(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115066272 A
(43)申请公布日 2022.09.16

(21)申请号 202080095840.4

(22)申请日 2020.12.10

(30)优先权数据
62/946,268 2019.12.10 US
62/987,148 2020.03.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.05

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/064324 2020.12.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/119321 EN 2021.06.17

(71)申请人 再生元制药公司
地址 美国纽约州
申请人 赛诺菲生物技术公司

(72)发明人 S·阿里 M·巴卡拉-迪内特
S·唐纳修 C·哈诺丁
G·勒科尔普斯 R·C·波迪

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
A61P 3/06(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 9/06(2006.01)
C07K 16/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书47页
序列表65页 附图1页

(54)发明名称

PCSK9抑制剂治疗纯合家族性高胆固醇血症的用途

(57)摘要

本公开文本提供了用于降低患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的LDL-C水平的方法,所述方法包括向所述患者施用包含PCSK9抑制剂的药物组合物。在某些实施方案中,所述PCSK9抑制剂是抗PCSK9抗体,如本文称为mAb316P的示例性抗体。

CN 115066272 A

1.一种用于治疗有需要的患者的纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的方法,所述方法包括:

(a)选择对用他汀治疗难治、对他汀不耐受或具有对他汀疗法的不良反应史的患有hoFH的患者;以及

(b)向所述患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

2.一种用于降低患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的血清LDL-C水平的方法,所述方法包括:

(a)选择对用他汀治疗难治、对他汀不耐受或对具有对他汀疗法的不良反应史的患者;以及

(b)向所述患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

3.一种用于治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的动脉粥样硬化、延迟动脉粥样硬化的发作、和/或降低患上动脉粥样硬化的风险的方法,所述方法包括:

(a)选择对用他汀治疗难治、对他汀不耐受或对具有对他汀疗法的不良反应史的患者;以及

(b)向所述患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

4.一种用于治疗有需要的患者的纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的方法,所述方法包括:

(a)选择患有hoFH的患者;以及

(b)向所述患者施用治疗有效量的一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

5.一种用于降低患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的血清LDL-C水平的方法,所述方法包括:

向所述有需要的患者施用治疗有效量的一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

6.一种用于治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的动脉粥样硬化、延迟动脉粥样硬化的发作、和/或降低患上动脉粥样硬化的风险的方法,所述方法包括:

向所述有需要的患者施用治疗有效量的一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中基于基因型或临床标准,所述患者被诊断患有hoFH。

8.根据权利要求7所述的方法,其中所述基因型选自:

(a)纯合非无效/非无效;

(b)复合杂合非无效-/非无效;

(c)复合杂合非无效/无效;和

(d)纯合无效/无效。

9.根据权利要求7所述的方法,其中所述临床标准选自:

(a)未经治疗的总胆固醇>500mg/dL(12.93mmol/L)和甘油三酯<300mg/dL(3.39mmol/L),

(b)父母双方均具有总胆固醇>250mg/dL(6.46mmol/L)的病史,以及

(c)10岁之前的皮肤或腱黄瘤。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述患者正在经历LDL单采术。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中在所述PCSK9抑制剂的施用前或施用

时,所述患者正在接受至少一种调脂疗法(LMT)。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述至少一种LMT是至少一种他汀。

13.根据权利要求11所述的方法,其中所述至少一种LMT是LDL单采术。

14.根据权利要求11所述的方法,其中所述至少一种LMT是依折麦布。

15.根据权利要求11所述的方法,其中所述至少一种LMT是贝特、胆汁酸螯合剂、胆固醇吸收抑制剂、烟酸或衍生物、ω3脂肪酸、普罗布考、洛美他派或米泊美生。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中在所述PCSK9抑制剂的施用前或施用时,所述患者具有至少约100mg/dL LDL-C。

17.根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中在所述PCSK9抑制剂的施用前或施用时,所述患者具有约500mg/dL至约1000mg/dL LDL-C。

18.根据权利要求16或17所述的方法,其中所述患者具有增加的早发性心血管疾病和/或心血管事件的风险。

19.根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。

20.根据权利要求19所述的方法,其中以约75mg的剂量以每两周一次的频率向所述患者施用所述抗体或其抗原结合片段。

21.根据权利要求19所述的方法,其中以约150mg的剂量以每两周一次的频率向所述患者施用所述抗体或其抗原结合片段。

22.根据权利要求19所述的方法,其中以约300mg的剂量以每四周一次的频率向所述患者施用所述抗体或其抗原结合片段。

23.根据权利要求19-22中任一项所述的方法,其中向所述患者皮下施用所述抗体或其抗原结合片段。

24.根据权利要求19-23中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1/6的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

25.根据权利要求12所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

26.根据权利要求13所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCVR。

27.根据权利要求19-28中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含在预填充的笔式递送装置中。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的方法,其中,在施用所述一个或多个剂量的所述PCSK9抑制剂后约12周,所述患者展现出选自以下的一种或多种脂质参数改善:

i)LDL-C水平相对于基线降低约35%;

ii)非HDL-C水平相对于基线降低约33%;

iii)Apo B水平相对于基线降低约30%;

iv)总胆固醇水平相对于基线降低约27%;

v)(空腹)甘油三酯水平相对于基线降低约11%;以及

vi)Lp(a)水平相对于基线降低约28%。

29.根据权利要求28所述的方法,其中在施用所述一个或多个剂量的所述PCSK9抑制剂

后约12周,所述患者展现出LDL-C水平相对于基线降低约35%。

30.一种用于治疗有需要的患者的纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的药物组合物,其中所述组合物包含PCSK9抑制剂和药学上可接受的赋形剂。

31.一种用于降低患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的血清LDL-C水平的药物组合物,其中所述组合物包含PCSK9抑制剂和药学上可接受的赋形剂。

32.一种用于治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的动脉粥样硬化、延缓动脉粥样硬化发作和/或降低患上动脉粥样硬化的风险的药物组合物,其中所述组合物包含PCSK9抑制剂和药学上可接受的赋形剂。

33.根据权利要求30-32中任一项所述的药物组合物,其中所述患有hoFH的患者对用他汀治疗难治、对他汀不耐受、和/或具有对他汀疗法的不良反应史。

34.根据权利要求30-33中任一项所述的药物组合物,其中所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。

35.根据权利要求34所述的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1/6的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

36.根据权利要求34或35所述的药物组合物,其中以约75mg的剂量以每两周一次的频率向所述患者施用所述抗体或其抗原结合片段。

37.根据权利要求34或35所述的药物组合物,其中以约150mg的剂量以每两周一次的频率向所述患者施用特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。

38.根据权利要求34或35所述的药物组合物,其中以约300mg的剂量以每四周一次的频率向所述患者施用所述抗体或其抗原结合片段。

39.一种用于治疗纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的方法,所述方法包括向患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂,所述患者被诊断患有hoFH并且对用他汀治疗难治、对他汀不耐受或具有对他汀疗法的不良反应史。

PCSK9抑制剂治疗纯合家族性高胆固醇血症的用途

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2019年12月10日提交的美国临时专利申请号62/946,268和2020年3月9日提交的62/987,148的优先权,将其全部公开内容通过引用以其整体特此并入本文。

序列表

[0002] 本申请含有已经以ASCII格式电子提交并通过引用以其整体特此并入的序列表。在2020年12月10日创建的所述ASCII副本命名为711599_SA9_291PC.txt并且大小为99,701字节。

技术领域

[0003] 本公开文本涉及与脂质和脂蛋白水平升高相关的疾病和障碍的治疗性治疗领域。更具体地,本公开文本涉及PCSK9抑制剂治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的用途,所述患者对他汀治疗难治、对他汀不耐受、或在其他方面具有对他汀疗法的不良反应史。

背景技术

[0004] 家族性高胆固醇血症(FH)是一种脂质代谢的遗传性障碍,使人易患早发性严重心血管疾病(CVD)(Kolansky等人2008 Am J Cardiol 102(11):1438-1443)。它可以是由低密度脂蛋白受体(LDLR)中或以下3个相关基因中的突变引起的常染色体显性或常染色体隐性疾病:蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)、载脂蛋白B(Apo B)和LDL受体衔接蛋白1(LDLRAP1),具有相似的表型和不同的严重程度。

[0005] 纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)是一种罕见的严重病症,遗传上定义为包括如下个体:在LDLR、ApoB或PCSK9等位基因中均具有一个或多个相同突变(真纯合子),在相同基因的每个等位基因中具有不同突变(复合杂合子),或在不同基因上具有不同突变(双重杂合子)。在表型上,hoFH的严重程度取决于残余LDLR活性的量,历史上根据皮肤成纤维细胞中活性的量分类为受体阴性(<正常LDLR活性的2%)或受体缺陷性(正常LDLR活性的2%至25%)。本文所用的遗传定义包括被认为是真纯合子、复合杂合子或双重杂合子的所有个体。然而,不包括在两个等位基因中均具有无效LDLR突变的那些个体。

[0006] hoFH患者通常患有严重的高胆固醇血症(500-1000mg/dL,12.95-25.9mmol/L),导致终生暴露于高水平的血浆LDL-C并且以高加速速率患上动脉粥样硬化的风险增加,通常表现在生命的前二十年内。持续高水平的LDL-C还可能导致皮肤和腱黄瘤、瓣狭窄和瓣上狭窄(Kolansky等人2008 Am J Cardiol 102(11):1438-1443)。这种加速的动脉粥样硬化导致早发性心血管疾病(CVD)和心血管(CV)事件的风险增加。对hoFH患者的一项最近的观察性研究表明,首次重大CV事件的平均年龄为20岁(Kolansky 2008)。

[0007] FH成人患者的药物疗法的初始目标是实现LDL-C降低≥50%(Goldberg等人2011 J Clin Lipidol 5(3增刊):S1-S8)。如果实现此目标,则加强疗法,目标是在不存在冠状动脉疾病或其他重大风险因子的情况下实现LDL-C<100mg/dL(2.59mmol/L),或者在存在冠状

动脉疾病或其他重大风险因子的情况下实现LDL-C<70mg/dL(<1.81mmol/L)(Watts等人2014 J Clin Lipidol 8(2):148-172)。然而,在当前现有的治疗选项下,对hoFH患者的升高的LDL-C的管理具有挑战性。hoFH患者通常对常规药物疗法具有较差的反应,导致通常对药理学管理难治的极度升高的LDL-C水平,因此需要启动LDL单采术。

[0008] 他汀通过抑制3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶还原酶来抑制胆固醇合成,并且被用作hoFH患者的一线疗法。hoFH患者往往对他汀难治,因为其作用机制通常通过上调肝脏LDL受体来降低LDL-C水平。尽管如此,尽管在hoFH患者中功能性LDL受体几乎完全丧失,但是他汀仍被用作一线疗法,以便最大化残余受体活性(Raal等人2000 Atherosclerosis 150(2):421-428,Marais等人2008 Atherosclerosis 197(1):400-406,Raal等人1997 Atherosclerosis 135(2):249-256)。

[0009] 许多用高剂量他汀和依折麦布(一种胆固醇吸收抑制剂)组合治疗的患者仍然远离他们的目标LDL-C。较新的疗法,即米泊美生和洛美他派,已经被批准用于hoFH患者,但是它们并非在所有国家都是可商购获得的,并且与肝脂肪含量增加、肝损伤标记物升高、可能具有严重强度的频繁的注射部位反应(米泊美生)或耐受性差的胃肠道不良反应(洛美他派)相关(Raal等人2010 Lancet 375(9719):998-1006,Cuchel等人2013 Lancet 381(9860):40-46)。

[0010] 使用LDL单采术机械地去除LDL-C是一个选项,但是可能会降低患者的生活质量并且呈现其他挑战(Schiel等人1995 Int J Artif Organs 18(12):786-793)。低密度脂蛋白单采术是一种昂贵的手术,其是侵入性的并且对于患者负担沉重。

发明内容

[0011] 对于有效治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的方法仍然存在需要。对于有效治疗患有hoFH的患者的方法也仍然存在需要,所述患者尽管用他汀治疗但仍不能达到可接受的LDL-C水平,对他汀疗法不耐受或经历他汀疗法的不良反应,和/或必须求助于LDL单采术进行治疗。

[0012] 本公开文本提供了用于治疗纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的方法。特别地,本公开文本的方法可用于治疗患有hoFH的患者,不包括在两个LDLR等位基因中均具有无效/无效突变的那些患者。

[0013] 在一方面,本公开文本提供了一种用于治疗有需要的患者的纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的方法,所述方法包括:(a)选择对用他汀治疗难治、对他汀不耐受、或具有对他汀疗法的不良反应史的患有hoFH的患者;以及(b)向所述患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

[0014] 在另一方面,本公开文本提供了一种用于降低患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的血清LDL-C水平的方法,所述方法包括:(a)选择对用他汀治疗难治、对他汀不耐受、或具有对他汀疗法的不良反应史的患者;以及(b)向所述患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

[0015] 在仍另一方面,本公开文本提供了一种用于治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的动脉粥样硬化、延迟动脉粥样硬化发作和/或降低患上动脉粥样硬化的风险的方法,所述方法包括:(a)选择对用他汀治疗难治、对他汀不耐受、或具有对他汀疗法的

不良反应史的患者;以及(b)向所述患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。

[0016] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,在所述PCSK9抑制剂的施用前或施用时,所述患者具有至少约100mg/dL LDL-C。在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,在所述PCSK9抑制剂的施用前或施用时,所述患者具有约250mg/dL至约1000mg/dL LDL-C。在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,在所述PCSK9抑制剂的施用前或施用时,所述患者具有约500mg/dL至约1000mg/dL LDL-C。

[0017] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,在所述PCSK9抑制剂的施用前或施用时,所述患者正在接受至少一种调脂疗法(LMT)。在进一步的实施方案中,所述至少一种LMT是至少一种他汀。在仍进一步的实施方案中,所述至少一种LMT是LDL单采术。在仍进一步的实施方案中,所述至少一种LMT是依折麦布。

[0018] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,所述患者具有增加的早发性心血管疾病和/或心血管事件的风险。

[0019] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。在进一步的实施方案中,以约150mg的剂量以每两周一次的频率向所述患者施用特异性结合PCSK9的所述抗体或其抗原结合片段。在仍进一步的实施方案中,向所述患者皮下施用特异性结合PCSK9的所述抗体或其抗原结合片段。

[0020] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,所述PCSK9抑制剂是抗体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:1/6的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。在进一步的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。在仍进一步的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCVR。

[0021] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,所述PCSK9抑制剂是抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体结合PCSK9上的相同表位。

[0022] 在根据本公开文本的方法的另一个实施方案中,所述PCSK9抑制剂是抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与包含具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体竞争与PCSK9结合。

[0023] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,所述PCSK9抑制剂是抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含在预填充的笔式递送装置中。

[0024] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,所述hoFH患者具有选自以下的LDL受体基因型:(a)纯合非无效/非无效;(b)复合杂合非无效-/非无效;(c)复合杂合非无效/无效;和(d)纯合无效/无效。在另一个实施方案中,所述hoFH患者具有选自以下的LDL受体基因型:(a)纯合非无效/非无效;(b)复合杂合非无效-/非无效;和(c)复合杂合非无效/无效。

[0025] 在根据本公开文本的方法的一个实施方案中,在施用所述一个或多个剂量的所述PCSK9抑制剂后约12周,所述患者展现出选自以下的一种或多种脂质参数改善:

i)LDL-C水平相对于基线降低约35%;

ii)非HDL-C水平相对于基线降低约33%;

iii)Apo B水平相对于基线降低约30%;

iv)总胆固醇水平相对于基线降低约27％；

v)(空腹)甘油三酯水平相对于基线降低约11％;和/或

vi)Lp(a)水平相对于基线降低约28％。

[0026] 在一方面,本公开文本提供了一种用于治疗有需要的患者的纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的药物组合物,其中所述组合物包含PCSK9抑制剂和药学上可接受的赋形剂。

[0027] 在另一方面,本公开文本提供了一种用于降低患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的血清LDL-C水平的药物组合物,其中所述组合物包含PCSK9抑制剂和药学上可接受的赋形剂。

[0028] 在仍另一个方面中,本公开文本提供了一种用于治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的动脉粥样硬化、延缓动脉粥样硬化发作和/或降低患上动脉粥样硬化的风险的药物组合物,其中所述组合物包含PCSK9抑制剂和药学上可接受的赋形剂。

[0029] 在根据本公开文本的组合物的一个实施方案中,所述患有hoFH的患者对用他汀治疗难治、对他汀不耐受、和/或具有对他汀疗法的一种或多种不良反应史。

[0030] 在根据本公开文本的组合物的另一个实施方案中,所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。在进一步的实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1/6的HCVR/LCVR氨基酸序列对的重链和轻链CDR。

[0031] 在根据本公开文本的组合物的一个实施方案中,所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段,其中以约150mg的剂量以每两周一次的频率向所述患者施用所述抗体或其抗原结合片段。

[0032] 在一方面,本公开文本提供了一种用于治疗纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的方法,所述方法包括向患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂,所述患者被诊断患有hoFH并且对用他汀治疗难治、对他汀不耐受或具有对他汀疗法的不良反应史。

[0033] 本公开文本还提供了用于治疗对他汀不耐受或具有对他汀疗法的不良反应史的患者的纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的方法,所述方法通过以下来进行:选择先前经历了在接受每日治疗性他汀方案时开始或增加的骨骼肌相关症状的具有中、高或非常高的心血管风险的患者,并且向所述患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。根据某些实施方案,基于先前已经经历在接受至少两种单独的每日治疗性他汀方案(例如,其中每日治疗性他汀方案中的至少一种是他汀的最低批准每日剂量)时开始或增加的骨骼肌相关症状,选择患者。

[0034] 本公开文本还提供了用于治疗有需要的患者的纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的包含PCSK9抑制剂的药物组合物、用于降低患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的血清LDL-C水平的包含PCSK9抑制剂的药物组合物、以及用于治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的动脉粥样硬化、延迟动脉粥样硬化发作和/或降低患上动脉粥样硬化的风险的包含PCSK9抑制剂的药物组合物。在本公开文本的药物组合物的某些实施方案中,所述患者患有hoFH并且对用他汀治疗难治、对他汀不耐受、或具有对他汀疗法的不良反应史。

[0035] 通过阅读随后的详细描述,本公开文本的其他实施方案将变得清楚。

附图说明

[0036] 图1是展示了本文实施例2所述的临床试验的研究流程图。

[0037] 图2通过图形描绘了双盲期中LDL-C LS均值(+/-SE)相对于基线随时间的变化百分比。最小二乘(LS)均值、标准误差(SE)和p值得自MMRM(使用重复测量的混合效应模型)分析。所述模型包括固定的治疗效果、根据IVRS的随机化层、时间点、治疗-时间点相互作用、层-时间点相互作用、以及连续基线LDL-C值-时间点相互作用。

具体实施方式

[0038] 在描述本公开文本之前,应当理解,本公开文本并不限于所述的特定方法和实验条件,因为此类方法和条件可变。还应了解本文所用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,并且不旨在限制,因为本公开文本的范围将仅受限于随附权利要求。

[0039] 除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本公开文本所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。如本文所用,术语“约”,当用于提及具体列举的数值时,意指值可以与所述值相差不多于1%。例如,如本文所用,表述“约100”包括99和101以及它们之间的所有值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0040] 虽然在实践本公开文本时可以使用与本文中描述的方法和材料类似或等同的任何方法和材料,但是现在描述优选的方法和材料。本文提及的所有出版物均通过引用描述以其整体并入本文。

他汀无效和不耐受

[0041] 在一些实施方案中,本公开文本总体上涉及用于治疗对用他汀治疗难治、对他汀不耐受(“他汀不耐受患者”在本文中也称为“对他汀不耐受的患者”)或具有对他汀疗法的不良反应史的患者的方法和组合物。如本文所用,如果患者已经经历他汀疗法而脂质参数没有充分改善,则所述患者被认为是“对他汀难治的”。例如,对他汀难治的患者已经接受稳定的他汀疗法,但是仍具有至少70mg/dL的血清LDL-C水平。

[0042] 如本文所用,如果患者具有经历在接受每日他汀治疗方案时开始或增加并且在他汀疗法停用时停止的一种或多种不良反应的病史,则所述患者被视为“他汀不耐受的”或“对他汀不耐受的”。在某些实施方案中,不良反应具有肌肉骨骼性,例如,骨骼肌疼痛、酸痛、虚弱或痛性痉挛(例如,肌痛、肌病、横纹肌溶解等)。在某些实施方案中,不良反应是在运动或用力后发生或加剧的骨骼肌疼痛或酸痛。他汀相关的不良反应还包括与他汀施用相关的肝脏、胃肠道和精神症状。

[0043] 根据某些实施方案,如果患者具有与至少两种不同且单独的每日他汀治疗方案相关的骨骼肌相关症状的病史,则认为患者是“他汀不耐受的”或“对他汀不耐受的”。根据某些实施方案,如果患者对一种或多种他汀的最低批准每日剂量展现出一种或多种他汀相关的不良反应,则所述患者是“他汀不耐受的”或“对他汀不耐受的”。在某些实施方案中,如果患者不能耐受最低批准片剂尺寸七倍的累积每周他汀剂量,则所述患者是“他汀不耐受的”或“对他汀不耐受的”。根据本公开文本的其他实施方案,如果患者能够耐受低剂量他汀疗法但是当增加剂量(例如,以达到目标LDL-C水平)时出现症状,则所述患者是“他汀耐受的”或“对他汀不耐受的”。

[0044] 根据本公开文本,“与服用至少两种不同且单独的他汀相关的骨骼肌相关症状史”

包括在他汀疗法期间开始或增加并且当他汀疗法停用时停止的骨骼肌相关的疼痛、酸痛、虚弱和/或痛性痉挛。在本公开文本的情况下，与他汀不耐受相关的示例性他汀疗法可以包括选自以下的每日治疗性他汀方案：每日5mg瑞舒伐他汀、每日10mg阿托伐他汀、每日10mg辛伐他汀、每日20mg洛伐他汀、每日40mg普伐他汀、每日40mg氟伐他汀和每日2mg匹伐他汀。

用于治疗纯合家族性高胆固醇血症和降低血清LDL-C水平的方法

[0045] 根据某些实施方案，可以通过本公开文本的方法治疗的患者患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)(在本文中有时称为“高胆固醇血症患者”)。纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的特征可以在于高LDL胆固醇水平和动脉粥样硬化性心血管疾病，尽管用降脂疗法进行治疗。

[0046] 在一些实施方案中，基于基因型或临床标准，所述患者被诊断患有hoFH。在一些实施方案中，对于LDLR、ApoB、PCSK9或LDLRAP1基因中的突变，被诊断患有hoFH的患者包括被认为是真纯合子(相同基因的两个等位基因中的一个或多个相同突变)、复合杂合子(相同基因的每个等位基因中的不同突变)或双重杂合子(不同基因中的不同突变)的所有个体。在一些实施方案中，基于残余LDLR活性的量，所述突变被表征为“无效”或“非无效”。在一些实施方案中，基于包括以下的基因型，所述患者被诊断患有hoFH：(a)纯合非无效/非无效；(b)复合杂合非无效-/非无效；(c)复合杂合非无效/无效；或(d)纯合无效/无效。在一些实施方案中，具有“无效/无效”突变的患者的残余LDLR活性<2%。在一些实施方案中，基于一个或多个临床标准，所述患者被诊断患有hoFH，所述临床标准包括但不限于：(a)未经治疗的总胆固醇>500mg/dL(12.93mmol/L)并且甘油三酯(TG)<300mg/dL(3.39mmol/L)，(b)父母双方具有总胆固醇>250mg/dL(6.46mmol/L)的病史，以及(c)10岁之前的皮肤或腱黄瘤。在一些实施方案中，选择患有hoFH的患者用于用本文公开的方法和组合物治疗。

[0047] 本公开文本包括用于降低患有hoFH的患者的血清LDL-C水平的方法。所述受试者可以患有hoFH并且对用他汀治疗难治、对他汀不耐受、和/或具有对他汀疗法的不良反应史。类似地，本公开文本包括用于降低患有hoFH的患者的血清LDL-C水平而不引起骨骼肌疼痛、不适、虚弱或痛性痉挛的方法。如此情况下所用，“降低血清LDL-C水平”意指使患者的血清LDL-C水平降低至少10％(例如，至少15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％或更大)。术语“受试者”与“患者”在本文中可互换使用。

用于消除或减少他汀使用的方法

[0048] 本公开文本包括尤其可用于消除或减少患有hoFH的患者的他汀使用的方法和组合物。在一些实施方案中，患有hoFH的患者对他汀难治或不耐受，或者在用他汀治疗后经历不良事件。根据本公开文本的此方面的方法包括：(a)选择正在或曾经接受每日治疗性他汀方案并且对他汀疗法难治、对他汀不耐受或具有对他汀疗法的不良反应史的患者；(b)停用或减少所述患者每日治疗性他汀方案；以及(c)向所述患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。根据本公开文本的此方面的某些实施方案，在包括向患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂的治疗性治疗过程开始时或即将开始之前，所述患者的每日治疗性他汀方案可以完全停用。在其他实施方案中，在包括向患者施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂的治疗性治疗过程开始时或即将开始之前，所述患者的每日治疗性他汀方案可以逐渐减少。在本公开文本的此方面的情况下，他汀方案的逐渐减少可以包括减少向患者施用的他汀的量，和/或降低向患者施用他汀的频率。根据本公开文本的此方面，他汀方案的逐渐减少可

以导致在患者正在接受PCSK9抑制剂替代他汀时，完全消除患者的他汀使用。在此方面，通过减少或消除患者的他汀使用来减少或消除他汀对患者的不良影响，同时通过施用PCSK9抑制剂仍允许充分治疗患者的纯合家族性高胆固醇血症。

患者选择

[0049] 本公开文本包括尤其可用于治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(heFH)的患者的方法和组合物，所述患者包括例如“对他汀难治的”、“他汀不耐受的”或“对他汀不耐受的”和/或在用他汀治疗后经历不良反应的患者(如本文其他地方所定义的)。可以通过本公开文本的方法治疗的患者还可以展现出一种或多种另外的选择标准。例如，可以基于具有中、高或非常高的CV风险来选择用于用本公开文本的方法治疗的患者。CV风险程度可以根据计算的10年致命心血管疾病(CVD)风险得分值来评估和表达，如通过欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology，ESC)和欧洲动脉粥样硬化协会(European Atherosclerosis Society，EAS)的血脂异常管理工作组所定义的，如ESC/EAS Guidelines for the Management of Dislipidaemias，European Heart Journal，2100；32:1769-1818(本文称为“ESC/EAS2011”)所示，将其公开内容通过引用以其整体并入本文。

[0050] 如本文所用，“中CV风险”意指计算的10年致命CVD风险得分大于或等于1％且小于5％。如本文所用，“高CV风险”意指计算的10年致命CVD风险得分大于或等于5％、和/或中等肾脏疾病(CKD)、和/或无靶器官损伤的1型或2型糖尿病、和/或heFH。如本文所用，“非常高CV风险”意指以下有记录病史：冠心病(CHD)、缺血性中风、外周动脉疾病(PAD)、短暂性脑缺血发作(TIA)、腹主动脉瘤、无症状的颈动脉闭塞大于50％、颈动脉内膜切除术或颈动脉支架手术、肾动脉狭窄、肾动脉支架手术和/或伴有靶器官损伤的1型或2型糖尿病。

[0051] 根据某些实施方案，可以基于具有冠心病(CHD)病史来选择患者。如本文所用，“CHD病史”(或“记录的CHD病史”)包括以下中的一项或多项：(i)急性心肌梗塞(MI)；(ii)沉默型MI；(iii)不稳定型心绞痛；(iv)冠状动脉血运重建手术(例如，经皮冠状动脉介入[PCI]或冠状动脉旁路移植手术[CABG])；和/或(v)通过侵入性或非侵入性测试(如冠状动脉造影、使用踏旋器的应激测试、应激超声心动图显像或核成像)诊断出的具有临床意义的CHD。

[0052] 根据某些实施方案，可以基于具有选自以下的一种或多种另外的风险因子来选择患者：年龄(例如，年龄大于40岁、45岁、50岁、55岁、60岁、65岁、70岁、75岁或80岁)、种族、出身国、性别(男性或女性)、运动习惯(例如，经常锻炼者、不锻炼者)、其他先前存在的医疗状况(例如，II型糖尿病、高血压等)，以及当前用药状况(例如，当前服用β阻滞剂、尼克酸、依折麦布、贝特类、ω-3脂肪酸、胆汁酸树脂等)。

[0053] 本公开文本包括尤其可用于治疗患有hoFH并且正在接受用最大耐受他汀疗法治疗的患者的方法和组合物。在一些实施方案中，所述患者如本文所用，“最大耐受他汀疗法”或“最大耐受剂量的他汀疗法”可互换使用，意指包括施用每日剂量的他汀的治疗方案，所述每日剂量是可以施用至特定患者而不会在所述患者中造成不可接受的不良副作用的最高他汀剂量。最大耐受他汀疗法包括但不限于高强度他汀疗法。

[0054] 如本文所用，“最大耐受调脂疗法”或“最大耐受剂量的LMT”可互换使用，意指包括施用每日、每周或每月剂量的调脂疗法(LMT)的治疗方案，所述剂量是可以施用至特定患者而不会在所述患者中造成不可接受的不良副作用的最高LMT剂量。最大耐受LMT包括但不限

于高强度他汀疗法、依折麦布、贝特类、胆汁酸螯合剂、胆固醇吸收抑制剂、烟酸或衍生物、ω3脂肪酸、普罗布考、洛美他派和米泊美生。

[0055] 如本文所用，术语“早发性心血管疾病”是指患者在50岁年龄之前的心血管疾病。

治疗功效

[0056] 本公开文本的方法导致选自LDL-C、ApoB、非HDL-C、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、Lp(a)和/或残余胆固醇的一种或多种脂质组分的血清水平降低。例如，根据本公开文本的某些实施方案，向hoFH患者施用包含PCSK9抑制剂的药物组合物将导致血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)相对于基线的平均降低百分比为至少约25％、30％、40％、45％、50％、60％或更大；ApoB相对于基线的平均降低百分比为至少约20％、25％、30％、40％、50％、60％或更大；非HDL-C相对于基线的平均降低百分比为至少约20％、25％、30％、40％、50％、60％或更大；总胆固醇相对于基线的平均降低百分比为至少约10％、15％、20％、25％、30％、35％或更大；甘油三酯(例如空腹甘油三酯)相对于基线的平均降低百分比为至少约5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％或更大；和/或Lp(a)相对于基线的平均降低百分比为至少约5％、10％、15％、20％、25％、30％或更大。可以在如本文所公开的包括施用PCSK9抑制剂的治疗方案(例如，每两周一次施用150mg mAb316P，或其他类似施用方案；参见例如，本文的实施例2)开始后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30或更多周，实现如上所示的各种脂质参数的降低百分比。

[0057] 根据某些特定实施方案，本公开文本包括用于降低hoFH患者的血清LDL-C水平的方法。在一些实施方案中，患有hoFH的患者对他汀难治、对他汀不耐受或具有对他汀疗法的不良反应史。根据另外的实施方案，本公开文本包括用于治疗患有纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)的患者的动脉粥样硬化、延迟动脉粥样硬化的发作、和/或降低患上动脉粥样硬化的风险的方法。在一些实施方案中，所述患有hoFH的患者对用他汀治疗难治、对他汀不耐受、和/或具有对他汀疗法的不良反应史。根据本公开文本的此方面的方法包括：(a)选择对他汀难治、对他汀不耐受或具有对他汀疗法的不良反应史的具有中、高或非常高心血管风险的患者；以及(b)以约150mg/剂的给药量和约每两周一次的给药频率向所述患者施用一个或多个剂量的抗PCSK9抗体。在本文所述方法的进一步实施方案中，在用抗PCSK9抗体治疗约12周后，所述患者展现出选自以下的一种或多种脂质参数改善：LDL-C水平相对于基线降低约35％，非HDL-C水平相对于基线降低约33％，Apo B水平相对于基线降低约30％，总胆固醇水平相对于基线降低约27％，(空腹)甘油三酯水平相对于基线降低约11％，和/或Lp(a)水平相对于基线降低约28％。根据本公开文本的此方面的方法可以包括在开始用抗PCSK9抗体治疗之前或同时，停用患者的背景他汀疗法。

PCSK9抑制剂

[0058] 本公开文本的方法包括向患者施用包含PCSK9抑制剂的治疗组合物。如本文所用，“PCSK9抑制剂”是与人PCSK9结合或相互作用并且在体外或在体内抑制PCSK9的正常生物学功能的任何药剂。PCSK9抑制剂的类别的非限制性例子包括小分子PCSK9拮抗剂、基于肽的PCSK9拮抗剂(例如，“肽体(peptibody)”分子)以及特异性结合人PCSK9的抗体或抗体的抗原结合片段。

[0059] 如本文所用，术语“蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型”或“人PCSK9”或“hPCSK9”是指由SEQ ID NO:197中所示的核酸序列编码并且包含SEQ ID NO:198的氨基酸

序列的PCSK9或其生物活性片段。

[0060] 如本文所用，术语“抗体”旨在指代包含通过二硫键相互连接的四条多肽链(两条重(H)链和两条轻(L)链)的免疫球蛋白分子以及其多聚体(例如，IgM)。每条重链包含重链可变区(本文缩写为HCVR或V_H)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域，C_H1、C_H2和C_H3。每条轻链包含轻链可变区(本文缩写为LCVR或V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域(C_L1)。V_H和V_L区域可以进一步细分为具有高变性的区域，称为互补决定区(CDR)，散布有更保守的区域，称为框架区(FR)。每个V_H和V_L由三个CDR和四个FR组成，按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本公开文本的不同的实施方案中，抗PCSK9抗体(或其抗原结合部分)的FR可以与人种系序列相同，或者可以是天然或人工修饰的。可以基于两个或更多个CDR的并排分析来定义氨基酸共有序列。

[0061] 如本文所用，术语“抗体”还包括完整抗体分子的抗原结合片段。如本文所用，术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括特异性结合抗原以形成复合物的任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或基因工程化的多肽或糖蛋白。抗体的抗原结合片段可以使用任何合适的标准技术，如蛋白水解消化或涉及操纵和表达编码抗体可变结构域和任选恒定结构域的DNA的重组基因工程技术，例如从完整抗体分子衍生。这种DNA是已知的和/或容易从例如商业来源、DNA文库(包括例如噬菌体-抗体文库)获得，或可以合成。DNA可以按化学方式或通过使用分子生物学技术进行测序和操纵，例如，以将一个或多个可变结构域和/或恒定结构域排列成合适的构型，或引入密码子，产生半胱氨酸残基，修饰、添加氨基酸或使之缺失等。

[0062] 抗原结合片段的非限制性例子包括：(i)Fab片段；(ii)F(ab')2片段；(iii)Fd片段；(iv)Fv片段；(v)单链Fv(scFv)分子；(vi)dAb片段；以及(vii)由模拟抗体高变区(例如，分离的互补决定区(CDR)，如CDR3肽)或受限FR3-CDR3-FR4肽的氨基酸残基组成的最小识别单位。其他工程化分子如结构域特异性抗体、单结构域抗体、结构域缺失抗体、嵌合抗体、CDR嫁接抗体、双抗体、三抗体、四抗体、微抗体、纳米抗体(例如单价纳米抗体、二价纳米抗体等)、小的模块化免疫药物(SMIP)和鲨鱼可变IgNAR结构域也涵盖在如本文所用的表述“抗原结合片段”内。

[0063] 抗体的抗原结合片段典型地包含至少一个可变结构域。可变结构域可以具有任何大小或氨基酸组成，并且通常将包含与一个或多个框架序列相邻或同框的至少一个CDR。在其中V_H结构域与V_L结构域相缔合的抗原结合片段中，V_H结构域和V_L结构域可以按任何适合的排列相对彼此定位。例如，可变区可以是二聚体并含有V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。可替代地，抗体的抗原结合片段可含有单体V_H或V_L结构域。

[0064] 在某些实施方案中，抗体的抗原结合片段可含有与至少一个恒定结构域共价连接的至少一个可变结构域。可以在本公开文本的抗体的抗原结合片段内发现的可变结构域和恒定结构域的非限制性示例性构型包括：(i)V_H-C_H1；(ii)V_H-C_H2；(iii)V_H-C_H3；(iv)V_H-C_H1-C_H2；(v)V_H-C_H1-C_H2-C_H3；(vi)V_H-C_H2-C_H3；(vii)V_H-C_L；(viii)V_L-C_H1；(ix)V_L-C_H2；(x)V_L-C_H3；(xi)V_L-C_H1-C_H2；(xii)V_L-C_H1-C_H2-C_H3；(xiii)V_L-C_H2-C_H3；以及(xiv)V_L-C_L。在可变结构域和恒定结构域的任何构型(包括上文列出的任何示例性构型)中，可变结构域和恒定结构域可以彼此直接连接或可以通过完整或部分铰链或接头区连接。铰链区可以由至少2个(例如，5、10、15、20、40、60或更多个)氨基酸组成，所述铰链区导致在单一多肽分子中的相邻可变

结构域和/或恒定结构域之间的柔性或半柔性连接。此外，本公开文本的抗体的抗原结合片段可以包含上文列出的任何可变结构域和恒定结构域构型的同型二聚体或异型二聚体(或其他多聚体)，彼此非共价缔合和/或与一个或多个单体V_H或V_L结构域非共价缔合(例如，通过一个或多个二硫键)。

[0065] 正如完整抗体分子一样，抗原结合片段可以是单特异性的或多特异性的(例如，双特异性的)。抗体的多特异性抗原结合片段典型地包含至少两个不同的可变结构域，其中每个可变结构域能够特异性结合单独的抗原或同一抗原上的不同表位。任何多特异性抗体形式，包括本文公开的示例性双特异性抗体形式，可以使用本领域中可利用的常规技术来改编，使其适用于本公开文本的抗体的抗原结合片段的情况中。

[0066] 抗体的恒定区在抗体固定补体和介导细胞依赖性细胞毒性的能力中是重要的。因此，可以基于其是否是抗体介导细胞毒性所需的来选择抗体的同种型。

[0067] 如本文所用，术语“人抗体”旨在包括具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。尽管如此，本公开文本的人抗体可以包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如，通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)，例如在CDR中，并且特别是在CDR3中。然而，如本文所用，术语“人抗体”不旨在包括其中源自另一种哺乳动物物种(如小鼠)的种系的CDR序列已经被移植到人框架序列上的抗体。

[0068] 如本文所用，术语“重组人抗体”旨在包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体，如使用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体(下文进一步描述)，从重组的组合人抗体文库分离的抗体(下文进一步描述)，从对于人免疫球蛋白基因为转基因的动物(例如，小鼠)分离的抗体(参见例如，Taylor等人(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295)或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接到其他DNA序列的任何其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。此类重组人抗体具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而，在某些实施方案中，使这样的重组人抗体经历体外诱变(或者，当使用针对人Ig序列为转基因的动物时，体内体细胞诱变)，并且因此重组抗体的V_H和V_L区域的氨基酸序列是如下的序列，在源自人种系VH和V_L序列并与之相关时，所述序列可能并非在体内天然存在于人抗体种系库中。

[0069] 人抗体可以以两种与铰链异质性相关联的形式存在。在一种形式中，免疫球蛋白分子包含大约150-160kDa的稳定四链构建体，其中二聚体通过链间重链二硫键保持在一起。在第二种形式中，二聚体不通过链间二硫键连接，并且形成由共价偶联的轻链和重链(半抗体)组成的约75-80kDa的分子。这些形式即使在亲和纯化之后也极难以分离。

[0070] 在各完整IgG同种型中第二种形式出现的频率是归因于但不限于与抗体的铰链区同种型相关的结构差异。人IgG4铰链的铰链区中的单个氨基酸取代可以将第二种形式的出现率(Angal等人(1993)Molecular Immunology 30:105)显著降低至典型地使用人IgG1铰链观察到的水平。本公开文本涵盖在铰链、C_H2或C_H3区具有一个或多个突变的抗体，所述突变例如在生产中可能是期望的，以改进所需抗体形式的产率。

[0071] 如本文所用，“分离的抗体”意指已被鉴定并从它的天然环境的至少一种组分分离和/或回收的抗体。例如，出于本公开文本的目的，已经从生物体的至少一种组分或从其中天然存在或天然产生抗体的组织或细胞中分离或除去的抗体是“分离的抗体”。分离的抗体还包括重组细胞内的原位抗体。分离的抗体是已经历至少一个纯化或分离步骤的抗体。根

据某些实施方案,分离的抗体可以基本上不含其他细胞物质和/或化学物质。

[0072] 术语“特异性结合”等意指抗体或其抗原结合片段与抗原形成在生理条件下相对稳定的复合物。用于确定抗体是否特异性结合抗原的方法是本领域公知的,并且包括例如平衡透析、表面等离子体共振等。例如,如在本公开文本的情况下使用的,“特异性结合”PCSK9的抗体包括以如下K_D(如在表面等离子体共振测定中所测量)结合PCSK9的抗体或其部分:小于约1000nM、小于约500nM、小于约300nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM、小于约10nM、小于约5nM、小于约4nM、小于约3nM、小于约2nM、小于约1nM、或小于约0.5nM。然而,特异性结合人PCSK9的分离的抗体具有与其他抗原如来自其他(非人)物种的PCSK9分子的交叉反应性。

[0073] 与衍生出所述抗体的对应种系序列相比,可用于本公开文本的方法的抗PCSK9抗体可以在重链和轻链可变结构域的框架和/或CDR区中包含一个或多个氨基酸取代、插入和/或缺失。通过将本文公开的氨基酸序列与可从例如公共抗体序列数据库获得的种系序列相比较,可以容易地确定此类突变。本公开文本包括涉及使用抗体及其抗原结合片段的方法,所述抗体及其抗原结合片段源自本文公开的任何氨基酸序列,其中一个或多个框架和/或CDR区内的一个或多个氨基酸突变为衍生所述抗体的种系序列的一个或多个对应残基,或另一个人种系序列的一个或多个对应残基,或所述一个或多个对应种系残基的保守氨基酸取代(此类序列变化在本文中统称为“种系突变”)。从本文公开的重链和轻链可变区序列开始,本领域普通技术人员可以容易地产生包含一个或多个单独种系突变或其组合的许多抗体和抗原结合片段。在某些实施方案中,V_H和/或V_L结构域内的所有框架和/或CDR残基突变回在衍生所述抗体的原始种系序列中发现的残基。在其他实施方案中,仅将某些残基回复突变到原始种系序列,例如,仅在FR1的前8个氨基酸内或在FR4的最后8个氨基酸内发现的突变残基,或仅在CDR1、CDR2或CDR3中发现的突变残基。在其他实施方案中,一个或多个框架和/或CDR残基中的一个或多个突变为不同种系序列(即,与最初衍生所述抗体的种系序列不同的种系序列)的一个或多个对应残基。此外,本公开文本的抗体可以含有所述框架和/或CDR区内的两个或更多个种系突变的任何组合,例如,其中某些单独残基突变为特定种系序列的对应残基,同时保留不同于原始种系序列的某些其他残基或使之突变为不同种系序列的对应残基。一旦获得,则可以容易地测试含有一个或多个种系突变的抗体和抗原结合片段的一种或多种所需特性,如改善的结合特异性、增加的结合亲和力、改善或增强的拮抗或激动生物学特性(视情况而定)、降低的免疫原性等。本公开文本涵盖使用以这种通用方式获得的抗体和抗原结合片段。

[0074] 本公开文本还包括涉及使用抗PCSK9抗体的方法,所述抗体包含具有一个或多个保守取代的本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的变体。例如,本公开文本包括使用具有HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的抗PCSK9抗体,所述氨基酸序列具有例如相对于本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等保守氨基酸取代。

[0075] 如本文所用,术语“表面等离子体共振”是指一种光学现象,它允许通过例如使用BIAcore™系统(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare,皮斯卡塔韦,新泽西州)检测生物传感器矩阵内蛋白质浓度的改变来分析实时相互作用。

[0076] 如本文所用，术语“K_D”旨在指代特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0077] 术语“表位”是指与抗体分子可变区中称为互补位(paratope)的特异性抗原结合位点相互作用的抗原决定簇。单一抗原可以具有多于一个表位。因此，不同的抗体可以与抗原上的不同区域结合，并且可以具有不同的生物学效应。表位可以是构象的抑或线性的。通过来自线性多肽链的不同区段的空间并列氨基酸产生构象表位。线性表位是由多肽链中相邻的氨基酸残基产生的表位。在某些情况下，表位可包括抗原上的糖、磷酰基基团或磺酰基基团的部分。

[0078] 根据某些实施方案，本公开文本的方法中使用的抗PCSK9抗体是具有pH依赖性结合特征的抗体。如本文所用，表述“pH依赖性结合”意指抗体或其抗原结合片段展现出“与中性pH相比在酸性pH下与PCSK9的结合降低”(出于本公开文本的目的，两种表述可以互换使用)。例如，“具有pH依赖性结合特征”的抗体包括在中性pH下结合PCSK9的亲和力高于在酸性pH下的抗体及其抗原结合片段。在某些实施方案中，本公开文本的抗体和抗原结合片段在中性pH下结合PCSK9的亲和力比在酸性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。

[0079] 根据本公开文本的此方面，相对于亲本抗PCSK9抗体，具有pH依赖性结合特征的抗PCSK9抗体可以具有一个或多个氨基酸变异。例如，具有pH依赖性结合特征的抗PCSK9抗体可以含有一个或多个组氨酸取代或插入，例如，在亲本抗PCSK9抗体的一个或多个CDR中。因此，根据本公开文本的某些实施方案，提供了包括施用抗PCSK9抗体的方法，所述抗体包含与亲本抗PCSK9抗体的CDR氨基酸序列相同，但是用组氨酸残基取代亲本抗体的一个或多个CDR的一个或多个氨基酸的CDR氨基酸序列(例如，重链和轻链CDR)。具有pH依赖性结合的抗PCSK9抗体可以具有例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或更多个组氨酸取代，在亲本抗体的单个CDR内或分布遍及亲本抗PCSK9抗体的多个(例如，2、3、4、5或6个)CDR。例如，本公开文本包括使用具有pH依赖性结合的抗PCSK9抗体，所述抗体包含亲本抗PCSK9抗体的HCDR1中的一个或多个组氨酸取代、HCDR2中的一个或多个组氨酸取代、HCDR3中的一个或多个组氨酸取代、LCDR1中的一个或多个组氨酸取代、LCDR2中的一个或多个组氨酸取代、和/或LCDR3中的一个或多个组氨酸取代。

[0080] 如本文所用，表述“酸性pH”意指pH为6.0或更小(例如，小于约6.0，小于约5.5，小于约5.0等)。表述“酸性pH”包括约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。如本文所用，表述“中性pH”意指pH为约7.0至约7.4。表述“中性pH”包括约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35和7.4的pH值。

[0081] 本公开文本包括与本文所述的任何特定示例性抗体结合相同表位的抗PCSK9抗体。同样，本发明还包括与本文所述的任何特定示例性抗体竞争结合至PCSK9或PCSK9片段的抗PCSK9抗体。

[0082] 本文公开了这样的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体结合至PCSK9上的相同表位。本文还公开了这样的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段与包含具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列的抗体竞争结合至PCSK9。

[0083] 通过使用本领域已知的常规方法，人员可以容易地确定抗体是与参考抗PCSK9抗体结合相同的表位，还是与参考抗体竞争结合。例如，为了确定测试抗体是否与本发明的参考抗PCSK9抗体结合相同的表位，允许参考抗体在饱和条件下与PCSK9蛋白或肽结合。接下来，评估测试抗体结合至PCSK9分子的能力。如果在用参考抗PCSK9抗体饱和结合后测试抗体能够与PCSK9结合，则可以得出结论，所述测试抗体与参考抗PCSK9抗体结合至不同的表位。另一方面，如果在用参考抗PCSK9抗体饱和结合后测试抗体不能与PCSK9蛋白结合，则所述测试抗体可能结合至与本文所述的参考抗PCSK9抗体所结合的表位相同的表位。

[0084] 为了确定抗体是否与参考抗PCSK9抗体竞争结合，以两个方向进行以上描述的结合方法：在第一方向上，允许参考抗体在饱和条件下结合至PCSK9分子，接着评估测试抗体与PCSK9分子的结合。在第二方向上，允许测试抗体在饱和条件下结合至PCSK9分子，接着评估参考抗体与PCSK9分子的结合。如果在两个方向上，均只有第一(饱和)抗体能够结合至PCSK9分子，则可以得出结论，测试抗体和参考抗体竞争结合至PCSK9。如本领域普通技术人员将理解的，与参考抗体竞争结合的抗体可能未必与参考抗体结合相同的表位，而是可能通过结合重叠或相邻表位而在空间上阻断参考抗体的结合。

[0085] 如果每种抗体竞争性地抑制(阻断)另一种抗体与抗原的结合，则两种抗体结合至相同或重叠的表位。也就是说，1、5、10、20或100倍过量的一种抗体将另一种抗体的结合抑制至少50％，优选地75％、90％或甚至99％，如在竞争性结合测定中测量的(参见例如，Junghans等人，Cancer Res,1990:50:1495-1502)。可替代地，如果抗原中基本上所有的减少或消除一种抗体的结合的氨基酸突变减少或消除了另一种抗体的结合，则两种抗体具有相同的表位。如果减少或消除一种抗体结合的一些氨基酸突变减少或消除了另一种抗体的结合，则两种抗体具有重叠的表位。

[0086] 然后可以进行另外的常规实验(例如，肽突变和结合分析)，以确认观察到的测试抗体结合的缺乏实际上是由于与参考抗体结合相同的表位，或者空间阻断(或另一种现象)是否是造成观察到的结合缺乏的原因。可以使用ELISA、RIA、表面等离振子共振、流式细胞术或本领域可用的任何其他定量或定性抗体结合测定法进行此类实验。

[0087] 可用于本公开文本的上下文的抗PCSK9抗体的非限制性例子包括例如阿利西尤单抗、伯考赛珠单抗或其抗原结合部分。

人抗体的制备

[0088] 用于在转基因小鼠中产生人抗体的方法是本领域中已知的。可以在本公开文本的情况下使用任何此类已知方法来制备与人PCSK9特异性结合的人抗体。

[0089] 使用VELOCIMMUNE™技术(参见例如，US 6,596,541,Regeneron Pharmaceuticals)或用于产生单克隆抗体的任何其他已知方法，首先分离具有人可变区和小鼠恒定区的针对PCSK9的高亲和力嵌合抗体。VELOCIMMUNE®技术涉及产生具有如下基因组的转基因小鼠，所述基因组包含与内源小鼠恒定区基因座可操作地连接的人重链和轻链可变区，使得小鼠响应于抗原刺激产生包含人可变区和的小鼠恒定区的抗体。将编码抗体重链和轻链可变区的DNA分离并与编码人重链和轻链恒定区的DNA可操作地连接。然后在能够表达完全人抗体的细胞中表达所述DNA。

[0090] 通常，用感兴趣的抗原激发VELOCIMMUNE®小鼠，并从表达抗体的小鼠中回收淋巴细胞(如B细胞)。可以将淋巴细胞与骨髓瘤细胞系融合以制备永生杂交瘤细胞系，并且

筛选并选择这种杂交瘤细胞系以鉴定产生对感兴趣的抗原具有特异性的抗体的杂交瘤细胞系。编码重链和轻链可变区的DNA可以被分离并连接到重链和轻链的期望同种型恒定区。这种抗体蛋白质可以在细胞如CHO细胞中产生。可替代地，编码抗原特异性嵌合抗体或轻链和重链可变结构域的DNA可直接从抗原特异性淋巴细胞中分离。

[0091] 首先，分离具有人可变区和小鼠恒定区的高亲和力嵌合抗体。使用本领域技术人员已知的标准程序针对期望特征(包括亲和力、选择性、表位等)表征和选择抗体。用期望的人恒定区替代小鼠恒定区以产生本公开文本的完全人抗体，例如野生型或经修饰的IgG1或IgG4。虽然选择的恒定区可根据具体用途而变化，但可变区中存在高亲和力抗原结合和靶特异性特征。

[0092] 通常，当通过与固定在固相上或固定在溶液相中的抗原结合来测量时，可以用于本公开文本的方法中的抗体具有高亲和力，如上所述。用期望的人恒定区替代小鼠恒定区以产生本公开文本的完全人抗体。虽然选择的恒定区可根据具体用途而变化，但可变区中存在高亲和力抗原结合和靶特异性特征。

[0093] 可以在本公开文本的方法的情况下使用的特异性结合PCSK9的人抗体或抗体的抗原结合片段的具体例子包括包含三个含在重链可变区(HCVR)内的重链CDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的任何抗体或抗原结合片段，所述重链可变区(HCVR)具有选自SEQ ID NO:1和11的氨基酸序列或其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％序列同一性的基本上相似的序列。可替代地，可以在本公开文本的方法的情况下使用的特异性结合PCSK9的人抗体或抗体的抗原结合片段的具体例子包括包含三个含在重链可变区(HCVR)内的重链CDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的任何抗体或抗原结合片段，所述重链可变区具有选自SEQ ID NO 37、45、53、61、69、77、85、93、101、109、117、125、133、141、149、157、165、173、181和189的氨基酸序列，或其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％序列同一性的基本上相似的序列。所述抗体或抗原结合片段可以包含三个含在轻链可变区(LCVR)内的轻链CDR(LCVR1、LCVR2、LCVR3)，所述轻链可变区具有选自SEQ ID NO 6和15的氨基酸序列，或其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％序列同一性的基本上相似的序列。可替代地，抗体或抗原结合片段可以包含三个含在轻链可变区(LCVR)内的轻链CDR(LCVR1、LCVR2、LCVR3)，所述轻链可变区具有选自SEQ ID NO 41、49、57、65、73、81、89、97、105、113、121、129、137、145、153、161、169、177、185和193的氨基酸序列，或其具有至少90％、至少95％、至少98％或至少99％序列同一性的基本上相似的序列。

[0094] 在参考氨基酸序列(即用SEQ ID NO标识的氨基酸序列)的整个长度上使用最佳序列比对和/或在两个氨基酸序列之间的最佳序列比对的区域上确定两个氨基酸序列之间的序列同一性，其中所述最佳序列比对可以用本领域已知的工具(例如Align)使用标准设置(优选EMBOSS::针，矩阵:Blosum62，空位开放10.0，空位延伸0.5)获得。

[0095] 在本公开文本的某些实施方案中，抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:1/6和11/15的重链和轻链可变区氨基酸序列对(HCVR/LCVR)的六个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3)。可替代地，在本公开文本的某些实施方案中，抗体或其抗原结合片段包含选自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的重链和轻链可变区氨基酸序列对(HCVR/LCVR)的六个CDR(HCDR1、HCDR2、

HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

[0096] 在本公开文本的某些实施方案中,可用于本公开文本的方法中的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段具有选自以下的HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3氨基酸序列:SEQ ID NO:2/3/4/7/8/10(mAb316P[也称为"REGN727"或"阿利西尤单抗"])、和12/13/14/16/17/18(mAb300N)(参见美国专利申请公开号2010/0166768)、和12/13/14/16/17/18(其中SEQ ID NO:16包含氨基酸残基30处的组氨酸取代亮氨酸(L30H))。

[0097] 在本公开文本的某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:1/6和11/15的HCVR/LCVR氨基酸序列对。在某些示例性实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1的HCVR氨基酸序列和SEQ ID NO:6的LCVR氨基酸序列。在某些示例性实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:11的HCVR氨基酸序列和SEQ ID NO:15的LCVR氨基酸序列。在某些示例性实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:11的HCVR氨基酸序列和包含氨基酸残基30处的组氨酸取代亮氨酸(L30H)的SEQ ID NO:15的LCVR氨基酸序列。

药物组合物和施用方法

[0098] 本公开文本包括这样的方法,所述方法包括向患者施用PCSK9抑制剂,其中所述PCSK9抑制剂包含在药物组合物中。用合适的载体、赋形剂和其他提供合适的转移、递送、耐受等的试剂配制本公开文本的药物组合物。在所有药物化学家都已知的处方集中可以找到许多适当的配制品:Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,伊士顿,宾夕法尼亚州。这些配制品包括例如粉末、糊剂、软膏、凝胶、蜡、油、脂质、含有脂质(阳离子或阴离子)的囊泡(如LIPOFECTIN™)、DNA缀合物、无水吸收膏、水包油和油包水乳液、乳液卡波蜡(carbowax)(具有不同分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有卡波蜡的半固体混合物。还参见Powell等人"Compendium of excipients for parenteral formulations"PDA(1998)J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0099] 各种递送系统是已知的并且可用于施用本公开文本的药物组合物,例如包封在脂质体、微粒、微胶囊脂质体中,能够表达突变型病毒的重组细胞,受体介导的内吞作用(参见例如,Wu等人,1987,J.Biol.Chem.262:4429-4432)。施用方法包括但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。组合物可以通过任何方便的途径施用,例如通过输注或团注,通过上皮或粘膜皮肤内层(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收,并且可以与其他生物活性剂一起施用。

[0100] 本公开文本的药物组合物可以用标准针和注射器皮下或静脉内递送。另外,就皮下递送而言,笔式递送装置可容易地应用于递送本公开文本的药物组合物。这种笔式递送装置可以是可重复使用的或一次性的。这种笔式递送装置可以是预填充的。可重复使用的笔式递送装置通常利用含有药物组合物的可更换的药筒。一旦药筒内的全部药物组合物已经被施用,并且药筒是空的,就可以容易地丢弃空药筒并换上含有药物组合物的新药筒。然后可以重复使用所述笔式递送装置。在一次性笔式递送装置中,没有可更换的药筒。相反,所述一次性笔式递送装置预填充有容纳在装置内的储器中的药物组合物。一旦储器内的药物组合物排空,则丢弃整个装置。

[0101] 许多可重复使用的笔式和自动注射递送装置已应用于本公开文本的药物组合物的皮下递送。例子包括但不限于AUTOPEN™(Owen Mumford,Inc.,伍德斯托克,英国),

DISETRONIC™笔(Disetronic Medical Systems,波道夫,瑞士),HUMALOG MIX 75/25™笔,HUMALOG™笔,HUMALIN 70/30™笔(Eli Lilly and Co.,印第安纳波利斯,印第安纳州),NOVOPEN™ I、II和III(Novo Nordisk,哥本哈根,丹麦),NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk,哥本哈根,丹麦),BD™笔(Becton Dickinson,富兰克林湖,新泽西州),OPTIPEN™,OPTIPEN PRO™,OPTIPEN STARLET™,以及OPTICLIK™(Sanofi-Aventis,法兰克福,德国),仅举几例。用于皮下递送本公开文本的药物组合物的一次性笔式递送装置的例子包括但不限于SOLOSTAR™笔(Sanofi-Aventis)、FLEXPEN™(Novo Nordisk)和KWIKPEN™(Eli Lilly)、SURECLICK™自动注射器(Amgen,千橡,加利福尼亚州)、PENLET™(Haselmeier,斯图加特,德国)、EPIPEN(Dey,L.P.)以及HUMIRA™笔(Abbott Labs,Abbott Park IL),仅举几例。

[0102] 在某些情况下,所述药物组合物可以在控释系统中递送。在一个实施方案中,可以使用泵(参见Langer,同上;Sefton,1987,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201)。在另一个实施方案中,可以使用聚合物材料;参见,Medical Applications of Controlled Release,Langer和Wise(编辑),1974,CRC Pres.,波卡拉顿,佛罗里达州。在又另一个实施方案中,可以将控释系统放置在组合物的靶标附近,因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如,Goodson,1984,Medical Applications of Controlled Release,同上,卷2,第115-138页)。在一些实施方案中,药物组合物可以含在微输液器(microinfusor)中。Langer,1990,Science 249:1527-1533的综述中讨论了其他控释系统。

[0103] 可注射制剂可包括用于静脉内、皮下、皮内和肌肉内注射、滴注等的剂型。这些可注射制剂可通过已知方法制备。例如,可以通过例如将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中来制备可注射制剂。作为注射用水性介质,有例如生理盐水,一种含有葡萄糖和其他助剂等的等渗溶液,其可以与适当的增溶剂如醇(例如,乙醇)、多元醇(例如,丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂(例如,聚山梨醇酯80,HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物))等组合使用。作为油性介质,采用例如芝麻油、大豆油等,其可以与增溶剂如苯甲酸苄酯、苯甲醇等组合使用。这样制备的注射剂优选填充在适当的安瓿中。

[0104] 有利地,将上述的用于口服或肠胃外使用的药物组合物制备成适于配合活性成分剂量的单位剂量的剂型。单位剂量的此类剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂(安瓿剂)、栓剂等。在一些实施方案中,组合物包含在玻璃小瓶中。

[0105] 包含可以在本公开文本的方法的情况下使用的抗PCSK9抗体的示例性药物配制品示于例如US2013/0189277中,将其公开内容通过引用以其整体特此并入。

剂量

[0106] 根据本公开文本的方法施用至受试者的PCSK9抑制剂(例如,抗PCSK9抗体)的量通常是治疗有效量。如本文所用,短语“治疗有效量”意指PCSK9抑制剂的如下剂量,所述剂量导致选自以下的一个或多个参数的可检测到的降低(相对于基线至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更大):LDL-C、ApoB100、非HDL-C、总胆固醇、VLDL-C、甘油三酯、Lp(a)和残余胆固醇。

[0107] 在抗PCSK9抗体的情况下,治疗有效量可以是约0.05mg至约600mg的抗PCSK9抗体,例如约0.05mg、约0.1mg、约1.0mg、约1.5mg、约2.0mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约75mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约

140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg或600mg。

[0108] 单独剂量内包含的抗PCSK9抗体的量可以按照每公斤患者体重抗体的毫克数(即mg/kg)表示。例如,抗PCSK9抗体可以按约0.0001至约10mg/kg患者体重的剂量施用至患者。

组合疗法

[0109] 根据本公开文本的某些实施方案,可以将除了他汀之外的另外的治疗剂与PCSK9抑制剂组合施用至患者。此类另外的治疗剂的例子包括例如(1)抑制胆固醇摄取和或胆汁酸再吸收的药剂(例如,依折麦布);(2)增加脂蛋白分解代谢的药剂(如尼克酸);和/或(3)在胆固醇消除中起作用的LXR转录因子的激活剂,如22-羟基胆固醇。根据某些实施方案,在本公开文本的方法的情况下,抗ANGPTL3抗体(如依维苏单抗)与PCSK9抑制剂组合施用。

施用方案

[0110] 根据本公开文本的某些实施方案,可以在限定的时间过程中向受试者施用PCSK9抑制剂(即,包含PCSK9抑制剂的药物组合物)的一个或多个剂量(例如,代替每日治疗性他汀方案)。根据本公开文本的此方面的方法包括向受试者依次施用一个或多个剂量的PCSK9抑制剂。如本文所用,“依次施用”意指将每个剂量的PCSK9抑制剂在不同时间点施用至受试者,例如,以预定间隔(例如,数小时、数天、数周或数月)隔开的不同日期。本公开文本包括这样的方法,所述方法包括向患者依次施用PCSK9抑制剂的单个初始剂量,之后施用PCSK9抑制剂的一个或多个第二剂量,并且任选地之后施用PCSK9抑制剂的一个或多个第三剂量。

[0111] 术语“初始剂量”、“第二剂量”和“第三剂量”是指施用包含PCSK9抑制剂的药物组合物的单独剂量的时间顺序。因此,“初始剂量”是在治疗方案开始时施用的剂量(也称为“基线剂量”);“第二剂量”是初始剂量后施用的剂量;并且“第三剂量”是在第二剂量后施用的剂量。初始剂量、第二剂量和第三剂量可以都含有等量的PCSK9抑制剂,但是通常在施用频率方面可以彼此不同。然而,在某些实施方案中,初始剂量、第二剂量和/或第三剂量中含有的PCSK9抑制剂的量在治疗过程期间彼此不同(例如,视情况向上或向下调整)。在某些实施方案中,在治疗方案开始时施用两个或更多个(例如,2、3、4或5个)剂量作为“加载剂量”,随后基于较低频率施用后续剂量(例如,“维持剂量”)。

[0112] 根据本公开文本的示例性实施方案,每个第二剂量和/或第三剂量在紧接在前剂量后1至26(例如,1、$1^1/_2$、2、$2^1/_2$、3、$3^1/_2$、4、$4^1/_2$、5、$5^1/_2$、6、$6^1/_2$、7、$7^1/_2$、8、$8^1/_2$、9、$9^1/_2$、10、$10^1/_2$、11、$11^1/_2$、12、$12^1/_2$、13、$13^1/_2$、14、$14^1/_2$、15、$15^1/_2$、16、$16^1/_2$、17、$17^1/_2$、18、$18^1/_2$、19、$19^1/_2$、20、$20^1/_2$、21、$21^1/_2$、22、$22^1/_2$、23、$23^1/_2$、24、$24^1/_2$、25、$25^1/_2$、26、$26^1/_2$或更多)周施用。如本文所用,短语“紧接在前剂量”意指在多次施用的序列中,在施用序列中紧接着的剂量之前施用至患者的抗原结合分子的剂量,没有居间剂量。

[0113] 根据本公开文本的此方面的方法可以包括向患者施用任何数量的PCSK9抑制剂的第二剂量和/或第三剂量。例如,在某些实施方案中,仅向患者施用单个第二剂量。在其他实施方案中,向患者施用两个或更多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多个)第二剂量。同样地,在

某些实施方案中，仅向患者施用单个第三剂量。在其他实施方案中，向患者施用两个或更多个(例如，2、3、4、5、6、7、8或更多个)第三剂量。

[0114] 在涉及多个第二剂量的实施方案中，每个第二剂量可以按与其他第二剂量相同的频率施用。例如，每个第二剂量可以在紧接在前的剂量后1至2、4、6、8或更多周向患者施用。类似地，在涉及多个第三剂量的实施方案中，每个第三剂量可以按与其他第三剂量相同的频率施用。例如，每个第三剂量可以在紧接在前的剂量后1至2、4、6、8或更多周向患者施用。可替代地，向患者施用第二剂量和/或第三剂量的频率可在治疗方案的过程中变化。医师也可以在治疗过程期间在临床检查后根据个体患者的需要调整所述施用频率。

[0115] 根据本公开文本的某些实施方案，以每两周一次的频率向患者施用多个剂量的包含约75mg抗PCSK9抗体的药物组合物。

[0116] 根据本公开文本的某些实施方案，以每两周一次的频率向患者施用多个剂量的包含约150mg抗PCSK9抗体的药物组合物。

[0117] 根据本公开文本的某些实施方案，以每四周一次的频率向患者施用多个剂量的包含约75mg抗PCSK9抗体的药物组合物。

[0118] 根据本公开文本的某些实施方案，以每四周一次的频率向患者施用多个剂量的包含约150mg抗PCSK9抗体的药物组合物。

[0119] 本公开文本包括包含逐步增加(up-titration)选项的施用方案(在本文中也称为“剂量修改”)。如本文所用，“逐步增加选项”意指在接受特定数量的PCSK9抑制剂剂量后，如果患者尚未达到一个或多个所定义治疗参数的规定降低，则此后增加PCSK9抑制剂的剂量。例如，在包括以每两周一次的频率向患者施用75mg剂量的抗PCSK9抗体的治疗方案的情况下，如果在8周(即，在第0周、第2周和第4周、第6周和第8周施用的5个剂量)后，患者尚未达到小于70mg/dL的血清LDL-C浓度，则此后将抗PCSK9抗体的剂量增加至例如每两周一次施用150mg(例如，在第10周或第12周或更晚开始)。

[0120] 在某些实施方案中，以每两周约75mg的剂量向受试者施用抗PCSK9抗体，例如持续至少三个剂量。

[0121] 在某些实施方案中，以每两周约150mg的剂量向受试者施用抗PCSK9抗体，例如持续至少三个剂量。

[0122] 在一些实施方案中，以每两周约75mg的剂量向受试者施用抗体，持续12周，并且如果在第8周，受试者的LDL-C值低于100mg/dl并且LDL-C降低30％，则将剂量维持在每两周75mg。

[0123] 在其他实施方案中，以每两周约75mg的剂量向受试者施用抗体，持续12周，并且如果在第8周，受试者的LDL-C值大于或等于100mg/dl，则将剂量逐步增加至每两周约150mg。

[0124] 在一些实施方案中，以每两周约75mg的剂量向受试者施用抗体，持续12周，并且如果在第8周，受试者的LDL-C值低于70mg/dl并且LDL-C降低30％，则将剂量维持在每两周75mg。

[0125] 在另一个实施方案中，以每四周约300mg的剂量向受试者施用抗体。

[0126] 在进一步的实施方案中，以每四周约300mg的剂量向受试者施用抗体持续总共三个剂量，并且如果在第8周，受试者未达到预定的治疗目标或受试者的LDL-C未相对于基线降低至少30％，则将剂量改变为每两周150mg持续另外的36周。

[0127] 在某些实施方案中,以每四周约150mg的剂量向受试者施用抗PCSK9抗体持续至少三个剂量。

[0128] 在一些实施方案中,以每四周约150mg的剂量向受试者施用抗体,持续12周,并且如果在第8周,受试者的LDL-C值低于100mg/dl并且LDL-C降低30%,则将剂量维持在每四周150mg。

[0129] 在其他实施方案中,以每四周约150mg的剂量向受试者施用抗体,持续12周,并且如果在第8周,受试者的LDL-C值大于或等于100mg/dl,则将剂量逐步增加至每两周约300mg。

[0130] 在一些实施方案中,以每四周约150mg的剂量向受试者施用抗体持续12周,并且如果在第8周,受试者的LDL-C值低于70mg/dl并且LDL-C降低30%,则将剂量维持在每四周150mg持续另外的12周。

[0131] 在另一个实施方案中,以每四周约300mg的剂量向受试者施用抗体。

[0132] 在进一步的实施方案中,以每四周约300mg的剂量向受试者施用抗体持续总共三个剂量,并且如果在第8周,受试者未达到预定的治疗目标或受试者的LDL-C未相对于基线降低至少30%,则将剂量改变为每两周150mg持续另外的36周。

实施例

[0133] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供关于如何制备和使用本公开文本的方法和组合物的完整公开内容和描述,并且不旨在限制诸位发明人视为其公开文本的范围。已经努力确保关于所使用的数字(例如量、温度等)的准确性,但应考虑一些实验误差和偏差。除非另有指示,否则份数是重量份,分子量是重均分子量,温度是按摄氏度计,并且压力是大气压或接近大气压。

实施例1.针对人PCSK9的人抗体的产生

[0134] 如美国专利号8,062,640中所述产生人抗PCSK9抗体。用于以下实施例的示例性PCSK9抑制剂是命名为“mAb316P”的人抗PCSK9抗体,也称为“REGN727”或“阿利西尤单抗”。mAb316P具有以下氨基酸序列特征:包含SEQ ID NO:5的重链和包含SEQ ID NO:9的轻链;包含SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR)和包含SEQ ID NO:6的轻链可变结构域(LCVR);包含SEQ ID NO:2的重链互补决定区1(HCDR1)、包含SEQ ID NO:3的HCDR2、包含SEQ ID NO:4的HCDR3;包含SEQ ID NO:7的轻链互补决定区1(LCDR1)、包含SEQ ID NO:8的LCDR2和包含SEQ ID NO:10的LCDR3。

实施例2:一项随机化、双盲、安慰剂对照、平行组研究,以评价抗PCSK9抗体(“阿利西尤单抗”)在患有纯合家族性高胆固醇血症中的功效和安全性

[0135] 本研究的目的是评价抗PCSK9抗体(“阿利西尤单抗”)在hoFH患者(不包括在两个LDLR等位基因中均具有无效/无效突变的那些)中的功效、安全性和耐受性。更具体地,本研究的一个目的是证明在治疗12周后,与安慰剂相比,每2周(Q2W)皮下(SC)施用150mg阿利西尤单抗降低LDL-C。研究的次要目的包括:评价阿利西尤单抗150mg Q2W对hoFH患者中其他脂质参数(即载脂蛋白[Apo]A-1和B、非高密度脂蛋白胆固醇[非HDL C]、总胆固醇[TC])、LDL-C降低15%、30%和50%的患者的比例、Lp(a)、HDL-C、甘油三酯[TG])的影响,评价阿利西尤单抗150mg SC Q2W在hoFH患者中的安全性和耐受性,评估阿利西尤单抗150mg SC Q2W在hoFH患者中的药代动力学(PK),以及评估抗药物(阿利西尤单抗)抗体的潜在开发。

[0136] 本研究的其他目标包括:收集所有患者的基因型信息以表征hoFH突变状态以便探索功效和安全性的潜在差异,评估阿利西尤单抗对单采术资格的影响(使用德国和美国单采术标准),以及使用EQ-5D QOL问卷评估阿利西尤单抗对生活质量的影响。

[0137] hoFH患者具有持续升高的LDL-C,这是许多健康问题(主要是导致早发性CV疾病的加速动脉粥样硬化)的促成因素。尽管用LMT(如包括他汀的药理学药剂)进行治疗,以及通过LDL单采术机械地去除脂质,但是许多hoFH患者仍远未达到其LDL-C治疗目标。在群组研究中,第一次CVD事件的年龄是在hoFH的生命的第三个十年内(Raal等人2011 Circulation 124(20):2202-2207)。虽然这晚于如在实施医疗方案如他汀之前所观察到的青少年早期,但是仍然需要更强化的治疗以延缓CVD的发作和事件的发生。

[0138] 为了评价阿利西尤单抗在hoFH患者中的功效和安全性,进行了本研究。研究群体包括年龄≥18岁的个体。hoFH的诊断是基于基因分型数据或临床标准。遗传定义包括对于LDLR、ApoB、PCSK9或LDLRAP1基因中的突变被认为是真纯合子、复合杂合子或双重杂合子的所有个体。然而,不包括具有无效/无效LDLR突变史的个体。

[0139] LDL-C相对于基线的变化百分比是主要终点。低密度脂蛋白胆固醇是已接受的CV风险的替代终点,并且已经被反复用作批准多种其他hoFH治疗的主要终点。本研究被设计为一项安慰剂对照试验,在患者的最大耐受LMT的现有治疗方案(包括脂质单采术)之上添加了阿利西尤单抗。对于尚未实现在整个双盲治疗期期间需要维持的稳定背景治疗方案的那些患者,使用任选的导入期。附加设计是适当的,因为从患者现有的治疗方案中去除任何疗法都将导致LDL-C升高,并且可能导致在这种疾病中观察到的严重CV后遗症。用于主要终点的12周治疗持续时间允许阿利西尤单抗达到稳态并且发挥其对LDL C的全部作用。另外的12周开放标签治疗期(其中向所有患者施用阿利西尤单抗)允许进一步评估在此群体中的安全性。

剂量选择的原理

[0140] 阿利西尤单抗75mg和150mg SC Q2W是批准的剂量,并且目前已经在全球40个国家(包括美国、欧盟、加拿大、挪威、冰岛、巴西和日本)中获得授权。因为与非FH和HeFH患者相比,hoFH患者被证明是难以治疗的群体,并且具有远高于其目标水平的非常高基线LDL-C,因此本研究提出的阿利西尤单抗的剂量是最高批准剂量,150mg SC Q2W。

[0141] 除了有效之外,阿利西尤单抗还具有有利的安全性特征。总体而言,与安慰剂相比,在阿利西尤单抗组的患者中以更高比例报告的最常发生的治疗中出现的不良事件(TEAE)(即,在阿利西尤单抗组中的发生率≥2.0%)是:注射部位反应(7.2%相比于5.1%)、鼻咽炎(11.3%相比于11.1%)、流感(5.7%相比于4.6%)、肌痛(4.3%相比于3.4%)、尿路感染(4.8%相比于4.6%)、腹泻(4.7%相比于4.4%)和支气管炎(4.3%相比于3.8%)(Praluent产品插页)。在75mg与150mg的两种批准剂量之间没有观察到安全性特征的差异。

[0142] 假设,在已经接受最大耐受的LMT或LDL单采术的hoFH患者中用阿利西尤单抗150mg Q2W治疗将耐受良好并且具有可接受的安全性特征,同时提供最大的LDL-C降低效果。

益处/风险评估

[0143] hoFH患者的LDL-C水平极高,远高于他们的目标LDL-C,并且需要显著降低LDL-C。

尽管批准了包括洛美他派和米泊美生在内的更新的治疗，但是仍然需要更强化的疗法。PCSK9抑制剂是已经被证明可显著降低LDL-C的LMT的医疗物项的新补充。来自他汀文献的大量证据表明，LDL-C降低与CV事件减少之间的关系是近似线性的，并且在hoFH患者群体中在本研究的情况下，即使LDL-C降低不多也会转化为对这些患者的显著益处。

[0144] 预期用阿利西尤单抗的治疗将耐受良好并且具有可接受的安全性特征。累积的安全性信息显示，使用阿利西尤单抗时最常发生的TEAE是鼻咽炎、注射部位反应、流感、肌痛、肌肉骨骼疼痛和挫伤。此外，这些不良事件(AE)的比率相对较低，对于阿利西尤单抗治疗组范围为11.3％至2.1％(与之相比，在安慰剂组中为11.1％-1.6％)(Praluent产品插页)。

[0145] 总之，这些数据表明，在hoFH群体中用阿利西尤单抗治疗的益处/风险评估可能是有利的。

人口统计学和基线特征

[0146] 基线特征包括每名患者的标准人口统计学(年龄、种族、体重、身高等)、疾病特征(包括脂质水平、突变状态、病史、用药史和单采术时间表(如果适用))。

主要和次要终点

[0147] 主要功效终点是在hoFH患者中，与安慰剂相比，在阿利西尤单抗150mg Q2W的ITT群体中，LDL-C从基线到第12周的变化百分比。LDL-C从基线到第12周的变化百分比定义为：[100x(第12周的LDL-C值-基线的LDL-C值)]/基线的LDL-C值。对于LDL-C分析，考虑计算的和测量的LDL-C值二者。在同一采样时间点可获得计算的和测量的LDL-C值二者的情况下，考虑测量的LDL-C。基线LDL-C值是在第一剂量的双盲研究药物之前获得的最后的LDL C值。对于随机化但未治疗的患者，将基线定义为随机化前的最后的值。第12周的LDL C是在第12周分析窗口内获得的LDL-C值，不论是否坚持治疗(ITT估计值)。

[0148] 根据上述定义，如果适用，所有计算的和测量的LDL-C值(计划的或非计划的、空腹或未空腹的)均可用于主要功效终点。用于将时间点分配给测量的分析窗口定义于统计分析计划(SAP)中。

[0149] 关键次要功效终点包括：Apo B从基线到第12周的变化百分比(ITT估计值)、非HDL-C从基线到第12周的变化百分比(ITT估计值)、总胆固醇从基线到第12周的变化百分比(ITT估计值)、第12周LDL-C降低≥15％的患者比例(ITT估计值)、第12周LDL-C降低≥30％的患者比例(ITT估计值)、Lp(a)从基线到第12周的变化百分比(ITT估计值)、第12周LDL-C降低≥50％的患者比例(ITT估计值)、HDL-C从基线到第12周的变化百分比(ITT估计值)、空腹TG从基线到第12周的变化百分比(ITT估计值)、以及Apo A-1从基线到第12周的变化百分比(ITT估计值)。适用于这些关键次要功效终点的定义和规则也适用于主要功效终点。

[0150] 其他次要功效终点包括：使用第12周分析窗口内和功效治疗期期间的所有LDL-C值，在修改的(m)ITT群体(服用至少1个剂量或部分剂量的双盲研究性研究药物并且具有可评价的主要终点的所有随机化的群体)中LDL-C从基线到第12周的变化百分比(治疗中估计值)；Apo B、非HDL-C、TC、Lp(a)、HDL-C、空腹TG和Apo A-1从基线到第12周的变化百分比(治疗中估计值)；第12周的LDL-C降低≥15％、降低≥30％和降低≥50％的患者比例(治疗中估计值)；以及Apo B/Apo A-1比率从基线到第12周的绝对变化(ITT估计值)。将功效治疗期定义为从第一次双盲研究药物注射直到最后一次双盲研究药物注射或第一次开放标签阿利西尤单抗注射(如果适用)(以先到者为准)后21天的时间。

[0151] 安全性终点构成在整个研究期间评估的安全性参数(AE、实验室数据、生命体征和心电图[ECG])。其他终点包括hoFH基因型状态与脂质参数之间的探索性关系、符合美国单采术资格标准的患者比例从基线到第12周的变化(Goldberg等人2011 J Clin Lipidol 5(3增刊):S1-S8)、符合德国单采术资格标准的患者比例从基线到第12周的变化(Schettler等人2012 Clin Res Cardiol增刊7:15-19)、以及每个EQ-5D项目、指数得分和指数得分从基线至第12周的变化的反应。

药代动力学变量

[0152] 药代动力学(PK)变量是在指定采样时间收集的阿利西尤单抗血清浓度。

抗药物抗体变量

[0153] 评估了抗药物(阿利西尤单抗)抗体状态:在所有时间点在ADA测定中呈阴性的总患者、预先存在的免疫反应性(定义为基线时测定中的抗药物抗体(ADA)阳性反应且所有给药后ADA结果为阴性,或者基线时的阳性反应且所有治疗后ADA反应低于4倍基线滴度水平),和/或治疗中出现的(定义为在ADA测定中当基线结果为阴性时的任何给药后阳性ADA反应,或者当基线为阳性时超过基线水平至少4倍的任何给药后阳性ADA反应)。

[0154] 评估ADA测定中的阳性样品的滴度。滴度类别包括低(滴度<1,000)、中(1,000≤滴度≤10,000)和高(滴度>10,000)。

[0155] 评估在ADA测定中的阳性样品的中和活性。

研究设计

[0156] 本研究是一项随机化、双盲、安慰剂对照、平行组研究,以评价阿利西尤单抗在hoFH患者中的功效和安全性。

[0157] 将大约74名患者以2:1的比率随机化以接受阿利西尤单抗150mg SC Q2W或匹配的安慰剂。根据单采术治疗状态(是/否)对随机化进行分层。

[0158] 根据以下研究流程图,所述研究由多达4个阶段组成:任选的4周导入期(对于在筛选前背景医学LMT方案或单采术时间表和/或单采术设置稳定的患者)、2周的筛选期、12周双盲治疗期、以及强制性的12周开放标签治疗期:

	任选的导入		筛选			开放标签治疗	
			基线	双盲结束	开放标签结束		研究结束
(第-42天)	(第-14天)		(第1天)	(第85天)	(第169天)		(第225天)

未继续进行另一项降脂研究的患者也经历了8周的随访期。

[0159] 任选的导入包括经历单采术疗法和调脂疗法。

[0160] 经历单采术疗法的患者必须接受稳定的每周或每隔一周的时间表。在筛选期前,在筛选访视前时间表或单采术设置不稳定达至少8周的患者进入4周导入期。在4周导入期后,脂质单采术时间表/设置保持稳定(并且总共稳定至少8周)的患者有资格进入2周筛选期。此外,所有进行LDL单采术的患者都必须根据基因型进行诊断,并且如果之前没有确定基因型信息,他们可以进入导入期,以在需要时有时间确定他们的突变状态。

[0161] 进行背景调脂治疗(LMT)且在筛选访视前不稳定达至少4周的患者进入4周的导入期,以在进入筛选期之前稳定他们的LMT。不包括筛选前未接受稳定剂量的米泊美生达6个月或筛选前未接受最大耐受剂量的洛美他派达12周的患者。

筛选

[0162] 一旦进行如上定义的稳定背景方案，则患者进入2周的筛选期。在此筛选期间通过标准筛选程序确定初始资格。收集DNA样品用于hoFH突变状态。

[0163] 在整个研究持续时间期间，从筛选开始到双盲治疗期结束以及到开放标签治疗期，患者将保持稳定的低脂或心脏健康饮食。在整个研究持续时间期间，从筛选到双盲治疗期结束以及到开放标签治疗期，患者的运动方案要保持稳定。

[0164] 在筛选期期间或在双盲治疗期的首次访视时，训练患者或护理人员使用一定剂量的安慰剂进行自我注射/注射。

双盲治疗

[0165] 将符合所有入选标准且不符合任何排除标准的患者以2:1的比率随机化以接受：阿利西尤单抗150mg SC Q2W或匹配的安慰剂SC Q2W。所接受的药物在本文中也称为“研究药物”和“研究性医药产品”。

[0166] 双盲治疗期期间的研究药物施用从随机化当天开始，并且在完成LDL单采术程序(如果适用)后立即施用。对于未经历LDL单采术的那些患者，在获得用于临床实验室评价的所有样品后进行研究药物的施用。双盲治疗期期间的最后一次注射是在第71天/第10周。

[0167] 对于经历LDL单采术的所有患者，用于临床实验室评价的所有样品均紧接在LDL单采术程序之前和研究药物施用之前获得。鉴于LDL单采术对脂质参数的影响，将基线活动的时间与第12周活动的时机相匹配是重要的。这意味着基线样品收集相对于最近完成的LDL单采术程序之间的时机应与第12周样品收集相对于最近完成的LDL单采术程序的时机相匹配。

[0168] 对于所有未经历单采术的患者，用于临床实验室评价的所有样品均在施用研究性医药产品之前获得。通过在整个研究期间的预先指定时间点对脂质水平的临床实验室评价来评估阿利西尤单抗的功效。

[0169] 在整个研究持续时间期间，从筛选到开放标签治疗期结束/研究结束访视(第24周)，正在接受LMT或正在经历单采术的患者维持稳定的LMT和稳定的单采术时间表(如适用)。

[0170] 鼓励在双盲治疗期期间过早停用研究药物的患者保留在研究中，并且经历除了用研究药物给药以外的所有双盲研究访视和程序。在研究药物停用时，患者应尽快进行非计划的访视，以进行正常计划在双盲治疗访视结束时进行的评估(如果可能，这将在研究药物停用5天内进行)。

开放标签治疗

[0171] 为了提供这个罕见的患者群体中的进一步的安全性数据，所有患者都参加了开放标签治疗期。不论双盲治疗期的治疗分配如何，患者从第12周(第85天)开始接受开放标签研究药物(阿利西尤单抗150mg SC Q2W)并且继续到第24周(开放标签治疗期结束，在第155天/第22周进行研究药物的最后一次注射)。在整个开放标签治疗期的持续时间期间，正在接受LMT或正在经历LDL单采术的患者继续进行稳定的剂量和方案以及稳定的LDL单采术时间表和设置(如适用)。

[0172] 在完成开放标签治疗期后，患者参与另外的降脂临床试验，或者直接经历8周的随访期。在第32周拨打随访电话以收集AE和伴随用药信息。

[0173] 将本研究的研究结束定义为对最后一名患者的最后一次访视。

患者选择

[0174] 研究中包括以2:1随机化到阿利西尤单抗和安慰剂的69名患者。

[0175] 在初始筛选期间不符合资格标准的患者只能重新筛选一次。在筛选窗口结束后重新筛选的患者必须重新同意参与研究并且重复所有筛选程序。在初始筛选期间不符合所有资格标准且仍在筛选窗口内的患者能够重新测试一次不符合资格标准的那些评估。

研究群体

[0176] 研究群体将由年龄≥18岁、被诊断患有hoFH的男性和女性患者组成,但已知在两个LDLR等位基因中具有无效/无效突变的患者除外。

入选标准

[0177] 为了有资格进行本研究,患者必须符合以下标准:

i)筛选访视时年龄≥18岁的男性和女性,

ii)通过以下基因型或临床标准中的至少1种诊断为hoFH(进行LDL单采术的所有患者都将根据基因型进行诊断):a)在两个LDLR等位基因中记录的纯合或复合杂合突变(注意:不包括在两个LDLR等位基因中均具有已知无效突变的患者(参见下文排除标准)),b)在Apo B、PCSK9或LDLRAP1中纯合或复合杂合突变的存在,c)在LDLR、Apo B或PCSK9等位基因中双重杂合突变(即不同基因上的突变)的存在,d)未治疗的TC>500mg/dL(12.93mmol/L)并且TG<300mg/dL(3.39mmol/L),以及e)父母双方都有TC>250mg/dL(6.46mmol/L)或10岁之前的皮肤或腱黄瘤的病史,

iii)在筛选访视时接受稳定剂量的他汀(注意:研究中可以包括不能耐受他汀或如果发现他汀无效的患者,但是要在病例报告表(CRF)中记录原因),

iv)如果经历LDL单采术,必须在筛选前至少3个月已经开始LDL单采术,并且必须已经进行稳定的每周(每7天)或每隔一周(每14天)时间表或稳定设置至少8周,

v)愿意在研究持续时间中维持稳定的低脂或心脏健康饮食,

vi)愿意并且能够遵守临床访视和研究相关程序,以及

vii)提供签署的知情同意书。

[0178] 下表提供了在基线时本研究的患者特征的总结:

[0179] 表1:基线时的人口统计学和患者特征-随机化的群体

	安慰剂（N＝24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N＝45）	全部（N＝69）	P值相比于安慰剂
年龄（岁）				
数量	24	45	69	0.5081
均值（SD）	45.4 (15.80)	42.3 (14.13)	43.4 (14.69)	
中值	43.0	42.0	42.0	
最小值 ： 最大值	23 : 81	19 : 69	19 : 81	
年龄组（岁）[n（%）]				
数量	24	45	69	0.6210
＜45	13 (54.2%)	27 (60.0%)	40 (58.0%)	
>＝45至 ＜65	7 (29.2%)	14 (31.1%)	21 (30.4%)	
>＝65至 ＜75	3 (12.5%)	4 (8.9%)	7 (10.1%)	
>＝75	1 (4.2%)	0	1 (1.4%)	
年龄组（岁）[n（%）]				
数量	24	45	69	0.4354
<65	20 (83.3%)	41 (91.1%)	61 (88.4%)	
>＝65	4 (16.7%)	4 (8.9%)	8 (11.6%)	
性别[n（%）]				
数量	24	45	69	0.6183
男性	13 (54.2%)	21 (46.7%)	34 (49.3%)	
女性	11 (45.8%)	24 (53.3%)	35 (50.7%)	
种族[n（%）]				
数量	24	45	69	0.4188
白种人	18 (75.0%)	36 (80.0%)	54 (78.3%)	
黑种人或非裔美国人	0	2 (4.4%)	2 (2.9%)	
亚洲人	5 (20.8%)	7 (15.6%)	12 (17.4%)	
美洲印第安人或阿拉斯加土著人	0	0	0	
夏威夷土著人或其他太平洋岛民	0	0	0	
其他	1 (4.2%)	0	1 (1.4%)	
民族[n（%）]				
数量	24	45	69	0.5396
西班牙裔或拉丁裔	0	2 (4.4%)	2 (2.9%)	
不是西班牙裔或拉丁裔	24 (100%)	43 (95.6%)	67 (97.1%)	
体重（kg）				
数量	24	45	69	0.7913
均值（SD）	70.1 (17.75)	71.6 (20.23)	71.1 (19.28)	
中值	69.8	71.0	70.0	
最小值 ： 最大值	46 : 114	42 : 157	42 : 157	
重量组（kg）[n（%）]				
数量	24	45	69	0.8480
＜50	2 (8.3%)	6 (13.3%)	8 (11.6%)	
>＝50至 ＜70	10 (41.7%)	14 (31.1%)	24 (34.8%)	
>＝70至 ＜100	11 (45.8%)	22 (48.9%)	33 (47.8%)	
>＝100	1 (4.2%)	3 (6.7%)	4 (5.8%)	
BMI（kg/m^2）				
数量	24	45	69	0.9899
均值（SD）	25.1 (5.12)	25.1 (5.37)	25.1 (5.24)	
中值	24.8	25.1	24.8	
最小值 ： 最大值	18 : 40	18 : 47	18 : 47	

	安慰剂（N＝24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N＝45）	全部（N＝69）	P值相比于安慰剂
BMI组（kg/m^2）[n（%）]				
数量	24	45	69	1.0000
<30	21 (87.5%)	40 (88.9%)	61 (88.4%)	
>= 30	3 (12.5%)	5 (11.1%)	8 (11.6%)	

注意：出于描述目的提供比较治疗组之间基线数据的p值，作为筛选工具，对定性数据使用Fisher精确检验，并且对连续数据使用Wilcoxon得分的渐近单因素ANOVA检验（克鲁斯卡尔-沃利斯检验）。

排除标准

[0180] 符合任何以下标准的患者被排除在本研究之外：

i)有记录的两个LDLR等位基因中的无效突变的证据，

ii)从筛选访视起10周内使用PCSK9抑制剂，

iii)在筛选访视前至少4周(贝特类为6周，米泊美生为24周，洛美他派的最大耐受剂量为12周)不稳定的背景医疗LMT；患者可以选择进入任选的导入期；一旦患者进行其背景医疗LMT稳定适当时间量，患者就可以进入筛选期，

iv)在筛选访视前至少8周内不稳定的LDL单采术时间表/单采术设置或预期在接下来的24周内不稳定的单采术时间表/设置；患者可以选择进入任选的导入期；一旦患者进行其背景脂质单采术计划表/设置稳定适当时间量，患者就可以进入筛选期，

v)以在筛选访视前至少4周内或在筛选与随机访视之间不稳定的剂量/量使用已知会影响脂质的营养食品或非处方(OTC)疗法；患者可以选择进入任选的导入期；一旦患者进行其营养食品或OTC疗法稳定适当时间量，患者就可以进入筛选期，

vi)已知会影响血清脂质或脂蛋白的任何临床上显著的不受控制的内分泌疾病的存在；这可能包括新诊断的(在随机访视前3个月内[第0周/第1天])糖尿病，或甲状腺功能减退的体征和症状；需要注意的是，如果甲状腺替代疗法的剂量在筛选前已经稳定至少12周并且在筛选访视时促甲状腺激素(TSH)水平在正常范围内，则可以包括进行甲状腺替代疗法的患者，

vii)筛选访视前2个月内(第-2周)体重不稳定(变化>5kg)，

viii)在筛选前4周内开始新的饮食或先前饮食出现重大改变，

ix)长期使用全身性皮质类固醇，除非在随机化前至少6周内进行每日10mg泼尼松当量或更少的稳定方案；需要注意的是，局部、关节内、经鼻、吸入和经眼类固醇疗法被认为不是“全身性”的，并且是被允许的，

x)使用雌激素或睾酮疗法，除非所述方案在筛选访视前的过去6周内稳定，并且在研究期间没有改变方案的计划，

xi)筛选访视时收缩压>160mmHg或舒张压>100mmHg(允许重复测量1次)，

xii)筛选访视时LDL-C水平<70mg/dL(1.81mmol/L)，

xiii)筛选访视前3个月内以下的病史：MI、导致住院治疗的不稳定型心绞痛、冠状动脉搭桥手术、经皮冠状动脉干预、不受控制的心律失常、颈动脉手术或支架术、中风、短暂性脑缺血发作、瓣膜置换手术、颈动脉血运重建、血管内手术或外周血管疾病的手术干预，

xiv)筛选前12个月内纽约心脏协会(New York Heart Association，NYHA)IV级心力衰竭的病史，

xv)过去2年内癌症病史，经充分治疗的基底细胞皮肤癌、鳞状细胞皮肤癌或原位

宫颈癌除外，

xvi)在筛选访视前1个月或5个半衰期(以较长者为准)内使用任何活性研究药物，

xvii)在筛选时鉴定的的情况/情形，如任何临床上显著的异常，其根据研究者或任何助理研究者的判断会阻碍研究的安全完成或限制终点评估；例如重大全身性疾病、预期寿命短或被研究者或任何助理研究者认为由于任何原因不适合于本研究的患者，例如，根据直接参与方案实施的患者或研究者、研究者或任何助理研究者、药剂师、研究协调员、其他研究工作人员或其亲属等被认为无法满足具体的方案要求(如计划的访视)，被认为无法耐受注射，或者研究者感觉会在研究持续时间中约束或限制患者的参与的任何实际的或预期的其他情况(例如，地理的或社会的)的存在，

xviii)筛选期期间的实验室发现(不包括随机化实验室)：筛选访视时乙型肝炎表面抗原和/或丙型肝炎抗体(与阳性HCV RNA聚合酶链式反应相关)、育龄女性的阳性血清β-人绒毛膜促性腺激素(hCG)或尿液妊娠测试、估计的肾小球滤过率(eGFR)<30mL/min/1.73m^2(由中心实验室计算)、丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)>3x正常上限(ULN)(允许1次重复实验室)、或未解释的血清肌酸磷酸激酶CPK>5 x ULN(允许1次重复实验室)，

xix)已知的对单克隆抗体治疗剂的超敏性，

xx)临床现场研究团队成员和/或其直系亲属，

xxi)怀孕或哺乳的女性，以及

xxii)在初始剂量/首次治疗开始之前和在研究持续时间中不愿采取高效避孕措施的育龄女性*；高效的避孕措施包括在筛选前2个或更多个月经周期开始的与抑制排卵相结合的联合(含雌激素和孕激素)激素避孕(口服、阴道内、经皮)或仅含孕激素的激素避孕(口服、可注射、可植入)的稳定使用；宫内节育器(IUD)；宫内激素释放系统(IUS)；双侧输卵管结扎术；切除输精管的伴侣；和/或性禁欲**。*绝经后女性必须闭经至少12个月才能被认为没有生育能力。对于进行过有记录的子宫切除术或卵巢切除术的女性不需要进行妊娠测试和避孕。**性禁欲仅在定义为在与研究治疗相关的整个风险期期间戒除异性性交时才被认为是高效的。

过早退出研究

[0181] 患者有权利在任何时间以任何理由退出研究，并且没有影响。如果继续研究不再符合患者的利益，或者如果患者继续研究使研究的科学结局处于风险之中(例如，如果患者没有或不能遵循研究程序)，则研究者和/或发起人有权让患者退出研究。过高的退出率将使研究无法解释；因此，应避免患者不必要的退出。

[0182] 研究者将尽最大努力联系未能返回现场的任何患者(例如，联系患者的家人或私人医生，审查可用的登记或医疗保健数据库)并且确定健康状况，至少包括生命状态。联系此类患者的尝试将记载在患者的记录中(例如，尝试电话联系的时间和日期，发送挂号信的收据)。

[0183] 不更换提前中止研究的患者。

研究治疗

[0184] 研究性研究药物注射物提供在预填充的笔中，并且SC施用到腹部、大腿或上臂的外部区域。患者或护理人员在临床现场使用安慰剂进行注射训练。在确认研究资格后，使用

安慰剂训练患者或护理人员进行自我注射/注射。

研究和参考治疗

[0185] 双盲治疗:双盲治疗期期间的研究药物施用在随机化当天开始,并且在完成LDL单采术程序(如果适用)后立即施用。对于未经历LDL单采术的那些患者,在获得用于临床实验室评价的所有样品后进行研究性研究药物的施用。双盲研究药物的最后一次注射发生在第71天/第10周。如果错过一剂,则指示患者在错过的剂量起7天内施用所述注射。如果在7天内未施用错过的剂量,则指示患者跳过所述剂量并且恢复原始的时间表。

[0186] 将患者以2:1的比率随机化以接受:阿利西尤单抗150mg SC Q2W或匹配的安慰剂SC Q2W。无菌阿利西尤单抗药物产品在预装笔中以150mg/mL的浓度提供。安慰剂也在预填充笔中提供。

[0187] 开放标签治疗:为了提供这一罕见患者群体的进一步安全性数据,所有患者都接受了开放标签研究性研究药物(阿利西尤单抗150mg SC Q2W),在第12周开始并且继续到第24周(开放标签治疗期结束/EOS访视,在第22周进行最后一次注射),无论双盲治疗期中的治疗分配如何。在整个开放标签治疗期的持续时间期间,正在接受LMT或正在经历单采术的患者继续稳定的剂量和方案以及稳定的单采术时间表和设置(如适用)。无菌阿利西尤单抗药物产品在预装笔中以150mg/mL的浓度提供。

一次或多次导入(任选的)和背景治疗

[0188] 单采术疗法:在筛选访视前经历单采术疗法但没有稳定的每周或每隔一周的时间表或稳定设置达至少8周的患者在筛选期前进入4周的任选的导入期。在4周导入期后,脂质单采术时间表/设置维持稳定的患者有资格进入2周筛选期。此外,所有进行LDL单采术的患者都必须根据基因型进行诊断,并且如果之前没有确定基因型信息,他们可以进入导入期,以在需要时有时间确定他们的突变状态。

[0189] 调脂疗法:在筛选访视前进行不稳定的背景LMT达至少4周的患者进入4周导入期以稳定其LMT。不包括筛选前6个月内未进行稳定剂量的米泊美生或筛选前12周未接受最大耐受剂量的洛美他派的患者。

剂量修改和研究治疗中止

[0190] 不允许对单独患者进行剂量修改。

[0191] 只要可能,继续使用研究药物。在停止研究性研究药物给药的事件中,将确定是否可以暂时进行所述停止;永久中止将是最后的手段。无论如何,患者应尽可能长地保留在研究中。

[0192] 在双盲治疗期期间永久停用研究药物的患者将保留在研究中并且经历除了用研究药物给药以外的所有双盲研究访视和程序。在研究药物停用时,患者应尽快进行非计划的访视,以进行正常计划在双盲治疗访视结束时进行的评估(如果可能,在研究药物停用5天内进行)。然后,患者将恢复原始的研究时间表直到双盲治疗期结束,并且将尽一切努力在第12周进行第12周评估。继续原始的研究时间表直到研究访视(即,随访电话访视)结束。

[0193] 在开放标签期期间永久停用研究药物的患者应尽快进行非计划的访视,以进行正常计划在开放标签治疗期结束时进行的评估(如果可能,在研究药物停用5天内进行)。完成该访视后,恢复原始的研究时间表直到研究结束(即,随访电话访视)。

[0194] 患者由于以下原因永久停用研究药物:对于女性患者,已怀孕、正在积极尝试怀

孕、或停止使用方案定义的有效避孕方法的个体，临床关注的急性注射反应，应患者要求，如果在研究者看来继续进行研究性研究药物给药将损害患者的健康，根据发起人的具体要求，需要停用研究性研究药物的间发性情况，和/或患者在随机化前接受了双盲治疗。

[0195] 由于疑似的AE(包括与研究性研究药物的剂量相关的过敏事件)，研究者考虑暂时停用研究性研究药物。在密切和适当的临床和/或实验室监测下，重新开始研究性研究药物给药。研究性研究药物的暂时停用根据研究者的决定，有1次或多次计划的注射未被施用至患者。

急性反应的管理

[0196] 注射研究性研究药物(皮下[SC])后的急性全身性反应将使用临床判断进行治疗，以根据典型的临床实践确定适当反应。

治疗分配方法

[0197] 在中心生成治疗包编号的随机化列表。在本研究中使用了交互式话音应答系统(IVRS)和/或交互式网络应答系统(IWRS)。根据此列表包装研究性研究药物。

[0198] 将患者以2:1的比率随机分配以接受阿利西尤单抗150mg或匹配的安慰剂，按LDL单采术治疗状态(进行与停止治疗)分层。

[0199] 在随机化访视、在下表1中指定的周数，作为再供应访视，以及在非计划的访视(如果需要)时，使用集中治疗分配系统来分配治疗包编号。

设盲

[0200] 在整个本研究期间，研究患者、研究者和研究现场人员保持对所有随机分配不知情。研究负责人、医学监查员、研究监查员和与研究现场定期接触的任何人员保持对所有患者随机分配不知情。

[0201] 来自在随机化访视后收集的血液样品的脂质结果未传达给现场，并且发起人的运营团队直到完成双盲治疗期和第一步分析后才能获得这些实验室结果。

[0202] 使用了用药物编号系统编码的盲化的研究性研究药物包。为了维持不知情，参与研究进行的个体无法得到将这些代码与产品批号相关联的列表。

[0203] 抗药物抗体(ADA)没有传达给现场，并且发起人的运营团队直到完成双盲治疗期后数据库锁定后才能获得与患者身份相关的结果。

[0204] 在研究进行期间，预期未设盲的数据将在第一步分析(在所有患者被随机化后立即进行，并且收集和验证到第12周(双盲期)的所有数据；这由对双盲主要和次要功效终点的最终分析组成)后被提交给卫生当局。从那时起，进行和审查由于提交给卫生当局的此类数据分析的发起人代表不再是研究运营团队的一部分，并且患者水平的结果也未提供给研究现场。

紧急揭盲

[0205] 由于医疗紧急情况或任何其他重大医疗事件(例如怀孕)，可能需要对患者的治疗分配进行揭盲。如果需要揭盲，只有研究者作出揭盲治疗分配的决定，并且只有受影响的患者被揭盲。

[0206] 在研究进行期间的任何时间都不向现场人员提供治疗分配，真正的紧急情况除外。在没有研究药剂师的情况下，现场履行所述职位的个体是现场人员中唯一揭盲的成员。

治疗后勤和管理职责

[0207] 关于包装、标记和储存，使用药物编号系统来标记设盲的研究性研究药物。将药物数量与产品批号相关联的列表由负责研究性研究药物包装的团体(或公司)保管。为了维持不知情，参与研究进行的个体无法得到这些列表。向现场提供含有1个安慰剂预填充笔的训练包用于患者/护理人员的注射训练，这是在筛选期期间在随机化之前或在基线访视时进行的。如果患者/护理人员需要额外的注射训练，则可以在随机化前使用第二个安慰剂预填充笔。将研究药物在2℃至8℃的温度下在现场冷藏。记录储存温度。在研究手册中提供详细的储存说明。

[0208] 关于治疗的供应和处置，将研究药物定期或在研究期间根据需要在2℃至8℃的温度下运送给研究者或指定人员。在研究期间的指定时间点(例如，临时现场监测访视)、在现场收尾(close-out)访视以及在现场监查员进行药物对帐和编档后，将所有开启的和未开启的研究性研究药物返回给发起人或指定人员。将研究性研究药物分配给每名患者。根据提供给每名患者/护理人员的指示，由患者/护理人员对研究性研究药物进行储存、准备和施用。

[0209] 关于治疗管理职责，将所有药物管理职责记录保持同步。研究人员必须能够说明所有开启的和未开启的研究性研究药物。这些记录应含有分配给每名患者、从每名患者返回(如果适用)以及在现场处置或返回给发起人或指定人员的日期、数量和研究用药。

[0210] 患者完成给药日志，以记录对研究性研究药物施用的依从性。为了确保和记录研究性研究药物管理职责和依从性所采取的措施是：

i)研究者或指定人员经由IVRS/IWRS获得一个或多个治疗包编号，并且将所述一个或多个治疗包分配给患者，

ii)仅在研究性研究药物包重新供应访视期间验证管理职责；出于管理职责的目的，要将一个或多个已使用的和未使用的包带到这些访视中，

iii)所有包，包括已使用的和未使用的包，都要由患者在指定的访视返回；未使用的包含有所有未使用的预填充笔；已使用的包是患者已经从中取出1个或多个预填充笔的包；已使用的预填充笔是已经从包中取出旨在施用的笔，包括已经被部分或完全注射的那些注射剂；患者要将所有已使用的预填充笔都丢弃到锐器盒(sharps container)中，并且决不将已使用的预填充笔放回已使用的包中，

iv)所有锐器盒都要由患者返回现场，

v)研究者/研究协调员根据治疗日志表中记录的数据在适当的CRF页面中输入数据，以及

vi)监查员检查CRF页面、治疗日志表和相应包中返回的未使用的预填充笔之间的数据一致性。

[0211] 由发起人回收所有治疗包。由研究者或指定人员建立返回的研究性研究药物的详细治疗日志，并且由研究者和监查团队会签。

[0212] 关于治疗依从性，所有药物依从性记录都要保持同步，并且可用于由发起人和监管机构检查员检查。患者完成给药日志，以记录对研究性研究药物施用的依从性。

伴随用药

[0213] 在研究期间，伴随用药应保持在最低限度。如果为了患者的福利认为是必要的并且不可能干扰研究性研究药物，则可以在研究者的慎重考虑下在可能时以稳定的剂量给予

伴随用药(研究期间禁止的药物除外)。从知情同意/同意的时间到最终研究访视施用的任何治疗都被认为是伴随用药。这包括在研究之前开始并且在研究期间继续进行的用药。

[0214] 禁止的用药和程序包括:a)在从筛选访视起10周内使用PCSK9抑制剂,b)从初始筛选访视开始或变为LDL单采术时间表和/或设置(如果适用)或背景医疗LMT直到研究结束访视,c)使用持续的雌激素或睾酮激素替代疗法,除非所述方案在筛选访视前的过去6周内稳定,以及d)长期使用全身性皮质类固醇,除非在随机化前进行每日10mg泼尼松当量或更少的稳定方案至少6周。需要注意的是,局部、关节内、经鼻、吸入和经眼类固醇疗法被认为不是"全身性"的,并且是允许的。

[0215] 允许的用药和程序包括调脂疗法、营养食品和可能影响脂质的非处方疗法,但是它们必须在筛选访视前以稳定的剂量和方案被使用至少4周(对于米泊美生为6个月,对于洛美他派的最大耐受剂量为12周)。所述剂量和方案必须保持稳定,直到研究结束访视。低密度脂蛋白单采术只有在时间表/设置在筛选访视前已经稳定至少8周并且保持稳定直到研究结束访视的情况下才被允许。

[0216] 本研究中患者的调脂疗法(LMT)史总结于下表中:

表2:LMT史-随机化的群体

	安慰剂 (N=24)	阿利西尤单抗150 Q2W (N=45)	全部 (N=69)
每位研究者进行最大耐受的LMT的总数 [n (%)]			
是	22 (91.7%)	44 (97.8%)	66 (95.7%)
否	2 (8.3%)	1 (2.2%)	3 (4.3%)
筛选时接受他汀 [n (%)]			
是	23 (95.8%)	44 (97.8%)	67 (97.1%)
否	1 (4.2%)	1 (2.2%)	2 (2.9%)
接受高强度HMG COA抑制剂 (他汀)			
是	23 (95.8%)	44 (97.8%)	67 (97.1%)

	安慰剂 (N = 24)	阿利西尤单抗150 Q2W (N = 45)	全部 (N = 69)
接受最大耐受剂量的患者	23 (95.8%)	42 (93.3%)	65 (94.2%)
否	1 (4.2%)	1 (2.2%)	2 (2.9%)
原因			
不耐受 - 经历肌肉症状	0	1 (2.2%)	1 (1.4%)
不耐受 - 其他症状	0	0	0
担心药物相互作用	0	0	0
担心使用引起的潜在不良影响(如认知损害)	0	0	0
缺乏功效	0	0	0
不是批准的用药	0	0	0
地方性惯例/当地处方信息	0	0	0
无法得到	0	0	0
其他	1 (4.2%)	0	1 (1.4%)
由于耐受性而逐步减少他汀剂量的历史			
是	4 (16.7%)	12 (26.7%)	16 (23.2%)
否	20 (83.3%)	33 (73.3%)	53 (76.8%)
由于耐受性而改变不同他汀的历史			
是	4 (16.7%)	9 (20.0%)	13 (18.8%)
否	20 (83.3%)	36 (80.0%)	56 (81.2%)
筛选时LLT[a] [n（%）]			
高强度HMG COA抑制剂（他汀）	23 (95.8%)	44 (97.8%)	67 (97.1%)
贝特类	1 (4.2%)	0	1 (1.4%)
胆汁酸螯合剂	2 (8.3%)	3 (6.7%)	5 (7.2%)
胆固醇吸收抑制剂	3 (12.5%)	6 (13.3%)	9 (13.0%)
烟酸和衍生物（尼克酸）	1 (4.2%)	1 (2.2%)	2 (2.9%)
ω3脂肪酸（> 1000 mg/天）	0	6 (13.3%)	6 (8.7%)
依折麦布	19 (79.2%)	31 (68.9%)	50 (72.5%)
PCSK9抑制剂	0	0	0
普罗布考 [1]	0	0	0
单采术	4 (16.7%)	6 (13.3%)	10 (14.5%)
洛美他派	3 (12.5%)	7 (15.6%)	10 (14.5%)
米泊美生	0	0	0
[a]可以分几个类别计数患者。			

[0217] 本研究中患者在基线时的脂质功效参数总结于下表中(按常规单位定量总结-随机化的群体)：

表3

	安慰剂 (N = 24)	阿利西尤单抗150 Q2W (N = 45)	全部 (N = 69)	P值 相比于安慰剂
LDL-C（mg/dL）				
数量	24	45	69	0.2338
均值（SD）	259.6 (175.75)	295.0 (154.59)	282.7 (161.86)	
中值	232.0	248.0	240.0	
Q1 : Q3	152.5 : 296.5	186.0 : 366.0	183.0 : 346.0	
最小值 : 最大值	86 : 896	78 : 767	78 : 896	
非HDL-C（mg/dL）				

	安慰剂（N＝24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N＝45）	全部（N＝69）	P值相比于安慰剂
数量	24	45	69	0.2313
均值（SD）	282.0 (177.41)	320.5 (160.36)	307.1 (166.22)	
中值	259.0	275.0	275.0	
Q1：Q3	167.0：319.0	203.0：416.0	195.0：364.0	
最小值：最大值	102：928	92：791	92：928	
总-C（mg/dL）				
数量	24	45	69	0.1966
均值（SD）	325.1 (171.57)	364.3 (157.30)	350.7 (162.24)	
中值	305.5	326.0	315.0	
Q1：Q3	209.0：362.0	253.0：444.0	235.0：400.0	
最小值：最大值	155：947	162：830	155：947	
HDL-C（mg/dL）				
数量	24	45	69	0.7526
均值（SD）	43.2 (11.96)	43.8 (14.78)	43.6 (13.78)	
中值	46.0	40.0	40.0	
Q1：Q3	35.0：53.5	32.0：50.0	32.0：53.0	
最小值：最大值	19：60	24：95	19：95	
空腹TG（mg/dL）				
数量	24	45	69	0.1403
均值（SD）	111.7 (77.97)	128.0 (74.34)	122.3 (75.45)	
中值	80.5	110.0	97.0	
Q1：Q3	61.0：128.5	79.0：160.0	72.0：148.0	
最小值：最大值	41：305	25：346	25：346	
Lp(a)（mg/dL）				
数量	24	45	69	0.7719
均值（SD）	40.0 (36.41)	42.9 (36.34)	41.9 (36.12)	
中值	32.5	36.0	36.0	
Q1：Q3	12.0：52.5	10.0：68.0	10.0：65.0	
最小值：最大值	4：144	4：157	4：157	
Apo-B（mg/dL）				
数量	24	45	69	0.2675
均值（SD）	175.0 (95.12)	193.3 (87.59)	186.9 (90.01)	
中值	161.0	178.0	165.0	
Q1：Q3	110.0：202.0	132.0：232.0	124.0：220.0	
最小值：最大值	82：525	66：468	66：525	
Apo-A1（mg/dL）				
数量	24	45	69	0.7913
均值（SD）	124.8 (24.59)	125.6 (28.57)	125.3 (27.07)	
中值	124.5	117.0	118.0	
Q1：Q3	108.0：144.0	106.0：143.0	108.0：144.0	
最小值：最大值	67：164	80：206	67：206	
Apo-B/Apo-A1（比率）				
数量	24	45	69	0.2077
均值（SD）	1.590 (1.4746)	1.635 (0.8693)	1.619 (1.1067)	

	安慰剂 (N = 24)	阿利西尤单抗150 Q2W (N = 45)	全部 (N = 69)	P值 相比于安慰剂
中值	1.235	1.400	1.380	
Q1 : Q3	0.860 : 1.630	1.020 : 1.990	0.970 : 1.930	
最小值 : 最大值	0.54 : 7.84	0.38 : 4.46	0.38 : 7.84	
注意：出于描述目的提供比较治疗组之间基线数据的p值，作为筛选工具，使用Wilcoxon得分的渐近单因素ANOVA检验（克鲁斯卡尔-沃利斯检验）。				

[0218] 本研究中患者在基线时的脂质功效参数总结于下表中(定性总结-随机化的群体)：

表4

	安慰剂 (N = 24)	阿利西尤单抗150 Q2W (N = 45)	全部 (N = 69)	P值 相比于安慰剂
LDL-C				
数量	24	45	69	0.2678
< 70 mg/dL/< 1.81 mmol/L	0	0	0	
>= 70至 < 100 mg/dL/>= 1.81至 < 2.59 mmol/L	4 (16.7%)	1 (2.2%)	5 (7.2%)	
>= 100至 < 130 mg/dL/>= 2.59至 < 3.37 mmol/L	1 (4.2%)	4 (8.9%)	5 (7.2%)	
>= 130至 < 160 mg/dL/>= 3.37至 < 4.14 mmol/L	1 (4.2%)	2 (4.4%)	3 (4.3%)	
>= 160至 < 190 mg/dL/>= 4.14至 < 4.91 mmol/L	3 (12.5%)	5 (11.1%)	8 (11.6%)	
>= 190 mg/dL/>= 4.91 mmol/L	15 (62.5%)	33 (73.3%)	48 (69.6%)	
HDL-C				
数量	24	45	69	0.6192
< 40 mg/dL/< 1.04 mmol/L	10 (41.7%)	22 (48.9%)	32 (46.4%)	
>= 40 mg/dL/>= 1.04 mmol/L	14 (58.3%)	23 (51.1%)	37 (53.6%)	
空腹TG				
数量	24	45	69	0.7709
<150 mg/dL / <1.7 mmol/L	19 (79.2%)	33 (73.3%)	52 (75.4%)	
>= 150 mg/dL/>= 1.7 mmol/L	5 (20.8%)	12 (26.7%)	17 (24.6%)	
>= 150至 < 200 mg/dL/>= 1.7至 < 2.3 mmol/L	2 (8.3%)	5 (11.1%)	7 (10.1%)	
>= 200 mg/dL/>= 2.3 mmol/L	3 (12.5%)	7 (15.6%)	10 (14.5%)	
Lp(a)				
数量	24	45	69	0.8006
< 30 mg/dL/< 0.3 g/L	12 (50.0%)	20 (44.4%)	32 (46.4%)	
>= 30 mg/dL/>= 0.3 g/L	12 (50.0%)	25 (55.6%)	37 (53.6%)	
>= 30至 < 50 mg/dL/>= 0.3至 < 0.5 g/L	5 (20.8%)	10 (22.2%)	15 (21.7%)	
>= 50 mg/dL/>= 0.5 g/L	7 (29.2%)	15 (33.3%)	22 (31.9%)	
注意：出于描述目的提供比较治疗组之间基线数据的p值，作为筛选工具，使用Fisher精确检验。				

[0219] 按突变状态对本研究中患者的总结总结于下表中(随机化的群体)：

表5

	安慰剂 (N = 24)	阿利西尤单抗150 Q2W (N = 45)	全部 (N = 69)	P值 相比于安慰剂
基因型状态				
纯合	11 (45.8%)	19 (42.2%)	30 (43.5%)	0.6160
复合杂合	7 (29.2%)	11 (24.4%)	18 (26.1%)	
双重杂合	0	4 (8.9%)	4 (5.8%)	
其他（杂合、未确定的或无突变的）	6 (25.0%)	11 (24.4%)	17 (24.6%)	
纯合（LDLR）	10 (41.7%)	18 (40.0%)	28 (40.6%)	
缺陷型/缺陷型	10 (41.7%)	16 (35.6%)	26 (37.7%)	
阴性/阴性	0	2 (4.4%)	2 (2.9%)	
纯合（LDLRAP1）	0	1 (2.2%)	1 (1.4%)	
阴性/阴性	0	1 (2.2%)	1 (1.4%)	

	安慰剂（N＝24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N＝45）	全部（N＝69）	P值相比于安慰剂
纯合（PCSK9）	1 (4.2%)	0	1 (1.4%)	
缺陷型/缺陷型	1 (4.2%)	0	1 (1.4%)	
复合杂合（LDLR）	7 (29.2%)	11 (24.4%)	18 (26.1%)	
缺陷型/缺陷型	4 (16.7%)	7 (15.6%)	11 (15.9%)	
缺陷型/阴性	3 (12.5%)	4 (8.9%)	7 (10.1%)	
阴性/阴性	0	0	0	
双重杂合（LDLR和APOB和PCSK9）	0	4 (8.9%)	4 (5.8%)	
缺陷型（LDLR）/阴性（APOB）	0	1 (2.2%)	1 (1.4%)	
缺陷型（LDLR）/缺陷型（APOB）	0	1 (2.2%)	1 (1.4%)	
缺陷型（LDLR）/缺陷型（PCSK9）	0	1 (2.2%)	1 (1.4%)	
阴性（LDLR）/缺陷型（PCSK9）	0	1 (2.2%)	1 (1.4%)	
注意：出于描述目的提供比较治疗组之间基线数据的p值，作为筛选工具，使用Fisher精确检验。				

[0220] 按照突变状态对本研究中患者的总结总结于下表中(无效/无效相比于非无效/无效)：LDLR活性<2%-随机化的群体：

表6

	安慰剂（N＝24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N＝45）	全部（N＝69）	P值相比于安慰剂
基因型状态				
纯合（LDLR）				
无效/无效	1 (4.2%)	4 (8.9%)	5 (7.2%)	0.6264
非无效/无效	9 (37.5%)	14 (31.1%)	23 (33.3%)	
纯合（LDLRAP1）				
无效/无效	0	0	0	
复合杂合（LDLR）				
非无效/无效	7 (29.2%)	11 (24.4%)	18 (26.1%)	
将无效/无效定义为LDLR活性 ＜2%				
注意：出于描述目的提供比较治疗组之间基线数据的p值，作为筛选工具，使用Fisher精确检验。				

事件和程序的研究时间表

[0221] 研究评估和程序按研究阶段呈现于下表7中。

表7

	任选的导入	筛选期	双盲治疗期					开放标签治疗期		随访[10]
研究程序	导入访视1a	筛选访视1	基线访视2	访视3	访视4	访视5	双盲治疗的结束访视6	访视7	开放标签治疗的结束访视8	研究结束电话访视9
天	-42至-14	-14至-1	1(±1)	29(±5/±1[9])	57(±5/±1[9])	71(±5/±1[9])	85(±3/±1[9])	127(±7)	169(±3/±1[9])	225(±5)
周	-6至-2	-2至-1	0	4	8	10	12	18	24	32
筛选/基线：										
入选/排除	X	X								
知情同意/同意[1]	X	X								
药物基因组学同意/同意		X								
医学/手术		X								

	任选的导入	筛选期	双盲治疗期					开放标签治疗期		随访[10]
研究程序	导入访视1a	筛选访视1	基线访视2	访视3	访视4	访视5	双盲治疗的结束访视6	访视7	开放标签治疗的结束访视8	研究结束电话访视9
史，饮酒习惯，吸烟习惯										
人口统计学		X								
治疗：										
注射训练[2]		X	X							
研究性研究药物包分配			X	X			X	X		
SC 施用双盲研究性研究药物[3]			X	X	X	X				
施用开放标签研究性研究药物[3]							X	X		
包返回				X	X			X	X	
给药日志的审查				X	X			X	X	
伴随用药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
功效：										
脂质组[4]		X	X	X	X		X	X	X	
特殊脂质组[4]			X	X	X		X		X	
EQ-5D			X				X		X	
安全性										
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体检查		X					X		X	
体重	X	X					X		X	
生命体征	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心电图[5]		X					X		X	
实验室测试：										
血液学[6]		X	X		X		X		X	
血液化学[6]		X	X		X		X		X	
肌酸磷酸激酶[6]		X	X		X		X		X	
乙型肝炎表面抗原[6]		X								
丙型肝炎抗体[6]		X					X		X	
血清妊娠测试		X								
尿液妊娠测试（在本地完成）	X						X		X	
尿分析		X	X		X		X		X	
TSH		X								
hs-CRP[6]		X	X				X		X	
研究样品[6]			X	X	X		X		X	
用于 hoFH 遗传测试的强制性 DNA收集[7]	X	X								
PK/药物浓度和ADA样品：										
PK样品[6]			X	X	X	X	X		X	
ADA样品[6]			X				X		X	

	任选的导入	筛选期	双盲治疗期					开放标签治疗期		随访[10]
研究程序	导入访视1a	筛选访视1	基线访视2	访视3	访视4	访视5	双盲治疗的结束访视6	访视7	开放标签治疗的结束访视8	研究结束电话访视9
任选的基因组 DNA 样品[8]			X							

[0222] 上表6中的脚注表示以下内容:1.在访视1a(需要任选的导入期的患者)或访视1(对于不需要任选的导入的患者)时,获得了知情同意/同意。2.在筛选期期间或在基线时使用安慰剂对患者和/或护理人员进行注射训练。3.在研究性研究药物施用(双盲和开放标签)之后,需要监测患者30分钟。4.脂质组由以下组成:总-C、LDL-C、HDL-C、TG、非HDL-C。特殊脂质组由以下组成:ApoB、Apo A-1、Apo B/Apo A-1的比率和Lp(a)。将在大约8小时空腹后收集脂质组。5.将在收集血液样品之前进行ECG。6.在临床访视与给药日重合的日期,紧接在LDL单采术(如果适用)之前以及在研究性研究药物施用之前,但是在进行研究评估之后收集所有血液样品(包括ADA样品)。PK样品也用于游离和总PCSK9分析。7.样品将在随机化之前获得并且用于确定hoFH突变状态。进行单采术的患者可以在访视1a期间收集此样品。8.任选的DNA样品将在第1天收集;然而,它们可以在研究过程期间的任一访视时收集。在进行此评估之前,必须签署基因组知情同意书(ICF)。9.对于未进行单采术的患者,访视窗口为±3天,对于进行单采术的患者,访视窗口为+1天。将尽一切努力确保所有样品都是紧接在LDL单采术之前收集的。基线样品收集相对于最近完成的LDL单采术程序之间的时机应与第12周样品收集相对于最近完成的LDL单采术程序的时机相匹配。根据LDL单采术程序与样品收集之间的持续时间,访视窗口可能不适用。10.该访视仅针对未参与另一项降脂研究的患者。

[0223] 关于提前终止访视,如果患者出于任何原因拒绝继续研究,则患者应尽快经历非计划的访视,以进行如果患者处于双盲治疗期中则正常计划在双盲治疗方式结束时进行的评估(第12周访视评估);如果患者处于开放标签治疗访视中,则将使用开放标签治疗结束的评估(第24周访视评估)。如果可能,该访视将在治疗中止5天内进行。从研究药物的最后剂量起或直到要按规定随访的任何AE恢复或稳定(以较晚者为准),将跟踪患者至少70天。

[0224] 关于非计划的访视,将尽一切努力使患者保持遵照研究时间表。为了在异常实验室结果后重复测试,对于AE的随访,或者出于任何其他原因,可能需要依约进行非计划的访视。

研究程序

[0225] 出于确定研究资格或表征基线群体的唯一目的进行以下程序:医学/手术史、用药史、人口统计学、乙型肝炎表面抗原和血清妊娠测试。

[0226] 第1天,在完成研究评估、血液样品收集、LDL单采术(如果适用)后,施用第一剂量的双盲研究性研究药物。在第一剂量后,在临床现场监测患者30分钟。研究性研究药物的随后剂量将皮下Q2W施用。在整个研究期间,将在一天中大致相同的时间(基于患者偏好)施用研究性研究药物的剂量。第1天后,给药落在±5天的窗口内是可接受的,但是第10周和第22周剂量除外,其对于未进行单采术的患者具有±3天的给药窗口,并且对于进行单采术的患者具有+1天的给药窗口,这是因为在第12周和第24周要进行关键的功效评估。

[0227] 在注射被延迟多于7天或被完全错过的事件中，患者将返回研究性研究药物给药的原始时间表，而不施用另外的注射。如果从错过的日期起延迟小于或等于7天，则患者将施用延迟的注射，然后恢复原始给药时间表。现场人员向患者/护理人员提供了关于研究性研究药物的运输、储存、制备和施用的详细说明。

功效程序

[0228] 总胆固醇、HDL-C、TG、Apo B、Apo A-1和Lp(a)由中心实验室直接测量。使用Friedewald公式计算低密度脂蛋白胆固醇。如果TG值超过400mg/dL(4.52mmol/L)，或者如果计算的LDL-C值低于15mg/dL，则中心实验室使用β定量方法反射性地测量LDL-C。通过从总C中减去HDL-C来计算非HDL-C。计算Apo B/Apo A-1比率。

[0229] 在根据上表7的时间点收集脂质组和特殊脂质组的血液样品。在脂质组和特殊脂质组中包括者描述于下文中。

生活质量程序

[0230] EuroQol-5问卷:EQ-5D是由EuroQol Group开发的标准化健康状态量度，以便提供用于临床和经济评价的简单、通用健康量度。EQ-5D作为健康相关生活质量的量度，从5个维度定义健康:活动能力、自理、日常活动、疼痛/不适、焦虑/抑郁。每个维度具有3个严重程度的定序水平:“没有问题”(1)、“一些问题”(2)、“严重问题”(3)。总体健康状况定义为5位数。由5维分类定义的健康状态可以转化为相应的对健康状态进行定量的指标得分，其中0表示“死亡”，并且1表示“完全健康”。

安全性程序

[0231] 在根据上表7的时间点收集生命体征，包括血压和心率。在根据上表7的时间点进行彻底和完整的身体检查。在根据上表7的时间点收集体重。如患者的病史所示，应仔细检查和评估可能存在的任何异常情况。在需要抽血的访视期间，在抽血前进行心电图。在根据上表7的时间点，在安静休息10分钟后，对处于仰卧位的患者进行标准12导联ECG。从心室率记录心率，并且记录PR、QRS、RR和QT间隔。ECG条带或报告与原始资料一起保留。

[0232] 在与给药日对应的访视时，在进行评估之后并且在施用研究性研究药物的剂量之前收集所有实验室样品(包括ADA样品)。不鼓励在进行血液采样之前48小时内饮酒或在24小时内进行剧烈的身体锻炼。在根据上表6的时间点收集用于实验室测试的样品，并且在研究期间由中心实验室进行分析。空腹8小时后收集脂质组样品。血液样品收集的详细说明在提供给研究现场的实验室手册中。测试包括:

脂质组和特殊脂质组

总胆固醇	Apo B
甘油三酯	Apo A-1
计算的LDL-C	Apo B/Apo A-1比率
HDL-C	Lp(a)
非HDL-C	

血液化学

钠	总蛋白，血清	总胆红素
钾	肌酐	尿酸
氯化物	血尿素氮（BUN）	肌酸磷酸激酶（CPK）
二氧化碳	天冬氨酸转氨酶（AST）	
钙	丙氨酸转氨酶（ALT）	
葡萄糖	碱性磷酸酶	
白蛋白	乳酸脱氢酶（LDH）	

血液学

血红蛋白	差异性：
血细胞比容	嗜中性粒细胞
红细胞（RBC）	淋巴细胞
白细胞（WBC）	单核细胞
红细胞指数	嗜碱性粒细胞
血小板计数	嗜酸性粒细胞

尿分析

颜色	葡萄糖	RBC
澄清度	血液	透明管型和其他管型
pH	胆红素	细菌
比重	白细胞酯酶	上皮细胞
酮类	亚硝酸盐	晶体
蛋白质	WBC	酵母

[0233] 如下进行其他实验室测试:在根据上文表7的时间点进行妊娠测试(血清和尿液),在根据上表7的时间点在本地评估妊娠测试(尿液),在根据上表7的时间点收集用于肝脏组(ALT、AST、碱性磷酸酶和总胆红素)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)的样品,以及在筛选时收集用于乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体和TSH的样品。在根据上表6的时间点收集丙型肝炎抗体的样品。

异常实验室值和实验室不良事件

[0234] 所有实验室值都必须由研究者或授权的指定人员审查。治疗开始后出现的显著异常的测试结果必须重复测试以确认所述异常的性质和程度。必要时,启动适当的辅助研究。如果异常未能解决或无法通过与研究用药或其施用无关的事件或状况来解释,请咨询医学监查员。在所研究疾病的情况下,异常测试值的临床显著性将由研究者确定。

[0235] 用于确定是否应将异常的客观测试发现报告为AE的标准包括:测试结果与伴随症状相关,和/或测试结果需要另外的诊断测试或医学/手术干预,和/或测试结果导致给药改变(在方案规定的剂量调整以外)、研究中止、显著的另外的药物治疗或其他疗法。

药代动力学和抗药物抗体程序

[0236] 在上表7中列出的时间点收集用于药物浓度的样品。任何未使用的样品都可用于探索性生物标记物研究。

[0237] 在上表6中列出的时间点收集用于抗药物抗体(ADA)评估的样品。在给药日进行的访视,在施用研究性研究药物的剂量之前收集用于ADA评估的所有样品。为了维持对研究不知情,从所有患者(包括仅接受安慰剂的那些患者)收集ADA样品。任何未使用的样品都可用

于探索性生物标记物研究。

hoFH遗传测试

[0238] 收集样品用于强制性hoFH遗传测试，以表征如上表7中所列的每名患者的突变状态。

研究样品

[0239] 如当地法规所允许，收集用于探索性研究的样品，以研究PCSK9水平、PCSK9功能、单克隆抗体的PCSK9抑制的作用以及高脂血症和心脏病的机制。在根据上表7的时间点收集研究采样。将研究样品编码以维持患者秘密性。

生物标记物程序

[0240] 在根据上表7的时间点收集生物标记物样品，作为研究样品的一部分。在基质(例如血清样品)中进行生物标记物测量，以确定对适应证或相关生理和致病过程的生物标记物的影响。所研究的生物标记物是被认为与适应证靶标接合的病理生理学、作用机制和可能的毒性相关的生物标记物。所研究的生物标记物可能包括但不限于PCSK9。

不良事件

[0241] 不良事件(AE)是被施用研究性研究药物的患者中发生的任何不良医学事件，所述不良医学事件可能具有或可能不具有与研究性研究药物的因果关系。因此，无论是否被认为与研究性研究药物相关，AE是在时间上与研究性研究药物的使用相关的任何不利的非计划的体征(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。AE还包括预先存在的病症在时间上与研究性研究药物的使用相关的任何恶化(即频率和/或强度的任何临床显著变化)。

[0242] 特别关注的不良事件(严重的或不严重的)是发起人的产品或程序所特有的科学和医学相关的事件，关于所述事件研究者的持续监测和与发起人的快速沟通可能是适当的。本研究特别关注的不良事件包括以下：a)ALT升高：ALT≥3 x ULN(如果基线ALT<ULN)，或ALT是基线值的≥2倍(如果基线ALT≥ULN)，b)需要咨询另一名医生以供进一步评价的过敏事件和/或局部注射部位反应，c)怀孕，d)研究性医药产品的症状性给药过量，e)需要另外的检查/程序和/或转诊给专家的神经系统事件、神经认知事件，f)白内障，g)新发糖尿病(其中新发糖尿病(NOD)的定义是：1型或2型糖尿病TEAE)，和/或h)在TEAE期期间HbA1c的至少2个值≥6.5％(注意：对于在TEAE期期间只有单一测量可用的患者，将考虑≥6.5％的单个值并且默认将所述患者定性为NOD；对于具有几个HbA1c测量值但是只有最后一个≥6.5％的患者，将考虑≥6.5％的此单个值并且默认将所述患者定性为NOD)，和/或i)空腹血糖(FPG)的至少2个值≥126mg/dL(7.0mmol/L)(注意：对于在TEAE期期间仅单个测量值可用的患者，将不考虑≥126mg/dL(7.0mmol/L)的单个值，并且不会将所述患者定性为NOD；对于具有几个FPG测量值但是只有最后一个≥126mg/dL(7.0mmol/L)的患者，将不考虑≥126mg/dL(7.0mmol/L)的此单个值，并且不会将所述患者定性为NOD)。

严重不良事件

[0243] SAE(严重不良事件)是在任何剂量下发生的任何不良医学事件：a)导致死亡-包括所有死亡，甚至那些似乎与研究性研究药物完全无关的死亡(例如，其中患者是乘客的车祸)，b)是危及生命的-在研究者看来，患者在事件发生时具有死亡的直接风险；这不包括在其以更严重的形式发生时可能导致死亡的AE，c)需要住院患者住院治疗或延长现有住院治疗(其中住院患者住院治疗被定义为入院或进入急救室超过24小时；延长现有住院治疗被

定义住院时间长于对所述事件的最初预期，或由于新AE的发展而延长，如由研究者或治疗医师所确定)，d)导致持续或严重的残疾/无能(严重破坏人进行正常生活功能的能力)，e)是先天性异常/出生缺陷，和/或f)是重要的医疗事件-重要的医疗事件可能不会直接威胁生命或导致死亡或住院治疗，但是可能危害患者或可能需要干预以防止上文所列的其他严重结局之一(例如，在急救室或在家对过敏性支气管痉挛的强化治疗；不会导致住院治疗的血液恶病质或抽搐；或者药物依赖或药物滥用的发展)。

[0244] 因此，本发明公开的随机化、双盲、安慰剂对照、平行组、3期研究评价了在成年hoFH患者中治疗12周后，与用安慰剂相比，每2周以150mg皮下施用的PCSK9抑制剂阿利西尤单抗在降低LDL-C方面的功效和安全性。次要目标包括对以下的评价：1)其他脂质参数(即载脂蛋白B[Apo B]，非高密度脂蛋白胆固醇[非HDL-C]，总胆固醇[TC]，具有15％、30％和50％LDL-C降低的患者的比例，脂蛋白(a)[Lp(a)]，HDL-C，甘油三酯[TG]，Apo A-1)；2)阿利西尤单抗的安全性和耐受性；3)药代动力学；4)抗药物(阿利西尤单抗)抗体的潜在开发。最后，安全性评估包括：不良事件(AE)、严重AE、死亡、因AE导致的停药。

结果

ITT群体中的主要功效分析

[0245] 主要功效分析示出了，与安慰剂组(LS均值＝+8.6％)相比，对于阿利西尤单抗治疗组，LDL-C在第12周相对于基线的变化百分比在统计学上显著的下降(LS均值＝-26.9％)。阿利西尤单抗治疗的患者与安慰剂患者之间的LS均值差异为-35.6％(p<0.0001)。早在访视第4周就可以观察到LDL-C相对于基线的变化百分比的阿利西尤单抗LS均值降低，并且随后在整个12周双盲治疗期期间维持了阿利西尤单抗的益处。

[0246] LDL-C在第12周相对于基线的变化百分比(MMRM-ITT分析-ITT群体)显示于下表8中。

表8

LDL胆固醇	安慰剂 (N = 24)	阿利西尤单抗150 Q2W (N = 45)
基线（mmol/L）		
数量	24	45
均值（SD）	6.723 (4.5524)	7.640 (4.0040)
中值	6.010	6.420
最小值 : 最大值	2.23 : 23.21	2.02 : 19.87
基线（mg/dL）		
数量	24	45
均值（SD）	259.6 (175.75)	295.0 (154.59)
中值	232.0	248.0
最小值 : 最大值	86 : 896	78 : 767
第12周相对于基线的变化百分比（%）		
LS均值（SE）	8.6 (6.3)	-26.9 (4.6)
相比于安慰剂的LS均值差异（SE）		-35.6 (7.8)
95% CI		(-51.2至-19.9)
相比于安慰剂的p值		<.0001
注意：最小二乘（LS）均值、标准误差（SE）和p值得自MMRM（使用重复测量的混合效应模型）分析。所述模型包括治疗组的固定分类效应、根据IVRS的随机化层、时间点、治疗-时间点相互作用、层-时间点相互作用、以及基线LDL-C值和基线值-时间点相互作用的连续固定协变量。		
对基线值和基线后值在模型中使用的至少一个分析窗口中的患者运行MMRM模型和基线描述。		

[0247] 双盲期的LDL-C LS均值(+/-SE)相对于基线的变化百分比:时间曲线(ITT分析-ITT群体)(数据未显示)示出了LDL-C从基线到第12周的变化%的统计上显著的降低。对于阿利西尤单抗,LS均值相比于基线是-26.9%(换言之,LDL-C降低)。对于安慰剂,LS均值相比于基线是8.6%(换言之,LDL-C增加)。

[0248] 不同时间点(到第12周)的患者数量如下：

	患者数量			
治疗	基线	第4周	第8周	第12周
安慰剂	24	24	24	24
阿利西尤单抗	45	43	45	44

[0249] 本hoFH研究中的LDL-C功效总结如下：

时间点	安慰剂（24名患者）	阿利西尤单抗（45名患者）	安慰剂调整的差异
Wk 4	-0.7%	-31.9%	-31.3%
Wk 8	5.2%	-27.9%	-33.1%
Wk 12	8.6%	-26.9%	-35.6%

关键的次要功效变量

[0250] 为便于参考,下表(表9)按等级顺序针对统计学检验以0.05显著性水平总结了对所有关键次要终点的分析结果。对于前7个关键功效终点,本研究取得了有利于阿利西尤单抗治疗的患者的统计学上显著的结果。统计假设检验终止于“HDL-C在WK12相对于基线的变

化百分比”的第8个终点(p＝0.3541)。出于描述目的提供了“空腹TG在WK12相对于基线的变化百分比”和“Apo A-1在WK12相对于基线的变化百分比”的其余两个终点的名义p值。

表9

顺序	终点/分析	安慰剂结果	阿利西尤单抗结果	比较	P值
1	Apo B在WK12相对于基线的变化百分比	LS均值：7.2%	LS均值：-22.5%	差异：-29.8%	<.0001
2	非HDL-C在WK12相对于基线的变化百分比	LS均值：8.0%	LS均值：-24.8%	差异：-32.9%	<.0001
3	总胆固醇在WK12相对于基线的变化百分比	LS均值：6.6%	LS均值：-19.8%	差异：-26.5%	<.0001
4	LDL-C在WK12的 ≥ 15%降低	比例：12.5%	比例：61.9%	比值比：12.2	0.0004
5	LDL-C在WK12的 ≥ 30%降低	比例：4.2%	比例：57.1%	比值比：36.5	0.0010
6	Lp(a)的WK12相对于基线的变化百分比	LS均值：8.8%	LS均值：-19.6%	差异：-28.4%	<.0001
7	LDL-C在WK12的 ≥ 50%降低	比例：0%	比例：26.7%	比值比*：17.7	0.0017
8	HDL-C在WK12相对于基线的变化百分比	LS均值：2.7%	LS均值:6.3%	差异：3.6%	0.3541
9	空腹TG在WK12相对于基线的变化百分比	LS均值：3.9%	LS均值：-7.4%	差异：-11.3%	0.1112
10	Apo A-1在WK12相对于基线的变化百分比	LS均值：1.4%	LS均值:5.0%	差异：3.6%	0.3212

[0251] 更详细的功效终点统计学结果呈现于下文表中。下表10中提供了Apo B在第12周相对于基线的变化百分比(MMRM-ITT分析-ITT群体)结果。

表10

载脂蛋白B	安慰剂（N＝24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N＝45）
基线（g/L）		
数量	24	45
均值（SD）	1.750 (0.9512)	1.933 (0.8759)
中值	1.610	1.780
最小值 : 最大值	0.82 : 5.25	0.66 : 4.68
基线（mg/dL）		
数量	24	45
均值（SD）	175.0 (95.12)	193.3 (87.59)
中值	161.0	178.0
最小值 : 最大值	82 : 525	66 : 468

载脂蛋白B	安慰剂（N = 24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N = 45）
第12周相对于基线的变化百分比(%)		
LS均值（SE）	7.2 (5.0)	-22.5 (3.7)
相比于安慰剂的LS均值差异（SE）		-29.8 (6.3)
95% CI		(-42.3至-17.3)
相比于安慰剂的p值		<.0001
注意：最小二乘（LS）均值、标准误差（SE）和p值得自MMRM（使用重复测量的混合效应模型）分析。所述模型包括治疗组的固定分类效应、根据IVRS的随机化层、时间点、治疗-时间点相互作用、层-时间点相互作用、以及基线ApoB值和基线值-时间点相互作用的连续固定协变量。		

[0252] 下表11中提供了非HDL-C在第12周相对于基线的变化百分比(MMRM-ITT分析-ITT群体)结果。

表11

非HDL胆固醇	安慰剂（N = 24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N = 45）
基线（mmol/L）		
数量	24	45
均值（SD）	7.304 (4.5954)	8.302 (4.1535)
中值	6.710	7.120
最小值 : 最大值	2.64 : 24.04	2.38 : 20.49
基线（mg/dL）		
数量	24	45
均值（SD）	282.0 (177.41)	320.5 (160.36)
中值	259.0	275.0
最小值 : 最大值	102 : 928	92 : 791
第12周相对于基线的变化百分比（%）		
LS均值（SE）	8.0 (5.9)	-24.8 (4.3)
相比于安慰剂的LS均值差异（SE）		-32.9 (7.4)
95% CI		(-47.6至-18.2)
相比于安慰剂的p值		<.0001
注意：最小二乘（LS）均值、标准误差（SE）和p值得自MMRM（使用重复测量的混合效应模型）分析。所述模型包括治疗组的固定分类效应、根据IVRS的随机化层、时间点、治疗-时间点相互作用、层-时间点相互作用、以及基线非HDL-C值和基线值-时间点相互作用的连续固定协变量。		

[0253] 下表12中提供了总胆固醇在第12周相对于基线的变化百分比(MMRM-ITT分析-ITT群体)结果。

表12

总胆固醇	安慰剂（N = 24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N = 45）

总胆固醇	安慰剂（N = 24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N = 45）
基线（mmol/L）		
数量	24	45
均值（SD）	8.422 (4.4443)	9.437 (4.0742)
中值	7.915	8.440
最小值 : 最大值	4.01 : 24.53	4.20 : 21.50
基线（mg/dL）		
数量	24	45
均值（SD）	325.1 (171.57)	364.3 (157.30)
中值	305.5	326.0
最小值 : 最大值	155 : 947	162 : 830
第12周相对于基线的变化百分比（%）		
LS均值（SE）	6.6 (5.0)	-19.8 (3.7)
相比于安慰剂的LS均值差异（SE）		-26.5 (6.2)
95% CI		(-38.9至-14.0)
相比于安慰剂的p值		<.0001
注意：最小二乘（LS）均值、标准误差（SE）和p值得自MMRM（使用重复测量的混合效应模型）分析。所述模型包括治疗组的固定分类效应、根据IVRS的随机化层、时间点、治疗-时间点相互作用、层-时间点相互作用、以及基线总胆固醇值和基线值-时间点相互作用的连续固定协变量。		

[0254] 下表13中提供了Lp(a)在第12周相对于基线的变化百分比(多重插补然后稳健回归-ITT分析-ITT群体)结果。

表13

脂蛋白-a	安慰剂（N = 24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N = 45）
基线（g/L）		
均值（SE）的组合估计值	0.400 (0.074)	0.429 (0.054)
基线（mg/dL）		
均值（SE）的组合估计值	40.0 (7.4)	42.9 (5.4)
第12周相对于基线的变化百分比（%）		
调整的均值（SE）的组合估计值	8.8 (5.4)	-19.6 (4.0)
调整的均值差异（SE）的组合估计值（阿利西尤单抗相比于比较物）		-28.4 (6.7)
95% CI		(-41.5至-15.2)
相比于安慰剂的p值		<.0001
注意：两步式多重插补程序用于解决随机化的群体中的缺失值（种子 = 1628和3256；在两步中的插补数分别 = 100和1）。在第一步中，在多重插补数据中诱导单调缺失模式。在第二步中，使用用于连续变量的回归方法插补后续访视中的缺失数据。		

脂蛋白-a	安慰剂（N = 24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N = 45）
组合估计值和标准误差（SE）是通过组合来自不同插补数据集的稳健回归模型分析的调整的均值和SE获得的。所述稳健回归模型包括治疗组的固定分类效应和根据IVRS的随机化层以及基线Lp(a)值的连续固定协变量。鲁宾公式（Rubin's formulae）用于组合均值和SE。		

[0255] 下表14中提供了HDL-C在第12周相对于基线的变化百分比(MMRM-ITT分析-ITT群体)结果。

表14

HDL胆固醇	安慰剂（N = 24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N = 45）
基线（mmol/L）		
数量	24	45
均值（SD）	1.118 (0.3095)	1.134 (0.3824)
中值	1.195	1.040
最小值 : 最大值	0.49 : 1.55	0.62 : 2.46
基线（mg/dL）		
数量	24	45
均值（SD）	43.2 (11.96)	43.8 (14.78)
中值	46.0	40.0
最小值 : 最大值	19 : 60	24 : 95
第12周相对于基线的变化百分比（%）		
LS均值（SE）	2.7 (3.1)	6.3 (2.3)
相比于安慰剂的LS均值差异（SE）		3.6 (3.8)
95% CI		(-4.1至11.3)
相比于安慰剂的p值		0.3541
注意：最小二乘（LS）均值、标准误差（SE）和p值得自MMRM（使用重复测量的混合效应模型）分析。所述模型包括治疗组的固定分类效应、根据IVRS的随机化层、时间点、治疗-时间点相互作用、层-时间点相互作用、以及基线HDL-C值和基线值-时间点相互作用的连续固定协变量。		

[0256] 下表15中提供了空腹甘油三酯在第12周相对于基线的变化百分比(多重插补然后稳健回归-ITT分析-ITT群体)结果。

表15

空腹甘油三酯	安慰剂（N = 24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N = 45）
基线（mmol/L）		
均值（SE）的组合估计值	1.263 (0.180)	1.446 (0.125)
基线（mg/dL）		
均值（SE）的组合估计值	111.7 (15.9)	128.0 (11.1)
第12周相对于基线的变化百分比（%）		

空腹甘油三酯	安慰剂（N＝24）	阿利西尤单抗150 Q2W（N＝45）
调整的均值（SE）的组合估计值	3.9 (5.7)	-7.4 (4.2)
调整的均值差异（SE）的组合估计值（阿利西尤单抗相比于比较物）		-11.3 (7.1)
95% CI		(-25.2至2.6)
相比于安慰剂的p值		0.1112
注意：两步式多重插补程序用于解决随机化的群体中的缺失值（种子 ＝1628和3256；在两步中的插补数分别 ＝ 100和1）。在第一步中，在多重插补数据中诱导单调缺失模式。在第二步中，使用用于连续变量的回归方法插补后续访视中的缺失数据。		
组合估计值和标准误差（SE）是通过组合来自不同插补数据集的稳健回归模型分析的调整的均值和SE获得的。所述稳健回归模型包括治疗组的固定分类效应和根据IVRS的随机化层以及基线TG值的连续固定协变量。鲁宾公式用于组合均值和SE。		

[0257] 阿利西尤单抗治疗导致具有各种基因型的hoFH患者的LDL-C降低，所述基因型包括纯合(LDLR)、复合杂合(LDLR)、双重杂合(LDLR+APOB或PCSK9)以及杂合(LDLR+其他良性变体)，预期在无效/无效患者中作用极小或无效。在具有任何基因型的安慰剂治疗的患者中均未观察到LDL-C降低。

[0258] 总之，在2周的筛选期后，将69名患者随机化到研究治疗中(24名安慰剂；45名阿利西尤单抗)，两组中的人口统计学是可比较的。在随机化时，97％的患者接受高强度他汀；72％接受依折麦布；17.4％进行单采术；安慰剂中的平均基线LDL-C是259.6mg/dL；阿利西尤单抗中的是295.0mg/dL。LDL-C在第12周相对于基线的变化的差异是-35.6％(阿利西尤单抗[-26.9％]相比于安慰剂[8.6％]；P<0.0001)。次要终点：ApoB-29.8％(P<0.0001)；非HDL-C-32.9％(P<0.0001)；总胆固醇-26.5％(P<0.0001)。没有发生治疗中出现的SAE；没有因TEAE停药；没有报告死亡。

[0259] 因此，在hoFH患者中用阿利西尤单抗治疗导致统计学上显著且临床上有意义的LDL-C降低，早在访视第4周就观察到此降低，并且随后在整个12周双盲治疗期期间维持。用阿利西尤单抗治疗还导致与心血管风险升高相关的其他脂蛋白和脂质量度(Apo B、总胆固醇、非HDL-C和Lp(a))的显著降低。最后，阿利西尤单抗通常是良好耐受的，关于TEAE、AESI(特别关注的不良事件)和实验室参数在治疗组之间没有临床上显著的差异。此外，从开放标签数据中未鉴定出任何安全性问题。

[0260] 本公开文本的范围不受本文所述的具体实施例的限制。确实，除了本文所述的内容以外，本公开文本的各种修改对于本领域技术人员而言也将从以上描述中而变得显而易见。此类修改旨在落入所附权利要求的范围内。

序列表

<110> 再生元制药公司

赛诺菲生物技术公司

<120> PCSK9抑制剂治疗纯合家族性高胆固醇血症的用途

<130> 711599:SA9-291PC

<140> 62946268

<141> 2019-12-10

<140> 62987148

<141> 2020-03-09

<160> 198

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<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REGN727重链多肽
<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
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 6
<211> 113
<212> PRT
<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REGN727轻链多肽
<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
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 10
Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 11
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成多肽
<400> 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
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 16
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10
<210> 17
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 17
Leu Gly Ser
1
<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 18
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 19
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 19
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5
<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 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
1 5 10
<210> 29
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 29
Leu Gly Ser
1
<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 30
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 31
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 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LC; m2CX1D05多肽
<400> 41
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Ala
210

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成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VH CDR1; 1B20肽

<400> 46
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ser
1 5 10
<210> 47
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成VH CDR2; 1B20肽
<400> 47
Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro
1 5 10 15
Ser Phe Gln Gly
20
<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成VH CDR3; 1B20肽
<400> 48
Asp Tyr Trp Tyr Lys Pro Leu Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 49
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成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：合成可变重抗体区多肽
<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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120
<210> 54
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成AX132重链CDR1抗体区肽
<400> 54
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Tyr Trp Val Arg

1 5 10 15

<210> 55

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成AX132重链CDR2抗体区肽

<400> 55

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu
1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
20

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成AX132重链CDR3抗体区肽

<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：合成可变轻抗体区多肽

<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AX213和AX132轻链CDR1抗体区肽
<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AX213和AX132轻链CDR2抗体区肽
<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AX132 & AX213轻链CDR3抗体区肽
<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：合成可变重抗体区多肽
<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AX213重链CDR1抗体区肽
<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AX213重链CDR2抗体区肽
<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AX213重链CDR3抗体区肽
<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：合成可变轻抗体区多肽
<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AX213和AX132轻链CDR1抗体区肽
<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AX213和AX132轻链CDR2抗体区肽
<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AX132 & AX213轻链CDR3抗体区肽
<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AX1 VH抗体序列多肽
<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AX1 VH CDR1抗体序列肽
<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AX1 VH CDR2抗体序列肽
<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AX1 VH CDR3抗体序列肽
<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AX1 VL抗体序列多肽
<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AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗体序列肽
<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AX1 VL CDR3抗体序列肽
<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AX9 AX189 VH抗体序列多肽
<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AX9 AX189 VH CDR1抗体序列肽
<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AX9 AX189 VH CDR2抗体序列肽
<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AX9 AX189 VH CDR3抗体序列肽
<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AX189 VL抗体序列多肽
<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AX189 VL CDR1抗体序列肽

<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AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗体序列肽
<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AX189 VL CDR3抗体序列肽
<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)

<400> 86

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<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 (Homo sapiens)

<400> 88

Gly Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 89

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 91
Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 92
Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5
<210> 93
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 94
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 99
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 102
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 104
Asp Arg Gly Leu Asp
1 5

<210> 105
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 107
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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
抗PCSK9单克隆抗体pJG04（克隆LGT-209和
LGT-210）Vh重链可变区（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
抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209，
LGT-210和LGT-211重链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
抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209,
LGT-210和LGT-211重链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
抗PCSK9单克隆抗体pJG04（克隆
LGT-209和LGT-210）Vh重链互补
决定区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
抗PCSK9单克隆抗体pJG10(克隆
LGT-209和LGT-211）Vk轻链可变
区（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
抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209,
LGT-210和LGT-211轻链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
抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209,
LGT-210和LGT-211轻链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
小鼠抗PCSK9单克隆抗体LFU720和
抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209,
LGT-210和LGT-211轻链CDR3肽
<400> 116
Leu Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
1 5

<210> 117
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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: 合成可变重链CDR肽
<400> 120
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu
1 5
<210> 121
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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: 合成可变轻链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：合成可变轻链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：合成可变轻链CDR肽
<400> 124
Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5
<210> 125
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 126
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10
<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 128
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5
<210> 129
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 131
His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5
<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 132
Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5
<210> 133
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 134
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10
<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 136
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu
1 5
<210> 137
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<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 (Homo sapiens)
<400> 139
His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5
<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 140
Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5
<210> 141
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 141
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 142
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 143
Asn Pro Ser Asn Gly Arg
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 144
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 145
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<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 (Mus musculus)
<400> 146
Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成可变轻链CDR肽
<400> 147
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 148
Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 149
<211> 115
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 149
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Leu Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ala
115

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 150
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 151
Asn Pro Asn Asn Gly Gly
1 5

<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 152
Trp Leu Leu Phe Ala Tyr
1 5

<210> 153
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<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 (Mus musculus)

<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 (Mus musculus)

<400> 155

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 156

Gln Gln Phe Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 157

<211> 123

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 157
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Gly Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 158
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5
<210> 159
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 159
Asn Pro Asn Asn Gly Gly
1 5
<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 160
Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<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 (Mus musculus)
<400> 162

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

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 163

```
Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
1               5
```

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 164
Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Phe Thr
1 5
<210> 165
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 165
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Val Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Ser Tyr Leu Asp Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
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 (Mus musculus)
<400> 166
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 167
Asn Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5
<210> 168

<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<400> 168
Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr
1 5
<210> 169
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<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 (Mus musculus)
<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：合成可变轻链CDR肽
<400> 171

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 182
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 182
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr Ala Ile His
1 5 10

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 183
Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 184
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：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
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成多肽
<400> 193
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg
20 25 30
Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Asn
85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 194
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
<400> 194
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述: 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 (Homo sapiens)
<400> 197
atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60

ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca ctgcccgccg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttcct 360
ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
attacccctc cacggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccgag gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcatgg cacccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
gcccaagacc 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 tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg 1320
gtggccgccc tgcccccccag cacccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgta 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgctg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcatg 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gcccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgctaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gacccgtgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcaccc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttcctgc 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag 1860
caggtgaccg tggcctgcga 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 (Homo sapiens)
<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

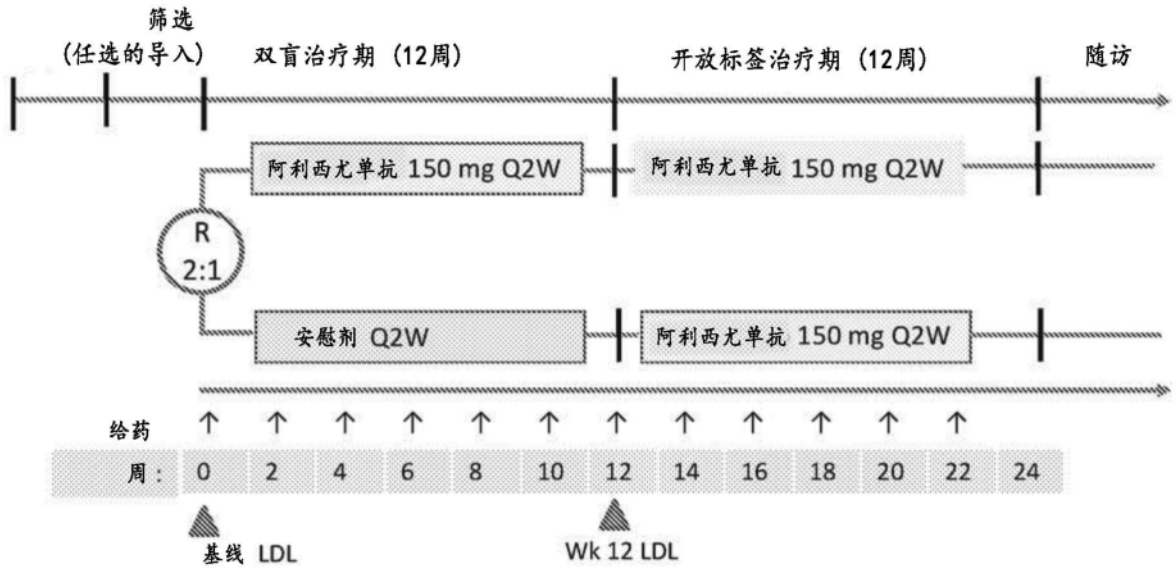

筛选
(任选的导入)
双盲治疗期 (12周)
开放标签治疗期 (12周)
随访
阿利西尤单抗 150 mg Q2W
阿利西尤单抗 150 mg Q2W
R
2:1
安慰剂 Q2W
阿利西尤单抗 150 mg Q2W
给药
周：
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
基线 LDL
Wk 12 LDL

FIG.1

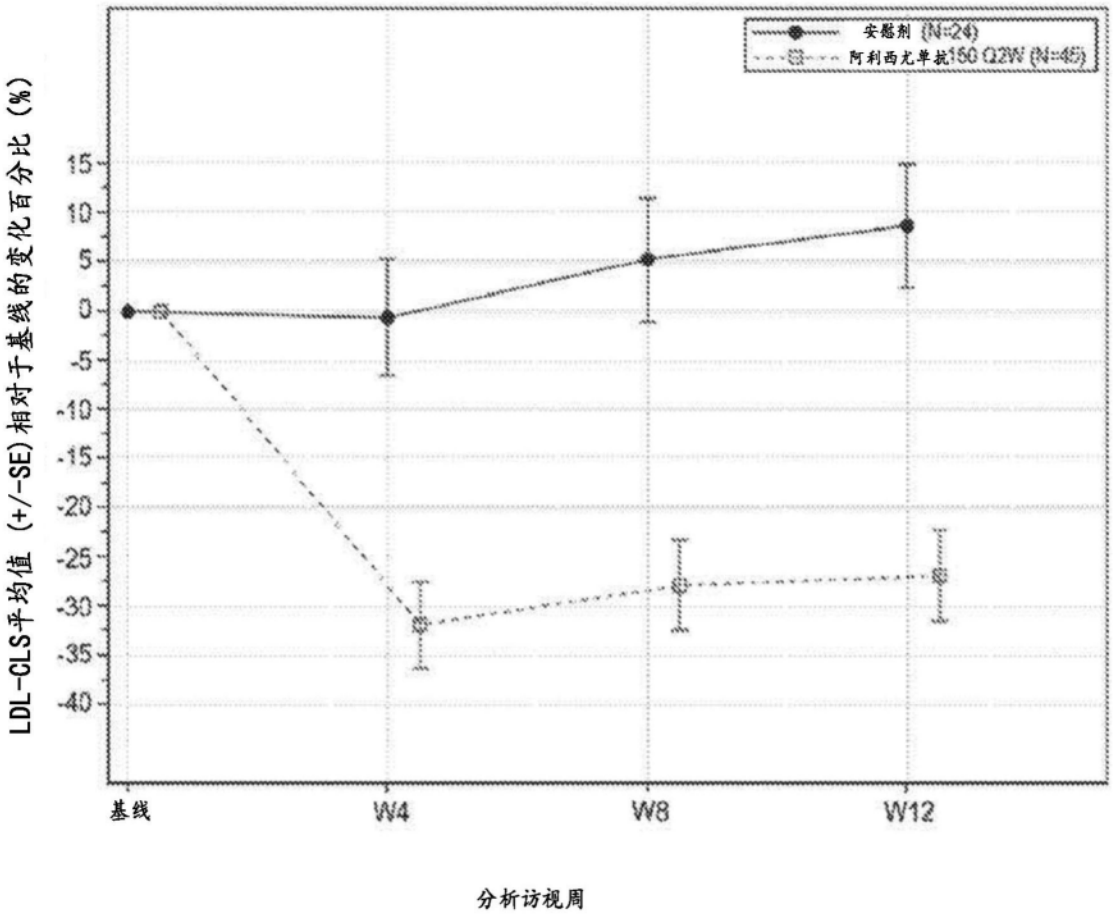

安慰剂 (N=24)
阿利西尤单抗150 Q2W (N=45)
LDL-CLS平均值 (+/-SE)相对于基线的变化百分比 (%)
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
-40
基线
W4
W8
W12
分析访视周

FIG.2