

【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 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 1 2 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 0 7 K 16/40

C 1 2 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ーゼスプチリシン/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との結合に対して競合し、そしてここで：

HCDR1は、 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ のアミノ酸配列(配列番号745)を含み、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；

HCDR2は、 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ のアミノ酸配列(配列番号746)を含み、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；

HCDR3は、 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20}$ 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；

LCDR1は、 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12}$ のアミノ酸配列(配列番号748)を含み、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；

LCDR2は、 $X^1 - X^2 - X^3$ のアミノ酸配列(配列番号749)を含み、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であり；並びに、

LCDR3は、 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ 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、

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 76、78 及び 80 の 3 つの HCDR 並びに配列番号 84、86 及び 88 の 3 つの LCDR を含むか、又は、配列番号 76、78 及び 80 の 3 つの HCDR 並びに配列番号 84、86 及び 88 の 3 つの 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 90 及び 92 の重鎖変更可能領域 (HCV R) 及び軽鎖変更可能領域 (LCV R) を含むか、又は、それぞれ配列番号 90 及び 92 の HCV R 及び LCV R 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 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コレステロール (LDL - 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 50 mg の投与量が隔週投与の投与計画 (1 週間おき、E2W) で投与されたとき、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 - 25 % ~ - 40 % の低下；

b. 被験者へ 100 mg の投与量が E2W で投与されたとき、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 - 50 % ~ - 65 % の低下；

c. 被験者へ 150 mg の投与量が E2W で投与されたとき、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 - 60 % ~ - 75 % の低下；

d. 被験者へ 200 mg の投与量が 4 週毎投与の投与計画 (E4W) で投与されたとき、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 - 40 % ~ - 75 % の低下；

e. 被験者へ 300 mg の投与量が E4W で投与されたとき、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 - 50 % ~ - 75 % の低下；

f. 被験者へ 150 mg の投与量が E2W で投与されたとき、血清 HDL 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、ApoB レベル、非 HDL - C レベル、ApoB / ApoA - 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 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 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 75 mg 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 mg 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 mg 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 ml 容量当り約 40 mg ~ 約 500 mg 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 ml 容量当り約 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 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 ml 容量当り 75 mg 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 ml 容量当り 150 mg 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 ml 容量当り 300 mg 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 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 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 mg 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 mg 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 mg 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、再使用シリンジ用カートリッジ、及びアプリケーション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 23】

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 (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 75 mg 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 90 及び 92 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 ml の注射溶液である、上記医薬組成物。

【請求項 24】

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 (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 150 mg 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 90 及び 92 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 ml の注射溶液である、上記医薬組成物。