサメタゾン、アキシチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、モテサニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ロサルタン、オルメサルタン、ドルゾラミド、ジクロフェナク、ネパフェナク、またはその組み合わせを含む。

【０１８７】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はアジスロマイシンを含む。

【０１８８】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はスピロノラクトンを含む。

【０１８９】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はパルミチン酸デキサメタゾンを含む。

【０１９０】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はシクロスポリンを含む。

【０１９１】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はデキサメタゾンを含む。

【０１９２】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はエタボン酸ロテプレドノールを含む。

【０１９３】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はトリアムシノロンを含む。

【０１９４】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はアシクロビルを含む。

【０１９５】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はパゾパニブを含む。

【０１９６】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はシロリムスを含む。

【０１９７】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はタクロリムスを含む。

【０１９８】

他の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体はネパフェナクを含む。

【０１９９】

６．１．８．１．ＣＥＲ－００１および眼科薬物組み合わせ

本明細書に開示されるように、ＣＥＲ－００１は、対象の眼に１種または複数の眼科薬物を送達する薬物担体として使用され得る。したがって、本開示は、ＣＥＲ－００１および１種または複数の眼科薬物、例えば疎水性（hydropobic）でかつ／または難水溶性もしくは非水溶性である１種または複数の薬物を含む組成物を提供する。

【０２００】

１つの実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびステロイドを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびデキサメタゾンを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびパルミチン酸デキサメタゾンを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびエタボン酸ロテプレドノールを

含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびトリアムシノロンを含む。

【０２０１】

別の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１および抗微生物剤、抗真菌剤、または抗ウイルス剤を含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびアジスロマイシンを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびアシクロビルを含む。

【０２０２】

別の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびプロスタグランジン類似体を含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびラタノプロストを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびトラボプロストを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびビマトプロストを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびタフルプロストを含む。

【０２０３】

別の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびキナーゼ阻害剤を含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびパゾパニブを含む。

【０２０４】

別の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１および免疫抑制剤を含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびシロリムスを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびタクロリムスを含む。

【０２０５】

別の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１および非ステロイド性抗炎症薬を含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびネパフェナクを含む。

【０２０６】

さらなる実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびスピロノラクトンを含む。

【０２０７】

別の実施形態において、組成物は、ＣＥＲ－００１およびシクロスポリンを含む。

【０２０８】

この第６．１．８．１節に記載される組成物は、例えば第６．１．９節に記載される任意の適切な手段によって、例えばＣＥＲ－００１および眼科薬物を含む混合物を熱循環させることによって調製され得る。組成物は、局所投与、例えば局部投与または眼球内投与等の投与の意図される経路に対して適切に製剤化され得る。眼球内投与のための組成物は、例えば眼球内注射、例えば硝子体内注射、結膜下注射、傍眼球注射、眼球周囲注射、または眼球後注射による投与に対して製剤化され得る。局部投与に関して、組成物は、例えば点眼薬としての投与に対して製剤化され得る。

【０２０９】

６．１．９．製剤

脂質結合タンパク質ベースの複合体は、例えば当技術分野において公知の技法（例えば、Allen et al., eds., 2012, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UKに記載される）に従って、投与の意図される経路に対して製剤化され得る。一部の実施形態において、製剤は、ＣＥＲ－００１等の脂質結合タンパク質ベースの複合体、および１種または複数の眼科薬物、例えば第６．１．８節に記載される１種または複数の眼科薬物を含む。

【０２１０】

注入による投与を意図されるＣＥＲ－００１は、例えば国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットに記載されるように、スクロースおよびマンニトール賦形剤を有するリン酸緩衝液中に製剤化され得る。局部投与を意図される脂質結合タンパク質ベースの複合体の製剤は、例えば担体、安定剤、賦形剤、およびその組み合わせを含み得る。局部製剤（例えば、点眼薬）は、リン酸塩、クエン酸塩、または他の無機酸緩衝剤等の緩衝剤、

アスコルビン酸および／またはメチオニン等の抗酸化物質、防腐剤、低分子量ポリペプチド、ゼラチン、血清アルブミン、または免疫グロブリン等のタンパク質、ＰＶＰ等の親水性ポリマー、アミノ酸、単糖もしくは二糖または他の炭水化物、キレート剤、糖類、非イオン性界面活性物質等を含み得る。

【０２１１】

一部の実施形態において、局部製剤はオスモル濃度調整剤を含む。一部の実施形態において、オスモル濃度調整剤は塩化ナトリウムである。

【０２１２】

一部の実施形態において、局部製剤は防腐剤を含む。一部の実施形態において、防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、セトリモニウム、過ホウ酸ナトリウム、安定化オキシクロロ複合体、ＳｏｆＺｉａ、ポリクオタニウム－１、クロロブタノール、エデト酸二ナトリウム、ポリヘキサメチレンビグアナイド、またはその組み合わせである。

【０２１３】

一部の実施形態において、局部製剤は緩衝剤を含む。一部の実施形態において、緩衝剤は、ホウ酸塩、ホウ酸塩－ポリオール複合体、コハク酸塩、リン酸塩緩衝化剤、クエン酸塩緩衝化剤、酢酸塩緩衝化剤、炭酸塩緩衝化剤、有機緩衝化剤、アミノ酸緩衝化剤、およびその組み合わせから選択される。

【０２１４】

一部の実施形態において、局部製剤は張度調整剤を含む。一部の実施形態において、張度調整剤は、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化亜鉛、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、スクロース、ウレア、プロピレングリコール、グリセリン、トレハロース、およびその組み合わせから選択される。

【０２１５】

眼球内投与を意図される脂質結合タンパク質ベースの複合体、例えばＣＥＲ－００１の製剤は、例えば担体、安定剤、増粘剤（viscosifier）、オスモル濃度調整剤、緩衝剤、およびその組み合わせを含み得る。一部の実施形態において、眼球内製剤はオスモル濃度調整剤を含む。オスモル濃度調整剤の例は塩化ナトリウムである。一部の実施形態において、眼球内製剤は緩衝剤を含む。緩衝剤の例は、ホウ酸塩、ホウ酸塩－ポリオール複合体、コハク酸塩、リン酸塩緩衝化剤、クエン酸塩緩衝化剤、酢酸塩緩衝化剤、炭酸塩緩衝化剤、有機緩衝化剤、アミノ酸緩衝化剤、およびその組み合わせを含む。

【０２１６】

一部の実施形態において、ＣＥＲ－００１を含む製剤（任意選択で、ＣＥＲ－００１は１種または複数の眼科薬物のための担体として使用される）は、タンパク質重量ベースで０．５ｍｇ／ｍｌ～８ｍｇ／ｍｌ（例えば、０．５ｍｇ／ｍｌ、０．８ｍｇ／ｍｌ、１ｍｇ／ｍｌ、２ｍｇ／ｍｌ、３ｍｇ／ｍｌ、４ｍｇ／ｍｌ、５ｍｇ／ｍｌ、６ｍｇ／ｍｌ、７ｍｇ／ｍｌ、８ｍｇ／ｍｌ、前述の値のいずれか２つによって境界される任意の域）の濃度のＣＥＲ－００１を含み得る。一部の実施形態において、ＣＥＲ－００１を含む製剤は、少なくとも１ｍｇ／ｍｌ、少なくとも２ｍｇ／ｍｌ、少なくとも３ｍｇ／ｍｌ、少なくとも４ｍｇ／ｍｌ、少なくとも５ｍｇ／ｍｌ、少なくとも６ｍｇ／ｍｌ、少なくとも７ｍｇ／ｍｌ、または少なくとも８ｍｇ／ｍｌ（タンパク質重量ベースで）の濃度のＣＥＲ－００１を含み得る。

【０２１７】

脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）および１種または複数の眼科薬物の製剤は、例えば脂質結合タンパク質ベースの複合体および１種または複数の眼科薬物を含む混合物を熱循環させることによって産生され得る。例えば、混合物は、（ａ）第１の温度域における温度から第２の温度域における温度に加熱され得、次いで（ｂ）第２の温度域における温度から第１の温度域における温度に冷却され得、次いで（ｃ）

任意選択で、１回または複数の付加的な加熱および冷却サイクル、例えば合計２、３、４、５、または６回の加熱および冷却サイクルに供され得る。代替的に、混合物は、（ａ）第２の温度域における温度から第１の温度域における温度に冷却され得、次いで（ｂ）第１の温度域における温度から第２の温度域における温度に加熱され得、次いで（ｃ）任意選択で、１回または複数の付加的な冷却および加熱サイクル、例えば合計２、３、４、５、または６回の冷却および加熱サイクルに供され得る。第１の温度域は、一部の実施形態において、３０℃～４５℃（例えば、３５℃～４５℃、３０℃～３５℃、３５℃～４０℃、または４０℃～４５℃）の温度を含み得る。第２の温度域は、一部の実施形態において、５０℃～６５℃（例えば、５０℃～６０℃、５０℃～５５℃、または５５℃～６０℃）の温度を含み得る。一部の実施形態において、熱循環は、例えば実施例１に記載されるように、３７℃～５５℃の間の熱循環を含む。したがって、一部の態様において、本開示は、脂質結合タンパク質ベースの複合体および１種または複数の眼科薬物を含む混合物を熱循環させるステップを含むプロセスによって産生される、ＣＥＲ－００１等の脂質結合タンパク質ベースの複合体および１種または複数の眼科薬物を含む組成物を提供する。

【０２１８】

６．２．対象集団

本明細書に記載される方法に従って治療され得る対象は、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトである。

【０２１９】

一部の態様において、対象は、眼疾患、例えば脂質蓄積、例えば眼球脂質沈着と関連した眼疾患に対する療法を必要とする対象であり得る。一部の場合には、脂質は、眼内または眼付近に蓄積し得る。本開示の方法によって治療され得る、脂質蓄積と関連した例示的な眼疾患は、マイボーム腺機能不全または涙腺機能不全と関連したドライアイ疾患等のドライアイ疾患、眼瞼炎、ぶどう膜炎、脂肪性角膜症（例えば、続発性脂肪性角膜症、例えば以前の眼球疾患または傷害に続発する脂肪性角膜症）および角膜ジストロフィー（例えば、遺伝性角膜ジストロフィー、前角膜もしくは表層角膜ジストロフィー、角膜実質ジストロフィー（stromal corneal dystrophy）、または後部角膜ジストロフィー）等の角膜の疾患、魚眼病等のＬＣＡＴ欠損症と関連した眼疾患、乾性黄斑変性症（乾性ＡＭＤ）、シュタルガルト病、ならびにレーバー特発性星芒状視神経網膜炎を含む。例えばＬＣＡＴ欠損症を有する対象における、角膜における脂質沈着は、機能障害、例えばぼやけた視界を引き起こし得る。

【０２２０】

一部の態様において、対象は、ぶどう膜炎（例えば、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、または汎ぶどう膜炎）または強膜炎等の炎症性眼疾患を有する。

【０２２１】

一部の実施形態において、本開示の方法および／または投薬レジメンに従って治療される対象はＬＣＡＴ欠損症を有し、任意選択で、対象を治療するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である。対象は、ＬＣＡＴ変異に対してホモ接合性またはヘテロ接合性であり得る。一部の実施形態において、本開示の方法および／または投薬レジメンに従って治療される対象は魚眼病を有する。魚眼病を有する対象は、典型的に、両側性角膜混濁を発症し、視覚障害、例えば正常と比較して対比感度の減少、および／またはぼやけた視界を有し得る。角膜混濁およびその進行または退縮（例えば、本明細書に記載される治療に応答した）は、例えば種々の時点で撮影された対象の眼の細隙灯画像を比較することによって、定性的に評価され得る。角膜混濁は、例えば前部光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって定量的にも評価され得る（参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、Kanai et al., 2018, American Journal of Ophthalmology Case Reports, 10:137-141を参照されたい）。視覚機能は、例えば標準的テストチャート（例えば、ＣＳＶ－１０００Ｅチャート；Ｖｅｃｔｏｒ Ｖｉｓｉｏｎ Ｃｏ．、Ｇｒｅｅｎｖｉｌｌｅ、ＯＨ）を使用して対象の対比感度を測定することによって査定され得る。ストレイライト（straylight）測定を使用して、もやのかかった視界または

ギラギラ光る障害物の増加につながり得る、網膜像にわたるストレイライトの覆いをもたらす光散乱を定量し得る。ストレイライトは、ストレイライトメーター（例えば、Ｏｃｕｌｕｓ　ＧｍｂＨ製のＣ－Ｑｕａｎｔ、Ｗｅｔｚｌａｒ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して測定され得る。ある特定の実施形態において、本開示の方法は、例えば角膜混濁、対比感度、ストレイライト値、またはその組み合わせによって測定される、対象の魚眼病の重症度を低下させ得る。

【０２２２】

一部の実施形態において、対象はＬＣＡＴ欠損症を有しない。

【０２２３】

一部の実施形態において、対象は、魚眼病以外である眼疾患、例えば魚眼病以外の本明細書に記載される眼疾患を有し、任意選択で、対象を治療するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である。

【０２２４】

一部の実施形態において、対象は、シュタルガルト病等の遺伝性疾患を有し、任意選択で、対象を治療するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である。

【０２２５】

一部の実施形態において、対象は、黄斑変性症、例えば乾性ＡＭＤまたは滲出性ＡＭＤを有し、任意選択で、対象を治療するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である。他の実施形態において、対象は、黄斑変性症以外である眼疾患、例えば黄斑変性症以外の本明細書に記載される眼疾患を有する。

【０２２６】

一部の実施形態において、対象は糖尿病性網膜症を有し、任意選択で、対象を治療するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である。一部の実施形態において、糖尿病性網膜症を有する対象は、糖尿病性黄斑浮腫を有する。

【０２２７】

一部の実施形態において、対象は網膜静脈閉塞を有する。

【０２２８】

一部の実施形態において、対象はドライアイ疾患（例えば、重度のドライアイ疾患）を有する。一部の実施形態において、対象は、マイボーム腺機能不全（ＭＢＤ）、例えば閉塞性ＭＧＤを有する。他の実施形態において、対象は涙腺機能不全を有する。一部の実施形態において、対象は眼瞼炎を有する。一部の実施形態において、対象は、ぶどう膜炎（例えば、細菌感染によって引き起こされる）を有する。一部の実施形態において、対象は脂肪性角膜症を有する。一部の実施形態において、この段落に記載される眼疾患の１種を有する対象を治療するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である。

【０２２９】

一部の実施形態において、対象は、眼内および／または眼付近に存在する脂質沈着を含む眼球脂質沈着を有する。１つの実施形態において、脂質沈着は、角膜脂質沈着、網膜脂質沈着、眼瞼脂質沈着、またはその組み合わせである。一部の実施形態において、この段落に記載される眼疾患の１種を有する対象を治療するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である。

【０２３０】

一部の実施形態において、対象は、角膜におけるおよび／または網膜における脂質沈着を有する。角膜における脂質沈着は、視覚障害、例えばぼやけた視界を引き起こし得る。乾性ＡＭＤにおけるドルーゼンまたはシュタルガルト病におけるリポフスチン等、網膜における脂質沈着は、網膜の変性につながり得る。一部の実施形態において、この段落に記載される眼疾患の１種を有する対象を治療するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である。

【０２３１】

一部の実施形態において、対象は、まぶた上の脂質沈着である眼瞼脂質沈着を有する。

【０２３２】

一部の実施形態において、脂質沈着はドルーゼン沈着内にある。ドルーゼンは、網膜色素上皮（ＲＰＥ）の基底膜とブルッフ膜の内部コラーゲン層との間に位置する細胞外残屑の限局性沈着である。ほとんどのドルーゼンは硬性タイプのものであり、それは、固体の内部および均質な内容物、ならびに４７μｍの中央径を有するドーム型であり得る。硬性ドルーゼンは、豊富なエステル化コレステロール、非エステル化コレステロール、ホスファチジルコリン、およびアポリポタンパク質Ｂを含有する、直径約６０～９０ｎｍの脂質粒子を含む。数個の硬性ドルーゼンの存在は、高齢になるにつれて正常である。黄斑におけるより大きくかつより多数のドルーゼンの存在は、加齢黄斑変性症（ＡＭＤ）の一般的な初期兆候である。

【０２３３】

１つの実施形態において、脂質沈着はリポフスチン顆粒である。リポフスチン顆粒は、有糸分裂後ＲＰＥリソソームコンパートメントに蓄積する。リポフスチン顆粒は、Ｎ－レチニリデン－Ｎ－レチニル－エタノールアミン（Ａ２Ｅ）を主に含む。リポフスチン顆粒の存在は、シュタルガルト病の兆候である。

【０２３４】

１つの実施形態において、脂質沈着は、コレステロール貯留、とりわけ角膜におけるコレステロール貯留である。ＬＣＡＴの遺伝性欠損症を有する個体において、コレステロールは、角膜実質の細胞外結合組織マトリックス内に蓄積する。通常、そのようなコレステロール貯留は、直径０．２～２．５μｍを有する。

【０２３５】

１つの実施形態において、眼球脂質沈着は石灰化されていない。

【０２３６】

眼球脂質沈着の存在は、網膜の細隙灯写真撮影、ハイデルベルク網膜断層撮影（ＨＲＴ）スキャン、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）、眼底自発蛍光イメージング、細隙灯による眼底のうちの１つまたは複数によって判定され得る。とりわけ、ドルーゼンは、網膜の細隙灯写真撮影、ＨＲＴスキャン、および／またはＯＣＴによって観察され得；リポフスチン顆粒は、眼底自発蛍光イメージングによって観察され得；角膜におけるコレステロール貯留は、細隙灯によって観察され得る。

【０２３７】

本明細書に記載される脂質結合タンパク質複合体の使用は、対象の眼疾患の重症度を低下させ得る。理論によって進んで拘束されることなく、脂質結合タンパク質複合体は、眼球沈着物に蓄積した脂質を可溶化し得、それらの排除につながると考えられる。

【０２３８】

一部の実施形態において、本明細書に記載される脂質結合タンパク質複合体の使用は、眼球脂質沈着の数を低下させ得る。一部の実施形態において、本明細書に記載される脂質結合タンパク質複合体の使用は、眼球脂質沈着のサイズを低下させ得る。

【０２３９】

脂質沈着の数および／またはサイズの低下は、例えば、網膜の細隙灯写真撮影、ハイデルベルク網膜断層撮影（ＨＲＴ）スキャン、光干渉断層撮影（ＯＣＴ）、眼底自発蛍光イメージング、細隙灯による眼底等、脂質結合タンパク質複合体の投与の前、および投与の間または後に実施される検査の結果を比較することによって、定性的に評価され得る。脂質沈着の数および／またはサイズの低下は、上記の方法によって定量的にも評価され得る。

【０２４０】

代替的に、脂質沈着の数および／またはサイズの低下は、リポタンパク質複合体の投与の前、および投与の間または後に獲得される、角膜混濁、対比感度、ストレイライト値、またはその組み合わせの結果または測定値を比較することによって間接的に判定され得る。

【０２４１】
ある特定の実施形態において、眼疾患の重症度の低下は、例えば、角膜混濁、対比感度、ストレイライト値、またはその組み合わせの評価によって測定され得る。
【０２４２】
１つの実施形態において、対象は、眼球脂質沈着に起因した、ぼやけた視界を含めた損なわれた視界を有し、リポタンパク質複合体の量は、対象の視界を改善する量である。
【０２４３】
１つの実施形態において、対象は、角膜における脂質沈着に起因した角膜混濁を有する。本明細書に記載される脂質結合タンパク質複合体を用いた治療は、対象の角膜の混濁を低下させ得る。角膜混濁およびその進行または退縮（例えば、本明細書に記載される治療に応答した）は、例えば種々の時点で撮影された対象の眼の細隙灯画像を比較することによって、定性的に評価され得る。角膜混濁は、例えば前部光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって定量的にも評価され得る（参照によりその全体として本明細書に組み込まれる、Kanai et al., 2018, American Journal of Ophthalmology Case Reports, 10:137-141を参照されたい）。視覚機能は、例えば標準的テストチャート（例えば、ＣＳＶ－１０００Ｅチャート；Ｖｅｃｔｏｒ　Ｖｉｓｉｏｎ　Ｃｏ．、Ｇｒｅｅｎｖｉｌｌｅ、ＯＨ）を使用して患者の対比感度を測定することによって査定され得る。ストレイライト測定を使用して、もやのかかった視界またはギラギラ光る障害物の増加につながり得る、網膜像にわたるストレイライトの覆いをもたらす光散乱を定量し得る。ストレイライトは、ストレイライトメーター（例えば、Ｏｃｕｌｕｓ　ＧｍｂＨ製のＣ－Ｑｕａｎｔ、Ｗｅｔｚｌａｒ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して測定され得る。
【０２４４】
１つの実施形態において、投与される脂質結合タンパク質複合体の量は、患者の角膜の混濁を低下させるのに有効な量である。
【０２４５】
１つの実施形態において、投与される脂質結合タンパク質複合体の量は、患者の対比感度を改善するのに有効である。
【０２４６】
１つの実施形態において、投与される脂質結合タンパク質複合体の量は、患者のストレイライト値を低下させるのに有効である。
【０２４７】
他の態様において、対象は、眼疾患（脂質蓄積と関連した疾患であり得るが、必ずしもそれではない）を有し、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、対象の眼に１種または複数の眼科薬物を送達する薬物担体として使用される。例えば、対象は、前眼病態または後眼病態、例えばぶどう膜炎（例えば、細菌感染によって引き起こされる）、黄斑浮腫、黄斑変性症、網膜剥離、眼腫瘍、真菌感染症、ウイルス感染症、細菌性結膜炎もしくはトラコーマ等の細菌感染症、多巣性脈絡膜炎、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（ＰＶＲ）、交感性眼炎、フォークト・小柳・原田（ＶＫＨ）症候群、ヒストプラスマ症、ぶどう膜拡散、血管閉塞、眼内炎、または緑内障を有し得る。
【０２４８】
６．２．１．ぶどう膜炎を治療することにおける使用のためのＣＥＲ－００１
細菌感染によって引き起こされ得るまたは引き起こされ得ない、ぶどう膜炎（例えば、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、または汎ぶどう膜炎）等の炎症性眼疾患は、ＣＥＲ－００１の投与によって治療され得る。ぶどう膜炎を治療するためのＣＥＲ－００１の使用は、それを必要とする対象に治療有効量のＣＥＲ－００１、例えばぶどう膜炎の重症度を低下させる（例えば、ぶどう膜炎の１つまたは複数の症状を緩和することによって）量を投与することによって遂行され得る。ＣＥＲ－００１は、投与の意図される経路に対して適切に製剤化され得る。例示的な製剤は、第６．１．９節に記載される。ぶどう膜炎の治療に関して、それを必要とする対象への局部投与または眼球内投与等、ＣＥＲ－００１の局所投与が好ましい。眼球内投与は、例えば眼球内注射、例えば硝子

体内注射、結膜下注射、傍眼球注射、眼球周囲注射、または眼球後注射によるものであり得る。局部投与に関して、ＣＥＲ－００１は、例えば点眼薬として投与され得る。実施例３および４に示されるように、繰り返しの投与を用いてさえ、ＣＥＲ－００１の良好な眼球忍容性が観察された。

【０２４９】

一部の実施形態において、ＣＥＲ－００１は、上の第６．３節、第６．４節、および第６．５節のうちの１つまたは複数に記載される投薬レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。例えば、ＣＥＲ－００１は、第６．３節に記載される誘導レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。代替的にまたは加えて、ＣＥＲ－００１は、第６．４節に記載される強化レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。代替的にまたは加えて、ＣＥＲ－００１は、第６．５節に記載される維持レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。一部の実施形態において、ＣＥＲ－００１は、第６．３節に記載される誘導レジメン；および／または第６．４節に記載される強化レジメン；および／または第６．５節に記載される維持レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。

【０２５０】

６．２．２．眼疾患を治療することにおける使用のための眼科薬物とのＣＥＲ－００１

一部の実施形態において、細菌感染によって引き起こされ得るまたは引き起こされ得ない、ぶどう膜炎（例えば、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、または汎ぶどう膜炎）等の炎症性眼疾患は、ＣＥＲ－００１およびデキサメタゾンを含む組成物、ＣＥＲ－００１およびパルミチン酸デキサメタゾンを含む組成物、またはＣＥＲ－００１およびタクロリムスを含む組成物の投与によって治療され得る。ぶどう膜炎を治療するためのそのような組成物の使用は、それを必要とする対象に治療有効量の組成物、例えばぶどう膜炎の重症度を低下させる（例えば、ぶどう膜炎の１つまたは複数の症状を緩和することによって）量を投与することによって遂行され得る。組成物は、投与の意図される経路に対して適切に製剤化され得る。例示的な製剤は、第６．１．９節に記載される。ぶどう膜炎の治療に関して、それを必要とする対象への局部投与または眼球内投与等、組成物の局所投与が好ましい。眼球内投与は、例えば眼球内注射、例えば硝子体内注射、結膜下注射、傍眼球注射、眼球周囲注射、または眼球後注射によるものであり得る。局部投与に関して、組成物は、例えば点眼薬として投与され得る。実施例３および４に示されるように、繰り返しの投与を用いてさえ、そのような組成物の良好な眼球忍容性が観察された。

【０２５１】

一部の実施形態において、ＣＥＲ－００１およびデキサメタゾンを含む組成物、ＣＥＲ－００１およびパルミチン酸デキサメタゾンを含む組成物、またはＣＥＲ－００１およびタクロリムスを含む組成物は、上の第６．３節、第６．４節、および第６．５節のうちの１つまたは複数に記載される投薬レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。例えば、組成物は、第６．３節に記載される誘導レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。代替的にまたは加えて、組成物は、第６．４節に記載される強化レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。代替的にまたは加えて、組成物は、第６．５節に記載される維持レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。一部の実施形態において、組成物は、第６．３節に記載される誘導レジメン；および／または第６．４節に記載される強化レジメン；および／または第６．５節に記載される維持レジメンに従った、それを必要とする対象におけるぶどう膜炎の治療に使用され得る。

【０２５２】

ＣＥＲ－００１およびデキサメタゾンを含む組成物、ならびにＣＥＲ－００１およびパルミチン酸デキサメタゾンを含む組成物は、黄斑変性症および乾性黄斑浮腫等の他の眼疾

患を治療する（例えば、疾患の１つまたは複数の症状を緩和することによって）ためにも使用され得る。ＣＥＲ－００１およびタクロリムスを含む組成物は、他の眼疾患、例えばドライアイ疾患、例えば重度のドライアイ疾患を治療する（例えば、疾患の１つまたは複数の症状を緩和することによって）ためにも使用され得る。

【０２５３】

ＣＥＲ－００１およびデキサメタゾンを含む組成物、ＣＥＲ－００１およびパルミチン酸デキサメタゾンを含む組成物、ならびにＣＥＲ－００１およびタクロリムスを含む組成物は、一部の実施形態において、例えば第６．１．９節に記載されるように、ＣＥＲ－００１およびそれぞれの薬物を含む混合物を熱循環させることによって作製され得る。

【０２５４】

６．３．誘導レジメン

本開示の方法における使用に適切な誘導レジメンは、各投与の間に１日または複数日によって隔てられた、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の複数回の用量を投与するステップを伴う。

【０２５５】

誘導レジメンは、典型的に、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の少なくとも３回の用量を含むが、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の４回以上の用量、例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２回の用量を含み得る。

【０２５６】

誘導レジメンは、１週間もしくは複数週間、２週間以上、３週間以上、４週間以上、５週間以上、６週間以上、７週間以上、８週間以上、９週間以上、または１０週間以上続き得る。

【０２５７】

例えば、誘導レジメンは、

１週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の３回の用量；

２週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の３回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の３回の用量；

２週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の４回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の４回の用量；

２週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の５回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の５回の用量；

４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の５回の用量；

２週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量；

４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の７回の用量；

４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の７回の

用量；
５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の７回の用量；
３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の８回の用量；
４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の８回の用量；
５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の８回の用量；
３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量；
４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量；
５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量；
６週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量；
４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１０回の用量；
５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１０回の用量；
６週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１０回の用量；または
７週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１０回の用量
を投与するステップを含み得る。

【０２５８】

一実施形態において、誘導レジメンは、１週間あたり脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の２回の用量～１週間あたり５回の用量を含む。

【０２５９】

一実施形態において、誘導レジメンは、３週間にわたって、例えば１、２、４、７、９、１１、１４、１６、および１８日目に、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量を投与するステップを含む。

【０２６０】

実際には、例えば、１週間あたり複数回投薬の投薬スケジュールにわずかなばらつきを適合させるために、投与ウィンドウが提供され得る。例えば、投薬日前後±２日間または±１日間のウィンドウが使用され得る。

【０２６１】

誘導レジメンにおいて注入によって投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の治療用量は、タンパク質重量ベースで４～３０ｍｇ／ｋｇに及び得る（例えば、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１５、２０、２５、もしくは３０ｍｇ／ｋｇ、または前述の値のいずれか２つによって境界される任意の域、例えば５～１５ｍｇ／ｋｇ、１０～２０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１５～２５ｍｇ／ｋｇ）。本明細書において使用するとき、「タンパク質重量ベース」という表現は、対象に投与されるべき脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量が、投与されるべき脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）における脂質結合タンパク質（例えば、ＡｐｏＡ－Ｉ）の量および対象の重量に基づいて算出されることを意味する。例えば、７０ｋｇの重さがありかつ１０ｍｇ／ｋｇ用量のＣＥＲ－００１を受けるべきである対象は、７００ｍｇのＡｐｏＡ－Ｉ（７０ｋｇ×１０ｍｇ／ｋｇ）を提供する量のＣＥＲ－００１を受けるであろう。一部の実施形態において、誘導レジメンにおいて使

用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は８ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、誘導レジメンは、８ｍｇ／ｋｇの用量で３週間にわたって投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量を含む。一部の実施形態において、誘導レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は１０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、誘導レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は１５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、誘導レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は２０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、誘導レジメンは、３週間わたって投与される、１０ｍｇ／ｋｇの用量での脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量を含む。眼科薬物を送達するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、治療有効量の薬物を送達する用量であり得る。

【０２６２】

さらに他の態様において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、単位投薬量ベースで投与され得る。誘導相において使用される単位投薬量は、注入による投与あたり３００ｍｇ～３０００ｍｇで変動し得る。

【０２６３】

特定の実施形態において、誘導相の間に使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の投薬量は、注入による投与あたり３００ｍｇ～１５００ｍｇ、４００ｍｇ～１５００ｍｇ、５００ｍｇ～１２００ｍｇ、または５００ｍｇ～１０００ｍｇである。

【０２６４】

特定の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、ＩＶ注入として投与される。例えば、ＣＥＲ－００１のストック溶液は、生理学的食塩水（０．９％ＮａＣｌ）等の生理食塩水（normal saline）中１２５～２５０ｍｌの総容量に希釈され得る。好ましい実施形態において、８０ｋｇ未満の重さがある対象は、１２５ｍｌの総容量を有するであろう一方で、少なくとも８０ｋｇの重さがある対象は、２５０ｍｌの総容量を有するであろう。脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、２５０ｍｌ／時間の固定速度で注入ポンプを使用して１時間の期間にわたって投与され得る。対象の必要性に応じて、投与は、１時間よりも長い継続期間（例えば、最高２時間）を有した緩徐な注入による、１時間もしくはそれ未満の急速な注入による、または単回ボーラス注射によるものであり得る。

【０２６５】

代替的な実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、例えば眼球内注射または局部投与によって、眼に局所的に投与される。脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）のストック溶液は、投与の前に適切な希釈剤に希釈され得る。適切な希釈剤は、生理学的食塩水（０．９％ＮａＣｌ）等の生理食塩水（normal saline）を含む。一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体は、点眼薬として製剤化されている。

【０２６６】

６．４．強化レジメン

本開示の方法における使用に適切な強化レジメンは、各用量の間に１日またはそれを上回る期間、例えば各投与の間に２日間またはそれを上回る期間によって隔てられた、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の複数回の用量を投与するステップを伴う。

【０２６７】

強化レジメンは、典型的に、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の少なくとも２回の用量を含むが、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の３回以上の用量、例えば、４、５、６、７、８、９、または１０回を

含み得る。

【０２６８】

強化レジメンは、１週間もしくは複数週間、２週間以上、３週間以上、４週間以上、５週間以上、６週間以上、７週間以上、８週間以上、９週間以上、または１０週間以上続き得る。

【０２６９】

例えば、強化レジメンは、

１週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の２回の用量；

２週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の２回の用量；

２週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の３回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の３回の用量；

２週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の４回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の４回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の５回の用量；

４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の５回の用量；

５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の５回の用量；

３週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量；

４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量；

５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量；

４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の７回の用量；

５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の７回の用量；

６週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の７回の用量；

４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の８回の用量；

５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の８回の用量；

６週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の８回の用量；

４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量；

５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量；

６週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の用量；

６週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の９回の

用量；
４週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１０回の用量；
５週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１０回の用量；
６週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１０回の用量；または
７週間にわたる脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の１０回の用量
を投与するステップを含み得る。

【０２７０】

一実施形態において、強化レジメンは、１週間あたり脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の２回の用量～１週間あたり５回の用量を含む。

【０２７１】

一実施形態において、強化レジメンは、３週間にわたって、例えば１日目の誘導レジメンから始まる治療レジメンの２１、２４、２８、３１、３５、および３８日目に、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量を投与するステップを含む。

【０２７２】

実際には、例えば、１週間あたり複数回投薬の投薬スケジュールにわずかなばらつきを適合させるために、投与ウィンドウが提供され得る。例えば、投薬日前後±２日間または±１日間のウィンドウが使用され得る。

【０２７３】

強化レジメンにおいて注入によって投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の治療用量は、タンパク質重量ベースで４～３０ｍｇ／ｋｇに及び得る（例えば、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１５、２０、２５、もしくは３０ｍｇ／ｋｇ、または前述の値のいずれか２つによって境界される任意の域、例えば５～１５ｍｇ／ｋｇ、１０～２０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１５～２５ｍｇ／ｋｇ）。一部の実施形態において、強化レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は８ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、強化レジメンは、８ｍｇ／ｋｇの用量で３週間にわたって投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量を含む。一部の実施形態において、強化レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は１０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、強化レジメンにおける脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は１５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、強化レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は２０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、強化レジメンは、１０ｍｇ／ｋｇの用量で３週間にわたって投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の６回の用量を含む。眼科薬物を送達するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、治療有効量の薬物を送達する用量であり得る。

【０２７４】

さらに他の態様において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、単位投薬量ベースで投与され得る。強化相において使用される単位投薬量は、注入による投与あたり３００ｍｇ～３０００ｍｇで変動し得る。

【０２７５】

特定の実施形態において、強化相の間に使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の投薬量は、注入による投与あたり３００ｍｇ～１５００ｍｇ、４００ｍｇ～１５００ｍｇ、５００ｍｇ～１２００ｍｇ、または５００ｍｇ～１０００ｍｇである。

【０２７６】
一部の実施形態において、強化相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は、誘導相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量よりも多い。例えば、強化相において投与される用量は、誘導相において投与される用量の１．５～３倍であり得る。具体的な実施形態において、強化相において投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は、強化相において投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量の２倍である。強化相における用量を増加させることは、投薬の頻度の低下を補い得る。他の実施形態において、強化相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は、誘導相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量と同じである。

【０２７７】
脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、第６．３節に記載されるのと同じ様式で、例えば１時間の期間にわたるＩＶ注入として、強化相の間に投与され得る、または眼球内もしくは局部投与等、局所的に投与され得る。強化相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量が、誘導相において投与される用量よりも大きい場合、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、任意選択で、より大きな容量で投与され得かつ／またはより長い期間にわたって注入され得かつ／もしくは投与され得る。例えば、強化相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量が、誘導相の間に投与される用量の２倍である場合、投与容量は増加し得（例えば、倍増し）、かつ／または注入時間は増加し得る（例えば、倍増する）。

【０２７８】
６．５．維持レジメン
本開示の方法は、誘導レジメンおよび任意選択で強化レジメンの後に続き得るが必ずしも後に続かない、維持レジメンを含み得る。一部の実施形態において、維持レジメンは、誘導相および／または強化相の間よりも低い頻度で、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを含む。典型的に、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、維持レジメンの間に、３日以上ごとに１回、例えば週に１回または１週間に２回投与される。

【０２７９】
維持レジメンは、１ヶ月間もしくはそれよりも長い期間、２ヶ月間もしくはそれよりも長い期間、３ヶ月間もしくはそれよりも長い期間、６ヶ月間もしくはそれよりも長い期間、９ヶ月間もしくはそれよりも長い期間、１年間もしくはそれよりも長い期間、１８ヶ月間もしくはそれよりも長い期間、２年間もしくはそれよりも長い期間、または無期限に、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを伴い得る。

【０２８０】
一部の実施形態において、維持レジメンは、少なくとも１６週間、５日～１週間ごとに１回、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを含む。他の実施形態において、維持レジメンは、少なくとも２０週間、少なくとも３０週間、または少なくとも４０週間、週に１回、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを含む。

【０２８１】
上で第６．３節に記載される投与ウィンドウと同様に、投与ウィンドウは、毎週の投薬スケジュールにわずかなばらつきを適合させるために、維持レジメンにおいても使用され得る。例えば、毎週の日付前後±２日間または±１日間のウィンドウが使用され得る。

【０２８２】
維持レジメンにおいて注入によって投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例

えば、ＣＥＲ－００１）の治療用量は、タンパク質重量ベースで４～３０ｍｇ／ｋｇに及び得る（例えば、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１５、２０、２５、もしくは３０ｍｇ／ｋｇ、または前述の値のいずれか２つによって境界される任意の域、例えば５～１５ｍｇ／ｋｇ、１０～２０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１５～２５ｍｇ／ｋｇ）。例えば、７０ｋｇの重さがありかつ１０ｍｇ／ｋｇ用量のＣＥＲ－００１を受けるべきである対象は、７００ｍｇのＡｐｏＡ－Ｉ（７０ｋｇ×１０ｍｇ／ｋｇ）を提供する量のＣＥＲ－００１を受けるであろう。一部の実施形態において、維持レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は８ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、維持レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は１０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、強化レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は１５ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、強化レジメンにおいて使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は２０ｍｇ／ｋｇである。眼科薬物を送達するために使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、治療有効量の薬物を送達する用量であり得る。

【０２８３】

さらに他の態様において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、単位投薬量ベースで投与され得る。維持相において使用される単位投薬量は、注入による投与あたり３００ｍｇ～３０００ｍで変動し得る。

【０２８４】

特定の実施形態において、維持相の間に使用される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の投薬量は、注入による投与あたり３００ｍｇ～１５００ｍｇ、４００ｍｇ～１５００ｍｇ、５００ｍｇ～１２００ｍｇ、または５００ｍｇ～１０００ｍｇである。

【０２８５】

一部の実施形態において、維持相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は、誘導相および／または強化相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量よりも多い。例えば、維持相において投与される用量は、強化相において投与される用量の１．５～３倍であり得る。具体的な実施形態において、維持相において投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は、強化相において投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量の２倍である。維持相における用量を増加させることは、投薬の頻度の低下を補い得る。他の実施形態において、維持相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量は、誘導相および／または強化相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量と同じである。一部の実施形態において、維持相において投与される用量は、例えば臨床的パラメーター（例えば、角膜混濁）を安定させる用量に到達するように調整され得る、例えば増加し得るまたは減少し得る。代替的にまたは加えて、維持相における投与頻度は、例えば臨床的パラメーター（例えば、角膜混濁）の安定化を達成するように調整され得る、例えば頻度を増加させまたは減少させる。

【０２８６】

脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、第６．３節に記載されるのと同じ様式で、例えばＩＶ注入として、維持相の間に投与され得る、または眼球内もしくは局部投与等、局所的に投与され得る。維持相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量が、強化相において投与される用量よりも大きい場合、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、任意選択で、より大きな容量で投与され得かつ／またはより長い期間にわたって注入され得かつ／もしくは投与され得る。例えば、維持相の間に投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）の用量が、強化相の間に投与される用量の２倍である場合、投与容量は増加し得（例えば、倍増し）、かつ／または注入時間は増加し

得る（例えば、倍増する）。
【０２８７】
６．６．併用療法
対象は、単一療法として、または、例えばスタチン（例えば、アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン）、コレステロール吸収阻害剤（例えば、エゼチミブ）、ナイアシン、アスピリン、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９）阻害剤（例えば、アリロクマブ、ボコシズマブ、エボロクマブ、１Ｄ０５－ＩｇＧ２（Ni et al., 2011, J Lipid Res. 52(1):78-86）、およびＬＹ３０１５０１４（Kastelein et al., 2016, Eur Heart J 37(17):1360-9）等の抗体、またはＡＬＮ－ＰＣＳＳＣ（ｔｈｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ Ｃｏｍｐａｎｙ）等のＲＮＡｉ治療薬）等の１種もしくは複数の脂質制御医薬、または抗高血圧医薬（例えば、アムロジピン、ウラピジル、フロセミド、およびその組み合わせ）との併用療法レジメンの一部として、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療され得る。例えば、魚眼病を有する対象は、脂質結合タンパク質ベースの複合体との組み合わせで１種または複数の脂質制御医薬を用いて治療され得る。一部の実施形態において、併用療法は、対象の眼疾患に対する標準ケア治療との組み合わせでの脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を含む。
【０２８８】
併用療法レジメンは、前述の薬のうちの１種もしくは複数、および／または前述のクラスの医薬のうちの１種もしくは複数との組み合わせで、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を投与するステップを伴い得る。一部の実施形態において、対象は、アトルバスタチンとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、エゼチミブとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、ナイアシンとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、ロスバスタチンとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、シンバスタチンとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、アスピリンとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、フルバスタチンとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、ロバスタチンとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、プラバスタチンとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、アリロクマブとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、エボロクマブとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。一部の実施形態において、対象は、ＡＬＮ－ＰＣＳｓｃとの組み合わせで脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いて治療される。前述の実施形態のそれぞれにおいて、脂質制御薬は、対象が脂質結合タンパク質ベースの複合体療法との組み合わせで受ける唯一の脂質制御薬であり得る、または脂質結合タンパク質ベースの複合体との組み合わせで投与される脂質制御薬の組み合わせの一部であり得る。
【０２８９】
一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、抗高血圧医薬、例えばアムロジピン、ウラピジル、およびフロセミドのうちの１種、２種、または３種すべてとの組み合わせで投与される。一部の実施形態において、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）は、アムロジピン、ウラピ

ジル、およびフロセミドとの組み合わせで投与される。一部の実施形態において、組み合わせは、スタチン、例えばアトルバスタチンをさらに含む。

【０２９０】

脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いた療法は、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いた療法の前に開始される脂質を下げるバックグラウンド療法に付加され得る。

【０２９１】

一部の実施形態において、対象は、本開示の投薬レジメンに従った脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）を用いた療法を始める前に、安定用量の脂質制御医薬を用いて少なくとも６週間（例えば、６週間、８週間、２ヶ月間、６ヶ月間、１年間、または１年間を上回る期間）治療される。代替的に、脂質結合タンパク質ベースの複合体（例えば、ＣＥＲ－００１）療法は、１種または複数の脂質制御医薬を用いた治療の前にまたはそれと並行して開始され得る。

【実施例】

【０２９２】

７．実施例

７．１．実施例１：眼科薬物のための担体としてのＣＥＲ－００１

７．１．１．アジスロマイシンおよびスピロノラクトン

アジスロマイシンは、細菌性結膜炎およびトラコーマ等の眼の細菌感染症を治療するために使用される抗生物質である（www.mayoclinic.org/drugs-supplements/azithromycin-ophthalmic-route/description/drg-20070979）。スピロノラクトンは、マイボーム腺機能不全および関連するドライアイの治療について検討されているステロイドである（Yee et al., 2016, Investigative Ophthalmology & Visual Science 57(12):5664）。アジスロマイシンおよびスピロノラクトンの送達のための薬物担体として作用するＣＥＲ－００１の適性を評価するために、調査を行った。

【０２９３】

ＣＥＲ－００１の溶液をアジスロマイシンと混合して、１０ｍｇ／ｍｌの最終アジスロマイシン濃度を提供し、３７℃～５５℃の５回の加熱および冷却サイクルに供して、ＣＥＲ－００１へのアジスロマイシンの複合化を促進した。対照に関しては、アジスロマイシンの添加なしのＣＥＲ－００１のサンプル、およびリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中１０ｍｇ／ｍｌの濃度のアジスロマイシンのサンプルを、３７℃～５５℃の５回の加熱および冷却サイクルに同様に供した。図１Ａに示されるように、アジスロマイシンなしのＣＥＲ－００１のサンプル（左のチューブ）は、加熱および冷却サイクルの後に透明なままであり、一方でＰＢＳ中のアジスロマイシンのサンプル（右のチューブ）は、液体中およびガラスチューブ上に多数の結晶を含有した。アジスロマイシンを有するＣＥＲ－００１のサンプル（中央のチューブ）は、純粋なＣＥＲ－００１サンプルよりも曇っていたが、ＰＢＳ中のアジスロマイシンのサンプルよりも有意に少ないアジスロマイシン結晶を含有した。

【０２９４】

ＣＥＲ－００１の溶液をスピロノラクトンと混合して、１．５ｍｇ／ｍｌの最終スピロノラクトン濃度を提供し、３７℃～５５℃の５回の加熱および冷却サイクルに供して、ＣＥＲ－００１へのスピロノラクトンの複合化を促進した。対照に関しては、スピロノラクトンの添加なしのＣＥＲ－００１のサンプル、およびリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中１．５ｍｇ／ｍｌの濃度のスピロノラクトンのサンプルを、３７℃～５５℃の５回の加熱および冷却サイクルに同様に供した。図１Ｂに示されるように、スピロノラクトンなしのＣＥＲ－００１のサンプル（左のチューブ）は、加熱および冷却サイクルの後に透明なままであり、一方でＰＢＳ中のスピロノラクトンのサンプル（右のチューブ）は、液体中、ガラスチューブ上、およびメニスカスより上に多数の結晶を含有した。スピロノラクトンを有するＣＥＲ－００１のサンプル（中央のチューブ）は、ＣＥＲ－００１単独よりも曇っていたが、ＰＢＳ中のスピロノラクトンのサンプルよりも有意に少ないスピロノラクトン結晶を含有した。

【０２９５】
７．１．２．パルミチン酸デキサメタゾン
パルミチン酸デキサメタゾンは、デキサメタゾンの親油性プロドラッグであり、黄斑浮腫を治療するために使用され得る（Daull et al., 2013, J. Ocul Pharmacol Ther. 29(2):258-69）。パルミチン酸デキサメタゾンの送達のための薬物担体として作用するＣＥＲ－００１の適性を評価するために、調査を行った。
【０２９６】
ＣＥＲ－００１の溶液をパルミチン酸デキサメタゾンと混合して、１ｍｇ／ｍｌの最終パルミチン酸デキサメタゾン濃度を提供し、３７℃～５５℃の５回の加熱および冷却サイクルに供して、ＣＥＲ－００１へのパルミチン酸デキサメタゾンの複合化を促進した。対照に関しては、パルミチン酸デキサメタゾンの添加なしのＣＥＲ－００１のサンプル、およびリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中１ｍｇ／ｍｌの濃度のパルミチン酸デキサメタゾンのサンプルを、３７℃～５５℃の５回の加熱および冷却サイクルに同様に供した。図１Ｃに示されるように、パルミチン酸デキサメタゾンなしのＣＥＲ－００１のサンプル（左のチューブ）は、加熱および冷却サイクルの後に透明なままであり、一方でＰＢＳ中のパルミチン酸デキサメタゾンのサンプル（右のチューブ）は、メニスカスより上のガラス上に脂質フィルムを含有し、非常に曇っていたまたは「ミルク様」であった。パルミチン酸デキサメタゾンを有するＣＥＲ－００１のサンプル（中央のチューブ）は、ＣＥＲ－００１単独よりも曇っていたが、沈殿または結晶を含有しなかった。
【０２９７】
７．１．３．シクロスポリン
シクロスポリンは、ドライアイを有する対象における涙液産生を増加させるために使用される免疫調節物質である（Ames and Galor, 2015, Clin Investig (Longd.) 5(3):267-285）。シクロスポリンの送達のための薬物担体として作用するＣＥＲ－００１の適性を評価するために、調査を行った。
【０２９８】
ＣＥＲ－００１の溶液をシクロスポリンと混合して、１ｍｇ／ｍｌの最終シクロスポリン濃度を提供し、３７℃～５５℃の５回の加熱および冷却サイクルに供して、ＣＥＲ－００１へのシクロスポリンの複合化を促進した。対照に関しては、シクロスポリンの添加なしのＣＥＲ－００１のサンプル、およびリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中１ｍｇ／ｍｌの濃度のシクロスポリンのサンプルを、３７℃～５５℃の５回の加熱および冷却サイクルに同様に供した。図１Ｄに示されるように、シクロスポリンなしのＣＥＲ－００１のサンプル（左のチューブ）は、加熱および冷却サイクルの後に透明なままであり、一方でＰＢＳ中のシクロスポリンのサンプル（右のチューブ）は、ガラス内および液体中に結晶を含有した。シクロスポリンを有するＣＥＲ－００１のサンプル（中央のチューブ）は、ＣＥＲ－００１単独よりも曇っていたが、４℃で一晩の保管の後でさえ沈殿または結晶を含有しなかった。
【０２９９】
本実施例は、ＣＥＲ－００１が、アジスロマイシン、スピロノラクトン、パルミチン酸デキサメタゾン、およびシクロスポリンと複合し得ることを示しており、ＣＥＲ－００１が眼科薬物に対する適切な担体であることを示す。
【０３００】
７．２．実施例２：ＬＣＡＴ欠損症に関連する視覚障害に対するＣＥＲ－００１療法
ＬＣＡＴ欠損症を有しかつ対象のＬＣＡＴ欠損症に関連した視覚障害（眼球脂質沈着に起因している視覚障害）を有する対象に、誘導レジメン、強化レジメン、および維持レジメンを含む治療レジメンに従ってＣＥＲ－００１を投与した。
【０３０１】
ＣＥＲ－００１を用いた治療の前に、対象は、白い角膜輪混濁として現れる眼球脂質沈着を有した。対象は、正常な視力を有したが、とりわけ夜に目のかすみを有した。細隙灯検査および光学的コンピューター断層撮影は、超反射角膜混濁化を示した（データ示され

ず）。次世代シーケンシングは、対象が、ＡＢＣＡ１またはＡＰＯＡ１遺伝子におけるどれでもなく、２つのＬＣＡＴ遺伝子変動に対する複合ヘテロ接合性であることを裏付けた。母系遺伝の第１のアレルは、欧州において家族性ＬＣＡＴ欠損症（ＦＬＤ）を引き起こすとして以前に十分に確立された、エクソン－５（ｃ．６０５Ｔ＞Ｃ）ミスセンス変異ｐ．（Ｉｌｅ２０２Ｔｈｒ）である。父系アレル（ｃ．１５４＋５Ｇ＞Ｃ）は、新規であり、一般的な照会集団データベースにはなかった。それは、イントロン－１ドナースプライス部位の高度に進化的に保存された残基を変更し、それによって、エクソン－１　ｍＲＮＡスプライシングを潜在的に変更し、ｃ．１５４＋１５位における隠れたアクセプタースプライス部位を創出する。その結果として、イントロン配列のＲＮＡ組み込みは、ＬＣＡＴ発現を無効にしない場合、異常な／切り取られたタンパク質を生み出し得る。

【０３０２】

誘導レジメンは、３週間にわたって投与されるＣＥＲ－００１の９回の用量を含んだ。誘導レジメンにおいて投与されるＣＥＲ－００１の用量は、投与されるＣＥＲ－００１におけるＡｐｏＡ－Ｉの量および対象の重量に基づいて算出して、１０ｍｇ／ｋｇであった。

【０３０３】

誘導レジメンの後、対象に、４週間にわたって投与されるＣＥＲ－００１の７回の用量を含む強化レジメンに従ってＣＥＲ－００１を投与した。誘導レジメンにおいて投与されるＣＥＲ－００１の用量は、投与されるＣＥＲ－００１におけるＡｐｏＡ－Ｉの量および対象の重量に基づいて算出して、１０ｍｇ／ｋｇであった。

【０３０４】

強化レジメンの後、対象に、３週間のＣＥＲ－００１の１週間に１回の投与を含む維持レジメンに従ってＣＥＲ－００１を投与した。維持レジメンにおいて投与されるＣＥＲ－００１の用量は、投与されるべきＣＥＲ－００１におけるＡｐｏＡ－Ｉの量および対象の重量に基づいて算出して、１０ｍｇ／ｋｇであった。その後、用量を、６週間、週に１回の２０ｍｇ／ｋｇに増加させた。治療期間は５ヶ月間であり、その後に３ヶ月間の無治療の追跡調査期間が続いた。

【０３０５】

誘導、強化、および維持レジメンにおいて、ヒドロキシジンを用いた前投薬の後に、ＣＥＲ－００１をＩＶ注入として投与した。ＣＥＲ－００１のストック溶液を、投与の前に生理学的食塩水（０．９％ＮａＣｌ）に希釈し、ＣＥＲ－００１のすべての用量を、２５０ｍｌ／時間の固定速度で１時間にわたって注入ポンプを使用して投与した。

【０３０６】

対象の視界は、ＣＥＲ－００１を用いた治療の経過中に改善した。特に、ＣＥＲ－００１の投与は、視界の正常化を伴った。追跡調査期間の終了時に、目のかすみは再発しなかった。

【０３０７】

注入によって投与されるＣＥＲ－００１は、角膜を含めた対象の眼の前部に到達しているように見え、そこでそれは治療効果を発揮した。理論によって拘束されることなく、対象の視界に対する観察された効果は、末梢に投与された場合でさえ、眼内および／または眼周辺における蓄積した脂質を動員する（例えば、直接的にまたは間接的に）ＣＥＲ－００１の能力に起因すると考えられる。付加的に、再度理論によって拘束されることなく、ＣＥＲ－００１の抗炎症特性は、対象の視界に対する観察された効果に寄与している可能性があると考えられる。

【０３０８】

再度理論によって拘束されることなく、他の眼疾患、特に脂質の蓄積と関連したものに罹患した対象は、ＣＥＲ－００１または別の脂質結合タンパク質ベースの複合体を用いた治療から同様に利益を受け得るとさらに考えられる。さらに、再度理論によって拘束されることなく、末梢に投与された場合に眼の前部に到達するＣＥＲ－００１の能力は、眼（例えば、眼の前部）に眼科薬物を送達するために活用され得ると考えられる。

【０３０９】
７．３．実施例３：ウサギにおけるＣＥＲ－００１の眼球忍容性
ＣＥＲ－００１の眼球忍容性を、アルビノウサギにおいて査定した。複合化したパルミチン酸デキサメタゾンを有するまたは有しない、８ｍｇ／ｍｌ（タンパク質重量ベースで）のＣＥＲ－００１を、局部的にまたは単回の硝子体内注射によってアルビノウサギの眼に投与した。最高８滴の繰り返しの局部投与においてまたは単回の硝子体内投与において、忍容性問題は観察されなかった。
【０３１０】
７．４．実施例４：ウサギにおける内毒素誘導性ぶどう膜炎（重度の炎症）のＣＥＲ－００１治療
局部的にまたは単回の硝子体内注射（ＩＶＴ）によって投与された場合の、内毒素誘導性ぶどう膜炎（重度の炎症）を治療するＣＥＲ－００１の能力を、複合化したパルミチン酸デキサメタゾン（ＤＸＰ）の有無で査定するために、調査を実施した。ＣＥＲ－００１ビヒクル、および抗炎症性グルココルチコイドのメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを含有する注射可能な製剤であるＳｏｌｕ－Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）を対照として含んだ。忍容性を、投与の６および２４時間後にＭｃＤｏｎａｌｄ－Ｓｈａｄｄｕｃｋ採点システムによって査定した（Eaton et al., Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 33(10):718-734を参照されたい）。房水における細胞浸潤およびタンパク質含有量を、投与の２４時間後に測定した。
【０３１１】
種々の処理群に関する忍容性は図２Ａ～２Ｃに示されており、一方で房水細胞浸潤およびタンパク質含有量はそれぞれ図３Ａ～３Ｂに示されている。パルミチン酸デキサメタゾンの有無での単回の硝子体内投与におけるＣＥＲ－００１（８ｍｇ／ｍｌの高用量で含む）は、有意な忍容性を誘導した（図２Ａ～２Ｃ）。房水における細胞浸潤およびタンパク質に対する正の効果が同様に観察された（図３Ａ～３Ｂ）。本実施例は、ぶどう膜炎等の眼疾患を治療するための、ＣＥＲ－００１および同様の脂質結合タンパク質ベースの複合体の使用、ならびにぶどう膜炎等の眼疾患を治療するために眼に眼科薬物を送達するための、ＣＥＲ－００１および同様の脂質結合タンパク質ベースの複合体の使用をさらに支持する。
【０３１２】
８．具体的な実施形態
本開示の様々な態様が、以下の番号付けされた段落に明記される実施形態に記載される。
【０３１３】
１．眼疾患の重症度を低下させるのに有効な量の脂質結合タンパク質ベースの複合体を対象に投与するステップを含み、１種または複数の眼科薬物と複合化してもよい、眼疾患を有する対象を治療する方法。
２．眼疾患は、脂質蓄積と関連した疾患である、実施形態１に記載の方法。
３．眼疾患は魚眼病である、実施形態２に記載の方法。
４．眼疾患は脂肪性角膜症である、実施形態２に記載の方法。
５．脂肪性角膜症は続発性脂肪性角膜症である、実施形態４に記載の方法。
６．眼疾患は、角膜ジストロフィー、例えば遺伝性角膜ジストロフィー、前角膜もしくは表層角膜ジストロフィー、角膜実質ジストロフィー、または後部角膜ジストロフィーである、実施形態２に記載の方法。
７．対象は角膜混濁を有し、脂質結合タンパク質ベースの複合体の量は、対象の角膜の混濁を低下させるのに有効な量である、実施形態１から６のいずれか１つに記載の方法。
８．混濁は前部光干渉断層撮影（ＯＣＴ）によって測定される、実施形態７に記載の方法。
９．脂質結合タンパク質ベースの複合体の量は、対象の対比感度を改善するのに有効な量である、実施形態１から８のいずれか１つに記載の方法。

１０．脂質結合タンパク質ベースの複合体の量は、対象のストレイライト値を低下させるのに有効な量である、実施形態１から９のいずれか１つに記載の方法。
１１．対象は、ＬＣＡＴ変異に対してホモ接合性である、実施形態１から１０のいずれか１つに記載の方法。
１２．対象は、ＬＣＡＴ変異に対してヘテロ接合性である、実施形態１から１０のいずれか１つに記載の方法。
１３．実施形態３に従属する場合を除いて、対象はＬＣＡＴ欠損症を有しない、実施形態１から２および４から１０のいずれか１つに記載の方法。
１４．眼疾患はドライアイである、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
１５．ドライアイはマイボーム腺機能不全（ＭＧＤ）と関連している、実施形態１４に記載の方法。
１６．ＭＧＤは閉塞性ＭＧＤである、実施形態１５に記載の方法。
１７．ドライアイは涙腺機能不全と関連している、実施形態１４に記載の方法。
１８．眼疾患は眼瞼炎である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
１９．眼疾患は炎症性眼疾患である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
２０．眼疾患はぶどう膜炎である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
２１．ぶどう膜炎は、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、または汎ぶどう膜炎である、実施形態２０に記載の方法。
２２．ぶどう膜炎は前部ぶどう膜炎である、実施形態２１に記載の方法。
２３．ぶどう膜炎は中間部ぶどう膜炎である、実施形態２１に記載の方法。
２４．ぶどう膜炎は後部ぶどう膜炎である、実施形態２１に記載の方法。
２５．ぶどう膜炎は汎ぶどう膜炎である、実施形態２１に記載の方法。
２６．ぶどう膜炎は細菌感染によって引き起こされる、実施形態２０から２５のいずれか１つに記載の方法。
２７．眼疾患は、黄斑浮腫、黄斑変性症、網膜剥離、眼腫瘍、真菌感染症、ウイルス感染症、細菌感染症（例えば、細菌性結膜炎またはトラコーマ）、多巣性脈絡膜炎、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（ＰＶＲ）、交感性眼炎、フォークト・小柳・原田（ＶＫＨ）症候群、ヒストプラスマ症、ぶどう膜拡散、血管閉塞、眼内炎、または緑内障である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
２８．眼疾患は乾性黄斑変性症である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
２９．眼疾患は滲出性黄斑変性症である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
３０．眼疾患は糖尿病性網膜症であり、対象は糖尿病性黄斑浮腫を有していてもよい、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
３１．眼疾患はシュタルガルト病である、実施形態１または実施形態２に記載の方法。
３２．対象は、眼疾患に起因した損なわれた視界を有し、脂質結合タンパク質ベースの複合体の量は、対象の視界を改善する量である、実施形態１から３１のいずれか１つに記載の方法。
３３．対象は眼球脂質沈着を有する、実施形態１から３２のいずれか１つに記載の方法。
３４．眼球脂質沈着は、角膜脂質沈着、網膜脂質沈着、眼瞼脂質沈着、またはその組み合わせを含む、実施形態３３に記載の方法。
３５．眼球脂質沈着は角膜脂質沈着を含む、実施形態３４に記載の方法。
３６．眼球脂質沈着は網膜脂質沈着を含む、実施形態３４または実施形態３５に記載の方法。
３７．眼球脂質沈着は眼瞼脂質沈着を含む、実施形態３４から３６のいずれか１つに記載の方法。
３８．眼球脂質沈着は石灰化されていない、実施形態３３から３７のいずれか１つに記載の方法。
３９．脂質沈着は、ドルーゼン沈着内の脂質沈着を含む、実施形態３３から３８のいずれか１つに記載の方法。
４０．脂質沈着はリポフスチン顆粒を含む、実施形態３３から３８のいずれか１つに記載

の方法。
４１．脂質沈着はコレステロール貯留を含む、実施形態３３から３８のいずれか１つに記載の方法。
４２．眼球脂質沈着のサイズおよび／または数を低下させるのに有効な量の脂質結合タンパク質ベースの複合体を対象に投与するステップを含む、実施形態３３から４１のいずれか１つに記載の方法。
４３．脂質結合タンパク質ベースの複合体はアポリポタンパク質Ａ－Ｉ（ＡｐｏＡ－Ｉ）を含み、ＡｐｏＡ－ＩはＡｐｏＡ－Ｉミラノではなくてもよい、実施形態１から４２のいずれか１つに記載の方法。
４４．脂質結合タンパク質ベースの複合体はアポリポタンパク質模倣体を含まない、実施形態１から４３のいずれか１つに記載の方法。
４５．脂質結合タンパク質ベースの複合体は再構成ＨＤＬまたはＨＤＬ模倣体である、実施形態１から４４のいずれか１つに記載の方法。
４６．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１を含む、実施形態４５に記載の方法。
４７．ＣＥＲ－００１は、１：２．７±２０％のＡｐｏＡ－Ｉ重量：総リン脂質重量比のＡｐｏＡ－Ｉおよびリン脂質と、９７：３±２０％のスフィンゴミエリン：ＤＰＰＧ重量：重量比のリン脂質スフィンゴミエリンおよびＤＰＰＧとを含むリポタンパク質複合体である、実施形態４６に記載の方法。
４８．ＣＥＲ－００１は、１：２．７±１０％のＡｐｏＡ－Ｉ重量：総リン脂質重量比のＡｐｏＡ－Ｉおよびリン脂質と、９７：３±１０％のスフィンゴミエリン：ＤＰＰＧ重量：重量比のリン脂質スフィンゴミエリンおよびＤＰＰＧとを含むリポタンパク質複合体である、実施形態４６に記載の方法。
４９．ＣＥＲ－００１は、１：２．７のＡｐｏＡ－Ｉ重量：総リン脂質重量比のＡｐｏＡ－Ｉおよびリン脂質と、９７：３のスフィンゴミエリン：ＤＰＰＧ重量：重量比のリン脂質スフィンゴミエリンおよびＤＰＰＧとを含むリポタンパク質複合体である、実施形態４６に記載の方法。
５０．ＡｐｏＡ－Ｉは、国際公開第２０１２／１０９１６２号パンフレットの配列番号１のアミノ酸２５～２６７のアミノ酸配列を有する、実施形態４７から４９のいずれか１つに記載の方法。
５１．ＡｐｏＡ－Ｉは組み換えにより発現される、実施形態４７から５０のいずれか１つに記載の方法。
５２．ＣＥＲ－００１は天然スフィンゴミエリンを含む、実施形態４７から５１のいずれか１つに記載の方法。
５３．天然スフィンゴミエリンはニワトリ卵スフィンゴミエリンである、実施形態５２に記載の方法。
５４．ＣＥＲ－００１は合成スフィンゴミエリンを含む、実施形態４７から５１のいずれか１つに記載の方法。
５５．合成スフィンゴミエリンはパルミトイルスフィンゴミエリンである、実施形態５４に記載の方法。
５６．ＣＥＲ－００１は、ＣＥＲ－００１が少なくとも９５％均質である製剤の形態で投与される、実施形態４６から５５のいずれか１つに記載の方法。
５７．ＣＥＲ－００１は、ＣＥＲ－００１が少なくとも９７％均質である製剤の形態で投与される、実施形態５６に記載の方法。
５８．ＣＥＲ－００１は、ＣＥＲ－００１が少なくとも９８％均質である製剤の形態で投与される、実施形態５６に記載の方法。
５９．ＣＥＲ－００１は、ＣＥＲ－００１が少なくとも９９％均質である製剤の形態で投与される、実施形態５６に記載の方法。
６０．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＳＬ－１１１を含む、実施形態４５に記載の方法。

６１．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＳＬ－１１２を含む、実施形態４５に記載の方法。
６２．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＥＴＣ－２１６を含む、実施形態４５に記載の方法。
６３．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－５２２を含む、実施形態４５に記載の方法。
６４．脂質結合タンパク質ベースの複合体は脱脂されたＨＤＬを含む、実施形態４５に記載の方法。
６５．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣａｒｇｏｍｅｒである、実施形態１から４３のいずれか１つに記載の方法。
６６．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、１種または複数の眼科薬物のための担体であり、１種または複数の眼科薬物のうちの１種または複数は、（ｉ）疎水性、かつ／または（ｉｉ）難水溶性もしくは非水溶性であってもよい、実施形態１から６５のいずれか１つに記載の方法。
６７．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、それと複合化した１種または複数の眼科薬物を有する脂質結合タンパク質ベースの複合体を含み、１種または複数の眼科薬物のうちの１種または複数は、（ｉ）疎水性、かつ／または（ｉｉ）難水溶性もしくは非水溶性であってもよい、実施形態１から６６のいずれか１つに記載の方法。
６８．１種または複数の眼科薬物は、ステロイド、キナーゼ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫抑制剤、炭酸脱水酵素阻害剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、プロスタグランジン類似体、またはその組み合わせを含む、実施形態６６または実施形態６７に記載の方法。
６９．１種または複数の眼科薬物は、アジスロマイシン、デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、スピロノラクトン、アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、カボザンチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、ＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、２－メチルソルビノ（methylsorbino）、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、メタゾラミド、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、ジドブジン、レボカバスチン、ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ネパフェナク、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、またはその組み合わせを含む、実施形態６６から６８のいずれか１つに記載の方法。
７０．１種または複数の眼科薬物は、アジスロマイシン、デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、スピロノラクトン、アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、カボザンチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミ

ノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、ＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、２－メチルソルビノ、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、メタゾラミド、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、ジドブジン、レボカバスチン、ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ネパフェナク、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、パルミチン酸デキサメタゾン、またはその組み合わせを含む、実施形態６６から６８のいずれか１つに記載の方法。

７１．１種または複数の眼科薬物はアジスロマイシンを含む、実施形態６６から７０のいずれか１つに記載の方法。

７２．１種または複数の眼科薬物はスピロノラクトンを含む、実施形態６６から７１のいずれか１つに記載の方法。

７３．１種または複数の眼科薬物はパルミチン酸デキサメタゾンを含む、実施形態６６から７２のいずれか１つに記載の方法。

７４．１種または複数の眼科薬物はシクロスポリンを含む、実施形態６６から７３のいずれか１つに記載の方法。

７５．１種または複数の眼科薬物は、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、またはその組み合わせを含む、実施形態６６から７４のいずれか１つに記載の方法。

７６．１種または複数の眼科薬物はラタノプロストを含む、実施形態７５に記載の方法。

７７．１種または複数の眼科薬物はデキサメタゾンを含む、実施形態６６から７６のいずれか１つに記載の方法。

７８．１種または複数の眼科薬物はエタボン酸ロテプレドノールを含む、実施形態６６から７７のいずれか１つに記載の方法。

７９．１種または複数の眼科薬物はトリアムシノロンを含む、実施形態６６から７８のいずれか１つに記載の方法。

８０．１種または複数の眼科薬物はアシクロビルを含む、実施形態６６から７９のいずれか１つに記載の方法。

８１．１種または複数の眼科薬物はトラボプロストを含む、実施形態６６から８０のいずれか１つに記載の方法。

８２．１種または複数の眼科薬物はビマトプロストを含む、実施形態６６から８１のいずれか１つに記載の方法。

８３．１種または複数の眼科薬物はタフルプロストを含む、実施形態６６から８２のいずれか１つに記載の方法。

８４．１種または複数の眼科薬物はパゾパニブを含む、実施形態６６から８３のいずれか１つに記載の方法。

８５．１種または複数の眼科薬物はシロリムスを含む、実施形態６６から８４のいずれか１つに記載の方法。

８６．１種または複数の眼科薬物はタクロリムスを含む、実施形態６６から８４のいずれか１つに記載の方法。

８７．１種または複数の眼科薬物はネパフェナクを含む、実施形態６６から８４のいずれか１つに記載の方法。

８８．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＡｐｏｍｅｒである、実施形態１から４４のいずれか１つに記載の方法。

８９．脂質結合タンパク質ベースの複合体を、末梢に、注入によって投与してもよい、実施形態１から８８のいずれか１つに記載の方法。

９０．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、
（ａ）誘導レジメン；および／または
（ｂ）強化レジメン；および／または
（ｃ）維持レジメン
を含む投薬レジメンに従って投与され、脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１を含んでいてもよい、実施形態８９に記載の方法。
９１．誘導レジメンに従って、脂質結合タンパク質ベースの複合体の１回または複数の用量を投与するステップを含む、実施形態９０に記載の方法。
９２．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の複数回の用量を投与するステップを含む、実施形態９１に記載の方法。
９３．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の少なくとも３回の用量を投与するステップを含む、実施形態９２に記載の方法。
９４．誘導レジメンにおける複数回の用量は、１日または複数日の間隔がある、実施形態９２または実施形態９３に記載の方法。
９５．誘導レジメンの初回用量後の用量は３日間以下の間隔がある、実施形態９１から９４のいずれか１つに記載の方法。
９６．誘導レジメンの初回用量後の用量は１～３日間の間隔がある、実施形態９５に記載の方法。
９７．誘導レジメンの初回用量後の用量は２～３日間の間隔がある、実施形態９５に記載の方法。
９８．誘導レジメンの初回用量後の用量は１～２日間の間隔がある、実施形態９５に記載の方法。
９９．誘導レジメンは少なくとも１週間の継続期間のものである、実施形態９１から９８のいずれか１つに記載の方法。
１００．誘導レジメンは２週間の継続期間のものである、実施形態９９に記載の方法。
１０１．誘導レジメンは３週間の継続期間のものである、実施形態９９に記載の方法。
１０２．誘導レジメンは、週あたり脂質結合タンパク質ベースの複合体の３回の用量を対象に投与するステップを含む、実施形態９１から１０１のいずれか１つに記載の方法。
１０３．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の４回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態９１から１０１のいずれか１つに記載の方法。
１０４．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の５回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態９１から１０１のいずれか１つに記載の方法。
１０５．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の６回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態９１から１０１のいずれか１つに記載の方法。
１０６．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の７回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態９１から１０１のいずれか１つに記載の方法。
１０７．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の８回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態９１から１０１のいずれか１つに記載の方法。
１０８．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の９回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態９１から１０１のいずれか１つに記載の方法。
１０９．誘導レジメンは、１日目に対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の最初の用量を投与するステップ、ならびに２、４、７、９、１１、１４、１６、および１８日目に対象に誘導レジメンの後続の用量を投与するステップを含む、実施形態１０８に記載の方法。
１１０．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の１０回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態９１から１０１のいずれか１つに記載の方法。
１１１．誘導レジメンを含まない、実施形態９０に記載の方法。
１１２．強化レジメンに従って、脂質結合タンパク質ベースの複合体の１回または複数の用量を対象に投与するステップを含む、実施形態９０から１１１のいずれか１つに記載の方法。

１１３．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の複数回の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２に記載の方法。
１１４．強化レジメンにおける複数回の用量は２日間以上の間隔がある、実施形態１１３に記載の方法。
１１５．強化レジメンは、１週間以内に、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の少なくとも２回の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１４のいずれか１つに記載の方法。
１１６．強化レジメンの用量は４日間以下の間隔である、実施形態１１２から１１５のいずれか１つに記載の方法。
１１７．強化レジメンの用量は３または４日間によって互いに隔てられる、実施形態１１２から１１６のいずれか１つに記載の方法。
１１８．強化レジメンは少なくとも３週間の継続期間のものである、実施形態１１２から１１７のいずれか１つに記載の方法。
１１９．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の３回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１８のいずれか１つに記載の方法。
１２０．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の４回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１８のいずれか１つに記載の方法。
１２１．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の５回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１８のいずれか１つに記載の方法。
１２２．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の６回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１８のいずれか１つに記載の方法。
１２３．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の６回の用量を投与するステップを含む、実施形態１２２に記載の方法。
１２４．強化レジメンは、１日目に始まる誘導レジメンの後に、２１、２４、２８、３１、３５、および３８日目に対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の６回の用量を投与するステップを含む、実施形態１２３に記載の方法。
１２５．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の７回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１８のいずれか１つに記載の方法。
１２６．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の８回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１８のいずれか１つに記載の方法。
１２７．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の９回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１８のいずれか１つに記載の方法。
１２８．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の１０回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態１１２から１１８のいずれか１つに記載の方法。
１２９．強化レジメンを含まない、実施形態９０から１１１のいずれか１つに記載の方法。
１３０．維持レジメンに従って、脂質結合タンパク質ベースの複合体の複数回の用量を対象に投与するステップを含む、実施形態９０から１２９のいずれか１つに記載の方法。
１３１．維持レジメンは、３日間以上ごとに１回、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量を投与するステップを含む、実施形態１３０に記載の方法。
１３２．維持レジメンは、５日間以上ごとに１回、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量を投与するステップを含む、実施形態１３０に記載の方法。
１３３．維持レジメンは、毎週、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量を投与するステップを含む、実施形態１３０に記載の方法。
１３４．維持レジメンの用量は、厳密な毎週の日付前後±２日間に投与される、実施形態１３３に記載の方法。
１３５．維持レジメンは、週に２回、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量を投与するステップを含む、実施形態１３０に記載の方法。
１３６．維持レジメンは、少なくとも１ヶ月間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。

１３７．維持レジメンは、少なくとも２ヶ月間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１３８．維持レジメンは、少なくとも３ヶ月間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１３９．維持レジメンは、少なくとも６ヶ月間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４０．維持レジメンは、少なくとも９ヶ月間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４１．維持レジメンは、少なくとも１年間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４２．維持レジメンは、少なくとも１８ヶ月間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４３．維持レジメンは、少なくとも２年間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４４．維持レジメンは、無期限に対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４５．維持レジメンは、１６週間以上、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４６．維持レジメンは、２０週間以上、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４７．維持レジメンは、３０週間以上、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４８．維持レジメンは、４０週間以上、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態１３０から１３５のいずれか１つに記載の方法。
１４９．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は４～３０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５０．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５～１５ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５１．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１０～２０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５２．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１５～２５ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５３．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は８ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５４．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５５．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は３００ｍｇ～３０００ｍｇである、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５６．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は３００ｍｇ～１５００ｍｇである、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５７．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は４００ｍｇ～１５００ｍｇである、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５８．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５

００ｍｇ～１２００ｍｇである、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１５９．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５００ｍｇ～１０００ｍｇである、実施形態９０から１４８のいずれか１つに記載の方法。
１６０．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は４～３０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６１．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５～１５ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６２．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１０～２０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６３．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１５～２５ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６４．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は８ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６５．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６６．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は３００ｍｇ～３０００ｍｇである、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６７．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は３００ｍｇ～１５００ｍｇである、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６８．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は４００ｍｇ～１５００ｍｇである、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１６９．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５００ｍｇ～１２００ｍｇである、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１７０．強化レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５００ｍｇ～１０００ｍｇである、実施形態９０から１５９のいずれか１つに記載の方法。
１７１．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は４～３０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１７２．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５～１５ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１７３．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１０～２０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１７４．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１５～２５ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１７５．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は８ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１７６．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は１０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１７７．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は２

０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１７８．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は３００ｍｇ～３０００ｍｇである、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１７９．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は３００ｍｇ～１５００ｍｇである、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１８０．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は４００ｍｇ～１５００ｍｇである、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１８１．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５００ｍｇ～１２００ｍｇである、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１８２．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は５００ｍｇ～１０００ｍｇである、実施形態９０から１７０のいずれか１つに記載の方法。
１８３．誘導レジメンおよび維持レジメンの両方を含む、実施形態９０から１８２のいずれか１つに記載の方法。
１８４．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量、および維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は同じである、実施形態１８３に記載の方法。
１８５．誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量、および維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は異なる、実施形態１８３に記載の方法。
１８６．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量よりも多い、実施形態１８５に記載の方法。
１８７．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、誘導レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量の１．５～３倍である、実施形態１８６に記載の方法。
１８８．維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、誘導レジメンにおいて投与される用量の２倍である、実施形態１８６に記載の方法。
１８９．脂質結合タンパク質ベースの複合体は局所的に投与される、実施形態１から８８のいずれか１つに記載の方法。
１９０．脂質結合タンパク質ベースの複合体は眼球内に投与される、実施形態１８９に記載の方法。
１９１．脂質結合タンパク質ベースの複合体は眼球内注射によって投与される、実施形態１９０に記載の方法。
１９２．眼球内注射は硝子体内注射である、実施形態１９１に記載の方法。
１９３．眼球内注射は結膜下注射である、実施形態１９１に記載の方法。
１９４．眼球内注射は傍眼球注射である、実施形態１９１に記載の方法。
１９５．眼球内注射は眼球周囲注射である、実施形態１９１に記載の方法。
１９６．眼球内注射は眼球後注射である、実施形態１９１に記載の方法。
１９７．脂質結合タンパク質ベースの複合体は局部的に投与される、実施形態１８９に記載の方法。
１９８．脂質結合タンパク質ベースの複合体は点眼薬として製剤化されている、実施形態１９７に記載の方法。
１９９．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、
（ａ）誘導レジメン；および／または
（ｂ）強化レジメン；および／または
（ｃ）維持レジメン
を含む投薬レジメンに従って投与され、脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１であってもよい、実施形態１８９から１９８のいずれか１つに記載の方法。
２００．誘導レジメンを含む、実施形態１９９に記載の方法。

２０１．強化レジメンを含む、実施形態１９９または実施形態２００に記載の方法。
２０２．維持レジメンを含む、実施形態１９９から２０１のいずれか１つに記載の方法。
２０３．１回または複数の脂質結合タンパク質ベースの複合体用量の投与の前に、抗ヒスタミン薬が投与される、実施形態１から２０２のいずれか１つに記載の方法。
２０４．対象は脂質制御医薬も用いて治療される、実施形態１から２０３のいずれか１つに記載の方法。
２０５．脂質制御医薬はスタチンを含む、実施形態２０４に記載の方法。
２０６．スタチンは、アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、またはプラバスタチンである、実施形態２０５に記載の方法。
２０７．脂質制御医薬はコレステロール吸収阻害剤を含む、実施形態２０４から２０６のいずれか１つに記載の方法。
２０８．コレステロール吸収阻害剤はエゼチミブである、実施形態２０７に記載の方法。
２０９．脂質制御医薬はナイアシンを含む、実施形態２０４から２０８のいずれか１つに記載の方法。
２１０．脂質制御医薬はアスピリンを含む、実施形態２０４から２０９のいずれか１つに記載の方法。
２１１．脂質制御医薬はプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９）阻害剤を含む、実施形態２０４から２１０のいずれか１つに記載の方法。
２１２．ＰＣＳＫ９阻害剤は抗体である、実施形態２１１に記載の方法。
２１３．抗体は、アリロクマブ、ボコシズマブ、エボロクマブ、１Ｄ０５－ＩｇＧ２、またはＬＹ３０１５０１４である、実施形態２１２に記載の方法。
２１４．ＰＣＳＫ９阻害剤はＲＮＡｉ治療薬である、実施形態２１１に記載の方法。
２１５．ＲＮＡｉ治療薬はＡＬＮ－ＰＣＳＳＣである、実施形態２１４に記載の方法。
２１６．対象に治療有効量の脂質制御医薬を投与するステップをさらに含む、実施形態２０４から２１５のいずれか１つに記載の方法。
２１７．対象は、眼疾患に対する標準ケア療法も用いて治療される、実施形態１から２１６のいずれか１つに記載の方法。
２１８．対象に標準ケア療法を投与するステップをさらに含む、実施形態２１７に記載の方法。
２１９．対象は抗高血圧医薬も用いて治療され、抗高血圧医薬は、アムロジピン、ウラピジル、およびフロセミドのうちの１種、２種、または３種すべてを含んでいてもよい、実施形態１から２１８のいずれか１つに記載の方法。
２２０．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、細胞透過性ペプチドを含まず、それとともに投与されない、実施形態１から２１９のいずれか１つに記載の方法。
２２１．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、化学的透過増強剤を含まず、それとともに投与されない、実施形態１から２２０のいずれか１つに記載の方法。
２２２．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、細胞親和性ペプチドを含まず、それとともに投与されない、実施形態１から２２１のいずれか１つに記載の方法。
２２３．脂質結合タンパク質ベースの複合体および１種または複数の眼科薬物を含む組成物であって、組成物は、脂質結合タンパク質ベースの複合体および１種または複数の眼科薬物を含む混合物を熱循環させるステップを含むプロセスによって産生され、１種または複数の眼科薬物のうちの１種または複数は、（ｉ）疎水性、かつ／または（ｉｉ）難水溶性もしくは非水溶性であってもよい、組成物。
２２４．熱循環は、
（ａ）混合物を、第１の温度域における温度から第２の温度域における温度に加熱するステップ、
（ｂ）（ａ）の混合物を、第２の温度域における温度から第１の温度域における温度に冷却するステップ；ならびに
（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）を少なくとも１回繰り返すステップ
を含んでいてもよい、実施形態２２３に記載の組成物。

２２５．熱循環は、ステップ（ａ）および（ｂ）を１回繰り返すステップを含む、実施形態２２４に記載の組成物。
２２６．熱循環は、ステップ（ａ）および（ｂ）を２回繰り返すステップを含む、実施形態２２４に記載の組成物。
２２７．熱循環は、ステップ（ａ）および（ｂ）を３回繰り返すステップを含む、実施形態２２４に記載の組成物。
２２８．熱循環は、ステップ（ａ）および（ｂ）を４回繰り返すステップを含む、実施形態２２４に記載の組成物。
２２９．熱循環は、ステップ（ａ）および（ｂ）を５回繰り返すステップを含む、実施形態２２４に記載の組成物。
２３０．第１の温度域は３０℃～４５℃である、実施形態２２４から２２９のいずれか１つに記載の組成物。
２３１．第１の温度域における温度は３７℃である、実施形態２３０に記載の組成物。
２３２．第２の温度域は５０℃～６５℃である、実施形態２２４から２３１のいずれか１つに記載の組成物。
２３３．第２の温度域における温度は５５℃である、実施形態２３２に記載の組成物。
２３４．熱循環は、混合物を３７℃～５５℃の間で熱循環させるステップを含む、実施形態２２３から２３３のいずれか１つに記載の組成物。
２３５．脂質結合タンパク質ベースの複合体およびそれと複合化した１種または複数の眼科薬物を含む組成物であって、１種または複数の眼科薬物のうちの１種または複数は、（ｉ）疎水性、かつ／または（ｉｉ）難水溶性もしくは非水溶性であってもよい、組成物。
２３６．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、第６．１．４節に記載される脂質結合タンパク質分子を含む、実施形態２２３から２３５のいずれか１つに記載の組成物。
２３７．脂質結合タンパク質ベースの複合体はアポリポタンパク質Ａ－Ｉ（ＡｐｏＡ－Ｉ）を含み、ＡｐｏＡ－ＩはＡｐｏＡ－Ｉ$_{ミラノ}$でなくてもよい、実施形態２２３から２３５のいずれか１つに記載の組成物。
２３８．脂質結合タンパク質ベースの複合体はアポリポタンパク質模倣体を含まない、実施形態２２３から２３７のいずれか１つに記載の組成物。
２３９．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、第６．１．５節に記載される１種または複数の両親媒性分子を含む、実施形態２２３から２３８のいずれか１つに記載の組成物。
２４０．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、１種または複数の中性脂質を含む、実施形態２２３から２３９のいずれか１つに記載の組成物。
２４１．１種または複数の中性脂質はスフィンゴミエリンを含む、実施形態２４０に記載の組成物。
２４２．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、１種または複数の負に帯電した脂質を含む、実施形態２２３から２４１のいずれか１つに記載の組成物。
２４３．１種または複数の負に帯電した脂質は１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－［ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）（ＤＰＰＧ）またはその塩を含む、実施形態２４２に記載の組成物。
２４４．脂質結合タンパク質ベースの複合体は再構成ＨＤＬまたはＨＤＬ模倣体である、実施形態２２３から２４３のいずれか１つに記載の組成物。
２４５．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である、実施形態２４４に記載の組成物。
２４６．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＳＬ－１１１である、実施形態２４４に記載の組成物。
２４７．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＳＬ－１１２である、実施形態２４４に記載の組成物。
２４８．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＥＴＣ－２１６である、実施形態２４４に記載の組成物。
２４９．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－５２２である、実施形態２４４に

記載の組成物。
２５０．脂質結合タンパク質ベースの複合体は脱脂されたＨＤＬである、実施形態２４４に記載の組成物。
２５１．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＡｐｏｍｅｒである、実施形態２２３から２４３のいずれか１つに記載の組成物。
２５２．脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣａｒｇｏｍｅｒである、実施形態２２３から２４３のいずれか１つに記載の組成物。
２５３．１種または複数の眼科薬物は、ステロイド、キナーゼ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫抑制剤、炭酸脱水酵素阻害剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、またはその組み合わせを含む、実施形態２２３から２５２のいずれか１つに記載の組成物。
２５４．１種または複数の眼科薬物は、アジスロマイシン、デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、スピロノラクトン、アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、カボザンチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、ＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、２－メチルソルビノ、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、メタゾラミド、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、ジドブジン、レボカバスチン、ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ネパフェナク、またはその組み合わせを含む、実施形態２２３から２５３のいずれか１つに記載の組成物。
２５５．１種または複数の眼科薬物は、アジスロマイシン、デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、スピロノラクトン、アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、カボザンチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、ＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、２－メチルソルビノ、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、メタゾラミド、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、ジドブジン、レボカバスチン、ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ネパフェナク、パルミチン酸デキサメタゾン、またはその組み合わせを含む、実施形態２２３から２５３のいずれか１つに記載の組成物。

２５６．１種または複数の眼科薬物はアジスロマイシンを含み、組成物におけるアジスロマイシンの濃度は１０ｍｇ／ｍｌであってもよい、実施形態２５４または実施形態２５５に記載の組成物。
２５７．１種または複数の眼科薬物はスピロノラクトンを含み、組成物におけるスピロノラクトンの濃度は１．５ｍｇ／ｍｌであってもよい、実施形態２５４から２５６のいずれか１つに記載の組成物。
２５８．１種または複数の眼科薬物はパルミチン酸デキサメタゾンを含み、組成物におけるパルミチン酸デキサメタゾンの濃度は１ｍｇ／ｍｌであってもよい、実施形態２５４から２５７のいずれか１つに記載の組成物。
２５９．１種または複数の眼科薬物はシクロスポリンを含み、組成物におけるシクロスポリンの濃度は１ｍｇ／ｍｌであってもよい、実施形態２５４から２５８のいずれか１つに記載の組成物。
２６０．１種または複数の眼科薬物は、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、またはその組み合わせを含む、実施形態２２３から２５９のいずれか１つに記載の組成物。
２６１．１種または複数の眼科薬物はラタノプロストを含む、実施形態２６０に記載の組成物。
２６２．１種または複数の眼科薬物はデキサメタゾンを含む、実施形態２２３から２６１のいずれか１つに記載の組成物。
２６３．１種または複数の眼科薬物はエタボン酸ロテプレドノールを含む、実施形態２２３から２６２のいずれか１つに記載の組成物。
２６４．１種または複数の眼科薬物はトリアムシノロンを含む、実施形態２２３から２６３のいずれか１つに記載の組成物。
２６５．１種または複数の眼科薬物はアシクロビルを含む、実施形態２２３から２６４のいずれか１つに記載の組成物。
２６６．１種または複数の眼科薬物はトラボプロストを含む、実施形態２２３から２６５のいずれか１つに記載の組成物。
２６７．１種または複数の眼科薬物はビマトプロストを含む、実施形態２２３から２６６のいずれか１つに記載の組成物。
２６８．１種または複数の眼科薬物はタフルプロストを含む、実施形態２２３から２６７のいずれか１つに記載の組成物。
２６９．１種または複数の眼科薬物はパゾパニブを含む、実施形態２２３から２６８のいずれか１つに記載の組成物。
２７０．１種または複数の眼科薬物はシロリムスを含む、実施形態２２３から２６９のいずれか１つに記載の組成物。
２７１．１種または複数の眼科薬物はタクロリムスを含む、実施形態２２３から２７０のいずれか１つに記載の組成物。
２７２．１種または複数の眼科薬物はネパフェナクを含む、実施形態２２３から２７１のいずれか１つに記載の組成物。
２７３．細胞透過性ペプチドを含まない、実施形態２２３から２７２のいずれか１つに記載の組成物。
２７４．化学的透過増強剤を含まない、実施形態２２３から２７３のいずれか１つに記載の組成物。
２７５．細胞親和性ペプチドを含まない、実施形態２２３から２７４のいずれか１つに記載の組成物。
２７６．１種または複数の緩衝剤、防腐剤、賦形剤、希釈剤、またはその組み合わせをさらに含む医薬組成物である、実施形態２２３から２７５のいずれか１つに記載の組成物。
２７７．実施形態１から２２２のいずれか１つに記載の方法における使用のための、実施形態２２３から２７６のいずれか１つに記載の組成物。
２７８．脂質結合タンパク質ベースの複合体および１種または複数の眼科薬物を含む組成

物を産生するためのプロセスであって、組成物は、実施形態２３５から２７７のいずれか１つに記載の組成物であり、プロセスは、脂質結合タンパク質ベースの複合体および１種または複数の眼科薬物を含む混合物を熱循環させるステップを含んでいてもよい、プロセス。
２７９．熱循環は、
（ａ）混合物を、第１の温度域における温度から第２の温度域における温度に加熱するステップ、
（ｂ）（ａ）の混合物を、第２の温度域における温度から第１の温度域における温度に冷却するステップ；ならびに
（ｃ）ステップ（ａ）および（ｂ）を少なくとも１回繰り返すステップ
を含んでいてもよい、実施形態２７８に記載のプロセス。
２８０．ステップ（ａ）および（ｂ）を１回繰り返す、実施形態２７９に記載のプロセス。
２８１．ステップ（ａ）および（ｂ）を２回繰り返す、実施形態２７９に記載のプロセス。
２８２．ステップ（ａ）および（ｂ）を３回繰り返す、実施形態２７９に記載のプロセス。
２８３．ステップ（ａ）および（ｂ）を４回繰り返す、実施形態２７９に記載のプロセス。
２８４．ステップ（ａ）および（ｂ）を５回繰り返す、実施形態２７９に記載のプロセス。
２８５．第１の温度域は３０℃～４５℃である、実施形態２７９から２８４のいずれか１つに記載のプロセス。
２８６．第１の温度域における温度は３７℃である、実施形態２８５に記載のプロセス。
２８７．第２の温度域は５０℃～６５℃である、実施形態２７９から２８６のいずれか１つに記載のプロセス。
２８８．第２の温度域における温度は５５℃である、実施形態２８７に記載のプロセス。
２８９．混合物を３７℃～５５℃の間で熱循環させるステップを含む、実施形態２７８から２８７のいずれか１つに記載のプロセス。
２９０．実施形態２７８から２８９のいずれか１つに記載のプロセスを含む方法によって産生される組成物であって、方法は、プロセスの産物と、１種または複数の緩衝剤、防腐剤、賦形剤、希釈剤、またはその組み合わせとを組み合わせるステップをさらに含んでいてもよい、組成物。
２９１．１種または複数の眼科薬物と複合化してもよい、対象における眼疾患の治療における使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体であって、脂質結合タンパク質ベースの複合体の投与される量は、眼疾患の重症度を低下させるのに有効である、使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
２９２．眼疾患は、脂質蓄積と関連した疾患であり；好ましくは、眼疾患は、魚眼病等のＬＣＡＴ欠損症と関連した眼疾患；マイボーム腺機能不全（ＭＧＤ）または涙腺機能不全と関連したドライアイ疾患等のドライアイ疾患；眼瞼炎；ぶどう膜炎等の炎症性眼疾患；脂肪性角膜症等の角膜の疾患；黄斑浮腫；黄斑変性症；網膜剥離；眼腫瘍；真菌感染症；ウイルス感染症；細菌感染症；多巣性脈絡膜炎；糖尿病性網膜症；増殖性硝子体網膜症（ＰＶＲ）；交感性眼炎；フォークト・小柳・原田（ＶＫＨ）症候群；ヒストプラスマ症；ぶどう膜拡散；血管閉塞；および眼内炎から選択される、実施形態２９１に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
２９３．眼疾患は魚眼病であり、対象は、ＬＣＡＴ変異に対してホモ接合性またはヘテロ接合性である、実施形態２９１または２９２のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。
２９４．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、再構成ＨＤＬ、ＨＤＬ模倣体、Ｃａｒｇｏｍｅｒ、またはＡｐｏｍｅｒであり；好ましくは、脂質結合タンパク質ベースの複合体

は、ＣＥＲ－００１、ＣＳＬ－１１１、ＣＳＬ－１１２、ＣＥＲ－５２２、またはＥＴＣ－２１６から選択され；より好ましくは、脂質結合タンパク質ベースの複合体はＣＥＲ－００１である、実施形態２９１から２９３のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

２９５．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、脂質結合タンパク質ベースの複合体と複合化した１種または複数の眼科薬物を含み、１種または複数の眼科薬物は、ステロイド、キナーゼ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫抑制剤、炭酸脱水酵素阻害剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、またはその組み合わせを含む、実施形態２９１から２９４のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

２９６．１種または複数の眼科薬物は、アジスロマイシン、スピロノラクトン、デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、カボザンチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、ＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、２－メチルソルビノ、シロリムス、アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、メタゾラミド、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、ジドブジン、レボカバスチン、ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ネパフェナク、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、パルミチン酸デキサメタゾン、シクロスポリン、またはその組み合わせを含む、実施形態２９１から２９５のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

２９７．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、

（ａ）誘導レジメン；および／または

（ｂ）強化レジメン；および／または

（ｃ）維持レジメン

を含む投薬レジメンに従って投与される、実施形態２９１から２９６のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

２９８．投薬レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の複数回の用量を投与するステップを含む誘導レジメンを含み、複数回の用量は１日または複数日の間隔がある、実施形態２９７に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

２９９．誘導レジメンの初回用量後の用量は３日間以下の間隔であり、好ましくは、誘導レジメンの初回用量後の用量は１～３日間の間隔がある、実施形態２９８に記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３００．誘導レジメンは少なくとも１週間の継続期間のものであり、好ましくは、誘導レジメンは２週間の継続期間、より好ましくは３週間の継続期間のものである、実施形態２９７から２９９のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０１．誘導レジメンは、週あたり脂質結合タンパク質ベースの複合体の３回の用量を対象に投与するステップを含む、実施形態２９７から３００のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０２．誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の少なくとも３回の用量；好ましくは４回以上の用量、５回以上の用量、６回以上の用量、７回以上の用量、８回以上の用量、または９回以上の用量を投与するステップを含み；より好ましくは、誘導レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の９回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態２９７から３０１のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０３．誘導レジメンは、１日目に対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の最初の用量を投与するステップ、ならびに２、４、７、９、１１、１４、１６、および１８日目に対象に誘導レジメンの後続の用量を投与するステップを含む、実施形態２９７から３０２のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０４．投薬レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の複数回の用量を投与するステップを含む強化レジメンを含み、複数回の用量は２日間以上の間隔がある、実施形態２９７から３０３のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０５．強化レジメンの用量は４日間以下の間隔であり、好ましくは、強化レジメンの用量は３または４日間によって互いに隔てられる、実施形態２９７から３０４のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０６．強化レジメンは少なくとも３週間の継続期間のものである、実施形態２９７から３０５のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０７．強化レジメンは、週あたり対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の少なくとも２回の用量を投与するステップを含む、実施形態２９７から３０６のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０８．強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の少なくとも２回の用量；好ましくは３回以上の用量、４回以上の用量、５回以上の用量、または６回以上の用量を投与するステップを含み；より好ましくは、強化レジメンは、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の６回以上の用量を投与するステップを含む、実施形態２９７から３０７のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３０９．強化レジメンは、１日目に始まる誘導レジメンの後に、２１、２４、２８、３１、３５、および３８日目に対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の６回の用量を投与するステップを含む、実施形態２９７から３０８のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１０．投薬レジメンは、３日間以上ごとに１回、好ましくは５日間以上ごとに１回、より好ましくは週あたり１回の用量、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量を投与するステップを含む維持レジメンを含む、実施形態２９７から３０９のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１１．維持レジメンは、少なくとも１ヶ月間、対象に脂質結合タンパク質ベースの複合体を投与するステップを含む、実施形態２９７から３１０のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１２．誘導レジメンにおいて、強化レジメンにおいて、および／または維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、４～３０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）；好ましくは５～１５ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）、１０～２０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）、または１５～２５ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態２９７から３１１のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１３．誘導レジメンにおいて、強化レジメンにおいて、および／または維持レジメンにおいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、８ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）または１０ｍｇ／ｋｇ（タンパク質重量ベースで）である、実施形態２９７から３１２のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１４．誘導レジメンにおいて、強化レジメンにおいて、および／または維持レジメンに

おいて投与される脂質結合タンパク質ベースの複合体の用量は、３００ｍｇ～３０００ｍｇ；好ましくは３００ｍｇ～１５００ｍｇ、４００ｍｇ～１５００ｍｇ、５００ｍｇ～１２００ｍｇ、または５００ｍｇ～１０００ｍｇである、実施形態２９７から３１３のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１５．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、末梢に、注入によって投与されてもよい、実施形態２９１から３１４のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１６．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、局所的に、好ましくは眼球内に、例えば眼球内注射によって、または局部的に、例えば点眼薬によって投与される、実施形態２９１から３１４のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１７．１回または複数の脂質結合タンパク質ベースの複合体用量の投与の前に、抗ヒスタミン薬が投与される、実施形態２９１から３１６のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１８．対象は脂質制御医薬も用いて治療され；好ましくは、脂質制御医薬は、アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、もしくはプラバスタチン等のスタチン；エゼチミブ等のコレステロール吸収阻害剤；ナイアシン；アスピリン；アリロクマブ、ボコシズマブ、エボロクマブ、１Ｄ０５－ＩｇＧ２、およびＬＹ３０１５０１４から選択される抗体等のプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９）阻害剤；またはＡＬＮ－ＰＣＳＳＣ等のＲＮＡｉ治療薬を含む、実施形態２９１から３１７のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３１９．対象は、眼疾患に対する標準ケア療法も用いて治療される、実施形態２９１から３１８のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３２０．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、細胞透過性ペプチドを含まず、それとともに投与されない、実施形態２９１から３１９のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３２１．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、化学的透過増強剤を含まず、それとともに投与されない、実施形態２９１から３２０のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３２２．脂質結合タンパク質ベースの複合体は、細胞親和性ペプチドを含まず、それとともに投与されない、実施形態２９１から３２１のいずれか１つに記載の使用のための脂質結合タンパク質ベースの複合体。

３２３．リポタンパク質複合体は、ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質画分、および１種または複数のリン脂質を含む脂質画分を含み、
対象は眼球脂質沈着を有する、
それを必要とする対象における眼疾患の治療における使用のためのリポタンパク質複合体。

３２４．リポタンパク質複合体は、ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質画分、ならびに少なくとも１種の中性リン脂質、および１種または複数の負に帯電したリン脂質を含んでいてもよい、脂質画分を含む、実施形態３２３に記載の使用のためのリポタンパク質複合体。

３２５．リポタンパク質複合体は、ＣＥＲ－００１、ＣＳＬ－１１１、およびＥＴＣ－２１６から選択される、実施形態３２３または実施形態３２４に記載の使用のためのリポタンパク質複合体。

３２６．リポタンパク質複合体は、ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質画分、ならびにスフィンゴミエリンおよび１種または複数の負に帯電したリン脂質を含むリポタンパク質画分を含む、実施形態３２３から３２５のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。

３２７．リポタンパク質複合体は、ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質画分および脂質画分を含み、脂質画分は、スフィンゴミエリンおよび約０．２～６ｗｔ％の負に帯電したリン脂質から本質的になり、脂質画分対ＡｐｏＡ－Ｉアポリポタンパク質画分のモル比は約２

：１～２００：１に及んでいる、実施形態３２３から３２６のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３２８．負に帯電したリン脂質は１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－［ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）（ＤＰＰＧ）またはその塩を含む、実施形態３２４から３２７のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３２９．リポタンパク質複合体はＣＥＲ－００１である、実施形態３２３から３２８のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３０．眼球脂質沈着は、角膜脂質沈着、網膜脂質沈着、眼瞼脂質沈着、またはその組み合わせである、実施形態３２３から３２９のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３１．眼疾患は、マイボーム腺機能不全（ＭＧＤ）と関連したドライアイおよび涙腺機能不全と関連したドライアイを含めた、脂質蓄積と関連したドライアイ、眼瞼炎、炎症性眼疾患、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、および汎ぶどう膜炎を含めたぶどう膜炎、脂肪性角膜症を含めた角膜の疾患、魚眼病を含めたＬＣＡＴ欠損症と関連した眼疾患、乾性黄斑変性症（乾性ＡＭＤ）、シュタルガルト病、ならびにレーバー特発性星芒状視神経網膜炎、黄斑浮腫、黄斑変性症、網膜剥離、眼腫瘍、真菌感染症、ウイルス感染症、細菌性結膜炎およびトラコーマを含めた細菌感染症、多巣性脈絡膜炎、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（ＰＶＲ）、交感性眼炎、フォークト・小柳・原田（ＶＫＨ）症候群、ヒストプラスマ症、ぶどう膜拡散、血管閉塞、眼内炎、ならびに緑内障から選択される、実施形態３２３から３３０のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３２．リポタンパク質複合体の投与される量は、対象に対する眼球脂質沈着を低下させるのに有効である、実施形態３２３から３３１のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３３．リポタンパク質複合体は１種または複数の眼科薬物をさらに含む、実施形態３２３から３３２のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３４．眼科薬物は、ステロイド、キナーゼ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫抑制剤、炭酸脱水酵素阻害剤、抗微生物剤、抗ウイルス剤、抗ヒスタミン薬、抗炎症薬、プロスタグランジン類似体、またはその組み合わせであり；好ましくは、眼科薬物は、アジスロマイシン、デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、ジフルプレドナート、エストラジオール、フルオシノロン、フルオロメトロン、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテプレドノール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、リメキソロン、スピロノラクトン、アキシチニブ、ＢＭＳ－７９４８３３（Ｎ－（４－（（２－アミノ－３－クロロピリジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、カボザンチニブ、セジラニブ、ドビチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、ＰＤ１７３０７４（Ｎ－［２－［［４－（ジエチルアミノ）ブチル］アミノ］－６－（３，５－ジメトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－Ｎ’－（１，１－ジメチルエチル）ウレア）、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、トファシチニブ、ＺＭ３２３８８１（５－（（７－ベンジルオキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール）、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、２－メチルソルビノ、シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、アセタゾラミド、ブリンゾラミド、ドルゾラミド、エトキシゾラミド、メタゾラミド、アシクロビル、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、フシジン酸、ガンシクロビル、ノルフロキサシン、オフロキサシン、テトラサイクリン、ジドブジン、レボカバスチン、ブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ネパフェナク、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、またはその組み合わせから選択される、実施形態３３３に記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３５．リポタンパク質複合体は、末梢に、注入によって投与されてもよい、実施形態３

２３から３３４のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３６．リポタンパク質複合体は、眼球内に、好ましくは眼球内注射によって、より好ましくは硝子体内注射によって投与される、実施形態３２３から３３４のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３７．リポタンパク質複合体は、局部経路によって、好ましくは点眼薬を使用して投与される、実施形態３２３から３３４のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３８．リポタンパク質複合体は、細胞透過性ペプチドを含まず、それとともに投与されない、実施形態３２３から３３７のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３３９．リポタンパク質複合体は、化学的透過増強剤を含まず、それとともに投与されない、実施形態３２３から３３８のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
３４０．リポタンパク質複合体は、細胞親和性ペプチドを含まず、それとともに投与されない、実施形態３２３から３３９のいずれか１つに記載の使用のためのリポタンパク質複合体。
【０３１４】
様々な具体的な実施形態が例示されかつ記載されているものの、本開示の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変化が加えられ得ることが解されるであろう。
【０３１５】
９．参照による組み込み
本出願において引用されるすべての刊行物、特許、特許出願、および他の文書は、あたかもそれぞれ個々の刊行物、特許、特許出願、または他の文書が、すべての目的のために参照により組み込まれることを個々に示されるのと同じ程度に、すべての目的のために参照によりそれらの全体として本明細書によって組み込まれる。
【０３１６】
本明細書に含まれている文書、行為、材料、装置、品目等の任意の記述は、単に本開示のための文脈を提供する目的のためのものである。それは、これらの事柄のいずれかまたはすべてが、先行技術基準の一部を形成する、またはそれは本出願の優先日の前にどこかに存在したことから、本開示と関連した分野におけるよく知られた一般知識であったという承認として受け取られるべきではない。

【図面】

【図１－１】

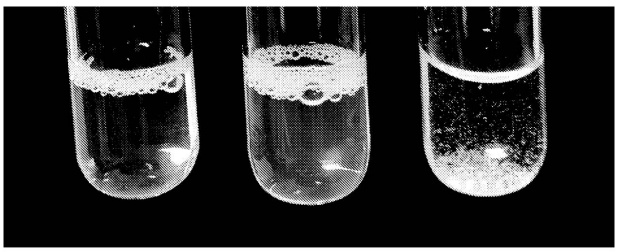


図 1A

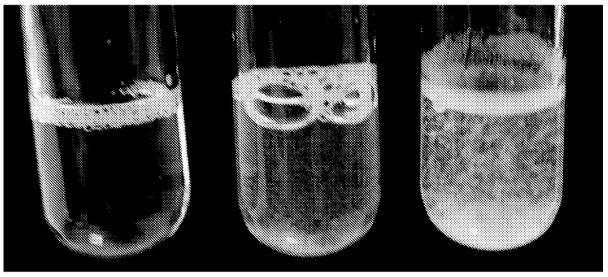


図 1B

【図１－２】

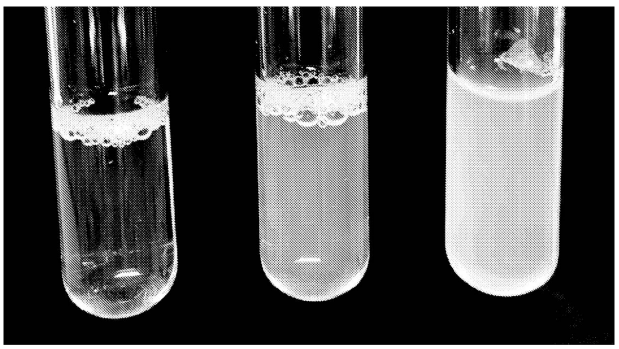


図 1C

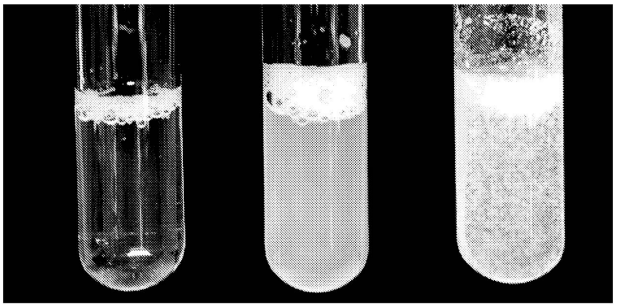


図 1D

【図２－１】

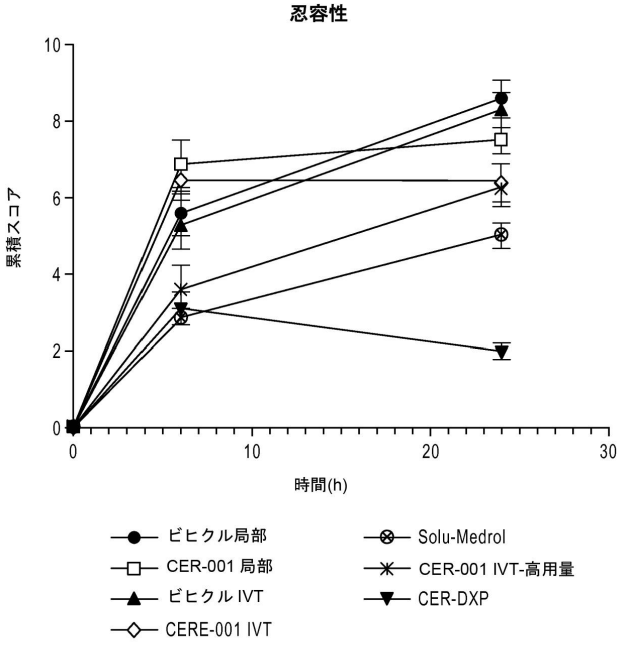


図 2A

【図２－２】

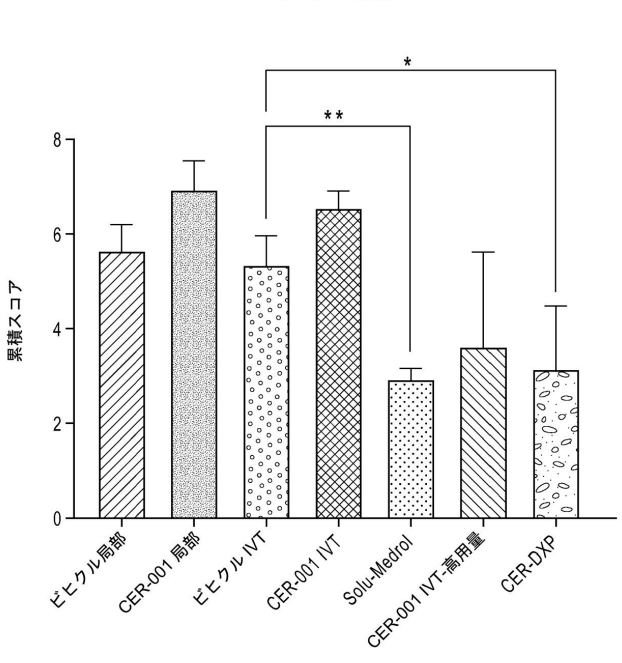


図 2B

【図２－３】

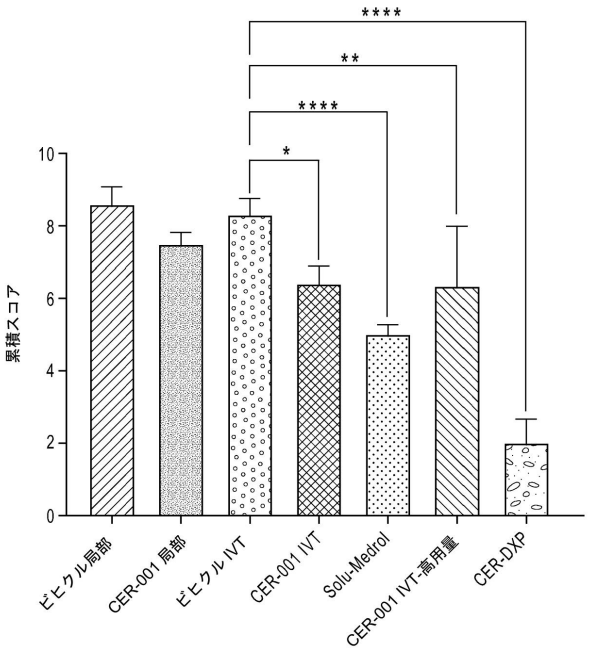


図 2C

【図３－１】

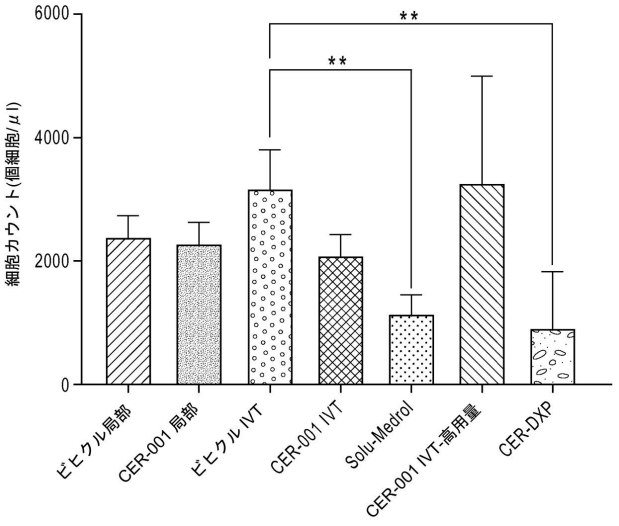


図 3A

【図３－２】

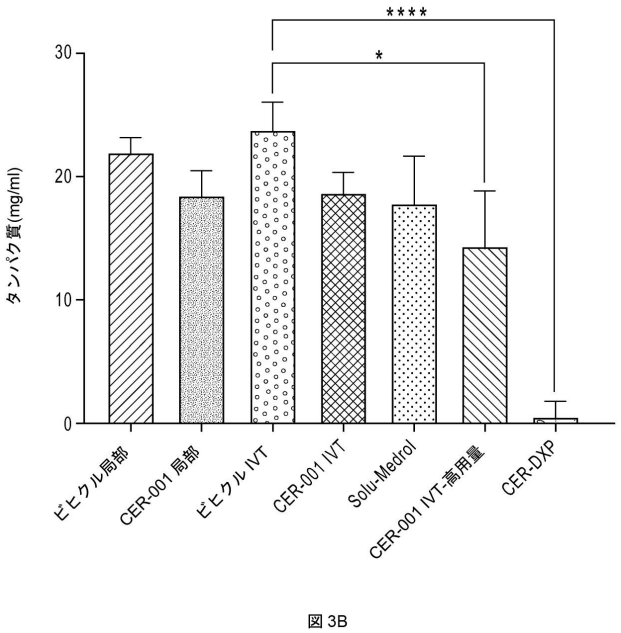


図 3B

【配列表】

<u>202354349800000 1.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/000674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K31/573 A61K31/585 A61K31/7052
A61P27/02 A61K9/127 A61K31/6615
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/161035 A1 (MACREGEN INC [US]) 7 September 2018 (2018-09-07) claims 1-29 paragraph [0061] - paragraph [0083] paragraph [0125] - paragraph [0247] -----	1-49
X	US 2019/015521 A1 (ROIZMAN KEITH [US]) 17 January 2019 (2019-01-17) claims 1-21 example 9 table 1 paragraph [0450] - paragraph [0780] -----	1-49

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 March 2022	17/03/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schifferer, Hermann

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2021/000674

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2021/000674

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018161035 A1	07-09-2018	AU 2018226872 A1	05-09-2019
		CA 3054497 A1	07-09-2018
		EP 3570888 A1	27-11-2019
		US 2018296525 A1	18-10-2018
		WO 2018161035 A1	07-09-2018
US 2019015521 A1	17-01-2019	AU 2018302022 A1	27-02-2020
		CA 3070241 A1	24-01-2019
		CN 112996486 A	18-06-2021
		EP 3654941 A1	27-05-2020
		JP 2020528082 A	17-09-2020
		US 2019015521 A1	17-01-2019
		US 2021085797 A1	25-03-2021
		WO 2019018350 A1	24-01-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61K 47/64 (2017.01)		A61K	47/64		4C084
A61K 31/573 (2006.01)		A61K	31/573		4C086
A61K 31/7052 (2006.01)		A61K	31/7052		4C091
A61K 31/444 (2006.01)		A61K	31/444		4C206
A61K 31/47 (2006.01)		A61K	31/47		4H045
A61K 31/517 (2006.01)		A61K	31/517		
A61K 31/519 (2006.01)		A61K	31/519		
A61K 31/706 (2006.01)		A61K	31/706		
A61K 31/433 (2006.01)		A61K	31/433		
A61K 31/192 (2006.01)		A61K	31/192		
C07K 14/47 (2006.01)		C07K	14/47		
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00		
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	45/00		
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	118Z	
C07D 285/135 (2006.01)		C07D	285/135		
C07J 5/00 (2006.01)		C07J	5/00		
C07H 17/00 (2006.01)		C07H	17/00		
C07D 213/82 (2006.01)		C07D	213/82		
C07D 215/233 (2006.01)		C07D	215/233		
C07D 403/12 (2006.01)		C07D	403/12		
C07D 239/94 (2006.01)		C07D	239/94		
C07H 15/04 (2006.01)		C07H	15/04	B	

(32)優先日 令和3年1月19日(2021.1.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 63/175,337
(32)優先日 令和3年4月15日(2021.4.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

マン ディー２ ジョルジュ ポンピドゥー アベニュー ３３－４３ アビオニクス ファーマ エスエー内
(72)発明者 マルティネス，ジェローム
フランス国 ３１１３０ バルマ バティマン ディー２ ジョルジュ ポンピドゥー アベニュー ３３－４３ アビオニクス ファーマ エスエー内
(72)発明者 ラレマンド，フレデリック
フランス国 ３１１３０ バルマ バティマン ディー２ ジョルジュ ポンピドゥー アベニュー ３３－４３ アビオニクス ファーマ エスエー内

Ｆターム（参考） 4C055 AA01 BA01 BA02 BA52 CA02 CA03 CA39 CA58 CB04 CB07 CB08 DA42 DB04 DB07 DB10
4C057 BB02 CC03 DD01 DD02 JJ03 KK11
4C063 AA01 BB08 CC31 DD06 EE01
4C065 AA04 BB11 CC01 DD03 EE02 HH04 JJ07 KK01 LL07 PP03
4C076 AA12 AA95 BB24 CC10 CC41 EE41 EE59 FF11 FF34
4C084 AA02 AA03 AA07 BA31 BA32 BA34 BA36 BA44 BA46 MA17

Fターム（参考） MA58 NA13 NA14 ZA33
4C086 AA01 AA02 BC17 BC28 BC46 BC85 CB09 DA10 EA04 EA12
FA06 GA07 GA12 MA01 MA04 MA17 MA58 NA13 NA14 ZA33
4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH03 JJ03
KK12 LL01 MM03 NN04 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ01
4C206 AA01 AA02 FA31 KA01 MA01 MA04 MA37 MA78 NA13 NA14
ZA33
4H045 AA10 AA30 BA10 BA17 BA50 BA55 CA40 EA20