抗 ANGPTL3 抗体治疗高血脂症的用途及方法

本公开要求 CN202410246641.9 的优先权，前述专利申请的全部内容通过引用并入本公开。

技术领域

本公开属于医药领域，涉及抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段治疗高血脂症的方法及医药用途。

背景技术

心血管病（Atherosclerosis Cardiovascular Disease，CVD）是威胁人类健康的主要疾病。低密度脂蛋白胆固醇（Low Density Lipoprotein-Cholesterol，LDL-C）是动脉粥样硬化性心血管病（AtherosclerosisCardiovascularDisease，ASCVD）发生、发展的主要危险因素。荟萃分析结果表明，LDLC 每降低 1.0mmol/L，1 年内发生主要血管事件（包括冠心病死亡，非致死性心肌梗死，冠脉血运重建和缺血性卒中）的风险降低约 22%，全因死亡率降低 10%。

血管生成素样蛋白 3(Angiopoietin-like protein 3，ANGPTL3)是一种分泌蛋白，作为血管生成素样蛋白家族的成员，其主要在肝脏表达。ANGPTL3 的氨基末端卷曲的区域与抑制脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein lipase，LPL)活性有关，调节甘油三酯(triglyceride，TG)羧基端纤维蛋白原样区域主要与调节血管生成有关，因此，该蛋白具有调节脂质代谢和促进血管生成的功能。

ANGPTL3 主要作用为调节脂蛋白代谢，通过抑制 LPL 和内皮脂酶(EL)在调节脂质代谢中发挥作用。目前 ANGPTL3 抑制物分为 2 种，一种是 ANGPTL3-ASO，另一种为 ANGPTL3 单克隆抗体，二者机制与作用部位不同，ANGPTL3-ASO 主要作用于肝细胞，而 ANGPTL3 单克隆抗体在血液循环中起效。

尽管 ANGPTL3 是一个值得期待的降血脂靶点，但目前仅有一款单克隆抗体药物 Evinacumab 获批上市。Evinacumab 每 4 周 1 次，通过静脉注射给药，长期静脉注射会为患者带来一定的负担，降低患者依从性。并且，基于 Evinacumab 的药品说明书可知，目前 Evinacumab 对于对心血管疾病发病率和死亡率的影响尚未确定。因此，针对 ANGPTL3 靶点，本领域仍需开发患者依从性高、安全、有效的新治疗手段。

发明内容

本公开提供 ANGPTL3 抑制剂(例如，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段)治疗高血脂症的用途和方法。

一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段在制备治疗高脂血症患者的药物中的用途。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段，其用于治疗高脂血症患者。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段联合背景降脂治疗的药

物在制备治疗高脂血症患者的药物中的用途。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段和背景降脂治疗的药物组合在制备治疗高脂血症患者的药物中的用途。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段，其用于治疗高脂血症患者；其中，所述高血脂整患者还施用背景降脂治疗的药物。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段，其用于治疗高脂血症患者；其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段与背景降脂治疗的药物联合施用。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段在制备降低高脂血症患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和/或载脂蛋白 A1(ApoA1)的水平的药物中的用途。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段，其用于降低高脂血症患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和/或载脂蛋白 A1(ApoA1)的水平。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段联合背景降脂治疗的药物在制备降低高脂血症患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和/或载脂蛋白 A1(ApoA1)的水平的药物中的用途。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段和背景降脂治疗的药物组合在制备降低高脂血症患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和/或载脂蛋白 A1(ApoA1)的水平的药物中的用途。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段，其用于降低高脂血症患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和/或载脂蛋白 A1(ApoA1)的水平；其中，所述高脂血症患者还施用背景降脂治疗的药物联合施用。

另一方面，本公开提供抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段，其用于降低高脂血症患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和/或载脂蛋白 A1(ApoA1)的水平；其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段与背景降脂治疗的药物联合施用。

另一方面，本公开提供治疗高血脂症患者的方法，其包括向有需要的受试者施用抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段。

另一方面，本公开提供治疗高血脂症患者的方法，其包括向有需要的受试者施用背景降脂治疗的药物，和抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段。

受试者

在一些实施方案中，所述高血脂症患者面临动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风

险。一些具体的实施方案中，所述高血脂症患者为接受降脂药治疗后 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上(例如，中危、高危、极高危、超高危)的高脂血症患者。

在一些实施方案中，所述高血脂症患者是接受降脂药物治疗后 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上高脂血症患者。

在一些实施方案中，所述高血脂症患者是接受降脂药治疗至少 4 周且 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上高脂血症患者。

在一些实施方案中，所述高脂血症患者符合以下标准：

(1) 接受降脂药物治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥1.4 mmol/L；

(2) 接受降脂药物治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥1.8 mmol/L；

(3) 接受降脂药物治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥2.6 mmol/L；或，

(4) 空腹 LDL-C≥2.6 mmol/L。

在一些实施方案中，所述接受降脂药治疗后 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上的高血脂症患者，其空腹 LDL-C 涉及如下情况：

（1）所述高血脂症患者接受中等强度及以上剂量的他汀类药物的稳定治疗 4 周及以上：1) 空腹 LDL-C≥1.4mmol/L，ASCVD 风险为超高危；2) 空腹 LDL-C≥1.8mmol/L，ASCVD 风险为极高危；3) 空腹 LDL-C≥2.6mmol/L，ASCVD 风险为中、高危。

（2）所述高血脂症患者不满足接受中等强度及以上剂量的他汀类药物的稳定治疗 4 周及以上的其他情况，空腹 LDL-C≥2.6mmol/L，ASCVD 风险为 1) 超高危，2) 极高危，3) 中、高危。

在一些实施方案中，所述接受降脂药治疗后 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上的高血脂症患者，其空腹甘油三酯≤5.6mmol/L。

在一些实施方案中，ASCVD 风险评估依据临床治疗指南确定，例如，《中国血脂管理指南（2023 年）》，《2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary》，《2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk》等。

在一些实施方案中，ASCVD 风险依据《中国血脂管理指南（2023 年）》确定。

在一些实施方案中，所述降脂药物治疗是指背景降脂药物治疗。

在一些实施方案中，背景降脂治疗药物包括他汀药物和/或非他汀药物。例如，他汀药物包括但不限于阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、和/或血脂康。非他汀药物包括但不限于胆固醇吸收抑制剂（如依折麦布），和/或 PCSK9 抑制剂（如阿利西尤单抗和依洛尤单抗）。

在一些实施方案中，背景降脂治疗药物选择及剂量依据临床治疗指南确定。例如，《中国血脂管理指南（2023 年）》，《2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary》，《2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk》。

在一些实施方案中，所述中等及以上强度剂量的他汀类药物包括但不限于如下药物(每日剂量)类型：阿托伐他汀≥约 10 mg；瑞舒伐他汀≥约 5 mg；氟伐他汀≥约 80 mg；

洛伐他汀≥约 40 mg；匹伐他汀≥约 2 mg；普伐他汀≥约 40 mg；辛伐他汀≥约 20 mg；血脂康≥约 1.2 g。

在一些实施方案中，所述中等强度剂量的他汀类药物包括但不限于如下药物(每日剂量)类型：阿托伐他汀约 10 mg～ 约 20 mg；瑞舒伐他汀约 5 mg～ 约 10 mg；氟伐他汀约 80 mg；洛伐他汀约 40 mg；匹伐他汀约 2 mg～ 约 4 mg；普伐他汀约 40 mg；辛伐他汀约 20～ 约 40 mg；血脂康 约 1.2 g。

抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段

在一些实施方案中，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药频次选自每周 1 次，每 2 周 1 次，每 4 周 1 次，每 6 周 1 次，每 8 周 1 次，每 10 周 1 次，或每 12 周 1 次。

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药频次的给药频率低于 4 周 1 次。示例性地，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药频次为每 4 周 1 次，每 6 周 1 次，每 8 周 1 次，每 10 周 1 次，或每 12 周 1 次。

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药频次为每 4 周 1 次，或每 8 周 1 次。

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量选自约 50-约 1500 mg、约 100-约 1000 mg、约 150-约 600 mg、约 50-约 800 mg、约 100-约 600 mg。

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量选自约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 110mg、约 120mg、约 130mg、约 140mg、约 160mg、约 170mg、约 180mg、约 190mg、约 200mg、约 210mg、约 220mg、约 230mg、约 240mg、约 250mg、约 260mg、约 270mg、约 280mg、约 290mg、约 300mg、约 310mg、约 320mg、约 330mg、约 340mg、约 350mg、约 360mg、约 370mg、约 380mg、约 390mg、约 400mg、约 410mg、约 420mg、约 430mg、约 440mg、约 450mg、约 460mg、约 470mg、约 480mg、约 490mg、约 500mg、约 510mg、约 520mg、约 530mg、约 540mg、约 550mg、约 560mg、约 570mg、约 580mg、约 590mg、约 600mg、约 610mg、约 620mg、约 630mg、约 640mg、约 650mg、约 660mg、约 670mg、约 680mg、约 690mg、约 700mg、约 710mg、约 720mg、约 730mg、约 740mg、约 750mg、约 760mg、约 770mg、约 780mg、约 790mg、约 800mg、约 810mg、约 820mg、约 830mg、约 840mg、约 850mg、约 860mg、约 870mg、约 880mg、约 890mg、约 900mg、约 1000mg、约 1100mg、约 1200mg、约 1300mg、约 1400mg、约 1500mg 等(包括上述任意点值之间的任意数值)。

在一些具体的实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量选自约 150 mg、约 300 mg、约 600 mg 或约 1200 mg。

在一些具体的实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量和给药频率选自如下任一项：

(1) 所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为 150-600 mg/次(例如，约 150 mg/次、约 200 mg/次、约 250 mg/次、约 300 mg/次、约 350 mg/次、约 400 mg/次、约 450 mg/次、约 550 mg/次、约 550 mg/次、约 600 mg/次)。给药频率为 2 周 1 次。

(2) 所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为 150-600 mg/次(例如，约 150 mg/次、约 200 mg/次、约 250 mg/次、约 300 mg/次、约 350 mg/次、约 400 mg/次、约 450 mg/次、约 550 mg/次、约 550 mg/次、约 600 mg/次)。给药频率为 4 周 1 次。

(3) 所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为 150-600 mg/次(例如，约 150 mg/次、约 200 mg/次、约 250 mg/次、约 300 mg/次、约 350 mg/次、约 400 mg/次、约 450 mg/次、约 550 mg/次、约 550 mg/次、约 600 mg/次)。给药频率为 6 周 1 次。

(4) 所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为 150-600 mg/次(例如，约 150 mg/次、约 200 mg/次、约 250 mg/次、约 300 mg/次、约 350 mg/次、约 400 mg/次、约 450 mg/次、约 550 mg/次、约 550 mg/次、约 600 mg/次)。给药频率为 8 周 1 次。

(5) 所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为 150-600 mg/次(例如，约 150 mg/次、约 200 mg/次、约 250 mg/次、约 300 mg/次、约 350 mg/次、约 400 mg/次、约 450 mg/次、约 550 mg/次、约 550 mg/次、约 600 mg/次)。给药频率为 10 周 1 次。

(6) 所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为 150-600 mg/次(例如，约 150 mg/次、约 200 mg/次、约 250 mg/次、约 300 mg/次、约 350 mg/次、约 400 mg/次、约 450 mg/次、约 550 mg/次、约 550 mg/次、约 600 mg/次)。给药频率为 12 周 1 次。

(7) 所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为 150-1200 mg/次(例如，约 150 mg/次、约 200 mg/次、约 250 mg/次、约 300 mg/次、约 350 mg/次、约 400 mg/次、约 450 mg/次、约 550 mg/次、约 550 mg/次、约 600 mg/次、约 700 mg/次、约 800 mg/次、约 1000 mg/次、约 1200 mg/次)。给药频率为 12 周 1 次。

(8) 所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为 600-1200 mg/次(例如，约 600 mg/次、约 700 mg/次、约 800 mg/次、约 1000 mg/次、约 1200 mg/次)。给药频率为 12 周 1 次。

在一些具体的实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量和给药频率选自如下任一项：

所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为约 150 mg/次、约 300 mg/次、、约 600 mg/次、约 1000 mg/次、或约 1200 mg/次；给药频率为 4 周 1 次。或者，

所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为约 150 mg/次、约 300 mg/次、约 600 mg/次、约 1000 mg/次、或约 1200 mg/次；给药频率为 8 周 1 次。或者，

所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为约 150 mg/次、约 300 mg/次、约 600 mg/次、约 1000 mg/次、或约 1200 mg/次；给药频率为 12 周 1 次。

在一些实施方案中，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段是 WO2023001228、WO2021147984 公开的任意种类的抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段。本公开通过引用将上述专利中的抗体序列、制备方法及组合物等相关内容并入本公开。

在一些实施方案中，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含选自 SEQ ID NO：1~SEQ ID NO：6 所示的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 和 LCDR3 中的任意 1 个、任意 2 个、任意 3 个、任意 4 个、任意 5 个或 6 个 CDR。

在一些实施方案中，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含如 SEQ ID NO：7 所示氨基酸序列的重链可变区中的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和/或所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO：8 所示氨基酸序列的轻链可变区中的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

在一些实施方案中，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中，所述重链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和

SEQ ID NO: 3 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和/或，所述轻链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

前述的各 CDR 序列如下表 1 所示：

P8B 抗体分子			
轻链 CDR		重链 CDR	
LCDR1	RSSQSLLHSNVYTYLD (SEQ ID NO：4)	HCDR1	SYDIN (SEQ ID NO：1)
LCDR2	LGSNRAS (SEQ ID NO：5)	HCDR2	LINPREDSTSYAQKFQG (SEQ ID NO：2)
LCDR3	MQALQTPLT (SEQ ID NO：6)	HCDR3	DLGSIREVLYYGMDV (SEQ ID NO：3)

上述的 CDR 是根据 Kabat、IMGT、Chothia、AbM 或 Contact 编号系统定义的。在一些具体的实施方案中，所述 CDR 是根据 Kabat 编号系统定义的。

一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段为人源化抗体。一些具体的实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的 VH 包含如 SEQ ID NO：7 所示的氨基酸序列，或与之具有至少 80%、90%序列同一性的氨基酸序列；VL 包含如 SEQ ID NO：8 所示的氨基酸序列，或与之具有至少 80%、90%序列同一性的氨基酸序列。

>P8B 重链可变区序列：

*QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT*SYDIN*WVRQAPGQGLEWVG*LINPREDSTSYAQKFQG*RVTMTRDTSTSTMYMELSSLRSEDTAVYFCAR*DLGSIREVLYYGMDV*WGQGTTVTVSS*

SEQ ID NO：7

>P8B 轻链可变区序列：

*DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLHSNVYTYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPLT*FGQGTRLEIK*

SEQ ID NO：8

备注：序列中下划线部分为根据 Kabat 编号系统确定的 CDR 序列，斜体为 FR 序列。

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段为人源化抗体，包含上述 VH、VL 中的任意 1 个或 2 个。

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段进一步包含抗体恒定区；例如，所述抗体恒定区的重链恒定区选自人 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 恒定区及其变体；所述抗体恒定区的轻链恒定区选自人抗体 κ 和 λ 链恒定区及其变体。

示例性的，抗体重链恒定区选自序列如 SEQ ID NO：11 所示的人 IgG4-YTE 变体，轻链恒定区选自序列如 SEQ ID NO：12 所示的人 κ 链的恒定区。

>人 IgG4-YTE 变体重链恒定区序列：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO：11

>人κ链轻链恒定区序列：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO：12

示例性地，上述轻链/重链恒定区与前述 P8B 的可变区组合形成完整的抗 ANGPTL3 抗体：P8BG，抗体的轻链/重链序列如下：

>P8BG 重链序列：

*QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT*SYDIN*WVRQAPGQGLEWVG*LINPREDSTSY
AQKFQG*RVTMTRDTSTSTMYMELSSLRSEDTAVYFCAR*DLGSIREVLYYGMDV*WGQGTT
VTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF
LGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO：9

>P8BG 轻链序列：

*DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLHSN**V**YTYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS
*GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPLT*FGQGTRLEIK*RTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO：10

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链，其中，所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 9 所示或与之具有至少 80%、90%同一性的氨基酸序列，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 10 所示或与之具有至少 80%、90%同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含前述重链和轻链中的任意 1 个或 2 个。

在本公开的上下文中，“至少 80%”“至少 90%”涵盖 80%及以上，例如至少 80%、至少 81%、至少 82%、至少 83%、至少 84%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%，以及任意两者之间的数值范围。

在一些实施方案中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药途径为经口腔给药、胃肠外给药、经皮给药。在一些具体的实施方案中，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药途径为皮下注射给药。

在一些实施方案中，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段被配置为可注射的形式。

示例性地，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的可注射的形式是注射液或冻干粉针，其包含抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段及一种或多种药学可接受的辅料。

在一些实施方案中，包含抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物进一步包含缓冲剂、稳定剂和/或表面活性剂。

示例性地，前述缓冲剂选自醋酸-醋酸钠、组氨酸-盐酸盐、磷酸二氢钠-磷酸氢二钠、琥珀酸-琥珀酸钠和枸橼酸-枸橼酸钠缓冲剂中的任一种。示例性地，表面活性剂可选自聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、聚羟亚烃、Triton、十二烷基磺酸钠、月桂基磺酸钠、辛基糖甙钠、月桂基-磺基甜菜碱、肉豆蔻基-磺基甜菜碱、亚油基-磺基甜菜碱、硬脂基-磺基甜菜碱、月桂基-肌氨酸、肉豆蔻基-肌氨酸、亚油基-肌氨酸、硬脂基-肌氨酸、亚油基-甜菜碱、肉豆蔻基-甜菜碱、鲸蜡基-甜菜碱、月桂酰胺基丙基-甜菜碱、柯卡酰胺基丙基-甜菜碱、亚油酰胺基丙基-甜菜碱、肉豆蔻酰胺基丙基-甜菜碱、棕榈酰胺基丙基-甜菜碱、异硬脂酰胺基丙基-甜菜碱、肉豆蔻酰胺基丙基-二甲基胺、棕榈酰胺基丙基-二甲基胺、异硬脂酰胺基丙基-二甲基胺、甲基可可酰基钠、甲基油基牛磺酸钠、聚乙二醇、聚丙二醇、乙烯与丙烯二醇的共聚物等等。示例性地，稳定剂选自糖或氨基酸，糖包含常规组合物 $(CH_2O)_n$ 及其衍生物，包括单糖、二糖、三糖、多糖、糖醇、还原性糖、非还原性糖等。糖可选自葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、果糖、麦芽糖、右旋糖苷、甘油、赤藻糖醇、丙三醇、阿拉伯糖醇、木糖、山梨糖醇、甘露醇、密里二糖、松三糖、蜜三糖、甘露三糖、水苏糖、麦芽糖、乳果糖、麦芽酮糖、山梨醇、麦芽糖醇、乳糖醇、异-麦芽酮糖等。氨基酸例如选自甘氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸。WO2023001228 涉及抗 ANGPTL3 抗体的组合物，本公开全文引入该专利。

联合给药

在一些实施方案中，前述任一项所示的方法或用途，其中，所述高血脂症患者接受背景降脂治疗的药物，和所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中，前述任一项所示的方法或用途，其中，所述高血脂症患者的给药方案包括：

1) 导入期，向所述高血脂症患者施用背景降脂治疗的药物；

2) 治疗期，向所述高血脂症患者施用背景降脂治疗的药物，和抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中，所述导入期的维持时间为≥4 周，例如，为 4 周，5 周，6 周，7 周，8 周，10 周等。

在一些实施方案中，所述背景降脂治疗的药物包括他汀类药物，伴随或不伴随非他汀类药物。一些具体的实施方案中，所述他汀类药物包括但不限于阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、和/或血脂康。在一些具体的实施方案中，所述非他汀类药物为胆固醇吸收抑制剂（如依折麦布），和/或 PCSK9 抑制剂（如阿利西尤单抗和依洛尤单抗）。

在一些实施方案中，背景降脂治疗药物选择及剂量依据临床治疗指南确定。例如，《中国血脂管理指南（2023 年）》，《2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA Guideline on the

Management of Blood Cholesterol: Executive Summary》，《2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk》。

在一些具体的实施方案中，所述阿托伐他汀的给药剂量为约 10 mg 及以上，例如，约 10 mg-约 40 mg，约 10 mg-约 50 mg，约 10 mg-约 60 mg，约 10 mg-约 80 mg，约 10 mg-约 100 mg。在一些具体的实施方案中，所述阿托伐他汀的给药剂量为约 10 mg，约 11 mg，约 12 mg，约 13 mg，约 14 mg，约 15 mg，约 16 mg，约 17 mg，约 18 mg，约 20 mg，约 25 mg，约 30 mg，约 35 mg，约 40 mg，约 45 mg，约 50 mg，约 55 mg，约 60 mg，约 65 mg，约 70 mg，约 75 mg，约 80 mg，约 90 mg，约 100 mg 等。

在一些具体的实施方案中，所述阿托伐他汀的给药频率为每天 1 次、每 2 天 1 次或每天 2 次。在一些具体的实施方案中，所述阿托伐他汀的给药频率为每天 1 次。

在一些具体的实施方案中，所述阿托伐他汀的给药频率为每天 1 次，给药剂量为约 10 mg 及以上、约 10 mg-约 40 mg、约 10 mg-约 50 mg、约 10 mg-约 60 mg、约 10 mg-约 80 mg、或约 10 mg-约 100 mg。

在一些具体的实施方案中，所述瑞舒伐他汀的给药剂量为约 5 mg 及以上，例如，约 5 mg-约 10 mg，约 5 mg-约 20 mg，约 5 mg-约 40 mg，约 5 mg-约 50 mg，约 5 mg-约 60 mg，约 5 mg-约 80 mg，约 5 mg-约 100 mg。在一些具体的实施方案中，所述瑞舒伐他汀的给药剂量为约 5 mg，约 6 mg，约 7 mg，约 8 mg，约 9 mg，约 10 mg，约 11 mg，约 12 mg，约 13 mg，约 14 mg，约 15 mg，约 16 mg，约 17 mg，约 18 mg，约 20 mg，约 25 mg，约 30 mg，约 35 mg，约 40 mg，约 45 mg，约 50 mg，约 55 mg，约 60 mg，约 65 mg，约 70 mg，约 75 mg，约 80 mg，约 90 mg，约 100 mg 等。

在一些具体的实施方案中，所述瑞舒伐他汀的给药频率为每天 1 次、每 2 天 1 次或每天 2 次。在一些具体的实施方案中，所述瑞舒伐他汀的给药频率为每天 1 次。

在一些具体的实施方案中，所述瑞舒伐他汀的给药频率为每天 1 次，给药剂量为约 5 mg 及以上，约 5 mg-约 10 mg，约 5 mg-约 20 mg，约 5 mg-约 40 mg，约 5 mg-约 50 mg，约 5 mg-约 60 mg，约 5 mg-约 80 mg，或约 5 mg-约 100 mg。

在一些实施方案中，完成导入期治疗后，符合如下所示的高血脂患者接受背景降脂治疗的药物，和抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的治疗：

1) ASCVD 风险为超高危者随机前空腹 LDL-C≥1.4mmol/L 或 ASCVD 风险为极高危者随机前空腹 LDL-C≥1.8mmol/L 或 ASCVD 风险为中、高危者随机前空腹 LDL-C≥2.6mmol/L；

2) 随机前空腹甘油三酯≤5.6 mmol/L。

在一些实施方案中，前述任一项所示的方法或用途，其中，所述高血脂症患者接受抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的治疗后，具有如下至少一种改善的指标：

降低的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平；

降低的甘油三酯(TG)的水平；

降低的非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)的水平；

降低的载脂蛋白 B(ApoB)的水平；

降低的脂蛋白(a)(Lp(a))的水平；

降低的总胆固醇(TC)的水平；

降低的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平；

降低的载脂蛋白 A1(ApoA1)的水平。

例如，根据本公开的某些实施方案，向合适的受试者施用抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段将导致：

至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、30%、40%、50%、60%或更大的血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)距基线平均降低百分数；

至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、30%、40%、50%、60%或更大的甘油三酯(TG)距基线平均降低百分数；

至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、30%、40%、50%、60%或更大的非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)距基线平均降低百分数；

至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、30%、40%、50%、60%或更大的载脂蛋白 B(ApoB)距基线平均降低百分数；

至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、30%、40%、50%、60%或更大的 Lp(a)距基线平均降低百分数；

至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、30%、40%、50%、60%或更大的总胆固醇(TC)距基线平均降低百分数；

至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、30%、40%、50%、60%或更大的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)距基线平均降低百分数；和/或，

至少约 1%、约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、30%、40%、50%、60%或更大的载脂蛋白 A1 距基线平均降低百分数。

本公开中的抗 ANGPTL3 抗体可以降低高脂血症患者体内 LDL-C 水平，能带来降低心血管事件风险的获益，防控 ASCVD 发生，安全性高、有效性好。另一方面，抗 ANGPTL3 抗体通过皮下注射给药，给药频率低，具有良好的患者依从性。

一些实施方案中，本公开中的抗 ANGPTL3 抗体中高 ASCVD 风险患者的 LDL-C 和 TG 水平方面表现出良好的疗效，与现有治疗方法(如 Zodasiran)相比，表现出更强的 LDL-C 降低，具有更强的靶向抑制效力。抗 ANGPTL3 抗体的 Q4W/Q8W 皮下给药方案显著提高了治疗的便利性，尤其是在需要长期管理的慢性病患者中。在本研究中，患者的治疗依从性高达 97%，注射部位反应的发生率低（3.4%）。抗 ANGPTL3 抗体的 TRAE 发生率（19.5%）与安慰剂组（13.4%）无统计学差异。同时，抗 ANGPTL3 抗体对肝功能的影响最小（ALT 升高的发生率与安慰剂相当），这与 Evinacumab 可能导致的肝酶异常风险形成对比，表明本公开中的抗 ANGPTL3 抗体可能具有更好的肝脏安全性。

术语

为了更容易理解本公开，以下具体定义了某些技术和科学术语。除非在本文中另有明确定义，本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

除非上下文另外清楚要求，否则在整个说明书和权利要求书中，应将词语“包含”、“具有”、“包括”等理解为具有包含意义，而不是排他性或穷举性意义；也即，“包括但不

仅限于”的意义。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。

“约”、“大约”是指数值在由本领域一般技术人员所测定的具体值的可接受误差范围内，所述数值部分取决于怎样测量或测定(即测量体系的限度)。例如，“约”可意味着在 1 内或超过 1 的标准差。或者，“约”或“基本上包含”可意味着至多 20％的范围，例如 1%至 15%之间、在 1%至 10%之间、在 1%至 5%之间、在 0.5%至 5%之间、在 0.5%至 1%之间变化，本公开中，数字或数值范围之前有术语“约”的每种情况也包括给定数的实施方案。除非另外说明，否则当具体值在本申请和权利要求中出现时，“约”或“基本上包含”的含义应该假定为在该具体值的可接受误差范围内。

术语“和/或”，例如“X 和/或 Y”应当理解为意指“X 和 Y”或“X 或 Y”并且应当被用来提供对两种含义或任一含义的明确支持。

本公开所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 J.biol.chem，243，p3558(1968)中所述。

“抗体”以最广义使用，涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体，多克隆抗体；单特异性抗体，多特异性抗体(例如双特异性抗体)，全长抗体和抗体片段(或抗原结合片段，或抗原结合部分)，只要它们展现出期望的抗原结合活性。抗体可以指免疫球蛋白，是由两条相同的重链和两条相同的轻链通过链间二硫键连接而成的四肽链结构。免疫球蛋白重链恒定区的氨基酸组成和排列顺序不同，故其抗原性也不同。据此，可将免疫球蛋白分为五类，或称为免疫球蛋白的同种型，即 IgM、IgD、IgG、IgA 和 IgE，其相应的重链分别为 μ 链、δ 链、γ 链、α 链和 ε 链。同一类 Ig 根据其铰链区氨基酸组成和重链二硫键的数目和位置的差别，又可分为不同的亚类，如 IgG 可分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。轻链通过恒定区的不同分为 κ 链或 λ 链。五类 Ig 中第每类 Ig 都可以有 κ 链或 λ 链。抗体重链和轻链靠近 N 端的约 110 个氨基酸的序列变化很大，为可变区(V 区)；靠近 C 端的其余氨基酸序列相对稳定，为恒定区(C 区)。可变区包括 3 个高变区(CDR)和 4 个序列相对保守的骨架区(FR)。3 个高变区决定抗体的特异性，又称为互补性决定区(CDR)。每条轻链可变区(VL)和重链可变区(VH)由 3 个 CDR 区 4 个 FR 区组成，从氨基端到羧基端依次排列的顺序为：FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3，FR4。轻链的 3 个 CDR 区指 LCDR1，LCDR2，和 LCDR3；重链的 3 个 CDR 区指 HCDR1，HCDR2 和 HCDR3。

对于 CDR 的确定或定义，能够通过分辨抗体的结构和/或分辨抗体-配体复合物的结构来完成 CDR 的确定性描绘和包含抗体的结合位点的残基的鉴定。这可通过本领域技术人员已知的各种技术中的任一种，例如 X 射线晶体学来实现。多种分析方法可用于鉴定 CDR，包括但不限于 Kabat 编号系统、Chothia 编号系统、AbM 编号系统、IMGT 编号系统、接触定义、构象定义。

可以通过各种公知方案来确定 CDR 的氨基酸序列边界，例如：“Kabat”编号规则（参见 Kabat 等（1991），“Sequences of Proteins of Immunological Interest”，第 5 版，Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD）、“Chothia”编号规则、“ABM”编号规则、“contact”编号规则（参见 Martin, ACR. Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains[J]. 2001）和 ImMunoGenTics（IMGT）编号规则（Lefranc， M.P.等，Dev. Comp. Immunol.，27，55-77（2003）；Front

Immunol. 2018 Oct 16;9:2278）等。

术语“抗原结合片段”或“功能片段”或“抗原结合部分”是指保持特异性结合抗原的能力的完整抗体的一个或更多个片段。已显示可利用全长抗体的片段来进行抗体的抗原结合功能。示例性的，涵盖在术语“抗原结合片段”的结合片段的实例包括：（i）Fab 片段，一种由 VL、VH、CL 和 CH1 结构域组成的单价片段；（ii）F（ab'）$_2$ 片段，一种包含通过铰链区上的二硫键桥连接的两个 Fab 片段的二价片段，（iii）由 VH 和 CH1 结构域组成的 Fd 片段；（iv）由抗体的单臂的 VH 和 VL 结构域组成的 Fv 片段；（v）dsFv，由 VH 和 VL 经链间二硫键形成的稳定的抗原结合片段；（vi）scFv；（vii）包含 scFv、dsFv、Fab 等片段的双抗体、双特异性抗体和多特异性抗体。

“同源性”是指两个多核苷酸序列之间或两个多肽之间的序列相似性。当两个比较序列中的位置均被相同碱基或氨基酸单体亚基占据时，例如如果两个 DNA 分子的每一个位置都被腺嘌呤占据时，那么所述分子在该位置是同源的。两个序列之间的同源性百分率是两个序列共有的匹配或同源位置数除以比较的位置数×100 的函数。例如，在序列最佳比对时，如果两个序列中的 10 个位置有 6 个匹配或同源，那么两个序列为 60%同源；如果两个序列中的 100 个位置有 95 个匹配或同源，那么两个序列为 95%同源。通常，当比对两个序列时进行比较以给出最大百分比同源性。例如，可以通过 BLAST 算法执行比较，其中选择算法的参数以在各个参考序列的整个长度上给出各个序列之间的最大匹配。以下参考文献涉及经常用于序列分析的 BLAST 算法：BLAST 算法（BLAST ALGORITHMS）：Altschul，S.F.等人，（1990）J. Mol. Biol. 215:403-410；Gish，W.等人，（1993）Nature Genet. 3:266-272；Madden，T.L.等人，（1996）Meth. Enzymol. 266:131-141；Altschul，S.F.等人，（1997）Nucleic Acids Res. 25:3389-3402；Zhang，J.等人，（1997）Genome Res. 7:649-656。其他如 NCBI BLAST 提供的常规 BLAST 算法也为本领域技术人员所熟知。

“施用”、“给予”和“处理”当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时，是指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。“施用”、“给予”和“处理”可以指例如治疗、药物代谢动力学、诊断、研究和实验方法。细胞的处理包括试剂与细胞的接触，以及试剂与流体的接触，其中所述流体与细胞接触。“施用”、“给予”和“处理”还意指通过试剂、诊断、结合组合物或通过另一种细胞体外和离体处理例如细胞。“处理”当应用于人、兽医学或研究受试者时，是指治疗处理、预防或预防性措施，研究和诊断应用。

“治疗”意指给予患者内用或外用治疗剂，例如包含本公开的任一种结合化合物的组合物，所述患者具有一种或多种疾病症状，而已知所述治疗剂对这些症状具有治疗作用。通常，在受治疗患者或群体中以有效缓解一种或多种疾病症状的量给予治疗剂，以诱导这类症状退化或抑制这类症状发展到任何临床可测量的程度。有效缓解任何具体疾病症状的治疗剂的量（也称作“治疗有效量”）可根据多种因素变化，例如患者的疾病状态、年龄和体重，以及药物在患者产生需要疗效的能力。通过医生或其它专业卫生保健人士通常用于评价该症状的严重性或进展状况的任何临床检测方法，可评价疾病症状是否已被减轻。尽管本公开的实施方案（例如治疗方法或制品）在缓解每个目标疾病症状方面可能无效，但是根据本领域已知的任何统计学检验方法如 Student t 检验、卡方检

验、依据 Mann 和 Whitney 的 U 检验、Kruskal-Wallis 检验（H 检验）、Jonckheere-Terpstra 检验和 Wilcoxon 检验确定，其在统计学显著数目的患者中应当减轻目标疾病症状。

“有效量”包含足以改善或预防医学疾病的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：例如，待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

术语“受试者”、“患者”意指哺乳动物，尤其灵长类动物，尤其是人。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非是对本公开范围的限制。本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，如参照冷泉港实验室出版的《抗体技术实验手册》，《分子克隆手册》；或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

实施例 1. 抗 ANGPTL3 抗体的制备

抗 ANGPTL3 抗体，制备方法参考 WO2023001228 中描述的方法，对应名称为 P8BG 抗体。抗 ANGPTL3 抗体的重链和轻链的序列如本公开中 SEQID NO：9 和 10 所示，剂型为注射液，规格为：1.5 mL:150mg，2 ml:0.3 g，2 ml:0.3 g。

>P8BG 重链序列：

*QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT*SYDIN*WVRQAPGQGLEWVG*LINPREDSTSY AQKFQG*RVTMTRDTSTSTMYMELSSLRSEDTAVYFCAR*DLGSIREVLYYGMDV*WGQGTT VTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO：9

>P8BG 轻链序列：

*DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC*RSSQSLLHSN**V**YTYLD*WYLQKPGQSPQLLIY*LGSNRAS *GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC*MQALQTPLT*FGQGTRLEIK*RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO：10

实施例 2. 评价多次皮下注射 ANGPTL3 注射液联合降脂药稳定治疗血脂控制不佳的高脂血症患者的有效性、安全性研究

1.试验药物

1) 实施例 1 制备的抗 ANGPTL3 抗体。

2) 安慰剂注射液在颜色、透明度上与抗 ANGPTL3 抗体注射液完全一样。

2.入组受试者

1)筛选时空腹 LDL-C 满足以下条件(表 2)：

	筛选时正在规律服用任一中等强度及以上剂量*他汀稳定治疗≥4 周	筛选时不满足规律服用任一中等强度及以上剂量*他汀稳定治疗≥4 周的其他任何情况
ASCVD 风险为超高危	空腹 LDL-C≥1.4mmol/L	空腹 LDL-C≥2.6mmol/L
ASCVD 风险为极高危	空腹 LDL-C≥1.8mmol/L	
ASCVD 风险为中、高危	空腹 LDL-C≥2.6mmol/L	

2) 空腹甘油三酯≤5.6mmol/L；

*中等强度他汀（每日剂量）：阿托伐他汀 10~20 mg；瑞舒伐他汀 5~10 mg；氟伐他汀 80 mg；洛伐他汀 40 mg；匹伐他汀 2~4 mg；普伐他汀 40 mg；辛伐他汀 20~40 mg；血脂康 1.2g。

3.试验方案

本研究共分为 5 个阶段，包括筛选期、导入期、治疗期(核心治疗期、延伸治疗期)、安全性随访期。

I. 导入期：

受试者在导入期内进行低脂饮食、生活方式和背景降脂药治疗的调整，并达到稳定状态维持≥4 周后，在导入期末进行依从性和随机/排除标准的评估。

背景降脂治疗指服用本研究规定种类和剂量的他汀，伴随或不伴随其他降脂药，详情见下：

(1) 本研究规定的他汀和剂量：阿托伐他汀钙片 10mg qd 及以上，或瑞舒伐他汀 5mg qd 及以上；由研究者根据受试者病情判断服药种类和剂量；

(2) 本研究允许使用的非他汀类降脂药为胆固醇吸收抑制剂（如依折麦布）、PCSK9 抑制剂（如阿利西尤单抗和依洛尤单抗），若受试者筛选时正在使用以上降脂药物，可在研究者的指导下继续使用或停用；如继续使用，须在导入期至延伸治疗期结束保持种类和剂量稳定；

(3) 本研究允许使用的降脂药种类和剂量在导入期内都需调整至稳定，并维持不变≥4 周（使用 PCSK9 抑制剂，需要≥8 周）。

II.治疗期给药方案：

试验组：

抗 ANGPTL3 抗体，150mg Q4W，皮下注射；

抗 ANGPTL3 抗体，300mg Q4W，皮下注射；

抗 ANGPTL3 抗体，600mg Q4W，皮下注射；

抗 ANGPTL3 抗体，600mg Q8W，皮下注射。

对照组：

安慰剂 150mg Q4W，皮下注射；

安慰剂 300mg Q4W，皮下注射；
安慰剂 600mg Q4W，皮下注射；
安慰剂 600mg Q8W，皮下注射。

4. 结果评价

4.1 患者基线特征

2023年11月24日至2024年4月17日，共有335名患者随机分组。其中，333名患者接受了至少一次治疗（抗ANGPTL3抗体，n=266；安慰剂，n=67），并纳入疗效和安全性分析。所有组中93.9%至97.0%的患者完成了16周的研究。

基线时，各研究组的人口统计学和疾病特征总体平衡（表3）。在研究队列中，99.1%的患者正在接受他汀类药物治疗，0.9%（n=3）因无关原因缺失数据，12.0%正在接受胆固醇吸收抑制剂治疗，0.9%正在接受PCSK9抑制剂治疗。

表3. 患者基线特征

	抗 ANGLPT3 抗体 150mg Q4W (N = 67)	**抗 ANGPTL3 抗体 300mg Q4W (N = 66)**	**抗 ANGPTL3 抗体 600mg Q4W (N = 66)**	**抗 ANGPTL3 抗体 600mg Q8W (N = 67)**	**Placebo (N = 67)**
年龄	59.2 ±11.2	57.2 ±10.1	56.4 ±10.6	57.2 ±9.9	58.6 ±7.7
男性	39 (58.2)	40 (60.6)	46 (69.7)	42 (62.7)	36 (53.7)
ASCVD 风险, n (%)					
中 危 (Moderate Risk)	5 (7.5)	5 (7.6)	11 (16.7)	3 (4.5)	7 (10.4)
高危 (High Risk)	20 (29.9)	14 (21.2)	19 (28.8)	20 (29.9)	16 (23.9)
超高危 (Very High Risk)	19 (28.4)	26 (39.4)	22 (33.3)	24 (35.8)	19 (28.4)
极高危 (Ultra-high Risk)	23 (34.3)	21 (31.8)	14 (21.2)	20 (29.9)	25 (37.3)
降脂药物治疗					
他汀(Statin)	67(100)	66(100)	66(100)	67(100)	66(98.5)
中等强度	65(97.0)	62(93.9)	62(93.9)	66(98.5)	63(94.0)
高强度	2(3.0)	4(6.1)	4(6.1)	1(1.5)	3(4.4)
胆固醇吸收抑制剂 (Cholesterol Absorption Inhibitors)	9(13.4)	7 (10.6)	8 (12.1)	8 (11.9)	7 (10.4)
PCSK9 抑制剂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.0)

(PCSK9 Inhibitors)					
血脂参数					
LDL-C,mmol/L	2.8± 1.0	2.7± 0.8	2.8±0.9	2.9±1.2	2.8±1.1
＜1.8	5 (7.5)	6 (9.1)	5 (7.6)	8 (11.9)	5 (7.5)
1.8 ≤ LDL-C＜2.6	29 (43.3)	28 (42.4)	25 (37.9)	25 (37.3)	28 (41.8)
≥2.6	33 (49.3)	32 (48.5)	36 (54.5)	34 (50.7)	34 (50.7)
TG,mmol/L	1.8±0.9	1.7±0.9	1.8±0.9	1.6±0.8	1.7±0.9
＜1.7	37 (55.2)	42 (63.6)	38 (57.6)	44 (65.7)	42 (62.7)
≥1.7	30 (44.8)	24 (36.4)	28 (42.4)	23 (34.3)	25 (37.3)
TC,mmol/L	4.9 ±1.1	4.7 ±1.0	4.8±1.0	4.9±1.3	4.8 ±1.2
HDL-C,mmol/L	1.3 ±0.4	1.3 ±0.3	1.3 ±0.3	1.3±0.3	1.3±0.3
non-HDL-C,mmol/L	3.6 ±1.1	3.4 ±1.0	3.6 ±1.0	3.6±1.3	3.5±1.2
ApoB, g/L	1.0 ±0.3	0.9 ±0.2	1.0 ±0.3	1.0 ±0.3	1.0 ±0.27
ApoA1,g/L	1.4 ±0.3	1.4 ±0.2	1.4 ±0.2	1.4 ±0.2	1.4 ±0.3
Lp(a),nmol/L	28.2(11.3, 68.6)	26.4(9.6, 92.7)	27.2(10.8, 86.0)	30.7(8.7, 99.9)	45.3(13.3, 124.5)
数值以均值±标准差、例数（%）或中位数（第一四分位数-第三四分位数）表示. 高强度治疗定义为阿托伐他汀日剂量≥40 mg 或瑞舒伐他汀日剂量≥20 mg；所有较低剂量均归类为中等强度.					
ASCVD = 动脉粥样硬化性心血管疾病；PCSK9 = 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9； Q4W = 每 4 周一次；Q8W = 每 8 周一次； ApoA1 = 载脂蛋白 A1；ApoB = 载脂蛋白 B；HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇； LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；Lp(a) = 脂蛋白(a)；TC = 总胆固醇；TG = 甘油三酯。					

4.2 有效性

在接受 16 周治疗后，与安慰剂相比，抗 ANGPTL3 抗体注射 150 mg Q4W、300 mg Q4W、600 mg Q4W 和 600 mg Q8W 剂量显著降低了 LDL-C 水平。与安慰剂相比，各组 LDL-C 水平的最小二乘均值变化分别为-21.7（95% CI：-28.5，-14.9）、-27.3（95% CI：-34.1，-20.4）、-29.9（95% CI：-36.7，-23.1）和-22.5（95% CI：-29.3，-15.7）（表 4）。

与安慰剂相比，抗 ANGPTL3 抗体进一步降低了 LDL-C 的最小二乘均值绝对值，分别为-0.6 mmol/L（95% CI：-0.8 至-0.4 mmol/L）、-0.7 mmol/L（95% CI：-0.9 至-0.6 mmol/L）、

-0.9 mmol/L（95% CI：-1.0 至-0.7 mmol/L）和-0.7 mmol/L（95% CI：-0.9 至-0.5 mmol/L），分别对应 150 mg Q4W、300 mg Q4W、600 mg Q4W 和 600 mg Q8W 剂量（表 4）。到第 16 周时，抗 ANGPTL3 抗体组的 LDL-C 目标达成率在 59.1%至 71.2%之间，高于安慰剂组（30.8%至 31.2%），显示出抗 ANGPTL3 抗体在降低 LDL-C 水平方面的疗效。随着剂量和治疗时间的增加，所有抗 ANGPTL3 抗体组从基线的 LDL-C 水平降低百分比显示出持续上升的趋势。

表 4 中还展示了第 16 周其他脂质参数的结果。第 16 周时，与对应的安慰剂组相比，抗 ANGPTL3 抗体显著降低了 TG（差异：-63.2%至-51.7%）、非高密度脂蛋白胆固醇（non-HDL-C）（差异：-34.5%至-26.8%）、载脂蛋白 B（ApoB）（差异：-19.2%至-13.5%）、总胆固醇（TC）（差异：-32.6%至-25.7%）以及载脂蛋白 A1（ApoA1）（差异：-36.2%至-29.1%）的最小二乘均值百分比（每项比较均 $P < 0.0001$）。

表 4. 主要及部分次要脂质参数结果

	抗 ANGPTL3 抗体 150mg Q4W (N = 67)	**抗 ANGPTL3 抗体 300mg Q4W (N = 66)**	**抗 ANGPTL3 抗体 600mg Q4W (N = 66)**	**抗 ANGPTL3 抗体 600mg Q8W (N = 67)**	**安慰剂 (N = 67)**
主要研究终点(Primary Endpoint)					
LDL-C 基线至第 16 周的变化% (% Change From Baseline To wk 16 In LDL-C)	-29.8 (-35.0, -24.5)	-35.3 (-40.6, -30.1)	-38.0 (-43.3, -32.7)	-30.5 (-35.8, -25.3)	-8.1 (-13.3, -2.8)
差异；P 值 (Difference; P value)	-21.7(-28.5, -14.9); <0.0001	-27.3 (-34.1, -20.4); <0.0001	-29.9 (-36.7, -23.1); <0.0001	-22.5(-29.3, -15.7); <0.0001	/
关键次要终点(Key Secondary Endpoint)					
TG 基线至 16 周的变化% (% Change From Baseline To wk 16 In TG)	-49.8 (-55.0, -44.7)	-57.5 (-62.8, -52.3)	-61.4 (-66.6, -56.2)	-55.8 (-61.0, -50.6)	1.8 (-3.4, 7.0)
差异；P 值 (Difference; P value)	-51.7(-58.3, -45.0), <0.0001	-59.4 (-66.0, -52.7), <0.0001	-63.2(-69.8, -56.6), <0.0001	-57.6 (-64.2, -51.0), <0.0001	/
其他次要终点(Other Secondary Endpoints)					

LDL-C 从基线到16周的绝对变化 (Absolute Change In LDL-C From Baseline To wk 16, mmol/L)	-0.9 (-1.1, -0.8)	-1.0 (-1.2, -0.9)	-1.2 (-1.3, -1.0)	-1.0 (-1.1, -0.8)	-0.3 (-0.5, -0.2)
差异；P 值 (Difference; P value)	-0.6(-0.8, -0.4), <0.0001	-0.7(-0.9, -0.6), <0.0001	-0.9(-1.0, -0.7), <0.0001	-0.7(-0.9, -0.5), <0.0001	/
在第 16 周达到 LDL-C 目标的患者比例 (Proportion Of Patients Achieving LDL-C Goal At wk 16),[ao]% (n/N)	59.7 (40/67)	59.1 (39/66)	71.2 (47/66)	59.7 (40/67)	31.3 (21/67)
次要脂质指标从基线到第 16 周的百分比变化（% Change From Baseline To wk 16 In Secondary Lipid Variables）					
Non–HDL-C	-31.7 (-35.9, -27.5)	-36.3 (-40.5, -32.1)	-39.4 (-43.5, -35.2)	-33.2 (-37.4, -29.0)	-4.9 (-9.1, -0.7)
差异；P 值 (Difference; P value)	-26.8 (-32.2, -21.3), <0.0001	-31.4 (-36.8, -25.9), <0.0001	-34.5 (-39.9, -29.0), <0.0001	-28.3 (-33.7, -22.8), <0.0001	/
ApoB	-18.4 (-22.6, -14.3)	-21.7 (-25.9, -17.6)	-24.1 (-28.3, -19.9)	-19.0 (-23.1, -14.8)	-4.9 (-9.1, -0.7)
差异；P 值 (Difference; P value)	-13.5(-18.9, -8.1),<0.0001	-16.8(-22.3, -11.4),<0.0001	-19.2(-24.6, -13.8),<0.0001	-14.0 (-19.5, -8.6),<0.0001	/
Lp(a)	-6.2 (-28.3, 9.2)	0.7 (-5.6, 21.8)	5.9 (-15.9, 33.9)	0.0 (-17.4, 18.8)	-2.4 (-15.8, 10.8)
差异；P 值 (Difference; P value)	-6.0 (-16.4, 4.4), 0.2562	6.4(-4.0, 16.8),0.2257	6.7(-3.7, 17.1),0.2061	2.5(-7.8, 12.9),0.6352	/
TC	-32.0 (-35.1, -28.9)	-36.0 (-39.1, -32.9)	-39.0 (-42.1, -35.9)	-34.3 (-37.4, -31.2)	-6.4 (-9.4, -3.3)
差异；P 值 (Difference; P value)	-25.7(-29.7, -21.7),<0.0001	-29.6 (-33.7, -25.6),<0.0001	-32.6(-36.6, -28.6),<0.0001	-27.9(-31.9, -23.9),<0.0001	/

HDL-C	-29.5 (-33.2, -25.8)	-33.6 (-37.3, -29.8)	-34.2 (-38.0, -30.6)	-34.8 (-38.6, -31.1)	-7.0 (-10.7, -3.3)
差异；P 值 (Difference; P value)	-22.5(-27.2, -17.8), <0.0001	-26.6(-31.3, -21.8), <0.0001	-27.3(-32.0, -22.5), <0.0001	-27.8(-32.6, -23.1), <0.0001	
ApoA1	-32.1 (-34.9, -29.3)	-36.9 (-39.8, -34.0)	-39.2 (-42.0, -36.3)	-36.9 (-39.7, -34.0)	-3.00 (-5.84, -0.15)
差异；P 值 (Difference; P value)	-29.1(-32.7, -25.5), <0.0001	-33.9 (-37.5, -30.3), <0.0001	-36.2 (-39.8, -32.5), <0.0001	-33.9(-37.5, -30.2), <0.0001	/

值以最小二乘均值（95%置信区间）或中位数（四分位数 Q1-Q3）表示。

aLDL-C 目标定义如下：对于超高危(ultra-high risk)风险 ASCVD 患者，其目标为<1.4 mmol/L；对于极高危(very high risk)风险 ASCVD 患者，其目标为<1.8 mmol/L；对于中等及高(moderate and high risk)风险 ASCVD 患者，其目标为<2.6 mmol/L。

Lp(a)采用稳健回归进行分析；其他变量采用重复测量混合模型进行分析。

4.3 安全性

在16周的治疗期间，抗ANGPTL3抗体组的平均治疗依从性为97.0%至97.8%，安慰剂组为97.8%，而背景他汀治疗组的依从性为97.1%至99.7%。总体而言，接受抗ANGPTL3抗体治疗的266名患者中有145名（54.5%）在16周内出现了至少1例治疗相关的不良事件（AE），而接受安慰剂的67名患者中有29名（43.3%）出现了至少1例治疗相关的不良事件；其中，抗ANGPTL3抗体组有52名（19.5%）患者和安慰剂组有9名（13.4%）患者出现了与治疗相关的不良事件（TRAEs）（见表5）。大多数TRAEs为轻度，且在不同给药方案中发生率相似。研究期间未发生治疗相关的死亡。最常见的TRAEs为高尿酸血症（抗ANGPTL3抗体组2.6%，安慰剂组3.0%）、血肌酸激酶升高（抗ANGPTL3抗体组0%，安慰剂组3.0%）以及恶心（抗ANGPTL3抗体组0.8%，安慰剂组3.0%）。

表5. 不良事件(AEs)

	抗 ANGPTL3 抗体(N = 266)	**Placebo(N = 67)**
治疗期间出现的不良事件(Any TEAE)	145 (54.5)	29 (43.3)
轻度(Mild)	108 (40.6)	24 (35.8)
中度(Moderate)	28 (10.5)	4 (6.0)
重度(Severe)	9 (3.4)	1 (1.5)

在接受抗 ANGPTL3 抗体或安慰剂的患者中，发生率≥2%的治疗期间出现的不良事件(TEAEs)		
高尿酸血症(Hyperuricemia)	19 (7.1)	6 (9.0)
2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus)	0 (0.0)	2 (3.0)
注射部位反应(Injection Site Reactions)	9 (3.4)	0 (0.0)
乏力(Asthenia)	2 (0.8)	2 (3.0)
血清肌酸激酶升高(Blood CPK Increased)	10 (3.8)	4 (6.0)
血糖升高(Blood Glucose Increased)	7 (2.6)	1 (1.5)
丙氨酸氨基转移酶升高(ALT Increased)	6 (2.3)	0 (0.0)
检测到蛋白尿(Proteinuria Detected)	6 (2.3)	0 (0.0)
血肌酐升高(Blood Creatinine Increased)	3 (1.1)	2 (3.0)
血尿素升高(Blood Urea Increased)	0 (0.0)	2 (3.0)
头晕(Dizziness)	6 (2.3)	2 (3.0)
窦性心动过缓(Sinus Bradycardia)	8 (3.0)	2 (3.0)
室性早搏(Ventricular Extrasystole)	2 (0.8)	2 (3.0)
上呼吸道感染(Upper Respiratory Tract Infection)	7 (2.6)	2 (3.0)
恶心(Nausea)	2 (0.8)	2 (3.0)
治疗相关不良事件(Any TRAE)	52 (19.5)	9 (13.4)
轻度(Mild)	45 (16.9)	8 (11.9)
中度(Moderate)	6 (2.3)	0 (0.0)
重度(Severe)	1 (0.4)	1 (1.5)
导致停药的治疗相关不良事件(TRAE Leading to Treatment Discontinuation)	3 (1.1)	0 (0.0)
导致死亡的治疗相关不良事件(TRAE Leading to Death)	0 (0.0)	0 (0.0)
在接受抗 ANGPTL3 抗体或安慰剂的患者中，发生率≥2%的治疗相关不良事件(TRAEs)		
高尿酸血症 Hyperuricemia	7 (2.6)	2 (3.0)
注射部位反应 Injection Site Reactions	9 (3.4)	0 (0.0)

血清肌酸激酶升高 Blood CPK Increased	0 (0.0)	2 (3.0)
恶心 Nausea	2 (0.8)	2 (3.0)
数据均以数字（百分比%）表示		
AE（Adverse Event）：不良事件； TEAE（Treatment-emergent Adverse Event）：治疗期间出现的不良事件； TRAE（Treatment-related Adverse Event）：治疗相关不良事件； ALT（Alanine Transaminase）：丙氨酸氨基转移酶； CPK（Creatine Phosphokinase）：肌酸磷酸激酶		

实施例3. 评价多次皮下注射抗ANGPTL3抗体注射液在血脂控制不佳的高脂血症患者的有效性、安全性—多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的Ⅱ期临床研究

1.试验药物

1) 实施例 1 制备的抗 ANGPTL3 抗体。

2) 安慰剂注射液在颜色、透明度上与抗 ANGPTL3 抗体注射液完全一样。

2.入组受试者

1)筛选时空腹 LDL-C 满足以下条件(表 2)：

	筛选时正在规律服用任一中等强度及以上剂量*他汀稳定治疗≥4 周	筛选时不满足规律服用任一中等强度及以上剂量*他汀稳定治疗≥4 周的其他任何情况
ASCVD 风险为超高危	空腹 LDL-C≥1.4mmol/L	空腹 LDL-C≥2.6mmol/L
ASCVD 风险为极高危	空腹 LDL-C≥1.8mmol/L	
ASCVD 风险为中、高危	空腹 LDL-C≥2.6mmol/L	

2) 空腹甘油三酯≤5.6mmol/L；

*中等强度他汀（每日剂量）：阿托伐他汀 10~20 mg；瑞舒伐他汀 5~10 mg；氟伐他汀 80 mg；洛伐他汀 40 mg；匹伐他汀 2~4 mg；普伐他汀 40 mg；辛伐他汀 20~40 mg；血脂康 1.2g。

3.试验方案

本研究共分为 5 个阶段，包括筛选期、导入期、治疗期(核心治疗期、延伸治疗期)、安全性随访期。

I. 导入期

导入期为 4~8 周。服药当天作为导入期起始。受试者在导入期内进行低脂饮食、生活方式和背景降脂药治疗的调整，并达到稳定状态维持≥4 周后（如使用 PCSK9 抑制剂需达到稳定状态维持=8 周），在导入期末进行依从性和随机/排除标准的评估。

背景降脂治疗指服用本研究规定种类和剂量的他汀，伴随或不伴随其他降脂药，详情见下：

(1) 本研究规定的他汀和剂量：阿托伐他汀钙片10 mg qd及以上，或瑞舒伐他汀5 mg qd及以上；由研究者根据受试者病情判断服药种类和剂量；

(2) 若受试者筛选时正在服用非本研究指定的他汀类药物，应在研究医生的指导下转为本研究指定的他汀治疗并进行剂量调整，调整至满足本研究规定的剂量后维持不变，此时视为稳定治疗的起始；

(3) 本研究允许使用的非他汀类降脂药为胆固醇吸收抑制剂（如依折麦布）和PCSK9抑制剂（如阿利西尤单抗和依洛尤单抗），若受试者筛选时正在使用以上降脂药物，可在研究医生的指导下继续使用（如使用PCSK9抑制剂则不能停用），须在导入期至治疗期结束保持种类和剂量稳定；

II.治疗期给药方案：

试验组：

抗 ANGPTL3 抗体，600mg Q12W，皮下注射；

抗 ANGPTL3 抗体，1200mg Q12W，皮下注射。

对照组：

安慰剂 600mg Q12W，皮下注射；

安慰剂 1200mg Q12W，皮下注射。

4. 安全性和有效性评价

有效性评价：按试验计划访视时间采集受试者血样进行有效性评价，检测 LDL-C、TG、non-HDL-C、ApoB、Lp(a)、TC、HDL-C 和 ApoA1 的水平。按照方案规定计算和比较抗 ANGPTL3 抗体注射液与安慰剂相比各指标相对于基线变化的百分比和相对于基线的变化值。

安全性评价：收集受试者在整个研究期间的不良事件（AE）、特别关注的不良事件（AESI）和严重不良事件（SAE）的发生率及严重程度；生命体征、体格检查、实验室检查、12 导联心电图等检查；记录注射部位反应的发生率及严重程度等。

实施例4. 抗ANGPTL3抗体在健康受试者中的随机、双盲、安慰剂对照的I期研究

1. 研究目的：

本次I期单剂量研究旨在评估抗ANGPTL3抗体在健康受试者中的安全性、耐受性、药代动力学、药效学和免疫原性。

2. 研究方法：

计划进行六组剂量研究，包括100、300、450、750、900（可选）和1200（可选）mg。健康受试者随机分配接受单次皮下注射抗ANGPTL3抗体或安慰剂。受试者服药后观察七天，100 mg组随访至第148天，其他剂量组随访至第190天。主要终点是安全性和耐受性。

3. 研究结果：

从100 mg到1200 mg的六个剂量组共招募了72名受试者（抗ANGPTL3抗体，n=54；安慰剂，n=18）。在测试剂量下，抗ANGPTL3抗体的耐受性良好。据报告，抗ANGPTL3抗体组有49例（90.7%）受试者发生了治疗突发不良事件（TEAEs），安慰剂组有17例（94.4%）受试者发生了治疗突发不良事件（TEAEs）。所有TEAE的严重程度均为轻度或中度。没有导致死亡的严重不良事件或TEAE。随着剂量的增加，抗ANGPTL3抗体的血清浓度普遍升高。注射后8.0至10.0天达到最大血清浓度，不同剂量范围的平均$t_{1/2}$为29.4至53.3天。从100 mg到1200 mg，抗ANGPTL3抗体的暴露表现略高于剂量比例。在所有抗ANGPTL3抗体剂量组群中，血清LDL-C和TG水平均显著快速下降，且高剂量组直到随访结束时仍低于基线值，而安慰剂组在大多数随访中均高于基线值。在750 mg至1200 mg组中，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）与基线值相比的最大降幅为-46.5%至-49.1%，总胆固醇（TG）的最大降幅为-67.4%至-82.8%。第85天，高剂量组的LDL-C降幅仍为36.9%至39.0%，TG降幅为59.9%至79.1%。在抗ANGPTL3抗体治疗对象中未检测到抗药物抗体。

4. 结果:

抗ANGPTL3抗体在健康受试者中耐受性良好，疗效显著。

权利要求书：

1. 抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段在制备治疗高脂血症患者的药物中的用途，其中，所述高脂血症患者面临动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中，所述高脂血症患者是 ASCVD 中危风险及以上的高脂血症患者，

优选为接受降脂药物治疗后 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上高脂血症患者，更优选为接受背景降脂药治疗至少 4 周且 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上高脂血症患者。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中，所述高脂血症患者的空腹 LDL-C 选自：LDL-C＜1.8 mmol/L，1.8 ≤ LDL-C＜2.6，或 LDL-C≥2.6；和/或，所述高脂血症患者的空腹甘油三酯≤5.6mmol/L。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的用途，其中，所述高脂血症患者符合以下标准：

(1) 接受降脂药物治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥1.4 mmol/L；

(2) 接受降脂药物治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥1.8 mmol/L；

(3) 接受降脂药物治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥2.6 mmol/L；或，

(4) 空腹 LDL-C≥2.6 mmol/L；

优选地，所述降脂药选自他汀药物和/或非他汀药物，优选为中等及以上强度的他汀药物。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的用途，其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中：

所述重链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和

所述轻链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的方法，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中：所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 7 所示或与之具有至少 90%同一性的氨基酸序列，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 8 所示或与之具有至少 90%同一性的氨基酸序列。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的方法，其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链，其中，所述重链包含 SEQ ID NO: 9 所示或与之具有至少 90%同一性的氨基酸序列，所述轻链包含如 SEQ ID NO: 10 所示或与之具有至少 90%同一性的氨基酸序列。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的方法，其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段为皮下注射给药。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的用途，其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为约 50 mg -约 1500 mg，约 50 mg -约 1000 mg，约 100 mg -约 1000 mg，或约 150-约 600 mg；优选地，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量选自：约 50 mg，约 150 mg，约 200 mg，约 300 mg，约 400 mg，约 500 mg，约 600 mg，约 800 mg，约 1000 mg，或约 1200 mg；

所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药频次为每周 1 次，每 2 周 1 次，每 4 周 1 次，每 6 周 1 次，每 8 周 1 次，每 10 周 1 次，或每 12 周 1 次；优选为每 4 周 1 次或每 8 周 1 次；

优选地，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药方案选自：

给药剂量为约 150mg，给药频次为每 4 周 1 次；

给药剂量为约 300mg，给药频次为每 4 周 1 次；

给药剂量为约 600mg，给药频次为每 4 周 1 次；

给药剂量为约 600mg，给药频次为每 8 周 1 次；

给药剂量为约 600mg，给药频次为每 12 周 1 次；或，

给药剂量为约 1200mg，给药频次为每 12 周 1 次。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的用途，其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段联合背景降脂治疗的药物；

优选地，所述背景降脂治疗的药物包括他汀类药物和/或非他汀药物，优选包括他汀药物、胆固醇吸收抑制剂，和 PCSK9 抑制剂中的至少一种。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的用途，其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段降低高血脂症患者的如下至少一种指标：

降低高脂血症患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和载脂蛋白 A1(ApoA1)。

12. 抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段联合背景降脂治疗的药物在制备治疗高脂血症患者的药物中的用途；

优选地，抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中：

所述重链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 所示的 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；和，所述轻链可变区包含分别如 SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6 所示的 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3；或者，

所述重链可变区包含如 SEQ ID NO: 7 所示或与之具有至少 90%同一性的氨

基酸序列，所述轻链可变区包含如 SEQ ID NO: 8 所示或与之具有至少 90%同一性的氨基酸序列；或者，

所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链，其中，所述重链包含 SEQ ID NO: 9 所示或与之具有至少 90%同一性的氨基酸序列，所述轻链包含如 SEQ ID NO: 10 所示或与之具有至少 90%同一性的氨基酸序列。

13. 根据权利要求 12 所述的用途，其中，所述背景降脂治疗的药物包括他汀类药物和/或非他汀药物，优选包括他汀药物、胆固醇吸收抑制剂，和 PCSK9 抑制剂中的至少一种。

14. 根据权利要求 12 或 13 所述的用途，其中：所述高脂血症患者选自如下任一种：

所述高脂血症患者面临动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险；

所述高脂血症患者是 ASCVD 中危风险及以上的高脂血症患者；

接受降脂药治疗后 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上高脂血症患者；

接受降脂药治疗至少 4 周且 LDL-C 未达标的 ASCVD 中危风险及以上高脂血症患者。

15. 根据权利要求 12-14 任一项所述的用途，其中，所述高脂血症患者的空腹 LDL-C 选自：LDL-C＜1.8 mmol/L，1.8 ≤ LDL-C＜2.6，或 LDL-C≥2.6；和/或，所述高脂血症患者的空腹甘油三酯≤5.6mmol/L。

16. 根据权利要求 12-15 任一项所述的用途，其中，所述高脂血症患者符合以下标准：

(1) 接受降脂药治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥1.4 mmol/L；

(2) 接受降脂药治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥1.8 mmol/L；

(3) 接受降脂药治疗至少 4 周，且空腹 LDL-C≥2.6 mmol/L；或，

(4) 空腹 LDL-C≥2.6 mmol/L；

优选地，所述降脂药选自他汀药物和/或非他汀药物，优选为中等及以上强度的他汀药物。

17. 根据权利要求根据权利要求 12-16 任一项所述的用途，其中：

所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量为约 50 mg -约 1500 mg，约 50 mg -约 1000 mg，约 100 mg -约 1000 mg，或约 150-约 600 mg；优选地，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药剂量选自：约 50 mg，约 150 mg，约 200 mg，约 300 mg，约 400 mg，约 500 mg，约 600 mg，约 800 mg，约 1000 mg，或约 1200 mg；

所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药频次为每周 1 次，每 2 周 1 次，每 4 周 1 次，每 6 周 1 次，每 8 周 1 次，每 10 周 1 次，或每 12 周 1 次；优选为每 4 周 1 次或每 8 周 1 次；

优选地，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段的给药方案选自：
给药剂量为约 150mg，给药频次为每 4 周 1 次；
给药剂量为约 300mg，给药频次为每 4 周 1 次；
给药剂量为约 600mg，给药频次为每 4 周 1 次；
给药剂量为约 600mg，给药频次为每 8 周 1 次；
给药剂量为约 600mg，给药频次为每 12 周 1 次；或，
给药剂量为约 1200mg，给药频次为每 12 周 1 次。

18. 一种降低高血脂症患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)(Lp(a))、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和/或载脂蛋白 A1(ApoA1)水平的方法：包括向有需要的受试者施用抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段；

其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段如权利要求 5-9 任一项所定义；

优选地，所述高血脂症患者优选如权利要求 1-4 任一项所定义；

优选地，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段背景降脂治疗的药物；

优选地，所述背景降脂治疗的药物包括他汀类药物和/或非他汀药物，优选包括他汀药物、胆固醇吸收抑制剂，和 PCSK9 抑制剂中的至少一种。

19. 一种治疗高血脂症的方法，其中，所述方法包括向有需要的受试者施用抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段；其中，所述高脂血症患者面临动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险；

其中，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段如权利要求 5-9 任一项所定义；

优选地，所述高血脂症患者优选如权利要求 1-4 任一项所定义；

优选地，所述抗 ANGPTL3 抗体或其抗原结合片段背景降脂治疗的药物；

优选地，所述背景降脂治疗的药物包括他汀类药物和/或非他汀药物，优选包括他汀药物、胆固醇吸收抑制剂，和 PCSK9 抑制剂中的至少一种。