

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成25年4月11日 (2013.4.11)

【公表番号】特表2011-519277(P2011-519277A)

【公表日】平成23年7月7日 (2011.7.7)

【年通号数】公開・登録公報2011-027

【出願番号】特願2011-506310(P2011-506310)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 9/50 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 9/50

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

C 0 7 K 19/00

A 6 1 P 3/06

A 6 1 K 37/64

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年2月16日 (2012.2.16)

【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】

低密度リポタンパク質受容体 ( L D L R ) に結合する P r o / C a t ドメイン又はその断片；及び

L D L R 活性に対して不活性な V ドメイン〔前記不活性な V ドメインは L D L R の分解をもたらさない〕、

を含む、中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 2】

P r o / C a t ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 6 1 ~ 3 7 4 を含み、及び中和 P C S K 9 変形物が、配列番号 3 のアミノ酸 4 5 3 ~ アミノ酸 6 9 2 に規定されたタンパク質配

列を欠如する、請求項 1 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 3】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 31 ~ 374 を含む、請求項 1 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 4】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 61 ~ 446 を含む、請求項 1 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 5】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 31 ~ 449 を含み、及び V ドメインが少なくとも配列番号 3 の最後の 14 のアミノ酸を欠如する、請求項 1 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 6】

中和 P C S K 9 変形物が配列番号 3 のアミノ酸 453 ~ 692 を欠如する、請求項 1 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 7】

Pro/Cat ドメインが実質的に配列番号 3 のアミノ酸 31 ~ 447 からなる、請求項 1 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 8】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 31 ~ 447 からなる、請求項 1 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載の中和 P C S K 9 変形物をコードする核酸分子。

【請求項 10】

前記核酸分子が調節配列に作用可能に連結されている、請求項 9 に記載の核酸分子。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 12】

請求項 9 に記載の核酸分子を含む宿主細胞。

【請求項 13】

請求項 11 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの中和 P C S K 9 変形物の有効量と、医薬として許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 15】

さらなる活性因子をさらに含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記さらなる活性因子が、放射性同位体、放射性核種、毒素又は治療基及び化学療法基からなる群から選択される、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

上昇した血清コレステロールを伴う症状を治療又は予防するための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記症状が高コレステロール血症である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

LDLR への P C S K 9 の結合を阻害するための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

低密度リポタンパク質受容体 (LDLR) タンパク質の利用可能性を上昇させる因子と同時に又は順次に提供される、上昇した血清コレステロールを伴う症状を治療又は予防するための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

L D L R タンパク質の利用可能性を上昇させる因子がスタチンを含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

スタチンが、アトロバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン及びこれらの幾つかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

血清コレステロールを低下させるための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

低密度リポタンパク質受容体 ( L D L R ) タンパク質の利用可能性を上昇させる因子と同時に又は順次に提供される、血清コレステロールを低下させるための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

高コレステロール血症の治療用医薬の製造における、請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載の中和 P C S K 9 変形物の使用。

【請求項 26】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 27】

高コレステロール血症の治療において使用するための、請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 28】

低密度リポタンパク質受容体 ( L D L R ) に結合する P r o / C a t ドメイン又はその断片を含む中和 P C S K 9 変形物〔前記中和 P C S K 9 変形物は、L D L R への L D L の結合を可能にしながら、L D L R への結合から P C S K 9 ( 配列番号 3 ) を遮断する〕。

【請求項 29】

中和 P C S K 9 変形物が不活性な V ドメインを有する、請求項 28 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 30】

中和 P C S K 9 変形物が V ドメインを有さない、請求項 29 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 31】

中和 P C S K 9 変形物に連結された抗体又はその断片をさらに含む、請求項 1 又は 28 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 32】

抗体又はその断片が抗体の F c ドメインを含む、請求項 31 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 33】

抗体の断片が抗体の F c ドメインからなる、請求項 32 に記載の中和 P C S K 9 変形物。

【請求項 34】

請求項 1 ~ 33 の何れか一項に記載の少なくとも 1 つの中和 P C S K 9 変形物を含み、前記中和 P C S K 9 変形物が、コレステロール関連疾患を治療するのに有効な量で存在する、医薬組成物。

【請求項 35】

有効な量がヒト中の L D L のレベルを低下させるのに有効な量を含む、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

有効な量がヒト中での低密度リポタンパク質受容体 ( L D L R ) タンパク質の利用可能性を上昇させる量を含む、請求項 34 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 37】

上昇が少なくとも 5 % である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 38】

上昇が少なくとも 20 % である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 39】

上昇が少なくとも 50 % である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 40】

上昇が少なくとも 100 % である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 41】

上昇が少なくとも 300 % である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 42】

ヒトが 100 kg の男性である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 43】

ヒトが 50 kg の男性である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 44】

低密度リポタンパク質受容体 (LDLR) に結合する Pro/Cat ドメイン又はその断片、及び LDLR 活性に対して不活性な V ドメイン〔前記不活性な V ドメインは、LDLR の分解をもたらさない〕；及び

医薬として許容される担体又は希釈剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 45】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 61 ~ 374 を含み、及び中和 PCSK9 変形物が、配列番号 3 のアミノ酸 453 ~ アミノ酸 692 に規定されたタンパク質配列を欠如する、請求項 44 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 46】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 31 ~ 374 を含む、請求項 44 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 47】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 61 ~ 446 を含む、請求項 44 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 48】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 31 ~ 449 を含み、及び V ドメインが少なくとも配列番号 3 の最後の 14 のアミノ酸を欠如する、請求項 44 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 49】

中和 PCSK9 変形物が配列番号 3 のアミノ酸 453 ~ 692 を欠如する、請求項 44 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 50】

Pro/Cat ドメインが実質的に配列番号 3 のアミノ酸 31 ~ 447 からなる、請求項 44 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 51】

Pro/Cat ドメインが配列番号 3 のアミノ酸 31 ~ 447 からなる、請求項 44 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 52】

低密度リポタンパク質受容体 (LDLR) に結合する Pro/Cat ドメイン又はその断片、及び LDLR 活性に対して不活性な V ドメインを含み、前記不活性な V ドメインが LDLR の分解をもたらさず、前記 pro/cat ドメインがコレステロール関連疾患の治療に十分な量で存在する、医薬組成物。

## 【請求項 53】

Pro/Cat ドメインが配列番号 9 又は 30 中の Pro/Cat ドメインのアミノ酸

配列を含む、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

C a t ドメインが配列番号 9、1 1、1 3、1 5 又は 3 0 のアミノ酸配列の少なくとも 1 つの C a t ドメインのアミノ酸配列を含む、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

P r o / C a t ドメインが配列番号 9 又は 3 0 中の P r o / C a t ドメインのアミノ酸配列からなる、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

P r o / C a t ドメインが実質的に配列番号 9 又は 3 0 中の P r o / C a t ドメインのアミノ酸配列からなる、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。