



(11) 공개번호 10-2022-0044874
(43) 공개일자 2022년04월11일

- (71) 출원인
바이오젠 인터내셔널 뉴로사이언스 게엠베하
 스위스 6340 바르 노이호프슈트라쎄 30
- (72) 발명자
페레로 제임스 엘
 미국 92011 캘리포니아주 칼스배드 팔러미 플레이스 6767
윌리엄스 레슬리 루진
 미국 01770 매사추세츠 주 서번 웨스턴 에비뉴 244
세비니 제프리 조셉
 미국 02421 매사추세츠 주 렉싱턴 바베리 로드 10
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

(54) 발명의 명칭 알츠하이머 질환의 치료 방법

알츠하이머 질환(AD) 인간 환자의 치료 방법은 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 다수 용량을 환자에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 항체는 경시적으로 증량하여 투여된다. 바람직한 구현예에서, 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)에 대한 환자의 취약성이 이에 의해 감소된다.

위약 대조군과 기간 (18개월)
[20회 용량 →]

장기간 연장 (24개월)
[26회 용량 →]

APoE ε4+ 위약, APoE ε4+ 기간, APoE ε4- 위약, APoE ε4- 기간, P

SALINE

1:1

주수: R, 4, 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/111,874 2015년02월04일 미국(US)

62/149,133 2015년04월17일 미국(US)

62/195,119 2015년07월21일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,

제조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 다수 용량을 상기 환자에게 경시적으로 증량하면서 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 환자의 체중의 1 mg/kg의 다수 용량이 주기적 간격으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 환자의 체중의 3 mg/kg의 다수 용량이 주기적 간격으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 체중의 6 mg/kg의 다수 용량이 주기적 간격으로 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 5

청구항 2 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 간격 각각은 약 4주인, 방법.

청구항 6

청구항 4에 있어서,

상기 환자의 체중의 1 mg/kg의 1 내지 5회 용량이 상기 환자에게 투여되고;

상기 환자의 체중의 3 mg/kg의 1 내지 5회 용량이 상기 환자에게 투여되고; 그리고

상기 환자의 체중의 6 mg/kg가 치료 종료까지 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 혈관성 부종(VE)에 대한 취약성(susceptibility)이 감소되는, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 뇌 미세출혈(mH)에 대한 취약성(susceptibility)이 감소되는, 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 환자 내의 AD 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하기 위하여 예방적인 것인, 방법.

청구항 10

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 환자 내의 AD 또는 AD에 기인하는 증상을 완전히 또는 부분적으로 치료하기 위하여 치료적인 것인, 방법.

청구항 11

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,

- (A) 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 상기 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (B) 단계 (A) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (C) 단계 (B) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (D) 단계 (C) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (E) 단계 (D) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (F) 단계 (E) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (G) 단계 (F) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (H) 단계 (G) 후 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하고,

14회 용량이 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여되어, 이로써 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)에 대한 상기 환자의 상기 취약성이 감소되는, 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 환자의 혈관성 부종(VE)에 대한 취약성(susceptibility)이 감소되는, 방법.

청구항 13

청구항 11 또는 12에 있어서, 상기 환자의 뇌 미세출혈(mH)에 대한 취약성(susceptibility)이 감소되는, 방법.

청구항 14

청구항 11 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 환자 내의 AD 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하기 위하여 예방적인 것인, 방법.

청구항 15

청구항 11 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 환자 내의 AD 또는 AD에 기인하는 증상을 완전히 또는 부분적으로 치료하기 위하여 치료적인 것인, 방법.

청구항 16

청구항 11 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 정맥내로 수행되는, 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단클론성 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하고,

상기 VH는 아미노산 서열 서열 번호: 3을 갖는 제1 상보성 결정 영역 (VHCDR1), 아미노산 서열 서열 번호: 4를 갖는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 5를 갖는 VHCDR3를 포함하고, 그리고

상기 VL은 아미노산 서열 서열 번호: 6을 갖는 VLCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 7를 갖는 VLCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 8를 갖는 VLCDR3를 포함하고,

상기 항체는 추가로 인간 IgG1 불변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 18

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단클론성 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하고,

상기 VH는 서열 번호: 1을 포함하고, 그리고

상기 VL은 서열 번호: 2를 포함하는, 방법.

청구항 19

청구항 1, 7, 또는 8 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 3 mg/kg의 고정 용량이 매 4주 마다 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 20

청구항 1, 7, 또는 8 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 8 mg/kg의 고정 용량은 매 4주 마다 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 21

청구항 1, 7, 또는 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 ApoE4 담체이고, 그리고 체중의 6 mg/kg의 고정 용량은 매 4주 마다 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 22

청구항 1, 7, 또는 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 ApoE4 비-담체이고, 그리고 체중의 10 mg/kg의 고정 용량은 매 4주 마다 상기 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 23

청구항 1, 7, 또는 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 ApoE4 담체 또는 및 ApoE4 비-담체이고, 그리고 상기 방법은:

- (A) 제조함 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (B) 단계 (A) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (C) 단계 (B) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (D) 단계 (C) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (E) 단계 (D) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (F) 단계 (E) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (G) 단계 (F) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (H) 단계 (G) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 상기 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 무확정의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 환자는 ApoE4 담체인, 방법.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 상기 환자는 ApoE4 비-담체인, 방법.

청구항 26

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,

- (A) 제조함 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- (B) 단계 (A) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

(C) 단계 (B) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
 (D) 단계 (C) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
 (E) 단계 (F) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및
 (F) 단계 (F) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및
 (G) 단계 (F) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 상기 환자에게 10 mg/kg 환자의 체중의 양으로 무확정의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하고,
 상기 환자는 ApoE4 비-담체인, 방법.

청구항 27

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,
 (A) 상기 제조함 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
 (B) 단계 (A) 4주 후에, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및
 (C) 단계 (B) 후 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 환자에게 상기 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하고,
 상기 환자는 ApoE4 담체인, 방법.

청구항 28

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,
 제조함 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 다수 용량을 상기 환자에게 경시적으로 투여하는 단계를 포함하고,
 상기 환자는 ApoE4 담체이고, 그리고 상기 단클론성 항체는 상기 환자의 체중의 1 mg/kg 또는 3 mg/kg의 유효량으로 투여되는, 방법.

청구항 29

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,
 제조함 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 다수 용량을 상기 환자에게 경시적으로 투여하는 단계를 포함하고,
 상기 환자는 ApoE4 비-담체이고, 그리고 상기 단클론성 항체는 상기 환자의 체중의 3 mg/kg 또는 6 mg/kg 또는 10 mg/kg의 유효량으로 투여되는, 방법.

청구항 30

청구항 26 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단클론성 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하고,
 상기 VH는 아미노산 서열 서열 번호: 3을 갖는 제1 상보성 결정 영역 (VHCDR1), 아미노산 서열 서열 번호: 4를 갖는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 5를 갖는 VHCDR3를 포함하고,
 상기 VL은 아미노산 서열 서열 번호: 6을 갖는 VLCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 7를 갖는 VLCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 8를 갖는 VLCDR3를 포함하고,
 상기 항체는 추가로 인간 IgG1 불변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 단클론성 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하고,
 상기 VH는 서열 번호: 1을 포함하고, 그리고

상기 VL은 서열 번호: 2를 포함하는, 방법.

청구항 32

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,

(A) 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 상기 환자에게 상기 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여한 후, 상기 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

(B) 상기 제2 용량 후 4주 간격으로, 상기 항체 용량 3, 4, 5, 및 6을 상기 환자에게 3 mg/kg 체중의 양으로 투여하는 단계;

(C) 용량 6의 투여 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 7 및 8을 상기 환자에게 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(D) 용량 8 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 9 내지 14를 상기 환자에게 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 34

청구항 32에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(D) 용량 8 후 4주 간격으로, 항체의 용량 9 내지 20을 상기 환자에게 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 35

청구항 32 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 6 mg/kg에서의 항체의 최종 용량으로부터 12주 후, 연속 12주 간격으로 3 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 36

청구항 32 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 6 mg/kg에서의 항체의 최종 용량으로부터 4주 후, 연속 4주 간격으로 체중의 1 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

청구항 35 또는 36에 있어서, 체중의 6 mg/kg에서 투여되는 항체의 최종 용량은 용량 14 또는 용량 20에서 발생하는, 방법.

청구항 38

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,

(A) 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 상기 환자에게 상기 환자의 체중의 kg 당 1mg 항체의 양으로 투여한 후, 상기 제1 용량으로부터 4주 후에 제2 용량을 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

(B) 상기 제2 용량 후 4주 간격으로, 용량 3 및 4를 상기 환자에게 체중의 kg 당 3mg의 항체의 양으로 투여하는 단계;

(C) 용량 4의 투여 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 5 및 6을 상기 환자에게 체중의 kg 당 6 mg의 양으로 투여하는 단계; 및

(D) 용량 6의 투여로부터 4주 후, 상기 항체의 용량 7을 상기 환자에게 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(D) 용량 7 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 8 내지 14를 상기 환자에게 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 40

청구항 38에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(D) 용량 7 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 8 내지 20을 상기 환자에게 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 41

청구항 38 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 10 mg/kg에서의 항체의 최종 용량으로부터 12주 후, 연속 12주 간격으로 3 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

청구항 38 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 10 mg/kg에서의 항체의 최종 용량으로부터 4주 후, 연속 4주 간격으로 체중의 1 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 43

청구항 41 또는 42에 있어서, 체중의 10 mg/kg에서 투여되는 항체의 최종 용량은 용량 14 또는 용량 20에서 발생하는, 방법.

청구항 44

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,

(A) 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 상기 환자에게 상기 환자 체중의 kg 당 1 mg의 양으로 투여하는 단계;

(B) 상기 제1 용량의 투여로부터 4주 후, 상기 항체의 제2 용량을 상기 환자에게 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및

(C) 상기 제2 용량의 투여로부터 4주 후, 상기 항체의 용량 3을 상기 환자에게 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(D) 용량 3 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 4 내지 14를 상기 환자에게 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 46

청구항 44에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(D) 용량 3 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 4 내지 20을 상기 환자에게 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 47

청구항 44 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 용량 14 또는 용량 20으로부터 12주 후, 연속 12주 간격으로 3 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

청구항 44 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 3 mg/kg에서의 항체의 최종 용량으로부터 4주 후, 연속 4주 간격으로 1 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 체중의 3 mg/kg에서 투여되는 항체의 최종 용량은 용량 14 또는 용량 20에서 발생하는, 방법.

청구항 50

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,

(A) 제조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 상기 환자에게 상기 환자의 체중의 kg 당 1mg 항체의 양으로 투여한 후, 상기 제1 용량으로부터 4주 후에 제2 용량을 체중의 kg 당 1 mg의 양으로 투여하는 단계;

(B) 상기 제2 용량 후 4주 간격으로, 용량 3 및 4를 상기 환자에게 체중의 kg 당 3 mg 항체의 양으로 투여하는 단계;

(C) 용량 4의 투여로부터 4주 후, 상기 항체의 용량 5를 상기 환자에게 체중의 kg 당 6 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(D) 용량 5 후 4주 간격으로, 항체의 용량 6 내지 14를 환자에게 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 52

청구항 50에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(D) 용량 5 후 4주 간격으로, 항체의 용량 6 내지 20을 환자에게 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 53

청구항 50 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 6 mg/kg에서의 항체의 최종 용량으로부터 12주 후, 연속 12주 간격으로 3 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 54

청구항 50 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 6 mg/kg에서의 항체의 최종 용량으로부터 4주 후, 연속 4주 간격으로 1 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 55

청구항 53 또는 54에 있어서, 체중의 kg 당 6 mg/kg에서 투여되는 항체의 최종 용량은 용량 14 또는 용량 20에서 발생하는, 방법.

청구항 56

알츠하이머 질환 (AD)에 대한 인간 환자의 치료 방법으로서,

(A) 제조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 상기 환자에게 상기 환자 체중의 kg 당 1 mg의 양으로 투여한 후, 상기 제1 용량으로부터 4주 후에 제2 용량을 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

(B) 상기 제2 용량 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 3, 4, 5, 및 6을 상기 환자에게 체중의 kg 당 3mg의 양으로 투여하는 단계;

(C) 용량 6의 투여 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 7, 8, 9, 10, 및 11을 환자에게 체중의 kg 당 6 mg의 양으로 투여하는 단계; 및

(D) 용량 11의 투여로부터 4주 후, 상기 항체의 용량 12를 상기 환자에게 체중의 kg 당 10 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

청구항 56에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(E) 용량 12 후 4주 간격으로, 상기 항체의 용량 13 내지 14를 상기 환자에게 체중의 kg 당 10 mg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 58

청구항 56에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, 방법:

(E) 용량 12 후 4주 간격으로, 항체의 용량 13 내지 20을 상기 환자에게 체중의 kg 당 10 mg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 59

청구항 56 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 10 mg/kg에서의 항체의 최종 용량으로부터 12주 후, 연속 12주 간격으로 3 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 60

청구항 56 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, 체중의 kg 당 10 mg에서의 항체의 최종 용량으로부터 4주 후, 연속 4주 간격으로 체중의 1 mg/kg의 양으로 상기 환자에게 상기 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 61

청구항 59 또는 60에 있어서, 체중의 10 mg/kg에서 투여되는 항체의 최종 용량은 용량 14 또는 용량 20에서 발생하는, 방법.

청구항 62

청구항 32 내지 61 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 혈관성 부종(VE)에 대한 취약성(susceptibility)이 감소되는, 방법.

청구항 63

청구항 32 또는 62에 있어서, 상기 환자의 뇌 미세출혈(mH)에 대한 취약성(susceptibility)이 감소되는, 방법.

청구항 64

청구항 32 내지 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 환자 내의 AD 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하기 위하여 예방적인 것인, 방법.

청구항 65

청구항 32 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 환자 내의 AD 또는 AD에 기인하는 증상을 완전히 또는 부분적으로 치료하기 위하여 치료적인 것인, 방법.

청구항 66

청구항 32 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 정맥내로 수행되는, 방법.

청구항 67

청구항 32 내지 66 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단클론성 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하고,

(A) 상기 VH는 아미노산 서열 서열 번호: 3을 갖는 제1 상보성 결정 영역 VHCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 4를 갖는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 5를 갖는 VHCDR3를 포함하고,

(B) 상기 VL은 아미노산 서열 서열 번호: 6을 갖는 상보성 결정 영역 VLCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 7를 갖는 VLCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 8를 갖는 VLCDR3를 포함하고,

그리고 상기 항체는 추가로 인간 IgG1 불변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 68

청구항 32 내지 67 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단클론성 항체는 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하고, 상기 VH는 서열 번호: 1을 포함하고, 그리고 상기 VL은 서열 번호: 2를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 알츠하이머 질환(AD)은 인지 장애, 행동 장애, 정신의학적 증상 및 일상 생활 활동 장애로 임상적으로 특성화되는 진행성 신경변성 장애이다. 이러한 임상적 발현은 AD 치매를 구성한다.

배경 기술

[0002] AD 인터내셔널은 전세계 치매 환자의 수가 현재 3560만명에서 2050년까지 11540만명으로 증가할 것이라고 추정한다[Alzheimer's Disease International]. 치매의 가장 흔한 원인인 AD는 치매 경우의 60 내지 88%를 차지한다. 미국에서는 530만명의 미국인이 AD로 인한 치매로 고통받고 있고, 유효한 치료가 발견되지 않는 한 2050년까지 이환율은 2배 또는 3배가 될 것으로 추산된다[Alzheimer's Association 2010].

[0003] AD로 인한 치매에 대한 임상적 연구 기준은 최신 개정되어 질환의 현재 개념에 부합하고, 진단 프레임워크가 AD의 치매 전단계(예: 전구증상 AD)를 수용하기 위해 개발되었다[Dubois 2010; Sperling 2011]. 상기 질환의 주요 신경병리학적 특징은 (i) 응집된 β -아밀로이드($A\beta$) 펩티드를 함유하는 세포외 노인성 (신경염성) 플라크 및 (ii) 비정상적 과산화 타우 단백질로 구성된 신경내 신경원섬유 엉킴(NFT)이다. 이들 플라크와 엉킴의 병인 및 그들이 임상 증후군에 기여하는 방법이 완전히 설명되었지만, 선도적 가설- "아밀로이드 캐스케이드"-은 질환 과정 배후의 원동력이 뇌에서 $A\beta$ 생산과 $A\beta$ 클리어런스 사이의 불균형으로부터 생성되는 $A\beta$ 의 축적이라고 제안한다[Hardy and Selkoe 2002].

[0004] $A\beta$ 는 아밀로이드 전구체 단백질의 대사로부터 생성된 펩티드이다. 몇몇 $A\beta$ 펩티드 알로폼(alloform)이 존재한다(예: $A\beta$ 40, $A\beta$ 42). 이러한 단량체성 펩티드는 고차 이량체 및 올리고머로 응집되는 가변적인 경향을 갖는다. 원섬유형성의 과정을 통해, 가용성 올리고머는 β 주름 시트 구조를 갖는 불용성 침착물로 전이될 수 있다. 이러한 침착물은 또한 아밀로이드 플라크로서 칭명되며, 따라서 주로 원섬유 아밀로이드로 구성된다[Hampel et al. 2010; Gregory and Halliday 2005]. $A\beta$ 의 가용성 및 원섬유 형태 모두가 질환 과정에 기여한 것으로 보인다[Meyer-Luehmann 2009; Hock 2003; Selkoe 2011],

[0005] 바이오마커[Jack 2010], 임상병리학[Delacourte 2002] 및 코호트[Amieva 2008] 연구는, 질환 과정이 증상의 임상적 발병 10 내지 20년 전에 시작되고, 초기 병리학적 발견의 일부는 신경질 NFT에 의해 수년 후에 가 신경질의 신경염 플라크 및 근심 시간 NFT의 침착을 포함한다는 것을 시사한다[Nelson et al. 2009].

[0006] 현재 알츠하이머 질환의 과정을 변형시키는 치료법은 없다. 현재 승인된 치료법은 보통의 증상적 이점만을 제공하고, 질환의 과정을 약화시키지 않는다[Birks 2006; McShane 2006]. 몇몇의 잠재적인 질환 변경 약물 후보가 현재 조사 중이다. 이러한 후보는 $A\beta$ 경로를 표적화하는 소분자 및 면역요법(능동 및 수동)을 포함하고, 뇌 및 뇌척수액(CSF)에서 $A\beta$ 의 가용성 또는 불용성 형태를 감소시킴으로써 치료적 이점을 제공하는 것을 목표로 한다.

[0007] AD의 치료를 위한 아밀로이드 변형제의 임상 실험 수행에 대해 다양한 후원자들에게 미국 식품 의약국(FDA)에 의해 허여된 지침에 따라, 알츠하이머 협회 연구 원탁회의(Alzheimer's Association Research Roundtable)가 2010년 7월 작업 그룹을 소집했다. 작업 그룹은 이 분야에 대한 전문 지식과 관심을 토대로 확인된 학계 및 업계 대표로 구성되었다. 이는 혈관성 부종(VE) 및 미세출혈(mH)을 나타내는 것으로 간주되는 신호 변화를 포함하여 MRI 이상과 관련된 FDA의 우려에 관한 전문적인 조언을 제공하는 목적으로 임무를 부여받았다. MRI 신호 변화는 아밀로이드 β 에 대한 단클론성 항체의 시험에서 처음으로 관찰되었고[Black 2010; Salloway 2009; Sperling 2009], 이후 다른 아밀로이드 변형 요법과 관련이 있었다.

[0008] 이러한 MRI 이상의 정확한 병태생리학적 메커니즘은 결정되지 않았지만, VE 및 mH는 전형적으로 상이한 MRI 서

열에서 검출된다. 그들은 AD의 자연사 및 아밀로이드 변형 치료적 접근법의 설정 둘 다에서 일부 공통적인 기본 병태생리학적 메커니즘을 공유할 수 있는 이미지 이상의 스펙트럼을 나타내는 것으로 보인다. 작업 그룹은 이의 스펙트럼을 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)으로 칭명할 것을 제안했다.

- [0009] 기본 메커니즘이 공유될 가능성에도 불구하고, 특정 현상을 기재하는 것이 유용한 경우가 존재할 수 있다. 따라서, 작업 그룹은 용어를 더욱 세련되게 했다: ARIA-E는 VE 및 관련된 분출 유체 현상을 나타내는 것으로 간주되는 MRI 신호 변경을 의미한다. ARIA-H는 mH 및 혈철증에 기인하는 MRI 신호 변경을 의미한다.
- [0010] ARIA-E는 대부분 정수리, 후두엽 및 전두엽의 실질 및/또는 연수막에서 FLAIR 또는 다른 T2-가중 서열 상의 증가된 MRI 신호 강도로서 나타나지만, 소뇌 및 뇌간에서도 관찰되었다[Sperling 2009]. 아포리포단백질 E ε 4 대립유전자, ApoE ε 4의 존재는 ARIA-E의 발달에 중요한 위험 인자인 것으로 밝혀졌다.
- [0011] 현재 아밀로이드 변형 치료법의 임상 시험 설정에서 발생하는 ARIA-E와 관련된 임상 과정에 관한 공개적으로 이용 가능한 데이터는 매우 제한된다. 작업 그룹은 바피뉴주맙 시험으로부터 데이터를 검토했지만, 다른 아밀로이드 변형 치료법에서 보이는 ARIA가 유사한 임상 경과를 가질지는 공지되지 않았다는 것이 주시된다. 어쨌든, 혈관성 부종의 기저를 이루는 병태생리학적 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았다.
- [0012] mH는 일반적으로 두 개의 병인 중의 하나에 기인한다: 소혈관 혈관병증 및 뇌 아밀로이드 혈관병증(CAA). mH의 이환율은 심혈관 위험 인자 및/또는 이전의 뇌혈관 사례의 증거를 갖는 고령자에서 유의하게 증가된다[Goos 2010]. AD에서, mH 및 표재성 철침착증은 CAA 혈관으로부터 혈액의 누출에 기인하고[Nakata-Kudo 2006], CAA는 혈관벽을 약화시켜 혈액의 인접 뇌로의 미소 누출 위험을 증가시켜 mH를 형성하는 것으로 간주된다. 또한, 아밀로이드 변형 치료법과 관련된 ARIA-E의 설정에서 사건 mH에 대한 공개적으로 이용 가능한 데이터는 제한된다.
- [0013] 특정 A-β 펩티드의 생산을 감소시키는 것을 목표로 하는 치료적 전략에서 ARIA 발생의 예비 보고는, A-β 1-42를 감소시키거나 다양한 A-β 종의 비를 변경시키면 아밀로이드 생산 및 클리어런스의 동역학을 변화시켜 ARIA를 유도한다는 것을 시사한다. 혈관 벽에서 아밀로이드를 직접 제거하면 혈관 완전성의 손상과 관련이 있을 수 있다. 또는, 아밀로이드 관련 내피 세포 기능 장애가 있어 증가된 투과성에 대한 유사성을 설명할 수 있는 증가된 혈관 투과성을 유도할 수 있다. 또한, CAA 환자의 병리학 보고서에 의해 시사된 바와 같이, ARIA-E 및 ARIA-H 모두를 일으키는 국소 염증 성분이 존재할 수도 있다. 정상 CSF는 또한 염증성 CAA에서 보고되었고, 국소 아밀로이드 관련 혈관 염증은 ARIA의 일부 경우에서 역할을 할 수 있다. 또한, 상이한 형태의 면역요법 또는 특정 항체가 다소 ARIA와 관련이 있을 수 있는지의 여부는 아직 밝혀지지 않았다[Siemers 2008],
- [0014] 알츠하이머 질환의 치료를 받은 환자의 ARIA 발생률은 계속해서 지속적인 문제가 된다. 표적에 대한 다수의 잠재적인 작용 메커니즘이 있지만, 문제에 대한 해결책은 밝혀지지 않았다.
- [0015] 따라서, AD 치료 프로토콜 동안 취약성 알츠하이머 질환 환자에서 ARIA의 발생률을 감소시키는 방법이 당해 분야에서 필요하다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 ApoE4 담체와 같은 ARIA 위험 인자를 갖는 환자를 배제하기 위해 환자를 스크리닝하지 않고 AD 환자를 치료하는데 효과적이다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 ApoE4 담체를 치료하는데 사용하기 위한 것이다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 ApoE4 비담체를 치료하는데 사용하기 위한 것이다. 바람직한 구현예에서, 상기 방법은 AD와 관련된 Aβ를 저하시키기 위한 면역치료 접근법을 사용하는 환자의 치료, 특히 AD 환자에 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 사용을 포함하는 치료에 특히 적합하다.
- [0016] 본 발명은 알츠하이머 질환(AD) 인간 환자를 치료하는 방법을 제공함으로써 당해 분야에서의 이러한 요구를 충족시키는데 도움이 된다. 상기 방법은 제조할 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 다수 용량을 순차적으로 투여함을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 항체는 일정 기간에 걸쳐 증가하는 양으로 환자에게 투여된다.
- [0017] 본 발명의 하나의 구현예에서, 환자 체중의 1 mg/kg의 다수 용량이 주기적 간격으로 환자에게 투여된다.
- [0018] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 환자 체중의 3 mg/kg의 다수 용량이 임의로 1 mg/kg 용량을 사전 투여하거나 투여하지 않고 주기적 간격으로 환자에게 투여된다.
- [0019] 본 발명의 추가의 구현예에서, 1 mg/kg 용량의 투여 후 및/또는 3 mg/kg 용량의 투여 후, 환자 체중의 6 mg/kg의 다수 용량이 주기적 간격으로 환자에게 투여된다.
- [0020] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 1 mg/kg 용량의 투여 후 및/또는 3 mg/kg 용량의 투여 후 및/또는 6 mg/kg 용량의 투여 후, 환자 체중의 10 mg/kg의 다수 용량이 주기적 간격으로 환자에게 투여된다.

- [0021] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 투여 프로토콜은 치료될 환자의 ApoE4 상태에 기초하여 선택된다.
- [0022] 본 발명의 또 하나의 바람직한 구현예에서, 각 간격은 약 4주이다.
- [0023] 본 발명에 따르는 전형적인 치료 방법에서, 환자 체중의 1 mg/kg의 1 내지 5회 용량이 주기적 간격으로 환자에게 투여되고; 이에 환자에게 주기적 간격으로 환자 체중의 3 mg/kg의 1 내지 5회 용량의 투여가 이어진 후, 환자 체중의 6 mg/kg이 치료 종료까지 주기적 간격으로 환자에게 투여된다.
- [0024] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법은 뇌 아밀로이드 부담을 감소시킨다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법은 ARIA에 대한 환자의 취약성을 감소시킨다.

도면의 간단한 설명

- [0025] 도 1은 항체 BIIB037로 치료된 대상체의 연구에서 PET 스캔에 의해 측정된 시점까지 평균 양전자 방출 단층 촬영법(PET) 복합 표준화 섭취비 값(SUVr)을 나타낸다.
- 도 2는 기준선 임상 단계, 즉 전구증상 또는 경증 AD에 의한 대상체의 기준 PET 복합 SUVr로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다.
- 도 3은 대상체의 기준 ApoE4 상태에 의한 기준 PET 복합 SUVr로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다.
- 도 4는 항체 BIIB037로 치료된 AD 대상체의 연구에서 ARIA-E 및/또는 ARIA-H의 추정 발생률을 보고한다.
- 도 5는 54주 동안 4주마다 위약, 또는 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10mg/kg의 항체 BIIB037이 투여된 환자에 대한 박스(CDR-SB)의 기준 임상 치매 등급 함으로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다.
- 도 6은 54주 동안 4주마다 위약, 또는 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10mg/kg의 항체 BIIB037이 투여된 환자에 대한 기준 최소 정신 상태 검사(MMSE) + 표준 오차(SE)로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다.
- 도 7a-7f는 아두카누맵에 의한 아밀로이드 플라크 감소를 나타낸다. 도 7a는 PD 분석 집단에 대한 시간에 따른 평균 복합 SUVr을 나타낸다. 점선은 플로르베타피르에 대한 SUVr 절단점을 나타낸다. 도 7b 내지 7f는 (도 7b) 전체 PD 분석 집단, (도 7c) ApoE ε4 담체, (도 7d) 비담체, 및 (도 7e) 전구증상 환자 및 (도 7f) 경증 AD 환자에서 26주째 및 54주째에 복합 SUVr의 기준으로부터 조정된 평균(±SE) 변화를 나타낸다.
- 도 8은 MMSE에 대한 아두카누맵의 효과를 나타낸다.
- 도 9는 CDR-SB에 대한 아두카누맵의 효과를 나타낸다.
- 도 10은 ApoE4 담체 및 비담체를 위한 선택된 투여 계획을 도시한다.
- 도 11은 아밀로이드 플라크를 감소시키는 아두카누맵의 능력을 입증한다.
- 도 12는 아두카누맵에 의한 CDR-SB 약화의 지체를 입증한다.
- 도 13은 아두카누맵에 의한 MMSE 약화의 지체를 입증한다.
- 도 14는 다기관 무작위화 이중 맹검 위약 조절된 다수 용량 연구인 PRIME의 연구 설계를 도시한다. 환자(계획된 N=188)는 3:1 활성물 대 위약의 비율로 시차를 둔 상승 용량 설계로 9개의 치료군 중의 1개(표적 등록: 활성 치료군당 n=30)에 무작위화했다.
- 도 15는 PRIME 연구를 위한 1차 및 2차 종점을 도시한다.
- 도 16은 PRIME 평가 타임라인을 제공한다. 데이터는 1, 3 및 10mg/kg 군에 대해 54주까지, 6 mg/kg 군에 대해 30주까지 분석했다.
- 도 17은 PRIME 연구에서 환자 소인을 도시한다. 무작위화된 166명의 환자 중, 165명에게 투여되었고; 107명(65%)은 ApoE ε4 담체였고, 68명(41%)은 전구증상 AD를 가졌다.
- 도 18은 PRIME 연구를 위한 기본 인구통계학적 및 질환 특징을 도시한다.
- 도 19는 ARIA-E에 따르는 ARIA 소견 및 환자 소인의 요약을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 알츠하이머 질환
- [0027] 본원에서 "AD"로서 칭명되기도 하는, 본원에 사용된 용어 "알츠하이머 질환"은 임상 진단에 의해 주로 동정되고, 질환의 마커에 의해 확립되는 치매를 의미한다.
- [0028] AD는 질환 진행의 특정 조작상 정의 단계를 갖는 연속체이다. AD 병리학은 임상 증상의 발병 전에 시작한다. 예를 들어, AD 병리학의 하나의 마커인 아밀로이드 플라크는 AD 치매의 발병 10 내지 20년 전에 형성된다. AD의 현재 인식 단계는 전임상, 전구증상, 경증, 중등도 및 중증을 포함한다. 이러한 단계는 증상의 중증도 및 AD 진행의 척도에 기초하는 하위 범주로 추가로 나눌 수 있다.
- [0029] AD는 별개의 단계에서 발생하지 않기 때문에, 당업자는 환자 그룹 간의 차이는 특정 임상 환경에서 명확하지 않을 수 있다는 것을 인식할 것이다. 그럼에도 불구하고, 임상 질환 단계는 조치, 및 경시적인 이들 조치의 변화, 예를 들어, 아밀로이드- β 축적(CSF/PET), 시냅스 기능 장애(FDG-PET/fMRI), 타우-매개된 신경 손상(CSF), 뇌 구조(체적 MRI), 인지 및 임상 기능에 의해 특성화될 수 있다[참조: Clifford Jack et al. *Lancet. Neurol.* 2010 January; 9(1):119].
- [0030] NINCDS-ADRDA 기준(McKhann, 2011.)으로서 칭명되는, 모든 치매에 대한 현재 핵심 임상 기준은 당해 분야에 공지되어 있고, 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있다. 그들은 새로운 정보를 습득하고 기억하는 능력의 손상, 복잡한 업무의 추론 및 처리 장애, 시각 공간 능력의 손상, 언어 기능(말하고, 읽기, 쓰기)의 손상 및 성격, 행동 또는 외모의 변화를 포함하는 인지 및 행동 장애를 포함한다. 마찬가지로(*Id.*), 알츠하이머 질환은 현재 핵심 기준을 사용하여 진단되고, 전형적으로 수시간 또는 수일에 걸쳐 갑자기가 아니라 수개월 내지 수년에 걸쳐 점차적으로 발병하는(잠행성 발병) 증상을 특징으로 한다. 일반적으로 알츠하이머 질환 대상체에서 보고 또는 관찰에 의해 인지 능력이 악화되는 명확한 병력이 마찬가지로 있다.
- [0031] 다른 진단 분류 시스템은 AD에 대한 새로운 정보가 이용 가능해짐에 따라 진화해왔다. 이러한 시스템은 AD의 진단을 위한 국제 작업 그룹(IWG) 신규 연구 기준(참조: Dubois B et al. *Lancet Neurol* 2007; 6(8):734-736), IWG 연구 기준(참조: Dubois et al. *Lancet Neurol* 2010;9(11): 1118-27), NIA/AA 기준(참조: Jack CR et al. *Alzheimer's Dement* 2011 ;7(3):257-62), 및 DSM-5 기준(참조: American Psychiatric Association, DSM-5, 2013)을 포함한다. 이러한 분류 시스템은 또한 본 발명의 방법에 따르는 치료를 위해 AD 대상체를 진단하는데 사용될 수 있다.
- [0032] 환자
- [0033] "환자"란 용어는 알츠하이머 질환의 진단, 예후, 예방 또는 치료가 목적시 되는 임의의 인간 대상체를 포함하는 것을 의미하고, 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 포함한다. 치료를 필요로 하는 환자는 이미 AD를 앓고 있는 환자 뿐만 아니라 AD를 앓을 경향이 있는 환자 또는 AD의 발현이 예방되는 환자를 포함한다. 전형적인 환자는 50 내지 90세의 남성 또는 여성일 것이다. 바람직한 구현예에서, 본 발명은 AD 환자(제한 없이, 전임상, 전구증상, 경증, 중등도 또는 중증 AD 환자를 포함)를 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 환자는, 예를 들어, PET 이미징에 의해 확인된 아밀로이드 병리학을 갖는다.
- [0034] 치료를 필요로 하는 AD 환자는 아밀로이드 병리학 및 초기 신경원 변성을 갖는 대상체로부터 치매 대상체로의 점진적인 인지 및 기능 손상과 함께 광범위한 신경퇴행성 및 비가역적 신경원 손실을 갖는 대상체에 이른다.
- [0035] 전임상 AD 환자는 기억 불만 및 발병하는 에피소드 기억 및 실행 기능 결손이 있거나 없는 무증상 단계로 동정될 수 있다. 이 단계는 전형적으로 AD의 생체내 분자 바이오마커의 출현 및 임상 증상의 부재를 특징으로 한다.
- [0036] 전구증상 AD 환자는 주로 인지 장애 및 질환 진행과 함께 발병하는 기능 장애를 특징으로 하는 치매전 단계이다. 전구증상 AD 환자는 전형적으로 24 내지 30 사이의 MMSE 스코어(포괄적), 자발적 기억 불만, FCSRT에서 ≤ 27 의 자유 리콜 스코어로서 정의된 객관적인 기억 상실, 글로벌 CDR 스코어 0.5, 다른 인지 도메인에서 유의한 수준의 장애의 부재, 및 본질적으로 보존된 일상 생활 활동 및 치매의 부재를 갖는다.
- [0037] 경증 AD 환자는 전형적으로 20 내지 26(포괄적)의 MMSE 스코어, 글로벌 CDR 0.5 또는 1.0을 갖고, 추정 AD를 위한 국립 노화-알츠하이머 협회(National Institute on Aging-Alzheimer's Association) 핵심 임상 기준을 충족시킨다(참조: Section 22).
- [0038] 임상 증상에 대한 AD 진단을 근거로, 경증 AD 환자는 직장에서 눈에 띄는 행동, 건망증, 기분 변화 및 주의력 장애를 나타낼 것이다. 중등도 AD 환자는 인지 기능 결핍, 일상 활동 제한, 방향 장애, 실행증, 실인증, 실어증 및 행동 이상을 나타낼 것이다. 중증 AD 환자는 독립성 상실, 기억력 및 언어 능력의 쇠퇴, 및 요실금을 특징으

로 한다.

- [0039] ^{18}F -AV-45 PET 스캔에 의해 평가된 아밀로이드 양성인 초기 단계 환자의 치료가 바람직하다. 두통, 혼란, 보행 곤란 또는 시각 장애에 대해 증상이 없거나 일시적인 증상만 나타낼 수 있다. 환자는 ApoE 유전자형 결정에 의해 결정된 ApoE4 담체일 수도 있고 아닐 수도 있다.
- [0040] 대상체의 인지 장애의 기여 원인일 수 있는 임의의 의학적 또는 신경학적 상태(AD 이외), 예를 들어, 뇌졸중 또는 다른 뇌혈관 상태, 다른 신경퇴행성 질환, 임상적으로 유의한 정신병 병력, 급성 또는 아급성 미세- 또는 거대 출혈, 이전 거대 출혈, 또는 표재성 철침착증 환자가 덜 바람직하지만, 이들 환자조차도 자격을 갖춘 임상 의에 의한 스크리닝 및 선택에 따라 치료될 수 있다.
- [0041] 치료
- [0042] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 일반적으로 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 수득함을 의미한다. 효과는 알츠하이머 질환(AD) 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 관점에서 예방적일 수 있고/있거나 AD 및/또는 AD에 기인하는 하나 이상의 부작용을 부분적으로 또는 완전히 치료하는 관점에서 치료적일 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "치료"는 (a) AD에 걸리기 쉽지만, 아직 걸린 것으로 진단되지 않은 대상체에서 AD가 발생하는 것을 예방하고; (b) AD를 억제하고, 예를 들어, 이의 발병을 막고; (c) AD를 경감시키고, 예를 들어, AD의 퇴행을 초래하거나; (d) 치료를 받지 않은 경우의 예상 생존율과 비교하여 생존율을 연장시킴을 포함한다.
- [0043] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 치료는 환자에서 AD 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하기 위해 예방적이거나, 치료는 환자에서 AD 또는 AD에 기인한 증상을 부분적으로 또는 완전히 치료하기 위해 치료적일 수 있다.
- [0044] 본 발명의 또 하나의 바람직한 구현예에서, 치료는 질환 변형 효과를 갖는다. 이는, 치료가 기본 병리학적 또는 병태생리학적 질환 과정을 늦추거나 지연시키고, 위약에 비해 AD의 임상 신호 및 증상을 개선시킨다는 것을 의미한다.
- [0045] 추가의 바람직한 구현예에서, 치료는 증상의 개선을 초래한다. 이는 제한된 기간 동안이라 할지라도 강화된 인지, 더 큰 자율성 및/또는 신경정신병 및 행동 장애의 개선으로 구성될 수 있다.
- [0046] 임의의 치료법의 목표는, 본 발명이 임상적 악화 또는 질환 진행의 지연 또는 증상의 경감을 고려한다는 것이 이해될 경우, 질환의 예방 또는 치료이다. 임상적 악화 또는 질환 진행의 지연은 환자 및 간병인에게 직접 영향을 미친다. 이는 장애를 지연시키고, 독립성을 유지하며 환자가 더 오랜 기간 동안 정상적인 삶을 사는 것을 가능하게 한다. 가능한 한 최선의 정도로의 증상의 경감은 인지, 기능 및 행동 증상 뿐만 아니라 기분을 점차적으로 향상시킬 수 있다.
- [0047] 본 발명에 따르는 AD의 치료 방법에서, 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체가 인간 환자에게 투여된다. 바람직한 구현예에서, 단클론성 항체는 실질적인 단량체 결합 없이 가용성 A β 올리고머 및 피브릴 결합에 선택적이면서 우수한 안전성 프로파일을 갖는다. 이러한 특성은 Pk를 개선시키고, 항체싱크를 감소시키며, APP-발현 조직과의 오프-타겟 교차 반응성을 최소화시킨다. 이러한 기준을 충족시키는 바람직한 단클론성 항체는 항체 BIIB037이다.
- [0048] 항체 BIIB037은 알츠하이머 질환의 생물학적 치료이다. 이는 플라크를 포함하는 A β 의 응집 형태를 인식하는 비천연 발생 재조합 완전 인간 항-A β 단클론성 항체이다. BIIB037은 쇄간 디설파이드 결합에 의해 연결된 2개의 중쇄 및 2개의 카파 경쇄로 이루어진 IgG $_1$ 이다.
- [0049] 시험관내 특성 연구는 항체 BNB037이 A β 응집체에 존재하는 구조적 에피토프를 인식하고, 이의 축적은 AD의 발병 및 진행의 기초가 되는 것으로 간주된다는 것을 확립했다.
- [0050] 생체내 약리학 연구는, 유사한 특성을 갖는 항체(ch1 2F6A)의 무린 IgG2a 키메라 버전이 AD의 마우스 모델인 노화된 Tg2576 마우스의 뇌에서 아밀로이드 플라크 부담을 상당히 감소시킨다는 것을 나타낸다. 실질성 아밀로이드의 감소는 특정 항-A β 항체에 대해 보고된 바와 같이, 혈관내 아미로이드의 변화를 수반하지 않았다 [참조: Wilcock and Colton 2009].
- [0051] 항체 BIIB037은, BIIB037과 상이한 차이니즈 햄스터 난소 세포주에서 생산된 재조합 완전 인간 항-A β IgG $_1$ mAb

인 항체 12F6A의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 항체 BIIB037은 표 1(V_H) 및 표 2(V_L)에 묘사된 V_H 및/또는 V_L 가변 영역 및 표 3에 묘사된 상응하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항원 결합 도메인을 갖는다.

표 1: 네오에피토프 특이적 항체 BIIB037의 V_H 영역의 아미노산 서열

가변 중쇄 서열
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWFDGTTK YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNTLRAEDTAVYYCARDRGIGARRGPYYMDVWGKGT TVTVSS (서열 번호:1)

표 2: 네오에피토프 특이적 항체 BIIB037의 V_L 영역의 아미노산 서열

가변 경쇄 서열 (카파 또는 람다)
DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTISLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGGGKVEIKR (서열 번호:2)

표 3: 네오에피토프 특이적 항체 BIIB037의 V_H 및 V_L 영역의 카바트 명명법에서의 CDR 단백질 서열의 명명

CDR	가변 중쇄	가변 경쇄
CDR1	SYGMH (서열 번호:3)	RASQSISSYLN (서열 번호:6)
CDR2	VIWFDGTTKYYTDSVKG (서열 번호:4)	AASSLQS (서열 번호:7)
CDR3	DRGIGARRGPYYMDV (서열 번호:5)	QQSYSTPLT (서열 번호:8)

항체 BIIB037 이외에, 본 발명은 표 1의 V_H 영역 및 표 2의 V_L 영역을 포함하는 항체와 같은 다른 항체의 사용을 고려한다. 본 발명에 사용하기 위해 고려된 다른 항체는 표 3의 가변 중쇄 CDR 및 가변 경쇄 CDR을 포함하는 항체를 포함한다.

본 발명에 사용되는 항체 BIIB037 및 다른 항체는 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 적합한 차이나이즈 햄스터 난소 세포주에서 발현된다.

본 발명에 따르는 치료에 대한 환자의 반응은 일반적으로 용량 의존적이다. 본 발명의 다른 구현예는 단클론성 항체의 적어도 하나의 용량을 AD 환자를 치료하기 위해 필요한 최소 치료량 미만의 양으로 환자에게 투여함을 포함한다. 이는 AD 환자를 치료하기 위해 필요한 최소 치료량과 거의 동일한 양으로 환자에게 투여되는 적어도 하나의 용량이 이어진다. 그리고, 적어도 하나의 용량은 AD 환자를 치료하기 위해 필요한 최소 치료량 이상이지만 최대 허용량 미만인 유효량으로 환자에게 투여된다. 바람직한 구현예에서, 뇌 아밀로이드 부하가 감소된다. 추가의 바람직한 구현예에서, ARIA에 대한 환자의 취약성이 감소된다.

치료적 유효량은 알츠하이머 질환과 관련된 증상 또는 상태를 완화시키기에 충분한 항체의 양을 의미한다. 단클론성 항체의 치료적 효능 및 독성은 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 이상적으로, 단클론성 항체는 알츠하이머 질환의 경우에 정상적인 행동 및/또는 인지 특성을 회복시키거나, 환자에서 AD의 진행을 적어도 지연시키거나 예방하기에 충분한 양으로 사용된다.

Tg2576 마우스에서, 단클론성 항체 BIIB037 (0.3 mg/kg 내지 30mg/kg)의 만성 투여 후 대뇌 아밀로이드의 용량 의존적 감소가 관찰되었다. 상당한 아밀로이드 감소는 이 동물 모델에서 항체 BIIB037의 최소 치료적 용량으로서 간주되는 3 mg/kg에서 관찰되었다.

단클론성 항체의 유효량은 알츠하이머 질환의 치료에서 임상적으로 유의한 반응을 생성하는 항체의 양이다. 한 달에 약 1 내지 30mg/kg의 유효량이 사용될 수 있다. 항체 BIIB037의 효능은 안전성과 일치하여 환자의 체중의 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg 유효량에서 정제기에 달할 수 있다. 환자 체중의 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 유효량이 고려된다. 바람직한 유효량은 환자 체중의 약 3 mg/kg, 약 6 mg/kg 및 10 mg/kg이다.

단클론성 항체의 최대 허용량은 안전성과 일치하여 알츠하이머 질환의 치료에서 임상적으로 유의한 반응을 생성하는 항체의 양이다. 본 발명의 방법에 따라서 환자를 치료하는데 있어서 주요 안전 관심사는 ARIA, 특히 ARIA-

E 또는 ARIA-H의 발생이다. 이러한 결과를 달성하는 것과 일관되게, 약 60mg/kg 이상의 용량은 피해야 한다. 본 발명의 방법은 AD 환자를 치료하는데 이전에 공지된 프로토콜을 사용하여 실행 가능했던 것보다 더 많은 용량의 항체 BIIB037을 사용할 수 있게 한다.

[0065] 용량 조정이 치료 프로토콜 동안 수행될 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 안전성 또는 효능의 이유로, 용량은 AD에 대한 단클론성 항체의 효과가 향상될 수 있도록 증가시킬 수 있거나, 용량은 ARIA 비율 및 중증도가 완화될 수 있도록 감소시킬 수 있다. 용량이 소실되는 경우, 환자는 바람직하게는 소실된 용량을 수용하고, 이후 기재된 레지멘에 따라 계속함으로써 투여를 재개해야 한다.

[0066] 단클론성 항체는 바람직하게는 식염수로 희석 후 정맥내 주입에 의해 환자에게 투여된다. 이 투여 방식을 사용할 경우, 본 발명의 적정 레지멘에서 각 주입 단계는 전형적으로 약 1시간 소요될 것이다.

[0067] 본원의 용량 범위 및 다른 수치는 환자의 알츠하이머 질환의 치료에 의해 지시된 수치적으로 기재된 양과 동일한 효과를 갖는 양 및 본 발명의 방법으로 치료되지 않은 개인과 비교할 경우 ARIA에 대한 환자의 발생률 또는 취약성의 감소를 포함한다. 적어도, 각 수치 파라미터는 일반적인 반응률 기술을 적용하여 유효 자릿수에 비추어 해석되어야 한다. 또한, 임의의 수치는 본래 이의 측정의 표준 편차로부터 특정 오차를 포함하고, 이러한 값은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0068] 적정(순차적 투여)

[0069] BIIB037 항체로 처리된 AD 환자에서 ARIA의 발생은 용량 의존적이라는 것이 관찰되었다. ARIA는 세 번째 및 다섯 번째 용량 후, 항체 1 mg/kg 및 3 mg/kg를 투여받은 환자에서 관찰되었다. 6 mg/kg 및 10mg/kg 체중의 용량에서, ARIA는 두 번째 용량 후 관찰되었다. 본 발명의 방법은 ARIA의 발생률을 감소시키기 위해 선택된 치료 레지멘을 포함한다.

[0070] 더욱 특히, 본 발명에 따르는 알츠하이머 질환(AD)의 치료 방법에서, 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체는 일정 기간 동안 인간 환자에게 증가하는 양으로 투여된다. 항체를 환자에게 순차적으로 투여하는 이 절차는, 특정 종점에 의해 입증된 바와 같이 절차의 완료까지 조심스럽게 측정된 양으로 공지된 농도의 표준화 약제를 투여함을 포함하기 때문에, 본원에서 "적정"으로서 칭명된다. 본 발명에서, 종점은 환자에서의 알츠하이머 질환에 대한 치료 효과 및 치료된 환자 집단에서 ARIA, 특히 ARIA-E 또는 ARIA-H의 발생률을 감소시키는 데 있어서의 치료 효과를 포함한다.

[0071] 본 발명의 적정 레지멘의 이점 중의 하나는 AD 환자, 특히 아포리포단백질 E4(ApoE4) 담체에게 보다 높은 용량의 단클론성 항체를 고정 용량 레지멘으로 관찰된 동일한 정도의 ARIA를 유발하지 않고 투여하는 것을 가능하게 한다는 것이다. 임의의 특정 메커니즘에 제한되는 것을 의도하지 않고, 적정이 보다 낮은 초기 아밀로이드 제거 및 전반적인 치료 동안 더 느린 제거를 초래한다고 믿어진다.

[0072] 단클론성 항체의 적정은 다수 용량으로 수행된다. 예를 들어, 항체의 2회 용량은 환자에게 용량당 최소 치료량 미만의 양으로 투여될 수 있고, 이어서 용량당 최소 치료량과 거의 동일한 양으로 항체의 4회 용량이 투여될 수 있다. 이어서, 이 레지멘은 용량당 환자에서 AD의 허용 가능한 변화가 존재할 때까지 최소 치료량 이상이지만 최대 허용량 미만인 양으로 다수 용량이 이어질 수 있다. 예를 들어, 용량은 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여될 수 있다(총 14회 용량). 진행은 주기적인 평가로 모니터링할 수 있다.

[0073] 프로토콜 (1)로 지정된 본 발명에 따르는 특히 바람직한 프로토콜은 다음을 포함한다:

[0074] (A) 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

[0075] (B) 단계 (A) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

[0076] (C) 단계 (B) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

[0077] (D) 단계 (C) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

[0078] (E) 단계 (D) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

[0079] (F) 단계 (E) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

[0080] (G) 단계 (F) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및

- [0081] (H) 단계 (G) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0082] 환언하면, 프로토콜 (1)은 제조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여한 후, 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 제2 용량 후 4주 간격으로, 항체의 용량 3, 4, 5 및 6이 환자에게 3 mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 이어서, 용량 6의 투여 후 4주 간격으로, 항체의 용량 7 및 8이 환자에게 6 mg/kg 체중의 양으로 투여된다.
- [0083] 프로토콜 (1)은 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함할 수 있고, 이후 약 4주마다 임의로 투여를 계속하여 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)에 대한 환자의 감소된 취약성으로 AD를 치료할 수 있다. 환언하면, 용량 8의 투여 4주 후에 용량 9 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 6 mg/kg 체중의 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 6 mg/kg 체중의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 환언하면, 일부 구현예에서, 상기 방법은 용량 8 이후 4주 간격으로 용량 9 내지 20을 6 mg/kg 체중의 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량 8 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 6 mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 6 mg/kg 체중으로 최종 용량 후 12주 간격으로 환자에게 투여된 항체의 양은 3 mg/kg 체중이다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제52주 후 12주(즉, 용량 14 이후 12주)에 환자에게 최초로 투여되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제76주 후 12주(즉, 용량 20 후 12주)에 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 6 mg/kg 체중으로 최종 용량 후 4주 간격으로 환자에게 투여된 항체의 양은 1 mg/kg 체중이다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제52주 후 4주(즉, 용량 14 후 4주)에 최초로 환자에게 투여되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 환자에게 최초로 투여된다.
- [0084] 프로토콜 (1)은, ApoE 유전자형으로 측정 시, ApoE4 담체 또는 ApoE4 비-담체로서 지정된 환자로 채용될 수 있다. 프로토콜 (1)의 임의의 대안적 구현예에서, 항체는 하기를 포함할 수 있다: 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL), 여기서 상기 VH는 아미노산 서열 서열 번호: 3을 갖는 제1 상보성 결정 영역 (VHCDR1), 아미노산 서열 서열 번호: 4를 갖는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 5를 갖는 VHCDR3을 포함하고, 그리고 상기 VL은 아미노산 서열 서열 번호: 6을 갖는 VLCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 7을 갖는 VLCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 8을 갖는 VLCDR3. 프로토콜 (1)의 바람직한 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다. 프로토콜 (1)의 특히 바람직한 구현예에서, VH는 서열 번호: 1을 포함하고, 그리고 VL은 서열 번호: 2를 포함한다.
- [0085] 프로토콜 (2)로 지정된 본 발명에 따르는 특히 바람직한 프로토콜은 다음을 포함한다:
- [0086] (A) 제조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0087] (B) 단계 (A) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0088] (C) 단계 (B) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0089] (D) 단계 (C) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0090] (E) 단계 (D) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0091] (F) 단계 (E) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0092] (G) 단계 (F) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 10 mg/kg 환자의 체중의 양으로 투여하는 단계.
- [0093] 환언하면, 프로토콜 (2)은 제조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여한 후, 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 제2 용량 후 4주 간격으로, 항체 용량 3 및 4가 환자에게 3 mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 용량 4의 투여 후 4주 간격으로, 항체의 용량 5 및 6이 환자에게 6 mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 이어서, 용량 6의 투여 후 4주 간격으로, 항체의 용량 7이 환자에게 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여된다.
- [0094] 프로토콜 (2)은 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함할 수 있고, 이후 약 4주마다 임의로 투여를 계속하여 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)에 대한 환자의 감소된 취약성으로 AD를 치료할 수 있다. 환언하면, 용량 7의 투여 4주 후에 용량 8 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 체중의 10 mg/kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 환언하면, 일부 구현예에서, 상기 방법은 용량 7 이후 4주 간격으로 용량 8 내지 20을 체중의 10 mg/kg

의 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량 7 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 체중의 10 mg/kg에서의 최종 용량 후, 항체의 양은 체중의 3 mg/kg으로 감소하고, 그리고 12주 간격으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제52주 후 12주(즉, 용량 14 이후 12주)에 환자에게 최초로 투여되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제76주 후 12주(즉, 용량 20 후 12주)에 환자에게 초기 투여된다. 일부 구현예에서, 체중의 10 mg/kg으로 최종 용량 후 4주로, 환자에게 투여된 항체의 양은 매 4주 마다 체중의 1 mg/kg까지 감소한다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 12주)에 개시되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 개시된다.

[0095] 프로토콜 (2)는 특히 ApoE4 비-담체의 치료에 대해 적합하다. 프로토콜 (2)의 임의의 대안적 구현예에서, 항체는 하기를 포함할 수 있다: 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL), 여기서 상기 VH는 아미노산 서열 서열 번호: 3을 갖는 제1 상보성 결정 영역 (VHCDR1), 아미노산 서열 서열 번호: 4를 갖는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 5를 갖는 VHCDR3을 포함하고, 그리고 상기 VL은 아미노산 서열 서열 번호: 6을 갖는 VLCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 7을 갖는 VLCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 8을 갖는 VLCDR3. 프로토콜 (2)의 바람직한 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다. 프로토콜 (2)의 특히 바람직한 구현예에서, VH는 서열 번호: 1을 포함하고, 그리고 VL은 서열 번호: 2를 포함한다.

[0096] 본 발명은 ApoE4 담체의 치료에 대한, 프로토콜 (3)으로 지정된, 또 다른 특히 바람직한 프로토콜을 제공한다. 본 발명에 따른 이러한 구현예는 하기를 포함한다:

[0097] (A) 제조함 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;

[0098] (B) 단계 (A) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및

[0099] (C) 단계 (B) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.

[0100] 환언하면, 프로토콜 (3)은 제조함 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg 양으로 투여함을 포함한다. 제1 용량의 투여로부터 4주 후, 항체의 제2 용량이 환자에게 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여된다. 그리고 이어서, 제2 용량의 투여로부터 4주 후, 항체의 용량 3이 환자에게 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여된다.

[0101] 프로토콜 (3)은 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함할 수 있고, 이후 약 4주마다 임의로 투여를 계속하여 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)에 대한 환자의 감소된 취약성으로 AD를 치료할 수 있다. 환언하면, 용량 3의 투여 4주 후에 용량 4 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 체중의 3 mg/kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 환언하면, 일부 구현예에서, 상기 방법은 용량 3 이후 4주 간격으로 용량 4 내지 20을 3 mg/kg 몸체(body)의 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량 3 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 처방된 기간 후, 환자에게 투여된 항체의 양은 매 12주 마다 체중의 3 mg/kg까지 감소할 수 있다. 일부 구현예에서, 12주 투여 간격은 제52주 이후 개시되고(즉, 용량 14 후); 다른 구현예에서, 12주 투여 간격은 제76주 후 개시된다(즉, 용량 20 후). 일부 구현예에서, 처방된 기간 후, 환자에게 투여된 항체의 양은 매 4주 마다 체중의 1 mg/kg까지 감소할 수 있다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 4주)에 개시되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 개시된다.

[0102] 프로토콜 (3)은 ApoE4 유전자형으로 측정 시 ApoE4 담체와 함께 사용될 수 있다. 프로토콜 (3)의 임의의 대안적 구현예에서, 항체는 하기를 포함할 수 있다: 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL), 여기서 상기 VH는 아미노산 서열 서열 번호: 3을 갖는 제1 상보성 결정 영역 (VHCDR1), 아미노산 서열 서열 번호: 4를 갖는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 5를 갖는 VHCDR3을 포함하고, 그리고 상기 VL은 아미노산 서열 서열 번호: 6을 갖는 VLCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 7을 갖는 VLCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 8을 갖는 VLCDR3. 프로토콜 (3)의 바람직한 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다. 프로토콜 (3)의 특히 바람직한 구현예에서, VH는 서열 번호: 1을 포함하고, 그리고 VL은 서열 번호: 2를 포함한다.

[0103] 프로토콜 (4)로 지정된 본 발명에 따르는 특히 바람직한 또 다른 프로토콜은 다음을 포함한다:

[0104] (A) 제조함 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는

단계;

- [0105] (B) 단계 (A) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0106] (C) 단계 (B) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0107] (D) 단계 (C) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0108] (E) 단계 (D) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0109] 환언하면, 프로토콜 (4)은 제조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여한 후, 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하며, 제2 용량 후 4주 간격으로, 항체의 용량 3 및 4가 환자에게 3 mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 그리고 이어서, 용량 4의 투여로부터 4주 후, 항체의 용량 5가 환자에게 6 mg/kg 체중의 양으로 투여된다.
- [0110] 프로토콜 (4)은 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함할 수 있고, 이후 약 4주마다 임의로 투여를 계속하여 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)에 대한 환자의 감소된 취약성으로 AD를 치료할 수 있으며, 환언하면, 용량 5의 투여로부터 4주 후, 용량 6-14가 4주 간격으로 6 mg/kg 체중의 양으로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 체중의 6 mg/kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 환언하면, 일부 구현예에서, 상기 방법은 용량 5 이후 4주 간격으로 용량 6 내지 20을 6 mg/kg 체중의 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량 5 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 체중의 6 mg/kg으로 최종 용량 후, 환자에게 투여된 항체의 양은 매 12주 마다 체중의 3 mg/kg까지 감소한다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제제52주 후 12주(즉, 용량 14 이후 12주)에 환자에게 최초로 투여되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제제76주 후 12주(즉, 용량 20 후 12주)에 환자에게 초기 투여된다. 일부 구현예에서, 체중의 10 mg/kg으로 최종 용량 후, 환자에게 투여된 항체의 양은 매 4주 마다 체중의 1 mg/kg까지 감소한다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제제52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 4주)에 개시되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제제76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 개시된다.
- [0111] 프로토콜 (4)의 임의의 구현예에서, 항체는 하기를 포함할 수 있다: 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL), 여기서 상기 VH는 아미노산 서열 서열 번호: 3을 갖는 제1 상보성 결정 영역 (VHCDR1), 아미노산 서열 서열 번호: 4를 갖는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 5를 갖는 VHCDR3을 포함하고, 그리고 상기 VL은 아미노산 서열 서열 번호: 6을 갖는 VLCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 7을 갖는 VLCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 8을 갖는 VLCDR3. 프로토콜 (4)의 바람직한 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다. 프로토콜 (4)의 특히 바람직한 구현예에서, VH는 서열 번호: 1을 포함하고, 그리고 VL은 서열 번호: 2를 포함한다.
- [0112] 프로토콜 (5)로 지정된 본 발명에 따르는 특히 바람직한 추가의 또 다른 프로토콜은 다음을 포함한다:
- [0113] (A) 제조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0114] (B) 단계 (A) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0115] (C) 단계 (B) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0116] (D) 단계 (C) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0117] (E) 단계 (D) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0118] (F) 단계 (E) 4주 후에, 항체를 환자에게 환자 체중의 3 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0119] (G) 단계 (F) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0120] (H) 단계 (G) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하고,
- [0121] (I) 단계 (H) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0122] (J) 단계 (I) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0123] (K) 단계 (J) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 환자 체중의 6 mg/kg의 양으로 투여하는 단계; 및

- [0124] (L) 단계 (K) 후 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 10 mg/kg 환자의 체중의 양으로 투여하는 단계.
- [0125] 환언하면, 프로토콜 5는 재조합 완전 인간 항-아밀로이드 베타 단클론성 항체의 제1 용량을 환자에게 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여한 후, 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 환자 체중의 1 mg/kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 제2 용량 후 4주 간격으로, 항체 용량 3, 4, 5, 및 6이 환자에게 3 mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 용량 6의 투여 후 4주 간격으로, 용량 7, 8, 9, 10, 및 11이 환자에게 6 mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 그리고 이어서, 용량 11의 투여로부터 4주 후, 항체의 용량 12가 환자에게 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여된다.
- [0126] 프로토콜 (5)는 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함할 수 있고, 이후 약 4주마다 임의로 투여를 계속하여 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)에 대한 환자의 감소된 취약성으로 AD를 치료할 수 있다. 환언하면, 용량 12의 투여 4주 후에 용량 13 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 체중의 10 mg/kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 환언하면, 일부 구현예에서, 상기 방법은 용량 12 이후 4주 간격으로 용량 13 내지 20을 6 mg/kg 체중의 양으로 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 용량 12 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 체중의 10 mg/kg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 체중의 10 mg/kg으로 최종 용량 후, 환자에게 투여된 항체의 양은 매 12주 마다 체중의 3 mg/kg까지 감소한다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제52주 후 12주(즉, 용량 14 이후 12주)에 환자에게 최초로 투여되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제제76주 후 12주(즉, 용량 20 후 12주)에 환자에게 초기 투여된다. 일부 구현예에서, 체중의 10 mg/kg으로 최종 용량 후, 환자에게 투여된 항체의 양은 매 4주 마다 체중의 1 mg/kg까지 감소한다. 일부 구현예에서, 이 감소된 용량은 제제52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 4주)에 개시되고; 다른 구현예에서, 이 감소된 용량은 제제76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 개시된다.
- [0127] 프로토콜 (5)의 임의의 구현예에서, 항체는 하기를 포함할 수 있다: 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL), 여기서 상기 VH는 아미노산 서열 서열 번호: 3을 갖는 제1 상보성 결정 영역 (VHCDR1), 아미노산 서열 서열 번호: 4를 갖는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 5를 갖는 VHCDR3을 포함하고, 그리고 상기 VL은 아미노산 서열 서열 번호: 6을 갖는 VLCDR1, 아미노산 서열 서열 번호: 7을 갖는 VLCDR2, 및 아미노산 서열 서열 번호: 8을 갖는 VLCDR3. 프로토콜 (5)의 바람직한 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다. 프로토콜 (5)의 특히 바람직한 구현예에서, VH는 서열 번호: 1을 포함하고, 그리고 VL은 서열 번호: 2를 포함한다.
- [0128] ApoE4 담체 및 비담체에 대한 예시적 투여 계획은 실시예 8의 표 10 및 도 10에 기재되어 있다.
- [0129] 이러한 특히 바람직한 프로토콜은 안전성 요건에 따라 효능을 최적화한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 혈관성 부종(VE)에 대한 환자의 취약성이 감소되거나, 뇌 미세출혈(mH)에 대한 환자의 취약성이 감소되거나, VE 및 mH가 모두 환자에서 감소된다.
- [0130] 이들 바람직한 프로토콜의 변형도 또한 가능하다. 용량 사이에 주기적 간격으로 환자 체중의 1 mg/kg의 다수 용량에 이어, 용량 사이에 주기적 간격으로 3 mg/kg의 다수 용량이 이어지는 투여 계획이 사용될 수 있다. 예를 들어, 투여 계획은 용량 사이에 4주 간격으로 환자 체중의 1 mg/kg의 2회 용량에 이어, 용량 사이에 4주 간격으로 3 mg/kg의 4회 용량을 포함한다. 이 투여 계획의 또 다른 예는 용량 사이에 4주 간격으로 환자 체중의 1 mg/kg의 2회 용량에 이어, 치료가 종결될 때까지 용량 사이에 4주 간격으로 3 mg/kg의 다수 용량을 포함한다. 이 투여 계획의 또 다른 예는 용량 사이에 4주 간격으로 환자 체중의 1 mg/kg의 4회 용량에 이어, 치료가 종결될 때까지 용량 사이에 4주 간격으로 3 mg/kg의 다수 용량을 포함한다. ARIA가 일반적으로 용량 2와 5 사이에 발생함을 감안하여, 이 단축 프로토콜은 안전성의 추가의 여유를 제공할 수 있다. 이 사례에서, 환자를 6 mg/kg으로 계속 적정할 필요는 없고, 오히려 용량의 상승은 약 환자 체중의 3 mg/kg에서 중단될 수 있다.
- [0131] 이들 바람직한 프로토콜의 또 다른 변형은 용량 사이의 주기적 간격으로 환자 체중의 1 mg/kg의 다수 용량에 이어, 용량 사이의 주기적 간격으로 3 mg/kg의 다수 용량이 사용될 수 있고, 최종적으로 치료가 종료될 때까지 용량 사이의 주기적 간격으로 환자 체중의 6 mg/kg의 다수 용량의 투여 계획을 포함한다. 이 투여 계획의 예는 용량 사이에 4주 간격으로 환자 체중의 1 mg/kg의 2회 용량에 이어, 용량 사이에 4주 간격으로 3 mg/kg의 4회 용량이 사용될 수 있고, 최종적으로 치료가 종료될 때까지 환자 체중의 6 mg/kg의 다수 용량을 포함한다.
- [0132] 본 발명의 추가의 구현예에서, 환자에게 단클론성 항체의 적정은, 환자가 적정 단계 없이 적절한 반응을 나타내는 경우 생략될 수 있다. 이 경우에, ApoE4 담체는 1 mg/kg 또는 환자 체중의 3 mg/kg의 단클론성 항체의 용량으로 투여될 수 있고, ApoE4 비담체는 3 mg/kg 또는 6 mg/kg 또는 환자 체중의 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 총 14회 용량이 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여될 수 있고, 이후에 임의로 약 4주 마다 계속 투여

하여 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)에 대한 환자의 감소된 취약성으로 AD를 치료할 수 있다.

[0133] 조성물

[0134] 항체 BIIB037은 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 발명에 사용된 약제학적 조성물은 당해 분야에 익히 공지된 방법에 따라서 제형화될 수 있다(참조: 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) by the University of Sciences in Philadelphia, ISBN 683-306472). 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 담체의 예는 당해 분야에 익히 공지되어 있고, 인산염 완충된 식염수 용액, 물, 에멀전, 예를 들어, 오일/물 에멀전, 다양한 형태의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한다.

[0135] 또한, 약제학적 조성물은 추가의 제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 알츠하이머 질환의 치료에 사용하기 위해, 추가의 제제는 소형 유기 분자, 다른 항-베타 항체, 항-타우 항체 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0136] 조성물의 투여는 상이한 방식으로, 예를 들어, 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 국소 또는 피내 투여로 수행될 수 있다.

[0137] AD 증상의 측정 및 감소

[0138] 알츠하이머 질환의 위험, 존재, 중증도 및 진행의 측정은 시간 경과에 따른 임상 진단; 환자의 전반적인 기능 수준의 평가; 일상 생활 능력 또는 행동 장애의 평가; 뇌 구조의 체적 분석; 뇌 중 이상 단백질의 병리학적 침착물(예: PET 베타-아밀로이드 이미지화) 또는 체액 중 생화학적 변수(예: 타우 단백질 또는 A 베타 펩티드)의 생체내 측정; 및 질환의 자연 경과/과거력과의 비교로 결정될 수 있다.

[0139] 환자의 알츠하이머 질환의 단계를 결정하는데 다음 임상 평가가 사용될 수 있다: CDR, FCSRT, 신경정신적 재고 조사-설문지(NPI-Q), 및 Rey Auditory Verbal Learning Test (RA VLT) Immediate and Delayed Recall, Wechsler Memory Scale (WMS) Verbal Pair Associate Learning Test Immediate and Delayed Recall, Delis-Kaplan Executive Function System Verbal Fluency Conditions 1 and 2, and the Wechsler Adult Intelligence Scale Fourth Edition Symbol Search and Coding Subsets를 포함하는 신경심리학적 테스트 배터리; 및 인지 약물 연구 전산화 테스트 배터리.

[0140] 바람직한 진단 레지멘은 임상 치매 등급(CDR) 스케일, 신경심리학적 테스트 배터리, 인지 약물 연구 전산화 테스트 배터리, 자유 및 단서 선택적 기억 테스트(FCSRT), 최소 정신 상태 검사(MMSE), 콜롬비아 자살 심각도 등급 스케일(C-SSRS), 및 신경정신적 재고 조사-설문지(NPI-Q)에 대한 기준으로부터의 변화를 결정하는 단계를 포함한다.

[0141] 바이오마커는 AD를 정의하고 이의 스펙트럼에 따라 질환의 단계화에 필수적인 것으로 나타났다. 바이오마커 표현형은 아밀로이드 플라크, 신경원섬유 엉킴, 염증 및 신경퇴행과 같은 신경병리학 표현형과 임상 표현형 사이의 겹을 메울 수 있다. AD의 바이오마커는 ApoE 아이소타입, CSF A β 42, 아밀로이드 PET, CSF 타우, 및 해마 체적(HCV) MRI를 포함한다.

[0142] 뇌의 특정 영역에서의 아밀로이드 플라크 부담은 18F-AV-45 PET에 의해 측정될 수 있다. 18F-AV-45는 아비드 라디오파마슈티칼스(Avid Radiopharmaceuticals)(Philadelphia, Pennsylvania)에 의해 개발된 아밀로이드 리간드이다. 이는 높은 친화도(K_d = 3.1nM)로 원섬유 A β 에 결합한다. 18F-AV-45 PET 이미지화에 의한 결과는, AD 환자가 아밀로이드 침착이 높을 것으로 예상되는 대뇌 피질 영역에서 추적자의 선택적인 보유를 갖는다는 것을 나타낸 반면, 건강한 대조군은 단지 최소한의 대뇌 피질 추적자 보유로 이들 영역으로부터 급속한 위시아웃을 나타냈다. AD와 연령 일치 대조군 대상체 사이에서 18F-AV-45의 평균 섭취량의 유의한 차이가 관찰되었다. 18F-AV-45 PET 이미지화의 검사-재검 편차는 AD 환자 및 인지적으로 건강한 대조군 모두에서 낮다(5% 미만). 18F-AV-45 PET 이미지의 시각적인 해석과 대뇌 피질 섭취량의 평균 정량적 추정치는 면역조직화학 및 은 염색 신경 플라크 스코어에 의해 측정된 부검에서의 아밀로이드 병리의 존재 및 양과 상관관계가 있다[참조: Clark et al. 2011].

[0143] 18F-AV-45의 방사선 선량 측정은 전형적인 PET 리간드의 범위 내에 있다. 평균 인간의 전신 유효 선량은 0.019mSv/MBq인 것으로 추정된다. 주사당 370MBq의 선량이 또한 우수한 이미지화 결과를 산출하는 것으로 나타났다.

[0144] AD 환자는 인지 기능의 점진적인 손상과 관련된 국소 글루코스 대사의 FDG PET 측정에서 특징적인 감소를 갖는다[Landau 2011; Mielke 1994]. 글루코스 대사 장애의 진행을 중단하는 BIIB037의 효과는 FDG PET 측정을 사용

하여 주기적으로 평가할 수 있다. FDG의 방사선 선량 측정은 전형적인 PET 리간드의 범위 내에 있다. 평균 인간의 전신 유효 선량은 0.019mSv/MBq인 것으로 추정된다. 표준 FDG 이미지화 프로토콜은 주사당 185MBq의 선량을 사용한다. 본 발명에서, 환자는 전형적으로 각 스캔마다 최대 185MBq를 수신할 수 있다.

- [0145] CSF 중의 A β 1-42 및 T-타우 또는 P-타우 수준의 측정은 AD의 예측 바이오마커로서 허용되고 있다. 증거는 타우 응집 병리학이 병인에서 매우 초기 사례임을 시사한다(참조: Duyckaerts (2011) Lancet Neurol. 10, 774-775, and Braak et al., (2013), Acta Neuropath., 126:631-41).
- [0146] 알츠하이머 질환 관련 바이오마커도 또한 사용될 수 있다. 이들은 혈액 중의 피로글루타메이트-A β , A β 40 및 A β 42, 및 CSF 중의 총 타우, 포스포-타우, 피로글루타메이트-A β A β 40 및 A β 42를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0147] 형태측정 MRI 방법도 또한 AD의 평가를 도울 수 있다. 이들은 전뇌 용적, 해마 용적, 심실 용적 및 대뇌 피질 회백질 용적을 포함한다. ASL-MRI에 의해 측정된 대뇌 피질 혈류 및 tf-fMRI에 의해 측정된 기능적 연결성은 평가 프로토콜에 포함될 수 있다.
- [0148] 본 발명에 따라 알츠하이머 질환 환자를 치료하기 위한 항체 BIIB037의 사용은 기준 측정에 대한 하나 이상의 이들 파라미터의 개선을 초래하거나 하나의 단계로부터 다음 단계로 AD의 진행을 적어도 예방하거나 느리게 한다.
- [0149] ARIA의 측정 및 감소
- [0150] 알츠하이머 질환 환자는 일반적으로 용량 의존 방식으로 단클론성 항체에 반응한다. 따라서, 최대 효과를 위해 고용량을 사용하는 것이 유리하다. 그러나, ARIA의 발생률 또는 비율은 항체의 용량이 증가될 경우 특정 환자 집단에서 증가할 수 있다. 본 발명은 알츠하이머 질환 치료를 받은 취약성 환자, 특히 고용량의 단클론성 항체를 투여받은 환자 뿐만 아니라 ApoE4 담체에서 ARIA의 발생률을 감소시키도록 한다. 특히, 본 발명은 아밀로이드 관련 이미지화 이상-부종(ARIA-E)의 발생률을 감소시키거나 아밀로이드 관련 이미지화 이상-출혈 또는 혈철증(ARIA-H)의 발생률을 감소시키거나, ARIA-E 및 ARIA-H 둘 다를 감소시키도록 한다.
- [0151] 부종(ARIA-E) 및 미세출혈 또는 혈철증(ARIA-H)을 포함하는 아밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA)은 MRI(즉, 유체 감쇠 반전 회복(ARIA-E의 경우 FLAIR/T2 및 ARIA-H의 경우 T2*/구배 에코)에 의해 용이하게 검출 가능하다 [Sperling 2012]. ARIA-H[Sperling 2011]를 검출하는데 있어서 T2*/구배 에코보다 잠재적으로 더 취약성인 MRI 기술인 취약성 가중 이미지화(SWI)도 또한 사용될 수 있다.
- [0152] 혈관성 부종의 징후는 일반적으로 백질에 한정되고 흔히 대뇌 회전 팽윤과 관련된 T2 가중된 FLAIR 서열 상의 초강력성 신호를 포함한다. 존재하는 경우, 혈관성 부종의 증상은 두통, 인지 기능 악화, 의식 변화, 발작, 불안정 및 구토를 포함한다.
- [0153] 치료 동안 임의의 시점에 임상 증상을 갖는 않는 경증 ARIA-E가 발병한 환자는 현재 용량으로 계속할 수 있다. MRI는 ARIA-E가 해결될 때까지 약 4주 마다 입수할 수 있다. ARIA-E가 해결될 때까지 MMSE를 주기적으로 환자에게 투여해야 한다.
- [0154] 임의의 시점에 임상 증상이 없는 중등도 또는 중증의 ARIA-E가 발병한 환자의 치료는 일시 중지해야 한다. 약 4주 마다 입수된 반복 추적 MRI 상에서 ARIA-E가 해결되고, 대상체가 무증상이면, 환자는 다음으로 낮은 용량 수준으로 치료를 재개할 수 있다. 환자는 투여를 재개하기 전에 ARIA-E가 해결될 때까지 MMSE를 주기적으로 투여 받아야 한다.
- [0155] 임의의 시점에 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상을 동반한 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발병한 환자는 영구적으로 치료를 중단해야 한다.
- [0156] ARIA-H는 MRI에 의해 모니터링할 수 있고, 임상 상관관계가 없는(즉, 환자는 무증상성이다) 이미지화 소견인 것으로 간주된다[Sperling 2011]. 구체적으로, 출혈은 구배 에코, T1-가중된, T2-가중된, 그리고 FLAIR의 MRI 서열을 사용하여 검출가능하다. 미세출혈은 일반적으로 무증상성인 반면, 거대출혈은 전형적으로 영향을 받는 뇌 영역을 반영하는 초점 징후 및 증상 뿐만 아니라 혈관성 부종을 위한 것들을 포함하는 비특이적 증상을 갖는다. MRI 획득 빈도는 안전성 모니터링 요구에 의해 결정된다.
- [0157] 치료 동안 임의의 시점에 무증상성 ARIA-H(<4 건의 미세출혈)이 발병된 환자는 현재 용량으로 치료를 계속할 수 있다. 반복 MRI는 안정한 것으로 간주될 때까지 약 2주 간격으로 입수해야 한다. 대상체는 ARIA-H가 안정한 것

으로 간주될 때까지 주기적으로 MMSE가 투여되어야 한다.

- [0158] 경증 임상 증상을 동반한 ARIA-H(<4 건의 미세출혈)가 발병된 환자 또는 무증상성이거나 경증 임상 증상을 갖는 단일 사건 혈철증(또한 표재성 철침착증으로서 칭명됨) 대상체의 치료는 일시 중단해야 한다. 반복 MRI는 안정한 것으로 간주될 때까지 약 2주 간격으로 입수해야 한다. ARIA-H(미세출혈/혈철증)가 안정한 것으로 간주되고, 임상 증상이 해결되면, 환자는 다음 낮은 용량 수준으로 치료를 재개할 수 있다. 환자는 ARIA-H/혈철증이 안정한 것으로 간주될 때까지 MMSE를 주기적으로 투여해야 한다.
- [0159] 임의의 시점에 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상을 동반한 ARIA-H (<4 건의 미세출혈), >4 건의 미세출혈, 임의의 사건 거대출혈 또는 >1 건의 혈철증이 발병된 대상체는 영구적으로 치료를 중단해야 한다.
- [0160] 실시예 1
- [0161] 생체내에서 BIIB037의 독성 연구
- [0162] Tg2576 마우스 및 시노몰루스 원숭이를 BIIB037 독성 평가를 위해 사용했다. 2종 중, Tg2576 마우스는 이들 마우스가 뇌 실질 및 혈관계에서 아밀로이드 플라크를 축적한다는 것을 고려하여 주요 약리학적 관련 종으로 간주된다.
- [0163] 마우스의 표준 조직병리학적 평가 이외에, 미세출혈을 정량화하기 위해 헤모시테린(헤모글로빈의 분해 생성물)의 펄스 염색(Perls staining)을 수행하였다. 미세출혈은 Tg2576 마우스[Kumar-Singh et al. 2005]를 포함하여 AD의 유전자 도입 마우스 모델에서 배경 소견[Winkler et al. 2001]으로 및 일부 항-A β 항체로 치료된 유전자 도입 마우스에서 약물 관련 소견[Pfeifer et al. 2002; Racke et al. 2005; Wilcock and Colton 2009] 둘 다를 관찰되었다.
- [0164] 실시예 2
- [0165] 생체내에서 BHB037의 단기간 연구
- [0166] 13주 연구에서, Tg2576 마우스는 10 또는 70mg/kg의 ch12F6A, 또는 500mg/kg의 ch12F6A 또는 BIIB037의 IV 용량을 매주 투여했다. 표준 조직병리학적 염색에 의해 평가된 바와 같이 최소 내지 경증 급성 출혈이 $\geq 70\text{mg/kg/}$ 주로 투여된 2마리 마우스에서 관찰되었다. 추가의 소견에는 대조군 동물과 비교하여 70mg/kg/주로 치료된 마우스에서 뇌막 혈관 염증의 발생률 및/또는 중증도 및 500mg/kg/주로 투여된 2마리 동물에서 혈전증의 발생의 약간의 증가가 포함된다. 6주 약물 비함유 회복 기간의 말기에, ch12F6A 및 BIIB037-처리된 마우스에서 관찰된 소견의 발생률 및 중증도는 연구 전반에 걸쳐 대조군에서 관찰된 범위 내였다.
- [0167] 뇌의 표준 조직병리학 이외에, 미세출혈의 존재는 펄스 염색에 의해 평가되었고; 13주 투여 후에 ch12F6A/BIIB037 및 대조군 처리된 그룹 사이에서 미세출혈의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
- [0168] 70mg/kg/주 이상에서 관찰된 뇌막 혈관 염증 및 급성 출혈의 증가된 발생률 및/또는 중증도는 10mg/kg/주의 최대 무독성량(no observed adverse effect level; NOAEL) 결정에 기여했다.
- [0169] 실시예 3
- [0170] 생체내에서 BIIB037의 장기간 연구
- [0171] 6개월 연구에서, Tg2576 마우스는 10 또는 40mg/kg의 ch12F6A, 또는 250mg/kg의 ch12F6A 또는 BIIB037의 IV 용량을 매주 투여했다. $\geq 40\text{mg/kg}$ 의 용량으로 묶인 불변 도메인을 포함하는 키메라 12F6A (ch12F6A)로 치료된 주요 및 조기 사망 동물의 뇌에서 뇌막/뇌 혈관 염증 및 혈관 비후의 조합된 발생률 및/또는 중증도의 약간의 증가 및 250mg/kg ch12F6A-처리 동물의 서브세트에서 미세 출혈 면적의 증가를 제외하고는 주요 및 회복 기간 동안 평가된 임의의 파라미터에 치료 관련 변화는 없었다.
- [0172] 매주 250mg/kg BIIB037의 정맥내 주사 투여를 받은 Tg2576 마우스에서 치료 관련 소견은 없었고, 뇌막/뇌 혈관 염증 및/또는 혈관 비후의 발생률 및/또는 중증도의 증가도 없었고, ch12F6A 또는 BIIB037을 투여받은 동물의 뇌에서 미세 출혈의 초점 수 및/또는 면적 퍼센트에서 통계적으로 유의한 차이도 없었다.
- [0173] 6주 회복 기간 후에, 혈관 염증 또는 비후의 발생률 및/또는 중증도는 치료군과 대조군 사이에 유사했다. 이러한 변화의 잠재적인 치료 관련 악화는 완전히 배제될 수 없지만, 뇌에서 혈관 염증, 비후 및 가능한 악성 미세 출혈은 치료에 대한 모호한 관계로서 간주되었고, 잠재적으로 질환 모델에만 내재된 연령 관련 퇴행성 변화로 인한 것으로 간주되었다. 결과적으로, NOAEL은 이 연구에서 250mg/kg/주이다.

- [0174] 4주 원숭이 연구에서 어떤 치료 관련 소견도 관찰되지 않았고, NOAEL은 300mg/kg/주였다.
- [0175] 요약하면, BIIB037에 대한 독성 평가는 부착된 Aβ에 대한 항체의 결합과 일치하는 독성 프로파일을 동정했다.
- [0176] 실시예 4
- [0177] 생체내에서 아밀로이드 베타의 감소
- [0178] Tg2576 마우스에서, 뇌 아밀로이드에서 용량 의존적 감소가 ch12F6A(0.3 mg/kg 내지 30mg/kg)의 만성 투여 후에 관찰되었다. 유의적인 아밀로이드 감소가 최소 유효 용량으로 간주되는 3 mg/kg에서 관찰되었고, 효능은 10mg/kg와 30mg/kg 사이의 정제기에 도달하는 것으로 나타났다. 13주 Tg2576 마우스 독성 연구(10mg/kg/주)로부터 수득된 최대 무독성량(NOAEL)은 안전성 여유 결정 목적을 위해 사용되었다.
- [0179] 1 및 3 mg/kg에서 인간의 BIIB037 평균 정상 상태 노출(AUC_{0-4wk} 로서 계산됨)은 13주 마우스 독성 연구에서 관찰된 비임상 NOAEL 용량 노출(AUC_{0-4wk} 로서 계산됨)의 약 1/12 및 1/4인 것으로 예측된다. 10mg/kg 용량 후 BIIB037 평균 정상 상태 노출은 NOAEL 용량 노출과 유사한 것으로 예측된다. 최고 용량 30mg/kg은 NOAEL 노출의 2 내지 3배 및 뇌막 혈관 염증의 중증도 및 뇌 출혈의 발생률에서 약간의 증가가 관찰된 70mg/kg 용량에서의 노출의 1/3인 평균 정상 상태 노출을 달성하는 것으로 예측된다.
- [0180] 실시예 5
- [0181] BIIB037에 의한 임상 경험
- [0182] 제1 임상 연구는 경증 내지 중등도 AD 대상체에서 BIIB037의 안전성, 내성 및 약물동태학(PK)의 단계 1, 무작위화, 맹검, 위약 조절된 단일 상승 용량(SAD) 연구이다. 53명의 대상체가 SAD 연구에 등록되었다.
- [0183] BIIB037의 개시 용량은 0.3 mg/kg이었고, 500mg/kg이 투여된 Tg2576 마우스에서 평균 노출($AUCTAU = 402000 \mu g \cdot hr/mL$)을 초과하지 않는 평균 노출(AUC_{inf})을 제공하는 것으로 예측된 용량인 60mg/kg으로 증가한다. 최대 30mg/kg의 용량(0.3, 1, 3, 10, 20 및 30mg/kg)이 일반적으로 충분히 허용된다.
- [0184] 증상성 아밀로이드 관련 이미지화 이상-부종(ARIA-E)의 두 가지 심각한 유해 사례(SAE) 및 무증상 ARIA-E의 하나의 유해 사례(AE)가 60mg/kg 코호트에서 보고되었다. 60mg/kg 코호트의 추가 등록은 연구 프로토콜당 종결되었다. AE로 인한 사망 또는 철회는 SAD 연구에서 보고되지 않았다. BIIB037의 혈청 노출은 30mg/kg까지의 용량으로 선형성을 입증했다.
- [0185] 실시예 6
- [0186] A. 인간 AD 대상체에서 BIIB037의 단계 1b 임상 연구
- [0187] 단계 1b 임상 시험을 수행했다. 시험은 전구증상 내지 경증 AD 대상체 및 양성 아밀로이드 스캔에서 BIIB037의 무작위화 맹검 위약 조절된 상승 용량 연구였다. 시험의 1차 종점은 안전성이었다. 2차 종점은 18F-AV-45 PET 이미지화에 의해 측정된 바와 같은 뇌 아밀로이드 플라크 함량에 대한 효과의 평가를 포함했다. 18F-AV-45 PET 신호의 기준선으로부터 변화는 특정 뇌 영역에서 평가했다. 탐색적 종점은 대상체에서 인지 능력을 평가했다. 대상체는 환자 체중에 따라 1, 3, 6 또는 10mg/kg의 BIB037, 또는 위약을 투여받았다.
- [0188] B. 사전 지정 중간 분석 #1
- [0189] 사전 지정 중간 분석 #1은 1, 3 및 10mg/kg 그룹 및 위약 그룹에 대한 26주 데이터를 제공했다.
- [0190] AD 대상체는 위약, 환자 체중의 1 mg/kg으로 BIIB037을 투여받은 그룹, 환자 체중의 3 mg/kg으로 BIIB037을 투여받은 그룹 및 환자 체중의 10 mg/kg으로 BIIB037을 투여받은 그룹인 4개 그룹에 무작위화했다. 각 그룹에 약 31명의 대상체가 있었다. 대상체의 평균 연령은 약 72세(평균)였다. Apo E4 담체는 각각 그룹의 63%, 61%, 66% 및 63%를 구성한다.
- [0191] 대상체에서 AD의 임상 단계를 평가했다. 전구증상 AD 대상체는 각각 그룹의 47%, 32%, 44% 및 41%를 구성한다. 경증 AD 대상체는 각각 그룹의 53%, 68%, 56% 및 59%를 구성한다.
- [0192] 정적 PET 획득 프로토콜이 사용되었다. 추적자를 각 대상체에게 주사하고, 단일 스캔을 수행했다. 추적자는 원섬유 Aβ 플라크를 표적화하는 PET 리간드인 AV45였다.
- [0193] 아밀로이드 PET 이미지화 프로토콜의 결과는 PET 이미지화에 사용된 β-아밀로이드 리간드의 섭취량의 척도이고

존재하는 β -아밀로이드의 양에 상응하는 표준 업데이트 값 비로서 표현되었다. 표준화된 섭취량 값 비는 기준 영역에 대한 표적 영역의 비를 취하여 PET 신호를 정상화한다. 표적 영역에서, 특이적 결합 및 결합 신호의 변화는 약리학의 치료 유도 조절을 반영한다. 기준 영역에서, 비특이적 결합은 치료 효과가 없음을 나타낸다.

- [0194] 아밀로이드의 용량 의존적 감소가 관찰되었다. 26주째에 3 mg/kg 및 10mg/kg에서 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었다. 효과는 대상체의 작은 서브세트에 기초하여 54주까지 계속되는 것으로 나타났다. 관찰된 효과에 대한 명백한 ApoE 변경은 없었다. 보다 큰 효과는 보다 높은 기준선 표준 업데이트 값 비를 갖는 대상체에서 관찰되었다.
- [0195] 치료의 안전성 및 내성을 평가하였다. 유해 사례는 일반적으로 경증 또는 중등도였다. 두통은 가장 흔한 유해 사례였고, 용량 의존적인 것으로 나타났다. 화학, 혈액학, 소변 검사, ECG 또는 바이탈 사인에서 유의한 변화는 없었다. 27명의 대상체가 ARIA-E 또는 ARIA-E/H를 나타냈다.
- [0196] 보다 높은 ARIA의 발생률은 보다 높은 BIIB037 용량 및 Apo E4 운반으로 관찰되었다. 동형접합성 및 이형접합성 E4-담체는 ARIA에 대한 유사한 위험이 있는 것으로 나타났다.
- [0197] ARIA-E의 발병은 일반적으로 치료 과정에서 초기에 발생된다. ARIA-E는 3 내지 5회 용량(18주 또는 10주) 후 1 및 3 mg/kg의 용량에서 발생되었다. 다섯 번째 용량 후, 어떤 사례도 검출되지 않았다. ARIA-E는 2회 용량(6주) 및 30주에 6 및 10mg/kg의 용량에서 발생되었다. 이미지화 소견은 일반적으로 4 내지 12주에 해결되어 ARIA-E가 가역적이었음을 나타낸다.
- [0198] ARIA-H 사례를 갖는 모든 대상체는 또한 ARIA-E 사례를 가졌다. ARIA-E의 발생률은 3 mg/kg 및 10mg/kg 치료 그룹 각각에서 ARIA-H의 발생률보다 더 높았다. 1 mg/kg 용량을 투여받은 그룹에서 각 사례의 발생률은 동일했다.
- [0199] *C. 사전 지정 중간 분석 #2*
- [0200] 사전 지정 중간 분석 #2는 1, 3 및 10mg/kg 그룹 및 위약 그룹에 대한 54주 데이터 뿐만 아니라 6 mg/kg 그룹에 대한 26주 데이터를 제공했다.
- [0201] 도 1은 치료 그룹 각각에 대해 관찰된 데이터에 기초하는 시점까지 평균 PET 복합 표준화된 섭취 비 값(SUVr)을 도시한다. 도 1은 기준선으로부터 26주까지 항체 BIIB037을 투여받은 치료 그룹 각각에서 아밀로이드 부담이 감소되었음을 나타낸다. 26주와 54주 사이에 BIIB037을 투여 받은 치료 그룹 각각에서 아밀로이드 부담이 추가로 감소되었다. 위약 그룹은 아밀로이드 부담에서 상응하는 감소를 나타내지 않았다.
- [0202] 도 1은 또한 BIIB037의 투여에 의한 아밀로이드 부담의 감소가 용량 의존적이었음을 나타낸다. 높은 용량의 BIIB037은 아밀로이드 스캔을 사용하여 뇌에서 보다 큰 아밀로이드 감소에 의해 달성되었다. 유사한 효과가 위약 그룹에서는 관찰되지 않았다.
- [0203] 도 2는 26주째에 기준 PET 복합 SUVr로부터 기준선 임상 단계, 즉 전조증상 또는 경증 AD에 의한 조정된 평균 변화를 나타낸다. 도 2는 관찰된 데이터에 기초한다. 도 2는 아밀로이드 감소가 아밀로이드 스캔에서 용량 의존적이었음을 나타낸다.
- [0204] 도 3은 대상체의 ApoE4 상태에 의한 아밀로이드 부담의 감소를 나타낸다. 담체 그룹 및 비담체 그룹 모두가 위약과 비교하여 아밀로이드 부담의 감소를 나타냈다. 감소는 각각의 경우에 용량 의존적이었다.
- [0205] 연구에서 ARIA-E 및/또는 ARIA-H의 발생률이 추정되었다. 그 결과는 도 4에 나타나 있다. ApoE4 담체 및 ApoE4 비-담체 내 ARIA의 발생률이 또한 도 4에 보고되어 있다. 발생률은 용량 의존적이었고, ApoE4 운반은 6 및 10mg/kg에서 의존적이다. ARIA-E의 발병은 일반적으로 치료 과정에서 초기였다. ARIA-E는 일반적으로 가역적이었다. ARIA-H는 안정적이었다. 이미지화 소견은 일반적으로 4 내지 12주에 해결되었다.
- [0206] *D. 환자 인지의 임상 평가*
- [0207] 임상 평가는 치료된 환자의 알츠하이머 질환의 증상 변화의 지표로서 사용되었다. 구체적으로, 기준선으로부터의 변화는 임상 치매 등급(CDR) 스케일 및 최소 정신 상태 검사(MMSE)에서 결정되었다. 관찰된 데이터에 기초하는 이러한 평가의 결과는 도 5 및 6에 요약되어 있다.
- [0208] 도 5는 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10mg/kg의 항체 BIIB037을 투여받은 환자 집단과 비교하여 위약을 투여받은 환자 에 대한 기준선 CDR-SB로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다. 측정은 특정 용량으로의 치료 54주째에

수행되었다.

- [0209] 도 6은 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10mg/kg의 항체 BIIB037을 투여받은 환자 집단과 비교하여 위약을 투여받은 환자
에 대한 기준선 MMSE로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다. 측정은 특정 용량으로의 치료 54주째에 수행되었다.
- [0210] 실시예 7
- [0211] 전조증상 또는 경증 알츠하이머 질환 환자에서 항- $A\beta$ 단클론성 항체인 아두카누맙(BIIB037)의 무작위화 이중
맹검, 위약 조절된 단계 1b 연구: 중간
- [0212] 질환 단계 및 ApoE ϵ 4 상태에 의한 결과
- [0213] 아두카누맙(BIIB037)은 가용성 올리고머 및 불용성 원섬유를 포함하여 베타-아밀로이드($A\beta$) 펩티드의 응집 형
태에 대해 선택적인 인간 단클론성 항체이다. 아두카누맙의 단일 상승 연구는 최대 30mg/kg의 용량에서 경증 내
지 중등도 AD 환자에서 허용가능한 안전성을 입증했다. 이 단계 1b 연구는 전구증상 또는 경증 AD 환자에서 아
두카누맙의 안전성, 내성, 약물동태학(PK) 및 약력학을 평가했다.
- [0214] 목적은 질환 단계 및 ApoE ϵ 4 상태에 의한 아두카누맙의 중간 안전성 및 $A\beta$ 제거(플로르베타피르 [18-AV-45]
양전자 방출 단층 촬영[PET] 결과의 변화)를 제시하는 것이었다.
- [0215] 연구 설계
- [0216] PRIME는 다기관 무작위화 이중 맹검 위약 조절된 다수 용량 연구[NCT01677572]이다.
- [0217] 환자는 50 내지 90세였고, 안정한 병용 약물이 있었고, 최소 정신 상태 검사(MMSE) 스코어는 ≥ 20 이었고, 다음
과 같은 임상적 및 방사선학적 기준을 충족시켰다:
- [0218] · 전구증상 AD: MMSE 24 내지 30 자발적 기억 불만; 자유 및 단서 선택적 기억 검사의 총 자유 리콜 스코어 \leq
27; 전반적인 임상적 치매 등급(CDR) 스코어 0.5; 다른 인지 도메인에서 상당한 수준의 손상 부재; 본질적으로
보존된 일상 생활 활동 및 치매의 부재; 시각적 평가에 의한 양성 플로르베타피르 PET 스캔을 가졌다.
- [0219] · 경증 AD: MMSE 20 내지 26; 전반적인 CDR 0.5 또는 1.0; 추정 AD를 위한 국립 노화-알츠하이머 협회 핵심 임
상 기준 충족; 시각적 평가에 의한 양성 플로르베타피르 PET 스캔을 가졌다.
- [0220] PRIME 연구 설계는 도 14에 도시되어 있고, 환자(계획된 N=188)는 3:1 활성물 대 위약의 비로 시차를 둔 상승
용량 설계로 9개의 치료군 중 하나(표적 등록: 활성 치료군당 n=30)로 무작위화했다. 1차 및 2차 종점은 도 15
에 제시된다. PRIME 평가 타임라인은 도 16에 도시된다. 중간 분석을 위해, 데이터는 1, 3 및 10mg/kg 군의 경
우 54주까지, 6 mg/kg 군의 경우 30주까지 분석했다.
- [0221] 환자
- [0222] 무작위화된 166명의 환자 중, 165명에게 투여되었고; 107명(65%)은 ApoE ϵ 4 담체였고, 68명(41%)은 전구증상
AD를 가졌다. 환자 소인은 도 17에 도시된다. 기본 인구통계학적 및 질환 특징은 일반적으로 도 18에 도시된 치
료 그룹에 걸쳐 충분히 균형을 이루었다.
- [0223] 안전성
- [0224] 유해 사례(AE)는 치료 그룹에 걸쳐 환자의 84% 내지 98%에서 보고되었다. 가장 흔한 AE 및 심각한 AE(SAE)는 아
밀로이드 관련 이미지화 이상(ARIA; MRI에 기초)이었고(표 9); 다른 AE/SAE는 환자 집단과 일치했다. 도 19는
ARIA 소인 및 ARIA-E 후 환자 소인의 요약을 제공한다.
- [0225] 3명의 사망자가 보고되었고(위약으로 2명, 아두카누맙 10mg/kg으로 1명); 어떤 것도 치료 관련되었다고 간주되
지 않았다(2명은 연구 중단 후 발생).
- [0226] 단리된 ARIA-부종(ARIA-E)의 발생률은 용량- 및 ApoE ϵ 4-상태 의존적이었다(도 19):
- [0227] · ApoE ϵ 4 담체 중 ARIA-E의 전반적인 발생률은 1, 3, 6 및 10mg/kg 아두카누맙 각각에 대해 5%, 5%, 43% 및
55% 대 위약에 대해 0%였다.
- [0228] · ApoE ϵ 4 비담체 사이에 상응하는 발생률은 0%, 9%, 11%, 및 17% 대 0%였다.
- [0229] · 단리된 ARIA-미세출혈/혈철증(ARIA-H)의 발생률은 용량 및 ApoE ϵ 4 상태에 걸쳐 유사했다(데이터는 나타내
지 않음).

- [0230] 작은 샘플 크기에 기초하여, ApoE ϵ 4 상태를 고려할 때 전구증상 또는 경증 AD 대상체 사이에 ARIA-E의 발생률의 명백한 차이는 없었다(도 19).
- [0231] 대부분(92%)의 ARIA-E 사례는 최초 5회 용량 내에서 관찰되었고; ARIA-E 사례의 65%는 무증상성이었다.
- [0232] · 존재할 경우, 증상은 전형적으로 4주 이내에 해결된다.
- [0233] · MRI 소견은 전형적으로 4 내지 12주 이내에 해결된다.
- [0234] ARIA-E가 발병된 환자의 대부분(54%)는 치료를 계속했고(계속한 환자 중의 93%는 감소된 용량에서 그렇게 했다); 재발성 ARIA-E가 발생된 환자는 없었다. ARIA-E 환자에서 치료 중단은 경증 및 전구증상 서브그룹에 걸쳐 일치했다(데이터는 나타내지 않음).
- [0235] 화학, 혈액학, 소변 검사, 심전도 또는 바이탈 사인에서 유의한 변화는 없었다.
- [0236] 뇌 A β 플라크 감소
- [0237] 뇌 A β 플라크 감소는 다음 6개 영역의 용적으로부터 복합 SUVR에 의해 평가되었다: 전두엽, 정수리, 측면 측두엽, 감각 운동근, 전방 대상회 및 후방 대상회.
- [0238] 26주째 및 54주째에 뇌 A β 플라크에서 용량 및 시간 의존적 감소(SUVr 감소에 의해 입증됨)는 일반적으로 경증 및 전구증상 AD 서브그룹에 걸쳐 및 도 7에 도시된 바와 같이 시험된 용량 내에서 ApoE ϵ 4 담체 및 비담체에 걸쳐 일관되었다.
- [0239] 임상 종점
- [0240] 1년째에 탐색적 종점, MMSE(도 8) 및 CDR-sb(도 9) 상의 약화의 통계적으로 유의한 용량 의존적 지체가 있었다.
- [0241] 결론
- [0242] PET 이미지화 대 위약에 의해 측정된 바와 같이 뇌 A β 플라크의 유의한 용량- 및 시간 의존적 감소가 있었다. 이 효과는 치료 6개월째 및 1년째에 분명했다.
- [0243] A β 플라크 감소에 대한 아두카누맵 효과 대 위약의 패턴은 일반적으로 질환 단계 및 ApoE ϵ 4 상태에 걸쳐 일관되었다.
- [0244] MMSE 및 CDR-sb 상의 약화의 통계적으로 유의한 용량 의존적 지체가 1년째에 관찰되었다.
- [0245] 아두카누맵은 54주에 걸쳐 허용 가능한 안전성 프로파일을 입증했다. ARIA는 주요 안전성 및 취약성 소견이었고, 모니터링되고 관리될 수 있었다. ARIA의 발생률은 용량- 및 ApoE- ϵ 4-상태 의존적이었다. ARIA는 일반적으로 치료 과정에서 초기에 관찰되었고, 무증상성이거나 경증의 일시적 증상을 나타냈다.
- [0246] 중간 분석 #3
- [0247] 중간 분석 #3은 6 mg/kg 군 및 (분석을 위한 풀링된 위약 집단에 도입된) 상응하는 위약 군에 대해 54주까지의 데이터를 포함한다.
- [0248] 뇌 A β 플라크 감소
- [0249] 뇌 A β 플라크 감소는 다음 6개 영역의 용적으로부터 복합 SUVR에 의해 평가되었다: 전두엽, 정수리, 측면 측두엽, 감각 운동근, 전방 대상회 및 후방 대상회. 도 11에 도시된 바와 같이, 54주째에 뇌 A β 플라크에서 용량 의존적 감소(SUVr 감소에 의해 입증됨)가 있었다.
- [0250] 임상적 종점
- [0251] 1년째에 탐색적 종점, MMSE(도 13) 및 CDR-sb(도 12) 상의 약화의 통계적으로 유의한 용량 의존적 지체가 있었다.
- [0252] 실시예 8
- [0253] 초기 알츠하이머 질환 대상체에서 아두카누맵(BIIB037)의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 단계 3 다기관 무작위화 이중 맹검 위약 조절된 병렬 그룹 연구
- [0254] AD 및 경증 AD의 서브셋으로 인한 경증 인지 장애(MCI) 대상체를 포함하는 초기 AD 대상체에서 위약과 비교하여

아두카누맙의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 연구가 수행되었다.

- [0255] 이 연구를 위해 선택된 투여 레지멘은 뇌 아밀로이드의 제거 및 CDR-SB 및 MMSE에 대한 효과, 안전성, 내성 및 PD 데이터에 대해 관찰된 PK 및 PD 관계에 기초했다.
- [0256] 아두카누맙 치료로 관찰된 뇌 아밀로이드 부담의 용량- 및 시간-의존적 감소는 투여 6개월 후 3, 6 및 10mg/kg의 용량 및 투여 12개월 후 3 및 10mg/kg에서 통계적으로 유의했다. 투여 12개월 후 CDR-SB에서 기준선으로부터 평균 감소에 대한 효과는 3 및 10mg/kg 둘 다에서 관찰되었고, 통계적 유의성은 10mg/kg에서 달성되었다. MMSE 스코어에서 기준선으로부터 평균 감소에 대한 효과는 3 및 10mg/kg에서 통계적으로 유의했다. 이러한 데이터는 3 mg/kg이 허용되는 용량이지만; 이러한 관찰의 용량 의존적 특성을 감안하면, 고용량(6 및 10mg/kg)을 사용하면 허용 가능한 위험에서 더 큰 이점을 제공한다는 것을 나타낸다.
- [0257] ARIA는 약물 후보를 표적화하는 항-아밀로이드로 발생할 수 있는 사례로서 동정되었고, 특별한 관심 사례인 것으로 간주된다. 지금까지, ARIA의 발생률은 특히 최고 용량에서 용량 및 ApoE ε 4 운반 의존적 둘 다인 것으로 관찰되었다.
- [0258] ARIA 발생률, 중증도 및 관련 중단율을 허용 가능한 수준 내로 유지하면서 용량 의존적 아밀로이드 감소 및 3 mg/kg 이상의 용량으로 관찰된 CDR-SB 및 MMSE에 대한 효과를 최대화하기 위해, 적정 레지멘이 사용된다.
- [0259] 아두카누맙의 내성 및 겔보기 효능을 감안하면, 적정 레지멘을 사용하는 용량은 ApoE ε 4 담체의 경우 3 및 6 mg/kg이고, ApoE ε 4 비담체의 경우 6 및 10mg/kg이다. 적정은 1 mg/kg에서 개시하고, 이하 상세화된 바와 같이 3, 6 및 10mg/kg으로 확대된다.
- [0260] 투여 계획
- [0261] 위약 조절 기간
- [0262] 용량은 약 76주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된다(총 20회 용량). 그들의 ApoE ε 4 담체 상태에 기초하여, 대상체를 다음과 같이 1:1:1 비(아두카누맙 저용량:아두카누맙 고용량:위약)로 3개의 치료 그룹(각각 450명의 대상체) 중의 하나에 할당했다(참조: 표 4 및 도 10):
- [0263] ApoE ε 4 담체
- [0264] · 저용량(3 mg/kg)
- [0265] 처음 2개의 용량의 경우 1 mg/kg, 이후 3m/kg
- [0266] · 고용량(6 mg/kg)
- [0267] 처음 2개의 용량의 경우 1 mg/kg, 다음 4개의 용량의 경우 3 mg/kg, 이후 6 mg/kg
- [0268] · 위약
- [0269] 식염수 주입
- [0270] ApoE ε 4 비담체
- [0271] · 저용량(6 mg/kg)
- [0272] 처음 2개의 용량의 경우 1 mg/kg, 다음 4개의 용량의 경우 3 mg/kg, 이후 6 mg/kg
- [0273] · 고용량(10mg/kg)
- [0274] 처음 2개의 용량의 경우 1 mg/kg, 다음 2개의 용량의 경우 3 mg/kg, 이후 2개의 용량의 경우 6 mg/kg, 이후 10mg/kg
- [0275] · 위약
- [0276] 식염수 주입

표 4: 레지멘에 의한 아두카누맙에 대한 투여 계획

용량 (개월)	1	2	3	4	5	6	7 내 지 20
레지멘	용량 (mg/kg)						
ApoE ε 4 (+)	낮은 용량	1	1	3	3	3	3
	높은 용량	1	1	3	3	3	6
	위약	연수					
ApoE ε 4 (-)	낮은 용량	1	1	3	3	3	6
	높은 용량	1	1	3	3	6	10
	위약	연수					

투여 계획 변경

투여 계획은 다음 상황에서 변경될 수 있다:

- 고용량의 안전성 및 내성

임의의 고용량(ApoE ε 4 비담체에서 10mg/kg 및 ApoE ε 4 담체에서 6 mg/kg)이 허용되지 않으면, 고용량 그룹(들)에 대한 등록은 종결될 수 있고, 대상체는 대체되지 않을 수 있다. 이미 중단된 용량으로 무작위화된 대상체는 그들의 ApoE ε 4 담체 상태에 따라 다음 이용 가능한 용량으로 하향 투여된다.

- 적정

적정이 유리하지 않으면, 이는 제거되고, 이어서 ApoE ε 4 담체인 대상체는 3 또는 6 mg/kg의 고정 용량을 투여하고, 비담체는 6 또는 10mg/kg을 투여할 수 있다.

장기간 연장(LTE)

위약 조절 기간에 아두카누맙을 투여받고 LTE를 시작한 대상체는 위약 조절 기간의 말기와 동일한 용량의 아두카누맙을 계속해서 투여받는다. 대상체는 위약 조절 기간에 대해 기재된 바와 동일 레지멘을 사용하여 투여된다(참조: 표 4 및 도 10). 투여 계획에 대한 변경(즉, 고용량 그룹의 종결 및 고정 투여에 의한 적정의 대체는 LTE에서 구현된다.

인지 및 기능 장애를 지체시키는 데 있어서 아두카누맙의 매월 용량의 효능은 CDR-SB 스코어의 변화에 의해 측정된다.

2차 척도는 MMSE에 의해 측정된 바와 같은 임상적 진행에 대한 아두카누맙의 매월 용량의 효과를 평가하는 것이다. 이 척도에 관련되는 종점은 78주째에 MMSE 스코어에서 기준선으로부터의 변화이다.

또 다른 2차 척도는 ADAS-Cog 13에 의해 측정된 임상적 진행에 대한 아두카누맙의 매월 용량의 효능을 평가하는 것이다. 이 척도에 관련되는 종점은 78주째에 ADAS-Cog 13 스코어에서 기준선으로부터의 변화이다.

또 다른 2차 척도는 ADCS-ADL-MCI에 의해 측정된 임상적 진행에 대한 아두카누맙의 매월 용량의 효능을 평가하는 것이다. 이 척도에 관련되는 종점은 78주째에 ADCS-ADL-MCI 스코어에서 기준선으로부터의 변화이다.

참조

Albert MS, et al., The diagnosis of mild cognitive impairment 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 & Dement 2011; 7:270-9.

Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimers Dement. 2010 Mar;6(2):158-94.

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. London: Alzheimer's Disease International 2010.

Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. Ann Neurol. 2008;64(5):492-8.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):1-94. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

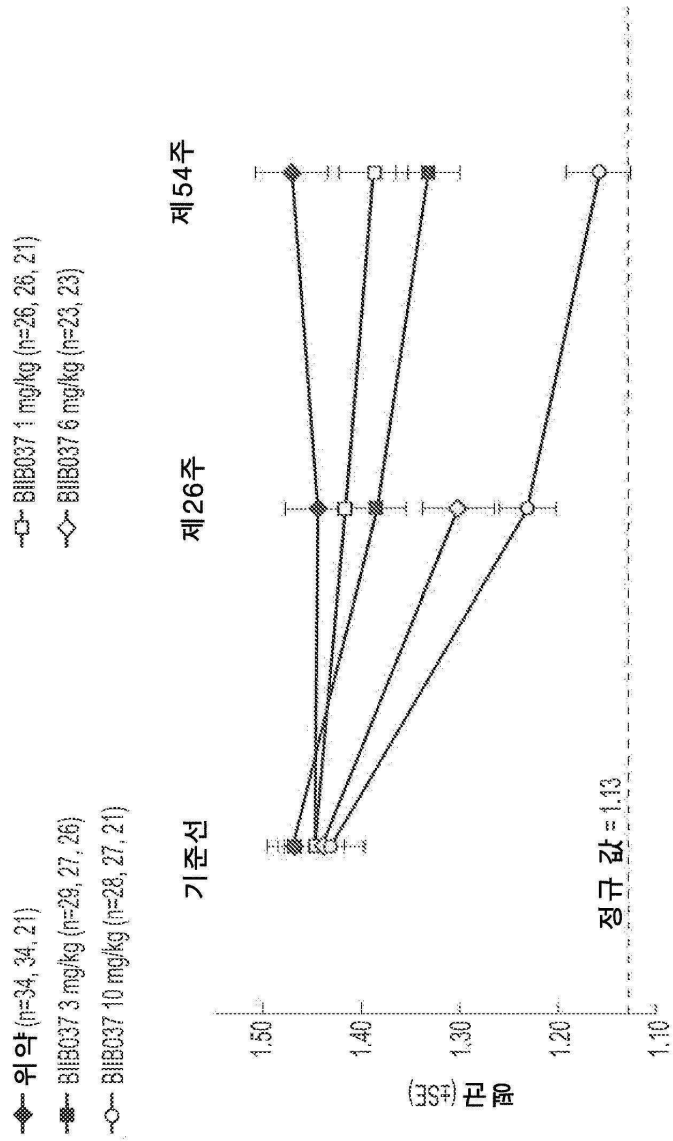
- [0297] Black RS, Sperling RA, Safirstein B, Motter RN, Pallas A, Nichols A, et al. A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Apr-Jun;24(2): 198-203. [PMC free article] [PubMed]
- [0298] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ et al. Use of florbetapir-PET for imaging β -anyloid pathology. *JAMA* 2011 Jan; 305(3):275-283.
- [0299] Delacourte A, Sergeant N, Champaign D, et al. Nonoverlapping but synergetic tau and APR pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 2002;59(3):398-407.
- [0300] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1118-27.
- [0301] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-28.
- [0302] Goos JD, Henneman WJ, Sluimer JD, Vrenken H, Shoimer IC, Barkhof F, et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology*. 2010 Jun 15;74(24):1954-60. [PubMed]
- [0303] Gregory GC, Halliday GM. What is the dominant Abeta species in human brain tissue? A review. *Neurotox Res*. 2005;7(1-2):29-41.
- [0304] Hampel H, Shen Y, Walsh DM et al. Biological markers of amyloid beta-related mechanisms in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2010 Jun;223(2):334- 46.
- [0305] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease; progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002 Jul 19;297(5580):353-6.
- [0306] Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2003;38(4):547-54.
- [0307] Kumar-Singh S, Pirici D, McGowan E et al. Dense-core plaques in Tg2576 and PSAPP mouse models of Alzheimer's disease are centered on vessel walls. *American Journal of Pathology* 2005 Aug;167(2):527-43.
- [0308] Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*. 2011 Jul;32(7):1207-18.
- [0309] 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.
- [0310] McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N, Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003154.
- [0311] Meyer-Luehmann M, Mielke M, Spires-Jones TL et al. A reporter of local dendritic translocation shows plaque-related loss of neural system function in APP-transgenic mice. *J Neurosci* 2009 Oct 7;29(40): 12636-40.
- [0312] Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A, et al. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med*. 1994 Oct;21(10):1052-60.
- [0313] Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, Shiga K, Yoshikawa K, Mori S, et al. Microbleeds in Alzheimer disease are more related to cerebral amyloid angiopathy than cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):8-14. [PubMed]
- [0314] Nelson PT, Abner EL, Schmitt FA et al. Brains with medial temporal lobe neurofibrillary tangles but no neuritic amyloid plaques are a diagnostic dilemma but may have pathogenetic aspects distinct from Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009 Jul;68(7):774-84.

- [0315] Pfeifer M, Boncristiano S, Bondolfi L et al. Cerebral hemorrhage after passive anti- $\text{A}\beta$ immunotherapy. *Science* 2002 Nov 15;298(5597):1379.
- [0316] Racke MM, Boone LI, Hepburn DL et al. 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 β . *J Neurosci* 2005 Jan 19;25(3):629-36.
- [0317] Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 Nov 18; [PMC free article] [PubMed]
- [0318] Selkoe DJ, Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics. *Nat Med*. 2011;17(9):1060-5.
- [0319] Siemers E, Friedrich S, Dean R, Sethuraman G, Demattos R, Jennings D, et al. Safety, tolerability and biomarker effects of an $\text{A}\beta$ monoclonal antibody administered to patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2008;4(Suppl 2):T774,
- [0320] Sperling R, Salloway S, Fox N, Barackos J, Morris K, Francis G, et al., editors. Risk Factors and Clinical Course Associated with Vasogenic Edema in a Phase II Trial of Bapineuzumab. American Academy of Neurology; Seattle, Washington: 2009.
- [0321] Sperling RA, Jack Jr CR, Black SE, et al. 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.
- [0322] Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):241-9.
- [0323] Wilcock OM, Colton CA. Immunotherapy, vascular pathology, and microhemorrhages in transgenic mice. *CNS & neurological disorders drug targets* 2009 Mar;8(1):50-64.
- [0324] Winkler DT, Bondolfi L, Herzig MC et al. Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *J Neurosci* 2001 Mar 1;21(5):1619-27.
- [0325] Sevigny J. et al. Presented at: 13th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, March 26-29, 2-14, Geneva Switzerland
- [0326] Ostrowitzki S., et al. *Arch Neurol*. 2012; 69:198-207.
- [0327] Landau SM, et al. *J. Nucl Med*. 2013; 540-77

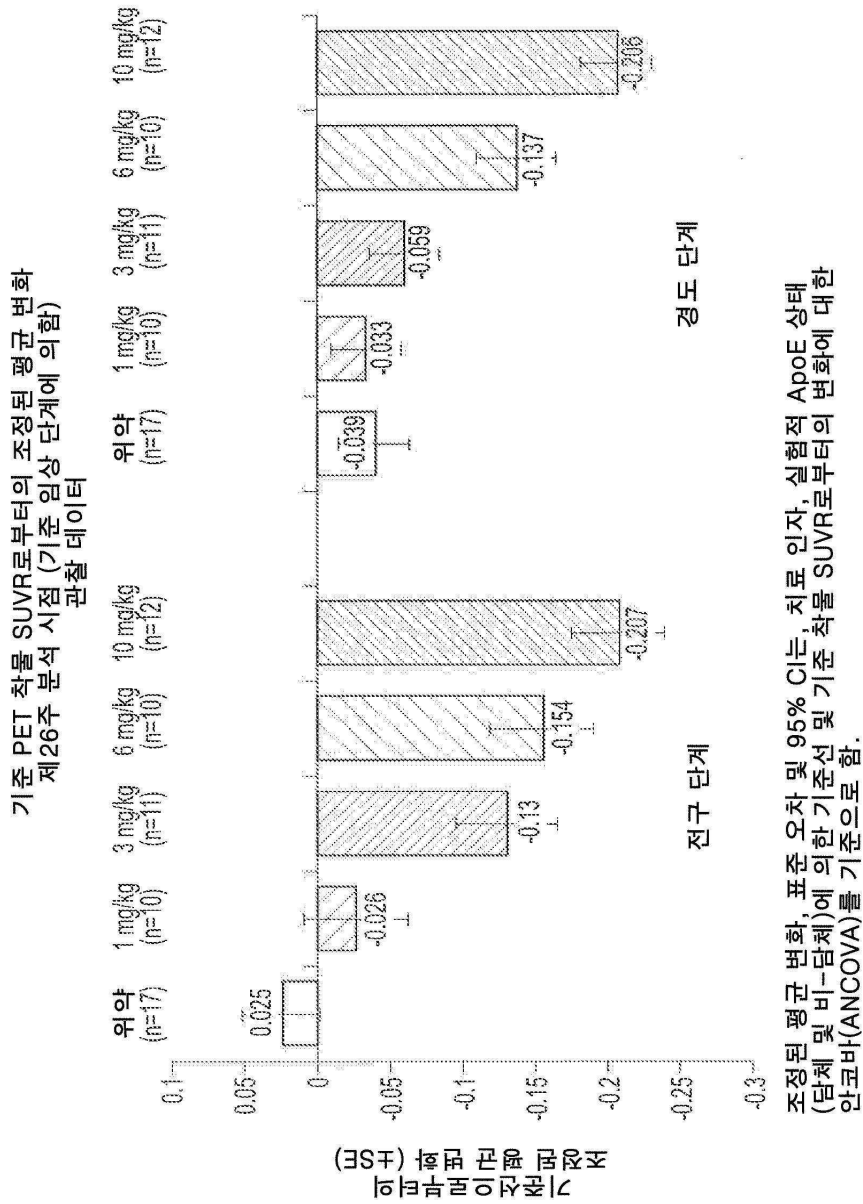
도면

도면1

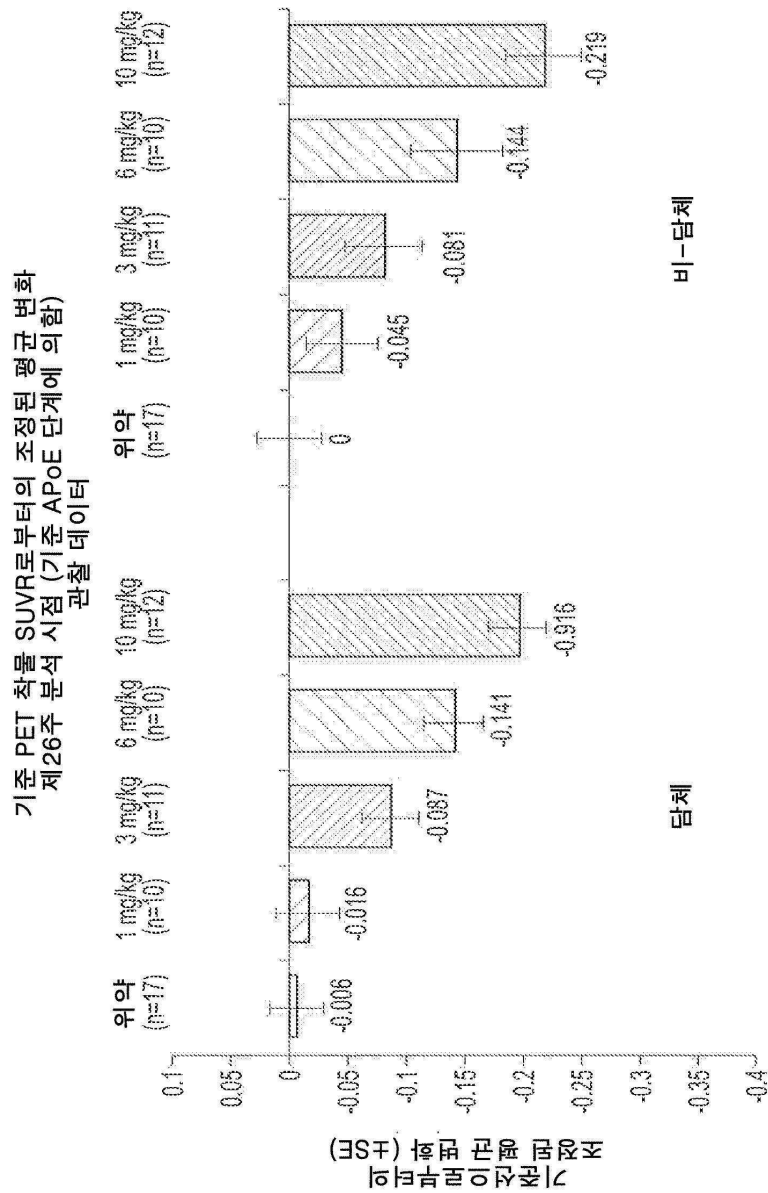
평균 PET 착물 SUVR (시점-관찰 데이터)



도면2



도면3

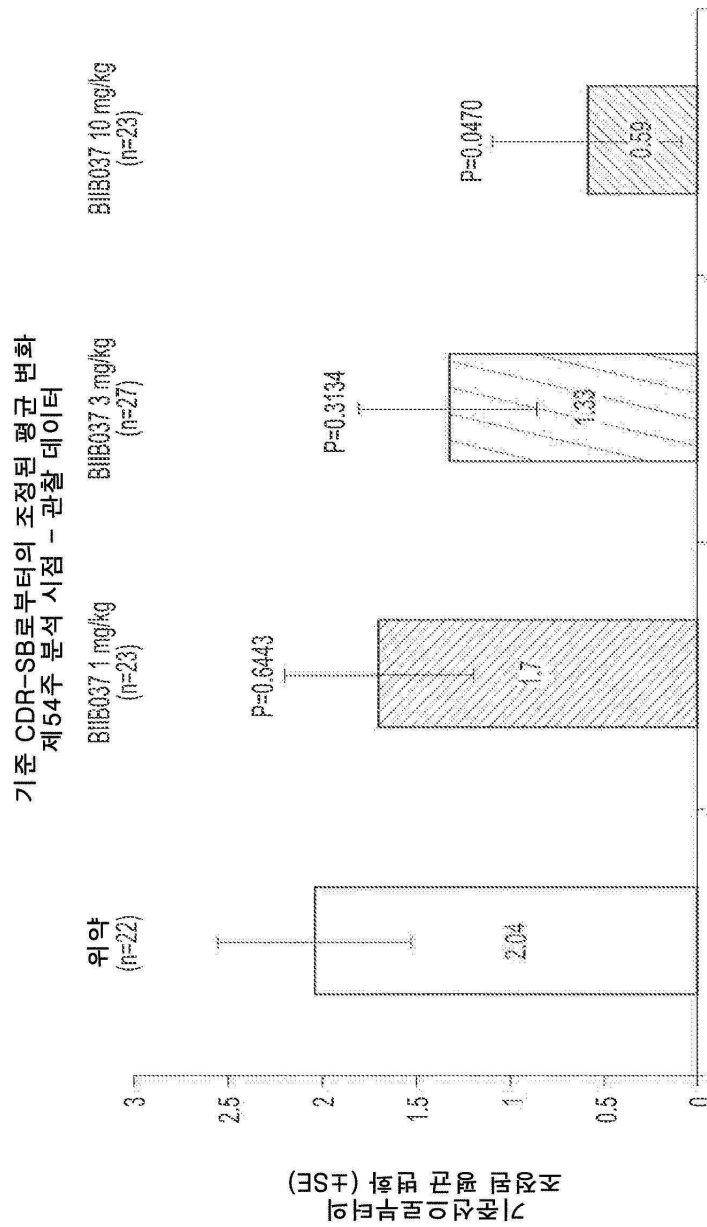


조정된 평균 변화, 표준 오차 및 95% CI는, 치료 인자 및 기준 착물 SUVR에 의한
기준선으로부터의 변화에 대한 안코바(ANCOVA)를 기준으로 함

도면4

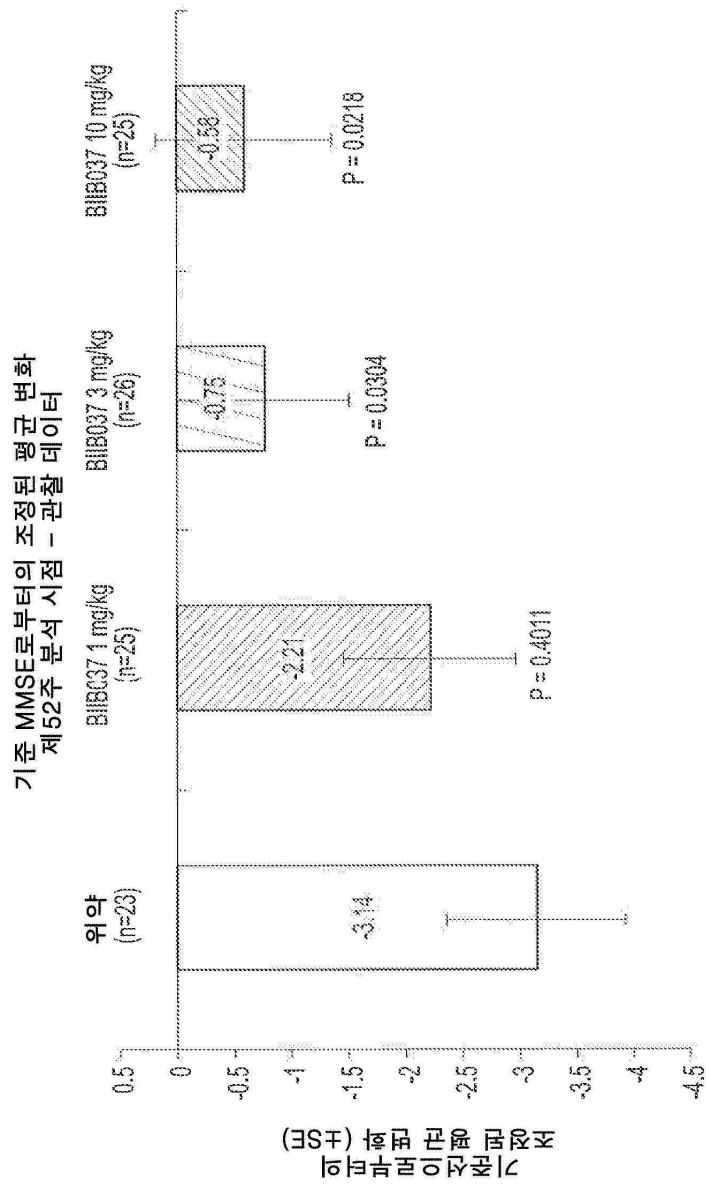
Ph1b 연구 내 ARIA-E 및/또는 ARIA-H의 추산된 발생빈도									
	1 mg/kg DB 단독	3 mg/kg DB 단독	3 mg/kg DB + LTE	1 mg/kg → 3 mg/kg - DB LTE	3-6 mg/kg 적정 LTE	6 mg/kg* DB	10 mg/kg DB		
총 ARIA	1/31 (3%)	2/32 (6%)	5/42 (12%)	2/17 (12%)	1/11 (9%)	10/30 (33%)	13/32 (41%)		
APoE4 담체**	1/19 (5%)	1/21 (5%)	3/25 (12%)	2/11 (18%)	1/7 (14%)	9/21 (43%)	11/20 (55%)		
APoE4 비-담체	0/12 (0%)	1/11 (9%)	2/17 (12%)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	1/9 (11%)	2/11 (17%)		
총 증후성 ARIA	1/1 (100%)	0/2 (0%)	2/5 (40%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	4/10 (40%)	4/13 (31%)		
담체	1	0	1	1	1	3	3		
비-담체	0	0	1	0	0	1	1		

도면5



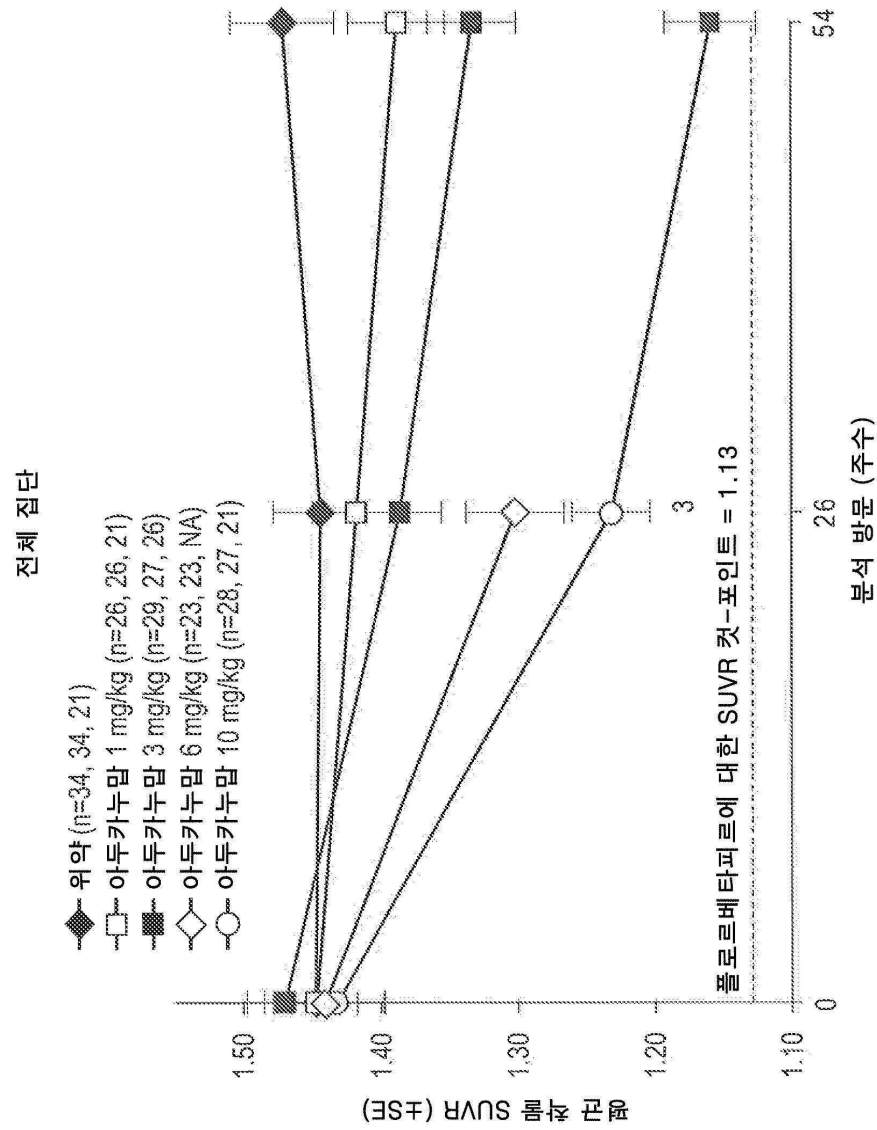
조정된 평균 변화, 표준 오차 및 p-값(위약에 대한)은, 치료 인자 및 실험적 ApoE 상태 (담체 및 비-담체)에 의한 기준선 및 기준선 CDR-SB로부터의 변화에 대한 안코바(ANCOVA)를 기준으로 함.

도면6

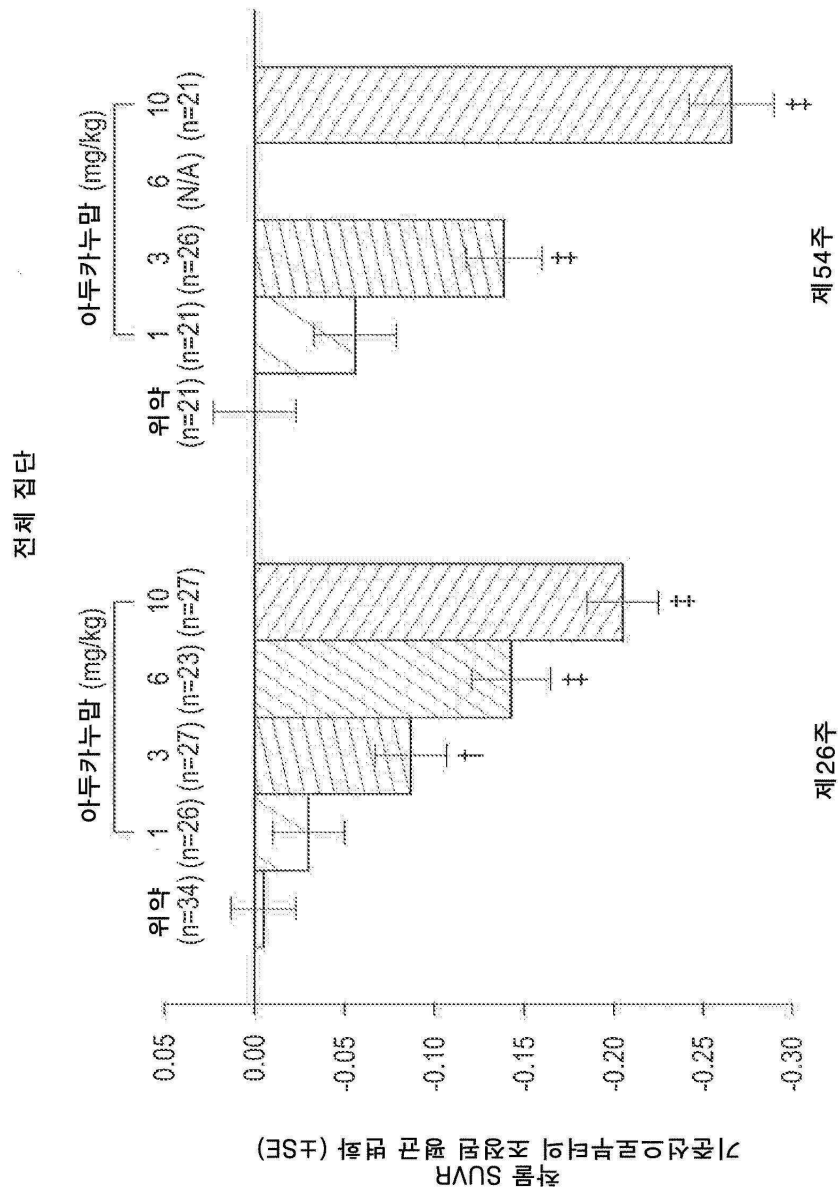


조정된 평균 변화, 표준 오차 및 p-값(위약에 대한)은, 치료 인자 및 실험적 ApoE 상태 (담체 및 비-담체)에 의한 기준선 및 기준선 MMSE로부터의 변화에 대한 안코바(ANCOVA)를 기준으로 함.

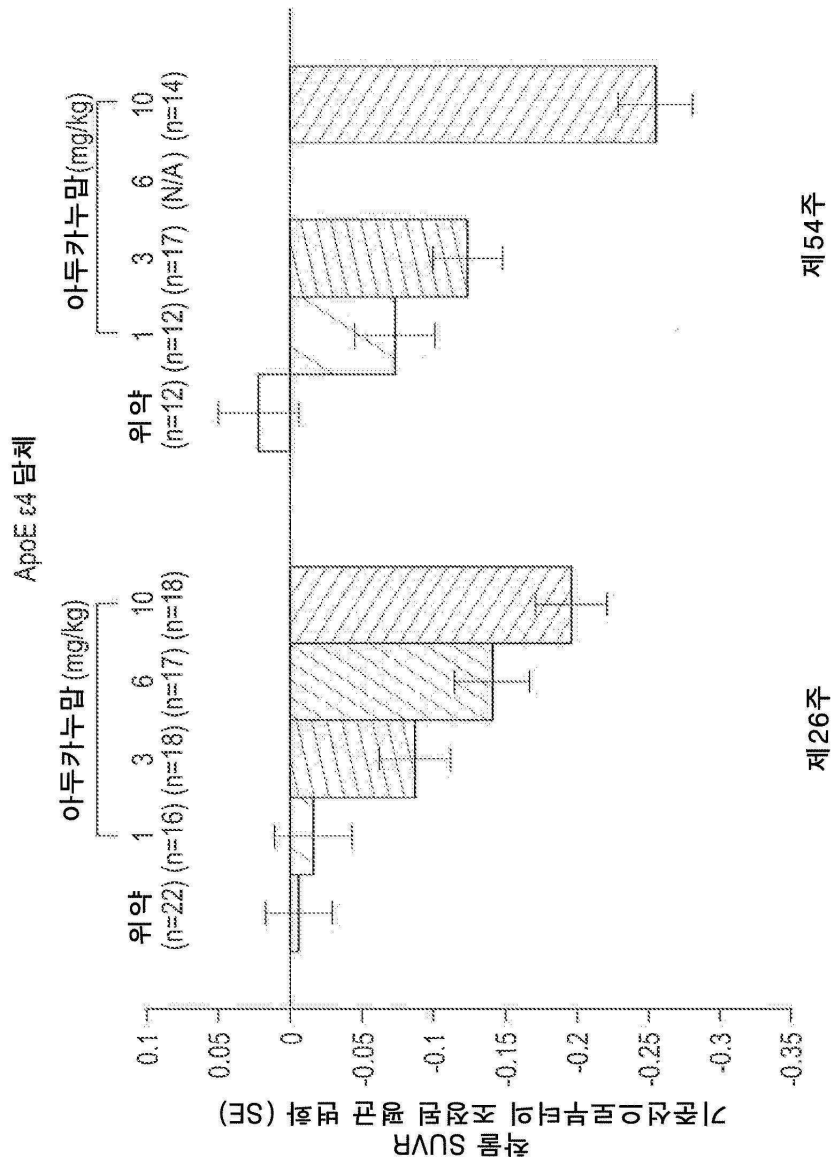
도면7a



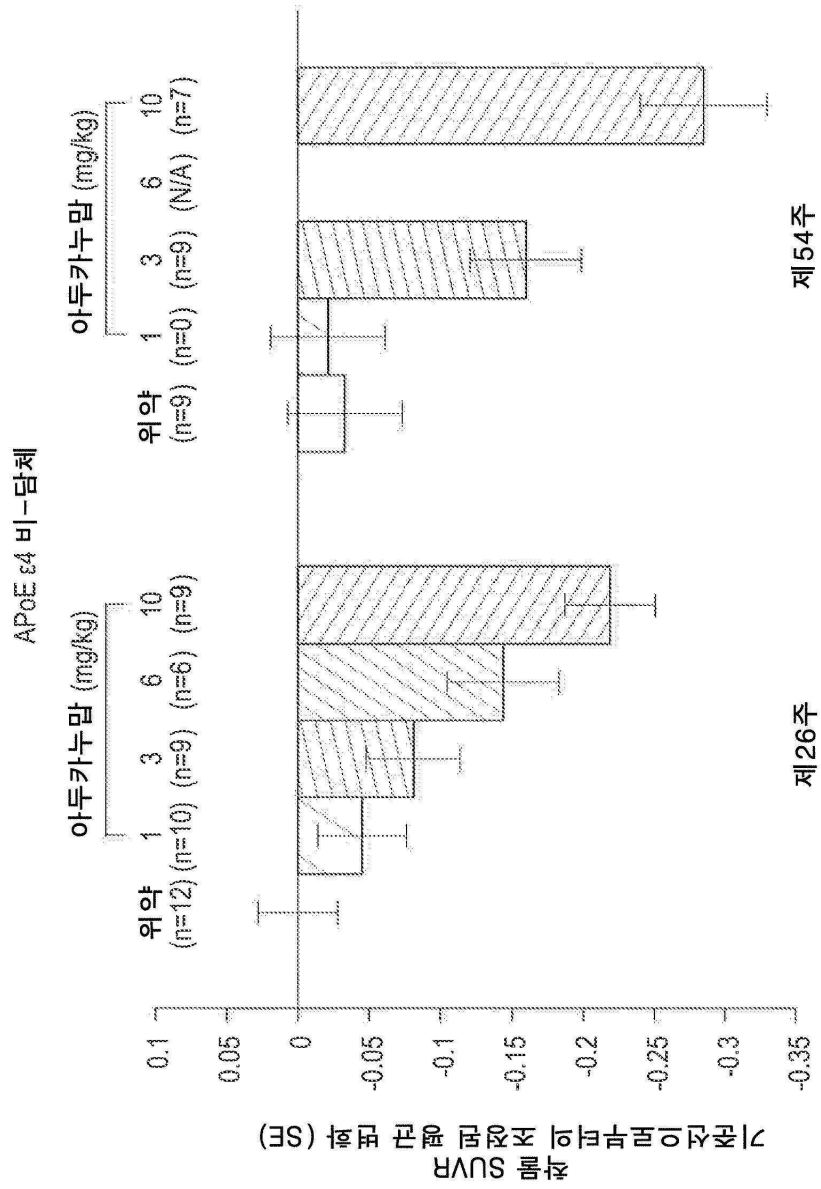
도면 7b



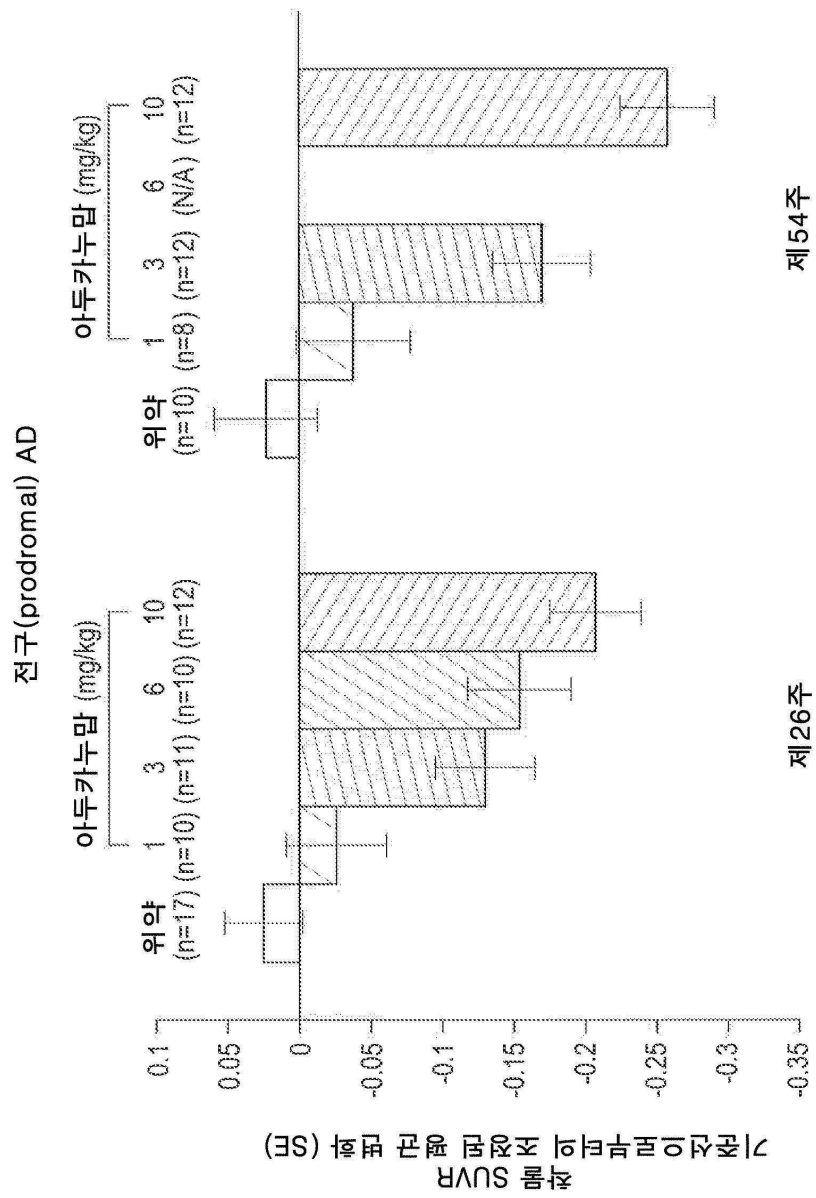
도면7c



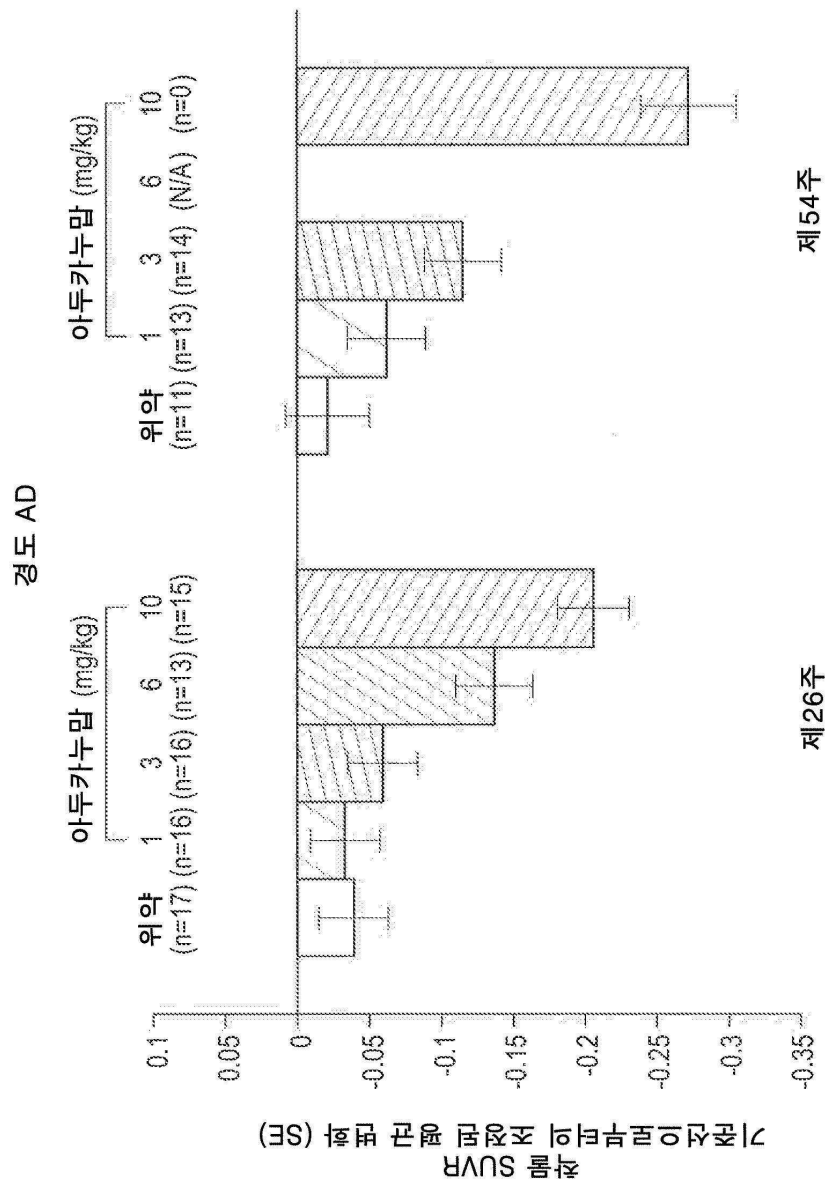
도면7d



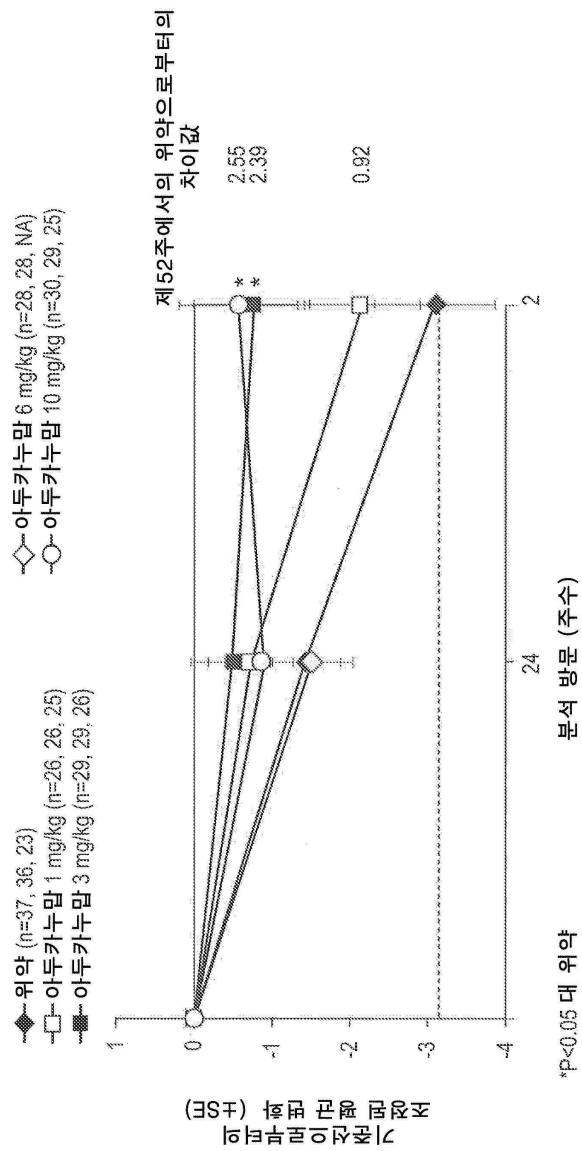
도면7e



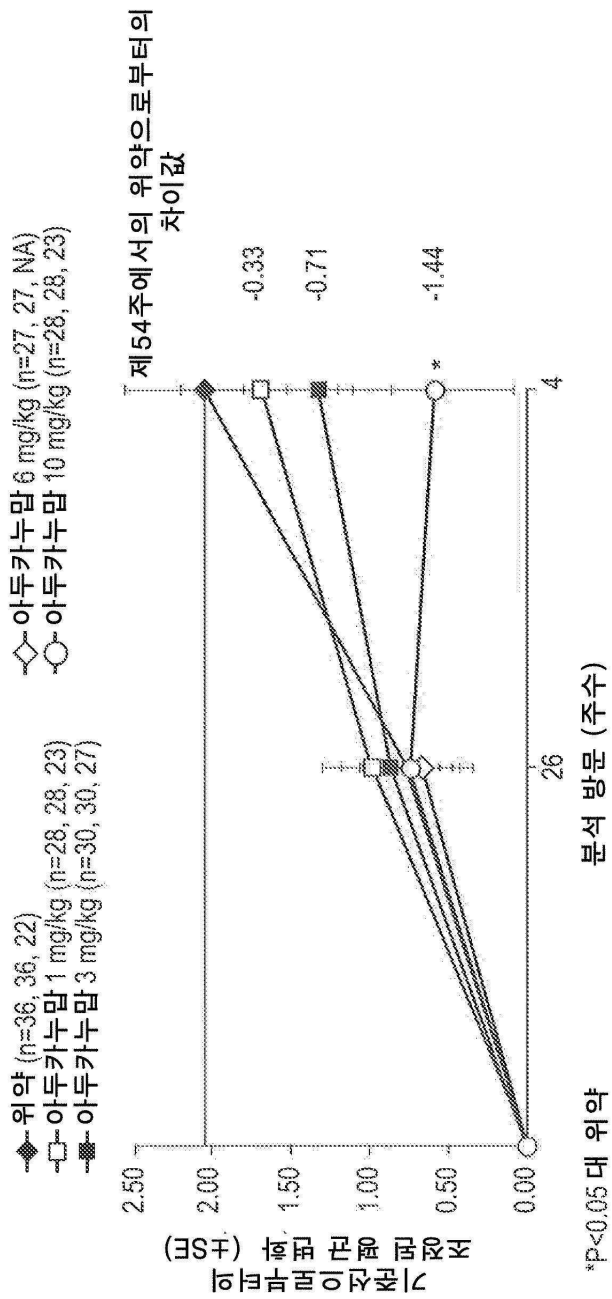
도면 7f

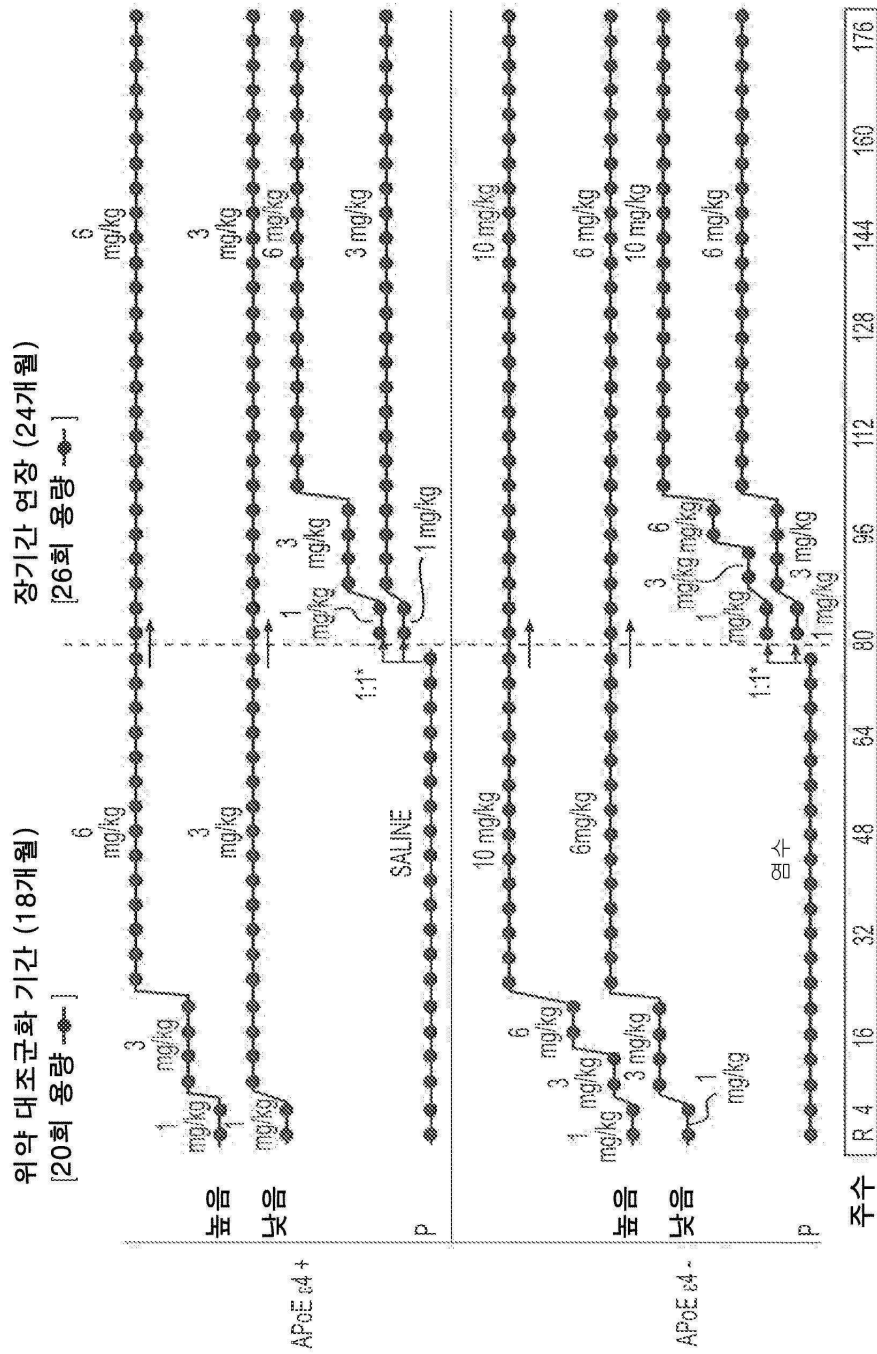


도면8

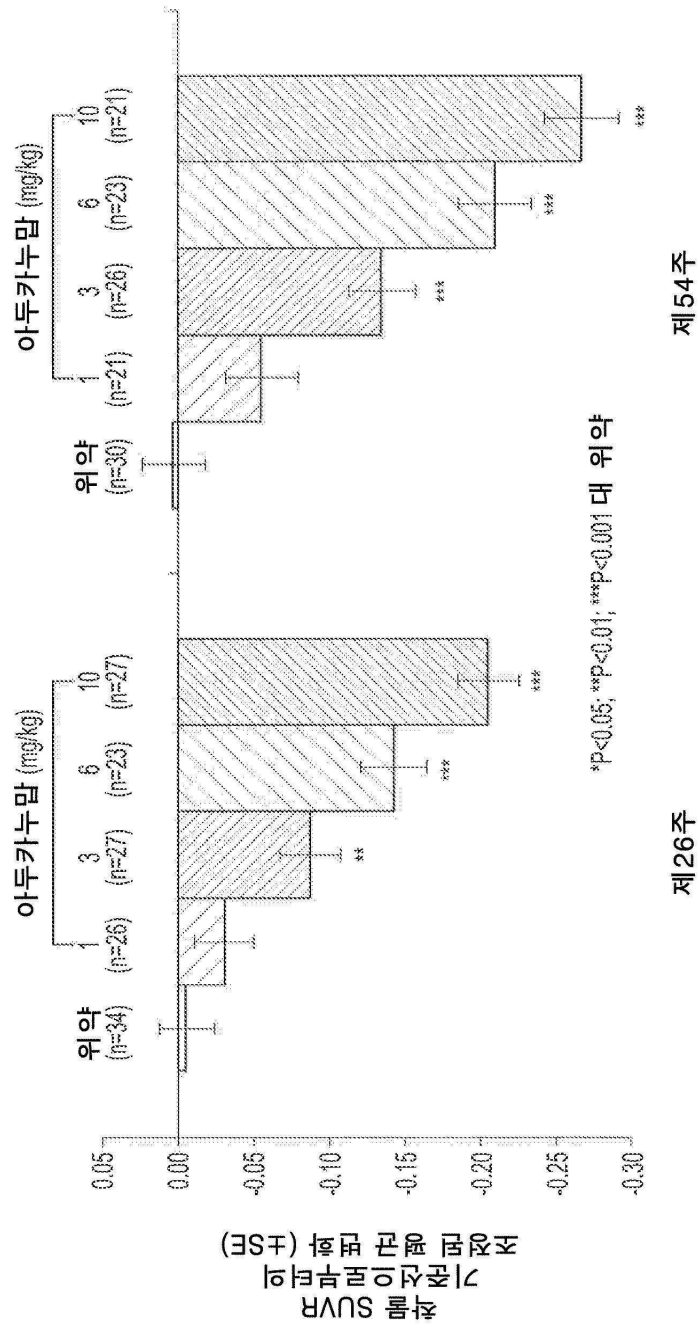


도면9

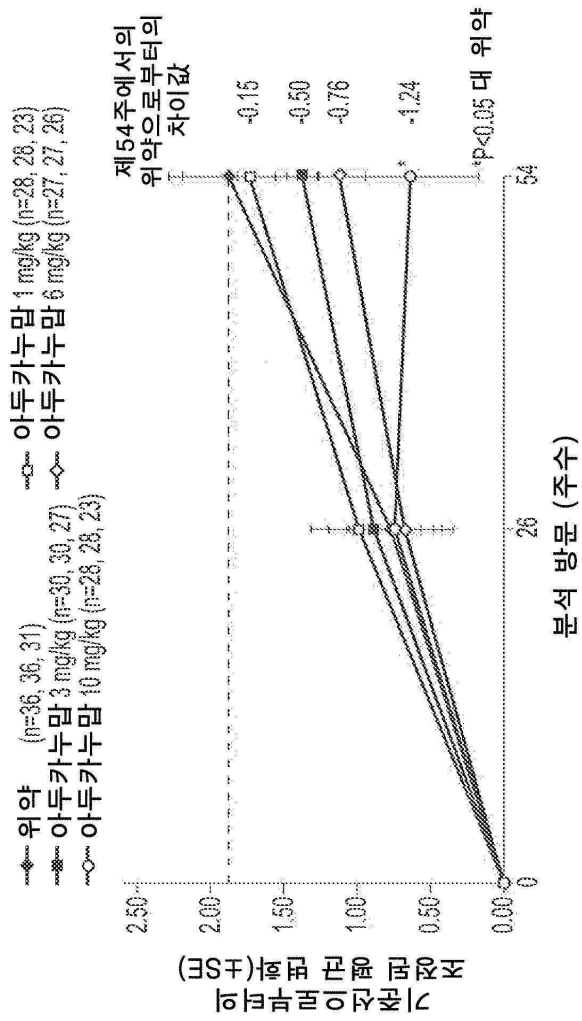




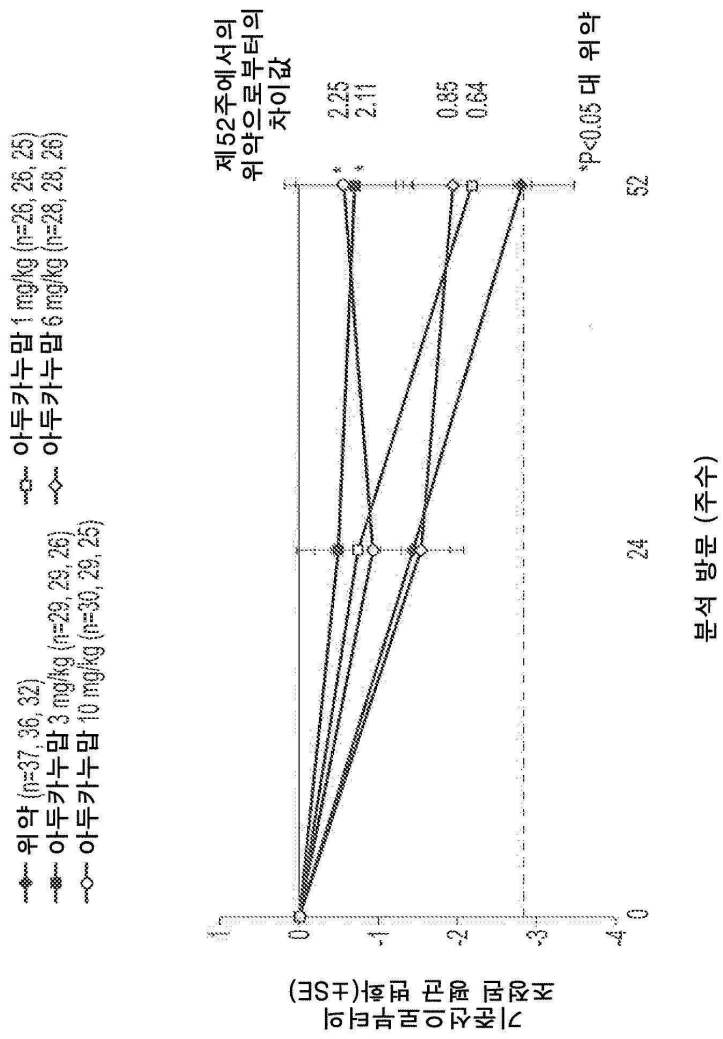
도면11



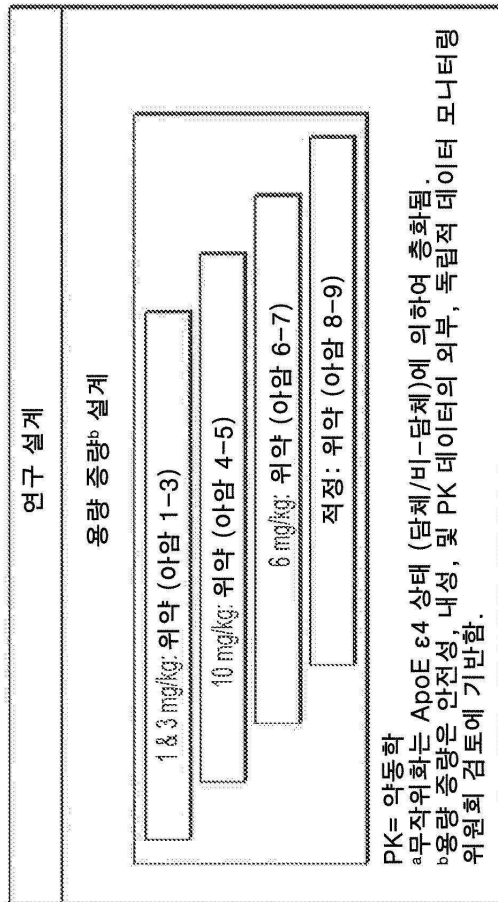
도면12



도면13



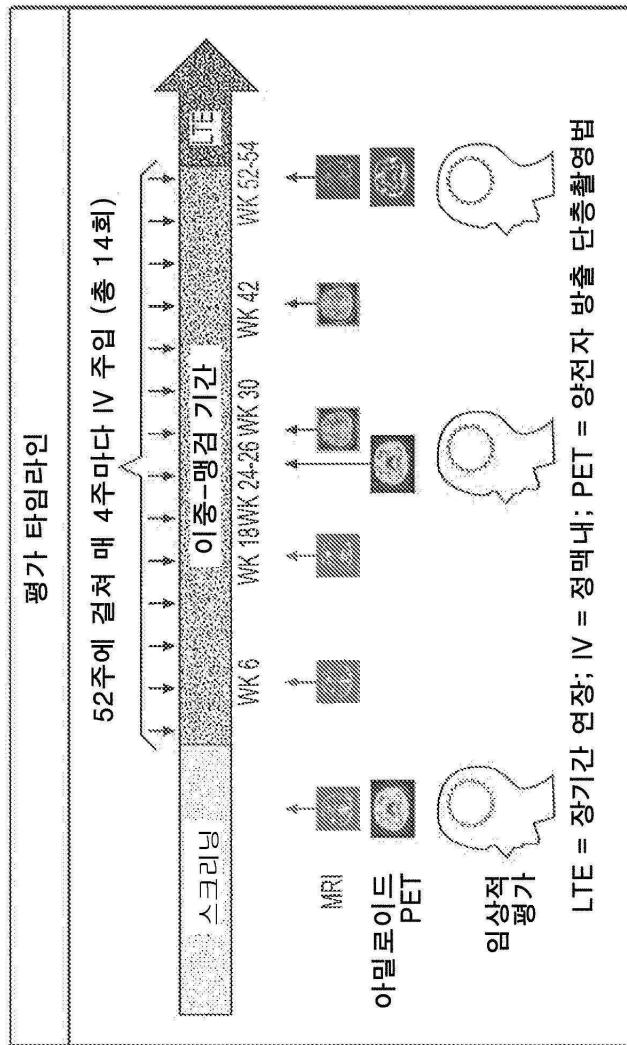
도면14



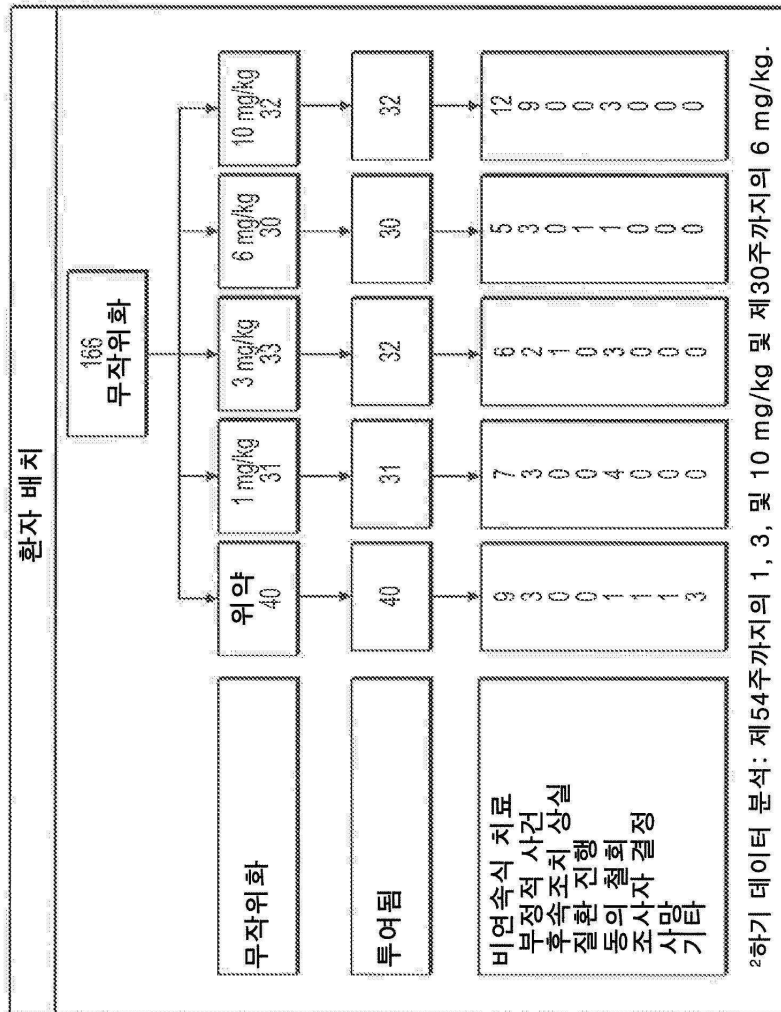
도면15

증점	
<p>1차</p> <ul style="list-style-type: none"> • 안전성 및 내성 <p>2차</p> <ul style="list-style-type: none"> • 혈청 PK • 항-아두카누맵 항체 • 아밀로이드 PET, 제26주까지의 기준선으로부터의 변화 <p>ASL-MRI = 동맥 스핀 표지법 자성 공명 이미지화; CDR-sb = 박스의 임상적 치매 순위 합계; FCSRT = 자유 및 단서 선택적 기억 테스트; FDG-PET = ¹⁸플루오르데옥시글루코스 양성자 방출 단층촬영법; MMSE = 최소 정신 상태 검사; NPI-Q = 신경정신적 재고 조사-설문지; NTB = 신경정신적 시험 배터리; PK = 약동학적; PET = 양전자 방출 단층촬영법; rs-fMRI = 휴지 상태 기능성 자성 공명 이미지화</p>	<p>탐색성 - 진행</p> <ul style="list-style-type: none"> • NTB, FCSRT, NPI-Q • 유체 바이오마커 • 체적 MRI • FDG-PET • rs-fMRI • ASL-MRI <p>탐색성</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDR-sb, MMSE • 아밀로이드 PET, 제54주까지의 기준선으로부터의 변화

도면16



도면17



도면18

기준 인구학적 및 질환 특성					
	위약 (n=40)	아두카누맙			
		1 mg/kg (n=31)	3 mg/kg (n=32)	6 mg/kg (n=30)	10 mg/kg (n=32)
연령 년수, 평균 \pm SD	72.8 \pm 7.2	72.6 \pm 7.8	70.5 \pm 8.2	73.3 \pm 9.3	73.7 \pm 8.3
여성, n (%)	23 (58)	13 (42)	17 (53)	15 (50)	15 (47)
인종, n (%) 백인	40 (100)	31 (100)	31 (97)	28 (93)	30 (94)
중량 (kg), 평균 \pm SD	70.2 \pm 15.1	73.0 \pm 11.9	73.0 \pm 16.7	73.3 \pm 15.4	75.4 \pm 18.1
APOE ϵ 4, n (%)					
담체	26 (65)	19 (61)	21 (66)	21 (70)	20 (63)
비-담체	14 (35)	12 (39)	11 (34)	9 (30)	12 (38)
임상 단계, n (%)					
전구	19 (48)	10 (32)	14 (44)	12 (40)	13 (41)
경도	21 (53)	21 (68)	18 (56)	18 (60)	19 (59)
MMS, 평균 \pm SD	24.7 \pm 3.6	23.6 \pm 3.3	23.2 \pm 4.2	24.4 \pm 2.9	24.8 \pm 3.1
전체 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, 평균 \pm SD	2.66 \pm 1.50	3.40 \pm 1.76	3.50 \pm 2.06	3.32 \pm 1.54	3.14 \pm 1.71
PET SUVR, 평균 착물 \pm SD	1.441 \pm 0.173	1.441 \pm 0.146	1.464 \pm 0.149	1.429 \pm 0.199	1.441 \pm 0.192
AD 약제 사용, n (%)	24 (60)	19 (61)	28 (88)	20 (67)	17 (53)
AD= 알츠하이머 질환; CDR = 임상적 치매 순위; CDR-sb = 박스의 임상적 치매 순위 합계; MMSE = 최소 정신 상태 검사; PET = 양전자 방출 단층촬영법; SD = 표준 편차; SUVR = 표준 흡수 값 비율 ^a 콜린에스테라제(cholinesterase) 억제제 및/또는 메만틴.					

도면19

ARIA-E 후 ARIA ^a 발견 및 환자 배치의 요약					
	위약	아두카누맙			
		1 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	10 mg/kg
≥ 1의 후-기준선 MRI를 갖는 환자	38	31	32	30	32
단리된 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 ε4에 의한					
ApoE ε4 담체	0/24	1/19 (5)	1/21 (5)	9/21 (43)	11/20 (55)
ApoE ε4 비-담체	0/14	0/12	1/11 (9)	1/9 (11)	2/12 (17)
기준 임상 단계에 의한					
전구 (prodromal)	0/18	0/10	2/12 (14)	3/12 (25)	5/13 (38)
ApoE ε4 담체	0/10	0/7	1/11 (9)	2/8 (25)	4/8 (50)
ApoE ε4 비-담체	0/8	0/3	1/3 (33)	1/4 (25)	1/5 (20)
경도 (mild)	0/20	1/21 (5)	0/18	7/18 (39)	8/19 (42)
ApoE ε4 담체	0/14	1/12 (8)	0/10	7/13 (54)	7/12 (58)
ApoE ε4 비-담체	0/6	0/9	0/8	0/5	1/7 (14)
AD= 알츠하이머 질환; ARIA(-E)(-H) = 아밀로이드-관련 이미지화 비정상 (-EDEMA) (-미세출혈/혈철증) ^a 신경면역(NEURIMMUE) MRI에 기반한 ARIA. ^b 동의를 철회하였지만 지속 투여에 적합한 환자.					

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ferrero, James Louis

Williams, Leslie Lugene

Sevigny, Jeffrey Joseph

<120> Method for Treating Alzheimer's Disease (AD)

<130> 12650.0014-00304

<150> 62/086,674

<151> 2014-12-02

<150> 62/111,874

<151> 2015-02-02

<150> 62/149,133

<151> 2015-04-17

<150> 62/195,119

<151> 2015-07-21

<160> 8

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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
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>

> Homo sapiens

<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> Artificial

<220><223> complementarity determining region (CDR)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> Denomination of CDR protein sequences in Kabat Nomenclature of

NI-101.11 and NI-101.12F6A Vh, CDR1

<400> 3

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> complementarity determining region (CDR)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> Denomination of CDR protein sequences in Kabat Nomenclature of
NI-101.11 and NI-101.12F6A Vh, CDR2

<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> Artificial

<220><223> complementarity determining region (CDR)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> Denomination of CDR protein sequences in Kabat Nomenclature of
NI-101.11and NI-101.12F6A Vh, CDR3

<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> Artificial

<220><223> complementarity determining region (CDR)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

<223> Denomination of CDR protein sequences in Kabat Nomenclature of
NI-101.10, NI-101.11 and NI-101.12F6A Vkappa, CDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> complementarity determining region (CDR)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> Denomination of CDR protein sequences in Kabat Nomenclature of
NI-101.10, NI-101.11 and NI-101.12F6A Vkappa, CDR2

<400> 7

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> complementarity determining region (CDR)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> Denomination of CDR protein sequences in Kabat Nomenclature of
NI-101.10, NI-101.11 and NI-101.12F6A Vkappa, CDR3

<400> 8

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5