

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-508142

(P2014-508142A)

(43) 公表日 平成26年4月3日(2014.4.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 Z N A D	4 B 0 2 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 31/4418 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 133 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-550892 (P2013-550892)	(71) 出願人	504456798
(86) (22) 出願日	平成24年1月27日 (2012.1.27)		サノフィ
(85) 翻訳文提出日	平成25年9月20日 (2013.9.20)		フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/051321		ュ・ラ・ボエティ・5 4
(87) 国際公開番号	W02012/101253	(74) 代理人	100127926
(87) 国際公開日	平成24年8月2日 (2012.8.2)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	11305088.4	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成23年1月28日 (2011.1.28)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	コリンヌ・アノタン
(31) 優先権主張番号	11305089.2		フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ、リュ・
(32) 優先日	平成23年1月28日 (2011.1.28)		ラ・ボエシ 5 4、サノフィ、ダイアビーテ
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ィーズ - アールアンドディー / デベロップ
(31) 優先権主張番号	11305513.1		メント
(32) 優先日	平成23年4月29日 (2011.4.29)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 P C S K 9 に対するヒト抗体を含んでなる医薬組成物

## (57) 【要約】

本発明は、ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシンノケキシントイプ 9 ( h P C S K 9 ) に特異的に結合する抗体を含んでなる医薬組成物、プロタンパク質コンバーターゼスブチリシンノケキシントイプ 9 ( P C S K 9 ) の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を、P C S K 9 特異的抗体又はその抗原結合フラグメントの投与及び好ましくは 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - C o A 還元酵素 ( H M G - C o A 還元酵素 ) の阻害剤のさらなる投与によって処置する方法に関する。本発明はさらに P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置するのに使用する P C S K 9 特異的抗体又はその抗原結合フラグメントに関する。本発明はまた、包装材、P C S K 9 特異的抗体又はその抗原結合フラグメント、及びどのグループの患者が該抗体又はフラグメントで処置できるか、どのグループの患者を該抗体又はフラグメントで処置してはならないか、そしてどの投与計画を使用すべきかを示すラベル又は包装挿入物を含む製品に関する。本発明はさらに、或る疾患又は病態の処置に対する、及び患者の特定のサブグループの処置に対する P C S K 9 特異的抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

投与量当たり約 40 mg ~ 約 500 mg の h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシンタイプ 9 ) と特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と共に含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 2】

約 50 mg ~ 約 500 mg、約 50 mg ~ 約 300 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg 又は約 500 mg の抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 3】

約 150 mg、約 200 mg 又は約 300 mg の抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなる、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシンタイプ 9 ) と特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効投与量を薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と共に含んでなる請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、その投与量が、投与後少なくとも 14 日、少なくとも 15 日、少なくとも 16 日、少なくとも 17 日、少なくとも 18 日、少なくとも 19 日、少なくとも 20 日、少なくとも 21 日、少なくとも 22 日、少なくとも 23 日又は少なくとも 28 日間にわたる低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) レベルの持続的低下のために十分である、上記医薬組成物。

20

## 【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、その投与量が、少なくとも 14 日、28 日又は 1 か月にわたる L D L - C レベルの持続的低下のために十分である、上記医薬組成物。

## 【請求項 6】

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の有効量をさらに含んでなる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

請求項 6 に記載の医薬組成物であって、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が、スタチンであり、好ましくはセリバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン又はプラバスタチンから成るリストから選択されるスタチンであり、そして好ましくはアトルバスタチンである、上記医薬組成物。

30

## 【請求項 8】

約 0.05 mg ~ 約 100 mg、約 0.5 mg ~ 約 100 mg、約 5 mg ~ 約 90 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 40 mg 又は約 80 mg の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を、そして好ましくは約 10 mg、約 20 mg、約 40 mg 又は約 80 mg の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を含んでなる、請求項 6 又は 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

1 日 1 回の投与で L D L - C レベルを下げるための H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の有効投与量を含んでなる、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントが以下の特徴：

a. 被験者への投与時に、低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) レベルの、少なくとも 14 日間にわたる持続的低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約 - 25 % ~ 約 - 40 % の低下であり、ここで持続的低下は、特に、約 40 mg ~ 約 60 mg、好ましくは約 45 mg ~ 約 55 mg そしてより好ましくは約 50 mg の投与量が隔週投与の投与計画 ( 1 週間おき、E 2 W ) で投与されたとき、投与前レベルに対して好ましくは少なくとも

50

- 25%そしてより好ましくは少なくとも - 30%である；

b. 被験者への投与時に、低密度リポタンパク質 (LDL-C) レベルの、少なくとも 14 日間にわたる持続的低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約 - 50% ~ 約 - 65% の低下であり、ここで持続的低下は、特に、約 100 mg の投与量が E2W で投与されたとき、投与前レベルに対して好ましくは少なくとも - 40% そしてより好ましくは少なくとも - 45% である；

c. 被験者への投与時に、低密度リポタンパク質 (LDL-C) レベルの、少なくとも 14 日間にわたる持続的低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約 - 60% ~ 約 - 75% (例えば、少なくとも約 - 60%、少なくとも約 - 65%、少なくとも約 - 70% 又は少なくとも約 - 75%) の低下であり、ここで持続的低下は、特に、約 150 mg の投与量が E2W で投与されたとき、投与前レベルに対して好ましくは少なくとも - 55% 10  
そしてより好ましくは少なくとも - 60% である；

d. 低密度リポタンパク質 (LDL-C) レベルの、少なくとも 28 日間にわたる持続的低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約 - 40% ~ 約 - 75% の低下であり、ここで持続的低下は、特に、約 200 mg の投与量が E4W で投与された場合、投与前レベルに対して好ましくは少なくとも - 35% 10  
そしてより好ましくは少なくとも - 40% である；

e. 被験者への投与時に、低密度リポタンパク質 (LDL-C) レベルの、少なくとも 28 日間にわたる持続的低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約 - 50% ~ 約 - 75% の低下であり、ここで持続的低下は、特に、約 300 mg の投与量が E4W で投与された場合、投与前レベルに対して好ましくは少なくとも - 40% 20  
そしてより好ましくは少なくとも - 45% である；

f. 被験者への投与時に、特に、約 150 mg の投与量が E2W で投与された場合、投与前レベルに対して少なくとも 2%、少なくとも 2.5%、少なくとも 3%、少なくとも 3.5%、少なくとも 4%、少なくとも 4.5%、少なくとも 5% 又は少なくとも 5.5% の血清 HDL コレステロールレベルの上昇；

g. 被験者への投与時に、トロポニンレベルへの測定可能な影響はほとんどない；

h. 被験者への投与時に、総コレステロールレベル、ApoB レベル、非 HDL-C レベル、ApoB / ApoA - 1 比の 1 つ又はそれ以上の増加；  
の 1 つ又はそれ以上を有する、上記医薬組成物。 30

#### 【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントはスタチン抵抗性高コレステロール血症の被験者に投与されたとき、スタチン耐性を克服可能な、上記医薬組成物。

#### 【請求項 12】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 と少なくとも 98% 又は 99% の同一性を有する実質的に同じ配列である HCV R / LCV R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 CDR を含む、上記医薬組成物。

#### 【請求項 13】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 に示される HCV R / LCV R アミノ酸配列対、又はそれらと少なくとも 98% 又は 99% の同一性を有する実質的に同じ配列の対を含む、上記医薬組成物。 40

#### 【請求項 14】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントが、hPCK9 に結合するために、配列番号 90 / 92 に示される HCV R / LCV R アミノ酸配列対を含む抗体又は抗原結合フラグメントと競合する、上記医薬組成物。

#### 【請求項 15】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントが、h P C S K 9 (配列番号 7 5 5) の 2 3 8 位のアミノ酸残基を含んでなるエピトープと結合する、上記医薬組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントが、h P C S K 9 (配列番号 7 5 5) の 2 3 8 位、1 5 3 位、1 5 9 位及び 3 4 3 位のアミノ酸残基の 1 つ又はそれ以上を含んでなるエピトープと結合する、上記医薬組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントが、h P C S K 9 (配列番号 7 5 5) の 1 9 2 位、1 9 4 位、1 9 7 位及び / 又は 2 3 7 位のアミノ酸残基を含まないエピトープと結合する、上記医薬組成物。

10

【請求項 1 8】

抗体又はその抗原結合フラグメントを、凍結乾燥粉末、フリーズドライ粉末又は無水濃縮物などの溶解用乾燥製剤として含んでなる、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

抗体又はその抗原結合フラグメントを、液体製剤として、例えば注射液又は輸液として含んでなる、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

20

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を、経口製剤、例えばカプセル又は錠剤として、又は液体製剤、例えば経口投与、注射又は注入用の例えば懸濁液、分散液又は溶液として含んでなる、請求項 4 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

容量 1 m L 当たり、好ましくは、約 4 0 m g ~ 約 2 0 0 m g 又は約 4 0 m g ~ 約 2 0 0 m g、例えば約 4 0 m g、約 5 0 m g、約 7 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 5 0 m g 又は約 2 0 0 m g の抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなる、請求項 1 9 に記載の注射液。

【請求項 2 2】

投与量当たり、好ましくは、約 4 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g、約 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g、例えば約 4 0 m g、約 5 0 m g、約 7 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 5 0 m g、約 2 0 0 m g、約 2 5 0 m g、約 3 0 0 m g、約 3 5 0 m g、約 4 0 0 m g、約 4 5 0 m g 又は約 5 0 0 m g、そして好ましくは約 5 0 m g、約 1 0 0 m g、約 1 5 0 m g、約 2 0 0 m g、約 2 5 0 m g、約 3 0 0 m g、そしてさらにより好ましくは約 1 5 0 m g、約 2 0 0 m g 又は約 3 0 0 m g の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、請求項 1 7 に記載の乾燥製剤。

30

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の 1 つに含まれる、抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 2 4】

40

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、請求項 2 1 に記載の注射液、請求項 2 2 に記載の乾燥製剤、又は請求項 2 3 に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなる、単位剤形。

【請求項 2 5】

約 4 0 m g、約 5 0 m g、約 7 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 5 0 m g、約 2 0 0 m g、約 2 5 0 m g、約 3 0 0 m g、約 3 5 0 m g、約 4 0 0 m g、約 4 5 0 m g、又は約 5 0 0 m g の抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなる、請求項 2 4 に記載の単位剤形。

【請求項 2 6】

バイアル、アンプル又はサシェなどの密封された容器に、抗体又はその抗原結合フラグ

50

メントを溶解用の乾燥製剤として含んでなる、請求項 2 4 又は 2 5 に記載の単位剤形。

【請求項 2 7】

バイアル、サシェ、充填済シリンジ、充填済自己注射器、又は再使用可能なシリンジ若しくは塗布器用のカートリッジなどの密封された容器に、抗体又はその抗原結合フラグメントを液体製剤として含んでなる、請求項 2 4 又は 2 5 に記載の単位剤形。

【請求項 2 8】

請求項 2 6 又は 2 7 に記載の単位剤形であって、活性成分の量が密封された容器上に示される、上記の単位剤形。

【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、請求項 2 1 に記載の液体製剤又は請求項 2 2 に記載の乾燥製剤、請求項 2 3 に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント又は請求項 2 4 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の 1 つ又はそれ以上の単位剤形、及び容器を含んでなる、製品。

10

【請求項 3 0】

請求項 2 3 に記載の抗体及び請求項 5 ~ 9 又は 2 0 のいずれか 1 項に記載の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の個々の単位剤形を含む、請求項 2 9 に記載の製品。

【請求項 3 1】

以下の成分：

- a . 請求項 2 3 に記載の抗体を含んでなる 1 つ又はそれ以上の単位剤形；
  - b . 請求項 6 ~ 9 又は 2 0 のいずれか 1 項に記載の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を含んでなる 1 つ又はそれ以上の単位剤形；
  - c . 使用説明書；
  - c . シリンジなどの、抗体を適用するためのデバイス、
- の 1 つ又はそれ以上を含んでなる、請求項 3 0 に記載の製品。

20

【請求項 3 2】

抗体及び H M G - C o A レダクターゼ阻害剤での単回投与のために、抗体及び H M G - C o A レダクターゼ阻害剤による 2 週間（即ち 1 4 日）処置のために、抗体及び H M G - C o A レダクターゼ阻害剤による 4 週間（即ち 2 8 日）処置のために、又は抗体及び H M G - C o A レダクターゼ阻害剤による 1 か月処置のために十分な抗体の単位剤形及び好ましくは同じく H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の単位剤形を含んでなる、請求項 3 1 に記載の製品。

30

【請求項 3 3】

隔週投与の投与計画又は 4 週に 1 度投与の投与計画又は 1 か月に 1 度投与の投与計画のために十分な抗体の単位剤形を含んでなる、請求項 3 2 に記載の製品。

【請求項 3 4】

毎日投与の投与計画のために十分な H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の単位剤形を含む、請求項 3 2 又は 3 3 に記載の製品。

【請求項 3 5】

P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置に使用するため、好ましくは上昇した L D L - C（低密度リポタンパク質 C）レベルを低下させるのに使用するための、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は請求項 2 1 に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

40

【請求項 3 6】

請求項 3 5 に記載の医薬組成物又は抗体又はその抗原結合フラグメントであって、疾患又は病態が、総コレステロールレベル上昇、低密度リポタンパク質（L D L - C）レベル上昇、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、及びアテローム性動脈硬化症、特に、一次性高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、又はスタチン類によって抑制されない高コレステロール血症から成るグループから選択される、上記の医薬組成物又は抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 3 7】

50

請求項 35 又は 36 に記載の医薬組成物又は抗体又はその抗原結合フラグメントであって、その組成物、抗体又はその抗原結合フラグメントが、隔週（E2W）、4 週に 1 度（E4W）又は 1 か月に 1 度被験者に投与される、上記の医薬組成物又は抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 38】

HMG - CoA レダクターゼ阻害剤、好ましくは請求項 7 ~ 9 又は 20 のいずれか 1 項に記載の HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の同時投与を含む、請求項 35 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は抗体又はその抗原結合フラグメント。

【請求項 39】

請求項 38 に記載の医薬組成物又は抗体であって、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤が 1 日に 1 度、そして好ましくは毎日投与される、上記の医薬組成物又は抗体。

10

【請求項 40】

抗体又はその抗原結合フラグメント及び場合によって HMG - CoA レダクターゼ阻害剤を、1 つ又はそれ以上の医薬賦形剤又は担体と混合することを含んでなる、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 41】

抗体及び場合によって HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の 1 又はそれ以上の投与量を含んでなる請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、請求項 21 に記載の抗体、請求項 22 に記載の液体製剤又は請求項 23 に記載の乾燥製剤の量を配分し、それらをヒト及び / 又は動物被験者用の単位用量として好適な物理的に別個の単位として調整することを含んでなる、請求項 24 ~ 28 の 1 項に記載の単位剤形の製造方法。

20

【請求項 42】

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、請求項 21 に記載の抗体、請求項 22 に記載の液体製剤、請求項 23 に記載の乾燥製剤又は請求項 24 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の単位剤形の 1 つ又はそれ以上を容器に梱包することを含んでなる、請求項 29 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の製品の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシントイプ 9（PCSK9）特異性抗体又はその抗原結合フラグメント、好ましくは、3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - グルタリル - CoA レダクターゼ（HMG - CoA レダクターゼ）の阻害剤を含んでなる医薬組成物に関する。本発明は更に、PCSK9 特異性抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなる注射溶液、乾燥製剤及び単位剤形、並びに PCSK9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置に使用するためのそれらの使用（好ましくは、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤との組合せ）に関する。

30

【0002】

本発明は、また、包装材料、PCSK9 特異性抗体又はその抗原結合フラグメント、および、例えば、患者のどのグループが前記抗体又はフラグメントで処置できるか、患者のどのグループが前記抗体又はフラグメントで処置してはいけないか、及びどの投与計画を使用すべきかを示すラベル又は包装挿入物（packaging insert）を含む製品に関する。

40

【背景技術】

【0003】

プロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシントイプ 9（PCSK9）は、分泌型スブチラーゼ科のプロテイナーゼ K 亜科に属するプロタンパク質コンバーターゼである。コード化タンパク質は、小胞体において自己触媒的分子内処理を受ける可溶性の酵素前駆体として合成される。証拠は、PCSK9 が血漿 LDL コレステロールを、LDL 受容体の分解を促進することにより増加させ、これが肝臓における LDL のエンドサイトーシスである、循環からの LDL クリアランスの主要ルートを媒介することを示唆する。PCSK9 タンパク質の構造は、それがプロドメインの後にシグナル配列、残基（D186、H

50

226及びS386)の保存されたトリアッド(triad)を含む触媒ドメイン、及びC-末端ドメインを有することを示した。それは、14-kDAのプロドメイン及び60-kDAの触媒フラグメントを発生させるERにおける自動触媒切断を受ける可溶性の74-kDA前駆体として合成される。自動触媒活性は、分泌のために要求されることが示されている。切断後、プロドメインは、触媒ドメインと緊密に関連する。

【0004】

PCSK9に対する抗体は、例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6に記載されている。本発明を実施するために特に、良好に適合する抗-PCSK9抗体は、特許文献7に記載され、その内容は、参照することにより、本明細書に完全に引用したものとする。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO第2008/057457号

【特許文献2】WO第2008/057458号

【特許文献3】WO第2008/057459号

【特許文献4】WO第2008/063382号

【特許文献5】WO第2008/125623号

【特許文献6】US第2008/0008697号

【特許文献7】US第2010/0166768号A1

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

スタチンは、世界中で最も幅広く使用されている薬剤である。スタチンは一般的に良好な安全プロファイルを示すが、既に低い率の不必要な副作用(筋障害などの)を低下させることにより、更に安全プロファイルを最適化することが望ましい。

【0007】

スタチンのような脂質低下剤の幅広い有用性にも拘わらず、1999年~2006年の間、米国で高コレステロール血症のために処置された全成人患者の約30%は、推奨されたLDL-C目標値を達成することができなかった。この理由は、治療、薬物耐性/不耐性及び有害事象率と増加用量の間の正の関係に対して順守されていないことを含む。その上、最も効果的な脂質低下剤は、LDL-Cレベルを高々55%下げることができるのみなので、家族性高コレステロール血症を有する患者などLDL-Cの実質的な低下を要求される患者間の達成率は、しばしば、期待したものより著しく低くなる。従って、より効果的な脂質低下剤及び処置計画が、これらの患者において目標達成を向上するために要求される。

30

【0008】

全く驚くべきことに、本発明の発明者は、特別な投与計画で、及び/又は、特別な患者グループに投与するとき、抗PCSK9抗体又はそのフラグメントは、スタチンのLDL-Cコレステロール低下活性を上昇させることを見い出した。

40

【0009】

このように、抗PCSK9抗体又はそのフラグメントの共投与は、スタチン治療の有効性を強化し、そして、スタチン投与量の低下を可能にし、それにより、望ましくない副作用を低下する。

【0010】

更にその上、本発明の発明者は、抗PCSK9抗体、及び/又は、スタチンの特別な投与計画は、他のものよりLDL-Cコレステロールのレベルを低下させることに良好に適合することを見い出した。発明者は、また、患者の或るサブグループは、抗PCSK9抗体又はそのフラグメント、及び/又は、スタチンでの処置から他のものより多くの利点を得ることを見い出した。発明者は、更に、抗PCSK9抗体又はそのフラグメント、及び/

50

又は、スタチンでの処置は、患者の或るサブグループに対しては禁忌であることを見出した。

【 0 0 1 1 】

上記の総括は、本発明により解決される全ての課題を、必ずしも記載したものではない。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

第 1 の態様において、本発明は、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と一緒にプロタンパク質コンバーゼスプチリシン/ケキシントイプ 9 ( P C S K 9 ) に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント含んでなる医薬組成物に関する。

10

【 0 0 1 3 】

第 2 の態様において、本発明は、本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなり、及び好ましくは、1 ml のボリューム当たり、抗体又はその抗原結合フラグメントを約 40 mg ~ 約 200 mg、又は約 50 mg ~ 約 200 mg、例えば、約 40 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、又は約 200 mg 含んでなる本明細書に記載された注射液に関する。

【 0 0 1 4 】

第 3 の態様において、本発明は、本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなり、及び好ましくは、1 用量当たり、抗体又はその抗原結合フラグメントを約 40 mg ~ 約 500 mg、50 ~ 約 500 mg、約 50 ~ 約 400、約 50 ~ 約 300、例えば、約 40 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg 又は約 500 mg、より好ましくは、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、尚より好ましくは、約 150 mg、約 200 mg 又は約 300 mg 含んでなる本明細書に記載された乾燥製剤に関する。

20

【 0 0 1 5 】

第 4 の態様において、本発明は、第 19 の態様に記載の医薬組成物の 1 つに含まれる抗体又はその抗原結合フラグメントに関する。

【 0 0 1 6 】

第 5 の態様において、本発明は、本発明の抗体又はその抗原結合フラグメント又は医薬組成物を含んでなる単位剤形 ( unit dosage form ) に向けられる。

30

【 0 0 1 7 】

第 6 の態様において、本発明は、本発明の医薬組成物、本発明の液体製剤、又は本発明の乾燥製剤、本発明の抗体又はその抗原結合フラグメント、又は本発明の 1 つ又はそれ以上の単位剤形、及び容器又は包装を含んでなる製品に関する。

【 0 0 1 8 】

第 7 の態様において、本発明は、P C S K 9 発現又は活性が影響を与える疾患又は病態の処置で用いる、本発明の医薬組成物又は抗体若しくはその抗原結合フラグメントに関する。第 7 の態様の下記の実施態様において、もし、例えば、或る医療投与計画「に用いる抗体」又は「に用いる抗体又はその抗原結合フラグメント」と称されるならば、この参照は、本発明の医薬組成物のそれぞれのしようにも適用される

40

【 0 0 1 9 】

第 8 の態様において、本発明は、抗体又はその抗原結合フラグメント、及び場合により、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を、1 つ又はそれ以上の薬学的賦形剤又は担体と一緒に混合することを含んでなる、本発明の、例えば、第 19 の態様に記載の、本発明の薬学的組成物を調製する方法に関する。

【 0 0 2 0 】

第 9 の態様において、本発明は、本発明に従って抗体又はその抗原結合フラグメント、及び、場合により、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の 1 つ又はそれ以上の用量を含んでなり、そしてそれらを、ヒト、及び / 又は、動物の投与のための単回用量として好適な

50



物理的に個別のユニットとして仕立てる (tailoring)、医薬組成物、抗体又はその抗原結合フラグメント、液体製剤、又は乾燥製剤の量を現在配分 (admeasuring) することを含んでなる単位剤形を調製するための方法に関する。

【0021】

第10の態様において、本発明は、場合により、1つ又はそれ以上の次のもの：ラベル、使用のための説明書 (instruction)、適用デバイスと一緒に有する容器内に、本発明の1つ又はそれ以上の単位剤形に従って、液体製剤、乾燥製剤の抗体の医薬組成物の包装を含んでなる、本発明の製品を調製し、組立てるための方法に関する。

【0022】

第11の態様において、本発明は、h P C S K 9 (ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン/ケキシンタイプ9) に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験者に投与すること、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが、5 m g ~ 5 0 0 m g の範囲の用量を投与する；及び

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療量を該被験者に投与すること、ここで、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が、0 . 0 5 m g ~ 1 0 0 m g の範囲の投与量を投与することを含んでなる；

P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置する方法に関する。

【0023】

第12の態様において、本発明は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態の処置のために、特異的に h P C S K 9 を結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法に関し、該方法は：

選択された患者集団を前記抗体又はその抗原結合フラグメントで処置すること、ここで、該集団の各々の患者は、1 0 0 m g / d L より多い L D L - コレステロール ( L D L - C ) を有し；及び

前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前及び投与後の患者集団に、L D L - C レベルを決定することにより前記抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定すること、ここで、患者集団の少なくとも75%において、投与前レベルに対して、L D L - C レベルの少なくとも25%の低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、前記患者集団において前記疾患又は病態の処置に対して有効であることを示す；

ことを含んでなる。

【0024】

第13の態様において、本発明は：高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患より成るグループから選択される疾患又は病態の処置のために、h P C K S 9 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法に関し、該方法は：

選択された患者集団を前記抗体又はその抗原結合フラグメントで処置するために使用する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定し、ここで、該集団の各々の患者は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前及び投与後の患者集団の L D L - C レベルを決定することにより、1 0 0 m g / d L より多い L D L - コレステロール ( L D L - C ) を有し、ここで、患者集団の少なくとも75%において、投与前レベルに対して、L D L - C レベルの少なくとも25%の低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、前記患者集団において前記疾患又は病態の処置に対して有効であることを示す；

ことを含んでなる。

【0025】

第14の態様において、本発明は、特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む包装 (参照：「本発明を実施するための好ましい抗体」のセクション) 及びラベルに関する。

【0026】

第15の態様において、本発明は、

10

20

30

40

50

h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシントイプ 9 ) に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量を、それを必要とする被験者に投与すること、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが 5 m g ~ 5 0 0 m g の範囲の用量を投与し；及び

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療量を前記被験者に投与し、ここで H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が 0 . 0 5 m g ~ 1 0 0 m g の範囲の投与量を投与する；  
ことを含んでなる、血液中での L D L レベルを調整する方法に関する。

【 0 0 2 7 】

第 1 6 の態様において、本発明は、

h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシントイプ 9 ) に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験者に投与すること、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが 5 m g ~ 5 0 0 m g の範囲の用量を投与し、

及び H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療量を、 0 . 0 5 m g ~ 1 0 0 m g の範囲の投与量を投与する；

ことを含む血液中で ( 持続的に ) 上昇する L D L レベルの影響を阻止する方法に関する。

【 0 0 2 8 】

第 1 7 の態様において、本発明は： ( a ) P C S K 9 に特異的に結合する化合物、好ましくは、P C S K 9 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを被験者に投与すること；及び ( b ) 血液中の P C S K 9 のどの割合が ( a ) からの化合物に付着しているかを決定することを含んでなる、P C S K 9 の発現又は活性が、影響を及ぼす疾患又は病態を、改善し、改良し、阻害し、阻止するために、薬学的化合物が活用可能であるかどうかを決定する；方法に関する

【 0 0 2 9 】

第 1 8 の態様において、本発明は、

h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシントイプ 9 ) に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験者に投与することを含んでなる、

P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置する方法に関し、

ここで、それを必要とする被験者は、1つ又はそれ以上の次の被験者のグループ： ( i ) 少なくとも 1 0 0 m g / d L の血清 L D L コレステロール ( L D L - C ) レベルを有する被験者； ( i i ) 4 0 m g / d L より低い血清 H D L - C のレベルを有する被験者； ( i i i ) 少なくとも 2 0 0 m g / d L の血清コレステロールのレベルを有する被験者； ( i v ) 少なくとも 1 5 0 m g / d L の血清トリアシルグリセロールのレベルを有する被験者、ここで、該トリアシルグリセロールのレベルは、少なくとも 8 時間絶食した後に測定される； ( v ) 少なくとも 3 5 才の被験者； ( v i ) 7 5 才より若い被験者； ( v i i ) B M I 2 5 又はそれ以上を有する被験者； ( v i i i ) 男性被験者； ( i x ) 女性被験者； ( x ) 上記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、L D L - C レベルを、投与前レベルに対して、少なくとも 3 0 m g / d L 低下する被験者；又は ( x i ) 該抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、L D L - C レベルを、投与前レベルに対して、少なくとも 2 0 % 低下する被験者；に入る。

【 0 0 3 0 】

第 1 9 の態様において、本発明は、

h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシントイプ 9 ) に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験者に投与することを含んでなる、

P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置する方法に関し、

ここで、それを必要とする被験者は、1つ又はそれ以上の次の被験者のグループ： ( i ) 喫煙者； ( i i ) 7 0 才又はそれ以上の年齢である人； ( i i i ) 高血圧症を病む人； ( i v ) 妊娠している女性； ( v ) 妊娠しようとする女性； ( v i ) 授乳している女性；

( v i i ) 肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人；( v i i i ) 肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；( i x ) 過剰量のアルコールを飲む人；( x ) 腎臓障害を抱えている人；( x i ) 甲状腺機能低下症を病む人；( x i i ) 筋障害を病む人；( x i i i ) かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；( x i v ) 呼吸に深刻な障害を抱えている人；( x v ) 1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人：免疫システムが働く方法を変える薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィブロジル、コレステロール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；H I V の処置で使用するプロテアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は( x v i ) グレープフルーツジュースを1日当たり0.1 L より多く飲む人；( x v i i ) 40より大きい肥満度指数（B M I）を有する人；( x v i i i ) 18より小さい肥満度指数（B M I）を有する人；( x i x ) 1型糖尿病又は2型糖尿病を病む人；( x x ) B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人；又は( x x i ) モノクローナル抗体治療法に既知の感受性を有する人；に入らない。

#### 【0031】

第20の態様において、本発明は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患より成るグループから選択される疾患又は病態の処置のために、特異的にh P C S K 9に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法に関し、該方法は：

前記抗体又はその抗原結合フラグメントで選択された患者集団を処置し、ここで、該集団における各々の患者は、100 mg / d L より多くのL D L コレステロール（L D L - C）を有し；及び

前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前、及び投与後の患者集団におけるL D L - Cレベルを決定することにより、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定し、ここで、少なくとも75%の患者集団において、投与前レベルに対して少なくとも25%のL D L - Cレベルの低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが前記患者集団において前記疾患又は病態の処置のために有効であることを示す；

ことを含んでなり、

ここで、各々の患者は、第13態様で列挙した1つ又はそれ以上の被験者のグループに入る。

#### 【0032】

第21の態様において、本発明は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患より成るグループから選択される疾患又は病態の処置のために、特異的にh P C S K 9に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法に関し、

該方法は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントで選択された患者集団を処置するために使用した抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定し、ここで、該集団における各々の患者は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前、及び投与後の患者集団におけるL D L - Cレベルを決定することにより、100 mg / d L より多くのL D L コレステロール（L D L - C）を有し、ここで、少なくとも75%の患者集団において、投与前レベルに対して少なくとも25%のL D L - Cレベルの低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが前記患者集団において前記疾患又は病態の処置のために有効であることを示し、

ここで、各々の患者は、第13態様で列挙した1つ又はそれ以上の被験者のグループに入る。

#### 【0033】

第22の態様において、本発明は、被験者のコレステロールレベルを低下させる化合物

10

20

30

40

50

の有効性を試験する方法であって：（a）齧歯動物を提供し；（b）P C S K 9 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを齧歯動物に投与し；（c）該齧歯動物に試験化合物を投与し；（d）齧歯動物での試験化合物の効果を決定する；工程を含む試験方法に関し、ここで、対照動物のコレステロールレベルに比較して、齧歯動物でのコレステロールの低下は、試験化合物が被験者におけるコレステロールレベルの低下に有効であることを示し、ここで、対照動物が上記齧歯動物と同一種からのものであり、及びここで、対照動物は試験化合物で抗原投与されて（challenged）いない。

【0034】

第23の態様において、本発明は、スタチン治療を受ける被験者におけるLDL-Cの低下活性を強化する方法に関し、方法は、特異的にヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン/ケキシントイプ9（h P C S K 9）に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを被験者に投与することを含んでなり、ここで抗体又はその抗原結合フラグメントは、約5mg～約500mgの範囲内の投与量で投与し、それにより被験者におけるスタチン治療のLDL-C低下活性を強化する。

10

【0035】

第24の態様において、本発明は、被験者において増大した低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルを処置するためのキットに関し、キットは：（a）特異的にh P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的単位剤形、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約5mg～約500mgの範囲内の投与量中に存在し；及び（b）ラベル又は使用の説明書を含む包装挿入物；を含んでなる。

20

【0036】

第25の態様において、本発明は、増大した低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルに特徴付けられる疾患又は障害を病む被験者を処置する方法に関し、方法は：

（a）100mg/dLより大きい血液LDL-Cレベルを有する被験者を選択し；及び

（b）特異的にヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン/ケキシントイプ9（h P C S K 9）に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物を該被験者に投与し；それにより、それを必要とする被験者でのコレステロールレベルを低下させる、ことを含んでなる。

30

【0037】

第26の態様において、本発明は、それを必要とする被験者でのコレステロールレベルを低下させる方法に関し：

（a）100mg/dLより大きい血液低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルを有する被験者を選択し；及び

（b）特異的にヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン/ケキシントイプ9（h P C S K 9）に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物を該被験者に投与し；それにより、それを必要とする被験者でのコレステロールレベルを低下させる、ことを含んでなる

40

【0038】

本発明のこの要約は、本発明の全ての機能を必ずしも記載しているわけではない。他の実施態様も次の詳細な記載の総括から明確になるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】抗P C S K 9抗体316Pでの処置に際し3グループの患者のベースラインに対するLDL-Cコレステロール（LDL-C）レベルの低下パーセンテージを示す。これらの患者グループは：（1）家族性高コレステロール血症を有する患者（HeFH）；（2）食事療法及び安定アトルバスタチン療法をおこなう一次性高コレステロール血症の他の形体を有する患者（non-FH）；及び（3）食事療法のみおこなう一次性高コレステ

50

ローレル血症の他の形体を有する患者 (non-FH) ; である。抗PCSK9抗体の50mgの用量が、1、29及び43日目に、皮下に投与される。抗体(50mg-FH-no; 50mg-FH-Yes; 50mg-組合せ)を受ける患者グループからの結果は、実線で示され、一方、プラセボを受ける患者(PBO-FH-no; PBO-FH-Yes; PBO-組合せ)からの結果は、点線で示される。

【図2】抗PCSK9抗体316Pでの処置に際し3グループの患者のベースラインに対するLDL-コレステロール(LDL-C)レベルの低下パーセンテージを示す。これらの患者グループは：(1)家族性高コレステロール血症を有する患者(HeFH)；(2)食事療法及び安定アトルバスタチン療法をおこなう一次性高コレステロール血症の他の形体を有する患者(non-FH)；及び(3)食事療法のみおこなう主一次性高コレステロール血症の他の形体を有する患者(non-FH)；である。抗PCSK9抗体100mgの用量は、1、29及び43日目に、皮下に投与される。抗体(100mg-FH-no; 100mg-FH-Yes; 100mg-組合せ)を受ける患者グループからの結果は、実線で示され、一方、プラセボを受ける患者(PBO-FH-no; PBO-FH-Yes; PBO-組合せ)からの結果は、点線で示される。

10

【図3】抗PCSK9抗体316Pでの処置に際し3グループの患者のベースラインに対するLDL-コレステロール(LDL-C)レベルの低下パーセンテージを示す。これらの患者グループは：(1)家族性高コレステロール血症を有する患者(HeFH)；(2)食事療法及び安定アトルバスタチン療法をおこなう一次性高コレステロール血症の他の形体を有する患者(non-FH)；及び(3)食事療法のみおこなう一次性高コレステロール血症の他の形体を有する患者(non-FH)；である。抗PCSK9抗体の150mgの用量は、1、29及び43日目に、皮下に投与される。抗体(150mg-FH-no; 150mg-FH-Yes; 150mg-組合せ)を受ける患者グループからの結果は、実線で示され、一方、プラセボを受ける患者(PBO-FH-no; PBO-FH-Yes; PBO-組合せ)からの結果は、点線で示される。

20

【図4】スクリーニング前の少なくとも6週間の間、アトルバスタチン以外の脂質低下処置を受けるが、アトルバスタチン10mgの安定用量を受け入れない患者、又は薬物未投与の患者グループのための研究2の研究デザインを示す。

【図5】スクリーニング前の少なくとも6週間の間、アトルバスタチン10mgの安定用量を受ける患者グループのための研究2の研究デザインを示す。

30

【図6】12週及びLOCF(時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること)に亘たる安定アトルバスタチン処置において抗体316Pを受ける研究1の患者のLDL-Cの平均値の分布を示す。研究は、アトルバスタチンの安定用量(10mg、20mg、又は40mg)で処置された、上昇したLDL-C(100mg/dL又は2.59mmol/L)を有する高コレステロール血症患者における抗体316Pの有効性と安全性を評価するためにデザインされた。慣らし期間の間、もし既にされていなかったら、アトルバスタチン処置(10mg、20mg、又は40mg)に安定化された。更に1週間後、患者は、IVRS/IWRSを経由して6処置グループの1つに、1:1:1:1:1:1比で中央にランダム化される(プラセボ、316P 50mg E2W、316P 100mg E2W、316P 150mg E2W、316P 200mg E4W、316P 300mg E4W)、そして、約12週間の間、2重盲検法で処置された。ランダム化は、ランダム化以前に受けたアトルバスタチンの用量により層別化される。2重盲検処置期間で、患者は、研究処置(316P又はプラセボ)を受けるために隔週サイトに戻った。2重盲検処置期間は、その後、約8週間のフォローアップ期間を続けた。図6から分かる通り、プラセボを受ける患者グループを除いて、全ての処置グループは、全研究期間に亘って、著しい、そして持続性のあるLDL-Cレベルの低下を有していた。

40

【0040】

発明の詳述

定義：

本発明を以下に詳細に記載する前に、この発明が本明細書に記載した特定の方法論、手

50

順、及び試薬に限定されず、これらは、変更してもいいことは理解すべきである。本明細書で使用する用語は、具体的な実施態様の目的のためのみであり、添付の特許請求範囲にのみ限定される本発明の範囲を限定する意図を有しないことも、また、理解すべきである。特に指示のない限り、本明細書に用いられる全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する当業者により一般に理解される通りと同様の意味を有する。

【0041】

好ましくは、本明細書に用いられる用語は、“A multilingual glossary of biotechnological terms (バイオ技術用語の多言語用語集): (IUPAC Recommendations)”, Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Kolbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-40 10 Basel, Switzerland) に記載の通りに定義される。

10

【0042】

本明細書及び添付の特許請求の範囲を通して、特に指示のない限り、「～を含む (comprise)」という単語及びその変形である「～を含む (comprises)」、又は「～を含んでなる (comprising)」は、記述された完全体又は部分 (integer or step) あるいは複数の完全体又は部分のグループの包含を意味するが、いかなるその他の完全体または部分、あるいは複数の完全体又は部分のグループの除外を意味するものではないと理解されるであろう。

【0043】

幾つかの文書 (例えば、特許、特許出願書、科学書籍、製造業者の規格、説明書、GenBank 受託番号配列規定 (GenBank Accession Number sequence submissions)、など) は、本明細書のテキストを通して引用される。本明細書内のいずれも、本発明は、先行発明を理由にそのような開示を先行する権限はないことを許可するものとして解釈すべきではない。本明細書に引用された幾つかの文書は、「参照することにより組み入れされたもの」として特徴付けられる。導入された参照文献及び本明細書で列挙される定義又は教示などの定義又は教示の間での対立事項においては、本明細書の文章が優先する。

20

【0044】

配列: 本明細書で参照される全ての配列は、その全内容及び開示で以って、この明細書の一部である付属の配列リストに開示される。

【0045】

用語「約 (about)」は、数値と連結して使用するとき、表示数値より 5 % 小さい下限値を有し、及び表示数値より 5 % 大きい上限値を有する範囲内の数値を包含すること意味する。

30

【0046】

本明細書で使用する用語「ヒトプロタンパク質コンバーゼスプチリシン/ケキシントイプ 9」又は「h P C S K 9」は、配列番号 (SEQ ID NO: ) 7 5 4 で示される核酸配列、及び配列番号 7 5 5 のアミノ酸配列、又は生物学的に活性なそのフラグメントを有する h P C S K 9 を参照する。

【0047】

用語「特異的に結合する (specifically binds)」、「特異的結合 (specific binding)」などは、抗体又はその抗原結合フラグメントが生理学的条件下で、相対的に安定である抗原を備えた錯体を形成することの意味する。特異的結合は、 $1 \times 10^{-6} \text{ M}$  又はそれより小さい平衡解離定数 (例えば、より小さい  $K_D$  は、より緊密な結合を意味する) に特徴付けられる。2 つの分子が特異的に結合するかどうかを決定するための方法は、当該分野で公知であり、そして例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴などを含む。しかし、単離された特異的に h P C S K 9 に結合する抗体は、他種からの P C S K 9 分子などの他の抗原に対する交差反応性を示す。その上、h P C S K 9 に結合する複数の特異的抗体 (例えば、二重特異体) 及び 1 つ又はそれ以上の追加の抗原は、それにも拘わらず、本明細書で使用する h P C S K 9 に「特異的に結合する」抗体と考えられない。

40

【0048】

本明細書で使用する用語「 $K_D$ 」は、特別の抗体 - 抗原相互作用の平衡解離定数を参照

50

することを意味する。平衡解離定数は、一般的に「mol / L」（「M」と略称される）で測定される。

【0049】

用語「スローなオフ率（slow off rate）」により、「 $K_{off}$ 」又は「 $k_d$ 」は、表面プラズモン共鳴、例えば、例えば、BIAcore(登録商標)により測定して、 $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 又はそれ以下の速度定数、好ましくは、 $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 又はそれ以下で、h P C S K 9から解離する抗体を意味する。

【0050】

用語「高親和性」抗体は、表面プラズモン共鳴、例えば、BIAcore(登録商標)又は溶液親和性 E L I Z A で測定して、少なくとも  $10^{-10} M$ 、好ましくは  $10^{-11} M$ 、尚更に好ましくは、 $10^{-12} M$  の h P C S K 9 への結合親和性を有する m A b s を参照する。

10

【0051】

本明細書で使用する用語「表面プラズモン共鳴」は、バイオセンサマトリックス内でのタンパク質濃度の変更を検出することにより、例えば、BIAcore(登録商標)システム(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.)を用いて、リアルタイムのバイオ特異性相互作用の分析を可能にする光学的現象を参照する。

【0052】

また抗原決定基として知られている「エピトープ」は、免疫システムで、具体的には、抗体、B細胞、T細胞で認識される抗原領域である。本明細書で使用する、「エピトープ」は、本明細書で使用する抗体又はその抗原結合フラグメントに結合が可能な抗原の部分である。この文脈において、用語「結合」は、好ましくは、本明細書で定義される通り、「特異的結合」に関する。エピトープは、通常、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリル基又はスルホニル基などの分子の化学的に活性な表面基より成り、そして特異的3次元構造特徴、及び/又は、電荷特徴を有してもよい。コンホメーション及び非コンホメーションエピトープは、後者でなく前者の結合が変性溶媒の存在下で消失することで区別できる。

20

【0053】

「パラトープ」は、エピトープに特異的に結合する抗体の部分である。

【0054】

本明細書で使用する用語「抗体」は、4つのポリペプチド鎖、ジスルフィド結合で相互に連結された2つの重鎖(H)と2つの軽鎖(L)を含む免疫グロブリン分子を参照することを意図する。用語「抗体」は、また、抗体、特に本明細書で記載された抗体の全ての遺伝子組替え体、例えば、原核生物で発現する抗体、グリコシル化されていない抗体、及び下記で記載するいかなる抗体又はその抗原結合フラグメント及び誘導体を含む。各重鎖は、重鎖の変更可能領域(「H C V R」又は「V H」)及び重鎖の定常領域( $C H_1$ 、 $C H_2$ 及び $C H_3$ ドメインを含む)を含む。各軽鎖は、軽鎖の変更可能領域(「L C V R」又は「V L」)及び軽鎖の定常領域(C L)を含む。V H及びV L領域は、更に、相補性決定領域(C D R)と命名される超変異性の領域にサブ分割され、フレームワーク(F R)と命名される多く保存できる領域に散在され得る。各V H及びV Lは、3つのC D Rと4つのF Rを含み、アミン末端からカルボキシ末端に次の順で配置される：F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、F R 4。重鎖及び軽鎖の変更可能領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫システムの様々な細胞(例えば、エフェクター細胞)を含む免疫グロブリンのホスト組織又は因子との結合と古典的な補体系の第1の構成成分(C 1 q)を媒介し得る。

30

40

【0055】

1つ又はそれ以上のC D R残基の置換、又は1つ又はそれ以上のC D Rの削除もまた、可能である。1つ又は2つのC D Rが結合のために分配できる抗体は、科学文献に記載されている。Padlan(1995 FASEB J. 9:133-139)は、公開された結晶構造を基礎に、抗体と抗原間の接触領域を分析し、そして約1/5~1/3のC D R残基のみが実際に抗原に接触することを結論付けた。そして、また、1つ又は2つのC D Rは、抗原に接触するアミノ酸を有していない多くの抗体を見つけた(また、参照：Vajdos et al. 2002 J Mol B

50

iol 320:415-428)。

#### 【0056】

抗原に接触しないCDR残基は、ChothiaのCDRの外側に存在するKabatのCDRの領域から、分子モデリングにより、及び/又は、経験的に、以前の研究(例えば、CDRH2における残基H60~H65は、しばしば必要としない)に基づいて特定できる。CDR又はその一つ又は複数の残基が除去される場合、それは、普通は、別のヒト抗体配列又はそのような配列のコンセンサスにおいて対応する位置を占めるアミノ酸で置換される。CDR及びアミノ酸内で置換する位置は、また、経験的に選択できる。経験的置換は保存的又は非保存的置換であってもよい。

#### 【0057】

本明細書で使用する用語である抗体の「抗原に結合するフラグメント」(又は単に「結合部分」)は、hPCK9に特異的に結合する能力を保持する抗体の一つ又はそれ以上のフラグメントを参照する。抗体の抗原結合機能は、抗体の全長のフラグメントで実施できることが示された。用語、抗体の「抗原結合フラグメント」内に包含される結合フラグメントの例は:(i)VL、VH、CL及びCHドメインより成る1価のフラグメントである、Fabフラグメント;(ii)ヒンジ領域におけるジスルフィド橋により結合された2つのFabフラグメントを含む2価のフラグメントである、F(ab)<sub>2</sub>フラグメント;(iii)VH及びCHドメインより成るFdフラグメント;(iv)抗体の単一アームのVL及びVHドメインより成るFvフラグメント;(v)VHドメインより成るdAbフラグメント(Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546);(vi)単離された相補性決定領域(CDR);及び(vii)合成リンカで、場合により、結合されてもよい2つ又はそれ以上の単離されたCDRの組合せ;を含む。更にその上、Fvフラグメント、VL及びVHの2つのドメインが別々の遺伝子でコード化されるが、それらは、遺伝子組み換え法を用いて、VL及びVH領域が1価の分子を形成するために、それらを対に形成する単一タンパク質鎖として作ることを可能にする合成リンカにより結合できる(単一鎖Fv(scFv)として公知である);参照、例えば:Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; and Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883)。そのような単一鎖抗体は、また、抗体の用語「抗体又はその抗原結合フラグメント」内に包含されることを意味する。更なる例は:(i)免疫グロブリンヒンジ領域ポリペプチドに融合された結合ドメインポリペプチド;(ii)ヒンジ領域に融合された免疫グロブリン重鎖CH2定常領域;及び(iii)CH2定常領域に融合された免疫グロブリン重鎖CH3定常領域;を含む結合ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質である。結合ドメインポリペプチドは、重鎖の変更可能領域又は軽鎖の変更可能領域であり得る。結合ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質は、更に、US第2003/0118592号及びUS第2003/0133939号に開示されている。これらの抗体フラグメントは、当業者に公知の従来技術を用いて得られ、そして、フラグメントは、無傷抗体と同様の手法で、活用のため選別される。「抗体又はその抗原結合フラグメント」の更なる例は、単一CDRから誘導されるいわゆるミクロ抗体である。例えば、Heapらは、HIV-1のgp120外被の糖タンパク質に対して向けられた抗体の重鎖CDR3から誘導した17のアミノ酸残基のミクロ抗体を記載している(Heap CJ et al. (2005) J. Gen. Virol. 86:1791-1800)。他の例としては、好ましくは、同族のフレームワーク領域で互いに融合した2つ又はそれ以上のCDR領域を含んでなる小さい抗体模倣薬を含む。同族のVH、FR2により連結されたVH、CDR1及びVL、CDR3を含んでなるそのような小さい抗体模倣薬は、Qiuらにより報告されている(Qiu X-Q, et al. (2007) Nature biotechnology 25(8):921-929)。

#### 【0058】

それ故、本明細書で使用する用語「抗体又はその抗原結合フラグメント」は、免疫グロブリン分子、及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性部分、即ち、免疫特異的に抗原を結合する抗原結合サイトを含む分子を参照する。

#### 【0059】

10

20

30

40

50



本発明に使用可能な抗体又はその抗原結合フラグメントは、鳥、哺乳類を含むいかなる動物起源であってもよい。好ましくは、抗体又はフラグメントは、ヒト、チンパンジ、齧歯動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、又はウサギ）、ニワトリ、シチメンチョウ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ、ウシ、ウマ、ロバ、ネコ、又はイヌ起源である。抗体がヒト又はネズミ起源であることは特に好ましい。本発明の抗体は、また、ある種、好ましくは、ヒトから誘導された抗体の定常領域が、他種、例えば、マウスから誘導された抗原結合サイトと組み合わされたキメラ分子を含む。更に、本発明の抗体は、非ヒト種（例えば、マウス起源）から誘導された抗体の抗原結合サイトは、ヒト起源の定常領域とフレームワーク領域を組合わせたヒト化分子を含む。

#### 【0060】

本明細書で例示した通り、本発明の抗体は、抗体を発現し、又はホスト細胞でクローン化され、及び遺伝子組み換えで発現したハイブリドーマから直接得ることができる（例えば、CHO細胞又はリンパ球細胞）。ホスト細胞の更なる例は、大腸菌（E.coli）などの微生物、及びイーストなどの菌類である。あるいは、それらは、遺伝子導入の非ヒト動物又は植物において遺伝子組み換えで製造できる。

#### 【0061】

用語「キメラ抗体」は、重鎖及び軽鎖の各々のアミノ酸配列の一部分は、特定種から誘導された抗体における対応配列に対して、又は特定クラスに属するものに対して同族体であり、一方、鎖の残存セグメントは、別の種又はクラスにおける対応配列に対して同族的であるようなそれらの抗体を参照する。一般的に、軽鎖及び重鎖の両方の変動可能領域は、1種の哺乳類から誘導された抗体の変動可能領域を模倣するが、一方、定常部分は、別種から誘導された抗体の配列に対して同族的である。そのようなキメラ形態に対する1つの明確な利点は、変動可能領域が現在公知の起源から、例えば、ヒト細胞の調製から誘導される定常領域との組合せにおいて非ヒトホスト生物から容易に入手可能なB細胞又はハイブリドーマを用いて、都合よく誘導することができることである。様々な領域が製造の容易性の利点を有し、そして特異性が起源から影響を受けないので、ヒトの定常領域は、抗体が非ヒト起源からの定常領域であるより、注射されるとき、ヒト被験者から免疫応答を引き出すことはほとんどあり得ない。しかし、定義はこの特定例に限定されない。

#### 【0062】

用語「ヒト化抗体」は、非ヒト種からの免疫グロブリンから実質的に誘導される抗原結合サイトを有する分子を参照し、ここで、分子の残留する免疫グロブリン構造は、ヒト免疫グロブリンの構造及び/又は配列に基づいている。抗原結合サイトは、定常ドメイン上に融合される完全に変動可能なドメイン、又は変動可能ドメインにおける適切なフレームワーク領域上にグラフトされた相補性決定領域（CDR）のみを含む。抗原結合サイトは、野生型、又は1つ若しくはそれ以上のアミノ酸置換により、例えば、ヒト免疫グロブリンにより近接して似せるために改変されてもよい。ヒト化抗体の幾つかの形体は、全てのCDR配列を保存する（例えば、マウス抗体から6種のCDR全てを含むヒト化マウス抗体）。他の形体は元の抗体に対して変化した1つ又はそれ以上のCDRを有する。

#### 【0063】

抗体をヒト化するための異なった方法は、Almagro & Franssonで総説された通り、当業者に公知であり、その内容は、参照することにより、本明細書に完全に取り入れたものとする（Almagro JC and Fransson J (2008) *Frontiers in Bioscience* 13:1619-1633）。Almagro & Franssonは、合理的アプローチと経験的アプローチを区別している。合理的アプローチは、改変抗体の数種の変形体を発生させ、そしてその結合又は興味の他の関心を評価することにより特徴付けられる。もし設計された変形体が期待された結果をもたらさない場合、設計及び結合評価の新しいサイクルが起動する。合理的アプローチは、CDRのグラフト、表面の再現（Resurfacing）、超ヒト化（Superhumanization）、ヒト文字列内容の最適化（Human String Content Optimization）を含む。対照的に、経験的アプローチは、ヒト化変形体の大きいライブラリの発生、及び富化技術又はハイスループットスクリーニングを用いた最高のクローン選択を基礎に置く。従って、経験的アプローチは、抗

10

20

30

40

50

体変形体の広大なスペースを通して検索可能な信頼性のある選択、及び／又は、選別システムに依存する。ファージディスプレイ及びリボソームディスプレイなどのインビトロの表示技術はこれらの要求事項を完結し、そして当業者に公知である。経験的アプローチは、F Rライブラリ、案内選択、フレームワークシャッフリング (Framework shuffling) 及びヒューマニア化 (Humaneering) を含む。

【0064】

本明細書に使用する用語「ヒト抗体」は、変形可能及びヒト生殖系列の免疫グロブリン配列から誘導された定常領域を有する抗体を含むことを意図している。本発明のヒト m A B s は、ヒト生殖系列の免疫グロブリン配列でコード化されない (例えば、インビトロで、ランダムに又はサイト特異的な突然変異誘発により、又はインビボで体細胞突然変異により) アミノ酸残基を、例えば、C D R 及び特定 C D R 3 に有してもよい。しかし、本明細書で使用する、用語「ヒト抗体」は、別の哺乳類種 (例えば、マウス) の生殖系列から誘導された C D R 配列がヒト F R 配列にグラフトされた m A b s を含むことを意図しない。本発明のヒト抗体は、ヒト免疫グロブリンライブラリから、又は1つ若しくはそれ以上のヒト免疫グロブリン用の動物の遺伝子導入体から単離され、そして内在性の免疫グロブリンを発現しない抗体を含み、それは、例えば、Kucherlapati&Jakobovitsによる、U S 第 5 9 3 9 5 9 8 号で記載された通りである。

10

【0065】

本明細書に使用する用語「モノクロナール抗体」は、単一分子組成物の抗体分子の調製を参照する。モノクロナール抗体は、特定のエピトープに対して単一結合の特異性と親和性を示す。1つの実施態様において、モノクロナール抗体は、ハイブリドーマにより製造される。

20

【0066】

本明細書に使用する用語「遺伝子組み換え抗体」は：(a) 免疫グロブリン遺伝子又はそれから作られたハイブリドーマに対して遺伝子を導入し、又は染色体を導入した動物 (例えば、マウス) から単離された抗体；(b) 抗体を発現するために変換されたホスト細胞から、例えば、トランスフェクトーマから単離された抗体；(c) 遺伝子組み換え体、コンフォメーション抗体ライブラリから単離された抗体；及び(d) 免疫グロブリン遺伝子配列の他の D N A 配列への分割を含む他のいかなる手段により製造され、発現され、創造され、又は単離された抗体；などの遺伝子組み換え手段で製造し、発現し、創造し、又は単離した全ての抗体を含む。

30

【0067】

本明細書に使用する用語「トランスフェクトーマ」は、C H O 細胞、N S / 0 細胞、H E K 2 9 3 細胞、H E K 2 9 3 T 細胞、植物細胞、又はイースト細胞を含む真菌類などの抗体を発現する遺伝子組み換え真核性ホスト細胞を含む。

【0068】

本明細書に使用する用語「異種抗体 (heterologous antibody)」は、そのような抗体を製造するトランスジェニック生物に関して定義される。この用語は、トランスジェニック生物で構成されていないが、トランスジェニック生物以外の種から一般的に誘導される生物で検出されるものに対応するアミノ酸配列又はコード化核酸配列を有する抗体を参照する。

40

【0069】

本明細書に使用する用語「ヘテロハイブリッド抗体」は、異なった生物源の軽鎖及び重鎖を有する抗体を参照する。例えば、マウスの軽鎖と関連したヒト重鎖を有する抗体は、ヘテロハイブリッド抗体である。

【0070】

それ故、本発明で使用するための好適な「抗体又はその抗原結合フラグメント」は、ポリクロナールの、モノクロナールの、1価の、二重特異性の、ヘテロ接合の、多重特異性の、遺伝子組み換えの、異種の、ヘテロハイブリッドの、キメラ体の、ヒト化した (特に、C D R - グラフト化された)、非免疫化した、又はヒト抗体、F a b フラグメント、F

50

a b フラグメント、F ( a b )<sub>2</sub>フラグメント、F a b 発現ライブラリによって生み出されたフラグメント、F d、F v、ジスルフィド結合 F v s ( d s F v )、単一鎖抗体 (例えば、s c F v)、二重特異性抗体 (diabody) 又は 4 価抗体 (tetrabody) (Holliger P. et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14), 6444-6448)、ナノボディ (また、単一ドメイン抗体として知られている)、抗イディオタイプ (anti-Id) 抗体 (本発明の抗体に対する a n t i - I d 抗体を含む)、及び上記いずれかのエピトープ結合フラグメントで製造されたフラグメントを含むが、それらに限定されない。

#### 【0071】

本明細書で使用する抗体は、好ましくは、単離される。本明細書で使用する「単離された抗体」は、異なった抗原特異性を有する他の m A b s が実質的に存在しない抗体を参照することを意図する (例えば、実質的に h P C S K 9 に結合する単離された抗体は、h P C S K 9 以外の抗原に特異的に結合する m A b s を実質的に存在させない)。しかし、h P C S K 9 に特異的に結合する単離された抗体は、他種からの P C S K 9 分子などの他の抗原に交差反応性を有してもよい。

10

#### 【0072】

本明細書に使用する用語「P C S K 9 拮抗薬」は、少なくとも 1 つの P C S K 9 の生物学的活性、好ましくは、P C S K 9 のプロテイナーゼ活性を阻止する化合物を意味する。好ましい P C S K 9 拮抗薬は、それらが化学量論量を使用するとき、血液中に存在する P C S K 9 の 10 % ~ 100 % (好ましくは、50 % ~ 100 %) 結合することで特徴付けられる。本発明の好ましい P C S K 9 拮抗薬は、中和化抗体である。

20

#### 【0073】

本明細書に使用する用語「中和化抗体」(又は、「P C S K 9 活性を中和化する抗体」)は、その h P C S K 9 に対する結合が、P C S K 9 の少なくとも 1 つの生物学的活性の阻止をもたらす、好ましくは、P C S K 9 のプロテイナーゼ活性の阻止をもたらす抗体を参照することを意図する。P C S K 9 の生物学的活性のこの阻止は、1 つ又はそれ以上の数種の当該分野で公知のインビトロ又はインビボアッセイのスタンダードによる P C S K 9 の生物学的活性の 1 つ又はそれ以上の指標を測定することにより評価できる。そのようなアッセイは、例えば、US 第 2010/0166768 号 A1 で記載され、その内容は、参照することによりそれ全体を本明細書に導入される。

#### 【0074】

P C S K 9 は、L D L 受容体の分解を促進することにより血漿 L D L コレステロールを上昇させるので、P C S K 9 の活性は、上昇した血漿 L D L コレステロールレベルと関連する数種の疾患に影響を与える。従って、中和する抗 h P C S K 9 抗体又はその抗原結合フラグメントなどの P C S K 9 拮抗薬は、上昇した総コレステロール、非 H D L コレステロール、L D L コレステロール及び / 又はアポリポタンパク質 B 100 (A p o B 100) を低下させるのに有用である。結果として、P C S K 9 拮抗薬は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患を限界なしで含むそのような数種の疾患を改善し、改良し、阻害し、又は阻止するために有用である。

30

#### 【0075】

具体的な実施態様において、本明細書に記載される抗 P C S K 9 抗体、又は抗体若しくはその抗原結合フラグメントは、サイトトキシン、化学療法剤、免疫抑制剤、又は放射性同位体など、治療部分 (「免疫複合体 (immunoconjugate)」) に接合してもよい。

40

#### 【0076】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が類似の化学的特性 (例えば、電荷又は疎水性) を備えた側鎖 (R 基) を有する別のアミノ酸残基で置換されることである。一般的に、保存的アミノ酸置換は、実質的にタンパク質の機能特性を変化させない。2 つ又はそれ以上のアミノ酸配列は、保存的置換により互いに異なる場合、類似性のパーセント又は度合は、置換の保存的性質のために上方に調整され得る。この調整を行う手段は、当業者に公知である。参照：例えば、Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331。類似の化学的特性を備えた側鎖を有するアミノ酸グループの例は；

50

- 1) 脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、及びイソロイシン；
- 2) 脂肪族ヒドロキシ側鎖：セリン及びトレオニン；
- 3) アミド含有側鎖：アスパラギン及びグルタミン；
- 4) 芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシン及びトリプトファン；
- 5) 塩基性側鎖：リシン、アルギニン及びヒスチジン；
- 6) 酸性側鎖：アスパラギン酸及びグルタミン酸；及び
- 7) 硫黄含有側鎖：システイン及びメチオニン；

を含む。

#### 【0077】

好ましい保存的アミノ酸置換グループは、バリン - ロイシン - イソロイシン、フェニルアラニン - チロシン、リシン - アルギニン、アラニン - バリン、グルタミン酸 - アスパラギン酸及びアスパラギン - グルタミンである。あるいは、保存的置換は、Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443-45に、開示された P A M 2 5 0 の対数尤度のマトリックスでプラス値を有するいかなる変化でもある。「やや保存的」置換は、P A M 2 5 0 の対数尤度のマトリックスで、非マイナス値を有するいかなる変化でもある。既知の遺伝コード、組み換え、及び合成 D N A 技術を与えられると、当業者は、容易に D N A コード化保存的アミノ酸変形体を構築できる。

10

#### 【0078】

本明細書に記載される「非保存的置換」又は「非保存的アミノ酸交換」は、アミノ酸を上記の7つの標準的アミノ酸グループ1) ~ 7) にリストアップされた別グループのアミノ酸との交換と定義される。

20

#### 【0079】

核酸又はそのフラグメントを参照するとき、用語「実質的な同一性(substantial identity)」又は「実質的に同一である(substantially identical)」は、別の核酸(又はその相補鎖)により適切なヌクレオチドの挿入又は除去で最適に整列するとき、以下で議論する通り、F A S T A、B L A S T又はG A Pなどの公知の配列同一性のアルゴリズムで測定して、ヌクレオチド塩基の少なくとも約90%、より好ましくは、少なくとも約95%、96%、97%、98%又は99%でのヌクレオチド配列の同一性が存在することを示す。

#### 【0080】

ポリペプチドに適用すると、用語「実質的な類似性(substantial similarity)」又は「実質的に類似した(substantially similar)」は、デフォルトギャップ重量(default gap weights)を用いて、プログラムG A P又はB E S T F I Tなどで最適に整列するとき、2つのペプチド配列が、少なくとも90%の配列同一性、尚、より好ましくは、少なくとも、95%、98%又は99%の配列同一性を共有することを意味する。好ましくは、同一でない残基位置は、保存的アミノ酸置換により異なる。

30

#### 【0081】

ポリペプチド配列の類似性は、一般的に、配列解析ソフトウェアを用いて測定される。タンパク質解析ソフトウェアは、保存的アミノ酸置換を含む、種々の置換、除去と他の改変に帰属する類似性の測定を用いて類似の配列を整合させる(match)。例えば、G C G ソフトウェアは、生物の異なった種から又は野生タイプのタンパク質とその突然変異タンパク質間の相同的ポリペプチドなど、密接に関連したポリペプチド間の配列の相同性又は配列の同一性を決定するために、デフォルトパラメータで利用できるG A P及びB E S T F I Tなどのプログラムを含む、参照：例えば、G C G 6.1版。ポリペプチド配列は、また、デフォルト又は推薦されたパラメータを備えたF A S T A；G C G 6.1版のプログラムを用いて比較できる。F A S T A(例えば、F A S T A 2及びF A S T A 3)は、クエリ(query)と検索配列間の最適な重複部分の領域の整列及びパーセント配列の同一性(Pearson (2000) supra)を提供する。異なった生物から大多数の配列を含むデータベースに本発明の配列を比較するとき、別の好ましいアルゴリズムは、コンピュータプログラムB L A S T、特に、デフォルトパラメータを使用したB L A S T P又はT B L A S T

40

50

Nである。参照、例えば、Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 410 and (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389 402 ; それぞれは参照することにより本明細書に導入される。

【0082】

配列同一性のパーセンテージは、本発明の適用性を参照するとき、これらのパーセンテージは、特に指示のない限り、長い配列の全長に亘って計算する。長い配列の全長に亘る計算は、核酸配列とポリペプチド配列に適用される。

【0083】

本明細書で使用する、疾患又は障害の「処置する (treat)」又は「処置すること (treating)」又は「処置 (treatment)」は、1つ又はそれ以上の次の事項：(a) 障害の深刻度、及び/又は、継続期間を低下すること；(b) 処置すべき一つ又は複数の障害の病態の特徴の進展を制限すること又は阻止すること；(c) 処置すべき一つ又は複数の障害の病態の特徴を悪化させることを阻害すること；(d) 以前に一つ又は複数の障害を有したことがある患者に一つ又は複数の障害の再発生を制限すること、又は阻止すること；及び(e) 以前に一つ又は複数の障害のための病態があったことがある患者に病態の再発生を制限すること、又は阻止すること；を実施することを意味する。

10

【0084】

本明細書で使用する「阻止する (prevent)」、「阻止すること (preventing)」, 又は疾患又は障害の「予防 (prophylaxis)」は、障害が被験者に発生することを阻止することを意味する。

20

【0085】

本明細書で使用する表現「投与のために」及び「投与すべき」は、「投与するために調製する」と同じ意味を有する。換言すれば、活性化化合物が「投与のためにある」の文言は、上記活性化化合物がその治療活性を発揮することが可能な病態にあるように、上記活性化化合物が製剤化され、そして用量に取りまとめることと理解すべきである。

【0086】

用語「治療上有効な量」又は「治療量」は、研究者、獣医、医者、又は他の臨床医により求められている組織、システム、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を引き出す薬剤又は医薬品の量を意味する意図を有する。用語「予防的に有効な量」は、研究者、獣医、医者、又は他の臨床医により、組織、システム、動物又はヒトにおいて阻止することが求められる生物学的又は医学的事象の発生リスクを阻止し、又は低下させる医薬品の量を意味することを意図する。特に、患者が受け取る用量は、LDL (低密度リポタンパク質) コレステロールの量を希望通りに低下することを達成するために選択でき、患者が受け取る用量は、また、目標LDLレベルに到達するために、時間に対して滴定してもよい。本明細書で記載する抗体又はその抗原結合フラグメントを活用する投与計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、肥満度指数、患者の性別、医学的病態；処置すべき病態の深刻度；投与するために選択された化合物の有効性；投与ルート；投与の目的；及び患者の腎臓及び肝臓機能を含む多様な因子に基づいて選択される。

30

【0087】

本明細書で使用する「患者」は、本明細書で記載した抗体又はその抗原結合フラグメントによる治療で利益を得るヒト、又は哺乳類、爬虫類、又は鳥類などの非ヒト動物を意味する。好ましくは、「患者」は、実験動物 (例えば、マウス又はラット)、家畜動物 (例えば、モルモット、ラビット、チキン、シチメンチョウ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ、ウシ、ウマ、ロバ、ネコ、又はイヌを含む)、齧歯動物、又はチンパンジ、ゴリラ、ボノボ及びヒトを含む霊長類より成るグループから選択される。「患者」がヒトであることは、特に好ましい。

40

【0088】

用語「被験者」又は「個体」は、本明細書では相互に交換可能に使用される。本明細書に使用される通り、「被験者」は、ヒト又は非ヒト動物 (例えば、哺乳類、鳥類、爬虫類、魚類、両生類、又は無脊椎動物)；好ましくは、本発明の異なった態様の1つから利点

50

を得ることができ（例えば、処置方法又は本方法で識別された薬剤）、又は薬剤若しくは処置の方法の識別又は特徴化のために実験室動物として使用できる個体を参照する。個体は、例えば、ヒト、野生動物、家畜動物、又は実験動物であってもよく；例としては、哺乳類、例えば、ヒト、非ヒト霊長類（チンパンジ、ボノボ、ゴリラ）、イヌ、ネコ、齧歯動物（例えば、マウス、モルモット、ラット、ハムスタ、又はウサギ、ウマ、ロバ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ラクダ）；アヒル、ハト、シチメンチョウ、ガチョウ、又はチキンなどの鳥類；ウミカメ、カメ、ヘビ、トカゲなどの爬虫類；カエルなどの両生類（例えば、ツメガエル）；コイ又はゼブラフィッシュなどの魚類；ウジムシなどの無脊椎動物（例えば、線虫）又は昆虫（ハエ、例えば、キイロショウジョウバエなど）を含む。用語個体は、また、タマゴ、サナギ、幼虫、又は成虫などの鳥類、魚類、爬虫類又は昆虫の異なった形態学的進展段階を含む。被験者が「患者」である場合、更に、好ましい。

10

#### 【0089】

本明細書で使用する「単位剤形」は、ヒト、及び／又は、動物の被験者用の単回投与として好適な物理的に別個のユニットを参照し、各ユニットは、必要とする薬学的な希釈剤、担体、又は媒体と関連して望ましい治療効果を生成するために計算された所定量の活性物質（例えば、約50mg～500mgのPCSK9抗体、及び／又は、例えば、0.05mg～100mgのHMG-CoAレダクターゼ阻害剤）を含む。本発明の新規な単位剤形のための規格は：（a）活性物質のユニークな特徴及び実施すべき特別な治療効果；及び（b）この明細書で開示される動物又はヒトにおいて治療上使用するためにそのような活性物質を調合する当該分野で固有の制限；を規定し、そして直接依存し、これらは本発明の機能である。本発明に準拠した好適な単位剤形は、ガラス瓶、タブレット、カプセル、トローチ、坐薬、粉体の小袋、オブラート、カッシェ、アンプル、前記のいずれかの分離された倍数体（multiple）及び本明細書で記載された、又は一般に当該分野で公知である他の形体である。抗体の1つ又はそれ以上のそのような単位剤形は、本発明の製品、場合により、更に、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の1つ又はそれ以上の単位剤形を含むことができる（例えば、活性成分としてHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を含むタブレットのプリスター包装）。

20

#### 【0090】

用語「活性物質」は、1つ又はそれ以上の活性成分などの治療上活性を有するいかなる物質も参照する。治療薬として採用すべき活性成分は、それ自身が当該分野で利用可能であり、そして確立した手法で調製できる薬学的材料の採用によりそのような単回投与形態で容易に調製できる。

30

#### 【0091】

次の調製は、本発明の単位剤形の調製を例証しているが、それ自身本発明を限定するものではない。幾つかの投与形体は、本発明を具体化するために調製される。例えば、ガラス瓶当たりの単回投与は、PCSK5抗体約40mg～約500mgの範囲内のPCSK5抗体又はその抗原結合フラグメントの、0.5ml、1ml、2ml、3ml、4ml、5ml、6ml、7ml、8ml、9ml、10ml、15ml又は20mlを含んでもよい。必要な場合、これらの調製は、各ガラス瓶に無菌の希釈液を追加することにより望ましい濃度に調整できる。1つの実施態様において、本発明の製剤の成分は、別個に、又は一緒に混合して単位剤形で、例えば、乾燥した凍結乾燥粉末として、又は活性剤の量を示すガラス瓶、アンプル、又はサックなどの密閉してシールされる容器内の無水の濃縮物として供給される。組成物が注入で投与される場合、それは、無菌の薬用グレードの水又は生理食塩水を含む注入ボトルで投与できる。組成物が注射で投与される場合、注射用の無菌の水又は生理食塩水のアンプルは、成分が投与前に混合しても良いように提供できる。

40

#### 【0092】

本発明の剤形は、単位剤形の調製において使用できる医薬組成物（例えば、被験者又は患者に投与するために好適な組成物）の製造に有用なバルク薬剤組成物を含む。好ましい実施態様において、本発明の組成物は医薬組成物である。そのような組成物は、1つ又は

50

それ以上の予防的又は治療的な薬物作用物質の予防的に又は治療的に有効量を含む（例えば、本発明の抗体又は予防的又は治療的な薬物作用物質）。好ましくは、医薬組成物は、被験者の投与ルートに好適であるように製剤化される。

【0093】

活性物質又は成分（例えば、抗体又はそのフラグメント及びHMG-CoAレダクターゼ阻害剤）は、カプセル、タブレット、ピル、粉末、顆粒などの経口投与のための固体投与形体；薬学的に許容可能な乳濁液、ミクロ乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、及び特効薬、注射可能な調剤、例えば、無菌の注射可能な水性又は油性の懸濁液、直腸又は腔用の組成物、好ましくは、坐薬などの経口投与のための液体投与形体；軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、又は、絆創膏などの局部的、経皮的投与のための投与形体を含む種々の投与形体として製剤化することができる。

10

【0094】

具体的な実施態様において、用語「薬学的に許容可能な」は、米国の連邦政府又は州政府の監督機関、又はEMA（欧州医薬品庁）により承認されているか、又は米国薬局方（米国薬局方-33/国民医薬品集-28：再発行、出版：the United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md., 出版日：2010年4月）、又は動物及び特にヒトに使用するための他の一般的に認識されている薬局方にリストアップされているかを意味する。用語「担体」は、希釈剤、補助剤（例えば、Freundの補助剤（完全及び不完全）、賦形剤、治療を管理する媒体を参照する。そのような薬学的担体は、ピーナツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油などの石油、動物、植物又は合成起源のものを含む水及び油など無菌の液体であってよい。水は、医薬組成物が静脈内に投与されるとき、好ましい担体である。生理食塩水溶液および水性のデキストロース及びグリセロール溶液も、また、液体担体として、特に注射可能溶液として採用することができる。好適な薬学的賦形剤としては、澱粉、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどを含む。（更なる）賦形剤の使用及びその用途のためには、また、“Handbook of Pharmaceutical Excipients”, fifth edition, R.C.Rowe, P.J. Seskey and S.C. Owen, Pharmaceutical Press, London, Chicagoを参照されたい。希望すれば、組成物は、また、少量の湿潤剤又は乳化剤又はpH緩衝剤を含むことができる。これらの組成物は、溶液、懸濁液、乳化液、タブレット、ピル、カプセル、粉末、徐放性製剤などの形体を取ることができる。経口製剤は、マンニトール。ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの薬学グレードなどの標準的担体を含むことができる。好適な薬学的担体の例は、“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E. W. Martinに記載されている。そのような組成物は、予防的又は治療的効果量の抗体を、好ましくは、純粋形体で、患者に適切な投与をおこなうための形体を提供するために好適な量の担体と一緒に含む。製剤は投与モードに合わせるべきである。

20

30

【0095】

一般的に、本発明の組成物の成分は、例えば、活性剤の量を表示したアンプル又は小袋などの密閉シール容器内の凍結乾燥粉末、フリーズドライ粉末又は無水の濃縮物など溶解用の乾燥製剤として、単位剤形において、別々に、又は、一緒に混合して提供される。本発明の組成物の成分は、また、アンプル、小袋、プレフィルドシリンジ、又は自動注射器、又は再使用可能シリンジ用のカートリッジ又はアプリケータ（例えば、ペン又は自動注射器）などの密閉してシールされた容器内での混合液体製剤（即ち、注射又は注入溶液）として供給できる。組成物が注入で投与される場合、無菌の薬学的グレードの水又は生理食塩水を含む注入ボトルで投与できる。組成物が注射で投与される場合、注射用の無菌の水又は生理食塩水のアンプルは、成分が投与前に混合し得るように提供できる。

40

【0096】

本発明は、また、製剤が抗体の量を示すアンプル又は小袋などの密閉してシールされた容器内に包装されることを提供する。1つの実施態様において、抗体を含む本発明の製剤

50

は、無菌の凍結乾燥粉末、フリーズドライ粉末、スプレードライ粉末などの乾燥製剤、又は密閉シール容器中の無水濃縮物として提供され、及び、例えば、適切な濃度で被験者に投与するために、水又は生理食塩水で再構成できる。別の実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、注射又は注入溶液などの液体製剤として供給される。1つの実施態様において、抗体を含む本発明の製剤は、乾燥製剤として、又は密閉シール容器中の液体製剤として、抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも40mg、少なくとも50mg、より好ましくは、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも150mg、少なくとも200mg、少なくとも250mg、少なくとも300mg、少なくとも350mg、少なくとも400mg、少なくとも450mg、又は少なくとも500mgの単位剤形で供給される。抗体を含む本発明の凍結乾燥製剤は、その元の容器内で2～8の間で保存すべきであり、そして抗体は、再構成後、12時間以内で、好ましくは、6時間以内、5時間以内、3時間以内、又は1時間以内で投与すべきである。抗体を含む本発明の製剤は、中性又は塩の形で製剤化できる。薬学的に許容可能な塩は、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などから誘導されるものなどのアニオンで形成されたもの、及びナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第2鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどから誘導されるものなどのカチオンで形成されたものを含む。

10

20

30

40

50

【0097】

成ヒト被験者は、収縮期血圧が140mmHg以上、及び/又は、拡張期血圧が90mmHg以上を有するとき、「緊張亢進症(hypertension)」又は高血圧を有するとして特徴付けられる。

【0098】

本発明の治療法により処置可能な特定集団は、1つ又はそれ以上の次の病態を有する被験者：LDLアフェレーシスの治療に適応される(indicated for)被験者；PCSK9-活性化突然変異(機能獲得型変異、「GOF」)を有する被験者；総コレステロールレベルが高い被験者；低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)レベルが高い被験者；家族性又は非家族性高コレステロール血症を有する被験者などの一次性高コレステロール血症を有する被験者；ヘテロ接合性の家族性高コレステロール血症(hFH)を有する患者；高コレステロール血症、特にスタチン不耐性、又はスタチン未制御の一次性高コレステロール血症を有する被験者；阻止可能に処置し得る進行性高コレステロール血症のためのリスクを抱える被験者を含む。その他の適応症(indications)は、高脂血症、脂質異常症、特に2型糖尿病などの二次原因と関連する場合；胆汁鬱滞性疾患(原発性胆汁性肝硬変)、ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下、肥満症；及び冠動脈硬化性心疾患(CHD)などのアテローム性動脈硬化症、及び心血管疾患の予防及び処置を含む。上記集団又は被験者にリストアップされた病態又は障害は、本発明の抗体での処置が特に好適である病態又は障害である。

【0099】

しかし、上記疾患及び病態の深刻度に依存して、被験者の本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントによる処置は、ある種の疾患及び病態に対して禁忌であるかもしれない。

【0100】

用語「有害作用」(又は副作用)は、薬物からもたらされる有害で望ましくない作用を参照する。有害作用は、主又は治療効果に対して二次的であると判断したとき、「副作用」と名付けられる。幾つかの有害作用は、処置を開始するとき、上昇するとき、又は止めるときのみ発生する。有害作用は、疾患の医学的合併症、及びその予後に否定的な影響を発生するかもしれない。副作用の例としては、アレルギー反応、おう吐、頭痛、又はめまい、又は本明細書に記載されたその他の作用がある。

【0101】

本明細書で使用する「処置する(treat)」、「処置すること(treating)」又は「処置(treatment)」は、1つ又はそれ以上の次の事項を実施することを意味する：(a) 障害の深刻度、及び/又は、継続期間を低下すること；(b) 処置すべき一つ又は複数の



障害の病態の特徴の進展を制限すること又は阻止すること；（c）処置すべき一つ又は複数の障害の病態の特徴を悪化させることを阻害すること；（d）以前に一つ又は複数の障害を有したことがある患者に一つ又は複数の障害の再発生を制限すること、又は阻止すること；及び（e）以前に一つ又は複数の障害のための病態があったことがある患者に病態の再発生を制限すること、又は阻止すること；を実施することを意味する。

【0102】

本明細書で使用する「阻止する（prevent）」、「阻止すること（preventing）」、又は疾患又は障害の「予防（prophylaxis）」は、障害が被験者に発生することを阻止することを意味する。

【0103】

上昇した総コレステロールレベルは、本発明の文脈において、200 mg / d L又はそれ以上、特に、240 mg / d L又はそれ以上であると理解される。国際処置指針は、確立された心血管疾患（CVD）を抱えた患者において、LDL - Cを、 $< 2.0 \sim 2.6$  mmol / L（ $< 77 \sim 100$  mg / d L）の低下、及びCVDにプラスして糖尿病、喫煙、あまり制御されていない高血圧症、メタボリックシンドローム又は以前に心筋梗塞を抱えたことのある人などのハイリスクグループにおいては、 $< 1.8 \sim 2.0$  mmol / L（ $< 70 \sim 77$  mg / d L）の低下を推薦している。それ故、上昇したLDL - Cレベルは、本発明の文脈において、77 mg / d L又はそれ以上（特に、一つ又はそれ以上の次の特徴を抱えている患者に対して：確立したCVD及び糖尿病、喫煙、あまり制御されていない高血圧症、メタボリックシンドローム又は以前の心筋梗塞）、及び100 mg / d L又はそれ以上（特に確立したCVDを有する患者に対して）、130 mg / d L又はそれ以上、又は160 mg / d L、又はそれ以上であると理解される。本発明の文脈において、低い高密度リポタンパク質レベル（HDL - レベル）は、好ましくは、約40 mg / d Lより低いと理解される。

【0104】

上昇した総コレステロールレベルは、本発明の文脈において、好ましくは、200 mg / d L又はそれ以上、特に、240 mg / d L又はそれ以上であると理解される。国際処置指針は、確立された心血管疾患（CVD）を抱えた患者において、LDL - Cを、 $< 2.0 \sim 2.6$  mmol / L（ $< 77 \sim 100$  mg / d L）の低下、及びCVDにプラスして糖尿病、喫煙、あまり制御されていない高血圧症、メタボリックシンドローム又は以前に心筋梗塞を抱えたことのある人などのハイリスクグループにおいては、 $< 1.8 \sim 2.0$  mmol / L（ $< 70 \sim 77$  mg / d L）の低下を推薦している。それ故、上昇したLDL - Cレベルは、本発明の文脈において、77 mg / d L又はそれ以上（特に、一つ又はそれ以上の次の特徴を抱えている患者に対して：確立したCVD及び一つ又はそれ以上の〔糖尿病、喫煙、あまり制御されていない高血圧症、メタボリックシンドローム又は以前の心筋梗塞〕）、及び100 mg / d L又はそれ以上（特に確立したCVDを有する患者に対して）、130 mg / d L又はそれ以上、又は160 mg / d L、又はそれ以上であると理解される。本発明の文脈において、低い高密度リポタンパク質レベル（HDL - レベル）は、好ましくは、約40 mg / d Lより低いと理解される。

【0105】

特に、高脂血症、高コレステロール血症などの文脈において、用語「スタチンによる未制御」又は「スタチン抵抗性」は、本明細書において、同義語として使用され、そして高脂血症などの病態を参照し、ここで、スタチンによる処置（即ち、アトルバスタチンなどのスタチンの患者への規則的投与）は、総コレステロール又はLDL - Cのレベルを著しく低下せず、又は患者のための正常リポタンパクのレベルを確立するのに、又は進行性心血管疾患のための重要リスク因子ではない高脂血症（例えば、総コレステロール又はLDL - C）のレベルを確立するのに十分ではない。これは、例えば、スタチン処置が、一般的に、130 mg / d Lより低いレベル；又は、特に、心血管症を確立した患者において、100 mg / d Lより低いレベル（例えば、約77 mg / d L～約100 mg / d L）を確立するのに十分ではなく；特に、CVDにプラスして糖尿病、喫煙、あまり制御さ

10

20

30

40

50

れていない高血圧症、メタボリックシンドローム又は以前に心筋梗塞を抱えたことのある人などのハイリスクグループにおいて、 $77\text{ mg/dL}$ より低いレベル（例えば、約  $70\text{ mg/dL} \sim 77\text{ mg/dL}$ ）を確立するのに十分ではないことを意味する。本発明の文脈において、スタチン耐性は、好ましくは、アトルバスタチン耐性に関する。

【発明を実施するための形態】

【0106】

本発明は、今、更に、記載される。以下の一節において、本発明の異なった態様がより詳細に定義される。そのようにして定義された各々の態様は、予想に反して特に指示されない限り、他のいかなる態様とも、あるいは複数の態様と合わせてもよい。特に、好ましい又は都合のよいものとして指示されるいかなる機能も、他のいかなる機能とも、又は

10

【0107】

第1の態様において、本発明は、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と一緒にプロタンパク質コンバーゼスプチリシン/ケキシントイプ9（PCSK9）に特異的に結合する、約  $50 \sim 200\text{ mg}$  の抗体を含んでなる医薬組成物に向けられる。

【0108】

第一の実施態様を実施するための適切な抗体又はその抗原結合フラグメントは、「本発明を実施するための好ましい抗体」のセクションに記載される。抗体又はその抗原結合フラグメントの好ましい実施態様は、例えば、本発明の第4、第7及び第11の態様に記載

20

【0109】

別の好ましい実施態様によると、医薬組成物は、抗体又はその抗原結合フラグメントの用量当たり約  $40 \sim 500\text{ mg}$  又は約  $50 \sim 500\text{ mg}$  を含む。

【0110】

別の好ましい実施態様によると、医薬組成物は、抗体又はその抗原結合フラグメントを約  $50\text{ mg} \sim 500\text{ mg}$ 、約  $50\text{ mg} \sim 300\text{ mg}$ 、約  $50\text{ mg}$ 、約  $100\text{ mg}$ 、約  $150\text{ mg}$ 、約  $200\text{ mg}$ 、約  $250\text{ mg}$ 、約  $300\text{ mg}$ 、約  $350\text{ mg}$ 、約  $400\text{ mg}$ 、約  $450\text{ mg}$ 、又は約  $500\text{ mg}$  含む。

【0111】

別の好ましい実施態様によると、医薬組成物は、抗体又はその抗原結合フラグメントを約  $150\text{ mg}$ 、 $200\text{ mg}$ 、又は  $300\text{ mg}$  を含む。

30

【0112】

別の好ましい実施態様によると、医薬組成物は、hPCSK9（ヒトプロタンパク質コンバーゼスプチリシン/ケキシントイプ9）に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの効果的な用量を含み、ここで、用量は、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と一緒に投与した後、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、又は少なくとも28日間の期間に亘って低密度リポタンパク質（LDL-C）レベルの持続的低下のために十分である。別の好ましい実施態様によると、

40

【0113】

別の好ましい実施態様によると、医薬組成物は、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤の有効量を含む。

【0114】

別の好ましい実施態様によると、医薬組成物は、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤の有効量と一緒に配置される。

【0115】

別の好ましい実施態様によると、好ましくは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シ

50

ムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンより成るリストから選択されるスタチンであり、及び、好ましくは、アトルバスタチンである。

【0116】

別の好ましい実施態様によると、医薬組成物は、約0.05mg～約100mg、約0.5mg～約100mg、約5mg～約90mg、約10mg、約20mg、約40mg、又は、約80mg、そして、好ましくは、約10、約20、約40又は約80mgのMGA-CoAレダクターゼ阻害剤を含む。

【0117】

本発明の第1及び他の態様の好ましい実施態様において、スタチンは：

- 0.05mg～2mgの間の用量、好ましくは、0.2mg、0.4mg又は0.8mg投与されるセリバスタチン；
  - 2mg～100mgの間の用量、好ましくは、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるアトルバスタチン；
  - 2mg～100mgの間の用量、好ましくは、5mg、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるシムバスタチン；
  - 0.2mg～100mgの間の用量、好ましくは、1mg、2mg、5mg、10mg、又は20mg投与されるピタバスタチン；
  - 2mg～100mgの間の用量、好ましくは、5mg、10mg、20mg、又は40mg投与されるロスバスタチン；
  - 2mg～100mgの間の用量、好ましくは、20mg、40mg、又は80mg投与されるフルバスタチン；
  - 2mg～100mgの間の用量、好ましくは、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるロバスタチン；又は
  - 2mg～100mgの間の用量、好ましくは、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるプラバスタチン；
- である。

【0118】

別の好ましい実施態様によると、医薬組成物は、1日当たりの投与でLDL-Dレベルを低下させるために有効量のMGA-CoAレダクターゼ阻害剤を含む。

【0119】

本発明の第1及び他の態様の好ましい実施態様において、スタチンは：

- 毎日、0.05mg～2mgの間の用量、好ましくは、毎日、0.2mg、0.4mg又は0.8mg投与されるセリバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるアトルバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるシムバスタチン；
  - 毎日、0.2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、1mg、2mg、5mg、10mg、又は20mg投与されるピタバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、又は40mg投与されるロスバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、20mg、40mg、又は80mg投与されるフルバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるロバスタチン；又は
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるプラバスタチン；
- である。

【0120】

好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、ヒト又は非ヒト哺乳類などの被験者に投与するとき、1つ又はそれ以上の次の機能を有する。

a. 被験者へ投与時に、少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約-25%～約-40%の低密度リポタンパク質(LDL-C)レベルの低下、ここで特に、隔週の投与計画で(隔週、E2W)、約40～約60mgの用量、好ましくは、約45～約55mg、より好ましくは、約50mgを投与する場合、持続低下は、投与前レベルに対して、好ましくは、少なくとも-25%、そしてより好ましくは、少なくとも-30%であり；

b. 被験者へ投与時に、少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して、少なくとも約-50%～約-65%の低密度リポタンパク質(LDL-C)の低下、ここで特に、E2Wで、約100mgの用量を投与する場合、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも-40%、そしてより好ましくは、少なくとも-45%であり；

c. 被験者へ投与時に、少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して、少なくとも約-60%～約-75%[例えば、少なくとも約-60%、少なくとも約-65%、少なくとも約-70%又は少なくとも約-75%]の低密度リポタンパク質(LDL-C)の低下、ここで特に、E2Wで約150mgの用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも-55%、そしてより好ましくは、少なくとも-60%であり；

d. 少なくとも28日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約40%～約75%の低密度リポタンパク質(LDL-C)の低下、ここで特に、E4Wで約200mgの用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも-35%、そしてより好ましくは、少なくとも-40%であり；

e. 被験者へ投与時に、少なくとも28日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約-50%～約-75%の低密度リポタンパク質(LDL-C)の低下、ここで特に、E4Wで約300mgの用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも-40%、そしてより好ましくは、少なくとも-45%であり；

f. 被験者へ投与時に、特に、E2Wで、約150mgの用量を投与するとき、投与前レベルに対して、少なくとも2%、少なくとも2.5%、少なくとも3%、少なくとも3.5%、少なくとも4%、少なくとも4.5%、少なくとも5%、又は少なくとも5.5%の血清HDLコレステロールレベルの上昇；

h. 少なくとも24日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約65%～約80%の総コレステロールの低下；

g. 被験者に投与時、トロポニンレベルに関してほとんどない、又は測定不可能な影響；

h. 被験者に投与時、総コレステロールレベル、ApoBレベル、非HDL-Cレベル、Apo-B/ApoA-1比の内1つ又はそれ以上の上昇；

#### 【0121】

別の好ましい実施態様によると、スタチン抵抗性の高コレステロール血症性を有する被験者に投与するとき、抗体又はその抗原結合フラグメントは、スタチン抵抗に打勝つことが可能である。

#### 【0122】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90/92で示すものと少なくとも98%又は99%のそれとの同一性を有する実質的に同等配列のHCVR/LCVRアミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖CDRを含む。

#### 【0123】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90/92で示すもの、又は少なくとも98%又は99%それとの同一性を有する実質的に同等の配列対で示すHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 4 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 0 / 9 2 で示す H C V R / L C V R アミノ酸配列を含む抗体又はその抗原結合フラグメントと h P C S K 9 への結合に対して競合する。

## 【 0 1 2 5 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、h P C S K 9 (配列番号 7 5 5) のアミノ酸残基 2 3 8 を含んでなるエピトームに結合する。

## 【 0 1 2 6 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、h P C S K 9 (配列番号 7 5 5) の位置 2 3 8、1 5 3、1 5 9、及び 3 4 3 における 1 つ又はそれ以上のアミノ酸残基を含んでなるエピトームに結合する。

10

## 【 0 1 2 7 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、h P C S K 9 (配列番号 7 5 5) の位置 1 9 2、1 9 4、1 9 7 及び / 又は 2 3 7 においてアミノ酸残基を含まないエピトームを結合する。

## 【 0 1 2 8 】

医薬組成物は、当該分野で公知の薬学的に適用可能な処方 (formulation) に基づき、及び溶解又は液体製剤のための乾燥製剤 (dry formulation) などに特異的に製剤化できる。抗体の好適な製剤は、当該分野で公知であり、そして乾燥製剤 (例えば、フリーズドライ、スプレイドライ又は凍結乾燥、無水濃縮物) 並びに液体製剤 (例えば、溶液) を含む。スタチンの好適な製剤は、当該分野で公知であり、そしていかなる乾燥製剤並びに液体製剤は、例えば、懸濁液、分散液、及び溶液を含む (参考文献として、例えば、参照: “Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches” (スタチン治療: 従来の及び新規な製剤アプローチに関する総説): R. Tiwari and K. Pat hak, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011、これは参照により、本明細書に完全に取り入れたものとする)。

20

## 【 0 1 2 9 】

好ましい実施態様によると、医薬組成物は、凍結乾燥粉末、フリーズドライ又はスプレイドライ粉末又は無水濃縮物などの溶解用の乾燥製剤として、抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。

30

## 【 0 1 3 0 】

好ましい別の実施態様によると、医薬組成物は、液体製剤、例えば、注射又は注入溶液として、抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。

## 【 0 1 3 1 】

好ましい別の実施態様によると、医薬組成物は、例えば、経口投与、注射又は注入のために、口腔又は経口製剤として、例えば、カプセル又はタブレット、又は液体製剤として、例えば、懸濁液、分散液又は溶液として、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤を含む。

## 【 0 1 3 2 】

好ましい別の実施態様によると、医薬組成物は、疾患又は病態の処置の使用のため、P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置の使用のため、又は上昇した総コレステロール又は上昇した L D L - C レベルを低下させるためにある。抗体又はその抗原結合フラグメント又は M G A - C o A レダクターゼ阻害剤の更なる好ましい用途、投与計画、管理計画、又は本出願、例えば、第 7、第 1 1 から第 1 3 又は第 1 8 から第 1 9 の態様において記載された、医薬組成物により処置すべき集団のためにある。

40

## 【 0 1 3 3 】

第 2 の態様において、本発明は、本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む本明細書で記載された注射溶液、好ましくは、抗体又はその抗原結合フラグメントの 1 m l のボリューム当たり、約 4 0 m g ~ 約 2 0 0 m g、又は約 5 0 ~ 約 2 0 0 m g、例えば、約 4 0 m g、約 5 0 m g、約 7 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 5 0 m g 又は約 2 0 0 m g を含む注射溶液に関する。

50

## 【 0 1 3 4 】

注射用製剤は、静脈内、皮下、皮内及び筋肉内注射、点滴用剤形などのための剤形を含んでよい。これらの注射用製剤は、公けに知られた方法によって調剤され得る。例えば、注射用製剤は、例えば、上記の抗体又はその塩を、通常注射剤に使用される無菌水性媒体又は油性媒体中で溶解する、懸濁する又は乳化することによって調剤され得る。注射剤用の水性媒体としては、例えば、グルコース及び他の助剤などを含有する生理食塩水、等張液があり、アルコール(例えば、エタノール)、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン性界面活性剤[例えば、ポリソルベート 80、HCO-50(水素化ヒマシ油のポリオキシエチレン(50mol)付加化合物)]など、適切な可溶化剤と併せて使用され得る。油性媒体としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどの可溶化剤と併せて使用され得る。このように調剤された注射剤は好ましくは適切なアンプルに充填される。本発明の医薬組成物は、標準針又はシリンジで皮下又は静脈内に送達され得る。また、皮下送達に関して、ペン送達デバイスは本発明の医薬組成物を容易に送達するのに適用を有する。そのようなペン送達デバイスは再使用可能又は使い捨て可能であり得る。再使用可能ペン送達デバイスは、一般に医薬組成物を含有する交換可能カートリッジを利用する。一度カートリッジ内のすべての医薬組成物が投与されそしてカートリッジが空になると、空のカートリッジは容易に廃棄され得てそして医薬組成物を含有する新しいカートリッジと交換され得る。ペン送達デバイスは次いで再使用されることができる。使い捨てペン送達デバイスでは、交換可能カートリッジがない。それよりむしろ、使い捨てペン送達デバイスはデバイス内のリザーバ中に保持された医薬組成物でプレフィルドされる。一度リザーバの医薬組成物が空になると、デバイス全体が廃棄される。

10

20

## 【 0 1 3 5 】

第3の態様において、本発明は、本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなり、及び好ましくは、1用量当たり、抗体又はその抗原結合フラグメントを約40mg～約500mg、50～約500mg、約50～約400、約50～約300、例えば、約40mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg又は約500mg、より好ましくは、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、尚より好ましくは、約150mg、約200mg又は約300mg含んでなる本明細書に記載された乾燥製剤に関する。

30

## 【 0 1 3 6 】

抗体の好適な製剤は、当該分野で公知であり、そして乾燥製剤(例えば、フリーズドライ、スプレイドライ又は凍結乾燥、無水濃縮物)並びに液体製剤(例えば、溶液)を含む。スタチンの好適な製剤は、当該分野で公知であり、そしていかなる乾燥製剤並びに液体製剤、例えば、懸濁液、分散液、及び溶液を含む(参考文献として、例えば、参照: "Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches" (スタチン治療: 従来の及び新規な製剤アプローチに関する総説): R. Tiwari and K. Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011、これは参照により、本明細書に完全に取り入れられる)。

40

## 【 0 1 3 7 】

本発明の製剤は、本明細書に記載されたMGA-CoAレダクターゼ阻害剤などの更なる活性成分を含む。本発明に記載の製剤の好ましい実施態様は、本発明の他のセクション、例えば、第1又は第4の態様など本発明の他の態様で記載される。

## 【 0 1 3 8 】

第4の態様によると、本発明は、本発明の医薬組成物の一つに含まれるような、hPCK9(ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン/ケキシントイプ9)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントに関わる。

## 【 0 1 3 9 】

好ましい態様によると、抗体は、被験者、好ましくはヒト又は非ヒト哺乳類への投与時

50

の1つ又はそれ以上の次の機能：

1．少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約-25%～約-40%の低密度リポタンパク質(LDL-C)レベルの低下、ここで特に、隔週の投与計画(regime)で(隔週、E2W)、約40～約60mgの用量、好ましくは、約45～約55mg、より好ましくは、約50mgを投与する場合、持続低下は、投与前レベルに対して、好ましくは、少なくとも-25%、そしてより好ましくは、少なくとも-30%であり、

2．少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約-50%～約-65%の低密度リポタンパク質(LDL-C)の低下、ここで特に、E2Wで、約100mgの用量を投与する場合、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも-40%、そしてより好ましくは、少なくとも-45%であり、

2．少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約-60%～約-75%[例えば、少なくとも約-60%、少なくとも約-65%、少なくとも約-70%又は少なくとも約-75%]の低密度リポタンパク質(LDL-C)の低下、ここで特に、E2Wで約150mgの用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも-55%、そしてより好ましくは、少なくとも-60%であり、

3．少なくとも28日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約40%～約75%の低密度リポタンパク質(LDL-C)の低下、ここで特に、E4Wで約200mgの用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも-35%、そしてより好ましくは、少なくとも-40%であり、

4．少なくとも28日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して、少なくとも約-50%～約-75%の低密度リポタンパク質(LDL-C)の低下、ここで特に、E4Wで約300mgの用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも-40%、そしてより好ましくは、少なくとも-45%であり、

5．特に、E2Wで、約150mgの用量を投与するとき、投与前レベルに対して、少なくとも2%、少なくとも2.5%、少なくとも3%、少なくとも3.5%、少なくとも4%、少なくとも4.5%、少なくとも5%、又は少なくとも5.5%の血清HDLコレステロールレベルの上昇、

6．少なくとも24日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約25%～約35%の血清総コレステロールの低下、

7．少なくとも24日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して、少なくとも約65%～約80%の血清総コレステロールの低下、

8．投与前レベルに対して、少なくとも約25%～約40%の血清トリグリセリドレベルの低下、

9．ALT及びAST測定により決定された肝機能に関するほとんどない、又は測定不可能な影響、

10．トロポニンレベルに関するほとんどない、又は測定不可能な影響、

11．総コレステロールレベル、ApoBレベル、非HDL-Cレベル、Apo-B/ApoA-1比の内、1つ又はそれ以上の上昇、  
によって特徴付けられる。

#### 【0140】

本発明に記載の抗体は、好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤処置と組合わせて投与される場合、上記の特性を示す。本発明の抗体及びその用量及び投与計画と組合わせて使用されるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の好ましい実施態様は、特に医療使用及び処置方法に関した態様中に記述された明細書を通して見い出すことができる。

#### 【0141】

本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントの、特に第4の態様に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ又はそれ以上の次の特徴を有する。

10

20

30

40

50

( i ) 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 0 / 9 2 で示す H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖の C D R を含む。

( i i ) 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 0 / 9 2 で示す H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む。

( i i i ) 抗体又はその抗原結合フラグメントは、h P C S K 9 に結合するために、配列番号 9 0 / 9 2 で示す H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む抗体又はその抗原結合フラグメントと競合する。

#### 【 0 1 4 2 】

本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントの、特に第 4 の態様に記載の抗体又はその抗原結合フラグメントの別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1 つ又はそれ以上の次の特徴を有する。

10

( i ) 哺乳類、特にハムスタなどの齧歯動物のスタチン抵抗性に打勝つ、

( i i ) 哺乳類、特にハムスタなどの齧歯動物の L D L R 発現の上昇、

( i i i ) 哺乳類、特にハムスタなどの齧歯動物の血清 L D L - C 低下、

( i v ) 特にハムスタなどの齧歯動物の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤投与に関連した L D L - C の相乗的低下、ここで、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は好ましくはアトルバスタチンである。

#### 【 0 1 4 3 】

本発明及び特に第 4 の態様の抗体の更なる好適な特徴及び構造的機能、並びに、本発明の第 1 5 の態様及び他の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントは、「本発明を実施するための好ましい抗体」のセクションに記載されている。

20

#### 【 0 1 4 4 】

第 4 の態様に記載の抗体などの本発明の抗体は、好ましくは、本明細書に具体的に記載する通り、例えば、第 2 又は第 3 の態様で記載した通り、溶解のための乾燥製剤又は液体製剤など、当該分野で公知の薬学的に適用可能な製剤として製剤化される。

#### 【 0 1 4 5 】

第 5 の態様において、本発明は、本発明の医薬組成物の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む単位剤形に向けられる。本発明の第 5 の態様を実施するために使用すべき抗体、医薬組成物又は製剤の好適な実施態様は、第 1 から第 4 の態様、又はセクション「本発明を実施するための好ましい実施態様」などの本出願のそれぞれのセクションから得ることができる。

30

#### 【 0 1 4 6 】

好ましい実施態様によると、単位剤形は、抗体又はその抗原結合フラグメントを約 4 0 m g 、約 5 0 m g 、約 7 5 m g 、約 1 0 0 m g 、約 1 5 0 m g 、約 2 0 0 m g 、約 2 5 0 m g 、約 3 0 0 m g 、約 3 5 0 m g 、約 4 0 0 m g 、約 4 5 0 m g 又は約 5 0 0 m g 含む。

#### 【 0 1 4 7 】

好ましい別の実施態様によると、単位剤形は、抗体又はそのフラグメントをガラス瓶、アンプル、又は小袋などの密閉してシールされた容器内で溶解用の乾燥製剤として含む。

#### 【 0 1 4 8 】

40

好ましい別の実施態様によると、単位剤形は、抗体又はそのフラグメントをガラス瓶、アンプル、プレフィルドシリンジ、プレフィルド自動注射器又は再使用可能シリンジのカートリッジ又はアプリケータなどの密閉してシールされた容器内で液体製剤として含む。

#### 【 0 1 4 9 】

別の好ましい実施態様によると、活性成分の量は、密閉してシールされた容器上に表示される。

#### 【 0 1 5 0 】

本発明の異なった態様及び実施態様、及び特に第 5 の態様で使用する、用語「単位剤形」は、ヒト、及び / 又は、動物の被験者用の単回投与として好適な物理的に別個のユニットを参照し、各ユニットは、必要とする薬学的な希釈剤、担体、又は媒体に関連して望ま

50



しい治療効果を生成するために計算された所定量の活性物質（例えば、約 40 mg、又は約 50 mg ~ 500 mg の P C S K 9 抗体、及び / 又は、例えば、0.05 mg ~ 100 mg の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤）を含む。本発明の新規な単位剤形のために明細書は：（a）活性物質のユニークな特徴及び実施すべき特別な治療効果；及び（b）この明細書で開示される動物又はヒトにおいて治療上使用するためのそのような活性物質の製剤の当該分野で固有の制限；を規定し、そして直接依存する。これらは本発明の機能である。本発明に準拠した好適な単位剤形は、ガラス瓶、タブレット、カプセル、トローチ、坐薬、粉体の小袋、オブラート、カッシェ、アンプル、本明細書に記載された、又は一般に当該分野で公知である前記及び他の形体の分離した複数体である。

【0151】

抗体の 1 つ又はそれ以上のそのような単位剤形は、本発明の製品、場合により、更に、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の 1 つ又はそれ以上の単位剤形を含むことができる（例えば、活性成分として H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を含んでなるタブレットのブリスター包装）。

【0152】

用語「活性物質」は、1 つ又はそれ以上の活性成分などの治療上活性を有するいかなる物質も参照する。治療薬として採用すべき活性成分は、それ自身が当該分野で利用可能であり、そして確立した手法で調製できる医薬品の採用のもとでそのような単回投与形態で容易に調製できる。本発明の好ましい活性成分は、抗体又はその抗原結合フラグメント又はスタチンなどの M G A - C o A レダクターゼ阻害剤である。

【0153】

好ましい実施態様において、単位剤形は、40 ~ 約 500 mg の本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。別の好ましい実施態様において、単位剤形は、約 40 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg 又は約 500 mg を、より好ましくは、約 150 mg、約 200 mg 又は約 300 mg の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む。更なる好ましい投与及び用量計画は、本明細書に記載の第 1、第 2、又は第 15 ~ 第 19 の態様で記載の通りである。

【0154】

別の好ましい態様によると、単位剤形は、抗体、その抗原結合フラグメント、又は凍結乾燥粉末、フリーズドライ粉末若しくは無水の濃縮物など溶解用の乾燥製剤としての医薬組成物を含む。別の好ましい実施態様によると、乾燥製剤は、ガラス瓶、アンプル、又は小袋などの密閉してシールした容器内に含まれる。

【0155】

別の好ましい実施態様によると、単位剤形は、抗体、その抗原結合フラグメント、又は液体製剤、例えば、注射若しくは注入溶液としての医薬組成物を含む。別の好ましい実施態様によると、液体製剤は、ガラス瓶、小袋、プレフィルドシリンジ、プレフィルド自動注射器、又は再使用可能シリンジ用にカートリッジ又はアプリケータなどの密閉してシールした容器内に含まれる。

【0156】

活性成分の量（例えば、抗体）が単位剤形の密閉してシールされた容器上に表示されることは更に好ましい。

【0157】

次の調製は、本発明の単位剤形の調製の例示であり、その限界を示すものではない。幾つかの投与形体は、本発明を具体化するために調製し得る。例えば、ガラス瓶当たりの単位用量は、約 40 ~ 約 500 mg 又は約 50 ~ 約 500 mg の P C S K 5 抗体の範囲内で、P C S K 5 抗体又はそのフラグメントを 0.5 ml、1 ml、2 ml、3 ml、4 ml、5 ml、6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、10 ml、15 ml 又は 20 ml を含んでもよい。必要な場合、これらの調製は、各ガラス瓶に無菌の希釈剤を添加することにより、望ましい濃度に調整できる。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 8 】

1つの実施態様において、本発明の組成物の成分は、個別に提供され、又は、例えば、溶解若しくは液体製剤用の乾燥製剤として、単位剤形と一緒に混合される。抗体若しくはその抗原結合フラグメント、又はスタチンなどの小分子化合物などのタンパク質様のバイオ分子の薬学的に許容可能な製剤の調製は、一般的に当該分野で公知である。また、いくつかの抗体の適切な製剤及びスタチンなどの小さい分子HMG-CoAレダクターゼ阻害剤のために、セクション「発明を実施するための好ましい抗体」又は、本発明の第2若しくは第3の態様を参照されたし、例えば、参照：“Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches”（スタチン治療：従来の及び新規な製剤アプローチに関する総説）：R. Tiwari and K. Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011, p. 983-998。好ましい実施態様によると、本発明に記載の活性成分、活性材料又は医薬組成物は、凍結乾燥粉末、フリーズドライ粉末、無水の濃縮物などの液体溶解用の乾燥製剤であり、好ましくは、ガラスビン、アンプル、又は小袋などの密閉してシールされた容器内に含まれ、好ましくは、活性剤の量を示す。組成物は注入により投与されるとき、それは、無菌の薬学グレードの水又は生理食塩水を含む注入ボトルで投与できる。組成物が注射器で投与されるとき、注射用の無菌の水又は生理食塩水のアンプルは、成分が投与前に混合するように提供できる。

## 【 0 1 5 9 】

本発明の製剤は、単位剤形で使用できる医薬組成物（例えば、被験者又は患者に投与するのに好適な組成物）の製造において有用であるバルク薬物組成物を含む。好ましい実施態様において、本発明の組成物は医薬組成物である。そのような組成物は、1つ又はそれ以上の予防又は治療剤の予防的又は治療的に有効量（例えば、本発明の抗体又は他の予防又は治療剤）及び薬学的に許容可能な担体を含む。好ましくは、医薬組成物は、被験者への投与ルートに好適であるように製剤化される。

## 【 0 1 6 0 】

具体的な実施態様において、用語「薬学的に許容可能」は、米国の連邦政府又は州政府の監督機関、又はEMA（欧州医薬品庁）により承認されているか、又は米国薬局方（米国薬局方 - 33 / 国民医薬品集 - 28；再発行、出版：the United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md.、出版日：2010年4月）、又は動物及び特にヒトに使用するための他の一般的に認識されている薬局方にリストアップされていることを意味する。

## 【 0 1 6 1 】

用語「担体」は、希釈剤、補助剤（例えば、Freundの補助剤（完全及び不完全）、賦形剤、治療を管理する媒体を参照する。そのような薬学的担体は、ピーナツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油などの石油、動物、植物又は合成起源のものを含む水及び油など無菌の液体であり得る。水は、医薬組成物が静脈内に投与されるとき、好ましい担体である。生理食塩水溶液および水性のデキストロース及びグリセロール溶液もまた液体担体として、特に注射可能溶液として採用することができる。好適な薬学的賦形剤としては、澱粉、グルコース、ラクトース、スクロース、ジェラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコレート、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアラート、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどを含む。希望すれば、組成物はまた少量の湿潤剤又は乳化剤又はpH緩衝剤を含むことができる。これらの組成物は、溶液、懸濁液、乳化液、タブレット、ビル、カプセル、粉末、徐放性製剤などの形体を取ることができる。経口製剤は、マンニトール。ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの薬学グレードなどの標準的担体を含むことができる。好適な薬学的担体の例は、“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E. W. Martinに記載されている。そのような組成物は、予防的又は治療的効果量の抗体を、好ましくは、純粋形体で、患者に適切な投与をおこなうための形体を提供するために好適な量の担体と一緒に含む。製剤は投与モードに合わせるべきである。

## 【0162】

一般に本発明の組成物の成分は、例えば、活性剤の量を表示したアンプル又は小袋などの密閉シール容器内の凍結乾燥粉末、フリーズドライ粉末又は無水の濃縮物など溶解用の乾燥製剤として、単位剤形において、別々に、又は、一緒に混合して提供される。本発明の組成物の成分は、また、アンプル、小袋、プレフィルドシリンジ、又は自動注射器、又は再使用可能シリンジ用にカートリッジ又はアプリケータ（例えば、ペン又は自動注射器）などの密閉してシールされた容器内での混合液体製剤（即ち、注射又は注入溶液）として供給できる。組成物が注入で投与される場合、無菌の薬学的グレードの水又は生理食塩水を含む注入ボトルで投与できる。組成物が注射で投与される場合、注射用の無菌水又は生理食塩水のアンプルは、成分が投与前に混合し得るように提供できる。組成物は、また、異なった、又は同一手法で、例えば、本発明の抗体を本発明のMGA-COAレダクターゼ阻害剤と一緒に組合わせて製剤化される2つ又はそれ以上の活性成分を含むことができる。

10

## 【0163】

本発明は、また、製剤が抗体の量を示すアンプル又は小袋などの密閉してシールされた容器内に包装されることを提供する。1つの実施態様において、抗体を含む本発明の製剤は、無菌の凍結乾燥粉末、フリーズドライ粉末、スプレードライ粉末などの乾燥製剤、又は密閉シール容器中の無水濃縮物として提供され、及び、例えば、適切な濃度で被験者に投与するために、水又は生理食塩水で再構成できる。1つの実施態様において、抗体を含む本発明の製剤は、抗体又はその抗原結合フラグメントの少なくとも40mg、少なくとも50mg、より好ましくは、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも150mg、少なくとも200mg、少なくとも250mg、少なくとも300mg、少なくとも350mg、少なくとも400mg、少なくとも450mg、又は少なくとも500mgの単回投与量で密閉してシールされた容器内で無菌の凍結乾燥粉末として供給される。抗体を含む本発明の凍結乾燥製剤は、その元の容器内で2～8の間で保存すべきであり、そして抗体は、再構成後、12時間以内で、好ましくは、6時間以内、5時間以内、3時間以内、又は1時間以内に投与すべきである。抗体を含む本発明の製剤は、中性又は塩形体で製剤化できる。薬学的に許容可能な塩は、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などから誘導されるものなどのアニオンで形成されたもの、及びナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第2鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどから誘導されるものなどのカチオンで形成されたものを含む。

20

30

## 【0164】

第6の態様において、本発明は、本発明の医薬組成物、本発明の液体製剤又は本発明の乾燥製剤、本発明の抗体又はその抗原結合フラグメント又は本発明の1つ又はそれ以上の単位剤形、及び容器又は包装を含む製品に関する。

## 【0165】

別の好ましい実施態様によると、製品は2週間（14日）、4週間（28日）又は1ヶ月の期間内でのE2W、E4W、又は月1回の投与計画のための抗体の十分な単位剤形を含む。

40

## 【0166】

製品は、抗体及びHMG-COA阻害剤の両方を含む1つ又はそれ以上の単位剤形、例えば、両方の活性成分を含む注射又は注入用の液体製剤を含む単位剤形を含むことができる。製品は、また、抗体（又は、抗体又はその抗原結合フラグメント）及びMGA-COAレダクターゼ阻害剤を2つ又はそれ以上の個別の単位剤形に含むことができる。

## 【0167】

1つの実施態様によると、製品は、本発明に記載の1つ又はそれ以上の個別の単位剤形及びMGA-COAレダクターゼ阻害剤を含む。

## 【0168】

好ましい実施態様によると、MGA-COAレダクターゼ阻害剤の各単位剤形は、約0

50

． 0 5 m g ～ 約 1 0 0 m g の M G A - C o A レダクターゼ阻害剤を含む。

【 0 1 6 9 】

別の好ましい実施態様によると、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤は、スタチン、好ましくは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンを含むリストから選択される。

【 0 1 7 0 】

別の好ましい実施態様によると、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤、例えば、スタチンは、1日に1回の投与のために効果的な用量である。

【 0 1 7 1 】

別の好ましい実施態様によると、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤の単位剤形は、約 0 . 5 ～ 約 1 0 0 m g 、 約 5 ～ 約 9 0 m g 、 約 1 0 、 2 0 、 4 0 、 又は 8 0 m g の M G A - C o A レダクターゼ阻害剤を含む。

【 0 1 7 2 】

別の好ましい実施態様によると、製品は、毎日の投与計画のために M G A - C o A レダクターゼ阻害剤の十分な単位剤形を含む。

【 0 1 7 3 】

別の好ましい実施態様によると、抗体を含む単位剤形は、特に、注射溶液 1 m l 又は 2 m l を含む小袋、プレフィルドシリンジ、プレフィルド自動注射器、又は再使用可能シリンジ用のカートリッジ若しくはアプリケータである。

【 0 1 7 4 】

別の実施態様によると、製品は1つ又はそれ以上の次の構成部材を含む：

- a . 本発明の抗体を含む1つ又はそれ以上の投与形体；
- b . 本発明の M G A - C o A レダクターゼ阻害剤を含む1つ又はそれ以上の投与形体；
- c . 使用説明書；
- d . シリンジなどの抗体の適用のためのデバイス。

【 0 1 7 5 】

別の好ましい実施態様によると、製品は、抗体及び、また、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤の十分な単位剤形を含む。

( a ) 例えば、約 5 0 m g 、 約 1 0 0 m g 、 約 1 5 0 m g 、 約 2 0 0 m g 、 約 2 5 0 m g 、 約 3 0 0 m g 、 約 3 5 0 m g 、 約 4 0 0 m g 、 約 4 5 0 m g 、 又は 約 5 0 0 m g の抗体、好ましくは、約 1 5 0 m g の抗体、約 2 0 0 m g の抗体、又は 約 3 0 0 m g の抗体を、タブレット又はカプセルと一緒に含むアンプル、小袋、ガラス瓶、カートリッジ、又はプレフィルドシリンジを含む、抗体及び M G A - C o A レダクターゼ阻害剤の単回投与用、例えば、約 1 0 m g 、 約 2 0 m g 、 約 4 0 m g 、 又は 約 8 0 m g のアトルバスタチンなどの M G A - C o A レダクターゼ阻害剤を含む口腔又は経口投与用。

( b ) 例えば、約 5 0 m g 、 約 1 0 0 m g 、 約 1 5 0 m g 、 約 2 0 0 m g 、 約 2 5 0 m g 、 約 3 0 0 m g 、 約 3 5 0 m g 、 約 4 0 0 m g 、 約 4 5 0 m g 又は 約 5 0 0 m g の抗体、及び好ましくは、約 1 5 0 m g の抗体、約 2 0 0 m g の抗体、又は 約 3 0 0 m g の抗体を、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤を含む十分なユニット（例えば、タブレット又はカプセル、例えば、口腔及び経口投与用）と一緒に含むアンプル、小袋、ガラス瓶、カートリッジ又はプレフィルドシリンジを含む、抗体及び M G A - C o A レダクターゼ阻害剤による2週間（即ち、14日）の処置用、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤の1日1回用の14ユニット、又は1日2回投与計画用の28ユニットなどの14日間処置用、ここで、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤の1日当たりのユニットは、好ましくは、アトルバスタチンなどの M G A - C o A レダクターゼ阻害剤を約 1 0 m g 、 約 2 0 m g 、 約 4 0 m g 、 又は 約 8 0 m g 含む。この場合、抗体は、2 0 0 m g より多くの用量で投与されるべきであり、全用量と一緒に含む抗体の2つの単位剤形は、好ましいかもしれない（例えば、各々の全投与に対して、液体製剤 1 m l 中に抗体約 1 5 0 m g を含む2つのプレフィルドシリンジ、例えば2ショットで約 3 0 0 m g の抗体の皮下注射は、好ましいかもしれ

10

20

30

40

50

ない。(又は、約200mgの抗体の全投与に対して、約100mgを有する2つのユニット、約350mgの抗体の全投与に対して、約175mgを有する2つのユニット、など・・・)。

(c) 抗体及びMGA-CoAレダクターゼ阻害剤による4週間(即ち、28日)処置用：例えば、

1. それぞれ約50mg、約100mg、約150mg、又は約200mgの抗体又はその抗原結合フラグメントを、28ユニットのMGA-CoAレダクターゼ阻害剤(例えば、上記で例示した通りの)と一緒に備えた2ユニットの投与形体(例えば、上記で例示した通りの)を1日1回の投与計画で含む、2週間当たり約50～約200mgの抗体を有する抗体E2W投与計画用：又はMGA-CoAレダクターゼ阻害剤の56ユニットの投与形体を1日当たり2回の投与計画で、好ましくは、約10mg、約20mg、約40mg、約80mgのアトルバスタチンの28ユニットの投与形体(例えば、カプセル又はタブレット)と一緒に含む。

2. 4週間当たり(28日間)約200mgの投与を有する抗体又はその抗原結合フラグメントのE4W投与計画用：例えば、約200mgの抗体(例えば、上記で例示した通りの)をMGA-CoAレダクターゼ阻害剤(例えば、上記で例示した通りの)の28又は56、好ましくは、28ユニットの単位剤形と一緒に含む。

3. 4週間(28日)当たり200mgより多く有する抗体のE4W投与計画用：抗体の全用量と一緒に含む2つの単位剤形(例えば、150mgの抗体をそれぞれ含む1mlの液体抗体製剤を含む2つのプレフィルドシリンジ)、又は投与すべき抗体の全量を含む1つの単位剤形を含む(例えば、溶解のため約300mgの抗体を含むガラス瓶、又は液体製剤(即ち、約2mlの液体製剤)で、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤(上記で例示した通りの)の28又は56、好ましくは、28ユニットの単位剤形と一緒に、抗体を約300mg含むガラス瓶、カートリッジ、又はプレフィルドシリンジ、ここで、1mlの液体製剤は約150mgの抗体を含む)。

(d) 抗体及びMGA-CoAレダクターゼ阻害剤での1ヶ月の処置用：1月に1回又は2回の投与のため、例えば、月に1回の投与に対して、月の第1日毎、又は月の第1日曜日に、又は、例えば、月に2回の投与計画に対して、月の第1日と14日又は15日毎に、(c)で例示した通りの抗体と同数の単位剤形を含み、また、製品は、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤の31ユニット、好ましくは、月の日数に対する1～31の連続した番号付けを含むプリスターに配置されたタブレット又はカプセルを含む(ここで、過剰な日数用の余分なタブレット又はカプセルは廃棄される)。

#### 【0176】

他の好ましい実施態様のよると、製品は、(a)包装材料；(b)特異的にhPCK9に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント；及び(c)前記抗体又は抗原結合フラグメントによる処置を受ける患者が、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態を処置されることが可能であることを示す包装材料内に含まれるラベル又は包装挿入物を含む。

#### 【0177】

他の好ましい実施態様のよると、製品は、(a)包装材料；(b)特異的にhPCK9に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント；及び(c)スタチンなどのHMG-CoA阻害剤の適用と一緒に、前記抗体又は抗原結合フラグメントによる処置を患者に示す包装材料内に含まれるラベル又は包装挿入物を含む。

#### 【0178】

他の好ましい実施態様のよると、製品は、(a)包装材料；(b)特異的にhPCK9に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント；及び(c)スタチンなどのHMG-CoA阻害剤と一緒に、前記抗体又はその抗原結合フラグメントを有する患者の処置が、1つ又はそれ以上の次のグループ：(i)喫煙者；(ii)70才又はそれ以上の年齢である人；(iii)高血圧症を病む人；(iv)妊娠している女性；(v)妊娠しようとする女性；(vi)授乳している女性；(vii)肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又は

10

20

30

40

50

かつて有していた人；(v i i i) 肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；  
 (i x) 過剰量のアルコールを飲む人；(x) 腎臓障害を抱えている人；(x i) 甲状腺  
 機能低下症を病む人；(x i i) 筋障害を病む人；(x i i i) かつて脂質低下薬剤で処  
 置中に筋肉障害になったことがある人；(x i v) 呼吸に深刻な障害を抱えている人；  
 (x v) 1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人：免疫システムが働く方法を変える  
 薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例え  
 ば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リフ  
 アンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィプロジル、コ  
 レスチポール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；  
 心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；H I Vの処置で使用するプロ  
 テアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又は  
 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は(x v i) グレープフルーツジュース  
 を1日当たり0.1 Lより多く飲用する又はグレープフルーツを1日当たり半分より多く  
 食べる人；(x v i i) 40より大きい肥満度指数(B M I)を有する人；(x v i i i)  
 18より小さい肥満度指数(B M I)を有する人；(x i x) 1型糖尿病又は2型糖尿  
 病を病む人；(x x) B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人；(x x i) モノクロ  
 ナール抗体治療法に既知の感受性を有する人；(x x i i)  $1500 / \text{mm}^3$ より小さい  
 好中球濃度を有する人；(x x i i i)  $100000 / \text{mm}^3$ より小さい血小板濃度を有  
 する人；(x i v)  $1.4 \times \text{ULN}$ （正常値の上限）より大きい血清クレアチニンレベル  
 を有する男性；(x x v)  $1.5 \times \text{ULN}$ （正常値の上限）より大きい血清クレアチニン  
 レベツを有する女性；(x x v i)  $2 \times \text{ULN}$ より大きいアラントランスアミナーゼ  
 (A L T) レベル又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ(A S T) レベルを有する人；  
 (x x v i i)  $3 \times \text{ULN}$ より大きいC P Kレベルを有する人；に属する患者に対して禁忌  
 であることを示すラベル又は包装挿入物を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0179】

本発明の第6の態様の好ましい実施態様において、抗体又は抗原結合フラグメントは、  
 以下の「本発明を実施するための好ましい抗体」のセクションで特定される抗体又は抗原  
 結合フラグメントである。

#### 【0180】

本発明の異なった態様及び実施態様に記載の、特に、本発明の異なった製品に対するラ  
 ベル又は包装挿入物は、包装又は容器の内側（製品の他の構成部材、例えば、抗体及び/  
 又はH M G - C o Aレダクターゼ阻害剤の単位剤形を含有するプリスター又はバイアルに  
 、ルーズに又は取り付けられて）、又は包装又は容器の外側に配置するに好適ないかなる  
 種類のデータ担体であってもよい。好ましくは、データ担体（即ち、ラベル又はチップ、  
 バーコード、又はリーフレット、又はバーコードを含むラベルなど）は、以下の情報を含  
 む。

(i) 組成、製剤、濃度、及び全含量、製品中に含まれる一つ又は複数の活性成分の同  
 一性、即ち、抗体又は抗原結合フラグメント、H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤、医薬  
 組成物、単位剤形、又は本発明の製剤の同一性、

(i i) 製品中に含まれる単位剤形の数及び組成、

(i i i) 抗体又は抗原結合フラグメント、医薬組成物、単位剤形又は本発明の製剤の  
 適応症、禁忌、

(i v) 抗体又は抗原結合フラグメント、医薬組成物、単位剤形又は本発明の製剤によ  
 る処置のために、指示された(indicated)又は禁忌された被験者/患者又は被験者/患  
 者集団、

(v) 使用、用量計画及び/又は投与計画のための説明書、

(v i) 抗体又は抗原結合フラグメント、医薬組成物、単位剤形、本発明の製剤のロッ  
 ト/バッチ番号、製造又はアセンブリサイト又は品質保証期限又は期間に関する情報など  
 の品質情報、

(v i i) 製品、適用デバイス、又は抗体又は抗原結合フラグメント、医薬組成物、単

位剤形、又は本発明の製剤の正しい保存又は取扱い、

( i v ) 緩衝剤 ( 類 )、希釈剤 ( 類 )、試薬 ( 類 )、賦形剤、担体、抗体又は抗原結合フラグメントの製剤、単位剤形又は本発明の製剤の組成に関する情報、

( v i ) 不適切な用量又は投与計画の適用、及び / 又は、患者集団の禁忌指示における使用のときの推測される結果に関する警告。

【 0 1 8 1 】

第 6 の態様の好ましい実施態様において、ラベル又は包装挿入物は、本明細書に記載の第 7、第 1 1 ~ 第 1 3、第 1 8 又は第 1 9 の態様及び第 1、第 2 の実施態様に記載の処置又は医学的使用の方法に関する参考文献を含む。

【 0 1 8 2 】

他の好ましい実施態様によると、製品は、( a ) 包装材料 ; ( b ) 特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント ; 及び ( c ) 前記抗体又は抗原結合フラグメントによる処置を受ける患者が、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態を処置されることが可能であることを表示し、そして、更に、第 1 3 の態様において列挙した 1 つ又はそれ以上の被験者が処置できることを示す包装材料内に含まれるラベル又は包装挿入物を含む。

【 0 1 8 3 】

他の好ましい実施態様によると、製品は、( a ) 包装材料 ; ( b ) 特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント ; 及び ( c ) 前記抗体又は抗原結合フラグメントによる処置を受ける患者が、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態を処置されることが可能であることを表示し、そして、更に、前記抗体又はその抗原結合フラグメントでの患者の処置が、第 1 4 の態様において列挙した 1 つ又はそれ以上のグループに属する患者に対して禁忌であることを示す包装材料内に含まれるラベル又は包装挿入物を含む。

【 0 1 8 4 】

第 6 の好ましい実施態様によると、ラベル又は包装挿入物は、本明細書で記載の通りの医学的使用及び処置方法に記載の、例えば、第 7、第 1 1 ~ 第 1 3、第 1 8 又は第 1 9 の態様及び本明細書で記載の通りの実施態様に記載の、処置方法の参考文献を含む。

【 0 1 8 5 】

第 7 の態様によると、本発明は、P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置に使用するための、医薬組成物又は本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントに関わる。

【 0 1 8 6 】

第 7 の態様の好ましい実施態様によると、疾患又は病態は、上昇した総コレステロールレベル、上昇した低密度リポタンパク質コレステロール ( L D L - C ) レベル、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、及びアテローム性動脈硬化症、特に、一次性高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、又はスタチンで制御されていない高コレステロール血症から成るグループから選択される。

【 0 1 8 7 】

別の好ましい実施態様によると、組成物、抗体又はその抗原結合フラグメントは、隔週 ( E 2 W )、4 週間毎 ( E 4 W ) 又は月に 1 度、被験者に投与される。

【 0 1 8 8 】

別の好ましい実施態様によると、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤は、医薬組成物、抗体又はその抗原結合フラグメント、好ましくは、第 1 又は第 2 の態様などの本発明の異なった態様の 1 つに従って M G A - C o A レダクターゼ阻害剤と一緒に共投与される。

【 0 1 8 9 】

別の好ましい実施態様によると、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤は、1 日に 1 回、及び好ましくは、毎日投与される。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 9 0 】

第2の態様において、本発明は、P C S K 9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置に使用するために、特異的にh P C S K 9に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント（ヒトプロタンパク質コンバーゼスブチリシン/ケキシントイプ9）に向けられ、

ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは5 m g ~ 5 0 0 m gの用量範囲の投与のためにあり、

ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、更に、0 . 0 5 m g ~ 1 0 0 m gの範囲の投与量でH M G - C o Aを組合わせて投与するためにある。

## 【 0 1 9 1 】

本発明の第7及び他の態様の好ましい実施態様において、P C S K 9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態は、P C S K 9拮抗薬により、改善し、改良し、阻害し、又は阻止する。

## 【 0 1 9 2 】

本発明の第7及び他の態様の好ましい実施態様において、疾患又は病態は、上昇した低密度リポタンパク質コレステロール（L D L - C）レベル、高コレステロール血症、特に、スタチンで制御されていない高コレステロール血症；高脂血症；脂質異常症；アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、特に、一次家族性高コレステロール血症又は一次非家族性高コレステロール血症などの一次性高コレステロール血症；から成るグループから選択される。

## 【 0 1 9 3 】

本発明の第7及び他の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、L D Lアフェレーシスの治療に適応される被験者、P C S K 9活性突然変異を有する被験者、ヘテロ接合家族性高コレステロール血症を有する被験者、一次性高コレステロール血症を有する被験者、スタチン制御なしの一次性高コレステロール血症を有する被験者、進行性高コレステロール血症のリスクにある被験者、高コレステロール血症を有する被験者、高脂血症を有する被験者、脂質異常症を有する被験者、アテローム性動脈硬化症を有する被験者、又は心血管疾患を有する被験者への投与のためである。最も好ましくは、被験者は、ヒト被験者である。

## 【 0 1 9 4 】

本発明の第7及び他の態様のいくつかの実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤との組合せの投与のためにあり、それは、1日当たり3回、1日当たり2回、又は1日当たり1回投与される。本発明の第2及び他の態様の幾つかの実施態様において、H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤は、毎日、2日毎に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、又は6日毎に投与される。本発明の第2及び他の態様のいくつかの実施態様において、H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤は、毎週、隔週に、3週間毎に、4週間毎に投与される。本発明の第2及び他の態様のいくつかの実施態様において、H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤は、朝、昼、又は夕方に投与される。好ましい実施態様において、H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤は、1日に1回、好ましくは、経口的に、好ましくは、夕方である。

## 【 0 1 9 5 】

本発明の第7及び他の態様の好ましい実施態様において、H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤はスタチンである。より好ましくは、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、又はプラバスタチンより成るグループから選択される。

## 【 0 1 9 6 】

本発明の第2及び他の態様の好ましい実施態様において、スタチンは、

- 毎日、0 , 0 5 m g ~ 2 m gの間の用量、好ましくは、毎日、0 . 2 m g、0 . 4 m g又は0 . 8 m g投与されるセリバスタチン；

- 毎日、2 m g ~ 1 0 0 m gの間の用量、好ましくは、毎日、1 0 m g、2 0 m g、4

10

20

30

40

50



0 m g 又は 8 0 m g 投与されるアトルバスタチン；

- 毎日、2 m g ~ 1 0 0 m g の間の用量、好ましくは、毎日、5 m g、1 0 m g、2 0 m g、4 0 m g 又は 8 0 m g 投与されるシムバスタチン；

- 毎日、0 . 2 m g ~ 1 0 0 m g の間の用量、好ましくは、毎日、1 m g、2 m g、5 m g、1 0 m g、又は 2 0 m g 投与されるピタバスタチン；

- 毎日、2 m g ~ 1 0 0 m g の間の用量、好ましくは、毎日、5 m g、1 0 m g、2 0 m g、又は 4 0 m g 投与されるロスバスタチン；

- 毎日、2 m g ~ 1 0 0 m g の間の用量、好ましくは、毎日、2 0 m g、4 0 m g、又は 8 0 m g 投与されるフルバスタチン；

- 毎日、2 m g ~ 1 0 0 m g の間の用量、好ましくは、毎日、1 0 m g、2 0 m g、4 0 m g、又は 8 0 m g 投与されるロバスタチン；又は

- 毎日、2 m g ~ 1 0 0 m g の間の用量、好ましくは、毎日、1 0 m g、2 0 m g、4 0 m g、又は 8 0 m g 投与されるプラバスタチン；

である。

#### 【0197】

本発明の第7及び他の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、隔週に、4週間毎に又は1月に1回、被験者に投与される。4週間毎に又は1月に1回投与は、患者の服用順守の観点より好ましい。隔週の投与は、血液コレステロールレベルの非常に低い変動の観点より好ましい。抗体又はその抗原結合フラグメントのその他好適な時間スケジュールは、限定なしで、1日当たり、2日毎に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、6日毎に、各週間毎に、3週間毎に、5週間毎に、6週間毎に、8週間毎に、10週間毎に、1隔週に1回の投与を含む。

#### 【0198】

本発明の第7及び他の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約40 m g ~ 約500 m g、又は約50 m g ~ 約500 m g、又は約50 m g ~ 約400 m g、又は約50 m g ~ 約300 m g、又は約100 m g ~ 約300 m g、又は約100 m g ~ 約200 m g の用量範囲で投与するためである。より好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約50 m g、約100 m g、約150 m g、約200 m g、約250 m g、約300 m g、約350 m g、又は約400 m g の投与量で投与するためである。

#### 【0199】

第7の態様の別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、被験者に隔週（E2W）、4週間毎（E4W）又は月に1度投与される。

#### 【0200】

本発明の第2及び他の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約50 m g ~ 約200 m g を隔週（E2W）、好ましくは、約50 m g をE2W、約100 m g をE2W、約150 m g をE2W、約200 m g をE2W、約250 m g をE2W。又は約300 m g をE2Wの範囲の投与量（即ち、投与計画）で投与するためにあり、約50 m g をE2W、約100 m g をE2W、約150 m g をE2W、約200 m g をE2Wがより好ましい。本発明の第2及び他の態様の特に有利な実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約50 m g ~ 約200 m g、約100 m g ~ 約180 m g、約130 m g ~ 約170 m g、約140 m g ~ 約160 m g、又は約90 m g、約100 m g、約110 m g、約120 m g、約130 m g、約140 m g、約145 m g、約150 m g、約155 m g、約160 m g、約170 m g、約180 m g、約190 m g、又は200 m g をE2Wの範囲の投与量（即ち、投与計画）で投与するためにあり、約145 m g ~ 約155 m g をE2Wで、及び特に約150 m g をE2Wでおこなう投与計画は、特に好ましい実施態様に属する。

#### 【0201】

本発明の第2及び他の態様の他の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約100 m g ~ 約400 m g 4週間毎（E4W）、好ましくは、約100

mg を E 4 W、約 1 5 0 mg を E 4 W、約 2 0 0 mg を E 4 W、約 2 5 0 mg を E 4 W、約 3 0 0 mg を E 4 W、約 3 5 0 mg を E 4 W、又は約 4 0 0 mg を E 4 W の範囲の投与量で投与するためにあり、約 1 9 0 ~ 3 1 0 を E 4 W、約 2 0 0 ~ 約 3 0 0 mg を E 4 W、約 1 9 0 ~ 約 2 1 0 を E 4 W、約 1 9 5 ~ 約 2 0 5 を E 4 W、約 2 9 0 ~ 約 3 1 0 を E 4 W、約 2 9 5 ~ 約 3 0 5 を E 4 W、約 2 0 0 mg を E 4 W、又は約 3 0 0 mg を E 4 W の投与量は、特に好ましい実施態様に属する。これらの投与量は、投与 E 4 W が、また、1 月に 1 回の投与に適していることを示している。

#### 【0202】

第 7 の態様は更に、P C S K 9 の発現又は活性が効果を示す疾患又は病態の処置における使用のために、特異的に h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーゼスプチリシン / ケキシンタイプ 9 ) に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントに関わり、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは約 5 0 ~ 約 5 0 0 mg の用量の投与である。

10

#### 【0203】

本発明の第 1 6 の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントは、セクション「本発明を実施するための好ましい抗体」に記載される。本発明の第 7 の態様の好ましい実施態様は、第 4 の態様に記載される。

#### 【0204】

第 1 6 の態様の別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 5 0、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、3 0 0、3 5 0、4 0 0、4 5 0 又は 5 0 0 mg、及び好ましくは、約 1 5 0、2 0 0 又は 3 0 0 mg の用量投与のためにある。

20

#### 【0205】

第 7 の態様の別の好ましい実施態様によると、疾患又は病態は、上昇した総コレステロールレベル、上昇した低密度リポタンパク質コレステロール ( L D L - C ) レベル、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、特に一次性高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、又はスタチンで制御されていない高コレステロール血症から成るグループから選択される。

#### 【0206】

第 1 6 の態様の別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1 つ又はそれ以上の次の特徴を有する：

( i ) 少なくとも 1 4 日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約 - 2 5 % ~ 約 - 4 0 % の低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) の低下のために使用され、ここで、持続低下は、投与前レベルに対して、好ましくは、少なくとも - 2 5 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 3 0 % であり、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、好ましくは、少なくとも約 4 0 ~ 約 6 0 mg、約 4 5 ~ 約 5 5 mg 又は約 5 0 mg を E 2 W の用量で投与される。

30

( i i ) 少なくとも 1 4 日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して、少なくとも約 - 5 0 % ~ 約 - 6 5 % の低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) の低下のために使用され、ここで、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも - 4 0 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 4 5 % であり、ここで抗体又はそのフラグメントは、好ましくは、約 1 0 0 mg E 2 W の用量で投与される。

40

( i i i ) 少なくとも 1 4 日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して、少なくとも約 - 6 0 % ~ 約 - 7 5 % [ 例えば、少なくとも約 - 6 0 %、少なくとも約 - 6 5 %、少なくとも約 - 7 0 % 又は少なくとも約 - 7 5 % ] の低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) の低下のために使用され、ここで、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも - 5 5 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 6 0 % であり、ここで抗体又はそのフラグメントは、好ましくは、約 1 0 0 mg E 2 W の用量で投与される。

( i v ) 少なくとも 2 8 日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約 4 0 % ~ 約 7 5 % の低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) の低下のために使用され、ここで持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも - 3 5 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 4 0 % であり、ここで抗体又はそのフラグメントは、好ましく

50

は、約 200 mg E 4 W の用量で投与される。

(v) 少なくとも 28 日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約 50% ~ 約 75% の低密度リポタンパク質 (LDL - C) の低下のために使用され、ここで、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも 40%、そしてより好ましくは、少なくとも 45% であり、ここで抗体又はそのフラグメントは、好ましくは、約 300 mg E 4 W の用量で投与される。

(vi) 投与前レベルに対して、少なくとも 2%、少なくとも 2.5%、少なくとも 3%、少なくとも 3.5%、少なくとも 4%、少なくとも 4.5%、少なくとも 5%、又は少なくとも 5.5% の血清 HDL コレステロールレベルの上昇のために使用される。

(vii) 少なくとも 24 日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約 25% ~ 約 35% の血清総コレステロールの低下のために使用される。

(viii) 少なくとも 24 日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約 65% ~ 約 80% の血清総コレステロールの低下のために使用される。

#### 【0207】

12. 投与前レベルに対して、少なくとも約 25% ~ 約 40% の血清トリグリセリドレベルの持続低下のために使用される

13. ALT 及び AST 測定により決定された肝機能に関する又はトロポニンレベルに関するほとんどない又は測定不可能な影響を有する。

14. 総コレステロールレベル、ApoB レベル、非 HDL - C レベル、Apo - B / ApoA - 1 比の内 1 つ又はそれ以上の上昇のために使用される。  
ことで特徴化される。

#### 【0208】

第 7 の態様の別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、MGA - CoA レダクターゼ阻害剤と一緒に使用するためにあり、ここで、MGA - CoA レダクターゼ阻害剤は、好ましくは、約 0.05 mg ~ 約 100 mg の範囲の投与量で投与され、そして好ましくは、スタチンであり、ここで、スタチンは、好ましくは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、又はプラバスタチンより成るグループから選択される。

#### 【0209】

第 16 の態様の別の好ましい実施態様によると、スタチンは、1 つ又はそれ以上の次の用量又は投与計画により投与される。

(i) スタチンは、1 日に 1 回投与される。

(ii) スタチンは、約 0.5 ~ 約 100 mg、約 5 ~ 約 90 mg、10, 20, 40 又は 80 mg の用量で投与され、そして、好ましくは、アトルバスタチンである。

#### 【0210】

抗体、その抗原フラグメント又は MGA - CoA レダクターゼ阻害剤の更なる用量及び投与計画は、本発明の他の態様、及び好ましくは、第 11 の態様で記載されている。

#### 【0211】

第 7 の態様の更なる好ましい実施態様において、本発明は、PCSK9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置で使用するための、特異的に hPCSK9 (ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシントイプ 9) に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントに向けられ、

ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、少なくとも 1 つの次のグループに入る被験者への投与のためにある。(i) 少なくとも 100 mg / dL の血清 LDL コレステロール (LDL - C) レベル、好ましくは、少なくとも 130 mg / dL、より好ましくは、少なくとも 160 mg / dL、尚、より好ましくは、少なくとも 200 mg / dL を有する被験者；(ii) 40 mg / dL より低い血清 HDL - C のレベルを有する被験者；(iii) 少なくとも 200 mg / dL、好ましくは、240 mg / dL の血清コレステロールのレベルを有する被験者；(iv) 少なくとも 150 mg / dL、例えば、少なくとも、200 mg / dL、又は少なくとも、500 mg / dL の血清トリアシルグリセ

10

20

30

40

50

ロールのレベルを有する被験者、ここで、該トリアシルグリセロールのレベルは、少なくとも8時間絶食した後に測定される；(v)少なくとも35才の被験者、例えば少なくとも40才、少なくとも45才、少なくとも50才、少なくとも55才、少なくとも60才、少なくとも65才、少なくとも75才の被験者；(vi)75才より若い、例えば、70才より若い、65才より若い、60才より若い、55才より若い、50才より若い、45才より若い、40才より若い被験者；(vii)25又はそれ以上のBMIを有する被験者（例えば、26又はそれ以上、27又はそれ以上、28又はそれ以上、29又はそれ以上、30又はそれ以上、31又はそれ以上、32又はそれ以上、33又はそれ以上、34又はそれ以上、35又はそれ以上、36又はそれ以上、37又はそれ以上、38又はそれ以上、39又はそれ以上）(viii)男性被験者；(ix)女性被験者；(x)上記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、血清LDL-Cレベルを、投与前レベルに対して、少なくとも30mg/dL、好ましくは、40mg/dL、より好ましくは、50mg/dL、より好ましくは、60mg/dL、より好ましくは、70mg/dL低下に導く被験者；又は(xi)該抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、血清LDL-Cレベルを、投与前レベルに対して、少なくとも20%、より好ましくは、30%、より好ましくは、40%、より好ましくは、50%より好ましくは、60%低下する被験者。

10

# 【0212】

第7の態様の更なる好ましい実施態様において、本発明は、PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置で使用するための、特異的にhPCSK9（ヒトプロタンパク質コンバーゼスプチリシン/ケキシントイプ9）に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントに向けられ、

20

ここで抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ又はそれ以上の次のグループに入らない被験者に投与するためにある。(i)喫煙者；(ii)70才又はそれ以上の年齢である人；(iii)高血圧症を病む人；(iv)妊娠している女性；(v)妊娠しようとする女性；(vi)授乳している女性；(vii)肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人；(viii)肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；(ix)過剰量のアルコールを飲む人；(x)腎臓障害を抱えている人；(xi)甲状腺機能低下症を病む人；(xii)筋障害を病む人；(xiii)かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；(xiv)呼吸に深刻な障害を抱えている人；(xv)1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人：免疫システムが働く方法を変える薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィブロジル、コレステロール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；HIVの処置で使用するプロテアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は(xvi)グレープフルールジュースを1日当たり0.1Lより多く飲用し、又は1日当たりグレープフルーツを半分以上食べる人；(xvii)40より大きい肥満度指数(BMI)を有する人；(xviii)18より小さい肥満度指数(BMI)を有する人；(xix)1型糖尿病又は2型糖尿病を病む人；(xx)B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人；又は(xxi)モノクロナール抗体治療法に既知の感受性を有する人；(xxii)1500/mm<sup>3</sup>より小さい好中球濃度を有する人；(xxiii)10000/mm<sup>3</sup>より小さい血小板濃度を有する人；(xiv)1.5xULN（正常値の上限）より大きい血清クレアチニンレベルを有する男性；(xxv)1.4xULN（正常値の上限）より大きい血清クレアチニンレベルを有する女性；(xxvi)2xULNより大きいアラントランスアミナーゼ(ALT)レベル又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)レベルを有する人；(xxvii)3xULNより大きいCPKレベルを有する人。

30

40

# 【0213】

50

第7の態様の好ましい実施態様において、PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態は、PCSK9拮抗薬で改善し、改良し、阻害し、阻止する。

【0214】

第7の態様の好ましい実施態様において、PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態は、上昇したLDL-Cレベル；高コレステロール血症；高脂血症；脂質異常症；アテローム性動脈硬化症；心血管疾患、又は第1若しくは第2の態様に記載された他の病態又は疾患から成るグループから選択される。

【0215】

第7の態様の好ましい実施態様において、それを必要とする被験者は、LDLアフェレーシスの治療に適応される被験者；PCSK9活性突然変異を有する被験者；ヘテロ接合家族性高コレステロール血症を有する被験者；一次性高コレステロール血症を有する被験者、例えば、一次家族性、又は一次非家族性高コレステロール血症を有する被験者；スタチン未制御の一次性高コレステロール血症などの高コレステロール血症を有する被験者；進行性高コレステロール血症のリスクを有する被験者；高コレステロール血症を有する被験者；高脂血症を有する被験者；脂質異常症を有する被験者；アテローム性動脈硬化症を有する被験者；又は心血管疾患を有する被験者、又は第1又は第2の態様に記載されたその他の被験者への投与のためである。最も好ましくは、それを必要とする被験者は、ヒト被験者である。

【0216】

第7の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、MGA-COAレダクターゼ阻害剤を0.05mg～100mgの用量との組合せで投与するためにある。いくつかの実施態様において、HMG-COAレダクターゼ阻害剤は、1日当たり3回、1日当たり2回、又は1日当たり1回投与される。幾つかの実施態様において、HMG-COAレダクターゼ阻害剤は、毎日、2日毎に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、又は6日毎に投与される。いくつかの実施態様において、HMG-COAレダクターゼ阻害剤は、毎週、隔週に、3週間毎に、4週間毎に、又は月毎に投与される。いくつかの実施態様において、HMG-COAレダクターゼ阻害剤は、朝、昼、又は夕方に投与される。好ましい実施態様において、HMG-COAレダクターゼ阻害剤は、1日に1回、好ましくは、経口的に、好ましくは、夕方にである。更に好適な投与計画は、第1又は第2の態様で記載されている。より好ましくは、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン及びプラバスタチンから成るグループから選択される。第16～第18の態様の、更なる、好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、スタチンとの組合せで投与するためにあり、ここでスタチンは、

- 毎日、0.05mg～2mgの間の用量、好ましくは、毎日、0.2mg、0.4mg又は0.8mg投与されるセリバスタチン；

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるアトルバスタチン；

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるシムバスタチン；

- 毎日、0.2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、1mg、2mg、5mg、10mg、又は20mg投与されるピタバスタチン；

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、又は40mg投与されるロスバスタチン；

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、20mg、40mg、又は80mg投与されるフルバスタチン；

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるロバスタチン；又は

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるプラバスタチン；。

である。

【0217】

第8の態様において、本発明は、抗体又はその抗原結合フラグメント及び、場合により、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤を、1つ又はそれ以上の薬学的賦形剤又は担体と一緒に混合することを含んでなる、本発明の、例えば、第1の態様に記載の、医薬組成物を調製する方法に関する。

【0218】

当業者なら、以下にして発明の組成物を調整するかを知っている。更に、参考文献がこの明細書のどこかに与えられる。

【0219】

第9の態様において、本発明は、抗体又はその抗原結合フラグメント、及び、場合により、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の1つ又はそれ以上の用量を含んでなる本発明に記載の医薬組成物、抗体又はその抗原結合フラグメント、液体製剤、又は乾燥製剤の量を現在配分(admeasuring)し、そしてそれらを、ヒト、及び/又は、動物の投与のための単回用量として好適な物理的に個別のユニットとして仕立てる(tailoring)ことを含んでなる、本発明の単位剤形を調製するための方法に関する。

【0220】

第10の態様において、本発明は、場合により、1つ又はそれ以上の次のもの：ラベル、使用のための説明書(instruction)、適用デバイス(例えばシリンジ)と一緒に、容器内に本発明の1つ又はそれ以上の単位剤形に従って、液体製剤、乾燥製剤の抗体の医薬組成物を包装することを含んでなる、本発明の製品を調製し、組立てるための方法に関する。

【0221】

第11の態様において、本発明は、

hPCSK9(ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン/ケキシントイプ9)に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験者に投与すること、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが、5mg~500mgの範囲の用量を投与；及び

HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の治療量を該被験者に投与すること、ここで、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、0.05mg~100mgの範囲の投与量を投与することを含んでなる；

PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置する方法に関する。

【0222】

本明細書の文脈において、用語「PCSK9発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態」とは、PCSK9抗体の適用が影響を及ぼすいかなる疾患又は病態を含むことが理解される。

【0223】

本発明の第11及び他の態様の好ましい実施態様において、PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態が、PCSK9の拮抗薬により、改善され、改良され、阻止され、阻害される。

【0224】

本発明の第11及び他の態様の更に好ましい実施態様において、疾患又は病態は、上昇した総コレステロールレベル；上昇した低密度リボタンパク質コレステロール(LDL-C)レベル；高コレステロール血症、特に、スタチンで制御されていない高コレステロール血症；高脂血症；脂質異常症；アテローム性動脈硬化症；心血管疾患；一次家族性高コレステロール血症又は一次非家族性高コレステロール血症などの一次性高コレステロール血症；スタチン(特に、アトルバスタチンで制御されていない)で制御されていない高コレステロール血症(特に、一次性高コレステロール血症)から成るグループから選択される。

【0225】

10

20

30

40

50

本発明の第11及び他の態様の好ましい実施態様において、それを必要とする被験者は、LDLアフェレーシスの治療に適応される被験者；PCSK9活性突然変異を有する被験者；ヘテロ接合家族性高コレステロール血症を有する被験者；一次性高コレステロール血症を有する被験者；スタチン制御なしの一次性高コレステロール血症を有する被験者；進行性高コレステロール血症のリスクにある被験者；高コレステロール血症を有する被験者；高脂血症を有する被験者；脂質異常症を有する被験者；アテローム性動脈硬化症を有する被験者；又は心血管疾患を有する被験者である。最も好ましくは、それを必要とする被験者は、ヒト被験者である。

#### 【0226】

本発明の第11及び他の態様のいくつかの実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、1日当たり3回、1日当たり2回、又は1日当たり1回投与される。本発明の第1及び他の態様の幾つかの実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、毎日、2日毎に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、又は6日毎に投与される。本発明の第1及び他の態様のいくつかの実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、毎週、隔週に、3週間毎に、4週間毎に投与される。本発明の第1及び他の態様のいくつかの実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、朝、昼、又は夕方に投与される。好ましい実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、1日に1回、好ましくは、経口的に、好ましくは、夕方にである。

#### 【0227】

好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンである。より好ましくは、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、又はブラバスタチンより成るグループから選択される。

#### 【0228】

本発明の第1及び他の態様の好ましい実施態様において、スタチンは：

- 毎日、0.05mg～2mgの間の用量、好ましくは、毎日、0.2mg、0.4mg又は0.8mg投与されるセリバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるアトルバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるシムバスタチン；
  - 毎日、0.2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、1mg、2mg、5mg、10mg、又は20mg投与されるピタバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、又は40mg投与されるロスバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、20mg、40mg、又は80mg投与されるフルバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるロバスタチン；又は
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるブラバスタチン；
- である。

#### 【0229】

本発明の第11及び他の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、隔週に、4週間毎に又は1月に1回、被験者に投与される。4週間毎又は1月に1回の投与は（即ち、カレンダー月当たり1回、例えば、4週間毎の投与に対比して、毎月第1、第2日など、又は各月の第1、第2、第3月曜日、火曜日など）、患者の服用順守の観点より好ましい。隔週の投与は、血液コレステロールレベルの非常に低い変動の観点より好ましい。抗体又はその抗原結合フラグメントのその他好適な時間スケジュールは、限定なしで、1日当たり、2日毎に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、6日毎に、1

10

20

30

40

50

週間毎に、3週間毎に、5週間毎に、6週間毎に、8週間毎に、10週間毎に、1隔週に1回の投与を含む。

【0230】

本発明の第11及び他の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、例えば、約40mg～約500mg、約50mg～約500mg、約50mg～約300mg、又は約100mg～200mgの用量範囲で投与される。より好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、又は約500mgの用量で投与される。約50～約200mgの用量、例えば、約50mg、約100mg、約150mg、又は、約200mgの用量は、特に、隔週の投与計画（即ち、隔週の適用）に好適であり、約150～約400mgの用量、例えば、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、又は約400mgの用量は、より長い期間、例えば、3週間毎、又は4週間毎又は1月に1回の投与に特に好適である。

10

【0231】

本発明の第1及び他の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントは、「本発明を実施するための好ましい抗体」のセクション又は第4の態様及びその実施態様で記載される。

【0232】

第12の態様において、本発明は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症；心血管疾患、又は本発明の第1又は第2の態様に記載のいずれか他の病態又は疾患より成るグループから選択される疾患又は病態の処置のためにhPCK9に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性の試験方法に向けられ、該方法は：

20

前記抗体又はその抗原結合フラグメントで選択される患者集団を処置し、ここで、該集団における各々の患者は、100mg/dLより多くのLDLコレステロール（LDL-C）を有し；及び

前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前、及び投与後の患者集団におけるLDL-Cレベルを決定することにより、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定し、ここで、少なくとも75%の患者集団において、投与前レベルに対して少なくとも25%のLDL-Cレベルの低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが前記患者集団において前記疾患又は病態の処置のために有効であることが示される：

30

ことを含んでなる。

【0233】

第13の態様において、本発明は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症；アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、又は本発明の第1又は第2の態様に記載のいずれか他の病態又は疾患より成るグループから選択される疾患又は病態の処置のためにhPCK9に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性の試験方法に向けられ、該方法は：

前記抗体又はその抗原結合フラグメントで選択された患者集団を処置するために使用された前記抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定し、ここで、該集団における各々の患者は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前、及び投与後の患者集団におけるLDL-Cレベルを決定することにより、100mg/dLより多くのLDLコレステロール（LDL-C）レベルを有し、ここで、少なくとも75%の患者集団において、投与前レベルに対して少なくとも25%のLDL-Cレベルの低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが前記患者集団において前記疾患又は病態の処置のために有効であることを示す（indicate）：

40

ことを含んでなる。

【0234】

第12及び第13の態様の好ましい実施態様において、前記集団における各々の患者は

50



、前記の抗体又はその抗原結合フラグメントによる治療の前、少なくとも6週間、スタチンなどのHMG-CoA阻害剤の投与による脂質低下処置を受けた。

【0235】

第12及び第13の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、以下のセクション「本発明の実施のための好ましい抗体」に規定された通りの抗体又はその抗原結合フラグメントである。

【0236】

第12及び第13の態様の好ましい実施態様において、選択された患者集団は、本明細書に記載した通りの、第1の態様、及び第1又は第2の態様の実施態様に記載の処置の方法で処置される。

【0237】

第14の態様において、本発明は、本発明の特異的にhPCK9に結合する抗体及びその抗原結合フラグメントを含んでなるパッケージ、及びラベルに関わる。

【0238】

一つの実施態様によると、ラベルは、一つ又はそれ以上の下記の物：印刷された書類、チップ又はバーコード、を含有するデータキャリアである。

【0239】

第14の態様の好ましい実施態様において、該ラベルは、抗体をスタチンなどのHMG-CoAレダクターゼ阻害剤と一緒に処置することが、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、又は本発明の第1又は第2の態様に記載のいずれか他の病態又は疾患より成るグループから選択される1つ又はそれ以上の指示を示すことを患者に知らせるデータキャリア（例えば、印刷文、チップ又はバーコード）を含み、データキャリアである。本発明の第8の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントはセクション「本発明を実施するための好ましい抗体」に記載されている。

【0240】

別の好ましい実施態様によると、該ラベルは、抗体をスタチンと一緒に処置することが、以下のグループ：（i）喫煙者；（ii）70才又はそれ以上の年齢である人；（iii）高血圧症を病む人；（iv）妊娠している女性；（v）妊娠しようとする女性；（vi）授乳している女性；（vii）肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人；（viii）肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；（ix）過剰量のアルコールを飲む人；（x）腎臓障害を抱えている人；（xi）甲状腺機能低下症を病む人；（xii）筋障害を病む人；（xiii）かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；（xiv）呼吸に深刻な障害を抱えている人；（xv）1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人：免疫システムが働く方法を変える薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィブロジル、コレステロール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；HIVの処置で使用するプロテアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は（xvi）グレープフルーツジュースを1日当たり0.1Lより多く飲用する又はグレープフルーツを1日当たり半分より多く食べる人；（xvii）40より大きい肥満度指数（BMI）を有する人；（xviii）18より小さい肥満度指数（BMI）を有する人；（xix）1型糖尿病又は2型糖尿病を病む人；（xx）B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人；又は（xxi）モノクローナル抗体治療法に既知の感受性を有する人；（xxii） $1500/mm^3$ より小さい好中球濃度を有する人；（xxiii） $100000/mm^3$ より小さい血小板濃度を有する人；（xiv） $1.4 \times ULN$ （正常値の上限）より大きい血清クレアチニンレベルを有する男性；（xxv） $1.5 \times ULN$ （正常値の上限）より大きい血清クレアチニンレベッ

10

20

30

40

50

を有する女性；(x x v i) 2 x U L Nより大きいアラニントランスアミナーゼ ( A L T ) レベル又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ ( A S T ) レベツを有する人；(x x v i i) 3 x U L Nより大きいC P Kレベルを有する人；の1つ又はそれ以上に属する患者に対して禁忌であることを患者に知らせるデータキャリア（例えば、印刷文、チップ又はバーコード）を含み、データキャリアである。本発明の第14の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントはセクション「本発明を実施するための好ましい抗体」に記載されている。

#### 【0241】

第15の態様において、本発明は、

h P C S K 9（ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシンノケキシントイプ9）に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量を、それを必要とする被験者に投与すること、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが5 m g ~ 5 0 0 m g の範囲の用量を投与し；及び

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療量を前記被験者に投与し、ここでH M G - C o A レダクターゼ阻害剤が0 . 0 5 m g ~ 1 0 0 m g の範囲の投与量を投与する；  
ことを含んでなる、血液中でのL D L レベルを調整する方法に関する。

#### 【0242】

第16の態様において、本発明は、

h P C S K 9（ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシンノケキシントイプ9）に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験者に投与すること、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが5 m g ~ 5 0 0 m g の範囲の用量を投与し、

及びH M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療量を、0 . 0 5 m g ~ 1 0 0 m g の範囲の投与量を投与する；

ことを含む血液中で（持続的に）上昇するL D L レベルの影響を阻止する方法に関する。

#### 【0243】

第15及び第16の態様の好ましい実施態様において、P C S K 9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態がP C S K 9拮抗薬で改善し、改良し、阻害し、阻止される。第10及び第11の態様の更なる好ましい実施態様において、P C S K 9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態は、上昇したL D L - C レベル、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、又は本発明の第11、第18又は第19の態様に記載の他の病態又は疾患から成るグループから選択される。

#### 【0244】

第15及び第16の態様の好ましい実施態様において、それを必要とする被験者は、L D L アフェレシスの治療に適応される被験者、P C S K 9活性突然変異を有する被験者、ヘテロ接合家族性高コレステロール血症を有する被験者、スタチン制御なしの一次性高コレステロール血症を有する被験者、進行性高コレステロール血症のリスクにある被験者、高コレステロール血症を有する被験者；高脂血症を有する被験者、脂質異常症を有する被験者、アテローム性動脈硬化症を有する被験者、又は心血管疾患を有する被験者、本発明の第11、第18又は第19の態様に記載された被験者である。最も好ましくは、それを必要とする被験者は、ヒト被験者である。

#### 【0245】

第15及び第16の態様のいくつかの実施態様において、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、1日当たり3回、1日当たり2回、又は1日当たり1回投与される。幾つかの実施態様において、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、毎日、2日毎に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、又は6日毎に投与される。いくつかの実施態様において、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、毎週、隔週に、3週間毎に、4週間毎に、又は月毎に投与される。いくつかの実施態様において、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、朝、昼、又は夕方に投与される。好ましい実施態様において、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、1日に1回、好ましくは、経口的に、好ましくは、夕方にである。更に好適な投与計

10

20

30

40

50

画は、第 1 又は第 2 の態様で記載されている。

【0246】

第 15 及び第 16 の更なる好ましい実施態様において、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤はスタチンである。より好ましくは、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンより成るグループから選択される。

【0247】

第 15 及び第 16 の更なる好ましい実施態様において、スタチンは以下の通りである。

- 毎日、0.05 mg ~ 2 mg の間の用量、好ましくは、毎日、0.2 mg、0.4 mg 又は 0.8 mg 投与されるセリバスタチン；
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量、好ましくは、毎日、10 mg、20 mg、40 mg 又は 80 mg 投与されるアトルバスタチン；
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量、好ましくは、毎日、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 又は 80 mg 投与されるシムバスタチン；
- 毎日、0.2 mg ~ 100 mg の間の用量、好ましくは、毎日、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、又は 20 mg 投与されるピタバスタチン；
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量、好ましくは、毎日、5 mg、10 mg、20 mg、又は 40 mg 投与されるロスバスタチン；
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量、好ましくは、毎日、20 mg、40 mg、又は 80 mg 投与されるフルバスタチン；
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量、好ましくは、毎日、10 mg、20 mg、40 mg、又は 80 mg 投与されるロバスタチン；又は
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量、好ましくは、毎日、10 mg、20 mg、40 mg、又は 80 mg 投与されるプラバスタチン；

である。

【0248】

第 15 及び第 16 の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、隔週に、4 週間毎に又は月に 1 回、被験者に投与される。4 週間毎に又は 1 月に 1 回の投与は、患者の服用順守の観点より好ましい。隔週の投与は、血液コレステロールレベルの非常に低い変動の観点より好ましい。抗体又はその抗原結合フラグメントのその他好適な時間スケジュールは、限定なしで、1 日当たり、2 日毎に、3 日毎に、4 日毎に、5 日毎に、6 日毎に、1 週間毎に、3 週間毎に、5 週間毎に、6 週間毎に、8 週間毎に、10 週間毎に、1 隔週に 1 回の投与を含む。

【0249】

第 15 及び第 16 の態様の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、50 mg ~ 300 mg、例えば、100 mg ~ 200 mg の範囲の投与量を投与する。より好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 300 mg の範囲の投与量を投与する。更に好適で好ましい投与計画は、この明細書のどこかに、例えば、第 11 の態様に記載されている。

【0250】

本発明の第 10 及び第 11 の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントは、「本発明を実施するための好ましい抗体」のセクションで記載される。

【0251】

第 17 の態様において、本発明は、薬学的化合物が、PCSK9 活性又は発現が影響を有する、疾患又は病態を改善し、改良し、阻害し、阻止するために活用可能であるかどうかを決定する方法に向けられ、(a) 特異的に PCSK9 に結合する化合物を、好ましくは、特異的に PCSK9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを被験者に投与すること；及び (b) 血液の PCSK9 のどの部分が (a) からの化合物に付着しているかを決定すること、を含んでなる。

## 【0252】

一般的に、血液中に存在するPCSK9の10%～100%（好ましくは、20%～100%、より好ましくは、30%～100%、より好ましくは、40%～100%、より好ましくは、50%～100%）に特異的に結合する化合物が、化学量論量を使用するとき、PCSK9活性又は発現が影響を有する疾患又は病態を改善し、改良し、阻害し、阻止するために活用可能であろう。

## 【0253】

好ましくは、PCSK9の発現又は活性が影響を有する疾患又は病態は、上昇したLDL-Cレベル、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、又は本発明の第1又は第2の態様に記載の他の病態又は疾患から成るグループから選択される。

10

## 【0254】

本発明の第12の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントは、「本発明を実施するための好ましい抗体」のセクションに記載されている。

## 【0255】

第18の態様において、本発明は、PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置する方法に向けられ、

特異的にhPCSK9（ヒトプロタンパク質コンバーゼスプチリシン/ケキシンタイプ9）に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントをそれを必要とする被験者に治療量を投与すること  
を含んでなり、

20

ここで、それを必要とする被験者は：（i）少なくとも100mg/dLの血清LDLコレステロール（LDL-C）レベル、好ましくは、少なくとも130mg/dL、より好ましくは、少なくとも160mg/dL、尚、より好ましくは、少なくとも200mg/dLを有する被験者；（ii）40mg/dLより低い血清HDL-Cのレベルを有する被験者；（iii）少なくとも200mg/dL、好ましくは、240mg/dLの血清コレステロールを有する被験者；（iv）少なくとも150mg/dLの、例えば、少なくとも200mg/dL、又は少なくとも500mg/dLの血清トリアシルグリセロールレベルを有する被験者、ここで、該トリアシルグリセロールのレベルは、少なくとも8時間絶食した後に測定される；（v）少なくとも35才の被験者、例えば少なくとも40才、少なくとも45才、少なくとも50才、少なくとも55才、少なくとも60才、少なくとも65才、少なくとも75才の被験者；（vi）75才より若い、例えば、70才より若い、65才より若い、60才より若い、55才より若い、50才より若い、45才より若い、40才より若い被験者；（vii）25又はそれ以上のBMIを有する被験者（例えば、26又はそれ以上、27又はそれ以上、28又はそれ以上、29又はそれ以上、30又はそれ以上、31又はそれ以上、32又はそれ以上、33又はそれ以上、34又はそれ以上、35又はそれ以上、36又はそれ以上、37又はそれ以上、38又はそれ以上、39又はそれ以上）（viii）男性被験者；（ix）女性被験者；（x）上記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、血清LDL-Cレベルを、投与前レベルに対して、少なくとも30mg/dL、好ましくは、40mg/dL、より好ましくは、50mg/dL、より好ましくは、60mg/dL、より好ましくは、70mg/dL低下する被験者；又は（xi）該抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、血清LDL-Cレベルを、投与前レベルに対して、少なくとも20%、より好ましくは、30%、より好ましくは、40%、より好ましくは、50%より好ましくは、60%低下する被験者；の1つ又はそれ以上の上記のグループに入る。

30

40

## 【0256】

第19の態様において、本発明は、PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置する方法に向けられ、

特異的にhPCSK9（ヒトプロタンパク質コンバーゼスプチリシン/ケキシンタイプ9）に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントをそれを必要とする被験者に治療量

50

を投与すること  
を含んでなり、

ここでそれを必要とする被験者は：(i)喫煙者；(ii)70才又はそれ以上の年齢である人；(iii)高血圧症を病む人；(iv)妊娠している女性；(v)妊娠しようとする女性；(vi)授乳している女性；(vii)肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人；(viii)肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；(ix)過剰量のアルコールを飲む人；(x)腎臓障害を抱えている人；(xi)甲状腺機能低下症を病む人；(xii)筋障害を病む人；(xiii)かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；(xiv)呼吸に深刻な障害を抱えている人；(xv)1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人：免疫システムが働く方法を変える薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィプロジル、コレステロール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；HIVの処置で使用するプロテアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は(xvi)グレープフルーツジュースを1日当たり0.1Lより多く飲む人；(xvii)40より大きい肥満度指数(BMI)を有する人；(xviii)18より小さい肥満度指数(BMI)を有する人；(xix)1型糖尿病又は2型糖尿病を病む人；(xx)B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人；又は(xxi)モノクローナル抗体治療法に既知の感受性を有する人；(xxii)1500/mm<sup>3</sup>より小さい好中球濃度を有する人；(xxiii)10000/mm<sup>3</sup>より小さい血小板濃度を有する人；(xiv)1.5×ULN（正常値の上限）より大きい血清クレアチニンレベルを有する男性；(xxv)1.4×ULN（正常値の上限）より大きい血清クレアチニンレベルを有する女性；(xxvi)2×ULNより大きいアラントランスアミナーゼ(ALT)レベル又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)レベルを有する人；(xxvii)3×ULNより大きいCPKレベルを有する人；の1つ又はそれ以上の被験者グループに入らない。

【0257】

第18及び第19の態様の好ましい実施態様において、PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態が、PCSK9拮抗薬で改善し、改良し、阻害し、阻止する。

【0258】

第13及び第14の態様の好ましい実施態様において、PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態が、上昇したLDL-Cレベル；高コレステロール血症；高脂血症；脂質異常症；アテローム性動脈硬化症；心血管疾患、又は第11の態様など本発明の他の態様に記載された他の病態又は疾患から成るグループから選択される。

【0259】

第13及び第14の態様の好ましい実施態様において、それを必要とする被験者は、LDLアフェレーシスの治療に適応される被験者、PCSK9活性突然変異を有する被験者、ヘテロ接合家族性高コレステロール血症を有する被験者、一次性高コレステロール血症を有する被験者、例えば、一次家族性、又は一次非家族性高コレステロール血症を有する被験者、スタチン未制御の一次性高コレステロール血症などの高コレステロール血症を有する被験者、進行性高コレステロール血症のリスクを有する被験者、高コレステロール血症を有する被験者、高脂血症を有する被験者、脂質異常症を有する被験者、アテローム性動脈硬化症を有する被験者、又は心血管疾患を有する被験者、又は第1若しくは第2の態様に記載されたその他の被験者である。最も好ましくは、それを必要とする被験者は、ヒト被験者である。更なる好ましい、好適な被験者は、第18又は第19の態様など本発明の他の態様に記載されている。

【0260】

本発明の第13及び第14及び他の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原

結合フラグメントは、「本発明を実施するための好ましい抗体」のセクションで記載される。

#### 【0261】

第18及び第19の態様の好ましい実施態様において、方法は、更に、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の治療量を被験者に、0.05mg～100mgの投与量で投与することを含む。いくつかの実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、1日当たり3回、1日当たり2回、又は1日当たり1回投与される。幾つかの実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、毎日、2日毎に、3日毎に、4日毎に、5日毎に、又は6日毎に投与される。いくつかの実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、毎週、隔週に、3週間毎に、4週間毎に投与される。いくつかの実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、朝、昼、又は夕方に投与される。好ましい実施態様において、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、1日に1回、好ましくは、経口的に、好ましくは、夕方にである。好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンである。より好ましくは、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、又はプラバスタチンより成るグループから選択される。第13及び第14の態様の更に好ましい実施態様において、方法はスタチンの治療量を被験者に治療量を投与することを含み、ここでスタチンは：

- 毎日、0.05mg～2mgの間の用量、好ましくは、毎日、0.2mg、0.4mg又は0.8mg投与されるセリバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるアトルバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるシムバスタチン；
  - 毎日、0.2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、1mg、2mg、5mg、10mg、又は20mg投与されるピタバスタチン；
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、又は40mg投与されるロスバスタチン；
  - フルバスタチンは、毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、20mg、40mg、又は80mg投与されるフルバスタチン；
  - ロバスタチンは、毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるロバスタチン；又は
  - 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるプラバスタチン；
- である。

#### 【0262】

本発明の更なる好ましい実施態様は、本明細書に記載された第18及び第19の態様の機能を結び付ける。

#### 【0263】

第20の態様において、本発明は、上昇したLDL-Cレベル、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患、又は第1又は第2の態様に記載された他の疾患若しくは病態より成るグループから選択される疾患又は病態の処置のために、特異的にhPCK9に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法に関し、該方法は：

前記の抗体又はその抗原結合フラグメントで選択された患者集団を処置し、ここで、該集団における各々の患者は、100mg/dLより多くのLDLコレステロール(LDL-C)を有し；及び

前記の抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前、及び投与後の患者集団におけるLDL-Cレベルを決定することにより、前記の抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定し、ここで、少なくとも75%の患者集団において、投与前レベルに対して少な

10

20

30

40

50

くとも25%のLDL-Cレベルの低下が、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの前記患者集団における前記疾患又は病態の処置のために有効であることを示す：

ことを含んでなり、

ここで、各々の患者は、第13態様で列挙した1つ又はそれ以上の被験者のグループに入る。

#### 【0264】

第21の態様において、本発明は、上昇したLDL-Cレベル、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患より成るグループから選択される疾患又は病態の処置のために、特異的にhPCK9に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法（又は、第1又は第2の態様に記載された他のいかなる方法）に関し、該方法は：

前記抗体又はその抗原結合フラグメントで、選択された患者集団を処置するために使用した抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定することを含み、ここで、該集団における各々の患者は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前、及び投与後の患者集団におけるLDL-Cレベルを決定することにより、100mg/dLより多くのLDLコレステロール（LDL-C）を有し、ここで、少なくとも75%の患者集団において、投与前レベルに対して少なくとも25%のLDL-Cレベルの低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが前記患者集団において前記疾患又は病態の処置のために有効であることを示し、ここで、各々の患者は、第13態様で列挙した1つ又はそれ以上の被験者のグループに入る。

#### 【0265】

第20又は第21の態様の好ましい実施態様において、前記集団における各患者は、スタチンなどのMGA-CoAレダクターゼ阻害剤を、前記抗体又はその抗原結合フラグメントと一緒に処置する前、少なくとも、6週間投与することにより、脂質低下処置を受け入れたことがある。

#### 【0266】

本発明の第19及び第20の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントは、セクション「本発明を実施するための好ましい抗体」又は、例えば、第14の態様などの本発明の抗体を記載する本明細書の他のセクションに記載されている。

#### 【0267】

第20又は第21の態様の好ましい実施態様において、選択された患者集団は、本明細書に記載した通りの、第11、第18又は第19の態様、及びその実施態様に記載の処置方法で処置され、又は処置されたことがある。

#### 【0268】

第20又は第21の態様の更なる好ましい実施態様において、前記抗体又は前記抗原結合フラグメントの有効性は、前記選択された患者集団のサブグループのために決定され、ここで、該サブグループは、ヘテロ結合の家族性高コレステロール血症（heFH）；心筋梗塞の過去の履歴（MI）；発作の過去の履歴；受入れられる高強度スタチン治療；及び患者の地理的領域の集団から成るグループから選択される少なくとも1つの層別化因子で層別化できる（例えば、北アメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、及びその他の世界）。

#### 【0269】

ハムスタ及び他の齧歯動物において、スタチンは血液からLDLアフェレーシスに関して効果的ではない。より具体的には、スタチンのみ（例えば、アトルバスタチン）の投与は、ハムスタ又は他の齧歯動物において、恐らく内因性のPCK9の活性に起因して、LDL受容体（LDLR）の発現に影響を与えない。本出願書に含まれる実験（参照、研究4）は、抗PCK9抗体の投与によるPCK9の阻害が、スタチン処置に感受性の高い齧歯動物（例えば、ハムスタ）に与えることを示す。従って、本出願書は、スタチン又はコレステロールレベルを低下させる他の薬剤の有効性を試験するための新しい動物モデルを提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 7 0 】

それ故、第 2 2 の態様において、本発明は、被験者のコレステロールレベルを低下させる化合物の有効性を試験する方法に向けられ：

( a ) 齧歯動物を提供し；

( b ) P C S K 9 を齧歯動物に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを投与し；

( c ) 該齧歯動物に試験化合物を投与し；

( d ) 齧歯動物に試験化合物の効果を決定する；ここで、対照動物のコレステロールレベルに比較して、齧歯動物でのコレステロールの低下は、試験化合物が被験者におけるコレステロールレベルの低下に有効であることを示し、ここで、対照動物が上記齧歯動物と同一種のものであり、及びここで、対照動物は試験化合物で抗原投与されていないものである；

10

工程を含んでなる。

## 【 0 2 7 1 】

第 2 2 の態様の好ましい実施態様において、齧歯動物は、ハムスタ、マウス、ラット、モルモット及びウサギから成るグループから選択される。

## 【 0 2 7 2 】

本発明の第 2 2 の態様を実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントは、セクション「本発明を実施するための好ましい抗体」における第 1 5 の態様など本明細書の他のセクションで記載される。好ましくは、抗体又はその抗原結合フラグメントは、齧歯動物に、1 m g / k g 体重、3 m g / k g 体重、又は 1 0 m g / k g 体重の濃度で投与される。

20

## 【 0 2 7 3 】

第 2 2 の態様の好ましい実施態様において、コレステロールレベルの低下は、血清中の総コレステロールのレベルを決定することにより決定される。より好ましい実施態様において、コレステロールレベルの低下は、血清中の L D L コレステロール ( L D L - C ) のレベルを測定することにより決定される。

## 【 0 2 7 4 】

第 2 2 の態様の好ましい実施態様において、対照動物は、齧歯動物と同一種からである。好ましくは、同一の抗体又はその抗原結合フラグメントは齧歯動物に、及び対照動物に投与される。好ましくは、抗体又はその抗原結合フラグメントの同一濃度 ( m g / k g 体重で測定して ) が、齧歯動物及び対照動物に投与される。

30

## 【 0 2 7 5 】

第 2 2 の態様の 1 つの実施態様において、対照動物は、異なった動物、即ち、齧歯動物以外の異なった個体である。2 つ又はそれ以上の対照動物のコレステロールレベルを測定し、そしてこれら 2 つ又はそれ以上の対照動物におけるコレステロールレベルの平均値を計算することも、また、可能である。同様に、これら 2 つ又はそれ以上の齧歯動物のコレステロールレベルを測定し、そしてこれら 2 つ又はそれ以上の齧歯動物におけるコレステロールレベルの平均値を計算するために、抗体又はその抗原結合フラグメントで以って、2 つ又はそれ以上の齧歯動物に挑戦することも可能である。

40

## 【 0 2 7 6 】

第 2 2 の更なる態様の実施態様において、対照動物は、齧歯動物と非常に近い動物であるが、しかし、異なった時間点で試験される。より具体的には、テスト化合物の投与後、齧歯動物におけるコレステロールレベルは、同一動物の投与前コレステロールレベルと比較できる。好ましくは、該投与前コレステロールレベルは、上記で列挙した工程 ( b ) と ( c ) の間で決定される。

## 【 0 2 7 7 】

第 2 3 の態様によると、本発明は、スタチン治療を受ける被験者における L D L - C の低下活性を強化する方法に関し、方法は、特異的にヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシントイプ 9 ( h P C S K 9 ) に結合する抗体又はその抗原結合フラグメ

50



ントを被験者に投与することを含み、ここで抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 5 m g ~ 約 5 0 0 m g の範囲内の投与量で投与し、それにより被験者におけるスタチン治療の L C L - C 低下活性を強化する。

【 0 2 7 8 】

第 2 3 の態様の好ましい実施態様によると、被験者は、抗体の投与の前にスタチン治療に抵抗性がある。

【 0 2 7 9 】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症から成るグループから選択される疾患又は病態を病んでいる。

10

【 0 2 8 0 】

別の好ましい実施態様によると、疾患病態は、一次性高コレステロール血症、又は、家族性高コレステロール血症である。

【 0 2 8 1 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の範囲内の投与量で投与される。

【 0 2 8 2 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 1 5 0 m g の投与量で投与される。

【 0 2 8 3 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、被験者に隔週 ( E 2 W ) 投与される。

20

【 0 2 8 4 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、4 週間毎 ( E 4 W ) 被験者に投与される。

【 0 2 8 5 】

別の好ましい実施態様によると、処置は血清総コレステロールを投与前レベルに対して、少なくとも約 2 5 % ~ 約 3 5 % 低下し、そして少なくとも 2 4 日間に亘って低下を持続する。

【 0 2 8 6 】

別の好ましい実施態様によると、処置は血清コレステロールを、投与前レベルに対して少なくとも、約 6 5 % ~ 約 8 0 % 低下させ、そして、少なくとも 2 4 日間に亘って低下を持続する。

30

【 0 2 8 7 】

別の好ましい実施態様によると、処置は血清トリグリセリドレベルを、投与前レベルに対して少なくとも、約 2 5 % ~ 約 4 0 % 低下させる。

【 0 2 8 8 】

別の好ましい実施態様によると、処置は血清 H D L コレステロールを、投与前レベルに対して少なくとも、わずか 5 % を低下させる。

【 0 2 8 9 】

別の好ましい実施態様によると、処置は A L T 及び A S T 測定により測定された肝機能に関するほとんどない、又は測定不可能な影響を有する。

40

【 0 2 9 0 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 0 / 9 2 で示す H C V R / L C V R アミノ酸の配列対の重鎖及び軽鎖 C D R を含む。

【 0 2 9 1 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 0 / 9 2 で示す H C V R / L C V R アミノ酸の配列対を含む。

【 0 2 9 2 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、h P C S K 9

50

への結合を、配列番号 90 / 92 で示す H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む抗体又はその抗原結合フラグメントと競合する。

【0293】

別の好ましい実施態様によると、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン及びプラバスタチンから成るグループから選択される。

【0294】

別の好ましい実施態様によると、スタチンは、10 mg、20 mg、40 mg 又は 80 mg の用量で投与されるアトルバスタチンである。

【0295】

第24の態様において、本発明は、被験者において上昇した低密度リポタンパク質コレステロール (LDL - C) レベルを処置するためのキットに関し、キットは、(a) 特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む薬学的単位剤形；及び薬学的に許容される担体を含んでなる薬学的単位剤形、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 5 mg ~ 約 500 mg の範囲内の投与量中に存在し；及び (b) ラベル又は使用のための説明書を含む包装挿入物；を含んでなる。

【0296】

第24の態様の好ましい実施態様によると、ラベルは、前記抗体又はその抗原結合フラグメントによる処置を受ける患者は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態を処置することができることを示す (indicate)。

【0297】

別の好ましい実施態様によると、疾患又は病態は、一次性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症である。別の好ましい実施態様によると、疾患又は病態は、スタチンで制御されていない高コレステロール血症である。

【0298】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 50 mg ~ 約 300 mg の範囲内の用量に存在する。別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 150 mg の用量範囲内に存在する。

【0299】

別の好ましい実施態様によると、ラベル又は包装挿入物は、抗体又はその抗原結合フラグメントが被験者に隔週 (E 2 W) で投与されることを示す。

【0300】

別の好ましい実施態様によると、ラベル、又は包装挿入物は、抗体又はその抗原結合フラグメントが被験者に4週間毎 (E 4 W) で投与されることを示す。

【0301】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 C D R を含む。

【0302】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む。

【0303】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、h P C S K 9 に結合するために、配列番号 90 / 92 で示す H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む抗体又はその抗原結合フラグメントと競合する。

【0304】

別の好ましい実施態様によると、キットは、更に、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤を含む。別の好ましい実施態様によると、阻害剤は、約 0 . 05 mg ~ 100 mg の範囲内の用量範囲内にある。別の好ましい実施態様によると、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤は、スタチンである。別の好ましい実施態様によると、スタチンは、セリバスタチン

10

20

30

40

50

、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン及びプラバスタチンから成るグループから選択される。

【0305】

別の好ましい実施態様によると、説明書は、スタチンが10mg、20mg、40mg又は80mgの用量で投与されるアトルバスタチンであることを示す。

【0306】

別の好ましい実施態様によると、説明書は一つ又はそれ以上の次のグループに属する患者に対して、抗体又はその抗原結合フラグメントで処置することが禁忌であることを示す。

- (i) 喫煙者； 10
- (ii) 70才又はそれ以上の年齢である人；
- (iii) 高血圧症を病む人；
- (iv) 妊娠している女性；
- (v) 妊娠しようとする女性；
- (vi) 授乳している女性；
- (vii) 肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人；
- (viii) 肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；
- (ix) 過剰量のアルコールを飲む人；
- (x) 腎臓障害を抱えている人；
- (xi) 甲状腺機能低下症を病む人； 20
- (xii) 筋障害を病む人；
- (xiii) かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；
- (xiv) 呼吸に深刻な障害を抱えている人；
- (xv) 1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人；

免疫システムが働く方法を変える薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィブロジル、コレステポール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；HIVの処置で使用するプロテアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は 30

- (xvi) グレープフルーツジュースを1日当たり0.1Lより多く飲む人；
- (xvii) 40より大きい肥満度指数（BMI）を有する人；
- (xviii) 18より小さい肥満度指数（BMI）を有する人；
- (xix) 1型糖尿病又は2型糖尿病を病む人；
- (xx) B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人；又は
- (xxi) モノクロナール抗体治療法に既知の感受性を有する人。

【0307】

第25の態様において、本発明は、上昇した低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルにより特徴付けられる疾患又は病態を病む被験者を処置する方法に関し 40

、方法は：

- (a) 100mg/dLより大きい血液低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルを有する被験者を選択し；及び

- (b) 特異的にヒトリポタンパク質コンバーゼスブチリシン/ケキシンタイプ9（hPCSK9）に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物を該被験者に投与し；それにより、それを必要とする被験者でのコレステロールレベルを低下させる、ことを含んでなる。

【0308】

好ましい実施態様によると、疾患又は病態は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症から成るグループから選択される。 50

## 【0309】

別の好ましい実施態様によると、疾患病態は、一次性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症である。

## 【0310】

別の好ましい実施態様によると、スタチンで制御されていない高コレステロール血症である。

## 【0311】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、 $18\text{ kg/m}^2$ より小さいか、又は $40\text{ kg/m}^2$ より大きい肥満度指数(BMI)を有する。

## 【0312】

別の好ましい実施態様によると、被験者は以前にコレステロール低下食事療法に参加するように指示されたことがなかった。

## 【0313】

別の好ましい実施態様によると、被験者はアトルバスタチン以外のコレステロール低下剤を以前に摂取していなかった。

## 【0314】

別の好ましい実施態様によると、アトルバスタチンは、1日当たり、約 $10\text{ mg}$ 投与された。

## 【0315】

別の好ましい実施態様によると、コレステロール低下剤は、フィブラート、胆汁酸樹脂、ニアシン、腸コレステロール吸収(ICA)ブロッカー、及び $\omega$ -3脂肪酸から成るグループから選択される。別の好ましい実施態様によると、ニアシンは、1日当たり $500\text{ mg}$ より多く投与される。別の好ましい実施態様によると、 $\omega$ -3脂肪酸は、1日当たり $1000\text{ mg}$ より多く投与される。

## 【0316】

別の好ましい実施態様によると、被験者は糖尿病を病んでいない。別の好ましい実施態様によると、糖尿病は1型糖尿病である。別の好ましい実施態様によると、糖尿病は2型糖尿病である。別の好ましい実施態様によると、2型糖尿病は、インスリンで処置される。

## 【0317】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、 $8.5\%$ より小さいか、又は同等の血液糖化ヘモグロビン濃度を有する。

## 【0318】

別の好ましい実施態様によると、被験者はB型及びC型肝炎の表面抗原に対して陰性である。

## 【0319】

別の好ましい実施態様によると、被験者は $350\text{ mg/dL}$ より大きい血液トリグリセリド濃度を有する。

## 【0320】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、血液 $1\text{ mm}^3$ 当たり、 $1500$ 個より少ない好中球を有する。

## 【0321】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、血液 $1\text{ mm}^3$ 当たり、 $100000$ 個より少ない血小板を有する。

## 【0322】

別の好ましい実施態様によると、被験者は女性である。

## 【0323】

別の好ましい実施態様によると、被験者は妊娠していない。

## 【0324】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の下限より高く、そして正常値の上

10

20

30

40

50

限より低い血液中の甲状腺刺激ホルモン濃度を有する。

【 0 3 2 5 】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の上限の 1 . 4 より小さい血清クレアチンを有する。

【 0 3 2 6 】

別の好ましい実施態様によると、被験者は男性である。

【 0 3 2 7 】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の上限の 1 . 5 より小さい血清クレアチンを有する。

【 0 3 2 8 】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の上限の 2 倍より少ないアスパラギン酸トランスアミラーゼの量を有する

【 0 3 2 9 】

。

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の上限の 2 倍より少ないアラニントランスアミラーゼの量を有する。

【 0 3 3 0 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の範囲内の投与量で投与される。

【 0 3 3 1 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の範囲内の投与量で投与される。

【 0 3 3 2 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の範囲内の投与量で投与される。

【 0 3 3 3 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約 1 5 0 m g の投与量で投与される。

【 0 3 3 4 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、被験者に隔週 ( E 2 W ) 投与される。

【 0 3 3 5 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、被験者に 4 週間毎 ( E 4 W ) 投与される。

【 0 3 3 6 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 C D R を有する。

【 0 3 3 7 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖を有する。

【 0 3 3 8 】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、h P C S K 9 への結合のために、配列番号 9 0 / 9 2 に示す通りの H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む抗体又はその抗原結合フラグメントと競合する。

【 0 3 3 9 】

別の好ましい実施態様によると、抗体は皮下に投与される。

【 0 3 4 0 】

別の好ましい実施態様によると、抗体は腹部に投与される。

【 0 3 4 1 】

別の好ましい実施態様によると、M G A - C o A レダクターゼ阻害剤が被験者に投与さ

10

20

30

40

50

れる。

【0342】

別の好ましい実施態様によると、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤は、約0.05mg～100mgの範囲での投与量で投与される。

【0343】

別の好ましい実施態様によると、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンである。

【0344】

別の好ましい実施態様によると、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンより成るグループから選択される。

10

【0345】

別の好ましい実施態様によると、スタチンは、10mg又は80mgの投与量で投与される。

【0346】

別の好ましい実施態様によると、アトルバスタチンは、1日当たり約10mg、及び1日当たり80mgで、8週間投与される。

【0347】

第26の態様において、本発明は、それを必要とする被験者にコレステロールレベルを低下する方法に関し、

20

(a) 100mg/dLより大きい血液低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)レベルを有する被験者を選択し；及び

(b) 特異的にヒトプロタンパク質コンバーテスブチリシン/ケキシントイプ9(hPCSK9)に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを含む組成物を該被験者に投与し；それにより、それを必要とする被験者でのコレステロールレベルを低下させる、ことを含んでなる。

【0348】

第26の態様の好ましい実施態様によると、疾患又は病態は、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症から成るグループから選択される。

【0349】

別の好ましい実施態様によると、疾患病態は、一次性高コレステロール血症、又は家族性高コレステロール血症である。

30

【0350】

別の好ましい実施態様によると、疾患又は病態は、スタチンで制御されない高コレステロール血症である。

【0351】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、18kg/m<sup>2</sup>より小さいか、又は40kg/m<sup>2</sup>より大きい肥満度指数を有する。

【0352】

別の好ましい実施態様によると、被験者は以前にコレステロール低下食事療法に参加するように指示されたことはない。

40

【0353】

別の好ましい実施態様によると、被験者はアトルバスタチン以外のコレステロール低下剤を以前に摂取したことはない。

【0354】

別の好ましい実施態様によると、アトルバスタチンは、1日当たり、約10mg投与された。

【0355】

別の好ましい実施態様によると、コレステロール低下剤は、フィブラート、胆汁酸樹脂、ニアシン、腸コレステロール吸収(ICAB)ブロック、及び-3脂肪酸から成るグル

50

ープから選択される。

【0356】

別の好ましい実施態様によると、ニアシンは、1日当たり500mgより多く投与される。

【0357】

別の好ましい実施態様によると、 $\omega$ -3脂肪酸は、1日当たり1000mgより多く投与される。

【0358】

別の好ましい実施態様によると、被験者は糖尿病を病んでいない。

【0359】

別の好ましい実施態様によると、糖尿病は1型糖尿病である。

【0360】

別の好ましい実施態様によると、糖尿病は2型糖尿病である。

【0361】

別の好ましい実施態様によると、2型糖尿病は、インスリンで処置される。

【0362】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、8.5%より大きいか、又は同等の血液糖化ヘモグロビン濃度を有する。

【0363】

別の好ましい実施態様によると、被験者はB型及びC型肝炎の表面抗原に対して陰性である。

【0364】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、350mg/dLより大きい血液トリグリセリド濃度を有する。

【0365】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、血液1mm<sup>3</sup>当たり、1500個より少ない好中球を有する。

【0366】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、血液1mm<sup>3</sup>当たり、100,000個より少ない血小板を有する。

【0367】

別の好ましい実施態様によると、被験者は女性である。

【0368】

別の好ましい実施態様によると、被験者は妊娠していない。

【0369】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の下限より高く、そして正常値の上限より低い血液中の甲状腺刺激ホルモン濃度を有する。

【0370】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の上限の1.4より小さい血清クレアチンを有する。

【0371】

別の好ましい実施態様によると、被験者は男性である。

【0372】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の上限の1.5より小さい血清クレアチンを有する。

【0373】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の上限の2倍より少ないアスパラギン酸トランスアミラーゼの量を有する。

【0374】

別の好ましい実施態様によると、被験者は、正常値の上限の2倍より少ないアラニント

10

20

30

40

50

ランスアミラーゼの量を有する。

【0375】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約5mg～約500mgの範囲内の投与量で投与される。

【0376】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約50mg～約300mgの範囲内の投与量で投与される。

【0377】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、4週間毎、約200mg～約300mgの範囲内の投与量で投与される。

【0378】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、約150mgの投与量で投与される。

【0379】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、被験者に隔週(E2W)投与される。

【0380】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、被験者に4週間毎(E4W)投与される。

【0381】

別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90/92で示されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖CDRを有する。別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90/92で示されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖を有する。別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9への結合のために、配列番号90/92に示す通りのHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む抗体又はその抗原結合フラグメントと競合する。別の好ましい実施態様によると、抗体は皮下に投与される。別の好ましい実施態様によると、抗体は腹部に投与される。

【0382】

別の好ましい実施態様によると、方法は、更に、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤を被験者に投与することを含む。別の好ましい実施態様によると、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤は約0.05～100mgの範囲内投与量を投与される。別の好ましい実施態様によると、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤は、スタチンである。別の好ましい実施態様によると、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンより成るグループから選択される。

【0383】

別の好ましい実施態様によると、スタチンは、10mg、20mg、40mg、又は80mgの用量で投与されるアトルバスタチンである。別の好ましい実施態様によると、アトルバスタチンは、1日当たり約10mg、及び8週間で、1日当たり80mg投与される。

【0384】

本発明のいくつかの態様は、互いに組合わせることができる。例えば、第11の態様に記載の疾患又は病態を処置するための方法と第18の態様に記載の疾患又は病態を処置する方法は、組合わせることができる。この組合わせの結果として、本発明は、ある用量計画により、ある被験者グループの処置を特徴とする疾患又は病態を処置する方法に関する。類似の手法で、本明細書に記載の態様の異なった実施態様が、互いに組み合わせることができる、例えば、第7の態様に記載の投与計画に関連した疾患又は病態の処置で使用するための抗体又はその抗原結合フラグメントは、第7の態様に記載のある患者集団に関連した疾患又は病態の処置で使用するための抗体又はその抗原結合フラグメントと組合わせ

10

20

30

40

50



ることができる。この組合わせの結果として、本発明は、ある投与計画により被験者のあるグループの処置に使用するための抗体又はその抗原結合フラグメントに関する。

【0385】

別の例によると、第11の態様に記載の疾患又は病態を処置するための方法と第19の態様に記載の疾患又は病態を処置するための方法は、組合わせることができる。この組合わせの結果として、本発明は、ある用量計画により、ある被験者グループの処置を除外する疾患又は病態を処置する方法に関する。類似の手法で、本明細書に記載の態様の異なった実施態様が、互いに組み合わせることができる、例えば、第7の態様に記載の投与計画に関連した疾患又は病態の処置で使用するための抗体又はその抗原結合フラグメントは、第7の態様に記載のある患者集団に関連した疾患又は病態の処置で使用するための抗体又はその抗原結合フラグメントと組合わせることができる。この組合わせの結果として、本発明は、ある投与計画による処置に使用するための抗体又はその抗原結合フラグメントに関する。

10

【0386】

当業者は、本発明の異なった態様及び実施態様の好適な組合せでもたらされる好ましい他の実施態様を認識するであろう。

【0387】

本明細書に記載の本発明の薬学的使用は、また、本明細書で記載通り、1つ又はそれ以上の疾患又は病態の処置のための薬剤の製造のため、与えられた抗体又はその抗原結合フラグメント、与えられた医薬組成物などの使用に関する。

20

【0388】

本発明を実施するための好ましい抗体

次のセクションは、本発明の21の態様全てを実施するために使用できる抗体又はその抗原結合フラグメントの機能的及び構造的特徴を記載する。それ故、「好ましい実施態様における」、「いくつかの実施態様における」、「別の好ましい実施態様における」などの表現、及び類似の表現は、本発明の第1の態様の実施態様、本発明の第2の態様の実施態様、本発明の第3の態様の実施態様、本発明の第4の態様の実施態様、本発明の第5の態様の実施態様、本発明の第6の態様の実施態様、本発明の第7の態様の実施態様、本発明の第8の態様の実施態様、本発明の第9の態様の実施態様、本発明の第10の態様の実施態様、第11の態様の実施態様、本発明の第12の態様の実施態様、本発明の第13の態様の実施態様、本発明の第14の態様の実施態様、本発明の第15の態様の実施態様、本発明の第16の態様の実施態様、本発明の第17の態様の実施態様、本発明の第18の態様の実施態様、本発明の第19の態様の実施態様、本発明の第20の態様の実施態様、第21の態様の実施態様、本発明の第22の態様の実施態様、本発明の第23の態様の実施態様、本発明の第24の態様の実施態様、本発明の第25の態様の実施態様、本発明の第26の態様の実施態様を参照するものとして理解すべきである。

30

【0389】

本発明を実施するのに好適な全ての抗体又はその抗原結合フラグメントは、特異的にhPCK9に結合する。本発明のいかなる態様の好ましい実施態様においても、抗体又はその抗原結合フラグメントは、遺伝子組み換えヒト抗体又はそのフラグメントである。より特異的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、特異的にhPCK9に結合し、そしてPCK9活性を中和する、完全なヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントである。

40

【0390】

本発明に使用可能なmAbsは、全長（例えば、IgG1又はIgG4抗体）であってもよく、又はその抗原結合部分（例えば、Fab、F(ab)<sub>2</sub>、又はscFvフラグメント）のみを含んでもよく、及び機能に影響を与えるために、例えば、残留エフェクター機能を除去するために（Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933）改変してもよい。

【0391】

50

好ましい実施態様において、本発明の抗体は、被験者に、好ましくはヒト又は非ヒト哺乳類に、より好ましくはヒトに投与するための1つ又はそれ以上の次の機能：

- 少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約 - 25 % ~ 約 - 40 % の低密度リポタンパク質 (LDL - C) レベルの低下、ここで特に、隔週の投与計画で (隔週、E2W)、約40 ~ 約60 mg の用量、好ましくは、約45 ~ 約55 mg、より好ましくは、約50 mg を投与する場合、持続低下は、投与前レベルに対して、好ましくは、少なくとも - 25 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 30 % であり；

- 少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して、少なくとも約 - 50 % ~ 約 - 65 % の低密度リポタンパク質 (LDL - C) の低下、ここで特に、E2Wで、約100 mg の用量を投与する場合、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも - 40 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 45 % であり；

- 少なくとも14日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して、少なくとも約 - 60 % ~ 約 - 75 % [例えば、少なくとも約 - 60 %、少なくとも約 - 65 %、少なくとも約 - 70 % 又は少なくとも約 - 75 %] の低密度リポタンパク質 (LDL - C) の低下、ここで特に、E2Wで約150 mg の用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも - 55 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 60 % であり；

- 少なくとも28日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約 - 40 % ~ 約 - 75 % の低密度リポタンパク質 (LDL - C) の低下、ここで特に、E4Wで約200 mg の用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも - 35 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 40 % であり；

- 少なくとも28日間に亘る持続低下と共に投与前レベルに対して、少なくとも約 - 50 % ~ 約 - 75 % の低密度リポタンパク質 (LDL - C) の低下、ここで特に、E4Wで約300 mg の用量を投与するとき、持続低下は、好ましくは、投与前レベルに対して、少なくとも - 40 %、そしてより好ましくは、少なくとも - 45 % であり；

- E2Wで、約150 mg の用量を投与するとき、特に投与前レベルに対して、少なくとも2 %、少なくとも2.5 %、少なくとも3 %、少なくとも3.5 %、少なくとも4 %、少なくとも4.5 %、少なくとも5 %、又は少なくとも5.5 % の血清HDLコレステロールレベルの上昇；

- トロポニンレベルに関するほとんどない、又は測定不可能な影響；

- 総コレステロールレベル、ApoBレベル、非HDL - Cレベル、Apo - B / ApoA - 1比の内1つ又はそれ以上の上昇；

によって特徴付けられる。

#### 【0392】

本発明に記載の抗体は、好ましくは、MGA - CoAレダクターゼ阻害剤の処置と組合わせて投与する場合、上記の特性を示す。本発明の抗体及びその用量及び投与計画と連動して使用するためのMGA - CoAレダクターゼ阻害剤の好ましい実施態様は、本明細書を通して、特に、医学的使用及び処置の方法に関連する態様に記載の通りに見出すことができる。

#### 【0393】

本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントの別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ又はそれ以上の次の特性を有する：

- 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90 / 92で示すHCVR / LCVRAミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖のCDRを含む。

- 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90 / 92で示すHCVR / LCVRAミノ酸配列対を含む。

- 抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9に結合するために、配列番号90 / 92で示すHCVR / LCVRAミノ酸配列対を含む抗体又はその抗原結合フラグメントと競合する。

## 【0394】

本発明の抗体又はその抗原結合フラグメントの別の好ましい実施態様によると、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ又はそれ以上の次の特徴を有する：

- 哺乳類、特にハムスタなどの齧歯動物のスタチン抵抗性に打勝つ、
- 哺乳類、特にハムスタなどの齧歯動物のLDLR発現の上昇、
- 哺乳類、特にハムスタなどの齧歯動物の血清LDL-C低下、
- 特にハムスタなどの齧歯動物のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤投与に関連したLDL-Cの相乗的低下、ここで、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は好ましくはアトルバスタチンである。

## 【0395】

好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ又はそれ以上の次の特徴を有する：

(i) 血清総コレステロールを少なくとも約25%～約35%低下させ、そして投与前レベルに対して少なくとも24日間に亘って低下を持続することが可能であり、好ましくは、血清総コレステロールの低下は、少なくとも約30～40%であり；

(ii) 血清LDLコレステロールを、投与前レベルに対して、少なくとも約65～80%低下させることが可能であり、少なくとも24日間に亘って低下を持続することが可能であり；

(iii) 血清トリグリセリドを投与前レベルに対して、少なくとも約25～40%低下させることが可能であり；

(iv) 血清HDLコレステロールを低下させることなく、又は投与前レベルに対してわずか5%の血清HDLコレステロールの低下で、1つ又はそれ以上の(i)～(iii)を達成し；

(v) ALT及びAST測定で測定した通り、肝臓機能にほとんど影響を与えないか、又は測定不能な影響しか与えないで1つ又はそれ以上の次の(i)～(iii)を達成する。

## 【0396】

好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ又はそれ以上の次の事項によって特徴付けられる：

(i) 血清LDLコレステロールを、投与前レベルに対して、少なくとも約40～70%低下させることが可能であり、及び少なくとも60日又は90日間に亘って低下を持続することが可能であり；

(ii) 血清トリグリセリドを投与前レベルに対して、少なくとも約25～40%低下させることが可能であり；

(iii) 血清HDLコレステロールを低下させることなく、又は投与前レベルに対してわずか5%の血清HDLコレステロールを低下させる。

## 【0397】

1つの実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9のアミノ酸残基238を含むエピトープを結合するとして(配列番号755)特徴付けられる。より具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9の位置238、153、159及び343において1つ又はそれ以上のアミノ酸残基を含んでなるエピトープを結合する(配列番号755)。より具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号755の位置192、194、197及び/又は237において、アミノ酸残基を含まないエピトープを結合するとして特徴付けられる。

## 【0398】

1つの実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9のアミノ酸残基366(配列番号755)を含むエピトープを結合するとして特徴付けられる。より具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9の位置147、366、及び380において、1つ又はそれ以上のアミノ酸残基を含むエピ

10

20

30

40

50

トープを結合する。より具体的な実施態様において、抗体又は抗体の抗原結合フラグメントは、配列番号 755 の位置 215 又は 238 において、アミノ酸を含まないエプトープを結合するとして特徴付けられる。

#### 【0399】

1つの実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 474, 478, 482, 498, 502, 506, 522, 526, 530, 546, 550, 554, 570, 574, 578, 594, 598, 602, 618, 622, 626, 642, 646, 650, 666, 670, 674, 690, 694, 698, 714, 718, 722, 738 及び 742; 又は少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、少なくとも 99% の配列同一性を有する実質的に類似のその配列から成るグループから選択される重鎖の変更可変領域 (H C V R) を含む。1つの実施態様において、H C V R は、配列番号 50, 66, 70, 74, 90, 94, 122, 138, 142, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 314, 330 及び 334 から成るグループから選択されたアミノ酸配列を含む。より具体的な実施態様において、H C V R は、配列番号 90 又は 218 を含む。

10

20

#### 【0400】

1つの実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、更に、配列番号 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452, 456, 466, 476, 480, 490, 500, 504, 514, 524, 528, 538, 548, 552, 562, 572, 576, 586, 596, 600, 610, 620, 624, 634, 644, 648, 658, 668, 672, 682, 692, 696, 706, 716, 720, 730, 740 及び 744; 又は少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、若しくは少なくとも 99% の配列同一性を有する実質的に類似のその配列から成るグループから選択される軽鎖の変更可変領域 (L C V R) を含む。1つの実施態様において、L C V R は、配列番号 58, 68, 72, 82, 92, 96, 130, 140, 144, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 322, 332 及び 336 から成るグループから選択されるアミノ酸配列を含む。より特異的な実施態様において、L C V R は、配列番号 92 又は 226 を含む。

30

#### 【0401】

具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 2 / 10, 18 / 20, 22 / 24, 26 / 34, 42 / 44, 46 / 48, 50 / 58, 66 / 68, 70 / 72, 74 / 82, 90 / 92, 94 / 96, 98 / 106, 114 / 116, 118 / 120, 122 / 130, 138 / 140, 142 / 144, 146 / 154, 162 / 164, 166 / 168, 170 / 178, 186 / 188, 190 / 192, 194 / 202, 210 / 212, 214 / 216, 218 / 226, 234 / 236, 238 / 240, 242 / 250, 258 / 260, 262 / 264, 266 / 274, 282 / 284, 286 / 288, 290 / 298, 306 / 308, 310 / 312, 314 / 322, 330 / 332, 334 / 336, 338 / 346, 354 / 356, 358 / 360, 362 / 370, 378 / 380, 382 / 384, 386 / 394, 402 / 404, 406 / 408, 410 / 418, 426 / 428, 430 / 434

40

50

2, 434 / 442, 450 / 452, 454 / 456, 458 / 466, 474 / 476, 478 / 480, 482 / 490, 498 / 500, 502 / 504, 506 / 514, 522 / 524, 526 / 528, 530 / 538, 546 / 548, 550 / 552, 554 / 562, 570 / 572, 574 / 576, 578 / 586, 594 / 596, 598 / 600, 602 / 610, 618 / 620, 622 / 624, 626 / 634, 642 / 644, 646 / 648, 650 / 658, 666 / 668, 670 / 672, 674 / 682, 690 / 692, 694 / 696, 698 / 706, 714 / 716, 718 / 720, 722 / 730, 738 / 740 及び 742 / 744 ; から成るグループから選択される H C V R 及び L C V R ( H C V R / L C V R ) を含む。1つの実施態様において、H C V R 及び L C V R 配列対は、配列番号 50 / 58, 66 / 68, 70 / 72, 74 / 82, 90 / 92, 94 / 96, 122 / 130, 138 / 140, 142 / 144, 218 / 226, 234 / 236, 238 / 240, 242 / 250, 258 / 260, 262 / 264, 314 / 322, 330 / 332 及び 334 / 336 を含む。好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 92 で示す H C V R アミノ酸配列を含む。別の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 218 で示す H C V R アミノ酸配列、及び配列番号 226 で示す L C V R アミノ酸配列を含む。

10

#### 【0402】

好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 及び 728 ; 又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に類似のその配列から成るグループから選択される重鎖 C D R 3 ( H C D R 3 ) を含む。1つの実施態様において、H C D R 3 / L C D R 3 の配列対は、配列番号 56 / 64、80 / 88、128 / 136、224 / 232、248 / 256 及び 320 / 328 より成るグループから選択される。より好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 80 で示す通り H C D R 3 ドメイン及び配列番号 88 で示す通り L C D R 3 ドメインを含む。別の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 224 で示す H C V R 3 ドメイン及び配列番号 232 で示す L C V R 3 ドメインを含む。

20

30

#### 【0403】

更なる実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 412, 436, 460, 484, 508, 532, 556, 580, 604, 628, 652, 676, 700 及び 724 から成るグループ ; 又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に類似のその配列から成るグループから選択される重鎖 C D R 1 ( H C D R 1 ) ドメイン ; 配列番号 6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 414, 438, 462, 486, 510, 534, 558, 582, 606, 630, 654, 678, 702 及び 726 から成るグループ、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に類似のその配列から成るグループから選択される重鎖 C D R 2 ( H C D R 2 ) ドメイン ; 配列番号 12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 420, 444, 468, 492, 516, 540, 564, 588, 612, 636, 660, 684, 708 及び 732 から成るグループ、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に類似のその配列から成るグループから選択される軽鎖 C D R 1 ( L C D R 1 ) ドメイン ; 配列番号 14,

40

50

3 8 , 6 2 , 8 6 , 1 1 0 , 1 3 4 , 1 5 8 , 1 8 2 , 2 0 6 , 2 3 0 , 2 5 4 , 2 7 8  
 , 3 0 2 , 3 2 6 , 3 5 0 , 3 7 4 , 3 9 8 , 4 2 2 , 4 4 6 , 4 7 0 , 4 9 4 , 5 1 8  
 , 5 4 2 , 5 6 6 , 5 9 0 , 6 1 4 , 6 3 8 , 6 6 2 , 6 8 6 , 7 1 0 及び 7 3 4 から成  
 るグループ、又は少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、若しくは少  
 なくとも99%の配列同一性を有する実質的に類似のその配列から成るグループから選択  
 される軽鎖CDR2(LCDR2)ドメインを含む。1つの実施態様において、重鎖及び  
 軽鎖CDR配列は、配列番号52, 54, 56, 60, 62, 64; 76, 78, 80,  
 84, 86, 88; 124, 126, 128, 132, 134, 136; 220, 222  
 , 224, 228, 230, 232; 244, 246, 248, 252, 254, 256  
 ; 及び316, 318, 320, 324, 326, 328を含む。より具体的な実施態様  
 において、CDR配列は、配列番号76, 78, 80, 84, 86, 88; 又は220,  
 222, 224, 228, 230, 232を含む。好ましい実施態様において、抗体又は  
 その抗原結合フラグメントは、配列番号76, 78, 80, 84, 86及び88で示す重  
 鎖及び軽鎖アミノ酸配列CDRを含む。別の好ましい実施態様において、抗体又はその抗  
 原結合フラグメントは、配列番号220, 222, 224, 228, 230及び232で  
 示す重鎖及び軽鎖アミノ酸配列CDRを含む。

10

#### 【0404】

関連する実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号2 / 1 0  
 , 1 8 / 2 0 , 2 2 / 2 4 , 2 6 / 3 4 , 4 2 / 4 4 , 4 6 / 4 8 , 5 0 / 5 8 , 6 6 /  
 6 8 , 7 0 / 7 2 , 7 4 / 8 2 , 9 0 / 9 2 , 9 4 / 9 6 , 9 8 / 1 0 6 , 1 1 4 / 1 1  
 6 , 1 1 8 / 1 2 0 , 1 2 2 / 1 3 0 , 1 3 8 / 1 4 0 , 1 4 2 / 1 4 4 , 1 4 6 / 1 5  
 4 , 1 6 2 / 1 6 4 , 1 6 6 / 1 6 8 , 1 7 0 / 1 7 8 , 1 8 6 / 1 8 8 , 1 9 0 / 1 9  
 2 , 1 9 4 / 2 0 2 , 2 1 0 / 2 1 2 , 2 1 4 / 2 1 6 , 2 1 8 / 2 2 6 , 2 3 4 / 2 3  
 6 , 2 3 8 / 2 4 0 , 2 4 2 / 2 5 0 , 2 5 8 / 2 6 0 , 2 6 2 / 2 6 4 , 2 6 6 / 2 7  
 4 , 2 8 2 / 2 8 4 , 2 8 6 / 2 8 8 , 2 9 0 / 2 9 8 , 3 0 6 / 3 0 8 , 3 1 0 / 3 1  
 2 , 3 1 4 / 3 2 2 , 3 3 0 / 3 3 2 , 3 3 4 / 3 3 6 , 3 3 8 / 3 4 6 , 3 5 4 / 3 5  
 6 , 3 5 8 / 3 6 0 , 3 6 2 / 3 7 0 , 3 7 8 / 3 8 0 , 3 8 2 / 3 8 4 , 3 8 6 / 3 9  
 4 , 4 0 2 / 4 0 4 , 4 0 6 / 4 0 8 , 4 1 0 / 4 1 8 , 4 2 6 / 4 2 8 , 4 3 0 / 4 3  
 2 , 4 3 4 / 4 4 2 , 4 5 0 / 4 5 2 , 4 5 4 / 4 5 6 , 4 5 8 / 4 6 6 , 4 7 4 / 4 7  
 6 , 4 7 8 / 4 8 0 , 4 8 2 / 1 0 , 1 8 / 2 0 , 2 2 / 2 4 , 2 6 / 3 4 , 4 2 / 4 4  
 , 4 6 / 4 8 , 5 0 / 5 8 , 6 6 / 6 8 , 7 0 / 7 2 , 7 4 / 8 2 , 9 0 / 9 2 , 9 4 /  
 9 6 , 9 8 / 1 0 6 , 1 1 4 / 1 1 6 , 1 1 8 / 1 2 0 , 1 2 2 / 1 3 0 , 1 3 8 / 1 4  
 0 , 1 4 2 / 1 4 4 , 1 4 6 / 1 5 4 , 1 6 2 / 1 6 4 , 1 6 6 / 1 6 8 , 1 7 0 / 1 7  
 8 , 1 8 6 / 1 8 8 , 1 9 0 / 1 9 2 , 1 9 4 / 2 0 2 , 2 1 0 / 2 1 2 , 2 1 4 / 2 1  
 6 , 2 1 8 / 2 2 6 , 2 3 4 / 2 3 6 , 2 3 8 / 2 4 0 , 2 4 2 / 2 5 0 , 2 5 8 / 2 6  
 0 , 2 6 2 / 2 6 4 , 2 6 6 / 2 7 4 , 2 8 2 / 2 8 4 , 2 8 6 / 2 8 8 , 2 9 0 / 2 9  
 8 , 3 0 6 / 3 0 8 , 3 1 0 / 3 1 2 , 3 1 4 / 3 2 2 , 3 3 0 / 3 3 2 , 3 3 4 / 3 3  
 6 , 3 3 8 / 3 4 6 , 3 5 4 / 3 5 6 , 3 5 8 / 3 6 0 , 3 6 2 / 3 7 0 , 3 7 8 / 3 8  
 0 , 3 8 2 / 3 8 4 , 3 8 6 / 3 9 4 , 4 0 2 / 4 0 4 , 4 0 6 / 4 0 8 , 4 1 0 / 4 1  
 8 , 4 2 6 / 4 2 8 , 4 3 0 / 4 3 2 , 4 3 4 / 4 4 2 , 4 5 0 / 4 5 2 , 4 5 4 / 4 5  
 6 , 4 5 8 / 4 6 6 , 4 7 4 / 4 7 6 , 4 7 8 / 4 8 0 , 4 8 2 / 4 9 0 , 4 9 8 / 5 0  
 0 , 5 0 2 / 5 0 4 , 5 0 6 / 5 1 4 , 5 2 2 / 5 2 4 , 5 2 6 / 5 2 8 , 5 3 0 / 5 3  
 8 , 5 4 6 / 5 4 8 , 5 5 0 / 5 5 2 , 5 5 4 / 5 6 2 , 5 7 0 / 5 7 2 , 5 7 4 / 5 7  
 6 , 5 7 8 / 5 8 6 , 5 9 4 / 5 9 6 , 5 9 8 / 6 0 0 , 6 0 2 / 6 1 0 , 6 1 8 / 6 2  
 0 , 6 2 2 / 6 2 4 , 6 2 6 / 6 3 4 , 6 4 2 / 6 4 4 , 6 4 6 / 6 4 8 , 6 5 0 / 6 5  
 8 , 6 6 6 / 6 6 8 , 6 7 0 / 6 7 2 , 6 7 4 / 6 8 2 , 6 9 0 / 6 9 2 , 6 9 4 / 6 9  
 6 , 6 9 8 / 7 0 6 , 7 1 4 / 7 1 6 , 7 1 8 / 7 2 0 , 7 2 2 / 7 3 0 , 7 3 8 / 7 4  
 0 及び 7 4 2 / 7 4 4 , 2 / 4 9 0 , 4 9 8 / 5 0 0 , 5 0 2 / 5 0 4 , 5 0 6 / 5 1 4  
 , 5 2 2 / 5 2 4 , 5 2 6 / 5 2 8 , 5 3 0 / 5 3 8 , 5 4 6 / 5 4 8 , 5 5 0 / 5 5 2  
 , 5 5 4 / 5 6 2 , 5 7 0 / 5 7 2 , 5 7 4 / 5 7 6 , 5 7 8 / 5 8 6 , 5 9 4 / 5 9 6

20

30

40

50

, 598 / 600, 602 / 610, 618 / 620, 622 / 624, 626 / 634, 642 / 644, 646 / 648, 650 / 658, 666 / 668, 670 / 672, 674 / 682, 690 / 692, 694 / 696, 698 / 706, 714 / 716, 718 / 720, 722 / 730, 738 / 740 及び 742 / 744 から成るグループから選択される重鎖及び軽鎖配列対内に含まれる重鎖及び軽鎖 CDR ドメインを含む。

1つの実施態様において、CDR 配列は、配列番号 50 / 58, 66 / 68, 70 / 72, 74 / 82, 90 / 92, 94 / 96, 122 / 130, 138 / 140, 142 / 144, 218 / 226, 234 / 236, 238 / 240, 242 / 250, 258 / 260, 262 / 264, 314 / 322, 330 / 332 及び 334 / 336 のアミノ酸配列対から選択される HCV R 及び LCVR 内に含まれる。より具体的な実施態様において、CDR 配列は、配列番号 90 / 92 又は 218 / 226 から選択される HCV R / LCVR 配列内に含まれる。好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 90 / 92 で示す HCV R / LCVR アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 CDR を含む。別の好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 218 / 226 で示す HCV R / LCVR アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 CDR を含む。

10

#### 【0405】

1つの具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 90 で示す重鎖変更可能な領域 (HCV R)、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に類似のその配列を含む。

20

#### 【0406】

1つの具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、更に、配列番号 92 の軽鎖変更可能な領域 (LCVR)、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に類似のその配列を含む。

#### 【0407】

具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 90 で示す HCV R アミノ酸配列、及び配列番号 92 で示す LCVR アミノ酸配列を含む。

#### 【0408】

具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 80 の重鎖 CDR 3 (HCD R 3) ドメイン、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に同一のその配列；及び / 又は、配列番号 88 の軽鎖 CDR 3 (LCD R 3) ドメイン、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に同一のその配列を含む。1つの実施態様において、HCD R 3 / LCD R 3 の配列対は配列番号 80 / 88 である。より好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 80 で示される HCD R 3 ドメイン及び配列番号 88 で示される LCD R 3 ドメインを含む。

30

#### 【0409】

更なる具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 76 の重鎖 CDR 1 (HCD R 1)、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に同一のその配列；及び / 又は、配列番号 78 の重鎖 CDR 2 (HCD R 2)、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に同一のその配列；及び / 又は、配列番号 84 の軽鎖 CDR 1 (LCD R 1)、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に同一のその配列；及び / 又は、配列番号 86 の軽鎖 CDR 2 (LCD R 2)、又は少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 98 %、若しくは少なくとも 99 % の配列同一性を有する実質的に同一のその配列を含む。1つの実施態様に

40

50

において、重鎖及び軽鎖の C D R 配列は、配列番号 76, 78, 80, 84, 86, 88 から成るグループから選択される配列を含む。好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 76, 78, 80, 84, 86 及び 88 で示される重鎖及び軽鎖 C D R アミノ酸配列を含む。

#### 【0410】

別の具体的な実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 90 / 92 の重鎖及び軽鎖配列対内に含まれる重鎖及び軽鎖 C D R ドメインを含む。

#### 【0411】

特別に好ましい実施態様は、配列番号 90 / 92 の H C V R / L C V R 配列、及び / 又は、配列番号 76, 78, 80 の C D R 配列、及び / 又は、配列番号 84, 86, 88 の C D R 配列を含む抗体に関する。別の特別に好ましい実施態様は、配列番号 90 / 92 の H C V R / L C V R、及び配列番号 76, 78, 80 の C D R 配列、及び、配列番号 84, 86, 88 の C D R 配列を含む抗体 (“316P”) に関する。

10

#### 【0412】

1つの実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 265, 281, 285, 289, 305, 309, 313, 329, 333, 337, 353, 357, 361, 377, 381, 385, 401, 405, 409, 425, 429, 433, 449, 453, 457, 473, 477, 481, 497, 501, 505, 521, 525, 529, 545, 549, 553, 569, 573, 577, 593, 597, 601, 617, 621, 625, 641, 645, 649, 665, 669, 673, 689, 693, 697, 713, 717, 721, 737 及び 741、又は少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、若しくは少なくとも 99% のその配列同一性を有する実質的に同一のその配列から成るグループから選択される核酸配列によりコード化される H C V R を含む。1つの実施態様において、H C V R は、配列番号 49, 65, 69, 73, 89, 93, 121, 137, 141, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 313, 329 及び 333 より成るグループから選択される核酸配列でコード化される。より具体的な実施態様において、H C V R は、配列番号 89 及び 217 より成るグループから選択される核酸配列でコード化される。

20

30

#### 【0413】

1つの実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 273, 283, 287, 297, 307, 311, 321, 331, 335, 345, 355, 359, 369, 379, 383, 393, 403, 407, 417, 427, 431, 441, 451, 455, 465, 475, 479, 489, 499, 503, 513, 523, 527, 537, 547, 551, 561, 571, 575, 585, 595, 599, 609, 619, 623, 633, 643, 647, 657, 667, 671, 681, 691, 695, 705, 715, 719, 729, 739 及び 743、又は少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 98%、若しくは少なくとも 99% のその配列同一性を有する実質的に同一のその配列から成るグループから選択される。核酸配列でコード化される L C V R を含む。1つの実施態様において、L C V R は、配列番号 57, 67, 71, 81, 91, 95, 129, 139, 143, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 321, 331 及び 335 から成るグループから選択された核酸配列でコード化される。より具体的な実施態様において、L C V R は、配列番号 91 及び 225 より成るグループから選択される核酸配列によりコード化される。

40

#### 【0414】

50



1つの実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 415, 439, 463, 487, 511, 535, 559, 583, 607, 631, 655, 679, 703及び727、又は少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、若しくは少なくとも99%のその配列同一性を有する実質的に同一のその配列から成るグループから選択されるヌクレオチド配列でコード化されるHCDR3ドメイン、及び配列番号15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279, 303, 327, 351, 375, 399, 423, 447, 471, 495, 519, 543, 567, 591, 615, 639, 663, 687, 711及び735、又は少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、若しくは少なくとも99%のその配列同一性を有する実質的に同一のその配列より成るグループから選択されるヌクレオチド配列でコード化されるLCDR3ドメインを含む。1つの実施態様において、HCDR3及びLCDR3は、配列番号55/63, 79/87, 127/135, 223/231, 247/255及び319/327の核酸配列でコード化された配列対をそれぞれ含む。より具体的な実施態様において、HCDR3及びLCDR3は、配列番号79/87及び223/231の核酸配列でコード化された配列対を含む。

10

#### 【0415】

更なる実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、更に、配列番号3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 411, 435, 459, 483, 507, 531, 555, 579, 603, 627, 651, 675, 699及び723、又は少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、若しくは少なくとも99%のその配列同一性を有する実質的に同一のその配列より成るグループから選択されるヌクレオチド配列でコード化されるHCDR1ドメイン；配列番号5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 413, 437, 461, 485, 509, 533, 557, 581, 605, 629, 653, 677, 701及び725、又は少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、若しくは少なくとも99%のその配列同一性を有する実質的に同一のその配列より成るグループ選択されるヌクレオチド配列でコード化されるHCDR2ドメイン；配列番号11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 419, 443, 467, 491, 515, 539, 563, 587, 611, 635, 659, 683, 707及び731、又は少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、若しくは少なくとも99%のその配列同一性を有する実質的に同一のその配列より成るグループ選択されるヌクレオチド配列でコード化されるLCDR1ドメイン；配列番号13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 421, 445, 469, 493, 517, 541, 565, 589, 613, 637, 661, 685, 709及び733、又は少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、若しくは少なくとも99%のその配列同一性を有する実質的に同一のその配列より成るグループ選択されるヌクレオチド配列でコード化されるLCDR2ドメインを含む。1つの実施態様において、重鎖及び軽鎖CDR配列は、配列番号51, 53, 55, 59, 61, 63; 75, 77, 79, 83, 85, 87; 123, 125, 127, 131, 133, 135; 219, 221, 223, 227, 229, 231; 243, 245, 247, 251, 253, 255; 及び315, 317, 319, 323, 325, 327の核酸配列でコード化される。より具体的な実施態様において、重鎖及び軽鎖CDR配列は、配列番号75, 77, 79, 83, 85, 87; and 219, 221, 223, 227, 229, 231の核酸配列でコード化される。

20

30

40

#### 【0416】

50

更なる実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、HCDR3及びLCDR3を含み、ここで、式： $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20}$ のアミノ酸配列（配列番号747）を含み、ここで、 $X^1$ はAlaであり、 $X^2$ はArg又はLysであり、 $X^3$ はAspであり、 $X^4$ はSer又はIleであり、 $X^5$ はAsn又はValであり、 $X^6$ はLeu又はTrpであり、 $X^7$ はGly又はMetであり、 $X^8$ はAsn又はValであり、 $X^9$ はPhe又はTyrであり、 $X^{10}$ はAspであり、 $X^{11}$ はLeu又はMetであり、 $X^{12}$ はAsp又は存在せず、 $X^{13}$ はTyr又は存在せず、 $X^{14}$ はTyr又は存在せず、 $X^{15}$ はTyr又は存在せず、 $X^{16}$ はTyr又は存在せず、 $X^{17}$ はGly又は存在せず、 $X^{18}$ はMet又は存在せず、 $X^{19}$ は、Asp又は存在せず、及び $X^{20}$ はVal又は存在せずであり；及びLCDR3は、 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ の式のアミノ酸配列（配列番号750）を含み、ここで  $X^1$ はGln又はMetであり、 $X^2$ はGlnであり、 $X^3$ はTyr又はThrであり、 $X^4$ はTyr又はLeuであり、 $X^5$ はThr又はGlnであり、 $X^6$ はThrであり、 $X^7$ はProであり、 $X^8$ はTyr又はLeuであり、及び $X^9$ はThrである。

#### 【0417】

更なる実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、更に、式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ （配列番号745）のHCDR1の配列、ここで、 $X^1$ はGlyであり、 $X^2$ はPheであり、 $X^3$ はThrであり、 $X^4$ はPheであり、 $X^5$ はSer又はAsnであり、 $X^6$ はSer又はAsnであり、 $X^7$ はTyr又はHisであり、及び $X^8$ はAla又はTrpであり；式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ （配列番号746）のHCDR2の配列、ここで $X^1$ はIleであり、 $X^2$ はSer又はAsnであり、 $X^3$ はGly又はGlnであり、 $X^4$ はAsp又はSerであり、 $X^5$ はGlyであり、 $X^6$ はSer又はGlyであり、 $X^7$ はThr又はGluであり、及び $X^8$ はThr又はLysであり；式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12}$ （配列番号748）のLCDR1の配列、ここで、 $X^1$ はGlnであり、 $X^2$ はSerであり、 $X^3$ はVal又はLeuであり、 $X^4$ はLeuであり、 $X^5$ は、His又はTyrであり、 $X^6$ はArg又はSerであり、 $X^7$ は、Ser又はAsnであり、 $X^8$ はAsn又はGlyであり、 $X^9$ はAsnであり、 $X^{10}$ はArg又はAsnであり、 $X^{11}$ は、Asn又はTyrであり、及び $X^{12}$ はPhe又は存在せずであり；式 $X^1 - X^2 - X^3$ （配列番号749）のLCDR2、ここで、 $X^1$ はTrp又はLeuであり、 $X^2$ はAla又はGlyであり、及び $X^3$ はSerである；を含む。

#### 【0418】

更なる実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、 $V_H$ 、 $D_H$ 及び $J_H$ 生殖細胞系列の配列から誘導されたヌクレチオチド配列セグメントによりコード化された重鎖変更可能な領域（HCVR）；及び $V_K$ 及び $J_K$ 生殖細胞系列の配列から誘導されたヌクレチオチド配列セグメントによりコード化された軽鎖変更可能な領域（LCVR）；を含むヒト抗PCSK9抗体又はその抗原結合フラグメントであり、ここで、生殖細胞系列の配列は、（a） $V_H$ 遺伝子セグメント：3～23、 $D_H$ 遺伝子セグメント：7～27、 $J_H$ 遺伝子セグメント：2、 $V_K$ 遺伝子セグメント：4～1及び $J_K$ 遺伝子セグメント：2；又は（b） $V_H$ 遺伝子セグメント：3～7、 $D_H$ 遺伝子セグメント：2～8、 $J_H$ 遺伝子セグメント：6、 $V_K$ 遺伝子セグメント：2～28及び $J_K$ 遺伝子セグメント：4である。

#### 【0419】

この好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号76，78，80，84，86及び88で示す、又は配列番号220，222，224，228，230及び232で示す、重鎖及び軽鎖CDRアミノ酸配列を含む抗体と同じhPCSK9上のエピトープに結合する。

#### 【0420】

好ましい実施態様において、抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCSK9に結合するために、配列番号76，78，80，84，86，及び88、又は配列番号220

、 2 2 2 , 2 2 4 , 2 2 8 , 2 3 0 及び 2 3 2 で示す重鎖及び軽鎖 C D R アミノ酸配列を含む抗体と競合する。

【 0 4 2 1 】

本発明は、改変糖化パターンを有する抗 P C S K 9 抗体を包含する。幾つかの適用において、望ましくない糖化サイトを除去するための改変、又は、例えば、抗体依存性の細胞障害活性 ( A D C C ) 機能を上昇させるためのフコース部分の除去 ( 参照、Shield et al . (2002) JBC 277:26733 ) は、有用であり得る。他の適用において、糖化改変は、補体依存性細胞傷害 ( C D C ) を改変するために行うことができる。

【 0 4 2 2 】

本発明を実施するための好ましい抗体に関連する幾つかの好ましい配列は以下の通りである：

配列番号 7 6 : G l y P h e T h r P h e A s n A s n T y r A l a ;  
 配列番号 7 8 : I l e S e r G l y S e r G l y G l y T h r T h r ;  
 配列番号 8 0 : A l a L y s A s p S e r A s n T r p G l y A s n  
 P h e A s p L e u ;  
 配列番号 8 4 : G l n S e r V a l L e u T y r A r g S e r A s n  
 A s n A r g A s n P h e ;  
 配列番号 8 6 : T r p A l a S e r ;  
 配列番号 8 8 : G l n G l n T y r T y r T h r T h r P r o T y r  
 T h r ;

配列番号 9 0 :

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp	Val
		35				40					45				
Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Lys	His	Thr	Leu	Tyr
65				70				75						80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Asp	Ser	Asn	Trp	Gly	Asn	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr
		100					105					110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
		115													

配列番号 9 2 :

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Arg
		20						25				30			
Ser	Asn	Asn	Arg	Asn	Phe	Leu	Gly	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35				40					45				
Pro	Pro	Asn	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50				55					60					
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65				70				75						80	
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
			85					90					95		

Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 100 105 110

Lys ;

配列番号 7 5 5 ( h P C S K 9 ) :

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu  
 20 25 30  
 Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu  
 35 40 45  
 Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe  
 50 55 60  
 His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val  
 65 70 75 80  
 Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg  
 85 90 95  
 Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu  
 100 105 110  
 His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly  
 115 120 125  
 Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu  
 130 135 140  
 Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg  
 145 150 155 160  
 Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly  
 165 170 175  
 Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp  
 180 185 190  
 His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val  
 195 200 205  
 Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp  
 210 215 220  
 Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly  
 225 230 235 240  
 Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln  
 245 250 255  
 Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg  
 260 265 270  
 Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro  
 275 280 285  
 Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu  
 290 295 300  
 Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp  
 305 310 315 320  
 Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val  
 325 330 335  
 Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly  
 340 345 350  
 Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile  
 355 360 365

10

20

30

40

50

Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly  
 370 375 380  
 Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu  
 385 390 395 400  
 Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile  
 405 410 415  
 His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp  
 420 425 430  
 Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr  
 435 440 445  
 His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His  
 450 455 460  
 Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp  
 465 470 475 480  
 Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg  
 485 490 495  
 Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His  
 500 505 510  
 Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu  
 515 520 525  
 Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala  
 530 535 540  
 Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr  
 545 550 555 560  
 Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro  
 565 570 575  
 Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg  
 580 585 590  
 Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys  
 595 600 605  
 Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val  
 610 615 620  
 Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly  
 625 630 635 640  
 Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val  
 645 650 655  
 Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val  
 660 665 670  
 Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser  
 675 680 685  
 Gln Glu Leu Gln.  
 690

10

20

30

40

50

# 【 0 4 2 3 】

## ヒト抗体の調製

トランスジェニックマウスにおいてヒト抗体を生成する方法は公知である（例えば、US 6,596,541、Regeneron Pharmaceuticals, VELOCIMMUNE（商標）を参照されたい）。VELOCIMMUNE（商標）の技術は、マウスが抗原刺激に応じてヒト可変領域及びマウス定常領域を含んでなる抗体を産生するように、内在性マウス定常領域座に操作可能に繋がれるヒト重鎖及び軽鎖可変領域を含んでなるゲノムを有するトランスジェニックマウスの生成を含む。抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域をコード化するDNAは単離され、そして

ヒト重鎖及び軽鎖定常領域をコード化するDNAに操作可能に繋がれる。DNAは次いで、完全ヒト抗体を発現することができる細胞中に発現される。具体的な実施態様では、細胞はCHO細胞である。

#### 【0424】

抗体は、リガンド-受容体相互作用を遮断し、又は補体の固定及び補体依存性細胞傷害(CDC)の関与を通して殺細胞することによって、又は抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)を通して殺細胞することによって、かえって受容体成分相互作用を阻害するのに治療的に有用である。抗体の定常領域はそれ故に、補体を固定しそして細胞依存性細胞傷害を媒介する抗体の能力において重要である。このように、抗体のアイソタイプは、抗体が細胞毒性を媒介するのに望ましいかに基づいて選択され得る。

10

#### 【0425】

ヒト抗体はヒンジの不均一性に関連している2つの形態中に存在できる。1つの形態では、抗体分子は、二量体が鎖間重鎖ジスルフィド結合によって結合される、約150~160kDaの安定な4鎖構築物(construct)を含む。第2の形態では、二量体は鎖間ジスルフィド結合を介して繋がれず、そして約75~80kDaの分子は共有結合軽鎖及び重鎖から成り形成される(半抗体)。これらの形態はアフィニティ精製後でも分離するのが非常に困難となっている。

#### 【0426】

種々のインタクトIgGアイソタイプ中の第2の形態の出現頻度は、限定されるものではないが、抗体のヒンジ領域アイソタイプと関連している構造差に因る。ヒトIgG4ヒンジのヒンジ領域における単一アミノ酸置換は、第2の形態の出現(Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105)を、ヒトIgG1ヒンジを用いて通常観察されるレベルに顕著に減少させることができる。本発明は、所望の抗体形態の収量を改善するために、ヒンジ中の1つ又はそれ以上の変異、例えば産生が望まれるCH2又はCH3領域を有する抗体を包含する。

20

#### 【0427】

一般的に、VELOCIMMUNE(商標)マウスは、関心のある抗原が負荷され、そしてリンパ細胞(B細胞のような)は抗体を発現するマウスから回収される。不死ハイブリドーマ細胞株を調製するために、リンパ細胞は骨髓腫細胞株と融合され得て、そしてそのようなハイブリドーマ細胞株は、関心のある抗原に特異的な抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を同定するためにスクリーニングされ、そして選択される。重鎖及び軽鎖の可変領域をコード化するDNAは単離され得て、そして重鎖及び軽鎖の所望のアイソタイプ定常領域に結合され得る。そのような抗体タンパク質は、CHO細胞のように細胞中に産生され得る。あるいは、抗原特異的キメラ抗体又は軽鎖及び重鎖の可変ドメインをコード化するDNAは、抗原特異的リンパ球から直接単離され得る。

30

#### 【0428】

初期に、高親和性キメラ抗体はヒト可変領域及びマウス定常領域を有して単離される。下記のように、抗体は特徴付けられ、そして親和性、選択性、エピトープなどを含む所望の特徴で選択される。マウス定常領域は、本発明の完全ヒト抗体、例えば野生型又は修飾IgG1又はIgG4(例えば、配列番号751、752、753)を生成するために、所望のヒト定常領域と置き換えられる。選択された定常領域が具体的な使用によって変わり得る間に、高親和性抗原結合及び標的特異性特性は可変領域に残る。

40

#### 【0429】

エピトープマッピング及び関連技術

特定のエピトープ(例えば、IgEのその親和性受容体への結合を遮断するエピトープ)に結合する抗体をスクリーニングするために、抗体、Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY)に記載のようなルーチンの交差遮断アッセイを行うことができる。他の方法は、アラニンスキャンニング変異体、ペプチドプロット(Reinke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63)(その全体は参照することにより本明細書に具体的に組み入れられている)、又はペプチド切断解析を含む。また、抗原のエピトープ

50

除去、エピトープ抽出及び化学修飾を用いることができる(Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496) (その全体は参照することにより本明細書に具体的に組み入れられている)。

#### 【0430】

用語「エピトープ」はB及び/又はT細胞が反応する抗原上の部位を意味する。B細胞エピトープは、タンパク質の三次折り畳みによって並列される隣接アミノ酸又は非隣接アミノ酸のいずれからも形成できる。隣接アミノ酸から形成されるエピトープは通常変性溶媒に露出されて保持されるが、一方で三次折り畳みによって形成されるエピトープは通常変性溶媒による処理で失われる。エピトープは通常、固有の空間立体配座において、少なくとも3、及びより通常は少なくとも5又は8~10のアミノ酸を含む。

10

#### 【0431】

抗原構造ベースの抗体プロファイリング(MAP)としても公知の修飾支援プロファイリング(MAP)は、化学的又は酵素的に修飾された抗原表面への各抗体の結合プロファイルの類似性に基づいて、同じ抗原に向けられた多数のモノクローナル抗体(mAbs)を分類する方法である(US2004/0101920、その全体は参照することにより本明細書に具体的に組み入れられる)。各カテゴリーは、別のカテゴリーによって代表されるエピトープと非常に異なるか又はそれと部分的に重なる固有のエピトープを反映し得る。この技術は、特性化(characterization)が遺伝的に異なったmAbsに焦点が当てることができるように、遺伝学的に同一のmAbsの迅速フィルタリングを可能にする。ハイブリドーマスクリーニングに適用されるとき、MAPは所望の特性を有するmAbsを産生する希なハイブリドーマクローンの同定を容易にし得る。MAPは、本発明の抗PCSK9 mAbsを異なるエピトープを結合するmAbsのグループに仕分けるために使用され得る。

20

#### 【0432】

種々の実施態様では、抗hPCSK9抗体又は抗体の抗原結合フラグメントは、配列番号755の約153~425までの触媒ドメイン内のエピトープ、より具体的には、約153から約250まで又は約250から約425までのエピトープを結合し、より具体的には、本発明の抗体又は抗体フラグメントは、約153から約208まで、約200から約260まで、約250から約300まで、約275から約325まで、約300から約360まで、約350から約400まで、及び/又は約375から約425までのフラグメント内のエピトープを結合する。

30

#### 【0433】

種々の実施態様では、抗hPCSK9抗体又は抗体の抗原結合フラグメントは、プロペプチドドメイン(配列番号755の残基31~152)内のエピトープ;より具体的には、約残基31から約残基90まで又は約残基90から約残基152までのエピトープを結合し;より具体的には、本発明の抗体又は抗体フラグメントは、約残基31から約残基60まで、約残基60から約残基90まで、約残基85から約残基110、約残基100から約残基130まで、約残基125から約残基150まで、約残基135から約残基152まで、及び/又は約残基140から約残基152までのフラグメント内のエピトープを結合する。

40

#### 【0434】

幾つかの実施態様では、抗hPCSK9抗体又は抗体の抗原結合フラグメントは、C末端ドメイン(配列番号755の残基426~692)内のエピトープ;より具体的には、約残基426から約残基570まで又は約残基570から約残基692までのエピトープを結合し;より具体的には、本発明の抗体又は抗体フラグメントは、約残基450から約残基500まで、約残基500から約残基550まで、約残基550から約残基600まで、及び/又は約残基600から約残基692までのフラグメント内のエピトープを結合する。

#### 【0435】

幾つかの実施態様では、抗体又は抗体フラグメントは、触媒、プロペプチド又はC末端

50

ドメイン内、及び／又は2つ又はそれ以上の異なるドメイン（例えば、触媒及びC末端ドメイン内、又はプロペプチド及び触媒ドメイン内、又はプロペプチド、触媒及びC末端ドメイン内のエピトープ）内の1つより多い列挙エピトープを含むエピトープを結合する。

【0436】

幾つかの実施態様では、抗体又は抗原結合フラグメントは、hPCSK9（配列番号755）のアミノ酸残基238を含んでなるhPCSK9にエピトープを結合する。実験結果（US2010/0166768参照）は、D238が変異したとき、mAb316Pの $K_D$ は>400倍の結合親和性減少（ $\sim 1 \times 10^{-9} \text{M}$ から $\sim 410 \times 10^{-9} \text{M}$ の間）を示し、そして $T_{1/2}$ は>30倍減少（ $\sim 37$ から $\sim 1$ 分まで）することを示した。具体的な実施態様では、変異はD238Rであった。具体的な実施態様では、本発明の抗体又は抗原結合フラグメントは、位置153、159、238及び343で2つ又はそれ以上のアミノ酸残基を含んでなるhPCSK9のエピトープを結合する。

10

【0437】

前に示すように（US2010/0166768参照）、アミノ酸残基153、159、又は343の変異は約5～10倍の親和性減少又は類似の $T_{1/2}$ 短縮をもたらした。具体的な実施態様では、変異はS153R、E159R及び／又はD343Rであった。

【0438】

幾つかの実施態様では、抗体又は抗原結合フラグメントは、hPCSK9（配列番号755）のアミノ酸残基366を含んでなるhPCSK9にエピトープを結合する。実験結果（US2010/0166768参照）は、E366が変異したとき、mAb300Nの親和性は約50倍の減少（ $\sim 0.7 \times 10^{-9} \text{M}$ から $\sim 36 \times 10^{-9} \text{M}$ の間）、そして $T_{1/2}$ は類似の短縮（ $\sim 120$ から $\sim 2$ 分まで）を示した。具体的な実施態様では、変異はE366Kである。

20

【0439】

本発明は、本明細書に記載のいずれかの例示の特異抗体と同じ抗原に結合する抗PCSK9抗体を含む。同様に、本発明はまた、本明細書に記載のいずれかの例示の特異抗体とPCSK9又はPCSK9フラグメントに結合するように競合する抗PCSK9抗体を含む。

【0440】

抗体が、当技術分野で公知の通常の方法を用いることにより、参照抗PCSK9抗体と同じエピトープに結合するか、又はそれと結合のために競合するかを容易に決定することができる。例えば、テスト抗体が本発明の参照抗PCSK9抗体と同じエピトープに結合するかを決定するために、参照抗体は飽和条件下にPCSK9タンパク質又はペプチドに結合することが許容される。次に、テスト抗体のPCSK9への結合能力が評価される。テスト抗体が参照抗PCSK9抗体との飽和結合に従動するPCSK9に結合することができる場合、テスト抗体は参照抗PCSK9抗体と異なるエピトープに結合すると結論されることができる。他方で、テスト抗体が参照抗PCSK9抗体との飽和結合に従動するPCSK9分子に結合することができない場合、そのときテスト抗体は本発明の参照抗PCSK9抗体によって結合されるのと同じエピトープに結合し得る。

30

【0441】

抗体が参照抗PCSK9抗体と結合のために競合するかを決定するために、上記の結合方法が2つの配向で実施される。第1の配向では、参照抗体は飽和条件下でPCSK9分子に結合することが可能であり、続いてPCSK9分子へのテスト抗体の結合の評価が行われる。第2の配向では、テスト抗体は飽和条件下でPCSK9分子に結合することが可能であり、続いてPCSK9分子への参照抗体の結合の評価が行われる。両配向において、第1の（飽和）抗体だけがPCSK9分子に結合が可能な場合、その結果テスト抗体及び参照抗体はPCSK9に結合のために競合すると結論される。当業者に当然のことながら、参照抗体と結合のために競合する抗体は、必ずしも参照抗体と同一のエピトープに結合する必要はなくてよいが、しかし重複又は隣接エピトープを結合することにより参照抗体の結合を立体的に遮断し得る。

40

50



## 【0442】

2つの抗体は、各々が抗原への他の結合を競合的に阻止(遮断)する場合、同じ又は重複エピトープに結合する。即ち、1、5、10、20又は100倍過剰の1つの抗体は、競合結合アッセイで測定されるように(例えば、Junghans et al., Cancer Res. 1990 50:1495-1502参照)、少なくとも50%しかし好ましくは75%、90%又は尚更に99%他の結合を阻止する。あるいは、1つの抗体の結合を減少又は除去する抗原における本質的にすべてのアミノ酸変異が他の結合を減少又は除去する場合、2つの抗体は同じエピトープを有する。1つの抗体の結合を減少又は除去する幾つかのアミノ酸変異が他の結合を減少又は除去する場合、2つの抗体は重複エピトープを有する。

## 【0443】

更なる通常の実験(例えば、ペプチド変異及び結合解析)は次に、テスト抗体の結合の実測欠如が実際に参照抗体と同じエピトープへの結合に因るか、又は立体ブロッキング(又は別の現象)が実測結合の欠如に関与しているかを確認するために行われることができる。この種の実験は、ELISA、RIA、表面プラスモン共鳴、フローサイトメトリー又は当技術分野で利用される他の定量的又は定性的抗体結合アッセイを用いて行われることができる。

## 【0444】

具体的な実施態様では、本発明は、配列番号755のPCSK9タンパク質を結合する抗PCSK9抗体又は抗体の抗原結合フラグメントを含み、ここで抗体又はそのフラグメント間のPCSK9及び変異PCSK9タンパク質への結合は、抗体又はフラグメントと配列番号755のPCSK9タンパク質間の結合の50%未満である。1つの具体的な実施態様では、変異PCSK9タンパク質は、153、159、238及び343から成る群から選択された位置において残基の少なくとも1つの変異を含む。より具体的な実施態様では、少なくとも1つの変異はS153R、E159R、D238R、及び/又はD343Rである。別の具体的な実施態様では、変異PCSK9タンパク質は、366から成る群から選択された位置において残基の少なくとも1つの変異を含む。1つの具体的な実施態様では、変異PCSK9タンパク質は、147、366及び380から成る群から選択された位置において残基の少なくとも1つの変異を含む。より具体的な実施態様では、変異はS147F、E366K及びV380Mである。

## 【0445】

免疫複合体

本発明は、細胞毒、化学療法薬、免疫抑制薬又は放射性同位体のような治療部分(「免疫複合体」)に結合されたヒト抗PCSK9モノクローナル抗体を包含する。細胞毒剤は細胞に有害ないずれの薬剤をも含む。免疫複合体を形成するための好適な細胞毒剤及び化学療法薬の例は当技術分野、例えば、WO05/103081で公知である。

## 【0446】

二重特異性

本発明の抗体は、単一特異性、二重特異性又は多重特異性であり得る。多重特異性mAbsは1つの標的ポリペプチドの異なるエピトープに特異性であり得て、又は1つの標的ポリペプチドより多くに対して特異的な抗原結合ドメインを含有し得る。例えば、Tuttle et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69を参照されたい。ヒト抗PCSK9 mAbsは、別の機能性分子、例えば別のペプチド又はタンパク質に繋がれ又は共発現できる。例えば、抗体又はそのフラグメントは、第2の結合特異性を備えた二重特異性又は多重特異性抗体を産生させるために、別の抗体又は抗体フラグメントのような1つ又はそれ以上の他の分子の実体に機能的に(例えば、化学結合、遺伝子融合、非共有結合又は別の方法で)繋ぐことができる。

## 【0447】

本発明の関連で使用され得る例示的二重特異性抗体フォーマットは、第1の免疫グロブリン(Ig)CH3ドメイン及び第2のIgCH3ドメインの使用を含み、ここで第1及び第2のIgCH3ドメインは少なくとも1つのアミノ酸だけ互いに異なり、そしてここ

10

20

30

40

50

でアミノ酸の差異を欠如する二重特異性抗体と比べて、少なくとも1つのアミノ酸の差異はタンパク質Aへの二重特異性抗体の結合を減少させる。1つの実施態様では、第1のIgCH3ドメインはタンパク質Aを結合し、そして第2のIgCH3ドメインはH95R修飾(IMGTEクソン付番により; EUクソン付番によるH435R)のようなタンパク質A結合を減少させ又は停止させる変異を含有する。第2のCH3は更に、Y96F修飾(IMGTEにより; EUによるY436F)を含んでよい。第2のCH3内に見出され得る更なる修飾は: IgG1抗体の場合にD16E、L18M、N44S、K52N、V57M、及びV82I(IMGTEにより; EUによるD356E、L358M、N384S、K392N、V397M、及びV422I); IgG2抗体の場合にN44S、K52N、及びV82I(IMGTE; EUによるN384S、K392N、及びV422I); 及びIgG4抗体の場合にQ15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q、及びV82I(IMGTEにより; EUによるQ355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q、及びV422I)を含む。上記の二重特異性抗体フォーマットの変動は本発明の範囲内で予期される。

#### 【0448】

##### 生物学的同等物

本発明の抗PCSK9抗体及び抗体フラグメントは、記載のmAbsと異なるが、しかしヒトPCSK9を結合する能力を保持するアミノ酸配列を有するタンパク質を包含する。そのような変異mAbs及び抗体フラグメントは、親配列と比べたとき1つ又はそれ以上のアミノ酸の付加、欠失又は置換を含む、しかし記載のmAbsと本質的に同等の生物活性を示す。同様に、本発明の抗PCSK9抗体コード化DNA配列は、開示配列と比べたとき1つ又はそれ以上のヌクレオチドの付加、欠失又は置換を含む、しかし本発明の抗PCSK9抗体又は抗体フラグメントと本質的に生物学的に同等な抗PCSK9抗体又は抗体フラグメントをコード化する配列を包含する。そのような変異アミノ酸及びDNA配列の例が上記で検討される。

#### 【0449】

2つの抗原結合タンパク質又は抗体は、例えば、類似の実験条件として単回用量か又は多回用量下に、同じモル用量で投与されたとき、それらはその吸収速度及び程度が顕著な差異を示さない薬学的同等物又は薬学的代替物である場合、生物学的に同等と考えられる。幾つかの抗体は、そのような吸収速度の差異は標識化において意図的でそして反映され、例えば、長期使用時の効果的な薬物体内濃度の実現に必須ではなく、そして検討した特定の医薬品製剤にとって医学上重要ではないことから、それらはその吸収の程度において同等である、しかしその吸収速度においてそうではなく、そして尚生物学的に同等と考えられる場合、同等物又は薬学的代替物と考えられる。1つの実施態様では、2つの抗原結合タンパク質は、それらの安全性、純度、及び有効性に臨床的に有意な差がない場合、生物学的に同等である。

#### 【0450】

1つの実施態様では、2つの抗原結合タンパク質は、そのような切り替えのない連続治療と比べて、患者が免疫原性の臨床上有意な変化、又は有効性の減少を含む、副作用のリスク予想された増加なしに参照製品と生物学的製品間で1回又はそれ以上の回数切り替えられることができる場合、生物学的に同等である。

#### 【0451】

1つの実施態様では、2つの抗原結合タンパク質は、そのような機構が公知である限りにおいて、それらの両方が使用条件に対して共通の作用機構で作用する場合、生物学的に同等である。

#### 【0452】

生物学的同等性はインビボ及びインビトロの方法によって実証され得る。生物学的同等性尺度は、例えば(a)血液、血漿、血清、又は他の体液中の抗体又はその代謝物の濃度が時間の関数として測定される、ヒト又は他の哺乳類におけるインビボテスト; (b)ヒトのインビボバイオアベイラビリティデータと相関されそして合理的に予測されるインビ

10

20

30

40

50

トロテスト；(c)抗体(又はその標的)の適切な急性薬理効果が時間の関数として測定される、ヒト又は他の哺乳類におけるインビトロテスト；及び(d)抗体の安全性、有効性、又はバイオアベイラビリティ若しくは生物学的同等性を確立する十分制御された臨床試験を含む。

#### 【0453】

本発明の抗PCSK9抗体の生物学的同等性バリエーションは、例えば、残基若しくは配列の種々の置換を行うことにより、又は生物活性のために不要な末端若しくは内部残基若しくは配列を欠失させることにより構築され得る。例えば、生物活性に必須ではないシステイン残基は、再生時に不要な又は誤った分子内ジスルフィド架橋の形成を阻止するために他のアミノ酸で欠失又は置換されることができ。

10

#### 【0454】

##### 処置集団

本発明は、本発明の組成物を必要とするヒト患者を処置するための治療方法を提供する。ライフスタイルの修正及び従来の薬物処置の修正がしばしばコレステロールレベルの低下に成功している一方で、すべての患者がそのような方法で推奨目標のコレステロールレベルを実現できるわけではない。家族性高コレステロール血症(FH)のような種々の病態は、伝統的療法の積極的使用にもかかわらずLDL-Cレベルの低下に抵抗性であるように見える。ホモ接合性及びヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(hoFH、heFH)は、早期アテローム性動脈硬化性血管疾患と関連している病態である。しかしながら、hoFHと診断された患者は大部分従来の薬物療法に不応答であり、そして限定された処置選択肢を有する。具体的には、コレステロール合成を阻害しそして肝臓のLDL受容体をアップレギュレーションすることによりLDL-Cを低下させる、スタチンによる処置は、そのLDL受容体が存在しないか欠失している患者ではほとんど効果がない可能性がある。スタチン類の最大用量で処置された遺伝子型確認hoFH患者では、わずか約20%未満の平均LDL-C低下が最近報告されている。このレジメンへのエゼチミブ10mg/日の付加は、最適には尚、程遠いがトータルで27%のLDL-Cレベル低下をもたらした。同様に、多くの患者はスタチン不応答で、コントロール不良であり、又はスタチン療法に耐容性になり得ない；一般的に、これらの患者は代替処置ではコレステロールコントロールを実現することはできない。現行処置選択肢の欠点に対応することができる、新しい処置法に対する満たされていない大きな医療ニーズがある。

20

30

#### 【0455】

本発明の治療方法により処置可能な特定集団は、LDLアフェレーシスに適応の患者、PCSK9活性化変異(機能変異の獲得、「GOF」)の患者、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(heFH)の患者；スタチン不耐容性及びスタチンコントロール不良の一次性高コレステロール血症の患者；及び既処置の可能性のある高コレステロール血症発症のリスクのある患者を含む。他の適応症は、2型糖尿病のような副因に係る高脂血症及び脂質異常症、胆汁鬱滞性肝疾患(原発性胆汁性肝硬変)、ネフローゼ症候群、甲状腺機能低下症、肥満；及びアテローム性動脈硬化症及び心血管疾患の予防及び処置を含む。しかしながら、前述の疾患及び病態の重症度に応じて、本発明の抗体及び抗原結合フラグメントによる患者の処置は、ある疾患及び病態に対して禁忌であり得る。

40

#### 【0456】

##### 治療のための投与及び製剤

本発明は、本発明の抗PCSK9抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなる治療用組成物を提供する。本発明に記載の治療用組成物の投与は、改善された移動、送達、耐容性などを提供するために、製剤中に組み込まれる好適な担体、賦形剤、及び他の薬剤とともに投与され得る。すべての薬剤師に公知の処方集には多数の適切な製剤が見出され得る；Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。これらの製剤は、例えば、粉剤、ペースト剤、軟膏剤、ジェリー剤、ワックス、オイル、脂質類、ベシクル(LIPOFECTIN(商標))を含有する脂質(カチオン性又はアニオン性)、DNAコンジュゲート、無水吸収ペースト、水中油及び油中水乳剤、乳剤カルボワックス

50

(種々の分子量のポリエチレングリコール)、半固形ゲル剤、及びカルボワックスを含有する半固形混合物を含む。またPowell et al. “非経口製剤のための賦形剤の要約” PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311を参照されたい。

【0457】

用量は、投与される予定の患者の年齢及び体格、標的疾患、病態、投与経路などに応じて変動し得る。本発明の抗体が、成人患者において、高コレステロール血症、LDL及びアポリタンパク質B関連の障害、及び脂質代謝障害などを含む、PCSK9関連の種々の病態及び疾患を処置するために使用されるとき、通常約0.01～約20mg/kg体重、より好ましくは0.02～約7、約0.03～約5、又は約0.05～約3mg/kg体重の単回用量で、本発明の抗体を静脈内投与することが有利である。病態の重度に応じて、処置の頻度及び期間は調整されることができる。

10

【0458】

種々の送達システムは公知であり、そして本発明の医薬組成物、例えば、リボソームへのカプセル化、微粒子、マイクロカプセル、変異体ウイルスを発現することができる組換え細胞、受容体媒介エンドサイトーシス(例えば、Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432を参照されたい)を投与するために使用されることができる。導入の方法は、限定されるものではないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、及び経口又は経口的経路を含む。本発明の抗体が注射によって投与される場合、皮下注射が好ましい。経口又は経口的投与は、HMG-CoA阻害剤、例えばスタチンで好ましい。

【0459】

組成物は、いずれもの利便性のある経路によって、例えば注入又はボーラス注射によって、上皮又は粘膜皮膚層(例えば、口腔粘膜、直腸及び腸粘膜など)を通した吸収により投与され得て、そして他の生物活性剤と併せて投与され得る。投与は全身又は局所投与であってよい。医薬組成物はまたベシクル、特にリボソームで送達されることができる(Langer (1990) Science 249:1527-1533を参照; Treat et al. (1989)感染症及び癌の治療法においてリボソームで, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; 一般に同じ箇所を参照)。

20

【0460】

ある病態では、医薬組成物は制御放出システムで送達され得る。1つの実施態様では、ポンプが使用され得る(Langer, supra; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201参照)。別の実施態様では、高分子材料が使用され得る; 制御放出の医学応用, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)参照。尚別の実施態様では、制御放出システムは組成物の標的の近位に配置され、それ故に、全身用量の画分だけを必要とする(例えば、Goodson, ; 制御放出の医学応用について、上の, vol. 2, pp. 115-138, 1984参照)。

30

【0461】

注射用製剤は、静脈内、皮下、皮内及び筋肉内注射、点滴用剤形などのための剤形を含んでよい。これらの注射用製剤は、公けに知られた方法によって調剤され得る。例えば、注射用製剤は、例えば、上記の抗体又はその塩を、通常注射剤に使用される無菌水性媒体又は油性媒体中で溶解する、懸濁する又は乳化することによって調剤され得る。注射剤用の水性媒体としては、例えば、グルコース及び他の助剤などを含有する生理食塩水、等張液があり、アルコール(例えば、エタノール)、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン性界面活性剤[例えば、ポリソルベート80、HCO-50(水素化ヒマシ油のポリオキシエチレン(50mol)付加化合物)]など、適切な可溶化剤と併せて使用され得る。油性媒体としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどの可溶化剤と併せて使用され得る。このように調剤された注射剤は好ましくは適切なアンプルに充填される。本発明の医薬組成物は、標準針又はシリンジで皮下又は静脈内に送達され得る。また、皮下送達に関して、ペン送達デバイスは本発明の医薬組成物を容易に送達するのに適用を有する。そのようなペン送達デバイスは再使用可能又は使い捨て可能であり得る。再使用可能ペン

40

50

送達デバイスは、一般に医薬組成物を含有する交換可能カートリッジを利用する。一度カートリッジ内のすべての医薬組成物が投与されそしてカートリッジが空になると、空のカートリッジは容易に廃棄され得てそして医薬組成物を含有する新しいカートリッジと交換され得る。ペン送達デバイスは次いで再使用されることができる。使い捨てペン送達デバイスでは、交換可能カートリッジがない。それよりむしろ、使い捨てペン送達デバイスはデバイス内のリザーバ中に保持された医薬組成物でプレフィルドされる。一度リザーバの医薬組成物が空になると、デバイス全体が廃棄される。

#### 【0462】

多くの再使用可能ペン及び自己注射器送達デバイスは、本発明の医薬組成物の皮下送達に適用を有する。例は、必ずしも限定されるものではなく、2～3例を挙げるとAUTOPEN(商標) (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC(商標) ペン (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25(商標) ペン, HUMALOG(商標) ペン, HUMALIN 70/30(商標) ペン (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN(商標) I, II and III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR(商標) (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD(商標) ペン (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN(商標), OPTIPEN PRO(商標), OPTIPEN STARLET(商標), 及びOPTICLIK(商標) (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)を含む。本発明の医薬組成物の皮下送達に適用を有する使い捨てペン送達デバイスの例は、必ずしも限定されるものではないが、SOLOSTAR(商標)ペン (sanofi-aventis), the FLEXPEN(商標) (Novo Nordisk), 及び KWIKPEN(商標) (Eli Lilly)を含む。

10

20

#### 【0463】

有利なこととして、上記の経口又は非経口使用のための医薬組成物は、有効成分の用量に適合するのに適する単位用量の剤形に調製される。そのような単位用量の剤形は、例えば、錠剤、丸剤、カプセル、注射剤(アンプル)、坐剤などを含む。含有される前述の抗体の量は、一般的に単位用量において剤形当たり約4～約500mg又は約5から約500mgまでであり；特に注射剤の形態では、前述の抗体は、約5～約100mg又は約5～約400mg(1ml注射溶液当たり約50から約200mgまでなど)で、そして他の剤形では約10～約250mg又は約500mgまで含有される。

#### 【0464】

本発明は、本発明の抗体又は抗体フラグメントがhPCK9にかかわる多様な病態に関連する高コレステロール血症を処置するのに有用である、治療方法を提供する。本発明の抗PCK9抗体又は抗体フラグメントは特に高コレステロール血症などの処置に有用である。併用療法は、本発明の抗PCK9抗体を、例えば、(1)セリバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンなどの、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル(HMG)-補酵素A(CoA)レダクターゼを阻害することにより、コレステロール合成の細胞内枯渇を誘導する；(2)コレステロール取り込み及び/又は胆汁酸再吸収を阻害する；(3)リポタンパク質異化作用を増加させる(ナイアシンなど)1つ又はそれ以上のいずれかの薬剤；及び22-ヒドロキシコレステロールのようなコレステロール除去の役割を果たすLXR転写因子のアクチベータ又はエゼチミブ+シンバスタチン、胆汁レジン(例えば、コレスチラミン、コレスチポール、コレセベラム)と合わせたスタチンなどの固定組み合わせ、ナイアシン+スタチン(例えば、ロバスタチンと合わせたナイアシン)と合わせて；又はオメガ3-脂肪酸エチルエステル(例えば、オマコール)などの他の脂質低下薬と合わせて含んでよい。

30

40

#### 【0465】

次に、本発明の幾つかの好ましい態様及び実施態様がリストアップされる：

(患者集団に関する態様-A)

1. PCK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置する方法であって、特異的にhPCK9(ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン/ケキシントイプ9)に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験者

50

に投与することを含み、

ここで、それを必要とする被験者は、1つ又はそれ以上の次の被験者グループに入る。

(i) 少なくとも100 mg / dLの血清LDLコレステロール(LDL-C)レベルを有する被験者[少なくとも130 mg / dL、少なくとも160 mg / dL / 少なくとも200 mg / dL]；

(ii) 40 mg / dLより低い血清HDL-Cのレベルを有する被験者；

(iii) 少なくとも200 mg / dL [240 mg / dL] レベルを有する被験者；

(iv) 少なくとも150 mg / dL [少なくとも200 mg / dL、少なくとも500 mg / dL] の血清トリアシルグリセロールレベルを有する被験者、ここで、該トリアシルグリセロールのレベルは、少なくとも8時間絶食した後に測定される；

(v) 少なくとも35才の被験者[少なくとも40 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70才]；

(vi) 75才より若い被験者[65 / 60 / 55 / 50 / 45 / 40才]；

(vii) BMI 25 [26 / 27 / 28 / 29 / 30 / 31 / 32 / 33 / 34 / 35 / 36 / 37 / 38 / 39] 又はそれ以上を有する被験者；

(viii) 男性被験者；

(ix) 女性被験者；

(x) 前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、血清LDL-Cレベルを、投与前レベルに対して、少なくとも30 mg / dL [40 mg / dL ; 50 mg / dL ; 60 mg / dL ; 70 mg / dL] 低下する被験者；又は

(xi) 前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、血清LDL-Cレベルを、投与前レベルに対して、投与前レベルに対して少なくとも20% [30% ; 40% ; 50% ; 60%] 低下する被験者。

#### 【0466】

2. PCSK9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態を処置する方法であって、特異的にhPCSK9(ヒトプロタンパク質コンバーゼスプチリシン/ケキシントイプ9)を結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験者に投与することを含み、

ここでそれを必要とする被験者は、次の1つ又はそれ以上の被験者グループに入らない。

(i) 喫煙者；

(ii) 70才又はそれ以上の年齢である人；

(iii) 高血圧症を病む人；

(iv) 妊娠している女性；

(v) 妊娠しようとする女性；

(vi) 授乳している女性；

(vii) 肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人；

(viii) 肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；

(ix) 過剰量のアルコールを飲む人；

(x) 腎臓障害を抱えている人；

(xi) 甲状腺機能低下症を病む人；

(xii) 筋障害を病む人；

(xiii) かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；

(xiv) 呼吸に深刻な障害を抱えている人；

(xv) 1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人；

免疫システムが働く方法を変える薬剤(例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬)；抗生物質又は抗真菌性薬剤(例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸)；脂質レベルを調整する薬剤(例えば、ゲムフィブロジル、コレステロール)；カルシウムチャンネル遮断薬(例えば、ベラパミル、ジルチアゼム)；心拍リズムを調整する薬剤(ジゴキシン、アミオダロ

10

20

30

40

50

ン) ; HIV の処置で使用するプロテアーゼ阻害物質 (例えば、ネルフィナビル) ; ワーファリン ; 経口避妊薬 ; 制酸剤又はセイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) ; 又は

( x v i ) グレープフルーツジュースを 1 日当たり 0 . 1 L より多く飲む人 ;

( x v i i ) 4 0 より大きい肥満度指数 ( B M I ) を有する人 ;

( x v i i i ) 1 8 より小さい肥満度指数 ( B M I ) を有する人 ;

( x i x ) 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病を病む人 ;

( x x ) B 型肝炎又は C 型肝炎に対して陽性である人 ; 又は

( x x i ) モノクロナール抗体治療法に既知の感受性を有する人。

#### 【 0 4 6 7 】

3 . P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置において使用するた  
めの、特異的に h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシン  
タイプ 9 ) を結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、次の少なくとも 1 つの被験者グループ  
に入る。

( i ) 少なくとも 1 0 0 m g / d L の血清 L D L コレステロール ( L D L - C ) レベル  
を有する被験者 [ 少なくとも 1 3 0 m g / d L 、 少なくとも 1 6 0 m g / d L 、 少なくと  
も 2 0 0 m g / d L ] ;

( i i ) 4 0 m g / d L より低い血清 H D L - C のレベルを有する被験者 ;

( i i i ) 少なくとも 2 0 0 m g / d L [ 2 4 0 m g / d L ] レベルを有する被験者 ;

( i v ) 少なくとも 1 5 0 m g / d L [ 少なくとも 2 0 0 m g / d L 、 少なくとも 5 0  
0 m g / d L ] の血清トリアシルグリセロールレベルを有する被験者、ここで、該トリア  
シルグリセロールのレベルは、少なくとも 8 時間絶食した後に測定される ;

( v ) 少なくとも 3 5 才の被験者 [ 少なくとも 4 0 / 5 0 / 5 5 / 6 0 / 6 5 / 7 0 才  
] ;

( v i ) 7 5 才より若い被験者 [ 6 5 / 6 0 / 5 5 / 5 0 / 4 5 / 4 0 才 ] ;

( v i i ) B M I 2 5 又はそれ以上を有する被験者 [ 2 6 / 2 7 / 2 8 / 2 9 / 3 0 /  
3 1 / 3 2 / 3 3 / 3 4 / 3 5 / 3 6 / 3 7 / 3 8 / 3 9 ] ;

( v i i i ) 男性被験者 ;

( i x ) 女性被験者 ;

( x ) 前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、血清 L D L - C レベルを、投  
与前レベルに対して、少なくとも 2 0 m g / d L [ 3 0 m g / d L ; 4 0 m g / d L ; 5  
0 m g / d L ; 6 0 m g / d L ; 7 0 m g / d L ] 低下する被験者 ; 又は

( x i ) 前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与が、血清 L D L - C レベルを、  
少なくとも 1 0 % [ 2 0 % 、 3 0 % ; 4 0 % ; 5 0 % ; 6 0 % ] 低下する被験者。

#### 【 0 4 6 8 】

4 . P C S K 9 の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態の処置において使用するた  
めの、特異的に h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシン / ケキシン  
タイプ 9 ) を結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、次の 1 つ又はそれ以上の被験者グルー  
プに入らない。

( i ) 喫煙者 ;

( i i ) 7 0 才又はそれ以上の年齢である人 ;

( i i i ) 高血圧症を病む人 ;

( i v ) 妊娠している女性 ;

( v ) 妊娠しようとする女性 ;

( v i ) 授乳している女性 ;

( v i i ) 肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人 ;

( v i i i ) 肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人 ;

( i x ) 過剰量のアルコールを飲む人 ;

( x ) 腎臓障害を抱えている人 ;

10

20

30

40

50

- ( x i ) 甲状腺機能低下症を病む人；
- ( x i i ) 筋障害を病む人；
- ( x i i i ) かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；
- ( x i v ) 呼吸に深刻な障害を抱えている人；
- ( x v ) 1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人；

免疫システムが働く方法を変える薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィブロジル、コレステロール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；H I Vの処置で使用するプロテアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は

10

- ( x v i ) グレープフルーツジュースを1日当たり0.1 Lより多く飲む人；
- ( x v i i ) 40より大きい肥満度指数（B M I）を有する人；
- ( x v i i i ) 18より小さい肥満度指数（B M I）を有する人；
- ( x i x ) 1型糖尿病又は2型糖尿病を病む人；
- ( x x ) B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人；又は
- ( x x i ) モノクロナール抗体治療法に既知の感受性を有する人。

#### 【0469】

5. 第1若しくは第2の態様の方法、又は第2若しくは第3の態様の抗体であって、ここで、P C S K 9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態は、P C S K 9拮抗薬により改善し、改良し、阻害し、阻止する。

20

#### 【0470】

6. 第1～第5の態様のいずれか1つの方法又は抗体であって、ここで、P C S K 9の発現又は活性が影響を及ぼす疾患又は病態は、

高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患より成るグループから選択される。

#### 【0471】

7. 第1～第6の態様のいずれか1つの方法又は抗体であって、ここでそれを必要とする被験者は、L D Lアフェレーシスの治療に適応される被験者、P C S K 9活性突然変異を有する被験者、ヘテロ接合家族性高コレステロール血症を有する被験者、スタチン制御なしの一次性高コレステロール血症を有する被験者、進行性高コレステロール血症のリスクにある被験者、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症又は心血管疾患を有する被験者である。

30

#### 【0472】

8. 第1～第7の態様のいずれか1つの方法又は抗体であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、遺伝子組換え抗体又はそのフラグメントである。

#### 【0473】

9. 第1～第8の態様のいずれか1つの方法又は抗体であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ又はそれ以上の次の事項によって特徴付けられる。

40

- ( i ) 少なくとも24日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約25%～約35%の血清総コレステロールの低下が可能であり；
- ( i i ) 少なくとも24日間に亘る持続低下と共に、投与前レベルに対して少なくとも約65%～約80%の血清L D Lコレステロールの低下が可能であり；
- ( i i i ) 投与前レベルに対して少なくとも約25%～約40%の血清トリグリセライドの低下が可能であり；
- ( i v ) 血清H D Lコレステロールの低下なしで、又は投与前レベルに対して血清H D Lコレステロールのわずか5%の低下で、1つ又はそれ以上の( i )～( i i i )を実施すること；

- ( v ) A L T及びA S Tの測定により決定された肝機能に関するほとんどない、又は測

50



定不可能な影響下で、1つ又はそれ以上の(i)～(iii)を実施すること；

【0474】

10．第1～第9の態様のいずれか1つ方法又は抗体であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは：

- 配列番号8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704及び728より成るグループから選択される重鎖CDR3(HCDR3)ドメイン；及び  
- 配列番号16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 639, 664, 688, 712及び736より成るグループから選択される軽鎖CDR3(LCDR3)ドメイン、を含む。

10

【0475】

11．第1～第9の態様のいずれか1つの方法又は抗体であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90/92で示すHCVR/LCVRアミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖CDRを含む。

【0476】

12．第11の態様の方法又は抗体であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号76, 78, 80, 84, 86及び88で示す重鎖及び軽鎖CDRのアミノ酸配列を含む。

20

【0477】

13．第12の態様の方法又は抗体であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90で示すHCVRアミノ酸配列、及び配列番号92で示すLCVRアミノ酸配列を含む。

【0478】

14．第1～第9の態様のいずれか1つの方法又は抗体であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号76, 78, 80, 84, 86及び88で示す重鎖及び軽鎖CDRアミノ酸配列を含む抗体と同じhPCK9上のエピトープに結合する。

30

【0479】

15．第1～第9の態様のいずれか1つの方法又は抗体であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9に結合するために、配列番号76, 78, 80, 84, 86及び88で示す重鎖及び軽鎖CDRアミノ酸配列を含む抗体と競合する。

【0480】

16．第1～第15の態様のいずれか1つの方法又は抗体であって、ここで、0.05mg～100mgの用量で被験者にMGA-CoAレダクターゼ阻害剤の治療量を投与することを更に含む。

【0481】

17．第16の態様の方法又は抗体であって、ここで、MGA-CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンである。

40

【0482】

18．第17の態様の方法又は抗体であって、ここで、スタチンは、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、又はプラバスタチンより成るグループから選択される。

【0483】

19．第18の態様の方法又は抗体であって、ここで、スタチンは：

- 毎日、0.05mg～2mgの間の用量を投与されるセリバスタチン；
- 毎日、2mg～100mgの間の用量を投与されるアトルバスタチン；
- 毎日、2mg～100mgの間の用量を投与されるシムバスタチン；
- 毎日、0.2mg～100mgの間の用量を投与されるピタバスタチン；

50

- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量を投与されるロスバスタチン；
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量を投与されるフルバスタチン；
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量を投与されるロバスタチン；又は
- 毎日、2 mg ~ 100 mg の間の用量を投与されるプラバスタチン；

である。

【0484】

20. 次の項目：

(a) 包装材料；

(b) 特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント；及び

(c) 前記抗体又は抗原結合フラグメントによる処置を受ける患者が、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態を処置されることが可能であることを表示し、そして、更に、第1の態様において列挙した1つ又はそれ以上の被験者グループに入る被験者が処置できることを示す包装材料内に含まれるラベル又は包装挿入物；

を含んでなる製品。

【0485】

21. 次の項目：

(a) 包装材料；

(b) 特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント；及び

(c) 前記抗体又は抗原結合フラグメントによる処置を受ける患者が、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態を処置されることが可能であることを表示し、そして、更に、抗体又はその抗原結合フラグメントによる患者の処置が、第2の態様において列挙した1つ又はそれ以上の被験者グループに属する患者に対して、禁忌であることを示す包装材料内に含まれるラベル又は包装挿入物；

を含んでなる製品。

【0486】

22. 第20又は第21の態様に記載の製品であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、第3～第19の態様のいずれかに規定される抗体又はその抗原結合フラグメントである。

【0487】

23. 第20～第22の態様に記載の製品であって、ここで、ラベル又は包装挿入物は、第1、第2又は第5～第19の態様のいずれかに記載の処置方法に対する参考資料を含む。

【0488】

24. 高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態の処置のために、特異的に h P C S K 9 を結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法であって、該方法は：

選択された患者集団を前記抗体又はその抗原結合フラグメントで処置すること、ここで、該集団の各々の患者は、100 mg / d L より多いLDL - コレステロール (LDL - C) を有し；及び

前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前及び投与後の患者集団に、LDL - C レベルを決定することにより前記抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定すること、ここで、患者集団の少なくとも75%において、投与前レベルに対して、LDL - C レベルの少なくとも25%の低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが前記患者集団において前記疾患又は病態の処置に対して有効であることを示す；

ことを含んでなり、

ここで各患者は、第1の態様に列挙した1つ又はそれ以上の被験者グループに入る。

【0489】

10

20

30

40

50

25. 高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態の処置のために、特異的にhPCK9を結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法であって、該方法は：

選択された患者集団を前記抗体又はその抗原結合フラグメントで処置するために使用した抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定し、ここで、該集団の各々の患者は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前及び投与後の患者集団においてLDL-Cレベルを決定することにより100mg/dLより多いLDL-Cコレステロール(LDL-C)を有し、ここで、患者集団の少なくとも75%において、投与前レベルに対して、LDL-Cレベルの少なくとも25%の低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、前記患者集団において前記疾患又は病態の処置に対して有効であることを示す；ことを含んでなり、

ここで、各患者は、第1の態様に列挙された1つ又はそれ以上のグループ入る。

【0490】

26. 第25の態様の方法であって、ここで、前記手段における各患者は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントによる処理の前に、少なくとも6週間スタチンの投与による脂質低下処置を受けていた。

【0491】

27. 第24～第26の態様のいずれかの方法であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、第3～第19の態様のいずれかに規定された抗体又はその抗原結合フラグメントである。

【0492】

28. 第24～第27の態様のいずれかの方法であって、ここで選択された患者集団は、第1, 第2又は第5～第19の態様のいずれかに記載の処置の方法で処置されるか、又は処置されたことがある。

【0493】

29. 被験者にコレステロールレベルを低下させる化合物の有効性を試験する方法であって：

(a) 齧歯動物を提供し；

(b) PCK9に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを齧歯動物に投与し；

(c) 該齧歯動物に試験化合物を投与し；

(d) 齧歯動物に試験化合物の効果を決定する；

ここで、対照動物のコレステロールレベルに比較して、齧歯動物でのコレステロールの低下は、齧歯動物のコレステロールの低下が、試験化合物が被験者におけるコレステロールレベルの低下に有効であることを示し、ここで、対照動物は上記齧歯動物と同一種からのものであり、及びここで、対照動物は試験化合物で抗原投与されていないものである、工程を含んでなる

【0494】

患者集団に関する態様 - B)

1. 上昇した低密度リポ蛋白コレステロール(LDL-C)レベルによって特徴付けられる疾患又は障害を患っている被験者を治療する方法であって、方法は：

(a) 100ミリグラム/デシリットルより高い血中LDL-Cレベルを有する被験者を選択すること；及び

(b) 抗体、又は人プロ蛋白質コンバーターゼサブチリシン/kexintype9(hPCK9)に特異的に結合するその抗原結合フラグメントを含んでなる組成物を該被験者に投与すること；そうすることによって、それを必要としている被験者におけるコレステロールレベルを下げることを含んでなる。

2. 疾患又は病態が、高コレステロール血症、高脂血症、異脂肪血症、及びアテローム性

10

20

30

40

50

動脈硬化症から成るグループから選ばれる、態様 1 の方法。

3 . 疾患又は病態が一次性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症である、態様 1 の方法。

4 . 疾患又は病態がスタチンによって制御されない高コレステロール血症である、態様 1 の方法。

5 . 被験者が 18 キログラム / 平方メートル未満又は 40 キログラム / 平方メートルより大きな肥満度指数 (BMI) を有する、態様 1 の方法。

6 . 被験者がコレステロール降下食事を摂取するよう以前に指示されなかった、態様 1 の方法。

7 . 被験者が、アトルバスタチン以外のコレステロール降下薬物を以前取ってこなかった、態様 1 の方法。 10

8 . 一日当たり約 10 ミリグラムでアトルバスタチンが投与された、態様 7 の方法。

9 . コレステロール降下薬物が、フィブラート、胆汁酸樹脂、ニコチン酸、腸コレステロール吸収 (ICA) 遮断薬、及びオメガ - 3 脂肪酸から成るグループから選ばれる、態様 7 の方法。

10 . 一日当たり 500 ミリグラムより多くのニコチン酸が投与される、態様 9 の方法。

【0495】

11 . 一日当たり 1000 ミリグラムより多くのオメガ - 3 脂肪酸が投与される、態様 9 の方法。

12 . 被験者が糖尿病を患っていない、態様 1 の方法。 20

13 . 糖尿病がタイプ 1 の糖尿病である、態様 12 の方法。

14 . 糖尿病がタイプ 2 の糖尿病である、態様 12 の方法。

15 . タイプ 2 の糖尿病がインスリンを用いて治療される、態様 12 の方法。

16 . 被験者が 8 . 5 パーセント以上の血中糖化ヘモグロビン濃度を有する、態様 12 の方法。

17 . 被験者が B 及び C 型肝炎表面抗原に対して陰性である、態様 1 の方法。

18 . 被験者が 350 ミリグラム / デシリットルより高い血中トリグリセリド濃度を有する、態様 1 の方法。

19 . 被験者が、血液 1 立方ミリメートル当たり 1500 より少ない好中球を有する、態様 1 の方法。 30

20 . 被験者が、血液 1 立方ミリメートル当たり 100、000 より少ない血小板を有する、態様 1 の方法。

【0496】

21 . 態様 1 に記載の方法であって、被験者が女性である、上記方法。

22 . 被験者が妊娠していない、態様 21 の方法。

23 . 被験者が、正常の下限を上回る、そして正常の上限を下回る血中甲状腺刺激ホルモン濃度を有する、態様 1 の方法。

24 . 被験者が、正常の上限の 1 . 4 を下回る血漿中クレアチンを有する、態様 23 の方法。

25 . 被験者が男性である、態様 1 の方法。 40

26 . 被験者が、正常の上限の 1 . 5 を下回る血漿中クレアチンを有する、態様 25 の方法。

27 . 被験者が、正常の上限の 2 倍未満であるアスパルギン酸トランスアミナーゼの量を有する、態様 1 の方法。

28 . 被験者が、正常の上限の 2 倍未満であるアラニントランスアミナーゼの量を有する、態様 1 の方法。

29 . 抗体又は抗原結合フラグメントが約 5 ミリグラム ~ 約 500 ミリグラムの範囲内の用量で投与される、態様 1 の方法。

30 . 抗体又は抗原結合フラグメントが約 50 ミリグラム ~ 約 300 ミリグラムの範囲内の用量で投与される、態様 29 の方法。 50

## 【 0 4 9 7 】

- 3 1 . 抗体又は 4 週間毎に 2 0 0 ミリグラムと 3 0 0 ミリグラムの間で投与される、態様 2 9 の方法。
- 3 2 . 抗体又は抗原結合フラグメントが約 1 5 0 ミリグラムの用量で投与される、態様 2 9 の方法。
- 3 3 . 抗体、又はその抗原結合フラグメントが隔週に ( E 2 W ) 被験者に投与される、態様 1 の方法。
- 3 4 . 抗体、又はその抗原結合フラグメントが 4 週間毎に ( E 4 W ) 被験者に投与される、態様 1 の方法。
- 3 5 . 抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 C D R を含む、態様 1 の方法。 10
- 3 6 . 抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、態様 1 の方法。
- 3 7 . 抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含んでなる抗体又は抗原結合フラグメントと、h P C S K 9 への結合に対して競合する、態様 1 の方法。
- 3 8 . 抗体が皮下的に投与される、態様 1 の方法。
- 3 9 . 抗体が腹部中に投与される、態様 3 8 の方法。
- 4 0 . H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を被験者に投与することを更に含んでなる、態様 1 の方法。 20

## 【 0 4 9 8 】

- 4 1 . 約 0 . 0 5 ミリグラム ~ 1 0 0 ミリグラムの範囲の用量で H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が投与される、態様 4 0 の方法。
- 4 2 . H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンである、態様 4 1 の方法。
- 4 3 . スタチンが、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンから成るグループから選ばれる、態様 4 2 の方法。
- 4 4 . スタチンが、1 0 ミリグラム又は 8 0 ミリグラムの用量で投与されるアトルバスタチンである、態様 4 2 の方法。
- 4 5 . アトルバスタチンが、一日当たり約 1 0 ミリグラム及び 8 週間において一日 8 0 ミリグラムで投与される、態様 4 4 の方法。 30
- 4 6 . それを必要としている被験者におけるコレステロールレベルを下げる方法であって：
- ( a ) 1 0 0 ミリグラム / デシリットルより高い血中低密度リポ蛋白コレステロール L D L - C レベルを有する被験者を選択すること；及び
- ( b ) 抗体、又は人プロ蛋白質コンバーターゼサブチリシン / k e x i n タイプ 9 ( h P C S K 9 ) に特定の結合するその抗原結合フラグメントを含んでなる組成物を該被験者に投与すること；そうすることによって、それを必要としている被験者におけるコレステロールレベルを下げること；
- を含んでなる。 40
- 4 7 . 疾患又は病態が、高コレステロール血症、高脂血症、異脂肪血症、及びアテローム性動脈硬化症から成るグループから選ばれる、態様 4 6 の方法。
- 4 8 . 疾患又は病態が一次性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症である、態様 4 6 の方法。
- 4 9 . 疾患又は病態がスタチンによって制御されない高コレステロール血症である、態様 4 6 の方法。
- 5 0 . 被験者が、1 8 キログラム / 平方メートル未満又は 4 0 キログラム / 平方メートルより大きな肥満度指数 ( B M I ) を有する、態様 4 6 の方法。
- 【 0 4 9 9 】
- 5 1 . 被験者が、コレステロール降下食事を摂取するよう以前に指示されなかった、態様 50

46の方法。

52.被験者が、アトルバスタチン以外のコレステロール降下薬物を以前取ってこなかった、態様46の方法。

53.一日当たり約10ミリグラムでアトルバスタチンが投与された、態様52の方法。

54.コレステロール降下薬物が、フィブラート、胆汁酸樹脂、ニコチン酸、腸コレステロール吸収(ICA)遮断薬、及びオメガ-3脂肪酸から成るグループから選ばれる、態様52の方法。

55.一日当たり500ミリグラムより多くのニコチン酸が投与される、態様54の方法。

56.一日当たり1000ミリグラムより多くのオメガ-3脂肪酸が投与される、態様54の方法。 10

57.被験者が糖尿病を患っていない、態様46の方法。

58.糖尿病がタイプ1の糖尿病である、態様57の方法。

59.糖尿病がタイプ2の糖尿病である、態様57の方法。

60.タイプ2の糖尿病がインスリンを用いて治療される、態様57の方法。

【0500】

61.被験者が8.5パーセント以上の血液糖化ヘモグロビン濃度を有する、態様57の方法。

62.被験者がB及びC型肝炎表面抗原に対して陰性である、態様46の方法。

63.被験者が350ミリグラム/デシリットルより高い血中トリグリセリド濃度を有する、態様46の方法。 20

64.被験者が、血液1立方ミリメートル当たり1500より少ない好中球を有する、態様46の方法。

65.被験者が、血液1立方ミリメートル当たり100、000より少ない血小板を有する、態様46の方法。

66.被験者が女性である、態様46の方法。

67.被験者が妊娠していない、態様66の方法。

68.被験者が、正常の下限を上回る、そして正常の上限を下回る血中甲状腺刺激ホルモン濃度を有する、態様46の方法。

69.被験者が、正常の上限の1.4を下回る血漿中クレアチンを有する、態様68の方法。 30

70.被験者が男性である、態様46の方法。

【0501】

71.被験者が、正常の上限の1.5を下回る血漿中クレアチンを有する、態様70の方法。

72.被験者が正常の上限の2倍未満であるアスパルギン酸トランスアミナーゼの量を有する、態様46の方法。

73.被験者が正常の上限の2倍未満であるアラニントランスアミナーゼの量を有する、態様46の方法。

74.抗体又は抗原結合フラグメントが約5ミリグラム～約500ミリグラムの範囲内の用量で投与される、態様46の方法。 40

75.抗体又は抗原結合フラグメントが約50ミリグラム～約300ミリグラムの範囲内の用量で投与される、態様74の方法。

76.抗体又は4週間毎に200ミリグラムと300ミリグラムの間で投与される、態様74の方法。

77.抗体又は抗原結合フラグメントが約150ミリグラムの用量で投与される、態様74の方法。

78.抗体、又はその抗原結合フラグメントが隔週に(E2W)被験者に投与される、態様46の方法。

79.抗体、又はその抗原結合フラグメントが4週間毎に(E4W)被験者に投与される 50

、態様 46 の方法。

80．抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 C D R を含む、態様 46 の方法。

【0502】

81．抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、態様 46 の方法。

82．抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含んでなる抗体又は抗原結合フラグメントと、h P C S K 9 への結合に対して競合する、態様 46 の方法。

83．抗体が皮下的に投与される、態様 46 の方法。

84．抗体が腹部中に投与される、態様 38 の方法。

85．H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を被験者に投与することを更に含んでなる、態様 46 の方法。

86．約 0 . 05 ミリグラム ~ 100 ミリグラムの範囲の用量で H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が投与される、態様 85 の方法。

87．H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンである、態様 86 の方法。

88．スタチンが、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンから成るグループから選ばれる、態様 87 の方法。

89．スタチンが、10 ミリグラム又は 80 ミリグラムの用量で投与されるアトルバスタチンである、態様 88 の方法。

90．アトルバスタチンが、一日当たり約 10 ミリグラム及び 8 週間において一日 80 ミリグラムで投与される、態様 89 の方法。

【0503】

投与計画 (dosage regimens) に関する態様 - A )

1．P C S K 9 の発現又は作用が影響を及ぼす疾患又は状況を治療するための方法であって：

- h P C S K 9 (人プロ蛋白質コンバーターゼサブチリシン / k e x i n タイプ 9) に特定的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量を、それを必要としている被験者に投与する、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは約 5 ミリグラム ~ 約 500 ミリグラムの範囲の用量で投与される、及び

- H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療量を該被験者に投与する、ここで約 0 . 05 ミリグラム ~ 100 ミリグラムの範囲の用量で H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が投与される、

こと含んでなる。

【0504】

2．P C S K 9 の発現又は作用が影響を及ぼす疾患又は状況の治療において使用するための、h P C S K 9 (人プロ蛋白質コンバーターゼサブチリシン / k e x i n タイプ 9) に特定的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントであって、

抗体又はその抗原結合フラグメントは、5 ミリグラム ~ 500 ミリグラムの用量範囲で投与するためのものであり、

抗体又はその抗原結合フラグメントは、更に、0 . 05 ミリグラム ~ 100 ミリグラムの用量範囲で、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤と組み合わせて投与されるものである。

【0505】

3．P C S K 9 の発現又は作用が影響を及ぼす疾患又は状況の治療が、P C S K 9 拮抗剤を用いて改良され、改善され、阻止され又は防がれる、態様 1 の方法又は態様 2 の抗体。

【0506】

4．態様 1 ~ 3 の何れか一つに記載の方法又は抗体であって、P C S K 9 の発現又は作用が影響を及ぼす疾患又は状況の治療が：

高コレステロール血症、高脂血症、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患から成るグループから選ばれる、  
上記方法又は抗体。

【0507】

5. 態様1～4の何れか一つに記載の方法又は抗体であって、それを必要としている被験者が、LDLアフェレーシスを示す被験者、PCSK9-活性化突然変異を有する被験者、異型接合家族性高コレステロール血症を有する被験者、スタチンで制御されない、一次性高コレステロール血症を有する被験者、高コレステロール血症の進行に対するリスクをかかえる被験者、高コレステロール血症、高脂血症、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症又は心血管疾患を有する被験者である、上記方法又は抗体。

10

【0508】

6. HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、一日当たり3回、一日当たり2回、又は一日当たり1回、投与される、態様1～5の何れか一つに記載の方法又は抗体。

【0509】

7. HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、毎日、一日おきに、二日おきに、三日おきに、四日おきに、又は五日おきに投与される、態様1～6の何れか一つに記載の方法又は抗体。

【0510】

8. HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、毎週、一週おきに、二週おきに、又は三週おきに投与される、態様1～6の何れか一つに記載の方法又は抗体。

20

【0511】

9. HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、午前中、正午に、又は夕方に投与される、態様1～8の何れか一つに記載の方法又は抗体。

【0512】

10. HMG-CoAレダクターゼ阻害剤がスタチンである、態様1～9の何れか一つに記載の方法又は抗体。

【0513】

11. スタチンが、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンから成るグループから選ばれる、態様10に記載の方法又は抗体。

30

【0514】

12. 態様11の方法又は抗体、ここで、スタチンは：

- 毎日、0.05mg～2mgの間の用量、好ましくは、毎日、0.2mg、0.4mg又は0.8mg投与されるセリバスタチン；

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるアトルバスタチン；

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、40mg又は80mg投与されるシムバスタチン；

- 毎日、0.2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、1mg、2mg、5mg、10mg、又は20mg投与されるピタバスタチン；

40

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、5mg、10mg、20mg、又は40mg投与されるロスバスタチン；

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、20mg、40mg、又は80mg投与されるフルバスタチン；

- ロバスタチンは、毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与される；又は

- 毎日、2mg～100mgの間の用量、好ましくは、毎日、10mg、20mg、40mg、又は80mg投与されるプラバスタチン；

である。

【0515】

50



13．抗体又はその抗原結合フラグメントは、被験者に、隔週、投与される、態様1～12のいずれか一つに記載の方法又は抗体。

【0516】

14．抗体又はその抗原結合フラグメントは、50mg～300mgの範囲の投与量で投与される、態様1～13のいずれか一つに記載の方法又は抗体。

【0517】

15．抗体又はその抗原結合フラグメントは、遺伝子組み替えヒト抗体又はそのフラグメントである、態様1～14のいずれか一つに記載の方法又は抗体。

【0518】

16．態様1～15のいずれか一つに記載の方法又は抗体、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントは、1つ又はそれ以上の次の項目：

(i) 血清総コレステロールを少なくとも約25%から約35%低下させ、そして投与前レベルに対して少なくとも24日間に亘って低下を持続することが可能であり；

(ii) 血清LDLコレステロールを少なくとも約65～80%低下させ、そして投与前レベルに対して少なくとも24日間に亘って低下を持続することが可能であり；

(iii) 血清トリグリセリドを投与前レベルに対して、少なくとも約25～40%低下させることが可能であり；

(iv) 血清HDLコレステロールを低下させることなく、又は投与前レベルに対してわずか5%の血清HDLコレステロールの低下で、1つ又はそれ以上の(i)～(iii)を達成し；

(v) ALT及びAST測定により測定して、肝臓機能にほとんど影響を与えないか、又は測定不能な影響しか与えないで、1つ又はそれ以上の(i)～(iii)を達成すること；

ことで特徴付けられる。

【0519】

17．態様1～16のいずれか一つに記載の方法又は抗体、ここで抗体又はその抗原結合フラグメントは：

- 配列番号8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704及び728から成るグループから選択される重鎖CDR3(HCDR3)ドメイン；及び  
- 配列番号16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 639, 664, 688, 712及び736から成るグループから選択される軽鎖CDR3(LCDR3)；

を含む。

【0520】

18．抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90/92で示すHCVR/LCVRのアミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖CDRを含む、態様1～16のいずれか一つに記載の方法又は抗体。

【0521】

19．抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号76, 78, 80, 84, 86及び88で示す重鎖及び軽鎖CDRアミノ酸配列を含む、態様18の方法又は抗体。

【0522】

20．抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90で示すHCVRアミノ酸配列、及び配列番号92で示すLCVRアミノ酸配列を含む、態様19の方法又は抗体。

【0523】

21．抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号76, 78, 80, 84, 86, 及び88で示す重鎖及び軽鎖CDRアミノ酸配列を含む抗体と同じhOCSK9上のエピトープに結合する、態様1～16のいずれか一つに記載の方法又は抗体。

## 【 0 5 2 4 】

2 2 . 抗体又はその抗原結合フラグメントは、h P C S K 9 に結合するために、配列番号 7 6 , 7 8 , 8 0 , 8 4 , 8 6 及び 8 8 で示す重鎖及び軽鎖 C D R アミノ酸配列を含む抗体と競合する、態様 1 ~ 1 6 のいずれか一つに記載の方法又は抗体。

## 【 0 5 2 5 】

2 3 . 製品であって :

( a ) 包装材料 ;

( b ) 特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント ; 及び

( c ) 上記の抗体又はその抗原結合フラグメントでの処置を受ける患者が、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患より成るグループから選択される疾患又は病態を処置することができることを示す包装材料内に含まれるラベル、又は包装挿入物 ;

を含んでなる。

10

## 【 0 5 2 6 】

2 4 . 製品であって :

( a ) 包装材料 ;

( b ) 特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント ; 及び

( c ) スタチンの適用と一緒に、前記抗体又はその抗原結合フラグメントによる患者の処置を示す包装材料内に含まれるラベル又は包装挿入物 ;

を含んでなる。

20

## 【 0 5 2 7 】

2 5 . 製品であって :

( a ) 包装材料 ;

( b ) 特異的に h P C S K 9 に結合する抗体又はその抗原結合フラグメント ; 及び

( c ) 1 つ又はそれ以上の次のグループに属する患者に対して、スタチンと一緒に、前記抗体又はその抗原結合フラグメントによる患者の処置が禁忌であることを示すラベル又は包装挿入物 ;

( i ) 喫煙者 ;

( i i ) 7 0 才又はそれ以上の年齢である人 ;

( i i i ) 高血圧症を病む人 ;

30

( i v ) 妊娠している女性 ;

( v ) 妊娠しようとする女性 ;

( v i ) 授乳している女性 ;

( v i i ) 肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人 ;

( v i i i ) 肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人 ;

( i x ) 過剰量のアルコールを飲む人 ;

( x ) 腎臓障害を抱えている人 ;

( x i ) 甲状腺機能低下症を病む人 ;

( x i i ) 筋障害を病む人 ;

( x i i i ) かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人 ;

40

( x i v ) 呼吸に深刻な障害を抱えている人 ;

( x v ) 1 つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人 :

免疫システムが働く方法を変える薬剤 ( 例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬 ) ; 抗生物質又は抗真菌性薬剤 ( 例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸 ) ; 脂質レベルを調整する薬剤 ( 例えば、ゲムフィプロジル、コレステロール ) ; カルシウムチャンネル遮断薬 ( 例えば、ベラパミル、ジルチアゼム ) ; 心拍リズムを調整する薬剤 ( ジゴキシン、アミオダロン ) ; H I V の処置で使用するプロテアーゼ阻害物質 ( 例えば、ネルフィナビル ) ; ワーファリン ; 経口避妊薬 ; 制酸剤又はセイヨウオトギリソウ ( St. John's Wort ) ; 又は

( x v i ) グレープフルーツジュースを 1 日当たり 0 . 1 L より多く飲む人 ;

50

- ( x v i i ) 40より大きい肥満度指数 ( B M I ) を有する人 ;
- ( x v i i i ) 18より小さい肥満度指数 ( B M I ) を有する人 ;
- ( x i x ) 1型糖尿病又は2型糖尿病を病む人 ;
- ( x x ) B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人 ; 又は
- ( x x i ) モノクロナール抗体治療法に既知の感受性を有する人 ;

を含んでなる。

【 0 5 2 8 】

26 . 抗体又はその抗原結合フラグメントは、態様 2 ~ 2 2 のいずれかに規定された抗体又はその抗原結合フラグメントである、態様 2 3 ~ 2 5 の 1 つに記載の製品。

【 0 5 2 9 】

27 . ラベル又は包装材料は、態様 1 又は 3 ~ 2 2 のいずれかに記載の処置の方法に関する参考資料を含む、態様 2 3 ~ 2 6 の 1 つに記載の製品。

【 0 5 3 0 】

28 . 高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態の治療のために、h P C S K 9 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法であって、該方法は :

選択された患者集団を前記抗体又はその抗原結合フラグメントで処置すること、ここで、該集団の各々の患者は、100mg / d L より多いLDL - コレステロール ( LDL - C ) を有し ; 及び

前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前及び投与後の患者集団に、LDL - C レベルを決定することにより前記抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定すること、ここで、患者集団の少なくとも75%において、投与前レベルに対して、LDL - C レベルの少なくとも25%の低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが、前記患者集団において前記疾患又は病態の処置に対して有効であることを示す ;

を含んでなる。

【 0 5 3 1 】

29 . 高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患から成るグループから選択される疾患又は病態を処置するために、h P C S K 9 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を試験する方法であって、該方法は :

前記抗体又はその抗原結合フラグメントを選択された患者集団に処置するために使用された抗体又はその抗原結合フラグメントの有効性を決定すること、ここで、前記集団の各患者は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントの投与前後の患者集団におけるLDL - C レベルを決定することにより、100mg / d L より多くのLDL コレステロール ( LDL - C ) を有し、ここで、患者集団の少なくとも75%において、投与前レベルに対して、LDL - C レベルの少なくとも25%の低下は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントが前記患者集団において前記疾患又は病態の処置に対して有効であることを示す ;

ことを含む。

【 0 5 3 2 】

30 . 前記集団における各々の患者は、前記抗体又はその抗原結合フラグメントでの処置の前、少なくとも6週間、スタチンの投与により脂質低下処置を受け入れたことがある、態様 2 8 又は 2 9 の方法。

【 0 5 3 3 】

31 . 抗体又はその抗原結合フラグメントは、態様 2 ~ 2 2 のいずれかに規定された抗体又はその抗原結合フラグメントである、態様 2 8 ~ 3 0 のいずれかの方法。

【 0 5 3 4 】

32 . 選択された患者集団は、態様 1 又は 3 ~ 2 2 のいずれかの態様に記載の方法で処置される、態様 2 8 ~ 3 1 のいずれかの方法。

【 0 5 3 5 】

10

20

30

40

50

33. 態様2～22の1つ又はそれ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む包装及びラベルであって、該ラベルは、スタチンと一緒に抗体の処置が態様4の1つ又はそれ以上の指示で示されることを患者に知らせる印刷文書を含んでなる。

【0536】

34. 態様2～22の1つ又はそれ以上の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む包装及びラベルであって、該ラベルは、スタチンと一緒に抗体の処置が、1つ又はそれ以上のグループに属する患者に対して、スタチンと一緒に抗体で処置することが禁忌であることを患者に知らせる印刷文書を含んでなる。

(i) 喫煙者；

(ii) 70才又はそれ以上の年齢である人；

(iii) 高血圧症を病む人；

(iv) 妊娠している女性；

(v) 妊娠しようとする女性；

(vi) 授乳している女性；

(vii) 肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人；

(viii) 肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；

(ix) 過剰量のアルコールを飲む人；

(x) 腎臓障害を抱えている人；

(xi) 甲状腺機能低下症を病む人；

(xii) 筋障害を病む人；

(xiii) かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；

(xiv) 呼吸に深刻な障害を抱えている人；

(xv) 1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人；

免疫システムが働く方法を変える薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィブロジル、コレステロール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；HIVの処置で使用するプロテアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は

(xvi) グレープフルーツジュースを1日当たり0.1Lより多く飲む人；

(xvii) 40より大きい肥満度指数（BMI）を有する人；

(xviii) 18より小さい肥満度指数（BMI）を有する人；

(xix) 1型糖尿病又は2型糖尿病を病む人；

(xx) B型肝炎又はC型肝炎に対して陽性である人；又は

(xxi) モノクロナール抗体治療法に既知の感受性を有する人。

【0537】

35. 血液中のLDLレベルを調整する方法であって：

- hPCK9（ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシンノケキシンタイプ9）に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量を、それを必要とする被験者に投与すること、ここで抗体又はその抗原結合フラグメントは、5mg～500mgの範囲内の投与量で投与され；及び

- HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の治療量を該患者に投与すること、ここで、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、0.05mg～100mgの範囲の投与量を投与することを含んでなる。

【0538】

36. 血液中の（持続して）上昇するLDLレベルの影響を阻止する方法であって：

- hPCK9（ヒトプロタンパク質コンバーターゼスブチリシンノケキシンタイプ9）に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントの治療量をそれを必要とする被験

10

20

30

40

50

者に投与すること、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが、5 mg ~ 500 mg の範囲の用量を投与し；

- H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療量を該被験者に投与すること、ここで、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が、0.05 mg ~ 100 mg の範囲の投与量を投与する；

ことを含んでなる。

#### 【0539】

37. P C S K 9 の活性又は発現が、影響を及ぼす疾患又は病態を、改善し、改良し、阻害し、阻止するために、薬学的化合物が活用可能であるかどうかを決定する方法であって；

(a) P C S K 9 に特異的に結合する化合物、好ましくは、P C S K 9 に特異的に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを被験者に投与すること；及び

(b) 血液中の P C S K 9 のどの割合が (a) からの化合物に付着しているかを測定する；

ことを含んでなる。

#### 【0540】

投与計画に関する態様 - B )

1. 上昇した低密度リポ蛋白コレステロール ( L D L - C ) レベルによって特徴付けられる疾患又は障害を患っている被験者を治療する方法であって：該方法は、被験者に ( 1 ) 抗体、又は人プロ蛋白質コンバーターゼサブチリシン / k e x i n タイプ 9 ( h P C S K 9 ) に特定の結合するその抗原結合フラグメント；及び ( 2 ) H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を投与すること含んでなり、ここで抗体又はその抗原結合フラグメントが、約 5 ミリグラム ~ 500 ミリグラムの範囲の用量で投与され、そうすることによって被験者を治療する、を含んでなる。

2. 疾患又は病態が、高コレステロール血症、高脂血症、異脂肪血症、及びアテローム性動脈硬化症から成るグループから選ばれる、態様 1 の方法。

3. 疾患又は病態が一次性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症である、態様 1 の方法。

4. 疾患又は病態がスタチンによって制御されない高コレステロール血症である、態様 1 の方法。

5. 抗体又は抗原結合フラグメントが約 50 ミリグラム ~ 約 300 ミリグラムの範囲内の用量で投与される、態様 1 の方法。

6. 抗体又は抗原結合フラグメントが約 150 ミリグラムの用量で投与される、態様 1 の方法。

7. 抗体、又はその抗原結合フラグメントが隔週に ( E 2 W ) 被験者に投与される、態様 1 の方法。

8. 抗体、又はその抗原結合フラグメントが 4 週間毎に ( E 4 W ) 被験者に投与される、態様 1 の方法。

9. 治療によって血清中総コレステロールが、投与前のレベルに対して少なくとも約 25 パーセント ~ 約 35 パーセント低減され、そしてその削減が少なくとも 24 日間に亘って持続される、態様 1 の方法。

10. 治療によって血清中総コレステロールが、投与前のレベルに対して少なくとも約 65 パーセント ~ 約 80 パーセント低減され、そしてその削減が少なくとも 24 日間に亘って持続される、態様 1 の方法。

#### 【0541】

11. 治療によって血清中トリグリセリドレベルが、投与前のレベルに対して少なくとも約 25 パーセント ~ 約 40 パーセント低減される、態様 1 の方法。

12. 治療によって血清中 H D L コレステロールが、投与前のレベルに対して少なくとも 5 パーセント以下低減される、態様 1 の方法。

13. 治療が、A L T 及び A S T 測定によって求められる通り、肝臓機能に殆ど又は全く

10

20

30

40

50

測定可能な影響を有しない、態様 1 の方法。

14．抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 C D R を含む、態様 1 の方法。

15．抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、態様 1 の方法。

16．抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含んでなる抗体又は抗原結合フラグメントと、h P C S K 9 への結合に対して競合する、態様 1 の方法。

17．約 0.05 ミリグラム ~ 100 ミリグラムの範囲の用量で H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が投与される、態様 1 の方法。

18．H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンである、態様 1 の方法。

19．スタチンが、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンから成るグループから選ばれる、態様 1 の方法。

20．スタチンが、10 ミリグラム又は 80 ミリグラムの用量で投与されるアトルバスタチンである、態様 1 の方法。

#### 【0542】

21．スタチン治療を受けている被験者において、L D L - C 降下作用を向上させる方法であって、該方法は、被験者に（抗体、又は人プロ蛋白質コンバーターゼサブチリシン / k e x i n タイプ 9 ( h P C S K 9 ) に特定の結合するその抗原結合フラグメントを投与することを含んでなり、ここで、抗体、又はその抗原結合フラグメントは、約 5 ミリグラム ~ 約 500 ミリグラムの用量範囲内で投与され、そうすることによって被験者におけるスタチン治療の L D L - C 降下作用が向上する。

22．被験者が、抗体の投与前にスタチン治療に耐える、態様 21 の方法。

23．被験者が、高コレステロール血症、高脂血症、異脂肪血症、及びアテローム性動脈硬化症から選ばれる疾患又は病態を患っている、態様 21 の方法。

24．疾患又は病態が一次性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症である、態様 21 の方法。

25．抗体又は抗原結合フラグメントが約 50 ミリグラム ~ 約 300 ミリグラムの範囲内の用量で投与される、態様 21 の方法。

26．抗体又は抗原結合フラグメントが約 150 ミリグラムの用量で投与される、態様 21 の方法。

27．抗体、又はその抗原結合フラグメントが隔週に ( E 2 W ) 被験者に投与される、態様 21 の方法。

28．抗体、又はその抗原結合フラグメントが 4 週間毎に ( E 4 W ) 被験者に投与される、態様 21 の方法。

29 治療によって血清中総コレステロールが、投与前のレベルに対して少なくとも約 25 パーセント ~ 約 35 パーセント低減され、そしてその削減が少なくとも 24 日間に亘って持続される、態様 21 の方法。

30．治療によって血清中総コレステロールが、投与前のレベルに対して少なくとも約 65 パーセント ~ 約 80 パーセント低減され、そしてその削減が少なくとも 24 日間に亘って持続される、態様 21 の方法。

#### 【0543】

31．治療によって血清中トリグリセリドレベルが、投与前のレベルに対して少なくとも約 25 パーセント ~ 約 40 パーセント低減される、態様 21 の方法。

32．態様 21 に記載の方法であって、治療によって血清中 H D L コレステロールが、投与前のレベルに対して少なくとも 5 パーセント以下低減される、上記方法。

33．態様 21 に記載の方法であって、治療が、A L T 及び A S T 測定によって求められる通り、肝臓機能に殆ど又は全く測定可能な影響を有しない、上記方法。

34．抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 90 / 92 で示される H C V R / L C

10

20

30

40

50

V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 C D R を含む、態様 2 1 の方法。

3 5 . 抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、態様 2 1 の方法。

3 6 . 抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含んでなる抗体又は抗原結合フラグメントと、h P C S K 9 への結合に対して競合する、態様 2 1 の方法。

3 7 . スタチンが、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンから成るグループから選ばれる、態様 2 1 の方法。

3 8 . スタチンが、1 0 ミリグラム又は 8 0 ミリグラムの用量で投与されるアトルバスタチンである、態様 2 1 の方法。

3 9 . 抗体、又は h P C S K 9 に特定的に結合するその抗原結合フラグメント；及び製薬的に許容されるキャリアを含んでなる医薬単位剤形であって、抗体又は抗原結合フラグメントが約 5 ミリグラム～約 5 0 0 ミリグラムの範囲内の投与量で存在する、上記医薬単位剤形。

4 0 . 抗体又は抗原結合フラグメントが約 5 0 ミリグラム～約 3 0 0 ミリグラムの範囲内の用量で存在する、態様 3 9 の剤形。

【 0 5 4 4 】

4 1 . 抗体又は抗原結合フラグメントが約 1 5 0 ミリグラムの用量で存在する、態様 3 9 の剤形。

4 2 . 抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖 C D R を含む、態様 3 9 の剤形。

4 3 . 抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む、態様 3 9 の剤形。

4 4 . 抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 9 0 / 9 2 で示される H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含んでなる抗体又は抗原結合フラグメントと、h P C S K 9 への結合に対して競合する、態様 3 9 の剤形。

4 5 . H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を更に含んでなる、態様 3 9 の剤形。

4 6 . 約 0 . 0 5 ミリグラム～1 0 0 ミリグラムの範囲の用量で H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が存在する、態様 3 9 の剤形。

4 7 . H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンである、態様 3 9 の剤形。

4 8 . スタチンが、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンから成るグループから選ばれる、態様 3 9 の剤形。

4 9 . スタチンが、1 0 ミリグラム又は 8 0 ミリグラムの用量で存在するアトルバスタチンである、態様 3 9 の剤形。

5 0 . 被験者における上昇した低密度リポ蛋白コレステロール ( L D L - C ) レベルを治療するキットであって、キットは ( a ) 抗体、又は h P C S K 9 に特定的に結合するその抗原結合フラグメント；及び製薬的に許容されるキャリアを含んでなる医薬単位剤形、ここで、抗体又は抗原結合フラグメントは約 5 ミリグラム～約 5 0 0 ミリグラムの範囲内の投与量で存在する；及び ( b ) 使用のための説明書を有するラベル又は包装；を含んでなる。

【 0 5 4 5 】

5 1 . 抗体又は抗原結合フラグメントを用いて治療を受けている患者が、高コレステロール血症、高脂血症、異脂肪血症、及びアテローム性動脈硬化症から選ばれる疾患又は病態に対して治療され得ることをラベルが示す、態様 5 0 のキット。

5 2 . 疾患又は病態が一次性高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症である、態様 5 1 のキット。

5 3 . 疾患又は病態がスタチンによって制御されない高コレステロール血症である、態様 5 1 のキット。

10

20

30

40

50

54．抗体又は抗原結合フラグメントが約50ミリグラム～約300ミリグラムの範囲内の用量で存在する、態様50のキット。

55．抗体又は抗原結合フラグメントが約150ミリグラムの用量で存在する、態様50のキット。

56．抗体、又はその抗原結合フラグメントが隔週に（E2W）被験者に投与される、態様50のキット。

57．抗体、又はその抗原結合フラグメントが4週間毎に（E4W）被験者に投与される、態様50のキット。

58．抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号90/92で示されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対の重鎖及び軽鎖CDRを含む、態様50のキット。

59．抗体又は抗原結合フラグメントが、配列番号90/92で示されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む、態様50のキット。

60．抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号90/92で示されるHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含んでなる抗体又は抗原結合フラグメントと、hPCKSK9への結合に対して競合する、態様50のキット。

#### 【0546】

61．HMG-CoAレダクターゼ阻害剤を更に含んでなる、態様50のキット。

62．阻害剤が約0.05ミリグラム～100ミリグラムの範囲の用量である、態様61のキット。

63．HMG-CoAレダクターゼ阻害剤がスタチンである、態様50のキット。

64．スタチンが、セリバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンから成るグループから選ばれる、態様50のキット。

65．スタチンが10ミリグラム又は80ミリグラムの用量で投与されるアトルバスタチンであることを説明書が示す、態様50のキット。

66．態様50のキット、ここで、説明書が、抗体又はその抗原結合フラグメントの処置が、1つ又はそれ以上の次のグループに属する患者に対して禁忌であることを示す。

（xxii）喫煙者；

（xxiii）70才又はそれ以上の年齢である人；

（xxiv）高血圧症を病む人；

（xxv）妊娠している女性；

（xxvi）妊娠しようとする女性；

（xxvii）授乳している女性；

（xxviii）肝臓に影響を及ぼす疾患を有する、又はかつて有していた人；

（xxix）肝機能のための原因不明の異常血液検査を受けた人；

（xxx）過剰量のアルコールを飲む人；

（xxxi）腎臓障害を抱えている人；

（xxxii）甲状腺機能低下症を病む人；

（xxxiii）筋障害を病む人；

（xxxiv）かつて脂質低下薬剤で処置中に筋肉障害になったことがある人；

（xxxv）呼吸に深刻な障害を抱えている人；

（xxxvi）1つ又はそれ以上の次の薬剤を服用している人；

免疫システムが働く方法を変える薬剤（例えば、シクロスポリン又は抗ヒスタミン薬）；抗生物質又は抗真菌性薬剤（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リファンピシン、フシジン酸）；脂質レベルを調整する薬剤（例えば、ゲムフィプロジル、コレステロール）；カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ベラパミル、ジルチアゼム）；心拍リズムを調整する薬剤（ジゴキシン、アミオダロン）；HIVの処置で使用するプロテアーゼ阻害物質（例えば、ネルフィナビル）；ワーファリン；経口避妊薬；制酸剤又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）；又は

（xxxvii）グレープフルーツジュースを1日当たり0.1Lより多く飲む人；



- ( x x x v i i i ) 40 より大きい肥満度指数 ( B M I ) を有する人 ;
- ( x x x i x ) 18 より小さい肥満度指数 ( B M I ) を有する人 ;
- ( x l ) 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病を病む人 ;
- ( x l i ) B 型肝炎又は C 型肝炎に対して陽性である人 ; 又は
- ( x l i i ) モノクロナール抗体治療法に既知の感受性を有する人。

#### 【 0 5 4 7 】

組成物に関連した態様

- 1 . 薬学的に許容される賦形剤又は担体と合わせて h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバターゼスブチリシン / ケキシン ( Kexin ) タイプ 9 ) に特異的に結合する、抗体又はその抗原結合フラグメントの用量当り約 40 ~ 約 500 m g を含んでなる医薬組成物。 10
- 2 . 抗体又はその抗原結合フラグメントの約 50 m g ~ 約 500 m g 、約 50 m g ~ 約 300 m g 、約 50 m g 、約 100 m g 、約 150 m g 、約 200 m g 、約 250 m g 、約 300 m g 、約 350 m g 、約 400 m g 、約 450 m g 又は約 500 m g を含んでなる、態様 1 に記載の医薬組成物。
- 3 . 抗体又はその抗原結合フラグメントの約 150 、 200 又は 300 m g を含んでなる、態様 1 又は 2 の 1 つに記載の医薬組成物。
- 4 . h P C S K 9 ( ヒトプロタンパク質コンバターゼスブチリシン / ケキシンタイプ 9 ) に特異的に結合する、抗体又はその抗原結合フラグメントの有効用量を含んでなる、態様 1 ~ 3 の 1 つに記載の医薬組成物であって、用量は、薬学的に許容される賦形剤又は担体と合わせて投与後、少なくとも 14 、少なくとも 15 、少なくとも 16 、少なくとも 17 20、少なくとも 18 、少なくとも 19 、少なくとも 20 、少なくとも 21 、少なくとも 22 、少なくとも 23 又は少なくとも 28 日の一定期間にわたって低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) レベルの持続的減少に十分である。
- 5 . 用量は、少なくとも 14 日、28 日又は 1 か月の一定期間にわたって L D L - C レベルの持続的減少に十分である、態様 1 ~ 4 の 1 つに記載の医薬組成物。
- 6 . H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の有効量を更に含んでなる、態様 1 ~ 5 の 1 つに記載の医薬組成物。
- 7 . H M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、好ましくはセリバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン又はプラバスタチンから成るリストから選択されるスタチンであり、そして好ましくはアトルバスタチンである、態様 6 に記載の医薬組成物。 30
- 8 . H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の約 0.05 m g ~ 約 100 m g 、約 0.5 m g ~ 約 100 m g 、約 5 m g ~ 約 90 m g 、約 10 m g 、約 20 m g 、約 40 m g 又は約 80 m g を、そして好ましくは約 10 、約 20 、約 40 又は約 80 m g を含んでなる、態様 6 又は 7 に記載の医薬組成物。
- 9 . 1 日 1 回投与により L D L - C レベルを低下させるために H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の有効用量を含んでなる、態様 6 ~ 8 の 1 つに記載の医薬組成物。

#### 【 0 5 4 8 】

- 10 . 態様 1 ~ 9 の 1 つに記載の医薬組成物であって、抗体又はその抗原結合フラグメントは 1 つ又はそれ以上の以下の特徴を有する。 40
  - a . 患者へ投与時に少なくとも 14 日間にわたって持続減少するブレドーズレベルに対して少なくとも約 - 25 % ~ 約 - 40 % の低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) の減少、ここで持続減少は、特に隔週投与レジーム ( 1 週おきに、E 2 W ) で約 40 ~ 約 60 m g の用量、好ましくは約 45 ~ 約 55 m g そしてより好ましくは約 50 m g で投与される場合、ブレドーズレベルに対して好ましくは少なくとも - 25 % そしてより好ましくは少なくとも - 30 % である ;
  - b . 患者へ投与時に少なくとも 14 日間にわたって持続減少するブレドーズレベルに対して少なくとも約 - 50 % ~ 約 - 65 % の低密度リポタンパク質 ( L D L - C ) の減少、ここで持続減少は、特に約 100 m g E 2 W の用量で投与される場合、ブレドーズレベルに対して好ましくは少なくとも - 40 % そしてより好ましくは少なくとも - 45 % である 50

、

c. 患者へ投与時に少なくとも14日間にわたって持続減少するプレドーズレベルに対して少なくとも約-60%~少なくとも約-75%[例えば、少なくとも約-60%、少なくとも約-65%、少なくとも約-70%又は少なくとも約-75%]の低密度リポタンパク質(LDL-C)の減少、ここで持続減少は、特に約150mg E2Wの用量で投与されるとき、プレドーズレベルに対して好ましくは少なくとも-55%そしてより好ましくは少なくとも-60%である、

d. 28日間にわたって持続減少するプレドーズレベルに対して少なくとも約40%~約75%の低密度リポタンパク質(LDL-C)の減少、ここで持続減少は、特に約200mg E4Wの用量で投与されるとき、プレドーズレベルに対して好ましくは少なくとも-35%そしてより好ましくは少なくとも-40%である、

e. 患者へ投与時に少なくとも28日間にわたって持続減少するプレドーズレベルに対して少なくとも約-50%~約-75%の低密度リポタンパク質(LDL-C)の減少、ここで持続減少は、特に約300mg E4Wの用量で投与されるとき、プレドーズレベルに対して好ましくは少なくとも-40%そしてより好ましくは少なくとも-45%である、

、

f. 特に約150mg E2Wの用量で投与されるとき、患者へ投与時のプレドーズレベルに対して、少なくとも2%、少なくとも2.5%、少なくとも3%、少なくとも3.5%、少なくとも4%、少なくとも4.5%、少なくとも5%又は少なくとも5.5%の血清HDLコレステロールレベルの増加、

g. 患者へ投与時にトロポニンレベルに対してわずかな又は測定できない効果、

h. 患者へ投与時に、総コレステロールレベル、アポBレベル、非HDL-Cレベル、アポ-B/アポA-1比の1つ又はそれ以上の増加。

#### 【0549】

11. 抗体又はその抗原結合フラグメントは、スタチン抵抗性高コレステロール血症患者へ投与されるとき、スタチン抵抗性を克服することが可能な態様1~9の1つに記載の医薬組成物。

12. 抗体又はその抗原結合フラグメントは、それと少なくとも98%又は99%同一性を有する配列番号90/92の実質的に同一の配列に示されるHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアの重鎖及び軽鎖CDRを含む、態様1~10のいずれか1つに記載の医薬組成物。

13. 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90/92に示されるHCVR/LCVRアミノ酸配列ペア又はそれと少なくとも98%又は99%同一性を有する実質的に同一の配列ペアを含む、態様1~11の1つに記載の医薬組成物。

14. 抗体又はその抗原結合フラグメントは、配列番号90/92に示されるHCVR/LCVRアミノ酸配列ペアを含んでなる抗体又は抗原結合フラグメントとhPCK9への結合を競合する、態様1~10の1つに記載の医薬組成物。

15. 抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9(配列番号755)のアミノ酸残基238を含んでなるエピトープを結合する、態様1~13の1つに記載の医薬組成物。

16. 抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9(配列番号755)の238、153、159及び343位置に1つ又はそれ以上のアミノ酸残基を含んでなるエピトープを結合する、態様1~14の1つに記載の医薬組成物。

17. 抗体又はその抗原結合フラグメントは、hPCK9(配列番号755)の192、194、197及び/又は237位置にアミノ酸残基を含まないエピトープを結合する、態様1~15の1つに記載の医薬組成物。

18. 凍結乾燥、フリーズドライ又は水フリー濃縮物などの溶解のための乾燥製剤としての抗体又はその抗原結合フラグメントを含んでなる、態様1~16の1つに記載の医薬組成物。

19. 液剤、例えば注射剤又は輸液としての抗体又はそのフラグメントを含んでなる、態

10

20

30

40

50

様 1 ~ 17 の 1 つに記載の医薬組成物。

20. 経口製剤、例えばカプセル又は錠剤としての、又は液剤、例えば懸濁剤、分散剤、又は例えば経口投与、注射又は注入のための溶液としての、HMG-C o A レダクターゼ阻害剤を含んでなる、態様 4 ~ 18 の 1 つに記載の医薬組成物。

【0550】

21. 1ml 容量当り抗体又はその抗原結合フラグメントの、好ましくは約 40mg ~ 約 200mg 又は約 40mg ~ 約 200mg、例えば約 40mg、約 50mg、約 100mg、約 150mg 又は約 200mg を含んでなる、態様 19 に記載の注射液。

22. 用量当り抗体又はその抗原結合フラグメントの、好ましくは約 40mg ~ 約 500mg、50 ~ 約 500mg、約 50 ~ 約 400、約 50 ~ 約 300、例えば約 40mg、約 50mg、約 75mg、約 100mg、約 150mg、約 200mg、約 250mg、約 300mg、約 350mg、約 400mg、約 450mg 又は約 500mg、及び好ましくは約 50mg、約 100mg、約 150mg、約 200mg、約 250mg、約 300mg、及び尚より好ましくは約 150mg、約 200mg 又は約 300mg を含んでなる、態様 17 に記載の乾燥製剤。

23. 態様 1 ~ 17 の 1 つに記載の医薬組成物の 1 つに含まれるような抗体又はその抗原結合フラグメント。

24. 態様 1 ~ 20 の 1 つに記載の医薬組成物、態様 21 に記載の注射液、態様 22 に記載の乾燥製剤、又は態様 23 に記載の抗体を含んでなる、単位剤形。

25. 抗体又はその抗原結合フラグメントの、約 40mg、約 50mg、約 75mg、約 100mg、約 150mg、約 200mg、約 250mg、約 300mg、約 350mg、約 400mg、約 450mg、又は約 500mg を含んでなる、態様 24 に記載の単位剤形。

26. バイアル、アンプル又は薬袋などの密封容器中で溶解のための乾燥製剤として抗体又はそのフラグメントを含んでなる、態様 24 又は 25 の 1 つに記載の単位剤形。

27. バイアル、薬袋 プレフィルドシリンジ、プレフィルド自己注射器、又は再使用シリンジ又はアプリケーション用のカートリッジなどの密封容器中に液剤として抗体又はそのフラグメントを含んでなる、態様 24 又は 25 の 1 つに記載の単位剤形。

28. 有効成分の量が密封容器に表示されている、態様 26 又は 27 に記載の単位剤形。

29. 態様 1 ~ 20 の 1 つに記載の医薬組成物、態様 21 に記載の液剤又は態様 22 に記載の乾燥製剤、態様 23 に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント又は態様 24 ~ 28 の 1 つに記載の 1 つ又はそれ以上の単位剤形、及び容器、を含んでなる製品。

30. 別々の単位剤形を含んでなる態様 29 に記載の製品、態様 23 に記載の抗体及び態様 5 ~ 9 又は 20 の 1 つに記載の HMG-C o A レダクターゼ阻害剤。

【0551】

31. 1 つ又はそれ以上の下記構成要素を含んでなる、態様 30 に記載の製品。

a. 態様 23 に記載の抗体を含んでなる 1 つ又はそれ以上の単位剤形；

b. 態様 6 ~ 9 又は 20 の 1 つに記載の HMG-C o A レダクターゼ阻害剤を含んでなる 1 つ又はそれ以上の単位剤形；

c. 使用のための説明書；

d. シリンジのような抗体の適用のためのデバイス、。

【0552】

32. 抗体及び HMG-C o A レダクターゼ阻害剤の 1 つの単回投与のために、抗体及び HMG-C o A レダクターゼ阻害剤による 2 週（即ち、14 日）処置のために、抗体及び HMG-C o A レダクターゼ阻害剤による 4 週（即ち、28 日）処置のために、又は抗体及び HMG-C o A レダクターゼ阻害剤による 1 か月処置のために、抗体の及び好ましくはまた HMG-C o A レダクターゼ阻害剤の十分な単位剤形を含んでなる、態様 31 に記載の製品。

【0553】

33. 隔週投与レジーム又は 4 週間毎投与レジーム又は月 1 回投与レジームのために十分

10

20

30

40

50

な単位剤形を含んでなる、態様 32 に記載の製品。

34. 毎日投与レジメンのために HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の十分な単位剤形を含んでなる、態様 32 又は 33 に記載の製品。

35. 態様 1 ~ 20 の 1 つに記載の医薬組成物、又は PCSK9 発現又は活性が影響を引き起こす疾患又は病態の処置に用いる、好ましくは LDL - C (低密度リポタンパク質 C) レベル上昇の低下に用いる、態様 21 に記載の抗体又はその抗原結合フラグメント。

36. 態様 35 に記載の医薬組成物又は抗体若しくはその抗原結合フラグメントであって、疾患又は病態は：総コレステロールレベル上昇、低密度リポタンパク質 (LDL - C) レベル上昇、高コレステロール血症、高脂血症、脂質異常症、及びアテローム性動脈硬化症、特に一次性高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、又はスタチン類によってコントロール不良の高コレステロール血症からなる群から選択される。

37. 組成物、抗体又はその抗原結合フラグメントは隔週 (E2W)、4 週間毎 (E4W) 又は月 1 回患者に投与される、態様 35 又は 36 に記載の医薬組成物又は抗体又はその抗原結合フラグメント。

38. HMG - CoA レダクターゼ阻害剤、好ましくは態様 7 ~ 9 又は 20 の 1 つに記載の HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の同時投与を含んでなる、態様 35 ~ 37 の 1 つに記載の医薬組成物又は抗体又はその抗原結合フラグメント。

39. HMG - CoA レダクターゼ阻害剤は 1 日 1 回及び好ましくは毎日投与される、態様 38 に記載の医薬組成物又は抗体。

40. 抗体又はその抗原結合フラグメント及び場合により HMG - CoA レダクターゼ阻害剤を、1 つ又はそれ以上の医薬品賦形剤又は担体と混合することを含んでなる、態様 1 ~ 20 の 1 つに記載の医薬組成物を調製する方法。

41. 態様 1 ~ 20 の 1 つに記載の医薬組成物、態様 21 に記載の抗体、1 つ又はそれ以上の用量の抗体を含んでなる態様 22 に記載の液剤又は態様 23 に記載の乾燥製剤、及び場合により HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の量を割り当てることを含んでなる、態様 24 ~ 28 の 1 つに記載の単位剤形を調剤し、そして人及び / 又は動物被験体のための単体薬用量として好適な物理的に不連続な単位としてそれらを最適化する方法。

42. 態様 1 ~ 20 の 1 つに記載の医薬組成物、態様 21 に記載の抗体、態様 22 に記載の液剤、態様 23 に記載の乾燥製剤又は容器中に態様 24 ~ 28 の 1 つの単位剤形の 1 つ又はそれ以上を包装することを含んでなる、態様 29 ~ 34 の 1 つに記載の製品を調剤する方法。

#### 【実施例】

#### 【0554】

以下の実施例は、本発明の方法及び組成物をどのようにして作りそして使用するかについての完全開示及び説明を当業者に提供するために記述されるものであり、そして発明者らがそれらの発明と考えるものの範囲を限定することが予定されるものではない。使用される数字に関して正確を期すための努力はなされているが、しかし幾つかの実験的誤り及びばらつきは考慮されるべきである。特に断りのない限り、分子量は平均分子量で、温度は摂氏温度で、そして圧力は大気圧又はその近くである。

#### 【0555】

#### 試験 (study) 1

本試験は、少なくとも 6 週間の安定用量にてアトルバスタチン (10 mg、20 mg、又は 40 mg) で処置されたとき、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL - C) (100 mg / dL 又は 2.59 mmol / L) 上昇の患者において、抗体 316P の有効性及び安全性を評価するための、多施設、ランダム化、二重盲検、並列群、プラセボ対照の 12 週試験であった。ランダム化は、ランダム化に先立って投与されたアトルバスタチンの用量によって層別化された。二重盲検期間後、患者は 8 週のフォローアップ期間中経過観察された。本試験の主目的は、進行中の安定アトルバスタチン療法で LDL - C (100 mg / dL 又は 2.59 mmol / L) の患者において、プラセボと比較して 12 週の処置後の LDL - C レベルに対する抗体 316P の効果を評価することであった

10

20

30

40

50

。

## 【0556】

下記の用量／用法が評価された：プラセボと比較して隔週（E2W）に50mg、100mg及び150mg、4週間毎（E4W）に200mg及び300mg。

## 【0557】

本試験は、トータルで122名の患者（プラセボで20名、50mgのE2W群で19名、100mgのE2W群で20名、150mgのE2W群で20名、200mgのE4W群で22名、そして300mgのE4W群で21名）を含んだ。これらの患者うち46名（37.7%）はアトルバスタチン10mg階層に、43名（35.2%）はアトルバスタチン20mg階層にそして33名（27.0%）はアトルバスタチン40mg階層にランダム化された。

10

## 【0558】

患者選択

組み入れ基準：

- アトルバスタチン療法の導入期間の終了時点（週-1）で、低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）100mg/dL（2.59mmol/L）を有すると見られる一次性高コレステロール血症患者（スクリーニング期間に先立って少なくとも6週間アトルバスタチン以外／又はアトルバスタチン10mg、20mg又は40mgの安定用量ではない脂質低下処置を受けている患者）。

又は

- スクリーニング期間に先立って少なくとも6週間10mg、20mg又は40mgの安定用量にてアトルバスタチンで処置された、そしてスクリーニングビジット（visit）週-1でLDL-C 100mg/dL（2.59mmol/L）を有するよう見える一次性高コレステロール血症患者。

20

## 【0559】

除外基準：

- 週-1（V1）でLDL-C < 100mg/dL（< 2.59mmol/L）：

o スクリーニング期間に先立って、少なくとも6週間アトルバスタチン以外／又はアトルバスタチン10mg、20mg、又は40mgの安定用量ではない脂質低下処置を受けている患者に対してアトルバスタチン（10mg、20mg、又は40mg）での導入期間後。

30

又は

o スクリーニングビジット週-1に先立って少なくとも6週間アトルバスタチン（10mg、20mg、又は40mg）の安定用量で処置されている患者の初診で。

- スクリーニング期間中に、アトルバスタチン10mg、20mg、又は40mg以外のスタチンの使用、又は>500mg用量でのフィブラート類、胆汁酸樹脂、ナイアシン、>1000mg用量での腸内コレステロール吸収（ICA）ブロッカー、又はオメガ-3脂肪酸を含む（ただし、これらに限定されない）、他の脂質低下薬の使用。

- 週-7又は週-1で肥満度指数（BMI）< 18又は> 40kg/m<sup>2</sup>。

- コレステロール低下食を以前に指示されていない患者。

40

- 1型糖尿病患者。

- インスリンで処置された2型糖尿病患者。

- 2型糖尿病のそして週-7又は週-1でHbA1c 8.5%（コントロール不良と考えられる）の患者。

- ランダム化前に測定された検査所見：

o B型肝炎表面抗原及び／又はC型肝炎抗体のテスト陽性。

o 週-7又は週-1でトリグリセリド（TG）> 350mg/dL（> 3.95mmol/L）。

o 好中球 < 1,500/mm<sup>3</sup>及び／又は血小板 < 100,000/mm<sup>3</sup>。

o 妊娠可能女性における血清又は尿妊娠テスト陽性。

50

○ 中央検査室の正常値に従う異常感受性 TSH レベル ( $> \text{ULN}$  又は  $< \text{LLN}$ )。

○ 以下によって決定された腎機能障害のエビデンス：

・ 男性：血清クレアチニン  $> 1.5 \times \text{ULN}$ 。

・ 女性：血清クレアチニン  $> 1.4 \times \text{ULN}$ 。

○ ALT 又は AST  $> 2 \times \text{ULN}$ 。

○ CPK  $> 3 \times \text{ULN}$  (1 反復実験が許容される)。

- プロトコール義務付けバックグラウンド療法 (即ちアトルバスタチン) の全禁忌、又はこれらの除外基準を規定するために使用されたそれぞれの国内製品内容表示中に示される (適切な場合) 使用の警告 / 注意。

- モノクローナル抗体治療に対する既知の感受性。

- 妊娠又は授乳女性。

- 有効な避妊方法がない出産可能女性。

10

#### 【0560】

患者集団：

個体群統計学及び基準特性は処置群を通じて一般に類似であった。患者の年齢中央値は、患者年齢 24 ~ 75 歳で 58.0 歳 (患者の 28.7% は 65 歳であった) であった。処置群内の基準 LDL-C 及び総-C の平均範囲は類似しており、そして LDL-C では  $3.214 \text{ mmol/L}$  と  $3.500 \text{ mmol/L}$  間、及び総-C では  $5.284 \text{ mmol/L}$  と  $5.521 \text{ mmol/L}$  間の範囲であった。BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) は、19.7 ~ 40.5 間で、29.04 の平均値及び 28.4 の中央値 (63.6% の患者は  $< 30$  の BMI を有し、そして 36.4% の患者は  $> 30$  の BMI を有した) であった。122 名の患者のうち 80 名 (65.6%) は Fredrickson 分類による高リポ蛋白質血症 IIa 型 (家族性高コレステロール血症)、41 名 (33.6%) は IIb 型 (複合型高脂血症) そして 1 名 (0.8%) は IV 型 (内因性高脂血症) を有した。全体で患者の 82% は脂質低下薬による前処置を受けていたが、一方で 22% は受けていなかった。

20

#### 【0561】

患者毎の試験期間の継続期間

試験参加の継続期間はスクリーニングでの患者の病態によって決まった：

・ スクリーニングに先立つ少なくとも 6 週間安定用量においてアトルバスタチン 10 mg、20 mg 又は 40 mg の投与を受ける患者では、試験参加は 1 週のスクリーニング期間を含む約 21 週、12 週の二重盲検処置期間及び 8 週のフォローアップ期間であった。

30

・ スクリーニングに先立って少なくとも 6 週間アトルバスタチン以外 / 又はアトルバスタチン 10 mg、20 mg 又は 40 mg の安定用量ではない脂質低下処置を受けている患者では、試験参加は 7 週のスクリーニング期間を含む (6 週の導入期間を含む) 約 27 週、12 週の二重盲検処置期間、及び 8 週のフォローアップ期間であった。

#### 【0562】

活性化化合物：

抗体 316P：

抗体 316P は、配列表の配列番号 90 に示される HCV R 及び配列番号 92 に示される LCV R を含んでなる完全ヒト抗体である。CDR 配列は、配列番号 76、78、及び 80 (重鎖の CDR 1、CDR 2、CDR 3) に、並びに配列番号 84、86、及び 88 (軽鎖の CDR 1、CDR 2、CDR 3) に示される。

40

#### 【0563】

抗体 300N：

抗体 300N は、配列表の配列番号 218 に示される HCV R 及び配列番号 226 に示される LCV R を含んでなる完全ヒト抗体である。CDR 配列は、配列番号 220、222、及び 224 (重鎖の CDR 1、CDR 2、CDR 3) に、並びに配列番号 228、230、及び 232 (軽鎖の CDR 1、CDR 2、CDR 3) に示される。

#### 【0564】

試験アーム：

50

アーム 1：第 1 群の患者は各々抗体 3 1 6 P 1 m L の 2 回の注射を受け、1 2 週の処置期間に隔週に、5 0 m g の用法により、腹部に皮下投与された；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g、2 0 m g、又は 4 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与された。

【 0 5 6 5 】

アーム 2：第 2 群の患者は各々抗体 3 1 6 P 1 m L の 2 回の注射を受け、1 2 週の処置期間に隔週に、1 0 0 m g の用法により、腹部に皮下投与された；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g、2 0 m g、又は 4 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与された。

【 0 5 6 6 】

アーム 3：第 3 群の患者は各々抗体 3 1 6 P 1 m L の 2 回の注射を受け、1 2 週の処置期間に隔週に、1 5 0 m g の用法により、腹部に皮下投与された；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g、2 0 m g、又は 4 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与された。

【 0 5 6 7 】

アーム 4：第 4 群の患者はプラセボ溶液 1 m L の 2 回の注射を受け、1 2 週の処置期間に隔週に、腹部に皮下投与された；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g、2 0 m g、又は 4 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与された。

【 0 5 6 8 】

アーム 5：第 5 群の患者は各々抗体 3 1 6 P 1 m L の 2 回の注射を受け、1 2 週の処置期間に 4 週間毎に、2 0 0 m g の用法により、腹部に皮下投与された；

プラセボ溶液は、患者がアーム 1 ~ 4 の患者と同じ注射方式を有するように、抗体 3 1 6 P の投与と交互になって投与された、即ち患者は 2、6、及び 1 0 週に各々プラセボ溶液 1 m L の 2 回の注射を、そして 0、4、8、及び 1 2 週に各々抗体 3 1 6 P 1 m L の 2 回の注射を受けた；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g、2 0 m g、又は 4 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与された。

【 0 5 6 9 】

アーム 6：第 6 群の患者は各々抗体 3 1 6 P 1 m L の 2 回の注射を受け、1 2 週の処置期間に 4 週間毎に、3 0 0 m g の用法により、腹部に皮下投与された；

プラセボ溶液は、患者がアーム 1 ~ 4 の患者と同じ注射方式を有するように、抗体 3 1 6 P の投与と交互になって投与された、即ち患者は 2、6、及び 1 0 週に各々プラセボ溶液 1 m L の 2 回の注射を、そして 0、4、8、及び 1 2 週に各々抗体 3 1 6 P 1 m L の 2 回の注射を受けた；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g、2 0 m g、又は 4 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与された。

【 0 5 7 0 】

一次及び重要二次エンドポイント；

主要有効性変数は基準から 1 2 週まで算出された L D L - C の百分率変化であり： $100 \times (12 \text{ 週での算出 L D L - C 値} - \text{基準での算出 L D L - C 値}) / \text{基準での算出 L D L - C 値}$ と定義される。

【 0 5 7 1 】

上記に定義された 1 2 週での利用できない算出 L D L - C 値の場合、有効期間中及び 1 2 週の時間窓の前に測定された最終算出 L D L - C 値は、1 2 週の算出欠測 L D L - C 値を帰属するのに使用され得る（時系列データの欠測に最直前のデータを補完する [ L O C F ] 手順）。

【 0 5 7 2 】

二次有効性エンドポイントは下記のとおりである；

一次エンドポイントについて同じ定義及び補完規則を用いて、 $(12 \text{ 週での算出 L D L$

10

20

30

40

50

- C 値 - 基準での算出 LDL - C 値) と定義された、12 週までの算出 LDL - C の基準からの絶対変化 (mmol / L 及び mg / dL) である。

【0573】

12 週での算出 LDL - C < 70 mg / dL ( 1.81 mmol / L ) 及び < 100 mg / dL ( 2.59 mmol / L ) の患者の百分率。

【0574】

基準から 12 週までのアポ B の百分率変化 : LDL - C と同じ定義及び規則、ただしランダム化ビジット ( ビジット 2 ) でそして第 1 の IP 注射前に測定されたアポ B 値であり得る基準値、又は欠測の場合、第 1 の IP 注射前までにビジット 1 ( 週 - 1 ) から得られた最終の予定外の値を除く。

10

【0575】

基準から 12 週までの非 HDL - C の百分率及び絶対変化 ( mmol / L 及び mg / dL ) : LDL - C と同じ定義及び規則。

【0576】

基準から 12 週までの空腹時トリグリセリドの百分率及び絶対変化 ( mmol / L 及び mg / dL ) : 空腹でない患者の測定値又は欠測空腹病態での測定値を除いて、LDL - C と同じ定義及び規則。

【0577】

基準から 12 週までのアポ A - 1 の百分率変化 : アポ B と同じ定義及び規則。

【0578】

基準から 12 週までの比アポ B / アポ A - 1 の絶対変化 : アポ B と同じ定義及び規則。

20

【0579】

基準から 12 週までの Lp ( a ) 百分率変化 : アポ B と同じ定義及び規則。検出限界以下の Lp ( a ) 値の場合、ゼロと検出限界間の中間値が計算に使用され得る。

【0580】

結果 :

LDL - C レベル低下に対する 316 P 処置の有効性



【表 1】

表 1 12週でのLDL-Cmmol/L (mg/dL)

LDL コレス テロール mmol/L (mg/dL)	プラ セボ	50mg E2W	200mg E4W	100mg E2W	300mg E4W	150mg E2W
患者数	N=20	N=19	N=20	N=20	N=21	N=18
基準						
平均値	3.489 (134.7)	3.214 (124.1)	3.318 (128.1)	3.422 (132.1)	3.500 (135.1)	3.238 (125.0)
中央値	3.134 (121)	3.121 (120.5)	3.225 (124.5)	3.225 (124.5)	3.250 (125.5)	3.121 (120.5)
12 週						
平均値	3.173 (122.5)	1.859 (71.8)	1.722 (66.5)	1.251 (48.3)	1.766 (68.2)	0.860 (33.2)
中央値	3.121 (120.5)	1.813 (70.0)	1.567 (60.5)	1.101 (42.5)	1.632 (63.0)	0.984 (38.0)
12 週-基準からの 変化						
平均値	-0.317 (-12.2)	-1.355 (-52.3)	-1.595 (-61.6)	-2.171 (-83.8)	-1.733 (-66.9)	-2.378 (-91.8)
中央値	-0.265 (-10.3)	-1.295 (-50.0)	-1.593 (-61.5)	-2.117 (-81.8)	-1.904 (-73.5)	-2.363 (-91.3)
12 週-基準からの %変化						
平均値	-6.08	-41.06	-47.23	-63.90	-48.29	-72.68
中央値	-6.92	-37.04	-49.46	-64.28	-51.98	-74.83

10

20

30

## 【0581】

12週でLDL-Cの基準からの統計的に有意な百分率減少が、プラセボ群と比べて全群で観察された。最大の減少は、プラセボ群の軽度減少(-6.08%)と比べて、100mg E2W(-63.90%)及び150mg E2W(-72.68%)群で見られた(LS平均差vs.それぞれ-58.36%及び-68.78%のプラセボ);第1の注射後に認められたこれらの減少は、試験を通してそして特に注射間の間隔期間を通して持続された。12週でLDL-Cの基準からの大きな減少はまた、200mg及び300mg E4W群(-47.23%及び-48.29%、それぞれLS平均差vs.それぞれ-42.53%及び-42.26%のプラセボ)で認められ、間隔期間中の少なくとも約-40%の同様に有意な減少を認めた。150mg E2W群の18名の患者中、17名は12週で>50%基準からのLDL-Cの減少を有した。

40

## 【0582】

他の重要な有効性エンドポイントに対する316Pの効果

【表 2】

	プラセボ	50 mg E2W	200 mg E4W	100 mg E2W	300 mg E4W	150 mg E2W	
患者数	N=20	N=19	N=20	N=20	N=21	N=18	
コレステロール mmol/L							
基準							
平均値	5.521	5.286	5.305	5.386	5.416	5.388	10
中央値	5.458	5.232	5.394	5.199	5.180	5.361	
12 週							
平均値	5.378	3.974	3.709	3.288	3.778	2.922	
中央値	5.258	3.937	3.587	3.238	3.393	2.823	
基準から 12 週の 変化							
平均値	-0.143	-1.313	-1.596	-2.098	-1.638	-2.466	20
中央値	-0.188	-1.399	-1.716	-2.163	-2.020	-2.331	
基準から 12 週の % 変化							
平均値	-1.47	-24.21	-29.54	-38.97	-29.61	-45.21	
中央値	-3.73	-23.34	-29.51	-40.21	-33.48	-45.03	
非-HDL コレステロール (mmol/L)							
基準から 12 週の % 変化							
平均値	-2.29	-35.23	-40.07	-54.78	-41.17	-63.71	30
中央値	-4.71	-36.62	-39.91	-55.91	-45.55	-65.94	

## 【0583】

一貫性のある結果（減少）が、総 - C、アポ B、非 HDL - C で認められた。HDL - C では、全群で増加傾向が認められ、類似のパターンがアポ A - 1 で見られた。抗体 3 1 6 P は全試験用量 / 用法で 12 週の処置中耐容性良好であった。顕著なこととして、全処置群でトロポニンレベルの変化は見られなかった。

40

## 【0584】

結論：

本試験の結果は、本試験に使用される抗 PCSK9 抗体 3 1 6 P の E 2 W 又は E 4 W 適用計画及び異なる投薬量による投与計画が、高リポ蛋白質血症及び / 又は高脂血症患者の LDL - C レベルを低下させるために、そしてそれ故に高リポ蛋白質血症及び / 又は高脂血症の処置のために有効で安全な治療法であることを示した。最高の総合結果は 150 mg E 2 W 投与計画を用いて達成された。しかしながら、月に一回の抗体処置を得るだけでの患者の安心を考慮に入れると、本試験でテストされた E 4 W 投与計画もまた非常に良好な結果をもたらした。

50

## 【 0 5 8 5 】

## 試験 2

本試験は、18～75歳の一次性高コレステロール血症患者における、ランダム化、二重盲検、3並列群、プラセボ対照、固定用量/用法、多施設、8週試験であった。本試験の1つの目的は、10mgのアトルバスタチンの安定用量で処置されたLDL-C ( 100mg/dL又は2.59mmol/L ) 上昇の患者において、抗体316Pの有効性及び安全性を評価することであった。

## 【 0 5 8 6 】

スクリーニング期間中、患者は、それらが未だ済んでいない場合、少なくとも6週間アトルバスタチン10mgに安定化されている必要があった。次いで、更なるスクリーニングの1週後に、主として1:1:1比でIVRS / IWRSを介して3処置群 ( 316Pに対するプラセボ+アトルバスタチン80mg、316P150mg E2W+アトルバスタチン80mg、316P150mg E2W+アトルバスタチン10mg ) の1つにランダム化され、約8週間二重盲検式で処置された。316Pは部位トラフ皮下注射で隔週に投与され、そしてアトルバスタチンは家庭で夜に1日1回経口投与された。二重盲検処置期間は次いでその後に8週のフォローアップ期間が続いた。

10

## 【 0 5 8 7 】

約90名の患者 ( 処置群当り30名の患者 ) が登録されそして約20部位からランダム化された。

20

## 【 0 5 8 8 】

## 目的

## 一次目的

アトルバスタチン10mgでLDL-C ( 100mg/dL又は2.59mmol/L ) の患者に8週の治療後、80mgのアトルバスタチンが同時投与されたとき、プラセボと比べて低密度リポタンパク質コレステロール ( LDL-C ) レベルに対する316Pの効果を評価すること。

## 【 0 5 8 9 】

## 二次目的

このKRMに示される重要二次目的は：

- ・ 8週の治療後80mgのアトルバスタチンが同時投与されたとき、プラセボと比較して他の脂質レベルに対する316Pの効果を評価すること。
- ・ 高用量 ( 80mg ) のアトルバスタチン v s . アトルバスタチン10mg が同時投与されたときの316Pの効果を評価すること。
- ・ 2つの異なる用量のアトルバスタチンが同時投与されたときの316Pの安全性と耐容性を評価すること。
- ・ 他の試験的エンドポイント：空腹時血漿グルコース、グリコシル化ヘモグロビンA1c ( HbA1c )、高感度C反応性タンパク質 ( hs-CRP ) に対する316Pの効果を評価することである。

30

## 【 0 5 9 0 】

## 患者選択：

40

## 組み入れ基準：

- アトルバスタチン療法の導入期間 ( 週 - 1 ) の終了時点で、低密度リポタンパク質コレステロール ( LDL-C ) 100mg/dL ( 2.59mmol/L ) を有すると見られる一次性高コレステロール血症患者 ( スクリーニング期間に先立って少なくとも6週間アトルバスタチン以外 / 又はアトルバスタチン10mgの安定用量ではない脂質低下処置を受けている患者、又は薬剤未投与の患者 ) 。

## 又は

- スクリーニング期間に先立って少なくとも6週間アトルバスタチン10mgの安定用量で処置され、そしてスクリーニングビジット ( 週 - 1 ) で低密度リポタンパク質コレステロール ( LDL-C ) 100mg/dL ( 2.59mmol/L ) を有するように

50

見える一次性高コレステロール血症患者。

【0591】

除外基準：

- 週 - 1 (V1) で LDL - C < 100 mg / dL (< 2.59 mmol / L) :
  - o スクリーニング期間に先立って、少なくとも6週間アトルバスタチン以外 / 又はアトルバスタチン 10 mg の安定用量ではない脂質低下処置を受けている患者、又は薬剤未投与の患者に対してアトルバスタチン 10 mg での導入期間後。
- 又は
  - o スクリーニングビジット週 - 1 に先立って少なくとも6週間安定用量のアトルバスタチン 10 mg で処置されている患者の初診で。
- 週 - 7 又は週 - 1 で肥満度指数 (BMI) < 18 又は > 40 kg / m<sup>2</sup>。
- コレステロール低下食を以前に指示されていない患者。
- スクリーニング期間中に、アトルバスタチン 10 mg 以外のスタチンの使用、又は > 500 mg 用量でのフィブラート類、胆汁酸樹脂、ナイアシン、> 1000 mg 用量での腸内コレステロール吸収 (ICA) ブロッカー、又はオメガ - 3 脂肪酸を含む (ただし、これらに限定されない)、他の脂質低下薬の使用。
- 1 型糖尿病患者。
- インスリンで処置された 2 型糖尿病患者。
- 2 型糖尿病のそして週 - 7 又は週 - 1 で HbA1c 8.5% (コントロール不良と考えられる) の患者。
- ランダム化前に測定された検査所見：
  - o B 型肝炎表面抗原及び / 又は C 型肝炎抗体のテスト陽性。
  - o 週 - 7 又は週 - 1 でトリグリセリド (TG) > 350 mg / dL (> 3.95 mmol / L)。
  - o 好中球 < 1,500 / mm<sup>3</sup> 及び / 又は血小板 < 100,000 / mm<sup>3</sup>。
  - o 妊娠可能女性における血清又は尿妊娠テスト陽性。
  - o 中央検査室の正常値に基づく異常感受性 TSH レベル (> ULN 又は < LLN)。
  - o 以下によって決定された腎機能障害のエビデンス：
    - ・ 男性：血清クレアチニン > 1.5 x ULN。
    - ・ 女性：血清クレアチニン > 1.4 x ULN。
  - o ALT 又は AST > 2 x ULN (1 反復実験が許容される)。
  - o CPK > 3 x ULN (1 反復実験が許容される)。
- プロトコール義務付けバックグラウンド療法 (即ちアトルバスタチン) の全禁忌、又はこれらの除外基準を規定するために使用されたそれぞれの国内製品内容表示中に示される (適切な場合) 使用の警告 / 注意。
- モノクローナル抗体治療に対する既知の感受性。
- 妊娠又は授乳女性。
- 有効な避妊方法がない出産可能女性。

【0592】

患者毎の試験期間の継続期間：

- 試験参加の継続期間はスクリーニングでの患者の病態によって決まる：
  - ・ スクリーニングに先立つ少なくとも6週間安定用量においてアトルバスタチン 10 mg の投与を受ける患者では、試験参加は1週のスクリーニング期間を含む約17週、8週の二重盲検処置期間及び8週のフォローアップ期間であり得る (図5参照)。
  - ・ スクリーニング期間に先立って少なくとも6週間アトルバスタチン以外 / 又はアトルバスタチン 10 mg の安定用量ではない脂質低下処置を受けている患者、又は薬剤未投与の患者では、試験参加は7週のスクリーニング期間を有する (6週の導入期間を含む) 約23週、8週の二重盲検処置期間、及び8週のフォローアップ期間であり得る (図4参照)。

【0593】

活性化化合物：

抗体 3 1 6 P

抗体 3 1 6 P は、配列表の配列番号 9 0 に示される H C V R 及び配列番号 9 2 に示される L C V R を含んでなる完全ヒト抗体である。C D R 配列は、配列番号 7 6、7 8、及び 8 0（重鎖の C D R 1、C D R 2、C D R 3）に、並びに配列番号 8 4、8 6、及び 8 8（軽鎖の C D R 1、C D R 2、C D R 3）に示される。

【0594】

抗体 3 0 0 N

抗体 3 0 0 N は、配列表の配列番号 2 1 8 に示される H C V R 及び配列番号 2 2 6 に示される L C V R を含んでなる完全ヒト抗体である。C D R 配列は、配列番号 2 2 0、2 2 2、及び 2 2 4（重鎖の C D R 1、C D R 2、C D R 3）に、並びに配列番号 2 2 8、2 3 0、及び 2 3 2（軽鎖の C D R 1、C D R 2、C D R 3）に示される。

【0595】

試験アーム：

アーム 1：第 1 群の患者は 1 m L の抗体 3 1 6 P の 1 回皮下注射を受け、8 週の二重盲検処置期間に隔週に、1 5 0 m g の用法により、腹部に投与される；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与される。

アトルバスタチンは、8 週の二重盲検処置期間中に 1 回 8 0 m g の用量で投与される。

【0596】

アーム 2：第 2 群の患者は 1 m L のプラセボ溶液の 1 回皮下注射を受け、8 週の二重盲検処置期間に隔週に、1 5 0 m g の用法により、腹部に投与される；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与される。

アトルバスタチンは、8 週の二重盲検処置期間中に 1 回 8 0 m g（2 つの過剰カプセル化アトルバスタチン 4 0 m g 錠）の用量で投与される。

【0597】

アーム 3：第 3 群の患者は 1 m L の抗体 3 1 6 P の 1 回皮下注射を受け、8 週の二重盲検処置期間に隔週に、1 5 0 m g の用法により、腹部に投与される；

アトルバスタチンは、バックグラウンド療法として 1 0 m g の安定用量で 1 日 1 回投与される。

アトルバスタチンは、8 週の二重盲検処置期間中に 1 回 1 0 m g（1 つの表面をカプセル化したアトルバスタチン 1 0 m g 錠 + 1 つの対応プラセボ錠）の用量で投与される。

【0598】

一次及び重要二次エンドポイント

一次エンドポイント

主要有効性変数は基準から 8 週まで算出された L D L - C の百分率変化であり  $100 \times (\text{8 週での算出 L D L - C 値} - \text{基準での算出 L D L - C 値}) / \text{基準での算出 L D L - C 値}$ ：と定義される。

【0599】

上記に定義された 8 週の利用できない算出 L D L - C 値の場合、その時有効期間中及び 8 週の時間窓の前に測定された最終算出 L D L - C 値は、8 週の算出欠測 L D L - C 値を帰属するのに使用された（時系列データの欠測に最直前のデータを補完する [ L O C F ] 手順）。

【0600】

重要二次エンドポイント

二次有効性変数は下記のとおりである：

・（8 週での算出 L D L - C 値 - 基準での算出 L D L - C 値）：と定義された、8 週までの算出 L D L - C の基準からの絶対変化（m m o l / L 及び m g / d L）。

・ 8 週での算出 L D L - C < 7 0 m g / d L（1 . 8 1 m m o l / L）及び < 1 0 0 m

10

20

30

40

50

g / d L ( 2 . 5 9 m m o l / L ) の患者の百分率。

- ・基準から 8 週までのアポ B の百分率変化
- ・基準から 8 週までの非 H D L - C の百分率及び絶対変化 ( m m o l / L 及び m g / d L )
- ・基準から 8 週までの総コレステロールの百分率及び絶対変化 ( m m o l / L 及び m g / d L )
- ・基準から 8 週までの H D L - C の百分率及び絶対変化 ( m m o l / L 及び m g / d L )
- ・基準から 8 週までの空腹時トリグリセリドの百分率及び絶対変化 ( m m o l / L 及び m g / d L )
- ・基準から 8 週までのアポ A - 1 の百分率変化
- ・基準から 8 週までの比アポ B / アポ A - 1 の絶対変化
- ・基準から 8 週までの L p ( a ) の百分率変化

【 0 6 0 1 】

サンプルサイズ計算推定

本試験は約 9 0 名の患者を登録することが予想された。

【 0 6 0 2 】

3 1 6 P 1 5 0 m g + アトルバスタチン 8 0 m g 群と 3 1 6 P のプラセボ + アトルバスタチン 8 0 m g 群間で、基準から 8 週までの L D L - C 百分率変化の 2 0 % の差を検出するために、評価不能一次エンドポイントの 5 % 率を仮定して、アームによる 3 0 名の患者は、2 0 % の標準偏差で、そして 0 . 0 5 有意水準での両側 t 検定を用いて、9 5 % 検出力をもたらすと推定された。

【 0 6 0 3 】

計算は n Q u e r y A d v i s o r 6 . 0 1 を用いて行われた。

【 0 6 0 4 】

統計的方法

解析集団

有効性集団

一次有効性解析集団は修正包括解析 ( m I T T ) 集団である。

【 0 6 0 5 】

修正包括解析

修正 I T T ( m I T T ) 集団：評価可能な一次エンドポイントのランダム化集団。

一次エンドポイントは下記の条件の両方が満たされるとき評価可能であった：

- ・ビジット - 1 ( 週 - 1 ) からそして第 1 の I P 注射前までの少なくとも 1 つの算出 L D L - C 値のアベイラビリティ。
- ・有効期間中そして 8 週の時間窓内又は前の少なくとも 1 つの算出 L D L - C 値のアベイラビリティ。

【 0 6 0 6 】

m I T T 集団の患者はランダム化によって割り付けられた処置群に基づいて解析された。

【 0 6 0 7 】

パー・プロトコール集団

パー・プロトコール ( P P ) 集団は m I T T 集団のサブセットで以下の患者は除外される：

- ・ L D L - C 基準又は 8 週の L D L - C 評価に影響する重大なプロトコール偏差。
- ・前処置期間中又は一次エンドポイント評価前の有効性期間中脂質レベルに影響する可能性のある禁止治療を受ける。
- ・ 3 1 6 P I P 投与に対するコンプライアンス不良。
- ・前処置期間中のアトルバスタチン非 I P に対するコンプライアンス不良、又は一次エンドポイント評価に先行する 3 日中のアトルバスタチン I P に対するコンプライアンス不

10

20

30

40

50

良。

#### 【0608】

##### 安全性集団

安全性集団は、実際に受けられた処置に基づいて解析された316P IPの少なくとも1つの用量又は部分的用量を実際に受けたランダム化集団と定義される。ランダム化されないで処置された患者はランダム化とは見なされ得ず、そしていずれの集団にも含まれ得ない。処置されそしてランダム化されなかった患者の安全経験は別途報告され得る。

#### 【0609】

##### 一次有効性解析

上記で定義された8週 - LOCFで算出されたLDL - Cの基準からの百分率変化は、固定効果として処置群での共分散 (ANCOVA) モデルの解析及び共変量として基準LDL - Cを用いてMITT集団で解析された。処置群因子は3つのレベル：プラセボ + アトルバスタチン80mg、316P 150mg E2W + アトルバスタチン10mg、及び316P 150mg E2W + アトルバスタチン80mgを有した。

ANCOVAモデルを通して、316P 150mg E2W + アトルバスタチン80mg群は、適切な対照を用いてプラセボ + 80mg群と比較され、そして差の95%信頼区間 (CI) が与えられた。

316P 150mg E2W + アトルバスタチン10mg群との正式な比較は行われなかった：差の95%CI vs. 他のアームだけがもたらされた。

#### 【0610】

##### 重要二次有効性解析

連続二次有効性変数は、一次エンドポイントと同じANCOVAモデルを用いてMITT集団で解析された。非ガウス分布を有することが知られるトリグリセリド及びLP (a) では、ランクベースANCOVA法が用いられた。

2値二次有効性変数は、効果として治療群による精密な条件付ロジスティックモデル及び基準LDL - Cレベルを用いてMITT集団で解析された。

#### 【0611】

##### 安全性解析

報告された有害事象 (AE) (もしあれば) 及び臨床検査データ、バイタルサイン及びECGなどの他の安全情報に基づいた。

TEAE期間は最初のIP注射から最後のIP注射までの時間 + 70日 (10週) と定義された。

#### 【0612】

関心のあるAEは下記の用語を包含した：

- ・可能な注射部位反応 (HLT「注射部位反応」)
- ・可能なアレルギー事象 (HLGT「アレルギー病態」)
- ・LDL - C < 25mg / dL (もしあれば) 又はLDL - C < 15mg / dL (もしあれば) の患者。

#### 【0613】

##### 他の評価解析

以下で定義される他の評価エンドポイントは試験的変数である。それらは代謝及び炎症パラメータを含む：

- ・基準から8週までのHbA1c (%) の絶対変化
- ・8週までの空腹時血漿グルコース (mmol / L) の基準からの絶対変化
- ・8週でのhs - CRPの基準からの百分率変化。

#### 【0614】

それらのエンドポイントは、記述統計学を用いた時点によってMITT集団でまとめられた。各パラメータの時間プロファイル (LOCF値を含む) はまた、対応の標準誤差で処置群によってプロットされた。

#### 【0615】

hs-CRPのPCSA基準も記述統計学を用いて処置群によってまとめられた。

#### 【0616】

##### 結果

試験2は、少なくとも6週間のアトルバスタチン10mgの安定用量で処置された、低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C)(100mg/dL又は2.59mmol/L)上昇の患者において、316Pの有効性及び安全性を評価するための、米国で実施された多施設、ランダム化、二重盲検、並列群、プラセボ対照8週試験であった。8週の二重盲検期間後、患者は8週間のフォローアップ期間中経過観察された。

#### 【0617】

本試験の主目的は、アトルバスタチン10mgの事前投与でLDL-C 100mg/dL(2.59mmol/L)の患者において、処置の8週間後80mgのアトルバスタチンが同時投与されたとき、プラセボと比べてLDL-Cレベルに対する316Pの効果の評価することであった。アトルバスタチン10mgと316Pとの同時投与の有効性と比較された、この高用量のアトルバスタチン(80mg)と316Pとの同時投与の有効性評価は、二次目的の1つであった。プラセボとの比較による隔週(E2W)150mgの用法が評価された。

10

#### 【0618】

有効性解析は88名の患者(プラセボ+アトルバスタチン80mg群で29名、316P150mg+アトルバスタチン10mg群で29名、及び316P150mg+アトルバスタチン80mg群で30名)で実施された。

20

#### 【0619】

個体群統計学及び基準特性は処置群にわたって類似していた。患者の年齢中央値は、58.0歳(患者の25.0%は65歳であった)であった。LDL-C及び総-Cの平均基準は、それぞれ3.101mmol/Lと3.288mmol/L間、及び5.447mmol/Lと5.200mmol/L間の範囲であった。

#### 【0620】

##### 有効性：

8週でLDL-Cの基準からの百分率変化における統計的に有意な減少が、プラセボ+アトルバスタチン80mg群と比べて、316P150mg+アトルバスタチン80mg群で観察された(-55.8%のLS平均差； $p < 0.0001$ )。一次有効性エンドポイントの非ガウス分布及び分散の非均一性のために、感度分析もまた、類似の結果を示した共分散のランクベース解析を用いて行われた：316P150mg+アトルバスタチン80mg v.s. プラセボ+アトルバスタチン80mgの効果サイズ推定値は-54.5%、 $p < 0.0001$ 。基準からの大きな減少は、316P150mgがアトルバスタチンと同時に投与された両処置群で見られ、プラセボ+アトルバスタチン80mg群における-26.9%の減少中央値と比べて、316P150mg+アトルバスタチン10mg群では-70.4%、及び316P150mg+アトルバスタチン80mg群では-70.6%の減少中央値であった。

30

#### 【0621】

一貫性のある結果は、総-C、アポB、非HDL-C及びアポB/アポA-1比で見られた。HDL-Cでは、基準からの百分率変化の増加は、プラセボ+アトルバスタチン80mg群の減少(LS平均-3.6%)と比べて、316P150mgがアトルバスタチン10mg又は80mgと同時に投与された場合に両処置群で認められた(それぞれLS平均+2.6%、及び+5.8%)。

40

#### 【0622】

##### 安全性：

316Pは全処置群において8週の処置中耐容性良好であった。注目すべきこととして、トロポニンレベルの変化は全処置群で認められなかった。

#### 【0623】

##### 結論：

50



プラセボ + アトルバスタチン 80 mg 群 ( - 55 . 8 % の L D L - C 平均差 ;  $p < 0 . 0001$  ) と比べて、316 P 150 mg + アトルバスタチン 80 mg 群では、8 週で L D L - C 基準からの統計的に有意な百分率変化の減少が見られた。316 P で認められた類似の大きさの効果は、アトルバスタチン ( 10 mg 又は 80 mg ) の用量に関係なく、これらの 2 つのアトルバスタチン用量に同時投与されたとき L D L - C の実質的減少で見られた。

#### 【 0 6 2 4 】

一貫性のある結果は、総 - C、アポ B、非 H D L - C 及びアポ B / アポ A - 1 比で見られた。H D L - C では、316 P 150 mg がアトルバスタチン 10 mg 又は 80 mg と同時投与された場合に両処置群で増加傾向が見られた。

10

#### 【 0 6 2 5 】

316 P 150 mg E 2 W は全処置群において 8 週の処置中耐容性良好であった。特定の安全信号は見られなかった。

#### 【 0 6 2 6 】

316 P 150 mg E 2 W の有効性並びにその良好な安全性は、投与されたアトルバスタチン ( 10 mg 又は 80 mg ) の用量と関係なく本試験で確認された。

#### 【 0 6 2 7 】

#### 試験 3

本試験は、一次性高コレステロール血症患者におけるランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多回漸増用量、多施設臨床試験である。

20

#### 【 0 6 2 8 】

本試験の目的は、P C S K 9 ( 316 P ) に対する完全ヒトモノクローナル抗体が、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症 ( H e F H ) 又は他のタイプの一次性高コレステロール血症 ( 非 F H ) 患者において、L D L - C を低下させるための一次か又は補助薬剤として有効そして安全であるかを明らかにすることであった。食事 + 安定アトルバスタチン療法 ( a t o r v a R x ) で確認された H e F H (  $n = 21$  ) か又は非 F H (  $n = 30$  )、又は食事単独で非 F H (  $n = 10$  ) の 61 名の成人が本臨床試験に登録された。安定アトルバスタチン療法の患者は L D L - C 2.6 mmol / L を有し、そして食事単独の患者は L D L - C 3.4 mmol / L を有した。50、100 及び 150 mg の用量の 316 P が 1、29 及び 43 日に皮下 ( s c ) 投与された。一次エンドポイントは治療中に発生した有害反応 ( T E A E ) の罹患率及び重症度であった。一次有効性エンドポイントは、基準から各ビジットまでの血清 L D L - C の百分率及び絶対変化であった。更なるエンドポイントは、アポリポタンパク質 ( アポ ) B、総コレステロール、H D L - C、V L D L - C、及びアポ B / アポ A 1 比を含んだ。109 名の患者がスクリーニングされ、61 名の患者がランダム化 ( 14 名プラセボ、47 名 316 P ) 100 % が 148 + / - 7 日の治療及びフォローアップを完了した。非 F H コホートと比べて、F H 群はより若く ( 平均 40 v s . 52 歳 )、より多く男性 ( 81 % v s . 57 % ) を有し、そしてより高い用量のアトルバスタチン ( 40 mg で 52 % v s . 3 % ) であった。基準 L D L - C は、F H、非 F H a t o r v a R x 及び非 F H 食事単独群において、それぞれ 3.45、2.88 及び 4.46 mmol / L であった。316 P による処置は、F H 及び非 F H 集団を合わせて、57 日目にスタチン類に加えて 50、100 及び 150 mg 用量において、それぞれ 35.6 %、50.2 % 及び 57.5 % の L D L - C の平均 % 減少をもたらした。統計解析は実施されなかったが、F H と非 F H 間における反応性の差はないようで又はスタチン療法中若しくは中ではない時の差はないようであった。316 P に対する反応性は図 1、2 及び 3 に示される。H D L - C とアポ A 1 において好ましい変化が認められた。重大な有害事象は見られず、そして処置は一般的に耐容性良好であった。薬物関連副作用は肝機能検査又は他の臨床パラメータで見られなかった。

30

40

#### 【 0 6 2 9 】

安定スタチン療法時の F H 及び非 F H における P C S K 9 阻害剤のこの最初の多回用量、概念証明試験は、316 P のような抗 P C S K 9 抗体による処置が、スタチン療法時に

50

コレステロール上昇した H e F H の有り又は無い患者に対する有望な治療選択肢であることを示す。

【 0 6 3 0 】

#### 試験 4

これは、雄性シリアンハムスターにおいて 3 1 6 P、完全ヒト P C S K 9 遮断モノクローナル抗体のコレステロール低下作用に関する動物実験である。

【 0 6 3 1 】

#### 序論

肝臓の L D L 受容体 ( L D L R ) はコレステロールホメオスタシスの重要な成分である。P C S K 9 はその分解を増強させることによって肝 L D L R レベルを制御する。L D L R 及び P C S K 9 の両方の転写は S R E B P - 2 を通してスタチン類によってアップレギュレーションされ、それにより、スタチン類が L D L - C を減少させるのに有効ではないヒトにおいて及び尚更に齧歯動物類において、スタチン類は L D L - コレステロール ( L D L - C ) を低下させることができる程度を制限する。

10

【 0 6 3 2 】

#### 目的

本試験の目的は、肝 L D L R の発現に対するヒト P C S K 9 のヒトモノクローナル抗体、3 1 6 P の単独及びスタチン類との組み合わせでの効果、及び血清 L D L - C に対して得られる効果を調べることであった。

20

【 0 6 3 3 】

#### 結果

ハムスターでは、3 1 6 P の単回 s . c . 注射 ( 1 / 3 / 1 0 m g / k g ) は、2 週間以上持続する L D L - C の用量依存性減少をもたらした。L D L - C の最大効果 ( - 1 7 / - 2 7 / - 6 0 % ) は 7 日以内に認められた。3 1 6 P の P K データは L D L - C に対する用量依存性効果と一致している。最大耐容用量までのアトルバスタチン処置は肝 L D L R 発現に対して効果がなく、そして L D L - C を減少させなかった。アトルバスタチンに加えて 3 1 6 P はスタチン耐性増加肝 L D L R 発現を克服することができ、そして血清 L D L - C を減少させた。併用処置は 3 1 6 P 単独による単一処置よりも有効で、アトルバスタチン単独は効果がなかった。

30

【 0 6 3 4 】

#### 結論

P C S K 9 阻害はハムスターにおいて用量関連 L D L - C 低下をもたらした。しかしながら、アトルバスタチンの通常無効な用量を組み合わせで投与したとき、L D L - C の減少増強が認められた。これらのデータは、P C S K 9 の中和がハムスターモデルにおいて認められたスタチン耐性を克服するのに有効であることを示唆する。このデータはヒト第 I 相試験の結果と一致しており、ここでは L D L - C の減少は 6 0 % を超え、そして単回 i . v . 投与後 3 0 日持続した。このことは、ハムスターが P C S K 9 を標的とする薬物を検討するための好適なモデルであることを確認した。

【 0 6 3 5 】

#### 試験 5

本試験は、非盲検拡大による、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、不平衡 ( 2 : 1 、 3 1 6 P : プラセボ ) 、並列群試験である。

40

【 0 6 3 6 】

#### 目的

本試験の主目的は、それらの脂質低下処置で適切にコントロールされなかった心血管疾患のリスクのある高コレステロール血症患者において、主要処置期間にわたって 3 1 6 P の長期安全性及び耐容性を評価することである。

【 0 6 3 7 】

#### 二次目的は、

- ・全試験期間にわたって 3 1 6 P の長期安全性及び耐容性を評価すること。

50

- ・ プラセボと比較して12週処置後の低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) レベルに対する316Pの効果を評価すること。
- ・ 低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) レベルに対する316Pの長期有効性を評価すること。
- ・ プラセボと比較して12週処置後及び長期処置後の総コレステロール (TC)、非高密度リポタンパク質コレステロール (非HDL-C)、アポリポ蛋白質B (アポB)、HDL-C、トリグリセリド (TG)、アポリポ蛋白質A-1 (アポA-1)、比アポB / アポA-1、及びリポ蛋白質a (Lp(a)) に対する316Pの効果を評価すること。
- ・ 抗316P抗体の発生を評価すること。
- ・ 316Pの薬物動力学 (PK) を評価すること。
- ・ プラセボと比較して主要処置期間にわたってそして全試験期間にわたって判定心血管事象に対する316Pの効果を探索することである。

10

#### 【0638】

##### 試験デザイン

患者は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症 (heFH) 集団、心筋梗塞 (MI) 又は卒中の病歴、高強度スタチン療法 (即ち、毎日アトルバスタチン40~80mg又は毎日ロスバスタチン20~40mg) 及び地理的な領域に従って層別化され得る。316Pにランダム化された患者は150mgの隔週皮下投与 (sc) を受け得る。第1相プログラムで評価されるこの用量 / 用法はまた、第2相プログラムで評価されている用量 / 用法の1つである。本試験では、150mgの隔週皮下投与は、有効と考えられる用法の範囲において316Pへの最大の全身露出をもたらす用量 / 用法として選択されている。この用量及びレジメンは、用法確認データの完全データセットが利用できるようになるとき、必要に応じて、プロトコルの修正を通して試験の経過中に異なる用量 / 投薬頻度に調整され得る。

20

#### 【0639】

##### 試験は：

- ・ その期間患者又は別の指定された者 (配偶者、親族など) がプラセボで自己注射 / 注射するように訓練される、中間ビジットを含み、2週までのスクリーニング期間。
- ・ 全患者に対して316P又はプラセボによる18か月試験処置の二重盲検期間
  - 主要処置期間は一次解析の目的で規定され、そしてこの期間は最後の患者 (LPI) がランダム化された後12か月で終わり、そして12か月と18か月間に二重盲検処置の可変期間の患者を含む。
- ・ 18か月の二重盲検を完了している患者において316Pによる試験処置から成る非盲検期間 (OLP)。OLPは可変期間であってよく、そしてどちらが最初に来てもLPI後24か月又はFPI後の39か月で全患者で終了する。
- ・ 非盲検期間後8週のフォローアップ期間 (オフ処置)。

30

#### 【0640】

患者は、スクリーニングからの全試験期間中安定な食事 (NCEP-ATPIII TLC食事又は等価) を取ることが指示される。スタチン用量並びに他の1つ又は複数の脂質低下処置 (妥当な場合) は全試験期間中安定なことが要求される。二重盲検期間中、変更はある条件下で可能である。非盲検期間中、変更は試験者の判断に基づく。フェノフィブラート以外のフィブラート類は試験中許されない。脂質パラメータは二重盲検期間中ブラインドされる。

40

#### 【0641】

##### 試験集団：

##### 組み入れ基準：

他の脂質低下療法 (LLT) の有り又は無しでのスクリーニングビジット (週-2) に先立って、少なくとも6週間スタチンの最大耐容安定用量で適切にコントロールされないAND下のAか又はB。

A) ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症 (heFH) 患者

50

又は

B) 確立された冠状動脈性心臓病 (CHD) 又は CHD リスク等価量の非家族性高コレステロール血症 (非 FH) 患者。

【0642】

注釈：

- スタチン類以外の治療法を含む全バックグラウンド L L T は、スクリーニングビジット (週 - 2) に先立って、少なくとも 6 週間安定用量である必要がある。

- 試験包含で許容される唯一のスタチン類は、毎日服用されるシンバスタチン、アトルバスタチン、及びロスバスタチンである。

- これがたとえ高強度スタチンでなくとも、それらが最大耐容スタチンである場合、患者は試験に適格である。最大耐容スタチンは、最大耐容である毎日用量のシンバスタチン、アトルバスタチン、及びロスバスタチンと定義される。高強度スタチンは、毎日の 40 ~ 80 mg アトルバスタチン、及び毎日の 20 ~ 40 mg ロスバスタチンと定義される。

- 患者がスクリーニング中高強度スタチンではない場合、その時は理由が記録される必要がある (即ち、筋肉痛、肝臓酵素異常など)。

- スクリーニング (週 - 2 ビジット) LDL - C が 160 mg / d L (4.14 mmol / L) である場合、患者はそれらの最大耐容スタチンに加えて過去に別の L L T を提供されている可能性がある。また、患者が最大耐容スタチン療法だけである場合、その時は理由が記録される必要がある；そのような患者はまだ試験に適格であり、そして除外されない。

- シンバスタチン 80 mg、アトルバスタチン 80 mg 又はロスバスタチン 80 mg 以上の 1 日用量は試験包含で許容されない。

- シンバスタチン 80 mg は、筋損傷 (ミオパシー) の証拠なくこの用量を 2 か月あるいはそれ以上服用している患者だけで使用し得て、そして本薬物の低用量を既に服用している患者を含めて新たな患者で開始されるべきではない。

- 他の L L T の処方 は 国産品ラベルに従っているべきである。

【0643】

重要除外基準：

・スクリーニングビジット (週 - 2) で LDL - C < 70 mg / d L (< 1.8 mmol / L)。

・スクリーニングビジット (週 - 2) で TG > 350 mg / d L (> 3.95 mmol / L)。

・スクリーニングビジット (週 - 2) 又はそれを受ける計画に先立って 6 週以内フェノフィブラート以外のフィブラート類の使用。

【0644】

予想される患者総数：

ランダム化された約 2100 名 (1400 : 700、316 P : プラセボ)

【0645】

試験処置

試験中の医薬品：抗体 316 P および 316 P のプラセボ

抗体 316 P は、配列表の配列番号 90 に示される H C V R 及び配列番号 92 に示される L C V R を含んでなる完全ヒト抗体である。CDR 配列は、配列番号 76、78、及び 80 (重鎖の CDR 1、CDR 2、CDR 3) に、並びに配列番号 84、86、及び 88 (軽鎖の CDR 1、CDR 2、CDR 3) に示される。

【0646】

あるいは、本試験は抗体 316 P の代わりに抗体 300 N (= バックアップ化合物) で行われることができる。抗体 300 N は、配列表の配列番号 218 に示される H C V R 及び配列番号 226 に示される L C V R を含んでなる完全ヒト抗体である。CDR 配列は、配列番号 220、222、及び 224 (重鎖の CDR 1、CDR 2、CDR 3) に、並びに配列番号 228、230、及び 232 (軽鎖の CDR 1、CDR 2、CDR 3) に示さ

れる。

【 0 6 4 7 】

処方

プレフィルドシリンジ： 3 1 6 P 1 5 0 m g / m L、又は 3 1 6 P のプラセボ。

【 0 6 4 8 】

投与経路：

- 皮下（ S C ）
- 注入量： 1 5 0 m g 用量の全体で 1 m L
- 腹部、大腿部、又は上腕の外面積（即ち、三角筋部）を經由して 1 m L の 1 回の皮下注射。

10

【 0 6 4 9 】

用法：隔週に 1 5 0 m g の用量

【 0 6 5 0 】

一次及び二次エンドポイント

一次エンドポイント：

主要処置期間中に評価された安全パラメータ（有害事象〔判定心血管事象を含む〕、臨床検査データ、バイタルサイン、及び E C G ）。

【 0 6 5 1 】

主要二次エンドポイント：

- 全試験期間中に評価された安全パラメータ（有害事象〔判定心血管事象を含む〕、臨床検査データ、バイタルサイン、及び E C G ）。
- 基準から 1 2 週（主要時点として）までの L D L - C の百分率変化。
- 抗 3 1 6 P 抗体。
- 血清 3 1 6 P 濃度。

20

【 0 6 5 2 】

評価スケジュール

スクリーニング期間中の患者の評価：

- オンサイトビジット：週 - 2（スクリーニングビジット）、週 - 1（注射訓練ビジット）。

【 0 6 5 3 】

二重盲検期間中の患者の評価：

- オンサイトビジット：0 週（ランダム化ビジット＝基準）、4 週、8 週、1 2 週、1 6 週、2 4 週、3 6 週、5 2 週 / 1 2 か月、6 4 週 / 1 5 か月、7 8 週 / 1 8 か月（二重盲検期間の終わり）。
- 電話呼び出し：2 \* 週、2 0 週、2 8 週、3 2 週、4 0 週、4 4 週、4 8 週、5 6 週、6 0 週、6 8 週、7 2 週及び 7 6 週。

30

\* 注釈：2 週は、必要に応じて I V R S によって割り当てられる二重盲検試験処置キットから患者の指定の注射による更なる注射訓練用のオンサイトビジットになり得る。

【 0 6 5 4 】

非盲検期間中の患者の評価：

- オンサイトビジット：二重盲検期間ビジットの終了後及び非盲検期間ビジットの終了まで 1 隔週）。
- 電話呼び出し：オンサイトビジット間に 4 週間毎。

40

注釈：試験の過程において、進行中の安全審査を通して、データ監視委員会（ D M C ）はビジット頻度の妥当性及び非盲検期間へ対応の手順を評価し、そして適切な勧告を行い得る。

【 0 6 5 5 】

フォローアップ期間中の患者の評価：

- オンサイトビジット：非盲検期間ビジットの終了後 8 週。

【 0 6 5 6 】

50

## 統計的検討

安全性評価のために、2100名の患者のサンプルサイズ（ランダム化比2：1、即ち、316P：1400名及びプラセボ：700）は、広範なデータベース中に長期安全性データを有することを可能にし得る。このサンプルサイズでは、1050名及び364名の患者が、一次解析の時点で（最終患者後12か月）、それぞれ最小12か月及び18か月間316Pに露出されると予想される。その上、316Pで処置された1400名の患者では、0.002の比率の有害事象が95%信頼区間で検出される。

## 【0657】

層別化因子は、heFH集団、MI又は卒中の既往歴、高強度スタチン、及び地域（北アメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、世界のその他の地域）を含む。

10

## 【0658】

安全変数の要約は安全性集団に基づいて行われ得る。安全性集団は、実際に受けた処置に従って解析された、試験中の医薬品（IMP）の少なくとも1つの用量又は一部用量を実際に服用したランダム化集団から成る。

## 【0659】

記述統計学はこの試験からの安全変数の総括に使用される。有害事象では、粗率で提示される集計表に加えて、すべてのTEAEの表は患者の年齢調整罹患率を用いて提供される。いずれかの臨床的に重要なシグナルが検出され、そして関心のある有害事象又は潜在的に臨床的に重要な異常（PCSA）に対して更なるキャラクタリゼーションを必要とする場合、事象までの時間はKaplan-Meier法を用いて行われる。その上、時間とともに関心のある有害事象又はPCSAの頻度が提供され得る。一次安全性解析は、主要処置期間中二重盲検処置の投与に起因し得る安全事象について行われる。二次安全性解析は、二重盲検期間及び非盲検期間中に観察される安全事象について実施される。

20

## 【0660】

有効性解析集団は、評価可能LDL-Cエンドポイントを持つITT集団（即ち、ランダム化集団）と定義される修正処置目的（mITT）集団であり得る。

このエンドポイントは、下記の条件の両方が満たされるとき評価可能と見なされる：

- ・基準LDL-C値が利用可能である。
- ・主要有効期間に収集された少なくとも1つのLDL-C値が利用可能である。

## 【0661】

30

主要有効期間は：

- ・12週前にIMPを恒久的に中止する患者に対して、第1のIMP注射（訓練注射を除いて）から最後のIMP注射後21日までの期間。
- ・少なくとも12週処置された患者に対して、第1のIMP注射（訓練注射を除いて）から12週までの期間。

## 【0662】

mITT集団中の患者はランダム化によって割り付けられる処置群に従って解析される。

## 【0663】

40

基準から12週まで（主要二次エンドポイント）及び試験を通して他の時点（他の二次エンドポイント）のLDL-Cの百分率変化は、固定効果として処置群での共分散（ANCOVA）モデル及び各層別化因子（heFH集団、MI又は卒中の既往歴、高強度スタチン、地域）の解析、及び共変量として基準LDL-Cを用いて解析される。処置群因子は2つのレベル：プラセボ及び316Pを有し得る。ANCOVAモデルを通して、316P群は適切な対照を用いてプラセボと比較され得て、そして差の95%CIがもたらされる。

## 【0664】

処置値について12週のLDL-Cの欠測の場合に、時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること（LOCF）の原則が使用される。

## 【0665】

50

試験期間の持続期間（患者当りの）

各患者の試験期間は可変である。最大試験期間は、スクリーニング期間の2週まで、二重盲検期間中18か月の試験処置、非盲検期間（患者が試験にランダム化されたとき及び募集の期間によって決まる）及び8週のリフォロアップ期間を含む。従って、最大試験期間は、試験にランダム化された最初の患者では～42か月まで、そして試験にランダム化された最後の患者では～27か月までである。

【0666】

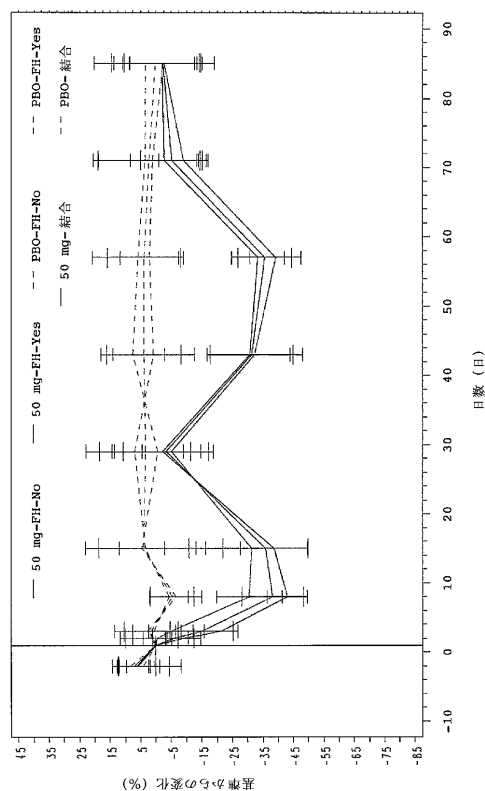
試験6

ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（h e F H）患者におけるランダム化、二重盲検、多回用量、プラセボ対照の、75名の患者試験。本試験では、患者は、h e F Hの世界保健機構基準を満たし、試験に入る前少なくとも6週間安定な毎日のスタチンレジメンが行われ、そして血清LDL-C 100 mg / d Lを有する必要がある。患者は、毎日のスタチンに加えてエゼチミブを服用することが許可された。本試験の一次エンドポイントは、12週の試験期間にわたってプラセボと比較して基準からのLDLコレステロールの変化である。

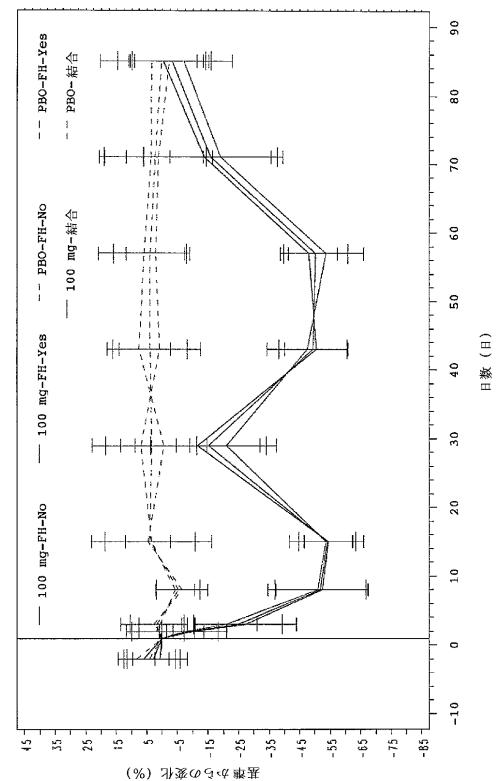
【0667】

エゼチミブの有り又は無しでの一定用量のスタチン類について、コレステロール上昇（LDL-C 100 mg / d L）のヘテロ接合性家族性高コレステロール血症患者における試験6の中間解析は、2又は4週間毎に316 Pで処置された患者が、プラセボで処置した患者と比べて12週で著しく大きい平均LDL-C減少を達成することを示した。異なる用量の316 Pで処置された患者は、試験の一次エンドポイントであった、プラセボでの10%の減少（ $p < 0.01$ ）と比べて、12週で基準から約30%から60%より大きい平均LDL-C減少を達成した。中間解析は、全患者が12週で一次エンドポイントを完了したとき実施された。

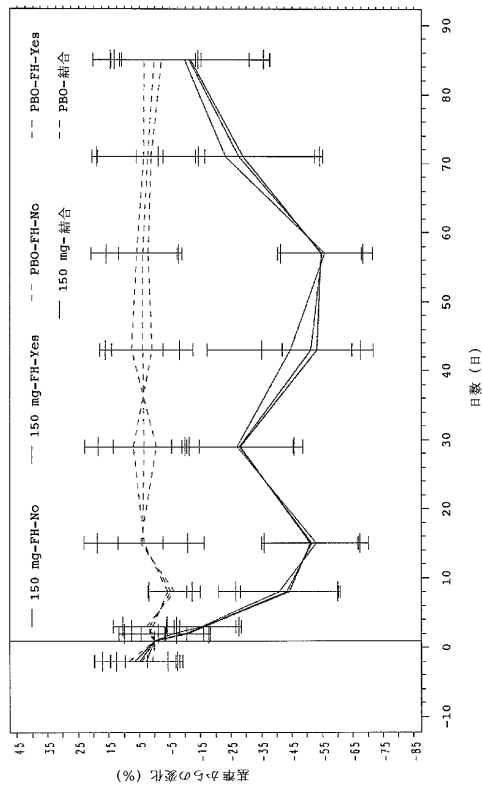
【図1】



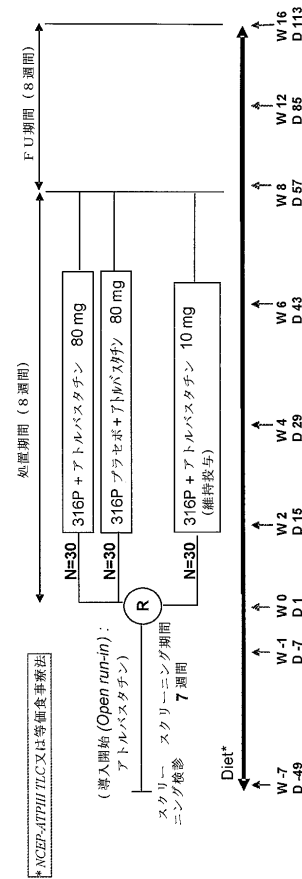
【図2】



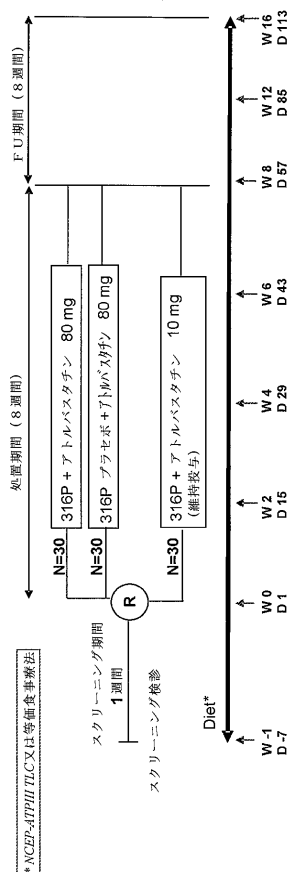
【図 3】



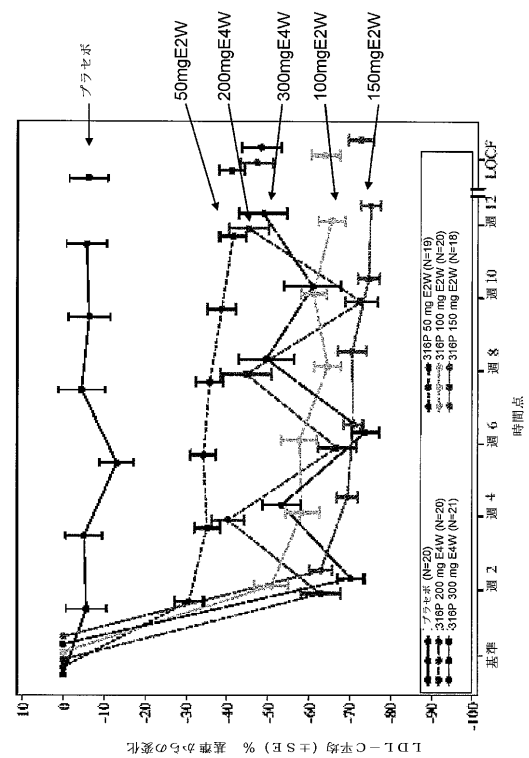
【図 4】



【図 5】



【図 6】





【配列表】

2014508142000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/051321

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/40 A61K39/395 A61P3/06  
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)

C07K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/057458 A2 (MERCK & CO INC [US]; SPARROW CARL P [US]; SITLANI AYESHA [US]; PANDIT) 15 May 2008 (2008-05-15)  page 34, line 4  -----	1,2,19, 21,23, 24,35, 36,40-42
X	DUFF CHRISTOPHER J ET AL: "Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the low-density lipoprotein receptor", BIOCHEMICAL JOURNAL, THE BIOCHEMICAL SOCIETY, LONDON, GB, vol. 419, no. 3, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 577-584, XP002619050, ISSN: 0264-6021 see "anti-PCSK9 antibodies block the PCSK9-LDLR interaction"  -----	1,2,19, 21,23, 24,35, 36,40-42



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 document 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 docu-  
ments, such combination being obvious to a person skilled  
in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2012

Date of mailing of the international search report

19/04/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vadot, Pierre

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/051321

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008057458 A2	15-05-2008	CA 2667869 A1	15-05-2008
		EP 2083860 A2	05-08-2009
		US 2010150937 A1	17-06-2010
		US 2012077964 A1	29-03-2012
		WO 2008057458 A2	15-05-2008
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
C 0 7 K 16/40 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
	C 0 7 K 16/40	
	C 1 2 N 15/00	A

- (31)優先権主張番号 11305514.9  
 (32)優先日 平成23年4月29日(2011.4.29)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)  
 (31)優先権主張番号 11306039.6  
 (32)優先日 平成23年8月12日(2011.8.12)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)  
 (31)優先権主張番号 11306040.4  
 (32)優先日 平成23年8月12日(2011.8.12)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)  
 (31)優先権主張番号 11306201.2  
 (32)優先日 平成23年9月22日(2011.9.22)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)  
 (31)優先権主張番号 11306202.0  
 (32)優先日 平成23年9月22日(2011.9.22)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)  
 (31)優先権主張番号 11306449.7  
 (32)優先日 平成23年11月8日(2011.11.8)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)  
 (31)優先権主張番号 11306450.5  
 (32)優先日 平成23年11月8日(2011.11.8)  
 (33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

- (81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, 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, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 ロランス・ベサッキ  
フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ・リュ・ラ・ボエシ 5 4・サノフィ・ダイアピーティーズ - アールアンドディーノデベロップメント

(72)発明者 ウーメッシュ・シャウダーリ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7・ブリッジウォーター・コーポレートドライブ 5 5  
・メールストップ：5 5 ビー - 4 1 5 ビー・サノフィ・ユーエス・アールアンドディーブリッジウォーター・フェイズ I I I - クリニカルデベロップメント

F ターム(参考) 4B024 AA01 BA61 CA01 CA09 CA11 CA20 DA02 EA04 GA11 HA01  
4C076 AA11 AA22 AA29 AA36 AA53 BB01 BB11 CC11 CC14 FF70  
GG01 GG06 GG41  
4C084 AA19 NA05 ZA45 ZC01 ZC33 ZC75  
4C085 AA13 AA14 BB11 EE01 EE03 GG01 GG08  
4C086 AA01 AA02 BA17 BC05 BC13 BC28 MA01 MA02 MA04 MA16  
MA21 MA23 MA35 MA37 MA44 MA52 MA66 NA05 ZA45 ZC01  
ZC33  
4C206 AA01 AA02 DB03 MA01 MA02 MA04 MA36 MA41 MA43 MA55  
MA57 MA61 MA64 MA72 MA86 NA05 ZA45 ZC01 ZC33  
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 EA20 FA74