

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成28年6月23日(2016.6.23)

【公表番号】特表2015-519050(P2015-519050A)

【公表日】平成27年7月9日(2015.7.9)

【年通号数】公開・登録公報2015-044

【出願番号】特願2015-511658(P2015-511658)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/532 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/40 Z N A

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 2

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/532 A

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 9/14  
A 6 1 K 9/08  
A 6 1 K 9/06  
A 6 1 K 9/16  
A 6 1 K 9/127

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月27日(2016.4.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片であって、以下：

(1) Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23およびAb24から成る群から選択される抗PCSK9抗体についてのヒトPCSK9におけるエピトープと同じまたは重複するエピトープに対して、競合および/または特異的に結合する抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(2) Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23およびAb24から成る群から選択される抗PCSK9抗体についてのヒトPCSK9におけるエピトープと同じまたは重複するエピトープに対して、特異的に結合する抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片であって、ここで当該エピトープは、全長または実質的に全長のヒトPCSK9ポリペプチドに対応するヒトPCSK9の重複するペプチド断片である10～15アミノ酸長ペプチドのライブラリー中の1つ以上のペプチドへの前記抗ヒトPCSK9抗体の結合を検出する結合アッセイを使用して特定され、そしてここで当該結合アッセイは、所望により、前記ライブラリー中のペプチドへの前記抗体または抗体断片の特異的結合が起こるとき、検出可能な化学発光シグナルを発光する化学発光標識の使用により前記ライブラリー中の1つ以上の前記10～15アミノ酸長ペプチドへの抗体または抗体断片の特異的結合を検出するウエスタン免疫プロット・アッセイである；

(3) Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23およびAb24から成る群から選択される抗PCSK9抗体の少なくとも2つの相補性決定領域(CDR)を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(4) Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23およびAb24から成る群から選択される抗PCSK9抗体の少なくとも3つの相補性決定領域(CDR)を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(5) Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23およびAb24から成る群から選択される抗PCSK9抗体の少なくとも4つの相補性決定領域(CDR)を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(6) Ab 1、Ab 2、Ab 3、Ab 4、Ab 5、Ab 6、Ab 7、Ab 8、Ab 9、Ab 10、Ab 11、Ab 12、Ab 13、Ab 14、Ab 15、Ab 16、Ab 17、Ab 18、Ab 19、Ab 20、Ab 21、Ab 22、Ab 23 および Ab 24 から成る群から選択される抗PCSK9抗体の少なくとも5つの相補性決定領域(CDR)を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(7) Ab 1、Ab 2、Ab 3、Ab 4、Ab 5、Ab 6、Ab 7、Ab 8、Ab 9、Ab 10、Ab 11、Ab 12、Ab 13、Ab 14、Ab 15、Ab 16、Ab 17、Ab 18、Ab 19、Ab 20、Ab 21、Ab 22、Ab 23 および Ab 24 から成る群から選択される抗PCSK9抗体の全6つの相補性決定領域(CDR)を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(8) (a) 配列番号4、配列番号44、配列番号84、配列番号124、配列番号164、配列番号204、配列番号244、配列番号284、配列番号324、配列番号364、配列番号404、配列番号444、配列番号484、配列番号524、配列番号564、配列番号604、配列番号644、配列番号684、配列番号724、配列番号764、配列番号804、配列番号844、配列番号884、および配列番号924から成る群から選択されるCDR1配列；配列番号6、配列番号46、配列番号86、配列番号126、配列番号166、配列番号206、配列番号246、配列番号286、配列番号326、配列番号366、配列番号406、配列番号446、配列番号486、配列番号526、配列番号566、配列番号606、配列番号646、配列番号686、配列番号726、配列番号766、配列番号806、配列番号846、配列番号886、および配列番号926から成る群から選択されるCDR2配列；および配列番号8、配列番号48、配列番号88、配列番号128、配列番号168、配列番号208、配列番号248、配列番号288、配列番号328、配列番号368、配列番号408、配列番号448、配列番号488、配列番号528、配列番号568、配列番号608、配列番号648、配列番号688、配列番号728、配列番号768、配列番号808、配列番号848、配列番号888、および配列番号928から成る群から選択されるCDR3配列を含む可変重鎖；および/または

(b) 配列番号24、配列番号64、配列番号104、配列番号144、配列番号184、配列番号224、配列番号264、配列番号304、配列番号344、配列番号384、配列番号424、配列番号464、配列番号504、配列番号544、配列番号584、配列番号624、配列番号664、配列番号704、配列番号744、配列番号784、配列番号824、配列番号864、配列番号904、および配列番号944から成る群から選択されるCDR1配列；配列番号26、配列番号66、配列番号106、配列番号146、配列番号186、配列番号226、配列番号266、配列番号306、配列番号346、配列番号386、配列番号426、配列番号466、配列番号506、配列番号546、配列番号586、配列番号626、配列番号666、配列番号706、配列番号746、配列番号786、配列番号826、配列番号866、配列番号906、および配列番号946から成る群から選択されるCDR2配列；および配列番号28、配列番号68、配列番号108、配列番号148、配列番号188、配列番号228、配列番号268、配列番号308、配列番号348、配列番号388、配列番号428、配列番号468、配列番号508、配列番号548、配列番号588、配列番号628、配列番号668、配列番号708、配列番号748、配列番号788、配列番号828、配列番号868、配列番号908、および配列番号948から成る群から選択されるCDR3配列を含む可変軽鎖；を含み、上記特定したCDRポリペプチドのいずれか1つもしくは2つ残基が、別のアミノ酸、好ましくは、保存的アミノ酸置換で置換され得ることを条件とする、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(9) 配列番号4のCDR1配列、配列番号6のCDR2配列、および配列番号8のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号24のCDR1配列、配列番号26のCDR2配列、および配列番号28のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(10) 配列番号44のCDR1配列、配列番号46のCDR2配列、および配列番号48のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号64のCDR1配列、配列番号66のCDR2配列、および配列番号68のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(11) 配列番号84のCDR1配列、配列番号86のCDR2配列、および配列番号88のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号104のCDR1配列、配列番号106のCDR2配列、および配列番号108のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(12) 配列番号124のCDR1配列、配列番号126のCDR2配列、および配列番号128のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号144のCDR1配列、配列番号146のCDR2配列、および配列番号148のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(13) 配列番号164のCDR1配列、配列番号166のCDR2配列、および配列番号168のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号184のCDR1配列、配列番号186のCDR2配列、および配列番号188のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(14) 配列番号204のCDR1配列、配列番号206のCDR2配列、および配列番号208のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号224のCDR1配列、配列番号226のCDR2配列、および配列番号228のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(15) 配列番号244のCDR1配列、配列番号246のCDR2配列、および配列番号248のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号264のCDR1配列、配列番号266のCDR2配列、および配列番号268のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(16) 配列番号284のCDR1配列、配列番号286のCDR2配列、および配列番号288のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号304のCDR1配列、配列番号306のCDR2配列、および配列番号308のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(17) 配列番号324のCDR1配列、配列番号326のCDR2配列、および配列番号328のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号344のCDR1配列、配列番号346のCDR2配列、および配列番号348のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(18) 配列番号364のCDR1配列、配列番号366のCDR2配列、および配列番号368のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号384のCDR1配列、配列番号386のCDR2配列、および配列番号388のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(19) 配列番号404のCDR1配列、配列番号406のCDR2配列、および配列番号408のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号424のCDR1配列、配列番号426のCDR2配列、および配列番号428のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(20) 配列番号444のCDR1配列、配列番号446のCDR2配列、および配列番号448のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号464のCDR1配列、配列番号466のCDR2配列、および配列番号468のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(21)、配列番号484のCDR1配列、配列番号486のCDR2配列、および配列番号488のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号504のCDR1配列、配列番号506のCDR2配列、および配列番号508のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(22) 配列番号524のCDR1配列、配列番号526のCDR2配列、および配列番号528のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号544のCDR1

配列、配列番号546のCDR2配列、および配列番号548のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(23) 配列番号564のCDR1配列、配列番号566のCDR2配列、および配列番号568のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号584のCDR1配列、配列番号586のCDR2配列、および配列番号588のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(24) 配列番号604のCDR1配列、配列番号606のCDR2配列、および配列番号608のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号624のCDR1配列、配列番号626のCDR2配列、および配列番号628のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(25) 配列番号644のCDR1配列、配列番号646のCDR2配列、および配列番号648のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号664のCDR1配列、配列番号666のCDR2配列、および配列番号668のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(26) 配列番号684のCDR1配列、配列番号686のCDR2配列、および配列番号688のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号704のCDR1配列、配列番号706のCDR2配列、および配列番号708のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(27) 配列番号724のCDR1配列、配列番号726のCDR2配列、および配列番号728のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号744のCDR1配列、配列番号746のCDR2配列、および配列番号748のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(28) 配列番号764のCDR1配列、配列番号766のCDR2配列、および配列番号768のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号784のCDR1配列、配列番号786のCDR2配列、および配列番号788のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(29) 配列番号804のCDR1配列、配列番号806のCDR2配列、および配列番号808のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号824のCDR1配列、配列番号826のCDR2配列、および配列番号828のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(30) 配列番号844のCDR1配列、配列番号846のCDR2配列、および配列番号848のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号864のCDR1配列、配列番号866のCDR2配列、および配列番号868のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(31) 配列番号884のCDR1配列、配列番号886のCDR2配列、および配列番号888のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号904のCDR1配列、配列番号906のCDR2配列、および配列番号908のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(32) 配列番号924のCDR1配列、配列番号926のCDR2配列、および配列番号928のCDR3配列を含む可変重鎖；および/または、配列番号944のCDR1配列、配列番号946のCDR2配列、および配列番号948のCDR3配列を含む可変軽鎖；を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(33) 配列番号2に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および/または、配列番号22に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(34) 配列番号2に対して少なくとも90%同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号22に対して少なくとも90%同一の可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(35) 配列番号42に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号62に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(36) 配列番号42に対して少なくとも90%同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号62に対して少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(37) 配列番号82に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号102に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(38) 配列番号82に対して少なくとも90%同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号102に対して少なくとも90%同一の可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(39) 配列番号122に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号142に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(40) 配列番号122に対して少なくとも90%同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号142に対して少なくとも90%同一の可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(41) 配列番号162に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号182に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(42) 配列番号162に対して少なくとも90%同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号182に対して少なくとも90%同一の可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(43) 配列番号202に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号222に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(44) 配列番号202に対して少なくとも90%同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号222に対して少なくとも90%同一の可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(45) 配列番号242に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号262に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(46) 配列番号242に対して少なくとも90%同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号262に対して少なくとも90%同一の可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(47) 配列番号282に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、





軽鎖が、配列番号 782 に対して少なくとも 90% 同一の可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(73) 配列番号 802 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号 822 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(74) 配列番号 802 に対して少なくとも 90% 同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号 822 に対して少なくとも 90% 同一の可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(75) 配列番号 842 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号 862 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(76) 配列番号 842 に対して少なくとも 90% 同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号 862 に対して少なくとも 90% 同一の可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(77) 配列番号 882 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号 902 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(78) 配列番号 882 に対して少なくとも 90% 同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号 902 に対して少なくとも 90% 同一の可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(79) 配列番号 922 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号 942 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(80) 配列番号 922 に対して少なくとも 90% 同一の可変重鎖、および、前記可変軽鎖が、配列番号 942 に対して少なくとも 90% 同一の可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(81) 配列番号 1 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号 21 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(82) 配列番号 41 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号 61 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(83) 配列番号 81 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号 101 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片；

(84) 配列番号 121 に対して少なくとも 80%、85%、90%、95%、96%



、 97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号541に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(95) 配列番号561に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号581に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(96) 配列番号601に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号621に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(97) 配列番号641に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号661に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(98) 配列番号681に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号701に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(99) 配列番号721に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号741に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(100) 配列番号761に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号781に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(101) 配列番号801に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号821に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(102) 配列番号841に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号861に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

(103) 配列番号881に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号901に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；または

(104) 配列番号921に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96

%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変重鎖、および、配列番号941に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一のアミノ酸配列を含む可変軽鎖を含む、抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片；

から選択される、前記抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片。

【請求項2】

請求項1に記載の抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片であって、以下：

(19) キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体またはその抗原結合断片、好ましくはヒト化抗体またはその抗原結合断片である；

(20) scFv、ラクダ抗体、ナノ抗体、IgNAR、Fab断片、Fab'断片、MetMab様抗体、一価抗体断片、およびF(ab')<sub>2</sub>断片から成る群から選択される；

(21) N-グリコシル化および/またはO-グリコシル化を実質的にもしくは全くしていない；

(22) ヒト定常ドメインを含む；

(23) IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体、またはIgG4抗体である；

(24) エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、またはグリコシル化のうちの少なくとも1つを改変させるために修飾されたFc領域を含む；

(25) N-グリコシル化および/またはO-グリコシル化を改変または取り除く1つ以上の変異を含むFc領域を含む；

(26)  $10^{-2}$  M、 $5 \times 10^{-3}$  M、 $10^{-3}$  M、 $5 \times 10^{-4}$  M、 $10^{-4}$  M、 $5 \times 10^{-5}$  M、 $10^{-5}$  M、 $5 \times 10^{-6}$  M、 $10^{-6}$  M、 $5 \times 10^{-7}$  M、 $10^{-7}$  M、 $5 \times 10^{-8}$  M、 $10^{-8}$  M、 $5 \times 10^{-9}$  M、 $10^{-9}$  M、 $5 \times 10^{-10}$  M、 $10^{-10}$  M、 $5 \times 10^{-11}$  M、 $10^{-11}$  M、 $5 \times 10^{-12}$  M、 $10^{-12}$  M、 $5 \times 10^{-13}$  M、または $10^{-13}$  M以下の解離定数( $K_d$ )でPCSK9に結合する；および/または、好ましくは $10^{-11}$  M、 $5 \times 10^{-12}$  M、または $10^{-12}$  M以下の解離定数( $K_d$ )でPCSK9に結合する；

(27)  $10^{-4}$  S<sup>-1</sup>、 $5 \times 10^{-5}$  S<sup>-1</sup>、 $10^{-5}$  S<sup>-1</sup>、 $5 \times 10^{-6}$  S<sup>-1</sup>、 $10^{-6}$  S<sup>-1</sup>、 $5 \times 10^{-7}$  S<sup>-1</sup>、または $10^{-7}$  S<sup>-1</sup>以下のオフ率(off-rate)でPCSK9に結合する；

(28) 検出可能な標識もしくは治療剤に、直接的に、もしくは間接的に付加されている；

(29) PCSK9により誘発される少なくとも1つの生物学的作用を抑制もしくは中和する；

(30) ヒト対象に投与されるとき、血清コレステロールを低減する；

(31) PCSK9のLDLRへの結合を阻害可能である；

(32) 約100 nM未満、約10 nM未満、または約1 nM未満である $K_D$ でPCSK9に結合する；

(33) 約1 nMと約10 nMとの間、約0.1 nMと約1 nMとの間、または0.12 nMと7.99 nMとの間、である $K_D$ を有するPCSK9に結合する；

(34) 少なくとも1つのエフェクター部分に付加されている、当該エフェクター部分は好ましくは化学的リンカーを含む；

(35) 1つ以上の検出可能な部分に付加されている、当該検出可能な部分は好ましくは蛍光色素、酵素、基質、生物発光物質、放射性物質、化学発光部分、もしくはそれらの混合物を含む；および/または、

(36) 1つ以上の機能性部分に付加されている；

前記抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片。

【請求項3】

請求項1または2に記載の抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片に対して産生される抗イディオタイプ抗体。

## 【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの抗体または抗体断片の治療的に、予防的にもしくは診断的に有効な量を含む治療用途、予防用途、もしくは診断用途に適切な組成物。

## 【請求項 5】

請求項 4 に記載の組成物であって、以下：

- (1) 皮下投与に適切である；
- (2) 静脈内投与に適切である；
- (3) 局所投与に適切である；
- (4) 薬剤的に許容可能な希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤、またはそれらの混合物をさらに含む；
- (5) 別の活性剤をさらに含む、例えば、スタチン類、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB)、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤、コレステラミン (holetyramine) (ケストラン)、ゲムフィブロジル (ロピッド、Gemcor)、オマコル、パンテチンなどの他の抗コレステロール薬、降圧薬、抗糖尿病薬 (antidiabetogenic drugs)、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、およびチアゾリジンジオン類；ここで前記 ACE 阻害薬は、好ましくは、カボテン (カポトプリル)、バソテック (アナラプリル)、プリニビル、ゼストリル (リシノプリル)、ロテンシン (ベナゼプリル)、モノプリル (ホシノプリル)、アルタセ (ラミプリル)、アクプリル (キナプリル)、アセオン (ペリンドプリル)、マビック (トランドラプリル)、またはユニバスク (モエキシプリル) から選択され；ここで前記 ARB は、好ましくは、コザール (ロサルタン)、ディオパン (パルサルタン)、アパプロ (イルベサルタン)、アタカンド (カンデサルタン)、またはミカルディス (テルミサルタン) であり；ここで前記抗不整脈薬は、好ましくは、タンボコール (フレカイニド)、プロカンビド (Procanbid) (プロカインアミド)、コルダロン (アミオダロン)、またはベタペース (ソタロール) から選択され；ここで前記抗血小板薬は、好ましくは、組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA)、テネクテプラゼ、アルテプラゼ、ウロキナーゼ、レテプラゼ、ストレプトキナーゼ、F x I 拮抗薬または抗血栓薬から選択され；ここで前記遮断薬は、好ましくは、セクトラル (アセプトロール)、ゼベタ (ピソプロロール)、プレビプロック (エスモロール)、インデラル (プロプラノロール)、テノルミン (アテノロール)、ノルモダイン、Trandate (ラベタロール)、コレグ (カルベジロール)、ロブレソール、またはトプロール XL (メトプロロール) から選択され；ここで前記カルシウムチャンネル遮断薬は、好ましくは、ノルバスク (アムロジピン)、ブレンジル (フェロジピン)、カルジゼム、カルジゼム CD、カルジゼム SR、ジラコル XR、ジルチア XT、チアザク (Tiazac) (ジルチアゼム)、カラン、カラン SR、コベラ HS、イソプチン、イソプチン SR、ベレラン、ベレラン PM (ベラパミル)、アダラット、アダラット CC、プロカルディア、プロカルディア XL (ニフェジピン)、カルデン、カルデン SR (ニカルジピン)、スラー (ニソルジピン)、バスコール (ベプリジル)、または、スタチンコレステロール薬及びアムロジピンの組合せであるカデュエットから選択され；ここで前記利尿薬は、好ましくは、ラシックス (フロセミド)、ブメックス (ブメタニド)、デマデックス (トルセミド)、エシドリック (Esidrix) (ヒドロクロロチアジド)、ザロキソリン (メトラゾン)、およびアルダクトン (スピロラクトン) から選択され；ここで前記心不全治療薬は、好ましくは、ドブトレックス (ドブタミン)、またはプリマコール (ミルリノン) から選択され；ここで前記血管拡張薬は、好ましくは、ジラトレート SR、Iso-Bid、Isonate、イソルビド、イソルジル、Isotrater、ソルビトレート (二硝酸イソソルビド)、IMDUR (一硝酸イソソルビド)、および Bidil (二硝酸イソソルビド配合ヒドララジン) から選択され；ここで前記抗凝血剤は、好ましくは、ワルファリン (クマジン)、ヘパリン、ロベノクス、またはフラゲミンから選択され；そしてここで当該別の活性剤はスタチンであり、好ましくはアトルバスタチン

、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの混合物から選択される；

(10) LDL Rタンパク質の可用性を高める別の治療薬をさらに含む；

(11) コレステロール合成を遮断または抑制する別の治療薬をさらに含む；

(12) HDL値を上昇させる別の治療薬、またはトリグリセリドレベルを低下させる薬剤、または両方をさらに含む；

(6) フィブラート系薬剤をさらに含む、前記フィブラート系薬剤は、好ましくは、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィプロジル、フェノフィブラート、またはそれらの混合物を含む；

(7) 胆汁酸捕捉剤をさらに含む、前記胆汁酸捕捉剤は、好ましくは、コレステラミン、コレセベラム、コレステポール、またはそれらの混合物を含む；

(8) 腸内でコレステロールの吸収を低下させる薬剤をさらに含む、前記薬剤は好ましくはエゼチミブを含む；

(9) 肝性トリグリセリドの産生を抑制する、VLDL分泌物を抑制する、または両方である薬剤をさらに含む、前記薬剤は好ましくは、アシピモックスを含む；

(10) 腸内で脂質の吸収を低下させる薬剤をさらに含む、前記薬剤は好ましくは、オルリスタット、リプスタチン、またはそれらの混合物を含む；

(11) 降圧薬である薬剤、狭心症を治療する薬剤、または両方をさらに含む、ここで前記降圧薬または抗狭心症剤は好ましくは、利尿薬、アドレナリン受容体拮抗薬、カルシウムチャンネル遮断薬、レニン阻害剤、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、血管拡張薬または2作動薬から選択され；前記利尿薬は好ましくは、ブメタニド、タクリン酸(thacrynic acid)、フロセミド、およびトルセミド；チアジド系利尿薬、好ましくはエピチジド、ヒドロクロチアジド、クロチアジド、ベンドロフルメチアジド、または、好ましくはインダパミド、クロルタリドン、またはメトラゾンから選択されるチアジド様利尿薬；アミロライド、トリアムテレン、またはスピロラクトンなどのカリウム保持性利尿薬；ここで前記アドレナリン受容体拮抗薬は、好ましくは、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、またはチモロールなどの遮断薬から選択され；ここで前記遮断薬は、好ましくは、ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、またはトラゾリンから選択され；ブシンドロール、カルベジロール、およびラベタロールなどの混合 + 遮断薬；ここで当該カルシウムチャンネル遮断薬は、好ましくは、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、およびニトレンジピンなどのジヒドロピリジン系；ジルチアゼムおよびベラパミルなどの非ジヒドロピリジン系；から選択され；ここで前記レニン阻害剤は、好ましくは、アリスキレンであり；ここで前記ACE阻害剤は、好ましくはカプトプリル、アナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、またはベナゼプリルから選択され；ここで前記アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、好ましくは、カンデサルタン、エプロサルタン、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、またはバルサルタンから選択され；ここで前記アルドステロン拮抗薬は、好ましくは、エプレレノンおよびスピロラクトンから選択され；ここで前記血管拡張薬は、好ましくはニトロプルシドナトリウムであり；そしてここで前記2作動薬は、好ましくはクロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モクソニジン、グアナネチジンまたはレセルピンから選択され；または、好ましくはニトログリセリン(三硝酸グリセリル)、四硝酸ペンタエリスリトール、二硝酸イソソルビドまたは一硝酸イソソルビドから選択される硝酸薬；

(12) 1つの他の薬剤をさらに含む、ここでその組み合わせが、そこに含有された少なくとも1つの他の薬剤の望ましくない副作用の緩和を可能にする；

(13) 少なくとも1つの炎症治療薬をさらに含む、ここで前記炎症治療薬は、好ましくは、シクロオキシゲナーゼ-1阻害薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、p38-M

A P Kの小分子調節因子、炎症経路に關与する細胞内分子の小分子調節因子、またはそれらの混合物を含む；

(14) 凍結乾燥され、安定化され、および/または、または注射による投与のために処方される；

前記組成物。

【請求項6】

(6) PCSK9に關連した1つ以上の生物学的作用を遮断、抑制または中和する；

(7) 血清コレステロール値の上昇に關連する状態を治療または予防する、ここで前記状態は好ましくは、高コレステロール血症、冠動脈心疾患、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫、糖尿病、肥満症、高血圧症、および狭心症からなる群より選択される；

(8) それを必要とするかまたは既存の疾患のために血清コレステロール値が上昇する危険性がある患者において血清コレステロール値の上昇を治療または予防する、ここで前記状態は好ましくは、高コレステロール血症、冠動脈心疾患、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、メタボリックシンドローム、急性冠症候群、血管炎症、黄色腫、糖尿病、肥満症、高血圧症、および狭心症からなる群より選択される；

(9) コレステロールもしくは脂質恒常性が關与する障害、もしくはそれに関連する合併症を侵す疾患を治療または予防する、ここで前記治療される状態は好ましくは、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、およびシトステロール血症から選択される；および/または

(10) 血清コレステロール値を低下させる；

ことに使用するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の抗ヒトPCSK9抗体もしくは抗体断片または請求項4または5に記載の組成物。

【請求項7】

(1) 抗ヒトPCSK9抗体または抗体が、PCSK9のLDLRへの結合を阻害する；

(2) 抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、コレステロール合成の遮断または阻害をもたらす；

(3) 抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、LDLRタンパク質の有効性を高め、またはコレステロール合成を遮断もしくは抑制する別の薬剤と組み合わせて用いられる、ここで前記別の薬剤は、前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

(4) 抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、スタチン系薬剤、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)、抗不整脈薬、抗血小板薬、アスピリン、遮断薬、アミオダロン、ジゴキシン、アスピリン、抗凝固薬、ジゴキシン、利尿薬、心不全治療薬、血管拡張薬、抗凝血剤、コレステラミン(holestyramine)(ケストラン)、ゲムフィプロジル(ロピッド、Gemcor)、オマコル、パンテチン、降圧薬、抗糖尿病薬(antidiabetogenicdrugs)、メグリチニド系薬、スルホニル尿素薬、またはチアゾリジン系薬剤の少なくとも一つと組み合わせて用いられる；ここで当該ACE阻害薬は好ましくは、カポテン(カポトプリル)、パソテック(アナラプリル)、プリニビル、ゼストリル(リシノプリル)、ロテンシン(ベナゼプリル)、モノプリル(ホシノプリル)、アルタセ(ラミプリル)、アクプリル(キナプリル)、アセオン(ペリンドプリル)、マビック(トランドラプリル)、またはユニバスク(モエキシプリル)から選択され；ここで当該ARBは好ましくは、コザール(ロサルタン)、ディオバン(バルサルタン)、アパプロ(イルベサルタン)、アタカンド(カンデサルタン)、またはミカルディス(テルミサルタン)から選択され；ここで当該抗不整脈薬は好ましくは、タンボコール(フレカイニド)、プロカンビド(Procanbid)(プロカインアミド)、コルダロン(アミオダロン)、またはベタベース(ソタロール)から選択され；ここで当該抗凝固薬は好ましくは、組

織プラスミノゲンアクチベーター（TPA）、テネクテプラーゼ、アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、レテプラーゼ、またはストレプトキナーゼから選択され；ここで当該遮断薬は好ましくは、セクトラル（アセプトロール）、ゼベタ（ビソプロロール）、プレビブロック（エスモロール）、インデラル（プロプラノロール）、テノルミン（アテノロール）、ノルモダイン、トランデート（ラベタロール）、コレグ（カルベジロール）、ロブレソール、またはトプロールXL（メトプロロール）から選択され；ここで当該カルシウムチャンネル遮断薬は好ましくは、ノルバスク（アムロジピン）、ブレンジル（フェロジピン）、カルジゼム、カルジゼムCD、カルジゼムSR、ジラコルXR、ジルチアXT、チアザク（Tiazac）（ジルチアゼム）、カラン、カランSR、コベラHS、イソブチン、イソブチンSR、ベレラン、ベレランPM（ベラパミル）、アダラット、アダラットCC、プロカルディア、プロカルディアXL（ニフェジピン）、カルデン、カルデンSR（ニカルジピン）、スラー（ニソルジピン）、バスコール（ベプリジル）、およびスタチン系コレステロール薬とアムロジピンの配合であるカデュエットから選択され；ここで当該抗利尿薬は好ましくは、ラシックス（フロセミド）、ブメックス（ブメタニド）、デマデックス（トルセミド）、Essidrix（ヒドロクロロチアジド）、ザロキシリン（メトラゾン）、またはアルダクトン（スピロノラクトン）から選択され；ここで当該心不全治療薬は好ましくは、ドブトレックス（ドブタミン）、またはプリマコール（ミルリノン）から選択され；ここで当該血管拡張薬は好ましくは、ジラトレートSR、Iso-Bid、Isonate、イソルビド、イソルジル、Isotrate、ソルビトレート（二硝酸イソソルビド）、IMDUR（一硝酸イソソルビド）、およびBidil（二硝酸イソソルビド配合のヒドララジン）から選択され；ここで当該抗凝血剤は好ましくは、ワルファリン（クマジン）、ヘパリン、ロベノクス、またはフラグミンから選択され；ここで当該スタチンは好ましくは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはそれらの混合物から選択され；ここで当該少なくとも1つの他の薬剤は前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

（5）抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、HDL値を高めるおよび/またはトリグリセリドレベルを低下させる別の薬剤と組み合わせて用いられる、前記薬剤は好ましくはベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、またはそれらの混合物から選択されるフィブラート系薬剤を含み、ここで当該別の薬剤は、前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

（6）抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、胆汁酸捕捉剤と組み合わせて用いられる、前記胆汁酸捕捉剤は好ましくは、コレステラミン、コレセベラム、コレステポール、またはそれらの混合物から選択され、ここで前記胆汁酸捕捉剤は、前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

（7）抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、腸内のコレステロール吸収を低下させる薬剤と組み合わせて用いられる、前記薬剤は好ましくはエゼチミブを含み、ここで前記薬剤は、前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

（8）抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、肝性トリグリセリドの産生を抑制するおよび/またはVLDL分泌物を抑制する薬剤と組み合わせて用いられる、前記薬剤は好ましくはアシピモックスを含み、ここで前記薬剤は、前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

（9）抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、腸内で脂質の吸収を低下させる薬剤と組み合わせて用いられる、前記薬剤は好ましくはオルリスタット、リプスタチン、またはそれらの混合物を含み、ここで前記薬剤は、前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

（10）抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、降圧薬である薬剤および/または狭心症を治療するもの薬剤と組み合わせて用いられる、前記薬剤は好ましくは、利尿薬、ア

ドレナリン受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、レニン阻害剤、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、血管拡張薬または2作動薬から選択され；ここで前記利尿薬が、ブメタニド、タクリン酸(thacrynic acid)、フロセミド、トルセミド、チアジド系利尿薬(エピチジド、ヒドロクロロチアジドまたはクロロチアジド、またはベンドロフルメチアジドなど)、チアジド様利尿薬(インダパミド、クロルタリドン、またはメトラゾンなど)、または、カリウム保持性利尿薬(アミロライド、トリアムテレン、またはスピロノラクトンなど)から選択され；ここで前記アドレナリン受容体拮抗薬が、遮断薬(アテノロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ピンドロール、プロプラノロール、またはチモロールなど)、遮断薬(ドキサゾシン、フェントラミン、インドラミン、フェノキシベンザミン、ブラゾシン、テラゾシン、またはトラゾリン)、または混合+遮断薬(ブシンドロール、カルベジロール、およびラベタロールなど)から選択され；ここで前記カルシウムチャネル遮断薬が、ジヒドロピリジン系(アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、およびニトレンジピンなど)、または非ジヒドロピリジン系(ジルチアゼムおよびベラパミルなど)から選択され；ここで前記レニン阻害剤はアリスキレンであり；ここでACE阻害剤は、カポトプリル、アナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、またはベナゼプリルから選択され；ここで前記アンジオテンシンII受容体拮抗薬はカンデサルタン、エプロサルタン、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、またはバルサルタンから選択され；ここで前記アルドステロン拮抗薬は、エプレノンまたはスピロノラクトンであり；ここで前記血管拡張薬はニトロプルシドナトリウムであり；ここで前記2作動薬は、クロニジン、グアナベンズ、メチルドパ、モクソニジン、グアナチジンまたはレセルピンから選択され；または、ニトログリセリン(三硝酸グリセリル)、四硝酸ペンタエリスリトール、二硝酸イソソルビドまたは一硝酸イソソルビドなどの硝酸薬を含む；ここで前記薬剤は、前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

(11) 抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、少なくとも1つの他の薬剤の望ましくない副作用の緩和するために、少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて用いられる、ここで前記薬剤は、前記抗体または抗体断片と同時に投与されるか、前記抗体または抗体断片と連続して投与される；

(12) 抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、肝性トリグリセリドの産生を阻害する薬剤及び/又はVLDL分泌物を阻害する薬剤と組み合わせて用いられる；

(13) 抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片が、炎症を抑制する薬剤と組み合わせて用いられる、当該薬剤は好ましくはシクロオキシゲナーゼ-1阻害薬、シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、p38-MAPKの小分子調節因子、炎症経路に関連する細胞内分子の小分子調節因子、またはそれらの混合物を含む；および/または

(14) 抗ヒトPCSK9抗体または抗体断片またはそれを含有する組成物が、高コレステロール血症、心疾患、メタボリックシンドローム、糖尿病、冠動脈心疾患、脳卒中、循環器疾患、アルツハイマー病、脂質代謝異常、血清総コレステロール上昇、LDL上昇、トリグリセリド上昇、VLDL上昇、低HDL、メタボリックシンドローム、糖尿病、家族性複合型高脂血症、家族性高トリグリセリド血症、ヘテロ型高コレステロール血症、ホモ型高コレステロール血症、家族性アポリポタンパク質B-100欠損症(familial defective apolipoprotein B-100)を含む家族性高コレステロール血症；多遺伝子性高コレステロール血症；レムナント除去疾患(remnant removal disease)、肝性リパーゼ欠損症；次のいずれかに続発する脂質代謝異常：食傷、甲状腺機能低下症、エストロゲン療法およびプロゲステロン療法を含む薬剤、遮断薬、およびチアジド系利尿薬；ネフローゼ症候群、慢性腎不全、クッシング症候群、原発性胆汁性肝硬変、糖原病、肝細胞腫、胆汁うっ滞、先端巨大症、インスリノーマ、成長ホルモン単独欠損症、アルコール誘発性高トリグリセリド血症；冠動脈心疾患、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳卒中(虚血性および出血性)、狭心症、脳血管疾患、急性冠症候群、心筋梗塞、などのアテローム性動脈硬化

性疾患；非致死的心臓発作、致死のおよび非致死の脳卒中、心臓手術、心不全による入院、心疾患を患っている患者の胸痛、および／または以前の心臓発作、以前の心臓手術、及び／または動脈血栓の形跡を示している胸痛などの確立した心疾患が原因となる心血管事象、または再発性心血管事象危険性；から選択される疾病もしくは疾病の合併症もしくは状態を治療もしくは予防するために使用される；

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の抗ヒト P C S K 9 抗体もしくは抗体断片または請求項 4 または 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

抗ヒト P C S K 9 抗体または抗体断片またはその可変重鎖もしくは可変軽鎖をコードする単離された核酸（単数または複数）であって、当該核酸によってコードされる抗体または抗体断片は、(i) A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20、A b 21、A b 22、A b 23 および A b 24 から成る群から選択される抗ヒト P C S K 9 抗体についてのヒト P C S K 9 におけるエピトープと同じまたは重複するエピトープに対して、競合および／または特異的に結合する、(i i) 可変重鎖 ( $V_H$ ) または可変軽鎖 ( $V_L$ ) をコードする配列が、配列番号 1 2 および配列番号 3 2；配列番号 5 2 および配列番号 7 2；配列番号 9 2 および配列番号 1 1 2；配列番号 1 3 2 および配列番号 1 5 2；配列番号 1 7 2 および配列番号 1 9 2；配列番号 2 1 2 および配列番号 2 3 2；配列番号 2 5 2 および配列番号 2 7 2；配列番号 2 9 2 および配列番号 3 1 2；配列番号 3 3 2 および配列番号 3 5 2；配列番号 3 7 2 および配列番号 3 9 2；配列番号 4 1 2 および配列番号 4 3 2；配列番号 4 5 2 および配列番号 4 7 2；配列番号 4 9 2 および配列番号 5 1 2；配列番号 5 3 2 および配列番号 5 5 2；配列番号 5 7 2 および配列番号 5 9 2；配列番号 6 1 2 および配列番号 6 3 2；配列番号 6 5 2 および配列番号 6 7 2；配列番号 6 9 2 および配列番号 7 1 2；配列番号 7 3 2 および配列番号 7 5 2；配列番号 7 7 2 および配列番号 7 9 2；配列番号 8 1 2 および配列番号 8 3 2；配列番号 8 5 2 および配列番号 8 7 2；配列番号 8 9 2 および配列番号 9 1 2；または、配列番号 9 3 2 および配列番号 9 5 2；またはそれらのコドン縮重に対して少なくとも 80、90、95、96、97、98、99 または 100% 同一である；または (i i) は請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗体断片であって、前記エピトープが、前記ヒト P C S K 9 ポリペプチドの全長もしくは実質的に全長に対応する重複している断片である 10～15 アミノ酸長ペプチドのライブラリー中の 1 つ以上のペプチドへの抗ヒト P C S K 9 抗体の結合を検出する結合アッセイにおいて特定され得るものであり、そしてここで前記結合アッセイが、所望により前記ライブラリー中のペプチドへの前記抗体または抗体断片の特異的結合が起こるとき、検出可能な化学発光シグナルを発光する化学発光標識の使用により前記ライブラリー中の 1 つ以上の前記 10～15 アミノ酸長ペプチドへの抗体または抗体断片の特異的結合を検出するウエスタン免疫プロット・アッセイである、前記核酸。

【請求項 9】

請求項 8 の単離された核酸（単数または複数）を含むベクター又は複数のベクター。

【請求項 10】

請求項 8 の核酸（単数または複数）または請求項 9 のベクター（単数または複数）を含む宿主細胞であって、当該宿主細胞は、哺乳類細胞、細菌細胞、真菌細胞、酵母細胞、トリ細胞または昆虫細胞であり、好ましくは当該宿主細胞は (i) ピキア・バストリス、ピキア・フィンランジカ、ピキア・トレハロフィラ、ピキア・コクラメ、ピキア・メンブранеファシエンス、ピキア・ミニュータ（オガテア・ミニュータ、ピキア・リンドネリ）、ピキア・オープンチエ、ピキア・サーモトレランス、ピキア・サリクタリア、ピキア・グエルカム、ピキア・ピジペリ、ピキア・スチプチス、ピキア・メタノリカ、ピキア種、サッカロミセス・セレピシエ、サッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、クルイペロミセス種、クルイペロミセス・ラクチス、カンジダ・アルピカンス、アスペルギルス・ニデュランス、クロコウジカビ、コウジカビ、トリコデルマ・リーセイ、クリソスポリウム・

ルックノウェンス、フザリウム種、フザリウム・グラミネウム、フザリウム・ベネナツム、ニセツリガネゴケおよびアカパンカビ、ピキア種、いずれものサッカロミセス種、ハンセヌラ・ポリモルファ、いずれものクルイベロミセス種、カンジダ・アルビカンス、いずれものアスペルギルス種、トリコデルマ・リーセイ、クリソスポリウム・ルックノウェンス、いずれものフザリウム種およびアカパンカビから選択される糸状菌または酵母である；および(i i) CHO、COS、BHK、骨髄腫、SV40により形質転換したサル腎臓CV1株(COS-7、ATCC CRL1651)；ヒト胎児腎臓株、293細胞、マウスセルトリ細胞；ヒト肺細胞；ヒト肝臓細胞、またはマウス乳癌細胞、から選択される哺乳類細胞である；前記宿主細胞。

【請求項11】

組み換え宿主細胞中で前記抗体または抗体断片の発現のためにコードする核酸を発現することにより、請求項1に記載の抗ヒトPCSK9抗体またはその抗原結合断片を製造する方法。

【請求項12】

請求項1～3のいずれか1項に記載の抗ヒトPCSK9抗体またはその抗原結合断片を含有する組成物であって、口腔、皮膚上、硬膜外、吸入、動脈内、心臓内、脳室内、皮内、筋肉内、鼻腔内、眼内、腹腔内、脊髄内、くも膜下腔内、静脈内、経口、非経口、浣腸または座薬経路直腸、皮下、真皮下、舌下、経皮、および経粘膜から選択される手段により投与するために適切であり、そしてさらに散剤、液剤、ゲル剤、ドロップ剤、リポソーム、または他の剤形である、前記組成物。

【請求項13】

試料中のPCSK9を単離、検出または精製に使用するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の抗ヒトPCSK9抗体または請求項4～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

生体内または生体外のPCSK9のレベルの検出に使用するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の抗ヒトPCSK9抗体または請求項4～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

コレステロール低下または脂質レベルを改変させる目的の治療方法の有効性の評価にお使用するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の抗ヒトPCSK9抗体または請求項4～6のいずれか1項に記載の組成物。