

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7541505号
(P7541505)

(45)発行日 令和6年8月28日(2024.8.28)

(24)登録日 令和6年8月20日(2024.8.20)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 N
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 D
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
G 0 1 N	33/68 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	G 0 1 N	33/68
請求項の数 19 (全197頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-503770(P2021-503770)	(73)特許権者	506137147
(86)(22)出願日	令和1年7月23日(2019.7.23)		エーザイ・アール・アンド・ディー・マ
(65)公表番号	特表2021-532126(P2021-532126 A)		ネジメント株式会社
(43)公表日	令和3年11月25日(2021.11.25)	(74)代理人	100088155
(86)国際出願番号	PCT/US2019/043067		弁理士 長谷川 芳樹
(87)国際公開番号	WO2020/023530	(74)代理人	100128381
(87)国際公開日	令和2年1月30日(2020.1.30)		弁理士 清水 義憲
審査請求日	令和4年7月20日(2022.7.20)	(74)代理人	100126653
(31)優先権主張番号	62/702,659		弁理士 木元 克輔
(32)優先日	平成30年7月24日(2018.7.24)	(72)発明者	ラスマン, ジョアン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国, ニュージャージー州,
(31)優先権主張番号	62/749,614		ウッドクリフ レイク, タイス ブール
(32)優先日	平成30年10月23日(2018.10.23)	(72)発明者	バード 1 0 0
最終頁に続く			スワンソン, チャド ジェイ.
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 アルツハイマー病の治療及び予防方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的機能低下を、組成物を18ヵ月間投与した後に、A D A S - C o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも21%低減するための組成物であって、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含み、
前記組成物は、前記対象の体重を基準として10mg/kgの前記少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、かつ2週間に1回投与されるように用いられるものであり、

前記対象はApoE4陽性であり、

前記少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、組成物。

【請求項2】

前記少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体が、配列番号5(HCDR1)、配列番号6(HCDR2)、及び配列番号7(HCDR3)のアミノ酸配列を含む3つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2、及びHCDR3)と；配列番号8(LCDR1)、配列番号9(LCDR2)、及び配列番号10(LCDR3)のアミノ酸配列を含む3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2、及びLCDR3)とを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記初期アルツハイマー病を有する対象が、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている、及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体が BAN 2401 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記臨床的機能低下が、前記組成物を 6 ヶ月間投与した後に、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 45 % 低減される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 6】

前記臨床的機能低下が、前記組成物を 12 ヶ月間投与した後に、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 35 % 低減される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記臨床的機能低下が、前記組成物を 18 ヶ月間投与した後に、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 30 % 低減される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記臨床的機能低下が、前記組成物を 18 ヶ月間投与した後に、ADAS-Cog により決定したときプラセボと比べて少なくとも 47 % 低減される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 9】

前記臨床的機能低下が、前記組成物を 18 ヶ月間投与した後に、CDR-SB により決定したときプラセボと比べて少なくとも 26 % 低減される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記初期アルツハイマー病を有する対象が、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されており、前記臨床的機能低下が、前記組成物を 18 ヶ月間投与した後に、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 33 % 低減される、請求項 6 に記載の組成物。

30

【請求項 11】

前記初期アルツハイマー病を有する対象が軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されており、前記臨床的機能低下が、前記組成物を 18 ヶ月間投与した後に、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 35 % 低減される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体が BAN 2401 である、請求項 5 ～ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 13】

前記臨床的機能低下が、前記組成物を 18 ヶ月間投与した後に、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 63 % 低減される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記臨床的機能低下が、前記組成物を 18 ヶ月間投与した後に、ADAS-Cog により決定したときプラセボと比べて少なくとも 84 % 低減される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記臨床的機能低下が、前記組成物を 18 ヶ月間投与した後に、CDR-SB により決定したときプラセボと比べて少なくとも 60 % 低減される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

50

前記投与により、脳脊髄液縫タウ、ホスホタウ、及び／又はニューログラニンレベルの低減が生じる、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記投与により、脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの増加の緩徐化が生じる、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記対象が前記少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記対象が前記少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルツハイマー病の治療及び予防方法に関する。

本願は、2018年7月24日に出願された米国仮特許出願第62／702,659号明細書；2018年10月23日に出願された米国仮特許出願第62／749,614号明細書；2019年3月26日に出願された米国仮特許出願第62／824,162号明細書；2019年5月13日に出願された米国仮特許出願第62／846,902号明細書；及び2019年7月16日に出願された米国仮特許出願第62／874,684号明細書に対する優先権の利益を主張するものである；各々の内容全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病（AD）は、未知の病因の進行性神経変性障害であり、高齢者の間で最も一般的な形態の認知症である。2006年には、世界で2660万例のAD症例があり（範囲：1140万～5940万例）（Brookmeyer, R., et al., *Forecasting the global burden of Alzheimer's Disease*. *Alzheimer Dement.* 2007; 3:186-91）、一方で報告によれば米国ではAD罹患者は500万例を超えていた（アルツハイマー協会（Alzheimer's Association）. *Alzheimer's Association report. 2010 Alzheimer's disease facts and figures*. *Alzheimer Dement.* 2010; 6:158-94）。2050年までに世界全体のAD患者数は1億680万例（範囲：4720万～2億2120万例）に上ると予測され、一方で米国単独では患者数は1100万～1600万例と推定される。（Brookmeyer, 前掲、及び2010 *Alzheimer's disease facts and figures*, 前掲）。

【0003】

この疾患には、概して認知機能の全般的な低下が関わり、これが緩徐に進行し、末期患者では寝たきり状態となる。AD患者は典型的には発症後僅か3～10年しか生存しないが、2～20年の極端な例も知られている（Hebert, L. E., et al., *Alzheimer disease in the U. S. population: prevalence estimates using the 2000 census*. *Arch Neurol.* 2003; 60:1119-1122）。死亡診断書において死因がADとされることはまれであるため、ADに起因する死亡率は大幅に低く見積もられているという事実があるにも関わらず、ADは米国におけるあらゆる死亡原因の中で7番目に多く、65歳を超える年齢のアメリカ人の死亡原因として5番目に多い（アルツハイマー協会（Alzheimer's Association）. *Alzheimer's*

10

20

30

40

50

Association report. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer Dement. 2010 ; 6 : 158 - 94) 。

【0004】

ADは工業先進国全体の重大な経済的負担となっており、医療制度及び国庫並びに患者及びその家族に多大な影響が及んでいる。米国単独では、2010年の総支払い額は、メディケア及びメディケイドへの1230億ドルを含め、1720億ドルと推定された。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明者らの知る限りでは、現時点でADの治療法はなく、この疾患の進行を遅らせる方法はない。現行のAD処置用治療剤としては、ドネペジルなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChEI)、及びメマンチンなどのN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体拮抗薬など、対症療法が挙げられる。これらの薬剤は、認知機能低下並びに日常生活行動の活動性低下など、ADの症状を改善し得るが、それらが疾患の進行を変化させるという報告はない。従って、ADの進行を治療し、及び／又はADを予防する方法が必要とされており、しかし未だ対処されていない。

【課題を解決するための手段】

【0006】

一部の実施形態において、本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的機能低下を低減する方法であって、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態において、対象はApoE4保因者である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0007】

一部の実施形態において、BAN2401など、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体は、脳にプラークが発生し始める前にAβ沈着を予防する。一部の実施形態において、BAN2401など、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体は、脳内のプロトフィブリル及び既存のプラークを低減する。一部の実施形態において、BAN2401など、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体は、プラークが発生し始める前にAβ沈着を予防し、脳内のプロトフィブリル及び既存のプラークを低減する。

【0008】

一部の実施形態において、本明細書には、アミロイド陽性初期アルツハイマー病を有する対象を、アミロイド陰性初期アルツハイマー病を有する対象に変換する方法であって、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態において、対象はApoE4保因者である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0009】

一部の実施形態において、本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象の脳アミロイドレベルを低減する方法であって、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態において、対象はApoE4保因者である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0010】

一部の実施形態において、本明細書には、ApoE4陽性対象のアルツハイマー病を予防する方法が提供される。一部の実施形態において、前記方法は、対象の投与前脳アミロイドレベルを決定することと、対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を投与することを含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN24

10

20

30

40

50

0.1である。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】ADCOMSにより決定したときの、隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図2】ADCOMSにより決定したときの、毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図3】ADCOMSにより決定したときの、アルツハイマー病型認知症に起因する軽度認知機能障害—中等度の可能性を有する対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

10

【図4】ADCOMSにより決定したときの、軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図5】ADCOMSにより決定したときの、ApoE4陽性対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

20

【図6】ADCOMSにより決定したときの、ApoE4陰性対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図7】ADAS-cogにより決定したときの、隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図8】ADAS-cogにより決定したときの、毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図9】CDR-SBにより決定したときの、隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

30

【図10】CDR-SBにより決定したときの、毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図11】PETにより決定したときの、全小脳参照値と比べた皮質全域平均値としての、隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたる脳内のアミロイドの低減を示す。

【図12】脳Aβアミロイドの放射性トレーサーの結合を用いてPETで可視化したイメージングにより決定したときの、隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたる脳内のアミロイドの低減を示す。

40

【図13】視覚的読影により決定したときの、隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての12ヵ月及び18ヵ月間の治療後におけるアミロイド陽性対象からアミロイド陰性対象への変換を示す。

【図14】隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたる脳脊髄液Aβ₁₋₄₂レベルの変化を示す。

50

【図15】毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたる脳脊髄液総タウレベルの変化を示す。

【図16】ADCOMSにより決定したときの、ApoE4陽性対象における隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図17】ADCOMSにより決定したときの、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有するApoE4陽性対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

10

【図18】ADCOMSにより決定したときの、軽度アルツハイマー病型認知症を有するApoE4陽性対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図19】ADAS-cogにより決定したときの、ApoE4陽性対象における隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図20】ADAS-cogにより決定したときの、ApoE4陽性対象における毎月10mg/kg及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

20

【図21】ADAS-cogにより決定したときの、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有するApoE4陽性対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図22】ADAS-cogにより決定したときの、軽度アルツハイマー病型認知症を有するApoE4陽性対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図23】CDR-SBにより決定したときの、ApoE4陽性対象における隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

30

【図24】CDR-SBにより決定したときの、ApoE4陽性対象における毎月10mg/kg及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図25】CDR-SBにより決定したときの、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有するApoE4陽性対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

40

【図26】CDR-SBにより決定したときの、軽度アルツハイマー病型認知症を有するApoE4陽性対象における毎月10mg/kg BAN2401の用量及び隔週10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図27】アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したときの、全小脳参照値と比べた皮質全域平均値としての、ApoE4陽性対象における隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についての18ヵ月間にわたる脳内のアミロイドの低減を示す。

【図28】脳Aβアミロイドの放射性トレーサーの結合を用いてPETで可視化したイメージングにより決定したときの、ApoE4陽性対象における隔週2.5mg/kg、毎

50

月 5 mg / k g、隔週 5 mg / k g、毎月 10 mg / k g、及び隔週 10 mg / k g 用量の BAN 2401 についての 18 カ月間にわたる脳内のアミロイドの低減を示す。

【図 29】12 カ月及び 18 カ月間の治療後におけるアミロイド陽性 Apo E 4 陽性対象からアミロイド陰性 Apo E 4 陽性対象への変換を示す。

【図 30】Apo E 4 陽性対象における隔週 2.5 mg / k g、毎月 5 mg / k g、隔週 5 mg / k g、毎月 10 mg / k g、及び隔週 10 mg / k g 用量の BAN 2401 についての 18 カ月間にわたる脳脊髄液 A β 1-42 レベルの変化を示す。

【図 31】Apo E 4 陽性対象における毎月 10 mg / k g BAN 2401 の用量及び隔週 10 mg / k g BAN 2401 の用量についての 18 カ月間にわたる脳脊髄液総タウレベルの変化を示す。

10

【図 32】ADCOMS により決定したときの、Apo E 4 陰性対象における隔週 2.5 mg / k g、毎月 5 mg / k g、隔週 5 mg / k g、毎月 10 mg / k g、及び隔週 10 mg / k g 用量の BAN 2401 についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 33】ADCOMS により決定したときの、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有する Apo E 4 陰性対象における毎月 10 mg / k g BAN 2401 の用量及び隔週 10 mg / k g BAN 2401 の用量についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 34】ADCOMS により決定したときの、軽度アルツハイマー病型認知症を有する Apo E 4 陰性対象における毎月 10 mg / k g BAN 2401 の用量及び隔週 10 mg / k g BAN 2401 の用量についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

20

【図 35】ADAS-cog により決定したときの、Apo E 4 陰性対象における隔週 2.5 mg / k g、毎月 5 mg / k g、隔週 5 mg / k g、毎月 10 mg / k g、及び隔週 10 mg / k g 用量の BAN 2401 についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 36】ADAS-cog により決定したときの、Apo E 4 陰性対象における毎月 10 mg / k g 及び隔週 10 mg / k g 用量の BAN 2401 についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 37】ADAS-cog により決定したときの、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有する Apo E 4 陰性対象における毎月 10 mg / k g BAN 2401 の用量及び隔週 10 mg / k g BAN 2401 の用量についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

30

【図 38】ADAS-cog により決定したときの、軽度アルツハイマー病型認知症を有する Apo E 4 陰性対象における毎月 10 mg / k g BAN 2401 の用量及び隔週 10 mg / k g BAN 2401 の用量についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 39】CDR-SB により決定したときの、Apo E 4 陰性対象における隔週 2.5 mg / k g、毎月 5 mg / k g、隔週 5 mg / k g、毎月 10 mg / k g、及び隔週 10 mg / k g 用量の BAN 2401 についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

40

【図 40】CDR-SB により決定したときの、Apo E 4 陰性対象における毎月 10 mg / k g 及び隔週 10 mg / k g 用量の BAN 2401 についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 41】CDR-SB により決定したときの、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有する Apo E 4 陰性対象における毎月 10 mg / k g BAN 2401 の用量及び隔週 10 mg / k g BAN 2401 の用量についての 18 カ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 42】CDR-SB により決定したときの、軽度アルツハイマー病型認知症を有する Apo E 4 陰性対象における毎月 10 mg / k g BAN 2401 の用量及び隔週 10 m

50

g / k g の用量についての 18 ヶ月間にわたるプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 4 3】アミロイド P E T 画像の視覚的読影により決定したときの、全小脳参照値と比べた皮質全域平均値としての、A p o E 4 陰性対象における隔週 2 . 5 m g / k g 、毎月 5 m g / k g 、隔週 5 m g / k g 、毎月 1 0 m g / k g 、及び隔週 1 0 m g / k g 用量の B A N 2 4 0 1 についての 18 ヶ月間にわたる脳内のアミロイドの低減を示す。

【図 4 4】脳 A β アミロイドの放射性トレーサーの結合を用いて P E T で可視化したイメージングにより決定したときの、A p o E 4 陰性対象における隔週 2 . 5 m g / k g 、毎月 5 m g / k g 、隔週 5 m g / k g 、毎月 1 0 m g / k g 、及び隔週 1 0 m g / k g 用量の B A N 2 4 0 1 についての 18 ヶ月間にわたる脳内のアミロイドの低減を示す。

10

【図 4 5】12 ヶ月及び 18 ヶ月間の治療後におけるアミロイド陽性 A p o E 4 陰性対象からアミロイド陰性 A p o E 4 陰性対象への変換を示す。

【図 4 6】A p o E 4 陰性対象における隔週 2 . 5 m g / k g 、毎月 5 m g / k g 、隔週 5 m g / k g 、毎月 1 0 m g / k g 、及び隔週 1 0 m g / k g 用量の B A N 2 4 0 1 についての 18 ヶ月間にわたる脳脊髄液 A β 1 - 4 2 レベルの変化を示す。

【図 4 7】A p o E 4 陰性対象における毎月 1 0 m g / k g の用量及び隔週 1 0 m g / k g の用量についての 18 ヶ月間にわたる脳脊髄液総タウレベルの変化を示す。

【図 4 8】A D C O M S 、A D A S - C o g 、又は C D R - S B により決定したときの、A p o E 4 陽性及び A p o E 4 陰性対象における、及び遺伝子型に関わらず全ての対象に関する、隔週 1 0 m g / k g B A N 2 4 0 1 の用量についての 18 ヶ月時点でのプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

20

【図 4 9】A D C O M S 、A D A S - C o g 、又は C D R - S B により決定したときの、アルツハイマー病型認知症に起因する軽度認知機能障害 - 中等度の可能性又は軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象における、及び疾患の種類又は状態に関わらず全ての対象に関する、隔週 1 0 m g / k g B A N 2 4 0 1 の用量についての 18 ヶ月時点でのプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 5 0】A D C O M S 、A D A S - C o g 、又は C D R - S B により決定したときの、B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される対象及び B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象における、及び対象が B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与されるかどうかに関わらず全ての対象に関する、隔週 1 0 m g / k g B A N 2 4 0 1 の用量についての 18 ヶ月時点でのプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

30

【図 5 1】P E T により決定したときの、以下のサブ集団：A p o E 4 陽性対象；A p o E 4 陰性対象；アルツハイマー病型認知症に起因する軽度認知機能障害 - 中等度の可能性を有する対象；軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象；B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される対象；及び B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象における隔週 1 0 m g / k g B A N 2 4 0 1 の用量についての 18 ヶ月時点でのプラセボと比べた脳アミロイドの除去を示す。

40

【図 5 2】A D C O M S により決定したときの、以下のサブ集団：A p o E 4 陽性対象；A p o E 4 陰性対象；アルツハイマー病型認知症に起因する軽度認知機能障害 - 中等度の可能性を有する対象；軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象；B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される対象；及び B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象における隔週 1 0 m g / k g B A N 2 4 0 1 の用量についての 18 ヶ月時点でのプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図 5 3】隔週 1 0 m g / k g B A N 2 4 0 1 又は毎月 1 0 m g / k g B A N 2 4 0 1 の用量を投与された対象の平均値としてのプラセボと比べた 18 ヶ月時点での脳脊髄液ニューログラニンレベルの変化を示す。

50

【図54】隔週10mg/kg BAN2401又は毎月10mg/kg BAN2401の用量を投与された対象の平均値としてのプラセボと比べた18ヵ月時点での脳脊髄液ホスホタウレベルの変化を示す。

【図55】隔週10mg/kg BAN2401又は毎月10mg/kg BAN2401の用量を投与された対象の平均値としてのプラセボと比べた18ヵ月時点での脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの変化を示す。

【図56】ADCOMS及びPETにより決定したときの、隔週10mg/kg BAN2401又は毎月10mg/kg BAN2401の用量についての18ヵ月時点でのプラセボと比べた認知機能低下の緩徐化を示す。

【図57】ADCOMS、ADAS-Cog、及びCDR-SBにより決定したときの、脳内のアミロイドの低減と臨床的改善の増加との間の相関を示す。

【図58】BAN2401の投与を受けなかったApoE4陽性及びApoE4陰性対象が同様の疾患進行速度を呈したことを示す。

【図59】ADCOMSにより決定したときの、様々な要因が疾患進行に及ぼす影響を示す。

【図60】毎月10mg/kg BAN2401及び隔週10mg/kg BAN2401の用量の投与後における時間の関数としてのBAN2401濃度の変化を示す。

【図61】Aβペプチドのモノマー、ダイマー、及びオリゴマーと比較したときBAN2401が大型Aβプロトフィブリルに優先的に結合することを描く。

【図62】BAN2401の最高血漿濃度の関数としての、ARIA-E事象が発生した対象の割合を示す。

【図63】BAN2401を投与すると、全用量でアミロイドPET値が有意に低減することを示す。

【図64】アルツハイマー病の早期介入及び予防に関する研究デザインの概要を示す。

【図65】隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についてのプラセボと比べた18ヵ月間にわたる脳脊髄液ホスホタウレベルの調整後のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均、「LSM」）を示す。

【図66】隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についてのプラセボと比べた18ヵ月間にわたる脳脊髄液ニューログラニンレベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図67】隔週2.5mg/kg、毎月5mg/kg、隔週5mg/kg、毎月10mg/kg、及び隔週10mg/kg用量のBAN2401についてのプラセボと比べた18ヵ月間にわたる脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図68】組み合わせ10mg/kg用量のBAN2401（毎月10mg/kg及び隔週10mg/kg）についてのプラセボと比べた18ヵ月間にわたる脳脊髄液ホスホタウレベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図69】ApoE4陽性対象における組み合わせ10mg/kg用量のBAN2401（毎月10mg/kg及び隔週10mg/kg）についてのプラセボと比べた18ヵ月間にわたる脳脊髄液ホスホタウレベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図70】ApoE4陰性対象における組み合わせ10mg/kg用量のBAN2401（毎月10mg/kg及び隔週10mg/kg）についてのプラセボと比べた18ヵ月間にわたる脳脊髄液ホスホタウレベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図71】組み合わせ10mg/kg用量のBAN2401（毎月10mg/kg及び隔週10mg/kg）についてのプラセボと比べた18ヵ月間にわたる脳脊髄液ニューログラニンレベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

10

20

30

40

50

【図 7 2】ApoE4 陽性対象における組み合わせ 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1（毎月 10 mg / kg 及び隔週 10 mg / kg）についてのプラセボと比べた 18 ヶ月間にわたる脳脊髄液ニューログラニンレベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図 7 3】ApoE4 陰性対象における組み合わせ 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1（毎月 10 mg / kg 及び隔週 10 mg / kg）についてのプラセボと比べた 18 ヶ月間にわたる脳脊髄液ニューログラニンレベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図 7 4】組み合わせ 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1（毎月 10 mg / kg 及び隔週 10 mg / kg）についてのプラセボと比べた 18 ヶ月間にわたる脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図 7 5】ApoE4 陽性対象における組み合わせ 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1（毎月 10 mg / kg 及び隔週 10 mg / kg）についてのプラセボと比べた 18 ヶ月間にわたる脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図 7 6】ApoE4 陰性対象における組み合わせ 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1（毎月 10 mg / kg 及び隔週 10 mg / kg）についてのプラセボと比べた 18 ヶ月間にわたる脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの調整後のベースラインからの平均変化量（LSM）を示す。

【図 7 7】ADCOMS により決定したときの、プラセボ及び隔週 2.5 mg / kg、毎月 5 mg / kg、隔週 5 mg / kg、毎月 10 mg / kg、及び隔週 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1 についての 12 ヶ月及び 18 ヶ月時点での PET 標準取込み値比（全小脳マスクに対して正規化した）のベースラインからの変化量と認知アウトカムとの間の相関を示す。

【図 7 8】CDR-SB により決定したときの、プラセボ及び隔週 2.5 mg / kg、毎月 5 mg / kg、隔週 5 mg / kg、毎月 10 mg / kg、及び隔週 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1 についての 12 ヶ月及び 18 ヶ月時点での PET 標準取込み値比（全小脳マスクに対して正規化した）のベースラインからの変化量と認知アウトカムとの間の相関を示す。

【図 7 9】ADAS-Cog により決定したときの、プラセボ及び隔週 2.5 mg / kg、毎月 5 mg / kg、隔週 5 mg / kg、毎月 10 mg / kg、及び隔週 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1 についての 12 ヶ月及び 18 ヶ月時点での PET 標準取込み値比（全小脳マスクに対して正規化した）のベースラインからの変化量と認知アウトカムとの間の相関を示す。

【図 8 0】ADCOMS により決定したときの、プラセボ及び隔週 2.5 mg / kg、毎月 5 mg / kg、隔週 5 mg / kg、毎月 10 mg / kg、及び隔週 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1 についての 12 ヶ月及び 18 ヶ月時点での PET 標準取込み値比（皮質下白質に対して正規化した）のベースラインからの変化量と認知アウトカムとの間の相関を示す。

【図 8 1】CDR-SB により決定したときの、プラセボ及び隔週 2.5 mg / kg、毎月 5 mg / kg、隔週 5 mg / kg、毎月 10 mg / kg、及び隔週 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1 についての 12 ヶ月及び 18 ヶ月時点での PET 標準取込み値比（皮質下白質に対して正規化した）のベースラインからの変化量と認知アウトカムとの間の相関を示す。

【図 8 2】ADAS-Cog により決定したときの、プラセボ及び隔週 2.5 mg / kg、毎月 5 mg / kg、隔週 5 mg / kg、毎月 10 mg / kg、及び隔週 10 mg / kg 用量の BAN 2 4 0 1 についての 12 ヶ月及び 18 ヶ月時点での PET 標準取込み値比（皮質下白質に対して正規化した）のベースラインからの変化量と認知アウトカムとの間の相関を示す。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0012】

「アミロイド仮説」

「アミロイド仮説」は、ADの発病にアミロイドβ（Aβ）ペプチドが中心的な役割を果たすことを提唱する。具体的には、Aβ産生とAβクリアランスとの間の不均衡に起因して脳組織にAβプラークが沈着し、それがタウタンパク質を含む神経原線維のもつれの形成につながることによってADの神経変性が引き起こされ得ると仮定されている。Aβペプチドは、概して動的な一連のコンホメーション状態で存在し、種はモノマーAβから可溶性Aβ集合体（これには低分子量オリゴマーからより高分子量のプロトフィブリルにまで及ぶ範囲が含まれる）へと進み、最後には不溶性の原線維（プラーク）となる傾向がある。脳に沈着する不溶性Aβ原線維の量を低減させようと、幾つもの免疫療法が開発されている。しかしながら、不溶性アミロイドプラークの分量及び進行性蓄積とADの臨床経過との間の単純な相関については、未だ確定されていない。治療戦略は引き続き不溶性アミロイドプラークの除去に焦点が置かれるものの、更なる療法アプローチには、ADの神経変性特性に寄与し得るプロトフィブリルなどの毒性Aβ凝集体を低減することが含まれ得る（例えば、Dodort, J. - C. and May, P., Overview on rodent models of Alzheimer's disease. *Curr. Protocols Neurosci.* 2005; 9. 22-1-9. 22-6; Englund, H. et al., Sensitive ELISA detection of amyloid-β protofibrils in biological samples. *J. Neurochem.* 2007; 103: 334-45; 及びGottz, J. et al., Transgenic animal models of Alzheimer's disease and related disorders: histopathology, behavior and therapy. *Mol. Psychiatry.* 2004; 9: 664-83を参照されたい）。

【0013】

疾患初期の対象において、脳にアミロイドが沈着しているが、アミロイド沈着によって引き起こされると考えられている下流神経変性カスケードがその経過上なおも比較的初期である（即ち、発生した脳組織損失が限られていて、関連する臨床的障害が最小限である）場合、BAN2401及び他の抗Aβプロトフィブリル抗体を使用してAD進行を緩徐化することができると仮定された。本明細書に開示されるとおり、本発明者らは、BAN2401を例示的抗Aβプロトフィブリル抗体として使用して、アミロイド陽性初期AD対象の脳アミロイドレベルを低減する新規方法を発見した。また、本明細書には、アミロイド陽性初期AD対象をアミロイド陰性に変換する新規方法であって、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む方法も開示される。アミロイド陽性初期AD対象の臨床的機能低下を低減する方法であって、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む方法もまた、本明細書に開示される。考察することになるとおり、対象がApoE4陽性のとき予想外に有益な結果が得られた。

【0014】

意外にも、及び予想外にも、本発明者らはまた、初期AD対象におけるADの発症を予防し及び／又は遅延させる方法であって、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む方法も発見した。一部の実施形態において、対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0015】

定義

以下は、本願で使用される用語の定義である。

【0016】

本明細書で使用されるとき、単数形の用語「a」、「an」、及び「the」は、文脈上特に明確に指示されない限り、複数形への言及を含む。

【0017】

語句「及び／又は」は、本明細書で使用されるとき、そのように接続された要素の「いずれか一方又は両方」、即ち、ある場合には等位接続で存在し、他の場合には離接接続で存在する要素を意味する。従って、非限定的な例として、「A及び／又はB」は、「～を含む (comprising)」などのオープンエンド形式の文言と併せて使用されるとき、一部の実施形態ではAのみ（任意選択でB以外の要素を含む）を指し；他の実施形態ではBのみ（任意選択でA以外の要素を含む）を指し；更に別の実施形態ではA及びBの両方（任意選択で他の要素を含む）を指すなどとなる。

【0018】

本明細書で使用されるとき、「少なくとも1つ」は、要素リスト中にある要素のうちの1つ以上を意味するが、必ずしも要素リスト中に具体的に挙げられるあらゆる要素のうちの少なくとも1つを含むものでなく、且つ要素リスト中の要素の任意の組み合わせを除外しない。この定義はまた、語句「少なくとも1つ」が参照する要素リスト中に具体的に特定される要素以外の要素が、具体的に特定される要素と関係があるか否かに関わらず、任意選択で存在し得ることも許容する。従って、非限定的な例として、「A及びBのうちの少なくとも1つ」（又は、同等に「A又はBのうちの少なくとも1つ」、又は、同等に「A及び／又はBのうちの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、少なくとも1つの、任意選択で2つ以上を含むAであって、Bは存在しないこと（及び任意選択でB以外の要素を含む）を指すことができ；別の実施形態では、少なくとも1つの、任意選択で2つ以上を含むBであって、Aは存在しないこと（及び任意選択でA以外の要素を含む）を指すことができ；更に別の実施形態では、少なくとも1つの、任意選択で2つ以上を含むA、及び少なくとも1つの、任意選択で2つ以上を含むB（及び任意選択で他の要素を含む）を指すことができるなどとなる。

【0019】

数字が単独で、或いは数値範囲の一部として記載されるとき、その数値は明示される値の10%の誤差だけ明示される値から上下に変動し得ることが理解されなければならない。

【0020】

本明細書に値の範囲が挙げられるとき、それは当該範囲内にある各値及び部分的範囲を包含することが意図される。例えば、「2.5mg/kg～10mg/kg」は、例えば、2.5mg/kg、3mg/kg、3.5mg/kg、4mg/kg、4.5mg/kg、5mg/kg、5.5mg/kg、6mg/kg、6.5mg/kg、7mg/kg、7.5mg/kg、8mg/kg、8.5mg/kg、9mg/kg、9.5mg/kg、10mg/kg、2.5mg/kg～3mg/kg、2.5mg/kg～4.5mg/kg、3mg/kg～4.5mg/kg、4.5mg/kg～8mg/kg、2.5mg/kg～9mg/kgなどを包含することが意図される。

【0021】

「初期AD」又は「初期アルツハイマー病」は、本明細書で使用されるとき、ADに起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性から軽度アルツハイマー病型認知症までの一連のAD重症度である。初期ADを有する対象には、本明細書に定義するとおりの軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象及び本明細書に定義するとおりのADに起因するMCIE－中程度の可能性を有する対象が含まれる。一部の実施形態において、初期ADを有する対象はMMSEが22～30であり、CDR総合が0.5～1.0の範囲である。

【0022】

「軽度アルツハイマー病型認知症」を有する対象とは、本明細書で使用されるとき、McKhann, G. M. et al., The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer Dement. 2011; 7: 263-9にある推定アルツハイマー

病型認知症のNIA-AAコア臨床判定基準を満たす対象である。また、本明細書には、スクリーニング及びベースライン時のCDRスコアが0.5～1.0及びメモリーボックススコアが0.5以上の対象も含まれる。

【0023】

「ADに起因するMCI—中程度の可能性」を有する対象とは、本明細書で使用される
とき、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性についてのNIA
—AAコア臨床判定基準（McKhann 前掲を参照）に従いそのように同定される者
である。例えば、症状を示すが痴呆ではないAD対象で、脳アミロイド病変のエビデンス
を伴う者（そのため本明細書に定義されるADCOMS複合臨床スコアにより測定したと
き認知及び機能低下の点で軽度アルツハイマー病型認知症対象との差異が少なく、それに
類似したものとなる）。また、スクリーニング及びベースライン時にCDRスコアが0.
5及びメモリーボックススコアが0.5以上の対象も含まれる。更に、スクリーニング前
の直近1年にわたる段階的な発症及び緩徐な進行を伴う主観的記憶低下歴を訴える対象で
、それが情報提供者によって裏付けられる者もまた、本明細書に含まれる。

【0024】

本明細書で使用される時、「MMSE」はミニメンタルステート検査（Mini-Mental State Examination）を指し、これは、一般にはスクリー
ング目的で用いられるが、AD臨床試験で縦断的に測定されることも多い30点尺度の認
知測定指標であり、スコアが高いほど機能障害が低いことを示し、スコアが低いほど機能
障害が高いことを示す。本明細書で用いるときは、時間及び場所に対する見当識、記憶、
再生、注意、言語及び描画を測定する7項目を評価した（Folstein, M. F. e
t al., Mini-mental state. A practical metho
d for grading the cognitive state of patie
nts for the clinician. J. Psychiatr. Res. 197
5; 12: 189-98）。

【0025】

本明細書で使用される時、「ADAS-cog」は、アルツハイマー病評価尺度—認
知機能（Alzheimer's Disease Assessment Scale-C
ognitive）を指す。ADAS-cogは、アルツハイマー病の治験で広く用いら
れている認知機能尺度であり、記憶（単語再生、遅延単語再生、及び単語認識）、推論（
命令に従う）、言語（呼称、理解）、見当識、観念的実行（手紙を封筒に入れる）及び構
成的実行（幾何学的デザインを模写する）を判定する構造化された尺度を備える（Ros
en, W. G. et al., A new rating scale for Alzhe
imer's disease. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 1
356-64）。話し言葉、言語理解、単語発見の困難、検査指示を想起する能力、迷路
、及び数字消去の評点もまた取得した。本明細書で用いる修正版は0～90点で点数化し
、0点は機能障害がないことを示し、90点は最大の機能障害を示す。

【0026】

本明細書で使用される時、「CDR-SB」は、臨床的認知症評価—項目合計値（c
linical dementia rating-sum of boxes）を指す。
CDRは、記憶、見当識、判断及び問題解決、地域社会活動、家庭及び趣味、及びパーソ
ナルケアを含む6つの機能カテゴリの各々に関する実行能力の点で5段階の機能障害度を
記述する臨床尺度である（Berg, L. et al., Mild senile dem
entia of the Alzheimer type: 2. Longitudina
l assessment. Ann. Neurol. 1988; 23: 477-84）。
6つの機能カテゴリの各々に関して得られた機能障害度の評点は統合され、認知症CDR
スコアの1つの総合的評点（0～3の範囲）とされる。項目合計点数が追加的な変化尺度
を提供し、ここでは各カテゴリの最大限可能な点数が3点で、合計点数はカテゴリ点数の
和であるため0～18点の可能な合計点数となり、点数が高いほど機能障害が高いことを
示す。この総合スコアを認知症の重症度の臨床的尺度として使用し得る。

【0027】

本明細書で使用されるとき、「ADCOMS」はアルツハイマー病複合スコア (Alzheimer's Disease Composite Score) を指し、これは、本実施例及び Wang, J. et al., ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2016; 87: 993-999 で考察されるとおりの、4つのADAS-Cog項目 (遅延単語再生、見当識、単語認識、及び単語発見の困難)、2つのMMSE項目 (時間に対する見当識、及び描画)、及び6つ全てのCDR-SB項目 (パーソナルケア、地域社会活動、家庭及び趣味、記憶、見当識、並びに判断及び問題解決) の分析に基づく複合臨床スコアである。ADCOMSは、特にAD初期、即ち前駆期及び軽度ADの疾患進行を感知し得るように開発された。

10

【0028】

本明細書で使用されるとき、「ApoE4陽性」対象及び「ApoE4保因者」は、アポリポタンパク質遺伝子の $\epsilon 4$ 変異体を持っている対象を指す。 $\epsilon 4$ 変異体は、アポリポタンパク質遺伝子の幾つかの主要なアレルのうちの1つである。この遺伝子は、概して脂肪代謝に関与する。アポリポタンパク質 $\epsilon 4$ の保因者は、非保因者と比較したとき著しく高いアミロイド保持率を示すことが分かっている (Drzezga, A. et al., Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. Neurology. 2009; 72: 1487-94)。一部の実施形態において、対象はアポリポタンパク質E $\epsilon 4$ 遺伝子アレルのヘテロ接合体保因者である。一部の実施形態において、対象はアポリポタンパク質E $\epsilon 4$ 遺伝子アレルのホモ接合体保因者である。

20

【0029】

本明細書で使用されるとき、初期AD対象が「アミロイド陽性」か、それとも「アミロイド陰性」かは、脳へのアミロイド造影剤取込みの縦断的PET評価及び／又は $A\beta_{1-42}$ などのマーカーの評価 (可溶性CSFバイオマーカー分析) を用いたアミロイド病変の存在のCSF評価により指示されるとおりの陽性アミロイド負荷を患者が有するか否かに基づき決定される。一部の実施形態では、PETスキャンの定性的視覚的読影を用いて、PET画像パターンに基づき対象が「正常」又は「異常」のいずれかの取込みを有すると分類することによりアミロイド陽性及びアミロイド陰性が決定されることになる。読影者は、異常又は正常な取込みパターンの脳PET画像を認識する訓練を受けた有資格者とし、又はアミロイドの検出は半定量的若しくは定量的手法で行われる。

30

【0030】

本明細書で使用されるとき、用語「治療する」は、限定はされないが治療利益 (治療下の基礎病態又はそれに関連する生理学的症状のうちの1つ以上の根絶又は改善を意味する) を含めた有益な又は所望の結果を達成することを指す。

【0031】

本明細書で使用されるとき、用語「予防する」は、限定はされないが予防利益を含めた有益な又は所望の結果を達成することを指す。予防利益のためには、本組成物は、アルツハイマー病を有するとの臨床診断が下されていない場合であっても、アルツハイマー病を発症するリスクがある対象、アルツハイマー病の1つ以上の発症前症状を有するが、臨床症状は有しない対象、又はアルツハイマー病の生理学的症状のうちの1つ以上を訴える対象に投与されてもよい。本明細書で使用されるとき「予防」には更に、治療下の基礎病態又はそれに関連する生理学的症状のうちの1つ以上の根絶又は改善を意味する治療利益が含まれてもよい。

40

【0032】

アルツハイマー病の発生を示唆し得る発症前ADバイオマーカーレベルとしては、限定はされないが、脳アミロイドレベル、脳脊髄液 $A\beta_{1-42}$ レベル、脳脊髄液総タウレベル

50

、脳脊髄液ニューログラニンレベル、及び脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルが挙げられる。例えば、アミロイドベースラインPET標準取込み値比（SUVr値）が1.4～1.9の対象をBACE阻害薬エレンベセスタット（E2609）で治療したところ、治療下にある間に認知機能低下の最も大きい緩徐化を呈したことが分かっている。Lynch, S. Y. et al. Elenbecestat, a BACE inhibitor: results from a Phase 2 study in subjects with mild cognitive impairment and mild-to-moderate dementia due to Alzheimer's disease. Poster P4-389, Alzheimer's Association International Conference, July 22-26, 2018, Chicago, IL, USAを参照されたい。同様に、ベースラインフロルベタピルアミロイドPET SUVrレベルが1.2を下回る対象は、検出可能となるのに十分な認知機能低下を呈さず、一方、SUVrレベルが1.6を上回る対象は、プラトー効果（アミロイドレベルが飽和レベルに達しており、治療によって認知機能尺度が変化しない）と相関するように見えることが分かっている。Dhadda, S. et al., Baseline florbetapir amyloid PET standard update value ratio (SUVr) can predict clinical progression in prodromal Alzheimer's disease (pAD). Poster P4-291, Alzheimer's Association International Conference, July 22-26, 2018, Chicago, IL, USAを参照されたい。

10

20

【0033】

本明細書で使用されるとき、用語「重篤有害事象」又は「SAE」は、本明細書に記載される組成物の投与後に観察される（1）死亡に至る事象；（2）生命を脅かす事象；（3）入院患者の入院又は現在行われている入院の延長が必要な事象；（4）持続的又は重大な身体障害／無能力を招く事象；及び／又は（5）先天異常／出生時欠損である事象を意味する。

【0034】

重篤有害事象の重症度は、当該技術分野で用いられている均等尺度に基づき評価されてもよい。例えば、対象の重篤有害事象の重篤度は、国立癌研究所（National Cancer Institute）の「有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）」又は「CTCAE」に従い判定されてもよい。様々なCTCAE有害事象グレードの説明を以下に記載する：

30

－グレード1：軽度；無症状又は軽度の症状；臨床所見又は診断所見のみ；治療介入を要さない。

－グレード2：中等度；最小限の局所的又は非侵襲的治療介入を要する；年齢に応じた手段的日常生活動作に制限がある。

－グレード3：重度又は医学的に重大だが直ちに生命を脅かすことはない；入院又は入院の延長を要する；身体障害；身の回りの日常生活動作に制限がある。

40

－グレード4：生命を脅かす結果に至る；緊急治療介入を要する。

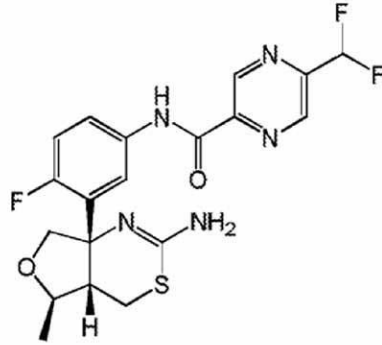
－グレード5：有害事象に関連する死亡。

【0035】

本明細書で使用されるとき、用語「エレンベセスタット」は、化合物N-[3-((4aS, 5R, 7aS)-2-アミノ-5-メチル-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フルロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル]-5-ジフルオロメチルピラジン-2-カルボキサミド又はその薬学的に許容可能な塩を指す。エレンベセスタットは、アミロイド前駆体タンパク質βサイト切断酵素1（BACE1）阻害薬であり（例えば、米国特許第8, 158, 620号明細書及び同第8, 426, 584号明細書を参照されたい）、E2609としても知られる。

50

【化 1】



【0036】

少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体

本明細書で使用されるとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体は、例えばA β モノマーと比較したとき大型の可溶性アミロイド β (A β) オリゴマー及び／又は凝集体（プロトフィブリルとも称される）に優先的に結合するモノクローナル抗体（mAb）から選択される。例えば、図61を参照されたい。本明細書で使用されるとき、用語「優先的に結合する」とは、他の形態のA β ペプチド（例えば、それぞれ原線維及びモノマー）と結合するその効力と比べて少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも60倍、少なくとも70倍、少なくとも80倍、少なくとも90倍、少なくとも100倍、少なくとも125倍、少なくとも150倍、少なくとも175倍、少なくとも200倍、少なくとも225倍、少なくとも250倍、少なくとも275倍、少なくとも300倍、少なくとも325倍、少なくとも350倍、少なくとも375倍、少なくとも400倍、少なくとも425倍、少なくとも450倍、少なくとも475倍、少なくとも500倍、少なくとも550倍、少なくとも600倍、少なくとも650倍、少なくとも700倍、少なくとも750倍、少なくとも800倍、少なくとも850倍、少なくとも900倍、少なくとも950倍、少なくとも1000倍、又は少なくとも1050倍高い効力でA β オリゴマー及び／又はプロトフィブリルに結合する抗体を指す。様々な形態のA β との結合効力は、当該技術分野において周知の方法、例えば、ELISAアッセイ及び表面プラズモン共鳴（SPR）により決定することができる。

【0037】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の選択性は、ELISAアッセイにより測定される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の優先的な結合は、表面プラズモン共鳴により測定される。

【0038】

一部の実施形態において、BAN2401の優先的な結合は、ELISAアッセイにより測定される。一部の実施形態において、BAN2401の選択性は、表面プラズモン共鳴により測定される。

【0039】

例えば、BAN2401は、A β モノマーに対するよりも200～1000倍高い効力でA β プロトフィブリルに結合すること、及びBAN2401は、A β 原線維に対するよりも40倍を超える高い効力でA β プロトフィブリルに結合することが分かっている。国際公開第2007/108756 A1号パンフレットの13頁及び図2；Lord, A. et al., An amyloid- β protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease. 2009; 26

: 425-34; 及び Swanson, C. J. et al. Pharmacology of BAN2401: A Monoclonal Antibody Selective for A β Protofibrils. Poster P4-286, Alzheimer's Association International Conference, July 13-18, 2013 もまた参照されたい。この効力差はサンドイッチ ELISA アッセイにより決定されたもので、ここでは BAN2401 がウェルプレートのウェルにコートされ、異なる A β 形態が漸増濃度でウェルに加えられた。同上。結合した A β 形態の測定がビオチン化 mAb 158 及び HRP 標識ストレプトアビジンを加えることにより行われ、製造者の手順に従い発色が測定された。同様に、BAN2401 は A β ペプチドの N 末端部分及び A β モノマーに対する親和性が弱いことが分かっており、A β の C 末端断片への結合は観察されなかった。同上。親和性は競合 ELISA アッセイを用いることにより決定されたもので、ここでは ELISA プレートがヒト A β プロトフィブリル及び BAN2401 でコートされ、続いて漸増量の異なる A β 形態とインキュベートされた。同上。マイクロタイタープレートウェルにこのインキュベーション混合物が加えられ、ウェル内に固定化されたプロトフィブリルに遊離抗体が結合させておかれ、結合した BAN2401 抗体が二次抗体によって測定された。同上。

【0040】

一部の実施形態において、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体は、配列番号 5 (HCDR1)、配列番号 6 (HCDR2)、及び配列番号 7 (HCDR3) のアミノ酸配列を含む 3 つの重鎖相補性決定領域 (HCDR1、HCDR2、及び HCDR3) と ; 配列番号 8 (LCDR1)、配列番号 9 (LCDR2)、及び配列番号 10 (LCDR3) のアミノ酸配列を含む 3 つの軽鎖相補性決定領域 (LCDR1、LCDR2、及び LCDR3) とを含む。

【0041】

各ドメインへのアミノ酸の割当ては、概して、SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST (Kabat et al., 5th ed., U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242、以下「Kabat 報告」と称する) の定義に従う。

【0042】

一部の実施形態において、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体はヒト定常領域を含む。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体のヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA、IgE、及び Kabat 報告に開示されるとおりのこれらの任意のアレル変異から選択される重鎖定常領域を含む。本開示においては、かかる配列のうちの任意の 1 つ以上を使用し得る。一部の実施形態において、重鎖定常領域は、IgG1 及びそのアレル変異から選択される。ヒト IgG1 定常領域のアミノ酸配列は当該技術分野において公知であり、配列番号 3 に示される。

【0043】

一部の実施形態において、少なくとも 1 つの抗 A β 抗体のヒト定常領域は、 $\kappa \sim \lambda$ 鎖定常領域及び Kabat 報告で考察されるとおりのこれらの任意のアレル変異から選択される軽鎖定常領域を含む。本開示においては、かかる配列のうちの任意の 1 つ以上を使用し得る。一部の実施形態において、軽鎖定常領域は、 κ 及びそのアレル変異から選択される。ヒト κ 鎖定常領域のアミノ酸配列は当該技術分野において公知であり、配列番号 4 に示される。

【0044】

一部の実施形態において、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体はヒト重鎖及び軽鎖可変領域フレームワークを含む。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。一部の実施形態において、少なくとも 1

つの抗A β プロトフィブリル抗体は、ヒトIgG1重鎖定常領域と、ヒトIg κ 軽鎖定常領域とを含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体は、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域と、配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域とを含む。

【0045】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。BAN2401はヒト化IgG1モノクローナルバージョンのmAb158であり、これは、プロトフィブリルを標的とするように産生された、国際公開第2007/108756号パンフレット及びJournal of Alzheimer's Disease 43:575-588 (2015)に開示されるマウスモノクローナル抗体である。BAN2401は少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体であり、A β モノマーに対しては低親和性を示すが、可溶性A β 凝集体種に対しては高い選択性で結合する。例えば、BAN2401は可溶性A β プロトフィブリルに対して、A β モノマー又はA β 不溶性原線維に対するよりもそれぞれ約1000倍及び5倍～10倍高い選択性を示すことが報告されている。

10

【0046】

BAN2401は、(a)配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインと(b)配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインとを含む。BAN2401の完全長配列は配列番号11に示され、国際公開第2007/108756号パンフレット及びJournal of Alzheimer's Disease 43:575-588 (2015)に記載されている。

20

【0047】

本開示における少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体としての使用に好適な抗体の他の非限定的な例としては、国際公開第2002/003911号パンフレット、国際公開第2005/123775号パンフレット、国際公開第2007/108756号パンフレット、国際公開第2011/001366号パンフレット、国際公開第2011/104696号パンフレット、及び国際公開第2016/005466号パンフレットに開示されるものが挙げられる。

【0048】

少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量

30

本開示の方法は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与することを含む。本明細書で使用されるとき、用語「治療有効量」は、所望の治療効果を生み出すのに十分な化合物又は医薬組成物の量を指す。

【0049】

当業者は、対象に投与される少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量が、薬力学的特性、投与経路、治療頻度、並びに治療しようとする対象の健康、年齢、及び体重を含めた幾つもの要因に依存し得るとともに、本明細書に開示される情報を用いれば、各対象に適切な量を決定できるであろうことを理解するであろう。

【0050】

一部の実施形態において、治療有効量は、有効性を向上させ、及び／又は有効性を維持し、安全性及び忍容性のうちの少なくとも一方を向上させるように選択される用量である。一部の実施形態において、治療有効量は、少なくとも1つの副作用を減じると同時に有効性を向上させ、及び／又は有効性を維持するように選択される。

40

【0051】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として0.5mg/kg～45mg/kg、0.5mg/kg～40mg/kg、0.5mg/kg～35mg/kg、0.5mg/kg～30mg/kg、0.5mg/kg～25mg/kg、0.5mg/kg～20mg/kg、0.5mg/kg～15mg/kg、0.5mg/kg～10mg/kg、0.5mg/kg～5mg/kg、又は0.5mg/kg～2.5mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。

50

【0052】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として 2.5 mg/kg ～ 45 mg/kg 、 2.5 mg/kg ～ 40 mg/kg 、 2.5 mg/kg ～ 35 mg/kg 、 2.5 mg/kg ～ 30 mg/kg 、 2.5 mg/kg ～ 25 mg/kg 、 2.5 mg/kg ～ 20 mg/kg 、 2.5 mg/kg ～ 15 mg/kg 、 2.5 mg/kg ～ 10 mg/kg 、又は 2.5 mg/kg ～ 5 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。

【0053】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として 5 mg/kg ～ 45 mg/kg 、 5 mg/kg ～ 40 mg/kg 、 5 mg/kg ～ 35 mg/kg 、 5 mg/kg ～ 30 mg/kg 、 5 mg/kg ～ 25 mg/kg 、 5 mg/kg ～ 20 mg/kg 、 5 mg/kg ～ 15 mg/kg 、又は 5 mg/kg ～ 10 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。

【0054】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として 7.5 mg/kg ～ 45 mg/kg 、 7.5 mg/kg ～ 40 mg/kg 、 7.5 mg/kg ～ 35 mg/kg 、 7.5 mg/kg ～ 30 mg/kg 、 7.5 mg/kg ～ 25 mg/kg 、 7.5 mg/kg ～ 20 mg/kg 、 7.5 mg/kg ～ 15 mg/kg 、又は 7.5 mg/kg ～ 10 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。

【0055】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として 0.5 mg/kg 、 1 mg/kg 、 2 mg/kg 、 3 mg/kg 、 4 mg/kg 、 5 mg/kg 、 6 mg/kg 、 7 mg/kg 、 8 mg/kg 、 9 mg/kg 、 10 mg/kg 、 11 mg/kg 、 12 mg/kg 、 13 mg/kg 、 14 mg/kg 、 15 mg/kg 、 16 mg/kg 、 17 mg/kg 、 18 mg/kg 、 19 mg/kg 、 20 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として最大 20 mg/kg 、 19 mg/kg 、 18 mg/kg 、 17 mg/kg 、 16 mg/kg 、 15 mg/kg 、 14 mg/kg 、 13 mg/kg 、 12 mg/kg 、 11 mg/kg 、 10 mg/kg 、 9 mg/kg 、 8 mg/kg 、 7 mg/kg 、 6 mg/kg 、 5 mg/kg 、 4 mg/kg 、 3 mg/kg 、 2 mg/kg 、 1 mg/kg 、又は 0.5 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。

【0056】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として 0.5 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 1 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 2 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 2.5 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 3 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 4 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 5 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 6 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 7 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 7.5 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 8 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 9 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プ

10

20

30

40

50

ロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 10 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 11 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 12 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 12.5 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 13 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 14 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 15 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 16 、 17 、 18 、 19 、又は 20 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として 21 、 22 、 23 、 24 、又は 25 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。

10

【0057】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として 27.5 mg/kg 、 30 mg/kg 、 32.5 mg/kg 、 35 mg/kg 、 37.5 mg/kg 、 40 mg/kg 、 42.5 mg/kg 、 45 mg/kg 、 47.5 mg/kg 、又は 50 mg/kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体が対象に投与される。

20

【0058】

記載されるとおり、一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。従って、一部の実施形態において、対象の体重を基準として $0.5\text{ mg/kg}\sim 45\text{ mg/kg}$ 、 $0.5\text{ mg/kg}\sim 40\text{ mg/kg}$ 、 $0.5\text{ mg/kg}\sim 35\text{ mg/kg}$ 、 $0.5\text{ mg/kg}\sim 30\text{ mg/kg}$ 、 $0.5\text{ mg/kg}\sim 25\text{ mg/kg}$ 、 $0.5\text{ mg/kg}\sim 20\text{ mg/kg}$ 、 $0.5\text{ mg/kg}\sim 15\text{ mg/kg}$ 、 $0.5\text{ mg/kg}\sim 10\text{ mg/kg}$ 、 $0.5\text{ mg/kg}\sim 5\text{ mg/kg}$ 、又は $0.5\text{ mg/kg}\sim 2.5\text{ mg/kg}$ のBAN2401が対象に投与される。

【0059】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として $2.5\text{ mg/kg}\sim 45\text{ mg/kg}$ 、 $2.5\text{ mg/kg}\sim 40\text{ mg/kg}$ 、 $2.5\text{ mg/kg}\sim 35\text{ mg/kg}$ 、 $2.5\text{ mg/kg}\sim 30\text{ mg/kg}$ 、 $2.5\text{ mg/kg}\sim 25\text{ mg/kg}$ 、 $2.5\text{ mg/kg}\sim 20\text{ mg/kg}$ 、 $2.5\text{ mg/kg}\sim 15\text{ mg/kg}$ 、 $2.5\text{ mg/kg}\sim 10\text{ mg/kg}$ 、又は $2.5\text{ mg/kg}\sim 5\text{ mg/kg}$ のBAN2401が対象に投与される。

30

【0060】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として $5\text{ mg/kg}\sim 45\text{ mg/kg}$ 、 $5\text{ mg/kg}\sim 40\text{ mg/kg}$ 、 $5\text{ mg/kg}\sim 35\text{ mg/kg}$ 、 $5\text{ mg/kg}\sim 30\text{ mg/kg}$ 、 $5\text{ mg/kg}\sim 25\text{ mg/kg}$ 、 $5\text{ mg/kg}\sim 20\text{ mg/kg}$ 、 $5\text{ mg/kg}\sim 15\text{ mg/kg}$ 、又は $5\text{ mg/kg}\sim 10\text{ mg/kg}$ のBAN2401が対象に投与される。

40

【0061】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として $7.5\text{ mg/kg}\sim 45\text{ mg/kg}$ 、 $7.5\text{ mg/kg}\sim 40\text{ mg/kg}$ 、 $7.5\text{ mg/kg}\sim 35\text{ mg/kg}$ 、 $7.5\text{ mg/kg}\sim 30\text{ mg/kg}$ 、 $7.5\text{ mg/kg}\sim 25\text{ mg/kg}$ 、 $7.5\text{ mg/kg}\sim 20\text{ mg/kg}$ 、 $7.5\text{ mg/kg}\sim 15\text{ mg/kg}$ 、又は $7.5\text{ mg/kg}\sim 10\text{ mg/kg}$ のBAN2401が対象に投与される。

【0062】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として 0.5 mg/kg 、 1 mg/kg 、 2 mg/kg 、 3 mg/kg 、 4 mg/kg 、 5 mg/kg 、 6 mg/kg 、 7 mg/kg

50

g、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として最大20mg/kg、19mg/kg、18mg/kg、17mg/kg、16mg/kg、15mg/kg、14mg/kg、13mg/kg、12mg/kg、11mg/kg、10mg/kg、9mg/kg、8mg/kg、7mg/kg、6mg/kg、5mg/kg、4mg/kg、3mg/kg、2mg/kg、1mg/kg、又は0.5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。

【0063】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として0.5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として1mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として3mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として4mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として6mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として7mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として7.5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として8mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として9mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として10mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として11mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として12mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として12.5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として13mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として14mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として15mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として16、17、18、19、又は20mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として21、22、23、24、又は25mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として27.5mg/kg、30mg/kg、32.5mg/kg、35mg/kg、37.5mg/kg、40mg/kg、42.5mg/kg、45mg/kg、47.5mg/kg、又は50mg/kgのBAN2401が対象に投与される。

【0064】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg～10mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として5mg/kg～10mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として7.5mg/kgのBAN2401が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として10mg/kgのBAN2401が対象に投与される。

【0065】

少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の投与レジメン

本開示の方法は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与することを含む。当業者は、上記に開示される少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量のいずれかが、1つ以上の投与レジメンに従い1回以上投与され得ることを理解するであろう。当業者であれば、薬力学的特性、投与経路、用量、並びに治療しようとする対象の健康、年齢、及び体重を含めた幾つもの要因に依存して、及び本明細書に開示される情報を用いて、各対象に適切な1つ又は複数の投与レジメンを決定することができるであろう。

【0066】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物は、連日、1日おき、3日に1回、週1回、2週間に1回（「隔週」）、4週間に1回（「4週間間隔」）、月1回、6週間に1回、8週間に1回、2カ月に1回、10週間に1回、12週間に1回、3カ月に1回、14週間に1回、16週間に1回、4カ月に1回、18週間に1回、20週間に1回、5カ月に1回、22週間に1回、24週間に1回、6カ月に1回、8カ月に1回、7カ月に1回、8カ月に1回、9カ月に1回、10カ月に1回、11カ月に1回、12カ月に1回、13カ月に1回、13カ月に1回、14カ月に1回、15カ月に1回、16カ月に1回、17カ月に1回、又は18カ月に1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物は、連日、1日おき、3日に1回、週1回、2週間に1回（「隔週」）、4週間に1回（「4週間間隔」）、又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は2週間に1回又は4週間に1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は2週間に1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は4週間に1回投与される。

【0067】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は週1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は2週間に1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は3週間に1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は4週間に1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は月1回投与される。

【0068】

一部の実施形態において、BAN2401の治療有効量を含む組成物は週1回投与される。一部の実施形態において、BAN2401の治療有効量を含む組成物は2週間に1回投与される。一部の実施形態において、BAN2401の治療有効量を含む組成物は3週間に1回投与される。一部の実施形態において、BAN2401の治療有効量を含む組成物は4週間に1回投与される。一部の実施形態において、BAN2401の治療有効量を含む組成物は月1回投与される。

【0069】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に2週間に1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に3週間に1回投与される。一部の実施形態において、対象の体

重を基準として2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、又は10 mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に4週間に1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、又は10 mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に月1回投与される。

【0070】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として10 mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に2週間に1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として10 mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に月1回投与される。

10

【0071】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、又は10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が、対象に週1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、又は10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が、対象に2週間に1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、又は10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が、対象に3週間に1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、又は10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が、対象に4週間に1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、又は10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が、対象に月1回投与される。

20

【0072】

一部の実施形態において、対象の体重を基準として10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が、対象に2週間に1回投与される。一部の実施形態において、対象の体重を基準として10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が、対象に月1回投与される。

【0073】

少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体は組成物に含まれる。一部の実施形態において、組成物は少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体からなる。一部の実施形態において、組成物は少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、少なくとも1つの更なる成分を更に含む。少なくとも1つの更なる成分は、ヒト及び／又は動物への使用に好適な生理学的に許容可能な賦形剤から選択することができる。

30

【0074】

本開示の組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、溶液の形態、及び／又は当業者が適切と見なす任意の他の好適な形態であってもよい。本開示の組成物の投与経路は、静脈内、皮下、経口、及び経鼻を含めた任意の好適な経路であってもよい。一部の実施形態において、本組成物は静脈内投与用の滅菌非パイロジェン性液体として製剤化される。一部の実施形態において、本組成物は生理食塩水である。

40

【0075】

一部の実施形態において、組成物中の少なくとも1つの更なる成分は、緩衝液から選択される。一部の実施形態において、組成物中の少なくとも1つの更なる成分は、乳化剤から選択される。一部の実施形態において、組成物中の少なくとも1つの更なる成分は、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、及びポリソルベート80から選択される。一部の実施形態において、クエン酸ナトリウムは1 mM～150 mMの範囲の濃度で存在してもよい。一部の実施形態において、クエン酸ナトリウムは25 mMの濃度で存在してもよい。一部の実施形態において、塩化ナトリウムは25 mM～250 mMの範囲の濃度で存在してもよい。一部の実施形態において、クエン酸ナトリウムは125 mMの濃度で存在してもよい。一部の実施形態において、ポリソルベート80は0.001% (w/v)～2%

50

(w/v) の範囲の濃度で存在してもよい。一部の実施形態において、ポリソルベート 80 は 0.02% (w/v) の濃度で存在してもよい。

【0076】

一部の実施形態において、本組成物は、BAN2401 などの少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体を含み、且つ例えば、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、及びポリソルベート 80 を更に含む液体投薬形態である。一部の実施形態において、本組成物は、10 mg/mL の BAN2401 などの少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体、25 mM クエン酸ナトリウム、125 mM 塩化ナトリウム、及び 0.2% (w/v) ポリソルベート 80 を含み、且つ pH 5.7 を有する。

【0077】

治療効果

臨床的機能低下の低減

本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的機能低下を低減する方法であって、本明細書に開示される少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を前記対象に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている、及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象は ApoE 4 陽性である。

【0078】

初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的機能低下を低減する方法においては、本明細書に開示される抗 A β プロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として 2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg、又は 10 mg/kg の BAN2401 などの少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、又は月 1 回投与される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 1%、少なくとも 2%、少なくとも 3%、少なくとも 4%、少なくとも 5%、少なくとも 6%、少なくとも 7%、少なくとも 8%、少なくとも 9%、少なくとも 10%、少なくとも 11%、少なくとも 12%、少なくとも 13%、少なくとも 14%、少なくとも 15%、少なくとも 16%、少なくとも 17%、少なくとも 18%、少なくとも 19%、少なくとも 20%、少なくとも 21%、少なくとも 22%、少なくとも 23%、少なくとも 24%、少なくとも 25%、少なくとも 26%、少なくとも 27%、少なくとも 28%、少なくとも 29%、少なくとも 30%、少なくとも 31%、少なくとも 32%、少なくとも 33%、少なくとも 34%、少なくとも 35%、少なくとも 36%、少なくとも 37%、少なくとも 38%、少なくとも 39%、少なくとも 40%、少なくとも 41%、少なくとも 42%、少なくとも 43%、少なくとも 44%、少なくとも 45%、又は少なくとも 46% 低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 カ月、6 カ月、12 カ月、18 カ月、60 カ月、及び／又は 63 カ月間投与した後に決定される。

【0079】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて 20%~35% 低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて 20%~30% 低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて 27%~35% 低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 20% 低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMS により決定したときプラセボと比べて少なくとも 35% 低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMS により決定

10

20

30

40

50

したとき少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したとき少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0080】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも46%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0081】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、又は少なくとも52%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0082】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28%～33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば25%又は少なくとも28%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%

、少なくとも45%、少なくとも50%、又は少なくとも52%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0083】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0084】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0085】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28%～38%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば、25%、少なくとも28%、又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%又は少なくとも33%低減され、こ

10

20

30

40

50

ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0086】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも33%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はB A N 2 4 0 1である。

【0087】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、又は少なくとも78%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0088】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて20%～80%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて35%～78%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも52%又は少なくとも53%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下

は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも78%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0089】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0090】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0091】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28%～38%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば、25%、少なくとも28%、又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の

低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0092】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

10

【0093】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、又は少なくとも150%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

30

【0094】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて40%~150%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて45%~145%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて45%~55%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも47%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決

40

50

定される。

【0095】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも120%又は少なくとも140%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも47%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

10

【0096】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、又は少なくとも58%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

30

【0097】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて50%～70%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば、52%、少なくとも55%、又は少なくとも58%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも58%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

40

50

【0098】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも58%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0099】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0100】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて30%～50%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば、38%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0101】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0102】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも2

3 %、少なくとも24 %、少なくとも25 %、少なくとも26 %、少なくとも27 %、少なくとも28 %、少なくとも29 %、少なくとも30 %、少なくとも31 %、少なくとも32 %、少なくとも33 %、少なくとも34 %、少なくとも35 %、少なくとも36 %、少なくとも37 %、少なくとも38 %、少なくとも39 %、又は少なくとも40 %低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0103】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて20 %～60 %低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて25 %～60 %低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて25 %～50 %低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20 %低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30 %低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したとき少なくとも25 %、例えば少なくとも26 %又は少なくとも28 %低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したとき少なくとも30 %、例えば少なくとも35 %又は少なくとも38 %低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0104】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30 %、例えば少なくとも35 %又は少なくとも40 %低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30 %、例えば少なくとも35 %又は少なくとも45 %低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20 %、例えば少なくとも25 %低減される。一部の実施形態において、組成物は10 mg / kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0105】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1 %、少なくとも2 %、少なくとも3 %、少なくとも4 %、少なくとも5 %、少なくとも6 %、少なくとも7 %、少なくとも8 %、少なくとも9 %、少なくとも10 %、少なくとも11 %、少なくとも12 %、少なくとも13 %、又は少なくとも14 %低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0106】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて10 %～20 %低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5 %、例え

ば、10%、少なくとも12%、又は少なくとも14%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR－SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも14%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0107】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR－SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも14%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0108】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR－SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、又は少なくとも51%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0109】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR－SBにより決定したときプラセボと比べて40%～60%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR－SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%、例えば、48%、少なくとも50%、又は少なくとも51%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR－SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも51%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0110】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR－SBにより決定したときプラセボと比べて

10

20

30

40

50

少なくとも51%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0111】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、30ヵ月、36ヵ月、42ヵ月、48ヵ月、54ヵ月、60ヵ月、63ヵ月、66ヵ月、及び／又は72ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0112】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を60ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0113】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物の投与後に決定される。

30

【0114】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、30ヵ月、36ヵ月、42ヵ月、48ヵ月、54ヵ月、60ヵ月、63ヵ月、66ヵ月、及び／又は72ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を60ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を63ヵ月間投与した後に決定される。

40

【0115】

一部の実施形態において、対象はAPOE4陽性である。

50

【0116】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、又は少なくとも74%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

20

【0117】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて60%～80%、例えば63%～74%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%、例えば少なくとも63%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも67%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも74%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。

30

【0118】

一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも63%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

40

【0119】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプ

50

ラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、少なくとも170%、少なくとも175%、少なくとも180%、少なくとも185%、少なくとも190%、少なくとも195%、少なくとも200%、少なくとも205%、少なくとも210%、少なくとも215%、少なくとも220%、少なくとも225%、少なくとも230%、少なくとも235%、少なくとも240%、少なくとも245%、少なくとも250%、少なくとも255%、少なくとも260%、少なくとも265%、少なくとも270%、少なくとも275%、少なくとも280%、少なくとも290%、少なくとも295%、少なくとも300%、少なくとも305%、少なくとも310%、少なくとも315%、少なくとも320%、少なくとも325%、少なくとも330%、又は少なくとも331%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0120】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて70%～400%、例えば80%～350%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも80%、例えば少なくとも90%又は少なくとも100%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも300%、例えば少なくとも330%低減され、こ

ここで対象はA p o E 4 陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0121】

一部の実施形態において、A p o E 4 陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、A D A S - c o g により決定したときプラセボと比べて少なくとも300%低減される。一部の実施形態において、A p o E 4 陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、A D A S - c o g により決定したときプラセボと比べて少なくとも80%、例えば少なくとも90%又は少なくとも100%低減される。一部の実施形態において、A p o E 4 陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、A D A S - c o g により決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば、少なくとも75%、少なくとも80%、又は少なくとも84%低減される。一部の実施形態において、A p o E 4 陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、A D A S - c o g により決定したときプラセボと比べて少なくとも84%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg / kg の少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はB A N 2 4 0 1である。

【0122】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S B により決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、又は少なくとも87%低減され、ここで対象はA p o E 4 陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0123】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S B により決定したときプラセボと比べて35%~150%、例えば40%~100%又は45%~90%低減され、ここで対象はA p o E 4 陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R

－S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも45%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R－S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも60%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R－S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0124】

一部の実施形態において、A p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、C D R－S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、A p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、C D R－S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、A p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、C D R－S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、A p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、C D R－S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg／kgの少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体はB A N 2 4 0 1である。

【0125】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0126】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて30%～70%、例えば38%～59%低減され、ここで対象はA p o E 4陽

10

20

30

40

50

性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも38%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%、例えば少なくとも50%又は少なくとも53%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0127】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されているA p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性と診断されているA p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されているA p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%、例えば少なくとも50%又は少なくとも55%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体はB A N 2 4 0 1である。

【0128】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少

なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、少なくとも170%、少なくとも175%、少なくとも180%、少なくとも185%、少なくとも190%、少なくとも195%、少なくとも200%、少なくとも205%、少なくとも210%、又は少なくとも211%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0129】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも110%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも110%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%又は少なくとも75%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0130】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも

54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、
少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なく
とも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%
、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なく
とも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76
%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少な
くとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも8
5%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少
なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なく
とも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、
少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少
なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少
なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少
なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少
なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少
なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、少なくとも170%、少
なくとも175%、少なくとも180%、少なくとも185%、少なくとも190%、少
なくとも195%、少なくとも200%、少なくとも205%、少なくとも210%、又
は少なくとも211%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は
、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されて
いる。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つ
の抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、
18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0131】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプ
ラセボと比べて40%～300%、例えば45%～250%又は50%～250%低減さ
れ、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因す
る軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態におい
て、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なく
とも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも50%低減され、ここで対象はApo
E4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中
程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、
ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60、例えば、少なく
とも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE
4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程
度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A
DAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なく
とも150%又は少なくとも200%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及
びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有す
ると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、
少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ
月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0132】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可
能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つ
の抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、A
DAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なく
とも150%又は少なくとも200%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマ
ー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性と診断されているApoE4陽性対象
の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む

組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも50%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、又は少なくとも75%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

10

【0133】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、又は少なくとも45%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0134】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて20%～90%、例えば25%～80%又は30%～75%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は40%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は45%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

40

【0135】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも45%

50

低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性と診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば少なくとも25%又は少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0136】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも111%、少なくとも112%、少なくとも113%、少なくとも114%、少なくとも115%、少なくとも116%、少なくとも117%、少なくとも118%、又は少なくとも119%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0137】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて76%～119%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて76%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて113%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M Sにより決定したときプラセボと比べて119%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0138】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D A S - C o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも111%、少なくとも112%、少なくとも113%、少なくとも114%、少なくとも115%、少なくとも116%、少なくとも117%、少なくとも118%、少なくとも119%、少なくとも120%、少なくとも121%、少なくとも122%、少なくとも123%、少なくとも124%、少なくとも125%、少なくとも126%、少なくとも127%、少なくとも128%、少なくとも129%、少なくとも130%、少なくとも131%、少なくとも132%、少なくとも133%、少なくとも134%、少なくとも135%、少なくとも136%、少なくとも137%、少なくとも138%、少なくとも139%、少なくとも140%、少なくとも141%、少なくとも142%、少なくとも143%、少なくとも144%、少なくとも145%、少なくとも146%、少なくとも147%、少なくとも148%、少なくとも149%、少なくとも150%、少なくとも151%、少なくとも152%、少なくとも153%、少なくとも154%、少なくとも155%、少なくとも156%、少なくとも157%、少なくとも158%、少

20

30

40

50

なくとも159%、少なくとも160%、少なくとも161%、少なくとも162%、少なくとも163%、少なくとも164%、少なくとも165%、少なくとも166%、少なくとも167%、少なくとも168%、少なくとも169%、少なくとも170%、少なくとも171%、少なくとも172%、少なくとも173%、少なくとも174%、少なくとも175%、少なくとも176%、少なくとも177%、少なくとも178%、少なくとも179%、少なくとも180%、少なくとも190%、少なくとも200%、少なくとも210%、少なくとも220%、少なくとも230%、少なくとも240%、少なくとも250%、少なくとも275%、少なくとも300%、少なくとも325%、少なくとも350%、少なくとも375%、少なくとも400%、少なくとも425%、少なくとも450%、少なくとも475%、少なくとも500%、少なくとも550%、少なくとも600%、少なくとも650%、少なくとも700%、少なくとも750%、少なくとも800%、少なくとも850%、少なくとも900%、少なくとも950%、少なくとも1000%、少なくとも1001%、少なくとも1002%、少なくとも1003%、少なくとも1004%、少なくとも1005%、少なくとも1006%、少なくとも1007%、少なくとも1008%、少なくとも1009%、少なくとも1010%、少なくとも1011%、少なくとも1012%、少なくとも1013%、少なくとも1014%、少なくとも1015%、少なくとも1016%、少なくとも1017%、少なくとも1018%、少なくとも1019%、少なくとも1020%、少なくとも1021%、少なくとも1022%、又は少なくとも1023%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0139】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて58%～1023%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて58%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて171%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて1023%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0140】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%

、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも111%、少なくとも112%、少なくとも113%、少なくとも114%、少なくとも115%、少なくとも116%、少なくとも117%、少なくとも118%、少なくとも119%、少なくとも120%、少なくとも121%、少なくとも122%、少なくとも123%、少なくとも124%、少なくとも125%、少なくとも126%、少なくとも127%、少なくとも128%、少なくとも129%、少なくとも130%、少なくとも131%、少なくとも132%、少なくとも133%、少なくとも134%、少なくとも135%、少なくとも136%、少なくとも137%、少なくとも138%、少なくとも139%、少なくとも140%、少なくとも141%、少なくとも142%、少なくとも143%、少なくとも144%、少なくとも145%、少なくとも146%、少なくとも147%、少なくとも148%、少なくとも149%、少なくとも150%、少なくとも151%、少なくとも152%、少なくとも153%、少なくとも154%、少なくとも155%、少なくとも156%、少なくとも157%、少なくとも158%、少なくとも159%、少なくとも160%、少なくとも161%、少なくとも162%、少なくとも163%、少なくとも164%、少なくとも165%、少なくとも166%、少なくとも167%、少なくとも168%、少なくとも169%、少なくとも170%、少なくとも171%、少なくとも172%、少なくとも173%、又は少なくとも174%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0141】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて70%～200%、例えば75%～180%又は82%～174%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の

10

20

30

40

50

実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0142】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば、少なくとも75%、少なくとも80%、又は少なくとも85%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも130%、例えば、少なくとも140%、少なくとも150%、少なくとも160%、又は少なくとも170%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0143】

一部の実施形態において、対象はApoE4陰性である。

【0144】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、又は少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0145】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて5%~15%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%、例えば少なくとも7%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%、例えば少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0146】

一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも2%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%、例えば少なくとも7%低減される。一部の実施形態に

において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも7%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0147】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、又は少なくとも72%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び/又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0148】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて40%～80%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも43%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも46%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%又は少なくとも72%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも43%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び/又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0149】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて7%、6%、5%、5%、3%、2%、又は1%増加し、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、又は少なくとも3%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組

10

20

30

40

50

成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0150】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて3%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、又は少なくとも26%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0151】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて15%～26%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて15%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて26%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

30

【0152】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なく

40

50

とも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、又は少なくとも166%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0153】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて50%～200%、例えば60%～180%又は65%～170%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも65%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも150%、例えば少なくとも160%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0154】

一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも150%、例えば少なくとも160%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも60%又は少なくとも65%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0155】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、又は少なくとも5%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0156】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0157】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0158】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%、例えば少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

【0159】

アミロイド陽性からアミロイド陰性への対象の変換

また、本明細書には、アミロイド陽性対象をアミロイド陰性対象に変換する方法も提供される。一部の実施形態において、前記方法は、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物を前記対象に投与することを含む。一部の実施形態において、前記初期アルツハイマー病を有する対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている、及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。

【0160】

アミロイド陽性対象をアミロイド陰性対象に変換する方法においては、本明細書に開示される抗Aβプロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kgのBAN2401などの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。

40

【0161】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%

50

、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、又は少なくとも81%の対象がアミロイド陽性からアミロイド陰性に変換される。

【0162】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき50%～100%、60%～90%の対象にアミロイド陽性からアミロイド陰性への変換が生じる。一部の実施形態において、本組成物の投与により、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも55%、例えば少なくとも60%又は少なくとも65%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態において、本組成物の投与により、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0163】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少

なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の対象がアミロイド陰性になり、ここで対象はApoE4陽性である。

【0164】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき75%~100%、例えば80%~100%又は85%~100%の対象がアミロイド陰性になり、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミロイド陰性になり、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき100%の対象がアミロイド陰性になり、ここで対象はApoE4陽性である。

【0165】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%のApoE4陽性対象がアミロイド陰性である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%のApoE4陽性対象がアミロイド陰性である。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0166】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、又は少なくとも79%の対象がアミロイド陰性になり、ここで対象はApoE4陰性である。

【0167】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき50%～100%、例えば55%～90%の対象がアミロイド陰性になり、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも50%の対象がアミロイド陰性になり、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも70%の対象がアミロイド陰性になり、ここで対象はApoE4陰性である。

【0168】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて35%～50%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば、38%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、BAN2401以外の少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0169】

一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0170】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0171】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプ

ラセボと比べて50%～70%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば、55%、少なくとも57%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも59%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0172】

一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも59%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0173】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、又は少なくとも45%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

30

【0174】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて50%～70%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば、40%、少なくとも42%、又は少なくとも45%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

40

【0175】

一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボ

50

と比べて少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0176】

少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体とBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品との同時投与

一部の実施形態において、本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的機能低下を低減する方法であって、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量とBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の治療有効量とを同時に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、又は少なくとも23%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び/又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0177】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて15%~30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも15%、例えば、20%、少なくとも21%、又は少なくとも23%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも23%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び/又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0178】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量とBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の治療有効量とを同時に投与される対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも23%低減される。一部の実施形態において、10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体は、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品は、エレンベセスタット、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、及びリバスチグミンから選択される。一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品は、ドネペジルとメマンチンとの併用である。

【0179】

一部の実施形態において、ドネペジルは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、ガランタミンは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、メマンチンは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、リバスチグミンは、その承認用量で投与されてもよい。

【0180】

一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5mg/日~100mg/日、10mg/日~75mg/日、5mg/日~50mg/日、又は15mg/日~50mg/日の範囲の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、約

5 mg / 日～約 100 mg / 日、約 10 mg / 日～約 75 mg / 日、約 5 mg / 日～約 50 mg / 日、又は約 15 mg / 日～約 50 mg / 日の範囲の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5 mg / 日、10 mg / 日、15 mg / 日、20 mg / 日、25 mg / 日、30 mg / 日、又は 50 mg / 日投薬量の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5 mg / 日の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、15 mg / 日の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、50 mg / 日の用量で投与されてもよい。

【0181】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0182】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、又は少なくとも39%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0183】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて30%～50%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば、少なくとも35%、少なくとも37%、又は少なくとも39%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも39%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0184】

一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも39%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品は、エレンベセスタット、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、及びリバスチグミンから選択される。一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品は、ドネペジルとメマンチンとの併用である。

10

【0185】

一部の実施形態において、ドネペジルは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、ガランタミンは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、メマンチンは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、リバスチグミンは、その承認用量で投与されてもよい。

【0186】

一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5mg/日～100mg/日、10mg/日～75mg/日、5mg/日～50mg/日、又は15mg/日～50mg/日の範囲の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、約5mg/日～約100mg/日、約10mg/日～約75mg/日、約5mg/日～約50mg/日、又は約15mg/日～約50mg/日の範囲の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5mg/日、10mg/日、15mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、又は50mg/日投薬量の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5mg/日の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、15mg/日の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、50mg/日の用量で投与されてもよい。

20

【0187】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、又は少なくとも20%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び/又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

【0188】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて10%～30%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%、例えば、少なくとも15%、少なくとも17%、又は少なくとも20%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を

40

50

含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0189】

一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与される対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品は、エレンベセスタット、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、及びリバスチグミンから選択される。一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品は、ドネペジルとメマンチンとの併用である。

10

【0190】

一部の実施形態において、ドネペジルは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、ガランタミンは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、メマンチンは、その承認用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、リバスチグミンは、その承認用量で投与されてもよい。

【0191】

一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5mg/日～100mg/日、10mg/日～75mg/日、5mg/日～50mg/日、又は15mg/日～50mg/日の範囲の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、約5mg/日～約100mg/日、約10mg/日～約75mg/日、約5mg/日～約50mg/日、又は約15mg/日～約50mg/日の範囲の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5mg/日、10mg/日、15mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、又は50mg/日投薬量の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、5mg/日の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、15mg/日の用量で投与されてもよい。一部の実施形態において、エレンベセスタットは、50mg/日の用量で投与されてもよい。

20

【0192】

脳アミロイドレベルの低減

また、本明細書には、それを必要としている対象の脳アミロイドレベルを低減する方法であって、本明細書に開示される少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む方法も提供される。

【0193】

一部の実施形態において、対象は初期アルツハイマー病を有する。一部の実施形態において、対象は、アルツハイマー病、ダウン症候群、慢性外傷性脳症、脳アミロイドアンギオパチー、レビー小体認知症、又はA β ペプチド含有可溶性及び／又は不溶性A β 凝集体を伴う別の脳疾患若しくは病態を有する。

30

40

【0194】

当業者は、アルツハイマー病を有する対象に加えて、A β プラーク沈着が他の神経変性疾患及び病態を有する対象の脳に存在し、従って本明細書に開示される方法は、かかる神経変性疾患及び／又は病態を有する対象に有益となり得ることを理解するであろう。かかる疾患及び病態には、例えば、ダウン症候群、慢性外傷性脳症、脳アミロイドアンギオパチー、及びレビー小体認知症が含まれることが公知である（例えば、Catafau et al., Amyloid PET imaging: applications beyond Alzheimer's disease, Clin. Transl. Imaging 3 (1): 39-55 (2015); 及び Banerjee, G. et al., The increasing impact of cerebral amyloid ang

50

iopathy: essential new insights for clinical practice, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 88: 982-994 (2017) を参照されたい)。

【0195】

一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている、及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象はApoE4陽性である。

【0196】

初期アルツハイマー病を有する対象の脳アミロイドレベルを低減する方法においては、本明細書に開示される抗Aβプロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kgのBAN2401などの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。

【0197】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0198】

一部の実施形態において、前記方法により、前記投与前の脳アミロイドレベルと比べて投与後に脳アミロイドレベルが低減する。一部の実施形態において、脳アミロイドレベルは、前記投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる脳アミロイドレベルの低減はアミロイドPET画像の視覚的読影により決定され、PET標準取込み値比(SUVr値)として表される。

【0199】

全脳分析(例えば、5~6つの皮質領域の平均値)及び脳領域分析の両方による、試験のスクリーニング段階での初期AD対象の脳にあるアミロイド病変の存在の確認及び／又

10

20

30

40

50

は少なくとも1つの抗Aβ抗体が脳内のアミロイドレベルに及ぼす効果の判定には、アミロイド陽電子放射断層撮影（PET）イメージングを用いることができる。一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後のベースラインからの平均変化量は、ベースラインと比べて少なくとも−0.10、少なくとも−0.15、少なくとも−0.20、少なくとも−0.25、少なくとも−0.30、少なくとも−0.35、少なくとも−0.40、少なくとも−0.45、少なくとも−0.50、少なくとも−0.55、少なくとも−0.60、少なくとも−0.65、少なくとも−0.70、少なくとも−0.75、少なくとも−0.80、少なくとも−0.85、少なくとも−0.90、又は少なくとも−0.95の低減となる。一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後のベースラインからの平均変化量は、−0.20〜−0.30の低減となる。

10

【0200】

一部の実施形態において、皮質全域平均値を全小脳参照値と比較して、対象のPET SUVr値の調整後のベースラインからの平均変化量は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、少なくとも−0.20、例えば少なくとも−0.25の低減となる。一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後のベースラインからの平均変化量は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、少なくとも−0.25、例えば少なくとも−0.30の低減となる。

【0201】

一部の実施形態において、脳内のアミロイドの低減は、脳Aβアミロイドの放射性トレーサーの結合を用いてPETで可視化したイメージングにより決定される。一部の実施形態において、調整後のベースラインからの平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、少なくとも−50、例えば少なくとも−55又は少なくとも−59センチロイドである。一部の実施形態において、調整後のベースラインからの平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、少なくとも−60、例えば少なくとも−65又は少なくとも−70センチロイドである。

20

【0202】

一部の実施形態において、前記方法により、前記投与前の脳脊髄液Aβ₁₋₄₂レベルと比べて脳脊髄液Aβ₁₋₄₂レベルが低減する。一部の実施形態において、前記方法により、前記投与前の脳脊髄液Aβ₁₋₄₂レベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なく

30

40

50

とも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベルの低減が生じる。

【0203】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき-0.20~-0.45、例えば-0.25~-0.35の脳アミロイドレベル低減が生じ、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも-0.25の脳アミロイドレベル低減が生じ、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも0.30の脳アミロイドレベル低減が生じ、ここで対象はApoE4陽性である。

【0204】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したときプラセボと比べて少なくとも-0.01、少なくとも-0.02、少なくとも-0.03、少なくとも-0.04、少なくとも-0.05、少なくとも-0.06、少なくとも-0.07、少なくとも-0.08、少なくとも-0.09、少なくとも-0.10、少なくとも-0.11、少なくとも-0.12、少なくとも-0.13、少なくとも-0.14、少なくとも-0.15、少なくとも-0.16、少なくとも-0.17、少なくとも-0.18、少なくとも-0.19、少なくとも-0.20、少なくとも-0.21、少なくとも-0.22、少なくとも-0.23、少なくとも-0.24、少なくとも-0.25、少なくとも-0.26、少なくとも-0.27、少なくとも-0.28、又は少なくとも-0.29の脳アミロイドレベル低減が生じ、ここで対象はApoE4陰性である。

【0205】

一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき-0.10~-0.40の脳アミロイドレベル低減が生じ、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも-0.20の脳アミロイドレベル低減が生じ、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、本組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも-0.25の脳アミロイドレベル低減が生じ、ここで対象はApoE4陰性である。

【0206】

バイオマーカー変化

脳脊髄液ニューログラニンレベル

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、対象の脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、ベースラインと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、又は少なくとも10%の脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減が生じる。

【0207】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、組成物を18ヵ月間投与した後に、ベースラインと比べて少なくとも1%、少なくと

も2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、又は少なくとも10%の脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減が生じる。

【0208】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、ベースラインと比べて少なくとも約25 pg/mL、少なくとも約30 pg/mL、少なくとも約35 pg/mL、少なくとも約40 pg/mL、少なくとも約45 pg/mL、少なくとも約50 pg/mL、少なくとも約55 pg/mL、少なくとも約60 pg/mL、又は少なくとも約65 pg/mLの脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、ベースラインと比べて少なくとも約65 pg/mLの脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減が生じる。

10

【0209】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ベースラインと比べて少なくとも約25 pg/mL、少なくとも約30 pg/mL、少なくとも約35 pg/mL、少なくとも約40 pg/mL、少なくとも約45 pg/mL、少なくとも約50 pg/mL、少なくとも約55 pg/mL、少なくとも約60 pg/mL、又は少なくとも約65 pg/mLの脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与すると、組成物を18ヵ月間投与した後に、ベースラインと比べて少なくとも約65 pg/mLの脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減が生じる。

20

【0210】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0211】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量は10 mg/kgである。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は、隔週又は毎月投与される。一部の実施形態において、10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が隔週投与される。一部の実施形態において、10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が毎月投与される。

30

【0212】

脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベル

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、プラセボと比べて脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、プラセボと比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、又は少なくとも50%の脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの低減が生じる。

40

【0213】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、組成物を18ヵ月間投与した後に、プラセボと比べて脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、組成物を18ヵ月間投与した後に、

50

プラセボと比べて少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、又は少なくとも50%のベースラインと比べた脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの低減が生じる。

【0214】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、ベースラインと比べて約35 pg/mL、約40 pg/mL、約45 pg/mL、約50 pg/mL、約55 pg/mL、約60 pg/mL、約65 pg/mL、約70 pg/mL、約75 pg/mLより高い脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの産生が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、ベースラインと比べて約75 pg/mL以下の脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの産生が生じる。

10

【0215】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、組成物を18ヵ月間投与した後に、ベースラインと比べて約35 pg/mL、約40 pg/mL、約45 pg/mL、約50 pg/mL、約55 pg/mL、約60 pg/mL、約65 pg/mL、約70 pg/mL、約75 pg/mLより高い脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの産生が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、組成物を18ヵ月間投与した後に、ベースラインと比べて約75 pg/mL以下の脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルの産生が生じる。

20

【0216】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0217】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量は、10 mg/kgである。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は、隔週又は毎月投与される。一部の実施形態において、10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が隔週投与される。一部の実施形態において、10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が毎月投与される。

30

【0218】

脳脊髄液ホスホタウレベル

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、脳脊髄液ホスホタウレベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、ベースラインと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、又は少なくとも13%の脳脊髄液ホスホタウレベルの低減が生じる。

40

【0219】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、組成物を18ヵ月間投与した後に、脳脊髄液ホスホタウレベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ベースラインと比べて少なくとも1%、少なくとも2%

50

、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、又は少なくとも13%の脳脊髄液ホスホタウレベルの低減が生じる。

【0220】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、ベースラインと比べて少なくとも約65 pg/mL、少なくとも約70 pg/mL、少なくとも約75 pg/mL、少なくとも約80 pg/mL、少なくとも約85 pg/mL、少なくとも約90 pg/mL、又は少なくとも約95 pg/mLの脳脊髄液ホスホタウレベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、ベースラインと比べて少なくとも約95 pg/mLの脳脊髄液ホスホタウレベルの低減が生じる。

10

【0221】

一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ベースラインと比べて少なくとも約65 pg/mL、少なくとも約70 pg/mL、少なくとも約75 pg/mL、少なくとも約80 pg/mL、少なくとも約85 pg/mL、少なくとも約90 pg/mL、又は少なくとも約95 pg/mLの脳脊髄液ホスホタウレベルの低減が生じる。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の対象への投与により、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ベースラインと比べて少なくとも約95 pg/mLの脳脊髄液ホスホタウレベルの低減が生じる。

20

【0222】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0223】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量は10 mg/kgである。一部の実施形態において、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物は、隔週又は毎月投与される。一部の実施形態において、10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が隔週投与される。一部の実施形態において、10 mg/kgのBAN2401を含む組成物が毎月投与される。

30

【0224】

アルツハイマー病の治療方法

臨床的機能低下の低減

本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象を治療する方法であって、本明細書に開示される少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を前記対象に投与することを含む方法が提供され、ここで対象の臨床的機能低下は、組成物を6ヵ月間投与した後にADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減され、組成物を12ヵ月間投与した後にADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減され、及び／又は組成物を18ヵ月間投与した後にADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%低減される。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている、及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象はApoE4陽性である。

40

【0225】

初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的機能低下を低減する方法においては、本明細書に開示される抗Aβプロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レ

50

ジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として 2.5 mg/kg 、 5 mg/kg 、 7.5 mg/kg 、又は 10 mg/kg の BAN2401 などの少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、又は少なくとも46%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0226】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて20%～35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて20%～30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて27%～35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したとき少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したとき少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0227】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも46%低減される。一部の実施形態において、組成物は 10 mg/kg の少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体は BAN2401 である。

【0228】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも2

3 %、少なくとも24 %、少なくとも25 %、少なくとも26 %、少なくとも27 %、少なくとも28 %、少なくとも29 %、少なくとも30 %、少なくとも31 %、少なくとも32 %、少なくとも33 %、少なくとも34 %、少なくとも35 %、少なくとも36 %、少なくとも37 %、少なくとも38 %、少なくとも39 %、少なくとも40 %、少なくとも41 %、少なくとも42 %、少なくとも43 %、少なくとも44 %、少なくとも45 %、少なくとも46 %、少なくとも47 %、少なくとも48 %、少なくとも49 %、少なくとも50 %、少なくとも51 %、又は少なくとも52 %低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0229】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28 %～33 %低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20 %、例えば25 %又は少なくとも28 %低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25 %、例えば少なくとも30 %又は少なくとも33 %低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25 %、例えば、少なくとも30 %、少なくとも35 %、少なくとも40 %、少なくとも45 %、少なくとも50 %、又は少なくとも52 %低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52 %低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

30

【0230】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30 %低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25 %低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30 %低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52 %低減される。一部の実施形態において、組成物は10 mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

40

50

【0231】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0232】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28%～38%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば、25%、少なくとも28%、又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

30

【0233】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも33%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0234】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%

40

50

、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、又は少なくとも78%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0235】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて20%～80%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて35%～78%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも52%又は少なくとも53%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも78%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0236】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

30

40

【0237】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なく

50

とも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0238】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28%～38%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば、25%、少なくとも28%、又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0239】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

30

【0240】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくと

40

50

も63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、又は少なくとも150%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後決定される。

【0241】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて40%～150%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて45%～145%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて45%～55%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも47%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後決定される。

【0242】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも120%又は少なくとも140%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも47%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0243】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36

％、少なくとも37％、少なくとも38％、少なくとも39％、少なくとも40％、少なくとも41％、少なくとも42％、少なくとも43％、少なくとも44％、少なくとも45％、少なくとも56％、少なくとも47％、少なくとも48％、少なくとも49％、少なくとも50％、少なくとも51％、少なくとも52％、少なくとも53％、少なくとも54％、少なくとも55％、少なくとも56％、少なくとも57％、又は少なくとも58％低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0244】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて50％～70％低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50％、例えば、52％、少なくとも55％、又は少なくとも58％低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも58％低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0245】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも58％低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

30

【0246】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1％、少なくとも2％、少なくとも3％、少なくとも4％、少なくとも5％、少なくとも6％、少なくとも7％、少なくとも8％、少なくとも9％、少なくとも10％、少なくとも11％、少なくとも12％、少なくとも13％、少なくとも14％、少なくとも15％、少なくとも16％、少なくとも17％、少なくとも18％、少なくとも19％、少なくとも20％、少なくとも21％、少なくとも22％、少なくとも23％、少なくとも24％、少なくとも25％、少なくとも26％、少なくとも27％、少なくとも28％、少なくとも29％、少なくとも30％、少なくとも31％、少なくとも32％、少なくとも33％、少なくとも34％、少なくとも35％、少なくとも36％、少なくとも37％、少なくとも38％、少なくとも39％、少なくとも40％、又は少なくとも41％低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

40

【0247】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて30％～50％低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-c

50

o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば、38%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D A S - c o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0248】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、A D A S - c o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はB A N 2 4 0 1である。

【0249】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、又は少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0250】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S Bにより決定したときプラセボと比べて20%～60%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S Bにより決定したときプラセボと比べて25%～60%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S Bにより決定したときプラセボと比べて25%～50%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S Bにより決定したとき少なくとも25%、例えば少なくとも26%又は少なくとも28%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S Bにより決定したとき少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも38%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0251】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、C D R - S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロ

10

20

30

40

50

トフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば少なくとも25%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0252】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、又は少なくとも14%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0253】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて10%～20%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%、例えば、10%、少なくとも12%、又は少なくとも14%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも14%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0254】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも14%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0255】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくと

10

20

30

40

50

も 4 1 %、少なくとも 4 2 %、少なくとも 4 3 %、少なくとも 4 4 %、少なくとも 4 5 %、少なくとも 4 6 %、少なくとも 4 7 %、少なくとも 4 8 %、少なくとも 4 9 %、少なくとも 5 0 %、又は少なくとも 5 1 % 低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 ヶ月、6 ヶ月、1 2 ヶ月、1 8 ヶ月、6 0 ヶ月、及び／又は 6 3 ヶ月間投与した後に決定される。

【 0 2 5 6 】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S B により決定したときプラセボと比べて 4 0 % ~ 6 0 % 低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S B により決定したときプラセボと比べて少なくとも 4 5 %、例えば、4 8 %、少なくとも 5 0 %、又は少なくとも 5 1 % 低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R - S B により決定したときプラセボと比べて少なくとも 5 1 % 低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 ヶ月、6 ヶ月、1 2 ヶ月、1 8 ヶ月、6 0 ヶ月、及び／又は 6 3 ヶ月間投与した後に決定される。

【 0 2 5 7 】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 8 ヶ月間投与した後に、C D R - S B により決定したときプラセボと比べて少なくとも 5 1 % 低減される。一部の実施形態において、組成物は 1 0 m g / k g の少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体を含み、2 週間に 1 回又は月 1 回投与される。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体は B A N 2 4 0 1 である。

【 0 2 5 8 】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月、5 ヶ月、6 ヶ月、7 ヶ月、8 ヶ月、9 ヶ月、1 0 ヶ月、1 1 ヶ月、1 2 ヶ月、1 3 ヶ月、1 4 ヶ月、1 5 ヶ月、1 6 ヶ月、1 7 ヶ月、1 8 ヶ月、1 9 ヶ月、2 0 ヶ月、2 1 ヶ月、2 2 ヶ月、2 3 ヶ月、2 4 ヶ月、3 0 ヶ月、3 6 ヶ月、4 2 ヶ月、4 8 ヶ月、5 4 ヶ月、6 0 ヶ月、6 3 ヶ月、6 6 ヶ月、及び／又は 7 2 ヶ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 ヶ月、6 ヶ月、1 2 ヶ月、1 8 ヶ月、6 0 ヶ月、及び／又は 6 3 ヶ月間投与した後に決定される。

【 0 2 5 9 】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 ヶ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 6 ヶ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 2 ヶ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 8 ヶ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 6 0 ヶ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 6 3 ヶ月間投与した後に決定される。

【0260】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物の投与後に決定される。

【0261】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、30ヵ月、36ヵ月、42ヵ月、48ヵ月、54ヵ月、60ヵ月、63ヵ月、66ヵ月、及び／又は72ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を60ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を63ヵ月間投与した後に決定される。

【0262】

一部の実施形態において、対象はApoE4陽性である。

【0263】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、又は少なくとも74%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0264】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて60%～80%、例えば63%～74%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%、例えば少なくとも63%低減され、ここで対象は

A p o E 4 陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも 6 5 %、例えば少なくとも 6 7 % 低減され、ここで対象は A p o E 4 陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも 7 0 %、例えば少なくとも 7 4 % 低減され、ここで対象は A p o E 4 陽性である。

【 0 2 6 5 】

一部の実施形態において、A p o E 4 陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 6 ヶ月間投与した後に、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも 7 0 % 低減される。一部の実施形態において、A p o E 4 陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 2 ヶ月間投与した後に、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも 6 0 % 低減される。一部の実施形態において、A p o E 4 陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 8 ヶ月間投与した後に、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも 5 0 %、例えば少なくとも 5 5 % 又は少なくとも 6 0 % 低減される。一部の実施形態において、A p o E 4 陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を 1 8 ヶ月間投与した後に、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも 6 3 % 低減される。一部の実施形態において、組成物は 1 0 m g / k g の少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体を含み、2 週間に 1 回又は月 1 回投与される。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリル抗体は B A N 2 4 0 1 である。

【 0 2 6 6 】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D A S - c o g により決定したときプラセボと比べて少なくとも 1 %、少なくとも 2 %、少なくとも 3 %、少なくとも 4 %、少なくとも 5 %、少なくとも 6 %、少なくとも 7 %、少なくとも 8 %、少なくとも 9 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 1 1 %、少なくとも 1 2 %、少なくとも 1 3 %、少なくとも 1 4 %、少なくとも 1 5 %、少なくとも 1 6 %、少なくとも 1 7 %、少なくとも 1 8 %、少なくとも 1 9 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 2 1 %、少なくとも 2 2 %、少なくとも 2 3 %、少なくとも 2 4 %、少なくとも 2 5 %、少なくとも 2 6 %、少なくとも 2 7 %、少なくとも 2 8 %、少なくとも 2 9 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 3 1 %、少なくとも 3 2 %、少なくとも 3 3 %、少なくとも 3 4 %、少なくとも 3 5 %、少なくとも 3 6 %、少なくとも 3 7 %、少なくとも 3 8 %、少なくとも 3 9 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 4 1 %、少なくとも 4 2 %、少なくとも 4 3 %、少なくとも 4 4 %、少なくとも 4 5 %、少なくとも 4 6 %、少なくとも 4 7 %、少なくとも 4 8 %、少なくとも 4 9 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 5 1 %、少なくとも 5 2 %、少なくとも 5 3 %、少なくとも 5 4 %、少なくとも 5 5 %、少なくとも 5 6 %、少なくとも 5 7 %、少なくとも 5 8 %、少なくとも 5 9 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 6 1 %、少なくとも 6 2 %、少なくとも 6 3 %、少なくとも 6 4 %、少なくとも 6 5 %、少なくとも 6 6 %、少なくとも 6 7 %、少なくとも 6 8 %、少なくとも 6 9 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 1 %、少なくとも 7 2 %、少なくとも 7 3 %、少なくとも 7 4 %、少なくとも 7 5 %、少なくとも 7 6 %、少なくとも 7 7 %、少なくとも 7 8 %、少なくとも 7 9 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 1 %、少なくとも 8 2 %、少なくとも 8 3 %、少なくとも 8 4 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、少なくとも 1 0 0 %、少なくとも 1 0 1 %、少なくとも 1 0 2 %、少なくとも 1 0 3 %、少なくとも 1 0 4 %、少なくとも 1 0 5 %、少なくとも 1 0 6 %、少なくとも 1 0 7 %、少なくとも 1 0 8 %、少なくとも 1 0 9 %、少なくとも 1 1 0 %、少なくとも 1 1 5 %、少なくとも 1 2 0 %、少なくとも 1 2 5 %、少なくとも 1 3 0 %、少なくとも 1 3 5 %、少なくとも 1 4 0 %、少なくとも 1 4 5 %、少なくとも 1 5 0 %、少

なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、少なくとも170%、少なくとも175%、少なくとも180%、少なくとも185%、少なくとも190%、少なくとも195%、少なくとも200%、少なくとも205%、少なくとも210%、少なくとも215%、少なくとも220%、少なくとも225%、少なくとも230%、少なくとも235%、少なくとも240%、少なくとも245%、少なくとも250%、少なくとも255%、少なくとも260%、少なくとも265%、少なくとも270%、少なくとも275%、少なくとも280%、少なくとも290%、少なくとも295%、少なくとも300%、少なくとも305%、少なくとも310%、少なくとも315%、少なくとも320%、少なくとも325%、少なくとも330%、又は少なくとも331%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0267】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて70%～400%、例えば80%～350%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも80%、例えば少なくとも90%又は少なくとも100%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも300%、例えば少なくとも330%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0268】

一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも300%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも80%、例えば少なくとも90%又は少なくとも100%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば、少なくとも75%、少なくとも80%、又は少なくとも84%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも84%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

30

40

【0269】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少な

50

くとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、又は少なくとも87%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0270】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて35%～150%、例えば40%～100%又は45%～90%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも45%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも60%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0271】

一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0272】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

20

【0273】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて30%～70%、例えば38%～59%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも38%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%、例えば少なくとも50%又は少なくとも53%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも59%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

【0274】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性と診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下

40

50

は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%、例えば少なくとも50%又は少なくとも55%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0275】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、少なくとも170%、少なくとも175%、少なくとも180%、少なくとも185%、少なくとも190%、少なくとも195%、少なくとも200%、少なくとも205%、少なくとも210%、又は少なくとも211%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0276】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも110%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含

10

20

30

40

50

む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも110%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%又は少なくとも75%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0277】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、少なくとも170%、少なくとも175%、少なくとも180%、少なくとも185%、少なくとも190%、少なくとも195%、少なくとも200%、少なくとも205%、少なくとも210%、又は少なくとも211%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0278】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて40%～300%、例えば45%～250%又は50%～250%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因す

10

20

30

40

50

る軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D A S－C o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも50%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D A S－C o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60、例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D A S－C o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも150%又は少なくとも200%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0279】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されているA p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、A D A S－c o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも150%又は少なくとも200%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性と診断されているA p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、A D A S－c o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも50%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されているA p o E 4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、A D A S－c o gにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、又は少なくとも75%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体はB A N 2 4 0 1である。

【0280】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、C D R－S Bにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、又は少なくとも45%低減され、ここで対象はA p o E 4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A βプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0281】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて20%~90%、例えば25%~80%又は30%~75%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は40%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は45%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0282】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、治療有効量の少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性と診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば少なくとも25%又は少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

20

30

【0283】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少な

40

50

くとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも111%、少なくとも112%、少なくとも113%、少なくとも114%、少なくとも115%、少なくとも116%、少なくとも117%、少なくとも118%、又は少なくとも119%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0284】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて76%～119%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて76%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて113%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて119%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0285】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくと

も63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、
少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なく
とも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76
%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少な
くとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも8
5%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少
なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも
94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、
少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少
なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少
なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少
なくとも111%、少なくとも112%、少なくとも113%、少なくとも114%、少
なくとも115%、少なくとも116%、少なくとも117%、少なくとも118%、少
なくとも119%、少なくとも120%、少なくとも121%、少なくとも122%、少
なくとも123%、少なくとも124%、少なくとも125%、少なくとも126%、少
なくとも127%、少なくとも128%、少なくとも129%、少なくとも130%、少
なくとも131%、少なくとも132%、少なくとも133%、少なくとも134%、少
なくとも135%、少なくとも136%、少なくとも137%、少なくとも138%、少
なくとも139%、少なくとも140%、少なくとも141%、少なくとも142%、少
なくとも143%、少なくとも144%、少なくとも145%、少なくとも146%、少
なくとも147%、少なくとも148%、少なくとも149%、少なくとも150%、少
なくとも151%、少なくとも152%、少なくとも153%、少なくとも154%、少
なくとも155%、少なくとも156%、少なくとも157%、少なくとも158%、少
なくとも159%、少なくとも160%、少なくとも161%、少なくとも162%、少
なくとも163%、少なくとも164%、少なくとも165%、少なくとも166%、少
なくとも167%、少なくとも168%、少なくとも169%、少なくとも170%、少
なくとも171%、少なくとも172%、少なくとも173%、少なくとも174%、少
なくとも175%、少なくとも176%、少なくとも177%、少なくとも178%、少
なくとも179%、少なくとも180%、少なくとも190%、少なくとも200%、少
なくとも210%、少なくとも220%、少なくとも230%、少なくとも240%、少
なくとも250%、少なくとも275%、少なくとも300%、少なくとも325%、少
なくとも350%、少なくとも375%、少なくとも400%、少なくとも425%、少
なくとも450%、少なくとも475%、少なくとも500%、少なくとも550%、少
なくとも600%、少なくとも650%、少なくとも700%、少なくとも750%、少
なくとも800%、少なくとも850%、少なくとも900%、少なくとも950%、少
なくとも1000%、少なくとも1001%、少なくとも1002%、少なくとも100
3%、少なくとも1004%、少なくとも1005%、少なくとも1006%、少なくとも
1007%、少なくとも1008%、少なくとも1009%、少なくとも1010%、
少なくとも1011%、少なくとも1012%、少なくとも1013%、少なくとも10
14%、少なくとも1015%、少なくとも1016%、少なくとも1017%、少なく
とも1018%、少なくとも1019%、少なくとも1020%、少なくとも1021%
、少なくとも1022%、又は少なくとも1023%低減され、ここで対象はApoE4
陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されてい
る。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの
抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、1
8ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0286】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプ
ラセボと比べて58%～1023%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及び
ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形

10

20

30

40

50

態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて58%低減され、ここで対象はAPOE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて171%低減され、ここで対象はAPOE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて1023%低減され、ここで対象はAPOE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0287】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも111%、少なくとも112%、少なくとも113%、少なくとも114%、少なくとも115%、少なくとも116%、少なくとも117%、少なくとも118%、少なくとも119%、少なくとも120%、少なくとも121%、少なくとも122%、少なくとも123%、少なくとも124%、少なくとも125%、少なくとも126%、少なくとも127%、少なくとも128%、少なくとも129%、少なくとも130%、少なくとも131%、少なくとも132%、少なくとも133%、少なくとも134%、少なくとも135%、少なくとも136%、少なくとも137%、少なくとも138%、少なくとも139%、少なくとも140%、少なくとも141%、少なくとも142%、少なくとも143%、少なくとも144%、少なくとも145%、少なくとも146%、少なくとも147%、少なくとも148%、少なくとも149%、少なくとも150%、少なくとも151%、少なくとも152%、少なくとも153%、少なくとも154%、少なくとも155%、少なくとも156%、少なくとも157%、少なくとも158%、少なく

20

30

40

50

とも159%、少なくとも160%、少なくとも161%、少なくとも162%、少なくとも163%、少なくとも164%、少なくとも165%、少なくとも166%、少なくとも167%、少なくとも168%、少なくとも169%、少なくとも170%、少なくとも171%、少なくとも172%、少なくとも173%、又は少なくとも174%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0288】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて70%～200%、例えば75%～180%又は82%～174%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも150%、例えば少なくとも160%又は170%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0289】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、治療有効量の少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば、少なくとも75%、少なくとも80%、又は少なくとも85%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも130%、例えば、少なくとも140%、少なくとも150%、少なくとも160%、又は少なくとも170%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0290】

一部の実施形態において、対象はApoE4陰性である。

【0291】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、又は少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE

10

20

30

40

50

4 陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0292】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて5%～15%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%、例えば少なくとも7%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%、例えば少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0293】

一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも2%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%、例えば少なくとも7%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも7%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

20

【0294】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、又は少なくとも72%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は

30

40

50

は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0295】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて40%~80%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも43%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも46%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%又は少なくとも72%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも43%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0296】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて7%、6%、5%、5%、3%、2%、又は1%増加し、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、又は少なくとも3%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0297】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて3%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

【0298】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくと

40

50

も63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、又は少なくとも166%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0299】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて50%～200%、例えば60%～180%又は65%～170%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも65%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも150%、例えば少なくとも160%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0300】

一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも150%、例えば少なくとも160%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも60%又は少なくとも65%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A

βプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0301】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、又は少なくとも5%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0302】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0303】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0304】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%、例えば少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

【0305】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて35%～50%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば、38%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、BAN2401以外の少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

40

【0306】

一部の実施形態において、BAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより

50

決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0307】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0308】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて50%~70%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば、55%、少なくとも57%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも59%低減され、ここで対象は少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0309】

一部の実施形態において、BAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも59%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0310】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14

％、少なくとも１５％、少なくとも１６％、少なくとも１７％、少なくとも１８％、少なくとも１９％、少なくとも２０％、少なくとも２１％、少なくとも２２％、少なくとも２３％、少なくとも２４％、少なくとも２５％、少なくとも２６％、少なくとも２７％、少なくとも２８％、少なくとも２９％、少なくとも３０％、少なくとも３１％、少なくとも３２％、少なくとも３３％、少なくとも３４％、少なくとも３５％、少なくとも３６％、少なくとも３７％、少なくとも３８％、少なくとも３９％、少なくとも４０％、少なくとも４１％、少なくとも４２％、少なくとも４３％、少なくとも４４％、又は少なくとも４５％低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも１つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも１つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を１ヵ月、６ヵ月、１２ヵ月、１８ヵ月、６０ヵ月、及び／又は６３ヵ月間投与した後に決定される。

10

【０３１１】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて５０％～７０％低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも１つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも３５％、例えば、４０％、少なくとも４２％、又は少なくとも４５％低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも１つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも４５％低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも１つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも１つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を１ヵ月、６ヵ月、１２ヵ月、１８ヵ月、６０ヵ月、及び／又は６３ヵ月間投与した後に決定される。

20

【０３１２】

一部の実施形態において、BAN2401以外の少なくとも１つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも１つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を１８ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも４５％低減される。一部の実施形態において、組成物は１０mg/kgの少なくとも１つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、２週間に１回又は月１回投与される。一部の実施形態において、少なくとも１つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

30

【０３１３】

初期アルツハイマー病を有する対象を治療することにより、治療前の重症度と比べて症状の重症度が低減する

本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象を治療する方法であって、本明細書に開示される少なくとも１つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を前記対象に投与することを含む方法が提供され、ここでアルツハイマー病に関連する少なくとも１つの症状の重症度は、治療前の同じ対象における同じ症状の重症度と比べて少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、又は９５％低減される。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている、及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象はApoE4陽性である。

40

【０３１４】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも１つの症状の重症度は少なくとも１％低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも１つの症状の重症度は少なくとも１０％低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも１つの症状の重症度は少なくとも２０％低減され

50

る。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも50%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも70%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも90%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも95%低減される。

10

【0315】

一部の実施形態において、上記に挙げる重症度の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0316】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は、ADCOMS、PET、MMSE、CDR-SB、及び／又はADAS-Cogにより決定される。

【0317】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状は、臨床的機能低下及び脳アミロイドレベルから選択される。

20

【0318】

初期アルツハイマー病を有する対象を治療する方法においては、本明細書に開示される抗A β プロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kgのBAN2401などの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。

【0319】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状は、臨床的機能低下である。

30

【0320】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状は、脳アミロイドレベルである。

【0321】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、30ヵ月、36ヵ月、42ヵ月、48ヵ月、54ヵ月、60ヵ月、63ヵ月、66ヵ月、及び／又は72ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において

40

50

、臨床的機能低下の低減は、B A N 2 4 0 1 の治療有効量を含む組成物を60ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、B A N 2 4 0 1 の治療有効量を含む組成物を63ヵ月間投与した後に決定される。

【0322】

一部の実施形態において、対象はA p o E 4 陽性である。

一部の実施形態において、対象はA p o E 4 陰性である。

【0323】

初期アルツハイマー病を有する対象を治療することにより、プラセボ治療対象における症状の重症度と比べて症状の重症度が低減する

本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象を治療する方法であって、本明細書に開示される少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を前記対象に投与することを含む方法が提供され、ここでアルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は、プラセボの投与を受けた対象における同じ症状の重症度と比べて少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は95%低減される。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている、及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、初期アルツハイマー病を有する対象はA p o E 4 陽性である。

【0324】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも1%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも10%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも50%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも70%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも90%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は少なくとも95%低減される。

【0325】

一部の実施形態において、上記に挙げる重症度の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0326】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状の重症度は、A D C O M S、P E T、M M S E、C D R－S B、及び／又はA D A S－C o gにより決定される。

【0327】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状は、臨床的機能低下及び脳アミロイドレベルから選択される。

【0328】

初期アルツハイマー病を有する対象を治療する方法においては、本明細書に開示される抗A β プロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kg

g の B A N 2 4 0 1 などの少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。

【0329】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状は、臨床的機能低下である。

【0330】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に関連する少なくとも1つの症状は、脳アミロイドレベルである。

【0331】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、又は少なくとも46%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0332】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて20%～35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて20%～30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて27%～35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したとき少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、A D C O M S により決定したとき少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0333】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗 A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、A D C O M S により決定したときプラセボと比べて少なくとも46%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの

10

20

30

40

50

少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0334】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、又は少なくとも52%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0335】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28%～33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば25%又は少なくとも28%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、又は少なくとも52%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0336】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因す

る軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

10

【0337】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0338】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28%～38%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば、25%、少なくとも28%、又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%又は少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも33%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

40

【0339】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも33%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0340】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセ

50

ボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、又は少なくとも78%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0341】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて20%～80%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて35%～78%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも52%又は少なくとも53%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも78%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0342】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一

部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも52%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0343】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0344】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて28%～38%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば、25%、少なくとも28%、又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%又は少なくとも35%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0345】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0346】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、

少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも100%、少なくとも110%、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、又は少なくとも150%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0347】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて40%~150%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて45%~145%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて45%~55%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したとき少なくとも47%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0348】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも120%又は少なくとも140%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも47%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0349】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも56%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、又は少なくとも58%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

20

【0350】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて50%～70%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば、52%、少なくとも55%、又は少なくとも58%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも58%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

【0351】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも58%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

40

【0352】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なく

50

とも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0353】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて30%～50%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば、38%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0354】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0355】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、又は少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0356】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて20%～60%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて25%～60%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて25%～50%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したとき少なくとも25%、例えば少なくとも26%又は少なくとも28%低減される。

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したとき少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも38%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0357】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば少なくとも25%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0358】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、又は少なくとも14%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0359】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて10%～20%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%、例えば、10%、少なくとも12%、又は少なくとも14%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも14%低減され、ここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0360】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも14%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0361】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、又は少なくとも51%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0362】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて40%～60%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%、例えば、48%、少なくとも50%、又は少なくとも51%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも51%低減され、ここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0363】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも51%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0364】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、30ヵ月、36ヵ月、42ヵ月、48ヵ月、54ヵ月、60ヵ月、63ヵ月、66ヵ月、及び／又は72ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0365】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施

形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を60ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0366】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物の投与後に決定される。

【0367】

一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、7ヵ月、8ヵ月、9ヵ月、10ヵ月、11ヵ月、12ヵ月、13ヵ月、14ヵ月、15ヵ月、16ヵ月、17ヵ月、18ヵ月、19ヵ月、20ヵ月、21ヵ月、22ヵ月、23ヵ月、24ヵ月、30ヵ月、36ヵ月、42ヵ月、48ヵ月、54ヵ月、60ヵ月、63ヵ月、66ヵ月、及び／又は72ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を1ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を60ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下の低減は、BAN2401の治療有効量を含む組成物を63ヵ月間投与した後に決定される。

20

30

【0368】

一部の実施形態において、対象はApoE4陽性である。

【0369】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少

40

50

なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、又は少なくとも74%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0370】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて60%～80%、例えば63%～74%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%、例えば少なくとも63%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも67%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも74%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。

【0371】

一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも63%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0372】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76

％、少なくとも77％、少なくとも78％、少なくとも79％、少なくとも80％、少なくとも81％、少なくとも82％、少なくとも83％、少なくとも84％、少なくとも85％、少なくとも86％、少なくとも87％、少なくとも88％、少なくとも89％、少なくとも90％、少なくとも91％、少なくとも92％、少なくとも93％、少なくとも94％、少なくとも95％、少なくとも96％、少なくとも97％、少なくとも98％、少なくとも99％、少なくとも100％、少なくとも101％、少なくとも102％、少なくとも103％、少なくとも104％、少なくとも105％、少なくとも106％、少なくとも107％、少なくとも108％、少なくとも109％、少なくとも110％、少なくとも115％、少なくとも120％、少なくとも125％、少なくとも130％、少なくとも135％、少なくとも140％、少なくとも145％、少なくとも150％、少なくとも155％、少なくとも160％、少なくとも165％、少なくとも170％、少なくとも175％、少なくとも180％、少なくとも185％、少なくとも190％、少なくとも195％、少なくとも200％、少なくとも205％、少なくとも210％、少なくとも215％、少なくとも220％、少なくとも225％、少なくとも230％、少なくとも235％、少なくとも240％、少なくとも245％、少なくとも250％、少なくとも255％、少なくとも260％、少なくとも265％、少なくとも270％、少なくとも275％、少なくとも280％、少なくとも290％、少なくとも295％、少なくとも300％、少なくとも305％、少なくとも310％、少なくとも315％、少なくとも320％、少なくとも325％、少なくとも330％、又は少なくとも331％低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0373】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて70％～400％、例えば80％～350％低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70％、例えば、少なくとも75％、少なくとも80％、又は少なくとも84％低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも84％低減される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも80％、例えば少なくとも90％又は少なくとも100％低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも300％、例えば少なくとも330％低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0374】

一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも300％低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも80％、例えば少なくとも90％又は少なくとも100％低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少な

くとも70%、例えば、少なくとも75%、少なくとも80%、又は少なくとも84%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも84%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0375】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、又は少なくとも87%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0376】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて35%~150%、例えば40%~100%又は45%~90%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも45%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも60%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%低減され、ここで対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0377】

一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%

又は少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0378】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0379】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて30%～70%、例えば38%～59%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は少なくとも38%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%、例えば少なくとも50%又は少なくとも53%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物

10

20

30

40

50

を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0380】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性と診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%、例えば少なくとも50%又は少なくとも55%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0381】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、少なくとも170%、少なくとも175%、少なくとも180%、少なくとも185%、少なくとも190%、少なく

10

20

30

40

50

とも195%、少なくとも200%、少なくとも205%、少なくとも210%、又は少なくとも211%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0382】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも110%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも110%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%又は少なくとも75%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0383】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少

10

20

30

40

50

なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、少なくとも170%、少なくとも175%、少なくとも180%、少なくとも185%、少なくとも190%、少なくとも195%、少なくとも200%、少なくとも205%、少なくとも210%、又は少なくとも211%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0384】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて40%～300%、例えば45%～250%又は50%～250%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも50%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも60%、例えば、少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも150%又は少なくとも200%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0385】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも100%、例えば少なくとも150%又は少なくとも200%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性と診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも50%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば、少なくとも60%、少なくとも70%、又は少なくとも75%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0386】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なく

10

20

30

40

50

とも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、又は少なくとも45%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0387】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて20%～90%、例えば25%～80%又は30%～75%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも25%、例えば少なくとも30%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも30%、例えば少なくとも35%又は40%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は45%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

30

【0388】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、治療有効量の少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性と診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも20%、例えば少なくとも25%又は少なくとも30%低減される。一部の実施形態において、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

40

【0389】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセ

50

ボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも111%、少なくとも112%、少なくとも113%、少なくとも114%、少なくとも115%、少なくとも116%、少なくとも117%、少なくとも118%、又は少なくとも119%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0390】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて76%～119%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて76%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて113%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて119%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0391】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少

10

20

30

40

50

50

も1007%、少なくとも1008%、少なくとも1009%、少なくとも1010%、少なくとも1011%、少なくとも1012%、少なくとも1013%、少なくとも1014%、少なくとも1015%、少なくとも1016%、少なくとも1017%、少なくとも1018%、少なくとも1019%、少なくとも1020%、少なくとも1021%、少なくとも1022%、又は少なくとも1023%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0392】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて58%～1023%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて58%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて171%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて1023%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0393】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なく

10

20

30

40

50

とも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも111%、少なくとも112%、少なくとも113%、少なくとも114%、少なくとも115%、少なくとも116%、少なくとも117%、少なくとも118%、少なくとも119%、少なくとも120%、少なくとも121%、少なくとも122%、少なくとも123%、少なくとも124%、少なくとも125%、少なくとも126%、少なくとも127%、少なくとも128%、少なくとも129%、少なくとも130%、少なくとも131%、少なくとも132%、少なくとも133%、少なくとも134%、少なくとも135%、少なくとも136%、少なくとも137%、少なくとも138%、少なくとも139%、少なくとも140%、少なくとも141%、少なくとも142%、少なくとも143%、少なくとも144%、少なくとも145%、少なくとも146%、少なくとも147%、少なくとも148%、少なくとも149%、少なくとも150%、少なくとも151%、少なくとも152%、少なくとも153%、少なくとも154%、少なくとも155%、少なくとも156%、少なくとも157%、少なくとも158%、少なくとも159%、少なくとも160%、少なくとも161%、少なくとも162%、少なくとも163%、少なくとも164%、少なくとも165%、少なくとも166%、少なくとも167%、少なくとも168%、少なくとも169%、少なくとも170%、少なくとも171%、少なくとも172%、少なくとも173%、又は少なくとも174%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0394】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて70%～200%、例えば75%～180%又は82%～174%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも150%、例えば少なくとも160%又は170%低減され、ここで対象はApoE4陽性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0395】

一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、治療有効量の少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば、少なくとも75%、少なくとも80%、又は少なくとも85%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも130%、例えば、少なくとも140%、少なくとも150%、少なくとも160%、又は少なくとも170%低減される。一部の実施形態において、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されているApoE4陽性対象の臨床的

10

20

30

40

50

機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%、少なくとも75%、又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0396】

一部の実施形態において、対象はApoE4陰性である。

【0397】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、又は少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0398】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて5%~15%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%、例えば少なくとも7%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%、例えば少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0399】

一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも2%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%、例えば少なくとも7%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも7%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0400】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%

10

20

30

40

50

、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、又は少なくとも72%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

【0401】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて40%～80%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば少なくとも40%又は少なくとも43%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも40%、例えば少なくとも45%又は少なくとも46%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも65%、例えば少なくとも70%又は少なくとも72%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも43%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0402】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて7%、6%、5%、5%、3%、2%、又は1%増加し、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、又は少なくとも3%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

30

【0403】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて3%低減され、ここで対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、又は

40

50

少なくとも26%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0404】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて15%～26%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて15%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて26%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0405】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも100%、少なくとも101%、少なくとも102%、少なくとも103%、少なくとも104%、少なくとも105%、少なくとも106%、少なくとも107%、少なくとも108%、少なくとも109%、少なくとも110%、少なくとも115%、少なくとも120%、少なくとも125%、少なくとも130%、少なくとも135%、少なくとも140%、少なくとも145%、少なくとも150%、少なくとも155%、少なくとも160%、少なくとも165%、又は少なくとも166%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態

10

20

30

40

50

において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0406】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて50%～200%、例えば60%～180%又は65%～170%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも55%又は少なくとも65%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも150%、例えば少なくとも160%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0407】

一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を6ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも150%、例えば少なくとも160%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも70%、例えば少なくとも75%又は少なくとも80%低減される。一部の実施形態において、ApoE4陰性対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-Cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば少なくとも60%又は少なくとも65%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0408】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、又は少なくとも5%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0409】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも5%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ

10

20

30

40

50

月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0410】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

10

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも10%、例えば少なくとも12%低減され、ここで対象はApoE4陰性であり、及びここで対象は、軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0411】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて35%～50%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例えば、38%、少なくとも40%、又は少なくとも41%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、BAN2401以外の少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

20

【0412】

一部の実施形態において、少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADCOMSにより決定したときプラセボと比べて少なくとも41%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

30

【0413】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少

40

50

なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0414】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて50%～70%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも50%、例えば、55%、少なくとも57%、又は少なくとも59%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも59%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0415】

一部の実施形態において、BAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて少なくとも59%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0416】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、又は少なくとも45%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後に決定される。

【0417】

一部の実施形態において、臨床的機能低下は、ADAS-cogにより決定したときプラセボと比べて50%～70%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも35%、例

例えば、40%、少なくとも42%、又は少なくとも45%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、臨床的機能低下は、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%低減され、ここで対象はBAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない。一部の実施形態において、上記に挙げる臨床的機能低下の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を1ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、60ヵ月、及び／又は63ヵ月間投与した後決定される。

【0418】

一部の実施形態において、BAN2401以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象の臨床的機能低下は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後、CDR-SBにより決定したときプラセボと比べて少なくとも45%低減される。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0419】

アルツハイマー病の発症の予防及び／又は遅延

本明細書にはまた、ApoE4陽性対象におけるアルツハイマー病の発症を予防し及び／又は遅延させる方法も提供される。一部の実施形態において、前記方法は、対象の脳アミロイドレベルを決定すること、及び次に、対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む。

【0420】

一部の実施形態において、本方法は、対象の投与後脳アミロイドレベルを測定することを更に含む。

【0421】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルを決定することを更に含む。

【0422】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液ニューログラニンレベルを決定することを更に含む。

【0423】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルを決定することを更に含む。

【0424】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳アミロイドレベルが第2の所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0425】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後に対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを下回るまで対象の脳アミロイドレベルをモニタすることを更に含む。

【0426】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0427】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液ニューログラニンレベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0428】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後ニューロフィラメント軽鎖が所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

10

20

30

40

50

【0429】

一部の実施形態において、前記方法は、少なくとも1つの追加的な治療剤を投与することを更に含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの追加的な治療剤は、BACE阻害薬、 γ セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ調節薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチド生成阻害薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチドレベルを低下させる薬剤、及びこれらの組み合わせから選択される。一部の実施形態において、少なくとも1つの追加的な治療剤はBACE阻害薬である。一部の実施形態において、BACE阻害薬は、CNP520、BI-1181181、LY2886721、LY3202626、PF-06751979、RG7129、アタベセスタット、エレンベセスタット、ラナベセスタット、及びベルベセスタットから選択される。一部の実施形態において、BACE阻害薬はエレンベセスタットである。

10

【0430】

初期アルツハイマー病を有する対象の脳アミロイドレベルを低減する方法においては、本明細書に開示される抗A β プロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kgのBAN2401などの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。

20

【0431】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2041である。

【0432】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の対象がアミロイド陰性になる。

30

40

【0433】

50

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき75%~100%、例えば80%~100%又は85%~100%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき100%の対象がアミロイド陰性になる。

【0434】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミロイド陰性である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の対象がアミロイド陰性である。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0435】

一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳アミロイドレベルと比べて投与後に脳アミロイドレベルが低減する。一部の実施形態において、脳アミロイドレベルは、前記投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる脳アミロイドレベルの低減はアミロイドPET画像の視覚的読影により決定され、PET標準取込み値比(SUVr値)として表される。

【0436】

一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくと

10

20

30

40

50

も1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも-0.10、少なくとも-0.15、少なくとも-0.20、少なくとも-0.25、少なくとも-0.30、少なくとも-0.35、少なくとも-0.40、少なくとも-0.45、少なくとも-0.50、少なくとも-0.55、少なくとも-0.60、少なくとも-0.65、少なくとも-0.70、少なくとも-0.75、少なくとも-0.80、少なくとも-0.85、少なくとも-0.90、又は少なくとも-0.95の低減となる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前における脳アミロイドレベルからの対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、-0.20~-0.30の低減となる。

【0437】

一部の実施形態において、皮質全域平均値を全小脳参照値と比較して、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前における脳アミロイドレベルからの対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、少なくとも-0.20、例えば少なくとも-0.25の低減となる。一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、投与前の対象のPET SUVr値と比べて少なくとも-0.25、例えば少なくとも-0.30の低減となる。

【0438】

一部の実施形態において、脳内のアミロイドの低減は、脳A β アミロイドの放射性トレーサーの結合を用いてPETで可視化したイメージングにより決定される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与前における対象のレベルからの調整後平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、少なくとも-50、例えば少なくとも-55又は少なくとも-59センチロイドである。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与前における対象のレベルからの調整後平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、少なくとも-60、例えば少なくとも-65又は少なくとも-70センチロイドである。

【0439】

一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳脊髄液A β_{1-42} レベルと比べて脳脊髄液A β_{1-42} レベルが低減する。一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳脊髄液A β_{1-42} レベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少

10

20

30

40

50

なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベルの低減が生じる。

【0440】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて-0.20~-0.45、例えば-0.25~-0.35の脳アミロイドレベル低減が生じる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも-0.25の脳アミロイドレベル低減が生じる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも0.30の脳アミロイドレベル低減が生じる。

【0441】

また、本明細書には、ApoE4陽性対象におけるアルツハイマー病の発症を予防し及び／又は遅延させる別の方法も提供される。一部の実施形態において、前記方法は、対象の脳アミロイドレベルを決定すること、及び次に、対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と、BACE阻害薬、 γ セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ調節薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチド生成阻害薬、及び前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチドレベルを低下させる薬剤から選択される少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを投与することを含む。

【0442】

一部の実施形態において、本方法は、対象の投与後脳アミロイドレベルを測定することを更に含む。

【0443】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルを決定することを更に含む。

【0444】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液ニューログラニンレベルを決定することを更に含む。

【0445】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルを決定することを更に含む。

【0446】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳アミロイドレベルが第2の所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と、BACE阻害薬、 γ セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ調節薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチド生成阻害薬、及び前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチドレベルを低下させる薬剤から選択される少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを投与することを更に含む。

【0447】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

10

20

30

40

50

【0448】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液ニューログラニンレベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0449】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0450】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後に対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを下回るまで対象の脳アミロイドレベルをモニタすることを更に含む。

【0451】

一部の実施形態において、前記方法は、少なくとも1つの追加的な治療剤を投与することを更に含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの追加的な治療剤は、BACE阻害薬、 γ セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ調節薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチド生成阻害薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチドレベルを低下させる薬剤、及びこれらの組み合わせから選択される。

【0452】

一部の実施形態において、少なくとも1つの追加的な治療剤はBACE阻害薬である。一部の実施形態において、BACE阻害薬はエレンベセスタットである。

【0453】

初期アルツハイマー病を有する対象の脳アミロイドレベルを低減する方法においては、本明細書に開示される抗A β プロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg、又は10mg/kgのBAN2401などの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。

【0454】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2041である。

【0455】

一部の実施形態において、少なくとも1つの治療剤はBACE阻害薬である。一部の実施形態において、BACE阻害薬はエレンベセスタットである。

【0456】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なく

10

20

30

40

50

とも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の対象がアミロイド陰性になる。

【0457】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき75%~100%、例えば80%~100%又は85%~100%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき100%の対象がアミロイド陰性になる。

【0458】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを12ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミロイド陰性である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを18ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の対象がアミロイド陰性である。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0459】

一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳アミロイドレベルと比べて投与後に脳アミロイドレベルが低減する。一部の実施形態において、脳アミロイドレベルは、前記投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも6

10

20

30

40

50

6%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる脳アミロイドレベルの低減はアミロイドPET画像の視覚的読影により決定され、PET標準取込み値比(SUVr値)として表される。

10

【0460】

一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも-0.10、少なくとも-0.15、少なくとも-0.20、少なくとも-0.25、少なくとも-0.30、少なくとも-0.35、少なくとも-0.40、少なくとも-0.45、少なくとも-0.50、少なくとも-0.55、少なくとも-0.60、少なくとも-0.65、少なくとも-0.70、少なくとも-0.75、少なくとも-0.80、少なくとも-0.85、少なくとも-0.90、又は少なくとも-0.95の低減となる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前における脳アミロイドレベルからの対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、-0.20~-0.30の低減となる。

20

【0461】

一部の実施形態において、皮質全域平均値を全小脳参照値と比較して、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前における脳アミロイドレベルからの対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを12ヵ月間投与した後に、少なくとも-0.20、例えば少なくとも-0.25の低減となる。一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを18ヵ月間投与した後に、投与前の対象のPET SUVr値と比べて少なくとも-0.25、例えば少なくとも-0.30の低減となる。

30

【0462】

一部の実施形態において、脳内のアミロイドの低減は、脳Aβアミロイドの放射性トレーサーの結合を用いてPETで可視化したイメージングにより決定される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前における対象のレベルからの調整後平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを12ヵ月間投与した後に、少なくとも-50、例えば少なくとも-55又は少なくとも-59センチロイドである。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与前における対象のレベルからの調整後平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを18ヵ月間投与した後に、少なくとも-60、例えば少なくとも-65又は少なくとも-70センチロイドである。

40

【0463】

一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳脊髄液Aβ₁₋₄₂レベルと比べて脳脊髄液Aβ₁₋₄₂レベルが低減する。一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳脊髄液Aβ₁₋₄₂レベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%

50

、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベルの低減が生じる。

【0464】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前の脳アミロイドレベルと比べて-0.20~-0.45、例えば-0.25~-0.35の脳アミロイドレベル低減が生じる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも-0.25の脳アミロイドレベル低減が生じる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも0.30の脳アミロイドレベル低減が生じる。

【0465】

アルツハイマー病の発症の予防及び／又は遅延

また、本明細書には、対象におけるアルツハイマー病の発症を予防し及び／又は遅延させる方法も提供される。一部の実施形態において、対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、本方法は、対象の脳アミロイドレベルを決定すること、及び次に、対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を投与することを含む。

【0466】

一部の実施形態において、本方法は、対象の投与後脳アミロイドレベルを測定することを更に含む。

【0467】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液 $A\beta_{1-42}$ レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルを決定することを更に含む。

【0468】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液ニューログラニンレベルを決定することを更に含む。

【0469】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルを決定することを更に含む。

【0470】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳アミロイドレベルが第2の所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0471】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後に対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを下回るまで対象の脳アミロイドレベルをモニタすることを更に含む。

【0472】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液 $A\beta_{1-42}$ レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0473】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液ニューログラニンレベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0474】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後ニューロフィラメント軽鎖が所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0475】

一部の実施形態において、前記方法は、少なくとも1つの追加的な治療剤を投与することを更に含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの追加的な治療剤は、BACE阻害薬、 γ セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ調節薬、前記少なくとも1つの抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体以外の $A\beta$ ペプチド生成阻害薬、前記少なくとも1つの抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体以外の $A\beta$ ペプチドレベルを低下させる薬剤、及びこれらの組み合わせから選択される。一部の実施形態において、少なくとも1つの追加的な治療剤はBACE阻害薬である。一部の実施形態において、BACE阻害薬は、CNP520、BI-1181181、LY2886721、LY3202626、PF-06751979、RG7129、アタベセスタット、エレンベセスタット、ラナベセスタット、及びベルベセスタットから選択される。一部の実施形態において、BACE阻害薬はエレンベセスタットである。

【0476】

初期アルツハイマー病を有する対象の脳アミロイドレベルを低減する方法においては、本明細書に開示される抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として 2.5 mg/kg 、 5 mg/kg 、 7.5 mg/kg 、又は 10 mg/kg のBAN2401などの少なくとも1つの抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。

【0477】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体はBAN2041である。

【0478】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗 $A\beta$ プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも1%、

10

20

30

40

50

少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、
少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、
少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なく
とも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも2
0%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少
なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なく
とも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、
少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なく
とも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%
、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少な
くとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51
%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少な
くとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも6
0%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少
なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なく
とも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、
少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なく
とも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%
、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少な
くとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91
%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少な
くとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%
の対象がアミロイド陰性になる。

10

20

【0479】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物
の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき75%~100%
、例えば80%~100%又は85%~100%の対象がアミロイド陰性になる。一部の
実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与に
より、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば
少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態
において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、ア
ミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき100%の対象がアミロイド陰性にな
る。

30

【0480】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量
を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定
したとき少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミ
ロイド陰性である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル
抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚
的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば、少なくとも80%、少なくとも8
5%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の対象がアミロイド陰性である。一部の
実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル
抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なく
とも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

40

【0481】

一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳アミロイドレベルと比べて投与後
に脳アミロイドレベルが低減する。一部の実施形態において、脳アミロイドレベルは、前
記投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3
%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8
%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なく

50

とも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる脳アミロイドレベルの低減はアミロイドPET画像の視覚的読影により決定され、PET標準取込み値比(SUVr値)として表される。

【0482】

一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも-0.10、少なくとも-0.15、少なくとも-0.20、少なくとも-0.25、少なくとも-0.30、少なくとも-0.35、少なくとも-0.40、少なくとも-0.45、少なくとも-0.50、少なくとも-0.55、少なくとも-0.60、少なくとも-0.65、少なくとも-0.70、少なくとも-0.75、少なくとも-0.80、少なくとも-0.85、少なくとも-0.90、又は少なくとも-0.95の低減となる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前における脳アミロイドレベルからの対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、-0.20~-0.30の低減となる。

【0483】

一部の実施形態において、皮質全域平均値を全小脳参照値と比較して、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前における脳アミロイドレベルからの対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、少なくとも-0.20、例えば少なくとも-0.25の低減となる。一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、投与前の対象のPET SUVr値と比べて少なくとも-0.25、例えば少なくとも-0.30の低減となる。

【0484】

一部の実施形態において、脳内のアミロイドの低減は、脳Aβアミロイドの放射性トレーサーの結合を用いてPETで可視化したイメージングにより決定される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与前における対象のレベルからの調整後平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を12ヵ月間投与した後に、少なくとも-50、例えば少なくとも-55又は少なくとも-59センチロイドである。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物

の投与前における対象のレベルからの調整後平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を18ヵ月間投与した後に、少なくとも-60、例えば少なくとも-65又は少なくとも-70センチロイドである。

【0485】

一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳脊髄液A β_{1-42} レベルと比べて脳脊髄液A β_{1-42} レベルが低減する。一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳脊髄液A β_{1-42} レベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の脳脊髄液A β_{1-42} レベルの低減が生じる。

【0486】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて-0.20~-0.45、例えば-0.25~-0.35の脳アミロイドレベル低減が生じる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも-0.25の脳アミロイドレベル低減が生じる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも0.30の脳アミロイドレベル低減が生じる。

【0487】

また、本明細書には、対象におけるアルツハイマー病の発症を予防し及び／又は遅延させる別の方法も提供される。一部の実施形態において、対象はApoE4陽性である。一部の実施形態において、対象はApoE4陰性である。一部の実施形態において、前記方法は、対象の脳アミロイドレベルを決定すること、及び次に、対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と、BACE阻害薬、 γ セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ調節薬

、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチド生成阻害薬、及び前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチドレベルを低下させる薬剤から選択される少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを投与することを含む。

【0488】

一部の実施形態において、本方法は、対象の投与後脳アミロイドレベルを測定することを更に含む。

【0489】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液A β_{1-42} レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルを決定することを更に含む。

【0490】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液ニューログラニンレベルを決定することを更に含む。

【0491】

一部の実施形態において、本方法は、脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルを決定することを更に含む。

【0492】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳アミロイドレベルが第2の所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と、BACE阻害薬、 γ セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ調節薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチド生成阻害薬、及び前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチドレベルを低下させる薬剤から選択される少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを投与することを更に含む。

【0493】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液A β_{1-42} レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0494】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液ニューログラニンレベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0495】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後脳脊髄液ニューロフィラメント軽鎖レベルが所定レベルを上回る場合に組成物を投与することを更に含む。

【0496】

一部の実施形態において、前記方法は、投与後に対象の脳アミロイドレベルが第1の所定レベルを下回るまで対象の脳アミロイドレベルをモニタすることを更に含む。

【0497】

一部の実施形態において、前記方法は、少なくとも1つの追加的な治療剤を投与することを更に含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの追加的な治療剤は、BACE阻害薬、 γ セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ調節薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチド生成阻害薬、前記少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体以外のA β ペプチドレベルを低下させる薬剤、及びこれらの組み合わせから選択される。

【0498】

一部の実施形態において、少なくとも1つの追加的な治療剤はBACE阻害薬である。一部の実施形態において、BACE阻害薬はエレンベセスタットである。

【0499】

初期アルツハイマー病を有する対象の脳アミロイドレベルを低減する方法においては、本明細書に開示される抗A β プロトフィブリル抗体、その治療的に許容可能な量、その投与レジメン、及びそれを含む組成物のいずれが使用されてもよい。例えば、一部の実施形態において、対象の体重を基準として2.5mg/kg、5mg/kg、7.5mg/kg

10

20

30

40

50

g、又は10mg/kgのBAN2401などの少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物が、対象に週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、又は月1回投与される。

【0500】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体はBAN2041である。

【0501】

一部の実施形態において、少なくとも1つの治療剤はBACE阻害薬である。一部の実施形態において、BACE阻害薬はエレンベセスタットである。

【0502】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の対象がアミロイド陰性になる。

【0503】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき75%~100%、例えば80%~100%又は85%~100%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミロイド陰性になる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき100%の対象がアミロイド陰性になる。

【0504】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを12ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例え

10

20

30

40

50

ば少なくとも80%又は少なくとも85%の対象がアミロイド陰性である。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを18ヵ月間投与した後に、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき少なくとも75%、例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の対象がアミロイド陰性である。一部の実施形態において、組成物は10mg/kgの少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含み、2週間に1回又は月1回投与される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体はBAN2401である。

【0505】

一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳アミロイドレベルと比べて投与後に脳アミロイドレベルが低減する。一部の実施形態において、脳アミロイドレベルは、前記投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%低減される。一部の実施形態において、上記に挙げる脳アミロイドレベルの低減はアミロイドPET画像の視覚的読影により決定され、PET標準取込み値比(SUVr値)として表される。

【0506】

一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも-0.10、少なくとも-0.15、少なくとも-0.20、少なくとも-0.25、少なくとも-0.30、少なくとも-0.35、少なくとも-0.40、少なくとも-0.45、少なくとも-0.50、少なくとも-0.55、少なくとも-0.60、少なくとも-0.65、少なくとも-0.70、少なくとも-0.75、少なくとも-0.80、少なくとも-0.85、少なくとも-0.90、又は少なくとも-0.95の低減となる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前における脳アミロイドレベルからの対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、-0.20~-0.30の低減となる。

【0507】

一部の実施形態において、皮質全域平均値を全小脳参照値と比較して、少なくとも1つ

10

20

30

40

50

の抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前における脳アミロイドレベルからの対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを12ヵ月間投与した後に、少なくとも-0.20、例えば少なくとも-0.25の低減となる。一部の実施形態において、対象のPET SUVr値の調整後平均変化量は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを18ヵ月間投与した後に、投与前の対象のPET SUVr値と比べて少なくとも-0.25、例えば少なくとも-0.30の低減となる。

【0508】

一部の実施形態において、脳内のアミロイドの低減は、脳A β アミロイドの放射性トレーサーの結合を用いてPETで可視化したイメージングにより決定される。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前における対象のレベルからの調整後平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを12ヵ月間投与した後に、少なくとも-50、例えば少なくとも-55又は少なくとも-59センチロイドである。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与前における対象のレベルからの調整後平均変化量の低減は、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物とを18ヵ月間投与した後に、少なくとも-60、例えば少なくとも-65又は少なくとも-70センチロイドである。

【0509】

一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳脊髄液A β_{1-42} レベルと比べて脳脊髄液A β_{1-42} レベルが低減する。一部の実施形態において、本方法により、投与前の脳脊髄液A β_{1-42} レベルと比べて少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、少なくとも11%、少なくとも12%、少なくとも13%、少なくとも14%、少なくとも15%、少なくとも16%、少なくとも17%、少なくとも18%、少なくとも19%、少なくとも20%、少なくとも21%、少なくとも22%、少なくとも23%、少なくとも24%、少なくとも25%、少なくとも26%、少なくとも27%、少なくとも28%、少なくとも29%、少なくとも30%、少なくとも31%、少なくとも32%、少なくとも33%、少なくとも34%、少なくとも35%、少なくとも36%、少なくとも37%、少なくとも38%、少なくとも39%、少なくとも40%、少なくとも41%、少なくとも42%、少なくとも43%、少なくとも44%、少なくとも45%、少なくとも46%、少なくとも47%、少なくとも48%、少なくとも49%、少なくとも50%、少なくとも51%、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の脳脊髄液A β_{1-42} レベルの低減が生じる。

【0510】

一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前の脳アミロイドレベルと比べて-0.20~-0.45、例えば-0.25~-0.35の脳アミロイドレベル低減が生じる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物の投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも-0.25の脳アミロイドレベル低減が生じる。一部の実施形態において、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与により、アミロイドPET画像の視覚的読影により決定したとき、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体を含む組成物と少なくとも1つの治療剤の治療有効量を含む組成物との投与前の脳アミロイドレベルと比べて少なくとも0.30の脳アミロイドレベル低減が生じる。

10

【0511】

有害事象

一部の実施形態では、本明細書に提供される方法によって1つ以上の重篤有害事象が発生することはない。一部の実施形態では、本明細書に提供される方法により、グレード5未満の重症度、グレード4未満の重症度、グレード3未満の重症度、グレード2未満の重症度、及び／又はグレード1未満の重症度の1つ以上の重篤有害事象が生じる。一部の実施形態において、対象は、グレード1未満の重症度であるため、1つ以上の有害事象を訴えない。

20

【0512】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法により、1%未満、2%未満、3%未満、4%未満、5%未満、6%未満、7%未満、8%未満、9%未満、10%未満、11%未満、12%未満、13%未満、14%未満、15%未満、16%未満、17%未満、18%未満、19%未満、又は20%未満の対象に重篤有害事象が生じる。

【0513】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法により、1%未満、2%未満、3%未満、4%未満、5%未満、6%未満、7%未満、8%未満、9%未満、又は10%未満の対象に血管原性浮腫が生じる。

30

【0514】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法により、1%未満、2%未満、3%未満、4%未満、5%未満、6%未満、7%未満、8%未満、9%未満、10%未満、12%未満、13%未満、14%未満、又は15%未満のApoE4陽性対象に血管原性浮腫が生じる。

【0515】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法により、15%未満のApoE4陽性対象に血管原性浮腫が生じる。

40

【0516】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法により、1%未満、2%未満、3%未満、4%未満、5%未満、6%未満、7%未満、8%未満、9%未満、又は10%未満のApoE4陰性対象に血管原性浮腫が生じる。

【0517】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法により、10%未満のApoE4陰性対象に血管原性浮腫が生じる。

【0518】

本明細書において参照される論文及び特許文献の内容は、全体として参照により本明細書に援用される。

50

【実施例】

【0519】

実施例1：初期アルツハイマー病を有する対象の治療

アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害—中程度の可能性及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有する年齢50歳以上90歳以下の範囲の男性及び女性の両方の対象が、スクリーニングによって治療に適格とされた。854例の対象を治療に関して無作為化した。

【0520】

本試験は無作為化前段階及び無作為化段階からなった。

【0521】

無作為化前段階

この段階は最長60日間に及び、スクリーニング期間及びベースライン期間からなった。スクリーニング期間において、対象を適格性判定基準に基づき評価した。対象が適格と見なされた場合、その対象はベースライン期間に進んだ。

【0522】

ベースライン期間において、臨床検査（例えば、血液検査（例えば、ApoE4状態の決定用）等）、安全性核磁気共鳴画像法（MRI）分析、アミロイドPET評価（例えば、アミロイドPET画像の視覚的読影）、及び対象の同意が得られた場合には脳脊髄液（バイオマーカー分析用）を含め、幾つもの分析を実施した。対象の追加的な臨床検査には、MMSE、CDR、ADAS-Cog、及びFAQが含まれた。

【0523】

無作為化段階

無作為化段階は18カ月の治療期間及び3カ月のフォローアップ期間からなった。対象を以下のレジメンのうちの1つに無作為化した：

—プラセボ；

—2.5mg/kg BAN2401を含む組成物、2週間に1回；

—5mg/kg BAN2401を含む組成物、2週間に1回；

—10mg/kg BAN2401を含む組成物、2週間に1回；

—5mg/kg BAN2401を含む組成物、月1回；又は

—10mg/kg BAN2401を含む組成物、月1回。

【0524】

全ての対象に2週間毎に約60分間静脈内注入を投与した。BAN2401は、ターミナル0.22µmインラインフィルタを備える注入システムを使用して、標準生理食塩水中で60分間静脈内注入として投与した。全ての対象が隔週で注入を受け、BAN2401を毎月投与する対象はBAN2401と交互にプラセボを注入した。

【0525】

対象は全て、認知機能、安全性、薬物動態パラメータ、安全性MRI、体積MRI及びかかる分析への対象の同意が得られた場合には脳脊髄液分析に基づき評価した。追加的な臨床評価には、MMSE、CDR、ADAS-cog、及びFAQが含まれた。

【0526】

治療は、18カ月、対象による要請、主治医及び／又はデータ安全性監視委員会の要請、及び／又は治療の中止を妥当とする1つ以上の有害事象の発生のうちいずれか最も遅い時点で終了した。

【0527】

治療の終了後、対象をベースライン期間及び無作為化段階のとおり判定した。

【0528】

製剤

BAN2401は、単回使用10mLバイアルに、10mg/mLを含有する注射用の滅菌澄明溶液として供給された（合計100mg／バイアル）。この薬物製品は、25mMクエン酸ナトリウム、125mM塩化ナトリウム、0.02%（w／v）ポリソルベ-

10

20

30

40

50

ト 80 中に製剤化され、pH は 5.7 と決定された。

【0529】

試験エンドポイント

主要な研究目的には、(1) アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害 (MCI) - 中程度の可能性又は軽度アルツハイマー病型認知症として定義される初期アルツハイマー病 (EAD) を有する対象において治療 12 カ月時点でアルツハイマー病複合スコア (ADCOMS) に関する BAN2401 についての ED₉₀ (プロトコルに定義されるとおり) を確立することにより、プラセボと比較した BAN2401 の有効性を判定すること；及び (2) 初期アルツハイマー病を有する対象において BAN2401 の 3 用量及び 2 用量レジメンの安全性及び忍容性を評価することが含まれた。

【0530】

重要な副次目的には、以下が含まれた：

- ・ 初期アルツハイマー病を有する対象において治療 18 カ月時点でプラセボと比較して BAN2401 が PET により測定したときの脳アミロイド病態生理に及ぼす効果を判定する；

- ・ 初期アルツハイマー病を有する対象において治療 18 カ月時点でプラセボと比較して BAN2401 が ADCOMS に及ぼす有効性を判定する；

- ・ 初期アルツハイマー病を有する対象において治療 18 カ月時点でプラセボと比較して BAN2401 が臨床的認知症評価 - 項目合計値 (CDR-SB) に及ぼす有効性を判定する；

- ・ 18 カ月時点で EAD を有する対象においてプラセボと比較して BAN2401 がアルツハイマー病評価尺度 - 認知機能下位尺度 (ADAS-cog) に及ぼす有効性を判定する；

- ・ 以下の評価：ADCOMS、CDR-SB、及び ADAS-cog に関して MCI 及び軽度 AD 認知症を有する対象の中で別々に 18 カ月時点でプラセボと比較して BAN2401 が臨床状態に及ぼす効果を判定する；

- ・ 初期アルツハイマー病を有する対象において治療 18 カ月時点でプラセボと比較して BAN2401 が脳脊髄液バイオマーカー ($A\beta_{1-42}$ 、 τ -タウ、及び p-タウ) に及ぼす効果を判定する；及び

- ・ 初期アルツハイマー病を有する対象において治療 18 カ月時点でプラセボと比較して BAN2401 が体積核磁気共鳴画像法 (vMRI) を用いた総海馬体積に及ぼす効果を判定する。

【0531】

【表 1】

表 1. 治療レジメン登録。

曝露時間 (月)	プラセボ (N = 245)	隔週 2.5 mg/kg (N = 52)	毎月 5 mg/kg (N = 51)	隔週 5 mg/kg (N = 92)	毎月 10 mg/kg (N = 253)	隔週 10 mg/kg (N = 161)	合計 (N = 609)
n	245	52	51	92	253	161	609
平均値	15.55	15.01	16.44	15.21	13.95	12.03	13.93
対象月数	3810.0	780.5	838.6	1399.4	3529.6	1936.2	8484.2

【0532】

【表 2】

表 2. 全体のベースライン時人口統計学及び特性。

特性		BAN2401 (N=587)	プラセボ (N=238)
年齢 (平均値±S.D.)		71.4±7.91	71.1±8.89
男性 (n(%))		315 (53.7)	101 (42.4)
臨床ステージ (n(%))	MCI	375 (63.9)	154 (64.7)
	軽度 AD	212 (36.1)	84 (35.3)
ApoE4 (n(%))	保因者	420 (71.6)	169 (71.0)
	非保因者	167 (28.4)	69 (29.0)
ベースライン時に 服用中のアセチルコリン エステラーゼ阻害薬/ メマンチン治療	なし	268 (45.7)	110 (46.2)
	あり	319 (54.3)	128 (53.8)
総合 CDR (n(%))	0.5	504 (85.9)	200 (84.0)
	1	83 (14.1)	38 (16.0)
ADCOMS (平均値±S.D.)		0.378±0.158	0.370±0.166
ADAS-cog [#] (平均値±S.D.)		22.2±7.4	22.6±7.7
CDR-SB (平均値±S.D.)		2.95±1.37	2.89±1.45
MMSE (平均値±S.D.)		25.6±2.4	26.0±2.3
PET SUVR [*] (平均値±S.D.)		1.41±0.16	1.40±0.16

[#]N=586 例が BAN2401, N=237 例がプラセボ^{*}PET サブ試験; N=214 例が BAN2401, N=98 例がプラセボ

【 0 5 3 3 】

【表 3】

表 3. アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中等度の可能性を有する対象のベースライン時人口統計学。

特性		BAN2401 (N=375)	プラセボ (N=154)
年齢 (平均値±S.D.)		71.3±7.47	71.3±8.69
男性 (n(%))		203 (54.1)	70 (45.5)
ApoE4 (n(%))	保因者	272 (72.5)	110 (71.4)
	非保因者	103 (27.5)	44 (28.6)
ベースライン時に 服用中のアセチルコリン エステラーゼ阻害薬/ メマンチン治療	なし	203 (54.1)	85 (55.2)
	あり	172 (45.9)	69 (44.8)
総合 CDR (n(%))	0.5	373 (99.5)	153 (99.4)
	1	2 (0.5)	1 (0.6)

10

20

【 0 5 3 4】

【表 4】

表 4. 軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象のベースライン時人口統計学。

特性		BAN2401 (N=212)	プラセボ (N=84)
年齢 (平均値±S.D.)		71.5±8.64	70.7±9.29
男性 (n(%))		112 (52.8)	31 (36.9)
ApoE4 (n(%))	保因者	148 (69.8)	59 (70.2)
	非保因者	64 (30.2)	25 (29.8)
ベースライン時に 服用中のアセチルコリン エステラーゼ阻害薬/ メマンチン治療	なし	65 (30.7)	25 (29.8)
	あり	147 (69.3)	59 (70.2)
総合 CDR (n(%))	0.5	131 (61.8)	47 (56.0)
	1	81 (38.2)	37 (44.0)

30

40

【 0 5 3 5】

エンドポイント

主要エンドポイントは A D C O M S を使用し、ベイジアン分析で 1 2 カ月までの時系列データを用いて臨床アウトカム評価を測定した。

【 0 5 3 6】

副次エンドポイント (1 2 カ月及び 1 8 カ月時点) には、P E T S U V r (アミロイド負荷) のベースラインからの変化量; アミロイド陽性から陰性への変換 (視覚的読影); A D C O M S のベースラインからの変化量; A D A S - c o g のベースラインからの変

50

化量；CDR-SBのベースラインからの変化量；CSF測定値（ $A\beta_{1-42}$ 、総タウ等）のベースラインからの変化量が含まれた。

【0537】

結果

認知結果

対象集団全体において、18ヵ月後に認知及び機能の臨床アウトカム尺度に関して用量依存的で臨床的に有意且つ統計的に有意な機能低下の緩徐化が認められ、ADCOMSでは最高用量で機能低下が30%軽減され、及びADAS-cogでは最高用量で機能低下が47%軽減され；及びCDR-SBで18ヵ月時点において用量依存的で臨床的に有意な機能低下の緩徐化が認められ、最高用量で機能低下は26%軽減された。

10

【0538】

表5及び表6は、ADCOMSにより決定したときの、BAN2401を12ヵ月間投与した後のベースラインからの変化量を提供する。

【0539】

【表5】

表5. 12ヵ月後にADCOMSにより決定したときの隔週2.5 mg/kg、毎月5 mg/kg、隔週5 mg/kg、毎月10 mg/kg、及び隔週10 mg/kg用量のBAN2401についてのベースラインからの変化量。

	プラセボ	隔週 2.5 mg/kg	毎月 5 mg/kg	隔週 5 mg/kg	毎月 10 mg/kg	隔週 10 mg/kg
N	187	38	42	67	165	93
実測値平均 CFB (SD)	0.102 (0.155)	0.149 (0.201)	0.106 (0.169)	0.098 (0.141)	0.079 (0.163)	0.076 (0.144)
実測値差	--	0.047	0.004	-0.004	-0.023	-0.026
LS 平均 (SE)	0.131 (0.013)	0.158 (0.027)	0.149 (0.027)	0.139(0.021)	0.102 (0.014)	0.085 (0.017)
LSM 差	--	0.028	0.019	0.008	-0.029	-0.046
機能低下 軽減率%	--	21.4	14.5	6.1	-22.1	-35.1
P 値	--	0.336	0.514	0.731	0.101	0.027

20

30

【0540】

40

50

【表 6】

表 6. 12 ヶ月後に ADCOMS により決定したときの組み合わせ 10 mg/kg (2 週間に 1 回及び月 1 回)用量についてのベースラインからの変化量。

	プラセボ	組み合わせ 10 mg/kg 群
N	187	258
実測値平均 CFB (SD)	0.102 (0.155)	0.078 (0.156)
実測値差	--	-0.024
LS 平均 (SE)	0.128 (0.013)	0.093 (0.012)
LSM 差	--	-0.035
機能低下軽減率%	--	-27.3
P 値	--	0.019

10

20

【0541】

同様に、表 7 及び表 8 は、ADCOMS により決定したときの、様々な用量の BAN2401 を 18 ヶ月間投与した後のベースラインからの変化量を提供する。図 56 もまた参照されたい。

【0542】

【表 7】

表 7. 18 ヶ月後に ADCOMS により決定したときの隔週 2.5 mg/kg、毎月 5 mg/kg、隔週 5 mg/kg、毎月 10 mg/kg、及び隔週 10 mg/kg 用量の BAN2401 についてのベースラインからの変化量。

	プラセボ	隔週 2.5 mg/kg	毎月 5 mg/kg	隔週 5 mg/kg	毎月 10 mg/kg	隔週 10 mg/kg
N*	160	33	35	61	146	79
実測値平均 CFB (SD)	0.164 (0.197)	0.167 (0.234)	0.121 (0.194)	0.166 (0.205)	0.138 (0.215)	0.122 (0.180)
実測値差	--	0.003	-0.043	0.002	-0.026	-0.042
LS 平均 (SE)	0.193 (0.017)	0.173 (0.035)	0.192 (0.035)	0.199(0.026)	0.166 (0.018)	0.136 (0.022)
LSM 差	--	-0.020	-0.001	0.006	-0.028	-0.057
機能低下軽減率%	--	-10.4	-0.5	3.1	-14.5	-29.5
P 値	--	0.592	0.971	0.855	0.228	0.034

30

40

【0543】

50

【表 8】

表 8. 18 ヶ月後に ADCOMS により決定したときの組み合わせ 10 mg/kg (2 週間に 1 回
及び月 1 回)用量についてのベースラインからの変化量。

	プラセボ	組み合わせ 10 mg/kg 群
N*	160	225
実測値平均 CFB (SD)	0.164 (0.197)	0.132 (0.204)
実測値差	--	-0.032
LS 平均 (SE)	0.190 (0.017)	0.152 (0.014)
LSM 差	--	-0.039
機能低下 軽減率%	--	-20.5
P 値	--	0.053

【0544】

表 9 及び表 10 は、CDR-SB により決定したときの、様々な用量の BAN2401 を 12 ヶ月間投与した後のベースラインからの変化量を提供する。図 9 及び図 10 に示されるとおり、毎月 10 mg/kg の用量及び隔週 10 mg/kg の用量により、BAN2401 の治療有効量を含む組成物で 12 ヶ月及び 18 ヶ月間治療した後に、CDR-SB により決定したときプラセボと比べて認知機能低下の緩徐化が生じた。統計的分析方法として ADAS-cog を用いたときも同様の傾向が認められる。図 7 及び図 8 を参照されたい。

【0545】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9. 12 ヶ月後に CDR-SB により決定したときの隔週 2.5 mg/kg、毎月 5 mg/kg、隔週 5 mg/kg、毎月 10 mg/kg、及び隔週 10 mg/kg 用量の BAN2401 についてのベースラインからの変化量。

	プラセボ	隔週 2.5 mg/kg	毎月 5 mg/kg	隔週 5 mg/kg	毎月 10 mg/kg	隔週 10 mg/kg
N*	188	38	42	70	166	94
実測値平均 CFB (SD)	0.73 (1.402)	1.18 (1.906)	0.99 (1.371)	0.75 (1.451)	0.59 (1.526)	0.46 (1.382)
実測値差	--	0.45	0.26	0.02	-0.14	-0.27
LS 平均 (SE)	0.911 (0.124)	1.038 (0.257)	1.277 (0.253)	0.945(0.194)	0.705 (0.133)	0.568 (0.163)
LSM 差	--	0.127	0.366	0.034	-0.207	-0.344
機能低下 軽減率%	--	13.9	40.2	3.7	-22.7	-37.8
P 値	--	0.644	0.179	0.878	0.210	0.077

10

20

【 0 5 4 6 】

【表 10】

表 10. 12 ヶ月後に ADCOMS により決定したときの組み合わせ 10 mg/kg (2 週間に 1 回 及び月 1 回)用量についてのベースラインからの変化量。

	プラセボ	組み合わせ 10 mg/kg 群
N*	188	260
実測値平均 CFB (SD)	0.73 (1.402)	0.54 (1.476)
実測値差		-0.19
LS 平均 (SE)	0.894 (0.123)	0.642 (0.108)
LSM 差		-0.253
機能低下 軽減率%		-28.3
P 値		0.079

30

40

【 0 5 4 7 】

表 11 及び表 12 は、CDR-SB により決定したときの、様々な用量の BAN2401 を 18 ヶ月間投与した後のベースラインからの変化量を提供する。

【 0 5 4 8 】

50

【表 1 1】

表 11. 18 ヶ月後に CDR-SB により決定したときの隔週 2.5 mg/kg、毎月 5 mg/kg、隔週 5 mg/kg、毎月 10 mg/kg、及び隔週 10 mg/kg 用量の BAN2401 についてのベースラインからの変化量。

	プラセボ	隔週 2.5 mg/kg	毎月 5 mg/kg	隔週 5 mg/kg	毎月 10 mg/kg	隔週 10 mg/kg
N*	161	34	36	67	149	84
実測値平均 CFB (SD)	1.27 (1.778)	1.37 (2.174)	1.23 (1.776)	1.26 (2.014)	1.10 (2.033)	1.04 (1.978)
実測値差	--	0.10	-0.04	-0.01	-0.17	-0.23
LS 平均 (SE)	1.499 (0.160)	1.227 (0.338)	1.713 (0.334)	1.463(0.250)	1.248 (0.169)	1.102 (0.213)
LSM 差	--	-0.271	0.214	-0.036	-0.250	-0.396
機能低下 軽減率%	--	-18.1	14.3	-2.4	-16.7	-26.4
P 値	--	0.459	0.555	0.901	0.255	0.125

10

20

【 0 5 4 9】

【表 1 2】

表 12. 18 ヶ月後に CDR-SB により決定したときの組み合わせ 10 mg/kg (2 週間に 1 回 及び月 1 回)用量についてのベースラインからの変化量。

	プラセボ	組み合わせ 10 mg/kg 群
N*	161	233
実測値平均 CFB (SD)	1.27 (1.778)	1.08 (2.010)
実測値差	--	-0.19
LS 平均 (SE)	1.473 (0.158)	1.171 (0.136)
LSM 差	--	-0.302
機能低下 軽減率%	--	-20.5
P 値	--	0.119

30

40

【 0 5 5 0】

ApoE4 陽性対象の結果

以下に報告するとおり、対象が ApoE4 陽性のとき、ApoE4 非保因者の対象と比較して予想外にも有益な結果が得られた。これは、少なくとも他の抗 Aβ 抗体で実施された研究の既報告の結果に鑑みて意外である。

【 0 5 5 1】

例えば、本開示の範囲外の別の抗 Aβ 抗体であるアデュカヌマブを使用した第Ⅰb 相試験では、アデュカヌマブ治療患者におけるアミロイド PET SUVR 複合スコアの低減

50

はApoE4保因者と非保因者とで同程度であったと報告された(Sevigny, J. et al., The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease, Nature 537: 50–56, 50–51 (Sept. 1, 2016)、引用Extended Data Fig. 2b)。しかしながら、Extended Data Fig. 2bの結果は、ApoE4保因者と比較してApoE4非保因者の治療の方がより良好な結果を反映している。

【0552】

軽度～中等度アルツハイマー病の治療における、本開示の範囲外の抗Aβ抗体であるバピネオズマブの第ⅠⅠ相試験では、結果から、ApoE4保因状態によって一部の臨床尺度に差があり得ることが示され、可能性のある治療差は非保因者に有利であった(Salloway et al., A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease, Neurology 73: 2061–2070, 2067 (December 15, 2009)を参照されたい)。従って、2つの異なるバピネオズマブ第ⅠⅠⅠ相臨床試験—軽度～中等度アルツハイマー病を有するApoE4陽性保因者において1つ及びApoE4非保因者において1つが行われた。第ⅠⅠ相の示すところにも関わらず、第ⅠⅠⅠ相の結果は、これらの2つのApoE4遺伝子型を区別できなかったのみならず、臨床アウトカムに関するバピネオズマブの利益を示すこともできなかった(Salloway et al., Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease, N. Engl. J. Med. 370: 322–33 (2014))。同様に、本開示の範囲外の別の抗Aβ抗体であるソラネズマブによる2つの第ⅠⅠⅠ相臨床試験もまた、軽度～中等度アルツハイマー病患者において主要臨床アウトカムに関する利益を示さなかった(Salloway et al., N. Engl. J. Med. 370: 322–33, 332 (2014); Doody, R. S. et al., Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease, N. Engl. J. Med. 370: 311–21 (2014))。

【0553】

以下で考察するものなどの結果に基づけば、ApoE4非保因者と比較したときのApoE4陽性対象での本明細書に報告される統計的に有意な結果は、予想外であるのみならず、予測不可能であった。

【0554】

ApoE4陽性対象での予測不可能な且つ予想外の結果

概して、ApoE4陽性対象は、BAN2401治療に対する反応がApoE4非保因者よりも良好であった。一部の実施形態において、この差は臨床的に有意で、且つ統計的に有意であった。

【0555】

図5及び図16は、プラセボを投与された対象と比較した、6ヵ月時点から始まる様々な用量のBAN2401を投与されたApoE4陽性対象におけるADCOMSにより決定したときの認知機能低下の用量依存的な緩徐化を示す。図48もまた参照されたい。図6及び図30は、ApoE4陰性対象への投与後には認知機能低下がより緩やかであることを示す。図48もまた参照されたい。ADCOMS(ApoE4陽性:図5及び図16; ApoE4陰性:図6及び図30)、ADAS-cog(ApoE4陽性:図19及び図20; ApoE4陰性:図35及び図36)、又はCDR-SB(ApoE4陽性:図23及び図24; ApoE4陰性:図39及び図40)のいずれによって認知機能低下を決定したかに関わらず、ApoE4対象とApoE4陰性対象との間に反応の差が認められた。

【0556】

例えば、10mg/kg BAN2401を18ヵ月間隔週投与した後にADCOMSにより決定したとき、ApoE4陰性対象では臨床的機能低下の7%の低減が認められた一方、10mg/kg BAN2401を18ヵ月間隔週投与した後にADCOMSにより決定したとき、ApoE4陽性対象では臨床的機能低下の63%の低減が認められた。
【0557】

例えば、10mg/kg BAN2401を18ヵ月間隔週投与した後にADCOMSにより決定したとき、ApoE4陰性対象では臨床的機能低下の43%の低減が認められた一方、10mg/kg BAN2401を18ヵ月間隔週投与した後にADAS-cogにより決定したとき、ApoE4陽性対象では臨床的機能低下の84%の低減が認められた。

10

【0558】

例えば、10mg/kg BAN2401を18ヵ月間隔週投与した後にCDR-SBにより決定したとき、ApoE4陰性対象では臨床的機能低下の-7%の低減が認められた一方、10mg/kg BAN2401を18ヵ月間隔週投与した後にCDR-SBにより決定したとき、ApoE4陽性対象では臨床的機能低下の60%の低減が認められた。
【0559】

アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有する対象及び軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象

アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有する対象と軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象との反応性もまた比較した。全体的に見て、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有する対象及び軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象は、BAN2401を含む組成物による治療に十分に反応した（例えば、図3、図4、及び図49を参照されたい）。

20

【0560】

しかしながら、ADCOMS（図17及び図18を参照）、ADAS-cog（図21及び図22を参照）、及びCDR-SB（図25及び図26を参照）により決定したとき、軽度アルツハイマー病型認知症を有するApoE4陽性対象は、アルツハイマー病型認知症に起因する軽度認知機能障害を有する対象と比べてBAN2401治療に良好に反応した。軽度アルツハイマー病型認知症を有するApoE4陽性対象は、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有するApoE4陽性対象と比べてBAN2401を含む組成物による治療に良好に反応した。

30

【0561】

ApoE4陰性対象の中では、アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害-中程度の可能性を有する対象及び軽度アルツハイマー病型認知症を有する対象は治療に反応した。（図33及び図34（ADCOMS）；図37及び図38（ADAS-cog）；及び図41及び図42（CDR-SB）を参照されたい）。

【0562】

脳アミロイドレベル結果

表13及び表14は、参照領域を全小脳マスクとしたPET（標準取込み値比（SUVR））により決定したときの、様々な用量のBAN2401を12ヵ月間投与した後の全ての対象における脳アミロイドレベルのベースラインからの変化量を提供する。

40

【0563】

【表 1 3】

表 13. 12 ヶ月後に PET 標準取込み値比により決定したときの隔週 2.5 mg/kg、毎月 5 mg/kg、隔週 5 mg/kg、毎月 10 mg/kg、及び隔週 10 mg/kg 用量の BAN2401 についての脳アミロイドレベルのベースラインからの変化量。

	プラセボ	隔週 2.5 mg/kg	毎月 5 mg/kg	隔週 5 mg/kg	毎月 10 mg/kg	隔週 10 mg/kg
N*	96	27	28	25	89	43
ベースライン SUVR 平均 (SD)	1.40 (0.16)	1.41 (0.11)	1.42 (0.17)	1.40 (0.12)	1.42 (0.18)	1.36 (0.18)
実測値平均% CFB (SD)	-0.07 (6.05)	-4.11 (5.76)	-5.05 (6.91)	-11.02 (6.11)	-11.96 (7.27)	-17.09 (14.67)
実測値% CFB 差	--	-4.04	-4.98	-10.95	-11.89	-17.02
LS 平均 % CFB (SE)	-0.26 (0.84)	-4.16 (1.48)	-4.75 (1.49)	-11.35 (1.55)	-11.78 (0.92)	-17.41 (1.20)
LSM % CFB 差	--	-3.90	-4.49	-11.09	-11.52	-17.15
P 値	--	0.018	0.007	<0.001	<0.001	<0.001

【0 5 6 4】

【表 1 4】

表 14. 12 ヶ月後に PET 標準取込み値比により決定したときの組み合わせ 10 mg/kg (2 週間に 1 回及び月 1 回)用量についての脳アミロイドレベルのベースラインからの変化量。

	プラセボ	組み合わせ 10 mg/kg
N*	96	132
ベースライン SUVR 平均 (SD)	1.40 (0.158)	1.40 (0.178)
実測値平均% CFB (SD)	-0.07 (6.046)	-13.64 (10.525)
実測値% CFB 差		-13.57
LS 平均 % CFB (SE)	-0.64 (0.90)	-13.84 (0.76)
LSM % CFB 差		-13.20
P 値		<0.001

【0 5 6 5】

表 1 5 及び表 1 6 は、参照領域を全小脳マスクとした PET (アミロイド PET 画像の視覚的読影；標準取込み値比 (SUVR)) により決定したときの、様々な用量の BAN2401 を 12 ヶ月間投与した後の脳アミロイドレベルのベースラインからの変化量を提供する。ADCOMS 及び CDR-SB により決定したときのベースラインからの変化量

は、参照領域を全小脳マスクとしたPET (SUVR) により決定したとき、アミロイド除去と統計的に有意な形で正の相関があった。図77及び図78を参照されたい。ADCOMS、CDR-SB、及びADAS-Cogにより決定したときのベースラインからの変化量は、参照領域を皮質下白質としたPET (SUVR) により決定したとき、アミロイド除去と統計的に有意な形で正の相関があった。図80～図82を参照されたい。

【0566】

【表15】

表15. 18ヵ月後にPET 標準取込み値比により決定したときの隔週 2.5 mg/kg、毎月 5 mg/kg、隔週 5 mg/kg、毎月 10 mg/kg、及び隔週 10 mg/kg 用量の BAN2401 についての脳アミロイドレベルのベースラインからの変化量。

	プラセボ	隔週 2.5 mg/kg	毎月 5 mg/kg	隔週 5 mg/kg	毎月 10 mg/kg	隔週 10 mg/kg
N*	88	23	23	24	83	37
ベースライン SUVR 平均 (SD)	1.40 (0.16)	1.41 (0.11)	1.42 (0.17)	1.40 (0.12)	1.42 (0.18)	1.36 (0.18)
実測値平均% CFB (SD)	0.78 (7.03)	-5.83 (5.15)	-8.99 (6.95)	-13.51 (7.85)	-15.12 (7.81)	-19.29 (14.91)
実測値% CFB 差	--	-6.61	-9.77	-14.29	-15.90	-20.07
LS 平均 % CFB (SE)	0.77 (0.87)	-6.51 (1.56)	-8.93 (1.57)	-13.88 (1.59)	-15.15 (0.95)	-20.37 (1.26)
LSM % CFB 差	--	-7.28	-9.70	-14.65	-15.92	-21.14
P 値	--	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

【0567】

10

20

30

40

50

【表 16】

表 16. 18ヵ月後に PET 標準取込み値比により決定したときの組み合わせ 10 mg/kg (2 週間に 1 回及び月 1 回)用量についての脳アミロイドレベルのベースラインからの変化量。

	プラセボ	組み合わせ 10 mg/kg
N*	88	120
ベースライン SUVR 平均 (SD)	1.40 (0.158)	1.40 (0.178)
実測値平均% CFB (SD)	0.78 (7.03)	-16.42 (10.65)
実測値% CFB 差	--	-15.64
LS 平均 % CFB (SE)	0.39 (0.91)	-17.07 (0.77)
LSM % CFB 差	--	-17.46
P 値	--	<0.001

【0568】

図 11 及び図 12 は、12ヵ月及び18ヵ月後における隔週 2.5 mg/kg の BAN 2401、毎月 5 mg/kg の BAN 2401、隔週 5 mg/kg の BAN 2401、毎月 10 mg/kg の BAN 2401、又は隔週 10 mg/kg の BAN 2401 の投与後の脳アミロイドレベルの用量依存的低減を示す。図 51 もまた参照されたい。

【0569】

見て分かる通り、初期アルツハイマー病を有する対象において、少なくとも 1 つの抗 A β プロトフィブリルの治療有効量を含む組成物の投与に起因した脳アミロイドレベルの統計的に有意な低減が認められた。例えば、隔週 10 mg/kg の BAN 2401 を 18 ヶ月間投与したことにより、-70 の低減が生じた ($p < 0.0001$) (例えば、図 12 (センチロイド) を参照されたい)。

【0570】

同様に、様々な用量の BAN 2401 を ApoE4 陽性対象 (図 27 (隔週 10 mg/kg 用量について 18 ヶ月後に -0.32 の低減) 及び図 28 (隔週 10 mg/kg 用量について 18 ヶ月後に -76 の低減)) 及び ApoE4 陰性対象 (図 43 (隔週 10 mg/kg 用量について 18 ヶ月後に -0.29 の低減) 及び図 44 (隔週 10 mg/kg 用量について 18 ヶ月後に -68 の低減)) に投与したことにより、これらの対象に脳アミロイドレベルの低減が生じた。また、脳アミロイドレベルの低減が認知機能低下の緩徐化と相関したことも分かった。図 57 を参照されたい。

【0571】

アミロイド陽性からアミロイド陰性への変換結果

表 17 及び表 18 は、様々な用量の BAN 2401 を投与した後にアミロイド陰性になった対象を示す。図 13 は、PET のフルルベタピルトレーサー視覚的読影により決定したときの、12ヵ月及び18ヵ月後における隔週 2.5 mg/kg の BAN 2401、毎月 5 mg/kg の BAN 2401、隔週 5 mg/kg の BAN 2401、毎月 10 mg/kg の BAN 2401、又は隔週 10 mg/kg の BAN 2401 の BAN 2401 投与後における PET 陽性対象の割合を示す。

【0572】

見て分かるとおり、初期アルツハイマー病を有するアミロイド陽性対象の有意な割合が、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリルの治療有効量を含む組成物の投与に起因してアミロイド陰性に変換された。例えば、隔週10mg/kgのBAN2401を18ヵ月間投与した後に、81% (<0.0001) のアミロイド陽性対象がアミロイド陰性に変換された（例えば、表17及び図13を参照されたい）。

【0573】

初期アルツハイマー病を有するApoE4陽性（図28）及びApoE4陰性（図42）アミロイド陽性対象の有意な割合が、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリルの治療有効量を含む組成物の投与に起因してアミロイド陰性に変換された。しかしながら、アミロイド陰性に変換されたApoE4陽性対象の割合は、ApoE4陰性対象よりも高かった。例えば、毎月10mg/kgのBAN2401を18ヵ月間投与した後に、79%（ $p < 0.0001$ ）のApoE4陰性アミロイド陽性対象がアミロイド陰性に変換された一方（例えば、図31を参照されたい）、100%（ $p < 0.0001$ ）のApoE4陽性アミロイド陽性対象がアミロイド陰性に変換された（例えば、図47を参照されたい）。

【0574】

【表17】

表17. 隔週2.5 mg/kg、毎月5 mg/kg、隔週5 mg/kg、毎月10 mg/kg、及び隔週10 mg/kg用量のBAN2401における試験中にアミロイド陰性になった対象の割合。

	プラセボ	隔週 2.5 mg/kg	毎月 5 mg/kg	隔週 5 mg/kg	毎月 10 mg/kg	隔週 10 mg/kg
12ヵ月後分析						
n / m *	11 / 96	5 / 27	10 / 28	12 / 25	37 / 89	28 / 43
陰性対象率%	11.5	18.5	35.7	48.0	41.6	65.1
割合の 90% CI (%)	--	(7.6, 35.1)	(20.8, 53.0)	(30.5, 65.9)	(32.7, 50.8)	(51.5, 77.1)
p 値	--	0.1504	0.0039	0.0001	<0.0001	<0.0001
18ヵ月後分析						
n / m *	19 / 88	9 / 23	11 / 23	14 / 24	64 / 83	30 / 37
陰性対象率%	21.6	39.1	47.8	58.3	77.1	81.1
割合の 90% CI (%)	--	(22.2, 58.3)	(29.6, 66.5)	(39.7, 75.4)	(68.3, 84.5)	(67.4, 90.8)
p 値	--	0.0497	0.0105	0.0007	<0.0001	<0.0001

【0575】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 18. 組み合わせ 10 mg/kg 用量(2 週間に 1 回及び月 1 回)でのアミロイド陰性になった対象の割合。

	プラセボ	組み合わせ 10 mg/kg 群
12 ヶ月後分析		
n / m *	11 / 96	65 / 132
陰性対象率%	11.5	49.2
割合の 90% CI (%)	--	(41.8, 56.7)
p 値	--	<0.0001
18 ヶ月後分析		
n / m *	19 / 88	94 / 120
陰性対象率%	21.6	78.3
割合の 90% CI (%)	--	(71.2, 84.4)
p 値	--	<0.0001

【0576】

以上で考察したとおり、バイオマーカーもまた測定した。例えば、脳脊髄液 A β ₁₋₄₂ レベル及び脳脊髄液総タウレベルを測定した。測定した追加的なバイオマーカーとしては、脳脊髄液ニューログラニン及びニューロフィラメント軽鎖レベルが挙げられる。

【0577】

脳脊髄液 A β ₁₋₄₂ レベルに対する用量依存的で統計的に有意な効果及び脳脊髄液総タウレベルの統計的に有意な縦断的低減が認められた。

【0578】

全体的に見て（図 14）、及び各サブ群において（図 30 - ApoE4 陽性対象；図 46 - ApoE4 陰性対象）、BAN2401 を含む組成物を投与すると、脳脊髄液 A β ₁₋₄₂ レベルの増加につながった。いかなる理論によっても拘束されことなく、これは脳脊髄液 A β ₁₋₄₂ レベルの正規化が原因であると推測され、これはプラークの除去に起因して脳脊髄液中の可溶性 A β ₁₋₄₂ の A β プラークへの隔離が少ないことを反映している。これらの結果から、BAN2401 がその標的と相互作用していることが実証される。

【0579】

同様に、全ての分析群の患者が脳脊髄液総タウの低減を呈した（図 15、図 31、図 47、図 54、図 65、及び図 68～図 70 を参照されたい）。

【0580】

BAN2401 の投与後に、プラセボと比べて脳脊髄液ニューログラニンレベルの低減及びニューロフィラメント軽鎖量の減少が認められた（図 53、図 55、図 66、図 67、及び図 71～図 76 を参照されたい）。隔週又は毎月 10 mg/kg BAN2401 の投与により、ニューログラニンの（ベースラインと比べた）10% の低減（図 53 を参照されたい）及びニューロフィラメント軽鎖のプラセボと比べた 50% の産生低下（図 55 を参照されたい）が生じた。

【0581】

安全性結果

表19は、治療関連有害事象の概要を提供する。

【0582】

【表19】

表19. 治療中に発生した有害事象（「TEAE」）。

分類	プラセボ (N=245) n (%)	治療レジメン				
		隔週 2.5 mg/kg (N=52) n (%)	毎月 5 mg/kg (N=51) n (%)	隔週 5 mg/kg (N=92) n (%)	毎月 10 mg/kg (N=253) n (%)	隔週 10 mg/kg (N=161) n (%)
任意の TEAE	216 (88.2)	46 (88.5)	48 (94.1)	81 (88.0)	238 (94.1)	139 (86.3)
治療関連 TEAE	65 (26.5)	23 (44.2)	25 (49.0)	31 (33.7)	135 (53.4)	76 (47.2)
重篤有害事象	43 (17.6)	10 (19.2)	4 (7.8)	16 (17.4)	31 (12.3)	25 (15.5)
ARIA-E	2 (0.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (3.3)	25 (9.9)	16 (9.9)
死亡	2 (0.8)	2 (3.8)	0	1 (1.1)	2 (0.8)	0
試験治療の中止 につながる AE	15 (6.1)	7 (13.5)	4 (7.8)	10 (10.9)	47 (18.6)	24 (14.9)

【0583】

表20は、最も頻度の高い治療関連有害事象の概要を提供する。

【0584】

【表 20】

表 20. 最も頻度の高い治療関連有害事象。

分類	プラセボ (N=245) n (%)	治療レジメン				
		隔週 2.5 mg (N=52) n (%)	毎月 5 mg (N=51) n (%)	隔週 5 mg (N=92) n (%)	毎月 10 mg (N=253) n (%)	隔週 10 mg (N=161) n (%)
任意の治療関連 TEAE	65 (26.5)	23 (44.2)	25 (49)	31 (33.7)	135 (53.4)	76 (47.2)
輸注関連反応	8 (3.3)	3 (5.8)	4 (7.8)	11 (12)	59 (23.3)	32 (19.9)
ARIA-E	2 (0.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (3.3)	25 (9.9)	16 (9.9)
脳微小出血	9 (3.7)	2 (3.8)	6 (11.8)	7 (7.6)	20 (7.9)	10 (6.2)
頭痛	10 (4.1)	3 (5.8)	1 (2.0)	1 (1.1)	25 (9.9)	8 (5.0)
疲労	6 (2.4)	4 (7.7)	0	1 (1.1)	15 (5.9)	5 (3.1)

【0585】

表 21 は、血管原性浮腫（ARIA-E）の発生の概要を提供する。

【0586】

【表 21】

表 21. ARIA-E の発生の概要。

分類	プラセボ (N=245) n (%)	治療レジメン				
		隔週 2.5 mg/kg (N=52) n (%)	毎月 5 mg/kg (N=51) n (%)	隔週 5 mg/kg (N=92) n (%)	毎月 10 mg/kg (N=253) n (%)	隔週 10 mg/kg (N=161) n (%)
ARIA-E	2 (0.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (3.3)	25 (9.9)	16 (9.9)
ApoE4+	2/173 (1.2%)	1/38 (2.6%)	1/40 (2.5%)	3/84 (3.6%)	23/225 (10.2%)	7/48 (14.6%)
ApoE4-	0/72	0/14	0/11	0/8	2/28 (7.1%)	9/113 (8%)

【0587】

ApoE4 陽性対象の結果

上記で考察したとおり、対象が ApoE4 陽性のとき、ApoE4 非保因者の対象と比

較して予想外に有益な結果が得られた。これは、少なくとも他の抗A β 抗体で実施された研究の既報告の結果に鑑みて意外である。

【0588】

例えば、別の抗A β 抗体であるアデュカヌマブを使用した第I b相試験では、アデュカヌマブ治療患者におけるアミロイドPET SUVR複合スコアの低減はApoE4保因者と非保因者として同程度であったと報告された (Sevigny, J. et al., The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease, Nature 537:50-56, 50-51 (Sept. 1, 2016)、引用Extended Data Fig. 2b)。しかしながら、Extended Data Fig. 2bの結果は、ApoE4保因者と比較してApoE4非保因者の治療の方がより良好な結果を反映している。

10

【0589】

軽度～中等度アルツハイマー病の治療における、本開示の範囲外の抗A β 抗体であるバピネオズマブの第III相試験では、結果から、ApoE4保因者状態によって一部の臨床尺度に差があり得ることが示され、可能性のある治療差は非保因者に有利であった (Salloway et al., A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease, Neurology 73:2061-2070, 2067 (December 15, 2009)を参照されたい)。従って、2つの異なるバピネオズマブ第III相臨床試験—軽度～中等度アルツハイマー病のApoE4陽性保因者において1つ及びApoE4非保因者において1つが行われた。第III相の示すところにも関わらず、第III相の結果は、これらの2つのApoE4遺伝子型を区別できなかったのみならず、臨床アウトカムに関するバピネオズマブの利益を示すこともできなかった (Salloway et al., Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease, N. Engl. J. Med. 370:322-33 (2014))。同様に、本開示の範囲外の別の抗A β 抗体であるソラネズマブによる2つの第III相臨床試験もまた、軽度～中等度アルツハイマー病患者において主要臨床アウトカムに関する利益を示さなかった (Salloway et al., N. Engl. J. Med. 370:322-33, 332 (2014); Doody R. S. et al., Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease, N. Engl. J. Med. 370:311-21 (2014))。

20

【0590】

上記で考察されるものなどの結果に基づけば、ApoE4非保因者と比較したときのApoE4陽性対象での本明細書に報告される統計的に有意な結果は、予想外であるのみならず、予測不可能であった。

【0591】

薬物動態プロファイル

対象の薬物動態プロファイルの分析から、BAN2401を含む組成物の投与により線形用量反応が生じることが示された。例えば、図60を参照されたい。

40

【0592】

各用量の平均定常状態血漿濃度を表22に示す。ADCOMS、ADAS-cog、及びCDR-SBにより決定したときの疾患進行速度の緩徐化はBAN2401の平均定常状態血漿濃度と正の相関があることが分かった。例えば、図1、図7、及び図9（投与量は疾患進行の緩徐化と正の相関がある）及び表22（投与量は平均定常状態血漿濃度と正の相関がある）を参照されたい。

【0593】

50

【表 2 2】

表 22. 平均定常状態血漿濃度。

BAN2401 用量	$C_{ss,av}$ ($\mu\text{g/mL}$)
2.5 mg/kg, 隔週	28.7
5 mg/kg, 毎月	28.7
5 mg/kg, 隔週	57.3
10 mg/kg, 毎月	57.3
10 mg/kg, 隔週	114.7

10

【0 5 9 4】

表 2 3 は、B A N 2 4 0 1 の投与後の母集団薬物動態パラメータを示す。

【0 5 9 5】

20

30

40

50

【表 2 3】

表 23. BAN2401 の母集団薬物動態パラメータ。

パラメータ	点推定値	%RSE	95% CI
クリアランス: CL			
基礎 CL (L/h)	0.0191	2.84	0.0180 - 0.0202
性別が CL に及ぼす効果 (比)	0.786	3.97	0.725 - 0.847
体重が CL に及ぼす効果 (指数)	0.384	18.5	0.245 - 0.523
アルブミンが CL に及ぼす効果 (指数)	-0.267	22.5	-0.385 - -0.149
中心分布容積: V1			
基礎 V1 (L)	3.18	1.21	3.10 - 3.26
体重が V1 に及ぼす効果 (指数)	0.621	7.94	0.524 - 0.718
性別が V1 に及ぼす効果 (比)	0.904	1.85	0.871 - 0.937
コンパートメント間クリアランス: Q			
基礎 Q (L/h)	0.0350	8.00	0.0295 - 0.0405
末梢分布容積: V2			
基礎 V2 (L)	2.24	8.12	1.88 - 2.60
日本人人種が V2 に及ぼす効果 (比)	0.423	31.2	0.164 - 0.682
個人間変動 (%CV)			
CL	41.0	6.49	-
共分散 CL_V1	0.104	59.9	-
V1	13.6	8.76	-
Q	NE	-	-
V2	97.1	8.36	-
残差変動			
比例研究 1 (%CV)	13.9	3.51	-
比例研究 2 (%CV)	18.8	3.94	-
比例研究 3 (%CV)	27.5	0.938	-
略語: NE=未推定; %RSE=推定値のパーセント相対標準誤差 = SE/パラメーター推定値*100; CL=クリアランス; V1=中心分布容積; Q=コンパートメント間クリアランス; V2=末梢分布容積; L=リットル; h=時間; CI=信頼区間; %CV=分散の平方根 *100.			

【0596】

また、ARIA-E 事象が生じた ApoE4 陽性対象の割合は、全ての試験用量で BAN2401 の最高血漿濃度と正の相関があることも分かった。図 6 2 を参照されたい。対照的に、ARIA-E 事象が生じた、且つ約 230 $\mu\text{g/mL}$ 以下の最高血漿濃度となる用量で BAN2401 を投与された ApoE4 陰性対象の割合は、プラセボを投与された ApoE4 陰性対象の割合とほぼ同等であった。同上参照。

【0597】

BAN2401 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与
BAN2401 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品を同時に投与するかどうかに関わらず、以上に記載されるとおり対象に BAN2401 を投与した。意外にも、BAN2401 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与を受けない対象が、BAN2401 と BAN2401 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品とを同時に投与された対象よりも大きいベースラインと比べた認知機能低下の緩徐化を示したことが発見された。この知見は、分析間で一貫していた: ADCOMS (BAN2401 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品を同時投与した対象について 23% の認知機能低下の緩徐化、対して同時投与なしでは 41%) ; ADAS-cog (BAN2401 以外の少なくとも 1 つのアルツハイマー病用医薬品を同時投与した対象について 39% の認知機能低下の緩徐化、対して同時投与なしでは 59%) ; 及び CDR

－S B (B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品を同時投与した対象について20%の認知機能低下の緩徐化、対して同時投与なしでは45%)。図50を参照されたい。

【0598】

疾患進行のリスク因子

疾患進行の決定において対象のA p o E 4 状態は統計的に有意なリスク因子ではないことが分かった。しかしながら、他の要因、例えば、疾患の臨床ステージ、B A N 2 4 0 1 以外の少なくとも1つのアルツハイマー病用医薬品の同時投与、及びベースラインA D C O M S スコアは、統計的に有意なリスク因子であることが分かった。図58及び図59を参照されたい。

【0599】

仮想例A：A p o E 4 陽性対象におけるアルツハイマー病の予防

性別に関わらず、A p o E 4 保因状態に関して対象をスクリーニングする。対象は、年齢、例えば50歳以上であること、アルツハイマー病のリスク、及び／又は他の判定基準に基づきスクリーニングに選択され得る。

【0600】

スクリーニングにより対象がA p o E 4 陽性であると決定された場合、例えば上記で考察したとおりのアミロイドP E T 画像の視覚的読影によるか、又は当業者に公知の別の技法により対象の脳アミロイドレベルを測定する。対象の脳脊髄液A β 1-42レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルもまた測定してもよい。

【0601】

対象の脳アミロイドレベルが、1.1を上回る、例えば、1.2を上回る、1.3を上回る、1.4を上回る、1.5を上回る、又は1.6を上回るP E T S U V r 値など、所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与する。一部の実施形態において、対象の脳アミロイドレベルが、1.3を上回る、例えば、1.4を上回る、1.5を上回る、1.6を上回る、1.7を上回る、1.8を上回る、又は1.9を上回るP E T S U V r 値など、所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与する。組成物は、実施例1に記載されるものなど、本明細書に記載されるおりの量で、並びに投与レジメン及び経路に従い投与し得る。

【0602】

対象の脳アミロイドレベルが上記に言及した所定レベルを下回る場合、対象をモニタすることができ、及び／又は脳アミロイドレベルが後日、例えば6ヵ月後に決定されてもよい。

【0603】

少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与した後、対象の脳アミロイドレベルを再び測定する。対象の脳アミロイドレベルが所定レベルを上回る場合、組成物の投与を繰り返す。対象の脳アミロイドレベルが所定レベルを下回る場合、対象をモニタすることができ、及び／又は脳アミロイドレベルが後日、例えば6ヵ月以内に決定されてもよい。

【0604】

後の決定において、対象の脳アミロイドレベルが所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与する。

【0605】

対象がモニタされている間に、対象の脳アミロイドレベルが例えばP E T 又は脳脊髄液尺度によれば所定レベルを上回るまで上昇した場合には、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与を再開してもよい。少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与後に脳アミロイドレベルを再び測定することになる。

【0606】

組成物の投与後、任意選択で、BACE阻害薬などの少なくとも1つの維持療法剤を対象に投与する。一部の実施形態において、BACE阻害薬はエレンベセスタットであってもよい。

【0607】

脳アミロイドレベルの測定及び検討に加えて、脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベル、及び／又は脳脊髄液総タウレベル、対象の健康の他の尺度、例えば、MMSE、ADAS-cog、CDR、及びFAQを測定及び／又はモニタする。

【0608】

仮想例B：初期アルツハイマー病を有する対象の治療

アルツハイマー病に起因する軽度認知機能障害－中程度の可能性及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有する年齢50歳以上90歳以下の範囲の男性及び女性の両方の対象が、スクリーニングによって治療に適格とされる。合計990例の対象を、BAN2401を投与される対象2例につきプラセボを投与される対象1例の比で、以下に記載するとおりの2つの治療群に無作為化する。

【0609】

本試験は無作為化前段階及び無作為化段階からなる。

【0610】

無作為化前段階

この段階は最長60日間に及び、スクリーニング期間及びベースライン期間からなる。スクリーニング期間において、対象を適格性判定基準に基づき評価する。対象が適格と見なされた場合、ひいてはその対象はベースライン期間に進む。

【0611】

ベースライン期間において、臨床検査（例えば、血液検査（例えば、ApoE4状態の決定用）等）、安全性核磁気共鳴画像法（MRI）分析、アミロイドPET評価（例えば、アミロイドPET画像の視覚的読影）、及び対象の同意が得られた場合には脳脊髄液（バイオマーカー分析用）を含め、幾つもの分析を実施する。対象の追加的な臨床検査には、MMSE、CDR、ADAS-cog、及びFAQが含まれる。

【0612】

無作為化段階

無作為化段階は18カ月の治療期間及び3カ月のフォローアップ期間からなる。対象を無作為化し、プラセボ又は10mg/kg BAN2401を含む組成物のいずれかを2週間に1回投与する。

【0613】

全ての対象に2週間毎に約60分間静脈内注入を投与する。BAN2401は、標準生理食塩水中で60分間静脈内注入として投与する。

【0614】

対象は全て、認知機能、安全性、薬物動態パラメータ、安全性MRI、PETイメージング、体積MRI及びかかる分析への対象の同意が得られた場合には脳脊髄液分析に基づき評価する。追加的な臨床評価には、MMSE、CDR、ADAS-cog、FAQ、及びアミロイド測定値が含まれる。これらの測定値は一定の間隔で、例えば、ベースライン期間中、治療開始後3カ月、6カ月、9カ月、12カ月、15カ月、及び／又は18カ月で取る。

【0615】

治療は、18カ月、対象による要請、主治医及び／又はデータ安全性監視委員会の要請、及び／又は治療の中止を妥当とする1つ以上の有害事象の発生のうちいずれか最も遅い時点で終了する。

【0616】

治療の終了後、対象をベースライン期間及び無作為化段階のとおりに判定する。延長段階（以下に説明する）に参加しない対象は3カ月フォローアップ通院を行い、そこで無作為化段階で測定されたものと同様のパラメータを測定／評価する。

10

20

30

40

50

【0617】

延長段階

無作為化段階を完了した対象は、延長段階に参加する選択肢がある。この段階では、対象は無作為化段階の間と同じ治療を続ける。同様に、延長段階の間には、無作為化段階に関して記載したとおりの症状及び他のパラメータのモニタリングもまた測定されることになる。延長段階は、対象の要請、主治医及び／又はデータ安全性監視委員会の要請、治療の中止を妥当とする1つ以上の有害事象の発生、BAN2401の市販在庫状況及び／又は研究結果が正のリスク・ベネフィット関係を実証できないことによって終結するまで継続し得る。試験薬物の最終回の用量の後に3ヵ月フォローアップ通院が行われ、そこで無作為化段階の間に測定されたものと同様のパラメータを測定／評価する。

10

【0618】

製剤

BAN2401は単回使用10mLバイアルに、10mg/mLを含有する注射用の滅菌澄明溶液として供給される（合計100mg／バイアル）。薬物製品は、25mMクエン酸ナトリウム、125mM塩化ナトリウム、0.02%（w／v）ポリソルベート80中に製剤化されたとともに、pHは5.7と決定される。BAN2401は、ターミナル0.22μMインラインフィルタを備える注入システムによって投与される。

【0619】

試験エンドポイント

主要試験エンドポイントは、18ヵ月時点でのアルツハイマー病複合スコア（ADCOMS）のベースラインからの変化量を決定することである。重要な副次エンドポイントには、脳アミロイドレベルについての18ヵ月時点でのPET SUVR複合のベースラインからの変化量及び18ヵ月時点でのADAS-cogスコアのベースラインからの変化量を測定することが含まれる。

20

【0620】

副次エンドポイントには、18ヵ月時点でのCDR-SBスコアのベースラインからの変化量及び18ヵ月時点でのCDR-SBスコアの悪化までの時間が含まれる。

【0621】

バイオマーカーエンドポイントには、脳アミロイドレベルについての6ヵ月及び12ヵ月時点でのアミロイドPET SUVR複合のベースラインからの変化量；12ヵ月及び18ヵ月時点での脳脊髄液ニューログラニン、ニューロフィラメント軽鎖、Aβ₁₋₄₂、及び総タウのベースラインからの変化量；及びvMRIを用いた6ヵ月、12ヵ月、及び18ヵ月時点での形態計測学的MRI測定値（海馬体積を含む）のベースラインからの変化量が含まれる。

30

【0622】

仮想OLE実施例Cの適格対象：以下の仮想例Cにおける治療に適格な対象は、治療12ヵ月及び18ヵ月時点において初期ADにおけるアルツハイマー病複合スコア（ADCOMS）で臨床上の安全性及び有効性を評価し、BAN2401の用量反応を探索した多国籍多施設二重盲検プラセボ対照並行群間比較18ヵ月試験において治療された初期ADを有する者（ADに起因するMCI及び軽度AD認知症の対象）である。この試験では、初期ADを有する対象において12ヵ月時点のADCOMSに関してプラセボ又はBAN2401の5つのアクティブ治療群にわたる反応適応的無作為化を伴うベイズ設計を用いた。初期AD対象では、ADCOMS（機能低下の30%軽減）、ADAS-cog（47%軽減）、MMSE（19%軽減）、及びCDR-SB（26%軽減）について、12ヵ月及び18ヵ月の両方の時点でBAN2401の隔週10mg/kg用量による機能低下の緩徐化が認められた。早くも6ヵ月でこれらの臨床尺度に違いが認められた。この臨床結果は、定量的アミロイドPETにより測定したとき、全用量にわたって脳アミロイドの口バストな用量依存的低減を伴った。例えば、図63を参照されたい。

40

【0623】

仮想例C：BAN2401の非盲検延長試験：初期アルツハイマー病を有する対象の治療

50

上記で考察したとおりの適格対象を非盲検延長試験（OLE）において隔週 10 mg / k g の用量の BAN 2401 により最長 24 ヶ月間治療する。OLE では、BAN 2401 の長期安全性及び忍容性を判定し、以下にまとめるとおりの先行研究に参加した対象において BAN 2401 が脳アミロイドに及ぼす効果を判定する。

【0624】

本 OLE 試験には、以下に定める組入れ基準及び除外基準に基づき約 200～250 例の上記で考察したとおりの適格対象が、男性及び女性の両方ともに、ApoE 状態に関わらず参加を認められてもよい。

【0625】

OLE の組入れ基準には、以下が含まれる：

・少なくとも 79 週間の、又は以下の理由による 79 週間未満の先行試験における前治療：

i . ARIA-E 事象の発生；

ii . ARIA-H 事象（例えば、表在性鉄沈着症、微小出血、及び／又は症候性微小出血）の発生；

iii . 先の BAN 2401 治療では禁止されていたが、もはや禁止されていない医薬品の服用；及び／又は

iv . BAN 2401 治療とは無関係であった、且つ重篤である又は生命を脅かすとは見なされない任意の有害事象を含め、禁止されている医薬品とは無関係の任意の事由；

・対象に関する治療関連の詳細を提供することのできる介護者／情報提供者がいる；

・インフォームドコンセントを提出することができる；及び

・来診に通うことができる。

【0626】

OLE の除外基準には、以下が含まれる：

・以下を除く事由により 79 週間経たないうちに中止された先行研究における前治療：

i . ARIA-E インシデントの発生；

ii . ARIA-H インシデント（例えば、表在性鉄沈着症、微小出血、及び／又は症候性微小出血）の発生；

iii . 先の BAN 2401 治療では禁止されていたが、もはや禁止されていない医薬品の服用；及び／又は

iv . ApoE 4 陽性であり、且つ隔週 10 mg / k g の用量の BAN 2401 による治療を受けている；及び／又は

v . 試験薬（プラセボ又は BAN 2401）とは無関係と見なされた、且つ重篤ではない又は生命を脅かさなものであった有害事象の発生；

・授乳中の女性又は妊娠している可能性のある若しくは妊娠するリスクがある出産可能な女性；及び／又は

・先行研究の治療後における、BAN 2401 の投与を妨げ得る、又はそれについて安全上の懸念を引き起こし得る病態の発症。

【0627】

本 OLE における BAN 2401 の投与前に、参加対象を評価して、認知機能、安全性パラメータ、薬物動態パラメータ、安全性 MRI、PET イメージング、及び体積 MRI など、ベースライン特性を決定する。追加的な臨床評価には、MMSE、CDR、ADAS-cog、FAQ、及びアミロイド測定値が含まれてもよい。

【0628】

本仮想 OLE 実施例における治療は、最長 24 ヶ月にわたる適格対象への隔週 10 mg / k g 用量の BAN 2401 の投与を含む。

【0629】

BAN 2401 は、ヒト対象への投与に好適な任意の製剤として、例えば、25 mM クエン酸ナトリウム、125 mM 塩化ナトリウム、0.02%（w / v）ポリソルベート 80 を含む且つ pH が 5.7 の、10 mg / mL を含有する注射用の滅菌澄明溶液として単

10

20

30

40

50

回使用10mLバイアルに（合計100mg／バイアル）供給される。BAN2401は、ターミナル0.22μMインラインフィルタを備える注入システムによって投与されてもよい。

【0630】

OLEにおける治療中、様々な時間間隔で（3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、及び／又は24ヵ月）、及びOLEにおける治療の完了時に、ベースライン及び／又は臨床評価技法などの1つ以上の評価技法によって対象を評価する。好適な評価には、認知機能、安全性パラメータ、薬物動態パラメータ、安全性MRI、PETイメージング、体積MRI、MMSE、CDR、ADAS-cog、FAQ、及びアミロイド測定値が含まれ得る。

10

【0631】

OLEにおける治療中、対象が無症候性ARIA-H脳微小出血、多発性無症候性脳微小出血、無症候性表在性鉄沈着症、単発性無症候性微小出血、及び／又は無症候性又はX線写真上軽度又は中等度のARIA-Eを発症した場合であっても、対象にはBAN2401による治療が中断なく継続される。対象が症候性ARIA-H及び／又は無症候性又はX線写真上中等度～重度のARIA-Eを発症した場合、BAN2401投与は、ARIA-H又はARIA-EがX線写真上安定する又は解消するまで、及び臨床的特徴が解消するまで中止され、その後、BAN2401投与が同じ用量及びレジメンで再開されてもよい。OLEにおいて治療を3回以上再開する必要があった場合、その対象は試験から除かれる。

20

【0632】

OLE試験評価及びエンドポイント

本OLEにおいては、初期アルツハイマー病を有する対象を10mg／kgの隔週BAN2401で治療することの長期安全性及び忍容性を評価する。評価には、ARIA-H、ARIA-E、及び非ARIA-H／非ARIA-E有害事象の発生率及び重症度が含まれる。

【0633】

先行研究の前及び／又はその終了時、BAN2401による本仮想OLE治療例の前及び任意選択でその最中及びその後に脳アミロイドレベル（例えば、PETイメージングにより決定したときの）を決定して、BAN2401による治療に起因する脳内のアミロイドの除去及び／又はその欠如の維持を評価する。脳アミロイドレベル（例えば、縦断的PETイメージングによる）は、3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、及び／又は24ヵ月間のBAN2401による本仮想OLE治療後に、例えば上記で考察したとおりの先行試験後の脳アミロイドのベースラインからの変化量の点で判定する。OLEにおいては、例えばアミロイドPET画像の視覚的読影により決定したときのアミロイド陽性対象の割合もまた経時的に評価する。

30

【0634】

このOLE試験の間における、例えば、ADCOMS、CDR-SB、ADAS-cog、及びMMSEにより決定したときの対象の認知機能評価は、BAN2401による治療の長期的認知機能効果に関して洞察を与え得る。こうした評価は、先行試験で認められた長期的疾患進行及び認知機能低下速度の何らかの緩徐化の持続性に関して洞察を与え得る。

40

【0635】

薬物動態、海馬体積、及び他のバイオマーカーなどのパラメータを測定することになるため、このOLE試験は、BAN2401による治療の長期的効果に関して洞察を与え得る。

【0636】

本仮想OLEプロトコルは先行プロトコルと異なり、ARIA-E及び／又はARIA-Hインシデントが起こった場合であっても、重症度により治療中止を余儀なくされるまでBAN2401による対象の治療を継続するため、このOLE試験からARIA-E及

50

びA R I A－Hインシデントの管理に関する情報が提供され得る。

【0637】

休薬期間後のアミロイド低減の持続性（例えば、B A N 2 4 0 1 治療を中止した後に低減がどのくらい続くか）、アミロイドレベル増加及び／又は沈着の時間経過、及び／又はアミロイド除去の時間経過（どのくらいの速さでB A N 2 4 0 1 治療によってアミロイドが除去されるか）に関する更なる洞察もまた、本仮想O L E 試験から入手され得る。

【0638】

初期結果

本O L E 試験は登録を実施中である。本O L E 試験に登録した56例の対象からベースラインアミロイドP E T データが利用可能であり、これには、先行試験においてB A N 2 4 0 1 で治療した、21ヵ月の平均試験薬休薬期間（9ヵ月～52ヵ月の範囲の試験薬休薬）の39例の対象からのデータが含まれる。以前アミロイド陽性であった、且つB A N 2 4 0 1 （18ヵ月間にわたる毎月又は隔週のいずれかの10mg／kg）で治療された対象のうちの85％（39例中33例）が、9ヵ月～52ヵ月間の試験薬休薬後にもなおアミロイド陰性であると決定された。先行試験で18ヵ月後にアミロイド陰性であった本O L E 試験の参加対象は全て、先行試験での治療群に関わらず、本O L E 試験のベースライン測定時にもまたアミロイド陰性であった。このように、これらの初期結果は、予想外にも、P E T により決定したときのB A N 2 4 0 1 の媒介による対象のアミロイド陰性への回復が、対象は9～52ヵ月間治療を中止していたにも関わらず、先行試験の終了時から本O L E 試験のベースライン測定時まで持続したことを示している。

【0639】

一部の実施形態において、本明細書に開示される方法により、アミロイドの低減が生じる。一部の実施形態において、アミロイドの低減はP E T により決定される。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後9ヵ月～52ヵ月持続する。

【0640】

一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも1ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも2ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも3ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも4ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも5ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも6ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも7ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも8ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも9ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも10ヵ月間持続する。

【0641】

一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも15ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも20ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも25ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、B A N 2 4 0 1 の投与後少なくとも30ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E T により決定したとき、

【 0 6 4 2 】

【 0 6 4 3 】

【 0 6 4 4 】

一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E Tにより決定したとき、B A N 2 4 0 1の投与後3 0ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E Tにより決定したとき、B A N 2 4 0 1の投与後3 1ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E Tにより決定したとき、B A N 2 4 0 1の投与後3 2ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E Tにより決定したとき、B A N 2 4 0 1の投与後3 3ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E Tにより決定したとき、B A N 2 4 0 1の投与後3 4ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E Tにより決定したとき、B A N 2 4 0 1の投与後3 5ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E Tにより決定したとき、B A N 2 4 0 1の投与後3 6ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、P E Tにより決定したとき、B A N 2 4 0 1の投与後3

7ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後38ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後39ヵ月間持続する。

【0645】

一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後40ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後41ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後42ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後43ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後44ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後45ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後46ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後47ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後48ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後49ヵ月間持続する。

【0646】

一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後50ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後51ヵ月間持続する。一部の実施形態において、アミロイドの低減は、PETにより決定したとき、BAN2401の投与後52ヵ月間持続する。

【0647】

仮想例D：アルツハイマー病の予防

対象は、年齢、例えば50歳以上であること、アルツハイマー病のリスク、及び／又は他の判定基準に基づきスクリーニングに選択され得る。対象のAPOE4保因状態を決定し、しかしながら、これは対象の本試験への参加の適格性に影響を与えない。

【0648】

例えば上記で考察したとおりのアミロイドPET画像の視覚的読影によるか、又は当業者に公知の別の技法により、対象の脳アミロイドレベルを測定する。対象の脳脊髄液Aβ1-42レベル及び／又は脳脊髄液総タウレベルもまた測定してもよい。

【0649】

対象の脳アミロイドレベルが、1.1を上回る、例えば、1.2を上回る、1.3を上回る、1.4を上回る、1.5を上回る、又は1.6を上回るPET SUV_r値など、所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物が対象に投与される。一部の実施形態において、対象の脳アミロイドレベルが、1.3を上回る、例えば、1.4を上回る、1.5を上回る、1.6を上回る、1.7を上回る、1.8を上回る、又は1.9を上回るPET SUV_r値など、所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物が対象に投与される。組成物は、実施例1に記載されるものなど、本明細書に記載されるとおりの量で、並びに投与レジメン及び経路に従い投与し得る。

【0650】

対象の脳アミロイドレベルが上記に言及した所定レベルを下回る場合、対象をモニタすることができ、及び／又は脳アミロイドレベルが後日、例えば6ヵ月後に決定されてもよい。

【0651】

少なくとも1つの抗Aβプロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与した後、対象の脳アミロイドレベルを再び測定する。対象の脳アミロイドレベルが所定レ

10

20

30

40

50

ベルを上回る場合、組成物の投与を繰り返す。対象の脳アミロイドレベルが所定レベルを下回る場合、対象をモニタすることができ、及び／又は脳アミロイドレベルが後日、例えば6ヵ月以内に決定されてもよい。

【0652】

後の決定において、対象の脳アミロイドレベルが所定レベルを上回る場合、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物を対象に投与する。

【0653】

対象がモニタされている間に、対象の脳アミロイドレベルが例えばPET又は脳脊髄液尺度によれば所定レベルを上回るまで上昇した場合には、少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与を再開してもよい。少なくとも1つの抗A β プロトフィブリル抗体の治療有効量を含む組成物の投与後に脳アミロイドレベルを再び測定することになる。

【0654】

組成物の投与後、任意選択で、BACE阻害薬などの少なくとも1つの維持療法剤を対象に投与する。一部の実施形態において、BACE阻害薬はエレンベセスタットであってもよい。

【0655】

脳アミロイドレベルの測定及び検討に加えて、脳脊髄液A β ₁₋₄₂レベル、及び／又は脳脊髄液総タウレベル、対象の健康の他の尺度、例えば、MMSE、ADAS-cog、CDR、及びFAQを測定及び／又はモニタする。例えば、図64を参照されたい。

【0656】

配列表

【0657】

【表24】

表24. mAb可変領域のアミノ酸配列

mAb	IgG鎖	配列番号	アミノ酸配列
BAN2401	重鎖	1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASG FTFSSFGMHWRQAPGKGLEWVAYIS SGSSTIYYGDTVKGRTISRDNKNSL FLQMSSLRAEDTAVYYCAREGGYYYG RSYYTMDYWGQGTTVTVSS
BAN2401	軽鎖	2	DVVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQ SIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIY KVSNRFGSGVPDRFSGSGSGTDFTLRIS RVEAEDVGIYYCFQGSHVPPTFGPGT KLEIK

【0658】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表25. mAb定常領域のアミノ酸配列

mAb	IgG鎖	クラス	配列番号	アミノ酸配列
BAN2401	重鎖	IgG1	3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHCPCPCAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
BAN2401	軽鎖	K	4	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKH KUYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

【 0 6 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表26. mAb CDRのアミノ酸配列

mAb	IgG鎖	配列番号	アミノ酸配列
BAN2401	HCDR1	5	SFGMH
	HCDR2	6	YISSGSSTIYYGDTVKG
	HCDR3	7	EGGYYYGRSYTMDY
BAN2401	LCDR1	8	RSSQSIVHSNGNTYLE
	LCDR2	9	KVSNRFS
	LCDR3	10	FQGSHVPPT

10

【 0 6 6 0】

配列番号 1 1

重鎖：

【化 2】

20

evqlvesggglvqppgslrlscsasgftfssfgmhwwrqapgglewvayissgsstiiyygdtvkgrftisrdna
 knsiflqmsslaed
 tavyycaregggyygrsyymdywgqgtvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvdyfpepvtvs
 wnsгалtsgvhtfp
 avlqssglyslssvvtvpssslgtqyicnvnhkpsntkvdkrvepkscdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtl
 misrtpevtcv
 vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapie
 tiskakgqprepq
 vytlppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgn
 vfscsvmhealhn hytqkslsispk

30

軽鎖：

【化 3】

dvvmtqspslpvtpgapasiscrssqsivhsngntylewylqkpgqspklliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtd
 ftlrisrveaedvgiy
 ycfqgshvpptfgpgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvte
 qdskdstyls stltiskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec

40

50

【図面】
【図 1】

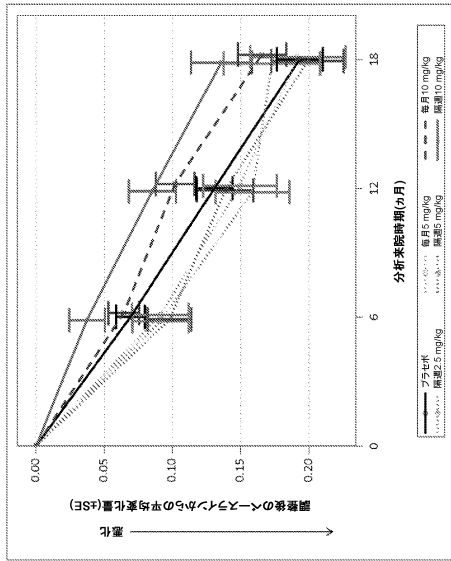


図 1

【図 2】

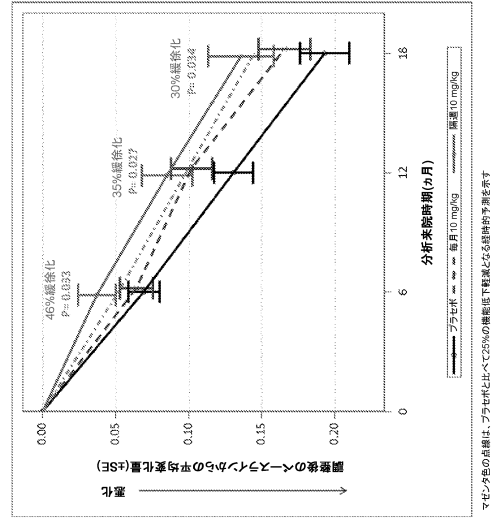


図 2

【図 3】

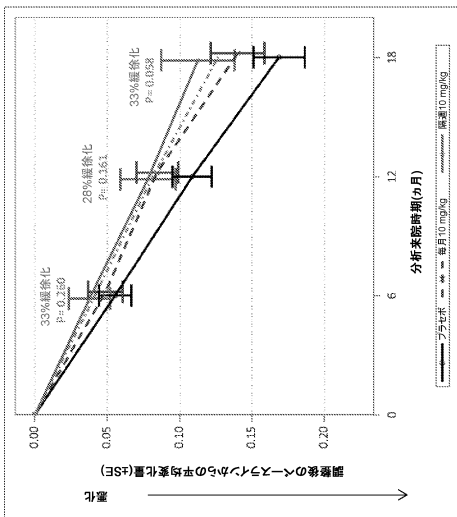


図 3

【図 4】

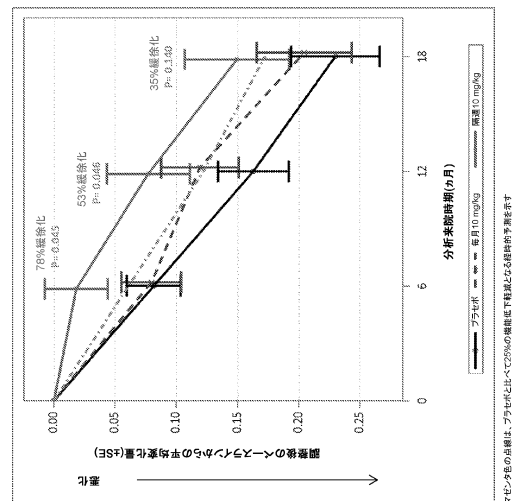


図 4

10

20

30

40

50

【図 5】

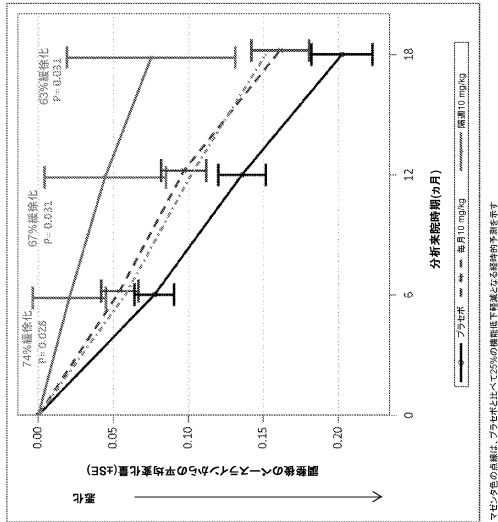


図 5

【図 6】

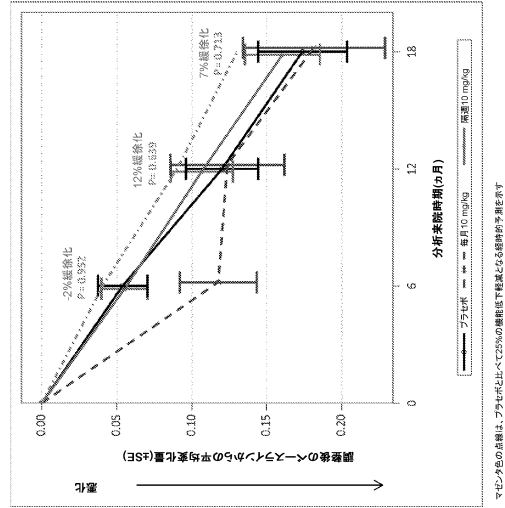


図 6

【図 7】

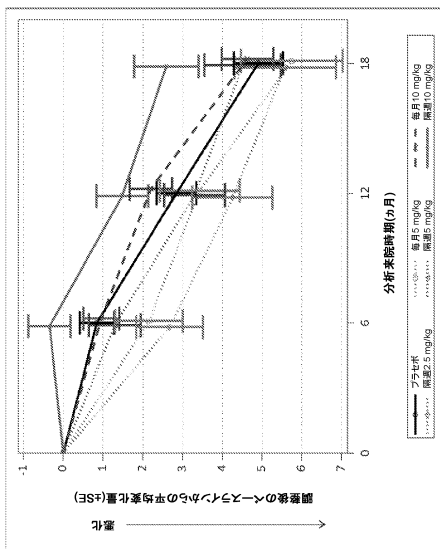


図 7

【図 8】

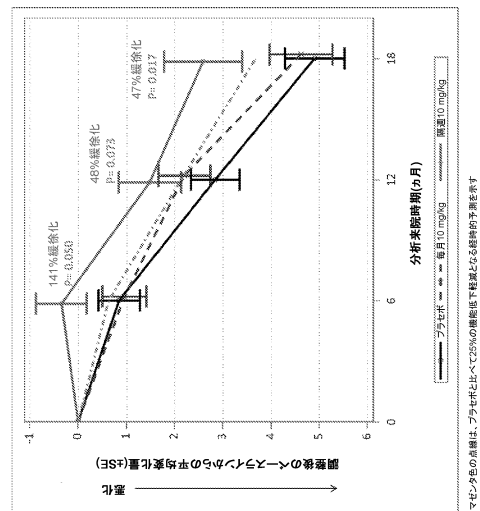


図 8

10

20

30

40

50

【図 9】

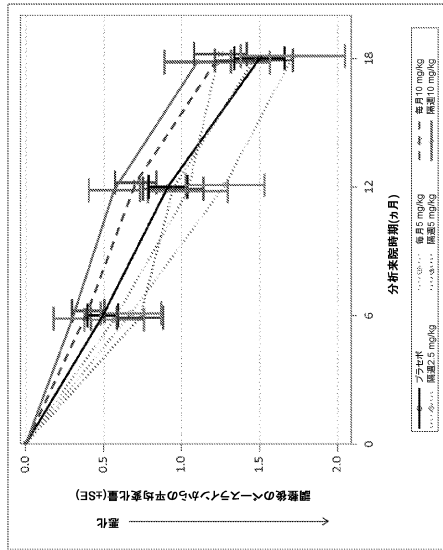


図 9

【図 10】

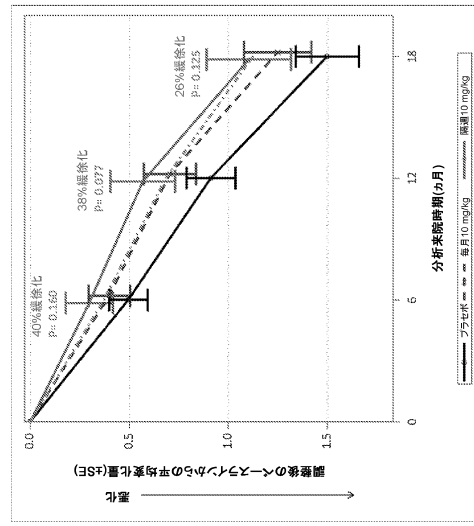


図 10

マゼンタ色の点線は、プラセボと比べて25%の血糖低下率となる経時的予測を示す

【図 11】

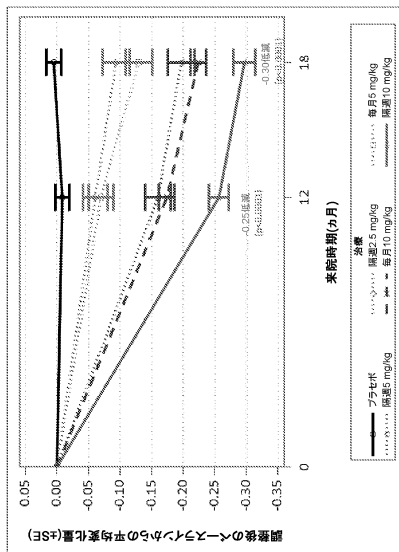


図 11

【図 12】

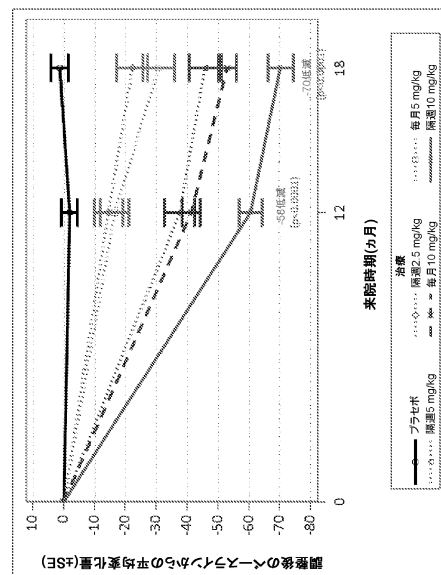


図 12

10

20

30

40

50

【図 1 3】

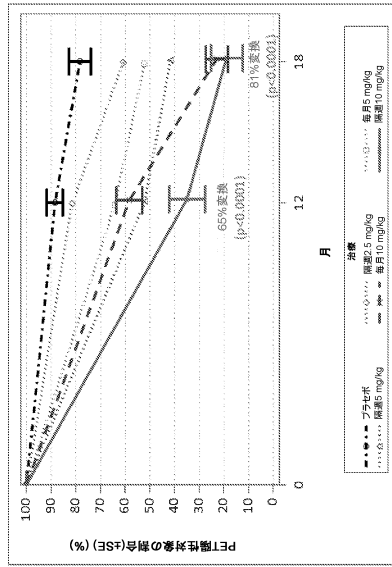


図 13

【図 1 4】

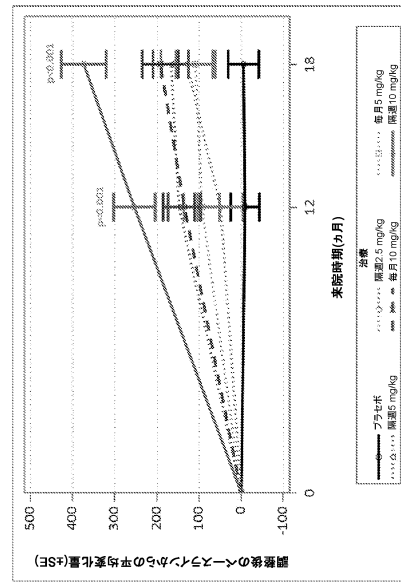


図 14

【図 1 5】

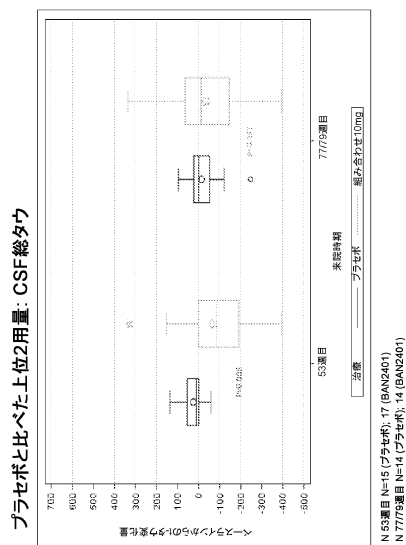


図 15

【図 1 6】

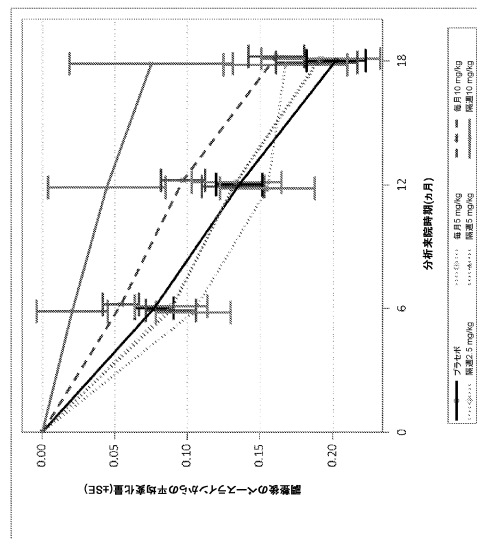


図 16

10

20

30

40

50

【図 17】

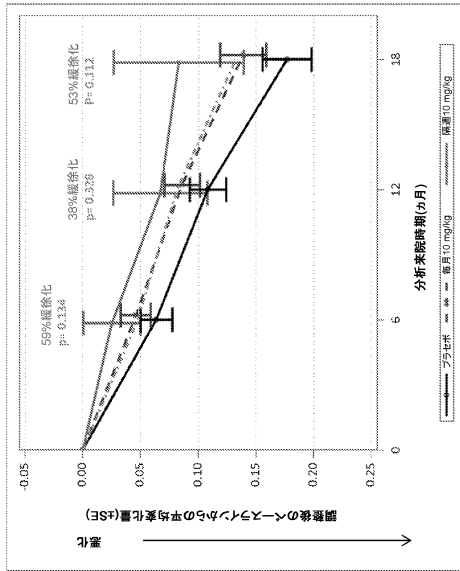


図 17

【図 18】

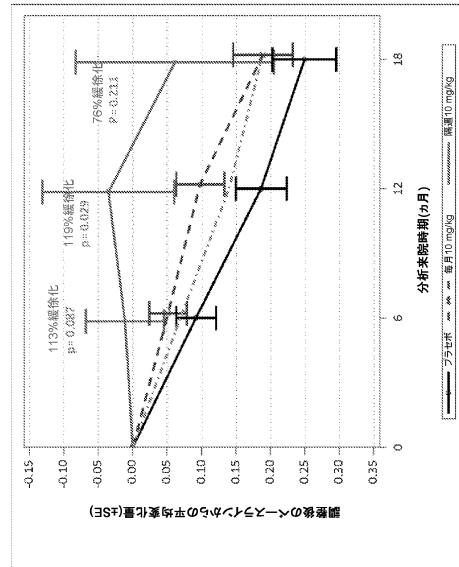


図 18

【図 19】

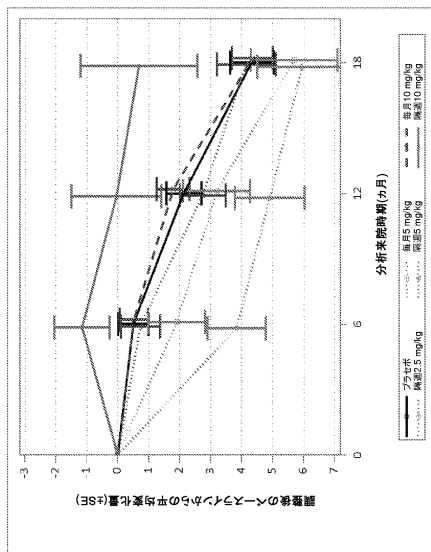


図 19

【図 20】

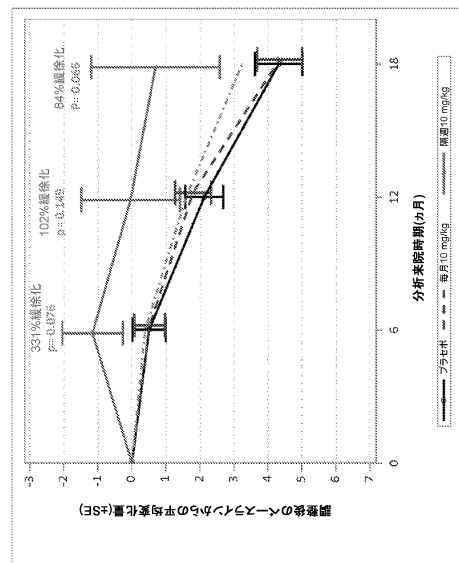


図 20

【図 2 1】

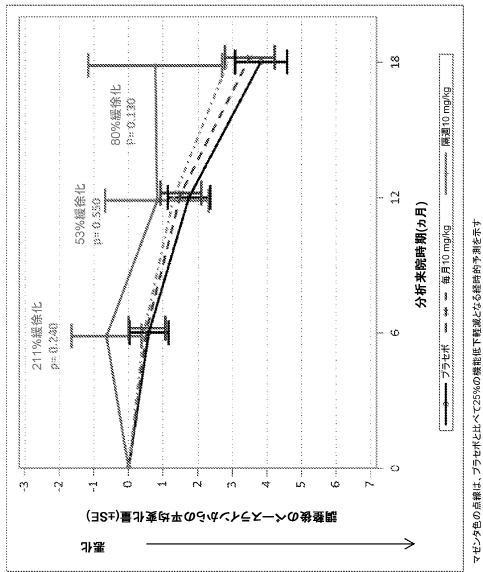


図 21

【図 2 2】

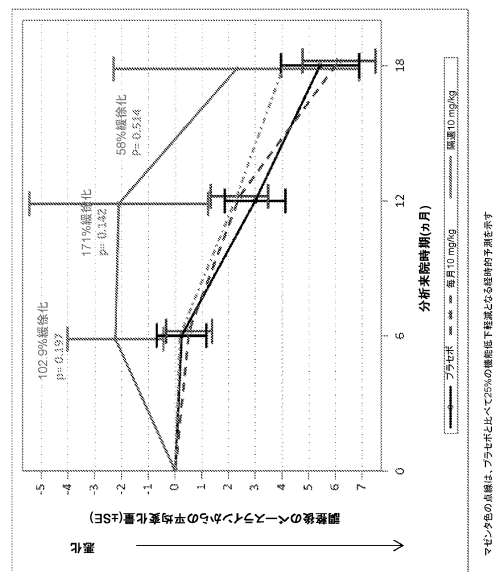


図 22

【図 2 3】

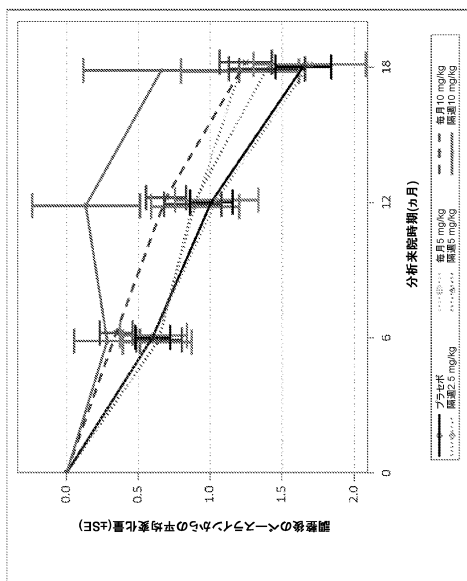


図 23

【図 2 4】

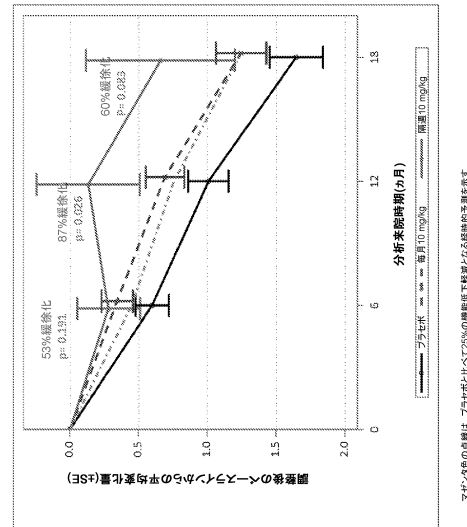


図 24

10

20

30

40

50

【図 25】

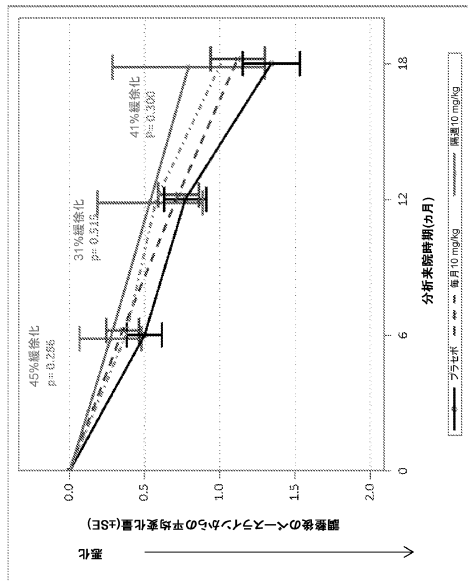


図 25

マゼンタ色の点線は、プラセボと比べて25%の濃化低下を予測したときの濃化予測を示す

【図 26】

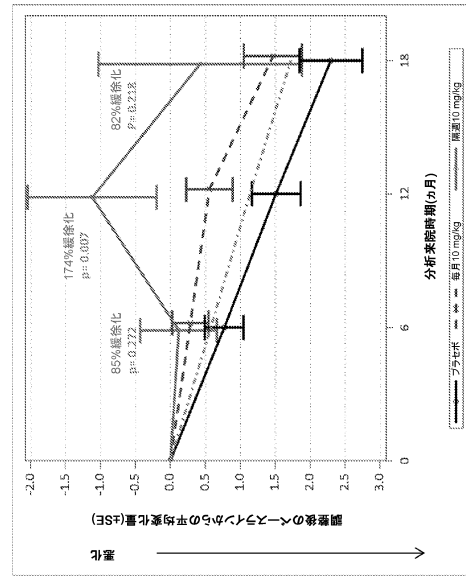


図 26

マゼンタ色の点線は、プラセボと比べて25%の濃化低下を予測したときの濃化予測を示す

【図 27】

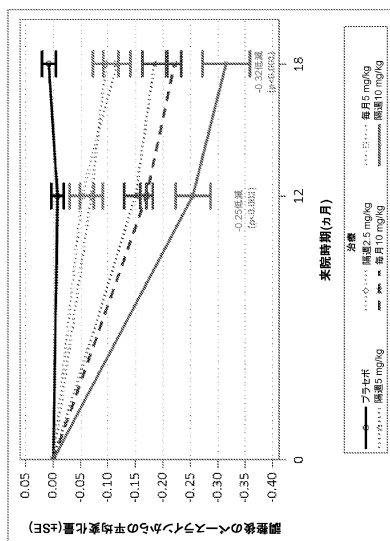


図 27

【図 28】

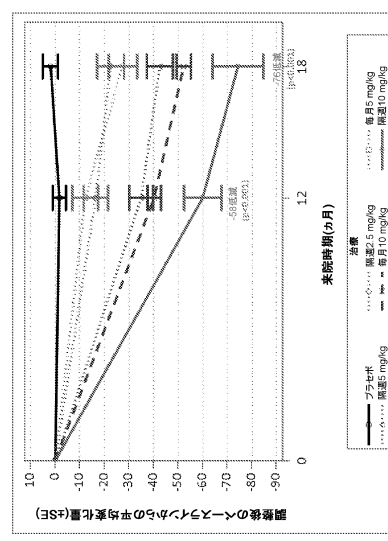


図 28

10

20

30

40

50

【図 29】

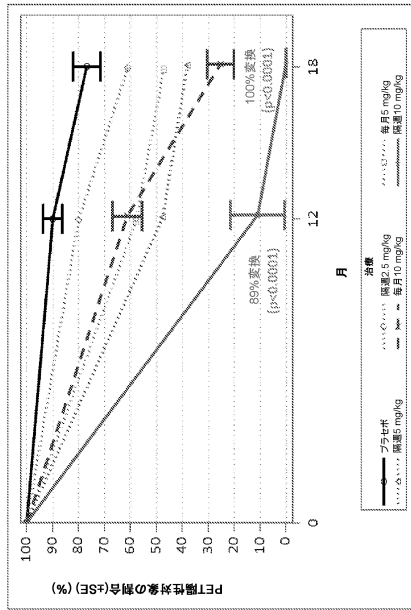


図 29

【図 30】

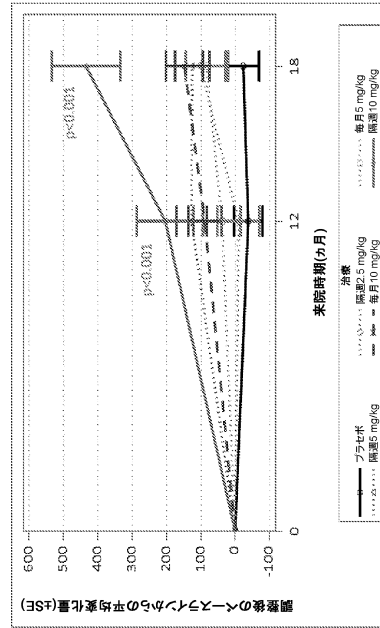


図 30

【図 31】

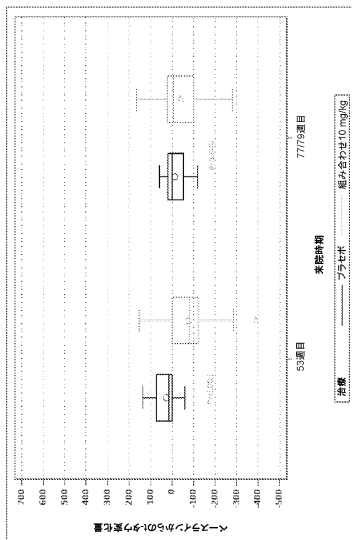


図 31

【図 32】

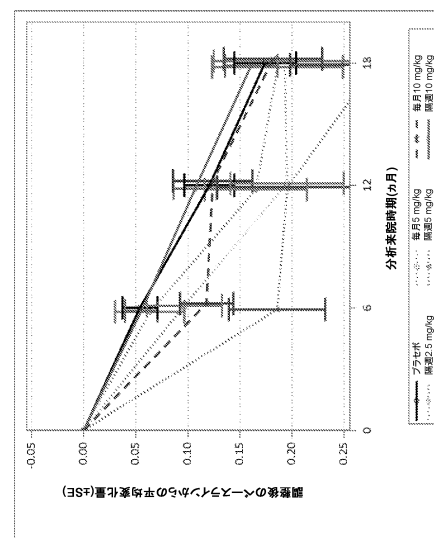


図 32

10

20

30

40

50

【図 3 3】

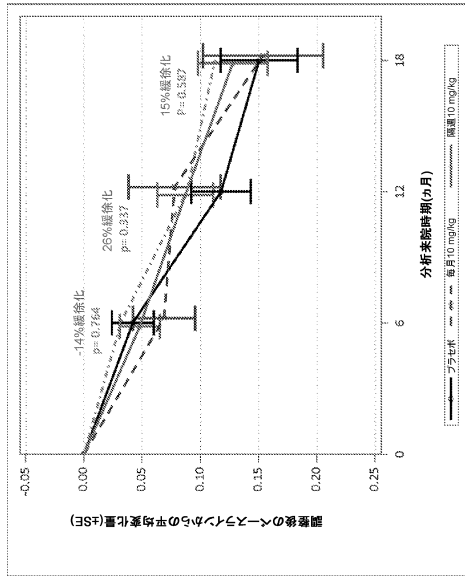


図 33

【図 3 4】

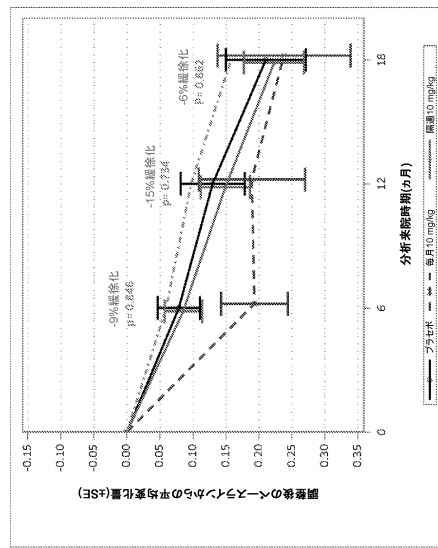


図 34

【図 3 5】

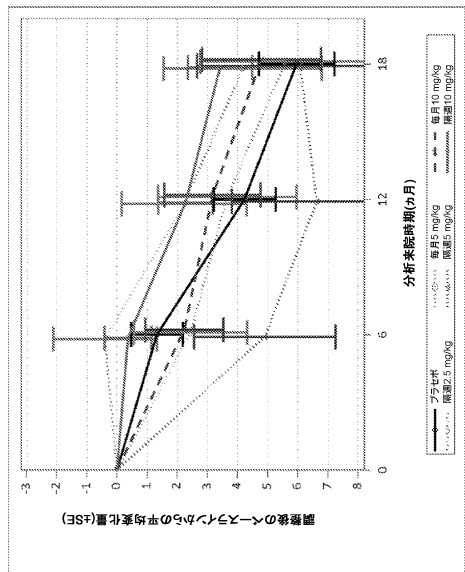


図 35

【図 3 6】

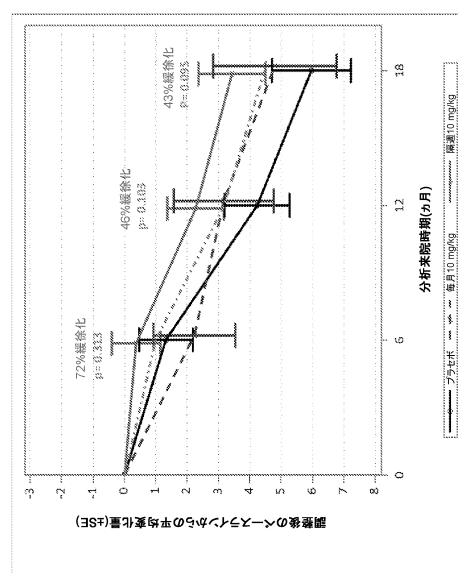


図 36

10

20

30

40

50

【図 37】

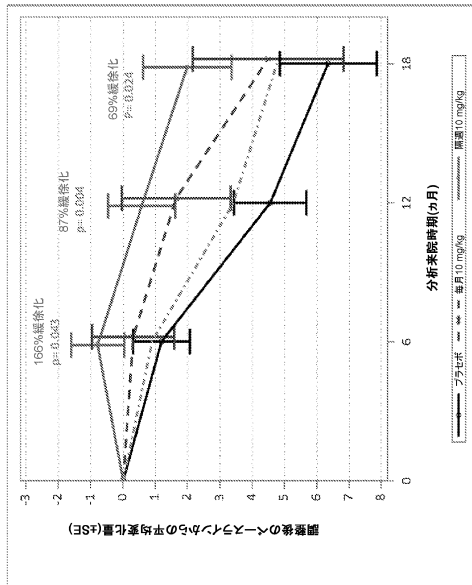


図 37

マゼンタ色の点線は、プラセボと比べて25%の濃度低下軽減となる経時的予測を示す

【図 38】

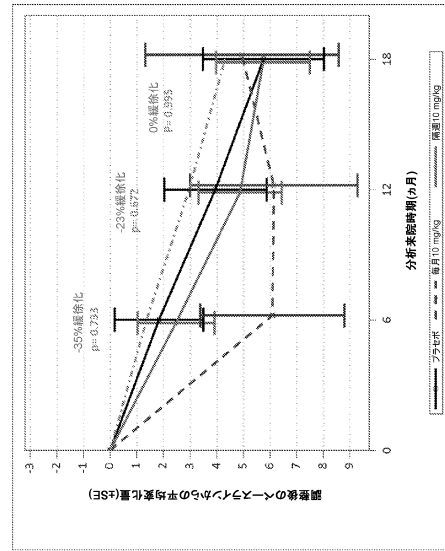


図 38

マゼンタ色の点線は、プラセボと比べて25%の濃度低下軽減となる経時的予測を示す

【図 39】

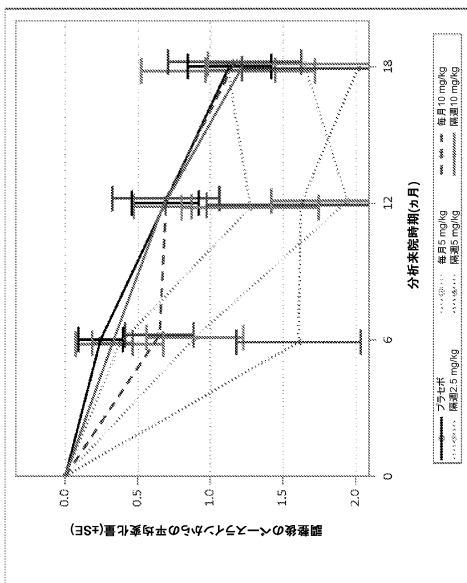


図 39

【図 40】

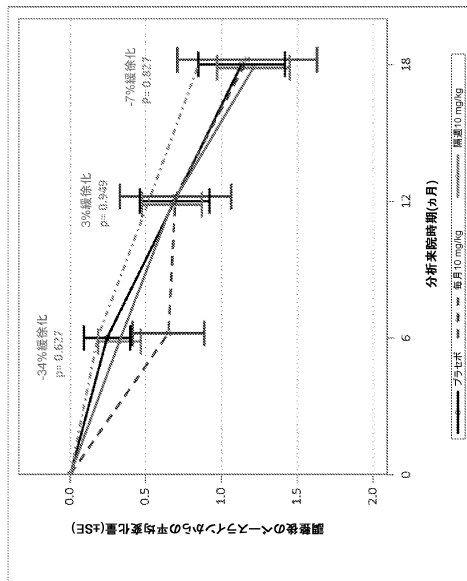


図 40

マゼンタ色の点線は、プラセボと比べて25%の濃度低下軽減となる経時的予測を示す

10

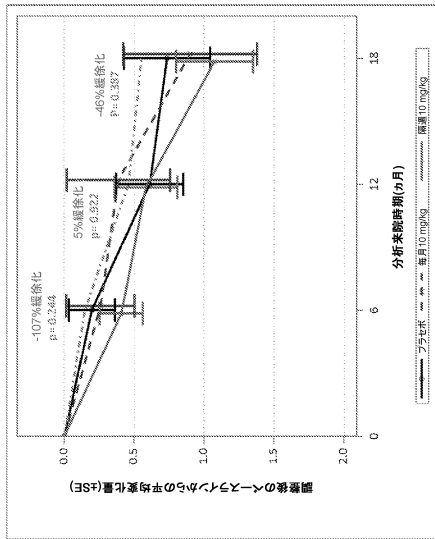
20

30

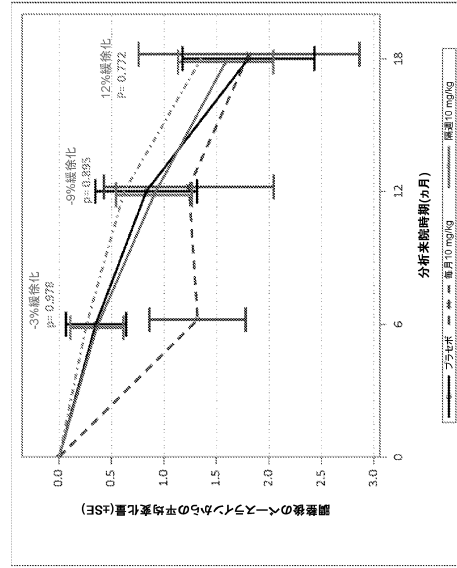
40

50

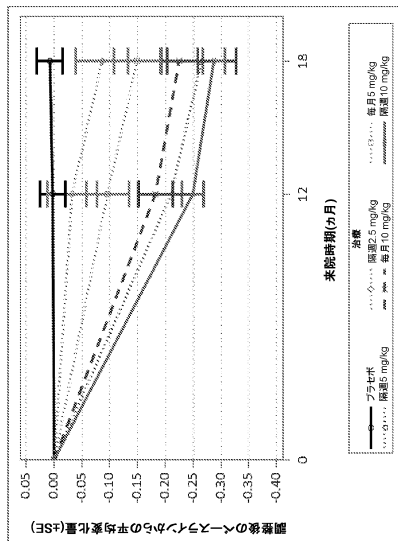
【図 4 1】



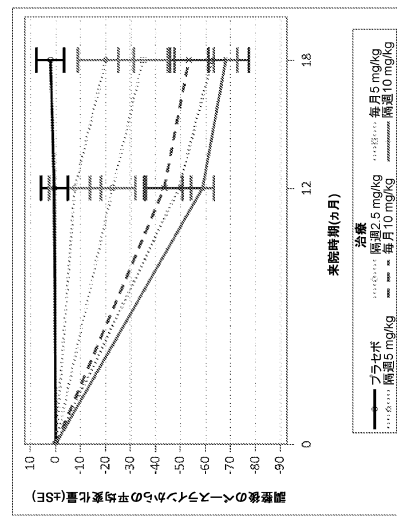
【図 4 2】



【図 4 3】



【図 4 4】



10

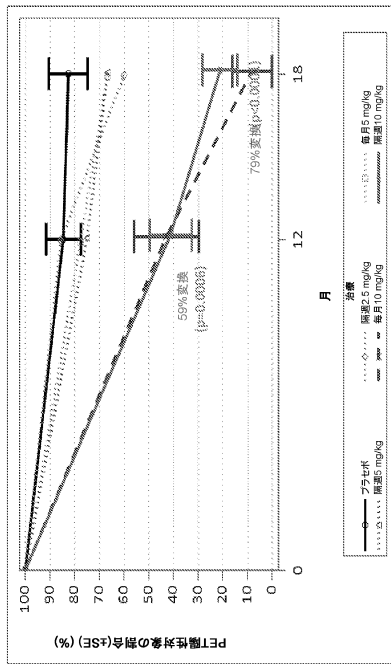
20

30

40

50

【図 4 5】



【図 4 6】

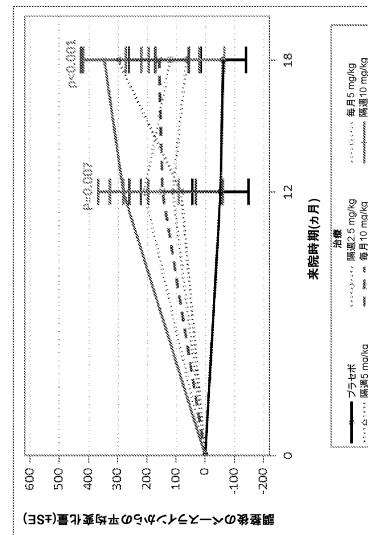
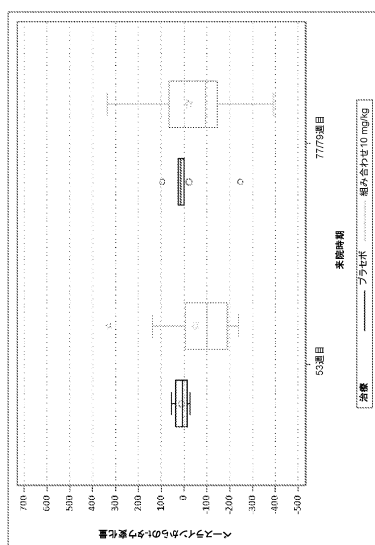


図 45

図 46

【図 4 7】



【図 4 8】

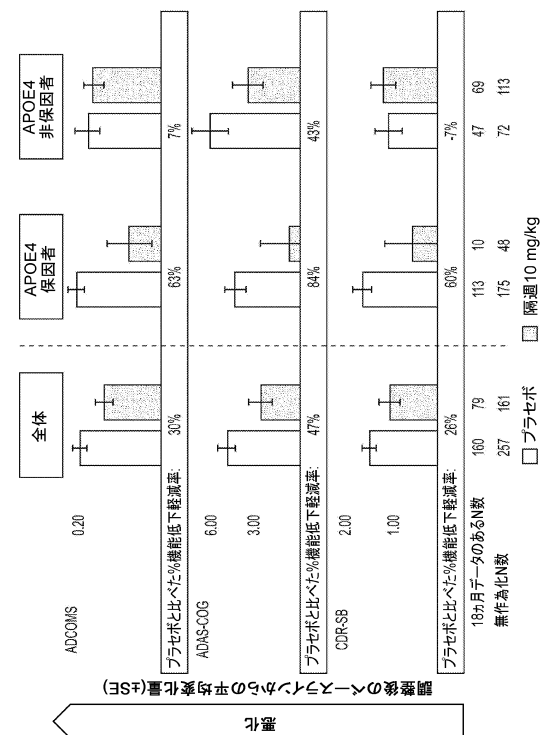


図 47

図 48

10

20

30

40

50

【図 49】

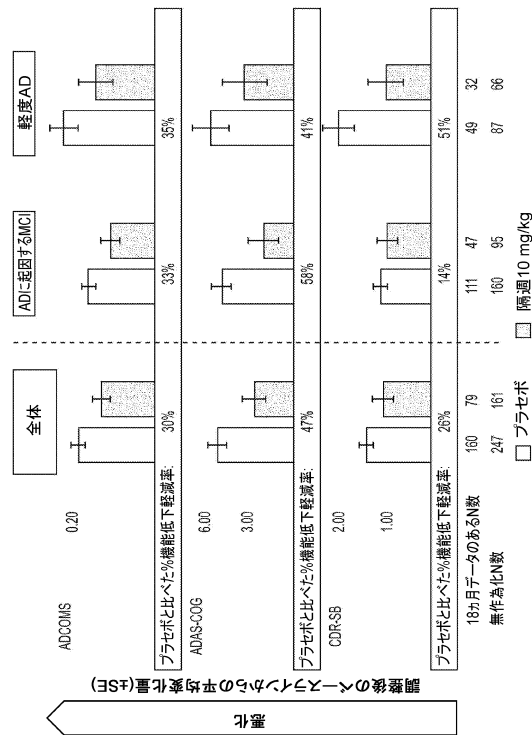


図 49

【図 50】

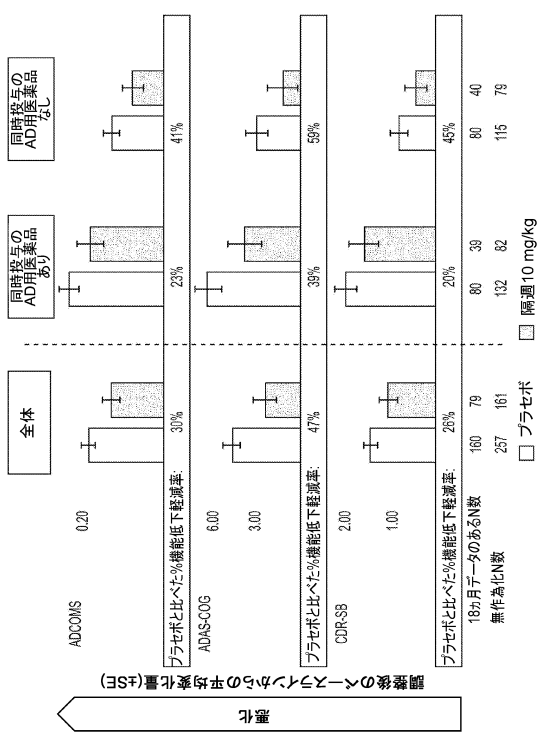


図 50

【図 51】

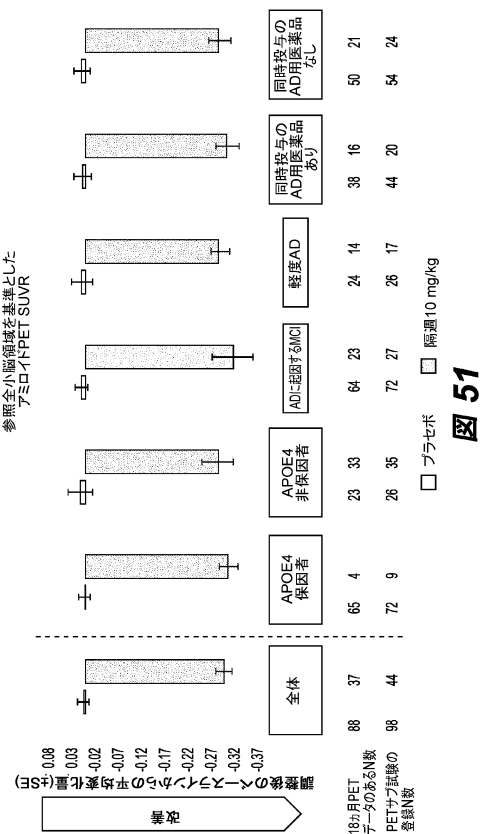


図 51

【図 52】

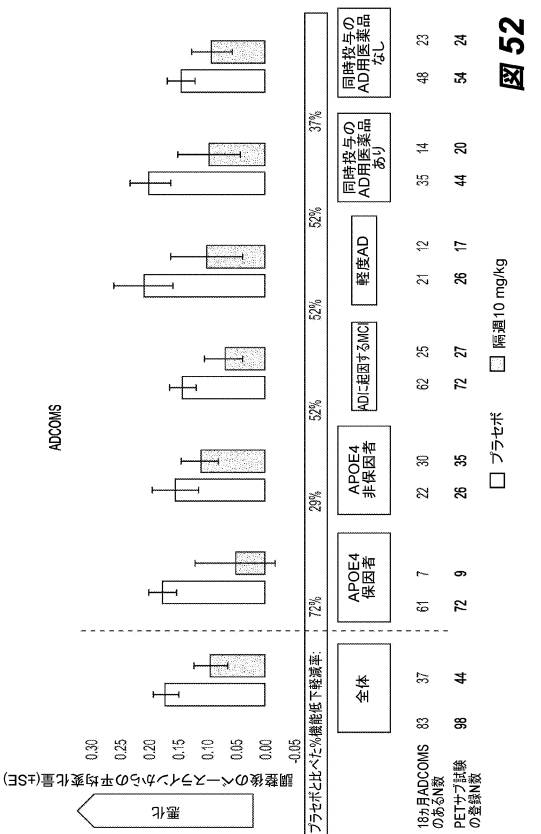


図 52

【図 5 3】

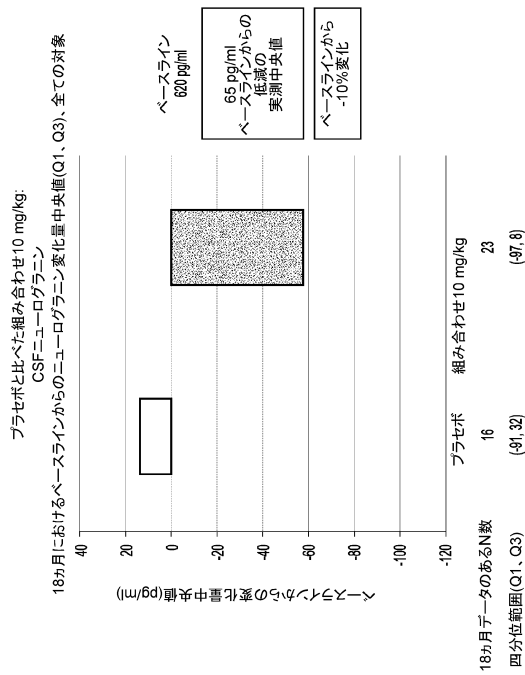


図 53

【図 5 4】

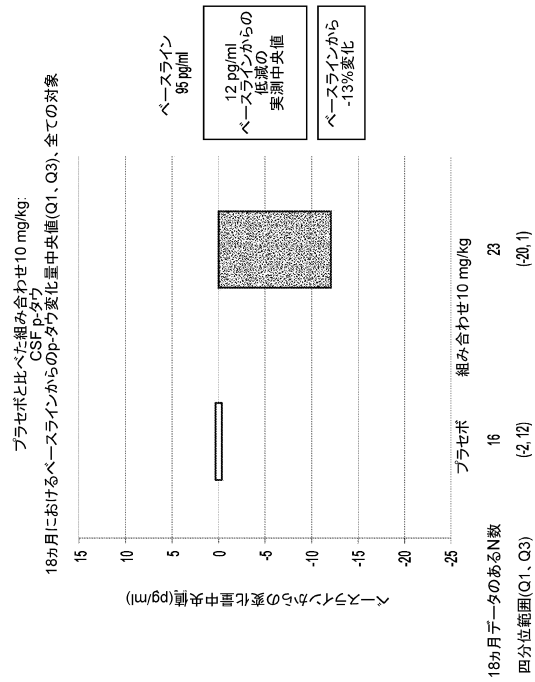


図 54

【図 5 5】

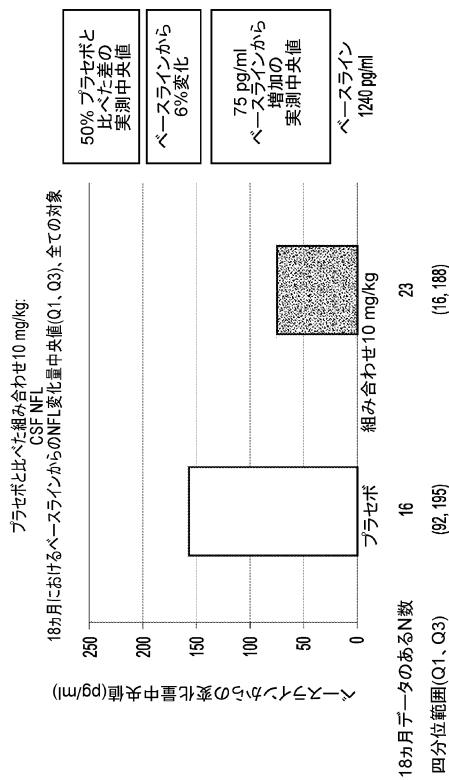


図 55

【図 5 6】

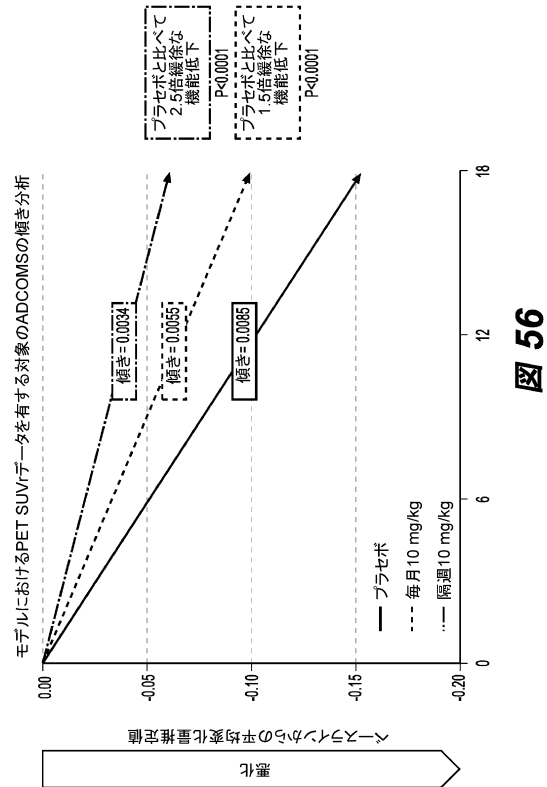
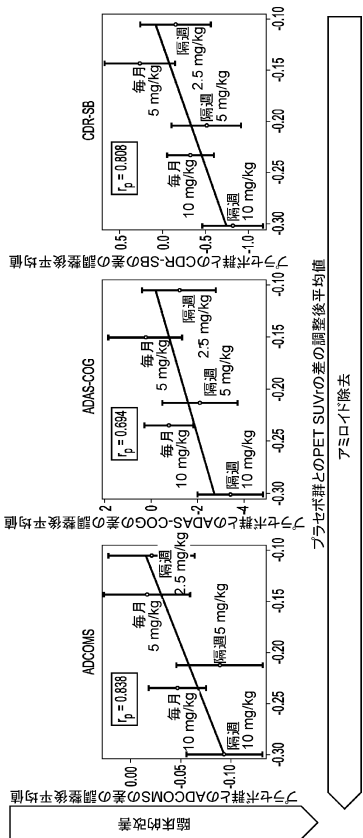
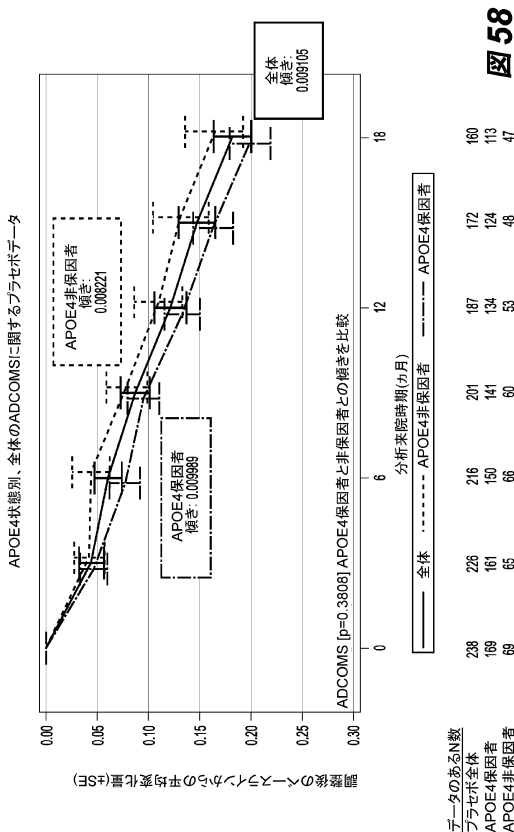


図 56

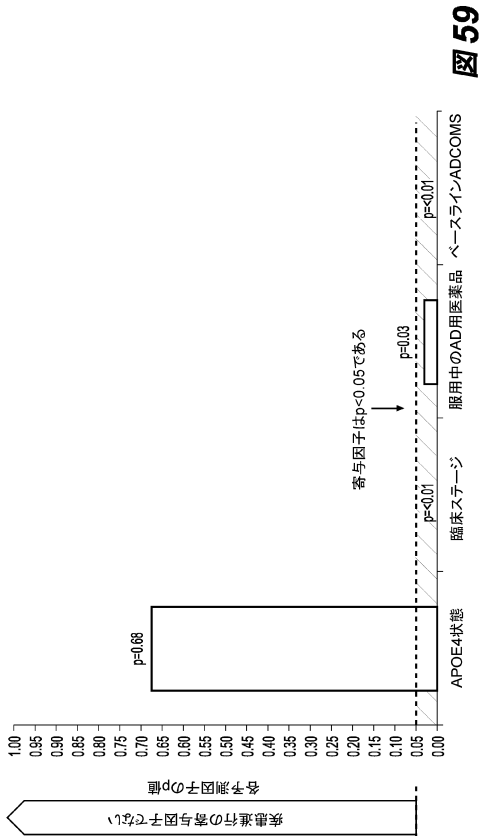
【図 57】



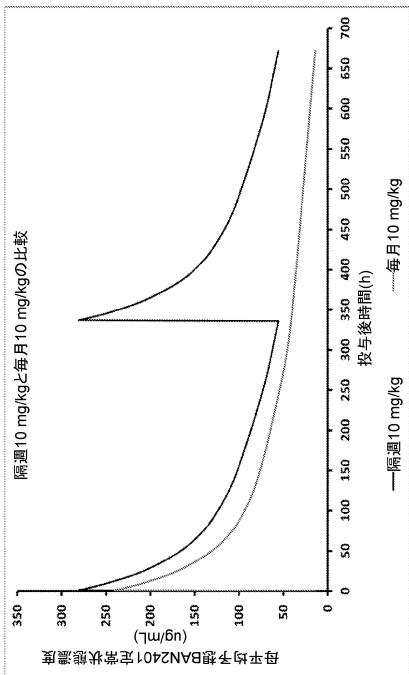
【図 58】



【図 59】



【図 60】



【図 6 5】

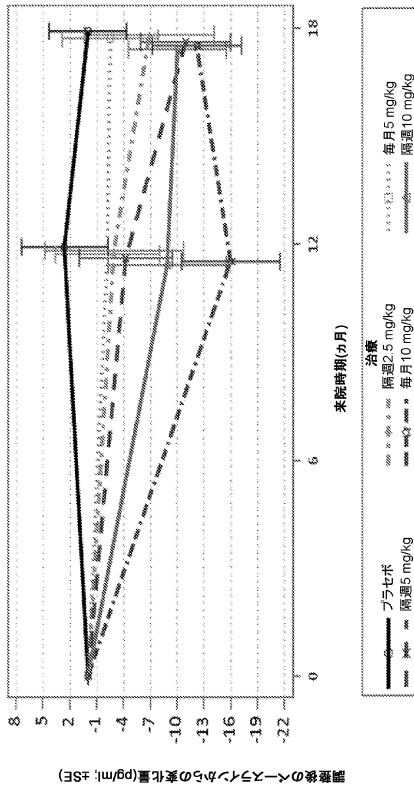


図 65

【図 6 6】

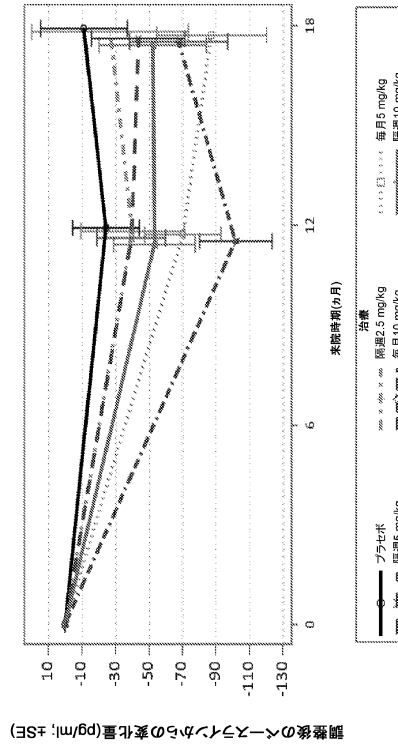


図 66

【図 6 7】

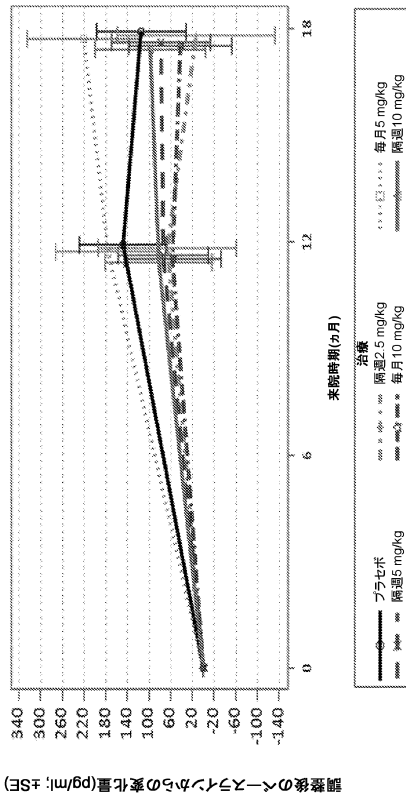


図 67

【図 6 8】

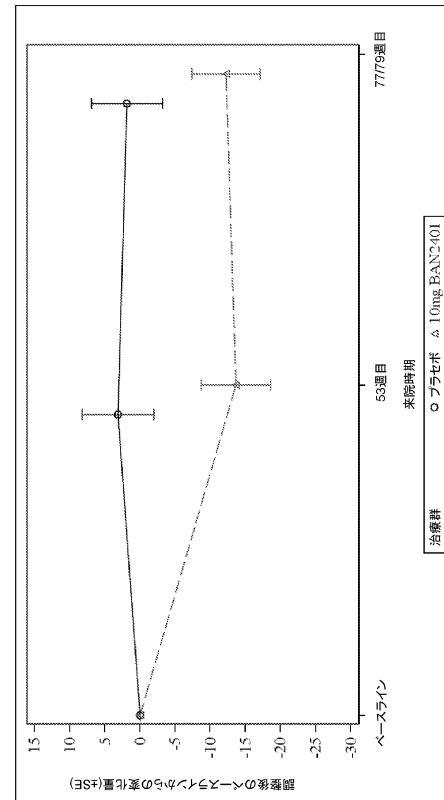


図 68

10

20

30

40

50

【図 69】

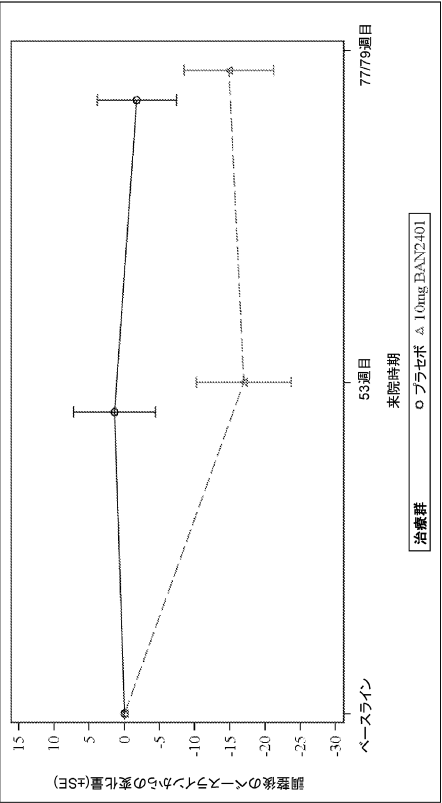


図 69

【図 70】

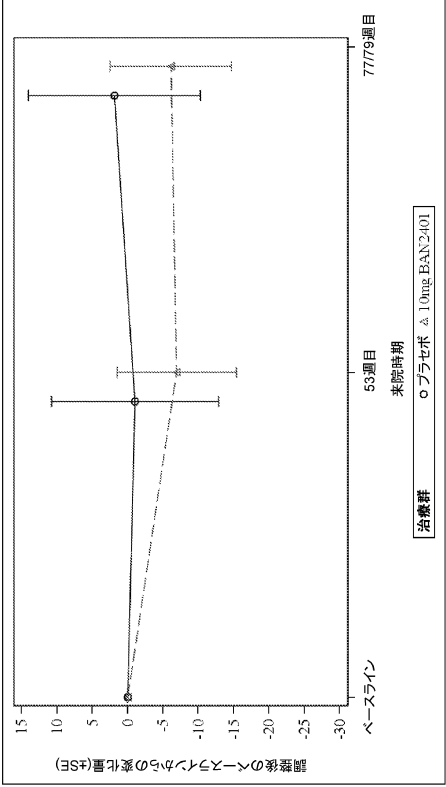


図 70

【図 71】

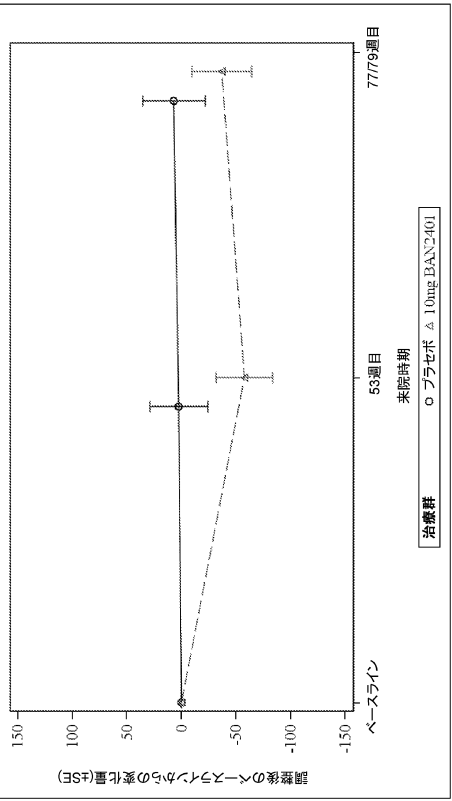


図 71

【図 72】

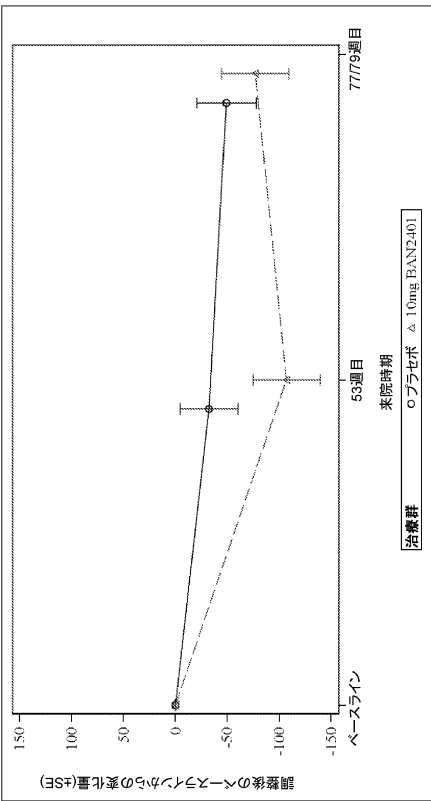


図 72

10

20

30

40

50

【図 7 3】

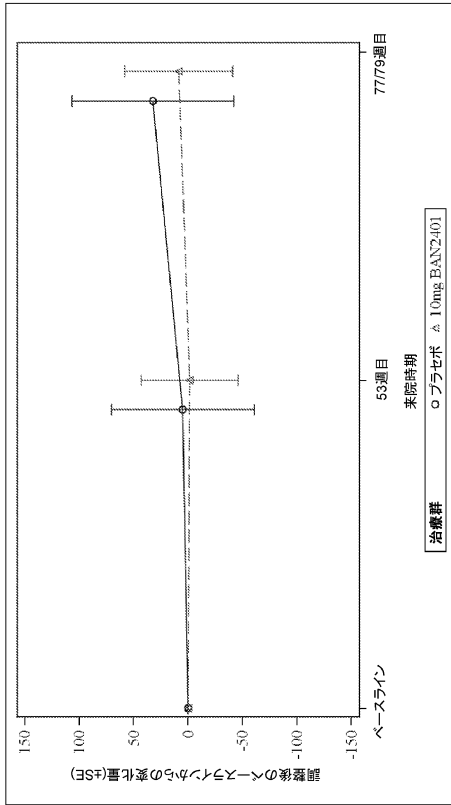


図 73

【図 7 4】

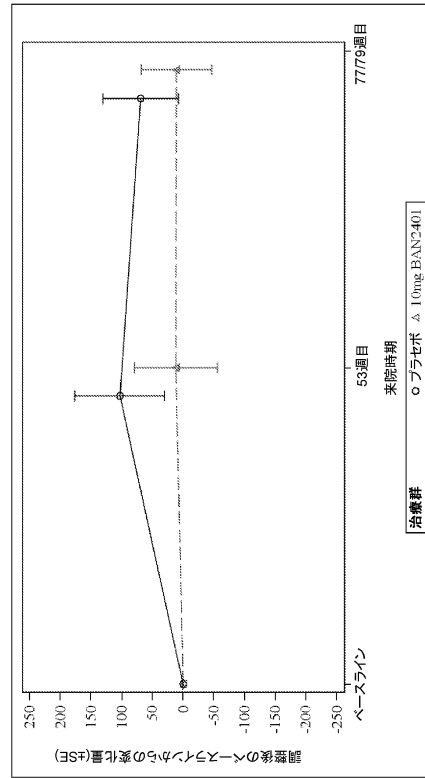


図 74

【図 7 5】

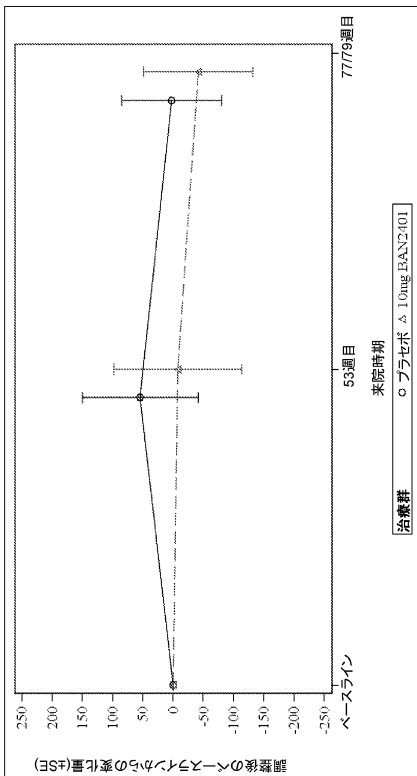


図 75

【図 7 6】

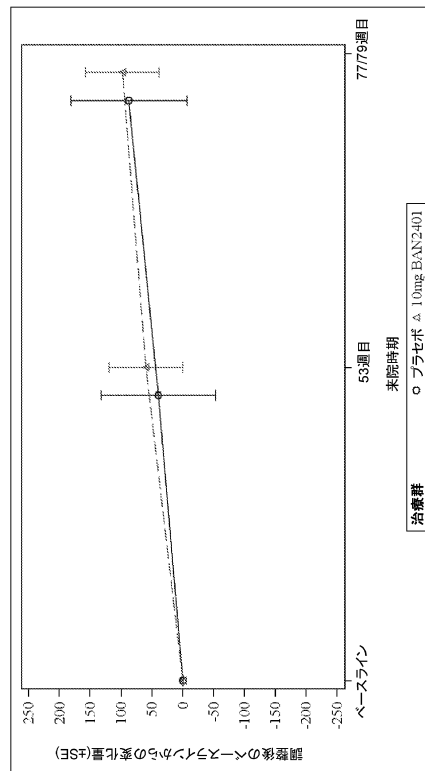


図 76

10

20

30

40

50

【図 77】

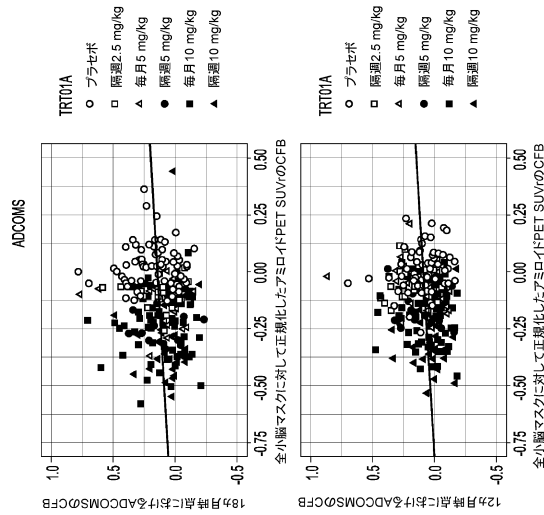


図 77

【図 78】

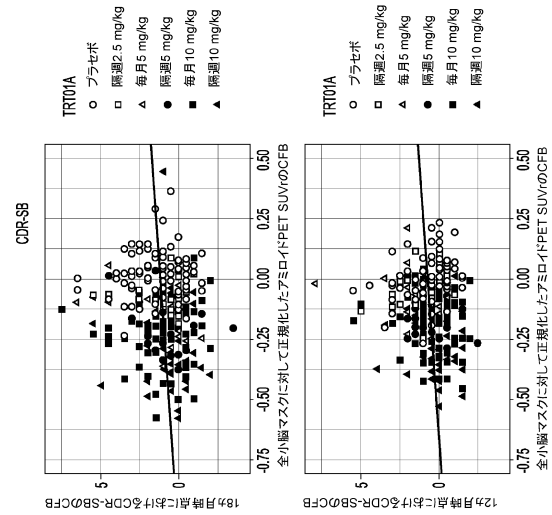


図 78

【図 79】

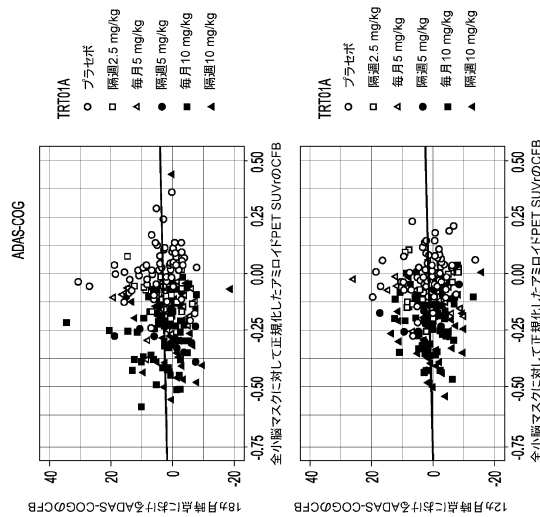


図 79

【図 80】

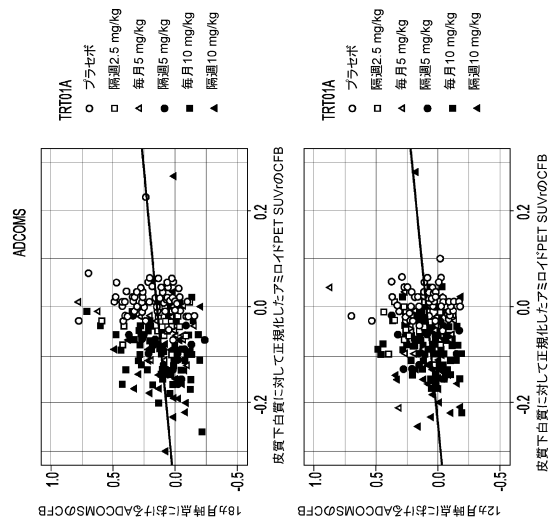


図 80

10

20

30

40

50

【図 8 1】

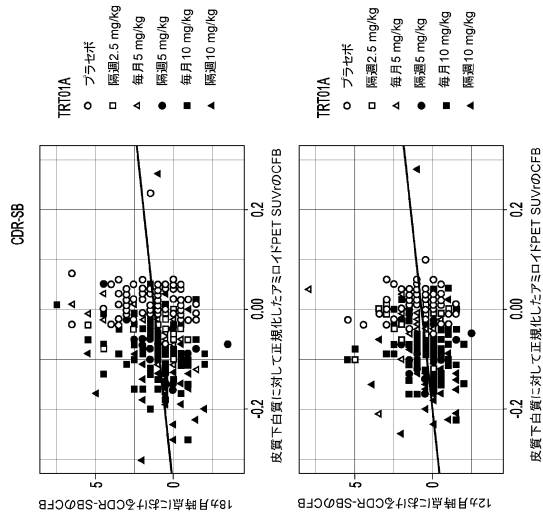


図 81

【図 8 2】

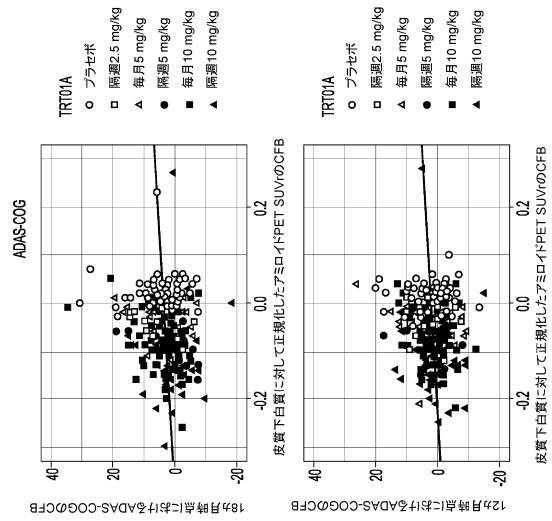


図 82

【配列表】

0007541505000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N

15/13

Z N A

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/824,162

(32)優先日 平成31年3月26日(2019.3.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/846,902

(32)優先日 令和1年5月13日(2019.5.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/874,684

(32)優先日 令和1年7月16日(2019.7.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

アメリカ合衆国, ニュージャージー州, ウッドクリフ レイク, タイス ブールバード 1 0 0

(72)発明者 チャン, ヨン

アメリカ合衆国, ニュージャージー州, ウッドクリフ レイク, タイス ブールバード 1 0 0

(72)発明者 ダーダ, ショブハ

アメリカ合衆国, ニュージャージー州, ウッドクリフ レイク, タイス ブールバード 1 0 0

(72)発明者 ワン, ジンピン

アメリカ合衆国, ニュージャージー州, ウッドクリフ レイク, タイス ブールバード 1 0 0

(72)発明者 クレイマー, リン

アメリカ合衆国, ニュージャージー州, ウッドクリフ レイク, タイス ブールバード 1 0 0

審査官 大島 彰公

(56)参考文献 国際公開第2018/081460 (WO, A1)

「EISAI AND BIOGEN ANNOUNCE POSITIVE TOPLINE RESULTS OF THE FINAL ANALYSIS FOR BAN2401 AT 18 MONTHS」のインターネットアーカイブ [オンライン], Eisai Co., Ltd. & Biogen Inc., 2018年07月10日, [検索日: 2023年8月4日], <URL: <https://web.archive.org/web/20180710034023/https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-detail/s/eisai-and-biogen-announce-positive-topline-results-final>>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K、A 6 1 P、G 0 1 N、C 1 2 N

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)