

前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9 抗体药物的非临床安全性评价

Evaluation about non-clinical safety studies of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody drugs

温泉¹, 邵雪², 王庆利¹,
黄芳华¹

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 普米斯生物技术(珠海)有限公司, 广东 珠海 519080)

WEN Quan¹, SHAO Xue²,
WANG Qing-li¹,
HUANG Fang-hua¹

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. Biotheus Inc., Zhuhai 519080, Guangdong Province, China)

收稿日期: 2022-08-10

定稿日期: 2022-09-19

作者简介: 温泉(1981-), 男, 博士, 主管药师, 主要从事药理毒理审评工作

通信作者: 黄芳华, 主任药师

Tel: (010) 85243169

E-mail: huangfh@cde.org.cn

摘要: 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9 (PCSK9) 作为一个脂质代谢调节元件结合蛋白, 可结合并促进低密度脂蛋白受体的降解从而调节低密度脂蛋白胆固醇的代谢。PCSK9 已成为动脉粥样硬化心血管疾病, 尤其是高胆固醇血症治疗领域最引人关注的药物靶点之一。目前已有 2 个 PCSK9 单克隆抗体药物(分别为依洛尤单抗和阿立西尤单抗)和 1 个 siRNA 药物(Inclisiran) 获批上市。本文主要基于国内外监管机构公开的审评报告、药品说明书和相关文献, 梳理总结 PCSK9 单抗研发进展、非临床安全性评价特殊关注点及其与临床安全性风险的相关性, 以期同为同类药物的非临床安全性研究和评价提供参考借鉴。

关键词: 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9; 单克隆抗体; 非临床安全性研究

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.23.030

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2022)23-2924-05

Abstract: As a lipid metabolism regulatory element binding protein, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) can bind and promote the degradation of low density lipoprotein receptor, so as to regulate the metabolism of low-density lipoprotein cholesterol. PCSK9 has become one of the most interesting drug targets in the treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases, especially hypercholesterolemia. At present, two PCSK9 monoclonal antibodies (Evolocumab and Alirocumab) and one siRNA drug (Inclisiran) have been approved for marketing. Based on the public reviews of domestic and foreign regulatory agencies, product specifications and relevant literature, this article analyzes and summarizes the research and development progress of PCSK9 monoclonal antibody, special concerns of non-clinical safety evaluation and its correlation with clinical safety risks, in order to provide reference for non-clinical safety study and evaluation of similar drugs.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; monoclonal antibody; non-clinical safety study

前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 属于前蛋白转化酶家族成员, 在正常人体肝、神经组织、肾上腺、肾间充质细胞和肠上皮细胞中均有显著表达。研究表明, 血清中 PCSK9 可与低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和肝细胞表面的低密度脂蛋白受体

(low density lipoprotein receptor, LDL-R) 形成复合物,促使 LDL-R 内吞后被溶酶体降解,从而干扰 LDL-C 再循环,导致血清 LDL-C 水平升高;而 PCSK9 抑制药可抑制 PCSK9 与 LDL-R 的结合,增加可清除血液中 LDL 的 LDL-R 数量,从而降低血清 LDL-C 水平,改善因高水平 LDL-C 密切相关的高胆固醇血症和动脉粥样硬化,继而降低心肌梗死、脑卒中和死亡风险^[1]。此外,PCSK9 基因与家族性高胆固醇血症有密切关系,PCSK9 功能增加和丧失的变化可分别导致 LDL-C 的高水平和低水平。

由于在动脉粥样硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者中存在部分他汀类药物不耐受或最大耐受剂量仍达不到 LDL-C 疗效终点的情况,PCSK9 已成为 ASCVD 治疗领域最引人关注的药物靶点之一^[2]。本文总结了 PCSK9 单克隆抗体药物的研发进展,并基于美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧盟药品管理局(European Medicines Agency, EMA)公开的审评报告、说明书和相关文献,对 PCSK9 单克隆抗体药物非临床研究中的关注要点,尤其是毒理学试验中的特殊关注点进行总结和分析,以期为后续同类药物的开发提供参考和借鉴。

1 PCSK9 靶点药物研发概况

针对 PCSK9 靶点,近年来在研的药物主要分为以下几类^[3]:①单克隆抗体,与 PCSK9 特异性结合,也是最先获批上市的 PCSK9 靶点的药物类型;②小分子抑制药,但是由于 PCSK9 蛋白没有像酪氨酸激酶那样的天然口袋,结合界面相对开放、平坦,小分子抑制药与靶点结合接触面积有限,可能导致亲和力较低及潜在的脱靶毒性,因此 PCSK9 小分子药物研发较为缓慢;③siRNA,通过结构修饰和偶联靶向递送技术,促进肝细胞摄取双链 RNA,通过 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)机制阻止 PCSK9 蛋白形成;④反义寡核苷酸,通过碱基互补原则与 PCSK9 mRNA 结合形成 RNA 双链,导致 mRNA 被内源性核糖核酸酶 H(ribonuclease h, RNase H)裂解,从而抑制 PCSK9 的转录和翻译。

目前,全球范围内已有 2 个 PCSK9 单抗药物获批上市,分别为依洛尤单抗和阿立西尤单抗。此外,Novartis 公司的 siRNA 药物 Inclisiran sodium(商品名 Leqvio[®])于 2020 年 12 月和 2021 年 12 月分别经 EMA 和 FDA 批准上市。国内外另有多个 PCSK9 靶点药物处于临床研究阶段,其中包括多个单克隆抗体。

2 已上市 PCSK9 单抗及其非临床研究内容

Amgen 公司的 Evolocumab/依洛尤单抗(商品名 Repatha[®])和 Sanofi 公司与 Regeneron 公司联合开发的 Alirocumab/阿立西尤单抗(商品名 Praluent[®]),分别为人源化 IgG2 和 IgG1 亚型,均为 2015 年在美国首次获批上市,并分别于 2018 年 7 月和 2019 年 12 月获准进口。在 FDA 和 EMA 获批适应症中^[4-7],依洛尤单抗和阿立西尤单抗均可用于作为饮食的辅助疗法,单独或与其他降脂药物(他汀类)联用于成人原发性高脂血症(包括杂合子家族性高胆固醇血症)降低 LDL-C;此外,依洛尤单抗还可用于患有纯合子型家族性高胆固醇血症患者人群。在降低心血管疾病风险方面两者描述不尽相同,依洛尤单抗表述为“降低冠状动脉血运重建的风险”,阿立西尤单抗为“降低不稳定心绞痛的风险”。不稳定心绞痛可能导致心肌梗死,后期治疗需要冠状动脉血运重建[经皮冠状动脉介入手术(percutaneous coronary intervention, PCI)及冠状动脉旁路移植手术(coronary artery bypass graft, CABG)]^[8-9]。临床上依洛尤单抗常见的药物不良反应包括糖尿病、鼻咽炎、上呼吸道感染、高血压,阿立西尤单抗为局部注射部位反应、流感样反应和瘙痒,总体安全性较好。

根据公开的审评报告、说明书和相关文献,依洛尤单抗和阿立西尤单抗均开展了全面的非临床研究(表 1)。

3 PCSK9 单抗的非临床安全性评价

总的来看,PCSK9 抗体药物的毒理学研究遵循生物制品和单抗类药物一般原则。本节重点从 PCSK9 抗体药物的动物种属选择、毒理学试验特殊关注点和免疫原性风险等方面总结归纳了此类药物非临床安全性研究评价的特殊考虑点,以为同类药物的非临床安全性研究和评价提供参考。

3.1 相关动物种属选择

在生物制品的非临床研究中,相关动物种属选择的科学性和合理性对于非临床研究数据的解读以及后续临床开发具有重要意义。因此基于 ICH S6(R1)、药物结构和作用机制,在早期开发时应收集 PCSK9 单抗药物的相关动物种属选择证据,以指导正式毒理学试验的科学设计。依洛尤单抗和阿立西尤单抗作用靶点和适应症均相似,根据体外亲和力试验和体内药效学试验结果,相关动物种属为仓鼠(对胆固醇较为敏感,依洛尤单抗)、大鼠(阿立西尤单抗)、食蟹猴(胆固醇的合成/代谢与人类相似,依洛尤单抗和阿立西尤单抗)^[12]。

表1 依洛尤单抗和阿立西尤单抗非临床研究内容汇总^[10-11]

Table 1 Non-clinical studies summary of Evolocumab and Alirocumab

项目	依洛尤单抗 (Evolocumab)	阿立西尤单抗 (Alirocumab)
PD	①人 PCSK9 的功能获得突变与 LDL-C 升高和早发冠心病的相关性、PCSK9 基因敲除和过表达小鼠中 LDL-R 和血清总胆固醇的相关性的文献证据; ②不同种属(人、食蟹猴、小鼠和仓鼠)的靶点结合亲和力; ③与其他枯草杆菌蛋白酶家族其他亚型(PCSK1、PCSK7、Furin)的结合活性; ④在 HepG2 细胞中对 PCSK9 介导的 LDL-R 对 LDL-C 摄取的阻断作用; ⑤与他汀类药物联用对 HepG2 细胞表面 LDL-R 蛋白水平的影响; ⑥仓鼠单次给药对肝 LDL-R、血清非 HDL-C 和总胆固醇的影响; ⑦雄性食蟹猴单次给药对总胆固醇和血清 LDL-C 的影响。	①PCSK9 在人体、患者、过表达大鼠、基因敲除小鼠、猴中调控 LDL-C 的文献证据; ②不同种属的氨基酸序列同源性分析; ③不同种属的靶点结合亲和力(人、食蟹猴、小鼠、大鼠和仓鼠); ④在 HepG2 细胞中对 PCSK9 介导的 LDL-R 对 LDL-C 摄取的阻断作用; ⑤与野生型 PCSK9 相比, PCSK9 的功能获得突变使 LDL-R 清除增加; ⑥对不同种属 PCSK9(人、猴、大鼠、小鼠和仓鼠)的 HepG2 细胞中 LDL-R 降解的阻断作用; ⑦抑制 PCSK9 后对 HCV 易感性的影响; ⑧在表达重组人 LDL-R 的多种细胞和 HUVEC 细胞上评价 ADCC 和 CDC 效应; ⑨在仓鼠模型中对总胆固醇、LDL-C、HDL-C 的影响。
PK	食蟹猴单次静脉、皮下注射的 PK/PD。	①大鼠单次静脉、皮下注射的 PK; ②食蟹猴单次静脉、皮下注射的 PK。
安全药理学	清醒食蟹猴单次静脉给药对心血管系统、呼吸系统、中枢神经系统和体温的影响	未开展单独的安全药理学
毒理学	①仓鼠 4 周、6 周、6 个月和食蟹猴 6 个月皮下重复给药毒性试验(单药); ②与瑞舒伐他汀联用的食蟹猴 3 个月重复给药毒性试验; ③仓鼠生殖 I 段、食蟹猴 ePPND 试验; ④仓鼠皮下注射和兔静脉注射局部刺激性; ⑤人、食蟹猴和金地鼠的组织交叉反应; ⑥仓鼠皮下注射 2 年致癌性试验。	①大鼠和食蟹猴 2、5、13、26 周静脉和/或皮下重复给药毒性试验; ②与阿托伐他汀联用的食蟹猴 5 周、13 周重复给药毒性试验; ③大鼠生殖 II 段、食蟹猴 ePPND 试验; ④人、食蟹猴免疫细胞分型的影响; ⑤人、食蟹猴、大鼠的组织交叉反应。

PCSK9: 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 9; PCSK7: 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin 7; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; LDL-R: 低密度脂蛋白受体; HCV: 丙型肝炎病毒; ADCC: 抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用; CDC: 补体依赖的细胞毒作用; ePPND: 增强的围生期发育; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; PK: 药代动力学; PD: 药效动力学; Furin: 成对碱性氨基酸裂解酶。

3.2 毒理学研究特殊关注点

依洛尤单抗和阿立西尤单抗除预期的降低血清 LDL-C 和总胆固醇(total cholesterol, TC)水平的药理学作用外,其作用机制也可能引起潜在的安全性风险,包括对大脑和认知功能影响、增加丙型肝炎病毒(hepatitis virus C, HCV)的易感性、引起胰岛素抵抗和糖尿病的风险、增加他汀类药物介导的肌病风险、增加肠道内胆酸负荷以及对免疫系统的影响等。针对上述问题 2 个药物的申请人均通过文献证据和相关试验研究进行了全面的分析评估。

3.2.1 神经系统毒性风险

他汀类药物是高胆固醇血症患者目前主要临床用药,但是由于可能导致对大脑和认知功能的影响^[13] 2012 年美国 FDA 修订了他汀类药物的说明书,其中包括加入了他汀类药物可能会导致可逆性的神经认知功能下降的安全性信息,具体原因尚不明确,推测可能与药理作用有关(人体 TC 的 25% 存在于中枢神经系统,胆固醇也是髓鞘的关键组成部分)。因此,针对该适应症类似作用的 PCSK9 抑制剂开发时可能存在神经系统毒性风险。在非临床研究方面,因为依洛尤单抗和阿立西尤单抗的较高分子量(约 150 kDa)和存在血脑屏障,申请人认为对中枢神经系统功能产生直接影响的可能性较小,且在动物重复给药毒性试验中周围神经元中也未见药物相关性影响。依

洛尤单抗和阿立西尤单抗 II、III 期临床试验 Meta 分析结果提示,PCSK9 抑制药与神经认知副作用之间存在一定关联,但总体发生率不高。

3.2.2 HCV 感染风险

由于 PCSK9 参与 HCV 病毒核心受体组成之一 CD81 的转录调控,可能通过多种机制增加 HCV 的感染风险甚至肿瘤发生的风险^[14],阿立西尤单抗开发时关注了该风险,开展了针对与 HCV 感染及 CD81 相关的体内外研究,包括对体外细胞表面 CD81 的影响、PCSK9^{humm/humm}/LDL-R^{+/-}转基因小鼠(过表达 LDL-R)给药后 CD81 蛋白的表达水平、感染 HCV 的 Huh-7 人肝癌细胞模型上对病毒进入细胞和在细胞内复制的影响,以证实药物未增加 HCV 的感染以及相关肿瘤发生的风险。基于该试验结果,阿立西尤单抗在说明书中“致癌性”项下注明:阿立西尤单抗对 PCSK9^{humm/humm}/LDL-R^{+/-}小鼠肝细胞表面 CD81 水平未见影响,认为不会增加 CD81 依赖的 HCV 感染导致肿瘤发生的风险。而依洛尤单抗未进行 HCV 感染有关研究和专门的致癌性试验,申请人对致癌性试验必要性的考虑因素包括:①重复给药毒性试验未见肿瘤发生或组织增生等癌前病变相关证据;②免疫细胞的活性和胆汁酸负荷相关指标未见影响;③对 CD81 水平未见影响;经证据权重(WoE)分析后认为阿立西尤单抗不会增加 CD81 依赖的 HCV 感染导致肿瘤发生

的风险。

3.2.3 糖尿病风险

有文献显示,遗传学以及降脂疗效的临床试验中发现新发糖尿病风险的增加与 LDL-C 水平较低有相关性^[15-17]。另有文献显示,与野生型小鼠相比,PCSK9 基因敲除小鼠表现为低胰岛素血症、高血糖和葡萄糖不耐受,其机制可能为胰岛 β 细胞内甾醇积聚或无法再生而导致胰岛细胞炎症和凋亡^[18]。因此,抑制 PCSK9 可能具有糖尿病风险。然而,依洛尤单抗和阿立西尤单抗在啮齿类和非人类灵长类动物的重复给药毒性试验中均未发现血糖和胰腺结构与功能异常。阿立西尤单抗的临床试验 ODYSSEY 结果显示,在基线无糖尿病患者(包括基线时血糖正常的患者和糖尿病前期患者)中,治疗期间新发糖尿病的发生率阿立西尤单抗组和安慰剂组相似(分别为 9.6% 和 10.1%)。依洛尤单抗的临床试验 FOURIER 中新发糖尿病的发生率药物组与安慰剂组同样未见明显差异(分别为 8.1% 和 7.1%)。上述 PCSK9 靶点遗传学试验和 PCSK9 抗体非临床和临床试验中血糖控制结论之间存在一些相互矛盾,部分原因可能为 PCSK9 抗体药物治疗时间仍相对较短,PCSK9 基因敲除动物试验也不能完全解释药物所有可能的靶点相关效应。

3.2.4 肌病风险

从理论上讲,PCSK9 单抗与他汀类药物联用后的药理学效应可能会增加他汀类药物介导的肌病风险。在依洛尤单抗的毒理学试验中,仓鼠和猴重复给药 6 个月未见血清肌酸酐水平升高,也未见出现肌肉毒性;在猴依洛尤单抗和瑞舒伐他汀联合用药 3 个月毒性试验中未见他汀类药物相关毒性增加,提示依洛尤单抗增加肌病的风险较小。阿立西尤单抗也开展了与阿托伐他汀联合用药的食蟹猴 5 周、13 周重复给药毒性试验,其结果与依洛尤单抗类似。此外,依洛尤单抗和阿立西尤单抗的药物警戒数据库(非随机对照试验研究)显示肌病的发生率为 8.3%~12.8%;在 GAUSS 临床试验中,他汀类药物不耐受患者给予依洛尤单抗后肌病的发生率较低(7.4%)^[19]。上述试验结果提示 PCSK9 相关的肌病风险在非临床和临床试验中的相关性较好。

3.2.5 胆固醇相关风险

依洛尤和阿立西尤单抗在非临床和临床试验中均可导致血清 LDL-C 明显降低,无论是否联用他汀类药物,这有可能是对胆固醇相关生理过程产生的次要药效学影响,如肠道内胆汁酸负荷增加、胆固醇依赖性激素生产、胆固醇依赖性组织再生

等。有文献报道,高水平胆汁酸会促进啮齿类动物结肠肿瘤的发生^[20]。在依洛尤单抗的毒理学试验中,仓鼠重复 1 个月和食蟹猴重复 6 个月毒性试验均未见结肠异常,仓鼠 2 年致癌性试验中也未见肿瘤(包括胃肠道)发生或组织增生等癌前病变,因此申请人认为依洛尤单抗的胆汁酸负荷增加导致的致癌性风险性较小。

3.3 免疫原性

依洛尤单抗和阿立西尤单抗均是通过 hPCSK9 蛋白免疫原免疫转基因小鼠(小鼠免疫球蛋白重链基因组和轻链基因组已替换为人源基因)制备,但结构中仍残留了 3% 的小鼠序列。非临床免疫原性研究结果显示,依洛尤单抗在仓鼠中未检测到抗药抗体(anti-drug antibody, ADA),在食蟹猴的毒理学试验中只有少数动物(10 只/100 只,10%)体内出现 ADA 且其中仅一半动物的抗体为中和抗体;阿立西尤单抗仅在大鼠中可检出低发生率的中和抗体。总体上,两者在动物试验中的中和抗体发生率很低或可忽略,对药物毒性未见明显影响。临床上,依洛尤单抗 II 和 III 期 ADA 累计发生率仅为 0.3%,未在受试者体内检测到中和抗体;阿立西尤单抗 ADA 发生率稍高(5.5%),但多数为滴度较低的短暂反应,极少数受试者(<0.1%)中和抗体阳性;抗药抗体产生对两者的药代动力学特征、临床应答或安全性均未见影响。值得注意的是,阿立西尤单抗治疗期间出现 ADA 的患者中,注射部位反应的发生率高于 ADA 阴性患者(7.5% vs. 3.6%)。在另一同靶点药物 Bococizumab(辉瑞公司)研发过程中,因 III 期临床试验出现较强的免疫原性(ADA 发生率达 48%),导致药效作用(降低 LDL-C 水平)减弱并伴随较高发生率的注射部位反应,已于 2016 年终止开发;其在大鼠和食蟹猴重复静脉给药 26 周试验中均可见动物死亡,死因与超敏反应和肾循环免疫复合物(circulating immune complex, CIC)沉积有关,猴出现血管炎证实与免疫原性有关。尽管基于动物免疫原性研究结果预测人体免疫原性具有局限性,但考虑到阿立西尤单抗和同靶点品种 Bococizumab 的非临床免疫原性研究与临床药物不良反应/安全性之间具有一定的相关性,因此仍然强烈建议 PCSK9 抗体药物在非临床研究阶段均应至少开展包含中和活性和滴度在内的免疫原性的标准试验,并结合 PK/PD 数据以评估 ADA 阳性对药物暴露量和安全性的可能影响,一方面可探索减少和控制临床研发中观察到的免疫原性的不良影响,另一方面也有利于选择免疫原性风险较小的候选药物。

4 讨论

由于 PCSK9 抗体类药物靶点、作用机制均较为明确,且已有 2 个产品获批上市,可总结出此类药物非临床研究的总体研究策略。在 PCSK9 靶点药物非临床安全性评估上,有两点尤其值得关注,一是由于 PCSK9 抑制作用和/或血浆胆固醇低水平所导致的直接毒性,二是由于血浆胆固醇极低水平从理论上推测可能产生的其他毒性。研发此类药物时,研究者应考虑结合文献证据和/或开展相应试验进行全面综合的分析,并结合毒理学研究结果充分评估靶点机制相关的其他安全性风险问题。因此,PCSK9 抗体药物的非临床安全性研究策略应充分体现具体问题具体分析的原则,即在遵循治疗用生物制品一般要求的基础上,结合靶点相关的安全性风险和免疫原性对毒理学结果进行综合评价,为临床试验提供切实有效的风险提示信息。

参考文献:

- [1] ZIJLSTRA L E, MOOIJJAART S P, JUKEMA J W. PCSK9 inhibition in high - risk patients [J]. *Aging*, 2019, 11 (23): 10791 - 10792.
- [2] 王婷,宋沧桑,李兴德,等. PCSK9 抑制药在治疗家族性高胆固醇血症中的研究进展 [J]. *中国药物评价*, 2020, 37 (6): 437 - 441.
- [3] MULLARD A. Nine paths to PCSK9 inhibition [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16 (5): 299 - 301.
- [4] FDA. Evolocumab (Repatha®) label [EB/OL]. Washington DC (USA): FDA, 2021 - 02 - 26 [2022 - 07 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125522orig2s000lbl.pdf.
- [5] FDA. Alirocumab (Praluent®) lable [EB/OL]. Washington DC (USA): FDA, 2015 - 07 - 24 [2022 - 07 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125559Orig1s000lbletdt.pdf.
- [6] EMA. Evolocumab (Repatha®) product information [EB/OL]. London (UK): EMA, 2021 - 04 - 29 [2022 - 07 - 22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_en.pdf.
- [7] EMA. Alirocumab (Praluent®) product information [EB/OL]. London (UK): EMA, 2021 - 02 - 08 [2022 - 07 - 22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_en.pdf.
- [8] HOCHHOLZER W, BUETTNER H J, TRENK D, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting as primary revascularization in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102 (2): 173 - 179.
- [9] SOBATI S, SHAKOURI A, EDALATI M, et al. PCSK9: A key target for the treatment of cardiovascular disease (CVD) [J]. *J. Adv Pharm Bull*, 2020, 10 (4): 502 - 511.
- [10] FDA. Evolocumab (Repatha®) pharmacology review [EB/OL]. Washington DC (USA): FDA, 2015 - 08 - 27 [2022 - 07 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125522Orig1s000TOC.cfm.
- [11] FDA. Alirocumab (Praluent®) pharmacology review [EB/OL]. Washington DC (USA): FDA, 2015 - 07 - 24 [2022 - 07 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125559Orig1s000TOC.cfm.
- [12] 邵雪,高新江,胡晓敏,等. 抗体类药物非临床研究相关种属选择的一般考虑 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29 (5): 500 - 506.
- [13] NEWMAN C B, PREISS D, TOBERT J A, et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the american heart association [J/OL]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (2): e38 - e81. 2019 - 02 - 28 [2022 - 07 - 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580575/>.
- [14] LABONTÉ P, BEGLEY S, GUÉVIN C, et al. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection *in vitro* and modulates liver CD81 expression [J]. *Hepatology*, 2009, 50 (1): 17 - 24.
- [15] LOTTA L A, SHARP S J, BURGESS S, et al. Association between low - density lipoprotein cholesterol - lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: A meta - analysis [J]. *JAMA*, 2016, 316 (13): 1383 - 1391.
- [16] SATTAR N, PREISS D, MURRAY H M, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta - analysis of randomised statin trials [J]. *The Lancet*, 2010, 375 (9716): 735 - 742.
- [17] PREISS D, SESHASAI S R K, WELSH P, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate - dose statin therapy: A meta - analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305 (24): 2556 - 2564.
- [18] MBIKAY M, SIROIS F, MAYNE J, et al. PCSK9 - deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities [J]. *FEBS Letters*, 2010, 584 (4): 701 - 706.
- [19] ROETERS VAN LENNEP J E, GÜRGÖZE M T, MULLER - HANSMAN A H G, et al. Adverse events associated with PCSK9 inhibitors: A real - world experience [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105 (2): 496 - 504.
- [20] WEISBURGER J H, REDDY B S, BARNES W S, et al. Bile acids, but not neutral sterols, are tumor promoters in the colon in man and in rodents [J/OL]. *Env Health Perspect*, 1983, 50: e101 - e107. 1983 - 04 - 30 [2022 - 07 - 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6307678/>.

(本文编辑 吴焕贤)