

【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27年3月19日(2015.3.19)

【公表番号】特表2014-508142(P2014-508142A)

【公表日】平成26年4月3日(2014.4.3)

【年通号数】公開・登録公報2014-017

【出願番号】特願2013-550892(P2013-550892)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4418	(2006.01)
A 6 1 K	31/366	(2006.01)
A 6 1 K	31/47	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/22	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
C 07 K	16/40	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	Z N A D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 K	31/366	
A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/22	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/16	
C 07 K	16/40	
C 12 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成27年1月26日(2015.1.26)

【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】

約40mg～約500mgのヒトプロタンパク質コンバターゼスブチリシン／ケキシントイプ9(hPCK9)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有する、医薬組成物であって、

ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが、3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)1～3及び3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)1～3を含むか、又は、当該HCDR及びLCDRを含む抗体又はその抗原結合フラグメントとhPCK9との結合に対し競合し、そしてここで：

HCDR1は、X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸のアミノ酸配列(配列番号745)を含み、ここで、X¹はGlyであり、X²はPheであり、X³はThrであり、X⁴はPheであり、X⁵はSer又はAsnであり、X⁶はSer又はAsnであり、X⁷はTyr又はHisであり、及びX⁸はAla又はTrpであり；

HCDR2は、X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸のアミノ酸配列(配列番号746)を含み、ここでX¹はIleであり、X²はSer又はAsnであり、X³はGly又はGlnであり、X⁴はAsp又はSerであり、X⁵はGlyであり、X⁶はSer又はGlyであり、X⁷はThr又はGluであり、及びX⁸はThr又はLysであり；

HCDR3は、X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹²-X¹³-X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-X¹⁷-X¹⁸-X¹⁹-X²⁰のアミノ酸配列(配列番号747)を含み、ここで、X¹はAlaであり、X²はArg又はLysであり、X³はAspであり、X⁴はSer又はIleであり、X⁵はAsn又はValであり、X⁶はLeu又はTrpであり、X⁷はGly又はMetであり、X⁸はAsn又はValであり、X⁹はPhe又はTyrであり、X¹⁰はAspであり、X¹¹はLeu又はMetであり、X¹²はAsp又は存在せず、X¹³はTyr又は存在せず、X¹⁴はTyr又は存在せず、X¹⁵はTyr又は存在せず、X¹⁶はTyr又は存在せず、X¹⁷はGly又は存在せず、X¹⁸はMet又は存在せず、X¹⁹はAsp又は存在せず、及びX²⁰はVal又は存在せずであり；

LCDR1は、X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹²のアミノ酸配列(配列番号748)を含み、ここで、X¹はGlnであり、X²はSerであり、X³はVal又はLeuであり、X⁴はLeuであり、X⁵はHis又はTyrであり、X⁶はArg又はSerであり、X⁷はSer又はAsnであり、X⁸はAsn又はGlyであり、X⁹はAsnであり、X¹⁰はArg又はAsnであり、X¹¹はAsn又はTyrであり、及びX¹²はPhe又は存在せずであり；

LCDR2は、X¹-X²-X³のアミノ酸配列(配列番号749)を含み、ここで、X¹はTrp又はLeuであり、X²はAla又はGlyであり、及びX³はSerであり；並びに、

LCDR3は、X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹のアミノ酸配列(配列番号750)を含み、ここでX¹はGln又はMetであり、X²はGlnであり、X³はTyr又はThrであり、X⁴はTyr又はLeuであり、X⁵はThr又はGlnであり、X⁶はThrであり、X⁷はProであり、X⁸はTyr又はLeuであり、及びX⁹はThrである、

上記医薬組成物。

【請求項2】

抗体又はその抗原結合フラグメントが、配列番号 7 6、 7 8 及び 8 0 の 3 つの H C D R 並びに配列番号 8 4、 8 6 及び 8 8 の 3 つの L C D R を含むか、又は、配列番号 7 6、 7 8 及び 8 0 の 3 つの H C D R 並びに配列番号 8 4、 8 6 及び 8 8 の 3 つの L C D R 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との結合に対して競合する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

抗体又はその抗原結合フラグメントが、それぞれ配列番号 9 0 及び 9 2 の重鎖変更可能領域 (H C V R) 及び軽鎖変更可能領域 (L C V R) を含むか、又は、それぞれ配列番号 9 0 及び 9 2 の H C V R 及び L C V R 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との結合に対して競合する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

有効量の抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、ここで投与量が、投与後、少なくとも 1 4 日、少なくとも 1 5 日、少なくとも 1 6 日、少なくとも 1 7 日、少なくとも 1 8 日、少なくとも 1 9 日、少なくとも 2 0 日、少なくとも 2 1 日、少なくとも 2 2 日、少なくとも 2 3 日、又は少なくとも 2 8 日間にわたる低密度リポタンパク質コレステロール (L D L - C) レベルの持続的低下のために十分である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 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 5 0 m g 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、 L D L - C レベルの、少なくとも 1 4 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 - 2 5 % ~ - 4 0 % の低下；

b . 被験者へ 1 0 0 m g の投与量が E 2 W で投与されたとき、 L D L - C レベルの、少なくとも 1 4 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 - 5 0 % ~ - 6 5 % の低下；

c . 被験者へ 1 5 0 m g の投与量が E 2 W で投与されたとき、 L D L - C レベルの、少なくとも 1 4 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 - 6 0 % ~ - 7 5 % の低下；

d . 被験者へ 2 0 0 m g の投与量が 4 週毎投与の投与計画 (E 4 W) で投与されたとき、 L D L - C レベルの、少なくとも 2 8 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 - 4 0 % ~ - 7 5 % の低下；

e . 被験者へ 3 0 0 m g の投与量が E 4 W で投与されたとき、 L D L - C レベルの、少なくとも 2 8 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 - 5 0 % ~ - 7 5 % の低下；

f . 被験者へ 1 5 0 m g の投与量が E 2 W で投与されたとき、血清 H D L コレステロールレベルの、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 % の上昇；

g . 被験者へ投与されたときに、トロポニンレベルへの測定可能な影響はほとんどない又は全くない；

h . 被験者へ投与されたときに、総コレステロールレベル、 A p o B レベル、非 H D L - C レベル、 A p o B / A p o A - 1 比の 1 つ又はそれ以上の上昇；
の 1 つ又はそれ以上を有する、上記医薬組成物。

【請求項 6】

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む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

約 7 5 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 に記載の医薬組成物。
。

【請求項 8】

約 150 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 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

約 300 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 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

抗体又はその抗原結合フラグメントが液体製剤中に含まれる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

液体製剤が、抗体又はその抗原結合フラグメントを 1 m l 容量当り約 40 m g ~ 約 500 m g 含む注射溶液である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

注射溶液が、抗体又はその抗原結合フラグメントを 1 m l 容量当り約 40 m g 、約 50 m g 、約 75 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 含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

注射溶液が、抗体又はその抗原結合フラグメントを 1 m l 容量当り 75 m g 含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

注射溶液が、抗体又はその抗原結合フラグメントを 1 m l 容量当り 150 m g 含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

注射溶液が、抗体又はその抗原結合フラグメントを 1 m l 容量当り 300 m g 含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

抗体又はその抗原結合フラグメントが単位剤形に含まれ、単位剤形が、約 40 m g 、約 50 m g 、約 75 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 の抗体又はその抗原結合フラグメントを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

単位剤形が、抗体又はその抗原結合フラグメントを 75 m g 含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

単位剤形が、抗体又はその抗原結合フラグメントを 150 m g 含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

単位剤形が、抗体又はその抗原結合フラグメントを 300 m g 含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

液体製剤が、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、再使用シリソ用カートリッジ、及びアブリケータから成る群から選択される密封容器中に含まれる、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の医薬組成物、及び容器を含む、製品。

【請求項 22】

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 755) の位置 238 、 153 、 159 及び 343 における 1 つ又はそれ以上のアミノ酸残基を含むエピトープを結合する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

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 (h P C S K 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 7 5 m g を、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と共に含む医薬組成物であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが、それぞれ配列番号 9 0 及び 9 2 の重鎖変更可能領域 (H C V R) 及び軽鎖変更可能領域 (L C V R) を含み、そしてここで、医薬組成物が 1 m l の注射溶液である、上記医薬組成物。

【請求項 2 4】

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 (h P C S K 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 1 5 0 m g を、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と共に含む医薬組成物であって、ここで、抗体又はその抗原結合フラグメントが、それぞれ配列番号 9 0 及び 9 2 の重鎖変更可能領域 (H C V R) 及び軽鎖変更可能領域 (L C V R) を含み、そしてここで、医薬組成物が 1 m l の注射溶液である、上記医薬組成物。