(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0049296
(43) 공개일자 2024년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7007389
(22) 출원일자(국제) 2022년08월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년03월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/075528
(87) 국제공개번호 WO 2023/028591
국제공개일자 2023년03월02일
(30) 우선권주장
63/238,052 2021년08월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
텡, 에드몬드 후아팅
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
토트, 발라즈
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이귀동

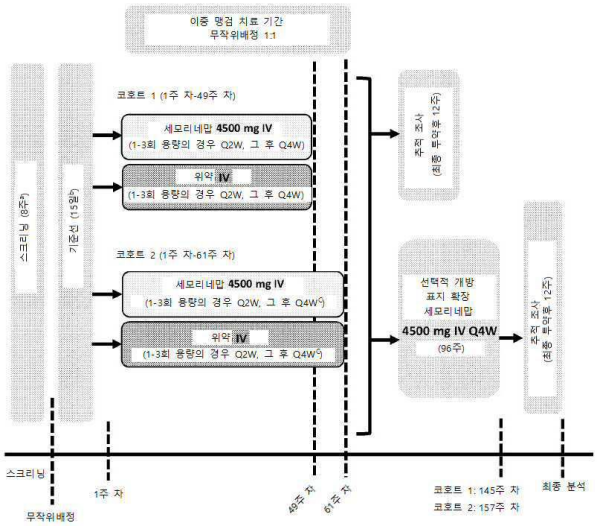
전체 청구항 수 : 총 159 항

(54) 발명의 명칭 **타우 병증을 치료하는 방법**

(57) 요 약

본원 발명은 경등도 내지 중등도와 중등도 알츠하이머병 및 기타 타우 병증에서 항-타우 항체를 이용하여 인지 저하를 늦추는 방법에 관계한다. 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD와 중등도 AD에서 임상적 저하를 감소시키는, 특히 인지 능력 저하의 속도를 임상적으로 의미 있는 정도까지 유의미하게 감소시키고 기억력을 유의미하게 유지하는 데 이용하기 위한 혁신적인 면역요법을 제공한다. 본원 발명은 또한 AD 또는 관련 타우병증 환자의 뇌에서 병리학적 타우의 세포간 확산을 차단하기 위한 항-타우 항체의 용도에 관계한다.

대 표 도 - 도1b



(52) CPC특허분류
A61P 25/28 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/24 (2013.01)
(72) 발명자
맨서, 폴
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
킬리, 마이클
미국 94080-4990 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

(30) 우선권주장
63/238,737 2021년08월30일 미국(US)
63/275,884 2021년11월04일 미국(US)
63/389,269 2022년07월14일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

경등도 내지 중등도 알츠하이머병(AD)으로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 2

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

12 내지 17회 용량의 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고,

그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하며,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 3

중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

12 내지 17회 용량의 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고,

그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하며,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 5

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 6

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

12 내지 17회 용량의 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고,

그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하며,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 7

중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법으로서,

상기 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위해 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 8

중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

12 내지 17회 용량의 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고,

그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하며,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 9

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 10

중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법으로서,

상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 13

이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서,

치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

선택적으로 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 14

이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서,

치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

선택적으로 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고,

상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 방법.

청구항 15

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 16

12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간 단일클론 항-타우 항체.

청구항 17

중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 18

12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목

버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 19

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 20

12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 21

중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 22

12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 23

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 24

중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 25

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로

제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 26

중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 27

이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 치료에 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

선택적으로 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 28

이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자의 치료에 사용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서,

선택적으로 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 인간화 단일클론 항-타우 항체.

청구항 29

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항-타우 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 30

12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항-타우 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 31

중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항-타우 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 32

12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항-타우 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 33

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 34

12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항-타우 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 35

중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 36

12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항-타우 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 37

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 38

중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 39

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 40

중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 41

이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항-타우 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 42

이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서,

상기 항-타우 항체는

4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고,

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1,

서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2,

서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3,

서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1,

서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및

서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 것인 용도.

청구항 43

제13항 또는 제14항의 방법, 제27항 또는 제28항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제41항 또는 제42항의 용도로서, 상기 이상사례는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도: 주입 관련 반응, 신경영상 이상, 면역원성, 자살 생각, 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정, 구토, 낙상, 요로 감염, 불안, 두통, 초조, 우울증, 현기증, 설사, 고혈압, 비인두염, 관절통,

변비, COVID-19, 불면증, 상기도 감염, 복통, 요통, 기침, 혈뇨, 메스꺼움, 사지 통증, 빈혈, 혼란 상태 및 환각.

청구항 44

제13항 내지 제14항 및 제43항 중 어느 한 항의 방법, 제27항 내지 제28항 및 제43항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제41항 내지 제43항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체의 투여 전 및/또는 투여 후 환자에게 투여된 타우 PET 추적자는 이상사례의 위험을 증가시키지 않는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 45

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제44항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제44항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제44항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 환자는 상기 항체의 투여 전 16-19(포함)의 간이 정신 상태 검사(MMSE) 점수, 선택적으로는 상기 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE를 보유하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 46

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제45항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제45항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제45항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 환자는 상기 항체의 투여 전, 1 또는 2의 임상 치매 등급 글로벌 점수(CDR-GS)를 보유하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 47

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제46항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제46항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제46항 중 어느 한 항의 용도로서,

상기 용량은 적어도 5회, 적어도 8회, 또는 적어도 10회 반복되거나, 또는

상기 용량은 5-17회 용량, 10-17회 용량, 또는 12-17회 용량으로 반복되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 용량은 13-15회 용량, 13-14회 용량, 14-15회 용량, 또는 14회 용량으로 반복되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 용량은 12-16회 용량으로 반복되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 용량은 14-17회 용량으로 반복되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 51

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제50항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제50항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제50항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체는 적어도 24주 동안, 선택적으로는 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 52

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제50항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제50항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제50항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체는 적어도 36주 동안, 선택적으로는 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 53

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제52항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제52항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제52항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체는 적어도 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 또는 168주 동안, 선택적으로는 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 54

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제52항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제53항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제53항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체는 적어도 40, 44, 48, 52, 56, 또는 60주 동안, 선택적으로는 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 56

제1항 내지 제5항, 제7항, 제9항 내지 제14항 및 제43항 내지 제55항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제19항, 제21항, 제23항 내지 제27항 및 제43항 내지 제55항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제33항, 제35항 및 제37항 내지 제55항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높은 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 57

제1항 내지 제5항, 제7항, 제9항 내지 제14항 및 제43항 내지 제56항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제19항, 제21항, 제23항 내지 제27항 및 제43항 내지 제55항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제33항, 제35항 및 제37항 내지 제55항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 4점 이하로 높은 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 58

제1항 내지 제5항, 제7항, 제9항 내지 제14항 및 제43항 내지 제56항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제19항, 제21항, 제23항 내지 제27항 및 제43항 내지 제56항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제33항, 제35항 및 제37항 내지 제56항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2-4점 더 높은 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 59

제1항 내지 제5항, 제7항, 제9항 내지 제14항 및 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제19항, 제21항, 제23항 내지 제27항 및 제43항 내지 제58항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제33항, 제35항 및 제37항 내지 제58항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3-4점 더 높은 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 60

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제55항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제55항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제55항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기

억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높은 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 61

제1항 내지 제14항, 제43항 내지 제55항 및 제60항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항, 제43항 내지 제55항 및 제60항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제55항 및 제60항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 2점 이하로 높은 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 62

제1항 내지 제14항, 제43항 내지 제55항 및 제60항 내지 제61항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항, 제43항 내지 제55항 및 제60항 내지 제61항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제55항 및 제60항 내지 제61항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1-2점 더 높은 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 63

제1항 내지 제14항, 제43항 내지 제55항 및 제60항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항, 제43항 내지 제55항 및 제60항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제55항 및 제60항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1.5-2.5점 더 높은 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 64

제59항 또는 제63항에 있어서, 상기 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 65

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제64항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제64항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제64항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 또는 적어도 50% 감소되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 66

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제65항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제65항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제65항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 40% 감소되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 67

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제66항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제66항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제66항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 25-50% 감소되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 68

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제67항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제67항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제67항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체 투

여 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 40-50% 감소되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 70

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제69항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제69항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제69항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체를 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 71

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제70항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제70항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제70항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체를, 1 내지 5회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여하는 것을 포함하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 72

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제71항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제71항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제71항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체를, 3회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여하는 것을 포함하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 73

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제72항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제72항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제72항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체를 정맥내 투여하는 것을 포함하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 74

제73항에 있어서, 투여는 0.5 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 일어나는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 75

제74항에 있어서, 투여 속도는 4주마다(또는 월 1회) 0.5-3.0 mL/분의 주입 속도로 일어나는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 76

제75항에 있어서, 주입 속도는, 선택적으로는 10-120 분의 첫 주입 동안, 0.5-1 mL/분이고, 그 이후 3 mL/분인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 77

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제76항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제76항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제76항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체는 IgG4 항체인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이를 포함하는 것인 방법, 사용

을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 79

제75항에 있어서, 상기 항체는 EU 넘버링에 따라, S228P 돌연변이를 포함하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 80

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제79항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제79항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제79항 중 어느 한 항의 용도로서,

상기 항체는

서열 번호: 5의 서열에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는

서열 번호: 9의 서열에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 81

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제80항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제80항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제80항 중 어느 한 항의 용도로서,

상기 항체는

서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는

서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 82

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제81항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제81항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제81항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체는 세모리네맙인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 83

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제82항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제82항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제82항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 환자는 Apoε4 양성인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 84

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제82항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제82항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제82항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 환자는 Apoε4 음성인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 85

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제84항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제84항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제84항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 환자는 상기 항체의 투여 전 19-21의 MMSE 점수를 보유하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 86

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제84항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제84항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제84항 중 어느 한 항의 용도로서,

상기 환자는 상기 항체의 투여 전 16-19(포함)의 MMSE 점수를 보유하고,

선택적으로 상기 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE 점수를 보유하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 87

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제86항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제86항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제86항 중 어느 한 항의 용도로서,

상기 환자는 타우 양성 및/또는 아밀로이드 베타(Abeta) 양성이며,

선택적으로 상기 환자는 타우에 결합하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 타우 양성으로 결정되며,

선택적으로 상기 환자는 Abeta에 결합하는 PET 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 Abeta 양성으로 결정되는 것인

방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 88

제87항에 있어서, 타우의 수준은 환자의 뇌에서 PET 추적자의 분포를 보여주는 스캔의 표준 섭취 계수율(SUVR) 측정값에 의해 측정되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 89

제88항에 있어서,

환자는 높은 수준의 타우를 보유하고,

높은 수준의 타우는 다음 중 하나 이상에 상응하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도:

(iv) 중앙값 Genentech Tau Probe 1(GTP1) 전체 회색 피질(WCG)과 같거나 이를 초과하는 뇌내 타우 수준(상단 중간 분할),

(v) 1.325와 같거나 이보다 큰 측두부의 SUVR 측정값, 및

(vi) 1.245와 같거나 이보다 큰 전체 회색 피질(WCG) 영역의 SUVR 측정값.

청구항 90

제88항에 있어서,

환자는 낮은 수준의 타우를 보유하고,

낮은 수준의 타우는 다음 중 하나 이상에 상응하는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도:

(iv) 중앙값 GTP1 WCG보다 낮은 뇌내 타우 수준(하단 중간 분할),

(v) 1.325 미만인 측두부의 SUVR 측정값, 및

(vi) 1.245 미만인 WCG의 SUVR 측정값.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

타우에 결합하는 PET 추적자는 [^{18}F] Genentech Tau Probe 1([^{18}F]GTP1), RO-948, AV-1451(플로르타우시피르), PI-2014, PI-2620, MK-6240 및 T-808로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이고,

Abeta에 결합하는 PET 추적자는 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루트메타몰로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나인

방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 92

제87항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 타우는 환자로부터 채취된 CSF 샘플 또는 혈장 샘플에서 측정되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 93

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제92항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제92항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제92항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 환자는 하나 이상의 추가 작용제가 공동투여되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 94

제93항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 증상성 약물, 신경학적 약물, 코르티코스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 추가 항-타우 항체, 타우 억제제, 항-아밀로이드 베타 항체, 베타-아밀로이드 응집 억제제, 항-BACE1 항체, BACE1 억제제, 콜린에스테라아제 억제제, NMDA 수용체 길항제, 모노아민 고갈제, 에르고로이드 메실레이트, 항콜린성 항파킨슨증 작용제, 도파민성 항파킨슨증 작용제, 테트라베나진, 항염증제, 호르몬, 비타민, 디메볼린, 호모타우린, 세로토닌 수용체 활성 조절인자, 인터페론, 및 글루코코르티코이드로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 95

제94항에 있어서, 증상성 약물은 콜린에스테라아제 억제제, 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질, N-메틸-D-아스파르트산염 수용체 길항제, 메만틴, 식품 보충제(선택적으로 상기 식품 보충제는 Souvenaid®임)로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 96

제94항 또는 제95항에 있어서, 항-아밀로이드 베타 항체는 아두카누맙, 레카네맙, 또는 도나네맙인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 97

제94항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 항-아밀로이드 베타 항체는 크레네주맙 또는 간테네루맙인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 98

제94항에 있어서, 추가 항-타우 항체는 상이한 N-말단 결합제, 중간-도메인 결합제 및 원섬유 타우 결합제로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 99

제94항 또는 제98항에 있어서, 추가 항-타우 항체는 고수라네맙, 틸라보네맙, 베프라네맙 및 자고테네맙으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 100

제93항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제에는 베타 분비효소, 타우, 프레세닐린, 아밀로이드 전구 단백질 또는 이의 일부분, 아밀로이드 베타 펩티드 또는 이의 소중합체 또는 원섬유, 사멸 수용체 6(DR6), 최종 당화 산물에 대한 수용체(RAGE), 파킨 및 헌팅틴으로 구성된 군에서 선택된 표적에 특이적으로 결합하는 치료제가 포함되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 101

제94항에 있어서, 모노아민 고갈제는 테트라베나진인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 102

제94항에 있어서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 프로시클리딘, 디펜히드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 비페리덴 및 트리헥시페니딜로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 103

제94항에 있어서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 엔타카폰, 셀레길린, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모르핀, 카비도파, 레보도파, 피골리드, 톨카폰 및 아만타딘으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 104

제94항에 있어서, 항염증제는 비스테로이드성 항염증성 약물 및 인도메타신으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 105

제94항에 있어서, 호르몬은 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤리드로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 106

제94항에 있어서, 비타민은 엽산염 및 니코틴아미드로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 107

제94항에 있어서, 호모타우린은 3-아미노프로판술폰산 또는 3APS인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 108

제94항에 있어서, 세로토닌 수용체 활성 조절인자는 살리프로덴인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 109

제1항 내지 제12항 및 제45항 내지 제108항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제26항 및 제45항 내지 제108항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제40항 및 제45항 내지 제108항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 항체의 투여는 이상사례의 위험을 증가시키지 않는 것인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 110

제109항에 있어서, 이상사례는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도: 주입 관련 반응, 신경영상 이상, 면역원성, 자살 생각, 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정, 구토, 낙상, 요로 감염, 불안, 두통, 초조, 우울증, 현기증, 설사, 고혈압, 비인두염, 관절통, 변비, COVID-19, 불면증, 상기도 감염, 복통, 요통, 기침, 혈뇨, 메스꺼움, 사지 통증, 빈혈, 혼란 상태 및 환각.

청구항 111

제1항 내지 제14항 및 제43항 내지 제110항 중 어느 한 항의 방법, 제15항 내지 제28항 및 제43항 내지 제110항 중 어느 한 항의 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 제29항 내지 제110항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 환자는 흑인 또는 히스패닉이거나, 또는 비-유럽 인종 출신인 방법, 사용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

청구항 112

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 113

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는

단계를 포함하는 방법.

청구항 114

이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 115

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 116

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 2.5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 117

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 118

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 119

중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 120

중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 121

이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 122

중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 123

중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 2.5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 124

중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 125

중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 126

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 127

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 128

이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 129

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 130

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 131

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 132

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 133

중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 134

중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 135

이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 136

중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 137

중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 138

중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 139

중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 사용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는 세모리네맙.

청구항 140

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되는 것인 용도.

청구항 141

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 142

이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 143

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 144

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 145

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 146

경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의

용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 147

중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되는 것인 용도.

청구항 148

중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 149

이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 150

중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 151

중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 152

중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 153

중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 차후에는 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는 것인 용도.

청구항 154

제112항 내지 제125항 중 어느 하나의 방법, 제126항 내지 제139항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세모리네맙, 또는 제140항 내지 제153항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 세모리네맙은 적어도 10회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

청구항 155

제154항에 있어서, 세모리네맙은 적어도 13회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

청구항 156

제154항에 있어서, 세모리네맙은 적어도 16회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 세모

리네맙, 또는 용도.

청구항 157

제112항 내지 제125항 및 제154항 내지 제156항 중 어느 한 항의 방법, 제126항 내지 제139항 및 제154항 내지 제156항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세모리네맙, 또는 제140항 내지 제156항 중 어느 한 항의 용도로서, 상기 세모리네맙은 0.5 mL/분 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 투여되는 것인 방법, 사용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

청구항 158

제157항에 있어서, 주입 속도는, 선택적으로는 10-120 분의 첫 주입 동안, 0.5 mL/분 내지 1 mL/분이고, 그 이후 3 mL/분인 방법, 사용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

청구항 159

제112항 내지 제125항 및 제154항 내지 제158항 중 어느 한 항 방법, 제126항 내지 제139항 및 제154항 내지 제158항 중 어느 한 항의 사용을 위한 세모리네맙, 또는 제140항 내지 제158항 중 어느 한 항의 용도로서, 96주 동안 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법, 사용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 8월 27일에 제출된 미국 가출원 번호 63/238,052, 2021년 8월 30일에 제출된 미국 가출원 번호 63/238,737, 2021년 11월 4일에 제출된 미국 가출원 번호 63/275,884, 그리고 2022년 7월 14일에 제출된 미국 가출원 번호 63/389,269에 대해 우선권을 주장하며, 이들 출원의 내용은 본원에 온전히 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본원 발명은 경등도 내지 중등도 알츠하이머병 및 기타 타우 병증에서 항-타우 항체를 이용하여 인지 저하를 늦추는 방법에 관계한다.

[0005] 서열 목록

[0006] 본 출원에는 XML 형식으로 전자적으로 제출되었으며 그 전체가 참조로 포함된 서열 목록이 포함된다. 2022년 8월 26일에 작성된 상기 XML 사본은 000218-0061-WO1_SL.xml로 명명되고, 크기가 15,329 바이트이다.

배 경 기 술

[0007] 배경

[0008] 알츠하이머병(AD)은 치매의 가장 흔한 원인으로, 미국에서 약 5.7백만 명에게 영향을 미친다(Alzheimer's Association 2018). 46.8백만 명이 AD 또는 기타 치매를 앓고 있는 것으로 추산된다(Prince *et al.*, World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia, *Alzheimer's Disease International*, 2015 (www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf.에서 이용가능). 이 질환은 뇌 신피질에서 세포외 β 아밀로이드(Aβ) 펩티드를 함유한 플라크 및 미세소관 관련 단백질 타우의 응집체를 함유한 세포내 신경원섬유 엉킴이 축적되는 것을 병리학적으로 특징으로 한다. 진단은 AD의 신경학적 및 신경정신학적 징후와 증상에 대한 임상적 평가 및 인지 기능 장애의 다른 원인을 배제함으로써 이루어진다. AD는 일반적으로, 임상적으로 관련된 기능적 및/또는 인지적 저하의 존재 및 중증도에 따라, 전임상 단계, 전구(prodromal) 단계, 경등도 단계, 중등도 단계 및 중증 단계로 분류되며, 이 분류는 글로벌 척도, 예컨대 임상 치매 등급(CDR) 척도(Morris, Neurology 1993;43:241-4) 또는 간이 정신 상태 검사("MMSE;' Folstein et al. J Psychiatr Res 1975;12:189-98)의해 촉진되는 경우가 많다. 뇌에서 아세틸콜린에스테라아제("AChE") 활성을 억제하거나, 또는 N-메틸-D-아스파르트산염 수용체를 길항하는 승인된 의료 요법은 일부 환자들의 AD 증상을 일시적으로 개선할 수 있지만, 이 질병의 진행을 수정하지는 않는다(Cummings, N. Engl. J. Med. 2004; 351:56-67)

[0009] 뇌에서 세포외 아밀로이드 플라크 및 세포내 타우 응집체의 침착은 AD의 특징적 병리학적 소견이며, 이는 1906년 Alois Alzheimer에 의해 처음 보고되었다. 세포내 신경원섬유 엉킴은 응집되고 비정상적으로 인산화된 타우 단백질로 구성된다. *MAPT* 유전자에 의해 인코딩되고 인간 뇌에서 6개의 대안적으로 스플라이싱된 동종형으로 발현되는 타우는 352-441개의 아미노산 길이를 갖는다. 이들 6개의 동종형은 3개의 29-개 잔기 아미노 말단 근처 삽입체(0N, 1N, 2N) 및 2개의 카르복시 말단 반복 도메인(3R, 4R)의 조합을 포함한다(Wang and Mandelkow, *Nat. Rev. Neurosci*. 2016 Jan; 17(1):5-21). 세포내 응집체는 신경 세포체에서 신경원섬유 엉킴으로 발견되고 수지상 구획에서 신경망 실로 발견되지만, 뇌를 통한 타우 병증의 확산은 세포외 뇌 환경에서 가용성 타우에 의해 매개되는 것으로 생각된다(Braak *et al.*, *Brain* 2015;138:2814-33; Wang and Mandelkow, Nat. Rev. Neurosci. 2016 Jan; 17(1):5-21).

[0010] AD 환자의 타우 병증의 공간적 분포는 영향을 받은 피질 네트워크에 의해 보조되는 인지 영역 저하와 상관관계가 있다(Ossenkoppele *et al.*, *Brain* 2016;139(Pt 5):1551-67). AD 유전자도입 생쥐 모델에서 타우 유전자의 녹아웃은 인지 결함에 대해 보호성이다(Roberson *et al.*, *Science* 2007;316:750-4). 뇌에서 타우의 확산을 줄이는 치료법은 인지 장애를 완화하고, 추가적인 시냅스 손실, 축삭돌기 변성 및 신경 세포 사멸을 차단할 수 있는 것으로 여겨져 왔다.

[0011] 그럼에도 불구하고, AD 및 기타 타우병증, 예컨대, 진행성 핵상 마비(PSP)의 치료를 위한 치료용 항-타우 항체의 개발은 상당히 실패하였다. 예를 들어, 응집된 형태의 타우를 인지하는 인간화 IgG4 항체인 C2N-8E12의 임상 2상 시험은 PSP 환자에게 약물 투여가 치료적으로 유익한 효과를 보여주지 못해 중단되었고(ALZFORUM Networking for a Cure, "AbbVie's Tau Antibody Flops in Progressive Supranuclear Palsy,' 2019년 7월 26, https://www.alzforum.org/news/research-news/abbvies-Tau-antibody-flops-progressive-supranuclear-palsy에서 이용가능), 뿐만 아니라 AD 환자에서 이용도 최근에 중단되었다(ALZFORUM Networking for a Cure, Therapeutics, "Tilavonemab', https://www.alzforum.org/therapeutics/tilavonemab에서 이용가능, 2022년 1월 17일 업데이트됨). 마찬가지로, 타우의 N-말단 단편에 대한 인간화 단일클론 항체인 고수라네맙에 대한 임상 2상 시험이 중간 분석에서 PSP 환자에 대한 투여가 효능을 보여주지 못해 중단되었다(Sandusky-Beltran, *et al.*, 2020; Neuropharmacology 175:108104).

[0012] 더욱이, AD에 대한 고수라네맙을 이용한 최근 임상 2상 시험에서 이 약물은 경등도 인지 장애(MCI) 및 경등도 AD 치매를 겪는 환자에서 일차 효능 종결점을 충족하지 못하였고, 환자의 뇌척수액(CSF)에서 N 말단 타우의 감소에 대한 연구 보고에도 불구하고, 다양한 탐색 종결점에서 치료적 유익성이 나타나지 않았다(Biogen Inc., "Biogen Announces Topline Results from Phase 2 Study of Gosuranemab, an Anti-Tau Antibody, for Alzheimer's Disease', 2021년 6월 16일자, https://www.globenewswire.com/news-release/2021/06/16/2248550/0/en/Biogen-Announces-Topline-Results-From-Phase-2-Study-of-Gosuranemab-an-Anti-Tau-Antibody-for-Alzheimer-s-Disease.html에서 이용가능). 마찬가지로, AD에 대한 자고테네맙 역시 임상 2상 시험에서 일차 종결점이 누락된 후 중단되었다(ALZFORUM Networking for a Cure, Therapeutics, "Zagotenemab,' https://www.alzforum.org/therapeutics/zagotenemab에서 이용가능, 2021년 10월 29일자로 업데이트됨). 초기(전구 내지 경등도) AD에 대한 항-타우 항체인 세모리네맙의 임상 2상 시험도 일차 효능 종결점 및 이차 종결점을 충족하지 못했다(AC Immune, "AC Immune Reports Top Line Results from TAURIEL Phase 2 Trial Evaluating Semorinemab in Early Alzheimer's Disease', 2020년 9월 23일자, https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immune-reports-top-line-results-Tauriel-phase-2-trial에서 이용가능).

[0013] 65세 이상 인구 9명 중 1명이 AD를 앓고 있는 것으로 추산되며 - AD 환자에 위한 그리고 이들을 대신한 의료, 장기 요양 서비스 및 임종 간호에 드는 연간 총 비용은 2013년에 1.2조 달러가 넘는 것으로 추산된다(Alzheimer's Association, "2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures,' *Alzheimer's and Dementia* 9:208-245, 2013). AD는 2013년 현재 미국에서 6번째 주요 사망 원인이다(id.).

[0014] AD에 대한 기존 치료법은 단지 중등도의 증상적 이점만을 제공하며, 근원적인 신경병성 과정의 진행을 늦추지 못한다. AD, 특히 경등도 내지 중등도 AD 환자와 중등도 AD 환자뿐만 아니라 기타 타우 병증을 앓고 있는 환자 사이에서 AD 질병 변경 치료제에 대한 충족되지 않은 의학적 수요가 엄청나게 많다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본원 발명의 요약

[0016] 한 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 알츠하이머병(AD)으로 진단된 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0017] 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하며, 그리고 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0018] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0019] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하며, 그리고 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0020] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0021] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하며, 그리고 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2;

및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0022] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위해 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0023] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하며, 그리고 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0024] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0025] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0026] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0027] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0028] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0029] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0030] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0031] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0032] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0033] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0034] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0035] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0036] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에

기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0037] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0038] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0039] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0040] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0041] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0042] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 치료에 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0043] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자의 치료에 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0044] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0045] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0046] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0047] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0048] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0049] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0050] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0051] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용

량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0052] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0053] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0054] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0055] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0056] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0057] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0058] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 이상사례는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상이다: 주입 관련 반응, 신경영상 이상, 면역원성; 자살 생각, 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정, 구토, 낙상, 요로 감염, 불안, 두통, 초조, 우울증, 현기증, 설사, 고혈압, 비인두염, 관절통, 변비, COVID-19, 불면증, 상기도 감염, 복통, 요통, 기침, 혈뇨, 메스꺼움, 사지 통증, 빈혈, 혼란 상태 및 환각.

[0059] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 타우 PET 추적자는 상기 항체의 투여 전 및/또는 투여 후 해당 환자에게 투여되며, 이는 이상사례의 위험을 증가시키지 않는다.

[0060] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 상기 항체의 투여 전 16-19(포함)의 간이 정신 상태 검사(MMSE) 점수, 선택적으로, 상기 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE를 보유한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 상기 항체의 투여 전, 1 또는 2의 임상 치매 등급 글로벌 점수(CDR-GS)를 보유한다.

[0062] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 용량은 적어도 5회, 적어도 8회, 또는 적어도 10회 반복되거나, 또는 상기 용량은 5-17회 용량, 10-17회 용량, 또는 12-17회 용량으로 반복된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 용량은 13-15회 용량, 13-14회 용량, 14-15회 용량, 또는 14회 용량으로 반복된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 용량은 12-16회 용량으로 반복된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 용량은 14-17회 용량으로 반복된다.

[0063] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 적어도 24주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 적어도 36주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0064] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 적어도 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 또는 168주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 적어도 40, 44, 48, 52, 56, 또는 60주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0065] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 용량은 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0066] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 4점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2-4점 더 높다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3-4점 더 높다.

[0067] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 2점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1-2점 더 높다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1.5-2.5점 더 높다.

[0068] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0069] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 점수(환자의)는 상기 항체를 투여한 후 평가되며, 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 또는 적어도 50% 감소된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항

체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 40% 감소된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 25-50% 감소된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 ADAS-Cog11 점수는 환자에게 상기 항체를 투여한 후 평가되고, 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 40-50% 감소된다.

[0070] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 환자에게 투여된다.

[0071] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도는 상기 항체를 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 1회 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도는 상기 항체를, 1 내지 5회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도는 상기 항체를, 3회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여하는 것을 포함한다.

[0072] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도는 상기 항체를 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0073] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 투여는 0.5 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 일어난다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 투여는 4주마다(또는 월 1회) 0.5-3.0 mL/분의 주입 속도로 일어난다.

[0074] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 주입 속도는 선택적으로 10-120분의 첫 주입 동안 0.5-1 mL/분이고; 그 이후 3 mL/분이다.

[0075] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 IgG4 항체이다.

[0076] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이를 포함한다.

[0077] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 EU 넘버링에 따라, S228P 돌연변이를 포함한다.

[0078] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 서열 번호: 5의 서열에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열 번호: 9의 서열에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0079] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항체는 세모리네맙이다.

[0080] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 Apoε4 양성이다.

[0081] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 Apoε4 음성이다.

[0082] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 상기 항체의 투여 전 19-21의 MMSE 점수를 보유한다.

[0083] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 상기 항체의 투여 전 16-19(포함)의 MMSE 점수를 보유하고, 선택적으로 상기 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE 점수를 보유한다.

[0084] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 타우 양성 및/또는 아밀로이드 베타(Abeta) 양성이며, 선택적으로 여기서 상기 환자는 타우에 결합하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 타우 양성으로 결정되며, 선택적으로 여기서 상기 환자는 Abeta에 결합하는 PET 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 Abeta 양성으로 결정된다.

[0085] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 타우의 수준은 환자의 뇌에서 PET 추적자의 분포를 보여주는 스캔의 표준 섭취 계수율(SUVR) 측정값에 의해 측정된다.

[0086] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 높은 수준의 타우를 보

유하고, 여기서 높은 수준의 타우는 다음 중 하나 이상에 상응한다:

[0087] (i) 중앙값 Genentech Tau Probe 1(GTP1) 전체 회색 피질(WCG)과 같거나 이를 초과하는 뇌내 타우 수준(상단 중간 분할);

[0088] (ii) 1.325와 같거나 이보다 큰 측두부의 SUVR 측정값; 그리고

[0089] (iii) 1.245와 같거나 이보다 큰 전체 회색 피질(WCG) 영역의 SUVR 측정값.

[0090] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 낮은 수준의 타우를 보유하고, 여기서 낮은 수준의 타우는 다음 중 하나 이상에 상응한다:

[0091] (i) 중앙값 GTP1 WCG보다 낮은 뇌내 타우 수준(하단 중간 분할);

[0092] (ii) 1.325 미만인 측두부의 SUVR 측정값; 그리고

[0093] (iii) 1.245 미만인 WCG의 SUVR 측정값.

[0094] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 타우에 결합하는 PET 추적자는 [^{18}F] Genentech Tau Probe 1([^{18}F]GTP1), RO-948, AV-1451(플로르타우시피르), PI-2014, PI-2620, MK-6240 및 T-808로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이고, 그리고 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 Abeta에 결합하는 PET 추적자는 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루트메타몰로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이다.

[0095] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 타우는 환자로부터 채취된 CSF 샘플 또는 혈장 샘플에서 측정된다.

[0096] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 하나 이상의 추가 작용제가 공동투여된다.

[0097] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 하나 이상의 추가 작용제는 증상성 약물, 신경학적 약물, 코르티코스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 추가 항-타우 항체, 타우 억제제, 항-아밀로이드 베타 항체, 베타-아밀로이드 응집 억제제, 항-BACE1 항체, BACE1 억제제; 콜린에스테라아제 억제제; NMDA 수용체 길항제; 모노아민 고갈제; 에르고로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨증 작용제; 도파민성 항파킨슨증 작용제; 테트라베나진; 항염증제; 호르몬; 비타민; 디메볼린; 호모타우린; 세로토닌 수용체 활성 조절인자; 인터페론, 그리고 글루코코르티코이드로 구성된 군에서 선택된다.

[0098] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도에서 증상성 약물은 콜린에스테라아제 억제제, 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질, N-메틸-D-아스파르트산염 수용체 길항제, 메만틴, 식품 보충제(선택적으로 여기서 상기 식품 보충제는 Souvenaid®임)로 구성된 군에서 선택된다.

[0099] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항-아밀로이드 베타 항체는 아두카누맙, 레카네맙, 또는 도나네맙이다.

[0100] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항-아밀로이드 베타 항체는 크레네주맙 또는 간테네루맙이다.

[0101] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 추가 항-타우 항체는 상이한 N-말단 결합제, 중간-도메인 결합제 및 원섬유 타우 결합제로 구성된 군에서 선택된다.

[0102] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 추가 항-타우 항체는 고수라네맙, 틸라보네맙, 베프라네맙 및 자고테네맙으로 구성된 군에서 선택된다.

[0103] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 하나 이상의 추가 작용제에는 베타 분비효소, 타우, 프레세닐린, 아밀로이드 전구 단백질 또는 이의 일부분, 아밀로이드 베타 펩티드 또는 이의 소중합체 또는 원섬유, 사멸 수용체 6(DR6), 최종 당화 산물에 대한 수용체(RAGE), 파킨 및 헌팅틴으로 구성된 군에서 선택된 표적에 특이적으로 결합하는 치료제가 포함된다.

[0104] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 모노아민 고갈제는 테트라베나진이다.

[0105] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 프로시클리딘, 디펜히드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 비페리덴 및 트리헥시페니딜로 구성된 군에서 선택된다.

[0106] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 도파민성 항파킨슨증 작용제는 엔타카폰, 셀레길린, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모르핀, 카비도파, 레보도파, 퍼골리드, 톨카폰 및 아만타딘으로 구성된 군에서 선택된다.

[0107] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 항염증제는 비스테로이드성 항염증성 약물 및 인도메타신으로 구성된 군에서 선택된다.

[0108] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 호르몬은 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤리드로 구성된 군에서 선택된다.

[0109] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 비타민은 엽산염 및 니코틴아미드로 구성된 군에서 선택된다.

[0110] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 호모타우린은 3-아미노프로판술폰산 또는 3APS이다.

[0111] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 세로토닌 수용체 활성 조절인자는 살리프로덴이다.

[0112] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 투여는 이상사례의 위험을 증가시키지 않는다.

[0113] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 이상사례는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이다: 주입 관련 반응, 신경영상 이상, 면역원성; 자살 생각, 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정, 구토, 낙상, 요로 감염, 불안, 두통, 초조, 우울증, 현기증, 설사, 고혈압, 비인두염, 관절통, 변비, COVID-19, 불면증, 상기도 감염, 복통, 요통, 기침, 혈뇨, 메스꺼움, 사지 통증, 빈혈, 혼란 상태 및 환각

[0114] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도의 환자는 흑인 또는 히스패닉이거나, 또는 비-유럽 인종 출신이다.

[0115] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0116] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0117] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0118] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0119] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 2.5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0120] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0121] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법을

제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0122] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0123] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0124] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0125] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0126] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 2.5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0127] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0128] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0129] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0130] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0131] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0132] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0133] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0134] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0135] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0136] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0137] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0138] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0139] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0140] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0141] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0142] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0143] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여된다.

[0144] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0145] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0146] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0147] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0148] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0149] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약

물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0150] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0151] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0152] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0153] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0154] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0155] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0156] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0157] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도에서 세모리네맙은 적어도 10회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도에서 세모리네맙은 적어도 13회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도에서 세모리네맙은 적어도 16회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여된다.

[0158] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도에서 세모리네맙은 0.5 mL/분 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 투여된다.

[0159] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도에서 주입 속도는 선택적으로 10-120분의 첫 주입 동안 0.5 mL/분 내지 1 mL/분이고; 그 이후 3 mL/분이다.

[0160] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도는 96주 동안 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 것을 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0161] 도면의 간단한 설명

본 특허 또는 특허 출원 파일에는 유색으로 작성된 적어도 하나의 도면이 포함된다. 유색 도면이 포함된 본 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 수수료의 납부 시에 사무국에 의해 제공될 것이다.

도 1a 및 1b는 스크리닝 기간, 이중 맹검 치료 기간, 선택적 개방 표지 확장(OLE) 기간 및 안전성 추적 기간을 포함한 전체 연구 설계를 보여주는 개략도를 제공한다. COVID-19로 인해 연구 약물을 1회 이상 복용하지 못한 참가자의 경우 맹검 기간이 60주로 연장되었다; ≥ 2회 연속으로 연구 약물 주입을 누락한 경우 참가자에게 추

가 Q2W 용량이 제공되었다. Q2W는 2주마다, Q4W는 4주마다를 의미한다. [a]는 의료 모니터에게 연락하여 사례별로 8주 스크리닝 기간 연장이 허용될 수 있음을 의미한다. [b]는 의료 모니터에게 연락하여 사례별로 15일 기준선 방문 기간 연장이 허용될 수 있음을 의미한다. [c]는 코호트 2 및 코호트 3을 의미하며, 이중 맹검 치료 기간 동안 2회 이상의 연속 연구 약물 주입을 누락한 경우, 연구 약물 투여는 다음 3회 용량의 경우 Q2W 투약, 그 이후에 Q4W 투약으로 재개될 것이다.

도 2는 연구 코호트 배정을 보여준다. DBP는 이중맹검 기간을 의미한다. OLE는 개방 표지 확장을 의미한다. V3은 버전 3을 의미한다.

도 3은 연구 참가자의 무작위배정을 보여주는 개략도이다.

도 4a-4b는 이중 맹검 치료 기간 동안 코호트 1(도 4a) 및 코호트 2(도 4b)에 대한 투여량 및 빈도를 보여주는 개략도이다.

도 5a는 세모리네맙의 6개 HVR의 아미노산 서열을 도시하고; 도 5b는 세모리네맙의 VH와 VL 도메인의 아미노산 서열을 보여준다.

도 6은 기준선에서의 ADAS-Cog11 및 적어도 하나의 기준선후 값을 갖는, 최대 1회의 세모리네맙 용량을 누락한 환자에 대한 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11의 조정 평균 변화(95% CI)를 보여준다. MITT 모집단은 모든 종결점에 대해 ADAS-Cog11을 이용하여 정의된다. 추정치는 구조화되지 않은 공분산 행렬을 이용하는 혼합 효과 반복 측정 모델(MMRM)을 기반으로 한 분석으로부터 나온 것이다. 변화 = 기준선 + 연령 + Apo ε + DS 결과 + 기준선 병용 약물 + 분석 방문 + 치료 + 치료*분석 방문 + 분석 방문*기준선(분석 기준선에 대한 반복 값은 질병 악화에 해당함). 기준선에서의 기술 통계에는 기준선에서 ADAS-Cog11 및 적어도 하나의 기준선후 값을 갖는 환자가 포함된다. mITT 모집단은 모든 종결점에 대해 ADAS-Cog11을 이용하여 정의된다. 추정치는 구조화되지 않은 공분산 행렬을 이용하는 혼합 효과 반복 측정 모델(MMRM)을 기반으로 한 분석으로부터 나온 것이다. 변화 = 기준선 + 연령 + ApoE4 + DS 결과 + 기준선 conmed + 분석 방문 + 치료 + 치료*분석 방문 + 분석 방문*기준선(분석 방문에 대한 반복 값). 대조군과의 쌍별 비교를 위한 조정되지 않은 p-값이 표시된다. 기준선 대비 종결점의 증가는 질병 악화에 해당한다. 레이브 데이터 추출: 2021년 8월 2일. 임상 데이터 마감일은 2021년 6월 12일이다.

도 7a-7b는 두 개의 서로 다른 모집단에서 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11의 변화를 보여준다. 기준선 대비 종결점의 증가는 질병 악화에 해당한다. 레이브 데이터 추출: 2021년 8월 2일. 임상 데이터 마감일은 2021년 6월 12일이다. 도 7a는 이중 맹검 기간에서 ADAS-Cog11의 기준선으로부터의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 플롯(95% CI)을 보여준다. 환자는 수정된 치료 의도(MITT)로 최대 1회 용량을 누락하였으며 49주 차 ADAS-Cog 평가를 완료하였다. 최대 1회의 용량 누락, 49주 차 완료자. ADAS-Cog11, 이중 맹검 기간, 최대 1회 용량 누락 플래그, MITT 환자, 49주 차 완료자의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 반복 측정 모델 분석의 조정 평균 플롯(95% CI). 도 7b는 수정된 치료 의도(MITT) 환자 중에서 이중 맹검 기간에 ADAS-Cog11의 기준선으로부터의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 플롯(95% CI)을 보여준다. ADAS-Cog11, 이중 맹검 기간, MITT 환자의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 반복 측정 모델 분석의 조정 평균 플롯(95% CI).

도 8a-8b는 연구 코호트에서 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11의 조정 평균 변화(95% CI)를 보여준다. 기준선 대비 종결점의 증가는 질병 악화에 해당한다. 레이브 데이터 추출: 2021년 8월 2일. 임상 데이터 마감일은 2021년 6월 12일이다. 도 8a는 실제 연구 코호트 1에 배정된 수정된 치료 의도(MITT) 환자에 대해 이중 맹검 기간에 ADAS-Cog11의 기준선으로부터의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 플롯(95% CI)을 보여준다. ADAS-Cog11, 이중 맹검 기간, MITT 환자, 실제 연구 코호트 1의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 반복 측정 모델 분석의 조정 평균 플롯(95% CI). 도 8b는 실제 연구 코호트 2에 배정된 수정된 치료 의도(MITT) 환자에 대해 이중 맹검 기간에 ADAS-Cog11의 기준선으로부터의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 플롯(95% CI)을 도시한. ADAS-Cog11, 이중 맹검 기간, MITT 환자, 실제 연구 코호트 2의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 반복 측정 모델 분석의 조정 평균 플롯(95% CI).

도 9는 MITT 모집단에 대한 세모리네맙 및 위약 부문에서 ADAS-Cog11의 기준선에서 49주 차까지 특정 수준의 변화에 대한 누적 확률을 보여준다.

도 10a-10b는 세모리네맙 대 위약 치료 환자의 하위군 사이의 일관된 차이를 보여준다. 도 10a는 최대 1회 용량

을 누락한 수정된 치료 의도(MITT) 개체에 대한 ADAS-Cog11의 기준선부터 49주 차까지의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 차이를 보여주는 포레스트 플롯을 보여준다. 미리 지정된 하위군에는 높거나 낮은 GTP1(여기서 높은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 이상으로 정의되고 낮은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 미만으로 정의됨); MMSE 16-18 또는 MMSE 19-21; Apoε4 양성 또는 Apoε4 음성이 포함되었다. 조정 평균 대 위약의 차이: ADAS-Cog11, 이중 맹검 기간, 최대 1회 용량 누락 플래그, MITT 환자의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 반복 측정 모델 분석의 포레스트 플롯. 기준선 대비 종결점의 증가는 질병 악화에 해당한다. 레이브 데이터 추출: 2021년 8월 2일. 임상 데이터 마감일은 2021년 6월 12일이다.

도 10b는 ADAS-Cog11 결과를 ADCS-ADL 결과와 비교하며, 미리 지정된 다양한 하위군에 대해 최대 1회 용량을 누락한 MITT 개체의 ADAS-Cog11 또는 ADCS-ADL의 기준선부터 49주 차까지의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 차이를 보여주는 포레스트 플롯을 추가로 보여준다.

도 11a-11b는 mITT 모집단에 대한 일차 종결점 결과를 보여준다. 도 11a는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과에 따른 기준선 대비 ADAS-Cog11 조정된 변화를 보여준다. 도 11b는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과에 따른 기준선 대비 ADCS-ADL 조정된 변화를 보여준다. 비교의 용이성을 위해 그래프는 기준선 값보다 느려지는 것으로 표시된다.

도 12a-12c는 mITT 모집단에 대한 ADAS-Cog11(Verma et al., Alzheimer's Research and Therapy, 2015에 의해 정의됨) 내의 다양한 인지 영역(즉, 기억, 언어, 실천)에서의 치료 효과를 시간 경과(기준선후 주)에 따라 보여준다, 다시 말하면 기억, 언어 및 실천 영역을 포함한 ADAS-Cog11 인지 영역 분석을 보여준다. 결과는 시간 경과(기준선후 주)에 따른 mITT 모집단에 대한 ADAS-Cog11의 주로 기억 영역 기반 치료 효과뿐만 아니라 언어 영역에서 작은 효과를 나타낸다. 도 12a는 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11 기억 영역의 기준선 대비 조정되지 않은 변화를 보여준다; 도 12b는 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11 언어 영역의 기준선 대비 조정되지 않은 변화를 보여준다; 도 12c는 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11 실천 영역의 기준선 대비 조정되지 않은 변화를 보여준다.

도 13a-13d는 mITT(MMSE 및 CDR-SB)의 이차 종결점 결과를 보여준다. 도 13a는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과(기준선후 주)에 따른 기준선 대비 MMSE 조정된 변화를 보여준다. 도 13b는 미리 지정된 다양한 하위군(높거나 낮은 GTP1(여기서 높은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 이상으로 정의되고 낮은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 미만으로 정의됨); MMSE 16-18 또는 MMSE 19-21; Apoε4 양성 또는 Apoε4 음성)에 대해 MMSE의 기준선으로부터의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 포레스트 플롯을 보여준다. 도 13c는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과(기준선후 주)에 따른 기준선 대비 CDR-SB(역) 조정된 변화를 보여준다. 도 13d는 미리 지정된 다양한 하위군(높거나 낮은 GTP1(여기서 높은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 이상으로 정의되고 낮은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 미만으로 정의됨); MMSE 16-18 또는 MMSE 19-21; Apoε4 양성 또는 Apoε4 음성)에 대해 CDR-SB의 기준선으로부터의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 14a-14g는 경등도 내지 중등도 AD에서 타우 축적에 유의미한 효과가 없고 지역 분석에서 유의미한 차이가 없음을 보여준다. y축은 "연간으로 환산"되므로 49주 차와 61주 차 시점이 모두 이용된다. 도 14a는 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 전체 피질 회색 영역의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14b는 전체 피질 회색 영역을 적색으로 표시하여 전체 피질 회색 영역의 위치를 도시한다. 도 14c는 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 전두부의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14d는 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 측두부의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14e는 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 두정부의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14f는 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 후두부의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14g는 해부학적 아틀라스 해머 템플릿을 기반으로 한 ROI를 보여준다.

도 15a-15b는 혈청 약동학 및 혈장 약력학을 보여준다. 도 15a는 시간 경과(일)에 따른 혈청 내 세모리네맙 농도(μg/mL)를 나타내는데, 이는 다른 단일클론 항체에서 관찰된 것과 일치하는 CSF/혈청 비율을 제공한다. 도 15b는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과(일)에 따른 혈장 타우 농도(pg/mL)를 나타내는데, 이는 말초적으로 타우와의 세모리네맙 결합에 대한 뒷받침을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0162] 발명의 상세한 설명

[0163] 본원에 개시된 AD 환자에 대한 임상 2상 연구의 결과는 N 말단 결합 타우 항체인 세모리네맙이 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD 환자에서 임상적 저하 및 질병 진행을 늦추고, 특히 인지 능력 저하를 늦춘다는 것을 입증한다. 게다가, 이러한 효과는 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD로 진단받은 환자의 전형적인 타우 병증을 갖는 환자에서 나타난다. 추가적으로, 이들 결과는 이들 효과가 이상사례 예컨대 신경영상 이상 또는 자살 생각의 발생 없이 나타난다는 것을 입증한다.

[0164] 시험에는 타우의 세포외 동종형에 결합하여 이들을 차단하고 피질과 피질하 네트워크 전역에서 타우 병증의 세포간 확산과 전파를 잠재적으로 늦추도록 설계된 범 타우 IgG4 단일클론 항체인, 본원에서 MTAU9937A 또는 RO7105705로도 지칭되는 세모리네맙이 이용되었다. 세모리네맙은 번역후 변형(예를 들면, 인산화)이 있거나 없는, 전장 타우의 현재 알려진 모든 동종형을 표적으로 한다.

[0165] 세모리네맙의 IgG4 백본은 인간 IgG1 하위부류와 비교하여 감소된 Fc-감마 수용체 결합 친화성을 갖고, 따라서 감소된 면역 이펙터 반응을 나타낸다. 세모리네맙은 또한, 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합을 향상시키고, 그리고 인간에서 말초 항체 청소를 늦추어 노출 수준을 잠재적으로 증강하는 것으로 밝혀진, 중쇄의 단편 결정화 가능(Fc) 영역 내에 3개의 돌연변이(M249Y, S251T 및 T253E [YTE])를 포함하도록 조작되었다(Robbie et al. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:6147-53). 일부 실시형태에서, 항체는 EU 넘버링에 따라, S228P, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이를 포함하고 C 말단 리신을 결여하는 IgG4 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 EU 넘버링에 따라, S228P 돌연변이를 포함한다.

[0166] 본원 발명은 Apoε4 양성 환자, 16-21(포함)의 MMSE 점수를 보유하는 환자, 그리고 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD로 진단받은 환자의 뇌에서 전형적으로 나타나는 타우 병증을 갖는 환자를 포함하여, 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하고 모니터링하기 위한 방법을 제공한다. 본원에서 예시된 바와 같이, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 신경영상 이상 또는 자살 생각을 포함한 이상사례의 발생 증가 없이, 경등도 내지 중등도 AD에서 인지 능력 저하를 유의미하게 감소시키는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이들 결과는 질병의 초기 또는 경증 단계를 넘어선 환자를 포함한 AD 환자에 대해, 항체가 없는 경우에 예상되는 것과 비교하여 인지 저하 속도의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 감소를 입증한다. 본원 발명은 또한, 4500 mg이 유효 용량이고 반복 용량의 과정 후 치료적 유익성을 제공한다는 것을 입증한다.

[0167] 따라서, 본원 발명은 AD의 진행을 조절하기 위한 치료제 및 이들을 이용하는 개선된 방법을 제공한다.

[0168] 본원 발명은 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD뿐만 아니라 다른 관련된 타우 병증을 겪는 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 이들 방법은 인간화 단일클론 항-타우 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 타우 병증은 원발성 타우병증이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증은 신경변성 타우병증이다. 일부 실시형태에서, 타우병증은 경등도 내지 중등도 AD, 중등도 AD, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 크로이츠펠트-야곱병, 권투 선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈투로이슬러-샤인커병, 봉입체 근염, 프리온 단백질 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 팜의 근위축성 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합체, 신경원섬유 엉킴을 동반한 비-괌형 운동 뉴런 질환, 호은성 그레인 치매, 피질기저핵 변성, 석회화를 동반한 미만성 신경원섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 17번 염색체 관련 파킨슨증을 동반한 전두측두엽 치매, 할레보르덴-슈패츠병, 다계통 위축, 니만-피크병 C형, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 픽병, 진행성 피질하 신경아교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화성 범뇌염, 엉킴만 있는 치매, 뇌염후 파킨슨증, 그리고 근긴장성 이영양증에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 타우병증은 진행성 핵상 마비이다. 일부 실시형태에서, 타우병증은 경등도 내지 중등도 AD이다. 일부 실시형태에서, 타우병증은 중등도 AD이다. 일부 실시형태에서, 타우병증은 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD이다.

[0169] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들면 100 nM 미만, 75 nM 미만, 또는 50 nM 미만의 K_D로 타우의 단량체 형태, 소중합체 형태, 비인산화된 형태 및 인산화된 형태에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 타우의 N 말단 영역 내에 에피토프, 예를 들면 성숙 인간 타우의 아미노산 잔기 2 내지 24(예를 들면, 서열 번호: 1에 기재된 바와 같은 아미노산 잔기 2 내지 24) 내에 에피토프 및/또는 성숙 인간 타우의 아미노산 잔기 6 내지 23(예를 들면, 서열 번호: 1에 기재된 바와 같은 아미노산 잔기 6 내지 23) 내에 있거나 이

에 걸쳐 있는 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간화 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간 타우에 결합하는 항체 단편이다. 일부 실시형태에서, 인간 타우는 서열 번호: 1의 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 시노몰구스 원숭이 타우(서열 번호: 10)에 결합한다.

[0170] 일부 실시형태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 특정한 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 6개의 초가변 영역(HVR)을 포함하는데, 여기서 HVR-H1은 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 갖고, HVR-H2는 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 갖고, HVR-H3은 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 갖고, HVR-L1은 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 갖고, HVR-L2는 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 갖고, HVR-L3은 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 VL를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0171] 본원에 제공된 치료 방법은 본원에 추가로 설명된 바와 같이, AD 또는 기타 타우 병증 환자에게 적용될 수 있다. 적합한 환자에는 경등도 내지 중등도 AD 환자, 중등도 AD 환자, 경등도 내지 중등도 AD를 겪는 Apoε4 양성 환자, 중등도 AD를 겪는 Apoε4 양성 환자, 경등도 내지 중등도 AD를 겪는 Apoε4 음성 환자, 중등도 AD를 겪는 Apoε4 음성 환자, 16-21의 MMSE 점수를 보유하는 환자, 특히 16-19 MMSE 점수 또는 16-18 MMSE 점수(예를 들면, 16-17, 17-18, 17-19, 또는 18-19) 및/또는 1 또는 2의 CDR-GS를 보유하는 환자, 그리고 타우 양성 환자, 특히, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 목격된 것과 일치하는 타우 병태생리학을 갖는 환자가 포함된다. 일부 실시형태에서, 치료는 환자의 뇌에서 뉴런 세포 사이의 세포외 공간에서 타우 부하, 특히 응집체 타우를 감소시킨다.

[0172] 일부 양상에서, 본원에 제공된 방법은 경등도 내지 중등도 AD 환자에서 AD로 인한 저하를 감소시키는 방법이다. 일부 양상에서, 본원에 제공된 방법은 중등도 AD 환자에서 AD로 인한 저하를 감소시키는 방법이다. 일부 실시형태에서, 저하는 다음 중 하나 이상이다: 임상적 저하, 인지 저하 및 기능 저하. 일부 실시형태에서, 저하는 임상적 저하이다. 일부 실시형태에서, 저하는 인지 능력 저하 또는 인지 저하이다. 인지 능력(기억력 포함) 및/또는 기능을 측정하기 위한 다양한 검사 및 척도가 개발되었다. 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 척도가 임상적 저하, 기능 저하, 또는 인지 저하를 측정하는 데 이용된다.

[0173] 인지 능력의 표준 측정은 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 예를 들면, 11-항목 버전(ADAS-Cog11)이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항-타우 항체로 치료를 받은 환자에서 인지 능력 저하(또는 인지 저하)의 감소 또는 늦춤은 ADAS-Cog11 척도를 이용하여 결정된다. ADAS-Cog11 점수의 증가는 환자의 상태 악화를 표시한다.

[0174] 기능 능력의 표준 측정은 알츠하이머병 일상생활 공동 연구 활동(ADCS-ADL)이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항-타우 항체로 치료를 받은 환자에서 기능 저하(또는 기능 능력 저하 또는 기능 저하)의 감소 또는 늦춤은 ADCS-ADL 규모를 이용하여 결정된다. ADCS-ADL 점수의 감소는 환자의 상태 악화를 표시한다.

[0175] 일부 실시형태에서, 항-타우 항체로 치료를 받은 환자에서 인지 및/또는 기능 저하(또는 인지 능력 및/또는 기능 능력 저하)의 감소 또는 늦춤은 임상 치매 평가 척도-박스 합계(CDR-SOB 또는 CDR-SB) 점수 및/또는 간이 정신 상태 검사(MMSE)에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체로 치료를 받은 환자에서 임상적 저하의 감소 또는 늦춤은 신경정신행동검사(NPI) 및/또는 알츠하이머병에 대한 간병인의 전반적인 인상 척도(CaGI-Alz)에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 인지 저하를 감소시키거나 늦추는 것은 기억 상실을 늦추거나, 기억 능력을 유지하거나, 기억 능력을 증가시키거나, 기억 기능을 증가시키거나, 또는 인지 기능을 증가시키는 중 하나 이상을 포함한다.

[0176] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 유형의 저하가 평가되며, 앞서 말한 검사 또는 척도 중 하나 이상이 질병 진행 지연을 측정하는 데 이용된다. 일부 실시형태에서, 측정값 또는 점수(하나 이상의 검사로부터)는 항체의 투여 전 기준선에서의 개별 점수와 비교된다. 일부 실시형태에서, 저하의 늦춤은 항체를 이용한 치료의 시작 후 최소 13주, 적어도 24주, 적어도 25주, 적어도 37주, 적어도 49주, 적어도 61주, 적어도 69주, 또는 적어도 73주에 나타난다. 일부 실시형태에서, 저하의 늦춤은 적어도 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 또는 60주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 항체의 투여 후 나타난다. 일부 실시형태에서, 저하의 늦춤은 적어도 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 또는 168주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회

(또는 월 1회) 항체의 투여 후 나타난다.

[0177] 일정한 실시형태에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서(다시 말하면, 상기 점수에 비해 5점 이하로 높게) 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 예를 들면 여기서 ADAS-Cog11 점수는 항체의 투여 전후에, 예를 들면, 상기 항체의 일정수의 용량의 반복 투여 후 해당 환자에 대해 평가된다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 2-4, 3-4, 또는 4점 더 높다. 특정한 실시형태에서, ADAS-Cog11 점수는 항체의 5-15회 용량의 투여(즉, 5-15회 4500 mg-용량의 반복 투여), 예를 들면, 항체의 10-15회 용량, 12-15회 용량, 13-15회 용량, 13-14회 용량, 14-15회 용량, 또는 14회 용량의 투여 후 평가된다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다. 일부 실시형태에서, 항체는 적어도 49주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0178] 일부 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11은 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 또는 적어도 50% 감소된다. 전형적으로, 3점 이상의 변화가 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 25-50%, 40-50%, 또는 40% 감소된다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다. 특정한 실시형태에서, 항체는 적어도 49주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0179] 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 또는 적어도 50% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 25% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 30% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 35% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 40% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 45% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 50% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 25-50% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 40-50% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 25% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 30% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 35% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 40% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 45% 감소된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 50% 감소된다.

[0180] 본원 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 설명된 바와 같이, AD 또는 기타 타우 병증을 치료하는데 효과적인 용량으로 투여된다. 적합한 용량은 본원에 설명되고, 약 200 mg 내지 약 20,000 mg의 범위, 예를 들면, 약 225 mg, 약 675 mg, 약 1200 mg, 약 1500 mg, 약 2100 mg, 약 4200 mg, 약 4500 mg, 약 8100 mg, 약 8400 mg, 또는 약 16800 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 용량은 225 mg, 675 mg, 1200 mg, 1500 mg, 2100

mg, 4200 mg, 4500 mg, 8100 mg, 8400 mg, 또는 16800 mg이다. 일부 실시형태에서, 용량은 약 4000 mg 내지 약 5000 mg, 약 4000 mg 내지 약 4500 mg, 또는 약 4500 mg 내지 약 5000 mg이다. 일부 실시형태에서, 용량은 4000 mg 내지 5000 mg, 4000 mg 내지 4500 mg, 또는 4500 mg 내지 5000 mg이다. 일부 실시형태에서, 용량은 약 4500 mg이다. 일부 실시형태에서, 용량은 4500 mg이다. 일부 실시형태에서, 용량은 0.5-3.0 mL/분, 예를 들면, 0.5 mL/분, 1 mL/분, 1.5 mL/분, 또는 3 mL/분의 주입 속도로 정맥내 투여된 4500 mg이다. 일부 실시형태에서, 이용된 용량은 30 mg/kg 내지 60 mg/kg, 40 mg/kg 내지 50 mg/kg, 50 mg/kg 내지 60 mg/kg, 또는 50 mg/kg이다.

[0181] 본원에 제공된 방법에서, 항체가 연장된 기간, 예를 들면, 수개월 내지 수년에 걸쳐 반복적으로, 예를 들면, 주 1회 또는 월 1회 일정으로 투여되는 투약 요법을 포함한 다양한 투약 요법이 예기된다. 일부 실시형태에서, 항체는 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 경우에, 항체는 첫 2회, 3회 또는 4회 용량의 경우 2주마다, 그 후 4주마다(또는 매월) 투여된다.

[0182] 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 이들이 이상사례 예컨대 신경영상 이상 또는 자살 생각의 발생을 증가시키지 않는다는 점에서 추가 이익을 제공한다. 본원에 나타나 있는 바와 같이, 위약 부문과 비교하여 치료 부문에서 이들 이상사례의 통계학적으로 유의한 증가가 없었다. 따라서, 본원 발명은 이상사례 예컨대 신경영상 이상, 자살 생각, 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정 및 구토의 발생을 증가시키지 않으면서(유의미하게 증가시키지 않으면서) 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD 환자를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0183] 본원 발명은 본원에 개시된 치료 방법에 이용하기 적합한 약학 제제를 추가로 제공한다. 약제는 임의의 편의한 투여 루트, 예를 들면, 비경구 또는 정맥내 주사용으로 제제화될 수 있으며, 본원에 설명된 항-타우 항체 이외에, 원하는 투여 방식에 적합화된 하나 이상의 허용 가능한 운반체, 부형제 및/또는 희석제를 전형적으로 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 정맥내 투여용으로 제제화될 수 있다. 추가의 실시형태가 본원에 설명된다. 약학 제제는 이용의 편의성을 위해 단위 약형으로 포장될 수 있다.

[0184] 본원에 설명된 바와 같은, AD 또는 기타 타우 병증의 치료를 위한 항-타우 항체의 용도는 하나 이상의 항-아밀로이드 베타(Abeta) 항체, 또는 세모리네맙 이외의 하나 이상의 항-타우 항체를 포함한 다른 요법과 조합될 수 있다. 다른 치료제의 무제한적 실례에는 신경학적 약물, 코르티코스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 추가 항-타우 항체, 타우 억제제, 항-아밀로이드 베타 항체, 베타-아밀로이드 응집 억제제, 항-BACE1 항체, BACE1 억제제, 표적에 특이적으로 결합하는 치료제, 콜린에스테라아제 억제제, NMDA 수용체 길항제, 모노아민 고갈제, 에르고로이드 메실레이트, 항콜린성 항파킨슨증 작용제, 도파민성 항파킨슨증 작용제, 테트라베나진, 항염증제, 호르몬, 비타민, 디메볼린, 호모타우린, 세로토닌 수용체 활성 조절인자, 인터페론, 그리고 글루코코르티코이드가 포함된다.

[0185] 일부 실시형태에서, 환자는 병용 약물, 예를 들면, 증상성 약물로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 증상성 약물은 콜린에스테라아제 억제제, 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질, N-메틸-D-아스파르트산염 수용체 길항제, 메만틴, 식품 보충제(선택적으로 여기서 상기 식품 보충제는 Souvenaid®임)로 구성된 군에서 선택된다. 증상성 약물은 일부 실시형태에서, 콜린에스테라아제 억제제, 예컨대 갈란타민, 리바스티그민 및/또는 도네페질이다. 일부 실시형태에서, 증상성 약물은 N-메틸-D-아스파르트산염 수용체 길항제이다. 일부 실시형태에서, 증상성 약물은 메만틴이다. 일부 실시형태에서, 증상성 약물은 식품 보충제, 예컨대 식품 보충제인 Souvenaid®이다.

[0186] 본원 발명은 부분적으로, 임상 2상 연구에 의해 입증된 바와 같이, 항-타우 단일클론 항체가 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD 환자의 인지 능력의 임상적 저하 속도를 통계적으로 유의한 정도로 감소시킬 수 있다는, 특히 기억력 저하를 감소시킬 수 있다는 놀라운 발견과 관련된다. 본원 발명은 AD 환자 및 진행성 핵상 마비(PSP)와 같은 다른 타우병증 환자의 뇌에서 병리학적 타우와 연관된 인지 임상적 저하를 감소시키는 데, 특히 기억력 저하를 감소시키는 데 이용하기 위한 최초의 면역요법을 제공한다.

[0187] 임상시험은 경등도 내지 중등도 AD 및 중등도 AD에 대한 최초의 타우 항체 임상 2상 시험에서 일차 종결점을 충족했고, ADAS-Cog11로 측정될 때 위약에 비해 기준선으로부터의 인지 임상적 저하 속도를 감소시켰으며, AD 또는 관련 타우 병증 치료에서 항-타우 특이적 접근법에 대한 최초의 임상적 개념 증명이었다. 더욱이, 본원의 실시예에 제시된 바와 같이, 타우의 N 말단 영역에 결합하는 항체는 특히 기억 기능 상실의 속도를 감소시켜 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 임상적 저하 속도를 감소시킨다.

[0188] 본원에 개시된 임상 2상 시험은 경등도 내지 중등도 AD 환자(MMSE 16-21, CDR-GS 1 또는 2)를 대상으로 세모리네맙의 임상 효능, 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위해 설계된 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대

조, 병렬군 임상시험이었다. 이 연구에는 스크리닝 기간, 48주(코호트 1 참가자의 경우 1-49주 차) 또는 60주(코호트 2 참가자의 경우 1-61주 차)의 이중 맹검 치료 기간, 선택적 개방 표지 확장(OLE) 기간 및 안전성 추적 기간이 포함되었으며, ADAS-Cog11 및 ADCS-ADL 도구가 공동 일차 종결점으로, CDR-SB, MMSE 및 안전성이 이차 종결점으로 이용되었다. 이 연구는 전 세계 43개 연구 센터에서 272명의 참가자를 대상으로 진행되었다.

[0189] 본원에 개시된 임상시험은 타우 표적 요법이 타우 병증(타우병증)과 관련된 신경퇴행성 질환의 임상적 저하 속도를 감소시킨다는 첫 번째 증거를 제공한다. 이 임상 2상 연구의 주요 데이터는 다음을 입증하였다:

[0190] · 세모리네맙은 하나의 일차 종결점: ADAS-Cog11 - 인지 척도에서 위약에 비해 저하를 늦추어, ADAS-Cog11로 측정될 때 위약과 비교하여 기준선으로부터의 인지 저하 속도를 감소시키는 공동 일차 임상 종결점 중 하나를 충족하고; 그리고

[0191] · 세모리네맙은 허용 가능한 안전성 프로필을 갖고 예상치 못한 신호가 없어 안전하고 내약성이 양호하였다.

[0192] 이 연구는 또한 경등도 내지 중등도 AD 진단을 받은 환자의 인지 능력 저하, 특히 기억력 저하를 늦추는 데 효과적인 용량의 항-타우 항체를 입증하였다. 본 연구에서 4500 mg Q4W 투약 요법은 비임상 독성학 연구의 안전성 프로필, 임상 1상 연구(GN39058)의 안전성 및 PK 프로필, 표적 참여 모델링 활동의 결과를 고려하였다. 표적 참여 모델링 분석에서, 뇌의 간질액에서 세모리네맙에 의한 표적(즉, 타우) 참여율을 예측하기 위해 시뮬레이션을 수행하였다. 결과는 다양한 시나리오(예: 여러 혈장:뇌 분할 비율 및 세모리네맙 결합 친화성) 하에서 4500 mg 용량에 대해 높은 표적 참여(즉, > 80%)가 가능하다는 것을 입증하였다. 그럼에도 불구하고, 임상 효능에 필요한 표적 참여의 정도는 본 임상시험 결과 이전에는 알려지지 않았다.

[0193] 이 연구는 또한 놀랍게도 질병의 특정 단계, 즉 경등도 내지 중등도 AD 환자에서 임상 반응을 발견하였다. 이 연구에 참여한 환자들은 경등도 내지 중등도의 질병 중증도(전체적으로 모집단은 16-21점의 MMSE 및 1 또는 2의 CDR GS를 가졌다)를 갖는 AD에 대한 표준 연구 기준(NIA AA AD 진단 기준 및 지침에 따름)을 충족하였다.

[0194] 이론에 얽매이지 않고, 타우 병증은 질병의 이 단계에서 계속해서 증가하는 것으로 보인다(Jack et al. Lancet Neurol. 2013;12:207-16). AD의 경등도 내지 중등도 단계에서 타우의 확산을 표적으로 하는 것은 일부 실시형태에서, 질병의 이 단계에서 Aβ를 표적으로 하는 이전 개입보다 더 효과적인 것으로 입증되었지만 추가 임상적 저하를 개선하는 데는 실패하였다(Doody et al. N Engl J Med 2013; Doody et al. N Engl J Med 2014;370:311-21369:341-5; Salloway et al. N Engl J Med 2014;370:322-33; Egan et al. N Engl J Med 2018;378:1691-1703). Aβ 병리의 대부분의 축적은 AD 환자가 질병의 중등도 단계에 도달할 때 이미 발생했을 수 있는 반면, 타우 병증은 계속 증가하는 것으로 보인다(Jack et al. Lancet Neurol. 2013;12:207-16). 또한, AD의 다양한 단계에서 타우 병증은 다양한 기본 구성으로 나타날 수 있으며, 이는 타우 병증의 추가 확산 및 임상적 저하에 대한 타우 병증의 상대적 기여 둘 모두에서 서로 다른 역할을 할 수 있다. AD에서 확산되는 타우 종의 정확한 특성은 여전히 불확실하지만, 뇌 실질에서 타우 신경원섬유 엉킴의 구조 및 CSF에서 다양한 가용성 인산-타우 종의 상대적 풍부함이 질병 중증도가 증가함에 따라 진화할 수 있으므로, 다양한 항-타우 치료제가 질병의 여러 단계에서 차별적인 효능을 가질 수 있다. 그럼에도 불구하고, 30년이 넘는 기간 동안의 연구에서는 임상적 저하 속도를 감소시키기 위한 항-타우 접근법의 이용을 성공적으로 입증하지 못한 채 중등도 AD 환자에서 타우 병증이 계속 진행되는 것으로 나타났다. 예를 들어, 신경병리(Nelson et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2012;71:362-81), CSF 타우 수준(Kanai et al. Ann Neurol 1998;44:17-26) 및 PET 영상(Ishiki et al. PLoS One 2015;10:e0140311)을 통해 타우 지수를 검사하는 연구를 고려한다.

[0195] 본원에 개시된 임상 2상 시험은 또한 항-타우 항체 접근법이 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료한다는 것을 입증하였다. Aβ와 달리 타우는 혈관 구조에 침착되는 것으로 알려져 있지 않으며, 타우에 대한 항체의 투여는 일부 항 Aβ 치료법에서 볼 수 있는 혈관성 부종이나 미세출혈을 유발하지 않을 수 있다. 타우 병증은 질병에 걸린 뉴런의 세포질에서 주로 세포내에서 발생하고(Braak et al. Acta Neuropathol 2006;112:389-404) 세포외 공간의 가용성 타우가 CSF에서 발견된다(Blennow and Zetterberg, J Alzheimers Dis. 2009;18:413-7). 또한 세모리네맙은 이펙터 기능 감소와 관련된 IgG4 백본을 가지고 있다.

[0196] 한편, 뇌 혈관성 부종 및 미세출혈을 나타내는 것으로 생각되는 영상 이상 발생이 Aβ 펩티드를 표적으로 하는 면역 요법의 연구 이용과 관련하여 보고되었으며, 이는 아마도 혈관 내 또는 주변에 침착된 Aβ와 상호 작용하여 면역 반응을 유도하는 것일 수 있다. 이러한 영상 이상과 관련하여 나타나는 증상에는 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정 및 구토가 포함되는 것으로 보고되었다(Salloway et al. Neurology

2009;73:2061-70.; Sperling et al. Lancet Neurol. 2012;11:241-9). 본원 발명은 상기 부정적인 효과를 유발하지 않는 치료 유익성을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항-타우 항체의 투여 이후에 영상 이상이 발생하지 않는다. 일부 실시양태에서, 치료는 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정 및/또는 구토 없이 달성된다.

[0197] 일반적

[0198] 본원에 개시된 방법의 실시뿐만 아니라 본원에 개시된 조성물의 제조와 이용은 달리 명시하지 않는 한 당해 분야의 기술 내에 있는 분자생물학, 생화학, 염색질 구조 및 분석, 컴퓨터 화학, 세포 배양, 재조합 DNA 및 관련 분야의 통상적인 기술을 이용한다. 이러한 기술은 기존 문헌에 완전히 설명되어 있다.

[0199] "본원에서"라는 용어는 전체 개시를 의미한다.

[0200] 본원 발명의 다른 양상 및 본 명세서의 다른 부분(실시예에서만 설명된 실시형태 포함)에 기술된 것들을 포함하여 본원에 기술된 임의의 실시형태는 명시적으로 부인되거나 부적절하지 않는 한, 본원에 개시된 하나 이상의 다른 실시형태와 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 실시형태의 조합은 다중 종속항을 통해 청구된 특정 조합으로 제한되지 않는다.

[0201] 본원 발명에 언급된 임의의 간행물, 특허 및 공개된 특허 출원은 본원에 참고로 특이적으로 포함된다. 상충되는 경우, 특정한 정의를 포함하여 본 명세서가 우선한다.

[0202] 본 명세서 전반에 걸쳐, "포함하는", "함유하는" 또는 "특성화되는"과 동의어인 "포함하다"라는 단어 또는 "포함하다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 포괄적이거나 개방적이며 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 제외하지 않는다.

[0203] 본 명세서 전반에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포함하거나 포함하는(또는 이의 변형) 것으로 기술되는 경우, 조성물은 또한 언급된 성분으로 구성되거나 본질적으로 구성될 수 있는 것으로 고려된다. 유사하게, 방법 또는 프로세스가 특정 프로세스 단계를 갖거나 포함하거나 포함하는 것으로 설명되는 경우, 프로세스는 또한 언급된 처리 단계로 구성되거나 본질적으로 구성될 수 있다. 또한, 본원에 기술된 조성물 및 방법이 작동 가능하게 유지되는 한, 특정 작업을 수행하기 위한 단계의 순서 또는 순서는 중요하지 않은 것으로 이해되어야 한다. 또한 두 개 이상의 단계나 작업을 동시에 수행할 수도 있다.

[0204] "구성된"이라는 용어는 구체적으로 언급되지 않은 모든 요소, 단계 또는 성분을 제외한다.

[0205] "본질적으로 구성되는"이라는 용어는 개시의 범위를 특정 재료 또는 단계 및 본원 발명의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들로 제한한다.

[0206] "예를 들어" 또는 "예를 들면"이라는 용어 뒤에 나오는 모든 실례(들)는 포괄적이거나 제한적인 것으로 의미되지 않는다.

[0207] 단수 관사("a", "an" 및 "the")는 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 의미하기 위해 본원에서 이용된다. 실례로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0208] 본원에서 이용된 바와 같이, 본원 발명의 방법에 이용된 조성물에서 성분, 매개변수, 계산 또는 측정의 수량을 수식하는 용어 "약"은 예를 들면 현실 세계에서 단리된 폴리펩티드 또는 약학 조성물을 제조하는 데 이용되는 전형적인 측정 및 액체 취급 절차를 통해; 이러한 절차 중 부주의한 오류를 통해; 조성물을 제조하거나 방법을 수행하는 데 이용되는 성분의 제조, 공급원 또는 순도의 차이를 통해; 본원 발명의 조성물 또는 방법의 화학적 또는 물리적 속성에 실질적인 영향을 미치지 않는 다른 것들을 통해 발생할 수 있는 수치적 양의 변동을 의미한다. 이러한 변동은 소정의 값이나 범위의 전형적으로 10% 이내, 더 전형적으로는 5% 이내일 수 있다. 용어 "약"은 또한 특정 초기 혼합물로부터 생성된 조성물에 대한 상이한 평형 조건으로 인해 달라지는 양을 포함한다. "약"이라는 용어에 의한 수식 여부에 관계없이 단락에는 수량에 대한 등가물이 포함된다. 본원에서 값 또는 매개변수에 대한 "약"의 언급은 해당 값 또는 매개변수 자체에 관한 실시형태를 포함(및 설명)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 설명은 "X"에 관한 설명을 포함한다. 숫자 범위에는 범위를 정의하는 숫자가 포함된다.

[0209] 본원에서 이용된 "또는"이라는 용어는 문맥상 명백히 달리 표시되지 않는 한 "및/또는"을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0210] 본원 발명의 광범위한 범위를 제시하는 수치 범위와 매개변수가 근사치임에도 불구하고, 특정한 실례에 제시된 수치 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나 모든 수치 값에는 개별 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로

인해 필연적으로 발생하는 특정 오류가 본질적으로 포함된다. 더욱이, 본원에 개시된 모든 범위는 그 안에 포함된 임의의 모든 부분범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, "1 내지 10"의 언급된 범위는 최솟값 1 및 최댓값 10 사이(포함)의 모든 부분범위; 다시 말하면, 1 이상의 최솟값(예: 1 내지 6.1)으로 시작하여 10 이하의 최댓값(예: 5.5 내지 10)으로 끝나는 모든 부분범위를 포함하는 것으로 간주되어야 한다. 범위의 개시는 또한 해당 범위의 종료점의 개시로 간주되어야 한다.

[0211] 비록 본원에 설명된 것들과 유사하거나 균등한 방법과 재료 역시 본원 발명의 실시 또는 검사에 이용될 수 있긴 하지만, 예시적인 방법과 재료가 본원에 설명된다. 재료, 방법 및 실례는 단지 예시이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0212] 특정 정의 및 약어

[0213] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 이용된 기술 및 과학 용어는 본원 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. Singleton et al.et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994) 및 March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)는 당업자에게 본원 발명에 이용된 많은 용어에 대한 일반적인 가이드를 제공한다.

[0214] 본 명세서를 해석하기 위해 적절한 경우 다음 정의가 적용된다. 아래에 명시된 정의가 본원에 참조로 포함된 문서와 충돌하는 경우 아래에 명시된 정의가 우선한다.

[0215] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 범위에는 종료점 및 종료점 사이의 모든 지점이 포함된다. 따라서 예를 들어 2.0 내지 3.0의 범위에는 2.0, 3.0 및 2.0과 3.0 사이의 모든 지점이 포함된다.

[0216] 다음 용어는 달리 명시되지 않는 한 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 이해된다:

[0217] 물질, 화합물 또는 작용제를 개체에게 "투여하는" 또는 "투여"는 해당 물질, 화합물 또는 작용제를 개체, 또는 개체의 세포, 조직, 기관 또는 체액에 접촉시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 화합물 또는 작용제는 정맥내 또는 피하 투여될 수 있다. 투여는 또한, 예를 들면 1회, 수 회 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여에는 자가투여를 포함하는 직접 투여 및 약물을 처방하는 행위를 포함하는 간접 투여가 모두 포함된다. 예를 들어, 본원에서 이용된 바와 같이, 개체에게 약물을 자가투여하거나 다른 사람이 약물을 투여하도록 지시하고/하거나 개체에게 약물 처방을 제공하는 의사는 개체에게 약물을 투여하는 것이다. "투여하는", "투여" 및 "투여되는"이라는 용어는 "제공되는" 및 이의 다양한 형태와 상호교환적으로 이용된다.

[0218] 본원에서 이용된 "실질적으로 유사한" 또는 "실질적으로 동일한"이라는 관용구는 두 수치 값 사이의 충분히 높은 정도의 유사성을 의미하므로, 당업자는 두 값 사이의 차이가 상기 값(예: Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락에서 생물학적 및/또는 통계학적 유의성이 거의 또는 전혀 없는 것으로 간주할 것이다. 상기 두 값 사이의 차이는 값의 함수로서 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1% 미만이다.

[0219] 용어 "항체" 및 "면역글로불린"("Ig")은 가장 넓은 의미로 상호교환적으로 이용되며, 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 특정 표적 또는 항원, 예컨대 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 폴리펩티드 등을 인식하고 이에 결합할 수 있는 면역글로불린 분자(예: 완전 항체, 항체 단편 또는 변형된 항체)를 의미한다. 이 용어에는 단일클론 항체(예: 전장 또는 무손상 단일클론 항체), 다중클론 항체, 다가 항체(예: 이중특이적 항체), 다중에피토프 특이성을 갖는 항체, 단일 사슬 항체, 다중특이적 항체(예: 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 사중특이적 항체) 및 항체 단편(원하는 생물학적 활성을 나타내는 경우)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 이러한 항체는 키메라, 인간화, 인간, 합성 및/또는 친화성 성숙될 수 있다. 일부 실시형태에서, "항체" 및/또는 "면역글로불린"(Ig)은 선택적으로 이황화 결합으로 상호 연결되는 적어도 2개의 중쇄(H)(약 50-70 kDa) 및 2개의 경쇄(L)(약 25 kDa)을 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 경쇄에는 λ와 κ의 두 가지 유형이 있다. 인간의 경우 λ 및 κ 경쇄는 유사하지만 각 항체에는 한 가지 유형만 존재한다. 중쇄는 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 엡실론으로 분류되며 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로 항체의 아이소타입을 정의한다. 일반적으로 Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))(전체 내용이 참조로 포함됨)을 참조한다. 본원에 개시된 방법, 용도 및 이용을 위한 조성물은 IgG 항체를 활용한다.

[0220] 본원에서 이용된 용어 "아밀로이드 베타", "아밀로이드 β", "Abeta" 및 "Aβ"는 상호교환적으로 이용되며, 알

츠하이머 병 환자의 뇌에서 발견되는 아밀로이드 플라크의 주성분인 36-43개 아미노산 잔기의 펩티드를 의미한다.

[0221] 본원에서 이용된 용어 "추가 항-타우 항체" 및 "다른 항-타우 항체"는 상호교환적으로 이용되며 세모리네맙의 동일한 6개 CDR을 갖지 않는 항-타우 항체를 의미한다.

[0222] 본원에서 이용된 용어 "항원 결합 단편"은 항체 결합 특이성을 유지하는 항체의 부분(또는 단편)을 의미한다. 따라서, 본원에서 이용된 바와 같이, 항원 결합 단편은 참조 항체의 6개 CDR을 유지한다.

[0223] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 선천적 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖는 또는 본원에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 중쇄를 갖는 항체를 의미하기 위해 본원에서 상호교환적으로 이용된다.

[0224] "항체 단편"은 무손상 항체의 일부만을 포함하며, 여기서 상기 부분은 바람직하게는 무손상 항체 내에 존재할 때 해당 부분과 일반적으로 연관된 기능 중 적어도 하나, 전형적으로 대부분 또는 전부를 유지한다. 일부 실시형태에서, 항체 단편은 무손상 항체의 항원 결합 부위를 포함하고, 따라서 항원에 결합하는 능력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 항체 단편, 예를 들면 Fc 영역을 포함하는 항체 단편은 FcRn 결합, 항체 반감기 조절, ADCC 기능 및 보체 결합과 같이 무손상 항체 내에 존재할 때 일반적으로 Fc 영역과 연관된 생물학적 기능 중 적어도 하나를 유지한다. 일부 실시형태에서, 항체 단편은 무손상 항체와 실질적으로 유사한 생체내 반감기를 갖는 일가 항체이다. 예를 들어, 이런 항체 단편은 해당 단편에 생체내 안정성을 부여할 수 있는 Fc 서열에 연결된 항원 결합 팔을 포함할 수 있다. 항체 단편의 실례에는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, 디아바디, 선형 항체, 단일 사슬 항체 분자(예를 들면, scFv), 그리고 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0225] 본원에서 이용된 용어 "Fc", "Fc 영역" 또는 "Fc 도메인"은 본원에서 상호교환적으로 이용되고, 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 의미한다. 상기 용어에는 선천적 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역이 포함된다. 일부 실시형태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 중쇄의 Cys226으로부터, 또는 Pro230으로부터 카르복실 말단까지 걸쳐 있다. 하지만, Fc 영역의 C 말단 리신(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 명시되지 않으면, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에 설명된 바와 같이, EU 색인으로도 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다. 당업자는 EU 넘버링이 본원에 개시된 서열의 잔기 넘버링과 상이할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 당업자는 서열번호: 11에서 잔기 넘버링을 기반으로 한 S225P, M249Y, S251T 및 T253E 돌연변이가 EU 넘버링에 따른 S228P, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이임을 인식할 것이다. IgG의 경우, Fc 도메인은 면역글로불린 도메인 Cγ2와 Cγ3 및 Cγ1과 Cγ2 사이에 하부 힌지 영역을 포함한다.

[0226] 본원에서 이용된 용어 "Fc 변이체" 또는 "변이체 Fc"는 Fc 도메인에 아미노산 변형을 포함하는 단백질을 의미한다.

[0227] 본원에 이용된 용어 "Fc 감마 수용체", "Fc-감마 수용체", "FcγR" 및 "Fc감마R"은 상호교환적으로 사용되고, IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 FcγR 유전자에 의해 인코딩되는 단백질 패밀리의 임의의 구성원을 의미한다. FcγR은 임의의 유기체로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, FcγR은 인간 FcγR이다. 인간에서 이러한 패밀리에는 동종형 FcγRIa, FcγRIb 및 FcγRIc를 포함한 FcγRI(CD64); 동종형 FcγRIIa(알로타입 H131과 R131 포함), FcγRIIb(FcγRIIb-1과 FcγRIIb-2 포함) 및 FcγRIIc를 포함한 FcγRII(CD32); 그리고 동종형 FcγRIIIa(알로타입 V158과 F158 포함) 및 FcγRIIIb(알로타입 FcγRIIb-NA1과 FcγRIIb-NA2 포함)를 포함한 FcγRIII(CD16)(Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65, 전적으로 참조로 포함됨)뿐만 아니라 임의의 발견되지 않은 인간 FcγR 또는 FcγR 동종형 또는 알로타입이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0228] 본원에서 이용된 용어 "FcRn" 또는 "신생아 Fc 수용체"는 IgG 항체 Fc 영역에 결합하고 FcRn 유전자에 의해 적어도 부분적으로 인코딩되는 단백질을 의미한다. FcRn은 임의의 유기체로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, FcRn은 인간 FcRn이다. 당해 분야에 알려진 바와 같이, 기능적 FcRn 단백질은 중쇄와 경쇄로 종종 언급되는 2개의 폴리펩티드를 포함한다. 경쇄는 베타-2-마이크로글로불린이고, 중쇄는 FcRn 유전자에 의해 인코딩된다. 본원에서 달리 명시되지 않으면, FcRn 또는 FcRn 단백질은 FcRn 중쇄와 베타-2-마이크로글로불린의 복합체를 의미한다. 다양한 FcRn 변이체가 FcRn 수용체에 대한 결합을 증가시키고, 일부 경우에 혈청 반감기를 증가시키는 데 이용될 수 있다. 일반적으로, 달리 명시되지 않으면, 본원에 개시된 Fc 단량체는 FcRn 수용체에 대한 결합을

유지한다(그리고, 아래에 지적된 바와 같이, FcRn 수용체에 대한 결합을 증가시키기 위해 아미노산 변이체를 포함할 수 있다).

[0229] 본원에서 이용된 용어 "이펙터 기능"은 항체의 Fc 영역에 기인하는 생물학적 활성을 의미하며, 이는 항체 아이소타입에 따라 다양하고 항체 Fc 영역과 Fc 수용체 또는 다른 이펙터 분자(예를 들면, Fc 수용체 유사(FcRL) 분자, 보체 성분 C1q 및 삼자 모티프 함유 단백질 21(TRIM21))의 상호작용으로 인해 발생한다. 항체 이펙터 기능의 실례에는 C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체(예를 들면, B 세포 수용체)의 하향조절; 그리고 B 세포 활성화가 포함된다. 야생형 IgG4 항체는 야생형 IgG1 항체보다 더 적은 이펙터 기능을 갖는 것으로 당해 분야에 알려져 있다. 이펙터 기능에는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC), 항체 의존성 세포 매개 식균작용(ADCP) 및 보체 의존성 세포독성(CDC)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 본원에서 이용된 용어 "ADCC" 또는 "항체 의존성 세포 매개 세포독성"은 FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포 상에서 결합된 항체를 인식하고 이어서 표적 세포의 용해를 유발하는 세포 매개 반응을 의미한다. ADCC는 FcγRIIIa에 대한 결합과 상관관계가 있으며; FcγRIIIa에 대한 결합 증가는 ADCC 활성 증가로 이어진다. 본원에서 논의된 바와 같이, 본원 발명의 많은 실시형태는 ADCC 활성을 완전하게 제거한다. 본원에서 이용된 용어 "ADCP" 또는 "항체 의존성 세포 매개 식균작용"은 FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포 상에서 결합된 항체를 인식하고 이어서 표적 세포의 식균작용을 유발하는 세포 매개 반응을 의미한다. 본원에서 이용된 용어 "CDC" 또는 "보체 의존성 세포독성"은 표적 세포 상의 항원에 대한 항체의 결합에 의해 촉발되는 고전적 보체 경로의 활성화를 유도하는 이펙터 기능을 의미하며, 이는 혈액 내 보체 관련 단백질 그룹을 포함하는 일련의 캐스케이드를 활성화한다.

[0230] 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 분석에서 항원에 대한 참조 항체의 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 의미하고, 반대로 참조 항체는 경쟁 분석에서 항원에 대한 항체의 결합을 50% 이상 차단한다.

[0231] 본원에서 이용된 "친화성" 또는 "결합 친화성"은 분자(예를 들면, 항체)의 단일 결합 부위 및 이의 결합 파트너(예를 들면, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 의미한다. 달리 표시되지 않으면, 본원에서 이용된 "결합 친화성"은 결합 쌍의 구성원(예를 들면, 항체 결합 팔 및 항원) 사이에 1:1 상호작용을 반영하는 내재성 결합 친화성을 의미한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로, 해리 상수(Kd)에 의해 표현될 수 있다. 친화성은 본원에 설명된 것들을 포함한, 당해 분야에 알려진 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있는데, 이들 중 임의의 것이 본원 발명의 목적을 위해 이용될 수 있다. Kd 결합 친화성 상수는 예를 들면 BIACORE® 시스템(Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden 및 Piscataway, N.J.)을 이용한 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정될 수 있다 또한, 각각 본원에 참조로 포함되는 Jonsson et al., Ann. Biol. Clin. 51:19 26 (1993); Jonsson et al., Biotechniques 11:620 627 (1991); Jonsson et al., J. Mol. Recognit. 8:125 131 (1995); Johnsson et al., Anal. Biochem. 198:268 277 (1991); Hearty S et al., Methods Mol Biol. 907:411-42 (2012)를 참조한다. KD는 또한 KinExA® 시스템(Sapidyne Instruments, Hanover, Germany 및 Boise, ID)을 이용하여 측정될 수 있다.

[0232] 본원에서 이용된 용어 "아미노산" 및 "아미노산 동일성"은 DNA와 RNA에 의해 코딩되는 20개의 자연 발생 아미노산 중 하나를 의미한다.

[0233] 본원에서 이용된 용어 "아미노산 치환" 또는 "치환"은 상이한 아미노산을 갖는 부모 폴리펩티드 서열 내 특정 위치에서 아미노산의 대체를 의미한다. 특히, 일부 실시형태에서, 치환은 특정 위치에서 자연적으로 발생하지 않거나, 유기체 내에서 또는 임의의 유기체에서 자연적으로 발생하지 않는 아미노산으로의 치환이다. 예를 들어, 치환 E272Y는 위치 272의 글루타민산이 티로신으로 대체되는 변이체 폴리펩티드, 이 경우에 있어서 Fc 변이체를 의미한다. 명확하게 말하면, 핵산 코딩 서열은 변경하지만 시작 아미노산은 변경하지 않도록 조작된 단백질(예를 들면 숙주 유기체 발현 수준을 증가시키기 위해 CGG(아르기닌을 인코딩)를 CGA(여전히 아르기닌을 코딩함)로 교환함)은 "아미노산 치환"이 아니다; 즉, 동일한 단백질을 인코딩하는 새로운 유전자가 생성되었음에도 불구하고, 단백질이 시작했던 특정 위치에 동일한 아미노산을 갖는 경우 이는 아미노산 치환으로 간주되지 않는다.

[0234] 본원에서 이용된 용어 "아미노산 삽입", "아미노산 추가" 또는 "추가" 또는 "삽입"은 부모 폴리펩티드 서열 내 특정 위치에서 아미노산 서열의 추가를 의미한다. 예를 들어, -233E, _233E 또는 233E는 위치 233 뒤에 및 위치 234 앞에 글루타민산의 삽입을 지정한다. 추가적으로, -233ADE, _233ADE 또는 233ADE는 위치 233 뒤에 및 위치 234 앞에 AlaAspGlu의 삽입을 지정한다.

[0235] 본원에서 이용된 용어 "아미노산 결실" 또는 "결실"은 부모 폴리펩티드 서열 내 특정 위치에서 아미노산 서열의

제거를 의미한다. 예를 들어, E233- 또는 E233#, E233( ), E233_ 또는 E233del은 위치 233에서 글루타민산의 결실을 지정한다. 추가적으로, EDA233-, EDA233_ 또는 EDA233#은 위치 233에서 시작하는 서열 GluAspAla의 결실을 지정한다.

[0236] 본원에서 이용된 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 의미하기 위해 상호교환적으로 이용된다.

[0237] "친화성 성숙된" 항체는 변형을 갖지 않는 부모 항체와 비교하여, 하나 이상의 초가변 영역(HVR)에서 하나 이상의 변형을 갖는 항체를 의미하는데, 이런 변형은 항원에 대한 항체의 친화성에서 개선을 유발한다.

[0238] "선천적 항체"는 변화하는 구조를 갖는 자연 발생 면역글로불린 분자를 의미한다. 예를 들어, 선천적 IgG 항체는 디설피드 결합되는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성되는, 약 150,000 달톤의 이종사량체성 당단백질이다. N 말단으로부터 C 말단으로, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VH), 그 이후에 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N 말단으로부터 C 말단으로, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VL), 그 이후에 불변 경쇄(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 근거하여, 카파 (κ) 및 람다(λ)로 불리는 두 가지 유형 중 한 가지에 배정될 수 있다.

[0239] 참조 폴리펩티드 서열에 대하여 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성"은 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 필요하면, 갭을 도입한 후에, 그리고 임의의 보존성 치환을 서열 동일성의 일부로서 고려하지 않고, 참조 폴리펩티드 서열 내에 아미노산 잔기와 동일한, 후보 서열 내에 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하는 목적을 위한 정렬은 당해 분야의 기술 범위 안에 있는 다양한 방식으로, 예를 들면, 공개적으로 가용한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하기 위해 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 하지만, 본원에서 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 이용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 저술되었고, 소스 코드가 사용자 문서로 미국 Copyright Office, Washington D.C., 20559에 제출되었는데, 여기서 이것은 미국 Copyright 등록 번호 TXU510087하에 등록된다. ALIGN-2 프로그램은 Genentech, Inc., South San Francisco, California로부터 공개적으로 가용하거나, 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함한 UNIX 운영 체계에 이용하기 위해 편집되어야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에 의해 세팅되고 변하지 않는다.

[0240] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 이용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 B에 대한 소정의 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성(이것은 대안적으로, 소정의 아미노산 서열 B에 대해 일정한 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있다)은 아래와 같이 계산된다:

[0241] 100 곱하기 분율(X/Y)

[0242] 여기서 X는 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해, 상기 프로그램의 A와 B의 정렬에서 동일한 정합으로서 채점된 아미노산 잔기의 숫자이고, 여기서 Y는 B에서 아미노산 잔기의 총수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동등하지 않은 경우에, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성은 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동등하지 않을 것으로 인지될 것이다. 달리 명시되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 직전 단락에 설명된 바와 같이 획득된다.

[0243] 본원에서 이용된 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 동질성 항체의 모집단으로부터 획득된 항체를 의미한다, 다시 말하면, 상기 모집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는, 단일클론 항체 제조물의 생산 동안 발생하는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고, 동일하고 및/또는 동일한 에피토프에 결합한다. 단일클론 항체는 고도로 특이적이고 단일 항원에 대해 지향된다. 게다가, 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다중클론 항체 제조물과는 대조적으로, 각 단일클론 항체는 항원 상에서 단일 결정인자에 대해 지향된다. 수식어 "단일클론"은 항체의 실질적으로 균질한 모집단으로부터 획득되는 항체의 특징을 표시하고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생성을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다. 예를 들어, 본원 발명에 따라 이용되는 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지 전시 방법, 그리고 인간 면역글로불린 유전자좌 중 전부 또는 일부를 포함하는 유전자도입 동물을 활용하는 방법이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.

[0244] 본원에서 단일클론 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이들 서열에 상동하고, 반면 사슬(들)의 나머지 부분이 다른 종으로부터 유래되거나 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이들 서열에 상동한 "키메라" 항체뿐만 아니라 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이런 항체의 단편을 특정적으로 포함한다(미국 특허 번호 4,816,567; and Morrison et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 :6851-6855 (1984)).

[0245] 항체의 "부류"는 이의 중쇄에 의해 소유된 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 의미한다. 항체의 5가지 주요 부류: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 있고, 이들 중 몇몇은 하위부류(또는 "아이소타입"), 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 더 세분화될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각, α, δ, ε, γ 및 μ로 불린다.

[0246] 비인간(예를 들면, 뮤린) 항체의 "인간화" 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함하는 키메라 항체이다. "인간화 항체"는 비인간 HVR로부터 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 의미한다. 대부분의 경우에, 인간화 항체는 수용자의 초가변 영역으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화성 및 수용력을 갖는, 비인간 종(공여자 항체), 예컨대 생쥐, 쥐, 토끼 또는 비인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린(수용자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 프레임워크 잔기(FR)가 상응하는 비인간 잔기에 의해 대체된다. 게다가, 인간화 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 더욱 정밀화하기 위해 만들어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것인데, 여기서 초가변 루프의 전부 또는 실질적으로 전부가 비인간 면역글로불린의 것들에 상응하고, FR의 전부 또는 실질적으로 전부가 인간 면역글로불린 서열의 것들이다. 인간화 항체는 선택적으로 또한, 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가 상세를 위해, Jones et al, Nature 321 :522-525 (1986); Riechmann et al, Nature 332:323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)을 참조한다. 또한 다음 검토 논문 및 그 안에 인용된 참고문헌을 참조한다: Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1 : 105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23: 1035-1038 (1995); Hurle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994).

[0247] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되고/생산되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-인코딩 서열을 활용하는 비인간 공급원으로부터 유래된, 예를 들면 본원에 개시된 바와 같은 인간 항체를 만들기 위한 임의의 기술을 이용하여 만들어진 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 소유하는 것이다. 이런 기술에는 인간 유래 조합 라이브러리, 예컨대 파지 전시 라이브러리의 스크리닝(참조: 예를 들면, Marks et al, J. Mol. Biol, 222: 581-597 (1991) 및 Hoogenboom et al, Nucl. Acids Res., 19: 4133-4137 (1991)); 인간 단일클론 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 생쥐-인간 헤테로골수종 세포주의 이용(참조: 예를 들면, Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 55-93 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991)); 그리고 내인성 면역글로불린 생산의 부재 시 인간 항체의 완전한 레퍼토리를 생산할 수 있는 유전자도입 동물(예를 들면, 생쥐)에서 단일클론 항체 생성(참조: 예를 들면, Jakobovits et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 90: 2551 (1993); Jakobovits et al., Nature, 362: 255 (1993); Bruggermann et al.,Year in Immunol, 7: 33 (1993))이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 인간 항체의 이러한 정의는 비인간 동물로부터의 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 특정적으로 배제한다.

[0248] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체를 항원에 결합시키는 데 관련되는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 의미한다. 선천적 항체의 중쇄와 경쇄의 가변 도메인(각각, VH와 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 갖는데, 각 도메인이 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 초가변 영역(HVR)을 포함한다. (참조: 예를 들면, Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)). 단일 VH 또는 VL 도메인이 항원 결합 특이성을 부여하는 데 충분할 수 있다. 게다가, 특정 항원에 결합하는 항체는 각각, 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝하기 위해, 항원에 결합하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 이용하여 단리될 수 있다(참조: 예를 들면, Portolano et al, J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al, Nature 352:624-628 (1991)).

[0249] 본원에서 이용될 때, 용어 "초가변 영역", "HVR" 또는 "HV"는 서열에서 초가변성이고 및/또는 구조적으로 정의된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 의미하고 및/또는 항원 접촉 잔기("항원 접촉")를 포함한다. 일반적으로, 항체는 6개의 초가변 영역: VH에서 3개(H1, H2, H3), 그리고 VL에서 3개(L1, L2, L3)를 포함한다.

다수의 초가변 영역 묘사가 본원에서 이용되고 포괄된다. Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성에 근거되고, 가장 흔히 이용되는 것이다(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Chothia는 그 대신에, 구조적 루프의 위치를 의미한다(Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). AbM 초가변 영역은 Kabat CDR 및 Chothia 구조적 루프 사이의 타협을 나타내고, Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 이용된다. "접촉" 초가변 영역은 가용한 복합 결정 구조의 분석에 근거된다.

[0250] 본원에서 예시적인 HVR은 다음을 포함한다:

[0251] (a) 아미노산 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 91-96(L3), 26-32(H1), 53-55(H2), 그리고 96-101(H3)에서 발생하는 초가변 루프(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));

[0252] (b) 아미노산 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 89-97(L3), 31-35b(H1), 50-65(H2), 그리고 95-102(H3)에서 발생하는 CDR(Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest,* 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

[0253] (c) 아미노산 잔기 27c-36(L1), 46-55(L2), 89-96(L3), 30-35b(H1), 47-58(H2), 그리고 93-101(H3)에서 발생하는 항원 접촉(MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 그리고

[0254] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 그리고 94-102 (H3)를 포함한, (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.

[0255] 달리 표시되지 않으면, HVR 잔기 및 가변 도메인에서 다른 잔기(예를 들면, FR 잔기)는 본원에서 Kabat et al., *위와 같음*에 따라 넘버링된다.

[0256] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인: FR1, FR2, FR3 및 FR4를 포함한다. 따라서, HVR과 FR 서열은 일반적으로 VH(또는 VL)에서 아래의 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2- H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0257] 본원에서 목적으로 "수용자 인간 프레임워크"는 아래에 정의된 바와 같이, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"로부터 유래된" 수용자 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 이것은 아미노산 서열 변화를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아미노산 변화의 개수는 10 이하, 9 이하, 8 이하, 7 이하, 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하, 또는 2 이하이다. 일부 실시형태에서, VL 수용자 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 서열에서 동일하다.

[0258] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열은 가변 도메인 서열의 하위군으로부터 유래된다. 일반적으로, 서열의 하위군은 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), Vols. 1-3의 경우에서와 같은 하위군이다. 일부 실시형태에서, VL의 경우, 하위군은 하위군 카파 I이다. 일부 실시형태에서, VH의 경우, 하위군은 Kabat et al.의 경우에서와 같은 하위군 III이다.

[0259] "면역접합체"는 추가 요법(추가 치료제)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 이종성 분자(들)에 접합된 항체이다.

[0260] "나신 항체"는 이종성 모이어티(예를 들면, 추가 치료 모이어티) 또는 방사성 표지에 접합되지 않는 항체를 의미한다. 나신 항체는 약학 제제 내에 존재할 수 있다.

[0261] "단리된 항체"는 자연 환경의 성분으로부터 확인되고, 분리되고 및/또는 회수된 것이다. 자연 환경의 오염체 성분은 상기 항체에 대한 진단적 또는 치료적 이용을 간섭하는 물질이고, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 예를 들면, 전기영동(예를 들면, SDS-PAGE, 등전위 초점 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들면, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정될 때, 95% 또는 99%보다 높은 순도로 정제된다. 항체 순도의 평가를 위한 방법에 관한 검토를 위해, 예를 들면, Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)을 참조한다.

[0262] 용어 "핵산", "폴리뉴클레오티드" 및 "올리고뉴클레오티드"는 상호교환적으로 이용되며, 선형 또는 환상 입체형

태에서 및 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태에서 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 중합체를 의미한다. 본원 발명의 목적을 위해, 이들 용어는 중합체의 길이에 대하여 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0263] 본원에서 이용된 용어 "위치"는 단백질 또는 폴리뉴클레오티드의 서열 내에 위치를 의미한다. 위치는 연속적으로, 또는 확립된 형식, 예를 들면 항체 넘버링을 위한 EU 색인에 따라 넘버링될 수 있다. 위치는 참조 서열을 기준으로 정의될 수 있다. 이런 경우에, 참조 서열은 비교 목적으로 제공된다.

[0264] 본원에서 이용된 용어 "잔기"는 단백질 내에 위치 및 이의 연관된 아미노산 동일성을 의미한다. 예를 들어, 아스파라긴 297(Asn297 또는 N297로도 지칭됨)은 특정 단백질 내에 위치 297에서 잔기이다.

[0265] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환적으로 이용되고, 외인성 핵산이 도입된 세포 및 이런 세포의 자손을 의미한다. 숙주 세포에는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"가 포함되는데, 이들은 계대 (passage)의 횟수에 상관없이, 일차 형질전환된 세포 및 이것으로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 핵산 함량에서 부모 세포와 완전하게 동일하지 않을 수도 있으며 돌연변이를 포함할 수도 있다. 최초 형질전환된 세포에 대해 스크리닝되거나 선별된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손은 본원에 포함된다.

[0266] "단리된 핵산"은 이의 자연 환경의 구성요소로부터 분리된 핵산 분자를 의미한다. 단리된 핵산에는 핵산 분자를 통상적으로 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자가 포함되지만, 상기 핵산 분자는 염색체외에 또는 자연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.

[0267] "항-타우 항체를 인코딩하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄와 경쇄(또는 이들의 단편)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 분자, 단일 벡터 또는 별개의 벡터에서 이런 핵산 분자(들), 그리고 숙주 세포 내에 하나 이상의 위치에서 존재하는 이런 핵산 분자(들)를 의미한다.

[0268] 본원에서 이용된 용어 "벡터"는 자신이 연관되는 다른 핵산을 증식할 수 있는 핵산 분자를 의미한다. 상기 용어는 자기 복제 핵산 구조로서 벡터뿐만 아니라 이것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 통합된 벡터를 포함한다. 일정한 벡터는 그들이 작동가능하게 연결되는 핵산의 발현을 주도할 수 있다. 이런 벡터는 본원에서 "발현 벡터"로 지칭된다.

[0269] 본원에서 이용된 용어 "표적"은 달리 표시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류(예를 들면, 인간) 및 설치류(예를 들면, 생쥐와 쥐)를 포함한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 분자를 의미한다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 표적뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 표적의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, 표적의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다.

[0270] 용어 "항-표적 항체" 또는 "표적에 결합하는 항체"는 항체가 표적을 표적으로 하는 데 있어서 진단 시약 및/또는 치료제로서 유용할 만큼 충분한 친화성으로 표적에 결합할 수 있는 항체를 의미한다. 일부 실시형태에서, 관련 없는, 비-표적 단백질에 대한 항-표적 항체의 결합 정도는 예를 들면, 방사면역분석(RIA)에 의해 측정될 때 표적에 대한 상기 항체의 결합의 약 10%보다 적다. 일정한 실시형태에서, 항-표적 항체는 상이한 종 사이에서 보존되는 표적의 에피토프에 결합한다.

[0271] 본원에서 이용된 용어 "타우"는 달리 표시되지 않으면, 포유동물, 예컨대 영장류(예를 들면, 인간) 및 설치류(예를 들면, 생쥐와 쥐)를 포함한, 임의의 척추동물 공급원으로부터 임의의 선천적 타우를 의미한다. 상기 용어는 "전장"의 처리되지 않은 타우뿐만 아니라 세포에서 처리로부터 발생하는 타우의 임의의 형태를 포괄한다. 상기 용어는 또한, 타우의 자연 발생 변이체, 예를 들면, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다. 타우는 상이한 형태로 존재하는 것으로 알려져 있다. 타우의 구조 및 서열은 당업자에게 널리 알려져 있으며, 상기 펩티드를 생성하거나 뇌 및 기타 조직으로부터 이들을 추출하는 방법 또한 알려져 있다. 타우 및 타우 펩티드는 다양한 형태로 상업적으로 가용하다.

[0272] 본원에서 이용된 용어 "pTau"는 세린, 트레오닌 또는 티로신 잔기가 공유적으로 결합된 인산염 기의 추가에 의해 단백질 키나아제에 의해 인산화되는 타우를 의미한다. 일부 실시형태에서, pTau는 세린 또는 트레오닌 잔기 상에서 인산화된다. 일부 실시형태에서, pTau는 위치 409의 세린 및/또는 위치 404의 세린 상에서 인산화된다. 타우 상에서 추가 인산화 부위에는 Thr181, Ser199, Ser202, Thr205, Thr217, Thr231, Ser235, Ser422 및 Thr534가 제한 없이 포함된다.

[0273] 본원에서 이용된 용어 "가용성 타우" 또는 "가용성 타우 단백질"은 가용화된 타우 단백질/펩티드 단량체, 타우 유사 펩티드/단백질, 변형된 또는 절두된 타우 펩티드/단백질, 및/또는 타우 펩티드/단백질 단량체의 다른 유도

체를 의미하는데, 여기서 이들 모두 가용성, 실질적으로 가용성, 또는 완전히 가용성이다. "가용성 타우"는 또한 가용성, 실질적으로 가용성, 또는 완전히 가용성인 타우 단백질 소중합체를 의미한다. 반대로, "가용성 타우"는 신경원섬유 엉킴(NFT)을 제외한다.

[0274] 본원에서 이용된 용어 "불용성 타우"는 타우 펩티드 또는 단백질, 타우 유사 펩티드/단백질, 변형된 또는 절두된 타우 펩티드/단백질, 및/또는 타우 펩티드/단백질의 다른 유도체의 다중 응집된 단량체를 의미하는데, 여기서 이들 모두 포유류 또는 인간 신체에서, 더욱 특히 뇌에서 불용성이다. 불용성 타우는 일반적으로 시험관내 수성 매질에서뿐만 아니라 생체내 포유류 또는 인간 신체, 더욱 특히 뇌에서 불용성인 소중합체성 또는 중합성 구조를 형성한다. "불용성 타우"에는 특히 신경원섬유 엉킴(NFT)이 포함된다.

[0275] 본원에서 이용된 용어 "단량체성 타우", "타우 단량체" 및 "타우의 단량체성 형태"는 수성 매질에서 응집된 복합체 없이 완전히 (또는 실질적으로) 가용화된 타우 단백질을 의미한다.

[0276] 본원에서 이용된 용어 "응집된 타우", "소중합체성 타우", "타우 소중합체" 및 "타우의 소중합체성 형태"는 포유류 또는 인간 신체에서, 더욱 특히 뇌에서 불용성인 타우 펩티드 또는 단백질, 타우 유사 펩티드/단백질, 변형된 또는 절두된 타우 펩티드/단백질, 및/또는 소중합체성 또는 중합성 구조를 형성하는 타우 펩티드/단백질의 다른 유도체의 다중 응집된 단량체를 의미한다. 일반적으로, 응집된 타우는 시험관내 수성 매질에서뿐만 아니라 생체내 포유류 또는 인간 신체에서, 더욱 특히 뇌에서 불용성(완전히 불용성, 또는 실질적으로 불용성)이다.

[0277] 본원에서 이용된 용어 "pTau PHF", "PHF" 및 "쌍 나선형 필라멘트"는 전자 현미경으로 볼 수 있는 160 nm의 주기로 나선형으로 감긴 필라멘트 쌍을 의미한다. 폭은 10 및 22 nm 사이에서 다양하다. PHF는 AD 및 신경망 실의 신경원섬유 엉킴에서 주요 구조이다. PHF는 또한 신경반과 연관된, 전부는 아니지만 일부 이영양성 신경돌기에서 목격될 수 있다. PHF의 주요 성분은 미세소관 관련 단백질 타우의 과인산화된 형태이다. PHF는 이황화물 연결된 역평행 과인산화 타우 단백질로 부분적으로 구성될 수 있다. PHF 타우는 C 말단의 20개 아미노산 잔기가 절두될 수 있다. PHF 형성의 근원적인 기전은 불확실하지만 타우의 과인산화가 이것을 미세소관으로부터 분리하여, PHF가 뉴런 내부에서 형성될 수 있는 타우의 가용성 풀을 증가시킬 수 있다.

[0278] 용어 "타우 병증", "타우병증", "타우 단백질 관련 질병" 또는 "타우 관련 질병"은 본원에서 상호교환적으로 이용되며, 신경원섬유 또는 신경망 실의 형성에 의해 유발되거나 이와 연관된 것들을 포함하여, 환자 뇌의 세포외 공간에서 타우 응집체에 의해 유발되거나 이와 연관된 질병과 장애의 그룹을 의미한다. 이런 질병에는 신경 질환, 예컨대 AD, 그리고 인지 능력 상실에 의해 특성화되는 질병 또는 장애가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 타우 병증의 무제한적 실례에는 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 크로이츠펠트-야곱병, 권투 선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈투로이슬러-샤인커병, 봉입체 근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 괌의 근위축성 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합체, 신경원섬유 엉킴을 동반한 비-괌형 운동 뉴런 질환, 호은성 그레인 치매, 피질기저핵 변성, 석회화를 동반한 미만성 신경원섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 17번 염색체 관련 파킨슨증을 동반한 전두측두엽 치매, 할레보르덴-슈패츠병, 다계통 위축, 니만-피크병 C형, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 픽병, 진행성 피질하 신경아교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화성 범뇌염, 엉킴만 있는 치매, 뇌염후 파킨슨증, 그리고 근긴장성 이영양증이 포함된다. 일부 실시형태에서, 타우병증은 진행성 핵상 마비이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증은 경등도 내지 중등도 AD에서 발견된 것과 실질적으로 유사한 환자 뇌의 세포외 공간에서 타우 병증에 의해 특성화되며, 본원에서 이런 타우 병증은 경등도 내지 중등도 AD에 관련된 타우 병증 또는 "관련 타우 병증"으로 지칭된다. 일부 실시형태에서, 타우 병증은 AD이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증은 경등도 내지 중등도 AD이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증은 중등도 AD이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증은 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD이다.

[0279] "타우 양성" 개체는 타우 병증의 전형적인 뇌 타우 동종형 및/또는 수준을 갖는 환자, 예를 들면 양성 타우 양전자 방출 단층촬영(PET) 스캔(예를 들면, 양성 [^{18}F]GTP1 스캔)을 갖는 환자; 및/또는 타우병증에 특유한 타우 혈청 또는 혈장 검출을 갖는 환자; 및/또는 타우병증에 특유한 타우 CSF 검출을 갖는 환자를 의미한다. 일부 실시형태에서, 타우 부하는 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 나타나는 것과 일치한다. 현재 타우 PET 추적자는 AD 타우 침착물만을 신뢰성 있게 검출하며, PSP, FTD 또는 CTE 타우 침착물을 일관되게 표지화/검출하지 못한다. 상승된 ptau181, ptau217 및 ptau 231은 AD에 대해 상대적으로 특이적이고 일반적으로 다른 타우병증에서는 상승된 것으로 발견되지 않는다는 결론이 나온다.

[0280] 알츠하이머병("AD")은 일반적으로 임상 병력, 임상 검사 및 확립된 영상화 양식을 기반으로 하여 진단된다.

[0281] Abeta 양성이 AD 진단에 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, AD 환자는 아밀로이드 양성인 것으로 결정된다

(McKhann et al. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9; Dubois et al. *Lancet Neurol.* 2014;13:614-29). Abeta 침착의 바이오마커 증거는 감소된 CSF Abeta1-42 수준(예를 들면, 미리 지정된 컷오프 지점 및 Roche Diagnostics Elecsys® β 아밀로이드 [1-42] 면역분석(컷오프 미만; ≤ 1,000 pg/ mL)을 이용하여) 및/또는 아밀로이드 PET 영상을 통한 뇌의 중앙 집중식 시각적 평가에 의해 평가될 수 있다. 양쪽 접근법은 부검 시 Aβ 병리의 "최적 표준"과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다(Shaw et al. Ann Neurol. 2009:65;403-13; Clark et al. JAMA 2011;305:275-83; Le Bastard et al. J Alzheimer's Dis 2013;33:117-31)(임상 연구에 등록하기 위해 이러한 접근법을 이용하는 실시예 1을 참조한다).

[0282] 이 접근법은 아밀로이드 PET 영상 및 CSF 바이오마커 사이의 일관성을 표시하는 새로운 증거와 일치한다. 낮은 CSF Aβ 1-42는 Pittsburgh 화합물 B 아밀로이드 PET 영상으로 측정될 때 생체내 Aβ 피질 부하와 역 관계를 보여준다(Fagan et al. Ann Neurol. 2006;59:512-9; Forsberg et al. Neurobiol Aging 2008;29:1456-65; Tolboom et al. J Nucl Med 2009;50:1464-70). 다양한 AD 중증도에 걸쳐 광범위한 모집단에서 아밀로이드 PET 영상 및 낮은 CSF Aβ 1-42를 통해 얻은 정보에는 일치가 있다(치매 전부터 경등도 내지 중등도 AD까지; Jagust et al. Neurology 2009;73:1193-9; Fagan et al. Arch Neurol. 2011;68:1137-44; Landau et al. Ann Neurol. 2013;74:826-36; Zwan et al. J Alzheimer's Dis 2014;41:801-7).

[0283] 게다가, AD에 대한 NIA AA 진단 기준 및 지침뿐만 아니라 유럽의약품청 인체용 의약품 위원회의 적격 의견서 둘 모두 경등도 내지 중등도 AD 치매에 대한 시험을 강화하기 위한 CSF 바이오마커 및/또는 PET 아밀로이드 영상의 이용을 권장하였으며(2012), 미국 식품의약국(FDA) 지침 초안은 초기 AD에 대해 그렇게 하였다(2018). 비록 FDA 지침이 개체가 경등도 인지 장애를 나타내는 초기 단계의 AD를 언급하고 있긴 하지만, 아밀로이드 병리의 바이오마커는 또한 중등도 AD 환자 선택에 가치를 더할 것으로 예상된다. AD를 진단하기 위한 추가 상세는 아래의 표 1에 제공된다.

[0284] 표 1

표 1

[0285]

확실성 수준이 증가된 추정 AD 치매	문서화된 감소가 있는 추정 알츠하이머병 치매 추정 AD 치매에 대한 핵심 임상 기준을 충족하는 사람의 경우, 문서화된 인지 저하로 인해 해당 상태가 활발하고 진화하는 병리학적 과정을 나타낸다는 확실성이 증가하지만, 해당 과정이 AD 병태생리학의 과정이라는 확실성이 특이적으로 증가하지는 않는다. 문서화된 저하를 동반한 추정 알츠하이머병 치매는 다음과 같이 정의된다: 정식 신경심리학적 평가 또는 표준화된 정신 상태 검사의 맥락에서 정보 제공자의 정보 및 인지 검사를 기반으로 한 후속 평가에서 진행성 인지 저하의 증거. 원인이 되는 AD 유전적 돌연변이 보인자의 추정 AD 치매 추정 AD 치매에 대한 핵심 임상 기준을 충족하는 사람의 경우, 원인이 되는 유전적 돌연변이(*APP*, *PSEN1* 또는 *PSEN2*)의 증거는 해당 상태가 AD 병리로 인해 유발된다는 확실성을 높인다. 작업그룹은 *아포지단백질 E* 유전자의 ε4 대립유전자 보인자가 이 범주에서 고려될 만큼 충분히 특이적이지 않다는 점에 주목하였다.
AD 병태생리학적 과정의 증거가 있는 추정 AD 치매	AD 치매는 임상적 및 생물학적 현상의 연속체의 일부이다. AD 치매는 근본적으로 임상 진단이다. 바이오마커 지원을 통해 AD 치매를 진단하려면 먼저 AD 치매의 핵심 임상 진단이 충족되어야 한다. 관련 바이오마커에는 아밀로이드-β(CSF 또는 PET); 타우(CSF 또는 PET)가 포함된다

[0286] AD = 알츠하이머병; CSF = 뇌척수액; NIA-AA = 국립 노화 연구소/알츠하이머 협회; PET = 양전자 방출 단층촬영.

[0287] 본원에서 이용된 용어 "초기 알츠하이머병" 또는 "초기 AD"(예를 들면, "초기 AD로 진단받은 환자" 또는 "초기 AD를 겪는 환자")는 전구 내지 경등도 AD 중증도를 포함한다.

[0288] AD 환자, 예를 들면 아밀로이드 양성 환자 또는 양성 타우 PET 스캔을 갖는 환자는 하나 이상의 AD 바이오마커를 갖는 것으로 확인될 수 있다. 하나 이상의 상업적인 아밀로이드 추적자, 예를 들면 플로르베타피르, 플로르베타벤, 플루트메타몰 등이 이용될 수 있다. 하나 이상의 타우 PET 추적자가 이용될 수 있다, 예를 들면, 타우 추적자는 미국 특허 번호 10,076,581에 설명된 바와 같은 [^{18}F] Genentech Tau Probe 1([18F]GTP1)이다. 일부

실시형태에서, 다른 타우 프로브가 이용될 수 있다. 이런 추적자 분자의 실례에는 RO-948(F. Hoffmann-La Roche AG); AV-1451("플로르타우시피르", Avid, Inc.); PI-2014와 PI-2620(AC Immune); MK-6240(Merck Sharp & Dohme); 및 T-808(Eli Lilly & Co.)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 방사성 표지 추적자를 영상화하는 것을 기반으로, 환자 뇌에서 타우 분포를 정량화하는 방법에는 "표준 섭취 계수율"(SUVR)(예를 들면, 본원에 참조로 포함되는 J. Nucl. Med., S. Sanabria Bohorquez et al., 58(1), (2017)을 참조한다)이 포함된다.

[0289] 일부 실시형태에서, AD 환자는 PET 추적자를 이용하여 확인된다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 Abeta에 결합한다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 타우 또는 Abeta에 결합한다. 일부 실시형태에서, 타우에 결합하는 PET 추적자는 [^{18}F] Genentech Tau Probe 1([^{18}F]GTP1), RO-948, AV-1451(플로르타우시피르), PI-2014, PI-2620, MK-6240 및 T-808로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이며, Abeta에 결합하는 PET 추적자는 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루트메타몰로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이다. 일부 실시형태에서, 타우에 결합하는 PET 추적자는 [^{18}F] Genentech Tau Probe 1([^{18}F]GTP1), RO-948, AV-1451(플로르타우시피르), PI-2014, PI-2620, MK-6240 및 T-808로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이다. 일부 실시형태에서, Abeta에 결합하는 PET 추적자는 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루트메타몰로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 [^{18}F] Genentech Tau Probe 1([^{18}F]GTP1)이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 RO-948이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 AV-1451(플로르타우시피르)이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 PI-2014이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 PI-2620이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 MK-6240이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 T-808이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 플로르베타피르이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 플로르베타벤이다. 일부 실시형태에서, PET 추적자는 플루트메타몰이다.

[0290] 일부 실시형태에서, 전구 AD는 0.5의 CDR 점수에 의해 특성화되는 AD를 의미한다. AD 질병은 전구에서 경등도로, 경등도에서 중등도로, 그리고 중등도에서 중증으로 진행한다.

[0291] 일부 실시형태에서, 용어 "경등도 알츠하이머병" 또는 "경등도 AD"는 20 내지 26의 MMSE 점수에 의해 특성화되는 AD를 의미할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경등도 AD는 1의 CDR 점수에 의해 특성화되는 AD를 의미한다.

[0292] 본원에서 이용된 용어 "경등도 내지 중등도 알츠하이머병" 또는 "경등도 내지 중등도 AD"는 경등도 및 중등도 AD 둘 모두를 포괄한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 경등도 내지 중등도 AD는 16-내지-21의 MMSE 점수에 의해 특성화된다. 16 내지 21의 점수를 갖는 환자 군 내에서, 18 이하의 MMSE 점수를 갖는 환자는 중등도 AD를 겪는 것으로 간주될 수 있고 19 이상의 점수를 갖는 환자는 경등도 AD를 겪는 것으로 간주될 수 있다.

[0293] 본원에서 이용된 용어 "중등도 알츠하이머병" 또는 "중등도 AD"(예를 들면, "중등도 AD로 진단받은 환자")는 일반적으로 더 낮은 MMSE 점수, 예컨대 10-19의 MMSE 점수에 의해 특성화되는 단계의 AD를 의미한다. 일부 실시형태에서, 중등도 AD는 2의 CDR 점수에 의해 특성화되는 AD를 의미한다. 중등도 AD 환자는 경등도 인지 장애 또는 경등도 치매 질환 단계를 겪는 환자와 구별될 수 있다.

[0294] 경등도 내지 중등도 AD는 다음 중 하나 이상에 의해 평가될 수 있다: (1) 간이 정신 상태 검사; (2) 임상 치매 등급 척도; (3) 임상 치매 척도 박스 총점; (4) 알츠하이머병 평가 척도 - 인지 하위척도; (5) ADAS-Cog12; (6) ADAS-Cog11; (7) 알츠하이머병 협동 연구 그룹 - 일상생활 목록 활동 또는 알츠하이머병 협동 연구 그룹 - 일상생활 척도 활동; (8) 신경정신행동검사; (9) 알츠하이머병에 대한 간병인 종합 인상 척도; (10) 도구적 일상생활 척도 활동; 및 (11) Amsterdam 일상생활 활동 설문지.

[0295] (1) 간이 정신 상태 검사

[0296] 간이 정신 상태 검사("MMSE")는 치매 및 기타 인지 결함을 스크리닝하는 데 통상적으로 이용되는 짧은 임상 인지 검사이다(Folstein et al. J Psychiatr Res 1975;12:189-98). MMSE는 0-30의 총점을 제공한다. 26 이하의 점수는 일반적으로 결함을 표시하는 것으로 간주된다. MMSE에서 수치 점수가 낮을수록, 더 높은 점수를 갖는 다른 개체에 비하여 검사된 환자의 결함 또는 장애가 더 크다. MMSE 점수의 증가는 환자 상태의 개선을 표시할 수 있는 반면, MMSE 점수의 감소는 환자 상태의 악화를 표시할 수 있다. 일부 실시형태에서, 안정적인 MMSE 점수는 AD 진행의 둔화, 지연 또는 중단, 또는 새로운 임상적, 기능적 또는 인지적 증상 또는 장애의 출현 없음, 또는 질병의 전체 안정화를 표시할 수 있다.

[0297] (2) 임상 치매 등급 척도

[0298] 임상 치매 등급 척도("CDR")(Morris Neurology 1993;43:2412-4)는 인지 기반 기능의 6가지 범주(기억력, 방향성, 판단력 및 문제 해결, 지역 사회 문제, 가정 및 취미, 개인 관리) 각각에 대한 수행 장애의 5 단계를 산출하는 반구조화 면접이다. CDR은 본래 0- 치매 없음; 0.5- 의심스러운 치매, 1- 경등도 치매, 2- 중등도 치매, 3- 중증 치매의 글로벌 점수로 설계되었다.

[0299] (3) 임상 치매 척도 박스 총점

[0300] 전체 CDR-SB 점수는 6개 박스 전체의 점수 합계를 기준으로 한다. 항목별 점수가 또한 각 박스 또는 구성요소에 대해 개별적으로, 예를 들면, CDR/기억 또는 CDR/판단 및 문제 해결)에 대해 획득될 수 있다. 본원에서 이용된 바와 같이, "CDR-SB 성과 저하" 또는 "CDR-SB 점수 증가"는 환자 상태의 악화를 표시하고 AD 진행을 반영할 수 있다.

[0301] 용어 "CDR-SB"는 0 및 18 사이의 점수를 제공하는 임상 치매 척도 박스 총점을 의미한다(O'Bryant et al., 2008, Arch Neurol 65: 1091-1095). CDR-SB 점수는 환자 및 간병인 정보제공자의 반구조화 면접을 기반으로 하며, 인지 기반 기능의 6가지 범주(기억력, 방향성, 판단력/문제 해결, 지역 사회 문제, 가정 및 취미, 개인 관리) 각각에 대한 수행 장애의 5 단계를 산출한다. 검사는 환자 및 간병인 둘 모두에게 실시되며, 각 구성요소(또는 각 "박스")는 0 내지 3의 척도로 채점된다(5 단계는 0(장애 없음, 0.5(의심스러운 장애), 1(경등도 장애), 2(중등도 장애) 및 3(중증 장애)이다). 6가지 범주에 대한 점수의 합계가 CDR-SB 점수이다. CDR-SB 점수의 감소는 환자 상태의 개선을 표시할 수 있는 반면, CDR-SB 점수의 증가는 환자 상태의 악화를 표시할 수 있다. 일부 실시형태에서, 안정적인 CDR-SB 점수는 AD 진행의 둔화, 지연 또는 중단, 또는 새로운 임상적, 기능적 또는 인지적 증상 또는 장애의 출현 없음, 또는 질병의 전체 안정화를 표시할 수 있다.

[0302] (4) 알츠하이머병 평가 척도 - 인지 하위척도

[0303] 알츠하이머병 평가 척도 - 인지 하위척도("ADAS Cog")는 경등도 내지 중등도 AD에 대한 임상시험 중 인지를 평가하는 데 빈번하게 이용되는 척도이다(Rozzini et al. Int J Geriatr Psychiatry 2007;22:1217-22.; Connor and Sabbagh, J Alzheimers Dis. 2008;15:461-4; Ihl et al. Int J Geriatr Psychiatry 2012;27:15-21). ADAS-Cog는 기억, 이해, 실천, 배향 및 자연적인 언어 능력을 포함한, 다중 인지 영역을 평가하는 심사관-실시된 종합검사이다(Rosen et al. 1984, Am J Psychiatr 141:1356-64; Mohs et al. 1997, Alzheimer Dis Assoc Disord 11(S2):S13-S21). ADAS-Cog는 AD 치료 시험에서 표준 일차 종결점이다(Mani 2004, Stat Med 23:305-14). ADAS-Cog에서 수치 점수가 높을수록, 더 낮은 점수를 갖는 다른 개체에 비하여 검사된 환자의 결함 또는 장애가 더 크다. ADAS-Cog는 AD에 대한 치료가 치료적으로 효과적인지 여부를 평가하는 데 이용될 수 있다. ADAS-Cog 점수의 증가는 환자 상태의 악화를 표시할 수 있는 반면, ADAS-Cog 점수의 감소는 환자 상태의 개선을 표시할 수 있다. 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 안정적인 ADAS-Cog 점수는 AD 진행의 둔화, 지연 또는 중단, 또는 새로운 임상적 또는 인지적 증상 또는 장애의 출현 없음, 또는 질병의 전체 안정화를 표시할 수 있다.

[0304] (5) ADAS-Cog12

[0305] ADAS-Cog12는 ADAS-Cog의 70-점 버전 + 학습된 단어 목록의 회상을 평가하는 10-점 지연 단어 회상 항목이다. ADAS-Cog11은 0-70 범위의 다른 버전이다. 다른 ADAS-Cog 척도에는 ADAS-Cog13 및 ADAS-Cog14가 포함된다.

[0306] (6) ADAS-Cog11

[0307] ADAS-Cog11 점수의 감소는 환자 상태의 개선을 표시할 수 있는 반면, ADAS-Cog11 점수의 증가는 환자 상태의 악화를 표시할 수 있다. 일부 실시형태에서, 안정적인 ADAS-Cog11 점수는 AD 진행의 둔화, 지연 또는 중단, 임상적 또는 인지적 저하의 진행 감소, 또는 새로운 임상적 또는 인지적 증상 또는 장애의 출현 없음, 또는 질병의 전체 안정화를 표시할 수 있다.

[0308] ADAS-Cog11의 구성요소 하위검사는 3개의 인지 영역: 기억, 언어 및 실천으로 군화될 수 있다(Verma et al. *Alzheimer's Research & Therapy* 2015). 이러한 "분류"는 예를 들면, 경등도 내지 중등도 AD 단계에 집중할 때 인지 능력 저하를 측정하는 민감도를 개선할 수 있다(Verma, 2015). 따라서 ADAS-Cog11 점수는 3개의 인지 영역: 기억 영역, 언어 영역 및 실천 영역 각각의 변화에 대해 분석될 수 있다. ADAS-Cog11 점수의 기억 영역 값은 본원에서 "ADAS-Cog11 기억 영역 점수" 또는 단순히 "기억 영역"으로 지칭될 수 있다. 기억력 저하 둔화는 기억 능력/기억력 상실의 속도 감소, 기억력 유지, 및/또는 기억 상실 감소를 의미할 수 있다. 기억력 저하 둔화는 예를 들면, ADAS-Cog11 기억 영역에서 더 작은(또는 덜 부정적인) 점수에 의해 증명될 수 있다(참조: 예를

들면, 표 12).

[0309] 마찬가지로, ADAS-Cog11 점수의 언어 영역 값은 본원에서 "ADAS-Cog11 언어 영역 점수" 또는 단순히 "언어 영역"으로 지칭될 수 있으며, ADAS-Cog11 점수의 실천 영역 값은 본원에서 "ADAS-Cog11 실천 영역 점수" 또는 단순히 "실천 영역"으로 지칭될 수 있다. 실천은 단순한 과제의 계획 및/또는 실행을 의미할 수 있고/있거나 실천은 복잡한 일련의 운동 동작을 개념화, 계획 및 실행하는 능력뿐만 아니라 도면이나 3차원 구성을 복사하고 명령을 따르는 능력을 의미할 수 있다.

[0310] 기억 영역 점수는 단어를 인식 및/또는 회상하는 개체의 능력을 반영하고, 그에 의해 "단어 인식" 또는 "단어 회상" 능력을 평가하는 점수를 포함하는 구성요소로 더 세분화된다. ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 단어 인식 평가는 본원에서 "ADAS-Cog11 단어 인식 점수" 또는 단순히 "단어 인식 점수"로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 단어 회상 및 단어 인식에 대한 동등한 대안적 형태의 하위검사가 소정의 환자에 대한 연속적인 검사 실시에 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 기억력 저하 둔화는 특히 단어 인식 능력의 저하 둔화, 예를 들면, 단어 인식 상실의 속도 감소, 단어 인식의 관점에서 기억력 유지, 및/또는 단어 목록 회상에서 기억 상실 감소를 의미할 수 있다. 기억력 저하 둔화는 예를 들면, ADAS-Cog11 기억 영역의 단어 인식 구성요소에서 더 작은(또는 덜 부정적인) 점수에 의해 증명될 수 있다.

[0311] (7) 알츠하이머병 협동 연구 그룹 - 일상생활 목록 활동 또는 알츠하이머병 협동 연구 그룹 - 일상생활 척도 활동

[0312] 알츠하이머병 협동 연구 그룹 - 일상생활 목록 활동 또는 알츠하이머병 협동 연구 그룹 - 일상생활 척도 활동("ADCS-ADL;" Galasko et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997;11(Suppl 2):S33-9)은 AD 환자에서 기능적 결과를 평가하기 위해 가장 폭넓게 이용되는 척도이다(Vellas et al. Lancet Neurol. 2008;7:436-50). 점수는 0 내지 78의 범위 안에 있으며, 더 높은 점수가 더 나은 ADL 기능을 표시한다. ADCS-ADL은 간병인에게 실시되며, 기본 ADL(예: 식사와 용변) 및 보다 복잡한 ADL 또는 도구 ADL(예: 전화 이용, 재정 관리, 식사 준비) 둘 모두를 커버한다(Galasko et al. Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1997 11(Suppl2), S33-S39).

[0313] (8) 신경정신행동검사

[0314] 신경정신행동검사("NPI")(Cummings et al. Neurology 1994; 44:2308-14)는 AD의 행동 증상(이들의 빈도, 중증도 및 관련 고통 포함)을 평가하는 데 폭넓게 이용되는 척도이다. 개별 증상 점수는 0 내지 12의 범위 안에 있으며, 총 NPI 점수는 0 내지 144의 범위 안에 있다. NPI는 간병인에게 실시되며, 지난 한 달 동안의 환자 행동을 나타낸다.

[0315] (9) 알츠하이머병에 대한 간병인 종합 인상 척도

[0316] 알츠하이머병에 대한 간병인 종합 인상 척도("CaGI-Alz")는 본원에 설명된 임상 연구에 이용되는 새로운 척도이며, 환자의 질병 중증도 변화에 대한 간병인의 지각을 평가하기 위한 4개 항목으로 구성된다. 모든 항목은 1(치료 시작 후/CaGI Alz 평가 전에 매우 개선됨)부터 7(치료 시작 후/CaGI Alz 평가 전에 매우 악화됨)까지의 7-점 Likert 유형 척도에서 평가된다.

[0317] (10) 도구적 일상생활 척도 활동

[0318] 용어 "iADL"은 도구적 일상생활 척도 활동을 의미한다(Lawton, M.P., and Brody, E.M., 1969, Gerontologist 9: 179-186). 이 척도는 전형적인 일상 활동 예컨대 가사, 세탁, 전화 조작, 쇼핑, 식사 준비 등을 수행하는 능력을 측정한다. 점수가 낮을수록, 개체가 일상생활 활동을 수행하는 데 더 많은 장애가 있다.

[0319] (11) Amsterdam 일상생활 활동 설문지

[0320] 이용될 수 있는 다른 척도는 "Amsterdam 일상생활 활동 설문지(A-IADL-Q)"이다.

[0321] 일부 실시형태에서, "경등도 내지 중등도 AD"는 16-21점(포함)의 스크리닝 MMSE 점수 및 1 또는 2의 CDR GS에 의해 정의된 바와 같은 중간 중증도의 AD 치매를 의미하며, 여기서 AD는 상기 표 1에 개설된, AD에 대한 국립 노화 연구소-알츠하이머 협회(NIA AA) 진단 기준 및 지침에 따른 표준 연구 기준에 근거하여 진단된다. 실시예 1에서, 예를 들면, 이들 점수는 함께 경등도 내지 중등도 AD(예를 들면, 19-21의 MMSE 점수 및/또는 1의 CDR GS와 상관관계가 있는 경등도 AD; 및 16-18의 MMSE 점수 및/또는 2의 CDR GS와 상관관계가 있는 중등도 AD)의 증거를 제공한다.

[0322] "아밀로이드증"은 AD에 관련된 아밀로이드 또는 아밀로이드 유사 단백질 예컨대 아밀로이드 β 단백질과 연관된

질병과 장애의 그룹을 의미한다.

[0323] "항-타우 면역글로불린", "항-타우 항체" 및 "타우에 결합하는 항체"는 본원에서 상호교환적으로 이용되며, 타우를 표적으로 하는 데 있어서 진단 시약 및/또는 치료제로서 유용할 만큼 충분한 친화성으로 타우(예를 들면, 인간 타우)에 결합할 수 있는 항체를 의미한다. 일부 실시형태에서, 관련 없는, 비-타우 단백질에 대한 항-타우 항체의 결합 정도는 예를 들면, 방사면역분석(RIA)에 의해 측정될 때 타우에 대한 상기 항체의 결합의 약 10%보다 적다. 일부 실시형태에서, 타우에 결합하는 항체는 ≤ 1 μM, ≤ 100 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.01 nM, 또는 ≤ 0.001 nM(예를 들면, 10^{-8} M 이하, 예를 들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 상이한 종으로부터 유래된 타우 사이에서 보존되는 타우의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항체는 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 및/또는 인산화된 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 비슷한 친화성으로, 예컨대 서로 50배 이하로 차이나는 친화성으로 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합하는 항체는 "범-타우 항체"로 지칭된다. 항-타우 항체의 무제한적 실례는 세모리네맙이다.

[0324] "N 말단 결합 항-타우 항체" 또는 "N 말단 결합제"는 N 말단 단부 방향으로 타우에 결합하는 항체, 예를 들면, 성숙 인간 타우의 아미노산 2 내지 24 내에 있는 에피토프에 결합하는 항체, 예컨대 일부 실시형태에서, 성숙 인간 타우의 아미노산 6 내지 23 내에 있는/이에 걸쳐 있는 에피토프에 결합하는 항체를 의미한다.

[0325] 용어 "세모리네맙", "MTAU9937A" 및 "RO7105705"는 본원에서 상호교환적으로 이용되며, 타우의 단량체성, 소중합체성, 비인산화된, 및 인산화된 형태에 결합하는 특정한 항-타우 항체를 의미한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 타우의 N 말단 영역, 예를 들면, 잔기 2 내지 24 내에 있는 에피토프, 예컨대 잔기 6 내지 23 내에 있는/이에 걸쳐 있는 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 도 5a에 기재된 HVR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 다음을 포함한다: 아미노산 서열 서열 번호: 2를 포함하는 HVR-H1; 아미노산 서열 서열 번호: 3을 포함하는 HVR-H2 서열; 아미노산 서열 서열 번호: 4를 포함하는 HVR-H3 서열; 아미노산 서열 서열 번호: 6을 포함하는 HVR-L1 서열; 아미노산 서열 서열 번호: 7을 포함하는 HVR-L2 서열; 및 아미노산 서열 서열 번호: 8을 포함하는 HVR-L3 서열. 일부 실시형태에서, 특정한 항-타우 항체는 도 5b에 기재된 아미노산 서열을 갖는 VH와 VL 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 아미노산 서열 서열 번호: 5를 포함하는 VH 도메인 및 아미노산 서열 서열 번호: 9를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, IgG4 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG4 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 EU 넘버링에 따라, S228P 돌연변이를 포함한다.

[0326] 용어 "치료제"는 질병의 증상을 치료하거나 질병 진행을 늦추는 작용제가 포함되지만 이에 국한되지 않는, 질병을 치료하는 데 이용되는 모든 작용제를 의미한다.

[0327] 본원에서 이용된 "치료"(및 이의 문법적 변형 예컨대 "치료하다" 또는 "치료하는")은 치료를 받는 개체의 병리의 자연 경과를 변경하려는 시도에서 임상적 개입을 의미하고, 병리의 예방을 위해 또는 병리의 경과 동안 수행될 수 있다.

[0328] 바람직한 치료 효과에는 질병의 발생 또는 재발 방지, 한 가지 이상의 증상의 경감 또는 호전, 질병의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소 또는 지연, 질병의 직접적인 또는 간접적인 병리학적 결과의 악화 중단 또는 늦춤, 질병 진행 속도 감소, 질병 상태의 개선 또는 경감, 관해 및/또는 개선된 예후가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본원에 설명된 항-타우 항체는 질병 발달을 지연시키거나 질병의 진행을 늦추는, 예를 들면, 경등도 내지 중등도 AD 또는 관련 타우병증에서 임상적 저하를 늦추는(예: 기억 기능 상실을 늦춤으로써 인지 저하를 늦추는) 데 이용된다. 일부 특정한 실시형태에서, 항-타우 항체는 경등도 내지 중등도 AD 또는 관련 타우병증을 겪는 환자의 뇌 내 피질 및 피질하 네트워크 전반에 걸쳐, 타우의 세포외 형태의 확산을 차단하거나, 예방하거나 늦추는, 타우의 세포간 확산을 차단하거나, 예방하거나 늦추는 및/또는 타우 독성 및 병증의 전파를 차단하거나, 예방하거나 늦추는 데 이용된다.

[0329] 본원에서 이용된 용어 "치료 요법"은 다른 요법, 예를 들면, 병용 약물의 추가 여부에 관계없이 용량, 투여 방식, 투여 빈도, 및/또는 치료 기간의 조합을 의미한다.

[0330] 본원에서 이용된 용어 "효과적인 치료 요법"은 치료를 제공받는 환자에게 유익한 효과를 제공할 치료 요법을 의미한다.

[0331] 본원에서 이용된 용어 "치료를 변경하는"은 용량, 투여 방식, 투여 빈도 또는 치료 기간 변경을 포함한 치료 요법 변경 및/또는 추가 요법의 추가 또는 제거를 의미한다.

[0332] 본원에서 이용된 용어 "치료로 인한"은 치료제의 첫 번째 용량이 투여된 후 발생하는 사건을 의미한다. 예를 들어, "치료로 인한 이상사례"는 임상 연구 중 치료제의 일차 투약 시 또는 투약 후 확인되는 사건이다.

[0333] "이상사례"는 인과 관계에 관계없이, 의약품이 투여된 환자에서 발생하는 모든 예상치 못한 의학적 사건이다. 이상사례는 이런 이유로, 다음 중 어느 것일 수 있다:

[0334] · 제품과 관련된 것으로 간주되는지 여부에 관계없이 의약품 이용과 일시적으로 관련된 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후(비정상적인 실험실 소견 포함), 증상 또는 질병

[0335] · 임의의 새로운 질환 또는 기존 질환의 악화(알려진 장애의 특징, 빈도 또는 중증도에서 악화)

[0336] · 기준선에서 존재하지 않았던 간헐적 의학적 상태(예를 들면, 두통)의 재발

[0337] · 증상과 관련되거나 연구 치료 또는 병용 치료의 변경 또는 연구 약물(예: 세모리네맙, [^{18}F]GTP1 방사성리간드, 또는 아밀로이드 방사성리간드)의 중단으로 이어지는 실험실 수치 또는 기타 임상 검사(예: ECG, 엑스선)의 악화

[0338] · 연구 치료(예를 들면, 생검과 같은 스크리닝 침습적 절차) 배정 이전에 발생하는 이상사례를 포함하여, 프로토콜에 따른 개입과 관련된 이상사례

[0339] 예를 들어, 이상사례에는 비정상적인 실험실 값(예: 고칼륨혈증, 상승된 칼륨), 비정상적인 활력 징후(예: 고혈압), 비정상적인 간 기능 검사, 더 빈번한 두통 및 입원 중 하나 이상이 포함될 수 있다.

[0340] "심각한 이상사례"는 다음 기준 중 하나라도 충족하는 이상사례이다: 치명적(즉, 이상사례가 실제로 사망을 유발하거나 사망으로 이어진다); 생명 위협(즉, 조사자의 견해로, 이상사례가 환자를 즉각적인 사망 위험에 빠뜨린다)(그러나 더 심각한 형태로 발생하거나 지속되도록 허용되면 사망에 이르게 될 수도 있는 이상사례는 포함되지 않음); 입원 환자 입원이 필요하거나 연장됨; 지속적이거나 심각한 장애/무능력을 초래함(즉, 이상사례로 인해 정상적인 생활 기능을 수행하는 환자의 능력이 실질적으로 중단됨); 연구 약물(예: [^{18}F]GTP1 방사성리간드 또는 아밀로이드 방사성리간드)에 노출된 산모에게서 태어난 신생아/유아의 선천적 기형/선천적 결함; 조사자의 판단에 따른 중요한 의학적 사건(예: 환자를 위험에 빠뜨릴 수 있거나 위에 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적/외과적 개입이 필요할 수 있음).

[0341] 용어 "중증" 및 "심각한"은 동의어가 아니다. 중증도는 이상사례의 강도(예: 경등도, 중등도 또는 중증으로 평가되거나 국립 암 연구소 이상사례 공통 용어 기준에 따라 평가됨)를 나타낸다; 사건 자체는 의학적 중요성이 비교적 사소할 수 있다(예: 추가 소견이 없는 심한 두통).

[0342] 본원에서 이용된 "특히 관심되는 이상사례"에는 Hy 법칙에 의해 정의된 바와 같이 상승된 빌리루빈 또는 임상 황달과 함께 상승된 ALT 또는 AST를 포함하는 잠재적인 약물 유발 간 손상 사례; 병원성 또는 비병원성 유기체, 바이러스 또는 감염성 입자(예: 전염성 해면상 뇌병증을 전파하는 프리온 단백질)와 같은 연구 약물 또는 [^{18}F]GTP1 방사성리간드에 의한 감염성 물질의 전파가 의심되는 사례; 치료로 인한 임상적으로 유의미한 MRI 이상; 및/또는 중증(3등급 이상) 주입 관련 반응이 포함된다.

[0343] "지속적인 이상사례"는 환자 평가 시점 사이에 해소되지 않고, 계속해서 연장되는 사례이다.

[0344] "재발성 이상사례"는 환자 평가 시점 사이에 해소되고, 차후에 재발하는 사례이다.

[0345] 본원에서 이용된 용어 "기준선"은 환자가 본원의 치료 방법에서 항-타우 항체의 첫 번째 용량의 투여 전에 평가되는 지점 또는 시점을 의미한다. "기준 점수" 또는 "기준 평가"는 치료에 앞서, 항체의 첫 번째/초기 투약 전 평가된 점수를 의미한다. 일부 실시형태에서, 기준 평가는 치료전 스크리닝 기간 동안 발생한다.

[0346] 본원에서 이용된 환자의 "수명"은 치료를 시작한 후 환자의 여생을 의미한다.

[0347] 본원에서 이용된 용어 "진행"은 시간의 추이에서 질병의 악화를 의미한다. 질병의 "진행 속도" 또는 "진행률"은

질병으로 진단받은 환자에서 해당 질병이 시간의 추이에서 얼마나 빨리 또는 느리게 발달하는지를 의미한다. 질병의 진행 속도는 시간의 추이에서 질병의 특정 특성의 측정 가능한 변화로 표시될 수 있다. 특정 유전적 형질을 보유하는 환자는, 이런 유전적 형질이 없는 환자보다 질병 상태가 빠르게 진행하면 "증가된 진행 속도"를 겪을 가능성이 있거나 가능성이 높은 것으로 일컬어진다. 다른 한편으로, 치료에 반응하는 환자는, 치료 이전의 질병 상태 또는 치료를 제공받지 않은 다른 환자와 비교할 때 질병 진행이 치료의 실시 이후에 느려지면 "감소된 진행 속도"를 겪을 가능성이 있거나 가능성이 높은 것으로 일컬어진다.

[0348] 용어 "느려진 임상적 저하", "임상적 저하 둔화", "인지 저하 감소" 및 기타 문법적 변이는 예를 들면, 치료 이후에 소정의 질병의 진행 속도 감소를 의미한다. 일부 실시형태에서, 임상적 저하는 유사한 단계(예를 들면, 경등도 내지 중등도 AD)의 동일한 질병으로 또한 진단되지만 본원에 설명된 바와 같은 항-타우 항체가 아닌 위약을 제공받은 환자와 비교된다. 위약(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문)과의 비교는 항-타우 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 질병 진행과의 비교를 나타낼 수 있다. 임상적 저하 둔화는 예를 들면, 본원에 설명된 바와 같은 기능 저하 및/또는 인지 저하, 또는 기억과 같은 특정 인지 영역의 감소에 의해 측정될 수 있다.

[0349] 용어 "샘플" 및 "검사 샘플"은 본원에서 상호교환적으로 이용되며, 예를 들면 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특성에 근거하여 특성화 및/또는 식별되는 세포 및/또는 다른 분자 실체를 함유하는 관심 개체로부터 획득되거나 유래되는 조성물을 의미한다. 일부 실시형태에서, 이러한 정의는 혈액 및 생물학적 기원의 기타 액체 샘플, 그리고 생검 검체 또는 조직 배양물 또는 그것으로부터 유래된 세포와 같은 조직 샘플을 포괄한다. 조직 샘플의 공급원은 새로운, 동결된 및/또는 보존된 장기 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡인물에서 유래된 것과 같은 고형 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 성분; 체액; 그리고 개체의 임신 또는 발달 중 임의의 시점의 세포 또는 혈장일 수 있다.

[0350] 본원에서 이용된 용어 "생물학적 샘플"에는 전혈, 혈액 유래 세포, 혈청, 혈장, 객담, 조직 생검(예를 들면, 폐 샘플), 코 면봉 또는 비강 용종을 포함한 비강 샘플, 림프액, 윤활액, 세포 추출물, 그리고 이들의 조합이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 샘플은 임상적 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 진단 분석에 이용된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 CSF 샘플 또는 혈장 샘플, 예를 들면, 환자에서 타우 수준을 평가하는 데 이용되는 CSF 또는 혈장 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 타우 병증, 예컨대 AD 환자로부터 채취된 CSF 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 타우 병증, 예컨대 AD 환자로부터 채취된 혈장 샘플이다.

[0351] 용어 "생물학적 샘플"에는 또한 그들의 구입 후, 시약 처리, 가용화, 단백질이나 폴리뉴클레오티드와 같은 특정 성분의 농축, 또는 섹션화 목적으로 반고체 또는 고체 매트릭스에 임베딩과 같은 어떤 방식으로든 조작된 생물학적 샘플도 포함될 수 있다. 본원에서 목적상 조직 샘플의 "섹션"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들면, 조직의 얇은 슬라이스 또는 조직 샘플로부터 절단된 세포인 것으로 의미된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 항-타우 항체를 이용한 치료에 앞서 개체 또는 환자로부터 획득된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 항-타우 항체를 이용한 적어도 1회 치료 이후에 개체 또는 환자로부터 획득된다.

[0352] 본원에서 이용된 "참조 샘플"은 비교 목적으로 이용되는 임의의 샘플, 표준, 또는 수준을 의미한다. 일부 실시형태에서, 참조 샘플은 예를 들면, 기준선을 제공하기 위해 본원에 설명된 바와 같은 항-타우 항체를 이용한 치료의 개시 전 환자로부터 획득된다. 일부 실시형태에서, 참조 샘플은 동일한 개체 또는 환자의 건강한 및/또는 비-병든 신체 부위(예를 들면, 조직 또는 세포)로부터 획득된다. 일부 실시형태에서, 참조 샘플은 동일한 개체 또는 환자의 신체의 처리되지 않은 조직 및/또는 세포로부터 획득된다. 일부 실시형태에서, 참조 샘플은 해당 개체 또는 환자가 아닌 개체의 건강한 및/또는 비-병든 신체 부위(예를 들면, 조직 또는 세포)로부터 획득된다. 일부 실시형태에서, 참조 샘플은 해당 개체 또는 환자가 아닌 개체의 처리되지 않은 조직 및/또는 세포 신체 부위로부터 획득된다.

[0353] 일정한 실시형태에서, 참조 샘플은 검사 샘플이 획득되는 시점과 상이한 하나 이상의 시점에서 획득되는 동일한 개체 또는 환자로부터의 단일 샘플 또는 결합된 복수 샘플이다. 예를 들어, 참조 샘플은 검사 샘플이 획득될 때와 비교하여 동일한 개체 또는 환자로부터 이전 시점에 획득될 수 있다.

[0354] 일정한 실시형태에서, 참조 샘플은 해당 개체 또는 환자가 아닌 한 명 이상의 타우 병증, 예를 들면, AD 개체로부터 획득된다. 일정한 실시형태에서, 참조 샘플은 해당 개체 또는 환자가 아닌 한 명 이상의 건강한 개체로부터의 결합된 복수 샘플이다. 일정한 실시형태에서, 참조 샘플은 해당 개체 또는 환자가 아닌 질환 또는 장애(예를 들면, 타우병증, 예컨대 예를 들면, AD 또는 경등도 내지 중등도 AD)를 겪는 한 명 이상의 개체로부터의 결합된 복수 샘플이다. 일정한 실시형태에서, 참조 샘플은 해당 개체 또는 환자가 아닌 한 명 이상의 개체로부터의 혼주 CSF, 혼주 혈장, 또는 혈청 샘플이다.

[0355] 본원에서 이용된 용어 "환자", "개체" 및 "피험자"는 본원에서 상호교환적으로 이용되며, 치료가 요망되는 모든 단일 개체를 의미한다. 일정한 실시형태에서, 환자는 인간이다. 개체는 전형적으로 인간이다. 일정한 실시형태에서, 개체는 비인간 포유동물이다. 예시적인 비인간 포유동물에는 실험실 동물, 가축, 애완 동물, 스포츠 동물 및 스톡 동물, 예를 들면, 생쥐, 고양이, 개, 말 및 소가 포함된다. 전형적으로, 개체는 치료에 적격이다, 예를 들면, 질병의 한 가지 이상의 징후를 나타낸다. 일반적으로, 이런 개체 또는 환자는 타우 병증, 예를 들면, 경등도 내지 중등도 AD의 치료에 적격이다. 일부 실시형태에서, 이런 적격 개체 또는 환자는 전술된 바와 같이, 경등도 내지 중등도 AD의 한 가지 이상의 징후, 증상 또는 기타 지표를 경험하고 있거나 경험한 개체 또는 환자, 또는 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 개체 또는 환자이다. 일부 실시형태에서, 적격 개체 또는 환자는 전술된 바와 같이, 중등도 AD의 한 가지 이상의 징후, 증상 또는 기타 지표를 경험하고 있거나 경험한 개체 또는 환자, 또는 중등도 AD로 진단받은 개체 또는 환자이다.

[0356] 임상 연구 시행 또는 역학적 연구에 관련된 개체, 또는 대조로 이용되는 개체는 개체로서 포함되는 것으로 의도된다. 개체는 항-Abeta 또는 항-타우 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 다른 약물로 이전에 치료를 받았거나 이런 치료를 받지 않았을 수 있다. 개체는 본원에서의 치료가 시작될 때 이용되는 추가 약물(들)에 대한 경험이 없을 수 있다, 다시 말하면, 개체는 예를 들면, "기준선에서" 항-타우 항체 이외의 요법으로 이전에 치료를 받지 않았을 수 있다. 이런 "미경험" 개체는 일반적으로 이런 추가 약물(들)을 이용한 치료를 위한 후보로 간주된다.

[0357] 환자에는 상이한 인종적 기원의 사람들이 포함된다. 예를 들어 일부 실시형태에서, 환자는 비-유럽계, 예를 들면, 흑인, 히스패닉 및/또는 아시아인 환자이다. 일부 실시형태에서, 환자는 흑인 또는 히스패닉이거나, 또는 비-유럽 인종 출신이다. 일부 실시형태에서, 환자는 흑인이다. 일부 실시형태에서, 환자는 히스패닉이다. 일부 실시형태에서, 환자는 아시아인이다. 일부 실시형태에서, 환자는 비-유럽계이다.

[0358] 본원에서 이용된 용어 "반응할 가능성이 더 높은"은 환자의 뇌 내 피질/피질하 네트워크 전반에 걸쳐 질병 진행의 둔화, 지연 또는 중단; 및/또는 타우 독성 및 병증의 세포간 확산의 둔화, 지연 또는 중단을 포함하여, 항-타우 항체의 투여 이후에 유익한 효과를 보여줄 가능성이 가장 높은 환자를 의미한다. 경등도 내지 중등도 AD에 대하여, "반응할 가능성이 더 높은"은 또한 항-타우 항체 치료 이후에 기능 또는 인지 상실의 감소를 나타낼 가능성이 더 높은 환자를 의미한다. 본원 발명의 맥락에서 관용구 "에 반응성"은 본원에 설명된 바와 같은 장애를 겪거나 진단받은 환자가 항-타우 항체 치료에 대한 반응을 나타낸다는 것을 암시한다.

[0359] 용어 "아포지질단백질 ε4 보인자" 또는 "Apoε4 보인자"는 본원에서 "아포지질단백질 ε4 양성" 또는 "Apoε4 양성"과 상호교환적으로 이용되며, 적어도 하나의 아포지질단백질 ε4(또는 "Apoε4") 대립유전자를 보유하는 개체를 의미한다. Apoε4 대립유전자가 없는 개체는 본원에서 "Apoε4 음성" 또는 "Apoε4 비-보인자"로 지칭된다(Prekumar, et al., 1996, Am. J Pathol. 148:2083-95).

[0360] 용어 "약학 제제" 및 "약학 조성물"은 본원에서 상호교환적으로 이용되며, 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이도록 허용하는 형태이고 해당 제제가 투여될 개체에게 받아들이기 어려울 정도로 독성인 추가 성분을 함유하지 않는 제조물을 의미한다.

[0361] 약학 조성물에서 작용제 예를 들면, 항-타우 항체의 "치료 효과량", "효과량" 및 "유효 용량"이라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 이용되며, 원하는 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위한 필요한 일정한 기간 동안 효과적인 양을 의미한다. 예를 들어, 치료 효과량은 표시된 질병, 임상 병리, 또는 증상을 치료하기 위한, 예컨대 AD, 특히 경등도 내지 중등도 AD의 진행을 변경하기 위한, 및/또는 AD의 한 가지 이상의 증상을 경감 및/또는 예방하기 위한 필요한 일정한 기간 동안 효과적인 양이다. 특정한 실시형태에서, 효과량은 기억력 저하를 감소시키는 데 이용된다.

[0362] 치료제의 "고정된" 또는 "고정" 용량은 환자의 체중(WT) 또는 체표면적(BSA)에 대한 고려 없이 인간 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 고정된 또는 고정 용량은 이런 이유로, mg/kg 용량 또는 mg/m^2 용량으로 제공되지 않으며, 오히려 치료제 또는 활성 성분의 절대량으로 제공된다.

[0363] "약학적으로 허용되는 운반체"는 개체에게 비독성인, 약학 제제에서 활성 성분 이외의 성분을 의미한다. 약학적으로 허용되는 운반체에는 완충액, 부형제, 안정제 또는 보존제가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0364] 용어 "야생형" 또는 "WT"는 본원에서 상호교환적으로 이용되며, 대립유전자 변동을 포함한, 자연에서 발견되는 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 의미한다. WT 단백질은 아미노산 서열을 갖거나, 또는 의도적으로 변

형되지 않은 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다.

[0365] 본원에 언급된 서열은 아래의 표 3에 제시된다. Fc 함유 단백질의 처리 및 발현 동안 C 말단 리신이 개열될 수 있는 것으로 당해 분야에서 알려져 있다(또한 당해 분야에서 C 말단 리신 클리핑으로 알려져 있음). 따라서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, C 말단 리신이 없는 상응하는 서열(즉, C 말단 리신 개열 생성물) 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, 첫 번째 단량체는 C 말단 리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단량체는 C 말단 리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단량체는 C 말단 리신을 결여한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체의 중쇄는 C 말단 리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체의 중쇄는 C 말단 리신을 결여한다.

[0366] 또한 C 말단 개열 과정이 부정확하고 추가 C 말단 잔기가 개열될 수 있는 것으로 당해 분야에서 알려져 있다. 따라서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 2개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 3개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 4개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 5개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 6개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 7개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 8개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 9개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 10개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 11개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 12개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 13개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 14개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 리신을 함유하는 본원에 개시된 각 서열에 대해, 15개의 C 말단 잔기가 없는 상응하는 서열 또한 예기된다. 일부 실시형태에서, C 말단 잔기 누락은 조작(예를 들면, C 말단 잔기 중 하나 이상을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 누락하는 폴리뉴클레오티드를 발현)의 결과이다.

[0367] "영상화제"는 존재 및/또는 위치를 직접적으로 또는 간접적으로 검출할 수 있도록 하는 하나 이상의 특성을 갖는 화합물이다. 영상화제의 실례에는 검출을 가능하게 하는 표지화된 모이어티를 통합하는 단백질 및 소분자 화합물이 포함된다.

[0368] 용어 "소분자"는 50 달톤 내지 2500 달톤 사이의 분자량을 갖는 유기 분자를 의미한다.

[0369] "표지"는 검출 또는 영상화에 이용되는 분자와 커플링된 마커이다. 이런 표지의 실례에는 방사성 표지, 형광단, 발색단, 또는 친화성 태그가 포함된다. 일부 실시형태에서, 표지는 의료 영상에 이용되는 방사성 표지, 예를 들면 Tc^{99} 또는 ^{123}I, 또는 핵 자기 공명(NMR) 영상(자기 공명 영상법, MRI로도 알려져 있음)을 위한 스핀 표지, 예컨대 요오드-123, 요오드-131, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 철 등이다.

[0370] 용어 "포장 삽입물"은 치료 제품의 상업적인 패키지 내에 관례적으로 포함되는 지침을 의미하는 데 이용되며, 이것은 이런 치료 제품의 이용에 관련된 징후, 용법, 용량, 투여, 병용 요법, 금기사항 및/또는 주의사항에 관한 정보를 포함한다. 용어 "포장 삽입물"은 의도된 용도, 검사 원리, 시약 준비와 취급, 검체 수집과 준비, 분석과 분석 절차의 교정, 그리고 분석의 민감성과 특이성과 같은 성과와 정밀도 데이터에 관한 정보를 포함하는, 진단 제품의 상업적 포장물 내에 관례적으로 포함되는 지침을 의미하는 데에도 이용된다.

[0371] 조성물과 방법

[0372] 본원 발명은 항-타우 항체를 이용한 치료를 위한 환자의 치료, 예후, 선택 및/또는 확인을 위한 조성물과 방법을 제공한다. 한 가지 양상에서, 본원 발명은 타우 병증, 특히 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD를 치료하는 개선된 방법에 부분적으로 기초된다.

[0373] A. 예시적인 항체

[0374] 타우에 결합하는 항체를 이용하여 타우병증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 항체는 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 성숙 인간 타우의 아미노산 2 내지 24 내에 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 타우 아미노산 2 내지 24 내에 에피토프에 결합하고 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 성숙한 인간 타우의 아미노산 6 내지 23 내에 있거나 이에 걸쳐 있는 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 타우 아미노산 6 내지 23 내에 있거나 이에 걸쳐 있는 에피토프에 결합하고 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열 AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK(서열 번호: 1)를 갖거나 이것으로 구성되는 인간 타우의 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열 AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK(서열 번호: 10)를 갖거나 이것으로 구성되는 시노몰구스 원숭이 타우의 에피토프에 결합한다.

[0375] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우에서 인간 타우(서열 번호: 1)의 잔기 2 및 24 내에, 또는 잔기 6 및 23 내에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우에서 인간 타우(서열 번호: 1)의 잔기 2 및 24 내에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우에서 인간 타우(서열 번호: 1)의 잔기 6 및 23 내에 결합한다.

[0376] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 100 nM 미만, 75 nM 미만, 또는 50 nM 미만의 K_D로, 각각의 단량체성 타우, 인산화된 타우, 비인산화된 타우, 및 소중합체성 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 100 nM 미만의 K_D로, 각각의 단량체성 타우, 인산화된 타우, 비인산화된 타우, 및 소중합체성 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 75 nM 미만의 K_D로, 각각의 단량체성 타우, 인산화된 타우, 비인산화된 타우, 및 소중합체성 타우에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 50 nM 미만의 K_D로, 각각의 단량체성 타우, 인산화된 타우, 비인산화된 타우, 및 소중합체성 타우에 결합한다.

[0377] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체는 시노몰구스 원숭이 타우(서열 번호: 10)에 결합한다.

[0378] 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 (a) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0379] 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3에서 선택되는 적어도 1개, 2개 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 (a) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0380] 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 인간화된다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 예를 들면, 위에서 언급된 바와 같은 HVR을 포함하고, 수용자 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0381] 일부 실시형태에서, 항체는 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열 번호: 5 및 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 VH 및 VL을 포함하며, 존재하는 경우 이들 서열의 번역후 변형도 포

함한다.

[0382] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-Tau 항체는 서열 번호: 5의 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-Tau 항체는 서열 번호: 9의 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-Tau 항체는 서열 번호: 5의 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 9의 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-Tau 항체는 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함한다.

[0383] 일부 실시형태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, IgG4 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG4 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 EU 넘버링에 따라, S228P 돌연변이를 포함한다.

[0384] 일부 실시형태에서, 항-Tau 항체는 서열 번호: 11의 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-Tau 항체는 서열 번호: 12의 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-Tau 항체는 서열 번호: 13의 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 11 또는 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 11 또는 서열 번호: 12의 아미노산 서열로 구성되는 중쇄 및 서열 번호: 13의 아미노산 서열로 구성되는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 12의 아미노산 서열로 구성되는 중쇄 및 서열 번호: 13의 아미노산 서열로 구성되는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 서열 번호: 11의 아미노산 서열로 구성되는 중쇄 및 서열 번호: 13의 아미노산 서열로 구성되는 경쇄를 포함한다.

[0385] 다른 N 말단 결합 항-타우 항체가 본원에 설명된 방법에 이용될 수 있다. 이런 항체의 실례에는 PCT/US2016/035409 및/또는 PCT/US2018/024300에 개시된 N 말단 결합 항-타우 항체가 제한 없이 포함된다.

[0386] 일부 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-타우 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 포함한 단일클론 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 $F(ab')_2$ 단편이다. 일부 실시형태에서, 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG1 또는 IgG4 항체, 또는 본원에 정의된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 세모리네맙이다. 일부 실시형태에서, 임의의 상기 실시형태에 따른 항-타우 항체는 아래의 섹션 1-5에 설명된 바와 같이, 임의의 특질을 단독적으로 또는 조합으로 통합할 수 있다.

[0387] *1. 항체 친화성*

[0388] 일정한 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 ≤ 1 μM, ≤ 100 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 0.1 nM, ≤ 0.01 nM, 또는 ≤ 0.001 nM(예를 들면, 10^{-8} M 이하, 예를 들면 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들면 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(K_D)를 갖는다.

[0389] 일부 실시형태에서, K_D는 방사성표지화된 항원 결합 측정(RIA)에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, RIA는 관심되는 항체의 Fab 버전 및 이의 항원으로 수행된다. 예를 들어, 항원에 대한 Fab의 용해 결합 친화성은 표지화되지 않은 항원의 적정 연속의 존재하에 Fab를 최소 농도의 (^{125}I) 표지화 항원과 평형화시키고, 이후 결합된 항원을 항-Fab 항체 코팅된 평판으로 포획함으로써 측정된다(참조: 예를 들면, Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). 분석을 위한 조건을 확립하기 위해, MICROTITER® 다중웰 평판(Thermo Scientific)이 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6)에서 5 μg/ml의 포획 항-Fab 항체(Cappel Labs)로 하룻밤 동안 코팅되고, 차후에 실온(대략 23℃)에서 2 내지 5 시간 동안 PBS에서 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단된다. 비흡착성 평판(Nunc

#269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원이 관심되는 Fab의 연속 희석액과 혼합된다(예를 들면, Presta et al., *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)에서 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치). 관심되는 Fab는 이후, 하룻밤 동안 인큐베이션된다; 하지만, 인큐베이션은 평형이 도달되도록 담보하기 위해 더 긴 기간(예를 들면, 약 65시간) 동안 계속될 수도 있다. 그 후에, 혼합물이 실온에서 인큐베이션을 위해 포획 평판으로 이전된다(예를 들면, 1 시간 동안). 용액은 이후, 제거되고, 평판이 PBS에서 0.1% 폴리소르베이트 20(TWEEN-20®)으로 8회 세척된다. 평판이 건조될 때, 150 μl/웰의 신틸란트(MICROSCINT-20™; Packard)가 첨가되고, 이들 평판은 TOPCOUNT™ 감마 계수기(Packard)에서 10분 동안 계수된다. 최대 결합의 20%보다 적거나 같은 결합을 제공하는 각 Fab의 농도가 경쟁적 결합 측정에 이용하기 위해 선택된다.

[0390] 다른 실시형태에 따라, K_D는 BIACORE® 표면 플라즈몬 공명 분석을 이용하여 측정된다. 예를 들어, BIACORE®-2000 또는 BIACORE®-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 이용한 검정이 ~10 반응 단위(RU)에서 고정된 항원 CM5 칩으로 25℃에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 카르복시메틸화된 덱스트란 바이오센서 칩(CM5, BIACORE, Inc.)은 공급업체의 지침에 따라 N-에틸-*N'*- (3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 염산염(EDC) 및 *N*-히드록시숙신이미드(NHS)로 활성화된다. 대략 10 공명 단위(RU)의 커플링된 단백질을 달성하기 위해, 항원이 5 μl/분의 유속으로 주입 전 10 mM 아세트산나트륨, pH 4.8로 5 μg/ml(~0.2 μM)까지 희석된다. 항원의 주입 이후에, 반응하지 않은 기를 차단하기 위해 1 M 에탄올아민이 주입된다. 동역학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석액(0.78 nM 내지 500 nM)이 대략 25 μl/분의 유속으로 25℃에서 0.05% 폴리소르베이트 20(TWEEN-20™) 계면활성제를 포함하는 PBS (PBST)에 주입된다. 연관 속도($k_{온}$) 및 해리 속도($k_{오프}$)는 연관 및 해리 센서그램을 동시에 적합시킴으로써 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모델(BIACORE® 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 이용하여 계산된다. 평형 해리 상수(K_D)는 비율 $k_{오프}/k_{온}$으로 계산된다(Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)). 온 레이트가 상기 표면 플라즈몬 공명 분석에 의해 10^6 $M^{-1}s^{-1}$ 를 초과하면, 온 레이트는 분광계, 예컨대 정지-유동 구비된 분광광도계(Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳이 달린 8000-시리즈 SLM-AMINCO™ 분광광도계(ThermoSpectronic)에서 측정될 때 증가하는 농도의 항원의 존재하에 PBS, pH 7.2에서, 20 nM 항-항원 항체(Fab 형태)의 25℃에서 형광 방출 강도(여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 퀀칭 기술을 이용함으로써 결정될 수 있다.

[0391] *2. 항체 단편*

[0392] 일정한 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편에는 Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, Fv 및 scFv 단편, 그리고 아래에 설명된 다른 단편이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일정한 항체 단편에 관한 검토를 위해, Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)를 참조한다.ScFv 단편의 검토를 위해, 예를 들면, Pluckthün, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)를 참조한다; 또한, WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894와 5,587,458을 참조한다. 구제 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편에 관한 논의를 위해, 미국 특허 번호 5,869,046을 참조한다.

[0393] 디아바디는 이가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 참조: 예를 들면, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). 트리아바디 및 테트라바디 역시 Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)에 설명된다. 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인 중 전부 또는 일부, 또는 항체의 경쇄 가변 도메인 중 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 일정한 실시형태에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다(Domantis, Inc., Waltham, MA; 참조: 예를 들면, 미국 특허 번호 6,248,516 B1).

[0394] 항체 단편은 본원에 설명된 바와 같이, 무손상 항체의 단백질분해성 소화뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(예를 들면 대장균(*E. coli*) 또는 파지)에 의한 생산을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다.

[0395] *3. 키메라 및 인간화 항체*

[0396] 일정한 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 일정한 키메라 항체는 예를 들면, 미국 특허 번

호 4,816,567; 및 Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))에 설명된다. 한 가지 실례에서, 키메라 항체는 비인간 가변 영역(예를 들면, 생쥐, 쥐, 햄스터, 토끼, 또는 비인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 실례에서, 키메라 항체는 "부류 전환된" 항체인데, 여기서 부류 또는 하위부류가 부모 항체의 것으로부터 변화되었다. 키메라 항체는 이들의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0397] 일정한 실시형태에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비인간 항체는 부모 비인간 항체의 특이성 및 친화성을 유지하면서, 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR, 예를 들면, CDR(또는 이들의 부분)가 비인간 항체로부터 유래되고, FR(또는 이들의 부분)가 인간 항체 서열로부터 유래되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 선택적으로, 인간 불변 영역의 적어도 일부를 또한 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 인간화 항체에서 일부 FR 잔기는 예를 들면, 항체 특이성 또는 친화성을 복원하거나 개선하기 위해, 비인간 항체(예를 들면, HVR 잔기가 유래되는 항체)로부터 상응하는 잔기로 치환된다.

[0398] 인간화 항체 및 이들을 만드는 방법은 예를 들면, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)에서 검토되고, 예를 들면, Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 번호 5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321 및 7,087,409; Kashmiri *et al.*, *Methods* 36:25-34 (2005)(특이성 결정 영역(SDR) 합체를 설명); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) ("표면치환"을 설명); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) ("FR 셔플링"을 설명); 그리고 Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 셔플링에 대한 "보도된 선택" 접근법을 설명)에 추가로 설명된다.

[0399] 인간화에 이용될 수 있는 인간 프레임워크 영역에는 다음이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다: "최고 적합" 방법을 이용하여 선택된 프레임워크 영역(참조: 예를 들면, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위군의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역(참조: 예를 들면, Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993)); 인간 성숙 (체성으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역(참조: 예를 들면, Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); 그리고 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역(참조: 예를 들면, Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)).

[0400] *4. 다중특이적 항체*

[0401] 일정한 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 다중특이적 항체, 예를 들면 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는 단일클론 항체이다. 일정한 실시형태에서, 결합 특이성 중 하나는 타우에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 일정한 실시형태에서, 결합 특이성 중 하나는 타우에 대한 것이고, 다른 하나는 아밀로이드 베타에 대한 것이다. 일정한 실시형태에서, 이중특이적 항체는 타우의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한, 세포독성 작용제를 타우를 발현하는 세포로 국지화하는 데 이용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로 제조될 수 있다.

[0402] 다중특이적 항체를 만들기 위한 기술에는 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 공동발현(Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829 및 Traunecker et al., *EMBO J.* 10: 3655 (1991)를 참조한다), 그리고 "노브-인-홀(knob-in-hole)" 조작(예를 들면, 미국 특허 번호 5,731,168을 참조한다)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 다중특이적 항체는 또한, 항체 Fc-이종이량체성 분자를 만들기 위해 정전 스티어링 효과를 조작하고(WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 교차연결하고(참조: 예를 들면, 미국 특허 번호 4,676,980 및 Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)); 이중특이적 항체를 생성하기 위해 류신 지퍼를 이용하고(참조: 예를 들면, Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); 이중특이적 항체 단편을 만들기 위해 "디아바디" 기술을 이용하고(참조: 예를 들면, Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); 그리고 단일 사슬 Fv(sFv) 이량체를 이용하고(참조: 예를 들면, Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); 그리고 예를 들면, Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991)에 설명된 바와 같이 삼중특이적 항체를 제조함으로써 만들어질 수 있다.

[0403] "문어 항체"를 포함하여, 3개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체 역시 본원에 포함된다(참조: 예를 들면, US 2006/0025576A1). 본원에서 항체 또는 단편에는 또한, 타우뿐만 아니라 다른 상이한 항원에 결합

하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 FAb" 또는 "DAF"가 포함된다(참조: 예를 들면, US 2008/0069820).

[0404] *5. 항체 변이체*

[0405] 일정한 실시형태에서, 본원에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 예기된다. 예를 들어, 상기 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 상기 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 내로 적절한 변형을 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이런 변형에는 예를 들면, 항체의 아미노산 서열로부터 결실 및/또는 이들 서열 내로 삽입 및/또는 이들 서열 내에 잔기의 치환이 포함된다. 최종 작제물이 원하는 특징, 예컨대 항원 결합을 소유한다면, 최종 작제물에 도달하기 위해 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 만들어질 수 있다.

[0406] *a. 치환, 삽입 및 결실 변이체*

[0407] 일정한 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환적 돌연변이유발을 위한 관심되는 부위에는 HVR 및 FR이 포함된다. 보존성 치환은 "바람직한 치환"의 표제하에 표 2에 도시된다. 더 실제적인 변화는 "예시적인 치환"의 표제하에 표 2에 제공되고, 아미노산 측쇄 부류에 관하여 아래에 추가로 설명된다. 아미노산 치환은 관심되는 항체 내로 도입될 수 있고, 생성물은 원하는 활성, 예를 들면, 유지된/향상된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0408] 표 2

표 2

[0409]

본래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0410] 아미노산은 공통 측쇄 특성에 따라 군화될 수 있다:

[0411] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0412] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0413] (3) 산성: Asp, Glu;

[0414] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0415] (5) 사슬 방향성에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;

[0416] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0417] 비보존성 치환은 이들 부류 중 한 가지의 구성원을 다른 부류로 교체하는 것을 수반할 것이다.

[0418] 치환 변이체의 한 가지 유형은 부모 항체의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환하는 것을 수반한다(예를 들면, 인간화 또는 인간 항체). 일반적으로, 추가 연구를 위해 선택되는 결과의 변이체(들)는 부모 항체에 비하여 일정한 생물학적 특성에서 변경(예를 들면, 개선)(예를 들면, 증가된 친화성, 감소된 면역원성)을 가질 것이고 및/또는 부모 항체의 실질적으로 유지된 일정한 생물학적 특성을 가질 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화성 성숙된 항체인데, 이것은 예를 들면, 파지 전시 기반 친화성 성숙 기술, 예컨대 본원에 설명된 것들을 이용하여 편의하게 생성될 수 있다. 간단히 말하면, 하나 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 변이체 항체가 파지에서 전시되고 특정 생물학적 활성(예를 들면, 결합 친화성)에 대해 스크리닝된다.

[0419] 예를 들어, 항체 친화성을 개선하기 위해 HVR에서 변형(예를 들면, 치환)이 만들어질 수 있다. 이런 변형은 HVR "핫스팟", 다시 말하면, 체성 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 인코딩된 잔기(참조: 예를 들면, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) 및/또는 항원에 접촉하는 잔기에서 만들어질 수 있으며, 결과의 변이체 VH 또는 VL은 결합 친화성에 대해 검사된다. 이차 라이브러리를 구축하고 이들로부터 재선별함에 의한 친화성 성숙은 예를 들면, Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))에 설명되었다. 친화성 성숙의 일부 실시형태에서, 다양성이 임의의 다양한 방법(예를 들면, 오류 가능성 PCR, 사슬 셔플링, 또는 올리고뉴클레오티드 유도 돌연변이)에 의해, 성숙을 위해 선택된 가변 유전자 내로 도입된다. 이차 라이브러리가 이후 창출된다. 상기 라이브러리는 이후, 원하는 친화성을 갖는 임의의 항체 변이체를 확인하기 위해 스크리닝된다. 다양성을 도입하기 위한 다른 방법은 HVR-지향된 접근법을 수반하는데, 여기서 여러 HVR 잔기(예를 들면, 한 번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 관련된 HVR 잔기는 예를 들면, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 이용하여 특이적으로 확인될 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 종종 표적화된다.

[0420] 일정한 실시형태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 이런 변형이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않으면, 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 결합 친화성을 실질적으로 감소시키지 않는 보존성 변형(예를 들면, 본원에 제공된 바와 같은 보존성 치환)이 HVR에서 만들어질 수 있다. 이런 변형은 예를 들면, HVR에서 항원 접촉 잔기의 외부에 있을 수 있다. 앞서 제공된 변이체 VH와 VL 서열의 일정한 실시형태에서, 각 HVR은 변형되지 않거나, 단지 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0421] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인을 위한 유용한 방법은 Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085에 의해 설명된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다. 이러한 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 군(예를 들면, 하전된 잔기, 예컨대 Arg, Asp, His, Lys 및 Glu)이 확인되고, 항체의 항원과의 상호작용이 영향을 받는지 여부를 결정하기 위해 중성 또는 음성으로 하전된 아미노산(예를 들면, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체된다. 추가 치환은 초기 치환에 기능적 감수성을 나타내는 아미노산 위치에 도입될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 항체 및 항원 사이의 접촉 포인트를 확인하기 위한 항원 항체 복합체의 결정 구조. 이런 접촉 잔기 및 인접한 잔기는 치환을 위한 후보로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체는 그들이 원하는 특성을 포함하는지 여부를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0422] 아미노산 서열 삽입은 1개의 잔기에서부터 100개 이상의 잔기를 포함하는 폴리펩티드까지의 길이 범위에서 변하는 아미노 및/또는 카르복실 말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 복수 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 실례에는 N 말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체가 포함된다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소(예를 들면, ADEPT의 경우) 또는 폴리펩티드에 대한 항체의 N 또는 C 말단에 융합을 포함한다.

[0423] 일부 실시형태에서, 항체는 IgG4 항체이다. IgG4 항체는 감소된 이펙터 기능을 소유하는 것으로 알려져 있다. IgG4 항체는 Fab 팔 교환으로 알려져 있는 과정을 겪을 수 있는 동적 분자이다. 일정한 아미노산 치환, 예를 들면, S228P가 IgG4 항체에서 Fab 팔 교환을 예방할 수 있다. 일부 실시형태에서, IgG4 항체는 S228P 치환을 포함한다.

[0424] *b. 글리코실화 변이체*

[0425] 일정한 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도가 증가하거나 감소하도록 변형된다. 항체에 글리코실화 부위의 추가 또는 결실은 하나 이상의 글리코실화 부위가 창출되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변형함으로써 달성될 수 있다.

[0426] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우에, 거기에 부착된 탄수화물은 변형될 수 있다. 포유류 세포에 의해 생산된 선

천적 항체는 전형적으로, Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 N-연쇄에 의해 일반적으로 부착되는 분지된, 바이안테나리 올리고당류를 포함한다(Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997)). 올리고당류는 다양한 탄수화물, 예를 들면, 만노오스, N-아세틸 글루코사민(GlcNAc), 갈락토오스 및 시알산뿐만 아니라 바이안테나리 올리고당류 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코오스를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항체에서 올리고당류의 변형은 일정한 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 창출하기 위해 만들어질 수 있다.

[0427] 일부 실시형태에서, Fc 영역에 부착된 (직접적으로 또는 간접적으로) 푸코오스를 결여하는 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이런 항체에서 푸코오스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코오스의 양은 예를 들면, WO 2008/077546에 설명된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분석법에 의해 측정될 때, Asn 297에 부착된 모든 당구조의 총합(예를 들면, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노오스 구조)에 비하여, Asn297에서 당 사슬 내에 푸코오스의 평균량을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역 내에 대략 위치 297(Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 위치된 아스파라긴 잔기를 의미한다; 하지만, Asn297은 또한, 항체에서 경미한 서열 변이로 인해, 위치 297의 대략 ± 3개 아미노산 상류 또는 하류에, 다시 말하면, 위치 294 및 300 사이에 위치될 수 있다. 이런 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다(참조: 예를 들면, 미국 특허 공개 번호 US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)). "탈푸코실화된" 또는 "푸코오스-결함성" 항체 변이체에 관련된 간행물의 실례는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 실례에는 단백질 푸코실화에서 결함성인 Lec13 CHO 세포(Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams *et al.*, 특히 실시예 11), 그리고 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, *FUT8,* 녹아웃 CHO 세포(참조: 예를 들면, Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107)가 포함된다.

[0428] 항체 변이체는 양분된 올리고당류가 추가로 제공되는데, 예를 들면, 여기서 항체의 Fc 영역에 부착된 바이안테나리 올리고당류는 GlcNAc에 의해 양분된다. 이런 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이런 항체 변이체의 실례는 예를 들면, WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 미국 특허 번호 6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana *et al.*)에 설명된다. Fc 영역에 부착된 올리고당류 내에 적어도 하나의 갈락토오스 잔기를 갖는 항체 변이체 역시 제공된다. 이런 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이런 항체 변이체는 예를 들면, WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 설명된다.

[0429] c. *Fc 영역 변이체*

[0430] 일정한 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 본원에 제공된 항체의 Fc 영역 내로 도입되어, Fc 영역 변이체가 생성될 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형(예를 들면, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0431] 일정한 실시형태에서, 본원 발명은 전부는 아니지만 일부 이펙터 기능을 소유하는 항체 변이체를 예기하는데, 이들 기능으로 인해 이것은 생체내에서 항체의 반감기가 중요하나 일정한 이펙터 기능(예를 들면, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 유해한 적용을 위한 바람직한 후보가 된다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확증하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 분석이 수행될 수 있다. 예를 들어, 항체가 FcγR 결합을 결여(따라서, ADCC 활성을 아마도 결여)하지만, FcRn 결합 능력을 유지하도록 담보하기 위해, Fc 수용체(FcR) 결합 측정이 수행될 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 일차 세포인 NK 세포는 단지 FcγRIII만을 발현하고, 반면 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII을 발현한다. 조혈 세포 상에서 FcR 발현은 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)의 464 페이지 상에서 표 3에 요약된다. 관심되는 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 분석의 무제한적 실례는 미국 특허 번호 5,500,362(예를 들면, Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)을 참조한다) 및 Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))에 설명된다. 대안적으로, 비방사성 분석 방법이 이용될 수 있다(예를 들면, 유세포 분석법의 경우에 ACTI™ 비방사성 세포독성 분석(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; 및 CytoTox 96® 비방사성 세포독성 분석(Promega,

Madison, WI)을 참조한다. 이런 분석을 위한 유용한 이펙터 세포는 말초혈 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 관심되는 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들면, 동물 모델, 예컨대 Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*95:652-656 (1998)에 개시된 것에서 평가될 수 있다. 항체가 C1q에 결합할 수 없고, 따라서 CDC 활성을 결여한다는 것을 확증하기 위해, C1q 결합 측정 또한 실행될 수 있다. 참조: 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q와 C3c 결합 ELISA. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 분석이 수행될 수 있다(Gazzano-Santoro *et al.*, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 소실/반감기 결정이 또한, 당해 분야에 알려진 방법을 이용하여 수행될 수 있다(참조: 예를 들면, Petkova, S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0432] 감소된 이펙터 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 이상의 치환을 갖는 것들을 포함한다(미국 특허 번호 6,737,056). 이런 Fc 돌연변이체는 잔기 265 및 297의 알라닌으로의 치환을 갖는 이른바 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 두 개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다(미국 특허 번호 7,332,581).

[0433] FcR에 개선된 또는 축소된 결합을 갖는 일정한 항체 변이체가 설명된다(미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)).

[0434] 일정한 실시형태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선하는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들면, Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334(잔기의 EU 넘버링)에서 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 예를 들면, 미국 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642 및 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)에 설명된 바와 같이, 변경된(다시 말하면, 개선된 또는 축소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 야기하는, Fc 영역 내에 변경이 만들어진다.

[0435] 증가된 반감기, 그리고 태아에 모계 IgG의 전달을 책임지는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 개선된 결합을 갖는 항체(Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976); Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))는 US 2005/0014934A1(Hinton et al.)에 설명된다. 이들 항체는 FcRn에 Fc 영역의 결합을 개선하는, 그 안에 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이런 Fc 변이체에는 다음의 Fc 영역 잔기: 238, 252, 254, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 하나 이상에서 치환, 예를 들면, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것들이 포함된다(예를 들면, 미국 특허 번호 7,371,826). Fc 영역 변이체의 다른 실례와 관련하여, Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351을 또한 참조한다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, IgG4 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E에서 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, IgG4 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이를 포함한다.

[0436] *d. 시스테인 조작된 항체 변이체*

[0437] 일정한 실시형태에서, 시스테인 조작된 항체, 예를 들면 "thioMAbs"를 창출하는 것이 바람직할 수 있는데, 여기서 항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된다. 특정한 실시형태에서, 치환된 잔기는 항체의 접근가능 부위에서 발생한다. 이들 잔기를 시스테인으로 치환함으로써, 반응성 티올 기는 따라서, 항체의 접근가능 부위에 위치되고, 상기 항체를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합하여 본원에 추가로 설명된 바와 같은 면역접합체를 창출하는 데 이용될 수 있다. 일정한 실시형태에서, 다음 잔기 중 하나 이상이 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205(Kabat 넘버링); 중쇄의 A118(EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400(EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체는 예를 들면, 미국 특허 번호 7,521,541에 설명된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0438] *e. 항체 유도체*

[0439] 일정한 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는, 당해 분야에 공지되고 쉽게 가용한 추가의 비단백질성 모이어티를 포함하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티에는 수용성 중합체가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 수용성 중합체의 무제한적 실례에는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로오스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(동종중합체 또는 무작위 공중합체), 그리고 덱스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동종중합체, 프롤릴프로

필렌 산화물/에틸렌 산화물 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올(예를 들면, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 그리고 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드는 물에서 안정성으로 인해, 제조 시에 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량일 수 있고, 분지되거나 분지되지 않을 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 다양할 수 있고, 하나 이상의 중합체가 부착되면 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 이용되는 중합체의 숫자 및/또는 유형은 개선되는 항체의 특정 특성 또는 기능, 항체 유도체가 정의된 조건하에 요법에서 이용될 것인지 여부 등을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 고려 사항에 근거하여 결정될 수 있다.

[0440] 일부 실시형태에서, 방사선에 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체 및 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다(Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장일 수 있고, 일상적인 세포를 훼손하지 않지만 비단백질성 모이어티를 항체-비단백질성 모이어티 근위의 세포가 사멸되는 온도까지 가열하는 파장이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0441] A. 재조합 방법과 조성물

[0442] 항체는 예를 들면, 미국 특허 번호 4,816,567에 설명된 바와 같은 재조합 방법과 조성물을 이용하여 생성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 설명된 항-타우 항체를 인코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이런 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열(예를 들면, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 인코딩할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 이런 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들면, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 실시형태에서, 이런 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 첫 번째 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 두 번째 벡터를 포함한다(예를 들면, 이것으로 형질전환되었다). 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들면, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프구양 세포(예: Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체를 만드는 방법이 제공되는데, 여기서 상기 방법은 상기 제시된 바와 같은 항체의 발현에 적합한 조건하에, 상기 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 그리고 선택적으로, 상기 항체를 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 회수하는 단계를 포함한다.

[0443] 항-타우 항체의 재조합 생산의 경우에, 예를 들면, 전술된 바와 같은 항체를 인코딩하는 핵산이 단리되고, 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입된다. 이런 핵산은 전통적인 절차를 이용하여(예를 들면, 항체의 중쇄와 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함으로써) 쉽게 단리되고 염기서열분석될 수 있다.

[0444] 항체-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현을 위한 적합한 숙주 세포에는 본원에 설명된 원핵 또는 진핵 세포가 포함된다. 예를 들어, 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 필요하지 않을 때 세균에서 생산될 수 있다. 세균에서 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 대해, 예를 들면, 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199 및 5,840,523을 참조한다(대장균(*E. coli*)에서 항체 단편의 발현을 설명하는 Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254를 또한 참조한다). 발현 후, 항체는 가용성 분획물에서 세균 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고 더욱 정제될 수 있다.

[0445] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 글리코실화 경로가 "인간화"되어, 부분적으로 또는 완전 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체의 생산을 야기하는 균류 및 효모 균주를 포함한, 실모양 균류 또는 효모가 항체-인코딩 벡터에 대한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다(Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004) 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).

[0446] 글리코실화된 항체의 발현을 위한 적합한 숙주 세포는 또한, 다세포 생물체(무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 실례는 식물과 곤충 세포를 포함한다. 특히, 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해, 곤충 세포와 함께 이용될 수 있는 다양한 바큘로바이러스 계통이 확인되었다.

[0447] 식물 세포 배양물 또한 숙주로 활용될 수 있다(예를 들면, 미국 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978 및 6,417,429 (유전자도입 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 설명)).

[0448] 척추동물 세포 또한, 숙주로 이용될 수 있다. 예를 들어, 현탁 상태에서 성장하도록 적응되는 포유류 세포주가

유용할 수 있다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 다른 실례는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7); 인간 배아 신장 세포주(예를 들면, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 설명된 바와 같은 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포(BHK); 생쥐 세르톨리 세포(예를 들면, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 설명된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 경부 암종 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; 버팔로 쥐 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 생쥐 유방 종양(MMT 060562); 예를 들면, Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 설명된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유류 숙주 세포주는 $DHFR^-$ CHO 세포를 포함한, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 그리고 골수종 세포주, 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 일정한 포유류 숙주 세포주에 관한 검토를 위해, 예를 들면, Yazaki and Wu, *Methods in Mol. Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참조한다.

[0449] B. 분석

[0450] 본원에 제공된 항-타우 항체는 당해 분야에 알려진 다양한 분석법에 의해, 그들의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인되거나, 스크리닝되거나 특성화될 수 있다.

[0451] *1. 결합 분석 및 기타 분석*

[0452] 본원 발명의 항체는 예를 들면, 알려진 방법, 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯 등에 의해 항원 결합 활성에 대해 검사될 수 있다.

[0453] 경쟁 분석이 또한, 타우에 결합에 대해 본원에 설명된 항체와 경쟁하는 항체를 확인하는 데 이용될 수 있다. 일정한 실시형태에서, 이런 경쟁 항체는 세모리네맙에 의해 결합되는 동일한 에피토프(예를 들면, 선형 또는 입체형태적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 매핑하기 위한 상술된 예시적인 방법은 Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)에서 제공된다.

[0454] 예시적인 경쟁 분석에서, 고정된 타우(예컨대 단량체성 타우)가 타우에 결합하는 첫 번째 표지화된 항체(예를 들면, 본원에 설명된 임의의 항체, 예컨대 세모리네맙) 및 타우에 결합에 대해 첫 번째 항체와 경쟁하는 능력에 대해 검사되는 두 번째 표지화되지 않은 항체를 포함하는 용액에서 인큐베이션된다. 두 번째 항체가 하이브리도마 상층액 내에 존재할 수 있다. 대조로서, 고정된 타우가, 첫 번째 표지화된 항체는 포함하지만 두 번째 표지화되지 않은 항체는 포함하지 않는 용액에서 인큐베이션된다. 타우에 첫 번째 항체의 결합을 허용하는 조건하에 인큐베이션 후, 과잉의 결합되지 않은 항체가 제거되고, 고정된 타우와 연관된 표지의 양이 측정된다. 만약 고정된 타우와 연관된 표지의 양이 대조 샘플에 비하여 검사 샘플에서 실질적으로 감소되면, 이것은 두 번째 항체가 타우에 결합에 대해 첫 번째 항체와 경쟁한다는 것을 표시한다(Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)).

[0455] *2. 활성 분석*

[0456] 본원 발명은 또한 생물학적 활성을 갖는 항-타우(예를 들면, 범-타우) 항체를 확인하기 위한 분석법을 제공한다. 생물학적 활성에는 예를 들면 여러 형태의 타우(예를 들면, 단량체성 타우, 소중합체성 타우, 비인산화된 타우, 및 인산화된 타우)에 대한 이런 항체의 결합, 그리고 타우 단백질(예를 들면, 뇌에서, 예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 비인산화된 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 비인산화된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)의 수준 감소가 포함될 수 있다. 생체내에서 및/또는 시험관내에서 이런 생물학적 활성을 갖는 항체 역시 제공된다.

[0457] 일정한 실시형태에서, 본원 발명의 항체는 이런 생물학적 활성에 대해 검사된다. 예를 들어, 타우병증의 동물 모델, 예컨대 타우 유전자도입 생쥐(예, P301L)가 유전자도입 생쥐의 뇌 내에 뇌 섹션, 예를 들면, 신경원섬유 엉킴에 대한 항-타우 항체의 결합을 검출하는 데 이용될 수 있다. 게다가, 타우병증의 동물 모델, 예컨대 타우 유전자도입 생쥐(예를 들면, P301L)는 항-타우 항체로 처리될 수 있으며, 당해 분야에 알려진 실험 기술이 이런 처리가 생쥐 뇌(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마)에서 타우 단백질(예를 들면, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 가용성 비인산화된 타우, 총 불용성 타우, 불용성 인산화된 타우, 불용성 비인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)의 수준을 감소시키는지 여부를 평가하

는 데 이용될 수 있다.

[0458] *3. 진단과 검출을 위한 분석법*

[0459] 일정한 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 항-타우 항체는 생물학적 샘플에서 타우의 존재를 검출하는 데 유용하다. 본원에서 이용된 용어 "검출하는"은 정량적 또는 정성적 검출을 포괄한다. 일정한 실시형태에서, 생물학적 샘플에는 세포 또는 조직, 예컨대 혈청, 혈장, 코 면봉, 객담, 뇌척수액, 눈의 방수 등, 또는 생물체로부터 획득된 조직 또는 세포 샘플 예컨대 신경 또는 뇌 조직을 함유하는 샘플이 포함된다.

[0460] 일부 실시형태에서, 진단 또는 검출의 방법에 이용하기 위한 항-타우 항체가 제공된다. 추가의 양상에서, 생물학적 샘플에서 타우의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 일정한 실시형태에서, 상기 방법은 타우에 항-타우 항체의 결합을 허용하는 조건하에 생물학적 샘플을 본원에 설명된 바와 같은 항-타우 항체와 접촉시키는 단계, 그리고 항-타우 항체 및 타우 사이에 복합체가 형성되는지 여부를 검출하는 단계를 포함한다. 이런 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다.

[0461] 본원에 설명된 항체를 이용하여 진단될 수 있는 예시적인 장애는 타우 병증, 특히 뇌에서 응집체 타우에 의해, 또는 경등도 내지 중등도 AD에서 발견된 것과 실질적으로 유사한 세포외 공간 내 타우 부하에 의해 특성화되는 것들이다. 본원에 설명된 항체를 이용한 진단을 위한 장애의 무제한적 실례에는 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 크로이츠펠트-야곱병, 권투 선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈투로이슬러-샤인커병, 봉입체 근염, 프리온 단백질 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 괌의 근위축성 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합체, 신경원섬유 엉킴을 동반한 비-괌형 운동 뉴런 질환, 호은성 그레인 치매, 피질기저핵 변성, 석회화를 동반한 미만성 신경원섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 17번 염색체 관련 파킨슨증을 동반한 전두측두엽 치매, 할레보르덴-슈패츠병, 다계통 위축, 니만-피크병 C형, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 픽병, 진행성 피질하 신경아교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화성 범뇌염, 엉킴만 있는 치매, 뇌염후 파킨슨증, 그리고 근긴장성 이영양증이 포함된다. 일부 실시형태에서, 타우병증은 진행성 핵상 마비이다.

[0462] 일정한 실시형태에서, 표지화된 항-타우 항체가 제공된다. 표지에는 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티(예컨대 형광, 색소생산, 전자 밀도, 화학발광 및 방사성 표지)뿐만 아니라 예를 들면, 효소 반응 또는 분자 상호작용을 통해 간접적으로 검출되는 모이어티, 예컨대 효소 또는 리간드가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 예시적인 표지에는 염료 전구체를 산화시키는 과산화수소를 이용하는 효소, 예컨대 HRP, 락토페록시다아제 또는 마이크로페록시다아제, 비오틴/아비딘, 스핀 표지, 박테리오파지 표지, 안정된 유리 라디칼 등과 커플링된 방사성 동위원소 ^{33}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H 및 131I, 형광단, 예컨대 희토류 킬레이트 또는 플루오레세인 및 이의 유도체, 로다민 및 이의 유도체, 단실, 움벨리페론, 루시페라아제, 예를 들면, 반딧불이 루시페라아제 및 세균 루시페라아제(미국 특허 번호 4,737,456), 루시페린, 2,3-디히드로프타라진디온, 양고추냉이 과산화효소(HRP), 알칼리 포스파타아제, β-갈락토시다아제, 글루코아밀라아제, 라이소자임, 사카라이드 옥시다아제, 예를 들면, 글루코오스 옥시다아제, 갈락토오스 옥시다아제 및 글루코오스-6-인산염 탈수소효소, 헤테로환상 옥시다아제, 예컨대 요산분해효소 및 크산틴 옥시다아제가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0463] *4. 면역접합체*

[0464] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 임의의 항-타우 항체는 하나 이상의 다른 치료제 또는 방사성동위원소에 접합된 항-타우 항체를 포함하는 면역접합체를 형성하는 데 유용하다.

[0465] 일부 실시형태에서, 면역접합체는 방사접합체를 형성하기 위해 방사성 원자에 접합된 본원에 설명된 바와 같은 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사접합체의 생산에 가용하다. 실례에는 At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소가 포함된다. 방사접합체가 검출에 이용될 때, 이것은 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면, Tc-99m 또는 ^{123}I, 또는 핵 자기 공명(NMR) 영상화(자기 공명 영상법, MRI로도 알려져 있음)를 위한 스핀 표지, 예컨대 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 플루오르-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

[0466] 항체의 접합체는 다양한 이중기능성 단백질 커플링 작용제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피온산염(SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실산염(SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이중기능성 유도체(예컨대, 디메틸 아디피미데이트 HCl), 활성 에스테르(예컨대, 디숙신이미딜 수베르산염), 알데히드(예컨대, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물(예컨대, 비스(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예컨대, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예컨대, 톨루엔 2,6-

디이소시아네이트) 및 비스-활성 플루오르 화합물(예컨대, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 이용하여 만들어질 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소는 Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987)에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지화된 1-이소티오시아나토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 항체에 방사성뉴클레오티드의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다(WO94/11026). 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "개열가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산 불안정 링커, 펩티다아제 민감성 링커, 광불안정 링커, 디메틸 링커 또는 이황화물 함유 링커 (Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); 미국 특허 번호 5,208,020)가 이용될 수 있다.

[0467] 본원에서 면역접합체 또는 ADC는 상업적으로 가용한(예를 들면, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A로부터) BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술포-EMCS, 술포-GMBS, 술포-KMUS, 술포-MBS, 술포-SIAB, 술포-SMCC 및 술포-SMPB, 그리고 SVSB(숙신이미딜-(4-비닐술폰)벤조에이트)를 포함하지만 이들에 국한되지 않는 교차연결제 시약으로 제조된 이와 같은 접합체를 명시적으로 예기하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0468] C. 약학 제제

[0469] 추가의 양상에서, 본원 발명은 예를 들면, 기술된 임의의 치료 방법에 이용하기 위한 본원에 제공된 임의의 항-타우 항체를 포함하는 약학 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 약학 제제는 항-타우 항체 및 약학적으로 허용되는 운반체를 포함한다. 일정한 실시형태에서, 약학 제제는 예를 들면, 본원에 설명된 바와 같은 적어도 한 가지 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0470] 본원에 설명된 바와 같은 항-타우 항체의 약학 제제는 동결건조 제제 또는 수성 용액의 형태에서, 원하는 정도의 순도를 갖는 이런 항체를 하나 이상의 선택적인 약학적으로 허용되는 운반체, 희석제 및/또는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 예시적인 동결 건조된 항체 제제는 예를 들면, 미국 특허 번호 6,267,958에 설명된다. 수성 항체 제제에는 미국 특허 번호 6,171,586 및 WO2006/044908에 설명된 것들이 포함되는데, 후자 제제는 히스티딘-아세트산염 완충액을 포함한다.

[0471] 약학적으로 허용되는 운반체, 희석제 및 부형제는 일반적으로 이용된 용량과 농도에서 수용자에게 비독성이며, 다음을 포함하지만 이들에 국한되지 않는다: 멸균수, 완충액 예컨대 인산염, 구연산염 및 기타 유기 산; 아스코르빈산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 염화헥사메토늄; 염화벤잘코늄; 염화벤제토늄; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 글루코오스, 만노오스 또는 덱스트린을 포함한 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(예를 들면, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG). 본원에서 예시적인 약학적으로 허용되는 운반체에는 틈새 약물 분산 작용제, 예컨대 가용성 중성 활성 히알루론산분해효소 당단백질(sHASEGP), 예를 들면, 인간 가용성 PH-20 히알루론산분해효소 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.)이 추가로 포함된다. rHuPH20을 포함하는 일정한 예시적인 sHASEGP 및 이용 방법은 미국 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에 설명된다. 한 가지 양상에서, sHASEGP는 하나 이상의 추가 글리코사미노글리카나아제, 예컨대 콘드로이티나아제와 병용된다.

[0472] 임의의 전술한 실시형태 및 양상에서, 항체는 세모리네맙일 수 있다.

[0473] 본원에서 제제는 또한, 치료되는 특정 적응증에 대해 필요에 따라 한 가지 초과의 치료제 또는 활성 성분, 바람직하게는 서로에 부정적으로 영향을 주지 않는 보완적인 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 예를 들어, AD의 증상을 예방하거나 치료하기 위해 하나 이상의 화합물을 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이런 활성 성분은 적절하게는, 의도된 목적에 효과적인 양에서 조합으로 존재한다.

[0474] 활성 성분은 예를 들면, 액적형성 기술에 의해 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐 내에, 예를 들면 각각, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예: 리포솜, 알부민 마이크로스피어, 마이크로유제, 나노입자 및 나노캡슐)에서 또는 마크로유제에서 히드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol,

A. Ed. (1980)에 개시된다.

[0475] 지속된 방출 제조물이 제조될 수 있다. 지속된 방출 제조물의 적합한 실례에는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투성 매트릭스가 포함되며, 이들 매트릭스는 성형된 물품, 예를 들면, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다.

[0476] 생체내 투여에 이용되는 제제는 일반적으로 멸균이다. 멸균은 예를 들면, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성될 수 있다.

[0477] 본원에 이용하기 위한 치료 방법 및 조성물

[0478] 상기 논의된 바와 같이, 본원 발명은 항-타우 접근법을 이용하여 경등도 내지 중등도 및 중등도 AD에서 임상적 저하 둔화 및 질병 진행 감소를 입증하는 첫 번째 임상 데이터를 제공한다. 구체적으로, 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD 환자는 위약과 비교하여 세모리네맙으로 치료될 때 인지 저하 속도의 감소를 보여주었다. 게다가, 이용된 용량은 이상사례의 발생률을 증가시키지 않았다. 이런 이유로, 한 가지 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD 및 관련 타우병증의 치료에서 임의의 항-타우 항체의 용도를 제공한다. 이런 항-타우 항체는 약제로 이용하기 위해 제공된다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 경등도 내지 중등도 AD의 치료를 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 중등도 AD의 치료를 위한 것이다.

[0479] 일부 실시형태에서, 타우병증은 신경변성 타우병증이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증은 경등도 내지 중등도 AD에서 발견된 것과 실질적으로 유사한 환자의 뇌의 세포외 공간에서 타우 병증에 의해 특성화된다. 본원에 개시된 항-타우 항체로 치료될 수 있는 예시적인 타우 병증에는 경등도 내지 중등도 AD, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병, 크로이츠펠트-야곱병, 권투 선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만-슈투로이슬러-샤인커병, 봉입체 근염, 프리온 단백질 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 외상성 뇌 손상, 팜의 근위축성 측삭 경화증/파킨슨증-치매 복합체, 신경원섬유 엉킴을 동반한 비-괌형 운동 뉴런 질환, 호은성 그레인 치매, 피질기저핵 변성, 석회화를 동반한 미만성 신경원섬유 엉킴, 전두측두엽 치매, 17번 염색체 관련 파킨슨증을 동반한 전두측두엽 치매, 할레보르덴-슈패츠병, 다계통 위축, 니만-피크병 C형, 팔리도-폰토-니그랄 변성, 픽병, 진행성 피질하 신경아교증, 진행성 핵상 마비, 아급성 경화성 범뇌염, 엉킴만 있는 치매, 뇌염후 파킨슨증, 그리고 근긴장성 이영양증이 제한없이 포함된다. 일부 실시형태에서, 경등도 내지 중등도 AD를 치료하는 데 이용하기 위한 항-타우 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 진행성 핵상 마비를 치료하는 데 이용하기 위한 항-타우 항체가 제공된다. 일부 실시형태에서, 타우 병증을 치료하는 데 이용하기 위한 항-타우 항체가 제공되며, 여기서 타우 병증은 경등도 내지 중등도 AD에서 발견된 것과 실질적으로 유사한 환자의 뇌의 세포외 공간에서 타우 병증에 의해 특성화된다.

[0480] 게다가, 항-타우 항체로 치료될 수 있는 타우 병증에는 인지 기능, 예컨대 추론, 상황 판단, 기억 능력, 학습 및/또는 특수 내비게이션의 장애 또는 상실을 보여주는 질병 또는 장애가 포함된다. 일정한 실시형태에서, 본원 발명은 전술된 타우 병증 중 한 가지를 겪는 개체를 치료하는 방법에 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공하는데, 이 방법은 항-타우 항체의 효과량을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이와 같은 한 가지 실시형태에서, 방법은 적어도 한 가지 추가 치료제, 예를 들면, 병용 증상성 약물의 효과량을 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0481] 임의의 전술한 실시형태 및 양상에서, 본원 발명의 항체는 세모리네맙일 수 있다.

[0482] 환자는 전형적으로, 치료 적합성을 결정하기에 앞서 하나 이상의 타우병증의 존재에 대해 먼저 평가된다. 한 가지 무제한적 실례로서, 경등도 내지 중등도 AD는 NINCDS-ADRDA(신경학적 및 의사소통 장애와 뇌졸중-알츠하이머병 관련 장애 평가) 기준(McKhann, et al., 1984, Neurology 34:939-44)을 이용하여 환자에서 진단될 수 있다. 본원에 설명된 하나 이상의 항체가 투여되는 잠재적인 환자는 또한 환자가, (i) 환자가 하나 이상의 타우병증을 경험할 가능성을 더 높게나 더 낮게 하는, (ii) 환자가 치료로부터 이익을 얻을 가능성을 더 높게나 더 낮게 하는, 또는 (iii) 환자가 항체 투여 과정 동안 하나 이상의 이상사례 또는 부작용을 경험할 가능성을 더 높게나 더 낮게 하는 성향을 갖도록 하는 하나 이상의 유전자 마커의 존재 또는 부재에 대해 검사될 수 있다. 한 가지 무제한적 실례로서, Apoε4 대립유전자를 보유하는 환자는 대립유전자를 결여하는 환자보다 AD가 발달할 위험이 훨씬 높은 것으로 알려져 있다(Saunders et al, Neurology 1993; 43: 1467-72; Prekumar et al., Am. J. Pathol. 1996; 148:2083-95).

[0483] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 항체는 환자에서 경등도 내지 중등도 AD를 치료하는 데 이용된다. 환자는 Apoε4 양성 또는 Apoε4 음성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 경등도 내지 중등도 AD를 겪는 Apoε4 양성 환자를 치료하는 데 이용된다. 일부 실시형태에서, 항체는 중등도 AD를 겪는 Apoε4 양성 환자를 치료하는

데 이용된다. 일부 실시형태에서, 환자는 Apoε4 양성이다. 일부 실시형태에서, 환자는 Apoε4 음성이다.

[0484] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 항체는 16 및 21 사이, 16 및 18 사이, 또는 19 및 21 사이의 MMSE 점수를 보유하는 환자를 치료하는 데 이용된다. 일부 실시형태에서, 항체는 1 또는 2의 CDR GS를 보유하는 환자를 치료하는 데 이용된다.

[0485] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 항체는 16 및 20 사이, 16 및 19 사이, 16 및 18 사이, 16 및 17 사이, 17 및 21 사이, 17 및 20 사이, 17 및 19 사이, 17 및 18 사이, 18 및 21 사이, 18 및 20 사이, 18 및 19 사이, 19 및 21 사이, 또는 19 및 20 사이의 MMSE 점수를 보유하는 환자를 치료하는 데 이용된다. 본원에서 이용된 바와 같이, 두 숫자 사이의 MMSE 점수에는 범위의 각 끝에 있는 숫자가 포함된다. 예를 들어, 16 및 21 사이의 MMSE 점수에는 16 및 21의 MMSE 점수가 포함된다.

[0486] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 전 16-19(포함)의 MMSE 점수를 보유하고, 선택적으로 상기 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE 점수를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 전 16-19(포함)의 MMSE 점수를 보유한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE 점수를 보유한다.

[0487] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 항체는 타우 양성 환자를 치료하는 데 이용된다. 특정 실시형태에서, 항체는 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 나타나는 전형적인 타우 부하 또는 타우 병증을 갖는 환자를 치료하는 데 이용된다. 특정 실시형태에서, 항체는 중등도 AD로 진단받은 환자에서 나타나는 전형적인 타우 부하 또는 타우 병증을 갖는 환자를 치료하는 데 이용된다.

[0488] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 타우 양성 및/또는 아밀로이드 베타(Abeta) 양성이다. 일부 실시형태에서, 환자는 타우에 결합하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 타우 양성으로 결정된다. 일부 실시형태에서, 환자는 Abeta에 결합하는 PET 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 Abeta 양성으로 결정된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 타우 양성이며, 선택적으로 여기서 환자는 타우에 결합하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 타우 양성으로 결정된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 Abeta 양성이며, 선택적으로 여기서 환자는 Abeta에 결합하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 Abeta 양성으로 결정된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 타우 양성 및/또는 Abeta 양성이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 타우 양성이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 Abeta 양성이다. 일부 실시형태에서, 환자는 타우에 결합하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 타우 양성으로 결정된다. 일부 실시형태에서, 환자는 Abeta에 결합하는 양전자 방출 단층촬영(PET) 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 Abeta 양성으로 결정된다.

[0489] 추가의 실시형태에서, 본원 발명은 환자에서 타우 축적(예를 들면, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 응집된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)을 늦추는 데 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 예를 들어, 항체는 환자의 뇌 내 뉴런 세포 사이의 세포외 공간에서 응집체 타우를 늦추는 데 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 타우 PET 스캔에 의해 측정될 때 환자에서 타우 단백질의 축적을 늦추는 데 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 예를 들어, 이런 축적 둔화는 뇌에서(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 일어날 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 가용성 인산화된 타우를 포함한 인산화된 타우의 축적을 늦추는 데 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 응집된 타우의 축적을 늦추는 데 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 불용성 타우(예를 들면, 불용성 인산화된 타우)의 축적을 늦추는 데 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 과인산화된 타우의 축적을 늦추는 데 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 뇌 조직에서(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 쌍 나선형 필라멘트(예를 들면, 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)의 축적을 늦추는 데 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일정한 실시형태에서, 본원 발명은 환자의 뇌에서(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 타우 단백질(예를 들면, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 응집된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)의 축적을 늦추는 방법에 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공하는데, 이 방법은 타우의 축적을 늦추기 위해 효과량(예를 들면, 4500 mg)의 항-타우 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 타우의 N 말단 영역 내에 있는 에피토프에 결합한다(N 말단 결합 항-타우 항체), 예를 들면 성숙 인간 타우의 아미노산 잔기 2 내지 24 내에 있는 에피토프에 결합한다, 예를 들면, 성숙 인간 타우의 아미

노산 잔기 6 내지 23 내에 있는/이에 걸쳐 있는 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다. 가설이나 이론에 한정됨 없이, 본원에 설명된 항-타우 항체는 세포외에서 타우를 차단하여 지금까지 영향을 받지 않은 뉴런에 대한 추가 타우 침착물의 파종/확산을 차단하는 데 이용될 수 있다.

[0490] 추가의 실시형태에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 환자에게 투여함으로써 타우 축적(예를 들면, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 응집된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)을 늦추는 방법을 제공한다. 예를 들어, 항체는 환자의 뇌 내 뉴런 세포 사이의 세포외 공간에서 응집체 타우를 늦추는 데 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 환자에게 투여함으로써, 타우 PET 스캔에 의해 측정될 때 환자에서 타우 단백질의 축적을 늦추는 방법을 제공한다. 예를 들어, 이런 축적 둔화는 뇌에서(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 일어날 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 개체에게 투여함으로써, 가용성 인산화된 타우를 포함한 인산화된 타우의 축적을 늦추는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 개체에게 투여함으로써, 응집된 타우의 축적을 늦추는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 개체에게 투여함으로써, 불용성 타우(예를 들면, 불용성 인산화된 타우)의 축적을 늦추는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 개체에게 투여함으로써, 과인산화된 타우의 축적을 늦추는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 개체에게 투여함으로써, 뇌 조직에서(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 쌍 나선형 필라멘트(예를 들면, 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)의 축적을 늦추는 방법을 제공한다. 일정한 실시형태에서, 본원 발명은 환자의 뇌에서(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 타우 단백질(예를 들면, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 응집된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)의 축적을 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 타우의 축적을 늦추기 위해 치료 효과량(예를 들면, 4500 mg)의 항-타우 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 타우의 N 말단 영역 내에 있는 에피토프에 결합한다(N 말단 결합 항-타우 항체), 예를 들면 성숙 인간 타우의 아미노산 잔기 2 내지 24 내에 있는 에피토프에 결합한다, 예를 들면, 성숙 인간 타우의 아미노산 잔기 6 내지 23 내에 있는/이에 걸쳐 있는 에피토프에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0491] 일부 실시형태에서, 타우의 수준 감소는 타우 병증 및/또는 응집된 타우의 밀도 및/또는 정도를 측정함으로써 결정된다. 따라서, 타우 병증 및/또는 응집된 타우(예를 들면 양전자 방출 단층촬영 영상으로 측정됨)의 감소된 밀도 또는 정도는 타우의 수준 감소를 나타내는 것으로 간주된다. 타우, 비인산화된 타우, 인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우의 수준은 양전자 방출 단층촬영(PET)에 의해 또는 뇌척수액, 예컨대 요추 천자를 통해 획득된 뇌척수액의 분석에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 타우 단백질의 수준 감소는 타우 단편의 수준을 측정함으로써 결정된다.

[0492] 일부 실시형태에서, 타우의 수준은 본원 발명의 환자의 뇌에서 PET 추적자의 분포를 보여주는 스캔의 표준 섭취 계수율(SUVR) 측정에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 높은 수준의 타우를 가지며, 여기서 높은 수준의 타우는 다음 중 하나 이상에 해당한다: (i) 중앙값 Genentech Tau Probe 1(GTP1) 전체 회색 피질(WCG)과 같거나 이를 초과하는 뇌내 타우 수준(상단 중간 분할); (ii) 1.325와 같거나 이보다 큰 측두부의 SUVR 측정값; 및 (iii) 1.245와 같거나 이보다 큰 전체 회색 피질(WCG) 영역의 SUVR 측정값. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 높은 수준의 타우를 가지며, 여기서 높은 수준의 타우는 중앙값 Genentech Tau Probe 1(GTP1) 전체 회색 피질(WCG)과 같거나 이를 초과하는 뇌내 타우 수준(상단 중간 분할)에 해당한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 높은 수준의 타우를 가지며, 여기서 높은 수준의 타우는 1.325와 같거나 이보다 큰 측두부의 SUVR 측정값에 해당한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 환자는 높은 수준의 타우를 가지며, 여기서 높은 수준의 타우는 1.245와 같거나 이보다 큰 전체 회색 피질(WCG) 영역의 SUVR 측정값에 해당한다. 일부 실시형태에서, 환자는 낮은 수준의 타우를 가지며, 여기서 낮은 수준의 타우는 다음 중 하나 이상에 해당한다: (i) 중앙값 GTP1 WCG보다 낮은 뇌내 타우 수준(하단 중간 분할); (ii) 1.325 미만인 측두부의 SUVR 측정값; 및 (iii) 1.245 미만인 WCG의 SUVR 측정값. 일부 실시형태에서, 환자는 낮은 수준의 타우를 가지며, 여기서 낮은 수준의 타우는 중앙값 GTP1 WCG보다 낮은 뇌내 타우 수준(하단 중간 분할)에 해당한다. 일부 실시형태에서, 환자는 낮은 수준의 타우를 가지며, 여기서 낮은 수준의 타우는 1.325 미만인 측두부의 SUVR 측정값에 해당한다. 일부 실시형태에서, 환자는 낮은 수준의 타우를 가지며, 여기서 낮은 수준의 타우는 1.245 미만인 WCG의 SUVR 측정값에 해당한다.

[0493] 일부 실시형태에서, 본원 발명은 예를 들면, 환자의 뇌에서(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 타우 부하

(예를 들면, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 응집된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)를 조절하는 데 이용하기 위한 항-타우 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 환자에게 투여함으로써, 예를 들면 환자의 뇌에서(예를 들면, 뇌 피질 및/또는 해마에서) 타우 부하(예를 들면, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 응집된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)를 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다. 일부 실시형태에서, 용량은 4500 mg 세모리네맙이다.

[0494] 추가의 양상에서, 본원 발명은 약제의 제조 또는 준비에서 항-타우 항체의 용도를 제공한다. 약제는 앞서 논의된 임의의 타우 병증의 치료를 위한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제는 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD의 치료를 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 약제는 경등도 내지 중등도 AD의 치료를 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 약제는 중등도 AD의 치료를 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 약제는 환자의 뇌에서 타우 병증(예를 들면, 총 타우, 총 가용성 타우, 가용성 인산화된 타우, 총 불용성 타우, 응집된 타우, 불용성 인산화된 타우, 과인산화된 타우, 또는 과인산화된 타우를 함유하는 쌍 나선형 필라멘트)을 감소시키기 위한 것이다.

[0495] 일부 양상에서, 본원 발명은 타우 병증(예컨대 본원에 설명된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들면, 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD)의 한 가지 이상의 증상을 경감하기 위한 방법; 또는 타우 병증의 한 가지 이상의 증상을 경감하기 위한 항-타우 항체 또는 항-타우 항체를 포함하는 약제를 제공한다. 일부 양상에서, 본원 발명은 타우 병증(예컨대 본원에 설명된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들면, AD)의 증상의 수 또는 한 가지 이상의 증상의 중증도를 감소시키기 위한 방법을 제공하거나; 또는 타우 병증의 증상의 수 또는 중증도를 감소시키기 위한 항-타우 항체 또는 항-타우 항체를 포함하는 약제를 제공한다. 특정한 실시형태에서, 타우 병증의 증상은 인지 장애 또는 인지 능력 감소, 예컨대 진행성 인지 능력 저하이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증의 증상은 실천 장애, 예컨대 진행성 실천 저하이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증의 증상은 학습 장애, 예컨대 진행성 학습 저하이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증의 증상은 기억 장애, 예컨대 진행성 기억력 저하이다. 일부 실시형태에서, 타우 병증의 증상은 장기 기억 상실이다. 특정한 실시형태에서, 타우 병증의 증상은 치매이다. 일부 실시형태에서, 타우 단백질 병리의 증상은 혼란, 과민성, 공격성, 기분 격변, 또는 언어 장애이다. 일부 실시형태에서, 타우 단백질 병리의 증상은 하나 이상의 인지 기능 예컨대 추론, 상황 판단, 기억 능력, 실천, 및/또는 학습의 장애 또는 상실이다. 추가의 양상에서, 본원 발명은 치료 효과량의 항-타우 항체를 치료가 필요한 개체에게 투여함으로써, 개체에서 경등도 내지 중등도 또는 중등도 AD 및 관련 타우병증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 경등도 내지 중등도 AD를 치료하는 방법이다. 일부 실시형태에서, 방법은 중등도 AD를 치료하는 방법이다. 본원에 제공된 방법은 일정량(예를 들면, 치료 효과량 예컨대 4500 mg)의 항-타우 항체를 환자(예를 들면, 타우 병증의 한 가지 이상의 증상을 나타내는)에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0496] 특정한 양상에서, 본원 발명은 기억 능력, 기억 기능 또는 인지 기능을 유지하거나 증가시키기 위한 방법, 또는 타우 병증과 연관된 기억 상실 또는 인지 능력 상실을 늦추기 위한 방법을 제공한다. 따라서, 일부 양상에서, 본원 발명은 기억 능력, 기억 기능 또는 인지 기능을 유지하거나 증가시키기 위한, 또는 타우 병증(예컨대 본원에 설명된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들면, AD, 경등도 내지 중등도 AD, 또는 중등도 AD, (여기서 기억 상실은 일반적으로 질병 진행의 핵심 특징이다))과 연관된 기억 상실 또는 인지 능력 상실을 늦추기 위한 항-타우 항체, 또는 항-타우 항체를 포함하는 약제를 제공한다. 예를 들어, 본원에 설명된 바와 같은 ADAS-Cog11 점수를 구성하는 3개의 영역 중 하나로서, 예를 들면 기억력이 평가될 수 있다(ADAS-Cog11 기억 영역 점수). 특정한 실시형태에서, 기억력은 예를 들면, ADAS-Cog11 검사를 이용하여 평가될 때 단어 인식 및/또는 단어 회상의 관점에서 평가된다. 본원에 제공된 방법은 일정량(예를 들면, 치료 효과량 예컨대 4500 mg)의 항-타우 항체를 환자(예를 들면, 기억 상실의 한 가지 이상의 증상 또는 기억 능력 감소를 나타내는)에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0497] 특정한 양상에서, 본원 발명은 타우 병증과 연관된 단어 인식 능력의 저하를 늦추기 위한 방법을 제공한다. 따라서, 일부 양상에서, 본원 발명은 타우 병증(예컨대 본원에 설명된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들면, 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD)과 연관된 단어 인식 및/또는 단어 회상 상실을 늦추기 위한 항-타우 항체, 또는 항-타우 항체를 포함하는 약제를 제공한다. 예를 들어, 본원에 설명된 바와 같은 ADAS-Cog11 점수를 구성하는 기억 영역의 구성요소로서, 예를 들면 단어 인식/회상이 평가될 수 있다(ADAS-Cog11 단어 인식 점수). 본원에 제공된 방법은 일정량(예를 들면, 치료 효과량 예컨대 4500 mg)의 항-타우 항체를 환자(예를 들면, 감소된 단어 인식 능력의 한 가지 이상의 증상을 나타내는)에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 항체

는 세모리네맙이다.

[0498] 일부 양상에서, 본원 발명은 타우 병증과 연관된 언어 및/또는 실천 능력 저하를 늦추기 위한 방법을 제공한다. 따라서, 일부 양상에서, 본원 발명은 타우 병증(예컨대 본원에 설명된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들면, 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD)과 연관된 언어 및/또는 실천 능력 상실을 늦추기 위한 항-타우 항체, 또는 항-타우 항체를 포함하는 약제를 제공한다. 예를 들어, 본원에 설명된 바와 같은 ADAS-Cog11 점수를 구성하는 영역으로서, 예를 들면 언어와 실천이 평가될 수 있다(ADAS-Cog11 언어 영역 점수 또는 ADAS-Cog11 실천 영역 점수). 본원에 제공된 방법은 일정량(예를 들면, 치료 효과량 예컨대 4500 mg)의 항-타우 항체를 환자(예를 들면, 감소된 언어 및/또는 실천 능력의 한 가지 이상의 증상을 나타내는)에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0499] 일부 양상에서, 본원 발명은 타우 병증(예컨대 본원에 설명된 임의의 질환 또는 장애, 예를 들면, 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD)의 진행 속도를 감소시키기 위한 방법; 또는 타우 병증의 진행 속도를 감소시키기 위한 항-타우 항체 또는 항-타우 항체를 포함하는 약제를 제공한다. 본원에 제공된 방법은 일정량(예를 들면, 치료 효과량 예컨대 4500 mg)의 항-타우 항체를 환자(예를 들면, 타우 병증의 한 가지 이상의 증상을 나타내는)에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0500] 게다가, 본원 발명의 항체는 이상사례의 발생률을 증가시키지 않으면서 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD를 치료하는 데 유용하다. 일부 실시형태에서, 환자는 Apoε4 양성이다. 일부 실시형태에서, 환자는 16-18의 MMSE 점수 또는 16-19의 MMSE 점수를 보유한다.

[0501] 항-타우 항체는 모범 의료행위 지침과 일치하는 방식으로 제제화되거나, 투약되거나 투여될 것이다. 이러한 문맥에서 고려되는 인자에는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 개체의 임상 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 그리고 의료 종사자에게 알려진 기타 인자가 포함된다.

[0502] C. 투여 루트

[0503] 본원에 설명된 항체(및 임의의 추가 치료제)는 비경구를 포함한, 임의의 적절한 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체는 피하 투여된다.

[0504] 투약은 임의의 적합한 루트에 의할 수 있다, 예를 들면, 부분적으로 투여가 단기 또는 장기인지에 따라, 주사, 예컨대 정맥내 주사에 의할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 피하 주사된다. 일부 실시형태에서, 항체는 정맥내 주사된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 피하 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 주사기(예를 들면, 미리 충전되거나 충전되지 않음) 또는 자동주사기를 이용하여 투여된다. 단회 투여 또는 다양한 시점에 걸쳐 다중 투여, 일시 투여, 그리고 펄스 주입을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 다양한 투약 일정이 본원에서 예기된다.

[0505] 특정한 실시형태에서, 항체는 주입에 의해 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 주입 속도는 0.1-5.0 mL/분, 예를 들면, 0.2 mL/분, 0.3 mL/분, 0.4 mL/분, 0.5 mL/분, 0.6 mL/분, 0.7 mL/분, 0.8 mL/분, 1.0 mL/분, 1.5 mL/분, 2.0 mL/분, 2.5 mL/분, 2.8 mL/분, 3.0 mL/분, 3.2 mL/분, 3.5 mL/분, 4.0 mL/분, 또는 4.5 mL/분이다. 일부 실시형태에서, 주입 속도는 0.5-3.0 mL/분이다. 주입 속도는 투여 내내 일정할 수 있거나, 초기 기간 이후에 또는 치료를 제공받는 환자에 대한 첫 번째 주입 이후에 증가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 주입 속도는 첫 번째 주입의 10-120분 동안 0.5-1 mL/분이고, 그 이후에는 2-4 mL/분, 그 이후에는 2.8-3.2 mL/분, 또는 그 이후에는 3 mL/분이다. 일부 실시형태에서, 주입 속도는 첫 번째 주입의 30-60분 동안 0.5-1 mL/분이고, 그 이후에는 2-4 mL/분, 그 이후에는 2.8-3.2 mL/분, 또는 그 이후에는 3 mL/분이다. 일부 실시형태에서, 주입 속도는 주입 동안 및 선택적으로 후속 주입 동안, 첫 번째 주입의 첫 30분 동안 0.5, 후속 30분 동안 1 mL/분, 그 이후에 3 mL/분이다.

[0506] 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 0.5 mL/분 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 4주마다(또는 월 1회) 0.5 mL/분 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 선택적으로 첫 번째 주입의 10-120분 동안 0.5 mL/분 내지 1 mL/분, 그 이후에 3 mL/분의 주입 속도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 0.5 mL/분 내지 1 mL/분의 주입 속도로 투여된다.

[0507] 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 0.5 mL/분 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 세모리네맙 항-타우 항체는 4주마다(또는 월 1회) 0.5 mL/분 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 투여된다.

일부 실시형태에서, 세모리네맙은 선택적으로 첫 번째 주입의 10-120분 동안 0.5 mL/분 내지 1 mL/분, 그 이후에 3 mL/분의 주입 속도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 0.5 mL/분 내지 1 mL/분의 주입 속도로 투여된다.

[0508] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법, 이용을 위한 항체 및 용도는 96주 동안 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0509] *1. 투약 및 빈도*

[0510] 타우병증의 치료를 위해, 본원에 설명된 항체(단독으로 이용되거나 하나 이상의 다른 추가 치료제와 병용될 때)의 적절한 용량은 치료되는 질병의 특정한 유형, 항체의 유형, 질병의 중증도와 경과, 이전 요법, 환자의 임상 병력 및 항체에 대한 반응, 그리고 주치의의 재량에 의존할 것이다.

[0511] 항체는 적합하게는, 한꺼번에 또는 일련의 시점에 걸쳐 환자에게 투여된다. 단회 투여 또는 다양한 시점에 걸쳐 다중 투여, 일시 투여, 그리고 펄스 주입을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 다양한 투약 일정이 본원에서 예기된다.

[0512] 질병의 유형과 중증도에 따라, 약 10 mg/kg 내지 100 mg/kg의 항체가 예를 들면, 1회 이상의 별개 투여에서, 또는 연속 주입에 의해 이용될 수 있다. 용량은 단회 용량 또는 분할 용량(예를 들면, 50 mg/ kg의 총 용량에 대해 25 mg/kg의 2회 분량)으로 투여될 수 있다. 수 주 이상에 걸쳐 반복된 투여의 경우, 상태에 따라 치료는 일반적으로 질병 증상의 원하는 억제가 발생할 때까지 지속될 것이다.

[0513] 항체의 한 가지 예시적인 용량은 약 20 mg/kg 내지 약 80 mg/kg의 범위 안에 있다. 따라서 약 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/ kg, 70 mg/kg, 또는 80 mg/kg(또는 이들의 임의의 조합)의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약 0.5 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 1.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 1.5 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 2.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 3.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 4.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 5.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 10 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 15 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 20 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 25 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 30 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 35 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 40 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 45 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 50 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 55 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 60 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 70 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 80 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다.

[0514] 일부 실시형태에서, 항체의 용량은 20 mg/kg 내지 80 mg/kg의 범위 안에 있다. 따라서 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/ kg, 70 mg/kg, 또는 80 mg/kg(또는 이들의 임의의 조합)의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 0.5 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 1.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 1.5 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 3.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 4.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 5.0 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 10 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 15 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 20 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 25 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 30 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 35 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 40 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 45 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 50 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다.

일부 실시형태에서, 55 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 60 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 70 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 80 mg/kg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다.

[0515] 일부 실시형태에서, 투여된 총 용량은 1000 mg 내지 10,000 mg의 범위 안에 있다. 약 1500 mg, 약 2000 mg, 약 2500 mg, 약 3000 mg, 약 3500mg, 약 4000 mg, 약 4500 mg, 약 5000 mg, 약 5500 mg, 약 6000 mg, 약 6500 mg, 약 7000 mg, 약 7500 mg, 약 8000 mg, 약 8500 mg, 약 9000 mg, 약 9500 mg, 또는 약 10,000 mg(또는 이들의 임의의 조합)의 예시적인 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약 1500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 2000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 2500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 3000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 3500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 4000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 4500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 5000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 5500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 6000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 6500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 7000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 7500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 8000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 8500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 9000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 9500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 10,000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 4000 mg 내지 약 4500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 4300 mg 내지 약 4700 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 약 4400 mg 내지 약 4600 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg, 3000 mg, 3500mg, 4000 mg, 4500 mg, 5000 mg, 5500 mg, 6000 mg, 6500 mg, 7000 mg, 7500 mg, 8000 mg, 8500 mg, 9000 mg, 9500 mg, 또는 10,000 mg(또는 이들의 임의의 조합)의 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 1500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 2500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 3000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 3500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 4000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 4500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 5000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 5500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 6000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 6500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 7000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 7500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 8000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 8500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 9000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 9500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 10,000 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 4000 mg 내지 4500 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 4300 mg 내지 4700 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 4400 mg 내지 4600 mg의 1회 이상의 용량이 환자에게 투여된다. 이런 용량은 간헐적으로, 예를 들면, 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 매월, 2개월마다, 3개월마다, 또는 6개월마다 투여될 수 있다. 이러한 요법의 진행은 전통적인 기술과 분석법에 의해 모니터링될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0516] 일부 실시형태에서, 초기 용량은 추후 용량과 동일하거나 실질적으로 동일하며, 5 내지 50회 용량이 예를 들면, 본원에 설명된 바와 같은 한 가지 이상의 치료 효과를 달성하기 위해 투여된다. 예를 들어, 8회 용량, 10회 분량, 12회 용량, 13회 용량, 14회 용량, 15회 용량, 16회 용량, 17회 용량, 18회 용량, 19회 용량, 20회 용량, 25회 용량, 30회 용량, 35회 용량, 36회 용량, 37회 용량, 38회 용량, 40회 용량, 45회 용량, 또는 50회 용량이 예를 들면, 본원에 설명된 바와 같은 한 가지 이상의 치료 효과를 달성하기 위해 투여될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 5-10회 용량, 7-9회 용량, 또는 8회 용량이 예를 들면, 본원에 설명된 바와 같은 한 가지 이상의 치료 효과를 달성하기 위해 투여된다(예를 들면, 25주 차까지). 특정한 실시형태에서, 9-13회 용량, 10-12회 용량, 또는 11회 용량이 예를 들면, 본원에 설명된 바와 같은 한 가지 이상의 치료 효과를 달성하기 위해 투여된다(예를 들면, 37주 차까지). 특정한 실시형태에서, 12-16회 용량, 13-15회 용량, 또는 14회 용량이 예를 들면, 본원에 설명된 바와 같은 한 가지 이상의 치료 효과를 달성하기 위해 투여된다(예를 들면, 49주 차까지).

특정한 실시형태에서, 5-15회 용량이 예를 들면, ADAS-Cog11에 의해 측정된 인지 저하의 통계학적으로 유의한 감소를 달성하기 위해, 및/또는 예를 들면, ADAS-Cog11 기억 영역에 의해 측정된 기억력 저하의 통계학적으로 유의한 감소를 달성하기 위해 투여된다. 일부 실시형태에서, 10-15회 용량, 12-15회 용량, 13-15회 용량, 13-14회 용량, 14-15회 용량, 또는 14회 용량의 항체가 예를 들면, ADAS-Cog11에 의해 측정된 인지 저하의 통계학적으로 유의한 감소를 달성하기 위해 및/또는 기억력 저하의 통계학적으로 유의한 감소를 달성하기 위해 투여된다(예를 들면, 49주 차까지). 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0517] 일정한 실시형태에서, 본원 발명의 항체는 15 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg 또는 고정 용량, 예를 들면, 3500 mg, 4000 mg, 4500 mg, 5000 mg 또는 5500 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 용량은 일정한 기간 동안 2주마다 또는 4주마다 정맥내 주사, 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 용량은 초기 기간 동안 2주마다 정맥내 투여된다(예를 들면, 주입에 의해). 일정한 실시형태에서, 초기 기간은 초기 2회 용량, 초기 3회 용량, 초기 4회 용량, 또는 초기 5회 용량 동안 계속된다. 일부 실시형태에서, 용량은 초기 용량(들) 이후에, 후속 기간 동안 4주마다 정맥내 투여된다(예를 들면, 주입에 의해). 일정한 실시형태에서, 후속 기간(초기 기간 이후에)은 4주, 8주, 12주, 24주, 36주, 48주, 49주, 50주, 52주, 55주, 60주, 61주, 62주, 65주, 70주, 72주, 73주, 74주, 75주, 80주, 90주, 100주, 104주, 또는 그 초과 동안 계속된다. 일정한 실시형태에서, 후속 기간(초기 기간 이후에)은 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월(또는 1년), 18개월(또는 1년 반), 2년, 5년, 10년, 15년, 20년, 또는 환자의 일생 동안 계속된다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다.

[0518] 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 적어도 5회, 적어도 8회, 또는 적어도 10회 투여되거나, 또는 용량은 5-17회 용량, 10-17회 용량, 또는 12-17회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 적어도 5회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 적어도 8회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 적어도 10회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 5-17회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 10-17회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 12-17회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 13-15회 용량, 13-14회 용량, 14-15회 용량, 또는 14회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 13-15회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 13-14회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 14-15회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 14회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 12-16회 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용량은 14-17회 용량으로 투여된다.

[0519] 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 24주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 36주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 또는 168주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 40, 44, 48, 52, 56, 또는 60주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 40, 44, 또는 48주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 52, 56, 또는 60주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 48주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 60주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 144주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 156주 동안 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0520] 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 2주마다(Q2W) 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 3주마다(Q3W) 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 4주마다(Q4W) 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 2주마다(Q2W) 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 3주마다(Q3W) 1회

투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 4주마다(Q4W) 투여된다.

[0521] 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 1 내지 5회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 1 내지 3회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 1 내지 5회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 1 내지 3회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 1 내지 5회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 월 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 1 내지 3회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 월 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 1 내지 5회 용량의 경우 Q2W, 그 다음 Q4W 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 1 내지 3회 용량의 경우 Q2W, 그 다음 Q4W 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 5회 용량의 경우 Q2W, 그 다음 Q4W 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 3회 용량의 경우 Q2W, 그 다음 Q4W 투여된다.

[0522] 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 1회 용량에 대해 Q2W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 2회 용량에 대해 Q2W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 3회 용량에 대해 Q2W의 빈도로 투여된다.

[0523] 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 10회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 13회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 16회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 34회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 37회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 1 내지 5회 용량의 경우 Q2W, 그 다음 Q4W 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 1 내지 3회 용량의 경우 Q2W, 그 다음 Q4W 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 5회 용량의 경우 Q2W, 그 다음 Q4W 투여된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W, 그 다음 Q4W 투여된다.

[0524] 일부 실시형태, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 본원 발명에서 1회 이상의 주기에서 임의의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20회 주기에서 상기 빈도 중 임의의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 1회 이상의 주기에서 Q2W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20회 주기에서 Q2W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 1회 주기 동안 Q2W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 2회 주기 동안 Q2W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 3회 주기 동안 Q2W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 1회 이상의 주기에서 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20회 주기에서 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 11회 주기 동안 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 14회 주기 동안 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 35회 주기 동안 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 38회 주기 동안 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 2번의 4-주 주기(즉, 1-2차 주기) 동안 Q2W의 빈도로 투여되고, 그 이후(즉, 3차 주기 및 모든 후속 4-주 주기)에는 Q4W의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 첫 번째 주기 4-주 주기(즉, 1차 주기) 동안 Q2W의 빈도로 투여되고, 그 이후(즉, 2차 주기 및 모든 후속 4-주 주기)에는 Q4W의 빈도로 투여된다.

[0525] *2. 치료적 처치에 대한 반응 모니터링/평가*

[0526] 본원 발명의 방법에서 이용된 바와 같이, 항체는 치료 효과 또는 유익성을 환자에게 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 항체로 치료를 받는 환자는 해당 환자가 치료로부터 유익성을 얻는지 여부를 결정하기 위해 모니터링되거나 평가된다. 일정한 실시형태에서, 치료적 유익성은 AD 진행의 지연 또는 억제, 또는 임상적, 기능적 또는 인지적 저하의 감소이다. 일부 실시형태에서, 치료 효과 또는 유익성은 "환자 반응" 또는 "반응"(및

이들의 문법적 변형)에 반영된다.

[0527] 환자 반응은 (1) 안정화 또는 둔화 및 완전한 정지를 포함하여 질병 진행의 어느 정도 억제; (2) 플라크 양의 감소 또는 뇌 아밀로이드 축적의 감소 및/또는 신경원섬유 엉킴의 감소; (3) 환자의 뇌에서 뇌 타우 수준의 감소 및/또는 타우 독성/병리의 세포 간 확산 감소; (4) ADAS-Cog11(ADAS-Cog11 기억 영역 포함), ADCS-ADL, CDR-SB, MMSE, NPI 및 CaGI-Alz 척도를 포함하지만 이들에 국한되지 않는 하나 이상의 평가 측정항목의 개선(또는 저하 속도 감소); (5) 환자의 일상 기능 개선; (6) AD의 존재를 나타내는 하나 이상의 바이오마커의 감소, 예를 들면 뇌척수액에서 Abeta 또는 타우의 감소; 및 (7) AD 개선을 나타내는 바이오마커의 증가를 제한 없이 포함하는, 환자에 대한 유익성을 표시하는 임의의 종결점을 이용하여 평가될 수 있다. 환자 반응의 평가에는 또한, 발생할 수 있고 치료와 상관관계가 있을 수 있는 임의의 이상사례의 평가가 포함될 수 있다.

[0528] 일부 실시형태에서, 환자의 인지 능력 및 일상 기능은 본원에 설명된 항체를 이용한 요법의 과정에 앞서, 과정 동안 및/또는 과정 후 평가된다. 정신 기능, 인지 및 신경학적 결함을 평가, 진단 및 채점하는 데 이용하기 위해 다양한 인지 및 기능 평가 도구가 개발되었다. 예시적인 이들 도구에는 11 항목 ADAS-Cog(ADAS-Cog11), 12 항목 ADAS-Cog(ADAS-Cog12), 13-항목 ADAS-Cog(ADAS-Cog13) 및 14-항목 ADAS-Cog(ADAS- Cog14)를 포함한 ADAS-Cog; ADCS-ADL, CDR 판단과 문제 해결 및 CDR 기억 구성요소를 포함한 CDR-SOB; RBANS, 그리고 MMSE가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0529] *ADAS-Cog 점수*

[0530] 일부 실시형태에서, 본원에 설명된 항체로 치료를 받은 환자는 앞선 시점에 상기 환자에 대한 이전 ADAS-Cog 점수와 비교하여 상기 환자의 ADAS-Cog 점수(예컨대 ADAS-Cog11 또는 ADAS-Cog11 기억 영역)의 개선(즉, 감소)을 보여준다. 일부 실시형태에서, 이전 점수는 치료 이전 시점의 점수, 다시 말하면, 환자에게 항-타우 항체의 투여 전 점수이다. 일부 실시형태에서, 본원에서 치료 방법은 예를 들면, 항체의 투여 전 평가된 환자의 이전 ADAS-Cog11 점수의 범위 이내에서 환자의 인지 능력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 본원에서 치료 방법은 예를 들면, 항체의 투여 전 평가된 환자의 이전 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 범위 이내에서 환자의 기억 능력/기억력을 유지한다. 경등도 내지 중등도 AD 환자의 경우, 약 49주의 과정에 걸쳐 항-타우 항체의 투여가 없으면 6점의 평균 인지 저하가 예상될 것이다(다시 말하면, 실시예 1의 위약 치료 환자의 경우 6점의 평균 저하가 예상되었다). 또한, 경등도 내지 중등도 AD 환자의 경우, 약 49주의 과정에 걸쳐 항-타우 항체의 투여가 없으면 3-4점의 평균 기억력 저하가 예상될 것이다(다시 말하면, 실시예 1의 위약 치료 환자의 경우 3-4점의 평균 저하가 예상되었다). 특정 실시형태에서, 치료되는 환자는 MMSE 점수가 16-21이고/이거나 CDR-GS가 1 또는 2인 경등도 내지 중등도 AD를 겪는다. 일정한 실시형태에서, 치료되는 환자는 16-18의 MMSE 점수 및/또는 2의 CDR-GS를 보유한다. 일정한 실시형태에서, 치료되는 환자는 16-19의 MMSE 점수 및/또는 2의 CDR-GS를 보유한다. 일부 실시형태에서, 치료되는 환자는 19-21의 MMSE 점수 및/또는 1의 CDR-GS를 보유한다. 일부 실시형태에서, 치료되는 환자는 경등도 AD보다 후기 단계의 질병을 겪고/겪거나 중등도 AD를 겪는다.

[0531] 일부 실시형태에서, 개체는 항-타우 항체의 투여 전 16-19(포함)의 간이 정신 상태 검사(MMSE) 점수를 보유한다. 일부 실시형태에서, 개체는 항-타우 항체의 투여 전 16-19(포함)의 간이 정신 상태 검사(MMSE) 점수, 선택적으로 항-타우 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE를 보유한다. 일부 실시형태에서, 개체는 항-타우 항체의 투여 전 16-18(포함)의 간이 정신 상태 검사(MMSE) 점수를 보유한다.

[0532] 일부 실시형태에서, 환자는 항-타우 항체의 투여 전 1 또는 2의 임상 치매 등급 글로벌 점수(CDR-GS)를 보유한다. 일부 실시형태에서, 환자는 항-타우 항체의 투여 전 1의 임상 치매 등급 글로벌 점수(CDR-GS)를 보유한다. 일부 실시형태에서, 환자는 항-타우 항체의 투여 전 2의 임상 치매 등급 글로벌 점수(CDR-GS)를 보유한다.

[0533] 일정한 실시형태에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서(다시 말하면, 상기 점수에 비해 5점 이하로 높게) 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 예를 들면 여기서 ADAS-Cog11 점수는 항체의 투여 전후에, 예를 들면, 상기 항체의 일정수의 용량의 반복 투여 후 해당 환자에 대해 평가된다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 점수에 비해 2점 이하, 2.3점 이하, 2.5점 이하, 2.8점 이하, 3점 이하, 3.3점 이하, 3.5점 이하, 3.8점 이하, 4점 이하, 4.3점 이하, 4.5점 이하, 4.8점 이하, 또는 5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 2-3점, 2-4점, 2-5점, 3-4점, 3-4점, 또는 4-5점 더 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 2점, 3점, 4점, 또는 5점 이내에서 더 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 2점, 3점, 4점, 또는 5점 더 높다. 일정한 실시형태에서, 본원 발명은

경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서(다시 말하면, 상기 점수에 비해 5점 이하로 높게) 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 예를 들면 여기서 ADAS-Cog11 점수는 항체의 다중 투여 전후에 해당 환자에 대해 평가된다. 일부 실시형태에서, 항체의 다중 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 점수에 비해 2점 이하, 2.3점 이하, 2.5점 이하, 2.8점 이하, 3점 이하, 3.3점 이하, 3.5점 이하, 3.8점 이하, 4점 이하, 4.3점 이하, 4.5점 이하, 4.8점 이하, 또는 5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 다중 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 2-3점, 2-4점, 2-5점, 3-4점, 3-4점, 또는 4-5점 더 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 다중 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 2점, 3점, 4점, 또는 5점 이내에서 더 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 다중 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 2점, 3점, 4점, 또는 5점 더 높다. 일부 실시형태에서, 다중 투여는 적어도 13회 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 다중 투여는 적어도 16회 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 다중 투여는 적어도 37회 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 다중 투여는 적어도 40회 용량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다. 특정한 실시형태에서, 항체는 적어도 49주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0534] 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2점 이하, 2.3점 이하, 2.5점 이하, 2.8점 이하, 3점 이하, 3.3점 이하, 3.5점 이하, 3.8점 이하, 4점 이하, 4.3점 이하, 4.5점 이하, 4.8점 이하, 또는 5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.3점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.8점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3.3점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3.5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3.8점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 4점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 4.3점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 4.5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 4.8점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2-4점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3-4점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 점수에 비해 4점 더 높다.

[0535] 일부 실시형태에서, 인지 능력의 이러한 유지는 적어도 20주, 적어도 25주, 적어도 30주, 적어도 35주, 적어도

37주, 적어도 40주, 적어도 45주, 적어도 47주, 적어도 49주, 적어도 51주, 또는 적어도 53주 후에, 선택적으로 49주까지 나타난다. 일부 실시형태에서, 항체를 투여하고 적어도 45주, 적어도 47주, 적어도 49주, 적어도 51주, 또는 적어도 53주 후에, 선택적으로 49주까지의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 환자로부터의 이전 ADAS-Cog11 점수(기준 점수)에 비해 2점, 3점, 4점, 또는 5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 기준선과 비교하거나 항-Tau 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 안정적인 ADAS-Cog11 점수는 AD 진행의 둔화, 지연 또는 정지, 또는 임상적 인지 저하, 예를 들면 경등도 내지 중등도 AD의 둔화, 지연 또는 중단, 및/또는 새로운 임상적 인지 증상이나 장애의 부재 또는 질병 진행의 전반적인 안정화를 나타낸다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙(예를 들면, 4500 mg 세모리네맙)이다.

[0536] 일부 실시형태에서, 본원에서 치료 방법은 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 위약과의 비교, 예컨대 임상시험의 대조 부문 환자와의 비교에 의해 표시된 바와 같이) 환자의 인지 능력 저하를 감소시킨다. 특정 실시형태에서, 치료되는 환자는 MMSE 점수가 16-21이고/이거나 CDR-GS가 1 또는 2인 경등도 내지 중등도 AD를 겪는다. 일정한 실시형태에서, 치료되는 환자는 16-18의 MMSE 점수 및/또는 2의 CDR-GS를 보유한다. 일정한 실시형태에서, 치료되는 환자는 16-19의 MMSE 점수 및/또는 2의 CDR-GS를 보유한다. 일부 실시형태에서, 치료되는 환자는 경등도 AD보다 후기 단계의 질병을 겪는다.

[0537] 일부 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 적어도 20%, 적어도 23%, 적어도 25%, 적어도 28%, 적어도 30%, 적어도 33%, 적어도 35%, 적어도 38%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 48%, 적어도 50%, 적어도 53%, 또는 적어도 55%, 또는 적어도 60% 감소된다. 일부 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 적어도 43.2%, 43.4%, 43.6%, 43.8%, 또는 44% 감소된다. 일부 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 적어도 41%, 41.5%, 41.8%, 42%, 42.2%, 42.4,%, 42.6%, 42.8%, 또는 43% 감소된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 20-60%, 25-55%, 25-50%, 30-50%, 35-45%, 40-50%, 35-40%, 또는 40-45% 감소된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 42-44%, 43-44%, 43.4-43.8%, 43.5-43.7% 또는 43.6% 감소된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 40-45%, 41-43%, 42-42.5% 또는 42.2% 감소된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 20%, 25%, 30%, 35%, 38%, 40%, 42%, 43% 또는 45% 감소된다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다. 특정한 실시형태에서, 설명된 치료 효과를 달성하기 위해 12-16회 용량, 12-15회 용량, 13-15회 용량, 13-14회 용량, 14-15회 용량, 또는 14회 용량의 항체가 투여된다(예를 들면, 49주 차까지). 특정한 실시형태에서, 항체는 적어도 49주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0538] 일부 실시형태에서, 인지 저하의 이러한 감소는 적어도 20주, 적어도 25주, 적어도 30주, 적어도 35주, 적어도 37주, 적어도 40주, 적어도 45주, 적어도 47주, 적어도 49주, 적어도 51주, 또는 적어도 53주 후에, 선택적으로 49주까지 나타난다. 일부 실시형태에서, 항체를 투여하고 적어도 45주, 적어도 47주, 적어도 49주, 적어도 51주, 또는 적어도 53주 후에, 선택적으로 49주까지의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체의 투여 전 환자로부터의 이전 ADAS-Cog11 점수(기준 점수)에 비해 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 기준선과 비교하거나 항-Tau 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 안정적인 ADAS-Cog11 점수는 AD 진행의 둔화, 지연 또는 정지, 또는 임상적 인지 저하, 예를 들면 경등도 내지 중등도 AD의 둔화, 지연 또는 중단, 및/또는 새로운 임상적 인지 증상이나 장애의 부재 또는 질병 진행의 전반적인 안정화를 나타낸다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙(예를 들면, 4500 mg 세모리네맙)이다.

[0539] 특정한 실시형태에서, 본원 발명은 기억력 저하 속도를 늦추는, 예를 들면, 기억 능력 또는 기억력 손실을 늦추는 및/또는 진행성 기억 상실을 감소시키는 방법을 제공한다. 일정한 실시형태에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 예를 들면 여기서 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전후에 해당 환자에

대해 평가된다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 1점 이하, 1.4점 이하, 1.5점 이하, 1.6점 이하, 1.7점 이하, 1.8점 이하, 2점 이하, 2.2점 이하, 2.3점 이하, 2.4점 이하, 또는 2.5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 1-2점, 1.5-2점, 1-2.5점, 또는 1.5-2.5점 더 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 1점, 1.5점, 2점, 또는 2.5점 이내에서 더 높다. 일부 실시형태에서, 항체의 투여 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전의 점수에 비해 1점, 1.5점, 2점, 또는 2.5점 더 높다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다. 특정한 실시형태에서, 항체는 적어도 49주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다. 특정한 실시형태에서, 세모리네맙은 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0540] 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1.5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1.7점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 2점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 2.3점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 2.5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1-2점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1.5-2.5점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1.5점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 2점 더 높다. 일부 실시형태에서, 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여 후 평가된 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 2.5점 더 높다.

[0541] 일부 실시형태에서, 기억력의 이러한 유지는 적어도 20주, 적어도 25주, 적어도 30주, 적어도 35주, 적어도 37주, 적어도 40주, 적어도 45주, 적어도 47주, 적어도 49주, 적어도 51주, 또는 적어도 53주 후에, 선택적으로 49주까지 나타난다. 일부 실시형태에서, 항체를 투여하고 적어도 45주, 적어도 47주, 적어도 49주, 적어도 51주, 또는 적어도 53주 후에, 선택적으로 49주까지의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 환자로부터의 이전 ADAS-Cog11 기억 영역 점수(기준 점수)에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 2점 이하, 또는 2.5점 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 기준선과 비교하거나 항-Tau 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 안정적인 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 AD 진행의 둔화, 지연 또는 정지, 또는 임상적 인지 저하, 예를 들면 경등도 내지 중등도 AD(또는 중등도 AD)의 둔화, 지연 또는 중단, 및/또는 새로운 임상적 인지 증상이나 장애의 부재 또는 질병 진행의 전반적인 안정화를 나타낸다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙(예를 들면, 4500 mg 세모리네맙)이다.

[0542] 일부 실시형태에서, 본원에서 치료 방법은 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 위약과의 비교, 예컨대 임상시험의 대조 부문 환자와의 비교에 의해 표시된 바와 같이) 환자의 기억력 저하를 감소시킨다. 특정 실시형태에서, 치료되는 환자는 MMSE 점수가 16-21이고/이거나 CDR-GS가 1 또는 2인 경등도 내지 중등도 AD(또는 중등도 AD)를 겪는다. 일정한 실시형태에서, 치료되는 환자는 16-18의 MMSE 점수 및/또는 2의 CDR-GS를 보유한다. 일정한 실시형태에서, 치료되는 환자는 16-19의 MMSE 점수 및/또는 2의 CDR-GS를 보유한다.

일부 실시형태에서, 치료되는 환자는 경등도 AD보다 후기 단계의 질병을 겪는다.

[0543] 일부 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 적어도 20%, 적어도 23%, 적어도 25%, 적어도 28%, 적어도 30%, 적어도 33%, 적어도 35%, 적어도 38%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 48%, 적어도 50%, 적어도 53%, 또는 적어도 55%, 또는 적어도 60% 감소된다. 일부 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 적어도 43.2%, 43.4%, 43.6%, 43.8%, 또는 44% 감소된다. 일부 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 적어도 41%, 41.5%, 41.8%, 42%, 42.2%, 42.4,%, 42.6%, 42.8%, 또는 43% 감소된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 20-60%, 25-55%, 25-50%, 30-50%, 35-45%, 40-50%, 35-40%, 또는 40-45% 감소된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 42-44%, 43-44%, 43.4-43.8%, 43.5-43.7% 또는 43.6% 감소된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 40-45%, 41-43%, 42-42.5% 또는 42.2% 감소된다. 일정한 실시형태에서, 항체를 투여한 후 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여(예를 들면, 임상 연구의 비교가능 위약 부문과 비교하여) 20%, 25%, 30%, 35%, 38%, 40%, 42%, 43% 또는 45% 감소된다. 일부 실시형태에서, 항체는 세모리네맙이다. 특정한 실시형태에서, 설명된 치료 효과를 달성하기 위해 12-16회 용량, 12-15회 용량, 13-15회 용량, 13-14회 용량, 14-15회 용량, 또는 14회 용량의 항체가 투여된다(예를 들면, 49주 차까지). 특정한 실시형태에서, 항체는 적어도 49주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여된다.

[0544] 일부 실시형태에서, 기억력 저하의 이러한 감소는 적어도 20주, 적어도 25주, 적어도 30주, 적어도 35주, 적어도 37주, 적어도 40주, 적어도 45주, 적어도 47주, 적어도 49주, 적어도 51주, 또는 적어도 53주 후에, 선택적으로 49주까지 나타난다. 일부 실시형태에서, 항체를 투여하고 적어도 45주, 적어도 47주, 적어도 49주, 적어도 51주, 또는 적어도 53주 후에, 선택적으로 49주까지의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체의 투여 전 환자로부터의 이전 ADAS-Cog11 기억 영역 점수(기준 점수)에 비해 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 이하로 높다. 일부 실시형태에서, 기준선과 비교하거나 항-Tau 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 안정적인 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 AD 진행의 둔화, 지연 또는 정지, 또는 임상적 인지 저하, 예를 들면 경등도 내지 중등도 AD(또는 중등도 AD)의 둔화, 지연 또는 중단, 및/또는 새로운 임상적 인지 증상이나 장애의 부재 또는 질병 진행의 전반적인 안정화를 나타낸다. 특정한 실시형태에서, 항체는 세모리네맙(예를 들면, 4500 mg 세모리네맙)이다.

[0545] *a) 타우 수준*

[0546] 환자에서 타우 수준 또는 타우 부하는 신경학적 영상 기술 및 도구를 이용하여, 예를 들면 PET(양전자 방출 단층촬영) 스캐닝을 이용하여 평가될 수 있다. 이런 방법에서, 타우에 결합하는 것으로 알려진 추적자 분자가 PET 민감성 방사성동위원소로 방사성표지화되고 환자에게 도입된다. 환자의 뇌 스캔과 함께, 추적자가 타우 분자에 결합한다는 가정을 기반으로 타우의 위치와 양(즉, 분포)을 영상화할 수 있다. 시간의 추이에서, 예를 들면 치료 투여 전후에(또는 치료 요법 과정 전반에 걸쳐 한 번 이상의 간격으로) 환자에 대한 연속 PET 스캔을 통해 뇌의 타우 부하가 증가, 감소 또는 변하지 않았는지 감지할 수 있다. 환자에서 타우 수준은 또한 환자로부터 얻은 혈액, 혈청 또는 CSF 샘플에서 타우를 측정함으로써 평가될 수 있다. 이들 기술 중 하나 이상이 치료의 과정에 걸쳐 다양한 시점에서 총 타우가 증가하거나 감소하는지 여부 또는 타우의 소정의 동종형(예를 들면, 응집된 타우)이 증가하거나 감소하는지 여부를 결정하는 데 이용될 수 있다.

[0547] 일부 실시형태에서, 타우 추적자는 미국 특허 번호 10,076,581에 설명된 바와 같은 [^{18}F] Genentech Tau Probe 1([^{18}F]GTP1)이다. 일부 실시형태에서, 다른 타우 프로브가 이용될 수 있다. 이런 추적자 분자의 실례에는 RO-948(F. Hoffmann-La Roche AG); AV-1451("플로르타우시피르", Avid, Inc.); PI-2014와 PI-2620(AC Immune); MK-6240(Merck Sharp & Dohme); 및 T-808(Eli Lilly & Co.)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 방사성 표지 추적자를 영상화는 것을 기반으로 하여, 환자의 뇌에서 타우 분포를 정량화하는 방법에는 "표준 섭취

계수율"(SUVR)이 포함된다(예를 들면, 본원에 참조로 포함되는 *J. Nucl. Med.*, S. Sanabria Bohorquez *et al.*, 58(1), (2017)을 참조한다).

[0548] [^{18}F]GTP1과 같은 방사성리간드를 이용한 타우 영상은 타우 병증의 분포 및 항-타우 치료에 대한 반응 사이의 관계를 평가할 수 있다는 점에서 기존의 CSF 바이오마커 평가에 비해 이점을 제공한다. 예를 들어, 본원에 개시된 임상 연구(실시예 1)에서 종단적 [^{18}F]GTP1 PET 영상 데이터를 수집하여 세모리네맙에 대한 이 바이오마커의 반응을 평가하였는데, 그 이유는 이것이 타우 병증의 공간적 분포, 인지 기능 및 질병 진행 사이의 관계를 알려줄 수 있는 잠재력이 있기 때문이다.

[0549] 이론에 얽매이지 않고, AD의 다양한 단계에서 타우 병증은 다양한 일차 구성으로 나타날 수 있으며, 이는 타우 병증의 추가 확산 및 임상적 저하에 대한 타우 병증의 상대적 기여 둘 모두에서 서로 다른 역할을 할 수 있다. 초기 임상 연구는 초기(전구 내지 경등도) AD 환자의 치료를 조사한 반면, 본원에 제공된 결과는 경등도 내지 중등도 AD 환자의 치료를 조사하였다. 따라서, 초기 임상 연구 및 본원에 개시된 임상 연구는 서로 다른 환자 모집단(이점에 관하여)을 나타낸다.

[0550] *b) 아밀로이드 수준*

[0551] 뇌 아밀로이드 부하 또는 부담은 신경학적 영상 기술 및 도구를 이용하여, 예를 들면 PET(양전자 방출 단층촬영) 스캐닝을 이용하여 결정될 수 있다. 시간의 추이에서, 예를 들면 치료 투여 전후에(또는 치료 요법 과정 전반에 걸쳐 한 번 이상의 간격으로) 환자에 대한 연속 PET 스캔을 통해 뇌의 아밀로이드 부담이 증가, 감소 또는 변하지 않았는지 감지할 수 있다. 이러한 기술은 아밀로이드 축적이 증가하거나 감소하는지 여부를 결정하는 데에도 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 내 아밀로이드 침착물의 검출은 CSF Abeta1-42 수준을 측정함으로써(미리 지정된 컷오프 지점 및 Roche Diagnostics Elecsys® β 아밀로이드 [1-42] 면역분석(컷오프 미만; ≤ 1,000 pg/ mL)을 이용하여), 또는 아밀로이드 PET 영상을 통한 뇌의 중앙 집중식 시각적 평가에 의해 수행된다. 일부 실시형태에서, 뇌 내 아밀로이드 침착물의 검출은 플로르베타피르, 플로르베타벤 및/또는 플루트메타몰을 이용하여 수행된다. 일부 실시형태에서, 플로르베타피르 PET 스캔은 스캔의 중앙 집중식 시각적 판독에 기초하여 중등도 내지 빈번한 신경반의 존재를 입증하는 경우 양성으로 간주된다.

[0552] Abeta 침착의 바이오마커 증거는 감소된 CSF Abeta1-42 수준(예를 들면, 미리 지정된 컷오프 지점 및 Roche Diagnostics Elecsys® β 아밀로이드 [1-42] 면역분석(컷오프 미만; ≤ 1,000 pg/ mL)을 이용하여) 및/또는 아밀로이드 PET 영상을 통한 뇌의 중앙 집중식 시각적 평가에 의해 평가될 수 있다. 양쪽 접근법은 부검 시 Aβ 병리의 "최적 표준"과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다(Shaw et al. Ann Neurol. 2009:65;403-13; Clark et al. JAMA 2011;305:275-83; Le Bastard et al. J Alzheimer's Dis 2013;33:117-31) (참조: 예를 들면, 실시예 1).

[0553] *c) 평가 일정*

[0554] 전형적으로, 환자는 항-타우 항체의 투여 전후의 다양한 시점에서 평가된다. 일부 실시형태에서, 환자는 "치료 전", 즉 항체를 이용한 치료 개시 전, 예컨대 항체의 초기 투여 전, 즉 해당 환자에게 항체의 첫 번째/초기 용량의 투여 전에 평가된다. "기준" 점수는 치료 전, 항체의 첫 번째/초기 용량 전에 평가된 점수를 의미한다.

[0555] "치료 전"은 전형적으로, 질병(예컨대 AD, 또는 경등도 내지 중등도 AD)의 진단부터 본원에 제공된 치료의 투여까지의 모든 시점을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료 전은 치료 전 12개월, 6개월, 3개월, 2개월, 1개월, 3주, 2주 또는 1주 이내이다. 일부 실시형태에서, 기준 평가는 동일자에, 그러나 치료 시작 전에 발생한다. 기준 기간은 15일 이상까지 지속될 수 있다. 일부 실시형태에서, 기준선은 스크리닝 및 기준 관찰 결과의 평균을 의미한다. 일부 실시형태에서, 기준선은 항체를 이용한 치료 개시 5-10분 전, 15-30분 전, 30-60분 전, 1-2시간 전, 2-12시간 전, 12-18시간 전, 12-24시간 전, 하루 전, 2일 전, 3일 전, 1주 전, 10일 전, 14일 전 또는 15일 전에 평가된다.

[0556] 일부 실시형태에서, 환자는 항체를 이용한 치료 개시 후, 예컨대 환자에게 항체의 1차, 2차, 3차 등의 투여 후 평가된다. 환자는 용량이 투여되는 동일자에, 예를 들면, 동일한 진료소 방문 동안, 또는 상이한 일자에 평가될 수 있다.

[0557] 일부 실시형태에서, 기준선 및 환자가 치료 유익성 및/또는 안전성(부정적인 효과)에 대해 평가되는 시점은 적어도 1주, 적어도 3주, 적어도 5주, 적어도 9주, 적어도 13주, 적어도 17주, 적어도 21주, 적어도 25주, 적어도 29주, 적어도 33주, 적어도 37주, 적어도 41주, 적어도 45주, 적어도 49주, 및/또는 적어도 57주의 간격이

있다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 또는 초기 치료로부터 1주, 3주(± 3일), 5주(± 5일), 9주(± 5일), 13주(± 5일), 17주(± 5일), 21주(± 5일), 25주(± 5일), 29주(± 5일), 33주(± 5일), 37주(± 5일), 41주(± 5일), 45주(± 5일), 49주(± 5일), 및/또는 57주(± 7일)째에 평가된다. 예를 들어, 실시예 1, 코호트 1(이중 맹검 치료 기간)을 참조한다. 일부 실시형태에서, 기준선 및 환자가 치료 유익성 및/또는 안전성(부정적인 효과)에 대해 평가되는 시점은 적어도 53주, 적어도 57주, 적어도 61주, 적어도 65주, 적어도 69주, 적어도 73주, 적어도 77주, 적어도 81주, 적어도 85주, 적어도 89주, 적어도 93주, 적어도 97주, 적어도 101주, 적어도 105주, 적어도 109주, 적어도 113주, 적어도 117주, 적어도 121주, 적어도 125주, 적어도 129주, 적어도 133주, 적어도 137주, 적어도 141주, 적어도 145주, 및/또는 적어도 157주의 간격이 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 또는 초기 치료로부터 53주(± 5일), 57주(± 5일), 61주(± 5일), 65주(± 5일), 69주(± 5일), 73주(± 5일), 77주(± 5일), 81주(± 5일), 85주(± 5일), 89주(± 5일), 93주(± 5일), 97주(± 5일), 101주(± 5일), 105주(± 5일), 109주(± 5일), 113주(± 5일), 117주(± 5일), 121주(± 5일), 125주(± 5일), 129주(± 5일), 133주(± 5일), 137주(± 5일), 141주(± 5일), 145주(± 5일), 및/또는 157주(± 5일)째에 평가된다. 예를 들어, 실시예 1, 코호트 1(개방 표지 확장 기간)을 참조한다.

[0558] 일부 실시형태에서, 기준선 및 환자가 치료 유익성 및/또는 안전성(부정적인 효과)에 대해 평가되는 시점은 적어도 1주, 적어도 3주, 적어도 5주, 적어도 9주, 적어도 13주, 적어도 17주, 적어도 21주, 적어도 25주, 적어도 29주, 적어도 33주, 적어도 37주, 적어도 41주, 적어도 45주, 적어도 49주, 적어도 53주, 적어도 57주, 적어도 61주, 및/또는 적어도 69주의 간격이 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 또는 초기 치료로부터 1주, 3주(± 3일), 5주(± 5일), 9주(± 5일), 13주(± 5일), 17주(± 5일), 21주(± 5일), 25주(± 5일), 29주(± 5일), 33주(± 5일), 37주(± 5일), 41주(± 5일), 45주(± 5일), 49주(± 5일), 53주(± 5일), 57주(± 5일), 61주(± 5일), 및/또는 69주(± 7일)째에 평가된다. 예를 들어, 실시예 1, 코호트 2(이중 맹검 치료 기간)를 참조한다.

[0559] 일부 실시형태에서, 환자는 항체의 초기 투여 후(즉, 항체를 이용한 치료의 시작 후) 적어도 65주, 적어도 69주, 적어도 73주, 적어도 77주, 적어도 81주, 적어도 85주, 적어도 89주, 적어도 93주, 적어도 97주, 적어도 101주, 적어도 105주, 적어도 109주, 적어도 113주, 적어도 117주, 적어도 121주, 적어도 125주, 적어도 129주, 적어도 133주, 적어도 137주, 적어도 141주, 적어도 145주, 적어도 149주, 적어도 153주, 적어도 157주, 및/또는 적어도 169주째에 평가된다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 또는 초기 치료로부터 53주(± 5일), 57주(± 5일), 61주(± 5일), 65주(± 5일), 69주(± 5일), 73주(± 5일), 77주(± 5일), 81주(± 5일), 85주(± 5일), 89주(± 5일), 93주(± 5일), 97주(± 5일), 101주(± 5일), 105주(± 5일), 109주(± 5일), 113주(± 5일), 117주(± 5일), 121주(± 5일), 125주(± 5일), 129주(± 5일), 133주(± 5일), 137주(± 5일), 141주(± 5일), 145주(± 5일), 149주(± 5일), 153주(± 5일), 157주(± 5일), 및/또는 169주(± 5일)째에 평가된다. 예를 들어, 실시예 1, 코호트 2(개방 표지 확장 기간)를 참조한다.

[0560] 일부 실시형태에서, 기준선 및 환자가 치료 유익성 및/또는 안전성(부정적인 효과)에 대해 평가되는 시점은 적어도 1주, 적어도 3주, 적어도 5주, 적어도 9주, 적어도 13주, 적어도 17주, 적어도 21주, 적어도 25주, 적어도 29주, 적어도 33주, 적어도 37주, 적어도 41주, 적어도 45주, 적어도 49주, 적어도 53주, 적어도 57주, 적어도 61주, 적어도 65주, 적어도 69주, 적어도 73주, 및/또는 적어도 81주의 간격이 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 또는 초기 치료로부터 1주, 3주(± 3일), 5주(± 5일), 9주(± 5일), 13주(± 5일), 17주(± 5일), 21주(± 5일), 25주(± 5일), 29주(± 5일), 33주(± 5일), 37주(± 5일), 41주(± 5일), 45주(± 5일), 49주(± 5일), 53주(± 5일), 57주(± 5일), 61주(± 5일), 65주(± 5일), 69주(± 5일), 71주(± 5일), 및/또는 81주(± 7일)째에 평가된다. 예를 들어, 실시예 1, 코호트 3(이중 맹검 치료 기간)을 참조한다. 일부 실시형태에서, 기준선 및 환자가 치료 유익성 및/또는 안전성(부정적인 효과)에 대해 평가되는 시점은 적어도 77주, 적어도 81주, 적어도 85주, 적어도 89주, 적어도 93주, 적어도 97주, 적어도 101주, 적어도 105주, 적어도 109주, 적어도 113주, 적어도 117주, 적어도 121주, 적어도 125주, 적어도 129주, 적어도 133주, 적어도 137주, 적어도 141주, 적어도 145주, 적어도 149주, 적어도 153주, 적어도 157주, 적어도 161주, 적어도 165주, 적어도 169주, 및/또는 적어도 181주의 간격이 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 또는 초기 치료로부터 77주(± 5일), 81주(± 5일), 85주(± 5일), 89주(± 5일), 93주(± 5일), 97주(± 5일), 101주(± 5일), 105주(± 5일), 109주(± 5일), 113주(± 5일), 117주(± 5일), 121주(± 5일), 125주(± 5일), 129주(± 5일), 133주(± 5일), 137주(± 5일), 141주(± 5일), 145주(± 5일), 149주(± 5일), 153주(± 5일), 157주(± 5일), 161주(± 5일), 165주(± 5일), 169주(± 5일), 및/또는 181주(± 5일)째에 평가된다. 예를 들어, 실시예 1, 코호트 3(개방 표지 확장 기간)을 참조한다.

[0561] *3. 공동투여*

[0562] 본원 발명의 항체는 단독으로 이용되거나, 다른 작용제 또는 다른 요법과 병용될 수 있다. 예를 들어, 항-타우 항체는 적어도 한 가지 추가 치료제와 "공동투여"될 수 있다. 추가 요법은 항-타우 항체 이외에 환자가 이용하는 임의의 약제(예를 들면, 처방약, 일반의약품, 백신, 약초 또는 동종요법 치료제, 영양 보충제)를 포함할 수 있다. 실례에는 인간 타우를 표적으로 하는 임의의 작용제가 포함된다. 일부 경우에, 추가 요법은 아편제 또는 아편유사제, 벤조디아제핀, 바르비트루산염 또는 최면제, 임상적으로 유의미한 중추 항히스타민성 또는 항콜린성 활성을 갖는 약물, 항정신병약, 및/또는 신경이완제 약물을 포함한다. 특정 사례에서, 추가 요법은 하나 이상의 콜린에스테라아제 억제제(예를 들면, 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질 등), N-메틸-D-아스파르트산염 수용체 길항제(예를 들면, 메만틴), 및/또는 식품 보충제(예컨대 식품 보충제 Souvenaid®)를 제한 없이 포함하는 병용 약물, 예컨대 증상성 약물(AD의 증상을 개선하는 데 이용됨)이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 하나 이상의 추가 작용제는 증상성 약물, 신경학적 약물, 코르티코스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 추가 항-타우 항체, 타우 억제제, 항-아밀로이드 베타 항체, 베타-아밀로이드 응집 억제제, 항-BACE1 항체, BACE1 억제제; 콜린에스테라아제 억제제; NMDA 수용체 길항제; 모노아민 고갈제; 에르고로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨증 작용제; 도파민성 항파킨슨증 작용제; 테트라베나진; 항염증제; 호르몬; 비타민; 디메볼린; 호모타우린; 세로토닌 수용체 활성 조절인자; 인터페론, 그리고 글루코코르티코이드로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 증상성 약물이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 신경학적 약물이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 항생제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 항바이러스제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 추가 항-타우 항체이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 타우 억제제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 항-아밀로이드 베타 항체이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 베타-아밀로이드 응집 억제제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 항-BACE1 항체이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 BACE1 억제제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 콜린에스테라아제 억제제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 NMDA 수용체 길항제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 모노아민 고갈제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 에르고로이드 메실레이트이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 항콜린성 항파킨슨증 작용제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 도파민성 항파킨슨증 작용제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 테트라베나진이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 항염증제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 호르몬이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 비타민이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 디메볼린이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 호모타우린이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 세로토닌 수용체 활성 조절인자이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 인터페론이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 글루코코르티코이드이다.

[0563] 따라서, 항-타우 항체는 추가 치료제, 예컨대 생물학적으로 활성 물질 또는 화합물, 예를 들면, 타우병증 및/또는 아밀로이드증의 약물에 이용되는 알려진 화합물과 병용 투여될 수 있다.

[0564] 일반적으로, 다른 치료제에는 신경 전달 강화제, 심리치료 약물, 아세틸콜린 에스테라아제 억제제, 칼슘 통로 차단제, 생체 아민, 벤조디아제핀 진정제, 아세틸콜린 합성, 저장 또는 방출 강화제, 아세틸콜린 시냅스후 수용체 효현제, 모노아민 옥시다아제-A 또는 -B 억제제, N-메틸-D-아스파르트산염 글루타민산염 수용체 길항제, 비스테로이드성 항염증성 약물, 항산화제, 세로토닌성 수용체 길항제 또는 기타 치료제가 포함될 수 있다. 특히, 추가 치료제는 산화 스트레스에 대한 화합물, 항아폽토시스성 화합물, 금속 킬레이트제, 피렌제핀 및 대사산물과 같은 DNA 복구 억제제, 3-아미노-1-프로판술폰산(3APS), 1,3-프로판디술폰산염(1,3PDS), 분비효소 활성화제, 베타- 및 감마-분비효소 억제제, 타우 단백질, 기타 항-Tau 항체(WO2012049570, WO2014028777, WO2014165271, WO2014100600, WO2015200806, US8980270 및 US8980271에 개시된 항체를 포함하지만 이들에 국한되지 않음), 신경전달물질, 베타 시트 브레이커, 항염증 분자, "비정형 항정신병약", 예컨대 예를 들면 클로자핀, 지프라시돈, 리스페리돈, 아리피프라졸 또는 올란자핀 또는 콜린에스테라아제 억제제(ChEI), 예컨대 타크린, 리바스티그민, 도네페질 및/또는 갈란타민 및 기타 약물 및 영양 보충제, 예컨대 예를 들면 비타민 B12, 시스테인, 아세틸콜린의 전구체, 레시틴, 콜린, 은행나무(Ginkgo biloba), 아세틸-L-카르니틴, 이데베논, 프로펜토필린 및/또는 크산틴 유도체에서 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함할 수 있다.

[0565] 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 신경학적 약물과 병용 투여된다. 신경학적 약물에는 다음에서 선택된 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 기타 결합 분자(소분자, 펩티드, 앱타머, 또는 기타 단백질 결합제가 포함되

지만 이들에 국한되지 않음)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다: 베타 분비효소, 프레세닐린, 아밀로이드 전구 단백질 또는 이의 일부분, 아밀로이드 베타 펩티드 또는 이의 소중합체 또는 원섬유, 사멸 수용체 6(DR6), 최종 당화 산물에 대한 수용체(RAGE), 파킨 및 헌팅틴; NMDA 수용체 길항제(즉, 메만틴), 모노아민 고갈제(즉, 테트라베나진); 에르고로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨증 작용제(즉, 프로시클리딘, 디펜히드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 비페리덴 및 트리헥시페니딜); 도파민성 항파킨슨증 작용제(즉, 엔타카폰, 셀레길린, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모르핀, 카비도파, 레보도파, 퍼골리드, 톨카폰 및 아만타딘); 테트라베나진; 항염증제(비스테로이드성 항염증성 약물(즉, 인도메타신 및 위에서 나열된 기타 화합물을 포함하지만 이들에 국한되지 않음); 호르몬(즉, 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤리드); 비타민(즉, 엽산염 및 니코틴아미드); 디메볼린; 호모타우린(즉, 3-아미노프로판술폰산; 3APS); 세로토닌 수용체 활성 조절인자(즉, 살리프로덴); 인터페론, 그리고 글루코코르티코이드 또는 코르티코스테로이드. 용어 "코르티코스테로이드"에는 플루티카손(플루티카손 프로피온산염(FP) 포함), 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 모메타손, 플루니솔리드, 베타메타손 및 트리암시놀론이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. "흡입성 코르티코스테로이드"는 흡입에 의한 전달에 적합한 코르티코스테로이드를 의미한다. 예시적인 흡입성 코르티코스테로이드는 플루티카손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데노시드, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 플루니솔리드 및 트리암시놀론 아세토니드이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 하나 이상의 추가 작용제에는 베타 분비효소, 타우, 프레세닐린, 아밀로이드 전구 단백질 또는 이의 일부분, 아밀로이드 베타 펩티드 또는 이의 소중합체 또는 원섬유, 사멸 수용체 6(DR6), 최종 당화 산물에 대한 수용체(RAGE), 파킨 및 헌팅틴으로 구성된 군에서 선택된 표적에 특이적으로 결합하는 치료제가 포함된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 베타 분비효소인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 타우인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 프레세닐린인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 아밀로이드 전구 단백질 또는 이의 일부분인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 아밀로이드 베타 펩티드 또는 이의 소중합체 또는 원섬유인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 사멸 수용체 6(DR6)인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 최종 당화 산물에 대한 수용체(RAGE)인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 파킨인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 헌팅틴인 표적에 특이적으로 결합하는 치료제이다.

[0566] 일부 실시형태에서, 모노아민 고갈제는 테트라베나진이다. 일부 실시형태에서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 프로시클리딘, 디펜히드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 비페리덴 및 트리헥시페니딜로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 프로시클리딘이다. 일부 실시형태에서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 디펜히드라민이다. 일부 실시형태에서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 트리헥실페니딜이다. 일부 실시형태에서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 벤즈트로핀이다. 일부 실시형태에서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 비페리덴이다. 일부 실시형태에서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 트리헥시페니딜이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 엔타카폰, 셀레길린, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모르핀, 카비도파, 레보도파, 퍼골리드, 톨카폰 및 아만타딘으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 엔타카폰이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 셀레길린이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 프라미펙솔이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 브로모크립틴이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 로티고틴이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 셀레길린이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 로피니롤이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 라사길린이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 아포모르핀이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 카비도파이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 레보도파이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 퍼골리드이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 톨카폰이다. 일부 실시형태에서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 아만타딘이다. 일부 실시형태에서, 항염증제는 비스테로이드성 항염증성 약물 및 인도메타신으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 항염증제는 비스테로이드성 항염증성 약물이다. 일부 실시형태에서, 항염증제는 인도메타신이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤리드로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 에스트로겐이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 프로게스테론이다. 일부 실시형태에서, 호르몬은 류프롤리드이다. 일부 실시형태에서, 비타민은 엽산염 및 니코틴아미드로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 비타민은 엽산염이다. 일부 실시형태에서, 비타민은 니코틴아미드이다. 일부 실시형태에서, 호모타우린은 3-아미노프로판술폰산 또는 3APS이다. 일부 실시

형태에서, 세로토닌 수용체 활성 조절인자는 살리프로덴이다.

[0567] 일정한 특정한 실시형태에서, 공동투여된 작용제는 코르티코스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 상이한 항-타우 항체, 타우 억제제, 항-아밀로이드 베타 항체, 베타-아밀로이드 응집 억제제, 항-BACE1 항체, BACE1 억제제; 표적에 특이적으로 결합하는 치료제; 콜린에스테라아제 억제제; NMDA 수용체 길항제; 모노아민 고갈제; 에르고로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨증 작용제; 도파민성 항파킨슨증 작용제; 테트라베나진; 항염증제; 호르몬; 비타민; 디메볼린; 호모타우린; 세로토닌 수용체 활성 조절인자; 인터페론 및 글루코코르티코이드의 군에서 선택되는 하나 이상이다.

[0568] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 항-아밀로이드 베타(항-Abeta) 항체가 본원에서 논의된 항-타우 항체와 함께 투여될 수 있다. 이런 항-Abeta 항체의 무제한적 실례에는 크레네주맙, 솔라네주맙, 바피네우주맙, 아두카누맙, 간테네루맙, 도나네맙(Lilly) 및 레카네맙(BAN-2401; Biogen, Eisai Co., Ltd.)이 포함된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 베타-아밀로이드 응집 억제제가 본원에서 논의된 항-타우 항체와 함께 투여될 수 있다. 무제한의 예시적인 베타-아밀로이드 응집 억제제에는 ELND-005(AZD-103 또는 실로-이노시톨로도 지칭됨), 트라미프로세이트 및 PTI-80(Exebryl-1®; ProteoTech)이 포함된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 BACE 억제제가 항-타우 항체와 함께 투여될 수 있다. BACE 억제제의 무제한적 실례에는 E-2609(Biogen, Eisai Co., Ltd.), AZD3293(LY3314814로도 알려져 있음; AstraZeneca, Eli Lilly & Co.), MK-8931(verubecestat) 및 JNJ-54861911(Janssen, Shionogi Pharma)이 포함된다.

[0569] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 타우 억제제가 본원에서 논의된 항-타우 항체와 함께 투여될 수 있다. 타우 억제제의 무제한적 실례에는 메틸티오니늄, LMTX(류코-메틸티오니늄 또는 Trx-0237로도 알려져 있음; TauRx Therapeutics Ltd.), Rember™(메틸렌 블루 또는 메틸티오니늄 염화물[MTC]; Trx-0014; TauRx Therapeutics Ltd), PBT2(Prana Biotechnology) 및 PTI-51-CH3(TauPro™; ProteoTech)이 포함된다. 일부 실시형태에서, 세모리네맙 이외의 하나 이상의 항-타우 항체가 공동투여된다. 일부 실시형태에서, 상이한 항-타우 항체는 상이한 N 말단 결합제, 중간-도메인 결합제 및 원섬유 타우 결합제로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상이다. 일부 실시형태에서, 추가 항-타우 항체는 상이한 N 말단 결합제이다. 일부 실시형태에서, 추가 항-타우 항체는 중간-도메인 결합제이다. 일부 실시형태에서, 추가 항-타우 항체는 원섬유 타우 결합제이다. 일부 실시형태에서, 추가 항-타우 항체는 고수라네맙, 틸라보네맙, 베프라네맙 및 자고테네맙으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 추가 항-타우 항체는 고수라네맙(BMS-986168로도 지칭됨)이다. 일부 실시형태에서, 추가 항-타우 항체는 틸라보네맙(C2N-8E12으로도 지칭됨)이다. 일부 실시형태에서, 추가 항-타우 항체는 베프라네맙이다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체는 자고테네맙이다. 다른 항-타우 항체의 무제한적 실례에는 BIIB092 또는 BMS-986168(Biogen, Bristol-Myers Squibb) 및 ABBV-8E12 또는 C2N-8E12(AbbVie, C2N Diagnostics, LLC)가 포함된다. 일부 실시형태에서, 일반적인 오접힘 억제제, 예컨대 NPT088(NeuroPhage Pharmaceuticals)이 항-타우 항체와 함께 투여된다.

[0570] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 항-Abeta 항체가 공동투여된다. 이런 항-Abeta 항체의 무제한적 실례에는 크레네주맙, 솔라네주맙, 바피네우주맙, 아두카누맙, 도나네맙, 레카네맙 및 간테네루맙이 포함된다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-아밀로이드 베타 항체는 아두카누맙, 레카네맙, 또는 도나네맙이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-아밀로이드 베타 항체는 크레네주맙 또는 간테네루맙이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-아밀로이드 베타 항체는 아두카누맙이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-아밀로이드 베타 항체는 레카네맙이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-아밀로이드 베타 항체는 도나네맙이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-아밀로이드 베타 항체는 크레네주맙이다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 항-아밀로이드 베타 항체는 간테네루맙이다.

[0571] 일부 실시형태에서, 환각, 망상, 사고 장애(현저한 불일치, 탈선, 사고이탈로 나타남), 기괴하거나 혼란스러운 행동뿐만 아니라 무쾌감증, 밋밋한 감정, 무관심 및 사회적 위축을 포함한 긍정적이고 부정적인 정신병적 증상의 치료를 위해 "비정형 항정신병약", 예컨대 예를 들면, 클로자핀, 지프라시돈, 리스페리돈, 아리피프라졸 또는 올란자핀이 공동투여된다.

[0572] 일부 실시형태에서 공동투여될 수 있는 다른 화합물에는 예를 들면 치료 약물 표적(페이지 36-39), 알칸술폰산 및 알칸올황산(페이지 39-51), 콜린에스테라아제 억제제(페이지 51-56), NMDA 수용체 길항제(페이지 56-58), 에스트로겐(페이지 58-59), 비스테로이드성 항염증성 약물(페이지 60-61), 항산화제(페이지 61-62), 과산화소체 증식인자 활성화 수용체(PPAR) 작용제(페이지 63-67), 콜레스테롤 저하제(페이지 68-75); 아밀로이드 억제제(페이지 75-77), 아밀로이드 형성 억제제(페이지 77-78), 금속 킬레이터(페이지 78-79), 항정신병약 및 항우울제

(페이지 80-82), 영양 보충제(페이지 83-89) 및 뇌에서 생물학적 활성 물질의 가용성을 증가시키는 화합물(페이지 89-93 참조) 및 전구약물(페이지 93 및 94)(이 문헌은 참고로 본원에 포함됨)을 포함한 WO 2004/058258(특히 페이지 16 및 17 참조)에서 논의된 치료제가 포함된다, 특히 위에 표시된 페이지에 언급된 화합물이 포함된다.

[0573] 전술된 이런 병용 요법은 병용 투여(여기서 두 가지 이상의 치료제가 동일한 또는 별개의 제제 내에 포함된다), 그리고 개별적 투여를 포괄하고, 이러한 사례에서, 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)의 투여는 추가 치료제 또는 치료제들의 투여에 앞서, 투여와 동시에 및/또는 투여 이후에 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 추가 치료제 또는 작용제의 투여에 앞서 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 추가 치료제 또는 작용제의 투여와 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체(예를 들면, 세모리네맙)는 추가 치료제 또는 작용제의 투여 다음에 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체 항체의 투여 및 추가 치료제의 투여는 서로 약 1 개월 이내에, 또는 약 1, 2 또는 3 주 이내에, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 이내에 일어난다. 일부 실시형태에서, 항-타우 항체 및 추가 치료제는 수 분 이내, 예컨대 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 또는 6시간 이내의 간격으로 투여된다.

[0574] 따라서, 본원에 개시된 항체는 문제되는 장애 또는 이의 증상 중 한 가지 이상을 예방하거나 치료하는 데 현재 이용되는 한 가지 이상의 작용제와 함께 선택적으로 제제화된다. 이런 다른 작용제의 효과량은 제제 내에 존재하는 항체의 양, 장애 또는 치료의 유형, 그리고 상기 논의된 다른 인자에 의존한다. 이들은 일반적으로, 본원에 설명된 바와 동일한 용량에서 및 투여 루트로, 또는 본원에 설명된 용량의 약 1 내지 99%에서, 또는 경험적으로/임상적으로 적합한 것으로 결정되는 임의의 용량에서 및 임의의 루트에 의해 이용된다. 본원에 개시된 항-타우 항체는 임의의 전술한 치료제와 동시에 공동투여될 수 있거나, 또는 임의의 전술한 치료제의 투여 이전에 또는 다음에 투여될 수 있는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0575] 임의의 상기 제제 또는 치료 방법은 항-타우 항체 대신에 또는 이것에 더하여 본원 발명의 면역접합체를 이용하여 실행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0576] D. 제조 물품

[0577] 다른 양상에서, 본원 발명은 타우 병증의 치료, 예방, 모니터링 및/또는 진단에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품을 제공한다. 제조 물품은 용기 및 용기 상에 또는 용기와 결합된 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기에는 예를 들면, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백 등이 포함된다. 상기 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 용기는 단독으로, 또는 질환을 치료하는, 예방하는, 모니터링하는 및/또는 진단하는 데 효과적인 다른 조성물과 조합으로 조성물을 보유하고, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들면, 용기는 정맥내 용액 백, 또는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 마개를 갖는 바이알일 수 있다).

[0578] 조성물에서 적어도 한 가지 활성제는 본원에 설명된 항-타우 항체이다. 표지 또는 포장 삽입물은 조성물이 선택 질환을 치료하는 데 이용된다는 것을 지시한다. 게다가, 제조 물품은 (a) 조성물이 그 안에 함유된 첫 번째 용기(여기서 상기 조성물은 항-타우 항체를 포함한다); 및 (b) 조성물이 그 안에 함유된 두 번째 용기(여기서 상기 조성물은 추가 치료제를 포함한다)를 포함할 수 있다. 본원 발명의 이러한 실시형태에서 제조 물품은 조성물이 특정 질환을 치료하는 데 이용될 수 있다는 것을 표시하는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 제조 물품은 약학적으로 허용되는 완충액, 예컨대 정균성 주사용수(BWFI) 또는 주입용수, 인산염 완충 식염수, 링거액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 두 번째(또는 세 번째) 용기를 추가로 포함할 수도 있다. 이것은 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 포함하여, 상업적 관점 및 이용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수도 있다.

[0579] E. 인지 능력을 유지하거나 인지 능력 저하를 늦추는 방법

[0580] 본원 발명은 경등도 내지 중등도 알츠하이머병(AD) 또는 중등도 AD로 진단받은 개체에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법에 관계한다. 본원 발명은 또한 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법에 관계하며, 여기서 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법은 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 개체에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재

된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0581] 본원 발명의 한 양상은 경등도 내지 중등도 알츠하이머병(AD)으로 진단된 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0582] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0583] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0584] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0585] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0586] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0587] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하며, 그리고 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는

HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0588] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0589] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0590] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하며, 그리고 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0591] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0592] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0593] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0594] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0595] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약

물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여된다.

[0596] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0597] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0598] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0599] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 2.5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0600] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0601] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0602] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0603] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0604] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여된다.

[0605] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0606] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0607] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0608] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 2.5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0609] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지

능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0610] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0611] 달리 표시되지 않는 경우, 인지 능력을 유지하거나 인지 능력 저하를 늦추는 방법, 이용을 위한 항체 또는 용도에 관한 임의의 상기 양상은 본원에 개시된 임의의 항-타우 항체, 약학 조성물, 투여 루트, 용량, 투약 요법, 또는 공동투여를 포함할 수 있다.

[0612] F. 기억력을 유지하거나 기억력 저하를 늦추는 방법

[0613] 본원 발명은 경등도 내지 중등도 알츠하이머병(AD) 또는 중등도 AD를 겪는 개체에서 기억력 저하를 늦추는 방법에 관계한다. 본원 발명은 또한 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 개체의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 것에 관계하며, 여기서 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 이 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고, 그에 의해 이 개체의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법은 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 개체에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0614] 본원 발명의 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 개체에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0615] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 개체에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0616] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 개체에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0617] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위해 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0618] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500

mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0619] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0620] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하며, 그리고 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0621] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0622] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0623] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고, 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하며, 그리고 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0624] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는

서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0625] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0626] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0627] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0628] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0629] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0630] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0631] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0632] 달리 표시되지 않는 경우, 기억력을 유지하거나 기억력 저하를 늦추는 방법, 이용을 위한 항체 또는 용도에 관한 임의의 상기 양상은 본원에 개시된 임의의 항-타우 항체, 약학 조성물, 투여 루트, 용량, 투약 요법, 또는 공동투여를 포함할 수 있다.

[0633] G. 언어 능력 또는 실천 능력의 저하를 늦추는 방법

[0634] 본원 발명은 경등도 내지 중등도 알츠하이머병(AD) 또는 중등도 AD로 진단받은 개체에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법에 관계한다. 본원 발명은 또한 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 개체에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법에 관계한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법은 경등도 내지 중등도 AD 또는 중등도 AD로 진단받은 개체에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0635] 본원 발명의 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산

서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0636] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0637] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0638] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0639] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0640] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0641] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0642] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0643] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미

노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0644] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0645] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0646] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0647] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0648] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0649] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0650] 본원 발명의 추가 양상은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0651] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0652] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0653] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0654] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에

Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0655] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0656] 본원 발명의 추가 양상은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0657] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0658] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0659] 달리 표시되지 않는 경우, 언어 능력 또는 실천 능력의 저하를 늦추는 방법, 이용을 위한 항체 또는 용도에 관한 임의의 상기 양상은 본원에 개시된 임의의 항-타우 항체, 약학 조성물, 투여 루트, 용량, 투약 요법, 또는 공동투여를 포함할 수 있다.

[0660] H. 이상사례의 위험 증가 없이 치료하는 방법

[0661] 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 알츠하이머병(AD) 또는 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법에 관계한다. 일부 실시형태에서, 본원 발명의 방법은 치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0662] 본원 발명의 양상은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0663] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 치료에 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0664] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0665] 본원 발명의 추가 양상은 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 상기 환자에게 4500 mg

용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0666] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자의 치료에 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체를 제공하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0667] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도를 제공하며, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0668] 일부 실시형태에서, 이상사례는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상이다: 주입 관련 반응, 신경영상 이상, 면역원성; 자살 생각, 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정, 구토, 낙상, 요로 감염, 불안, 두통, 초조, 우울증, 현기증, 설사, 고혈압, 비인두염, 관절통, 변비, COVID-19, 불면증, 상기도 감염, 복통, 요통, 기침, 혈뇨, 메스꺼움, 사지 통증, 빈혈, 혼란 상태 및 환각. 일부 실시형태에서, 이상사례는 주입 관련 반응이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 신경영상 이상이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 면역원성이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 자살 생각이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 두통이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 인지 기능 악화이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 의식 변화이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 발작이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 불안정이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 구토이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 낙상이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 요로 감염이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 불안이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 두통이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 초조이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 우울증이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 현기증이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 설사이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 고혈압이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 비인두염이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 관절통이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 변비이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 COVID-19이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 불면증이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 상기도 감염이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 복통이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 요통이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 기침이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 혈뇨이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 메스꺼움이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 사지 통증이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 빈혈이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 혼란 상태이다. 일부 실시형태에서, 이상사례는 환각이다.

[0669] 일부 실시형태에서, 항-타우 항체의 투여 전 및/또는 투여 후 환자에게 투여된 본원 발명의 타우 PET 추적자는 이상사례의 위험을 증가시키지 않는다.

[0670] 일부 실시형태에서, 본원 발명의 인간화 단일클론 항-타우 항체의 투여는 이상사례의 위험을 증가시키지 않는다.

[0671] 본원 발명의 추가 양상은 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0672] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0673] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500

mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0674] 본원 발명의 추가 양상은 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0675] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙을 제공하며, 여기서 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여된다.

[0676] 또 다른 양상에서, 본원 발명은 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도를 제공하며, 여기서 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화된다.

[0677] 달리 표시되지 않는 경우, 기억력을 유지하거나 기억력 저하를 늦추는 방법, 이용을 위한 항체 또는 용도에 관한 임의의 상기 양상은 본원에 개시된 임의의 항-타우 항체, 약학 조성물, 투여 루트, 용량, 투약 요법, 또는 공동투여를 포함할 수 있다.

[0678] 비록 전술된 발명이 이해의 명료함을 위해 예시와 실례로서 일부 상세하게 설명되긴 했지만, 이들 설명과 실례는 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본원에 인용된 모든 특허 출원과 공보 및 과학 문헌의 개시는 명시적으로 온전히 참조로 포함된다.

[0679] 표 3. 본원 발명에 언급된 아미노산 서열의 표:

표 3

[0680]

서열 번호:	설명	서열
1	인간 타우 에피토프(2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
2	hMTAU HVR-H1	SYGMS
3	hMTAU HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
4	hMTAU HVR-H3	SYSGAMDY
5	hMTAU 중쇄 가변 영역(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
6	hMTAU HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
7	hMTAU HVR-L2	KVSNRFS
8	hMTAU HVR-L3	FQGSLVPWT
9	hMTAU 경쇄 가변 영역(VL)	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
10	시노몰구스 원숭이 타우 에피토프(2-24)	AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK
11	hMTAU 중쇄 버전 1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK

12	hMTAU 중쇄 버전 2	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG
13	hMTAU 경쇄	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
14	MTAU 중쇄 가변 영역(VH)	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
15	MTAU 경쇄 가변 영역(VL)	DDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
16	MTAU HVR-H1	SYGMS
17	MTAU HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
18	MTAU HVR-H3	SYSGAMDY
19	MTAU HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
20	MTAU HVR-L2	KVSNRFS
21	MTAU HVR-L3	FQGSLVPWT

[0681] 넘버링된 실시형태

[0682] 본원 발명의 특정한 실시형태는 아래의 넘버링된 단락에 기재된다:

[0683] 1. 경등도 내지 중등도 알츠하이머병(AD)으로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은

[0684] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0685] 2. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은

[0686] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되,

[0687] 여기서 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고,

[0688] 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하며,

[0689] 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0690] 3. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은

[0691] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산

서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0692] 4. 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은

[0693] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되,

[0694] 여기서 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높고,

[0695] 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하며,

[0696] 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0697] 5. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은

[0698] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0699] 6. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은

[0700] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되,

[0701] 여기서 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고,

[0702] 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하며,

[0703] 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0704] 7. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은

[0705] 상기 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위해 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0706] 8. 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은

[0707] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되,

[0708] 여기서 12 내지 17회 용량의 상기 항체를 투여한 후 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높고,

[0709] 그에 의해 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하며,

[0710] 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된

아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0711] 9. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은

[0712] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0713] 10. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은

[0714] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0715] 11. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은

[0716] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0717] 12. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은

[0718] 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0719] 13. 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0720] 14. 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료로 인한 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 상기 환자에게 4500 mg 용량의 인간화 단일클론 항-타우 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 방법.

[0721] 15. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화

단일클론 항-타우 항체.

[0722] 16. 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간 단일클론 항-타우 항체.

[0723] 17. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0724] 18. 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0725] 19. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0726] 20. 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0727] 21. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0728] 22. 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5점 이내에서 기억력을 유지하는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0729] 23. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0730] 24. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0731] 25. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0732] 26. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0733] 27. 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 치료에 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0734] 28. 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자의 치료에 이용하기 위한, 4500 mg의 용량으로 제공된 인간화 단일클론 항-타우 항체로서, 선택적으로 여기서 상기 용량은 12 내지 17회 용량 동안 반복되고, 여기서 상기 항-타우 항체는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 인간화 단일클론 항-타우 항체.

[0735] 29. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0736] 30. 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된

아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0737] 31. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0738] 32. 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0739] 33. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0740] 34. 12 내지 17회 용량의 투여 후, 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0741] 35. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0742] 36. 12 내지 17회 용량의 투여 후, 중등도 AD로 진단받은 환자의 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11) 기억 영역 점수의 2.5 점 이내에서 기억력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0743] 37. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0744] 38. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타

우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0745] 39. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0746] 40. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0747] 41. 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0748] 42. 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 인간화 단일클론 항-타우 항체의 용도로서, 여기서 상기 항-타우 항체는 4500 mg의 용량으로 제공되도록 제제화되고, 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열 번호: 3에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 서열 번호: 4에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 서열 번호: 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열 번호: 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열 번호: 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 용도.

[0749] 43. 단락 13 또는 14의 방법, 단락 27 또는 28의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 41 또는 42의 용도로서, 여기서 이상사례는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도: 주입 관련 반응, 신경영상 이상, 면역원성; 자살 생각, 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정, 구토, 낙상, 요로 감염, 불안, 두통, 초조, 우울증, 현기증, 설사, 고혈압, 비인두염, 관절통, 변비, COVID-19, 불면증, 상기도 감염, 복통, 요통, 기침, 혈뇨, 메스꺼움, 사지 통증, 빈혈, 혼란 상태 및 환각.

[0750] 44. 단락 13 내지 14 및 43 중 어느 하나의 방법, 단락 27 내지 28 및 43 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 41 내지 43 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체의 투여 전 및/또는 투여 후 환자에게 투여된 타우 PET 추적자는 이상사례의 위험을 증가시키지 않는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0751] 45. 단락 1 내지 14 및 43 내지 44 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 44 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 44 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 상기 항체의 투여 전 16-19(포함)의 간이 정신 상태 검사(MMSE) 점수, 선택적으로, 상기 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE를 보유하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0752] 46. 단락 1 내지 14 및 43 내지 45 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 45 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 45 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 상기 항체의 투여 전, 1 또는 2의 임상 치매 등급 글로벌 점수(CDR-GS)를 보유하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0753] 47. 단락 1 내지 14 및 43 내지 46 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 46 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 46 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 용량은 적어도 5회, 적어도 8회, 또는 적어도 10회 반복되거나, 또는 상기 용량은 5-17회 용량, 10-17회 용량, 또는 12-17회 용량으로 반복

되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0754] 48. 단락 47에 있어서, 용량은 13-15회 용량, 13-14회 용량, 14-15회 용량, 또는 14회 용량으로 반복되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0755] 49. 단락 47에 있어서, 용량은 12-16회 용량으로 반복되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0756] 50. 단락 47에 있어서, 용량은 14-17회 용량으로 반복되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0757] 51. 단락 1 내지 14 및 43 내지 50 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 50 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 50 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체는 적어도 24주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0758] 52. 단락 1 내지 14 및 43 내지 50 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 50 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 50 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체는 적어도 36주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0759] 53. 단락 1 내지 14 및 43 내지 52 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 52 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 52 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체는 적어도 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 또는 168주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0760] 54. 단락 1 내지 14 및 43 내지 52 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 53 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 53 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체는 적어도 40, 44, 48, 52, 56, 또는 60주 동안, 선택적으로 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0761] 55. 단락 54에 있어서, 상기 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0762] 56. 단락 1 내지 5, 7, 9 내지 14 및 43 내지 55 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 19, 21, 23 내지 27 및 43 내지 55 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 33, 35 및 37 내지 55 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하, 3점 이하, 3.5점 이하, 4점 이하, 4.5점 이하, 또는 5점 이하로 높은, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0763] 57. 단락 1 내지 5, 7, 9 내지 14 및 43 내지 56 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 19, 21, 23 내지 27 및 43 내지 55 중 어느 한 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 33, 35 및 37 내지 55 중 어느 한 항의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 4점 이하로 높은, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0764] 58. 단락 1 내지 5, 7, 9 내지 14 및 43 내지 56항 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 19, 21, 23 내지 27 및 43 내지 56 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 33, 35 및 37 내지 56 중 어느 한 항의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2-4점 더 높은, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0765] 59. 단락 1 내지 5, 7, 9 내지 14 및 43 내지 58 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 19, 21, 23 내지 27 및 43 내지 58 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 33, 35 및 37 내지 58 중 어느 한 항의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 3-4점 더 높은, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0766] 60. 단락 1 내지 14 및 43 내지 55 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 55 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 55 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1점 이하, 1.5점 이하, 1.7점 이하, 2점 이하, 2.3점 이하, 또는 2.5점 이하로 높은, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0767] 61. 단락 1 내지 14, 43 내지 55 및 60 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28, 43 내지 55 및 60 중 어느 하

나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 55 및 60 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 2점 이하로 높은, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0768] 62. 단락 1 내지 14, 43 내지 55 및 60 내지 61 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28, 43 내지 55 및 60 내지 61 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 55 및 60 내지 61 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1-2점 더 높은, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0769] 63. 단락 1 내지 14, 43 내지 55 및 60 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28, 43 내지 55 및 60 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 55 및 60 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수는 상기 항체를 투여하기 전 평가된 상기 환자의 ADAS-Cog11 기억 영역 점수에 비해 1.5-2.5점 더 높은, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0770] 64. 단락 59 또는 63에 있어서, 상기 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0771] 65. 단락 1 내지 14 및 43 내지 64 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 64 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 64 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 또는 적어도 50% 감소되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0772] 66. 단락 1 내지 14 및 43 내지 65 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 65 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 65 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 40% 감소되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0773] 67. 단락 1 내지 14 및 43 내지 66 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 66 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 66 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 25-50% 감소되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0774] 68. 단락 1 내지 14 및 43 내지 67 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 67 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 67 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체를 투여한 후 평가된 환자의 ADAS-Cog11 점수는 상기 항체를 투여하지 않을 때 예상되는 것과 비교하여 적어도 40-50% 감소되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0775] 69. 단락 68에 있어서, 상기 항체는 적어도 48주 동안 적어도 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0776] 70. 단락 1 내지 14 및 43 내지 69 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 69 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 69 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 방법, 이용을 위한 항-타우 항체 또는 용도는 상기 항체를 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0777] 71. 단락 1 내지 14 및 43 내지 70 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 70 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 70 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 방법, 이용을 위한 항-타우 항체 또는 용도는 상기 항체를, 1 내지 5회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여하는 것을 포함하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0778] 72. 단락 1 내지 14 및 43 내지 71 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 71 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 71 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 방법, 이용을 위한 항-타우 항체 또는 용도는 상기 항체를, 3회 용량의 경우 2주마다 1회, 그 다음 4주마다 1회(또는 월 1회) 투여하는 것을 포함하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0779] 73. 단락 1 내지 14 및 43 내지 72 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 72 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 72 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 방법, 이용을 위한 항-타

우 항체 또는 용도는 상기 항체를 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0780] 74. 단락 73에 있어서, 투여는 0.5 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 일어나는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0781] 75. 단락 74에 있어서, 투여 속도는 4주마다(또는 월 1회) 0.5-3.0 mL/분의 주입 속도로 일어나는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0782] 76. 단락 75에 있어서, 주입 속도는 선택적으로 10-120 분의 첫 주입 동안 0.5-1 mL/분이고; 그 이후 3 mL/분인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0783] 77. 단락 1 내지 14 및 43 내지 76 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 76 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 76 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체는 IgG4 항체인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0784] 78. 단락 77에 있어서, 항체는 EU 넘버링에 따라, M252Y, S254T 및 T256E 돌연변이를 포함하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0785] 79. 단락 75에 있어서, 항체는 EU 넘버링에 따라, S228P 돌연변이를 포함하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0786] 80. 단락 1 내지 14 및 43 내지 79 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 79 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 79 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 5의 서열에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열 번호: 9의 서열에 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0787] 81. 단락 1 내지 14 및 43 내지 80 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 80 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 80 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체는 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0788] 82. 단락 1 내지 14 및 43 내지 81 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 81 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 81 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체는 세모리네맙인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0789] 83. 단락 1 내지 14 및 43 내지 82 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 82 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 82 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 Apoε4 양성인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0790] 84. 단락 1 내지 14 및 43 내지 82 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 82 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 82 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 Apoε4 음성인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0791] 85. 단락 1 내지 14 및 43 내지 84 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 84 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 84 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 상기 항체의 투여 전 19-21의 MMSE 점수를 보유하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0792] 86. 단락 1 내지 14 및 43 내지 84 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 84 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 84 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 상기 항체의 투여 전 16-19(포함)의 MMSE 점수를 보유하고, 선택적으로 상기 항체의 투여 전 16-18(포함)의 MMSE 점수를 보유하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0793] 87. 단락 1 내지 14 및 43 내지 86 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 86 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 86 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 타우 양성 및/또는 아밀로이드 베타(Abeta) 양성이며, 선택적으로 여기서 상기 환자는 타우에 결합하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 타우 양성으로 결정되며, 선택적으로 여기서 상기 환자는 Abeta에 결합하는 PET 추적자를 상기 환자에게 투여함으로써 Abeta 양성으로 결정되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0794] 88. 단락 87에 있어서, 타우의 수준은 환자의 뇌에서 PET 추적자의 분포를 보여주는 스캔의 표준 섭취 계수율(SUVR) 측정값에 의해 측정되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0795] 89. 단락 88에 있어서, 환자는 높은 수준의 타우를 보유하고, 여기서 높은 수준의 타우는 다음 중 하나 이상에 상응하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도:

[0796] (i) 중앙값 Genentech Tau Probe 1(GTP1) 전체 회색 피질(WCG)과 같거나 이를 초과하는 뇌내 타우 수준(상단 중간 분할);

[0797] (ii) 1.325와 같거나 이보다 큰 측두부의 SUVR 측정값; 그리고

[0798] (iii) 1.245와 같거나 이보다 큰 전체 회색 피질(WCG) 영역의 SUVR 측정값.

[0799] 90. 단락 88에 있어서, 환자는 낮은 수준의 타우를 보유하고, 여기서 낮은 수준의 타우는 다음 중 하나 이상에 상응하는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도:

[0800] (i) 중앙값 GTP1 WCG보다 낮은 뇌내 타우 수준(하단 중간 분할);

[0801] (ii) 1.325 미만인 측두부의 SUVR 측정값; 그리고

[0802] (iii) 1.245 미만인 WCG의 SUVR 측정값.

[0803] 91. 단락 87 내지 90 중 어느 하나에 있어서, PET 추적자는 [^{18}F] Genentech Tau Probe 1([^{18}F]GTP1), RO-948, AV-1451(플로르타우시피르), PI-2014, PI-2620, MK-6240 및 T-808로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나이고, 그리고 Abeta에 결합하는 PET 추적자는 플로르베타피르, 플로르베타벤 및 플루트메타몰로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0804] 92. 단락 87 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 타우는 환자로부터 채취된 CSF 샘플 또는 혈장 샘플에서 측정되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0805] 93. 단락 1 내지 14 및 43 내지 92 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 92 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 92 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 하나 이상의 추가 작용제가 공동투여되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0806] 94. 단락 93에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 증상성 약물, 신경학적 약물, 코르티코스테로이드, 항생제, 항바이러스제, 추가 항-타우 항체, 타우 억제제, 항-아밀로이드 베타 항체, 베타-아밀로이드 응집 억제제, 항-BACE1 항체, BACE1 억제제; 콜린에스테라아제 억제제; NMDA 수용체 길항제; 모노아민 고갈제; 에르고로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨증 작용제; 도파민성 항파킨슨증 작용제; 테트라베나진; 항염증제; 호르몬; 비타민; 디메볼린; 호모타우린; 세로토닌 수용체 활성 조절인자; 인터페론, 그리고 글루코코르티코이드로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0807] 95. 단락 94에 있어서, 증상성 약물은 콜린에스테라아제 억제제, 갈란타민, 리바스티그민, 도네페질, N-메틸-D-아스파르트산염 수용체 길항제, 메만틴, 식품 보충제(선택적으로 여기서 상기 식품 보충제는 Souvenaid®임)로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0808] 96. 단락 94 또는 95에 있어서, 항-아밀로이드 베타 항체는 아두카누맙, 레카네맙, 또는 도나네맙인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0809] 97. 단락 94 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 항-아밀로이드 베타 항체는 크레네주맙 또는 간테네루맙인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0810] 98. 단락 94에 있어서, 추가 항-타우 항체는 상이한 N-말단 결합제, 중간-도메인 결합제 및 원섬유 타우 결합제로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0811] 99. 단락 94 또는 98에 있어서, 추가 항-타우 항체는 고수라네맙, 틸라보네맙, 베프라네맙 및 자고테네맙으로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0812] 100. 단락 93에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제에는 베타 분비효소, 타우, 프레세닐린, 아밀로이드 전구 단백질 또는 이의 일부분, 아밀로이드 베타 펩티드 또는 이의 소중합체 또는 원섬유, 사멸 수용체 6(DR6), 최종 당화 산물에 대한 수용체(RAGE), 파킨 및 헌팅틴으로 구성된 군에서 선택된 표적에 특이적으로 결합하는 치료제가

포함되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0813] 101. 단락 94에 있어서, 모노아민 고갈제는 테트라베나진인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0814] 102. 단락 94에 있어서, 항콜린성 항파킨슨증 작용제는 프로시클리딘, 디펜히드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 비페리덴 및 트리헥시페니딜로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0815] 103. 단락 94에 있어서, 도파민성 항파킨슨증 작용제는 엔타카폰, 셀레길린, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모르핀, 카비도파, 레보도파, 퍼골리드, 톨카폰 및 아만타딘으로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0816] 104. 단락 94에 있어서, 항염증제는 비스테로이드성 항염증성 약물 및 인도메타신으로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0817] 105. 단락 94에 있어서, 호르몬은 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤리드로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0818] 106. 단락 94에 있어서, 비타민은 엽산염 및 니코틴아미드로 구성된 군에서 선택되는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0819] 107. 단락 94에 있어서, 호모타우린은 3-아미노프로판술폰산 또는 3APS인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0820] 108. 단락 94에 있어서, 세로토닌 수용체 활성 조절인자는 살리프로덴인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0821] 109. 단락 1 내지 12 및 45 내지 108 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 26 및 45 내지 108 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 40 및 45 내지 108 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 항체의 투여는 이상사례의 위험을 증가시키지 않는, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0822] 110. 단락 109에 있어서, 이상사례는 다음과 같이 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도: 주입 관련 반응, 신경영상 이상, 면역원성; 자살 생각, 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정, 구토, 낙상, 요로 감염, 불안, 두통, 초조, 우울증, 현기증, 설사, 고혈압, 비인두염, 관절통, 변비, COVID-19, 불면증, 상기도 감염, 복통, 요통, 기침, 혈뇨, 메스꺼움, 사지 통증, 빈혈, 혼란 상태 및 환각.

[0823] 111. 단락 1 내지 14 및 43 내지 110 중 어느 하나의 방법, 단락 15 내지 28 및 43 내지 110 중 어느 하나의 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 단락 29 내지 110 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 환자는 흑인 또는 히스패닉이거나, 또는 비-유럽 인종 출신인, 방법, 이용을 위한 항-타우 항체, 또는 용도.

[0824] 112. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0825] 113. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0826] 114. 이상사례의 위험 증가 없이 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0827] 115. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0828] 116. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 2.5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0829] 117. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량

의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0830] 118. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0831] 119. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0832] 120. 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0833] 121. 이상사례의 위험 증가 없이 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0834] 122. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0835] 123. 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수의 2.5점 이내에서 인지 능력을 유지하는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0836] 124. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0837] 125. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 방법으로서, 상기 방법은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0838] 126. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0839] 127. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0840] 128. 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0841] 129. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0842] 130. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0843] 131. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0844] 132. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0845] 133. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0846] 134. 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0847] 135. 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0848] 136. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0849] 137. 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0850] 138. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0851] 139. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추는 데 이용하기 위한 4500 mg 용량의 세모리네맙으로서, 상기 세모리네맙은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 정맥내 투여되는, 세모리네맙.

[0852] 140. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되는, 용도.

[0853] 141. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0854] 142. 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0855] 143. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0856] 144. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0857] 145. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0858] 146. 경등도 내지 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0859] 147. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 인지 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0860] 148. 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0861] 149. 이상사례의 위험 증가 없이(또는 상당한 증가 없이) 중등도 AD로 진단받은 환자를 치료하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0862] 150. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 기억력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0863] 151. 중등도 AD로 진단받은 환자의 ADAS-Cog11 점수에 비해 2.5점 이하로 높게 인지 능력을 유지하기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0864] 152. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 언어 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 용도.

[0865] 153. 중등도 AD로 진단받은 환자에서 실천 능력 저하를 늦추기 위한 약물의 제조를 위한 세모리네맙의 용도로서, 여기서 상기 세모리네맙은 4500 mg의 용량으로 정맥내 투여용으로 제제화되고, 여기서 상기 약물은 3회 용량의 경우 Q2W의 빈도로, 그리고 차후에 Q4W의 빈도로 투여되도록 제제화되는, 방법.

[0866] 154. 단락 112 내지 125 중 어느 하나의 방법, 단락 126 내지 139 중 어느 하나의 이용을 위한 세모리네맙, 또는 단락 140 내지 153 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 세모리네맙은 적어도 10회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여되는, 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

[0867] 155. 단락 154에 있어서, 세모리네맙은 적어도 13회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여되는, 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

[0868] 156. 단락 154에 있어서, 세모리네맙은 적어도 16회 용량에 대해 Q4W의 빈도로 투여되는, 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

[0869] 157. 단락 112 내지 125 및 154 내지 156 중 어느 하나의 방법, 단락 126 내지 139 및 154 내지 156 중 어느 하나의 이용을 위한 세모리네맙, 또는 단락 140 내지 156 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 세모리네맙은 0.5 mL/분 내지 3.0 mL/분의 주입 속도로 투여되는, 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

[0870] 158. 단락 157에 있어서, 주입 속도는 선택적으로 10-120 분의 첫 주입 동안 0.5 mL/분 내지 1 mL/분이고; 그 이후 3 mL/분인, 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

[0871] 159. 단락 112 내지 125 및 154 내지 158 중 어느 한 방법, 단락 126 내지 139 및 154 내지 158 중 어느 하나의 이용을 위한 세모리네맙, 또는 단락 140 내지 158 중 어느 하나의 용도로서, 여기서 상기 방법, 이용을 위한 세모리네맙 및 용도는 96주 동안 Q4W의 빈도로 4500 mg 용량의 세모리네맙을 환자에게 정맥내 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법, 이용을 위한 세모리네맙, 또는 용도.

[0872] **실시예**

[0873] 다음의 예시적인 실시예는 본원에 기술된 조성물 및 방법의 실시형태를 대표하며 어떤 방식으로든 제한하려는 의도는 아니다.

[0874] 실시예 1:

[0875] 연구 GN40040은 경등도 내지 중등도 AD 환자에 대한 세모리네맙 투여가 뇌에서 세포간 확산 및 타우 병증의 전파를 중단시키거나 늦추고 임상 결과를 향상시키는지를 검사하기 위해 임상 결과 평가(COA), 새로운 타우 PET 영상 기술 및 기타 바이오마커를 이용한 개념 증명 연구이었다.

[0876] *약물과 위약*

[0877] 세모리네맙과 위약을 약국 설명서에 따라 준비하여 100 mL IV 백에 희석하고, 표 4 및 약국 설명서에 설명된 지침에 따라 주입액을 투여하였다.

[0878] 표 4

표 4

[0879]

첫 번째 주입[a]	후속 주입
• 초기 속도 0.5 mL/분(30 mL/시)로 주입을 시작한다. • 처음 30분 동안 주입 관련 반응이나 과민 반응이 발생하지 않으면 1.0 mL/분(60 mL/시)로 증량한다. • 이후 30분 동안 주입 관련 반응이나 과민 반응이 발생하지 않으면 3.0 mL/분(180 mL/시)로 증량한다. • 반응이 나타나면 주입을 중단하거나 천천히 주입한다. 기관 지침에 따라 약물 및 지지 요법을 투여한다. 모든 주입 관련 이상사례가 1등급이거나 해결될 때까지 환자를 모니터링해야 한다. 반응이 해결되면 속도를 50% 감소시켜(즉, 반응이 발생한 시점에 이용된 속도의 50%) 주입을 재개한다. 주입을 재개한 후에도 반응이 재발하면 주입을 중단한다.	• 참가자가 이전 주입 시 주입 관련 반응이나 과민 반응을 경험한 경우, 초기 속도 0.5 mL/분으로 주입을 시작하고 첫 번째 주입 지침을 따른다. • 참가자가 이전 주입에 내약성인 경우(최종 주입 속도 3.0 mL/분 동안 2등급 반응이 없는 것으로 정의), 3.0 mL/분의 속도로 주입을 시작한다. • 반응이 나타나면 주입을 중단하거나 천천히 투여한다. 기관 지침에 따라 약물 및 지지 요법을 투여한다. 모든 주입 관련 이상사례가 1등급이거나 해결될 때까지 환자를 모니터링해야 한다. 반응이 해결되면 속도를 50% 감소시켜(즉, 반응이 발생한 시점에 이용된 속도의 50%) 주입을 재개한다. 주입을 재개한 후에도 반응이 재발하면 주입을 중단한다.
OLE 개방 표지 확장. [a] 첫 번째 주입 지침은 이중 맹검 치료 기간 동안 세모리네맙 또는 위약의 첫 번째 주입 및 OLE 기간 동안 세모리네맙의 첫 번째 주입에 적용된다.	

[0880] *임상시험용 의약품*

[0881] 세모리네맙과 위약은 본 연구에서 임상시험용 의약품(IMP)이었다. 연구 약물(세모리네맙 또는 위약)은 이중 맹검 치료 기간에 정맥내 투여되었고, 선택적 OLE 기간에는 세모리네맙이 정맥내 투여되었다. 연구 약물 투여는 이중 맹검 치료 기간 중 처음 3회 용량의 경우 Q2W, 그 이후에는 이중 맹검 치료 기간 동안 Q4W 실시된다. 세모리네맙은 OLE 기간에 Q4W 투여되었다.

[0882] *비임상시험용 의약품*

[0883] 지역 분류에 따라, [^{18F}]GTP1 타우 PET 방사성리간드 및/또는 아밀로이드 PET 방사성리간드(들)는 비임상시험용 의약품 또는 IMP로 간주될 수 있다.

[0884] *목표 및 종결점*

[0885] 본 연구는 뇌척수액(CSF)이나 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET)에서 아밀로이드 양성인 50-85세의 경등도 내지 중등도 AD 환자를 대상으로 세모리네맙의 임상 효능, 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하였다. 본 연구의 특정 목표와 해당 종결점은 아래에 설명되어 있다.

[0886] *일차 효능 목표*

[0887] 본 연구의 일차 효능 목표는 다음 종결점을 기준으로 인지 및 기능에 대한 위약과 비교하여 세모리네맙의 효과

를 평가하는 것이었다:

[0888] · 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11개 항목 버전(ADAS Cog11)으로 측정될 때 인지 기능의 기준선부터 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 73주 차)의 마지막 방문까지의 변화

[0889] · 알츠하이머병 협동 연구 일상생활 목록 활동(ADCS-ADL)으로 측정될 때 기능 능력의 기준선부터 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 73주 차)의 마지막 방문까지의 변화

[0890] 위약 대조군은 비연구 약물과 관련될 수 있는 모든 이상사례를 식별하기 위해 기준 안전성 프로필을 확립하는 데 도움을 주며 연구의 이중 맹검 치료 기간 동안 효능 측정에 대한 비교 군 역할을 하였다.

[0891] *이차 효능 목표*

[0892] 해당 종결점과 함께 본 연구의 이차 효능 목표는 다음과 같았다:

[0893] · 다음 종결점을 기준으로 위약과 비교하여 전반적인 인지 및 기능에 대한 세모리네맙의 효과를 평가한다:

[0894] - 임상 치매 척도 박스 총점(CDR SB)에 대한 기준선부터 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 경우 73주 차)의 마지막 방문까지의 변화

[0895] · 다음 종결점을 기준으로 위약과 비교하여 인지에 대한 세모리네맙의 효과를 평가한다:

[0896] - 간이 정신 상태 검사(MMSE)에 대한 기준선부터 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 경우 73주 차)의 마지막 방문까지의 변화

[0897] *탐색적 효능 목표*

[0898] 본 연구의 탐색적 효능 목표는 다음과 같았다:

[0899] · 다음 종결점을 기준으로 위약과 비교하여 행동 증상에 대한 세모리네맙의 효과를 평가한다:

[0900] - 신경정신행동검사(NPI)에 대한 기준선부터 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 경우 73주 차)의 마지막 방문까지의 변화

[0901] · 다음 종결점을 기준으로 위약과 비교하여 환자의 인지 및 기능 능력 변화에 대한 간병인 인상에 대한 세모리네맙의 효과를 평가한다:

[0902] - 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 경우 73주 차)의 마지막 방문 시 알츠하이머병에 대한 간병인 종합 인상 척도(CaGI-Alz)에 대한 평가

[0903] 관련된 또 다른 탐색적 종결점:

[0904] · WCG [^{18F}]GTP1 타우 PET SUVR

[0905] *안전 목표*

[0906] 본 연구의 안전 목표는 다음 종결점을 기준으로 위약과 비교하여 세모리네맙의 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다:

[0907] · WHO 독성 등급 척도에 따라 중증도가 결정되는 이상사례 및 심각한 이상사례의 성격, 빈도, 중증도 및 시기

[0908] · 세모리네맙 투여 중 및 투여 후 활력 징후, 신체 소견, 신경학적 소견, ECG 및 임상 실험실 결과의 기준선 대비 변화

[0909] · 컬럼비아 대학 자살 심각성 평가 척도(C SSRS)에 의해 평가될 때 세모리네맙 투여 중 및 투여 후 자살 생각과 행동의 기준선 대비 변화

[0910] · 세모리네맙 투여 중 뇌 혈관성 부종 및/또는 미세출혈을 나타낼 수 있는 신경영상 이상의 성격, 빈도, 중증도 및 시기

[0911] *약동학적 목표*

[0912] 본 연구의 약동학적(PK) 목표는 다음 종결점을 기준으로 세모리네맙 PK 프로필을 특성화하는 것이었다:

[0913] · 특정 시점에서 세모리네맙의 혈청 농도

[0914] 본 연구의 탐색적 PK 목표는 다음과 같았다:

[0915] · 다음 종결점을 기준으로 CSF에서 세모리네맙 PK 프로필을 특성화한다: 특정 시점에서 세모리네맙의 CSF 농도

[0916] · 다음 종결점을 기준으로 약물 노출 및 세모리네맙의 효능과 안전성 사이의 잠재적인 관계를 평가한다:

[0917] - 세모리네맙에 대한 혈청(및 가능한 경우 CSF) 농도 또는 PK 매개변수 및 안전성 종결점 사이의 관계

[0918] - 세모리네맙에 대한 혈청(및 가능한 경우 CSF) 농도 또는 PK 매개변수 및 효능 종결점 사이의 관계

[0919] · 다음 종결점을 기준으로 선택된 공변량 및 세모리네맙에 대한 노출 사이의 잠재적 관계를 평가한다:

[0920] - 선택된 공변량(연령 및 성별을 포함하되 이들에 국한되지 않음) 및 세모리네맙에 대한 혈청 농도 또는 PK 매개변수 사이의 관계

[0921] *면역원성 목표*

[0922] 본 연구의 면역원성 목표는 다음과 같았다:

[0923] · 다음 종결점을 기준으로 세모리네맙에 대한 면역 반응을 평가한다:

[0924] - 기준선에서의 ADA 유병률 대비 연구 기간 동안의 항약물 항체(ADA) 발생률

[0925] · 다음 종결점을 기준으로 ADA의 잠재적 효과를 평가한다:

[0926] - ADA 상태 및 효능, 안전성 또는 PK 종결점 사이의 관계

[0927] *바이오마커 목표*

[0928] 본 연구의 탐색적 바이오마커 목표는 다음 종결점을 기준으로 활동 증명의 증거를 제공하고, 작용 기전을 정의하는 데 도움을 주고, 바이오마커 변화와 효능 사이의 관계를 평가하고, 기준선에서의 바이오마커가 보다 빠른 질병 진행 및/또는 세모리네맙에 대한 향상된 임상적 유익성을 나타내는 환자의 부분집합을 식별하는지 평가하기 위해 바이오마커에 대한 세모리네맙의 효과를 평가하는 것이었다:

[0929] · 혈액과 CSF(가능한 경우)의 바이오마커 및 효능, 안전성, PK, 면역원성 또는 기타 바이오마커 종결점 사이의 관계

[0930] · 자기 공명 영상(MRI)으로 측정된 기준 뇌 용적과 피질 두께의 변화 및 효능, 안전성, PK, 면역원성 또는 기타 바이오마커 종결점 사이의 관계

[0931] · [^{18}F]Genentech Tau probe 1(GTP1) PET로 측정된 기준 뇌내 타우 병증 부담의 변화 및 효능, 안전성, PK, 면역원성 또는 기타 바이오마커 종결점 사이의 관계

[0932] 탐색적 바이오마커 연구에는 가용성 타우, 신경미세섬유 경쇄, 그리고 AD, 신경변성 및 신경염증과 연관된 유전자 마커의 분석이 포함될 수 있지만 이들에 국한되지 않았다. 연구에는 DNA 추출, 전체 유전체 염기서열분석(WGS) 및 단일 염기 다형성(SNP) 분석이 포함될 수 있다.

[0933] *연구 설계*

[0934] 본 임상 2상, 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조, 병렬군 연구는 경등도 내지 중등도 AD 환자를 대상으로 세모리네맙의 임상 효능, 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하였다.

[0935] 간단히 말하면, 추정 AD 치매에 대한 국립 노화 연구소-알츠하이머 협회 기준을 충족하고 간이 정신 상태 검사(MMSE) 점수가 16-21(포함)이고 글로벌 임상 치매 등급(CDR) 점수가 1 또는 2인 50-85세의 참가자가 무작위로 배정되어 48주(즉, 1-49주 차)에 걸쳐 위약 또는 세모리네맙(4500 mg)의 IV 용량을 매월 제공받았다. 연구 과정 동안, 전염병의 세계적 유행 동안 적어도 1회 용량의 연구 약물을 누락한 참가자에 대해 연구의 맹검 기간을 60주(즉, 1-61주 차)로 연장하여 잠재적인 COVID-19 관련 중단을 완화하기 위해 프로토콜을 수정하였다. 무작위배정은 MMSE(16-18 대 19-21) 및 APOε 상태(ε4+ 대 ε4-)에 따라 계층화되었다. 공동 일차 효능 종결점은 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위척도(ADAS-Cog11)의 11-항목 버전 및 알츠하이머병 협동 연구-일상생활 척도 활동(ADCS-ADL)에 대한 기준선부터 49주 차까지의 변화이었다. 이차 및 탐색적 효능 종결점에는 MMSE, CDR 박스 총점(CDR-SB) 및 전체 피질 회색 [18F]GTP1 타우 PET SUVR의 기준선 대비 변화가 포함되었다. 분석에는 구조화되

지 않은 공분산 행렬을 이용하여 반복 측정의 혼합 효과 모델(MMRM)이 통합되었다. 주요 안전성 평가에는 신체 및 신경학적 검사, 임상 실험실 평가, 뇌 자기 공명 영상(MRI) 및 이상사례 모니터링이 포함되었다.

[0936] 연구는 스크리닝 기간, 이중 맹검 치료 기간, 선택적 개방 표지 확장(OLE) 기간, 안전성 추적 기간으로 구성되었다(도 1a 및 1b 참조). 무작위배정 후 연구 약물 시작 전 연장된 기준선 방문(최대 15일)이 이중 맹검 치료 기간에 포함되었다. 연구 약물(세모리네맙 또는 위약)은 이중 맹검 치료 기간에 정맥내 투여되었고, 선택적 OLE 기간에는 세모리네맙이 정맥내 투여되었다. 연구 약물 투여는 이중 맹검 치료 기간 중 처음 3회 용량의 경우 2주마다(Q2W), 그 이후에는 이중 맹검 치료 기간 동안 4주마다(Q4W) 실시되었다. 다시 말하면, 투약 빈도는 3주차에 환자에게 세모리네맙의 1회 용량이 투여되어 혈청 농도가 항정 상태에 도달한 농도까지 빠르게 증가한 첫 달 동안을 제외하고는 Q4W이었다. 글로벌 COVID-19로 인한 중단과 관련된 연구 약물 투여 중단이 예상되므로 아래에 설명된 대로 최대 3개의 연구 코호트가 예상되었다:

[0937] · 코호트 1: 프로토콜(프로토콜 버전 3)을 시행하기 전 이중 맹검 치료 기간을 완료했거나 중단한(즉, 49주 차 평가 완료) 환자. 코호트 1의 경우, 49주 차 방문은 이중 맹검 치료 기간의 종료를 의미했으며, 환자는 원래 일정에 따라 OLE 또는 안전성 추적 기간을 계속하였다. 또한, 이중 맹검 치료 기간에 활동 중이었고 용량 누락 없이 45주 차까지 맹검 연구 약물 치료를 완료한 다른 코호트의 환자는 49주 차 방문 시 코호트 1 활동 일정으로 복귀하여 49주 차 방문 평가를 완료한 후 OLE까지 계속할 수 있었다. 도 2를 참조한다.

[0938] 연구 규모를 확대하기로 결정한 경우 연구에 모집된 추가 환자는 코호트 1에 배정되었다. 코호트 1 환자가 맹검 연구 약물 주입을 누락한 경우 환자는 코호트 2로 이동되었다.

[0939] · 코호트 2: 프로토콜 버전 3 시행 후 이중 맹검 치료 기간에 활동 중인 환자는 코호트 2로 배정되었다. 코호트 2에서는 코호트 1 활동 일정으로 복귀하기 위한 위의 기준이 충족되지 않으면 이중 맹검 치료 기간을 61주차까지 연장하였다.

[0940] · 코호트 3: 2020년 하반기까지 COVID-19로 인한 중단으로 인해 상당수의 환자가 이중 맹검 치료 기간 동안 3회 초과의 연구 약물 주입을 누락한 경우, 후원자는 이중 맹검 치료 기간에 여전히 활동 중이고 결정 당시 맹검 연구 약물을 3회 초과 누락한 환자로 구성되는 코호트 3을 설정할 수 있는 옵션을 가졌다. 이 코호트의 경우 이중 맹검 치료 기간을 73주 차까지 연장하였다. 그러나 코호트 3은 활성화되지 않았다.

[0941] 코호트 2 및 코호트 3의 환자의 경우, 이중 맹검 치료 기간 동안 2회 이상의 연속 연구 약물 주입을 누락한 경우, 연구 약물 투여는 다음 3회 용량에 대해 Q2W 투약으로 재개되었고, 그 이후에는 Q4W 투약이 이어졌다. 이중 맹검 치료 기간 시작 시의 투약과 동일한 더 높은 빈도 투약에 대한 이러한 짧은 과정은 연구 약물 노출을 이전 정상 상태 수준으로 신속하게 회복시킬 것으로 예상되었다.

[0942] 모든 코호트의 적격 환자에 대해 세모리네맙은 OLE 기간 동안 96주 동안 Q4W 투여되었다. 연구 치료제는 연구 약물 + PET 영상 절차 동안 이용된 [^{18F}]GTP1 방사성리간드로 정의되었다. [^{18F}]GTP1 방사성리간드는 회색 부틸 격막 및 알루미늄 링 씰이 있는 멸균 붕규산염 유리 바이알에 멸균 비발열성 용액으로 공급되었다. 최종 제품에는 총 방사능(mCi), 용적(mL), 강도(mCi/mL), 교정 날짜와 시간, 배치 번호, 연구 식별 및 유효 기간 등의 항목이 포함된 표지가 부착되어 있다.

[0943] 환자는 IV 주입으로 투여되는 세모리네맙(4500 mg) 또는 위약을 1:1 비율로 제공받도록 무작위로 배정되었다. 환자의 무작위배정은 계층화된 순열 블록 무작위배정을 이용하여 중앙 대화형 또는 웹 기반 응답 시스템(IxRS) 공급업체에 의해 관리된다.

[0944] OLE에 참여한 모든 환자는 세모리네맙 4500 mg IV 주입을 받았다. 세모리네맙과 위약은 유리 바이알에 멸균 액체로 공급되었다. APOε 유전자형(de Oliviera et al. J. of Neurol. Sci. 2015; 359(1-2):127-132) 및 기준인지 성능(Kennedy et al. Alzheimers Dement (NY) 2015;1:46-52)은 후속 임상 진행 속도와 연관될 수 있기 때문에, 무작위배정은 APOε 상태(Apoε4+ 대 Apoε4-) 및 스크리닝 MMSE 점수(16-18 대 19-21) 둘 모두에 따라 계층화되었다.

[0945] 국립 노화 연구소-알츠하이머 협회[NIA - AA] AD 진단 기준 및 지침에 따라 AD 치매 가능성이 있는 임상 진단에 근거하여 환자를 선택하였다. 각 환자에 대한 임상 진단은 후원자 또는 후원자 대리인이 검토하고 승인한 진단 확인 양식(DVF)에 제공된 정보를 통해 뒷받침되었다.

[0946] 적격 환자는 스크리닝 시작 시 50-85세이었고, 추정 AD 치매에 대한 진단 기준을 충족하였으며(McKhann et al. Alzheimers Dement 2011;7:263-9), CSF 분석에서 나타난 바와 같은 뇌 아밀로이드증(즉, CSF 등록 환자) 또는

정성 판독에 의한 양성 아밀로이드 PET 스캔(즉, PET 등록 환자)의 증거가 있었다. 뇌 아밀로이드증 결정을 위한 CSF와 PET 간의 선택은 개별 현장의 능력 및/또는 개별 환자의 선호도에 기초하여 이루어졌다. 환자가 두 가지 방식(CSF 평가 또는 아밀로이드 PET) 중 하나를 기준으로 아밀로이드 음성인 경우, 환자는 스크리닝 중에 다른 방식으로 평가를 받을 수 있다; 두 가지 방식 모두에 의해 아밀로이드 양성이면 자격이 충분하다. 스크리닝 당시 적격 환자는 MMSE 점수가 16 내지 21(포함)이었고 임상 치매 등급-글로벌 점수(CDR-GS)가 1 또는 2이었다.

[0947] MMSE는 임상시험에 대한 적격성을 결정하기 위한 스크리닝 시점, 기준선 및 기타 기준선후 시점에 환자에게 실시되었다.

[0948] CDR 면접은 AD 환자와 간병인 모두에게 실시되었다. 6가지 기능 범주(6개의 "박스") 각각에 대해 얻은 손상 정도 등급은 치매에 대한 하나의 전체 등급(범위, 0-3)으로 종합되었다. 6개 영역의 합이고 범위가 0-18인 CDR SB를 이용하면 보다 정교한 손상 측정이 가능하였다. 평가자 간 신뢰도가 높아 신뢰도와 타당성이 확립되었다. CDR은 치매의 중증도에 대한 전반적인 평가로 이용되었다.

[0949] ADAS Cog11(11개 항목 버전)이 이용되었다. ADAS Cog11이 환자에게 실시되었다. 연속적인 검사 실시에서는 단어 회상 및 단어 인식 하위검사의 동등한 대체 형태가 이용되었다.

[0950] ADCS-ADL은 간병인에게 실시되었으며 기본 일상생활 활동(ADL)(예: 식사와 용변) 및 보다 복잡한 ADL 또는 도구적 ADL(예: 전화 이용, 재정 관리, 식사 준비) 둘 모두를 커버하였다.

[0951] NPI는 간병인에게 실시되었으며 AD에서 가장 자주 보고되는 12가지 일반적인 행동 증상에 중점을 두었다.

[0952] 연구 치료 시작 이후 및 이전 CaGI A1z 평가(예: 이전 6개월) 이후 환자의 기억력 및 ADL 변화를 평가하도록 간병인에게 요청하였다. 이러한 항목은 다른 COA의 의미 있는 변화를 결정하기 위한 기준으로 이용되었다.

[0953] 연구 규모가 확대된 경우 등록된 추가 환자를 제외하고, 환자들은 [^{18F}]GTP1 PET 영상을 통해 기준선 및 종단적 타우 관련 바이오마커 평가를 받았다. 이러한 환자의 경우 [^{18F}]GTP1 PET 영상은 선택 사항이다. [^{18F}]GTP1 PET 영상을 수행하는 환자의 경우, PET 스캔이 기준선 및 이중 맹검 치료 기간 동안 49주 차 방문에서 수행되었으며, 선택적 OLE 기간까지 계속하는 이들 환자의 부분집합의 경우에는 [^{18F}]GTP1 PET 영상이 OLE 기간이 끝날 때 수행되었다.

[0954] 환자들은 또한 이중 맹검 치료 기간(즉, 코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 또는 코호트 3의 경우 73주 차) 동안 스크리닝 및/또는 기준선 방문 및 마지막 연구 방문 시 요추 천자(LP)를 통해 CSF를 수집할 수 있는 옵션도 있었다. 선택적 OLE 기간까지 계속하는 환자는 97주 차(코호트 1), 109주 차(코호트 2) 또는 121주 차(코호트 3) 및 OLE 기간의 종료 시점에 LP를 수행하도록 권장되었다.

[0955] [^{18F}]GTP1 PET 및 MRI 평가는 표준 프로토콜을 이용하였다. 적격 여부를 결정하기 위해 중앙 판독기에 의해 스크리닝 아밀로이드 PET 스캔 및 MRI를 판독하였다.

[0956] *환자*

[0957] 본 연구에는 272명의 환자가 포함되었으며 북미와 유럽의 약 43개 현장에서 수행되었다. 연구 규모를 확대하기로 결정한 경우, COVID-19 관련 연구 중단의 영향을 더욱 완화하기 위해 최대 100명의 환자가 추가로 등록할 수 있었다. 이들 환자는 50세에서 85세 사이의 경등도 내지 중등도 AD를 앓고 있는 남성과 여성 환자이었다.

[0958] 본 연구는 여러 지리적 지역에서 수행되었기 때문에 다양한 인종 출신의 환자들이 본 연구에 등록했을 가능성이 높았다(비유럽계 출신의 사람 포함). 이 정보는 다양한 인종 출신의 환자에 대한 결과(예: PK 노출[혈액 내 약물 농도] 또는 치료 효과의 가능한 차이)를 평가하기 위해(현지 규정에서 허용하는 경우) 수집되었다.

[0959] *표적 집단*

[0960] 포함 기준: 환자는 연구 참여를 위해 다음 기준을 충족한다:

[0961] · 환자가 서명한 동의서(조사자가 적절하다고 판단하거나 현지 규정, 지침 및 기관 감사 위원회 또는 윤리위원회에서 요구하는 경우 환자의 법적 권한을 위임받은 대리인이 공동 서명함)

[0962] · 조사자의 판단에 따라 연구 프로토콜을 준수할 수 있는 능력

[0963] · 사전 동의서에 서명할 당시에 50 내지 85세의 연령.

[0964] · 추정 AD 치매에 대한 국립 노화 연구소/알츠하이머 협회 핵심 임상 기준(선택된 환자가 경등도 내지 중등도 AD 치매에 대한 임상 진단 기준을 충족할 가능성이 있는지 확인하기 위해 AD와 일치하는 사전 저하 증거가 임상의 또는 간병인에 의한 관찰을 통해 확인되었으며, 환자가 객관적으로 확인되고 잘 문서화된 AD 진단을 기반으로 등록되도록 하기 위해 후원자 또는 후원자 대리인의 진단 판정에 따라 DVF에 기록되었다(McKhann et al. Alzheimers Dement 2011; 7:263-9).

[0965] · Elecsys β 아밀로이드(1-42) 검사 시스템에서 측정된 CSF Abeta1-42 또는 핵심/중앙 PET 공급업체의 육안 판독을 통한 아밀로이드 PET 스캔에 대한 양성 아밀로이드 평가를 통한 AD 병리학적 과정의 증거.

[0966] 환자가 CSF 평가에 근거하여 아밀로이드 음성인 경우, 잠재적으로 등록하기 위해 스크리닝 중에 아밀로이드 PET 스캔을 받을 수 있다. 환자는 스크리닝 동안 각각 한 번만 CSF 평가를 위한 LP 또는 아밀로이드 PET 스캔을 받을 수 있다.

[0967] 환자가 아밀로이드 PET 스캔에 근거하여 아밀로이드 음성인 경우, 잠재적 적격성을 위해 스크리닝 중에 CSF 평가를 위한 LP를 받을 수 있다. 환자는 스크리닝 동안 각각 한 번만 CSF 평가를 위한 LP 또는 아밀로이드 PET 스캔을 받을 수 있다.

[0968] 특정 상황에서는 이전에 획득한 아밀로이드 PET 스캔을 연구 포함에 이용할 수 있다. 이전에 획득한 아밀로이드 PET 스캔이 유효한 것으로 간주되고 핵심/중앙 PET 공급업체가 음성으로 판독한 경우, 환자는 잠재적 적격성을 위해 CSF 평가를 받을 수는 있지만 등록을 위해 추가 아밀로이드 PET 스캔을 받을 수는 없다.

[0969] · 16-21점(포함)의 스크리닝 MMSE 점수 및 1 또는 2의 CDR GS로 정의된 경등도 내지 중등도 AD 치매

[0970] 연구 GN39763의 스크리닝 기간 동안 얻은 MMSE는 연구 GN40040의 무작위배정 날짜로부터 8주 이내에 얻은 것이며, 스크리닝 실패가 아밀로이드 음성 증거로 인한 것이 아닌 경우에 이용할 수 있다.

[0971] · 아래에 정의된 경우를 제외하고 현재 비조사용 AD 약물을 제공받고 있지 않음:

[0972] 환자가 비조사용 AD 약물을 제공받고 있는 경우, 투약 요법은 스크리닝 시작 전 2개월 동안 안정적이어야 한다. 연구 기간 동안 AD 치료법의 용량을 시작, 중단 또는 변경하려는 사전 의도가 없어야 한다. 그러나 연구 약물 시작 후, 임상적으로 적절하다고 간주되는 경우 AD에 대한 표준 치료 증상성 약물 치료를 시작하거나 용량을 조정하거나 중단할 수 있다. 증상성 약물에는 예를 들면, 콜린에스테라아제 억제제, 메만틴 및/또는 의료용 식품 보충제인 Souvenaid® 등이 포함된다.

[0973] · 스크리닝 시 임상 기준에 대한 후원자의 검토(DVF를 통해)에 따라 포함

[0974] · 조사자의 판단에 따라 다음과 같은 사람(본 프로토콜 전체에서 "간병인"으로 지칭)의 가용성:

[0975] - 환자의 인지, 행동 및 기능 능력에 관한 정확한 정보를 제공할 수 있을 만큼 환자와 자주 그리고 충분한 접촉(즉, 적어도 주당 10시간)을 갖고; 진료소 방문 시 정보를 제공하는 데 동의하고(규모 완료를 위해 간병인의 입력이 필요한 항목의 경우); 필요한 동의서에 서명하고; 환자의 행동, 인지 및 기능 능력을 정확하게 보고할 수 있는 충분한 인지 능력을 가지고 있다.

[0976] - 연구 기간 동안 환자와 동일한 수준의 상호 작용 및 연구 절차 참여를 유지할 가능성이 높을 정도로 전반적인 건강 상태가 충분히 양호하다.

[0977] 지정된 간병인 임상 결과 평가(COA)를 완료하기 위해 연구 기간 동안 동일한 간병인이 참여하도록 하기 위한 모든 노력을 기울였다.

[0978] · 연구 현장에서 시행되는 시험의 언어에 대한 유창함

[0979] · 5세 이후 적어도 6년의 정규 교육 이수

[0980] · 연구의 모든 필수 측면(MRI, 임상 유전형 분석 및 해당되는 경우 PET 영상 포함)을 완료하려는 의지와 능력(환자는 혼자 또는 간병인(들)의 도움을 받아 연구 절차를 완료할 수 있어야 한다).

[0981] · 조사자의 판단에 따라 신경심리학적 검사를 수행하기에 적절한 시력 및 청력(안경 및 보청기는 허용됨)

[0982] · 가임 여성의 경우: 금욕 유지(이성 교제 자제) 또는 피임법 이용에 동의하고 난자 기증을 삼가는 데 동의한다.

[0983] · 남성의 경우: 금욕 유지(이성 교제 자제) 또는 콘돔 이용에 동의하고 정자 기증을 삼가는 데 동의한다.

[0984] *제외 기준*

[0985] 다음 기준 중 하나라도 충족하는 환자는 연구 참가에서 제외되었다:

[0986] · 임신 중이거나 모유 수유 중이거나, 또는 연구 동안 또는 연구 약물의 최종 투약 후 9주 이내에 또는 [^{18F}]GTP1 방사성리간드 또는 아밀로이드 방사성리간드의 최종 투약 후 4일 이내에(어느 쪽이든 더 긴 기간) 임신할 계획이 있는 경우

[0987] · MRI 시술을 견딜 수 없거나 MRI에 대한 금기사항

[0988] · PET 영상에 대한 금기사항

[0989] · 아밀로이드 양성 확인을 위해 LP를 수행 중인 환자의 경우: 응고병증을 포함한 요추 경막 천자에 대한 금기사항, 병용 항응고제(아스피린 또는 클로피도그렐과 같은 혈소판 억제제 제외), 혈소판감소증(50,000 미만의 혈소판 수), 이전 요추 척추 수술, 요천추 부위의 상당한 기형, 또는 조사자의 의견으로 안전한 LP를 방해하는 기타 요인

[0990] · 40 초과의 체질량 지수

[0991] · 스크리닝 전 4주 동안 입원한 경우

[0992] · 조사자의 의견에 따라 인지 평가에 영향을 미치거나 프로토콜 준수를 방해할 연구 기간 동안 계획된 시술 또는 수술

[0993] · 전문 요양 시설(예: 요양원 또는 장기 요양 시설) 거주

[0994] · 스크리닝 전 8주 이내에 수혈/연구 중 수혈 예정

[0995] · 말초 정맥 접근 불량

[0996] · 재검사에서도 비정상으로 남아 있고 조사자의 판단에 따라 환자의 안전한 연구 참여 및 완료를 방해하거나 참가자의 임상적 또는 정신적 상태에 대한 평가를 상당한 정도로 편향시키는 심각한 의학적 상태 또는 임상 실험실 검사의 이상. 다음을 포함하되 이들에 국한되지는 않음:

[0997] - 중증 만성 신장 질환(국립 신장 재단 지침에 따라 4기 또는 5기)

[0998] - 현재 약물로 안정적으로 조절되지 않는 고혈압(예: 지속 수축기 혈압 > 160 mmHg 또는 확장기 혈압 > 95 mmHg)

[0999] - 현재 약물로 안정적으로 조절되지 않는 당뇨병(예: 헤모글로빈 A1c □ 8%, 또는 스크리닝 전 2년 이내에 임상적으로 유의미한 저혈당증, 고삼투압 증후군, 케톤산증 또는 기타 유의미한 당뇨병 합병증의 병력이 있는 경우)

[1000] - 심부전(예: 뉴욕 심장 협회 클래스 II 이상)

[1001] - 스크리닝 당시 임상적으로 유의미하고 비정상적인 ECG(예: 심각한 전도 차단의 증거 또는 스크리닝 전 2년 이상 알려진 심근경색과 관련되지 않은 이전 심근경색의 증거)

[1002] - 암 병력(완치된 것으로 간주되는 경우 제외); 적절하게 치료된 자궁 경부의 상피내암종 또는 I기 자궁암이 있는 경우; 활성 항암 요법이나 방사선 요법 없이 지난 5년 동안 유의미한 임상적 진행이 없었으며, 조사자의 의견에 따라 이후 5년 동안 진행되거나 치료가 필요할 가능성이 없는 경우; 또는 암이 전립선암 또는 기저 세포암종이고, 지난 2년 동안 유의미한 진행이 없었던 경우.

[1003] · >30분 간격을 두고 적어도 2개의 ECG에 의해 입증된, 여성의 경우 > 470 ms 및 남성의 경우 > 450 ms인 프리데리시아 공식(QTcF)을 이용하여 보정된 QT 간격

[1004] · 비정상적인 스크리닝 갑상선 기능 검사, 또는 재검사에서도 여전히 비정상으로 남아 있거나 새로운 치료 또는 현재 치료의 조정이 필요한 검사

[1005] · 충분히 낮거나 재검사 시 낮게 유지되어 결핍 시 치료 시작 또는 변경이 필요하거나 인지 장애에 기여할 수 있는 스크리닝 엽산 또는 비타민 B12 수준

[1006] *뇌혈관/신경학적/정신과적 배제*

[1007] 다음 뇌혈관/신경학적/정신과적 기준 중 하나라도 충족하는 환자는 연구 참가에서 제외되었다:

[1008] · 발작 병력(소아 열성 발작 또는 기타 원격 비반복성 발작 제외)

[1009] · 경등도 내지 중등도 또는 중증으로 분류된 이전의 외상성 뇌 손상 병력(30분 이상 지속되는 의식 상실을 초래하는 두부 손상, 발현 당시 12 이하의 초기 글래스고 혼수 척도, 외상후 기억상실 또는 24시간 이상 지속되는 착란 또는 발현 당시 관련된 비정상적인 뇌 영상 소견으로 정의됨)

[1010] · 루이소체 치매, 혈관성 치매, 파킨슨병, 피질기저핵 변성, 크로이츠펠트 야콥병, 진행성 핵상 마비, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, 정상압 수두증, 저산소증, 중증 수면 무호흡증 또는 기타 만성 수면 장애, 또는 기본 지적 장애를 포함하되 이들에 국한되지 않는 인지에 영향을 미칠 수 있는 AD 이외의 상태에 대한 증거

[1011] · 정신분열병, 분열정동장애, 주요 우울증 또는 양극성 장애의 병력(환자가 지난 1년 동안 에피소드가 없었거나 완화된 것으로 간주되거나 우울증이 치료로 조절되는 경우 주요 우울증의 병력은 허용된다)

[1012] · 조사자의 의견으로 자살 위험이 있는 경우

[1013] · 지난 2년 이내에 알코올, 대마초, 펜시클리딘, 기타 환각제, 흡입제, 아편유사제, 진정제, 최면제, 항불안제 또는 각성제 이용 장애(정신 장애 진단 및 통계 편람, 버전 5에 따른)의 중증도 기준을 충족하는 약물 남용

[1014] · 뇌에 잠재적으로 영향을 미치고, 조사자의 의견으로 인지 기능에 영향을 미칠 가능성이 있는 임상적으로 명백한 혈관 질환(예: 임상적으로 유의미한 경동맥, 척추 협착증 또는 플라크; 대동맥류; 두개내 동맥류; 뇌 또는 기타 두개내 출혈; 동정맥 기형)의 병력 또는 존재.

[1015] · 지난 2년 이내에 임상 증상성 뇌졸중의 병력 또는 존재, 또는 조사자의 의견에 따라 일과성 허혈 발작과 일치하는 급성 사건의 지난 6개월 이내에 기록된 병력

[1016] · 뇌 아밀로이드 혈관병증의 병력, 또는 >6개의 미세출혈, 모든 대출혈 또는 2개 이상의 영역 또는 단일 영역이 > 1 cm인 표재성 철침착증의 MRI 증거

[1017] · 조사자의 의견에 따라 임상적으로 관련된 두개내 종양(예: 신경교종, 뇌 전이)의 병력 또는 존재

[1018] · 뇌 기능에 영향을 미치는 감염의 존재 또는 신경학적 후유증을 초래하는 감염(예: HIV, 매독, 신경보렐리아증, 바이러스성 또는 세균성 수막염/뇌염)의 병력

[1019] · 인지 결함과 관련된 진행성 신경 질환(예: 다발성 경화증, 홍반 루푸스, 항인지질 항체 증후군, 베체트병)을 잠재적으로 유발할 수 있는 CNS 또는 전신 자가면역 장애의 병력 또는 존재

[1020] · 2개 초과의 열공 경색, 영역 경색 > 1 cm^3, 또는 Fazekas 심부 백색질 점수 3에 해당하거나 조사자의 의견에 따라 인지 장애에 기여할 수 있는 대뇌 심부 백색질의 상당한 액체 감쇠 역전 회복 고강도 병변에 대한 MRI 증거

[1021] *감염 및 면역 질환 배제*

[1022] 다음 감염 및 면역 질환 기준 중 하나라도 충족하는 환자는 연구 참가에서 제외되었다:

[1023] · 지속적인 면역억제제 효과로 인해 전신적으로, 임상적으로 유의미한 면역저하 환자

[1024] · 스크리닝 시 C형 간염 바이러스 항체 양성

[1025] · 스크리닝 시 B형 간염 표면 항원 양성

[1026] · 스크리닝 시 HIV 항체 양성

[1027] · 스크리닝 전 30일 이내에 경구 또는 IV 항생제가 필요한 심각한 감염

[1028] · 키메라, 인간 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 심각한 알레르기, 아나필락시스 또는 기타 과민 반응의 알려진 병력

[1029] *스크리닝*

[1030] 사전 동의서에 서명한 후, 환자는 적격성을 결정하기 위해 최대 8주의 스크리닝 기간을 거쳤다. 이러한 8주 기

간의 연장(예: 뇌 아밀로이드증 평가를 완료하기 위한)은 의료 모니터에 의해 사례별로 승인되었다.

[1031] 환자가 자격을 유지하는 경우 초기 스크리닝 절차를 기반으로 DVF가 완료되었다. DVF에는 AD 진단을 뒷받침하는 정보와 함께 MMSE 및 CDR의 결과가 포함되었다. DVF는 MRI, [^{18F}]GTP1 또는 아밀로이드 PET 스캔, 또는 LP를 수행하기 전에 검토 및 승인되었다.

[1032] COVID-19 관련 중단 기간 동안 의료 모니터는 COVID-19 및/또는 관련 제한 사항의 영향을 받은 환자 및 임상 현장에 대해 사례별로 스크리닝 기간 연장을 승인하였다. 스크리닝 활동이 중단되었다가 나중에 재개되는 경우 의료 모니터는 특정 스크리닝 절차를 반복해야 하는지 여부를 사례별로 조언하였다.

[1033] *연구 기간*

[1034] *이중 맹검 치료 기간*

[1035] 연구의 이중 맹검 치료 기간에는 기준 기간 및 이중 맹검 치료 기간이 포함되었다. 기준 기간은 최대 15일까지 지속되었다; 그러나 예를 들어 [^{18F}]GTP1 PET 영상을 완료하기 위한 15일 기준 기간의 연장은 사례별로 승인되었다. COVID-19 관련 중단으로 인해 기준 기간이 2개월 이상 연장되고 기준 활동이 중단되었다가 나중에 재개된 경우 의료 모니터는 1주 차에 앞서 특정 기준 절차를 반복해야 하는지 여부를 사례별로 조언하였다.

[1036] 이중 맹검 치료 기간은 코호트 1의 경우 1-49주, 코호트 2의 경우 1-61주, 코호트 3의 경우 1-73주이었다. 연구 약물 치료는 처음 3회 용량(즉, 1주 차, 3주 차 및 5주 차의 용량)의 경우 Q2W이었고, 그 이후 마지막 이중 맹검 용량(코호트 1의 경우 최대 13회 용량, 코호트 2의 경우 16회 용량, 코호트 3의 경우 19회 용량)까지 Q4W이었다. 이중 맹검 치료 기간의 마지막 방문에서는 연구 약물 투여가 없었다. 코호트 2 및 코호트 3의 경우, 이중 맹검 치료 기간 동안 2회 이상의 연속 연구 약물 주입을 누락한 경우, 연구 약물 투여는 다음 3회 용량의 경우 Q2W 투약으로 재개되었고, 그 이후에는 Q4W 투약이 이어졌다. 안전성, 효능, PK 및 바이오마커 평가는 연구 약물의 첫 번째 투여 전 및 이중 맹검 치료 기간의 마지막 방문을 포함하여 여러 번의 기준선후 방문에서 수행되었다. COVID-19 관련 중단과 관련된 이유로 이중 맹검 치료 기간 동안 연구 약물 주입을 누락한 환자는 처음 주입을 누락한 시점 및 병원 내 주입이 재개된 시점에 원격으로(전화 또는 영상 통화를 통해) 추가 COA를 받을 수 있다.

[1037] *개방 표지 확장 기간*

[1038] 선택적 96주 OLE 기간은 이중 맹검 치료 기간을 완료하고 조사자의 판단에 따라 개방 표지 세모리네맙 치료로부터 잠재적으로 이익을 얻을 수 있는 개체에게 제공되었다. OLE 기간 동안, 모든 개체는 53주 차(코호트 1), 65주 차(코호트 2) 또는 77주 차(코호트 3)부터 시작하여 세모리네맙 4500 mg IV를 제공받았다.

[1039] 199명의 개체가 위약(N = 95) 또는 세모리네맙(N = 104) 치료군(비맹검)으로 무작위 배정되었다. 149명의 개체(위약, N = 72 및 세모리네맙, N= 77)가 여전히 OLE 연구에 계속 참여하고 있다. 양쪽 군의 50명의 개체는 표 5의 이유로 인해 계속하지 않았다.

[1040] 표 5.

표 5

[1041]

	위약(N(%))	세모리네맙(N(%))	총 N
이상사례	4 (4.2%)	3 (2.9%)	7
사망	2 (2.1%)	0	2
추적 소실됨	0	4 (3.8%)	4
개체에 의한 포기	16 (16.8%)	19 (18.3%)	35
그 외 다양한 이유	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2

[1042] *안전성 추적 기간*

[1043] 모든 환자는 연구 약물의 최종 투약 후 안전성에 대해 추적 관찰되었다. OLE 기간에 진입하지 않은 환자는 연구 약물의 최종 투약 후 12주째에 안전성 추적 방문(즉, 코호트 1의 경우 57주 차, 코호트 2의 경우 69주 차, 또는 코호트 3의 경우 81주 차에 안전성 추적 관찰)을 받았다. OLE 기간에 진입한 환자는 개방 표지 치료의 최종 투약 후 12주째에 안전성 추적 방문(즉, 코호트 1의 경우 157주 차, 코호트 2의 경우 169주 차, 또는 코호트 3의

경우 181주 차에 안전성 추적 관찰)을 받았다. 이중 맹검 치료 기간 또는 OLE 기간 중 조기에 치료를 중단한 환자는 최종 치료 투약 후 12주째에 치료 중단 방문을 받았다.

[1044] *평가*

[1045] *임상 결과 평가(COA)*

[1046] COA는 치료가 환자에게 미치는 영향에 대한 이해를 제공하였다. 다양한 관찰자(간병인)와 임상의가 보고한 결과를 수집하여 연구 치료의 효능과 임상 프로필을 특성화하였다. 일차 결과 척도인 ADAS Cog11 및 ADCS-ADL은 AD 평가에 널리 이용되는 검증된 도구이다. 추가 관찰자(간병인)와 임상의가 보고한 결과를 이용하여 환자의 인지, 기능 및 행동을 평가하였다. 현장 직원에게는 이 프로토콜에서 확인된 COA를 실시할 수 있음을 인증하기 위해 표준화된 평가자 교육 프로그램이 제공되었다.

[1047] 이러한 인지 평가에 대한 잠재적 교란 요인의 기여를 최소화하기 위해, 현재 치료되지 않은 우울증 에피소드(즉, 임상적으로 유의미한 우울증 증상의 존재)가 있는 환자는 연구에서 제외되었다.

[1048] 표 6에 나열된 COA는 본 연구에 등록된 모든 환자 및/또는 간병인에게 실시되었다. C-SSRS는 안전성을 모니터링하는 데 이용되었다; 다른 모든 COA는 치료 효능의 평가로 이용되었다.

[1049] 표 6

표 6

[1050]

임상 결과 평가	환자	간병인	개념
간이 정신 상태 검사(MMSE)	x		인지
알츠하이머병 평가 척도 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11)	x		인지
임상 치매 등급(CDR) 척도	x	x	인지와 기능
알츠하이머병 협동 연구-일상생활 목록 활동(ADCS-ADL)		x	기능
신경정신행동검사(NPI)		x	행동 증상
알츠하이머병에 대한 간병인 종합 인상 척도(CaGI-Alz)		x	인지와 기능
컬럼비아 대학 자살 심각성 평가 척도(CSSRS)	x		자살경향성

[1051] *이상사례의 중증도 평가*

[1052] WHO 독성 등급 척도가 이상사례 중증도를 평가하는 데 이용되었다. 표 7은 WHO 독성 등급 척도에 구체적으로 나열되지 않은 이상사례의 중증도를 평가하는 데 이용되었다.

[1053] 표 7

표 7

[1054]

등급	중증도
1	경등도; 일시적이거나 경미한 불편함(< 48시간); 의료 개입이나 치료가 필요하지 않음.
2	중등도; 경등도 내지 중등도의 활동 제한; 약간의 도움이 필요할 수도 있다; 의료 개입이나 치료가 필요하지 않거나 최소한으로 필요함
3	중증; 현저한 활동 제한; 일반적으로 약간의 도움이 필요함; 의료 개입이나 치료가 필요함; 입원 가능
4	치명적; 극심한 활동 제한; 상당한 도움이 필요함; 상당한 의료 개입 또는 치료가 필요함, 입원 또는 호스피스 치료 가능성 있음

[1055] *주입 관련 반응 또는 과민증*

[1056] 세모리네맙과 같은 단일클론 항체는 임상시험에서 심각한 아나필락시스 반응을 포함하여 과민증 또는 과민증 유사 반응과 같은 잠재적인 면역 반응과 연관될 수 있다. 모든 참가자는 주입 중 및 주입 직후에 주입 관련 반응, 과민증, 또는 과민증 유사 반응에 대해 모니터링되었다.

[1057] *신경영상 이상*

[1058] 잠재적인 신경영상 이상을 모니터링하기 위해 다음을 수행하였다:

[1059] · 모든 환자는 스크리닝 시점과 여러 기준선후 시점에 MRI를 받았다. MRI는 해당 연구 방문 시 투약 전에 수행되었으며, 용량을 제공하기에 앞서 새로운 임상적으로 유의미한 이상을 평가하기 위해 실시간으로 국소적으로 판독되었다. 다만, 국소 MRI 해석에서 이상이 확인되지 않은 경우에는 중앙 MRI 보고를 받기 전에 용량을 투여할 수 있다. 중앙 MRI 판독 결과 이상이 확인된 경우, 조사자는 이에 대한 임상적 유의성을 평가하고 다음과 같이 진행하였다:

[1060] · COVID-19 관련 중단 기간 동안 연구 관련 MRI를 얻을 수 없는 경우, 임상적으로 유의미한 새로운 신경학적 이상을 암시하는 징후나 증상에 대해 환자를 모니터링하였다. 새로운 임상적으로 유의미한 이상이 관찰되지 않은 경우, MRI 없이 연구 약물을 투여할 수 있었지만, 허용되는 국소 조건에 따라 예정되지 않은 후속 연구 관련 MRI를 획득하였다. 새로운, 임상적으로 유의미한 신경학적 이상이 관찰된 경우, 연구 약물은 보류되었고 환자는 적절한 추적 관찰 및 적절한 경우 MRI를 포함한 의학적 치료를 받았다. 연구 GN39763 및 GN40040의 맹검 안전성 데이터에 대한 예비 분석에서는 이러한 연구의 MRI 이상 비율이 상기 환자 모집단에서 보고된 배경 비율과 일치함을 암시하였다(Carlson et al. Alzheimers Dement 2011;7:396-401; Caunca et al. J Am Heart Assoc [인터넷 연재물] 2016년 9월 [2020년 4월 14일 인용]. 출처:

[1061] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079015/).

[1062] · 모든 환자는 신경학적 징후나 증상을 평가하기 위해 정기적으로 신경학적 검사를 받았다. 새로운 임상적으로 유의미한 CNS 장애 또는 병변을 암시하는 소견이 있는 경우, 환자는 가능한 한 빨리 MRI 검사를 받았다.

[1063] · 모든 MRI는 임상적으로 유의미한 새로운 이상 또는 악화되는 이상을 평가하기 위해 실시간으로 국소적으로 판독되었다. 임상적으로 유의미한 새로운 또는 악화되는 MRI 이상(예: 증상이 있거나 무증상인 두개내 종양, 뇌경색[열공 또는 영역], 뇌출혈[대출혈, 미세출혈, 표재성 철침착증], 혈관성 부종, 고랑 삼출)이 관찰된 경우, 조사자의 판단에 따라 해당 연구 방문 시 연구 약물을 보류하였다. 연구 약물 치료 재개는 의료 모니터와 논의한 후에만 이루어질 수 있다.

[1064] · 중증도에 관계없이 연구 약물 투여 후 언제든지 발생한 임상적으로 유의미한 새로운 또는 악화되는 MRI 이상의 모든 사건은 신속하게 보고해야 할 특히 관심되는 이상사례로 간주되었다.

[1065] *면역원성*

[1066] 세모리네맙은 FcRn에 대한 결합을 향상시키는 Fc 돌연변이(YTE)를 포함하도록 조작된 범 타우 IgG4 단일클론 항체로, 인간에서 말초 항체 제거를 늦추는 것으로 나타났다. 인간에서 세모리네맙에 대한 ADA는 세모리네맙 노출의 변화, 치료 효능의 감소 또는 과민 반응과 같은 안전성 조사 결과와 연관될 수 있다. 임상 1상 연구(GN39058)에서는 치료로 인한 ADA에 대한 증거가 없었다. 임상 2상 연구(GN40040)의 면역원성은 검증된 면역분석법을 이용하고 기준선에서의 유병률에 비해 치료 후 ADA의 발생률을 평가함으로써 평가되었다.

[1067] *컬럼비아 대학 자살 심각성 평가 척도*

[1068] C-SSRS는 자살 생각과 행동의 기준 발생률을 평가하고 기준선후 방문 시 자살 생각과 행동을 전향적으로 평가하는 데 이용되는 면접 기반 도구이다. 기준선후 평가에서는 이전 방문 이후의 자살 생각과 행동을 평가하였다. C-SSRS는 안전성을 모니터링하는 데 이용되었다. 이는 환자에게 실시되었으며 FDA가 자살경향성의 전향적 평가에서 포착하는 데 중요하다고 생각한 자살 생각과 행동의 5가지 하위유형을 측정하였다(FDA 2012). C-SSRS 반응이 이상사례를 암시하는 경우, 조사자는 이상사례 기준이 충족되었는지 여부를 결정하고, 그렇다면 해당 사례를 이상사례 eCRF에 보고하였다.

[1069] *바이오마커 평가*

[1070] 혈액과 CSF 바이오마커 평가가 아밀로이드 양성을 확인하고, [^{18F}]GTP1 PET와 CSF 타우 측정값 사이의 관계를 평가하고, 환자에서 세모리네맙의 생물학적 활성 증거를 입증하고, 세모리네맙에 대한 반응을 예측할 수 있는 바이오마커를 식별하고, PK 및 PD 관계를 정의하고, 환자에서 세모리네맙의 작용 기전에 대한 이해를 높이고, 질병 생물학에 대한 지식과 이해를 높이는 데 이용되었다.

[1071] *연구 종료*

[1072] 본 연구의 종료는 마지막 환자의 마지막 방문 날짜 또는 마지막 환자가 안전성 추적 조사를 받은 날짜 중 더 늦은 날짜로 정의되었다. 연구 종료는 마지막 환자 등록 후 최대 45개월이 될 것으로 예상되었다.

[1073] *연구 기간*

[1074] 첫 번째 환자의 스크리닝부터 연구 종료 때까지의 전체 연구는 최대 60개월 동안 지속될 것으로 예상되었다. 연구 규모를 확대하고 최대 100명의 환자를 추가로 등록하기로 결정했다면, 전체 연구는 최대 72개월 동안 지속될 것으로 예상되었다.

[1075] *통계적 특징*

[1076] *샘플 크기 결정*

[1077] 본 연구에는 IV 활성 용량 부문 또는 IV 위약 용량 부문에 1:1 비율로 무작위 배정된 전 세계 다양한 국가의 약 272명의 개체가 등록하였다(표 8). 이 샘플 크기는 세모리네맙을 위약 치료 환자에 대한 6점의 평균 저하, 환자 전체에 걸쳐 7.5의 표준 편차, 10% 탈락률 및 양측 α=0.2 유의성 수준을 가정하여 위약과 비교할 때, 평균 ADAS Cog11 변화의 35% 상대적 감소를 검출하는 데 약 80% 검정력을 제공하였다. 2020년 하반기에는 연구 규모의 잠재적 확대에 대한 결정을 알리기 위해 맹검 데이터를 검토하였다. 최대 100명의 추가 환자를 등록하는 연구 확장은 COVID-19 중단과 관련된 상태로 인해 프로토콜에 구현된 이중 맹검 기간의 연장에도 불구하고 연구 무결성 및/또는 평가 가능한 환자 모집단의 규모가 심각하게 손상될 수 있을 정도로 연구 약물 치료가 중단되고, 그리고 예비 데이터가 계속해서 세모리네맙이 상기 환자 모집단에서 수용 가능하고 견딜 수 있는 안전성 프로필을 나타낸다는 것을 암시하는 경우 고려된다. 추가 환자 수는 COVID-19 관련 중단으로 인해 연구 약물 주입을 누락한 현재 무작위배정 환자 수와 비슷할 것이다.

[1078] 표 8.

표 8

[1079]

국가	등록된 개체 수
프랑스	22
폴란드	43
스페인	36
미국	171
전 세계 합계	272

[1080] *통계적 고려사항 및 분석 계획*

[1081] 효능 분석은 수정된 치료 의도 모집단을 기반으로 했으며, 이는 적어도 1회 용량의 연구 약물을 제공받고 적어도 1회의 기준선후 ADAS-Cog11 및/또는 ADCS-ADL 측정을 받은 모든 무작위배정 환자로 정의된다. 효능 분석을 위해 무작위배정 시 지정된 치료법에 따라 환자를 군화하였다.

[1082] 안전성 분석은 세모리네맙 또는 위약 중 어느 하나의 적어도 1회 용량을 제공받은 모든 무작위배정 환자를 기반으로 하였다. 환자는 실제로 제공받은 세모리네맙 치료에 따라 군화되었다.

[1083] • 일차 분석은 마지막 환자가 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 경우 73주 차)의 마지막 방문에 대한 평가를 완료한 후에 이루어졌다.

[1084] • 최종 분석은 마지막 환자가 OLE를 완료하고 OLE 기간(코호트 1의 경우 145주 차, 코호트 2의 경우 157주 차, 코호트 3의 경우 169주 차)의 마지막 방문에 대한 평가를 완료한 후에 이루어졌다.

[1085] *연구 수행 요약*

[1086] 등록한 환자 수, 중단(치료의 조기 중단 또는 연구의 조기 종료)한 환자 수, 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 경우 73주 차까지)을 완료한 환자 수, 그리고 OLE까지 계속하는 환자 수를 치료군별로 표로 작성하였다. 치료를 조기 중단하거나 연구를 조기 종료한 이유를 치료군별로 나열하고 요약하였다. 모든 적격성 기준 예외 및 기타 주요 프로토콜 편차도 치료군별로 요약하였다.

[1087] *치료군 비교동등성 요약*

[1088] 연령, 성별, 인종, Apo ε4 상태 및 기준 MMSE 점수와 같은 인구통계학적 및 기본 특성은 연속 변수의 평균, 표

준 편차, 중앙값 및 범위, 그리고 범주형 변수의 빈도 및 비율로 요약되었다. 요약은 치료 부문 및 전체로 표시된다.

[1089] *효능 분석*

[1090] *일차 효능 종결점*

[1091] 공동 일차 효능 종결점은 기준선부터 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 경우 73주 차)의 마지막 방문까지 ADAS-Cog11 및 ADCS-ADL 점수의 변화이다. 세모리네맙 치료 환자와 위약 치료 환자 사이의 기준선부터 이중 맹검 치료 기간의 마지막 방문까지의 평균 변화 차이는 Apoε4 상태(Apoε4+ 대 Apoε4-), 스크리닝 MMSE(16-18 대 19-21), 기준선 [^{18F}]GTP1 PET 표준 흡수 값 비율, 연령, 기준선 ADAS Cog11 또는 ADCS-ADL 점수, 그리고 적절한 경우 이중 맹검 치료 기간 동안 COVID-19 관련 중단으로 인해 연구 약물 주입을 누락한 횟수를 조정하는 공분산 분석 모델을 이용하여 추정되었다. 연구 결과의 해석을 돕기 위해 신뢰 구간과 최소 제곱 추정치가 이용되었다.

[1092] *이차 효능 종결점*

[1093] 이차 종결점은 기준선부터 이중 맹검 치료 기간(코호트 1의 경우 49주 차, 코호트 2의 경우 61주 차, 코호트 3의 경우 73주 차)의 마지막 방문까지의 CDR SB 및 MMSE 점수의 변화이었다. 이차 효능 종결점은 일차 종결점과 동일한 방식으로 분석되었다.

[1094] *안전성 분석*

[1095] 안전성 분석 모집단에는 세모리네맙이나 위약 또는 GTP1 중 어느 하나의 적어도 1회 용량을 제공받은 모든 무작위배정 환자가 포함되었으며, 환자는 치료 부문에 따라 군화되었다. 환자는 실제로 제공받은 세모리네맙 치료에 따라 분석되었다.

[1096] 사전 동의 후 발생한 모든 이상사례는 매핑된 용어, 적절한 동의어 사전 수준 및 독성 등급별로 요약되었다. 또한, 사망 및 치료 중단으로 이어지는 사건을 포함한 모든 심각한 이상사례가 별도로 나열되고 요약되었다.

[1097] 실험실 데이터는 치료군별 기술 통계로 요약되었다. 또한 모든 실험실 이상은 WHO 등급 척도를 이용하여 등급별로 요약되었다.

[1098] 특히 관심되는 이상사례 및 신경영상 이상은 치료군별로 나열되고 요약되었다.

[1099] 활력 징후(맥박수, 혈압, 체온, 호흡수), 체중, 기타 질병별 데이터는 치료군별 기술 통계로 요약되었다. 기준선으로부터의 변화는 치료군별로 요약되었다.

[1100] *약동학적 분석*

[1101] 개별 및 평균 혈청 세모리네맙 농도 시간 데이터를 표로 작성하고 적절한 경우 치료군 및/또는 코호트별로 플로팅하며, C_{max} 및 최소 농도를 보고하였다. PK 매개변수에 대한 추정치는 적절하면, 용량을 누락하지 않고 연구를 완료한 환자에 대한 기술 통계(예: 평균, 표준 편차, 최소 및 최대)에 의해 표로 작성되고 요약되었다. 개별 및 평균 세모리네맙 CSF 농도 시간 데이터는 치료군별로 표로 작성되었다. 적절하면, 추가 PK 분석이 수행되었다.

[1102] *면역원성 분석*

[1103] 세모리네맙에 대한 ADA의 기준선 유병률 및 기준선후 발생률이 요약되었다. 평가 가능한 환자를 대상으로 ADA 반응 및 관련 임상 안전성과 활동 종결점에 대한 ADA 반응의 잠재적 효과를 평가하였다.

[1104] 면역원성 분석에는 적어도 한 번의 투약전 및 한 번의 투약후 ADA 평가를 받은 환자가 포함되었으며, 환자는 치료 부문에 따라 군화되었다.

[1105] 치료 기간과 추적 관찰 기간 동안 ADA 양성 환자와 ADA 음성 환자의 수와 비율은 치료군별로 요약되었다. 환자가 기준선에서 ADA 음성이지만 연구 약물 투여 후 ADA 반응이 발생한 경우, 또는 기준선에서 ADA 양성이고 하나 이상의 기준선후 샘플의 역가가 기준 샘플의 역가보다 적어도 4배 큰(즉, 0.60 역가 단위 이상) 경우 환자는 치료로 인한 ADA가 있는 것으로 간주되었다. 환자가 기준선에서 ADA 음성이고 모든 기준선후 샘플이 음성인 경우 ADA 음성인 것으로 간주되었으며, 기준선에서 ADA 양성이지만 기준 샘플의 역가보다 적어도 4배 큰 역가를 갖는 기준선후 샘플이 없는 경우 치료의 영향을 받지 않는 것으로 간주되었다.

[1106] ADA 상태 및 안전성, 효능, PK와 바이오마커 종결점 사이의 관계는 기술 통계를 통해 분석되고 보고되었다.

[1107] *바이오마커 분석*

[1108] 탐색적 바이오마커에 대한 세모리네맙의 효과를 평가하기 위해 탐색적 분석을 수행하였다. 탐색적 바이오마커는 PK 노출 및 탐색적 바이오마커 수준 사이의 관계를 결정하기 위해 세모리네맙 투약 전후에 분석될 수 있다. 또한, 바이오마커 사이의 관계가 평가될 수 있다.

[1109] WGS 및 SNP 데이터는 본 연구의 맥락에서 분석되었으며, 질병 병리생물학에 대한 조사자의 이해를 높이고 새로운 치료 접근법의 개발을 안내하기 위해 다른 연구의 데이터와 종합적으로 탐색되었다.

[1110] *결과:*

[1111] *개요*

[1112] 간단히 말하면, 총 272명의 참가자가 세모리네맙 및 위약 치료 부문에 1:1로 무작위 배정되었다. 수정된 치료 의도 모집단(mITT; n=238)에는 ≥1회 용량(들)의 연구 약물을 제공받고 기준선 및 적어도 1회 기준선후 평가(들)를 받은 사람들이 포함되었다. mITT 모집단 내에서 연령(평균=72.0, SD=8.2), 성별(64.3% 여성), 교육 수준(80.5% 고등학교 졸업 이상), APOε 상태(63.1% ε4+)의 전체 분포는 치료 부문 간에 차이가 없었다. 49주차에 세모리네맙 부문은 위약 부문에 비해 ADAS-Cog11 저하가 42.2%(-2.89점, SE=0.85, p=0.0008) 감소한 것으로 나타났다. ADCS-ADL, MMSE 및 CDR-SB에 대한 유사한 비율의 임상적 저하 및 전체 피질 회색[^{18F}]GTP1 타우 PET SUVR당 유사한 비율의 타우 축적이 치료 부문 간에 나타났다. 미리 지정된 분석 모집단(mITT*: ≤1회 맹검 연구 약물 용량을 누락한 mITT 참가자)을 포함하여 다른 분석 모집단을 조사했을 때 조사 결과는 일관되게 유지되었으며, 여기서 세모리네맙 부문은 위약 부문에 비해 ADAS-Cog11 저하가 43.6%(-2.96점, SE= 0.97, p=0.0025) 감소하였다. 안전성 데이터에 대한 예비 분석에서는 이상사례, 심각한 이상사례, 사망 및 이상사례로 인한 중단 비율이 치료 부문 간에 합리적으로 균형을 이루는 것으로 나타났다. 세모리네맙의 혈청과 CSF 약동학은 이전 연구와 일치하였다. mITT와 mITT* 모집단 간에 유사한 혈청 세모리네맙 노출이 관찰되었다.

[1113] *분석된 모집단*

[1114] 모든 개체(N=272); 안전성 평가가능(N=267)(등록하고 적어도 1회 용량의 세모리네맙(N = 135) 또는 위약(N = 132)을 제공받은 개체); 완료(N = 200; 세모리네맙(N) = 104 및 위약(N) = 96). 안전성 평가가능 개체의 민족성은 표 9에 제시된다.

[1115] 표 9. 안전성 평가가능 군의 인구통계

표 9

[1116]

	위약	세모리네맙
기준선 개체의 전체 수	132	135
연령, N(SD)	73.1 (8.0)	71.6 (8.2)
여성(N)	80	93
남성(N)	52	42
민족성		
히스패닉이나 라틴계	3	4
히스패닉이나 라틴계가 아님	111	116
알 수 없거나 보고되지 않음	18	15
인종		
아시아인	0	1
흑인 또는 아프리카계 미국인	5	4
백인	115	121
알 수 없거나 보고되지 않음	12	9

[1117] 총 272명의 개체가 무작위 배정되었다. 연구 중단은 아래 표 10에 제시된 바와 같이 위약 부문과 세모리네맙 부문 간에 균형이 잘 이루어졌다(N=267).

[1118] 표 10

표 10

[1119]

	위약(N(%))	세모리네맙(N(%))
이중 맹검 기간 동안 중단됨	36 (27.3%)	31 (22.9%)
이상사례	6 (4.5%)	6 (4.4%)
사망	2 (1.5%)	1 (0.74%)
추적 소실됨	1 (0.76%)	0
개체에 의한 포기	21 (15.9%)	19 (14.1%)
의사의 결정	3 (2.3%)	0
기타	3 (2.3%)	5 (3.7%)

[1120] 본 임상시험의 272명의 환자와 하위군 분석의 균형 잡힌 기본 특성은 시험의 최고 결과를 뒷받침한다(미리 지정된 수정된 치료 의도(mITT) 모집단에서 49주 차에 ADAS-Cog11로 측정될 때 위약(p=0.0025)과 비교하여 세모리네맙에 의해 인지 저하 속도가 통계적으로 유의미하게 43.6% 개선됨을 보여줌으로써 두 가지 공동 일차 종결점 중 하나를 충족함).

[1121] 분석 모집단:

[1122] · mITT: ≥ 1회 용량(들)의 연구 약물을 제공받고 기준선 및 적어도 1회의 기준선후 ADAS-Cog11 평가를 받은 238명의 참가자

[1123] · 미리 지정된 분석 모집단, mITT*: ≤ 1회의 맹검 연구 약물 용량을 누락한 mITT 모집단 중 204명의 참가자

[1124] 혈청 PK는 mITT와 mITT* 모집단에서 유사한 노출 수준을 나타냈으며, 최고 결과는 mITT와 mITT* 모집단 간에 일관되었다.

[1125] mITT 모집단의 기준 인구통계 및 질병 특성은 아래 표 11에 요약되어 있다. 표 11에 나타나 있는 바와 같이, 기준 인구통계 및 질병 특성은 두 치료 부문 간에 균형이 잘 이루어졌다(mITT, N=238).

[1126] 표 11

표 11

[1127]

	위약 (N=115)	세모리네맙 (N=123)	모든 개체 (N=238)
성인(18-64세)	17	29	46
노인(65-84세)	92	89	181
노인(85세 이상)	6	5	11
연령, 평균(SD)	72.8 (8.2)	71.2 (8.2)	해당 없음
여성, N(%)	70	84	154
남성, N(%)	45	39	84
민족성			
히스패닉이나 라틴계	2	4	6
히스패닉이나 라틴계가 아님	97	104	201
알 수 없거나 보고되지 않음	16	15	31
인종			
아시아인	0	1	1
흑인 또는 아프리카계 미국인	4	4	8
백인	101	109	210
알 수 없거나 보고되지 않음	10	9	19
APOE4 양성(+)	70	80	150
APOE4 음성(-)	45	43	88
MMSE 16-18	55	61	116
MMSE 19-21	60	62	122
CDR-GS - 1	102	113	215
CDR-GS - 2	13	10	23
증상성 AD 치료, N(%)	85	100	185

ADAS-Cog11, 평균(SD)	24.09 (0.589)	23.93 (0.533)	24.01 (6.10)
ADCS-ADL, 평균(SD)	59.74 (0.842)	62.03 (0.764)	60.92 (8.80)
CDR-SB, 평균(SD)	6.51 (0.182)	6.23 (0.156)	6.36 (1.84)
MMSE, 평균(SD)	18.15 (0.197)	18.38 (0.182)	18.27 (2.06)
GTP1 WCG, 평균(SD)	1.42 (0.305)	1.43 (0.301)	1.42 (0.302)

[1128] 증상성 AD 치료에는 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민, 메만틴, 수버네이드가 포함된다.

[1129] *주요 효능 모집단:*

[1130] 1) MITT 최대 1회 용량 누락(본원에서 "mITT*"로도 지칭됨)(기준선에서 ADAS-Cog11에 대해 N = 204)(방문 수준 선택, 여기서 누락된 용량의 최대 횟수는 1회 또는 문제의 방문까지 보충 용량이 포함된 2회이다; 목표 노출을 초과하여 유지하는 환자(90%), 61주 차에 샘플 크기 제한). "mITT*"는 COVID-19 중단으로 인해 미리 지정된 모집단이었다.

[1131] 2) MITT 최대 1회 용량 누락(또는 mITT*), 49주 차 완료자(기준선에서 ADAS-Cog11에 대해 N = 165)(방문 수준 선택, 여기서 누락된 용량의 최대 횟수는 1회 또는 보충 용량이 포함된 2회이고 49주 차 ADAS-Cog 검사가 완료되었다; 49주 차까지는 가장 신뢰할 수 있는 치료 추세 추정이지만 61주 차에는 샘플 크기가 제한됨).

[1132] 3) MITT(기준선에서 ADAS-Cog11에 대해 N = 238)(누락된 용량 상태에 관계없이 코호트 1 및 2 둘 모두의 모든 환자; 최대 샘플 크기; 결과가 위의 2가지 분석과 일치하는 경우 권장됨).

[1133] 4) 코호트 1(기준선에서 ADAS-Cog11에 대해 N = 148)(코호트 1에 배정된 프로토콜 일정(즉, 49주 맹검 기간)을 따랐던 MITT 환자).

[1134] 5) 코호트 2(기준선에서 ADAS-Cog11에 대해 N = 93)(코호트 2에 배정된 프로토콜 일정(즉, 61주 맹검 기간)을 따랐던 MITT 환자).

[1135] *검정력 및 검사*

[1136] 본 임상시험은 49주 차까지 예상 탈락률이 10%인 등록된 260명의 개체를 대상으로 ADAS-Cog11 저하의 35% 상대적 감소(RR)를 검출하기 위해 α=0.2에서 80% 검정력을 갖도록 설계되었다.

[1137] 49주 차까지 SD = 7.5에서 기준선 6점 대비 예상된 평균 위약 변화.

[1138] ADCS-ADL의 신호 대 잡음비는 두 종결점을 모두 포함하는 제한된 이용가능 데이터세트를 기반으로 ADAS-Cog11과 유사한 것으로 가정되었다; 별도의 검정력 계산은 수행되지 않았다.

[1139] 본 분석 당시 ADAS-Cog11에서 35% RR을 검출하기 위한 α=0.2 수준에서 83% 검정력이 있었다.

[1140] 159명의 개체("MITT 최대 1회 용량 누락" 또는 "mITT*")가 49주 차 ADAS-Cog11 평가를 받았다.

[1141] 기준선 대비 평균(조정되지 않은) 위약 변화는 사전 기대치인 6.29점(SD = 6.21)와 일치한다.

[1142] 동일한 매개변수를 이용하는 ADCS-ADL의 검정력은 63%로 더 낮다(기준선 6.95 대비 변화, SD = 9.78).

[1143] *이용된 분석 방법:*

[1144] 일차와 이차 분석에 이용되는 데이터에는 COVID-19 중단 발생 전후에 수집된 COA가 포함된다; 일부 CDR-SB 및 ADCS-ADL 평가(ADAS-Cog11은 제외)는 COVID-19 중단 발생 후 원격으로 수집되었다.

[1145] 기준선은 스크리닝과 기준 관찰(모든 인지 및 기능 종결점)의 평균으로 정의되었다. ADAS-Cog11 및 ADCS-ADL도 코호트 2의 환자에 대해 61주 차에 수집되었으며 일차 분석에 포함된다. 제한된 샘플 크기로 인해 최대 1회 용량 누락 분석 모집단을 조사할 때 61주 차 결과는 자체적으로 해석되지 않았다.

[1146] 기준선으로부터의 종결점 변화에 대한 혼합 효과 반복 측정(MMRM) 모델: 모델은 기준 연령 및 계층화 인자 및 AD 병용 약물에 맞추어 조정되었다; 모델은 방문을 범주형(세로 방향 궤적의 형태에 대한 가정 없음)으로 처리하고 무작위 결측(MAR) 가정을 이용하여 결측 데이터를 처리하였다.

[1147] *실행 요약:*

[1148] 본 임상 연구에서 세모리네맙으로 치료받은 경등도 내지 중등도 AD 참가자는 공동 일차 인지 종결점(ADAS-

Cog11) 저하의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 감소를 보여주었다. 안전성 데이터는 이전 데이터와 일치하였다: 세모리네맙은 내약성이 양호하였고, 허용 가능한 안전성 프로필이 있었으며, 예상치 못한 안전 신호가 없었다.

[1149] *효능 요약:*

[1150] ADAS-Cog11: 본 임상시험에서는 위약에 비해 세모리네맙 부문에서 49주 차에 인지 저하가 통계적으로 유의미하게 상대적으로 감소한다는 것을 보여주었다(43.6%; p=0.0025). 세모리네맙 치료 유익성은 25주 차와 37주 차에도 관찰되었다. 전반적으로 조사 결과는 분석 모집단 간에 일관되었다.

[1151] ADCS-ADL: ADL에서 세모리네맙의 치료 유익성에 대한 증거는 없었다. 관찰된 치료 효과는 다양한 분석 모집단에서 25주 차, 37주 차, 49주 차에 [-2% 내지 -29%] 사이의 상대적 감소 범위로 표현되었다.

[1152] 개체 수준의 공동 일차 종결점(ADAS-Cog11 및 ADCS-ADL) 사이에 결과의 중간 정도 상관관계가 관찰된다. 결과는 아래 표 12A 및 12B에 요약되어 있다.

표 12

[1153]

표 12A

	위약			세모리네맙		
	(N)	기준선 대비 최소 제곱(LS) 평균 변화(SE)	기준선 대비 LS 평균 변화에 대한 95% CI	(N)	최소 제곱 평균(SE)	기준선 대비 LS 평균 변화에 대한 95% CI
ADAS-Cog11						
기준선	115	24.09 (0.589)		123	23.93 (0.533)	
25주 차	107	3.57 (0.576)	(2.43, 4.70)	112	2.36 (0.600)	(1.18, 3.54)
37주 차	102	5.15 (0.608)	(3.95, 6.34)	103	3.96 (0.634)	(2.71, 5.20)
49주 차	96	6.85 (0.643)	(5.58, 8.11)	102	3.96 (0.658)	(2.66, 5.26)
61주 차	30	8.47 (0.965)	(6.55, 10.38)	38	5.71 (0.907)	(3.92, 7.51)
ADCS-ADL						
기준선	115	59.74 (0.842)		123	62.03 (0.764)	
25주 차	114	-3.67 (0.823)	(-5.29, -2.05)	122	-4.82 (0.862)	(-6.51, -3.12)
37주 차	109	-5.35 (0.913)	(-7.15, -3.55)	113	-6.47 (0.947)	(-8.33, -4.60)
49주 차	101	-6.80 (0.974)	(-8.72, -4.88)	107	-7.63 (1.002)	(-9.61, -5.66)
61주 차	33	-7.57 (1.462)	(-10.47, -4.68)	40	-9.29 (1.343)	(-11.95, -6.63)
CDR-SB						
기준선	115	6.51 (0.182)		123	6.23 (0.156)	
25주 차	114	1.11 (0.182)	(0.75, 1.47)	122	1.00 (0.189)	(0.63, 1.38)
49주 차	101	1.54 (0.214)	(1.12, 1.96)	109	1.80 (0.217)	(1.37, 2.23)
61주 차	33	2.28 (0.393)	(1.50, 3.06)	40	2.45 (0.367)	(1.37, 2.23)
MMSE						
기준선	115	18.15 (0.197)		123	18.38 (0.182)	
25주 차	106	-2.30 (0.287)	(-2.87, -1.74)	116	-2.20 (0.294)	(-2.78, -1.62)

49주 차	97	-3.12 (0.325)	(-3.76, -2.48)	105	-2.86 (0.330)	(-3.51, -2.21)
61주 차	29	-4.22 (0.466)	(-5.14, -3.30)	39	-3.14 (0.429)	(-4.00, -2.29)

표 12B

	LS 평균 변화(SE)의 차이	LS 평균 변화의 차이에 대한 95% CI	% 상대적 감소	P-값
ADAS-Cog11				
25주 차	-1.21 (0.754)	(-2.69, 0.28)	33.8%	0.1111
37주 차	-1.19 (0.804)	(-2.77, 0.39)	23.1%	0.1401
49주 차	-2.89 (0.849)	(-4.56, -1.21)	42.2%	0.0008
61주 차	-2.75 (1.287)	(-5.31, -0.20)	32.5%	0.0351
ADCS-ADL				
25주 차	-1.14 (1.072)	(-3.26, 0.97)	31.1%	0.2872
37주 차	-1.12 (1.207)	(-3.50, 1.26)	20.9%	0.3541
49주 차	-0.83 (1.295)	(-3.39, 1.72)	12.3%	0.5207
61주 차	-1.72 (1.911)	(-5.50, 2.07)	22.7%	0.3704
CDR-SB				
25주 차	-0.11 (0.237)	(-0.57, 0.36)	9.6%	0.6544
49주 차	0.26 (0.282)	(-0.29, 0.82)	-17.2%	0.3501
61주 차	0.17 (0.525)	(-0.87, 1.22)	-7.6%	0.7431
MMSE				
25주 차	0.10 (0.372)	(-0.63, 0.83)	-4.3%	0.7889
49주 차	0.27 (0.429)	(-0.58, 1.11)	-8.5%	0.5366
61주 차	1.08 (0.618)	(-0.15, 2.30)	-25.5%	0.0851

[1154] COVID-19 영향: 45%가 1회 이상의 용량을 누락하였으며, 누락된 용량의 분포는 부문 간에 균형이 이루어졌다.

[1155] 기본 특성이나 중단에는 큰 불균형이 없었다.

[1156] MITT 및 "최대 1회 용량 누락" 모집단(혈청과 CSF PK 기준)에서 유사한 세모리네맙 노출이 있었다.

[1157] 더 높은 세모리네맙 노출(혈청과 CSF PK 기준)에서 더 느린 ADAS-Cog11 진행으로의 방향성 추세가 있었다.

[1158] *안전성 요약:*

[1159] 전반적으로, 두 부문 사이에 균형 잡힌 AE, SAE, 사망 및 AE로 인한 중단이 있었다(하나 또는 다른 치료 부문에 유리한 약간의 수치 차이가 있음). AE 및 SAE 비율은 연구 모집단에 대해 예상된 바와 같았다; 일반적으로 부문 전체에 걸쳐 균형이 이루어졌다. 3등급 AE는 낙상 및 지주막하 출혈 보고로 인해 semo 부문에서 약간 더 높았다; 그러나 보고된 사건 수는 여전히 적었다.

[1160] 용량 누락(COVID-19 제한 또는 기타 요인으로 인해)은 효능 종결점에 대한 치료 효과의 전반적인 해석에 영향을 미치지 않았다. 효능 종결점에 대한 치료 효과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 기본 특성인 중단에 대한 주요 불균형은 없었다. 계획된 민감도 분석에서는 누락된 용량이 연구의 맹검 부분에서 얻은 데이터의 주요 분석에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

[1161] 주입 관련 반응, 비인두염 및 상기도 감염, 관절통, 불면증, 요통 및 혼란 상태 AE는 semo 부문에서 수치적으로

약간 더 높았다; 1건의 사건을 제외하고 모두 심각하지 않은 AE이다.

[1162] 신경영상 이상은 예상 보고율 내에서 위약 부문에서 약간 더 높았다.

[1163] NPI 점수 및 자살 생각/행동에는 불균형이 없었다.

[1164] 세모리네맙으로 치료로 인한 ADA는 관찰되지 않았다.

[1165] *치료군별 결과*

[1166] *ADAS-Cog11 치료 유익성(MITT, 최대 1회 용량 누락)*

[1167] 아래 표 13은 수정된 치료 의도 환자에 대한 이중 맹검 기간, 최대 1회 용량 누락 플래그에 대한 ADAS-Cog11의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 모델 반복 측정(MMRM) 분석을 보여준다. 도 6을 또한 참조한다.

[1168] 나타나 있는 바와 같이, 통계적으로 유의미한 치료 효과(RR = 43.6% p-값 = 0.003)가 49주 차에 관찰되었다(ADAS-Cog11 점수의 증가는 질병 악화에 해당함). 통계적으로 유의미하지는 않지만, 점 추정치는 25주 차(RR = 31.9%)와 37주차(RR = 24.7%)에 세모리네맙 부문에 유리하다.

[1169] 표 13

표 13

[1170]

ADAS-Cog11, 이중 맹검 기간, 최대 1회 용량 누락 플래그, 수정된 치료 의도 환자의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 모델 반복 측정(MMRM) 분석		
방문 통계	위약 (N = 115)	세모리네맙 4500 mg IV (N = 123)
기준선		
N	101	103
평균(SE)	24.05 (0.631)	24.05 (0.604)
25주 차		
N	97	100
조정 평균(SE)	3.45 (0.633)	2.35 (0.675)
조정 평균에 대한 95% CI	(2.20, 4.69)	(1.01, 3.68)
조정 평균의 차이(SE)		-1.10 (0.829)
조정 평균의 차이에 대한 95% CI		(-2.74, 0.53)
조정 평균의 상대적 감소		31.9%
p-값		0.1859
37주 차		
N	88	84
조정 평균(SE)	5.14 (0.666)	3.86 (0.719)
조정 평균에 대한 95% CI	(3.82, 6.45)	(2.44, 5.28)
조정 평균의 차이(SE)		-1.28 (0.887)
조정 평균의 차이에 대한 95% CI		(-3.03, 0.47)
조정 평균의 상대적 감소		24.8%
p-값		0.1520
49주 차		
N	82	77
조정 평균(SE)	6.79 (0.717)	3.83 (0.769)
조정 평균에 대한 95% CI	(5.38, 8.20)	(2.32, 5.35)
조정 평균의 차이(SE)		-2.96 (0.965)
조정 평균의 차이에 대한 95% CI		(-4.86, -1.05)
조정 평균의 상대적 감소		43.6%
p-값		0.0025

61주 차		
N	16	14
조정 평균(SE)	7.52 (1.515)	6.14 (1.614)
조정 평균에 대한 95% CI	(4.45, 10.59)	(2.88, 9.41)
조정 평균(SE)의 차이		-1.38 (2.177)
조정 평균의 차이에 대한 95% CI		(-5.80, 3.05)
조정 평균의 상대적 감소		18.3%
p-값		0.5314

[1171] *ADAS-Cog11 치료 유익성(mITT)*

[1172] 더 넓은 mITT 모집단에 대한 분석은 두 가지 공동 일차 종결점 중 한 가지(ADAS-Cog11)를 성공적으로 충족한 것과 일치한다. ADAS-Cog11에서는 49주 차에 위약 대비 인지 저하 속도가 42.2% 개선되는 것으로 나타났다(치료 차이 -2.89; p=0.0008). ADAS-Cog11에 대한 세모리네맙의 치료 효과는 >1회 용량의 연구 약물을 제공받고 적어도 1회의 기준선후 ADAS-Cog11 평가를 받은 모든 시험 참가자가 포함된 대규모(n=238) mITT 모집단에서 확인되었다. ADAS-Cog11로 측정한 결과, 이 모집단의 데이터에서는 위약에 비해 세모리네맙 이용 시 인지 저하 속도가 42.2% 개선되는 것으로 나타났다(p=0.0008). 이 치료 효과는 아래에 더 자세히 보고된 바와 같이 질병 중증도, 기준선 타우 부하 및 APOε 보인자 상태를 기반으로 미리 지정된 하위군에서 일관되게 관찰되었다.

[1173] 인지에 대한 유익성은 주로 AD의 핵심 특징인 ADAS-Cog11의 기억 영역 하위 구성요소에 의해 주도되었으며 아래에 자세히 보고되어 있다.

[1174] *모집단/하위군에서 ADAS-Cog11 치료 유익성*

[1175] ADAS-Cog11 치료 유익성은 25주 차, 37주 차, 49주 차에 미리 지정된 다른 분석 모집단에서 일관되게 나타났다. 예를 들어 도 7a-7b를 참조한다. 도 7a에서 볼 수 있듯이 결과는 MITT 및 최대 1회 용량 누락 모집단과 유사하였으며, semo 부문은 25주 차, 37주 차, 49주 차에 선호되었다. 도 7b에서 볼 수 있듯이 25주 차, 37주 차, 49주 차의 결과는 MITT 및 최대 1회 용량 누락 모집단 둘 모두에서 유사하였다; 샘플 크기 제한으로 인해 61주 차 결과는 분석 모집단 전체에서 일관되지 않았다.

[1176] ADAS-Cog11 치료 유익성은 코호트 1 및 코호트 2 하위군에서도 일관되게 나타났다. 예를 들어, 도 8a-8b를 참조한다. 도 8a에서 볼 수 있듯이, 모든 시점에서 코호트 1 환자에 대해 견실한 치료 유익성이 관찰되었다. 도 8b에서 볼 수 있듯이, 코호트 2 환자에 대해 전체적으로 일관된 치료 효과가 관찰될 수 있다(수치는 코호트 1보다 약간 작음).

[1177] ADAS-Cog11 치료 유익성은 광범위한 질병 진행 속도 전반에 걸쳐 견실하였다. 예를 들어, 도 9를 참조한다. 도 9에서 볼 수 있듯이 확률 곡선은 평행하게 이동하며 % 반응자 측면에서 치료 유익성이 컷오프 범위(약 -5 내지 약 15)에 걸쳐 견실함을 나타낸다.

[1178] mITT 모집단 분석에 따르면 세모리네맙은 인지 저하 속도를 감소시키고 경등도 내지 중등도 AD의 기능 저하 속도에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 도 11a 및 도 11b를 참조한다. 도 11a-11b는 mITT 모집단에 대한 일차 종결점 결과를 보여준다. 도 11a는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과에 따른 기준선 대비 ADAS-Cog11 조정된 변화를 보여준다. 도 11b는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과에 따른 기준선 대비 ADCS-ADL 조정된 변화를 보여준다. 조사 결과는 61주 차에도 일관되었으며, 미리 지정된 분석 모집단(mITT*)을 포함한 다른 분석 모집단에서 세모리네맙 부문이 위약 부문과 비교하여 ADAS-Cog11 저하를 43.6%(-2.96점, SE=0.97, p=0.0025) 감소시키는 것으로 나타났다.

[1179] *추가 하위군의 결과 분석*

[1180] *기준선 타우 부하, 질병 중증도 및 Apoε4 보인자 상태를 기반으로 한 하위군:*

[1181] 미리 지정된 하위군 분석은 타우 부하, 질병 중증도 및 Apoε4 보인자 상태를 기반으로 한 하위군에 대한 전체군 결과와 일치하였다.

[1182] ADAS-Cog11 치료 유익성은 높거나 낮은 GTP1(여기서 높은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 이상으로 정의되고 낮은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 미만으로 정의됨); MMSE 16-18 또는 MMSE 19-21; Apoε4 양성 또는 Apoε4 음성을 포함한 미리 지정된 하위군 간에도 일관되었다. 예를 들어, 도 10a를 참조한다. 도 10a에서 볼 수 있듯이, 미리 지정된

다양한 하위군에 대해 49주 차에 (MITT, 최대 1회 용량 누락)에서 ADAS-Cog11, 이중 맹검 기간의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 반복 측정 모델 분석의 포레스트 플롯을 이용하여 위약 대비 조정 평균에 일관된 차이가 있었다. 도 10a는 최대 1회 용량을 누락한 MIIT 개체에 대한 ADAS-Cog11의 기준선부터 49주 차까지의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 차이를 나타내는 포레스트 플롯을 보여준다. 미리 지정된 하위군에는 높거나 낮은 GTP1(여기서 높은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 이상으로 정의되고 낮은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 미만으로 정의됨); MMSE 16-18 또는 MMSE 19-21; Apo ε4 양성 또는 Apo ε4 음성이 포함되었다. 도 10a는 최대 1회 용량을 누락한 MIIT 개체에 대한 ADAS-Cog11의 기준선부터 49주 차까지의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 차이를 나타내는 포레스트 플롯을 보여준다. 미리 지정된 하위군에는 높거나 낮은 GTP1(여기서 높은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 이상으로 정의되고 낮은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 미만으로 정의됨); MMSE 16-18 또는 MMSE 19-21; Apo ε4 양성 또는 Apo ε4 음성이 포함되었다.

[1183] 도 10b는 ADAS-Cog11 결과를 ADCS-ADL 결과와 추가로 비교하며, 미리 지정된 다양한 하위군에 대해 49주 차에 (MITT, 최대 1회 용량 누락)에서 ADAS-Cog11 또는 ADCS-ADL, 이중 맹검 기간의 기준선으로부터의 변화에 대한 혼합 효과 반복 측정 모델 분석의 포레스트 플롯을 이용하여 위약 대비 조정 평균의 일관된 차이를 추가로 보여준다. 도 10b는 ADAS-Cog11 결과를 ADCS-ADL 결과와 비교하며, 미리 지정된 다양한 하위군에 대해 최대 1회 용량을 누락한 MITT 개체의 ADAS-Cog11 또는 ADCS-ADL의 기준선부터 49주 차까지의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 조정 평균 차이를 보여주는 포레스트 플롯을 추가로 보여준다.

[1184] *ADAS-Cog11 영역 분석:*

[1185] *기억 영역:*

[1186] ADAS-Cog11 영역 분석에 따르면 세모리네맙의 치료 효과는 AD의 핵심 특징인 기억 영역에 의해 주로 주도되는 것으로 나타났다. 아래 표는 3가지 인지 영역(기억 영역, 언어 영역, 실천 영역)을 기반으로 ADAS-Cog11 점수의 "분류"를 제공한다. ADAS-Cog11 인지 영역은 Verma et al. *Alzheimer's Research & Therapy* 2015에 따라 본원에서 정의된다. 결과는 아래 표 14에 나타나 있다. ADAS-Cog11 점수의 기억 영역 값은 본원에서 "ADAS-Cog11 기억 영역 점수" 또는 간단히 "기억 영역"으로 지칭될 수 있다.

[1187] 표 14

표 14

[1188]

	주	N	기억 영역 (평균)	언어 영역 (평균)	실천 영역 (평균)
	0	124	0.000000	0.0000000	0.0000000
세모리네맙 4500 mg	25	115	0.949122	0.8552632	0.7318841
	37	106	1.739579	1.1148867	1.0770440
	49	104	1.643546	0.9591503	1.0865385
	0	117	0.000000	0.0000000	0.0000000
	25	108	1.913629	0.7663551	0.6884735
위약	37	104	2.813480	0.9640523	1.1314103
	49	97	3.342760	1.5910653	1.2594502

[1189] 도 12a-12c는 mITT 모집단에 대한 ADAS-Cog11(Verma et al., Alzheimer's Research and Therapy, 2015에 의해 정의됨) 내의 다양한 인지 영역(즉, 기억, 언어, 실천)에서의 치료 효과를 시간 경과(기준선후 주)에 따라 보여준다. 도 12a는 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11 기억 영역 점수의 기준선 대비 조정되지 않은 변화를 보여준다; 도 12b는 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11 언어 영역 점수의 기준선 대비 조정되지 않은 변화를 보여준다; 도 12c는 시간 경과에 따른 ADAS-Cog11 실천 영역 점수의 기준선 대비 조정되지 않은 변화를 보여준다.

[1190] *이차 종결점에 대한 결과:*

[1191] 세모리네맙은 이차 종결점(즉, MMSE 및 CDR-SB)로 측정한 경등도 내지 중등도 AD 진행에 유의한 효과를 나타내지 않았다. 도 13a-13d를 참조한다. 도 13a-13b의 경우, 49주 차의 MMSE는 RR 10.0%를 제공한다(치료 Δ = 0.33, p=0.4530). 도 13a는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과(기준선후 주)에 따른 기준선 대비 MMSE 조정된 변화를 보여준다. 도 13b는 미리 지정된 다양한 하위군(높거나 낮은 GTP1(여기서 높은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 이상으로 정의되고 낮은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 미만으로 정의됨); MMSE 16-18 또는

MMSE 19-21; Apoε4 양성 또는 Apoε4 음성)에 대해 MMSE의 기준선으로부터의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 포레스트 플롯을 보여준다. 도 13C는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과(기준선후 주)에 따른 기준선 대비 CDR-SB(역) 조정된 변화를 보여준다. 도 13d는 미리 지정된 다양한 하위군(높거나 낮은 GTP1(여기서 높은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 이상으로 정의되고 낮은 GTP1은 중앙값 GTP1 WCG 미만으로 정의됨); MMSE 16-18 또는 MMSE 19-21; Apoε4 양성 또는 Apoε4 음성)에 대해 CDR-SB의 기준선으로부터의 변화를 분석하는 혼합 효과 반복 측정 모델의 포레스트 플롯을 보여준다.

[1192] *타우 축적에 관한 결과:*

[1193] 바이오마커 분석에는 타우 양전자 방출 단층촬영(PET) 스캔 및 혈장 타우 수준이 포함되었다. PET 분석으로 평가한 바와 같이 전 세계 또는 지역 타우 분포에 대해 식별 가능한 치료 효과는 없었다.

[1194] 세모리네맙은 경등도 내지 중등도 AD에서 타우 축적에 유의미한 효과가 없었다. 도 14a-14g를 참조한다. 도시된 바와 같이, [^{18F}]GTP1 타우 PET 신호의 유사한 변화가 두 치료 부문 간에 관찰되었다. 도 14a는 49주 차 및 61주 차에 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 전체 피질 회색 영역의 [^{18F}]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14b는 전체 피질 회색 영역을 적색으로 표시하여 전체 피질 회색 영역의 위치를 보여준다. 도 14c는 49주 차 및 61주 차에 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 전두부의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14d는 49주 차 및 61주 차에 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 측두부의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14e는 49주 차 및 61주 차에 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 두정부의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14f는 49주 차 및 61주 차에 위약(회색) 또는 세모리네맙(녹색) 부문에 대한 후두부의 [^{18}F]GTP1 타우 PET 신호의 기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화를 보여준다. 도 14g는 해부학적 아틀라스 해머 템플릿을 기반으로 한 ROI를 보여준다.

[1195] 그러나 측두부 및 후두부에서는 타우 축적이 감소하는 수치 경향이 관찰된다.

[1196] *PK 및 PD 결과:*

[1197] 혈장 타우 분석에서는 세모리네맙 치료로 혈장 타우 수준이 뚜렷하게 증가한 것으로 나타났는데, 이는 말초 타우 결합을 암시한다. 혈장 내 세모리네맙 수준은 예상 범위 안에 있었고, CSF 내 세모리네맙 수준 대 혈장 내 세모리네맙 수준의 비율(평균 0.29%)도 마찬가지이었다.

[1198] 혈청 약동학 프로필은 이전 연구와 유사하였으며, 혈장 약력학은 말초 타우 결합을 뒷받침한다(즉, 세모리네맙은 혈장에서 타우에 결합하는 것으로 나타난다). 도 15a-14b를 참조한다. 도 15a는 시간 경과(일)에 따른 혈청 내 세모리네맙 농도(μg/mL)를 나타내는데, 이는 다른 단일클론 항체에서 관찰된 것과 일치하는 CSF/혈청 비율을 제공한다(CSF/혈청 비율 [%; 평균(SD)]: 0.29(SD 0.13))(다른 mAb에 대해 관찰된 비율과 일치). 도 15b는 위약(회색 원) 및 세모리네맙(녹색 원) 부문에서 시간 경과(일)에 따른 혈장 타우 농도(pg/mL)를 나타내는데, 이는 말초적으로 타우와의 세모리네맙 결합에 대한 뒷받침을 보여준다.

[1199] *안전성 결과:*

[1200] 임상시험의 안전성 데이터에 따르면 세모리네맙은 이전 데이터와 일치하는 허용 가능한 안전성 프로필로 내약성이 양호한 것으로 확인되었다. 이상사례 및 심각한 이상사례는 두 치료 부문 간에 균형이 잘 이루어졌으며, 예상치 못한 안전 신호가 없었다. 예를 들어, 아래 표 15를 참조한다.

[1201] 표 및 본 명세서에서: AE, 이상사례; IRR, 주입 관련 반응; SAE, 심각한 이상사례.

[1202] *이중 맹검 기간의 이상사례*

[1203] 안전성 평가가능 군(N = 267) 사이에서 이상사례 보고는 표 15에 제시된다. 군(위약 또는 세모리네맙)마다 이상사례 및 영향을 받은 개체 수는 표 16에 나열되어 있으며 이중 맹검 기간에만 발생한 것들이다. 기타 이상사례는 표 17에 나열되어 있다.

[1204] 표 15. 안전성 평가가능 군의 이상사례 보고

표 15

[1205]

이상사례 보고 군	위약(N)	세모리네맙(N)
노출된 총 개체 수	132	135
이상사례가 발생한 총 개체 수	105	113
심각한 이상사례로 인해 영향을 받은 총 개체 수	22	22
심각하지 않은 이상사례로 인해 영향을 받은 총 개체 수	71	77
총 사망자 수(모든 원인)	2	1
이상사례로 인한 총 사망자 수	0	0
≥ 3등급 이상사례를 겪는 개체	21	30
IRR을 겪는 개체	5	14
≥ 3 등급 IRR을 겪는 개체	0	0

[1206] 표 16

표 16

[1207]

이상사례	위약(N)	세모리네맙(N)
1. 모든 원인으로 인한 사망		
영향을 받은 총 수	2	1
위험에 처한 총 수	132	135
2. 심각한 이상사례		
심각한 이상사례로 인해 영향을 받은 총 수	22	22
심각한 이상사례로 인해 위험에 처한 총 수	132	135
3. 혈액 및 림프계 장애		
영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
4. 심장질환		
심방세동: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
서맥: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
심부전: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
스트레스성 심근병증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
5. 위장 장애		
복통: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	2	0
대장염: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
탈장 사건: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
교액성 서혜부 탈장: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
6. 일반적 장애 및 투여 부위 이상		
사망: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	1
비심장성 흉통: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
위험에 처한 개체 수	132	135
7. 간담도 장애		
담석증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
위험에 처한 개체 수	132	135
8. 감염 및 침입		
COVID-19: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	2	1
방광염: 영향을 받은 개체 수 및 사례 수	0	1
위장염: 영향을 받은 개체 수 및 사례 수	0	1
폐렴: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	2	0
요로 감염: 영향을 받은 개체 수 및 사례 수	0	1
요로성 패혈증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
9. 부상, 중독 및 시술후 합병증		
두개뇌 손상: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
대퇴골 경부 골절: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1

머리 부상: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
고관절 골절: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	2	0
관절 탈구: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
슬개골 골절: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
10. 조사		
SARS-CoV-2 양성: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
11. 대사 및 영양 장애		
탈수: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	1
당뇨병성 대사 대상부전: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
12. 양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)		
전이성 선암종: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
유방의 침윤성 관암종: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
난소암: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
신장 신생물: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
편평세포암종: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
재발성 이행세포암종: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
13. 신경계 장애		
뇌혈관 사고: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
구음장애: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
발작: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	1
지주막하 출혈: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
실신: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	1
상부 운동 신경 병변: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
14. 정신 질환		
초조: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	3	0
위험에 처한 개체 수	132	135
15. 신장 및 비뇨기 질환		
수신증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
신장결석증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
신부전: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135
16. 호흡기, 흉부 및 종격동 장애		
폐색전증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
위험에 처한 개체 수	132	135
17. 혈관 장애		
대동맥류: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	1	0
말초 동맥 혈전증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	0	1
위험에 처한 개체 수	132	135

[1208] 표 17. 기타 이상사례 또는 심각하지 않은 이상사례

표 17

[1209]

기타 이상사례	위약(N)	세모리네맙(N)
1. 기타 이상사례		
영향을 받은 총 수	71	77
위험에 처한 총 수	132	135
2. 위장 장애		
설사: 영향을 받은 개체 수	5	7

설사: 사건 수	6	7
위험에 처한 개체 수	132	135
3. 감염 및 침입		
비인두염: 영향을 받은 개체 수	3	9
비인두염: 사건 수	3	10
요로 감염: 영향을 받은 개체 수	16	10
요로 감염: 사건 수	19	14
위험에 처한 개체 수	132	135
4. 부상, 중독 및 시술상의 합병증		
낙상: 영향을 받은 개체 수	19	14
낙상: 사건 수	28	19
주입 관련 반응: 영향을 받은 개체 수	5	14
주입 관련 반응: 사건 수	9	30
위험에 처한 개체 수	132	135
5. 근골격계 및 결합 조직 장애		
관절통: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	4	7
위험에 처한 개체 수	132	135
6. 신경계 장애		
현기증: 영향을 받은 개체 수	9	8
현기증: 사건 수	11	8
두통: 영향을 받은 개체 수	9	11
두통: 사건 수	10	14
위험에 처한 개체 수	132	135
7. 정신 질환		
초조: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	5	8
불안: 영향을 받은 개체 수	12	9
불안: 사건 수	12	11
우울증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	6	10
불면증: 영향을 받은 개체 수 및 사건 수	2	7
위험에 처한 개체 수	132	135
8. 혈관 장애		
고혈압: 영향을 받은 개체 수	5	8
고혈압: 사건 수	5	10
위험에 처한 개체 수	132	135

[1210] *결론:*

[1211] 본 임상시험에서는 ADAS-Cog11로 측정한 결과 49주 차에 위약과 대비하여 세모리네맙 부문에서 인지 저하의 상대적 감소(RR = 43.6%, CHG= 2.96점, p-값 = 0.003)가 나타났으며, 치료 유익성이 25주 차와 37주 차에도 관찰되었다. 전반적으로 조사 결과는 미리 지정된 분석 모집단 간에 일관되었다.

[1212] 이러한 결과는 환자가 항-타우 항체 치료가 없으면 6점 ADAS-Cog11 점수 증가(즉, 6점 저하)를 보일 것으로 예상되는 기간 동안 인지 저하 감소 정도 및 인지 능력 유지 정도(ADAS-Cog11 점수로 측정)에서 통계적으로 유의미하다. 연구에 등록한 환자(위약 부문 환자 포함)도 증상성 약물 치료를 받고 있다는 점을 고려하면 이러한 결과는 놀랍도록 견실하며 특히 놀랍다. 이러한 결과는 AD의 후기 단계(중등도, 경등도 내지 중등도)의 환자 모집단을 치료하는 데 있어서 항-타우 단일클론 항체 접근법의 증거를 제공하며, 놀랍게도 치료 과정에 걸쳐 인지 저하를 그러한 정도로 감소시킨다.

[1213] 예비 결과는 또한 말초(혈장 총 타우)에서 견실한 타우 결합을 뒷받침하며, CSF 환자의 소규모 부분집합에서 세모리네맙 치료 시 CSF 내 중간 영역 타우(p-타우 181, 총 타우, 타우 93-105)의 감소를 나타냈다.

[1214] *임상시험 요약:*

[1215] 본 임상시험은 알츠하이머병에서 타우 표적화 단일클론 항체에 대한 최초의 긍정적인 인지 결과를 제공하였다. 경등도 내지 중등도 AD에 대한 세모리네맙의 임상 2상 시험의 상위 라인 데이터는 2가지 공동 일차 종결점 중 하나인 ADAS-Cog11이 통계적으로 유의미하게 감소한다는 것을 보여주었으며, MMSE 16-21(경등도 내지 중등도) AD 모집단에서 타우 표적화 단일클론 항체의 임상 활성에 대한 최초의 증거를 제공하였다. 경등도 내지 중등도

AD에 대한 항-타우 단일클론 항체인 세모리네맙의 안전성과 효능을 평가하는 위약 대조 임상 2상 연구인 본 임상시험은 공동 일차 종결점 중 하나인 ADAS-Cog11을 충족하였다. 두 번째 공동 일차 종결점인 ADCS-ADL은 충족되지 않았다. 안전성 데이터에 따르면 세모리네맙은 허용 가능한 안전성 프로필을 갖고 예상치 못한 안전 신호가 없어 내약성이 양호하다.

[1216] 경등도 내지 중등도 AD(즉, 간이 정신 상태 검사(MMSE) 16-21)를 겪는 사람들에서 알츠하이머병 평가 척도, 인지 하위척도, 11-항목 버전(ADAS-Cog11)으로 측정될 때 위약에 비해 기준선으로부터의 인지 저하가 43.6%까지 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났다(p=0.0025). 알츠하이머병 협동 연구-일상생활 활동(ADCS-ADL)(ADCS-ADL)으로 측정된 기준선으로부터의 기능 저하 속도를 감소시키는 다른 공동 일차 종결점, 또는 간이 정신 상태 검사(MMSE) 또는 임상 치매 척도 박스 총점(CDR-SB)에 대한 이차 효능 종결점에는 효과가 없었다. 안전성은 이전에 보고된 임상 데이터와 일치하였다.

[1217] 이는 단일클론 항-타우 항체 요법에 의한 치료 효과가 목격된 최초의 사례이었으며, 단일클론 항체가 경등도 내지 중등도 AD 환자 모집단의 인지에 치료 효과를 보인 최초의 사례이었다.

[1218] 본 임상시험에서는 ADAS-Cog11로 측정될 때 위약 대비 세모리네맙 부문에서 49주 차에 인지 저하의 상대적 감소(RR = 43.6%, CHG= 2.96점, p-값 = 0.003)가 나타났으며, 치료 유익성이 25주 차와 37주 차에도 관찰된다. 전반적으로 조사 결과는 미리 지정된 분석 모집단 간에 일관된다.

[1219] 12개월의 치료 후, 세모리네맙 4500 mg Q4W를 제공받은 경등도 내지 중등도 AD 환자는 주로 기억 영역에서 ADAS-Cog의 인지 저하를 늦추는 증거를 보여주었다.

[1220] ADCS-ADL(RR = -12.6%, CHG = -0.99점, p-값 = 0.492)에서 세모리네맙의 유의미한 치료 유익성은 49주 차에 관찰되지 않았다. 25주 차와 37주 차에도 유의미한 치료 효과가 관찰되지 않았으며, 전반적인 조사 결과는 미리 지정된 분석 모집단 간에 일관되었다.

[1221] 이차 종결점인 CDR-SB 및 MMSE에 대해 유의미한 치료 효과가 관찰되지 않았다.

[1222] 타우 축적에서 세모리네맙의 치료 효과에 대한 증거는 없었다. GTP1 PET에 의해 측정된 전체적인 타우 축적이 관찰되었으며, 이는 상기 환자 모집단에 대한 이전 GTP1 자연사 연구의 예측과 일치하였다.

[1223] 예비 결과는 말초(혈장 총 타우)에서 견실한 타우 결합을 뒷받침하며, CSF 환자의 소규모 부분집합에서 세모리네맙 치료 시 CSF 내 중간 영역 타우(p-타우 181, 총 타우, 타우 93-105)의 감소를 암시하였다.

[1224] 안전성 데이터에 따르면 세모리네맙은 허용 가능한 안전성 프로필을 갖고 예상치 못한 신호가 없어 내약성이 양호하였다.

[1225] 용량 누락(COVID-19 제한 또는 기타 요인으로 인해)은 효능 종결점에 대한 치료 효과의 전반적인 해석에 영향을 미치지 않았다.

[1226] 효능 종결점에 대한 치료 효과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 기본 특성인 중단에 대한 주요 불균형은 없었다.

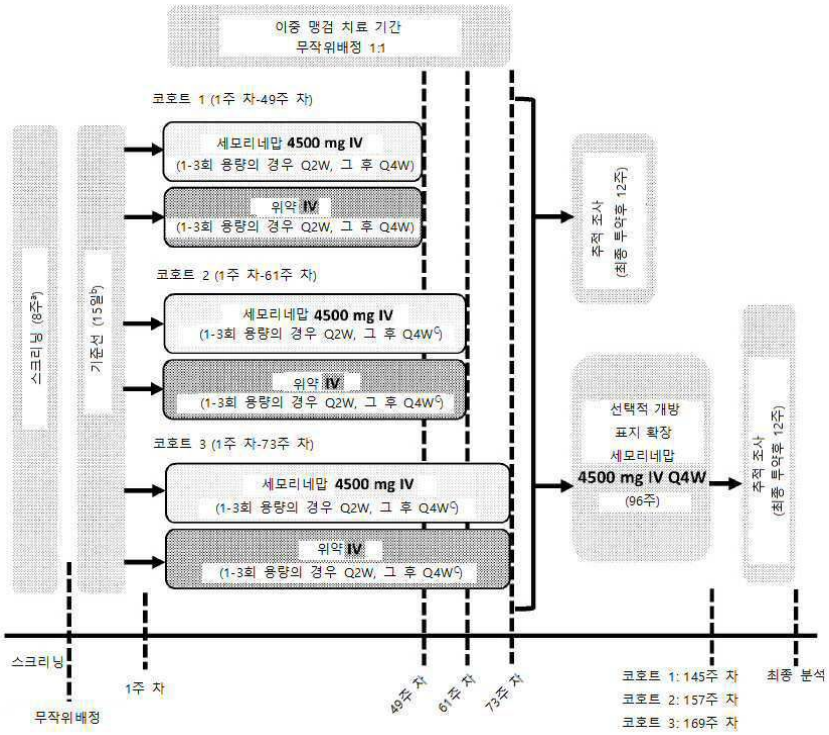
[1227] 혈청과 CSF PK는 초기(전구 내지 경등도) AD 및 Ph1 결과를 갖는 환자를 대상으로 한 이전 임상시험의 4500 mg 부문과 일치하였다.

[1228] 더 높은 세모리네맙 노출에서 더 느린 ADAS-Cog11 진행으로의 방향성 추세가 관찰되었다.

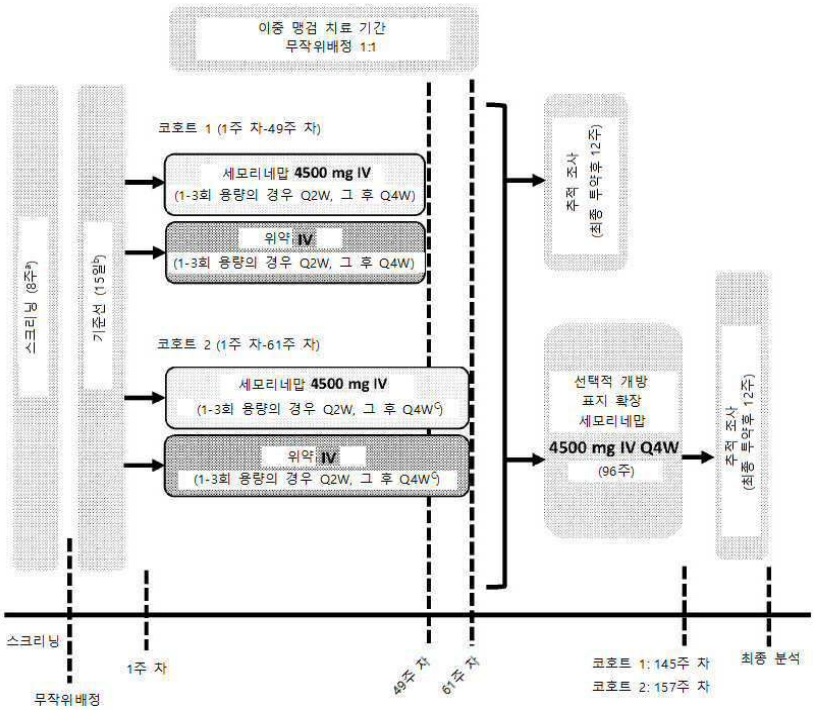
[1229] 세모리네맙에서는 치료로 인한 ADA가 관찰되지 않았다.

도면

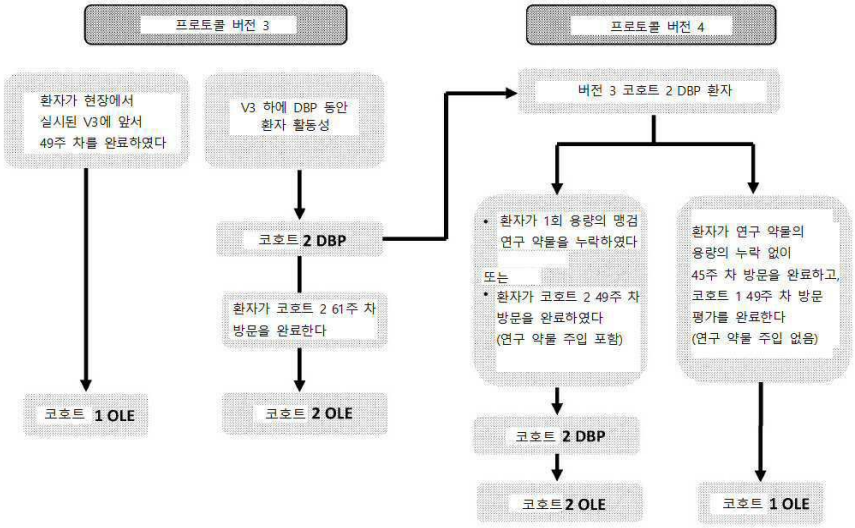
도면1a


이중 맹검 치료 기간
무작위배정 1:1
코호트 1 (1주 차-49주 차)
세모리네맙 4500 mg IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W)
위약 IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W)
코호트 2 (1주 차-61주 차)
세모리네맙 4500 mg IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W[c])
위약 IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W[c])
코호트 3 (1주 차-73주 차)
세모리네맙 4500 mg IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W[c])
위약 IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W[c])
스크리닝 (8주[a])
기준선 (15일[b])
추적 조사
(최종 투약후 12주)
선택적 개방
표지 확장
세모리네맙
4500 mg IV Q4W
(96주)
추적 조사
(최종 투약후 12주)
스크리닝
1주 차
무작위배정
49주 차
61주 차
73주 차
코호트 1: 145주 차
코호트 2: 157주 차
코호트 3: 169주 차
최종 분석

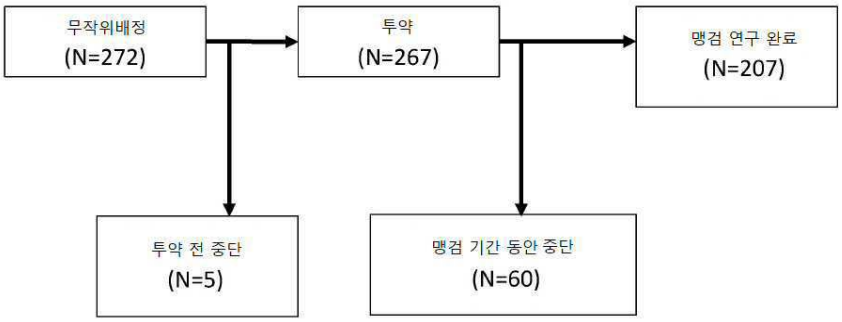
도면1b


이중 맹검 치료 기간
무작위배정 1:1
코호트 1 (1주 차-49주 차)
세모리네맙 4500 mg IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W)
위약 IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W)
코호트 2 (1주 차-61주 차)
세모리네맙 4500 mg IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W[c])
위약 IV
(1-3회 용량의 경우 Q2W, 그 후 Q4W[c])
스크리닝 (8주[a])
기준선 (15일[b])
추적 조사
(최종 투약후 12주)
선택적 개방
표지 확장
세모리네맙
4500 mg IV Q4W
(96주)
추적 조사
(최종 투약후 12주)
스크리닝
1주 차
무작위배정
49주 차
61주 차
코호트 1: 145주 차
코호트 2: 157주 차
최종 분석

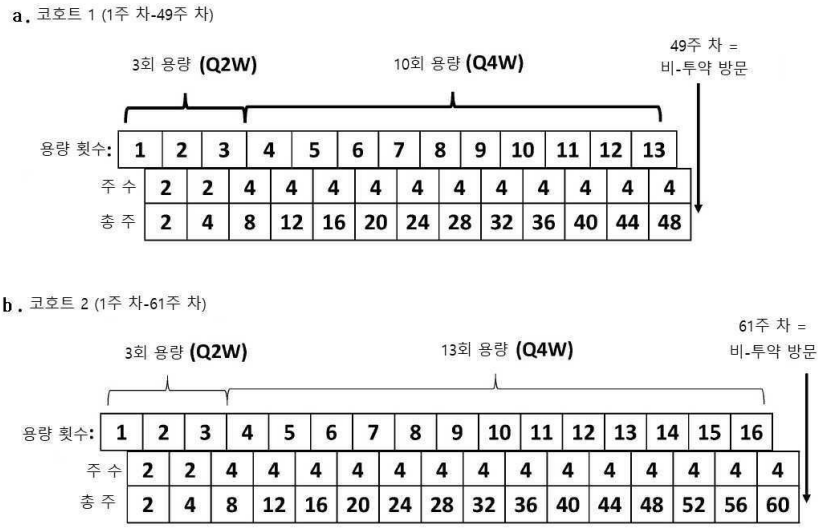
도면2


프로토콜 버전 3
프로토콜 버전 4
환자가 현장에서 실시된 V3에 앞서 49주 차를 완료하였다
V3 하에 DBP 동안 환자 활동성
버전 3 코호트 2 DBP 환자
코호트 2 DBP
환자가 코호트 2 61주 차 방문을 완료한다
• 환자가 1회 용량의 맹검 연구 약물을 누락하였다
또는
• 환자가 코호트 2 49주 차 방문을 완료하였다 (연구 약물 주입 포함)
환자가 연구 약물의 용량의 누락 없이 45주 차 방문을 완료하고, 코호트 1 49주 차 방문 평가를 완료한다 (연구 약물 주입 없음)
코호트 1 OLE
코호트 2 OLE
코호트 2 DBP
코호트 2 OLE
코호트 1 OLE

도면3


무작위배정 (N=272)
투약 (N=267)
맹검 연구 완료 (N=207)
투약 전 중단 (N=5)
맹검 기간 동안 중단 (N=60)

도면4


a. 코호트 1 (1주 차-49주 차)
3회 용량 (Q2W)
10회 용량 (Q4W)
49주 차 = 비-투약 방문
용량 횟수: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
주 수 2 2 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4
총 주 2 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
b. 코호트 2 (1주 차-61주 차)
3회 용량 (Q2W)
13회 용량 (Q4W)
61주 차 = 비-투약 방문
용량 횟수: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
주 수 2 2 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4
총 주 2 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60

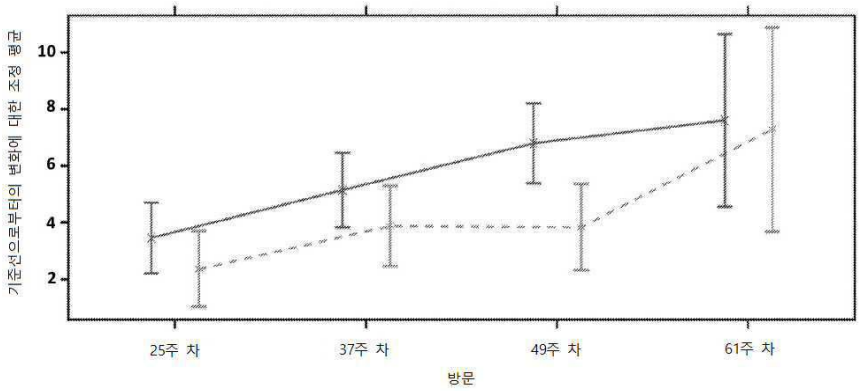
도면5a

서열 번호	설명	서열
2	hMTAU HVR-H1	SYGMS
3	hMTAU HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
4	hMTAU HVR-H3	SYSGAMDY
6	hMTAU HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
7	hMTAU HVR-L2	KVSNRFS
8	hMTAU HVR-L3	FQGSLVPWT

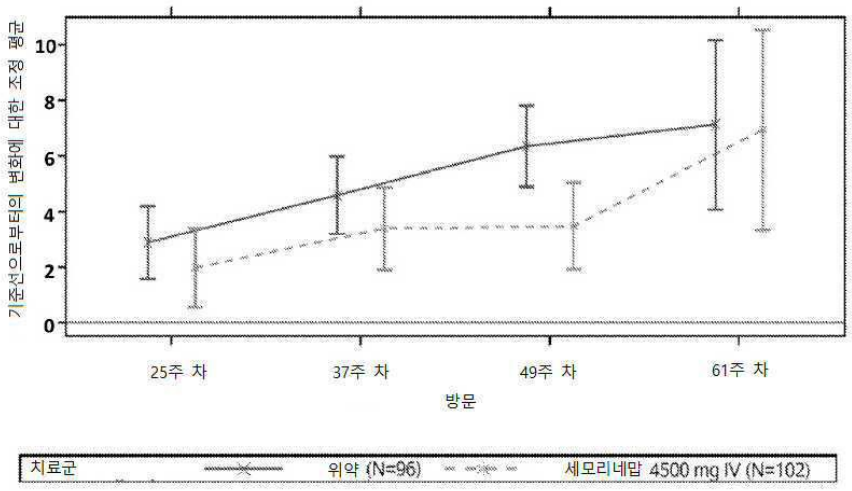
도면5b

서열 번호	설명	서열
5	hMTAU 중쇄 가변 영역 (VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
9	hMTAU 경쇄 가변 영역 (VL)	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK

도면6

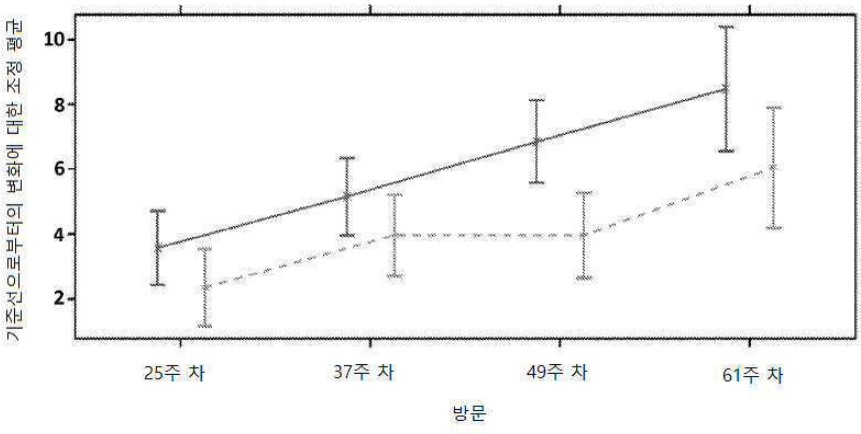


도면7a



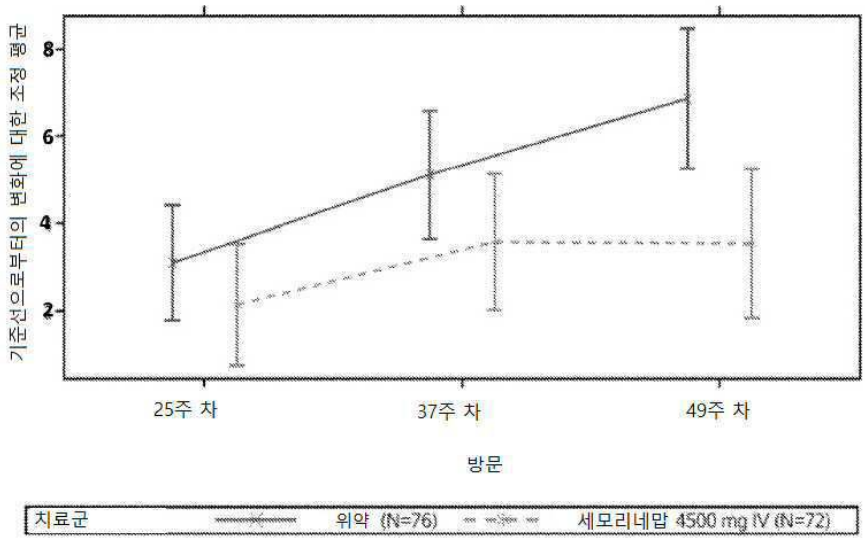
	25주 차		37주 차		49주 차		61주 차	
n	79	80	76	73	82	77	16	11
조정 평균 (SE)	2.89 (0.662)	1.97 (0.715)	4.59 (0.703)	3.39 (0.759)	6.34 (0.736)	3.47 (0.793)	7.13 (1.499)	6.94 (1.773)
조정 평균에 대한 95% CI	(1.58, 4.2)	(0.56, 3.39)	(3.2, 5.98)	(1.89, 4.88)	(4.89, 7.8)	(1.91, 5.04)	(4.08, 10.18)	(3.33, 10.55)

도면7b



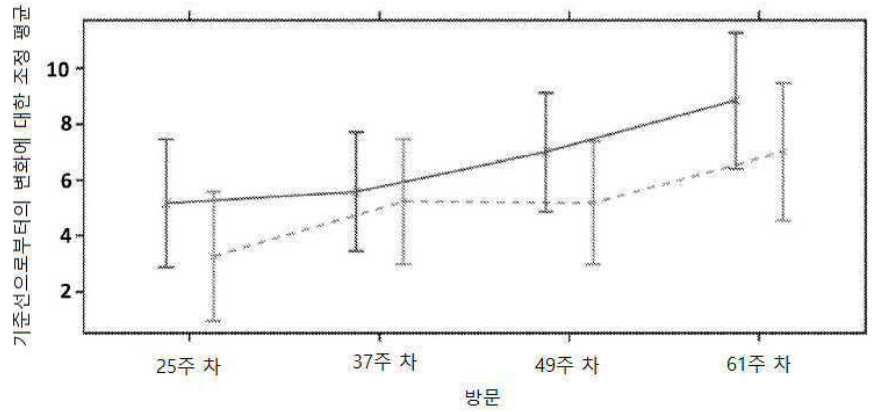
	25주 차		37주 차		49주 차		61주 차	
n	107	112	102	103	96	102	30	34
조정 평균 (SE)	3.57 (0.576)	2.34 (0.6)	5.15 (0.608)	3.96 (0.634)	6.85 (0.643)	3.96 (0.658)	8.48 (0.967)	6.04 (0.941)
조정 평균에 대한 95% CI	(2.44, 4.7)	(1.17, 3.54)	(3.95, 6.35)	(2.71, 5.21)	(5.58, 8.12)	(2.66, 5.26)	(6.56, 10.4)	(4.18, 7.91)

도면8a



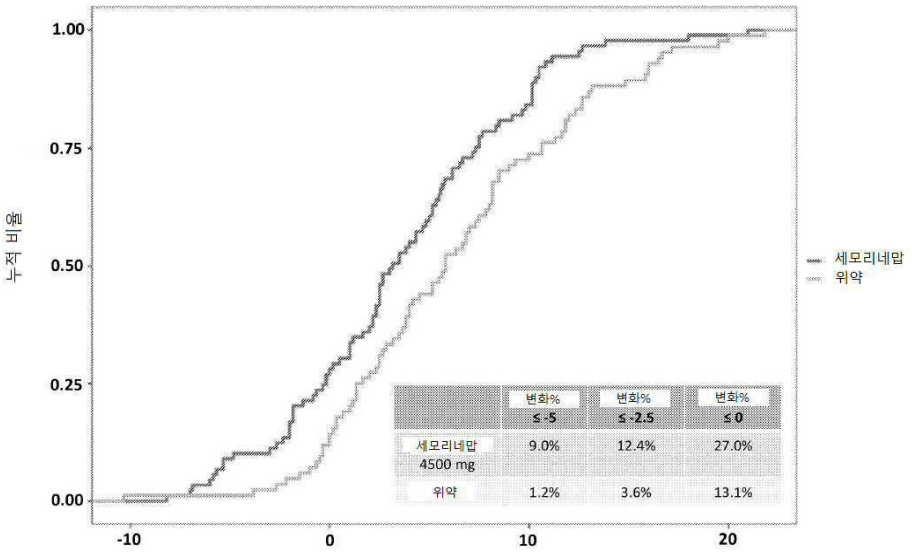
	25주 차		37주 차		49주 차	
n	72	71	67	63	63	61
조정 평균 (SE)	3.1 (0.661)	2.15 (0.7)	5.11 (0.742)	6.86 (0.787)	6.86 (0.818)	3.54 (0.856)
조정 평균에 대한 95% CI	(1.79, 4.41)	(0.76, 3.53)	(3.65, 6.58)	(2.03, 6.58)	(5.25, 8.48)	(1.85, 5.24)

도면8b



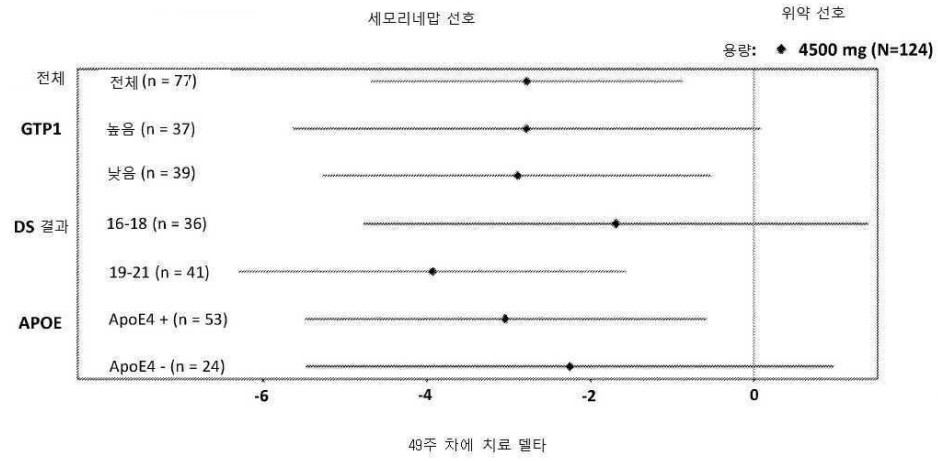
	25주 차		37주 차		49주 차		61주 차	
n	35	41	35	40	33	41	28	33
조정 평균 (SE)	5.17 (1.15	3.27 (1.171)	5.58 (1.072)	5.25 (1.12)	7 (1.073)	5.18 (1.099)	8.86 (1.226)	7 (1.243)
조정 평균에 대한 95% CI	(2.88, 7.45)	(0.95, 5.59)	(3.45, 7.71)	(3, 7.45)	(4.86, 9.13)	(3, 7.37)	(6.41, 11.3)	(4.53, 9.47)

도면9



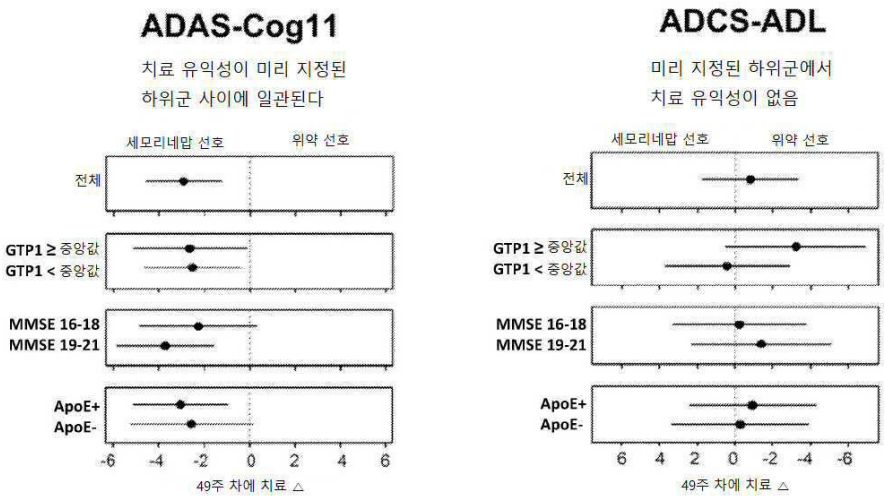
기준선에서 49주 차까지 ADAS-Cog11 변화

도면10a

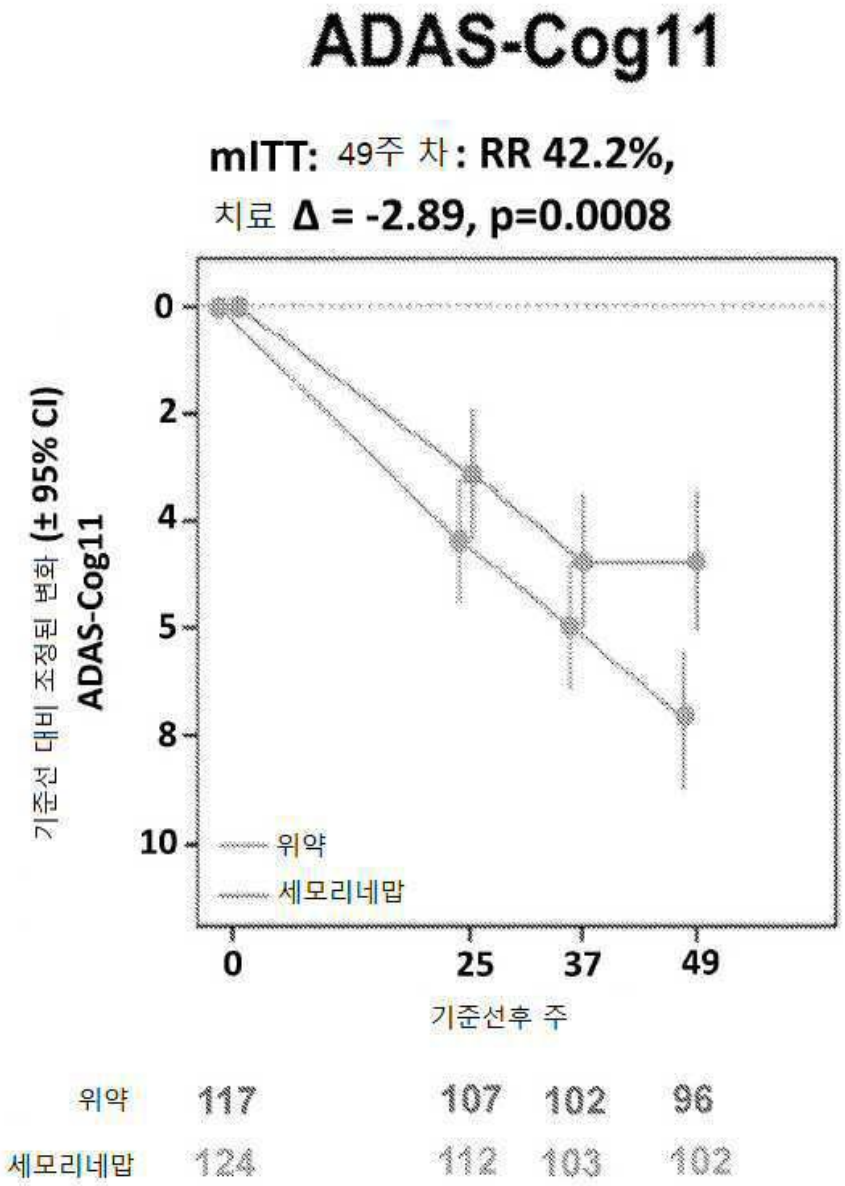


49주 차에 치료 델타

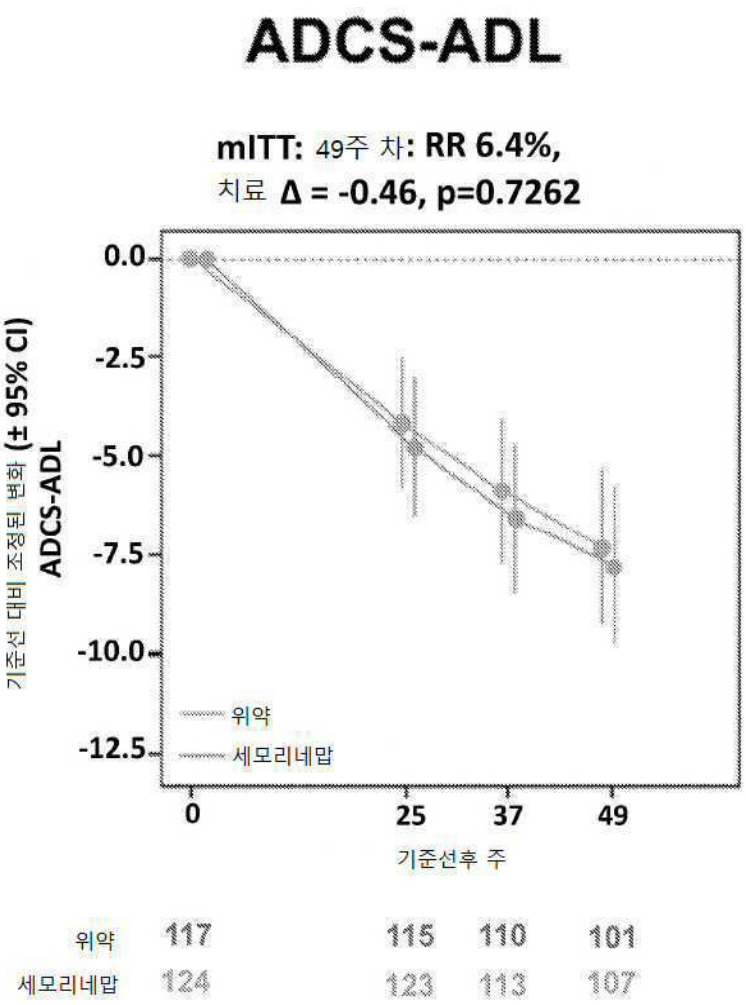
도면10b



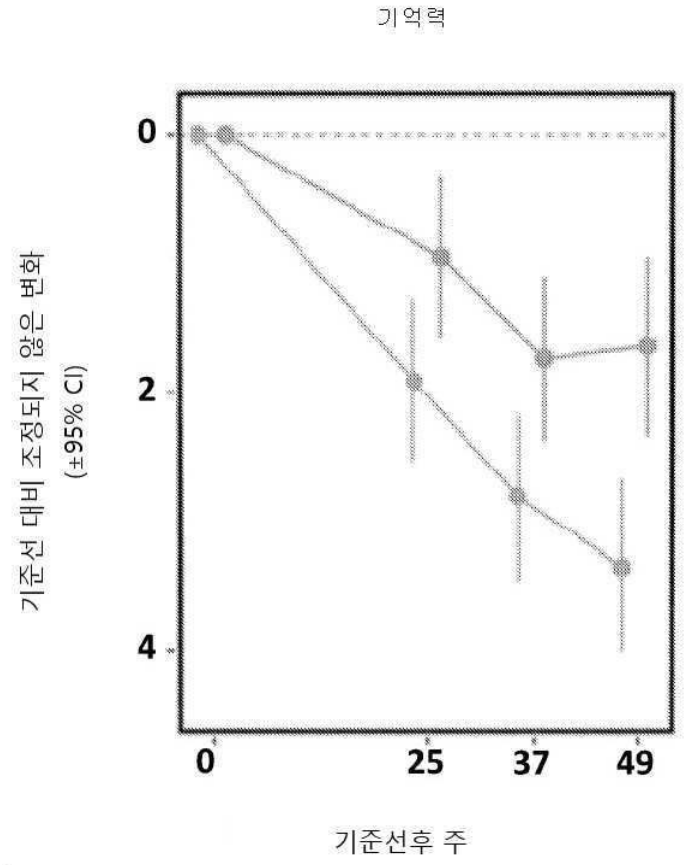
도면11a


ADAS-Cog11
mITT: 49주 차: RR 42.2%,
치료 Δ = -2.89, p=0.0008
기준선 대비 조정된 변화 (± 95% CI)
ADAS-Cog11
0
2
4
5
8
10
위약
세모리네맙
0
25
37
49
기준선후 주
위약 117 107 102 96
세모리네맙 124 112 103 102

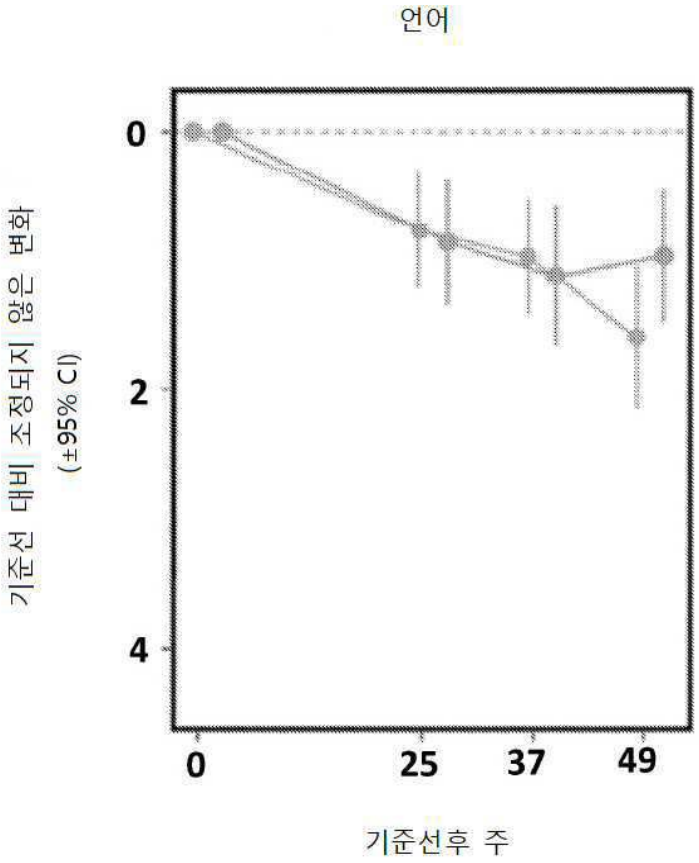
도면11b


ADCS-ADL
mITT: 49주 차: RR 6.4%,
치료 Δ = -0.46, p=0.7262
기준선 대비 조정된 변화 (± 95% CI) ADCS-ADL
0.0
-2.5
-5.0
-7.5
-10.0
-12.5
위약
세모리네맙
0
25
37
49
기준선후 주
위약 117 115 110 101
세모리네맙 124 123 113 107

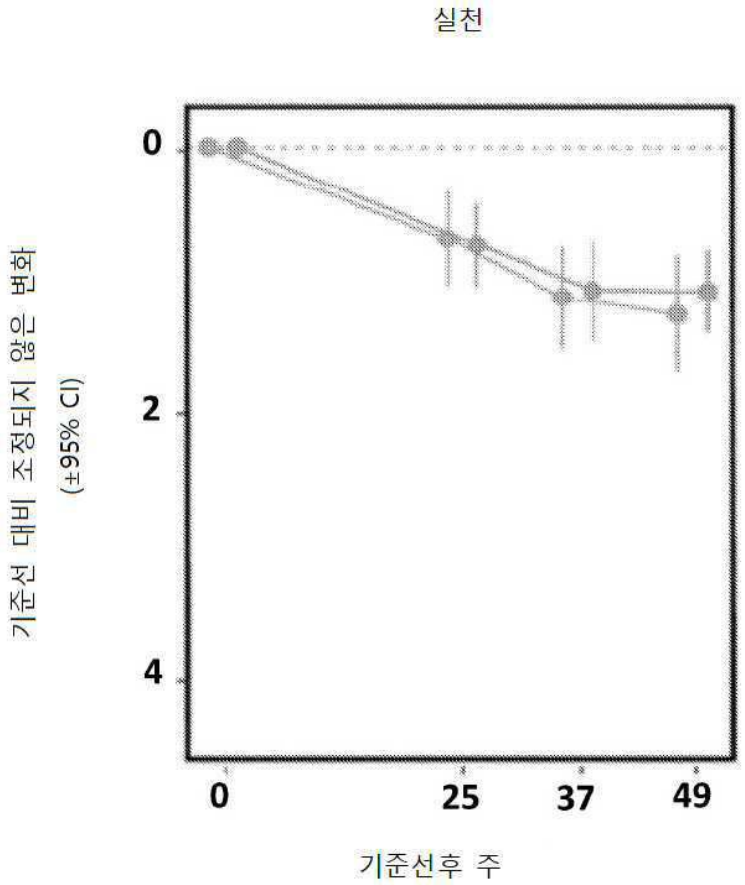
도면12a



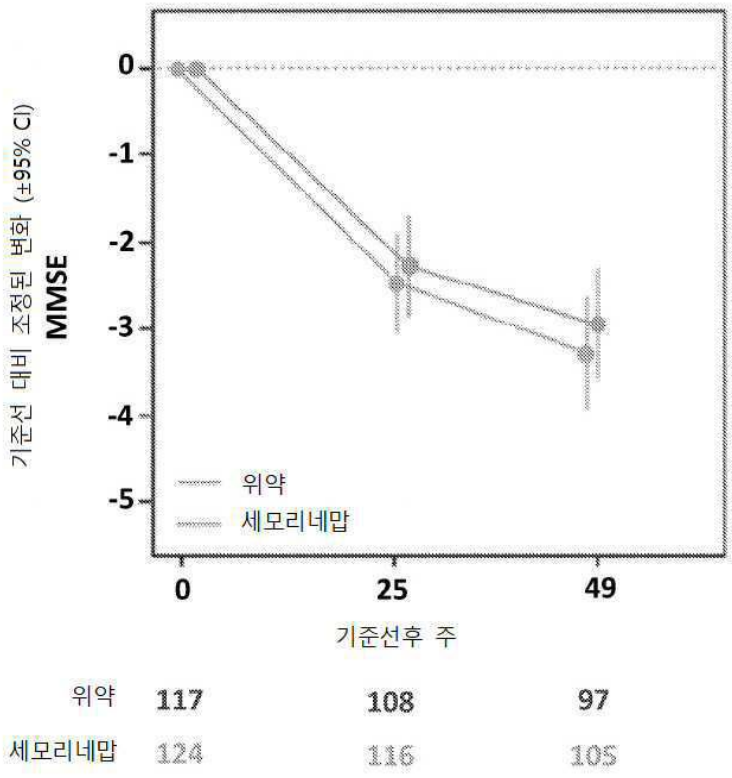
도면12b



도면12c

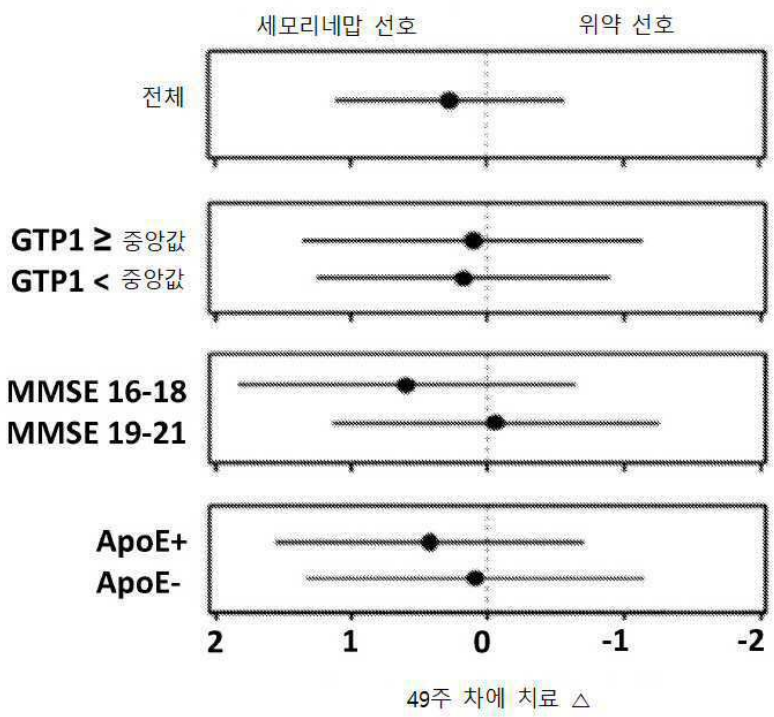


도면13a

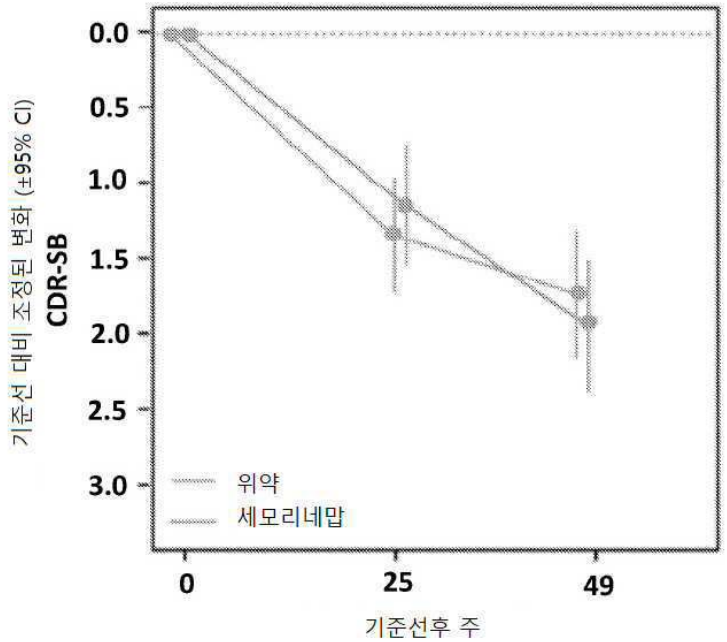


위약	117	108	97
세모리네맙	124	116	105

도면13b

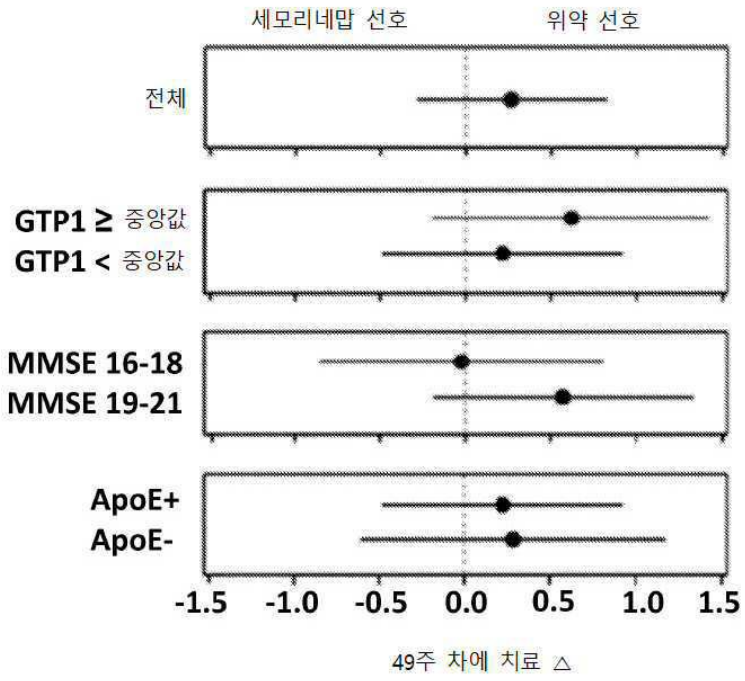


도면13c

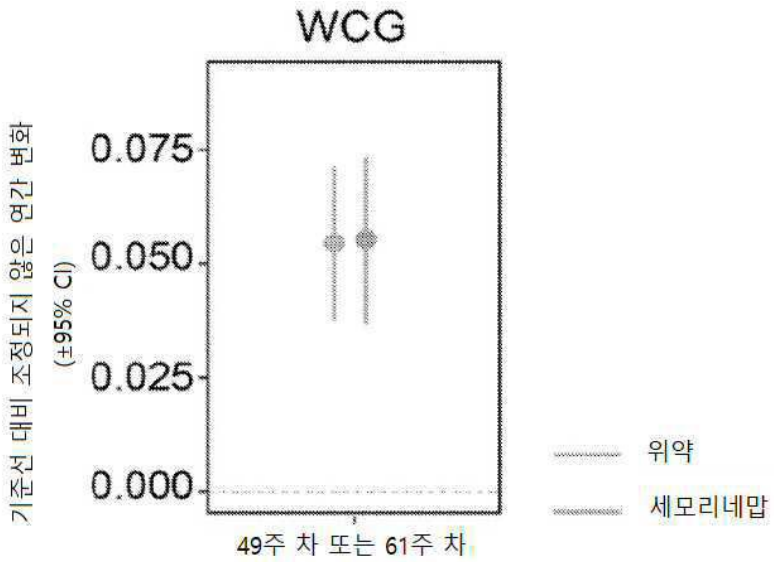


위약	117	116	101
세모리네맙	124	122	109

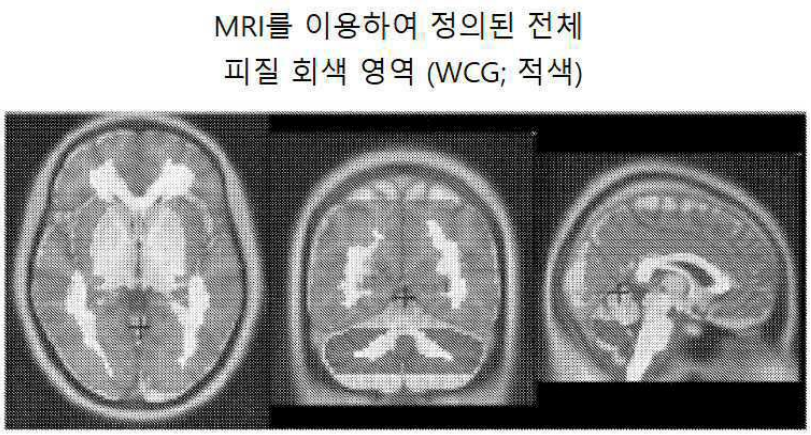
도면13d


세모리네맙 선호
위약 선호
전체
GTP1 ≥ 중앙값
GTP1 < 중앙값
MMSE 16-18
MMSE 19-21
ApoE+
ApoE-
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
1.5
49주 차에 치료 △

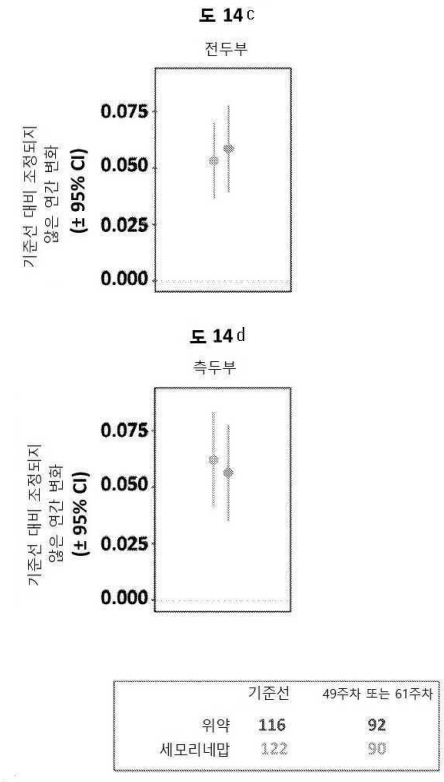
도면14a


WCG
기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화
(±95% CI)
0.075
0.050
0.025
0.000
49주 차 또는 61주 차
위약
세모리네맙

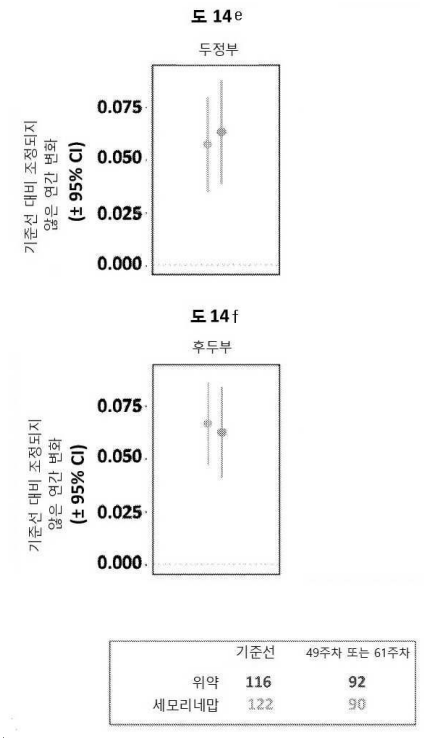
도면14b



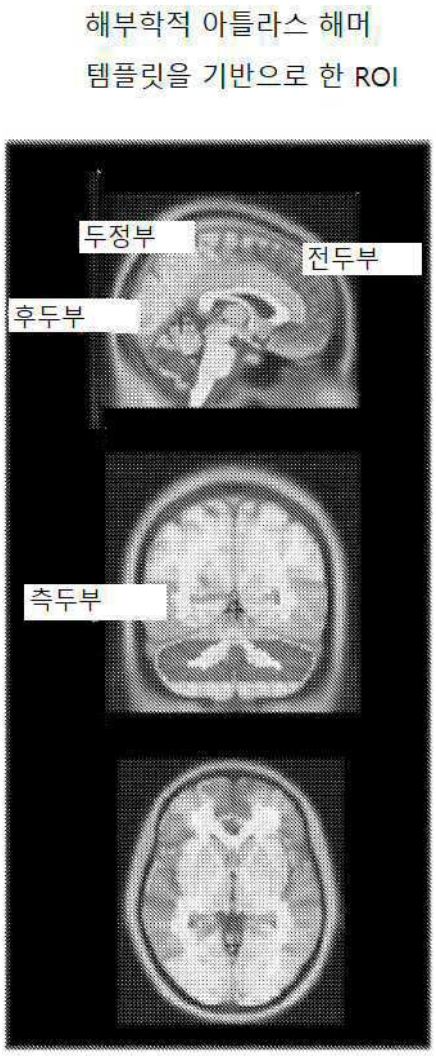
도면14cd



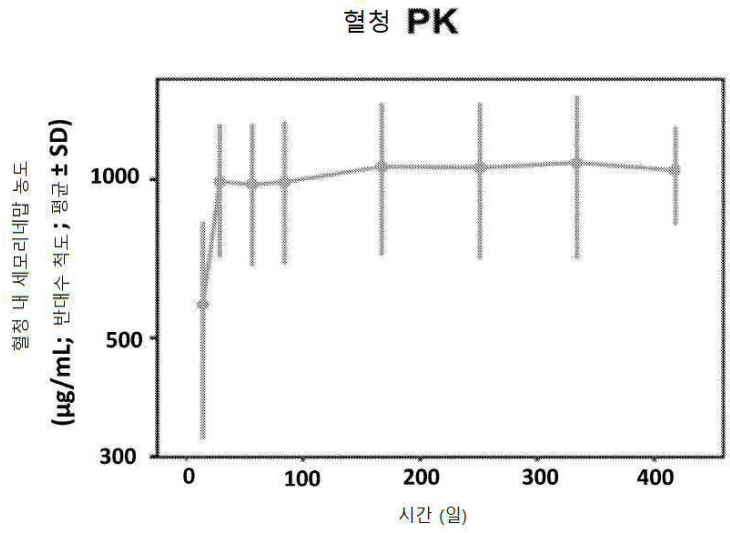
도면14ef


도 14e
두정부
기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화 (± 95% CI)
0.075
0.050
0.025
0.000
도 14f
후두부
기준선 대비 조정되지 않은 연간 변화 (± 95% CI)
0.075
0.050
0.025
0.000
기준선
49주차 또는 61주차
위약
116
92
세모리네맙
122
90

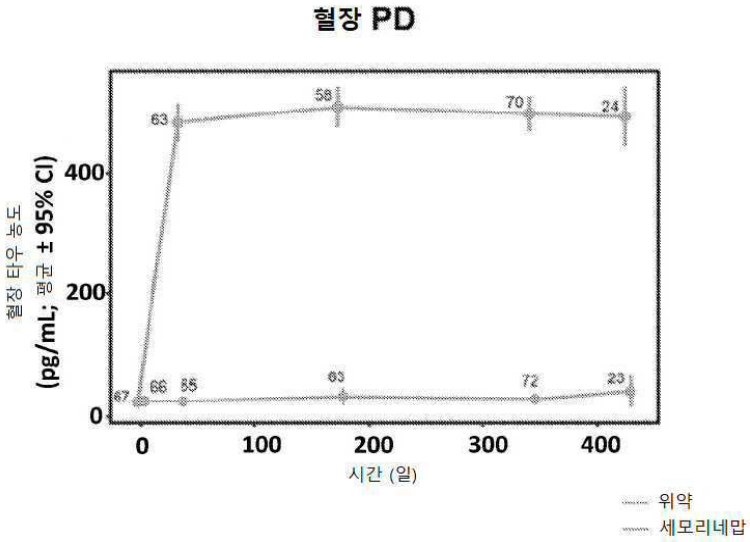
도면14g


해부학적 아틀라스 해머
템플릿을 기반으로 한 ROI
두정부
전두부
후두부
측두부

도면15a


혈청 PK
혈청 내 세모리네맙 농도 (μg/mL; 반대수 척도; 평균 ± SD)
1000
500
300
0
100
200
300
400
시간 (일)

도면15b


혈장 PD
혈장 타우 농도
(pg/mL; 평균 ± 95% CI)
400
200
0
63
58
70
24
67
66
55
63
72
23
0
100
200
300
400
시간 (일)
위약
세모리네맙

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.