



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202239429 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：111100089

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl.：

*A61K39/395 (2006.01)**C07K16/18 (2006.01)**C07K16/46 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)**C12Q1/6883 (2018.01)*

(30)優先權：2014/02/08

美國

61/937,472

2014/03/27

美國

61/971,499

2014/06/10

美國

62/010,265

2014/11/19

美國

62/082,013

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：葛拉漢 羅伯特 GRAHAM, ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：117 項 圖式數：18 共 182 頁

(54)名稱

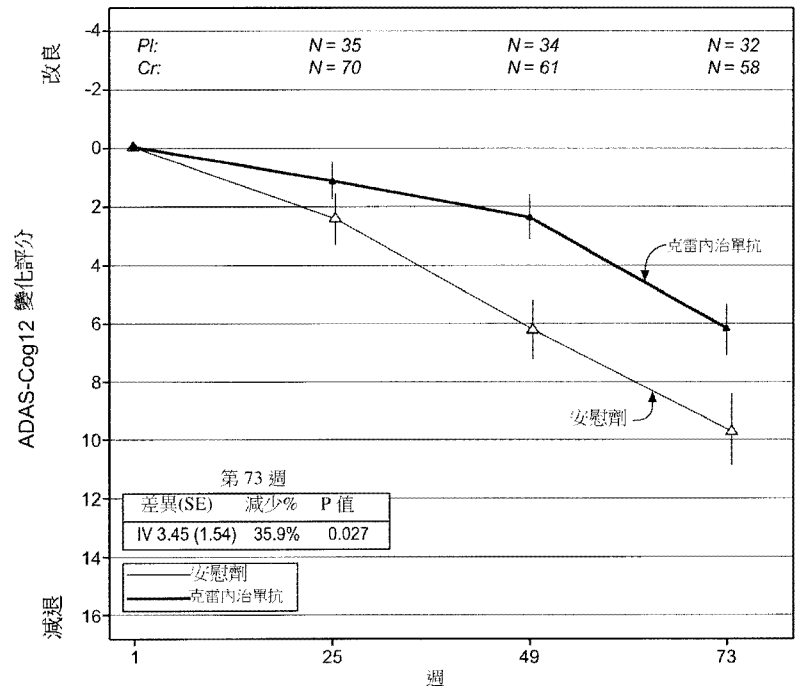
治療阿茲海默症之方法

(57)摘要

本發明提供治療患有輕度至中度阿茲海默症(AD)之患者(包括 ApoE4 陽性患者及患有輕度 AD 之患者)之 AD 的方法。亦提供選擇或鑑別用於利用抗 A β 抗體之治療之患者的方法。方法包括預後及/或預測生物標記物之使用。

Methods of treating Alzheimer's Disease (AD) in patients suffering from mild to moderate AD, including ApoE4 positive patients and patients suffering from mild AD are provided. Also provided are methods of selecting or identifying patients for treatment with an anti-Abeta antibody. Methods include the use of prognostic and/or predictive biomarkers.

指定代表圖：



【圖 16B】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療阿茲海默症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING ALZHEIMER'S DISEASE

【中文】

本發明提供治療患有輕度至中度阿茲海默症(AD)之患者(包括ApoE4陽性患者及患有輕度AD之患者)之AD的方法。亦提供選擇或鑑別用於利用抗A β 抗體之治療之患者的方法。方法包括預後及/或預測生物標記物之使用。

【英文】

Methods of treating Alzheimer's Disease (AD) in patients suffering from mild to moderate AD, including ApoE4 positive patients and patients suffering from mild AD are provided. Also provided are methods of selecting or identifying patients for treatment with an anti-Abeta antibody. Methods include the use of prognostic and/or predictive biomarkers.

【指定代表圖】

圖16B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療阿茲海默症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING ALZHEIMER'S DISEASE

【技術領域】

本發明提供使用靶向類澱粉 β 之抗體治療患有輕度至中度阿茲海默症 (Alzheimer's Disease) 之患者的方法。亦提供選擇或鑑別利用靶向類澱粉 β 之抗體治療之患者的方法。方法包括使用預後及/或預測生物標記。

【先前技術】

阿茲海默症(AD)係癡呆之最常見病因，其在美國影響估計450萬個體且在全世界2660萬個體(Hebert等人，Arch. Neurol. 2003；60:1119-22；Brookmeyer等人，Alzheimers Dement. 2007；3:186-91)。該疾病之特徵病理上在於在大腦中細胞外 β -類澱粉(「 $A\beta$ 」)斑塊之累積及細胞內神經纖維纏結。藉助AD之神經病學及神經精神病學跡象及症狀的臨床評價並排除癡呆之其他病因進行診斷。AD通常藉由簡式認知篩選檢查(即，迷你心智狀態檢查(Mini-Mental State Examination, 「MMSE」))分為輕度、中度及嚴重階段。抑制乙醯膽鹼酯酶(「AChE」)活性或拮抗大腦中之N-甲基-D-天冬胺酸鹽受體的批准醫藥療法可暫時改良一些患者中之AD症狀，但不能改善疾病之進展(Cummings, N. Engl. J. Med. 2004；351:56-67)。

現在已有文獻充分記錄早發及晚發家族性AD之遺傳因子。ApoE4等位基因與晚發家族性及偶發性AD強烈相關，其中在患有AD之患者中報告等位基因頻率為50%-65%，其大約係普通群體及其他神經病學病症中的

三倍(Saunders等人, Neurology 1993 ; 43:1467-72, ; Prekumar等人, Am. J. Pathol. 1996 ; 148:2083-95)。除AD以外, ApoE4等位基因亦涉及其他類澱粉形成病症(包括腦澱粉樣血管病(「CAA」)) (Prekumar等人, Am. J. Pathol. 1996 ; 148:2083-95)。因此, 攜帶ApoE4等位基因之患者可代表病因學上不同之患AD之患者的群體。

細胞外類澱粉斑塊在大腦中之沈積係AD中之標誌性病理發現, 首次由Alois Alzheimer於1906年報告。該等類澱粉斑塊主要包含A β 肽(Haass及Selkoe, Nature 2007 ; 8:656-67), 其係藉由類澱粉前體蛋白質(「APP」)經由 β 及 γ -分泌酶活性之相繼裂解生成。A β 、具體而言其寡聚形式對神經元具有毒性且據信係AD之原因。降低大腦中A β 含量之療法可減輕認知功能障礙且阻止進一步突觸喪失、軸突退行性病變及神經元細胞死亡。A β 可主動轉運穿過血腦障壁(Deane等人, Stroke 2004 ; 35(增刊 I):2628-31)。在AD之鼠類模型中, 針對A β 之抗體的全身性遞送增加血漿中之A β 含量, 同時藉助若干提出機制來降低中樞神經系統(CNS)中之含量, 包括大腦A β 斑塊之溶解、經調理A β 之噬菌作用去除及最終由於循環抗體所致之A β 平衡移位而使A β 自大腦流出(Morgan, Neurodegener. Dis. 2005 ; 2:261-6)。

重大失敗記錄了用於治療AD之治療抗體的發展。巴品珠單抗(bapineuzumab) (一種特異性結合至A β 之N-末端部分的抗體)之大規模3期臨床試驗因投與藥物未能阻止所治療患者之認知減退而終止(Miles等人, Scientific Reports 2013 ; 3:1-4 Johnston & Johnson新聞稿, 2012年8月6日發佈, 標題為「Johnson & Johnson Announces Discontinuation of Phase 3 Development of Bapineuzumab Intravenous (IV) in Mild-To-

Moderate Alzheimer's Disease」)。顯著地，巴品珠單抗似乎穩定斑塊含量且降低腦脊髓液中之磷酸化tau含量，此表明僅該等生物標記物之改善未必能預測臨床效能(Miles等人，Scientific Reports 2013；3:1-4)。類似地，在索拉珠單抗(solanezumab) (一種特異性針對單體A β 之在肽之中間部分結合之抗體)之3期臨床試驗中，未滿足主要認知及功能終點(Eli Lilly and Company新聞稿，2012年8月24日發佈，「Eli Lilly and Company Announces Top-Line Results on Solanezumab Phase 3 Clinical Trials in Patients with Alzheimer's Disease」)。在研究用於AD之某些免疫療法期間，亦發生安全性問題；舉例而言，在巴品珠單抗之2期臨床試驗中在藥物治療之患者之中，類澱粉相關之成像異常(ARIA-E及ARIA-H)之發病率超過20% (Sperling等人，The Lancet 2012；11:241-249)。據估計，在9個年齡超過65歲的人中有一個人患有AD，患有AD之個體及其代表用於健康照護、長期照護及安寧照護之每年總費用在2013年超過\$2000億，且估計2050年上升至\$1.2萬億(患病個體及其代表) (Alzheimer's Association 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's and Dementia 9:2)。截至2013年，AD在美國係第六死亡原因(出處同上)。目前批准之療法僅治療AD之一些症狀，而未能根本地消退。業內對於用於AD之疾病改善治療及幫助鑑別可能響應於AD之疾病改善療法的患者的工具存在巨大的未滿足需求。

【發明內容】

克雷內治單抗(Crenezumab) (亦稱為MABT5102A)係A β 之全人類化IgG4單株抗體，其係針對其在活體外結合A β 之單體及寡聚形式二者的能力經選擇。克雷內治單抗結合A β 1-40及A β 1-42二者，抑制A β 聚集，且促

使A β 解聚集。由於克雷內治單抗係人類IgG4主鏈抗體，因此其與人類IgG1或IgG2相比具有降低之Fc γ 受體(「Fc γ R」)結合親和力，此預測具有降低之免疫效應物反應。該等性質結合在AD之鼠類模型中全身性遞送克雷內治單抗以降低A β CNS含量之能力已表明，此抗A β 治療途徑可提供臨床效能，同時降低毒性風險，且可潛在能夠改善AD之疾病進展，其中具有降低之潛在有害副作用風險(例如先前在其他A β 抗體療法之臨床試驗中觀察到之腦血管源性腦水腫或出血)。

在本文所述之AD患者中之2期臨床研究結果證實，克雷內治單抗確實減緩輕度至中度AD疾病之進展，在ApoE4陽性患者及患有輕度AD之患者中具有甚至更強之效應，且在患有最輕度AD之患者中顯示最大治療益處。此外，在具有通常在經診斷患有AD之患者中所見之大腦類澱粉負載之患者中看到效應。另外，結果證實，發生該等效應而無不良事件(例如ARIA-E及ARIA-H)之顯著發生率。因此，此申請案提供用於治療及監測經診斷患有輕度至中度AD、尤其輕度AD之患者、及ApoE4陽性患者以及具有通常在經診斷患有AD之患者中所見之大腦類澱粉累積之患者的方法。如本文中所例示，現已發現特異性針對類澱粉 β (A β)肽之中間區域之構象表位的人類化單株抗類澱粉 β 抗體(即，在胺基酸13-24內，例如克雷內治單抗)有效治療輕度至中度AD、尤其ApoE4陽性患者及患有較輕形式之AD (例如但不限於輕度AD)之患者，而無增加之ARIA-E或ARIA-H之發生率。因此，此申請案提供用於調節AD之嚴重性之治療劑及使用其之改良方法。

因此，本申請案提供治療患有AD及其他類澱粉變性之患者的方法，其包含投與在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合之人類

化單株抗類澱粉 β ($A\beta$ 或Abeta)抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段能夠結合纖維狀、寡聚及單體形式之 $A\beta$ 。在一些實施例中，抗體係IgG4抗體。在具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含六個超變區(HVR)，其中HVR-H1係SEQ ID NO:2，HVR-H2係SEQ ID NO:3，HVR-H3係SEQ ID NO:4，HVR-L1係SEQ ID NO:6，HVR-L2係SEQ ID NO:7，且HVR-L3係SEQ ID NO:8。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:5且包含重鏈可變區之重鏈及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9且包含輕鏈可變區之輕鏈。在特定實例中，抗體係克雷內治單抗。

本文所提供之治療方法可應用於患有AD或其他類澱粉變性之患者，如本文進一步闡述。適宜患者包括患有輕度至中度AD之患者、MMSE評分為18至26之患者、患有輕度AD之患者、MMSE評分為20或以上(例如，20-30、20-26、24-30、21-26、22-26、22-28、23-26、24-26或25-26)之患者、患有早期AD之患者(包括由於AD而具有輕度認知障礙之患者及具有臨床前AD之患者)、類澱粉陽性患者(或大腦類澱粉負載與經診斷患有AD之患者中所見一致之患者)及患有輕度至中度或輕度AD之ApoE4陽性患者。

在一些態樣中，本文提供之方法係降低患有早期、輕度、或輕度至中度AD之患者中由於AD所致之減退。在一些實施例中，該減退係以下中之一或多者：臨床減退、認知減退及功能減退。在一些實施例中，該減退係臨床減退。在一些實施例中，該減退係認知能力之減退或認知減退。在一些實施例中，減退包含功能能力之減退或功能減退。已開發各種測試及量表來量測認知能力(包括記憶)及/或功能。在各個實施例中，使用一或多

個測試以量測臨床、功能或認知減退。認知能力之標準量度係阿茲海默症評價量表認知(ADAS-Cog)測試，例如12項ADAS-Cog或ADAS-Cog12。因此，在一些實施例中，使用ADAS-Cog12測試測定利用本發明抗體治療之患者中認知能力之減退(或認知減退)的降低或減緩。ADAS-Cog12評分之增加指示患者之狀況變差。在一些實施例中，利用本發明抗體治療之患者中認知減退(或認知能力之減退)之降低或減緩係藉由臨床失智評定量表/得分總和(Clinical Dementia Rating Scale/Sum of Boxes, CDR-SOB)評分。在一些實施例中，利用本發明抗體治療之患者中功能減退(或活動能力之減退)之降低或減緩係使用工具性日常生活活動(Instrumental Activities of Daily Living) (或iADL)量表測定。在一些實施例中，評價一或多種類型之減退且使用一或多個前述測試或量表來量測減退之降低或減緩。

本發明之抗體或其抗原結合片段係以有效治療AD或其他類澱粉變性之劑量投與，如本文所述。適宜劑量闡述於本文中且可在約0.3 mg/kg至100 mg/kg之範圍內。在實例性實施例中，劑量為15 mg/kg。在其他實例性實施例中，劑量為30 mg/kg。在其他實例性實施例中，劑量為45 mg/kg。在一些實施例中，劑量介於500 mg與1000 mg之間(例如500 mg、700 mg、720 mg、750 mg、800 mg、820 mg、900 mg)，或介於1000 mg與2500 mg之間(例如1050 mg、1500 mg或2100 mg)。在本文所提供之方法中，涵蓋多個劑量方案，包括其中經延長時間段(例如，數月至數年)重複投與抗體之劑量方案(例如基於每週一次或每月一次時間表)。

本發明之人類化單株抗A β 抗體提供之其他益處在於其不會增加諸如

ARIA-E及ARIA-H之不良事件的發生率。如本文所示，治療臂中之該等不良事件相對於安慰劑臂並未增加。因此，本發明進一步提供治療患有輕度至中度AD或輕度AD之患者而不增加不良事件(例如ARIA-E及/或ARIA-H)之發生率之方法。

基因變體之探索性分析揭露Clusterin (CLU或CLUSTERIN)基因中之單核苷酸多型態(SNP)與治療效應之間之關係。如本文所示，在攜帶至少一個在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLU等位基因之患者中相對於沒有在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLU等位基因之患者，克雷內治單抗相對於安慰劑具有較大治療效應。在具有輕度AD之患者以及ApoE4陽性患者中看到效應。

因此，在一個態樣中，本申請案提供治療患有早期、輕度至中度、或輕度AD之患者的方法，其包含向患有早期AD、輕度AD、或輕度至中度AD之患者投與有效治療AD之量的人類化單株抗類澱粉 β (A β)抗體，其中該患者具有至少一個在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處包含T之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因。在一些實施例中，CLUSTERIN等位基因係等效等位基因。

在一些實施例中，CLUSTERIN等位基因與rs1532278連鎖不平衡。在一些實施例中，等效等位基因包含與rs1532278連鎖不平衡之SNP。在一些實施例中，連鎖不平衡係D'量度或 r^2 量度。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 1.0 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量

度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 1.0 。

如本文所提供，治療患有AD及其他類澱粉變性之患者的方法包含投與在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合之人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$ 或Abeta)抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段能夠結合纖維狀、寡聚及單體形式之 $A\beta$ 。在一些實施例中，該抗體係IgG4抗體。在具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含六個超變區(HVR)，其中HVR-H1係SEQ ID NO:2，HVR-H2係SEQ ID NO:3，HVR-H3係SEQ ID NO:4，HVR-L1係SEQ ID NO:6，HVR-L2係SEQ ID NO:7，且HVR-L3係SEQ ID NO:8。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:5且包含重鏈可變區之重鏈及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9且包含輕鏈可變區之輕鏈。在特定實例中，抗體係克雷內治單抗。

本發明之抗體或其抗原結合片段係以有效治療AD或其他類澱粉變性之劑量投與，如本文所述。適宜劑量闡述於本文中且可在約 0.3 mg/kg 至 100 mg/kg 之範圍內。在實例性實施例中，劑量為 15 mg/kg 。在其他實例性實施例中，劑量為 30 mg/kg 。在其他實例性實施例中，劑量為 45 mg/kg 。在一些實施例中，劑量介於 500 mg 與 1000 mg 之間(例如 500 mg 、 700 mg 、 720 mg 、 750 mg 、 800 mg 、 820 mg 、 900 mg)或介於 1000 mg 與 2500 mg 之間(例如 1050 mg 、 1500 mg 或 2100 mg)。在本文所提供之方法中，涵蓋多個劑量方案，包括其中經延長時間段(例如，數月至數年)重複投與抗體之劑量方案(例如基於每週一次或每月一次時間表)。

本文所提供之治療方法可應用於患有AD或其他類澱粉變性之患者，如本文進一步闡述。適宜患者包括患有輕度至中度AD之患者、MMSE評分為18至26之患者、患有輕度AD之患者、MMSE評分為20或以上(例如，20-30、20-26、24-30、21-26、22-26、22-28、23-26、24-26或25-26)之患者、患有早期AD之患者(包括由於AD而具有輕度認知障礙之患者及具有臨床前AD之患者)、類澱粉陽性患者(或大腦類澱粉負載與經診斷患有AD之患者中所見一致之患者)及患有輕度至中度或輕度AD之ApoE4陽性患者。

本文亦提供鑑別可能受益於利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體治療之患者的方法以及選擇利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體或其抗原結合片段治療之患者的方法。在一些實施例中，方法包含檢測來自患者之試樣中存在或不存在在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因。在一些實施例中，鑑別患者之方法包含檢測來自患者之試樣中包含多型態之CLUSTERIN等位基因之存在，該多型態預測對利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體治療之反應。在一些實施例中，該等方法包含當來自患者之試樣中在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處存在T時將該患者選擇為更可能響應於該治療。

在一些實施例中，CLUSTERIN等位基因係等效等位基因。在一些實施例中，CLUSTERIN等位基因與rs1532278連鎖不平衡。在一些實施例中，等效等位基因包含與rs1532278連鎖不平衡之SNP。在一些實施例中，連鎖不平衡係D'量度或 r^2 量度。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP

之間之D'量度係1.0。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.70 、0.80或0.90。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係1.0。

在一些實施例中，人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$ 或Abeta)抗體或其抗原結合片段在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段能夠結合纖維狀、寡聚及單體形式之 $A\beta$ 。在一些實施例中，抗體係IgG4抗體。在具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含六個超變區(HVR)，其中HVR-H1係SEQ ID NO:2，HVR-H2係SEQ ID NO:3，HVR-H3係SEQ ID NO:4，HVR-L1係SEQ ID NO:6，HVR-L2係SEQ ID NO:7，且HVR-L3係SEQ ID NO:8。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:5且包含重鏈可變區之重鏈及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9且包含輕鏈可變區之輕鏈。在特定實例中，抗體係克雷內治單抗。在一些實施例中，抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗(aducanumab)及剛奈魯單抗(gantenerumab)。

在一個態樣中，本發明提供預測患有AD之個體是否可能響應於包含抗 $A\beta$ 抗體或其抗原結合片段之治療的方法。在一些實施例中，方法包含測定來自個體之試樣中SNP rs1532278處之核苷酸的身份及當該含有至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之等位基因或其等效等位基因時，預測響應於包含抗 $A\beta$ 抗體或其抗原結合片段之治療的增加可能性。在一些實施例中，等效等位基因包含與rs1532278連鎖不平衡之SNP。在一些實施例中，連鎖不平衡係D'量度或 r^2 量度。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP

之間之D'量度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 1.0 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 1.0 。

在一些實施例中，抗A β 抗體係人類化單株抗類澱粉 β (A β 或Abeta)抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，人類化單株抗類澱粉 β (A β 或Abeta)抗體或其抗原結合片段在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段能夠結合纖維狀、寡聚及單體形式之A β 。在一些實施例中，抗體係IgG4抗體。在具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含六個超變區(HVR)，其中HVR-H1係SEQ ID NO:2，HVR-H2係SEQ ID NO:3，HVR-H3係SEQ ID NO:4，HVR-L1係SEQ ID NO:6，HVR-L2係SEQ ID NO:7，且HVR-L3係SEQ ID NO:8。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:5且包含重鏈可變區之重鏈及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9且包含輕鏈可變區之輕鏈。在特定實例中，抗體係克雷內治單抗。在一些實施例中，抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

在一個態樣中，本發明提供最佳化治療AD之治療效能的方法，其包含：測定患者之基因型，其中經測定攜帶至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因之患者更可能響應於利用抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療。在一些實施例中，CLUSTERIN等位基因係等效等位基因。在一些實施例中，CLUSTERIN

等位基因與rs1532278連鎖不平衡。在一些實施例中，等效等位基因包含與rs1532278連鎖不平衡之SNP。在一些實施例中，連鎖不平衡係D'量度或 r^2 量度。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 1.0 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 1.0 。

在一些實施例中，抗A β 抗體係人類化單株抗類澱粉 β (A β 或Abeta)抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，人類化單株抗類澱粉 β (A β 或Abeta)抗體或其抗原結合片段在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段能夠結合纖維狀、寡聚及單體形式之A β 。在一些實施例中，抗體係IgG4抗體。在具體實施例中，抗體或其抗原結合片段包含六個超變區(HVR)，其中HVR-H1係SEQ ID NO:2，HVR-H2係SEQ ID NO:3，HVR-H3係SEQ ID NO:4，HVR-L1係SEQ ID NO:6，HVR-L2係SEQ ID NO:7，且HVR-L3係SEQ ID NO:8。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:5且包含重鏈可變區之重鏈及具有胺基酸序列SEQ ID NO:9且包含輕鏈可變區之輕鏈。在特定實例中，抗體係克雷內治單抗。在一些實施例中，抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

本發明提供之方法包含檢測CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因之存在及/或測定其身份。在一些實施例中，個體中CLUSTERIN等位基因

之存在包含測定來自個體之試樣中所提供之核酸在多型態處之核苷酸的身份。在一些實施例中，該核酸試樣包含DNA。在一些實施例中，該核酸試樣包含RNA。在一些實施例中，該核酸試樣經擴增。在一些實施例中，該核酸試樣藉由聚合酶鏈式反應擴增。在一些實施例中，該多型態係藉由聚合酶鏈式反應或測序檢測。在一些實施例中，該多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。在一些實施例中，該多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧(cyclen)聚丙烯醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙烯醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增(isothermal smart amplification)。在一些實施例中，患者中多型態處之核苷酸的身份係經由基因分型測定。在一些實施例中，基因分型係藉由PCR分析、序列分析或LCR分析實施。

提供用於實施本文所揭示方法之適宜試樣。因此，在一些實施例中，試樣係來自可分離基因組DNA之任一生物試樣，例如(但不限於)組織試樣、唾液試樣、臉頰拭子試樣、血液或含有基因組DNA之其他生物流體。在一些實施例中，試樣包含DNA。在一些實施例中，試樣包含

RNA。

本發明進一步提供適用於本文所揭示治療方法之醫藥調配物。醫藥調配物可經調配用於任一方便投與途徑(例如非經腸或靜脈內注射)，且通常除本發明之抗A β 以外將包括一或多種適合期望投與模式之可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑。在一些實施例中，本發明之抗體可經調配用於靜脈內投與。在一些實施例中，本發明之抗體可調配於精胺酸緩衝液中，例如精胺酸琥珀酸鹽緩衝液。緩衝液可含有一或多種表面活性劑，例如聚山梨醇酯。在某些實施例中，緩衝液濃度為50 mM或更高。在一些實施例中，pH係介於pH 4.5與7.0之間，例如pH 5.5。其他實施例闡述於本文中。醫藥調配物可包裝於單位劑型中以便於使用。

如本文所述，利用抗A β 抗體用於治療AD或其他類澱粉變性之治療可與其他療法組合，包括一或多種除克雷內治單抗以外之抗A β 抗體。其他療法之非限制性實例包括神經疾病藥物、皮質類固醇、抗生素及抗病毒劑。除雷內珠單抗以外之抗A β 抗體的非限制性實例包括索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

本文亦提供測定CLUSTERIN等位基因之存在的套組。在一個態樣中，本發明提供用於測定生物試樣中至少一種多型態之存在的套組，其包含用於檢測CLUSTERIN中至少一種多型態之存在之試劑及說明書，其中該多型態係包含SNP rs1532278之等位基因或等效等位基因。試劑及使用該套組之方法進一步闡述於本文中。

在另一態樣中，本發明提供試劑及該等試劑用於鑑別可能響應於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之療法的具有早期或輕度至中度AD之患者之活體外用途，其中(例如) CLUSTERIN中該多型態之存在鑑別患者更可

能響應於療法。因此，用於該等方法中之試劑包括能夠檢測在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因之試劑。

【圖式簡單說明】

圖1提供A β (1-42)之胺基酸序列(SEQ ID NO:1)，其中胺基酸13至24加下劃線。

圖2提供三個重鏈超變區之胺基酸序列(分別為HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3)及三個輕鏈區之胺基酸序列(分別為HVR-L1、HVR-L2、HVR-L3)。

圖3提供克雷內治單抗之重鏈之胺基酸序列(SEQ ID NO:5) (包含跨越SEQ ID NO:5之胺基酸1至112的重鏈可變區)及輕鏈之胺基酸序列(SEQ ID NO:9) (包含跨越SEQ ID NO:9之胺基酸1至112的輕鏈可變區)。SEQ ID NO:5及9中加下劃線者分別顯示對應於SEQ ID NO:2-4之三個重鏈HVR及對應於SEQ ID NO:6-8之三個輕鏈HVR的胺基酸序列。

圖4A-B提供登記於實例1中所述之臨床試驗之患者的匯總，根據每一臂(治療對安慰劑)中登記之患者的數量、ApoE4狀態(ApoE4陰性/ApoE4陽性)、AD之階段(輕度或中度)、及篩選時之MMSE評分、針對AD症狀之併用療法(conmed使用)之存在及類型進行製表。

圖5提供實例1中所述之臨床試驗的示意圖，其顯示投藥時間表、數量及途徑。

圖6A-B提供數據表，其顯示在治療臂及安慰劑臂中相對於基線在73週ADAS-Cog12評分之變化。圖6A提供患有輕度至中度AD、輕度AD、中度AD之患者及ApoE4陽性及陰性患者之數據。圖6B根據MMSE評分提

供患者之數據。

圖7提供患有輕度AD且MMSE評分介於20與26之間之患者用克雷內治單抗(深色實線)或安慰劑(淺色實線)治療之ADAS-Cog12評分變化之圖表。

圖8提供患有輕度至中度AD且MMSE評分介於18與26之間之患者用克雷內治單抗(深色實線)或安慰劑(淺色實線)治療之ADAS-Cog12評分變化之圖表。

圖9提供患有輕度至中度AD之ApoE4陽性患者利用克雷內治單抗(深色實線)或安慰劑(淺色實線)治療之ADAS-Cog12評分變化之圖表。

圖10提供在所有ApoE4陽性患者及患有輕度AD之患者利用克雷內治單抗(深色實線)或安慰劑(淺色實線)治療之ADAS-Cog12評分變化之圖表。

圖11提供患有輕度AD且MMSE評分介於22與26之間之患者利用克雷內治單抗或安慰劑治療之ADAS-Cog12評分變化之圖表。

圖12A-B提供數據表，其顯示在治療臂及安慰劑臂中相對於基線在73週CDR-SOB評分之變化。**圖12A**根據MMSE評分提供患者之CDR-SOB評分變化之數據。**圖12B**提供MMSE評分在18-26、20-26及22-26範圍內之患者的CDR-SOB評分以及CDR判斷與解決問題評分(CDR Judgment and Problem solving score)及CDR記憶評分之數據。

圖13提供患有輕度AD且MMSE評分為25或26之患者利用所指示克雷內治單抗或安慰劑治療之CDR-SOB評分變化的圖表。

圖14A-B提供提供登記於實例2中所述之臨床試驗之患者在基線及治療後之匯總，其包括不良事件數據(A)及顯示在臨床試驗中實施PET掃

描、MRI掃描及CSF取樣時之時間軸(B)。

圖15A-B提供顯示接受安慰劑(虛線)或克雷內治單抗(實線)之患者中之類澱粉含量(如藉由PET分析之florbetapir之成像所量測)的圖表(A)及接受安慰劑或克雷內治單抗之患者中CSF A β 含量的圖表(B)。

圖16提供顯示在治療臂或安慰劑臂中患有輕度至中度AD之患者的ADAS-Cog12評分改變的並列圖表。圖表(A)顯示SNP陰性之患者(即，無在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN基因之任一等位基因的患者)且圖表(B)顯示SNP陽性之患者(即，具有至少一個在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN基因之等位基因的患者)。

圖17提供顯示在治療臂或安慰劑臂中患有輕度至中度AD之ApoE4陽性患者中ADAS-Cog12評分變化之並列圖表。圖表(A)顯示SNP陰性之患者(即，無在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN基因之任一等位基因的患者)且圖表(B)顯示SNP陽性之患者(即，具有至少一個在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN基因之等位基因的患者)。

圖18提供顯示在治療臂或安慰劑臂中患有輕度AD之患者ADAS-Cog12評分變化的並列圖表。圖表(A)顯示SNP陰性之患者(即，無在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN基因之任一等位基因的患者)且圖表(B)顯示SNP陽性之患者(即，具有至少一個在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN基因之等位基因的患者)。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2014年2月8日提出申請之美國臨時申請案第61/937,472號、2014年3月27日提出申請之美國臨時申請案第61/971,499號、2014年6月10日提出申請之美國臨時申請案第62/010,265號及2014年11月19日提出申請之美國臨時申請案第62/082,013號之權益，上述申請案之內容皆以整體引用的方式併入本文中。

除非另外定義，否則本文所用之技術及科學術語具有與熟悉本發明所屬領域之技術者所通常所瞭解相同之含義。Singleton等人，Dictionary of Microbiology and Molecular Biology，第2版，J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994)，及March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure，第4版，John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)為熟悉此項技術者提供本申請案中所用許多術語之一般指南。

某些定義及縮寫

出於解釋本說明書之目的，將應用以下定義且若適宜，以單數使用之術語亦將包括複數且反之亦然。在下文所闡釋之任何定義與本文引用方式納入之任何文獻衝突之情況下，應以下文闡釋之定義為準。

除非上下文另外明確指明，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所用單數形式「一(a, an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，提及「一蛋白質」或「一抗體」分別包括複數種蛋白質或抗體；提及「一細胞」包括細胞之混合物，及諸如此類。

本說明書及隨附申請專利範圍中提供之範圍包括兩個終點及終點之間之所有點。因此，例如，2.0至3.0之範圍包括2.0、3.0及2.0與3.0之間之所有點。

本文所用之片語「實質上相似」或「實質上相同」表示兩個數值(通

常一者與本發明抗體相關且另一者與參考/比較抗體相關)之間之足夠高相似度，使得熟悉此項技術者認為該兩個值間之差異在藉由該等值(例如， K_d 值)所量測之生物學特性之背景下具有較小或不具有生物學及/或統計學顯著性。該兩個值間之差異係(例如)小於約50%、小於約40%、小於約30%、小於約20%、小於約10%，其隨參考/比較抗體之值而變化。

如本文所用，術語「試樣」或「測試試樣」係指自所關注個體獲得或源自該個體之含有已基於(例如)物理、生物化學、化學及/或生理特性表徵及/或鑑別之細胞及/或其他分子實體之組合物。在一個實施例中，該定義涵蓋血液及其他生物起源之液體試樣及組織試樣，例如生檢樣本或源自其之組織培養物或細胞。組織試樣之來源可為實體組織，例如來自新鮮、冷凍及/或保藏之器官或組織試樣或生檢或抽出物；血液或任何血液組分；體液；及來自個體之妊娠或發育中之任一時間之細胞或血漿。本文所用之術語「生物試樣」包括(但不限於)血液、血清、血漿、唾液、組織生檢(例如，肺試樣)及鼻試樣(包括鼻拭子或鼻息肉)。

術語「試樣」、「生物試樣」或「測試試樣」包括在獲得後以任何方式(例如藉由用試劑處理、增溶或富集某些組份(例如蛋白質或多核苷酸)或包埋於半固體或固體基質中用於切片目的)進行操作之生物試樣。出於本文之目的，組織試樣之「切片」意指組織試樣之單一部分或片，例如組織之薄片或自組織試樣切割之細胞。試樣包括(但不限於)全血、血液源細胞、血清、血漿、淋巴液、滑液、細胞提取物及其組合。在一個實施例中，試樣係臨床試樣。在另一實施例中，試樣用於診斷分析。

在一個實施例中，試樣係自個體或患者在用抗 $A\beta$ 抗體治療之前獲得。在另一實施例中，試樣係自個體或患者在用抗 $A\beta$ 抗體至少一次處理

之後獲得。

如本文所用，「參照試樣」係指用於比較目的之任何試樣、標準物或含量。在一個實施例中，參照試樣係自同一個體或患者之身體的健康及/或無疾病部分(例如，組織或細胞)獲得。在另一實施例中，參照試樣係自同一個體或患者之身體的未經處理組織及/或細胞獲得。在另一實施例中，參照試樣係自不為個體或患者之個體的身體的健康及/或無疾病部分(例如，組織或細胞)獲得。在再另一實施例中，參照試樣係自不為個體或患者之個體的身體的健康及/或無疾病部分(例如，組織或細胞)獲得。在再另一實施例中，參照試樣係自不為個體或患者之個體的身體的健康及/或無疾病部分(例如，組織或細胞)獲得。

在某些實施例中，參照試樣係在一或多個不同於獲得測試試樣之時間點來自同一個體或患者之單一試樣或組合的多重試樣。舉例而言，參照試樣係在早於獲得測試試樣之時間點自同一個體或患者獲得。在某些實施例中，參照試樣包括自一或多個不為個體或患者之個體獲得的以上針對術語「試樣」所定義之所有類型之生物試樣。在某些實施例中，參照試樣係自一或多個不為個體或患者之具有類澱粉變性(例如，阿茲海默症)之個體獲得。

在某些實施例中，參照試樣係來自一或多個不為個體或患者之健康個體之組合多重試樣。在某些實施例中，參照試樣係來自一或多個不為個體或患者之患有疾病或病症(例如，類澱粉變性，例如阿茲海默症)之個體的組合多重試樣。在某些實施例中，參照試樣係來自正常組織之混合RNA試樣或來自一或多個不為個體或患者之個體的混合血漿或血清試樣。

核酸試樣係自個體獲得之生物試樣分離。核酸試樣可使用標準技術自生物試樣分離。核酸試樣可用於測定多型態變體之存在的方法中。多型

態變體之存在或不存在可使用核酸試樣中所呈現之一個或兩個染色體補體來測定。核酸試樣中所呈現之兩個染色體補體中多型態變體之存在或不存在的測定可用於測定多型態變體之個體的接合子型式。

術語「小分子」係指分子量介於50道爾頓(Daltons)至2500道爾頓之間之有機分子。

術語「抗體」及「免疫球蛋白」(「Ig」)在最廣泛意義上可互換使用且包括(但不限於)單株抗體(例如，全長或完整單株抗體)、多株抗體、多價抗體、具有多表位特異性之抗體、單鏈抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體、三特異性抗體、四特異性抗體)及抗體之片段，前提條件係其展現期望之生物活性。該等抗體可為嵌合、人類化、人類、合成及/或親和力成熟抗體。該等抗體及產生其之方法更詳細地闡述於本文中。

「抗體片段」僅包含完整抗體之一部分，其中該部分較佳保留至少一種、且通常大部分或所有正常地與存在於完整抗體中之彼部分相關之功能。在一個實施例中，抗體片段包含完整抗體之抗原結合位點且因此保留結合抗原之能力。在另一實施例中，抗體片段(例如包含Fc區之一者)保留正常地與存在於完整抗體中之Fc區相關之生物學功能中之至少一者，例如FcRn結合、抗體半衰期調節、ADCC功能及補體結合。在一個實施例中，抗體片段係活體內半衰期實質上類似於完整抗體之單價抗體。例如，此一抗體片段可包含鏈接至能賦予片段活體內穩定性之Fc序列的抗原結合臂。抗體片段之實例包括(但不限於)Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙特異性抗體；直鏈抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及自抗體片段形成之多特異性抗體。

除非另有指示，否則本文所用之術語「靶標」係指來自任一脊椎動

物來源之任一天然分子，該脊椎動物來源包括哺乳動物，例如靈長類動物(例如人類)及齧齒類動物(例如，小鼠及大鼠)。該術語涵蓋「全長」未處理靶標以及自處理細胞產生之任一形式的靶標。該術語亦涵蓋靶標之天然存在之變體，例如，剪接變體或等位基因變體。

術語「類澱粉beta」、「 β -類澱粉」、「Abeta」、「類澱粉 β 」及「 $A\beta$ 」在本文中可互換使用，係指 β -分泌酶1(「BACE1」)裂解APP時產生之類澱粉前體蛋白(「APP」)、以及其修飾、片段及任何功能等效物之片段，包括(但不限於) $A\beta$ 1-40及 $A\beta$ 1-42。 $A\beta$ 已知以單體形式存在，且締合以形成寡聚物及纖維結構，可發現該等係類澱粉斑塊之組成成員。該等 $A\beta$ 肽之結構及序列已為熟悉此項技術者習知且產生該等肽或自大腦及其他組織提取其之方法闡述於(例如) Glenner及Wong, *Biochem Biophys Res. Comm.* 129: 885-890 (1984)中。此外， $A\beta$ 肽亦可以各種形式自市場購得。人類 $A\beta$ 1-42 之實例性胺基酸序列係 DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA (SEQ ID NO: 1)。

術語「抗靶標抗體」及「結合靶標之抗體」係指能以足夠親和性結合靶標使得抗體可用作靶向靶標之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗靶標抗體與不相關非靶標蛋白之結合程度小於該抗體與靶標之結合的約10%，如(例如)藉由放射免疫分析(RIA)或biacore分析所量測。在某些實施例中，結合至靶標之抗體的解離常數(Kd)係 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，抗靶標抗體結合在在不同物種之中保守之靶標的表位。

「抗A β 免疫球蛋白」、「抗A β 抗體」及「結合A β 之抗體」在本文中可互換使用，且係指特定結合至人類A β 之抗體。抗A β 抗體之非限制性實例係克雷內治單抗。抗A β 抗體之其他非限制性實例係索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

術語「克雷內治單抗」及「MABT5102A」在本文中可互換使用，且係指結合至單體、寡聚及纖維形式之A β 之特異性抗A β 抗體且其與CAS登記號1095207相關。在一個實施例中，該抗體包含闡釋於圖2中之HVR區序列。在另一此實施例中，該抗體包含：(1) HVR-H1，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 2；(2) HVR-H2序列，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 3；(3) HVR-H3序列，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 4；(4) HVR-L1序列，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 6；(5) HVR-L2序列，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 7；及(6) HVR-L3序列，其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 8。在另一實施例中，特異性抗A β 抗體包含具有圖3中所闡釋之胺基酸序列的VH及VL結構域。在另一此實施例中，該特異性抗A β 抗體包含包含胺基酸序列SEQ ID NO: 5之VH結構域及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 9之VL結構域。在另一實施例中，抗體係IgG4抗體。在另一此實施例中，IgG4抗體包含在其恆定結構域中使得絲胺酸228代替脯胺酸之突變。

如本文所用，術語「類澱粉變性」係指由類澱粉與類澱粉樣蛋白質引起或與其相關之疾病或病症之群且包括(但不限於)由呈單體、纖維或聚合狀態或三者之任一組合之類澱粉樣蛋白質之存活或活性(包括由類澱粉斑塊)引起之疾病及病症。該等疾病包括(但不限於)繼發性類澱粉變性及年齡相關性類澱粉變性，例如包括(但不限於)神經學病症之疾病，例如阿茲海默症(「AD」)；以認知記憶能力損失為特徵之疾病或病況，例如輕

度認知障礙(MCI)、路易體癡呆(Lewy body dementia)、唐氏症候群(Down's syndrome)、遺傳性腦出血併類澱粉變性(Dutch型)、關島帕金森-癡呆症候群(Guam Parkinson-Demential complex)；及基於類澱粉樣蛋白質或與其相關之其他疾病，例如進行性核上麻痺、多發性硬化；庫賈氏病(Creutzfeldt Jacob disease)、帕金森氏病、HIV相關之癡呆、ALS (肌萎縮性脊髓側索硬化)、包涵體肌炎(IBM)、成年發作型糖尿病、內分泌腫瘤及老年心臟澱粉樣變性病、及各種眼睛疾病，包括黃斑退化，包括黃斑變性、隱結(drusen)相關之視神經病變、青光眼及由於 β -類澱粉沈積所致之白內障。

青光眼係涉及視網膜神經節細胞(RGC)損失之視神經疾病之群，其特徵模式為視神經病變。RGC係自眼睛至大腦傳輸視覺信號之神經細胞。半胱天冬酶-3及半胱天冬酶-8 (細胞凋亡過程中之兩種主要酶)係在導致RGC細胞凋亡之過程中活化。半胱天冬酶-3裂解類澱粉前體蛋白(APP)以產生神經毒性片段，包括 $A\beta$ 。在沒有APP之保護效應之情形中， $A\beta$ 在視網膜神經節細胞層中之累積導致RGC死亡及不可逆之實例損失。

青光眼通常(但不總是)伴隨眼壓增加，此可係由房水循環或其引流阻塞而引起。儘管升高之眼內壓係發展青光眼之重要風險因素，但導致青光眼之決定性的眼內壓臨限值尚未定義。損害亦可能係由於重要的視神經纖維之血液供應較差、神經結構脆弱及/或神經纖維自身健康問題而引起。未治療之青光眼造成視神經之永久損害且因此視野損失，此可能發展為失明。

不同類型之青光眼可以分為隅角開放性青光眼(若病況為慢性的)或隅角閉鎖性青光眼(若急性青光眼突然發作)。青光眼通常影響兩隻眼睛，但

是疾病可在一隻眼睛中較另一隻眼睛中進展可更迅速。

慢性隅角開放性青光眼(COAG) (亦稱為原發性隅角開放性青光眼(POAG))係最常見類型之青光眼。COAG係由小樑網中微小阻塞而導致，此降低房水流出至舒萊姆氏(Schlemm)管之引流且使眼內壓(IOP)升高。POAG通常影響兩隻眼睛且與年齡以及陽性家族史密切相關。其發生率在老年人群中增加，此乃因眼睛引流機制可隨年齡而逐漸變得阻塞。受慢性隅角開放性青光眼影響之個體中眼內壓增加沒有伴隨任何症狀，直至中樞視覺區域感受到損害。

急性角閉鎖性青光眼(AACG)或隅角閉鎖性青光眼係相對少見類型之青光眼，其特徵在於眼內壓突然增加至35 mmHg至80 mmHg，此導致嚴重疼痛及不可逆的視力損失。壓力之突然增加係由於濾過隅角之閉鎖及引流通道之阻塞而引起。具有隅角狹窄之個體的隅角突然閉鎖之風險增加。AACG通常於一隻眼睛中發生，但風險存在於兩隻眼睛中。年齡、白內障及假性剝脫亦係風險因子素，此乃因其與晶狀體之增大以及角之擠塞或狹窄有關。突然的青光眼發作可與嚴重的眼睛疼痛及頭痛、眼部發炎、噁心、嘔吐及視力模糊有關。

混合或合併機制青光眼係隅角開放性及隅角閉鎖性青光眼之混合物或組合。它影響患有急性ACG患者(雷射虹膜切開術後角開放但仍然繼續需要醫藥以控制IOP)以及患有POAG或假性剝落性青光眼之患者，後者逐漸發展為角狹窄。

正常眼壓性青光眼(NTG) (亦稱為低眼壓性青光眼(LTG))之特徵在於進行性視神經損害及類似於在其他類型青光眼中所見之周邊視力損害；然而，眼內壓為正常範圍或甚至低於正常。

先天性(嬰兒)青光眼係相對罕見之遺傳型隅角開放性青光眼。引流區域之發育不足導致眼壓增加，此可因視神經損害而導致視力損失且導致眼睛變大。早期診斷及治療對於保護受該疾病影響之嬰兒及兒童的視力係至關重要的。

繼發性青光眼可係由於眼損傷、眼虹膜發炎(虹膜炎)、糖尿病、白內障或在膽固醇敏感性個體中使用膽固醇而引起。繼發性青光眼亦可與視網膜剝離或視網膜靜脈閉塞或阻塞相關。

色素性青光眼之特徵在於色素顆粒自虹膜剝離。該等顆粒導致眼睛引流系統阻塞，使得眼內壓升高並損害視神經。剝落性青光眼(假性剝脫)之特徵在於薄片狀材料於前囊膜上及眼角中沈積。薄片狀材料之累積阻塞引流系統並使得眼壓升高。

青光眼之診斷可以採用各種測試進行。壓力量測法藉由量測眼表面之緊張度或硬度來測定眼內壓力。若干類型之眼壓計可用於此測試，最常見者係壓平式眼壓計。角膜厚度法測定角膜之厚度，隨後量測眼內壓。前房角鏡檢查法允許檢查濾過隅角及眼睛之引流區域。若異常血管可阻斷房水離開眼睛之引流，則前房角鏡檢查法亦可以測定。眼膜曲率鏡法允許檢查視神經且可檢測神經纖維層下降或視神經盤之改變或該結構之壓痕(杯痕)，其可係由於眼內壓增加或軸突脫出而導致。前房角鏡檢查法亦可用於評價因血流較差或眼內壓升高而導致之神經損害。視野測試將視野繪圖，主觀上其可檢測青光眼損害至視神經之信號。此可由視野損失之特殊模式來代表。光學相干斷層掃描(神經纖維層損失之客觀量測)係經由光傳遞通過受損軸突組織之差異藉由觀察視神經纖維層之厚度(在青光眼中有所改變)來實施。

「結合相同表位之抗體」(作為參考抗體)係指在競爭分析中將參考抗體與其抗原之結合阻斷50%或更高之抗體，且反之，參考抗體在競爭分析中將該抗體與其抗原之結合阻斷50%或更高。實例性競爭分析提供於本文中。

如本文所用，術語「生物標記」一般係指分子，包括單核苷酸多型態(SNP)、蛋白質、碳水化合物結構或糖脂，其在哺乳動物組織或細胞中或其上之表現可藉由標準方法(或本文所揭示之方法)檢測且係哺乳動物細胞或組織對基於抑制補體(例如，補體之替代途徑)之治療方案之敏感性之預測、診斷及/或預後。視情況，當SNP (二元實體)使一群個體分層為應答者及非應答者時，測定SNP生物標記物。舉例而言，假定SNP具有兩個核苷酸G及A，其中A係風險等位基因，A等位基因之載體(例如AA或GA個體)響應於治療，而無A等位基因之個體(例如GG個體)則不響應。

如本文所用，「預測生物標記」鑑別之最可能響應於給定治療之患者的亞群體。

如本文所用，「預後生物標記物」係在未治療個體中指示可能的疾病過程之標記物。

如本文所用，術語「單核苷酸多型態」(在本文中亦稱為「SNP」)係指在DNA序列內導致遺傳變異性之單一鹼基取代。基因組中在群體中可能存在多於一個序列處之核苷酸位置在本文中稱為「多型態位點」或「多型態」。多型態位點可為(例如)兩個或更多個核苷酸之核苷酸序列、插入核苷酸或核苷酸序列、刪除核苷酸或核苷酸序列或微衛星。長度為兩個或更多個核苷酸之多型態位點的長度可為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多、20或更多、30或更多、50或更多、75或更多、

100或更多、500或更多或約1000個核苷酸，其中區域內之所有或一些核苷酸序列不同。度上為單核苷酸之多型態位點在本文中稱為SNP。當在多型態位點處存在兩個、三個或四個交替核苷酸序列時，每一核苷酸序列稱為「多型態變體」或「核酸變體」。DNA序列中之每一可能變體稱為「等位基因」。在存在兩個多型態變體之情形中，來自群體之大多數試樣中呈現之多型態變體稱為「普遍等位基因」或「主要等位基因」，且在群體中較不普遍之多型態變體稱為「罕見等位基因」或「次要等位基因」。攜帶兩個普遍等位基因或兩個罕見等位基因之個體關於多型態係「純合的」。攜帶一個普遍等位基因及一個罕見等位基因之個體關於多型態係「雜合的」。借助C/G或A/T SNP，等位基因係模糊的且依賴於用於自基因分型平臺提取數據之鏈。借助該等C/G或A/T SNP，C或G核苷酸或A或T核苷酸可分別為風險等位基因或保護性等位基因且係藉由等位基因頻率之相關性來測定。與增加之疾病風險相關或與勝算比或 > 1 之相對風險相關之等位基因稱為「風險等位基因」或「效應等位基因」。風險等位基因或效應等位基因可為次要等位基因或主要等位基因。與降低之風險(或增加之自療法受益之可能性)相關之等位基因稱為「保護性等位基因」。保護性等位基因可為次要或主要等位基因。

如本文所用，「等效等位基因」或「替代性等位基因」係指預期行為類似於已公開等位基因之等位基因且係基於等位基因頻率及高 r^2 (≥ 0.6) 及/或高 D' (≥ 0.6) 利用已公開等位基因及/或本文所定義之所選SNP來選擇。在一個實施例中，高 r^2 係 ≥ 0.6 、0.7、0.8、0.9 或1.0。在一個實施例中，高 D' 係 ≥ 0.6 、0.7、0.8、0.9或1.0。

「連鎖不平衡」或「LD」在本文中使用時係指在不同基因座處未隨

機關聯(即，未與其頻率成比例的關聯)之等位基因。若等位基因為陽性連鎖不平衡，則該等等位基因比預期的更經常一起出現，其中假定統計獨立性。相反地，若等位基因為陰性連鎖不平衡，則等位基因比預期的更少一起出現，其中假定統計獨立性。「勝算比」或「OR」在本文中使用时係指具有標記物(等位基因或多型態)之個體的疾病幾率相對於無標記物(等位基因或多型態)之個體的疾病幾率之比率。「單倍型」在本文中使用时係指單一染色體上密切地充分鏈接以通常作為單元遺傳之等位基因之群。

可在雙鏈核酸之任一或兩個鏈上檢測多型態變體。同樣，多型態變體可位於基因之內含子或外顯子內或位於調節區之一部分內(例如啟動子、5'非翻譯區(UTR)、3'UTR)及DNA (例如基因組DNA (gDNA)及互補DNA (cDNA))、RNA (例如mRNA、tRNA及RRNA)或多肽中。多型態變化可導致或不會導致基因表現、多肽結構或多肽功能之可檢測差異。

術語「替代SNP」在本文中使用时係指預計行為類似於所選SNP之SNP且係基於類似等位基因頻率進行選擇且與所選SNP具有連鎖不平衡，如由 $r^2 \geq 0.6$ 及/或 $D' \geq 0.6$ 所量測。

術語「治療劑」係指用於治療疾病之任一試劑，包括(但不限於)治療疾病症狀之試劑。

如本文所用，「治療(treatment)」(及其語法變化形式，例如「treat」或「treating」)係指試圖改變正治療個體之自然病程之臨床幹預，且可在臨床病理學過程期間實施。治療之期望效應包括(但不限於)緩和或改善一或多種症狀、減小或延遲疾病之任何直接或非直接病理後果之出現或惡化、降低疾病進展之速率及改善或緩解疾病狀態。在一些實施例中，使用抗體來延遲疾病發生或減緩疾病進展。

如本文所用，術語「治療意外」係指投與第一劑量之治療劑之後發生之事件。舉例而言，「治療意外不良事件」係在臨床研究中第一劑量之治療時或之後鑑別出之事件。

「治療方案」係指在有或沒有添加第二藥劑之情形中劑量、投與頻率或治療持續時間之組合。

「有效治療方案」係指將為接受該治療之患者提供有益反應之治療方案。

「改善治療」係指改變治療方案，包括改變劑量、投與頻率或治療持續時間及/或添加第二藥劑。

試劑之「有效量」或「有效劑量」係指在所需時間段內有效達成期望結果之量或劑量。舉例而言，「治療有效量」係在所需時間段內有效治療所指示疾病、病況、臨床病理或症狀(即，以改善AD之進展過程及/或緩和及/或預防AD之一或多種症狀)之量。

本發明提供使用SNP或其他基於遺傳之機制作為預測生物標記物來預測對治療之反應且作為預後生物標記物以評價AD進展之方法、使用該等SNP或其他基於遺傳之機制來選擇治療方法之方法及使用該等SNP或其他基於遺傳之機制用於患者分層之方法，包括(但不限於)選擇用於臨床研究之患者或作出臨床治療決定。「患者分層」在本文中使用時係指個體之基因分型以測定響應於治療之可能性。實施基因分型以鑑別個體是否攜帶SNP。存在許多用於量測特定SNP基因型之方法。在一或多個SNP中攜帶突變之個體可藉由各種技術以DNA含量進行檢測，包括(但不限於) SNP陣列、Taqman、螢光極化、Sequenom (或如本文所述用於分析SNP之其他方法)。用於診斷之核酸可自患者之細胞獲得，例如來自血液、尿液、

唾液、組織生檢及屍體解剖材料。

基因組DNA可直接用於檢測或可在分析基因組DNA或轉錄物之前藉由使用PCR擴增。舉例而言，使來自個體之片段化單鏈DNA雜交至含有成百上千個固定獨特核苷酸探針序列之陣列。核苷酸探針序列經設計以靶向DNA序列(例如對於SNP，等位基因特異性探針用於鑑別及分析SNP之存在或不存在)。使用檢測系統來記錄並解釋固定探針與來自個體之DNA之間之雜交信號(探針或DNA皆經可檢測並量測之螢光團標記)。特定DNA序列之檢測可藉由各種方法達成，其包括(但不限於)雜交、RNAse保護、化學裂解、直接DNA測序或使用限制性酶、基因組DNA之南方墨點(Southern blotting)、原位分析、使試樣及對照核酸雜交至含有成百上千個寡核苷酸探針之高密度陣列(Cronin等人，Hum Mutat, 7(3): 244-55 (1996) (或如本文所述用於分析SNP之其他方法)。舉例而言，可使用微陣列鑑別基因突變(Shen等人，Mutat Res, 573(1-2): 70-82 (2005)))。該等基因測試可用於將個體群體分層為對抗A β 之治療具有不同反應性之亞群體。

如本文所用，術語「基因分型」係指測定個體之基因構成(「基因型」)之差異的方法，其包括(但不限於)檢測DNA插入或缺失之存在、多型態(SNP或其他方面)、等位基因(包括呈SNP形式之次要或主要或風險等位基因，藉由使用分析或生物分析(或如本文所述用於分析SNP之其他方法)檢查個體之DNA序列)。舉例而言，藉由測序或其他方法(例如，如本文所述用於分析SNP之其他方法)測定之個體的DNA序列可與另一個體之序列或參照序列相比較。基因分型之方法已為此項技術眾所周知(例如，如本文所述用於分析SNP之其他方法)，包括(但不限於)基因組DNA之限

制片段長度多型態鑑別(RFLP)、基因組DNA之隨機擴增多型態檢測(RAPD)、經擴增片段長度多型態檢測(AFLPD)、聚合酶鏈式反應(PCR)、DNA測序、等位基因特異性寡核苷酸(ASO)探針及雜交至DNA微陣列或珠粒。類似地，可應用該等技術來分析編碼SNP或其他遺傳因子之轉錄物。試樣可方便地使用聚合酶鏈式反應(PCR)分析、陣列雜交或使用DNA SNP晶片微陣列(其可自市場購得，包括DNA微陣列快照(DNA microarray snapshot))分析SNP。可利用微陣列來測定SNP存在或不存在於核酸試樣。微陣列可包括寡核苷酸，且用於製作及使用適於診斷之寡核苷酸微陣列之方法揭示於美國專利第5,492,806號；第5,525,464號；第5,589,330號；第5,695,940號；第5,849,483號；第6,018,041號；第6,045,996號；第6,136,541號；第6,152,681號；第6,156,501號；第6,197,506號；第6,223,127號；第6,225,625號；第6,229,911號；第6,239,273號；WO 00/52625；WO 01/25485；及WO 01/29259。

在一些實施例中，臨床醫師可使用基因分型來為最需要之個體指導適當治療程序。舉例而言，研究中之個體經基因分型並分類為(1) 有利地響應於治療之群體及(2) 未能顯著地響應於治療之群體，及(3) 不利地響應於治療之群體。基於該等結果，個體經基因分型以預測個體係可能有利地響應或是不響應治療。治療之臨床試驗的潛在參與者經篩選以鑑別最可能有利地響應於治療者。因此，可量測積極響應於藥物之個體中之藥物治療的有效性。因此，一個實施例係選擇納入治療之臨床試驗中之個體的方法，其包含以下步驟：(a) 自個體獲得核酸試樣，(b) 測定與對治療之陽性反應相關聯之多型態變體或與對治療無反應或降低之反應相關聯之多型態變體的存在。在另一實施例中，本發明包括選擇用於治療之個體的方法，

其包含以下步驟：(a) 自個體獲得核酸試樣，(b) 測定與對治療之陽性反應相關聯之多型態變體的存在及(c) 藉由投與該治療來治療該個體。

術語「等位基因特異性引子」或「AS引子」係指雜交至靶標序列之多於一個變體但能夠辨別靶標序列之變體的引子，由於僅具有一個變體，該引子在適宜條件下藉由核酸聚合酶有效延伸。利用靶標序列之其他變體，該延伸效率低或無效率。在延伸效率低或無效率之情形中，信號實質上強度較小或較佳地低於檢測限值。

術語「等位基因特異性探針」或「AS探針」係指雜交至靶標序列之多於一個變體但能夠辨別靶標序列之變體的探針，由於僅具有一個變體，生成可檢測信號。利用靶標序列之其他變體，該信號實質上強度較小或較佳地低於檢測限值。

術語「一級序列」係指多核苷酸或寡核苷酸中之核苷酸序列。核苷酸修飾(例如含氮鹼基修飾、糖修飾或其他主鏈修飾)不為一級序列之一部分。標記(例如，偶聯至寡核苷酸之發色團)亦不為一級序列之一部分。因此，兩個寡核苷酸可共用相同一級序列，但關於修飾及標記不同。

雜交反應之嚴格性可容易地由熟悉此項技術者確定，且通常係基於探針長度、洗滌溫度及鹽濃度之經驗計算。一般而言，較長探針需要較高溫度用於適當退火，而較短探針需要較低溫度。雜交通常依賴於在低於其熔融溫度之環境中存在互補鏈時變性DNA在退火之能力。探針與可雜交序列之間之期望同源性程度越高，可使用之相對溫度越高。因此，因而斷定越高之相對溫度將傾向於使反應條件越嚴格，而越低之溫度反應越不嚴格。對於雜交反應之嚴格性的額外細節及解釋，參見Ausubel等人，

Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience

Publishers, (1995)。

如本文所定義，「嚴格條件」或「高嚴格條件」可藉由以下鑑別：

(1) 採用低離子強度及高溫度用於洗滌，例如於50℃下採用0.015 M氯化鈉/0.0015 M檸檬酸鈉/0.1%十二烷基硫酸鈉；(2) 在雜交期間採用變性劑(例如甲醯胺)，例如於42℃下採用含有0.1%牛血清白蛋白之50% (v/v)甲醯胺/0.1% Ficoll/0.1%聚乙基吡咯啉酮/含有750 mM氯化鈉、75 mM檸檬酸鈉之50 mM磷酸鈉緩衝液(pH 6.5)；或(3) 於42℃下在採用以下之溶液中過夜雜交：50%甲醯胺、5 x SSC (0.75 M NaCl、0.075 M檸檬酸鈉)、50 mM磷酸鈉(pH 6.8)、0.1%焦磷酸鈉、5 x Denhardt溶液、超音波處理之鮭魚精DNA (50 µg/ml)、0.1% SDS及10%硫酸葡聚糖，其中於42℃下在0.2 x SSC (氯化鈉/檸檬酸鈉)中10分鐘洗滌，隨後於55℃下10分鐘由含有EDTA之0.1 x SSC組成之高度嚴格洗滌。

「中等嚴格條件」可如Sambrook等人，**Molecular Cloning: A Laboratory Manual**, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989所述鑑別，且包括使用不如彼等上述者嚴格之洗滌溶液及雜交條件(例如，溫度、離子強度及%SDS)。中等嚴格條件之實例係在37℃下於包含以下之溶液中培育過夜：20%甲醯胺、5 x SSC (150 mM NaCl、15 mM檸檬酸三鈉)、50 mM磷酸鈉(pH 7.6)、5 x Denhardt溶液、10%硫酸葡聚糖及20 mg/mL變性剪切鮭魚精DNA，隨後在約37-50℃下於1 x SSC中洗滌過濾器。熟悉此項技術者應瞭解如何根據需要調節溫度、離子強度等以適應諸如探針長度及諸如此類等因素。

「親和力」或「結合親和力」係指分子(例如，抗體)之單一結合位點與其結合配偶體(例如，抗原)間之非共價相互作用之總強度。除非另有說

明，否則本文所用「結合親和力」係指固有結合親和力，其反映結合對之成員(例如，抗體與抗原結合臂)之間之1:1相互作用。分子X對於其配偶體Y之親和力通常可由解離常數(Kd)表示。親和力可藉由此項技術已知之常用方法量測，包括本文所述之彼等，其中之任一者均可用於本發明之目的。用於量測結合親和力之特定說明性及實例性實施例闡述於本文中。

「親和力成熟」抗體係指與不具有改變之親代抗體相比在一或多個超變區(HVR)中具有一或多個該等改變之抗體，該等改變使得改良抗體對抗原之親和力。

如本文所用，術語「患者」係指期望治療之任何單一個體。在某些實施例中，患者在本文中係人類。

「個體」在本文中通常係人類。在某些實施例中，個體係非人類哺乳動物。實例性非人類哺乳動物包括實驗動物、馴養動物、寵物、運動動物及配種動物，例如，小鼠、貓、狗、馬及牛。通常，個體適合於治療，例如展示一或多種疾病指標。一般而言，該個體或患者適合於針對類澱粉變性(例如AD)之治療。在一個實施例中，該合格個體或患者係正經歷或已經歷AD之一或多種跡象、症狀或其他指標或已經診斷患有AD(例如無論係新診斷、先前診斷或處於發展AD風險中)者。AD之診斷可基於臨床病史、臨床檢查及建立之成像形式來進行。「患者」或「個體」在本文中包括正經歷或已經歷AD之一或多種跡象、症狀或其他指標之適合於治療之任何單一人類個體合格。意欲作為個體包括者係涉及臨床研究實驗中之個體、或涉及流行病學研究之個體或曾經作為對照之個體。個體先前可已經抗A β 抗體或其抗原結合片段或另一藥物治療，或未如此治療。個體可未經在開始本文之治療時所用之額外藥物治療，即，個體先前在「基線」

處(即，在本文之治療方法中投與第一劑量之抗A β 之前之設定時間點處，例如在開始治療之前篩選個體的當天)可未經(例如)抗A β 以外之療法進行治療。該等「未經治療之」個體通常認為係利用該等額外藥物治療之候選者。

如本文所用，個體之「壽命」係指在開始治療之後個體之剩餘生命。

如本文所用，術語「單株抗體」係指自實質上同源抗體之群體獲得之抗體，即，除可少量存在之可能天然突變外，構成該群體之個別抗體均相同。單株抗體具有高度特異性，係針對單一抗原。此外，與通常包括針對不同決定簇(表位)之不同抗體之多株抗體製劑不同，每一單株抗體針對抗原上之單一決定簇。

特定而言，本文單株抗體包括「嵌合」抗體，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與衍生自具體物種或屬具體抗體種類或亞類之抗體的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與衍生自另一物種或屬另一抗體種類或亞類之抗體的相應序列一致或同源；以及該等抗體之片段，只要其展現期望生物活性即可(美國專利第4,816,567號；及Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。

抗體「種類」係指重鏈所擁有之恆定結構域或恆定區之類型。存在5種主要類別之抗體：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且該等類別中之若干可進一步分成亞類(或「同種型」)，例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。對應於不同類別之免疫球蛋白之重鏈恆定結構域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

「人類化」形式之非人類(例如，鼠類)抗體係含有源自非人類免疫球

蛋白之最小序列之嵌合抗體。在大多數情況下，人類化抗體係如下人類免疫球蛋白(受體抗體)：其中來自受體超變區之殘基由來自非人類物種(例如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物)超變區(供體抗體)之具有期望特異性、親和力及能力之殘基代替。在一些情況下，人類免疫球蛋白之框架區(FR)殘基由相應的非人類殘基取代。此外，人類化抗體可包含受體抗體或供體抗體中不存在之殘基。實施該等修飾以進一步改良抗體特性。通常，人類化抗體應包含實質上全部的至少一個、且通常兩個可變結構域，其中全部或實質上全部超變環對應於非人類免疫球蛋白之超變環，且全部或實質上全部FR為人類免疫球蛋白序列之FR。人類化抗體視情況亦包含免疫球蛋白恆定區(Fc) (通常為人類免疫球蛋白恆定區)之至少一部分。其他細節參見Jones等人，*Nature* 321:522-525(1986)；Riechmann等人，*Nature* 332:323-329(1988)；及Presta，*Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596(1992)。亦參見以下綜述文章及其中列舉之參考文獻：Vaswani及Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1: 105-115 (1998)；Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995)；Hurle及Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994)。

「人類抗體」係包含對應於由人類或人類細胞所產生之抗體之胺基酸序列的胺基酸序列者及/或自利用人類抗體譜或人類抗體編碼序列之非人類源衍生者(例如使用本文所揭示之製備人類抗體之任一技術製得者)。該等技術包括(但不限於)篩選人類源組合文庫，例如噬菌體展示文庫(參見例如Marks等人，*J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991)及Hoogenboom等人，*Nucl. Acids Res.*, 19: 4133-4137 (1991))；使用人類骨髓瘤及小鼠-人類雜交骨髓瘤細胞系用於產生人類單株抗體(參見例如Kozbor *J.*

Immunol., 133: 3001 (1984) ; Brodeur 等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第55-93頁(Marcel Dekker公司, New York, 1987); 及Boerner等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)); 及在能夠在不產生內源免疫球蛋白之情況下產生所有人類抗體譜之轉基因動物(例如, 小鼠)中生成單株抗體(參見例如Jakobovits等人, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 90: 2551 (1993); Jakobovits等人, *Nature*, 362: 255 (1993); Bruggermann等人, *Year in Immunol.*, 7: 33 (1993))。人類抗體之此定義明確排除包含來自非人類動物之抗原結合殘基之人類化抗體。

「經分離」抗體係已經鑑別並自其自然環境組份中分離及/或回收之抗體。其自然環境之污染組份係將干擾抗體之診斷或治療用途之材料, 且可包括酶、激素及其他蛋白質性溶質或非蛋白質性溶質。在一些實施例中, 將抗體純化至大於95%或99%之純度, 如藉由例如電泳(例如, SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如, 離子交換或反相HPLC)所測定。關於評價抗體純度之方法之綜述, 參見例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

術語「可變區」或「可變結構域」係指抗體重鏈或輕鏈中參與抗體與抗原結合之結構域。天然抗體之重鏈及輕鏈之可變結構域(分別為VH及VL)通常具有相似結構, 其中各結構域包含四個保守框架區(FR)及三個超變區(HVR)。(參見例如Kindt等人, *Kuby Immunology*, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91頁(2007)。)單一VH或VL結構域可足以賦予抗原結合特異性。此外, 結合具體抗原之抗體可使用來自結合該抗原之抗體的VH或VL結構域分離以分別篩選互補VL或VH結構域文庫。參見例如Portolano等人, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson等人,

Nature 352:624-628 (1991)。

術語「超變區」、「HVR」或「HV」在本文中使用时係指抗體可變結構域中序列超變及/或形成結構上界定環之區域。通常，抗體包含6個超變區；3個位於VH中(H1、H2、H3)，且3個位於VL中(L1、L2、L3)。本文使用且涵蓋許多超變區之描述。Kabat互補決定區(CDR)係基於序列可變性且使用最為廣泛(Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。而Chothia涉及結構環之位置(Chothia及Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。AbM超變區代表Kabat CDR與Chothia結構環之間的折衷且用於Oxford Molecular之AbM抗體建模軟體中。「接觸」超變區係基於對可獲得複雜晶體結構之分析。來自該等HVR中每一者之殘基係如下所述。

環	Kabat	AbM	Chothia	Contact
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat編號)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia編號)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

超變區可包含如下「經延伸超變區」：VL中之24-36或24-34 (L1)、46-56 或 49-56 或 50-56 或 52-56 (L2) 及 89-97 (L3) 以及 VH 中之 26-35 (H1)、50-65或49-65 (H2)及93-102、94-102或95-102 (H3)。對於該等定義中之每一者，根據Kabat等人(見上文)對可變結構域殘基進行編號。

「框架」或「FR」殘基係彼等除本文所定義超變區殘基以外之可變

結構域殘基。可變結構域之FR通常由4個FR結構域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，HVR及FR序列通常出現於VH（或VL）中之下列序列中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

出於本文目的，「受體人類框架」係包含源自人類免疫球蛋白框架或人類共有框架之輕鏈可變結構域(VL)框架或重鏈可變結構域(VH)框架之胺基酸序列之框架，如下文所定義。「源自」人類免疫球蛋白框架或人類共有框架之受體人類框架可包含其相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化之數目為10或更小、9或更小、8或更小、7或更小、6或更小、5或更小、4或更小、3或更小或2或更小。在一些實施例中，VL受體人類框架之序列與VL人類免疫球蛋白框架序列或人類共有框架序列一致。

「人類共有框架」係代表在選擇人類免疫球蛋白VL或VH框架序列中最普遍存在之胺基酸殘基之框架。通常，人類免疫球蛋白VL或VH序列選自可變結構域序列之亞組。通常，序列之亞組係如Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第1-3卷所述之亞組。

術語「類澱粉相關之成像異常-水腫」或「ARIA-E」涵蓋腦血管源性腦水腫及回間溝滲出(sulcal effusion)。

術語「類澱粉相關之成像異常-出血」或「ARIA-H」涵蓋微出血及中樞神經系統之表層鐵質沈著症。

「脂蛋白元E4載體」或「ApoE4載劑」在本文中與「脂蛋白元E4陽性」或「ApoE4陽性」可互換使用，其係指具有至少一個脂蛋白元E4（或「ApoE4」）等位基因之個體。ApoE4等位基因為零之個體在本文中稱為

「ApoE4陰性」或「ApoE4非載體」。亦參見Prekumar,等人，1996, Am. J Pathol. 148:2083-95。

術語「腦血管源性腦水腫」係指血管內流體或蛋白質在大腦之細胞內或細胞外空間中之過度累積。腦血管源性腦水腫可藉由(例如)大腦MRI (包括但不限於FLAIR MRI)來檢測，且可為無症狀的(「無症狀血管源性腦水腫」)或與神經症狀相關，例如錯亂、眩暈、嘔吐及昏睡(「症狀性血管源性腦水腫」)(參見Sperling等人，Alzheimer's & Dementia, 7:367, 2011)。

術語「腦大量出血」係指直徑多於約1 cm之區域的顱內出血或腦部出血。腦大量出血可藉由(例如)大腦MRI (包括但不限於T2*-加權GRE MRI)來檢測，且可為無症狀的(「無症狀大量出血」)或與諸如暫時或永久性局部運動或感官受損、運動失調、失語症及發音不良等症狀相關聯(「症狀性大量出血」)(參見例如Chalela JA, Gomes J. Expert Rev. Neurother. 2004 4:267, 2004及Sperling等人，Alzheimer's & Dementia, 7:367, 2011)。

術語「腦微出血」係指直徑小於約1 cm之區域的顱內出血或腦部出血。腦微出血可藉由(例如)大腦MRI (包括但不限於T2*-加權GRE MRI)來檢測，且可為無症狀的(「無症狀微出血」)或可潛在地與諸如暫時或永久性局部運動或感官受損、運動失調、失語症及發音不良等症狀相關聯(「症狀性微出血」)。參見例如Greenberg等人，2009, Lancet Neurol. 8:165-74。

術語「回間溝滲出」係指腦部槽或溝中之流體滲出。回間溝滲出可藉由(例如)大腦MRI (包括但不限於FLAIR MRI)來檢測。參見Sperling等

人，Alzheimer's & Dementia, 7:367, 2011。

術語「中樞神經系統之表層鐵質沈著症」係指至腦部蛛網膜下腔之出血(bleeding或hemorrhage)且可藉由(例如)大腦MRI (包括但不限於T2*-加權GRE MRI)來檢測。中樞神經系統之表層鐵質沈著症之症狀指示包括感覺神經性耳聾、小腦運動失調及錐體路徵候(pyramidal signs)。參見Kumara-N, Am J Neuroradiol. 31:5, 2010。

如本文所用，術語「進展」係指疾病隨時間惡化。疾病之「進展速率(progression rate或rate of progression)」係指經診斷患有疾病之患者中該疾病隨時間進展之快慢。疾病之進展速率可由疾病之特定特性隨時間之可量測變化代表。若具有具體遺傳特性之患者的疾病狀態進展快於不具有該遺傳特性之患者，則說其具有或更可能具有「增加之進展速率」。另一方面，若響應於療法之患者當與其治療前之疾病狀態或未進行治療之其他患者相比時，其疾病進展在療法後減緩，則說其具有或更可能具有「降低之進展速率」。

如本文所用，「更可能響應」係指最可能展示減緩或阻止類澱粉變性(例如，AD)之進展的患者。關於AD，「更可能響應」係指利用治療最可能展示功能或認知損失之減少的患者。片語「響應於」在本發明之上下文中指示患有、懷疑患有或易於患有或經診斷患有本文所述病症之患者顯示對抗A β 治療之反應。

如本文所用，片語「選擇患者」或「鑑別患者」係指使用所生成關於患者之試樣中存在等位基因之資訊或數據來鑑別或選擇更可能受益於包含抗A β 抗體之治療的患者。所使用或生成之資訊或數據可呈任何形式(書面、口頭或電子)。在一些實施例中，使用所生成資訊或數據包括傳遞、

呈現、報告、儲存、發送、傳送、供應、傳輸、施配或其組合。在一些實施例中，傳遞、呈現、報告、儲存、發送、傳送、供應、傳輸、施配或其組合係藉由計算裝置、分析器單元或其組合來執行。在一些其他實施例中，傳遞、呈現、報告、儲存、發送、傳送、供應、傳輸、施配或其組合係由實驗室或醫學專業人士來執行。在一些實施例中，資訊或數據包括試樣中存在或不存在特定等位基因之指示。在一些實施例中，資訊或數據包括患者更可能響應於包含抗A β 之療法的指示。

「效應物功能」係指彼等可歸因於抗體之Fc區之生物活性，其可隨抗體同種型而有所變化。抗體效應物功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞調介之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；及B細胞活化。此項技術中已知野生型IgG4抗體具有比野生型IgG1抗體少之效應物功能。

術語「Fc區」在本文中用於定義免疫球蛋白重鏈中含有恆定區之至少一部分的C-末端區。該術語包括天然序列Fc區及變體Fc區。在一個實施例中，人類IgG重鏈Fc區自Cys226或自Pro230延伸至重鏈之羧基末端。然而，可存在或可不存在Fc區之C-末端離胺酸(Lys447)。除非在本文中另外指出，否則Fc區或恆定區中胺基酸殘基之編號係根據亦稱為EU指數之EU編號系統，如Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所述。

術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，其係指具有實質上類似於天然抗體結構之結構或具有含有如本文所定

義Fc區之重鏈的抗體。

術語「宿主細胞」、「宿主細胞系」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已引入外源性核酸之細胞，包括該等細胞之子代。宿主細胞包括「轉化體」及「經轉化細胞」，其包括原代經轉化細胞及自其衍生之子代(與傳代次數無關)。子代之核酸含量與親代細胞可不完全相同，但可含有突變。本文包括經篩選或選擇用於原始經轉化細胞中之具有相同功能或生物活性的突變體子代。

「免疫偶聯物」係偶聯至一或多個異源分子(包括(但不限於)細胞毒性劑)之抗體。

「經分離」核酸係指已與其天然環境之組份分離之核酸分子。分離核酸包括通常含有核酸分子之細胞中所含的核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於與其天然染色體位置不同之染色體位置處。

「編碼抗A β 抗體之分離核酸」係指編碼抗體重鏈及輕鏈(或其片段)之一或多個核酸分子，其包括單一載體或單獨載體中之該(等)核酸分子、及存在於宿主細胞中一或多個位置處之該(等)核酸分子。

如本文所用，術語「早期阿茲海默症」或「早期AD」(例如，「經診斷患有早期AD之患者」或「遭受早期AD之患者」)包括由於AD而具有輕度認知障礙(例如記憶缺失)之患者及具有AD生物標記之患者，例如類澱粉陽性患者。

如本文所用，術語「輕度阿茲海默症」或「輕度AD」(例如，「經診斷患有輕度AD之患者」)係指特徵在於MMSE評分為20至26之AD階段。

如本文所用，術語「輕度至中度阿茲海默症」或「輕度至中度AD」涵蓋輕度及中度AD二者，且特徵在於MMSE評分為18至26。

如本文所用，術語「中度阿茲海默症」或「中度AD」(例如，「經診斷患有中度AD之患者」)係指特徵在於MMSE評分為18至19之AD階段。

「裸抗體」係指未與異源部分(例如，其他治療部分)或放射性標記偶聯之抗體。裸抗體可存在於醫藥調配物中。

「天然抗體」係指具有不同結構之天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，天然IgG抗體係約150,000道爾頓之異四聚體糖蛋白，其由二硫鍵鍵結之兩條相同輕鏈及兩條相同重鏈組成。自N-至C-末端，每一重鏈具有可變區(VH)(亦稱為可變重鏈結構域或重鏈可變結構域)，隨後為三個恆定結構域(CH1、CH2及CH3)。類似地，自N-至C-末端，每一輕鏈具有可變區(VL)(亦稱為可變輕鏈結構域或輕鏈可變結構域)，隨後為恆定輕鏈(CL)結構域。基於抗體恆定結構域之胺基酸序列，可將該抗體之輕鏈指配為兩種類型中之一者，稱為卡帕(κ)及拉姆達(λ)。

術語「包裝插頁」用於指通常包括於治療產品之商業包裝內之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或關於治療產品之使用之警告的資訊。術語「包裝插頁」亦用於指通常包括於治療產品之商業包裝內之說明書，其含有關於期望用途、測試原理、試劑及製備及處置、樣本收集及製備、分析之校準及分析程序、性能及精確數據(例如，分析之靈敏性及專一性)之資訊。

關於參考多肽序列，「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對序列並引入空位(若需要)以達成最大序列一致性百分比之後，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基的百分比，且不將任何保守取代視為序列一致性之一部分。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的，比對可以熟悉此項技術者所熟知之各種方式來達成，例如使用可公

開獲得之電腦軟體，例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。彼等熟悉此項技術者可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較序列之全長範圍內達成最大比對所需要之任何算法。然而，出於本文目的，使用序列對比電腦程式ALIGN-2來產生胺基酸序列一致性%之值。ALIGN-2序列對比電腦程式係由Genentech公司設計，且原始碼已與使用者文件一起於美國版權局，Washington D.C., 20559中存檔，其中其以美國版權登記號TXU510087登記。ALIGN-2程式可自Genentech公司，South San Francisco, California公開獲得，或可自原始碼進行編譯。ALIGN-2程式應經編譯用於UNIX操作系統(包括數位UNIX V4.0D)中。所有序列比較參數均由ALIGN-2程式設定且不改變。

在採用ALIGN-2進行胺基酸序列比較之情形下，給定胺基酸序列A相對於(to)、與(with)或對(against)給定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性% (另一選擇，其可表達為相對於、與或對給定胺基酸序列B具有或包含一定胺基酸序列一致性%之既定胺基酸序列A)計算如下：

$$100 \text{ 乘以分數 } (X/Y)$$

其中X係在A與B之程式比對中由序列比對程式ALIGN-2評定為一致性匹配之胺基酸殘基數，且其中Y係B中胺基酸殘基之總數。應瞭解，倘若胺基酸序列A之長度不等於胺基酸序列B之長度，則A相對於B之胺基酸序列一致性%將不等於B相對於A之胺基酸序列一致性%。除非另有明確說明，否則本文所用之所有胺基酸序列一致性%的值皆係根據前面緊接段落中所述使用ALIGN-2電腦程式獲得。

術語「醫藥調配物」及「醫藥組合物」在本文中互換使用且係指如下製劑：其所呈現形式允許其中所含活性成份之生物活性有效，且不含對

將投與該調配物之個體具有不可接受毒性的其他組份。

「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成份外對個體無毒之成份。醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)緩衝液、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

如本文所用，術語「載體」係指能夠轉運與其連接之另一核酸的核酸分子。術語包括呈自複製核酸結構之載體，以及納入引入其之宿主細胞基因組中之載體。某些載體能夠引導與其可操作連接之核酸的表現。該等載體在本文中稱為「表現載體」。

「成像劑」係具有一或多種允許直接或間接檢測其存在及/或位置之性質的化合物。該等成像劑之實例包括蛋白質及納入允許檢測之經標記部分的小分子化合物。

「標記」係與分子偶合用於檢測或成像之標記物。該等標記之實例包括：放射性標記、螢光團、發色團或親和力標籤。在一個實施例中，標記係用於醫學成像之放射性標記，例如^{99m}Tc或¹¹¹In；或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱為磁共振成像，MRI)之自旋標記，例如碘-123 (再次)、碘-131、銥-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳、鐵等。

方法及組合物

本發明提供用於治療、預後、選擇及/或鑑別處於類澱粉變性(包括AD)之風險或患有類澱粉變性之患者的組合物及方法，該等患者將為利用抗A β 抗體治療之良好候選者。在一個態樣中，本發明部分地基於經改良之治療方法。

在某些實施例中，提供結合A β 之抗體。本發明之抗體可用於(例如)診斷或治療阿茲海默症(「AD」)及其他疾病。

實例性抗體

在一個態樣中，本發明提供結合A β 之經分離抗體。在某些實施例中，本發明提供可以良好親和力結合單體、寡聚及纖維形式之人類A β 之抗A β 抗體。在一個實施例中，抗A β 抗體係在A β 之殘基13-24內結合至A β 表位的抗體。在一個此實施例中，抗體係克雷內治單抗。

在一個實施例中，抗體包含闡釋於SEQ ID NO:5中之重鏈胺基酸序列及闡釋於SEQ ID NO:9中之輕鏈胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包含闡釋於SEQ ID NO:5中之胺基酸序列之胺基酸1至112之重鏈可變區及闡釋於SEQ ID NO:9中之胺基酸序列之胺基酸1至112之輕鏈可變區。在另一實施例中，抗體包含SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:9之HVR序列。在另一實施例中，抗體包含與SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:9之HVR序列具有95%、96%、97%、98%、或99%或更高一致性之HVR序列。

在任一以上實施例中，抗A β 抗體經人類化。在一個實施例中，抗A β 抗體包含任一以上實施例中之HVR，且進一步包含受體人類框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。

在另一態樣中，抗A β 抗體包含與胺基酸序列SEQ ID NO:5之胺基酸1至112具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之序列一致性的重鏈可變結構域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之一致性之VH序列相對於參考序列含有取代(例如，保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗A β 抗體保持結合A β 之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO: 5中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR以外之區域中

(即，在FR中)。視情況，抗A β 抗體包含SEQ ID NO: 5之VH序列，包括該序列之翻譯後修飾。

在另一態樣中，提供抗A β 抗體，其中該抗體包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 9之胺基酸1至112具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之序列一致性之輕鏈可變結構域(VL)。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列相對於參考序列含有取代(例如，保守取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗A β 抗體保留結合A β 之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO: 9中總共1至10個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR以外之區域中(即，在FR中)。視情況，抗A β 抗體包含SEQ ID NO: 9中之VL序列，包括該序列之翻譯後修飾。

在另一態樣中，提供抗A β 抗體，其中該抗體包括如上文所提供任一實施例中之VH及如上文所提供任一實施例中之VL。

在其他態樣中，本發明提供與本文所提供抗A β 抗體結合相同表位之抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供與包含SEQ ID NO:5中之VH序列及SEQ ID NO:9中之VL序列之抗A β 抗體結合至相同表位之抗體。

在本發明之其他態樣中，任一以上實施例之抗A β 抗體係單株抗體，包括嵌合、人類化或人類抗體。在一個實施例中，抗-A β 抗體係抗體片段，例如Fv、Fab、Fab'、scFv、雙鏈抗體或F(ab')₂片段。在另一實施例中，抗體係全長抗體，例如完整IgG4抗體或本文所定義之其他抗體類別或同種型。在另一實施例中，抗體係雙特異性抗體。

在其他態樣中，任一以上實施例之抗A β 抗體可單獨或組合納入任一

特徵，如下文在部分1-7中所述。

在一個實施例中，抗A β 抗體包含包含胺基酸序列SEQ ID NO:6之HVR-L1；包含胺基酸序列SEQ ID NO:7之HVR-L2；包含胺基酸序列SEQ ID NO: 8之HVR-L3；包含胺基酸序列SEQ ID NO:2之HVR-H1；包含胺基酸序列SEQ ID NO: 3之HVR-H2；及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 4之HVR-H3。

在另一實施例中，抗體包含重鏈及輕鏈序列SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:9。

在另一實施例中，抗體包含SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:9中之可變區序列。

在任一以上實施例中，抗A β 抗體可經人類化。在一個實施例中，抗A β 抗體包含任一以上實施例中之HVR，且進一步包含受體人類框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。

1. 抗體親和力

在某些實施例中，本文所提供抗體之解離常數(Kd)為 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{ nM}$, $\leq 10\text{ nM}$, $\leq 1\text{ nM}$, $\leq 0.1\text{ nM}$, $\leq 0.01\text{ nM}$, 或 $\leq 0.001\text{ nM}$ (例如， 10^{-8} M 或以下，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。

在一個實施例中，藉由放射性標記之抗原結合分析(RIA)來量測Kd，其係使用所關注抗體之Fab形式及其抗原如下列分析中所述來實施。Fab對抗原之溶液結合親和力係藉由以下量測：在滴定系列之未標記抗原之存在下，使Fab與最低濃度之(^{125}I)標記抗原達到平衡，然後利用抗Fab抗體塗佈板捕獲所結合抗原(參見例如Chen等人，J. Mol. Biol. 293:865-881(1999))。為建立該分析之條件，將MICROTITER®多孔板(Thermo

Scientific)利用5 $\mu\text{g/ml}$ 存於50 mM碳酸鈉(pH 9.6)中之捕獲用抗Fab抗體(Cappel Labs)塗佈過夜，且隨後在室溫下(大約23°C)利用存於PBS中之2% (w/v)牛血清白蛋白阻斷2至5小時。在非吸收性板(Nunc #269620)中，將100 pM或26 pM [^{125}I]抗原與所關注Fab混合之系列稀釋液混合(例如，與Presta等人，Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)中對抗VEGF抗體Fab-12之評估一致)。然後將所關注Fab培育過夜；然而，可繼續培育更長時間(例如，約65小時)以確保達到平衡。然後，將混合物轉移至捕獲板以在室溫下進行培育(例如，1小時)。然後去除溶液且使用存於PBS中之0.1%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20®)將板洗滌8次。在板已乾燥時，添加150 μl /孔之閃爍液(MICROSCINT-20 TM ; Packard)，且在TOPCOUNT TM γ 計數器(Packard)上對該等板進行計數達10分鐘。選擇得到小於或等於20%之最大結合之每一Fab的濃度用於競爭性結合分析。

根據另一實施例，Kd係使用表面電漿共振分析來量測，該分析係在25°C下使用BIACORE®-2000或BIACORE ®-3000 (BIAcore有限公司，Piscataway，NJ)利用約10個反應單元(RU)之固定化抗原CM5晶片進行。簡言之，按照供應商說明書使用N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)來活化羧甲基化之葡聚糖生物感測器晶片(CM5，BIACORE公司)。使用10 mM乙酸鈉(pH 4.8)將抗原稀釋至5 $\mu\text{g/ml}$ (約0.2 μM)，然後以5 μl /分鐘之流速注射以達成約10個反應單位(RU)之偶聯蛋白。注射抗原後，注射1 M乙醇胺以阻斷未反應之基團。對於動力學量測，在25°C下以約25 $\mu\text{l/min}$ 之流速注射Fab存於含有0.05%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20TM)表面活性劑之PBS (PBST)中之兩倍連續稀釋液(0.78 nM至500 nM)。締合速率(kon)及解離速率(koff)係使用

簡單一對一Langmuir結合模型(BIACORE®評估軟體3.2版)藉由同時擬合結合及解離感測圖來計算。以比率 k_{off}/k_{on} 之形式來計算平衡解離常數(Kd)。例如，參見Chen等人，J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)。若藉由上述表面電漿共振分析測得之締合速率超過 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ，則締合速率可藉由使用螢光猝滅技術進行測定，該技術在25°C下於增加濃度之抗原存在下量測存於PBS (pH 7.2)中之20 nM抗原抗體(Fab形式)之螢光發射強度之增加或降低(激發= 295 nm；發射= 340 nm，16 nm帶通)，如於分光光度計中所量測，例如帶有攪拌比色杯之停流裝備之分光光度計(Aviv Instruments) 或 8000- 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計(ThermoSpectronic)。

2. 抗體片段

在某些實施例中，本文所提供抗體係抗體片段。抗體片段包括(但不限於) Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv及scFv片段、及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人Nat. Med. 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見例如 Pluckthün, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，第113卷，Rosenburg及Moore編輯(Springer-Verlag, New York)，第269-315頁(1994)；亦參見WO 93/16185；及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含補救受體結合表位殘基且具有增加活體內半衰期之Fab及F(ab')₂片段的論述，參見美國專利第5,869,046號。

雙特異性抗體係具有兩個抗原結合位點之可為二價或雙特異性之抗體片段。例如，參見EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人，Nat. Med. 9:129-134 (2003)；及Hollinger等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA

90: 6444-6448 (1993)。三鏈抗體及四鏈抗體亦闡述於Hudson等人，Nat. Med. 9:129-134 (2003)中。

單一結構域抗體係包含抗體之重鏈可變結構域之全部或一部分或輕鏈可變結構域之全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單一結構域抗體係人類單一結構域抗體(Domantis公司，Waltham, MA；例如，參見美國專利第6,248,516 B1號)。在某些實施例中，兩個或更多個單一結構域抗體可接合在一起以形成具有多價親和力之免疫球蛋白構築體(即，第一單一結構域抗體之N-或C-末端可融合或以其他方式接合至第二單一結構域抗體之N-或C-末端)。

可藉由各種技術來製備抗體片段，包括(但不限於)蛋白水解消化完整抗體以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌(*E. coli*)或噬菌體)來產生，如本文所述。

3. 嵌合及人類化抗體

在某些實施例中，本文所提供抗體係嵌合抗體。某些嵌合抗體闡述於(例如)美國專利第4,816,567號及Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗體包括非人類可變區(例如，源自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(例如猴子)之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體係類別或亞類已自親代抗體發生改變之「類別轉換」抗體。嵌合抗體包含其抗原結合片段。

在某些實施例中，嵌合抗體係人類化抗體。通常，將非人類抗體人類化以降低對人類之免疫原性，而保持親代非人類抗體之特異性及親和力。通常，人類化抗體包含一或多個可變結構域，其中HVR (例如，CDR)(或其部分)係源自非人類抗體，且FR(或其部分)係源自人類抗體序

列。人類化抗體視情況亦可包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如，產生HVR殘基之抗體)之相應殘基取代以(例如)恢復或改良抗體特異性或親和力。

人類化抗體及其製備方法綜述於(例如) Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)中，且進一步闡述於(例如)以下文獻中：Riechmann等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen等人*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (闡述SDR (a-CDR)接枝)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (闡述「表面重塑」)；Dall'Acqua等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (闡述「FR改組」)；及Osbourn等人，*Methods* 36:61-68 (2005)及Klimka等人，*Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (闡述「導向選擇」途徑至FR改組)。

可用於人類化之人類框架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合」方法選擇之框架區(例如，參見Sims等人，*J. Immunol.* 151:2296 (1993))；源自具有輕鏈或重鏈可變區之特定亞組之人類抗體之共有序列的框架區(例如，參見Carter等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及Presta等人，*J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)框架區或人類種系框架區(例如，參見Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及源自篩選用FR文庫之框架區(例如，參見Baca等人，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 人類抗體

在某些實施例中，本文所提供抗體係人類抗體。可使用此項技術已知之各種技術來產生人類抗體。人類抗體概述於 van Dijk 及 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 及 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008) 中。

可藉由向轉基因動物投與免疫原來製備人類抗體，該轉基因動物已經改良以產生完整人類抗體或具有響應於抗原挑戰之人類可變區的完整抗體。此等動物通常含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分，該等基因座代替內源免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源免疫球蛋白基因座通常已不活化。關於自轉基因動物獲得人類抗體之方法的綜述，參見 Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。例如，亦參見美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號，其闡述 XENOMOUSE™ 技術；美國專利第 5,770,429 號，其闡述 HUMAB® 技術；美國專利第 7,041,870 號，其闡述 K-M MOUSE® 技術；及美國專利申請公開案第 US 2007/0061900 號，其闡述 VELOCIMOUSE® 技術。可進一步(例如)藉由與不同人類恆定區組合來修飾由此等動物產生之完整抗體的人類可變區。

人類抗體亦可藉由基於雜交瘤之方法來製備。已闡述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞系。(例如，參見 Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*，第 51-63 頁 (Marcel Dekker 公司，New York, 1987)；及 Boerner 等人，*J. Immunol.*, 147: 86 (1991))。經由人類 B 細胞雜交瘤技術產生之人類抗體亦闡述於 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 中。額外方法包括彼

等闡述於(例如)美國專利第7,189,826號(闡述來自雜交瘤細胞系之單株人類IgM抗體之產生)及Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)(闡述人類-人類雜交瘤)中者。人類雜交瘤技術(三源雜交瘤(Trioma)技術)亦闡述於Vollmers及Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005)以及Vollmers及Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)中。

人類抗體亦可藉由分離選自人類源噬菌體展示文庫之Fv純系可變結構域序列來生成。然後，此等可變結構域序列可與期望之人類恆定結構域組合。自抗體文庫選擇人類抗體之技術闡述於下文中。

5. 文庫衍生之抗體

可藉由自組合文庫篩選具有一或多種期望活性之抗體來分離本發明抗體。舉例而言，業內已知用於產生噬菌體展示文庫及自此等文庫篩選具有期望結合特性之抗體的各種方法。此等方法可參見(例如) Hoogenboom等人, Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人編輯, Human Press, Totowa, NJ, 2001), 且進一步闡述於(例如)以下中: McCafferty等人, Nature 348:552-554; Clackson等人, Nature 352:624-628 (1991); Marks等人, J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks及Bradbury, Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo編輯, Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu等人, J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee等人, J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); 及Lee等人, J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)。

在某些噬菌體展示方法中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)來單獨選殖VH

及VL譜且將其隨機重組於噬菌體文庫中，然後可篩選結合抗原之噬菌體，如Winter等人，Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)中所述。噬菌體通常展示呈單鏈Fv (scFv)片段或呈Fab片段之抗體片段。來自免疫化源之文庫可向免疫原提供高親和力抗體而無需構築雜交瘤。或者，可選殖天然譜(例如，自人類)以向各種無任何免疫之非自體抗原亦及自體抗原提供單一抗體源，如由Griffiths等人，EMBO J, 12: 725-734 (1993)所述。最後，亦可以合成方式藉由以下製得天然文庫：選殖來自幹細胞之未重排V-基因片段，且使用含有隨機序列之PCR引物編碼高度可變CDR3區並在活體外達成重排，如由Hoogenboom及Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)所述。闡述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括(例如)：美國專利第5,750,373號、及美國專利公開案第2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

本文中將自人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段視為人類抗體或人類抗體片段。

6. 多特異性抗體

在某些實施例中，本文所提供之抗體係多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體係對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在某些實施例中，結合特異性中之一者係關於A β 且另一者係關於任一其他抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合至A β 之兩個不同表位。雙特異性抗體亦可用於將細胞毒性劑局域化至細胞。雙特異性抗體可以全長抗體或抗體片段形式製得。

製備多特異性抗體之技術包括(但不限於)重組共表現兩個具有不同特異性之免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(參見Milstein及Cuello, Nature 305: 537 (1983))、WO 93/08829及Traunecker等人, EMBO J. 10: 3655 (1991))及「隆凸於孔洞中(knob-in-hole)」改造(例如, 參見美國專利第5,731,168號)。亦可藉由以下方式來製備多特異性抗體: 改造用於製備抗體Fc-異源二聚分子之靜電牽引效應(WO 2009/089004A1); 使兩個或更多個抗體或片段交聯(例如, 參見美國專利第4,676,980號及Brennan等人, Science 229: 81 (1985)); 使用白胺酸拉鍊產生雙特異性抗體(例如, 參見Kostelny等人, J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)); 使用用於製備雙特異性抗體片段之「雙鏈抗體」技術(例如, 參見Hollinger等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)); 及使用單鏈Fv (scFv)二聚體(例如, 參見Gruber等人, J. Immunol. 152:5368 (1994)); 及製備三特異性抗體(例如, 如Tutt等人, J. Immunol. 147: 60 (1991)中所述)。

本文亦包括以具有三個或更多個功能抗原結合位點之經改造抗體(包括「章魚抗體 (Octopus antibodies) »)(例如, 參見 US 2006/0025576A1)。

本文之抗體或片段亦包括包含結合A β 以及另一不同抗原之抗原結合位點的「雙重作用之FAb」或「DAF」(例如, 參見US 2008/0069820)。

7. 抗體變體

在某些實施例中, 本發明涵蓋本文所提供抗體之胺基酸序列變體。例如, 可能期望改良抗體之結合親和力及/或其他生物學性質。抗體之胺基酸序列變體可藉由將適宜修飾引入至編碼抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此等修飾包括(例如)抗體胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入

及/或取代。可實施缺失、插入及取代之任一組合以達成最終構築體，前提為最終構築體具有期望特性，例如抗原結合性。

取代、插入及缺失變體

在某些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變體。用於取代突變誘發之所關注位點包括HVR及FR。保守取代係顯示於表1中之「保守取代」標題下。更多實質性變化顯示於表1中之「實例性取代」標題下，且參照胺基酸側鏈類別進一步闡述於下文中。可將胺基酸取代引入所關注抗體及經篩選具有期望活性之產物中，該期望活性係(例如)經保持/改良抗原結合、經降低免疫原性或經改良ADCC或CDC。

表1

原始殘基	實例性取代	保守取代
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 ; 正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ; 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

原始殘基	實例性取代	保守取代
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 ; 正白胺酸	Leu

可根據常見側鏈性質將胺基酸分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 鹼性：His、Lys、Arg；
- (5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；
- (6) 芳香族殘基：Trp、Tyr、Phe。

非保守性取代將使得需要將該等種類之一者之成員與另一種類交換。

一種類型之取代變體涉及取代親代抗體(例如人類化或人類抗體)之一或多個超變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變體相對於親代抗體在某些生物學性質(例如，增加之親和力、降低之免疫原性)中具有修飾(例如，改良)及/或實質上保持親代抗體之某些生物學性質。實例性取代變體係親和力成熟抗體。在某些實施例中，親和力成熟抗體將對靶標抗原具有納莫耳或甚至皮莫耳親和力。親和力成熟抗體係藉由此項技術中已知之程序產生，包括(例如)使用基於噬菌體展示之親和力成熟技術，例如本文所闡述者。簡言之，使一或多個HVR殘基突變且將變體抗體展示於噬菌

體上並針對特定生物學活性(例如結合親和力)進行篩選。亦已知其他程序。Marks等人，*Bio/Technology* 10:779-783 (1992)闡述藉由VH及VL結構域改組之親和力成熟。HVR及/或框架殘基之無規突變誘發係由以下闡述：Barbas等人 *Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813 (1994)；Schier等人，*Gene* 169:147-155 (1996)；Yelton等人 *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995)；Jackson等人，*J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995)；及Hawkins等人 *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)。

可對HVR作出變化(例如，取代)(例如)改良抗體親和力。該等改變可在HVR「熱點」(亦即，由在體細胞成熟過程期間以高頻率經歷突變之密碼子編碼的殘基)(例如，參見Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或SDR(a-CDR)中進行，其中測試所得變體VH或VL之結合親和力。藉由自二級文庫構築及重新選擇來達成親和力成熟已闡述於(例如)Hoogenboom等人，*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編輯，*Human Press, Totowa, NJ*, (2001))中。在親和力成熟之一些實施例中，藉由各種方法(例如，易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸引導之突變誘發)中之任一者將多樣性引入所選用於成熟之可變基因中。然後建立二級文庫。然後篩選文庫以鑑別具有期望親和力之任一抗體變體。引入多樣性之另一方法涉及HVR引導方法，其中將若干HVR殘基(例如，一次4-6個殘基)隨機化。可特定鑑別(例如，使用丙胺酸掃描突變誘發或建模)參與抗原結合之HVR殘基。特定而言，通常靶向CDR-H3及CDR-L3。

在某些實施例中，取代、插入或缺失可發生於一或多個HVR內，只要此等改變不會實質上降低抗體結合抗原之能力即可。例如，可在HVR

中進行不會實質上降低結合親和力之保守改變(例如，本文所提供之保守取代)。此等改變可位於HVR「熱點」或SDR外部。在上文所提供變體VH及VL序列之某些實施例中，每一HVR未經改變，或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

用於鑑別抗體之可經靶向用於突變誘發之殘基或區域的有用方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如由Cunningham及Wells (1989) Science, 244:1081-1085所述。在此方法中，鑑別殘基或靶標殘基之群(例如，諸如arg、asp、his、lys及glu等帶電殘基)，並由中性或帶負電荷胺基酸(例如，丙胺酸或聚丙胺酸)代替以確定是否影響抗體與抗原之相互作用。可在對初始取代顯示功能敏感性之胺基酸位置處引入其他取代。或者或另外，抗原-抗體複合物之晶體結構以鑑別抗體與抗原間之接觸點。可靶向此等接觸殘基及相鄰殘基作為取代候選物或將其排除。可篩選變體以確定其是否含有期望性質。

胺基酸序列插入包括胺基-及/或羧基末端融合物(長度在一個殘基至含有上百或更多殘基之多肽範圍內)、以及單一或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N-末端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變體包括酶(例如用於ADEPT)或延長抗體血清半衰期之多肽與抗體N末端或C末端之融合物。

糖基化變體

在某些實施例中，改變本文所提供之抗體以增加或降低抗體糖基化之程度。抗體糖基化位點之添加或缺失可藉由改變胺基酸序列使得產生或移除一或多個糖基化位點來方便地完成。

若抗體包含Fc區，則其所附接之碳水化合物可有所改變。由哺乳動

物細胞產生之天然抗體通常包含具支鏈、二分枝寡糖，其通常藉由N-鏈接附接至Fc區之CH2結構域的Asn297。例如，參見Wright等人，TIBTECH 15:26-32 (1997)。該寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接至雙觸角寡糖結構之「主幹」中之GlcNAc之岩藻糖。在一些實施例中，可修飾本發明抗體中之寡糖以產生具有某些改良性質之抗體變體。

在一個實施例中，提供具有缺乏附接(直接或間接)至Fc區之岩藻糖之碳水化合物結構的抗體變體。例如，此抗體中岩藻糖之量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖之量係藉由計算糖鏈內Asn297處之岩藻糖相對於附接至Asn 297之所有糖結構(例如，複雜、雜合及高甘露糖結構)之總和的平均量來測定，如藉由MALDI-TOF質譜法所量測，如(例如) WO 2008/077546中所闡述。Asn297係指位於Fc區中大約297位處之天冬醯胺殘基(Fc區殘基之Eu編號)；然而，由於抗體中之微小序列變化，故Asn297亦可位於297位上游或下游大約 ± 3 個胺基酸處，亦即，在位置294與300之間。此等岩藻糖基化變體可具有經改良ADCC功能。例如，參見美國專利公開案第US 2003/0157108號(Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo有限公司)。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺乏」抗體變體相關之公開案之實例包括：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等人，J.

Mol. Biol. 336: 1239-1249 (2004) ; Yamane-Ohnuki 等人 , Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004) 。能產生去岩藻糖基化抗體之細胞系之實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人 , Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986) ; 美國專利申請案第US 2003/0157108 A1 號 , Presta, L ; 及WO 2004/056312 A1 , Adams等人 , 尤其在實例11中) 及基因敲除細胞系 , 例如 α -1,6-岩藻糖基轉移酶基因FUT8剔除CHO細胞 (例如 , 參見Yamane-Ohnuki等人 , *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004) ; Kanda, Y. 等人 *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006) ; 及 WO2003/085107) 。

進一步提供二等分寡糖之抗體變體 , 例如 , 其中附接至抗體Fc區之二分枝寡糖由GlcNAc二等分。此等抗體變體可具有降低之岩藻糖基化及/或改良之ADCC功能。此等抗體變體之實例闡述於(例如) WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)、美國專利第6,602,684號(Umana等人)及 US 2005/0123546 (Umana等人)中。亦提供在附接至Fc區之寡糖中具有至少一個半乳糖殘基的抗體變體。此等抗體變體可具有經改良CDC功能。此等抗體變體闡述於(例如) WO 1997/30087 (Patel等人)、WO 1998/58964 (Raju, S.)及WO 1999/22764 (Raju, S.)中。

Fc區變體

在某些實施例中 , 可將一或多個胺基酸修飾引入本文所提供抗體之Fc區中 , 由此產生Fc區變體。Fc區變體可包含人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區) , 該序列在一或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾(例如取代)。

在某些實施例中 , 本發明涵蓋具有一些(但非全部)效應物功能之抗體

變體，此情況使其成為許多應用之合意候選物，在該等應用中抗體之活體內半衰期較為重要，但某些效應物功能(例如補體及ADCC)係不必要的或有害的。可實施活體外及/或活體內細胞毒性分析來確認CDC及/或ADCC活性之降低/消耗。舉例而言，可實施Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏FcγR結合能力(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcR α 結合能力。用於調介ADCC之原代細胞(NK細胞)僅表現FcλRIII，而單核細胞表現FcλRI、FcλRII及FcλRIII。FcR於造血細胞中之表現匯總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-492 (1991)之第464頁表3中。評估所關注分子之ADCC活性之活體外分析的非限制性實例闡述於美國專利第5,500,362號(例如，參見Hellstrom, I.等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見Bruggemann, M.等人，*J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者，可使用非放射性分析方法(例如，參見用於流式細胞術之ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology公司，Mountain View, CA)及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI))。可用於該等分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺傷(NK)細胞。或者或另外，可在活體內(例如，在諸如揭示於Clynes等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中之動物模型等動物模型中)評價所關注分子之ADCC活性。亦可實施C1q結合分析來確認抗體不能與C1q結合且因此缺少CDC活性。例如，參見WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為評價補體活化，可實施CDC分析(例如，參見Gazzano-Santoro等人，*J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S.等人，*Blood* 101:1045-

1052 (2003)；及 Cragg, M.S. 及 M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004))。亦可使用業內已知方法來實施FcRn結合及活體內清除/半衰期測定(例如，參見Petkova, S.B.等人，Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006))。

具有降低效應物功能之抗體包括彼等具有Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者的取代者(美國專利第6,737,056號)。該等Fc突變體包括在胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或更多者處具有取代之Fc突變體，包括在殘基265及297處經丙胺酸取代之所謂「DANA」Fc突變體(美國專利第7,332,581號)。

闡述具有改良或降低之與FcR之結合的某些抗體變體。(例如，參見美國專利第6,737,056號、WO 2004/056312及Shields等人，J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001))。

在某些實施例中，抗體變體包含具有一或多個改良ADCC之胺基酸取代之Fc區，例如，在Fc區之位置298、333及/或334處之取代(殘基之EU編號)。

在一些實施例中，Fc區有所改變，從而改變(亦即，改良或減小)C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例如，如美國專利第6,194,551號、WO 99/51642及Idusogie等人，J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)中所述。

具有延長之半衰期及改良之與新生Fc受體(FcRn)之結合的抗體(其負責將母體IgG轉移至胎中)(Guyer等人，J. Immunol. 117:587 (1976)及Kim等人，J. Immunol. 24:249 (1994))闡述於US2005/0014934A1 (Hinton等人)中。彼等抗體包含具有一或多個改良Fc區與FcRn之結合之取

代的Fc區。此等Fc變體包括彼等在以下Fc區殘基之一或多者處具有取代者：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434，例如，取代Fc區殘基434（美國專利第7,371,826號）。亦參見Duncan及Winter, Nature 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及關於Fc區變體之其他實例之WO 94/29351。

半胱胺酸改造之抗體變體

在某些實施例中，可能期望產生半胱胺酸改造之抗體，例如「thioMab」，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，經取代殘基在抗體之可及位點處出現。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基團由此位於抗體之可及位點處且可用於使抗體偶聯至其他部分(例如藥物部分或連接體-藥物部分)以產生免疫偶聯物，如本文進一步所述。在某些實施例中，下列殘基中之任一個或多個可經半胱胺酸取代：輕鏈之V205 (Kabat編號)、重鏈之A118 (EU編號)及重鏈Fc區之S400 (EU編號)。半胱胺酸改造之抗體可如(例如)美國專利第7,521,541號中所述來產生。

抗體衍生物

在某些實施例中，可進一步修飾本文所提供抗體以含有此項技術中已知且易於獲得之額外非蛋白質性部分。適於衍生抗體之部分包括(但不限於)水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙基吡咯啉酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)、及葡聚糖或聚(n-乙基基

吡咯啉酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化之多元醇(例如，甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛可因其在水中具有穩定性而在製造方面具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為具支鏈或不具支鏈。附接至抗體之聚合物的數目可有所變化，且若附接一個以上之聚合物，則其可為相同或不同分子。一般而言，衍生化所用聚合物之數量及/或類型可基於多種考慮因素來確定，其包括(但不限於)欲改良抗體之特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於界定條件下之療法等。

在另一實施例中，提供抗體及非蛋白質性部分之偶聯物，其可藉由暴露於輻射來選擇性加熱。在一個實施例中，非蛋白質性部分係碳奈米管(Kam等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任一波長，且包括(但不限於)如下波長之輻射：其不會危害正常細胞，但將非蛋白質性部分加熱至可將毗鄰抗體-非蛋白質性部分之細胞殺滅的溫度。

重組方法及組合物

抗體可使用重組方法及組合物來產生，例如如美國專利第4,816,567號中所述。在一個實施例中，提供編碼本文所述之抗A β 抗體之分離核酸。此核酸可編碼抗體之包含VL之胺基酸序列及/或包含VH之胺基酸序列(例如，抗體之輕鏈及/或重鏈)。在其他實施例中，提供一或多個包含此核酸之載體(例如，表現載體)。在其他實施例中，提供包含此核酸之宿主細胞。在一個此類實施例中，宿主細胞包含以下物質(例如，已經該等物質轉化)：(1)包含如下核酸之載體：其編碼包含抗體之VL之胺基酸序列及包含抗體之VH之胺基酸序列，或(2)包含編碼包含抗體之VL之胺基酸序

列之核酸的第一載體，及包含編碼包含抗體之VH之胺基酸序列之核酸的第二載體。在一個實施例中，宿主細胞係真核細胞，如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(例如，Y0、NS0、Sp20細胞)。在一個實施例中，提供製備抗A β 抗體之方法，其中該方法包含在適於表現抗體之條件下培養包含編碼如上文所提供抗體之核酸的宿主細胞，及視情況自宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收抗體。

對於抗A β 抗體之重組產生，分離(例如)如上文所述之編碼抗體之核酸並將其插入一或多個載體中以供進一步選殖及/或在宿主細胞中表現。此核酸可使用習用程序容易地分離並測序(例如，藉由使用能特異性結合編碼抗體之重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)。

用於選殖或表現編碼抗體之載體的適宜宿主細胞包括本文所述的原核或真核細胞。舉例而言，抗體可在細菌中產生，尤其在無需糖基化及Fc效應物功能時。關於抗體片段及多肽在細菌中之表現，例如，參見美國專利第5,648,237號、第5,789,199號及第5,840,523號(亦參見 Charlton, *Methods in Molecular Biology*，第248卷(B.K.C. Lo編輯，Humana Press, Totowa, NJ, 2003)，第245-254頁，其闡述抗體片段在大腸桿菌中之表現)。表現後，可以可溶部分自細菌細胞膏糊分離抗體且可將其進一步純化。

除原核生物外，真核微生物(例如絲狀真菌或酵母菌)亦係用於抗體編碼載體之適宜選殖或表現宿主，包括糖基化途徑已「經人類化」從而產生具有部分或完全人類糖基化模式之抗體的真菌及酵母菌菌株。參見 Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)及Li等人，*Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

用於表現糖基化抗體之適宜宿主細胞亦源自多細胞有機體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出可與昆蟲細胞聯合使用、尤其用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*)細胞之多種桿狀病毒株。

亦可利用植物細胞培養物作為宿主。例如，參見美國專利第 5,959,177 號、第 6,040,498 號、第 6,420,548 號、第 7,125,978 號及第 6,417,429 號(闡述產生轉基因植物中之抗體之 PLANTIBODIES™ 技術)。

亦可使用脊椎動物細胞作為宿主。例如，可使用適於懸浮液生長之哺乳動物細胞系。有用之哺乳動物宿主細胞系之其他實例係由 SV40 轉化之猴腎臟 CV1 細胞系(COS-7)；人類胚腎臟系(293 或 293 細胞，如(例如) Graham 等人，J. Gen Virol. 36:59 (1977) 中所述)；小倉鼠腎臟細胞(BHK)；小鼠支援細胞(TM4 細胞，如(例如) Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980) 中所述)；猴腎臟細胞(CV1)；非洲綠猴腎臟細胞(VERO-76)；人類宮頸癌細胞(HELA)；犬腎臟細胞(MDCK)；布法羅大鼠肝細胞(buffalo rat liver cell) (BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI 細胞，如(例如) Mather 等人，Annals N.Y. Acad. Sci. 383: 44-68 (1982) 中所述；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他有用哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR- CHO 細胞(Urlaub 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 及 Sp2/0。關於適於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞系之綜述，參見(例如) Yazaki 及 Wu，Methods in Molecular Biology，第 248 卷(B.K.C. Lo 編輯，Humana Press, Totowa, NJ)，第 255-268 頁(2003)。

分析

可藉由此項技術已知之各種分析來鑑別本文所提供之抗A β 抗體、篩選、或表徵其物理/化學性質及/或生物活性。

結合分析及其他分析

在一個態樣中，藉由(例如)已知方法(例如ELISA、西方墨點(Western blot)等)測試本發明抗體之抗原結合活性。

在另一態樣中，可使用競爭分析來鑑別與本文所述抗A β 抗體競爭結合A β 之抗體。在某些實施例中，此一競爭性抗體結合至由克雷內治單抗或其中特異性之另一抗A β 抗體之相同表位(例如，線性或構形表位)。映射抗體所結合表位之詳細實例性方法提供於Morris (1996) 「Epitope Mapping Protocols」, Methods in Molecular Biology 第66卷(Humana Press, Totowa, NJ)中。

在實例性競爭分析中，將成期望形式(例如，單體、寡聚或纖維)之固定化A β 培育於包含結合至A β (例如，克雷內治單抗)之第一標記抗體及用於測試其與第一抗體競爭結合至A β 之能力的第二未標記抗體之溶液中。第二抗體可存在於雜交瘤上清液中。作為對照，在包含第一標記抗體但不包含第二未經標記抗體之溶液中培育固定化A β 。在允許第一抗體與A β 結合之條件下培育後，去除過量未結合抗體，並量測與固定化A β 締合之標記的量。若與固定化A β 締合之標記的量在測試試樣中相對於對照試樣實質上減少，則此表明第二抗體與第一抗體競爭結合至A β 。參見Harlow及Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

活性分析

在一個態樣中，提供用於鑑別抗A β 抗體其生物活性(例如，克雷內治單抗之生物活性)之分析。生物活性可包括(但不限於)例如阻止單體A β 聚集為寡聚A β 或使寡聚A β 解聚為單體A β 。亦提供在活體內及/或活體外具有此生物活性之抗體。

在某些實施例中，測試本發明抗體之此生物活性。

使用CLUSTERIN用於患者鑑別及選擇之方法及組合物

本發明係基於基因CLUSTERIN (亦稱為脂蛋白元J或ApoJ, GenPept登錄號NP_001822.2)中之多型態與抗A β 抗體治療(例如，抗A β 抗體或其抗原結合片段)之效能有關。如本文中實例所證實，在SNP rs1532278 (CLUSTERIN基因中之SNP)處T核苷酸之存在與患有輕度至中度AD之患者及其具體亞群體之合意預後相關聯。因此，本發明提供方法及工具，包括(但不限於)用於鑑別及選擇可能受益於或響應於包含抗A β 抗體之AD治療的患者的方法及工具。

在一個態樣中，本發明提供選擇利用抗A β 抗體治療之患者的方法，其中該患者患有早期或輕度至中度AD。該方法包含在來自患者之試樣中檢測CLUSTERIN等位基因之存在或不存在、具體而言在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因之存在。該方法進一步包含將其中檢測出在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因的患者選擇為更可能響應於抗A β 抗體之治療。

在另一態樣中，本發明提供預測患有早期或輕度至中度AD之個體可能響應於包含抗A β 抗體之AD治療之方法。在一些實施例中，該方法包含測定來自個體之試樣中在SNP rs1532278處之核苷酸的身份，其中在SNP

rs1532278處具有T核苷酸之個體具有增加之響應於包含抗A β 抗體之治療的可能性。在一些實施例中，該方法包含在來自患者之試樣中檢測CLUSTERIN等位基因之存在或不存在、具體而言在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因之存在。

在另一態樣中，本發明提供最佳化AD治療之治療效能的方法，其包含測定患者之基因型，其中經測定攜帶至少一個CLUSTERIN等位基因、具體而言在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因之存在的患者更可能響應於利用抗A β 抗體之治療。

在另一態樣中，本發明提供測定患有AD之患者將受益於包含抗A β 抗體之AD治療之可能性的方法。在一個實施例中，若患者在CLUSTERIN SNP rs1532278中攜帶T核苷酸，則該患者可能受益於利用包含抗A β 抗體(例如，克雷內治單抗或其抗原結合片段)之療法的治療。

所揭示方法提供方便、有效且可能成本有效之途徑來獲得可用於評價用於鑑別、選擇及/或治療患者之適當或有效療法之數據及資訊。在一些實施例中，試樣可自患者獲得，並藉由各種活體外分析進行檢查以確定在患有AD且已經抗A β 抗體治療之患者中與治療效應相關之等位基因之存在或不存在。適宜試樣闡述於本文下文中，且可來自血液、唾液、臉頰拭子、身體組織或來自體液。

生物標記物或SNP之存在可基於此項技術中已知之任一適宜準則來測定，包括(但不限於) mRNA、cDNA、蛋白質、蛋白質片段及/或基因拷貝數。

在一些實施例中，CLUSTERIN等位基因係rs1532278:T 等位基因或其等效等位基因，或在SNP rs1532278處包含T。與rs1532278連鎖不平衡

之替代SNP亦可用於本發明方法中。在一些實施例中，連鎖不平衡係D'量度或 r^2 量度。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之D'量度係 1.0 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.60 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 ≥ 0.70 、 0.80 或 0.90 。在一些實施例中，所選SNP與替代SNP之間之 r^2 量度係 1.0 。在一些實施例中，替代SNP位於所選SNP之上游或下游500,000個鹼基對內。

試樣中SNP之分析可藉由許多方法在血液、組織或其他體液中進行分析，該等方法中之許多已為此項技術已知且被熟悉此項技術者瞭解，其包括(但不限於) DNA測序、RNA測序、DNA之聚合酶鏈式反應分析、RNA之聚合酶鏈式反應分析、基於寡核苷酸之雜交、原位雜交、基於寡核苷酸之引子延伸、電泳及HPLC。檢測SNP之額外技術包括(但不限於)以下技術：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙稀醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙稀醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)、等溫智能擴增。(Methods in Molecular Biology, Single Nucleotide Polymorphisms, 第2版, 編輯

Anton Komar, Humana Press 2009 ; Chapters 7-28)、簡單序列長度多型態(SSLP)之PCR擴增、連接酶鏈式反應(LCR)、RNA酶A裂解、異源雙鏈DNA之化學裂解、單鏈構象多型態(SSCP)分析(Warren等人, *Current Protocol in Human Genetics*, Supp 15: 7.4.1-7.4.23 (2001)、珠粒-晶片微陣列(Lambert等人, *Current Protocol in Human Genetics*, Supp 78: 2.9.1-2.9.3(2013))、單鏈構象多型態(SSCP)分析//引子單一鹼基延伸(SBE) (Deshpande等人, *Current Protocol in Human Genetics*, Supp 34: 13.4.1-13.4.11 (2005))、引子延伸分析(Kwok等人, *Current Protocol in Human Genetics*, Supp 39: 2.11.1-2.11.10 (2003))。SNP之存在亦可自基於蛋白質之技術之分析進行推斷(為進行檢查, 例如蛋白質表現之含量或功能), 其包括免疫分析(例如ELISA、ELIFA、免疫組織化學及/或西方墨點分析、免疫沈澱、分子結合分析、螢光活化之細胞分選(FACS)及諸如此類)、基於定量血液之分析(例如血清ELISA)原位雜交、或功能分析(包括生物化學酶活性分析或基於細胞之系統)以及可藉由基因及/或組織陣列分析實施之各種分析中之任一者。評估基因狀態及基因產物之典型方案發現於(例如) Ausubel等人編輯, 1995, *Current Protocols In Molecular Biology*, 第2單元(北方墨點)、第4單元(南方墨點)、第15單元(免疫墨點)及第18單元(PCR分析)中。亦可使用多工免疫分析(例如彼等自 *Rules Based Medicine* 購得者)、基於珠粒之免疫分析(例如Luminex、ELISA或 Meso Scale Discovery (MSD))。

對本發明之SNP分析敏感且經得起檢驗之一種技術係闡述於(例如)美國專利第6,627,402號中之等位基因特異性PCR (AS-PCR)。此技術檢測在序列之野生型變體存在下核酸序列中之突變或多型態。在成功的等位基因

特異性PCR，靶標核酸之期望變體經擴增，而其他變體未擴增，或至少未擴增至可檢測程度。

辨別等位基因特異性PCR之一種量度係在涉及兩個等位基因之擴增反應中Ct值間之差異(ΔCt)。每一擴增反應之特徵在於在核酸擴增分析之上下文中「生長曲線」或「擴增曲線」係函數圖表，其中自變數係擴增循環之數量且因變數係在每一擴增循環處量測之擴增依賴性可量測參數，例如螢光團發射之螢光。通常，擴增依賴性可量測參數係藉由核酸聚合酶之核酸酶活性在雜交時或探針水解探針所發射螢光之量，參見Holland等人，(1991) Proc. Natl. Acad. Sci. 88:7276-7280及美國專利第5,210,015號。生長曲線之特徵在於「臨限值」(或Ct值)，其係達成預定量級之可量測參數之循環數。較低Ct值代表較快速擴增，而較高Ct值代表較慢擴增。在等位基因特異性反應之上下文中，兩個模板之Ct值間之差異代表反應中等位基因辨別。

在等位基因特異性PCR中，至少一個引子係等位基因特異性，使得因子延伸僅(或優先)在存在序列之特定變體時發生且在存在另一變體時不發生(或以較低效率發生，即具有實質 ΔCt)。通常，引子中之鑑別核苷酸(即，僅匹配靶標序列之一種變體之核苷酸)係3'-末端核苷酸。然而，引子之3'末端僅係特異性之許多決定子中之一者。舉例而言，其他失配亦可影響鑑別。參見2009年10月20日提出申請之美國專利申請案第12/582,068號(作為US20100099110公開)。另一途徑係包括改變引子與靶標序列之間之鹼基配對之非天然或經修飾核苷酸(美國專利第6,001,611號，其整體內容以引用的方式併入本文中)。降低之延伸動力學且因此引子之特異性受許多因素影響，包括失配之整個周邊序列及反應中存在之其他核酸。該等

外部因素對每一額外失配以及單獨或組合之每一額外非天然核苷酸之影響係不可預測的。在一個實施例中，本發明提供特定用於決定CLUSTERIN中之多型態之寡核苷酸、具體而言特定針對CLUSTERIN中之rs1532278的寡核苷酸。

在實施例中，多型態之存在係利用探針檢測。探針可經放射性或發色團(螢光團)標記(例如，納入FAM、JA270、CY5家族染料或HEX染料之標記)標記。作為使用螢光標記之探針檢測之一個實例，突變可藉由即時聚合酶鏈式反應(rt-PCR)檢測，其中探針之雜交導致探針之酶消化及所得螢光之檢測(TaqMan™探針方法，Holland等人，(1991) P.N.A.S. USA 88:7276-7280)。或者，多型態之存在及擴增產物可藉由凝膠電泳、隨後藉由染色或藉由墨點及雜交來檢測，如(例如) Sambrook, J.及Russell, D.W. (2001) Molecular Cloning, 第3版，CSHL Press, 第5章及第9章中所述。

「螢光染料」或「螢光團」係附接至(例如)核酸之化合物或部分，其當由適宜波長之光激發時能夠發射光輻射。典型螢光染料包括羅丹明染料、花青染料、螢光黃染料及BODIPY®染料。螢光團係螢光發色團。

「FRET」或「螢光共振能量轉移」或「福斯特(Foerster)共振能量轉移」係至少兩個發色團(即，供體發色團及受體發色團(稱為猝滅劑))之間之能力轉移。當供體由具有適宜波長之光輻射激發時，供體通常將能量轉移至受體。當受體係「暗」猝滅劑時，其以除光以外之形式耗散所轉移之能量。通常所用暗猝滅劑係BlackHole Quenchers™ (BHQ)、Biosearch Technologies公司(Novato, Cal.)、Iowa Black™、Integrated DNA Tech.公司(Coralville, Iowa)、BlackBerry™猝滅劑650 (BBQ-650)、Berry &

Assoc. (Dexter, Mich.)。常用供體-猝滅劑對包括FAM-BHQ對、CY5-BHQ對及HEX-BHQ對。

包含生物標記物或SNP之試樣可藉由此項技術中熟知之方法獲得。參見定義下之內容。另外，療法之進展可藉由測試該等身體試樣之SNP而更容易地監測。

基因分型陣列可用於分析DNA或RNA以檢測SNP之存在。一個此實例係Illumina基陣列技術，其係包含> 700K基因座之市售微陣列系統(Oliphant等人，*Biotechniques*, Supp: 56-8, 60-1 (2002))且係用於DNA及RNA分析之常用方法(例如鑑別核酸試樣中之SNP)。Illumina微陣列技術利用自組裝於兩種基板(即光纖束或平面二氧化矽薄片)之任一者上之微孔中之3-微米二氧化矽珠粒。每一珠粒均覆蓋有幾十萬用作捕獲序列之特定寡核苷酸之拷貝。

所選基因或生物標記物在組織或細胞試樣中之表現亦可藉助基於功能或活性之分析來檢查。舉例而言，若生物標記物係酶，則可實施此項技術中已知之分析來測定或檢測組織或細胞試樣中既定酶活性之存在。

基於測試結果，患者之SNP狀態可提供於報告中。報告可呈書面材料(例如，以紙或數位形式或於網際網路上)或口頭陳述(例如，個人(現場)或記錄)。報告可進一步指示健康專家(例如，醫師)患者可受益於或可能響應於抗A β 治療。

本文亦提供用於自試樣檢測多型態之存在或測定患者之基因型的套組。本發明之套組具有許多實施例。在某些實施例中，套組包含容器、該容器上之標記及該容器內所含之組合物；其中該組合物包括一或多種結合至一或多個對應於SNP之自體抗體之靶標多肽序列之一級抗體，容器上之

標記指示組合物可用於評估至少一種類型之哺乳動物細胞中一或多種靶標蛋白質之存在，及用於使用抗體評估至少一種類型之哺乳動物細胞中一或多種靶標蛋白質之指示。套組可進一步包含用於製備組織試樣及將抗體及探針施加至組織試樣之相同部分之一套說明書及材料。套組可包括一級及二級抗體二者，其中二級抗體偶聯至標記(例如，酶標記)。

診斷及檢測用方法及組合物

在某些實施例中，本文所提供抗A β 抗體中之任一者皆可用於檢測生物試樣中A β 之存在。如本文所用，術語「檢測」涵蓋定量或定性檢測。在某些實施例中，生物試樣包含細胞或組織，例如血清、血漿、鼻拭子、唾液、腦脊髓液、眼睛之水狀液及諸如此類或自生物體獲得之組織或細胞試樣(例如含有神經或腦組織之試樣)。

在一個實施例中，提供用於診斷或檢測方法中之抗A β 抗體。在另一態樣中，提供檢測生物試樣中A β 之存在之方法。在某些實施例中，該方法包含使生物試樣與本文所述抗A β 抗體在允許抗A β 抗體與A β 結合之條件下接觸，並檢測在抗A β 抗體與A β 之間是否形成複合物。此方法可為活體外或活體內方法。

可使用本發明之抗體診斷之實例性病症係由類澱粉或類澱粉樣蛋白質引起或與其相關聯之疾病及病症。該等包括(但不限於)由呈單體、纖維、或聚合狀態或三者之任一組合之形式的類澱粉樣蛋白質之存在或活性引起(包括由類澱粉斑塊引起)之疾病及病症。實例性疾病包括(但不限於)繼發性類澱粉變性及年齡相關性類澱粉變性，例如包括(但不限於)神經學病症之疾病，例如阿茲海默症(「AD」)；以認知記憶能力損失為特徵之疾病或病況，例如輕度認知障礙(MCI)、路易體癡呆、唐氏症候群、遺傳

性腦出血併類澱粉變性(Dutch型)、關島帕金森-癡呆症候群；及基於類澱粉樣蛋白質或與其相關之其他疾病，例如進行性核上麻痺、多發性硬化、庫賈氏病、帕金森氏病、HIV相關之癡呆、ALS (肌萎縮性脊髓側索硬化)、包涵體肌炎(IBM)、成年發作型糖尿病、內分泌腫瘤及老年心臟澱粉樣變性病、及各種眼睛疾病，包括黃斑變性、隱結相關之視神經病變、青光眼及由於 β -類澱粉沈積所致之白內障。

在某些實施例中，提供經標記之抗A β 抗體。標記包括(但不限於)直接檢測之標記或部分(例如螢光標記、發色標記、電子緻密標記、化學發光標記及放射性標記)以及經由(例如)酶反應或分子相互作用間接檢測之部分(例如酶或配體)。實例性標記包括(但不限於)放射性同位素 ^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 及 ^{131}I 、螢光團(例如稀土螯合物或螢光黃及其衍生物)、羅丹明(玫瑰紅)及其衍生物、丹醯、傘形酮、螢光素酶(例如，螢火蟲螢光素酶及細菌螢光素酶)(美國專利第4,737,456號)、螢光素、2,3-二氫酞嗪二酮、辣根過氧化物酶(HRP)、鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、葡萄糖澱粉酶、溶菌酶、糖氧化酶(例如，葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖-6-磷酸脫氫酶)、雜環氧化酶(例如尿酸酶及黃嘌呤氧化酶，其與諸如HRP、乳過氧化物酶、或微過氧化物酶等採用過氧化氫來氧化染料前體之酶偶聯)、生物素/抗生物素蛋白、自旋標記、噬菌體標記、穩定自由基及諸如此類。

本發明進一步提供用於檢測CLUSTERIN等位基因中之多型態之試劑的活體外用途。在一些實施例中，提供用於檢測CLUSTERIN等位基因以鑑別可能響應於包含抗A β 抗體之治療的患有早期、輕度或輕度至中度AD之患者的試劑。在一些實施例中，試劑能夠檢測在SNP rs1532278中具有

T核苷酸之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因。

醫藥調配物

本文所述抗A β 抗體之醫藥調配物係藉由混合具有期望純度之該抗體或分子與一或多種醫藥上可接受之可選載劑(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Osol, A.編輯(1980))以凍乾之調配物或水溶液形式製得。醫藥上可接受之載劑通常在所用劑量及濃度下對接受者無毒, 且包括(但不限於): 緩衝劑, 例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸; 抗氧化劑, 包括抗壞血酸及甲硫胺酸; 防腐劑(例如十八烷基二甲基苄基氯化銨; 氯化六甲雙銨; 苯紫氯銨 (benzalkonium chloride)、苄索氯銨 (benzethonium chloride); 苯酚、丁醇或苯甲醇; 對羥基苯甲酸烷基酯, 例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯; 兒茶酚; 間苯二酚; 環己醇; 3-戊醇; 及間-甲酚); 低分子量(小於約10個殘基)多肽; 蛋白質, 例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白; 親水聚合物, 例如聚乙烷基吡咯啉酮; 胺基酸, 例如甘胺酸、麩胺醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸; 單糖、二糖及其他碳水化合物, 包括葡萄糖、甘露糖或糊精; 螯合劑, 例如EDTA; 糖, 例如蔗糖、甘露醇、岩藻糖或山梨醇; 鹽形成抗衡離子, 例如鈉; 金屬錯合物(例如, Zn-蛋白質錯合物); 及/或非離子表面活性劑, 例如聚乙二醇(PEG)。本文之實例性醫藥上可接受之載劑進一步包括間質性藥物分散劑, 例如可溶性中性活性透明質酸酶糖蛋白(sHASEGP), 例如, 人類可溶性PH-20透明質酸酶糖蛋白, 例如rHuPH20(HYLENEX®, Baxter International公司)。某些實例性sHASEGP及使用方法(包括rHuPH20)闡述於美國專利公開案第2005/0260186號及第2006/0104968號中。在一個態樣中, 將sHASEGP與

一或多種額外糖胺多糖酶(例如軟骨素酶)組合。

在一個實施例中，本發明之抗體可調配於精胺酸緩衝液中。在一個態樣中，精胺酸緩衝液可為精胺酸琥珀酸鹽緩衝液。在一個此態樣，精胺酸琥珀酸鹽緩衝液之濃度可為50 mM或更高。在另一此態樣中，精胺酸琥珀酸鹽緩衝液之濃度可為100 mM或更高。在另一此態樣中，精胺酸琥珀酸鹽緩衝液之濃度可為150 mM或更高。在另一此態樣中，精胺酸琥珀酸鹽緩衝液之濃度可為200 mM或更高。在另一態樣中，精胺酸緩衝液調配物可進一步包含表面活性劑。在另一此態樣中，表面活性劑係聚山梨醇酯。在另一此態樣中，聚山梨醇酯係聚山梨醇酯20。在另一此態樣中，調配物中之聚山梨醇酯20之濃度為0.1%或以下。在另一此態樣中，調配物中之聚山梨醇酯20之濃度為0.05%或以下。在另一態樣中，精胺酸緩衝液調配物之pH介於4.5與7.0之間。在另一態樣中，精胺酸緩衝液調配物之pH介於5.0與6.5之間。在另一態樣中，精胺酸緩衝液調配物之pH介於5.0與6.0之間。在另一態樣中，精胺酸緩衝液調配物之pH為5.5。在上述實施例及態樣中之任一者中，本發明之抗體可為克雷內治單抗。

實例性凍乾抗體調配物闡述於美國專利第6,267,958號中。水性抗體調配物包括彼等闡述於美國專利第6,171,586號及WO2006/044908中者，後一些調配物包含組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

本文之調配物亦可視需要含有一種以上用於所治療特定適應症之活性成份，較佳為彼等具有彼此不會產生不利影響之補充活性者。舉例而言，可期望進一步提供一或多種化合物以預防或治療阿茲海默症之症狀。此等活性成份適宜以對欲達成目的有效之量以組合形式存在。

活性成份亦可分別裝入藉由(例如)凝聚技術或界面聚合製備之微膠囊

(例如，羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、膠質藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)或粗滴乳液中。此等技術揭示於 Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，Osol, A.編輯(1980)中。

亦可製備持續釋放製劑。緩釋製劑之適宜實例包括含有抗體之固態疏水性聚合物之半滲透性基質，該等基質呈成形物件形式，例如薄膜或微膠囊。

欲用於活體內投與之調配物通常為無菌的。無菌可藉由(例如)使用無菌過濾膜進行過濾來容易地達成。

治療方法及組合物

如本文所示，克雷內治單抗之靜脈內投與降低患有AD之患者中之疾病進展。特定而言，患有輕度至中度AD之患者(包括患有輕度AD之患者及ApoE4陽性患者)以及具有通常在經診斷患有AD之患者中所見之大腦類澱粉負載的患者當利用克雷內治單抗治療時與安慰劑相比顯示認知減退之速度降低。基於增加之MMSE評分，疾病程度越輕，治療臂中與安慰劑臂相比減退之降低越大。該等結果進一步由克雷內治單抗之靶標結合之其他指示，包括在腦脊髓液中所檢測A β 之含量增加及大腦中類澱粉累積之降低。此外，相對高劑量抗體(15 mg/kg)不會增加ARIA型不良事件之發病率，此在其他抗A β 抗體之試驗中觀察到。

因此，在一個實施例中，本發明之抗體用以治療AD，包括輕度至中度AD、輕度AD及早期AD。在另一實施例中，本發明之抗體用以治療類澱粉變性。在一此實施例中，類澱粉變性係輕度認知障礙。在另一此實施例中，類澱粉變性係唐氏症候群。在另一此實施例中，類澱粉變性係遺傳

性腦出血併類澱粉變性(Dutch型)。在另一此實施例中，類澱粉變性係關島帕金森-癡呆症候群。在另一此實施例中，類澱粉變性係與眼睛中之隱結或其他類澱粉沈澱相關之眼部疾病。在一個態樣中，眼部疾病係黃斑變性。在另一態樣中，眼部疾病係隱結相關之視神經病變。在另一態樣中，眼部疾病係青光眼。在另一態樣中，眼部疾病係白內障。在上述實施例及態樣中之任一者中，本發明之抗體可為克雷內治單抗。

在測定本發明之抗體適用於治療該患者之前，患者通常首先評價一或多種類澱粉變性之存在。作為一個非限制性實例，可使用「NINCDS-ADRDA」(神經疾病及語言障礙與中風及阿茲海默症暨相關疾病評價(Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease Related Disorders Assessment))準則診斷患者中之AD。參見McKhann等人，1984, *Neurology* 34:939-44。欲投與本發明之一或多種抗體之潛在患者亦可針對一或多種基因標記物之存在或不存在進行測試，該等基因標記物可使該患者易於(i) 使該患者經歷一或多種類澱粉變性之可能性較高或較低，或(ii) 使該患者在投與本發明抗體之過程期間經歷一或多種不良事件或副作用之可能性較高或較低。作為一個非限制性實例，已知攜帶ApoE4等位基因之患者比彼等缺少等位基因者具有實質上較高之發展AD之風險(Saunders等人，*Neurology* 1993；43:1467-72；Prekumar等人，*Am. J. Pathol.* 1996；148:2083-95)，且該等患者不成比例地呈現在巴品珠單抗(另一抗A β 抗體)之臨床試驗中所觀察到之ARIA型不良事件(Sperling等人，*Alzheimer's & Dementia* 2011, 7:367-385；Salloway等人，*N. Engl. J. Med.* 2014, 370:322-333)。

在一些實施例中，本發明之抗體用於治療患者之輕度至中度AD。患

者可為ApoE4陽性或ApoE4陰性。在一些實施例中，本發明之抗體用於治療輕度AD。在一些實施例中，本發明之抗體用於治療患有輕度至中度AD或輕度AD之ApoE4陽性患者。在一些實施例中，本發明之抗體用於治療患有輕度AD之患者。

在一些實施例中，本發明之抗體用於治療MMSE評分介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間之患者。在一些實施例中，患者之MMSE評分介於22與26之間。如本文所用，介於兩個數值之間之MMSE評分包括在每一範圍末端之數值。舉例而言，介於22與26之間之MMSE評分包括22及26之MMSE評分。

在一些實施例中，本發明之抗體用於治療「類澱粉陽性」之患者，例如，具有在經診斷患有AD之患者為典型之腦部類澱粉沈積之患者或具有陽性florbetapir PET掃描之患者。在一些實施例中，本發明之抗體用於減少腦部類澱粉沈積或神經炎性斑塊之累積(即，以減少腦部類澱粉負擔或負載)。

此外，本發明之抗體可用於治療輕度至中度AD，而不會增加ARIA-E或ARIA-H之發病率。在一些實施例中，患者患有輕度AD。在一些實施例中，患者係ApoE4陽性。在一些實施例中，患者係ApoE4陽性且患有輕度AD。

如本文實例中所證實，治療效應在患有較輕形式AD之患者中增加。因此，在一些實施例中，本發明之抗體用於治療患有早期AD之患者。在某些實施例中，欲治療之患者具有一或多種以下特性：(a) 由於AD所致之

輕度認知障礙(MCI)；(b)一或多種指示阿茲海默症而無臨床可檢測缺陷之生物標記物；(c) 客觀記憶喪失，其使用以下量化：評分為27或更高之自由及線索選擇性回憶測試(Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT)；24-30之MMSE；(d) 整體臨床癡呆分級(global Clinical Dementia Rating, CDR)為0.5；及(e) 陽性類澱粉PET掃描(如藉由合格讀取器所測定)。

在另一態樣中，本文提供治療患有早期、輕度、或輕度至中度AD之患者中AD之方法，其包含向該患者投與有效治療AD之量的抗A β 抗體，其中該患者具有至少一個在SNP rs1532278處包含T之CLUSTERIN等位基因或其等效等位基因。本文中提供用於檢測或測定特定SNP之存在或不存在之方法、組合物及工具(參見下文)。

本發明之抗體應以符合良好醫療實踐之方式調配、調劑及投與。在此上下文中，考慮因素包括所治療之具體病症、所治療之具體哺乳動物、個別個體之臨床病狀、病症起因、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時間安排及醫療從業者已知之其他因素。

投與途徑

本發明抗體(及任一額外治療劑)可藉由任何適宜方式投與，包括非經腸、肺內、及鼻內以及(若期望用於局部治療)病灶內投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。可藉由任一適宜途徑、例如藉由注射、例如靜脈內或皮下注射投藥，此部分取決於投與係短期投與或長期投與。在一個實施例中，抗體係皮下注射。在另一實施例中，抗體係靜脈內注射。在另一實施例中，抗體係使用注射器(例如，預填充或未填充)或自動注射器投與。在另一實施例中，抗體經吸入。

投藥

對類澱粉變性之治療而言，本發明抗體之合適劑量(當單獨使用或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)應端視擬治療疾病之類型、抗體類型、疾病之嚴重程度及病程、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷而定。抗體係以適宜方式一次性或經一系列治療投與患者。本文涵蓋各種給藥方案，包括(但不限於)在不同時間點單次或多次投與、濃注投與及脈衝輸注。

端視疾病之類型及嚴重度，無論(例如)藉由一或多次分開投與或藉由連續輸注來投與，約0.3 $\mu\text{g/kg}$ 至100 mg/kg (例如，15 mg/kg 至100 mg/kg 或彼範圍內之任一劑量)抗體可係投與患者之初始候選劑量。端視上述因素，一種典型日劑量可在約15 $\mu\text{g/kg}$ 至100 mg/kg 或更高之範圍內。該劑量可以單次劑量或分次劑量投與(例如，兩個15 mg/kg 劑量，總劑量30 mg/kg)。經若干天或更長時間重複投與時，端視病況而定，治療通常應持續至出現對疾病症狀之期望阻抑為止。抗體之一個實例性劑量應在約10 mg/kg 至約50 mg/kg 之範圍內。因此，可將以下劑量中之一或多個劑量投與給患者：約0.5 mg/kg 、1 mg/kg 、1.5 mg/kg 、2.0 mg/kg 、3 mg/kg 、4.0 mg/kg 、5 mg/kg 、10 mg/kg 、15 mg/kg 、20 mg/kg 、25 mg/kg 、30 mg/kg 、35 mg/kg 、40 mg/kg 、50 mg/kg 、60 mg/kg 、70 mg/kg 、80 mg/kg 、90 mg/kg 或100 mg/kg (或其任一組合)。在一些實施例中，所投與之總劑量在50 mg 至2500 mg 之範圍內。可將以下實例性劑量投與患者：約50 mg 、約100 mg 、200 mg 、300 mg 、400 mg 、約500 mg 、約600 mg 、約700 mg 、約720 mg 、約1000 mg 、約1050 mg 、約1100 mg 、約1200 mg 、約1300 mg 、約1400 mg 、約1500 mg 、約1600

mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2050 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg或約2500 mg (或其任一組合)。該等劑量可間歇地投與，例如每週、每兩週、每三週、每四週、每個月、每兩個月、每三個月或每六個月。在一些實施例中，患者接受一至三十五個劑量(例如約十八個劑量之抗體)。然而，可使用其他劑量方案。此療法之進展可藉由習用技術及分析進行監測。

在某些實施例中，本發明抗體係以15 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg之劑量或平坦劑量(例如，300 mg、500 mg、700 mg、800 mg或更高)投與。在一些實施例中，該劑量係藉由每2週或每4週靜脈內注射達一段時期來投與。在一些實施例中，該劑量係藉由每2週或每4週皮下注射達一段時期來投與。在某些實施例中，該時期係6個月、1年、十八個月、2年、5年、10年、15年、20年或患者之生命時期。

檢測/評價對治療性治療之反應

如本發明之方法中所用，抗體或其抗原結合片段為患者提供治療效應或益處。在某些實施例中，治療益處係延遲或抑制AD之進展或臨床、功能或認知減退之減少。在一些實施例中，治療效應或益處係反映於「患者反應」或「反應」(及其語法變化)中。患者反應可使用指示對患者之益處的任一終點來評價，包括(但不限於) (1) 在一定程度上抑制疾病進展，包括減緩及完全阻止；(2) 斑塊數量之減少或大腦類澱粉累積之減少；(3) 一或多個評價度量之改良，包括(但不限於) ADAS-Cog、iADL及CDR-SOB量表；(4) 患者每日活動之改良；(5) 腦脊髓液中一或多種生物標記(例如A β)之濃度的增加；及(6) 一或多種生物指示AD存在之標記降低。患

者反應之評價亦可包括評價可出現之可與治療相關聯之任一不良事件。

在一個實施例中，在利用本發明抗體之療法過程之前、在此期間及/或之後評價患者之認知能力及日常活動。已開發許多認知及活動評價工具用於對心智功能、認知及神經功能缺陷進行評價、診斷及評分。該等工具包括(但不限於) ADAS-Cog，包括12項ADAS-Cog (ADAS-Cog12)、13-項ADAS-Cog (ADAS-Cog13)、14-項ADAS-Cog (ADAS-Cog14)；CDR-SOB，包括CDR判斷與解決問題及CDR記憶分量；工具性日常生活活動(iADL)；及MMSE。

「ADAS-Cog」係指阿茲海默症評價量表認知子量表，即多部分認知評價。參見Rosen等人，1984, Amer. J. Psych. 141:1356-1364；Mohs等人，1997, Alzheimer's Disease Assoc. Disorders 11(2):S13-S21。ADAS-Cog上之數值評分越高，所測試患者之缺陷或障礙相對於另一具有低評分之個體越大。ADAS-Cog可用作評價AD之治療是否治療有效之一種量度。ADAS-Cog評分之增加指示患者之狀況變差，而ADAS-Cog評分之降低表示患者之狀況改良。如本文所用，「ADAS-Cog性能之減退」或「ADAS-Cog評分之增加」指示患者之狀況變差且可反映AD之進展。ADAS-Cog係評價多個認知領域之檢查者實施之測試組(examiner-administered battery)，其包括記憶、理解力、實踐、適應及自然語言(Rosen等人 1984, Am J Psychiatr 141:1356-64；Mohs等人 1997, Alzheimer Dis Assoc Disord 11(S2):S13-S21)。ADAS-Cog係AD治療試驗中之標準主要終點(Mani 2004, Stat Med 23:305-14)。ADAS-Cog12係ADAS-Cog加上用於評價所學單詞列表之回憶的10點延遲單詞回憶(Delayed Word Recall)項目之70點版本。其他ADAS-Cog量表包括

ADAS-Cog13及ADAS-Cog14。

在一些實施例中，本文所提供之治療方法提供認知減退之減少，如由相對於安慰劑低至少約30%、至少約35%、至少約40%或至少約45%之ADAS-Cog評分所量測。

「MMSE」係指迷你心智狀態檢查，其提供介於1與30之間之評分。參見Folstein等人，1975, J. Psychiatr. Res. 12:189-98。26及更低之評分通常認為指示缺陷。MMSE之數值評分越低，所測試患者之缺陷或障礙相對於另一具有低評分之個體越大。MMSE評分之增加可指示患者之狀況改良，而MMSE評分之降低可表示患者之狀況變差。

「CDR-SOB」係指臨床失智評定量表/得分總和。參見Hughes等人，1982. CDR-assesses 6 components: memory, orientation, judgment/problem solving, community affairs, home and hobbies, and personal care。測試係對患者及照護者二者實施且每一分量(或每一「盒(box)」)以0至3之標度進行評分。完整CDR-SOB評分係基於所有6個盒之評分的總和。同樣個別地自每一盒或分量可獲得子評分，例如，CDR/記憶或CDR/判斷與解決問題。如本文所用，「CDR-SOB性能之減退」或「CDR-SOB評分之增加」可指示患者之狀況變差且可反映AD進展。在一些實施例中，本文所提供之治療方法提供CDR-SOB性能之減退相對於安慰劑至少約30%、至少約35%或至少約40%之減少。

「iADL」係指工具性日常生活活動量表(Instrumental Activities of Daily Living scale)。參見Lawton, M.P. 及 Brody, E.M., 1969, Gerontologist 9:179-186。此量表量測執行典型的日常活動之能力，例如家務、洗衣、打電話、購物、準備飯菜等。評分越低，個體在進行日常生

活活動中受到之消弱越多。在一些實施例中，本文所提供之治療方法提供iADL量表中相對於安慰劑之至少約10%、至少約15%或至少約20%之減退減少。

大腦類澱粉負載或負擔可使用神經學成像技術及工具(例如使用PET(正電子發射斷層攝影)掃描)來測定。患者在(例如)投與治療之前及之後(或在整個治療方案過程期間以一或多個間隔)隨時間獲得系列PET掃描，此可允許檢測大腦中增加、降低或無變化之類澱粉負擔。此技術可進一步用於測定類澱粉累積係增加還是降低。在一些實施例中，大腦中類澱粉沈積之檢測係使用florbetapir ¹⁸F實施。在一些實施例中，若基於掃描之中心化視覺讀出，其建立中度至頻繁神經炎斑塊，則認為florbetapir PET掃描係陽性的。

共投與

抗體不需要(但視情況)與一或多種當前用於預防或治療所關注病症或其一或多種症狀之藥劑一起調配。此等其他藥劑之有效量端視調配物中所存在抗體之量、病症或治療之類型以及上文所討論之其他因素而定。該等藥劑通常以相同劑量及如本文所述之投與途徑來使用，或以本文所述劑量之約1%至99%來使用，或以憑經驗/臨床確定適宜之任一劑量及任一途徑來使用。熟悉此項技術者應瞭解，本發明抗體可與前述化合物中之任一者同時共投與，或可在投與前述化合物中之任一者之前或投與或隨後投與。

在利用本發明抗體治療類澱粉變性時，可共投與神經疾病藥物。該神經疾病藥物可選自包括(但不限於)以下之群：特定結合至選自以下之靶標之抗體或其他結合分子(包括但不限於小分子、肽、適配體或其他蛋白質黏合劑)： β 分泌酶、tau、早老素、類澱粉前體蛋白或其部分、類澱粉 β

肽或其寡聚物或原纖維、死亡受體6 (DR6)、晚期糖基化終產物受體 (RAGE)、帕金森蛋白(parkin)及亨汀頓蛋白(huntingtin)；膽鹼酯酶抑制劑 (即，加蘭他敏(galantamine)、多奈哌齊(donepezil)、里斯的明(rivastigmine)及他克林(tacrine))；NMDA受體拮抗劑(即，美金剛(memantine))、單胺耗竭劑(monoamine depletor)(即，四苯納嗪(tetrabenazine))；甲磺酸二氫麥角鹼；抗膽鹼能抗帕金森症候群藥劑(anticholinergic antiparkinsonism agent)(即，普環啉(procyclidine)、苯海拉明(diphenhydramine)、三己芬迪(trihexylphenidyl)、苯托品(benztropine)、比培立汀(biperiden)及苯海索(trihexyphenidyl))；多巴胺能抗帕金森症候群藥劑(dopaminergic antiparkinsonism agent)(即，恩他卡朋(entacapone)、司來吉蘭(selegiline)、普拉克索(pramipexole)、溴隱亭(bromocriptine)、羅替戈汀(rotigotine)、司來吉蘭、羅匹尼羅(ropinirole)、雷沙吉蘭(rasagiline)、阿樸嗎啡(apomorphine)、卡比多巴(carbidopa)、左旋多巴(levodopa)、培高利特(pergolide)、托卡朋(tolcapone)及金剛烷胺(amantadine))；四苯納嗪；抗發炎劑(包括(但不限於)非類固醇抗發炎藥(即，吲哚美辛(indomethicin)及以上所列示之其他化合物)；激素(即，雌激素、孕甾酮及亮丙瑞林(leuprolide))；維生素(即，葉酸鹽及菸鹼醯胺)；丹吡芙蓉(dimebolin)；高牛磺酸(即，3-胺基丙烷磺酸；3APS)；血清素受體活性調節劑(即，紮利羅登(xaliproden))；干擾素及糖皮質激素或皮質類固醇。在一些實施例中，共投與除克雷內治單抗以外之一或多種抗A β 抗體。該等抗A β 抗體之非限制性實例包括索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。術語「皮質類固醇」包括(但不限於)氟替卡松(fluticasone) (包括氟替卡松丙酸酯(FP))、倍氯米

松(beclometasone)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、莫美他松(mometasone)、氟尼縮松(flunisolide)、倍他米松(betamethasone)及曲安奈德(triamcinolone)。「可吸入皮質類固醇」意指適於藉由吸入遞送之皮質類固醇。實例性可吸入皮質類固醇係氟替卡松(fluticasone)、倍氯米松二丙酸酯(beclomethasone dipropionate)、布德松(budenoside)、糠酸莫美他松、環索奈德、氟尼縮松及曲安奈德(triamcinolone acetonide)。

在利用本發明抗體治療為眼部疾病或病症之類澱粉變性時，可選擇以下神經疾病藥物：抗血管生成眼科用藥劑(即，貝伐珠單抗(bevacizumab)、蘭尼單抗(ranibizumab)及哌加他尼(pegaptanib))、眼科用青光眼藥劑(即，碳酸膽鹼(carbachol)、腎上腺素、地美溴銨(demecarium bromide)、阿拉可樂定(apraclonidine)、溴莫尼定(brimonidine)、布林佐胺(brinzolamide)、左布諾洛爾(levobunolol)、噻嗎洛爾(timolol)、倍他洛爾(betaxolol)、多佐胺(dorzolamide)、比馬前列素(bimatoprost)、卡替洛爾(carteolol)、美替洛爾(metipranolol)、地匹福林(dipivefrin)、曲伏前列素(travoprost)及拉坦前列素(latanoprost))、碳酸酐酶抑制劑(即，醋甲唑胺(methazolamide)及乙醯唑胺(acetazolamide))、眼科用抗組胺劑(即，萘甲唑林(naphazoline)、脫羥腎上腺素及四氫唑啉)、眼用潤滑劑、眼科用類固醇(即，氟米龍(fluorometholone)、去氫皮質醇(prednisolone)、氯替潑諾(loteprednol)、地塞米松(dexamethasone)、二氟潑尼酯(difluprednate)、利美索龍(rimexolone)、氟輕鬆(fluocinolone)、甲羥松(medrysone)及曲安奈德)、眼科用麻醉劑(即，利多卡因(lidocaine)、丙美卡因(proparacaine)及丁卡

因(tetracaine))、眼科用抗感染藥(即，左氧氟沙星(levofloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、氯黴素(chloramphenicol)、枯草菌素 / 多黏桿菌素 b (bacitracin/polymyxin b)、乙醯磺胺(sulfacetamide)、妥布黴素(tobramycin)、阿奇黴素(azithromycin)、貝西沙星(besifloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、磺胺異噁唑(sulfisoxazole)、慶大黴素(gentamicin)、碘苷(idoxuridine)、紅黴素(erythromycin)、鏈黴菌素(natamycin)、短桿菌素(gramicidin)、新黴素(neomycin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲氟尿苷(trifluridine)、更昔洛韋(ganciclovir)、阿糖腺苷(vidarabine))、眼科用抗發炎劑(即，奈帕芬胺(nepafenac)、酮咯酸(ketorolac)、氟比洛芬(flurbiprofen)、舒洛芬(suprofen)、環孢素(cyclosporine)、曲安奈德、雙氯芬酸(diclofenac)及溴芬酸(bromfenac))及眼科用抗組胺劑或去充血劑(即，酮替芬(ketotifen)、奧洛他定(olopatadine)、依匹斯汀(epinastine)、萘甲唑林、色甘酸(cromolyn)、四氫唑啉、吡嘧司特(pemirolast)、貝托斯汀(bepotastine)、萘甲唑林、脫羥腎上腺素、奈多羅米(nedocromil)、洛度沙胺(lodoxamide)、脫羥腎上腺素、依美斯汀(emedastine)及氮卓斯汀(azelastine))。應理解，以上調配物或治療方法中之任一者可使用本發明之免疫偶聯物代替抗A β 抗體或除抗A β 抗體以外使用本發明之免疫偶聯物實施。

製造物件

在本發明另一態樣中，提供含有用於治療、預防及/或診斷上述病症之材料的製造物件。該製造物件包含容器及位於該容器上或與該容器相連之標記或包裝插頁。適宜容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋

等。該等容器可由諸如玻璃或塑膠等多種材料形成。容器裝有自身或與另一組合物組合有效治療、預防及/或診斷病況之組合物，且可具有無菌存取通道(例如，該容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。該組合物中至少一種活性劑係本發明抗體。標記或包裝插頁指示該組合物用於治療選定病狀。此外，該製造物件可包含(a) 其中含有組合物之第一容器，其中該組合物包含本發明抗體；及(b) 其中含有組合物之第二容器，其中該組合物包含另一細胞毒性劑或治療劑。本發明此實施例中之製造物件可進一步包含指示組合物可用於治療具體病況之包裝插頁。另一選擇為或另外，該製造物件可進一步包含第二(或第三)容器，該容器包含醫藥上可接受之緩衝液，例如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可另外包括自商業及使用者角度來看期望之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、濾膜、針及注射器。

應理解，代替抗A β 抗體或除抗A β 抗體以外，上文任一製造物件可包括本發明免疫偶聯物。

實例性實施例

出於說明目的，本文提供實例性實施例。

1. 一種減少經診斷患有早期或輕度至中度阿茲海默症(AD)之患者之功能或認知能力減退之方法，包含向患有早期或輕度至中度AD之患者投與有效減緩該患者中功能或認知能力減退之量的在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合之人類化單株抗類澱粉 β (A β)抗體。

2. 如**實施例1**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

3.如**實施例1**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

4.如**實施例2或3**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

5.如**實施例4**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

6.如**實施例5**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

7.如**前述實施例中任一者之方法**，其中認知能力之減退係藉由在投與該抗體之前及之後使用以下測定該患者之評分來評價：12項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog12)、13項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog13)或14項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog14)測試，視情況其中如藉由ADAS-Cog所量測，該認知減退之減少相對於安慰劑為至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。

8.如**實施例7**之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

9.如**實施例7**之方法，其中該患者患有輕度AD。

10. 如**實施例7**之方法，其中該患者患有早期AD。

11. 如**實施例1至8中任一者之方法**，其中該患者在開始治療之前之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30

之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

12. 如**實施例11**之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE。

13. 如**前述實施例中任一者**之方法，其中該抗體係以10 mg/kg至100 mg/kg患者體重之劑量投與。

14. 如**實施例13**之方法，其中該抗體係以至少15 mg/kg之劑量投與。

15. 如**實施例14**之方法，其中該抗體係以15 mg/kg、30 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg或60 mg/kg之劑量投與。

16. 如**實施例13或14**之方法，其中該抗體係經由靜脈內注射投與。

17. 如**實施例13至16中任一者**之方法，其中該抗體係每2週、每4週、每個月、每2個月或每6個月投與。

18. 一種治療早期或輕度至中度AD而不會增加不良事件之風險的方法，其包含向經診斷患有早期或輕度至中度AD之患者投與一定量之在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合之人類化單株抗A β 抗體，該量有效治療該AD而不會增加治療意外不良事件之風險，其中該不良事件選自：(i) 類澱粉相關之成像異常-水腫(ARIA-E)及(ii) 類澱粉相關之成像異常-出血(ARIA-H)。

19. 如**實施例18**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

20. 如**實施例18**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

21. 如**實施例19**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其

中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

22. 如**實施例21**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

23. 如**實施例22**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

24. 如**實施例18至23**中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

25. 如**實施例18至23**中任一項之方法，其中該不良事件係ARIA-E。

26. 如**實施例25**之方法，其中若檢測到治療意外ARIA-E，則終止該抗體之投與，且視情況投與針對ARIA-E之治療。

27. 如**實施例26**之方法，其進一步包含在解決該ARIA-E之後恢復投與該抗體，其中該抗體係以低於投與終止之前之劑量投與。

28. 如**實施例18**之方法，其中若在用該抗體治療期間在該患者中檢測到一或多個新的ARIA-E，則不再投與抗體，且視情況向該患者投與皮質類固醇。

29. 如**實施例28**之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

30. 一種減少經診斷患有早期或輕度至中度阿茲海默症(AD)之患者之功能或認知能力減退之方法，其包含向患有早期或輕度至中度AD之

ApoE4陽性患者投與有效減緩該患者中功能或認知能力減退之量的在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合之人類化單株抗類澱粉 β (A β)抗體。

31. 如**實施例30**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

32. 如**實施例30**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

33. 如**實施例31或32**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

(i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；

(ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；

(iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；

(iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；

(v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且

(vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

34. 如**實施例33**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

35. 如**實施例34**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

36. 如**實施例30至36**中任一項之方法，其中認知能力之減退係藉由在投與該抗體之前及之後使用以下測定該患者之評分來評價：ADAS-Cog12、ADAS-Cog13或ADAS-Cog14測試，視情況其中如藉由ADAS-Cog所量測，該認知減退之減少相對於安慰劑為至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。

37. 如**實施例36**之方法，其中該患者患有輕度AD。

38. 如**實施例36**之方法，其中該患者患有早期AD。
39. 如**實施例30至37**中任一項之方法，其中該患者之MMSE評分在開始治療之前為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。
40. 如**實施例39**之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。
41. 如**實施例30至39**中任一項之方法，其中該抗體係以10 mg/kg至100 mg/kg患者體重之劑量投與。
42. 如**實施例41**之方法，其中該抗體係以至少15 mg/kg之劑量投與。
43. 如**實施例42**之方法，其中該抗體係以15 mg/kg、30 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg或60 mg/kg之劑量投與。
44. 如**實施例41或42**之方法，其中該抗體係經由靜脈內注射投與。
45. 如**實施例41至44**中任一項之方法，其中該抗體係每2週、每4週、每個月、每2個月或每6個月投與。
46. 一種治療早期或輕度至中度AD而不會增加不良事件之風險的方法，其包含向經診斷患有早期或輕度至中度AD之ApoE4陽性患者投與一定量之在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合之人類化單株抗A β 抗體，該量有效治療該AD而不會增加治療意外不良事件之風險，其中該不良事件選自：(i) 類澱粉相關之成像異常-水腫(ARIA-E)及(ii) 類澱粉相關之成像異常-出血(ARIA-H)。
47. 如**實施例46**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類

澱粉 β 。

48. 如**實施例46**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

49. 如**實施例47**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

(i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；

(ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；

(iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；

(iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；

(v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且

(vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

50. 如**實施例49**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

51. 如**實施例50**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

52. 如**實施例46至51**中任一項之方法，其中該不良事件係ARIA-E。

53. 如**實施例52**之方法，其中若檢測到治療意外ARIA-E，則終止該抗體之投與，且視情況投與針對ARIA-E之治療。

54. 如**實施例53**之方法，其進一步包含在解決該ARIA-E之後恢復投與該抗體，視情況包含以低於投與終止之前之劑量恢復投與該抗體。

55. 如**實施例46**之方法，其中若在用該抗體治療期間在該患者中檢測到一或多個新的ARIA-E，則不再投與抗體，且視情況向該患者投與皮質類固醇。

56. 如**前述實施例中任一者**之方法，其中該患者同時利用一或多種

選自由以下組成之群之藥劑治療：特定結合至靶標之治療劑；膽鹼酯酶抑制劑；NMDA受體拮抗劑；單胺耗竭劑；甲磺酸二氫麥角鹼；抗膽鹼能抗帕金森症候群藥劑；多巴胺能抗帕金森症候群藥劑；四苯納嗪；抗發炎劑；激素；維生素；丹吡芙蓉；高牛磺酸；血清素受體活性調節劑；干擾素、及糖皮質激素；除克雷內治單抗以外之抗A β 抗體；抗生素；抗病毒劑。

57. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係膽鹼酯酶抑制劑。

58. 如**實施例57**之方法，其中該膽鹼酯酶抑制劑係選自由以下組成之群：加蘭他敏、多奈哌齊、利斯的明及他克林。

59. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係NMDA受體拮抗劑。

60. 如**實施例59**之方法，其中該NMDA受體拮抗劑係美金剛或其鹽。

61. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係特定結合至靶標之治療劑且該靶標係選自由以下組成之群： β 分泌酶、tau、早老素、類澱粉前體蛋白或其部分、類澱粉 β 肽或其寡聚物或原纖維、死亡受體6 (DR6)、晚期糖基化終產物受體(RAGE)、帕金森蛋白及亨汀頓蛋白。

62. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係單胺耗竭劑、視情況四苯納嗪。

63. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之抗膽鹼能抗帕金森症候群藥劑：普環啉、苯海拉明、三己芬迪、苯托品、比培立汀及苯海索。

64. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之多巴胺能抗帕金森症候群藥劑：恩他卡朋、司來吉蘭、普拉克索、溴隱亭、羅

替戈汀、司來吉蘭、羅匹尼羅、雷沙吉蘭、阿樸嗎啡、卡比多巴、左旋多巴、培高利特、托卡朋及金剛烷胺。

65. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之抗發炎劑：非類固醇抗發炎藥及吲哚美辛。

66. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之激素：雌激素、孕甾酮及亮丙瑞林。

67. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之維生素：葉酸鹽及菸鹼醯胺。

68. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係高牛磺酸，其係3-胺基丙烷磺酸或3APS。

69. 如**實施例56**之方法，其中該藥劑係紮利羅登。

70. 一種減緩經診斷患有早期或輕度至中度阿茲海默症(AD)之患者中之臨床減退的方法，其包含向患有早期或輕度至中度AD之患者投與有效減緩該患者中之減退之量的在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合之人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體。

71. 如**實施例70**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

72. 如**實施例70**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

73. 如**實施例71或72**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

(i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；

(ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；

(iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；

- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

74. 如**實施例73**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

75. 如**實施例74**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

76. 如**實施例70至75**中任一項之方法，其進一步包含藉由在投與該抗體之前及之後使用以下測定該患者之評分所評價之認知能力之減退：12項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog12)、13項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog13)或14項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog14)測試，視情況其中如藉由ADAS-Cog所量測，該認知減退之減少相對於安慰劑為至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。

77. 如**實施例76**之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

78. 如**實施例76**之方法，其中該患者患有輕度AD。

79. 如**實施例76**之方法，其中該患者患有早期AD。

80. 如**實施例70至78**中任一項之方法，其中該患者之MMSE評分在開始治療之前為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

81. 如**實施例80**之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。

82. 如**實施例70至80**中任一項之方法，其中該抗體係以10 mg/kg至100 mg/kg患者體重之劑量投與。

83. 如**實施例82**之方法，其中該抗體係以至少15 mg/kg之劑量投與。

84. 如**實施例83**之方法，其中該抗體係以15 mg/kg、30 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg或60 mg/kg之劑量投與。

85. 如**實施例82或83**之方法，其中該抗體係經由靜脈內注射投與。

86. 如**實施例82至85**中任一項之方法，其中該抗體係每2週、每4週、每個月、每2個月或每6個月投與。

87. 一種治療個體之早期或輕度AD之方法，其包含向患有早期或輕度AD之患者投與有效治療該AD之量的在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合之人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體。

88. 如**實施例87**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

89. 如**實施例87**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

90. 如**實施例88或89**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

91. 如**實施例90**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

92. 如**實施例91**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

93. 如**實施例87至92中任一項**之方法，其中該量有效減少認知能力之減退，其係藉由在投與該抗體之前及之後使用以下測定該患者之評分來評價：12項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog12)、13項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog13)或14項阿茲海默症評價量表-認知(ADAS-Cog14)測試，視情況其中如藉由ADAS-Cog所量測，該認知減退之減少相對於安慰劑為至少30%、至少35%、至少40%或至少45%。

94. 如**實施例93**之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

95. 如**實施例87至94中任一項**之方法，其中該患者之MMSE評分在開始治療之前為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

96. 如**實施例95**之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。

97. 如**實施例87至95中任一項**之方法，其中該抗體係以10 mg/kg至100 mg/kg患者體重之劑量投與。

98. 如**實施例97**之方法，其中該抗體係以至少15 mg/kg之劑量投與。

99. 如**實施例98**之方法，其中該抗體係以15 mg/kg、30 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg或60 mg/kg之劑量投與。

100. 如**實施例97或98**之方法，其中該抗體係經由靜脈內注射投與。

101. 如**實施例97至100中任一項**之方法，其中該抗體係每2週、每4週、每個月、每2個月或每6個月投與。

102. 如**實施例70至101**中任一項之方法，其中該患者同時利用一或多種選自由以下組成之群之藥劑治療：特定結合至靶標之治療劑；膽鹼酯酶抑制劑；NMDA受體拮抗劑；單胺耗竭劑；甲磺酸二氫麥角鹼；抗膽鹼能抗帕金森症候群藥劑；多巴胺能抗帕金森症候群藥劑；四苯納嗪；抗發炎劑；激素；維生素；丹吡芙蓉；高牛磺酸；血清素受體活性調節劑；干擾素、及糖皮質激素；抗A β 抗體；抗生素；抗病毒劑。

103. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係膽鹼酯酶抑制劑。

104. 如**實施例103**之方法，其中該膽鹼酯酶抑制劑係選自由以下組成之群：加蘭他敏、多奈哌齊、利斯的明及他克林。

105. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係NMDA受體拮抗劑。

106. 如**實施例105**之方法，其中該NMDA受體拮抗劑係美金剛或其鹽。

107. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係特定結合至靶標之治療劑且該靶標係選自由以下組成之群： β 分泌酶、tau、早老素、類澱粉前體蛋白或其部分、類澱粉 β 肽或其寡聚物或原纖維、死亡受體6 (DR6)、晚期糖基化終產物受體(RAGE)、帕金森蛋白及亨汀頓蛋白。

108. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係單胺耗竭劑、視情況四苯納嗪。

109. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之抗膽鹼能抗帕金森症候群藥劑：普環啶、苯海拉明、三己芬迪、苯托品、比培立汀及苯海索。

110. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之多巴胺能抗帕金森症候群藥劑：恩他卡朋、司來吉蘭、普拉克索、溴隱亭、

羅替戈汀、司來吉蘭、羅匹尼羅、雷沙吉蘭、阿樸嗎啡、卡比多巴、左旋多巴、培高利特、托卡朋及金剛烷胺。

111. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之抗發炎劑：非類固醇抗發炎藥及吲哚美辛。

112. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之激素：雌激素、孕甾酮及亮丙瑞林。

113. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係選自由以下組成之群之維生素：葉酸鹽及菸鹼醯胺。

114. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係高牛磺酸，其係3-胺基丙烷磺酸或3APS。

115. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係紮利羅登。

116. 如**實施例102**之方法，其中該藥劑係除克雷內治單抗以外之抗A β 抗體。

117. 一種治療患有早期或輕度至中度AD之患者的阿茲海默症(AD)之方法，其包含向患有早期或輕度至中度AD之患者投與有效治療AD之量的人類化單株抗類澱粉 β (A β)抗體，其中該患者具有至少一個在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處包含T之CLUSTERIN等位基因。

118. 如**實施例117**之方法，其中該CLUSTERIN等位基因係其等效等位基因。

119. 如**實施例117**之方法，其包含檢測來自該患者之試樣的多型態，其中該所檢測之多型態與SNP rs1532278連鎖不平衡。

120. 如**實施例119**之方法，其中該試樣係血液試樣、唾液、臉頰拭子、組織試樣或體液試樣。

121. 如**實施例117至120**中任一項之方法，其中多型態係藉由聚合酶鏈式反應檢測。

122. 如**實施例117至120**中任一項之方法，其中多型態係藉由測序檢測。

123. 如**實施例121或122**之方法，其中多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙稀醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙稀醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

124. 如**實施例117至120**中任一項之方法，其中多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

125. 如**實施例117**之方法，其中該患者患有輕度AD。

126. 如**實施例117**之方法，其中該患者患有早期AD。

127. 如**實施例125或126**之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

128. 如**實施例127**之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。

129. 如**實施例117至128**中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

130. 如**實施例117**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

131. 如**實施例130**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

132. 如**實施例131**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

133. 如**實施例131或132**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

134. 如**實施例133**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

135. 如**實施例133**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

136. 如**實施例117**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

137. 一種選擇患有早期或輕度至中度AD之患者用於利用人類化單

株抗類澱粉 β (A β)抗體治療之方法，其包含：

(a) 檢測來自該患者之試樣中在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN等位基因之存在，及

(b) 當該試樣中存在於該單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處之T時，將該患者選擇為更可能響應於利用人類化單株抗A β 抗體之治療。

138. 如**實施例137**之方法，其中該CLUSTERIN等位基因係其等效等位基因。

139. 如**實施例138**之方法，其中該等效等位基因與SNP rs1532278連鎖不平衡。

140. 如**實施例137或138**之方法，其中該試樣係血液試樣、唾液、臉頰拭子、組織試樣或體液試樣。

141. 如**實施例137至140**中任一項之方法，其中多型態係藉由聚合酶鏈式反應檢測。

142. 如**實施例137至140**中任一項之方法，其中多型態係藉由測序檢測。

143. 如**實施例141或142**之方法，其中多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙烯醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙烯醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性

奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

144. 如**實施例137至140**中任一項之方法，其中多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

145. 如**實施例137**之方法，其中該患者患有輕度AD。

146. 如**實施例137**之方法，其中該患者患有早期AD。

147. 如**實施例138**之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

148. 如**實施例147**之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。

149. 如**實施例137至147**中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

150. 如**實施例137**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

151. 如**實施例150**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

152. 如**實施例150**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

153. 如**實施例150或151**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

(i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；

- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

154. 如**實施例153**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

155. 如**實施例153**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

156. 如**實施例137**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

157. 一種將患有早期或輕度至中度AD之患者鑑別為更可能響應於利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體治療之方法，其包含檢測來自該患者之試樣中包含多型態之CLUSTERIN等位基因之存在，該多型態預測對利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體治療之反應。

158. 如**實施例157**之方法，其中該多型態係在該單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處之T。

159. 如**實施例157**之方法，其中該CLUSTERIN等位基因係包含SNP rs1532278之等位基因的等效等位基因。

160. 如**實施例159**之方法，其中該等效等位基因與SNP rs1532278連鎖不平衡。

161. 如**實施例157或158**之方法，其中該試樣係血液試樣、唾液、臉頰拭子、組織試樣或體液試樣。

162. 如**實施例157至161**中任一項之方法，其中該多型態係藉由聚合

酶鏈式反應檢測。

163. 如**實施例157至161**中任一項之方法，其中該多型態係藉由測序檢測。

164. 如**實施例162或163**之方法，其中多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙烯酸醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙烯酸醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

165. 如**實施例157至161**中任一項之方法，其中多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

166. 如**實施例157**之方法，其中該患者患有輕度AD。

167. 如**實施例157**之方法，其中該患者患有早期AD。

168. 如**實施例166**之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

169. 如**實施例168**之方法，其中該患者具有介於22與26之間之

MMSE評分。

170. 如**實施例157至168**中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

171. 如**實施例157**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

172. 如**實施例171**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

173. 如**實施例172**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

174. 如**實施例172或173**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

175. 如**實施例174**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

176. 如**實施例175**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

177. 如**實施例157**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

178. 一種預測患有AD之個體是否可能響應於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療的方法，其包含：

(a) 測定來自該個體之試樣中在SNP rs1532278處之核苷酸的身份，及

(b) 當該試樣含有至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之等位基因時，預測響應於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療的可能性增加。

179. 如**實施例178**之方法，其中該患者患有輕度AD。

180. 如**實施例178**之方法，其中該患者患有早期AD。

181. 如**實施例178**之方法，其中該患者具有在20至26、21至26、22至26、23至26、24至26或25至26範圍內之MMSE。

182. 如**實施例178至181**中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

183. 如**實施例178**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

184. 如**實施例183**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

185. 如**實施例184**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

186. 如**實施例184或185**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

(i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；

(ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；

(iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；

(iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；

(v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且

(vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

187. 如**實施例186**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

188. 如**實施例187**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

189. 如**實施例178**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

190. 一種最佳化治療AD之治療效能的方法，其包含：測定患者之基因型，其中經測定攜帶至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因之患者更可能響應於利用抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療。

191. 如**實施例190**之方法，其中該患者患有早期或輕度AD。

192. 如**實施例190**之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

193. 如**實施例192**之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。

194. 如**實施例190至192**中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

195. 如**實施例190**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

196. 如**實施例195**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

197. 如**實施例196**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

198. 如**實施例196或197**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

199. 如**實施例198**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

200. 如**實施例199**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

201. 如**實施例190**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

202. 一種測定患有AD之患者將受益於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療之可能性的方法，該方法包含：測定該患者之基因型，其中具有至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因之該患者比沒有在SNP rs1532278處具有T核苷酸之等位基因的患者更可能響應於利用抗A β 抗體之治療。

203. 如**實施例202**之方法，其中該患者患有早期或輕度AD。

204. 如**實施例202**之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間

或介於25與26之間。

205. 如**實施例202至204**中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

206. 如**實施例202**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

207. 如**實施例206**之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

208. 如**實施例207**之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

209. 如**實施例207或208**之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

210. 如**實施例209**之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

211. 如**實施例210**之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

212. 如**實施例202**之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

213. 如**實施例190至212**中任一項之方法，其中該CLUSTERIN等位基因係包含SNP rs1532278之等位基因的等效等位基因。

214. 如**實施例213**之方法，其中該等效等位基因與SNP rs1532278連鎖不平衡。

215. 如**實施例213或214**之方法，其中該試樣係血液試樣、唾液、臉頰拭子、組織試樣或體液試樣。

216. 如**實施例213至215中任一項**之方法，其中多型態係藉由聚合酶鏈式反應檢測。

217. 如**實施例213至215中任一項**之方法，其中多型態係藉由測序檢測。

218. 如**實施例216或217**之方法，其中多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙稀醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙稀醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

219. 如**實施例213至215中任一項**之方法，其中多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

220. 一種用於測定生物試樣中至少一種多型態之存在的套組，其包含用於檢測CLUSTERIN中至少一種多型態之存在之試劑及說明書，其中

該多型態係包含SNP rs1532278之等位基因或等效等位基因。

221. 如**實施例220**之套組，其中該套組用於檢測在SNP rs1532278處T之存在。

222. 如**實施例220**之套組，其中該等試劑包含特定用於檢測CLUSTERIN中之多型態之寡核苷酸組。

223. 一種特定結合至CLUSTERIN中之多型態之試劑的用途，其中該多型態係在SNP rs1532278處包含T之等位基因，其用於製造用於選擇可能受益於利用抗A β 抗體之療法之患者的診斷劑。

224. 如**實施例223**之用途，其中至少一種多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙稀醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙烯醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

225. 如**實施例223**之用途，其中至少一種多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

226. 如**實施例223**之用途，其中在SNP rs1532278處T之存在指示患有早期或輕度AD之患者受益於利用抗A β 抗體之療法的可能性增加。

227. 一種結合至至少一種多型態之試劑的活體外用途，其中該多型態係用於鑑別可能響應於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之療法的患有早期或輕度至中度AD之患者的CLUSTERIN等位基因，其中該多型態之存在鑑別該患者更可能響應於該療法。

228. 如**實施例227**之用途，其中該CLUSTERIN等位基因係包含SNP rs1532278之等位基因或其等效等位基因。

229. 如**實施例228**之用途，其中該患者患有輕度AD。

230. 如**實施例228**之用途，其中該患者患有早期AD。

231. 如**實施例228**之用途，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

232. 如**實施例228**之用途，其中至少一種多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙稀醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙烯醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

233. 如**實施例228**之用途，其中至少一種多型態係藉由以下檢測：

使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

實例

實例1 -- 克雷內治單抗(人類化抗A β 單株抗體)在治療輕度至中度阿茲海默症中之臨床研究

研究設計及目標

使用安慰劑對照實施隨機化、雙盲II期試驗以評估人類化單株抗類澱粉 β (「A β 」)抗體克雷內治單抗在經診斷患有輕度至中度阿茲海默症(AD)之患者中之作用。此研究中包括之患者在篩選時年齡介於50與80之間，且根據NINCDS-ADRDA準則經診斷可能患有AD，其中：迷你心智狀態檢查(MMSE)評分為18至26點，老年憂鬱量表(Geriatric Depression Scale, GDS-15)評分小於6，完成6年教育(或良好的工作經歷，無智力障礙或其他廣泛性發展障礙)。另外，對於接受同時AD治療(例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑或美金剛)之患者而言，確認患者已服藥達至少3個月且在隨機化之前處於穩定劑量達至少2個月。至少50%之所招募患者為ApoE4陽性(攜帶至少一個ApoE4等位基因)。亦允許招募同時接受一或多種未排除之處方或非處方醫藥(例如非抗膽鹼能抗抑鬱藥、非典型抗精神病藥、非苯并二氮吡抗焦慮劑、催眠劑、中樞作用之抗膽鹼能抗組胺及中樞作用之抗膽鹼能抗痙攣劑)之患者，前提係所投與劑量在隨機化之前恆定達至少1個月且保持同一劑量達研究之持續時間。

若存在以下情況，則將受試者自試驗排除：其遭受嚴重或不穩定之醫學病況，其根據研究者或試驗委託者之意見將干擾患者完成研究評價之能力或相當於將需要機構或醫院照護；有或存在潛在影響大腦之臨床上明

顯之血管疾病；有嚴重的、臨床上顯著之中樞神經系統創傷病史(例如永久性神經缺損或腦結構性損害)；在篩選之前已住院4週；其先前經克雷內治單抗或任何其他靶向A β 之藥劑治療；或若其在生物療法中治療劑之5個半衰期或在篩選之前3個月之較長者內接受利用任何生物療法(除常規疫苗以外)之治療。

研究具有三個時期，即，持續長達35天之篩選期、持續68週之治療期(在本文中稱為第1週、第2週等，直至第69週)、及再持續16週之安全性隨訪期(在本文中稱為第70週等，直至第85週)。治療(或安慰劑)係經由靜脈內輸注投與。

將患者招募於試驗中並以2:1 (治療臂:安慰劑臂)隨機化比隨機化至兩個臂中之一者，治療(即，克雷內治單抗)臂及安慰劑臂。在試驗中招募249名MMSE評分為18至26之患者(歸類為輕度至中度AD)，其中165名接受治療劑且84名接受安慰劑。治療臂中之121名患者及安慰劑臂中之61名患者具有介於20與26之間之MMSE評分(歸類為輕度AD)。在治療臂內，117名(或70.9%)為ApoE4陽性。在安慰劑臂中，60名患者(或71.4%)為ApoE4陽性。參見圖4A-B (以患者狀況製表)。

實施43天之安全性導入評價以測定15 mg/kg靜脈內劑量對10 mg/kg靜脈內劑量之安全性及耐受性並選擇15 mg/kg之劑量。在試驗之兩個臂中之患者皆每4週接受盲性靜脈內注射達68週；基於安全性導入之結果，治療臂中之患者接受15 mg/kg，而安慰劑臂中之患者接受安慰劑之靜脈內注射。參見圖5 (方案示意圖)。

72週之後針對以下評價患者：(a) ADAS-Cog12評分及CDR-SOB評分在第25週、第49週及第73週自試驗開始時之基線評分之變化，以評估

疾病進展之抑制及(b) 克雷內治單抗與安慰劑相比之安全性及耐受性。為估計任一所量測變化之統計顯著性，計算共變異分析、信賴區間及自基線之平均變化差異的最小平方估計。

藉由量測整個試驗中治療意外不良事件之頻率及嚴重性評價克雷內治單抗之安全性及耐受性，尤其症狀性或無症狀ARIA-E (包括腦血管源性腦水腫)、症狀性或無症狀ARIA-H (包括腦微出血)及腦大量出血之情形。藉由液體衰減反轉恢復核磁共振成像(FLAIR MRI)評價在篩選期期間(在開始投藥之前)或在治療期期間(開始利用安慰劑或克雷內治單抗投藥之後)腦血管源性腦水腫情況之存在及/或數量。參見例如Sperling等人，2011, *Alzheimer's & Dementia* 7:367-385。藉由橫向磁化鬆弛時間以及額外非均勻退相梯度回波核磁共振成像(T2*-加權GRE MRI)評價在篩選期期間(在開始投藥之前)或在治療期期間(開始利用安慰劑或克雷內治單抗投藥之後)腦微出血之存在及/或數量。

結果

在73週之ADAS-Cog12量測證實接受克雷內治單抗之患者顯示比接受安慰劑之患者較小的疾病進展。如圖6A-B中所示表及圖7-8中所示之圖表中所匯總，ADAS-Cog12評分之變化對於患有輕度AD之患者在治療臂中比在安慰劑臂中小約24% ($p=0.12$)，且對於患有輕度至中度AD之患者，在治療臂中比在安慰劑臂中小約16% ($p=0.19$)。此效應在治療臂對安慰劑臂中之ApoE4陽性患者之間亦發現：ADAS-Cog12評分之增加(其中ADAS-Cog12評分之增加指示疾病進展)在接受克雷內治單抗之患者中相對於接受安慰劑之患者小24.4% ($p=0.08$ ，未針對多重性調整)。參見圖6A及圖9。ApoE4陽性患者包括患有輕度及中度AD二者之患者。當將輕度及

ApoE4陽性患者二者之結果匯總時此效應甚至更明顯：在治療臂中相對於安慰劑臂看到32.4% ($p=0.05$ ，未針對多重性調整)之降低。參見圖6A及圖10。治療效應隨招募時MMSE評分之增加而增加。如圖6B中所示，MMSE評分越高，在治療臂中相對於安慰劑臂ADAS-Cog12之減少%越大，其範圍在MMSE介於18與26之間之患者的約16%至高達MMSE介於25與26之間之患者的49%。亦參見圖11。對於MMSE評分介於22與26之間之患者，在治療臂中與安慰劑臂相比ADAS-Cog12之減少%為約35%。

CDR-SOB之變化顯示類似治療效應趨勢。如圖12A中所示，對於MMSE在22至26之患者，在治療臂對安慰劑中看到CDR-SOB評分變化之19%減少，且在MMSE評分在25至26之患者中此效應甚至更顯著，其中減少%為約63% (亦參見圖13)。圖12B顯示對於MMSE在22至26之患者，在查看記憶或判斷與解決問題分量評分時，減少%分別為約42%及30%。

研究進一步證實克雷內治單抗當以15 mg/kg之劑量投藥時不會增加ARIA型事件之發生率。在研究中在接受克雷內治單抗之患者中觀察到單一、無症狀ARIA-E事件。ARIA-H事件之數量在治療臂與安慰劑臂之間達成平衡。

該等數據證實當在患有輕度至中度AD之患者、具體而言患有輕度AD及/或為ApoE4陽性之患者中以15 mg/kg之劑量投與時，克雷內治單抗抑制疾病進展，而不會增加治療意外不良事件(例如ARIA-E或ARIA-H)之發生率。

實例2 --克雷內治單抗(人類化抗A β 單株抗體)在治療輕度至中度阿茲海默症及評估對類澱粉負載之影響的臨床研究

研究設計及目標

使用安慰劑對照實施隨機化、雙盲II期試驗以評估人類化單株抗類澱粉 β (「A β 」)抗體克雷內治單抗在經診斷患有輕度至中度阿茲海默症(AD)之患者中之作用。此研究中包括之患者在篩選時年齡介於50與80之間，且根據NINCDS-ADRDA準則經診斷可能患有AD，其中：迷你心智狀態檢查(MMSE)評分為18至26點，老年憂鬱量表(GDS-15)評分小於6，完成6年教育(或良好的工作經歷，無智力障礙或其他廣泛性發展障礙)。僅招募在篩選時具有陽性florbetapir PET (「類澱粉陽性」)掃描之患者，此指示大腦類澱粉負載增加在經診斷患有AD之患者所預計之範圍內，如藉由florbetapir-PET掃描所評價。另外，至少50%所招募之患者為ApoE4陽性。

將患者招募於試驗中並以2:1 (治療臂:安慰劑臂)隨機化比隨機化至兩個臂中之一者，治療(即，克雷內治單抗)臂及安慰劑臂。在試驗之兩個臂中52名患者皆每4週接受盲性靜脈內注射達73週。在治療臂中，患者接受15 mg/kg劑量之克雷內治單抗。將患者根據以下分層：ApoE4狀態(載體對非載體)及MMSE評分。

收集以下數據之變化：ADAS-Cog12、類澱粉負擔(如使用florbetapir-PET所量測)及腦脊髓液(CSF)中之A β 含量。在篩選時、12個月及18個月隨訪時使用florbetapir 10 mCi獲得Florbetapir PET掃描，其中50-min.吸收期及30 min.發射掃描。將來自6X5分鐘框(或在無動態性能之掃描儀上1X15分鐘框)之影像正規化成標準空間，其中使用模板來自若干感興趣區域(ROI)提取平均信號。使用基線T1-加權MRI掃描來精修模板ROI之容積。使用小腦皮質或皮質下白質作為參考區域實施分析。在篩選時及在第18個月投藥之前收集CSF。量測CSF A β 、tau及p-tau(181)。使

用重複量測之ANCOVA或混合模型用於在研究終點之治療差異的統計分析。

患者特性、不良事件及PET掃描、MRI掃描及CSF取樣之定時顯示於圖14A-B中。

結果. 在治療期結束時ADAS-Cog12量測值證實，接受克雷內治單抗比接受安慰劑之患者顯示較小的疾病進展。在初始MMSE評分介於20與26之間之患者中觀察到認知減退之54.3%減小($p=0.2$)。與此顯示疾病進展之觀察結果一致，在利用克雷內治單抗治療之患者對接受安慰劑之患者中，藉由PET分析(利用皮質下白質參考區域)亦觀察到類澱粉沈積之累積降低。參見圖15A。此外，在治療臂中檢測到A β 之腦脊髓液濃度增加，此與靶標由克雷內治單抗結合一致。參見圖15B。在每2週利用300 mg皮下投與克雷內治單抗治療之患者中對接受安慰劑之患者檢測到A β 之腦脊髓液濃度之類似增加。

該等數據表明克雷內治單抗結合其靶標類澱粉 β ，且當在患有輕度至中度AD之患者、具體而言患有輕度AD之患者中(包括具有通常在經診斷患有AD之患者中所見之大腦類澱粉負擔的患者中)以15 mg/kg之劑量投與時抑制疾病進展。

實例3 --在克雷內治單抗(人類化抗A β 單株抗體)之臨床研究中與在輕度至中度阿茲海默症之治療中之治療反應相關聯之單核苷酸多型態的研究

研究設計及目標

使用安慰劑對照實施隨機化、雙盲II期試驗以評估人類化單株抗類澱粉 β (「A β 」)抗體克雷內治單抗在經診斷患有輕度至中度阿茲海默症(AD)之患者中之作用。此研究中包括之患者在篩選時年齡介於50與80之間，

且根據NINCDS-ADRDA準則經診斷可能患有AD，其中：迷你心智狀態檢查(MMSE)評分為18至26點，老年憂鬱量表(GDS-15)評分小於6，完成6年教育(或良好的工作經歷，無智力障礙或其他廣泛性發展障礙)。另外，對於接受同時AD治療(例如乙醯膽鹼酯酶抑制劑或美金剛)之患者而言，確認患者已服藥達至少3個月且在隨機化之前處於穩定劑量達至少2個月。至少50%之所招募患者為ApoE4陽性(攜帶至少一個ApoE4等位基因)。亦允許招募同時接受一或多種未排除之處方或非處方醫藥(例如非抗膽鹼能抗抑鬱藥、非典型抗精神病藥、非苯并二氮呋抗焦慮劑、催眠劑、中樞作用之抗膽鹼能抗組胺及中樞作用之抗膽鹼能抗痙攣劑)之患者，前提係所投與劑量在隨機化之前恆定達至少1個月且保持同一劑量達研究之持續時間。

研究具有三個時期，即，持續長達35天之篩選期、持續68週之治療期(在本文中稱為第1週、第2週等，直至第69週)、及再持續16週之安全性隨訪期(在本文中稱為第70週等，直至第85週)。治療(或安慰劑)係經由靜脈內輸注投與。

將患者招募於試驗中並以2:1 (治療臂:安慰劑臂)隨機化比隨機化至兩個臂中之一者，治療(即，克雷內治單抗)臂及安慰劑臂。在試驗中招募249名MMSE評分為18至26之患者(歸類為輕度至中度AD)，其中165名接受治療劑且84名接受安慰劑。治療臂中之121名患者及安慰劑臂中之61名患者具有介於20與26之間之MMSE評分(歸類為輕度AD)。在治療臂內，117名(或70.9%)為ApoE4陽性。在安慰劑臂中，60名患者(或71.4%)為ApoE4陽性。參見圖4A-B (以患者狀況製表)。

在試驗之兩個臂中之患者皆每4週接受盲性靜脈內注射達68週；治療

臂中之患者接受15 mg/kg，而安慰劑臂中之患者接受安慰劑之靜脈內注射。

72週之後針對以下評價患者：(a) ADAS-Cog12評分在第25週、第49週及第73週自試驗開始時之基線評分之變化，以評估與安慰劑相比之疾病進展之抑制。為估計任一所量測變化之統計顯著性，計算共變異分析、信賴區間及自基線之平均變化差異的最小平方估計。

在招募於試驗中之在基線及第73週時具有合格ADAS-Cog12量測值之224名受試者中，156名受試者提供關於基因相關研究之知情同意書。55名受試者於安慰劑臂中且101名於治療臂中。自該等受試者收集DNA試樣並經受基因分型及品質控制測試。基因分型係使用 Illumina HumanOmni 2.5-8 BeadChip (http://support.illumina.com/array/array_kits/humanomni2_5-8_beadchip_kit.ilmn) 根據標準方案來實施。

分析基因型數據以如下控制基因分型錯誤及品質。保留具有 $\geq 50\%$ 基因分型率之單核苷酸多型態(SNP)用於進一步分析。將不符合下文所述分析品質控制標準之SNP從考慮中移除，因為該等子群不能代表25%至75%之具有SNP結果之研究群體。出於品質控制目的，排除 $>10\%$ 總體遺漏數據之試樣。具有 $>5\%$ 遺漏數據之個別變體不再進行進一步分析。測試剩餘變體之隱含關係(經由IBD估計) (Laurie等人，2010, Genet Epidemiology 34(6):591-602)及試樣污染(經由在變體之代表性子組中之過量異型合子測試)，如Turner等人，2011, Curr Protoc Hum Genet Chapter 1:Unit1.19中所述。

實施21中預定基因變體之探索性分析以測定是否存在與抗類澱粉 β

(「A β 」)抗體療法相關之潛在增強之治療益處的證據。變體係選自在AD全基因組篩選(參見Lambert等人，2013)中所報告或與多種疾病相關聯之候選者基因座。若在Illumina HumanOmni 2.5-8 BeadChip上不能測定變體之類型，則藉由在500kb距離內尋找高度相關變體來鑑別代理變體(proxy variant)(使用 r^2 計算逐對連鎖不平衡)。用於計算該預定21個變體之具有 $r^2 \geq 0.80$ 之代理變體之參考數據包括1000 Genomes Pilot 1, HapMap3 (release 2)。兩個感興趣之預定變體不具有滿足 r^2 準則之代理且不再進行進一步分析。保留十九個預定或代理變體用於關聯分析。

為測試所選變體與治療效益間之關聯的存在，使用兩個遺傳繼承模型評價在治療臂中對安慰劑臂中在第73週時ADAS-Cog12之平均變化。在第一模型中，使用線性消退模型在治療臂中對安慰劑臂中之所有受試者中比較由風險等位基因純合載體與雜合載體組成之群之間ADAS-Cog12隨時間之平均變化(如 Lynch 等人，GENETICS AND ANALYSIS OF QUANTITATIVE TRAITS (Sunderland, MA, Sinauer, 1998)中所述)。在第二模型中，使用同一線性消退模型在治療臂中對安慰劑中之所有受試者中比較由保護性等位基因純合載體與雜合載體組成之群之間之ADAS-Cog12隨時間之平均變化。對於兩種遺傳模型而言，ADAS-Cog12隨時間之變化稱為感興趣之結果且群組狀態稱為預測變數。群組狀態作為預測變數之顯著性使用t-統計量及雙邊p值來評價。

使用SASTM version 9.2對保護性等位基因載體群體以及非載體群體實施混合模型重複量測(MMRM)分析以分析ADAS-Cog12之縱向數據。使用未結構化方差-協方差矩陣，該等模型具有對於結果量測之基線值、MMSE層級(<22對>22)、ApoE4狀態、MMSE層與ApoE4狀態相互作用、

訪視、治療及訪視與治療相互作用具有固定效應。

結果 測試總共19種先前與發展AD之風險相關聯之變體對克雷內治單抗治療之反應的預測效應。基於治療臂與安慰劑臂之間在第73週時ADAS-Cog12中之估計治療 Δ ，針對風險等位基因或保護性等位基因與治療效應之關聯性鑑別p值為0.06或以下之若干SNP。所鑑別SNP中之一者係來自CLUSTERIN (CLU，亦稱為ApoJ)基因之rs1532278，在其中作為保護性等位基因之載體T具有潛在增強之治療效應。基於MMRM分析，在第73週時ADAS-Cog12中之估計治療 Δ 在SNP陽性群體(具有至少一個保護性等位基因之受試者)中為3.45，對SNP陰性群體(不具有保護性等位基因之受試者)中之-0.78。該等代表克雷內治單抗臂相對於安慰劑臂之減少%對於SNP陽性患者為35.9%，對SNP陰性患者之-7.4%。參見圖16。ApoE4陽性群體(圖17)及輕度(MMSE 20-26)群體(圖18)內之CLUSTERIN SNP的其他分析顯示類似結果。

儘管已出於理解清楚之目的藉由說明及實例相當詳細地闡述上述發明，但闡述及實例不應解釋為限制本發明之範圍。本文所引用之所有專利申請案及公開案以及科學文獻之揭示內容皆處於任何目的以全文引用之方式明確併入本文中。

序列表關鍵字

SEQ ID NO:	序列
1	人類A β 1-42胺基酸序列： DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
2	克雷內治單抗HVR-H1胺基酸序列：GFTFSSYGMS
3	克雷內治單抗HVR-H2胺基酸序列：SINSNGGSTYYPDSVK
4	克雷內治單抗HVR-H3胺基酸序列：GDY

5	克雷內治單抗重鏈胺基酸序列(HVR區域以粗體標記)： EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYGM SWVRQAPG KGLELVAS SINSNGGSTYYPDSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAS G DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG
6	克雷內治單抗HVR-L1胺基酸序列：RSSQSLVYSNGDTYLH
7	克雷內治單抗HVR-L2胺基酸序列：KVSNRFS
8	克雷內治單抗HVR-L3胺基酸序列：SQSTHVPWT
9	克雷內治單抗輕鏈胺基酸序列(HVR區域以粗體且加下劃線標記)： DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLVYSNGDTYLH HWYLQ KPGQSPQLLIY KVSNRFS GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYC SQSTHVPWT FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC

【序列表】

<110> 美商建南德克公司 (GENENTECH, INC.)

<120> 治療阿茲海默症之方法

<130> P5696R2-WO

<150> 62/082,013

<151> 2014-11-19

<150> 62/010,265

<151> 2014-06-10

<150> 61/971,499

<151> 2014-03-27

<150> 61/937,472

<151> 2014-02-08

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

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

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

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

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 2
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser
1 5 10

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 3
Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 4
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 4
Gly Asp Tyr
1

<210> 5
<211> 438
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 5
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

202530

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
354045

Ala Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100105110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
115120125

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
130135140

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
145150155160

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
165170175

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
180185190

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
195200205

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210215220

Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
225					230					235					240
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
				245						250					255
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
			260						265						270
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
		275						280							285
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
	290						295								300
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
305					310						315				320
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
				325						330					335
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
			340							345					350
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			355							360					365
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
			370							375					380
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
385						390					395				400
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
				405						410					415
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser

420425430

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 6
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His
151051

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 7
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
15

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 8
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
15

<210> 9

<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /注釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 9
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

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

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

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體之用途，其用於製造用於治療患有早期或輕度至中度阿茲海默症(Alzheimer's Disease, AD)之患者的AD的醫藥，其中該患者具有至少一個在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處包含T之CLUSTERIN等位基因。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該CLUSTERIN等位基因係其等效等位基因。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該治療包含檢測來自該患者之試樣的多型態，其中該所檢測之多型態與SNP rs1532278連鎖不平衡。

【請求項4】

如請求項3之用途，其中該試樣係血液試樣、唾液、臉頰拭子、組織試樣或體液試樣。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之用途，其中多型態係藉由聚合酶鏈式反應檢測。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之用途，其中多型態係藉由測序檢測。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之用途，其中多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度

凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧(cyclen)聚丙稀醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙稀醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之用途，其中多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中該患者患有輕度AD。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中該患者患有早期AD。

【請求項11】

如請求項9或10之用途，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評

分。

【請求項13】

如請求項1至4、9及10中任一項之用途，其中該患者係ApoE4陽性。

【請求項14】

如請求項1之用途，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該抗體係IgG4抗體。

【請求項17】

如請求項15或16之用途，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

【請求項18】

如請求項17之用途，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項19】

如請求項17之用途，其中該抗體係克雷內治單抗(crenezumab)。

【請求項20】

如請求項1之用途，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗(solanezumab)、巴品珠單抗(bapineuzumab)、阿達克單抗(aducanumab)及剛奈魯單抗(gantenerumab)。

【請求項21】

一種選擇患有早期或輕度至中度AD之患者用於利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體治療之方法，其包含：

(a) 檢測來自該患者之試樣中在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN等位基因之存在或不存在，及

(b) 當該試樣中存在於該單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處之T時，將該患者選擇為更可能響應於利用人類化單株抗 $A\beta$ 抗體治療。

【請求項22】

如請求項21之方法，其中該CLUSTERIN等位基因係其等效等位基因。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中該等效等位基因與SNP rs1532278連鎖不平衡。

【請求項24】

如請求項21或22之方法，其中該試樣係血液試樣、唾液、臉頰拭子、組織試樣或體液試樣。

【請求項25】

如請求項21至23中任一項之方法，其中多型態係藉由聚合酶鏈式反應檢測。

【請求項26】

如請求項21至23中任一項之方法，其中多型態係藉由測序檢測。

【請求項27】

如請求項21至23中任一項之方法，其中多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙烯醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙烯醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如 Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

【請求項28】

如請求項21至23中任一項之方法，其中多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

【請求項29】

如請求項21之方法，其中該患者患有輕度AD。

【請求項30】

如請求項21之方法，其中該患者患有早期AD。

【請求項31】

如請求項22之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。

【請求項33】

如請求項21至23及29至31中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

【請求項34】

如請求項21之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

【請求項37】

如請求項34或35之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

(i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；

- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項39】

如請求項37之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

【請求項40】

如請求項21之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

【請求項41】

一種將患有早期或輕度至中度AD之患者鑑別為更可能響應於利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體之治療的方法，其包含檢測來自該患者之試樣中包含多型態之CLUSTERIN等位基因之存在，該多型態預測對利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體治療之反應。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中該多型態係在該單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處之T。

【請求項43】

如請求項41之方法，其中該CLUSTERIN等位基因係包含SNP

rs1532278之等位基因的等效等位基因。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該等效等位基因與SNP rs1532278連鎖不平衡。

【請求項45】

如請求項41或42之方法，其中該試樣係血液試樣、唾液、臉頰拭子、組織試樣或體液試樣。

【請求項46】

如請求項41至44中任一項之方法，其中該多型態係藉由聚合酶鏈式反應檢測。

【請求項47】

如請求項41至44中任一項之方法，其中該多型態係藉由測序檢測。

【請求項48】

如請求項41至44中任一項之方法，其中多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙烯醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙烯醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如 Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

【請求項49】

如請求項41至44中任一項之方法，其中多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

【請求項50】

如請求項41之方法，其中該患者患有輕度AD。

【請求項51】

如請求項41之方法，其中該患者患有早期AD。

【請求項52】

如請求項50之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

【請求項53】

如請求項52之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。

【請求項54】

如請求項41至44及50至52中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

【請求項55】

如請求項41之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

【請求項56】

如請求項55之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

【請求項57】

如請求項56之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

【請求項58】

如請求項56或57之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

【請求項59】

如請求項58之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項60】

如請求項59之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

【請求項61】

如請求項41之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

【請求項62】

一種預測患有AD之個體是否可能響應於包含抗A β 抗體或其抗原結合

片段之治療的方法，其包含：

(c) 測定來自該個體之試樣中在SNP rs1532278處之核苷酸的身份，及

(d) 當該試樣含有至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之等位基因時，預測響應於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療的可能性增加。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中該患者患有輕度AD。

【請求項64】

如請求項62之方法，其中該患者患有早期AD。

【請求項65】

如請求項62之方法，其中該患者具有在20至26、21至26、22至26、23至26、24至26或25至26範圍內之MMSE。

【請求項66】

如請求項62至65中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

【請求項67】

如請求項62之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

【請求項68】

如請求項67之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

【請求項69】

如請求項68之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

【請求項70】

如請求項68或69之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

【請求項71】

如請求項70之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項72】

如請求項71之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

【請求項73】

如請求項62之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體係選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

【請求項74】

一種最佳化治療AD之治療效能的方法，其包含：測定患者之基因型，其中經測定攜帶至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因之患者更可能響應於利用抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療。

【請求項75】

如請求項74之方法，其中該患者患有早期或輕度AD。

【請求項76】

如請求項74之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

【請求項77】

如請求項76之方法，其中該患者具有介於22與26之間之MMSE評分。

【請求項78】

如請求項74至76中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

【請求項79】

如請求項74之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

【請求項80】

如請求項79之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

【請求項81】

如請求項80之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

【請求項82】

如請求項80或81之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

(i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；

- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項84】

如請求項83之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

【請求項85】

如請求項74之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

【請求項86】

一種測定患有AD之患者將受益於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療之可能性的方法，該方法包含：測定該患者之基因型，其中具有至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因之該患者比沒有在SNP rs1532278處具有T核苷酸之等位基因的患者更可能響應於利用抗A β 抗體之治療。

【請求項87】

如請求項86之方法，其中該患者患有早期或輕度AD。

【請求項88】

如請求項86之方法，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與

30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

【請求項89】

如請求項86至88中任一項之方法，其中該患者係ApoE4陽性。

【請求項90】

如請求項86之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體在類澱粉 β (1-42)(SEQ ID NO:1)之殘基13及24內結合。

【請求項91】

如請求項90之方法，其中該抗體能夠結合寡聚及單體形式之類澱粉 β 。

【請求項92】

如請求項91之方法，其中該抗體係IgG4抗體。

【請求項93】

如請求項91或92之方法，其中該抗體包含六個超變區(HVR)，其中：

- (i) HVR-H1係SEQ ID NO:2；
- (ii) HVR-H2係SEQ ID NO:3；
- (iii) HVR-H3係SEQ ID NO:4；
- (iv) HVR-L1係SEQ ID NO:6；
- (v) HVR-L2係SEQ ID NO:7；且
- (vi) HVR-L3係SEQ ID NO:8。

【請求項94】

如請求項93之方法，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列之重鏈及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項95】

如請求項94之方法，其中該抗體係克雷內治單抗。

【請求項96】

如請求項86之方法，其中該抗類澱粉 β 抗體選自由以下組成之群：索拉珠單抗、巴品珠單抗、阿達克單抗及剛奈魯單抗。

【請求項97】

如請求項74至77、79至81、85、86至88、90至92及96中任一項之方法，其中該CLUSTERIN等位基因係包含SNP rs1532278之等位基因的等效等位基因。

【請求項98】

如請求項97之方法，其中該等效等位基因與SNP rs1532278連鎖不平衡。

【請求項99】

如請求項97之方法，其中該試樣係血液試樣、唾液、臉頰拭子、組織試樣或體液試樣。

【請求項100】

如請求項97之方法，其中多型態係藉由聚合酶鏈式反應檢測。

【請求項101】

如請求項97之方法，其中多型態係藉由測序檢測。

【請求項102】

如請求項97之方法，其中多型態係藉由選自由以下組成之群之技術

檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙烯醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙烯醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

【請求項103】

如請求項97之方法，其中多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

【請求項104】

一種用於測定生物試樣中至少一種多型態之存在的套組，其包含用於檢測CLUSTERIN中至少一種多型態之存在之試劑及說明書，其中該多型態係包含SNP rs1532278之等位基因或等效等位基因。

【請求項105】

如請求項104之套組，其中該套組用於檢測在SNP rs1532278處T之存在。

【請求項106】

如請求項104之套組，其中該等試劑包含特定用於檢測CLUSTERIN中之多型態的寡核苷酸組。

【請求項107】

一種特定結合至CLUSTERIN中之多型態之試劑的用途，其中該多型態係在SNP rs1532278處包含T之等位基因，其用於製造用於選擇可能受益於利用抗A β 抗體之療法之患者的診斷劑。

【請求項108】

如請求項107之用途，其中至少一種多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙稀醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙稀醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

【請求項109】

如請求項107之用途，其中至少一種多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

【請求項110】

如請求項107之用途，其中在SNP rs1532278處T之存在指示患有早期或輕度AD之患者受益於利用抗A β 抗體之療法的可能性增加。

【請求項111】

一種結合至至少一種多型態之試劑的活體外用途，其中該多型態係用於鑑別可能響應於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之療法的患有早期或輕度至中度AD之患者的CLUSTERIN等位基因，其中該多型態之存在鑑別該患者更可能響應於該療法。

【請求項112】

如請求項111之用途，其中該CLUSTERIN等位基因係包含SNP rs1532278之等位基因或其等效等位基因。

【請求項113】

如請求項112之用途，其中該患者患有輕度AD。

【請求項114】

如請求項112之用途，其中該患者患有早期AD。

【請求項115】

如請求項112之用途，其中該患者之MMSE評分為至少20、介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間。

【請求項116】

如請求項112之用途，其中至少一種多型態係藉由選自由以下組成之群之技術檢測：掃描探針及奈米孔DNA測序、焦磷酸測序、變性梯度凝膠電泳(DGGE)、暫時溫度梯度電泳(TTGE)、Zn(II)-輪環藤寧聚丙稀醯胺凝膠電泳、基於均勻螢光PCR之單核苷酸多型態分析、磷酸鹽親和性聚丙稀醯胺凝膠電泳、高通量SNP基因分型平臺、分子信標、5'核酸酶反應、Taqman分析、MassArray (與基質輔助之雷射解吸/電離飛行時間質譜耦

合之單一鹼基引子延伸)、三苯甲基質量標籤、基因分型平臺(例如Invader Assay®)、單一鹼基引子延伸(SBE)分析、PCR擴增(例如於磁性奈米粒子上之PCR擴增(MNP))、PCR產物之限制性酶分析(RFLP方法)、等位基因特異性PCR、多引子延伸(MPEX)及等溫智能擴增。

【請求項117】

如請求項112之用途，其中至少一種多型態係藉由以下檢測：使含有至少一種多型態之靶標區域擴增，及與至少一個在嚴格條件下雜交至至少一種多型態之序列特異性寡核苷酸雜交及檢測該雜交。

【發明圖式】

SEQ ID NO:1
1 DAEFRHDSGY EVHHQKLVFF AEDVGSNKGA IIGLMVGGVV IA

【圖 1】

HVR-HI (SEQ ID NO:2): GFTFSSYGMS
HVR-H2 (SEQ ID NO:3): SINSNGGSTYYPDSVK
HVR-H3 (SEQ ID NO:4): GDY

HVR-L1 (SEQ ID NO:6): RSSQSLVYSNGDTYLH
HVR-L2 (SEQ ID NO:7): KVSNRFS
HVR-L3 (SEQ ID NO:8): SQSTHVPWT

【圖 2】

HC 序列 (SEQ ID NO:5)

1 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYGMSWVRQA PGKGLELVAS
51 INSNGGSTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD
101 YWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT
151 VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK
201 PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE
251 VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV
301 LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM
351 TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS
401 RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLG

LC 序列 (SEQ ID NO:9)

1 DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLV YSNGDTYLHW YLQKPGQSPQ
51 LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDGVV YYCSQSTHVP
101 WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
151 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
201 VTHQGLSSPV TKSFNREGC

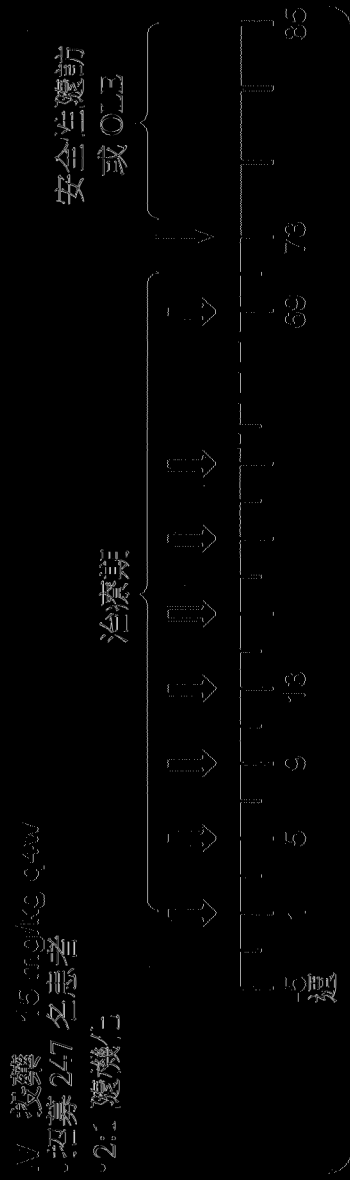
【圖 3】

	IV (N=249)	
	安慰劑 (N=84)	克雷內治單抗 (N=165)
AD 之狀態-Conmed 使用		
n	84	165
無	11 (13.1%)	19 (11.5%)
僅 AchEI	50 (59.5%)	96 (58.2%)
僅美金剛	2 (2.4%)	8 (4.8%)
AchEI 及美金剛	21 (25.0%)	42 (25.5%)
ADAS-Cog12: 輕度至中度		
n	84	163
平均值(SD)	27.08 (7.52)	28.87 (9.17%)
中值	26.50	28.33
Min - Max	12.7 - 52.0	7.3 - 55.0

【圖 4A】

	IV (N=249)	
	安慰劑 (N=84)	克雷內治單抗 (N=165)
實際 Apoe4 結果		
n	84	165
E2/E3	2 (2.4%)	6 (3.6%)
E2/E4	4 (4.8%)	6 (3.6%)
E3/E3	22 (26.2%)	42 (25.5%)
E3/E4	39 (46.4%)	76 (46.1%)
E4/E4	17 (20.2%)	35 (21.2%)
APOE4 載體		
n	84	165
陰性	24 (28.6%)	48 (29.1%)
陽性	60 (71.4%)	117 (70.9%)
MMSE 分佈		
n	84	165
輕度 (20-26)	61 (72.6%)	121 (73.3%)
中度 (18-19)	23 (27.4%)	44 (26.7%)
篩選時之 MMSE 評分		
n	84	165
平均值(50)	21.60 (2.51%)	21.85 (2.72%)
中值	22.00	22.00
Min - Max	18.0 - 26.0	16.0 - 26.0

【圖 4B】



【圖 5】

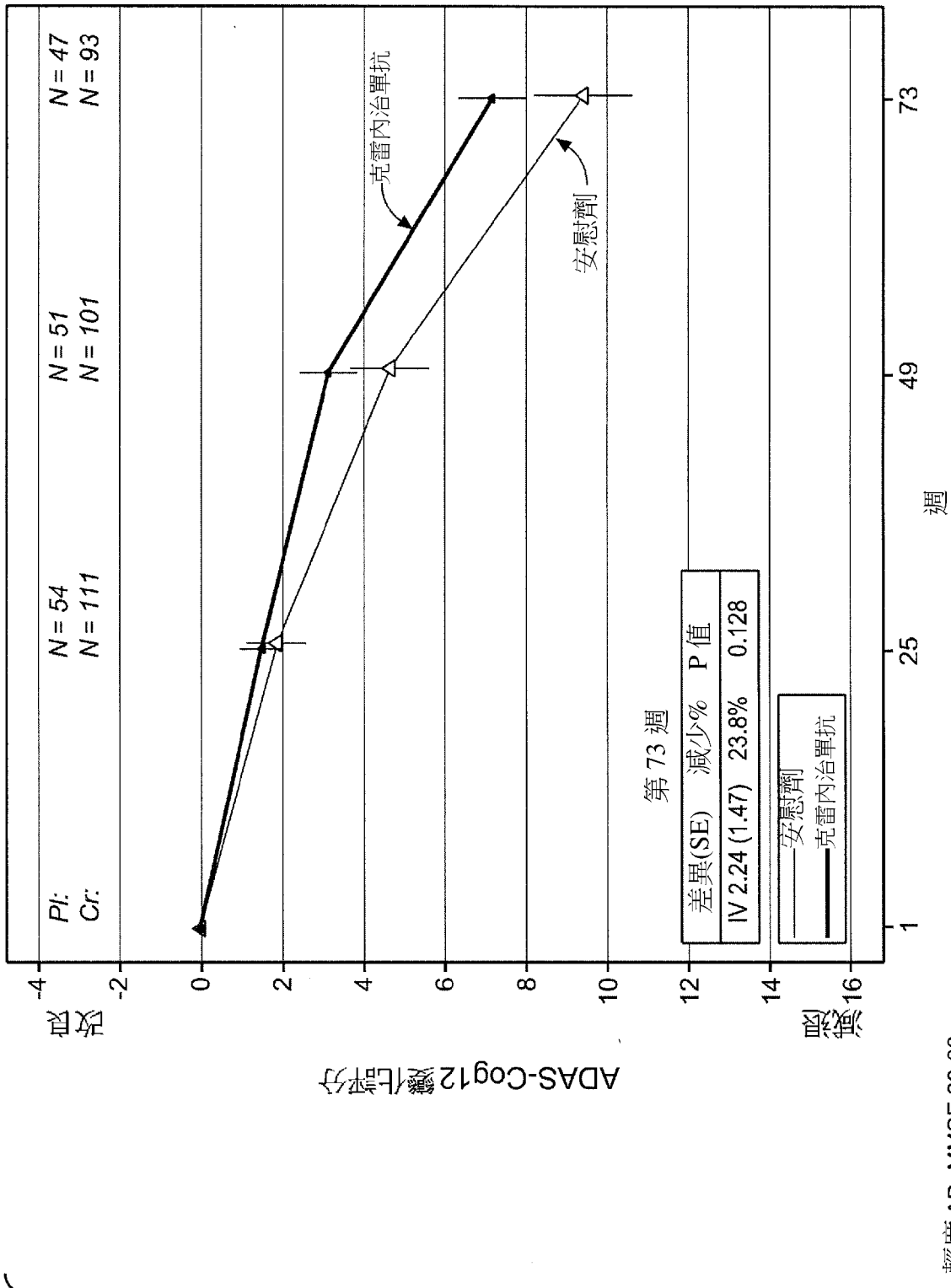
IV 組 ADAS-Cog 2：食對前觀察期數據在 73 週時 VWRV 結果之總結									
群體	左第 73 週時之數量		安慰劑 LS 平均數		完雪內治單抗 LS 平均數		差異		減少%
	安慰劑	完雪內治單抗	(SE)變分	LS 變分	均值(SE)變分	LS 變分	LS 平均數(SE)	80% CI	
M2M	64	122	10.85 (1.10)	9.07 (0.81)	1.78 (1.35)	0.04, 3.51	0.19	16%	
AppE4 陰性	21	32	9.34 (2.04)	9.83 (1.59)	-0.50 (2.59)	-3.85, 2.86	0.349*	-5%	
AppE4 陽性	43	90	11.19 (1.29)	8.46 (0.91)	2.73 (1.58)	0.70, 4.77	0.086*	24%	
輕度	47	93	10.09 (1.22)	7.85 (0.90)	2.24 (1.47)	0.66, 4.13	0.128*	22%	
輕度至 AppE4 陽性	31	68	9.89 (1.37)	6.68 (0.97)	3.21 (1.64)	1.08, 5.33	0.054*	32%	
中度	17	29	13.83 (2.38)	13.68 (1.89)	0.15 (2.99)	-3.74, 4.05	0.959*	1%	
*p 值未對許多重治進行調整									

*p 值未針對多重性進行調整

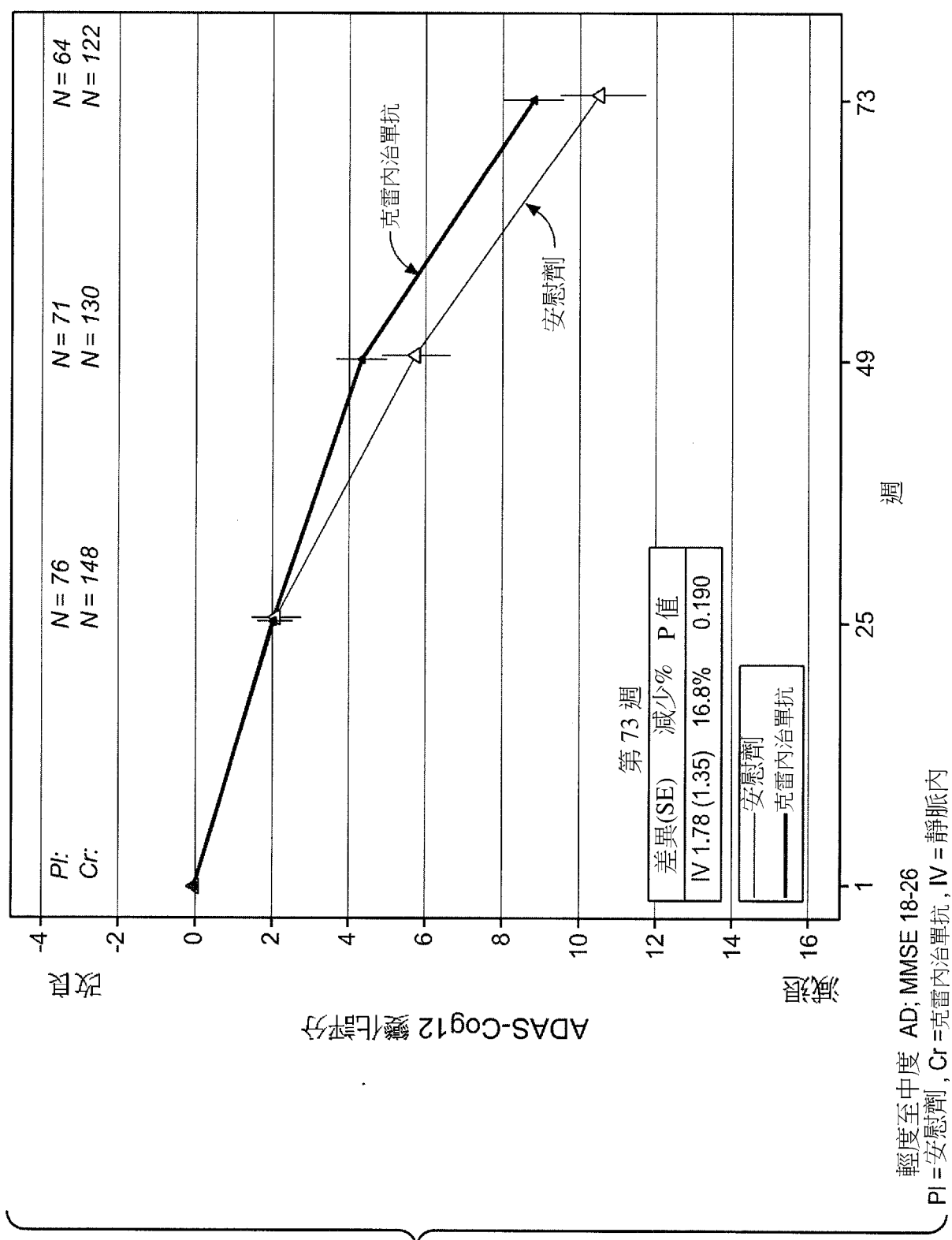
【圖 6A】

IV 小組 ADAS-Cog12：針對所觀察案例數據在第 73 週時 MMRM 結果之匯總									
MMSE 範圍 (MITT 之%)	在第 73 週時之數量		安慰劑 LS 平 均值(SE)變化 評分	克雷內治單抗 LS 平均值 (SE)變化評分	差異			減少%	ES (SD)
					LS 平均值 (SE)	80% CI	P-值		
	安慰劑	克雷內治單抗							
18-26 (100%)	64	122	10.56 (1.09)	8.79 (0.79)	1.78 (1.35)	0.04, 3.51	0.190	16.8%	0.20 (9.08)
19-26 (87%)	56	105	10.18 (1.15)	8.07 (0.84)	2.12 (1.42)	0.29, 3.95	0.139	20.80%	0.24 (8.89)
20-26 (74%)	47	93	9.43 (1.20)	7.18 (0.85)	2.24 (1.47)	0.36, 4.13	0.128	23.8%	0.27 (8.44)
21-26 (64%)	39	83	9.22 (1.30)	6.96 (0.90)	2.26 (1.58)	0.22, 4.30	0.157	24.5%	0.27 (8.40)
22-26 (54%)	33	70	9.70 (1.33)	6.26 (0.91)	3.44 (1.61)	1.36, 5.52	0.036	35.4%	0.44 (7.80)
23-26 (43%)	24	60	7.92 (1.44)	5.51 (0.91)	2.40 (1.70)	0.20, 4.60	0.163	30.30%	0.33 (7.18)
24-26 (32%)	16	45	7.41 (1.77)	4.58 (1.06)	2.83 (2.07)	0.15, 5.51	0.176	38.20%	0.39 (7.25)
25-26 (21%)	11	30	6.88 (2.13)	3.51 (1.31)	3.37 (2.50)	0.11, 6.63	0.185	49.00%	0.47 (7.21)

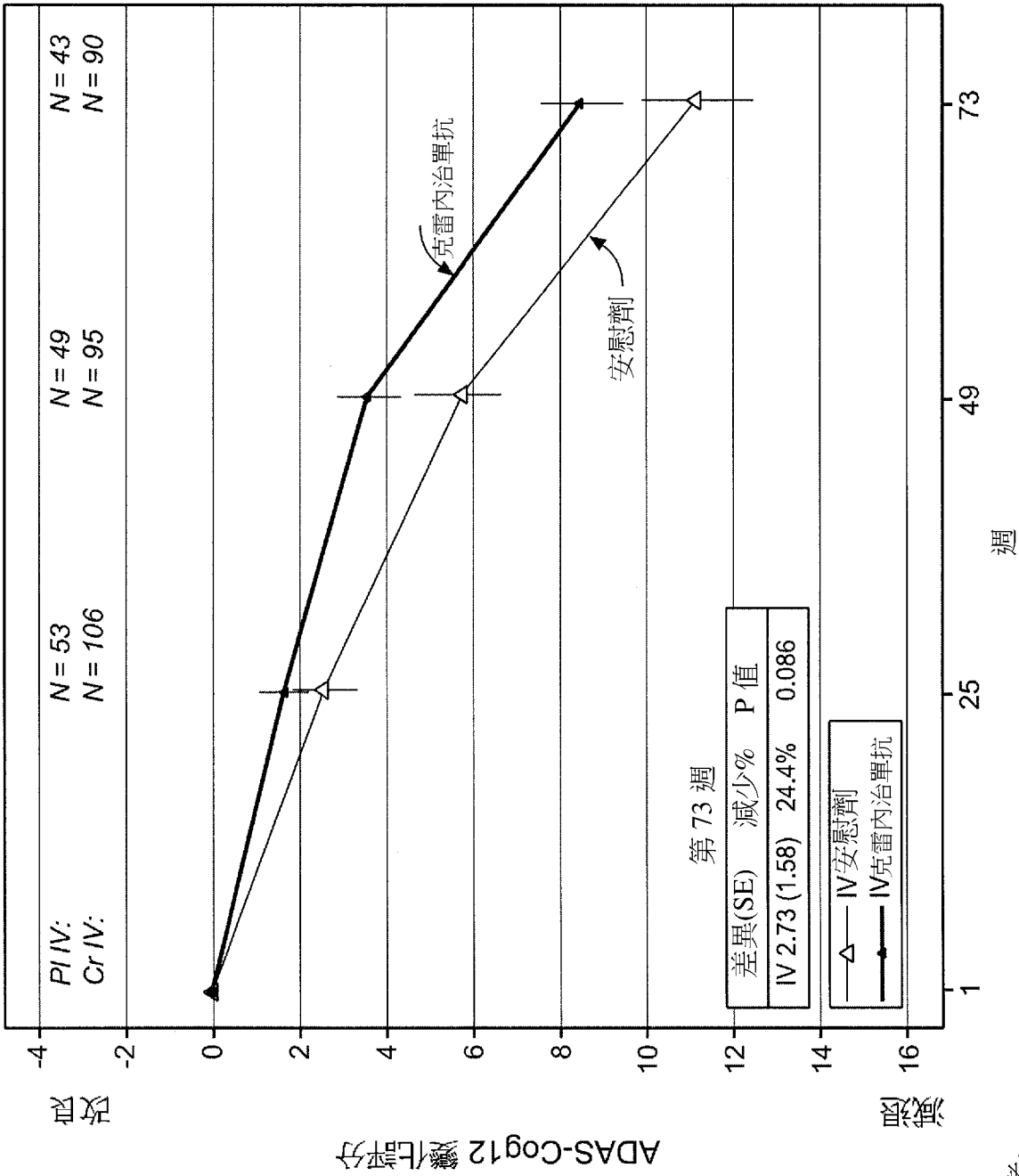
【圖 6B】



【圖 7】

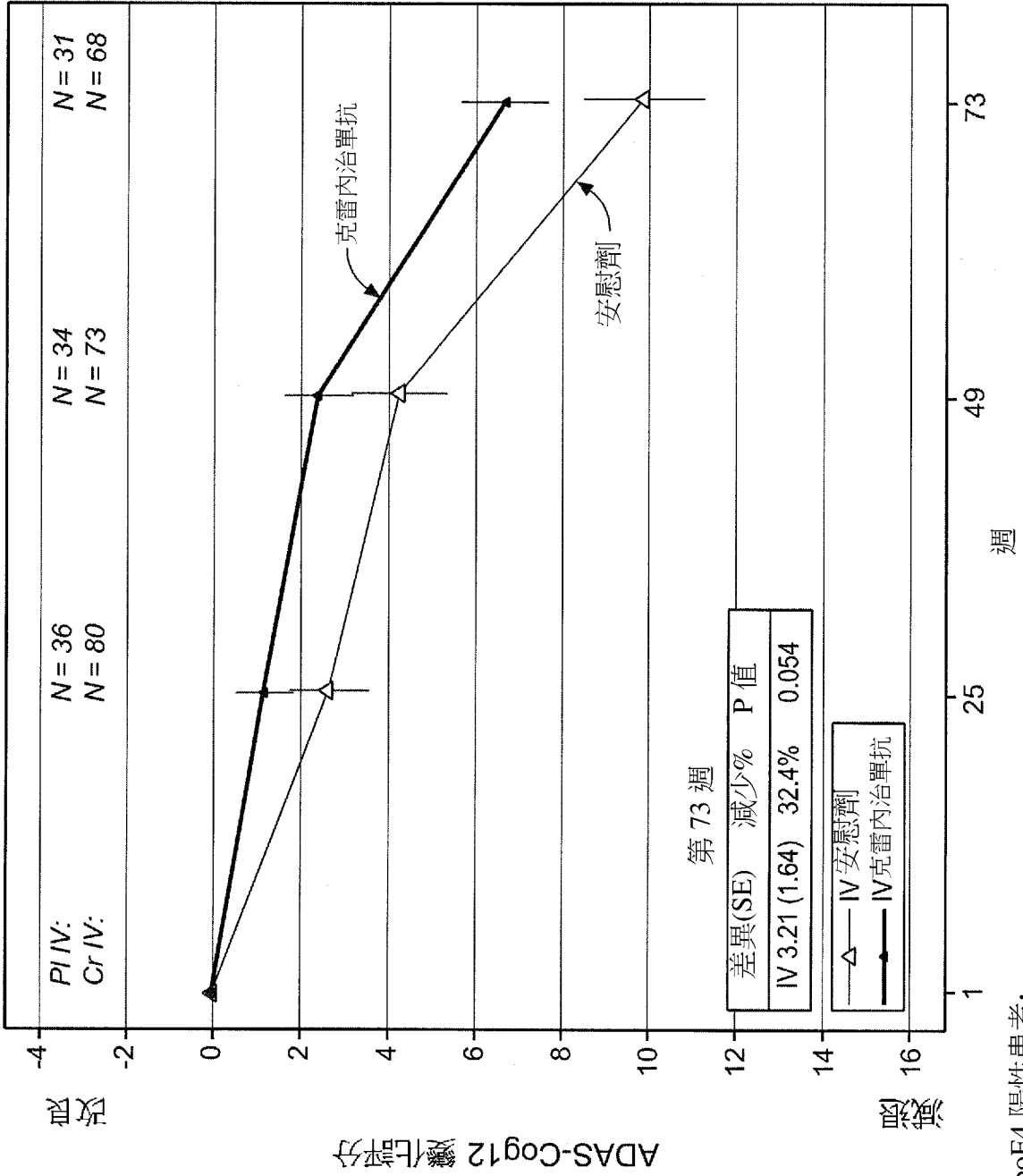


【圖 8】



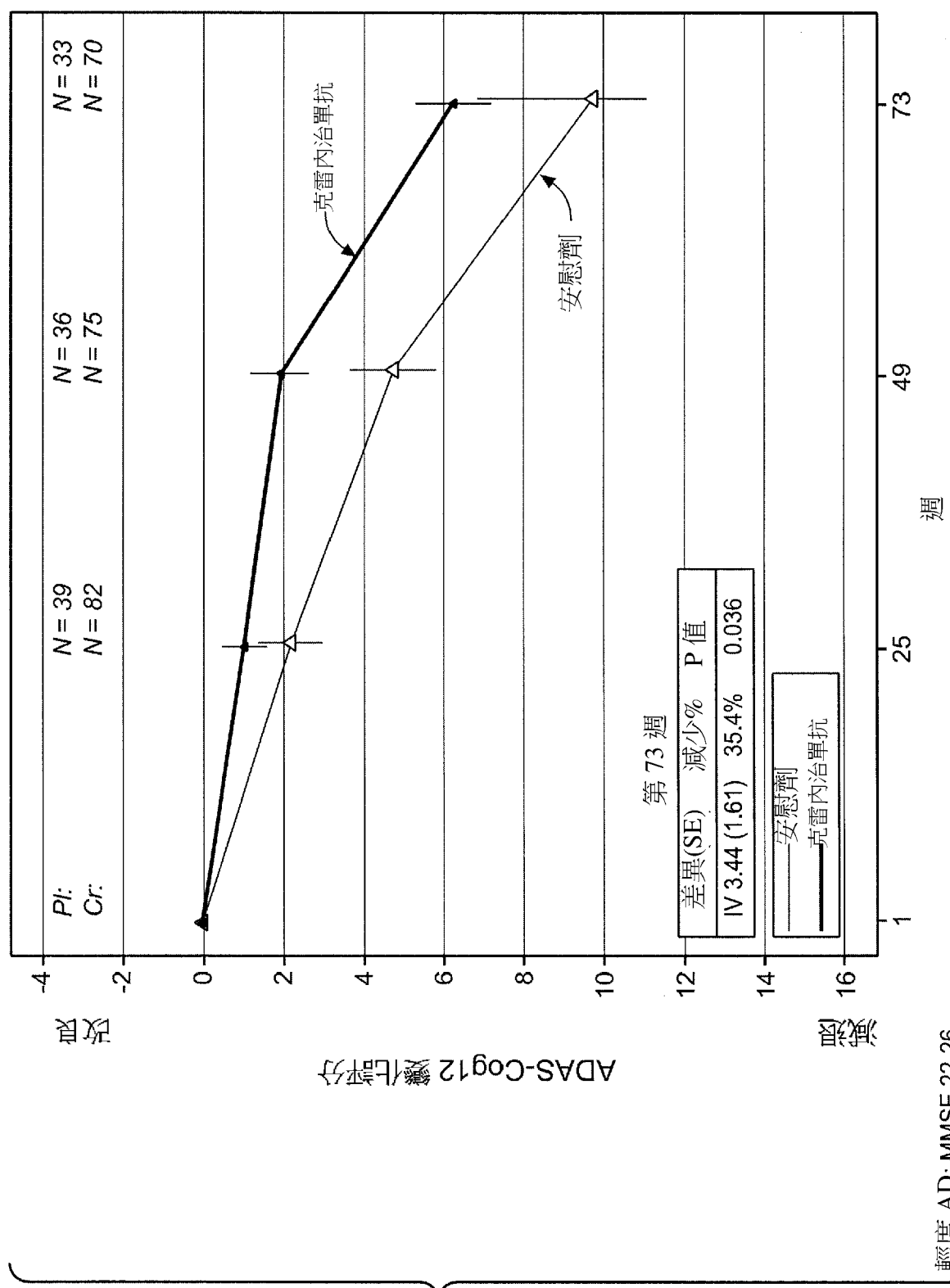
ApoE4陽性患者:
PI = 安慰劑, Cr = 克雷內治單抗, IV = 靜脈內

【圖 9】



輕度 AD 及 ApoE4 陽性患者:
PI = 安慰劑, Cr = 克雷內治單抗, IV = 靜脈內

【圖 10】



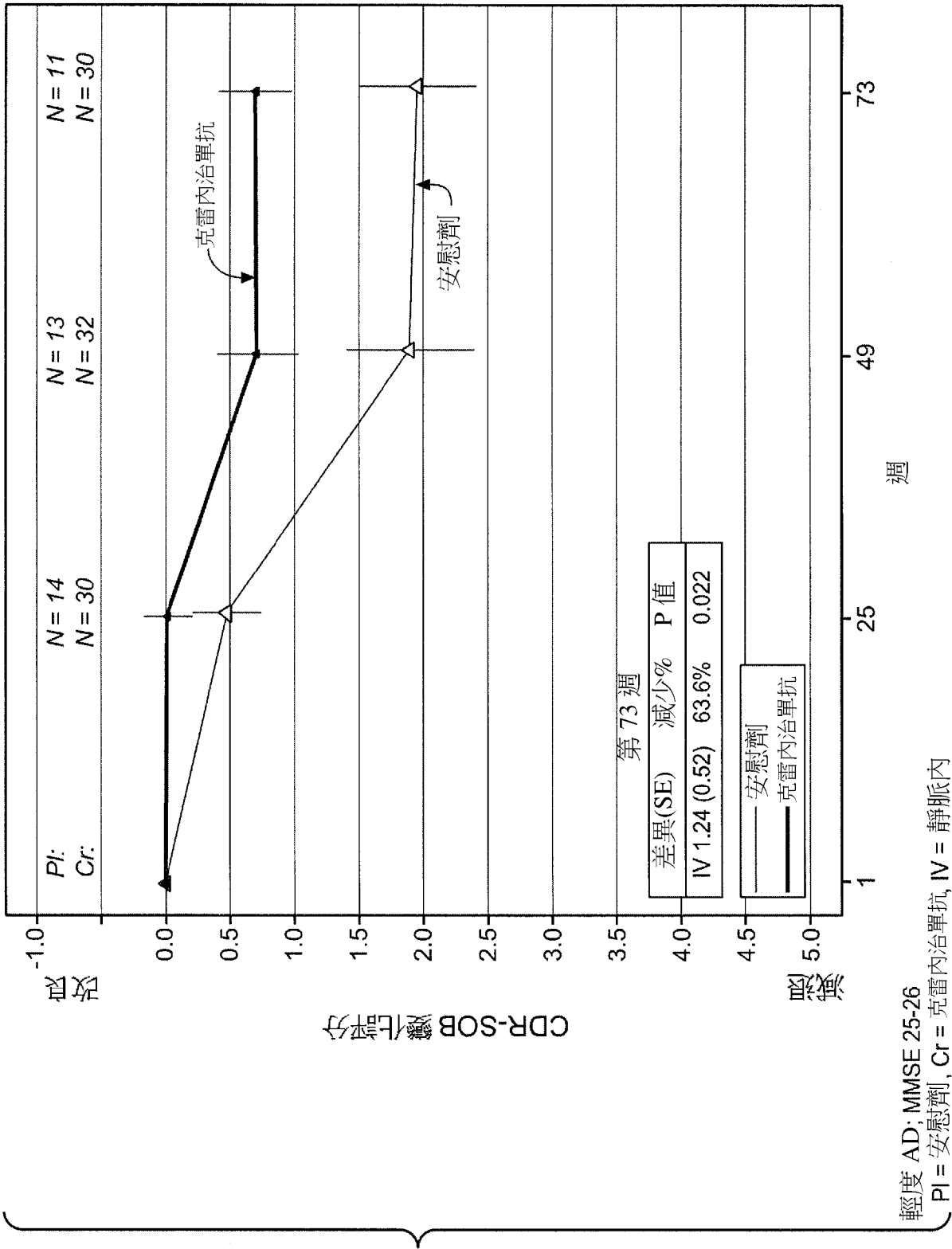
【圖 11】

IV 小組 CDR-SOB：針對所觀察案例數據在第 73 週時 MMRM 結果										
MMSE 範圍 (MITT 之%)	在第 73 週時之數量		安慰劑 LS 平 均值(SE)變化 評分	克雷內治單抗 LS 平均值 (SE)變化評分	差異				減少%	ES (SD)
	安慰劑	克雷內治單抗			LS 平均值 (SE)	80% CI	P-值			
18-26 (100%)	67	126	2.57 (0.35)	2.48 (0.25)	0.09 (0.43)	-0.46, 0.64	0.837	3.4%	0.03 (2.94)	
19-26 (86%)	58	108	2.65 (0.38)	2.43 (0.28)	0.22 (0.47)	-0.39, 0.83	0.641	8.30%	0.07 (3.02)	
20-26 (74%)	48	96	2.18 (0.40)	2.21 (0.28)	-0.02 (0.49)	-0.66, 0.61	0.964	-1.0%	-0.01 (2.91)	
21-26 (64%)	40	85	2.26 (0.45)	2.16 (0.31)	0.10 (0.54)	-0.60, 0.81	0.848	4.6%	0.04 (2.98)	
22-26 (54%)	34	71	2.24 (0.45)	1.80 (0.31)	0.44 (0.55)	-0.27, 1.14	0.423	19.6%	0.16 (2.75)	
23-26 (42%)	24	60	1.88 (0.45)	1.48 (0.28)	0.40 (0.53)	-0.28, 1.08	0.449	21.40%	0.18 (2.25)	
24-26 (31%)	16	45	1.87 (0.45)	1.02 (0.27)	0.85 (0.52)	0.16, 1.53	0.114	45.40%	0.46 (1.85)	
25-26 (20%)	11	30	1.95 (0.44)	0.71 (0.27)	1.24 (0.52)	0.56, 1.92	0.022	63.60%	0.83 (1.50)	

【圖 12A】

CDR-SOB 總和					CDR-SOB 判斷與 解決問題				CDR-SOB 記憶		
MMSE	N (Plc)	N (Cre)	Δ (SE)	Δ %	ES (SD)	P	Δ (SE)	Δ %	P	Δ (SE)	P
18-26	67	126	0.09 (0.43)	3.4%	0.03 (2.94)	0.837	0.02 (0.08)	5.7%	0.790	0.08 (0.08)	0.311
20-26	48	96	-0.02 (0.49)	-1.0%	0.01 (2.91)	0.964	0.06 (0.09)	16.1%	0.517	0.09 (0.09)	0.346
22-26	34	71	0.44 (0.55)	19.6%	0.16 (2.75)	0.423	0.12 (0.10)	29.9%	0.236	0.16 (0.10)	0.124

【圖 12B】

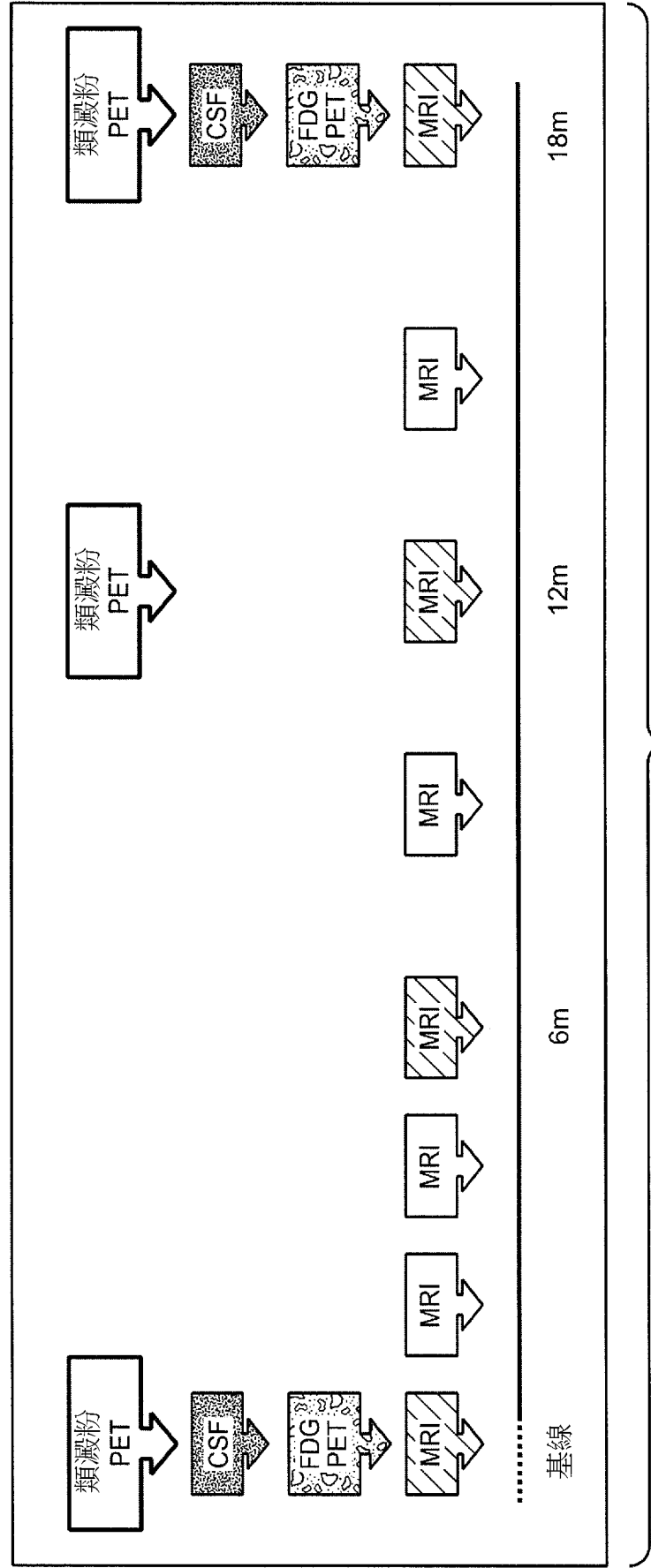


【圖 13】

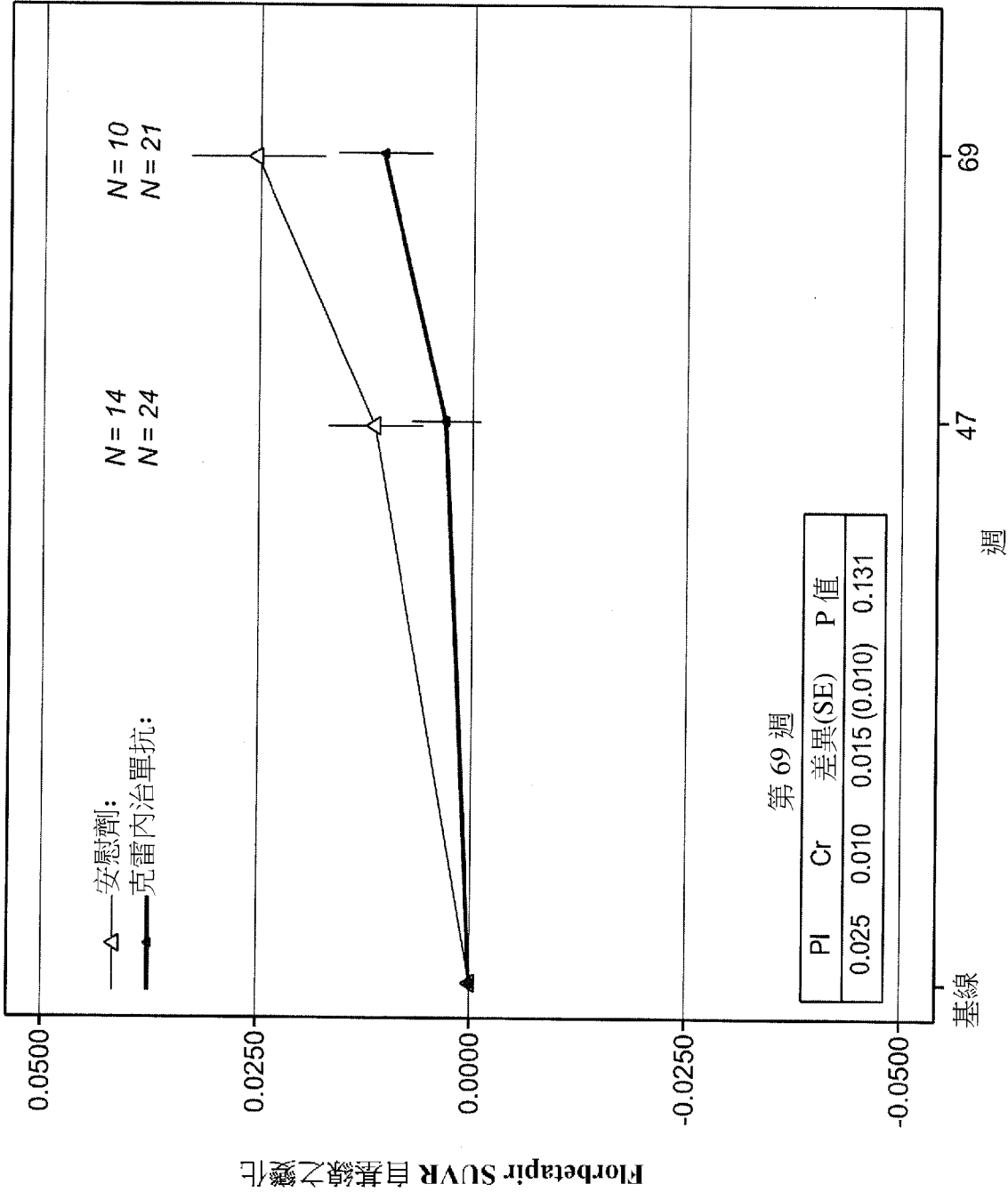
	15 mg/kg IV q4w	
	安慰劑	克雷內治單抗
基線	N=17	N=35
年齡	69.8 (7.7)	71.4 (7.1)
女性%	35.3%	68.6%
MMSE	20.5 (2.2)	20.8 (2.3)
MMSE 20-26(輕度)	58.8%	60.0%
APOE4載體	70.6%	68.6%
ADAS-Cog12	34.51 (11.13)	31.21 (9.88)
CDR-SOB	5.9 (1.9)	4.9 (2.0)
ADCS-ADL	64.5 (8.2)	66.8 (7.4)
SUVR (小腦灰質參考)	1.77 (0.31)	1.74 (0.28)
使用 AChEI 及/或美金剛	82.4%	91.4%
完成治療	10 (58.8%)	21 (60.0%)
停止研究	7 (41.2%)	14 (40.0%)
死亡	0	2 (5.7%)
不良事件	3 (17.6%)	1 (2.9%)
受試者退出	3 (17.6%)	8 (22.9%)
其他	1 (5.9%)	3 (8.6%)

【圖 14A】

高劑量：15 mg/kg IV q4w

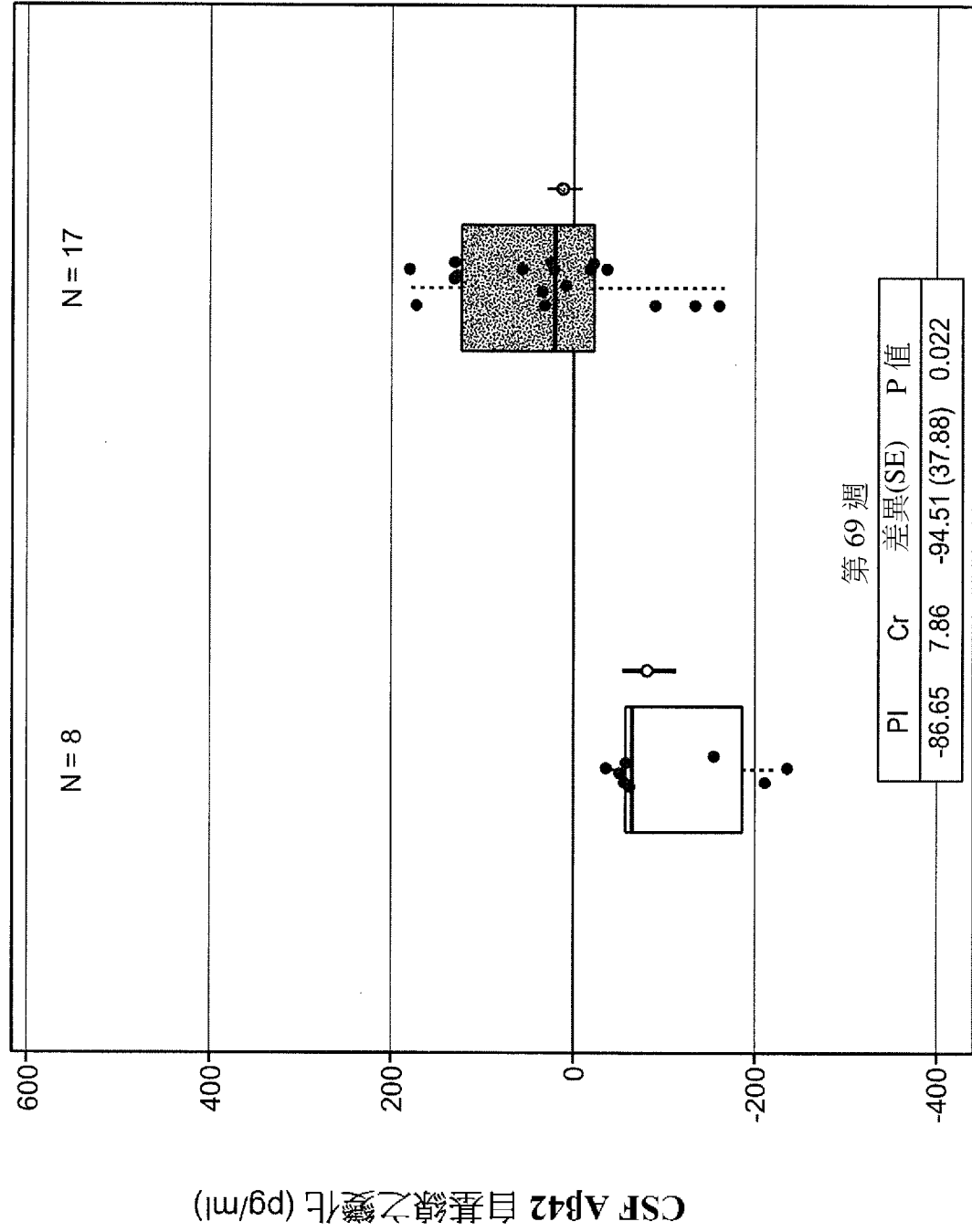


【圖 14B】



【圖 15A】

CSF Aβ42 (RPD Elecsys)自基線之變化
IV 小組之 ANCOVA LSmeans/M2M

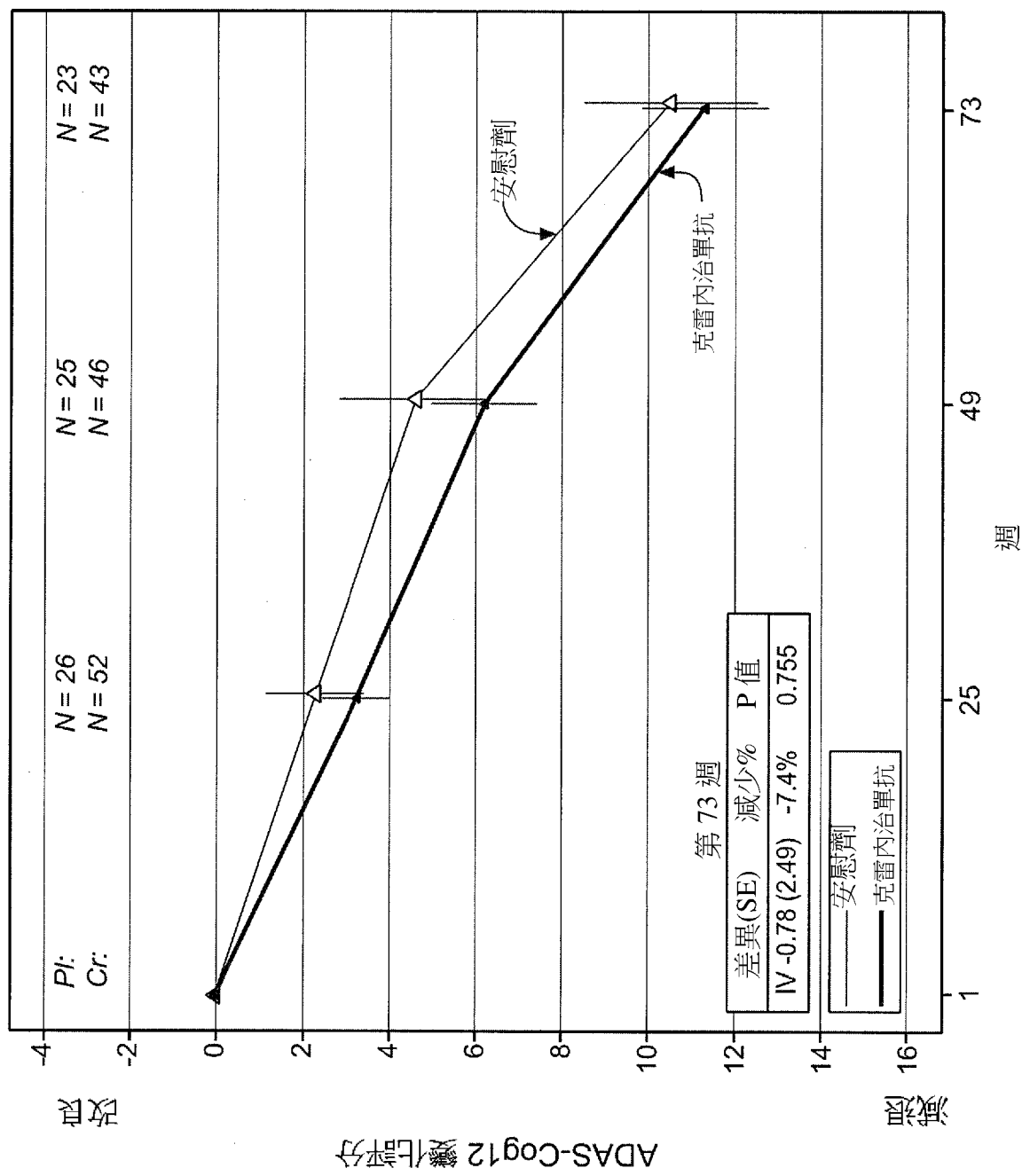


安
慰
劑

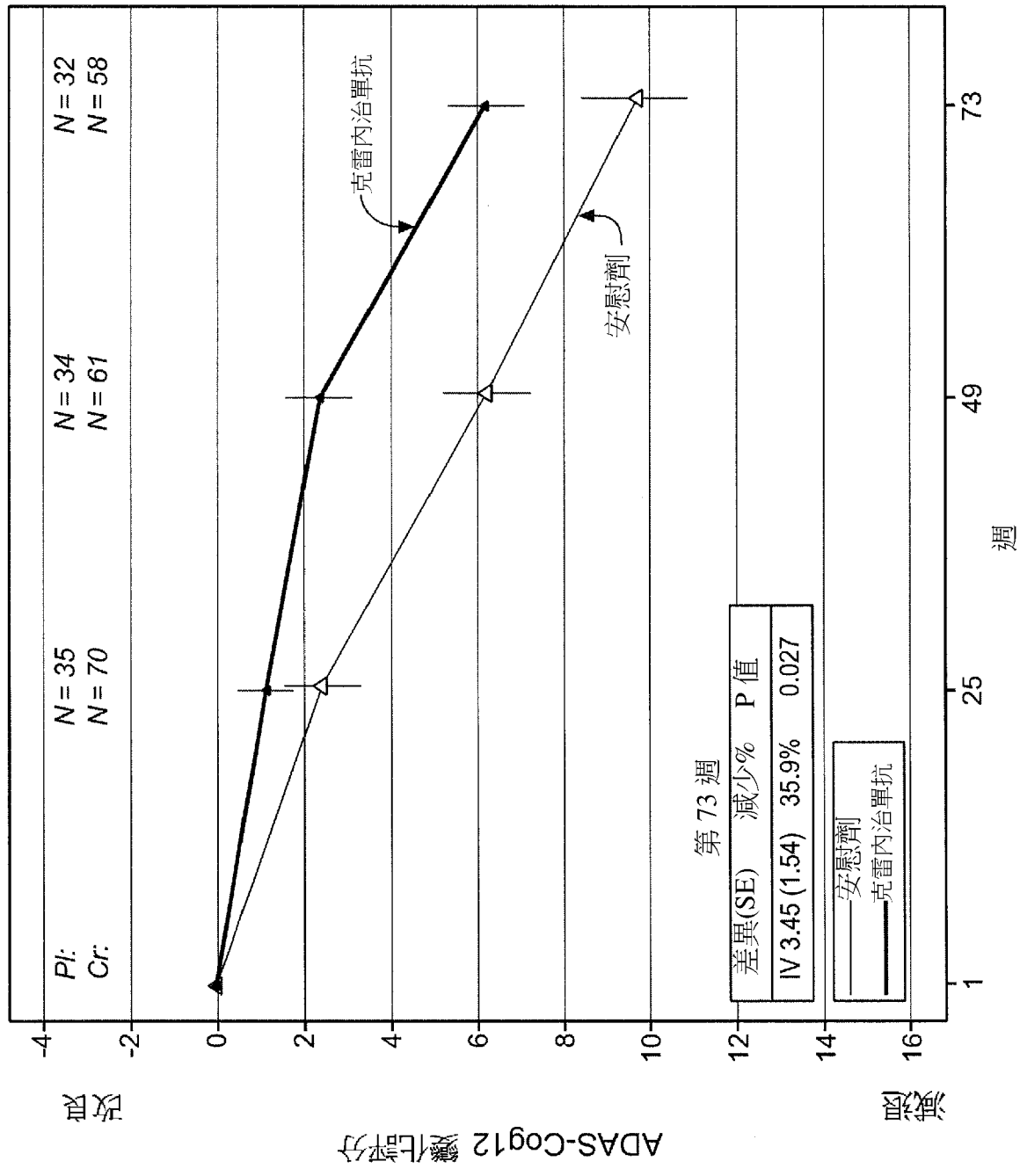
第 69 週

克
雷
內
治
單
抗

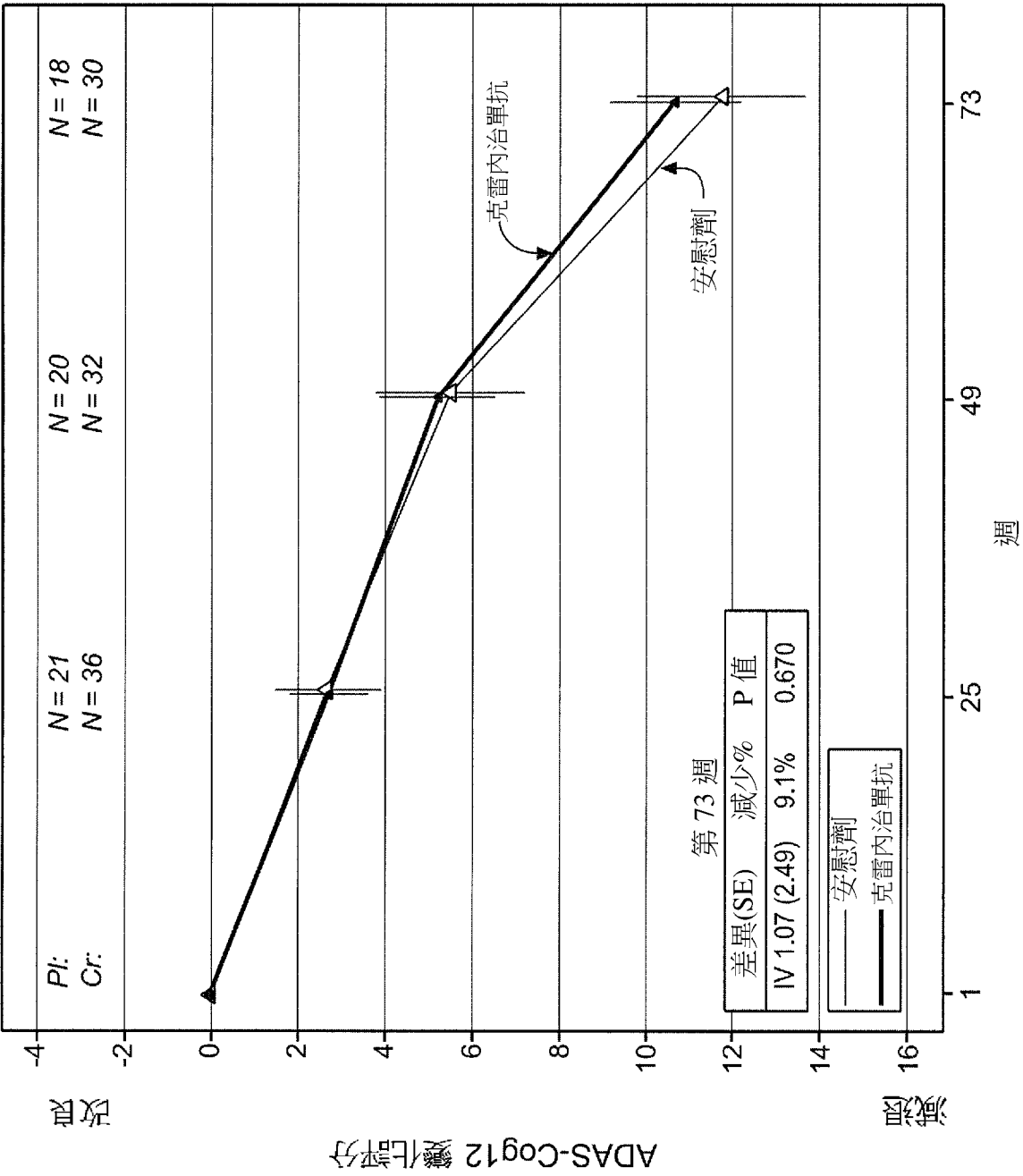
【圖 15B】



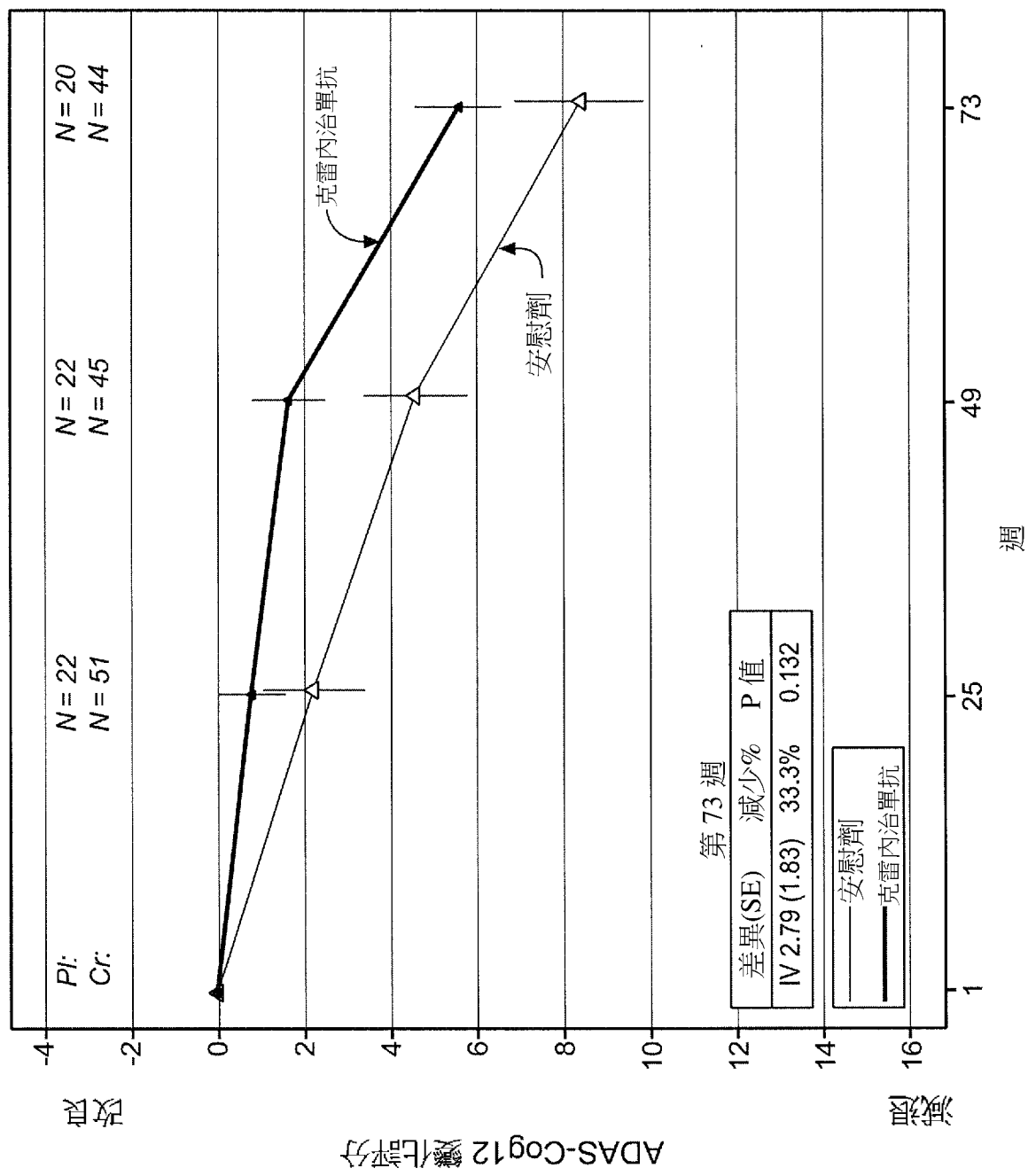
【圖 16A】



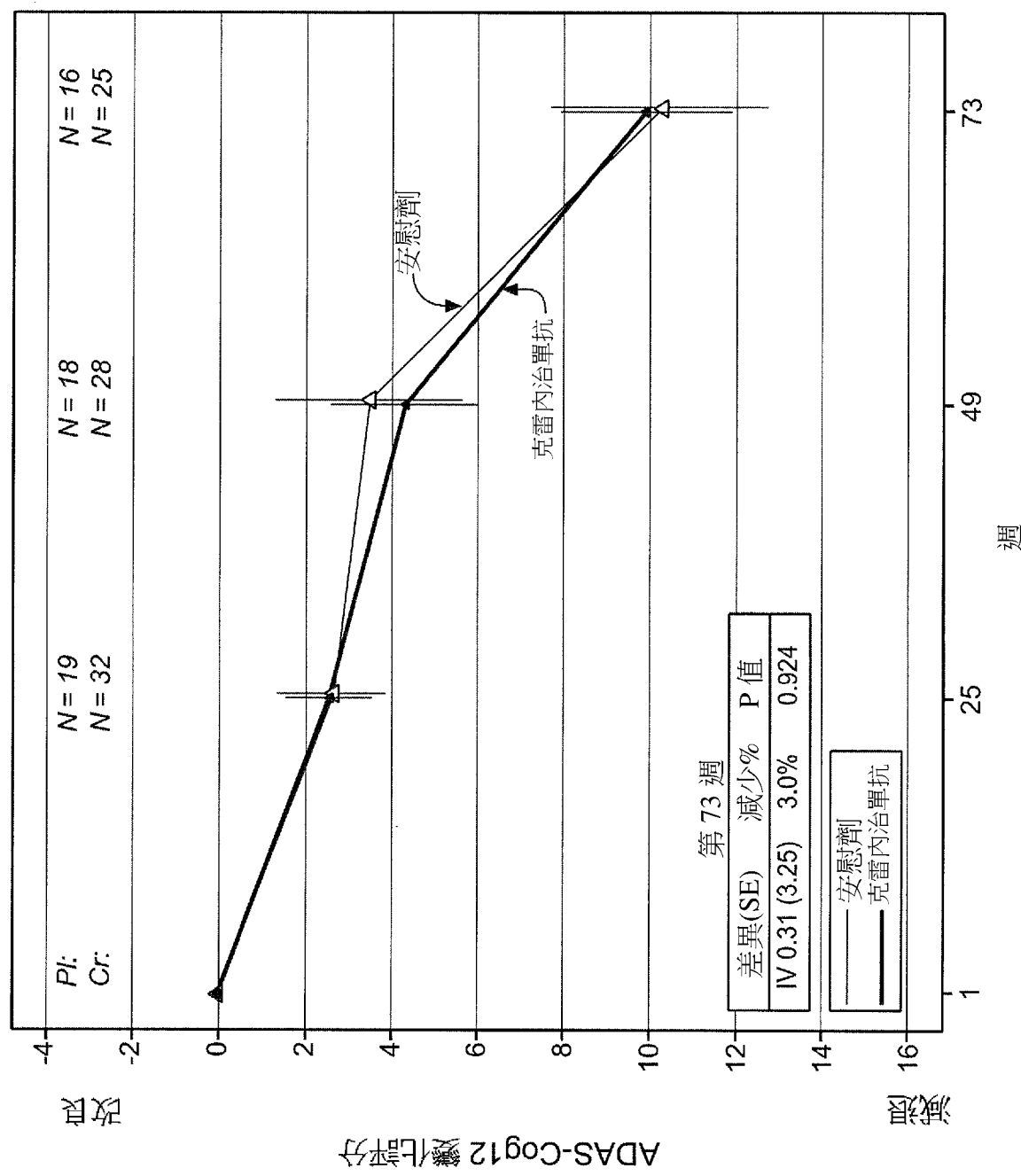
【圖 16B】



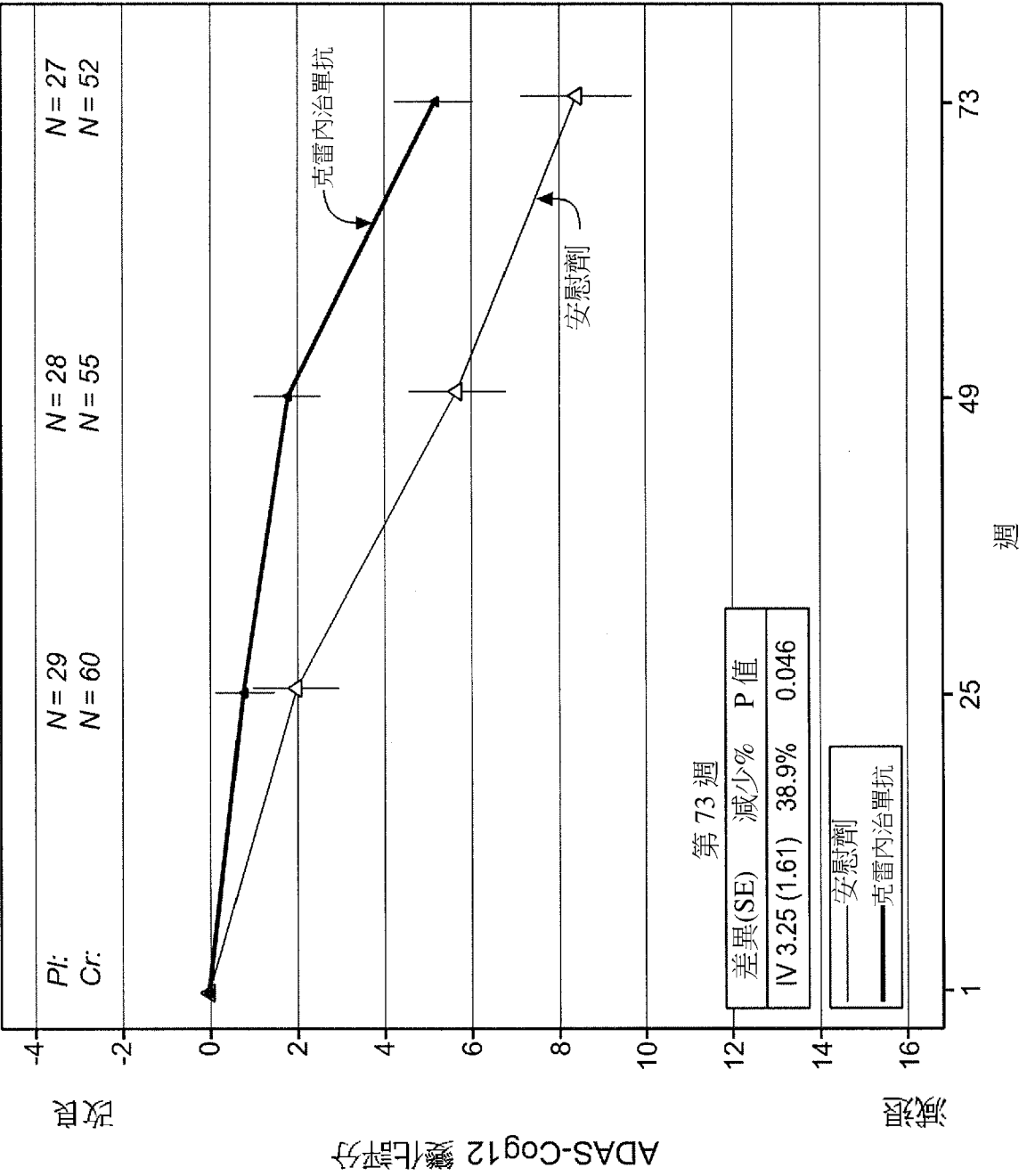
【圖 17A】



【圖 17B】



【圖 18A】



【圖 18B】

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體之用途，其用於製造用於治療患有早期或輕度至中度阿茲海默症(Alzheimer's Disease, AD)之患者的AD的醫藥品，其中該患者具有至少一個在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處包含T之CLUSTERIN等位基因。

【請求項2】

一種選擇患有早期或輕度至中度AD之患者用於利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體治療之方法，其包含：

(a) 檢測來自該患者之試樣中在單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處具有T之CLUSTERIN等位基因之存在或不存在，及

(b) 當該試樣中存在於該單核苷酸多型態(SNP) rs1532278處之T時，將該患者選擇為更可能響應於利用人類化單株抗 $A\beta$ 抗體治療。

【請求項3】

一種將患有早期或輕度至中度AD之患者鑑別為更可能響應於利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體之治療的方法，其包含檢測來自該患者之試樣中包含多型態之CLUSTERIN等位基因之存在，該多型態預測對利用人類化單株抗類澱粉 β ($A\beta$)抗體治療之反應。

【請求項4】

一種預測患有AD之個體是否可能響應於包含抗 $A\beta$ 抗體或其抗原結合片段之治療的方法，其包含：

(c) 測定來自該個體之試樣中在SNP rs1532278處之核苷酸的身份，及

(d) 當該試樣含有至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之等位基因時，預測響應於包含抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療的可能性增加。

【請求項5】

一種最佳化治療AD之治療功效的方法，其包含：測定患者之基因型，其中經測定攜帶至少一個在SNP rs1532278處具有T核苷酸之CLUSTERIN等位基因之患者更可能響應於利用抗A β 抗體或其抗原結合片段之治療。

【請求項6】

一種用於測定生物試樣中至少一種多型態之存在的套組，其包含用於檢測CLUSTERIN中至少一種多型態之存在之試劑及說明書，其中該多型態係包含SNP rs1532278之等位基因或等效等位基因。

【請求項7】

一種特定結合至CLUSTERIN中之多型態之試劑的用途，其中該多型態係在SNP rs1532278處包含T之等位基因，其用於製造用於選擇可能受益於利用抗A β 抗體之療法之患者的診斷劑。