

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年4月12日(2018.4.12)

【公表番号】特表2017-509624(P2017-509624A)

【公表日】平成29年4月6日(2017.4.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-014

【出願番号】特願2016-556709(P2016-556709)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/505	(2006.01)
C 0 7 K	16/40	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00				
A 6 1 P	9/00				
A 6 1 P	43/00	1	1	1	
A 6 1 P	9/10				
A 6 1 P	9/10	1	0	3	
A 6 1 K	39/395		D		
A 6 1 K	39/395		N		
A 6 1 P	43/00	1	2	1	
A 6 1 K	45/06				
A 6 1 K	31/40				
A 6 1 K	31/505				
C 0 7 K	16/40	Z	N	A	

【手続補正書】

【提出日】平成30年2月28日(2018.2.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

高心血管リスク患者の心血管リスクを低減させる方法において使用するための、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（P C S K 9）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物であって、該患者は、最大耐用量スタチン治療での定常状態処置にもかかわらずアテローム生成リポタンパク質の不十分な制御を示し、該抗体またはその抗原結合断片は、75mgの用量で、2週間に1回の頻度で患者に投与され、該75mg用量は、2用量の後に測定される患者の低密度リポタンパク質コレステロール（L D L - C）が閾値より低い場合、維持され、そして該75mg用量は、2用量の後に測定される患者のL D L - Cが閾値と等しいかまたはそれ以上である場合、中止され、その後、該抗体またはその抗原結合断片が150mgの用量で2週間に1回の頻度で患

者に投与される、前記医薬組成物。

【請求項 2】

閾値は、50 mg / dL である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

心血管リスクを低減させることは、冠動脈心疾患死、急性心筋梗塞、不安定狭心症による入院、または虚血性脳卒中の初回発生までの時間を短縮することを意味する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

抗体またはその抗原結合断片は、急性冠症候群 (ACS) 事象後に患者に投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

抗体またはその抗原結合断片は、ACS 事象後 12 ヶ月以内に患者に投与される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ACS 事象は：

1) 推定されるまたは立証された閉塞性冠疾患に起因する、予定外の入院から 72 時間以内の安静時または最小労作時に起こる不安定な心筋虚血症状；および

2) 次のうちの少なくとも 1 つ：

a) 急性心筋梗塞と一致する心臓バイオマーカー上昇、または

b) 虚血もしくは梗塞と一致する安静時 ECG 变化と共に局所灌流画像法からの閉塞性冠疾患のさらなる証拠もしくは壁運動異常、血管造影法による心外膜冠動脈狭窄 70 %、もしくは該事象に関係する冠動脈血行再建の必要性

によって定義される、請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

患者は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症 (HFH)、または既存の冠動脈心疾患 (CHD) または CHD リスク相当状態である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

患者は、記録された CHD 歴を有し、該記録された CHD 歴は：

i) 急性心筋梗塞 (MI)；

ii) 無症候性心筋梗塞；

iii) 不安定狭心症；

iv) 冠動脈血行再建術；および

v) 臨床的に有意な CHD

からなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

患者は、CHD リスク相当状態を有し、該 CHD リスク相当状態は：

a) 末梢動脈疾患；

b) アテローム血栓症に起因する、24 時間より長く持続した局所虚血性神経障害を伴う過去の虚血性脳卒中；

c) 中等度慢性腎疾患 (CKD)；および

d) 糖尿病および 2 つまたはそれ以上の追加のリスク因子の既往歴  
からなる群から選択される、請求項 7 に医薬組成物。

【請求項 10】

抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1 / 6 および 11 / 15 からなる群から選択される重鎖可変領域 / 軽鎖可変領域 (HCVR / LCVR) アミノ酸配列対の重鎖および軽鎖相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 12、13、14、16、17 および 18；

または配列番号 2、3、4、7、8 および 10、を有する重鎖および軽鎖 CDR アミノ酸配列を含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 11 のアミノ酸配列を有する HCVR および配列番号 15 のアミノ酸配列を有する LCVR；または (b) 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する HCVR および配列番号 6 のアミノ酸配列を有する LCVR、を含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 12、13、14、16、17 および 18；または配列番号 2、3、4、7、8 および 10 を有する重鎖および軽鎖 CDR アミノ酸配列を含む抗体と同じ、PCSK9 上のエピトープと結合する、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 12、13、14、16、17 および 18；または配列番号 2、3、4、7、8 および 10 を有する重鎖および軽鎖 CDR アミノ酸配列を含む抗体と PCSK9 との結合について競合する、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

150 mg 用量は、いずれか 2 回の連続する測定について患者の LDL-C が < 25 mg / dL である場合、中止され、その後、PCSK9 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片が、75 mg の用量で 2 週間に 1 回の頻度で患者に投与される、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

PCSK9 阻害剤は、最大耐用量スタチン治療と併用して患者に投与される、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

最大耐用量スタチン治療は、アトルバスタチン 40 mg～80 mg の 1 日用量を含む、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

最大耐用量スタチン治療は、ロスバスタチン 20 mg～40 mg の 1 日用量を含む、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

患者は、抗体または抗原結合断片の投与前または投与時に：

1) 70 mg / dL の血清低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) レベル；

2) 非高密度リポタンパク質コレステロール 100 mg / dL；または

3) アポリポタンパク質 B 80 mg / dL

と定義されるアテローム生成リポタンパク質の不十分な制御を示す、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

定常状態处置は、少なくとも 2 週間の処置である、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

抗体または抗原結合断片は、皮下注射により投与される、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。