

权 利 要 求

1. 抗 PCSK9 的抗体或其抗原结合片段，用于治疗高胆固醇血症。
2. 权利要求 1 的抗 PCSK9 的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗 PCSK9 抗体包含：
HCDR1 : GFTFSSYS (SEQ ID NO : 5);
HCDR2 : ISSSSSYI (SEQ ID NO : 6);
HCDR3 : EYDFWSAYYDAFDV (SEQ ID NO : 7);
LCDR1 : SRNIGGGND (SEQ ID NO : 8);
LCDR2 : GVI (SEQ ID NO : 9) ; 以及
LCDR3 : QSF DGSLSGSV (SEQ ID NO : 10)。
3. 权利要求 1 的抗 PCSK9 的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗 PCSK9 抗体包含重链可变区，所述重链可变区含有 SEQ ID NO:2 所示的氨基酸序列或者与其具有至少 80%同源性、优选至少 85%同源性、更优选至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同源性的氨基酸序列；以及
轻链可变区，所述轻链可变区含有 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列或者与其具有至少 80%同源性、优选至少 85%同源性、更优选至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%同源性的氨基酸序列。
4. 权利要求 1 的抗 PCSK9 的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体是单克隆抗体，优选人源化抗体。
5. 药物组合物，优选用于治疗高胆固醇血症，其包含权利要求 1-4 任一项所述的抗 PCSK9 的抗体或其抗原结合片段，和药学上可接受的载体。
6. 试剂盒，优选用于治疗高胆固醇血症，其包含权利要求 1-4 任一项所述的抗 PCSK9 抗体或其抗原结合片段，优选地，所述试剂盒还包含他汀类药物（优选 3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂，更优选选自洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀），和/或依折麦布。

7. 权利要求 6 所述的试剂盒，其中所述抗 PCSK9 抗体为适于胃肠外施用途或非胃肠外施用途的形式。

8. 治疗高胆固醇血症的方法，包括向有需要的受试者施用（例如胃肠外或非胃肠外施用）治疗有效量的权利要求 1-4 任一项所述的抗 PCSK9 抗体或其抗原结合片段，优选地，所述受试者被联合施用他汀类药物，更优选地，所述受试者被联合施用他汀类药物和依折麦布。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述抗 PCSK9 抗体或其抗原结合片段，所述他汀类药物和/或依折麦布被同时施用或分开施用。

10. 权利要求 8 的方法，其中所述治疗有效量为根据患者体重，0.1mg/kg 以上，优选 0.1-60mg/kg。

11. 权利要求 1-4 任一项所述的抗 PCSK9 抗体或其抗原结合片段，权利要求 5 所述的药物组合物，权利要求 6-7 任一项所述的试剂盒，或权利要求 8-9 任一项所述的方法，其中所述高胆固醇血症为选自以下各项组成的组：

(i) 纯合型家族性高胆固醇血症，更优选地，所述高胆固醇血症是由 LDLR、载脂蛋白 B (ApoB)、PCSK9 或低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1 (Low Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1 (LDLRAP1)) 的基因中的 1 个（对）或者更多个（对）等位或非等位基因突变所导致的，优选地，所述等位基因突变包括 LDLR 功能缺陷型突变、影响 LDL 与 LDLR 的结合的 ApoB 基因突变、导致 PCSK9 对 LDLR 亲和力增强的功能性突变以及导致 LDL 内化活性降低的 LDLRAP1 失功能型突变，和/或优选地，所述高胆固醇血症（更优选 HoFH）在既往未经治疗时 LDL-C > 13 mmol/L (500 mg/dL) 或（使用大剂量/最大耐受剂量的他汀类药物联合依折麦布）治疗后 LDL-C ≥ 8 mmol/L (300 mg/dL)，同时，合并 10 岁前出现皮肤或肌腱黄色瘤或父母双亲均携带有 LDLR、ApoB、PCSK9 或 LDLRAP1 基因中的 1 对或者更多对等位基因突变；

(ii) 杂合型家族性高胆固醇血症，优选地，所述杂合型家族性高胆固醇血症由 LDLR、载脂蛋白 B (ApoB)、PCSK9 或低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1 (Low Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1 (LDLRAP1)) 基因中的 1 个或者更多非成对等位基因突变所导致的，更优

选地,所述等位基因突变包括 LDLR 功能缺陷型突变、影响 LDL 与 LDLR 的结合的 ApoB 基因突变、导致 PCSK9 对 LDLR 亲和力增强的功能性突变以及导致 LDL 内化活性降低的 LDLRAP1 失功能型突变;

(iii) 具有心血管极高危或高危风险患者的高胆固醇血症,优选所述具有心血管极高危或高危风险患者的高胆固醇血症是指同时符合以下条件 1 和条件 2, 其中条件 1 为符合 a) -h) 中的任一条: a) 冠状动脉疾病史(如急性冠状动脉综合征、稳定性冠心病、血运重建术后、缺血性心肌病等), b) 缺血性卒中史(腔梗除外), c) 短暂性脑缺血发作, d) 外周动脉粥样硬化病(如颈动脉粥样硬化病、颈动脉内膜切除术后、颈动脉支架置入术后、血运重建术后、下肢动脉粥样硬化病、下肢动脉血运重建术后等), e) $\text{LDL-C} \geq 4.9 \text{ mmol/L}$ (190 mg/dl) 或 $\text{TC} \geq 7.2 \text{ mmol/L}$, f) 1.8 mmol/L (70 mg/dl) $\leq \text{LDL-C} < 4.9 \text{ mmol/L}$ (190 mg/dl) 且年龄在 40 岁及以上的 2 型糖尿病患者, g) 患有慢性肾脏疾病, 分期为 3 期(即经检测计算的肾小球滤过率 $30 \text{ mL/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), h) 存在下列至少 3 项危险因素: 男性 ≥ 45 岁, 女性 ≥ 55 岁; 高血压; 吸烟; 有 CVD 家族史(一级亲属: 男性 < 55 岁, 女性 < 65 岁); HDL 胆固醇 $< 40 \text{ mg/dL}$; 肥胖($\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$); 并且, 同时满足条件 2 中的 a) 或 b) 中的任意一条: 存在稳定 4 周基础降脂药物治疗后患者的血脂水平满足以下条件之一: a) 极高危患者 LDL-C 水平 $> 1.8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dL) 或 b) 高危患者 LDL-C 水平 $> 2.6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL) 的患者。

12. 治疗患有高胆固醇血症的患者的方法, 所述方法包括: (i) 对所述患者进行基因型检测, (ii) 测量所述患者的样品(优选血清, 血浆或全血)中的 LDL-C 水平, 和 (iii) 当所述患者被鉴定为纯合型或杂合型家族性高胆固醇血症时, 给所述患者施用治疗有效量的抗 PCSK9 抗体或其抗原结合片段, 优选联合施用他汀类药物, 更优选联合施用他汀类药物和依折麦布, 优选地, 所述治疗有效量为根据患者体重, 0.1 mg/kg 以上, 优选 $0.1-60 \text{ mg/kg}$ 。

13. 权利要求 12 所述的方法, 其中纯合型或杂合型家族性高胆固醇血症如权利要求 11 中所定义。

14. 权利要求 12-13 任一项所述的方法, 其中所述患者为杂合型家族

性高胆固醇血症患者时,所述患者在既往未经治疗时未接受调脂药物治疗的患者血清 LDL-C 水平 ≥ 4.7 mmol/L (180 mg/dL), 或者,

所述患者为杂合型家族性高胆固醇血症患者时,所述患者同时满足下述 a)和 b) 的至少 1 条: a) 有皮肤/腱黄色瘤或 < 45 岁的人存在脂性角膜弓, 和 b) 一级亲属中有 FH 或早发成人动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD), 特别是冠心病患者。

15. 权利要求 8-12 任一项所述的方法, 其中抗 PCSK9 抗体或其抗原结合片段的施用治疗以 2 周 (14 天) 或 4 周 (28 天) 为一个周期, 优选在每个周期第一天 (D1) 皮下给药。

16. 权利要求 1-4 任一项所述的抗 PCSK9 抗体或其抗原结合片段在制备用于降低具有心血管极高危或高危风险的高胆固醇血症患者心血管疾病的发作及死亡风险的药物制剂 (或药物组合物) 中的应用。

17. 降低高血脂心血管疾病患者 (更优选极高/高危心血管疾病风险患者) 的血胆固醇或降低高血脂患者心血管疾病发作的风险的方法, 包括给所述患者施用 (例如胃肠外或非胃肠外施用) 治疗有效量的权利要求 1-4 任一项所述的抗 PCSK9 抗体其抗原结合片段, 优选地, 所述受试者被联合施用他汀类药物, 更优选地, 所述受试者被联合施用他汀类药物和依折麦布, 更优选地, 所述他汀类药物选自洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀或其任意组合。

18. 权利要求 17 所述的方法, 抗 PCSK9 抗体的施用治疗以 2 周 (14 天) 或 4 周 (28 天) 为一个周期, 优选在每个周期第一天 (D1) 皮下给予抗 PCSK9 抗体。