



(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 201740944 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：106106775 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 02 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/4439 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
C07K16/18 (2006.01) *A61P25/28 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/03/15 美國 62/308,369

(71) 申請人：美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)
 美國

(72) 發明人：迪馬特思 羅那德 B DEMATTOS, RONALD B. (US)；梅 派翠克 科尼里奧
 斯 MAY, PARTRICK CORNELIOUS (US)；希姆斯 約翰 R SIMS, JOHN R. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 71 頁

(54) 名稱

組合療法

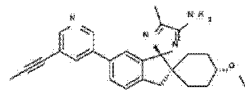
COMBINATION THERAPY

(57) 摘要

本發明提供治療認知或神經退化疾病之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)；與有效量之抗 N3pGlu Aβ 抗體之組合。

The present invention provides a method of treating a cognitive or neurodegenerative disease, comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of (1r,1'R,4R)-4-methoxy-5''-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2''-imidazol]-4''-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (including the camsylate salt thereof); in combination with an effective amount of an anti-N3pGlu Aβ antibody.

特徵化學式：





201740944

申請日: 106/03/02

【發明摘要】

IPC分類: *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

【中文發明名稱】

組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY

【中文】

本發明提供治療認知或神經退化疾病之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)；與有效量之抗N3pGlu Aβ抗體之組合。

【英文】

The present invention provides a method of treating a cognitive or neurodegenerative disease, comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of (1r,1'R,4R)-4-methoxy-5''-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2''-imidazol]-4''-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (including the camsylate salt thereof); in combination with an effective amount of an anti-N3pGlu Aβ antibody.

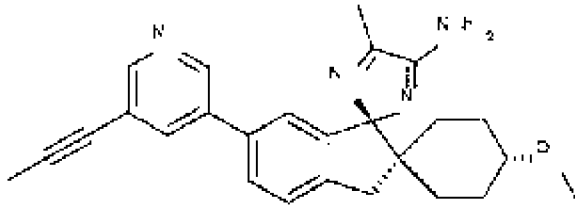
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY

【技術領域】

本發明係關於BACE抑制劑與抗N3pGlu A β 抗體之組合，且關於使用該組合治療以類澱粉 β (Abeta或A β)肽沈積為特徵之疾病(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease, AD))之方法。

【先前技術】

阿茲海默氏病係影響世界上數百萬患者之破壞性神經退化性病。就當前在市場上經批准之藥劑而言，其僅能提供給患者短暫症狀性益處，顯然不能滿足治療阿茲海默氏病之需要。阿茲海默氏疾病係以A β 在腦中之生成、凝集及沈積為特徵。 β -分泌酶(β 位點類澱粉前體蛋白裂解酶；BACE)之完全或部分抑制已顯示在小鼠模型中對斑相關性及斑依賴性病理學具有顯著效應。此表明即使A β 肽含量之少量減少亦可引起斑負擔及突觸缺陷之長期顯著降低，由此具體而言在阿茲海默氏病之治療中提供顯著治療益處。

此外，特異性靶向N3pGlu A β 之抗體已顯示可降低活體內斑含量(美國專利申請公開案第2013/0142806號)。該等抗體在本文中稱作「抗N3pGlu A β 」。N3pGlu Abeta亦稱為N3pGlu A β 、N3pE或A β _{p3-42}，其係僅見於斑中之A β 肽之截短形式。儘管N3pGlu A β 肽係在腦中沈積之A β 之次要組份，但研究已證實N3pGlu A β 肽具有積極聚集性質且在沈積級聯早期

累積。

期望BACE抑制劑與結合N3pGlu A β 肽之抗體之組合提供針對A β 肽介導之病症(例如阿茲海默氏病)之治療，該組合較分開藥物可能更有效。舉例而言，與分開使用之每一藥物相比，利用該組合之治療可容許使用一或兩種藥物之更低劑量，潛在地降低副作用(或縮短一種或另一療法之持續時間)，同時維持效能。據信利用N3pG抗體及BACE抑制劑靶向A β 之沈積形式之去除將有利於預先存在之斑沈積物之吞噬細胞去除，同時藉由抑制A β 之生成而降低或預防A β 之進一步沈積。

美國專利第8,415,483號揭示具有BACE抑制活性之分子，且其進一步揭示為可用於由A β 肽造成之神經退化疾病(例如阿茲海默型失智症)之治療劑。標題為「Camsylate Salt」之美國專利申請公開案第2014/0031379號提供美國專利第8,415,483號之化合物中之一者之樟腦磺酸鹽。美國專利第8,278,334號揭示治療認知或神經退化疾病之方法，其包含投與經取代之環狀胺BACE-1抑制劑以及抗類澱粉抗體。此外，*J. Neuroscience*, **34**(35)，第11621頁至第11630頁(2014)揭示BACE抑制劑及抗A β 抗體吉替奈如單抗(Gentenerumab)之組合治療可在APP^{倫敦}小鼠中增強類澱粉之減少。另外，R. DeMattos 等人在 2015 Alzheimer's Association International Conference (7月18日至23日；摘要ID號6350)上揭示在老化PDAPP轉基因小鼠中斑特異性A β 抗體(N3pG)及BACE抑制劑之組合療法之劑量反應及縱向效應的研究。

【發明內容】

因此，本發明提供治療認知或神經退化疾病之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔

-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-莛-1',2''-咪唑]-4''-胺之樟腦磺酸鹽；與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-莛-1',2''-咪唑]-4''-胺之樟腦磺酸鹽(包括製備此化合物及其他化合物之方法)概述並揭示於標題為「Camsylate Salt」之美國專利申請公開案第2014/0031379號中。

本發明亦提供治療認知或神經退化疾病或以A β 之沈積為特徵之疾病之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-莛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(例如樟腦磺酸鹽)；與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-莛-1',2''-咪唑]-4''-胺之化合物(包括製備此化合物及其他化合物之方法)概述並揭示於標題為「Compounds and Their Use as BACE Inhibitors」之美國專利第8,415,483號中。

本發明亦提供治療以A β 之沈積為特徵之疾病之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-莛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供治療臨床或臨床前阿茲海默氏病、唐氏症候群(Down's syndrome)及臨床或臨床前CAA之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-

1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明亦提供治療前驅性AD (有時亦稱為A β 相關性輕度認知損害或MCI)、輕度AD、中度AD及嚴重AD之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供治療前驅性AD之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供治療輕度AD之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供治療中度AD之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供治療嚴重AD之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供減緩經診斷患有臨床前阿茲海默氏病或臨床阿茲海默氏病之患者之認知下降之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供減緩經診斷患有臨床前阿茲海默氏病或臨床阿茲海默氏病之患者之功能下降之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供降低經診斷患有臨床前阿茲海默氏病或臨床阿茲海默氏病之患者之腦A β 類澱粉斑負載之方法，其包含投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供預防在腦脊髓液(CSF)中具有低含量之A β 1-42或在腦中具有低含量之A β 斑之無症狀患者記憶喪失或認知下降之方法，其包含投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

在另一實施例中，本發明提供治療已知具有阿茲海默氏病造成性遺傳突變之無症狀患者之方法，其包含投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-

茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明之另一實施例提供預防輕度認知損害進展成阿茲海默氏病之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明進一步提供治療腦類澱粉血管病變(CAA)之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

本發明實施例亦提供化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，其與抗N3pGlu A β 抗體同時、分開或依序組合用於療法。

另一實施例提供化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，其與抗N3pGlu A β 抗體同時、分開或依序組合用於治療以A β 之沈積為特徵之疾病。在本發明之另一實施例中提供化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，其與抗N3pGlu A β 抗體同時、分開或依序組合用於

治療臨床或臨床前阿茲海默氏病、唐氏症候群及臨床或臨床前腦類澱粉血管病變。

本發明進一步提供醫藥組合物，其包含化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-節-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，與抗N3pGlu A β 抗體與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物之組合。

另外，本發明提供套組，其包含化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-節-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，及抗N3pGlu A β 抗體。本發明進一步提供套組，其包括包含化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-節-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物；及包含抗N3pGlu A β 抗體與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物。如本文所用「套組」包括每一組份之分開容器，其中一種組份係化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-節-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，且另一組份係抗N3pGlu A β 抗體，其係呈單一包裝形式。「套組」亦可包括每一組份之分開容器，其中一種組份係化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-節-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)，且另一組份係抗N3pGlu A β 抗體，其與投與每一組份之說明書一起作為組合呈分開

包裝形式。

本發明進一步提供化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)之用途，其用於製造用以治療阿茲海默氏病、輕度阿茲海默氏病、前驅性阿茲海默氏病或用於預防輕度認知損害進展成阿茲海默氏病之藥劑，其中該藥劑係與抗N3pGlu A β 抗體同時、分開或依序投與。

【實施方式】

在本發明之實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，且HCVR包含HCDR1、HCDR2及HCDR3，其係選自由以下組成之群：

a) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 20，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 23；及

b) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 21，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 24；

c) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 36，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 37；

d) LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 6，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3；

e)LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 5，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3。

在其他實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR及HCVR選自由以下組成之群：

- a)SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 26之HCVR；
- b)SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 27之HCVR；
- c)SEQ ID NO: 32之LCVR及SEQ ID NO: 34之HCVR；
- d)SEQ ID NO: 9之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR；及
- e)SEQ ID NO: 10之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR。

在其他實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈(LC)及重鏈(HC)，其中該LC及該HC選自由以下組成之群：

- a)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- c)SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d)SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及
- e)SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

在其他實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含兩條輕鏈(LC)及兩條重鏈(HC)，其中每一LC及每一HC選自由以下組成之群：

- a)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- c)SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d)SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及

e) SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

在一些實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含抗體I，其具有分別SEQ ID NO: 12及11之輕鏈(LC)及重鏈(HC)。抗體I進一步具有分別SEQ ID NO: 9及8之輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)。抗體I之HCVR進一步包含SEQ ID NO: 1之HCDR1、SEQ ID NO: 2之HCDR2及SEQ ID NO: 3之HCDR3。抗體I之LCVR進一步包含分別SEQ ID NO: 4之LCDR1、SEQ ID NO: 6之LCDR2及SEQ ID NO: 7之LCDR3。

在一些實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含抗體II，其具有分別SEQ ID NO: 13及11之輕鏈(LC)及重鏈(HC)。抗體II進一步具有分別SEQ ID NO: 10及8之輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)。抗體II之HCVR進一步包含SEQ ID NO: 1之HCDR1、SEQ ID NO: 2之HCDR2及SEQ ID NO: 3之HCDR3。抗體II之LCVR進一步包含分別SEQ ID NO: 4之LCDR1、SEQ ID. NO. 5之LCDR2及SEQ ID NO: 7之LCDR3。

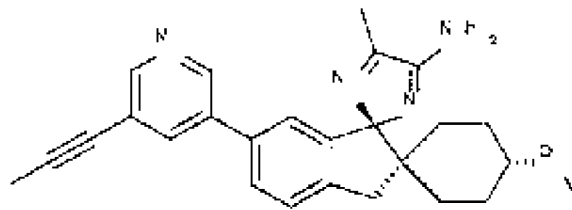
在一些實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含B12L，其具有分別SEQ ID NO: 28及29之輕鏈(LC)及重鏈(HC)。B12L進一步具有分別SEQ ID NO: 25及26之輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)。B12L之HCVR進一步包含SEQ ID NO: 20之HCDR1、SEQ ID NO: 22之HCDR2及SEQ ID NO: 23之HCDR3。B12L之LCVR進一步包含分別SEQ ID NO. 17之LCDR1、SEQ ID NO: 18之LCDR2及SEQ ID NO: 19之LCDR3。

在一些實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含R17L，其具有分別SEQ ID NO: 28及30之輕鏈(LC)及重鏈(HC)。R17L進一步具有分別SEQ ID NO: 25及27之輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)。R17L之HCVR進一步包含SEQ ID NO: 21之HCDR1、SEQ ID NO: 22之HCDR2及SEQ ID

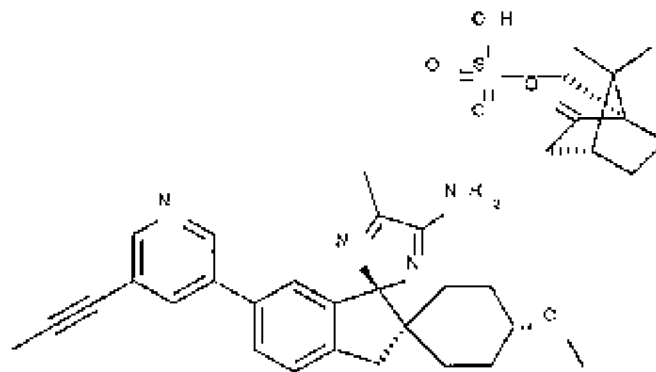
NO: 24之HCDR3。R17L之LCVR進一步包含分別SEQ ID NO. 17之LCDR1、SEQ ID NO: 18之LCDR2及SEQ ID NO: 19之LCDR3。

在一些實施例中，抗N3pGlu A β 抗體包含hE8L，其具有分別SEQ ID NO: 33及35之輕鏈(LC)及重鏈(HC)。hE8L進一步具有分別SEQ ID NO: 32及34之輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)。hE8L之HCVR進一步包含SEQ ID NO: 36之HCDR1、SEQ ID NO: 22之HCDR2及SEQ ID NO: 37之HCDR3。hE8L之LCVR進一步包含分別SEQ ID NO. 17之LCDR1、SEQ ID NO. 18之LCDR2及SEQ ID NO: 19之LCDR3。

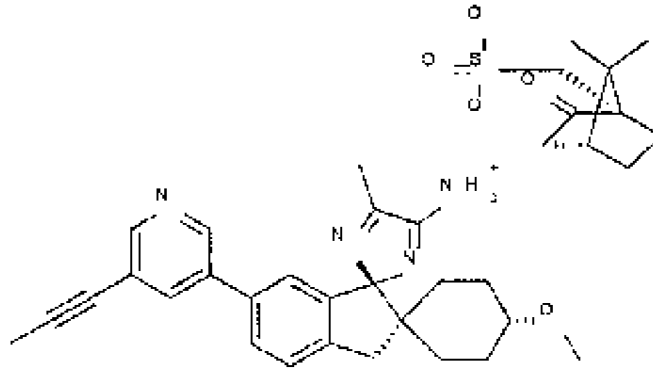
出於清晰之目的，分子(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茚-1',2'-咪唑]-4''-胺係指以下結構：



製備該等分子之一種方法揭示於美國專利第8,415,483號中。(例如參見與美國專利第8,415,483號之實例20a相關之合成)。此外，此分子之樟腦磺酸鹽可以下列形式中之任一者存在：



或



或

製備該等分子之一種方法揭示於美國專利申請公開案第2014/0031379號中。

熟習此項技術者將明瞭及認識到，「抗N3pGlu A β 抗體」及特定抗體「B12L」及「R17L」可由熟習此項技術者鑑別且連同製備及使用該等抗體之方法一起揭示於2014年3月25日發佈標題為「Anti-N3pGlu Amyloid Beta Peptide Antibodies and Uses Thereof」之美國專利第8,679,498 B2號(美國申請號13/810,895)中。例如，參見美國專利第8,679,498 B2號之表1。該兩種抗體(例如，「B12L」及「R17L」)中之每一者均可用作本發明之抗N3pGlu A β 抗體。在其他實施例中，抗N3pGlu A β 抗體可包含本文所闡述之抗體「hE8L」。在其他實施例中，抗N3pGlu A β 抗體可包含本文所概述之「抗體I」。在再其他實施例中，抗N3pGlu A β 抗體可包含本文所概述之「抗體II」。

另外，本發明中所使用之某些抗體之胺基酸序列提供於下表A中：

表A-抗體SEQ ID NO

抗體	輕鏈	重鏈	LCVR	HCVR
B12L	28	29	25	26
R17L	28	30	25	27
hE8L	33	35	32	34

抗體I	12	11	9	8
抗體II	13	11	10	8

關於「抗體I」及「抗體II」，該等抗體之其他胺基酸序列提供於表B中：

表B-所主張抗體之其他SEQ ID NO

抗體SEQ ID NO			
抗體	LCDR1	LCDR2	LCDR3
B12L	17	18	19
R17L	17	18	19
hE8L	17	18	19
抗體I	4	6	7
抗體II	4	5	7

抗體SEQ ID NO			
抗體	HCDR1	HCDR2	HCDR3
B12L	20	22	23
R17L	21	22	24
hE8L	36	22	37
抗體I	1	2	3
抗體II	1	2	3

本發明之抗體結合至N3pGlu A β 。N3pGlu A β 之序列係SEQ ID NO: 31之胺基酸序列。A β 之序列係SEQ ID NO: 38。

如本文所用「抗體」係包含藉由二硫鍵互連之兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)之免疫球蛋白分子。每一LC及HC之胺基末端部分均包括經由含於其中之互補決定區(CDR)負責抗原識別之可變區。CDR夾雜有稱為框架區之更保守之區。胺基酸至本發明抗體之LCVR及HCVR區內之CDR結構域之分配係基於眾所周知之編號規定，例如以下：Kabat等人，Ann.NY

Acad. Sci. 190:382-93 (1971)；Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，美國衛生及公共服務部，NIH公開案第91-3242號(1991)；及North編號規定(North等人，A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations, Journal of Molecular Biology, 406:228-256 (2011))。

如本文所用術語「經分離」係指在自然界中未發現且不含或基本上不含在細胞環境中發現之其他巨分子物質之蛋白質、肽或核酸。如本文所用「基本上不含」意指所述蛋白質、肽或核酸佔所存在巨分子物質之80%以上(在莫耳基礎上)，較佳地90%以上且更佳地95%以上。

在抗體表現及分泌之後，將培養基澄清以去除細胞且使用許多常用技術中之任一者純化澄清之培養基。可根據眾所周知用於調配用於非經腸投與、特別是用於皮下、鞘內或靜脈內投與之蛋白質及抗體之方法將經純化之抗體調配成醫藥組合物。抗體可連同適當的醫藥上可接受之賦形劑一起凍乾，且然後稍後在使用前用基於水之稀釋劑復原。或者，可在使用前將抗體調配成水溶液並儲存。在任一情形下，抗體之醫藥組合物之儲存形式及注射形式將含有一或多種醫藥上可接受之賦形劑，該等賦形劑係抗體以外之成分。成分是否為醫藥上可接受係取決於其對醫藥組合物之安全性及有效性或安全性、純度及功效之效應。若成分經判斷對安全性或有效性(或對安全性、純度或功效)具有十分不利的效應而承認不得將其用於投與人類之組合物中，則該成分就不是醫藥上可接受可用於抗體之醫藥組合物中。

術語「以A β 之沈積為特徵之疾病」係在病理學上以A β 在腦或腦血管系統中沈積為特徵之疾病。此包括諸如阿茲海默氏病、唐氏症候群及腦類

澱粉血管病變等疾病。阿茲海默氏病之臨床診斷、分期或進展可由熟習此項技術者之主治診斷醫生或健康照護專業人員藉由使用已知技術並藉由觀察結果輕易地確定。此通常包括一些形式之腦斑成像、心智或認知評估(例如臨床失智評定彙總量表(Clinical Dementia Rating- summary of boxes, CDR-SB)、25 迷你心智狀態檢查(Mini-Mental State Exam 25, MMSE)或阿茲海默氏病認知評估量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-Cog))或功能評估(例如阿茲海默氏病合作研究-日常生活活動(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, ADCS-ADL))。如本文所用,「臨床阿茲海默氏病」係阿茲海默氏病之診斷階段。其包括診斷為前驅性阿茲海默氏病、輕度阿茲海默氏病、中度阿茲海默氏病及嚴重阿茲海默氏病之病況。術語「臨床前阿茲海默氏病」係在臨床阿茲海默氏病前之階段,其中生物標記物(例如藉由類澱粉 PET 之 CSP A β 42 含量或沈積之腦斑)之可量測變化指示具有阿茲海默氏病理學之患者進展至臨床阿茲海默氏病之最早體徵。此通常係在諸如記憶喪失及混淆症狀顯著之前。

本文所用術語「治療(treating)」、擬治療(to treat)或「治療(treatment)」包括遏止、減緩、停止、減少或逆轉現有症狀、病症、病況或疾病之進展或嚴重程度。

如本文中所使用,術語「患者」係指人類。

術語「抑制 A β 肽之產生」可視為意指降低患者中 A β 肽之活體內含量。

術語「預防」意指向無症狀患者或患有臨床前阿茲海默氏病之患者預防性投與本文所概述之化合物及抗體之組合以預防疾病之進展。

如本文所用術語「有效量」係指包含(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺之化合物或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)之量或劑量，且指投與患者之抗N3pGlu A β 抗體之量或劑量，其在處於診斷或治療下之患者中提供期望效應。應理解，本發明之組合療法係藉由以下來實施：以在體內提供有效含量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽及抗N3pGlu A β 抗體之任一方式連同抗N3pGlu A β 抗體一起投與包含(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺之化合物或其醫藥上可接受之鹽(包括其樟腦磺酸鹽)。

有效量可由作為熟習此項技術者之主治診斷醫師藉由使用已知技術並藉由觀察類似情況下所獲得之結果來容易地確定。為確定患者之有效量，主治診斷醫師考慮多種因素，該等因素包括(但不限於)：患者之物種；其大小、年齡及整體健康狀況；所涉及之特定疾病或病症；該疾病或病症之涉及程度或嚴重性；個體患者之反應；所投與之具體化合物；投與方式；所投與製劑之生物利用度特徵；所選劑量方案；伴隨藥劑之使用；及其他相關情況。

(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺之化合物或其醫藥上可接受之鹽(例如樟腦磺酸鹽)在本發明之組合中通常在寬劑量範圍內係有效的。舉例而言，每天化合物之劑量通常在約0.1 mg/天至約1000 mg/天、較佳地約0.1 mg/天至約500 mg/天且最佳地約0.1 mg/天至約100 mg/天之範圍內。

在一些實施例中，該分子之劑量為20 mg或50 mg。另外，抗N3pGlu A β 抗體在本發明之組合中在寬劑量範圍內通常係有效的。在一些情形下，低於上述範圍下限之劑量值可能係過量的，而在其他連同考量可接受的不利事件情形下仍可採用較大劑量，且因此上述劑量範圍並非意欲以任一方式限制本發明之範圍。

較佳地，將本發明之BACE抑制劑及抗體調配為可藉由任何使得化合物生物可利用之途徑投與之醫藥組合物。投與途徑可以任一方式變化，其受藥物之物理性質及患者及照護者之便利性所限。較佳地，抗N3pGlu A β 抗體組合物係用於非經腸投與，例如靜脈內或皮下投與。另外，BACE抑制劑(例如(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺I之化合物或其醫藥上可接受之鹽)係用於經口、非經腸或經皮投與，包括靜脈內或皮下投與。該等醫藥組合物及其製備製程在業內已眾所周知。(例如參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy編輯，第21版，Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)。

如本文所用片語「與……組合」係指BACE抑制劑(例如(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺之化合物或其醫藥上可接受之鹽(例如樟腦磺酸鹽))與抗N3pGlu A β 抗體(例如抗N3pGlu Abeta抗體)同時或以任一順序依序或其任一組合來投與。該兩種分子可作為同一醫藥組合物之一部分或以分開醫藥組合物來投與。BACE抑制劑可在投與抗N3pGlu A β 抗體之前、與此同時或在此之後或以其某一組合來投與。倘若抗N3pGlu A β 抗體係以重複間隔投與(例如在標準治療過程期間)，則BACE抑制劑可在抗N3pGlu A β

抗體之每一投與之前、與此同時或在此之後或以其某一組合進行投與，或相對於利用抗N3pGlu A β 抗體之療法以不同間隔進行投與，或在利用抗N3pGlu A β 抗體治療過程之前、在此期間之任一時間或在此之後以單一劑量或一系列劑量進行投與。

如本文所用之「BSA」係指牛血清白蛋白；「EDTA」係指乙二胺四乙酸；「ee」係指鏡像異構過量；「Ex」係指實例；「F12」係指哈姆氏F12培養基(Ham's F12 medium)；「hr」係指小時(hour或hours)；「HRP」係指辣根過氧化物酶；「IC₅₀」係指產生藥劑可達到最大抑制反應之50%之該藥劑之濃度；「min」係指分鐘(minute或minutes)；「PBS」係指磷酸鹽緩衝鹽水；「PDAPP」係指斑源性類澱粉前體蛋白質；「Prep」係指製備；「psi」係指磅/平方英尺；「R_t」係指滯留時間；「SCX」係指強陽離子交換層析；「THF」係指四氫呋喃且「TMB」係指3,3',5,5'-四甲基聯苯胺。

經改造N3pGlu A β 抗體之表現及純化

本發明之抗N3pGlu A β 抗體(例如，抗體I或II)基本上可如下來表現及純化。藉由電穿孔使用含有編碼SEQ ID NO: 12或13之LC胺基酸序列之DNA序列及編碼SEQ ID NO: 11之HC胺基酸序列之DNA序列之麩醯胺酸合成酶(GS)表現載體來轉染中國倉鼠卵巢細胞系(CHO)。該表現載體編碼SV早期(猿猴病毒40E)啟動子及針對GS之基因。在轉染後，細胞用0-50 μ M L-甲硫胺酸磺醯亞胺(MSX)進行混合選擇。然後在欲用於產生之無血清懸浮培養物中擴大所選批量細胞或主要的槽孔細胞。

將抗體已分泌至其中之澄清培養基施加至已經相容性緩衝液(例如磷酸鹽緩衝鹽水(pH 7.4))平衡之蛋白質A親和性管柱。用1 M NaCl洗滌管柱以去除非特異性結合組份。用(例如) pH (約) 3.5之檸檬酸鈉溶析所結合之

抗N3pGlu A β 抗體且用1 M Tris緩衝液中和流份。藉由(例如) SDS-PAGE或分析型尺寸排除來檢測抗N3pGlu A β 抗體流份，且然後彙集。在pH 7.4之PBS緩衝液或10 mM檸檬酸鈉緩衝液、150 mM pH約6之NaCl中濃縮本發明之抗N3pGlu A β 抗體(抗體I或抗體II)。可使用常用技術無菌過濾最終物質。抗N3pGlu A β 抗體之純度大於95%。本發明之抗N3pGlu A β 抗體(抗體I或抗體II)可在-70°C下立即冷凍或在4°C下儲存數月。

結合親和性及動力學

使用BIACORE® 3000 (GE Healthcare)藉由表面電漿共振來量測抗N3pGlu A β 抗體(抗體I或抗體II)與pE3-42 A β 肽或與A β 1-40肽之結合親和性及動力學。藉由以下量測結合親和力：經由BIACORE® CMS晶片上之固定蛋白質A捕獲抗N3pGlu A β 抗體，並使pE3-42 A β 肽或A β 1-40肽自100 nM開始以2倍連續稀釋至3.125 nM流過。該等實驗係在25°C下在HBS-EP緩衝液(GE Healthcare BR100669；10 mM HEPES，150 mM NaCl，3 mM EDTA，0.05%表面活性劑P20，pH 7.4)中實施。

對於每一循環，用5 μ L濃度為10 μ g/mL之抗體溶液之注射液以10 μ L/min流速捕獲抗體。以50 μ L/min使肽與250 μ L注射液結合，且然後解離10分鐘。用5 μ L pH為1.5之甘胺酸緩衝液之注射液以10 μ L/mL流速使晶片表面再生。使數據擬合至1: 1朗格繆爾結合模型(Langmiur binding model)以導出 k_{on} 、 k_{off} 並計算 K_D 。

在基本上如上文所闡述之程序之後，觀察以下參數(顯示於表2中)。

表2. 結合親和性及動力學.

抗體	k_{on} ($\times 10^5$ 1/MS)	k_{off} ($\times 10^{-4}$ 1/s)	K_D (nM)
I	1.39	1.31	0.71
II	3.63	1.28	0.35

未檢測到至A β 1-40之可覺察結合，指示與A β 1-40相比，抗體I及抗體II特異性結合至pE3-42 A β 肽。

離體靶點作用(Target Engagement)

為測定對來自經固定PDAPP腦之腦切片之離體靶點作用，利用以外源方式添加之抗N3pGlu A β 抗體(抗體I或抗體II)實施免疫組織化學分析。將來自老齡PDAPP小鼠(25月齡)之低溫恒溫器連續冠狀切片與20 μ g/mL例示之本發明N3pGlu A β 抗體(抗體I或抗體II)一起培育。採用特異於人類IgG之二級HRP試劑並用DAB-Plus (DAKO)對所沈積斑進行可視化。使用後接有二級Step-HRP之生物素化鼠類3D6抗體作為陽性對照。陽性對照抗體(生物素化3D6)在PDAPP海馬體中標記顯著量之沈積之A β ，且抗N3pGlu A β 抗體(抗體I或抗體II)標記沈積物之子集。該等組織學研究證實抗N3pGlu A β 抗體(抗體I及抗體II)離體作用於沈積之A β 靶標。

以下實例及分析證實研究可如何進行設計以驗證(在動物模型中)本發明抗體與本文所概述化合物組合之組合可用於治療以A β 之沈積為特徵之疾病，例如阿茲海默氏病、唐氏症候群及CAA。然而，應瞭解以下闡述係以說明性而非限制性方式陳述，且熟習此項技術者可作出各種修改。

組合研究

BACE抑制劑飼餵先驅性研究

在飼餵含有BACE抑制劑(例如化合物本文所闡述之或其醫藥上可接受之鹽)之飼料之PDAPP小鼠中實施先驅性藥物動力學及藥效學研究，以便定義藉由單獨BACE抑制提供最小至顯著的血漿及腦A β 減少的劑量。以含有飼料且含有3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg或100 mg/kg之「準一天兩次(quasi-bid)」等效劑量之BACE抑制劑之膳食飼餵年幼PDAPP小鼠達

14天。在Sorvall混合器中將BACE抑制劑以約0.05mg、0.15mg、0.5mg或1.5 mg/克合格齧齒類動物膳食編號8728CM (Harlan labs)混合10分鐘，且然後用Hobart混合器混合15分鐘，之後進行粒化。將32隻年幼雌性PDAPP小鼠依據親代系隨機化至4個組中，每組8隻，該4個組由媒劑治療組及三個劑量之BACE抑制劑組成。使小鼠隨意獲得食物達14天且隨後將其處死。用CO₂將小鼠麻醉並藉由心臟穿刺將血液收集至EDTA塗佈之微離心管中並在冰上儲存。隨後，藉由在室溫下將血液試樣以14,000 rpm離心4分鐘收集血漿，將其轉移至未處理之微離心管，然後在乾冰上冷凍並在-80°C下儲存直至分析為止。藉由斷頭術將小鼠處死，將腦快速顯微解剖成兩半，在冰上急速冷凍並在-80°C下儲存直至分析為止(一半用於A β 分析且另一半用於化合物暴露量測)。為分析實質A β ，用組織均質器(型號985-370)以速度5將腦試樣在5.5 M鹽酸胍緩衝液(每一半腦0.5 mL)中均質化約1分鐘。在室溫下使均質化腦試樣振動過夜。

為進行A β ELISA分析，收集提取物並在酪蛋白緩衝液(1 \times PBS，具有0.25%酪蛋白、0.05% Tween 20、0.1%乙汞硫柳酸鈉，pH 7.4，具有蛋白酶抑制劑混合劑(Sigma P9340，0.01 mg/mL))中以至少1:10稀釋並以14000 rpm離心10分鐘。為分析血漿A β ，試樣在樣品緩衝液(PBS；0.05% Triton X-405；0.04%乙汞硫柳酸鈉，0.6% BSA)中1:2稀釋，之後藉由ELISA進行分析。藉由夾心ELISA分別使用m266.2 (抗A beta₁₃₋₂₈)及生物素化3D6 (抗A beta₁₋₅)作為捕獲及報導抗體測定血漿人類A beta_{1-x}。以一式兩份分析未知物且藉由以下測定pg/mL：自8點標準曲線內插(Soft Max Pro v. 5.0.1, Molecular Dynamics，使用參照曲線之4參數擬合)且然後針對稀釋進行調節。藉由如上文所闡述之夾心ELISA測定實質A β 且將該等

值正規化為蛋白質含量(一式兩份藉由Bradford Coomassie Plus Protein方法測定)且表示為pg/mg蛋白質。

為測定組織及血漿中BACE抑制劑之含量，採用以下方法：用甲醇/水(1:1, v/v)連續稀釋0.1 mg/mL之BACE抑制劑原液，以製備工作溶液，然後使用該等工作溶液來增加對照血漿及腦均質物以產生1、5、10、20、50、100、500、1000、2000、4000及5000 ng/mL之分析物濃度。在分析之前，用超音波破裂器在3體積甲醇/水(1:4, v/v)中均質化腦試樣。將每一研究試樣之等份試樣、適當校正標準品及對照基質試樣轉移至96孔板中且然後與含有內標準品之乙腈混合。在混合後，對試樣實施離心以粒化沈澱之蛋白質。然後將所得上清液之等份試樣轉移至清潔96孔板中並用甲醇/水(1:1, v/v)稀釋，且藉由LC-MS/MS分析10微升等份試樣。使用藉由校正曲線試樣之多元回歸確定之反應對濃度的關係來計算分析物濃度。

活體內組合研究

為評估抗N3pGlu A β 抗體(例如本文所述之抗N3pGlu A β 抗體)及BACE抑制劑(例如(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺之化合物或其醫藥上可接受之鹽)組合斑減少療法，首先使一大群PDAPP小鼠老化至16個月齡至18個月齡。基於性別、親代系及年齡，將老化之PDAPP小鼠隨機分至五個治療組。每一治療組有20至30隻老化之PDAPP小鼠。在研究開始時將組1處死作為時間零點以確定在治療性治療前之病理學基線值(屍體剖檢述於下文)。然後如下治療剩餘的四個組：組2，接受安慰劑飼料及每週注射12.5 mg/kg對照同型IgG2a抗體之對照動物；組3，接受每週注射12.5 mg/kg抗N3pGlu-A β 抗體之動物；組4，接受先前在先驅性飼餵研究中定

義之劑量(但通常為約3 mg/kg/天至30 mg/kg/天)之BACE抑制劑飼料之動物；組5，接受BACE抑制劑飼料(約3mg/kg/天至30 mg/kg/天)及每週注射12.5 mg/kg抗N3pGlu-A β 抗體之動物。自該抗體於PBS緩衝液中組成之無菌原液稀釋抗N3pGlu-A β 抗體，且藉由腹膜內注射將該抗體投與動物。將BACE抑制劑與鬆散飼料混合(每克食料約0.15至1.5 mg化合物，視期望劑量而定)，並壓縮成食料糰粒。在研究開始時及隨後於治療之第一個月之每週及然後於研究期間之每月記錄動物重量。亦在研究過程中以規則間隔監測食物攝取。動物接受總共4個月之研究治療。動物保持其各別膳食直至屍體剖檢為止，該屍體剖檢係在最後抗體注射後一週進行。在屍體剖檢時，將動物麻醉且使用EDTA (乙二胺四乙酸)預先沖洗之1ml注射器心臟穿刺獲得血液。在冰上收集血液試樣並藉由標準離心分離血漿。隨後，用冷肝素化鹽水灌注動物且將腦移除並解剖成左半球及右半球。將一個腦半球急凍並保存用於組織學分析。將剩餘腦半球解剖成由海馬體、皮質、小腦及中腦組成之組織區段且隨後在乾冰上冷凍。將血漿及組織試樣在-80 °C儲存直至分析時間為止。

藥物動力學評估

在屍體剖檢時獲得之血漿試樣上測定血漿藥物動力學。在抗原結合ELISA分析(在本文中「ELISA」係指酶聯免疫吸附分析)中測定血漿抗體含量，其中用抗原(A beta_{p3-42})塗佈板，且隨後與經稀釋血漿試樣或由抗N3pGlu抗體於分析緩衝液(PBS + 對照鼠類血漿)中之連續稀釋液組成之參照標準品一起培育。在洗滌板之後，用抗鼠類-HRP偶聯之抗體檢測結合之鼠類抗體，隨後用TMB實施顯色。為測定組織(中腦)及血漿中BACE抑制劑之含量，採用以下方法：用甲醇/水(1:1, v/v)連續稀釋0.1 mg/mL

之BACE抑制劑原液，以製備工作溶液，然後使用該等工作溶液增加對照血漿及腦均質物以產生1、5、10、20、50、100、500、1000、2000、4000及5000 ng/mL之分析物濃度。在分析之前，用超音波破裂器在3體積甲醇/水(1:4, v/v)中均質化腦試樣。將每一研究試樣之等份試樣、適當校正標準品及對照基質試樣轉移至96孔板且然後與含有內標準品之乙腈混合。在混合後，對試樣實施離心以粒化沈澱之蛋白質。然後將所得上清液之等份試樣轉移至清潔96孔板中且用甲醇/水(1:1, v/v)稀釋，且藉由LC-MS/MS分析10微升等份試樣。使用藉由校正曲線試樣之多元回歸確定之反應對濃度的關係計算分析物濃度。

藥效學評估

藉由夾心ELISA在胍增溶之組織均質物中測定實質A β 濃度。利用珠粒敲打器技術實施組織提取，其中在含有1 ml矽化玻璃珠之2 ml深孔盤在1 ml 5.5 M胍/50 mM Tris/ 0.5 \times 蛋白酶抑制劑混合劑(pH 8.0)中提取冷凍組織(將密封板振盪兩個時段(各3分鐘))。(「Tris」係指參(羥基甲基)胺基甲烷)。藉由夾心ELISA針對A beta₁₋₄₀及A beta₁₋₄₂分析所得組織溶解物：在2% BSA/PBS-T中1:10稀釋珠粒敲打器試樣且藉助試樣濾板(Millipore)過濾。(「PBS-T」係指磷酸鹽緩衝鹽水+ Tween®。)在於2% BSA/PBS-T中之0.55 M胍/5 mM Tris中進一步稀釋試樣、空白、標準品、品質控制試樣，之後加載試樣板。在試樣稀釋劑中稀釋參照標準品。將塗佈有15 μ g/ml捕獲抗體21F12 (抗A beta₄₂)或2G3 (抗A beta₄₀)之板與試樣一起培育，並利用在2% BSA/PBS-T中稀釋之生物素化3D6 (抗A beta_{1-x})、隨後中性抗生物素蛋白-HRP (Pierce)於2% BSA/PBS-T中之1:20 K稀釋液實現檢測，且用TMB (Pierce)顯色。自標準曲線內插A β 含量且以奈克A β /毫克

組織濕重之形式計算最終組織濃度。在組織學上測定海馬體及皮質中由沈積之A β 佔據之區域之百分比。將低溫恆溫器連續冠狀切片(7 μ m至10 μ m厚)與10 μ g/ml生物素化3D6 (抗A β_{1-x})或陰性對照鼠類IgG (生物素化)一起培育。採用特異於生物素之二級HRP試劑且用DAB-Plus (DAKO)對沈積之A β 進行可視化。藉由用Image Pro plus軟體(Media Cybernetics)分析所捕獲影像，在海馬體或皮質內所關注之定義區域中量化免疫反應性A β 沈積物。

該等研究可顯示，相對於個別單一療法，抗N3pGlu A β 抗體及BACE抑制劑(例如(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺之化合物或其醫藥上可接受之鹽)之組合療法可增強A β 之減少。

序列

<SEQ ID NO: 1 ; PRT1 ; 人工> HCDR1 -抗體I及抗體II

KASGYTFTDYYIN

<SEQ ID NO: 2 ; PRT1 ; 人工> HCDR2 -抗體I及抗體II

WINPGSGNTKYNEKFKG

<SEQ ID NO: 3 ; PRT1 ; 人工> HCDR3 -抗體I及抗體II

TREGETVY

<SEQ ID NO: 4 ; PRT1 ; 人工> LCDR1 -抗體I及抗體II

KSSQSLLYSRGKTYLN

<SEQ ID NO: 5 ; PRT1 ; 人工> LCDR2 -抗體II

YAVSKLDS

<SEQ ID NO: 6 ; PRT1 ; 人工> LCDR2 -抗體I

YDVSKLDS

<SEQ ID NO: 7 ; PRT1 ; 人工> LCDR3 -抗體I及抗體II

VQGTHYPFT

<SEQ ID NO: 8 ; PRT1 ; 人工> HCVR -抗體I及抗體II

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQ
GLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCTREGETVYWGQGTLVTVSS

<SEQ ID NO: 9 ; PRT1 ; 人工> LCVR -抗體I

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWFQQR
PGQSPRRLIYDVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY
CVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 10 ; PRT1 ; 人工> LCVR -抗體II

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSRGKTYLNWLQQK
PGKAPKLLIYAVSKLDSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYC
VQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 11 ; PRT1 ; 人工>重鏈-抗體I及抗體II

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQ
GLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCTREGETVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA

LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 12 ; PRT1 ; 人工>輕鏈-抗體I

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWFQQR
PGQSPRRLIYDVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY
CVQGTHYPFTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 13 ; PRT1 ; 人工>輕鏈-抗體II

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSRGKTYLNWLQQK
PGKAPKLLIYAVSKLDSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDFATYYC
VQGTHYPFTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**<SEQ ID NO: 14 ; DNA ; 人工>用於表現SEQ ID NO: 11之抗體重
鏈之例示DNA**

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC
TGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTC
ACCGACTATTATATCAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC
TTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTGGCAGTGGTAATACAAAGTA
CAATGAGAAGTTCAAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATC
CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGA

CACGGCCGTGTATTACTGTACAAGAGAAGGCGAGACGGTCTACTG
GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCGCTAGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA
CCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG
CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT
ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCCAC
CGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT
CCCCCAA AACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA
GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGA
GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG
TGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGG
TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC
CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGA
CCACGCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT
TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA

GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

<SEQ ID NO: 15 ; DNA ; 人工>用於表現SEQ ID NO: 12之抗體輕鏈之例示DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCC
TTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCTAGTCAAAGCCTCCT
GTACAGTCGCGGAAAAACCTACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCC
AGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATGATGTTTCTAAACTGGAC
TCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT
TATTACTGCGTGCAAGGTACACACTACCCTTTCACTTTTGGCCAAG
GGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGTGGCTGCACCATCTGTCT
TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTC
TGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA
CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAG
AGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC
AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT
CTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

<SEQ ID NO: 16 ; DNA ; 人工>用於表現SEQ ID NO: 13之抗體輕鏈之例示DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTG
TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTCC
TGTACAGTCGCGGAAAAACCTATTTGAACTGGCTCCAGCAGAAAC

CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGTCTCCAAACTGGA
CAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA
ATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTT
ATTACTGCGTGCAGGGTACACATTATCCTTTCACTTTTGGCCAGGG
GACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGTGGCTGCACCATCTGTCTT
CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT
GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA
GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA
GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT
ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA
AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

<SEQ ID NO: 17 ; PRT1 ; 人工> (LCDR1-B12L/R17L/hE8L)

KSSQSLLYSRGKTYLN

<SEQ ID NO: 18 ; PRT1 ; 人工> (LCDR2-B12L/R17L/hE8L)

AVSKLDS

<SEQ ID NO: 19 ; PRT1 ; 人工> (LCDR3 - B12L/R17L/hE8L)

VQGTHYPFT

<SEQ ID NO: 20 ; PRT1 ; 人工> (HCDR1 - B12L)

GYDFTRYIN

<SEQ ID NO: 21 ; PRT1 ; 人工> (HCDR1 - R17L)

GYTFTRYIN

<SEQ ID NO: 22 ; PRT1 ; 人工> (HCDR2 - B12L/R17L/hE8L)

WINPGSGNTKYNEKFKG

<SEQ ID NO: 23 ; PRT1 ; 人工> (HCDR3 - B12L)

EGITVY

<SEQ ID NO: 24 ; PRT1 ; 人工> (HCDR3 - R17L)

EGTTVY

<SEQ ID NO: 25 ; PRT1 ; 人工> (LCVR - B12L/R17L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKP
 GQSPQLLIYAVSKLDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
VQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 26 ; PRT1 ; 人工> (HCVR - B12L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQ
 GLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED
 TAVYYCAREGITVYWGQGTTVTVSS

<SEQ ID NO: 27 ; PRT1 ; 人工> (HCVR - R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYINWVRQAPGQ
 GLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED
 TAVYYCAREGTTVYWGQGTTVTVSS

<SEQ ID NO: 28 ; PRT1 ; 人工> (LC - B12L/R17L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKP
 GQSPQLLIYAVSKLDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
VQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL

NNFYBREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 29 ; PRT1 ; 人工>

(HC - B12L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYYINWVRQAPGQ
GLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCAREGITVYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 30 ; PRT1 ; 人工>

(HC - R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYYINWVRQAPGQ
GLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCAREGTTVYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF

SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

N3pGlu A β (SEQ ID NO: 31)

[pE]FRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

<SEQ ID NO, 32 ; PRTI ; 人工> (LCVR-hE8L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKP
GQSPQLLIYAVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
VQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO, 33 ; PRTI ; 人工> (LC-hE8L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKP
GQSPQLLIYAVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
VQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSTLTLTK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO, 34 ; PRTI ; 人工> (HCVR-hE8L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQ
GLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCAREGETVYWGQGTTVTVSS

<SEQ ID NO, 35 ; PRTI ; 人工> (HC-hE8L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQ
GLEWMGWINPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED
TAVYYCAREGETVYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 36 ; PRT1 ; 人工> (HCDR1-hE8L)

GYTFTDYYIN

<SEQ ID NO: 37 ; PRT1 ; 人工> (HCDR3-hE8L)

EGETVY

<SEQ ID NO: 38 ; PRT1 ; 人工> (A β 1-42)

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

【序列表】

<110> 美國禮來大藥廠

<120> 組合療法

<130> X20978

<150> 62/308369

<151> 2016-03-15

<160> 38

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 1

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 2

Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 3

Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr
1 5

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 5

Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 6

Tyr Asp Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 7

Val Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 8

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 9
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 9

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Asp Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 10
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 11

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 12
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列

<400> 12

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Asp Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 13

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 14
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14
caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgaagg cttctggata caccttcacc gactattata tcaactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg atcaacctg gcagtggtaa taaaaagtac 180
aatgagaagt tcaagggcag agtcacgatt accgcgagc aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagagaaggc 300
gagacggtct actggggcca gggaacctg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc 360
ccatcggtct tcccgttagc acctctctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg 420
ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgaa cgggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgct gtctacagt cctcaggact ctactcctc 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
aatcacaagc ccagcaaac caaggctggac aagaaagtig agcccaaatic ttgtgacaaa 660
actcacacat gcccaaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 720
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgctg 780
gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagtcca actggtaact ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagcccgcg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgaaatg gcaaggagta caagtgcaag 960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccctccccggg acgagctgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgctggt caaaggcttc tatccagcg acatcgccgt ggagtggag 1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcccc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
 tcctttctec tetatagcaa gctcacctg gacaagagea ggtggcagca ggggaacgtc 1260
 ttctcatget ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagectctcc 1320
 ctgctccgg gt 1332

<210> 15
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 15
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcttga agtctagtca aagcctctctg tacagtcgcg gaaaaacctt ctggaattgg 120
 ttfcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgctaattt atgatgttc taaactggac 180
 tctggggctc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaate 240
 agcaggggtg aggctgagga tgttggggtt tattactgcg tgcagggtac acactacct 300
 ttcactttg gccaggggac caagctggag atcaaacgga ccgtggctgc accatctgtc 360
 ttcactctcc cggcatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg 420
 ctgaataact tetatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctcaa 480
 tggglaact ccagggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagctc 540
 agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
 gtcaccate agggcctgag ctgcccctgc acaaagagct tcaacagggg agagtgc 657

<210> 16
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 16
 gacatccaga tgaccagtc tecttcacc ctgctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgca agtccagtca gactctctg tacagtcgcg gaaaaacctt ttggaactgg 120
 ctccagcaga aaccagggaa agcccctaag ctctgatct atgtgtctc caaactggac 180
 agtggggctc catcaagggt cagcggcagt ggaatctggg cagaattcac tctaccatc 240
 agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact tattactgcg tgcagggtac acattatct 300
 ttcactttg gccaggggac caagctggag atcaaacgga ccgtggctgc accatctgtc 360
 ttcactctcc cggcatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg 420
 ctgaataact tetatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctcaa 480
 tggglaact ccagggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagctc 540

agcagcacc c igacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcaa 600
 gtcaccatc agggcctgag ctgcccgc acaaagagct tcaacagggg agagtgc 657

<210> 17
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 17

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 18
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 18

Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser
 1 5

<210> 19
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 19

Val Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr
 1 5

<210> 20
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 20

Gly Tyr Asp Phe Thr Arg Tyr Tyr Ile Asn
 1 5 10

<210> 21
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22

Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 23
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23

Glu Gly Ile Thr Val Tyr
1 5

<210> 24
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24

Glu Gly Thr Thr Val Tyr
1 5

<210> 25
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 26
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 27
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 28
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 28

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 29
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 30
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 31
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 1 位之 Xaa = 焦麩胺酸
<400> 31

Xaa Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

<210> 32
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 此序列代表 LCVR-B12L/R17L/hE8L

<400> 32

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 33

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 此序列代表 LC-B12L/R17L

<400> 33

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 34
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 此序列代表 HCVR-hE8L

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 35
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 此序列代表 HC-hE8L

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 此序列代表 HCDR1-hE8L

<400> 36

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 此序列代表 HCDR3-hE8L

<400> 37

Glu Gly Glu Thr Val Tyr
1 5

<210> 38

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 此序列代表類澱粉 β1-42

<400> 38

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療患有以A β 沈積為特徵疾病之患者之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-莖-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽與有效量之抗N3pGlu A β 抗體之組合。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該化合物係(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-莖-1',2''-咪唑]-4''-胺之樟腦磺酸鹽。

【第3項】

如請求項1及2中任一項之方法，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，且HCVR包含HCDR1、HCDR2及HCDR3，選自由以下組成之群：

a) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 20，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 23；及

b) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 21，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 24；

c) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 36，HCDR2係SEQ ID. NO:

22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 37；

d)LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 6，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3；

e)LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 5，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3。

【第4項】

如請求項1至2中任一項之方法，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR及該HCVR係選自由以下組成之群：

- a)SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 26之HCVR；
- b)SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 27之HCVR；
- c)SEQ ID NO: 32之LCVR及SEQ ID NO: 34之HCVR；
- d)SEQ ID NO: 9之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR；及
- e)SEQ ID NO: 10之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR。

【第5項】

如請求項1至2中任一項之方法，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈(LC)及重鏈(HC)，其中該LC及該HC選自由以下組成之群：

- a)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- c)SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d)SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及

e) SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

【第6項】

如請求項1至2中任一項之方法，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含兩條輕鏈(LC)及兩條重鏈(HC)，其中每一LC及每一HC係選自由以下組成之群：

- a) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- c) SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d) SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及
- e) SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

【第7項】

如請求項1至2中任一項之方法，其中以A β 沈積為特徵之疾病係選自由以下組成之群：臨床或臨床前阿茲海默氏病(Alzheimer's disease, AD)、唐氏症候群(Down's syndrome)及臨床或臨床前腦類澱粉血管病變。

【第8項】

如請求項1至2中任一項之方法，其中以A β 沈積為特徵之疾病係選自前驅性AD、輕度AD、中度AD或嚴重AD。

【第9項】

如請求項1至2中任一項之方法，其中該化合物及該抗N3pGlu A β 抗體係同時投與。

【第10項】

如請求項1至2中任一項之方法，其中該化合物係在投與該抗N3pGlu

A β 抗體之前投與。

【第11項】

如請求項1至2中任一項之方法，其中該抗N3pGlu A β 抗體係在投與該化合物之前投與。

【第12項】

一種化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-節-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽，其與抗N3pGlu A β 抗體同時、分開或依序組合用於療法。

【第13項】

如請求項12之化合物，其中該化合物係(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-節-1',2''-咪唑]-4''-胺之樟腦磺酸鹽。

【第14項】

如請求項12及13中任一項之化合物，其中該N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR包含LCDR1、LCDR2及LCDR3且HCVR包含HCDR1、HCDR2及HCDR3，選自由以下組成之群：

a) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 20，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 23；及

b) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 21，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 24；

c)LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 36，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 37；

d)LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 6，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3；

e)LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 5，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3。

【第15項】

如請求項12至13中任一項之化合物，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR及該HCVR係選自由以下組成之群：

- a)SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 26之HCVR；
- b)SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 27之HCVR；
- c)SEQ ID NO: 32之LCVR及SEQ ID NO: 34之HCVR；
- d)SEQ ID NO: 9之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR；及
- e)SEQ ID NO: 10之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR。

【第16項】

如請求項12至13中任一項之化合物，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈(LC)及重鏈(HC)，其中該LC及該HC係選自由以下組成之群：

- a)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；

- c) SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d) SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及
- e) SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

【第17項】

如請求項12至13中任一項之化合物，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含兩條輕鏈(LC)及兩條重鏈(HC)，其中每一LC及每一HC係選自由以下組成之群：

- a) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- c) SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d) SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及
- e) SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

【第18項】

一種醫藥組合物，其包含化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，與抗N3pGlu A β 抗體與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物之組合。

【第19項】

如請求項18之醫藥組合物，其中該化合物係(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺之樟腦磺酸鹽。

【第20項】

如請求項18至19中任一項之醫藥組合物，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR包含LCDR1、LCDR2及LCDR3且HCVR包含HCDR1、HCDR2及HCDR3，選自由以下組成之群：

a) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 20，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 23；及

b) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 21，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 24；

c) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 36，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 37；

d) LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 6，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3；

e) LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 5，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3。

【第21項】

如請求項18至19中任一項之醫藥組合物，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR及該HCVR係選自由以下組成之群：

- a) SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 26之HCVR；
- b) SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 27之HCVR；
- c) SEQ ID NO: 32之LCVR及SEQ ID NO: 34之HCVR；
- d) SEQ ID NO: 9之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR；及
- e) SEQ ID NO: 10之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR。

【第22項】

如請求項18至19中任一項之醫藥組合物，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈(LC)及重鏈(HC)，其中該LC及該HC係選自由以下組成之群：

- a) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- c) SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d) SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及
- e) SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

【第23項】

如請求項18至19中任一項之醫藥組合物，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含兩條輕鏈(LC)及兩條重鏈(HC)，其中每一LC及每一HC係選自由以下組成之群：

- a) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- c) SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d) SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及
- e) SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

【第24項】

一種用於治療阿茲海默氏病之套組，其中該套組包含有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽，及有效量之抗N3pGlu A β 抗體。

【第25項】

如請求項24之套組，其中該化合物係(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺之樟腦磺酸鹽。

【第26項】

如請求項24至25中任一項之套組，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR包含LCDR1、LCDR2及LCDR3且HCVR包含HCDR1、HCDR2及HCDR3，選自由以下組成之群：

a) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 20，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 23；及

b) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 21，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 24；

c) LCDR1係SEQ ID. NO: 17，LCDR2係SEQ ID. NO: 18，LCDR3係SEQ ID. NO: 19，HCDR1係SEQ ID. NO: 36，HCDR2係SEQ ID. NO: 22，且HCDR3係SEQ ID. NO: 37；

d) LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 6，LCDR3係

SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3；

e)LCDR1係SEQ ID. NO: 4，LCDR2係SEQ ID. NO: 5，LCDR3係SEQ ID. NO: 7，HCDR1係SEQ ID. NO: 1，HCDR2係SEQ ID. NO: 2，且HCDR3係SEQ ID. NO: 3。

【第27項】

如請求項24至25中任一項之套組，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中選自由以下組成之群：

- a)SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 26之HCVR；
- b)SEQ ID NO: 25之LCVR及SEQ ID NO: 27之HCVR；
- c)SEQ ID NO: 32之LCVR及SEQ ID NO: 34之HCVR；
- d)SEQ ID NO: 9之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR；及
- e)SEQ ID NO: 10之LCVR及SEQ ID NO: 8之HCVR。

【第28項】

如請求項24至25中任一項之套組，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含輕鏈(LC)及重鏈(HC)，其中該LC及該HC係選自由以下組成之群：

- f)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- g)SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- h)SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- i)SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及
- j)SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

【第29項】

如請求項24至25中任一項之套組，其中該抗N3pGlu A β 抗體包含兩

條輕鏈(LC)及兩條重鏈(HC)，其中每一LC及每一HC係選自由以下組成之群：

- a) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 29之HC；
- b) SEQ ID NO: 28之LC及SEQ ID NO: 30之HC；
- c) SEQ ID NO: 33之LC及SEQ ID NO: 35之HC；
- d) SEQ ID NO: 12之LC及SEQ ID NO: 11之HC；及
- e) SEQ ID NO: 13之LC及SEQ ID NO: 11之HC。

【第30項】

一種治療患有選自臨床或臨床前阿茲海默氏病、唐氏症候群及臨床或臨床前腦類澱粉血管病變之病況患者之方法，其包含投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽，其係與抗N3pGlu A β 抗體同時、分開或依序組合使用。

【第31項】

一種治療患有選自前驅性AD、輕度AD、中度AD或嚴重AD之病況患者之方法，其包含投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽，其係與抗N3pGlu A β 抗體同時、分開或依序組合使用。

【第32項】

一種減緩經診斷患有選自臨床或臨床前阿茲海默氏病、唐氏症候群及臨床或臨床前腦類澱粉血管病變之病況之患者認知下降之方法，其包含投與有效量之化合物(1r,1'R,4R)-4-甲氧基-5''-甲基-6'-[5-(丙-1-炔-1-基)

吡啶-3-基]-3'H-二螺[環己烷-1,2'-茛-1',2''-咪唑]-4''-胺或其醫藥上可接受之鹽，其係與抗N3pGlu A β 抗體同時、分開或依序組合使用。

【第33項】

一種減緩經診斷患有選自前驅性AD、輕度AD、中度AD及嚴重AD之病況之患者認知下降之方法，其包含投與有效量之如請求項18至23中任一項之醫藥組合物。

【第34項】

如請求項12至13中任一項之化合物，其用於治療以A β 沈積為特徵之疾病之療法。

【第35項】

如請求項12至13中任一項之化合物，其用於治療選自臨床或臨床前阿茲海默氏病、唐氏症候群及臨床或臨床前腦類澱粉血管病變之病況之療法。

【第36項】

如請求項12至13中任一項之化合物，其用於治療選自前驅性AD、輕度AD、中度AD及嚴重AD之病況之療法。

【第37項】

如請求項12至13中任一項之化合物，其用於減緩經診斷患有選自臨床或臨床前阿茲海默氏病、唐氏症候群及臨床或臨床前腦類澱粉血管病變之病況之患者認知下降之療法。

【第38項】

如請求項12至13中任一項之化合物，其用於減緩經診斷患有選自前驅性AD、輕度AD、中度AD及嚴重AD之病況之患者認知下降之療法。