



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW 1670077 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：103139157

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

C07K16/40 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2013/11/12 美國 61/902,857

2014/03/19 美國 61/955,337

2014/07/31 歐洲專利局 14306222.2

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

法國

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

美國

(72)發明人：巴卡拉丹奈特 瑪莉 BACCARA-DINET, MARIE (FR)；貝薩克 勞倫斯 BESSAC, LAURENCE (FR)；哈諾亭 科林 HANOTIN, CORINNE (FR)；波狄 羅伯特 PORDY, ROBERT C. (US)；薩西耶拉 威廉 SASIELA, WILLIAM J. (US)；瑞 賈奎斯 REY, JACQUES (FR)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

(56)參考文獻：

US 2013/064834A1 US 2013/0064825A1

WO 2010/077854A1

STEIN, Evan A., et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*, 2012, 380.9836: 29-36.

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：7 共 149 頁

(54)名稱

使用 P C S K 9 抑制劑之給藥療程

DOSING REGIMENS FOR USE WITH PCSK9 INHIBITORS

(57)摘要

本發明係提供治療 PCSK9-媒介的疾病或 PCSK9-媒介的症狀之方法。特言之，本發明係關於包括在無史塔丁(statin)下，將一前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)抗體或抗原結合蛋白投予有此需要之患者的方法。

The present invention provides methods for treating a PCSK9-mediated disease or a PCSK9-mediated condition. Specifically, the invention relates to methods comprising the administration of a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) antibody or antigen binding protein, in the absence of a statin, to a subject in need thereof.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

使用 PCSK9 抑制劑之給藥療程

DOSING REGIMENS FOR USE WITH PCSK9 INHIBITORS

【技術領域】

相關申請案

本申請案係關於 2013 年 11 月 12 日申請的美國臨時專利申請案第 61/902,857 號，2014 年 3 月 19 日申請的美國臨時專利申請案第 61/955,337 號，及 2014 年 7 月 31 日申請的歐洲專利申請案第 14306222.2 號，其各別的內容係以全文引用的方式併入本文中。

本發明係關於供 PCSK9-媒介的疾病或 PCSK9-媒介的症狀之治療處置領域。特言之，本發明係關於包括在無史塔丁(statin)下，將一前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)拮抗劑，例如抗-PCSK9 抗體或抗原結合蛋白投予有此需要之患者的方法。本發明亦關於包括將高劑量、低頻率的 PCSK9 抗體或抗原結合蛋白之給劑療法投予無合併服用史塔丁之患者的方法。

【先前技術】

高膽固醇血症，特別是低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)量增加，造成發生動脈粥狀硬化和冠心病(CHD)之主要風險，為西方國家死亡和失能之主要原因。許多研究已驗證，降低 LDL-C 量，主要係以 3-羥基-3-甲基-戊二醯基-CoA 還原酶(HMG CoA)抑制劑(通常被稱為史塔丁類)，降低 CHD 之風險，其中 LDL-C 量和 CHD 事件間的強力直接關係；就每降低 1 mmol/L (~40 mg/dL) 的 LDL-C，心血管疾病(CVD)死亡率和罹患率係減少 22%。LDL-C 下降越多則使得事件減少越多，且密集的對照標準史塔丁治療之比較數據顯示，越低的 LDL-C 量，對於處於高心血管風險的病患越有利。

長期升高的 LDL-C 導致冠狀動脈粥狀硬化逐步累積，需要長期的管理，其包括生活型態措施作為主要干預。然而，因為生活型態措施鮮少降低血漿 LDL-C 達 $>15\%$ ，所以使用藥物治療為適當治療血脂異常病患所需。目前的降 LDL-C 藥物包括史塔丁類、依澤替米貝(ezetimibe)(EZE)、纖維酸類(fibrates)、菸鹼酸(niacin)和膽酸螯合劑，其中史塔丁類為最常開的處方，因為其已顯現良好的降 LDL-C 和減少 CHD 事件之能力。因為高膽固醇血症大多為無症狀的，因此用於其管理之藥劑的副作用可能削弱病患的服從性。在數個世代研究中，所提出的 1 年史塔丁治療遵從率範圍係從 26% 至 85%，其中在最初的數個月內典型地觀察到服藥遵從率快速下降。

儘管脂質調節治療，例如史塔丁的廣泛利用，於 1999 至 2006 年間在美國大約 30% 進行高膽固醇血症治療的成人病患無法達到其建議的 LDL-C 目標。其理由包括治療的遵從性差、藥物抗性/耐受性，以及不良事件率和增加劑量之間的正相關性。再者，因為最有效的脂質調節治療可能僅降低 LDL-C 量至高 55%，需要實質上降低 LDL-C 之病患，例如該等患有家族性高膽固醇血症之病患的目標達成率，常常明顯地低於所預期的。更有效的脂質調節治療和治療療法因此係需要改善這些病患的目標達成率。

前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)為一種前蛋白轉化酶，係屬於分泌性枯草桿菌酶家族之蛋白酶 K 亞家族。證據顯示，PCSK9 藉由促進在肝臟中媒介 LDL 內吞作用(循環之 LDL 清除的主要路徑)之 LDL 受體的降解，而增加血漿 LDL 膽固醇。

使用 PCSK9 抑制劑(抗-PCSK9 抗體)降低血清總膽固醇、LDL 膽固醇和血清三酸甘油酯已描述於美國專利第 8,062,640 號和第 8,357,371 號，以及美國專利申請公開案第 2013/0064834 號中。然而，在本項技術中對於改良的治療方法仍有需求。

【發明內容】

本發明係藉由在無史塔丁下建立以較低的頻率將 PCSK9 抗體或抗原結合蛋白投予一病患之有利效用，提出本項技術中對於改良的治療方法之需求。本發明係提供在無史塔丁下藉由投予高劑量、低頻率之抗-PCSK9 抗

體的給劑療法來治療高膽固醇血症及/或降低 LDL-膽固醇之方法。

一實施例係提供於有此需要之患者中降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)之方法，其係藉由以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此降低患者中之 LDL-C。

另外的實施例係提供於有此需要之患者中治療高膽固醇血症之方法，其係藉由以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此治療患者中之高膽固醇血症。

一實施例係提供於一患者中維持整個給劑間區間恆定的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低之方法，其係藉由以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物。本發明亦提供藉由在無史塔丁下投予一患者 PCSK9 拮抗劑，增加前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)拮抗劑於該患者中之作用效期的方法。

在某些實施例中，該患者係具有異型接合子家族性高膽固醇血症(heFH)。在其他的實施例中，該患者係具有非家族性高膽固醇血症(nonFH)之高膽固醇血症類型。

本發明亦包括於有此需要之患者中治療非家族性高膽固醇血症之高膽固醇血症類型的方法，其係藉由以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予該患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此治療該患者中非家族性高膽固醇血症之高膽固醇血症類型。

在某些實施中，該患者係在投予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間服用非史塔丁降脂劑。在某些實施中，該非史塔丁降脂劑係由下列組成之群中選出：依澤替米貝、纖維酸類、芬諾菲布特(fenofibrat)、菸鹼酸、ω-3 脂肪酸及膽酸樹脂。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑為依澤替米貝或芬諾菲布特。在其他的實施例中，該患者在投予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間並無服用非史塔丁降脂劑。

在某些實施中，PCSK9 抗體或其抗原結合片段係包括由下列組成之群中選出的重鏈可變區/輕鏈可變區(HCVR/LCVR)胺基酸序列對之重鏈和輕鏈互補決定區(CDR)：SEQ ID NO：1/6 和 11/15。在某些方面，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO：12、13、14、16、17 和 18 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。在某些方面，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:11 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO:15 胺基酸序列之 LCVR。在某些方面，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO：2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。在某些方面，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:1 胺基酸序列之 HCVR 及具有 SEQ ID NO:6 胺基酸序列之 LCVR。

在本發明特定的方面，該抗體或其抗原結合片段係與 PCSK9 上的相同表位結合，為一包括具有 SEQ ID NO：12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO：2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列的抗體。

在本發明特定的方面，該抗體或其抗原結合片段係與包括具有 SEQ ID NO：12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO：2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列的抗體競爭與 PCSK9 結合。

本發明之方法包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，將一抗-PCSK9 抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物投予一患者。在特定的實施例中，該抗體係以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量來給藥，且若患者的 LDL-C 值係低於目標的 LDL-C 量，則該劑量仍保持在每 4 週約 150 mg。在某些實施中，係在患者接受第一劑的抗體或抗原結合蛋白之後，測量該患者的 LDL-C 計 12 週。在某些實施中，目標 LDL-C 量係低於每公合 70 毫克(mg/dL)。在替代的實施例中，目標 LDL-C 量係低於每公合 70 毫克(mg/dL)及 30% 的 LDL-C 降低量。在其他的實施例中，目標 LDL-C 量係低於每公合 100 毫克(mg/dL)。在替代的實施例中，目標 LDL-C 量係低於每公合 100 毫克(mg/dL)及 30% 的 LDL-C 降低量。

本發明之方法包括藉由注射，包括以皮下注射，來投予抗-PCSK9 抗體或抗原結合蛋白。

在某些實施中，此方法降低了患者中一或多項之脂蛋白元 B (ApoB)、非高密度脂蛋白膽固醇(非-HDL-C)、總膽固醇(TC)、脂蛋白 a(Lp (a))、高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)、三酸甘油酯(TG)或脂蛋白元 A-1(ApoA-1)的量。

在特定的實施例中，該患者係顯現一或多項高膽固醇血症的癥狀或指標或經診斷患有高膽固醇血症，或能因總膽固醇、LDL、三酸甘油酯、VLDL、脂蛋白(a)降低而得利，或能因 HDL 增加而得利。

在特定的實施例中，該 PCSK9-媒介的疾病或 PCSK9-媒介的症狀係由下列組成之群中選出：升高的總膽固醇量、升高的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)量、高脂血症、血脂異常、動脈粥狀硬化和心血管疾病、高膽固醇血症、原發性高膽固醇血症、家族性高膽固醇血症，及史塔丁無法控制之高膽固醇血症。在特定的實施例中，該患者係屬於一或多個下列患者族群：(i)具有至少 100 mg/dL 之血清 LDL 膽固醇(LDL-C)量之患者；(ii)具有低於 40 mg/dL 之血清 HDL-C 量之患者；(iii)具有至少 200 mg/dL 之血清膽固醇量的患者；(iv)具有至少 150 mg/dL 之血清三酸甘油酯量的患者，其中該三酸甘油酯量係在禁食至少 8 小時之後所測。

本發明亦提供包括供治療患有 PCSK9-媒介疾病或 PCSK9-媒介症狀之患者的 PCSK9 抑制劑，以及醫藥上可接受賦形劑之醫藥組成物。此 PCSK9 抑制劑為一抗體，在特定的實施例中係包括，包含一含有 SEQ ID NO : 2、3 和 4 中所述的 CDR 氨基酸序列之重鏈可變區；及含有 SEQ ID NO : 7、8 和 10 中所述的 CDR 氨基酸序列之輕鏈可變區的抗體。在特定的實施例中，此抗體係包括一包含 SEQ ID NO : 12、13 和 14 中所述的 CDR 氨基酸序列之重鏈可變區；及一包含 SEQ ID NO : 16、17 和 18 中所述的 CDR 氨基酸序列之輕鏈可變區。在特定的實施例中，此抗體係包括分別為 SEQ ID NO : 1 和 6 或 SEQ ID NO : 11 和 15 中所述的氨基酸序列之重鏈可變區和輕鏈可變區。在特定的實施例中，此醫藥組成物係包括一醫藥上可接受的賦形劑，而該賦形劑為一組胺酸，pH 6.0、聚山梨醇酯 20 和蔗糖之組合物。

一實施例係提供於一人類患者中維持整個給劑間區間恆定的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低之抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白的給劑療法，其在以每 4 週約 150 mg 之劑量

進行至少 3 個劑量投予抗-PCSK9 抗體或其抗原結合蛋白後，具有一或多項由下列組成之群中選出之性質：(a)使用梯形法所計算的血漿濃度對時間的曲線下的面積，從計時起點至實時(AUC_{last})係從約 250 mg·天/L 至約 650 mg·天/L；(b)所觀察到的最大血漿濃度(C_{max})係從約 15 mg/L 至約 33 mg/L；(c)第一次達到最大血漿濃度(t_{max})約 7 天；及(d)達到最終半衰期的時間($t_{1/2}^Z$)係從約 5.5 天至約 12 天。

另外的實施例係提供於一人類患者中維持整個給劑間區間恆定的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低之抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白的給劑療法，其在以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量投予抗-PCSK9 抗體或其抗原結合蛋白後，具有一或多項由下列組成之群中選出之性質：(a)使用梯形法所計算的血漿濃度對時間的曲線下的面積，從計時起點至實時(AUC_{last})係從約 150 mg·天/L 至約 450 mg·天/L；(b) 所觀察到的最大血漿濃度(C_{max})係從約 10.5 mg/L 至約 24 mg/L；(c)第一次達到最大血漿濃度(t_{max})約 7 天；及 (d) 達到最終半衰期的時間($t_{1/2}^Z$)係從約 5 天至約 9 天。

詳細說明

在描述本發明之前，應了解，本發明不限於所述的特定方法和實驗條件，因為這些方法和條件可改變。亦應了解，文中所用的術語僅供描述特定的實施例之目的，且不希望限制本發明之範圍，因為本發明之範圍將僅受限於所附的申請專利範圍。

定義

除非另有說明，否則所有文中所用的技術和科學術語係具有如本項技術之一般技術者所正常理解之相同意義。

請注意，除非內容中明確地指出，否則如本說明書和所附的申請專利範圍中所用，單數形式「一」、「此」亦包括複數參照物。

術語「約」或「大約」當用於指特定所述之數值時，係指在該數值可從所述的數值以不超過 1% 變化。例如，如文中所用，「大約 100」一詞係包括 99 和 101 及介於之間的值(例如 99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

術語「投予」或「給藥」係指注射或其他實體遞送存在體外之物質(例如抗體)至一病患，例如藉由黏膜、皮內、靜脈內、皮下、肌肉內遞送，及/或任何其他如文中所述之實體遞送或本項技術中已知的方法。當欲治療一疾病或其癥狀時，物質之投予典型地係在疾病或其癥狀發生後進行。當欲預防一疾病或其癥狀時，物質之投予典型地係在疾病或其癥狀發生之前進行。

術語「組成物」和「調配物」希望係涵蓋含有特定成份(例如抗- PCSK9 抗體)，視需要特定量之產品，以及任何直接或間接由特定成份，視需要特定量組合所產生的產品。

術語「賦形劑」係指通常用於藥物作為稀釋劑、媒劑、防腐劑、結著劑、安定劑等之惰性物質，並包括(但不限於)蛋白(例如，血清白蛋白等)，胺基酸(例如，天門冬胺酸、麩胺酸、離胺酸、精胺酸、甘胺酸、組胺酸等)、脂肪酸和磷脂質(例如，烷基礦酸酯、辛酸酯等)、界面活性劑(例如，SDS、聚山梨醇酯、非離子界面活性劑等)、糖類(例如，蔗糖、麥芽糖、海藻糖等)及多醇類(例如，甘露醇、山梨醇等)。亦參見 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa.，其係以全文引用的方式併入。

在勝肽或多肽之情況，術語「片段」係指包括少於全長胺基酸序列之勝肽或多肽。此一片段可能係由，例如截去胺基端、截去羧基端，及/或刪除胺基酸序列中間的殘基所產生。片段可，例如由替代的 RNA 剪接或由活體內蛋白酶活性所產生。在特定的實施例中，PCSK9 片段係包括包含 PCSK9 多肽之至少 50 個胺基酸殘基、至少 100 個胺基酸殘基，至少 125 個相鄰胺基酸殘基，至少 150 個相鄰的胺基酸殘基，至少 175 個相鄰胺基酸殘基，至少 200 個相鄰胺基酸殘基，或至少 250 個相鄰胺基酸殘基的多肽。在特定的實施例中，專一與 PCSK9 抗原結合之 PCSK9 多肽或抗體的片段係保留至少 1 種，至少 2 種，或至少 3 種全長多肽或抗體之功能。

術語「醫藥上可接受」係指經聯邦或州政府管理當局核准，或列於美國藥典、歐洲藥典或其他一般所知道之藥典中供用於動物，更特言之用於人類。

術語「防止」係指因給予文中所提供的治療或治療組合(例如，預防藥劑或治療劑之組合)所導致之完全或部份抑制 PCSK9-媒介的疾病及/或其相關癥狀的發展、再發生、發作或擴散。

術語「PCSK9 抗原」係指與抗體專一結合之 PCSK9 多肽部份。PCSK9 抗原亦指與抗體專一結合之 PCSK9 多肽的類似物或衍生物或其片段。在某些實施例中，PCSK9 抗原為單體 PCSK9 抗原或三聚體 PCSK9 抗原。形成表位之 PCSK9 多肽的區域可為多肽之相鄰的胺基酸，或此表位可由多肽之二或多個非相鄰區域聚集一起。表位可或不可為抗原之三維表面特徵。能引發免疫反應之 PCSK9 抗原表面上的局部化區域，為一 PCSK9 表位。此表位可或不可為抗原之三維表面特徵。

術語「人類 PCSK9」、「hPCSK9」或「hPCSK9 多肽」及類似術語係指(「多肽」、「胜肽」和「蛋白」在文中係交換使用)包括 SEQ ID NO : 198 胺基酸序列之多肽及相關多肽，包括其 SNP 變體。相關多肽包括等位基因變體(例如，SNP 變體)；剪接變體；片段；衍生物；取代、刪除和插入變體；融合多肽；及種間同源物，較佳地，其係保留 PCSK9 活性及/或足以產生抗 PCSK9 免疫反應。亦涵蓋足以產生抗-PCSK9 免疫反應之 PCSK9 的可溶性形式。如熟習本項技術者應了解，抗-PCSK9 抗體可與 PCSK9 多肽、多肽片段、抗原或表位結合，因表位為較大抗原之部份，其為較大多肽片段之部份，其轉而為較大多肽之部份。hPCSK9 可以三聚體(天然)或單體(變性)的形式存在。

術語「PCSK9-媒介的疾病」、「PCSK9-媒介的病症」和「PCSK9-媒介的病症」係交換使用並係指完全或部份由 PCSK9，例如 hPCSK9 所導致之任何疾病。在特定的實施例中，PCSK9 係異常(例如高度地)表現。在某些實施例中，PCSK9 可能異常上調。在其他的實施例中，正常、異常或過度的細胞訊號傳遞係由 PCSK9 與 PCSK9 配體之結合所造成。在特定的實施例中，PCSK9 配體為一 PCSK9 受體。在特定的實施例中，PCSK9-媒介的

疾病或症狀係由下列組成之群中選出：升高的總膽固醇量；升高的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)量；高脂血症；血脂異常；高膽固醇血症，特別是史塔丁無法控制之高膽固醇血症，例如家族性高膽固醇血症或非家族性高膽固醇血症，以及史塔丁無法控制之高膽固醇血症；動脈粥狀硬化；和心血管疾病。

術語「患者(subject)」和「病患(patient)」係交換使用。如中所述，一患者較佳地為一哺乳動物，例如非靈長類(例如，牛、豬、馬、貓、狗、大鼠等)或靈長類(例如，猴子和人類)，最佳地為人類。在一實施例中，此患者為患有 PCSK9-媒介疾病之哺乳動物，較佳地人類。在另外的實施例中，此患者為處於發生 PCSK9-媒介疾病風險之哺乳動物，較佳地人類。

術語「治療劑」係指可用於治療、管理或改善 PCSK9-媒介疾病及/或其相關癥狀之任何藥劑。在特定的實施例中，術語「治療劑」係指本發明 PCSK9 抗體。在特定的其他實施例中，術語「治療劑」係指本發明 PCSK9 抗體以外的藥劑。較佳地，治療劑為一已知可用於，或已用於或目前正用於治療管理或改善 PCSK9-媒介疾病或一或多種其相關癥狀之藥劑。

術語「治療(therapy)」係指任何可用於預防、管理、治療及/或改善 PCSK9-媒介疾病(例如動脈粥狀硬化或高膽固醇血症)之方案、方法及/或藥劑。在特定的實施例中，術語「治療」係指可用預防、管理、治療及/或改善熟習本項技術者(例如醫療人員)已知的 PCSK9-媒介疾病之生物性治療、支持性治療及/或其他治療。

術語「治療(treat)」係指由給予一或多種治療(包括，但不限於給予一或多種預防性或治療性藥劑)所產生之減低或改善 PCSK9-媒介疾病(例如動脈粥狀硬化)的進程、嚴重性及/或期間。在特定的實施例中，此等術語係指減低或抑制 PCSK9 與 PCSK9 配體之結合。

雖然任何類似或等同文中所述之任何方法和物質皆可用於施行本發明，但較佳的方法和物質為目前所述。所有文中所提及之刊物係以全文引用的方式併入本文中。

病患族群

本發明之方法係包括選擇具有，或處於發生 PCSK9-媒介疾病或症狀，例如高膽固醇血症或相關病症(例如動脈粥狀硬化)風險之患者，並在無史塔丁下，投予這些患者一包括 PCSK9 抑制劑之醫藥組成物。

例如，本發明之方法係包括，於無史塔丁下，投予有此需要的患者一包括抗-PCSK9 抗體之治療組成物。治療組成物可包括任何如文中所述的抗-PCSK9 抗體，或其片段。

如文中所用，「有此需要之患者」一詞係指顯現一或多項高膽固醇血症的癥狀或指標或經診斷患有高膽固醇血症，或其他能因總血清膽固醇、LDL、三酸甘油酯、VLDL、脂蛋白(a)[Lp(a)]降低而得利，或能因 HDL 增加而得利之人類或非人類動物。能藉由本發明方法治療之特定的示例性族群包括，適用於 LDL 血漿析離術之病患、具 PCSK9-活化性突變(GOF)之患者、具異型接合子或同型接合子家族性高膽固醇血症(heFH 或 HoFH)之病患；具原發性高膽固醇血症，其為史塔丁不耐受或史塔丁無法控制之患者；及處於發生高膽固醇血症風險，其可經預防性治療之患者。

當改變生活方式和習用的藥物治療通常可成功的降低膽固醇量的同時，並非所有的病患能以此等方法達到建議的目標膽固醇量。各種症狀，例如家族性高膽固醇血症(FH)，儘管積極的使用習用的治療，但似乎對降低 LDL-C 量具阻抗性。同型接合子和異型接合子家族性高膽固醇血症(hoFH、heFH)為與早熟性動脈硬化血管疾病有關之症狀。然而，診斷出 hoFH 之病患大多對習用的藥物治療無反應且治療選擇有限。特別是，藉由抑制膽固醇合成及上調肝 LDL 受體降低 LDL-C 之史塔丁治療，對於不存有或缺乏 LDL 受體之病患可能具極小的效用。最近在以最大劑量治療基因型確定的 hoFH 病患之報告中提出僅具低於約 20% 之平均 LDL-C 下降。於此療法中添加依澤替米貝(ezetimibe)10 mg/天，產生 27% 之 LDL-C 總下降量，其離理想狀況仍很遙遠。同樣地，許多的病患對史塔丁無反應、以史塔丁治療控制差或無法耐受史塔丁治療；一般而言，這些病患不能以替代的治療達到膽固醇控制。對於可應付目前治療選擇不足之處的新穎治療有很大未滿足之需求。

因此，本發明係包括其中係在無史塔丁下將本發明之 PCSK9 抑制劑投予病患用以治療或預防高膽固醇血症。如文中所用，「在無史塔丁下」使用 PCSK9 抑制劑係指該患者在以本發明 PCSK9 抑制劑治療的同時，無合併服用史塔丁，或在以本發明 PCSK9 抑制劑治療之前，最近並未服用史塔丁。術語「在無史塔丁下」及「無合併服用史塔丁」係指該患者在血液中應無可偵測的史塔丁量，但是，由於之前的治療，該患者可能具有低於 0.1 mg/mL 之任何史塔丁的血清濃度。如文中所用，「降脂劑」係指任何以調節患者之血脂為目的所投予之 PCSK9 抑制劑以外的醫藥劑。降脂劑之實例包括，但不限於：HMG-CoA 還原酶抑制劑，包括史塔丁類(阿伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)等)、菸鹼酸、纖維酸、膽酸螯合劑(例如考來烯胺(cholestyramine))、考來維侖(colesevelam)、考來替泊(colestipol)和依澤替米貝。因此「非史塔丁降脂劑」係指任何 PCSK9 抑制劑和史塔丁以外的醫藥劑。非史塔丁降脂劑之實例包括，但不限於，菸鹼酸、纖維酸、芬諾菲布特(fenofibrat)、膽酸螯合劑(例如考來烯胺(cholestyramine))、考來維侖、考來替泊、ω-3 脂肪酸、膽酸樹脂及依澤替米貝。

在某些情況下，以本發明治療調配物治療之病患，除了顯現升高量之膽固醇、脂質、三酸甘油酯或脂蛋白之外，為健康的。例如，該病患在治療期間可能未顯現任何其他心血管、血栓或其他疾病或病症之風險因子。然而，在其他的情況下，該病患係以診斷、處於發生由升高的血清膽固醇、脂質、三酸甘油酯或脂蛋白所造成、與其相關或伴隨之疾病或病症的風險為基礎來做選擇。例如，在投予本發明醫藥組成物之時或之前，該病患可能經診斷或鑑定係處於發生心血管疾病或病症，例如冠狀動脈疾病、急性心肌梗塞、無症狀頸動脈粥狀硬化、中風、週邊動脈阻塞疾病等之風險中。心血管疾病或病症，在某些情況下，為高膽固醇血症。例如，若一病患經診斷或鑑定係處於發生高膽固醇血症症狀，例如異型接合子家族性高膽固醇血症(heFH)、同型接合子家族性高膽固醇血症(hoFH)以及不同於家族性高

膽固醇血症之高膽固醇血症(nonFH)發病率的風險，則可選擇該病患以本發明之醫藥組成物進行治療。

在其他的情況下，在投予本發明醫藥組成物之時或之前，該病患可能經診斷或鑑定係處於發生血栓阻塞疾病或病症，例如肺栓塞或視網膜中央靜脈阻塞等之風險中。在特定的實施例中，病患係以診斷或處於發生二或多種上述疾病或病症之組合風險為基礎來選擇。例如，在投予本發明醫藥組成物之時或之前，該病患可能經診斷或鑑定係處於發生冠狀動脈疾病和肺栓塞之風險中。其他的診斷組合(例如動脈粥狀硬化和視網膜中央靜脈阻塞、heFH 和中風等)亦包括在能以本發明醫藥組成物治療之病患族群的定義中。

本發明之醫藥組成物亦可用於治療由代謝症候群、糖尿病、甲狀腺功能低下、腎病症候群、腎衰竭、庫辛氏症、膽汁性肝硬化、肝醣儲積症、肝腫瘤、膽汁鬱積、生長激素缺乏症組成之群中選出的潛在疾病或病症所造成或與其相關的高膽固醇血症或血脂異常。本發明之醫藥組成物亦可用於治療因先前治療療法，例如雌激素治療、黃體素治療、 β 阻斷劑或利尿劑所造成或與其相關的高膽固醇血症或血脂異常。

又在其他的些情況下，以本發明之醫藥組成物治療之病患係以由一或多個下列組成之群中選出之因子為基礎來選擇：年齡(例如，大於 40、45、50、55、60、65、70、75 或 80 歲)、種族、性別(男性或女性)、運動習慣(例如，規律運動者，不運動者)、其他先前存在的醫療狀況(例如，第 II 型糖尿病，高血壓等)及目前的用藥狀況(例如，目前正服用史塔丁[例如西立伐他汀、阿伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀等]， β 阻斷劑、菸鹼酸等)。在以本發明方法治療之前，可以一或多個這些因子為基準來選擇/篩選可能的病患(例如，藉由問卷、診斷評估等)。

本發明亦包括藉由將 PCSK9 抑制劑投予一患者，於該患者中增加越過腸道的膽固醇排泄(TICE)之方法。例如，本發明係提供藉由將帶有 pH-依賴結合特性之 PCSK9 抗體投予一患者，於該患者中增加 TICE 之方法。根據特定的實施例，本發明係包括包含鑑定一患者其就增進 TICE 可能為有利的，

或鑑定一患者其具有 TICE 障礙，並將 PCSK9 抑制劑投予該患者之方法。

高膽固醇血症為動脈粥狀硬化的先驅。因此，本發明亦包括其中係在無史塔丁下將本發明之 PCSK9 抑制劑投予一病患，用以治療或預防動脈粥狀硬化。動脈粥狀硬化的危險因子已為本項技術所熟知並包括，但不限於高的低密度脂蛋白(LDL)膽固醇量、低的高密度脂蛋白(HDL)膽固醇量、高血壓、糖尿病、家族史、男性、抽菸及高血清膽固醇。就特定患者評估這些危險因子的方法亦為本項技術所熟知。

在特定的實施例中，所選擇的患者為高脂血症。「高脂血症」患者為高膽固醇血症及/或高三酸甘油酯血症之患者。「高膽固醇血症」患者為符合目前就高膽固醇血症患者所建立的標準之患者。「高三酸甘油酯血症」患者為符合目前就高三酸甘油酯血症患者所建立的標準之患者(參見，例如 *Harrison's Principles of Experimental Medicine*, 第 13 版, McGraw-Hill, Inc., N.Y)。例如，高膽固醇血症患者典型地係具有 >160 mg/dL 之 LDL 量，或 >130 mg/dL 及至少二個由下列組成之群中選出的危險因子：男性、早發性冠心病之家族史、抽菸(每天大於 10 支)、高血壓、低 HDL (<35 mg/dL)、糖尿病、高胰島素血症、腹部肥胖、高脂蛋白(a)及個人腦血管病史或阻塞性週邊血管疾病。高三酸甘油酯血症患者典型地係具有 >250 mg/dL 之三酸甘油酯(TG)量。在特定的實施例中，所選擇的患者為高脂血症者但未接受高脂血症之治療。

PCSK9 抑制劑

本發明之方法係包括投予病患一包括 PCSK9 抑制劑之治療組成物。如文中所用，「PCSK9 抑制劑」為在活體外或活體內與人類 PCSK9 結合或相互作用並抑制 PCSK9 之正常生物功能之藥劑。PCSK9 抑制劑範疇之非限定實例包括小分子 PCSK9 拮抗劑、勝肽-為基底的 PCSK9 拮抗劑(例如，「肽體」分子)及專一與人類 PCSK9 結合之抗體或抗體脂抗於結合片段。

術語「人類前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型」或「人類 PCSK9」或「hPCSK9」係指具有如 SEQ ID NO:197 中所示之核苷酸序列及 SEQ ID NO:198 之胺基酸序列的 PCSK9 或其生物活性片段。

術語「抗原結合蛋白」係指與抗原結合之蛋白。例如，抗原結合蛋白係包括，但不限於抗體、抗體之抗原結合片段、DVD-Ig 及雙可變區之免疫球蛋白。

術語「抗體」希望係指包括藉由雙硫鍵相互連接的四條多肽鏈，二條重(H)鏈及二條輕(L)鏈的免疫球蛋白分子，以及其多聚體(例如 IgM)。各重鏈係包括重鏈可變區(文中縮寫為 HCVR 或 V_H)及重鏈恆定區。重鏈恆定區係包括三個區， C_H1 、 C_H2 和 C_H3 。各輕鏈係包括輕鏈可變區(文中縮寫為 LCVR 或 V_L)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區係包括一個區， C_L1 。 V_H 和 V_L 區可進一步分為高變區，稱為互補決定區(CDR)，穿插更保守的、稱為架構區(FR)之區域。各 V_H 和 V_L 係由三個 CDR 和四個 FR 所組成，以下列順序由胺基端排列至羧基端：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本發明不同的實施例中，抗-PCSK9 抗體(或其抗原結合蛋白)之 FR 可與人類胚原序列相同或經天然或人工修飾。胺基酸序列可以二或多個 CDR 之比鄰分析(side-by-side analysis)為基礎來定義。

術語「抗體」亦包括全長抗體分子之抗原結合片段。術語抗體之「抗原結合部份」及其類似物，包括專一與抗原結合，形成一複合物之天然生成、酵素性取得、合成地或基因工程多肽或糖蛋白。抗體之抗原結合片段可使用任何適合的標準技術，例如蛋白分解消化或涉及編碼抗體可變區及視需要恆定區之 DNA 處理和表現的重組基因工程技術衍生自，例如全長抗體分子。此等 DNA 為已知的及/或可容易地從市面來源、DNA 庫(包括，例如嗜菌體-抗體庫)取得，或可經合成。DNA 可經化學性或藉由使用分子生物技術來排序或處理例如將一或多個可變區及/或恆定區排列成適合的組態，或導入密碼子，建立半胱胺酸殘基、修飾、添加或刪除胺基酸等。

抗原結合片段之非限定實例包括：(i) Fab 片段；(ii) F(ab')2 片段；(iii) Fd 片段；(iv) Fv 片段；(v) 單鏈 Fv(scFv)分子；(vi) dAb 片段；及(vii)由模擬抗體之高變區的胺基酸殘基所組成的最小辨識單位(例如分離的互補決定區(CDR)例如 CDR3 胜肽)，或有序結構 FR3-CDR3-FR4 胜肽。其他的工程分子，例如區域-專一性抗體、單區域抗體-區域-刪除抗體、嵌合抗體、CDR-嫁接抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、微抗體、奈米抗體(例如單價奈米抗

體、雙價奈米抗體等)、小模組免疫醫藥(SMIP)及鯊可變 IgNAR 區亦含蓋在「抗原結合片段」詞語中。

抗體之抗原結合片段典型地將包括至少一個可變區。可變區可為任何大小之胺基酸組成且一般將包括至少一個 CDR 其係與一或多個架構序列相鄰或在框架內。在具有 V_H 與 V_L 區相連接的抗原結合片段中， V_H 和 V_L 區可以任何適當的排列位於彼此相對的位置。例如可變區可為二聚性且含有 V_H-V_H 、 V_H-V_L 或 V_L-V_L 二聚體。另一種選擇，抗體之抗原結合片段可含有單體性 V_H 或 V_L 區。

在特定的實施例中，抗體之抗原結合片段可含有至少一個可變區共價連接至少一個恆定區。可載本發明之抗體的抗原結合片段內發現的可變區和恆定區之非限定、示例性組態包括：(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) $V_L-C_H2-C_H3$ ；和(xiv) V_L-C_L 。在任何可變區和恆定區之組態中，包括任何上列的示例性組態，可變區和恆定區可直接彼此連接或可藉由全長或部分絞鏈或連接子區相連接。絞鏈區可由至少 2 個(例如 5、10、15、20、40、60 或更多個)胺基酸所組成，其在單一多肽分子中的相鄰可變區及/或恆定區之間產生一柔性或半柔性連結。再者，本發明抗體之抗原結合片段可包括以非共價彼此相連接及/或與一或多個單體 V_H 或 V_L 區(例如以雙硫鍵)相連接之任何上列可變區和恆定區組態的同型二聚體或異型二聚體(或其他多聚體)。

因含有全長抗體分子，抗原結合片段可為單專一性或多專一性(例如，雙專一性)。多專一性抗體之抗原結合片段典型地將包括至少二個不同的可變區，其中各可變區能專一與個別的抗原結合或與相同抗原上的不同表位結合。任何多專一性抗體模式，包括文中所揭示的示例性雙專一性抗體模式，可使用本項技術中可取得的習用技術經調整，供用於本發明抗體之抗原結合片段之情況。

抗體的可變區在抗體固定補體及媒介細胞-依賴的細胞毒性之能力上為重要的。因此，抗體的同型可就其是否為抗體媒介細胞毒性所需為基礎來做選擇。

術語「人類抗體」希望係包括具有衍生自人類胚原免疫球蛋白序列之可變和恆定區的抗體。然而本發明之人類抗體可包括並非由人類胚原免疫球蛋白序列所編碼之胺基酸殘基(例如活體外隨機導入或位點專一性誘變之突變或活體內體細胞突變)，例如於 CDR，及特別是 CDR3 中。然而，術語「人類抗體」並不希望包括其中衍生自另外哺乳動物物種(例如小鼠)胚原的 CDR 序列已嫁接在人類架構序列上之抗體。

術語「重組的人類抗體」希望係包括藉由重組方法所製備、表現、創造或分離之所有人類抗體，例如使用重組表現載體轉染至宿主細胞所表現的抗體(進一步描述於下)，或由重組的、組合的人類抗體庫所分離的抗體(進一步描述於下)，由人類免疫球蛋白基因之基因轉殖及/或轉染色體的動物(例如小鼠)所分離的抗體(參見，例如，Taylor 等人(1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295)或藉由任何涉及人類免疫球蛋白基因與其他DNA序列剪接之其他方法所製備、表現、創造或分離之抗體。此等重組的人類抗體可具有衍生自人類胚原免疫球蛋白序列的可變區和恆定區。在特定的實施例中，然而，此等重組的人類抗體係於活體外進行突變(或當使用人類 Ig 序列之動物基因轉殖時，為活體內體細胞突變)且因此當係由人類胚原 V_H 和 V_L 序列所衍生或與其相關時，重組抗體之 V_H 和 V_L 區的胺基酸序列可能為非天然存在於活體內人類胚原儲庫之序列。

人類抗體可以二種與絞鏈異質性相關之形式存在。第一型，免疫球蛋白分子係包括一大約 150-160 kDa 之安定的四鏈結構，其中二聚體係以重鏈鏈內的雙硫鍵連接一起。第二型，二聚體不經由鏈間雙硫鍵相連，且係形成約 75-80 kDa 之分子，其係由共價偶合的輕鏈和重鏈(半-抗體)所組成。這些形式極難分離，即使在親和性純化後。

第二型在各種完整的 IgG 同型物中出現的頻率係由於(但不限於)與抗體之絞鏈區同型物相關之結構差異所致。在人類 IgG4 絞鏈之絞鏈區中單一胺基酸取代可顯著地降低第二型出現(Angal 等人(1993) *Molecular*

Immunology 30 : 105)至典型使用人類 IgG1 紗鏈所觀察到的程度。本發明係涵蓋在紗鏈、C_H2 或 C_H3 區具有一或多個突變之抗體，該突變例如在生產上可能為所欲的，用以增進所欲的抗體形式之產率。

「分離的抗體」係指經鑑定及由至少一種其天然環境之組成中分離及/或回收的抗體。例如，就本發明之目的，從至少一種有機體之組成份，或從其中抗體係自然存在或自然產生之組織或細胞分離或移出之抗體，係為一「分離的抗體」。分離的抗體亦包括重組細胞內原位的抗體。分離的抗體為已進行至少一次純化或分離步驟之抗體。根據特定的實施例，一分離的抗體可能實質上無其他細胞物質及/或化學物。

術語「專一結合」或其類似術語，係指抗體或其抗原結合片段與抗原形成一複合物其在生理條件下為相當穩定。測定抗體是否與抗原專一結合之方法已為本項技術所熟知並包括，例如平衡透析、表面電漿子共振等等。例如，與 PCSK9「專一結合」之抗體，如本發明內文中所用，係包括，如以表面電漿子共振所測定，以低於約 1000 nM，低於約 500 nM，低於約 300 nM，低於約 200 nM，低於約 100 nM，低於約 90 nM，低於約 80 nM，低於約 70 nM，低於約 60 nM，低於約 50 nM，低於約 40 nM，低於約 30 nM，低於約 20 nM，低於約 10 nM，低於約 5 nM，低於約 4 nM，低於約 3 nM，低於約 2 nM，低於約 1 nM 或低於約 0.5 nM 之 K_D 與 PCSK9 或其部分結合之抗體。然而，與 hPCSK9 專一結合之分離的抗體可能對其他抗體例如其他(非-人類)物種的 PCSK9 分子，具有交叉反應性。

相較於可從其衍生抗體之對應的胚原序列，可用於本發明方法之抗-PCSK9 可在重鏈和輕鏈可變區之架構及/或 CDR 區中包括一或多個胺基酸取代、插入及/或刪除。此等突變可藉由將文中所揭示之胺基酸序列與得自，例如公開的抗體序列資料庫之胚原序列相比較，加以容易地確定。本發明包括涉及使用由任何文中所揭示的胺基酸序列所衍生的抗體及其抗原結合片段之方法，其中在一或多個架構區及/或 CDR 區中的一或多個胺基酸係突變成從其衍生抗體之胚原序列的對應殘基，或另外的人類胚原序列的對應殘基，或對應胚原序列之保守性胺基酸取代(此等序列改變在文中係統稱為「胚原突變」)。本項技術之一般技術者，由文中所揭示之重鏈和輕鏈可變



區序列開始，可容易地製造許多包括一或多個個別的胚原突變或其組合之抗體和抗原結合片段。在特定的實施例中， V_H 及/或 V_L 區內的所有架構及/或 CDR 殘基係突變回到衍生此抗體之原始胚原序列中所發現的殘基。在其他實施例中，僅特定的殘基突變回到原始的胚原序列，例如僅在 FR1 的前 8 個胺基酸中或 FR4 的後 8 個胺基酸中發現突變的殘基，或僅在 CDR1、CDR2 或 CDR3 內發現突變的殘基。在其他的實施例中，一或多個架構及/或 CDR 殘基係突變成不同胚原序列之對應殘基(亦即與最初衍生抗體之胚原序列不同的胚原序列)。再者，本發明之抗體在架構及/或 CDR 區內可含有任何二或多個胚原突變之組合，例如，其中特定的個別殘基係突變成特定胚原序列之對應殘基，而與原始胚原序列不同的其他殘基係維持原樣或突變成不同胚原序列之對應殘基。一旦得到後，含有一或多個胚原突變之抗體和抗原結合片段可容易地檢測其一或多種所欲的性質，例如結合專一性改善、結合親和力增加、拮抗或促效性生物性質改善或增進(視情況而定)、致免疫力降低等。以此通用方法所得的抗體和抗原結合片段係涵蓋在本發明中。

本發明亦包括涉及使用抗-PCSK9 抗體之方法，該抗體係包含任何具有一或多個保守取代之文中所揭示的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列的變體。例如，本發明包括抗-PCSK9 抗體之用途，該抗體相對於文中所揭示之任何 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列，係具有含例如 10 個或更少、8 個或更少、6 個或更少、4 個或更少之保守性胺基酸取代的 HCVR、LCVR 及/或 CDR 胺基酸序列。

術語「表面電漿子共振」係指得以藉由偵測生物感測器基質內蛋白濃度改變，進行即時生物特定作用分析之光學現象，例如使用 BIACORE™ 系統(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)。

術語「 K_D 」希望係指特定的抗體-抗原交互作用之平衡解離常數。

術語「表位」係指與抗體分子可變區中稱為補位(paratope)的特定抗原結合位置相互作用之抗原決定位。單一抗原可具有一個以上的表位。因此，不同的抗體可與抗原的不同區域結合並可具有不同的生物效應。表位可為構型或線性。構型表位係由直鏈多肽鏈不同線段之空間上並列的胺基酸所

產生。線性表位係由多肽鏈中相鄰的胺基酸殘基所產生。在特定的情況下，表位可包括抗原上的醣類基團、磷醯基或礦醯基。

根據特定的實施例，用於本發明方法中之抗-PCSK9 抗體為帶有 pH-依賴結合特性之抗體。如文中所用，「帶有 pH-依賴結合」一詞係指抗體或其抗原結合片段，「相較於中性 pH，在酸性 pH 時與 PCSK9 結合下降」(就本揭示文之目的，二個詞語可交互使用)。例如，「帶有 pH-依賴結合特性」係包括在中性 pH 比在酸性 pH 時以較大親和力與 PCSK9 結合的抗體及其抗原結合片段。在特定的實施例中，本發明之抗體及抗原結合片段在中性 pH 時比在酸性 pH 時至少以高出 3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100 或更多倍的親和力與 PCSK9 結合。

根據本發明此方面，相對於母源抗-PCSK9 抗體，帶有 pH-依賴結合特性之抗-PCSK9 抗體可具有一或多個胺基酸變異。例如，帶有 pH-依賴結合特性之抗-PCSK9 抗體可含有一或多個組胺酸取代或插入，例如在一或多個母源抗-PCSK9 抗體的 CDR 中。因此，根據本發明特定的實施例，此等方法係提供，包括投予一抗-PCSK9 抗體，其包括與母源抗-PCSK9 抗體的 CDR 胺基酸序列相同之 CDR 胺基酸序列(例如重鏈和輕鏈 CDR)，但母源抗體的一或多個 CDR 之一或多個胺基酸係經組胺酸殘基取代。帶有 pH-依賴結合之抗-PCSK9 抗體，在母源抗體之單一 CDR 中或母源抗-PCSK9 抗體分布的整個多數個(例如 2、3、4、5 或 6 個)CDR 中，可具有例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或更多個組胺酸取代。例如，本發明係包括帶有 pH-依賴結合之抗-PCSK9 抗體的用途，其包括母源抗-PCSK9 抗體的 HCDR1 中之一或多個組胺酸取代，HCDR2 中之一或多個組胺酸取代，或 HCDR3 中之一或多個組胺酸取代，LCDR1 中之一或多個組胺酸取代，LCDR2 中之一或多個組胺酸取代，LCDR3 中之一或多個組胺酸取代。

如文中所用，「酸性 pH」一詞係指 6.0 或更低的 pH(例如低於約 6.0，低於約 5.5，低於約 5.0 等)。「酸性 pH」一詞包括約 6.0、5.95、5.90、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0 或更低的 pH 值。如文中所用，「中性 pH」一詞係指

約 7.0 至約 7.4 的 pH。「中性 pH」一詞包括約 7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35 及 7.4 之 pH 值。

製備人類抗體

於轉殖基因小鼠中產生人類抗體之方法已為本項技術所知。任何此等已知的方法可用於本發明內文中用以製造與人類 PCSK9 專一結合之人類抗體。

使用 VELOCIMMUNE™技術(參見，例如 US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals)或任何其他已知的產生單株抗體之方法，最初先分離出對 PCSK9 具高親和力之具有人類可變區和小鼠恆定區的嵌合抗體。VELOCIMMUNE™技術包括：產生基因轉殖小鼠，該小鼠具有包含操作上連接內生性小鼠恆定區基因座之人類重鏈和輕鏈可變區的基因體，使小鼠在回應抗原性刺激時得以產生一包括人類可變區和小鼠恆定區之抗體。將編碼抗體重鏈和輕鏈之可變區的 DNA 分離並以操作上連接編碼人類重鏈和輕鏈恆定區之 DNA。然後將 DNA 表現在能表現全人類抗體之細胞中。

一般而言，係將 VELOCIMMUNE™小鼠施以相關抗體，並從表現抗體之小鼠中回收淋巴細胞(例如 B-細胞)。淋巴細胞可與骨髓瘤細胞株融合，製備無限增殖化的雜交瘤細胞株，並篩選及選擇此雜交瘤細胞株，鑑別出產生對相關抗原專一性之抗體的雜交瘤細胞株。可將編碼重鏈和輕鏈可變區之 DNA 分離出，並與所欲的重鏈和輕鏈之同型恆定區相連接。此抗體蛋白可在細胞中產生，例如 CHO 細胞。另一種選擇，編碼抗原-專一性嵌合抗體或重鏈和輕鏈之可變區的 DNA 可直接從抗原專一性的淋巴細胞分離出。

起初，將具有人類可變區和小鼠恆定區之高親和性嵌合抗體分離出。使用熟習本項技術者已知的標準程序，將抗體定性及就所欲的特性選擇，包括親和性、選擇性、表位等。將小鼠的恆定區以所欲的人類恆定區置換，產生本發明之全人類抗體，例如野生型或修飾型 IgG1 或 IgG4。當所選的恆定區可根據特定用途而變時，高親和性抗原-結合及目標專一性特性仍保留在可變區中。

一般而言，可用於本發明方法中之抗體，當藉由與固定於固相上或溶液相中的抗原結合來測量時，係如上述具有高親和力。小鼠恆定區係以所欲的人類恆定區置換，產生本發明之全長人類抗體。當所選的恆定區可根據特定用途而變時，高親和性抗原-結合及目標專一性特性仍保留在可變區中。

可用於本發明方法內容中之專一與 PCSK9 結合的人類抗體或抗體之抗原結合片段的特定實例包括任何抗體或抗原結合片段，其係包括包含在具有由 SEQ ID NO : 1 和 11 組成之群中選出的胺基酸序列之重鏈可變區 (HCVR)內的三個重鏈 CDR(HCDR1、HCDR2 和 HCDR3)，或實質上具有至少 90%，至少 95%，至少 98%或至少 99%序列一致性之其類似序列。該抗體或抗原結合片段可包括包含在具有由 SEQ ID NO : 6 和 15 組成之群中選出的胺基酸序列之輕鏈可變區(LCVR)內的三個輕鏈 CDR(LCDR1、LCDR2 和 LCDR3)，或實質上具有至少 90%，至少 95%，至少 98%或至少 99%序列一致性之其類似序列。

在本發明特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括來自由 SEQ ID NO : 1/6 和 11/15 組成之群中選出的重鏈和輕鏈可變區胺基酸序列對(HCVR/LCVR)的 6 個 CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3)。

在本發明特定的實施例中，可用於本發明方法中之抗-PCSK9 抗體或其抗原結合片段係具有選自 SEQ ID NO:2/3/4/7/8/10 (mAb316P)和 SEQ ID NO : 12/13/14/16/17/18(mAb300N) (參見美國專利申請公開案第 2010/0166768 號) 之 HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 胺基酸序列。

在本發明特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括由 SEQ ID NO : 1/6 和 11/15 組成之群中選出的 HCVR/LCVR 胺基酸序列對。

醫藥組成物及給藥方法

本發明係包括，包含在無史塔丁下將 PCSK9 抑制劑投予一患者之方法，其中該 PCSK9 抑制劑係包含在醫藥組成物中。本發明之醫藥組成物係與適合的載劑、賦形劑和其他提供適合的轉移、運送、耐受性及類似性質

之藥劑所調配。許多適合的調配物可參見所有醫藥化學家已知的處方集：賓州伊斯頓馬克出版公司之 Remington's Pharmaceutical Sciences。這些調配物包括，例如散劑、糊膏、軟膏、軟凍、蠟、油、脂質、含脂質(陽離子或陰離子)之囊泡(例如 LIPOFECTIN™)、DNA 接合物、無水吸收糊膏、水包油和油包水乳劑、乳劑碳蠟(各種分子量之聚乙二醇)、半固體凝膠及含碳蠟(carbowax)之半固體混合物。亦參見 Powell 等人"Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52 : 238-311。

已知有各種的遞送系統並可用於投予本發明之醫藥組成物，例如包膠之微脂體、微粒、微膠囊、能表現突變病毒之重組細胞、受體媒介的內吞作用(參見，例如 Wu 等人 (1987) J. Biol. Chem. 262 : 4429-4432)。投予的方法包括(但不限於)皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外和口服路徑。組成物可以任何方便的路徑，例如以輸注或圍注、以經由上皮或黏膜層(例如口腔黏膜、直腸和腸黏膜等)吸收來給藥，並可與其他生物活性劑共同給藥。

本發明之醫藥組成物可以標準針或注射器由皮下或靜脈內來遞送。此外，就皮下遞送而言，筆型遞送裝置可容易地用於遞送本發明之醫藥組成物。此筆型遞送裝置可為重複使用型或拋棄型。可重複使用的筆型遞送裝置一般係利用含有醫藥組成物之可更換補充匣。一旦匣內的所有醫藥組成物投予後而補充匣變空，則此空匣可容易丟棄並更換新的含醫藥組成物之補充匣。然後此筆型遞送裝置便可再使用。在拋棄型筆型遞送裝置中無可置換的補充匣。取而代之的，拋棄型筆型遞送裝置係預先填充醫藥組成物收藏在裝置內的儲槽中。一旦醫藥組成物的儲槽變空，整個裝置便可丟棄。

許多可重複使用的筆型和自動注射器遞送裝置已應用於皮下遞送本發明之醫藥組成物。實例包括(但不限於)AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™筆(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25^{1m} 筆、HUMALOGTM 筆、HUMALIN 70/30TM 筆(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPENTM I, II 及 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIORTM(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BDTM 筆(Becton Dickinson, Franklin Lakes,

NJ)、OPTIPENTM、OPTIPEN PROTM、OPTIPEN STARLETTM 及 OPTICLIKTM(sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)，僅提出一些。用於皮下遞送本發明醫藥組成物之拋棄型筆型遞送裝置包括(但不限於)SOLOSTARTM 筆(sanofi-aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk)及 KWIKPENT™ (Eli Lilly)、SURECLICK™ 自動注射器(Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.)及 HUMIRA™ 筆(Abbott Labs, Abbott Park IL)，僅提出一些。

在特定的實施例中，醫藥組成物可以控制釋放系統來遞送。在特定的實施例中，可使用幫浦(參見 Langer, *supra* ; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14 : 201)。在另外的實施例中，可使用聚合物質；參見 Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。又在另外的實施例中，控制釋放系統可放置在靠近組成物的目標處，因此僅需要全身劑量的一部分(參見，例如 Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138)。其他的控制釋放系統係論述於 Langer, 1990, Science 249 : 1527-1533 之評論中。

可注射的製備物可包括用於靜脈內、皮下、皮內及肌肉內注射、點滴輸注等之劑型。這些可注射製備物可藉由公開已知的方法來製備。例如，可注射製備物可，例如藉由將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化於注射上習用的無菌水性媒劑或油性媒劑中來製備。注射用之水性媒劑有，例如生理食鹽水、含葡萄糖之等張溶液和其他佐劑等，其可與適合的增溶劑例如醇(例如乙醇)、多醇(例如丙二醇、聚乙二醇)、非離子介面活性劑[例如聚山梨醇酯 80、HCO-50(氫化蓖麻油之聚環氧乙烷(50 莫耳)加合物)]等組合使用。油性媒劑，可使用芝麻油、大豆油等，其可與增溶劑例如苯甲酸苯甲基酯、苯甲醇等組合使用。在特定的實施例中，因此所製備的注射液係填充於適當的安瓶中。在特定的實施例中，此醫藥上可接受的賦形劑為一組胺酸 pH 6.0、聚山梨醇酯 20 和蔗糖之組合物。

有利地，上述之口服或非經腸用途之醫藥組成物係製備成適合活性成份劑量之單位劑型。此等單位劑量之劑型包括，例如錠劑、片劑、膠囊、注射劑(安瓶)、栓劑等。

劑量及給藥療法

根據本發明之方法和組成物，投予一患者之 PCSK9 抑制劑(例如，抗-PCSK9 抗體)的量一般為一治療上有效量。「治療上有效量」一詞係指產生可察覺的降低一種以上之高膽固醇血症或相關病症的癥狀(例如，脂質的量及/或動脈硬化病灶)。

包含在個別劑量中的抗-PCSK9 抗體之量可藉由每公斤病患體重之抗體毫克數來表示(亦即 mg/kg)。例如，抗-PCSK9 抗體可以約 0.0001 至約 10 mg/kg 之病患體重的劑量來投予病患。抗體的示例性治療上有效量可從約 75 mg，約 80 mg，約 90 mg，約 100 mg，約 110 mg，約 120 mg，約 130 mg，約 140 mg，約 150 mg，約 160 mg，約 170 mg，約 180 mg，約 190 mg，約 200 mg，約 210 mg，約 220 mg，約 230 mg，約 240 mg，約 250 mg，約 260 mg，約 270 mg，約 280 mg，約 290 mg，約 300 mg，約 310 mg，約 320 mg，約 330 mg，約 340 mg，約 350 mg，約 360 mg，約 370 mg，約 380 mg，約 390 mg，約 400 mg，約 410 mg，約 420 mg，約 430 mg，約 440 mg，約 450 mg，約 460 mg，約 470 mg，約 480 mg，約 490 mg，約 500 mg，約 510 mg，約 520 mg，約 530 mg，約 540 mg，約 550 mg，約 560 mg，約 570 mg，約 580 mg，約 590 mg 或約 600 mg 之抗-PCSK9 抗體。

在特定的實施例中，抗-PCSK9 抗體係以每 4 週約 150 mg 之劑量投予患者進行至少 3 個劑量。

在某些實施中，該抗體係以每 4 週約 150 mg 之劑量投予患者 12 週，若在第 8 週該患者的 LDL-C 值係低於 100 mg/dl 及 30% 之 LDL-C 降低量，則將劑量保持在每 4 週 150 mg 另再進行 12 週。

在其他的實施例中，若在第 8 週該患者的 LDL-C 值係大於或等於 100 mg/dl，則將劑量提高至每 2 週約 150 mg 另再進行 12 週。

在某些實施中，抗體係以每 4 週約 150 mg 之劑量投予患者 12 週，若在第 8 週該患者的 LDL-C 值係低於 70 mg/dl 及 30% 之 LDL-C 降低量，則將劑量保持在每 4 週 150 mg 另再進行 12 週。

在另外的實施例中，抗體係以每 4 週約 300 mg 之劑量投予患者 48 週。

在另一的實施例中，抗體係以每 4 週約 300 mg 之劑量投予患者進行總計 3 個劑量，且若在第 8 週該患者並未達到預定的治療目標或該患者與基線值相比不具有至少 30% 之 LDL-C 降低量，則將劑量改為每 2 週 150 mg 另再進行 36 週。

額外的治療

在某些實施中，本發明係關於增加前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(PCS9)拮抗劑於一患者中之作用效期的方法，其係包括在無史塔丁下投予該患者一抗-PCS9 拮抗劑。在某些實施中，拮抗劑為一抗體或抗原結合蛋白。例如，實例中顯示在無史塔丁下投予患者一抗-PCS9 抗體增加了抗-PCS9 抗體之作用效期。

在某些實施中，本發明係關於於一患者中維持整個給劑間區間恆定的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低之方法，其係包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(PCS9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物。如圖 1 所示，先前技術治療在治療期間顯現「鋸齒狀」的 LDL-C。相反的，Q4W 級劑療法在無接受史塔丁的病患中維持整個給劑間區間恆定的 LDL-C 降低。

在某些實施中，本發明係關於有此需要之患者中降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)之方法，其係包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCS9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此降低該患者中之 LDL-C。

在某些實施中，本發明係關於於有此需要之患者中治療高膽固醇血症之方法，其係包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCS9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此治療該患者中之高膽固醇血症。

在某些實施中，本發明係關於於有此需要之患者中治療非家族性高膽固醇血症之高膽固醇血症類型的方法，其係包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予該患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此治療該患者中非家族性高膽固醇血症之高膽固醇血症類型。

因此，本發明之方法，根據特定的實施例，係包括在無史塔丁下將一包括抗-PCSK9 抗體之醫藥組成物投予一患者。

因此，本發明之方法，根據特定的實施例，亦包括將一包括抗-PCSK9 抑制劑之醫藥組成物與另外的非-史塔丁降脂劑組合，投予一患者。

降脂劑係包括，例如，抑制膽固醇吸收及/或膽酸再吸收之藥劑(例如依澤替米貝)；增加脂蛋白分解代謝(例如菸鹼酸)之藥劑；及/或參與膽固醇消除之 LXR 轉錄作用的活化劑，例如 22-羥基膽固醇。

在某些實施中，在給予本發明醫藥藥組成物之前，該患者先前已就高膽固醇血症處理進行治療療程。例如，在給予包括抗-PCSK9 抗體之醫藥組成物之前，先前經診斷患有高膽固醇血症之病患可能已獲處方或正進行另外藥物之穩定治療療程。

在某些實施中，在以文中所述的 PCSK9 抑制劑治療前，該病患先前已用史塔丁或其他降脂劑治療。在其他的實施例中，該病患先前並未經史塔丁或其他降脂劑治療。

特定的具體實施例

在一方面本揭示文係提供於有此需要之患者中降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)之方法，該方法係包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此降低該患者中之 LDL-C。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括由下列組成之群中選出的重鏈可變區/輕鏈可變區(HCVR/LCVR)胺基酸序列對之重鏈和輕鏈互補決定區(CDR)：SEQ ID NO：1/6 和 11/15。在特定的實施例中，該抗

體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO : 12、13、14、16、17 和 18 之重鏈和輕鏈 CDR 氨基酸序列。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:11 氨基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO:15 氨基酸序列之 LCVR。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO : 2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 氨基酸序列。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:1 氨基酸序列之 HCVR 及具有 SEQ ID NO:6 氨基酸序列之 LCVR。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係與 PCSK9 上的相同表位結合，為一包括具有 SEQ ID NO : 12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO : 2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 氨基酸序列的抗體。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係與包括具有 SEQ ID NO : 12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO : 2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 氨基酸序列的抗體競爭與 PCSK9 結合。

在特定的實施例中，該患者係具有非家族性高膽固醇血症(nonFH)之高膽固醇血症類型。在特定的實施例中，該患者係具有異型接合子家族性高膽固醇血症(heFH)。在特定的實施例中，heFH 之診斷係藉由基因分型或臨床標準來進行。在特定的實施例中，此臨床標準為用於異型接合子家族性高膽固醇血症之 Simon Broome 註冊診斷標準，或 WHO/Dutch Lipid Network 標準之得分>8。

在特定的實施例中，該病患在給予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間係服用非史塔丁降脂劑。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑係由下列組成之群中選出：依澤替米貝、纖維酸類、芬諾菲布特、菸鹼酸、ω-3 脂肪酸及膽酸樹脂。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑為依澤替米貝或芬諾菲布特。

在特定的實施例中，該患者在投予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間並無服用非史塔丁降脂劑。

在特定的實施例中，此抗體或抗原結合蛋白係以皮下給藥。

在特定的實施例中，若在 4 或更多個劑量後，所測的患者 LDL-C 係 \leq 70 mg/dL，則維持每 4 週約 150 mg 之劑量。在特定的實施例中，若在 4 或更

多個劑量後，所測的患者 LDL-C 係 ≥ 70 mg/dL，則中斷此每 4 週約 150 mg 之劑量，並將抗體或抗原結合蛋白後續以每 2 週約 150 mg 之劑量投予該患者。

在另外的方面本揭示文係提供於有此需要之患者中治療高膽固醇血症之方法，該方法係包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此治療該患者中之高膽固醇血症。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括由下列組成之群中選出的重鏈可變區/輕鏈可變區(HCVR/LCVR)胺基酸序列對之重鏈和輕鏈互補決定區(CDR)：SEQ ID NO：1/6 和 11/15。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO：12、13、14、16、17 和 18 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:11 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO:15 胺基酸序列之 LCVR。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO：2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:1 胺基酸序列之 HCVR 及具有 SEQ ID NO:6 胺基酸序列之 LCVR。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係與 PCSK9 上的相同表位結合，為一包括具有 SEQ ID NO：12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO：2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列的抗體。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係與包括具有 SEQ ID NO：12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO：2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列的抗體競爭與 PCSK9 結合。

在特定的實施例中，該患者係具有非家族性高膽固醇血症(nonFH)之高膽固醇血症類型。在特定的實施例中，該患者係具有異型接合子家族性高膽固醇血症(heFH)。在特定的實施例中，heFH 之診斷係藉由基因分型或臨床標準來進行。在特定的實施例中，此臨床標準為用於異型接合子家族性高膽固醇血症之 Simon Broome 註冊診斷標準，或 WHO/Dutch Lipid Network

標準之得分>8。

在特定的實施例中，該病患在給予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間係服用非史塔丁降脂劑。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑係由下列組成之群中選出：依澤替米貝、纖維酸類、芬諾菲布特、菸鹼酸、 ω -3 脂肪酸及膽酸樹脂。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑為依澤替米貝或芬諾菲布特。

在特定的實施例中，該患者在投予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間並無服用非史塔丁降脂劑。

在特定的實施例中，此抗體或抗原結合蛋白係以皮下給藥。

在特定的實施例中，若在 4 或更多個劑量後，所測的患者 LDL-C 係 \leq 70 mg/dL，則維持每 4 週約 150 mg 之劑量。在特定的實施例中，若在 4 或更多個劑量後，所測的患者 LDL-C 係 \geq 70 mg/dL，則中斷此每 4 週約 150 mg 之劑量，並將抗體或抗原結合蛋白後續以每 2 週約 150 mg 之劑量投予該患者。

在另外的方面本揭示文係提供於有此需要之患者中治療非家族性高膽固醇血症之高膽固醇血症類型的方法，該方法係包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予該患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物，藉此治療該患者中為非家族性高膽固醇血症之高膽固醇血症類型。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括由下列組成之群中選出的重鏈可變區/輕鏈可變區(HCVR/LCVR)胺基酸序列對之重鏈和輕鏈互補決定區(CDR)：SEQ ID NO：1/6 和 11/15。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO：12、13、14、16、17 和 18 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:11 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO:15 胺基酸序列之 LCVR。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO：2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:1 胺基酸序列之 HCVR 及具有 SEQ ID NO:6 胺基酸序列之 LCVR。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係與 PCSK9 上的相同表位結合，為一包括具有 SEQ ID NO : 12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO : 2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 氨基酸序列的抗體。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係與包括具有 SEQ ID NO : 12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO : 2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 氨基酸序列的抗體競爭與 PCSK9 結合。

在特定的實施例中，該患者係具有非家族性高膽固醇血症(nonFH)之高膽固醇血症類型。在特定的實施例中，該患者係具有異型接合子家族性高膽固醇血症(heFH)。在特定的實施例中，heFH 之診斷係藉由基因分型或臨床標準來進行。在特定的實施例中，此臨床標準為用於異型接合子家族性高膽固醇血症之 Simon Broome 註冊診斷標準，或 WHO/Dutch Lipid Network 標準之得分>8。

在特定的實施例中，該病患在給予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間係服用非史塔丁降脂劑。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑係由下列組成之群中選出：依澤替米貝、纖維酸類、芬諾菲布特、菸鹼酸、ω-3 脂肪酸及膽酸樹脂。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑為依澤替米貝或芬諾菲布特。

在特定的實施例中，該患者在投予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間並無服用非史塔丁降脂劑。

在特定的實施例中，此抗體或抗原結合蛋白係以皮下給藥。

在特定的實施例中，若在 4 或更多個劑量後，所測的患者 LDL-C 係 \leq 70 mg/dL，則維持每 4 週約 150 mg 之劑量。在特定的實施例中，若在 4 或更多個劑量後，所測的患者 LDL-C 係 \geq 70 mg/dL，則中斷此每 4 週約 150 mg 之劑量，並將抗體或抗原結合蛋白後續以每 2 週約 150 mg 之劑量投予該患者。

在另一方面本揭示文係提供於一人類患者中維持整個給劑間區間恆定的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低之抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白的給劑療法，其在以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量投予抗-PCSK9 抗體或其抗原結合蛋白後，具

有一或多個由下列組成之群中選出之性質：(a)使用梯形法所計算的血漿濃度對時間的曲線下的面積，從計時起點至實時(AUC_{last})係從約 250 mg·天/L 至約 650 mg·天/L；(b)所觀察到的最大血漿濃度(C_{max})係從約 15 mg/L 至約 33 mg/L；(c)第一次達到最大血漿濃度(t_{max})約 7 天；及(d)達到最終半衰期的時間($t_{1/2}^Z$)係從約 5.5 天至約 12 天。

在另一方面本揭示文係提供於一人類患者中維持整個給劑間區間恆定的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低之抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白的給劑療法，其在以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量投予抗-PCSK9 抗體或其抗原結合蛋白後，具有一或多個由下列組成之群中選出之性質：(a)使用梯形法所計算的血漿濃度對時間的曲線下的面積，從計時起點至實時(AUC_{last})係從約 150 mg·天/L 至約 450 mg·天/L；(b)所觀察到的最大血漿濃度(C_{max})係從約 10.5 mg/L 至約 24 mg/L；(c)第一次達到最大血漿濃度(t_{max})約 7 天；及(d)達到最終半衰期的時間($t_{1/2}^Z$)係從約 5 天至約 9 天。

在另外的方面本揭示文係提供於一患者中維持整個給劑間區間恆定的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低之方法，該方法係包括以每 4 週約 150 mg 之劑量進行至少 3 個劑量，投予無合併服用史塔丁之患者一包括抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或抗原結合蛋白之醫藥組成物。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括由下列組成之群中選出的重鏈可變區/輕鏈可變區(HCVR/LCVR)胺基酸序列對之重鏈和輕鏈互補決定區(CDR)：SEQ ID NO：1/6 和 11/15。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO：12、13、14、16、17 和 18 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:11 胺基酸序列之 HCVR 和具有 SEQ ID NO:15 胺基酸序列之 LCVR。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO：2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:1 胺基酸序列之 HCVR 及具有 SEQ ID NO:6 胺基酸序列之 LCVR。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係與 PCSK9 上的相同表位結合，為一包括具有 SEQ ID NO : 12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO : 2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 氨基酸序列的抗體。

在特定的實施例中，該抗體或其抗原結合片段係與包括具有 SEQ ID NO : 12、13、14、16、17 和 18；或 SEQ ID NO : 2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 氨基酸序列的抗體競爭與 PCSK9 結合。

在特定的實施例中，該患者係具有非家族性高膽固醇血症(nonFH)之高膽固醇血症類型。在特定的實施例中，該患者係具有異型接合子家族性高膽固醇血症(heFH)。在特定的實施例中，heFH 之診斷係藉由基因分型或臨床標準來進行。在特定的實施例中，此臨床標準為用於異型接合子家族性高膽固醇血症之 Simon Broome 註冊診斷標準，或 WHO/Dutch Lipid Network 標準之得分>8。

在特定的實施例中，該病患在給予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間係服用非史塔丁降脂劑。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑係由下列組成之群中選出：依澤替米貝、纖維酸類、芬諾菲布特、菸鹼酸、 ω -3 脂肪酸及膽酸樹脂。在特定的實施例中，該非史塔丁降脂劑為依澤替米貝或芬諾菲布特。

在特定的實施例中，該患者在投予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間並無服用非史塔丁降脂劑。

在特定的實施例中，此抗體或抗原結合蛋白係以皮下給藥。

在特定的實施例中，若在 4 或更多個劑量後，所測的患者 LDL-C 係 \leq 70 mg/dL，則維持每 4 週約 150 mg 之劑量。在特定的實施例中，若在 4 或更多個劑量後，所測的患者 LDL-C 係 \geq 70 mg/dL，則中斷此每 4 週約 150 mg 之劑量，並將抗體或抗原結合蛋白後續以每 2 週約 150 mg 之劑量投予該患者。

【圖式簡單說明】

圖 1 為一先前技術之圖式，其係顯示就給予 alirocumab 之患有異型接合子家族性高膽固醇血症的病患(其係在有或無依澤替米貝治療下服用穩定

的史塔丁給劑)，在治療期間和追蹤期期間，基線 LDL-C 對週數的平均百分比變化。特言之，此「鋸齒」狀的血漿 LDL-C 濃度很明顯，因先前技術治療無法維持整個給劑間區間恆定的 LDL-C 降低。

圖 2 為顯示下列三組從第-29 天至第 120 天與基線相比之 LDL-C 的百分比變化圖：alirocumab + 安慰劑，alirocumab + 依澤替米貝，以及 alirocumab + 芬諾菲布特。

圖 3 為顯示下列三組從第-1 天至第 120 天與基線相比之 LDL-C 的百分比變化圖：alirocumab + 安慰劑，alirocumab + 依澤替米貝，以及 alirocumab + 芬諾菲布特。

圖 4 為顯示兩兩相比的平均依澤替米貝作圖，相較於基線之 LDL-C 的百分比變化圖：alirocumab 150 mg SC Q4W + 依澤替米貝對 alirocumab 150 mg SC Q4W；及 alirocumab 150 mg SC Q4W + 芬諾菲布特對 alirocumab 150 mg SC Q4W。

圖 5A-D 為一組四個圖式，其係顯示 3 個治療組共同比較之平均游離 PCSK9 量(A)，以及各治療組與從第-29 天基線之 LDL-C 百分比變化相比較(B-D)(每組 N=24)。圖 5A 係顯示全部比較的三組之結果。圖 5B 係顯示 alirocumab + 安慰劑組之結果。圖 5C 係顯示 alirocumab + EZE 組之結果。圖 5D 係顯示 alirocumab + FENO 組之結果。

圖 6A-C 為一組三個圖式，其係顯示從第-29 天基線之 LDL-C 百分比變化(圖 6A)，以及從第 57 天(第 3 劑 alirocumab 注射的時間)至第 85 天(第 3 劑 alirocumab 注射後 28 天)之游離的 PCSK9 量(圖 6B)和總 alirocumab (圖 6C)。

圖 7(上方)為 2 個圖，其係顯示在第 1 次 alirocumab 級藥後第 1 天，以直線(左上)和半對數標度(右上)表示之平均 alirocumab 血清濃度-時間圖，三組為：alirocumab + 安慰劑，alirocumab + 依澤替米貝，以及 alirocumab + 芬諾菲布特。圖 7(下方)為 2 個圖，其係顯示在第 3 次 alirocumab 級藥後第 57 天，以直線(左下)和半對數標度(右下)表示之平均 alirocumab 血清濃度-時間圖，三組為：alirocumab + 安慰劑，alirocumab + 依澤替米貝，以及 alirocumab + 芬諾菲布特。

數為基準，評估單獨或緊接著依澤替米貝或芬諾菲布特投予 alirocumab 之藥效動力學樣貌，2)評估單獨或緊接著依澤替米貝或芬諾菲布特投予的 alirocumab 之藥物動力學性質，3)文件證明依澤替米貝和芬諾菲布特暴露，4)評估依澤替米貝或芬諾菲布特對 PCSK9 量之效應，及 5)評估合併投予 alirocumab 及依澤替米貝或芬諾菲布特之安全性。

此第 1 階段研究為一以 3 個平行組進行的隨機、部份盲化、對照之研究，其中以依澤替米貝或芬諾菲布特或安慰劑依澤替米貝之 4 週的導入期，接著 17 週的治療期(亦即 A 組： alirocumab + 依澤替米貝安慰劑，B 組： alirocumab + 依澤替米貝，C 組： alirocumab + 芬諾菲布特)。本研究係探討 150 mg Q4W 與依澤替米貝(EZE)和芬諾菲布特(FENO)組合對降低 LDL-C 效應及對游離 PCSK9 及總 alirocumab 之循環量的影響。

患者

本研究係評估 72 位健康的患者。納入標準為：健康男性或女性患者，年齡 18 至 65 歲，帶有血清 LDL-C 量 >130 mg/dL，在篩選時未接受降脂治療(第 29 天)，及在第 1 天基線對照時，血清 LDL-C 量 ≥ 100 mg/dL(alirocumab 開始之前)。(注意：就實用的理由，用於測量基線 LDL-C 之血液樣本係在第 1 天採集，以驗證該患者在以 alirocumab 開始治療前仍具有 LDL-C 量 ≥ 100 mg/dL)。

將 72 位患者隨機分成 3 組，其中每組 24 位患者。患者之基礎特徵係如表 1 所示。

表 1.基線時(第 29 天)病患特徵

治療組	Alirocumab 150 mg Q4W+安慰劑 (N=24)	Alirocumab 150 mg Q4W + EZE (N=24)	Alirocumab 150 mg Q4W + FENO (N=24)
年齡(歲)，平均(SD)	48.5 (12.8)	49.5 (10.7)	54.6 (7.6)
男性(%)	46	46	42
身體質量指數(kg/m ²), 平均(SD)	23.9 (2.0)	25.5 (2.7)	24.7 (2.5)
計算的 LDL-C (mg/dL), 平均(SD)	183.3 (38.7)	181.7 (37.1)	180.6 (31.3)

總膽固醇(mg/dL), 平均(SD)	264.5 (43.7)	250.6 (40.6)	263.7 (40.6)
脂蛋白元 B (g/L), 平均(SD)	1.3 (0.21)	1.3 (0.22)	1.3 (0.17)
非-HDL-C (mg/dL), 平均(SD)	198.4 (40.6)	200.3 (39.8)	199.5 (31.7)
HDL-C (mg/dL), 平均(SD)	65.7 (12.4)	60.3 (13.1)	64.2 (15.5)
三酸甘油酯(mg/dL), 中位數(範圍)	78.8 (44.3–177.1)	95.7 (35.4–168.3)	94.8 (53.1–194.9)
脂蛋白(a) (g/L), 中位數(範圍)	0.27 (0.0–1.6)	0.33 (0.0–1.6)	0.17 (0.0–1.5)
游離 PCSK9 (ng/L), 平均(SD)	146.5 (54.3)	150.7 (48.5)	152.1 (54.1)

HDL-C 高密度脂蛋白膽固醇；SD 標準偏差

研究治療

Alirocumab 係調配成 150 mg/ml 溶液供注射用。Alirocumab 係以皮下投予腹部。Alirocumab 係以每 4 週 150 mg 劑量，1 次注射，進行總共三次注射。

依澤替米貝係調配成 10 mg 包膠錠劑(與安慰劑依澤替米貝膠囊一致)。依澤替米貝係以口服給藥。依澤替米貝係以 10 mg 之劑量，每日一次給藥，進行總共 21 週的期間(在最初的 alirocumab 紿給藥後，4 週的導入期接著 17 週的治療期)。

芬諾菲布特係調配成 160 mg 膜衣錠。芬諾菲布特係在餐中以口服給藥。芬諾菲布特係以 160 mg 的劑量，每日一次給藥，進行總共 21 週的期間(在最初的 alirocumab 紿給藥後，4 週的導入期接著 17 週的治療期)。

治療期間係如下。在導入期期間(第-28 至-1 天)及整個治療期(第 1 至 120 天)，患者係接受重覆的依澤替米貝或芬諾菲布特或安慰劑依澤替米貝，以及緊接著持續的依澤替米貝或芬諾菲布特或安慰劑依澤替米貝之重覆劑量的 alirocumab(在第 1、29 和 57 天)。

觀察期限至高最多每位患者 25 週(從篩選至研究結束[EOS]回診)其包括 3 週的篩選期，4 週的導入期，17 週的治療期及一次 EOS 回診(在最後給

劑的依澤替米貝、安慰劑或芬諾菲布特之後，最少 4 天)。

評估標準

藥效學標準係如下。主要的療效指標(endpoint)為與基線相比之計算的血清 LDL-C 百分比變化(D-29)。次要的療效指標為以百分比分析與基線相比所計算的 LDL-C、總膽固醇(TC)、高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)、非-HDL-C、三酸甘油酯(TG)、脂蛋白元 B (ApoB)、脂蛋白元 A1 (ApoA1)及脂蛋白 a (Lp[a])之絕對變化，及相較於基線的絕對變化。

就 alirocumab 使用非隔室法計算下列藥物動力學(PK)參數：觀察的最大血清濃度(C_{max})、重覆給劑期間治療給藥前一刻之血清濃度(C_{trough})，在第 29 天所觀察的血清濃度(C_{D29})，從計時起點至實時使用梯形法所計算的血清濃度對時間曲線下的面積(AUC_{last})，推斷至無限大之血清濃度對時間曲線下的面積(AUC)，達到 C_{max} 之時間(t_{max})，使用梯形法所計算從計時起點至研究第 29 天的血清濃度對時間曲線下的面積(AUC_{0-D28})，與終端斜率有關的最終半衰期($t_{1/2z}$)，對應量性限制以上之最後濃度的時間(t_{last})，血清之藥物表觀身體總清除率(CL/F)，穩定狀態之分布量($V_{ss/F}$)，分子留在體內的平均時間(MRT)，及終端期之分布量($V_{z/F}$)。測量總血清 alirocumab 濃度，總量和游離的前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型(PCSK9)濃度，以及抗-alirocumab 抗體。

經由患者自動通報或由研究人員觀察、臨床實驗室評估(生化、血液學、凝血和尿分析)、生命徵象評估(心率、血液收縮壓及舒張壓)、體重、身體檢查、12-導程心電圖(ECG)自動就地記錄、尿液藥物篩選；酒精氣味或血漿檢驗；女性中 β -人類絨毛膜性腺激素量；及致免疫性(抗-alirocumab 抗體效價)評估之有害事件(AE；包括局部耐受力)監測對患者之安全性。

藥效學取樣時間

就脂質參數(亦即，LDL-C、TC, HDL-C、非-HDL-C、TG、ApoB、ApoA1、Lp[a])之血液取樣係在早晨，禁食的狀況下(至少 10-小時禁食並避免吸菸)，在攝取任何藥物之前進行。

在篩選時；導入期的第 1 天；及治療期的第 8、15、22、29±1、57±1、64±1、71±1、78±1、85±1、99±2 和 120±3 天，收集血液樣本。

藥物動力學取樣時間及生物分析法

就 alirocumab 和總 PCSK9 及游離 PCSK9 分析之藥物動力學血液樣本係在導入期的第 28 天和第-15±2 天 (僅總 PCSK9 及游離 PCSK9 分析)；治療期的第 1、8、15、22、29、57、64、71、78、85、99、120 天；及 EOS 回診時收集。

就總依澤替米貝和未結合的依澤替米貝以及芬諾菲布酸分析之藥物動力學血液樣本係在導入期的第 28 天、第-15 天和第 1 天；以及治療期的第 1、29、57 和 64 天收集。

用於測定血清中抗-藥物抗體(ADA)量之樣本係在導入期的第 28 天；治療期的第 29、57、85 和 120 天；及 EOS 回診時收集。

alirocumab 的血清濃度係使用有效的酵素連結免疫吸附分析(ELISA)法以 0.078 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之定量下限(LLOQ)來測定。

總依澤替米貝和未結合的依澤替米貝以及芬諾菲布酸之血漿濃度係使用帶有串聯式質譜之有效的液相層析(LC-MS/MS)法，分別以 00.2 ng/mL 、0.04 ng/mL 和 49.9 ng/mL 之定量下限來測定。

抗-alirocumab 抗體樣本係使用有效的電化學發光分析來分析，供測定經酸處理的人類血漿中之抗-alirocumab 抗體效價。以最小的樣本稀釋度為基準，就任何抗-alirocumab 抗體陽性樣本，最小效價為 30。在純的血清樣本中，有效的偵測下限為約 1.5 ng/mL 。

概述

族群特徵

研究族群係包括 72 位患者(各治療組 24 位)；有 32 位男性和 40 位女性患者年齡介於 21 至 65 歲

藥效學結果

在導入期期間(第-29 天至第-1 天)依澤替米貝和芬諾菲布特組中 LDL-C 同樣地下降，在依澤替米貝和芬諾菲布特組中，於第-1 天分別達到-19.8 (2.1)%和-25.9 (3.2)%，而在安慰劑組中係保持穩定(在第-1 天+1.6 (3.0%))(圖 2)。在導入期之後，從第 1 天投予 alirocumab 治療，產生進一步的下降，依澤替米貝和芬諾菲布特組中較大。直到第 15 天，3 組治療組中 LDL-C 的相對變化為平行的，然後從第 15 天起，在芬諾菲布特組中開始緩慢的再增加，而在依澤替米貝組中直到第 22 天為較穩定的，此後亦可看到些許的再增加。在單獨的 alirocumab 組中並未觀察到此趨勢，其中 LDL-C 的下降仍持續。在所有的治療組中($p<0.0001$)，相較於第 1 次給劑後所觀察到的下降，第 3 次 alirocumab 級藥產生 LDL-C 進一步的下降，且第 3 次 alirocumab 級藥後在第 71 天(給藥後 14 天)，達到最大效用，無論所認為的基線為何(第-29 天或第-1 天)，在依澤替米貝和芬諾菲布特組中第 1 次給藥後 21 天看到與此類似的表現(圖 2 & 3；表 2)。在單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組中，最大的下降分別為-47.59%、-65.34%和-66.75%(與第-29 天基線相比的變化)。使用與第-1 天基線相比的變化，在單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組中，最大的下降分別為-47.39%、-56.56%和-54.34%。在第 3 次 alirocumab 級藥後第 28 天(亦即第 85 天)，就單獨投予 alirocumab，或分別與依澤替米貝或與芬諾菲布特共同投予，下降量分別-47.03%、-49.57%和-43.17%(與第-1 天基線相比的變化)。參見圖 2 和 3。

整個的治療效用為顯著的($p<0.0001$)。兩兩比較顯示，單獨的 alirocumab 和 alirocumab 與依澤替米貝共投予間的差異在所有的時間點仍為顯著的(圖 2)。除了在第 99 天，單獨的 alirocumab 和 alirocumab 與芬諾菲布特共投予間的差異在所有的時間點亦為顯著的(CI : -13.8174 至 0.1219%)。

如圖 4 所示，alirocumab 與依澤替米貝共投予對單獨的 alirocumab 和 alirocumab 與芬諾菲布特共投予對單獨的 alirocumab 之平均估算值間的差異分析，在研究的時程內，依澤替米貝和芬諾菲布特組之間並未顯示任何差異。TC 的相對變化係與 LDL-C 的變化平行。就 TG 和 HDL-C 二者，治療效用為顯著的。相較於單獨的 alirocumab，芬諾菲布特使 HDL-C 增加及使 TG 下降，在大部份的時間點為持續和顯著的，然而，相較於單獨的

alirocumab，依澤替米貝組之變化一般而言並非顯著的。

對於其他脂質參數之效應係彙整於表 2 中。表 2 係顯示：1)從第-29 天基線至第 71 天的平均百分比(SEM)降低量就單獨的 alirocumab 為-48.2 (2.3)%，及就 alirocumab+EZE 和+FENO 分別為-65.3 (2.0)%和-66.8 (2.7)%；及 2)從第-1 天基線至第 71 天的平均百分比(SEM)LDL-C 降低量就單獨的 alirocumab 為-47.4 (3.2)%，及就 alirocumab+EZE 和+FENO 分別-56.6 (2.5)% 和-54.3 (3.5)%。

表 2.從第-29 天基線和第-1 天基線至第 71 天(第 3 個 alirocumab 級劑後 14 天)其他脂質參數的平均(SEM)百分比變化

治療組	主要基線(第-29 天) (從安慰劑、EZE 或 FENO 導入期 開始)			另外的基線(第-1 天) (從 alirocumab 注射開始；持續的 安慰劑/EZE/FENO 治療)		
	Alirocum ab 150 mg Q4W + 安慰劑 (N=24)	Alirocum ab 150 mg Q4W + EZE (N=24)	Alirocum ab 150 mg Q4W + FENO (N=24)	Alirocum ab 150 mg Q4W + 安慰劑 (N=24)	Alirocum ab 150 mg Q4W + EZE (N=24)	Alirocum b 150 mg Q4W + FENO (N=24)
	-48.2 (2.3)	-65.3 (2.0)	-66.8 (2.7)	-47.4 (3.2)	-56.6 (2.5)	-54.3 (3.5)
LDL-C	-31.6 (1.4)	-45.7 (1.5)	-46.1 (1.9)	-31.5 (2.6)	-36.5 (1.4)	-32.4 (2.2)
總膽固醇	-43.0 (1.7)	-60.6 (1.9)	-64.4 (2.5)	-43.0 (2.7)	-51.9 (2.1)	-50.5 (3.2)
非-HDL-C	-39.1 (1.5)	-53.5 (1.8)	-58.3 (2.1)	-38.4 (2.4)	-44.9 (2.0)	-44.6 (2.5)
HDL-C	3.3 (3.4)	5.4 (3.2)	12.3 (3.1)	3.6 (2.9)	6.4 (3.1)	8.7 (3.0)
三酸甘油酯*	5.7 (-48.5 至 266.7)	-13.8 (-53.4 至 53.5)	-36.0 (-57.9 至 11.3)	-3.9 (-41.3 至 77.6)	-16.5 (-37.2 至 24.2)	-3.5 (-58.0 至 74.1)
脂蛋白(a)*	-20.3 (-63.至 33.3)	-27.0 (-71.4 至 35.8)	-19.9 (-57.6 至 38.3)	-11.7 (-58.8 至 160.9)	-9.2 (-67.0 至 66.7)	-20.4 (-56.8 至 17.7)

*中位數(範圍)

圖 5 為一組四個圖式,其係顯示 3 個治療組共同比較之平均游離 PCSK9 量,以及比較各治療組從第-29 天基線之 LDL-C 百分比變化。

圖 6 為一組三個圖式,其係顯示從第-29 天基線之 LDL-C 百分比變化,以及從第 57 天(第 3 劑 alirocumab 注射的時間)至第 85 天(第 3 劑 alirocumab 注射後 28 天)的游離 PCSK9 量和總 alirocumab。

在安慰劑導入期期間(亦即 alirocumab 治療之前),FENO 使游離的 PCSK9 量從 152 增加至 217 ng/mL。在安慰劑組中對應的游離 PCSK9 量之變化為 147 至 119 ng/mL,而在 EZE 組中為 151 至 142 ng/mL(圖 5A)。

在第 1 和第 3 次 alirocumab 注射後完全抑制游離的 PCSK9(第 2 次注射後並未測量)(圖 5A)。

於 alirocumab 注射後 7 至 15 天,相較於單獨的 alirocumab 組,在 FENO 組中游離的 PCSK9 量再次增加,而在 EZE 組中,較小程度(圖 5A)。這些增加量相當於在 EZE 和 FENO 組中所觀察到的效用緩慢降低(圖 5B-D; 及圖 6A+B 中特寫圖)。

對應游離的 PCSK9 之變化,在 FENO 存在下(幾何平均比[95%信賴區間]對單獨的 alirocumab : 0.64 [0.53 to 0.77])以及在 EZE 的存在下(0.85 [0.70 比 1.03]對單獨的 alirocumab), alirocumab 暴露降低了(圖 6C)。

安全性結果

在研究期間並無死亡或 SAE。TEAE 的發生率在 3 個治療組中相類似(單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組分別為 50.0%、58.3% 和 50.0%)。在芬諾菲布特組記錄中,僅有 1 位患者具有嚴重度的 TEAE(腎絞痛,持續約 11 小時,在最後的 alirocumab 納藥後 64 天發生,且不認為係於治療有關)。最頻繁的 TEAE(亦即在任何療組中記錄為 ≥ 2 位患者)為頭痛(在單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組分別為 3/24、5/24 和 2/24 患者),鼻咽炎(單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組分別為 3/24、4/24 和 4/24),流感(單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組分別為 2/24、0/24 和 1/24 患者),病毒性胃腸炎(單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲

布特組分別為 0/24、0/24 和 2/24 患者)，類流感病症(單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組分別為 1/24、3/24 和 1/24 患者)，及腹部疼痛(單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組分別為 2/24、1/24 和 1/24 患者)。在 3 組中所有其他的 TEAE 為偶發性。

在生命徵象有少許的 PCSA，3 個治療組發生率低。在 ECG 參數有少許的 PCSA，然而無 QTc > 450 ms (男性)或 QTc > 470 ms (女性)之記錄且並無偵測到延長的 QTc (定義為與基線相比增加 >60 ms)。並無任何這些生命徵象或 ECG 參數的異常被視為是臨床上顯著的。

在血液學和生化參數中有少許的 PCSA，3 個治療組中具有低發生率。除了單獨的 alirocumab 組中 1 位患者肌酸酐蛋白激酶(CPK)增加 >10 正常上限(ULN)之外，並無任何這些異常狀況被視為是臨床上顯著的。EOS 回診時此記錄的 CPK 增加被認為與身體運動有關，並申報為一 AE。在肝功能檢驗中並無 PCSA。

並無嚴重的有害事件(AE)或因 AE 而中斷。治療-引發的有害事件(TEAE)係彙整於表 3 中。

在 alirocumab+FENO 組中有 1 位患者具有嚴重程度的 TEAE(腎絞痛)，研究人員並不認為其係與研究治療有關。

在此研究中並無觀察到生命徵象、心電圖、血液學或生化參數之臨床上顯著變化。在 alirocumab+安慰劑組中有 1 位患者顯現肌酸酐磷酸激酶 >10 倍正常的上限，其被研究人員視為係與身體運動有關(表 3)。

表 3.安全性彙整

治療組	Alirocumab 150 mg Q4W + 腺安 慰劑 (N=24)	Alirocumab 150 mg Q4W + EZE (N=24)	Alirocumab 150 mg Q4W + FENO (N=24)
有任何 TEAE 之病患, n (%)	12 (50.0)	14 (58.3)	12 (50.0)
最頻繁的 TEAE(在任何組中係記錄 為≥2 位患者), n (%)			
頭痛	3 (12.5)	5 (20.8)	2 (8.3)

鼻咽炎	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)
流感	2 (8.3)	0 (0)	1 (4.2)
病毒性胃腸炎	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)
類流感病症	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.2)
腹部疼痛	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)

致免疫性結果

在單獨的 alirocumab 組之 24 位患者中有 4 位(16.7%)，在依澤替米貝組中 6/24 患者(25%)及在芬諾菲布特組中 7/24(29.2%)患者經檢驗為 ADA 陽性，其中效價範圍係介於 30(最小可偵測效價)至 240 之間。在依澤替米貝組中於第 29 天在 1 位患者中偵測到 240 的單一效價，在第 58 天效價降為 30。在第 120 天，在此患者中未偵測到 ADA。就所有其他 ADA 陽性的患者，所有其他測量的 ADA 效價為低的且係介於 30 至 120 之間。

在所有組中，4 位患者在預給劑樣本中顯現 ADA 陽性。此項係顯示這些患者在此分析中具有預治療免疫反應性，且並不一定是對投予研究藥物之治療-引發的 ADA 反應。僅有 1 位預治療陽性患者(芬諾菲布特組)在基線後期間具有增加的效價，其中在第 29 天和第 120 天最大效價為 120。

藥物動力學(PK)結果

在 150 mg alirocumab 之 Q4W 重覆的 SC 劑量後，alirocumab 之 PK 參數的敘述統計係提供於下表中(表 4-6)及圖 7 中。

表 4

第 1 天血清中 alirocumab PK 參數之平均± SD(幾何平均)[CV%]

平均± SD (幾何平均)[CV%]		血清 Alirocumab		
		Alirocumab Q4W 150mg SC + 安慰劑	Alirocumab Q4W 150mg SC + 芬諾菲布特	Alirocumab Q4W 150mg SC + 依澤替米貝
N	24	24	24	24
C _{max} (mg/l)	20.4 ± 13.5 (18.3) [66.2]	14.6 ± 4.06 (14.1) [27.7]	18.2 ± 5.68 (17.3) [31.2]	
C _{D29} (mg/l)	6.06 ± 2.91 (5.45) [48.0]	3.40 ± 2.05 (2.73) [60.4]	4.04 ± 2.25 (3.49) [55.6]	
t _{max} ^a (天)	7.00 (6.96 - 7.01)	7.00 (6.97 - 7.01)	7.00 (6.97 - 7.19)	
AUC _{last} (mg·天/l)	326 ± 125 (306) [38.4]	233 ± 75.5 (221) [32.3]	274 ± 87.4 (261) [31.8]	
AUC _{0-D28} ^{**} (mg·天/l)	326 ± 125 (306) [38.4]	233 ± 75.5 (221) [32.3]	274 ± 87.4 (261) [31.8]	
AUC (mg·天/l)	357 ± 210 (318) [58.9] ^b	241 ± 84.6 (227) [35.0] ^c	291 ± 92.9 (277) [31.9] ^c	
AUC _{Ext***} (%)	25 ± 11 (22) [44.7]	15 ± 9 (12) [57.6]	17 ± 11 (15) [62.6]	

^a 中位數(最小-最大)^b n=8,^c n=18, *在研究第 29 天的血清濃度(給藥後 28 天)

**在研究第 1 和 29 天所計算的部分 AUC(PK 時間計算起點至第 28 天)

***AUC 之外插的百分比

表 5

第 3 劑 alirocumab 紿藥後於第 57 天血清中 alirocumab PK 參數之平均± SD

平均± SD (幾何平均)[CV%]	血清 Alirocumab		
	Alirocumab Q4W 150mg SC +安慰劑	Alirocumab Q4W 150mg SC +芬諾菲布特	Alirocumab Q4W 150mg SC +依澤替米貝
N	24	24	24
C _{max} (mg/l)	24.3 ± 8.61 (22.9) [35.5]	17.1 ± 6.66 (15.9) [38.9]	21.9 ± 8.91 (20.5) [40.6]
C _{D28} (mg/l)	7.07 ± 4.66 (6.00) [66.0]	4.08 ± 3.18 (2.89) [77.9]	5.08 ± 3.26 (4.02) [64.3]
t _{max} ^a (day)	7.00 (0.00 - 7.00)	7.00 (6.97 - 7.99)	7.00 (6.96 - 13.98)
t _{last} ^a (天)	69.00 (42.00 - 77.05)	63.00 (28.00 - 69.00)	64.99 (41.95 - 70.07)
t _{1/2z} (天)	8.76 ± 3.12 (8.37) [35.7]	7.07 ± 1.68 (6.88) [23.8]	6.72 ± 1.56 (6.55) [23.3]
AUC _{0-D28} ^{**} (mg·天/l)	445 ± 189 (414) [42.3]	292 ± 138 (259) [47.3]	364 ± 143 (338) [39.4]
CL/F (l/天)	0.312 ± 0.124 (0.285) [39.6]	0.595 ± 0.414 (0.496) [69.6]	0.409 ± 0.176 (0.372) [43.0]
V _{ss} /F (l)	5.46 ± 1.83 (5.19) [33.4]	8.44 ± 4.18 (7.62) [49.5]	6.27 ± 2.17 (5.91) [34.6]
MRT (天)	18.5 ± 3.84 (18.2) [20.7]	15.6 ± 2.78 (15.4) [17.8]	16.1 ± 2.62 (15.9) [16.3]

^a 中位數(最小-最大)

*在研究第 85 天的血清中濃度(第三次給藥後 28 天)

**在研究第 57 和 85 天所計算的部分 AUC(PK 時間計算起點至第 28 天)

表 6

治療期間[D1-D29]具有 90% 信賴區間之幾何平均比的點估計				
治療期	參數	比較	估計	90% CI
[D1-D29]	C_{\max}	alirocumab+依澤替米貝 vs 單獨的 alirocumab	0.97	(0.82 至 1.14)
		alirocumab+芬諾菲布特 vs 單獨的 alirocumab	0.78	(0.66 至 0.92)
	AUC	alirocumab+依澤替米貝 vs 單獨的 alirocumab	0.86	(0.67 至 1.11)
		alirocumab+芬諾菲布特 vs 單獨的 alirocumab	0.73	(0.57 至 0.95)
	AUC_{last}	alirocumab+依澤替米貝 vs 單獨的 alirocumab	0.88	(0.76 至 1.03)
		alirocumab+芬諾菲布特 vs 單獨的 alirocumab	0.74	(0.64 至 0.86)
$AUC_{0-\text{D}28}$	alirocumab+依澤替米貝 vs 單獨的 alirocumab	0.88	(0.76 至 1.03)	
		alirocumab+芬諾菲布特 vs 單獨的 alirocumab	0.74	(0.64 至 0.86)
	alirocumab+依澤替米貝 vs 單獨的 alirocumab	0.88	(0.76 至 1.03)	
		alirocumab+芬諾菲布特 vs 單獨的 alirocumab	0.74	(0.64 至 0.86)

治療期間[D57-D126]具有 90% 信賴區間之幾何平均比例的點估計				
治療期	參數	比較	估計	90% CI
[D57-D126]	C_{\max}	alirocumab+依澤替米貝 vs 單獨的 alirocumab	0.92	(0.78 至 1.09)
		alirocumab+芬諾菲布特 vs 單獨的 alirocumab	0.71	(0.60 至 0.84)
	$AUC_{0-\text{D}28}$	alirocumab+依澤替米貝 vs 單獨的 alirocumab	0.85	(0.70 至 1.03)
		alirocumab+芬諾菲布特 vs 單獨的 alirocumab	0.64	(0.53 至 0.77)
	$t_{1/2z}$	alirocumab+依澤替米貝 vs 單獨的 alirocumab	0.80	(0.72 至 0.90)
		alirocumab+芬諾菲布特 vs 單獨的 alirocumab	0.83	(0.74 至 0.93)

在第 1 次注射後，當以 0.97 的點估算值(90%CI = 0.82 至 1.14)比較 alirocumab +依澤替米貝與單獨的 alirocumab 組時， C_{\max} 值為相類似。然而

可看到 0.88 點估算值(90% CI = 0.76 至 1.03)下降的 AUC_{0-D28} 趨勢。當以 C_{max} 和 AUC_{0-D28} 分別的點估算值 0.78 (90% CI = 0.66 至 0.92)和 0.74 (90% CI = 0.64 至 0.86)比較 alirocumab + 芬諾菲布特與單獨的 alirocumab 組時，Alirocumab 血清暴露減少。

在第 3 次注射後，當以 0.92 的點估算值(90%CI = 0.78 至 1.09)比較 alirocumab + 依澤替米貝與單獨的 alirocumab 組時， C_{max} 值為相類似。然而以 0.85 點估算值(90% CI = 0.70 至 1.03)， AUC_{0-D28} 似乎為下降的。在 alirocumab + 依澤替米貝與單獨的 alirocumab 組中以 0.80 點估算值(90%CI = 0.72 至 0.90)，可看到較短的半衰期趨勢(6.72 ± 1.56 對 8.76 ± 3.12 天)。

當以 C_{max} 和 AUC_{0-D28} 分別的點估算值 0.71 (90% CI = 0.60 至 0.84)和 0.64 (90% CI = 0.53 至 0.77)比較 alirocumab+ 芬諾菲布特與單獨的 alirocumab 時，Alirocumab 血清暴露仍為下降的。當比較 alirocumab+ 芬諾菲布特與單獨的 alirocumab 組時，平均半衰期下降，點估算值 0.83(90% CI = 0.74 至 0.93)。就 alirocumab+ 芬諾菲布特與單獨的 alirocumab，所計算的半衰期分別為 7.07 ± 1.68 天和 8.76 ± 3.12 天。

結論

如預期在導如期期觀察到 LDL-C 隨單獨的 EZE 和 FENO 治療下降。

Alirocumab 150 mg Q4W 單一治療使 LDL-C 下降約~48%(與基線無關)，其持續 28-天給劑區間。alirocumab 與 EZE 或 FENO 之組合比單獨的 alirocumab 產生更大的 LDL-C 下降：1)從主要基線的最大下降，其包括安慰劑、EZE 或 FENO 之 28-天導入期，與 EZE 或 FENO 一起為~65%；2)使用另外的基線(由第 1 次 alirocumab 注射)，對應的下降，與 EZE 或 FENO 一起為~55%。

相較於安慰劑，以單獨的 FENO 治療，及在較小程度內 EZE，導致游離的 PCSK9 適度增加。

在 FENO 組合組中以 alirocumab 給劑後 14 至 28 天觀察到的些微效用下降可能係由於 FENO 給藥所觀察到的游離 PCSK9 量增加而降低 alirocumab 暴露之結果。此項似乎是必然的，在較小程度上，以 EZE 組合。

先前的研究顯示，伴隨史塔丁治療經由增加目標媒介的清除降低了 alirocumab 之效期，需要每 2 週給藥以克服此點。本研究顯示，其他的 LLT(EZE、FENO)對於 alirocumab 效期可能具有較小的衝擊，且因此可使用較低/較少頻率的 alirocumab 級劑。

對其他脂質參數之效用如預期係以先前的實驗為基礎，且在所有組中所提出的 TEAE 發生率係相類似。

本研究結果顯示，EZE 和 FENO 治療結果使游離的 PCSK9 量適度增加其可解釋隨 alirocumab 級藥 LDL-C 稍大的下降以及此最大效期適度下降。然而，這些數據指出，不同於結合史塔丁之給藥，alirocumab 150 mg 可在單一治療及與非史塔丁 LLT 組合的設定下以 Q4W 級劑。

在單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組中，最大的下降分別為 -47.59%、-65.34% 和 -66.75% (與第 -29 天基線相較的變化)。相較於 alirocumab 之前的基線值，單獨或緊接著依澤替米貝(10 mg/天)或芬諾菲布特(160mg/天)之 alirocumab 150 mg Q4W 級藥，於第 3 劑 alirocumab 級藥後 14 天，在健康的患者中造成 LDL-C 下降於單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組中分別達到 -47.39%、-56.56% 和 -54.34%。於第 3 劑 alirocumab 級藥後 28 天，仍在單獨的 alirocumab、依澤替米貝和芬諾菲布特組中分別觀察到 -47.03%、-49.57% 和 -43.17% 之下降。此項顯示，當單獨投予 alirocumab 時，係維持效用，而在二個組合臂中給劑後 2 至 4 週間最大效用有小量變化。alirocumab 與依澤替米貝或芬諾菲布特之共投予產生類似的 LDL-C 下降。

當比較 alirocumab + 依澤替米貝對單獨的 alirocumab 時， C_{max} 值相類似，在 alirocumab + 依澤替米貝治療組中具有朝向較低 AUC_{0-D28} 之非顯著性趨勢，且因此在此組中較快消除。

藉由芬諾菲布特之共投予，Alirocumab PK 參數明顯下降。60 mg 芬諾菲布特之每日劑量，如上述，減低了 alirocumab 於血清中的暴露。治療中 t_{max} 中間數差異之分析顯示並無差異。

3 個治療組之 ADA 發生率和效價相類似。在 ADA 陽性和陰性患者中的 alirocumab 血清濃度在 3 組治療組中為相當的。

於整個研究期間已確認，依澤替米貝或芬諾菲布特在血漿中持續的暴露。

於健康患者中以 50mg Q4W 之劑量進行 3 次給藥，單獨或緊接著依澤替米貝(10 mg/天)或芬諾菲布特(160mg/天)之 alirocumab 150 mg Q4W 級藥為完全耐受的。

實例 3：評估 Alirocumab 於患有原發性高膽固醇血症未以史塔丁治療之病患中的效用和安全性之隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組研究

劑量選擇

以史塔丁作為背景治療所進行的研究結果為基礎，在史塔丁治療的病患中，Q2W 級劑療法適用於維持整個給劑間區間恆定的 LDL-C 降低，其中最大效力係以 150 mg Q2W 級劑在 12 週時所提供之。然而，對於許多病患，以 150 mg Q2W 級劑所觀察到的效用大小對於達到目標 LDL-C 標的可能並非必要，且開始可從較小的劑量著手。

在本研究將評估的 alirocumab 之 150 mg Q4W 級劑療法，係以未接受合併史塔丁之病患中所觀察的長期效期為基準。史塔丁-刺激的 PCSK9 產生增加可能造成較大的抗體之目標-媒介清除率。與史塔丁相比，依澤替米貝和纖維酸類似乎對 PCSK9 量具有少許效應或無效應，且在無接受史塔丁但接受這些降脂治療的病患中，Q4W 級劑療法預期可維持整個給劑間區間足夠的 LDL-C 降低。

方案設計之基本原理

本研究之目標係在未用史塔丁治療的病患中評估 alirocumab 150 mg Q4W 作為可能的開始劑量之效力和安全性。本研究將提供對於 4 週給劑療法之效力、安全性和耐受性上，以及接受依澤替米貝或依澤替米貝或單獨飲食之被背景治療病患的資訊。

本研究中所有選擇的病患將不會接受史塔丁。本研究族群的成員為史塔丁無耐受性病患。

總言之，2/3 病患之目標應接受依澤替米貝或芬諾菲布特之背景治療。

在本研究中保持其依澤替米貝或芬諾菲布特或單獨飲食的背景治療之病患，其並無/不能接受史塔丁，於雙盲治療期間選擇安慰劑作為對照，顯示對於本研究目標為適當的，因為其將提供 150 mg Q4W 之效力和安全性最有力的評估。alirocumab 75 mg Q2W 之校正臂將提供作為起始劑量之基準。

為了幫助調整病患需要之 alirocumab 級劑療法，在第 3 階段的計畫中，alirocumab 在大部分的研究中最初係以預期在穩定期提供 50% 之 LDL-C 下降(75 mg Q2W 計畫)。在全部以 75 mg Q2W 作為開始劑量的研究中，係以第 8 週所達到的 LDL-C 量為基準，於第 12 週劑量增加至 150 mg Q2W。在本研究於非史塔丁治療病患中評估 150 mg Q4W 作為可能的開始劑量，若需要，增加劑量亦在 12 週時進行，如所有其他的計畫研究。在整個計畫中，主要效力係在劑量調整發生後，若需要，進行評估。在本研究中，主要效力參數將在 24 週進行評估。考慮 12-週效力評估(亦即增加劑量前)應為重要的，且因此將進行分析作為關鍵的次要療效指標。

24 週的持續時間對於雙盲期被認為適合提供包括 150 mg Q4W 作為開始劑量之給劑療法安全性資訊，因為暴露於 alirocumab(C_{max} 和 AUC)將居於 75 mg Q2W 和 150 mg Q2W 所觀察之間，就此於較長的期間內將可取得較大的資料量。在劑量調整後之期間，未達到 LDL-C 目標之病患，如在其餘的計畫中，將接受 150 mg Q2W。為了得到此 Q4W 級劑之另外的安全性資料，病患可參與從 24 週至 2016 年 6 月之可選擇的開放性治療期。

進行此特定的研究係用以驗證以包括 alirocumab 150 mg Q4W 作為開始劑量之療法的安全性及降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)，作為於未用史塔丁治療之原發性高膽固醇血症之病患中，就非史塔丁脂質調節背景治療(依澤替米貝或芬諾菲布特)或單獨飲食與安慰劑相比較之附加資料。進行適化的 LMT(依澤替米貝或芬諾菲布特)或單獨飲食調整未達 LDL-C 目標之無史塔丁耐受性族群，係代表一群經鑑別未滿足醫療需求，其可藉由於其降 LDL-C 治療中添加 alirocumab 來解決之群族。在 24-週雙盲治療期結束時，就選擇進入可選擇開放性治療期之病患，背景治療可視需要調整。

研究目標

本研究的主要目標為驗證，在患有原發性高膽固醇血症、未用史塔丁治療之病患中，以包括 150 mg Q4W 之 alirocumab 開始劑量的療法降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)，作為非史塔丁脂質調節背景治療之附加或作為與安慰劑相比較之單一治療。

次要目標為：以 150 mg Q4W 作為開始劑量，以其他脂質參數為基準(例如，脂蛋白元 B (ApoB)、非高密度脂蛋白膽固醇(非-HDL-C)、總膽固醇(TC)、脂蛋白(a) (Lp[a])、高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)、三酸甘油酯(TG)及脂蛋白元 A-1 (Apo A-1)量，評估 alirocumab 之效用；評估 alirocumab 150 mg Q4W 之安全性和耐受性；評估產生的抗-alirocumab 抗體；及評估 alirocumab 150 mg Q4W 之藥物動力學(PK)。

其他的目標為評估 75 mg alirocumab 之 Q2W 級劑療法的效力和安全性。

研究設計

此研究為一隨機、雙盲、安慰劑-對照、平行組、多中心第 3 階段的研究。隨機化係根據史塔丁耐受狀況及非史塔丁脂質調節背景治療來分層。僅未接受史塔丁的病患才可納入。如下列人口部份所定義，處於中度、高度或極高度 CV 風險之無史塔丁耐受性的病患，將代表大約 50% 之研究群族的目標。無史塔丁耐受性就本試驗係定義為無法奈受至少 2 種史塔丁：一為最低每日開始劑量之史塔丁(定義為瑞舒伐他汀 5 mg、阿伐他汀 10 mg，辛伐他汀 10 mg，洛伐他汀 20 mg，普伐他汀 40 mg，氟伐他汀 40 mg 或匹伐他汀 2 mg，或國家特別標定之最低核准每日劑量)，及另一為任何開始劑量，由於骨骼肌相關的症候群(該等並非由於過勞或創傷)，例如疼痛、痛、虛弱或抽筋，其係在史塔丁治療期間開始或增加，或且當中斷史塔丁治療則停止。處於中度 CV 風險之病患，未滿足 SI 定義，將包括其餘的研究群族。

就背景治療，大約 2/3 病患之目標將接受背景治療(芬諾菲布特或依澤替米貝)及高達 1/3 病患以單獨飲食調節來治療。

本研究包括四個時期：

1)高達 3 週的篩選期，

2)24 週的雙盲、平行組治療期，於此期間病患將接受如下之雙盲研究治療：

每 4 週皮下 Alirocumab 150 mg *

或

每 2 週皮下 Alirocumab 之安慰劑

或

每 2 週皮下 Alirocumab 75 mg 。

*以每 4 週 alirocumab 150 mg 與安慰劑 SC Q4W 交替保持雙盲

在第 12 週回診時，以其第 8 週的 LDL-C 和基線 CV 風險為基礎，病患，以盲化的方式，將持續接受 alirocumab 150 mg Q4W 或 75 mg Q2W 或如下提高其劑量：

i)具有極高 CV 風險之病患，以盲化的方式，將：

若其第 8 週的 LDL-C 為 <70 mg/dL (1.81 mmol/L)且其在第 8 週時與基線相比具有至少 30% 之 LDL-C 下降，則從第 12 週起直到第 22 週最後的注射，係持續接受 alirocumab 150 mg Q4W 或 75 mg Q2W；或

若其第 8 週的 LDL-C 為 ≥70 mg/dL (1.81 mmol/L)且在第 8 週時與基線相比不具有至少 30% 之 LDL-C 下降，則從第 12 週起直到第 22 週最後的注射，係接受提高至 alirocumab 150 mg Q2W 的劑量。

ii)具有中度或高度 CV 風險之病患，以盲化的方式，將：

若其第 8 週的 LDL-C 為 <100 mg/dL (2.59 mmol/L)且其在第 8 週時與基線相比具有至少 30% 之 LDL-C 下降，則從第 12 週起直到第 22 週最後的注射，係持續接受 alirocumab 150 mg Q4W 或 75 mg Q2W；或

若其第 8 週的 LDL-C 為 ≥100 mg/dL (2.59 mmol/L)且其在第 8 週時與基線相比不具有至少 30% 之 LDL-C 下降，則從第 12 週起直到第 22 週最後的注射，係接受提高至 alirocumab 150 mg Q2W 的劑量。

3)雙盲治療期結束後 8 週的追蹤期。

在雙盲治療期結束後若其不選擇或不符合參加開放性治療期，不符合開放性治療期之病患將追蹤 8 週的時間。8-週的追蹤期將不適用於符合並選

擇登錄開放性治療期之病患。

4)可選擇的開放性治療期。

成功完成雙盲治療期的病患將符合進入可選擇的開放性治療期之資格(限制條件為其並未經歷任何治療相關的 AE，或具有明顯的協議偏差)。

在開放性治療期開始時，病患將接受 alirocumab 150 mg Q4W。開放性治療期期間第 1 次注射降在第 24 週回診時(開放性治療期之第 1 次回診)就地給藥。

從第 36 週回診，以第 32 週的 LDL-C 值為基礎，研究人員將基於其自我的判斷，管理 alirocumab 劑量之調整。在第 36 週，病患將持續接受 alirocumab 150 mg Q4W 或將接受調高至 alirocumab 150 mg Q2W 的劑量。後續調降劑量至 150 mg Q4W 為允許的。

雖然背景治療，若可能，應保持穩定，但其可基於研究人員的判斷作調整，特別是就耐受性議題之情況。

就以 LDL-C 值為基礎之調整，研究人員可視需要調整背景治療。然而，應避免同時調整 alirocumab 劑量及任何 LMT。

從雙盲治療期期間的最後一劑研究藥物(第 22 週)至 24 週(開放性治療期的第 1 劑)，直到 2016 年 6 月，這些病患的治療將持續不中斷。

參與研究的期限

此研究期限包括高達 3-週的篩選期、供效力和安全性評估之 24-週的雙盲治療期，以及最後的 DBTP 回診後，對於不符合開方性治療期病患之 8-週的治療後追蹤期。因此每位病患的研究期為約 35 週+可選擇的開放性治療期。8-週的追蹤期將不適用於符合並選擇登錄開放性治療期之病患。成功完成雙盲治療期的病患將符合進入可選擇的開放性治療期之資格(限制條件為其並未經歷任何治療相關的 AE，或具有明顯的協議偏差)。

選擇病患

符合所有下列標準之病患將可考慮加入本研究。患有原發性高膽固醇血症(heFH 或 non-FH)，接受芬諾菲布特或依澤替米貝或單獨飲食調節之病

患。僅無接受史塔丁之病患可納入本研究，其相當於：對史塔丁無耐受性*如下列定義具有中度、高度或極高度 CV 風險；或未滿足 SI 定義之病患。只有處於中度 CV 風險之病患才會納入此層級。

*無史塔丁耐受性係定義為無法耐受至少 2 種史塔丁：一為最低每日開始劑量之史塔丁(定義為瑞舒伐他汀 5 mg、阿伐他汀 10 mg, 辛伐他汀 10 mg, 洛伐他汀 20 mg, 普伐他汀 40 mg, 氟伐他汀 40 mg 或匹伐他汀 2 mg, 或國家特別標定之最低核准每日劑量)，及另一為任何劑量之史塔丁，由於骨骼肌相關的症候群(並非由於過勞或創傷之症候群)，例如疼痛、痛、虛弱或抽筋，其係在史塔丁治療期間開始或增加，且當中斷史塔丁治療則停止。

中度 CV 風險係定義為經計算的 10-年致命 CVD 風險得分 ≥ 1 及 $< 5\%$ (ESC/EAS 2012)。

高 CV 風險係定義為所計算的 10-年致命 CVD 風險得分 $\geq 5\%$ (ESC/EAS 2012)，或中度慢性腎疾病(CKD)，或無目標器官損傷之第 1 型或第 2 型糖尿病，或 heFH (NCEP-ATP III, ESC/EAS 2012)。

極高 CV 風險係定義為文件證明 CHD、缺血性中風、週邊動脈疾病(PAD)、短暫性腦缺血發作(TIA)、腹主動脈瘤、無癥狀頸動脈阻塞 $>50\%$ 、頸動脈內膜切除術、頸動脈支架置入術、腎動脈狹窄、腎動脈支架置入術、無目標器官損傷之第 1 型或第 2 型糖尿病(NCEP-ATP III, ESC/EAS 2012)的病史。

文件證明的 CHD 病史(包括下列 1 或多項)：急性 MI、沉默型 MI、不穩定心絞痛、冠狀動脈血管成形術(例如，經皮冠狀動脈介入治療[PCI]或冠狀動脈繞道手術[CABG])，及經侵入或非侵入檢驗診斷為臨床顯著的 CHD(例如冠狀動脈血管攝影，使用跑步機之壓力檢測，負荷應激心臟超音波或核造影)。

已符合上述納入標準之病患將會就排除標準來篩選。雙盲期的排除標準為：定義為無史塔丁耐受性和極高度 CV 風險，在篩選會診時具有 LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L)(第-3 週, V1)之病患；定義為無史塔丁耐受性和高度 CV 風險，在篩選會診時具有 LDL-C <100 mg/dL (< 2.59 mmol/L)(第-3 週, V1) 之病患；未滿足無史塔丁耐受性定義且處於中度 CV 風險，在篩選會

診時具有 $LDL-C < 100 \text{ mg/dL} (< 2.59 \text{ mmol/L})$ (第-3 週, V1)之病患；當僅接受飲食調整，在篩選會診時具有 $LDL-C \geq 160 \text{ mg/dL} (\geq 4.1 \text{ mmol/L})$ (第-3 週, V1)，無論是無史塔丁耐受性或若未滿足無史塔丁耐受性定義處於中度 CV 風險並以相關的依澤替米貝或芬諾菲布特治療之病患；在篩選會診時具有 10-年致命 CVD 風險得分 $< 1\%$ (ESC/EAS 2011)(第-3 週, V1)；新近診斷出(在隨機化會診前的 3 個月內[第 0 週])或控制差的($HbA1c > 9\%$)糖尿病；在篩選會診(第-3 週)4 週內或在篩選和隨機化會診之間使用史塔丁、紅麴產品、菸鹼酸或膽酸螯合劑；在篩選會診前(第-3 週, V1)或在篩選和隨機化會診之間，非服用穩定劑量之依澤替米貝或芬諾菲布特至少 4 週；在篩選會診(第-3 週)4 週內或在篩選和隨機化會診之間使用纖維酸類，芬諾菲布特以外；在篩選會診(第-3 週, V1)之前或在篩選和隨機化會診之間，使用已知影響脂質之營養醫藥或非處方治療，劑量/用量不穩定至少 4 週；於研究期間計畫進行時程已定的 PCI、CABG、頸動脈或週邊血管再形成術；在篩選(第-3 週, V1)或隨機化(第 0 週)會診時收縮壓(BP) $> 160 \text{ mmHg}$ 或舒張壓 BP $> 100 \text{ mmHg}$ ；在過去的 12 個月內紐約心臟協會第 III 或 IV 類心衰竭之病史；在篩選(第-3 週, V1)會診之前 3 個月內，MI 之病史、不穩定型心絞痛導致住院、CABG、PCI、未控制心率不整、頸動脈手術或支架置入、短暫性缺血發作、頸動脈血管再形成、週邊血管疾病血管腔內術或手術介入；在篩選(第-3 週, V1)或隨機化(第 0 週)會診時已知的出血性中風之病史；在篩選(第-3 週, V1)會診時年齡 < 18 歲或小於法定成人年齡(無論是否大於 18 歲)；在篩選(第-3 週, V1)會診之前，先前未按指示進行降膽固醇飲食；已知影響血清脂質或脂蛋白之任何明顯的未控制內分泌疾病；在篩選會診(第-3 週, V1)之前減重手術之病史；在篩選會診(第-3 週, V1)之前 2 個月內變化 $> 5 \text{ kg}$ 所定義的體重不穩定；已知的同型接合子 FH 之病史；已知的 PCSK9 功能喪失之病史(亦即基因突變或序列變異)；使用全身性皮質類固醇，除非在隨機化之前以穩定療法用作腦下垂體/腎上腺疾病之替代治療進行至少 6 週；過去 5 年內癌症病史，但經適當治療之基底細胞皮膚癌、鱗狀細胞皮膚癌或原位子宮頸癌除外；已知的陽性 HIV 檢驗之病史；在 1 個月或 5 個半衰期內(無論是否較久)已服用任何活性實驗之藥物的病患；在其他臨床試驗中先前經至少一劑量

的 alirocumab 或任何其他抗-PCSK9 單株抗體治療之病患；在篩選會診(第-3 週)之前使用持續的荷爾蒙替代治療，除非該療法在過去 6 週內已為穩定的並在研究期間無改變此療法之計畫；在篩選期間撤回同意書之病患(不願意繼續或無法出任之病患)；條件/情況或實驗室發現例如：在篩選時辨識出的任何臨床顯著的異常，其係就研究人員或任何助理研究人員的判斷可能排除安全完成研究或強迫療效指標評估，例如主要的全身性疾病，餘命短的病患，基於任何理由研究人員或助理研究人員認為不適合此研究之病患，例如：該等認為無法符合特定方案需求，例如定期回診之病患，該等認為無法投予或耐受長期注射之病患，依照病患或研究人員，研究人員或任何助理研究人員，藥師、研究協調人員、其他研究職員或涉入方案進行之其關係者等，在研究期間使研究者感覺會限定或限制參與之任何其他實際或預期的狀況存在(例如地理性、社會性.....)；篩選期間(不包括隨機化實驗室檢測)實驗室檢測發現：B 型肝炎表面抗原或 C 型肝炎抗體陽性檢測，可能懷孕女性之陽性的血清或尿液懷孕(包括第 0 週)檢測，三酸甘油酯 $> 400 \text{ mg/dL} (>4.52 \text{ mmol/L})$ (允許 1 次重覆的實驗檢驗)，根據 4-變數 MDRD 研究方程式 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (由中心實驗室檢測所計算)，ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ (允許 1 次重覆的實驗檢驗)、CPK $> 3 \times \text{ULN}$ (允許 1 次重覆的實驗檢驗)，TSH $< \text{LLN}$ 或 $> \text{ULN}$ (對於進行甲狀腺替代治療之病患請參見較早的排除標準；已知對單株抗體或藥物產品的任何組份敏感；任何懷孕或哺乳的女性(未以高效的避孕方法保護之可能懷孕的女性(如知情同意書中及/或本地協議附錄中所定義)及/或不願意或不能作懷孕檢測者。

就開放性期間之排除標準為：以研究者的判斷為基準，在雙盲期中明顯的協議偏差，例如病患未遵從；任何經歷有害事件導致從雙盲期永久中斷之病患；具有任何新症狀或現有症狀惡化之病患，其就研究者之觀點可能使該病患不適合加入，或可能干擾病患參與或完成該研究；已知對單株抗體或藥物產品的任何組份敏感；在雙盲期的最後回診(W24, 第 11 次回診)懷孕檢測陽性；及可能懷孕的女性不願意繼續高效的避孕方法(如知情同意書中及/或本地協議附錄中所定義)及/或不願意或不能作懷孕檢測者。

研究治療

就雙盲治療期，研究治療為以自動注射器所提供的 75 或 150 mg 劑量 alirocumab 之 1 mL 的單一 SC 注射，投予腹部、大腿或上臂的外部。

在雙盲治療期期間(第 0 至 24 週)，合格的病患將隨機分派接受：每 4 週皮下 alirocumab 150 mg 與每 4 週皮下 alirocumab 之安慰劑交替，或每 2 週皮下 alirocumab 75 mg，或每 2 週皮下安慰劑。

研究藥物將以 SC 注射 Q2W 來給藥，於第 0 週開始並持續至最後注射(第 22 週)，雙盲治療期結束前 2 週。

在第 12 週回診時，以其第 8 週的 LDL-C 及基線 CV 風險為基準，病患將持續接受 alirocumab 150 mg Q4W 或 75 mg Q2W 或如下，提高其劑量：
 1)具有極高 CV 風險之病患，以盲化的方式，將：若其第 8 週的 LDL-C 為 $<70 \text{ mg/dL}$ (1.81 mmol/L)且其在第 8 週時與基線相比具有至少 30% 之 LDL-C 下降，則從第 12 週起直到第 22 週最後的注射，係持續接受 alirocumab 150 mg Q4W 或 75 mg Q2W；或若其第 8 週的 LDL-C 為 $\geq 70 \text{ mg/dL}$ (1.81 mmol/L) 且其在第 8 週時與基線相比不具有至少 30% 之 LDL-C 下降，則從第 12 週起直到第 22 週最後的注射，係接受提高至 alirocumab 150 mg Q2W 的劑量。
 2)具有高度或中度 CV 風險之病患，以盲化的方式，將：若其第 8 週的 LDL-C 為 $<100 \text{ mg/dL}$ (2.59 mmol/L)且其在第 8 週時與基線相比具有至少 30% 之 LDL-C 下降，則從第 12 週起直到第 22 週最後的注射，係持續接受 alirocumab 150 mg Q4W 或 75 mg Q2W；或若其第 8 週的 LDL-C 為 $\geq 100 \text{ mg/dL}$ (2.59 mmol/L)且其在第 8 週時與基線相比不具有至少 30% 之 LDL-C 下降，則從第 12 週起直到第 22 週最後的注射，係接受提高至 alirocumab 150 mg Q2W 的劑量。

在開放性治療期期間(第 24 週至 2016 年 6 月)，合格的病患將接受： alirocumab 150 mg Q4W 至第 36 週；及從第 36 週起，根據第 32 週的 LDL-C 測量值及研究人員的判斷，病患將：持續接受 alirocumab 150 mg Q4W，或接受調高至 alirocumab 150 mg Q2W 之劑量從第 36 週起直到 2016 年 6 月。後續調降劑量至 150 mg Q4W 為允許的。

在開放性治療期期間，所有的病患從第 24 週至第 36 週將接受

alirocumab 150 mg Q4W。在第 36 週回診時，根據其第 32 週的 LDL-C，病患將持續接受 alirocumab 150 mg Q4W，或就研究人員的判斷調高其劑量至 alirocumab 150 mg Q2W。後續調降劑量至 150 mg Q4W 為允許的。

雖然背景治療，若可能，應保持穩定，但其可基於研究人員的判斷作調整，特別是就耐受性議題之情況。就以 LDL-C 值為基礎之調整，研究人員可視需要調整背景治療。然而，應避免同時調整 alirocumab 劑量及任何 LMT。

評估 *Alirocumab*

主要的療效終點為從基線至第 24 週計算的 LDL-C 之百分比變化，其係定義為： $100 \times (\text{第 24 週所計算的 LDL-C 值} - \text{基線所計算的 LDL-C 值}) / \text{基線所計算的 LDL-C 值}$ 。

基線所計算的 LDL-C 值為在首次雙盲注射 IMP 之前所得到的最後 LDL-C 量。就隨機分配及未治療的病患，基線值係定義為直到隨機分配為止所得到之最後可取得的值。

在第 24 週所計算的 LDL-C 為在第 24 週分析窗口內所得到的 LDL-C 量。

主要的次要療效終點為：從基線至第 12 週所計算的 LDL-C 之百分比變化：定義和規則係與主要療效終點類似，但是在第 12 週所計算的 LDL-C 為在第 12 週分析窗口內所得到的 LDL-C 量；從基線至第 24 週的 Apo B 百分比變化。定義和規則係與主要療效終點相同；從基線至第 24 週的非-HDL-C 百分比變化。定義和規則係與主要療效終點相同；從基線至第 24 週的 TC 百分比變化。定義和規則係與主要療效終點相同；從基線至第 12 週的 Apo B 百分比變化。定義和規則與從基線至第 12 週所計算的 LDL-C 百分比變化相同；從基線至第 12 週的非-HDL-C 百分比變化。定義和規則與從基線至第 12 週所計算的 LDL-C 百分比變化相同；從基線至第 12 週的 TC 百分比變化。定義和規則與從基線至第 12 週所計算的 LDL-C 百分比變化相同；就使用用於主要療效終點之定義和規則，在第 24 週，就極高度 CV 風險病患計算的 LDL-C 達到 $<70 \text{ mg/dl}$ (1.81 mmol/L)或就其他病患達到

<100 mg/dl (2.59 mmol/L)之病患比率；從基線至第 24 週的 Lp(a)百分比變化；從基線至第 24 週的 HDL-C 百分比變化；從基線至第 12 週的 HDL-C 百分比變化；從基線至第 12 週的 Lp(a)百分比變化；從基線至第 24 週的 TG 百分比變化；從基線至第 12 週的禁食 TG 百分比變化；從基線至第 24 週的 Apo A-1 百分比變化；及從基線至第 12 週的 Apo A-1 百分比變化。

其他的次要療效終點為：在第 12 週，就高度 CV 風險病患計算的 LDL-C 達到<70 mg/dl (1.81 mmol/L)或就其他病患達到<100 mg/dl (2.59 mmol/L)之病患比率；在第 12 和 24 週，無論何種 CV 風險病患，具有 LDL-C <100 mg/dl (2.59 mmol/L)之病患比率；在第 12 和 24 週，就極高度 CV 風險病患具有 LDL-C <70 mg/dl (1.81 mmol/L)之病患比率；從基線至第 12 和 24 週 LDL-C 的絕對變化(mg/dL 和 mmol/L)；從基線至第 12 和 24 週 Apo B/Apo A-1 比率的變化；在第 12 和 24 週具有 Apo B <80 mg/dL (0.8 g/L)之病患比率；在第 12 和 24 週具有非-HDL-C <100 mg/dL (2.59 mmol/L)之病患比率；在第 12 和 24 週，具有 LDL-C <70 mg/dl 及/或 LDL-C 下降≥ 50% (若 LDL-C ≥70 mg/dL)之極高度 CV 風險病患比例；在第 12 和 24 週，LDL-C 下降達到至少 50%之病患比率。

脂質參數評估係如下。直接測量總-C、HDL-C、TG、Apo B、Apo A-1 和 Lp (a)。在所有的會診係使用 Friedewald 公式計算 LDL-C(第-1 週和追蹤回診除外)。若 TG 值超過 400 mg/dL (4.52 mmol/L)則實驗檢查將反身測量(經由 β 定量法)LDL-C，而非計算 LDL-C。對所有的病患，在第 0 和 24 週亦測量 LDL-C。從總-C 減去 HDL-C 計算非-HDL-C。計算 Apo B/Apo A-1 比率。

臨床實驗室檢查數據係由尿液分析和血液分析、血液學(RBC 數、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血球數、血紅蛋白、血球容積比、血小板、分類計數之 WBC 數)、標準化學(葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、總蛋白、LDH、白蛋白、 γ 麥醯胺轉化酶[γ GT])、C 型肝炎抗體、肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)CPK 所組成。以實際的數據為基準，可反身測量某些額外的安全性實驗室檢查參數。

將測量下列生命徵象：以坐姿測量心率、收縮和舒張 BP。

將測量 ECG 數據。

將評估抗-alirocumab 抗體及包括抗體狀態(陽性/陰性)和抗體效價。

將評估從基線至第 12 和 24 週 hs-CRP 之百分比變化。

將評估從基線至第 12 和 24 週 HbA1c (%)之絕對變化。

EQ-5D 為 EuroQol Group 所開發的健康狀態之標準化測量，用以提供針對臨床和經濟評價之簡單、通用的與生活品質相關之健康測量。EQ-5D 為一與生活品質相關的健康測量，以 5 方面來定義健康：可移動性、自我照護、慣常活動、疼痛/不適、焦慮/憂鬱。各方面可從三個反應中取其一(嚴重度的 3 個順序量度)：「沒問題」(1)「有些問題」(2)「嚴重問題」(3)。整體健康狀態係以 5-位數數字來定義。以 5-方面分類所定義的健康狀態可轉換為定量健康狀態的對應指數得分，其中 0 代表「死亡」，而 1 代表「完全健康」。EQ-5D 變數包括各 EQ-5D 項目之反應，指數得分和與基線相比的指數得分變化。

藥物動力學變數包括總血清 alirocumab 濃度。將從相同的 PK 樣本測量總計和游離的 PCSK9 濃度。

將進行一視需要的藥物基因體學子研究，用以鑑別與臨床或對 PCSK9 抑制、高脂血症或 CVD 之生物標記反應的基因關聯性。若需要，亦將樣本用於鑑別與毒性相關的標記。分析可能包括候選基因之序列測定或單核苷酸多形性(SNP)。候選基因包括(但不限於)PCSK9、Apo B 和 LDL-R。全基因組研究，包括(但不限於)SNP 分析及/或亦可進行基因定序。

研究程序

在第 1 天/第 0 週後的所有會診(隨機分配會診)，可允許特定天數的時間範圍。所有會診之窗口期直到第 24 週為止為 ± 3 天，而就追蹤期為 ± 7 天。在開放性治療期間，就第 28、32、36 週，會診窗口為 ± 5 天，及就其他的會診為 ± 7 天。

測定脂質參數之血液取樣(亦即，總-C、LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 比率、Lp [a])應在早上、禁食的狀態下(亦即隔夜，至少禁食和克制抽菸 10 至 12 小時)。

收集下列實驗室檢查數據：血液學；化學；血脂檢查 1：TC、計算的 LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C；血脂檢查 2：ApoB、ApoA-1、ApoB/ApoA-1 比率及 Lp(a)；肝功能指數：若總膽紅素值高於正常範圍，則將自動分成結合型和非結合型膽紅素；肌酸酐磷酸激酶(CPK)；B 型肝炎表面抗原；C 型肝炎抗體：陽性測驗將以反身檢測來確認；血清懷孕檢測。

尿液分析-將進行試紙檢測並就 pH、比重，及就存有血液、蛋白、葡萄糖、酮類、硝酸、白血球酯化酶、尿膽素元和膽紅素作評估。若試紙為異常的，則進行標準的顯微鏡法。

研究期間亦測量其他的血液參數。將測量升糖參數(HbA1c 和血清葡萄糖)。發炎參數之血液取樣，整個研究期間將定期地收集 hs-CRP。

整個研究期間將定期地評估 alirocumab 濃度之血清樣本。於第 3(第 0 週)、4(第 4 週)、5(第 8 週)、6(第 9 週)、7(第 10 週)、8(第 11 週)、9(第 12 週)、10(第 16 週)和 11(第 24 週)次回診時，在 IMP 注射前收集血液樣本。血液樣本應在 IMP 注射前收集。

在整個研究中應定期地收集儲庫(血漿和血清)樣本。在隨機分配會診時，於 IMP 注射之前(預給劑)將取得第一個預定的樣本。儲庫樣本可包括 PCSK9 量、PCSK9 功能、單株抗體之 PCSK9 抑制效應、脂蛋白次功能及高脂血症和心臟疾病的機制之研究。若需要，樣本亦可用於鑑別與毒性有關的標記。儲庫樣本將不會用於基因體分析。

整個研究期間在不同的時間點應進行一般的體檢。

BP 應於標準的條件下以坐姿測量，大約在當天的相同時間，於相同手臂上，以相同的裝置(病患在設定的時間點舒適地休息至少 5 分鐘後)。心率將於 BP 測量時測量。

12-導程 ECG 應在至少休息 10 分鐘後並以仰臥的姿勢進行。

體重應在病患穿著內衣或非常輕的衣服和不穿鞋子並膀胱排空下取得。亦取得身高。

回診時程

應僅有符合納入標準之病患可被篩選。篩選期將進行高達 3 週或 21 天(且盡可能的短，因接收試驗室檢查合格標準)，在隨機分配/第 1 天會診之前。篩選會診(第 1 次回診/第-3 週/第-21 天至-8 天)將包括：評估納入/排除標準；取得人口統計資料—年齡、性別、人種及種族；取得醫療史(包括停經狀態)、手術病史、喝酒習慣和抽菸習慣；取得家族醫療史(包括與早發性 CHD 有關的危險因子(男性 55 歲之前，女性一等親 65 歲)，過敏和第 2 型糖尿病)；在前 1 週內文件記錄的前醫療史，特別是脂質調節治療(包括史塔丁)及可影響脂質之營養醫療產品(例如， ω -3 脂肪酸、植物固醇類例如倍樂醇(Benecol)、亞麻籽油、車前子)；記錄合併用藥；取得體重及身高測量。

取得生命徵象包括 HR 和 BP；進行體檢。

篩選時的注射訓練會診(第 2 次會診/第-1 週/第-7±3 天)將包括下列：評估納入/排除標準；收集 AE；記錄合併用藥；取得生命徵象包括 HR 和 BP。

隨機分配會診(第 3 次會診/第 0 週/第 1+3 天)將包括下列：評估納入/排除標準；收集 AE；記錄合併用藥；審視病患的飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；進行體檢；取得生命徵象體重測量值；取得生命徵象包括 HR 和 BP；尿液分析(試紙試驗且若異常則進行顯微鏡術)；尿液懷孕檢測(僅可能懷孕的女性)；取得禁食血液樣本用於：脂質測量及/或計算總-C、LDL-C(計算和測量的 LDL)、HDL-C、TG、非-HDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 比率和 Lp (a)；hs-CRP；儲庫樣本；血液學：紅血球數包括血球容積比、血紅蛋白、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血球數、分類計數之 WBC 數和血小板；化學(葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、LDH、總蛋白、白蛋白和 γ GT)；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；CPK；抗-alirocumab 抗體；血清 alirocumab 濃度(PK)；及基因體樣本收集。

第 4 次回診/第 4 週，(第 29±3 天)將包括：收集 AE；記錄合併用藥；取得生命徵象包括 HR 和 BP；收集 IMP 級藥數據並藉由審視日誌來檢查 IMP 遵從性；取得禁食血液樣本用於：脂質：測量或計算的總-C、LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；血

清 alirocumab 濃度(PK)；和抗-alirocumab 抗體。

第 5 次回診/第 8 週(第 57 ± 3 天)將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；取得生命徵象包括 HR 和 BP；收集 IMP 納藥數據並藉由審視日誌來檢查 IMP 遵從性；取得禁食血液樣本用於：肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)、脂質：測量或計算的總-C、LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 比例和 Lp (a)、血清 alirocumab 濃度(PK)及抗-alirocumab 抗體。

第 6、7、8 次回診/第 9、10、11 週(第 $64、71、78\pm 3$ 天)將包括下列：血液樣本應在 IMP 注射前收集；血清 alirocumab 濃度(PK)；脂質：測量或計算的總-C、LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C；及合併用藥。

第 9 次回診/第 12 週(第 85 ± 3 天)將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；取得體重測量值；取得生命徵象包括 HR 和 BP；審視病患飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；進行 12-導程 ECG；EQ-5D 病患問卷；尿液分析(試紙試驗且若異常則進行顯微鏡術)；尿液懷孕檢測(僅可能懷孕的女性)；取得禁食血液樣本用於：脂質：測量或計算總-C、LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 比率及 Lp (a)；儲庫樣本；血液學：紅血球數包括血球容積比、血紅蛋白、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血球數、分類計數之 WBC 數和血小板；化學：葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、LDH、總蛋白、白蛋白和 γ GT。

HbA1c 和 hs-CRP；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；CPK；抗-alirocumab 抗體；血清 alirocumab 濃度(PK)。

第 10 次回診/第 16 週(第 113 ± 3 天)將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；取得體重測量值；取得生命徵象包括 HR 和 BP；進行 12-導程 ECG；收集 IMP 納藥數據並藉由審視日誌來檢查 IMP 遵從性；EQ-5D 病患問卷；尿液分析(試紙試驗且若異常則進行顯微鏡術)；尿液懷孕檢測(僅可能懷孕的女性)；取得禁食血液樣本用於：脂質：測量及/或計算總-C、LDL-C、HDL-C、TG、non-HDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 比率及 Lp (a)；血液學：紅血球數包括血球容積比、血紅蛋白、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血

球數、分類計數之 WBC 數和血小板；化學：葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、LDH、總蛋白、白蛋白及 γ GT。

HbA1c 和 hs-CRP；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；CPK；抗-alirocumab 抗體；及血清 alirocumab 濃度(PK)。

第 11 次回診/第 24 週/雙盲期結束(第 169 ± 3 天)將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；取得體重測量值；取得生命徵象包括 HR 和 BP；進行 12-導程 ECG；進行體檢；EQ-5D 病患問卷；審視病患飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；尿液分析(試紙試驗且若異常則進行顯微鏡術)；尿液懷孕檢測(僅可能懷孕的女性)；取得禁食血液樣本用於：脂質：測量及/或計算總-C、LDL-C(計算和測量的 LDL)、HDL-C、TG、非-HDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 比率和 Lp (a)；hs-CRP；儲庫樣本；血液學：紅血球數包括血球容積比、血紅蛋白、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血球數、分類計數之 WBC 數和血小板；化學(葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、總蛋白、白蛋白和 γ GT)；B 型和 C 型肝炎抗體檢測(若為陽性則進行自動確認檢測)；HbA1c；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；CPK；抗-alirocumab 抗體；及血清 alirocumab 濃度(PK)。

追蹤會診(第 12 次回診/第 32 週/第 225 ± 7 天)將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；取得生命徵象包括 HR 和 BP；進行體檢(僅在治療會診結束時臨床上有關的異常之情況)；尿液分析(僅在治療會診結束時臨床上有關的異常之情況)；尿液懷孕檢測(僅可能懷孕的女性)；取得禁食血液樣本用於：抗-alirocumab 抗體，對於這些參數僅在治療會診結束時臨床上有關的異常之情況，下列將於本次會診時取得：血液學：紅血球數包括血球容積比、血紅蛋白、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血球數、分類計數之 WBC 數和血小板；化學：葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、總蛋白、LDH、白蛋白及 γ GT；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；及 CPK。

開放性治療期(可選擇的)

成功完成雙盲治療期的病患將符合進入可選擇的開放性治療期之資格(限制條件為其並未經歷任何治療-限定的非骨骼肌相關 AE，或具有明顯的協議偏差)。在雙盲治療期期間從最後一劑的研究藥物(第 22 週)至第 24 週(開放治療期之第一劑)，直到 2016 年 6 月，這些病患的治療將持續不中斷。

在第 11 次回診/第 24 週，病患將同時歷經結束雙盲治療期之評估及基線開放性治療期評估。研究所在地的人員應對病患審視開放性治療期的治療要求並提醒病患開放性治療期之給劑係從本次會診開始。將收集下列資料：評估開放性治療期之排除標準；所有對於雙盲治療期結束時所進行的評估係與開放性治療期第一次會診相同；審視病患飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食。若該病患確認為合格的(並在近時的狀態)，研究員將開始下個研究程序：將進行第一次開放的 IMP 注射，但僅在收集禁食血液樣本之後及在本次會診計畫的所有評估之後。

第 12 次回診/第 28 週將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；尿液懷孕檢測；審視病患飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；收集 IMP 細胞數據並藉由審視日誌來檢查 IMP 遵從性；取得禁食血液樣本用於：肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)。

第 13 次回診/第 32 週將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；尿液懷孕檢測；審視病患飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；收集 IMP 細胞數據並藉由審視日誌來檢查 IMP 遵從性；取得禁食血液樣本用於：肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；脂質：測量或計算總-C、LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C；HbA1c；血液學：紅血球數包括血球容積比、血紅蛋白、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血球數、球分類計數之 WBC 數和血小板；化學：葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、LDH、總蛋白、白蛋白和 γ GT；及 CPK。

第 14 次回診/第 36 週將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；取得體重測量值；取得生命徵象包括 HR 和 BP；進行體檢；審視病患的飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；EQ-5D 痘患問卷；尿液懷孕檢測(僅可能懷孕的女性)；取得禁食血液樣本用於：脂質：測量及/或計算

總-C、LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 比例及 Lp (a)；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；抗-alirocumab 抗體。

第 15、17、19 次回診/第 48、72、96 週將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；取得體重測量值；取得生命徵象包括 HR 和 BP；審視病患的飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；進行體檢；收集 IMP 納入數據並藉由審視日誌和治療套組來檢查 IMP 遵從性；EQ-5D 病患問卷；尿液分析(試紙試驗且若異常則進行顯微鏡術)；尿液懷孕檢測(僅可能懷孕的女性)；取得禁食血液樣本用於：脂質：測量及/或計算總-C、LDL-C、HDL-C、TG、非-HDL-C；血液學：紅血球數包括血球容積比、血紅蛋白、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血球數、分類計數之 WBC 數和血小板；化學：葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、總蛋白、白蛋白和 γ GT；HbA1c；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；CPK；及抗-alirocumab 抗體。

第 16、18、20 次回診/第 60、84、108 週將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；審視病患飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；及收集 IMP 納入數據並藉由審視日誌及治療套組來檢查 IMP 遵從性。

第 21 次回診/第 120 週或 2016 年 6 月(無論哪一個先到)(OLTP 治療結束)將包括下列：收集 AE；記錄合併用藥；取得體重測量值；審視病患的飲食。病患應進行 NCEP-ATPIII TLC 飲食或相當的飲食；取得生命徵象包括 HR 和 BP；進行 12-導程 ECG；進行體檢；收集 IMP 納入數據並藉由審視日誌和治療套組問責來檢查 IMP 遵從性；EQ-5D 病患問卷；尿液分析(試紙試驗且若異常則進行顯微鏡術)；尿液懷孕檢測(僅可能懷孕的女性)；取得禁食血液樣本用於：脂質：測量及/或計算總-C、LDL-C、HDL-C、TG、non-HDL-C、Apo B、Apo A-1、Apo B/Apo A-1 比率及 Lp (a)；血液學：紅血球數包括血球容積比、血紅蛋白、紅血球分布寬度(RDW)、網狀紅血球數、分類計數之 WBC 數和血小板；化學：葡萄糖、鈉、鉀、氯、碳酸氫根、鈣、磷、尿素氮、肌酸酐、尿酸、總蛋白、白蛋白及 γ GT；HbA1c；肝功能指數(ALT、AST、ALP 和總膽紅素)；CPK；及抗-alirocumab 抗體。

本發明並不受限於文中所述的特定實施例之範圍中。實際上，除了該等文中所述之外，由前述說明及伴隨的圖示，各種本發明之修改對熟習本項技術者為顯而易見。此等修改係希望落在所附的申請專利範圍內。

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

序列表係隨同附上並以全文引用之方式併入本文中。

I670077

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

使用 PCSK9 抑制劑之給藥療程

DOSING REGIMENS FOR USE WITH PCSK9 INHIBITORS

【中文】

本發明係提供治療 PCSK9-媒介的疾病或 PCSK9-媒介的症狀之方法。特言之，本發明係關於包括在無史塔丁(statin)下，將一前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)抗體或抗原結合蛋白投予有此需要之患者的方法。

【英文】

The present invention provides methods for treating a PCSK9-mediated disease or a PCSK9-mediated condition. Specifically, the invention relates to methods comprising the administration of a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) antibody or antigen binding protein, in the absence of a statin, to a subject in need thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

【實施方式】

實例

下列實例係提出用於提供本項技術之一般技術者如何製作和使用本發明方法和組成物之完整的揭示文和說明，而不希望限制發明者所認為之發明內容。

實例 1：產生人類 PCSK9 之人類抗體

人類抗-PCSK9 抗體係如美國專利第 8,062,640 號中所述來產生。用於下列實例中之 PCSK9 抑制劑為名稱「alirocumab」之人類抗-PCSK9 抗體。Alirocumab 具有下列胺基酸序列特徵：包括 SEQ ID NO:1 之重鏈可變區 (HCVR)；包括 SEQ ID NO:6 之輕鏈可變區(LCVR)；包括 SEQ ID NO:2 之重鏈互補決定區 1(HCDR1)；包括 SEQ ID NO:3 之 HCDR2；包括 SEQ ID NO:4 之 HCDR3；包括 SEQ ID NO:7 之輕鏈互補決定區 1(LCDR1)；包括 SEQ ID NO:8 之 LCDR2；及包括 SEQ ID NO:10 之 LCDR3。

Alirocumab 為與前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型(PCSK9)結合之全長人類單株抗體。前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 kexin 9 型係屬於絲胺酸蛋白酶之枯草桿菌蛋白酶家族並高度地表現在肝臟中。PCSK9 係涉及低密度脂蛋白受體(LDLR)蛋白之量的調節。在動物和人類中，alirocumab 降低了血液循環中 LDL-C 量。Alirocumab 對於降低 LDL-C 以及降低心血管疾病風險可能為一有效的治療。

實例 2：於健康的患者中，單獨或緊接著多個口服劑量的依澤替米貝或芬諾菲布特，以多個 150 mg 皮下劑量投予之 alirocumab 藥理學性質的隨機，部份盲化，3 個平行組研究

導論

進行第 1 階段臨床試驗用以評估抗-PCSK9 抗體 alirocumab 在健康患者中之藥效學和安全性。本研究主要的目標為評估，以低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)為基準，單獨或緊接著依澤替米貝或芬諾菲布特投予 alirocumab 之藥效動力學性質。本研究的第二個目標為：1)以其他脂質參

序列表

<110> 薩西耶拉 威廉(SASIELA, WILLIAM J.)
 古沙羅瓦 維多利亞(GUSAROVA, VIKTORIA)
 派曼 阿努舒(PEYMAN, ANUSCH)
 舒弗 漢斯-路維(SCHAEFER, HANS-LUDWIG)
 舒望 烏維(SCHWAHN, UWE)

<120> 使用PCSK9抑制劑之給藥療程

<140> 103139157
 <141> 2014/11/12

<150> US 61/902,857, US 61/955,337及EP 14306222.2
 <151> 2013/11/12, 2014/03/19及2014/07/31

<160> 198

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明: 合成的
 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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 3
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 REGN727 重鏈多肽

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

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

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

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 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> 人工序列之說明：合成的
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 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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 7

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

<210> 8

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 8

Trp Ala Ser
 1

<210> 9

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
REGN727 輕鏈多肽

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
 20 25 30

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

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 13
 <211> 8

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 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 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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

<400> 17
 Leu Gly Ser
 1

<210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 19
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 20
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

<400> 21
 Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp 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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 23
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

<400> 23
 Leu Gly Ser
 1

<210> 24
 <211> 9

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 26
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

Gly Met Asp Val
 20

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

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 29

Leu Gly Ser
1

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 30

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 33
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 34
Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 35
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 35
Leu Gly Ser
1

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 VH; m2CX1D05 多肽

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
 130

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 VH CDR1; m2CX1D05 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 VH CDR2; m2CX1D05 胜肽

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

Lys Phe Gln Gly
 20

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 VH CDR3; m2CX1D05 胜肽

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

Met Tyr Arg Phe Ala Ser
 20

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 LC; m2CX1D05 多肽

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
 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> 人工序列之說明：合成的
VL CDR 1; m2CX1D05 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
VL CDR2; m2CX1D05 胜肽

<400> 43
 Leu Leu Ile Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5 10

<210> 44
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 VL CDR3; m2CX1D05 胜肽

<400> 44
 Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro
 1 5

<210> 45
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 VH; 1B20 多肽

<400> 45
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 46
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 VH CDR1；1B20 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 VH CDR2；1B20 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 VH CDR3；1B20 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 LC；1B20 多肽

<400> 49
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly 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> 人工序列之說明：合成的
 VL CDR1；1B20 胜肽

<400> 50

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

Ala

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 VL CDR2; 1B20 胜肽

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

<210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 VL CDR3; 1B20 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 可變重抗體區多肽

<400> 53
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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> 人工序列之說明：合成的
 AX132 重鏈CDR1抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX132 重鏈CDR2抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX132 重鏈CDR3抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 可變輕抗體區多肽

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 AX213和AX132 輕鏈CDR1抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX213和AX132 輕鏈CDR2抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX132 & AX213 輕鏈CDR3抗體區胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 可變重抗體區多肽

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 AX213 重鏈CDR1抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX213 重鏈CDR2抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX213 重鏈CDR3抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 可變輕抗體區多肽

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

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

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

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

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

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

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

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
 AX213和AX132 輕鏈CDR1抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX213和AX132 輕鏈CDR2抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX132 & AX213 輕鏈CDR3抗體區勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX1 VH抗體序列多肽

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ser Trp Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 AX1 VH CDR1抗體序列勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX1 VH CDR2抗體序列勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX1 VH CDR3抗體序列勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX1 VL抗體序列多肽

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

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

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

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

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

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

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

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
AX1 VL CDR1抗體序列勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗體序列勝肽

<400> 75

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
AX1 VL CDR3抗體序列勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
AX9 AX189 VH抗體序列多肽

<400> 77

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
 AX9 AX189 VH CDR1抗體序列胜肽

<400> 78

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

<210> 79

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
 AX9 AX189 VH CDR2抗體序列胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX9 AX189 VH CDR3抗體序列勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
 AX189 VL抗體序列多肽

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
AX189 VL CDR1抗體序列勝肽

<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> 人工序列之說明：合成的
AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗體序列勝肽

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

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

<220>
<223> 人工序列之說明：合成的
AX189 VL CDR3抗體序列勝肽

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

<210> 85
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 86

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 87

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

Gly

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人

<400> 88

Gly Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 89

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

<400> 89

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 90

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 90

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 91

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 92

Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 93

<211> 123

<212> PRT

<213> 智人

<400> 93

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

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

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

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

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

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 94

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5 10

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 95

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 96

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 96

Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 97

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人

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

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

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

Leu Ile Ser Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

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

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

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

<210> 98
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 99
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 100
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 101
 <211> 114

<212> PRT
 <213> 智人

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 102
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 103
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

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

Gly

<210> 104
 <211> 5

<212> PRT
 <213> 智人

<400> 104
 Asp Arg Gly Leu Asp
 1 5

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

<400> 105
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 106
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

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

Val

<210> 107
 <211> 7

<212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 108
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 抗-PCSK9單株抗體pJG04 (選植株 LGT-209和
 LGT-210) Vh 重鏈可變區(FR1-FR4)
 多肽

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Tyr Tyr Tyr 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> 人工序列之說明：合成的
 抗-PCSK9單株抗體選植株 LGT-209,
 LGT-210和LGT-211 重鏈CDR1 胜肽

<400> 110
 Thr Met Tyr Met Ser
 1 5

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 anti-PCSK9 monoclonal antibody clones LGT-209,
 LGT-210 and LGT-211 重鏈CDR2 胜肽

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

Gly

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 抗-PCSK9單株抗體 pJG04(選植株
 LGT-209和LGT-210) Vh 重鏈互補決定區3 (CDR3) 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 抗-PCSK9單株抗體pJG10(選植株
 LGT-209 和 LGT-211) Vh 輕鏈可變區(FR1-FR4) 多肽

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

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

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

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

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

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

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

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的

抗-PCSK9單株抗體選植株 LGT-209,
 LGT-210 和 LGT-211 輕鏈CDR1 胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的

抗-PCSK9單株抗體選植株 LGT-209,
 LGT-210 and LGT-211 輕鏈CDR1 胜肽

<400> 115

Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr
 1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
小鼠抗-PCSK9單株抗體LFU720和
抗-PCSK9單株抗體選植株 LGT-209,
LGT-210和LGT-211 輕鏈CDR3 胜肽

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

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

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

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

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

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 可變重鏈CDR 胜肽

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

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

<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> 人工序列之說明：合成的
可變輕鏈CDR 胸肽

<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> 人工序列之說明：合成的
可變輕鏈CDR 胸肽

<400> 123

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
可變輕鏈CDR 胸肽

<400> 124

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5

<210> 125

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 125

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45Gly Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 126

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 127

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

Ser

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 128

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 129

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 129

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 131
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

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

<210> 132
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<400> 134

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 135

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

Ser

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 136

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu

1 5

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 137

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

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<400> 138

Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 139

His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 140

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5

<210> 141
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 142
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠

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

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 144

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1

5

<210> 145

<211> 108

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 145

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20

25

30

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

35

40

45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 146

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1

5

10

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
variable 輕鏈CDR 胜肽

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

<210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

<210> 149
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

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

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

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

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

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

<210> 151
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

<210> 152
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

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

<400> 153
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

<400> 154

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

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

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

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

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

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

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

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

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
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

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

<210> 159
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

<210> 160
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 162
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 162
 Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 163
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 165
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 166

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 1 5

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 167

Asn Tyr Asp Gly Ser Asn
 1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 168

Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr
 1 5

<210> 169

<211> 108

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 169

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

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

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

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

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

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

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

<210> 170

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 170

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ala Leu Ala
 1 5 10

<210> 171

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
可變輕鏈CDR 胜肽

<400> 171

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 172

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 173

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 174

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

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 175

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

Gly

<210> 176

<211> 12

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 179

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 180

Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro Thr
1 5

<210> 181

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
多肽

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr
20 25 30Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45Ala Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80Leu 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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 182

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

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 184

Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 185

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 186

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 187

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 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 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> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

Gly

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 胜肽

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

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

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成的
 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> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 194

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr
 1 5 10 15

<210> 195

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 195

Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 196

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成的
胜肽

<400> 196

Tyr Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 197

<211> 2076

<212> DNA

<213> 智人

<400> 197

atgggcaccc	tcagctccag	gcggctctgg	tggccgctgc	cactgctgct	gctgctgctg	60
ctgctctgg	gtcccgccgg	cgccccgtgcg	caggaggacg	aggacggcga	ctacgaggag	120
ctggtgctag	ccttgcgttc	cgaggaggac	ggcctggccg	aagcacccga	gcacggaaacc	180
acagccaccc	tccaccgctg	cgc当地	ccgtggagggt	tgcctggcac	ctacgtggtg	240
gtgctgaagg	aggagaccca	cctctcgccag	tcagagcgc当地	ctgcccggcc	cctgcaggcc	300
caggctgccc	gccggggata	cctcaccaag	atcctgcatg	tcttccatgg	ccttcttcct	360
ggcttcctgg	tgaagatgag	tggcgacctg	ctggagctgg	ccttgaagtt	gccccatgtc	420
gactacatcg	aggaggactc	ctctgtctt	gcccgagagca	tcccgtggaa	cctggagcgg	480
attacccctc	cacggtaccg	ggcggatgaa	taccagcccc	ccgacggagg	cagcctggtg	540
gagggtatc	tcctagacac	cagcatacag	atgtgaccacc	gggaaatcga	ggcagggtc	600
atggtcaccc	acttcgagaa	tgtgcccggag	gaggacgggaa	cccgcttcca	cagacaggcc	660
agcaagtgtg	acagtcatgg	cacccaccc	gcaggggtgg	tcagcggccg	ggatgcccggc	720
gtggccaagg	gtgccagcat	gcmcagcc	cgc当地	actgccaagg	gaagggcacg	780
gttagcggca	ccctcatagg	cctggagttt	attcgaaaa	gccagcttgt	ccagcctgtg	840
ggccactgg	tggtgctgt	gccccctggcg	ggtgggtaca	gccgc当地	caacgc当地	900
tgccagcggcc	tggcgagggc	tgggtcgtg	ctggtcaccg	ctgcccggcaa	cittccgggac	960
gatgcctgcc	tctactcccc	agcctcagct	cccgaggta	tcacagttgg	ggccaccaat	1020
gccccaaacc	agccgggtgac	cctggggact	ttggggacca	actttggccg	ctgtgtggac	1080
ctctttgccc	caggggagga	catcatttgt	gcctccagcg	actgcagcac	ctgctttgtg	1140
tcacagatgt	ggacatcaca	ggctgctgcc	cacgtggctg	gcattgcagc	catgatgctg	1200
tctgccgagc	cgagactcac	cctggccgag	ttgaggcaga	gactgatcca	cittctgtcc	1260
aaagatgtca	tcaatgagggc	ctggttccct	gaggaccaggc	gggtactgac	ccccaaacctg	1320
gtggccgccc	tgc当地	cacccatggg	gcaggttggc	agctgtttt	caggactgta	1380
tggtcagcac	actcgcccc	tacacggatg	gccacagccg	tgc当地	cgccccagat	1440
gaggagctgc	ttagctgctc	cagttctcc	aggagtggga	agcggccgggg	cgagcgc当地	1500
gaggcccaag	ggggcaagct	ggtctgcccgg	gcccacacaacg	cttttggggg	tgaggggtgtc	1560
tacgccattg	ccaggtgctg	cctgctaccc	caggccaaact	gcagcgtcca	cacagctcca	1620
ccagctgagg	ccagcatggg	gaccgggtgc	cactgccacc	aacagggcca	cgtccctaca	1680
ggctgcagct	cccactggga	ggtggaggac	cttggcaccc	acaagccgcc	tgtgctgagg	1740
ccacgaggctc	agcccaacca	gtgc当地	cacagggagg	ccagcatcca	cgcttccctgc	1800
tgccatgccc	caggtctgga	atgcaaagtc	aaggagcatg	gaatccggc	ccctcaggag	1860

caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
 acctcccacg tcctggggc ctacgcccga gacaacacgt gtgtagtcag gagccggac 1980
 gtcagcacta caggcagcac cagcgaaggg gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
 agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag 2076

<210> 198

<211> 692

<212> PRT

<213> 智人

<400> 198

Met	Gly	Thr	Val	Ser	Ser	Arg	Arg	Ser	Trp	Trp	Pro	Leu	Pro	Leu	Leu
1				5					10			15			

Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	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	Thr	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

I670077

Gln Glu Leu Gln
690

申請專利範圍

1. 一種包含抗-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9 型(抗-PCSK9)抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物之用途，其用於製備在無服用史塔丁(statin)之原發性高膽固醇血症患者中降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)水平之藥物，其中在無合併史塔丁治療下以每 4 週約 150 mg 之劑量投予患者該醫藥組成物至少 3 個劑量，且其中該抗體或其抗原結合片段係包括 SEQ ID NO:1/6 的重鏈可變區/輕鏈可變區(HCVR/LCVR)胺基酸序列對之重鏈和輕鏈互補決定區(CDR)。
2. 如請求項 1 之用途，其中
 - (a) 若該患者在 3 個劑量後所量測之 LDL-C 水平低於臨界水平，則維持每 4 週約 150 mg 之劑量，及
 - (b) 若該患者在 3 個劑量後所量測之 LDL-C 水平大於或等於臨界水平，則中斷每 4 週約 150 mg 之劑量，且該抗體或其抗原結合片段以每 2 週約 150 mg 之劑量接續投予該患者。
3. 如請求項 2 之用途，其中該臨界水平為 70 mg/dL。
4. 如請求項 2 之用途，其中該臨界為給藥前病患之 LDL-C 水平的 70%。
5. 如請求項 1 之用途，其中該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:2、3、4、7、8 和 10 之重鏈和輕鏈 CDR 胺基酸序列。
6. 如請求項 5 之用途，其中該抗體或其抗原結合片段係包括具有 SEQ ID NO:1 胺基酸序列之 HCVR 及具有 SEQ ID NO:6 胺基酸序列之 LCVR。
7. 如請求項 1 之用途，其中該患者係具有非家族性高膽固醇血症(nonFH)之高膽固醇血症類型。
8. 如請求項 1 之用途，其中該患者係具有異型接合子家族性高膽固醇血症(heFH)。
9. 如請求項 8 之用途，其中 heFH 係藉由基因分型或藉由臨床標準來診斷。
10. 如請求項 9 之用途，其中該臨床標準為用於異型接合子家族性高膽固醇血症之 Simon Broome 註冊診斷標準，或 WHO/Dutch Lipid Network 標準

之得分>8。

11. 如請求項 1-10 中任一項之用途，其中該病患在給予此抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間係服用非史塔丁降脂劑。
12. 如請求項 11 之用途，其中該非史塔丁降脂劑係選自依澤替米貝、纖維酸類、芬諾菲布特、菸鹼酸、 ω -3 脂肪酸及膽酸樹脂所組成之群組。
13. 如請求項 12 之用途，其中該非史塔丁降脂劑為依澤替米貝或芬諾菲布特。
14. 如請求項 1-10 中任一項之用途，其中該患者在投予該抗體或抗原結合蛋白之前及/或期間並無服用非史塔丁降脂劑。
15. 如請求項 1-10 中任一項之用途，其中該抗體或抗原結合蛋白係以皮下給藥。