

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

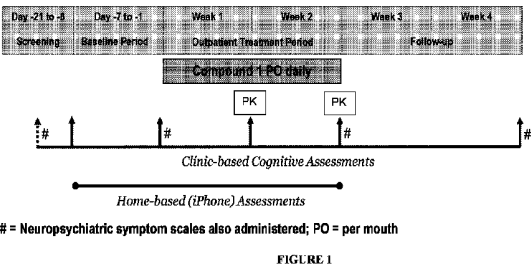
(11)公表番号
特表2024-520805
(P2024-520805A)

(43)公表日 令和6年5月24日(2024.5.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/575 (2006.01)	A 6 1 K	31/575		4 C 0 8 4
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 5
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全241頁)					
(21)出願番号	特願2023-575831(P2023-575831)	(71)出願人	514058913	最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和4年6月10日(2022.6.10)		セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年2月7日(2024.2.7)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/033122		1 4 2, ケンブリッジ, ファースト		
(87)国際公開番号	WO2022/261510		ストリート 2 1 5		
(87)国際公開日	令和4年12月15日(2022.12.15)	(74)代理人	100078282		
(31)優先権主張番号	63/209,929		弁理士 山本 秀策		
(32)優先日	令和3年6月11日(2021.6.11)	(74)代理人	100113413		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹		
(31)優先権主張番号	63/289,081	(74)代理人	100181674		
(32)優先日	令和3年12月13日(2021.12.13)		弁理士 飯田 貴敏		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181641		
(31)優先権主張番号	63/321,598		弁理士 石川 大輔		
	最終頁に続く	(74)代理人	230113332	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 アルツハイマー病の治療のための神経活性ステロイド

(57)【要約】
本開示は、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子又はCYP46A1阻害剤を投与することを含む、アルツハイマー病を治療する組成物、キット及び方法に関する。

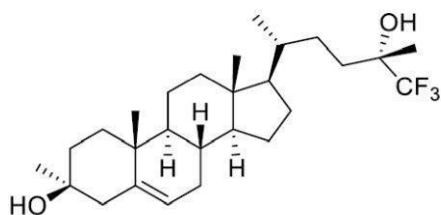


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、前記対象に、式

【化 3 3】



(化合物 1)

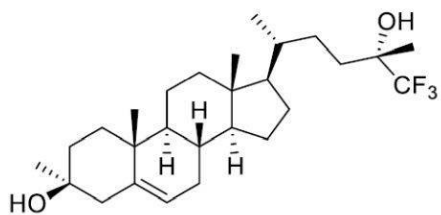
10

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、前記対象に、式

【化 3 4】



(化合物 1)

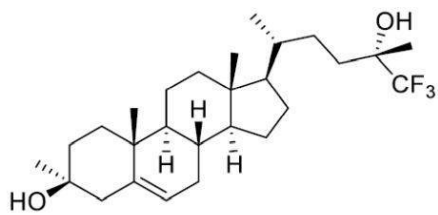
20

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 3】

アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、前記対象に、式

【化 3 5】



(化合物 1)

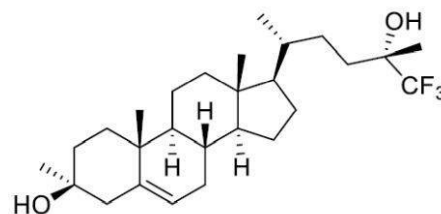
30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 4】

アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善する方法であって、前記対象に、式

【化 3 6】



(化合物 1)

40

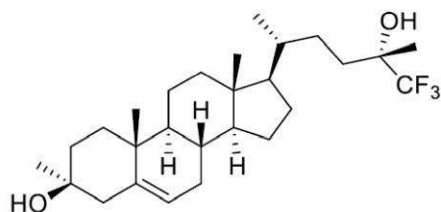
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

50

【請求項 5】

アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、前記対象に、式

【化 3 7】



(化合物 1)

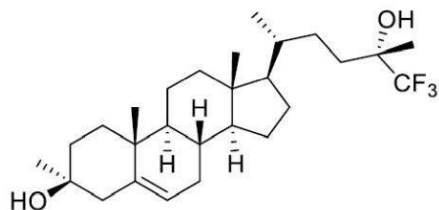
10

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 6】

対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、前記対象に、式

【化 3 8】



(化合物 1)

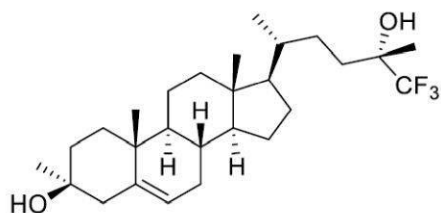
20

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 7】

アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、前記対象に、式

【化 3 9】



(化合物 1)

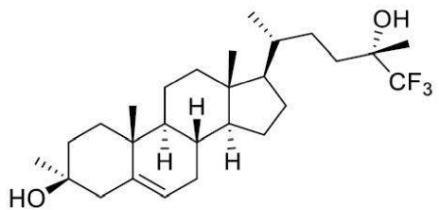
30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 8】

アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、前記対象に、式

【化 4 0】



(化合物 1)

40

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

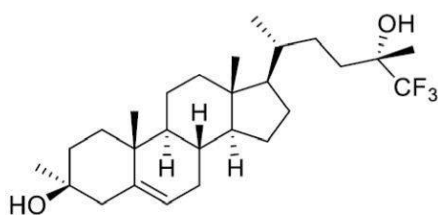
【請求項 9】

アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であ

50

って、前記対象に、式

【化 4 1】



(化合物 1)

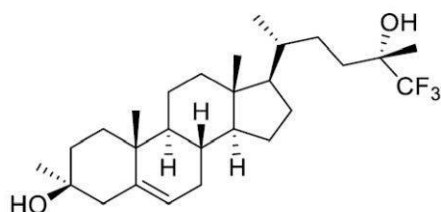
10

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 0】

アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、前記対象に、式

【化 4 2】



(化合物 1)

20

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 1】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に毎日投与される、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 m g / 日の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

1 日当たり約 3 m g の化合物 1 が、前記対象に投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

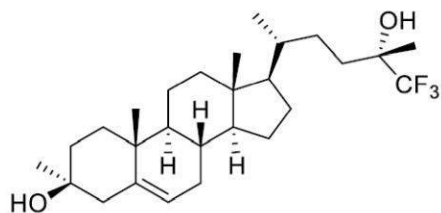
【請求項 1 5】

前記対象が、成人である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

式

【化 4 3】



(化合物 1)

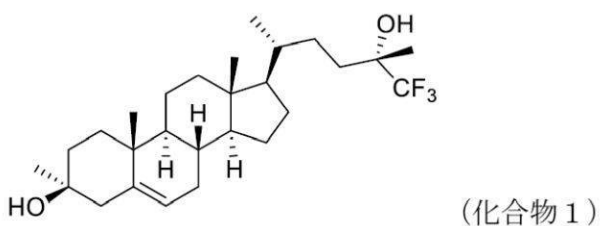
40

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (M C I) の治療に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

50

式
【化 4 4】

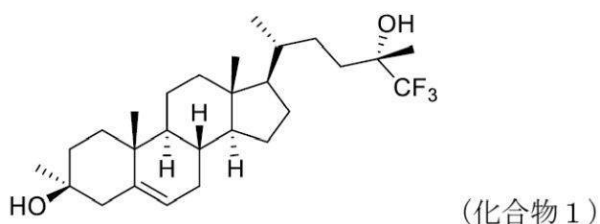


10

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

式
【化 4 5】

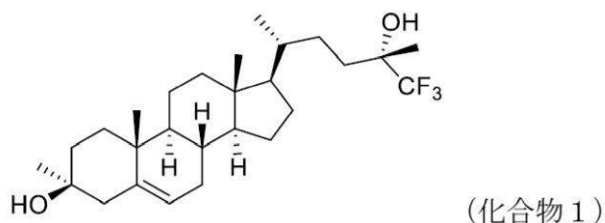


20

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

式
【化 4 6】

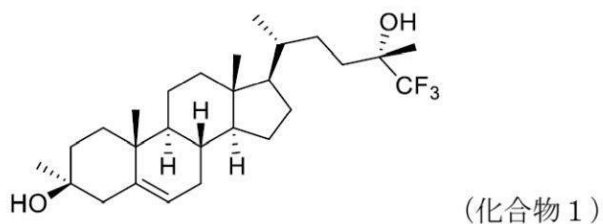


30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

式
【化 4 7】



40

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する

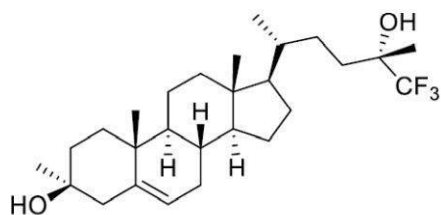
50

軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

式

【化 4 8】



(化合物 1)

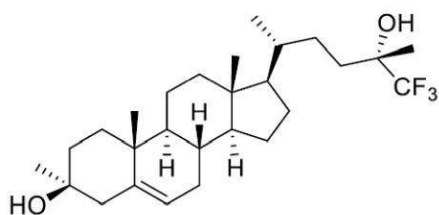
10

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症の治療に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

式

【化 4 9】



(化合物 1)

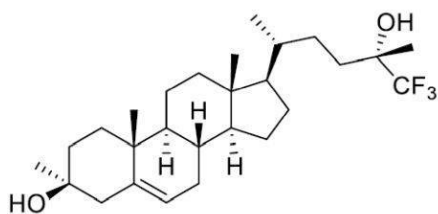
20

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

式

【化 5 0】



(化合物 1)

30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

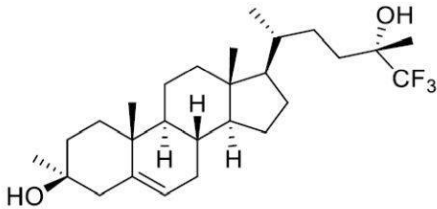
【請求項 2 4】

式

40

50

【化 5 1】



(化合物 1)

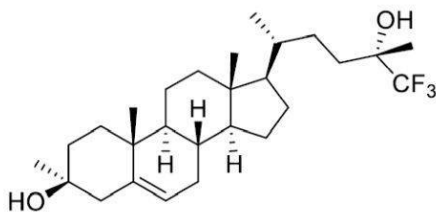
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 5】

式

【化 5 2】



(化合物 1)

20

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に毎日投与される、請求項 1 6 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 2 7】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に約 3 m g / 日の用量で投与される、請求項 1 6 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

30

【請求項 2 8】

1 日当たり約 3 m g の化合物 1 が、前記対象に投与される、請求項 2 7 に記載の使用のための化合物。

【請求項 2 9】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、請求項 1 6 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 3 0】

前記対象が、成人である、請求項 1 6 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

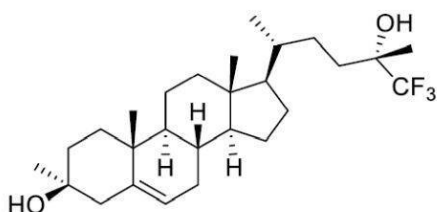
40

【請求項 3 1】

式

50

【化 5 3】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、

- a) 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) の治療、
- b) アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能の改善、
- c) アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における作業記憶の改善、
- d) アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習の改善、又は
- e) アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶の改善のための薬剤の製造のための使用。

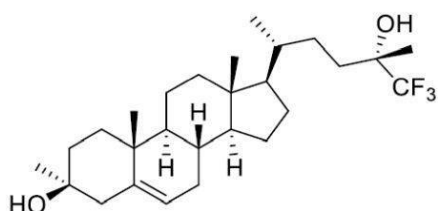
10

【請求項 3 2】

式

20

【化 5 4】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、

- a) 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症の治療、
- b) アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能の改善、
- c) アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善、
- d) アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習の改善、又は
- e) アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶の改善のための薬剤の製造のための使用。

30

【請求項 3 3】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に毎日投与される、請求項 3 1 又は 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に約 3 mg / 日の用量で投与される、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 3 5】

1 日当たり約 3 mg の化合物 1 が、前記対象に投与される、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 7】

薬学的組成物であって、

- (a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子と、
- (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、

50

(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 38】

薬学的組成物であって、

(a) CYP46A1 阻害剤と、

(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、

(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 39】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガントネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ (BAN2401)、アデユカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、請求項 37 又は 38 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 40】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトの IgG1、IgG2、IgG3、又は IgG4 の定常ドメインを含む、請求項 37～39 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 41】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト IgG1 定常領域を含む、請求項 40 に記載の薬学的組成物。

【請求項 42】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、請求項 37～41 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 43】

前記抗原結合断片が、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖 Fv 分子 (scFv)、二重特異性一本鎖 Fv 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単ドメイン抗体 (dAb) である、請求項 37～42 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 44】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、請求項 37～43 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 45】

前記 NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、9-ヨードフェナントレン-3-カルボン酸 (UBP512)、6-(4-メチルペンチル)ナフタレン-2-カルボン酸 (UBP684)、4-シクロヘキシル-N-(7-ヒドロキシ-5-メチル-2-プロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) ベンゼンスルホンアミド (GNE-9278)、2-ブチル-7-((エチル(フェニル)アミノ)メチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン (GNE-3476)、4-(4-ヒドロキシ-1-(2-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-3-ニコチノチノイル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル (PYD-111)、4-(3-アセチル-4-ヒドロキシ-1-(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル (PYD-106)、3-クロロフェニル(6, 7-ジメトキシ-1-[(4-メトキシフェノキシ)メチル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン (CIQ)、NYX-458、及びプラジネムドル (plazinemdor) (5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3, 7-ジヒドロ-4H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン)、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 37 又は 39～44 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 46】

50

前記 NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、神経活性ステロイド、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 37 又は 39～45 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 47】

前記神経活性ステロイドが、化合物 B1～B543 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 46 に記載の薬学的組成物。

【請求項 48】

前記 CYP46A1 阻害剤が、TAK-935、化合物 A1～A182 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 38～44 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 49】

前記 CYP46A1 阻害剤が、TAK-935、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 48 に記載の薬学的組成物。

【請求項 50】

前記 CYP46A1 阻害剤が、化合物 A1～A182 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 48 に記載の薬学的組成物。

【請求項 51】

第 1 の容器と、第 2 の容器と、添付文書と、を含む、キットであって、
前記第 1 の容器が、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子を含む組成物を含み、
前記第 2 の容器が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を含み、
前記添付文書が、対象におけるアルツハイマー病を治療するための指示を含む、キット。

【請求項 52】

第 1 の容器と、第 2 の容器と、添付文書と、を含む、キットであって、
前記第 1 の容器が、CYP46A1 阻害剤を含む組成物を含み、
前記第 2 の容器が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を含み、
前記添付文書が、対象におけるアルツハイマー病を治療するための指示を含む、キット。

【請求項 53】

アルツハイマー病を治療又は予防するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 54】

アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための方法であって、前記対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 55】

対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための方法であって、前記対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 56】

アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための方法であって、前記対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 57】

対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための方法であって、前記対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 58】

アルツハイマー病を治療又は予防するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 59】

アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための方法であって、前記対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 60】

対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための方法であって、前記対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 61】

アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための方法であって、前記対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 62】

対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための方法であって、前記対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 63】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガントネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ (BAN2401)、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、請求項 53～62 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 64】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトの IgG1、IgG2、IgG3、又は IgG4 の定常ドメインを含む、請求項 53～63 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 65】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト IgG1 定常領域を含む、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 66】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、請求項 53～65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 67】

前記抗原結合断片が、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖 Fv 分子 (scFv)、二重特異性一本鎖 Fv 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単一ドメイン抗体 (dAb) である、請求項 53～66 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、請求項 53～67 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

前記 NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、9-ヨードフェナントレン-3-カルボン酸 (UBP512)、6-(4-メチルペンチル)ナフタレン-2-カルボン酸 (UBP684)、4-シクロヘキシル-N-(7-ヒドロキシ-5-メチル-2-プロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) ベンゼンスルホンアミド (GNE-9278)、2-ブチル-7-((エチル(フェニル)アミノ)メチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン (GNE-3476)、4-(4-ヒドロキシ-1-(2-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-3-ニコチノチノイル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル) 安息香酸塩メチル (PYD-111)、4-(3-アセチル-4-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ-1-(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル(PYD-106)、3-クロロフェニル(6,7-ジメトキシ-1-[(4-メトキシフェノキシ)メチル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(CIQ)、NYX-458、及びプラジネムドル(plazinemdor)(5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン)、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項53~57又は63~68のいずれか一項に記載の方法。

【請求項70】

前記NMDA受容体陽性アロステリック調節因子が、神経活性ステロイド、又はその薬学的に許容される塩である、請求項53~57又は63~69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

前記神経活性ステロイドが、化合物B1~B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

前記NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、請求項53~57又は63~71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

前記NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、連続的に投与される、請求項53~57又は63~72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

前記NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、別々に投与される、請求項53~57又は63~72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項75】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、前記NMDA受容体陽性アロステリック調節因子の前に投与される、請求項73又は74に記載の方法。

【請求項76】

前記NMDA受容体陽性アロステリック調節因子が、前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される、請求項73又は74に記載の方法。

【請求項77】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び前記NMDA受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度が、同じである、請求項53~57又は63~76のいずれか一項に記載の方法。

【請求項78】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び前記NMDA受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度が、異なる、請求項53~57又は63~76のいずれか一項に記載の方法。

【請求項79】

前記CYP46A1阻害剤が、TAK-935、化合物A1~A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項58~68のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

前記CYP46A1阻害剤が、TAK-935、又はその薬学的に許容される塩である、請求項79に記載の方法。

【請求項81】

10

20

30

40

50

前記 C Y P 4 6 A 1 阻害剤が、化合物 A 1 ～ A 1 8 2 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記 C Y P 4 6 A 1 阻害剤及び前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、請求項 5 8 ～ 6 8 又は 7 9 ～ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記 C Y P 4 6 A 1 阻害剤及び前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、連続的に投与される、請求項 5 8 ～ 6 8 又は 7 9 ～ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記 C Y P 4 6 A 1 阻害剤及び前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、別々に投与される、請求項 5 8 ～ 6 8 又は 7 9 ～ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、前記 C Y P 4 6 A 1 阻害剤の前に投与される、請求項 8 3 又は 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記 C Y P 4 6 A 1 阻害剤が、前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される、請求項 8 3 又は 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び前記 C Y P 4 6 A 1 阻害剤の投与の頻度が、同じである、請求項 5 8 ～ 6 8 又は 7 9 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び前記 C Y P 4 6 A 1 阻害剤の投与の頻度が、異なる、請求項 5 8 ～ 6 8 又は 7 9 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

(a) N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用であって、

(i) 対象におけるアルツハイマー病の治療若しくは予防、

(i i) アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療若しくは予防、

(i i i) 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療若しくは予防、

(i v) アルツハイマー病を有する対象における認知の改善、又は

(v) 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下の遅延のための薬剤の製造のための使用。

【請求項 9 0】

(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用であって、

(i) 対象におけるアルツハイマー病の治療若しくは予防、

(i i) アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療若しくは予防、

(i i i) 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療若しくは予防、

(i v) アルツハイマー病を有する対象における認知の改善、又は

(v) 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下の遅延のための薬剤の製造のための使用。

【請求項 9 1】

対象におけるアルツハイマー病の治療又は予防に使用するための、 N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9 2】

アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療又は予防に使用するための、 N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9 3】

対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療又は予防に使用するための、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9 4】

アルツハイマー病を有する対象における認知の改善に使用するための、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9 5】

対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下の遅延に使用するための、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9 6】

対象におけるアルツハイマー病の治療又は予防に使用するための、CYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9 7】

アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療又は予防に使用するための、CYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9 8】

対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療又は予防に使用するための、CYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9 9】

アルツハイマー病を有する対象における認知の改善に使用するための、CYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 1 0 0】

対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下の遅延に使用するための、CYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年3月18日に出願された米国仮出願第63／321,598号、2021年12月13日に出願された同第63／289,081号、及び2021年6月11日に出願された同第63／209,929号の優先権及び利益を主張し、各々の開示は、参照によりそれらの全体で本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

アルツハイマー病（AD）は、エピソード記憶及び認知機能の喪失から始まり、軽度認知障害（MCI）及び／又は認知症に進行し、可能性として、会話を続け、環境に応答する能力の喪失につながる、進行性及び多因子神経変性疾患である。更に、AD軽度認知障害（AD-MCI）を有する患者は、認知症を発症するリスクが高い。これは、認知症症例の大多数の原因である。最も一般的な初期症状は、最近の出来事を思い出すことの困難である。疾患が進行するにつれて、症状は、言語、見当識障害、気分変動、意欲喪失、自己放任、及び行動上の問題に関連する問題を含み得る。その状態が悪化するにつれて、ADを有する対象は、しばしば家族及び社会から離脱する。経時的に、対象は、身体機能を失い、最終的に死亡に至る。

【0 0 0 3】

アルツハイマー病（AD）には、効果的かつ安定した治療方略がないままである。現在、ADのための利用可能な薬物は、対症療法に基づき、行動的及び心理的症状の管理に焦点を当てている。近年の臨床研究は、ベータアミロイド（A β ）沈着、タウ過剰リン酸化、神経炎症、及び血管変化を含む、ADの特徴的な基礎病理に焦点を当てる治療を調査している。しかしながら、これまでのところ、試験された薬剤は、AD患者に現れる認知機

10

20

30

40

50

能及び認知症の改善に関して臨床的利益を示していない。

【0004】

NMDA受容体は、CNSにおいて高度に発現され、興奮性シナプス伝達に関与する。これらの受容体を活性化することは、いくつかの状況ではシナプス可塑性に寄与し、他の状況では興奮毒性に寄与する。これらの受容体は、神経伝達物質グルタミン酸及びグリシンの結合後に Ca^{2+} を受け入れるリガンド依存性イオンチャネルであり、興奮性神経伝達及び正常CNS機能の基礎となる。NMDA受容体は、NR1サブユニット、NR2サブユニット、及び／又はNR3サブユニットからなるヘテロマー複合体であり、外因性及び内因性リガンドについての明確に異なる認識部位を保有する。これらの認識部位には、グリシンの結合部位、並びにグルタミン酸アゴニスト及び調節因子が含まれる。陽性調節因子は、認知エンハンサーとしての潜在的な臨床用途を有する治療剤として、及びグルタミン酸作動性伝達が低減されるか、又は欠損している精神障害の治療において有用であり得る（例えば、Horak et al., J. Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325を参照されたい）。

10

したがって、アルツハイマー病を治療するための新しい改良された治療法の必要性が残っている。本明細書に開示される組成物、キット、及び方法は、この目的に向けられている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

20

【非特許文献1】Horak et al., J. Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

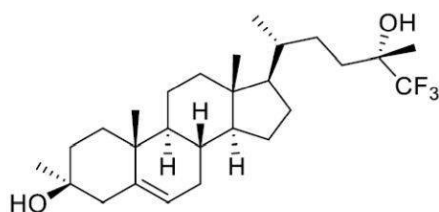
本明細書では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）又は軽度認知症を治療する方法を含む、アルツハイマー病を治療する方法が提供される。

【0007】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、式

30

【化1】



(化合物1)、

を有する化合物

又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

40

【0008】

いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与される。

【0009】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、化合物1又はその薬学的に許容される塩を

50

投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

【0010】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

10

【0011】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

20

【0012】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

30

【0013】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

40

【0014】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を

50

投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

【0015】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

10

【0016】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

20

【0017】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。

30

【0018】

いくつかの実施形態では、対象は、成人のヒトである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、単剤療法として投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、別の単剤療法と組み合わせて投与される。

40

【0019】

一態様では、本開示は、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子と、(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物を提供する。

【0020】

一態様では、本発明は、(a) CYP46A1 阻害剤と、(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物を提供する。

50

【0021】

一態様では、本発明は、第1の容器と、第2の容器と、添付文書と、を含む、キットを提供し、第1の容器は、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子を含む組成物を含み、第2の容器は、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を含み、添付文書は、対象におけるアルツハイマー病を治療するための指示を含む。

【0022】

一態様では、本発明は、第1の容器と、第2の容器と、添付文書と、を含む、キットを提供し、第1の容器は、CYP46A1阻害剤を含む組成物を含み、第2の容器は、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を含み、添付文書は、対象におけるアルツハイマー病を治療するための指示を含む。

10

【0023】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を治療又は予防するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を治療するための方法であって、治療を必要とする対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を予防するための方法であって、予防を必要とする対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0024】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療するための方法であって、対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0025】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療するための方法であって、対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、認知障害は、軽度認知障害である。

40

【0026】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための方法であって、対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0027】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせる

50

ための方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0028】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0029】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0030】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0031】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0032】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0033】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0034】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0035】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0036】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0037】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における

50

学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0038】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を治療又は予防するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を治療するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を治療するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0039】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を予防するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0040】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を予防するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、認知障害は、軽度認知障害である。

30

【0041】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0042】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0043】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を治療する方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0044】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を

50

提供する。

【0045】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0046】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0047】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0048】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0049】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0050】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0051】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0052】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子は、9-ヨードフェナントレン-3-カルボン酸（UBP512）、6-（4-メチルペンチル）ナフタレン-2-カルボン酸（UBP684）、4-シクロヘキシル-N-（7-ヒドロキシ-5-メチル-2-プロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル）ベンゼンスルホンアミド（GNE-9278）、2-ブチル-7-（（（エチル（フェニル）アミノ）メチル）-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン（GNE-3476）、4-（4-ヒドロキシ-1-（2-（6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-3-ニコチノチノイル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル）安息香酸塩メチル（PYD-111）、4-（3

50

ーアセチルー４ーヒドロキシー１ー（２ー（２ーメチルー１Ｈーインドールー３ーイル）エチル）ー５ーオキソー２，５ージヒドロー１Ｈーピロールー２ーイル）安息香酸塩メチル（PYD-106）、３ークロロフェニル）（６，７ージメトキシー１ー〔（４ーメトキシフェノキシ）メチル〕ー３，４ージヒドロイソキノリンー２（１Ｈ）ーイル）メタノン（CIQ）、NYX-458、及びプラジネムドル（plazinemdor）（５ー（３ークロロー４ーフルオロフェニル）ー７ーシクロプロピルー３ー（２ー（３ーフルオロー３ーメチルアゼチジンー１ーイル）ー２ーオキソエチル）ー３，７ージヒドロー４Ｈーピロロ〔２，３ーd〕ピリミジンー４ーオン）、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0054】

いくつかの実施形態では、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子は、神経活性ステロイド、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B1～B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B1～B140のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B150～B245のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B273～B349のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B395～B432のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B433～B443のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B444～B451のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B452～B477のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B478～B530のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物B531～B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0055】

いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、TAK-935、化合物A1～A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、TAK-935、化合物A1～A125のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、TAK-935、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、化合物A1～A125のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、化合物A126～A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0056】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ（BAN2401）、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される。

【0057】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、

（a）（i）配列番号1のアミノ酸配列を含むHCDR1、（ii）配列番号2のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び（iii）配列番号3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン（VH）、並びに（i）配列番号4のアミノ酸配列を含むLC

10

20

30

40

50

D R 1、(i i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン (V L)、

(b) (i) 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン (V H)、並びに (i) 配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン (V L)、

(c) (i) 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン (V H)、並びに (i) 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン (V L)、

(d) (i) 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン (V H)、並びに (i) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン (V L)、

(e) (i) 配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン (V H)、並びに (i) 配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 4 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン (V L)、

(f) (i) 配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン (V H)、並びに (i) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン (V L)、又は

(g) (i) 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン (V H)、並びに (i) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン (V L) を含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) (i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン (V H) と、(b) (i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン (V L) と、を含む。

【0059】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) 配列番号 7 のアミノ酸配列、(b) 配列番号 1 7 のアミノ酸配列、(c) 配列番号 2 7 のアミノ酸配列、(d) 配列番号 3 7 のアミノ酸配列、(e) 配列番号 4 7 のアミノ酸配列、(f) 配列番号 5 7 のアミノ酸配列、又は (g) 配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメイン (V H) を含む。

【0060】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) 配列番号 8 のアミノ酸配列、(b) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列、(c) 配列番号 2 8 のア

ミノ酸配列、(d) 配列番号 38 のアミノ酸配列、(e) 配列番号 48 のアミノ酸配列、(f) 配列番号 58 のアミノ酸配列、又は (g) 配列番号 68 のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変ドメイン (V L) を含む。

【0061】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V H) を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V L) を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン (V H)、及び配列番号 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン (V L) を含む。

10

【0062】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒトの I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 の定常ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒト I g G 1 定常領域を含む。

【0063】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である。

【0064】

いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、一本鎖抗体、F v、F a b、F a b'、F (a b')₂、F d、一本鎖 F v 分子 (s c F v)、二重特異性一本鎖 F v 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単一ドメイン抗体 (d A b) である。

20

【0065】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、(a) 配列番号 9 のアミノ酸配列、(b) 配列番号 19 のアミノ酸配列、(c) 配列番号 29 のアミノ酸配列、(d) 配列番号 39 のアミノ酸配列、(e) 配列番号 49 のアミノ酸配列、(f) 配列番号 59 のアミノ酸配列、又は (g) 配列番号 69 のアミノ酸配列を含む、重鎖を含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、(a) 配列番号 10 のアミノ酸配列、(b) 配列番号 20 のアミノ酸配列、(c) 配列番号 30 のアミノ酸配列、(d) 配列番号 40 のアミノ酸配列、(e) 配列番号 50 のアミノ酸配列、(f) 配列番号 60 のアミノ酸配列、又は (g) 配列番号 70 のアミノ酸配列を含む、軽鎖を含む。

30

【0067】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0068】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0069】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、アデュカヌマブである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する。

40

【0070】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する。

【0071】

いくつかの実施形態では、N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合

50

断片は、連続的に投与される。いくつかの実施形態では、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、別々に投与される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子の前に投与される。いくつかの実施形態では、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子は、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度は、同じである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度は、異なる。

【0072】

いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、連続的に投与される。いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、別々に投与される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、CYP46A1阻害剤の前に投与される。いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤の投与の頻度は、同じである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤の投与の頻度は、異なる。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1】研究デザインの概要を示す。

【図2】数値符号置換検査を使用して測定されるAD患者におけるベースラインでの遂行機能欠損を示す。

【図3】パターン認識記憶（PRM）によって測定されるAD患者におけるベースラインでの学習及び記憶を示す。

【図4】反応時間（RT）によって測定されるAD患者におけるベースラインでの注意及び精神運動速度を示す。

【図5】2バック検査を使用して測定されるAD患者における遂行機能を示す。

【図6】MTTを使用して測定されるAD患者における遂行機能を示す。

【図7】VRM（自由再生）検査を使用して測定されるAD患者における学習及び記憶を示す。

【図8】PRM（正解遅延%）検査を使用して測定されるAD患者における学習及び記憶を示す。

【発明を実施するための形態】

【0074】

概して本明細書に記載されるように、本発明は、様々なCNS疾患及び障害の治療を必要とする患者において、それらを治療するための組成物、キット及び方法を提供する。

【0075】

定義

「本明細書」という用語は、本出願全体を意味する。

【0076】

本明細書で別途定義されない限り、本出願で使用される科学用語及び技術用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解される意味を有するものとする。概して、本明細書に記載される化合物、組成物及び方法に関連して使用される術語は、当該技術分野で周知であり、一般的に使用されるものである。

【0077】

本開示の異なる態様及び本明細書の異なる部分の下に記載されるものを含む（実施例にのみ記載される実施形態を含む）、本明細書に記載される実施形態のいずれも、明示的に

10

20

30

40

50

否認されない限り、又は不適切でない限り、本発明のいずれか1つ以上の他の実施形態と組み合わせることができることを理解されたい。実施形態の組み合わせは、複数の従属項の範囲を介して請求されるそれらの具体的な組み合わせに限定されない。

【0078】

本出願で言及される全ての刊行物、特許及び公開特許出願は、参照によりそれらの全体で本明細書に具体的に組み込まれる。矛盾する場合には、本明細書が、その具体的な定義を含めて優先される。

【0079】

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下でより詳細に記載されている。化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside coverに従って識別され、特定の官能基は、一般に、その中に記載されているように定義される。加えて、有機化学の一般的な原理、並びに特定の機能部分及び反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989、及びCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

10

20

【0080】

標準的技法が、化学合成及び抗体産生に使用され得る。これら及び関連技法及び手順は、概して、当該技術分野で周知である従来の方法に従って、かつ本明細書の全体を通して引用及び議論される様々な一般的かつより具体的な参考文献に記載されるように実施され得る。具体的な定義が提供されない限り、本明細書に記載される分子生物学、分析化学、合成有機化学、並びに医薬品及び薬化学に関連して利用される術語、並びにそれらの実験室手順及び技法は、当該技術分野で周知であり、一般的に使用されているものである。標準的技法が、組換え技術、分子生物学的、微生物学的、化学合成、化学分析、薬学的調製、処方、及び送達、並びに対象の治療に使用され得る。

30

【0081】

本明細書の全体を通して、「含む (comprise)」という語句、又は「含む (comprises)」若しくは「含むこと (comprising)」などの変化形は、述べられている要素（若しくは構成要素）又は要素（若しくは構成要素）の群の包含を含意するが、任意の他の要素（若しくは構成要素）又は要素（若しくは構成要素）の群の除外を含意しないと理解されるであろう。

【0082】

本明細書の全体を通して、組成物が具体的な成分を有する (having)、含む (including)、又は含む (comprising)（若しくはその変化形）ものとして記載される場合、組成物はまた、列挙された成分から本質的になるか、又はそれらからなり得ることが企図される。同様に、方法又はプロセスが、具体的なプロセスステップを有する (having)、含む (including)、又は含む (comprising) ものとして記載される場合、プロセスはまた、列挙された処理ステップから本質的になるか、又はそれらからなり得る。更に、本明細書に記載される組成物及び方法が動作可能なままである限り、ステップの順序又はある特定の動作を実施するための順序は、重要ではないことを理解されたい。更に、2つ以上のステップ又は動作を同時に実行することができる。

40

【0083】

50

本明細書で使用される場合の「含む (including)」という用語は、「含むが、これらに限定されない (including but not limited to)」を意味する。「含む」及び「含むが、これらに限定されない」は、互換的に使用される。したがって、これらの用語は、記述された要素（若しくは構成要素）又は要素（若しくは構成要素）の群の包含を含意するが、任意の他の要素（若しくは構成要素）又は要素（若しくは構成要素）の群の除外を含意しないと理解されるであろう。

【0084】

本明細書で使用される場合、「約」又は「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値に対する許容誤差範囲内であることを意味し、それは、部分的には、その値がどのように測定又は決定されるか、すなわち、測定システムの限界に依存する。

10

【0085】

文脈によって別段に必要とされない限り、単数形の使用は複数形を含み、複数形の使用は単数形を含むものとする。

【0086】

要素を記載する文脈（特に、次の特許請求の範囲の文脈において）における、「a」、「an」及び「the」という用語並びに同様の指示対象の使用は、本明細書中に別段の指示がない限り、又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数形及び複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。

【0087】

本明細書で使用される場合の「又は」という用語は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、「及び／又は」を意味すると理解されるべきである。

20

【0088】

本明細書における値の範囲の言及は、本明細書中に別段の指示がない限り、単に、範囲内に含まれる各別個の値を個々に参照する簡略方法として機能することを意図しており、各別個の値は、本明細書に個別に言及されているかのように、本明細書に組み込まれる。更に、本明細書で開示される全ての範囲は、その中に含まれるありとあらゆる部分範囲を包含すると理解されるべきである。例えば、「1～10」という記述された範囲は、最小値1と最大値10との間（これらの値を含む）のありとあらゆる部分範囲、すなわち、最小値1以上、例えば、1～6、1で始まり、最大値10以下、例えば、5、5～10で終わる、全ての部分範囲を含むとみなされるべきである。範囲の開示はまた、その範囲のエンドポイントの開示とみなされるべきである。

30

【0089】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書中で別段の指示がない限り、又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施され得る。

【0090】

本明細書で提供されるありとあらゆる例、又は例示的な文言（例えば、「～など」）の使用は、単に、実施形態をよりよく示すことを意図しており、別段の記載がない限り、特許請求の範囲の限定を提示するものではない。本明細書中のいかなる文言も、いずれの特許請求されていない要素を不可欠なものとして示すものとして解釈されるべきではない。

【0091】

「抗体」(Ab) 及び「免疫グロブリン」(Ig) という用語は、本明細書では互換的に使用され、分子の可変領域に位置する少なくとも1つの抗原認識部位を通して、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、ポリペプチドなどの具体的な標的又は抗原を認識し、それに結合することが可能である分子（例えば、完全抗体、抗体断片、又は修飾抗体）を指す。抗体は、膜結合型であるか、又は分泌されるかのいずれかであり得る。本明細書で使用される場合、本用語は、インタクト又は「全」、ポリクローナル又はモノクローナル抗体だけでなく、その断片（単一可変ドメイン (VH、VL 又はそれらの組み合わせ) 抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv）、一本鎖 (ScFv)、その合成バリエーション、天然に存在するバリエーション、必要な特異性の抗原結合断片を有する抗体部分を含む融合タンパク質、ヒト化抗体、キメラ抗体、キメラ抗原受容体 (CAR)、及び必要な特異性の

40

50

抗原結合部位又は断片（エピトープ認識部位）を含む免疫グロブリン分子の任意の他の修飾構成も包含する。

【0092】

抗体、又はIg分子は、典型的には、ジスルフィド結合を通してともに連結された2本の重鎖及び2本の軽鎖を含む。重鎖（IgH）及び軽鎖（IgL）の両方は、可変（V）領域又はドメイン及び定常（C）領域又はドメインを含む。V領域をコードするIgH遺伝子座の部分は、可変（V）、多様性（D）、及び接合（J）遺伝子断片の複数のコピーを含む。V領域をコードするIgL遺伝子座の部分は、V及びJ遺伝子断片の複数のコピーを含む。IgH及びIgL遺伝子座のV領域コード部分は、遺伝子断片再配列、例えば、V、（D）、及びJ遺伝子断片の異なる組み合わせを受けて、IgH及びIgL可変領域（それぞれ、VH及びVL）を形成し、抗体における多様な抗原特異性を発達させる。各可変領域は、低可変フレームワーク領域（FR）の間に散在する3つの超可変相補性決定領域（CDR）を含む。完全可変ドメインは、存在する場合、アミノ末端から開始して、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4の順序で配列される、4つのフレームワーク領域（FR）及び3つの相補性決定領域（CDR）を含む。目視検査及び配列分析を実行して、CDR境界を識別することができる。CDR配列は、Kabatシステム若しくは命名法（Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, U. S. Government Printing Office (1991)), the Chothia system or nomenclature (Chothia & Lesk, Canonical Structures for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))、及び／又はIMGTシステム若しくは命名法（Dondelinger et al., Understanding the Significance and Implications of Antibody Numbering and Antigen-Binding Surface/Residue Definition, Front Immunol, 9:2278 (2018))を使用して定義され得る。重鎖は、HCDR1、HCDR2、及びHCDR3を含む。軽鎖は、LCDR1、LCDR2、及びLCDR3を含む。ほとんどの抗体のIgH C領域の分泌型は、CH4領域を含み、ヒンジ領域を欠くC μ を除いて、3つのCドメイン、CH1、CH2、CH3、及びヒンジ領域からなる。IgH C領域の膜結合型はまた、膜及び細胞内ドメインも有する。IgH定常領域は、抗体のアイソタイプ、例えば、IgM、IgD、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgEを決定する。複数のIgアイソタイプをコードする非ヒト哺乳動物は、アイソタイプクラス切り替えを受けることができることが理解されるであろう。2つのタイプのヒトIgL、Ig κ 及びIg λ がある。

【0093】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」又は「mAb」という用語は、各々、独自の親細胞のクローンである、同一セットの免疫細胞によって産生される抗体を指す。モノクローナル抗体は、一価の親和性を有する（すなわち、それらは同じエピトープに結合する）。

【0094】

本明細書で使用される場合の「抗原結合断片」という用語は、アミロイドベータに結合する免疫グロブリン重鎖及び／又は免疫グロブリン軽鎖の少なくとも1つのCDRを含むポリペプチド断片を指す。この点に関して、抗体の抗原結合断片は、本明細書に記載される抗アミロイドベータ抗体からの本明細書に示されるVH配列及びVL配列の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、又は6つ全てのCDRを含み得る。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体の抗原結合断片は、本明細書に開示される抗アミロイドベータ抗体からの本明細書に示されるVH配列及びVL配列の6つ全てのCDRを含む。本明細書に記

載されるアミロイドベータ特異的抗体の抗原結合断片は、アミロイドベータに結合することが可能である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータブラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体及びその抗原結合断片は、それぞれ、CDRに立体構造支持を提供し、互いに対するCDRの空間関係を定義する重鎖及び軽鎖のフレームワーク領域（FR）セットの間に介在する、重鎖及び軽鎖のCDRセットを含む。本明細書で使用される場合、「CDRセット」という用語は、重鎖又は軽鎖のV領域又はVドメインの3つの超可変領域を指す。重鎖又は軽鎖のN末端から開始して、これらの領域は、それぞれ、「CDR1」、「CDR2」、及び「CDR3」と示される。したがって、抗原結合部位は、重鎖及び軽鎖のV領域又はVドメインの各々からのCDRセットを含む、6つのCDRを含む。

10

【0096】

「Fab」ドメイン又は断片は、IGHのV領域及びCH1ドメインを含む、IGHのN末端部分、並びにIGL全体を含む。「F(ab')₂」ドメインは、Fabドメイン及びヒンジ領域の一部を含み、2つのIGHは、中間ヒンジ領域内のジスルフィド結合を介してともに連結される。Fab及びF(ab')₂の両方が、「抗原結合断片」である。

【0097】

パイン消化後の抗体の結晶化可能な断片であり、CH2及びCH3ドメインを含む、IGHのC末端部分は、「Fc」ドメインと称される。Fcドメインは、FcRなどの細胞受容体によって認識され、補体活性化タンパク質C1qが結合する、Igの部分である。CH2エクソンの5'部分においてコードされる下部ヒンジ領域は、FcR受容体に結合するための抗体内の可撓性を提供する。Fcドメインの境界は変化し得るが、本明細書で定義されるヒトIGH重鎖Fcドメインは、CH3ドメイン（又はIGH及びIGE抗体についてはCH4ドメイン）のそのカルボキシル末端に残基E216を含み、その番号付けは、Edelmanに記載されるEUフォーマットである。「Fcドメイン」という用語は、単離されているこの配列、又は抗体、抗体断片、若しくはFc融合タンパク質の文脈におけるこの配列を指し得る。天然に存在しないFcドメイン（本明細書では「バリアントFcドメイン」とも称される）のアミノ酸配列は、1つ以上のアミノ酸修飾を含み得る。多型は、270位、272位、312位、315位、356位、及び358位を含むがこれらに限定されない、いくつかのFcドメイン位置で観察されており、したがって、提示された配列と従来技術における配列との間のわずかな差異が存在し得る。

20

30

【0098】

「Edelmanに記載されるEUフォーマット」という用語は、Edelman G M et al., (1969) Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85に記載される、ヒトIGH1 EU抗体の残基番号付けを指す。ヒトIGH2及びヒトIGH4残基の番号付けもまた、EUフォーマットである(Dillon TM, et al., J Biol Chem. Jun 6; 283(23):16206-15(2008)、Aalberse RC et al., Immunology 105:9-19(2002)、及びScholthauer T et al., Protein Engineering, Design and Selection, 29(10):457-466, (2016)を参照されたい。残基のEU番号付けは、抗体の配列と相同性の領域における抗体を「標準的」EU番号付き配列と整列させることによって決定され得る。

40

【0099】

「Fv」断片は、抗原結合部位を含む非共有結合性VH::VLヘテロ二量体を含む。ある特定の実施形態では、一本鎖Fv(scFv)抗体が企図される。scFvは、ペプチドをコードするリンカーによって連結されたVH及びVLをコードする遺伝子を含む遺伝子融合物から発現される、共有結合されたVH::VLヘテロ二量体である（例えば、

50

参照により本明細書に組み込まれる、H u s t o n e t a l . (1 9 8 8) P r o c . N a t . A c a d . S c i . U S A 8 5 (1 6) : 5 8 7 9 - 5 8 8 3) 。本明細書で使用される場合、「リンカー」という用語は、2つ以上の抗体ドメインを結合するポリペプチド配列を指す。リンカーの特性及び特定の目的のためのそれらの好適性は、当技術分野で公知である。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、C h e n e t a l . A d v D r u g D e l i v R e v . O c t o b e r 1 5 ; 6 5 (1 0) : 1 3 5 7 - 1 3 6 9 (2 0 1 3) (様々なタイプのリンカー、それらの特性、並びに関連するリンカー設計ツール及びデータベースを開示する) を参照されたい。リンカーは、可撓性、剛性、又はインビボで切断可能であり得る。好ましくは、リンカーは、可撓性である。可撓性リンカーは、典型的には、小さい非極性 (例えば、G l y) 又は極性 (例えば、S e r 若しくは T h r) アミノ酸を含む。最も一般的に使用されている可撓性リンカーは、主に G l y 及び S e r 残基の伸長からなる配列を有する (「G S」リンカー) 。任意選択的に、可撓性リンカーは、5つの G l y 及び S e r 残基の反復を含む。

10

【0100】

二重特異性抗体が使用される場合、これらは、様々な方法で製造することができる、例えば、化学的に、若しくはハイブリッドハイブリドーマから調製される、従来の二重特異性抗体であり得る (例えば、H o l l i g e r , P . a n d W i n t e r G . C u r r e n t O p i n i o n B i o t e c h n o l . 4 , 4 4 6 - 4 4 9 (1 9 9 3) を参照されたい) か、又は上述の二重特異性抗体断片のうちのいずれかであり得る。

20

【0101】

本明細書で使用される場合、「キメラ抗体」という用語は、2つ以上の種、例えば、ヒト及びマウス由来のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされる抗体を指す。本明細書で使用される場合のキメラ抗体はまた、2つ以上の異なる抗体由来の領域を含む抗体を指し得る。

【0102】

本明細書で使用される場合、「キメラI g 鎖」という用語は、2つ以上の種、例えば、ヒト及びマウス由来のポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるI g 重鎖又はI g 軽鎖を指す。例えば、キメラI g 重鎖は、ヒトV Hドメイン、D Hドメイン、J Hドメイン、C H 1ドメイン、及び上部ヒンジ領域、並びにマウスC H 2及びC H 3ドメインを含み得る。いくつかの実施形態では、中間ヒンジ領域は、マウスである。いくつかの実施形態では、中間ヒンジ領域は、ヒトである。いくつかの実施形態では、中間ヒンジ領域は、キメラである。

30

【0103】

本明細書で使用される場合、「ヒト抗体」は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域及び定常領域を有する抗体を指す。ヒト化抗体は、例えば、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列 (例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的変異誘発によって、又はインビボでの体細胞変異によって導入される変異) によってコードされていないアミノ酸残基を含むことができる。しかしながら、「ヒト抗体」という用語は、C D R 配列が、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来し、ヒトフレームワーク配列上に移植されている抗体 (すなわち、ヒト化抗体) を包含しない。本用語は、ヒト遺伝子由来の配列を有するが、例えば、起こり得る免疫原性を減少させ、親和性を増加させ、エフェクター機能を減少させ、望ましくない折り畳みを引き起こし得るシステインを排除するためなどに変更されている、抗体を包含する。本用語はまた、ヒト細胞に典型的ではないグリコシル化パターンを付与し得る、非ヒト細胞において組換えによって産生されたヒトアミノ酸配列を含む、そのような抗体も包含する。

40

【0104】

本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」、「ペプチド」、又は「タンパク質」という用語は、化学結合によってともに連結されているアミノ酸の鎖を説明するために本明細書で互換的に使用される。ポリペプチド又はタンパク質の非限定的な例としては、I g H、I g L、Vドメイン、Cドメイン、又は抗体が挙げられる。

50

【0105】

本明細書で使用される場合、「アミノ酸修飾」という用語は、野生型アミノ酸配列と比較した、アミノ酸配列における少なくとも1つのアミノ酸置換、挿入、欠失又は変異を指す。そのような修飾は、当業者の通常の技能の範囲内である。Fc領域のアミノ酸欠失、置換及び付加を含む、いくつかの修飾は、Fcドメインのそのリガンド及び／又は受容体への結合を改変し、エフェクター機能の同時修飾をもたらすことが示されている（例えば、各々参照によりその全体で本明細書に組み込まれる、Shields et al., J Biol Chem 276:6591-6604 (2001)、Presta et al., Biochem Soc Trans 30:487-490 (2002)、Escobar-Cabrera E et al. Antibodies. 6:7 (2017)、Duncan AR et al. Nature. 1988;332:738-740 (1988)、Duncan AR et al. Nature. 332:563-564 (1988)、Hezareh M et al. J Virol. 75:12161-12168 (2001)、Oganesyan V et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr; 64:700-704 (2008)、Schlothauer T et al. Protein Eng Des Sel. Oct; 29 (10):457-466 (2016)、Tao MH et al. J. Immunol. 143:2595-2601 (1989)、Von Kreudenstein TS et al. MAbs. 5 (5):646-654 (2013)、Wang X et al. Protein Cell. 9 (1):63-73 (2018)、米国特許公開第2004/0132101号、同第2007/0111260号、同第2011/0287032号、同第2018/0194860号、米国特許第8409568号、国際公開第WO2017/177337号を参照されたい）。アミノ酸欠失は、「Δ」で示され、挿入は、「In」で示される。例えば、E216からE222までのアミノ酸配列の欠失は、ΔE216~E222として示される。例えば、アミノ酸残基234と235との間のアルギニン（R）の挿入は、InR234/235として示される。

【0106】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基を、類似の生化学的特性（例えば、電荷、疎水性、又はサイズ）を有する異なるアミノ酸残基で置き換える。概して、保存的アミノ酸置換は、タンパク質の機能特性を実質的に変化させない。保存的置換を含むタンパク質を比較するとき、配列同一性率又は類似性の程度は、置換の保存的性質を考慮するように調整され得る。そのような調整は、当該技術分野で周知である。例えば、Pearson, Methods Mol. Biol. 243:307-31 (1994)を参照されたい。

【0107】

ポリペプチド（又はポリヌクレオチド）配列の文脈における「配列同一性率」という用語は、配列を整列させ、必要である場合、最大配列同一性率を達成するためにギャップを導入した後、いずれの保存的置換も配列同一性の一部とみなさない、参照ポリペプチド（又はポリヌクレオチド）配列中のアミノ酸（又は核酸残基）と同一である候補配列中のアミノ酸（又は核酸）残基の割合として定義される。そのような保存的置換は、（同一の残基に加えて）2つの配列の「配列類似性率」を計算する際に考慮される。同一ではないが類似している残基位置は、保存的アミノ酸置換によって異なる。

【0108】

配列アラインメント（例えば、野生型タンパク質とその突然変異タンパク質との間などのアミノ酸配列同一性、配列類似性、又は配列相同性率を決定するための）は、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign (DNASTAR)、Gap、BESTFIT（登録商標）、及びWisconsin Package Version 10.0又はGenetics Computer Group (GCG) (Madison, Wisconsin)のソフトウェアにおけるプログラムの中の他のプログラムなどの公的に利用可能な配列分析コンピュータソフトウェアを使用して、当業者の

技能の範囲内である様々な方法で達成することができる。当業者は、比較されている配列の全長にわたって最大アラインメントを達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。ポリペプチド配列は、デフォルト又は推奨パラメータを使用するFASTAを使用して比較することもできる。ポリペプチド配列との関連で、FASTAは、クエリアミノ酸配列を取り、局所配列アラインメントを使用して配列データベースを検索して、データベース内の同様の配列を識別する（各々参照により本明細書に組み込まれる（Pearson, Methods Enzymol. 183:63-98 (1990)、Pearson, Methods Mol. Biol. 132:185-219 (2000)、Pearson Curr Protoc Bioinformatics. Mar 24;53:3.9.1-25 (2016)）。デフォルトパラメータを使用するBLAST、特に、blastp又はtblastnが、クエリ配列を異なる生物由来の配列を含むデータベースと比較するために使用され得る。例えば、各々参照により本明細書に組み込まれる、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)、Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-402 (1997)、Eser et al., PLoS One. 22;9(12):e115445 (2014)を参照されたい。

10

【0109】

アミノ酸は、それらの類似生化学的特性に基づいてグループ化され得る。保存的置換を定義するために使用され得るそのようなグループ化としては、1) 脂肪族側鎖を有するアミノ酸残基：グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、及びイソロイシン、2) 脂肪族ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸残基：セリン及びスレオニン、3) アミド含有側鎖を有するアミノ酸残基：アスパラギン及びグルタミン、4) 芳香族側鎖を有するアミノ酸残基：フェニルアラニン、チロシン、及びトリプトファン、5) 塩基性側鎖を有するアミノ酸残基：リジン、アルギニン、及びヒスチジン、6) 酸性側鎖を有するアミノ酸残基：アスパラギン酸及びグルタミン酸；並びに7) 硫酸含有側鎖を有するアミノ酸残基：システイン及びメチオニンが挙げられる。好ましい保存的アミノ酸置換基の非限定的な例としては、バリンーロイシンーイソロイシン、フェニルアラニンーチロシン、リジンーアルギニン、アラニンーバリン、グルタミン酸ーアスパラギン酸、及びアスパラギンーグルタミンが挙げられる。

20

30

【0110】

免疫学的結合相互作用の強度又は親和性は、相互作用の解離定数 (K_D) に関して表すことができ、より小さい K_D は、より大きい親和性を表す。選択されたポリペプチドの免疫学的結合特性は、当該技術分野で周知の方法を使用して定量化することができる。1つのそのような方法は、抗原結合部位／抗原複合体の形成及び解離の速度を測定することを伴い、これらの速度は、複合体パートナーの濃度、相互作用の親和性、及び両方向での速度に等しく影響を及ぼす幾何学的パラメータに依存する。したがって、「オン速度定数」 (K_{on}) 及び「オフ速度定数」 (K_{off}) の両方を、濃度並びに会合及び解離の実際の速度の計算によって決定することができる。 K_{off}/K_{on} の比率は、親和性に関連しない全てのパラメータの取消を可能にし、したがって、解離定数 K_D に等しい。概して、Davies et al. (1990) Annual Rev. Biochem. 59:439-473を参照されたい。抗体は、 K_D が $\leq 1\text{ mM}$ 、好ましくは $\leq 100\text{ nM}$ であるときに、抗原に特異的に結合するとみなされる。高親和性抗体は、概して、低ナノモル (10^{-9}) 範囲内の K_D を有し、非常に高い親和性抗体は、概して、ピコモル (10^{-12}) 範囲内の K_D を有する。 K_D 結合親和性定数は、例えば、BIACORE（登録商標）システム（Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden及びPiscataway, N. J.）を使用して、表面プラズモン共鳴によって測定することができる。また、各々参照により本明細書に組み込まれる、Jonsson et al., Ann. Biol. Clin. 51:19-26 (1993)、Jonsson et al., Biotechniques 11:620-627 (

40

50

1991)、Jonsson et al., J. Mol. Recognit. 8:125-131 (1995)、Johnsson et al., Anal. Biochem. 198:268-277 (1991)、Hearty S et al., Methods Mol Biol. 907:411-42 (2012) も参照されたい。K_Dはまた、KinExA (登録商標) システム (Sapidyne Instruments, Hanover, Germany 及び Boise, ID) を使用して測定され得る。抗体、又はその抗原結合断片は、アミロイドベータと検出可能なレベルで (例えば、ELISA アッセイ内で) 反応し、類似条件下で無関係のポリペプチドと検出可能に反応しない場合、アミロイドベータに「特異的に結合する」、「免疫学的に結合する」、及び／又は「免疫学的に反応性」であると言われる。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する。

10

【0111】

「薬学的に許容される」とは、連邦政府若しくは州政府の規制機関、又は米国以外の国における対応する機関によって承認されるか、若しくは承認可能であること、又は動物、より具体的にはヒトで使用するために米国薬局方若しくは他の一般に認識されている薬局方に列挙されていることを意味する。

【0112】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理活性を保有する、本発明の化合物の塩を指す。具体的には、そのような塩は無毒性であり、無機又は有機酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。具体的には、そのような塩としては、(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、及び同等物などの無機酸と形成されたか、若しくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシ安息香酸) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酪酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、及び同等物などの有機酸と形成された酸付加塩、又は(2) 親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンによって置き換えられるか、あるいはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、及び同等物などの有機塩基と協調するかのいずれかである場合に形成された塩が挙げられる。塩としては更に、例としてのみ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、及び同等物、化合物が塩基性官能基を含む場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、及び同等物などの無毒性の有機酸又は無機酸の塩が挙げられる。「薬学的に許容されるカチオン」という用語は、酸性官能基の許容されるカチオン対イオンを指す。そのようなカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオン、及び同等物によって例示される。例えば、Berge, et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66(1):1-79を参照されたい。

20

30

40

【0113】

本明細書で使用される場合の「投与すること」という用語は、本明細書に記載される薬学的組成物又は他の薬剤を対象に移送、送達、導入、又は輸送する任意の様式を指す。そのような様式としては、経口投与、吸入、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、鼻腔内、又は皮下投与が挙げられるが、これらに限定されない。

【0114】

50

本明細書で使用される場合、「単位剤形」という用語は、本明細書に開示される化合物が対象に投与される形態を指すように定義される。

【0115】

本明細書で使用される場合、「1日」という用語は、所与の連続した24時間の期間を意味する。

【0116】

「対象」、「患者」、及び「個体」という用語は、本明細書で互換的に使用され、ヒト及び非ヒト動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、齧歯類、ネコ、及び／又はイヌなどの哺乳動物を含むが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、対象は、ヒト（「ヒト対象」）である。ある特定の実施形態では、ヒト対象は、乳児、小児、又は青年（「小児対象」）である。他の実施形態では、ヒト対象は、若年成人、中年成人、又は高齢成人（「成人対象」）である。ある特定の実施形態では、対象は、非ヒト動物（「非ヒト対象」）である。

10

【0117】

「疾患」、「障害」、「状態」、及び「病気」は、本明細書では互換的に使用される。いくつかの実施形態では、疾患は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患は、アルツハイマー病に関連する認知障害である。

【0118】

本明細書で使用される場合、かつ別段の定めのない限り、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」という用語は、対象が指定された疾患、障害、又は状態に罹患している間に生じ、疾患、障害、若しくは状態の重症度を低減するか、又は疾患、障害、若しくは状態の進行を遅延させるか、若しくは遅らせる措置（また、「治療的処置」）を指す。本用語は、対象の疾患又は障害の少なくとも1つの症状を改善することを指す。治療することは、疾患若しくは障害、又は疾患若しくは障害の任意の症状を治療すること、改善すること、又は少なくとも部分的に改善することを含む。

20

【0119】

本明細書で使用される場合、「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、本開示の組成物の投与の結果として、対象におけるコロナウイルス感染症の再発若しくは発病の予防若しくは遅延、又はコロナウイルス感染症の1つ以上の症状の軽減を指す。例えば、対象への治療の投与の文脈では、「予防する」、「予防すること」、及び「予防」は、アルツハイマー病に関連する1つ以上の症状の発症の阻害、軽減、遅延、又は再発、発病、若しくは発症の予防若しくは遅延を指す。

30

【0120】

一般に、化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するために十分な量を指す。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療されている疾患、投与様式、並びに対象の年齢、体重、健康、及び状態などの因子に応じて変化し得る。

【0121】

本明細書で使用される場合、かつ別段の定めのない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患、障害、若しくは状態の治療において治療的利益を提供するため、疾患、障害、若しくは状態に関連する1つ以上の症状を遅延させるか、若しくは最小限に抑えるため、又は認知機能を改善するために十分な量である。化合物の治療有効量は、単独で、又は他の治療法と組み合わせて、疾患、障害、又は状態の治療において治療的利益を提供する治療薬の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な治療法を改善するか、疾患若しくは状態の症状若しくは原因を低減若しくは回避するか、又は別の治療剤の治療有効性を増強する量を包含することができる。

40

【0122】

「治療有効量」は、所望の予防結果を達成するために必要な投与量及び期間で効果的な量を指す。典型的には、予防用量が、疾患の前に、又は疾患の初期段階で対象において使用されるため、予防有効量は、治療有効量よりも少なくあり得る。

50

【0123】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することは、認知機能を改善する。いくつかの実施形態では、認知機能は、精神運動性能、遂行性能、感情認識、学習（例えば、視覚的、空間的）、記憶（例えば、意味、エピソード、手続き、プライミング、又は作業）、オリエンテーション、言語、問題解決、視覚的知覚、構築、及び統合、計画、組織技能、選択的注意、阻害的制御、並びに情報を精神的に操作する能力を含むが、これらに限定されない、一連の精神的タスク及び機能を指す。いくつかの実施形態では、認知機能は、精神運動性能、遂行性能、感情認識、学習（例えば、視覚的、空間的）、記憶（例えば、意味、エピソード、手続き、プライミング、又は作業）、オリエンテーション、言語、問題解決、視覚的知覚、構築、及び統合、計画、組織技能、選択的注意、阻害的制御、並びに情報を精神的に操作する能力からなる群から選択される1つ以上である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、作業記憶、及びその改善を選択的に標的とする。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、遂行性能、及びその改善を選択的に標的とする。認知機能の尺度には、例えば：（a）一般的知能、（b）非言語知能、（c）成果、（d）注意／遂行機能、（e）記憶及び学習、（f）視覚運動及び運動機能、並びに（g）言語を測定するように設計された評価ツールが含まれる。

10

【0124】

認知機能における、例えば、経時的な又は治療を通じた、任意の変化は、2つ以上の時点でのこれらの十分に確立された検査のうちの1つ以上を使用し、結果を比較することによって監視することができる。本明細書で言及される場合の「認知機能を改善する」という語句は、象徴的操作を行う、例えば、知覚する、記憶する、精神的イメージを作成する、思考の明確さを有する、意識する、推論する、考える、又は判断する、対象の能力における好ましい変化を意味する。好ましい変化は、2つ以上の機会、例えば、ベースライン認知機能を測定する第1の機会、及び（治療が投与されている場合がある）一定期間後に認知機能を測定する第2の機会に、前述の検査のうちのいずれかを使用して測定することができる。そのような評価ツールは、当該技術分野において周知であり、例えば、本明細書における実施例1に記載されるような評価ツールを含む。

20

【0125】

本明細書で使用される場合の「記憶」という用語は、情報の保存及び再生を可能にする脳の生物学的プロセスとして定義される。

30

【0126】

本明細書で使用される場合の「作業記憶」という用語は、学習及び推論などの複雑な認知タスクを実施するために必要な情報の一時的な保存及び操作を提供する脳のプロセスの組み合わせとして定義される。

【0127】

本明細書で使用される場合の「学習」という用語は、技能、知識、及び情報の取得に關与する脳のプロセスを指す。

【0128】

本明細書で互換的に使用される場合の「遂行機能」又は「遂行性能」という用語は、計画、作業記憶、注意、問題解決、言語的推論、阻害、精神的柔軟性、タスク切り替え、並びに行動の開始及び監視を含む、他の認知プロセスを調節、制御、及び管理する認知プロセスについての包括的な用語を指す。前頭葉の前部前頭葉領域は、これらの機能を実行するために必要であるが、十分ではない。

40

【0129】

作業記憶又は遂行機能に関連して使用される「改善する」、「改善すること」、若しくは「改善」、又はそれらの文法的変化形は、対象における作業記憶又は遂行機能を検査するために使用されるタスクに関連する性能の測定可能な向上を達成する能力を指す。

【0130】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、互換的に使用

50

され、生理学的に適合性である、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、並びに同等物を指す。薬学的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984) を参照されたい。薬学的に許容される担体のいくつかの例は、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノール、及び同等物、並びにそれらの組み合わせである。多くの場合、等張剤、例えば、糖、多価アルコール、例えば、マンニトール、ソルビトール、又は塩化ナトリウムを組成物中に含むことが好ましい。薬学的に許容される担体の追加の例は、湿潤剤、又は抗体の保存期間若しくは有効性を増強する、湿潤剤又は乳化剤、防腐剤又は緩衝剤などの少量の補助物質である。薬学的組成物は、本明細書に開示される化合物、抗体又はその抗原結合断片を、例えば、凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液又は懸濁液の形態の許容される担体、賦形剤、又は安定剤と混合することによって調製され得る（例えば、各々参照により本明細書に組み込まれる、Hardman, et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY、Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY、Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY、Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY、Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY、Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY を参照されたい）。

10

20

30

【0131】

一般

本明細書では、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子 (NMDA PAM) と、(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物、キット、及び治療の方法が開示される。また、本明細書では、(a) CYP46A1 阻害剤と、(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物、キット、及び治療の方法も開示される。

【0132】

CYP46A1 阻害剤

本開示の組成物、キット、及び方法において有用な CYP46A1 阻害剤は、コレステロールを 24S-ヒドロキシコレステロール (24-HC) に変換し、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と組み合わせて投与されると、本明細書に開示されるようにアルツハイマー病を治療又は予防するための有益な効果を示す、酵素コレステロール 24-ヒドロキシラーゼ (CYP46A1 及び CH24H としても知られる) を阻害する化合物である。CYP46A1 阻害剤は、当業者に公知である。したがって、任意の CYP46A1 阻害剤は、本開示の組成物、キット、及び方法において有用であり得る。

40

【0133】

いくつかの実施形態では、各々の開示が参照によりそれらの全体で本明細書に組み込まれる、CYP46A1 阻害剤は、WO2020/243027、WO2013/054822、US9193709、WO2014/092100、US9643957、WO2

50

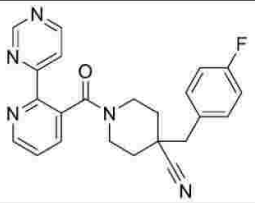
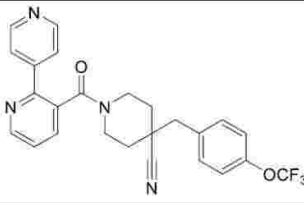
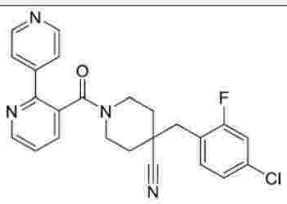
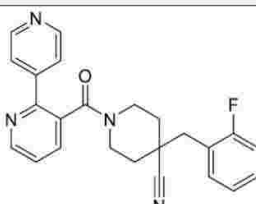
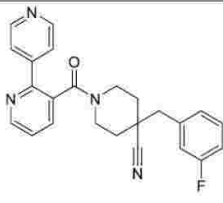
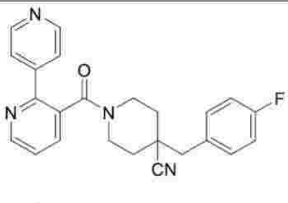
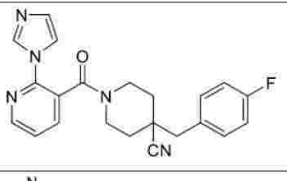
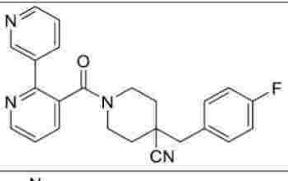
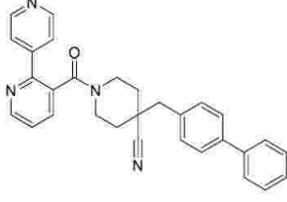
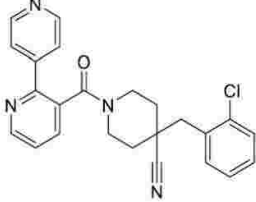
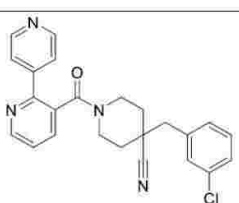
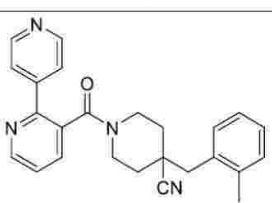
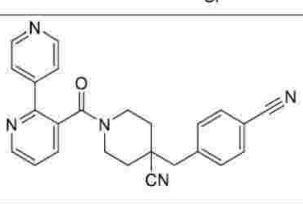
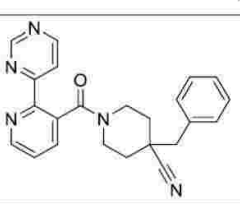
014／163162、US9624184、WO2014／061676、US9296746、WO2017／065287に開示される任意の化合物である。

【0134】

いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、TAK-935、及び化合物A1～A182のうちのいずれか、並びにその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、化合物A1～A182（表1を参照）のうちのいずれか1つ、又はその薬学的に許容される塩である。

【表1-1】

表1

番号	構造	番号	構造
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	構造	番号	構造
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	
A27		A28	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

番号	構造	番号	構造
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	
A43		A44	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

番号	構造	番号	構造
A45		A46	
A47		A48	
A49		A50	
A51		A52	
A53		A54	
A55		A56	
A57		A58	

10

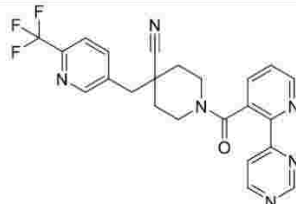
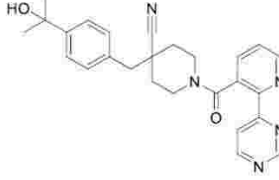
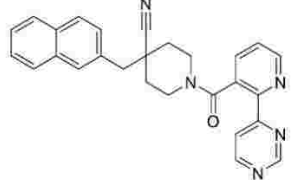
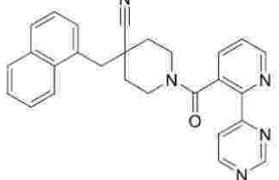
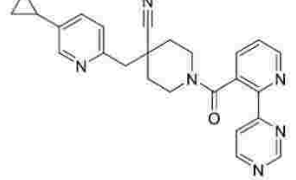
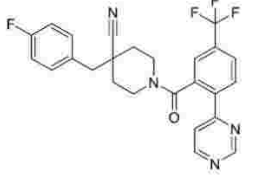
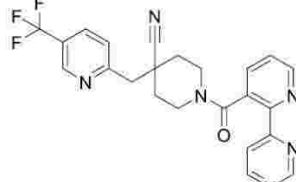
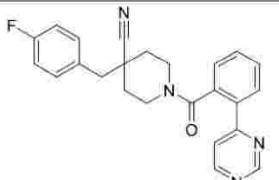
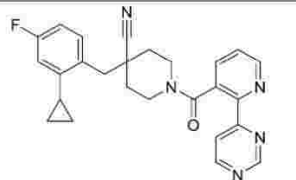
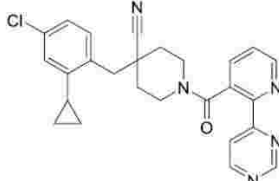
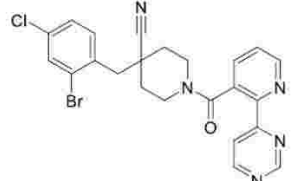
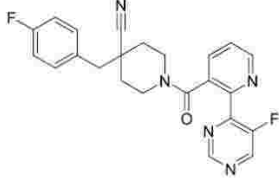
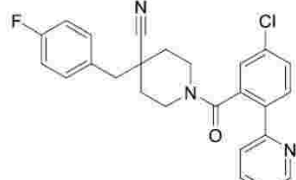
20

30

40

50

【表 1 - 5】

番号	構造	番号	構造
A59		A60	
A61		A62	
A63		A64	
A65		A66	
A67		A68	
A69		A70	
A71		A72	

10

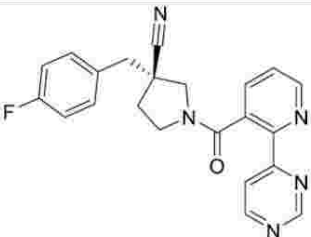
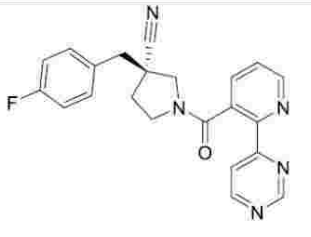
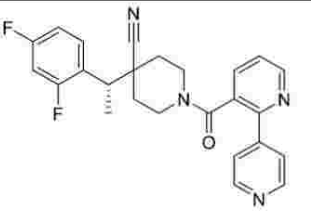
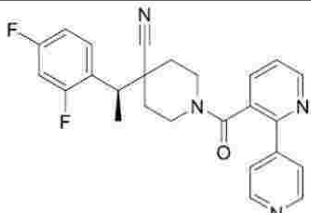
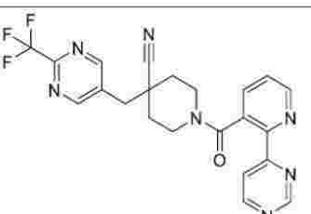
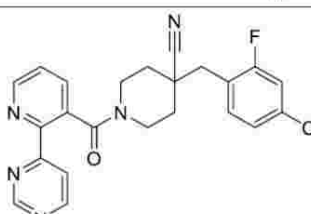
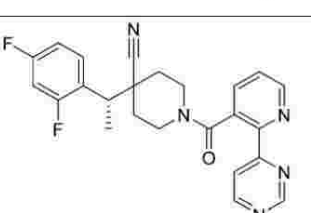
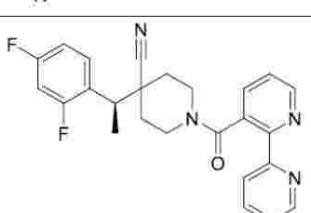
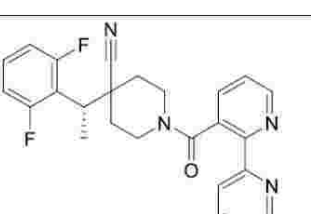
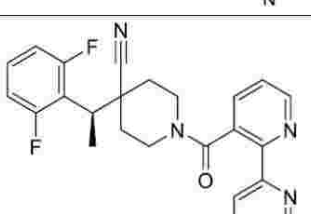
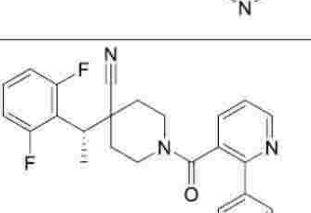
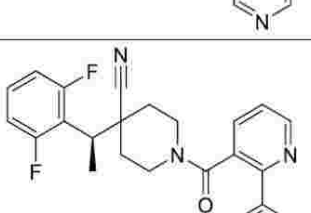
20

30

40

50

【表 1 - 6】

番号	構造	番号	構造
A73		A74	
A75		A76	
A77		A78	
A79		A80	
A81		A82	
A83		A84	

10

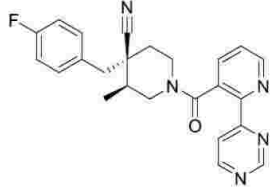
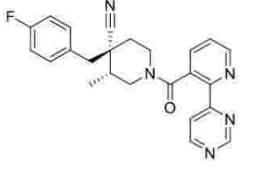
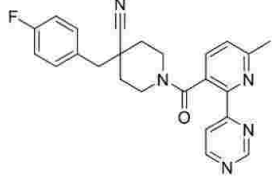
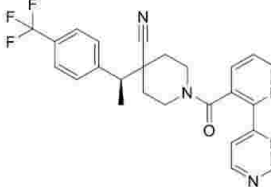
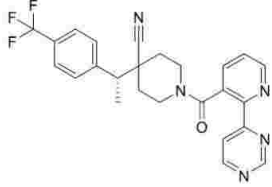
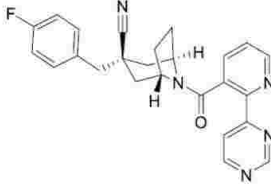
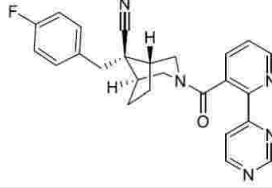
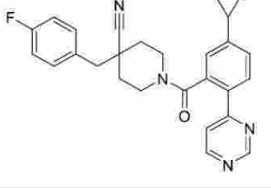
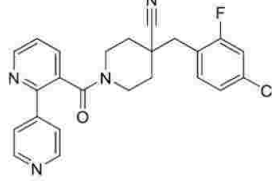
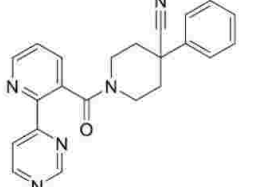
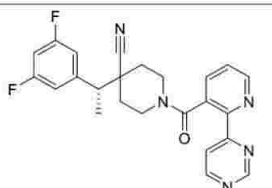
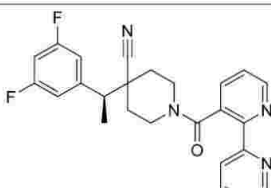
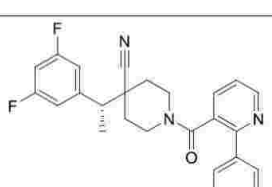
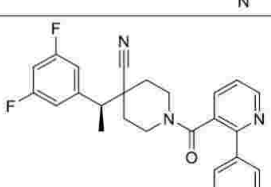
20

30

40

50

【表 1 - 7】

番号	構造	番号	構造
A85		A86	
A87		A88	
A89		A90	
A91		A92	
A93		A94	
A95		A96	
A97		A98	

10

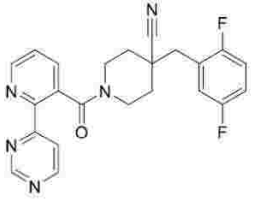
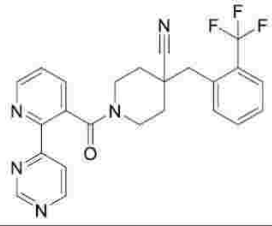
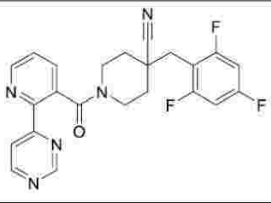
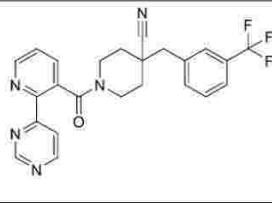
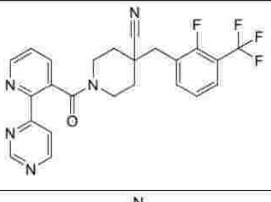
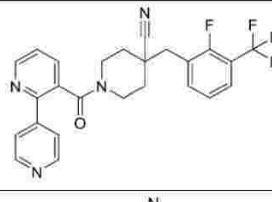
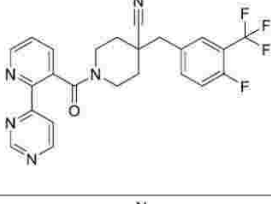
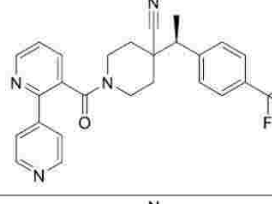
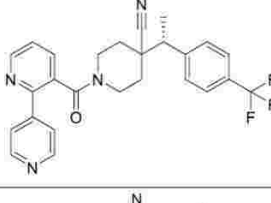
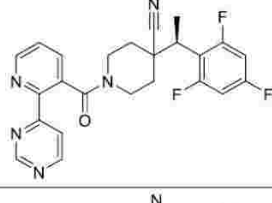
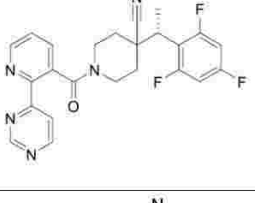
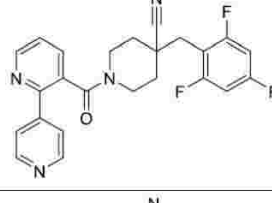
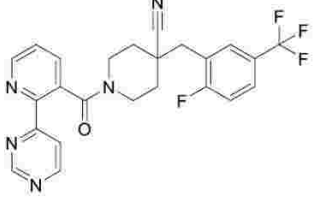
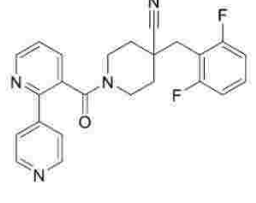
20

30

40

50

【表 1 - 8】

番号	構造	番号	構造
A99		A100	
A101		A102	
A103		A104	
A105		A106	
A107		A108	
A109		A110	
A111		A112	

10

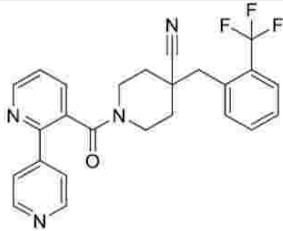
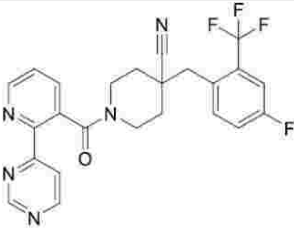
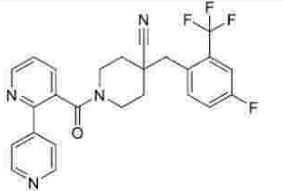
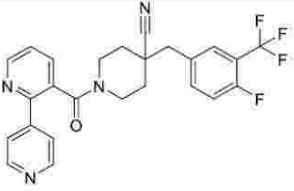
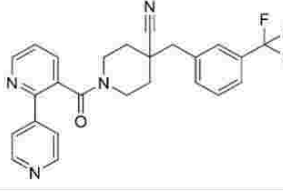
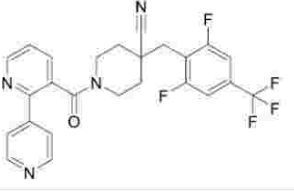
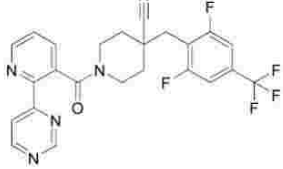
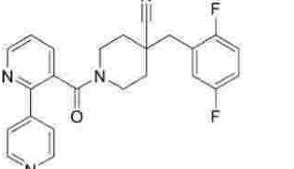
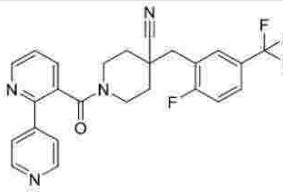
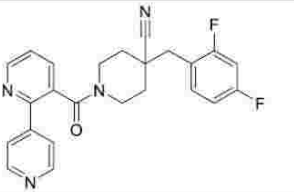
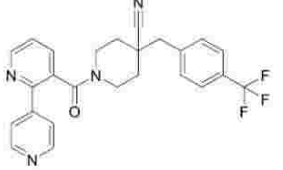
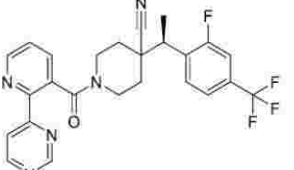
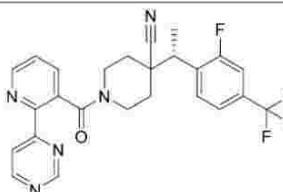
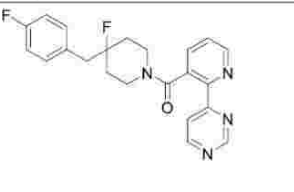
20

30

40

50

【表 1 - 9】

番号	構造	番号	構造
A113		A114	
A115		A116	
A117		A118	
A119		A120	
A121		A122	
A123		A124	
A125		A126	

10

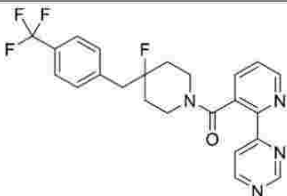
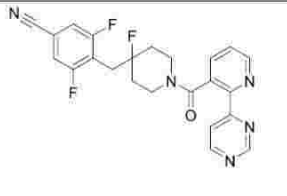
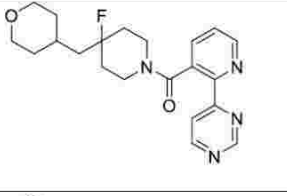
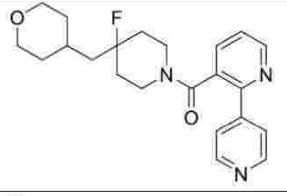
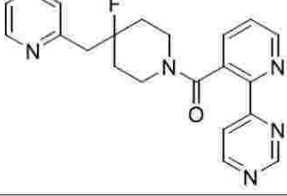
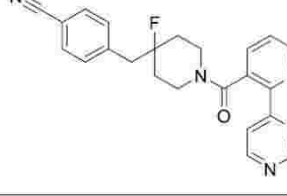
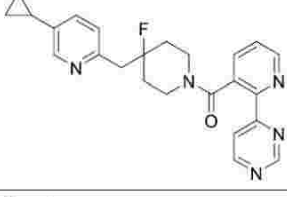
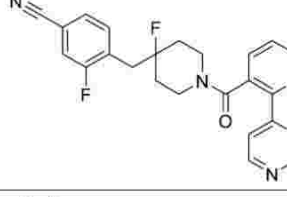
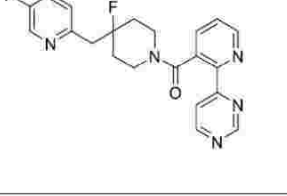
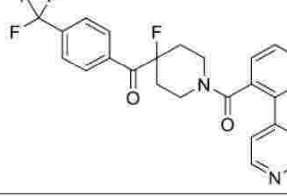
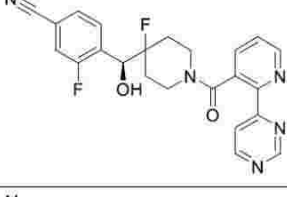
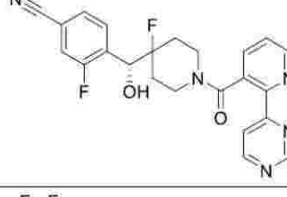
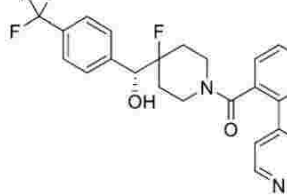
20

30

40

50

【表 1 - 10】

番号	構造	番号	構造
A127		A128	
A129		A130	
A131		A132	
A133		A134	
A135		A136	
A137		A138	
A139		A140	

10

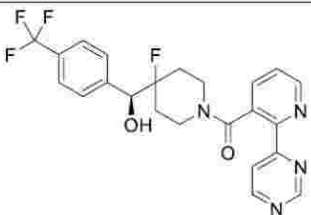
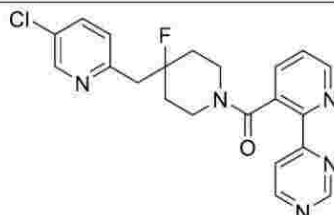
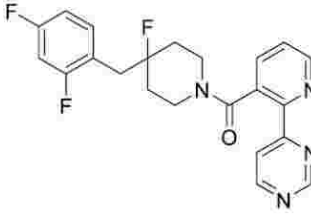
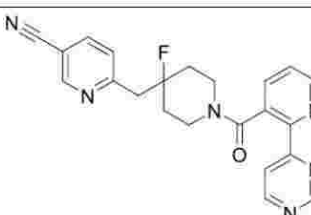
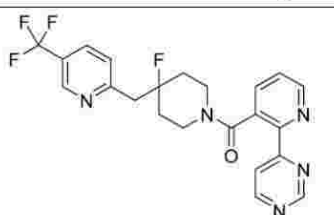
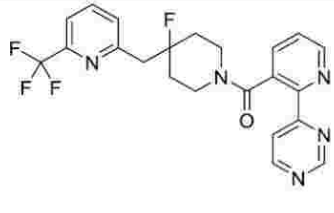
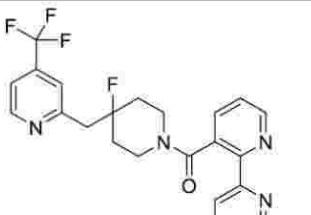
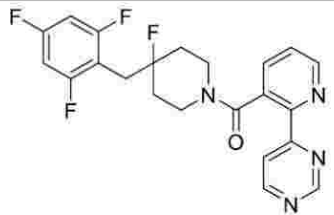
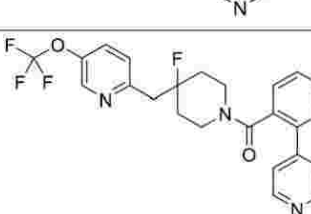
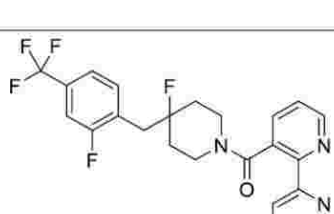
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

番号	構造	番号	構造
A141		A142	
A143		A144	
A145		A146	
A147		A148	
A149		A150	
A151		A152	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

番号	構造	番号	構造
A153		A154	
A155		A156	
A157		A158	
A159		A160	
A161		A162	
A163		A164	
A165		A166	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

番号	構造	番号	構造
A167		A168	
A169		A170	
A171		A172	
A173		A174	
A175		A176	
A177		A178	
A179		A180	
A181		A182	

10

20

30

40

【0135】

いくつかの実施形態では、CYP46A1阻害剤は、表1に示される任意の単一の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0136】

化合物A1～A125の合成は、WO2020/243027に記載されており、化合物A126～A182の合成は、WO2022/115620に記載されている。前述の出願の各々の開示は、参照によりそれらの全体で本明細書に組み込まれる。

【0137】

NMDA受容体陽性アロステリック調節因子

50

本開示の組成物、キット及び方法において有用な NMDA PAM は、シナプス及び／又はシナプス外 NMDA 受容体の調節因子であり、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と組み合わせて投与されると、本明細書に開示されるようにアルツハイマー病を治療又は予防するための有益な効果を示す、化合物である。NMDA PAM は、当業者に公知である。したがって、任意の NMDA PAM は、本開示の組成物、キット、及び方法において有用であり得る。

【0138】

いくつかの実施形態では、NMDA PAM は、神経活性ステロイドである。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B1～B543 のうちのいずれか 1 つ、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B1～B543 のうちのいずれか 1 つである（表 2 を参照されたい）：

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

番号	構造	番号	構造
B1		B2	
B3		B4	
B5		B6	
B7		B8	
B9		B10	
B11		B12	
B13		B14	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

番号	構造	番号	構造
B15		B16	
B17		B18	
B19		B20	
B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

番号	構造	番号	構造
B29		B30	
B31		B32	
B33		B34	
B35		B36	
B37		B38	
B39		B40	
B41		B42	

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

番号	構造	番号	構造
B43		B44	
B45		B46	
B47		B48	
B49		B50	
B51		B52	
B53		B54	
B55		B56	

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

番号	構造	番号	構造
B57		B58	
B59		B60	
B61		B62	
B63		B64	
B65		B66	
B67		B68	
B69		B70	

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

番号	構造	番号	構造
B71		B72	
B73		B74	
B75		B76	
B77		B78	
B79		B80	
B81		B82	
B83		B84	

10

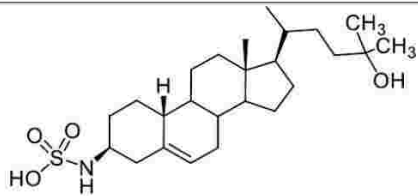
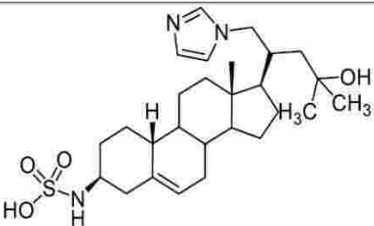
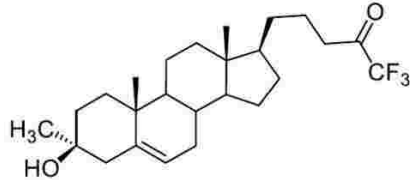
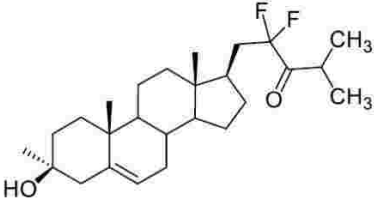
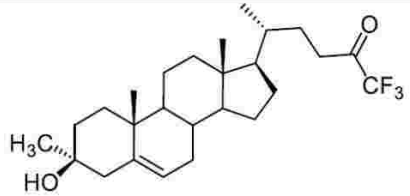
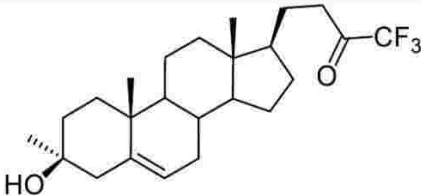
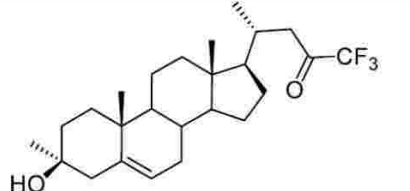
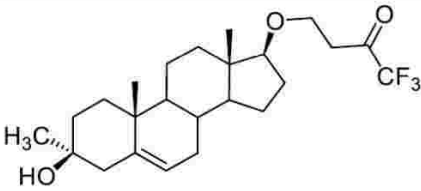
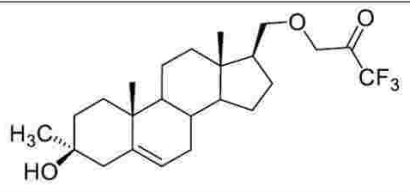
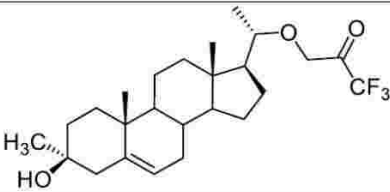
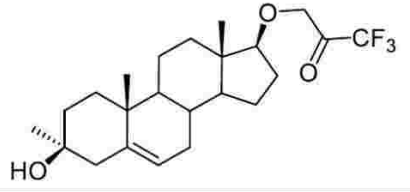
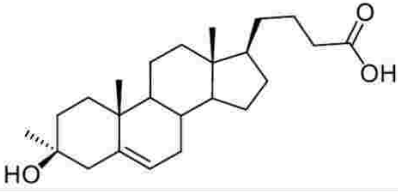
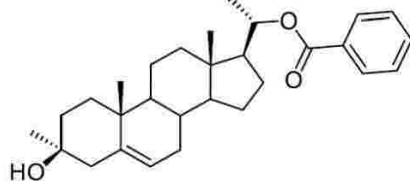
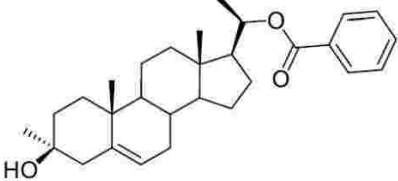
20

30

40

50

【表 2 - 7】

番号	構造	番号	構造
B85		B86	
B87		B88	
B89		B90	
B91		B92	
B93		B94	
B95		B96	
B97		B98	

10

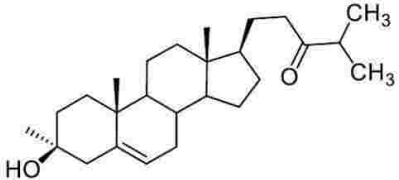
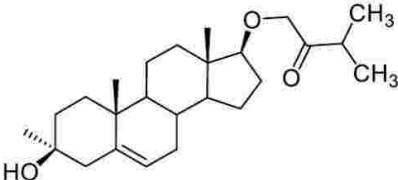
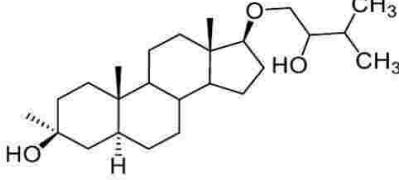
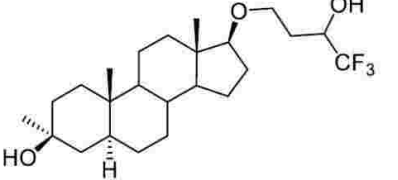
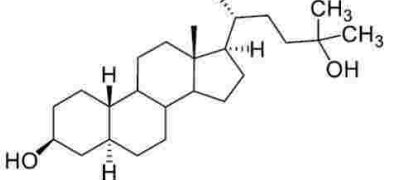
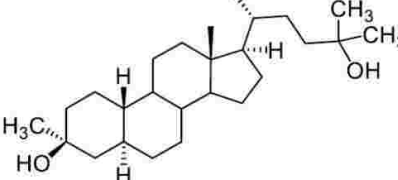
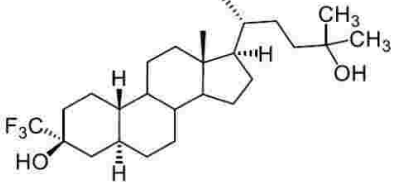
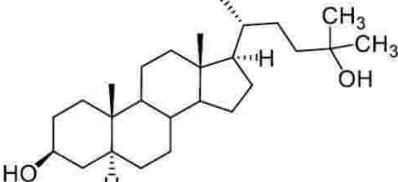
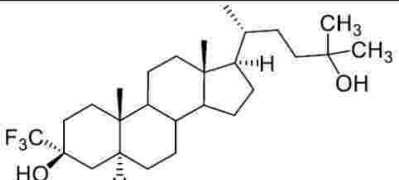
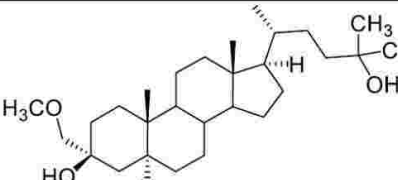
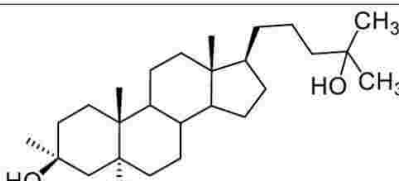
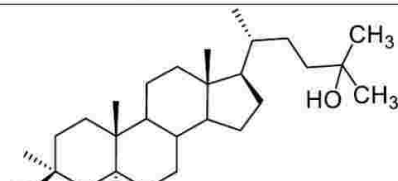
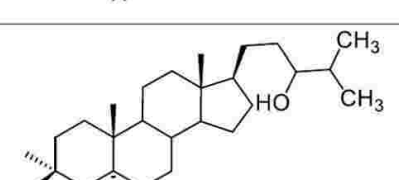
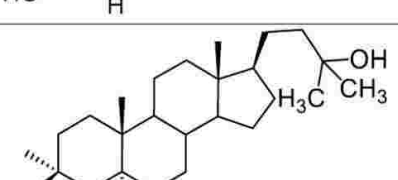
20

30

40

50

【表 2 - 8】

番号	構造	番号	構造
B99		B100	
B101		B102	
B103		B104	
B105		B106	
B107		B108	
B109		B110	
B111		B112	

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

番号	構造	番号	構造
B113		B114	
B115		B116	
B117		B118	
B119		B120	
B121		B122	
B123		B124	

10

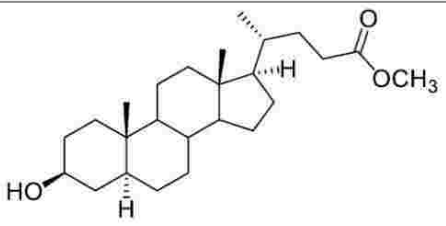
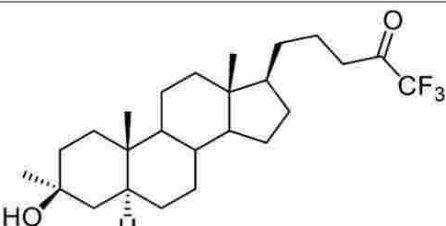
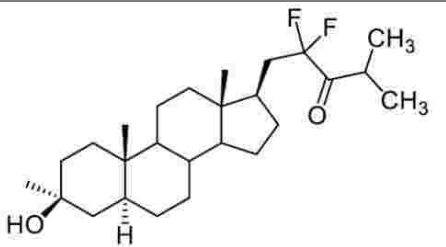
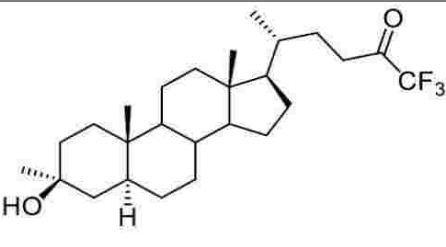
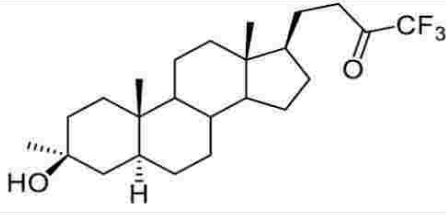
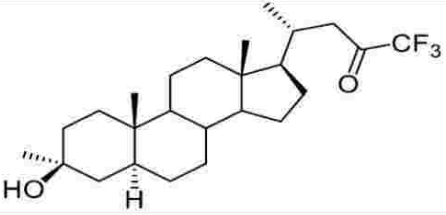
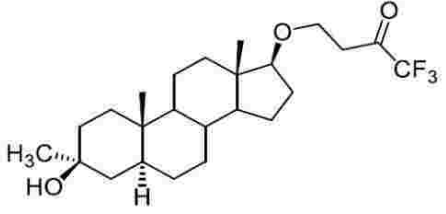
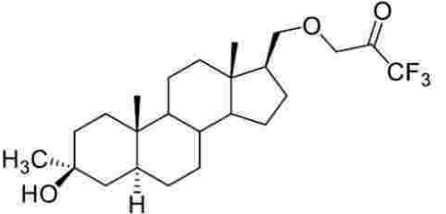
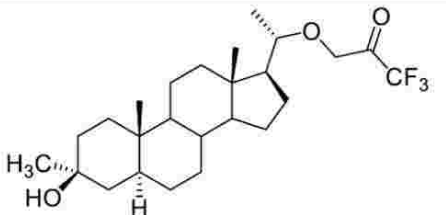
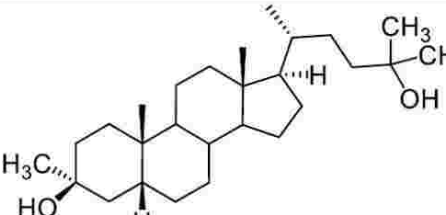
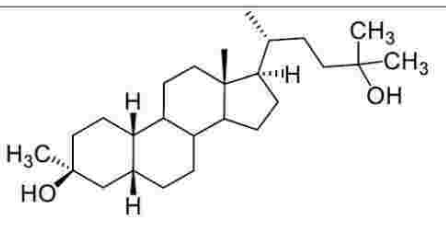
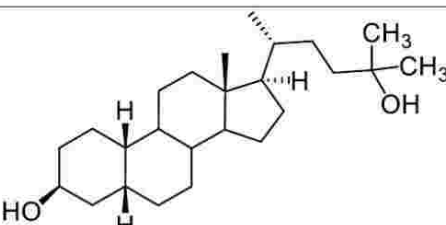
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

番号	構造	番号	構造
B125		B126	
B127		B128	
B129		B130	
B131		B132	
B133		B134	
B135		B136	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

番号	構造	番号	構造
B137		B138	
B139		B140	
B141		B142	
B143		B144	
B145		B146	
B147		B148	
B149		B150	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

番号	構造	番号	構造
B151		B152	
B153		B154	
B155		B156	
B157		B158	
B159		B160	
B161		B162	
B163		B164	

10

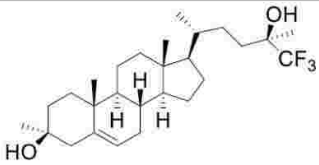
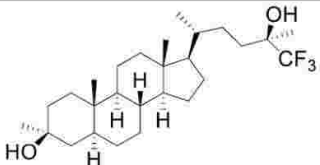
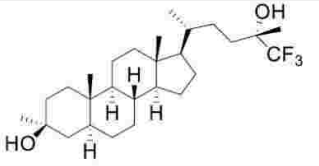
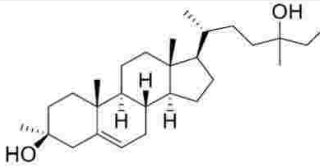
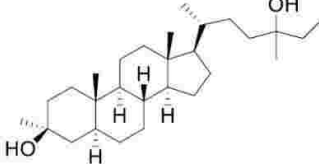
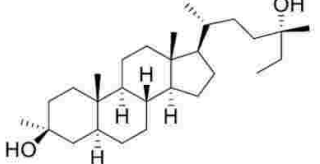
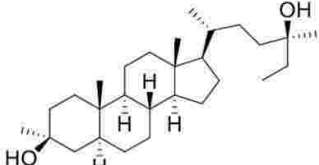
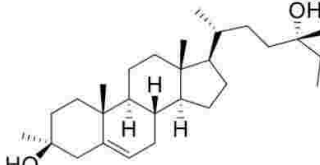
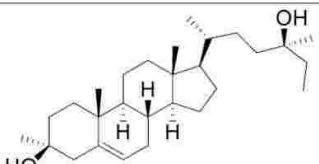
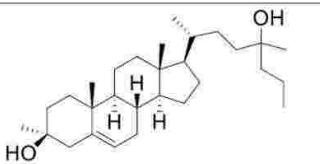
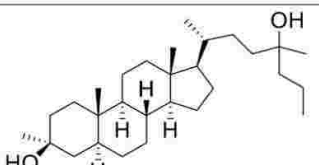
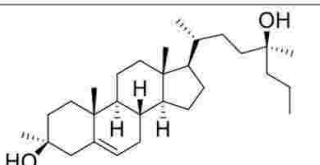
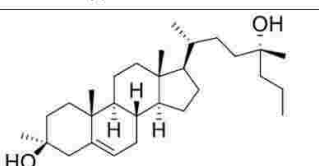
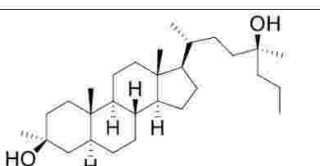
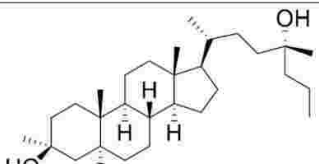
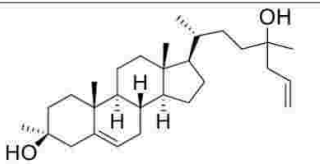
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

番号	構造	番号	構造
B165		B166	
B167		B168	
B169		B170	
B171		B172	
B173		B174	
B175		B176	
B177		B178	
B179		B180	

10

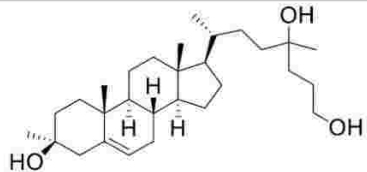
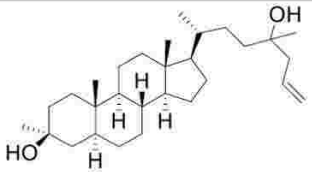
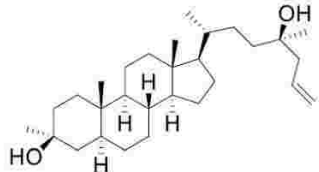
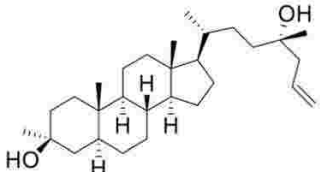
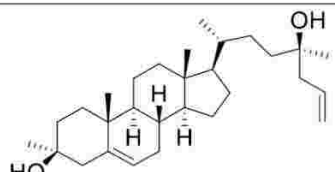
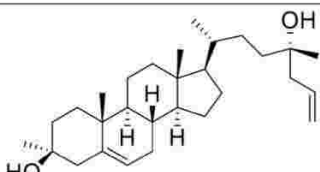
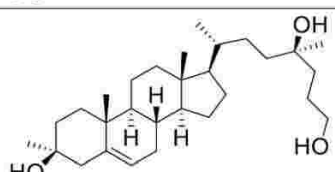
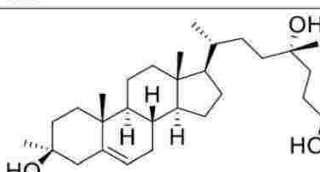
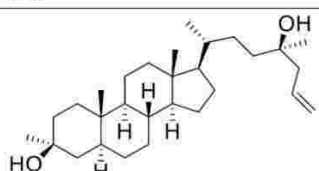
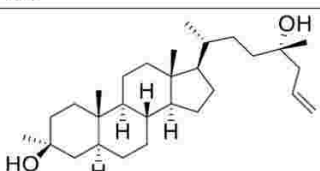
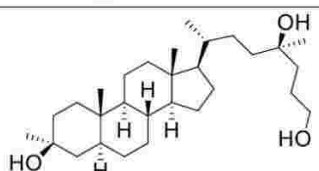
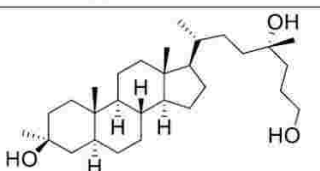
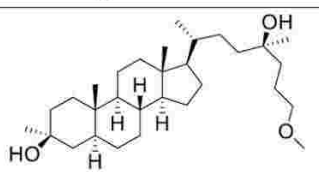
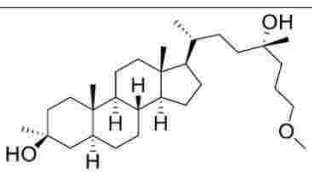
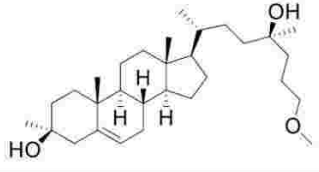
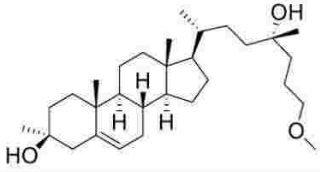
20

30

40

50

【表 2－1 4】

番号	構造	番号	構造
B181		B182	
B183		B184	
B185		B186	
B187		B188	
B189		B190	
B191		B192	
B193		B194	
B195		B196	

10

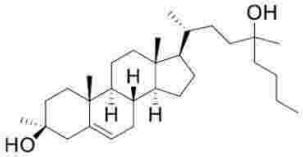
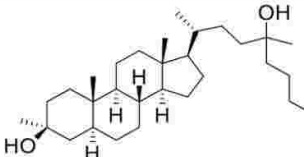
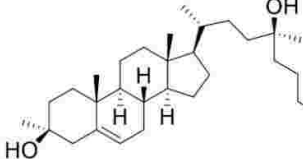
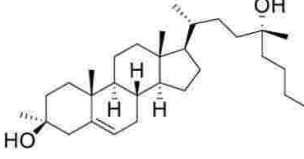
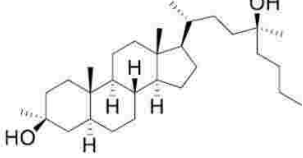
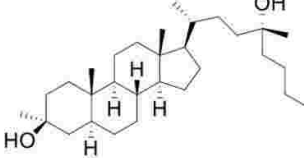
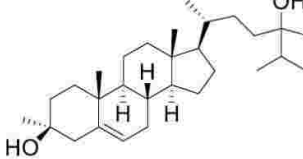
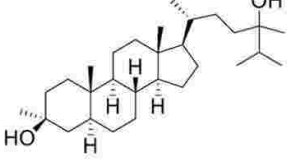
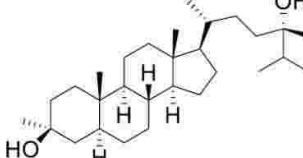
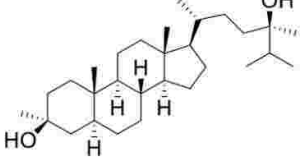
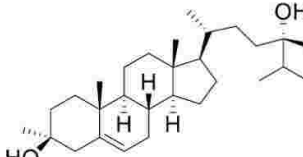
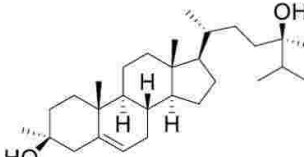
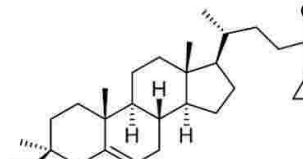
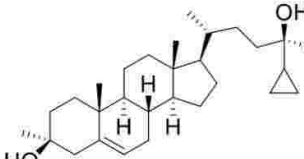
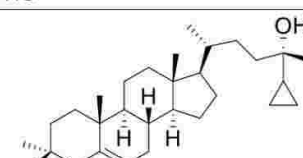
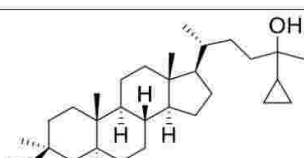
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

番号	構造	番号	構造
B197		B198	
B199		B200	
B201		B202	
B203		B204	
B205		B206	
B207		B208	
B209		B210	
B211		B212	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

番号	構造	番号	構造
B213		B214	
B215		B216	
B217		B218	
B219		B220	
B221		B222	
B223		B224	
B225		B226	
B227		B228	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

番号	構造	番号	構造
B229		B230	
B231		B232	
B223		B224	
B225		B226	
B227		B228	
B229		B230	
B231		B232	

10

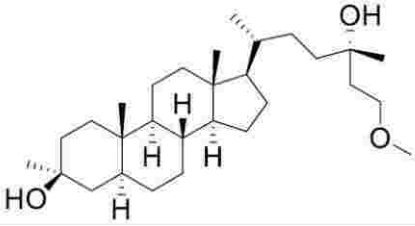
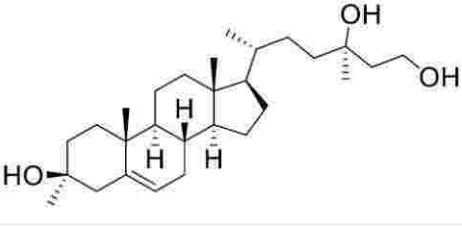
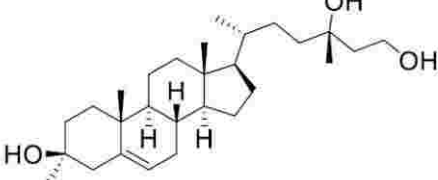
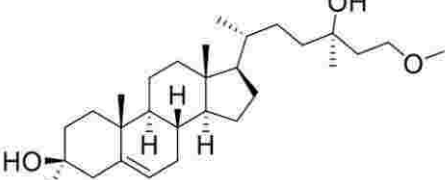
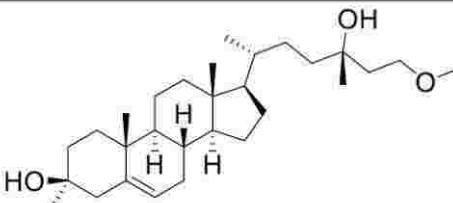
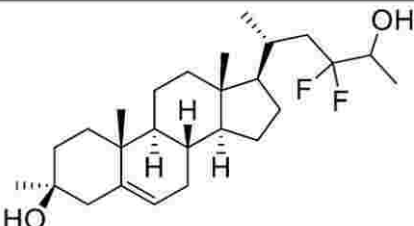
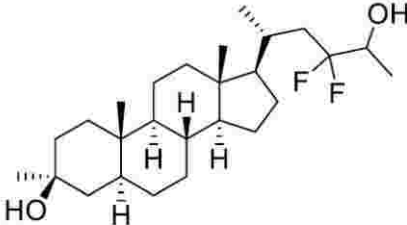
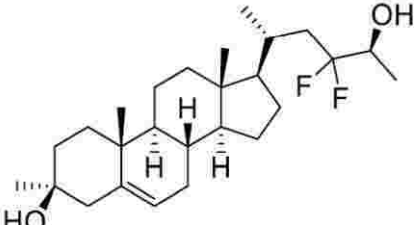
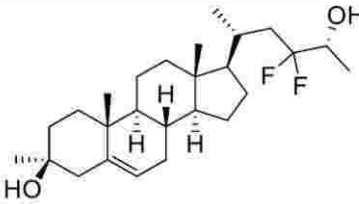
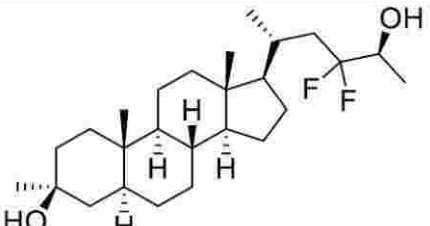
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

番号	構造	番号	構造
B233		B234	
B235		B236	
B237		B238	
B239		B240	
B241		B242	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

番号	構造	番号	構造
B243		B244	
B245		B246	
B247		B248	
B249		B250	
B251		B252	
B253		B254	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

番号	構造	番号	構造
B255		B256	
B257		B258	
B259		B260	
B261		B262	
B263		B264	
B265		B266	
B267		B268	

10

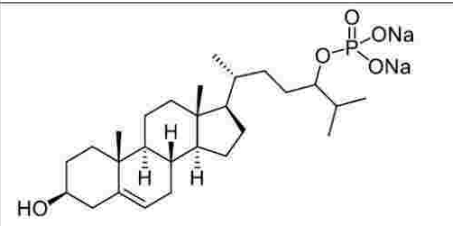
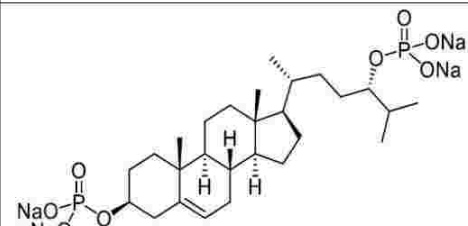
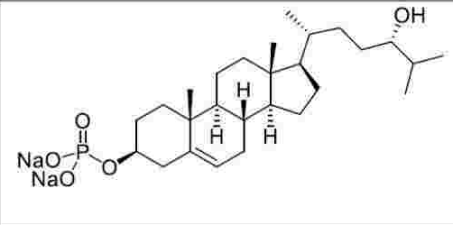
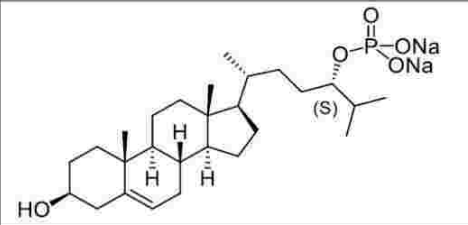
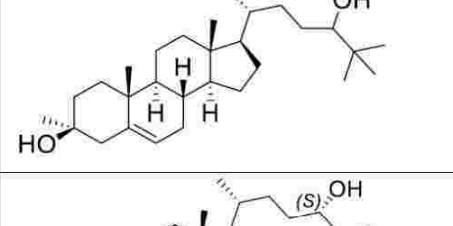
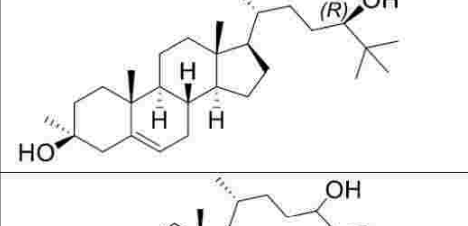
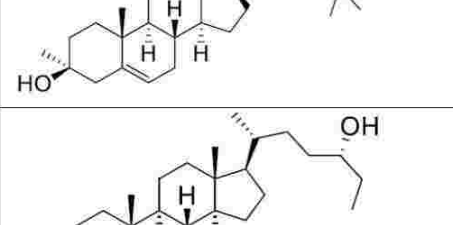
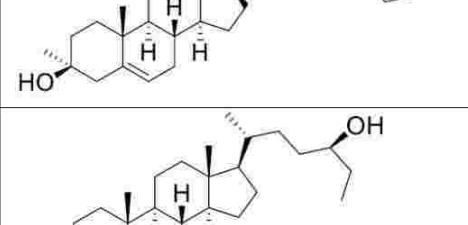
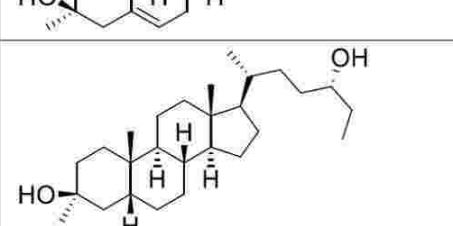
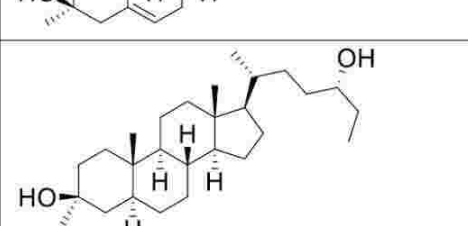
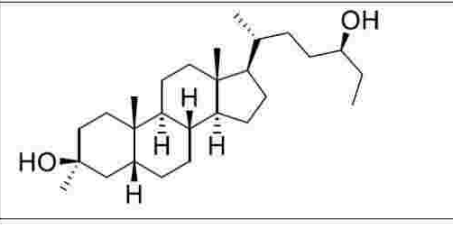
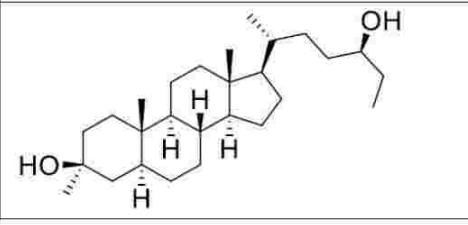
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

番号	構造	番号	構造
B269		B270	
B271		B272	
B273		B274	
B275		B276	
B277		B278	
B279		B280	
B281		B282	

10

20

30

40

50

【表 2－2 2】

番号	構造	番号	構造
B283		B284	
B285		B286	
B287		B288	
B289		B290	
B291		B292	
B293		B294	
B295		B296	

10

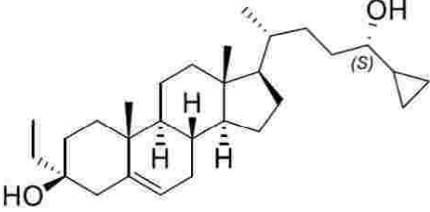
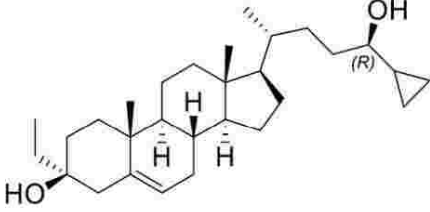
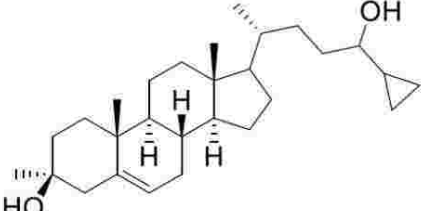
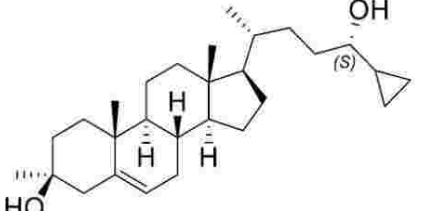
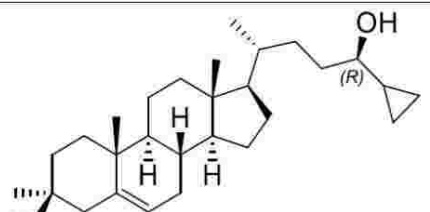
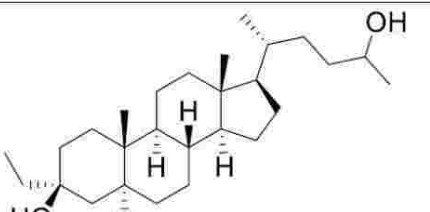
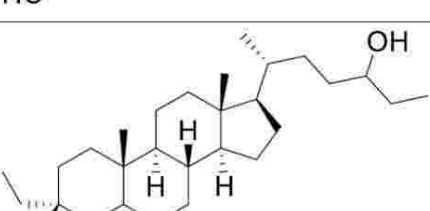
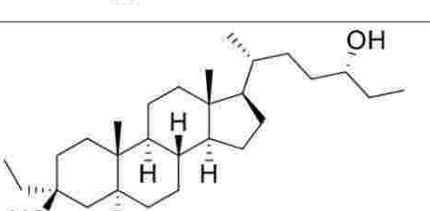
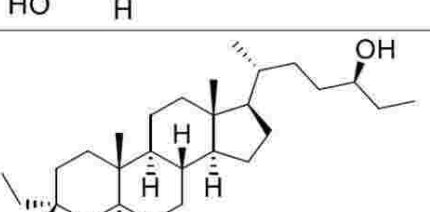
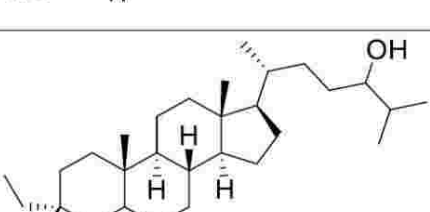
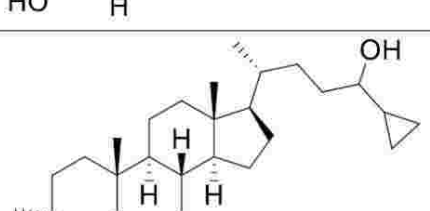
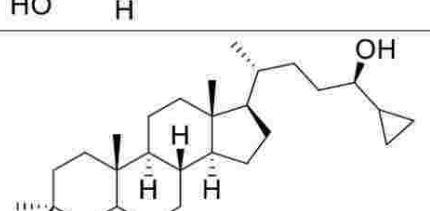
20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

番号	構造	番号	構造
B297		B298	
B299		B300	
B301		B302	
B303		B304	
B305		B306	
B307		B308	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 4】

番号	構造	番号	構造
B309		B310	
B311		B312	
B313		B314	
B315		B316	
B317		B318	
B319		B320	
B321		B322	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

番号	構造	番号	構造
B323		B324	
B325		B326	
B327		B328	
B329		B330	
B331		B332	
B333		B334	
B335		B336	

10

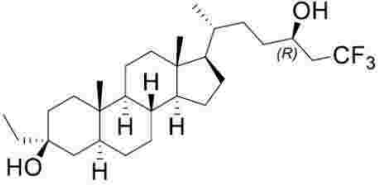
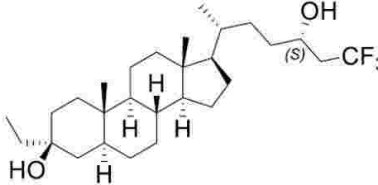
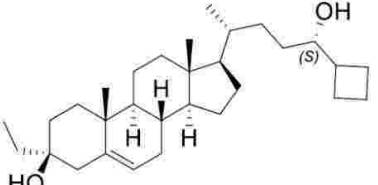
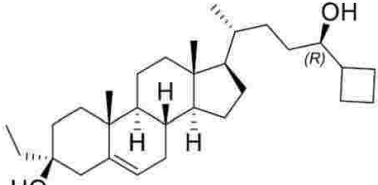
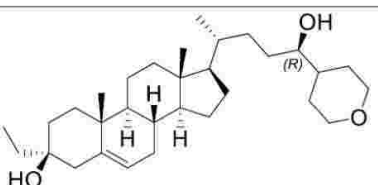
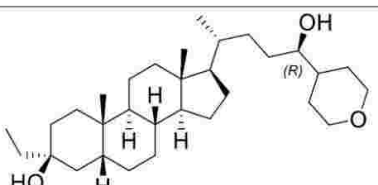
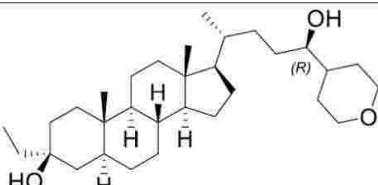
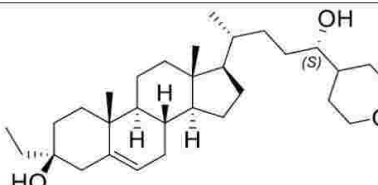
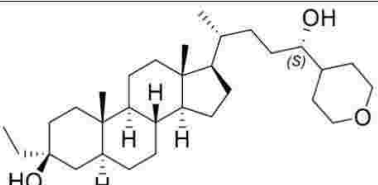
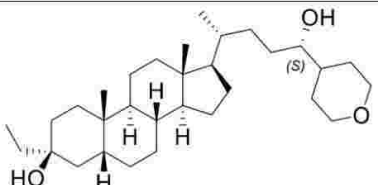
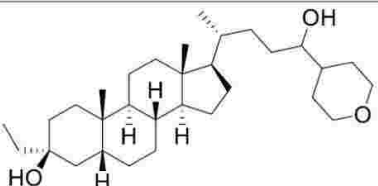
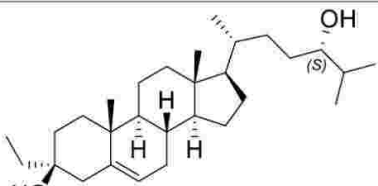
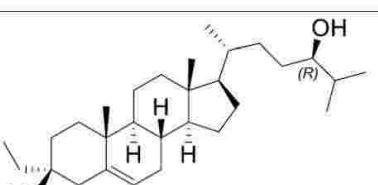
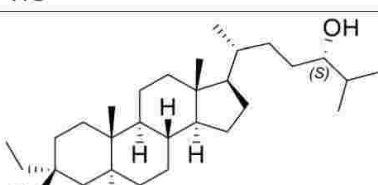
20

30

40

50

【表 2 - 2 6】

番号	構造	番号	構造
B337		B338	
B339		B340	
B341		B342	
B343		B344	
B345		B346	
B347		B348	
B349		B350	

10

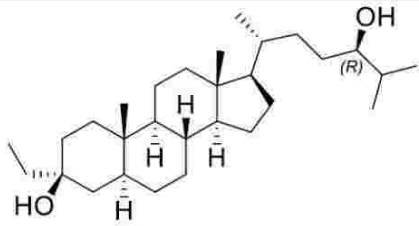
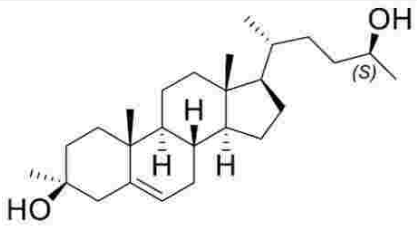
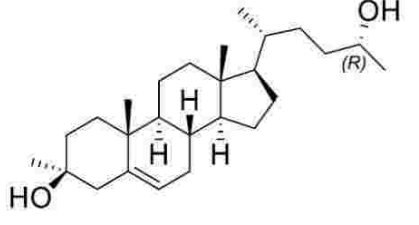
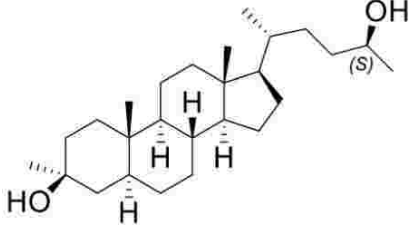
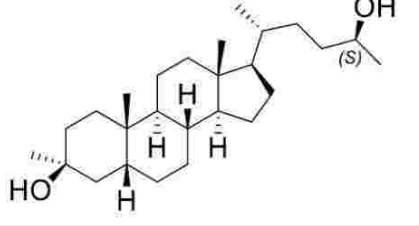
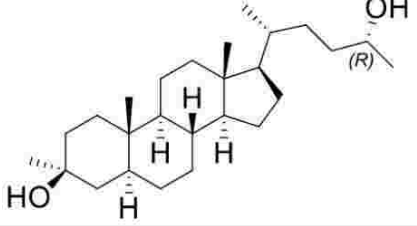
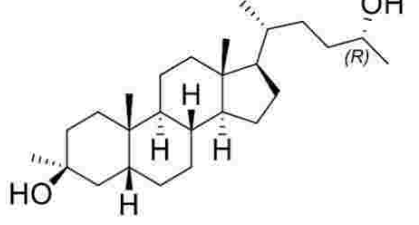
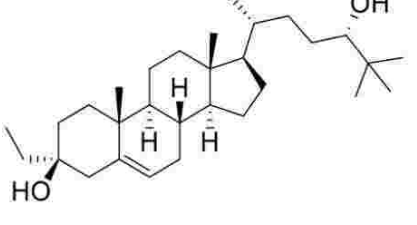
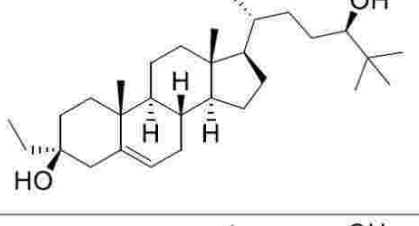
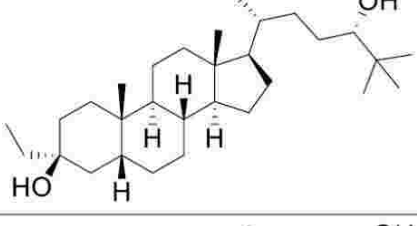
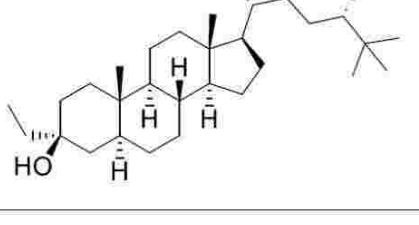
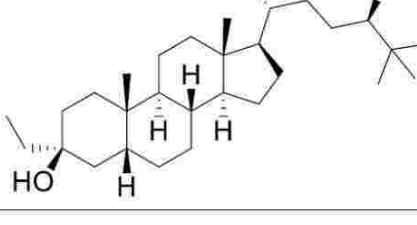
20

30

40

50

【表 2 - 2 7】

番号	構造	番号	構造
B351		B352	
B353		B354	
B355		B356	
B357		B358	
B359		B360	
B361		B362	

10

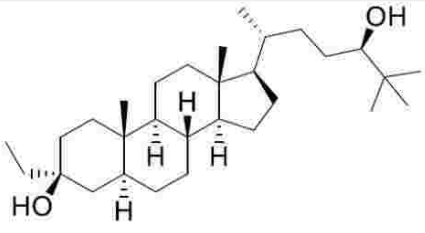
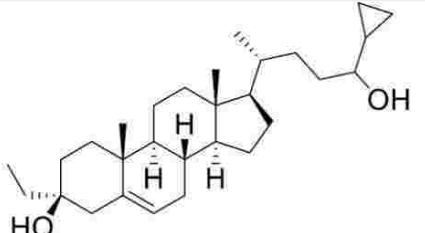
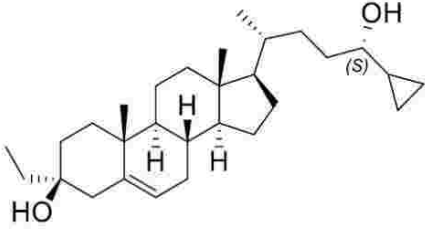
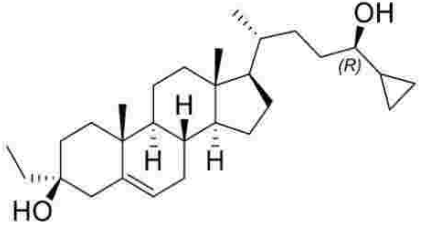
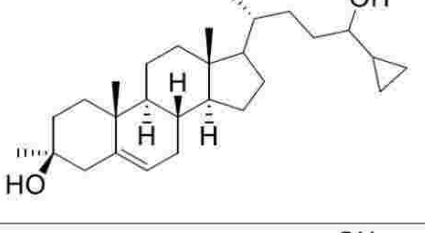
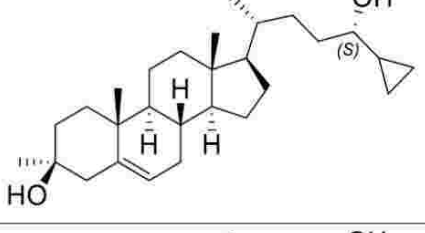
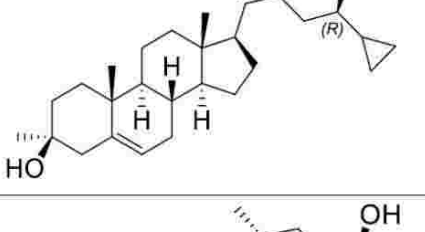
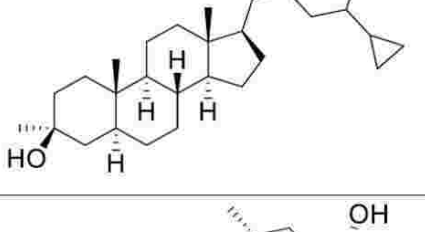
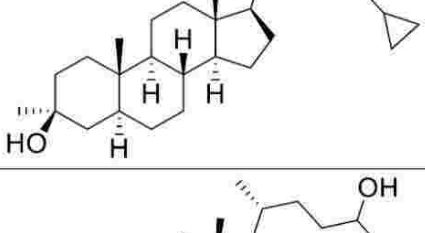
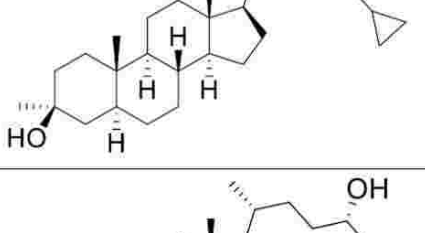
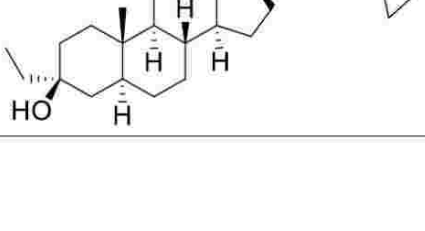
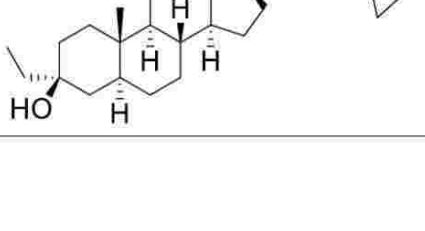
20

30

40

50

【表 2 - 2 8】

番号	構造	番号	構造
B363		B364	
B365		B366	
B367		B368	
B369		B370	
B371		B372	
B373		B374	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 9】

番号	構造	番号	構造
B375		B376	
B377		B378	
B379		B380	
B381		B382	
B383		B384	
B385		B386	
B387		B388	

10

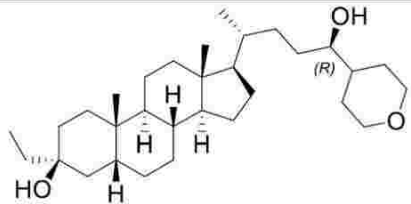
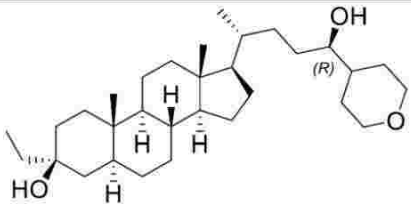
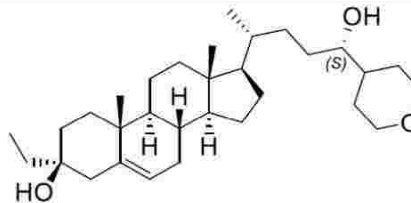
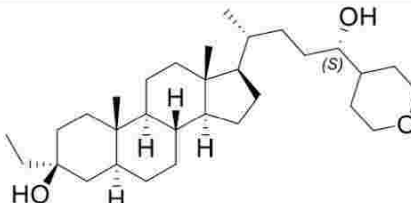
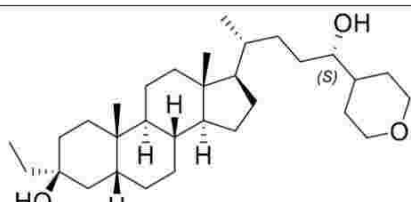
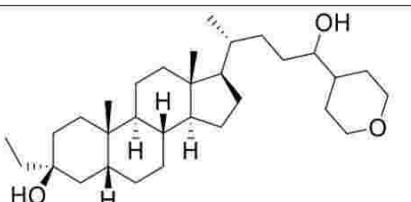
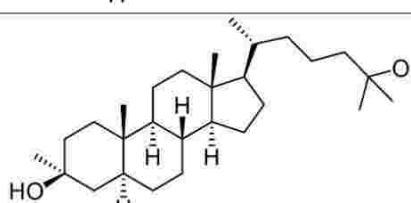
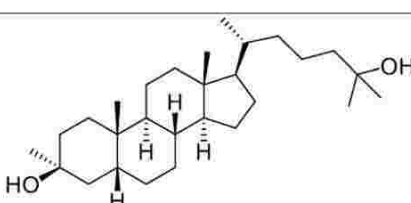
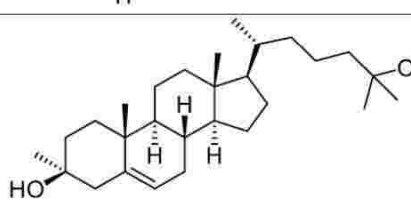
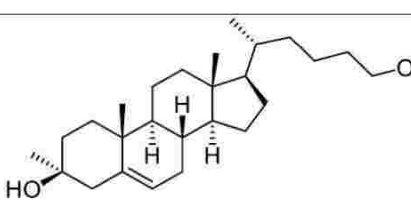
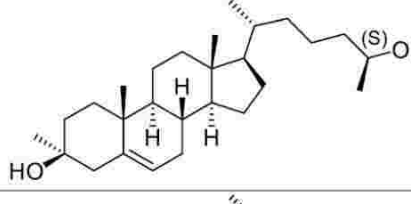
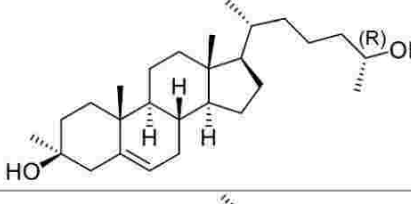
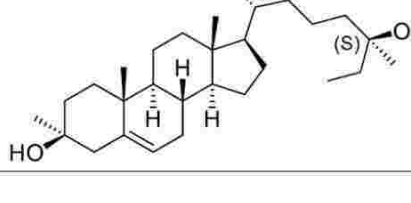
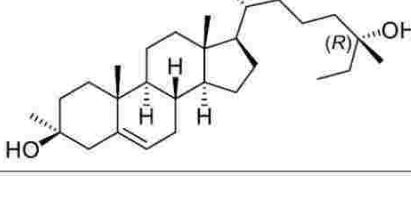
20

30

40

50

【表 2 - 3 0】

番号	構造	番号	構造
B389		B390	
B391		B392	
B393		B394	
B395		B396	
B397		B398	
B399		B400	
B401		B402	

10

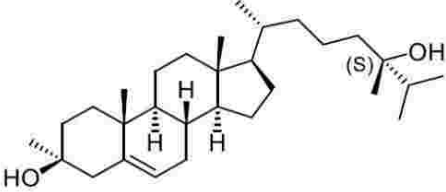
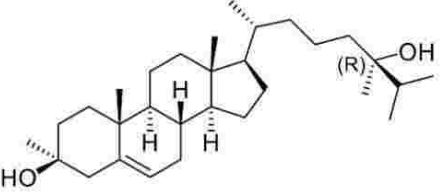
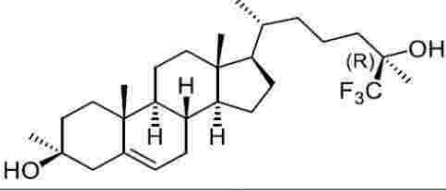
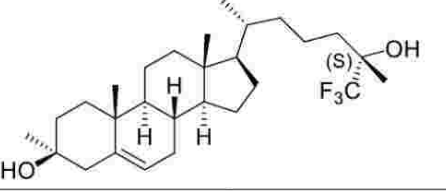
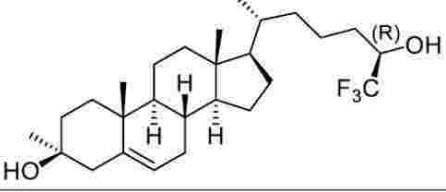
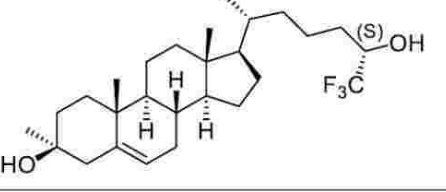
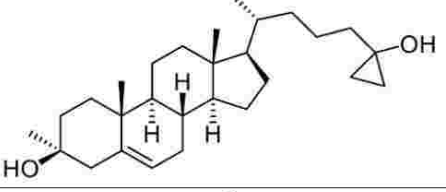
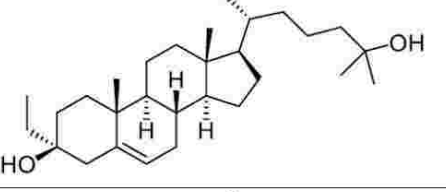
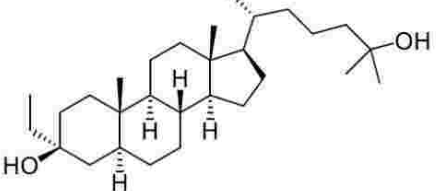
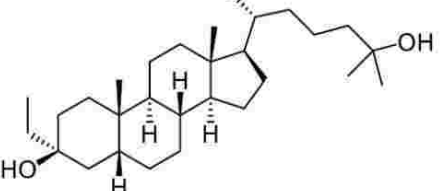
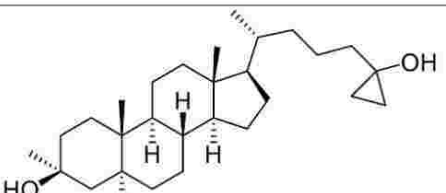
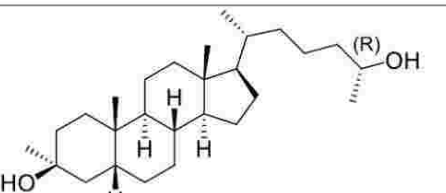
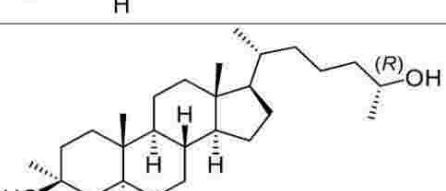
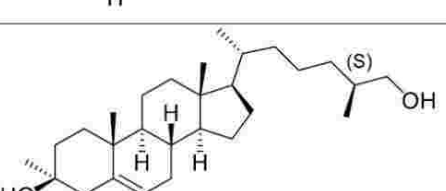
20

30

40

50

【表 2 - 3 1】

番号	構造	番号	構造
B403		B404	
B405		B406	
B407		B408	
B409		B410	
B411		B412	
B413		B414	
B415		B416	

10

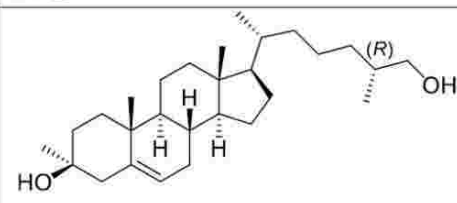
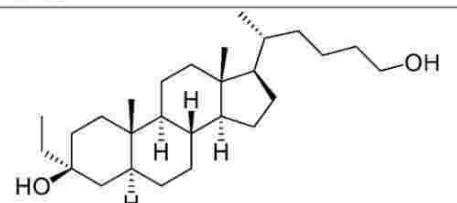
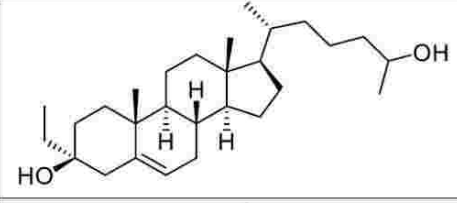
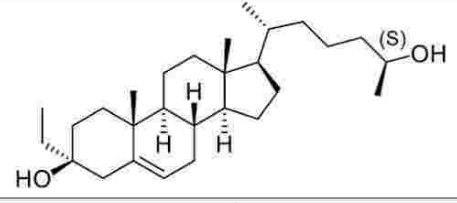
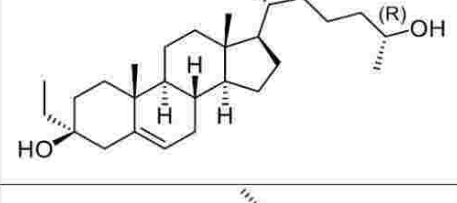
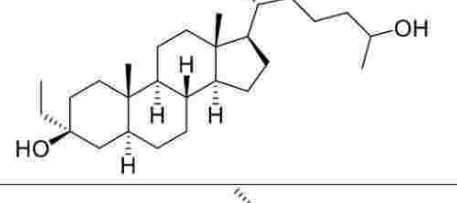
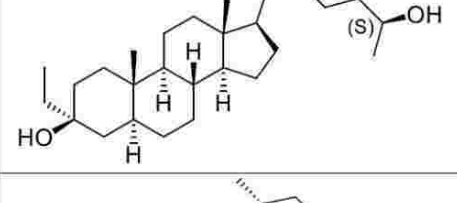
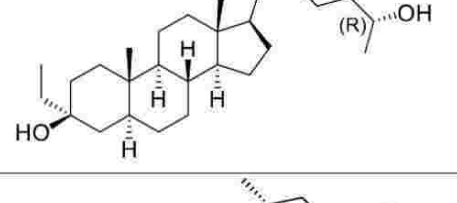
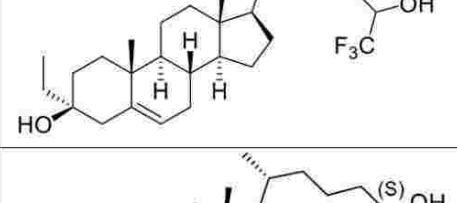
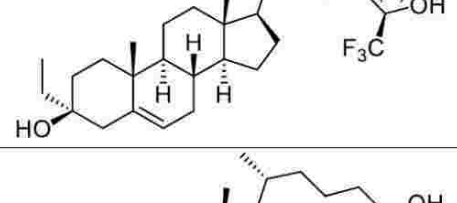
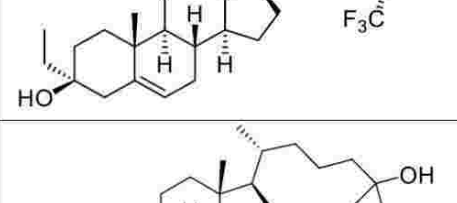
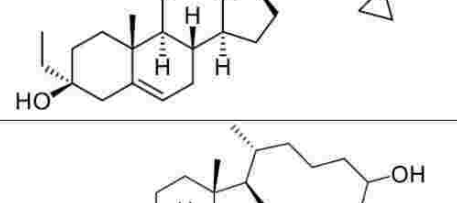
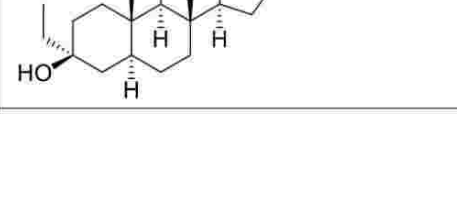
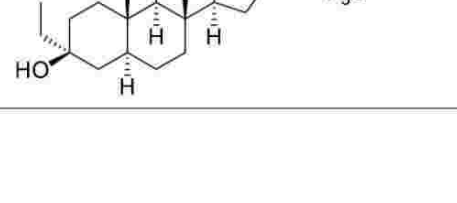
20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

番号	構造	番号	構造
B417		B418	
B419		B420	
B421		B422	
B423		B424	
B425		B426	
B427		B428	
B429		B430	

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

番号	構造	番号	構造
B431		B432	
B433		B434	
B435		B436	
B437		B438	
B439		B440	
B441		B442	
B443		B444	

10

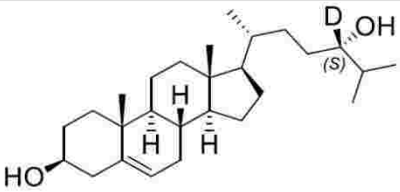
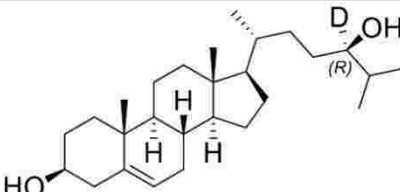
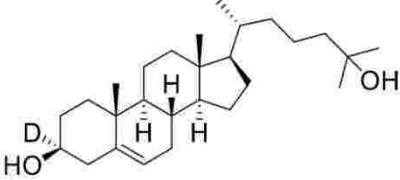
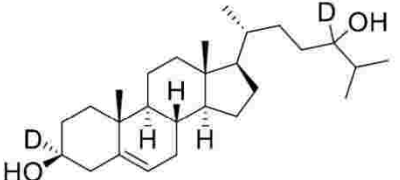
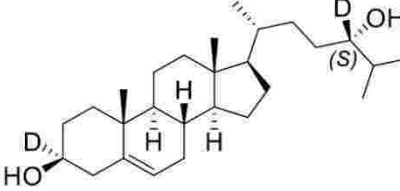
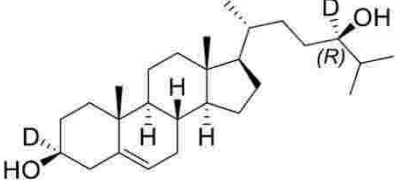
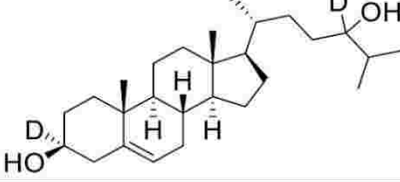
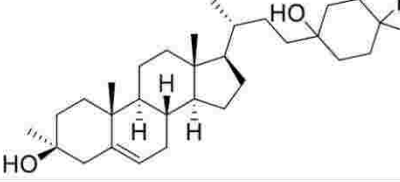
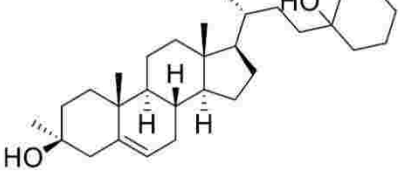
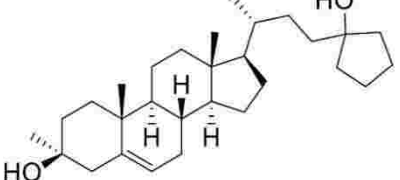
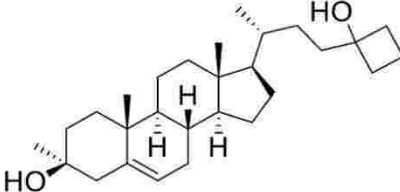
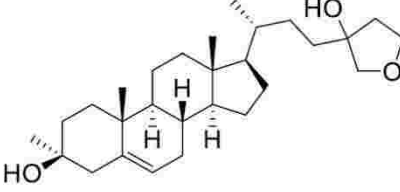
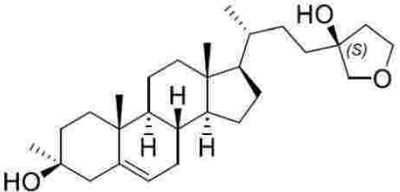
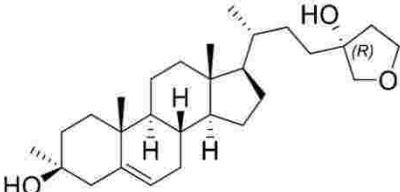
20

30

40

50

【表 2 - 3 4】

番号	構造	番号	構造
B445		B446	
B447		B448	
B449		B450	
B451		B452	
B453		B454	
B455		B456	
B457		B458	

10

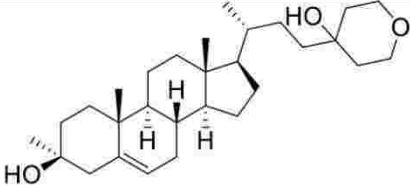
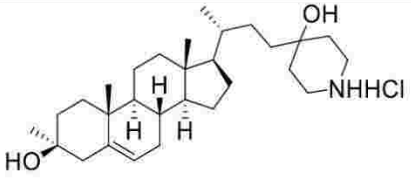
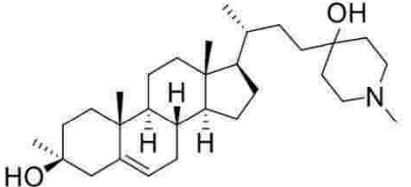
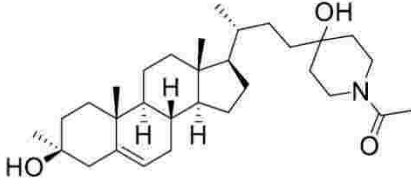
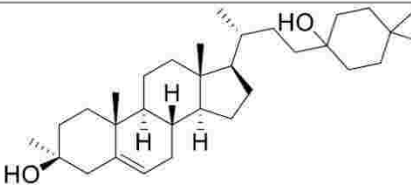
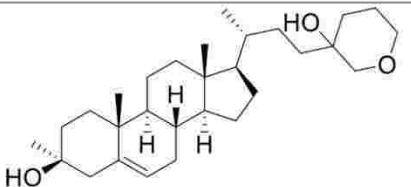
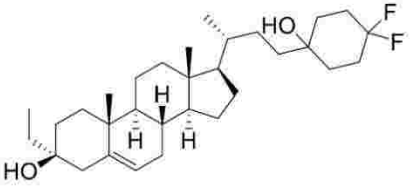
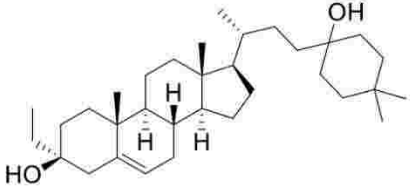
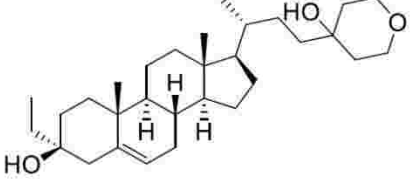
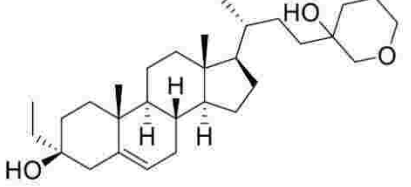
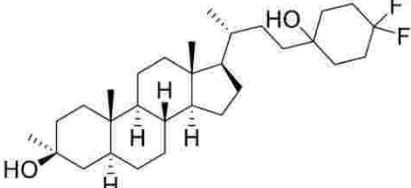
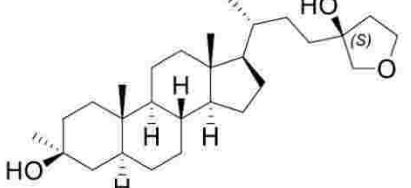
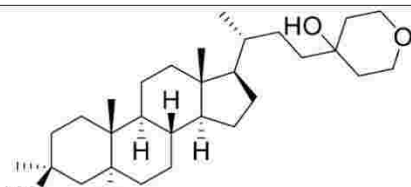
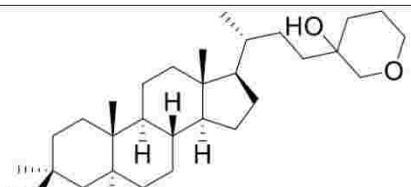
20

30

40

50

【表 2 - 3 5】

番号	構造	番号	構造
B459		B460	
B461		B462	
B463		B464	
B465		B466	
B467		B468	
B469		B470	
B471		B472	

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

番号	構造	番号	構造
B473		B474	
B475		B476	
B477		B478	
B479		B480	
B481		B482	
B483		B484	
B485		B486	

10

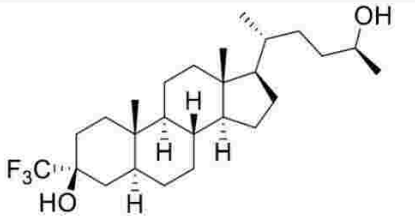
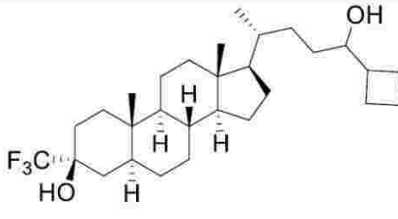
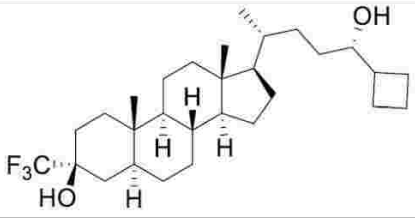
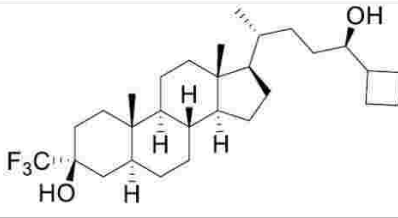
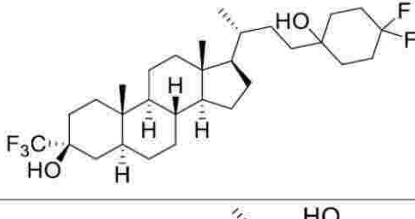
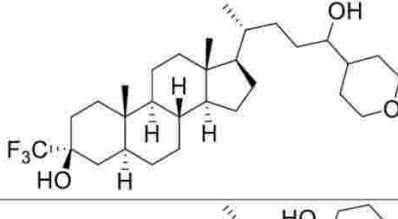
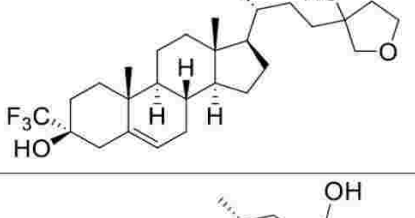
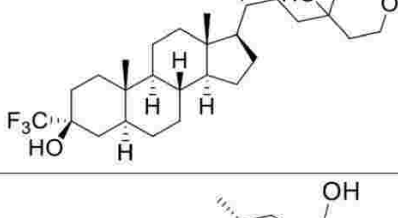
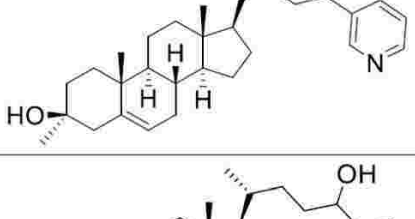
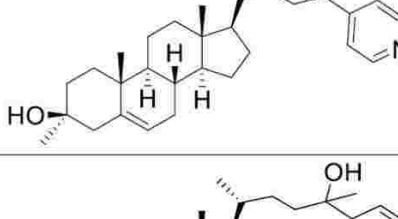
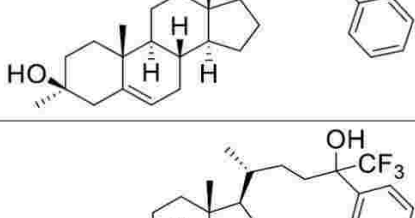
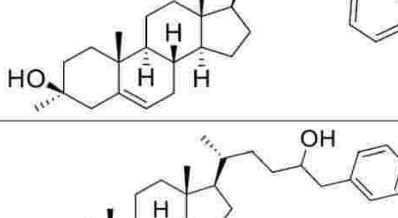
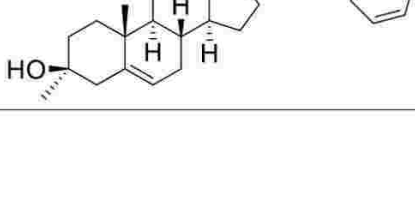
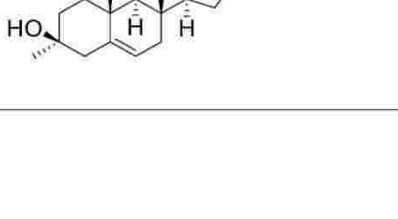
20

30

40

50

【表 2 - 3 7】

番号	構造	番号	構造
B487		B488	
B489		B490	
B491		B492	
B493		B494	
B495		B496	
B497		B498	
B499		B500	

10

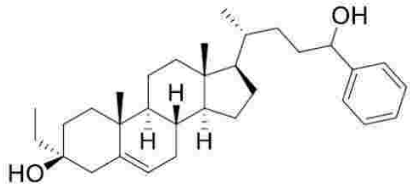
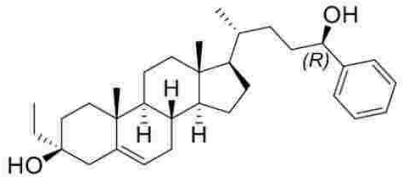
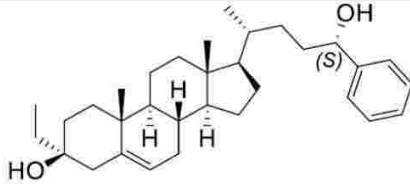
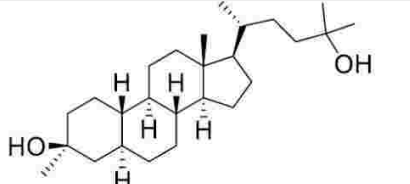
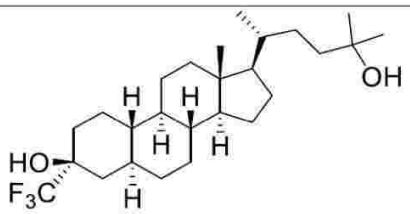
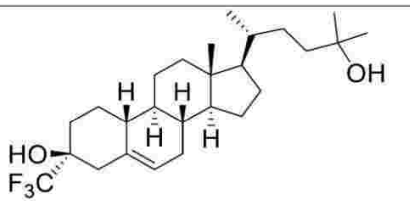
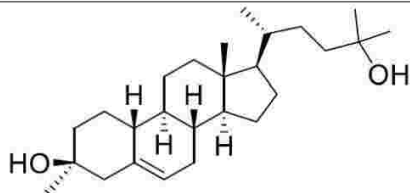
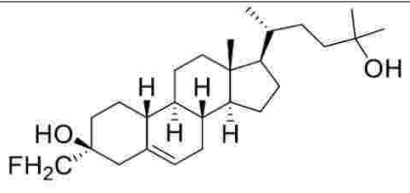
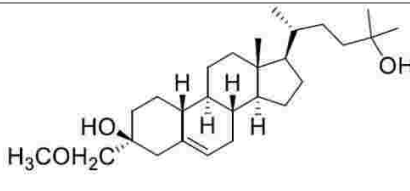
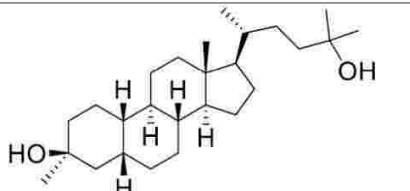
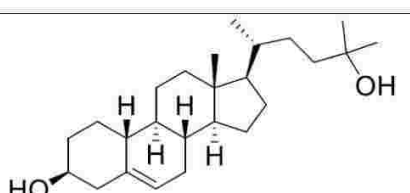
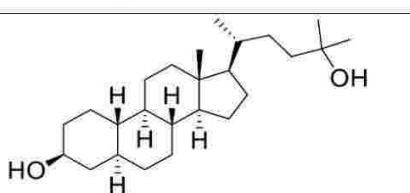
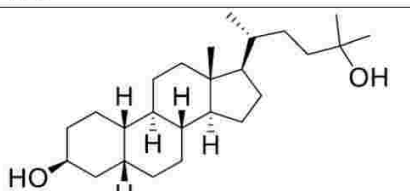
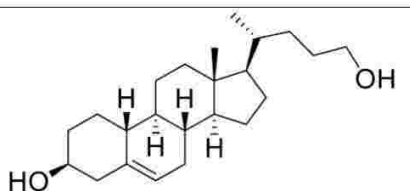
20

30

40

50

【表 2－38】

番号	構造	番号	構造
B501		B502	
B503		B504	
B505		B506	
B507		B508	
B509		B510	
B511		B512	
B513		B514	

10

20

30

40

50

【表 2－39】

番号	構造	番号	構造
B515		B516	
B517		B518	
B519		B520	
B521		B522	
B523		B524	
B525		B526	
B527		B528	

10

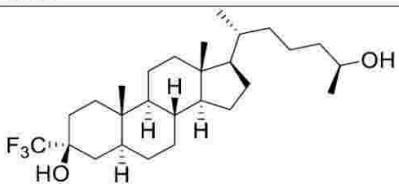
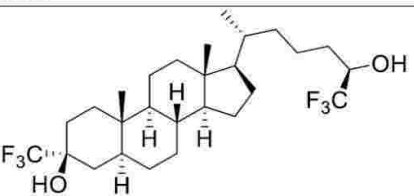
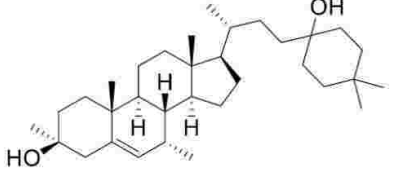
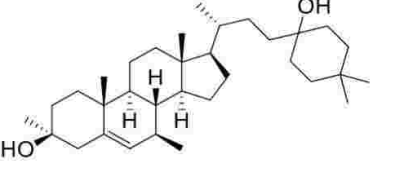
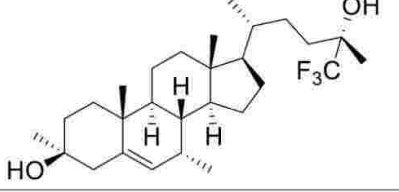
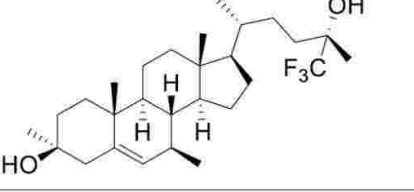
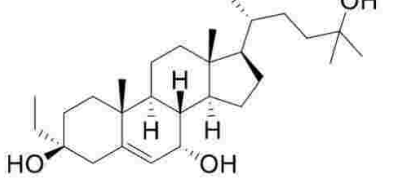
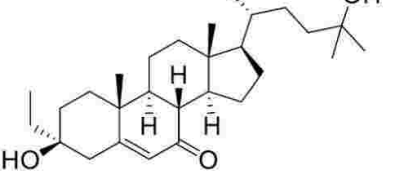
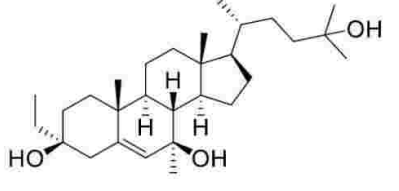
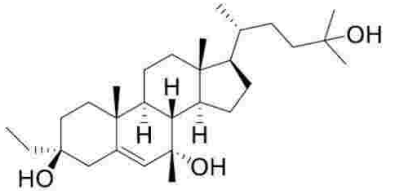
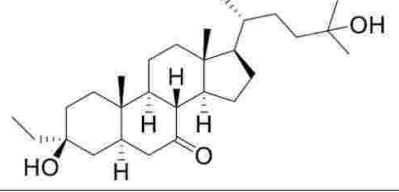
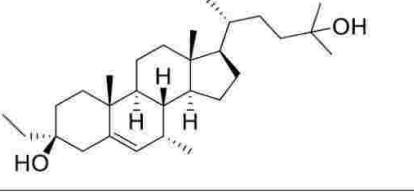
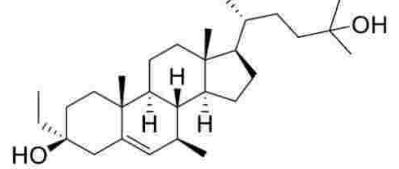
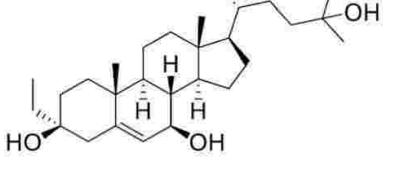
20

30

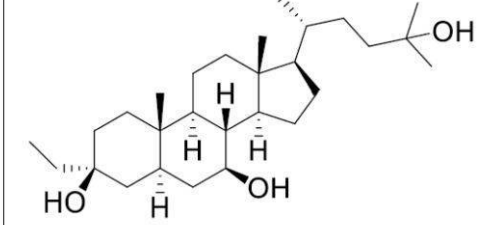
40

50

【表 2 - 4 0】

番号	構造	番号	構造
B529		B530	
B531		B532	
B533		B534	
B535		B536	
B537		B538	
B539		B540	
B541		B542	

【表 2 - 4 1】

番号	構造	番号	構造
B543			

10

20

30

40

50

【0139】

いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 1 ~ B 1 4 0 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 1 4 1 ~ B 1 4 9 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 1 5 0 ~ B 2 4 5 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 2 4 6 ~ B 2 7 2 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 2 7 3 ~ B 3 4 9 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 3 9 5 ~ B 4 3 2 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 4 3 3 ~ B 4 4 3 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 4 4 4 ~ B 4 5 1 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 4 5 2 ~ B 4 7 7 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 4 7 8 ~ B 5 3 0 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、神経活性ステロイドは、化合物 B 5 3 1 ~ B 5 4 3 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

10

20

【0140】

いくつかの実施形態では、表 2 に示される任意の単一の化合物又はその薬学的に許容される塩における神経活性。

【0141】

化合物 B 1 ~ B 1 4 0 の合成は、WO 2 0 1 3 / 0 3 6 8 3 5 に、B 1 4 1 ~ B 1 4 9 の合成は、WO 2 0 1 5 / 1 9 5 9 6 7 に記載されており、化合物 B 1 5 0 ~ B 2 4 5 の合成は、WO 2 0 1 4 / 1 6 0 4 8 0 に、B 2 4 6 ~ B 2 7 2 の合成は、WO 2 0 1 7 / 0 0 7 8 3 2 に、B 2 7 3 ~ B 3 9 4 の合成は、WO 2 0 1 7 / 0 0 7 8 4 0 に、B 3 9 5 ~ B 4 3 2 の合成は、WO 2 0 1 7 / 0 0 7 8 3 6 に、B 4 3 3 ~ B 4 4 3 の合成は、WO 2 0 1 8 / 0 0 9 8 6 7 に、B 4 4 4 ~ B 4 5 1 の合成は、WO 2 0 1 7 / 1 9 3 0 4 6 に、B 4 5 2 ~ B 4 7 7 の合成は、WO 2 0 1 7 / 1 7 3 3 5 8 に、B 4 7 8 ~ B 5 3 0 の合成は、WO 2 0 1 8 / 0 7 5 6 9 9 に、B 5 3 1 ~ B 5 4 3 の合成は、WO 2 0 1 8 / 0 6 4 6 5 9 に記載されている。前述の出願の各々の開示は、参照によりそれらの全体で本明細書に組み込まれる。

30

【0142】

いくつかの実施形態では、NMDA PAM は、9-ヨードフェナントレン-3-カルボン酸 (UBP 5 1 2)、6-(4-メチルペンチル)ナフタレン-2-カルボン酸 (UBP 6 8 4)、4-シクロヘキシル-N-(7-ヒドロキシ-5-メチル-2-プロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) ベンゼンスルホンアミド (GNE-9 2 7 8)、2-ブチル-7-((エチル(フェニル)アミノ)メチル)-5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン (GNE-3 4 7 6)、4-(4-ヒドロキシ-1-(2-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-3-ニコチノチノイル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル (PYD-1 1 1)、4-(3-アセチル-4-ヒドロキシ-1-(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル (PYD-1 0 6)、3-クロロフェニル (6, 7-ジメトキシ-1-[(4-メトキシフェノキシ)メチル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル)メタノン (CIQ)、NYX-4

40

50

58、プラジネムドル (plazinemdor) (5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン)、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、BP512又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、UBP684又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、GNE-9278又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、GNE-3476又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、PYD-111又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、PYD-106又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、CIQ又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、NYX-458又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、NMDA PAMは、プラジネムドル (plazinemdor) (5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン) 又はその薬学的に許容される塩である。

10

【0143】

抗アミロイドベータ抗体

20

本開示の組成物、キット及び方法において有用な抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータに結合し、NMDA PAM又はCYP阻害剤と組み合わせて投与されると、本明細書に開示されるようにアルツハイマー病を治療又は予防するための有益な効果を示す、抗体又はその断片である。米国特許第10,842,871号、同第10,131,708号、同第9,828,420号、及び同第8,906,367号、並びに米国特許公開第2015/013155267号（これらの全ての開示は、参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるものを含む、任意の抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に開示される薬学的組成物、キット、及び方法で使用され得る。

【0144】

30

より具体的には、本明細書に開示される薬学的組成物、キット及び方法は、抗アミロイドベータ抗体、その抗原結合断片（又は部分）、抗体の軽鎖、抗体の重鎖、及びこれらの軽鎖又は重鎖の断片を含む。本明細書に開示される抗アミロイドベータ抗体及びその抗原結合断片はまた、重鎖シグナル配列及び／又は軽鎖シグナル配列を欠く抗体、並びにグリコシル化抗体を含む。本明細書に開示される抗アミロイドベータ抗体及びその抗原結合断片はまた、前駆体抗体、非グリコシル化抗体、並びに重鎖及び／又は軽鎖がシグナル配列を含む抗体を含む。

【0145】

本明細書に記載される抗体及びその抗原結合断片は、公知の技法を使用して精製及び／又は単離することができる。「精製された」又は「単離された」抗体又は部分は、それらの起源（例えば、細胞の上清、ライブラリ内の抗体の混合物中などの混合物中）の分子（例えば、ペプチド）から少なくとも部分的に分離されており、任意の他の好適な方法によって取得される抗体を含む。単離された抗体としては、実質的に純粋な（例えば、本質的に純粋な）抗体、並びに化学合成、組換え技法、及びそれらの組み合わせによって産生される抗体が挙げられる。

40

【0146】

抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、キメラである。いくつかの実施形態では、キメラ抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、キメラIgH鎖及びヒトIgκ鎖を含む。いくつかの実施形態では、キメラ抗アミロイドベータ抗

50

体又はその抗原結合断片は、キメラIgH鎖及びヒトIgλ鎖を含む。いくつかの実施形態では、キメラ抗S1抗体は、ヒト及びマウス配列を含む。

【0147】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に開示される1～6個の相補性決定領域(CDR)を含む。

【0148】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ(BAN2401)、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ又はその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブ又はその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブ又はその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブ又はその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブ又はその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ(BAN2401)又はその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブ又はその抗原結合断片である。

【0149】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ(BAN2401)、又はアデュカヌマブのうちのいずれか1つが結合する、アミロイドベータの同じ立体構造エпитープに結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エпитープに結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エпитープに結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エпитープに結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エпитープに結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エпитープに結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ(BAN2401)が結合するアミロイドベータの同じ立体構造エпитープに結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エпитープに結合する。

【0150】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータへのバピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ(BAN2401)、又はアデュカヌマブのうちのいずれか1つの結合を競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータへのバピヌズマブの結合を競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータへのソラネズマブの結合を競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータへのガンテネルマブの結合を競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータへのポネズマブの結合を競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータへのレカネマブ(BAN2401)の結合を競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又

はその抗原結合断片は、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する。

【0151】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、K a b a t、C h o t h i a 又は I M T G 命名法によって決定される、本明細書に開示される抗アミロイドベータ抗体のうちのいずれか1つの6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ（BAN2401）、アデュカヌマブのうちのいずれか1つの6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブの6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブの6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブの6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブの6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブの6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ（BAN2401）の6つのCDRを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブの6つのCDRを含む。

10

【0152】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、

20

(a) (i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)、並びに(i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)、

(b) (i) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)、並びに(i) 配列番号14のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号15のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号16のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)、

30

(c) (i) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)、並びに(i) 配列番号24のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号25のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号26のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)、

(d) (i) 配列番号31のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号32のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号33のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)、並びに(i) 配列番号34のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号35のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号36のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)、

40

(e) (i) 配列番号41のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号42のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号43のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)、並びに(i) 配列番号44のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号45のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号46のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)、

(f) (i) 配列番号51のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号52のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号53のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)、並びに(i) 配列番号54のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号55のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号56のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)、又

50

は

(g) (i) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 63 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH)、並びに (i) 配列番号 64 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) を含む。

【0153】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) (i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、(b) (i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む。

10

【0154】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) (i) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、(b) (i) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む LCDR2、(iii) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む。

20

【0155】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) (i) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、(b) (i) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む。

【0156】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) (i) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、(b) (i) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む。

30

【0157】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) (i) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、(b) (i) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 46 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む。

40

【0158】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) (i) 配列番号 51 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 53 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、(b) (i) 配列番号 54 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 55 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む。

【0159】

50

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、(a) (i) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 63 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、(b) (i) 配列番号 64 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に開示される抗アミロイドベータ抗体のうちのいずれか 1 つの重鎖可変ドメイン (VH) 及び／又は軽鎖可変ドメイン (VL) ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ (BAN2401)、アデュカヌマブのうちのいずれか 1 つの VH ドメインを含む。

10

【0161】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ (BAN2401)、アデュカヌマブのうちのいずれか 1 つの VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブの VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブの VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブの VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブの VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブの VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ (BAN2401) の VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブの VH ドメインを含む。

20

【0162】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ (BAN2401)、アデュカヌマブのうちのいずれか 1 つの VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブの VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブの VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブの VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブの VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブの VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ (BAN2401) の VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブの VL ドメインを含む。

30

40

【0163】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ (BAN2401)、アデュカヌマブのうちのいずれか 1 つの VH ドメイン及び VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブの VH ドメイン及び VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブの VH ドメイン及び VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブの VH ドメイン及び VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイ

50

ドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブのVHドメイン及びVLドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブのVHドメイン及びVLドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ（BAN2401）のVHドメイン及びVLドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブのVHドメイン及びVLドメインを含む。

【0164】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、（a）配列番号7のアミノ酸配列、（b）配列番号17のアミノ酸配列、（c）配列番号27のアミノ酸配列、（d）配列番号37のアミノ酸配列、（e）配列番号47のアミノ酸配列、（f）配列番号57のアミノ酸配列、又は（g）配列番号67のアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメイン（VH）を含む。

10

【0165】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、（a）配列番号8のアミノ酸配列、（b）配列番号18のアミノ酸配列、（c）配列番号28のアミノ酸配列、（d）配列番号38のアミノ酸配列、（e）配列番号48のアミノ酸配列、（f）配列番号58のアミノ酸配列、又は（g）配列番号68のアミノ酸配列を含む、軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。

【0166】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号7のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）、及び配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。

20

【0167】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号17のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号18のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号17のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）、及び配列番号18のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。

30

【0168】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号27のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）、及び配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。

【0169】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号37のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号37のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）、及び配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（VL）を含む。

40

【0170】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号47のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（VH）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号48のアミノ酸配列を含む軽

50

鎖可変ドメイン（V L）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（V H）、及び配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（V L）を含む。

【0171】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（V H）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（V L）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（V H）、及び配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（V L）を含む。

10

【0172】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（V H）を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（V L）を含む。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン（V H）、及び配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン（V L）を含む。

【0173】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に開示される抗アミロイドベータ抗体のうちのいずれか 1 つの重鎖及び／又は軽鎖を含む。

20

【0174】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ（B A N 2 4 0 1）、アデュカヌマブのうちのいずれか 1 つの重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブの重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブの重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブの重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブの重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブの重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ（B A N 2 4 0 1）の重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブの重鎖を含む。

30

【0175】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ（B A N 2 4 0 1）、アデュカヌマブのうちのいずれか 1 つの軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブの軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブの軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブの軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブの軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブの軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ（B A N 2 4 0 1）の軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブの軽鎖を含む。

40

【0176】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズ

50

マブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ（BAN2401）、アデュカヌマブのうちのいずれか1つの重鎖及び軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、バピヌズマブの重鎖及び軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ソラネズマブの重鎖及び軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ガンテネルマブの重鎖及び軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、クレネズマブの重鎖及び軽鎖ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ポネズマブの重鎖及び軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、レカネマブ（BAN2401）の重鎖及び軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アデュカヌマブの重鎖及び軽鎖ドメインを含む。

10

【0177】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0178】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

【0179】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号30のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号30のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

30

【0180】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号39のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号40のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号39のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号40のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0181】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号49のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号49のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

40

【0182】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号59のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号60のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号59のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号60のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0183】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号69のアミノ酸配列を

50

含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、配列番号 69 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0184】

抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、表 3～9 に示される相補性決定領域 (CDR) (すなわち、HCDR、LCDR)、VH、VL、重鎖配列又は軽鎖配列のうちのいずれかを含み得る。表 3～9 は、VH、VL、及び様々な抗アミロイドベータ抗体の詳細を提供する。

【表 3】

表 3

アデュカヌマブ(Kabat 命名法に基づく HCDR1~3 及び LCDR1~3)		
配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 1	HCDR1	SYGMH
配列番号 2	HCDR2	VIWEDGMKYYTDSVKG
配列番号 3	HCDR3	DRGIGARRGPYYMDV
配列番号 4	LCDR1	RASQSISSYLN
配列番号 5	LCDR2	AASSLQS
配列番号 6	LCDR3	QQSYSTPLI
配列番号 7	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWFDGTTKYYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNTLRAEDTAVYYCARDRGIGARRGPYYMDVWGKGT TVY VSS
配列番号 8	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGG TKVEIKR
配列番号 9	重鎖 (H-ガンマ-1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWFDGTTKYYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNTLRAEDTAVYYCARDRGIGARRGPYYMDVWGKGT TVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
配列番号 10	軽鎖 (L-カッパ)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYY CQQSYSTPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS T YLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4

ソラネズマブ(IGMT 命名法に基づく HCDR1~3 及び LCDR1~3)		
配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 11	HCDR1	GFTFSRYS
配列番号 12	HCDR2	INSVGNST
配列番号 13	HCDR3	ASGDY
配列番号 14	LCDR1	QSLIYSDGNAY
配列番号 15	LCDR2	KVS
配列番号 16	LCDR3	SQSTHVPWT
配列番号 17	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMSWVRQAP GKGLELVAQINSVGNSTYYPD TVKGRFTISRDN AKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCA
配列番号 18	VL	DVVM TQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQ KPGQSPRL LIYKVS NRFS GVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVG VYYCSQSTHVP
配列番号 19	重鎖 (H-ガンマ-1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMSWVRQAP GKGLELVAQINSVGNSTYYPD TVKGRFTISRDN AKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYC ASGDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 20	軽鎖 (L-カッパ)	DVVM TQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQ KPGQSPRL LIYKVS NRFS GVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVG VYYCSQSTHVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5

クレネズマブ(IMGT 命名法に基づく HCDR1~3 及び LCDR1~3)		
配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 21	HCDR1	GFTFSSYG
配列番号 22	HCDR2	INSNGGST
配列番号 23	HCDR3	ASGDY
配列番号 24	LCDR1	QSLVYSNGDTY
配列番号 25	LCDR2	KVS
配列番号 26	LCDR3	SQSTHVPWT
配列番号 27	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGM ¹⁰ SWVRQAP GKGLELVASINSNGGSTYYPDSVKGRFTISRDN ¹⁰ AKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCA
配列番号 28	VL	DIVMTQSPLSLPVT ¹⁰ PGEPASISCRSSQSLVYSNGDTYLHWYLQ KPGQSPQLLIYKVS ¹⁰ NRFS ¹⁰ GV ¹⁰ PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVG ¹⁰ VYYCSQSTHV
配列番号 29	重鎖 H-ガンマ-4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGM ²⁰ SWVRQAP GKGLELVASINSNGGSTYYPDSVKGRFTISRDN ²⁰ AKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCASGDYWGQGT ²⁰ TVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT ²⁰ SVWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVCHVTV ²⁰ PSSSLG ²⁰ TKTYTCNV ²⁰ DHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYK ²⁰ TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号 30	軽鎖 L-カッパ	DIVMTQSPLSLPVT ³⁰ PGEPASISCRSSQSLVYSNGDTYLHWYLQ KPGQSPQLLIYKVS ³⁰ NRFS ³⁰ GV ³⁰ PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVG ³⁰ VYYCSQSTHVPWTFGQGT ³⁰ KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSK ³⁰ STYSLSS ³⁰ TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6

ガンテネルマップ(IMGT 命名法に基づく HCDR1~3 及び LCDR1~3)		
配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 31	HCDR1	GFTFSSYA
配列番号 32	HCDR2	INASGTRT
配列番号 33	HCDR3	ARGKGNTHKPYGYVRYFDV
配列番号 34	LCDR1	QSVSSSY
配列番号 35	LCDR2	GAS
配列番号 36	LCDR3	LQIYNMPIT
配列番号 37	VH	QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAINASGTRTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAV
配列番号 38	VL	IVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYY CLQIYNMP
配列番号 39	重鎖 H-ガンマ-1	QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAINASGTRTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGKGNTHKPYGYVRYFDVWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 40	軽鎖 L-カップ	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATY YCLQIYNMPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7

ポネズマブ(IGMT 命名法に基づく HCDR1~3 及び LCDR1~3)		
配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 41	HCDR1	GYYTEAYY
配列番号 42	HCDR2	IDPATGNT
配列番号 43	HCDR3	ASLYSLPVY
配列番号 44	LCDR1	QSLLYSDAKTY
配列番号 45	LCDR2	QIS
配列番号 46	LCDR3	LQGTHYPVL
配列番号 47	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYYTEAYYIHVVRQA PGQGLEWMGRIDPATGNTKYAPRLQDRVMTTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDVAVYYCA
配列番号 48	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDAKTYLNWFQ QRPGQSPRLIYQISRLDPGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYYCLQGTHYP
配列番号 49	重鎖 H-ガンマ-2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYYTEAYYIHVVRQA PGQGLEWMGRIDPATGNTKYAPRLQDRVMTTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDVAVYYCASLYSLPVYWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSN TKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTFRVVSIVLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK TKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 50	軽鎖 L-カッパ	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDAKTYLNWFQ QRPGQSPRLIYQISRLDPGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYYCLQGTHYPVLFQGQTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYSLSSITLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8

バビヌズマブ(IGMT 命名法に基づく HCDR1~3 及び LCDR1~3)		
配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 51	HCDR1	GFTFSNYG
配列番号 52	HCDR2	ASIRSGGGRT
配列番号 53	HCDR3	VRYDHYSGSSDY
配列番号 54	LCDR1	QSLDSDGKTY
配列番号 55	LCDR2	LVS
配列番号 56	LCDR3	WQGTDFPRT
配列番号 57	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVASIRSGGGRTYYSDNVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVR
配列番号 58	VL	DVVM TQSPLSLPVT PGEPA SICKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQ KPGQSPQR LIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVG VYYCWQGTDFP
配列番号 59	重鎖 H-ガンマ-1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVASIRSGGGRTYYSDNVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVR YDHYSGSSDYWGQGT LTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKCKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNKYTQKSLSLSPG
配列番号 60	軽鎖 L-カッパ	DVVM TQSPLSLPVT PGEPA SICKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQ KPGQSPQR LIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVG VYYCWQGTDFPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSL

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9

レカネマップ(IMGT 命名法に基づく HCDR1~3 及び LCDR1~3)		
配列番号	説明	アミノ酸配列
配列番号 61	HCDR1	GFTFSSFG
配列番号 62	HCDR2	ISSGSSTI
配列番号 63	HCDR3	AREGGYYYGRSYYTMDY
配列番号 64	LCDR1	QSIVHSNGNTY
配列番号 65	LCDR2	KVS
配列番号 66	LCDR3	FQGSHPPT
配列番号 67	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSFGMHWVRQAPG KGLEWVAYISSGSSTIYYGDTVKGRTISRDNANKNSLFLQMSS LRAEDTAVYYCAR
配列番号 68	VL	DVVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQ KPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAE DVGIIYCFQGSHP
配列番号 69	重鎖 H-ガンマ-1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSFGMHWVRQAPG KGLEWVAYISSGSSTIYYGDTVKGRTISRDNANKNSLFLQMSS LRAEDTAVYYCAREGGYYYGRSYYTMDYWGQGTITVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 70	軽鎖 L-カッパ	DVVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQ KPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAE DVGIIYCFQGSHPPTFGPGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

10

20

30

【0185】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒトの Ig G 1、Ig G 2、Ig G 3、又は Ig G 4 の定常ドメインを含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒト Ig G 1 定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒト Ig G 2 定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒト Ig G 3 定常領域を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒト Ig G 4 定常領域を含む。

40

【0186】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である。

【0187】

いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖 Fv 分子 (scFv)、二重特異性一本鎖 Fv 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単一ドメイン抗体 (dAb) である。いくつかの実施

50

形態では、抗アミロイドベータ抗体は、全抗体である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、一本鎖抗体である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、s c F vである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、F a bである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、F (a b ')₂である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、F vである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、F dである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、二重特異性一本鎖F v二量体である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、ダイアボディである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、単ドメイン抗体 (d A b) である。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、二重特異性抗体である。

10

【0188】

いくつかの実施形態では、本開示の抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、ヒトである。いくつかの実施形態では、ヒト抗アミロイドベータ又はその抗原結合断片は、ヒトI g H鎖及びヒトI g κ鎖を含む。いくつかの実施形態では、ヒト抗アミロイドベータ又はその抗原結合断片は、ヒトI g H鎖及びヒトI g λ鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体のアイソタイプは、I g M、I g D、I g G (I g G 1、I g G 2、I g G 3、及びI g G 4など)、I g A、及びI g Eから選択される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体のアイソタイプは、I g G 1、I g G 2、I g G 3、及びI g G 4から選択される。

20

【0189】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、F c γ R、F c ε R、及びF c α Rから選択されるF c 受容体 (F c R) に結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体は、そのアイソフォームを含む、F c γ R I (C D 6 4)、F c γ R I I (C D 3 2)、及びF c γ R I I I (C D 1 6) から選択されるF c γ Rに結合する。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体のF c 領域は、特定のF c γ Rに優先的に結合するように変異を含む。

【0190】

いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する。

30

【0191】

薬学的組成物

一態様では、本開示は、化合物1又はその薬学的に許容される塩 (「活性成分」とも称される) と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物を提供する。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、有効量の化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、治療有効量の化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、予防有効量の化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0192】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.1～約1.0 mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.1～約1.0 mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.1～約1.0 mgの化合物1の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.5 mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.5 mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、約0.5 mgの化合物1の薬学的に許容される塩を含む。

40

【0193】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、0.1～1.0 mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、0.1～1.0 mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、0.1～1.0 mg

50

の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。

【0194】

一態様では、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子と、(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、(a) 有効量の NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子と、(b) 有効量の抗アミロイドベータ又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、(a) 治療有効量の NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子と、(b) 治療有効量の抗アミロイドベータ又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む。

【0195】

一態様では、(a) CYP46A1 阻害剤と、(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、(a) 有効量の CYP46A1 と、(b) 有効量の抗アミロイドベータ又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、(a) 治療有効量の CYP46A1 と、(b) 治療有効量の抗アミロイドベータ又はその抗原結合断片と、(c) 薬学的に許容される担体と、を含む。

【0196】

本明細書で提供される薬学的組成物は、経口（経腸）投与、非経口（注射による）投与、直腸投与、経皮投与、皮内投与、髄腔内投与、皮下（SC）投与、静脈内（IV）投与、筋肉内（IM）投与、及び鼻腔内投与を含むが、これらに限定されない、様々な経路によって投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に非経口的に投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に直腸投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に経皮投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に皮内投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に髄腔内投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に皮下投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に静脈内投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に筋肉内投与される。いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的組成物は、対象に鼻腔内投与される。

【0197】

概して、本明細書で提供される化合物（すなわち、化合物 1、CYP46A1 阻害剤、NMDA PAM、及び抗アミロイドベータ又はその抗原結合断片）は、有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度、並びに同等物を含む、関連する状況に照らして、医師によって決定されるであろう。

【0198】

本発明の薬学的組成物は、様々な投与方法を使用して更に送達され得る。例えば、ある特定の実施形態では、薬学的組成物は、例えば、血液中の化合物の濃度を有効レベルまで上昇させるために、ボーラスとして与えられ得る。ボーラス用量の配置は、身体の全体を通して所望される活性成分の全身レベルに依存し、例えば、筋肉内又は皮下ボーラス用量が、活性成分のゆっくりとした放出を可能にする一方で、（例えば、IV 点滴を介して）

静脈に直接送達されるボラスは、血液中の活性成分の濃度を有効レベルまで迅速に上昇させる、はるかに速い送達を可能にする。他の実施形態では、薬学的組成物は、対象の体内の活性成分の定常状態濃度の維持を提供するために、連続注入として、例えば、IV点滴によって投与され得る。更に、なお更に他の実施形態では、薬学的組成物は、ボラス用量として最初に投与され、続いて、連続注入によって投与され得る。

【0199】

経口投与のための組成物は、バルク液体溶液若しくは懸濁液、又はバルク粉末の形態を採ることができる。しかしながら、より一般的には、組成物は、正確な投与を容易にするために、単位剤形で提示される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位剤形として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形としては、事前充填された、事前測定された液体組成物のアンプル若しくはシリンジ、又は固体組成物の場合、丸剤、錠剤、カプセル剤、及び同等物が挙げられる。そのような組成物において、本化合物は、通常、軽微な成分であり（約0.1～約50重量%、好ましくは約1～約40重量%）、残りは、所望の剤形を形成するために役立つ様々なビヒクル又は賦形剤及び加工助剤である。

経口投与可能な、注射可能な、又は局所投与可能な組成物の上述の成分は、単なる代表的なものである。他の材料、並びに加工技法及び同等物は、参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaのパート8に記載されている。

【0200】

組成物は、徐放性形態であるか、又は徐放性薬物送達系に由来し得る。代表的な徐放性材料の説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見出すことができる。

【0201】

本発明はまた、本開示の化合物（すなわち、化合物1、CYP46A1阻害剤、及びNMDA PAM）の薬学的に許容される酸付加塩にも関する。薬学的に許容される塩を調製するために使用され得る酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、及び同等物などの薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。

【0202】

CNS障害の発症を防止するために使用されるとき、本明細書で提供される化合物は、典型的には、本明細書に記載される投与量レベルで、医師の助言及び監督の下に、状態を発症するリスクのある対象に投与されるであろう。特定の状態を発症するリスクのある対象には、概して、その状態の家族歴を有する対象、又は遺伝子検査若しくはスクリーニングによって特にその状態を発症しやすいと識別された対象が含まれる。

【0203】

キット

一態様では、本明細書で開示されるNMDA受容体陽性アロステリック調節因子を含む組成物と、本明細書で開示される抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物と、添付文書と、を含む、キットが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、第1の容器と、第2の容器と、添付文書と、を含む、キットが本明細書で提供され、第1の容器は、本明細書に開示されるNMDA受容体陽性アロステリック調節因子を含む組成物を含み、第2の容器は、本明細書に開示される抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を含み、添付文書は、対象におけるアルツハイマー病を治療するための指示を含む。キットは、1つの明確に異なる組成物又は2つ以上の明確に異なる組成物を含み得、第1の組成物は、NMDA PAMを含み、第2の組成物は、抗アミロイド

ベータ抗体又はその抗原結合断片を含むことが理解される。

【0204】

NMDA PAM組成物及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片組成物は、独立して、任意の剤形を有し得ることが理解される。例えば、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片組成物が、液体剤形であり得る一方、NMDA PAM組成物は、固体剤形であり得る。

【0205】

一態様では、本明細書で開示されるCYP46A1阻害剤を含む組成物と、本明細書で開示される抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物と、添付文書と、を含む、キットが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、第1の容器と、第2の容器と、添付文書と、を含む、キットが本明細書で提供され、第1の容器は、本明細書に開示されるCYP46A1阻害剤を含む組成物を含み、第2の容器は、本明細書に開示される抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を含み、添付文書は、対象におけるアルツハイマー病を治療するための指示を含む。キットは、1つの明確に異なる組成物又は2つ以上の明確に異なる組成物を含み得、第1の組成物は、CYP46A1阻害剤を含み、第2の組成物は、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含むことが理解される。

【0206】

CYP46A1阻害剤組成物及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片組成物は、独立して、任意の剤形を有し得ることが理解される。例えば、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片組成物が、液体剤形であり得る一方、CYP46A1阻害剤組成物は、固体剤形であり得る。

【0207】

添付文書は、本明細書に開示される状態のうちのいずれかを治療するための指示を含むことが理解される。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病を予防するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病を予防するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を予防するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知障害を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知障害を予防するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークを減少させるためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病を有する対象の脳におけるアミロイドベータプラークの沈着を減少させるためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を有する対象における遂行機能を改善するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を有する対象における作業記憶を改善するためのものである。いくつかの実施形態では、命令は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を有する対象における学習を改善するためのものである。いくつかの実施形態では、命令は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を有する対象における学習及び作業記憶を改善するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知

10

20

30

40

50

症を治療するためのものである。いくつかの実施形態では、指示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善するためのものである。いくつかの実施形態では、命令は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善するためのものである。いくつかの実施形態では、命令は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善するためのものである。いくつかの実施形態では、命令は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善するためのものである。

【0208】

いくつかの実施形態では、キットは、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA PAMを同時に投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA PAMを連続的に投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA PAMを別々に投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、NMDA PAMの前に抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前にNMDA PAMを投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、同じ頻度で抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA PAMを投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、異なる頻度で抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA PAMを投与するための指示を含む。

【0209】

いくつかの実施形態では、キットは、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤を同時に投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤を連続的に投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤を別々に投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、CYP46A1阻害剤の前に抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前にCYP46A1阻害剤を投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、同じ頻度で抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤を投与するための指示を含む。いくつかの実施形態では、キットは、異なる頻度で抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤を投与するための指示を含む。

【0210】

本開示のキットは、任意の好適な包装内にあり得る。好適な包装としては、バイアル、ボトル、アンプル、ジャー、シリンジ、可撓性包装（例えば、密封マイラー又はプラスチックバッグ）、及び同等物が挙げられるが、これらに限定されない。キットは、任意選択的に、緩衝剤及び解釈情報などの追加の構成要素を提供し得る。

【0211】

第1及び第2の容器は、同じ若しくは異なる形状（例えば、バイアル、シリンジ、及びボトル）及び／又は材料（例えば、プラスチック若しくはガラス）であり得る。キットは、希釈剤、フィルター、IVバッグ及びライン、針及び注射器などの薬剤を投与することに有用であり得る他の材料を更に含み得る。

【0212】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載されるキットの内容物を含む、製造物品を提供する。

【0213】

治療及び使用の方法

本明細書に開示される化合物、薬学的組成物、及びキットは、アルツハイマー病を治療又は予防することに有用である。

【0214】

アルツハイマー病（AD）は、主に臨床診断によって識別され、疾患のマーカーによって確立される認知症を含む。これは、疾患進行のある特定の運用上定義された段階を有する連続体である。AD病理は、臨床症状の発症の前に始まる。例えば、ADの病理の1つのマーカーであるアミロイドプラークが、AD認知症の発症の10～20年前に形成される。ADの現在認識されている段階は、前臨床、前駆、軽度、中等度、及び重度を含む。これらの段階は、症状の重症度及びAD進行の尺度に基づいてサブカテゴリに更に分割され得る。

【0215】

当業者は、患者群間の差異が特定の臨床環境では明確に異なる場合があることを認識するであろう。それにもかかわらず、臨床疾患段階は、様々な特性又はマーカー、並びにこれらの特性又はマーカーの経時的な変化、例えば、アミロイドベータ蓄積（CSF／PET）、シナプス機能障害（FDG-PET／fMRI）、タウ媒介性神経損傷（CSF）、脳構造（体積MRI）、認知、及び臨床機能を測定することによって特性評価することができる。Clifford Jack et al. Lancet. Neurol. 2010 January; 9 (1): 119.

10

【0216】

NINCDS-ADRDA基準（McKhann G M, V. diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Inst. on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 263-269）と称される、全ての認知症についての現在の中心的な臨床基準が、当該技術分野で公知であり、本発明を実践する際に採用することができる。それらには、新しい情報を取得して覚える能力の低下、推論及び複雑なタスクの取扱の低下、視空間能力の低下、言語機能（話す、読む、書く）の低下、及び性格、行動、又は態度の変化を伴う、認知的又は行動的障害が含まれる。Id. アルツハイマー病は、現在、中心的基準を使用して診断されており、典型的には、数時間又は数日にわたって突然ではなく、数ヶ月から数年にわたって徐々に発症する症状（潜行性発症）を特徴とする。通常、アルツハイマー病の対象には、報告又は観察による認知の悪化の明確な病歴がある。Id. ADについての新しい情報が利用可能になるにつれて、他の診断分類システムが進化してきた。これらのシステムには、ADの診断のためのInternational Working Group（IWG）の新しい研究基準（Dubois B et al. Lancet Neurol 2007; 6 (8): 734-736）、IWG研究基準（Dubois et al. Lancet Neurol 2010; 9 (11): 1118-27）、NIA／AA基準（Jack C R et al. Alzheimer's Dement 2011; 7 (3): 257-62）、及びDSM-5基準（American Psychiatric Association, DSM-5, 2013）が含まれる。これらの分類システムはまた、本発明の方法による治療のためにAD対象を診断する際に採用することもできる。

20

30

40

【0217】

本明細書の方法において言及されるアルツハイマー病を有する対象には、前臨床、前駆、軽度、中等度、又は重度アルツハイマー病を有する患者が含まれるが、これらに限定されない。

【0218】

治療を必要とするアルツハイマー病を有する対象は、アミロイド病理及び早期神経変性を有する対象から、進行性認知障害及び機能障害を伴う広範囲の神経変性及び不可逆的ニューロン損失を有する対象、認知症を有する対象にまで及ぶ。前臨床アルツハイマー病を有する対象は、記憶愁訴の有無がある無症候期、並びに新たに出現するエピソード記憶及

50

び遂行機能欠損によって識別することができる。この段階は、典型的には、アルツハイマー病のインビボ分子バイオマーカーの出現及び臨床症状の不在を特徴とする。

【0219】

前駆アルツハイマー病患者は、主に認知障害及び疾患進行を伴う新たに出現する機能障害を特徴とする前認知症期である。前駆AD患者は、典型的には、24～30（包含的）のMMSEスコア、自発的な記憶愁訴、FCSRT上で ≤ 27 の自由再生スコアとして定義される客観的記憶喪失、0.5の全般CDRスコア、他の認知領域における有意なレベルの障害の不在、及び本質的に温存された日常生活の活動、並びに認知症の不在を有する。

【0220】

軽度ADを有する患者は、典型的には、20～26（包括的）のMMSEスコア、0.5又は1.0の全般CDRを有し、可能性の高いADについてのNational Institute on Aging-Alzheimer's Associationの中心的臨床基準を満たす（セクション22を参照されたい）。

【0221】

臨床症状に基づいてAD診断を行うと、軽度段階のAD患者は、職場での顕著な行動、物忘れ、気分変動、及び注意障害を示すであろう。中等度段階のAD患者は、認知障害、制限された日常活動、見当識障害、無力症、失認症、失語症、及び行動異常を示すであろう。重度段階のAD患者は、独立性の喪失、記憶及び発話の減衰、並びに失禁を特徴とする。

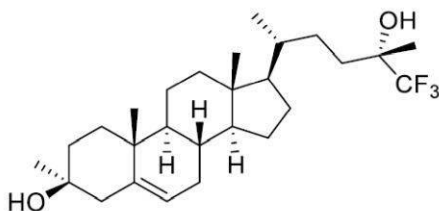
【0222】

いくつかの実施形態では、本開示は、 ^{18}F -AV-45 PETスキャンによって評価される、アミロイド陽性である初期段階の患者の治療を提供する。患者は、頭痛、混乱、歩行困難、若しくは視覚障害について無症候性であるか、又はそれらの一過性の症状のみを示し得る。患者は、ApoE遺伝子型決定によって決定されるApoE4キャリアである場合とそうではない場合がある。他の実施形態では、本開示は、脳卒中若しくは他の脳血管疾患、他の神経変性疾患、臨床的に有意な精神疾患の病歴、急性若しくは亜急性の微小若しくは大出血、以前の大出血、又は表在性鉄沈着症などの対象の認知障害の誘因であり得る任意の医学的又は神経学的状態（AD以外）を有する患者の治療を提供するが、これらの患者でさえも、適格な臨床医によるスクリーニング及び選択後に治療することができる。

【0223】

したがって、一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、対象に、化合物1

【化2】



(化合物1)

、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、対象に化合物1を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、対象に化合物1の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容され

、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【 0 2 2 6 】

別の態様では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、化合物1又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知症を治療する方法であって、対象に化合物1を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知症を治療する方法であって、対象に化合物1の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【 0 2 2 7 】

別の態様では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、対象に、化合物1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、対象に化合物1を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、対象に化合物1の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化

化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

10

20

30

40

50

【0228】

別の態様では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知症を治療する方法であって、対象に、化合物 1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知症を治療する方法であって、対象に化合物 1 を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知症を治療する方法であって、対象に化合物 1 の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【0229】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物 1 を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物 1 の薬学的に許容される塩を投

いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物1の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

10

20

【0232】

別の態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、化合物1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物1を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物1の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

30

40

【0233】

別の態様では、軽度認知障害（MCI）を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、化合物1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害（

50

M C I) を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物 1 を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害 (M C I) を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物 1 の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

10

20

30

40

50

【0234】

別の態様では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、化合物 1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物 1 を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に化合物 1 の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【0235】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (M C I) を有する対象におけ

【 0 2 3 7 】

20

【 0 2 3 8 】

50

20

30

40

50

別の態様では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物1を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物1の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

10

【0247】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物 1 を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物 1 の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

20

30

【0248】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物 1 を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物 1 の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬

40

50

学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

10

20

30

40

50

【0249】

別の態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物 1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物 1 を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物 1 の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【0250】

別の態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物 1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物 1 を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物 1 の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に

毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【 0 2 5 1 】

別の態様では、軽度認知障害（MCI）を有するアルツハイマー病対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害（MCI）を有するアルツハイマー病対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物1を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害（MCI）を有するアルツハイマー病対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物1の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3mg／日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【 0 2 5 2 】

別の態様では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、化合物1、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物1を投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に化合物1の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書で提供

される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与される。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与される。

10

【0253】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いく

20

30

40

50

かの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

【0254】

いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、

20

30

40

50

、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

【0255】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつか

20

30

40

50

の実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【0256】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のための

10

20

30

40

50

ものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【0257】

一態様では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知障害（MCI）を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知障害（MCI）を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知障害（MCI）を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【0258】

一態様では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知症を治療するための薬剤

の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病を有する対象における軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

40

50

【0259】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイ

マー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物1の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約0.1～約1.0mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約0.1～約1.0mgの化合物1の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約0.5mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約0.5mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約0.5mgの化合物1の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約1.0mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約1.0mgの化合物1の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0mgの化合物1の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5mgの化合物1を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5mgの化合物1の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0mgの化合物1の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

40

【0260】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物1又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物1の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物1の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に

50

許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

40

50

【0261】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実

施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

40

50

【0262】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量

で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

【0263】

一態様では、軽度認知障害 (MCI) を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害 (MCI) を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害 (MCI) を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 m

40

50

g / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

40

50

【0264】

一態様では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。

ある。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

【0265】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1

30

40

50

～約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ～約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ～1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ～1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

【0266】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ～約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ～約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ～約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む

30

40

50

。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1 ~ 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

40

50

【0267】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1 ~ 約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。

化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

【0268】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.1～約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、約 1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.1～1.0 mg の化合物 1 の薬学的に許容

20

30

40

50

される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、0.5 mg の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 又はその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、1.0 mg の化合物 1 を含む。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【0269】

一態様では、軽度認知障害（MCI）を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害（MCI）を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害（MCI）を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。

【0270】

一態様では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3～6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。

薬学的に許容される塩は、約 0.3 ～ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ～ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ～ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ～ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ～ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ～ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【 0 2 7 3 】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善するための薬剤の製造のための、化合物1又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善するための薬剤の製造のための、化合物1の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善するための薬剤の製造のための、化合物1の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【 0 2 7 4 】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における学習を改善するための薬剤の製造のための、化合物1又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有

20

30

50

、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【0276】

一態様では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における学習を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における学習を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知症を有するアルツハイマー病対象における学習を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

【0277】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。

40

50

ものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

30

40

50

【0280】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【0281】

一態様では、軽度認知障害 (MCI) を有するアルツハイマー病対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害 (MCI) を有するアルツハイマー病対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための、化合物 1 の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、軽度認知障害 (

的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【0283】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）の治療に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）の治療に使用するための化合物1が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）の治療に使用するための化合物1の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

10

20

【0284】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症の治療に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症の治療に使用するための化合物1が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症の治療に使用するための化合物1の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

30

【0285】

一態様では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）の治療に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）の治療に使用するための化合物1が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるアルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）の治療に使用するための化合物1の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg

40

50

めのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3~6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3~6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3~6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3~6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3~6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3~6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【 0 2 9 0 】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能の改善に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能の改善に使用するための化合物1が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能の改善に使用するための化合物1の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【 0 2 9 1 】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能の改善に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書

20

30

50

れる塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【 0 2 9 5 】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3mg/日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【 0 2 9 6 】

一態様では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1

は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、約 3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、0.3 ~ 6 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【 0 2 9 7 】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、約3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、約3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、0.3～6 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、3 mg／日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【 0 2 9 8 】

一態様では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1、又はその薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、アルツハイマー病に起因する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物1の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、化合物1は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1の薬学的に許容される塩は、対象に毎日投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物1又はその薬学的に許容される塩は、約0.3～6 mg／日の

20

30

40

10

20

30

40

50

20

30

50

物 1 の薬学的に許容される塩は、3 mg / 日の用量で対象に投与するためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 は、経口投与のためのものである。いくつかの実施形態では、化合物 1 の薬学的に許容される塩は、経口投与のためのものである。

【0313】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を治療又は予防するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を治療するための方法であって、治療を必要とする対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。別の実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を予防するための方法であって、予防を必要とする対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0314】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0315】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0316】

いくつかの実施形態では、認知障害は、軽度認知障害である。

【0317】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0318】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0319】

一態様では、本開示は、対象の脳内のアミロイドベータプラーク蓄積を減少させるための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b)

50

）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0320】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークを減少させるための方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0321】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークの沈着を減少させるための方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0322】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を含む治療の方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0323】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0324】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0325】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0326】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0327】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0328】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0329】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調

50

節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0330】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0331】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0332】

いくつかの実施形態では、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、連続的に投与される。いくつかの実施形態では、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、別々に投与される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子の前に投与される。いくつかの実施形態では、NMDA受容体陽性アロステリック調節剤は、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度は、同じである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びNMDA受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度は、異なる。

【0333】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を治療又は予防するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を治療するための方法であって、治療を必要とする対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を予防するための方法であって、予防を必要とする対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0334】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療するための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を予防するための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0335】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療

するための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を予防するための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0336】

いくつかの実施形態では、認知障害は、軽度認知障害である。

【0337】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0338】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0339】

一態様では、本開示は、対象の脳内のアミロイドベータプラーク蓄積を減少させるための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0340】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークを減少させるための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0341】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークの沈着を減少させるための方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0342】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を治療する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0343】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0344】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0345】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0346】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する

50

対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0347】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0348】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0349】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0350】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

【0351】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0352】

いくつかの実施形態では、CYP46A1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、CYP46A1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、連続的に投与される。いくつかの実施形態では、CYP46A1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、別々に投与される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片は、CYP46A1 阻害剤の前に投与される。いくつかの実施形態では、CYP46A1 阻害剤は、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1 阻害剤の投与の頻度は、同じである。いくつかの実施形態では、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1 阻害剤の投与の頻度は、異なる。

30

【0353】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病の治療又は予防に使用するための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病の治療に使用するための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。別の実施形態では、本開示は、アルツハイマー病の予防に使用するための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

40

【0354】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療又は予防に使用するための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療に使用するための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有

50

する対象における認知障害の予防に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0355】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療又は予防に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の予防に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

10

【0356】

いくつかの実施形態では、認知障害は、軽度認知障害である。

【0357】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知の改善に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0358】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下の遅延に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

20

【0359】

一態様では、本開示は、対象の脳内のアミロイドベータプラーク蓄積の減少に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0360】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークの減少に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

30

【0361】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークの沈着の減少に使用するための、（a）NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0362】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病の治療又は予防を必要とする対象に投与することを含む、アルツハイマー病の治療又は予防に使用するための、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病の治療に使用するための、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病の予防に使用するための、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

40

【0363】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療又は予防に使用するための、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療に使用するための、（a）CYP46A1阻害剤、及び（b）抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害の予防に使用する

50

ための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0364】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療又は予防に使用するための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療に使用するための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の予防に使用するための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

10

【0365】

いくつかの実施形態では、認知障害は、軽度認知障害である。

【0366】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知の改善に使用するための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0367】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下の遅延に使用するための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

20

【0368】

一態様では、本開示は、対象の脳内のアミロイドベータプラーク蓄積の減少に使用するための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0369】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークの減少に使用するための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

【0370】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークの沈着の減少に使用するための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を提供する。

30

【0371】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を治療するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。別の実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を予防するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

40

【0372】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を予防するための薬剤

50

の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

【0373】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療するための薬剤の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を予防するための薬剤の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

10

【0374】

いくつかの実施形態では、認知障害は、軽度認知障害である。

【0375】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための薬剤の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

【0376】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための薬剤の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

20

【0377】

一態様では、本開示は、対象の脳内のアミロイドベータプラーク蓄積を減少させるための薬剤の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

【0378】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークを減少させるための薬剤の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

30

【0379】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークの沈着を減少させるための薬剤の製造のための、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

【0380】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病の治療又は予防を必要とする対象に投与することを含む、アルツハイマー病を治療又は予防するための薬剤の製剤のための、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を治療するための薬剤の製剤のための、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を予防するための薬剤の製剤のための、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

40

【0381】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療するための薬剤の製造のための、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合

50

断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知障害を予防するための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

【0382】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療するための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を予防するための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

10

【0383】

いくつかの実施形態では、認知障害は、軽度認知障害である。

【0384】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

【0385】

一態様では、本開示は、対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

20

【0386】

一態様では、本開示は、対象の脳内のアミロイドベータプラーク蓄積を減少させるための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

【0387】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークを減少させるための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

30

【0388】

一態様では、本開示は、アルツハイマー病を有する対象の脳内のアミロイドベータプラークの沈着を減少させるための薬剤の製造のための、(a) C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用を提供する。

【0389】

変形例及び修正

本明細書に記載されるものの変形例、修正、及び他の実装が、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、当業者に容易に明らかになるであろう。したがって、本発明は、前述の説明又は以下の実施例に限定されない。

【0390】

40

例示

ここでは本発明の態様が一般的に説明されており、これらは、本発明のある特定の特徴及び実施形態の例証の目的のために含まれ、限定的であることを意図していない、以下の実施例を参照することによって、より容易に理解されるであろう。

【0391】

実施例 1

アルツハイマー病に起因する軽度認知障害に対する化合物 1 の効果

化合物 1 の安全性及び忍容性、並びにアルツハイマー病に起因する軽度認知障害 (A D - M C I) に罹患している患者における認知、神経精神、及び運動症状に対するその効果を、非盲検研究において A D に起因する M C I 又は軽度認知症を有する 5 0 ~ 8 0 歳の参

50

加者で評価した。患者は、AD-MCI (NIH on Aging-Alzheimer's Association 2011 診断ガイドライン) 又は軽度認知症についての基準を満たし、モントリオール認知評価 (MoCA) で 15~24 のスコアを有する必要があった。

【0392】

本研究は、2 週間のスクリーニング期間、1 週間のベースライン期間、2 週間の非盲検治療期間、及び 2 週間の経過観察期間を含んだ。患者に、14 日間、3 mg の化合物 1 を 1 日 1 回、朝に投与した (図 1)。1 週間の治療前ベースライン期間中に、患者は、認知機能の複数のドメインにわたって堅調な認知ベースラインを確立するための包括的な一連の検査を使用して、反復認知検査を受けた。

【0393】

59 人の患者がスクリーニングされ、26 人が試験に登録された。スクリーニングに不合格であった代多数は、MoCA についての試験対象基準 (15~24 の必要スコア) を満たさず、高すぎる (11) か、又は低すぎる (2/11) かのいずれかであるスコアを有していた。研究集団は、米国内の AD に起因する MCI 又は軽度認知症を有する患者を代表していた。AD 患者は、言語的及び視覚の様式にわたって学習及び記憶の比較的大きな低下を示した。図 2~4 を参照されたい。

【0394】

研究に登録された 26 人の対象のベースライン特性は、以下の通りである：

【表 12】

患者特性	N=26
年齢、平均(SD、範囲)、歳	67.0(9.1、50~80)
女性、n(%)	18(69.2)
人種、n(%) 白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他	21(80.8)、4(15.4)、1(3.8)
MoCA スコア、平均(SD、範囲)	20.7(2.6、15~24)
全般 CDR スコア、n(%) 0、0.5、1、2、3	0、23(88.5)、3(11.5)、0、0
アミロイド PET 状態、n(%) BAPL1、BAPL2、BAPL3、該当なし	3(11.5)、1(3.8)、3(11.5)、19(73.1)

【0395】

1 日目に開始して 14 日目まで継続し、参加者は、栄養情報パンフレットに提供されるガイドラインに従って、約 30 g の脂肪を含有する食事の開始後 1 時間以内の朝に、1 日当たり 1 回、3.0 mg の化合物 1 を (6 つの 0.5 mg 経口錠剤として) 自己投与した。

【0396】

対象についての主要な選定基準は、以下の通りであった：

- スクリーニング時に 50~80 歳 (包括的) である
- スクリーニング時に AD に起因する MCI 又は軽度認知症についての以下の基準を満たす：
 - 参加者又はその研究パートナーによって報告された記憶愁訴
 - 記憶ボックススコア ≥ 0.5 である 0.5~1.0 (包括的) の CDR スコア
 - 治験責任医師の見解では本質的に温存された日常生活の活動
 - 観察された認知障害を説明し得る非 AD 病理の臨床的に有意な所見がない AD-MCI の診断と一致する、ベースライン期間に先行する 2 年以内に取得された脳 MRI 報告
 - スクリーニング時に MoCA で 15~24 (包括的) のスコアを有する
 - (スクリーニング時に実施される発病前機能の検査によって評価される、推定発病前

I Q ≥ 8 5

【 0 3 9 7 】

対象についての主要な除外基準は、以下の通りであった：

●参加者の認知障害又は認知低下の病歴に寄与し得る任意の医学的又は神経学的状態（A D 以外）を有する

●脳手術、脳深部刺激、30分超の意識の喪失を引き起こす重大な頭部損傷、又は脳損傷に起因する入院の病歴を有する

●A D の一次臨床診断に疑問を投げかける可能性が高い臨床的に有意な頭蓋内異常（例えば、脳卒中、出血、空間占有病変、又は他の非A D 病理）の病歴、存在、及び／又は現在の証拠を有する

●ボストン基準に従って、起こり得る、又は可能性の高い脳アミロイド血管症の病歴を有する

●アミロイド関連の画像異常の不在を示す後続のMRIがない、抗アミロイド療法（生物製剤を含む）を用いた治療歴を有する

●スクリーニング中にMRIを必要とする参加者において、撮像施設での標準的操作手順による、MRIを受けることを妨げる状態（例えば、体内の強磁性金属、閉所恐怖症）を有する

●NMDA受容体において既知の効果を有する薬物を含む、プロトコルに概説される禁止薬物のうちのいずれかを受けている

【 0 3 9 8 】

研究の主要目的は、（1）治療中に発生した有害事象（T E A E）の発生率を評価することであった。

【 0 3 9 9 】

研究の副次目的は、以下を評価することであった：

生命兆候測定、臨床検査分析物、心電図（E C G）、及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C - S S R S）上の応答に臨床的に有意な変化を有する参加者の割合。

【 0 4 0 0 】

研究の副次目的は、以下を評価することであった：

●定期的なPKサンプリングによって評価される、複数用量の投与後の化合物1のPKプロファイル

●遂行機能の検査上のベースラインからの変化

●学習及び記憶の検査上のベースラインからの変化

●言語認識記憶

●対連合学習

●パターン認識記憶

●空間スパン

●社会認知の検査上のベースラインからの変化

●感情認識タスク

●感情バイアスタスク

●精神運動機能の検査上のベースラインからの変化

●神経精神症状の評価上のベースラインからの変化：

●モントリオール認知評価上の性能のベースラインからの変化

●臨床全般印象重症度スコアのベースラインからの変化

●臨床全般印象改善尺度上の全体的なスコア

●アムステルダム器械的日常生活のベースラインからの変化

●探索的末梢バイオマーカーのベースラインからの変化

●アミロイドPETスキャン

【 0 4 0 1 】

遂行機能の検査には、（1）対象が矛盾する情報をどれほどよく管理するかを評価する、マルチタスク検査（M T T）、（2）対象がパズルを解決するために情報をどれほどよ

10

20

30

40

50

く計画、保持、操作するかを評価する、ケンブリッジのワンタッチストッキング（O T S）、（３）対象が隠された情報を見つけるための戦略をどれほどよく開発し、使用するかを評価する、空間作業記憶（S W M）、（４）対象が要求の厳しいタスク（毎日測定）をどれほど効率的に完了することができるかを評価する、数文字符号置換タスク（D S S T）、及び（５）記号が２つの記号前に示されたものと同じであることを尋ねる、２バック検査（N B X）が含まれた。

【０４０２】

学習及び記憶の検査には、対象が隠された物体の位置をどれほどよく覚えているかを評価する、対連合学習（P A L）、対象がパターンをどれほどよく覚えているかを評価する、パターン認識記憶（P R M）、並びに対象が言語情報をどれほどよく保存及び検索するかを評価する、言語認識記憶（P R M）が含まれた。

10

【０４０３】

注意及び精神運動性能の検査には、対象が刺激にどれほど速く応答することができるかを評価する、反応時間（R T I）（毎週測定）、対象が刺激にどれほど速く応答することができるかを評価する、精神運動警戒タスク（P V T）（毎日測定）が含まれた。

【０４０４】

社会的認知の検査には、対象が幅広い感情にわたってどれほど迅速かつ正確に区別することができるかを評価する、感情認識タスク（E R T）、対象が「曖昧な」感情をどれほど迅速にかつ一貫して識別することができるかを評価する、感情バイアスタスク（E B T）が含まれる。

20

【０４０５】

結果：

主要目的：

●重篤なT E A E、S A E、又は死亡は報告されなかった。

●いずれのT E A Eも治験薬の中止又は研究からの離脱をもたらさなかった。

○２６人の登録された対象のうち、７人が８件のT E A Eを経験し、そのうちの６件は、研究治療に関連するとみなされた。これらのうち、４件（５０％）は軽度であり、４件（５０％）は中等度であった。

●臨床的に有意な検査異常は報告されなかった。

●臨床的に有意な生命兆候又はE C G異常は報告されなかった。

30

●薬物動態データは、７日目及び１４日目の血漿濃度が予測範囲と一致したことを示唆する。

【０４０６】

副次／追加目的：化合物１は、執行機能の全ての検査上で１４日目のベースラインからの性能の改善と関連付けられ、追加のシグナルは、学習及び記憶の検査上の性能の改善を示唆した（表１０を参照されたい）。本研究は、遂行機能を評価する全てのタスク（マルチタスク、ワンタッチストッキング、空間作業記憶、数文字符号置換、及び２バック検査）上で数値的改善を観察した。注意又は精神運動処理の変化は観察されなかった。学習及び記憶ドメインについては、数値的改善がパターン認識記憶に認められたが、対連合学習及び空間スパンに変化（又はわずかな悪化）は認められなかった。統計的に有意であった改善（＋２．３ｐｔ）が、M o C Aを介して評価された全般的認知に示された（表１１、また、図５～８も参照されたい）。最も一貫した治療シグナルが、執行機能の検査で認められ、追加のシグナルが、学習及び記憶の検査で認められた。注意又は精神運動処理の変化は観察されなかった。

40

【０４０７】

認知所見の要約が、表１０で提供される：

【表 1 0】

表 1 0

ドメイン	タスク	環境/頻度	方向の傾向
遂行機能	マルチタスク	クリニック/毎週	改善
	ワンタッチストッキング	クリニック/毎週	改善
	空間作業記憶	クリニック/毎週	改善
	数文字号置換	モバイル/毎日	改善
	2バック検査	クリニック/毎週	改善
学習及び記憶	対連合学習	クリニック/毎週	混合
	パターン認識記憶	クリニック/毎週	改善
	言語認識記憶	クリニック/毎週	改善
	空間スパン	クリニック/毎週	混合
注意及び 精神運動速度	反応時間	クリニック/毎週	変化なし
	精神運動警戒タスク	モバイル/毎日	変化なし
全般	MoCA	毎月	改善

【表 1 1】

表 1 1

	n	MoCA スコア、平均(SD)
ベースライン	20	20.5(2.6)
28 日目	20	(22.8(4.6)
28 日目の CFB	20	2.3(2.9)

【 0 4 0 8】

実施例 2

A D のマウスモデル

当該技術分野で公知である A D の多数のマウスモデルが存在する。任意のそのようなモデル（T G 2 5 7 6、A P P / P S 1、5 X F A D、A P P 2 3、P D A P P、T g C R N D 8、3 × T g − A D、A P O E、T R E M 2、又は過剰なアミロイドベータ産生に関連する他の A D マウス株を含むが、これらに限定されない）は、本明細書に開示される併用療法（例えば、N M D A P A M + 抗アミロイドベータ抗体、又は C Y P 4 6 A 1 阻害剤 + 抗アミロイドベータ抗体）の薬理学的効果を評価するために有用であろう。齧歯類モデルは、モリス水迷路（M W M）、放射状迷路、Y 迷路、T 迷路、恐怖条件付け（F C）、及び新規物体認識（N O R）試験などの行動試験を使用して評価される。これらの試験

は、AD患者における認知障害の後期段階に対応する、学習、記憶、及び認知機能の指標として重要な役割を果たす (Nakai et al., Alzheimer's Disease Animal Models: Elucidation of Biomarker and Therapeutic Approaches for Cognitive Impairment; Int. J. Mol. Sci., 22:5549 (2021))。

【0409】

簡潔には、ADモデルトランスジェニックマウスに、ビヒクル単独（プラセボ）、NMDA PAM単独、抗アミロイドベータ抗体単独、又はNMDA PAM及び抗アミロイドベータ抗体の組み合わせが投与される。代替的に、マウスに、ビヒクル単独（プラセボ）、CYP46A1阻害剤単独、抗アミロイドベータ抗体単独、又はCYP46A1阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体の組み合わせが投与される。次いで、マウスは、認知機能及び記憶機能を評価するための様々な古典的行動タスクを使用して評価されるであろう。加えて、ADに関連するバイオマーカーも評価されるであろう。

10

【0410】

均等物

当業者は、日常的にすぎない実験を使用して、本明細書に記載される化合物、粗製物、及びその使用方法の多数の均等物を認識するか、又は確認することができるであろう。そのような均等物は、本発明の範囲内とみなされる。

20

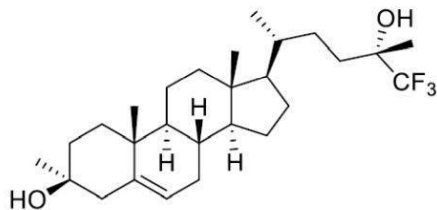
【0411】

番号付けされた実施形態

本開示のある特定の実施形態が、以下の番号付けされた段落に記載される。

1. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を治療する方法であって、対象に、式

【化3】



(化合物1)

30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

2. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態1に記載の方法。

3. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態1又は2に記載の方法。

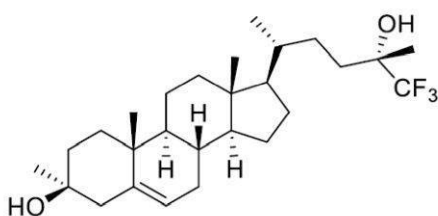
4. 約3 mg / 日の化合物1が、対象に投与される、実施形態3に記載の方法。

5. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態1～4のいずれか1つに記載の方法。

40

6. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、式

【化4】



(化合物1)

50

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

7. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 6 に記載の方法。

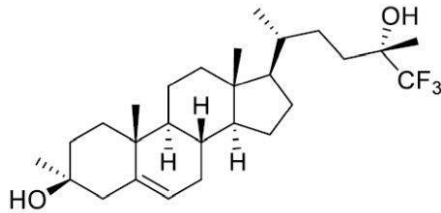
8. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 6 又は 7 に記載の方法。

9. 約 3 mg / 日の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 8 に記載の方法。

10. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 6 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

11. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、式

【化 5】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

12. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 11 に記載の方法。

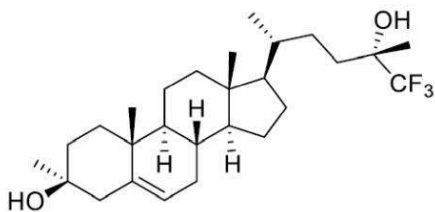
13. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 11 又は 12 に記載の方法。

14. 約 3 mg / 日の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 13 に記載の方法。

15. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 11 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

16. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、式

【化 6】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

17. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 16 に記載の方法。

18. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 16 又は 17 に記載の方法。

19. 約 3 mg / 日の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 18 に記載の方法。

20. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 16 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法。

21. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、式

10

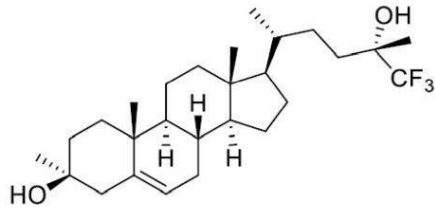
20

30

40

50

【化 7】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

22. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 21 に記載の方法。 10

23. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 21 又は 22 に記載の方法。

24. 約 3 mg / 日の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 23 に記載の方法。

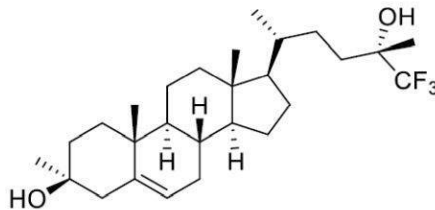
25. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 21 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の方法。

26. 対象が、成人である、実施形態 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の方法。

27. 式

【化 8】

20



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) の治療に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

28. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 27 に記載の使用のための化合物。 30

29. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 27 又は 28 に記載の方法。

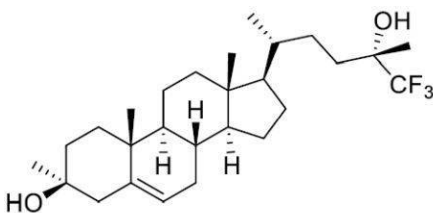
30. 1 日当たり約 3 mg の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 29 に記載の使用のための化合物。

31. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 27 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

32. 式

【化 9】

40



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

33. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 32 50

に記載の使用のための化合物。

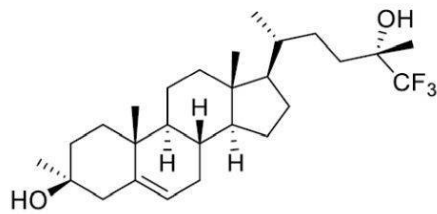
34．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態32又は33に記載の使用のための化合物。

35．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態34に記載の使用のための化合物。

36．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態32～35のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

37．式

【化10】



(化合物1)

10

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

38．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態37に記載の使用のための化合物。

20

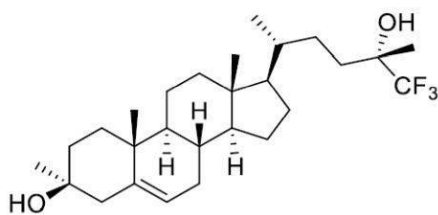
39．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態37又は38に記載の使用のための化合物。

40．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態39に記載の使用のための化合物。

41．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態37～40のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

42．式

【化11】



(化合物1)

30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害(MCI)を有する対象における学習の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

43．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態42に記載の使用のための化合物。

44．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態42又は43に記載の使用のための化合物。

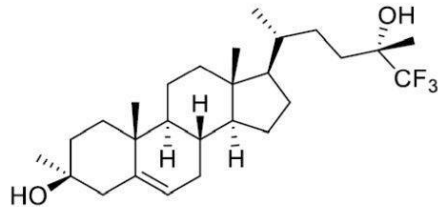
45．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態44に記載の使用のための化合物。

46．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態42～45のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

47．式

50

【化 1 2】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

48. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 47 に記載の使用のための化合物。

49. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 47 又は 48 に記載の使用のための化合物。

50. 1 日当たり約 3 mg の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 49 に記載の使用のための化合物。

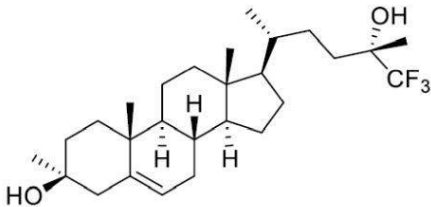
51. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 47 ~ 50 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

52. 対象が、成人である、実施形態 27 ~ 51 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

20

53. 式

【化 1 3】



(化合物 1)

30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を治療するための薬剤の製造のための使用。

54. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 53 に記載の使用。

55. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 53 又は 54 に記載の使用。

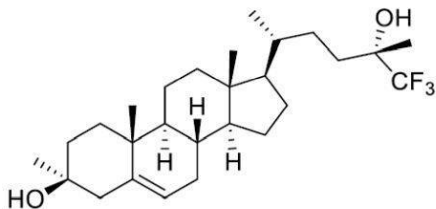
56. 1 日当たり約 3 mg の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 55 に記載の使用。

57. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 53 ~ 56 のいずれか 1 つに記載の使用。

40

58. 式

【化 1 4】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、アルツハイマー病に関

50

連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための使用。

59．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態58に記載の使用。

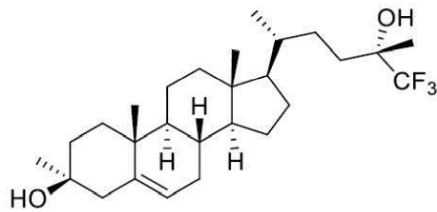
60．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態58又は59に記載の使用。

61．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態60に記載の使用。

62．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態58～61のいずれか1つに記載の使用。

63．式

【化15】



(化合物1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための使用。

64．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態63に記載の使用。

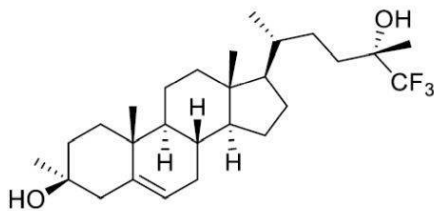
65．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態63又は64に記載の使用。

66．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態65に記載の使用。

67．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態63～66のいずれか1つに記載の使用。

68．式

【化16】



(化合物1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習を改善するための薬剤の製造のための使用。

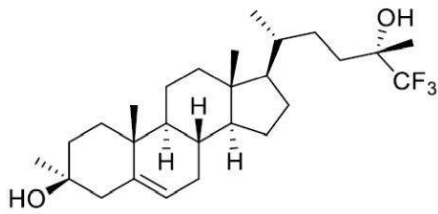
69．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態68に記載の使用。

70．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態68又は69に記載の使用。

71．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態70に記載の使用。

72．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態68～71のいずれか1つに記載の使用。

73. 式
【化17】



(化合物1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知障害（MCI）を有する対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための使用。

10

74. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態73に記載の使用。

75. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態73又は74に記載の使用。

76. 1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態75に記載の使用。

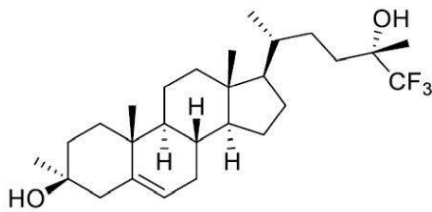
77. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態73～76のいずれか1つに記載の使用。

20

78. 対象が、成人である、実施形態53～77のいずれか1つに記載の使用。

79. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、式

【化18】



(化合物1)

30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

80. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態79に記載の方法。

81. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態79又は80に記載の方法。

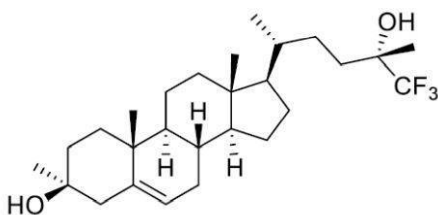
82. 約3mg／日の化合物1が、対象に投与される、実施形態81に記載の方法。

83. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態79～82のいずれか1つに記載の方法。

84. アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、式

40

【化19】



(化合物1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

50

85. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態84に記載の方法。

86. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態84又は85に記載の方法。

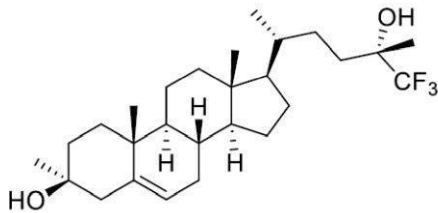
87. 約3mg／日の化合物1が、対象に投与される、実施形態86に記載の方法。

88. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態84～87のいずれか1つに記載の方法。

89. アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、式

【化20】

10



(化合物1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

90. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態89に記載の方法。

20

91. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態89又は90に記載の方法。

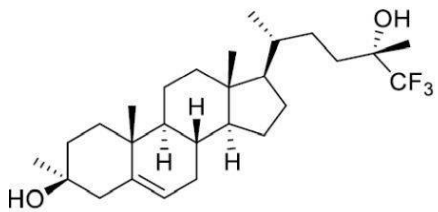
92. 約3mg／日の化合物1が、対象に投与される、実施形態91に記載の方法。

93. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態89～92のいずれか1つに記載の方法。

94. アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、式

【化21】

30



(化合物1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

95. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態94に記載の方法。

96. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態94又は95に記載の方法。

40

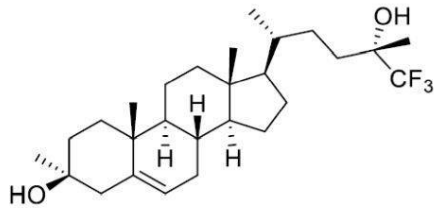
97. 約3mg／日の化合物1が、対象に投与される、実施形態96に記載の方法。

98. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態94～97のいずれか1つに記載の方法。

99. アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、式

50

【化 2 2】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

100. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 99 に記載の方法。 10

101. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 99 又は 100 に記載の方法。

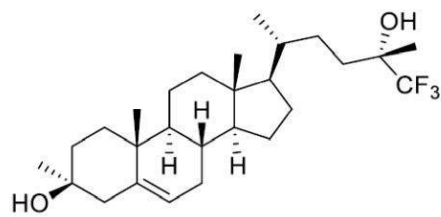
102. 約 3 mg / 日の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 101 に記載の方法。

103. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 99 ~ 102 のいずれか 1 つに記載の方法。

104. 対象が、成人である、実施形態 79 ~ 103 のいずれか 1 つに記載の方法。

105. 式

【化 2 3】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症の治療に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

106. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 105 に記載の使用のための化合物。 30

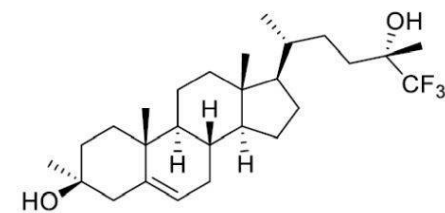
107. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 mg / 日の用量で対象に投与される、実施形態 105 又は 106 に記載の使用のための化合物。

108. 1 日当たり約 3 mg の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 107 に記載の使用のための化合物。

109. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 105 ~ 108 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

110. 式

【化 2 4】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

111. 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 1 50

10に記載の使用のための化合物。

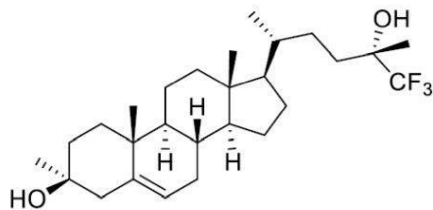
112．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態110又は111に記載の使用のための化合物。

113．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態112に記載の使用のための化合物。

114．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態110～113のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

115．式

【化25】



(化合物1)

10

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

116．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態115に記載の使用のための化合物。

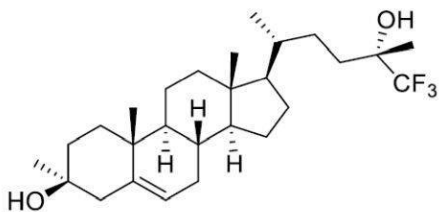
117．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態115又は116に記載の使用のための化合物。

118．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態117に記載の使用のための化合物。

119．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態115～118のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

120．式

【化26】



(化合物1)

30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

121．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態120に記載の使用のための化合物。

122．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg／日の用量で対象に投与される、実施形態120又は121に記載の使用のための化合物。

123．1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態122に記載の使用のための化合物。

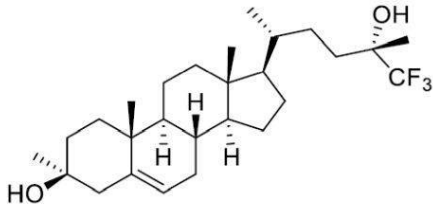
124．化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態120～123のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

125．式

40

50

【化 2 7】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶の改善に使用するための化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

1 2 6 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 1 2 5 に記載の使用のための化合物。

1 2 7 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 m g / 日の用量で対象に投与される、実施形態 1 2 5 又は 1 2 6 に記載の使用のための化合物。

1 2 8 . 1 日当たり約 3 m g の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 1 2 7 に記載の使用のための化合物。

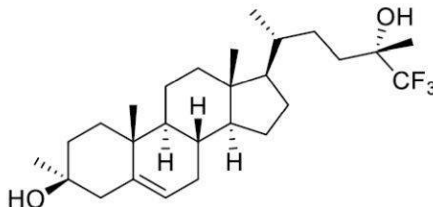
1 2 9 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 1 2 5 ~ 1 2 8 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

1 3 0 . 対象が、成人である、実施形態 1 0 5 ~ 1 2 9 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

20

1 3 1 . 式

【化 2 8】



(化合物 1)

30

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療するための薬剤の製造のための使用。

1 3 2 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 1 3 1 に記載の使用。

1 3 3 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 m g / 日の用量で対象に投与される、実施形態 1 3 1 又は 1 3 2 に記載の使用。

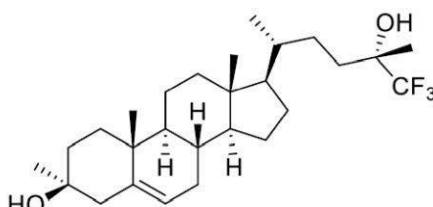
1 3 4 . 1 日当たり約 3 m g の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 1 3 3 に記載の使用。

1 3 5 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 1 3 1 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

40

1 3 6 . 式

【化 2 9】



(化合物 1)

50

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善するための薬剤の製造のための使用。

137. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態136に記載の使用。

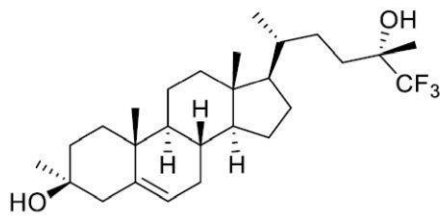
138. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg/日の用量で対象に投与される、実施形態136又は137に記載の使用。

139. 1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態138に記載の使用。

140. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態136～139のいずれか1つに記載の使用。

141. 式

【化30】



(化合物1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善するための薬剤の製造のための使用。

142. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態141に記載の使用。

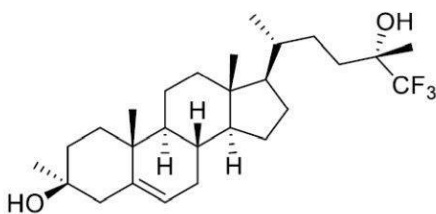
143. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg/日の用量で対象に投与される、実施形態141又は142に記載の使用。

144. 1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態143に記載の使用。

145. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態141～144のいずれか1つに記載の使用。

146. 式

【化31】



(化合物1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善するための薬剤の製造のための使用。

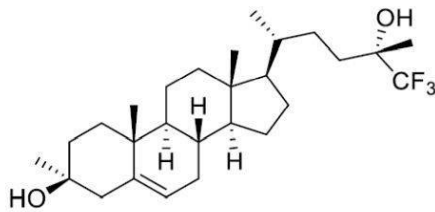
147. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態146に記載の使用。

148. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、約3mg/日の用量で対象に投与される、実施形態146又は147に記載の使用。

149. 1日当たり約3mgの化合物1が、対象に投与される、実施形態148に記載の使用。

150. 化合物1又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態146～149のいずれか1つに記載の使用。

1 5 1 . 式
【化 3 2】



(化合物 1)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用であって、アルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善するための薬剤の製造のための使用。

1 5 2 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、対象に毎日投与される、実施形態 1 5 1 に記載の使用。

1 5 3 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、約 3 m g / 日の用量で対象に投与される、実施形態 1 5 1 又は 1 5 2 に記載の使用。

1 5 4 . 1 日当たり約 3 m g の化合物 1 が、対象に投与される、実施形態 1 5 3 に記載の使用。

1 5 5 . 化合物 1 又はその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態 1 5 1 ~ 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

1 5 6 . 対象が、成人である、実施形態 1 3 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 つに記載の使用。

1 5 7 . 薬学的組成物であって、

- (a) N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子と、
- (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、
- (c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

1 5 8 . N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子が、9 - ヨードフェナントレン - 3 - カルボン酸 (U B P 5 1 2) 、 6 - (4 - メチルペンチル) ナフタレン - 2 - カルボン酸 (U B P 6 8 4) 、 4 - シクロヘキシル - N - (7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - プロピル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド (G N E - 9 2 7 8) 、 2 - ブチル - 7 - ((エチル (フェニル) アミノ) メチル) - 5 H - [1 , 3 , 4] チアジアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン (G N E - 3 4 7 6) 、 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - 3 - ニコチノチノイル - 5 - オキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) 安息香酸塩メチル (P Y D - 1 1 1) 、 4 - (3 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) エチル) - 5 - オキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - イル) 安息香酸塩メチル (P Y D - 1 0 6) 、 3 - クロロフェニル (6 , 7 - ジメトキシ - 1 - [(4 - メトキシフェノキシ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メタノン (C I Q) 、 N Y X - 4 5 8 、 及びプラジネムドル (p l a z i n e m d o r) (5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - シクロプロピル - 3 - (2 - (3 - フルオロ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 3 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン) 、 及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態 1 5 7 に記載の薬学的組成物。

1 5 9 . N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子が、神経活性ステロイド、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 5 7 に記載の薬学的組成物。

1 6 0 . 神経活性ステロイドが、化合物 B 1 ~ B 5 4 3 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 1 5 9 に記載の薬学的組成物。

1 6 1 . 神経活性ステロイドが、化合物 B 1 ~ B 1 4 0 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 1 6 0 に記載の薬学的組成物。

1 6 2 . 神経活性ステロイドが、化合物 B 1 5 0 ~ B 2 4 5 のうちのいずれか 1 つ、及び

10

20

30

40

50

その薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 160 に記載の薬学的組成物。

163. 神経活性ステロイドが、化合物 B 273 ~ B 349 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 160 に記載の薬学的組成物。

164. 神経活性ステロイドが、化合物 B 395 ~ B 432 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 160 に記載の薬学的組成物。

164 A. 神経活性ステロイドが、化合物 B 433 ~ B 443 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 160 に記載の薬学的組成物。

164 B. 神経活性ステロイドが、化合物 B 444 ~ B 451 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 160 に記載の薬学的組成物。

164 C. 神経活性ステロイドが、化合物 B 452 ~ B 477 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 160 に記載の薬学的組成物。

164 D. 神経活性ステロイドが、化合物 B 478 ~ B 530 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 160 に記載の薬学的組成物。

164 E. 神経活性ステロイドが、化合物 B 531 ~ B 543 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 160 に記載の薬学的組成物。

165. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ (BAN 2401)、アデュカナマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態 157 ~ 164 E のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

166. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 157 ~ 164 E のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

167. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、実施形態 166 に記載の薬学的組成物。

168. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 166 に記載の薬学的組成物。

169. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 166 に記載の薬学的組成物。

170. 当該抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトの IgG1、IgG2、IgG3、又は IgG4 の定常ドメインを含む、実施形態 166 ~ 169 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

171. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト IgG1 定常領域を含む、実施形態 170 に記載の薬学的組成物。

172. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、実施形態 157 ~ 171 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

173. 抗原結合断片が、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖 Fv 分子 (scFv)、二重特異性一本鎖 Fv 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単一ドメイン抗体 (dAb) である、実施形態 157 ~ 172 のいずれか 1

10

20

30

40

50

つに記載の薬学的組成物。

174. 重鎖が、配列番号9のアミノ酸配列を含む、実施形態157～173のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

175. 軽鎖が、配列番号10のアミノ酸配列を含む、実施形態157～174のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

176. 抗アミロイドベータ抗体が、アデュカヌマブである、実施形態157～175のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

177. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態157～175のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

178. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態157～175のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

179. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、実施形態157～178のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

180. 薬学的組成物であって、

(a) CYP46A1阻害剤と、

(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片と、

(c) 薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

181. CYP46A1阻害剤が、TAK-935、化合物A1～A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態180に記載の薬学的組成物。

182. CYP46A1阻害剤が、TAK-935、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態181に記載の薬学的組成物。

183. CYP46A1阻害剤が、化合物A1～A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態181に記載の薬学的組成物。

184. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガントネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ(BAN2401)、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態180～183のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

185. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態157～164E又は180～184のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

186. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含む、実施形態185に記載の薬学的組成物。

187. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態185に記載の薬学的組成物。

188. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態185に記載の薬学的組成物。

189. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHCD

10

20

30

40

50

R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 14 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 157~164 E 又は 180~184 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

190. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む、実施形態 189 に記載の薬学的組成物。

191. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む、実施形態 189 に記載の薬学的組成物。

192. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 17 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む、実施形態 189 に記載の薬学的組成物。

10

193. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 21 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 22 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む H C D R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 157~164 E 又は 180~184 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

20

194. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む、実施形態 193 に記載の薬学的組成物。

195. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、実施形態 193 に記載の薬学的組成物。

196. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 27 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、実施形態 193 に記載の薬学的組成物。

197. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む H C D R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 157~164 E 又は 180~184 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

30

198. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む、実施形態 197 に記載の薬学的組成物。

199. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む、実施形態 197 に記載の薬学的組成物。

200. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 37 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む、実施形態 197 に記載の薬学的組成物。

40

201. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む H C D R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 46 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 157~164 E 又は 180~184 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

50

202. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 47 のアミノ酸配列を含む、実施形態 201 に記載の薬学的組成物。

203. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む、実施形態 201 に記載の薬学的組成物。

204. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 47 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む、実施形態 201 に記載の薬学的組成物。

205. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 51 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 53 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 54 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 55 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 157 ~ 164 E 又は 180 ~ 184 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

206. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む、実施形態 205 に記載の薬学的組成物。

207. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 58 のアミノ酸配列を含む、実施形態 205 に記載の薬学的組成物。

208. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 57 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 58 のアミノ酸配列を含む、実施形態 205 に記載の薬学的組成物。

209. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 63 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 64 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 157 ~ 164 E 又は 180 ~ 184 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

210. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む、実施形態 209 に記載の薬学的組成物。

211. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む、実施形態 209 に記載の薬学的組成物。

212. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 67 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む、実施形態 209 に記載の薬学的組成物。

213. 当該抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトの IgG1、IgG2、IgG3、又は IgG4 の定常ドメインを含む、実施形態 180 ~ 212 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

214. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト IgG1 定常領域を含む、実施形態 213 に記載の薬学的組成物。

215. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、実施形態 157 ~ 214 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

216. 抗原結合断片が、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖 Fv 分子 (scFv)、二重特異性一本鎖 Fv 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単一ドメイン抗体 (dAb) である、実施形態 157 ~ 215 のいずれか 1 つに記載の薬学的組成物。

217. 重鎖が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 157 ~ 216 のいずれか

10

20

30

40

50

1 つに記載の薬学的組成物。

218. 軽鎖が、配列番号10のアミノ酸配列を含む、実施形態157~217のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

219. 抗アミロイドベータ抗体が、アデュカヌマブである、実施形態157~218のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

220. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態157~219のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

221. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態157~219のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

10

222. 重鎖が、配列番号19のアミノ酸配列を含む、実施形態157~216のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

223. 軽鎖が、配列番号20のアミノ酸配列を含む、実施形態157~216又は222のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

224. 抗アミロイドベータ抗体が、ソラネズマブである、実施形態157~216又は222~223のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

225. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ソラネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態157~216又は222~224のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

20

226. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのソラネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態157~216又は222~224のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

227. 重鎖が、配列番号29のアミノ酸配列を含む、実施形態157~216のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

228. 軽鎖が、配列番号30のアミノ酸配列を含む、実施形態157~216又は227のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

229. 抗アミロイドベータ抗体が、クレネズマブである、実施形態157~216又は227~228のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

230. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、クレネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態157~216又は227~230のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

30

231. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのクレネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態157~216又は227~230のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

232. 重鎖が、配列番号39のアミノ酸配列を含む、実施形態157~216のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

233. 軽鎖が、配列番号40のアミノ酸配列を含む、実施形態157~216又は232のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

234. 抗アミロイドベータ抗体が、ガンテネルマブである、実施形態157~216又は232~233のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

40

235. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ガンテネルマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態157~216又は232~234のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

236. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのガンテネルマブの結合を競合的に阻害する、実施形態157~216又は232~234のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

237. 重鎖が、配列番号49のアミノ酸配列を含む、実施形態157~216のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

238. 軽鎖が、配列番号50のアミノ酸配列を含む、実施形態157~216又は23

50

7のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

239. 抗アミロイドベータ抗体が、ポネズマブである、実施形態157～216又は237～238のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

240. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ポネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態157～216又は237～239のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

241. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのポネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態157～216又は237～239のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

242. 重鎖が、配列番号59のアミノ酸配列を含む、実施形態157～216のいずれか1つに記載の薬学的組成物。 10

243. 軽鎖が、配列番号60のアミノ酸配列を含む、実施形態157～216又は242のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

244. 抗アミロイドベータ抗体が、バピヌズマブである、実施形態157～216又は242～244のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

245. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態157～216又は242～244のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

246. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのバピヌズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態157～216又は242～244のいずれか1つに記載の薬学的組成物。 20

247. 重鎖が、配列番号69のアミノ酸配列を含む、実施形態157～216のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

248. 軽鎖が、配列番号70のアミノ酸配列を含む、実施形態157～216又は247のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

249. 抗アミロイドベータ抗体が、レカヌマブである、実施形態157～216又は247～249のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

250. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、レカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態157～216又は247～249のいずれか1つに記載の薬学的組成物。 30

251. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのレカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態157～216又は247～249のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

252. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、実施形態157～251のいずれか1つに記載の薬学的組成物。

253. 第1の容器と、第2の容器と、添付文書と、を含む、キットであって、

第1の容器が、NMDA受容体陽性アロステリック調節因子を含む組成物を含み、

第2の容器が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を含み、

添付文書が、対象におけるアルツハイマー病を治療するための指示を含む、キット。 40

254. NMDA受容体陽性アロステリック調節因子が、9-ヨードフェナントレン-3-カルボン酸(UBP512)、6-(4-メチルペンチル)ナフタレン-2-カルボン酸(UBP684)、4-シクロヘキシル-N-(7-ヒドロキシ-5-メチル-2-プロピル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド(GNE-9278)、2-ブチル-7-((エチル(フェニル)アミノ)メチル)-5H-[1,3,4]チアジアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン(GNE-3476)、4-(4-ヒドロキシ-1-(2-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-3-ニコチノチノイル-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル(PYD-111)、4-(3-アセチル-4-ヒドロキシ-1-(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-5-オキ

10

20

30

40

50

ソー 2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル(PYD-106)、3-クロロフェニル)(6, 7-ジメトキシ-1-[(4-メトキシフェノキシ)メチル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(CIQ)、NYX-458、及びプラジネムドル(plazinemdor)(5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3, 7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン)、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態253に記載のキット。

255. NMDA受容体陽性アロステリック調節因子が、神経活性ステロイド、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態253に記載のキット。

256. 神経活性ステロイドが、化合物B1~B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載のキット。

257. 神経活性ステロイドが、化合物B1~B140のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載のキット。

258. 神経活性ステロイドが、化合物B150~B245のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載のキット。

259. 神経活性ステロイドが、化合物B273~B349のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載のキット。

260. 神経活性ステロイドが、化合物B395~B432のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載のキット。

260A. 神経活性ステロイドが、化合物B433~B443のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載の薬学的組成物。

260B. 神経活性ステロイドが、化合物B444~B451のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載の薬学的組成物。

260C. 神経活性ステロイドが、化合物B452~B477のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載の薬学的組成物。

260D. 神経活性ステロイドが、化合物B478~B530のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載の薬学的組成物。

260E. 神経活性ステロイドが、化合物B531~B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態255に記載の薬学的組成物。

261. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ(BAN2401)、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態253~260Eのいずれか1つに記載のキット。

262. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態253~260Eのいずれか1つに記載のキット。

263. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含む、実施形態262に記載のキット。

264. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態26

10

20

30

40

50

2に記載のキット。

265. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態262に記載のキット。

266. 当該抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトのIgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4の定常ドメインを含む、実施形態253~265のいずれか1つに記載のキット。

267. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトIgG1定常領域を含む、実施形態266に記載のキット。

268. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、実施形態253~267のいずれか1つに記載のキット。

269. 抗原結合断片が、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖Fv分子(scFv)、二重特異性一本鎖Fv二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単一ドメイン抗体(dAb)である、実施形態253~268のいずれか1つに記載のキット。

270. 重鎖が、配列番号9のアミノ酸配列を含む、実施形態253~269のいずれか1つに記載のキット。

271. 軽鎖が、配列番号10のアミノ酸配列を含む、実施形態253~270のいずれか1つに記載のキット。

272. 抗アミロイドベータ抗体が、アデュカヌマブである、実施形態253~271のいずれか1つに記載のキット。

273. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態253~272のいずれか1つに記載のキット。

274. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態253~272のいずれか1つに記載のキット。

275. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、実施形態253~274のいずれか1つに記載のキット。

276. 第1の容器と、第2の容器と、添付文書と、を含む、キットであって、

第1の容器が、CYP46A1阻害剤を含む組成物を含み、

第2の容器が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を含む組成物を含み、添付文書が、対象におけるアルツハイマー病を治療するための指示を含む、キット。

277. CYP46A1阻害剤が、TAK-935、化合物A1~A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態276に記載のキット。

278. CYP46A1阻害剤が、TAK-935、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態277に記載のキット。

279. CYP46A1阻害剤が、化合物A1~A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態278に記載のキット。

280. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガントネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ(BAN2401)、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態276~279のいずれか1つに記載のキット。

281. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むLCDR3を

10

20

30

40

50

含む、軽鎖可変ドメイン（V L）と、を含む、実施形態 2 7 6～2 7 9 のいずれか 1 つに記載のキット。

2 8 2．重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 1 に記載のキット。

2 8 3．軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 1 に記載のキット。

2 8 4．重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 1 に記載のキット。

2 8 5．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

（a）（i）配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、（i i）配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び（i i i）配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン（V H）と、

（b）（i）配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、（i i）配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び（i i i）配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン（V L）と、を含む、実施形態 2 5 3～2 7 9 のいずれか 1 つに記載のキット。

2 8 6．重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 5 に記載のキット。

2 8 7．軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 5 に記載のキット。

2 8 8．重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 5 に記載のキット。

2 8 9．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

（a）（i）配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、（i i）配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び（i i i）配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン（V H）と、

（b）（i）配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、（i i）配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び（i i i）配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン（V L）と、を含む、実施形態 2 5 3～2 7 9 のいずれか 1 つに記載のキット。

2 9 0．重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 9 に記載のキット。

2 9 1．軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 9 に記載のキット。

2 9 2．重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 8 9 に記載のキット。

2 9 3．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

（a）（i）配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、（i i）配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び（i i i）配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む、重鎖可変ドメイン（V H）と、

（b）（i）配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、（i i）配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び（i i i）配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン（V L）と、を含む、実施形態 2 5 3～2 7 9 のいずれか 1 つに記載のキット。

2 9 4．重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 9 3 に記載のキット。

2 9 5．軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 9 3 に記載のキット。

10

20

30

40

50

296. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号37のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号38のアミノ酸配列を含む、実施形態293に記載のキット。

297. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号41のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号42のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号43のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号44のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号45のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号46のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態253~279のいずれか1つに記載のキット。

298. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号47のアミノ酸配列を含む、実施形態297に記載のキット。

299. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号48のアミノ酸配列を含む、実施形態297に記載のキット。

300. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号47のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号48のアミノ酸配列を含む、実施形態297に記載のキット。

301. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号51のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号52のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号53のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号54のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号55のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号56のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態253~279のいずれか1つに記載のキット。

302. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号57のアミノ酸配列を含む、実施形態301に記載のキット。

303. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号58のアミノ酸配列を含む、実施形態301に記載のキット。

304. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号57のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号58のアミノ酸配列を含む、実施形態301に記載のキット。

305. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号61のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号62のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号63のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号64のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号65のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号66のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態253~279のいずれか1つに記載のキット。

306. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号67のアミノ酸配列を含む、実施形態305に記載のキット。

307. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号68のアミノ酸配列を含む、実施形態305に記載のキット。

308. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号67のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号68のアミノ酸配列を含む、実施形態305に記載のキット。

309. 当該抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトのIgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4の定常ドメインを含む、実施形態253~308のいずれか

10

20

30

40

50

1つに記載のキット。

310．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトIgG1定常領域を含む、実施形態309に記載のキット。

311．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、実施形態253～310のいずれか1つに記載のキット。

312．抗原結合断片が、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖Fv分子(scFv)、二重特異性一本鎖Fv二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単ドメイン抗体(dAb)である、実施形態253～311のいずれか1つに記載のキット。

313．重鎖が、配列番号9のアミノ酸配列を含む、実施形態253～312のいずれか1つに記載のキット。

314．軽鎖が、配列番号10のアミノ酸配列を含む、実施形態253～313のいずれか1つに記載のキット。

315．抗アミロイドベータ抗体が、アデュカヌマブである、実施形態253～314のいずれか1つに記載のキット。

316．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態253～315のいずれか1つに記載のキット。

317．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態253～316のいずれか1つに記載のキット。

318．重鎖が、配列番号19のアミノ酸配列を含む、実施形態253～312のいずれか1つに記載のキット。

319．軽鎖が、配列番号20のアミノ酸配列を含む、実施形態253～312又は318のいずれか1つに記載のキット。

320．抗アミロイドベータ抗体が、ソラネズマブである、実施形態253～312又は319のいずれか1つに記載のキット。

321．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ソラネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態253～312又は318～320のいずれか1つに記載のキット。

322．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのソラネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態253～312又は318～320のいずれか1つに記載のキット。

323．重鎖が、配列番号29のアミノ酸配列を含む、実施形態253～312のいずれか1つに記載のキット。

324．軽鎖が、配列番号30のアミノ酸配列を含む、実施形態253～312又は323のいずれか1つに記載のキット。

325．抗アミロイドベータ抗体が、クレネズマブである、実施形態253～312又は323～324のいずれか1つに記載のキット。

326．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、クレネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態253～312又は323～325のいずれか1つに記載のキット。

327．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのクレネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態253～312又は323～325のいずれか1つに記載のキット。

328．重鎖が、配列番号39のアミノ酸配列を含む、実施形態253～312のいずれか1つに記載のキット。

329．軽鎖が、配列番号40のアミノ酸配列を含む、実施形態253～312又は328のいずれか1つに記載のキット。

330．抗アミロイドベータ抗体が、ガンテネルマブである、実施形態253～312又

10

20

30

40

50

は 3 2 8 ~ 3 2 9 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 1 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ガンテネルマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 2 8 ~ 3 3 0 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 2 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのガンテネルマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 2 8 ~ 3 3 0 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 3 . 重鎖が、配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 4 . 軽鎖が、配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 3 3 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 5 . 抗アミロイドベータ抗体が、ポネズマブである、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 3 3 ~ 3 3 4 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 6 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ポネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 3 3 ~ 3 3 5 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 7 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのポネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 3 3 ~ 3 3 5 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 8 . 重鎖が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 3 9 . 軽鎖が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 3 8 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 0 . 抗アミロイドベータ抗体が、バピヌズマブである、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 3 8 ~ 3 3 9 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 1 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 3 8 ~ 3 4 0 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 2 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのバピヌズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 3 8 ~ 3 4 0 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 3 . 重鎖が、配列番号 6 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 4 . 軽鎖が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 4 3 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 5 . 抗アミロイドベータ抗体が、レカヌマブである、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 4 3 ~ 3 4 4 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 6 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、レカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 4 3 ~ 3 4 5 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 7 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのレカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 2 5 3 ~ 3 1 2 又は 3 4 3 ~ 3 4 5 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 8 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、実施形態 2 5 3 ~ 3 4 7 のいずれか 1 つに記載のキット。

3 4 9 . アルツハイマー病を治療又は予防するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

3 5 0 . アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための方法

10

20

30

40

50

であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

351. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

352. 認知障害が、軽度認知障害である、実施形態 350 又は 351 に記載の方法。

353. アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

354. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

355. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を含む治療の方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

356. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

357. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

358. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

359. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

360. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

361. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

362. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

363. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

364. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

365. NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、9-ヨードフェナントレン-3-カルボン酸 (UBP 512)、6-(4-メチルペンチル) ナフタレン-2-カルボン

10

20

30

40

50

酸（UBP684）、4-シクロヘキシル-N-（7-ヒドロキシ-5-メチル-2-プロピル〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-6-イル）ベンゼンスルホンアミド（GNE-9278）、2-ブチル-7-（（（エチル（フェニル）アミノ）メチル）-5H-〔1, 3, 4〕チアジアゾロ〔3, 2-a〕ピリミジン-5-オン（GNE-3476）、4-（4-ヒドロキシ-1-（2-（6-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-3-ニコチノチノイル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル）安息香酸塩メチル（PYD-111）、4-（3-アセチル-4-ヒドロキシ-1-（2-（2-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル）安息香酸塩メチル（PYD-106）、3-クロロフェニル）（6, 7-ジメトキシ-1-〔（4-メトキシフェノキシ）メチル〕-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）メタノン（CIQ）、NYX-458、及びプラジネムドル（plazinemdor）（5-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-シクロプロピル-3-（2-（3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル）-2-オキソエチル）-3, 7-ジヒドロ-4H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-オン）、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態349～364のいずれか1つに記載の方法。

10

366. NMDA受容体陽性アロステリック調節因子が、神経活性ステロイド、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態349～364のいずれか1つに記載の方法。

367. 神経活性ステロイドが、化合物B1～B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態366に記載の方法。

20

368. 神経活性ステロイドが、化合物B1～B140のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の方法。

369. 神経活性ステロイドが、化合物B150～B245のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の方法。

370. 神経活性ステロイドが、化合物B273～B349のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の方法。

371A. 神経活性ステロイドが、化合物B395～B432のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の方法。

371B. 神経活性ステロイドが、化合物B433～B443のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の薬学的組成物。

30

371C. 神経活性ステロイドが、化合物B444～B451のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の薬学的組成物。

371D. 神経活性ステロイドが、化合物B452～B477のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の薬学的組成物。

371E. 神経活性ステロイドが、化合物B478～B530のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の薬学的組成物。

40

371F. 神経活性ステロイドが、化合物B531～B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態367に記載の薬学的組成物。

371. NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、実施形態349～371Fのいずれか1つに記載の方法。

372. NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、連続的に投与される、実施形態349～371Fのいずれか1つに記載の方法。

373. NMDA受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はそ

50

の抗原結合断片が、別々に投与される、実施形態 349～371F のいずれか 1 つに記載の方法。

374. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の前に投与される、実施形態 372 又は 373 に記載の方法。

375. NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される、実施形態 372 又は 373 に記載の方法。

376. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度が、同じである、実施形態 349～375 のいずれか 1 つに記載の方法。

377. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度が、異なる、実施形態 349～375 のいずれか 1 つに記載の方法。

378. アルツハイマー病を治療又は予防するための方法であって、治療又は予防を必要とする対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

379. アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

380. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

381. 認知障害が、軽度認知障害である、実施形態 379 又は 380 に記載の方法。

382. アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

383. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

384. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を治療する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

385. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

386. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

387. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

388. アルツハイマー病に関連する軽度認知障害 (MCI) を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

389. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を治療する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

390. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における遂行機能を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1 阻害剤、及び (b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

391. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における作業

10

20

30

40

50

記憶を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

392. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

393. 対象におけるアルツハイマー病に関連する軽度認知症を有する対象における学習及び作業記憶を改善する方法であって、対象に、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

394. CYP46A1阻害剤が、TAK-935、化合物A1~A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態378~393のいずれか1つに記載の方法。

395. CYP46A1阻害剤が、TAK-935、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態394に記載の方法。

396. CYP46A1阻害剤が、化合物A1~A182のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態394に記載の方法。

397. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ(BAN2401)、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態349~396のいずれか1つに記載の方法。

398. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態349~396のいずれか1つに記載の方法。

399. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含む、実施形態398に記載の方法。

400. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態398に記載の方法。

401. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態398に記載の方法。

402. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号14のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号15のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号16のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態349~397のいずれか1つに記載の方法。

403. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号17のアミノ酸配列を含む、実施形態402に記載の方法。

404. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号18のアミノ酸配列を含む、実施形態402に記載の方法。

405. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号17のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号18のアミノ酸配列を含む、実施形態402に記載の方法。

406. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHCD

10

20

30

40

50

R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(ii) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (iii) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 349～396 のいずれか 1 つに記載の方法。

407. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む、実施形態 406 に記載の方法。

408. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、実施形態 406 に記載の方法。

409. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 27 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、実施形態 406 に記載の方法。

410. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(ii) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (iii) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む H C D R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(ii) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (iii) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 349～396 のいずれか 1 つに記載の方法。

411. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む、実施形態 410 に記載の方法。

412. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む、実施形態 410 に記載の方法。

413. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 37 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む、実施形態 410 に記載の方法。

414. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 41 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(ii) 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (iii) 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む H C D R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 44 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(ii) 配列番号 45 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (iii) 配列番号 46 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 349～396 のいずれか 1 つに記載の方法。

415. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 47 のアミノ酸配列を含む、実施形態 414 に記載の方法。

416. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む、実施形態 414 に記載の方法。

417. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 47 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む、実施形態 414 に記載の方法。

418. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 51 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(ii) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (iii) 配列番号 53 のアミノ酸配列を含む H C D R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 54 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(ii) 配列番号 55 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (iii) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 349～396 のいずれか 1 つに記載の方法。

419. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む、実施形態 418 に記載の方法。

420. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 58 のアミノ酸配列を含む、実施形態 4

10

20

30

40

50

18に記載の方法。

421. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号57のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号58のアミノ酸配列を含む、実施形態418に記載の方法。

422. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号61のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号62のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号63のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号64のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号65のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号66のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態349~396のいずれか1つに記載の方法。

423. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号67のアミノ酸配列を含む、実施形態422に記載の方法。

424. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号68のアミノ酸配列を含む、実施形態422に記載の方法。

425. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号67のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号68のアミノ酸配列を含む、実施形態422に記載の方法。

426. 当該抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトのIgG1、IgG2、IgG3、又はIgG4の定常ドメインを含む、実施形態349~425のいずれか1つに記載の方法。

427. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトIgG1定常領域を含む、実施形態426に記載の方法。

428. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、実施形態349~427のいずれか1つに記載の方法。

429. 抗原結合断片が、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖Fv分子 (scFv)、二重特異性一本鎖Fv二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単ドメイン抗体 (dAb) である、実施形態349~428のいずれか1つに記載の方法。

430. 重鎖が、配列番号9のアミノ酸配列を含む、実施形態349~429のいずれか1つに記載の方法。

431. 軽鎖が、配列番号10のアミノ酸配列を含む、実施形態349~430のいずれか1つに記載の方法。

432. 抗アミロイドベータ抗体が、アデュカヌマブである、実施形態349~431のいずれか1つに記載の方法。

433. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態349~432のいずれか1つに記載の方法。

434. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態349~432のいずれか1つに記載の方法。

435. 重鎖が、配列番号19のアミノ酸配列を含む、実施形態349~429のいずれか1つに記載の方法。

436. 軽鎖が、配列番号20のアミノ酸配列を含む、実施形態349~429又は435のいずれか1つに記載の方法。

437. 抗アミロイドベータ抗体が、ソラネズマブである、実施形態349~429又は435~436のいずれか1つに記載の方法。

438. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ソラネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態349~429又は435~437のいずれか1つに記載の方法。

439. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのソラネ

10

20

30

40

50

ズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 3 5 ~ 4 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 0 . 重鎖が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 1 . 軽鎖が、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 2 . 抗アミロイドベータ抗体が、クレネズマブである、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 4 0 ~ 4 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 3 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、クレネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 4 0 ~ 4 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 4 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのクレネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 4 0 ~ 4 4 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 5 . 重鎖が、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 6 . 軽鎖が、配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 4 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 7 . 抗アミロイドベータ抗体が、ガンテネルマブである、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 4 5 ~ 4 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 8 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ガンテネルマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 5 4 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 4 9 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのガンテネルマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 4 5 ~ 4 4 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 0 . 重鎖が、配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 1 . 軽鎖が、配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 5 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 2 . 抗アミロイドベータ抗体が、ポネズマブである、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 5 0 ~ 4 5 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 3 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ポネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 5 0 ~ 4 5 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 4 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのポネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 5 0 ~ 4 5 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 5 . 重鎖が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 6 . 軽鎖が、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 5 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 7 . 抗アミロイドベータ抗体が、バピヌズマブである、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 5 5 ~ 4 5 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 8 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 5 5 ~ 4 5 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 5 9 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのバピヌズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 3 4 9 ~ 4 2 9 又は 4 5 5 ~ 4 5 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

460. 重鎖が、配列番号69のアミノ酸配列を含む、実施形態349~429のいずれか1つに記載の方法。

461. 軽鎖が、配列番号70のアミノ酸配列を含む、実施形態349~429又は460のいずれか1つに記載の方法。

462. 抗アミロイドベータ抗体が、レカヌマブである、実施形態349~429又は460~461のいずれか1つに記載の方法。

463. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、レカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態349~429又は460~462のいずれか1つに記載の方法。

464. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのレカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態349~429又は460~462のいずれか1つに記載の方法。

465. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、実施形態349~464のいずれか1つに記載の方法。

466. CYP46A1阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、実施形態349~465のいずれか1つに記載の方法。

467. CYP46A1阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、連続的に投与される、実施形態349~465のいずれか1つに記載の方法。

468. CYP46A1阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、別々に投与される、実施形態349~465のいずれか1つに記載の方法。

469. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、CYP46A1阻害剤の前に投与される、実施形態467又は468に記載の方法。

470. CYP46A1阻害剤が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される、実施形態467又は468に記載の方法。

471. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤の投与の頻度が、同じである、実施形態349~470のいずれか1つに記載の方法。

472. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及びCYP46A1阻害剤の投与の頻度が、異なる、実施形態349~470のいずれか1つに記載の方法。

473. 対象におけるアルツハイマー病を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

474. アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

475. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

476. 認知障害が、軽度認知障害である、実施形態474又は475に記載の使用。

477. アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

478. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための薬剤の製造のための、(a) NMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

479. 対象におけるアルツハイマー病を治療又は予防する薬剤の製造のための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

480. アルツハイマー病を有する対象における認知障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b) 抗アミロイドベータ抗体又は

10

20

30

40

50

その抗原結合断片の使用。

481. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

482. 認知障害が、軽度認知障害である、実施形態480又は481に記載の使用。

483. アルツハイマー病を有する対象における認知を改善するための薬剤の製造のための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

484. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下を遅らせるための薬剤の製造のための、(a) CYP46A1阻害剤、及び(b)抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の使用。

485. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ(BAN2401)、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態473~484のいずれか1つに記載の使用。

486. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHC DR1、(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHC DR2、及び(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHC DR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むLC DR1、(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むLC DR2、及び(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むLC DR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態473~484のいずれか1つに記載の使用。

487. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含む、実施形態486に記載の使用。

488. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態486に記載の使用。

489. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態486に記載の使用。

490. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号11のアミノ酸配列を含むHC DR1、(ii) 配列番号12のアミノ酸配列を含むHC DR2、及び(iii) 配列番号13のアミノ酸配列を含むHC DR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号14のアミノ酸配列を含むLC DR1、(ii) 配列番号15のアミノ酸配列を含むLC DR2、及び(iii) 配列番号16のアミノ酸配列を含むLC DR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態473~484のいずれか1つに記載の使用。

491. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号17のアミノ酸配列を含む、実施形態490に記載の使用。

492. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号18のアミノ酸配列を含む、実施形態490に記載の使用。

493. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号17のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号18のアミノ酸配列を含む、実施形態490に記載の使用。

494. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHC DR1、(ii) 配列番号22のアミノ酸配列を含むHC DR2、及び(iii) 配列番号23のアミノ酸配列を含むHC DR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号24のアミノ酸配列を含むLC DR1、(ii) 配列番号25のアミノ酸配列を含むLC DR2、及び(iii) 配列番号26のアミノ酸配列を含むLC DR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態473~484のいずれか

10

20

30

40

50

1つに記載の使用。

495．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号27のアミノ酸配列を含む、実施形態494に記載の使用。

496．軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号28のアミノ酸配列を含む、実施形態494に記載の使用。

497．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号27のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号28のアミノ酸配列を含む、実施形態494に記載の使用。

498．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

（a）（i）配列番号31のアミノ酸配列を含むHCDR1、（ii）配列番号32のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び（iii）配列番号33のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン（VH）と、

（b）（i）配列番号34のアミノ酸配列を含むLCDR1、（ii）配列番号35のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び（iii）配列番号36のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン（VL）と、を含む、実施形態473～484のいずれか1つに記載の使用。

499．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号37のアミノ酸配列を含む、実施形態498に記載の使用。

500．軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号38のアミノ酸配列を含む、実施形態498に記載の使用。

501．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号37のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号38のアミノ酸配列を含む、実施形態498に記載の使用。

502．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

（a）（i）配列番号41のアミノ酸配列を含むHCDR1、（ii）配列番号42のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び（iii）配列番号43のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン（VH）と、

（b）（i）配列番号44のアミノ酸配列を含むLCDR1、（ii）配列番号45のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び（iii）配列番号46のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン（VL）と、を含む、実施形態473～484のいずれか1つに記載の使用。

503．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号47のアミノ酸配列を含む、実施形態502に記載の使用。

504．軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号48のアミノ酸配列を含む、実施形態502に記載の使用。

505．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号47のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号48のアミノ酸配列を含む、実施形態502に記載の使用。

506．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

（a）（i）配列番号51のアミノ酸配列を含むHCDR1、（ii）配列番号52のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び（iii）配列番号53のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン（VH）と、

（b）（i）配列番号54のアミノ酸配列を含むLCDR1、（ii）配列番号55のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び（iii）配列番号56のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン（VL）と、を含む、実施形態473～484のいずれか1つに記載の使用。

507．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号57のアミノ酸配列を含む、実施形態506に記載の使用。

508．軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号58のアミノ酸配列を含む、実施形態506に記載の使用。

509．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号57のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号58のアミノ酸配列を含む、実施形態506に記載の使用。

510．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

10

20

30

40

50

(a) (i) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 63 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 64 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 473 ~ 484 のいずれか 1 つに記載の使用。

511. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む、実施形態 510 に記載の使用。

512. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む、実施形態 510 に記載の使用。

513. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 67 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む、実施形態 510 に記載の使用。

514. 当該抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトの IgG1、IgG2、IgG3、又は IgG4 の定常ドメインを含む、実施形態 473 ~ 513 のいずれか 1 つに記載の使用。

515. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト IgG1 定常領域を含む、実施形態 514 に記載の方法。

516. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、実施形態 473 ~ 515 のいずれか 1 つに記載の使用。

517. 抗原結合断片が、一本鎖抗体、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、一本鎖 Fv 分子 (scFv)、二重特異性一本鎖 Fv 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単ドメイン抗体 (dAb) である、実施形態 473 ~ 516 のいずれか 1 つに記載の使用。

518. 重鎖が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 473 ~ 517 のいずれか 1 つに記載の使用。

519. 軽鎖が、配列番号 10 のアミノ酸配列を含む、実施形態 473 ~ 518 のいずれか 1 つに記載の使用。

520. 抗アミロイドベータ抗体が、アデュカヌマブである、実施形態 473 ~ 519 のいずれか 1 つに記載の使用。

521. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 473 ~ 520 のいずれか 1 つに記載の使用。

522. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 473 ~ 521 のいずれか 1 つに記載の使用。

523. 重鎖が、配列番号 19 のアミノ酸配列を含む、実施形態 473 ~ 517 のいずれか 1 つに記載の使用。

524. 軽鎖が、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む、実施形態 473 ~ 517 又は 523 のいずれか 1 つに記載の使用。

525. 抗アミロイドベータ抗体が、ソラネズマブである、実施形態 473 ~ 517 又は 523 ~ 524 のいずれか 1 つに記載の使用。

526. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ソラネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 473 ~ 517 又は 523 ~ 525 のいずれか 1 つに記載の使用。

527. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのソラネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 473 ~ 517 又は 523 ~ 525 のいずれか 1 つに記載の使用。

528. 重鎖が、配列番号 29 のアミノ酸配列を含む、実施形態 473 ~ 517 のいずれか 1 つに記載の使用。

10

20

30

40

50

529. 軽鎖が、配列番号30のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517又は528のいずれか1つに記載の使用。
530. 抗アミロイドベータ抗体が、クレネズマブである、実施形態473～517又は528～529のいずれか1つに記載の使用。
531. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、クレネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態473～517又は528～530のいずれか1つに記載の使用。
532. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのクレネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態473～517又は528～530のいずれか1つに記載の使用。
533. 重鎖が、配列番号39のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517のいずれか1つに記載の使用。
534. 軽鎖が、配列番号40のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517又は533のいずれか1つに記載の使用。
535. 抗アミロイドベータ抗体が、ガンテネルマブである、実施形態473～517又は533～534のいずれか1つに記載の使用。
536. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ガンテネルマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態473～517又は533～535のいずれか1つに記載の使用。
537. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのガンテネルマブの結合を競合的に阻害する、実施形態473～517又は533～535のいずれか1つに記載の使用。
538. 重鎖が、配列番号49のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517のいずれか1つに記載の使用。
539. 軽鎖が、配列番号50のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517又は538のいずれか1つに記載の使用。
540. 抗アミロイドベータ抗体が、ポネズマブである、実施形態473～517又は538～539のいずれか1つに記載の使用。
541. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ポネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態473～517又は538～540のいずれか1つに記載の使用。
542. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのポネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態473～517又は538～540のいずれか1つに記載の使用。
543. 重鎖が、配列番号59のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517のいずれか1つに記載の使用。
544. 軽鎖が、配列番号60のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517又は543のいずれか1つに記載の使用。
545. 抗アミロイドベータ抗体が、バピヌズマブである、実施形態473～517又は543～544のいずれか1つに記載の使用。
546. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態473～517又は543～545のいずれか1つに記載の使用。
547. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのバピヌズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態473～517又は543～545のいずれか1つに記載の使用。
548. 重鎖が、配列番号69のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517のいずれか1つに記載の使用。
549. 軽鎖が、配列番号70のアミノ酸配列を含む、実施形態473～517又は548のいずれか1つに記載の使用。

10

20

30

40

50

550. 抗アミロイドベータ抗体が、レカヌマブである、実施形態473～517又は548～549のいずれか1つに記載の使用。

551. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、レカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態473～517又は548～550のいずれか1つに記載の使用。

552. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのレカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態473～517又は548～550のいずれか1つに記載の使用。

553. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、実施形態473～552のいずれか1つに記載の使用。

554. NMDA受容体陽性アロステリック調節因子が、9-ヨードフェナントレン-3-カルボン酸(UBP512)、6-(4-メチルペンチル)ナフタレン-2-カルボン酸(UBP684)、4-シクロヘキシル-N-(7-ヒドロキシ-5-メチル-2-プロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド(GNE-9278)、2-ブチル-7-((エチル(フェニル)アミノ)メチル)-5H-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2-a]ピリミジン-5-オン(GNE-3476)、4-(4-ヒドロキシ-1-(2-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-3-ニコチノチノイル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル(PYD-111)、4-(3-アセチル-4-ヒドロキシ-1-(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)安息香酸塩メチル(PYD-106)、3-クロロフェニル(6, 7-ジメトキシ-1-[(4-メトキシフェノキシ)メチル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン(CIQ)、NYX-458、及びプラジネムドル(plazinemdor)(5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3, 7-ジヒドロ-4H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン)、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態473～478又は485～553のいずれか1つに記載の使用。

555. NMDA受容体陽性アロステリック調節因子が、神経活性ステロイド、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態473～478又は485～553のいずれか1つに記載の使用。

556. 神経活性ステロイドが、化合物B1～B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態555に記載の使用。

557. 神経活性ステロイドが、化合物B1～B140のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態555に記載の使用。

558. 神経活性ステロイドが、化合物B150～B245のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態555に記載の使用。

559. 神経活性ステロイドが、化合物B273～B349のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態555に記載の使用。

560. 神経活性ステロイドが、化合物B395～B432のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態555に記載の使用。

560A. 神経活性ステロイドが、化合物B433～B443のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態555に記載の薬学的組成物。

560B. 神経活性ステロイドが、化合物B444～B451のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態555に記載の薬学的組成物。

560C. 神経活性ステロイドが、化合物B452～B477のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形

10

20

30

40

50

態 5 5 5 に記載の薬学的組成物。

5 6 0 D．神経活性ステロイドが、化合物 B 4 7 8 ～ B 5 3 0 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 5 5 5 に記載の薬学的組成物。

5 6 0 E．神経活性ステロイドが、化合物 B 5 3 1 ～ B 5 4 3 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 5 5 5 に記載の薬学的組成物。

5 6 1．NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、実施形態 4 7 3 ～ 4 7 8 又は 4 8 5 ～ 5 6 0 E のいずれか 1 つに記載の使用。

10

5 6 2．NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、連続的に投与される、実施形態 4 7 3 ～ 4 7 8 又は 4 8 5 ～ 5 6 0 E のいずれか 1 つに記載の使用。

5 6 3．NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、別々に投与される、実施形態 4 7 3 ～ 4 7 8 又は 4 8 5 ～ 5 6 0 E のいずれか 1 つに記載の使用。

5 6 4．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の前に投与される、実施形態 5 6 2 又は 5 6 3 に記載の使用。

5 6 5．NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される、実施形態 5 6 3 又は 5 6 4 に記載の使用。

20

5 6 6．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度が、同じである、実施形態 4 7 3 ～ 4 7 8 又は 4 8 5 ～ 5 6 5 のいずれか 1 つに記載の使用。

5 6 7．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度が、異なる、実施形態 4 7 3 ～ 4 7 3 又は 4 8 5 ～ 5 6 5 のいずれか 1 つに記載の使用。

5 6 8．CYP46A1 阻害剤が、TAK-935、化合物 A 1 ～ A 1 8 2 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態 4 7 9 ～ 5 5 3 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

5 6 9．CYP46A1 阻害剤が、TAK-935、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 5 6 8 に記載の使用。

30

5 7 0．CYP46A1 阻害剤が、化合物 A 1 ～ A 1 8 2 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態 5 6 8 に記載の使用。

5 7 1．CYP46A1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、実施形態 4 7 9 ～ 5 5 3 又は 5 6 8 ～ 5 7 0 のいずれか 1 つに記載の使用。

5 7 2．CYP46A1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、連続的に投与される、実施形態 4 7 9 ～ 5 5 3 又は 5 6 8 ～ 5 7 0 のいずれか 1 つに記載の使用。

5 7 3．CYP46A1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、別々に投与される、実施形態 4 7 9 ～ 5 5 3 又は 5 6 8 ～ 5 7 0 のいずれか 1 つに記載の使用。

40

5 7 4．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、CYP46A1 阻害剤の前に投与される、実施形態 5 7 2 又は 5 7 3 に記載の使用。

5 7 5．CYP46A1 阻害剤が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される、実施形態 5 7 2 又は 5 7 3 に記載の使用。

5 7 6．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び CYP46A1 阻害剤の投与の頻度が、同じである、実施形態 4 7 9 ～ 5 5 3 又は 5 6 8 ～ 5 7 5 のいずれか 1 つに記載の使用。

5 7 7．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び CYP46A1 阻害剤の投与

50

の頻度が、異なる、実施形態 479～553 又は 569～575 のいずれか 1 つに記載の使用。

578．対象におけるアルツハイマー病の治療又は予防に使用するための、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

579．アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療又は予防に使用するための、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

580．対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療又は予防に使用するための、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

581．認知障害が、軽度認知障害である、実施形態 579 又は 580 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

582．アルツハイマー病を有する対象における認知の改善に使用するための、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

583．対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下の遅延に使用するための、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

584．NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、9-ヨードフェナントレン-3-カルボン酸 (UBP 512)、6-(4-メチルペンチル)ナフタレン-2-カルボン酸 (UBP 684)、4-シクロヘキシル-N-(7-ヒドロキシ-5-メチル-2-プロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イル) ベンゼンスルホンアミド (GNE-9278)、2-ブチル-7-((エチル (フェニル) アミノ) メチル) -5H-[1, 3, 4] チアジアゾロ [3, 2-a] ピリミジン-5-オン (GNE-3476)、4-(4-ヒドロキシ-1-(2-(6-メチル-1H-インドール-3-イル) エチル)-3-ニコチノチノイル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル) 安息香酸塩メチル (PYD-111)、4-(3-アセチル-4-ヒドロキシ-1-(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル) エチル)-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル) 安息香酸塩メチル (PYD-106)、3-クロロフェニル (6, 7-ジメトキシ-1-[(4-メトキシフェノキシ) メチル] -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル) メタノン (CIQ)、NYX-458、及びプラジネムドル (plazinemdor) (5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3, 7-ジヒドロ-4H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン)、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態 578～583 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

585．NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、神経活性ステロイド、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 578～583 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

586．神経活性ステロイドが、化合物 B1～B543 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 585 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

587．神経活性ステロイドが、化合物 B1～B140 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 585 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

588．神経活性ステロイドが、化合物 B150～B245 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態 585 に記載の使用のための NMD

10

20

30

40

50

A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

589. 神経活性ステロイドが、化合物B273～B349のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態585に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

590. 神経活性ステロイドが、化合物B395～B432のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態585に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

590A. 神経活性ステロイドが、化合物B433～B443のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態585に記載の薬学的組成物。

590B. 神経活性ステロイドが、化合物B444～B451のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態585に記載の薬学的組成物。

590C. 神経活性ステロイドが、化合物B452～B477のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態585に記載の薬学的組成物。

590D. 神経活性ステロイドが、化合物B478～B530のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態585に記載の薬学的組成物。

5910E. 神経活性ステロイドが、化合物B531～B543のうちのいずれか1つ、及びその薬学的に許容される塩、並びにその薬学的に許容される塩から選択される、実施形態585に記載の薬学的組成物。

591. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテネルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ（BAN2401）、アデュカナマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態578～590Eのいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

592. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号4のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号5のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号6のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態578～590Eのいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

593. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含む、実施形態592に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

594. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態592に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

595. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号7のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号8のアミノ酸配列を含む、実施形態592に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

596. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 578~590 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

597. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む、実施形態 596 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

598. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む、実施形態 596 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

599. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 17 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む、実施形態 596 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

600. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 221 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 578~590 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

601. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 27 のアミノ酸配列を含む、実施形態 600 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

602. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、実施形態 600 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

603. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 27 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、実施形態 600 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

604. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 578~590 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

605. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む、実施形態 604 に記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

606. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む、実施形態 6

10

20

30

40

50

04に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

607. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号37のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号38のアミノ酸配列を含む、実施形態604に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

608. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号41のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号42のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号43のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号44のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号45のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号46のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態578~590のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

609. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号47のアミノ酸配列を含む、実施形態609に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

610. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号48のアミノ酸配列を含む、実施形態609に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

611. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号47のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号48のアミノ酸配列を含む、実施形態609に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

612. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号51のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号52のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号53のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号54のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号55のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号56のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態578~590のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

613. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号57のアミノ酸配列を含む、実施形態612に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

614. 軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号58のアミノ酸配列を含む、実施形態612に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

615. 重鎖可変ドメイン(VH)が、配列番号57のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン(VL)が、配列番号58のアミノ酸配列を含む、実施形態612に記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

616. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号61のアミノ酸配列を含むHCDR1、(ii) 配列番号62のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び(iii) 配列番号63のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン(VH)と、

(b) (i) 配列番号64のアミノ酸配列を含むLCDR1、(ii) 配列番号65のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び(iii) 配列番号66のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン(VL)と、を含む、実施形態578~590のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

10

20

30

40

50

R 3 を含む、軽鎖可変ドメイン（V L）と、を含む、実施形態 5 7 8 ～ 5 9 0 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 1 7 . 重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含む、実施形態 6 1 6 に記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 1 8 . 軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 6 1 6 に記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 1 9 . 重鎖可変ドメイン（V H）が、配列番号 6 7 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（V L）が、配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 6 1 6 に記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 0 . 当該抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトの I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 の定常ドメインを含む、実施形態 5 7 8 ～ 6 1 9 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 1 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト I g G 1 定常領域を含む、実施形態 6 2 0 に記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 2 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 1 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 3 . 抗原結合断片が、一本鎖抗体、F v、F a b、F a b'、F（a b'）₂、F d、一本鎖 F v 分子（s c F v）、二重特異性一本鎖 F v 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単一ドメイン抗体（d A b）である、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 2 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 4 . 重鎖が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 3 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 5 . 軽鎖が、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 4 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 6 . 抗アミロイドベータ抗体が、アデュカヌマブである、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 5 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 7 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 6 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 8 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 7 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 2 9 . 重鎖が、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 3 のいずれか 1 つに記載の使用のための N M D A 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

6 3 0 . 軽鎖が、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 5 7 8 ～ 6 2 3 又は 6 2

10

20

30

40

50

9のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

631. 抗アミロイドベータ抗体が、ソラネズマブである、実施形態578～623又は629～630のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

632. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ソラネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態578～623又は629～631のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

633. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのソラネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態578～623又は629～631のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

634. 重鎖が、配列番号29のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

635. 軽鎖が、配列番号30のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623又は634のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

636. 抗アミロイドベータ抗体が、クレネズマブである、実施形態578～623又は634～635のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

637. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、クレネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態578～623又は634～636のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

638. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのクレネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態578～623又は634～636のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

639. 重鎖が、配列番号39のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

640. 軽鎖が、配列番号40のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623又は639のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

641. 抗アミロイドベータ抗体が、ガンテネルマブである、実施形態578～623又は639～640のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

642. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ガンテネルマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態578～623又は639～641のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

643. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのガンテネルマブの結合を競合的に阻害する、実施形態578～623又は639～641のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

644. 重鎖が、配列番号49のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

10

20

30

40

50

645. 軽鎖が、配列番号50のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623又は644のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

646. 抗アミロイドベータ抗体が、ポネズマブである、実施形態578～623又は644～645のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

647. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ポネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態578～623又は644～646のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

648. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのポネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態578～623又は644～646のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

649. 重鎖が、配列番号59のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

650. 軽鎖が、配列番号60のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623又は649のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

651. 抗アミロイドベータ抗体が、バピヌズマブである、実施形態578～623又は649～650のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

652. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態578～623又は649～651のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

653. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのバピヌズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態578～623又は649～651のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

654. 重鎖が、配列番号69のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

655. 軽鎖が、配列番号70のアミノ酸配列を含む、実施形態578～623又は654のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

656. 抗アミロイドベータ抗体が、レカヌマブである、実施形態578～623又は654～655のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

657. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、レカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態578～623又は654～656のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

658. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのレカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態578～623又は654～656のいずれか1つに記載の使用のためのNMDA受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

659. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、

10

20

30

40

50

実施形態 578～658 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

660. NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、実施形態 578～659 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

661. NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、連続的に投与される、実施形態 578～660 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

10

662. NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、別々に投与される、実施形態 578～660 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

663. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の前に投与される、実施形態 578～660 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

664. NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される、実施形態 578～663 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

20

665. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度が、同じである、実施形態 578～664 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

666. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子の投与の頻度が、異なる、実施形態 578～665 のいずれか 1 つに記載の使用のための NMDA 受容体陽性アロステリック調節因子、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

30

667. 対象におけるアルツハイマー病の治療又は予防に使用するための、CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

668. アルツハイマー病を有する対象における認知障害の治療又は予防に使用するための、CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

669. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知障害の治療又は予防に使用するための、CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

670. 認知障害が、軽度認知障害である、実施形態 668 又は 669 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

671. アルツハイマー病を有する対象における認知の改善に使用するための、CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

40

672. 対象におけるアルツハイマー病に起因する認知低下の遅延に使用するための、CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

673. CYP46A1 阻害剤が、TAK-935、化合物 A1～A182 のうちのいずれか 1 つ、及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態 667～672 のいずれか 1 つに記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

674. CYP46A1 阻害剤が、TAK-935、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態 673 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

675. CYP46A1 阻害剤が、化合物 A1～A182 のうちのいずれか 1 つ、及びそ

50

の薬学的に許容される塩からなる群から選択される、実施形態 673 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

676. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブ、ソラネズマブ、ガンテルマブ、クレネズマブ、ポネズマブ、レカネマブ (BAN2401)、アデュカヌマブ、及びそれらの抗原結合断片からなる群から選択される、実施形態 667~675 のいずれか 1 つに記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

677. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 1 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 3 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 5 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 6 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 667~675 のいずれか 1 つに記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

678. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む、実施形態 677 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

679. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 677 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

680. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 7 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む、実施形態 677 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

681. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 4 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 667~675 のいずれか 1 つに記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

682. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 17 のアミノ酸配列を含む、実施形態 681 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

683. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む、実施形態 681 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

684. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 17 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 18 のアミノ酸配列を含む、実施形態 681 に記載の使用のための CYP46A1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

685. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 221 のアミノ酸配列を含む HCDR1、(ii) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む HCDR2、及び (iii) 配列番号 23 のアミノ酸配列を含む HCDR3 を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 24 のアミノ酸配列を含む LCDR1、(ii) 配列番号 25 のアミノ酸配列を含む LCDR2、及び (iii) 配列番号 26 のアミノ酸配列を含む LCDR3 を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 667~675 のいずれか

10

20

30

40

50

1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

686．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号27のアミノ酸配列を含む、実施形態685に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

687．軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号28のアミノ酸配列を含む、実施形態685に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

688．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号27のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号28のアミノ酸配列を含む、実施形態685に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

10

689．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

（a）（i）配列番号31のアミノ酸配列を含むHCDR1、（ii）配列番号32のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び（iii）配列番号33のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン（VH）と、

（b）（i）配列番号34のアミノ酸配列を含むLCDR1、（ii）配列番号35のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び（iii）配列番号36のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン（VL）と、を含む、実施形態667～675のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

20

690．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号37のアミノ酸配列を含む、実施形態689に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

691．軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号38のアミノ酸配列を含む、実施形態689に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

692．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号37のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号38のアミノ酸配列を含む、実施形態689に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

693．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

30

（a）（i）配列番号41のアミノ酸配列を含むHCDR1、（ii）配列番号42のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び（iii）配列番号43のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、重鎖可変ドメイン（VH）と、

（b）（i）配列番号44のアミノ酸配列を含むLCDR1、（ii）配列番号45のアミノ酸配列を含むLCDR2、及び（iii）配列番号46のアミノ酸配列を含むLCDR3を含む、軽鎖可変ドメイン（VL）と、を含む、実施形態667～675のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

694．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号47のアミノ酸配列を含む、実施形態693に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

40

695．軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号48のアミノ酸配列を含む、実施形態693に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

696．重鎖可変ドメイン（VH）が、配列番号47のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン（VL）が、配列番号48のアミノ酸配列を含む、実施形態693に記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

697．抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

（a）（i）配列番号51のアミノ酸配列を含むHCDR1、（ii）配列番号52のアミノ酸配列を含むHCDR2、及び（iii）配列番号53のアミノ酸配列を含むHCD

50

R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 54 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 55 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 667~675 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

698. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 57 のアミノ酸配列を含む、実施形態 697 に記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

699. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 58 のアミノ酸配列を含む、実施形態 697 に記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

700. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 57 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 58 のアミノ酸配列を含む、実施形態 697 に記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

701. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、

(a) (i) 配列番号 61 のアミノ酸配列を含む H C D R 1、(i i) 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む H C D R 2、及び (i i i) 配列番号 63 のアミノ酸配列を含む H C D R 3を含む、重鎖可変ドメイン (VH) と、

(b) (i) 配列番号 64 のアミノ酸配列を含む L C D R 1、(i i) 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む L C D R 2、及び (i i i) 配列番号 66 のアミノ酸配列を含む L C D R 3を含む、軽鎖可変ドメイン (VL) と、を含む、実施形態 667~675 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

702. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む、実施形態 701 に記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

703. 軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む、実施形態 701 に記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

704. 重鎖可変ドメイン (VH) が、配列番号 67 のアミノ酸配列を含み、軽鎖可変ドメイン (VL) が、配列番号 68 のアミノ酸配列を含む、実施形態 701 に記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

705. 当該抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒトの I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 の定常ドメインを含む、実施形態 667~704 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

706. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト I g G 1 定常領域を含む、実施形態 705 に記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

707. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片である、実施形態 667~706 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

708. 抗原結合断片が、一本鎖抗体、F v、F a b、F a b'、F (a b')₂、F d、一本鎖 F v 分子 (s c F v)、二重特異性一本鎖 F v 二量体、ダイアボディ、ドメイン欠失抗体、又は単一ドメイン抗体 (d A b) である、実施形態 667~707 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

709. 重鎖が、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む、実施形態 667~708 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 46 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその

10

20

30

40

50

抗原結合断片。

710. 軽鎖が、配列番号10のアミノ酸配列を含む、実施形態667~709のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

711. 抗アミロイドベータ抗体が、アデュカヌマブである、実施形態667~710のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

712. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アデュカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態667~711のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

10

713. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのアデュカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態667~712のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

714. 重鎖が、配列番号19のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

715. 軽鎖が、配列番号20のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708又は714のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

20

716. 抗アミロイドベータ抗体が、ソラネズマブである、実施形態667~708又は714~715のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

717. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ソラネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態667~708又は714~716のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

718. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのソラネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態667~708又は714~716のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

30

719. 重鎖が、配列番号29のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

720. 軽鎖が、配列番号30のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708又は719のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

721. 抗アミロイドベータ抗体が、クレネズマブである、実施形態667~708又は719~720のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

40

722. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、クレネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態667~708又は719~721のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

723. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのクレネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態667~708又は719~721のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

724. 重鎖が、配列番号39のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はそ

50

の抗原結合断片。

725. 軽鎖が、配列番号40のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708又は724のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

726. 抗アミロイドベータ抗体が、ガンテネルマブである、実施形態667~708又は724~725のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

727. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ガンテネルマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態667~708又は724~726のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

10

728. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのガンテネルマブの結合を競合的に阻害する、実施形態667~708又は724~726のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

729. 重鎖が、配列番号49のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

730. 軽鎖が、配列番号50のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708又は729のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

20

731. 抗アミロイドベータ抗体が、ポネズマブである、実施形態667~708又は729~730のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

732. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、ポネズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態667~708又は729~731のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

733. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのポネズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態667~708又は729~731のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

30

734. 重鎖が、配列番号59のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

735. 軽鎖が、配列番号60のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708又は734のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

736. 抗アミロイドベータ抗体が、バピヌズマブである、実施形態667~708又は734~735のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

40

737. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、バピヌズマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態667~708又は734~736のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

738. 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのバピヌズマブの結合を競合的に阻害する、実施形態667~708又は734~736のいずれか1つに記載の使用のためのCYP46A1阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

739. 重鎖が、配列番号69のアミノ酸配列を含む、実施形態667~708のいずれ

50

か 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 0 . 軽鎖が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む、実施形態 6 6 7 ~ 7 0 8 又は 7 3 9 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 1 . 抗アミロイドベータ抗体が、レカヌマブである、実施形態 6 6 7 ~ 7 0 8 又は 7 3 9 ~ 7 4 0 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 2 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、レカヌマブが結合するアミロイドベータの同じ立体構造エピトープに結合する、実施形態 6 6 7 ~ 7 0 8 又は 7 3 9 ~ 7 4 1 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 3 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータへのレカヌマブの結合を競合的に阻害する、実施形態 6 6 7 ~ 7 0 8 又は 7 3 9 ~ 7 4 1 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 4 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、アミロイドベータプラーク、実質アミロイド、脳血管アミロイド、又はびまん性アミロイドベータ沈着物に結合する、実施形態 6 6 7 ~ 7 4 3 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 5 . C Y P 4 6 A 1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、同時に投与される、実施形態 6 6 7 ~ 7 4 4 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 6 . C Y P 4 6 A 1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、連続的に投与される、実施形態 6 6 7 ~ 7 4 4 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 7 . C Y P 4 6 A 1 阻害剤及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、別々に投与される、実施形態 6 6 7 ~ 7 4 4 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 8 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片が、C Y P 4 6 A 1 阻害剤の前に投与される、実施形態 7 4 6 又は 7 4 7 に記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 4 9 . C Y P 4 6 A 1 阻害剤が、抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片の前に投与される、実施形態 7 4 6 又は 7 4 7 に記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 5 0 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び C Y P 4 6 A 1 阻害剤との投与の頻度が、同じである、実施形態 6 6 7 ~ 7 4 9 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

7 5 1 . 抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片及び C Y P 4 6 A 1 阻害剤との投与の頻度が、異なる、実施形態 6 6 7 ~ 7 4 9 のいずれか 1 つに記載の使用のための C Y P 4 6 A 1 阻害剤、及び抗アミロイドベータ抗体又はその抗原結合断片。

10

20

30

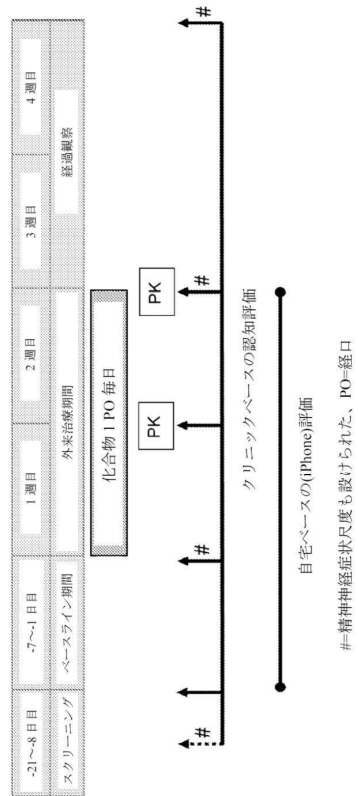
40

50

【凶面】

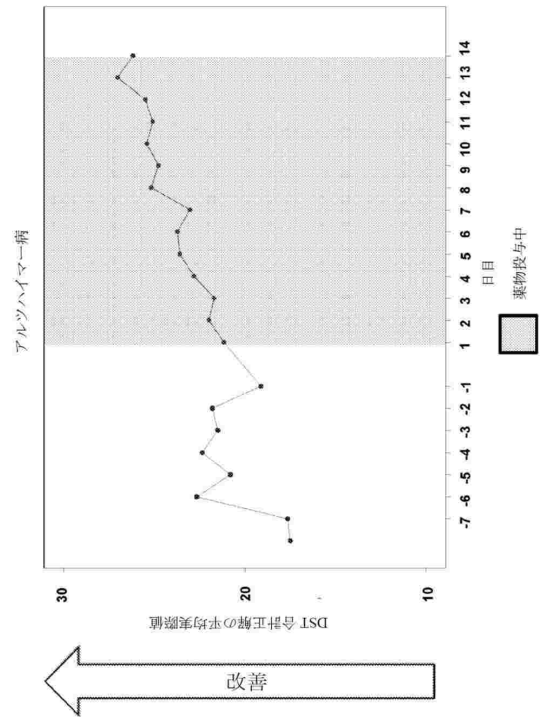
【図 1】

【图 1】



【図 2】

【図2】

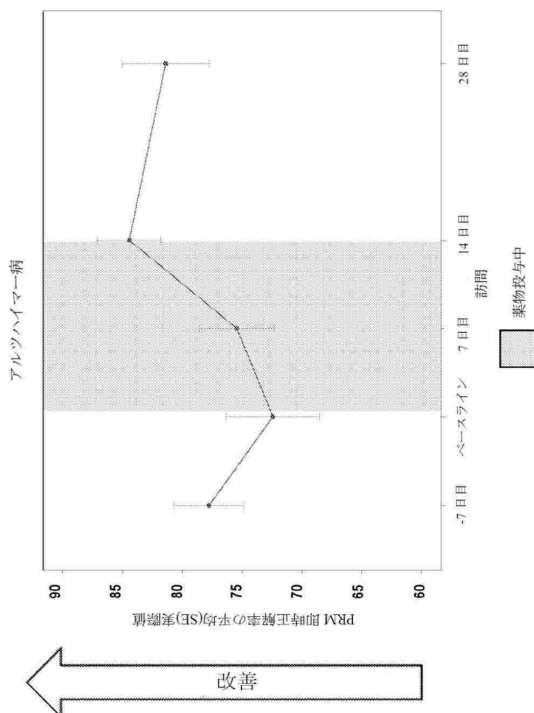


10

20

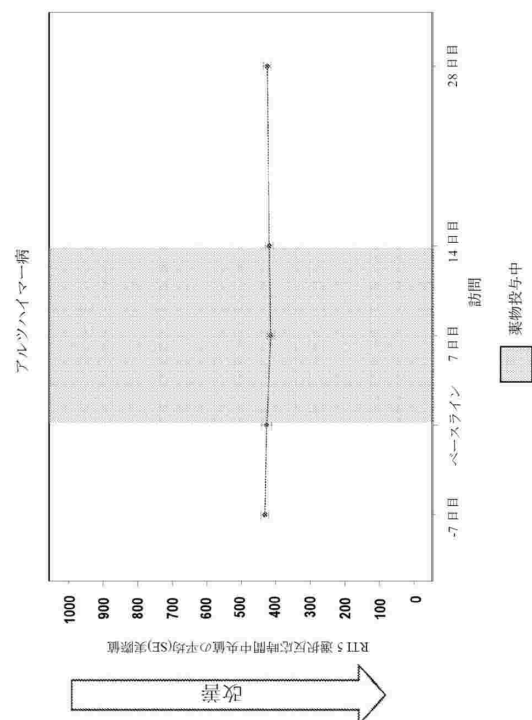
【圖 3】

【图3】



【図 4】

【図4】



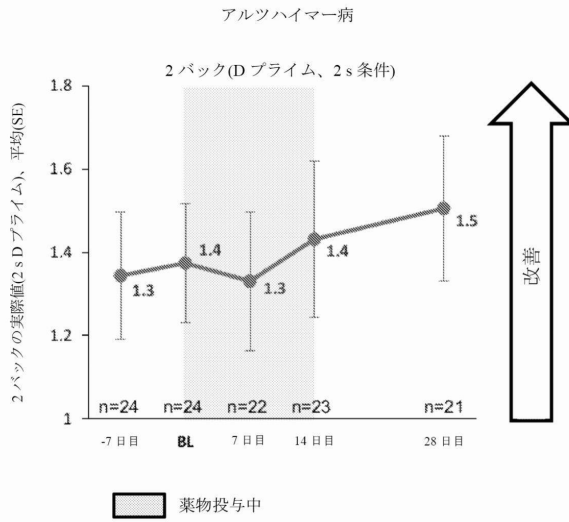
30

40

50

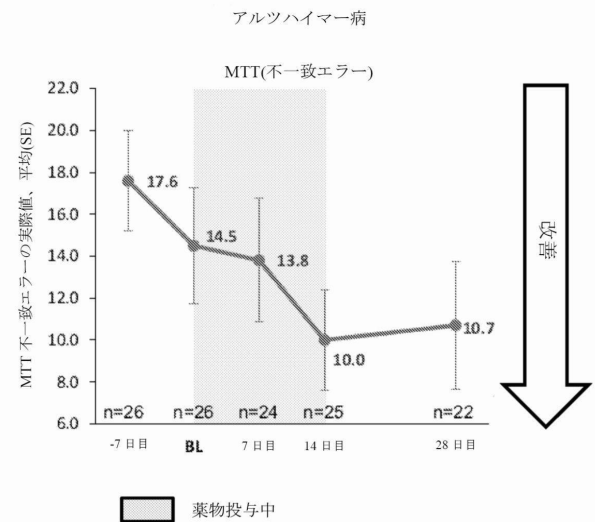
【図 5】

【図 5】



【図 6】

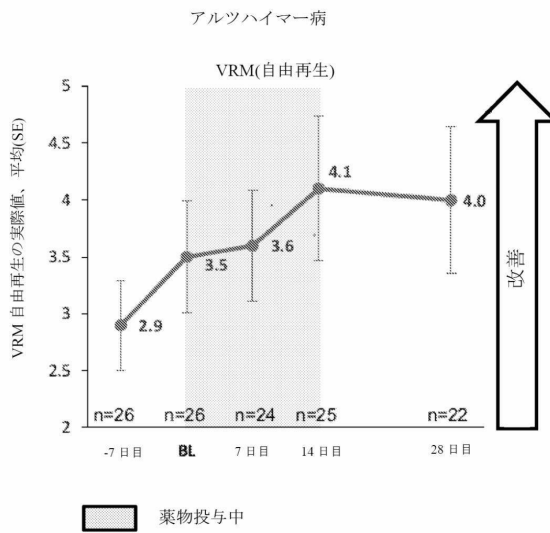
【図 6】



10

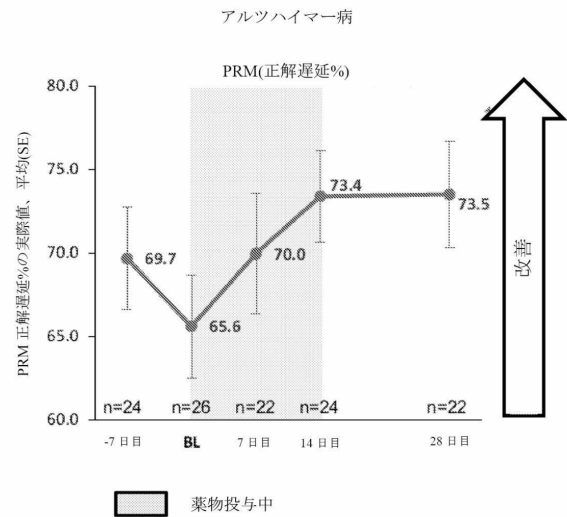
【図 7】

【図 7】



【図 8】

【図 8】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/033122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/575 A61K39/00 A61K45/06 A61P25/28 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/160480 A1 (SAGE THERAPEUTICS INC [US]) 2 October 2014 (2014-10-02) cited in the application	37, 39-47, 51, 53-57, 63-78, 89,91-95
A	page 3, paragraph 0008 - page 5, paragraph 0010 page 59, paragraph 00157 - page 60, paragraph 00158 example 3 page 121; compounds 3-5 page 131, paragraph 00293 claim 38 ----- -/--	1-36
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 September 2022		Date of mailing of the international search report 28/09/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rodríguez-Palmero, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/033122

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/243027 A1 (SAGE THERAPEUTICS INC [US]) 3 December 2020 (2020-12-03) cited in the application page 1, paragraph 0003 page 13ff; table 1 pages 44-45, paragraph 0068 -----	38-44, 48-50, 52, 58-68, 79-88, 90, 96-100
Y	WO 2015/120280 A1 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 13 August 2015 (2015-08-13) pages 3-4, paragraph 0007 - paragraph 0010 -----	37-100
A	Anonymous: "A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of SAGE-718 in Participants With Mild Cognitive Impairment or Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease (AD)", ClinicalTrials.gov, 11 May 2021 (2021-05-11), XP055962236, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history /NCT04602624?V_6=View#StudyPageTop [retrieved on 2022-09-19] page 2, Study description page 3, Arms and Interventions -----	1-100
A	KOENIG A ET AL: "Cognitive performance after repeated administration of the NMDA positive allosteric modulator SAGE-718 in healthy volunteers", NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 44, no. Suppl 1, December 2019 (2019-12), pages 152-153, XP055941438, DOI: 10.1038/s41386-019-0545-y abstract -----	1-100
A	Anonymous: "Sage Therapeutics - FutureCast - An R&D and Portfolio Review", Sage Therapeutics, 9 September 2020 (2020-09-09), XP055941069, Retrieved from the Internet: URL:https://investor.sagerx.com/static-fil es/2729f420-42bd-4aa1-aede-d3bdafc4eeca [retrieved on 2022-07-11] pages 9,16,17 ----- -/--	1-100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/033122

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	Hill Matthew D. ET AL: "SAGE-718: A First-in-Class N-Methyl-D-Aspartate Receptor Positive Allosteric Modulator for the Potential Treatment of Cognitive Impairment", Journal of Medicinal Chemistry, 2 July 2022 (2022-07-02), XP055940897, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00313 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.2c00313 [retrieved on 2022-07-11] the whole document -----	
A	KASPER SIEGFRIED ET AL: "Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines", WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 21, no. 8, 5 February 2020 (2020-02-05), pages 579-594, XP055962661, UK ISSN: 1562-2975, DOI: 10.1080/15622975.2019.1696473 table 1 -----	1-100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/033122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014160480 A1	02-10-2014	AU 2014243773 A1	01-10-2015
		AU 2019201275 A1	14-03-2019
		AU 2021200205 A1	18-03-2021
		BR 112015022174 A2	18-07-2017
		CA 2905359 A1	02-10-2014
		CA 3114062 A1	02-10-2014
		CN 105246486 A	13-01-2016
		CN 112375115 A	19-02-2021
		CY 1120934 T1	11-12-2019
		DK 2968369 T3	17-12-2018
		DK 3461834 T3	23-08-2021
		EP 2968369 A1	20-01-2016
		EP 3461834 A1	03-04-2019
		EP 3932932 A1	05-01-2022
		ES 2699445 T3	11-02-2019
		ES 2886506 T3	20-12-2021
		HK 1220375 A1	05-05-2017
		HR P20181994 T1	08-03-2019
		HR P20211300 T1	12-11-2021
		HU E055668 T2	28-12-2021
		IL 280068 A	01-03-2021
		JP 6255082 B2	27-12-2017
		JP 6530804 B2	12-06-2019
		JP 2016513663 A	16-05-2016
		JP 2018030890 A	01-03-2018
		JP 2019135261 A	15-08-2019
		JP 2021152086 A	30-09-2021
		LT 2968369 T	27-12-2018
		LT 3461834 T	25-10-2021
		MX 362544 B	24-01-2019
		NZ 712141 A	30-10-2020
		NZ 751196 A	30-10-2020
		PL 2968369 T3	29-03-2019
		PL 3461834 T3	27-12-2021
		PT 2968369 T	05-12-2018
		PT 3461834 T	10-09-2021
		RS 62235 B1	30-09-2021
		RU 2015143466 A	18-04-2017
		RU 2019109033 A	21-05-2019
		SI 2968369 T1	31-01-2019
		SI 3461834 T1	30-11-2021
		TR 201817995 T4	21-02-2019
		US 2016031930 A1	04-02-2016
		US 2017305960 A1	26-10-2017
		US 2018237470 A1	23-08-2018
		US 2019127414 A1	02-05-2019
		US 2022064207 A1	03-03-2022
		WO 2014160480 A1	02-10-2014
		ZA 201506729 B	27-09-2017
WO 2020243027 A1	03-12-2020	AR 119010 A1	17-11-2021
		EP 3976186 A1	06-04-2022
		JP 2022533436 A	22-07-2022
		MA 56032 A	06-04-2022
		TW 202110824 A	16-03-2021
		WO 2020243027 A1	03-12-2020
WO 2015120280 A1	13-08-2015	AU 2015213741 A1	25-08-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/033122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 2020233696 A1	08-10-2020
		BR 112016018205 A2	10-10-2017
		CA 2938731 A1	13-08-2015
		CN 106456729 A	22-02-2017
		CN 112826930 A	25-05-2021
		EP 3102230 A1	14-12-2016
		EP 3900738 A1	27-10-2021
		ES 2873248 T3	03-11-2021
		JP 6702878 B2	03-06-2020
		JP 2017507130 A	16-03-2017
		JP 2020090497 A	11-06-2020
		JP 2022036946 A	08-03-2022
		KR 20160113722 A	30-09-2016
		PL 3102230 T3	15-11-2021
		RU 2016132162 A	14-03-2018
		RU 2020111676 A	10-06-2020
		SG 10201901076W A	28-03-2019
		SG 11201606490Y A	29-09-2016
		TW 201613637 A	16-04-2016
		TW 202140070 A	01-11-2021
		US 2017198030 A1	13-07-2017
		US 2022098288 A1	31-03-2022
		WO 2015120280 A1	13-08-2015

フロントページの続き

(32)優先日 令和4年3月18日(2022.3.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ドハーティ, ジェイムズ ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート 215, セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 クアーク, マイケル シー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート 215, セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ロビチャウド, アルバート ジーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート 215, セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ケーニグ, アーロン マイケル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート 215, セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA16 ZC75

4C085 AA14 BB11 BB36 BB41 BB43

4C086 AA01 AA02 DA11 MA01 MA02 MA04 MA35 MA52 ZA16