(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114931635 A
(43)申请公布日 2022.08.23

(21)申请号 202210397435.9

(22)申请日 2017.06.06

(30)优先权数据
62/346,818 2016.06.07 US
62/435,531 2016.12.16 US

(62)分案原申请数据
201780044190.9 2017.06.06

(71)申请人 生物基因国际神经科学有限责任公司
地址 瑞士巴尔

(72)发明人 B.P.布特 J.J.塞维尼 L.L.威廉斯

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 张文辉

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/18(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

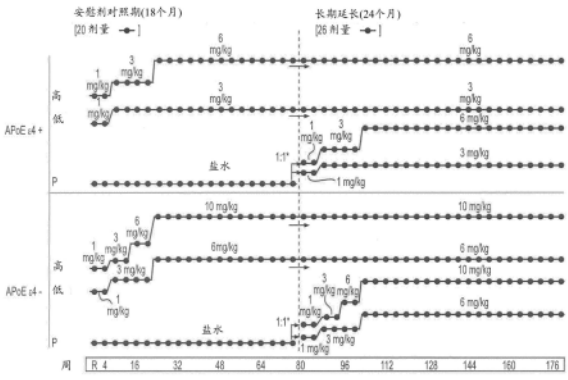
权利要求书1页 说明书43页
序列表6页 附图24页

(54)发明名称

治疗阿尔茨海默病的方法

(57)摘要

提供了治疗阿尔茨海默病的方法。提供治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法，所述受试者在治疗方案期间发展淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)，所述方法包括向所述受试者施用多剂量的抗β-淀粉样蛋白抗体(例如，BIIB037)。



CN 114931635 A

1.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病(AD)的方法,所述方法包括:

向所述人受试者施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述受试者在用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体治疗期间发展淀粉样蛋白相关的成像异常(ARIA),其中所述ARIA是(i)中度或重度的且不伴有临床症状的ARIA-E,(ii)轻度、中度或重度的且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-E,(iii)具有5至9处累积微出血且不伴有临床症状的ARIA-H,(iv)具有1至9处累积微出血且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-H,(v)具有2个累积表面铁沉积症区域且不伴有临床症状的ARIA-H,或(vi)具有1或2个累积表面铁沉积症区域且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-H;

在所述ARIA的发作后,暂停向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体,直至所述ARIA消退;以及

恢复向所述受试者施用与就在所述受试者发展所述ARIA前施用的相同剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体,

其中所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),

其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的第一互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且

其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的所述多剂量是相同量的剂量。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的所述多剂量包含不同量的剂量。

4.根据权利要求2所述的方法,其中所述多剂量是1mg/kg所述受试者体重。

5.根据权利要求2所述的方法,其中所述多剂量是3mg/kg所述受试者体重。

6.根据权利要求2所述的方法,其中所述多剂量是6mg/kg所述受试者体重。

7.根据权利要求2所述的方法,其中所述多剂量是10mg/kg所述受试者体重。

8.根据权利要求2所述的方法,其中所述多剂量是15mg/kg所述受试者体重。

9.根据权利要求2所述的方法,其中所述多剂量是30mg/kg所述受试者体重。

10.根据权利要求3所述的方法,其中所述多剂量包括1mg/kg和3mg/kg所述受试者体重。

治疗阿尔茨海默病的方法

[0001] 本申请是申请日2017年6月6日,申请号:201780044190.9,发明名称为“治疗阿尔茨海默病的方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年6月7日提交的美国专利申请号62/346,818和2016年12月16日提交的美国专利申请号62/435,531的优先权权益,两者的内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0004] 本公开通常涉及用于治疗阿尔茨海默病的方法。

背景技术

[0005] 阿尔茨海默病(AD)是一种进展性神经退化性疾病,其临床特征在于认知受损、行为障碍、精神症状和日常生活活动中的无能。这些临床表现构成AD痴呆。

[0006] AD国际估计,到2050年,全球痴呆症人数将从目前的3560万增加到1.154亿。作为痴呆症的最常见原因,AD占痴呆病例的60%至80%。在美国,估计有530万美国人患有由AD引起的痴呆症,并且到2050年,除非找到有效的治疗,否则患病率将翻倍或变成三倍。

[0007] 最近更新了由AD引起的痴呆的临床研究标准,并且符合当前的疾病概念,开发出诊断框架以涵盖AD的前痴呆阶段(例如,前驱AD)。这种疾病的主要神经病理学标志是(i)含有聚集的β-淀粉样蛋白(Aβ)肽的细胞外老年(神经炎)斑块和(ii)由异常的过度磷酸化的Tau蛋白构成的神经元内神经原纤维缠结(NFT)。尽管这些斑块和缠结的发病机制及其对临床综合征的贡献仍有待完全阐明,但是“淀粉样蛋白级联”的主要假设提出,疾病过程背后的驱动力是Aβ积累由大脑中的Aβ产生和Aβ清除之间的失衡引起。

[0008] Aβ是由淀粉样蛋白前体蛋白的代谢产生的肽。存在几种Aβ肽同种型(例如,Aβ40、Aβ42)。这些单体肽具有聚集成更高级的二聚体和低聚体的可变趋势。通过原纤维形成过程,可溶性低聚体可以转变成具有β褶皱片结构的不溶性沉积物。这些沉积物也被称为淀粉样斑块,因此主要由纤维状淀粉样蛋白构成。可溶性形式的Aβ和原纤化形式的Aβ似乎都促进疾病过程。

[0009] 生物标志物、临床病理学和组群研究表明疾病过程在症状临床发作前10至20年开始,并且一些早期病理学结果包括新皮质神经炎斑块沉积和多年后由新皮质NFT引起的颞叶内侧NFT。

[0010] 目前没有修饰阿尔茨海默病的过程的疗法。目前批准的疗法仅提供适度的症状益处,而不会衰减疾病的过程。目前正在研究几种潜在的疾病修饰药物候选物。这些候选物包括靶向Aβ途径的小分子和免疫疗法(主动和被动),并且旨在通过减少脑和脑脊液(CSF)中可溶性或不溶性形式的Aβ来提供治疗益处。

[0011] 为了响应美国食品药品管理局(FDA)向各个赞助商发布的关于淀粉样蛋白修饰剂治疗AD的临床试验的管理,阿尔茨海默病协会研究圆桌会议于2010年7月召集了一个工作组。工作组由学术代表和行业代表构成,根据他们在这种领域的专业知识和兴趣确定。其任

务是提供关于涉及磁共振成像(MRI)异常的FDA关注的专家建议,包括认为代表血管源性水肿(VE)和微出血(mH)的信号变化。在针对β-淀粉样蛋白的单克隆抗体的试验中首次观察到MRI信号变化,并且此后已经与其他淀粉样蛋白修饰疗法相关联。

[0012] 虽然尚未确定这些MRI异常的确切病理生理机制,但通常在不同的MRI序列上检测VE和mH。它们似乎代表一系列的图像异常,这些异常可能在AD的自然史和淀粉样蛋白修饰治疗方法的设置两者中共享一些共同的潜在病理生理机制。工作组建议将这一系列称为淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)。

[0013] 尽管有共享的潜在机制的可能性,但可能存在可用以描述特定现象的情况。因此,工作组进一步完善所述术语:ARIA-E是指认为代表VE和相关的外渗流体现象的MR信号改变。ARIA-H是指可由mH和含铁血黄素沉积症引起的MR信号改变。

[0014] ARIA-E最常表现为或顶叶、枕叶和额叶中的薄壁组织和/或软脑膜中的FLAIR或其他T2加权序列上的MR信号强度增加,但也在小脑和脑干中观察到。已发现载脂蛋白Eε4等位基因ApoEε4的存在是ARIA-E发展的重要危险因素。

[0015] 目前关于与淀粉样蛋白修饰疗法的临床试验设置中发生的ARIA-E相关的临床过程的公开可用数据非常有限。工作组审查来自巴品珠单抗(bapineuzumab)试验的数据,但指出,在其他淀粉样蛋白修饰疗法中看到的ARIA是否将具有相似的临床过程尚不清楚。无论如何,血管源性水肿下的病理生理机制仍有待阐明。

[0016] mH通常归因于两种病因之一:小血管病变和脑淀粉样蛋白血管病(CAA)。在具有心血管危险因素和/或先前脑血管事件证据的老年人中,mH的患病率显著增加。在AD中,mH和表面铁沉积症(superficial siderosis)归因于来自CAA血管的血液渗漏。认为CAA会削弱血管壁,增加血液微渗漏到邻近脑部的风险,形成mH。此外,在与淀粉样蛋白修饰疗法相关的ARIA-E设置中,关于易发生的mH的公开可用数据有限。

[0017] 在旨在减少特定Aβ肽产生的治疗策略中ARIA发生的初步报告提出,减少Aβ1-42或改变各种Aβ物种的比率可以改变淀粉样蛋白产生和清除的动态,导致ARIA。从血管壁直接除去淀粉样蛋白将与血管完整性受损相关。另选地,可能存在淀粉样蛋白相关的内皮细胞功能障碍,这导致血管通透性增加,这可以解释与通透性增加的相似性。如CAA患者的病理学报告所提示,还可能存在将导致ARIA-E和ARIA-H两者的局灶性炎症组分。在炎性CAA中还报道正常的CSF,并且可能的是局灶性淀粉样蛋白相关的血管炎症可以在一些ARIA病例中起作用。目前尚不清楚不同形式的免疫疗法或特异性抗体是否或多或少地可能与ARIA相关。

[0018] 经历阿尔茨海默病治疗的患者中ARIA发生率仍然是一个持续性问题。虽然存在许多靶向的潜在行动机制,但尚未找到问题的解决方案。

[0019] 因此,本领域需要在AD治疗方案期间降低易感阿尔茨海默病患者中ARIA发生率的方法。

发明内容

[0020] 本公开满足本领域对在阿尔茨海默病(AD)治疗方案期间降低阿尔茨海默病患者中ARIA的发生率的方法的需要。

[0021] 在一个方面,本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的AD的方法。所

述方法包括向所述人受试者施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述受试者在用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体治疗期间发展淀粉样蛋白相关的成像异常(ARIA)。ARIA可以是,例如:(i)中度或重度的且不伴有临床症状的ARIA-E;(ii)轻度、中度或重度的且伴有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的ARIA-E;(iii)具有5至9处累积微出血且不伴有临床症状的ARIA-H;(iv)具有1至9处累积微出血且伴有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的ARIA-H;(v)具有2个累积表面铁沉积症区域且不伴有临床症状的ARIA-H;或(vi)具有1或2个累积表面铁沉积症区域且伴有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的ARIA-H。在所述受试者中ARIA发作之后,暂停向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体直至所述ARIA消退(并且如果存在临床症状,直到这些临床症状也消退)。所述方法还包括恢复向所述受试者施用与就在所述受试者发展所述ARIA前施用的相同剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体。

[0022] 在一些实施方案中,所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的所述多剂量是相同量的剂量。在某些情况下,所述多剂量各自为1mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为3mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为6mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为10mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为12mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为15mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为18mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为20mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为24mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量各自为30mg/kg所述受试者体重。

[0023] 在其他实施方案中,所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的所述多剂量包含不同量的剂量。在某些情况下,所述多剂量包括1mg/kg和3mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量包括1mg/kg、3mg/kg和6mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量包括3mg/kg和6mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量包括1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg和10mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量包括3mg/kg、6mg/kg和10mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量包括3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg和12mg/kg所述受试者体重。在某些情况下,所述多剂量包括3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg和15mg/kg所述受试者体重。

[0024] 在一些实施方案中,其中所述受试者是ApoE4携带者,所述多剂量包括剂量1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg或10mg/kg所述受试者体重中的两种或更多种。在一些实施方案中,其中所述受试者是ApoE4非携带者,所述多剂量包括剂量1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或30mg/kg所述受试者体重中的两种或更多种。

[0025] 在某些实施方案中,所述方法还涉及随后以高于在所述ARIA消退后恢复施用时所施用的剂量的剂量施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体。

[0026] 在一些实施方案中,所述多剂量以4周的间隔施用。

[0027] 在一些实施方案中,在所述ARIA的所述发作之前施用到所述受试者的多剂量的数量是2至14(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14剂量)。在其他实施方案中,在所述ARIA的所述发作之前施用到所述受试者的多剂量的数量是2至5。在一个实施方案中,在所述ARIA的所述发作之前施用到所述受试者的多剂量的数量是2。在一个实施方案中,在所述ARIA的所述发作之前施用到所述受试者的多剂量的数量是3。在一个实施方案中,在所述

ARIA的所述发作之前施用到所述受试者的多剂量的数量是4。在一个实施方案中，在所述ARIA的所述发作之前施用到所述受试者的多剂量的数量是5。

[0028] 在某些实施方案中，向所述人受试者施用多剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包括在所述ARIA的所述发作之前从步骤(a)开始，依次执行以下施用步骤中的两个或更多个：

[0029] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0030] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0031] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0032] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0033] (e)在步骤(d)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0034] (f)在步骤(e)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0035] (g)在步骤(f)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0036] (h)在步骤(g)后的4周连续间隔中，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0037] 在某些实施方案中，所述方法涉及在所述ARIA消退(和任何临床症状消退)之后自以下施用步骤依次执行在所述ARIA的所述发作之前未执行的那些步骤：

[0038] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0039] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0040] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0041] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0042] (e)在步骤(d)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0043] (f)在步骤(e)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0044] (g)在步骤(f)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0045] (h)在步骤(g)后的4周连续间隔中，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0046] 在某些实施方案中，所述方法涉及向所述人受试者(其中所述受试者为ApoE4非携带者或ApoE4携带者)施用多剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包括在所述ARIA的所述发作之前从步骤(a)开始，依次执行以下施用步骤中的两个或更多个：

[0047] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0048] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0049] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0050] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0051] (e)在步骤(d)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0052] (f)在步骤(e)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0053] (g)在步骤(f)后的4周连续间隔中，以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0054] 在某些实施方案中，所述方法包括在所述ARIA消退之后自以下施用步骤依次执行

在所述ARIA的所述发作之前未执行的那些步骤：

[0055] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0056] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0057] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0058] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0059] (e)在步骤(d)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0060] (f)在步骤(e)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0061] (g)在步骤(f)后的4周连续间隔中，以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0062] 在某些实施方案中，向所述人受试者(其中所述受试者是ApoE4携带者)施用多剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包括：

[0063] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0064] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0065] (c)在步骤(b)后的4周连续间隔中，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0066] 在一些实施方案中，在恢复所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的施用之后，所述人受试者发展第二ARIA。所述第二ARIA可以是，例如：(i)中度或重度的且不伴有临床症状的ARIA-E；(ii)轻度、中度或重度的且伴有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的ARIA-E；(iii)具有5至9处累积微出血且不伴有临床症状的ARIA-H；(iv)具有1至9处累积微出血且伴有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的ARIA-H；(v)具有2个累积表面铁沉积症区域且不伴有临床症状的ARIA-H；或(vi)具有1或2个累积表面铁沉积症区域且伴有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的ARIA-H。所述方法还包括暂停向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体直至所述第二ARIA消退(和临床症状(如果有的话)消退)。所述方法还包括以低于就在所述受试者发展所述第二ARIA前向所述受试者施用的剂量的剂量恢复向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体。

[0067] 在一些实施方案中，所述ARIA不伴有临床症状。在其他实施方案中，所述ARIA伴有轻微的临床症状。在其他实施方案中，所述ARIA伴有中度临床症状。在其他实施方案中，所述ARIA伴有符合所述“其他医学上重要的”严重标准的临床症状。

[0068] 在另一方面，本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的AD的方法。所述方法包括向所述人受试者(其中所述受试者是ApoE4携带者或ApoE4非携带者)施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体(例如，阿度奴单抗(aducanumab))。所述方法包括：

[0069] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0070] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0071] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0072] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0073] (e)在步骤(d)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0074] (f)在步骤(e)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0075] (g)在步骤(f)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0076] (h)在步骤(g)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0077] (i)在步骤(h)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0078] (j)在步骤(i)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0079] (k)在步骤(j)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

[0080] (l)在步骤(k)后的4周连续间隔中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0081] 在某些实施方案中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体,持续至少2、3、4、5、6、7或8次4周的连续间隔。

[0082] 在另一方面,本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的AD的方法。所述方法包括向所述人受试者(其中所述受试者是ApoE4携带者或ApoE4非携带者)施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体(例如,阿度奴单抗)。所述方法包括:

[0083] (a)以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;

[0084] (b)在步骤(a)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0085] (c)在步骤(b)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0086] (d)在步骤(c)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0087] (e)在步骤(d)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0088] (f)在步骤(e)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0089] (g)在步骤(f)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0090] (h)在步骤(g)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0091] (i)在步骤(h)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

[0092] (j)在步骤(i)后的4周连续间隔中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0093] 在某些实施方案中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体,持续至少2、3、4、5、6、7或8个4周的连续间隔。

[0094] 在另一方面,本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的AD的方法。所述方法包括向所述人受试者(其中所述受试者是ApoE4携带者或ApoE4非携带者)施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体(例如,阿度奴单抗)。所述方法包括:

[0095] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;

[0096] (b)在步骤(a)后4周,以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0097] (c)在步骤(b)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0098] (d)在步骤(c)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0099] (e)在步骤(d)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0100] (f)在步骤(e)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

[0101] (g)在步骤(f)后的4周连续间隔中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者

施用所述抗体。

[0102] 在某些实施方案中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体,持续至少2、3、4、5、6、7或8个4周的连续间隔。

[0103] 在另一方面,本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的AD的方法。所述方法包括向所述人受试者(其中所述受试者是ApoE4携带者或ApoE4非携带者)施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体(例如,阿度奴单抗)。所述方法包括:

[0104] (a)以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;

[0105] (b)在步骤(a)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0106] (c)在步骤(b)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0107] (d)在步骤(c)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

[0108] (e)在步骤(d)后的4周连续间隔中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0109] 在某些实施方案中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体,持续至少2、3、4、5、6、7或8个4周的连续间隔。

[0110] 以下实施方案适于所有上述方面:

[0111] 在某些实施方案中,所述抗-β-淀粉样蛋白抗体经静脉内施用到所述人受试者。

[0112] 在一些实施方案中,所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的第一互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。在某些情况下,所述抗体包含人IgG1恒定区。

[0113] 在一些实施方案中,所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中所述VH由SEQ ID NO:1组成,且所述VL由SEQ ID NO:2组成。在某些情况下,所述抗体包含人IgG1恒定区。

[0114] 在某些实施方案中,所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包含重链和轻链,其中所述重链由SEQ ID NO:10组成,且所述轻链由SEQ ID NO:11组成。

[0115] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与由本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然与本文中所述的那些方法和材料相似或相等的方法和材料可用于实践或测试本发明,但是以下描述示例性方法和材料。本文提到的所有公布、专利申请、专利和其他参考文献通过引用整体并入。在出现矛盾的情况下,以本申请包括定义为准。材料、方法和实施例仅具有说明性而非意图具有限制性。

[0116] 从以下具体实施方式和权利要求书中,本发明的其他特征和优点将显而易见。

附图说明

[0117] 图1显示在用抗体BIIB037治疗的受试者的研究中如通过PET扫描确定的根据时间点的平均正电子发射断层摄影(PET)复合标准化摄取比值(SUVR)。

[0118] 图2显示根据基线临床阶段(即,前驱或轻度AD)自受试者的基线PET复合SUVR调整

的平均值变化。

[0119] 图3显示根据受试者的基线ApoE4状态自基线PET复合SUVR调整的平均值变化。

[0120] 图4报告在用抗体BIIB037治疗的AD受试者的研究中ARIA-E和/或ARIA-H的估计发生率。

[0121] 图5显示对于用安慰剂或1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg的抗体BIIB037每4周给药持续54周的患者，自基线临床痴呆评定总和(CDR-SB)调整的平均值变化。

[0122] 图6显示对于用安慰剂或1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg抗体BIIB037每4周给药持续54周的患者，自基线简明精神状态检查(MMSE)调整的平均值变化+标准误差(SE)。

[0123] 图7A-7F显示用阿度奴单抗实现的淀粉样斑块减少。图7A显示对于PD分析群体随时间的平均复合SUVR。虚线指示florbetapir的SUVR分割点。图7B-7F显示在(图7B)整体PD分析群体、(图7C)ApoEε4携带者、(图7D)ApoEε4非携带者和(图7E)患有前驱AD的患者以及(图7F)患有中度AD的患者之中，复合SUVR在26周和54周时自基线调整的平均值(±SE)变化。

[0124] 图8显示阿度奴单抗对MMSE的影响。

[0125] 图9显示阿度奴单抗对CDR-SB的影响。

[0126] 图10描绘ApoE4携带者和非携带者的选定给药方案。

[0127] 图11展示阿度奴单减少淀粉样斑块的能力。

[0128] 图12展示用阿度奴单抗使CDR-SB下降减缓。

[0129] 图13展示用阿度奴单抗使MMSE下降减缓。

[0130] 图14描绘PRIME的研究设计，PRIME是一项多中心随机双盲安慰剂对照的多剂量研究。以交错递增剂量设计在活性物对安慰剂的比率为3:1下，将患者(计划N＝188)随机分配到9个治疗组中的1个(目标登记:每个活性物治疗组n＝30)。

[0131] 图15描绘PRIME研究的主要终点和次要终点。

[0132] 图16提供PRIME评估时间表。对于1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg组，数据分析进行至第54周，而对于6mg/kg组，分析数据进行至第30周。

[0133] 图17描绘PRIME研究中的患者处置。在随机分配的166名患者中，对165名患者给药;107名患者(65％)为ApoEε4携带者，且68名患者(41％)具有前驱AD。

[0134] 图18描绘PRIME研究的基线人口统计学和疾病特征。

[0135] 图19提供ARIA结果和ARIA-E后的患者处置的汇总。

具体实施方式

[0136] 阿尔茨海默病

[0137] 阿尔茨海默病(本文中缩写为AD)是一种痴呆症，其主要通过临床诊断鉴定并通过疾病的标志物确定。

[0138] AD是具有某些操作上定义的疾病进展阶段的连续体。AD病理学在临床症状发作之前开始。例如，淀粉样斑块是AD病理学的一种标志物，在AD痴呆发作前10-20年形成。目前公认的AD阶段包括临床前、前驱、轻度、中度和重度。基于症状的严重程度和AD进展的测量，这些阶段可以进一步划分为子类别。

[0139] 因为AD不是以离散阶段发生，所以本领域技术人员将认识到患者组之间的差异在

具体的临床环境中可能不是不同的。然而，临床疾病阶段可以通过测量以及这些测量随时间的变化来表征，这些测量诸如为Aβ积聚(CSF/PET)、突触功能障碍(FDG-PET/fMRI)、tau-介导的神经元损伤(CSF)、脑结构(体积MRI)、认知和临床功能。(Jack CR等人，Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade.Lancet Neurol.,2010;9(1):119-28)。

[0140] 所有痴呆的目前核心临床标准，称为NINCDS-ADRDA标准(McKhann GM,V.diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:Recommendations from the National Inst.on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.Alzheimer's&Dementia,7(2011)263-269)是本领域已知的，并且可以用于实施本发明。它们包括认知或行为障碍，包括采集和记忆新信息的能力受损、复杂任务的推理和处理受损、视觉空间能力受损、语言功能(口语、阅读、写作)受损以及性格、行为或举止的变化。阿尔茨海默病目前使用核心标准诊断，并且通常以在数月至数年内逐渐发作而不是数小时或数天突发(起病隐袭)的症状为特征。根据阿尔茨海默病受试者的报告或观察，通常有明确的认知恶化史。

[0141] 随着有关AD的新信息的出现，其他诊断分类系统也在不断发展。这些系统包括国际工作组(IWG)诊断AD的新研究标准(Dubois B等人，Lancet Neurol.,2007;6(8):734-736)、IWG研究标准(Dubois等人，Lancet Neurol.,2010;9(11):1118-27)、NIA/AA标准(Jack CR等人，Alzheimer's Dement.,2011;7(3):257-62)和DSM-5标准(American Psychiatric Association,DSM-5,2013)。根据本公开的方法，这些分类系统还可以用于诊断AD受试者以进行治疗。

[0142] 患者

[0143] 术语“患者”意指包括需要对其阿尔茨海默病进行诊断、预后、预防或治疗的任何人受试者，并且包括需要治疗的人受试者。需要治疗的患者包括已经患有AD的患者，以及易患AD的患者，或者需要预防AD表现的患者。典型的患者将是40至90岁(例如，45至90岁、50至90岁、55至90岁、60至90岁)的男性或女性。在一个实施方案中，本公开提供一种治疗患有AD的患者(包括但不限于具有临床前、前驱、轻度、中度或重度AD的患者)的方法。在另一个实施方案中，患者具有例如通过正电子发射断层摄影(PET)成像证实的淀粉样蛋白病理学。

[0144] 需要治疗的AD患者的范围为从患有淀粉样病变和早期神经元退化的受试者到具有广泛神经退化和不可逆神经元丧失具有进展性认知和功能损伤的受试者，再到患有痴呆的受试者。

[0145] 患有临床前AD的患者可以通过有或没有记忆抱怨和新出现的情景记忆和执行功能缺陷的无症状阶段来鉴定。这种阶段通常以AD的体内分子生物标志物的出现和临床症状的缺乏表征。

[0146] 前驱AD患者是痴呆前阶段，主要通过认知缺陷和疾病进展的新出现的功能障碍表征。前驱AD患者通常具有在24-30(含)之间的简明精神状态检查(MMSE)评分、自发记忆抱怨、定义为自由和提示选择性提醒测试(FCSRT)的自由回忆评分<27的客观记忆丧失、0.5的全球临床痴呆评定(CDR)评分、其他认知领域没有显著水平的损伤和基本上保留日常生活活动，并且没有痴呆症。

[0147] 轻度AD患者通常具有在20-26(含)之间的MMSE评分、0.5或1.0的全球CDR和符合国

家老龄化-阿尔茨海默病协会对于很可能AD的核心临床标准(见第22节)。

[0148] 基于临床症状的AD诊断,轻度AD患者将在工作中表现出明显的行为、健忘、情绪波动和注意力紊乱。中度AD患者将表现出认知缺陷、日常活动受限、定向障碍、失用症、失认症、失语症和行为异常。重度AD患者通过丧失独立性、记忆和言语衰退以及尿失禁表征,

[0149] 在某些实施方案中,治疗是对如通过18F-AV-45PET扫描评估的淀粉样蛋白阳性的前期患者进行。患者可能无症状,或仅表现出头痛、精神错乱、步态困难或视力障碍的短暂症状。如通过ApoE基因分型所确定,患者可能是或可能不是ApoE4携带者。

[0150] 在其他实施方案中,治疗是对具有任何医学或神经病况(除AD之外)的患者进行,这些医学或神经病况可能是受试者认知障碍的促成因素,诸如中风或其他脑血管病况、其他神经退化性疾病、临床上显著的精神病史、急性或亚急性微出血或大出血、既往大出血或表面铁沉积症。这些患者可以在合格的临床医生筛选和选择后接受治疗。

[0151] 治疗

[0152] 如本文所用,术语“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”通常意指获得所需的药理学和/或生理学效果。就完全或部分地预防AD或其症状而言,所述效果可以是预防性的,和/或就部分或完全地治愈AD和/或一种或多种归因于AD的副作用而言,所述效果可以是治疗性的。因此,本文所用的术语“治疗”包括:(a)预防AD在可能易患AD,但尚未被诊断为患有AD的受试者中发生;(b)抑制AD,例如阻止其发展;(c)缓解AD,例如促使AD逆行;或(d)与如果不接收治疗的预期存活期相比延长存活期。

[0153] 在一个实施方案中,所述治疗对于完全或部分地预防患者的AD或其症状而言是预防性的,或者所述治疗对于部分或完全地治愈患者的AD或归因于AD的症状是治疗性的。

[0154] 在另一个实施方案中,治疗具有疾病改善效果。这意味着治疗减缓或延迟下面的病理或病理生理疾病过程,并且相对于安慰剂而言,AD的临床征象和症状有所改善。

[0155] 在另一个实施方案中,治疗引起症状改善。这可能由认知增强、自主性更多和/或神经精神和行为功能障碍改善(即使只是有限的持续时间)组成。

[0156] 虽然任何疗法的目标是预防或治愈疾病,但应理解本公开预期延迟临床衰退或疾病进展或症状缓解。延迟临床衰退或疾病进展直接影响患者和护理人员。其延迟残疾,保持独立性,并使患者能够在更长的时间内过上正常的生活。减轻症状到尽可能最好的程度可以逐渐改善认知、功能和行为症状以及情绪。

[0157] 在根据本公开的AD治疗方法中,将抗-β淀粉样蛋白抗体施用到人患者。在一个实施方案中,抗-β淀粉样蛋白抗体是单克隆抗体。在其他实施方案中,抗-β淀粉样蛋白抗体是全人抗体。在另一个实施方案中,抗-β淀粉样蛋白抗体是重组抗体。在另一个实施方案中,抗-β淀粉样蛋白抗体是重组的全人单克隆抗体。在某些实施方案中,抗-β淀粉样蛋白抗体对可溶性Aβ低聚体和原纤维结合具有选择性,而基本上不与单体结合。这些性质改善药代动力学(PK),减少抗体沉降,并使与表达APP的组织的脱靶交叉反应性最小化。符合这些标准的示例性单克隆抗体是抗体BIIB037。

[0158] 抗体BIIB037,也称为阿度奴单抗,是阿尔茨海默病的生物学治疗。它是一种识别包括斑块的聚集形式的Aβ的抗-Aβ抗体。BIIB037含有人κ轻链。BIIB037由通过链间二硫键连接的2个重链和2个人κ轻链组成。“BIIB037”或“阿度奴单抗”意指包含SEQ ID NO:10和11中所示的氨基酸序列的抗-Aβ抗体。

[0159] 体外表征研究已经确定抗体BIIB037识别Aβ聚集体中存在的构象表位,认为其积聚是AD发展和进展的基础。

[0160] 体内药理学研究指示,具有相似性质的鼠IgG2a嵌合形式的抗体(ch 12F6A)显著降低老年Tg2576小鼠(AD的小鼠模型)的脑中的淀粉样斑块负荷。正如已经对于某些抗-Aβ抗体所报道(Wilcock OM,Colton CA.Immunotherapy,vascular pathology,and microhemorrhages in transgenic mice.CNS&Neurological Disorders Drug Targets,2009年3月;8(1):50-64),实质淀粉样蛋白的减少不伴随血管淀粉样蛋白的变化。

[0161] 抗体BIIB037的VH和VL具有与美国专利号8,906,367中描述的抗体NI-101.12F6A的VH和VL的氨基酸序列相同的氨基酸序列(参见表2-4;通过引用整体并入本文)。具体地讲,抗体BIIB037具有包含描绘在表1(VH)和表2(VL)中的VH和VL可变区的抗原结合结构域,对应于表3中描绘的相应互补决定区(CDR)以及表4(H)和表5(L)中描绘的重链和轻链。

[0162] 表1:抗-Aβ抗体BIIB037的V_H区的氨基酸序列(加下划线的VH CDR(Kabat定义))。

[0163]

可变重链序列
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFAFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWFDGTKKYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDR GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSS (**SEQ ID NO:1**)

[0164] 表2:抗-Aβ抗体BIIB037的V_L区的氨基酸序列(加下划线的VL CDR(Kabat定义))。

[0165]

可变轻链序列(κ或λ)
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG GTKVEIKR (**SEQ ID NO:2**)

[0166] 表3:抗-Aβ抗体BIIB037的V_H和V_L区的Kabat命名法中CDR蛋白序列的命名。

[0167]

CDR	可变重链	可变轻链
CDR1	SYGMH(SEQ ID NO:3)	RASQSISSYLN(SEQ ID NO:6)
CDR2	VIWFDGTKKYYTDSVKG(SEQ ID NO:4)	AASSLQS(SEQ ID NO:7)
CDR3	DRGIGARRGPYYMDV(SEQ ID NO:5)	QQSYSTPLT(SEQ ID NO:8)

[0168] 下表4中提供BIIB037的成熟重链的氨基酸序列。

[0169] 表4:抗-Aβ抗体BIIB037的重链的氨基酸序列(加下划线的重链CDR(Kabat定义))。

[0170]

重链序列
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFAFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWFDGTKKYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDR GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG (**SEQ ID NO:10**)

[0171] 下表5中提供BIIB037的成熟轻链的氨基酸序列。

[0172] 表5:抗-Aβ抗体BIIB037的轻链的氨基酸序列(加下划线的轻链CDR(Kabat定义))。

[0173]

轻链序列
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC(**SEQ ID NO:11**)

[0174] 除了抗体BIIB037之外,本公开还预期使用其他抗-β-淀粉样蛋白抗体,诸如包含包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成的VH区或包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成的VL区的抗体,或包含包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成的VH区和包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成的VL区的抗体,其中VH区和/或VL区具有一处或多处取代、缺失和/或插入。在一些实施方案中,这些VH和VL区可以具有至多25、至多20、至多15、至多10、至多5、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20处氨基酸取代并仍然结合β-淀粉样蛋白。在具体的实施方案中,这些氨基酸取代仅在框架区中发生。在一些实施方案中,这一处或多处氨基酸取代是保守氨基酸取代。在某些实施方案中,VH区和VL区可以包含1至5(1、2、3、4、5)处氨基酸缺失和/或添加,并且仍然结合β-淀粉样蛋白。在某些实施方案中,这些缺失和/或添加在VH和/或VL区的N-和/或C-末端进行。在一个实施方案中,在VH区的N和/或C-末端缺失和/或添加一个氨基酸。在一个实施方案中,在VL区的N和/或C-末端缺失和/或添加一个氨基酸。

[0175] 预期用于本公开的其他抗体包括表3中包含可变重链(VH)CDR和可变轻链(VL)CDR的抗体。因此,抗-β淀粉样蛋白抗体包含包含SEQ ID NO:3-8的氨基酸序列或由SEQ ID NO:3-8的氨基酸序列组成的CDR。在一个实施方案中,抗-β淀粉样蛋白抗体包含包含SEQ ID NO:4-8的氨基酸序列或由SEQ ID NO:4-8的氨基酸序列组成的CDR,并且包括作为VH CDR1的包含GFAFSSYGMH(SEQ ID NO:9)或由GFAFSSYGMH组成的氨基酸序列。在一些情况下,本公开涵盖包含基于任何CDR定义(例如,Kabat、Chothia、增强的Chothia、AbM或接触定义)的BIIB037的VH和VL CDR的抗-β-淀粉样蛋白抗体。参见,例如,http://www.bioinf.org.uk/abs/index.html.在一个实施方案中,本公开涵盖包含基于Chothia定义BIIB037的VH和VL CDR的抗-β-淀粉样蛋白抗体。在一个实施方案中,本公开涵盖包含基于增强的Chothia定义的BIIB037的VH和VL CDR的抗-β-淀粉样蛋白抗体。在另一个实施方案中,本公开涵盖包含基于AbM定义的BIIB037的VH和VL CDR的抗-β-淀粉样蛋白抗体。在另一个实施方案中,本公开涵盖基于接触定义的包含BIIB037的VH和VL CDR的抗-β-淀粉样蛋白抗体。

[0176] 可以使用已知方法制备抗体BIIB037和本发明中采用的其他抗体。在一些实施方案中,抗体在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中表达。

[0177] 患者对根据本发明的治疗的反应通常是剂量依赖性的。本发明的一个实施方案包括向患者施用至少一剂量的抗-Aβ抗体,其量小于治疗患者AD所需的最小治疗量。随后向患者施用至少一剂量的抗-Aβ抗体,其量约等于治疗患者AD所需的最小治疗量。然后向患者施用有效量的至少一剂量的抗-Aβ抗体,所述有效量大于最小治疗量,但小于治疗患者AD所需的最大耐受量。在一个优选的实施方案中,减少大脑淀粉样蛋白负荷。在另一个优选的实施方案中,患者对ARIA的易感性降低。

[0178] 治疗有效量是指足以减轻与阿尔茨海默病相关的症状或病况的抗-Aβ抗体的量。抗-Aβ抗体的治疗功效和毒性可以通过标准药学工序测定。理想地,抗-Aβ抗体的使用量足

以在阿尔茨海默病的情况下恢复正常行为和/或认知性质，或者至少延迟或预防患者中AD的进展。

[0179] 在Tg2576小鼠中，在用单克隆抗体BIIB037(0.3mg/kg至30mg/kg)长期给药后观察到脑淀粉样蛋白的剂量依赖性减少。在认为是这种动物模型中抗体BIIB037的最小治疗剂量的3mg/kg下观察到显著的淀粉样蛋白减少。

[0180] 有效量的抗-Aβ抗体是在阿尔茨海默病的治疗中将产生临床显著反应的抗体量。可以采用每月约1mg/kg至30mg/kg(例如，1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、18mg/kg、20mg/kg、24mg/kg、25mg/kg、28mg/kg、30mg/kg)的有效量。抗体BIIB037的功效可以在约10mg/kg至约30mg/kg患者体重的有效量下达到平台，符合安全性。在某些实施方案中，预期约3mg/kg至约10mg/kg患者体重的有效量。在其他实施方案中，有效量为约3mg/kg、约6mg/kg和约10mg/kg患者体重。

[0181] 抗-Aβ抗体的最大耐受量是将在治疗阿尔茨海默病中产生临床上显著的响应的抗体量，其符合安全性。根据本发明的方法治疗患者的主要安全性问题是ARIA，尤其是ARIA-E或ARIA-H的发生。与使用先前已知的方案可行的相比，本发明的方法使得可以使用更高剂量的抗体BIIB037来治疗AD患者。

[0182] 应当理解，可以在治疗方案期间实施剂量调整。例如，出于安全性或功效的原因，可以增加剂量，从而可以增强抗-Aβ抗体对AD的效果，或者可以降低剂量，从而可以减轻ARIA率和严重程度。如果迷失剂量，则患者应优选通过接收迷失的剂量并且然后根据所述方案继续给药来恢复给药。

[0183] 在某些实施方案中，在稀释到盐水中后，抗-Aβ抗体通过静脉内输注施用到患者。当使用这种施用模式时，本发明的滴定方案中的每个输注步骤通常需要约1小时。

[0184] 本文中的剂量范围和其他数值包括如下量：具有与如通过治疗患者的阿尔茨海默病所指示的数值规定的量相同的效果，并且在与未通过本发明的方法治疗的个体相比较时，患者对ARIA的发生率或易感性降低。至少地，每个数值参数应根据有效数字的数量来解释，应用普通的舍入技术。另外，任何数值固有地包含自其测量的标准偏差的某些误差，并且这些值在本发明的范围内。

[0185] 组合物

[0186] 可以将本文所述的抗-Aβ抗体(例如，BIIB037)配制成药物组合物。用于本发明的药物组合物可以根据本领域熟知的方法配制；参见，例如，费城科学大学的Remington:The Science and Practice of Pharmacy(2000)，ISBN 683-306472。这些组合物还可以包含药学上可接受的载体。合适的药物载体的实例是本领域熟知的，并且包括磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液如油/水乳液、各种类型的润湿剂、无菌溶液等。

[0187] 此外，药物组合物可以包含其他药剂。例如，为了用于治疗阿尔茨海默病，另外的药剂可以选自由小有机分子、另一种抗-Aβ抗体、抗-Tau抗体及其组合组成的组。抗-Aβ抗体的非限制性实例可以在美国专利号8,906,367中见到。抗-Tau抗体的非限制性实例可以在美国专利号8,940,272和美国专利申请公开号US 2015/0344553中见到。

[0188] 组合物的给药可以以不同的方式进行，例如通过静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内、局部或皮内进行。

[0189] 标准剂量

[0190] 在一种治疗阿尔茨海默病的方法中,将抗-β淀粉样蛋白抗体(例如,BIIB037)在一段时间内以多剂量(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12剂量)的相同量的抗体(即,标准剂量)施用到人患者。

[0191] 例如,可以在一段时间内向人患者在多个场合施用3mg/kg患者体重的抗-β淀粉样蛋白抗体。

[0192] 在另一个实施例中,可以在一段时间内向人患者在多个场合施用6mg/kg患者体重的抗-β淀粉样蛋白抗体。

[0193] 在另一个实施例中,可以在一段时间内向人患者在多个场合施用10mg/kg患者体重的抗-β淀粉样蛋白抗体。

[0194] 在又一个实施例中,可以在一段时间内向人患者在多个场合施用15mg/kg患者体重的抗-β淀粉样蛋白抗体。

[0195] 在另一个实施例中,可以在一段时间内向人患者在多个场合施用20mg/kg患者体重的抗-β淀粉样蛋白抗体。

[0196] 在另一个实施例中,可以在一段时间内向人患者在多个场合施用30mg/kg患者体重的抗-β淀粉样蛋白抗体。

[0197] 这些方法中的每一种的时间段可以是例如每1、2、3、4、5、6、7或8周一次。治疗可以进行到保健从业者认为有益的时间。

[0198] 在某些实施方案中,在稀释到盐水中后,抗-Aβ抗体通过静脉内输注施用到患者。

[0199] 在任何上述实施方案中,抗-Aβ抗体可以包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VH包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的第一互补决定区(VHCDR1)、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的VHCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VHCDR3,并且其中VL包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的VLCDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的VLCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的VLCDR3。

[0200] 在一些实施方案中,抗-Aβ抗体包含VH和VL,其中VH包含SEQ ID NO:1的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;且其中VL包含SEQ ID NO:2的VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3,其中CDR基于Chothia、增强的Chothia、AbM或接触定义来定义。

[0201] 在一些实施方案中,抗-Aβ抗体包含VH和VL,其中VH包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成,并且VL包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成。

[0202] 在某些实施方案中,上述抗-Aβ抗体还包含人IgG1恒定区。

[0203] 在一个具体的实施方案中,抗-Aβ抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:10或由SEQ ID NO:10组成;以及轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:11或由SEQ ID NO:11组成。

[0204] 滴定(顺序施用逐渐增加的剂量)

[0205] 用抗-β-淀粉样蛋白抗体(例如,BIIB037)治疗的AD患者中ARIA的发生是剂量依赖性的。在接收1mg/kg和3mg/kg的抗体的患者中,在第三剂量和第五剂量后观察到ARIA。在6mg/kg和10mg/kg体重的剂量下,在第二剂量后观察到ARIA。本公开的方法包括选择用于降低ARIA发生率的治疗方案。

[0206] 在一种治疗阿尔茨海默病的方法中,抗-β淀粉样蛋白抗体在一段时间内以逐渐增加的量施用到人患者。将抗体顺序地施用到患者的这种工序在本文中称为“滴定”,因为其涉及以精心测量的量施用已知浓度的标准化药物,直至如特定终点所证明的工序完成。在

本发明中,终点包括对患者阿尔茨海默病的治疗效果以及降低所治疗患者群体中ARIA,特别是ARIA-E或ARIA-H的发生率的治疗效果。

[0207] 本发明的滴定方案的一个优点在于其使得可以向AD患者,特别是载脂蛋白E4(ApoE4)携带者施用更高剂量的单克隆抗体,而不会诱发用标准剂量方案观察到相同程度的ARIA。在某些实施方案中,所述较高剂量包含一剂量或多剂量的10mg/kg受试者体重的抗-Aβ抗体。不希望受限于任何具体机制,据信滴定引起较低的初始淀粉样蛋白去除和在整个治疗期间较慢的去除。

[0208] 抗-Aβ抗体(例如,BIIB037)的滴定以多剂量进行。例如,可以以每剂量小于最小治疗量的量向患者施用两剂量的抗体,然后以每剂量大致等于最小治疗量的量施用4剂量的抗体。然后,所述方案可以接着是每剂量大于最小治疗量,但小于最大耐受量的量的多剂,直到患者存在AD的可接受的变化。例如,可以在约52周以约4周间隔施用剂量(总共14剂量)。可以通过定期评估来监测进展。

[0209] 本公开的一种方案,指定为方案(1),包括:

[0210] (A)以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗-β淀粉样蛋白抗体;

[0211] (B)在步骤(A)后4周,以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0212] (C)在步骤(B)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0213] (D)在步骤(C)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0214] (E)在步骤(D)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0215] (F)在步骤(E)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0216] (G)在步骤(F)后4周,以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;以及

[0217] (H)在步骤(G)后的4周连续间隔中,以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体。

[0218] 换句话说,方案(1)包括以1mg/kg患者体重的量向患者施用第一剂量的抗-β淀粉样蛋白抗体,然后在第一剂量后四周以1mg/kg体重的量施用第二剂量。在第二剂量后的四周间隔中,以3mg/kg体重的量向患者施用剂量3、4、5和6的抗体。然后,在施用剂量6后的四周间隔中,将抗体剂量7和剂量8以6mg/kg体重的量施用到患者。

[0219] 方案(1)可以包括在约52周内以约4周间隔施用总共14剂量,任选地在其后大致每4周继续给药,从而治疗AD,使得患者对ARIA的易感性降低。换句话说,在施用剂量8后四周,剂量9-14可以以四周间隔以6mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中,抗体继续每4周以6mg/kg体重的量施用到患者,直至至少第76周。换句话说,在一些实施方案中,所述方法包括在剂量8后以四周间隔以6mg/kg体重的量向患者施用剂量9-20。在一些实施方案中,在剂量8之后,抗体每4周无限期地以6mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中,在以6mg/kg体重的最后一次剂量后的12周间隔中,施用到患者的抗体量为3mg/kg体重。在一些实施方案中,所述减少的剂量最初在第52周后12周(即,在剂量14后12周)施用到患者;在其他实施方案中,所述减少的剂量在第76周后12周(即,在剂量20后12周)施用到患者。在一些实施方案中,在以6mg/kg体重的最后一次剂量后的四周间隔中,施用到患者的抗体量为1mg/kg体重。在一些实施方案中,所述减少的剂量最初在第52周后四周(即,在剂量14后四周)施用到患者;在其他实施方案中,所述减少的剂量在第76周后四周(即,在剂量20后四周)施用到患者。

[0220] 方案(1)可以供如通过ApoE基因分型所确定指定为ApoE4携带者或ApoE4非携带者

的患者采用。在方案(1)的任何替代实施方案中，抗-Aβ抗体可以包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中VH包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的第一互补决定区(VHCDR1)、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的VHCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VHCDR3，并且其中VL包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的VLCDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的VLCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的VLCDR3。在方案(1)的一些实施方案中，抗-Aβ抗体包含VH和VL，其中VH包含SEQ ID NO:1的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3；且其中VL包含SEQ ID NO:2的VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3，其中CDR基于Chothia、增强的Chothia、AbM或接触定义来定义。在方案(1)的一些实施方案中，抗-Aβ抗体包含VH和VL，其中VH包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成，并且VL包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成。在方案(1)的某些实施方案中，抗-Aβ抗体包含人IgG1恒定区。在一个具体的实施方案中，抗-Aβ抗体包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:10或由SEQ ID NO:10组成；以及轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:11或由SEQ ID NO:11组成。

[0221] 根据本公开的另一种方案，指定为方案(2)，包括：

[0222] (A)以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗-β淀粉样蛋白抗体；

[0223] (B)在步骤(A)后4周，以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗体；

[0224] (C)在步骤(B)后4周，以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体；

[0225] (D)在步骤(C)后4周，以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体；

[0226] (E)在步骤(D)后4周，以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体；

[0227] (F)在步骤(E)后4周，以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体；以及

[0228] (G)在步骤(F)后的4周连续间隔中，以10mg/kg患者体重的量向患者施用抗体。

[0229] 换句话说，方案(2)包括以1mg/kg患者体重的量向患者施用第一剂量的抗-β淀粉样蛋白抗体，然后在第一剂量后四周以1mg/kg体重的量施用第二剂量。在第二剂量后的四周间隔中，将抗体剂量3和4以3mg/kg体重的量施用到患者。在施用剂量4后的四周间隔中，将抗体剂量5和剂量6以6mg/kg体重的量施用到患者。然后，在施用剂量6后四周，将抗体剂量7以10mg/kg体重的量施用到患者。

[0230] 方案(2)可以包括在约52周内以约4周间隔施用总共14剂量，任选地在其后大致每4周继续给药，从而治疗AD，使得患者对ARIA的易感性降低。换句话说，在施用剂量7后四周，可以以四周间隔以10mg/kg体重的量向患者施用剂量8-14。在一些实施方案中，抗-Aβ抗体继续每4周以10mg/kg体重的量施用到患者，直至至少第76周。换句话说，在一些实施方案中，所述方法包括在剂量7后以四周间隔以10mg/kg体重的量向患者施用剂量8-20。在一些实施方案中，在剂量7之后，抗-Aβ抗体每4周无限期地以10mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中，在以10mg/kg体重的最后一次剂量之后，抗-Aβ抗体的量减少至3mg/kg体重，并以12周间隔施用到患者。在一些实施方案中，所述减少的剂量最初在第52周后12周(即，在剂量14后12周)施用到患者；在其他实施方案中，所述减少的剂量最初在第76周后12周(即，在剂量20后12周)施用到患者。在一些实施方案中，在以10mg/kg体重的最后一次剂量后四周，施用到患者的抗体量减少到每4周1mg/kg体重。在一些实施方案中，所述减少的剂量在第52周后四周(即，在剂量14后四周)开始；在其他实施方案中，所述减少的剂量在第76周后四周(即，在剂量20后四周)开始。

[0231] 方案(2)可以用于治疗ApoE4携带者和ApoE4非携带者。在方案(2)的任何替代实施

方案中,抗-Aβ抗体可以包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VH包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的第一互补决定区(VHCDR1)、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的VHCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VHCDR3,并且其中VL包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的VLCDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的VLCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的VLCDR3。在方案(2)的一些实施方案中,抗-Aβ抗体包含VH和VL,其中VH包含SEQ ID NO:1的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;且其中VL包含SEQ ID NO:2的VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3,其中CDR基于Chothia、增强的Chothia、AbM或接触定义来定义。在方案(2)的某些实施方案中,抗-Aβ抗体可以包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VH包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成,且VL包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成。在方案(2)的一些实施方案中,抗-Aβ抗体包含人IgG1恒定区。在一个具体的实施方案中,抗-Aβ抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:10或由SEQ ID NO:10组成;以及轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:11或由SEQ ID NO:11组成。

[0232] 本公开提供用于治疗ApoE4携带者的另一个方案,指定为方案(3)。所述实施方案包括:

[0233] (A)以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗-β淀粉样蛋白抗体;

[0234] (B)在步骤(A)后4周,以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;以及

[0235] (C)在步骤(B)后的4周连续间隔中,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体。

[0236] 换句话说,方案(3)包括以1mg/kg患者体重的量向患者施用第一剂量的抗-β淀粉样蛋白抗体。在第一剂量后四周,第二剂量的抗体以1mg/kg体重的量施用到患者。然后,在第二剂量后4周,将抗体剂量3以3mg/kg体重的量施用到患者。

[0237] 方案(3)可以包括在约52周内以约4周间隔施用总共14剂量,任选地在其后大致每4周继续给药,从而治疗AD,使得患者对ARIA的易感性降低。换句话说,在施用剂量3后四周,剂量4-14可以以四周间隔以3mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中,抗体继续每4周以3mg/kg体重的量施用到患者,直至至少第76周。换句话说,在一些实施方案中,所述方法包括在剂量3后以四周间隔以3mg/kg身体的量向患者施用剂量4-20。在一些实施方案中,在剂量3之后,抗体每4周无限期地以3mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中,在规定期限之后,施用到患者的抗体量可以减少到每12周3mg/kg体重。在一些实施方案中,12周给药间隔在第52周后(即,在剂量14后)开始;在其他实施方案中,12周给药间隔在第76周后(即,在剂量20后)开始。在一些实施方案中,在规定期限之后,施用到患者的抗体量可以减少到每4周1mg/kg体重。在一些实施方案中,所述减少的剂量在第52周后四周(即,在剂量14后四周)开始;在其他实施方案中,所述减少的剂量在第76周后四周(即,在剂量20后四周)开始。

[0238] 方案(3)可以与如ApoE基因分型所确定的ApoE4携带者一起使用。在方案(3)的任何替代实施方案中,抗-Aβ抗体可以包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VH包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的第一互补决定区(VHCDR1)、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的VHCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VHCDR3,并且其中VL包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的VLCDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的VLCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的VLCDR3。在方案(3)的一些实施方案中,抗-Aβ抗体包含VH和VL,其中VH包含SEQ ID NO:1的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;且其中VL包含SEQ ID NO:2的VL CDR1、VL

CDR2和VLCDR3,其中CDR基于Chothia、增强的Chothia、AbM或接触定义来定义。在方案(3)的一些实施方案中,抗-Aβ抗体包含VH和VL,其中VH包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成,并且VL包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成。在方案(3)的某些实施方案中,抗-Aβ抗体包含人IgG1恒定区。在一个具体的实施方案中,抗-Aβ抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:10或由SEQ ID NO:10组成;以及轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:11或由SEQ ID NO:11组成。

[0239] 本公开的另一种方案,指定为方案(4),包括:

[0240] (A)以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗-β淀粉样蛋白抗体;

[0241] (B)在步骤(A)后4周,以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0242] (C)在步骤(B)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0243] (D)在步骤(C)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;以及

[0244] (E)在步骤(D)后4周,以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体。

[0245] 换句话说,方案(4)包括以1mg/kg患者体重的量向患者施用第一剂量的抗-β淀粉样蛋白抗体,然后在第一剂量后四周以1mg/kg体重的量施用第二剂量。在第二剂量后的四周间隔中,将剂量3和4以3mg/kg体重的量施用到患者。然后,在剂量4后四周,将抗体剂量5以6mg/kg体重的量施用到患者。

[0246] 方案(4)可以包括在约52周内以约4周间隔施用总共14剂量,任选地在其后大致每4周继续给药,从而治疗AD,使得患者对ARIA的易感性降低。换句话说,在施用剂量5后四周,剂量6-14可以以四周间隔以6mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中,抗体继续每4周以6mg/kg体重的量施用到患者,直至至少第76周。换句话说,在一些实施方案中,所述方法包括在剂量5后以四周间隔以6mg/kg体重的量向患者施用剂量6-20。在一些实施方案中,在剂量5之后,抗体每4周无限期地以6mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中,在以6mg/kg体重的最后一次剂量后,施用到患者的抗体量减少到每12周3mg/kg体重。在一些实施方案中,所述减少的剂量最初在第52周后12周(即,在剂量14后12周)施用到患者;在其他实施方案中,所述减少的剂量最初在第76周后12周(即,在剂量20后12周)施用到患者。在一些实施方案中,在以10mg/kg体重的最后一次剂量后,施用到患者的抗体量减少到每4周1mg/kg体重。在一些实施方案中,所述减少的剂量在第52周后四周(即,在剂量14后四周)开始;在其他实施方案中,所述减少的剂量在第76周后四周(即,在剂量20后四周)开始。

[0247] 在方案(4)的任何替代实施方案中,抗-Aβ抗体可以包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VH包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的第一互补决定区(VHCDR1)、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的VHCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VHCDR3,并且其中VL包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的VLCDR1、具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的VLCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的VLCDR3。在方案(4)的一些实施方案中,抗-Aβ抗体包含VH和VL,其中VH包含SEQ ID NO:1的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;且其中VL包含SEQ ID NO:2的VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3,其中CDR基于Chothia、增强的Chothia、AbM或接触定义来定义。在方案(4)的一些实施方案中,抗-Aβ抗体包含VH和VL,其中VH包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成,并且VL包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成。在方案(4)的某些实施方案中,抗-Aβ抗体包含人IgG1恒定区。在一个具体的实施方案中,抗-Aβ抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:10或由SEQ ID NO:10组成;以及轻链,所述轻链包含SEQ ID

NO:11或由SEQ ID NO:11组成。

[0248] 本公开的又一种方案,指定为方案(5),包括:

[0249] (A)以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗-β淀粉样蛋白抗体;

[0250] (B)在步骤(A)后4周,以1mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0251] (C)在步骤(B)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0252] (D)在步骤(C)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0253] (E)在步骤(D)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0254] (F)在步骤(E)后4周,以3mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0255] (G)在步骤(F)后的4周连续间隔中,以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0256] (H)在步骤(G)后的4周连续间隔中,以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0257] (I)在步骤(H)后的4周连续间隔中,以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0258] (J)在步骤(I)后的4周连续间隔中,以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;

[0259] (K)在步骤(J)后的4周连续间隔中,以6mg/kg患者体重的量向患者施用抗体;以及

[0260] (L)在步骤(K)后的4周连续间隔中,以10mg/kg患者体重的量向患者施用抗体。

[0261] 换句话说,方案(5)包括以1mg/kg患者体重的量向患者施用第一剂量的抗-β淀粉样蛋白抗体,然后在第一剂量后四周以1mg/kg体重的量施用第二剂量。在第二剂量后的四周间隔中,将抗体剂量3、4、5和6以3mg/kg体重的量施用到患者。在施用剂量6后的四周间隔中,将剂量7、8、9、10和11以6mg/kg体重的量施用到患者。然后,在施用剂量11后四周,抗体剂量12以10mg/kg体重的量施用到患者。

[0262] 方案(5)可以包括在约52周内以约4周间隔施用总共14剂量,任选地在其后大致每4周继续给药,从而治疗AD,使得患者对ARIA的易感性降低。换句话说,在施用剂量12后四周,剂量13-14可以以四周间隔以10mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中,抗体继续每4周以10mg/kg体重的量施用到患者,直至至少第76周。换句话说,在一些实施方案中,所述方法包括在剂量12后以四周间隔以6mg/kg体重的量向患者施用剂量13-20。在一些实施方案中,在剂量12之后,抗体每4周无限期地以10mg/kg体重的量施用到患者。在一些实施方案中,在以10mg/kg体重的最后一次剂量后,施用到患者的抗体量减少到每12周3mg/kg体重。在一些实施方案中,所述减少的剂量最初在第52周后12周(即,在剂量14后12周)施用到患者;在其他实施方案中,所述减少的剂量最初在第76周后12周(即,在剂量20后12周)施用到患者。在一些实施方案中,在以10mg/kg体重的最后一次剂量后,施用到患者的抗体量减少到每4周1mg/kg体重。在一些实施方案中,所述减少的剂量在第52周后四周(即,在剂量14后四周)开始;在其他实施方案中,所述减少的剂量在第76周后四周(即,在剂量20后四周)开始。在某些实施方案中,根据方案(5)施用的受试者为ApoE4携带者。较高剂量(诸如,10mg/kg)的阿度奴单抗可以在ApoE4携带者中以滴定方案施用,而不会引起用固定剂量方案观察到的相同程度的ARIA。在其他实施方案中,根据方案(5)施用的受试者为ApoE4非携带者。

[0263] 在方案(5)的任何替代实施方案中,抗-Aβ抗体可以包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中VH包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的第一互补决定区(VHCDR1)、具有氨基酸序列SEQ ID NO:4的VHCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:5的VHCDR3,并且其中VL包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:6的VLCDR1、具有氨基酸序列SEQ ID

NO:7的VLCDR2和具有氨基酸序列SEQ ID NO:8的VLCDR3。在方案(5)的一些实施方案中，抗-Aβ抗体包含VH和VL，其中VH包含SEQ ID NO:1的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3；且其中VL包含SEQ ID NO:2的VL CDR1、VL CDR2和VLCDR3，其中CDR基于Chothia、增强的Chothia、AbM或接触定义来定义。在方案(5)的一些实施方案中，抗-Aβ抗体包含VH和VL，其中VH包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成，并且VL包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成。在方案(5)的某些实施方案中，抗-Aβ抗体包含人IgG1恒定区。在一个具体的实施方案中，抗-Aβ抗体包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:10或由SEQ ID NO:10组成；以及轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:11或由SEQ ID NO:11组成。

[0264] ApoE4携带者和ApoE4非携带者的示例性给药方案描述于下表6中：

[0265] 表6:通过方案进行的抗-Aβ抗体的给药方案

[0266]

剂量(月)		1	2	3	4	5	6	7至20
方案	剂量(mg/kg)							
ApoE ε4(+)	低剂量	1	1	3	3	3	3	3
	高剂量1	1	1	3	3	3	3	6
	高剂量2	1	1	3	3	6	6	10
	安慰剂	盐水						
ApoE ε4(-)	低剂量	1	1	3	3	3	3	6
	高剂量	1	1	3	3	6	6	10
	安慰剂	盐水						

[0267] 讨论的示例性方案在安全性要求下优化功效。在本发明的某些实施方案中，患者对血管源性水肿(VE)的易感性降低，或患者对脑微出血(mH)的易感性降低，或者患者的VE和mH均降低。

[0268] 这些优选方案的变化也是可能的。可以采用如下给药方案:在剂量之间以周期性间隔给予多剂量的1mg/kg患者体重的抗-Aβ抗体，然后在剂量之间以周期性间隔给予多剂量的3mg/kg。例如，给药方案包括在剂量之间以4周间隔的2剂量的1mg/kg患者体重，然后是在剂量之间以4周间隔的4剂量的3mg/kg。所述给药方案的另一个实例包括在剂量之间以4周间隔的2剂量的1mg/kg患者体重，然后是在剂量之间以4周间隔的多剂量的3mg/kg，直至治疗终止。所述给药方案的另一个实例包括在剂量之间以4周间隔的4剂量的1mg/kg患者体重，然后是在剂量之间以4周间隔的多剂量的3mg/kg，直至治疗终止。鉴于ARIA通常在剂量2和剂量5之间发生，这种缩短的方案可以提供另外的安全边际。因此，患者可能不需要继续滴定至6mg/kg，而是可以在约3mg/kg患者体重时停止剂量的递增。

[0269] 这些优选方案的另一种变化包括可以采用以下剂量方案:在剂量之间以定期性间隔的多剂量的1mg/kg患者体重的抗-Aβ抗体，然后是在剂量之间以定期性间隔的多剂量的3mg/kg，且最后在剂量之间以定期性间隔的多剂量的6mg/kg患者体重，直至治疗终止。所述给药方案的一个实例包括可以采用在剂量之间以4周间隔的2剂量的1mg/kg患者体重，然后是在剂量之间以4周间隔的4剂量的3mg/kg，和最终多剂量的6mg/kg患者体重，直至治疗终止。

[0270] 在另一个实施方案中，示例性给药方案以在剂量(例如，2剂量、4剂量、5剂量)之间以4周间隔给予3mg/kg患者体重开始，然后在剂量之间以4周间隔给予多剂量(例如，2剂量、

4剂量、5剂量、6剂量、10剂量)的6mg/kg患者体重，然后在剂量之间以4周间隔给予多剂量(例如，2剂量、4剂量、5剂量、6剂量、10剂量、15剂量、20剂量)的10mg/kg患者体重，直至治疗终止。如果需要，可以在以3mg/kg给药之前以在剂量(例如，2剂量、4剂量、5剂量)之间的4周间隔施用1mg/kg患者体重的任选剂量。受试者可以是ApoE4携带者或ApoE4非携带者。

[0271] 在本发明的另一个实施方案中，如果患者在没有滴定步骤的情况下表现出适当的反应，则可以省去对患者的单克隆抗体的滴定。在这种情况下，例如，可以对ApoE4携带者施用一剂量的1mg/kg、或3mg/kg、6mg/kg或10mg/kg患者体重的抗-Aβ抗体，并且可以对ApoE4非携带者施用一剂量的3mg/kg、或6mg/kg、或10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg或30mg/kg患者体重的抗-Aβ抗体。经约52周可以以约4周间隔施用总共14个剂量，任选地在其后约每4周继续给药，从而治疗AD，从而患者对ARIA的易感性降低。

[0272] 在用抗-Aβ抗体治疗期间管理ARIA

[0273] 尽管上述方法用于预防或降低ARIA发生的可能性，但在某些情况下，患者可能发展ARIA(ARIA-E和/或ARIA-H)。本公开还提供修改这些患者的治疗的方法。所述方法可以涉及剂量暂停，和/或剂量修饰，和/或终止用抗-Aβ抗体治疗。

[0274] (1)ARIA-E病例的处置

[0275] 下表7提供在上述治疗方案期间可能出现的ARIA-E病例的处置计划。

[0276] 表7:ARIA-E病例的处置计划

[0277]

<table>
<tr><th>临床症状严重程度</th><th colspan="3">根据 MRI 的 ARIA-E 严重程度</th></tr>
<tr><th></th><th>轻度</th><th>中度</th><th>重度</th></tr>
<tr><td>无症状</td><td>按当前剂量和时间表继续给药</td><td colspan="2">暂停给药。
一旦 ARIA-E 消退，受试者就可以恢复以相同剂量给药。如果受试者先前具有需要剂量暂停的 ARIA-E 或 ARIA-H，则受试者将以下一较低剂量恢复。</td></tr>
<tr><td>轻度</td><td colspan="3" rowspan="4">暂停给药。ARIA-E 和临床症状一旦消退，受试者就可以恢复以相同剂量给药。如果受试者先前具有需要剂量暂停的 ARIA-E 或 ARIA-H，则受试者将以下一较低剂量恢复。</td></tr>
<tr><td>中度</td></tr>
<tr><td>重度</td></tr>
<tr><td>严重的“其他医学上重要的事件”仅[1]</td></tr>
<tr><td>严重，除了“其他医学上重要的事件”外[2]</td><td colspan="3">中止给药</td></tr>
</table>

[0278] [1]需要剂量暂停的“其他医学上重要的事件”包括严重不良事件(SAE)，这些事件不会危及生命(研究人员的观点)，不需要住院治疗或延长现有住院治疗的时间，并且不会导致显著/永久性残疾或先天性异常/胎儿缺陷，但可能(研究者的观点)危害受试者或可能需要干预以防止上述结果之一。

[0279] [2]需要永久性中止研究治疗的SAE包括危及生命(研究者的观点)，需要住院治疗或延长现有住院治疗时间，和/或导致持续或显著残疾/丧失能力或先天性异常/出生缺陷的那些。

[0280] 临床症状的严重程度定义如下：

[0281] 轻度:症状几乎不明显或不使受试者感到不舒服;不影响表现或运作;处方药通常不需要症状的缓解,但可能因为受试者的性格而给予。

[0282] 中度:症状严重到足以使受试者感到不适;日常活动表现受到影响;受试者能够继续学习;可能需要对症状进行治疗。

[0283] 重度:症状引起严重不适;症状导致失去能力或对受试者的日常生活产生显著影响;严重程度可能会导致在研究治疗下停止治疗;可以给予症状的治疗和/或进行住院治疗。

[0284] ARIA-E的严重程度定义如下：

[0285] 轻度ARIA-E:轻度流体-衰减反转恢复(FLAIR)超强度局限于沟和/或皮质或皮质下白质(有或没有旋转肿胀和脑沟消失),这影响单个最大尺寸上小于5cm的区域。仅检测到一个受累区域。

[0286] 中度ARIA-E:FLAIR超强度的中度受累区域,在单个最大尺寸上测量为5cm至10cm,或多于一个受累部位,其各自在单个最大尺寸上测量为小于10cm。

[0287] 重度ARIA-E:严重受累(FLAIR超强度区域,在单个最大尺寸上测量为大于10cm),通常伴有显著的皮质下白质和/或脑沟受累(伴有相关的旋转肿胀和脑沟消失)。可能会注意到一个或多个单独/独立的受累部位。)

[0288] 根据表7,在用抗-Aβ抗体(例如,BIIB037)治疗期间的任何时候在每次MRI读取时发展轻度ARIA-E而没有临床症状的患者可以继续以其当前剂量用抗-Aβ抗体进行治疗。患者应该大约每4周进行一次MRI,直到根据MRI读数ARIA-E消退。患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到ARIA-E消退。基于对安全性和MRI数据的审查,保健从业者可能要求患者中止给药或以较低剂量水平继续给药。

[0289] 在每次MRI读取时发展中度或重度ARIA-E而在用抗-Aβ抗体治疗期间的任何时候都没有临床症状的患者应暂时停止治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每4周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI,ARIA-E都消退。这些患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到ARIA-E消退。如果ARIA-E已经消退并且受试者保持无症状,则患者可以恢复以相同剂量的抗-Aβ抗体治疗。如果患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,患者则应该恢复以下一较低剂量的抗-Aβ抗体治疗。

[0290] 根据MRI读数发展轻度、中度或重度ARIA-E,在用抗-Aβ抗体治疗期间的任何时间伴有轻度、中度、重度或严重(仅“其他医学上重要的事件”)临床症状的患者应该暂时停止治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每4周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI,ARIA-E已消退。患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到ARIA-E消退。如果ARIA-E已经消退并且临床症状已经消退,则患者可以恢复以相同剂量的抗-Aβ抗体治疗。如果患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,患者则将恢复以下一较低剂量的抗-Aβ抗体治疗。

[0291] 根据MRI读数发展轻度、中度或重度ARIA-E,在用抗-Aβ抗体治疗期间的任何时间伴有严重(除“其他医学上重要的事件”外)临床症状的患者应该中止用抗-Aβ抗体治疗。患者应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每4周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据集中读数MRI,ARIA-E都消退。患者在每次预定的就诊时也将进行MMSE,直到

ARIA-E消退。

[0292] 如果患者第三次发作需要剂量暂停的ARIA,则患者中止用抗-Aβ抗体治疗。

[0293] (2)ARIA-H(微出血)病例的处置

[0294] 下表8提供在上述治疗方案期间可能出现的ARIA-H(微出血)病例的处置计划。

[0295] 表8:ARIA-H(微出血)病例的处置计划

[0296]

临床症状严重程度	累积性微出血[1]		
	1-4	5-9	≥10
无症状	按当前剂量和时间表继续给药	暂停给药。一旦ARIA-H稳定，受试者就可以恢复以**相同**剂量给药。如果受试者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H，则受试者将以**下一较低剂量**恢复。	中止给药
轻度	暂停给药。一旦ARIA-E稳定且临床症状消退，受试者就可以恢复以**相同**剂量给药。如果受试者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H，则受试者将以**下一较低剂量**恢复。		
中度			
重度			
严重的“其他医学上重要的事件”仅[2]			
严重，除了“其他医学上重要的事件”外[3]	中止给药		

[0297] [1]累积微出血＝治疗时累积微出血;不包括基线时的微出血。

[0298] [2]需要剂量暂停的“其他医学上重要的事件”包括SAE,这些事件不会危及生命(研究人员的观点),不需要住院治疗或延长现有住院治疗的时间,并且不会导致显著/永久性残疾或先天性异常/胎儿缺陷,但可能(研究者的观点)危害受试者或可能需要干预以防止上述结果之一。

[0299] [3]需要永久性中止研究治疗的SAE包括危及生命(研究者的观点),需要住院治疗或延长现有住院治疗时间,和/或导致持续或显著残疾/丧失能力或先天性异常/出生缺陷的那些。

[0300] 临床症状的严重程度定义如下:

[0301] 轻度:症状几乎不明显或不使受试者感到不舒服;不影响表现或运作;处方药通常不需要症状的缓解,但可能因为受试者的性格而给予。

[0302] 中度:症状严重到足以使受试者感到不适;日常活动表现受到影响;受试者能够继续学习;可能需要对症状进行治疗。

[0303] 重度:症状引起严重不适;症状导致失去能力或对受试者的日常生活产生显著影响;严重程度可能会导致在研究治疗下停止治疗;可以给予症状的治疗和/或进行住院治疗。

[0304] ARIA-H(微出血)的严重程度定义如下:

[0305] 轻度:1-4处微出血

[0306] 中度:5-9处微出血

[0307] 重度:≥10处微出血

[0308] 在用抗-Aβ抗体治疗期间发展≥1且≤4处累积微出血而无临床症状的患者可以继续以当前剂量进行治疗,但必须大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直至根据MRI证实微出血稳定为止。如果微出血在包括初始检测MRI和2周后执行的MRI的2次连续MRI之间保持不变,则认为微出血是稳定的。患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到ARIA-H稳定。

[0309] 在用抗-Aβ抗体治疗期间发展≥5且≤9处累积微出血而没有临床症状的患者应暂时停止治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI证实微出血是稳定的。如果微出血在包括初始检测MRI和2周后执行的MRI的2次连续MRI之间保持不变,则认为微出血是稳定的。患者在每次预定的就诊时也将进行MMSE,直到ARIA-H稳定。一旦认为微出血是稳定的,患者就可以恢复以相同的剂量治疗。如果受试者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则受试者将以下一较低剂量恢复。

[0310] 发展≤9处累积微出血且具有轻度、中度、重度或严重("其他医学上重要的事件")临床症状的患者应暂时停止用抗-Aβ抗体治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI证实微出血数是稳定的。如果微出血在包括初始检测MRI和2周后执行的MRI的2次连续MRI之间保持不变,则认为微出血是稳定的。患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到ARIA-H稳定。一旦认为微出血是稳定的并且临床症状已经消退,患者就可以恢复以相同剂量的抗-Aβ抗体治疗。如果受试者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,患者则将恢复以下一较低剂量的抗-Aβ抗体治疗。

[0311] 经历与微出血相关的严重(除"其他医学上重要的事件"外)临床症状的患者应中止治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI证实微出血是稳定的。患者在每次预定的就诊时也将进行MMSE,直到ARIA-H稳定。

[0312] 在用抗-Aβ抗体治疗期间发展≥10处微出血而不管症状严重程度如何的患者应该中止治疗。患者应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI,认为微出血是稳定的。患者在每次预定的就诊时也将进行MMSE,直到ARIA-H稳定。

[0313] 如果患者第三次发作需要剂量暂停的ARIA,则受试者中止治疗。

[0314] (3)ARIA-H(表面铁沉积症)病例的处置

[0315] 下表9提供在上述治疗方案期间可能出现的ARIA-H(表面铁沉积症)病例的处置计划。

[0316] 临床症状的严重程度定义如下:

[0317] 轻度:症状几乎不明显或不使受试者感到不舒服;不影响表现或运作;处方药通常不需要症状的缓解,但可能因为受试者的性格而给予。

[0318] 中度:症状严重到足以使受试者感到不适;日常活动表现受到影响;受试者能够继续学习;可能需要对症状进行治疗。

[0319] 重度:症状引起严重不适;症状导致失去能力或对受试者的日常生活产生显著影响;严重程度可能会导致在研究治疗下停止治疗;可以给予症状的治疗和/或进行住院治疗。

[0320] ARIA-H(表面铁沉积症)的严重程度定义如下:

[0321] 轻度表面铁沉积症区域:1个新的聚焦区域

[0322] 中度表面铁沉积症区域:2个新的聚焦区域

[0323] 重度表面铁沉积症区域:>2个新的聚焦区域。

[0324] 表9:ARIA-H(表面铁沉积症)病例的处置计划

[0325]

临床症状严重程度	表面铁沉积症的累积区域[1]		
	1	2	>2
无症状	按当前剂量和时间表继续给药	暂停给药。一旦ARIA-H稳定，受试者就可以恢复以**相同**剂量给药。如果受试者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H，则受试者将以**下一较低剂量**恢复。	中止给药

[0326]

轻度	暂停给药。一旦ARIA-H稳定且临床症状消退，受试者就可以恢复以**相同**剂量给药。如果受试者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则受试者将以**下一较低剂量**恢复。	
中度		
重度		
严重的“其他医学上重要的事件”仅[2]		
严重，除了“其他医学上重要的事件”外[3]	中止给药	

[0327] [1]累积性表面铁沉积症=治疗时累积的表面铁沉积症。

[0328] [2]需要剂量暂停的“其他医学上重要的事件”包括SAE,这些事件不会危及生命(研究人员的观点),不需要住院治疗或延长现有住院治疗的时间,并且不会导致显著/永久性残疾或先天性异常/胎儿缺陷,但可能(研究者的观点)危害受试者或可能需要干预以防止上述结果之一。

[0329] [3]需要永久性中止研究治疗的SAE包括危及生命(研究者的观点),需要住院治疗或延长现有住院治疗时间,和/或导致持续或显著残疾/丧失能力或先天性异常/出生缺陷的那些。

[0330] 发展单个表面铁沉积症聚焦区域而无临床症状的患者可以继续用抗-Aβ抗体以当前剂量治疗,但必须大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据集中读数MRI证实表面铁沉积症是稳定的。如果表面铁沉积症在包括初始检测MRI和2周后执行的MRI的2次连续MRI之间保持不变,则认为表面铁沉积症是稳定的。患者在每次预定的就诊时也将进行MMSE,直到ARIA-H稳定。

[0331] 在用抗-Aβ抗体治疗期间发展2处累积表面铁沉积症聚焦区域而没有临床症状的

患者应暂时停止治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI证实表面铁沉积症是稳定的。如果表面铁沉积症在包括初始检测MRI和2周后执行的MRI的2次连续MRI之间保持不变,则认为表面铁沉积症是稳定的。患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到ARIA-H稳定。一旦认为表面铁沉积症是稳定的,患者就可以恢复以相同的剂量治疗。如果患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则受试者将以下一较低剂量恢复。

[0332] 发展≤2处累积表面铁沉积症聚焦区域且具有轻度、中度、重度或严重(仅“其他医学上重要的事件”)临床症状的患者应暂时停止用抗-Aβ抗体治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据集中读数MRI证实表面铁沉积症是稳定的。如果表面铁沉积症在包括初始检测MRI和2周后执行的MRI的2次连续MRI之间保持不变,则认为表面铁沉积症是稳定的。患者在每次预定的就诊时也将进行MMSE,直到ARIA-H稳定。一旦认为表面铁沉积症是稳定的并且临床症状已经消退,患者则可以恢复以相同剂量治疗。如果患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,患者则应该恢复以下一较低剂量的抗-Aβ抗体治疗。

[0333] 经历与表面铁沉积症相关的严重(除“其他医学上重要的事件”外)临床症状的患者应中止用抗-Aβ抗体治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI证实表面铁沉积症是稳定的。患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到ARIA-H稳定。

[0334] 在用抗-Aβ抗体治疗期间发展>2处累积表面铁沉积症而不管临床症状严重程度如何的患者应中止用抗-Aβ抗体治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据集中读数MRI证实表面铁沉积症是稳定的。患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到ARIA-H稳定。

[0335] 如果患者第三次发作需要剂量暂停的ARIA,则患者中止治疗。

[0336] (4)ARIA-H与ARIA-E一致的病例的处置

[0337] 在用抗-Aβ抗体治疗期间的任何时间发展与ARIA-E一致的ARIA-H的患者应遵循上述指南中最严格的指导原则。在恢复治疗之前,如果适用,ARIA-E必须消退,ARIA-H必须被认为是稳定的,并且受试者必须是无症状的。

[0338] (5)ARIA-H(大出血)病例的处置

[0339] 在研究期间发展任何事件性大出血而不管症状严重程度如何的患者必须中止用抗-Aβ抗体治疗,但应完成所有预定的门诊就诊以进行评估,此外,大约每2周进行一次非预定就诊以进行MRI,直到根据MRI证实大出血是稳定的。患者在每次预定的就诊时也应该进行MMSE,直到大出血稳定。

[0340] ARIA-H(大出血)的严重程度定义如下:

[0341] 轻度:最大直径1cm至2cm

[0342] 中度:最大直径2cm至4cm

[0343] 重度:最大直径大于4cm

[0344] (6)治疗在标准剂量方案下发展ARIA的患者的示例性方法

[0345] 在接受标准剂量的抗-Aβ抗体的患者发展中度或重度ARIA-E而没有临床症状的情况下,需要剂量暂停,直至ARIA-E消退。一旦ARIA-E消退,就可以向患者施用与就在发展中

度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展最近的中度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果接受6mg/kg的抗-Aβ抗体的标准剂量的患者发展中度或重度ARIA-E而无临床症状,则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者,直至ARIA-E消退,然后患者可以继续用6mg/kg的抗-Aβ抗体治疗。然而,如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,一旦ARIA消退,就应该向患者施用较低剂量(例如,1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg)的抗-Aβ抗体。

[0346] 在接受标准剂量的抗-Aβ抗体的患者发展具有轻度、中度、重度或严重临床症状的轻度、中度或重度ARIA-E的情况下,需要剂量暂停,直至ARIA-E消退。一旦ARIA-E消退并且临床症状消退,就可以向患者施用与就在发展中度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展具有轻度、中度、重度或严重临床症状的最近中度或重度ARIA-E前向她/他施用的抗-Aβ抗体的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果接受6mg/kg的抗-Aβ抗体的标准剂量的患者发展具有轻度、中度、重度或严重临床症状的轻度、中度或重度ARIA-E,则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者,直至ARIA-E消退且临床症状消退,然后患者可以继续用6mg/kg的抗-Aβ抗体治疗。然而,如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,一旦ARIA消退且临床症状消退,就应该向患者施用较低剂量(例如,1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg)的抗-Aβ抗体。

[0347] 在接受标准剂量的抗-Aβ抗体的患者发展5至9处累积微出血而没有临床症状的情况下,需要剂量暂停,直至ARIA-H稳定。一旦ARIA-H稳定,就可以向患者施用与就在发展5至9处累积微出血前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展5至9处累积微出血前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果接受6mg/kg的抗-Aβ抗体的标准剂量的患者发展5至9处累积微出血而无临床症状,则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者,直至ARIA-H稳定,然后患者可以继续用6mg/kg的抗-Aβ抗体治疗。然而,如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,一旦ARIA-H稳定,就应该向患者施用较低剂量(例如,1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg)的抗-Aβ抗体。

[0348] 在接受标准剂量的抗-Aβ抗体的患者发展1至9处具有轻度、中度、重度或严重临床症状的累积微出血的情况下,需要剂量暂停,直至ARIA-H稳定。一旦ARIA-H稳定且临床症状消退,就可以向患者施用与就在发展1至9处累积微出血前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展具有轻度、中度、重度或严重临床症状的1至9处累积微出血前向她/他施用的抗-Aβ抗体的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果接受6mg/kg的抗-Aβ抗体的标准剂量的患者发展1至9处具有轻度、中度、重度或严重临床症状的累积微出血,则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者,直至ARIA-H稳定且临床症状消退,然后患者可以继续用6mg/kg的抗-Aβ抗体治疗。然而,如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,一旦ARIA-H稳定且临床症状消退,就应该向患者施用较低剂量(例如,1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg)的抗-Aβ抗体。

[0349] 在接受标准剂量的抗-Aβ抗体的患者发展2处累积表面铁沉积症区域而没有临床症状的情况下,需要剂量暂停,直至ARIA-H稳定。一旦ARIA-H稳定,就可以向患者施用与就

在发展2处累积表面铁沉积症区域前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展2处累积表面铁沉积症区域前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果接受6mg/kg的抗-Aβ抗体的标准剂量的患者发展2处累积表面铁沉积症区域而无临床症状,则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者,直至ARIA-H稳定,然后患者可以继续用6mg/kg的抗-Aβ抗体治疗。然而,如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,一旦ARIA-H稳定,就应该向患者施用较低剂量(例如,1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg)的抗-Aβ抗体。

[0350] 在接受标准剂量的抗-Aβ抗体的患者发展1或2处具有轻度、中度、重度或严重临床症状的累积表面铁沉积症区域的情况下,需要剂量暂停,直至ARIA-H稳定且临床症状消退。一旦ARIA-H稳定并且临床症状消退,就可以向患者施用与就在发展2处累积表面铁沉积症区域前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展1或2处累积表面铁沉积症区域前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果接受6mg/kg的抗-Aβ抗体的标准剂量的患者发展1或2处具有轻度、中度、重度或严重临床症状的累积表面铁沉积症区域,则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者,直至ARIA-H稳定且临床症状消退,然后患者可以继续用6mg/kg的抗-Aβ抗体治疗。然而,如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,一旦ARIA-H稳定且临床症状消退,就应该向患者施用较低剂量(例如,1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg)的抗-Aβ抗体。

[0351] (7)治疗在滴定方案下发展ARIA的患者的示例性方法

[0352] 在接受抗-Aβ抗体的滴定方案的患者发展中度或重度ARIA-E而没有临床症状的情况下,需要剂量暂停,直至ARIA-E消退。一旦ARIA-E消退,就可以向患者施用与就在发展中度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展需要剂量暂停的最近ARIA前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果患者采用上述方案(5)方案并在步骤(C)后发展中度或重度ARIA-E而无临床症状,则应暂停用抗-Aβ抗体的治疗,直至ARIA-E消退。一旦ARIA-E消退,就可以向患者施用与就在发展中度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量相同的剂量(即,3mg/kg患者体重)。当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体治疗时,患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量(即,至少2剂量的3mg/kg)。在第二次施用重新开始的剂量后以及在第二次施用每次剂量增加后,应进行MRI。然后,患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即,步骤(D)至(L))。

[0353] 然而,如果在步骤(C)后发展中度或重度ARIA-E而没有临床症状的根据方案(5)方案治疗的患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应暂停用抗-Aβ抗体的治疗,直至ARIA-E消退,并且一旦ARIA-E消退,就应该向所述患者施用剂量比就在发展需要剂量暂停的最近的中度或重度ARIA前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体(在这种情况下,1mg/kg患者体重)。当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体治疗时,患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量(即,至少2剂量的1mg/kg)。在第二次施用重新开始的剂量后以及在第二次施用每次剂量增加后,应进行MRI。然后,患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即,步骤(D)至(L))。

[0354] 如果接受抗-Aβ抗体的滴定方案的患者发展具有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的轻度、中度或重度ARIA-E的情况下,需要剂

量暂停,直至ARIA-E消退。一旦ARIA-E消退并且临床症状消退,就可以向患者施用与就在发展轻度、中度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向所述患者施用剂量比就在发展需要剂量暂停的最近ARIA前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果患者采用上述方案(5)方案并在步骤(E)后发展具有轻度、中度或重度临床症状或符合"其他医学上重要的"严重标准的临床症状的轻度、中度或重度ARIA-E,则应暂停用抗-Aβ抗体的治疗,直至ARIA-E消退且临床症状消退。一旦ARIA-E和临床症状消退,就可以向患者施用与就在发展中度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量相同的剂量(即,3mg/kg患者体重)。当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体治疗时,患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量(即,至少2剂量的3mg/kg)。在第二次施用重新开始的剂量后以及在第二次施用每次剂量增加后,应进行MRI。然后,患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即,步骤(F)至(L))。

[0355] 然而,如果在步骤(E)后发展具有轻度、中度或重度临床症状或符合"其他医学上重要的"严重标准的临床症状的轻度、中度或重度ARIA-E的根据方案(5)方案治疗的患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应暂停用抗-Aβ抗体的治疗,直至ARIA-E消退和/或ARIA-H稳定,并且临床症状消退,并且它们一旦消退,就应该向所述患者施用剂量比就在发展最ARIA前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体(在这种情况下,1mg/kg患者体重)。当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体治疗时,患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量(即,至少2剂量的1mg/kg)。在第二次施用重新开始的剂量后以及在第二次施用每次剂量增加后,应进行MRI。然后,患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即,步骤(F)至(L))。

[0356] 例如,如果患者接受上述方案(5)方案并在步骤(G)后发展具有轻度、中度、重度或符合"其他医学上重要的"严重标准的临床症状的轻度、中度或重度ARIA-E,则应暂停用抗-Aβ抗体的治疗,直至ARIA-E消退且临床症状消退。一旦ARIA-E和临床症状消退,就可以向患者施用与就在发展中度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量相同的剂量(即,6mg/kg患者体重)。当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体治疗时,患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量(即,至少2剂量的6mg/kg)。在第二次施用重新开始的剂量后以及在第二次施用每次剂量增加后,应进行MRI。然后,患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即,步骤(H)至(L))。然而,如果在步骤(G)后发展具有轻度、中度、重度或严重临床症状的轻度、中度或重度ARIA-E的根据方案(5)方案治疗的患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应暂停用抗-Aβ抗体的治疗,直至ARIA-E消退且临床症状消退,并且一旦它们消退,就应该向所述患者施用剂量比就在发展最近的中度或重度ARIA-E前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体(在这种情况下,3mg/kg患者体重)。当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体治疗时,患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量(即,至少2剂量的3mg/kg)。在第二次施用重新开始的剂量后以及在第二次施用每次剂量增加后,应进行MRI。然后,患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即,步骤(F)至(L))。

[0357] 在接受抗-Aβ抗体的滴定方案的患者发展5至9处累积微出血而没有临床症状的情况下,需要剂量暂停,直至ARIA-H稳定。一旦ARIA-H稳定,就可以向患者施用与就在发展5至9处累积微出血前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展5至9处累积微出血前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果接受抗-Aβ抗体的方案(5)治疗方案的患者在步骤(D)后发

展5至9处累积微出血而无临床症状，则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者，直至ARIA-H稳定，然后患者可以继续用与步骤(D)的相同量的抗-Aβ抗体(即，3mg/kg患者体重)治疗。当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体治疗时，患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量(即，至少2剂量的3mg/kg)。然后，患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即，步骤(E)至(L))。

[0358] 然而，如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H，一旦ARIA-H稳定，就应该向患者施用较低剂量的方案(5)(例如，1mg/kg患者体重)的抗-Aβ抗体。向患者施用最少2剂量的1mg/kg患者体重的抗-Aβ抗体。然后，患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即，步骤(E)至(L))。

[0359] 在接受抗-Aβ抗体的滴定方案的患者发展1至9处具有轻度、中度、重度或严重临床症状的累积微出血的情况下，需要剂量暂停，直至ARIA-H稳定且临床症状消退。一旦ARIA-H稳定且临床症状消退，就可以向患者以与就在发展1至9处累积微出血前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H，则应该向患者施用剂量比就在发展具有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的1至9处累积微出血前向她/他施用的抗-Aβ抗体的剂量低的抗-Aβ抗体。例如，如果接受方案(5)的患者在步骤(E)后发展1至9处具有轻度、中度、重度或严重临床症状的累积微出血，则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者，直至ARIA-H稳定且临床症状消退，然后患者可以继续用与步骤(E)中所用的相同量的抗-Aβ抗体(即，3mg/kg患者体重)治疗。当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体治疗时，患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量(即，至少2剂量的3mg/kg)。然后，患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即，步骤(F)至(L))。

[0360] 然而，如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H，一旦ARIA-H稳定且临床症状消退，就应该向患者施用较低剂量(即，1mg/kg患者体重)的抗-Aβ抗体。向患者施用最少2剂量的1mg/kg患者体重的抗-Aβ抗体。然后，患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即，步骤(F)至(L))。

[0361] 在接受抗-Aβ抗体的滴定方案的患者发展2处累积表面铁沉积症区域而没有临床症状的情况下，需要剂量暂停，直至ARIA-H稳定。一旦ARIA-H稳定，就可以向患者施用与就在发展2处累积表面铁沉积症区域前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H，则应该向患者施用剂量比就在发展2处累积表面铁沉积症区域前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如，如果接受方案(5)的患者在步骤(E)后发展2处累积表面铁沉积症区域而无临床症状，则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者，直至ARIA-H稳定，然后患者可以继续用与步骤(E)中相同量的所述抗体(即，3mg/kg患者体重)治疗。向患者施用至少2剂量的3mg/kg患者体重的抗-Aβ抗体。然后，患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即，步骤(F)至(L))。

[0362] 然而，如果所述患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H，一旦ARIA-H稳定，就应该向患者施用较低2剂量的所述方案的下一最低剂量(即，1mg/kg患者体重)的抗-Aβ抗体。然后，患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即，步骤(F)至(L))。

[0363] 在接受抗-Aβ抗体的滴定方案的患者发展1或2处具有轻度、中度或重度临床症状或符合“其他医学上重要的”严重标准的临床症状的累积表面铁沉积症区域的情况下，需要剂量暂停，直至ARIA-H稳定且临床症状消退。一旦ARIA-H稳定并且临床症状消退，就可以向患者施用与就在发展2处累积表面铁沉积症区域前向她/他施用的剂量相同的剂量。如果所

述患者先前具有需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,则应该向患者施用剂量比就在发展1或2处累积表面铁沉积症区域前向她/他施用的剂量低的抗-Aβ抗体。例如,如果接受方案(5)的患者在步骤(C)后发展1至2处具有轻度、中度、重度或严重临床症状的累积表面铁沉积症区域,则应暂停用抗-Aβ抗体治疗患者,直至ARIA-H稳定且临床症状消退,然后患者可以继续用最低两剂量的与方案(5)的步骤(C)中所用的相同量的抗-Aβ抗体(即,3mg/kg患者体重)治疗。然后,患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即,步骤(D)至(L))。

[0364] 然而,如果该患者先前已经发展需要剂量暂停的ARIA-E或ARIA-H,一旦ARIA-H稳定且临床症状消退,就应向患者施用最低两剂量的方案(5)的下一较低剂量的抗-Aβ抗体(即,1mg/kg患者体重)。然后,患者可以继续方案(5)的剩余步骤(即,步骤(D)至(L))。

[0365] (8)由ARIA引起的剂量暂停后重新开始治疗

[0366] 在所有上述情况中,当在剂量暂停后恢复用抗-Aβ抗体(例如,BIIB037)治疗时,患者必须在重新开始的剂量下具有最少2剂量。在第二次施用重新开始的剂量后以及在第二次施用每次剂量增加后,应进行MRI。

[0367] 测量和减少AD的症状

[0368] AD的风险、存在、严重程度和进展的测量可以通过以下确定:随时间进行临床诊断;评估患者的全球功能水平;评价日常生活能力或行为缺陷;脑结构的体积分析;体内测量脑中异常蛋白质的病理沉积物(例如,PETβ-淀粉样蛋白成像)或体液中的生化变化(例如,tau蛋白或Aβ肽);以及与疾病的自然病程/病史进行比较。

[0369] 以下临床评估可以用于确定患者的AD分期:CDR,FCSRT,神经精神调查问卷(NPI-Q)和神经心理学测试电池,包括Rey听觉言语学习测试(RA VLT)即时和延迟回忆、韦氏记忆量表(WMS)言语对联想学习测试即时和延迟回忆、Delis-Kaplan执行功能系统语言流利条件1和2以及韦氏成人智力量表第四版符号搜索和编码子集;和认知药物研究计算机化测试电池。

[0370] 在一个实施方案中,诊断方案包括确定自临床痴呆评定(CDR)量表、神经心理学测试电池、认知药物研究计算机化测试电池、自由和提示选择性提醒测试(FCSRT)、简明精神状态检查(MMSE)、哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)和神经精神库存问卷(NPI-Q)上的基线的变化。

[0371] 生物标志物已经成为定义AD及在其范围内分期疾病的必要条件。生物标志物表型可以弥合临床表型和神经病理学表型之间的差距,诸如淀粉样蛋白斑块、神经原纤维缠结、炎症和神经退化症。AD的生物标志物包括ApoE同种型、CSFAβ42、淀粉样蛋白PET、CSF Tau和海马体积(HCV)MRI。

[0372] 可以通过18F-AV-45PET测量脑部某些区域中的淀粉样斑块负荷。18F-AV-45是由Avid Radiopharmaceuticals(Philadelphia,Pennsylvania)开发的淀粉样蛋白配体。它以高亲和力(Kd=3.1nM)与纤维状Aβ结合。用18F-AV-45PET成像的结果显示AD患者在皮质区域中具有示踪剂的选择性保留,预期淀粉样蛋白沉积程度高,而健康对照者显示从这些区域快速清除,仅有最少的皮质示踪剂保留。在AD和年龄匹配的对照受试者之间观察到18F-AV-45的平均摄取方面的显著差异。在AD患者和认知健康的对照者两者中,18F-AV-45PET成像的测试-重测差异很小(小于5%)。18F-AV-45PET图像的视觉解释和皮质摄取的平均定量估计与尸检时淀粉样蛋白病理的存在和数量相关,如通过免疫组织化学和银染色神经炎斑

块评分所测量(Clark CM等人,Use of florbetapir-PET for imagingβ-amyloid pathology.JAMA,2011年1月;305(3):275-283)。

[0373] 18F-AV-45的辐射剂量测定法在典型PET配体的范围内。平均人体全身有效剂量估计为0.019mSv/MBq。每次注射370MBq的剂量也已经显示出良好的成像结果。

[0374] AD患者在区域性葡萄糖代谢的FDG PET测量中具有特征性降低,其与认知功能的进展性损伤相关(Landau SM等人,Associations between cognitive,functional,and FDG-PET measures of decline in AD and MCI.Neurobiol Aging,2011年7月;32(7):1207-18;Mielke R等人,HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia:comparison of perfusion and metabolic pattern.Eur J Nucl Med.,1994年10月;21(10):1052-60)。可以使用FDG PET测量定期评估抗-Aβ抗体在停止葡萄糖代谢缺陷进展中的作用。FDG的辐射剂量测定法在典型PET配体的范围内。平均人体全身有效剂量估计为0.019mSv/MBq。标准FDG成像方案每次注射使用185MBq的剂量。每次扫描,患者通常可以接收高达185MBq。

[0375] CSF中的Aβ1-42和T-Tau或P-Tau水平的测量作为AD的预测性生物标志物正在获得认可。证据提出,Tau聚集病理学是发病机制中的一个非常早期的事件。(Duyckaerts(2011)Lancet Neurol.10,774-775;和Braak等人,(2013),Acta Neuropath.,126:631-41)。

[0376] 也可以采用AD相关的生物标志物。这些包括但不限于血液中的焦谷氨酸-Aβ、Aβ40和Aβ42,以及CSF中的总Tau、磷酸-Tau、焦谷氨酸-AβAβ40和Aβ42。

[0377] 形态测定MRI测量也可以帮助评估AD。这些包括全脑体积、海马体积、心室体积和皮质灰质体积。如通过ASL-MRI测量的脑血流量和通过tf-fMRI测量的功能连接性可以包括在评估方案中。

[0378] 根据本公开使用抗-Aβ抗体(例如,BIIB037)治疗AD患者引起这些参数中的一个或多个相对于基线测量的改善或者至少阻止或减缓AD从一个阶段到下一阶段的进展。

[0379] ARIA的测量

[0380] AD患者通常对抗-Aβ抗体(例如,BIIB037)以剂量依赖的方式作出反应。因此,使用高剂量对于获得最大效果是有利的。但是,当抗-Aβ抗体的剂量增加时,ARIA的发生率或速率在某些患者群体中可能增加。本公开使得可以降低经历阿尔茨海默病治疗的易感患者,特别是那些接收高剂量的抗-Aβ抗体的患者以及ApoE4携带者中ARIA的发生率。具体地讲,本公开使得可以降低淀粉样蛋白相关的成像异常-水肿(ARIA-E)的发生率,或降低淀粉样蛋白相关的成像异常-出血或含铁血黄素沉积症(ARIA-H)的发生率,或降低ARIA-E和ARIA-H两者。

[0381] ARIA,包括水肿(ARIA-E)和微出血或含铁血黄素沉积症(ARIA-H),可通过MRI容易地检测到(即,液体衰减反转恢复(对于ARAIR-E,FLAIR/T2,且对于ARIA-H,T2*/梯度回波)。(Sperling R等人,Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab:a retrospective analysis.Lancet Neurol.,2012;11(3):241-9)。还可以采用易感性加权成像(SWI),这是一种MRI技术,在检测ARIA-H方面,其可能比T2*/梯度回波更敏感(Sperling RA等人,Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials:Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup.Alzheimer's

and Dementia,2011;7(4):367-85)。

[0382] 血管源性水肿的迹象包括T2加权和FLAIR序列上的高信号通常局限于白质并且通常与旋转肿胀相关。血管源性水肿(存在时)的症状包括头痛、认知功能恶化、意识改变、癫痫发作、不稳定性和呕吐。

[0383] ARIA-H可通过MRI监测,并且被认为是没有临床相关性(即,患者是无症状的)的影像学结果(Sperling RA等人,Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials:Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup.Alzheimer's and Dementia,2011;7(4):367-85)。具体地讲,出血可使用梯度回波、T1加权、T2加权和FLAIR的MRI序列检测。微出血通常是无症状的,而大出血通常具有反映受影响脑区域的局灶性迹象和症状以及包括血管源性水肿的那些症状的非特异性症状。MRI采集的频率由安全监测需求驱动。

[0384] 以下是实施本发明的实施例。不应将其解释为以任何方式限制本发明的范围。

[0385] 实施例

[0386] 实施例1:BIIB037的体内毒理学研究

[0387] 将Tg2576小鼠和食蟹猴用于BIIB037毒理学评价。在这2种物种中,将Tg2576小鼠视为主要的药理学相关物种,因为这些小鼠在脑实质和脉管系统中累积淀粉样斑块。

[0388] 除了小鼠中的标准组织病理学评价之外,还执行含铁血黄素(血红蛋白的分解产物)的Perls染色以定量微出血。已经观察到微出血作为AD的转基因小鼠模型中的背景结果(Winkler DT等人,Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy.J.Neurosci.,2001年3月1日;21(5):1619-27),所述转基因小鼠模型包括Tg2576小鼠(Kumar-Singh S等人,Dense-core plaques in Tg2576 and PSAPP mouse models of Alzheimer's disease are centered on vessel walls.American Journal of Pathology,2005年8月;167(2):527-43),且作为在用一些抗-Aβ抗体治疗的转基因小鼠中的药物相关结果[Pfeifer M等人,Cerebral hemorrhage after passive anti-Aβ immunotherapy.Science,2002年11月15日;298(5597):1379;Racke MM等人,Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid beta.J Neurosci.,2005年1月19日;25(3):629-36.;Wilcock OM,Colton CA.Immunotherapy,vascular pathology,and microhemorrhages in transgenic mice.CNS&Neurological Disorders Drug Targets,2009年3月;8(1):50-64)。

[0389] 实施例2:BIIB037的体内短期研究

[0390] 在13周研究中,对Tg2576小鼠每周静脉内施用多剂量的10mg/kg或70mg/kg的ch12F6A,或500mg/kg的ch12F6A或BIIB037。如通过标准组织病理学染色评估,在以>70毫克/千克/周给药的2只小鼠中观察到轻微至轻度急性出血。另外的结果包括,与对照动物相比,在以>70毫克/千克/周治疗的小鼠中脑膜血管炎症的发生率和/或严重程度略微增加,并且在以500毫克/千克/周给药的2只动物中发生血栓形成。在6周无药物恢复期结束时,在ch12F6A和BIIB037治疗的小鼠中观察到的发生率和严重程度结果在整个研究中在对照组中观察到的范围内。

[0391] 除了脑的标准组织病理学外，通过Perls染色评价微出血的存在；在给药13周后，在ch12F6A/BIIB037和对照治疗组之间未观察到微出血的显著差异。

[0392] 在70毫克/千克/周或大于70毫克/千克/周下观察到的脑膜血管炎症和急性出血的发生率和/或严重程度增加有助于确定10毫克/千克/周的无明显不利影响水平(NOAEL)。

[0393] 实施例3:BIIB037的体内长期研究

[0394] 在6周研究中，对Tg2576小鼠每周静脉内施用多剂量的10mg/kg或40mg/kg的ch12F6A，或250mg/kg的ch12F6A或BIIB037。在主要和恢复期间评价的任何参数中都没有与治疗相关的变化，除了在剂量>40mg/kg下用包含鼠恒定结构域的嵌合12F6A(ch12F6A)治疗的主要和早期死亡动物的脑中脑膜/脑血管炎症和血管增厚的联合发生率和/或严重程度略有增加以及在250mg/kg ch12F6A治疗的动物的子集中微出血的面积增加之外。

[0395] 在接收每周静脉注射施用250mg/kg BIIB037的Tg2576小鼠没有治疗相关的结果，也没有脑膜/脑血管炎症和/或血管增厚的发生率和/或严重程度的增加，并且在接收ch12F6A或BIIB037的动物脑中微出血的聚集点数量和/或面积百分比没有统计学上显著的差异。

[0396] 在6周的恢复期后，血管炎症或增厚的发生率和/或严重程度跨治疗组和对照组是相似的。尽管不能完全排除这些变化的潜在治疗相关加重，但是脑中的血管炎症、增厚和可能加重的微出血被视为与治疗具有模棱两可的关系，并且可能归因于单独的疾病模型固有的与年龄相关的退化性变化。因此，本研究的NOAEL为250毫克/千克/周。

[0397] 在4周猴研究中未观察到与治疗相关的结果，NOAEL为300毫克/千克/周。

[0398] 总之，BIIB037的毒理学评价鉴定与抗体与沉积的Aβ结合一致的毒性概况。

[0399] 实施例4:淀粉样蛋白β的体内减少

[0400] 在Tg2576小鼠中，在用ch12F6A(0.3mg/kg至30mg/kg)长期给药后观察到脑淀粉样蛋白的剂量依赖性减少。在认为是最小有效剂量的3mg/kg下观察到显著的淀粉样蛋白减少，并且功效似乎达到10mg/kg和30mg/kg之间的平台期。出于安全边际确定的目的，使用自13周Tg2576小鼠毒理学研究(10毫克/千克/周)获得的无明显不利影响水平(NOAEL)。

[0401] 预计在1mg/kg和3mg/kg下在人中的BIIB037平均稳态暴露量(以$AUC_{0-4周}$计算)为在13周的小鼠毒理学研究中观察到非临床NOAEL剂量暴露量(以$AUC_{0-4周}$计算)的大约十二分之一和四分之一。预计在10mg/kg剂量后的BIIB037平均稳态暴露量与NOAEL剂量暴露量相似。预计最高剂量30mg/kg实现的平均稳态暴露量是NOAEL暴露量的2至3倍，并且是70mg/kg剂量下的暴露量的三分之一，在70mg/kg剂量下，观察到脑膜血管炎症的严重程度和脑出血的发生率略微增加。

[0402] 实施例5:BIIB037的临床经验

[0403] 第一项临床研究是在轻度至中度AD受试者中对BIIB037的安全性、耐受性和药代动力学(PK)的1期随机盲法安慰剂对照的单一递增剂量(SAD)研究。53名受试者参加SAD研究。

[0404] BIIB037的起始剂量为0.3mg/kg，增加至60mg/kg，预期所述剂量提供不超过给予500mg/kg的Tg2576小鼠中的平均暴露量(AUCTAU＝402000μg*hr/mL)的平均暴露量(AUCinf)。高达30mg/kg(0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、20mg/kg和30mg/kg)的剂量通常耐受良好。

[0405] 在60mg/kg组群中报告症状性淀粉样蛋白相关成像异常-水肿(ARIA-E)的两个严重不良事件(SAE)和无症状ARIA-E的一个不良事件(AE)。每个研究方案在进一步参与到60mg/kg组群时终止。在SAD研究中没有报告因AE引起的死亡或退出。已经展示BIIB037的血清暴露量与高达30mg/kg的剂量呈线性。

[0406] 实施例6:BIIB037的临床研究

[0407] A.在人AD受试者中BIIB037的1b期临床研究

[0408] 进行1b期临床试验。所述试验是BIIB037在前驱至轻度AD受试者和阳性淀粉样蛋白扫描中的随机盲法慰剂对照的递增剂量研究。试验的主要终点是安全性。次要终点包括如通过18F-AV-45PET成像测量的对脑淀粉样斑块含量的影响的评估。在某些脑区中评估18F-AV-45PET信号自基线的变化。探索性终点评估受试者的认知。受试者基于患者的体重接收1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg或10mg/kg的BIB037或者安慰剂。

[0409] B.预先指定的期中分析#1

[0410] 预先指定的期中分析#1为1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg组及安慰剂组提供26周数据。

[0411] 将AD受试者随机分成4组:安慰剂组、以1mg/kg患者体重接收BIIB037的组、以3mg/kg患者体重接收BIIB037的组和以10mg/kg患者体重接收BIIB037的组。每组大约有31名受试者。受试者的平均年龄为约72岁(平均值)。Apo E4携带者分别占这些组的63%、61%、66%和63%。

[0412] 评估受试者中AD的临床阶段。具有前驱AD的受试者分别占这些组的47%、32%、44%和41%。轻度AD的受试者分别占这些组的53%、68%、56%和59%。

[0413] 采用静态PET采集方案。将示踪剂注射到每个受试者中并进行单次扫描。示踪剂是AV45,其是一种靶向纤维状Aβ斑块的PET配体。

[0414] 淀粉样蛋白PET成像方案的结果表示为标准更新值比率,其是用于PET成像的β-淀粉样蛋白配体的摄取的量度,并且对应于存在的β-淀粉样蛋白的量。标准化摄取值比率通过取目标区域与参考区域的比率来标准化PET信号。在目标区域中,结合信号的特异性结合和变化反映治疗诱导的药理学调整。在参考区域中,非特异性结合指示没有治疗效果。

[0415] 观察到淀粉样蛋白的剂量依赖性减少。在第26周时在3mg/kg和10mg/kg下观察到统计学显著减少。基于小的受试者子集,效果似乎持续到第54周。观察到的效果没有明显的ApoE修饰。在具有较高基线标准更新值比率的受试者中观察到较大的效果。

[0416] 评估治疗的安全性和耐受性。不良事件通常是轻度或中度的。头痛是最常见的不良事件,并且似乎是剂量依赖性的。在化学、血液学、尿液分析、ECG或生命体征方面没有显著变化。27名受试者表现出ARIA-E或ARIA-E/H。

[0417] 在较高的BIIB037剂量下和在Apo E4携带下观察到较高的ARIA发生率。纯合子和杂合子E4-携带者似乎处于相似的ARIA风险之中。

[0418] ARIA-E的发作通常发生在治疗过程的早期。ARIA-E在1mg/kg和3mg/kg的剂量下在3-5剂后(第18周或第10周)发生。在第五剂量后没有检测到这种情况。ARIA-E在6mg/kg和10mg/kg的剂量下在2剂后(第6周)和在第30周发生。成像结果通常在4-12周内消退,表明ARIA-E是可逆的。

[0419] 所有ARIA-H事件的受试者也有ARIA-E事件。3mg/kg和10mg/kg治疗组中的每一个中,ARIA-E的发生率大于ARIA-H的发生率。接收1mg/kg剂量的组中每个事件的发生率是相

同的。

[0420] C.预先指定的期中分析#2

[0421] 预先指定的期中分析#2提供1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg组和安慰剂组的54周数据，以及6mg/kg组的26周数据。

[0422] 图1显示基于每个治疗组的观察数据根据时间点的平均PET复合标准化摄取比值(SUVR)。图1显示在接收抗体BIIB037的每个治疗组中从基线到第26周的淀粉样蛋白负荷减少。在第26周和第54周之间接收BIIB037的每个治疗组中淀粉样蛋白负荷进一步减少。安慰剂组没有表现出淀粉样蛋白负荷的相应减少。

[0423] 图1还显示通过施用BIIB037实现的淀粉样蛋白负荷减少是剂量依赖性的。使用淀粉样蛋白扫描，更高剂量的BIIB037伴随着脑中更大程度的淀粉样蛋白减少。在安慰剂组中未观察到类似的效果。

[0424] 图2显示根据基线临床阶段(即，前驱或轻度AD)在第26周自基线PET复合SUVR调整的平均值变化。图2基于观察到的数据。图2显示在淀粉样蛋白扫描中淀粉样蛋白减少是剂量依赖性的。

[0425] 图3显示根据受试者的ApoE4状态的淀粉样蛋白负荷的减少。与安慰剂相比，携带者组和非携带者组均显示淀粉样蛋白负荷减少。在每种情况下，所述减少都是剂量依赖性的。

[0426] 估计研究中ARIA-E和/或ARIA-H的发生率。结果示于图4中。图4中还报告ApoE4携带者和ApoE4非携带者中ARIA的发生率。发生率呈剂量依赖性，且ApoE4携带依赖于6mg/kg和10mg/kg。ARIA-E的发作通常在治疗过程中早期。ARIA-E通常是可逆的。ARIA-H是稳定的。成像结果通常在4-12周内消退。

[0427] D.患者认知的临床评估

[0428] 采用临床评估作为所治疗患者中阿尔茨海默病症状变化的指标。具体地讲，根据临床痴呆评定(CDR)量表和简明精神状态检查(MMSE)确定自基线的变化。基于观察到的数据的这些评估的结果汇总在图5和6中。

[0429] 图5显示，与接收1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg抗体BIIB037的患者群相比，接收安慰剂的患者自基线CDR-SB调整的平均值变化。测量在给定剂量的治疗的第54周进行。

[0430] 图6显示，与接收1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg抗体BIIB037的患者群相比，接收安慰剂的患者自基线MMSE调整的平均值变化。测量在给定剂量的治疗的第54周进行。

[0431] 实施例7：在患有前驱或轻度阿尔茨海默病的患者中对阿度奴单抗(BIIB037)(一种抗-Aβ单克隆抗体)的随机双盲安慰剂对照的1b期研究：期中结果根据疾病分期和ApoEε4状态

[0432] 阿度奴单抗(BIIB037)是一种对聚集形式的β-淀粉样蛋白(Aβ)肽具有选择性的人单克隆抗体，其包括可溶性低聚物和不溶性原纤维。阿度奴单抗的单一递增剂量研究在患有轻度至中度AD的患者中在高达30mg/kg下展示可接受的安全性和。这种1b期研究评价阿度奴单抗在患有前驱或轻度AD的患者中的安全性、耐受性、药代动力学(PK)和药效学。

[0433] 目的是根据疾病分期和ApoEε4状态提供用阿度奴单抗的期中安全性和Aβ去除(florbetapir[18-AV-45]正电子发射断层摄影[PET]结果的变化)。

[0434] 研究设计

[0435] PRIME是一项多中心随机双盲安慰剂对照的多剂量研究[NCT01677572]。

[0436] 患者年龄为50-90岁，具有稳定的伴随药物，简明精神状态检查(MMSE)评分>20，并且符合如下临床和放射学标准：

[0437] • 前驱AD:MMSE 24-30自发记忆抱怨;自由和提示选择性提醒测试的总自由回忆评分<27;全球临床痴呆评定(CDR)评分为0.5;其他认知领域没有显著水平的损伤;基本上保留日常生活活动并且没有痴呆症;通过视觉评估具有阳性florbetapir PET扫描。

[0438] • 轻度AD:MMSE 20-26;全球CDR 0.5或1.0;符合国家老龄化和阿尔茨海默病协会对于可能的AD的核心临床标准;通过视觉评估具有阳性florbetapir PET扫描。

[0439] PRIME研究设计如图14所示。以交错递增剂量设计在活性物与安慰剂的比率为3:1下，将患者(计划N＝188)随机分配到9个治疗组中的1个(目标登记:每个活性物治疗组n＝30)。主要终点和次要终点呈现在图15中。PRIME评估时间表示于图16中。PRIME正在进行中。对于期中分析，对于1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg组，分析第54周的数据且对于6mg/kg组，分析第30周的数据。

[0440] 患者

[0441] 在随机分配的166名患者中，对165名患者给药;107名患者(65％)为ApoEε4携带者，且68名患者(41％)具有前驱AD。患者的处置示于图17中。如图18所示，基线人口统计学和疾病特征通常跨治疗组很好地平衡。

[0442] 安全性

[0443] 跨治疗组在84％至98％的患者中报告不良事件(AE)。最常见的AE和严重AE(SAE)是淀粉样蛋白相关的影像学异常(ARIA;基于MRI)(表9);其他AE/SAE符合患者群体。图19提供ARIA结果和ARIA-E后的患者处置的汇总。

[0444] 据报告有3例死亡(2例安慰剂，1例阿度奴单抗10mg/kg);并不认为是与治疗相关(2例是在研究中止后发生)。

[0445] 孤立的ARIA-水肿(ARIA-E)的发生率是剂量依赖性和ApoEε4-状态依赖性的(图19)：

[0446] • ApoEε4携带者之中ARIA-E的总发生率对于1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg和10mg/kg阿度奴单抗分别为5％、5％、43％和55％，而对于安慰剂组为0％。

[0447] • 在ApoEε4非携带者之中的相应发生率为0％、9％、11％和17％，而对于安慰剂组为0％。

[0448] • 孤立的ARIA-微出血/含铁血症(ARIA-H)的发生率跨剂量和ApoEε4状态是相似的(数据未示出)。

[0449] 基于小样本量，当考虑ApoEε4状态时，在患有前驱或轻度AD的受试者之间ARIA-E的发生率没有明显差异(图19)。

[0450] 在前5种剂量内观察到大多数(92％)的ARIA-E事件;65％的ARIA-E事件是无症状的。

[0451] • 症状(存在时)通常在4周内消退。

[0452] • MRI结果通常在4-12周内消退。

[0453] 发展ARIA-E的大多数患者(54％)继续进行治疗(93％的患者以减小的剂量继续治疗);没有患者发展复发的ARIA-E。具有ARIA-E的患者的治疗中止跨轻度和前驱亚组是一致

的(数据未示出)。

[0454] 在化学、血液学、尿液分析、心电图或生命体征方面没有显著变化。

[0455] 脑Aβ斑块减少

[0456] 通过来自6个区域的体积的复合SUVR评价脑Aβ斑块减少,这6个区域为额叶、顶叶、外侧颞叶、感觉运动、前扣带回和后扣带回。

[0457] 在第26周和第54周,脑Aβ斑块的剂量和时间依赖性减少(通过SUVR减少证明)在如图7中所示的测试剂量内跨轻度和前驱AD亚组以及跨ApoEε4携带者和非携带者通常是一致的。

[0458] 临床终点

[0459] 在1年时存在统计学显著的探索终点MMSE(图8)和CDR-sb(图9)下降的剂量依赖性减缓。

[0460] 结论

[0461] 如通过PET成像所测量相对于安慰剂存在显著的脑Aβ斑块的剂量和时间依赖性减少。这种效果在治疗6个月和1年时显而易见。

[0462] 阿度奴单抗相对于安慰剂对于Aβ斑块减少的影响的模式跨疾病分期和ApoEε4状态通常是一致的。

[0463] 在1年时观察到统计学显著的MMSE和CDR-sb下降的剂量依赖性减缓。

[0464] 阿度奴单抗在54周内展示可接受的安全性。ARIA是主要的安全性和耐受性结果,并且能够进行监控和管理。ARIA的发生率是剂量依赖性和ApoE-ε4-状态依赖性的。ARIA通常在治疗过程中早期观察到,并且无症状或具有轻微的短暂症状。

[0465] 期中分析#3

[0466] 期中分析#3包括6mg/kg组和相应安慰剂组(将其合并到汇集的安慰剂群体中用于分析)的至54周的数据。

[0467] 脑Aβ斑块减少

[0468] 通过来自6个区域的体积的复合SUVR评价脑Aβ斑块减少,这6个区域为额叶、顶叶、外侧颞叶、感觉运动、前扣带回和后扣带回。如图11所示,在第54周存在脑Aβ斑块的剂量依赖性减少(由SUVR减少证明)。

[0469] 临床终点

[0470] 在1年时存在统计学显著的探索终点MMSE(图13)和CDR-sb(图12)下降的剂量依赖性减缓。

[0471] 本发明提供了

[0472] 1.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病(AD)的方法,所述方法包括:

[0473] 向所述人受试者施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述受试者在用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体治疗期间发展淀粉样蛋白相关的成像异常(ARIA),其中所述ARIA是(i)中度或重度的且不伴有临床症状的ARIA-E,(ii)轻度、中度或重度的且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-E,(iii)具有5至9处累积微出血且不伴有临床症状的ARIA-H,(iv)具有1至9处累积微出血且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-H,(v)具有2个累积表面铁沉积症区域且不伴有临床症状的ARIA-H,或(vi)具有1或2个累积表面铁沉积症区域且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-H;

[0474] 在所述ARIA的发作后，暂停向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体，直至所述ARIA消退；以及

[0475] 恢复向所述受试者施用与就在所述受试者发展所述ARIA前施用的相同剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体，

[0476] 其中所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，

[0477] 其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的第一互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且

[0478] 其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

[0479] 2.根据项1所述的方法，其中所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的所述多剂量是相同量的剂量。

[0480] 3.根据项1所述的方法，其中所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的所述多剂量包含不同量的剂量。

[0481] 4.根据项2所述的方法，其中所述多剂量是1mg/kg所述受试者体重。

[0482] 5.根据项2所述的方法，其中所述多剂量是3mg/kg所述受试者体重。

[0483] 6.根据项2所述的方法，其中所述多剂量是6mg/kg所述受试者体重。

[0484] 7.根据项2所述的方法，其中所述多剂量是10mg/kg所述受试者体重。

[0485] 8.根据项2所述的方法，其中所述多剂量是15mg/kg所述受试者体重。

[0486] 9.根据项2所述的方法，其中所述多剂量是30mg/kg所述受试者体重。

[0487] 10.根据项3所述的方法，其中所述多剂量包括1mg/kg和3mg/kg所述受试者体重。

[0488] 11.根据项3所述的方法，其中所述多剂量包括1mg/kg、3mg/kg和6mg/kg所述受试者体重。

[0489] 12.根据项3所述的方法，其中所述多剂量包括1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg和10mg/kg所述受试者体重。

[0490] 13.根据项3所述的方法，其中所述受试者是ApoE4携带者，并且所述多剂量包括所述剂量1mg/kg、3mg/kg或6mg/kg所述受试者体重中的两种或更多种。

[0491] 14.根据项3所述的方法，其中所述受试者是ApoE4非携带者，并且所述多剂量包括所述剂量1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或30mg/kg所述受试者体重中的两种或更多种。

[0492] 15.根据项1、3或10至14中任一项所述的方法，其还包括随后以高于所述ARIA消退后恢复施用时所施用的所述剂量的剂量施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体。

[0493] 16.根据项1至15中任一项所述的方法，其中所述多剂量以4周的间隔施用。

[0494] 17.根据项1至16中任一项所述的方法，其中在所述ARIA的所述发作之前施用到所述受试者的多剂量的数量是2至14。

[0495] 18.根据项1至14中任一项所述的方法，其中在所述ARIA的所述发作之前施用到所述受试者的多剂量的数量是2至5。

[0496] 19.根据项1所述的方法，其中向所述人受试者施用多剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包括在所述ARIA的所述发作之前从步骤(a)开始，依次执行以下施用步骤中的两个或更多个：

[0497] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0498] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0499] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0500] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0501] (e)在步骤(d)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0502] (f)在步骤(e)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0503] (g)在步骤(f)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0504] (h)在步骤(g)后的4周连续间隔中，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0505] 20.根据项19所述的方法，其中所述方法包括，在所述ARIA消退之后，自以下施用步骤依次执行在所述ARIA的所述发作之前未执行的那些步骤：

[0506] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0507] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0508] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0509] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0510] (e)在步骤(d)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0511] (f)在步骤(e)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0512] (g)在步骤(f)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0513] (h)在步骤(g)后的4周连续间隔中，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0514] 21.根据项1所述的方法，其中向所述人受试者施用多剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包括在所述ARIA的所述发作之前从步骤(a)开始，依次执行以下施用步骤中的两个或更多个：

[0515] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0516] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0517] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0518] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0519] (e)在步骤(d)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0520] (f)在步骤(e)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0521] (g)在步骤(f)后的4周连续间隔中，以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体，

[0522] 其中所述受试者为ApoE4非携带者。

[0523] 22.根据项21所述的方法，其中所述方法包括，在所述ARIA消退之后，自以下施用步骤依次执行在所述ARIA的所述发作之前未执行的那些步骤：

[0524] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0525] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0526] (c)在步骤(b)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0527] (d)在步骤(c)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0528] (e)在步骤(d)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0529] (f)在步骤(e)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

[0530] (g)在步骤(f)后的4周连续间隔中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0531] 23.根据项1所述的方法,其中向所述人受试者施用多剂量的所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包括:

[0532] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;

[0533] (b)在步骤(a)后4周,以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

[0534] (c)在步骤(b)后的4周连续间隔中,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体,

[0535] 其中所述受试者为ApoE4携带者。

[0536] 24.根据项1至23中任一项所述的方法,其中,在恢复所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的施用之后,所述人受试者发展第二ARIA,所述第二ARIA是(i)中度或重度的且不伴有临床症状的ARIA-E,(ii)轻度、中度或重度的且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-E,(iii)具有5至9处累积微出血且不伴有临床症状的ARIA-H,(iv)具有1至9处累积微出血且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-H,(v)具有2个累积表面铁沉积症区域且不伴有临床症状的ARIA-H,或(vi)具有1或2个累积表面铁沉积症区域且伴有轻度、中度、重度或严重临床症状的ARIA-H,并且所述方法还包括:

[0537] 暂停向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体,直至所述第二ARIA消退;以及

[0538] 以低于就在所述受试者发展所述第二ARIA之前向所述受试者施用的所述剂量的剂量恢复向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体。

[0539] 25.根据项1至24中任一项所述的方法,其中所述ARIA不伴有临床症状。

[0540] 26.根据项1至24中任一项所述的方法,其中所述ARIA伴有轻度临床症状。

[0541] 27.根据项1至24中任一项所述的方法,其中所述ARIA伴有中度临床症状。

[0542] 28.根据项1至24中任一项所述的方法,其中所述ARIA伴有重度临床症状。

[0543] 29.根据项1至28中任一项所述的方法,其中施用是静脉内执行的。

[0544] 30.根据项1至29中任一项所述的方法,其中:

[0545] 所述VH由SEQ ID NO:1组成;且

[0546] 所述VL由SEQ ID NO:2组成。

[0547] 31.根据项1至30中任一项所述的方法,其中所述抗体包含人IgG1恒定区。

[0548] 32.根据项1至29中任一项所述的方法,其中所述抗体包含重链和轻链,其中:

[0549] 所述重链由SEQ ID NO:10组成;且

[0550] 所述轻链由SEQ ID NO:11组成。

[0551] 33.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向所述人受试者施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述多剂量如下施用:

[0552] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0553] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0554] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0555] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0556] (e)在步骤(d)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0557] (f)在步骤(e)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0558] (g)在步骤(f)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0559] (h)在步骤(g)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0560] (i)在步骤(h)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0561] (j)在步骤(i)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0562] (k)在步骤(j)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0563] (l)在步骤(k)后的4周连续间隔中，以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0564] 34.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法，所述方法包括向所述人受试者施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体，其中所述多剂量如下施用：

[0565] (a)以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0566] (b)在步骤(a)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0567] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0568] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0569] (e)在步骤(d)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0570] (f)在步骤(e)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0571] (g)在步骤(f)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0572] (h)在步骤(g)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0573] (i)在步骤(h)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0574] (j)在步骤(i)后的4周连续间隔中，以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0575] 35.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法，所述方法包括向所述人受试者施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体，其中所述多剂量如下施用：

[0576] (a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0577] (b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0578] (c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0579] (d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0580] (e)在步骤(d)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；

[0581] (f)在步骤(e)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及

[0582] (g)在步骤(f)后的4周连续间隔中，以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0583] 36.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向所述人受试者施用多剂量的抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述多剂量如下施用:

[0584] (a)以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;

[0585] (b)在步骤(a)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0586] (c)在步骤(b)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

[0587] (d)在步骤(c)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

[0588] (e)在步骤(d)后的4周连续间隔中,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体。

[0589] 37.根据项33至36中任一项所述的方法,其中所述人受试者为ApoE4携带者。

[0590] 38.根据项1至37中任一项所述的方法,其中施用是静脉内执行的。

[0591] 39.根据项1至38中任一项所述的方法,其中所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中:

[0592] 所述VH由SEQ ID NO:1组成;且

[0593] 所述VL由SEQ ID NO:2组成。

[0594] 40.根据项1至39中任一项所述的方法,其中所述抗体包含人IgG1恒定区。

[0595] 41.根据项1至38中任一项所述的方法,其中所述抗-β-淀粉样蛋白抗体包含重链和轻链,其中:

[0596] 所述重链由SEQ ID NO:10组成;且

[0597] 所述轻链由SEQ ID NO:11组成。

[0598] 其他实施方案

[0599] 虽然本发明已经结合其详细说明来描述,但是前述描述意图具有说明性而非限制本发明范围,其由附加权利要求范围来界定。其他方面、优势和修改在以下权利要求的范围内。

序列表

<110> 生物基因国际神经科学有限责任公司

<120> 治疗阿尔茨海默病的方法

<130> 13751-0259WO1

<140>

<141>

<150> 62/435,531

<151> 2016-12-16

<150> 62/346,818

<151> 2016-06-07

<160> 11

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列:合成多肽的描述"

<400> 1

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp
            100                 105                 110
Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 2

<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列:合成多肽的描述"
<400> 2

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列:合成肽的描述"
<400> 3

```
Ser Tyr Gly Met His
1               5
```

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列:合成肽的描述"
<400> 4

```
Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
```

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列:合成肽的描述"

<400> 5

Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列:合成肽的描述"

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列:合成肽的描述"

<400> 7

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列:合成肽的描述"

<400> 8
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列:合成肽的描述"
<400> 9
Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10
<210> 10
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列:合成多肽的描述"
<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列:合成多肽的描述"

<400> 11

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

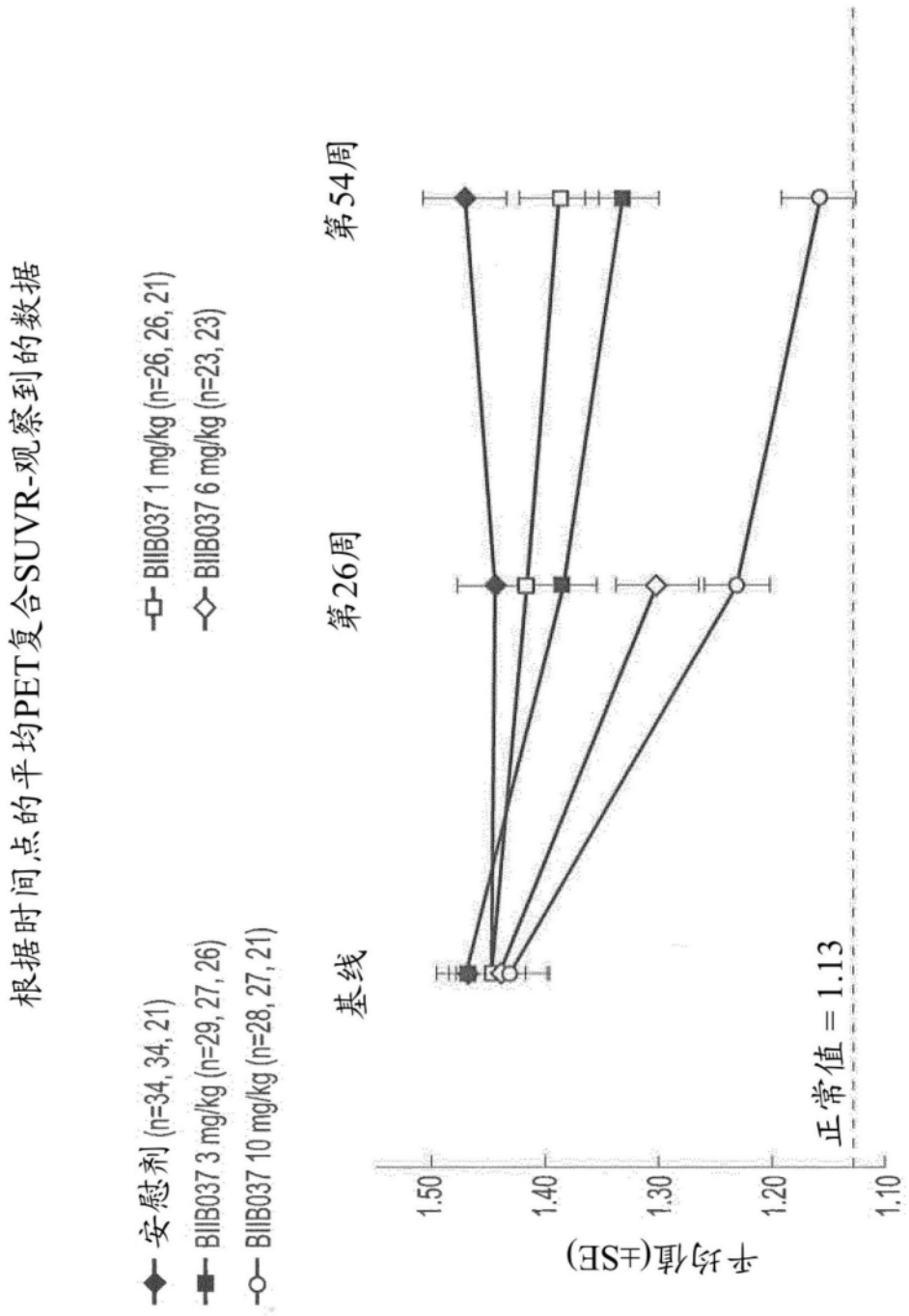

根据时间点的平均PET复合SUVR-观察到的数据
安慰剂 (n=34, 34, 21)
BIIB037 3 mg/kg (n=29, 27, 26)
BIIB037 10 mg/kg (n=28, 27, 21)
BIIB037 1 mg/kg (n=26, 26, 21)
BIIB037 6 mg/kg (n=23, 23)
基线
第26周
第54周
平均值(±SE)
1.50
1.40
1.30
1.20
1.10
正常值 = 1.13

图1

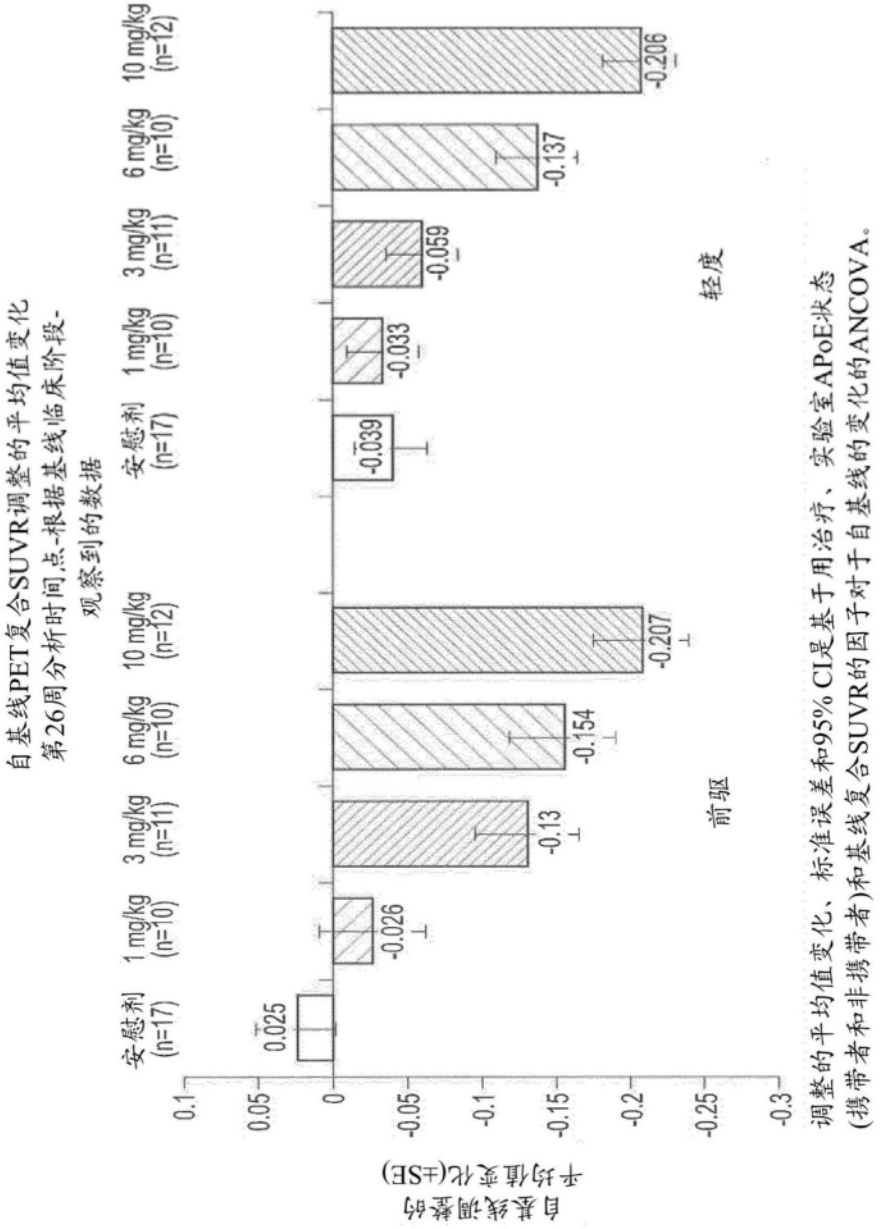

自基线PET复合SUVR调整的平均值变化
第26周分析时间点-根据基线临床阶段-
观察到的数据
安慰剂 (n=17)
1 mg/kg (n=10)
3 mg/kg (n=11)
6 mg/kg (n=10)
10 mg/kg (n=12)
0.025
-0.026
-0.13
-0.154
-0.207
-0.039
-0.033
-0.059
-0.137
-0.206
前驱
轻度
自基线调整的平均值变化(±SE)
0.1
0.05
0
-0.05
-0.1
-0.15
-0.2
-0.25
-0.3
调整的平均值变化、标准误差和95% CI是基于用治疗、实验室APoE状态
(携带者和非携带者)和基线复合SUVR的因子对于自基线的变化的ANCOVA。

图2

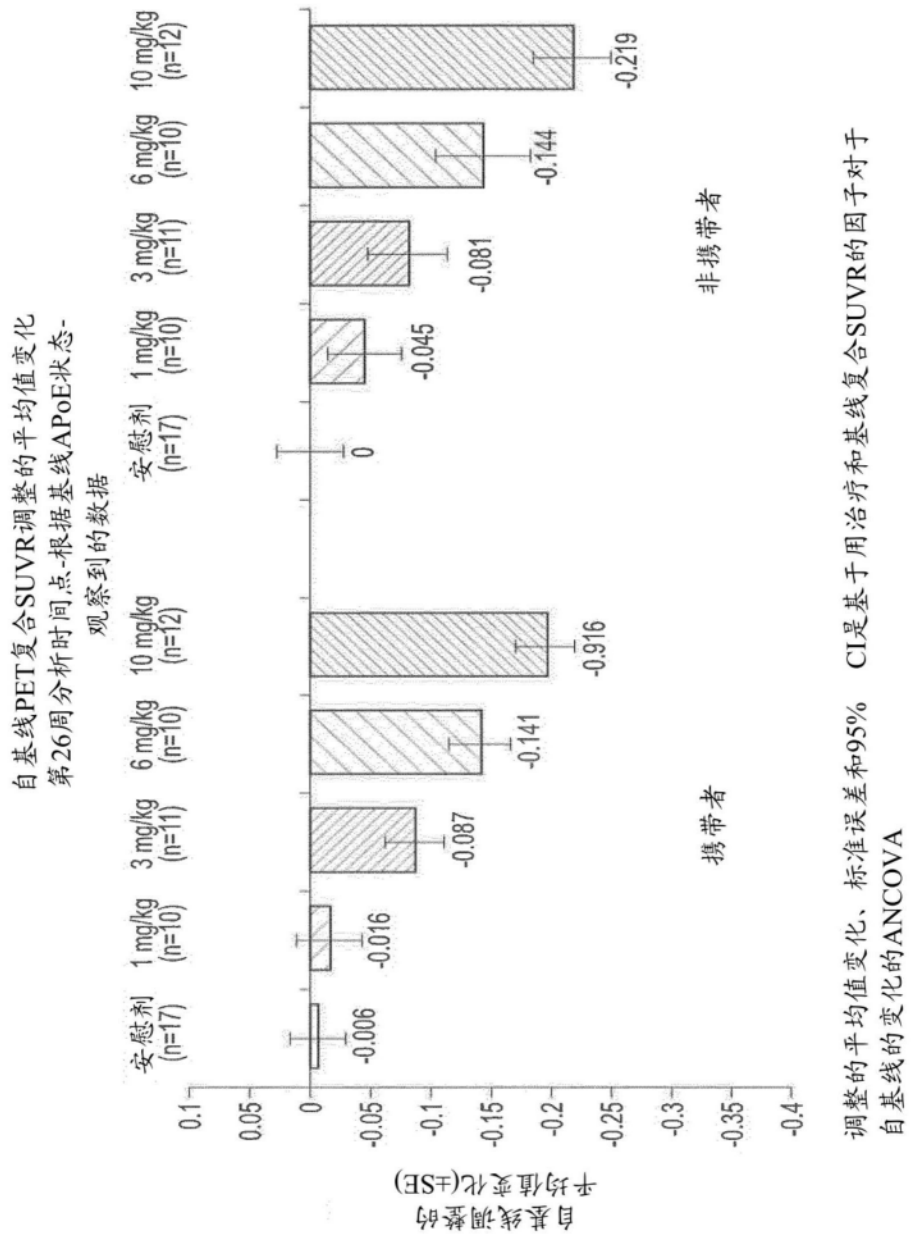

自基线PET复合SUVR调整的平均值变化
第26周分析时间点-根据基线APoE状态-
观察到的数据
自基线调整的平均值变化(±SE)
0.1
0.05
0
-0.05
-0.1
-0.15
-0.2
-0.25
-0.3
-0.35
-0.4
安慰剂 (n=17)
1 mg/kg (n=10)
3 mg/kg (n=11)
6 mg/kg (n=10)
10 mg/kg (n=12)
-0.006
-0.016
-0.087
-0.141
-0.916
携带者
0
-0.045
-0.081
-0.144
-0.219
非携带者
调整的平均值变化、标准误差和95% CI是基于用治疗和基线复合SUVR的因子对于自基线的变化的ANCOVA

图3

Ph1b研究中ARIA-E和/或ARIA-H的估计发生率							
	1 mg/kg仅DB	3 mg/kg仅DB	3 mg/kg DB + LTE	1 mg/kg →3 mg/kg - DB LTE	3-6 mg/kg滴定 LIE	6 mg/kg* DB	10 mg/kg DB
总ARIA	1/31 (3%)	2/32 (6%)	5/42 (12%)	2/17 (12%)	1/11 (9%)	10/30 (33%)	13/32 (41%)
APoE4携带者**	1/19 (5%)	1/21 (5%)	3/25 (12%)	2/11 (18%)	1/7 (14%)	9/21 (43%)	11/20 (55%)
APoE4非携带者	0/12 (0%)	1/11 (9%)	2/17 (12%)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	1/9 (11%)	2/11 (17%)
总体伴有症状的ARIA	1/1 (100%)	0/2 (0%)	2/5 (40%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	4/10 (40%)	4/13 (31%)
携带者	1	0	1	1	1	3	3
非携带者	0	0	1	0	0	1	1

图4

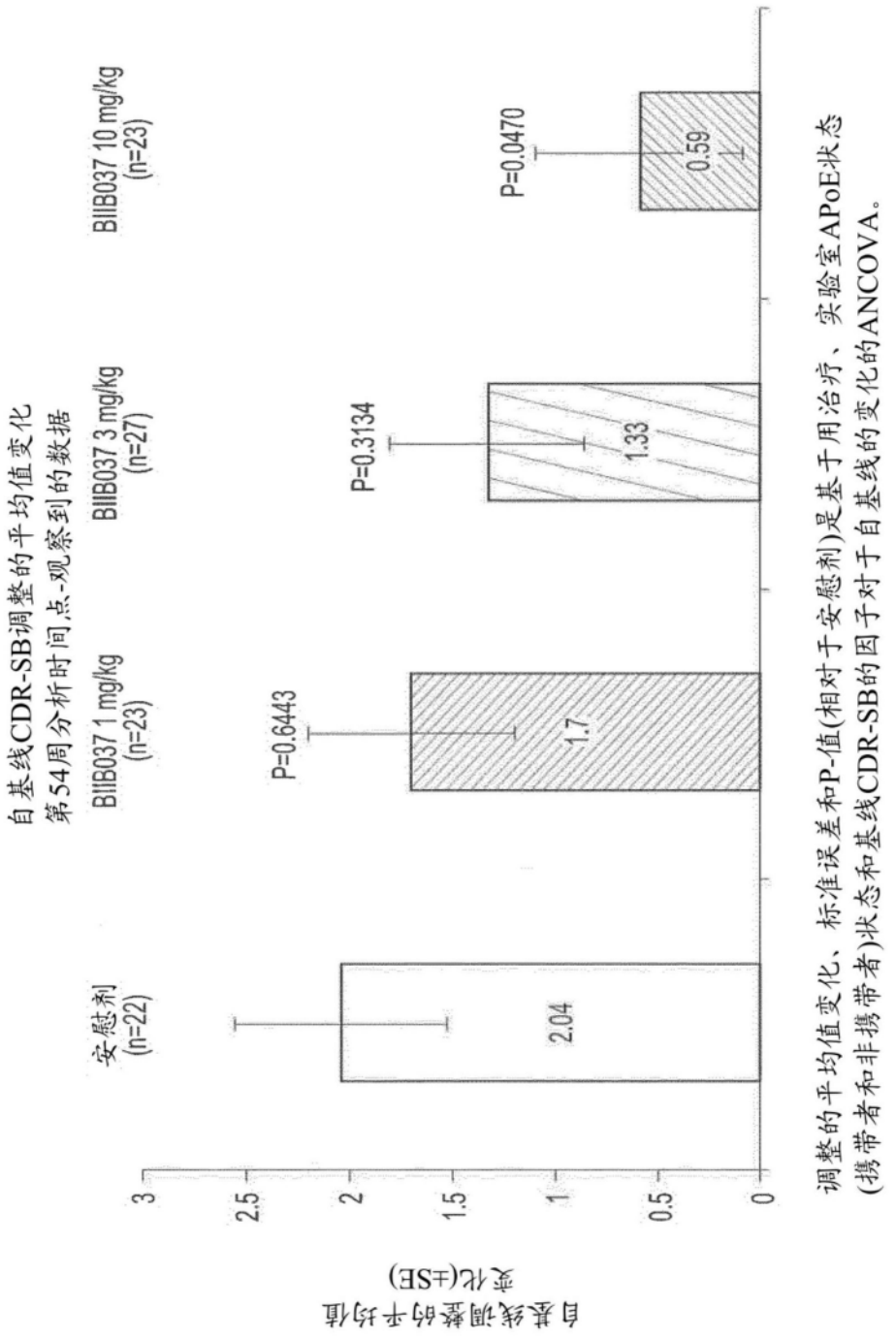

自基线CDR-SB调整的平均值变化
第54周分析时间点-观察到的数据
安慰剂
(n=22)
BIIB037 1 mg/kg
(n=23)
BIIB037 3 mg/kg
(n=27)
BIIB037 10 mg/kg
(n=23)
P=0.6443
P=0.3134
P=0.0470
2.04
1.7
1.33
0.59
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
自基线调整的平均值
变化(±SE)
调整的平均值变化、标准误差和P-值(相对于安慰剂)是基于用治疗、实验室APoE状态
(携带者和非携带者)状态和基线CDR-SB的因子对于自基线的变化的ANCOVA。

图5

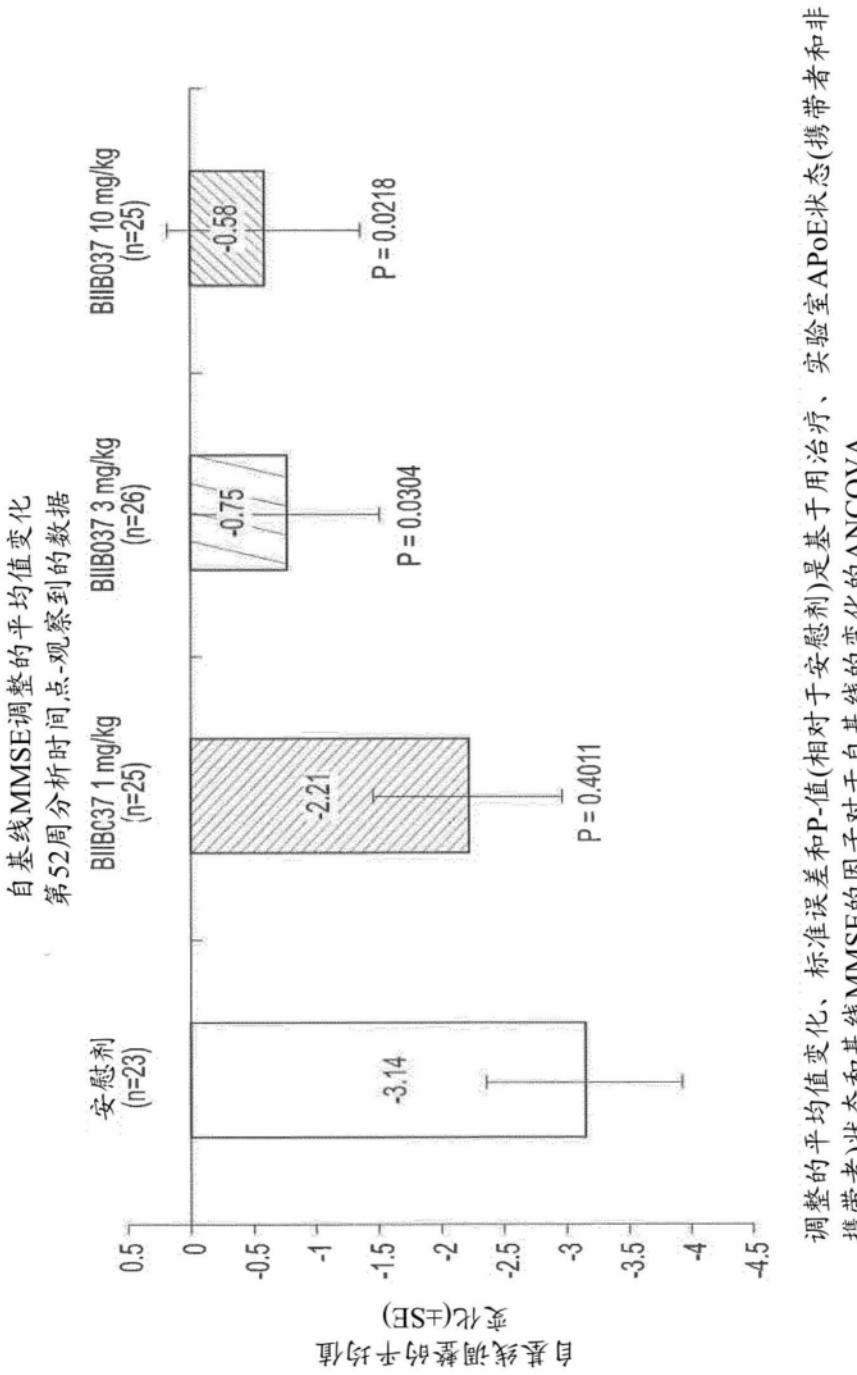

自基线MMSE调整的平均值变化
第52周分析时间点-观察到的数据
安慰剂
(n=23)
BIIB037 1 mg/kg
(n=25)
BIIB037 3 mg/kg
(n=26)
BIIB037 10 mg/kg
(n=25)
-3.14
-2.21
-0.75
-0.58
P = 0.4011
P = 0.0304
P = 0.0218
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
-2
-2.5
-3
-3.5
-4
-4.5
自基线调整的平均值
变化(±SE)
调整的平均值变化、标准误差和P-值(相对于安慰剂)是基于用治疗、实验室APoE状态(携带者和非携带者)状态和基线MMSE的因子对于自基线的变化的ANCOVA。

图6

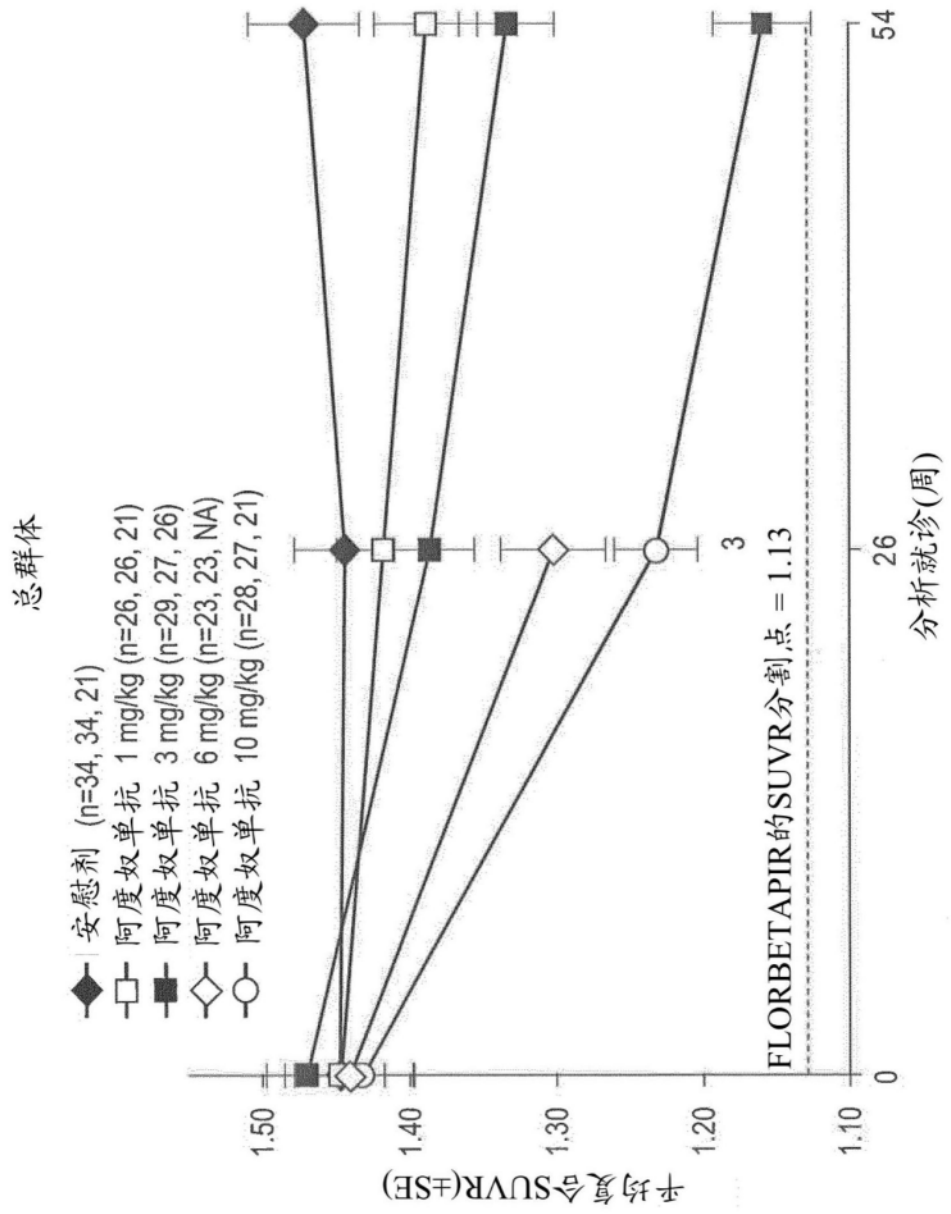

总群体
安慰剂 (n=34, 34, 21)
阿度奴单抗 1 mg/kg (n=26, 26, 21)
阿度奴单抗 3 mg/kg (n=29, 27, 26)
阿度奴单抗 6 mg/kg (n=23, 23, NA)
阿度奴单抗 10 mg/kg (n=28, 27, 21)
平均复合SUVR(±SE)
1.50
1.40
1.30
1.20
1.10
FLORBETAPIR的SUVR分割点 = 1.13
0
3
26
54
分析就诊(周)

图7A

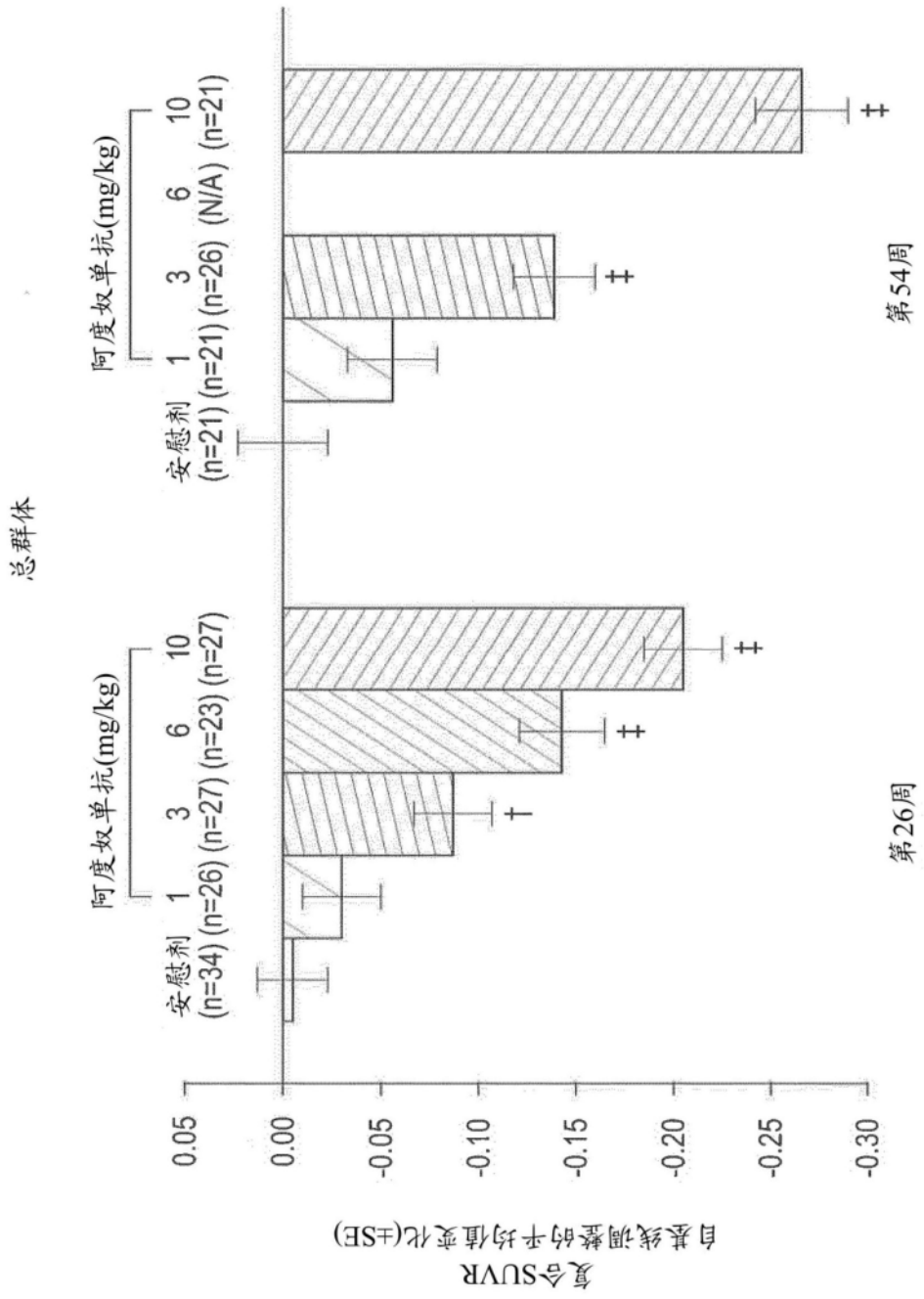

复合SUVR
自基线调整的平均值变化(±SE)
0.05
0.00
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
-0.25
-0.30
总群体
安慰剂 (n=34)
阿度奴单抗(mg/kg)
1 (n=26)
3 (n=27)
6 (n=23)
10 (n=27)
第26周
安慰剂 (n=21)
阿度奴单抗(mg/kg)
1 (n=21)
3 (n=26)
6 (N/A)
10 (n=21)
第54周

图7B

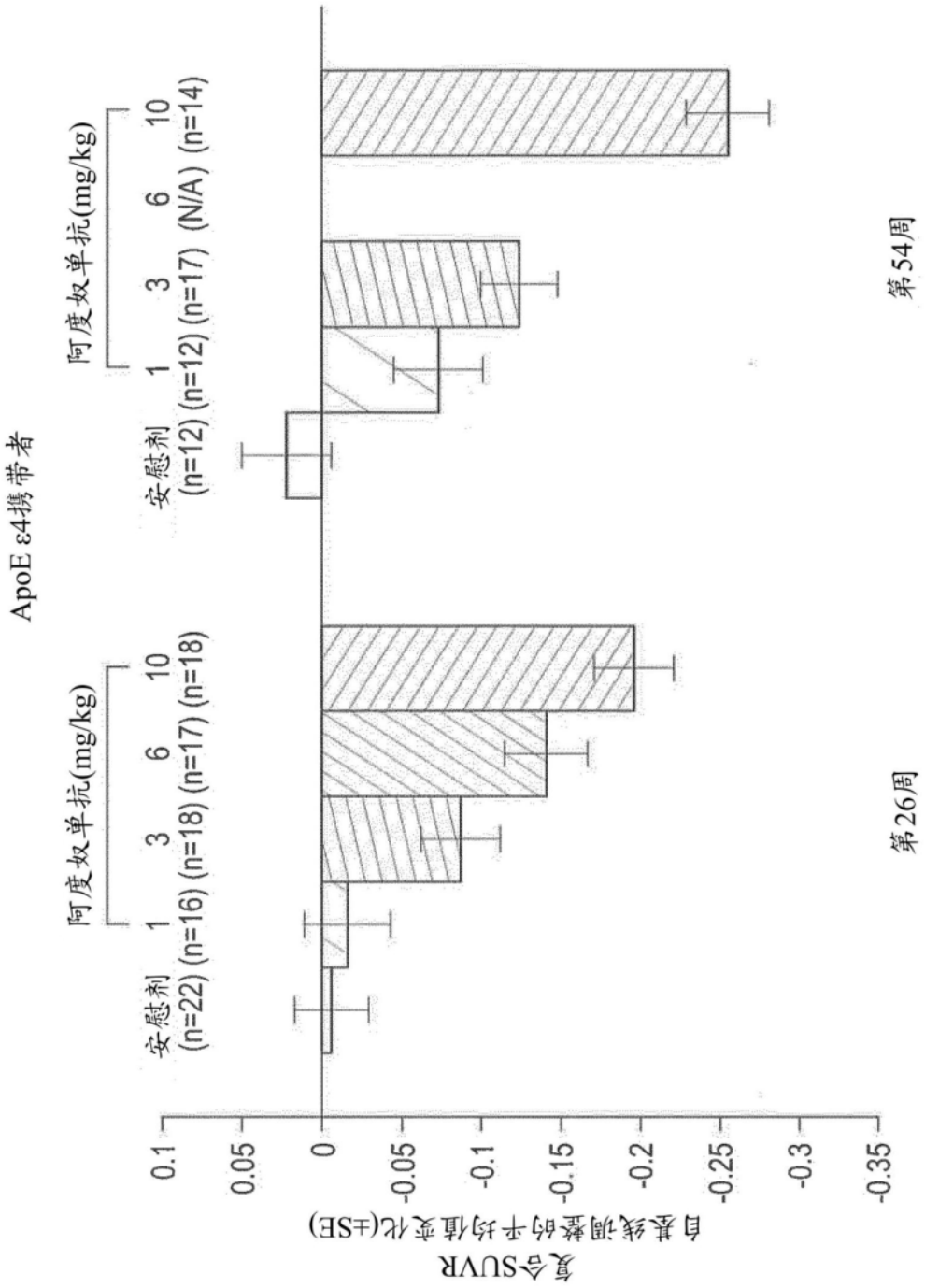

ApoE ε4携带者
复合SUVR
自基线调整的平均值变化(±SE)
0.1
0.05
0
-0.05
-0.1
-0.15
-0.2
-0.25
-0.3
-0.35
安慰剂 (n=22)
阿度奴单抗(mg/kg) 1 (n=16) 3 (n=18) 6 (n=17) 10 (n=18)
第26周
安慰剂 (n=12)
阿度奴单抗(mg/kg) 1 (n=12) 3 (n=17) 6 (N/A) 10 (n=14)
第54周

图7C

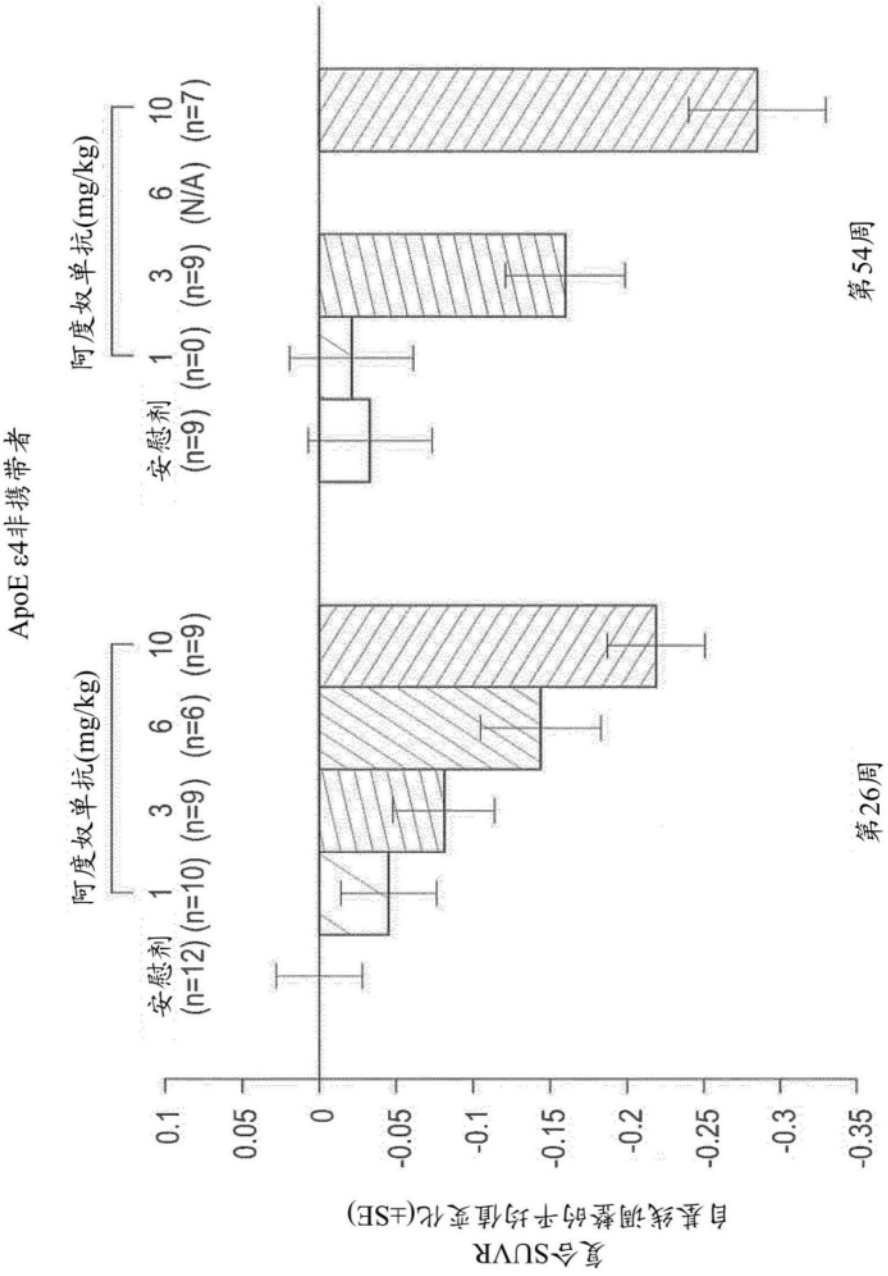

ApoE ε4非携带者
阿度奴单抗(mg/kg)
安慰剂 1 3 6 10
(n=12) (n=10) (n=9) (n=6) (n=9)
阿度奴单抗(mg/kg)
安慰剂 1 3 6 10
(n=9) (n=0) (n=9) (N/A) (n=7)
第26周
第54周
0.1
0.05
0
-0.05
-0.1
-0.15
-0.2
-0.25
-0.3
-0.35
复合SUVR
自基线调整的平均值变化(±SE)

图7D

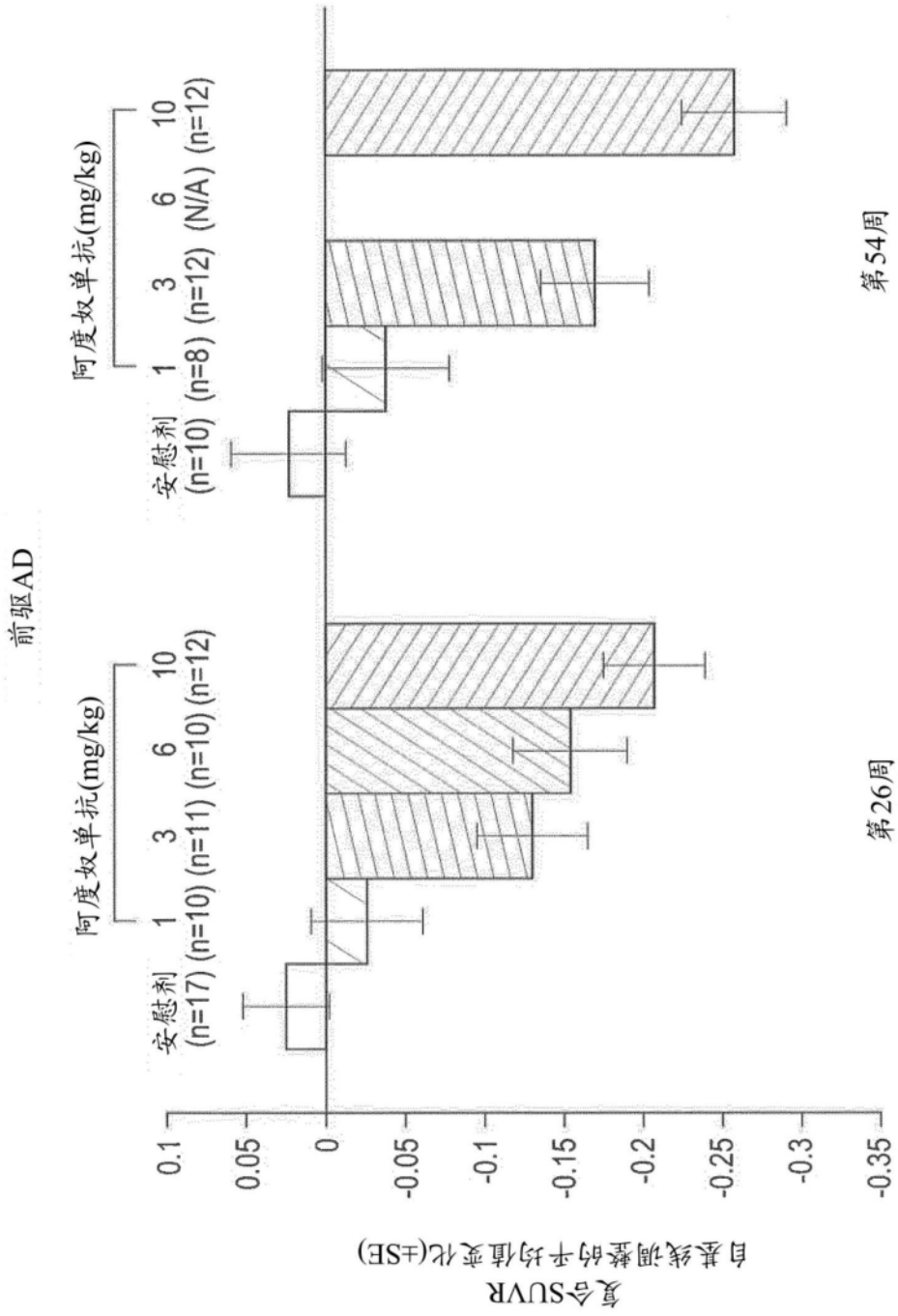

前驱AD
复合SUVR
自基线调整的平均值变化(±SE)
0.1
0.05
0
-0.05
-0.1
-0.15
-0.2
-0.25
-0.3
-0.35
安慰剂 (n=17)
阿度奴单抗(mg/kg) 1 (n=10) 3 (n=11) 6 (n=10) 10 (n=12)
第26周
安慰剂 (n=10)
阿度奴单抗(mg/kg) 1 (n=8) 3 (n=12) 6 (N/A) 10 (n=12)
第54周

图7E

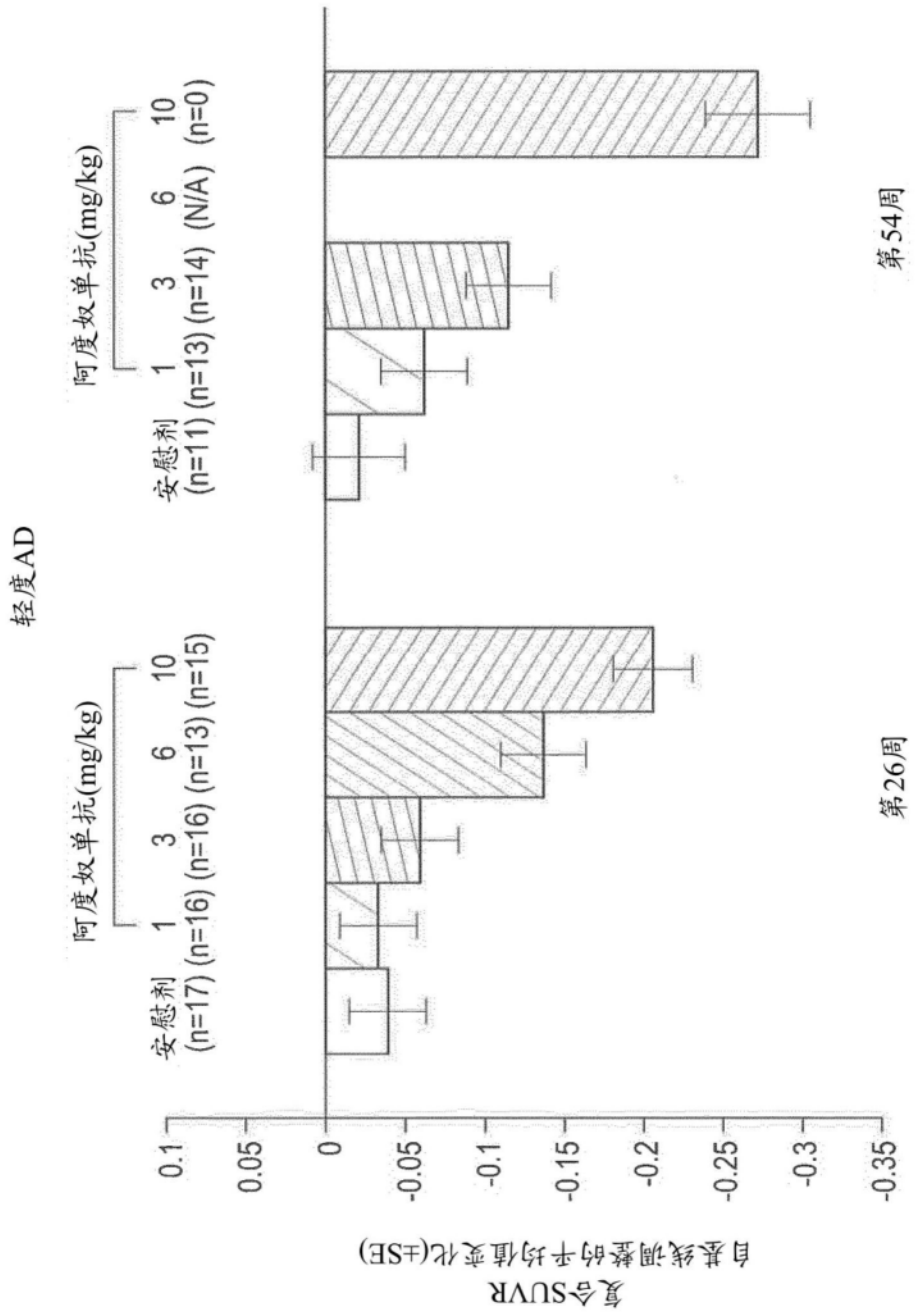

轻度AD
第26周
第54周
安慰剂 (n=17)
阿度奴单抗(mg/kg) 1 (n=16) 3 (n=16) 6 (n=13) 10 (n=15)
安慰剂 (n=11)
阿度奴单抗(mg/kg) 1 (n=13) 3 (n=14) 6 (N/A) 10 (n=0)
0.1
0.05
0
-0.05
-0.1
-0.15
-0.2
-0.25
-0.3
-0.35
复合SUVR
自基线调整的平均值变化(±SE)

图7F

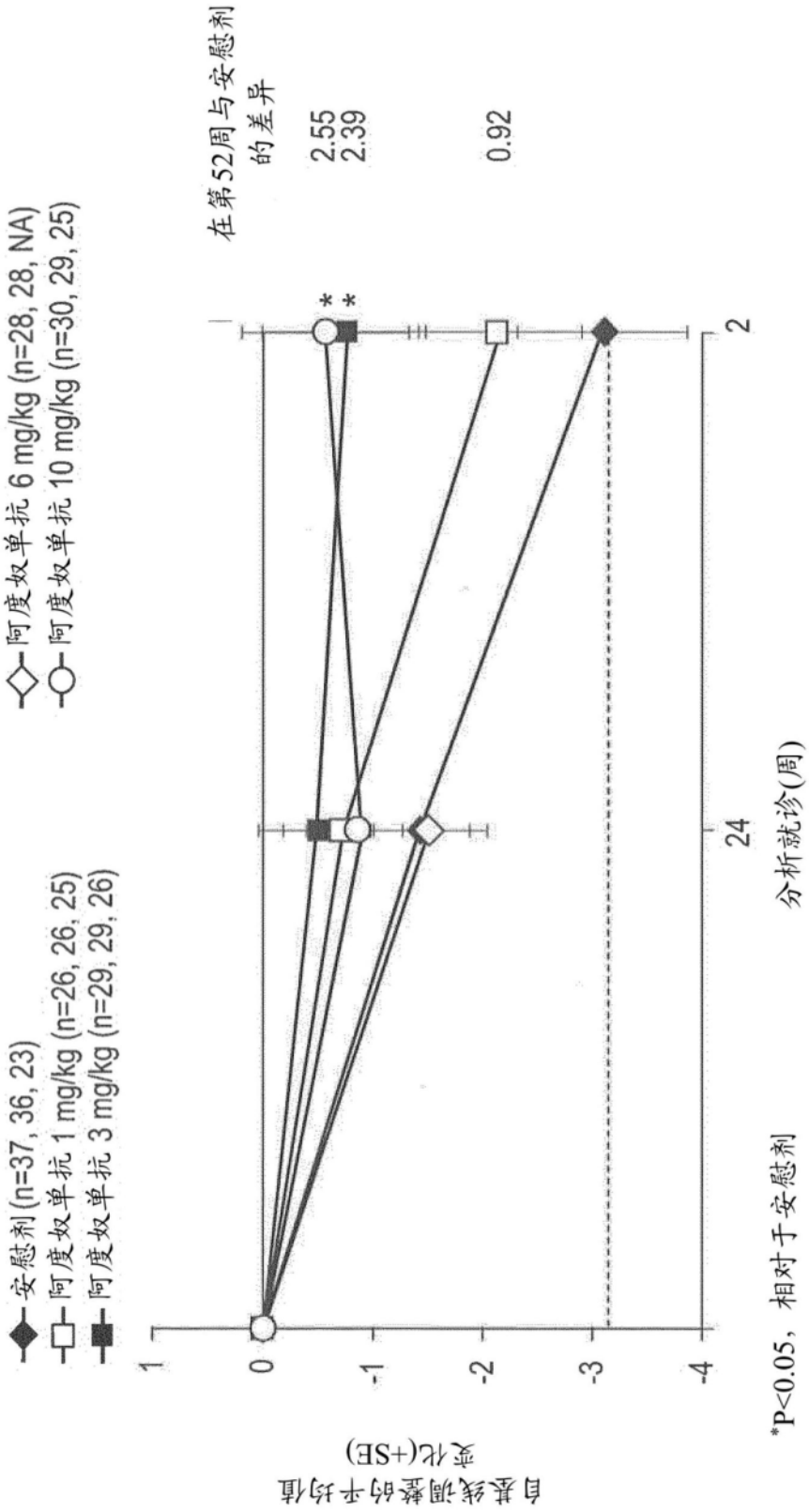

安慰剂(n=37, 36, 23)
阿度奴单抗 1 mg/kg (n=26, 26, 25)
阿度奴单抗 3 mg/kg (n=29, 29, 26)
阿度奴单抗 6 mg/kg (n=28, 28, NA)
阿度奴单抗 10 mg/kg (n=30, 29, 25)
在第52周与安慰剂的差异
2.55
2.39
0.92
*
*
1
0
-1
-2
-3
-4
2
24
分析就诊(周)
自基线调整的平均值变化(+SE)
*P<0.05，相对于安慰剂

图8

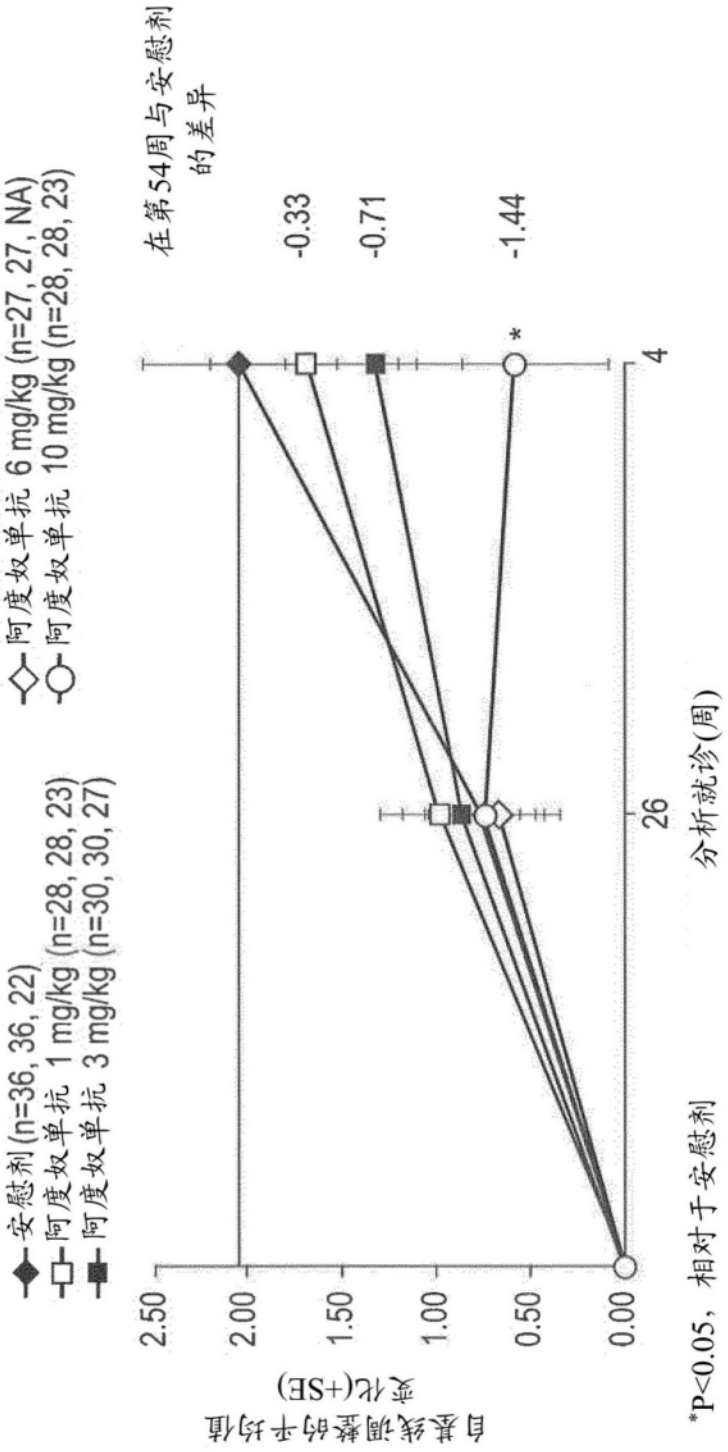

安慰剂(n=36, 36, 22)
阿度奴单抗 1 mg/kg (n=28, 28, 23)
阿度奴单抗 3 mg/kg (n=30, 30, 27)
阿度奴单抗 6 mg/kg (n=27, 27, NA)
阿度奴单抗 10 mg/kg (n=28, 28, 23)
在第54周与安慰剂的差异
-0.33
-0.71
-1.44
*
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
4
26
自基线调整的平均值 变化(+SE)
分析就诊(周)
*P<0.05，相对于安慰剂

图9

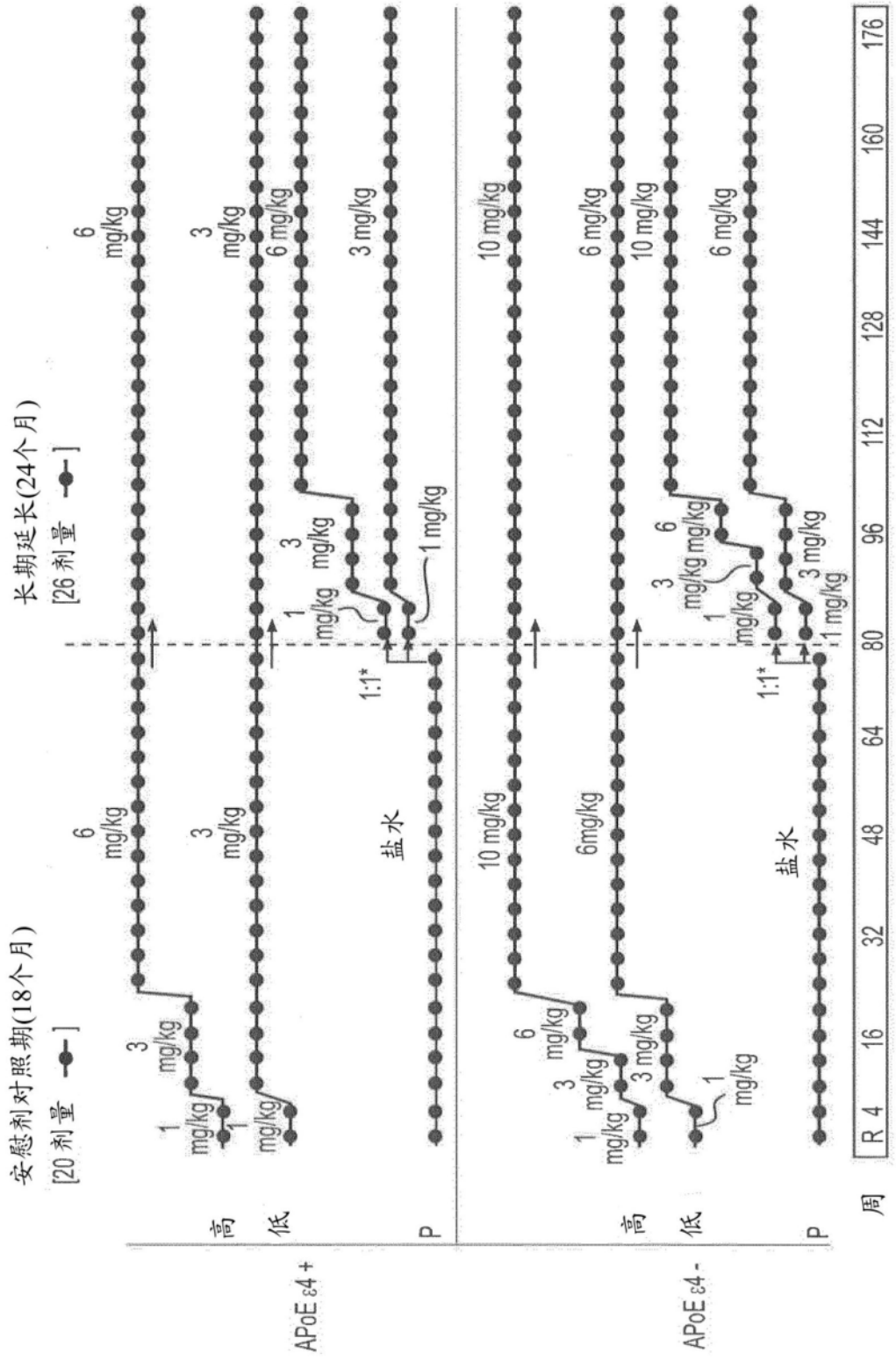

安慰剂对照期(18个月)
[20 剂量]
长期延长(24个月)
[26 剂量]
APoE ε4 +
APoE ε4 -
高
低
P
盐水
1:1*
周
R 4
16
32
48
64
80
96
112
128
144
160
176
1 mg/kg
3 mg/kg
6 mg/kg
10 mg/kg
6mg/kg

图10

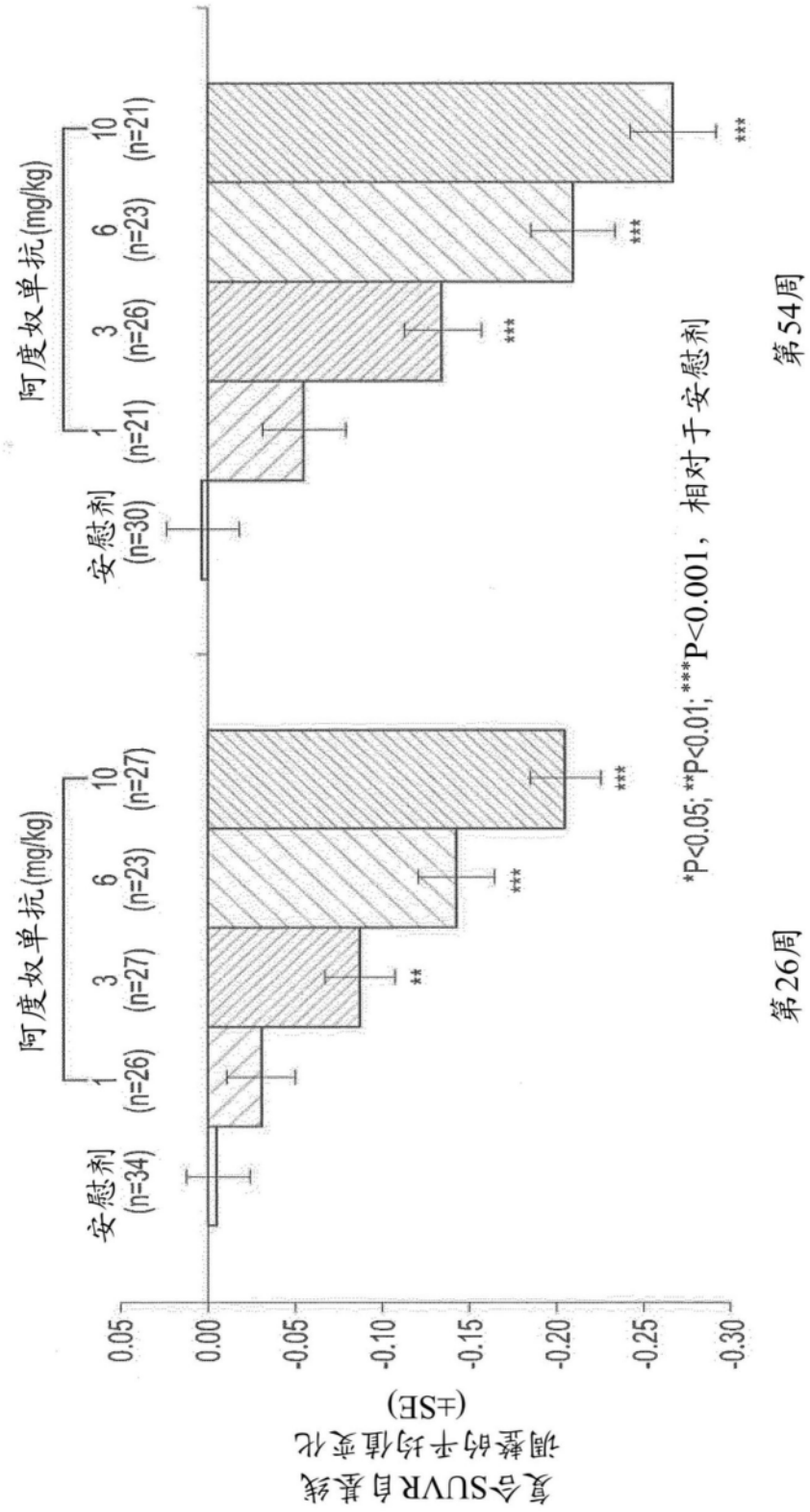

复合SUVR自基线
调整的平均值变化
(±SE)
0.05
0.00
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
-0.25
-0.30
安慰剂 (n=34)
阿度奴单抗(mg/kg)
1 (n=26)
3 (n=27)
6 (n=23)
10 (n=27)
第26周
安慰剂 (n=30)
阿度奴单抗(mg/kg)
1 (n=21)
3 (n=26)
6 (n=23)
10 (n=21)
第54周
*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001，相对于安慰剂

图11

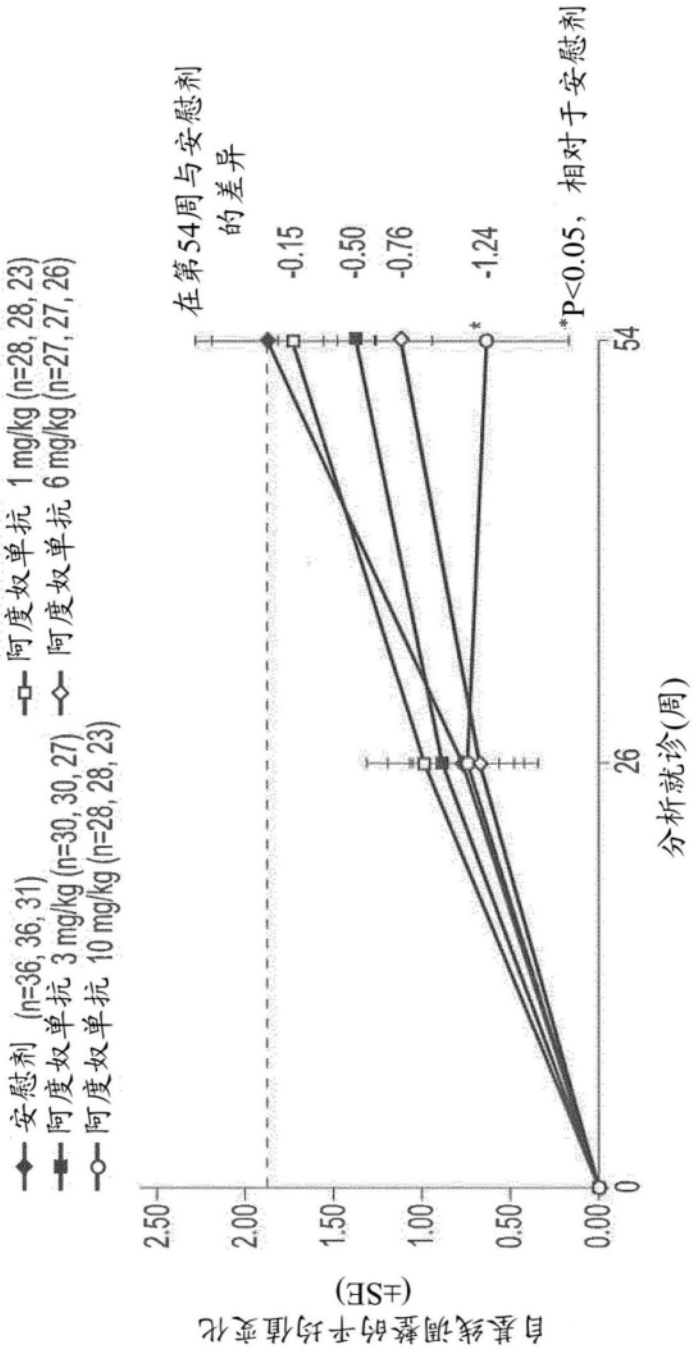

安慰剂 (n=36, 36, 31)
阿度奴单抗 3 mg/kg (n=30, 30, 27)
阿度奴单抗 10 mg/kg (n=28, 28, 23)
阿度奴单抗 1 mg/kg (n=28, 28, 23)
阿度奴单抗 6 mg/kg (n=27, 27, 26)
在第54周与安慰剂的差异
-0.15
-0.50
-0.76
-1.24
*P<0.05，相对于安慰剂
自基线调整的平均值变化 (±SE)
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
26
54
分析就诊(周)

图12

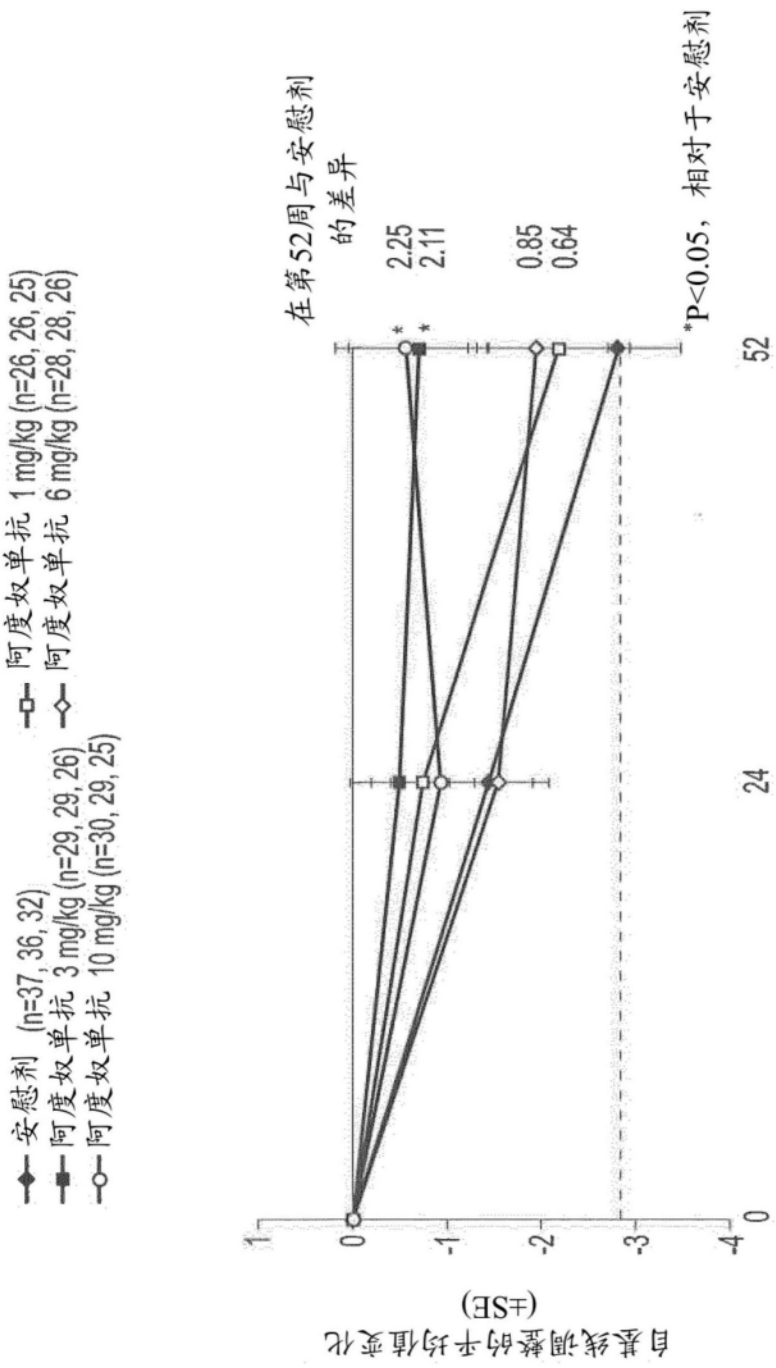

安慰剂 (n=37, 36, 32)
阿度奴单抗 1 mg/kg (n=26, 26, 25)
阿度奴单抗 3 mg/kg (n=29, 29, 26)
阿度奴单抗 6 mg/kg (n=28, 28, 26)
阿度奴单抗 10 mg/kg (n=30, 29, 25)
在第52周与安慰剂的差异
2.25
2.11
0.85
0.64
*P<0.05，相对于安慰剂
自基线调整的平均值变化 (±SE)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
24
52
分析就诊(周)

图13

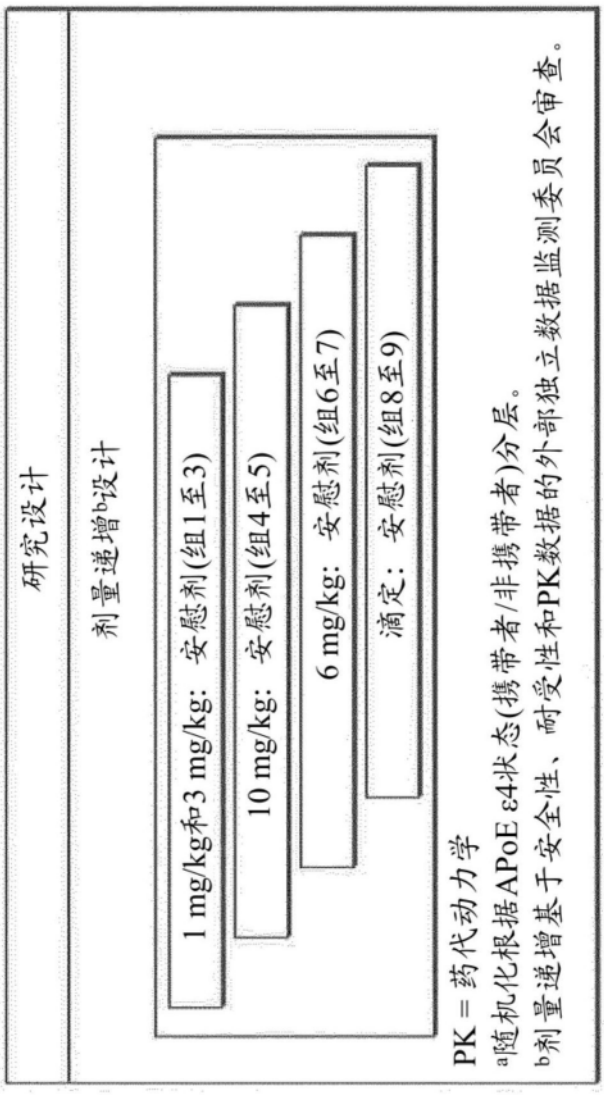

研究设计
剂量递增b设计
1 mg/kg和3 mg/kg: 安慰剂(组1至3)
10 mg/kg: 安慰剂(组4至5)
6 mg/kg: 安慰剂(组6至7)
滴定: 安慰剂(组8至9)
PK = 药代动力学
a随机化根据APoE ε4状态(携带者/非携带者)分层。
b剂量递增基于安全性、耐受性和PK数据的外部独立数据监测委员会审查。

图14

终点
主要
•安全性和耐受性
次要
•血清PK
•抗-阿度奴单抗抗体
•淀粉样蛋白PET，自基线至第26周的变化
探索
•CDR-sb, MMSE
•淀粉样蛋白PET，自基线至第54周的变化
探索-进行中
•NTB, FCSRT, NPI-Q
•流体生物标志物
•体积MRI
•FDG-PET
•rs-fMRI
•ASL-MRI
ASL-MRI = 动脉自旋标记磁共振成像；CDR-sb = 临床痴呆评定总和；FCSRT = 自由和提示选择性提醒测试；FDG-PET = ^{18}F-氟代葡萄糖正电子发射断层摄影；MMSE = 简明精神状态检查；NPI-Q = 神经精神调查问卷；NTB = 神经心理学测试电池；PK = 药代动力学；PET = 正电子发射断层摄影；rs-fMRI = 静息状态功能性磁共振成像

图15

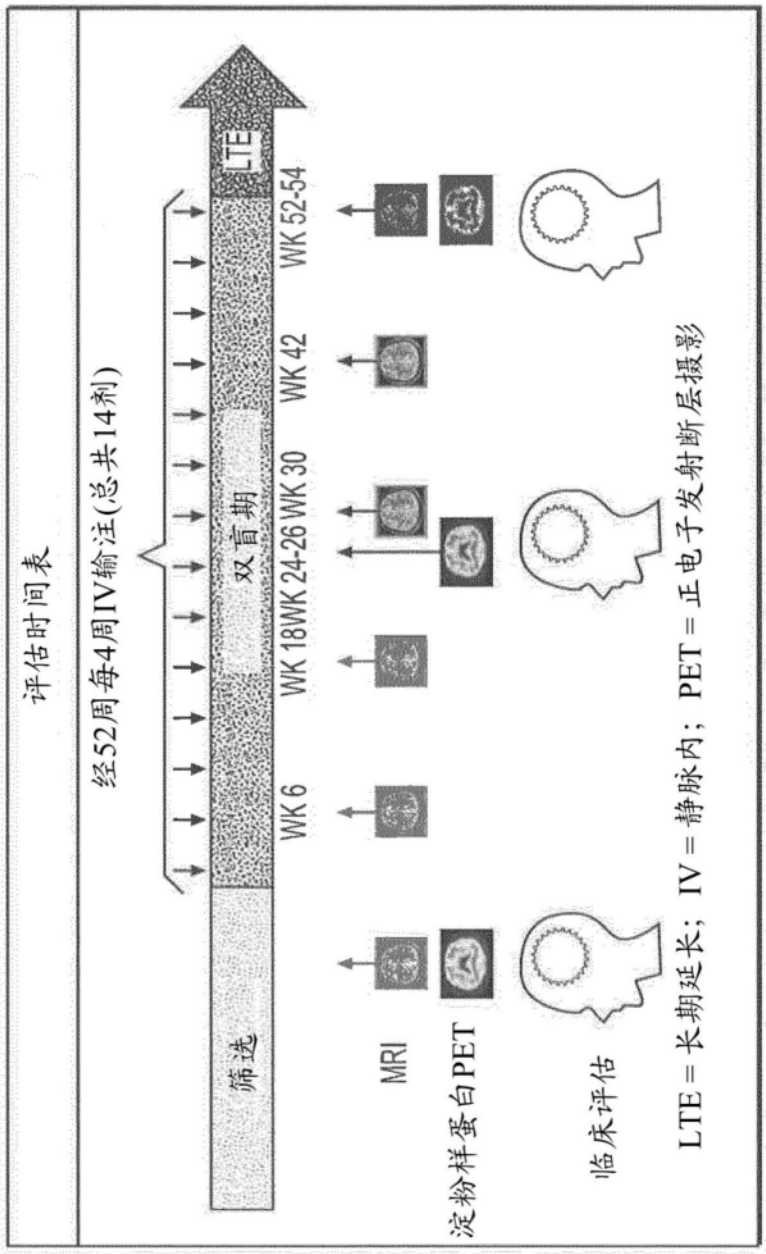

评估时间表
经52周每4周IV输注(总共14剂)
筛选
双盲期
LTE
WK 6
WK 18
WK 24-26
WK 30
WK 42
WK 52-54
MRI
淀粉样蛋白PET
临床评估
LTE = 长期延长； IV = 静脉内； PET = 正电子发射断层摄影

图16

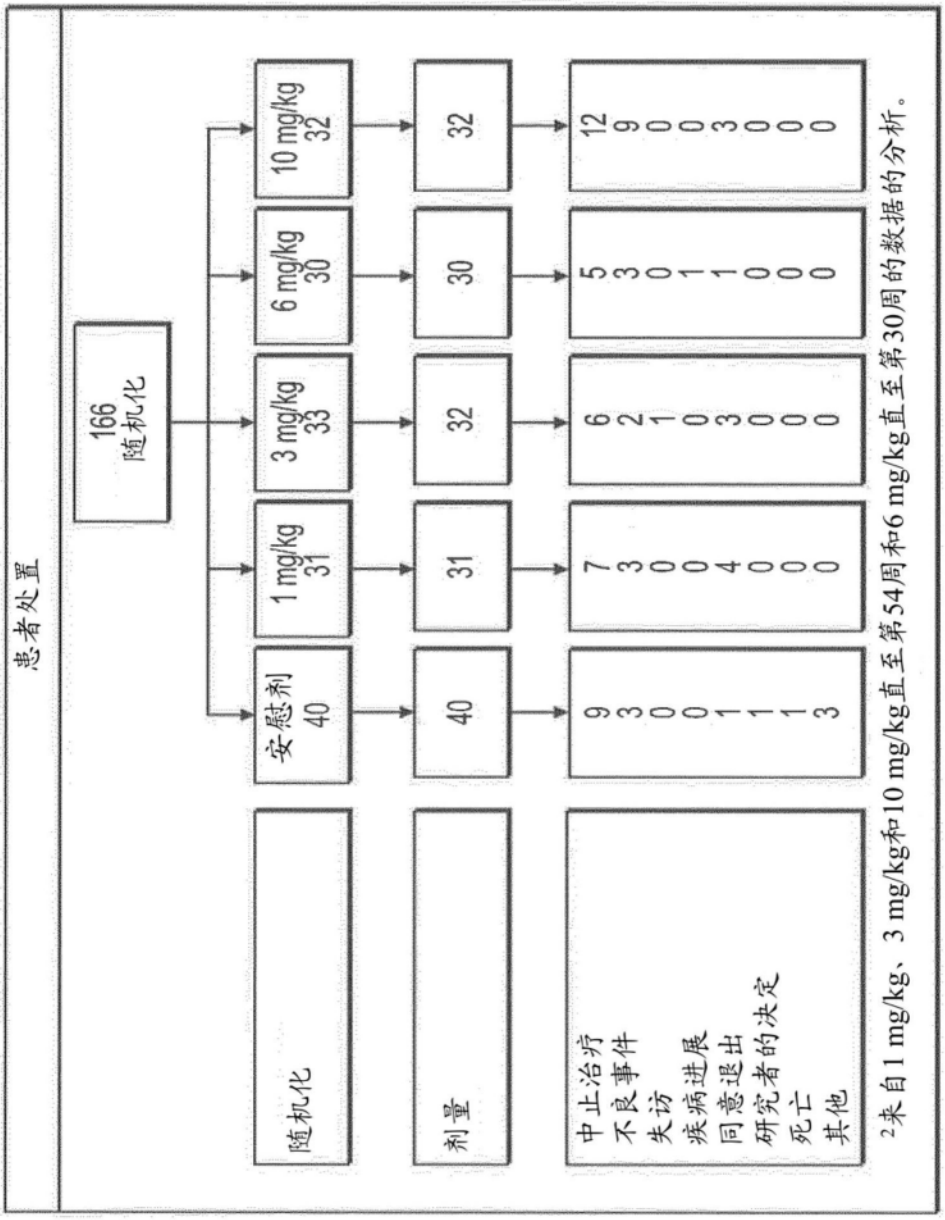

患者处置
166
随机化
安慰剂
40
1 mg/kg
31
3 mg/kg
33
6 mg/kg
30
10 mg/kg
32
随机化
剂量
中止治疗
不良事件
失访
疾病进展
同意退出
研究者的决定
死亡
其他
40
31
32
30
32
9
3
0
0
1
1
1
3
7
3
0
0
4
0
0
0
6
2
1
0
3
0
0
0
5
3
0
1
1
0
0
0
12
9
0
0
3
0
0
0
[2]来自1 mg/kg、3 mg/kg和10 mg/kg直至第54周和6 mg/kg直至第30周的数据的分析。

图17

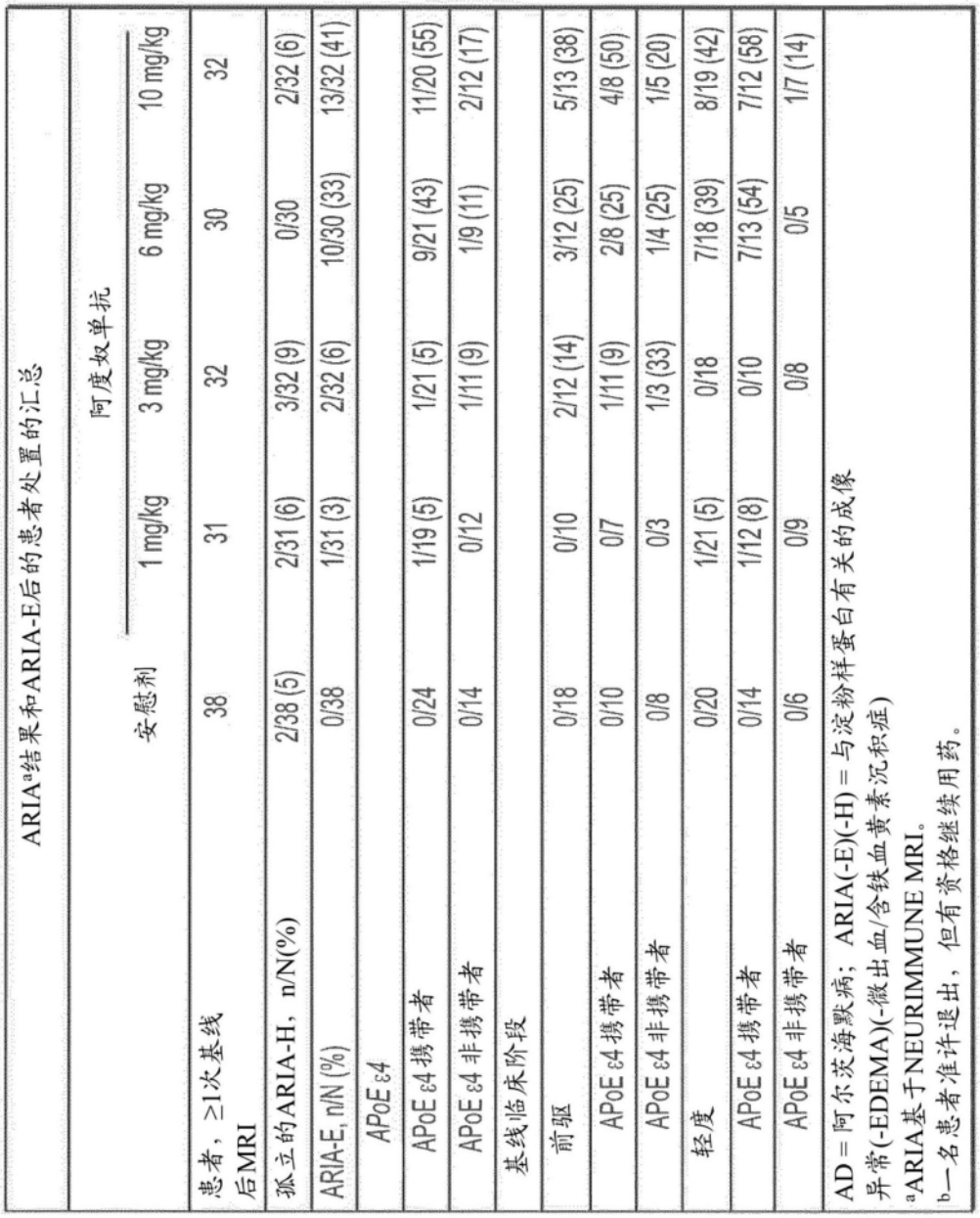
基线人口统计学和疾病特征

	安慰剂 (n=40)	阿度奴单抗 1 mg/kg (n-31)	阿度奴单抗 3 mg/kg (n=32)	阿度奴单抗 6 mg/kg (n=30)	阿度奴单抗 10 mg/kg (n=32)
年龄，平均值±SD	72.8 ± 7.2	72.6 ± 7.8	70.5 ± 8.2	73.3 ± 9.3	73.7 ±08.3
女性，n(%)	23 (58)	13 (42)	17 (53)	15 (50)	15 (47)
人种，n(%)白	40 (100)	31 (100)	31 (97)	28 (93)	30 (94)
体重(kg)，平均值±SD	70.2 ± 15.1	73.0 ± 11.9	73.0 ± 16.7	73.3 ± 15.4	75.4 ± 18.1
APoE ε4, n (%)					
携带者	26 (65)	19 (61)	21 (66)	21 (70)	20 (63)
非携带者	14 (35)	12 (39)	11 (34)	9 (30)	12 (38)
临床阶段，n(%)					
前驱	19 (48)	10 (32)	14 (44)	12 (40)	13 (41)
轻度	21 (53)	21 (68)	18 (56)	18 (60)	19 (59)
MMS，平均值±SD	24.7 ± 3.6	23.6 ± 3.3	23.2 ± 4.2	24.4 ± 2.9	24.8 ± 3.1
全球CDR，n(%)					
0.5	34 (85)	22 (71)	22 (69)	25 (83)	24 (75)
1	6 (15)	9 (29)	10 (31)	5 (17)	8 (25)
CDR-sb，平均值±SD	2.66 ± 1.50	3.40 ± 1.76	3.50 ± 2.06	3.32 ± 1.54	3.14 ± 1.71
PET SUVR，平均复合±SD	1.441 ± 0.173	1.441 ± 0.146	1.464 ± 0.149	1.429 ± 0.199	1.441 ± 0.192
AD药物使用，[a]n(%)	24 (60)	19 (61)	28 (88)	20 (67)	17 (53)

AD = 阿尔茨海默病；CDR = 临床痴呆评定；CDR-sb = 临床痴呆评定总和；MMSE = 简明精神状态检查；PET = 正电子发射断层摄影；SD = 标准偏差；SUVR = 复合标准化摄取比值

[a]胆碱酯酶抑制剂和/或美金刚。

图18



ARIA[a]结果和ARIA-E后的患者处置的汇总

	安慰剂	阿度奴单抗 1 mg/kg	阿度奴单抗 3 mg/kg	阿度奴单抗 6 mg/kg	阿度奴单抗 10 mg/kg
患者，≥1次基线后MRI	38	31	32	30	32
孤立的ARIA-H，n/N(%)	2/38 (5)	2/31 (6)	3/32 (9)	0/30	2/32 (6)
ARIA-E, n/N (%)	0/38	1/31 (3)	2/32 (6)	10/30 (33)	13/32 (41)
APOE ε4					
APOE ε4 携带者	0/24	1/19 (5)	1/21 (5)	9/21 (43)	11/20 (55)
APOE ε4 非携带者	0/14	0/12	1/11 (9)	1/9 (11)	2/12 (17)
基线临床阶段					
前驱	0/18	0/10	2/12 (14)	3/12 (25)	5/13 (38)
APOE ε4 携带者	0/10	0/7	1/11 (9)	2/8 (25)	4/8 (50)
APOE ε4 非携带者	0/8	0/3	1/3 (33)	1/4 (25)	1/5 (20)
轻度	0/20	1/21 (5)	0/18	7/18 (39)	8/19 (42)
APOE ε4 携带者	0/14	1/12 (8)	0/10	7/13 (54)	7/12 (58)
APOE ε4 非携带者	0/6	0/9	0/8	0/5	1/7 (14)

AD = 阿尔茨海默病；ARIA(-E)(-H) = 与淀粉样蛋白有关的成像异常(-EDEMA)(-微出血/含铁血黄素沉积症)

[a]ARIA基于NEURIMMUNE MRI。

[b]一名患者准许退出，但有资格继续用药。

图19