



(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 202310872 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 16 日

(21) 申請案號：111142924 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 08 日

(51) Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *A61K38/28 (2006.01)*  
*C07K16/40 (2006.01)* *A61P3/06 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/06/09 美國 62/517,672  
 2017/07/13 美國 62/532,162  
 2018/05/04 歐洲專利局 18305565.6

(71) 申請人：法商賽諾菲生物技術公司 (法國) SANOFI BIOTECHNOLOGY (FR)  
 法國

(72) 發明人：布傑斯 波巴諾維克 馬嘉 BUJAS-BOBANOVIC, MAJA (FR)

(74) 代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：5 共 214 頁

(54) 名稱

藉由投予 P C S K 9 抑制劑治療糖尿病患者高血脂症之方法

(57) 摘要

提供了用於治療接受胰島素治療的患有高膽固醇血症和 1 型或 2 型糖尿病的高心血管風險患者的方法。這些方法一般包括與胰島素治療組合向受試者施用藥物組合物，該藥物組合物包含特異性結合 hPCSK9 的抗體或其抗原結合片段。

Provided are methods for treating high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and type 1 or type 2 diabetes mellitus receiving insulin therapy. These methods generally comprise administering to a patient a pharmaceutical composition comprising an antibody or antigen binding fragment, thereof, which specifically binds hPCSK9 antibody, in combination with insulin therapy.

指定代表圖：

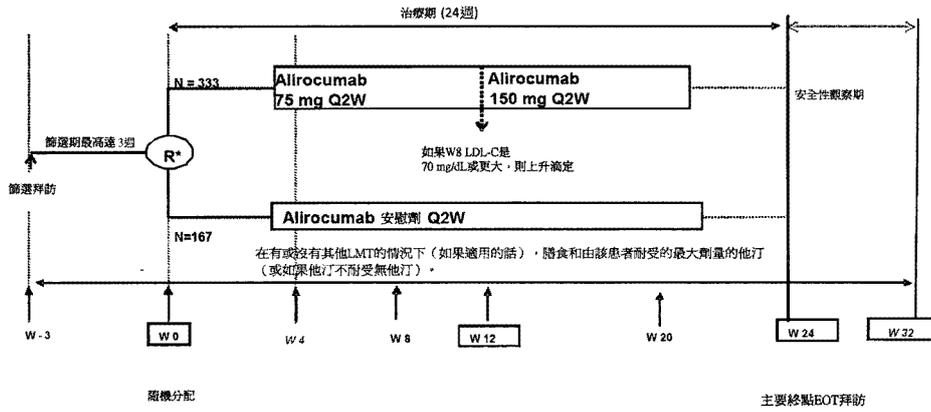


圖 1

## 發明摘要

### 【發明名稱】（中文/英文）

藉由投予 PCSK9 抑制劑治療糖尿病患者高血脂症之方法  
METHODS FOR TREATING HYPERLIPIDEMIA IN DIABETIC  
PATIENTS BY ADMINISTERING A PCSK9 INHIBITOR

### 【中文】

提供了用於治療接受胰島素治療的患有高膽固醇血症和1型或2型糖尿病的高心血管風險患者的方法。這些方法一般包括與胰島素治療組合向受試者施用藥物組合物，該藥物組合物包含特異性結合hPCSK9的抗體或其抗原結合片段。

### 【英文】

Provided are methods for treating high cardiovascular risk patients with hypercholesterolemia and type 1 or type 2 diabetes mellitus receiving insulin therapy. These methods generally comprise administering to a patient a pharmaceutical composition comprising an antibody or antigen binding fragment, thereof, which specifically binds hPCSK9 antibody, in combination with insulin therapy.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：圖1。

**【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)

藉由投予 PCSK9 抑制劑治療糖尿病患者高血脂症之方法

METHODS FOR TREATING HYPERLIPIDEMIA IN DIABETIC  
PATIENTS BY ADMINISTERING A PCSK9 INHIBITOR

## 【相關申請案】

【0001】 本申請案主張於2017年6月9日提交的美國臨時專利申請號62/517,672、於2017年7月13日提交的美國臨時專利申請號62/532,162和於2018年5月4日提交的歐洲專利申請號18305565.6的優先權的權益。這些相關申請案每個的內容通過引用以其整體由此併入。

## 【技術領域】

【0002】 本發明係關於與升高的脂質或脂蛋白水準相關的疾病或病症的治療處理的領域。更具體地，本發明係關於PCSK9抑制劑治療患有包括高膽固醇血症在內的高脂血症的糖尿病患者。

## 【先前技術】

【0003】 高脂血症是一般術語，其包括以血液中升高水準的脂質和/或脂蛋白為特徵或與之相關的疾病和病症。高脂血症包括高膽固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症和升高的脂蛋白a (Lp(a))。許多群體中特別普遍的高脂血症形式是高膽固醇血症。

【0004】 高膽固醇血症，特別是低密度脂蛋白(LDL)膽固醇(LDL-C)水準的增加，構成動脈粥樣硬化和冠心病(CHD)發展的主要風險(Sharrett et al., 2001, Circulation 104:1108-1113)。低密度脂蛋白膽固醇被確定為膽固醇降低療法的主要目標，並被接受為有效的替代治療終點。大量研究證實，降低LDL-C水準可降低CHD的風險，LDL-C水準與CHD事件之間存在強烈的直接關係；對於LDL-C每降低1 mmol/L (~40 mg/dL)，心血管疾病(CVD)

死亡率和發病率降低22%。LDL-C的更多減少產生CHD事件的更多減少，並且強化的與標準的他汀類(statin)治療的比較數據表明，LDL-C水準越低，心血管(CV)風險非常高的患者的益處越大。

**【0005】** 心血管疾病(CVD)是患有1型(T1)或2型(T2)糖尿病(DM)的患者的發病率和死亡率的主要原因，並且胰島素治療的糖尿病患者具有甚至更高的CV風險。此外，在患有動脈粥樣硬化性CVD (ASCVD)的患者中存在共患DM顯著增加了CV事件的風險。一些研究和meta-分析顯示，使用他汀類降低LDL-C導致DM患者中CV事件顯著減少，使用伴隨的依折麥布(ezetimibe)導致與額外的LDL-C降低有關的CV風險進一步降低。然而，即使使用目前可用的治療方法，許多患有DM的患者繼續具有持續的脂質異常，因此暴露於CV事件的殘餘風險。

**【0006】** 目前LDL-C-降低藥物包括前蛋白轉化酶枯草溶菌素/kexin 9型(PCSK9)抑制劑，諸如抗PCSK9抗體。雖然抗PCSK9抗體已經過廣泛的臨床研究，但阿利庫單抗(alirocumab)在糖尿病群體中的功效和安全性尚不完全瞭解。因此，本領域需要鑒定抗PCSK9抗體的治療方案，其為處於高CV風險的接受胰島素治療的糖尿病患者提供治療高膽固醇血症的最佳功效和安全性。

### **【發明內容】**

**【0007】** 本公開提供了用於治療患有糖尿病(DM)接受胰島素治療的患者中的高膽固醇血症的方法。在某些實施例中，該方法包括向患有高膽固醇血症和糖尿病的患者施用一個或多個劑量的特異性結合人類PCSK9的抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，該患者具有高心血管風險。在某些實施例中，該患者除胰島素治療之外還接受伴隨抗糖尿病治療。

**【0008】** 根據一方面，該方法包括一種用於治療患有1型糖尿病(T1DM)的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括：(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有(i) T1DM，和(ii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和(b)向該患者施用75 mg、150 mg或300

mg的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段，其中該患者接受伴隨胰島素治療。

【0009】 在某些實施例中，每兩週向該患者施用75 mg的該抗體或抗原結合片段。在其他實施例中，每兩週向該患者施用150 mg的該抗體或抗原結合片段。在其他實施例中，每四週向該患者施用300 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0010】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含包含SEQ ID NO: 1/6的HCVR/LCVR胺基酸序列對的重鏈和輕鏈CDR。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 2、3和4示出的三個重鏈CDR，和SEQ ID NO: 7、8和10示出的三個輕鏈CDR。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)，和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR的抗體或其抗原結合片段競爭結合。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與PCSK9的表位結合，該表位與包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR的抗體結合的表位相同。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與PCSK9的表位結合，該表位與包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR的抗體的表位重疊。

【0011】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 86、87、88、90、91和92的重鏈和輕鏈CDR胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有與SEQ ID NO:85中示出的胺基酸序列具有至少90%、95%或99%同一性的胺基酸序列的HCVR，和具有與SEQ ID NO:89中示出的胺基酸序列具有至少90%、95%或99%同一性的胺基酸序列的LCVR。

【0012】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段選自以下組成之群組：阿利庫單抗(alirocumab)、依伏庫單抗(evolocumab)、bococizumab、

羅德希珠單抗(lodelcizumab)、ralpancizumab和LY3015014。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段是阿利庫單抗。

**【0013】** 在某些實施例中，本文所公開的方法進一步包括：(c)如果，例如8週後，該患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的75 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果，例如8週後，該患者中的LDL-C水準大於或等於閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，該閾值水準是70 mg/dL。

**【0014】** 在某些實施例中，本文所公開的方法進一步包括：(c)如果，例如8週後，該患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每四週向該患者施用一個或多個以下劑量的300 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果，例如8週後，該患者中的LDL-C水準大於或等於閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，該閾值水準是70 mg/dL。

**【0015】** 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段係皮下施用。

**【0016】** 在某些實施例中，該患者進一步接受伴隨脂質修飾治療(lipid-modifying therapy)(LMT)。在某些實施例中，該LMT選自以下組成之群組：他汀類、膽固醇吸收抑制劑、纖維酸類(fibrate)、菸鹼酸類、 $\omega$ -3脂肪酸和膽汁酸螯合劑。在某些實施例中，該LMT是他汀類治療。在某些實施例中，該他汀類選自以下組成之群組：阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)和西立伐他汀(cerivastatin)。在某些實施例中，該他汀類治療是最大耐受劑量他汀類治療。在某些實施例中，該膽固醇吸收抑制劑是依折麥布。在某些實施例中，該患者對他汀類不耐受。

**【0017】** 在某些實施例中，該胰島素治療選自以下組成之群組：人胰島素、甘精胰島素、谷賴胰島素、地特(detemir)胰島素、賴脯胰島素、德穀(degludec)胰島素、門冬胰島素和基礎胰島素。在某些實施例中，該患者除胰島素治療之外進一步接受另外的伴隨抗糖尿病治療。在某些實施例中，

另外的伴隨抗糖尿病治療選自以下組成之群組：胰高血糖素樣肽1 (GLP-1) 治療、胃腸肽、胰高血糖素受體促效劑或拮抗劑、葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體促效劑或拮抗劑、生長激素釋放激素拮抗劑或反向促效劑、xenin、xenin類似物、雙胍類、磺醯脲類、美格列奈類(meglitinide)、噻唑烷二酮類、DPP-4抑制劑、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑、鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT-2)抑制劑、SGLT-1抑制劑、過氧化物酶體增植物激活受體 (PPAR-)( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )促效劑或調節劑、胰澱素、胰澱素類似物、G蛋白偶聯受體119 (GPR119)促效劑、GPR40促效劑、GPR120促效劑、GPR142促效劑、全身性或低吸收性TGR5促效劑、糖尿病免疫治療、用於治療代謝綜合症和糖尿病的抗炎劑、腺苷單磷酸激活蛋白激酶(AMPK)刺激劑刺激劑、11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶1的抑制劑、葡糖激酶的活化劑、二醯基甘油O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑、葡萄糖轉運蛋白-4的調節劑、生長抑素受體3促效劑、降脂劑，以及它們的組合。

**【0018】** 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的LDL-C水準，例如降低至少30%、35%、40%或45%。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的非HDL-C水準，例如降低至少25%、30%、35%或40%。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的載脂蛋白C3 (ApoC3)水準(例如，12或24週的治療後，降低至少約6.0%、約6.5%、約7.0%或約7.5%)。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段減少該患者中的脂蛋白顆粒的數量(例如，12或24週的治療後，減少至少約20%、約30%、約40%或約50%)。在其他實施例中，該抗體或其抗原結合片段減小該患者中的脂蛋白顆粒的尺寸(例如，12或24週的治療後，減小至少約1.5%、約2%、約2.5%或約3%)。

**【0019】** 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段：**(a)**不影響該患者的血紅蛋白A1c (HbA1c)水準；和/或**(b)**不影響該患者的空腹血糖(FPG)水準。

**【0020】** 根據另一方面，該方法包括一種用於治療患有1型糖尿病(T1DM)的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有(i) T1DM，和(ii) 通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和

(b)每兩週向該患者施用 75 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段；和

(c)如果，例如 8 週後，該患者中的 LDL-C 水準低於 70 mg/dL，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的 75 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果，例如 8 週後，該患者中的 LDL-C 水準大於或等於 70 mg/dL，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 的胺基酸序列的 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 6 的胺基酸序列的 LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。

**【0021】** 根據另一方面，該方法包括一種用於治療患有1型糖尿病(T1DM)的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有(i) T1DM，和(ii) 通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和

(b)每四週向該患者施用 300 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段；和

(c)如果，例如 8 週後，該患者中的 LDL-C 水準低於閾值水準，則約每四週向該患者施用一個或多個以下劑量的 300 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果，例如 8 週後，該患者中的 LDL-C 水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，

其中該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的 HCVR，和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。在一個實施例中，該閾值水準是15 mg/dL。在另一個實施例中，該閾值水準是25 mg/dL。

**【0022】** 根據另一方面，該方法包括一種用於治療患有2型糖尿病(T2DM)的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有(i) T2DM，和(ii) 通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和

(b)向該患者施用 75 mg、150 mg 或 300 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段，其中該患者接受伴隨胰島素治療。

【0023】 在某些實施例中，每兩週向該患者施用75 mg的該抗體或抗原結合片段。在其他實施例中，每兩週向該患者施用150 mg的該抗體或抗原結合片段。在其他實施例中，每四週向該患者施用300 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0024】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含包含SEQ ID NO: 1/6的HCVR/LCVR胺基酸序列對的重鏈和輕鏈CDR。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 2、3和4示出的三個重鏈CDR，和SEQ ID NO: 7、8和10示出的三個輕鏈CDR。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)，和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR的抗體或其抗原結合片段競爭結合。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與PCSK9的表位結合，該表位與包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR的抗體的表位相同。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與PCSK9的表位結合，該表位與包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR的抗體的表位重疊。

【0025】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含分別包含SEQ ID NO: 85和89中示出的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)和輕鏈可變區(LCVR)的互補決定區(CDR)。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 86、87、88、90、91和92的重鏈和輕鏈CDR胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有與SEQ ID NO: 85中示出的胺基酸序列具有至少90%、95%或99%同一性的胺基酸序列的

HCVR，和具有與SEQ ID NO:89中示出的胺基酸序列具有至少90%、95%或99%同一性的胺基酸序列的LCVR。

【0026】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段選自以下組成之群組：阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpancizumab和LY3015014。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段是阿利庫單抗。

【0027】 在某些實施例中，本文所公開的方法進一步包括：(c)如果患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的75 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果，該患者中的LDL-C水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，該閾值水準是70 mg/dL。

【0028】 在某些實施例中，本文所公開的方法進一步包括：(c)如果，例如8週後，該患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每四週向該患者施用一個或多個以下劑量的300 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果，例如8週後，該患者中的LDL-C水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，該閾值水準是70 mg/dL。

【0029】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段皮下施用。

【0030】 在某些實施例中，該患者進一步接受伴隨脂質修飾治療(LMT)。在某些實施例中，該LMT選自以下組成之群組：他汀類、膽固醇吸收抑制劑、纖維酸類、菸鹼酸類、 $\omega$ -3脂肪酸和膽汁酸螯合劑。在某些實施例中，該LMT是他汀類治療。在某些實施例中，該他汀類選自以下組成之群組：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀和西立伐他汀。在某些實施例中，該他汀類治療是最大耐受劑量的他汀類治療。在某些實施例中，該膽固醇吸收抑制劑是依折麥布。

【0031】 在某些實施例中，該患者對他汀類不耐受。

【0032】 在某些實施例中，該胰島素治療選自以下組成之群組：人胰島素、甘精胰島素、谷賴胰島素、地特胰島素、賴脯胰島素、德穀胰島素、門冬胰島素和基礎胰島素。

【0033】 在某些實施例中，該患者除胰島素治療之外進一步接受伴隨抗糖尿病治療。在某些實施例中，另外的抗糖尿病治療選自以下組成之群組：胰高血糖素樣肽1 (GLP-1)治療、胃腸肽、胰高血糖素受體促效劑或拮抗劑、葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體促效劑或拮抗劑、生長激素釋放激素拮抗劑或反向促效劑、xenin、xenin類似物、雙胍類、磺醯脲類、美格列奈類、噻唑烷二酮類、DPP-4抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT-2)抑制劑、SGLT-1抑制劑、過氧化物酶體增植物激活受體(PPAR-)( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )促效劑或調節劑、胰澱素、胰澱素類似物、G蛋白偶聯受體119 (GPR119)促效劑、GPR40促效劑、GPR120促效劑、GPR142促效劑、全身性或低吸收性TGR5促效劑、糖尿病免疫治療、用於治療代謝綜合征和糖尿病的抗炎劑、腺苷單磷酸激活蛋白激酶(AMPK)刺激劑、11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶1的抑制劑、葡糖激酶的活化劑、二醯基甘油O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑、葡萄糖轉運蛋白-4的調節劑、生長抑素受體3促效劑、降脂劑，以及它們的組合。

【0034】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的LDL-C水準，例如降低至少30%、35%、40%或45%。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的非HDL-C水準，例如降低至少20%、25%、30%或35%。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的載脂蛋白C3 (ApoC3)水準(例如，12或24週的治療後，降低至少約6.0%、約6.5%、約7.0%或約7.5%)。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段減少該患者中的脂蛋白顆粒的數量(例如，12或24週的治療後，減少至少約20%、約30%、約40%或約50%)。在其他實施例中，該抗體或其抗原結合片段減小該患者中的脂蛋白顆粒的尺寸(例如，12或24週的治療後，減小至少約1.5%、約2%、約2.5%或約3%)。

【0035】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段：(a)不影響該患者的血紅蛋白A1c (HbA1c)水準；和/或(b)不影響該患者的空腹血糖(FPG)水準。

【0036】 根據另一方面，該方法包括一種用於治療患有2型糖尿病(T2DM)的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有(i) T2DM，和(ii) 通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；

(b)每兩週向該患者施用 75 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段；和

(c)如果，例如 8 週後，該患者中的 LDL-C 水準低於 70 mg/dL，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的 75 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果，例如 8 週後，該患者中的 LDL-C 水準大於或等於 70 mg/dL，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，

其中該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR，和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。

**【0037】** 根據另一方面，該方法包括一種用於治療患有2型糖尿病(T2DM)的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有(i) T2DM，和(ii) 通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；

(b)每四週向該患者施用 300 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段；和

(c)如果，例如 8 週後，該患者中的 LDL-C 水準高於閾值水準，則約每四週向該患者施用一個或多個以下劑量的 300 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果，例如 8 週後，該患者中的 LDL-C 水準低於或等於閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，

其中該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR，和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。在一個實施例中，該閾值水準是15 mg/dL。在另一個實施例中，該閾值水準是25 mg/dL。

【0038】 根據另一方面，該方法包括一種用於治療患有T2DM和動脈粥樣硬化性心血管疾病(ASCVD)的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括：

- (a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有(i) T2DM、(ii) ASCVD 和(iii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和
- (b)向該患者施用 75 mg、150 mg 或 300 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段，其中該患者接受伴隨胰島素治療。

【0039】 在某些實施例中，該ASCVD被定義為冠心病(CHD)、缺血性中風或外周動脈疾病。在某些實施例中，該CHD包含急性心肌梗死、無症狀性心肌梗死和不穩定型心絞痛。

【0040】 在某些實施例中，每兩週向該患者施用75 mg的該抗體或抗原結合片段。在某些實施例中，每兩週向該患者施用150 mg的該抗體或抗原結合片段。在某些實施例中，每四週向該患者施用300 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0041】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含包含SEQ ID NO: 1/6的HCVR/LCVR胺基酸序列對的重鏈和輕鏈CDR。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 2、3和4中示出的三個重鏈CDR，和SEQ ID NO: 7、8和10中示出的三個輕鏈CDR。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)，和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與PCSK9的表位結合，該表位與包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR的抗體結合的表位相同。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與PCSK9的表位結合，該表位與包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR的抗體的表位重疊。

【0042】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含分別包含SEQ ID NO: 85和89中示出的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)和輕鏈可變區(LCVR)的互補決定區(CDR)。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片

段包含具有SEQ ID NO: 86、87、88、90、91和92的重鏈和輕鏈CDR胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有與SEQ ID NO:85中示出的胺基酸序列具有至少90%、95%或99%同一性的胺基酸序列的HCVR，和具有與SEQ ID NO:89中示出的胺基酸序列具有至少90%、95%或99%同一性的胺基酸序列的LCVR。

【0043】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段選自以下組成之群組：阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpencizumab和LY3015014。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段是阿利庫單抗。

【0044】 在某些實施例中，該方法進一步包括：(c)如果該患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的75 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的LDL-C水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。

【0045】 在某些實施例中，該方法進一步包括：(c)如果該患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每四週向該患者施用一個或多個以下劑量的300 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的LDL-C水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。

【0046】 在某些實施例中，該閾值水準是70 mg/dL。

【0047】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段係皮下施用。

【0048】 在某些實施例中，該患者進一步接受伴隨脂質修飾治療(LMT)。在某些實施例中，該LMT選自以下組成之群組：他汀類、膽固醇吸收抑制劑、纖維酸類、菸鹼酸類、 $\omega$ -3脂肪酸和膽汁酸螯合劑。在某些實施例中，該LMT是他汀類治療。在某些實施例中，該他汀類選自以下組成之群組：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀和西立伐他汀。在某些實施例中，該他汀類治療是最大耐受劑量的他汀類治療。在某些實施例中，該膽固醇吸收抑制劑是依折麥布。

【0049】 在某些實施例中，該患者對他汀類不耐受。

【0050】 在某些實施例中，該胰島素治療選自以下組成之群組：人胰島素、甘精胰島素、谷賴胰島素、地特胰島素、賴脯胰島素、德穀胰島素、門冬胰島素和基礎胰島素。在某些實施例中，該患者除胰島素治療之外進一步接受伴隨抗糖尿病治療。在某些實施例中，另外的抗糖尿病治療選自以下組成之群組：胰高血糖素樣肽1 (GLP-1)治療、胃腸肽、胰高血糖素受體促效劑或拮抗劑、葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體促效劑或拮抗劑、生長激素釋放激素拮抗劑或反向促效劑、xenin、xenin類似物、雙胍類、磺醯脲類、美格列奈類、噻唑烷二酮類、DPP-4抑制劑、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑、鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT-2)抑制劑、SGLT-1抑制劑、過氧化物酶體增植物激活受體(PPAR-)( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )促效劑或調節劑、胰澱素、胰澱素類似物、G蛋白偶聯受體119 (GPR119)促效劑、GPR40促效劑、GPR120促效劑、GPR142促效劑、全身性或低吸收性TGR5促效劑、糖尿病免疫治療、用於治療代謝綜合征和糖尿病的抗炎劑、腺苷單磷酸激活蛋白激酶(AMPK)刺激劑、11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶1的抑制劑、葡糖激酶的活化劑、二醯基甘油O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑、葡萄糖轉運蛋白-4的調節劑、生長抑素受體3促效劑、降脂劑，以及它們的組合。

【0051】 在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的LDL-C水準，例如降低至少30%、35%、40%或45%。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的非HDL-C水準，例如降低至少20%、25%、30%、35%。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的ApoC3水準。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段減小該患者中的脂蛋白顆粒的數量和/或尺寸。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段：

(a)不影響該患者的血紅蛋白 A1c (HbA1c)水準；和/或

(b)不影響該患者的空腹血糖(FPG)水準。

【0052】 根據另一方面，該方法包括一種用於治療患有T2DM和ASCVD的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有(i) T2DM、(ii) ASCVD 和(iii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；

(b)每兩週向該患者施用 75 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段，和

(c)如果該患者中的 LDL-C 水準低於 70 mg/dL，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的 75 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於 70 mg/dL，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，

其中該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR，和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。

【0053】 從回顧隨後的詳細描述，其他實施例將變得顯而易見。

#### 【圖式簡單說明】

【0054】 圖1是例示說明本文實例2中描述的研究的主要階段的總體設計的圖。該研究包括篩選期、雙盲治療期和安全性觀察期。

【0055】 圖2是顯示根據IVRS的患有1型糖尿病的患者的ITT群體中計算的LDL-C水準的從基線的百分比變化的LS平均值(+/-SE)的圖。最小二乘(LS)平均值和標準誤差(SE)獲得自重複測量的混合效應模型(MMRM)分析。該模型包括治療組的固定分類效應、按照IVRS的隨機化層、時間點、治療組與時間點的交互作用、層(strata)與時間點的交互作用、治療組與層的交互作用、治療組與層與時間點的交互作用、以及基線計算的LDL-C值和基線值與時間點交互作用的連續性固定協變量。MMRM模型對ITT群體中的所有患者(即1型和2型糖尿病患者)進行。

【0056】 圖3是顯示根據IVRS的患有2型糖尿病的患者的ITT群體中計算的LDL-C水準的從基線的百分比變化的LS平均值(+/-SE)的圖。最小二乘(LS)平均值和標準誤差(SE)獲得自重複測量的混合效應模型(MMRM)分析。該模型包括治療組的固定分類效應、按照IVRS的隨機化層、時間點、治療組與時間點的交互作用、層與時間點的交互作用、治療組與層的交互作用、治療組與層與時間點的交互作用、以及基線計算的LDL-C值和基線

值與時間點交互作用的連續性固定協變量。MMRM模型對ITT群體中的所有患者(即1型和2型糖尿病患者)進行。

【0057】 圖4是顯示在患有2型糖尿病和ASCVD的ITT群體中非HDL-C、LDL-C、ApoB和LDL-PN從基線到第24週的百分比變化的圖。

【0058】 圖5是顯示在患有2型糖尿病和ASCVD的ITT群體中在第24週達到非HDL-C < 100 mg/dL、LDL-C < 70 mg/dL和ApoB < 80 mg/dL的個體的百分比的圖。

### 【實施方式】

【0059】 該方法不限於所描述的具體的方法和實驗條件，因為這些方法和條件可以變化。還應理解，本文所使用的術語僅用於描述具體的實施例的目的，並不意欲是限制性的，因為本發明的方法的範圍會僅受所附發明申請專利範圍的限制。

【0060】 除非另有定義，本文所使用的所有技術和科學術語具有與本領域普通技術人員通常理解的含義相同的含義。如本文所使用，術語“約”，當用於提及具體列舉的數值時，意指該值可以與所列舉的值相差不超過1%。例如，如本文所使用，表達“約100”包括99和101以及它們之間的所有值(例如，99.1、99.2、99.3、99.4等)。

【0061】 儘管可以使用與本文所述的那些類似或等同的任何方法和材料，但現在描述優選的方法和材料。本文提及的所有出版物均通過引用以其整體併入本文。

### 用於治療在胰島素治療過程中的患有高膽固醇血症和糖尿病的患者 的方法

【0062】 提供了用於治療在胰島素治療過程中的患有高膽固醇血症的糖尿病患者的方法和組合物。根據某些實施例，這些方法導致這些患者的血清中脂蛋白水準(例如，LDL-C和/或Lp(a))的降低。

【0063】 本公開內容還提供了PCSK9抑制劑(例如，特異性結合PCSK9(例如，人類PCSK9)的抗體或其抗原結合片段或包含PCSK9抑制劑

的組合物，其用於治療在胰島素治療過程中的患有高膽固醇血症的糖尿病患者。在某些實施例中，PCSK9抑制劑或組合物在降低這樣的患者的血清中的脂蛋白(例如，LDL-C和/或Lp(a))的水準中是有用的。

**【0064】** 如本文所使用的，術語“脂蛋白”意指含有蛋白質和脂質二者的生物分子顆粒。脂蛋白的實例包括，例如低密度脂蛋白(LDL)、極低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)和脂蛋白(a)(Lp(a))。

**【0065】** 糖尿病(Diabetes mellitus)，通常簡稱為糖尿病(diabetes)，是一群代謝疾病，其中人具有高血糖水準，因為身體不產生足夠的胰島素，或者因為細胞對所產生的胰島素不響應。糖尿病的最常見類型是：(1) 1型糖尿病，其中身體不能產生胰島素；(2) 2型糖尿病，其中身體不能適當利用胰島素，並且伴隨有隨著時間的推移胰島素缺乏的增加；(3) 妊娠期糖尿病，其中女性由於其妊娠而患糖尿病。所有形式的糖尿病都增加長期併發症的風險，這些併發症通常在許多年之後發生。這些長期併發症中的大多數是基於對血管的損傷，並且可以分成兩類：由大血管的動脈粥樣硬化引起的“大血管”疾病和由小血管的損傷引起的“微血管”疾病。大血管疾病病況的實例是缺血性心臟病、心肌梗塞、中風和外周血管疾病。微血管疾病的實例是糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病以及糖尿病性神經病。

**【0066】** 根據某些實施例，待治療的患者患有1型糖尿病(T1DM)或2型糖尿病(T2DM)並且正在接受胰島素治療。在某些實施例中，患者已被診斷患有T1DM或T2DM至少一年。在某些實施例中，患者在30歲之前被診斷患有T1DM。在某些實施例中，T1DM患者具有低於0.2 pmol/mL的C肽水準。在某些實施例中，患者具有低於10%的糖基化血紅蛋白(HbA1c)水準。

**【0067】** 根據某些實施例，待治療的患者具有通過脂質修飾治療(LMT)未充分控制的高膽固醇血症。如果LMT至少4週後患者的血清LDL-C濃度未降至公認的醫學上可接受的水準，例如低於70 mg/dL，則認為高膽固醇血症通過LMT未充分控制(考慮到患者的冠心病的相對風險)。在某些實施例中，LMT是最大耐受的他汀類治療。如本文所使用，“最大耐受的他汀類治療”意指可被施用至患者同時不會在該患者中引起不可接受的不良副作用的最高劑量的他汀類。例如，本文所公開的方法包括治療患有高膽固

醇血症患有T1DM或T2DM的患者，該高膽固醇血症通過日劑量的選自以下組成之群組的他汀類未充分控制：阿托伐他汀(包括阿托伐他汀+依折麥布)、瑞舒伐他汀、西立伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀，辛伐他汀(包括辛伐他汀+依折麥布)、普伐他汀，以及它們的組合。在某些實施例中，如果患者對該治療不耐受，則患者不接受伴隨他汀類治療。例如，他汀類不耐受患者可具有不同於由於扭傷或創傷引起的症狀的在他汀類治療過程中開始或增加並且當他汀類治療停止時也停止的骨骼肌相關症狀，諸如疼、痛、虛弱或痙攣。

### 患者選擇

**【0068】** 本發明的方法和組合物用於治療患有高膽固醇血症和糖尿病並正在接受胰島素治療的患者。待治療的患者還可以表現出一種或多種另外的選擇標準。例如，如果患者具有大於或等於70 mg/dL、100 mg/dL或130 mg/dL的計算的LDL-C水準，則可以選擇患者進行治療。可以用最大耐受劑量的他汀類任選地與至少一種其他脂質修飾治療(LMT)組合治療患者持續至少4週，或者其中如果患者他汀類不耐受，患者已經用最佳劑量的至少一種非他汀類LMT治療持續至少4週。最大耐受劑量的他汀類可以定義為，例如，基於區域實踐或當地指南規定的劑量，或者是由於對兒科患者的當地處方信息中規定的較高劑量的不利反應而被最大耐受的劑量。他汀類不耐受可以定義為，例如，由於不同於由於扭傷或創傷引起的症狀的在他汀類治療過程中開始或增加並且當他汀類治療停止時也停止的骨骼肌相關症狀而不能耐受至少2種他汀類：最低每日起始劑量的一種他汀類，以及任何劑量的另一種他汀類。未接受他汀類的每日方案(例如，每週1至3次)的患者也被認為不能耐受日劑量。

**【0069】** 另外，如果患者具有高心血管(CV)風險，則可以選擇該患者進行治療。在某些實施例中，高CV風險患者具有心血管疾病(CVD)和/或至少一種另外的CV風險因子的記錄歷史。CVD包括但不限於冠心病(CHD)和CHD風險等危症(equivalent)。CHD包括但不限於急性心肌梗死(MI)、無症狀性MI、不穩定性心絞痛、冠狀血管再生成過程(coronary revascularization

procedure) (例如, 經皮冠狀動脈介入(PCI)或冠狀動脈旁路移植手術(CABG)) 和臨床上顯著的CHD (例如, 通過侵入性或非侵入性測試諸如冠狀動脈造影術、使用跑步機的壓力測試、負荷超聲心動圖或核成像來診斷)。CHD風險等危症包括但不限於外周動脈疾病(例如, 如實例2的納入標準中所述的)和先前的具有動脈粥樣硬化血栓起源的缺血性中風, 具有持續超過24小時的局灶性缺血性神經缺陷。CV危險因素包括但不限於高血壓、近期吸煙、男性年齡 $\geq 45$ 歲、女性年齡 $\geq 55$ 歲、微量/大量白蛋白尿的病史、糖尿病視網膜病變的病史、早發性CHD的家族史(55歲的年齡以前的父親或兄弟; 65歲的年齡以前的母親或姐妹)、低HDL-C (男性 $< 40$  mg/dL [1.0 mmol/L], 和女性 $< 50$  mg/dL [1.3 mmol/L]), 以及記錄的慢性腎病(CKD) (例如, 如實例2的納入標準中所限定的)。

【0070】 在某些實施例中, 高CV風險患者患有動脈粥樣硬化性心血管疾病(ASCVD)。在某些實施例中, ASCVD被限定為冠狀動脈心臟病(CHD)、缺血性中風或外周動脈疾病。在某些實施例中, CHD包括急性心肌梗塞、無症狀性心肌梗塞和不穩定型心絞痛。在某些實施例中, CHD被限定為急性心肌梗塞、無症狀性心肌梗塞或不穩定性心絞痛。

### 胰島素治療

【0071】 如本文所示, 選擇用本發明方法治療的糖尿病患者已接受並繼續接受包含胰島素或其衍生物的胰島素治療。市場上的胰島素在胰島素的來源方面不同(例如, 牛、豬、人胰島素)並且還在它們的組成方面不同, 由此可以影響作用的特徵(作用的開始和作用的持續時間)。通過組合不同的胰島素產品, 可能獲得多種作用特徵並且建立盡可能接近生理的血糖水準。例示性胰島素治療可包括天然存在的胰島素, 諸如人胰島素, 以及具有延長的作用持續時間的經修飾的胰島素, 諸如甘精胰島素(Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)人胰島素, 例如, Lantus<sup>®</sup>)。甘精胰島素作為酸性澄清溶液注射, 並且由於其在皮下組織的生理pH範圍內的溶液性質, 作為穩定的六聚體締合物沉澱。甘精胰島素每日注射一次, 並且由於其平坦的血清譜和相應的夜間低血糖風險的降低而比其他長活性胰島素上值得

注意(Schubert-Zsilavec et al., 2:125-130 (2001))。甘精胰島素可以高於100U/mL的濃度施用，例如，270 - 330U/mL的甘精胰島素或300U/mL的甘精胰島素(如EP 2387989中所公開的)，其他例示性胰島素治療包括：谷賴胰島素(例如Apidra<sup>®</sup>)、地特胰島素(例如Levemir<sup>®</sup>)、賴脯胰島素(例如Humalog<sup>®</sup>、Liprolog<sup>®</sup>)、德穀胰島素(例如DegludecPlus<sup>®</sup>、IdegLira (NN9068))，門冬胰島素和門冬製劑(例如NovoLog<sup>®</sup>)、基礎胰島素和類似物(例如LY2605541、LY2963016、NN1436)、聚乙二醇化賴脯胰島素(例如LY-275585)、長效胰島素(例如NN1436、Insumera(PE0139)、AB-101、AB-102、Sensulin LLC)、中效胰島素(例如Humulin<sup>®</sup>N、Novolin<sup>®</sup>N)、速效和短效胰島素(例如Humulin<sup>®</sup>R、Novolin<sup>®</sup>R、Linjeta<sup>®</sup> (VIAject<sup>®</sup>)、PH20胰島素、NN1218、HinsBet<sup>®</sup>)、預混胰島素、SuliXen<sup>®</sup>、NN1045、胰島素加Symlin<sup>®</sup>、PE-0139、ACP-002水凝膠胰島素，以及口服、可吸入、經皮和口服或舌下胰島素(例如Exubera<sup>®</sup>、Nasulin<sup>®</sup>、Afrezza<sup>®</sup>、胰島素tregopil、TPM-02胰島素、Capsulin<sup>®</sup>、Oral-lyn<sup>®</sup>、Cobalamin<sup>®</sup>口服胰島素、ORMD-0801、Oshadi口服胰島素、NN1953、NN1954、NN1956、VIAtab<sup>®</sup>)。同樣合適的是通過雙功能接頭與白蛋白或另外的蛋白質結合的那些胰島素衍生物。

### PCSK9抑制劑

【0072】 該方法包括向患者施用包含PCSK9抑制劑的治療組合物。如本文所使用的，“PCSK9抑制劑”是與人類PCSK9結合或交互作用並在體外或體內抑制PCSK9的正常生物學功能的任何用劑。PCSK9抑制劑類別的非限制性實例包括小分子PCSK9拮抗劑，PCSK9表現或活性的基於核酸的抑制劑(例如，siRNA或反義)，與PCSK9特異性交互作用的基於肽的分子(例如，肽體(peptibody))，與PCSK9特異性交互作用的受體分子，包含LDL受體的配體結合部分的蛋白質，PCSK9結合支架分子(例如，DARPin、HEAT重複蛋白、ARM重複蛋白、三角形四肽重複蛋白(tetratricopeptide repeat protein)、基於纖維蛋白的支架構建體和基於天然存在的重複蛋白的其他支架等)，[參見，例如，Boersma and Pluckthun, 2011, *Curr. Opin. Biotechnol.* 22:849-857，以及其中引用的參考文獻]，和抗PCSK9適配體或其部分。根據某些實施例，

可以用於本發明方法的上下文的PCSK9抑制劑是抗PCSK9抗體或特異性結合人類PCSK9的抗體的抗原結合片段。

**【0073】** 如本文所使用的，術語“人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9型”或“人類PCSK9”或“hPCSK9”是指具有SEQ ID NO：197中所示的核酸序列和SEQ ID NO：198的胺基酸序列的PCSK9，或其生物學上的活性片段。

**【0074】** 如本文所使用的，術語“抗體”意欲指包含四條多肽鏈(通過二硫鍵相互連接的兩條重(H)鏈和兩條輕(L)鏈)的免疫球蛋白分子，以及其多聚體(例如，IgM)。每條重鏈包含重鏈可變區(本文縮寫為HCVR或V<sub>H</sub>)和重鏈恒定區。重鏈恒定區包含三個結構域，C<sub>H1</sub>、C<sub>H2</sub>和C<sub>H3</sub>。每條輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為LCVR或V<sub>L</sub>)和輕鏈恒定區。輕鏈恒定區包含一個結構域(C<sub>L1</sub>)。V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>區可以進一步細分為稱為互補決定區(CDR)的高變區，其散佈有稱為框架區(FR)的更保守的區域。每個V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>由三個CDR和四個FR組成，按照以下順序從胺基末端到羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在不同的實施例中，抗PCSK9抗體(或其抗原結合部分)的FR可以與人種系序列相同，或者可以是天然的或人工修飾的。可以基於兩個或更多個CDR的並行分析來定義胺基酸共有序列。

**【0075】** 如本文所使用的，術語“抗體”還包括完整抗體分子的抗原結合片段。如本文所使用的，術語抗體的“抗原結合部分”、抗體的“抗原結合片段”等包括特異性結合抗原以形成複合物的任何天然存在的、可酶促獲得的、合成的或遺傳改造的多肽或糖蛋白。抗體的抗原結合片段可以例如使用任何合適的標準技術，諸如蛋白水解消化或涉及操縱和表達編碼抗體可變結構域和任選恒定結構域的DNA的重組基因工程技術，衍生自完整抗體分子。這樣的DNA是已知的和/或可容易地從例如商業來源，DNA文庫(包括例如，噬菌體-抗體文庫)獲得的，或可以是合成的。可以對DNA進行測序和化學操作或使用分子生物學技術進行操作，例如，以將一個或多個可變和/或恒定結構域安排成合適的構型，或以引入密碼子、產生半胱胺酸殘基、修飾、添加或刪除胺基酸等。

**【0076】** 抗原結合片段的非限制性實例包括：(i) Fab片段；(ii) F(ab')<sub>2</sub>片段；(iii) Fd片段；(iv) Fv片段；(v)單鏈Fv(scFv)分子；(vi) dAb片段；和(vii)

由模擬抗體的高變區的胺基酸殘基組成的最小識別單位(例如，分離的互補決定區(CDR)，諸如CDR3肽)，或受約束的(constrained)FR3-CDR3-FR4肽。其他工程改造的分子，諸如結構域特異性抗體，單結構域抗體，結構域缺失抗體，嵌合抗體，CDR移植抗體，雙抗體，三抗體，四抗體，微抗體，納米抗體(例如，單價納米抗體、二價納米抗體等)，小模塊化免疫藥物(SMIP)和鯊魚可變IgNAR結構域也包括在如本文所使用的表達“抗原結合片段”內。

**【0077】** 抗體的抗原結合片段通常會包含至少一個可變結構域。可變結構域可以具有任何大小或胺基酸組成，並且通常會包含與一個或多個框架序列相鄰或與一個或多個框架序列一起在框內的至少一個CDR。在具有與V<sub>L</sub>結構域相連的V<sub>H</sub>結構域的抗原結合片段中，V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>結構域可以相對於彼此以任何合適的排列放置。例如，可變區可以是二聚體並含有V<sub>H</sub>-V<sub>H</sub>、V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub>或V<sub>L</sub>-V<sub>L</sub>二聚體。或者，抗體的抗原結合片段可含有單體V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>結構域。

**【0078】** 在某些實施例中，抗體的抗原結合片段可含有與至少一個恒定結構域共價連接的至少一個可變結構域。可以在抗體的抗原結合片段中發現的可變和恒定結構域的非限制性例示性結構包括：(i) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1；(ii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2；(iii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>3；(iv) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2；(v) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3；(vi) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3；(vii) V<sub>H</sub>-C<sub>L</sub>；(viii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1；(ix) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>2；(x) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>3；(xi) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2；(xii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3；(xiii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3；和(xiv) V<sub>L</sub>-C<sub>L</sub>。在包括以上示出的任何例示性結構在內的可變和恒定結構域的任何結構中，可變和恒定結構域可以彼此直接連接或可以通過完整或部分鉸鏈或接頭區連接。鉸鏈區可以由至少2個(例如，5、10、15、20、40、60或更多個)胺基酸組成，這導致單個多肽分子中相鄰可變和/或恒定結構域之間的柔性或半柔性連接。此外，抗體的抗原結合片段可以包括彼此非共價連接和/或與一個或多個單體V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>結構域(例如，通過二硫鍵)結合的以上示出的任何可變和恒定結構域的同源二聚體或異源二聚體(或其他多聚體)。

**【0079】** 與完整抗體分子一樣，抗原結合片段可以是單特異性的或多特異性的(例如，雙特異性的)。抗體的多特異性抗原結合片段通常會包含至少兩個不同的可變結構域，其中每個可變結構域能夠特異性結合一個單獨

的抗原或同一抗原上的不同表位。任何多特異性抗體形式，包括本文所公開的例示性雙特異性抗體形式，可以使用本領域可獲得的常規技術適用於本發明方法的抗體的抗原結合片段的上下文。

**【0080】** 抗體的恒定區在抗體固定補體和介導細胞依賴性細胞毒性的能力中是重要的。因此，可以基於是否需要抗體介導細胞毒性來選擇抗體的同種型。

**【0081】** 如本文所使用的，術語“人類抗體”意欲包括具有衍生自人種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區的抗體。儘管如此，人類抗體可包含不由人種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基(例如，通過體外隨機或位點特異性誘變或通過體內體細胞突變引入的突變)，例如在CDR中，特別是在CDR3中。然而，如本文所使用的，術語“人類抗體”不意欲包括其中衍生自另外的哺乳動物物種(例如小鼠)的種系的CDR序列已經移植到人框架序列上的抗體。

**【0082】** 如本文所使用的，術語“重組人類抗體”意欲包括通過重組手段製備、表現、產生或分離的所有人類抗體，諸如使用轉染到宿主細胞中的重組表現載體表現的抗體(以下進一步描述的)，從重組體分離的抗體，組合人類抗體文庫(以下進一步描述的)，從對於人類免疫球蛋白基因轉基因的動物(例如，小鼠)分離的抗體，(參見，例如，Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295)或通過涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他手段製備、表現、產生或分離的抗體。這樣的重組人類抗體具有衍生自人種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區。然而，在某些實施例中，這樣的重組人類抗體經歷體外誘變(或者，當使用對於人類Ig序列轉基因的動物時，經歷體內體細胞誘變)，並且因此重組抗體的V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>區的胺基酸序列是這樣的序列：當其衍生自人種系V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>序列並與之相關的序列時，在體內可能不天然存在於人類抗體種系庫中。

**【0083】** 人類抗體可以與鉸鏈異質性有關的兩種形式存在。在一種形式中，免疫球蛋白分子包含約150-160 kDa的穩定四鏈構建體，其中二聚體通過鏈間重鏈二硫鍵保持在一起。在第二種形式中，二聚體不經由鏈間二

硫鍵連接，並且形成約75-80 kDa的分子，其由共價偶聯的輕鏈和重鏈組成(半抗體)。即使在親和純化後，這些形式也極難分離。

【0084】 在各種完整IgG同種型中出現第二種形式的頻率是由於，但不限於，與抗體的鉸鏈區同種型有關的結構差異。人類IgG4鉸鏈的鉸鏈區中的單個胺基酸置換可以顯著將第二種形式(Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30:105)的出現降低至使用人IgG1鉸鏈通常觀察到的水準。本發明的方法包括在鉸鏈、C<sub>H</sub>2或C<sub>H</sub>3區具有一個或多個突變的抗體，其可以是例如在生產中所希望的以改善所希望的抗體形式的產率。

【0085】 如本文所使用的，“分離的抗體”意指已經從其天然環境的至少一種組分中鑒定和分離和/或回收的抗體。例如，已從生物體的至少一種組分或從其中天然存在或天然產生抗體的組織或細胞中分離或除去的抗體是為了本發明方法的目的的“分離的抗體”。分離的抗體還包括重組細胞內的原位抗體。分離的抗體是已經經歷至少一個純化或分離步驟的抗體。根據某些實施例，分離的抗體可以基本上不含其他細胞物質和/或化學物質。

【0086】 術語“特異性結合”等意指抗體或其抗原結合片段與在生理條件下相對穩定的抗原形成複合物。用於確定抗體是否特異性結合抗原的方法是本領域公知的，並且包括例如，平衡透析、表面等離子體共振等。例如，在本方法的上下文中所使用的“特異性結合”PCSK9的抗體包括結合PCSK9或其部分的抗體，其K<sub>D</sub>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，如在表面等離子體共振測定中測量的。然而，特異性結合人類PCSK9的分離的抗體與其他抗原(諸如來自其他(非人類)物種的PCSK9分子)具有交叉反應性。

【0087】 與抗體從中衍生的相應種系(germline)序列相比，可用於本方法的抗PCSK9抗體可以在重鏈和輕鏈可變結構域的框架和/或CDR區中包含一個或多個胺基酸置換、插入和/或缺失。通過將本文所公開的胺基酸序列與可從例如公共抗體序列數據庫獲得的種系序列進行比較，可以容易地

確定這樣的突變。該方法包括使用衍生自本文所公開的任何胺基酸序列的抗體及其抗原結合片段，其中一個或多個框架和/或CDR區內的一個或多個胺基酸突變為抗體從中衍生的種系序列的相應殘基，或突變為另一人種系序列的相應殘基，或突變為相應種系殘基的保守性胺基酸置換(這樣的序列變化在本文中統稱為“種系突變”)。本領域普通技術人員從本文所公開的重鏈和輕鏈可變區序列開始，可以容易地產生許多抗體和抗原結合片段，其包含一個或多個個體種系突變(individual germline mutation)或其組合。在某些實施例中，V<sub>H</sub>和/或V<sub>L</sub>結構域內的所有框架和/或CDR殘基被突變回在抗體從中衍生的原始種系序列中發現的殘基。在其他實施例中，僅將某些殘基突變回原始種系序列，例如，僅在FR1的前8個胺基酸內或在FR4的最後8個胺基酸內發現的突變殘基，或僅在CDR1、CDR2或CDR3中發現的突變殘基。在其他實施例中，將一個或多個框架和/或CDR殘基突變為不同種系序列的相應殘基(即，與抗體最初從中衍生的種系序列不同的種系序列)。此外，抗體可以含有框架和/或CDR區內的兩個或更多個種系突變的任何組合，例如，其中某些個體殘基突變為特定種系序列的相應殘基，而不同於原始種系序列的某些其他殘基被保持或突變為不同種系序列的相應殘基。一旦獲得，可以容易地測試含有一個或多個種系突變的抗體和抗原結合片段的一個或多個所需要的特性，諸如改善的結合特異性、增加的結合親和力、改善或增強的拮抗性或激動性的生物學特性(可視情況而定)、降低的免疫原性等。以這種一般方式獲得的抗體和抗原結合片段的使用包括在本方法中。

**【0088】** 該方法包括使用包含具有一個或多個保守性置換的本文所公開的任何HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列的變體的抗PCSK9抗體。例如，本發明的方法包括使用具有HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列的抗PCSK9抗體，該HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列相對於本文所公開的任何HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列具有例如10個或更少，8個或更少，6個或更少，4個或更少等的保守胺基酸置換。

**【0089】** 如本文所使用的，術語“表面等離子體共振”指一種光學現象，其允許例如使用BIAcore™系統(Biacore Life Sciences division of GE

Healthcare, Piscataway, NJ), 通過檢測生物傳感器基質(matrix)內的蛋白質濃度的變化來分析實時交互作用。

【0090】 如本文所使用的, 術語“ $K_D$ ”意欲指特定抗體-抗原交互作用的平衡解離常數。

【0091】 術語“表位”是指與稱為抗原互補位的抗體分子的可變區中的特定抗原結合位點交互作用的抗原決定簇。單個抗原可具有多於一個表位。因此, 不同的抗體可以結合抗原上的不同區域, 並且可以具有不同的生物學作用。表位可以是具有構象的也可以是線性的。通過來自線性多肽鏈的不同區段的空間並置的胺基酸產生構象表位。線性表位是由多肽鏈中的相鄰胺基酸殘基產生的表位。在某些情況下, 表位可包括抗原上的糖、磷醯基或磺醯基的部分。

【0092】 根據某些實施例, 該方法中所使用的抗PCSK9抗體是具有pH依賴性結合特徵的抗體。如本文所使用的, 表述“pH依賴性結合”意指抗體或其抗原結合片段表現出“與中性pH相比, 在酸性pH下與PCSK9的結合降低”(為了本公開的目的, 可以互換地使用兩種表述)。例如, “具有pH依賴性結合特徵的抗體”包括抗體及其抗原結合片段, 其中性pH下比在酸性pH下以更高親和力結合PCSK9。在某些實施例中, 抗體和抗原結合片段結合PCSK9, 在中性pH下的親和力比在酸性pH下高至少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。

【0093】 根據這方面, 具有pH依賴性結合特徵的抗PCSK9抗體相對於親本抗PCSK9抗體可具有一個或多個胺基酸變異。例如, 具有pH依賴性結合特徵的抗PCSK9抗體可含有一個或多個組胺酸置換或插入, 例如, 在親本抗PCSK9抗體的一個或多個CDR中。因此, 根據某些實施例, 提供了包括施用抗PCSK9抗體的方法, 該抗PCSK9抗體除了用組胺酸殘基置換親本抗體的一個或多個CDR的一個或多個胺基酸之外, 包含與親本抗PCSK9抗體的CDR胺基酸序列相同的CDR胺基酸序列(例如, 重鏈和輕鏈CDR)。具有pH依賴性結合的抗PCSK9抗體可以具有例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或更多個組胺酸置換, 這些置換或者在親本抗體的單個CDR內或散佈於親

本抗PCSK9抗體的多個(例如，2、3、4、5或6個)CDR內。例如，本發明的方法包括使用具有pH依賴性結合的抗PCSK9抗體，其包含親本抗PCSK9抗體的HCDR1中的一個或多個組胺酸置換、HCDR2中的一個或多個組胺酸置換、HCDR3中的一個或多個組胺酸置換、LCDR1中的一個或多個組胺酸置換、LCDR2中的一個或多個組胺酸置換、和/或LCDR3中的一個或多個組胺酸置換。

【0094】 如本文所使用的，表述“酸性pH”意指pH為6.0或更低(例如，小於約6.0、小於約5.5、小於約5.0等)。表述“酸性pH”包括約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或更小的pH值。如本文所使用的，表述“中性pH”是指約7.0至約7.4的pH。表述“中性pH”包括約7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35和7.4的pH。

【0095】 可用于本發明的方法的上下文中的抗PCSK9抗體的非限制性實例包括例如阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpencizumab、LY3015014或任何前述抗體的抗原結合部分。

### 人類抗體的製備

【0096】 用於在轉基因小鼠中生成人類抗體的方法是本領域已知的。任何這樣的已知方法可用于本發明的方法的上下文中以製備特異性結合人類PCSK9的人類抗體。

【0097】 使用VELOCIMMUNE™技術(參見，例如，US 6,596,541，Regeneron Pharmaceuticals)或用於生成單克隆抗體的任何其他已知方法，最初分離了具有人可變區和小鼠恒定區的針對PCSK9的高親和力嵌合抗體。VELOCIMMUNE®技術涉及產生轉基因小鼠，該轉基因小鼠具有與內源小鼠恒定區基因座可操作地連接的人重鏈和輕鏈可變區的基因組，從而小鼠應答抗原刺激而產生包含人可變區和小鼠恒定區的抗體。將編碼抗體的重鏈和輕鏈的可變區的DNA分離並與編碼人重鏈和輕鏈恒定區的DNA可操作地連接。然後在能夠表現完整人類抗體的細胞中表現該DNA。

【0098】 一般地，用感興趣的抗原攻擊VELOCIMMUNE®小鼠，並從表現抗體的小鼠中回收淋巴細胞(諸如B細胞)。淋巴細胞可以與骨髓瘤細胞系融合以製備永生雜交瘤細胞系，並且篩選和選擇這樣的雜交瘤細胞系以鑒定產生對感興趣的抗原特異的抗體的雜交瘤細胞系。可以分離編碼重鏈和輕鏈可變區的DNA並連接到重鏈和輕鏈的所需要的同種型恒定區。這樣的抗體蛋白質可以在細胞(諸如CHO細胞)中產生。或者，可以直接從抗原特異性淋巴細胞中分離編碼抗原特異性嵌合抗體或輕鏈和重鏈可變結構域的DNA。

【0099】 最初，分離具有人可變區和小鼠恒定區的高親和力嵌合抗體。使用本領域技術人員已知的標準方法表徵和選擇抗體的所希望的特徵，包括親和力、選擇性、表位等。用所希望的人恒定區替換小鼠恒定區以生成全人類抗體，例如野生型或修飾的IgG1或IgG4。雖然選擇的恒定區可根據具體用途而變化，但高親和力抗原結合和靶特異性特徵存在于可變區中。

【0100】 一般而言，當通過與固定在固相上或在溶液相中的抗原結合來測量時，可以使用的抗體具有高親和力，如上所述。用所希望的人恒定區替換小鼠恒定區以生成全人類抗體。雖然選擇的恒定區可根據具體用途而變化，但高親和力抗原結合和靶特異性特徵存在于可變區中。

【0101】 可用於該方法的上下文中的特異性結合PCSK9的人類抗體或抗體的抗原結合片段的具體實例包括包含三個重鏈CDR (HCDR1、HCDR2和HCDR3)的任何抗體或抗原結合片段，該三個重鏈CDR是在具有選自由SEQ ID NO: 1和11組成的組的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)中含有的，或是與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本相似的序列中含有的。或者，可用于該發明的方法的上下文中的特異性結合PCSK9的人類抗體或抗體的抗原結合片段的具體實例包括包含三個重鏈CDR (HCDR1、HCDR2和HCDR3)的任何抗體或抗原結合片段，該三個重鏈CDR是在具有選自由以下組成的群組的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)中含有的：SEQ ID NO 37、45、53、61、69、77、85、93、101、109、117、125、133、141、149、157、165、173、181和189，或是與其具

有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的基本相似的序列中含有的。抗體或抗原結合片段可包含三個輕鏈CDR (LCVR1、LCVR2、LCVR3)，該三個輕鏈CDR是在具有選自由SEQ ID NO 6和15組成的組的胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)中含有的，或或是與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本相似的序列中含有的。或者，抗體或抗原結合片段可包含三個輕鏈CDR (LCVR1、LCVR2、LCVR3)，該三個輕鏈CDR是在具有選擇由以下組成的群組的胺基酸序列的輕鏈可變區中含有的：SEQ ID NO 41、49、57、65、73、81、89、97、105、113、121、129、137、145、153、161、169、177、185和193，或是在與其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本相似的序列中含有的。

**【0102】** 使用最佳序列比對在參考胺基酸序列的整個長度上(即用SEQ ID NO鑒定的胺基酸序列)和/或在兩個胺基酸序列之間的最佳序列比對的區域上，確定兩個胺基酸序列之間的序列同一性，其中最佳序列比對可以用本領域已知的工具(例如，Align)，使用標準設置，最好是EMBOSS :: needle，Matrix：Blosum62，Gap Open 10.0，Gap Extend 0.5獲得。

**【0103】** 在某些實施例中，抗體或抗原結合蛋白包含來自選自由SEQ ID NO：1/6和11/15組成的組的重鏈和輕鏈可變區胺基酸序列對(HCVR/LCVR)的六個CDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3)。或者，在某些實施例中，抗體或抗原結合蛋白包含來自選自由以下組成的群組的重鏈和輕鏈可變區胺基酸序列對(HCVR/LCVR)的六個CDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3)：SEQ ID NO: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和189/193。

**【0104】** 在某些實施例中，可用於該方法的抗PCSK9抗體或抗原結合蛋白具有選自SEQ ID NO: 2/3/4/7/8/10 (mAb316P [也稱為“REGN727”或“阿利庫單抗”])和12/13/14/16/17/18 (mAb300N) (參見美國專利申請公開號2010/0166768)和12/13/14/16/17/18的

HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3胺基酸序列，其中SEQ ID NO：16包含胺基酸殘基30處的組胺酸置換亮胺酸(L30H)。

【0105】 在某些實施例中，抗體或抗原結合蛋白包含選自由SEQ ID NO：1/6和11/15組成的組的的HCVR/LCVR胺基酸序列對。在某些例示性實施例中，抗體或抗原結合蛋白包含SEQ ID NO：1的HCVR胺基酸序列和SEQ ID NO：6的LCVR胺基酸序列。在某些例示性實施例中，抗體或抗原結合蛋白包含SEQ ID NO：11的HCVR胺基酸序列和SEQ ID NO：15的LCVR胺基酸序列。在某些例示性實施例中，抗體或抗原結合蛋白包含SEQ ID NO：11的HCVR胺基酸序列和SEQ ID NO：15的LCVR胺基酸序列，該SEQ ID NO：15包含胺基酸殘基30處的組胺酸置換亮胺酸(L30H)。

### 藥物組合物和施用方法

【0106】 本方法包括向患者施用PCSK9抑制劑，其中PCSK9抑制劑包含在藥物組合物中。用提供合適的轉移、遞送、耐受等的合適的載體、賦形劑和其它劑配製藥物組合物。在所有藥物化學家都知道的配方中可以發現許多合適的製劑：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。這些製劑包括例如粉末、糊劑、軟膏、凝膠劑、蠟、油、脂質、含有囊泡的脂質(陽離子或陰離子)(諸如LIPOFECTIN™)、DNA綴合物、無水吸收糊劑、水包油和油包水乳劑、乳劑碳蠟(多種分子量的聚乙二醇)、半固體凝膠和含有碳蠟的半固體混合物。還參見Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

【0107】 可用于本發明方法的上下文中的包含抗PCSK9抗體的例示性藥物製劑包括US 8,795,669(尤其是描述例示性的包含阿利庫單抗的製劑)或WO2013/166448或WO2012/168491中所述的任何製劑。

【0108】 已知多種遞送系統並且其可用於施用藥物組合物，其例如包封在脂質體，微粒，微囊劑，能夠表達突變病毒的重組細胞，受體介導的內吞作用(參見，例如，Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432)。施用方法包括但不限於皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下，鼻內、硬膜外和

口服途徑。組合物可以通過任何方便的途徑施用，例如通過輸注或丸注射(bolus injection)，通過上皮或粘膜皮膚襯裡(例如口腔粘膜、直腸和腸粘膜等)吸收，並且可以與其他生物活性劑一起施用。

【0109】 可以用標準針頭和注射器皮下或靜脈內遞送藥物組合物。另外，關於皮下遞送，筆遞送裝置易於應用於遞送藥物組合物。這樣的筆遞送裝置可以是可重複使用的或一次性的。可重複使用的筆輸送裝置通常利用含有藥物組合物的可替換筆芯(cartridge)。一旦施用了筆芯內的所有藥物組合物並且筆芯是空的，就可以容易地丟棄空筆芯並用含有藥物組合物的新筆芯替換。然後可以重複使用筆遞送裝置。在一次性筆遞送裝置中，沒有可替換的筆芯。相反，一次性筆遞送裝置預填充有保持在裝置內的貯存器中的藥物組合物。一旦清空儲存器的藥物組合物，就丟棄整個裝置。

【0110】 許多可重複使用的筆和自動注射器遞送裝置具有皮下遞送藥物組合物的應用。實例包括但不限於AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)，DISETRONIC™筆(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)，HUMALOG MIX 75/25™筆，HUMALOG™筆，HUMALIN 70/30™筆(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)，NOVOPEN™ I、II和III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)，NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)，BD™筆(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)，OPTIPEN™，OPTIPEN PRO™，OPTIPEN STARLET™和OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)，僅舉幾例。具有皮下遞送本發明的方法的藥物組合物的應用的一次性筆遞送裝置的實例包括但不限於SOLOSTAR™筆(sanofi-aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk)和KWIKPEN™ (Eli Lilly)、SURECLICK™自動注射器(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.)和HUMIRA™筆(Abbott Labs, Abbott Park IL)，僅舉幾例。

【0111】 在某些情況下，藥物組合物可以在控釋體系中遞送。在一個實施例中，可以使用泵(參見Langer，同上；Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201)。在另一個實施例中，可以使用聚合物材料；參見，Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC

Pres., Boca Raton, Florida。在還另一個實施例中，控釋體系可以放置在組合物的靶標的附近，因此僅需要全身劑量的一小部分(參見，例如，Goodson, 1984, *Medical Applications of Controlled Release*, 在前, 第 2 卷, 第 115-138 頁)。其他控釋體系在 Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533 的綜述中討論。

**【0112】** 可注射製劑可包括用於靜脈內、皮下、皮內和肌內注射，滴注輸注等的劑型。這些可注射製劑可通過已知方法製備。例如，可注射製劑可以例如通過將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化在無菌水性介質或常規用於注射的油性介質中來製備。作為注射用水性介質，有例如生理鹽水、含有葡萄糖和其他助劑等的等滲溶液等，它們可以與適當的增溶劑(諸如醇(例如，乙醇)、多元醇(例如，丙二醇、聚乙二醇)、非離子表面活性劑[例如，聚山梨醇酯 80，HCO-50(氫化蓖麻油的聚氧乙炔(50 mol)加成化合物)]等)一起使用。作為油性介質，採用例如芝麻油、大豆油等，其可以與增溶劑(諸如苯甲酸苄酯、苯甲醇等)組合使用。由此製備的注射劑優選填充在適當的安瓿中。

**【0113】** 有利地，將上述用於口服或腸胃外使用的藥物組合物製備成適於配合一定劑量的活性成分的單位劑量的劑型。這樣的單位劑量的劑型包括例如片劑、丸劑、膠囊劑、注射劑(安瓿劑)、栓劑等。

## 劑量

**【0114】** 施用于患者的 PCSK9 抑制劑(例如，抗 PCSK9 抗體)的量通常是治療有效量。如本文所使用的，短語“治療有效量”意指 PCSK9 抑制劑的劑量，其導致選自以下組成之群組的一個或多個參數的可檢測的降低(從基線降低至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75% 或更多)：LDL-C、ApoB、ApoB100、非 HDL-C、總膽固醇、VLDL-C、甘油三酯、ApoC3、TRL 顆粒、Lp(a) 和殘餘膽固醇。

**【0115】** 在抗 PCSK9 抗體的情況下，治療有效量可以為約 0.05 mg 至約 600 mg，例如，約 0.05 mg、約 0.1 mg、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 2.0 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、

約140 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg mg、約390 mg、約400 mg、約410 mg、約420 mg、約430 mg、約440 mg、約450 mg、約460 mg、約470 mg、約480 mg、約490 mg、約500 mg、約510 mg、約520 mg、約530 mg、約540 mg、約550 mg、約560 mg、約570 mg、約580 mg、約590 mg或約600 mg的抗PCSK9抗體。根據某些例示性實施例，治療有效量的抗PCSK9抗體是30 mg、40 mg或75 mg (例如，在阿利庫單抗用於體重小於50 kg，和/或小於或等於17歲的患者的情況下)，50 mg、75 mg或150 mg (例如，阿利庫單抗用於體重大於或等於50 kg，和/或小於或等於17歲的患者的情況下)，或者140 mg或420 mg (例如，在依伏庫單抗的情況下)。PCSK9抑制劑的其他劑量對於本領域普通技術人員會是顯而易見的。

**【0116】** 單一劑量中含有的抗PCSK9抗體的量可以以每千克患者體重的抗體的毫克數(即，mg/kg)的形式表示。例如，抗PCSK9抗體可以約0.0001至約10 mg/kg體重的劑量施用至患者。

### 施用方案

**【0117】** 根據某些實施例，可以在限定的時間過程中向受試者施用多劑量的PCSK9抑制劑(即，包含PCSK9抑制劑的藥物組合物)(例如，除了每日治療性他汀類方案或其他背景LMT之外)。根據該方面的方法包括向受試者順序施用多劑量的PCSK9抑制劑。如本文所使用的，“順序施用”意指每個劑量的PCSK9抑制劑在不同的時間點，例如在隔開預定間隔(例如，數小時、數天、數周或數月)的不同日向受試者施用。本方法包括向患者順序施用單一初始劑量的PCSK9抑制劑，隨後施用一個或多個第二劑量的PCSK9抑制劑，並且任選地隨後施用一個或多個第三劑量的PCSK9抑制劑。

**【0118】** 術語“初始劑量”、“第二劑量”和“第三劑量”指各個劑量的包含PCSK9抑制劑的藥物組合物的施用的時間順序。因此，“初始劑量”是在治療方案開始時施用的劑量(也稱為“基線劑量”)；“第二劑量”是初始劑量後施

用的劑量；“第二劑量”是在第二劑量後施用的劑量。初始、第二和第三劑量可以全部含有相同量的PCSK9抑制劑，但通常在施用頻率方面可能彼此不同。然而，在某些實施例中，在初始、第二和/或第三劑量中含有的PCSK9抑制劑的量在治療過程中彼此不同(例如，酌情向上或向下調整)。在某些實施例中，在治療方案開始時施用兩個或更多個(例如，2、3、4或5個)劑量作為“負荷劑量”，隨後是在較不頻繁的基礎上施用的後續劑量(例如，“維持劑量”)。

**【0119】** 根據例示性實施例，每個第二和/或第三劑量緊接前一劑量後1至26(例如，1、1½、2、2½、3、3½、4、4½、5、5½、6、6½、7、7½、8、8½、9、9½、10、10½、11、11½、12、12½、13、13½、14、14½、15、15½、16、16½、17、17½、18、18½、19、19½、20、20½、21、21½、22、22½、23、23½、24、24½、25、25½、26、26½或更多)周施用。如本文所使用的，短語“緊接前一劑量”意指在多次施用的順序中，在沒有介入劑量的情況下在順序中的恰好下一劑量的施用之前被施用至患者的抗原結合分子的劑量。

**【0120】** 根據該方面的方法可以包括向患者施用任何數量的第二和/或第三劑量的PCSK9抑制劑。例如，在某些實施例中，僅向患者施用單個第二劑量。在其他實施例中，向患者施用兩個或更多個(例如，2、3、4、5、6、7、8或更多個)第二劑量。同樣地，在某些實施例中，僅向患者施用單個第三劑量。在其他實施例中，向患者施用兩個或更多個(例如，2、3、4、5、6、7、8或更多個)第三劑量。

**【0121】** 在涉及多個第三劑量的實施例中，每個第二劑量可以與其他第二劑量相同的頻率施用。例如，可以在緊接前一劑量後1至2、4、6、8或更多週向患者施用每個第二劑量。類似地，在涉及多個第三劑量的實施例中，每個第三劑量可以與其他第三劑量相同的頻率施用。例如，可以在緊接前一劑量後1至2、4、6、8或更多週向患者施用每個第三劑量。或者，向患者施用的第三和/或第三劑量的頻率可在治療方案的過程中變化。施用的頻率也可以在治療過程中由醫生根據臨床檢查後個體患者的需要進行調整。

**【0122】** 本發明的方法包括包含上升滴定(up-titrate)選項(在本文中 也稱為“劑量改變”)的施用方案。如本文所使用的,“上調滴定選項”意指在 接受特定數量的劑量的PCSK9抑制劑後,如果患者尚未實現一個或多個確 定的治療參數的指定降低,則此後增加PCSK9抑制劑的劑量。例如,在包 括以每兩週一次的頻率向患者施用75 mg劑量的抗PCSK9抗體的治療方案 的情況下,如果在8週後(即,在第0週、第2週、第4週、第6週和第8週施用 的5個劑量),患者尚未達到小於70 mg/dL的血清LDL-C濃度,然後此後將抗 PCSK9抗體的劑量增加至例如每兩週一次施用150 mg (例如,從第10週或第 12週或之後開始)。

**【0123】** 在某些實施例中,以約75 mg的劑量以每兩週一次的頻率向 患者施用特異性結合PCSK9的抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中, 如果在一個或多個、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個或者五 個或更多個劑量後測量的患者的LDL-C <70 mg/dL,則保持約75 mg劑量。 在某些實施例中,如果在一個或多個、兩個或更多個、三個或更多個、四 個或更多個、或五個或更多個劑量後測量的患者的LDL-C仍然 $\geq$ 70 mg/dL, 則停止約75 mg劑量,並且隨後以約150mg的劑量以每兩週一次的頻率向患 者施用特異性結合PCSK9的該抗體或其抗原結合片段。

**【0124】** 在某些實施例中,以約300 mg的劑量以每四週一次的頻率向 患者施用特異性結合PCSK9的抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中, 如果在一個或多、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個或五個或 更多個劑量後測量的患者的LDL-C <70 mg/dL,則保持約300 mg劑量。在某 些實施例中,如果在一個或多、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更 多個或五個或更多個劑量後測量的患者的LDL-C仍然 $\geq$ 70 mg/dL,則停止約 300 mg劑量,並且隨後以約150 mg的劑量以每兩週一次的頻率向患者施用 該特異性結合PCSK9的抗體或其抗原結合片段。

**【0125】** 在某些實施例中,以約150 mg的劑量以每兩週一次的頻率向 患者施用特異性結合PCSK9的抗體或其抗原結合片段。

**【0126】** 在某些實施例中,當以約150 mg的劑量以每兩週一次的頻率 向患者施用特異性結合PCSK9的抗體或其抗原結合片段時,如果在至少一

個劑量或至少兩個、三個、四個或五個連續劑量後測量的患者的LDL-C < 10、15、20或25 mg/dL，則停止約150 mg劑量，隨後以約75 mg的劑量以每兩週一次的頻率向患者施用該特異性結合PCSK9的抗體或其抗原結合片段。雖然不希望受理論束縛，但假設非常低的LDL-C水準(例如，<10、15、20或25 mg/dL)可加重糖尿病。在某些實施例中，約150 mg劑量以恒定劑量向患者施用。在某些實施例中，在如本文公開的劑量調整後(例如，從每兩週約75 mg，或從每四週約300 mg調整)向患者施用約150 mg劑量。

### 組合治療

**【0127】** 如本文其他地方所述的，該方法可包括將PCSK9抑制劑與患者先前處方的脂質修飾治療(LMT)聯合(“除了患者先前處方的脂質修飾治療(LMT)之外”還將PCSK9抑制劑)向患者施用。LMT包括但不限於他汀類、纖維酸類、菸鹼酸類(例如，菸鹼酸及其衍生物)、膽汁酸螯合劑、依折麥布(ezetimibe)、洛美他派(lomitapide)、植物甾醇，奧利司他(orlistat)等。例如，可以與穩定的每日治療他汀類方案聯合向患者施用PCSK9抑制劑。在本發明方法的上下文中可以與PCSK9抑制劑聯合施用的例示性每日治療他汀類方案包括，例如，阿托伐他汀(每日10、20、40或80 mg)、(阿托伐他汀/依折麥布每日10/10或40/10 mg)、瑞舒伐他汀(每日5、10或20 mg)、西立伐他汀(每日0.4或0.8 mg)、匹伐他汀(每日1、2或4 mg)、氟伐他汀(每日20、40或80 mg)、辛伐他汀(每日5、10、20、40或80 mg)、辛伐他汀/依折麥布(每日10/10、20/10、10/10或80/10 mg)、洛伐他汀(每日10、20、40或80 mg)、普伐他汀(每日10、20、40或80 mg)，以及它們的組合。在某些實施例中，他汀類治療是對於患者的最大耐受的他汀類治療。在本發明方法的上下文中可以與PCSK9抑制劑聯合施用的其他LMT包括，例如，(1)抑制膽固醇攝取和/或膽汁酸再吸收的劑(例如，依折麥布)；(2)增加脂蛋白分解代謝的劑(諸如菸鹼酸)；和/或(3)在膽固醇諸如22-羥基膽固醇消除中起作用的LXR轉錄因子的活化劑。

**【0128】** 根據某些實施例，提供了包括將PCSK9抑制劑(例如，抗PCSK9抗體，諸如阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpancizumab或LY3015014)與血管生成素樣蛋白3的抑制劑(例如，抗

ANGPTL3抗體，諸如REGN1500)、血管生成素樣蛋白4的抑制劑(例如，抗ANGPTL4抗體，諸如美國專利號9,120,851中稱為“H1H268P”或“H4H284P”的抗ANGPTL4抗體)或血管生成素樣蛋白8的抑制劑(例如，抗ANGPTL8抗體)組合向患者施用的方法。

【0129】 根據某些實施例，提供了包括除胰島素治療之外，還將PCSK9抑制劑(例如，抗PCSK9抗體，諸如阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpencizumab或LY3015014)與另外的抗糖尿病治療組合向患者施用的方法。例示性的另外的抗糖尿病治療包括但不限於：

(a) Rote Liste 2016中提及的所有藥物，(例如Rote Liste 2014第12章中提及的所有抗糖尿病藥)，Rote Liste 2016第06章中提及的所有減肥劑或食欲抑制劑，在Rote Liste 2016第58章中提及的所有降脂劑，Rote Liste 2016第17章中提及的所有抗高血壓藥，Rote Liste中提及的所有保腎藥，或Rote Liste 2016第36章中提到的所有利尿劑；

(b)胰高血糖素樣肽1 (GLP-1)治療，包括GLP-1、GLP-1類似物和GLP-1受體促效劑，例如：GLP-1 (7-37)、GLP-1 (7-36)醯胺、利西拉來(lixisenatide，例如Lyxumia<sup>®</sup>)，艾塞那肽(exenatide，例如毒蜥外泌肽-4、r毒蜥外泌肽-4、Byetta<sup>®</sup>、Bydureon<sup>®</sup>、艾塞那肽NexP)，艾塞那肽-LAR、利拉魯肽(liraglutide，例如Victoza<sup>®</sup>)、司美魯肽(semaglutide)、他泊魯肽(taspoglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、白蛋白-高血糖素樣肽-1 (albugon)，胃泌酸調節素、京尼平昔(geniproside)、ACP-003、CJC-1131、CJC-1134-PC、GSK-2374697、PB-1023、TTP-054、langlenatide(HM-11260C)、CM-3、GLP-1 Eligen、AB-201、ORMD-0901、NN9924、NN9926、NN9927、Nodexen、Viador-GLP-1、CVX-096、ZYOG-1、ZYD-1、ZP-3022、CAM-2036、DA-3091、DA-15864、ARI-2651、ARI-2255、艾塞那肽-XTEN(VRS-859)、艾塞那肽-XTEN+胰高血糖素-XTEN (VRS-859 + AMX-808)和聚合物結合的GLP-1和GLP-1類似物；

(c)雙GLP-1/GIP促效劑(例如RG-7697(MAR-701)、MAR-709、BHM081、BHM089、BHM098)；雙GLP-1/胰高血糖素受體促效劑(例如BHM-034、

OAP-189 (PF-05212389、TKS-1225)、TT-401/402、ZP2929、LAPS-HMOXM25、MOD-6030)；

(d)雙GLP-1/胃泌素促效劑(例如ZP-3022)；

(e)胃腸肽，諸如肽YY 3-36(PYY3-36)或其類似物和胰多肽(PP)或其類似物；

(f)胰高血糖素受體促效劑或拮抗劑，葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體促效劑或拮抗劑，生長激素釋放激素拮抗劑或反向促效劑，xenin及其類似物；

(g)二肽基肽酶-IV(DPP-4)抑制劑，例如：阿格列汀(alogliptin，例如Nesina<sup>®</sup>、Kazano<sup>®</sup>)、利格列汀(linagliptin，例如Ondero<sup>®</sup>、Trajenta<sup>®</sup>、Tradjenta<sup>®</sup>、Trayenta<sup>®</sup>)、沙格列汀(saxagliptin，例如Onglyza<sup>®</sup>、Komboglyze XR<sup>®</sup>)，西他列汀(sitagliptin，例如Januvia<sup>®</sup>、Xelevia<sup>®</sup>、Tesavel<sup>®</sup>、Janumet<sup>®</sup>、Velmetia<sup>®</sup>、Juvisync<sup>®</sup>、Janumet XR<sup>®</sup>)、安奈格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin，例如Tenelia<sup>®</sup>)、曲格列汀(trelagliptin)、維格列汀(vildagliptin，例如Galvus<sup>®</sup>、Galvumet<sup>®</sup>)、吉格列汀(gemigliptin)、奧格列汀(omarigliptin)、依沃格列汀(evogliptin)、度格列汀(dutogliptin)、DA-1229、MK-3102、KM-223、KRP-104、PBL-1427、鹽酸皮諾沙星(Pinoxacin hydrochloride)和Ari-2243；

(h)鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT-2)抑制劑，例如：卡格列淨(canagliflozin)，達格列淨(dapagliflozin)，瑞格列淨(remogliflozin)，依碳酸瑞格列淨(remogliflozin etabonate)，舍格列淨(sergliflozin)，恩格列淨(empagliflozin)，伊格列淨(ipragliflozin)，托格列淨(tofogliflozin)，魯格列淨(luseogliflozin)，埃格列淨(ertugliflozin)，EGT-0001442，LIK-066，SBM-TFC-039和KGA-3235 (DSP-3235)；

(i) SGLT-2和SGLT-1的雙重抑制劑(例如LX-4211、LIK066)；

(j) SGLT-1抑制劑(例如LX-2761、KGA-3235)或與抗肥胖藥物諸如回腸膽汁酸轉移(IBAT)抑制劑組合的SGLT-1抑制劑(例如GSK-1614235 + GSK-2330672)；

(k)雙胍類(例如二甲雙胍、丁二胍、苯乙雙胍)；

(l)噻唑烷二酮類(例如吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone))，

格列酮類似物(例如洛貝格列酮(lobeglitazone))；

(m)過氧化物酶體增植物激活受體(PPAR-)( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )促效劑或調節劑(例如，沙羅格列紮(saroglitazar，(例如Lipaglyn<sup>®</sup>)、GFT-505)或PPAR $\gamma$ 部分促效劑(例如Int-131)；

(n)磺醯脲類(例如甲苯磺丁脲、格列本脲(glibenclamide)，格列美脲(glimepiride)，Amaryl<sup>®</sup>，格列吡嗪(glipizide))和氯茴苯酸類(美格列奈s，例如那格列奈(nateglinide)，瑞格列奈(repaglinide)，米格列奈(mitiglinide))；

(o)  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖，米格列醇，伏格列波糖)；

(q)胰澱素和胰澱素類似物(例如普蘭林肽，Symlin<sup>®</sup>)；

(p) G蛋白偶聯受體119 (GPR119)促效劑(例如GSK-1292263、PSN-821、MBX-2982、APD-597、ARRY-981、ZYG-19、DS-8500、HM-47000、YH-Chem1)；

(q) GPR40促效劑(例如TUG-424、P-1736、P-11187、JTT-851、GW9508、CNX-011-67、AM-1638、AM-5262)；

(r) GPR120促效劑和GPR142促效劑；

(s)全身性或低吸收性TGR5 (GPBAR1 = G蛋白偶聯的膽汁酸受體1)促效劑(例如INT-777、XL-475、SB756050)；

(t)糖尿病免疫治療，例如：口服C-C趨化因子受體2型(CCR-2)拮抗劑(例如CCX-140、JNJ-41443532)，白細胞介素1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )拮抗劑(例如AC-201)，或口服單克隆抗體(MoA)(例如甲氫醯胺(methalozamide)、VVP808、PAZ-320、P-1736、PF-05175157、PF-04937319)；

(v)用於治療代謝綜合征和糖尿病的抗炎劑，例如：核因子 $\kappa$ B抑制劑(例如Triolex<sup>®</sup>)；

(w)腺苷單磷酸激活蛋白激酶(AMPK)刺激劑，例如：Imeglimin (PXL-008)、Debio-0930 (MT-63-78)、R-118；

(x) 11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶1 (11- $\beta$ -HSD-1)的抑制劑(例如LY2523199、BMS770767、RG-4929、BMS816336、AZD-8329、HSD-016、BI-135585)；

(y)葡糖激酶活化劑(例如PF-04991532、TTP-399 (GK1-399)、GKM-001 (ADV-1002401)、ARRY-403 (AMG-151)、TAK-329、TMG-123、ZYGK1)；

(z)二醯基甘油O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑(例如pradigastat (LCQ-908))、蛋白酪胺酸磷酸酶1的抑制劑(如trodesquamine)、葡萄糖-6-磷酸酶的抑制劑、果糖-1,6-二磷酸酶的抑制劑、糖原磷酸化酶的抑制劑、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的抑制劑、糖原合成酶激酶的抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶的抑制劑；

(aa)葡萄糖轉運蛋白-4的調節劑、生長抑素受體3促效劑(例如MK-4256)；

(bb)一種或多種降脂劑也適合作為組合配偶物，例如：3-羥基-3-甲基戊二醯-輔酶-A-還原酶(HMG-CoA-還原酶)抑制劑，諸如辛伐他汀(例如Zocor<sup>®</sup>、Inegy<sup>®</sup>、Simcor<sup>®</sup>)，阿托伐他汀(例如Sortis<sup>®</sup>、Caduet<sup>®</sup>)，瑞舒伐他汀(例如Crestor<sup>®</sup>)，普伐他汀(例如Lipostat<sup>®</sup>、Selipran<sup>®</sup>)，氟伐他汀(例如Lescol<sup>®</sup>)，匹伐他汀(例如Livazo<sup>®</sup>、Livalo<sup>®</sup>)，洛伐他汀(例如Mevacor<sup>®</sup>、Advicor<sup>®</sup>)，美伐他汀(mevastatin，例如Compactin<sup>®</sup>)，利伐他汀(rivastatin)，西立伐他汀(Lipobay<sup>®</sup>)，纖維酸諸如苯紮貝特(bezafibrate，例如Cedur<sup>®</sup>延遲)，環丙貝特(ciprofibrate，例如Hyperlipen<sup>®</sup>)，非諾貝特(fenofibrate，例如Antara<sup>®</sup>、Lipofen<sup>®</sup>、Lipanthyl<sup>®</sup>)，吉非貝齊(gemfibrozil，例如Lopid<sup>®</sup>、Gevilon<sup>®</sup>)，依託貝特(etofibrate)，雙貝特(simfibrate)，氯煙貝特(ronifibrate)，克利貝特(clinofibrate)，氯貝胺(clofibrade)，菸鹼酸及其衍生物(例如菸鹼酸，包括菸鹼酸的緩釋製劑)，菸鹼酸受體1促效劑(如GSK-256073)，PPAR- $\delta$ 促效劑，乙醯輔酶A-乙醯轉移酶(ACAT)抑制劑(例如阿伐麥布(avasimibe))，膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布、Ezetrol<sup>®</sup>、Zetia<sup>®</sup>、Liptruzet<sup>®</sup>、Vytorin<sup>®</sup>、S-556971)，膽汁酸結合物質(例如消膽胺(cholestyramine)、考來維侖(colesevelam))，回腸膽汁酸轉運(IBAT)抑制劑(如GSK-2330672、LUM-002)，微粒體甘油三酯轉運蛋白(MTP)抑制劑(例如洛美他派(lomitapide(AEGR-733))、SLx-4090、granotapide)，前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9型(PCSK9)的調節劑(例如阿利庫單抗(REGN727/SAR236553)、AMG-145、LGT-209、PF-04950615、MPSK3169A、LY3015014、ALD-306、ALN-PCS、BMS-962476、SPC5001、ISIS-394814、1B20、LGT-210、1D05、BMS-PCSK9Rx-2、SX-PCK9、RG7652)，LDL受體上調劑，例如肝臟選擇性甲狀腺激素受體 $\beta$ 促效劑(例如伊泊替羅

(eprotirome) (KB-2115)、MB07811、sobetirome (QRX-431)、VIA-3196、ZYT1)、HDL升高化合物諸如：膽固醇酯轉運蛋白(CETP)抑制劑(例如安塞曲匹(anacetrapib) (MK0859))、達塞曲匹(dalcetrapib)、依塞曲匹(evacetrapib)、JTT-302、DRL-17822、TA-8995、R-1658、LY-2484595、DS-1442)、或雙CETP/PCSK9抑制劑(例如K-312)、ATP結合盒(ABC1)調節劑、脂質代謝調節劑(例如BMS-823778、TAP-301、DRL-21994、DRL-21995)、磷脂酶A2(PLA2)抑制劑(例如達普拉締(darapladib)、Tyrisa<sup>®</sup>、伐瑞拉地(varespladib)、利拉地(rilapladib))、ApoA-I增強劑(例如RVX-208、CER-001、MDCO-216、CSL-112)、膽固醇合成抑制劑(例如ETC-1002)、脂質代謝調節劑(例如BMS-823778、TAP-301、DRL-21994、DRL-21995)和 $\omega$ -3脂肪酸及其衍生物(例如二十碳五烯酸乙基(AMR101)、Epanova<sup>®</sup>、AKR-063、NKPL-66、PRC-4016、CAT-2003)；

(cc)溴隱亭(bromocriptine，例如Cycloset<sup>®</sup>、Parlodel<sup>®</sup>)，芬特明(phentermine)和芬特明製劑或組合(例如Adipex-P、Ionamin、Qsymia<sup>®</sup>)，苻非他明(benzphetamine，例如Didrex<sup>®</sup>)，安非拉酮(diethylpropion，例如Tenuate<sup>®</sup>)，苯甲曲秦(phendimetrazin，例如Adipost<sup>®</sup>、Bontril<sup>®</sup>)，安非他酮(bupropion)和組合(例如Zyban<sup>®</sup>、Wellbutrin XL<sup>®</sup>、Contrave<sup>®</sup>、Empatic<sup>®</sup>)，西布曲明(sibutramine，例如Reductil<sup>®</sup>、Meridia<sup>®</sup>)，托吡酯(topiramate，例如Topamax<sup>®</sup>)，唑尼沙胺(zonisamide，例如Zonegran<sup>®</sup>)，替索芬辛(tesofensine)，阿片類拮抗劑，諸如納曲酮(naltrexone，例如Naltrexin<sup>®</sup>，納曲酮+安非他酮)，大麻素受體1 (CB1)拮抗劑(例如TM-38837)，黑色素濃縮激素(MCH-1)拮抗劑(例如BMS-830216、ALB-127158(a))，MC4受體促效劑和部分促效劑(例如AZD-2820、RM-493)，神經肽Y5 (NPY5)或NPY2拮抗劑(例如維奈呱利(velneperit)、S-234462)，NPY4促效劑(例如PP-1420)， $\beta$ -3-腎上腺素能受體促效劑，瘦蛋白或瘦蛋白模擬物，5-羥色胺2c (5HT2c)受體的促效劑(例如氯卡色林(lorcaserin)、Belviq<sup>®</sup>)，普蘭林肽/美曲普汀(pramlintide/metreleptin)，脂肪酶抑制劑諸如西替司他(cetlistat，例如Cametor<sup>®</sup>)，奧利司他(例如Xenical<sup>®</sup>、Calobalin<sup>®</sup>)，血管生成抑制劑(例如ALS-L1023)，倍他司汀(betahistidine)和組胺H3拮抗劑(例如HPP-404)，AgRP(刺豚鼠相關蛋白)抑制

劑(例如TTP-435)，血清素再攝取抑制劑諸如氟西汀(floxetine，例如Fluctine<sup>®</sup>)，度洛西汀(duloxetine，例如Cymbalta<sup>®</sup>)，雙或三單胺攝取抑制劑(多巴胺，去甲腎上腺素和血清素再攝取)諸如舍曲林(sertraline，如Zoloft<sup>®</sup>)，特索芬辛(tesofensine)，蛋胺酸胺基肽酶2 (MetAP2)抑制劑(例如貝洛拉尼(beloranib))和抗成纖維細胞生長因子受體4 (FGFR4)產生的反義寡核苷酸(例如ISIS-FGFR4Rx)或抗增殖蛋白靶向肽-1(例如Adipotide<sup>®</sup>)；和

(dd)一氧化氮供體，AT1拮抗劑或血管緊縮素II (AT2)受體拮抗劑，諸如替米沙坦(telmisartan，例如Kinzal<sup>®</sup>、Micardis<sup>®</sup>)，坎地沙坦(candesartan，例如Atacand<sup>®</sup>、Blopress<sup>®</sup>)，巹沙坦(valsartan，例如Diovan<sup>®</sup>、Co-Diovan<sup>®</sup>)，洛沙坦(losartan，例如Cosaar<sup>®</sup>)，依普羅沙坦(eprosartan，例如Teveten<sup>®</sup>)，厄貝沙坦(irbesartan，例如Aprovel<sup>®</sup>、CoAprovel<sup>®</sup>)，奧美沙坦(olmesartan，例如Votum<sup>®</sup>、Olmotec<sup>®</sup>)，他索沙坦(tasosartan)，阿齊沙坦(azilsartan，例如Edarbi<sup>®</sup>)，雙重血管緊張素受體阻滯劑(雙重ARB)，血管緊縮素轉換酶(ACE)抑制劑，ACE-2激活劑，腎素抑制劑，前腎素抑制劑，內皮素轉換酶(ECE)抑制劑，內皮素受體(ET1/ETA)阻滯劑，內皮素拮抗劑，利尿劑，醛固酮拮抗劑，醛固酮合成酶抑制劑， $\alpha$ -受體阻滯劑， $\alpha$ -2腎上腺素能受體的拮抗劑， $\beta$ -受體阻滯劑，混合 $\alpha$ -受體/ $\beta$ -受體阻滯劑，鈣拮抗劑，鈣通道阻滯劑(CCB)，鈣通道阻滯劑地爾硫卓(diltiazem)的鼻用製劑(例如CP-404)，雙重鹽皮質激素/CCB，中樞作用抗高血壓藥，中性內肽酶的抑制劑，胺基肽酶-A抑制劑，血管肽抑制劑，雙重血管肽抑制劑諸如腦啡肽酶-ACE抑制劑或腦啡肽酶-ECE抑制劑，雙作用AT受體-腦啡肽酶抑制劑，雙重AT1/ETA拮抗劑，晚期糖基化終產物(AGE)破壞劑，重組腎酶，血壓疫苗諸如抗RAAS (腎素-血管緊縮素-醛固酮-系統)疫苗，AT1-或AT2-疫苗，基於高血壓藥物基因組學的藥物，諸如具有抗高血壓反應的遺傳多態性的調節劑，凝血細胞聚集抑制劑和其它；和

(ee)它們合適的組合。

**【0130】** 在某些實施例中，另外的抗糖尿病治療是GLP-1治療(例如，利西拉來)。在某些實施例中，GLP-1治療用甲硫胺酸(例如L-甲硫胺酸或D-甲硫胺酸)配製。在某些實施例中，GLP-1治療的製劑中不存在或基本

上不存在聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80)，泊洛沙姆(poloxamer，例如泊洛沙姆188)，苯紮氯鉍，組胺酸，賴胺酸和/或EDTA。在某些實施例中，GLP-1治療的製劑不含或基本上不含表面活性劑，諸如多元醇(例如聚丙二醇、聚乙二醇、泊洛沙姆、Pluronic、Tetronics)，多元醇的部分和脂肪酸酯和醚，諸如甘油和山梨糖醇的那些(例如，Span.RTM.、Tween.RTM.、Myrij.RTM.、Brij.RTM.、Cremophor.RTM)。GLP-1治療的製劑可包含合適的防腐劑(例如，苯酚、間甲酚、苯甲醇和/或對羥基苯甲酸酯)和合適的張力調節劑(例如甘油、右旋糖、乳糖、山梨糖醇、甘露醇、葡萄糖、NaCl、鈣或鎂化合物諸如CaCl<sub>2</sub>)。甘油、右旋糖、乳糖、山梨糖醇、甘露醇和葡萄糖的濃度通常在100-250 mM的範圍內，NaCl的濃度最高達150 mM。

**【0131】** 在某些實施例中，患者接受的胰島素治療與另外的抗糖尿病治療(例如，不是胰島素治療的任何前述抗糖尿病治療)組合。例如，在某些實施例中，抗糖尿病治療包括胰島素治療(例如甘精胰島素)和GLP-1治療(例如利西拉來)的組合。這些治療可以單獨提供或在單一藥物組合物中提供。例如，甘精胰島素和利西拉來可以配製在單一藥物組合物中(例如，Soliqua<sup>®</sup> 100/33)用於每日注射。

**【0132】** 在該方法的上下文中，可以在施用PCSK9抑制劑之前、同時或之後不久施用一種或多種另外的治療活性組分，例如以上列舉的任何劑或其衍生物；(為了本公開的目的，這樣的施用方案被認為是“與”另外的治療活性組分“組合”施用PCSK9抑制劑)。本發明的方法包括藥物組合物及其使用方法，其中PCSK9抑制劑與如本文其他地方所述的一個或多個另外的治療活性組分共同配製。

### **施用PCSK9抑制劑作為添加(add-on)治療**

**【0133】** 本發明的治療方法包括用PCSK9抑制劑(諸如特異性結合PCSK9的抗體或其抗原結合片段)治療患有高膽固醇血症和糖尿病的患者，其中PCSK9抑制劑可作為對患者的預先存在的胰島素治療和/或LMT (如果

可適用的話)的添加治療施用，諸如作為患者的預先存在的每日治療性胰島素和/或他汀類方案的添加治療。

【0134】 例如，該方法包括添加治療方案，其中PCSK9抑制劑作為對患者在接受PCSK9抑制劑之前接受的同樣的穩定的多次每日胰島素治療方案和/或每日治療他汀類方案(即相同給藥量的他汀類)的添加治療施用。在其他實施例中，PCSK9抑制劑作為對治療性胰島素和/或他汀類方案的添加治療施用，該治療性胰島素和/或他汀類方案包含比該患者在接受PCSK9抑制劑之前接受的胰島素和/或他汀類的劑量更多或更少的量的胰島素和/或他汀類。例如，在開始包含以特定給藥頻率和給藥量施用的PCSK9抑制劑的治療方案後，向患者施用或開處方的胰島素和/或他汀類的每日劑量可以與患者在開始PCSK9抑制劑治療方案之前服用的每日他汀類劑量相比(a)保持不變，(b)增加，或(c)減少(例如，上升滴定(up-titrate)或下降滴定(down-titrate))，這取決於患者的治療需要。

### 治療功效

【0135】 該方法導致一種或多種選自以下組成之群組的脂質組分的血清水準的降低：LDL-C、ApoB、ApoB100、非HDL-C、總膽固醇、VLDL-C、甘油三酯、Lp(a)、HDL-C、LDL顆粒數、LDL顆粒尺寸、ApoC3、ApoA-1、富含甘油三酯的脂蛋白膽固醇(TRL-C)和殘餘膽固醇。根據某些實施例，向患者施用包含PCSK9抑制劑的藥物組合物會導致從血清低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的基線的平均百分比降低至少約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或更高；從ApoB的基線的平均百分比降低至少約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或更高；從ApoB100的基線的平均百分比降低至少約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或更高；從非HDL-C的基線的平均百分比降低至少約25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或更高；從總膽固醇的基線的平均百分比降低至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或更高；從VLDL-C的基線的平均百分比降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%或更高；從甘油三酯的基線的平均百分比降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、

35%或更高；從LDL顆粒數量的基線的平均百分比降低至少約20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更高；從LDL顆粒尺寸的基線的平均百分比降低至少約1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%或4%或更多；從載脂蛋白C3 (ApoC3)的基線的平均百分比降低至少約5%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、9.0%、10%或更多；從HDL-C的基線的平均百分比增加至少約1%、2%、3%、4%、5%或更高；從ApoA-1的基線的平均百分比增加至少約1%、2%、3%、4%、5%或更高；從TRL-C的基線的平均百分比降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%或更高；和/或從Lp(a)的基線的平均百分比降低至少約5%、10%、15%、20%、25%或更高。

**【0136】** 本發明的方法包括治療接受胰島素治療的患有高膽固醇血症和T1DM的患者，該方法包括以每劑約75至150 mg的給藥量，和約每兩週或每四週一次的給藥頻率，或根據本文所公開的上升滴定給藥方案的給藥方案，向患者施用多劑量的抗PCSK9抗體或其抗原結合片段。在用抗PCSK9抗體治療約8、10、12、14、16、18、20、22、24或更多周後，患者可表現出LDL-C水準從基線降低至少35%、50%或60%。在某些實施例中，在用抗PCSK9抗體治療一周或多周後，患者表現出LDL-C水準從基線降低約35%、50%或60%或更多。

**【0137】** 本發明的方法還包括治療接受胰島素治療的患有高膽固醇血症和T2DM的患者，該方法包括以每劑約75至150 mg的給藥量，和約每兩週或每四週一次的給藥頻率，或根據本文所公開的上升滴定給藥方案的給藥方案，向患者施用多劑量的抗PCSK9抗體或其抗原結合片段。在用抗PCSK9抗體治療約8、10、12、14、16、18、20、22、24或更多週後，患者可表現出LDL-C水準從基線降低至少40%、48%或54%。在某些實施例中，在用抗PCSK9抗體治療一週或多週後，患者表現出LDL-C水準從基線降低約40%、48%或54%或更多。

**【0138】** 如本文所公開的，本發明的方法不改變患者的糖尿病參數。例如，在某些實施例中，該方法不影響(例如，不會有大於1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%的改變)患者的血紅蛋白A1c (HbA1c)

水準。在某些實施例中，該方法不影響(例如，不會有大於2%、4%、6%、8%、10%、12%、15%、18%或20%的改變)患者的空腹血糖(FPG)水準。

【0139】 在另外的實施例中，本發明涉及特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段用於治療患有1型糖尿病(T1DM)的患者中的高膽固醇血症的用途。

【0140】 在又另外的實施例中，本發明涉及治療患有1型糖尿病(T1DM)的患者中的高膽固醇血症的方法。

【0141】 在一個實施例中，該用途和/或方法包括以下步驟：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有

(i) T1DM，和

(ii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和

(b)向該患者施用75 mg、150 mg或300 mg的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段，其中該患者接受伴隨胰島素治療。

【0142】 在該用途和/或方法的一個實施例中，每兩週向該患者施用75 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0143】 在該用途和/或方法的一個實施例中，每兩週向該患者施用150 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0144】 在該用途和/或方法的一個實施例中，每四週向該患者施用300 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0145】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 2、3和4中示出的三個重鏈CDR，和SEQ ID NO: 7、8和10中示出的三個輕鏈CDR。

【0146】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)，和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)。

【0147】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段選自以下組成之群組：阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpancizumab和LY3015014。

【0148】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段是阿利庫單抗。

【0149】 在一個實施例中，該用途和/或方法進一步包括以下步驟：

(c)如果該患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的75 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的LDL-C水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。

【0150】 在一個實施例中，該用途和/或方法進一步包括以下步驟：

(c)如果該患者中的 LDL-C 水準低於閾值水準，則約每四週向該患者施用一個或多個以下劑量的 300 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段。

【0151】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該閾值水準是70 mg/dL。

【0152】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段皮下施用。

【0153】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者進一步接受伴隨脂質修飾治療(LMT)。

【0154】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該LMT選自以下組成之群組：他汀類、膽固醇吸收抑制劑、纖維酸類、菸鹼酸類、 $\omega$ -3脂肪酸和膽汁酸螯合劑。

【0155】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該LMT是他汀類治療。

【0156】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該他汀類選自以下組成之群組：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀和西立伐他汀。

【0157】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該他汀類治療是最大耐受的他汀類治療。

【0158】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該膽固醇吸收抑制劑是依折麥布。

【0159】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者對他汀類不耐受。

【0160】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該胰島素治療選自以下組成之群組：人胰島素、甘精胰島素、谷賴胰島素、地特胰島素、賴脯胰島素、德穀胰島素、門冬胰島素和基礎胰島素。

【0161】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者除胰島素治療之外還接受伴隨抗糖尿病治療。

【0162】 在該用途和/或方法的一個實施例中，另外的伴隨抗糖尿病治療選自以下組成之群組：胰高血糖素樣肽1 (GLP-1)治療、胃腸肽、胰高血糖素受體促效劑或拮抗劑、葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體促效劑或拮抗劑、生長激素釋放激素拮抗劑或反向促效劑、xenin、xenin類似物、雙胍類、磺醯脲類、美格列奈類、噻唑烷二酮類、DPP-4抑制劑、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑、鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT-2)抑制劑、SGLT-1抑制劑、過氧化物酶體增殖物激活受體(PPAR-)( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )促效劑或調節劑、胰澱素、胰澱素類似物、G蛋白偶聯受體119 (GPR119)促效劑、GPR40促效劑、GPR120促效劑、GPR142促效劑、全身性或低吸收性TGR5促效劑、糖尿病免疫治療、用於治療代謝綜合征和糖尿病的抗炎劑、腺苷單磷酸激活蛋白激酶(AMPK)刺激劑、11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶1的抑制劑、葡糖激酶的活化劑、二醯基甘油O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑、葡萄糖轉運蛋白-4的調節劑、生長抑素受體3促效劑、降脂劑，以及它們的組合。

【0163】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段將該患者的LDL-C水準降低至少30%、35%、40%或45%。

【0164】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段將該患者的非HDL-C水準降低至少25%、30%、35%或40%。

【0165】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的載脂蛋白C3 (ApoC3)水準。

【0166】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段減少該患者中的脂蛋白顆粒的數量和/或尺寸。

**【0167】** 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段：

- (a)不影響該患者的血紅蛋白 A1c (HbA1c)水準；和/或
- (b)不影響該患者的空腹血糖(FPG)水準。

**【0168】** 在另外的實施例中，本發明涉及用於治療患有1型糖尿病 (T1DM)的患者中的高膽固醇血症的用途和/或方法，該方法包括以下步驟：

- (a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有
  - (i) T1DM，和
  - (ii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；
- (b)每兩週向該患者施用 75 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段；和
- (c)如果該患者中的 LDL-C 水準低於 70 mg/dL，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的 75 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於 70 mg/dL，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，

其中該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。

**【0169】** 在另外的實施例中，本發明涉及用於治療患有2型糖尿病 (T2DM)的患者中的高膽固醇血症的方法，該方法包括以下步驟：

- (a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有
  - (i) T1DM，和
  - (ii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和
- (b)向該患者施用 75 mg、150 mg 或 300 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段，其中該患者接受伴隨胰島素治療。

**【0170】** 在該用途和/或方法的一個實施例中，每兩週向該患者施用 75 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0171】 在該用途和/或方法的一個實施例中，每兩週向該患者施用 150 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0172】 在該用途和/或方法的一個實施例中，每四週向該患者施用 300 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0173】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 2、3和4中示出的三個重鏈CDR，和SEQ ID NO: 7、8和10中示出的三個輕鏈CDR。

【0174】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)。

【0175】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段選自以下組成之群組：阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpencizumab和LY3015014。

【0176】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段是阿利庫單抗。

【0177】 在該用途和/或方法的一個實施例中，進一步包括以下步驟：  
(c)如果該患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的75 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的LDL-C水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。

【0178】 在該用途和/或方法的一個實施例中，進一步包括以下步驟：  
(c)如果該患者中的 LDL-C 水準低於閾值水準，則約每四週向該患者施用一個或多個以下劑量的 300 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段。

【0179】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該閾值水準是70 mg/dL。

【0180】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段係皮下施用。

【0181】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者進一步接受伴隨脂質修飾治療(LMT)。

【0182】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該LMT選自以下組成之群組：他汀類、膽固醇吸收抑制劑、纖維酸類、菸鹼酸類、 $\omega$ -3脂肪酸和膽汁酸螯合劑。

【0183】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該LMT是他汀類治療。

【0184】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該他汀類選自以下組成之群組：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀和西立伐他汀。

【0185】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該他汀類治療是最大耐受的他汀類治療。

【0186】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該膽固醇吸收抑制劑是依折麥布。

【0187】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者對他汀類不耐受。

【0188】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該胰島素治療選自以下組成之群組：人胰島素、甘精胰島素、谷賴胰島素、地特胰島素、賴脯胰島素、德穀胰島素、門冬胰島素和基礎胰島素。

【0189】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者除胰島素治療之外還接受伴隨抗糖尿病治療。

【0190】 在該用途和/或方法的一個實施例中，另外的抗糖尿病治療選自以下組成之群組：胰高血糖素樣肽1 (GLP-1)治療、胃腸肽、胰高血糖素受體促效劑或拮抗劑、葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體促效劑或拮抗劑、生長激素釋放激素拮抗劑或反向促效劑、xenin、xenin類似物、雙胍類、磺醯脲類、美格列奈類、噻唑烷二酮類、DPP-4抑制劑、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑、鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT-2)抑制劑、SGLT-1抑制劑、過氧化物酶體增植物激活受體(PPAR-)( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )促效劑或調節劑、胰澱素、胰澱素類似物、G蛋白偶聯受體119 (GPR119)促效劑、GPR40促效劑、GPR120促效劑、GPR142促效劑、全身性或低吸收性TGR5促效劑、糖尿病免疫治

療、用於治療代謝綜合症和糖尿病的抗炎劑、腺苷單磷酸激活蛋白激酶 (AMPK)刺激劑、11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶1的抑制劑、葡糖激酶的活化劑、二醯基甘油O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑、葡萄糖轉運蛋白-4的調節劑、生長抑素受體3促效劑、降脂劑，以及它們的組合。

【0191】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段將該患者的LDL-C水準降低至少30%、35%、40%或45%。

【0192】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段將該患者的非HDL-C水準降低至少20%、25%、30%或35%。

【0193】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的ApoC3水準。

【0194】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段減少該患者中的脂蛋白顆粒的數量和/或尺寸。

【0195】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段：

- (a)不影響該患者的血紅蛋白 A1c (HbA1c)水準；和/或
- (b)不影響該患者的空腹血糖(FPG)水準。

【0196】 在另外的實施例中，本發明涉及用於治療患有2型糖尿病 (T2DM)的患者中的高膽固醇血症的用途和/或方法，該方法包括以下步驟：

- (a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有
- (i) T2DM，和

(ii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和

(b)每兩週向該患者施用 75 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段；和

(c)如果該患者中的 LDL-C 水準低於 70 mg/dL，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的 75 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於 70 mg/dL，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 的胺基酸序列的 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 6 的胺基酸序列的 LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。

【0197】 在另外的實施例中，本發明涉及特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段用於治療患有2型糖尿病(T2DM)和動脈粥樣硬化性心血管疾病(ASCVD)的患者中的高膽固醇血症的用途。

【0198】 在又另外的實施例中，本發明涉及用於治療患有T2DM和ASCVD的患者中的高膽固醇血症的方法。

【0199】 在一個實施例中，該用途和/或方法包括以下步驟：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有

(i) T2DM、

(ii) ASCVD 和

(iii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和

(b)向該患者施用75 mg、150 mg或300 mg的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段，其中該患者接受伴隨胰島素治療。

【0200】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該ASCVD被限定為冠心病(CHD)、缺血性中風或外周動脈疾病。

【0201】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該CHD包括急性心肌梗死、無症狀性心肌梗死和不穩定型心絞痛。

【0202】 在該用途和/或方法的一個實施例中，每兩週向該患者施用75 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0203】 在該用途和/或方法的一個實施例中，每兩週向該患者施用150 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0204】 在該用途和/或方法的一個實施例中，每四週向該患者施用300 mg的該抗體或抗原結合片段。

【0205】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 2、3和4中示出的三個重鏈CDR和SEQ ID NO: 7、8和10中示出的三個輕鏈CDR。

【0206】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)。

【0207】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段選自以下組成之群組：阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpancizumab和LY3015014。

【0208】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段是阿利庫單抗。

【0209】 在一個實施例中，該用途和/或方法進一步包括以下步驟：

(c)如果該患者中的LDL-C水準低於閾值水準，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的75 mg的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的LDL-C水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的150 mg的該抗體或其抗原結合片段。

【0210】 在一個實施例中，該用途和/或方法進一步包括以下步驟：

(c)如果該患者中的 LDL-C 水準低於閾值水準，則約每四週向該患者施用一個或多個以下劑量的 300 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段。

【0211】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該閾值水準是70 mg/dL。

【0212】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段皮下施用。

【0213】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者進一步接受伴隨脂質修飾治療(LMT)。

【0214】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該LMT選自以下組成之群組：他汀類、膽固醇吸收抑制劑、纖維酸類、菸鹼酸類、 $\omega$ -3脂肪酸和膽汁酸螯合劑。

【0215】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該LMT是他汀類治療。

【0216】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該他汀類選自以下組

成之群組：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀和西立伐他汀。

【0217】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該他汀類治療是最大耐受劑量的他汀類治療。

【0218】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該膽固醇吸收抑制劑是依折麥布。

【0219】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者對他汀類不耐受。

【0220】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該胰島素治療選自以下組成之群組：人胰島素、甘精胰島素、谷賴胰島素、地特胰島素、賴脯胰島素、德穀胰島素、門冬胰島素和基礎胰島素。

【0221】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該患者除胰島素治療之外還接受伴隨抗糖尿病治療。

【0222】 在該用途和/或方法的一個實施例中，另外的抗糖尿病治療選自以下組成之群組：胰高血糖素樣肽1 (GLP-1)治療、胃腸肽、胰高血糖素受體促效劑或拮抗劑、葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體促效劑或拮抗劑、生長激素釋放激素拮抗劑或反向促效劑、xenin、xenin類似物、雙胍類、磺醯脲類、美格列奈類、噻唑烷二酮類、DPP-4抑制劑、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑、鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白2 (SGLT-2)抑制劑、SGLT-1抑制劑、過氧化物酶體增植物激活受體(PPAR-)( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )促效劑或調節劑、胰澱素、胰澱素類似物、G蛋白偶聯受體119 (GPR119)促效劑、GPR40促效劑、GPR120促效劑、GPR142促效劑、全身性或低吸收性TGR5促效劑、糖尿病免疫治療、用於治療代謝綜合征和糖尿病的抗炎劑、腺苷單磷酸激活蛋白激酶 (AMPK)刺激劑、11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶1的抑制劑、葡糖激酶的活化劑、二醯基甘油O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑、葡萄糖轉運蛋白-4的調節劑、生長抑素受體3促效劑、降脂劑，以及它們的組合。

【0223】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段將該患者的LDL-C水準降低至少30%、35%、40%或45%。

【0224】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段將該患者的非HDL-C水準降低至少20%、25%、30%或35%。

【0225】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段降低該患者的ApoC3水準。

【0226】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段減少該患者中的脂蛋白顆粒的數量和/或尺寸。

【0227】 在該用途和/或方法的一個實施例中，該抗體或其抗原結合片段：

(a)不影響該患者的血紅蛋白 A1c (HbA1c)水準；和/或

(b)不影響該患者的空腹血糖(FPG)水準。

【0228】 在另外的實施例中，本發明涉及用於治療患有2型糖尿病(T2DM)的患者中的高膽固醇血症的用途和/或方法，該方法包括：

(a)選擇接受胰島素治療的高心血管風險患者，其患有

(i) T2DM、

(ii) ASCVD 和

(iii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；

(b)每兩週向該患者施用 75 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段；和

(c)如果該患者中的 LDL-C 水準低於 70 mg/dL，則約每兩週向該患者施用一個或多個以下劑量的 75 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於 70 mg/dL，則約每兩週施用一個或多個以下劑量的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，

其中該抗體或其抗原結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。

## 實例

【0229】 提出以下實例以向本領域普通技術人員提供如何製備和使用本發明的方法和組合物的完整公開和描述，並且不意欲限制本發明的發

明人認為是他們的發明的範圍。已經做出努力確保關於所使用的數字(例如，量、溫度等)的準確性，但是應該考慮一些實驗誤差和偏差。除非另有說明，份數是重量份數，分子量是平均分子量，溫度是攝氏度，壓力是大氣壓或接近大氣壓。

#### 實例1：人類PCSK9的人類抗體之產生

**【0230】** 如美國專利號8,062,640中所述的生成人類抗PCSK9抗體。用於以下實例的例示性PCSK9抑制劑是指定為“mAb316P”的人類抗PCSK9抗體，也稱為“REGN727”或“阿利庫單抗”。mAb316P具有以下胺基酸序列特徵：包含SEQ ID NO: 5的重鏈和包含SEQ ID NO: 9的輕鏈；包含SEQ ID NO: 1的重鏈可變區(HCVR)和包含SEQ ID NO: 6的輕鏈可變區(LCVR)；包含SEQ ID NO: 2的重鏈互補決定區1(HCDR1)，包含SEQ ID NO: 3的HCDR2，包含SEQ ID NO: 4的HCDR3，包含SEQ ID NO: 7的輕鏈互補決定區1(LCDR1)，包含SEQ ID NO: 8的LCDR2和包含SEQ ID NO: 10的LCDR3。

**實例2：隨機分配、雙盲、安慰劑對照組的平行組研究以評價阿利庫單抗在患有1型或2型糖尿病並且患有在最大耐受的LDL-C降低治療時未得到充分控制的高心血管風險的高膽固醇血症的胰島素治療的患者中的效力和安全性**

#### 介紹

**【0231】** 全世界有超過3.8億人患有糖尿病，其中大多數會死於心血管疾病(CVD)。與不患有糖尿病的人相比，患有糖尿病的那些人處於更高的患CVD的風險，患相關的臨床併發症並且在更早的年齡，並且具有縮短約6至7年的預期壽命。除了疾病的高人花費之外，CVD對這些患者的整體醫療支出貢獻很大。

**【0232】** 該研究，命名為Odyssey DM-胰島素，包括在胰島素治療中的患有1型或2型糖尿病的成年患者，其患有在有或沒有其他脂質修飾治療

(LMT)的情況下，在最大耐受劑量的他汀類治療時未得到充分控制的高心血管(CV)風險的高膽固醇血症。

### 研究目的

【0233】 該研究的首要目的是：(a)評價阿利庫單抗與安慰劑相比在高心血管風險患者中治療24週後降低計算的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的效力，該患者患有用胰島素治療的糖尿病並且患有在最大耐受的LDL-C降低治療時未充分控制的高膽固醇血症；和(b)評價阿利庫單抗在患有用胰島素治療的糖尿病的患者中的安全性和耐受性。

【0234】 該研究的次要目的是在第12週和第24週評價阿利庫單抗與安慰劑相比對其他脂質參數的功效(例如，測量的LDL-C、非高密度脂蛋白膽固醇(非HDL-C)、載脂蛋白B (Apo B)、總膽固醇(TC)、脂蛋白a (Lp(a))、高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)水準、富含甘油三酯的脂蛋白(TGRL)、載脂蛋白A-1 (Apo A-1)、載脂蛋白C3 (ApoC3)和LDL顆粒數量和尺寸)。

### 研究設計

【0235】 這是3b期隨機分配、雙盲、安慰劑對照組的多國和多中心研究，以評估通過皮下(SC)注射施用的阿利庫單抗在處於高CV風險並且患有1型或2型糖尿病並且患有通過最大耐受的LDL-C降低治療未充分控制的高膽固醇血症的胰島素治療的患者中的功效和安全性。該研究由最高達3周的篩選期，24週的雙盲治療期，以及雙盲治療期結束後持續8週的安全性觀察期組成。

【0236】 除非患者對他汀類不耐受，否則它們在使用或不使用其他脂質修飾治療(LMT)的情況下服用穩定的、最大耐受劑量的他汀類治療。他汀類劑量和劑量方案以及一種或多種其他脂質修飾治療的劑量和劑量方案(如果可適用的話)在整個研究期間(包括篩選期前的持續4週，篩選期期間和從篩選到隨機分配)都是穩定的。在從篩選到第24週拜訪(visit)的整個研究期

間，患者處於葡萄糖和脂質管理的穩定飲食中。患者正在接受根據當地/區域護理標準的糖尿病治療。

【0237】 通過糖尿病類型(即，1型糖尿病對2型糖尿病)對患者進行分層。當大約400名患者被隨機分配時，完成患有2型糖尿病患者的招募。在目標招募期結束時，完成患有1型糖尿病患者的招募。

【0238】 如果在第8週拜訪時LDL-C $\geq$ 70 mg/dL (1.81 mmol/L)，則以75 mg Q2W的起始劑量皮下施用阿利庫單抗持續12周，在第12週用盲法上升滴定至阿利庫單抗 150 mg Q2W。在第8週拜訪時具有LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L)的患者繼續使用阿利庫單抗 75 mg Q2W直到治療期結束。

【0239】 在隨機分配後掩蓋(mask)來自血液樣品的脂質參數的數據。根據研究者的判斷，除了患者的安全性之外，研究者或患者沒有嘗試在隨機分配後直到第24週拜訪後獨立評價患者的脂質值。

【0240】 患者在第-3周、第0周、第8週、第12週、第20周和第24週拜訪研究地點，每次拜訪時進行實驗室工作。另外，還在第4週和第32周進行了電話拜訪。

【0241】 記錄了在最後一劑研究醫藥產品(investigational medicinal product, IMP)的70天內發生的不良事件(AE)。具有嚴重不良事件(SAE)或特殊感興趣的不良事件(AESI)的患者被隨訪(follow)直到解決、穩定或死亡。

### 患者選擇

【0242】 該研究登記了共517名患者，包括患有T1DM的76名患者和患有T2DM的441名患者。

### 納入標準

【0243】 在本研究中登記的患者滿足以下所有標準：

【0244】 (1) 患有用胰島素治療的1型或2型糖尿病的患者，並且該患者具有在使用或不使用其他LMT的情況下通過穩定的、最大劑量/方案的他汀類未充分控制的 $\geq$ 70 mg/dLLDL-C的水準(1.81 mmol/L)，該穩定的、最大劑量/方案的他汀類是在篩選拜訪之前(第-3周)被患者耐受了至少4週。患者耐受的最大的劑量/方案的他汀類是基於研究

者的判斷或關注的登記的患者耐受的劑量/方案。服用較低他汀類劑量的患者的可接受原因的一些實例包括但不限於對較高劑量的不良影響、高齡、低體重指數(BMI)、區域實踐、當地處方信息或伴隨藥物。患者可能已服用替代性的日劑量的他汀類，只要一致地服用該劑量(例如，每週一、週三、週五的劑量等)。不允許使用超過 1 種他汀類的伴隨治療。由研究者判斷，具有記錄的不耐受性並且因此不再接受他汀類治療的患者對於該研究也是符合條件的。以病案報告的形式記錄不進行最大劑量/方案的他汀類的一個或多個原因(包括他汀類不耐受)。

**【0245】** (2)篩選拜訪時 $\geq 18$  歲或具有成年法定年齡的患者，以較大者為準。

**【0246】** (3)在篩選拜訪(第-3 周)前至少一年診斷患有 1 型或 2 型糖尿病的患者。被診斷患有 1 型糖尿病的患者需要滿足以下所有標準：

(a)在 30 歲的年齡之前進行診斷；

(b)在診斷後 6 個月內用多次每日注射方案/基礎-膳食胰島素方案或胰島素泵方案治療；和

(c)篩選拜訪時 C 肽 $<0.2$  pmol/mL。

**【0247】** (4)篩選拜訪(第-3 周)時糖基化血紅蛋白(HbA1c) $<10\%$ 。如果基於研究者的判斷，在研究期間沒有計劃針對較低的 HbA1c，升高的 HbA1c (最高達 10%)的患者是符合條件的。

**【0248】** (5)具有記錄的 CVD 病史(包括 CHD 和/或 CHD 風險等同物)和/或至少一種另外的 CV 風險因子的患者。

**【0249】** CHD 的病史包括以下至少一項：

(a)急性心肌梗死(MI)；

(b)無症狀性 MI；

(c)不穩定型心絞痛；

(d)冠狀血管再生過程(例如，經皮冠狀動脈介入 (PCI)或冠狀動脈旁路移植術(CABG))；和

(e)通過侵入性或非侵入性測試(例如冠狀動脈造影術，使用跑步機的壓力測試，負荷超聲心動圖或核成像)診斷的臨床上顯著的 CHD。

**【0250】** CHD風險等同物包括以下至少一種：

(a)記錄的外周動脈疾病滿足以下標準的至少一種：

(i)當前的間歇性跛行(下肢肌肉不適，其是可再現的並且通過運動產生和在 10 分鐘內通過休息緩解)(推測其起源是動脈粥樣硬化)，同時休息時任一條腿的踝臂指數(ankle-brachial index)  $\leq 0.90$ ；

(ii)間歇性跛行的病史(下肢肌肉不適，其是可再現的並且通過運動產生和在 10 分鐘內通過休息緩解)並且同時由於動脈粥樣硬化疾病導致在一條腿或兩條腿中進行了血管內程序或外科手術干預；和

(iii)嚴重肢體缺血的病史，並且同時由於動脈粥樣硬化疾病導致在一條腿或兩條腿中進行了血栓溶解、血管內程序或外科手術干預；和

(b)記錄的先前的缺血性中風，其具有持續超過 24 小時的局灶性缺血性神經缺陷，其起源被認為是動脈粥樣硬化。必須進行計算機斷層攝影術或磁性無線電成像，以排除出血和非缺血性神經疾病。

**【0251】** 心血管風險因素包括以下至少一種：

(a)高血壓(建立在抗高血壓藥物上的)；

(b)當前的吸煙者；

(c)  $\geq 45$  歲的男性， $\geq 55$  歲的女性；

(d)微量/大量白蛋白尿的病史；

(e)糖尿病視網膜病變的病史(前增生性或增生性)；

(f)早發 CHD 的家族病史(55 歲的年齡以前的父親或兄弟；65 歲的年齡以前的母親或姐妹)；

(g)低 HDL-C (男性 $<40$  mg/dL (1.0 mmol/L)，女性 $<50$  mg/dL (1.3 mmol/L))；和

(h)記錄的持續 3 個月或更久(包括篩選拜訪)的由  $15 \leq eGFR < 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>限定的慢性腎病(CKD)。

**【0252】** (6)簽名的書面知情同意。

**排除標準**

【0253】 篩選滿足所有上述納入標準的患者的以下排除標準：

【0254】 (1) 與研究方法有關的排除標準：

(a) 計劃在研究過程中開始新的 LMT 或修改當前 LMT 的劑量；

(b) 否者在篩選拜訪(第-3 周)前持續至少 4 週或從篩選到隨機分配期間，未進行穩定劑量的 LMT (包括他汀類或其他 LMT)，除非他汀類不耐受，在這種情況下在篩選拜訪持續前 4 週/在篩選期間沒有進行他汀類治療；

(c) 在篩選拜訪前(第-3 周)持續至少 4 週或在篩選和隨機分配拜訪之間未以穩定劑量使用可能影響脂質的營養保健品或非處方藥治療；

(d) 在篩選拜訪(第-3 周)的 4 週內或篩選和隨機分配拜訪之間使用紅麴米產品；

(e) 使用全身性皮質類固醇，除非在隨機分配前持續至少 6 周用穩定方案被用作垂體/腎上腺疾病的替代治療。局部、關節內、鼻、吸入和眼科類固醇治療不被認為是“全身性的”並被允許；

(f) 使用連續的激素替代治療，除非該方案在篩選拜訪(第-3 周)前 6 周中已經是穩定的，並且沒有計劃在研究期間改變方案；

(g) 近期(在篩選拜訪(第-3 周)前 3 個月內或篩選和隨機分配拜訪之間的 MI、導致住院治療的不穩定性心絞痛、不受控制的心律失常、CABG、PCI、頸動脈手術或支架術、中風、短暫性缺血發作(TIA)、用於外周血管疾病的血管內程序或外科手術介入；

(h) 計劃在研究期間進行已排程的 PCI、CABG、頸動脈或外周血管再生術；

(i) 過去 12 個月內紐約心臟協會(NYHA) III 類或 IV 類心力衰竭(見表 1) 的病史；

(j) 篩選或隨機分配拜訪時收縮壓 >180 mmHg 或舒張壓 >110 mmHg；

(k) 在篩選拜訪(第-3 周)前 2 個月內、篩選和隨機分配之間已經接受血漿置換術治療或有計劃接受血漿置換術治療的患者；

(l) 出血性中風的已知病史；

(m) PCSK9 功能喪失(即基因突變或序列變異)的已知病史或純合家族性高膽固醇血症的已知病史；

(n)過去 5 年內新發癌症或癌症的積極進展，除了充分治療的基底細胞皮膚癌、鱗狀細胞皮膚癌或原位宮頸癌之外；

(o)陽性 HIV 測試的已知病史；

(p)在 1 個月或 5 個半衰期內(以較長者為準)已經服用任何有效的研究性藥物的患者，；

(q)在篩選拜訪(第-3 周)前，事先沒有接受降膽固醇飲食指導的患者；

(r)在篩選期間撤回同意的患者(從簽名的 ICF 開始)；

(s)在篩選拜訪前 2 個月內，如研究者所判斷的定義為 $>5$  kg 的變化的不穩定的體重；

(t) BMI $>45$  kg/m<sup>2</sup> 或計劃在研究過程中進行減肥外科手術、減肥計劃或開始減肥藥物；

(u)近期開始減肥藥物(即，在篩選拜訪前 3 個月內或篩選和隨機分配之間)或近期的減肥外科手術(在過去的 6 個月內)和如研究者所判斷的處於有效的減肥階段內；

(v)在篩選拜訪前持續至少 6 個月未接受胰島素治療的或篩選拜訪前持續至少 3 個月未進行穩定的胰島素方案(即胰島素類型的變化，注射的一般時間選擇/頻率，施用模式或方式諸如僅基本(2 型糖尿病)，基本-膳食等)的患者，或在研究期間需要改變胰島素類型/頻率或注射方式的可能性；

(w)在篩選前持續至少 3 個月沒有穩定的胰島素劑量(即如研究者所判斷的，總每日胰島素劑量的變化超過 30%)，或者如研究人員所判斷的研究過程中需要強化胰島素/抗高血糖藥方案的可能性(例如，添加新藥劑，滴定胰島素劑量的計劃等)；

(x)患者服用的其他抗高血糖藥物在篩選拜訪前持續至少 3 個月不穩定；

(y)在篩選拜訪前 2 個月內近期糖尿病代償失調的病史(即糖尿病酮酸血症或高滲性高血糖狀態(HHS))；

(z)接受或計劃在研究期間接受腎臟替代治療(例如，血液透析，腎臟移植等)；

(aa)存在任何已知影響血清脂質或脂蛋白的臨床上顯著的不受控制的內分泌疾病。如果甲狀腺素的劑量在篩選前持續至少 3 個月是穩定的並且在篩選拜訪時患者的敏感性促甲狀腺激素(s-TSH)水準在實驗室的正常範圍的 $\pm 10\%$ 以內，則可以包括進行甲狀腺替代治療的患者；

(bb)篩選期間的實驗室發現(不包括隨機分配實驗室，妊娠測試除外)：

(i)血清 TG  $> 400$  mg/dL (4.52 mmol/L)(允許 1 個重複實驗室)；

(ii)有生育潛力的婦女中的陽性血清或尿妊娠測試；

(iii)乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎抗體的陽性測試；

(iv)根據 4 變量腎臟疾病飲食改變(MDRD)等式  $eGFR < 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>；

(v) ALT 或 AST  $> 3 \times$  ULN(允許 1 個重複實驗室)；或

(vi)肌酸磷酸激酶(CPK) $> 3 \times$  ULN(允許 1 個重複實驗室)；或

(cc)條件/情況，諸如：

(i)預期短壽命的患者；

(ii)對可偏離原始評估的伴隨治療的需求；

(iii)無法滿足特定的方案要求(例如，需要住院，進行研究拜訪的能力等)；

(iv)患者是直接參與執行方案的研究者或任何副研究者、研究助理、藥劑師、研究協調員、其他工作人員或它們的親屬；

(v)不合作或任何可能使患者可能不遵守研究程序的情況；

(vi)使研究中的患者不能隨機分配的任何技術/行政原因；或

(vii)在篩選時鑒定的任何臨床上顯著的異常，其在研究者或副研究者的判斷中會排除安全完成研究或限制終點評估，諸如主要的全身性疾病，預期短壽命的患者。

表1：紐約心臟協會(NYHA)心力衰竭的功能分類

分類	患者症狀
<b>I類(正常)</b>	身體活動無限制。普通身體活動不會引起過度疲勞、心悸或呼吸困難(呼吸短促)。
<b>II類(輕度)</b>	身體活動的輕微限制。休息時舒適，但普通身體活動導致疲勞、心悸或呼吸困難。
<b>III類(中度)</b>	身體活動的顯著限制。休息時舒適，但比普通活動輕的活動引起疲勞、心悸或呼吸困難。
<b>IV類(嚴重)</b>	不能在沒有任何不適的情況下進行任何身體活動。休息時心機能不全的症狀。如果從事任何身體活動，則增加不適感。

**【0255】** (2)與活性比較物(active comparator)和/或強制性背景治療相關的排除標準：在相應的國家產品標籤中顯示的背景治療的所有禁忌症或使用警告/預防措施(適當時)。

**【0256】** (3)與阿利庫單抗的當前知識相關的排除標準：

(a)對阿利庫單抗或對阿利庫單抗的任何成分過敏；

(b)妊娠或母乳餵養的婦女；

(c)未受高效生育控制方法保護的有生育潛力的婦女(在有特定的當地要求的情況下，如 ICF 和/或當地協議附錄中所限定的)和/或不願或不能進行妊娠測試的婦女。有生育潛力的婦女必須在篩選和納入拜訪時具有確認的陰性妊娠測試。她們必須在整個研究治療期間和在最後一次注射 IMP 後持續至少 10 周使用有效的避孕方法。所採用的避孕方法必須符合根據 “International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. M3(R2): Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing

authorization for pharmaceuticals. ICH. 2009 Jun: 1-25”的高效生育控制方法的標準。絕經後婦女必須閉經至少 12 個月。

## 研究治療

### 研究用醫藥產品

【0257】 在自動注射器(也稱為預填充筆)中，在含有蔗糖、組胺酸和聚山梨醇酯20的水性緩衝液(pH 6.0)中，以75 mg/mL和150 mg/mL的濃度提供無菌阿利庫單抗藥物產品，兩者均為1 mL體積。在預填充筆中，以1 mL體積，在不添加蛋白質的情況下在與阿利庫單抗相同的製劑中製備阿利庫單抗的無菌安慰劑，用於患者以進行注射訓練，以及用於安慰劑治療組(arm)中的那些患者。在篩選期間，患者(或另一個指定的人)必須在第一次施用IMP之前使用預填充筆進行安慰劑自我注射訓練。

【0258】 對於隨機分配到阿利庫單抗的患者，初始劑量是Q2W皮下施用75 mg一次。如果第8週LDL-C值 $\geq 70$  mg/dL (1.81 mmol/L)，則對於隨機分配到阿利庫單抗的患者，在第12週時以盲法方式增加劑量至150 mg Q2W。隨機分配到安慰劑的患者在整個24週治療期間Q2W皮下被施用他們的注射。

### 施用途徑和方法

【0259】 向地點提供預填充筆訓練指南(自動注射器訓練指南)，並向患者提供使用(使用自動注射器)說明。IMP的每次施用由在腹部、大腿或上臂的外部區域(即，三角肌區)中的1mL皮下注射組成。如果在計劃用於IMP注射的相同部位注射另外的伴隨藥物，則建議患者使用替代位置來施用IMP。

【0260】 IMP可以通過自我注射或通過另一個指定的人(例如配偶、親屬等)施用。如果指定的人應該在研究期間向患者注射阿利庫單抗，則應確保該人在施用注射之前已經過充分的訓練。計劃施用IMP的任何人都由研究人員進行培訓。

【0261】 在訓練期間以及根據需要在研究過程中向患者(或將施用注

射的另一指定人(例如配偶、親屬等))提供說明。第一次拜訪時以及根據需要在其它拜訪時給予了密切的監督和反饋。

**【0262】** 將使用過的預填充筆丟棄在提供給患者的銳器盒中。推薦在解剖區域內輪流進行皮下IMP注射(例如，右大腿，然後左大腿或右腹，然後左腹)。在研究期間，患者還具有在不同的解剖區域(例如，大腿然後腹部，或上臂的外部區域等)注射的選擇。

**【0263】** 要求患者將IMP儲存在冰箱中。在施用之前，IMP應置於外部的安全位置的室溫下約30至40分鐘。此後，應該儘快施用IMP。

### 施用的時間選擇

**【0264】** 在篩選期間，患者或指定的人必須在第一次IMP注射之前進行使用預填充筆的安慰劑自我注射訓練。

**【0265】** 在隨機分配拜訪時，患者或另外的指定人(諸如配偶、親屬等)在直接的現場工作人員監督下在現場進行第一次IMP注射。在該研究中第一次注射後，在研究現場監控患者至少30分鐘。如果在研究過程中改變指定的人，將使用安慰劑培訓新指定的人。

**【0266】** 然後在臨床以外進行IMP皮下注射，Q2W直至最後一次注射。如果注射被安排發生在現場拜訪的同一天，則在血液採樣完成後進行IMP。在例外的情況下，如果患者優選在研究現場進行注射並且能夠做出規定以適應在現場施用注射，則這也是被允許的。

**【0267】** IMP應當皮下施用Q2W，理想地在一天的大致相同的時間。但是，可以接受具有 $\pm 3$ 天的窗口期。一天中的時間基於患者的偏好。

**【0268】** 如果由於錯誤或由於其他情況，注射從錯過的日期延遲超過7天或完全錯過，則要求患者在不施用延遲注射的情況下返回IMP施用的原始時間表。如果由於錯誤或由於其他情況，注射從錯過日期延遲少於或等於7天，則要求患者施用延遲注射，然後重新開始IMP施用的原始時間表。

### 非研究性藥物

**【0269】** 以下類別的藥物被鑒定為非IMP，因為該藥物是背景治療或

潛在的救護藥品：

- (a)他汀類；
- (b)膽固醇吸收抑制劑(依折麥布)；
- (c)膽汁酸結合螯合劑(如消膽胺、考來替泊(colestipol)、考來維侖(colesevelam))；
- (d)菸鹼酸類；
- (e)纖維酸類(諸如非諾貝特)；
- (f)  $\omega$ -3 脂肪酸(每日 $\geq$ 1000 mg)；和
- (g)胰島素。

**【0270】** 對於包括他汀類在內的背景LMT，現場遵循國家產品標籤用於患者的安全性監控和管理。在研究期間，患者在接受或不接受其它LMT的情況下接受穩定的、患者耐受的最大劑量/方案的他汀類治療。脂質譜值是從在隨機分配後獲得的樣品中通過盲法獲得的。然而，為了安全性的原因，現場被製成告知TG警報，目的是對患者的背景LMT做出決定。

**【0271】** 從篩選拜訪(第-3周)直到第24週拜訪，背景LMT都不改變。在此期間，不進行劑量調整、停止或啟動其他他汀類或其他LMT，除非根據研究者的判斷由此壓倒一切的擔憂(包括但不限於中央實驗室發佈的TG警報)保證了這樣的變化的例外的情況下。對於已經通過重複測試確認的TG警報，研究者進行調查，管理患者，並根據他/她的醫學判斷修改背景LMT。

**【0272】** 如果患者已經耐受藥物並且保持穩定劑量，則允許所有纖維酸進入。如果患者在研究過程中需要引入纖維酸(即，作為響應TG警報的救護治療)，則僅允許添加非諾貝特。背景LMT和胰島素由贊助者提供。患者按照當地法規獲得這些藥物。

### **【0273】 盲法程序**

**【0274】** 阿利庫單抗和阿利庫單抗的安慰劑在相同匹配的預填充筆中提供並相同地包裝，其包括標記以保護盲法。每個治療試劑盒都標有編號，該編號由贊助者的計算機程序生成。治療試劑盒編號是由研究者在患者隨機分配和隨後經由IVRS/IWRS安排的患者拜訪時獲得的，該

IVRS/IWRS每天24小時每週7天可用。

【0275】 根據雙盲設計，研究患者、研究者和研究現場人員保持對研究治療的盲目並且除了以下描述的情況之外無法獲得隨機分配(治療代碼)。

### 不良事件

【0276】 治療代碼由藥物警戒部門揭盲，用於向衛生當局(the Health Authority)報告任何可疑的預料之外的嚴重不良反應(SUSAR)，即根據研究者和/或贊助者的判斷預料之外(CIB的每個特定部門)並且與IMP的使用合理相關的嚴重不良事件。

### 脂質參數

【0277】 從由中心實驗室進行的隨機分配拜訪後獲得的血液樣品的脂質參數值沒有被傳達到現場，使得他們不能基於所獲得的LDL-C水準推斷出其患者的治療組。贊助者的運營團隊不能獲得與患者識別相關的脂質參數直至最終數據庫鎖定發生。為了安全性的目的，隨機分配後任何時間將TG值 $\geq 500$  mg/dL的TG警報發送給研究者。

【0278】 在雙盲治療期結束時(第24週拜訪)，研究者繼續根據標準實踐管理患者的脂質。隨機分配後的任何脂質值都編寫在源文件中，並且不與贊助者共享。

### 抗阿利庫單抗抗體

【0279】 當研究正在進行時，不將患者抗阿利庫單抗抗體結果傳達到現場。直到最終數據庫鎖定發生後，贊助者的運營團隊不能獲得與患者識別編號相關的抗阿利庫單抗抗體結果。參與確定患者抗阿利庫單抗抗體效價的實驗室技術人員被排除在操作團隊之外，並建立了一個方法以防止任何潛在的揭盲。

### 研究期間隨機分配代碼破壞

【0280】 在AE的情況下，在需要IMP的知識以治療患者的情況下，

破壞密碼。如果可能，在破壞代碼之前，開始與監控團隊/研究醫師聯繫。在適當時，所有電話均由監控團隊記錄，以包括電話的日期和時間，監控團隊內部聯繫的人的姓名、患者ID、請求的文檔以及是否揭盲的決定。

**【0281】** 可以通過使用交互式語音響應系統(IVRS)/交互式網絡響應系統(IWRS)的適當模塊在任何時間執行代碼破壞，這取決於哪個系統用於現場，和/或為了該目的通過撥打由贊助者提供的任何其它電話號碼。但是，在揭盲病例之前，最好聯繫研究醫師討論病例。如果盲法被破壞，則要求研究者記錄日期、時間和代碼破壞的原因，並在e-CRF的適當頁面上報告該信息。當記錄揭盲的原因時，研究者沒有提供有關IMP性質的任何細節。研究者不向贊助者的代表或任何工作人員洩露IMP細節直到數據庫關閉。此外，當完成表格(例如，AE、SAE)時，研究處理沒有在表格上公開。

**【0282】** 代碼破壞材料也保存在負責“24小時警報系統”的實體處；但該系統應該僅用於非常例外的情況(即IVR/IWR系統不能使用或不能聯繫研究者和/或現場工作人員)。但是，優選的選擇是使用IVRS揭盲。由臨床監控團隊向研究者報告了當地代碼破壞材料的可用性。向參與該研究的每位患者提供患者卡，包括相關的“24小時警報系統”電話號碼。還允許贊助者對於一些SAE進行揭盲，以符合監管報告要求(即，對於既相關又預料不到的一些SAE)。

**【0283】** 如果代碼被破壞，則患者永久地停止IMP施用。

### 將患者分配到治療組的方法

**【0284】** 治療試劑盒編號的隨機分配列表由贊助者集中生成。根據該列表包裝IMP (阿利庫單抗75或150 mg試劑盒，或安慰劑試劑盒)。

**【0285】** 試驗供應操作管理者提供治療試劑盒編號的隨機分配列表，並且研究生物統計學家向集中治療分配系統提供者提供隨機分配方案。然後，該集中治療分配系統提供者生成患者隨機分配列表，根據該列表向患者分配治療。

**【0286】** 在雙盲治療期間，患者被隨機分配以接受安慰劑或阿利庫單抗。隨機分配比率阿利庫單抗:安慰劑為2:1。對於每個隨機分配的患者，有

幾個相應的治療試劑盒編號(再提供拜訪)，其通過集中治療分配系統分配。按糖尿病類型(即1型與2型)將隨機分配分層。

【0287】 在隨機分配拜訪(第1天，第0周)、然後在第12週作為再提供拜訪、以及如果需要在事先未安排的拜訪時，使用集中治療分配系統分配治療試劑盒編號。

【0288】 對於阿利庫單抗治療組中的患者，在第12週分配的治療試劑盒遵循上升滴定規則基於患者的第8週LDL-C水準。計劃在中心實驗室和集中治療分配系統提供者之間的定期數據轉移，目的是對於研究現場和贊助者以盲法方式進行。

【0289】 在隨機分配患者之前，研究者或被指派者必須聯繫集中治療分配系統。

【0290】 將隨機分配的患者定義為使用來自集中治療分配系統的治療試劑盒編號登記並分配的患者，如其日誌文件所記錄的。在研究中，患者不能被隨機分配多於一次。如果在不聯繫集中治療分配系統的情況下使用治療，則認為患者未被隨機分配並退出研究。

【0291】 根據現場的選擇，使用兩種類型的集中治療分配系統，IVRS和IWRS。

### 包裝和標籤

【0292】 對於雙盲治療期，製備每種雙盲治療試劑盒(阿利庫單抗或阿利庫單抗的安慰劑)以在兒童不能打開的包裝中含有6個預填充筆。為了保護盲法，所有用於注射的雙盲治療試劑盒的箱子都具有相同的外觀和感覺，並且因此會標有雙盲標籤。

【0293】 除了用於注射的雙盲治療試劑盒之外，還製備了含有1個阿利庫單抗的安慰劑預填充筆的訓練試劑盒，用於指導患者進行注射施用的目的，其在篩選拜訪(第-3周，第一次拜訪)時隨機分配前進行。如果認為有必要，在隨機分配之前，使用另外的訓練試劑盒進行用阿利庫單抗的安慰劑的第二次注射訓練。進行使用安慰劑的注射訓練並且記錄在CRF中，這包括如果在研究過程中向患者施用IMP的指定的人改變的情況。

【0294】 包裝符合施用預定計劃。標籤的內容符合當地監管規範和要求。

### 儲存條件和儲存期

【0295】 研究者或其他被授權人員(例如，藥劑師)負責根據當地法規、標籤規格、政策和程序將IMP存儲在保險且安全的地方。根據贊助者提供的規則管理IMP存儲條件的控制，尤其是溫度控制(例如，冷藏存儲)和關於使用中的穩定性的信息以及處理IMP的說明。

【0296】 IMP在現場儲存在+2°C至+8°C(36°F至46°F)之間的冰箱中。每天檢查現場冰箱的溫度並記錄在日誌表上。存儲在研究現場的IMP被保存在恰當鎖好的房間，由研究者或指定人員或其他被授權人員根據標籤上標明的儲存條件負責。

【0297】 在研究現場拜訪時向患者供應IMP試劑盒之後，安排了適當的規定以將IMP試劑盒從研究現場轉輸到患者的冰箱。

### 研究終點

【0298】 基線特徵包括每個患者的標準人口統計(例如，年齡、種族、體重、身高等)、疾病特徵(包括病史)以及藥物歷史。

### 主要功效終點

【0299】 主要功效終點是意向治療(intent-to-treat; ITT)群體中從基線到第24週的LDL-C的百分比變化，使用所有LDL-C值而不管是否遵守治療(ITT被估量)。百分比變化定義為 $100 \times (\text{在第24週計算的LDL-C值} - \text{在基線計算的LDL-C值}) / \text{在基線計算的LDL-C值}$ 。

【0300】 基線計算的LDL-C值是在第一次雙盲IMP注射之前獲得的最後LDL-C水準。在第24週計算的LDL-C是在第24週分析窗口內獲得的LDL-C水準。根據上述定義，如果合適的話，允許使用在第8週至第24週之間的所有計算的LDL-C值(計劃的或未計劃的，禁食的或沒有禁食的)提供主要功效終點的值。

### 主要安全性終點

【0301】 在整個研究中評估安全性參數(AE，實驗室參數，生命體征)。安全性數據的觀察如下：

(a)治療前的時期定義為從簽名的知情同意書直至第一劑量的雙盲 IMP 注射；

(b)治療緊急不良事件(TEAE)期定義為從第一劑量的雙盲 IMP 注射到最後劑量的 IMP 注射 + 70 天(10 周)的時間，因為治療的殘餘效應預計直到停止雙盲 IMP 後 10 周；和

(c)治療後的時期定義為從 TEAE 期結束後的那天開始直到解決/穩定所有 SAE 和 AESI 的時間，以後到者為準。

【0302】 AE是在施用藥物產品的患者或臨床研究患者中的任何不幸的醫學事件，並且其不一定必須與該治療具有因果關係。

【0303】 SAE是具有以下特徵的任何不幸醫學事件，其在任何劑量下：

(a)導致死亡；

(b)威脅生命。“嚴重”的定義中的術語“威脅生命”指在事件發生時患者有死亡風險的事件；如果它更嚴重，它不是指假設可能導致死亡的事件；

(c)需要住院患者住院治療或延長現有住院時間；

(d)導致持續或顯著殘疾/無行為能力；

(e)是先天性異常/出生缺陷；或

(f)是醫學上重要的事件。

【0304】 在決定在其它情況下是否適合加急報告時，實行醫學和科學判斷，該情況諸如可能不會立即危脅生命或導致死亡或住院治療但可能危害患者或可能需要醫學介入或外科手術介入(即特定措施或矯正治療)的重要醫學事件，以防止上述定義中列出的其他結果之一。

【0305】 以下醫學重要事件列表意欲用作確定哪種情況必須被視為醫學重要事件的指南。該列表並不是詳盡的：

(a)在急診室或家中的強化治療用於過敏性支氣管痙攣、惡血質(即粒細胞缺乏症、再生障礙性貧血、骨髓發育不良、脊髓發育不良、各類血細胞減少等),或驚厥(癲癇發作(seizures),癲癇(epilepsy),癲癇發作(epileptic fit),失神等));

(b)發生藥物依賴或藥物濫用;

(c)  $ALT > 3 \times ULN$  + 總膽紅素  $> 2 \times ULN$  或無症狀  $ALT$  增加  $> 10 \times ULN$ ;

(d)自殺未遂或任何暗示自殺的事件;

(e)暈厥、意識喪失(除非記錄為血液採樣的結果);

(f)大皰性皮疹;

(g)在研究期間診斷或在研究期間加重的癌症;

(h)研究期間慢性神經退行性疾病(新診斷的)或加重的;和

(i)懷疑傳播傳染性病原體,如果經由藥物產品(例如產品污染)的任何懷疑傳播傳染性病原體。

**【0306】** 特別感興趣的不良事件(AESI)是需要以預先指定的方式監控、記錄和管理的AE (嚴重的或非嚴重的)。對於該研究, AESI是:

(a)  $ALT$  的增加:  $ALT \geq 3 \times ULN$ (如果基線  $ALT < ULN$ )或  $ALT \geq$  基線值的 2 倍(如果基線  $ALT \geq ULN$ );

(b)過敏事件:過敏性藥物反應和/或局部注射部位反應被研究者視為過敏(或有過敏成分),這需要與另一位醫生會診,以根據研究者的醫學判斷進一步評價超敏反應/過敏應該被報告為 AESI;

(c)妊娠:在研究期間或最後一劑研究藥物後 70 天內,女性患者或男性患者的伴侶(如果女性伴侶和當地監管機構允許)發生妊娠。在所有情況下,妊娠記錄為 AESI。只有當其滿足一個或多個 SAE 標準,妊娠才被認定為 SAE。在研究中包括的女性患者妊娠的情況下,停止研究產品。妊娠的隨訪是強制性的,直到已經確定結果;

(d)有症狀的使用 IMP 的過度劑量。過度劑量(意外的或有意的)是由研究者懷疑或由患者自發通知的事件(不基於系統注射計數),並且被定義為在預期治療間隔內至少兩次預期劑量(即,在  $< 7$  個日曆日內施用 2 次或更多次

注射)，使用術語“有症狀的過度劑量(意外的或有意的)”來報告，表明括號中的情況(例如，“有症狀的過度劑量(意外的)”或“有症狀的過度劑量(有意的)”)。監控患者並建立合適的對症治療。過度劑量的情況在逐字記錄中明確規定，並且如果有的話，症狀在單獨的 AE/SAE 表格中輸入。要求無症狀的過度劑量作為標準 AE 報告；

(e)神經病學事件：要求需要進行額外檢查/程序和/或轉診給專家的神經病學事件作為 AESI 報告。如果該事件不需要額外的檢查/程序和/或轉診給專家，則要求將其作為標準 AE 報告；和

(f)神經認知事件：所有神經認知事件都認為是 AESI。

### 次要功效終點

【0307】 本研究的關鍵次要終點如下：

(a)從基線到第 24 週的計算的 LDL-C 的百分比變化，使用功效治療期間的所有 LDL-C 值(治療中的被估量(on-treatment estimand))；

(b)從基線到第 24 週的測量的 LDL-C 的百分比變化(ITT 被估量(ITT estimand))；

(c)從基線到第 12 週的計算的 LDL-C 的百分比變化(ITT 被估量)；

(d)從基線到第 12 週的測量的 LDL-C 的百分比變化(ITT 被估量)；

(e)從基線到第 24 週的非 HDL-C 的百分比變化(ITT 被估量)；

(f)從基線到第 24 週的 Apo B 的百分比變化(ITT 被估量)；

(g)從基線到第 24 週的總膽固醇的百分比變化(ITT 被估量)；

(h)在第 24 週達到 LDL-C <70 mg/dL 的患者比例(治療中的被估量)；

(i)在第 24 週達到 LDL-C <50 mg/dL 的患者比例(治療中的被估量)；

(j)在第 24 週達到非 HDL-C <100 mg/dL 的患者比例(治療中的被估量)；

(k)第 24 週達到非 HDL-C <80 mg/dL 的患者比例(治療中的被估量)；

(l)從基線到第 24 週的 Lp(a)的百分比變化(ITT 被估量)；

(m)從基線到第 24 週的 HDL-C 的百分比變化(ITT 被估量)；

(n)從基線到第 24 週的 TG 的百分比變化(ITT 被估量)；

(o)從基線到第 24 週的 LDL-C 顆粒數的百分比變化(ITT 被估量)；和

(p)從基線到第 24 週的 LDL-C 顆粒尺寸的百分比變化(ITT 被估量)。

在該研究中還測量了以下與糖尿病相關的終點：

(a)從基線到第 12 週和第 24 週的 HbA1c 的絕對變化(ITT 被估量和治療中的被估量)；

(b)從基線到第 12 週和第 24 週的 FPG 的絕對變化(ITT 被估量和治療中的被估量)；

(c)從基線到第 12 週和第 24 週的總每日胰島素劑量的絕對變化(ITT 被估量和治療中的被估量)；和

(d)從基線到第 12 週和第 24 週的葡萄糖降低治療次數的絕對變化(ITT 被估量和治療中的被估量)。

該研究的其他功效終點包括：

(a)從基線到第 12 週的計算的 LDL-C 的百分比變化(治療中的被估量)；

(b)從基線到第 12 週和第 24 週的測量的 LDL-C 的百分比變化(治療中的被估量)；

(c)從基線到第 12 週的(ITT 和治療中的被估量)和到第 24 週的(治療中的被估量)非 HDL、Apo B、總膽固醇、Lp(a)、HDL-C 和 TG 的百分比變化；

(d)在第 12 週(ITT 被估量和治療中的被估量)和第 24 週(ITT 被估量)達到計算的 LDL-C <50 並且還<70 mg/dL 的患者的比例；

(e)第 12 週和第 24 週計算的 LDL-C 與基線相比減少 50%或更多的患者的比例(ITT 被估量)；

(f)在第 12 週(ITT 被估量和治療中的被估量)和第 24 週(ITT 被估量)達到非 HDL-C <80 mg/dL 並且還<100 mg/dL 的患者的比例；

(g)在第 12 週和第 24 週達到 Apo B <80 mg/dL 的患者的比例(ITT 被估量和治療中的被估量)；

(h)從基線到第 12 週(ITT 被估量和治療中的被估量)和第 24 週(治療中的被估量)的 LDL-C 顆粒數量和尺寸的百分比變化；

(i)從基線到第 12 週和到第 24 週的 TGRL、Apo A-1 和 Apo C-III 的百分比變化(ITT 被估量和治療被估量)；

(j)從基線到第 12 週和到第 24 週的比率 Apo B/Apo A-1 和 TC/HDL-C 的絕對變化(ITT 被估量和治療中的被估量)；

(k)根據基線 A1c <8%或 $\geq$ 8%，第 12 週和第 24 週達到計算的 LDL-C <70 和<50 mg/dL 的患者的比例(ITT 被估量和治療中的被估量)；和

(l)根據基線 A1c <中值 A1c 或 $\geq$ 中值 A1c，在第 12 週和第 24 週達到計算的 LDL-C <70 mg/dL 和<50 mg/dL 的患者的比例(ITT 被估量和治療中的被估量)。

## 研究程序

**【0308】** 第0周的窗口期為+3天。第8週、第12週和第24週的窗口期為 $\pm$ 3天。第4週、第20周和第32周的窗口期為 $\pm$ 7天。對於第1天/納入拜訪後的所有拜訪，如果一個拜訪日期改變，則根據圖1中概述的原始計劃表進行下一次拜訪。

## 血液取樣

**【0309】** 所有血液取樣，包括用於確定脂質參數(例如，TC、LDL-C、HDL-C、TG、非HDL-C、Apo A、Apo B、Apo C-III、Lp(a)、LDL顆粒尺寸和數量)的血液取樣以及用於確定血糖的血液取樣，對於整個研究的所有現場拜訪在早晨、空腹條件下(即過夜，禁食至少10至12小時，和禁止吸煙)，並IMP注射前進行。阻止血液取樣前48小時內飲酒和24小時內強烈體育鍛煉。如果患者沒有處於空腹狀態，則不採集血液樣本，並在給予患者第二天(或盡可能接近該日期)的新的預約，同時指示禁食(見上述條件)。

## 實驗室測試

**【0310】** 根據圖1中概述的研究計劃表和以下指南收集實驗室數據：

(a)血液學：除第 4 週和第 20 週外的所有拜訪；如果適用的話可以在第 0 周進行，並且可基於研究者的臨床判斷進行；

(b)化學：除第 3 和 6 次拜訪外的所有拜訪；如果適用的話可在第 0 週進行，並且可基於研究者的臨床判斷進行，除了應在第 0 週對所有患者進行的血糖之外；

(c) HbA1c：篩選和第 0 週、第 12 週和第 24 週；

(d)脂質組(lipid panel)：篩選和第 0、8、12、20 和 24 週；

(e)經由  $\beta$  量化的測量的 LDL-C：第 0、12 和 24 週；

(f)其他脂質評估(Apo B、Apo A-1、Apo C-III、LDL 顆粒尺寸和數量、Lp[a])：第 0、12 和 24 週；

(g)肝組(liver panel)：除第 3 次和第 6 次拜訪外的所有拜訪；如果適用的話可在第 0 週進行，並且可基於研究者的臨床判斷進行。在總膽紅素值高於正常範圍的情況下，會自動發生分化成結合的膽紅素和非結合的膽紅素；

(h)肌酸磷酸激酶(CPK)：除第 3 次和第 6 次拜訪外的所有拜訪；如果適用的話可在第 0 週進行，並且可基於研究者的臨床判斷進行；

(i)乙型肝炎表面抗原：僅篩選；

(j)丙型肝炎抗體：篩選時和第 24 週；在研究期間 ALT 增加的情況下，應該確定丙型肝炎抗體。如果在研究期間丙型肝炎抗體為陽性，則進行反射性測試；

(k)妊娠測試(僅在有生育潛力的婦女中)：僅篩選時的血清妊娠測試，第 0 週和第 24 週的尿妊娠測試；

(l)促甲狀腺激素：對正在服用甲狀腺激素替代物的患者，僅篩選；

(m) C 肽：僅篩選；

(n) PCSK9 水準：僅在第 0 週；和

(o)抗阿利庫單抗抗體(第 0 週、第 12 週和第 24 週)。

## 尿液取樣

【0311】 在篩選和第 24 週拜訪時進行尿分析。進行試紙條(Dipstick)測試並評估 pH、比重以及是否存在血液、蛋白質、葡萄糖、酮、硝酸鹽、白細胞酯酶、尿膽素原和膽紅素。如果試紙條異常，則進行標準顯微鏡檢

查。顯微鏡評價是否存在紅細胞(RBC)、紅細胞團塊、白細胞(WBC)、WBC團塊、上皮細胞(移行上皮細胞、腎小管上皮細胞和鱗狀上皮細胞)、管型(透明管型、上皮管型、WBC管型、RBC管型、顆粒管型、脂肪管型、細胞管型、寬幅管型、蠟樣管型)、晶體(三磷酸結晶、草酸鈣結晶、磷酸鈣結晶、碳酸鈣結晶、尿酸結晶、無定形結晶、重尿酸銨結晶、膽紅素結晶、亮胺酸結晶、酪胺酸結晶、胱胺酸結晶)、細菌、酵母芽、酵母菌絲、滴蟲、卵圓脂肪體、脂肪、粘液和精子。

**【0312】** 對白蛋白和肌酸酐進行斑點尿液測試以計算篩選和第24週拜訪時的白蛋白:肌酸酐比率。在對相關患者做出任何決定之前，立即重新檢查任何臨床相關的異常實驗室值。

### 體檢

**【0313】** 進行一般體檢。如果在納入後檢測到新的臨床顯著異常或從基線的惡化，則報告AE並根據研究者的醫學判斷考慮患者進行進一步的臨床研究和/或專家會診。

### 血壓和心率

**【0314】** 在標準條件下，大約在一天的同一時間，在相同的手臂上，使用相同的設備(在患者以坐式體位舒適地休息至少5分鐘之後)以坐式體位測量血壓(BP)。數值記錄在e-CRF中；記錄收縮壓和舒張壓。在第一次篩選拜訪時，測量雙臂BP。在該次拜訪時確定具有最高舒張壓的手臂，並在整個研究過程中測量該手臂上的BP。該最高值記錄在e-CRF中。

**【0315】** 在測量BP時測量心率。

### 體重和身高

**【0316】** 在患者穿著內衣或非常輕的衣服且不穿鞋子並且在膀胱排空的情況下獲得體重。整個研究中使用相同的量表。

**【0317】** 測量高度，因為自我報告的高度是不可接受的。

### **iTAQ調查問卷**

【0318】 iTAQ是患者報告的結果(PRO)測量，以評估在問卷完成之前的4週時間內的治療可接受性。要求患者在第8週和第24週拜訪時完成。

### **胰島素日誌**

【0319】 指導患者完成胰島素記錄，目的是在每次拜訪之前持續至少7天記錄他/她的每日胰島素劑量(基礎胰島素和餐時胰島素，如果適用)，並且將該信息帶到下次研究拜訪。在研究拜訪之前持續超過7天，患者可以記錄每日胰島素劑量，但是僅將每次拜訪之前最後7天收集的信息輸入CRF。

### **結果**

【0320】 共登記了76名患有T1DM的患者和441名患有T2DM的患者。

【0321】 所有76名患有T1DM的隨機分配的患者都被治療，因此這些患者包括在安全性群體中。2名隨機分配的患有T1DM的患者(均在阿利庫單抗組中)不包括在意向治療(ITT)群體中。

【0322】 在441名T2DM患者中，3名未治療(阿利庫單抗組1名、安慰劑組2名)，並且因此不包括在安全性群體中。12名隨機分配的患有T2DM患者(阿利庫單抗組7名，安慰劑組5名)不包括在ITT群體中。

【0323】 如果在基線或在直到第24週的分析窗口之一內沒有可用的計算的LDL-C值，則患者不包括在ITT群體中。

### **研究患者**

【0324】 六名(7.9%)患有T1DM的患者過早停止研究治療(阿利庫單抗組中3例[5.9%](2名患者由於AE終止)和安慰劑組中3例[12.0%] (2名患者由於AE終止)。阿利庫單抗組中的所有3名患者也沒有完成研究期，而在安慰劑組中，2名患者也沒有完成研究期，並且1名患者保持在研究中直到研究期完成。

表2：根據IVRS對患有T1DM的患者的處置

	安慰劑 (N=25)	阿利庫單抗 (N=51)	全部 (N=76)
隨機分配但未治療	0	0	0
隨機分配並且治療	25 (100)	51 (100)	76 (100)
完成了研究治療期	22 (88.0)	48 (94.1)	70 (92.1)
未完成研究治療期	3 (12.0)	3 (5.9)	6 (7.9)
完成了研究期	22 (88.0)	49 (96.1)	71 (93.4)
未完成研究期	3 (12.0)	2 (3.9)	5 (6.6)
治療停止的原因			
不良事件	2 (8.0)	2 (3.9)	4 (5.3)
受試者不希望繼續	1 (4.0)	1 (2.0)	2 (2.6)
研究中止的原因			
受試者不希望繼續	3 (12.0)	2 (3.9)	5 (6.6)
最後一次研究聯繫的狀態			
活著	25 (100)	51 (100)	76 (100)
死亡	0	0	0

使用隨機分配的患者的人數作為分母計算百分比。

【0325】 39名(8.8%)患有T2DM的患者過早停止研究治療(阿利庫單抗組中29名(9.9%)，安慰劑組10名(6.8%)。在阿利庫單抗組的29名患者中，18名患者也沒有完成研究，11名患者仍在研究中，直到研究期完成。在安

慰劑組中，在10名患者中，7名患者也沒有完成研究期，3名患者仍在研究中，直到研究期完成。

【0326】 表3：根據IVRS對患有T2DM的患者的處置

	安慰劑 (N=147)	阿利庫單抗 (N=294)	全部 (N=441)
隨機分配但未治療	2 (1.4)	1 (0.3)	3 (0.7)
未治療的原因			
其他	2 (1.4)	1 (0.3)	3 (0.7)
隨機分配且治療	145 (98.6)	293 (99.7)	438 (99.3)
完成了研究治療期	135 (91.8)	264 (89.8)	399 (90.5)
未完成研究治療期	10 (6.8)	29 (9.9)	39 (8.8)
完成了研究期	138 (93.9)	275 (93.5)	413 (93.7)
未完成研究期	7 (4.8)	18 (6.1)	25 (5.7)
治療停止的原因			
不良事件	2 (1.4)	15 (5.1)	17 (3.9)
受試者不希望繼續	3 (2.0)	8 (2.7)	11 (2.5)
對研究方案的依從性差	2 (1.4)	0	2 (0.5)
死亡	1 (0.7)	0	1 (0.2)
其他	2 (1.4)	6 (2.0)	8 (1.8)
研究停止的原因			
不良事件	0	1 (0.3)	1 (0.2)

	安慰劑 (N=147)	阿利庫單抗 (N=294)	全部 (N=441)
死亡	1 (0.7)	0	1 (0.2)
受試者不希望繼續	4 (2.7)	13 (4.4)	17 (3.9)
失去隨訪	0	1 (0.3)	1 (0.2)
對研究方案的依從性差	2 (1.4)	1 (0.3)	3 (0.7)
其他	0	2 (0.7)	2 (0.5)
最後一次研究聯繫的狀態			
活著	146 (99.3)	294 (100)	440 (99.8)
死亡	1 (0.7)	0	1 (0.2)

使用隨機分組的患者的人數作為分母計算百分比。

### 人口統計和基線特徵

【0327】 在阿利庫單抗和安慰劑組中基線特徵通常相似。60.5%的隨機分配的患有T1DM的患者為男性，而54.2%的隨機分配的患有T2DM的患者為男性。患有T1DM的患者更年輕，平均年齡為56.1 (SD = 9.5)，而患有T2DM的患者的平均年齡為64.0(SD = 9.1)。患有T1DM的患者的平均BMI為30.0 kg /m<sup>2</sup>(SD = 5.9)，而觀察到患有T2DM的患者的平均BMI為32.6 kg /m<sup>2</sup>(SD = 5.06)。

表4：基線的人口統計和患者特徵 - 根據IVRS的患有1型糖尿病的患者

	安慰劑 (N=25)	阿利庫單抗 (N=51)	全部 (N=76)
年齡(歲)			
數量			
平均值(SD)	58.5 (7.8)	54.9 (10.1)	56.1 (9.5)
年齡組(歲) [n(%)]			
<65	19 (76.0)	42 (82.4)	61 (80.3)
>=65 至 <75	6 (24.0)	8 (15.7)	14 (18.4)
>=75	0	1 (2.0)	1 (1.3)
性別[n(%)]			
數量			
女性	17 (68.0)	29 (56.9)	46 (60.5)
男性	8 (32.0)	22 (43.1)	30 (39.5)
體重(kg)			
平均值(SD)	86.98 (18.41)	87.93 (18.47)	87.62 (18.33)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
平均值(SD)	28.71 (4.82)	30.59 (6.25)	29.97 (5.85)

	安慰劑 (N=25)	阿利庫單抗 (N=51)	全部 (N=76)
收縮壓(mmHg)			
平均值(SD)	126.5 (15.5)	129.9 (14.5)	128.8 (14.8)
舒張壓(mmHg)			
平均值(SD)	69.5 (8.5)	74.7 (9.8)	73.0 (9.7)
心率(bpm)			
平均值(SD)	68.4 (9.3)	73.0 (10.9)	71.5 (10.6)

BMI：體重指數。

表5：基線的人口統計和患者特徵 - 根據IVRS的患有2型糖尿病的患者

	安慰劑 (N=147)	阿利庫單抗 (N=294)	全部 (N=441)
年齡(歲)			
數量	147	294	441
平均值(SD)	64.0 (9.4)	63.9 (8.9)	64.0 (9.1)
年齡組(歲) [n(%)]			
<65	73 (49.7)	143 (48.6)	216 (49.0)
≥65 至 <75	55 (37.4)	126 (42.9)	181 (41.0)
≥75	19 (12.9)	25 (8.5)	44 (10.0)

	安慰劑 (N=147)	阿利庫單抗 (N=294)	全部 (N=441)
性別[n(%)]			
數量	147	294	441
女性	78 (53.1)	161 (54.8)	239 (54.2)
男性	69 (46.9)	133 (45.2)	202 (45.8)
體重(kg)			
平均值(SD)	92.58 (20.80)	92.45 (18.38)	92.49 (19.20)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
平均值(SD)	32.69 (5.50)	32.55 (4.84)	32.60 (5.06)
收縮壓(mmHg)			
平均值(SD)	132.4 (15.5)	131.7 (16.1)	131.9 (15.9)
舒張壓(mmHg)			
平均值(SD)	75.1 (8.2)	76.0 (9.2)	75.7 (8.8)

	安慰劑 (N=147)	阿利庫單抗 (N=294)	全部 (N=441)
心率(bpm)			
平均值(SD)	72.5 (10.9)	72.8 (10.6)	72.7 (10.7)

BMI：體重指數。

【0328】 患有T1DM的患者(平均值= 121.0 mg/dL, SD = 51.2)的基線的計算的LDL-C高於患有T2DM的患者(平均值= 110.4 mg/dL, SD = 37.3)。患有T1DM的患者的基線的甘油三酯中位數(Q1: Q3) = 102.0 mg/dL (76.5 : 135.0)低於患有T2DM的患者的中位數(Q1: Q3)= 147.0 mg / dL(105.0:212.0)。

**表6：基線的脂質參數 – 以常規單位的定量總結 - 根據IVRS的患1型糖尿病的患者**

	安慰劑 (N=25)	阿利庫單抗 (N=51)	全部 (N=76)
計算的 LDL-C (mg/dL)			
平均值(SD)	110.2 (31.2)	126.4 (58.2)	121.0 (51.2)
測量的 LDL-C (mg/dL)			
平均值(SD)	109.8 (31.4)	127.7 (58.1)	121.7 (51.1)
非 HDL-C (mg/dL)			
平均值(SD)	130.7 (34.2)	150.2 (62.9)	143.8 (55.6)
總膽固醇(mg/dL)			
平均值(SD)	195.2 (36.0)	205.1 (65.1)	201.9 (57.1)

	安慰劑 (N=25)	阿利庫單抗 (N=51)	全部 (N=76)
HDL-C (mg/dL)			
平均值(SD)	64.4 (17.4)	54.9 (13.7)	58.1 (15.6)
甘油三酯(mg/dL)			
平均值(SD)	100.0 (38.1)	119.1 (58.4)	112.8 (53.1)
富含甘油三酯的脂蛋白(mg/dL)			
平均值(SD)	20.9 (7.6)	23.7 (11.4)	22.8 (10.4)
脂蛋白-(a) (mg/dL)			
平均值(SD)	24.8 (29.2)	22.8 (23.0)	23.5 (25.1)
載脂蛋白 B (mg/dL)			
平均值(SD)	87.0 (21.0)	99.7 (35.6)	95.4 (31.8)
載脂蛋白 A1 (mg/dL)			
平均值(SD)	166.3 (23.8)	152.3 (26.4)	157.0 (26.2)

【0329】 關於其他脂質參數，T1DM患者表現出從基線的LDL-C顆粒數(LS平均值)的百分比減少，在第12週為40.7%，在第24週為44.4%，以及LDL-C顆粒尺寸的百分比減少，在第12週為2.3%，在第24週為2.3%。這些患者的ApoC3在第12週減少6.9%和在第24週減少7.5%。

表7：基線的脂質參數 – 以常規單位的定量總結 - 根據IVRS的患有2型糖尿病的患者

	安慰劑 (N=147)	阿利庫單抗 (N=294)	全部 (N=441)
計算的 LDL-C (mg/dL)			
平均值(SD)	109.6 (39.1)	110.8 (36.5)	110.4 (37.3)
測量的 LDL-C (mg/dL)			
平均值(SD)	110.5 (37.4)	112.1 (34.3)	111.6 (35.3)
非 HDL-C (mg/dL)			
平均值(SD)	144.9 (48.5)	144.7 (42.6)	144.8 (44.6)
總膽固醇(mg/dL)			
平均值(SD)	189.9 (47.6)	190.2 (42.4)	190.1 (44.1)
HDL-C (mg/dL)			
平均值(SD)	44.9 (13.2)	45.5 (12.5)	45.3 (12.7)
甘油三酯(mg/dL)			
平均值(SD)	189.4 (148.2)	174.6 (110.1)	179.5 (124.2)
富含甘油三酯的脂蛋白(mg/dL)			
平均值(SD)	34.6 (27.4)	33.2 (20.5)	33.7 (23.0)

	安慰劑 (N=147)	阿利庫單抗 (N=294)	全部 (N=441)
脂蛋白-(a) (mg/dL)			
平均值(SD)	29.7 (37.6)	38.9 (49.6)	35.8 (46.1)
載脂蛋白 B (mg/dL)			
平均值(SD)	96.2 (26.8)	97.0 (24.7)	96.7 (25.4)
載脂蛋白 A1 (mg/dL)			
平均值(SD)	141.7 (23.8)	141.6 (22.8)	141.6 (23.1)

【0330】 關於其他脂質參數，T2DM患者表現出從基線的LDL-C顆粒數(LS平均值)的百分比減少，在第12週為37.6%，在第24週為38.3%，以及LDL-C顆粒尺寸的百分比減少，在第12週為2.6%，第24週為2.8%。這些患者的ApoC3在第12週減少6.3%，在第24週減少5.8%。

【0331】 在患有T1DM的患者中，治療組之間的糖尿病的平均持續時間和胰島素使用的平均持續時間相似。糖尿病的平均持續時間為34.92年(SD = 12.67)，胰島素使用的平均持續時間為34.81年(SD = 12.77)。在患有T2DM的患者中，治療組之間的糖尿病的平均持續時間和胰島素使用的平均持續時間相似。在T2DM中，糖尿病的平均持續時間為16.75年(SD = 8.13)，胰島素使用的平均持續時間為8.01年(SD = 6.90)。

【0332】 治療組之間以及患有T1DM和T2DM的患者之間高膽固醇血症的持續時間通常相似。

【0333】 如研究者報告的，具有他汀類不耐受的患者的比例在患有T1DM的患者中為31.6%，在患有T2DM的患者中為23.8%。

【0334】 在隨機分配時接受纖維酸的患者的比例在患有T1DM的患者中為2.6%，在患有T2DM的患者中為8.8%。

【0335】 在隨機分配時接受膽固醇吸收抑制劑(包括依折麥布)的患者的比例在阿利庫單抗組(13.6%)高於安慰劑組(7.6%)，特別是在患有T2DM的患者中：45名患者(15.3%)相對10名患者(6.8%)。

【0336】 治療組之間的心血管病史和風險因素通常相似。在患有T1DM的患者和患有T2DM的患者之間觀察到以下差異：

(1) ASCVD 在患有 T2DM 的患者中比在患有 T1DM 的患者中頻率更高(40.1%相對 21.1%)，冠心病(34.7%相對 15.8%)和卒中(8.2%相對 2.6%)也頻率更高，而在 T2DM 相對 T1DM 患者中 PAD (4.3%相對 9.2%)頻率更低。

(2) 在不患 ASCVD 的患者中，相對於 39.4%的患有 T2DM 的患者，56.7%的患有 T1DM 的患者具有靶器官損傷(微量白蛋白尿，大量白蛋白尿)和/或 CKD 和/或視網膜病變。仍然在不患 ASCVD 的患者中，觀察到以下額外的心血管風險因素：

(a) T1DM 患者比 T2DM 患者頻率更高：當前吸煙者(20.0%相對 14.0%)，增殖前期糖尿病性視網膜病變(36.7%相對 12.9%)和增殖期糖尿病視網膜病變(20.0%相對 5.7%)。

(b) T1DM 患者比 T2DM 患者頻率更低：高血壓(55.0%相對 84.8%)，微量白蛋白尿(10.0%相對 19.7%)，低 HDL-C (16.7%相對 28.0%)。

(3)在 45%的 T1DM 患者和 55.7%的 T2DM 患者中，觀察到未患 ASCVD 的患者中存在 3 個或更多的 CV 危險因素。

【0337】 總體而言，在兩個治療組中用高強度和中等強度他汀類治療 T1DM和T2DM患者，其中較高比例的患者用中等強度他汀類治療(58.9%)。總體而言，59.0%的T1DM和T2DM患者僅接受他汀類治療。

表9：隨機分配時的背景脂質修飾治療

	安慰劑 (N=172)	阿利庫單抗 (N=345)	全部 (N=517)
任何他汀類[n (%)]	129 (75.0)	258 (74.8)	387 (74.9)
他汀類的強度 <sup>a,c</sup> [n (%)]			
數量	127	257	384
高	38 (29.5)	102 (39.5)	140 (36.2)
中等	85 (65.9)	143 (55.4)	228 (58.9)
低	4 (3.1)	12 (4.7)	16 (4.1)
單獨的他汀類[n (%)]	100 (58.1)	205 (59.4)	305 (59.0)
除其他 LMT 外還有任何他汀類[n (%)]	29 (16.9)	53 (15.4)	82 (15.9)
僅其他 LMT (沒有他汀類) [n (%)]	11 (6.4)	32 (9.3)	43 (8.3)
除他汀類之外的任何 LMT <sup>b</sup> [n (%)]	40 (23.3)	85 (24.6)	125 (24.2)
纖維酸類	15 (8.7)	26 (7.5)	41 (7.9)
膽汁酸螯合劑	0	1 (0.3)	1 (0.2)
膽固醇吸收抑制劑	13 (7.6)	47 (13.6)	60 (11.6)
菸鹼酸和衍生物	2 (1.2)	3 (0.9)	5 (1.0)
ω3 脂肪酸 ≥ 1000 mg/天	17 (9.9)	16 (4.6)	33 (6.4)
PCSK9 抑制劑	0	0	0

	安慰劑 (N=172)	阿利庫單抗 (N=345)	全部 (N=517)
影響脂質的營養保健品/其他	4 (2.3)	10 (2.9)	14 (2.7)
無 LMT (無他汀類也無其他 LMT) [n (%)]	32 (18.6)	55 (15.9)	87 (16.8)

注釋：

<sup>a</sup> 僅針對目前服用他汀類的患者。

<sup>b</sup> 與他汀類組合或不與他汀類組合。

<sup>c</sup> 高強度他汀類相當於每日 40 至 80 mg 的阿托伐他汀或每日 20 至 40 mg 的瑞舒伐他汀或每日 80 mg 的辛伐他汀。

中等強度他汀類相當於每日 10 至 20 mg 的阿托伐他汀或每日 5 至 10 mg 的瑞舒伐他汀或每日 20 至 40 mg 的辛伐他汀或每日 40 至 80 mg 的普伐他汀或每日 40 mg 的洛伐他汀或每日 80 mg 的氟伐他汀或每日 2 至 4 mg 的匹伐他汀。

低強度他汀類相當於每日 10 mg 的辛伐他汀或每日 10 至 20 mg 的普伐他汀或每日 20 mg 的洛伐他汀或每日 20 至 40 mg 的氟伐他汀或每日 1 mg 的匹伐他汀。

接受多於一個強度水準的他汀類的患者以最高強度水準計算。

除了他汀類的每種強度(其中%是使用他汀類的患者的人數作為分母計算的)和每個日劑量類別(其中%是使用服用該特定他汀類的患者的人數作為分母計算的)之外，使用隨機分配的患者的人數作為分母計算%。

【0338】 表10中總結了安全性群體暴露於研究藥物產品。

表10：暴露於研究藥物產品 - 注射劑

	安慰劑 (N=170)	阿利庫單抗 (N=344)
IMP 注射暴露的持續時間(週)		
平均值(SD)	23.31 (3.92)	23.16 (3.90)
IMP 注射暴露的持續時間分類[n (%)]		
≥1 天至 <4 週	0	2 (0.6)
≥4 週至<8 週	5 (2.9)	6 (1.7)
≥8 週至<12 週	1 (0.6)	6 (1.7)
≥12 週至<16 週	3 (1.8)	7 (2.0)
≥16 週至<24 週	13 (7.6)	34 (9.9)
≥24 週	148 (87.1)	289 (84.0)
IMP 注射數量		
平均值(SD)	11.3 (2.0)	11.3 (2.1)
滴定[n (%)]		
患者上升滴定的 <sup>a</sup>	NA	77/326 (23.6)

注釋:

<sup>a</sup>根據 IVRS 在第 12 週上升滴定的患者，此後用至少一次注射 150 mg 的阿利庫單抗處理(transaction)。分母對應於具有至少一次注射第 12 週後 IVRS 處理的患者。

患者被認為是他們實際接受的治療組中。

	安慰劑 (N=170)	阿利庫單抗 (N=344)
--	----------------	------------------

以周計的 IMP 注射暴露的持續時間定義為:(最後 IMP 注射日期 + 14 天 - 第一次 IMP 注射日期)/7，而不管間歇性停藥。

## 功效

### 主要功效終點

【0339】 在患有T1DM的患者和患有T2DM的患者的ITT群體中，對於從基線到第24週的計算的LDL-C的變化百分比阿利庫單抗優於安慰劑(如表11和12以及圖2和3中所示)。在T1DM患者中，達到LDL-C <70 mg/dL (<1.8 mmol/L)的個體的比例在阿利庫單抗組為70.2%，在安慰劑組為5.1% (P <0.0001)，達到LDL-C <50 mg/dL (1.3 mmol/L)的個體的比例在阿利庫單抗組中為55.1%，在安慰劑組中為0% (P值不可計算)。在T2DM患者中，達到LDL-C <70 mg/dL (<1.8 mmol/L)的個體的比例在阿利庫單抗組中為76.4%，在安慰劑組中為7.4% (P <0.0001)，達到LDL-C <50 mg/dL (1.3 mmol/L)的個體的比例在阿利庫單抗組中為50.7%，在安慰劑組中為2.4% (P <0.0001)。對主要療效終點的靈敏度分析在兩個群體中顯示相似的結果(數據未顯示)。

**表11：從基線到第24週的計算的LDL-C的百分比變化：MMRM - 根據IVRS的患有1型糖尿病的患者**

	安慰劑 (N=25)	阿利庫單抗 (N=49)
計算的LDL 膽固醇		
基線(mmol/L)		
數量	25	49
平均值(SD)	2.9 (0.8)	3.2 (1.2)
中位值	2.6	3.0
最小值：最大值	2: 5	1: 7

基線(mg/dL)		
數量	25	49
平均值(SD)	110.2 (31.2)	122.5 (47.8)
中位值	100.0	114.0
最小值：最大值	71: 180	48: 273
第 24 週從基線的百分比變化(%)		
LS 平均值(SE)	-3.9 (5.3)	-51.8 (3.7)
相對安慰劑的 LS 平均值差 (SE)		-47.8 (6.5)
95% CI		(-60.7 至-35.0)
相對安慰劑的 p 值		<.0001*

注釋：

最小二乘(LS)平均值、標準誤差(SE)和 p 值從 MMRM (重複測量的混合效應模型)分析獲得。

該模型包括治療組的固定分類效應(fixed categorical effects)、根據 IVRS 的隨機化層(strata)、時間點、治療組與時間點的交互作用、層與時間點的交互作用、治療組與層的交互作用、治療組與層與時間點的交互作用、以及基線計算的 LDL-C 值和基線值與時間點交互作用的連續性固定協變量。

MMRM 模型對 ITT 群體中的所有患者(即 1 型和 2 型糖尿病患者)進行。

MMRM 模型和基線描述使用基線值和模型中使用的至少一個分析窗口中的基線後的值(post-baseline value)對患者進行。

根據用於確保強有力地將整體 I 型錯誤率控制在 0.05 水準的固定分層方法，如果統計學上是顯著的，則 p 值之後有'\*'。

**表12：從基線到第24週的計算的LDL-C的百分比變化：MMRM-根據IVRS的患有2型糖尿病的患者**

	安慰劑 (N=142)	阿利庫單抗 (N=297)
<i>計算的LDL 膽固醇</i>		
基線(mmol/L)		
數量	142	287
平均值(SD)	2.8 (1.0)	2.9 (0.9)
中位值	2.6	2.7
最小值：最大值	1: 8	1: 7
基線(mg/dL)		
數量	142	287
平均值(SD)	109.5 (38.7)	110.3 (35.9)
中位值	102.0	104.0
最小值：最大值	43: 309	45: 279
第 24 週從基線的百分比變化(%)		
LS 平均值(SE)	0.8 (2.2)	-48.2 (1.6)
相對安慰劑的 LS 平均值差 (SE)		-49.0 (2.7)
95% CI		(-54.4 至-43.6)
相對安慰劑的 p 值		<.0001*

注釋：

最小二乘(LS)平均值、標準誤差(SE)和 p 值從 MMRM (重複測量的混合效應模型)分析獲得。

該模型包括治療組的固定分類效應、根據 IVRS 的隨機化層、時間點、以及處理組與時間點的交互作用、層與時間點的交互作用、治療組與層的

交互作用、和治療組與層與時間點的交互作用、以及基線計算的 LDL-C 值和基線值與時間點交互作用的連續性固定協變量。

MMRM 模型對 ITT 群體中的所有患者(即 1 型和 2 型糖尿病患者)進行。

MMRM 模型和基線描述使用基線值和模型中使用的至少一個分析窗口中的基線後的值對患者進行。

根據用於確保強有力地將整體 I 型錯誤率控制在 0.05 水準的固定分層方法，如果統計學上是顯著的，則 p 值之後有 '\*'。

### 次要功效終點

【0340】 阿利庫單抗導致從基線到第 24 週的非 HDL-C、ApoB、總膽固醇和 Lp(a) 水準的顯著降低(相對安慰劑的差異)，以及患有 T1DM 的患者和患有 T2DM 的患者的 ITT 群體中 HDL-C 的增加(分別如表 13 和 14 所示)。

表 13：關鍵次要功效終點從基線的百分比變化 – 患有 1 型糖尿病的患者

選擇的關鍵次要功效終點 從基線的%變化, 平均值 (SD)	安慰劑 (N=25)	阿利庫單抗 (N=49)	相對安慰劑的 差異, % [95% CI], P 值
計算的 LDL-C (第 12 週)	-4.5 (5.0)	-49.4 (3.5)	-44.8 (6.1) [-56.9 至 -32.8], P<0.0001
非 HDL-C (第 24 週)	-3.2 (4.8)	-45.9 (3.3)	-42.7 (5.8) [-54.2 至 -31.3], P<0.0001
Apo B (第 24 週)	-0.4 (4.3)	-39.4 (3.0)	-39.0 (5.3)

			[-49.4 至 -28.7], P<0.0001
總膽固醇(第 24 週)	-0.7 (3.6)	-29.9 (2.5)	-29.2 (4.3) [-37.8 至 -20.7], P<0.0001
Lp(a) (第 24 週)	-4.3 (5.3)	-23.0 (3.8)	-18.7 (6.5) [-31.4 至-6.0], P<0.0001
HDL-C (第 24 週)†	7.3 (3.5)	11.2 (2.4)	3.9 (4.1) [-4.2 至 12.0], P=0.343‡
甘油三酯(第 24 週)†	1.9 (6.7)	-13.6 (4.7)	-15.5 (8.1) [-31.4 至 0.4], P=0.056‡
LDL 顆粒數(第 24 週)	-4.4 (4.6)	-44.4 (3.2)	-40.0 (5.6) [-51.0 至 -28.9], P<0.0001‡
LDL 顆粒尺寸(第 24 週)	0.8 (0.5)	-2.3 (0.3)	-3.0 (0.6) [-4.2 至-1.9], P<0.0001‡

ApoC3 (第 24 週, ITT)	1.6 (5.8)	-7.4 (4.0)	-9.0 [ 22.7 至 4.8]
ApoA-I (第 24 週, ITT)	7.9 (2.6)	10.2 (1.8)	2.3 [ 3.8 至 8.4]
TRL-C (第 24 週, ITT)	-8.4 (8.1)	-24.7 (5.6)	-16.3 [-35.4 至 2.8]
TRL-C (第 24 週, 治療中)	-4.2 (8.2)	-24.3 (5.8)	-20.1 [ 39.5 至 0.6]

†在患有T2D的參與者的終點甘油三酯和患有T1D的參與者的終點HDL-C，分層測試終止，因此所有後續統計比較均未考慮統計學顯著性。

‡P 值僅用於描述目的。

Apo、載脂蛋白；ITT，意向治療；LDL-C，低密度脂蛋白膽固醇；Lp(a)，脂蛋白(a)；LS，最小二乘；非 HDL-C，非高密度脂蛋白膽固醇；TRL-C，富含甘油三酯的脂蛋白膽固醇；SE，標準誤差；SD，標準偏差。

**表14：關鍵次要功效終點從基線的百分比變化 – 患2型糖尿病的患者**

選擇的關鍵次要功效終點 從基線的%變化, 平均值 (SD)	安慰劑 (N=142)	阿利庫單抗 (N=287)	相對安慰劑的 差異, % [95% CI], P 值
計算的 LDL-C (第 12 週)	1.4 (2.1)	-48.8 (1.4)	-50.2 (2.5) [55.2 至 -45.3], P<0.0001
非 HDL-C (第 24 週)	0.7 (2.0)	-37.9 (1.4)	-38.7 (2.4) [43.4 至 -33.9],

			P<0.0001
Apo B (第 24 週)	3.3 (1.7)	-33.4 (1.3)	-36.7 (2.1) [40.9 至-32.5], P<0.0001
總膽固醇(第 24 週)	0.8 (1.5)	-26.8 (1.0)	-27.6 (1.8) [31.2 至-24.1], P<0.0001
Lp(a) (第 24 週)	-0.5 (2.2)	-19.0 (1.6)	-18.4 (2.7) [23.7 至-13.2], P<0.0001
HDL-C (第 24 週)†	3.7 (1.4)	8.1 (1.0)	4.4 (1.7) [1.1 至 7.7], P<0.01
甘油三酯(第 24 週)†	0.0 (2.7)	-5.7 (2.0)	-5.7 (3.4) [12.3 至 0.9], P=0.0902‡
LDL 顆粒數(第 24 週)	1.9 (1.9)	-38.3 (1.3)	-40.2 (2.3) [44.7 至-35.6], P<0.0001‡
LDL 顆粒尺寸(第 24 週)	-0.3 (0.2)	-2.8 (0.1)	-2.5 (0.2) [2.9 至 2.0], P<0.0001‡

ApoC3 (第 24 週, ITT)	4.2 (2.3)	-5.8 (1.7)	-10.0 [ 15.6 至 4.4]
ApoA-I (第 24 週, ITT)	4.5 (1.0)	7.4 (0.7)	2.9 [0.5 至 5.4]
TRL-C (第 24 週, ITT)	1.4 (3.3)	-15.7 (2.3)	-17.2 (4.0) [ 25.1 至 -9.3]
TRL-C (第 24 週, 治療中)	2.2 (3.4)	-16.4 (2.4)	-18.6 [ 26.6 至 10.5]

†在患有T2D的參與者的終點甘油三酯和患有T1D的參與者的終點HDL-C，分層測試終止，因此所有後續統計比較均未考慮統計學顯著性。

‡P 值僅用於描述目的。

Apo、載脂蛋白；ITT，意向治療；LDL-C，低密度脂蛋白膽固醇；Lp(a)，脂蛋白(a)；LS，最小二乘；非 HDL-C，非高密度脂蛋白膽固醇；TRL-C，富含甘油三酯的脂蛋白膽固醇；SE，標準誤差；SD，標準偏差。

### 與糖尿病相關的終點

【0341】 總體而言，患有T1DM的患者和患有T2DM的患者中兩個治療組中FPG和HbA1c以及葡萄糖降低治療隨時間保持穩定。

【0342】 關於HbA1c，在T1DM隊列中，在阿利庫單抗組中，平均HbA1c%為在基線處的7.84% (SD = 0.94)，平均絕對變化= -0.03% (0.6)，而在安慰劑組中，平均HbA1c為基線處的7.68% (0.78)，平均絕對變化= -0.23% (0.36)。在T2DM隊列中，在阿利庫單抗組中，平均HbA1c為基線處的7.52% (0.96)，平均絕對變化= 0.18% (0.74)，而在安慰劑組中，平均HbA1c為基線處的7.54% (1.02)，平均絕對變化= 0.06% (0.66)。

【0343】 關於FPG，在T1DM隊列中，在阿利庫單抗組中，平均FPG為基線處的173 mg/dL (SD=70.6)，平均絕對變化= -0.03 mg/dL (0.6)，而在

安慰劑組中，平均FPG為基線處的166.5 mg/dL(75.6)，平均絕對變化= 14.6 mg/dL(75.9)。在T2DM隊列中，在阿利庫單抗組中，平均FPG為基線處的154.1 mg/dL(50.1)，平均絕對變化= 9.5 mg/dL(61.8)，而在安慰劑組中，平均FPG為基線處的153.5 mg/dL(52.5)，平均絕對變化= 10.0 mg/dL(47.0)。

### 安全性

【0344】 將總共344名患者(51名T1DM和293名T2DM)暴露于阿利庫單抗，將170名患者(25名T1DM和145名T2DM)暴露於安慰劑。

【0345】 總體而言，具有任何治療緊急不良事件(TEAE)的患者的比率橫跨患有T1DM或T2DM的患者的安全性群體中的治療組是相似的(參見表15)。

表15：不良事件概況的概述：治療緊急不良事件

	安慰劑 (N=170) n (%)	阿利庫單抗 (N=344) n (%)	全部 (N=514) n (%)
具有任何 TEAE 的患者	109 (64.1)	222 (64.5)	331 (64.4)
具有任何治療緊急 SAE 的患者	14 (8.2)	25 (7.3)	39 (7.6)
具有導致死亡的任何 TEAE 的患者	1 (0.6)	0	1 (0.2)
具有導致永久性治療停止的任何 TEAE 的患者	4 (2.4)	17 (4.9)	21 (4.1)

注釋：

TEAE: 治療緊急不良事件；SAE：嚴重不良事件。

n (%) = 至少一個 TEAE 的患者的人數和百分比。

【0346】 TEAE更高頻率( $\geq 10\%$ )地在以下系統器官分類(SOC)中報

告：

(a)傳染病和感染(阿利庫單抗中的 21.8%相對安慰劑中的 21.8%)；

(b)胃腸道病症(阿利庫單抗中的 13.1%相對安慰劑中的 12.4%)；

(c)肌肉骨骼和結締組織疾病(阿利庫單抗中的 21.5%相對安慰劑中的 15.9%)；和

(d)全身性疾病和施用部位的情況(阿利庫單抗中的 11.0%相對安慰劑中的 8.8%)。

【0347】 在PT水準，阿利庫單抗組中最頻繁報告的並且與安慰劑組相比具有 $\geq 0.5\%$ 的發生率差異的TEAE ( $\geq 2\%$ )是(以阿利庫單抗組中頻率降低的順序)：肌痛(4.4%相對1.8%)，關節痛(2.9%相對1.8%)，支氣管炎(2.6%相對0.6%)，頭暈(2.6%相對1.2%)和外周性水腫(2.0%相對0.6%)。相比之下，安慰劑組中最頻繁報告的並且與阿利庫單抗組相比具有 $\geq 0.5\%$ 的發生率差異的TEAE ( $\geq 2\%$ )是：流感(2.3%相對2.9%)，肢體疼痛(1.7%相對2.9%)，低血糖症(1.7%相對2.4%)，咳嗽(1.5%相對2.9%)，肌肉骨骼疼痛(1.2%相對2.4%)，上呼吸道感染(0.9%相對2.4%)，高血糖症(0.9%相對2.4%)，和肺炎(0.6%相對2.4%)。

【0348】 總體而言，阿利庫單抗組的25名患者(7.3%)和安慰劑組的14名患者(8.2%)報告了治療緊急SAE。任何一個治療組中在多於1名患者中報告的SAE (在PT水準)為肺炎(阿利庫單抗組中的1名患者(0.3%)相對安慰劑組中的2名患者(1.2%)，椎間孔狹窄(阿利庫單抗組中的2名患者(0.6%)相對安慰劑組中無患者)，和尿道感染(2名患者(0.6%)相對安慰劑組中無患者)。在第一IMP劑量施用(第3次拜訪)後1個月，在安慰劑組的T2DM患者中報告了一例由於心肌梗塞導致的死亡。總體而言，阿利庫單抗組中的17名患者(4.9%)和安慰劑組中的4名患者(2.4%)經歷了導致永久性治療停止的TEAE。在PT水準，在治療組的多於一名患者中具有導致永久性治療停止的TEAE的患者的比例為：頭痛(阿利庫單抗組中的2名患者(0.6%)相對安慰劑組中無患者)，認知障礙(2名患者(0.6%)相對無患者)，過敏性皮炎(2名患者(0.6%)相對無患者)和肌痛(3名患者(0.9%)相對2名患者(1.2%))。

【0349】 關於特殊感興趣的不良事件(AESI)，符合AESI標準的ALT

的增加被定義為 $ALT \geq 3 \times ULN$ (如果基線 $ALT < ULN$ )或 $ALT \geq$ 基線值的2倍(如果基線 $ALT \geq ULN$ )。相對安慰劑組的1名患者(0.6%)，在阿利庫單抗組的2名患者(0.6%)中報告了這些事件。

**【0350】** 符合AESI標準的過敏性藥物反應被定義為過敏事件，其需要與另外的醫生會診以進一步評價。相對安慰劑組的4名患者(2.4%)，在阿利庫單抗組的5名患者(1.5%)中報告了這些事件。這些反應主要是皮膚和皮下組織病症，在阿利庫單抗組中的3名患者(0.9%)(1例過敏性皮炎、1例濕疹和1例光敏反應)和安慰劑組中的2名患者(1.2%)(1例皮炎、1例藥疹)中報告。阿利庫單抗組中的兩種其他AESI過敏性藥物反應是藥物超敏性和嗜酸性粒細胞增多。

**【0351】** 符合AESI標準的神經病學事件被定義為需要額外的檢查/程序和/或轉診給專家的神經病學事件。相對在安慰劑組的1名患者(吞嚥困難)(0.6%)，在阿利庫單抗組(感覺異常)的1名患者(0.3%)中報告了這樣的事件。在T2DM患者中均報告了兩個事件。

**【0352】** 所有神經認知事件都被認為是AESI。相對安慰劑組中沒有患者，在阿利庫單抗組的4名患者(1.2%)中報告了根據贊助者或FDA分組的神經認知事件。在T2DM患者中均報告了所有事件：在2名患者(0.6%)中報告了認知障礙，各在1名患者(0.3%)中報告了記憶障礙和遺忘。值得注意的是，2種認知障礙也導致永久性治療停止。

**【0353】** 符合AESI標準的局部注射部位反應被定義為過敏性的並且需要另一醫生會診的局部注射部位反應，或者被定義為具有臨床顯著性的非過敏性的局部注射部位反應(例如直徑 $> 2.5$  cm的腫脹或紅斑的反應；干擾活動的反應)。相對安慰劑組的8名患者(4.7%)，在阿利庫單抗組的6名患者(1.7%)中報告了每個研究者確認的與IMP('eCRF')有關的LISR (安慰劑對阿利庫單抗的注射部位反應)。沒有報告符合AESI標準的局部注射部位反應(LISR)，其被定義為需要與另一位醫生會診以進行進一步評價的反應。

**【0354】** 沒有關於有症狀的過度劑量或妊娠的報告。

**【0355】** 肝功能測試(ALT、AST、ALP、總膽紅素)，CPK和腎功能測試(肌酸酐、eGFR、BUN)的分析未顯示治療組之間任何研究參數隨時間

變化的差異。在研究期間，PCSA分析未鑒定任何治療組中ALT增加的PCSA。在在基線處具有正常CPK值的患者中，相對安慰劑組中的1名患者(0.6%)，在阿利庫單抗組的7名患者(2.1%)中報告了增加 $> 3$  ULN(並且 $\leq 10$ ULN)。所有患者均患有T2DM。沒有報告CPK增加 $> 10$  ULN。

【0356】 無論基線狀態如何，觀察到在治療期間腎小球濾過率(GFR)的輕度、中度或嚴重降低的患者的比例的數值的微小差異：GFR的輕度、中度和嚴重降低在阿利庫單抗組中分別為49.7%、28.1%和3.8%的患者，在安慰劑組中分別為50.6%、24.4%和3.6%的患者。類似地，相對安慰劑組中的5名患者(3.0%)，在阿利庫單抗組的13名(3.8%)患者中測量了血肌酐增加( $\geq 30\%$ 且 $< 100\%$ )。沒有患者血肌酐增加 $\geq 100\%$ 。在腎功能方面沒有有意義的差異。

【0357】 在治療組之間未觀察到生命體徵的有意義的差異。

### 實例3：來自Odyssey DM-胰島素臨床試驗的患有2型糖尿病和ASCVD的個體的分析

【0358】 患有糖尿病的個體通常具有高水準的致動脈粥樣硬化的脂蛋白和膽固醇，其由低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、非高密度脂蛋白膽固醇(非HDL-C)、載脂蛋白B(ApoB)和低密度脂蛋白顆粒數(LDL-PN)反映。動脈粥樣硬化性心血管疾病(ASCVD)的存在增加了未來心血管事件的風險。

【0359】 在該分析中，我們評估了阿利庫單抗在患有T2DM、高LDL-C或非HDL-C的個體中的功效和安全性，並且在DM-胰島素研究中確定了接受最大耐受的他汀類的ASCVD。患有ASCVD和T1DM的DM-胰島素研究參與者未包括在該分析中，因為該組中的低個體數量(阿利庫單抗： $n = 11$ ；安慰劑： $n = 5$ )。如本實例中所使用的，ASCVD限定為冠心病(CHD；急性和無症狀性心肌梗塞(MI)和不穩定型心絞痛)、缺血性中風或外周動脈疾病。

【0360】 根據研究分析基線和功效數據。功效分析包括非HDL-C、LDL-C、ApoB和LDL-PN的第24週從基線的百分比降低，以及在第24週達到非HDL-C  $< 100$  mg/dL ( $< 2.59$  mmol/L)、LDL-C  $< 70$  mg/dL ( $< 1.81$  mmol/L)

和ApoB <80 mg/dL的個體的百分比。意向治療(ITT)分析包括具有基線LDL-C值和直至第24週的至少一個LDL-C值的所有隨機分配的個體。

【0361】 該分析包括患有已確定的ASCVD和T2DM的177名DM-胰島素個體(表16)。

表16：基線特徵(隨機分配的群體)

	阿利庫單抗 n=119)	安慰劑 (n=58)
年齡,歲, 平均數(SD)	66.2 (8.7)	64.9 (8.9)
性別, 男性, n (%)	79 (66.4)	32 (55.2)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , 平均數(SD)	32.6 (4.5)	33.4 (5.8)
CHD, n (%)	102 (85.7)	51 (87.9)
急性 MI	59 (49.6)	18 (31.0)
無症狀性 MI	4 (3.4)	4 (6.9)
不穩定型心絞痛	15 (12.6)	4 (6.9)
冠狀血管再生成過程	80 (67.2)	37 (63.8)
其他臨床顯著的 CHD <sup>†</sup>	31 (26.1)	15 (25.9)
缺血性中風, n (%)	27 (22.7)	9 (15.5)
PAD, n (%)	13 (10.9)	6 (10.3)
HTN, <sup>‡</sup> n (%)	105 (88.2)	53 (91.4)
CKD, <sup>§</sup> n (%)	37 (31.1)	13 (22.4)
糖尿病靶器官損傷, <sup>  </sup> n (%)	60 (50.4)	28 (48.3)
他汀類, n (%)	88 (73.9)	39 (67.2)
除他汀類之外的任何 LLT, n (%)	34 (28.6)	11 (19.0)

	阿利庫單抗 n=119)	安慰劑 (n=58)
HbA1c, %, 平均數(SD)	7.5 (0.9)	7.4 (1.0)
FPG, mg/dL [mmol/L], 平均數 (SD)	162.6 (52.5) [9.0 (2.9)]	146.7 (45.2) [8.1 (2.5)]
胰島素, n (%)	119 (100)	57 (98.3) <sup>†</sup>
非胰島素 GLT, n (%)		
雙胍類	57 (47.9)	33 (56.9)
磺脲類	11 (9.2)	7 (12.1)
DPP-4 抑制劑	21 (17.6)	7 (12.1)
GLP-1 受體促效劑	11 (9.2)	8 (13.8)
SGLT2 抑制劑	10 (8.4)	11 (19.0)
脂質, mg/dL [mmol/L], 平均數 (SD)		
非 HDL-C	142.8 (41.5) [3.70 (1.08)]	147.0 (54.9) [3.81 (1.42)]
LDL-C	107.2 (35.1) [2.78 (0.91)]	111.9 (46.4) [2.90 (1.20)]
ApoB	96.4 (25.1)	98.7 (32.0)
LDL-PN, nmol/L, 平均數(SD)	1339.5 (408.5)	1425.0 (467.9)

<sup>†</sup>通過侵入性/非侵入性測試進行診斷。<sup>‡</sup>包括在抗 HTN 藥物治療中患有確定的 HTN 的患者。<sup>§</sup>定義為估計的腎小球濾過率 15-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。<sup>||</sup>定義為微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、視網膜病變和/或 CKD。<sup>¶</sup>安慰劑組中的一個個體在隨機分配時未接受胰島素，並且在研究期間

	阿利庫單抗 n=119	安慰劑 (n=58)
--	----------------	---------------

保持沒有進行胰島素治療。

BMI，體重指數；DPP4，二肽基肽酶 4；GLP-1，胰高血糖素樣肽 1；

GLT，葡萄糖降低治療；FPG，空腹血糖，HbA1c，糖化血紅蛋白；

HTN，高血壓；SGLT2，鈉/葡萄糖協同轉運蛋白 2。

**【0362】** 無論治療分配如何，除了ASCVD之外，89.3%的被分析的個體還具有高血壓病史，28.2%還具有慢性腎病(CKD)。總共，20.3%證實了缺血性中風的病史，10.7%具有為外周動脈疾病(PAD)。無論治療分配如何，在基線處，平均(標準偏差[SD])非HDL-C水準為144.2 (46.2) mg/dL [3.73 (1.20) mmol/L]；平均LDL-C水準為108.7 (39.1) mg/dL [2.82 (1.01) mmol/L]。

### 功效

**【0363】** 相對對照組，在第24週，阿利庫單抗從基線減少非HDL-C、ApoB、LDL-PN和LDL-C (圖4)。在第24週，相對對照組，顯著更高比例的個體達到非HDL-C < 100 mg/dL (< 2.59 mmol/L)、LDL-C < 70 mg/dL (< 1.81 mmol/L)和ApoB < 80 mg/dL (所有P < 0.0001；圖5)。

### 安全性

**【0364】** 在DM-胰島素研究中接受最大耐受的他汀類的患有T2DM、高LDL-C或非HDL-C和確定的ASCVD的個體以及在DM-血脂異常(Dyslipidemia)研究中接受最大耐受的他汀類的患有T1DM或T2DM、高LDL-C或非HDL-C和確定的ASCVD的個體的彙集群體中進行安全性分析(參見 Chan et al. (2017) Ann Transl Med. 5(23):477, 其通過引用整體併入本文)。總共，66.4% (阿利庫單抗)和67.0% (對照組)的個體報告了治療緊急不良事件(TEAE；表17)。兩組的不良事件模式相似。每個治療組在基線處(阿利庫單抗：7.3 [0.9]；對照組：7.3 [0.9])和第24週(阿利庫單抗：7.6 [1.2]；對照組：7.5 [1.2]；安全性分析)的HbA1c平均(SD)水準相似。無論治療分配

如何，在基線(阿利庫單抗: 154.2 [47.9] mg/dL, 8.6 [2.7] mmol/L；對照組: 149.5 [43.7] mg/dL, 8.3 [2.4] mmol/L)和第24週(阿利庫單抗: 164.7 [54.9] mg/dL, 9.1 [3.0] mmol/L；對照組: 159.4 [48.4] mg/dL, 8.9 [2.7] mmol/L；安全性分析)處的FPG水準也相似。

**表17：安全性總結**

<b>n (%)</b>	<b>Alrocumab (n=213)</b>	<b>對照組 (n=104)</b>
TEAE	142 (66.7)	70 (67.3)
治療緊急 SAE	28 (13.1)	10 (9.6)
導致死亡的 TEAE	1 (0.5)	1 (1.0)
導致永久性治療停止的 TEAE	13 (6.1)	2 (2.3)
TEAE 通過優選術語發生在>2%的個體中		
尿道感染	8 (3.8)	6 (5.8)
腹瀉	8 (3.8)	6 (5.8)
鼻咽炎	6 (2.8)	5 (4.8)
流感	7 (3.3)	4 (3.8)
高血壓	8 (3.8)	4 (3.8)
頭痛	7(3.3)	1 (1.0)
肌肉骨骼疼痛	7(3.3)	3 (2.9)
關節痛	3 (1.4)	3(2.9)
支氣管炎	3 (1.4)	3 (2.9)
咳嗽	1 (0.5)	3 (2.9)
疲勞	5 (2.3)	3 (2.9)

高血糖症	0 (0.0)	3 (2.9)
低血壓	2 (0.9)	3 (2.9)
惡心	4 (1.9)	3 (2.9)
肢體疼痛	4 (1.9)	3 (2.9)
背疼	6 (2.8)	2 (1.9)
頭暈	6 (2.8)	3 (2.9)
白內障	5 (2.3)	1 (1.0)
肌痛	5 (2.3)	1 (1.0)

SAE，嚴重不良事件。

### 結論

【0365】 在儘管使用最大耐受的他汀類仍具有高LDL-C水準的患有T2DM和ASCVD的個體中，相對對照組，阿利庫單抗顯著降低致動脈粥樣硬化的膽固醇的含量和LDL-PN。

### 【符號說明】

無

### 【生物材料寄存】

無



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

<210> 2  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成的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  
                   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

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



<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<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

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 8

Trp Ala Ser  
1

<210> 9

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的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  
145 150 155 160

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

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 Cys  
210 215 220

<210> 10  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述: 合成肽

&lt;400&gt; 10

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr  
 1 5

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 127

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述: 合成多肽

&lt;400&gt; 11

Glu Met 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 His  
 20 25 30

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

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

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> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述：合成肽

<400> 14

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> 15

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<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



<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> 人工序列的描述：合成肽

<400> 20

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys  
1 5

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述：合成肽

<400> 23

Leu Gly Ser  
1

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 24

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 28

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr



<211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 32

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys  
 1                   5

<210> 33  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 35

Leu Gly Ser  
 1

<210> 36  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 36

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 37  
 <211> 131  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成的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> 人工序列的描述：合成的VH CDR1；m2CX1D05肽

<400> 38

Gly Gly Thr Phe Asn Ser His Ala Ile Ser  
 1 5 10

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

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成VH CDR2; m2CX1D05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> 人工序列的描述: 合成的VH CDR3; m2CX1D05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> 人工序列的描述: 合成的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



Asn Arg Gly Glu Ala  
210

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

<220>  
<223> 人工序列的描述: 合成的VL CDR 1; m2CX1D05肽

<400> 42

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

<210> 43  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述: 合成的VL CDR2; m2CX1D05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> 人工序列的描述: 合成的VL CDR3; m2CX1D05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> 人工序列的描述：合成的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  
 65                   70                   75                   80

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

Ala Arg Asp Tyr Trp Tyr Lys Pro Leu Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly  
           100                   105                   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
           115

<210> 46  
 <211> 10  
 <212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的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

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> 人工序列的描述: 合成的VL CDR1; 1B20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> 人工序列的描述: 合成的VL CDR2; 1B20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> 人工序列的描述：合成的VL CDR3；1B20肽

<400> 52

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Ile  
 1                    5

<210> 53  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成的可變重抗體區多肽

<400> 53

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser 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



<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的AX132重鏈CDR3抗體區肽

<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> 人工序列的描述：合成的可變輕抗體區多肽

<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

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> 人工序列的描述：合成的AX213和AX132輕鏈CDR1抗體區肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX213和AX132輕鏈CDR2抗體區肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX132和AX213輕鏈CDR3抗體區肽

<400> 60

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly  
 1                   5                   10                   15

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的可變重抗體區多肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX213重鏈CDR1抗體區肽

<400> 62

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

<210> 63  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成的AX213重鏈CDR2抗體區肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX213重鏈CDR3抗體區肽

<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> 人工序列的描述：合成的可變輕抗體區多肽

<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  
 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> 66  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成的AX213和AX132輕鏈CDR1抗體區肽

<400> 66

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

Gln

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的AX213和AX132輕鏈CDR2抗體區肽

<400> 67

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro  
 1                   5                           10

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的AX132和AX213輕鏈CDR3抗體區肽

<400> 68

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly  
 1                   5                           10                           15

<210> 69

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的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> 人工序列的描述：合成的AX1 VH CDR1抗體序列肽

<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  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成的AX1 VH CDR2抗體序列肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX1 VH CDR3抗體序列肽

<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> 人工序列的描述：合成的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  
 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> 人工序列的描述：合成的AX1 VL CDR1抗体序列肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗體序列肽

<400> 75

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的AX1 VL CDR3抗體序列肽

<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>

<223> 人工序列的描述：合成的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> 人工序列的描述：合成的AX9 AX189 VH CDR1抗體序列肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX9 AX189 VH CDR2抗體序列肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX9 AX189 VH CDR3抗體序列肽

<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> 人工序列的描述：合成的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

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> 人工序列的描述：合成的AX189 VL CDR1抗體序列肽

<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> 人工序列的描述：合成的AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗體序列肽

<400> 83

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
 1 5

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的AX189 VL CDR3抗體序列肽

<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  
1                   5                   10                   15

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

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

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu  
                  50                   55                   60

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

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

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

Val Ser Ser  
115

<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

<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

<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

<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  
 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

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  
 <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

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> 人工序列的描述：合成的抗PCSK9單克隆抗體pJG04(克隆LGT-209和LGT-210)Vh重鏈可變區(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  
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> 人工序列的描述：合成的抗PCSK9單克隆抗體克隆LGT-209, LGT-210和LGT-211重鏈CDR1肽

<400> 110

Thr Met Tyr Met Ser

1 5

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

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的抗PCSK9單克隆抗體克隆LGT-209, LGT-210和LGT-211重鏈CDR2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> 人工序列的描述：合成的抗PCSK9單克隆抗體pJG04(克隆LGT-209和LGT-210)Vh重鏈互補決定區3(CDR3)肽

<400> 112

Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr  
 1 5

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

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的抗PCSK9單克隆抗體pJG10(克隆LGT-209和LGT-211)Vk輕鏈可變區(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> 人工序列的描述：合成的抗PCSK9單克隆抗體克隆LGT-209, LGT-210和LGT-211輕鏈CDR1肽

<400> 114

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met His  
1                   5                   10

<210> 115

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的抗PCSK9單克隆抗體克隆LGT-209, LGT-210和LGT-211輕鏈CDR1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> 人工序列的描述：合成的小鼠抗PCSK9單克隆抗體LFU720和抗PCSK9單克隆抗體克隆LGT-209, LGT-210和LGT-211輕鏈CDR3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  
 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> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 118

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 119

Ser Pro Phe Gly Gly Arg  
1 5

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

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成的可變重鏈CDR肽

<400> 120

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu  
1 5

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

<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> 人工序列的描述：合成的可變輕鏈CDR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> 人工序列的描述：合成的可變輕鏈CDR肽

<400> 123

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr  
 1 5

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

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成的可變輕鏈CDR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

<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

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

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

<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

<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> 小家鼠

<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> 小家鼠

<400> 142

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 1 5

<210> 143  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<400> 143

Asn Pro Ser Asn Gly Arg  
 1 5

<210> 144  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<400> 144

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5

<210> 145  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<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

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<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





<210> 153  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<400> 153

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Leu Ser  
 65                   70                   75                   80

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

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

<210> 154  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<400> 154

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala  
 1                   5                   10

<210> 155  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<400> 155

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser  
 1 5

<210> 156  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<400> 156

Gln Gln Phe Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 157  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<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



<210> 161  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<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> 小家鼠

<400> 162

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



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

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> 小家鼠

<400> 166

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 1 5

<210> 167  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<400> 167

Asn Tyr Asp Gly Ser Asn  
 1 5

<210> 168  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠

<400> 168

Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr  
1 5

<210> 169

<211> 108

<212> PRT

<213> 小家鼠

<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  
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> 小家鼠

<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> 人工序列的描述：合成可變輕鏈CDR肽

<400> 171

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr  
1                   5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 172

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr  
1                   5

<210> 173

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<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

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述：合成多肽

<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

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> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 179

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser  
 1 5

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

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成多肽

<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



<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述：合成多肽

<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  
 100 105

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

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 187

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser  
 1 5

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

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<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> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 189

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 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> 人工序列的描述：合成肽

<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> 人工序列的描述：合成肽

<400> 191

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

Gly

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<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



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

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<400> 195

Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser  
 1                   5

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

<220>  
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<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  
 ctggtgctag ccttgcttc cgaggaggac ggctggccg aagcacccga gcacggaacc       180  
 acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgccctggcac ctacgtggtg       240  
 gtgctgaagg aggagacca cctctcgcag tcagagcgea ctgcccgccg cctgcaggcc       300

caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttct 360  
ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420  
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480  
attaccctc cacggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctgggtg 540  
gagggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600  
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccag gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc 660  
agcaagtgtg acagtcatgg caccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720  
gtggccaagg gtgccagcat ggcagacctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780  
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840  
gggccactgg tgggtctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900  
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960  
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020  
gccaagacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080  
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140  
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200  
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260  
aaagatgtca tcaatgagge ctggttcctt gaggaccagc gggtactgac cccaacctg 1320  
gtggccgccc tgccccccag cacccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgta 1380  
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgtg cgccccagat 1440  
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcagc 1500  
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560  
tacgccattg ccaggtgctg cctgctacc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620  
ccagctgagg ccagcatggg gaccctgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680

ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcacc acaagccgcc tgtgctgagg 1740  
 ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttcctgc 1800  
 tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag 1860  
 caggtgaccg tggcctgcca ggagggctgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920  
 acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980  
 gtcagcacta caggcagcac cagcgaaggg gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040  
 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  
 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

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

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 75 mg、150 mg 或 300 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型(PCSK9)的抗體或其抗原結合片段用於製備治療有需要的患者中高膽固醇血症的藥物之用途，

其中該患者是接受胰島素治療的高心血管風險患者，該患者患有(i) 1 型糖尿病(T1DM)，和(ii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和

其中該患者接受伴隨胰島素治療。

2. 如請求項 1 的用途，其中 75 mg 的該抗體或抗原結合片段係每兩週向該患者施用。

3. 如請求項 1 的用途，其中 150 mg 的該抗體或抗原結合片段係每兩週向該患者施用。

4. 如請求項 1 的用途，其中 300 mg 的該抗體或抗原結合片段係每四週向該患者施用。

5. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 2、3 和 4 中示出的三個重鏈 CDR，和 SEQ ID NO: 7、8 和 10 中示出的三個輕鏈 CDR。

6. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 的胺基酸序列的重鏈可變區(HCVR)，和具有 SEQ ID NO: 6 的胺基酸序列的輕鏈可變區(LCVR)。

7. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段選自以下組成之群組：阿利庫單抗、依伏庫單抗、bococizumab、羅德希珠單抗、ralpencizumab 和 LY3015014。

8. 如請求項 7 的用途，其中該抗體或其抗原結合片段是阿利庫單抗。

9. 如前述請求項中任一項的用途，其中：

如果該患者中的 LDL-C 水準低於閾值水準，則約每兩週向該患者施用一劑或多劑 75 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C

水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一劑或多劑的 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段。

10. 如前述請求項中任一項的用途，其中：

如果該患者中的 LDL-C 水準低於閾值水準，則約每四週向該患者施用一劑或多劑 300 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於該閾值水準，則約每兩週施用一劑或多劑 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段。

11. 如請求項 9 或 10 的用途，其中該閾值水準是 70 mg/dL。

12. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段皮下施用。

13. 如前述請求項中任一項的用途，其中該患者進一步接受伴隨脂質修飾治療(LMT)。

14. 如請求項 13 的用途，其中該 LMT 選自以下組成之群組：他汀類、膽固醇吸收抑制劑、纖維酸類、菸鹼酸類、 $\omega$ -3 脂肪酸和膽汁酸螯合劑。

15. 如請求項 14 的用途，其中該 LMT 是他汀類治療。

16. 如請求項 15 的用途，其中該他汀類選自以下組成之群組：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀和西立伐他汀。

17. 如請求項 14-16 中任一項的用途，其中該他汀類治療是最大耐受的他汀類治療。

18. 如請求項 14 的用途，其中該膽固醇吸收抑制劑是依折麥布。

19. 如請求項 1-14 和 18 中任一項的用途，其中該患者對他汀類不耐受。

20. 如前述請求項中任一項的用途，其中該胰島素治療選自以下組成之群組：人胰島素、甘精胰島素、谷賴胰島素、地特胰島素、賴脯胰島素、德穀胰島素、門冬胰島素和基礎胰島素。

21. 如前述請求項中任一項的用途，其中該患者除胰島素治療之外還接受伴隨抗糖尿病治療。

22. 如請求項 21 的用途，其中該另外的伴隨抗糖尿病治療選自以下組成之群組：胰高血糖素樣肽 1 (GLP-1)治療、胃腸肽、胰高血糖素受體促效

劑或拮抗劑、葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體促效劑或拮抗劑、生長激素釋放激素拮抗劑或反向促效劑、xenin、xenin 類似物、雙胍類、磺醯脲類、美格列奈類、噻唑烷二酮類、DPP-4 抑制劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白 2 (SGLT-2)抑制劑、SGLT-1 抑制劑、過氧化物酶體增殖物激活受體(PPAR-)( $\alpha$ 、 $\gamma$  或  $\alpha/\gamma$ )促效劑或調節劑、胰澱素、胰澱素類似物、G 蛋白偶聯受體 119 (GPR119)促效劑、GPR40 促效劑、GPR120 促效劑、GPR142 促效劑、全身性或低吸收性 TGR5 促效劑、糖尿病免疫治療、用於治療代謝綜合征和糖尿病的抗炎劑、腺苷單磷酸激活蛋白激酶(AMPK)刺激劑、11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶 1 的抑制劑、葡糖激酶的活化劑、二醯基甘油 O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑、葡萄糖轉運蛋白-4 的調節劑、生長抑素受體 3 促效劑、降脂劑，以及它們的組合。

23. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段將該患者的 LDL-C 水準降低至少 40%。

24. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段將該患者的非 HDL-C 水準降低至少 35%。

25. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段降低該患者的載脂蛋白 C3 (ApoC3)水準。

26. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段減少該患者中的脂蛋白顆粒的數量和/或尺寸。

27. 如前述請求項中任一項的用途，其中該抗體或其抗原結合片段：

(a)不影響該患者的血紅蛋白 A1c (HbA1c)水準；和/或

(b)不影響該患者的空腹血糖(FPG)水準。

28. 一種 75 mg 的特異性結合人類前蛋白轉化酶枯草菌素/kexin 9 型 (PCSK9)的抗體或其抗原結合片段用於製備治療有需要的患者中高膽固醇血症的藥物之用途：

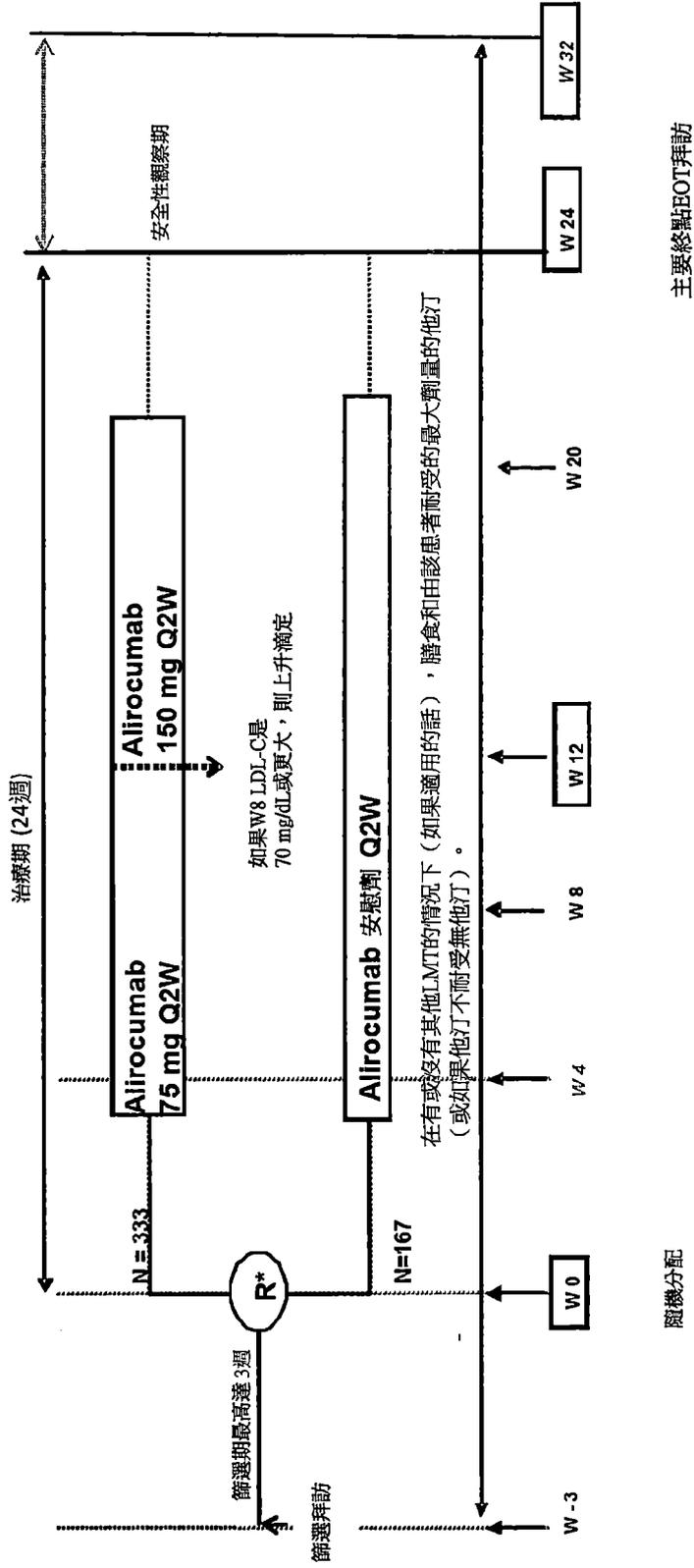
其中該患者是接受胰島素治療的高心血管風險患者，該患者患有(i) 1 型糖尿病(T1DM)，和(ii)通過最大耐受的他汀類治療未充分控制的高膽固醇血症；和

其中該抗體或其抗原結合片段每兩週向該患者施用；和

如果該患者中的 LDL-C 水準低於 70 mg/dL，則約每兩週向該患者施用一劑或多劑 75 mg 的該抗體或其抗原結合片段，或如果該患者中的 LDL-C 水準大於或等於 70 mg/dL，則約每兩週施用一劑或多劑 150 mg 的該抗體或其抗原結合片段，

其中該抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 1 的胺基酸序列的 HCVR 和具有 SEQ ID NO: 6 的胺基酸序列 LCVR，並且其中該患者接受伴隨胰島素治療。

圖式



\*R：隨機分配：作為一項原則，它應在簽署知情同意表格後和IMP第一次給藥之前發生。  
 隨機分配日始終是第1天。  
 \* 第一次IMP施用。  
 \* 電話拜訪以斜體顯示

圖 1

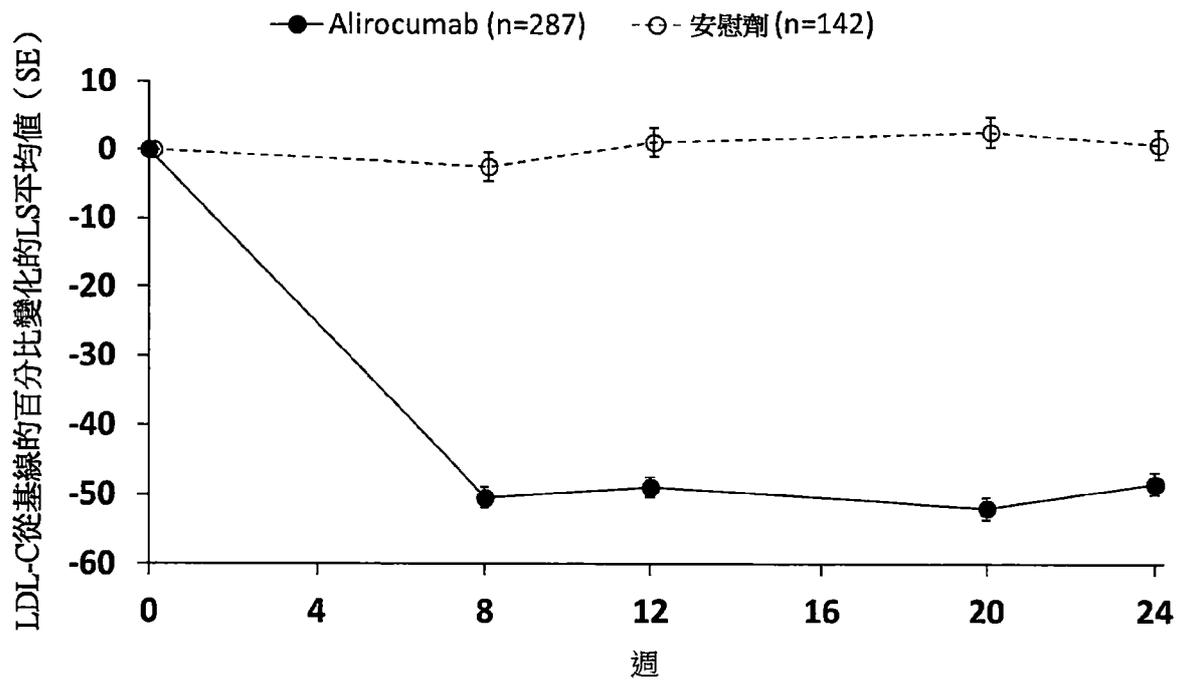


圖 2

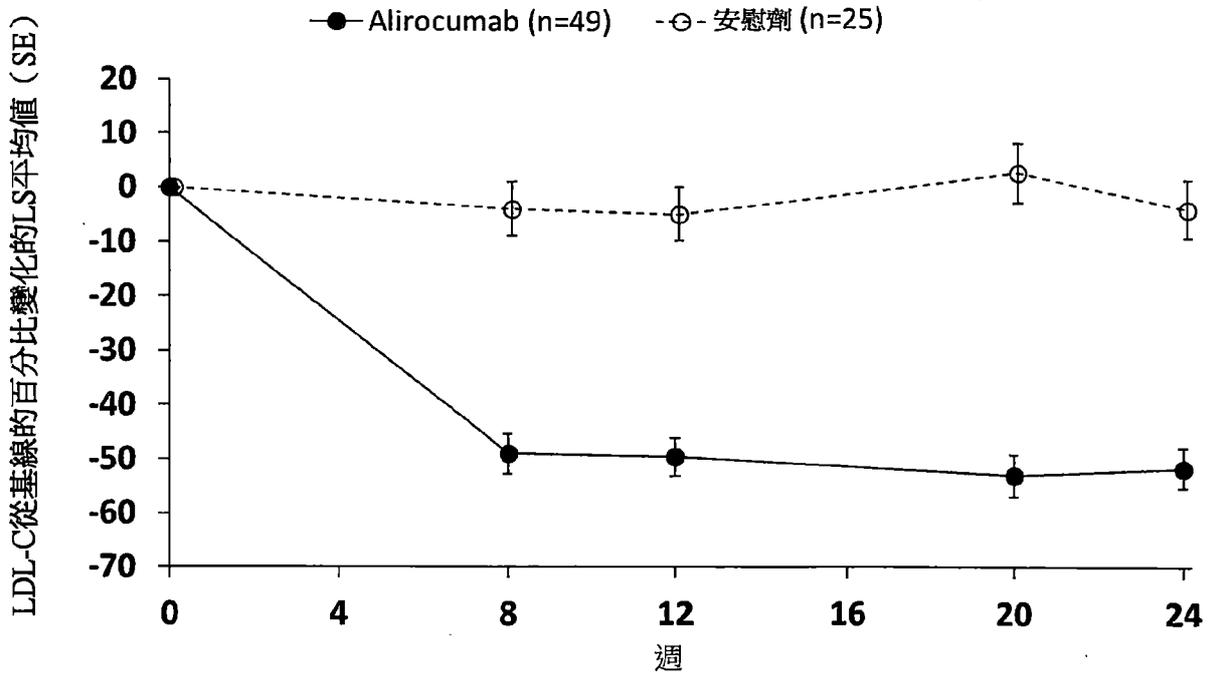


圖 3

非HDL-C、LDL-C、ApoB和LDL-PL的组成成分在总脂类中的百分比(%,n=117)

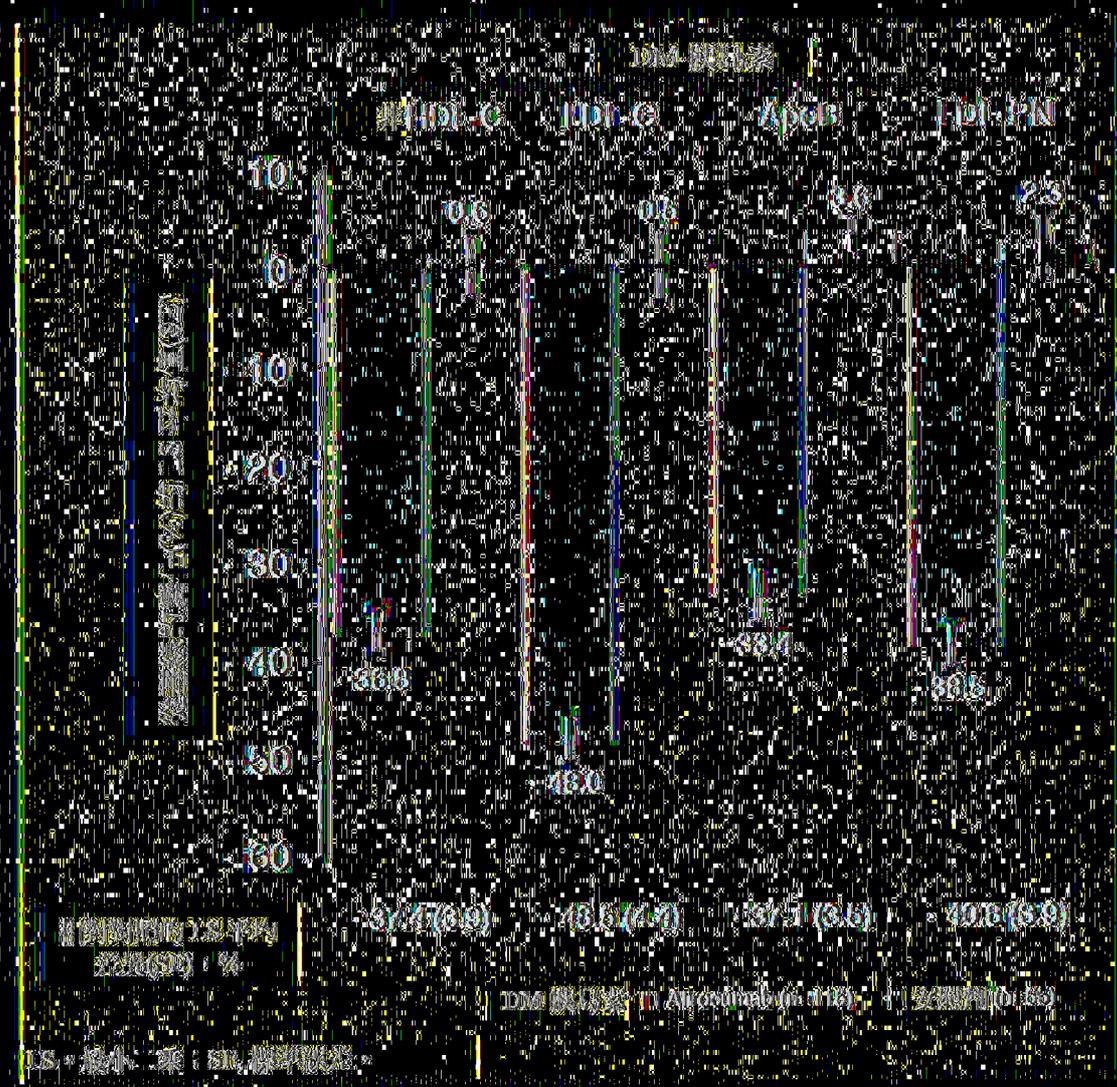


图4

Table 7: Comparison of LDL-C, HDL-C, and ApoB levels between the two groups.

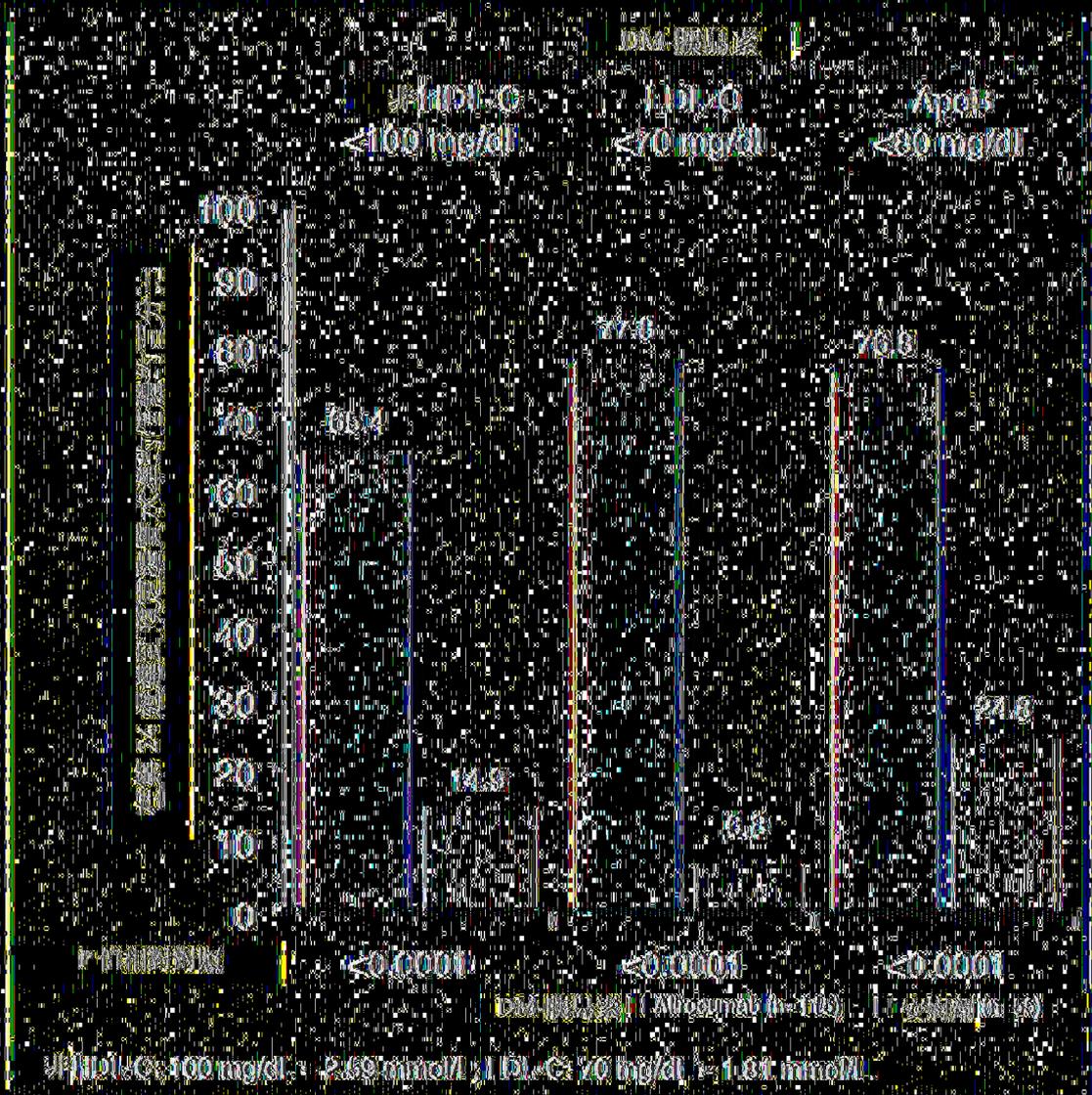


Figure 7