



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201534324 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：103119641

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 06 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)*
A61P9/10 (2006.01)

C07K16/40 (2006.01)

(30)優先權：	2013/06/07	美國	61/832,459
	2013/06/07	歐洲專利局	13305762.0
	2013/10/17	美國	61/892,215
	2013/10/18	歐洲專利局	13306436.0
	2014/02/26	美國	61/944,855
	2014/05/23	美國	62/002,508

(71)申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：沙斯勒 威廉 SASIELA, WILLIAM J. (US)；岡薩羅瓦 維多利亞 GUSAROVA, VIKTORIA (US)；佩曼 安鈕舍 PEYMAN, ANUSCH (DE)；舍費爾 漢斯路德維希 SCHAEFER, HANS-LUDWIG (DE)；舍瓦翰 烏瓦 SCHWAHN, UWE (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：8 共 136 頁

(54)名稱

藉由投與 P C S K 9 抑制劑抑制動脈粥狀硬化的方法

METHODS FOR INHIBITING ATHEROSCLEROSIS BY ADMINISTERING AN INHIBITOR OF PCSK9

(57)摘要

本發明提供有關於對象中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成之方法及組成物。於特定具體實例中，本發明之方法包括挑選具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險之對象，及投與該對象包含原蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/科信(kexin)第 9 型(PCSK9)抑制劑之醫藥組成物。於特定具體實例中，PCSK9 抑制劑為抗 PCSK9 抗體、或抗原結合蛋白。

The present invention provides methods and compositions for inhibiting atherosclerotic plaque formation in a subject. In certain embodiments, the methods of the present invention comprise selecting a subject who has, or is at risk of developing, atherosclerosis, and administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor. In certain embodiments, the PCSK9 inhibitor is an anti-PCSK9 antibody, or antigen binding protein.

201534324

發明摘要

※ 申請案號：103119641

A61K39/395(2006.01)

※ 申請日：103.6.6

※ IPC 分類：C07K16/40(2006.01)

A61P9/10(2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

藉由投與 PCSK9 抑制劑抑制動脈粥狀硬化的方法

METHODS FOR INHIBITING ATHEROSCLEROSIS BY ADMINISTERING
AN INHIBITOR OF PCSK9

【中文】

本發明提供有關於對象中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成之方法及組成物。於特定具體實例中，本發明之方法包括挑選具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險之對象，及投與該對象包含原蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/科信(kexin)第9型(PCSK9)抑制劑之醫藥組成物。於特定具體實例中，PCSK9抑制劑為抗PCSK9抗體、或抗原結合蛋白。

【英文】

The present invention provides methods and compositions for inhibiting atherosclerotic plaque formation in a subject. In certain embodiments, the methods of the present invention comprise selecting a subject who has, or is at risk of developing, atherosclerosis, and administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor. In certain embodiments, the PCSK9 inhibitor is an anti-PCSK9 antibody, or antigen binding protein.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

藉由投與 PCSK9 抑制劑抑制動脈粥狀硬化的方法

METHODS FOR INHIBITING ATHEROSCLEROSIS BY
ADMINISTERING AN INHIBITOR OF PCSK9

【技術領域】

本發明係有關治療性處理動脈粥狀硬化之領域。更具體而言，本發明係有關於對象(subject)中投與原蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/科信(kexin)第9型(PCSK9)抑制劑，以抑制動脈粥狀硬化斑塊形成。

【相關申請案】

本申請案請求2013年6月7日提出申請的美國臨時申請案：No. 61/832,459；2013年6月7日提出申請的歐洲專利申請案No. 13305762.0；2013年10月17日提出申請的美國臨時申請案No. 61/892,215；2013年10月18日提出申請的歐洲專利申請案No. 13306436.0；2014年2月26日提出申請的美國臨時申請案No. 61/944,855；及2014年5月23日提出申請的美國臨時申請案No. 62/002,508之優先權。前述各申請案之全部內容併入本文以資參考。

【先前技術】

動脈粥狀硬化代表西方國家死亡及心血管發病之主要原因。動脈粥狀硬化之危險因素包括低密度脂蛋白(LDL)膽固醇量高、高密度脂蛋白(HDL)膽固醇量低、高血壓、糖尿病、家族病史、男性、吸煙、

及血清膽固醇高。

原蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/科信第9型(PCSK9)係屬於分泌性枯草菌酶家族蛋白酶K子族之原蛋白轉化酶；其為涉及LDL代謝之絲胺酸蛋白酶，主要在肝臟、腎臟、及小腸中表現。有證據顯示PCSK9藉由促進LDL受體降解而增加血漿LDL膽固醇；LDL受體傳介肝臟中之LDL內攝作用(endocytosis)，為從循環中清除LDL之主要路徑。

使用PCSK9抑制劑(抗PCSK9抗體)降低血清總膽固醇、LDL膽固醇與血清三酸甘油酯類已見述於美國專利案Nos. 8,062,640、8,357,371、與美國專利申請公告案No. 2013/0064834。然而，PCSK9抑制劑於對象中降低或抑制動脈粥狀硬化斑塊形成之進展則尚未見報導。此項技藝中對於抑制動脈粥狀硬化斑塊形成之治療方法仍有所需求。

【發明內容】

本發明藉由提供於對象中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成之方法及組成物而滿足此項技藝中有關治療方法之需求。於特定態樣中，本發明之方法及組成物通常包括挑選具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險之對象，及投與該對象包含原蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/科信第9型(PCSK9)抑制劑(例如，抗PCSK9抗體或抗原結合蛋白)之醫藥組成物。於其他態樣中，本發明提供一種包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，係於對象中用於抑制動脈粥狀硬化斑塊形成。於另一其他態樣中，本發明提供藉由投與該對象包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物而於對象中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成之方法。

於特定具體實例中，該對象為非高脂血症。於其他具體實例中，該對象顯然健康。

於另一態樣中，本發明提供於對象中治療或抑制動脈粥狀硬化進

展之方法，該方法包括：(a)挑選已罹患中風或心肌梗塞之對象；及(b)投與該對象包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，從而治療或抑制動脈粥狀硬化之進展。於一具體實例中，該對象為非高脂血症。

於另一態樣中，本發明提供一種包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，其係於已罹患中風或心肌梗塞之對象中用於治療或抑制動脈粥狀硬化之進展。

於另一態樣中，本發明提供於非高脂血症對象中治療或抑制動脈粥狀硬化進展之方法，該方法包括：(a)挑選具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險之對象，其中該對象為非高脂血症；及(b)投與該對象包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，從而治療或抑制動脈粥狀硬化之進展。於一具體實例中，該對象顯然健康。於另一具體實例中，該對象為非高膽固醇血症。於另一具體實例中，該對象為非高三酸甘油酯血症。

於另一態樣中，本發明提供一種包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，其係於非高脂血症對象中用於治療或抑制動脈粥狀硬化之進展，其中該對象具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險。

於特定具體實例中，該對象具有選自包括第1型糖尿病、第2型糖尿病、川崎氏症(Kawasaki disease)、慢性炎性疾病、與高血壓之組群之疾病或疾患。於另一具體實例中，該對象具有升高量之炎性標記。於進一步具體實例中，該炎性標記為C-反應蛋白。於另一進一步具體實例中，該炎性標記為炎性細胞介素。

於特定例示具體實例中，該PCSK9抑制劑係特異性地結合於PCSK9之抗體、或抗原結合蛋白。於其他具體實例中，該抗體包含具SEQ ID NOs:12、13、14、16、17、與18之重鏈及輕鏈CDR胺基酸序列。於特定具體實例中，該抗體或抗原結合蛋白包含具SEQ ID NO:11胺基酸序列之HCVR及具SEQ ID NO:15胺基酸序列之LCVR。於特定具體實例中，該抗體或抗原結合蛋白包含重鏈及輕鏈CDR胺基酸序列

having SEQ ID NOs 2、3、4、7、8、與10。於特定具體實例中，該抗體或抗原結合蛋白包含具SEQ ID NO:1胺基酸序列之HCVR及具SEQ ID NO:6胺基酸序列之LCVR。於一具體實例中，為包含分別示於SEQ ID NOs: 1及6；或11及15之重鏈及輕鏈變異功能區胺基酸序列之抗體之該抗體或抗原結合蛋白結合於PCSK9上之相同抗原決定區。於若干具體實例中，該抗體或抗原結合蛋白與包含分別示於SEQ ID NOs: 1及6；或11及15之重鏈及輕鏈變異功能區胺基酸序列之抗體競爭結合於PCSK9。

於另一具體實例中，該PCSK9抑制劑於對象中減少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%之動脈粥狀硬化斑塊形成。

於若干具體實例中，該對象具有雜合型家族性高膽固醇血症(heFH)。於其他具體實例中，該對象具有不是家族性高膽固醇血症(nonFH)之一類型高膽固醇血症。

於特定具體實例中，該對象於投與該抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間，使用另一調脂劑(lipid-modifying agent)。治療性調脂劑包括他汀類藥物(statins)、膽固醇吸收抑制劑、依折麥布(ezetimibe)、纖維酸酯類、菸鹼酸、 ω -3脂肪酸、與膽汁酸樹脂。他汀類藥物包括薛利伐他汀(cerivastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)與普伐他汀(pravastatin)。

於若干具體實例中，該抗體或抗原結合蛋白係經皮下投與。

本發明亦提供包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物之單位劑量型。於特定具體實例中，該PCSK9抑制劑係抗體或抗原結合片段及該單位劑量型包含75毫克、150毫克、200毫克、或300毫克之該抗體或抗原結合片段。該單位劑量型可為預充式注射器、預充式自動注射器、小瓶、

針筒、重複使用式注射器、或重複使用式自動注射器；該單位劑量型可經密封，及可進一步指示劑量。

本發明亦提供一種製造物品或套組，其包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物與容器，於若干具體實例中，亦包含使用指南。

本發明亦提供一種使用包含PCSK9抑制劑之組成物製造藥劑以：(a)於對象中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成；(b)於已罹患中風或心肌梗塞之對象中治療或抑制動脈粥狀硬化之進展；或(c)於非高脂血症對象中治療或抑制動脈粥狀硬化之進展(其中該對象具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險)之用途。

於敘述本發明之前，須了解的是，本發明不擬受限於所敘述之特定方法及條件，因為此等方法及條件可能有所不同。亦須了解的是，本文所用之專門用語僅為敘述特定具體實例之目的，而不擬構成侷限，因此本發明範圍僅受隨附申請專利範圍之限制。

除非另行界定，否則本文所用之所有技術及科學用語具有一般熟習本發明所屬之此項技藝者通常了解之相同意義。本文所用之"約"一詞，於用於有關特定列舉數值時，意指該數值與列舉數值之不同不超過1%。例如，本文所用"約100"之表示法包括99與101及其間所有數值(例如，99.1、99.2、99.3、99.4等)。

儘管於實施或測試本發明時可使用與本文所述相似或等同之任何方法與材料，惟於下文僅敘述例示方法與材料。本文述及之所有公告案，及與其同時提出申請之序列表，其全部內容均併入本文以資參考。

抑制動脈粥狀硬化之方法

本發明之方法包括挑選具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險之對象，及投與彼等對象包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物。

動脈粥狀硬化之危險因素為此項技藝中悉知，包括，惟不限於，低密度脂蛋白(LDL)膽固醇量高、高密度脂蛋白(HDL)膽固醇量低、高血壓、糖尿病、家族病史、男性、吸煙、及血清膽固醇高。針對既定對象評估彼等危險因素之方法於此項技藝中亦悉知。

於特定具體實例中，選定之對象為非高脂血症。"非高脂血症"對象係非高膽固醇血症及/或非高三酸甘油酯血症之對象。"非高膽固醇血症"對象乃不符合針對高膽固醇血症對象建立之現行標準者。"非高三酸甘油酯血症"對象乃不符合針對高三酸甘油酯血症對象建立之現行標準者(參見，例如，Harrison's Principles of Experimental Medicine, 13th Edition, McGraw-Hill, Inc., N.Y)。高膽固醇血症對象具有>160毫克/分升、或>130毫克/分升之LDL量及選自包括男性、過早冠狀動脈心臟病家族病史、吸煙(每天超過10枝)、高血壓、低HDL(<35毫克/分升)、糖尿病、高胰島素血症、腹部肥胖、高脂蛋白(a)、與腦血管疾病或閉塞性周邊血管疾病個人史之組群之至少兩項危險因素。高三酸甘油酯血症對象具有>250毫克/分升之三酸甘油酯(TG)量。因此，非高脂血症對象係界定為其膽固醇與三酸甘油酯量低於針對高膽固醇血症以及高三酸甘油酯血症兩個對象所設定之上述限制者。於特定具體實例中，所選定之對象既不為非高脂血症亦未接受高脂血症治療。

於特定具體實例中，選定之對象顯然健康。本文所用之"顯然健康"意指先前未罹患急性、心血管不良事件例如心肌梗塞之個體(亦即，未由於原發性心血管不良事件而處於繼發性心血管不良事件升高風險之個體)。此外顯然健康個體亦未展現疾病症狀。

於特定具體實例中，選定之對象先前罹患急性心血管不良事件例如心肌梗塞、中風、心絞痛及/或周邊動脈血管疾病。於一具體實例中，選定之對象先前罹患急性心血管不良事件例如心肌梗塞、中風、心絞痛及/或周邊動脈血管疾病，惟係非高脂血症。於一具體實例中，選定

之對象先前罹患急性心血管不良事件例如心肌梗塞、中風、心絞痛及/或周邊動脈血管疾病，惟既不為非高脂血症亦未接受高脂血症治療。

於特定具體實例中，選定之對象具有選自包括第1型糖尿病、第2型糖尿病、川崎氏症、慢性炎性疾病、與高血壓之組群之疾病或疾患。於一具體實例中，選定之對象具有選自包括第1型糖尿病、第2型糖尿病、川崎氏症、慢性炎性疾病、與高血壓之組群之疾病或疾患，惟係非高脂血症。於一具體實例中，選定之對象具有選自包括第1型糖尿病、第2型糖尿病、川崎氏症、慢性炎性疾病、與高血壓之組群之疾病或疾患，惟既不為非高脂血症亦未接受高脂血症治療。

於特定具體實例中，選定之對象具有升高量之炎性標記。於一具體實例中，選定之對象具有升高量之炎性標記，惟係非高脂血症。全身性發炎之任何標記均可供本發明目的之用。適當之炎性標記包括，惟不限於，C-反應蛋白(參見例如，美國專利案7,964,614號，其全部內容併入本文以資參考)、細胞介素(例如，IL-6、IL-8、及/或IL-17)、及細胞黏著分子(例如，ICAM-1、ICAM-3、BL-CAM、LFA-2、VCAM-1、NCAM、與PECAM)。

炎性標記之量可利用此項技藝認定之任何測試法獲得。通常，該量係利用測量體液(例如血液、淋巴液、唾液、尿液等)中之標記量予以測定。該量可利用ELISA、或免疫分析法或用於確定標記存在之其他習知技術予以測定。欲確定炎性標記之量是否升高，可將於對象中測得之標記量與適當對照組(例如，預定值及/或得自匹配健康對象之值)進行比較。

於一具體實例中，本發明提供用於在對象中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成，以及於對象中治療或抑制動脈粥狀硬化之進展之包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物。

本發明亦提供使用包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物製造藥劑以用

於本文敘述之任何方法(包括於對象中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成，及治療或抑制動脈粥狀硬化之進展)之用途。

PCSK9抑制劑

於特定態樣中，本發明方法包括投與對象包含PCSK9抑制劑之治療性組成物。

本文所用之"PCSK9抑制劑"為結合於人類PCSK9或與其相互作用並於活體外或活體內抑制PCSK9正常生物功能之任何製劑。PCSK9抑制劑類別之非限制性實例包括小分子PCSK9拮抗劑、拮抗性核酸分子(例如，RNAi分子)、肽系PCSK9拮抗劑(例如，"肽體"分子)、及特異性地結合人類PCSK9之抗體或抗體之抗原結合片段。

本文所用之"原蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/科信第9型"或"PCSK9"等詞係指具有SEQ ID NO:197所示核酸序列及SEQ ID NO:198所示胺基酸序列之PCSK9，或其生物活性片段。

於特定具體實例中，相對於未處理之對象中之動脈粥狀硬化斑塊形成，投與PCSK9抑制劑於該對象(例如，人類對象)中減少至少10% (例如，10% 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或100%)之動脈粥狀硬化斑塊形成。

於特定具體實例中，PCSK9抑制劑係特異性地結合於PCSK9之抗體或抗原結合蛋白。本文所用之"抗體"一詞係指包含四個多肽鏈、利用雙硫鍵互相連接的兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈之免疫球蛋白分子，以及其多聚體(例如，IgM)。各重鏈包含重鏈變異區(於本文中縮寫為HCVR或V_H)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含C_H1、C_H2與C_H3三個功能區。各輕鏈包含輕鏈變異區(於本文中縮寫為LCVR或V_L)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個功能區(C_L1)。V_H及V_L區可進一步細分為稱為互補決定區(CDRs)之高度變異區，其間散置著更保守之區域，稱為框架區

(FR)。各 V_H 與 V_L 由三個CDRs及四個FRs組成，自胺基端至羧基端之排列順序為：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。於本發明之不同具體實例中，抗PCSK9抗體之FRs (或其抗原結合部分)可與人類胚原(germline)序列完全相同，或可經天然或人工改造。胺基酸一致序列可根據二或多個CDRs之並列分析予以界定。

本文所用之"抗體"一詞亦包括完整抗體分子之抗原結合片段及抗原結合蛋白。本文所用之抗體之"抗原結合部分"、抗體之"抗原結合片段"、"抗原結合蛋白"等詞係包括特異性地結合抗原形成複合物之任何天然存在、可利用酵素獲得、合成、或經基因工程改造之多肽或醣蛋白。抗體之抗原結合片段，例如，可使用任何適當標準技術，如涉及操作及表現編碼抗體變異功能區及視需要之恆定功能區之DNA的蛋白質分解或基因重組遺傳工程技術，衍生自完整抗體分子。此等DNA為已知及/或容易地得自，例如，商業來源、DNA庫(包括，例如，噬菌體-抗體庫)、或可予以合成。DNA可定序及進行化學操作，或藉由使用分子生物技術，例如，安置一或多個變異及/或恆定功能區至適當結構中，或引入密碼子、產生半胱胺酸殘基、更改、增加或刪除胺基酸等。

抗原結合片段或抗原結合蛋白之非限制性實例包括：(i) Fab片段；(ii) F(ab')₂片段；(iii) Fd片段；(iv) Fv片段；(v)單鏈Fv (scFv)分子；(vi) dAb片段；及(vii)由模擬抗體高度變異區(例如，單離之互補決定區(CDR)如CDR3 肽)之胺基酸殘基組成之最小識別單元，或受限之FR3-CDR3-FR4肽。其他經基因工程改造之分子，例如功能區特異性抗體、單一功能區抗體、刪除功能區抗體、嵌合抗體、CDR移植抗體、二聚抗體(diabodies)、三聚抗體(triabodies)、四聚抗體(tetrabodies)、微型抗體(minibodies)、奈米抗體(nanobodies)(例如一價奈米抗體、二價奈米抗體等)、小模塊化免疫藥劑(SMIPs)、與鯊魚變異IgNAR功能區，亦均涵蓋於本文所用之"抗原結合片段"及"抗原結合蛋白"等表示法中。

抗體之抗原結合片段通常包含至少一個變異功能區。變異功能區可為任何大小或胺基酸組成，通常包含與一或多個架構序列鄰接或於架構內之至少一個CDR。於具有與 V_L 功能區相關的 V_H 功能區之抗原結合片段中， V_H 及 V_L 功能區可呈任何適當排列互相關連。舉例而言，該變異區可為二聚物及含 V_H - V_H 、 V_H - V_L 或 V_L - V_L 二聚體。替代地，抗體之抗原結合片段可含單體 V_H 或 V_L 功能區。

於特定具體實例中，抗體之抗原結合片段可含共價連接於至少一個恆定功能區共價連接之至少一個變異功能區。可於本發明抗體之抗原結合片段中發現的變異及恆定功能區之非限制性、例示結構包括：(i) V_H - C_H1 ；(ii) V_H - C_H2 ；(iii) V_H - C_H3 ；(iv) V_H - C_H1 - C_H2 ；(v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ；(vi) V_H - C_H2 - C_H3 ；(vii) V_H - C_L ；(viii) V_L - C_H1 ；(ix) V_L - C_H2 ；(x) V_L - C_H3 ，(xi) V_L - C_H1 - C_H2 ；(xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ；(xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ；與(xiv) V_L - C_L 。於變異及恆定功能區之任何結構(包括上文列舉之任何例示結構)中，該等變異及恆定功能區可直接彼此互相連接或者利用完整或部分鉸合或鏈接區連接。鉸合區可由至少2個(例如，5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、50、60或更多個)胺基酸組成，彼等於單一多肽分子之相鄰變異及/或恆定功能區間產生柔性或半柔性鏈結。再者，本發明抗體之抗原結合片段可包含上文列舉的任何變異及恆定功能區結構彼此及/或與一或多個單體 V_H 或 V_L 功能區呈非共價結合(例如，利用雙硫鍵)之同質二聚體或異質二聚體(或其他多聚體)。

與完整抗體分子相同地，抗原結合片段可具單一特異性或多重特異性(例如，雙特異性)。抗體之多重特異性抗原結合片段通常包含至少兩個不同之變異功能區，其中各變異功能區能特異性地結合於不同抗原或相同抗原上之不同抗原決定區。任何多重特異性抗體形式，包括本文揭示之例示雙特異性抗體形式，可使用此項技藝中可

技術，使其適用於本發明抗體之抗原結合片段。

抗體恆定區對抗體固定補體及傳介細胞依賴性胞毒性之能力相當重要。因此，同型抗體可根據抗體傳介胞毒性之滿意度而選定。

本文所用之"人類抗體"一詞意欲包括具有衍生自人類胚原免疫球蛋白序列的變異及恆定區之抗體。本發明之人類抗體仍然可包括，例如於CDRs中，特別是CDR3中，非由人類胚原免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，由活體外隨機或定位突變或由活體內體細胞突變引起之變異)。然而，本文所用之"人類抗體"一詞不擬包括其中衍生自另一哺乳動物物種(例如小鼠)胚原之CDR序列已移植至人類框架序列上之抗體。

本文所用之"重組人類抗體"一詞擬包括利用重組方法製備、表現、產生或單離之所有人類抗體，例如使用轉染入宿主細胞中之重組表現載體表現之抗體(於下文進一步敘述)、自重組、組合人類抗體庫單離之抗體(於下文進一步敘述)、自針對人類免疫球蛋白基因之基因轉殖動物(例如，小鼠)單離之抗體[參見例如，Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295]或利用涉及人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之任何其他方法所製備、表現、產生或單離之抗體。此類重組人類抗體具有衍生自人類胚原免疫球蛋白序列之變異區與恆定區。然而，於特定具體實例中，此類重組人類抗體易遭受活體外突變(或，於使用針對人類Ig序列之基因轉殖動物時，為活體內體細胞突變)，因此該等重組抗體V_H與V_L區之胺基酸序列為雖然衍生自且有關人類胚原V_H與V_L序列，惟可能非天然存在活體內之人類胚原抗體譜中之序列。

人類抗體可呈與鉸合異質性相關之兩種形式存在。於一形式中，免疫球蛋白分子包含大約150-160 kDa之穩定四鏈構築體，其中二聚體係利用鏈間重鏈雙硫鍵結連接在一起。於第二形式中，二聚體並未經由鏈間雙硫鍵連接，而形成由共價連接之輕鏈及重鏈組成之約75-80

kDa之分子(半抗體)。彼等形式即使於親和純化後亦難以分離。

於各種完整IgG同型中，第二形式之出現頻率係由於，惟不限於，與抗體鉸合區同型相關之結構差異。人類IgG4鉸鏈鉸合區中之單一胺基酸置換可明顯降低第二形式之出現(參見例如，Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30:105)至使用人類IgG1鉸鏈通常觀察到的程度。本發明涵蓋於鉸合、CH2或CH3區具有一或多個變異之抗體，該等變異可能，例如，於生產時提高所需抗體形式產量而被期盼。

本文所用之"單離抗體"意指經鑑定及自其天然環境之至少一成分分離及/或回收之抗體。例如，自生物、或自組織或細胞之至少一成分分離或移取之抗體，其中該抗體係天然存在或天然產生者，為供本發明用途之"單離抗體"。單離抗體亦包括在重組細胞原處之抗體。單離抗體係已進行至少一個純化或單離步驟之抗體。根據特定具體實例，單離抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學品。

"特異性地結合"等詞意指抗體或抗原結合蛋白與於生理條件下相當穩定之抗原形成複合物。測定抗體是否特異性地結合於抗原之方法於此項技藝中悉知及包括，例如，平衡透析、表面電漿共振等。舉例而言，本發明說明書中所用之"特異性地結合" PCSK9之抗體包括，如表面電漿共振測定法所測，以小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約300 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約90 nM、小於約80 nM、小於約70 nM、小於約60 nM、小於約50 nM、小於約40 nM、小於約30 nM、小於約20 nM、小於約10 nM、小於約5 nM、小於約4 nM、小於約3 nM、小於約2 nM、小於約1 nM或小於約0.5 nM之 K_D 結合PCSK9或其部分之抗體。然而，特異性地結合人類PCSK9之單離抗體可對其他抗原，例如得自其他(非人類)物種之PCSK9分子具交叉反應性。

於本文中提出非限制性之例示PCSK9抑制劑，包括例如見述於美國專利申請公告案 Nos. US20130115223、US20130071405、

US20130064834、US20130064825、US20120122954、US20120015435、US20110313024、US 20110015252、US20110230542、US20110009628、與US Serial Number 61/682,349 (各者之全部內容均併入本文以資參考)之抑制劑。於若干具體實例中，PCSK9抑制劑為抗體，包括具有如見述於國際公告案No. WO2011/072263之Ab "LGT209"之VH/VL序列之抗體；具有如見述於國際公告案No. WO2010/029513之Ab "L1L3"之VH/VL序列之抗體；具有如見述於國際公告案No. WO2011/111007之Ab "5L1721H23_6L3"之VH/VL序列之抗體；具有如見述於國際公告案No. WO2011/111007之Ab "5L1721H23_6L3H3"之VH/VL序列之抗體；具有如見述於國際公告案No. WO2009/026558之Ab "31H4"之VH/VL序列之抗體；具有如見述於美國專利申請公告案No. US 2009/0232795之Ab "1B20"之VH/VL序列之抗體；具有見述美國專利申請公告案No. US 2009/0142352之Ab "21B12"之VH/VL序列之抗體；具有如見述於美國專利申請公告案No. US 2012/0195910之Ab "508.20.28"之VH/VL序列之抗體；或如見述於美國專利申請公告案No. US 2012/0195910之Ab "508.20.33"之VH/VL序列之抗體。

於本發明方法及組成物中 useful 之抗PCSK9抗體可於重鏈及輕鏈變異功能區之架構及/或CDR區中，包含相較於衍生該等抗體之對應胚原序列之一或多個胺基酸置換、插入及/或刪除。此等變異藉由比較本文揭示之胺基酸序列與自，例如，公開抗體序列資料庫取得之胚原序列，可容易地確定。本發明包括涉及使用抗體及其抗原結合片段之方法，該等抗原結合片段係衍生自本文揭示之任何胺基酸序列，其中一或多個架構及/或CDR區內之一或多個胺基酸變異成為衍生該抗體之胚原序列之對應殘基，或成為另一人類胚原序列之對應殘基，或成為對應胚原殘基之保守性胺基酸置換(此等序列變化於本文中統稱為"胚原變異")。熟習此項技藝人士，從本文揭示之重鏈及輕鏈變異區序列出發，可

容易地製造許多包含一或多個個體胚原變異或其組合之抗體及抗原結合片段。於特定具體實例中，VH及/或VL功能區內之所有架構及/或CDR殘基均回復變異成為衍生該抗體之原始胚原序列中之殘基。於其他具體實例中，只有特定殘基回復變異成為原始胚原序列，例如，僅於FR1之頭8個胺基酸中或FR4之最後8個胺基酸中發現變異殘基，或僅於CDR1、CDR2或CDR3內發現變異殘基。於其他具體實例中，一或多個架構及/或CDR殘基變異成為不同胚原序列(亦即，與原先衍生該抗體之胚原序列不同之胚原序列)之對應殘基。再者，本發明抗體可含有架構及/或CDR區內兩個或兩個以上胚原變異之任何組合，例如，其中特定之個別殘基變異成為特定胚原序列之對應殘基，而仍保留與原始胚原序列不同之特定其他殘基，或變異成為不同胚原序列之對應殘基。一旦獲得含有一或多個胚原變異之抗體及抗原結合片段，則可容易地測試其一或多個期望性質，例如，增進之結合特異性、增加之結合親和性、改善或增強之拮抗或促效性生物性質(視情況而定)、降低之免疫性等。以此一般方式中獲得之抗體及抗原結合片段之使用涵蓋於本發明範圍之內。

本發明亦包括涉及使用抗PCSK9抗體之方法，該等抗體包含具一或多個保守性置換之本文揭示之任何HCVR、LCVR、及/或CDR胺基酸序列之變異體。舉例而言，本發明包括使用，相較於本文揭示之任何HCVR、LCVR、及/或CDR胺基酸序列，具有帶著例如，10個或10個以下、9個或9個以下、8個或8個以下、7個或7個以下、6個或6個以下、5個或5個以下、4個或4個以下、3個或3個以下、2個或2個以下、或1個保守性胺基酸置換之HCVR；LCVR；CDR；HCVR與LCVR；HCVR與CDR；LCVR與CDR；或HCVR、LCVR與CDR胺基酸序列之抗PCSK9抗體。於特定具體實例中，該等置換係於CDR胺基酸序列，例如CDR1、CDR2及/或CDR3中。於其他具體實例中，該等置換係於CDR3胺基酸

序列中。

本文所用之"表面電漿共振"一詞係指於生物感測器基質內，例如使用BIAcore™ system (Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)，藉由檢測蛋白質濃度變化，得以分析即時相互作用之一種光學現象。

本文所用之" K_D "一詞擬意指特定抗體-抗原互相作用之平衡解離常數。

"抗原決定區"係指與抗體分子變異區中所謂互補位(paratope)之特異性抗原結合位點交互作用之抗原決定子。單一抗原可能具有一個以上抗原決定區。因此，不同抗體可結合於抗原上之不同區域及可具有不同生物效應。抗原決定區可為構形或線型。構形抗原決定區係由空間並列線型多肽鏈不同區段之胺基酸而產生。線型抗原決定區則係由多肽鏈中之相鄰胺基酸殘基所產生。於特定情況下，抗原決定區可包括抗原上之醣類、磷醯基、或磺醯基等基團。

根據特定具體實例，用於本發明方法中之抗PCSK9抗體為具pH依賴性結合特徵之抗體。本文所用之"pH依賴性結合"表示法意指該抗體或抗原結合蛋白展現"相較於中性pH，酸性pH時與PCSK9之結合降低"(就本揭示內容目的而言，兩種表示法可互換使用)。舉例而言，"具pH依賴性結合特徵"之抗體包括相較於酸性pH下，於中性pH以較高親和性與PCSK9結合之抗體及其抗原結合片段。於特定具體實例中，本發明之抗體與其抗原結合片段，相較於酸性pH下，於中性pH以至少3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、或更多倍高之親和性與PCSK9結合。

根據本發明此態樣中，具pH依賴性結合特徵之抗PCSK9抗體可能具有相對於親源性抗PCSK9抗體之一或多個胺基酸變異。舉例而言，具pH依賴性結合特徵之抗PCSK9抗體可能包含，例如，於親源性抗

PCSK9抗體一或多個CDR中之一或多個組胺酸置換或嵌入。因此，根據本發明之特定具體實例，所提供之方法包括投與抗PCSK9抗體，該抗體除了以組胺酸殘基置換親源性抗體一或多個CDRs之一或多個胺基酸之外，包含與親源性抗PCSK9抗體之CDR胺基酸序列完全相同之CDR胺基酸序列(例如，重鏈及輕鏈CDRs)。該具pH依賴性結合之抗PCSK9抗體，可能於親源性抗體之單一CDR或遍佈親源性抗PCSK9抗體之多個(例如，2、3、4、5、或6個) CDRs內，具有例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、或更多個組胺酸置換。舉例而言，本發明包括使用具pH依賴性結合之抗PCSK9抗體之用途，其中該抗PCSK9抗體包含於親源性抗PCSK9抗體之HCDR1中之一或多個組胺酸置換、HCDR2中之一或多個組胺酸置換、HCDR3中之一或多個組胺酸置換、LCDR1中之一或多個組胺酸置換、LCDR2中之一或多個組胺酸置換、及/或LCDR3中之一或多個組胺酸置換。

本文所用之"酸性pH"表示法意指pH為6.0或更低(例如，低於約6.0、低於約5.5、低於約5.0等)。該"酸性pH"表示法包括pH值為約6.0、5.95、5.90、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0、或更低。本文所用之"中性pH"表示法意指pH為約7.0至約7.4。該"中性pH"表示法包括pH值為約7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35、與7.4。

人類抗體之製備

於基因轉殖小鼠中產生人類抗體之方法為此項技藝中已知；任何此類已知方法均可於本發明場合中使用，以製造特異性地結合於人類PCSK9之人類抗體。

使用產生單株抗體之VELOCIMMUNE™技術(參見，例如，US 6,596,541，Regeneron Pharmaceuticals)或任何其他已知方法，首先單離

出具有人類變異區與小鼠恆定區之針對PCSK9之高親和性嵌合抗體。VELOCIMMUNE®技術涉及產生具有包含可操作地連接於內源小鼠恆定區部位之人類重鏈及輕鏈變異區基因體之基因轉殖小鼠，俾使小鼠反應抗原刺激而產生包含人類變異區與小鼠恆定區之抗體。單離編碼該抗體重鏈及輕鏈變異區之DNA，可操作地連接於編碼人類重鏈及輕鏈恆定區之DNA；然後於能表現完全人類抗體之細胞中表現該DNA。

通常，係以所關注抗原挑戰VELOCIMMUNE®小鼠，自表現抗體之小鼠回收淋巴細胞(例如B細胞)。可使淋巴細胞與骨髓瘤細胞株融合以製備不朽之融合瘤細胞株，篩選此等融合瘤細胞株，挑選以鑑定對所關注抗原產生特異性抗體之融合瘤細胞株。可單離編碼重鏈及輕鏈變異區之DNA，使其連接於期望之重鏈及輕鏈同型恆定區。此類抗體蛋白質可於細胞(例如CHO細胞)中產生。替代地，編碼該抗原特異性嵌合抗體或輕鏈與重鏈變異功能區之DNA可直接從抗原特異性淋巴細胞單離。

首先，單離出具有人類變異區與小鼠恆定區之高親和性嵌合抗體。使用熟習此項技藝人士已知之標準程序，就期望之特徵(包括親和性、選擇性、抗原決定區等)鑑定及挑選抗體。小鼠恆定區以所期望之人類恆定區替換，產生本發明之完全人類抗體，例如野生型或經修飾之IgG1或IgG4。雖然所選定之恆定區可能根據特定用途而不同，惟高親和性抗原結合及標靶特異性特徵係存在變異區中。

通常，與固定於固相或呈溶液相之抗原結合進行測定時，如上所述，可用於本發明方法中之抗體具有高親和性。小鼠恆定區以期望之人類恆定區替換，產生本發明之完全人類抗體。雖然所選定之恆定區可能根據特定用途而不同，惟高親和性抗原結合及標靶特異性特徵係存在變異區中。

可於本發明方法場合中使用之特異性結合PCSK9之人類抗體或抗

體之抗原結合片段之特定實例包括包含具有選自包括SEQ ID NOs:1與11的組群之胺基酸序列，或實質上具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性之其類似序列之重鏈變異區(HCVR)內所含三個重鏈CDRs (HCDR1、HCDR2與HCDR3)之任何抗體或抗原結合片段。替代地，可於本發明方法場合中使用之特異性結合PCSK9之人類抗體或抗體之抗原結合片段之特定實例包括包含具有選自包括SEQ ID NOs 37、45、53、61、69、77、85、93、101、109、117、125、133、141、149、157、165、173、181、與189的組群之胺基酸序列，或實質上具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性之其類似序列之重鏈變異區(HCVR)內所含三個重鏈CDRs (HCDR1、HCDR2與HCDR3)之任何抗體或抗原結合片段。該抗體或抗原結合片段可包含具有選自包括SEQ ID NOs:6與15的組群之胺基酸序列，或實質上具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性之其類似序列之輕鏈變異區(LCVR)內所含三個輕鏈CDRs (LCVR1、LCVR2、LCVR3)。替代地，該抗體或抗原結合片段可包含具有選自包括SEQ ID NOs 41、49、57、65、73、81、89、97、105、113、121、129、137、145、153、161、169、177、185、與193的組群之胺基酸序列，或實質上具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性之其類似序列之輕鏈變異區(LCVR)內所含三個輕鏈CDRs (LCVR1、LCVR2、LCVR3)。

兩個胺基酸序列間之序列同一性係以參考胺基酸序列之全長決定，亦即使用兩個胺基酸序列間之最佳序列排比及/或最佳序列排比區域，以SEQ ID NO鑑定該胺基酸序列，其中最佳序列排比可以技藝已知之工具(例如，使用標準設定之Align，較佳為EMBOSS::needle、Matrix:Blosum62、Gap Open 10.0、Gap Extend 0.5)獲得。

於本發明之特定具體實例中，抗體或抗原結合蛋白質包含得自選自包括SEQ ID NOs:1/6與11/15的組群之重鏈及輕鏈變異區胺基酸序列

對(HCVR/LCVR)之六個CDRs (HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2與LCDR3)。替代地，於本發明之特定具體實例中，抗體或抗原結合蛋白質包含得自選自包括SEQ ID NOs:37/41、45/49、53/57、61/65、69/73、77/81、85/89、93/97、101/105、109/113、117/121、125/129、133/137、141/145、149/153、157/161、165/169、173/177、181/185、與189/193的組群之重鏈及輕鏈變異區胺基酸序列對(HCVR/LCVR)之六個CDRs (HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2與LCDR3)。

於本發明之特定具體實例中，可用於本發明方法中之抗PCSK9抗體或抗原結合蛋白質具有選自SEQ ID NOs: 2/3/4/7/8/10 (mAb316P)與12/13/14/16/17/18 (mAb300N) (參見美國專利申請公告案 No. 2010/0166768) 及 12/13/14/16/17/18 之HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3胺基酸序列，其中SEQ ID NO:16包含於胺基酸殘基30處之以組胺酸置換白胺酸(L30H)。

於本發明之特定具體實例中，抗體或抗原結合蛋白質包含選自包括SEQ ID NOs:1/6與11/15的組群之HCVR/LCVR胺基酸序列對。於特定例示具體實例中，抗體或抗原結合蛋白質包含SEQ ID NO:1之HCVR胺基酸序列與SEQ ID NO:6之LCVR胺基酸序列。於特定例示具體實例中，抗體或抗原結合蛋白質包含SEQ ID NO:11之HCVR胺基酸序列與SEQ ID NO:15之LCVR胺基酸序列。於特定例示具體實例中，抗體或抗原結合蛋白質包含SEQ ID NO:11之HCVR胺基酸序列與包含於胺基酸殘基30處之以組胺酸置換白胺酸(L30H)之SEQ ID NO:15之LCVR胺基酸序列。

於特定具體實例中，當每週皮下注射投與APOE*3Leiden.CETP小鼠時，該抗體或抗原結合蛋白質展現一或多個下述性質：

- a. 投與 3 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，降低約 37%總膽固醇量；

- b. 投與 10 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，降低約 46%總膽固醇量；
- c. 投與 3 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於未治療之對照組，降低約 48%總膽固醇量；
- d. 投與 10 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於未治療之對照組，降低約 58%總膽固醇量；
- e. 投與 3 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，降低約 36%總膽固醇量；
- f. 投與 10 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，降低約 48%總膽固醇量；
- g. 投與 3 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，降低約 33%三酸甘油脂量；
- h. 投與 10 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，降低約 36%三酸甘油脂量；
- i. 投與 3 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，降低約 40%三酸甘油脂量；
- j. 投與 10 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，降低約 51%三酸甘油脂量；
- k. 投與 3 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，增加約 88%肝 LDLR 表現量；
- l. 投與 10 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，增加約 178%肝 LDLR 表現量；

- m. 投與 3 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，增加約 71%肝 LDLR 表現量；
- n. 投與 10 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，增加約 140%肝 LDLR 表現量；
- o. 投與 3 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，減少約 70%動脈粥狀硬化病變大小；
- p. 投與 10 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，減少約 87%動脈粥狀硬化病變大小；
- q. 投與 3 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於未治療之對照組，減少約 88%動脈粥狀硬化病變大小；
- r. 投與 10 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於未治療之對照組，減少約 98%動脈粥狀硬化病變大小；
- s. 投與 3 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之治療，減少約 82%動脈粥狀硬化病變大小；
- t. 投與 10 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之治療，減少約 97%動脈粥狀硬化病變大小；
- u. 投與 3 毫克/公斤時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，降低約 72%三酸甘油脂量；
- v. 投與 10 毫克/公斤時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，降低約 79%三酸甘油脂量；
- w. 投與 3 毫克/公斤時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，降低約 22%總膽固醇量；

- x. 投與 10 毫克/公斤時，相對於單獨以 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀治療，降低約 34%總膽固醇量；
- y. 投與 3 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，增加約 236%未患病主動脈部分之百分比；
- z. 投與 10 毫克/公斤時，相對於未治療之對照組，增加約 549%未患病主動脈部分之百分比；
- aa. 投與 3 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於對照組，增加約 607%未患病主動脈部分之百分比；及
- bb. 投與 3 毫克/公斤與 3.6 毫克/公斤/天阿托伐他汀之組合時，相對於對照組，增加約 1118%未患病主動脈部分之百分比。

醫藥組成物及投與方法

本發明包括投與對象PCSK9抑制劑之方法，其中PCSK9抑制劑包含於醫藥組成物中。本發明之醫藥組成物係以適當載劑、賦形劑、及其他製劑調配以提供適當之轉移、遞送、耐受性等。許多適當調配物可於所有醫藥化學家已知之處方中發現：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。彼等調配物包括，舉例而言，粉劑、糊劑、軟膏、凝膠、蠟類、油類、脂質類、含囊泡之脂質(陽離子性或陰離子性)(例如LIPOFECTIN™)、DNA共軛接合物、無水吸收糊劑、水包油型及油包水型乳劑、碳蠟乳劑(各種分子量之聚乙二醇類)、半固態凝膠、及含碳蠟之半固態混合物；亦參見Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

已知有各種遞送系統可用於投與本發明醫藥組成物，例如，於脂質體、微粒、微膠囊中之封裝、能表現突變病毒之重組細胞、受體傳介之胞吞作用(參見，例如，Wu *et al.*, 1987, J. Biol. Chem.

262:4429-4432)。投與方法包括，惟不限於，經皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜上、吸入、及經口等途徑。組成物可利用任何方便之途徑投與，例如輸注或推注、經由上皮或皮膚黏膜層(例如，口腔黏膜、直腸與腸黏膜等)吸收，及可與其他生物活性製劑一起投與。

本發明醫藥組成物可使用標準注射針與注射器經由皮下或靜脈內遞送。此外，筆型遞送裝置及自我注射器遞送裝置很容易地已應用於遞送本發明醫藥組成物。此等遞送裝置可為重複使用式或拋棄式，並可適應於投與可變劑量或固定劑量。重複使用式遞送裝置通常利用含有醫藥組成物之可置換針筒；針筒內所有醫藥組成物一旦投與完畢成為空針筒，則該空針筒即被丟棄，替換成含有醫藥組成物之新針筒；然後重複使用該遞送裝置。拋棄式遞送裝置中則無可置換針筒；而於裝置內儲存器中預先裝填醫藥組成物；儲存器內之醫藥組成物一旦用完後，整個裝置即被丟棄。適應於可變劑量之遞送裝置可包括用於設定劑量容積範圍內劑量之機制(於若干情況下，該範圍可限制在低於針筒所含總容積之數值)。適應於固定劑量之遞送裝置可包括啟動遞送裝置時即遞送針筒總容積之機制。於此等情況下，該針筒可為預充式注射器。

許多遞送裝置已應用於本發明醫藥組成物之遞送；其實例包括，惟不限於AUTOPENTM (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONICTM 筆型 (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25¹m筆型、HUMALOGTM筆型、HUMALIN 70/30TM 筆型 (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPENTM I、II與III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIORTM (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BDTM 筆型(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPENTM、OPTIPEN PROTM、OPTIPEN STARLETTM、及OPTICLIKTTM (sanofi-aventis,

Frankfurt, Germany)等等。已應用於本發明醫藥組成物皮下遞送之拋棄式筆型遞送裝置之實例包括，惟不限於 SOLOSTARTTM 筆型 (sanofi-aventis)、FLEXPENTM (Novo Nordisk)、與 KWIKPENTM (Eli Lilly)、SURECLICKTM 自我注射器 (Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLETTM (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.)、及 HUMIRATM 筆型 (Abbott Labs, Abbott Park IL) 等等。於若干具體實例中，重複使用式筆型或自我注射器遞送固定劑量。於其他具體實例中，重複使用式筆型或自我注射器遞送可變劑量。於不同具體實例中，重複使用式筆型或自我注射器可遞送單一劑量或多次劑量。

於特定具體實例中，醫藥組成物可於控制釋放系中遞送。於特定具體實例中，可使用幫浦(參見 Langer, 文獻同上; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201)，包括微型幫浦。於另一具體實例中，可使用聚合物料；參見 Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。於又另一具體實例中，控制釋放系係置於組成物之標靶附近，因此只需要全身性劑量之一小部分(參見，例如，Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, 文獻同上, vol. 2, pp. 115-138)。其他控制釋放系詳述於 Langer, 1990, Science 249:1527-1533 之評論回顧中。

注射用製劑可包括用於靜脈內、皮下、皮內及肌內注射、點滴注入等劑型。彼等注射用製劑可利用已知方法製備；舉例而言，注射用製劑可，例如，在習用於注射之無菌水性介質或油性介質中溶解、懸浮或乳化上述抗體或其鹽進行製備。注射用水性介質，舉例而言，為生理鹽水、含葡萄糖及其他輔助劑之等張溶液等，彼等可與適當助溶劑如酒精(例如，乙醇)、多元醇(例如，丙二醇、聚乙二醇)、非離子性界面活性劑[例如，聚山梨醇酯80、HCO-50 (氫化蓖麻油之聚氧乙烯(50 莫耳)加成物)]等組合使用。油性介質，可使用，例如，芝麻油、大豆

油等，彼等可與助溶劑例如苯甲酸苄酯、苄醇等組合使用。將如此製備之注射劑裝填於適當安瓿中。

有利地，上述供經口或非經腸用途之醫藥組成物，係製備成適於配合活性成分劑量之呈單位劑量之劑量型。本文所用之"單位劑量型"係指適用於人類及/或動物對象單一劑量之物理個別單位，各單位含有經計算以產生與醫藥稀釋劑、載劑或媒劑相關之期望治療效果之活性物質(亦即，PCSK9抑制劑)預定量。於若干具體實例中，PCSK9抑制劑為抗體或抗原結合蛋白及單位劑量型包含75毫克、150毫克、200毫克、或300毫克之抗體或抗原結合蛋白。用於液態醫藥組成物之適當單位劑量型實例包括施藥器例如小瓶、注射器(包括預充式注射器與重複使用式注射器)、自我注射器(包括預充式自我注射器與重複使用式自我注射器)、針筒、及安瓿；其他適當單位劑量型包括錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、薄片、任何上述之分離倍數(segregated multiples)，及如本文敘述或此項技藝中通常已知之其他形式。單位劑量型可與予以密封。就施藥器內含醫藥組成物之單位劑量型而言，PCSK9抑制劑之量可示於該施藥器上。

本發明包括製造物品或套組，其包含(a)包含本發明醫藥組成物之一或多個單位劑量型，及(b)容器或包裝。該製造物品或套組可進一步包含(c)具有使用說明之標識或包裝內說明書。於若干具體實例中，該製造物品可進一步包含(d)脂質修飾療法之一或多個單位劑量型[例如，包含活性成分HMG-CoA還原酶抑制劑之泡罩錠劑(blister of tablets)]。

劑量與給藥方案

根據本發明之方法與組成物，投與對象之PCSK9抑制劑(例如，抗PCSK9抗體)之量通常為有效治療量。本文所用之"有效治療量"一詞意

指導致動脈粥狀硬化病變可檢測之縮減之PCSK9抑制劑之劑量。舉例而言，PCSK9抑制劑之"有效治療量"包括，例如，如本文實例中所說明，投與人類病患時，於硬化病變面積或病變嚴重性上引起至少2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多縮減之PCSK9抑制劑之量。替代地，可使用動物模式以確定候選PCSK9抑制劑之特定量是否為有效治療量。

於抗PCSK9抗體之情形下，有效治療量可為從約0.05毫克至約600毫克，例如，約0.05毫克、約0.1毫克、約1.0毫克、約1.5毫克、約2.0毫克、約3毫克、約5毫克、約10毫克、約15毫克、約20毫克、約30毫克、約40毫克、約50毫克、約60毫克、約70毫克、約75毫克、約80毫克、約90毫克、約100毫克、約110毫克、約120毫克、約130毫克、約140毫克、約150毫克、約160毫克、約170毫克、約180毫克、約190毫克、約200毫克、約210毫克、約220毫克、約230毫克、約240毫克、約250毫克、約260毫克、約270毫克、約280毫克、約290毫克、約300毫克、約310毫克、約320毫克、約330毫克、約340毫克、約350毫克、約360毫克、約370毫克、約380毫克、約390毫克、約400毫克、約410毫克、約420毫克、約430毫克、約440毫克、約450毫克、約460毫克、約470毫克、約480毫克、約490毫克、約500毫克、約510毫克、約520毫克、約530毫克、約540毫克、約550毫克、約560毫克、約570毫克、約580毫克、約590毫克、或約600毫克之抗PCSK9抗體。

於特定具體實例中，抗PCSK9抗體係以75毫克之劑量投與對象。於特定具體實例中，抗PCSK9抗體係以150毫克之劑量投與對象。於特定具體實例中，抗PCSK9抗體係以300毫克之劑量投與對象。

個別劑量內所含抗PCSK9抗體之量可以每公斤病患體重之抗體毫克數表示(亦即，毫克/公斤)。舉例而言，抗PCSK9抗體可以約0.0001至約10毫克/公斤病患體重之劑量投與病患。

根據本發明之特定具體實例，可於界定之時程期間投與病患多次劑量之PCSK9抑制劑。根據本發明此態樣之方法，包括連續投與對象多次劑量之PCSK9抑制劑。本文所用之"連續投與"意指PCSK9抑制劑之各劑量係於不同時間點[例如，以預定間隔(例如，小時數、天數、週數或月數)分開之不同天]投與對象。本發明包含一種方法，該方法包括連續投與病患PCSK9抑制劑之單一初始劑量、隨後為PCSK9抑制劑之一或多個第二劑量、及視需要接著PCSK9抑制劑之一或多個第三劑量。

"初始劑量"、"第二劑量"、與"第三劑量"諸詞係指投與PCSK9抑制劑之時間序列。因此，"初始劑量"為治療方案開始時投與之劑量(亦稱為"基線劑量")；"第二劑量"為繼初始劑量後投與之劑量；"第三劑量"為繼第二劑量後投與之劑量。然而，於特定具體實例中，治療期間，初始、第二及/或第三劑量所含PCSK9抑制劑之量可彼此不同(例如，適當地向上或向下調整)。初始、第二、與第三劑量可能全部含相同量之PCSK9抑制劑。

於特定具體實例中，各個第二及/或第三劑量係緊接前一劑量後1至30(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、或更多)天投與。本文所用之"緊接前一劑量"一詞意指於多次給藥序列中，投與病患之PCSK9抑制劑劑量，於序列中緊接下一劑量給藥前，無介於其間之劑量。

於特定具體實例中，該方法包括投與病患任何次數之第二及/或第三劑量之PCSK9抑制劑。例如，於特定具體實例中，僅投與病患單次第二劑量。於其他具體實例中，投與病患二或多次(例如，2、3、4、5、6、7、8、或更多次)第二劑量。同樣地，於特定具體實例中，僅投與病患單次第三劑量。於其他具體實例中，投與病患二或多次(例如，2、3、4、5、6、7、8、或更多次)第三劑量。

於牽涉多次第二劑量之具體實例中，各個第二劑量可以如其他第二劑量之相同頻率投與。舉例而言，各個第二劑量可於緊接前一劑量後1至29天投與病患。同樣地，於牽涉多次第三劑量之具體實例中，各個第三劑量可以如其他第三劑量之相同頻率投與。舉例而言，各個第三劑量可於緊接前一劑量後1至60天投與病患。替代地，投與病患之第二及/或第三劑量之頻率於治療方案過程期間可不同。投與頻率亦可遵循臨床檢查，由醫師視個別病患之需要，於治療過程期間進行調整。

於特定具體實例中，抗PCSK9抗體係以每兩週約75毫克之初始劑量投與病患。

於附加具體實例中，抗體係以每兩週約150毫克之初始劑量投與病患。

於一具體實例中，初始劑量係於初始給藥期間投與，之後，經由測量對象之LDL-C值，測定其是否等於或低於標靶LDL-C值，監測LDL-C值以決定初始劑量是否必須改為第二劑量。舉例而言，對象可能以75毫克抗體之初始劑量開始治療，標靶LDL-C值為每分升100毫克(毫克/分升)。於初始服藥期終了時，若對象之LDL-C達到標靶LDL-C值，則該對象繼續以初始劑量治療；惟若未達到該標靶值，則改成第二劑量。於一具體實例中，初始劑量為每兩週投與約75毫克，標靶LDL-C值為100毫克/分升，若需要，則第二劑量為每兩週150毫克。例如，對象可於治療約8週後第一次監測，若其LDL-C值超過100毫克/分升，則該對象可漸增至每兩週投與150毫克之第二劑量。於整個治療期間，可繼續監測。於另一具體實例中，初始劑量為每兩週75毫克抗體，標靶LDL-C值為70毫克/分升，若未達到標靶LDL-C值，第二劑量為每兩週150毫克。

先前療法與組合療法

根據特定具體實例，本發明方法包括投與對象包含抗PCSK9抗體之醫藥組成物，該對象在投與本發明醫藥組成物時，或正要投與之前，正進行治療高膽固醇血症及/或動脈粥狀硬化治療方案。舉例而言，先前已被診斷出具高膽固醇血症及/或動脈粥狀硬化之病患，在投與包含抗PCSK9抗體之醫藥組成物之前或同時，可能已經開處方正在進行另一脂質修飾療法之穩定治療方案。於其他具體實例中，該對象先前未以脂質修飾療法治療。

根據特定具體實例，本發明方法包括在無任何同時之脂質修飾療法情況下，呈單一療法投與對象包含抗PCSK9抗體之醫藥組成物。

根據特定具體實例，本發明方法亦包括投與對象與另一脂質修飾療法組合之包含抗PCSK9抑制劑之醫藥組成物。

本文所用之脂質修飾療法包括，舉例而言，(1)經由抑制3-羥基-3-甲基戊二醯(HMG)-輔酶A(CoA)還原酶，誘發細胞膽固醇合成消滅之製劑，如他汀類藥物(例如，薛利伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀等)；(2)抑制膽固醇攝取及或膽汁酸再吸收之製劑(例如，依折麥布)；(3)增加脂蛋白分解代謝之製劑(例如，菸鹼酸)；及/或(4)於膽固醇排除中具有作用之LXR轉錄因子活化劑，例如22-羥基膽固醇。脂質修飾療法亦包括治療劑例如依折麥布加辛伐他汀；他汀類藥物與膽汁樹脂[例如，消膽鹼、考來替泊(colestipol)、考來維崙(colesevelam)]；菸鹼酸加他汀類藥物(例如，菸鹼酸與洛伐他汀)；或與其他降脂質製劑，例如 ω -3-脂肪酸乙酯類[例如，歐瑪克(omacor)]之固定組合。

【圖式簡單說明】

圖1A-D顯示描繪18週治療期後mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對數個參數影響之一系列圖式。圖1A顯示對平均血漿總膽固醇之影響；圖

1B顯示對三酸甘油酯量之影響；圖1C與1D顯示經12週治療後，利用FPLC分離脂蛋白評估膽固醇之脂蛋白概況，以研究單獨mAb316P (圖1C)及與阿托伐他汀組合(圖1D)之影響。相較於對照組時： $***P<0.0045$ ；相較於阿托伐他汀時： $†††P<0.0045$ ；3毫克/公斤mAb316P與10毫克/公斤mAb316P相較時： $‡‡‡P<0.0045$ (每組n=15)。

圖2A顯示mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對肝臟低密度脂蛋白受體蛋白量影響之圖式。相較於對照組時： $***P<0.0045$ ；相較於阿托伐他汀時： $†P<0.05$ ； $††P<0.01$ ； $†††P<0.0045$ ；3毫克/公斤mAb316P與10毫克/公斤mAb316P相較時： $‡P<0.05$ (每組n=8)。圖2B顯示mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對非HDL膽固醇量影響之圖。相較於對照組時： $***P<0.001$ 。相較於阿托伐他汀時： $#P<0.05$ ； $##P<0.01$ ； $###P<0.001$ 。

圖3A-F係描繪mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對斑塊形態影響之一系列照片；分別為對照組(圖3A)、3毫克/公斤mAb316P組(圖3B)、10毫克/公斤mAb316P組(圖3C)、阿托伐他汀組(圖3D)、3毫克/公斤mAb316P + 阿托伐他汀組(圖3E)與10毫克/公斤mAb316P + 阿托伐他汀組(圖3F)經18週治療後，主動脈根區橫截面以蘇木精-玫瑰紅-番紅花染色之動脈粥狀硬化病變(lesions)之代表性圖像。

圖4A-D顯示描繪於主動脈根與弧中，mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對動脈粥狀硬化形成影響之一系列圖式。經18週治療後，評估每個橫截面之總病變面積(圖4A)與病變數(圖4B)。評估病變嚴重程度並分類為無病變、輕微(I至III型)及嚴重(IV至V型)病變(圖4C)。經油紅O染色後，分析主動脈弧中之總斑塊負荷(圖4D)。數據以染色面積百分比表示。相較於對照組時： $*P<0.05$ ； $***P<0.0045$ ；相較於阿托伐他汀時： $†P<0.05$ ； $††P<0.01$ ； $†††P<0.0045$ ；3毫克/公斤mAb316P與10毫克/公斤mAb316P相較時： $‡P<0.05$ ； $‡‡P<0.01$ ； $‡‡‡P<0.0045$ (主動脈根區每組n=15；主動脈弧n=6-7)。

圖5係描繪平均血漿總膽固醇與動脈粥狀硬化病變面積間之相關性之圖式。以病變面積之平方根對平均總膽固醇作圖；進行線性迴歸分析。圖6係描繪mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對病變組成影響之一系列照片。針對對照組和單獨以mAb316P及與阿托伐他汀組合治療18週後，以Mac-3進行巨噬細胞之免疫染色，隨後以天狼星紅進行膠原蛋白染色及以 α 肌動蛋白進行平滑肌細胞(SMC)染色之代表性圖像。

圖7A-C係描繪mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對病變組成影響之一系列圖式。為不穩定因子之巨噬細胞含量(圖7A左)與包括膽固醇裂隙之壞死含量(圖7A右)，及為穩定因子之SMC含量(圖7B左)與膠原蛋白含量(圖7B右)，係於校正病變大小後，在嚴重(IV至V型)病變中進行測定。相較於對照組時： $*P<0.05$ ； $**P<0.01$ ； $***P<0.001$ ；相較於阿托伐他汀時： $\#P<0.05$ ； $##P<0.01$ ； $###, <0.001$ 。斑塊穩定性指數係以穩定因子對不穩定因子之比率計算(圖7C)。相較於對照組時： $*P<0.05$ ； $***P<0.0045$ ；相較於阿托伐他汀時： $\dagger P<0.05$ ； $\dagger\dagger\dagger P<0.0045$ ；3毫克/公斤mAb316P與10毫克/公斤mAb316P相較時： $\ddagger P<0.05$ (每組 $n=15$)。

圖8A-C係描繪mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對血管發炎標記影響之一系列圖式。測定每個橫截面之黏附於內皮細胞之單核細胞數(圖8A)及主動脈根區中之T細胞數(圖8B)。此外，細胞間黏附分子1(ICAM-1)係呈染色區域百分比予以測定(圖8C)。代表性圖像包括在內。相較於對照組時： $*P<0.05$ ； $**P<0.01$ ； $***P<0.0045$ ；相較於阿托伐他汀時： $\dagger P<0.05$ ； $\dagger\dagger\dagger P<0.0045$ (每組 $n=15$)。

【實施方式】

茲提出下述實施例以提供一般熟習此項技藝者如何製造及使用本發明方法與組成物之完整揭示內容及說明，惟不擬限制發明人等視為其發明之範圍。

實例1：抗人類PCSK9人類抗體之產生

如美國專利案No. 8,062,640中所述，產生人類抗PCSK9抗體。用於下述實例之例示PCSK9抑制劑係定名為"mAb316P"之人類抗PCSK9抗體，於本文亦稱為“阿里洛單抗(alirocumab)”。mAb316P具下述胺基酸序列特徵：包含SEQ ID NO:1之重鏈變異區(HCVR)；包含SEQ ID NO:6之輕鏈變異功能區(LCVR)；包含SEQ ID NO:2之重鏈互補決定區1(HCDR1)；包含SEQ ID NO:3之HCDR2；包含SEQ ID NO:4之HCDR3；包含SEQ ID NO:7之輕鏈互補決定區1(LCDR1)；包含SEQ ID NO:8之LCDR2；及包含SEQ ID NO:10之LCDR3。

實例2：高心血管風險病患中低密度脂蛋白膽固醇目標之達成：管理式醫療照護族群研究(Managed Care Population Study)之結果

背景：美國指引支持根據病患心血管(CV)風險概況之LDL-C目標，然而，於特定高CV風險狀況內，有關LDL-C目標達成之真實世界模式所知不多。

方法：針對得自OptumInsight IMPACT資料庫(大型美國多付款人索賠數據庫)，於2011年七月至2012年六月期間具LDL-C測量且為高CV風險狀況之病患進行鑑定。最近之LDL-C測量界定為索引日(index date)，分級鑑定索引前期間之高CV風險狀況如下：近期急性冠狀動脈症群(ACS，索引日之前6個月內)、冠心病事件(心肌梗塞，不穩定型心絞痛住院治療、冠狀動脈血管再造)、中風、及周邊血管疾病(PVD)。

結果：總共110,739位病患符合納入標準。年齡中位數(IQR)為59 (53至65)歲，男性佔53.7%；LDL-C中位數(IQR)為116 (92至143)毫克/分升。截至索引日，2.7%具近期ACS，分別有42.1%、9.2%、與46.0%具冠心病事件、中風、與PVD之跡象。下文表1表示以截至索引日之LDL-C量，

針對不同高CV風險狀況病患之摘述分佈。

表 1：按照 LDL-C 量(毫克/分升)與風險狀況之病患分析(breakdown)。

高 CV 風險狀況 (病患百分比 %；N)	根據 LDL-C 量(毫克/分升)之病患百分比%					
	<70	≥70 至 <100	≥100 至 <130	≥130 至 <160	≥160	全部
近期 ACS (2.7%；2,966)	17.2%	27.4%	26.7%	16.5%	12.1%	100.0%
冠心病事件 (42.1%；46,616)	9.5%	25.1%	30.3%	21.4%	13.8%	100.0%
中風(9.2%； 10,240)	8.0%	23.8%	30.4%	23.5%	14.3%	100.0%
PVD (46.0%； 50,917)	6.9%	23.0%	31.8%	23.8%	14.5%	100.0%
總 計 (100% ； 110,739)	8.3%	24.0%	30.9%	22.6%	14.1%	100.0%

結論：於大型、同年齡群組之高CV風險病患中，幾乎無人達到<70毫克/分升(極高CV風險之視需要目標)或<100毫克/分升之LDL-C目標。雖然LDL-C目標之達成稍微改善具較高CV風險狀況之病患，惟具最高達成之近期ACS病患中，大多數病患仍高於LDL-C目標。彼等數據顯示有必要不斷努力，以對付高風險病患中LDL-C目標達成與改善CV成果之差距。

實例3：高心血管風險管理式醫療照護族群中，低密度脂蛋白膽固醇目標達成與降脂療法

背景：儘管美國指引支持他汀類藥物作為第一線療法以降低LDL-C，惟有關使用他汀類藥物與其他降脂療法(LLTs)之LDL-C目標達成之真實世界模式所知不多。

方法：針對得自OptumInsight IMPACT資料庫(大型美國多付款人索賠數據庫)，於2011年七月至2012年六月期間具LDL-C測量且為高CV風險

狀況[冠心病事件(心肌梗塞，不穩定型心絞痛住院治療、冠狀動脈血管再造)、中風、及周邊血管疾病]之病患進行鑑定。以最近LDL-C測量(索引日)評估LLT處方；並分類為高效價他汀類藥物(阿托伐他汀40/80毫克、瑞舒伐他汀20/40毫克、辛伐他汀80毫克)，標準效價他汀類藥物(其他他汀類藥物)，非他汀類藥物LLT [依折麥布、菸鹼酸、纖維酸酯類(fibrates)、膽汁酸螯合劑]，及無LLT。

結果：總共110,739位病患符合納入標準。年齡中位數(IQR)為59 (53至65)歲，男性佔53.7%；LDL-C中位數(IQR)為116 (92至143)毫克/分升。截至索引日，10.8%使用高效價他汀類藥物，26.9%使用標準效價他汀類藥物，5.3%使用非他汀類藥物LLT，及57.0%不使用任何LLT。下文表2表示以截至索引日之LDL-C量，針對不同LLT類型病患之摘述分佈。

表2：按照LDL-C量(毫克/分升)與LLT類型之病患分析。

LLT 類型 (病患百分比%；N)	根據 LDL-C 量(毫克/分升)之病患百分比%					
	<70	≥70 至 <100	≥100 至 <130	≥130 至 <160	≥160	全部
高效價他汀類藥物 (10.8%；12,014)	15.2%	33.7%	26.0%	13.7%	11.4%	100.0%
標準效價他汀類藥物 (26.9%；29,734)	11.2%	30.1%	28.5%	18.2%	12.0%	100.0%
非他汀類藥物 LLT (5.3%；5,921)	12.1%	27.6%	29.8%	19.0%	11.5%	100.0%
非 LLT (57.0%； 63,070)	5.3%	19.0%	33.1%	26.7%	15.9%	100.0%
總計(100%； 110,739)	8.3%	24.0%	30.9%	22.6%	14.1%	100.0%

結論：於大型、同年齡群組之高CV風險病患中，幾乎無人達到<70毫克/分升(極高CV風險之視需要目標)或<100毫克/分升之LDL-C目標。再者，許多其他病患儘管接受高效價他汀類藥物，仍未達LDL-C目標。彼等數據顯示有必要不斷努力，以提高對LLT以及新穎療法之堅持及增進目標達成與CV成果。



實例4：針對PCSK-9之單株抗體，MAb316P，於APOE*3Leiden.CETP基因轉殖小鼠中，劑量依賴性地降低動脈粥狀硬化，誘發更穩定之斑塊表現型並增強阿托伐他汀之效應

背景

本研究之目的在於探討單獨及與阿托伐他汀組合之兩種mAb316P劑量，於APOE*3Leiden.CETP小鼠中，對血漿脂質、動脈粥狀硬化形成、與病變組成之影響；此為具家族性異常 β -脂蛋白血症(FD)所有特徵之人類高脂血症與動脈粥狀硬化被廣泛採用之模式，其特徵為殘餘脂蛋白之堆積及極LDL (VLDL)膽固醇對LDL-C之比率增加。相對於非常迅速清除含apoB脂蛋白之正常野生型小鼠，APOE*3Leiden小鼠具有損傷之(V)LDL清除能力及增加之TG量，從而可模擬於人類中觀察到之緩慢清除。APOE*3Leiden.CETP小鼠中之脂蛋白概況，反映出與FD病患對包括他汀類藥物、纖維酸酯類、菸鹼酸、與膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑等之調脂療法(lipid-modifying therapies)之類似反應。此可由以他汀類藥物治療時，所有含apoB脂蛋白亞組分(subfraction)中膽固醇可相較之減少予以說明。據推測，單獨mAb316P可減少動脈粥狀硬化之進展並增加阿托伐他汀之動脈粥狀化保護效應。阿托伐他汀於APOE*3Leiden.CETP小鼠中之抑制動脈粥狀硬化，先前已觀察到。

方法

i)動物

使用90隻於調控其天然側區序列(flanking regions)下能表現人類CETP之APOE*3Leiden.CETP基因轉殖母小鼠(9至13週齡)。研究期間，小鼠在12小時光暗循環之標準條件下飼養，並自由攝取食物與水。動物經荷蘭應用科學研究之動物照護及使用委員會認可。

ii)實驗設計

於3週導入期，使小鼠接受含15% (w/w)可可脂與0.15%膽固醇[西式飲食(WTD)；Hope Farms, Woerden, The Netherlands]之富含半合成膽固醇之飼料，以增加血漿總膽固醇(TC)量至高達約15毫莫耳/公升。研究期間定時監控體重(BW)與食物攝取量。根據BW、TC、血漿TG、與年齡匹配後，小鼠(每組n=15)僅接受WTD或以單獨或與阿托伐他汀(3.6毫克/公斤/天)組合之兩種mAb316P劑量(3或10毫克/公斤)治療18週，並加入僅用阿托伐他汀之組(arm)。MAb316P經由每週皮下注射投與，阿托伐他汀則添加於飼料中。阿托伐他汀之劑量係以試圖降低約20%至30%TC進行計算。治療期結束時，藉由吸入CO₂犧牲所有動物。單離肝臟與心臟以評估肝臟LDLR蛋白量、脂質含量、動脈粥狀硬化形成、與斑塊組成。

iii)血漿脂質、脂蛋白分析，及MAb316P量之測定

每2至4週禁食4小時後，從經由尾靜脈放血收集於被覆乙二胺四乙酸(EDTA)杯中之血液分離血漿。根據廠商之實驗流程，使用酵素套組(分別為商品目錄編號1458216與1488872；Roche/Hitachi)測定血漿TC與TG，並計算平均血漿TC與TG量。經4、12、與18週治療，利用快速蛋白質液相層析法(FPLC)分離脂蛋白後，測量TC之脂蛋白概況。利用人類Fc酵素免疫分析法測定MAb316P量。

iv)肝臟LDLR蛋白量

於溶解緩衝液[50 mM Tris-HCL (pH=7.4)、150 mM NaCl、0.25%去氧膽酸、1% NP-40 (Igepal)、1 mM EDTA、蛋白酶抑制劑混合物(完全，Roche)、1 mM PMSF、1 mM Na₃VO₄]中，使肝臟組織均質化，然後於

4°C，6500 rpm離心30分鐘。根據廠商說明，利用二喹啉甲酸蛋白質分析法(Thermo Scientific)測定細胞溶解物中之蛋白質濃度。利用SDS-PAGE分離50微克蛋白質溶解物，然後轉移至聚二氟亞乙烯膜(Millipore)上。根據廠商指示，施加得自R&D Systems之山羊抗小鼠LDLR與得自AbD Serotec之兔抗山羊山葵過氧化酶(HRP)或得自Sigma之小鼠抗 α -微管蛋白與得自Cell Signaling Technologies之馬抗小鼠HRP於諸墨漬上，使用West Femto Super Signal ECL (Thermo Scientific)使墨漬顯影並進行Chemi-Doc-it成像系統。使用Image J軟體定量蛋白質色帶之強度。

v)動脈粥狀硬化之組織學評估

單離心臟，於福馬林中固定並包埋於石蠟中。整個主動脈根區之橫截面(各為5微米)以蘇木精-玫瑰紅-番紅花染色。針對每隻小鼠，使用間隔50微米之四個區域進行動脈粥狀硬化病變之定量及定性評估。為了確定動脈粥狀硬化病變之大小及嚴重性，乃根據美國心臟協會之分類將該等病變分為五類：I)早期脂肪斑、II)規則脂肪斑、III)輕微斑塊、IV)中度斑塊、及V)嚴重斑塊。計算總病變面積及每個橫截面之病變數，以及未患病部分之百分比。以所有病變之百分比評估病變之嚴重程度，I至III型病變歸類為輕微病變，IV至V型病變歸類為嚴重病變。為了確定胸部主動脈中之總斑塊負荷，乃如 Verschuren et al. (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:161–167)先前所述，清除灌流固定之主動脈(從主動脈起始點至橫膈膜)之血管外脂肪，縱向打開，固定正面(pinned en face)，並使用油紅O進行脂質染色。將數據標準化以分析表面面積，並以染色區域之百分比表示。使用Olympus BX51顯微鏡拍攝照片/圖像，並使用細胞D成像軟體(Olympus Soft Imaging Solutions)測量病變面積。

在主動脈根中，於以小鼠抗人類 α 肌動蛋白(1:800；Monosan, Uden, The Netherlands)針對平滑肌細胞(SMC)以及以大鼠抗小鼠Mac-3 (1:25；BD Pharmingen, the Netherlands)針對巨噬細胞進行免疫染色，隨後以天狼星紅進行膠原蛋白染色後，即以病變面積百分比決定嚴重病變(IV至V型)之病變組成。如Kuhnast et al. (J Hypertens. 2012;30:107–116)、Stary et al. (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:1512–1531)、及Kuhnast et al. (PLoS One. 2013; 8: e66467)先前所述，測定主動脈根區中之壞死面積與膽固醇裂隙、黏附於內皮細胞之單核細胞、T細胞豐富度及計算斑塊穩定性指數(界定為穩定因子膠原蛋白與SMC面積對不穩定因子巨噬細胞與壞死面積之比率)。使用大鼠抗小鼠CD54抗體，GTX76543 (GeneTex, Inc., San Antonio, TX, USA)，進行細胞間黏附分子1 (ICAM-1)之免疫染色。以具有Nuance 2多光譜成像系統之Olympus BX40顯微鏡拍攝病變之照片/圖像，並使用Image J軟體定量染色面積。

vi)肝臟脂質分析及膽汁酸與中性固醇之糞便排出

於磷酸鹽緩衝鹽液中，使肝組織試樣均質化，並測定蛋白質含量。如Post et al. (Hepatology. 1999;30:491–500)先前所述，抽取脂質，利用高效薄層層析法於矽膠片上分離，並以TINA2.09軟體(Raytest Isotopen Messgeräte Straubenhardt, Germany)進行分析。

每籠5隻分籠飼養小鼠，並於72小時及48小時兩個連續週期期間分別收集糞便。如Post et al. (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:892–897)先前所述，使用凍乾糞便之等分試樣，以氣液相層析法進行中性與酸性固醇含量之測定。

vii)流式細胞檢測分析

治療8週後，從新鮮血液試樣分離周邊血液單核細胞(PBMCs)，並

使用流式細胞檢測(FACS)分析,將其分類為GR-1+ (嗜中性白血球/顆粒細胞)、GR-1- (淋巴細胞/單核細胞)、CD3+ (T細胞)、CD19+ (B細胞)及CD11b+/Ly6C^{low}與CD11b+/Ly6C^{hi}(單核細胞)細胞;使用得自Becton Dickinson之下述共軛接合單株抗體:GR-1 FITC、CD3 PerCpCy5-5、CD19 V450、CD11b APC與Ly6C PE-Cy7。

viii)統計分析

使用針對獨立試樣之克拉斯卡瓦立斯(Kruskal-Wallis)檢定,隨後利用針對獨立試樣之曼惠特尼(Mann-Whitney) U檢定,非參數式地計算各組間之差異顯著性;使用線性迴歸分析評估變數間之相關性。由於動脈粥狀硬化病變面積顯示對血漿膽固醇暴露之二次依賴性,乃使用平方根變換轉換。使用用於Windows之IBM SPSS Statistics 20 (SPSS, Chicago, USA)進行統計分析。所有組別均與對照組及阿托伐他汀組比較;含或不含阿托伐他汀之3毫克/公斤mAb316P與10毫克/公斤mAb316P進行比較。數值以平均值± SD呈現。單一比較時,P值<0.05視為具統計上之顯著性。於多重比較之情形下,使用龐費洛尼氏(Bonferroni's)方法決定顯著性程度。圖式中,多重比較修正後之顯著影響如下表示:***,與對照組比較;†††,與阿托伐他汀組比較;及‡‡‡,3毫克/公斤mAb316P與10毫克/公斤mAb316P比較。

結果

i) MAb316P與阿托伐他汀單一治療及其組合降低APOE*3Leiden.CETP小鼠中之血漿總膽固醇與三酸甘油酯

檢測於18週研究期間,投與範圍介於5至12微克/毫升(3毫克/公斤劑量)與12至30微克/毫升(10毫克/公斤劑量)間之mAb316P之所有組別之循環mAb316P量。餵食含膽固醇WTD之APOE*3Leiden.CETP小鼠(對

照組)平均血漿TC與TG量分別達到 16.2 ± 1.8 毫莫耳/公升及 2.9 ± 0.6 毫莫耳/公升(圖1A與1B)。相較於對照組，mAb316P降低平均血漿TC (-37%， $P<0.001$ ；-46%， $P<0.001$)與TG (-33%， $P<0.001$ ；-39%， $P<0.001$)；與阿托伐他汀組合進一步降低TC (-48%， $P<0.001$ ；-58%， $P<0.001$)。相較於阿托伐他汀，兩種組合治療皆比單僅阿托伐他汀降低TC (-36%， $P<0.001$ ；-48%， $P<0.001$)與TG (-40%， $P<0.001$ ；-51%， $P<0.001$)至更大程度。單獨mAb316P (-14%， $P<0.01$ ；3毫克mAb316P對10毫克mAb316P)及與阿托伐他汀組合(-19%， $P<0.001$ ；3毫克mAb316P+阿托伐他汀對10毫克mAb316P+阿托伐他汀)後之TC縮減呈劑量依賴性且於研究期間持續著。mAb316P (圖1C)、阿托伐他汀、及其組合(圖1D)後之TC縮減局限於含apoB之脂蛋白類。相較於對照組，於任何治療組別中均未注意到對BW(增加)與食物攝取量之影響。

ii)有或無阿托伐他汀之MAb316P，經由減少低密度脂蛋白受體降解而降低血漿脂質，及減少非HDL-膽固醇

測量肝臟LDLR蛋白量以驗證是否mAb316P之抑制PCSK9係經由挽救LDLR降解而降低血漿脂質(圖2A)。mAb316P單獨(+80%， $P<0.01$ ；+133%， $P<0.01$)及與阿托伐他汀一起(+98%， $P<0.001$ ；+178%， $P<0.05$)治療後，肝臟LDLR蛋白量增加。相較於單獨阿托伐他汀，兩種組合治療皆增加LDLR蛋白量至更大程度(+71%， $P<0.0045$ ；+140%， $P<0.01$)。LDLR蛋白量與血漿TC間之逆相關證實經由mAb316P降低TC中，LDLR之參與($R^2=0.50$ ， $P<0.001$)。

亦測量非HDL-膽固醇量，以驗證是否mAb316P之抑制PCSK9係經由LDLR之向上調控而降低非HDL-膽固醇量(圖2B)。

iii) MAb316P不影響肝臟脂質及糞便膽汁酸與中性固醇排出

為了評估於脂蛋白代謝上mAb316P誘發之改變對肝臟脂質代謝及排至糞便中之後果，乃測定肝臟脂質及糞便中排出之膽汁酸與中性固醇類。MAb316P不影響肝臟重量，亦不影響膽固醇與TG之肝臟含量；而相較於對照組時，阿托伐他汀與組合治療導致肝臟重量[分別為-15%， $P=0.067$ ；-17%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著(N.S.)；-20%， $P<0.0045$]及肝膽固醇酯[分別為-48%， $P<0.0045$ ；-41%， $P<0.0045$ 與-44%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著]之顯著縮減；肝臟三酸甘油酯則無變化(表3)。糞便之膽汁酸與中性固醇排出量不因治療方法而改變(表4)。彼等數據指出，於mAb316P與他汀類藥物治療期間，儘管從血漿腔室流入更多之膽固醇，肝膽固醇仍維持於恆穩狀態。

表 3：mAb316P、阿托伐他汀及其組合對肝臟脂質之影響。

	肝臟脂質(微克/毫克蛋白質)		
	FC	CE	TG
對照組	11.6 ± 1.6	50.6 ± 14.0	119.2 ± 33.3
3 毫克 mAb316P	11.2 ± 1.4 †	48.2 ± 8.2 †††	117.7 ± 21.6
10 毫克 mAb316P	11.4 ± 2.0 †	53.9 ± 10.4 †††	142.1 ± 43.0 †
阿托伐他汀	9.5 ± 0.9 *	26.2 ± 4.8 ***	90.6 ± 28.5
3 毫克 mAb316P + 阿托伐他汀	10.4 ± 1.8	29.6 ± 5.8 ***	103.5 ± 36.8
10 毫克 mAb316P + 阿托伐他汀	10.7 ± 1.2	28.3 ± 9.0 *	109.8 ± 28.8

FC：游離膽固醇；CE：膽固醇酯；TG：三酸甘油酯。

相較於對照組時： $*P<0.05$ ， $***P<0.0045$ ；相較於阿托伐他汀時：† $P<0.05$ ，††† $P<0.0045$ 。

表 4：mAb316P、阿托伐他汀及其組合對中性固醇與膽汁酸排出之影響。

	中性固醇排出	膽汁酸排出
--	--------	-------

	(微莫耳/100 克小鼠/天)	(微莫耳/100 克小鼠/天)
對照組	25.8 ± 5.5	13.5 ± 3.3
3 毫克 mAb316P	20.4 ± 6.2 †	14.3 ± 2.7 †
10 毫克 mAb316P	21.6 ± 5.6 †	12.4 ± 3.2
阿托伐他汀	30.3 ± 6.5	10.7 ± 2.4
3 毫克 mAb316P + 阿托伐他汀	28.6 ± 6.0	11.4 ± 2.2
10 毫克 mAb316P + 阿托伐他汀	27.5 ± 4.4	12.7 ± 1.6

相較於阿托伐他汀時：†*P*<0.05。

iv) MAb316P劑量依賴性地縮減動脈粥狀硬化形成及增強阿托伐他汀之動脈粥狀化保護效應

經18週治療後，評估於主動脈根與弧中，阿托伐他汀存在與不存在下，mAb316P對動脈粥狀硬化形成之影響。

如圖3所示動脈粥狀硬化病變之代表性圖像，顯示mAb316P、阿托伐他汀、及其組合可降低病變進展。為了證實動脈粥狀硬化形成之縮減，乃評估每個橫截面之病變面積與病變數(圖4A與圖4B)、以及病變嚴重程度(圖4C)。就對照組而言，總病變面積為每橫截面 $278 \pm 89 \times 10^3$ 平方微米，係由 4.0 ± 0.7 處病變構成。相較於對照組，MAb316P劑量依賴性地降低動脈粥狀硬化病變大小(-71%，*P*<0.001；-88%，*P*<0.001)及劑量依賴性地增強阿托伐他汀之效應(-89%，*P*<0.001；-98%，*P*<0.001)。此外，阿托伐他汀存在與不存在下，mAb316P皆降低病變數(分別為-17%，*P*<0.05，多重比較修正後不顯著；-30%，*P*<0.0045與-41%，*P*<0.001；-77%，*P*<0.001)。相較於對照組，單獨mAb316P及與阿托伐他汀組合治療之小鼠，具有較多之無病變部分及較少之嚴重(IV至V型)病變。單獨阿托伐他汀降低病變大小(-35%，*P*<0.05，多重比較修正後不顯著)及縮減嚴重性至較小程度，不影響病變數或未患病區段



(segments)。與阿托伐他汀單一治療相較時，組合治療進一步降低病變大小(-82%， $P<0.001$ ；-97%， $P<0.001$)與病變數(-38%， $P<0.001$ ；-76%， $P<0.001$)及未患病區段之數量增加。

為了評估mAb316P治療對沿著主動脈容易形成動脈粥狀硬化的另外位點之病變形成之影響，乃測量主動脈弧中之斑塊表面(圖4D)。相較於主動脈根部，此位點病變之形成延緩。與對主動脈起始點動脈粥狀化形成之影響一致地，單獨10毫克/公斤mAb316P (-67%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著)及與阿托伐他汀一起之兩種劑量(-73%， $P<0.0045$ ；-73%， $P<0.0045$)皆縮減總斑塊面積。

評估mAb316P與阿托伐他汀之抗動脈粥狀化之功效(圖5)，觀察到血漿TC量與主動脈根部動脈粥狀硬化病變面積間有極大相關性($R^2=0.84$ ， $P<0.001$ ；圖5)，表明膽固醇於動脈粥狀硬化形成中之重要作用。

v) MAb316P減少單核細胞與T細胞徵召及增進病變穩定性指數

計數及計算每個橫截面(圖7A)黏附於活化內皮細胞之單核細胞數(圖8A)及主動脈根區中之T細胞數(圖8B)，作為血管壁發炎之功能性標記。對照組中，呈現 5.7 ± 4.2 個黏附單核細胞及 16.7 ± 7.7 個T細胞。單獨及與阿托伐他汀一起投與時，較高劑量之mAb316P (10毫克/公斤)降低黏附之單核細胞(-57%， $P<0.01$ ，多重比較修正後不顯著，與-75%， $P<0.001$)及大量T細胞(-37%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著，與-62%， $P<0.001$)。為了進一步突顯mAb316P減少單核細胞黏附性之機制，乃評估利用免疫組織化學之內皮細胞ICAM-1表現(圖8C)。就對照組而言，39%內皮細胞為ICAM-1陽性；相較於10毫克/公斤mAb316P單一治療後之19% ($P<0.001$)及給予與阿托伐他汀組合之16% ($P<0.001$)。因此證實，單核細胞黏附性之縮減，係由於單獨mAb316P及與阿托伐

他汀組合治療後，內皮細胞中黏附分子表現之縮減。

研究病變形態後，於圖6代表性圖像所示被視為最脆弱病變之嚴重病變(IV至V型)中，分析針對斑塊組成之治療功效。為了闡明斑塊穩定性並不總是取決於病變大小，乃包括針對對照組與mAb316P組類似大小病變之代表性圖像。定量病變巨噬細胞面積(圖7A左)加上病變壞死中心面積(包括膽固醇裂隙)(圖7A右)作為不穩定因子，而定量纖維化帽(fibrotic cap)中之SMC (圖7B左)與膠原蛋白面積(圖7B右)作為穩定因子；全以總病變面積百分比表示。對照組之病變包括10.3%巨噬細胞、4.8%壞死中心與膽固醇裂隙、3.1%纖維化帽中之SMC及48.4%膠原蛋白。對照組之病變穩定性指數為 3.5 ± 0.8 (圖7C)。與阿托伐他汀組合投與時，較低劑量之mAb316P (3毫克/公斤)降低不穩定因子(-26%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著)並增大穩定因子(+19%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著)，而單獨及與阿托伐他汀組合之較高劑量(10毫克/公斤)降低不穩定因子(-37%， $P<0.001$ ；+73%， $P<0.001$)並增大穩定因子(+19%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著；+29%， $P<0.001$)。因此，MAb316P，如單獨(+24%，N.S.；+113%， $P<0.0045$)及與阿托伐他汀一起(+116%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著；556%， $P<0.001$)時之增加病變穩定性指數所示，增進病變穩定性。

vi) MAb316P傾向於減少循環之單核細胞

利用流式細胞測量術評估單獨mAb316P及與阿托伐他汀組合對白血球數之影響。有趣的是，以PBMC族群之百分比表示時，單獨mAb316P及與阿托伐他汀一起縮減顆粒細胞/嗜中性白血球(-20%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著；-34%， $P<0.001$)及單核細胞(-28%， $P<0.05$ ，多重比較修正後不顯著；-39%， $P<0.001$)。更具體而言，單獨mAb316P及與阿托伐他汀組合傾向於降低促發炎Ly6C^{hi} (-8%， $P=0.061$ ；-19%，

$P<0.001$)及增加抗發炎 $Ly6C^{low}$ (+12%, $P=0.089$; +35%, $P<0.001$)單核細胞。因此, mAb316P對血管單核細胞之聚集與黏附之影響可經由循環單核細胞之縮減而擴大。

表5：8週治療後利用流式細胞檢測分析評估mAb316P、阿托伐他汀、及其組合對白血球數之影響

	對照組	10 毫克/公斤 Ab316P	阿托伐他汀	10 毫克/公斤 MAb316P + 阿托伐他汀
嗜中性白血球/顆粒細胞 (PBMC 族群百分比%)	8.9 ± 2.4	7.1 ± 2.0 * ††	5.1 ± 1.6 ***	5.9 ± 2.0 ***
淋巴細胞/單核細胞 (PBMC 族群百分比%)	91.1 ± 2.4	92.9 ± 2.0 * ††	94.9 ± 1.6 ***	94.1 ± 2.0 ***
▪ T 細胞 (PBMC 族群百分比%)	22.9 ± 4.6	21.4 ± 5.0 †	17.0 ± 4.8 ***	18.5 ± 4.5 *
▪ B 細胞 (PBMC 族群百分比%)	63.9 ± 8.5	66.3 ± 15.0	69.5 ± 17.4 ***	66.9 ± 2.0 ***
▪ 單核細胞 (PBMC 族群百分比%)	12.3 ± 5.0	8.9 ± 2.5 * †††	5.3 ± 2.4 ***	7.5 ± 2.8 *** †
▪ $CD11b+ Ly6C^{hi}$ (單核細胞百分比%)	62.2 ± 8.5	57.5 ± 8.4 $P=0.061$ †	51.2 ± 6.4 ***	50.2 ± 4.1 ***
▪ $CD11b+ Ly6C^{low}$ (單核細胞百分比%)	35.6 ± 7.7	40.0 ± 8.0 $P=0.089$ †	47.8 ± 6.3 ***	48.0 ± 3.5 ***

相較於對照組時：* $P<0.05$ ；*** $P<0.0125$ ；相較於阿托伐他汀(每組 n=15)時：† $P<0.05$ ；†† $P<0.01$ ；††† $P<0.0125$ 。

概述

本研究之目的在於探討mAb316P本身對動脈粥狀硬化形成及與阿托伐他汀組合之影響。總之, 彼等數據證明於APOE*3Leiden.CETP小鼠中, mAb316P劑量依賴性地降低血漿膽固醇、動脈粥狀硬化與斑塊

脆弱性之進展，及增強阿托伐他汀之有利效應。此為顯示針對PCSK9之單株抗體減少動脈粥狀硬化形成之第一個研究。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】 (請換頁單獨記載)

103334-序列表
序列表

<110> 賽諾菲公司
再生元醫藥公司

<120> 藉由投與CSK9抑制劑抑制動脈粥狀硬化的方法

<130> US2013/205 PCT

<140>

<141>

<160> 198

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之多肽

<400> 1

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

103334-序列表

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 2
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala
1 5

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 3
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 4
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 5
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之REGN727重鏈多肽

<400> 5
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

103334-序列表

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 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
115	120	125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		
130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
145	150	155
160		
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
180	185	190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
240		

103334-序列表

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 6
<211> 113
<212> PRT

103334-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之多肽

<400> 6

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

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 7

Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe
1 5 10

<210> 8

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

103334-序列表

<220>

<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 8

Trp Ala Ser
1

<210> 9

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之REGN727輕鏈多肽

<400> 9

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 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

155

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

103334-序列表

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 12
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5

<210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 13
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 14
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 14
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

103334-序列表

Gly Met Asp Val
20

<210> 15
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之多肽

<400> 15
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95

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

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 16
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

103334-序列表

<210> 17
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 17
Leu Gly Ser
1

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 18
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 19
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 20
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 21
<211> 20

103334-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 21
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 22
Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 23
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 23
Leu Gly Ser
1

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 24
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 25

103334-序列表

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 25
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 26
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 27
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 27
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 28
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

103334-序列表

<210> 29
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 29
Leu Gly Ser
1

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 30
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 31
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5

<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 32
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 33
<211> 20
<212> PRT

103334-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 33

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 34

Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 35

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 35

Leu Gly Ser
1

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 36

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 37

<211> 131

103334-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之VH；m2CX1D05多肽

<400> 37
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser His
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Tyr Glu Ile Gln Ile Gly Arg Tyr Gly Met Asn Val Tyr
100 105 110

Tyr Leu Met Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之VH CDR1；m2CX1D05胜肽

<400> 38
Gly Gly Thr Phe Asn Ser His Ala Ile Ser
1 5 10

103334-序列表

<210> 39
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之VH CDR2；m2CX1D05胜肽

<400> 39
Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 40
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之VH CDR3；m2CX1D05胜肽

<400> 40
His Tyr Glu Ile Gln Ile Gly Arg Tyr Gly Met Asn Val Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Met Tyr Arg Phe Ala Ser
20

<210> 41
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之LC；m2CX1D05多肽

<400> 41
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45



103334-序列表

Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Ala
210

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之VL CDR 1；m2CX1D05胜肽

<400> 42
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala Leu Asn

103334-序列表

1

5

10

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之VL CDR2；m2CX1D05胜肽

<400> 43

Leu Leu Ile Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser

1 5 10

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之VL CDR3；m2CX1D05胜肽

<400> 44

Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro

1 5

<210> 45

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之VH；1B20多肽

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

<400> 48
Asp Tyr Trp Tyr Lys Pro Leu Phe Asp Ile

103334-序列表
10

1

5

<210> 49
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之LC；1B20多肽

<400> 49
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 Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys 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 Ser Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

103334-序列表

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ala
210 215 220

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之VL CDR1；1B20胜肽

<400> 50
Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之VL CDR2；1B20胜肽

<400> 51
Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5 10

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之VL CDR3；1B20胜肽

<400> 52
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Ile
1 5

103334-序列表

<210> 55
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX132重鏈CDR2 抗體區胜肽

<400> 55
Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu
1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
20

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX132重鏈 CDR3 抗體區胜肽

<400> 56
Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
1 5 10 15

<210> 57
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異輕鏈抗體區多肽

<400> 57
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

103334-序列表

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX213 & AX132輕鏈CDR1 抗體區胜肽

<400> 58
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
1 5 10 15

Gln

<210> 59
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX213 & AX132輕鏈CDR2 抗體區胜肽

<400> 59
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro
1 5 10

<210> 60
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX132 & AX213輕鏈CDR3 抗體區胜肽

<400> 60
Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly
1 5 10 15

103334-序列表

<210> 61
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異重鏈抗體區多肽

<400> 61
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Gly Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Arg Ala Asn Asp Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120

<210> 62
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX213重鏈CDR1 抗體區胜肽

<400> 62
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Ile Asn Trp Val Arg
1 5 10 15

<210> 63

103334-序列表

<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX213重鏈CDR2 抗體區胜肽

<400> 63
Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Gly Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Glu
1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
20

<210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX213重鏈CDR3 抗體區胜肽

<400> 64
Cys Ala Arg Ala Asn Asp Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
1 5 10 15

<210> 65
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異輕鏈抗體區多肽

<400> 65
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

80

103334-序列表

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 VH抗體序列多肽

<400> 69
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asp Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Arg Gly Gly Arg Leu Ser Trp Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 VH CDR1抗體序列胜肽

<400> 70
Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg
1 5 10 15

<210> 71
<211> 23

103334-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 VH CDR2抗體序列胜肽

<400> 71
Trp Ile Gly Arg Ile Asn Pro Asp Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu
1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr
20

<210> 72
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 VH CDR3抗體序列胜肽

<400> 72
Cys Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ser Trp Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln
1 5 10 15

<210> 73
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 VL抗體序列多肽

<400> 73
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

103334-序列表

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Gly
85 90 95

Gly Tyr Val Phe Gly Asp Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 VL CDR1抗體序列胜肽

<400> 74
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗體序列胜肽

<400> 75
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 VL CDR3抗體序列胜肽

<400> 76
Ala Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Gly Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 77
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

103334-序列表

<223> 人工序列說明：合成之AX9 AX189 VH抗體序列多肽

<400> 77

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Arg Tyr Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之AX9 AX189 VH CDR1抗體序列胜肽

<400> 78

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg
1 5 10 15

<210> 79

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之AX9 AX189 VH CDR2抗體序列胜肽

103334-序列表

<400> 79
Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu
1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
20

<210> 80
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX9 AX189 VH CDR3抗體序列胜肽

<400> 80
Cys Ala Arg Tyr Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
1 5 10 15

Gly Gln

<210> 81
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX189 VL抗體序列多肽

<400> 81
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Arg Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

103334-序列表

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Ser
85 90 95

Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX189 VL CDR1抗體序列胜肽

<400> 82
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Arg Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗體序列胜肽

<400> 83
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之AX189 VL CDR3抗體序列胜肽

<400> 84
Gln Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 85
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

10

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86
Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87
Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

103334-序列表

<210> 88
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88
Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 89
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95

Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 90
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 91

103334-序列表

<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91
Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92
Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 93
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

103334-序列表

<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95
Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 96
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96
Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 97
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Ser Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

103334-序列表

50

55

60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 98
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 99
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100
Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val
1 5 10

<210> 101
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15



103334-序列表

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Arg Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103
Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 104
<211> 5
<212> PRT

103334-序列表

<213> 智人

<400> 104
Asp Arg Gly Leu Asp
1 5

<210> 105
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105
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 Ser
20 25 30

Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys 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 Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 106
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15



103334-序列表

Val

<210> 107
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 109
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之抗PCSK9單株抗體pJG04（選殖株
LGT-209 & LGT-210）Vh重鏈變異區(FR1-FR4)多肽

<400> 109
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Met
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Glu His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

103334-序列表
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 110
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之抗PCSK9單株抗體選殖株LGT-209、
LGT-210 & LGT-211重鏈CDR1胜肽

<400> 110
Thr Met Tyr Met Ser
1 5

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之抗PCSK9單株抗體選殖株LGT-209、
LGT-210 & LGT-211重鏈CDR2胜肽

<400> 111
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Glu His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之抗PCSK9單株抗體pJG04 (選殖株
LGT-209 & LGT-210) Vh重鏈互補決定區3 (CDR3)胜肽

<400> 112
Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr
1 5

103334-序列表

<210> 113
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之抗PCSK9單株抗體pJG10（選殖株
LGT-209 & LGT-211）Vk輕鏈變異區(FR1-FR4)多肽

<400> 113
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 114
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之抗PCSK9單株抗體選殖株LGT-209、
LGT-210 & LGT-211輕鏈CDR1胜肽

<400> 114
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 115

103334-序列表

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之抗PCSK9單株抗體選殖株LGT-209、
LGT-210 & LGT-211輕鏈CDR1胜肽

<400> 115
Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之小鼠 抗PCSK9單株抗體LFU720 &
抗PCSK9單株抗體選殖株LGT-209、LGT-210 & LGT-211
輕鏈CDR3胜肽

<400> 116
Leu Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
1 5

<210> 117
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Ser Pro Phe Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

103334-序列表

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 118
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 119
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 119
Ser Pro Phe Gly Gly Arg
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異重鏈CDR胜肽

<400> 120
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu
1 5

<210> 121
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

103334-序列表

<400> 121
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異輕鏈CDR胜肽

<400> 122
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異輕鏈CDR胜肽

<400> 123
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

103334-序列表

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異輕鏈CDR胜肽

<400> 124
Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5

<210> 125
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

103334-序列表

<400> 126
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127
Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 129
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

103334-序列表

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130
Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131
His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132
Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5

<210> 133
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

103334-序列表

Gly Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 134
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135
Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu
1 5

103334-序列表

<210> 137
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138
Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139
His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

103334-序列表

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140
Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5

<210> 141
<211> 118
<212> PRT
<213> 家鼯鼠(Mus musculus)

<400> 141
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 142
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

103334-序列表

1 5

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 143
Asn Pro Ser Asn Gly Arg
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 144
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 145
<211> 108
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 145
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

103334-序列表

<210> 146
<211> 11
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 146
Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異輕鏈CDR胜肽

<400> 147
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 148
Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 149
<211> 115
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 149
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60



103334-序列表

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Leu Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala
115

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 150
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 151
Asn Pro Asn Asn Gly Gly
1 5

<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 152
Trp Leu Leu Phe Ala Tyr
1 5

<210> 153
<211> 108
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 153
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

103334-序列表

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

<210>	154
<211>	11
<212>	PRT
<213>	家鼠

<400> 154
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210>	155
<211>	7
<212>	PRT
<213>	家鼠

<400> 155
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 156
Gln Gln Phe Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

103334-序列表

<210> 157
<211> 123
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 157
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 158
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 159
<211> 6
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

103334-序列表

<400> 159
Asn Pro Asn Asn Gly Gly
1 5

<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 160
Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 161
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 162

103334-序列表

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 163
Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 164
Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 165
<211> 117
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 165
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Val Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Ser Tyr Leu Asp Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

103334-序列表

Ala Arg Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 166
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 167
Asn Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5

<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 168
Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 169
<211> 108
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 169
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Phe Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly His Ser Pro Lys Leu Leu Ile

103334-序列表

35 40 45

Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 170
Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之變異輕鏈CDR胜肽

<400> 171
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<400> 172
Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 173
<211> 121
<212> PRT

103334-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之多肽

<400> 173

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 Thr Arg His
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Arg Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 174

Gly Phe Thr Phe Thr Arg His Thr Ile His
1 5 10

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

103334-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 175
Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 176
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 176
Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 177
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之多肽

<400> 177
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

103334-序列表

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 178
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 179
Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 180
Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro Thr
1 5

<210> 181
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之多肽

103334-序列表

<400> 181
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 Ser Ser Thr
20 25 30

Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Arg Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 182
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 182
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr Ala Ile His
1 5 10

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 183

103334-序列表

Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 184
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 184
Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 185
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之多肽

<400> 185
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Pro Ala Leu His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

103334-序列表
105

<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 186
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 187
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 187
Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 188
Gln Gln Ser Tyr Pro Ala Leu His Thr
1 5

<210> 189
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之多肽

<400> 189
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

103334-序列表

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Lys Leu
20 25 30

Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Arg Glu Gly Ile Ser Phe Gln Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Val Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 190
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 190
Gly Phe Pro Phe Ser Lys Leu Gly Met Val
1 5 10

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 191
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

103334-序列表

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 192
Glu Gly Ile Ser Phe Gln Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 193
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之多肽

<400> 193
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Asn
85 90 95

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

<210> 194
<211> 16

103334-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 194
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 195
Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 196
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成之胜肽

<400> 196
Tyr Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 197
<211> 2076
<212> DNA
<213> 智人

<400> 197
atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctgggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcaccgga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgag tcagagcgca ctgcccgccg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttctt 360

103334-序列表

ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc	420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg	480
attacccttc cacggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctgggtg	540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc	600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccgag gaggacggga cccgcticca cagacaggcc	660
agcaagtgtg acagtcatgg caccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc	720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg	780
gttagcggca cctcatagg cctggagttt attcgaaaaa gccagctggt ccagcctgtg	840
gggccactgg tgggtgtgtg gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc	900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac	960
gatgccctgc tctactcccc agcctcagct cccgaggta tcacagtgg ggccaccaat	1020
gccaagacc agccggigac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac	1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gccctcagcg actgcagcac ctgctttgtg	1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgtctgc cacgtggctg gcattgcagc catgatgtg	1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca ctctctgcc	1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtaactgac ccccaacctg	1320
gtggccgccc tggccccag caccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgta	1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgtg cgccccagat	1440
gaggagctgc tgagctgttc cagtctctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcatg	1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gccacaacg cttttggggg tgaggggtgtc	1560
tacgccattg ccaggtgtct cctgttacc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca	1620
ccagctgagg ccagcatggg gaccgtgtc cactgccacc aacaggggca cgtcctcaca	1680
ggctgcagct ccactggga ggtggaggac ctgggcaccc acaagccgcc tgtgtgagg	1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttcctgc	1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag	1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggtgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg	1920
acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac	1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaaggg gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg	2040

103334-序列表

agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag 2076

<210> 198
<211> 692
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198
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

103334-序列表

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						
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	

103334-序列表

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

103334-序列表

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

申請專利範圍

1. 一種於對象(subject)中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成之方法，該方法包括投與該對象包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物。
2. 一種包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，係於對象中用於抑制動脈粥狀硬化斑塊形成。
3. 如申請專利範圍第1或2項之方法或醫藥組成物，其中該對象為非高脂血症。
4. 如申請專利範圍第1或2項之方法或醫藥組成物，其中該對象顯然健康。
5. 一種於對象中治療或抑制動脈粥狀硬化進展之方法，該方法包括：
挑選已罹患中風或心肌梗塞之對象；及
投與該對象包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，從而治療或抑制動脈粥狀硬化之進展。
6. 一種包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，係於已罹患中風或心肌梗塞之對象中用於治療或抑制動脈粥狀硬化之進展。
7. 如申請專利範圍第5或6項之方法或醫藥組成物，其中該對象為非高脂血症。
8. 一種於非高脂血症對象中治療或抑制動脈粥狀硬化進展之方法，該方法包括：
挑選具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險之對象，其中該對象為非高脂血症；及
投與該對象包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，從而治療或抑制動脈粥狀硬化之進展。
9. 一種包含PCSK9抑制劑之醫藥組成物，係於非高脂血症對象中用於治療或抑制動脈粥狀硬化之進展，其中該對象具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險。

10. 如申請專利範圍第8或9項之方法或醫藥組成物，其中該對象顯然健康。
11. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該對象非高膽固醇血症。
12. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該對象非高三酸甘油酯血症。
13. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該對象具有選自由第1型糖尿病、第2型糖尿病、川崎氏症(Kawasaki disease)、慢性炎症性疾病與高血壓所組成之組群的疾病或疾患。
14. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該對象具有升高量之炎症標記。
15. 如申請專利範圍第14項之方法或醫藥組成物，其中該炎症標記為C-反應蛋白。
16. 如申請專利範圍第14項之方法或醫藥組成物，其中該炎症標記為炎症細胞介素。
17. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑係特異性地結合於PCSK9之抗體或抗原結合蛋白。
18. 如申請專利範圍第17項之方法或醫藥組成物，其中該抗體或抗原結合蛋白包含具SEQ ID NOs:12、13、14、16、17與18之重鏈及輕鏈CDR胺基酸序列。
19. 如申請專利範圍第17項之方法或醫藥組成物，其中該抗體或抗原結合蛋白包含具SEQ ID NO:11胺基酸序列之HCVR及具SEQ ID NO:15胺基酸序列之LCVR。
20. 如申請專利範圍第17項之方法或醫藥組成物，其中該抗體或抗原結合蛋白包含具SEQ ID NOs:2、3、4、7、8與10之重鏈及輕鏈CDR胺基酸序列。
21. 如申請專利範圍第20項之方法或醫藥組成物，其中該抗體或抗原結合蛋白包含具SEQ ID NO:1胺基酸序列之HCVR及具SEQ ID NO:6胺基酸序

列之LCVR。

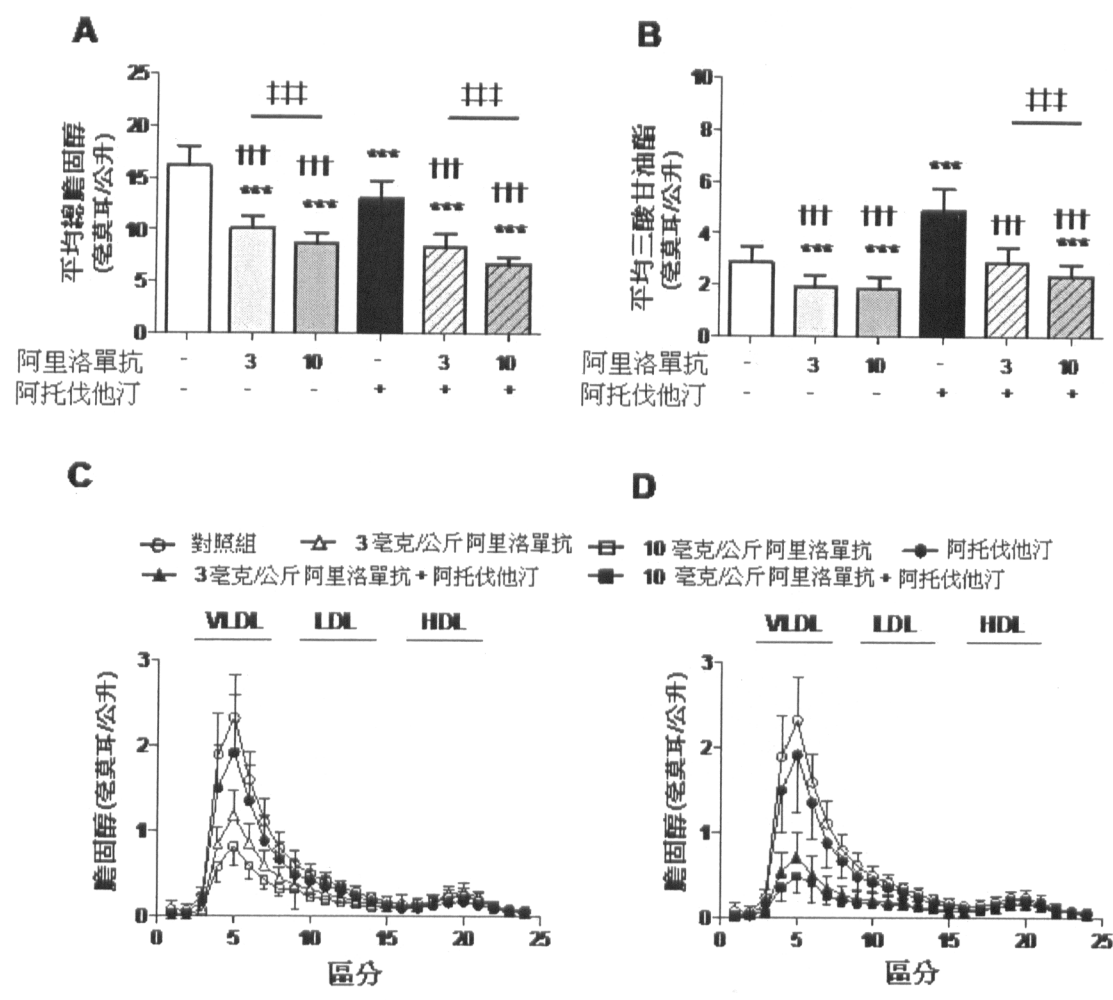
22. 如申請專利範圍第17至21項中任一項之方法或醫藥組成物，其中該抗體或抗原結合蛋白呈包含分別示於SEQ ID NOs: 1及6；或11及15之重鏈及輕鏈變異功能區胺基酸序列之抗體，結合於PCSK9上之相同抗原決定區。
23. 如申請專利範圍第17至22項中任一項之方法或醫藥組成物，其中該抗體或抗原結合蛋白與包含分別示於SEQ ID NOs: 1及6；或11及15之重鏈及輕鏈變異功能區胺基酸序列之抗體競爭結合於PCSK9。
24. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑於對象中減少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%之動脈粥狀硬化斑塊形成。
25. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該對象具有雜合型家族性高膽固醇血症(heFH)。
26. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該對象具有不是家族性高膽固醇血症(nonFH)之一類型高膽固醇血症。
27. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該對象於投與該抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間，使用另一調脂劑。
28. 如申請專利範圍第27項之方法或醫藥組成物，其中該治療性調脂劑係選自由他汀類藥物(statins)、依折麥布(ezetimibe)、纖維酸酯類、菸鹼酸、 ω -3脂肪酸與膽汁酸樹脂所組成之組群。
29. 如申請專利範圍第28項之方法或醫藥組成物，其中該他汀類藥物係選自由薛利伐他汀(cerivastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)與普伐他汀(pravastatin)所組成之組群。
30. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該對象於投與

該抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間，未使用另一調脂劑。

31. 如前述申請專利範圍中任一項之方法或醫藥組成物，其中該抗體或抗原結合蛋白係經皮下投與。
32. 一種單位劑量型，其包含如申請專利範圍第17至23項中任一項之醫藥組成物。
33. 如申請專利範圍第32項之單位劑量型，其中該PCSK9抑制劑係抗體或抗原結合片段及該單位劑量型包含75毫克、150毫克、200毫克或300毫克之該抗體或抗原結合片段。
34. 如申請專利範圍第33項之單位劑量型，其中該單位劑量型係選自由預充式注射器、預充式自動注射器、小瓶、針筒、重複使用式注射器、與重複使用式自動注射器所組成之組群。
35. 如申請專利範圍第34項之單位劑量型，其中該單位劑量型經密封。
36. 如申請專利範圍第34至35項中任一項之單位劑量型，其中該經密封之劑量型上指示抗體或抗原結合片段之量。
37. 一種製造物品，其包含如申請專利範圍第17至23項中任一項之醫藥組成物與容器。
38. 如申請專利範圍第37項之製造物品，其包含一或多個根據申請專利範圍第32至36項之單位劑量型，與使用指南。
39. 一種如前述申請專利範圍中任一項之醫藥組成物的用途，係用於製造藥劑以：
 - (a) 於對象中抑制動脈粥狀硬化斑塊形成；
 - (b) 於已罹患中風或心肌梗塞之對象中治療或抑制動脈粥狀硬化之進展；或
 - (c) 於非高脂血症對象中治療或抑制動脈粥狀硬化之進展，其中該對象具有或已知發展成動脈粥狀硬化風險。

圖式

圖 1



2

B

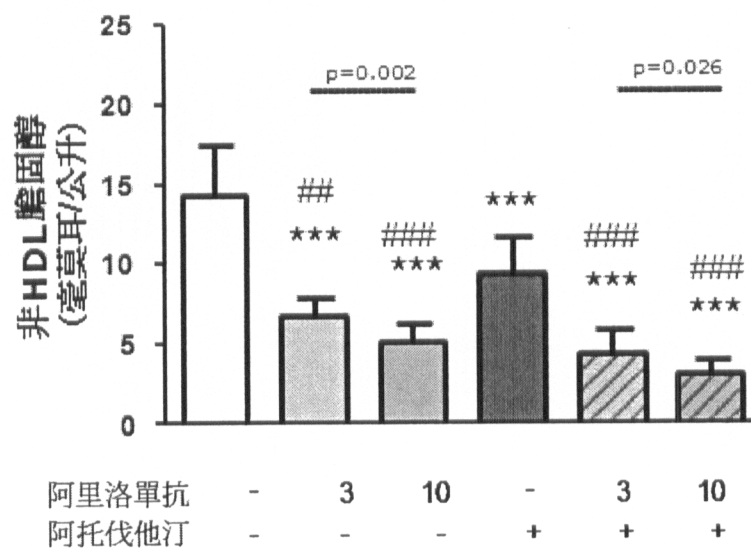


圖 3

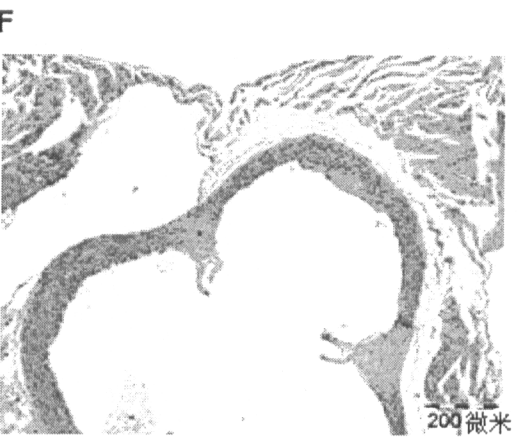
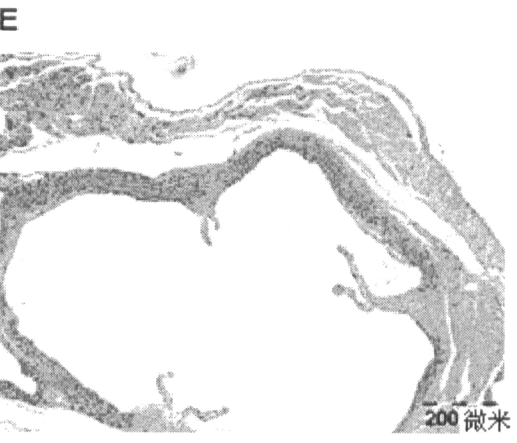
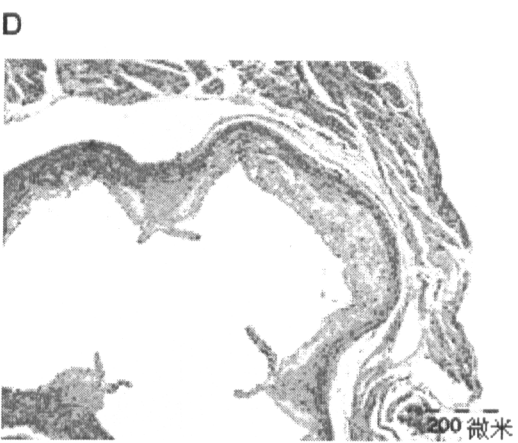
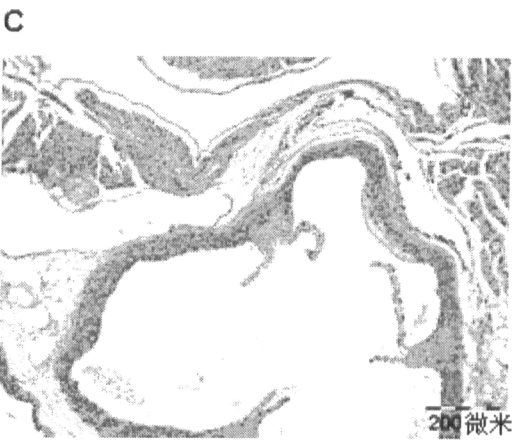
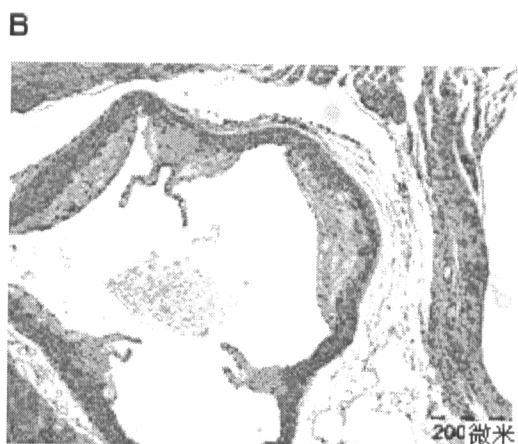
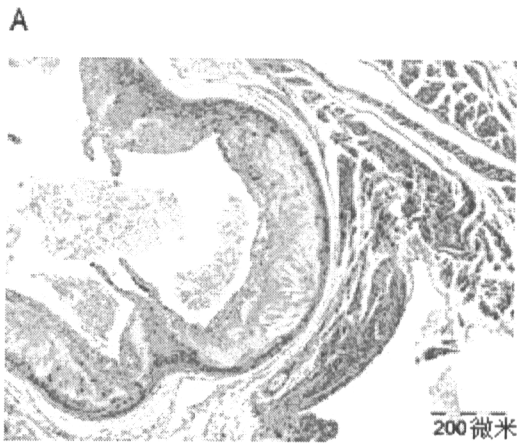


圖 4

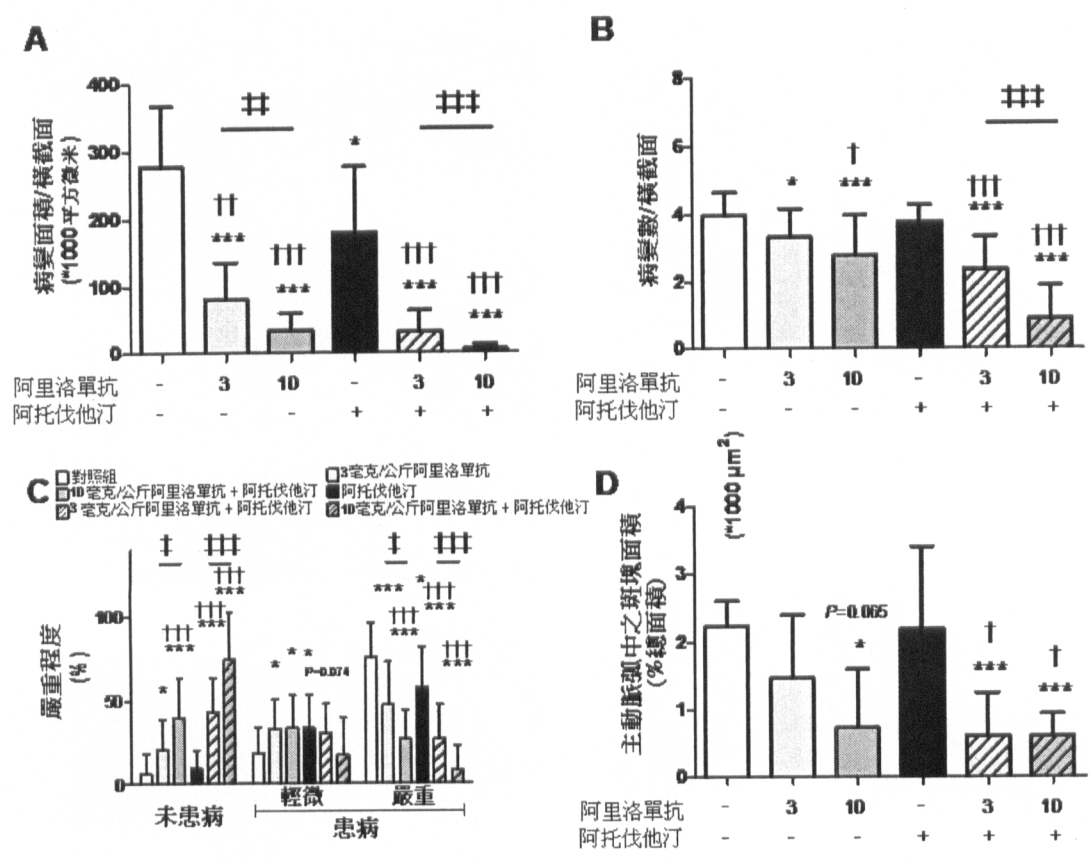


圖 5

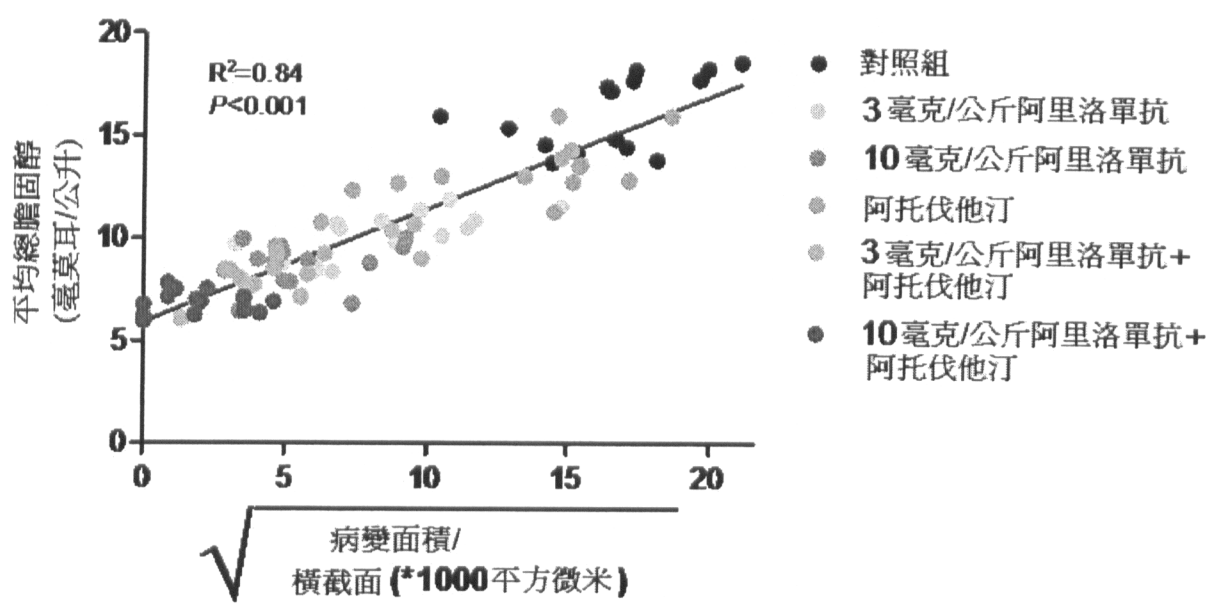


圖 6

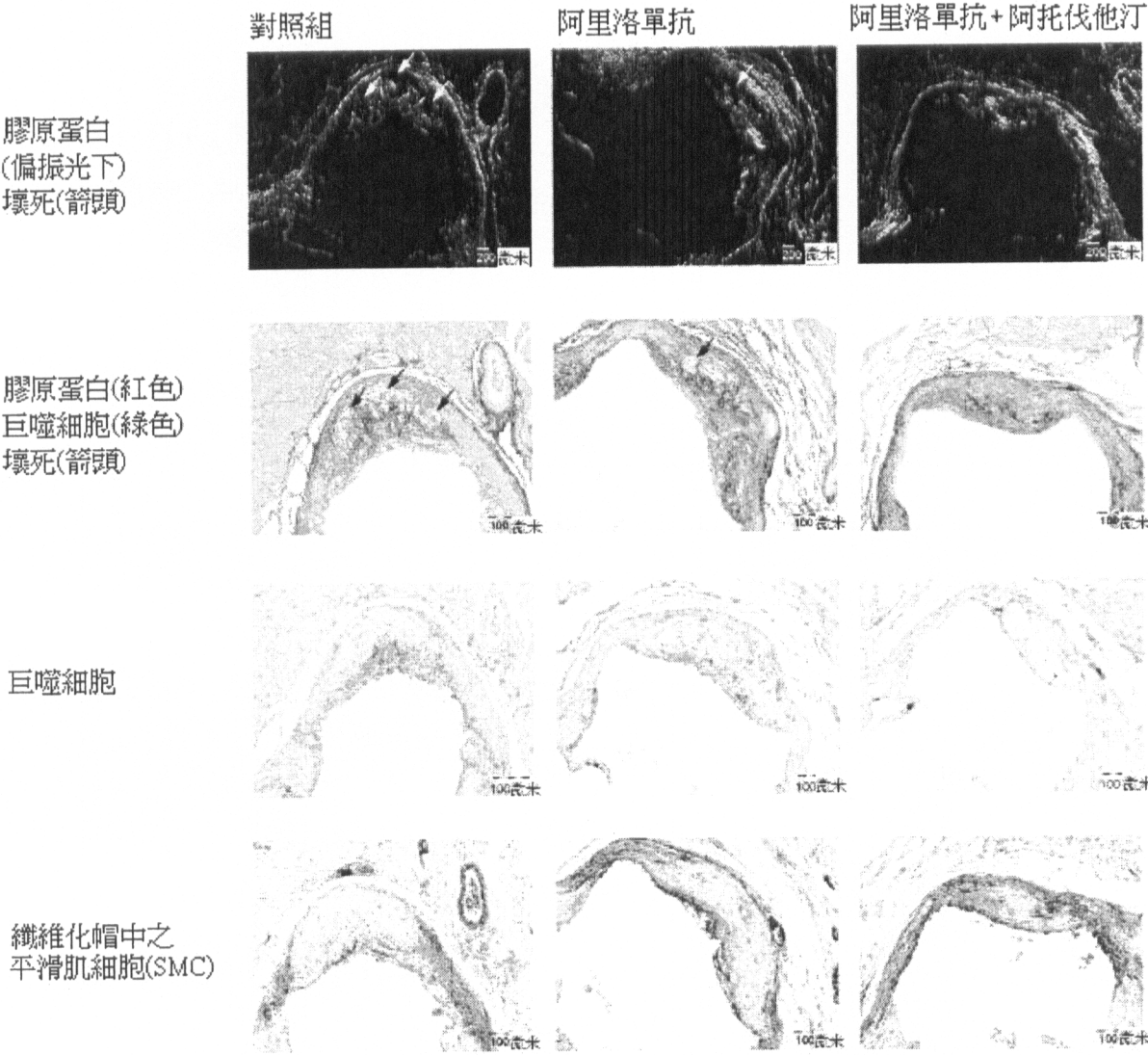
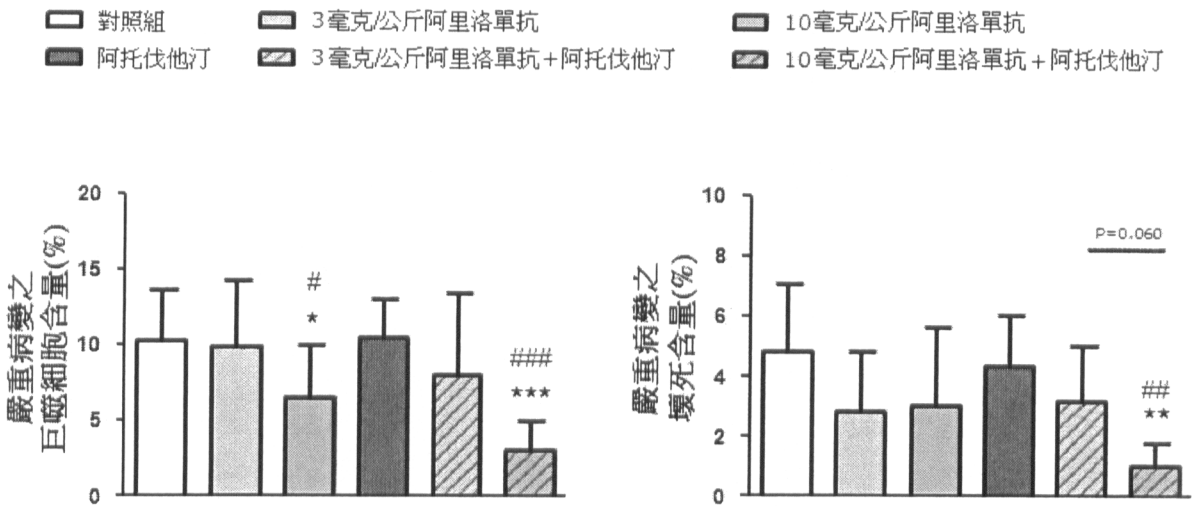


圖 7

A



B

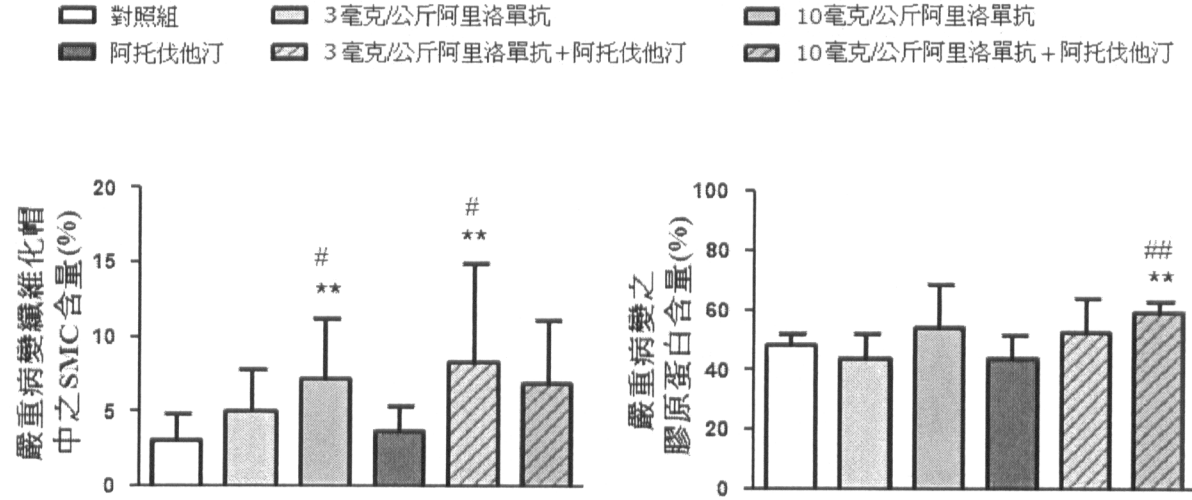


圖 7 (續)

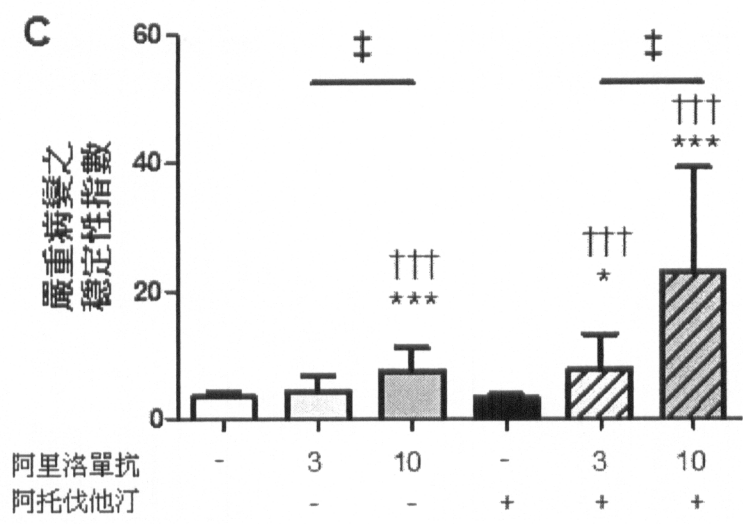


圖 8

