



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202336034 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 16 日

- (21) 申請案號：111140796 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 27 日
- (51) Int. Cl. : C07K16/24 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
 C12N15/13 (2006.01) C12N15/63 (2006.01)
 C12N15/64 (2006.01) A61P25/28 (2006.01)
 A61P37/00 (2006.01)
- (30) 優先權：2021/10/29 美國 63/273,216
- (71) 申請人：美商美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)
 美國
- (72) 發明人：切迪 馬希歐 CHEDID, MARCIO (US)；費雷雪 亞當 S FLEISHER, ADAM S. (US)；蘭南 梅根 布蘭尼 LANNAN, MEGAN BRITTANY (US)；羅 艾伯特 LO, ALBERT (US)；明通 馬克 MINTUN, MARK (US)；歐邦谷 維特 H OBUNGU, VICTOR H. (US)；雷恩斯 莎菴 伊莉莎白 RAINES, SARAH ELISABETH (US)；希姆斯 約翰 蘭德爾 二世 SIMS, JOHN RANDALL, II (US)；斯寇瑞 安德魯 迪森 SKORA, ANDREW DIXON (US)；瓦時 羅賓 伊莉莎白 WALSH, ROBIN ELIZABETH (US)；威施特 伊莉莎白 安妮 WEST, ELIZABETH ANNE (US)；葉明 YE, MING (CN)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：121 項 圖式數：2 共 140 頁

(54) 名稱

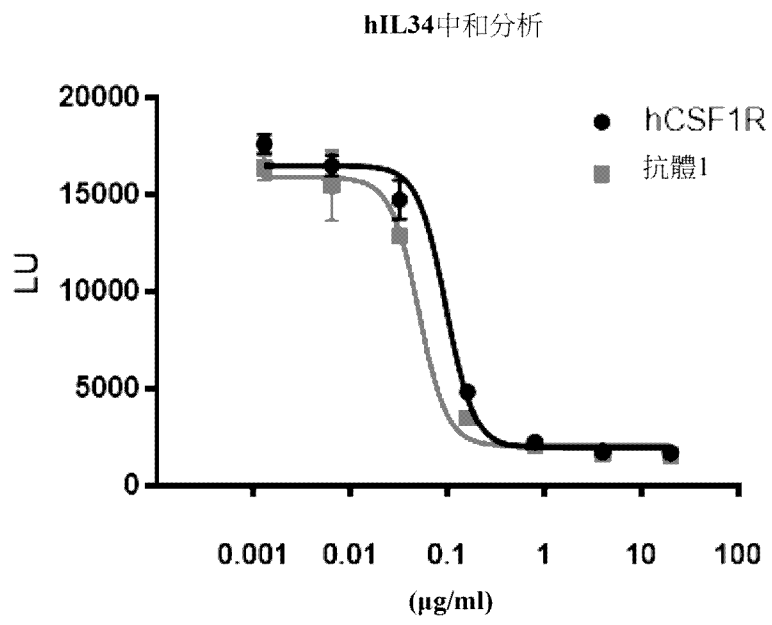
靶向介白素-34 之化合物及方法

(57) 摘要

本發明係關於 IL-34 抗體、包含該等抗體之組合物及使用該等抗體及/或其組合物治療免疫介導性疾病，諸如神經退化性疾病，例如阿茲海默氏症 (Alzheimer's Disease) 或 tau 蛋白病疾病的方法。

The present disclosure relates to IL-34 antibodies, compositions comprising the same, and methods of using the antibodies and or compositions thereof for treating immune-mediated diseases such as neurodegenerative diseases, for example Alzheimer's Disease or a tauopathy disease.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

靶向介白素-34之化合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND METHODS TARGETING INTERLEUKIN-34

【中文】

本發明係關於IL-34抗體、包含該等抗體之組合物及使用該等抗體及/或其組合物治療免疫介導性疾病，諸如神經退化性疾病，例如阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)或tau蛋白病疾病的方法。

【英文】

The present disclosure relates to IL-34 antibodies, compositions comprising the same, and methods of using the antibodies and or compositions thereof for treating immune-mediated diseases such as neurodegenerative diseases, for example Alzheimer's Disease or a tauopathy disease.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

靶向介白素-34之化合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND METHODS TARGETING INTERLEUKIN-34

【技術領域】

【0001】 本發明係關於化合物、醫藥組合物及方法，其包括針對人類介白素-34 (IL-34)之抗體，預計其可用於神經發炎及急性或慢性發炎疾病之領域。特定言之，預計實施例可用於與阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)以及其他tau蛋白病相關之治療及/或診斷應用。

【先前技術】

【0002】 阿茲海默氏症(AD)，失智之主要原因，在65與69歲之間的人群中發生占1%，且在彼等95歲及以上的人群中增加至40-50%。AD患者呈現標誌臨床症狀，其包括認知障礙及記憶功能缺陷。在此等患者中，死後組織病理學檢查時大腦皮質中發現之重度老年斑負荷及神經原纖維纏結(NFT)證實了AD的存在。成熟老年斑由衍生自類澱粉前驅蛋白質之酶促處理之胞外 β -類澱粉肽及衍生自過磷酸化之tau蛋白之纖維的胞內神經原纖維纏結(NFT)組成。諸如神經原纖維纏結之過磷酸化之tau之聚集體與阿茲海默氏症中之認知障礙的程度有關。在AD及各種其他tau蛋白病中，tau聚集體出現在與疾病風險、發作及或進展相關的特定大腦區域及模式中，且此等區域及模式係熟習此項技術者已知的。

【0003】 細胞介素調節正常恆定組織功能，且此等細胞介素網路之失調與病理學病狀相關。極少血源性免疫細胞循環之中樞神經系統(CNS)

似乎尤其容易受到失調的細胞介素網路的影響。在神經退化性疾病中，CNS常駐細胞係促發炎細胞介素之主要生產者，且可導致細胞介素網路失調及神經發炎。CNS之損傷可能涉及循環免疫細胞之募集，從而導致由常駐小神經膠質細胞、周邊來源的單核球、巨噬細胞及樹突細胞組成的先天性免疫反應。小神經膠質細胞及巨噬細胞之活化狀態並不為嚴格意義上的促發炎或抗發炎，而係可能具有一系列功能狀態。小神經膠質細胞及/或周邊來源的單核球及巨噬細胞可獲得抗發炎表型，在該表型中該等細胞移除碎片且促進再生及內穩態。神經元功能障礙或損傷亦可活化小神經膠質細胞產生促發炎細胞介素且自血流中募集白血球。在諸如阿茲海默氏症(AD)之神經退化性病狀中，小神經膠質細胞活化係一種常見現象，且反映組織對胞外 β -類澱粉斑塊及過磷酸化之tau聚集體積聚的反應。神經發炎係神經退化性疾病之重要組分，且其特徵在於CNS細胞促發炎細胞介素的產生增加(Becher, B., Spath, S. & Goverman, J. *Cytokine networks in neuroinflammation*. Nat Rev Immunol 17, 49-59 (2017))。神經發炎及小神經膠質細胞增生被認為係諸如阿茲海默氏症中之斑塊積聚、及帕金森氏症(Parkinson's disease)及亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease)中之神經元死亡及功能障礙的神經退化性疾病的潛在機制。

【0004】 小神經膠質細胞增生涉及小神經膠質細胞回應於發炎信號的異常增殖及/或肥大。大體上，IL-34在發炎及免疫過程之調節中充當一種有效的多效細胞介素，且係正常組織內穩態中CNS常駐小神經膠質細胞生長的關鍵調節細胞介素。IL-34由皮質、前嗅核及海馬體中之神經元表現。IL-34顯示出與CSF-1的低序列同源性，但具有類似的一般結構，且兩種細胞介素都與共同的受體CSF-1R結合且觸發受體自體磷酸化及二聚

化，隨後活化多個信號傳導路徑(A. Freuchet, 等人 J Leukoc Biol 2021年 10月; 110(4):771-796)。IL-34係一種分泌的同源二聚體細胞介素，其充當CSF1R之兩個活化配位體之一，且觸發受體自體磷酸化及二聚化，隨後活化多個信號傳導路徑(參見例如*Structural basis for the dual recognition of helical cytokines IL-34 and CSF-1 by CSF-1R*. Structure 20, 676-687, 及Felix J, De Munck S, Verstraete K, Meuris L, Callewaert N, Elegheert J.等人.)。人類IL-34多肽揭示於例如美國專利第9,770,486號中，且由具有前導序列之242個胺基酸及成熟形式的222個胺基酸組成(SEQ ID NO: 31)。

【0005】 抗IL-34抗體在此項技術中已描述，且例如WO 2016/196679敘述多種抗IL-34抗體及其潛在用途。然而，迄今為止，尚無靶向IL-34之抗體被批准用於醫療用途。

【0006】 因此，對於替代的及/或改良的抗IL-34抗體、其醫藥組合物及將它們用於與涉及IL-34之免疫介導性疾病及/或可用抗IL-34抗體治療之疾病相關的治療及/或診斷應用的方法仍然存在未滿足的需求，該等疾病諸如神經發炎性病症及/或阿茲海默氏症。

【發明內容】

【0007】 本發明之實施例提供新穎的抗人類IL-34抗體。根據一些實施例，本發明提供包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)之抗體，其中LCVR包含互補決定區(CDR) LCDR1、LCDR2及LCDR3，且HCVR包含CDR HCDR1、HCDR2及HCDR3，係選自表1中提供之CDR組合之分組。本文所用之序列識別符在表1及整個說明書中列出，且序列在本文提供之胺基酸及核苷酸序列表中提供。

表1：胺基酸及核苷酸序列

序列	抗體1
HC	SEQ ID NO: 1
LC	SEQ ID NO: 2
HCVR	SEQ ID NO: 3
LCVR	SEQ ID NO: 4
HCDR1	SEQ ID NO: 5
HCDR2	SEQ ID NO: 6
HCDR3	SEQ ID NO: 7
LCDR1	SEQ ID NO: 8
LCDR2	SEQ ID NO: 9
LCDR3	SEQ ID NO: 10
DNA HC	SEQ ID NO: 11
DNA LC	SEQ ID NO: 12

【0008】 因此，本發明之實施例提供一種結合人類IL-34之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中VH包含重鏈互補決定區(HCDR) HCDR1、HCDR2及HCDR3，且VL包含輕鏈互補決定區(LCDR) LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中HCDR1包含SEQ ID NO: 5，HCDR2包含SEQ ID NO: 6，HCDR3包含SEQ ID NO: 7，LCDR1包含SEQ ID NO: 8，LCDR2包含SEQ ID NO: 9，且LCDR3包含SEQ ID NO: 10。

【0009】 因此，本發明之實施例亦提供包含具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之LCVR及具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCVR的抗體。

【0010】 因此，本發明之實施例進一步提供一種結合人類IL-34之抗體，其中該抗體包含：包含SEQ ID NO: 1之重鏈(HC)及包含SEQ ID NO: 2之輕鏈(LC)。

【0011】 根據其他實施例，本發明亦提供包含具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之LCVR及具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之HCVR的抗體，該等抗體之鉸鏈區及Fc區選自SEQ ID NO: 32及SEQ ID NO: 33。

【0012】 如本文所用，「抗體1」係指具有SEQ ID NO: 5之HCDR1

胺基酸序列、SEQ ID NO: 6之HCDR2胺基酸序列、SEQ ID NO: 7之HCDR3胺基酸序列、SEQ ID NO: 8之LCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 9之LCDR2胺基酸序列、SEQ ID NO: 10之LCDR3胺基酸序列、SEQ ID NO: 3之HCVR胺基酸序列、SEQ ID NO: 4之LCVR胺基酸序列、SEQ ID NO: 1之HC胺基酸序列、SEQ ID NO: 2之LC胺基酸序列的抗體。抗體1可由SEQ ID NO: 11之HC DNA序列及SEQ ID NO: 12之LC DNA序列編碼。除非另外說明，否則使用與North, 等人. *J. Mol. Biol.* 2011: 406: 228-256之方法一致的標註規則標註本文列出序列之各抗體中的構架及CDR序列。

【0013】 根據其他實施例，本發明亦提供抗體，其包含具有與SEQ ID NO: 2具有至少95%序列同源性之胺基酸序列的LC，及具有與SEQ ID NO: 1具有至少95%序列同源性之胺基酸序列的HC。

【0014】 根據其他實施例，本發明亦提供包含具有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之LC及具有SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之HC的抗體，在本文中進一步被稱作抗體2。

【0015】 根據其他實施例，本發明亦提供包含具有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之LC及具有SEQ ID NO: 36之胺基酸序列之HC的抗體，在本文中進一步被稱作抗體3。

【0016】 根據其他實施例，本發明亦提供包含具有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之LC及具有SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之HC的抗體，在本文中進一步被稱作抗體4。

【0017】 各HC之羧基端部分定義主要負責效應功能之恆定區，且在本發明之一些實施例中，抗體在各HC之恆定區中具有一或多個降低效應功能之修飾。較佳地，本發明之實施例係IgG4抗體，且因此含有IgG4

Fc區，或衍生自人類IgG4之Fc區，例如經修飾IgG4 Fc區。

【0018】 根據一些實施例，兩個HC之恆定區中降低效應功能之修飾，及胺基酸取代，被引入IgG4鉸鏈及Fc區中。因此，一些實施例在兩個HC之恆定區中具有修飾，其包括在殘基230及231處之胺基酸丙胺酸(分別在抗體1之HC及SEQ ID NO: 33中例示)，且在兩個HC之恆定區中進一步修飾促進穩定性，包括在殘基224處之胺基酸脯胺酸(在抗體1之HC中及例如SEQ ID NO: 32中例示)，及殘基443處胺基酸離胺酸之缺失(在SEQ ID NO: 1之HC例示)。

【0019】 本發明之抗體被認為具有優於先前技術抗IL-34抗體之尤其有利特性的組合，包括但不限於以下特性中之一或多個：1)合乎需要的結合及解離速率，2)中和人類IL-34以實現抗神經發炎性反應及體內功效的效能，3)作為單一療法足以治療及/或預防免疫介導的及/或發炎性病變；4)持續的作用時間；5)充分限制非所需細胞介素釋放之誘導，6)可接受的低免疫原性(亦即在人類中足夠的非免疫原性)；7)避免不良的免疫妥協；及/或8)合乎需要的活體內穩定性、物理及化學穩定性，包括但不限於熱穩定性、溶解度、低自結合及藥物動力學特徵，其對於開發及/或用於治療例如AD之發炎性或神經發炎性病變係可接受的。

【圖式簡單說明】

【0020】

圖1顯示抗體1對表現hCSF1R之293 SRE細胞中人類IL-34誘導之螢光素酶報導子活性的中和。

圖2顯示抗體1抑制NIH-3T3/CSF1R細胞中ERK磷酸化之能力。三角形代表用同型對照抗體處理之細胞，圓形代表用抗體1處理之細胞，且星

形代表無IL-34添加至分析中(分析基線)。

【實施方式】

【0021】 本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2021年10月29日申請之美國臨時申請案第63/273,216號之權益；其揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0022】 本發明之實施例藉由提供可用於預防、下調或改善發炎及/或神經發炎相關病症的組合物及方法，藉由使用本文所述之實施例中提供之藥理學上有利的抗人類IL-34抗體中和IL-34，提供了相對於先前技術的顯著進步。本發明之抗人類IL-34抗體能夠改善免疫及/或發炎病理學，或恢復免疫穩態，較佳地，藉由抑制免疫反應之先天臂，及/或消除小神經膠質細胞增生或其他單核球/巨噬細胞譜系細胞活化及或增殖，藉此直接改變潛在的疾病病理。該等抗體之使用在臨床上可導致所治療疾病的持久長期改善。

【0023】 此外，需要診斷性抗人類IL-34抗體，其對人類IL-34具有特異性，且具有改進的結合親和力，並在人類IL-34測定中展現出增強的靈敏度，以及導致最小干擾及廣泛稀釋線性之改進的酶聯免疫吸附分析(ELISA)分析條件。根據本發明之一些態樣，提供抗人類IL-34抗體，包括人類IL-34中和抗體，該等抗體結合由SEQ ID NO: 31給出之人類IL-34。介白素34 (IL-34；亦稱為未表徵蛋白質C16orf77)作為由39 kDa單體組成之同源二聚體分泌。其屬於未知的細胞介素家族。人類IL-34被合成為含有20個AA信號序列之242個胺基酸(AA)前驅體，且產生222個AA的成熟鏈。如本文所用，IL-34係指成熟鏈。成熟鏈含有一個N-連接糖基化之潛在位點。IL-34在包括心臟、大腦、肝、腎臟、脾、胸腺、睪丸、卵

巢、小腸、前列腺及大腸之多種組織中表現，且在脾中含量最高。「h IL-34」或「人類IL-34」當在本文中用於提及IL-34多肽時，除非另行說明，否則係指野生型人類IL-34，且較佳具有SEQ ID NO: 31中所示之胺基酸序列，其為移除前導序列之成熟IL-34。(參見例如Lin等人, *Science* (2008) 第320卷, 第5877期, 第807-811頁)。

【0024】 例示性人類IL-34 (SEQ ID NO:31)具有胺基酸序列：

NEPLEMWPLTQNEECTVTGFLRDKLQYRSRLQYMKHYFPINYK
ISVPYEGVFRIANVTRLQRAQVSERELRYLWVLVSLSATSVQDVLL
EGHPSWKYLQEVETLLLNVQQGLTDVEVSPKVESVLSLLNAPGPNLK
LVRPKALLDNCFRVMELLYCSCCKQSSVLNWQDCEVPSPQSCSPEPS
LQYAATQLYPPPPWSPSSPPHSTGSRPVRAQGEGLLP。

【0025】 如本文所使用，「人類抗IL34抗體」或「抗人類IL-34抗體」係指結合人類IL-34之抗體。較佳地，活體外或活體內投與之「人類抗IL34抗體」或「抗人類IL-34抗體」導致IL-34活性中和及/或阻斷反應，諸如至少一種顯著降低的所期望活性，例如，藉由IL-34反應性分子或細胞指標的變化證明IL-34信號傳導的所期望減少。舉例而言，CNS中之小神經膠質細胞數目、密度或表型係可能的IL-34反應性分子或細胞作用的實例。如本文所使用，當術語「信號傳導」及「信號轉導」及「IL-34介導」係關於IL-34時，係指由IL-34之活性引起之細胞及/或細胞間反應。

【0026】 如本文所用，術語「抗體」係指結合抗原之免疫球蛋白分子。抗體之實施例包括單株抗體、多株抗體、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體或結合抗體。該等抗體可為任何類別(例如，IgG、IgE、IgM、

IgD、IgA)及任何子類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。例示性抗體為由四條多肽鏈構成之免疫球蛋白G (IgG)型抗體：經由鏈間二硫鍵交聯之兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)。LC分類為 κ 或 λ ，其各自特徵在於特定恆定區。本發明之實施例可包含IgG1、IgG2或IgG4抗體，且進一步包含 κ 輕鏈或 λ 輕鏈。較佳地，本發明之抗體包含輕鏈恆定區，其為 κ 恆定區。

【0027】 將HC分類為 γ 、 μ 、 α 、 δ 或 ϵ ，且分別將抗體之同型定義為IgG、IgM、IgA、IgD或IgE。四條多肽鏈中之各者之胺基端部分包括具有約100至125個或更多個胺基酸之主要負責抗原識別的可變區。四條多肽鏈中之各者之羧基端部分含有主要負責效應功能的恆定區。各重鏈由重鏈可變區(VH)及重鏈恆定區構成。重鏈之恆定區含有CH1、CH2及CH3域。CH1出現在HCVR之後；CH1及HCVR形成抗原結合(Fab)片段之重鏈部分，其為結合一或多個抗原之抗體之部分。CH2出現在鉸鏈區之後及CH3之前。CH3出現在CH2之後且處於重鏈之羧基末端。輕鏈之恆定區含有一個域CL。CL出現在LCVR之後；CL及LCVR形成Fab之輕鏈部分。

【0028】 本發明之抗體包括可進一步分為例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4之亞類的IgG HC，且本發明之實施例可包括在各HC之恆定區中的一或多個修飾，例如增強或降低效應功能的修飾。如本文所用，術語「Fc區」係指抗體之包含抗體重鏈之CH2及CH3域的區。視情況，Fc區可包括抗體重鏈之鉸鏈區之一部分或整個鉸鏈區。已知IgG1誘導抗體依賴性細胞細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)，且本文所述之Fc突變可減少聚集，降低或增強ADCC或CDC活性，(或其他功能)，及/或修改抗體之藥物動力學。本文所述之抗人類IL-34抗體之實施例降低與Fc γ R

及C1q受體之結合，藉此降低或消除可由具有野生型IgG Fc區之抗體誘導之細胞毒性。因此，根據一些實施例，在Fc區如本文所描述之位置引入突變。可藉由充分降低或消除該等包含經修飾Fc區之抗人類IL-34抗體的效應功能來提高患者安全性，且結合本文所述之其他特性，為治療劑提供有用活性的改良概況同時避免非所需的活性。

【0029】 當在某些生物系統中表現時，抗體在Fc區中糖基化。通常，在抗體Fc區中，在極度保守性N-糖基化位點發生糖基化。N-聚醣通常連接至天冬醯胺。抗體亦可在其他位置發生糖基化。本發明之抗體係單株抗體。單株抗體係衍生自單個拷貝或包括例如任何真核、原核或噬菌體純系之純系的抗體，且不受其產生方法的限制。單株抗體可例如藉由融合瘤技術、重組技術、噬菌體呈現技術、例如CDR-接枝之合成技術或該等技術之組合或此項技術中已知之其他技術生產。本發明涵蓋本發明之抗體係人類或人類化抗體。在單株抗體之情形下，術語「人類」及「人類化」為一般熟習此項技術者所熟知(Weiner LJ, J. Immunother. 2006; 29: 1-9; Mallbris L等人, J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2016; 9: 13-15)。本發明之抗體之例示性實施例亦包括抗體片段或抗原結合片段，其至少包含抗體中之保留與抗原特異性相互作用之能力之部分，諸如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv片段、scFv抗體片段、二硫鍵聯Fv(sdFv)、Fd片段及線性抗體。

【0030】 各LC及HC之胺基端部分包括約100至120個胺基酸之可變區，該可變區主要負責經由其中所含有之CDR識別抗原。VH及VL區可進一步細分為高變區，稱為互補決定區(CDR)，其間穿插有稱為構架區(FR)之更保守區。CDR曝露於蛋白質表面上，且為抗體用於抗原結合特定性之重要區域。各VH及VL由自胺基端至羧基端依以下次序佈置之三個CDR及

四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本文中，重鏈之三個CDR稱為「HCDR1、HCDR2及HCDR3」且輕鏈之三個CDR稱為「LCDR1、LCDR2及LCDR3」。CDR含有與抗原形成特異性相互作用之大部分殘基。抗體結合特定抗原之功能性能力很大程度上受六個CDR影響。將胺基酸殘基分配至CDR可根據熟知方案進行，包括描述於以下中之方案：Kabat (Kabat 等人，「Sequences of Proteins of Immunological Interest」，National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))、Chothia (Chothia 等人，「Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins」，Journal of Molecular Biology, 196, 901-917 (1987)；Al-Lazikani 等人，「Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins」，Journal of Molecular Biology, 273, 927-948 (1997))、North (North 等人，「A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations」，Journal of Molecular Biology, 406, 228-256 (2011))，或IMGT (可在www.imgt.org獲取之國際ImMunoGeneTics資料庫；參見Lefranc等人，Nucleic Acids Res. 1999; 27:209-212)。

【0031】 出於本發明之目的，且除非另有說明，否則使用North CDR定義用於本文所述之抗IL-34抗體，及將胺基酸分配至LCVR及HCVR區內之CDR域。下文表2提供抗體1及/或本發明之抗體之CDR序列，分別基於North、Kabat、Chothia及/或IMGT之定則，使用Benchling資訊軟體生成。

表2：

抗體1 (或本發明之抗體)之例示性CDR						
Ab	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
North	AASGF AFS NYAMS (SEQ ID NO: 5)	AISASGGK TY (SEQ ID NO: 6)	AKR GYL WHAFDH (SEQ ID NO: 7)	RASQSVSS LYLA (SEQ ID NO: 8)	YGASSRA T (SEQ ID NO: 9)	QVVGS SPPFT (SEQ ID NO: 10)
Kabat	NYAMS (SEQ ID NO: 13)	AISASGGK TYYADSV KG (SEQ ID NO: 14)	RGYLWH AFDH (SEQ ID NO: 15)	RASQSVSS LYLA (SEQ ID NO: 16)	GASSRAT (SEQ ID NO: 17)	QVVGS SPPFT (SEQ ID NO: 18)
Chothia	GFAFSNY (SEQ ID NO: 19)	SASGGK (SEQ ID NO: 20)	RGYLWH AFDH (SEQ ID NO: 21)	RASQSVSS LYLA (SEQ ID NO: 22)	GASSRAT (SEQ ID NO: 23)	QVVGS SPPFT (SEQ ID NO: 24)
IMGT	GFAFSNYA (SEQ ID NO: 25)	ISASGGKT (SEQ ID NO: 26)	AKR GYL WHAFDH (SEQ ID NO: 27)	QSVSSLY (SEQ ID NO: 28)	GAS (SEQ ID NO: 29)	QVVGS SPPFT (SEQ ID NO: 30)

【0032】本發明之抗體實施例具有藥理學上有用及重要的活性及特性的組合，且在一個態樣中能夠以高親和力及高特異性結合人類IL-34，以及其他有用的特性。除非另外指明，否則如本文所用之術語「結合(bind/binds)」欲意謂蛋白質或分子與另一蛋白質或分子形成吸引相互作用之能力，藉由此項技術中已知之常用方法所測定，其引起兩種蛋白質或分子接近。除非另外指明，否則如本文所用之關於抗IL-34抗體對人類IL-34之親和力的片語「特異性結合」意指較佳小於約 1×10^{-10} M、甚至更佳介於約 1×10^{-10} M與約 1×10^{-12} M之間的 K_D ，藉由此項技術中已知之常用方法測定，包括藉由使用SPR (表面電漿子共振)生物感測器及/或藉由MSD (Meso Scale Discovery)儀器量測之溶液平衡滴定(SET)，基本上如本文所述。片語「特異性結合」亦表示與其他抗原相比，抗IL-34抗體對人類IL-34之相對親和力，其中對人類IL-34之親和力導致對人類IL-34之特異性識別。

【0033】 本發明之抗體實施例可藉由此項技術中已知之多種技術自包含本發明實施例之序列之構築體表現及產生。在本文中可互換地使用之術語「核酸」或「聚核苷酸」，係指併入有天然、經修飾及/或核苷酸類似物之核苷酸之聚合物，其包括單股及/或雙股含核苷酸之分子，諸如DNA、cDNA及RNA分子。本發明之聚核苷酸亦可包括例如藉由DNA或RNA聚合酶或合成反應併入其中之受質。本發明之DNA分子係包含非天然存在之聚核苷酸序列之DNA分子，該聚核苷酸序列編碼具有本發明之抗體中至少一種多肽之胺基酸序列的多肽(例如重鏈、輕鏈、可變重鏈及可變輕鏈)。

【0034】 可藉由將對應的HCVR或LCVR編碼DNA可操作地連接至另一個編碼重鏈或輕鏈恆定區之DNA分子，將編碼HCVR或LCVR區之經分離之DNA轉化為全長重鏈基因，以分別形成重鏈或輕鏈。人類以及其他哺乳動物重鏈恆定區基因之序列在此項技術中已知。涵蓋此等區之DNA片段可例如藉由標準PCR擴增獲得。

【0035】 在已將序列可操作地連接至表現控制序列之後，本發明之聚核苷酸可在宿主細胞中表現。表現載體在宿主生物體中通常可以游離基因體或宿主染色體DNA之整體部分形式複製。通常，表現載體將含有選擇標記物，例如四環素、新黴素及二氫葉酸還原酶，以准許偵測經所需DNA序列轉型之細胞。含有所關注之聚核苷酸序列(例如編碼抗體之多肽的聚核苷酸及表現控制序列)的載體可藉由熟知之方法轉移至宿主細胞中，該等方法視細胞宿主之類型而變化。

【0036】 本發明之抗體可容易地在哺乳動物細胞中產生，哺乳動物細胞之非限制性實例包括CHO、NS0、HEK293或COS細胞。使用此項技

術中熟知之技術培養宿主細胞。抗體之哺乳動物表現通常導致糖基化。抗體之糖基化通常為N連接型或O連接型。N連接糖基化係指碳水化合物部分與天冬醯胺殘基之側鏈之連接。O連接糖基化係指例如N-乙醯半乳糖、半乳糖或木糖之糖與羥胺基酸之連接。通常，糖基化發生在抗體Fc區中極度保守之N-糖基化位點(例如，根據IMGT或EU索引編號，IgG1中之297位置)。可修飾糖基化位點以改變糖基化(例如，阻斷或減少糖基化或改變胺基酸序列以產生額外或多樣化的糖基化)。

【0037】 來自IgG亞類之抗體之哺乳動物表現可導致一或兩條重鏈之C端胺基酸剪斷；例如，對於IgG1抗體，可移除一或兩個C端胺基酸。對於IgG1抗體，若存在C端離胺酸，則其在表現期間可自重鏈截斷或剪斷。另外，次末端的甘胺酸亦可自重鏈截斷或剪斷。

【0038】 抗體之哺乳動物表現亦可導致N端胺基酸之修飾。舉例而言，當重鏈或輕鏈之N最末端胺基酸係麩醯胺酸時，其可被修飾為焦麩胺酸。

【0039】 本發明之抗體或包含其之醫藥組合物可藉由非經腸途徑投與，其非限制性實例為皮下投與及靜脈內投與。本發明之抗體可利用醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，以單次或多次劑量向患者投與。本發明之醫藥組合物可藉由此項技術中熟知之方法(例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第22版. (2012), A. Loyd等人, Pharmaceutical Press)製備，且包含如本文所揭示之抗體及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0040】

本發明之抗體實施例之用途：

根據一些實施例，本發明之抗IL-34抗體可用於治療免疫介導性疾病。如本文所使用，術語「免疫介導性疾病」或「發炎性疾病或病症」可互換使用，且係指由不適當或過度的免疫反應引起的不良病狀，其中IL-34抑制導致更多的穩態反應及更少的病理反應。術語「免疫介導性疾病」或「發炎性病症」意欲包括此類病狀，無論它們由小神經膠質細胞或巨噬細胞細胞免疫反應介導，或由諸如組織細胞、庫弗細胞(Kupffer cell)、肺泡巨噬細胞、腸道巨噬細胞、巨噬細胞樣滑膜細胞或蘭格漢氏細胞(Langerhans cell)之類似組織常駐細胞類型的細胞免疫反應介導。預期由本文所述之本發明之抗體治療之例示性疾病包括阿茲海默氏症；Tau蛋白病疾病；休格連氏症候群(Sjogren's syndrome；SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【0041】 在一些更特定實施例中，免疫介導性疾病係阿茲海默氏症(AD)。根據本發明之其他實施例，抗IL-34抗體可用於免疫介導性疾病之診斷應用。在一些實施例中，免疫介導性疾病係AD；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)中之至少一個。

【0042】 本發明進一步提供醫藥組合物，其包含本發明之抗IL-34抗體及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。此外，本發明提供一種治療諸如AD；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之免疫介導性疾病的方法，其包含向需要其之患者投與本發明之醫藥組合物。

【0043】 另外，本發明提供一種治療免疫介導性疾病之方法。更特定言之，本發明提供一種治療包括AD；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之免疫介導性疾病的方法，其包含向需要其之患者投與有效量之本發明之抗IL-34抗體。

【0044】 本發明亦提供本發明之抗IL-34抗體用於療法。更特定言之，本發明提供本發明之抗IL-34抗體用於治療包括AD；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之免疫介導性疾病。

【0045】 在某些實施例中，本發明提供本發明之抗IL-34抗體之用途，其用於製造用以治療包括AD；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之一或多種免疫介導性疾病的藥物。

【0046】 本發明之抗體可用於鑑別其中IL-34可能有助於病症之發病機制的免疫介導性病。在其他實施例中，本發明提供一種治療患者之免疫介導性疾病之方法。該等方法包含以下步驟：使患者樣品與抗IL-34抗體接觸且偵測患者樣品中人類IL-34與抗體之間的結合；及當偵測到患者樣品中IL-34之存在高於未患病個體中觀測到之參考值時，診斷患者患有；具有風險；需要治療；及/或處於與免疫介導性疾病相關之症狀的風險中(參見例如Xie, H.H., 等人. *Elevated Serum Interleukin-34 Level in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Is Associated with Disease Activity*. *Sci Rep* 8, 3462 (2018))。根據本文提供之治療方法之一些更特定實施例，該等方法進一步包括以下步驟：確定參考值，其包括將對照標

準與第一抗體接觸之進一步步驟，該第一抗體結合與用於接觸患者樣品相同的IL-34第一抗原決定基區；將對照標準與具有可偵測標記且結合與用於接觸患者樣品相同的IL-34第二抗原決定基區的第二抗體接觸；及偵測由可偵測信號提供之信號。在一些特定實施例中，抗IL-34抗體包含表1中提供之LC及HC CDR之組合。在其他實施例中，第二抗體包含表1中提供之LCVR及HCVR之組合。根據一些實施例，參考值係大約10-30 pg/mL，例如來自CNS組織分解物。在某些實施例中，免疫介導性疾病係AD；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)中之一個。在一些實施例中，患者樣品係CSF、血液、血清、組織分解物或血漿中之一者。根據一些實施例，該方法進一步包括以下步驟：使患者樣品與第二抗IL-34抗體接觸，該抗體結合IL-34之第二抗原決定基區，且具有可偵測標記；及偵測由可偵測信號提供之信號。在其他實施例中，第二抗體包含表1中提供之LC及HC CDR之組合。在其他實施例中，第二抗體包含表1中提供之LCVR及HCVR之組合。根據某些實施例，第一及第二抗IL-34抗體不結合在一起。

【0047】 根據一些實施例，本發明提供一種偵測患者樣品中IL-34之方法，其包含以下步驟：使患者樣品與結合IL-34之第一抗原決定基區之第一抗體接觸；使患者樣品與結合IL-34之第二抗原決定基區且具有可偵測標記之第二抗體接觸；及偵測由該可偵測標記提供之信號。在一些實施例中，患者樣品係血液、血清、組織分解物或血漿中之一者。根據一些更特定實施例，IL-34之第一抗原決定基區與IL-34之第二抗原決定基區部分重疊。此外，在一些實施例中，與第一及第二抗體接觸之該等步驟同時

發生。在一些特定實施例中，第一抗體包含表1中提供之LC及HC CDR之組合。在其他實施例中，第一抗體包含表1中提供之LCVR及HCVR之組合。

【0048】 根據本發明之一些實施例，提供定量患者樣品中IL-34之方法。該等方法包括以下步驟：使患者樣品與結合IL-34之第一抗原決定基區之第一抗體接觸；使患者樣品與結合IL-34之第二抗原決定基區且具有可偵測標記之第二抗體接觸；及偵測由該可偵測標記提供之信號；使對照標準與結合IL-34之相同(如用於接觸患者樣品)第一抗原決定基區之第一抗體接觸；使對照標準與結合IL-34之相同(如用於接觸患者樣品)第二抗原決定基區且具有可偵測標記之第二抗體接觸；及偵測由該可偵測信號提供之信號。在一些實施例中，患者樣品係血液、血清或血漿、或組織分解物中之一者。根據一些更特定實施例，IL-34之第一抗原決定基區與IL-34之第二抗原決定基區部分重疊。此外，在一些實施例中，與第一及第二抗體接觸之該等步驟同時發生。在一些特定實施例中，第一抗體包含表1中提供之LC及HC CDR之組合。在其他實施例中，第一抗體包含表1中提供之LCVR及HCVR之組合。在一些特定實施例中，第二抗體包含表1或本文中提供之LC及HC CDR之組合。在其他實施例中，第二抗體包含表1中提供之LCVR及HCVR之組合。

【0049】 根據一些實施例，提供診斷免疫介導性疾病之方法。該等方法包含使患者樣品與抗IL-34抗體接觸及偵測患者樣品中之IL-34與抗體之間的結合的步驟。根據一些特定實施例，診斷之方法包括當偵測到患者樣品中IL-34之存在高於參考值時，診斷患者患有；具有風險；需要治療；及/或處於與免疫介導性疾病相關之症狀的風險中。根據一些更特定

實施例，該等方法進一步包括以下步驟：確定參考值，其包括將對照標準與第一抗體接觸之步驟，該第一抗體結合與用於接觸患者樣品相同的IL-34第一抗原決定基區；將對照標準與具有可偵測標記且結合與用於接觸患者樣品相同的IL-34第二抗原決定基區的第二抗體接觸；及偵測由可偵測信號提供之信號。在一些實施例中，第一抗體包含表1中提供之LC及HC CDR之組合。本文提供之診斷免疫介導性疾病之方法的一些實施例進一步包括以下步驟：使患者樣品與結合IL-34之第二抗原決定基區且具有可偵測標記之第二抗IL-34抗體接觸；及偵測由可偵測標記提供之信號。在一些特定實施例中，抗IL-34抗體包含表1中提供之LC及HC CDR之組合。在其他實施例中，抗體包含表1中提供之LCVR及HCVR之組合。根據特定實施例，IL-34之第一抗原決定基區與IL-34之第二抗原決定基區部分重疊。根據某些實施例，第一及第二抗體不結合在一起。根據其他實施例，參考值係大約10-30 pg/mL之範圍，來自CNS組織分解物，及/或由熟習此項技術者確定合適的參考組及樣品源。在其他實施例中，免疫介導性疾病係AD；tau蛋白病；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)中之一個。

【0050】 在一實施例中本發明提供一種確定體液中人類IL-34含量之方法，其包含：(a)使體液與抗人類IL-34診斷單株抗體或其抗原結合片段接觸，該抗體或其抗原結合片段特異性結合如由SEQ ID NO: 31中之胺基酸序列組成之人類IL-34，該抗體或其抗原結合片段包含：分別包含胺基酸序列(SEQ ID NO: 8)、(SEQ ID NO: 9)及(SEQ ID NO: 10)之輕鏈互補決定區LCDR1、LCDR2及LCDR3，及分別包含胺基酸序列(SEQ ID

NO: 5)、(SEQ ID NO: 6)及(SEQ ID NO: 7)之重鏈互補決定區HCDR1、HCDR2及HCDR3；(b)視情況移除任何非特異性結合單株抗體或其抗原結合片段；及(c)偵測及/或定量特異性結合人類IL-34之單株抗體或其抗原結合片段的量。較佳地，其中該體液係血液、血清或血漿、或腦脊髓液，且該接觸在體外發生。

【0051】 Tau蛋白病疾病包括但不限於阿茲海默氏症(AD)、皮克病(Pick's disease；PiD)、進行性核上麻痺(PSP)、皮質基底核退化症(CBD)、嗜銀顆粒病、唐氏症候群、慢性創傷性腦病(CTE)、創傷性腦損傷(TBI)、17號染色體相關之額顳葉型失智症合併帕金森氏症(frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17；FTDP-17)、關島型(Guam)帕金森氏症-失智複合症、C型尼曼-匹克(Niemann-Pick)病、肌緊張性營養障礙(參見Li, C., Götz, J. *Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges*. *Nat Rev Drug Discov* 16, 863-883 (2017))。

【0052】 在本發明之實施例中，患者係已確診具有諸如本文所述之疾病或病症中之一者的醫學風險、病狀或病症，需要用本文所述之抗體治療的人類。在可藉由本發明之方法治療之病症係由已建立及接受的分類已知的彼等情況下，諸如阿茲海默氏症；tau蛋白病疾病；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，它們的分類可見於各種熟知的醫療本文。舉例而言，目前，精神病症診斷與統計手冊之第5版(DSM-5)提供用於鑑別本文所描述之某些病症的診斷工具。此外，疾病之國際分類(International Classification of Diseases)第十修訂版(ICD-10)提供本文中

所描述之某些病症的分類。熟習此項技術者將認識到存在對於本文中所描述之疾病及病症之替代性命名法、疾病分類及分類系統，包括如DSM-5及ICD-10中所描述之彼等，且術語及分類系統隨醫藥科學發展而演進。

【0053】 術語「治療 (treating)」(或治療 (treat) 或「治療 (treatment)」)係指減緩、中斷、遏制、緩解、中止、減少或逆轉個體內現有症狀、病症、病狀或疾病之進展或嚴重程度。術語「個體」係指人類。術語「人類個體」及「患者」在本發明中可互換使用。

【0054】 如本文所用，「治療方法」同樣適用於組合物用於治療本文所描述之疾病或病症的用途及/或所使用之組合物及/或在製造用於治療本文所描述之疾病或病症之藥劑中的用途。

【0055】 術語「預防(preventing/prevention)」意謂向無症狀個體或患有臨床前阿茲海默氏症之個體預防性投與本發明之抗體以預防疾病之發作或進展。

【0056】 如本文所使用之術語「延緩進展」意謂延遲或抑制個體內疾病或其症狀之進展。

【0057】 術語「特徵在於A β 沈積之疾病」或「特徵在於A β 沈積物之疾病」可互換地使用，且係指在病理學上特徵在於腦中或腦血管結構中之A β 沈積物的疾病。此包括諸如阿茲海默氏症、唐氏症候群及腦類澱粉血管病變之疾病。阿茲海默氏症之臨床診斷、分期或進展可由主治診斷醫師或健康護理專業人員，如熟習此項技術者，藉由使用已知技術及藉由觀測結果容易地確定。此一般包括腦斑塊成像、精神或認知評定(例如臨床失智評定量表-盒總和(Clinical Dementia Rating - summary of boxes ; CDR-SB)、簡短精神狀態檢測(Mini-Mental State Exam ; MMSE)或阿茲

海默氏症評定量表 - 認知 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive ; ADAS-Cog))或功能評定(例如阿茲海默氏症合作研究-日常生活活動 (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living ; ADCS-ADL) 。認知及功能評定可用於確定患者之認知變化(例如認知衰退)及功能變化(例如功能衰退) 。因此，根據如本文所描述之技術，可確定個體具有「緩慢進行性」認知衰退。在一例示性實施例中，「緩慢進行性」認知衰退可藉由iADRS鑑別，其中個體之iADRS例如在給定時間段(例如6、12、18或24個月)內衰退小於約20。在另一例示性實施例中，「緩慢進行性」認知衰退可藉由APOE-4基因分型鑑別，其中個體係APOE-4同型接合(homozygous)陰性或APOE-4異型接合(heterozygous) 。在另一例示性實施例中，「緩慢進行性」認知衰退可藉由MMSE鑑別，其中個體已確定具有約27之MMSE或在給定時間段(例如6、12、18或24個月)內MMSE衰退小於約3。如本文所用，「臨床阿茲海默氏症」為阿茲海默氏症之診斷階段。其包括診斷為前驅(prodromal)阿茲海默氏症、輕度阿茲海默氏症、中度阿茲海默氏症及重度阿茲海默氏症之病狀。術語「臨床前阿茲海默氏症」為臨床阿茲海默氏症之前的階段，其中生物標記之可量測變化(諸如CSF A β 42含量或藉由類澱粉PET得到之沈積腦斑塊)指示具有阿茲海默氏症病理學之患者的最早病徵，進展成臨床阿茲海默氏症。此通常在諸如記憶缺失及精神混亂之症狀可辨之前。臨床前阿茲海默氏症亦包括症前體染色體顯性攜帶者以及由於攜帶一種或兩種APOE e4對偶基因而罹患AD風險較高的患者。

【0058】 認知衰退之減少或減緩可藉由諸如臨床失智評定量表-盒總和、簡短精神狀態檢測或阿茲海默氏症評定量表-認知之認知評定來量

測。功能衰退之減少或減緩可藉由諸如ADCS-ADL之功能評定來量測。

【0059】如本文所用，「mg/kg」意謂按以公斤為單位之個體體重計向個體投與之以毫克為單位之抗體或藥物的量。一次給出一個劑量。舉例而言，對於體重為70 kg的個體而言，10 mg/kg劑量之抗體將為在單次投藥中給出的單次700 mg劑量之抗體。類似地，對於體重為70 kg的個體而言，20 mg/kg劑量之抗體將為在單次投藥下給出的1400 mg劑量之抗體。

【0060】如本文所用，若使用基於¹⁸F-氟羅西吡(flortaucipir)之定量分析，tau負荷小於1.10 SUVr (<1.10 SUVr)，則人類個體具有「極低tau」負荷，其中定量分析係指計算SUVr，且SUVr表示當與參考區(參考信號強度之參數估計或PERSI，參見Southeast等人，「Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity」, *J. Nucl. Med.* 59:944-951 (2018))進行比較時，腦中特定目標關注區(多區塊質心判別分析或MUBADA，參見Devous等人，「Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18」, *J. Nucl. Med.* 59:937-943 (2018))內之計數。如本文所用，若使用基於¹⁸F-氟羅西吡之定量分析，tau負荷小於或等於1.46 SUVr (亦即，≤1.46 SUVr)，則人類個體具有「極低tau至中度tau」負荷，其中定量分析係指計算SUVr，且SUVr表示當與參考區(PERSI，參見Southeast等人，「Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity」, *J. Nucl. Med.* 59:944-951 (2018))進行比較時，腦中特定目標關注區(MUBADA，參見Devous等人，「Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18」, *J.*

Nucl. Med. 59:937-943 (2018))內之計數。

【0061】如本文所用，若使用基於¹⁸F-氟羅西吡之定量分析，tau負荷大於或等於1.10至小於或等於1.46 (亦即， ≥ 1.10 SUVr至 ≤ 1.46 SUVr)，則人類個體具有「低tau至中度tau」負荷，其中定量分析係指計算SUVr，且SUVr表示當與參考區(PERSI，參見Southekal等人，「Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity」，*J. Nucl. Med.* 59:944-951 (2018))進行比較時，腦中特定目標關注區(MUBADA，參見Devous等人，「Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18」，*J. Nucl. Med.* 59:937-943 (2018))內之計數。具有「低tau至中度tau」負荷之人類個體還可被稱作具有「中等」tau負荷。

【0062】如本文所用，若使用基於¹⁸F-氟羅西吡之定量分析，tau負荷大於1.46 SUVr (亦即， > 1.46 SUVr)，則人類個體具有「高tau」負荷，其中定量分析係指計算SUVr，且SUVr表示當與參考區(PERSI，參見Southekal等人，「Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity」，*J. Nucl. Med.* 59:944-951 (2018))進行比較時，腦中特定目標關注區(MUBADA，參見Devous等人，「Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18」，*J. Nucl. Med.* 59:937-943 (2018))內之計數。

【0063】如本文所用，術語「約」意謂多至 $\pm 10\%$ 。

【0064】如本文所使用，術語「先天性免疫」包括與免疫反應之後天性臂相反的免疫反應臂，需要啟動及維持後天性免疫反應(抗體及T細胞反應)。

【0065】 「有效量」意謂本發明之抗人類IL-34抗體或包含該抗體之醫藥組合物將引發組織、系統或人類之生物學或醫學反應或期望性療效的治療保健專業人員正尋找的量。如本文所用，術語患者之「有效反應」或患者對治療之反應性係指在投與本發明之抗體時賦予患者之臨床或治療益處。抗體之有效量可根據諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重以及抗體引發個體中期望性反應之能力的因素而變化。有效量亦為治療學上有益的作用超過抗體之任何毒性或損害作用的量。該益處包括以下中之任何一或多者：發炎或免疫活化水準降低，免疫介導性疾病或病症穩定；或改善免疫介導性病症之病徵或症狀。替代地，該益處包括以下中之任何一或多者：移植器官之免疫耐受性增加；自體免疫疾病或病症穩定；或改善自體免疫病症之病徵或症狀。

【0066】 本文揭示之方法之潛在益處為在罹患免疫介導性病症或神經發炎性病症之患者中可產生顯著及/或長期之緩解，具有可接受之安全性概況，包括可接受之耐受性、毒性及/或不良事件，從而使得患者整體上受益於治療方法。本發明之治療之功效可藉由通常用於評估各種免疫介導性病症之治療的各種指標來量測。可視情況採用確定本發明之任何特定療法之功效之其他方法，包括例如免疫細胞活化標記、發炎量測、細胞週期依賴性生物標記量測及觀測、及/或藉由各種發炎或免疫或組織特異性生物標記評估來量測反應。

【0067】 有效量可容易地由熟習此項技術者使用已知技術及藉由在類似環境下所獲得的觀測結果來確定。本發明之抗人類IL-34抗體之有效量可以單次劑量或多次劑量形式投與。此外，本發明之抗體之有效量可以量之多次劑量形式投與，該等量小於若不投與多於一次之有效量。在針對

患者確定有效量時，主治醫師會考慮多個因素，包括但不限於：患者之體型(例如體重或質量)、體表面積、年齡及一般健康狀況；所涉及之特定疾病或病症；疾病或病症之程度、參與程度或嚴重程度；個別患者之反應；所投與之特定化合物；投與模式；所投與之製劑的生物可用性特徵；所選擇之給藥方案；使用伴隨藥品；以及醫師已知的其他相關情況。

【0068】 每週、每兩週、每月或每季非經腸(包括但不限於皮下、肌肉內及/或靜脈內)劑量可為約0.5 mg/kg至約50 mg/kg。如本文所使用，術語『月』或其衍生術語係指包括28至31個連續日之時間段。

【0069】 本文揭示之方法之潛在益處為在罹患免疫介導性病或神經發炎性病之患者中可產生顯著及/或長期之緩解，具有可接受之安全性概況，包括可接受之耐受性、毒性及/或不良事件，從而使得患者整體上受益於治療方法，且更特定言之，本發明之抗體將提供有效的治療，同時避免臨床上非所需的免疫抑制及/或諸如「細胞介素風暴」或顯著的細胞介素釋放的免疫相關不良事件。本發明之抗體可適用於治療細胞介素風暴，或其他不良的細胞介素釋放。如本文所使用，「顯著的細胞介素釋放」係指可藉由一般技術者已知之方法偵測之可量測細胞介素的顯著增加。舉例而言，可藉由ELISA偵測人類血液樣品中顯著的細胞介素釋放，其中將未經刺激血液中之細胞介素含量與用抗體培育之血液中的細胞介素含量進行比較。舉例而言，在一些該等研究中，若與未經刺激血液中之含量相比，用抗體培育之血液中之IL-6、或IL-8、或IFN- γ 之含量至少高出三倍，則可偵測到顯著的細胞介素釋放。較佳地，如本文實施例中所述之免疫介導性病之治療將發生，其中患者將不經歷顯著的細胞介素釋放。

【0070】

本發明之抗體之組合用途：

本發明進一步提供本發明之抗體，特定言之抗體1，及抗N3pGlu A β 抗體之同時、單獨或依序組合，及使用該等組合治療特徵在於類澱粉 β (A β)沈積之諸如AD之疾病的方法。一些可用於本發明組合之已知抗A β 抗體包括多奈單抗(donanemab)、巴匹組單抗(bapineuzumab)、更汀蘆單抗(gantenerumab)、阿杜卡努單抗(aducanumab)、GSK933776、索拉珠單抗(solanezumab)、克瑞組單抗(crenezumab)、泊尼株單抗(ponezumab)及倫卡奈單抗(lecanemab)(BAN2401)。本發明進一步提供抗體1及多奈單抗(CAS編號1931944-80-7，SEQ ID NO: 38及39)之同時、單獨或依序組合，及使用該等組合治療特徵在於類澱粉 β (A β)沈積之諸如AD之疾病的方法(Donanemab in early Alzheimer's disease, Mintun, M.A. 等人, New England Journal of Medicine (2021), 384(18), 1691-1704)。較佳地，該組合提供抗體1在用多奈單抗治療過程後的依序使用。

【0071】 如本文所用，可互換使用之「抗N3pGlu A β 抗體」、「抗N3pG抗體」或「抗N3pE抗體」係指相對於A β 1-40或A β 1-42，優先結合至N3pGlu A β 之抗體。一般熟習此項技術者應瞭解且認識到，「抗N3pGlu A β 抗體」及若干特異性抗體，包括「hE8L」、「B12L」及「R17L」在美國專利第8,679,498 B2號(其以全文引用之方式併入本文中)中鑑別且揭示(連同該等抗體之製造及使用方法)。參見例如美國專利第8,679,498 B2號之表1。美國專利第8,679,498 B2號中所揭示之抗體中之每一者，包括「hE8L」、「B12L」及「R17L」抗體，可用作本發明之抗N3pGlu A β 抗體或代替本發明之各種態樣中所描述之抗N3pGlu A β 抗體。本發明組合方法之抗N3pGlu A β 抗體係包含分別SEQ ID NO: 40及41之HC

及LC的抗體。

【0072】 抗N3pGlu A β 抗體之其他代表性物種包括但不限於以下揭示之抗體：美國專利第8,961,972號；美國專利第10,647,759號；美國專利第9,944,696號；WO 2010/009987A2；WO 2011/151076A2；WO 2012/136552A1，及其等效物，例如根據35 U.S.C 112(f)。

【0073】 一般熟習此項技術者應瞭解且認識到，「抗N3pGlu A β 抗體」及若干特異性抗體在以下中鑑別且揭示(連同該等抗體之製造及使用方法)：美國專利第8,961,972號(其以全文引用之方式併入本文中)；美國專利第10,647,759號(其以全文引用之方式併入本文中)；及美國專利第9,944,696號(其以全文引用之方式併入本文中)。美國專利第8,961,972號；第9,944,696號；及第10,647,759號中所揭示之抗N3pGlu A β 抗體中之任一者可用作本發明之抗N3pGlu A β 抗體或代替本發明之各種態樣中所描述之抗N3pGlu A β 抗體。

【0074】 一般熟習此項技術者應瞭解且認識到，「抗N3pGlu A β 抗體」及若干特異性抗體，包括「抗體VI」、「抗體VII」、「抗體VIII」及「抗體IX」在WO2010/009987A2 (其以全文引用之方式併入本文中)中鑑別且揭示(連同該等抗體之製造及使用方法)。此等四種抗體(例如「抗體VI」、「抗體VII」、「抗體VIII」及「抗體IX」)中之每一者可被用作本發明之抗N3pGlu A β 抗體或代替本發明之各種態樣中所描述之抗N3pGlu A β 抗體。

【0075】 一般熟習此項技術者應瞭解且認識到，「抗N3pGlu A β 抗體」及若干特異性抗體，包括「抗體X」及「抗體XI」在WO 2011/151076A2 (其以全文引用之方式併入本文中)中鑑別且揭示(連同該

等抗體之製造及使用方法)。此等兩種抗體(例如「抗體X」及「抗體XI」)中之每一者可被用作本發明之抗N3pGlu A β 抗體或代替本發明之各種態樣中所描述之抗N3pGlu A β 抗體。

【0076】 一般熟習此項技術者應瞭解且認識到，「抗N3pGlu A β 抗體」及若干特異性抗體，包括「抗體XII」及「抗體XIII」在WO 2012/136552A1 (其以全文引用之方式併入本文中)中鑑別且揭示(連同該等抗體之製造及使用方法)。此等兩種抗體(例如「抗體XII」及「抗體XIII」)中之每一者可用作本發明之抗N3pGlu A β 抗體或代替本發明之各種態樣中所描述之抗N3pGlu A β 抗體。

【0077】 本發明之態樣提供使用本發明之抗體，特定言之抗體1，及抗N3pGlu A β 抗體，特定言之多奈單抗之組合用於治療個體內特徵在於A β 沈積之疾病的方法，其中基於以下選擇個體：i)其全腦中之tau含量/負荷(全域tau)，ii)其腦之區域中(例如不同腦葉中)之tau含量/負荷，及/或個體之基因體中存在一種或兩種APOE e4之對偶基因。可使用本文所揭示之組合方法治療或預防之疾病包括例如阿茲海默氏症(AD)、唐氏症候群及腦類澱粉血管病變(CAA)。本發明亦關於使用本文提供之組合減緩患有早期症狀性阿茲海默氏症(AD)，在中等腦tau負荷存在下之個體的疾病進展。

【0078】 N3pGlu A β 之抗體係此項技術中已知的且在本文中描述。舉例而言，美國專利第8,679,498號(其以全文引用之方式併入本文中，包括其中所揭示之抗N3pGlu A β 抗體)揭示抗N3pGlu A β 抗體及用該等抗體治療諸如阿茲海默氏症之疾病的方法。藉由長期持續投與針對發現於沈積物中之包括N3pGlu A β 之A β 的抗體的被動免疫法已展示可破壞A β 聚集體

且促進各種動物模型之腦中斑塊清除。多奈單抗(揭示於美國專利第8,679,498號中，亦參見CAS編號1931944-80-7)為針對僅存在於腦類澱粉斑塊中之類澱粉 β (N3pGlu A β)抗原決定基之第三胺基酸的焦麩胺酸修飾的抗體。多奈單抗之作用機制為靶向及移除現存類澱粉斑塊，類澱粉斑塊為AD之一個關鍵病理標誌。AD之第二神經病理學標誌為存在含有過磷酸化tau蛋白之細胞內神經原纖維纏結。A β 有可能觸發tau病理學，其中A β 與tau之間的更複雜且協同的相互作用在後期階段表現且驅動疾病進展(Busche等人，「Synergy Between Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease」, *Nature Neuroscience* 23:1183-93 (2020))。

【0079】投與A β 抗體已導致人類中之不良事件，諸如類澱粉相關成像異常(ARIA)、血管性水腫及腦溝積液(ARIA-E)之徵兆、微出血及含鐵血黃素沈積(ARIA-H)、輸注部位反應及免疫原性風險。參見例如Piazza及Winblad，「Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Immunotherapy Trials for Alzheimer's Disease: Need for Prognostic Biomarkers?」 *Journal of Alzheimer's Disease*, 52:417-420 (2016)；Sperling等人，「Amyloid-related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Bapineuzumab: A Retrospective Analysis」, *The Lancet Neurology* 11.3: 241-249 (2012)；Brashear等人，「Clinical Evaluation of Amyloid-related Imaging Abnormalities in Bapineuzumab Phase III Studies」, *J. of Alzheimer's Disease* 66.4:1409-1424 (2018)；Budd等人，「Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer's Disease」, *The Journal of Prevention of*

Alzheimer's Disease 4.4: 255 (2017)。

【0080】本發明之多奈單抗及抗體1之組合治療策略包括靶向對具有現存腦類澱粉負擔之早期症狀性AD患者人群中之類澱粉斑塊具有特異性的N3pGlu A β ，以及靶向此等患者之神經發炎。此基本原理係基於AD之類澱粉假設，其表明A β 之產生及沈積為AD致病機制中之早期且必要事件。參見例如Selkoe, 「The Origins of Alzheimer Disease: A is for Amyloid」, *JAMA* 283:1615-1617 (2000)。此假設之臨床支持來自以下論證：實質A β 含量在AD症狀出現之前升高，且得到過度產生腦A β 之AD基因變異體及防止A β 產生之基因變異體支持。參見例如Jonsson等人, 「A Mutation in APP Protects Against Alzheimer's Disease and Age-related Cognitive Decline」, *Nature* 488 (7409):96-99 (2012)及Fleisher等人, 「Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred: A Cross-sectional Study」, *JAMA Neurol.* 72:316-24 (2015)。因此，需要改良的藥劑組合以治療個體而不引起或增加有問題的不良事件。神經發炎係神經退化性疾病之重要組分，且特徵在於CNS細胞產生的促發炎細胞介素增加。神經發炎及小神經膠質細胞增生被認為係阿茲海默氏症及/或神經元細胞死亡及功能障礙的潛在機制。小神經膠質細胞增生涉及小神經膠質細胞回應於發炎信號的異常增殖及/或肥大。IL-34在發炎及免疫過程之調節中充當一種有效的多效細胞介素，且由皮質、前嗅核及海馬體中之神經元表現。用抗體1與N3pGlu A β 抗體，特定言之多奈單抗同時、單獨或較佳在N3pGlu A β 抗體治療後依序治療，旨在改善神經發炎及/或小神經膠質細胞增生對AD致病機制的影響，且減緩或預防此等患者神經退化性過程的進展。

【0081】本發明之一個態樣係基於以下概念：具有低或中度tau、極低至中度tau或不具有高tau之阿茲海默氏症患者對用諸如多奈單抗之抗N3pGlu A β 抗體及諸如抗體1之本發明之抗體的組合治療起反應。本發明之另一態樣係基於以下概念：具有一種或兩種APOE e4之對偶基因之阿茲海默氏症患者對用抗N3pGlu A β 抗體治療起反應。本發明之另一態樣係基於以下概念：具有一種或兩種APOE e4之對偶基因及低或中度tau、極低至中度tau或不具有高tau之阿茲海默氏症患者對用諸如多奈單抗之抗N3pGlu A β 抗體及諸如抗體1之本發明之抗體的組合治療起反應。本發明之一些態樣係針對基於患者之腦病理學診斷及治療患者。基於患者之腦病理學選擇患者不僅在臨床試驗中提供更同質的群體，且亦確保正確鑑別AD之階段及其進展。正確鑑別AD之階段亦允許例如及時轉診至記憶門診、正確及早期的AD診斷、開始對症治療、未來計劃、及用諸如多奈單抗之抗N3pGlu A β 抗體及諸如抗體1之本發明之抗體之組合治療方法開始疾病緩解治療。

【0082】本發明之一些態樣提供用於治療罹患特徵在於個體腦中A β 沈積物之疾病的人類個體的組合實施例，其中首先分兩步向個體投與諸如多奈單抗之抗N3pGlu A β 抗體，組合以用諸如抗體1之本發明之抗體同時、單獨或依序治療。在第一步中，向人類個體投與一或多個約100 mg至約700 mg之抗N3pGlu A β 抗體之第一劑量，其中各第一劑量約每4週投與一次。在投與一或多個第一劑量之後約四週，在第二步中向人類個體投與一或多個大於700 mg至約1400 mg之第二劑量，其中各第二劑量每四週投與一次。較佳地抗N3pGlu A β 抗體係多奈單抗。抗體1與多奈單抗之治療過程同時、單獨或在該過程後依序投與。較佳地抗體1係在多奈單抗之

治療過程後依序投與。

【0083】 組合治療方法之一些態樣係關於基於以下鑑別患者中AD之階段/進展：i)人類個體腦中之全域或整體tau負荷，或ii)個體之腦或其區域或部分中tau之擴散。

【0084】 在一些實施例中，可基於個體腦中(例如全腦中或腦之部分中)存在之tau的量對患者進行分層/鑑別/選擇/治療。在一些實施例中，可基於個體腦中(例如全腦或腦之部分中)存在之tau的量及存在一種或兩種APOE e4之對偶基因對患者進行分層/鑑別/選擇/治療。

【0085】 在其他實施例中，基於AD進展階段(例如基於tau在腦中之擴散)對患者進行分層/鑑別/選擇/治療。舉例而言，在一些階段期間，AD患者中之tau負荷隔離至額葉或顳葉的不包括後外側顳葉區(PLT)之區。AD之另一階段為其中AD患者中之tau負荷限於後外側顳葉(PLT)或枕葉區。AD之又一階段為AD患者中之tau負荷存在於頂葉或楔前葉區或額葉區中，伴有PLT或枕葉區中之tau負荷時。在一些實施例中，可基於AD進展階段(例如基於tau在腦中之擴散)及存在一種或兩種APOE e4之對偶基因對患者進行分層/鑑別/選擇/治療。

【0086】 基於腦中tau的量、腦之部分中之AD進展及/或存在一種或兩種APOE e4之對偶基因對患者進行分層可用於確定例如，患者是否將對用諸如多奈單抗之抗N3pGlu A β 抗體及諸如抗體1之本發明之抗體的組合治療起反應。基於腦中tau的量、腦之部分中之AD進展及/或存在一種或兩種APOE e4之對偶基因對患者群體進行分層/選擇亦有助於解決在治療中添加之臨床試驗之設計及執行期間面臨的患者異質性及可複製性問題。

【0087】 本發明之其他態樣提供針對特徵在於人類個體腦中類澱粉

β ($A\beta$)沈積物之疾病，對用諸如多奈單抗之抗N3pGlu $A\beta$ 抗體及諸如抗體1之本發明之抗體的組合治療或預防起反應的人類個體。在本發明之此態樣之一些實施例中，反應性人類個體包括具有低至中度tau負荷、極低至中度tau負荷及/或一種或兩種APOE e4之對偶基因之人類個體。在本發明之此態樣之一些實施例中，反應性人類個體不包括具有高tau負荷之人類個體。在本發明之此態樣之一些實施例中，反應性人類個體不包括具有高tau負荷及/或具有一種或兩種APOE e4之對偶基因之人類個體。在一些實施例中，向反應性人類個體投與諸如多奈單抗之抗N3pGlu $A\beta$ 抗體及諸如抗體1之本發明之抗體之組合，用於治療或預防人類個體之特徵在於腦中類澱粉 β ($A\beta$)沈積物之疾病。

【0088】 在一個態樣中，本發明係關於使用抗N3pGlu $A\beta$ 抗體，特定言之多奈單抗，及本發明之抗體，特定言之抗體1，同時、單獨或依序組合治療或預防人類個體之特徵在於腦中 $A\beta$ 沈積物之疾病，該治療或預防包含：i)向人類個體投與一或多個約100 mg至約700 mg之抗N3pGlu $A\beta$ 抗體之第一劑量，其中各第一劑量約每4週投與一次，及ii)在投與一或多個第一劑量之後約四週，向人類個體投與一或多個大於700 mg至約1400 mg之抗N3pGlu $A\beta$ 抗體之第二劑量，其中各第二劑量約每4週投與一次，其中抗N3pGlu $A\beta$ 抗體包含多奈單抗，及向人類個體投與及本發明之抗體，特定言之抗體1。較佳地抗體1係在多奈單抗的治療過程後依序投與。

【0089】 迄今為止，對於用多奈單抗治療之臨床焦點已對具有現存腦類澱粉負擔之早期症狀性AD患者具有特異性。然而，AD之第二神經病理學標誌為存在含有過磷酸化tau蛋白之細胞內神經原纖維纏結。現行疾病模式表明 $A\beta$ 觸發tau病理學，其中 $A\beta$ 與tau之間的更複雜且協同的相互

作用在後期階段表現且驅動疾病進展(Busche等人, 「Synergy Between Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease」, *Nature Neuroscience* 23:1183-93 (2020))。

【0090】 當前不存在針對AD之疾病緩解治療。因此，需要治療人類個體之包括AD之特徵在於A β 沈積之疾病的改良方法。該等方法應基於該等患者是否有可能具有來自該治療之治療效益來輔助鑑別患者。該等治療及方法進一步不應與增加之細胞毒性或其他已知不良事件相伴隨。本發明滿足此等需求中之一或多者。

【0091】 Doody等人, 「Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease」, *NEJM*, 370; 4, 311-321 (2014)表明「在APOE ϵ 4攜帶者與非攜帶者之間[未]觀測到對功效量度之明顯差異性治療效果」。向具有一種或兩種APOE ϵ 4之對偶基因之人類個體(例如APOE ϵ 4攜帶者)投與和本發明之抗體呈組合形式之抗N3pGlu A β 抗體，與一或多種彼等對偶基因之非攜帶者相比時，構想提供出人意料的功效。因此，本發明實施例包括向具有一種或兩種APOE ϵ 4對偶基因之患者投與和本發明之抗體，特定言之抗體1呈組合形式之同時、單獨或依序劑量之抗N3pGlu A β 抗體，特定言之多奈單抗，作為減緩彼等患者認知衰退之方式。

【0092】 根據特定實施例，本發明提供治療或預防已確定具有高神經學tau負荷之人類個體之特徵在於腦中類澱粉 β (A β)沈積物之疾病的方法，其包含投與同時、單獨或依序劑量之治療有效量之抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，及治療有效量之本發明之抗體，且尤其抗體1。另外，根據特定實施例，本發明提供治療或預防已確定具有後外側顳葉tau負荷之人

類個體之特徵在於腦中A β 沈積物之疾病的組合方法，其包含投與同時、單獨或依序劑量之治療有效量之抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，及治療有效量之本發明之抗體，且尤其抗體1。

【0093】 根據特定實施例，本發明提供治療或預防已確定具有高神經學tau負荷且具有一種或兩種脂蛋白元E之 ϵ -4對偶基因(在本文中被稱作APOE e4或APOE4)之對偶基因之人類個體的特徵在於腦中類澱粉 β (A β)沈積物的疾病的組合方法，其包含投與同時、單獨或依序劑量之治療有效量之抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，及治療有效量之本發明之抗體，且尤其抗體1。另外，根據特定實施例，本發明提供治療或預防已確定具有後外側顳葉tau負荷之人類個體之特徵在於腦中A β 沈積物之疾病的方法，其包含投與同時、單獨或依序劑量之治療有效量之抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，及治療有效量之本發明之抗體，且尤其抗體1。

【0094】 根據一些實施例，本發明提供一種抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，用於與本發明之抗體且尤其抗體1同時、單獨或依序使用，以治療或預防已確定具有高神經學tau負荷之人類個體之特徵在於腦中A β 沈積物的疾病，該治療或預防包含投與同時、單獨或依序劑量之治療有效量之抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，及治療有效量之本發明之抗體，且尤其抗體1。在一些實施例中，人類個體已確定具有高神經學tau負荷以及具有一種或兩種APOE e4之對偶基因。

【0095】 在一些實施例中，本發明提供一種抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，用於與本發明之抗體且尤其抗體1同時、單獨或依序使用，以治療或預防已確定具有後外側顳葉tau負荷之人類個體之特徵在於腦中A β 沈積物的疾病。在一些實施例中，人類個體已確定具有後外側顳葉tau負荷以

及具有一種或兩種APOE e4之對偶基因。

【0096】 另外，在一些實施例中，本發明提供一種抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，用於與本發明之抗體且尤其抗體1同時、單獨或依序使用，以治療、預防阿茲海默氏症(AD)或延緩其進展。另外，在一些實施例中，本發明提供一種抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，用於與本發明之抗體且尤其抗體1同時、單獨或依序使用，以治療、預防已確定具有緩慢進行性AD認知衰退之人類個體之阿茲海默氏症(AD)或延緩其進展。本發明之一些實施例提供一種抗A β 抗體，且尤其多奈單抗，用於與本發明之抗體且尤其抗體1同時、單獨或依序使用，以治療、預防已確定具有緩慢進行性AD認知衰退及一種或兩種APOE e4之對偶基因之人類個體之阿茲海默氏症(AD)或延緩其進展。

【0097】 此外，根據一些實施例，本發明提供和本發明之抗體且尤其抗體1呈同時、單獨或依序組合形式之抗A β 抗體，特定言之多奈單抗用於製造藥物的用途，該藥物用以治療或預防阿茲海默氏症。此外，根據一些實施例，本發明提供和本發明之抗體且尤其抗體1呈同時、單獨或依序組合形式之抗A β 抗體且尤其多奈單抗用於製造藥物之用途，該藥物用於治療或預防已確定具有i)高神經學tau負荷或ii)高神經學tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因之人類個體之特徵在於腦中A β 沈積物的疾病。

【0098】 在一些實施例中，本發明提供和本發明之抗體且尤其抗體1呈同時、單獨或依序組合形式之抗A β 抗體，特定言之多奈單抗用於製造藥物之用途，該藥物用於治療或預防已確定具有i)後外側顳葉tau負荷或ii)後外側顳葉tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因之人類個體之特徵在於腦中A β 沈積物的疾病。且在其他實施例中，本發明提供和本發明之

抗體且尤其抗體1呈同時、單獨或依序組合形式之抗A β 抗體，特定言之多奈單抗用於製造藥物之用途，該藥物用於治療、預防已確定具有i)緩慢進行性AD認知衰退或ii)一種或兩種APOE e4之對偶基因及緩慢進行性AD認知衰退之人類個體之阿茲海默氏症(AD)或延緩其進展。

【0099】 根據本文提供之實施例中之一部分，人類個體已確定具有後外側顳葉及枕葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有後外側顳葉、枕葉及頂葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有後外側顳葉、枕葉、頂葉及額葉tau負荷。在一些實施例中，藉由神經學PET成像，人類個體已確定具有後外側顳葉、枕葉、頂葉及/或額葉tau負荷中之一或多者。在一些實施例中，後外側顳葉、枕葉、頂葉及/或額葉tau負荷中之一或多者對應大於1.46 SUVr之神經學tau負荷。

【0100】 根據本發明提供之實施例中之一部分，人類個體已確定具有一種或兩種APOE e4之對偶基因及後外側顳葉及枕葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有一種或兩種APOE e4之對偶基因及後外側顳葉、枕葉及頂葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有一種或兩種APOE e4之對偶基因及後外側顳葉、枕葉、頂葉及額葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有藉由神經學PET成像之後外側顳葉、枕葉、頂葉及/或額葉tau負荷中之一或多者及一種或兩種APOE e4之對偶基因。在一些實施例中，後外側顳葉、枕葉、頂葉及/或額葉tau負荷中之一或多者對應大於1.46 SUVr之神經學tau負荷。

【0101】 根據其他實施例，本發明提供一種治療、預防已確定具有緩慢進行性AD認知衰退之人類個體之阿茲海默氏症(AD)或延緩其進展的方法，其包含投與同時、單獨或依序劑量之治療有效量之抗A β 抗體且尤

其多奈單抗，及治療有效量之本發明之抗體且尤其抗體1。根據一些實施例，人類個體已確定具有高神經學tau負荷。根據一些實施例，人類個體已確定具有一種或兩種APOE e4之對偶基因。在一些實施例中，人類個體已確定具有後外側顳葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有後外側顳葉及枕葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有後外側顳葉、枕葉及頂葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有後外側顳葉、枕葉、頂葉及額葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有後外側顳葉tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因。在一些實施例中，人類個體已確定具有一種或兩種APOE e4之對偶基因及後外側顳葉及枕葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有一種或兩種APOE e4之對偶基因及後外側顳葉、枕葉及頂葉tau負荷。在一些實施例中，人類個體已確定具有一種或兩種APOE e4之對偶基因及後外側顳葉、枕葉、頂葉及額葉tau負荷。

【0102】 根據本文提供之本發明之實施例，人類個體已藉由ADAS-Cog、iADL、CDR-SB、MMSE、APOE-4基因分型及/或iADRS中之一或多者確定具有緩慢進行性AD認知衰退。在一些實施例中，人類個體已藉由iADRS確定具有緩慢進行性AD認知衰退。在一些實施例中，iADRS衰退小於20。在一些實施例中，6個月期間iADRS衰退小於20。在一些實施例中，12個月期間iADRS衰退小於20。在一些實施例中，18個月期間iADRS衰退小於20。在一些實施例中，24個月期間iADRS衰退小於20。在一些實施例中，人類個體已藉由APOE-4基因分型確定具有緩慢進行性AD認知衰退。在一些實施例中，人類個體已確定為APOE-4異型接合。在一些實施例中，人類個體已確定為APOE-4同型接合陰性。在一些實施例

中，人類個體已藉由MMSE確定具有緩慢進行性AD認知衰退。在一些實施例中，人類個體已確定具有大於27之MMSE。在一些實施例中，MMSE衰退小於3。在一些實施例中，6個月期間MMSE衰退小於3。在一些實施例中，12個月期間MMSE衰退小於3。在一些實施例中，18個月期間MMSE衰退小於3。在一些實施例中，24個月期間MMSE衰退小於3。

【0103】 根據本文提供之本發明之實施例，人類個體已藉由神經學PET成像確定具有高神經學tau負荷。在一些實施例中，人類個體已藉由神經學PET成像確定具有大於1.46 SUVr之高神經學tau負荷。在一些實施例中，人類個體已藉由殘基217之蘇胺酸磷酸化之人類tau (「hTau-pT217」)之定量確定具有高神經學tau負荷。在一些實施例中，hTau-pT217在人類個體之生物樣品中定量。在一些實施例中，生物樣品係大腦脊髓液。在一些實施例中，生物樣品係血液、血漿或血清中之一者。

【0104】 出於本發明之目的，人類個體之tau含量或負荷(在本文中可互換地使用)可使用偵測或定量i)神經學或腦tau沈積，ii)血液、血清及/或血漿中之tau或iii)腦脊髓液中之tau的技術或方法來確定。在一些實施例中，神經學tau負荷(無論經由PET或經由血液、血清、血漿或腦脊髓液分析來確定)可用於基於神經學tau負荷(例如低、中度或高神經學tau負荷)來對個體分層。

【0105】 神經學tau負荷可使用諸如利用放射性標記PET化合物之tau成像的方法來確定(Leuzy等人, 「Diagnostic Performance of RO948 F18 Tau Positron Emission Tomography in the Differentiation of Alzheimer Disease from Other Neurodegenerative Disorders」, *JAMA Neurology* 77.8:955-965 (2020); Ossenkoppele等人, 「Discriminative

Accuracy of [^{18}F]-flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders」, *JAMA* 320, 1151-1162, doi:10.1001/jama.2018.12917 (2018), 其以全文引用之方式併入本文中), 該等化合物包括 [^{18}F]-氟羅西吡, 一種PET配位體。可例如藉由公開方法(Pontecorvo等人, 「A Multicentre Longitudinal Study of Flortaucipir (18F) in Normal Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia」, *Brain* 142:1723-35 (2019); Devous等人, 「Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18」, *Journal of Nuclear Medicine* 59:937-43 (2018); Southehal 等人, 「Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity」, *J. Nucl. Med.* 59:944-51 (2018), 其以全文引用之方式併入本文中)對PET tau影像進行定量評估以估計SUVr (標準化攝取值比率), 及/或視覺評估患者例如以確定患者是否具有AD模式(Fleisher等人, 「Positron Emission Tomography Imaging With [^{18}F]-flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes」, *JAMA Neurology* 77:829-39 (2020)其以全文引用之方式併入本文中)。較低SUVr值指示較少tau負荷, 而較高SUVr值指示較高tau負荷。在一實施例中, 藉由氟羅西吡掃描之定量評估經由如Southehal 等人, 「Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity」, *J. Nucl. Med.* 59:944-951 (2018)中所描述之自動化影像處理管線實現, 該文獻以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中, 將腦中特定目標關注區內之計數(例如多區塊質心判別分析或MUBADA, 參見 Devous 等人, 「Test-Retest

Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F18」, *J. Nucl. Med.* 59:937-943 (2018), 其以全文引用之方式併入本文中)與參考區進行比較, 其中參考區為例如整個小腦(wholeCere)、小腦GM (cereCrus)、基於圖譜之白質(atlasWM)、個體特異性WM (ssWM, 例如使用參考信號強度之參數估計(PERSI), 參見 Southekal 等人, 「Flortaucipir F18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity」, *J. Nucl. Med.* 59:944-951 (2018), 其以全文引用之方式併入本文中)。確定tau負荷之例示性方法為以標準化攝取值比率(SUVr)報導之定量分析, 該比率表示當與參考區(例如使用PERSI)進行比較時, 腦中特定目標關注區內之計數(例如MUBADA)。

【0106】 在一些實施例中, 出於本發明之目的, 磷酸化tau (P-tau; 在蘇胺酸181或217或其組合磷酸化)可用於量測tau負擔/負荷(Barthelemy 等人, 「Cerebrospinal Fluid Phospho-tau T217 Outperforms T181 as a Biomarker for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and PET Amyloid-positive Patient Identification」, *Alzheimer's Res. Ther.* 12, 26, doi:10.1186/s13195-020-00596-4 (2020); Mattsson 等人, 「A β Deposition is Associated with Increases in Soluble and Phosphorylated Tau that Precede a Positive Tau PET in Alzheimer's Disease」, *Science Advances* 6, eaaz2387 (2020), 其以全文引用之方式併入本文中)。在一特定實施例中, 針對在殘基217之蘇胺酸磷酸化之人類tau之抗體可用於量測個體中之tau負擔/負荷(參見國際專利申請公開案第WO 2020/242963號, 其以全文引用的方式併入本文中)。在一些實施例中, 本發明包括使用WO 2020/242963中所揭示之抗tau抗體來量測個體中之tau負擔/負荷。WO

2020/242963中所揭示之抗tau抗體係針對CNS中表現之人類tau的同功異型物(例如識別CNS中表現之同功異型物且不識別排他性地在CNS外表現之人類tau的同功異型物)。

【0107】 當藉由諸如利用放射性標記PET化合物進行類澱粉成像或使用偵測A β 或A β 之生物標記的診斷劑的方法在腦中偵測到類澱粉時，個體對於類澱粉沈積物呈陽性。可用於量測腦類澱粉負擔/負荷之例示性方法包括例如氟貝他吡(Florbetapir) (Carpenter等人，「The Use of the Exploratory IND in the Evaluation and Development of ^{18}F -PET Radiopharmaceuticals for Amyloid Imaging in the Brain: A Review of One Company's Experience」, *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 53.4:387 (2009)，其以全文引用之方式併入本文中)；氟比他班(Florbetaben) (Syed等人，「 ^{18}F Florbetaben: A Review in β -Amyloid PET Imaging in Cognitive Impairment」, *CNS Drugs* 29, 605-613 (2015)，其以全文引用之方式併入本文中)；及氟美他酚(Flutemetamol) (Heurling等人，「Imaging β -amyloid Using ^{18}F Flutemetamol Positron Emission Tomography: From Dosimetry to Clinical Diagnosis」, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43.2: 362-373 (2016)，其以全文引用之方式併入本文中)。 ^{18}F -氟貝他吡可提供患者中，包括患有前驅AD或輕度AD失智之患者中之腦斑塊負擔之定性及定量量測，且亦可用於評定來自腦之類澱粉斑塊減少。

【0108】 此外，亦可使用基於腦脊髓液或血漿之 β -類澱粉之分析來量測類澱粉負擔/負荷。舉例而言，A β 42可用於量測腦類澱粉(Palmqvist,

S. 等人, 「Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid Beta-amyloid 42: a Cross-validation Study Against Amyloid Positron Emission Tomography. *JAMA Neurol* 71, 1282-1289 (2014), 其以全文引用之方式併入本文中)。在一些實施例中, A β 42/A β 40或A β 42/A β 38之比率可用作類澱粉 β 之生物標記(Janelidze等人, 「CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 Ratios: Better Diagnostic Markers of Alzheimer Disease」, *Ann Clin Transl Neurol* 3, 154-165 (2016), 其以全文引用之方式併入本文中)。在一些實施例中, CSF或血漿中沈積之腦類澱粉斑塊或A β 可用於基於類澱粉負擔/負荷將個體分層成組。

【0109】

抗體1用於治療或預防ARIA之用途：

在一些實施例中, 本發明提供抗體1用於治療或預防ARIA之用途。若干治療性類澱粉靶向抗體已展現ARIA-E之劑量-反應相關增加。參見例如 Brashear 等人, 「Clinical Evaluation of Amyloid-related Imaging Abnormalities in Bapineuzumab Phase III Studies」, *J. of Alzheimer's Disease* 66.4:1409-1424 (2018); Budd等人, 「Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer's Disease」, *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 4.4: 255 (2017)。ARIA-E及ARIA-H與類澱粉斑塊移除治療相關(Sperling等人, 「Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable

Workgroup」, *Alzheimer's & Dementia* 7:367-85 (2011) ; Seignyn 等人, 「 The Antibody Aducanumab Reduces A β Plaques in Alzheimer's Disease」, *Nature* 537:50-6 (2016) ; Ostrowitzki等人, 「 Mechanism of Amyloid Removal in Patients With Alzheimer Disease Treated With Gantenerumab」, *Archives of Neurology* 69:198-207 (2012) ; Salloway 等人, 「 Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease」, *New England Journal of Medicine* 370:322-33 (2014) ; Salloway等人, 「 A Phase 2 Multiple Ascending Dose Trial of Bapineuzumab in Mild to Moderate Alzheimer Disease」, *Neurology* 73:2061-70 (2009) ; 及 Sperling 等人, 「 Amyloid-related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Bapineuzumab: A Retrospective Analysis」, *Lancet Neurol.* 11:241-9 (2012), 其以全文引用之方式併入本文中)。

【0110】如本文所用, 「類澱粉相關成像異常」及「ARIA」可互換且包括血管性水腫及腦溝積液(ARIA-E)及微出血及含鐵血黃素沈積(ARIA-H), 且表示熟習此項技術者認可之潛在病理學病狀(參見例如 Amyloid-Related Imaging Abnormalities and β -Amyloid-Targeting Antibodies, A Systematic Review, Massimo Filippi, MD; 等人, *JAMA Neurol.* 2022;79(3):291-304. , 及 Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice, P.M. Cogswell, 等人, *Am J Neuroradiol* 43:E19-E35 2022年9月)。可按0至5之等級對ARIA 評分。儘管該等不良事件之確切原因尚未知曉, 但一般咸信抗類澱粉抗體

治療經由與腦血管類澱粉相互作用破壞血腦障壁，且此破壞導致障壁滲漏且患者顯現水腫。已假定若干可能的作用機制，例如自血管壁移除類澱粉使神經血管單元不穩定，神經血管單元中之局部發炎/浸潤，由於回應於實質斑塊清除或AQP-4在神經血管單元中星形細胞末端足突起中定位改變而間質可溶性A β 含量較高而增加的腦血管類澱粉含量。

【0111】 血管壁中類澱粉沈積(CAA)可導致血管完整性喪失及血管周圍清除率降低，且可與自發產生之微出血有關。當開始抗類澱粉單株抗體療法時，抗體介導之類澱粉斑塊分解及實質及血管A β 之移動增加了血管周圍引流的負荷。血管周圍引流路徑之過載可暫時增加動脈壁中之類澱粉沈積。同時，亦在血管壁中出現抗體介導之發炎及類澱粉分解。此等過程導致血管完整性之進一步喪失及血腦障壁破壞。結果，蛋白質流體及/或紅細胞滲漏至實質及/或軟腦膜間隙且導致水腫/積液(ARIA-E)或微出血/淺表鐵質沉著病(ARIA-H)。

【0112】 鑑別需要治療或預防ARIA之患者之方法係熟習此項技術者已知的，例如描述於Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice, P.M. Cogswell, 等人, Am J Neuroradiol 43:E19-E35 2022年9月, Detection and Management of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Anti-Amyloid Beta Therapy, J. Barakos等人, J Prev Alz Dis 2022;2(9):211-220 (以引用之方式併入本文中)及本文中之其他前述參照案中。

【0113】 ARIA-E最常在臨床無症狀患者之常規、方案規定的監測

MRI中偵測到。當ARIA-E有症狀時，最常見的症狀係非局部性的，諸如頭痛或意識模糊，但鑒於ARIA-E相對偏向於後部受累，可另外包括視覺障礙、視覺空間損傷或實踐困難。ARIA-E中之E代表水腫、積液及滲出液。蛋白質流體滲漏至實質導致水腫，成像外觀類似於血管性水腫，且最佳在T2-FLAIR序列上觀測到。T2高信號出現在白質、灰質或兩者中。可存在相關的局部質量效應及腦回腫脹。擴散限制缺失可能與細胞毒性水腫相區分；與急性梗死相關之強烈擴散限制不為ARIA的特徵。當滲漏發生在軟腦膜間隙時，結果為腦溝積液或滲出液，歸因於與蛋白質含量相關之T1縮短，僅在T2-FLAIR序列上觀察到。ARIA-E可呈現為實質水腫或腦溝積液，或兩者可同時出現；在一些抗體試驗分析中，腦溝積液為ARIA-E最常見的表現，且在其他抗體試驗分析中，實質水腫為最常見的表現。ARIA-E最常影響枕葉，其次為頂葉、額葉及顳葉，且最不常見的為小腦。信號異常之強度及大小為可變的，自皮質-皮質下異常的1至2 cm細微小區域至多灶至近半球信號T2-高信號改變。此等信號異常區域通常邊界不清，儘管它們可能很少有侷限性邊界且類似於腫瘤病變。(參見例如，Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice, P.M. Cogswell, 等人, Am J Neuroradiol 43:E19-E35 2022年9月)。

【0114】 ARIA-H，出血，包括微出血及淺表鐵質沉著病。當實質中發生血紅素產物滲漏時，發生微出血。在T2序列上，腦實質中之微出血為點狀、圓形及明顯低信號的病灶，量測直徑< 10 mm。血紅素產物滲漏至軟腦膜或軟腦膜下空間會導致淺表鐵質沉著病，表現為腦表面的曲線

低信號。抗類澱粉藥劑很少發生腦葉大出血(在T1或T2加權成像上可鑑別的出血病灶，且通常在梯度回波[GRE]上直徑> 10 mm)，且發生時，可能為諸如CAA之潛在疾病過程的結果。(參見例如Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice, P.M. Cogswell, et al., Am J Neuroradiol 43:E19-E35 2022年9月)。

【0115】 在一些情況下，攜帶脂蛋白元E之 ϵ -4對偶基因(在本文中稱為APOE e4或APOE4)之患者中，ARIA-E之發生率較高。具有一份或多份APOE4之個體處於更高的風險下，且可能更需要預防及或療法。對預防或治療之需要之監測可包括基因分型、家族病史以及如上文所描述之MRI或CT成像，及監測與ARIA一致的已知症狀。患有血管或腦實質類澱粉疾病之患者可能處於ARIA之風險下，且係需要抗體1預防或治療ARIA之個體。

【0116】 因此，需要改良的方法以治療或預防正用治療性類澱粉靶向抗體治療之諸如AD患者之患者中的ARIA。特定言之，需要本發明之抗體，特定言之抗體1，及一或多種治療性類澱粉靶向抗體之同時、單獨或依序組合，其中抗體1用於預防或治療ARIA。其中類澱粉靶向治療可能導致ARIA的一些已知抗A β 抗體包括多奈單抗、巴匹組單抗、更汀蘆單抗、阿杜卡努單抗、GSK933776、索拉珠單抗、克瑞組單抗、泊尼株單抗及侖卡奈單抗(BAN2401)，或抗N3pGlu A β 抗體。

【0117】 本發明進一步提供抗體1及一或多種治療性類澱粉靶向抗體之同時、單獨或依序組合，以預防或治療ARIA。在一些實施例中，其中治療可能與ARIA相關之治療性類澱粉靶向抗體包括多奈單抗、巴匹組

單抗、更汀蘆單抗、阿杜卡努單抗、GSK933776、索拉珠單抗、克瑞組單抗、泊尼株單抗及侖卡奈單抗(BAN2401)，或抗N3pGlu A β 抗體。

【0118】 在此等實施例中，「抗N3pGlu A β 抗體」、「抗N3pG抗體」或「抗N3pE抗體」可互換使用且係指相對於A β 1-40或A β 1-42，優先結合至N3pGlu A β 之抗體。一般熟習此項技術者應瞭解且認識到，「抗N3pGlu A β 抗體」及若干特異性抗體，包括「hE8L」、「B12L」及「R17L」在美國專利第8,679,498 B2號(其以全文引用之方式併入本文中)中鑑別且揭示(連同該等抗體之製造及使用方法)。參見例如美國專利第8,679,498 B2號之表1。美國專利第8,679,498 B2號中所揭示之抗體中之每一者，包括「hE8L」、「B12L」及「R17L」抗體，可用作本發明之抗N3pGlu A β 抗體或代替本發明之各種態樣中所描述之抗N3pGlu A β 抗體。本發明組合方法之抗N3pGlu A β 抗體係包含分別SEQ ID NO: 40及41之HC及LC的抗體。抗N3pGlu A β 抗體之其他代表性物種包括但不限於以下揭示之抗體：美國專利第8,961,972號；美國專利第10,647,759號；美國專利第9,944,696號；WO 2010/009987A2；WO 2011/151076A2；WO 2012/136552A1，及其等效物，例如根據35 U.S.C 112(f)。本發明之一個態樣提供抗體1用於預防或治療已在接受抗N3pGlu A β 抗體之患者中觀測到的ARIA的用途。

【0119】 本發明之一個態樣提供抗體1用於預防或治療已在接受治療抗體之患者中觀測到的ARIA的用途，該等治療抗體結合至沈積之類澱粉且對於一些臨床開發方案受到劑量限制。

【0120】 在一實施例中，本發明提供一種預防ARIA之方法，其包含向需要其之患者投與有效量之本發明之抗IL-34抗體。在一實施例中，

本發明提供一種預防ARIA之方法，其包含向需要其之患者投與有效量之抗體1。在一實施例中，本發明提供一種治療ARIA之方法，其包含向需要其之患者投與有效量之本發明之抗IL-34抗體。在一實施例中，本發明提供一種治療ARIA之方法，其包含向需要其之患者投與有效量之抗體1。

【0121】 本發明亦提供一種本發明之抗IL-34抗體用於預防或治療ARIA。本發明亦提供抗體1用於預防或治療ARIA。

【0122】 在某些實施例中，本發明提供本發明之抗IL-34抗體用於製造用以預防或治療ARIA之藥物的用途。

【0123】 在下文提供使用本發明之抗體之組合用途及方法的其他實施例。組合實施例可指抗體1，然而實施例進一步包含本文針對如本文所述之本發明之抗體描述的類似方法、用途及所有限制。組合實施例可指「抗N3pG A β 抗體」，其係指本文所述之抗N3pG A β 抗體中之每一者，然而，出於明晰之目的，此等實施例進一步包含本文針對抗N3pG A β 抗體中之每一者單獨描述的類似方法、用途及所有限制，且例如較佳指多奈單抗之組合用途。下文提供本發明之其他實施例，其被編號且包括對其他編號實施例的內部參考。出於明晰之目的，此等實施例將與它們所指的編號實施例一起單獨及/或共同閱讀。下文描述之實施例以編號26開始。術語「治療過程」係指特定患者或個體、列舉之抗體、列舉之劑量、列舉之頻率及或持續時間、列舉之順序及任何其他限制，在各實例中描述的範圍內。

【0124】 本發明之其他組合實施例包括：

【0125】 26. 一種治療或預防人類個體之特徵在於腦中類澱粉 β (A β)沈積物之疾病的方法，其包含向有需要之該人類個體投與和有效量之

抗體1呈同時、單獨或依序組合形式的有效量之抗N3pG A β 抗體。

【0126】 27. 如實施例26之方法，其中該抗N3pG A β 抗體係多奈單抗。

【0127】 28. 如實施例26之方法，其中該疾病係阿茲海默氏症。

【0128】 29. 如實施例26之方法，其中該抗N3pG A β 抗體係多奈單抗且該疾病係阿茲海默氏症。

【0129】 30. 如實施例29之方法，其中抗體1在多奈單抗治療過程後依序投與。

【0130】 31. 一種治療或預防人類個體之特徵在於腦中之類澱粉 β (A β)沈積物之疾病的方法，其包含：

i) 向該人類個體投與一或多個約100 mg至約700 mg之抗N3pG A β 抗體之第一劑量，其中各第一劑量係約每四週投與一次；及

ii) 在投與該一或多個第一劑量之後約四週，向該人類個體投與一或多個大於700 mg至約1400 mg之該抗N3pG A β 抗體之第二劑量，其中各第二劑量係約每4週投與一次，

其中該抗N3pGlu A β 抗體係多奈單抗，及

iii) 向該人類個體同時、單獨或依序投與有效量之抗體1。

【0131】 32. 如實施例31之方法，其中向該人類個體投與多奈單抗之第一劑量一次、兩次或三次，隨後投與第二劑量。

【0132】 33. 如實施例31或32之方法，其中向該人類個體投與約700 mg之多奈單抗之第一劑量。

【0133】 34. 如實施例31至33中任一項之方法，其中向該人類個體投與一或多個約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200

mg、約1300 mg或約1400 mg之多奈單抗之第二劑量。

【0134】 35. 如實施例31至34中任一項之方法，其中向該人類個體投與一或多個約1400 mg之多奈單抗之第二劑量。

【0135】 36. 如實施例31至35中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體多至72週之治療過程持續時間或直至達成類澱粉正常含量。

【0136】 37. 如實施例31至36中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體，直至該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值(centiloid)或更低。

【0137】 38. 如實施例31至36中任一項之方法，其中對於治療過程向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體，直至就兩次連續PET成像掃描，該人類個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，約11百分化類澱粉值或更低。

【0138】 39. 如實施例31至36中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，持續多至72週之治療過程持續時間。

【0139】 40. 如實施例31至36中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，直至該個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【0140】 41. 如實施例31至36中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，直至就兩次連續PET成像掃描，該個體之類澱粉斑

塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，約11百分化類澱粉值或更低。

【0141】 42. 如實施例31至41中任一項之方法，其中向該人類個體投與多奈單抗之第二劑量持續足以治療或預防該疾病之治療過程持續時間。

【0142】 43. 如實施例31至42中任一項之方法，其中該疾病之治療或預防引起i)該人類個體之腦中的A β 沈積物減少及/或ii)減緩該人類個體之認知或功能衰退。

【0143】 44. 如實施例43之方法，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少係藉由類澱粉PET腦成像或偵測A β 之生物標記的診斷來確定。

【0144】 45. 如實施例43或44之方法，其中向該人類個體投與第二劑量直至該人類個體腦中之A β 沈積物減少約20%至100%。

【0145】 46. 如實施例45之方法，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約75%或約100%。

【0146】 47. 如實施例31至44中任一項之方法，其中向該人類個體投與多奈單抗之第二劑量，直至該人類個體之腦中的A β 沈積物減少i)約平均約25百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，ii)約平均約50百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，iii)約100百分化類澱粉值，或iv)約84百分化類澱粉值。

【0147】 48. 如實施例31至47中任一項之方法，其中該人類個體之特徵在於腦中之A β 沈積物的疾病係選自臨床前阿茲海默氏症(AD)、臨床

AD、前驅AD、輕度AD、中度AD、重度AD、唐氏症候群、臨床腦類澱粉血管病變或臨床前腦類澱粉血管病變。

【0148】 49. 如實施例31至48中任一項之方法，其中該人類個體為早期症狀性AD患者。

【0149】 50. 如實施例49之方法，其中該人類個體患有前驅AD及歸因於AD之輕度失智。

【0150】 51. 如實施例26至50中任一項之方法，其中該人類個體具有：i)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷，ii)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷，iii)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，iv)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，或v)一種或兩種APOE e4之對偶基因。

【0151】 52. 如實施例51之方法，其中該人類個體具有i)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷 ≤ 1.46 SUVr，則極低至中度tau負荷，或ii)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷為1.10 SUVr至1.46 SUVr，則低至中度tau負荷。

【0152】 53. 如實施例26至50中任一項之方法，其中該人類個體i)不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷，或ii)攜帶一種或兩種APOE e4之對偶基因且不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷。

【0153】 54. 如實施例53之方法，其中若藉由PET腦成像所量測之tau負荷高於1.46 SUVr，則該人類個體具有高tau負荷。

【0154】 55. 如實施例51或53之方法，其中該人類個體之tau負荷係使用PET腦成像或偵測tau之生物標記的診斷來確定。

【0155】 56. 一種和抗體 1 呈同時、單獨或依序組合形式之抗 N3pGlu A β 抗體用於製造藥物的用途，該藥物用以治療或預防人類個體之特徵在於腦中 A β 沈積物之疾病，

其中投與一或多個約 100 mg 至約 700 mg 之該抗 N3pGlu A β 抗體之第一劑量，其中各第一劑量約每 4 週投與一次，隨後在投與該一或多個第一劑量之後四週，投與一或多個大於 700 mg 至約 1400 mg 之第二劑量，其中抗 N3pGlu A β 抗體之各第二劑量約每 4 週投與一次，且

其中該抗 N3pGlu A β 抗體係多奈單抗。

【0156】 57. 如實施例 56 之用途，其中向該人類個體投與多奈單抗之第一劑量一次、兩次或三次，隨後投與多奈單抗之第二劑量。

【0157】 58. 如實施例 56 或 57 之用途，其中向該人類個體投與三個約 700 mg 之多奈單抗之第一劑量。

【0158】 59. 如實施例 56 至 58 中任一項之用途，其中向該人類個體投與一或多個約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg 或約 1400 mg 之多奈單抗之第二劑量。

【0159】 60. 如實施例 56 至 59 中任一項之用途，其中向該人類個體投與一或多個約 1400 mg 之多奈單抗之第二劑量。

【0160】 61. 如實施例 56 至 60 中任一項之用途，其中向該人類個體投與抗 N3pGlu A β 抗體持續多至 72 週之治療過程持續時間或直至達成類澱粉正常含量。

【0161】 62. 如實施例 56 至 61 中任一項之用途，其中向該人類個體投與該抗 N3pGlu A β 抗體，直至該患者之類澱粉斑塊含量為約 25 百分化類澱粉值或更低。

【0162】 63. 如實施例56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與抗N3pGlu A β 抗體，直至就兩次連續PET成像掃描，該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，約11百分化類澱粉值或更低。

【0163】 64. 如實施例56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之多奈單抗之第二劑量，持續多至72週之持續時間。

【0164】 65. 如實施例56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之多奈單抗之第二劑量，直至該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【0165】 66. 如實施例56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之多奈單抗之第二劑量，直至就兩次連續PET成像掃描，該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，約11百分化類澱粉值或更低。

【0166】 67. 如實施例56至66中任一項之用途，其中向該人類個體投與多奈單抗之第二劑量持續足以治療或預防該疾病之治療過程持續時間。

【0167】 68. 如實施例56至67中任一項之用途，其中該疾病之治療或預防引起i)該人類個體之腦中的A β 沈積物減少及/或ii)減緩該人類個體

之認知或功能衰退。

【0168】 69. 如實施例68之用途，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少係藉由類澱粉PET腦成像或偵測A β 之生物標記的診斷來確定。

【0169】 70. 如實施例68或69之用途，其中向該人類個體投與多奈單抗之第二劑量，直至該人類個體腦中之A β 沈積物減少約20%至100%。

【0170】 71. 如實施例70之用途，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約75%或約100%。

【0171】 72. 如實施例70或71之用途，其中該患者腦中之A β 沈積物減少100%。

【0172】 73. 如實施例56至72中任一項之用途，其中向該人類個體投與多奈單抗之第二劑量，直至該人類個體之腦中的A β 沈積物減少i)約平均約25百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，ii)約平均約50百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，iii)約100百分化類澱粉值，或iv)約84百分化類澱粉值。

【0173】 74. 如實施例56至73中任一項之用途，其中該人類個體之特徵在於腦中之A β 沈積物的疾病係選自臨床前阿茲海默氏症、臨床AD、前驅AD、輕度AD、中度AD、重度AD、唐氏症候群、臨床腦類澱粉血管病變或臨床前腦類澱粉血管病變。

【0174】 75. 如實施例56至74中任一項之用途，其中該人類個體為早期症狀性AD患者，或其中該人類個體患有前驅AD或歸因於AD之輕度失智。

【0175】 76. 如實施例56至75中任一項之用途，其中該人類個體具

有：i)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷，ii)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷，iii)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，iv)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，或v)一種或兩種APOE e4之對偶基因。

【0176】 77. 如實施例76之用途，其中該人類個體具有i)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷 ≤ 1.46 SUVr，則極低至中度tau負荷，或ii)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷為1.10 SUVr至1.46 SUVr，則低至中度tau負荷。

【0177】 78. 如實施例56至75中任一項之用途，其中該人類個體i)不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷，或ii)攜帶一種或兩種APOE e4之對偶基因且不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷。

【0178】 79. 如實施例78之用途，其中若藉由PET腦成像所量測之tau負荷高於1.46 SUVr，則該人類個體具有高tau負荷。

【0179】 80. 如實施例76或78之用途，其中該人類個體之tau負荷係使用tau PET腦成像或偵測tau之生物標記的診斷來確定。

【0180】 81. 一種治療或預防人類個體之特徵在於腦中之類澱粉 β ($A\beta$)沈積物之疾病的方法，該人類個體已確定具有i)極低至中度tau負荷或低至中度tau負荷或ii)極低至中度tau負荷或低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，該方法包含：

- i) 向該人類個體投與一或多個約100 mg至約700 mg之多奈單抗之第一劑量，其中多奈單抗之各第一劑量約每4週投與一次；及
- ii) 在投與該一或多個第一劑量之後4週，向該人類個體投與一或

多個大於700 mg至約1400 mg之多奈單抗之第二劑量，其中各第二劑量約每4週投與一次；

其和有效量之抗體1呈同時、單獨或依序組合形式。

【0181】 82. 一種治療或預防人類個體之特徵在於腦中之類澱粉 β ($A\beta$)沈積物之疾病的方法，其包含：

確定該人類個體是否在腦之顳葉、枕葉、頂葉或額葉中具有tau負荷，且若該人類個體在腦之顳葉、枕葉、頂葉或額葉中具有tau負荷，則：

i) 向該人類個體投與一或多個約100 mg至約700 mg之抗N3pGlu $A\beta$ 抗體之第一劑量，其中各第一劑量約每四週投與一次；及

ii) 在投與該一或多個第一劑量之後約四週，向該人類個體投與一或多個大於700 mg至約1400 mg之抗N3pGlu $A\beta$ 抗體之第二劑量，其中各第二劑量約每4週投與一次，

其和有效量之抗體1呈同時、單獨或依序組合形式。

【0182】 83. 如實施例82之方法，其中該人類個體在腦之後外側顳葉或顳葉中具有tau負荷。

【0183】 84. 如實施例82之方法，其中該人類個體在腦之枕葉中具有tau負荷。

【0184】 85. 如實施例82之方法，其中該人類個體在腦之頂葉中具有tau負荷。

【0185】 86. 如實施例82之方法，其中該人類個體在腦之額葉中具有tau負荷。

【0186】 87. 如實施例82之方法，其中該人類個體在腦之後外側

顛葉(PLT)及/或枕葉中具有tau負荷。

【0187】 88. 如實施例82至87中任一項之方法，其中該人類個體具有腦之i)頂葉或楔前葉區或ii)額葉區中之tau負荷，以及PLT或枕葉區中之tau負荷。

【0188】 89. 如實施例82至86中任一項之方法，其中該人類個體具有腦之i)隔離至額葉或ii)顛葉之不包括後外側顛葉區(PLT)之區中的tau負荷。

【0189】 90. 如實施例82至88中任一項之方法，其中該人類個體在腦之後外側顛葉、枕葉及頂葉中具有tau負荷。

【0190】 91. 如實施例82至88中任一項之方法，其中該人類個體在腦之後外側顛葉、枕葉、頂葉及額葉中具有tau負荷。

【0191】 92. 如實施例82至88中任一項之方法，其中該人類個體在腦之後外側顛葉、枕葉、頂葉及/或額葉中具有tau負荷。

【0192】 93. 如實施例82至92中任一項之方法，其中向該人類個體投與該第一劑量一次、兩次或三次，隨後投與該第二劑量。

【0193】 94. 如實施例82至93中任一項之方法，其中向該人類個體投與約700 mg之第一劑量。

【0194】 95. 如實施例82至94中任一項之方法，其中向該人類個體投與一或多個約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg或約1400 mg之第二劑量。

【0195】 96. 如實施例82至95中任一項之方法，其中向該人類個體投與一或多個約1400 mg之第二劑量。

【0196】 97. 如實施例82至96中任一項之方法，其中向該人類個

體投與該抗N3pGlu A β 抗體多至72週之持續時間或直至達成類澱粉正常含量。

【0197】 98. 如實施例82至97中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體，直至該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【0198】 99. 如實施例82至98中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體，直至就兩次連續PET成像掃描，該人類個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，約11百分化類澱粉值或更低。

【0199】 100. 如實施例82至99中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，持續多至72週之持續時間。

【0200】 101. 如實施例82至100中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，直至該個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【0201】 102. 如實施例82至101中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，直至就兩次連續PET成像掃描，該個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，約11百分化類澱粉值或更低。

【0202】 103. 如實施例82至102中任一項之方法，其中向該人類

個體投與第二劑量持續足以治療或預防該疾病之持續時間。

【0203】 104. 如實施例82至103中任一項之方法，其中該疾病之治療或預防引起i)該人類個體之腦中的A β 沈積物減少及/或ii)減緩該人類個體之認知或功能衰退。

【0204】 105. 如實施例97之方法，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少係藉由類澱粉PET腦成像或偵測A β 之生物標記的診斷來確定。

【0205】 106. 如實施例97或98之方法，其中向該人類個體投與第二劑量直至該人類個體腦中之A β 沈積物減少約20%至100%。

【0206】 107. 如實施例106之方法，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約75%或約100%。

【0207】 108. 如實施例82至107中任一項之方法，其中向該人類個體投與第二劑量，直至該人類個體之腦中的A β 沈積物減少i)約平均約25百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，ii)約平均約50百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，iii)約100百分化類澱粉值，或iv)約84百分化類澱粉值。

【0208】 109. 如實施例82至108中任一項之方法，其中該人類個體之特徵在於腦中之A β 沈積物的疾病係選自臨床前阿茲海默氏症(AD)、臨床AD、前驅AD、輕度AD、中度AD、重度AD、唐氏症候群、臨床腦類澱粉血管病變或臨床前腦類澱粉血管病變。

【0209】 110. 如實施例82至109中任一項之方法，其中該人類個體為早期症狀性AD患者。

【0210】 111. 如實施例109之方法，其中該人類個體患有前驅AD

及歸因於AD之輕度失智。

【0211】 112. 如實施例82至111中任一項之方法，其中該人類個體具有：i)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷，或ii)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷。

【0212】 113. 如實施例112之方法，其中該人類個體具有i)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷 ≤ 1.46 SUVr，則極低至中度tau負荷，或ii)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷為1.10 SUVr至1.46 SUVr，則低至中度tau負荷。

【0213】 114. 如實施例82至113中任一項之方法，其中該人類個體不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷。

【0214】 115. 如實施例114之方法，其中若藉由PET腦成像所量測之tau負荷高於1.46 SUVr，則該人類個體具有高tau負荷。

【0215】 116. 如實施例114或115之方法，其中該人類個體之tau負荷係使用PET腦成像或偵測tau之生物標記的診斷來確定。

【0216】 117. 如實施例82至116中任一項之方法，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含多奈單抗。

【0217】 118. 如實施例82至117中任一項之方法，其中該患者具有一種或兩種APOE e4之對偶基因。

【0218】 119. 一種減少/防止進一步增加人類腦之顳葉、枕葉、頂葉或額葉中之tau負荷或減緩tau積聚之速率的方法，其包含向該人類個體投與和有效量之抗體1呈同時、單獨或依序組合形式的抗N3pGlu A β 抗體。

【0219】 120. 一種治療有需要之個體之ARIA的方法，其包含向該

個體投與治療有效量之抗體1或其醫藥組合物。

【0220】 121. 一種預防有需要之個體之ARIA的方法，其包含向該個體投與治療有效量之抗體1或其醫藥組合物。

實例

【0221】 提供以下實例以進行說明，但不限制所主張之發明。以下分析之結果顯示諸如抗體1之本發明之例示性單株抗體結合及/或中和IL-34，且因此可用於治療本文所述之免疫介導性及發炎疾病。

【0222】

實例1：抗體產生、表現及純化

使用完全人類酵母展示庫獲得一組人類抗IL-34抗體，且篩選以鑑別可為有效的人類IL-34中和抗體的試劑。將突變系統地引入各抗體之個別互補決定區(CDR)，且所產生之庫經歷多輪選擇，抗原濃度降低及/或解離時間增加，以分離具有改良親和力的純系。確定個別變異體之序列且用於構築組合庫，該組合庫經歷另一輪選擇且增加嚴格性，以鑑別個別CDR區之間的加性或協同突變配對。對個別組合純系進行定序，且確定結合特徵。為進一步增加對IL-34之親和力，可對此等組合純系進行額外輪次的單一及組合誘變。此篩選可針對人類或石蟹獼猴IL-34進行，以增加對所選擇物種之親和力。亦可對所選擇抗體進行誘變以修復諸如異構化之轉譯後修飾，同時保留對IL-34之結合親和力。另外，可對抗體進行構架(FW)或CDR替換，以將序列恢復至它們的生殖系狀態，以降低潛在的免疫原性風險。

【0223】 獲得經工程改造及/或經最佳化之抗IL-34抗體，例如在本文中稱為抗體1，該等抗體具有重鏈及輕鏈之可變區之胺基酸序列，及完

整重鏈及輕鏈胺基酸序列，及編碼它們的核苷酸序列，在下文標題為「胺基酸及核苷酸序列表」之部分列出。對應於此等序列之SEQ ID NO在表1中顯示，以及輕鏈及重鏈CDR胺基酸序列。

【0224】 本發明之例示性抗IL-34抗體可基本上如下表現及純化。可利用表現系統使用理想地預定之HC:LC載體比率(諸如1:3或1:2或1:1)或編碼HC及LC兩者之單個載體系統短暫或穩定地轉染諸如HEK 293、NS0或CHO之合適的宿主細胞用於分泌抗體。

【0225】 表現質體含有例如編碼抗體1之LC及HC之DNA (編碼例示性抗體1之HC之SEQ ID NO: 11的DNA序列，及編碼例示性抗體1之LC胺基酸序列之SEQ ID NO: 12的DNA序列)；且自為此目的之常用及適合的構築體表現。針對抗體1生產擴增及篩選純系衍生細胞株，且選擇及建立純系衍生細胞株。此細胞株在無任何含有動物組分之材料的情況下生成，且用於生產。

【0226】 抗體分泌至其中之澄清培養基可藉由諸如離子交換及疏水性相互作用層析之混合模式方法的習知技術純化。舉例而言，可使用習知方法將培養基施加至蛋白A或G管柱且自其溶離；亦可使用離子交換及疏水性相互作用層析之混合模式方法。可藉由常見技術，包括尺寸排阻、疏水性相互作用、離子交換或羧磷灰石層析有效移除可溶聚集體及多聚體。使用常見技術濃縮及/或無菌過濾本發明之例示性抗IL-34抗體。此等層析步驟之後的例示性抗體純度大於95%。本發明之例示性抗IL-34抗體可立即在-70°C下凍結或儲存在4°C下數月。

【0227】

實例2：抗IL-34抗體表徵

對人類及石蟹獼猴IL-34之結合親和力

本發明之抗IL-34單株抗體對人類及/或石蟹獼猴(cyno) IL-34之結合親和力可藉由此項技術中已知之方法確定。簡言之，藉由表面電漿子共振使用BIAcore™ 8K (Cytiva)在37°C下評估抗體之結合親和力及動力學。藉由以下來量測結合親和力：將抗IL-34抗體固定在BIAcore™ Sensor Chip Protein A (Cytiva)上，且使人類或石蟹獼猴IL-34流動，自25 nM或12.5 nM開始，在HBS-EP+緩衝液(Teknova)中連續2倍稀釋。對於各循環，200 µL IL-34以100 µL/分鐘流經固定抗體，且隨後解離20分鐘。晶片表面用50 µL pH 1.5之甘胺酸緩衝液以100 µL/分鐘的流動速率再生。資料擬合至1:1 Langmiur結合模型以導出 k_{on} 、 k_{off} ，且計算 K_D 。表3顯示例示性抗體1之至少三個人類及石蟹獼猴IL-34實驗之平均值。

表3：抗體-人類及石蟹獼猴IL-34複合物在37°C下之結合親和力(K_D)

結合親和力及動力學				
抗體	抗原	K_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)	K_D (pM)
例示性抗體1	人類	6.6E+06 ± 3.8E+05	1.7E-04 ± 1.5E-05	25.9 ± 1.7
例示性抗體1	石蟹獼猴	6.0E+06 ± 1.5E+06	1.8E-04 ± 1.6E-05	31.0 ± 5.9

【0228】

實例3：抗人類IL-34抗體之活體外功能表徵

測試本發明之抗體中和IL-34結合及/或活性之能力。本發明之抗體對IL-34結合及/或活性之中和可藉由一或多種IL-34/CSF1R受體結合分析形式以及基於IL-34細胞之活性分析來評估，例如在下文所描述。

【0229】

抗體1自CSF1R置換IL-34之能力

IL-34/CSF1R結合之中和抗體之分析可使用酶分析完成。該等分析

可使用能夠結合IL-34之以重組方式表現的CSF1R細胞外域蛋白質。此等蛋白質可結合至ELISA盤以捕獲可溶性IL-34。隨後可藉由抗原之生物素化及經由鏈黴抗生物素蛋白(streptavidin)/中性抗生物素蛋白(neutravidin)結合之過氧化酶偵測或磷酸酶來偵測IL-34。該等中和分析涉及在添加至結合分析(以及不涉及靶向IL-34之抗體之對照樣品)之前，將被評估之抗體與經標記之IL-34預培育(例如1小時)。

【0230】 CSF1R細胞外域蛋白質(可購自R&D之hCSF1R_Fc，目錄號329-MR，石蟹獼猴CSF1R ECD-Fc (AAA係CSF1R細胞外域與Fc之間的連接子) (SEQ ID NO: 34))可以30 nM濃度結合至ELISA盤以捕獲可溶性的生物素化IL-34且允許結合一小時。沖洗及封閉盤之後，可添加生物素化IL-34，隨後經由鏈黴抗生物素蛋白結合之過氧化酶偵測。接近80%結合水準(EC₈₀)之經標記IL-34之濃度(3.7 nM)可與一系列抗體濃度(0 - 100 nM)結合使用，以確定自CSF1R中置換IL-34所需的抗體的濃度。1小時培育後，經由鏈黴抗生物素蛋白結合之過氧化酶偵測結合CSF1R之IL-34。分析抗體(n=2)且計算各濃度之平均值及標準差。抗體自CSF1R中置換IL-34之效能報導為IC₅₀ (nM)，且在表4及表5中計算出信賴區間(CI)。

表4：人類IL-34自人類CSF1R置換

抗體1 nM	結合人類CSF1R之人類IL-34	
	平均值	標準差
100	0.1633	0.023
33	0.1676	0.076
11.1	0.1997	0.077
3.7	0.2703	0.117
1.2	0.1780	0.029
0.4	0.3116	0.044
0.14	0.8309	0.063
0.05	2.3993	0.010
0.02	3.1070	0.210
0.005	2.9406	0.032

0.002	2.9686	0.001
0.001	3.1566	0.113
IC ₅₀ (nM)	0.07882	
信賴區間	0.06896至0.09007	

表5：石蟹獼猴IL-34自石蟹獼猴CSF1R置換

抗體1	結合石蟹獼猴CSF1R之石蟹獼猴IL-34	
nM	平均值	標準差
100	0.1730	0.054
33	0.1578	0.033
11.1	0.1813	0.033
3.7	0.2183	0.021
1.2	0.3055	0.042
0.4	0.6367	0.058
0.14	1.5441	0.133
0.05	1.6924	0.100
0.02	1.8093	0.166
0.005	1.6164	0.168
0.002	1.5831	0.008
0.001	1.7761	0.024
IC ₅₀ (nM)	0.2996	
信賴區間	0.2405至0.3731	

【0231】 IL-34以大約50-100 pM親和力結合至人類CSF1R，需要高親和力抗體用於有效中和CNS中之此細胞介素。表4中之結果顯示，抗體1對人類IL-34具有高親和力，且可自人類CSF1R中置換IL-34，IC₅₀為0.07882 nM。表4中之結果顯示，抗體1對人類IL-34具有高親和力，且特定言之，抗體1對人類IL-34之親和力與hCSF1R相當，且因此具有使其能夠在活體內有效中和IL-34之結合特性。咸信阻斷IL-34提供一種有用的疾病修飾方法，同時避免與一些現存免疫調節療法相關的安全問題。因此，中和IL-34介導之信號傳導代表用於管理神經發炎、小神經膠質細胞增生及諸如阿茲海默氏症及其他tau蛋白病及發炎疾病之神經退化性疾病的治療方法。(參見例如Lelios, I.等人. Emerging roles of IL-34 in health and disease, J Exp Med (2020) 217 (3): e20190290)。

【0232】

抗體1在PathHunter® eXpress Dimerization Assay中中和CSF1R二聚化之能力：

可藉由將 U2OS CSF1R/CSF1R 細胞 (Path Hunter® eXpress Dimerization Assay, DiscoverX) 接種在96孔盤中進一步評估人類IL-34中和，以評估抗IL-34抗體抑制CSF1R之二聚化的能力。此等分析利用酶片段互補(EFC)技術，其中b-半乳糖苷酶(b-gal)被分成兩個片段，ProLink (PK)及酶受體(EA)。此等片段獨立地不具有b-gal活性；然而，當被迫藉由蛋白質-蛋白質相互作用互補時，它們形成活性b-gal酶。PathHunter® eXpress Dimerization分析偵測配位體誘導之CSF1R受體-二聚體對的兩個亞單元的二聚化。該等細胞經工程改造以共表現一個與酶供體(ED)融合之CSF1R受體亞單元，及與酶受體(EA)融合之第二個CSF1R二聚體配偶體。人類IL-34與一個受體亞單元之結合誘導該亞單元與其二聚體配偶體相互作用，迫使兩個酶片段互補。此導致形成一種功能性酶，該酶水解受質以產生化學發光信號。表6中顯示之相對螢光單位(RFU)之減少反映抗體1中和人類IL-34及減少化學發光的能力。抗體1之半數最大抑制濃度(IC₅₀)值係1.035 nM。人類CSF1R-Fc在此分析中用作陽性對照且以1.025 nM之IC₅₀抑制RFU單位。表6中之資料支持抗體1在此分析中阻斷人類IL-34與CSF1R相互作用，藉此抑制CSF1R之二聚化的能力。此資料支持本發明之抗體中和人類IL-34之用途。

表6：抗體1在PathHunter® eXpress Dimerization Assay中中和CSF1R二聚化之能力

濃度[nM]	hCSF1R-Fc		抗體1	
	平均RLU	標準差	平均RLU	標準差
0.546329	141750	20954.54	143149.3	9354.359
1.092657	143284.3	20595.3	118715.3	4747.809
2.185315	144715.3	25275.37	129736.3	16011.77
4.370629	143242	28247.42	134560.3	11616.16
8.741259	57958.75	3264.96	44840.33	6203.152
17.48252	28603.25	5328.141	24513.67	4104.652
34.96503	27502	3611.769	20570.33	896.7309
69.93007	33178.5	4226.004	24025	4493.348
139.8601	27519.5	5065.463	21793	1757.859
279.7203	30378.5	6216.018	28330.33	3597.572
IC₅₀ (nM)	1.025		1.035	

【0233】

活體外抑制IL-34誘導之反應

本發明之抗體中和IL-34活性可藉由一或多種基於IL-34細胞之分析評估，例如在下文描述。可在用cDNA轉染以表現人類CSF1R（寄存：NP_001275634.1）之293 hCSF1R SRE細胞中評估本發明之抗體中和人類IL-34誘導之螢光素酶報導子活性的能力。舉例而言，穩定過度表現人類CSF1R（hCSF1R）之293/SRE細胞在0.05%胰蛋白酶-PBS中解離，且以每100 μ l 70,000個細胞接種在經組織培養處理的96孔盤中。第二天，移除生長培養基，且用補充有熱滅活1% FBS（胎牛血清）之DMEM-F12（Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12）使細胞饑餓。饑餓後24小時，用100 ng/ml人類IL-34及多個濃度之hCSF1R-Fc或抗體1處理細胞6小時。培育後，用50 μ l Promega™ Glo™裂解緩衝液（Promega™ E266A）輕輕攪拌裂解細胞5分鐘。添加50 ml之BrightGlo™發光試劑（Promega™ E2620）且在經裂解細胞上培育2分鐘。在Perkin

Elmer Wallac 1420 Victor2™ Microplate Reader上讀取發光。表7及圖1中顯示之相對螢光單位(RFU)之減少反映抗體1中和人類IL-34誘導之螢光素酶活性的能力。抗體1用於中和hIL-34之半數最大抑制濃度(IC₅₀)值係0.05037 μg/ml。人類CSF1R-Fc在此分析中用作陽性對照且以0.09603 μg/ml之IC₅₀抑制螢光素酶活性。

表7：表現hCSF1R之293 SRE細胞中人類IL-34誘導之螢光素酶報導子活性的中和

濃度[μg/ml]	hCSF1R		抗體1	
	平均LU	標準差	平均LU	標準差
20	1691	77.782	1543	9.899
4.000	1737	180.312	1604	63.640
0.800	2244	154.856	2024	14.142
0.160	4819	53.033	3474	80.610
0.032	14728.5	1003.385	12877	186.676
0.006	16495	544.472	15464.5	1830.699
0.001	17608.5	478.711	16380	638.517
IC₅₀ (μg/ml)	0.09603		0.05037	
CI (μg/ml)	0.06301至0.1464		0.03634至0.06981	
陽性對照 (+) IL34	16903.33	2169.549		
陰性對照 (-) IL34	3502	344.114		

【0234】

抗IL-34抗體抑制NIH-3T3/CSF1R細胞中ERK磷酸化之能力：

IL-34中和可藉由評估抗IL-34抗體抑制NIH-3T3/CSF1R中胞外信號調節激酶(ERK)磷酸化的能力來確定。在此分析中，第1天將細胞接種在補充有10% FBS之DMEM中且在37°C下培育隔夜。第2天，移除培養基，在無血清DMEM中洗滌細胞，且再培育24小時時間段。第三天，將培養基替換為含有抗IL-34抗體之無血清DMEM。添加人類或石蟹獼猴IL-34 5

分鐘至最終濃度為1 µg/ml。人類或石蟹獼猴IL-34任一者及同型對照抗體分別充當陽性及陰性對照。藉由使用Whole Cell Lysate Kit (Meso Scale Discovery, 目錄號K15107D)量測電化學發光來評估磷酸化/總ERK1/2水準。資料計算為磷酸化ERK1/2與總ERK1/2蛋白之電化學發光信號的比率。表8及/或圖2中顯示之信號比減小反映抗體1中和IL-34活性之能力。抗體1對人類IL-34之半數最大抑制濃度(IC₅₀)值係26 nM, 且對石蟹獼猴IL-34之該值係53 nM。

表8：抗體1抑制NIH-3T3/CSF1R細胞中人類IL34驅動之ERK磷酸化的能力

濃度(nM)	信號比	標準差
0	0.139165	0.003242
0.43	0.156491	5.86E-05
2.13	0.141003	0.020171
10.64	0.111073	0.013866
53.2	0.066085	0.004829
266	0.035514	0.001473
1330	0.026086	0.000562
IC₅₀ (nM)	26	

表9：抗體1抑制NIH-3T3/CSF1R細胞中石蟹獼猴IL34驅動之ERK磷酸化的能力

濃度(nM)	信號比	標準差
0	0.120146	0.00083
0.43	0.122052	0.011009
2.13	0.127126	0.000818
10.64	0.12391	0.004007
53.2	0.091267	0.007267
266	0.052691	0.002386
1330	0.049513	0.003252
IC₅₀ (nM)	53	

【0235】

藉由流式細胞分析技術之抗IL34抗體抑制人類單核球中IL-34誘導之

CD163表現的能力：

亦可藉由流式細胞分析技術量測用IL-34處理後人類單核球中細胞表面抗原CD163之表現來評估IL-34中和(參見例如Boulakirba, S., 等人. *IL-34 and CSF-1 display an equivalent macrophage differentiation ability but a different polarization potential. Sci Rep* **8**, 256 (2018))。CD14陽性單核球用IL-34處理6天，且在用CD163抗體染色後藉由流式細胞分析技術評估CD163表現。在實驗中，表現CD163之細胞之數量的變化表明IL-34處理增加此抗原在單核球中的表現。藉由添加抗體1抑制CD163表現之增加。在此實驗中使用同型匹配之IgG4抗體作為陰性對照。結果展示於表10中。

【0236】 藉由添加IL-34 (100 ng/ml)，CD14+人類單核球可分化成巨噬細胞。巨噬細胞標記物CD163可用於監測分化程度。向巨噬細胞之此分化可藉由添加抗IL-34抗體抑制。將CD14+人類單核球接種在具有或不具有IL-34之6孔盤中。用15 µg/ml之例如抗體1之抗IL-34抗體或IgG4 PAA處理細胞總共6天，在第3天更新處理。在第6天，用非酶促細胞解離緩衝液將細胞自盤中移除，收集且在FACS緩衝液(PBS + 2% FBS + 0.1% 疊氮化鈉+ 2% EDTA)中洗滌。按照製造商之建議，用TruStain FcX (目錄號422302)將細胞封閉30分鐘。封閉後，細胞在FACS緩衝液中洗滌且用抗CD163-PE或IgGk同型對照-PE在4°C下染色1小時。培育結束時，洗滌細胞，且使用最低10,000個事件(event)在Accuri上進行流式分析。收集各處理之中值PE-A水準。

表10：藉由流式細胞分析技術之抑制人類單核球中IL-34誘導之CD163表現

處理	IgG染色 (平均PE-A)	CD163染色 (平均PE-A)
(-) IL-34	7,750.56	130,783.14
(+) IL-34	5,204.62	1,245,847.72
(+)IL-34及抗體1 (15 µg/ml)	5,693.60	104,350.32
(+)IL-34及IgG4 PAA (15 µg/ml)	6,011.43	715,201.30
未染色細胞	2,622.87	

【0237】 抗體1回應於IL-34對人類單核球中CD163表現之抑制證明本發明之抗體調節單核球/巨噬細胞數量及/或表型分化對IL-34之反應的能力，且支持本發明抗體用於治療諸如神經發炎及其他發炎病狀之免疫介導性疾病的用途(參見例如Lelios, I. 等人. *Emerging roles of IL-34 in health and disease*, J Exp Med (2020) 217 (3): e20190290)。

【0238】

實例4：抗體1免疫原性潛能之表徵

樹突狀細胞(DC)內化分析

單核球衍生之DC培養(MDDC)

CD14+單核球自周邊血液單核細胞(PBMC)中分離，且遵循標準方案培養且分化成DC。簡言之，使用密度-梯度離心用Ficoll (#17-1440-02，GE Healthcare)及Sepmate 50 (#15450，STEMCELL Technologies)自LRS-WBC中分離PBMC。使用陽性選擇用CD14+微珠粒套組(#130-050-201，Miltenyi Biotec)遵循製造商手冊分離CD14+單核球。隨後在具有L-麩醯胺酸及25 mM HEPES、補充有10% FBS、1 mM丙酮酸鈉、1×青黴素-鏈黴素、1×非必需胺基酸及55 µM 2-巰基乙醇之RPMI培養基(下文稱為完整RPMI培養基或培養基，購自Life Technologies)中將細胞以1百

萬/ml與1000單位/ml GM-CSF及600單位/ml IL-4培養6天以驅動未成熟的樹突狀細胞(MDDC)。在第2天及第5天兩次更換培養基。第6天，用細胞刮刀輕輕收集細胞且用於實驗。MDDC藉由顯微鏡視覺表徵樹突狀形態，且藉由流式細胞分析技術表徵CD14、CD11c及HLA-DR之表現。藉由使用流式細胞分析技術量測CD80、CD83及CD86的上調，證實了它們對LPS處理有反應的能力。

【0239】

Fab-TAMRA-QSY7之結合

F(ab')₂片段山羊抗人類IgG (Jackson ImmunoResearch)用QSY7-NHS及TAMRA-SE (Molecular Probes)雙重標記，以獲得Fab-TAMRA-QSY7作為通用探針用於追蹤測試品內化。各小瓶F(ab')₂ (大約1 ml, 1.3 mg/ml)藉由用Amico Ultra-0.5離心過濾裝置(#UFC501096, Millipore)以14,000 rcf離心2分鐘濃縮至約2 mg/ml。用10% (v/v) 1 M碳酸氫鈉將pH調整至鹼性(> pH 8)，且添加6.8 μl QSY-NHS於DMSO中之10 mM儲備溶液且混合。在室溫下將反應小瓶保持在暗處30 min。中間產物Fab-QSY7用Zeba Spin脫鹽管柱(#89890, Thermo Scientific)藉由以1000相對離心力(RCF)離心2 min來純化。藉由在NanoDrop (ThermoFisher)上量測280 nm及560 nm處之吸光度來計算濃度及標記之程度(DOL)。Fab-QSY7隨後藉由用Amico Ultra-0.5離心過濾裝置再次以14,000 rcf離心2 min濃縮至約2 mg/ml。用10% (v/v) 1 M碳酸氫鈉調整pH後，添加4.3 μl TAMRA-SE於DMSO中之15 mM儲備溶液且混合。30 min後，在室溫下在暗處，最終產物Fab-TAMRA-QSY7使用Zeba Spin脫鹽管柱藉由以1000 rcf離心2 min純化且收集。藉由在NanoDrop Spectrophotometer上讀取280 nm、555 nm

Prism 8.1.2中分析。計算且報導TAMRA陽性群體之百分比之平均值及NII。諸如DC之抗原呈遞細胞中內化的增加與免疫原性風險增加相關聯。抗體1之一式兩份實驗之幾何平均值在表11中展示。

表11. DC內化結果

測試抗體	標準化內化指數
抗體1	53.2

(參見例如Wen, Y., Cahya, S., Zeng, W.等人. Development of a FRET-Based Assay for Analysis of mAbs Internalization and Processing by Dendritic Cells in Preclinical Immunogenicity Risk Assessment. *AAPS J* 22, 68 (2020))

【0242】

MAPP分析(MHC相關肽蛋白質體學)方法：

按描述藉由以下自膚色血球層製備來自10個正常人類供體之原代人類樹突狀細胞：分離CD-14陽性細胞，且藉由在37°C及5% CO₂下在含有5% Serum Replacement (Thermo Fisher Scientific，目錄號A2596101)之完整RPMI培養基中與20 ng/ml IL-4及40 ng/ml GM-CSF培育3天，分化成未成熟的樹突狀細胞(Knierman等人，「The Human Leukocyte Antigen Class II Immunoepitome of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein」, *Cell Reports*, 33, 108454 (2020))。在第4天將三微莫耳之測試抗體添加至大約5×10⁶個細胞中，且在培育5小時後更換含有5 µg/ml之LPS以將細胞轉型為成熟樹突狀細胞的新鮮培養基。第二天，成熟的細胞在1 ml具有蛋白酶抑制劑及DNA酶之RIPA緩衝液中裂解。將裂解物儲存在80°C下直至樣品分析。

【0243】 使用自動液體處理系統使用生物素化之抗泛HLA II類抗體

(純系Tu39)自解凍的裂解物中分離HLA-II分子。結合之受體-肽複合物用5%乙酸、0.1% TFA溶離。溶離之MHC-II肽經過預洗滌10k MWCO過濾器以移除高分子量蛋白質。使用配備Thermo LUMOS質譜儀之Thermo easy 1200 nLC-HPLC系統，藉由奈米LC/MS分析經分離MHC-II肽。分離使用75 μ m \times 7 cm YMC-ODS C18管柱進行65分鐘梯度，流速為250 nL/min，且0.1%甲酸水溶液作為A溶劑，且含有0.1%甲酸之80%乙腈作為B溶劑。質譜以240,000解析度之全掃描模式運行，接著為3秒資料相關的MS/MS循環，該循環由具有HCD及EThcD碎裂之離子阱快速掃描構成。

【0244】 肽鑑別係由內部蛋白質體學管道(Higgs等人, 「Label-free LC-MS method for the identification of biomarkers」, *Methods in Molecular Biology*, 428, 209-230 (2008))使用多種檢索算法生成，沒有針對含有測試抗體序列之牛/人類資料庫的酶檢索參數。KNIME工作流程用於處理樣品之鑑別檔案。自測試品中鑑別之肽與親本序列對準。為所有供體創建一個摘要，其註釋顯示非生殖系殘基之供體百分比、顯示具有非生殖系殘基之肽的不同區域的數量及在具有非生殖系殘基之各區域的肽顯示的深度。顯示非生殖系肽之程度的增加與免疫原性風險增加相關聯。抗體1之結果在表12中展示。

表12：MAPP結果

測試抗體	具有非生殖系簇之供體%	具有非生殖系殘基之簇之數量
抗體1	66% (6/9)	2

【0245】

*T*細胞增殖分析

此分析評估測試候選者或測試候選者之MAPP衍生肽簇藉由誘導細胞

增殖來活化CD4+ T細胞的能力，(Walsh等人, 「Post-hoc assessment of the immunogenicity of three antibodies reveals distinct immune stimulatory mechanisms」, mAbs, 12, 1764829 (2020))描述。使用來自10個健康供體之冷凍保存的PBMC，且CD8+ T細胞自PBMC中耗盡，且用1 μ M羧基螢光素二乙酸琥珀醯亞胺酯(CFSE)標記。將PBMC以 4×10^6 個細胞/ml/孔接種在含有5% CTS™ Immune Cell SR (Gibco, 目錄號A2596101)之AIM-V培養基(Life Technologies, 目錄號12055-083)中，且在含有不同測試品、DMSO對照、培養基對照及匙孔血藍蛋白(KLH；陽性對照)之2.0 mL中一式三份測試。培養細胞且在37°C及5% CO₂下培育7天。在第7天，樣品用以下細胞表面標記染色：抗CD3、抗CD4、抗CD14、抗CD19及DAPI，以使用配備高通量取樣器(High Throughput Sampler；HTS)之BD LSRFortessa™藉由流式細胞分析技術偵測活力。使用FlowJo®軟體(FlowJo, LLC, TreeStar)分析資料，且計算細胞分裂指數(Cellular Division Index；CDI)。簡言之，藉由將受刺激孔中增殖之CFSE^{dim}CD4+ T細胞百分比除以未受刺激孔中增殖之CFSE^{dim}CD4+ T細胞百分比來計算各測試分子的CDI。 ≥ 2.5 之CDI被認為代表積極反應。評估全部供體中之供體出現率百分比。抗體1之結果在表13中展示。

表13. CD4+ T細胞反應之出現率

所測試分子	陽性供體%	中值CDI (陽性供體)	中值CDI (所有供體)	範圍		供體數量
				高	低	
抗體1	10	2.8	1.0	2.8	0.3	1/10

【0246】

實例5：石蟹獼猴中之抗體藥物動力學

在體積為1 mL/kg之PBS (pH 7.4)中向石蟹獼猴投與單次3 mg/kg靜脈

內(IV)劑量的抗體1。對於藥物動力學表徵，在給藥後1、3、6、24、48、72、96、120、168、240、336、408、504及672小時自2個動物/時間點收集血液且處理成血清。藉由合格的免疫親和液相析質譜法測定抗體1之血清濃度。使用生物素化山羊抗人類IgG抗體自100%石蟹獼猴血清中提取抗體1及人類抗體內標(穩定同位素標記之人類IgG)，接著使用Q-Exactive™ Orbitrap®質譜儀對胰蛋白酶替代肽進行定量。使用非隔室分析(non-compartmental analysis; NCA)計算各動物(N: 2)之藥物動力學參數，且藉由平均值彙總參數。使用Phoenix進行NCA及彙總統計計算。如表14中所示，抗體1在石蟹獼猴中展現擴展的藥物動力學概況。

表14：向石蟹獼猴單次3 mg/kg IV劑量之後抗體1的血漿藥物動力學參數。

途徑	劑量 (mg/kg)	C ₀ (µg/mL)	AUC _{0-inf} (小時*µg/mL)	CL (mL/小時/kg)	V _{ss} (mL/kg)	t _{1/2} (小時)
IV	3	71.2	14400	0.209	65.3	21.6

(0247)

胺基酸及核苷酸序列表

抗體1之重鏈(SEQ ID NO: 1)

EVQLTQSPGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFASNYAMSWVRQAPGKGLIHWVAISASGGKITYYADSVKGRIFTISRDNASKNITLYIQMNSIRAIQDTAVYYCAKRGYIWHAIQDHWGRGTLVTVSSASTKGPSVIFPLAPCSRSTISISTAAALGCLVKDYIFPEPVTVSWNSGALTSGVITITPAVLIQSSGLYSISLVVTVVPSSTIGITKITYTCNVDIHKPSNITKVIDKRVESKYGPPCPPCPAPFAAGGPSVIFLFPFKPKDITLMISRITPIVITCVVVDVVSQIQQPIVQINWYVDGVIYHNAKTKPRIFEQINSTYRVVSVLTVVLIHQDWLNGKITYKCKVSNKGLPSSIRKTIISKAKGQPRLEPQVYITLPPSQIFAMTKNQVSIITCLVKGIYPSDIAVIWVDSNGQPIENNYKTIIPPVLDSDGSITFLYSRLTVDKSRWQFIGNVIFSCSVMIDDEALDDNYTQKSIISISIG

抗體1之輕鏈(SEQ ID NO: 2)

IQVLTQSPGTLTSLSPGIERATLSCRASQSVSSLYLAWYQQKPGQAPRIJLYGASSRA
 TGIPIDIRISGSGSGITDITITISRIIEPIEDFAVYYCQVVGSSPPIFTGGGFKVIEKRIVA
 APSVIFITPPSDFEQIKSGTASVVCIIJNNIFYPRIIAKVQWKVIDNAIQSGNSQIFSVITIQ
 DSKIDSTYSISSITLITLTKADYIEKIKKVVYACIEVITIQGLSSPVIKSENRGIEC

抗體1之HCVR (SEQ ID NO: 3)

IEVQLIIEGGGIVQPGGSIRLSCAASGIFAISNYAMSWVRQAPGKGIIEWVSAISAS
 GGGIYYADSVKGRITISRDNISKNTIYLQMNSIRAFIDFAVYYCAKRGYIWHIAFDI
 II

抗體1之LCVR (SEQ ID NO: 4)

IQVLTQSPGTLTSLSPGIERATLSCRASQSVSSLYLAWYQQKPGQAPRIJLYGASSRA
 TGIPIDIRISGSGSGITDITITISRIIEPIEDFAVYYCQVVGSSPPIFT

抗體1之HCIDR1 (SEQ ID NO: 5)

AASGIFAISNYAMS

抗體1之HCIDR2 (SEQ ID NO: 6)

AISASGGKIY

抗體1之HCIDR3 (SEQ ID NO: 7)

AKRGYIWHIAFDI

抗體1之LCIDR1 (SEQ ID NO: 8)

RASQSVSSLYLA

抗體1之LCIDR2 (SEQ ID NO: 9)

YGASSRAT

抗體1之LCIDR3 (SEQ ID NO: 10)

QVVGSSPPIFT

編碼抗體1之重鏈之DNA (SEQ ID NO: 11)

抗體1之L1CDR1 (Kabat) (SEQ ID NO: 16)

RASQSVSSLYLA

抗體1之L1CDR2 (Kabat) (SEQ ID NO: 17)

GASSRAT

抗體1之L1CDR3 (Kabat) (SEQ ID NO: 18)

QVVGSSPPIFT

抗體1之H1CDR1 (Chothia) (SEQ ID NO: 19)

GFATSNY

抗體1之H1CDR2 (Chothia) (SEQ ID NO: 20)

SASGGK

抗體1之H1CDR3 (Chothia) (SEQ ID NO: 21)

RGYI.WIAAFDI

抗體1之L2CDR1 (Chothia) (SEQ ID NO: 22)

RASQSVSSLYLA

抗體1之L2CDR2 (Chothia) (SEQ ID NO: 23)

GASSRAT

抗體1之L2CDR3 (Chothia) (SEQ ID NO: 24)

QVVGSSPPIFT

抗體1之H2CDR1 (COMET) (SEQ ID NO: 25)

GFATSNYA

抗體1之H2CDR2 (COMET) (SEQ ID NO: 26)

ISASGGKI

抗體1之H2CDR3 (COMET) (SEQ ID NO: 27)

AKRGYI.WHAFDH

抗體1之L₁CDR1 (IMGT) (SEQ ID NO: 28)

QSVSSLY

抗體1之L₁CDR2 (IMGT) (SEQ ID NO: 29)

GAS

抗體1之L₁CDR3 (IMGT) (SEQ ID NO: 30)

QVVGSSPPIET

人類IGL-34 (SEQ ID NO: 31)

NIPIIEMWPIIQNIIECIIVTGIIRIDKI.QYRSRI.QYMKIHYIPINYKISVPIYIGVIRIA
NVTRIQRAQVSIIRIRYI.WVI.VSI.SAII:SVQDVIJJ:GHPSWKYIQIVITJJ.NV
QQGLINDVIYVSPKVI:SVI.SII.NAIPGFNI.KI.VRPKAIJJ:DNCFRVMIRI.YCSCCKQS
SVI.NWQDCI:VPSIQSCSPI:PSI.QYAAITQI.YPPPPWSPSSPPIISIGSVRFPVRAQGI
GIJ.P

IGCAPAA 鈹鍵區 (SEQ ID NO: 32)

ESKYGPPCPPCP

IGCAPAA Fc區 (SEQ ID NO: 33)

APIAAGGPSVHII:PPPKPKDITL.MISRTP:IVTCVVVDVSQI:IDPI:VQI:INWYVDGVI:V
HNAKIKPRIRI:QI:NSTYRQVSVI:IVIIQDWI.NGKI:YKCKVSNKGI:PSII:KTI:SK
AKGQPRI:PPQVYITL:PPSQIR:MTIKNQVSI:ICL.VKGI:YPSDIAVI:WII:SNQPI:NNYK
TIPPVII:DSIDGSI:RI:YSRI:IVIDKSRWQI:GNVIFSCSVMI:IAI:INNYITQKSL:SI:SI:G

石澤獼猴CS.FUR₁ECID.Fc之序列 (SEQ ID NO: 34)

IPVHPPSGPIELVVKPGI:IVITRCVGNNGSVI:WIDGPISPHWIT:YSDGPSSVI:ITNNAT
 I:QNIRTYRCIT:PGIDPI.GGSAADILYVKIDPARPWNVLAKI:VVVI:EDQIDALJPCIL
 ITDPI:LAGVSLVRI:RGRPIJRI:ITNYSI:SPWHIGI:IMHRAKI:IQGQDYQCSA:MGGR
 KVMSSIRI:KVQKVIPGPPAL:ITLVPAD:VRI:RGI:AAQIVCSASNIDVID:IDVIFLQINIT
 TKLAI:PPQRSID:IDNRYQKVI:ITL:SLGQVIDI:QHAGNYSCV:ASN:VQGKHSITSMI:IRV
 VI:SAYI:DI:SSI:QNI:IQI:VITVGI:GILNI:KVMVI:AYPGI:QGI:FNWITYL:GPI:SDI:QPI:IP
 KLANA:ITKIDTYRI:ITL:SL:PRI:KPSI:AGRYSI:FLARN:PGGWRAL:IT:IT:IT:RY:YPI:EV
 SVI:WTSINGSG:ITL:CAASGYPPQPNVITWI:QCAGI:ITDRCD:IAQVI:QVWVDPI:PI:VI
 SQI:PI:QKVI:VQSI:ITAI:ITL:ITINQI:YI:CR:AINSVGSGSWAI:PI:ISAGAR:IT:PI:DI:IA
 AA:IPKSSDK:ITIT:CPPCPAPI:ELGGPSVI:ITPPKPKDIT:IMISR:ITPI:VITCVVVDVSHI:IDP
 I:VKI:FNWYVIDGVI:VHNAKITKPRI:ITQYNSITYRVVSVI:ITVI:ITQIDWI:NGKI:YKCK
 KVSNAI:PAPI:ITKITSKAKGQPRI:IPQVYITL:PPSRID:IT:ITKNQVSI:ITCL:VKGI:YPSDI
 AVI:WI:SNQPI:NNYKIT:ITPPVITDSDGSI:IT:YSKI:ITVDKSRWQQGNVI:SCSVMI:IT:AI:IT
 NIHYITQKSI:SL:SP

抗體2之重鏈(SEQ ID NO: 35)

I:VQLI:ESGGGI:VQPGGSI:RI:SCAASGI:AI:SNYAMSWVRQAPGKGI:IEWVSAISAS
 GGI:TY:YADSVKGRIT:ISRDN:SKNIT:YI:QMNSI:RAI:IT:AVYYCAKRGYI:WHAI:ID
 HWGRGIT:VITVSSASITKGPSVIFPI:APSSKSI:SGG:ITAAI:GCL:VKIDYI:PI:IPVITVSWNS
 GAI:ITSGVITIT:PAVI:QSSGI:YSI:SSVVITVPSSSI:GITQIT:YICNVNITIKPSNITKVIDKRV
 I:PKSCDKITIT:CPPCPAPI:ELGAPSVI:ITPPKPKDIT:IMISR:ITPI:VITCVVVDVSHI:IDP
 I:VKI:FNWYVIDGVI:VHNAKITKPRI:ITQYNSITYRVVSVI:ITVI:ITQIDWI:NGKI:YKCKV
 SNKAI:PSSTI:ITKITSKAKGQPRI:IPQVYITL:PPSRID:IT:ITKNQVSI:ITCL:VKGI:YPSDI:AV
 I:WI:SNQPI:NNYKIT:ITPPVITDSDGSI:IT:YSKI:ITVDKSRWQQGNVI:SCSVMI:IT:AI:IT
 NIHYITQKSI:SL:SPGK

抗體3之重鏈(SEQ ID NO: 36)

I:VQLI:ESGGGI:VQPGGSI:RI:SCAASGI:AI:SNYAMSWVRQAPGKGI:IEWVSAISAS
 GGI:TY:YADSVKGRIT:ISRDN:SKNIT:YI:QMNSI:RAI:IT:AVYYCAKRGYI:WHAI:ID
 HWGRGIT:VITVSSASITKGPSVIFPI:APSSKSI:SGG:ITAAI:GCL:VKIDYI:PI:IPVITVSWNS
 GAI:ITSGVITIT:PAVI:QSSGI:YSI:SSVVITVPSSSI:GITQIT:YICNVNITIKPSNITKVIDKRV
 I:PKSCDKITIT:CPPCPAPI:ELGGPSVI:ITPPKPKDIT:IMISR:ITPI:VITCVVVDVSHI:IDP
 I:VKI:FNWYVIDGVI:VHNAKITKPRI:ITQYNSITYRVVSVI:ITVI:ITQIDWI:NGKI:YKCKV
 SNKAI:PAPI:ITKITSKAKGQPRI:IPQVYITL:PPSRID:IT:ITKNQVSI:ITCL:VKGI:YPSDI:AV
 I:WI:SNQPI:NNYKIT:ITPPVITDSDGSI:IT:YSKI:ITVDKSRWQQGNVI:SCSVMI:IT:AI:IT
 NIHYITQKSI:SL:SPG

抗體4之重鏈(SEQ ID NO: 37)

I:VQLIJJ:SGGGI.VQPGGSI.RI.SCAAASGI*AI:SNYAMSWVRQAPGKGIJ:WVSAISAS
 GGGIYYADSVKGRIF:ISRIDNSKNITL.YI.QMNSI.RA:IDTAVVYCAKRGYI.WHAID
 HWGRGITL.VITVSSAS*TKGPSVIF:PLAPCSRST:ST:STAAI.GCI.VKDYIF:PI:PVITVSWNS
 GAL:ISGVITIT*PAVIL.QSSGL.YSI.SSVVITVPSSNI*G:ITQIT*YICNVNDIKPSNITKVDKIV
 IERKCCVI:CP:PCPAPPVAGP*SVIF:J:PPKPKDITL.MISRITPI:VITCVVVVDVSIID:PI:VQI:
 NWYVIDGVI:VIINAKITKPRI:Q:INSITRVVSVI.ITVVIQD:DWI.NGKI:YKCKVSNKG
 I.PAPIIKITSKITKQPRI:QVYIT.PPSRI:Q:MITKNQVSI.ITCIVKGI:YPSDIAVI:WI:S
 NGQPI:NNYKITITPPMI:DSIDGSI:ITL.YSKIT:ITVDKSRWQQGNVI:SCSVMI:AI:JINHY
 ITQKSL:SI.SPG

多奈单抗之重鏈(SEQ ID NO: 38)

QVQI.VQSGAI:VKKIPGSSVKVSCKA.SGYDIF:IRYYINWVRQAPGQGIJ:WMGWINP
 GSGNITKYNIKIKGRVITITAD:EST*STAYMI:EL.SSIRSI:IDTAVVYCAR:IGITVYWGQ
 GITVITVSSAS*TKGPSVIF:PLAPSSKST:SGGTA:AAI.GCI.VKDYIF:PI:PVITVSWNSGAI:IT
 SGVITIT*PAVIL.QSSGL.YSI.SSVVITVPSSSI.GITQIT*YICNVNIIKPSNITKVDKIKVI:PKS
 CDK:ITITCP:PCPAPI:J.JGGPSVIF:J:PPKPKDITL.MISRITPI:VITCVVVVDVSIID:PI:VKI:
 NWYVIDGVI:VIINAKITKPRI:Q:YNSITRYRVVSVI.ITVVIQD:DWI.NGKI:YKCKVSNKA
 I.PAPIIKITSKAKGQPRI:QVYIT.PPSRI:DI:J:ITKNQVSI.ITCIVKGI:YPSDIAVI:WI:S
 NGQPI:NNYKITITPPVI:DSIDGSI:ITL.YSKIT:ITVDKSRWQQGNVI:SCSVMI:AI:JINHY
 ITQKSL:SI.SPG

多奈单抗之輕鏈(SEQ ID NO: 39)

DIVMITQITPI.SI.SVITPGQPASISCKSSQSI.J.YSRGKITIYI.NWI.J.QKIPGQSPQIJ:JYAV
 SKITD:SGVIF:DR:ISGSGSGITDITIT.KISRVI:AI:IDVGVVYCVQG:ITHYPI:IT:GQG:ITKI:J:J
 KRITVAAPS:VIF:PI:PPSDE:QI.KSGITASVVC:J.JNNI:Y:PRI:AKVQWKVIDNAI.QSGNSQ
 I:SVIT:QD:SKD:STY:SI.SS:IT:IT.SKADYI:KHKVYACI:VIT:HQGI.SSPVITKSI:NRGI:C

抗N3pG抗體之重鏈(SEQ ID NO: 40)

I:VQLIJJ:SGGGI.VQPGGSI.RI.SCAAASGI*IT:SSYPMSWVRQAPGKGIJ:WVSAISGS
 GGSITYYADSVKGRIF:ISRIDNSKNITL.YI.QMNSI.RA:IDTAVVYCAR:IGGSGSYYN
 GITDYWGQGITL.VITVSSAS*TKGPSVIF:PLAPSSKST:SGGTA:AAI.GCI.VKDYIF:PI:PVITVS
 WNSGAI:ISGVITIT*PAVIL.QSSGL.YSI.SSVVITVPSSSI.GITQIT*YICNVNIIKPSNITKVD
 KIKVI:PKSCDK:ITITCP:PCPAPI:J.JGGPSVIF:J:PPKPKDITL.MISRITPI:VITCVVVVDVSI
 ID:PI:VKI:INWYVIDGVI:VIINAKITKPRI:Q:YNSITRYRVVSVI.ITVVIQD:DWI.NGKI:YK

CKVSNKALPAPIEKITSKAKGQPRIEPQVYITLPPSRDIEITKNQVSIITCLVKGIYPSD
IAVIWISNGQPIENNYKTIIPVLDSDGSIITLYSKITVDKSRWQQGNVIFSCSVMDE
ALJINHYIQKSIISLSPG

抗N3pC抗體之重鏈(SEQ ID NO: 41)

IDIQMTQSPSTLSASVGDIVYITICRASQSIENWIAWYQQRPGKAPKILINQASTLE
SGVPSRTSGSGSGTHITITISSIQPPIITATYYCQITTKGSIWTVGQGTIKVINKRTVA
APSVNINPPSDITQIKSGIYASVYCIINNYPRFAKYQWKVDNAIQSGNSQDSVITQ
DSKDSIYSLSSITITISKADYTKIKVYACIYTHQGLSSPVTKSINRGIC

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C251090SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-03-10">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>30105</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/273216</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-10-29</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商美國禮來大藥廠(ELI LILLY AND
COMPANY)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>ELI LILLY AND COMPANY</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">靶向介白素-34之化合物及方法</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>41</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>445</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..445</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF AFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SASGGKTTYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHAFDHWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYG
PPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTL SLSPPERATLSCRASQSVSSLYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQVVGSSPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSD
Seq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q3">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SASGGKTTYAD
  SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHA FDH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>99</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..99</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q4">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSLYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQVVGSSPPFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AASGFAFSNYAMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AISASGGKTY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q7">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AKRGYLWHAFDH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQSVSSLYLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>

```



```

<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YGASSRAT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVVGSSPPFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1335</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1335</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gaagtccagttgctggaatctggcggcggtctcgttcagccagggggcagcttgctttag
    ttgtgcagcatccgggtttgcctttccaattacgctatgtcatgggtaaggcaagccccaggcaaaggactcgaatggg
    tttccgccattagtgcctcaggaggcaagacatactatgccgattctgtaaagggcagatttactatatctcgggacaat
    tctaaaaatacactctatcttcagatgaatagccttagagctgaagataccgctgtctactactgtgccaaacgtggcta
    ctttggcacgcctttgatcactggggctcggggtactctcgtaactgtaagctccgcctccaccaagggcccatcggtct
    tcccgctagcgcctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaa
    ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccttgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcttacagtcctcaggact
    ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagc
    ccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccaccctgcccagcacctgaggccgcc
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
gggggaccatcagtcttctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggaccctgaggtcacgtgcgt
ggtggtggacgtgagccaggaagacccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaaga
caaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaac
ggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca
gccccgagagccacaggtgtacaccctgccccatcccaggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctgg
tcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtggaagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgt
cttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgggt</INSDS
eq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>648</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..648</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q12">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Artificial Sequence</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>人工序列</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaaatagttctcactcagtcacctgggacactctccctgagtcaggagaaacgtgcaacact
cagttgccgtgcaagccagtcctctcatccttgtatcttcttgggtaccaacaaaaacctggacaggccccccgtcttc
ttatctatggtgcctccagtcgcgcaactgggtattcccaccgggtcagcggcagtggtcggcactgacttcacctg
actataagtcggttgagccagaggactttgccgtgtactattgccaagtgggtggaagctccccctcccttactttcgg
cggagggaccaaggtagaaatcaaagaactgtggcggcgccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttga
aatccggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataac
gccctccaatcgggtaactcccaggagagtgctcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagaccct
```

```
gacgctgagcaaagcagactacgagaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtca
caaagagcttcaacaggggagagtgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NYAMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q14">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AISASGGKTYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RGYLWHAFDH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQSVSSLYLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q17">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GASSRAT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q18">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVVGSSPPFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFAFSNY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```



```

    <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SASGGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RGYLWHAFDH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQSVSSLYLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GASSRAT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q25">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVVGSSPPFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q26">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFAFSNYA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDSeq_sequence>ISASGGKT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AKRGYLWHAFDH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q29">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVSSLY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVVGSSPPFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>222</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NEPLEMWPLTQNEECTVTGFLRDKLQYRSRLQYMKHYFPINYKISVPYEGVFRIANVTRLQR
    AQVSERELRYLWVLVLSLATESVQDVLLEGHPSWKYLQEVETLLLNQQGLTDVEVSPKVESVLSLLNAPGPNLKLVRPK
    ALLDNCFRVMELLYCSCCKQSSVLNWQDCEVPSQSCSPEPSLQYAATQLYPPPPWSPSSPPHSTGSRPVRQAQGEGLLP
  </INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q33">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未確定的</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ESKYGPPCPPCP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```



```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>726</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..726</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q35">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>IPVIEPSGPELVVKPGETVTLRCVGN GSVEWDGPI SPHWTL YSDGPSSVLT TNNATFQNTRT
YRCTEPGDPLGGSAAIHLYVKD PARPWNVLAKEVVVFEDQDALLPCLLTDPVLEAGVSLVRLRGRPLL RHTNYSFSPWHG
FI IHRAKF IQGQDYQCSALMGRKVM SISR LKVKVIPGPPAL TLVPAELVRIRGEAAQIVCSASNIDVDFDVFLQHNT
TKLAIPQRSDFHDNRYQKVL TSLGQVDFQHAGNYSCVASNVQGHSTSMFFRVVESAYLDLSSEQNLIQEVTVGEGLNL
KVMVEAYPGLQGFNWYTLGPFSDHQPEPKLANATTKD TYRHTFTLSL PRLK PSEAGRYSFLARNPGGWRALTFELTLRYP
PEVSVI WTSINGSGTLLCAASGYQP NVTWLQ CAGHTDRCDEA QVLQVWVDPHPEVLSQEPFQKVTVQSLLTAETLEHNQ
TYECRAHNSVSGS WAFIPI SAGARTHPPDEAAAEPKSSDKTHTCP PCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTC

```

VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
 QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
 VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 35" >

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q36" >

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>

<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF AFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SASGGKTTYAD
 SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHAFDHWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC
 DKHTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
 uence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF AFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SASGGKTTYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHA FDHWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>444</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q38">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF AFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI SASGGKTTYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGYLWHAFDHWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVKDKTVERKCC
VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS
VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>444</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..444</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q39">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYDFTRYIINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNTKYNE
KFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q40">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHTYPTFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q41">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGSGSYNGFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP
KSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 41" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q42">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic Construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSLGNWLAWYQQKPKAPKLLIYQASTLESGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHYKGSFWTFGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合人類IL-34之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該VH包含重鏈互補決定區(HCDR) HCDR1、HCDR2及HCDR3，且該VL包含輕鏈互補決定區(LCDR) LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中

該HCDR1包含SEQ ID NO: 5，

該HCDR2包含SEQ ID NO: 6，

該HCDR3包含SEQ ID NO: 7，

該LCDR1包含SEQ ID NO: 8，

該LCDR2包含SEQ ID NO: 9，且

該LCDR3包含SEQ ID NO: 10。

【請求項2】

如請求項1之抗體，其中該VH包含SEQ ID NO: 3且該VL包含SEQ ID NO: 4。

【請求項3】

如請求項1或2之抗體，其中該抗體包含：包含SEQ ID NO: 1之重鏈(HC)及包含SEQ ID NO: 2之輕鏈(LC)。

【請求項4】

一種核酸，其包含編碼SEQ ID NO: 11或12之序列。

【請求項5】

一種載體，其包含如請求項4之核酸。

【請求項6】

如請求項5之載體，其中該載體包含編碼SEQ ID NO: 11之第一核酸序列及編碼SEQ ID NO: 12之第二核酸序列。

【請求項7】

一種組合物，其包含：包含編碼SEQ ID NO: 11之核酸序列之第一載體及包含編碼SEQ ID NO: 12之核酸序列之第二載體。

【請求項8】

一種細胞，其包含如請求項5或6之載體。

【請求項9】

一種細胞，其包含：包含編碼SEQ ID NO: 11之核酸序列之第一載體及包含編碼SEQ ID NO: 12之核酸序列之第二載體。

【請求項10】

如請求項8或9之細胞，其中該細胞為哺乳動物細胞。

【請求項11】

一種生產抗體之方法，其包含在使該抗體表現之條件下培養如請求項8至10中任一項之細胞，且自培養基回收經表現之抗體。

【請求項12】

一種藉由如請求項11之方法所產生之抗體。

【請求項13】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3或12中任一項之抗體及醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【請求項14】

一種治療有需要之個體之免疫介導性疾病之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至3或12中任一項之抗體或如請求項13之醫

藥組合物。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該免疫介導性疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)；tau蛋白病疾病；休格連氏症候群(Sjogren's syndrome；SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中該免疫介導性疾病係阿茲海默氏症。

【請求項17】

如請求項1至3或12中任一項之抗體，其用於療法。

【請求項18】

如請求項1至3或12中任一項之抗體或如請求項13之醫藥組合物，其用於治療免疫介導性疾病。

【請求項19】

如請求項18之抗體或醫藥組合物，其中該免疫介導性疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症；tau蛋白病疾病；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症、肌萎縮性側索硬化(ALS)及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【請求項20】

如請求項18之抗體或醫藥組合物，其中該免疫介導性疾病係阿茲海默氏症。

【請求項21】

一種如請求項1至3或12中任一項之抗體之用途，其用於製造用以治

療免疫介導性疾病之藥物。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該免疫介導性疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症；tau蛋白病疾病；休格連氏症候群(SS)；類風濕性關節炎(RA)；發炎性腸病(IBD)、異位性皮膚炎、腎病、敗血症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【請求項23】

如請求項21之用途，其中該免疫介導性疾病係阿茲海默氏症。

【請求項24】

一種確定體液中人類IL-34含量之方法，其包含：

(a)使該體液與特異性結合於由SEQ ID NO: 31中之胺基酸序列組成之人類IL-34的抗人類IL-34診斷性單株抗體或其抗原結合片段接觸，該抗體或其抗原結合片段包含：分別包含胺基酸序列(SEQ ID NO: 8)、(SEQ ID NO: 9)及(SEQ ID NO: 10)之輕鏈互補決定區LCDR1、LCDR2及LCDR3，及分別包含胺基酸序列(SEQ ID NO: 5)、(SEQ ID NO: 6)及(SEQ ID NO: 7)之重鏈互補決定區HCDR1、HCDR2及HCDR3；

(b)視情況移除任何非特異性結合之單株抗體或其抗原結合片段；及

(c)偵測及/或定量特異性結合人類IL-34之單株抗體或其抗原結合片段的量。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該體液係血液、血清或血漿、或腦脊髓液，且該接觸在體外發生。

【請求項26】

一種治療或預防人類個體之特徵在於腦中類澱粉 β ($A\beta$)沈積物之疾病的方法，其包含向有需要之該人類個體投與和有效量之如請求項1至3或12中任一項之抗體呈同時、單獨或依序組合形式的有效量之抗N3pG $A\beta$ 抗體。

【請求項27】

如請求項26之方法，其中該抗N3pG $A\beta$ 抗體係多奈單抗且如請求項1至3或12中任一項之抗體係抗體1。

【請求項28】

如請求項26之方法，其中該疾病係阿茲海默氏症。

【請求項29】

如請求項26之方法，其中該抗N3pG $A\beta$ 抗體係多奈單抗且該疾病係阿茲海默氏症。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中抗體1在多奈單抗治療過程後依序投與。

【請求項31】

一種治療或預防人類個體之特徵在於腦中之類澱粉 β ($A\beta$)沈積物之疾病的方法，其包含：

- i) 向該人類個體投與一或多個約100 mg至約700 mg之抗N3pG $A\beta$ 抗體之第一劑量，其中各第一劑量係約每四週投與一次；及
- ii) 在投與該一或多個第一劑量之後約四週，向該人類個體投與一或多個大於700 mg至約1400 mg之該抗N3pG $A\beta$ 抗體之第二劑量，其中各第二劑量係約每4週投與一次，

其中該抗N3pGlu $A\beta$ 抗體係多奈單抗，及

iii) 向該人類個體同時、單獨或依序投與有效量之抗體1。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中向該人類個體投與多奈單抗之該第一劑量一次、兩次或三次，隨後投與該第二劑量。

【請求項33】

如請求項31或32之方法，其中向該人類個體投與約700 mg之多奈單抗之第一劑量。

【請求項34】

如請求項31至33中任一項之方法，其中向該人類個體投與一或多個約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg或約1400 mg之多奈單抗之第二劑量。

【請求項35】

如請求項31至34中任一項之方法，其中向該人類個體投與一或多個約1400 mg之多奈單抗之第二劑量。

【請求項36】

如請求項31至35中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體多至72週之治療過程持續時間或直至達成類澱粉正常含量。

【請求項37】

如請求項31至36中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體，直至該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【請求項38】

如請求項31至36中任一項之方法，其中對於治療過程向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體，直至就兩次連續PET成像掃描，該人類個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，該人類個體之類澱粉斑塊含量為約11百分化類澱粉值或更低。

【請求項39】

如請求項31至36中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，持續多至72週之治療過程持續時間。

【請求項40】

如請求項31至36中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，直至該個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【請求項41】

如請求項31至36中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，直至就兩次連續PET成像掃描，該個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，該個體之類澱粉斑塊含量為約11百分化類澱粉值或更低。

【請求項42】

如請求項31至41中任一項之方法，其中向該人類個體投與多奈單抗之第二劑量持續足以治療或預防該疾病之治療過程持續時間。

【請求項43】

如請求項31至42中任一項之方法，其中該疾病之該治療或預防引起i) 該人類個體之腦中的A β 沈積物減少及/或ii)減緩該人類個體之認知或功能衰退。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少係藉由類澱粉PET腦成像或偵測A β 之生物標記的診斷來確定。

【請求項45】

如請求項43或44之方法，其中向該人類個體投與該第二劑量直至該人類個體腦中之A β 沈積物減少約20%至100%。

【請求項46】

如請求項45之方法，其中該人類個體之腦中的該等A β 沈積物減少約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約75%或約100%。

【請求項47】

如請求項31至44中任一項之方法，其中向該人類個體投與多奈單抗之該第二劑量，直至該人類個體之腦中的該等A β 沈積物減少i)約平均約25百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，ii)約平均約50百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，iii)約100百分化類澱粉值，或iv)約84百分化類澱粉值。

【請求項48】

如請求項31至47中任一項之方法，其中該人類個體之特徵在於腦中之A β 沈積物的該疾病係選自臨床前阿茲海默氏症(AD)、臨床AD、前驅

AD、輕度AD、中度AD、重度AD、唐氏症候群(Down's syndrome)、臨床腦類澱粉血管病變或臨床前腦類澱粉血管病變。

【請求項49】

如請求項31至48中任一項之方法，其中該人類個體為早期症狀性AD患者。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中該人類個體患有前驅AD及歸因於AD之輕度失智。

【請求項51】

如請求項26至50中任一項之方法，其中該人類個體具有：i)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷，ii)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷，iii)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，iv)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，或v)一種或兩種APOE e4之對偶基因。

【請求項52】

如請求項51之方法，其中該人類個體具有i)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷 ≤ 1.46 SUVr，則極低至中度tau負荷，或ii)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷為1.10 SUVr至1.46 SUVr，則低至中度tau負荷。

【請求項53】

如請求項26至50中任一項之方法，其中該人類個體i)不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷，或ii)攜帶一種或兩種APOE e4之對偶基因且不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷。

【請求項54】

如請求項53之方法，其中若藉由PET腦成像所量測之tau負荷高於1.46 SUVr，則該人類個體具有高tau負荷。

【請求項55】

如請求項51或53之方法，其中該人類個體之該tau負荷係使用PET腦成像或偵測tau之生物標記的診斷來確定。

【請求項56】

一種和抗體1呈同時、單獨或依序組合形式之抗N3pGlu A β 抗體用於製造藥物的用途，該藥物用以治療或預防人類個體之特徵在於腦中A β 沈積物之疾病，

其中投與一或多個約100 mg至約700 mg之該抗N3pGlu A β 抗體之第一劑量，其中各第一劑量約每4週投與一次，隨後在投與該一或多個第一劑量之後四週，投與一或多個大於700 mg至約1400 mg之第二劑量，其中抗N3pGlu A β 抗體之各第二劑量約每4週投與一次，且

其中該抗N3pGlu A β 抗體係多奈單抗。

【請求項57】

如請求項56之用途，其中向該人類個體投與多奈單抗之該第一劑量一次、兩次或三次，隨後投與多奈單抗之該第二劑量。

【請求項58】

如請求項56或57之用途，其中向該人類個體投與三個約700 mg之多奈單抗之第一劑量。

【請求項59】

如請求項56至58中任一項之用途，其中向該人類個體投與一或多個

約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg
或約1400 mg之多奈單抗之第二劑量。

【請求項60】

如請求項56至59中任一項之用途，其中向該人類個體投與一或多個
約1400 mg之多奈單抗之第二劑量。

【請求項61】

如請求項56至60中任一項之用途，其中向該人類個體投與該抗
N3pGlu A β 抗體持續多至72週之治療過程持續時間或直至達成類澱粉正常
含量。

【請求項62】

如請求項56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與該抗
N3pGlu A β 抗體，直至該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或
更低。

【請求項63】

如請求項56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與該抗
N3pGlu A β 抗體，直至就兩次連續PET成像掃描，該患者之類澱粉斑塊含
量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相
隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，該患者之類澱粉斑塊含量為約11
百分化類澱粉值或更低。

【請求項64】

如請求項56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與三個每四
週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之多奈
單抗之第二劑量，持續多至72週之持續時間。

【請求項65】

如請求項56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之多奈單抗之第二劑量，直至該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【請求項66】

如請求項56至61中任一項之用途，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之多奈單抗之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之多奈單抗之第二劑量，直至就兩次連續PET成像掃描，該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，該患者之類澱粉斑塊含量為約11百分化類澱粉值或更低。

【請求項67】

如請求項56至66中任一項之用途，其中向該人類個體投與多奈單抗之該第二劑量持續足以治療或預防該疾病之治療過程持續時間。

【請求項68】

如請求項56至67中任一項之用途，其中該疾病之該治療或預防引起i) 該人類個體之腦中的A β 沈積物減少及/或ii)減緩該人類個體之認知或功能衰退。

【請求項69】

如請求項68之用途，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少係藉由類澱粉PET腦成像或偵測A β 之生物標記的診斷來確定。

【請求項70】

如請求項68或69之用途，其中向該人類個體投與多奈單抗之該第二劑量，直至該人類個體腦中之A β 沈積物減少約20%至100%。

【請求項71】

如請求項70之用途，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約75%或約100%。

【請求項72】

如請求項70或71之用途，其中該患者腦中之該等A β 沈積物減少100%。

【請求項73】

如請求項56至72中任一項之用途，其中向該人類個體投與多奈單抗之該第二劑量，直至該人類個體之腦中的該等A β 沈積物減少i)約平均約25百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，ii)約平均約50百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，iii)約100百分化類澱粉值，或iv)約84百分化類澱粉值。

【請求項74】

如請求項56至73中任一項之用途，其中該人類個體之特徵在於腦中之A β 沈積物的該疾病係選自臨床前阿茲海默氏症、臨床AD、前驅AD、輕度AD、中度AD、重度AD、唐氏症候群、臨床腦類澱粉血管病變或臨床前腦類澱粉血管病變。

【請求項75】

如請求項56至74中任一項之用途，其中該人類個體為早期症狀性AD患者，或其中該人類個體患有前驅AD或歸因於AD之輕度失智。

【請求項76】

如請求項56至75中任一項之用途，其中該人類個體具有：i)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷，ii)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷，iii)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，iv)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，或v)一種或兩種APOE e4之對偶基因。

【請求項77】

如請求項76之用途，其中該人類個體具有i)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷 ≤ 1.46 SUVr，則極低至中度tau負荷，或ii)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷為1.10 SUVr至1.46 SUVr，則低至中度tau負荷。

【請求項78】

如請求項56至75中任一項之用途，其中該人類個體i)不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷，或ii)攜帶一種或兩種APOE e4之對偶基因且不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷。

【請求項79】

如請求項78之用途，其中若藉由PET腦成像所量測之tau負荷高於1.46 SUVr，則該人類個體具有高tau負荷。

【請求項80】

如請求項76或78之用途，其中該人類個體之該tau負荷係使用tau PET腦成像或偵測tau之生物標記的診斷來確定。

【請求項81】

一種治療或預防人類個體之特徵在於腦中之類澱粉 β (A β)沈積物之疾

病的方法，該人類個體已確定具有i)極低至中度tau負荷或低至中度tau負荷或ii)極低至中度tau負荷或低至中度tau負荷及一種或兩種APOE e4之對偶基因，該方法包含：

i) 向該人類個體投與一或多個約100 mg至約700 mg之多奈單抗之第一劑量，其中多奈單抗之各第一劑量約每4週投與一次；及

ii) 在投與該一或多個第一劑量之後4週，向該人類個體投與一或多個大於700 mg至約1400 mg之多奈單抗之第二劑量，其中各第二劑量約每4週投與一次；

其和有效量之抗體1呈同時、單獨或依序組合形式。

【請求項82】

一種治療或預防人類個體之特徵在於腦中之類澱粉 β ($A\beta$)沈積物之疾病的方法，其包含：

確定該人類個體是否在腦之顳葉、枕葉、頂葉或額葉中具有tau負荷，且若該人類個體在腦之該顳葉、該枕葉、該頂葉或該額葉中具有tau負荷，則：

i) 向該人類個體投與一或多個約100 mg至約700 mg之抗N3pGlu $A\beta$ 抗體之第一劑量，其中各第一劑量約每四週投與一次；及

ii) 在投與該一或多個第一劑量之後約四週，向該人類個體投與一或多個大於700 mg至約1400 mg之抗N3pGlu $A\beta$ 抗體之第二劑量，其中各第二劑量約每4週投與一次，

其和有效量之抗體1呈同時、單獨或依序組合形式。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該人類個體在腦之後外側顳葉或顳葉中具

有tau負荷。

【請求項84】

如請求項82之方法，其中該人類個體在腦之枕葉中具有tau負荷。

【請求項85】

如請求項82之方法，其中該人類個體在腦之頂葉中具有tau負荷。

【請求項86】

如請求項82之方法，其中該人類個體在腦之額葉中具有tau負荷。

【請求項87】

如請求項82之方法，其中該人類個體在腦之後外側顳葉(PLT)及/或枕葉中具有tau負荷。

【請求項88】

如請求項82至87中任一項之方法，其中該人類個體具有在腦之i)頂葉或楔前葉區或ii)額葉區中之tau負荷，以及在PLT或枕葉區中之tau負荷。

【請求項89】

如請求項82至86中任一項之方法，其中該人類個體具有在腦之i)隔離至額葉或ii)顳葉之不包括後外側顳葉區(PLT)之區中的tau負荷。

【請求項90】

如請求項82至88中任一項之方法，其中該人類個體在腦之後外側顳葉、枕葉及頂葉中具有tau負荷。

【請求項91】

如請求項82至88中任一項之方法，其中該人類個體在腦之後外側顳葉、枕葉、頂葉及額葉中具有tau負荷。

【請求項92】

如請求項82至88中任一項之方法，其中該人類個體在腦之後外側顳葉、枕葉、頂葉及/或額葉中具有tau負荷。

【請求項93】

如請求項82至92中任一項之方法，其中向該人類個體投與該第一劑量一次、兩次或三次，隨後投與該第二劑量。

【請求項94】

如請求項82至93中任一項之方法，其中向該人類個體投與約700 mg之第一劑量。

【請求項95】

如請求項82至94中任一項之方法，其中向該人類個體投與一或多個約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg或約1400 mg之第二劑量。

【請求項96】

如請求項82至95中任一項之方法，其中向該人類個體投與一或多個約1400 mg之第二劑量。

【請求項97】

如請求項82至96中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體多至72週之持續時間或直至達成類澱粉正常含量。

【請求項98】

如請求項82至97中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體，直至該患者之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【請求項99】

如請求項82至98中任一項之方法，其中向該人類個體投與該抗N3pGlu A β 抗體，直至就兩次連續PET成像掃描，該人類個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，該患者之類澱粉斑塊含量為約11百分化類澱粉值或更低。

【請求項100】

如請求項82至99中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，持續多至72週之持續時間。

【請求項101】

如請求項82至100中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，直至該個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低。

【請求項102】

如請求項82至101中任一項之方法，其中向該人類個體投與三個每四週一次700 mg之第一劑量，且隨後每四週一次1400 mg之第二劑量，直至就兩次連續PET成像掃描，該個體之類澱粉斑塊含量為約25百分化類澱粉值或更低，視情況其中該兩次連續PET成像掃描相隔至少6個月，或就一次PET成像掃描，該患者之類澱粉斑塊含量為約11百分化類澱粉值或更低。

【請求項103】

如請求項82至102中任一項之方法，其中向該人類個體投與該第二劑量持續足以治療或預防該疾病之持續時間。

【請求項104】

如請求項82至103中任一項之方法，其中該疾病之該治療或預防引起
i)該人類個體之腦中的A β 沈積物減少及/或ii)減緩該人類個體之認知或功能衰退。

【請求項105】

如請求項97之方法，其中該人類個體之腦中的A β 沈積物減少係藉由類澱粉PET腦成像或偵測A β 之生物標記的診斷來確定。

【請求項106】

如請求項97或98之方法，其中向該人類個體投與該第二劑量直至該人類個體腦中之A β 沈積物減少約20%至100%。

【請求項107】

如請求項106之方法，其中該人類個體之腦中的該等A β 沈積物減少約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約75%或約100%。

【請求項108】

如請求項82至107中任一項之方法，其中向該人類個體投與該第二劑量，直至該人類個體之腦中的A β 沈積物減少i)約平均約25百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，ii)約平均約50百分化類澱粉值至約100百分化類澱粉值，iii)約100百分化類澱粉值，或iv)約84百分化類澱粉值。

【請求項109】

如請求項82至108中任一項之方法，其中該人類個體之特徵在於腦中之A β 沈積物的該疾病係選自臨床前阿茲海默氏症(AD)、臨床AD、前驅AD、輕度AD、中度AD、重度AD、唐氏症候群、臨床腦類澱粉血管病變

或臨床前腦類澱粉血管病變。

【請求項110】

如請求項82至109中任一項之方法，其中該人類個體為早期症狀性AD患者。

【請求項111】

如請求項109之方法，其中該人類個體患有前驅AD及歸因於AD之輕度失智。

【請求項112】

如請求項82至111中任一項之方法，其中該人類個體具有：i)極低至中度tau負荷或已確定具有極低至中度tau負荷，或ii)低至中度tau負荷或已確定具有低至中度tau負荷。

【請求項113】

如請求項112之方法，其中該人類個體具有i)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷 ≤ 1.46 SUVr，則極低至中度tau負荷，或ii)若藉由PET腦成像所量測之tau負荷為1.10 SUVr至1.46 SUVr，則低至中度tau負荷。

【請求項114】

如請求項82至113中任一項之方法，其中該人類個體不具有高tau負荷或已確定不具有高tau負荷。

【請求項115】

如請求項114之方法，其中若藉由PET腦成像所量測之tau負荷高於1.46 SUVr，則該人類個體具有高tau負荷。

【請求項116】

如請求項114或115之方法，其中該人類個體之該tau負荷係使用PET

腦成像或偵測tau之生物標記的診斷來確定。

【請求項117】

如請求項82至116中任一項之方法，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含多奈單抗。

【請求項118】

如請求項82至117中任一項之方法，其中該患者具有一種或兩種APOE e4之對偶基因。

【請求項119】

一種減少/防止進一步增加人類腦之顳葉、枕葉、頂葉或額葉中之tau負荷或減緩tau積聚之速率的方法，其包含向該人類個體投與和有效量之抗體1呈同時、單獨或依序組合形式的抗N3pGlu A β 抗體。

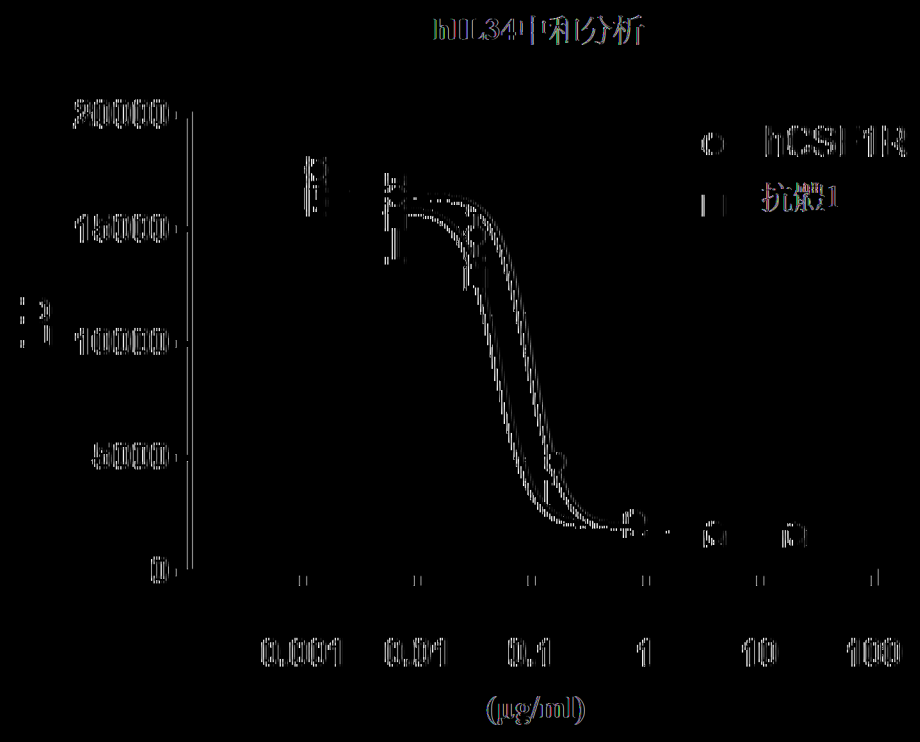
【請求項120】

一種治療有需要之個體之ARIA的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至3或12中任一項之抗體或如請求項13之醫藥組合物。

【請求項121】

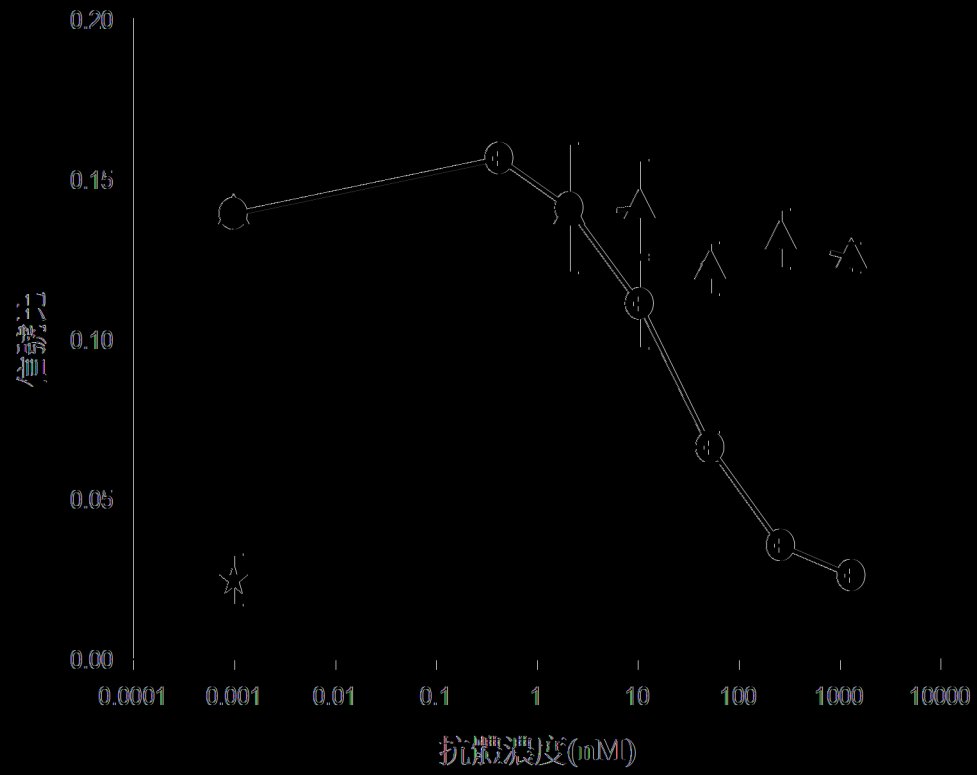
一種預防有需要之個體之ARIA的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至3或12中任一項之抗體或如請求項13之醫藥組合物。

(發明圖式)



(圖1)

hCSF1R-N093T3細胞中之磷酸化總ERK1/2
(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ b0134之抑制)



|(圖2)|