



공개특허 10-2024-0094017



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0094017
(43) 공개일자 2024년06월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7018360(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년02월06일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2023-7013210
원출원일자(국제) 2015년02월06일
심사청구일자 2023년05월17일
- (85) 번역문제출일자 2024년05월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/014758
- (87) 국제공개번호 WO 2015/120233
국제공개일자 2015년08월13일
- (30) 우선권주장
61/937,472 2014년02월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
제넨테크, 임크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
조, 월리엄
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 임크. 내
프리젠판, 마이클
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 임크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 이귀동

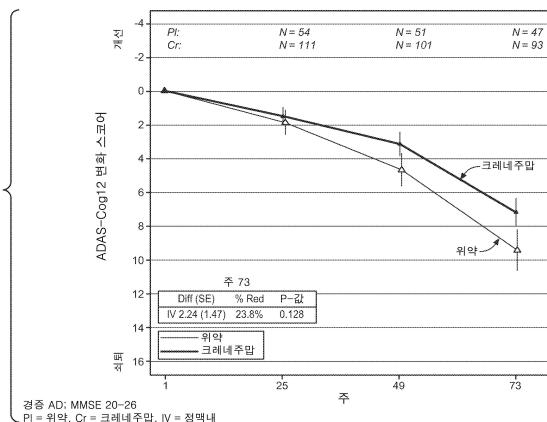
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 알츠하이머 질환을 치료하는 방법

(57) 요약

본원에서는 ApoE4 양성 환자 및 경증 AD를 앓는 환자를 포함하는, 약하거나 중등도의 AD를 앓는 환자에서 알츠하이머 질환(AD)을 치료하는 방법이 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

(72) 발명자

풀, 로버트

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

워드, 마이클

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인크. 내

(30) 우선권주장

61/971,479 2014년03월27일 미국(US)

62/010,259 2014년06월10일 미국(US)

62/081,992 2014년11월19일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

도 7의 효과를 나타내는 크레네주맙의 사용.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 하기 우선권을 주장한다: 가출원 번호 제61/937,472호, 2014년 2월 8일자로 출원됨, 미국 가출원 번호 제61/971,479호, 2014년 3월 27일자 출원됨, 미국 가출원 번호 제62/010,259호, 2014년 6월 10일자로 출원됨, 및 미국 가출원 번호 제62/081,992호, 2014년 11월 19일자로 출원됨, 상기 출원의 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 아밀로이드 β 를 표적화하는 항체를 사용하여 약하거나 중등도의 알츠하이머 질환을 앓는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

배경기술

[0005] 알츠하이머 질환 (AD)은 치매의 가장 흔한 원인이고 미국내에서 450만명의 개체 및 전세계적으로는 2660만명의 개체가 이의 영향하에 있는 것으로 추정된다(문헌참조: Hebert 등, Arch. Neurol. 2003; 60:1119-22; Brookmeyer 등, Alzheimers Dement. 2007; 3:186-91). 상기 질환은 병리학적으로 뇌에서 세포외 β -아밀로이드 ("A β ") 플라크의 축적 및 세포내 신경섬유 매듭의 축적을 특징으로 한다. AD의 신경학적 및 신경정신학적 징후의 임상적 평가 및 치매의 다른 원인의 배제를 통해 진단한다. AD는 통상적으로 간략한 인지 스크리닝 검사로서 미니-정신 상태 검사 ("MMSE")에 의해 약하거나, 중등도 및 중증 단계로 분류된다. 뇌에서 아세틸콜린에스테라제 ("AChE") 활성을 억제하거나 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체를 길항시키는 개선된 의학적 치료요법은 일부 환자에서 AD의 증상을 일시적으로 개선시킬 수 있지만 질환의 진행을 변형시키지 않는다(문헌참조: Cummings, N. Engl. J. Med. 2004; 351:56-67).

[0006] 조기- 및 후기-개시 가족성 AD의 유전학적 인자는 현재 널리 보고되어 있다. ApoE4 대립형질유전자는 후기-개시 가족성 및 산발성 AD와 강하게 연관되어 있고 AD를 갖는 환자에서 대립형질유전자의 빈도는 50% 내지 65%인 것으로 보고되었고 이는 일반 집단에서 및 다른 신경학적 장애에 대해서 보다 대략 3배이다(Saunders 등, Neurology 1993; 43:1467-72.; Prekumar 등, Am. J. Pathol. 1996; 148:2083-95). AD 뿐만 아니라, ApoE4 대립형질유전자는 뇌 아밀로이드 혈관병증 ("CAA")을 포함하는 다른 아밀로이드 형성 장애에 연루되어 있다 (문헌참조: Prekumar 등, Am. J. Pathol. 1996; 148:2083-95). 따라서, ApoE4 대립형질유전자를 갖는 환자들은 AD를 갖는 병인학적으로 특유의 환자 집단을 나타낼 수 있다.

[0007] 뇌에 세포외 아밀로이드 플라크의 침적은 1906년에 처음으로 알로이스 알츠하이머 (Alois Alzheimer)에 의해 보고된 AD에서 특질의 병리학적 발견이다. 이들 아밀로이드 플라크는 주로 β 및 γ -세크레타제 활성을 통해 아밀로이드 전구체 단백질 ("APP")의 연속 절단에 의해 생성된 A베타 웹타이드(Haass 및 Selkoe, Nature 2007; 8:656-67)로 구성된다. A베타, 특히 이의 올리고머화된 형태는 뉴런에 독성이 있고 AD의 유발원인인 것으로 사료된다. 뇌에서 A베타 수준을 감소시키는 치료요법은 인식 기능부전을 완화시킬 수 있고 추가로 시냅스손실, 축삭돌기 퇴화 및 뉴런 세포사를 차단시킬 수 있다. A베타는 혈뇌 장벽을 거쳐 능동 수송될 수 있다(문헌참조: Deane 등, Stroke 2004; 35(Suppl 1):2628-31). AD의 쥐 모델에서, A베타에 대한 항체의 전신성 전달은 혈장에서 A베타 수준을 증가시키고 뇌 A베타 플라크의 용해, 읍소닌화된 A베타의 식세포작용 제거, 및 최종적으로 순환 항체로부터 비롯된 A베타의 평형 이동의 결과로서 뇌로부터 A베타의 유출을 통한 것을 포함하는 여러 제안된 메카니즘을 통해 중추신경계(CNS)에서 수준을 감소시킨다(문헌참조: Morgan, Neurodegener. Dis. 2005; 2:261-6).

[0008] 유의적 실패는 AD의 치료를 위한 치료학적 항체의 개발에 주목하였다. A베타의 N-말단 부분에 특이적으로 결합

하는 항체인 바피네우주맙의 3개의 대규모 임상 시험 단계는 약물의 투여가 치료받는 환자에서 인식 쇠퇴를 정지시키는데 실패하는 경우 중단되었다 (문헌참조: Miles 등, *Scientific Reports* 2013; 3:1-4 2012년 8월 6일자 Johnston & Johnson 보도자료, 제목 "Johnson & Johnson Announces Discontinuation of Phase 3 Development of Bapineuzumab Intravenous (IV) in Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease"). 주목할만하게, 바피네우주맙은 플라크 수준을 안정화시키는 것으로 나타나고 뇌척수액에서 인산화된 타우(tau) 수준을 감소시켰고 이는 이를 단독의 바이오마커의 변형이 임상적 효능을 반드시 예측하지 않음을 시사한다(문헌참조: Miles 등, *Scientific Reports* 2013; 3:1-4). 유사하게, 웨타이드의 중간 부분에 결합하는 단량체성 A베타에 특이적 항체인 솔라네주맙의 3개의 임상 시험 단계에서, 1차 인식 및 기능성 종점이 충족되지 않았다(문헌참조: Eli Lilly and Company press release dated August 24, 2012, "Eli Lilly and Company Announces Top-Line Results on Solanezumab Phase 3 Clinical Trials in Patients with Alzheimer's Disease"). 안전성 문제는 또한 AD에 대한 특정 면역치료요법의 조사 동안에 상승되었고; 예를 들어, 아밀로이드 관련 조영 비정상(ARIA-E 및 ARIA-H)의 빈도는 바피네우주맙의 2개의 임상 시험 단계에서 약물-치료된 환자 들 중 20%를 초과하였다(문헌참조: Sperling 등, *The Lancet* 2012; 11:241-249). 65세 초과의 9명의 사람들 중 1명이 AD를 갖고 AD를 앓는 개체에 의해 및 이들을 대표하여 건강 케어, 장기 케어 및 호스피스 케어를 위해 연간 총합 비용이 2013년에 \$2000억 초과이고 2050년까지 (앓고 있는 개체에 의해 및 이를 대표하여) \$1.2조로 상승할 것으로 추정된다 (Alzheimer's Association 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures, *Alzheimer's and Dementia* 9:2). AD는 2013년도부터 미국에서 사망 주요 원인 중 6번째이다 (*id.*). 현재 승인된 치료요법은 AD 증상의 단지 일부를 치료하고 기초가 되는 퇴행을 치료하지 못한다. AD에 대한 질환 변형 치료제에 대한 필요성이 상당히 충족되지 않고 있다.

요약

크레네주맙(또한 MABT5102A로서 공지된)은 단량체성 및 올리고머성 형태의 A베타 둘다에 시험관내에서 결합하는 이의 능력에 대해 선택된, A베타에 대해 완전히 인간화된 IgG4 모노클로날 항체이다. 크레네주맙은 A베타1-40 및 A베타 1-42 둘다에 결합하고, A베타 응집을 억제하고 A베타 분해를 촉진한다. 크레네주맙은 인간 IgG4 골격 항체이기 때문에, 이것은 인간 IgG1 또는 IgG2와 비교하여 감소된 Fc γ 수용체 ("Fc λ R") 결합 친화성을 갖고, 이것은 감소된 면역 이谶ter 반응을 예견한다. 전신성으로 전달되어 AD의 쥐 모델에서 A베타 CNS 수준을 감소시키는 능력과 조합된 이들 성질들은 상기 항-A베타 치료학적 방법이 독성의 위험을 감소시키면서 임상적 효능을 제공할 수 있고 이전에 A베타 항체 치료요법의 임상 시험에서 나타난, 예를 들어, 뇌 혈관성 부종 또는 출혈과 같은 잠재적으로 해로운 부작용의 위험을 저하시키면서 AD의 질환 진행을 변형시킬 수 있음을 시사하였다.

본원에 기재된 AD 환자에서 2개의 임상 단계 연구 결과들은 세레네주맙이 실제로 약하거나 중간정도의 AD의 진행을 서행시키고 ApoE4 양성 환자 및 경증 AD를 앓는 환자에서 보다 강한 효과를 갖고 가장 경증 AD를 갖는 환자에서 가장 큰 치료학적 이득을 나타냄을 입증한다. 추가로, 상기 효과는 AD로 진단된 환자에서 전형적으로 나타나는 뇌 아밀로이드 부하량을 갖는 환자에서 나타난다. 추가로, 상기 결과는 이들 효과가 ARIA-E 및 ARIA-H와 같은 부작용의 유의적 발생 없이 일어남을 입증한다. 본 출원은 따라서, 전형적으로 AD로 진단된 환자에서 나타난 뇌 아밀로이드 축적을 갖는 환자 뿐만 아니라 약하거나 중등도의 AD, 특히 경증 AD로 진단된 환자 및 ApoE4 양성 환자를 치료하고 모니터링하기 위한 방법을 제공한다. 본원에 예시된 바와 같이, 현재, 아밀로이드 베타 (A β) 웨타이드의 중앙 영역에 특이적인 형태적 에피토프 (즉, 크레네주맙과 같은 아미노산 13-24 내에)를 갖는 인간화된 모노클로날 항-아밀로이드 베타 항체가 ARIA-E 또는 ARIA-H의 증가된 발생 없이 약하거나 중등도의 AD, 특히 ApoE4 양성 환자 및 이에 제한되지 않지만 경증 AD와 같은 보다 약한 형태의 AD를 갖는 환자를 치료하기 위해 효과적인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본원은 AD의 중증도를 조절하기 위한 치료학적 제제 및 이를 사용하는 개선된 방법을 제공한다.

결과적으로, 본원은 아밀로이드 β (1-42)(서열번호 1)의 잔기 13번 및 24번 내에 결합하는 인간화된 모노클로날 항-아밀로이드 베타 (A β 또는 A베타) 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여함을 포함하는, AD 및 다른 아밀로이드증을 앓는 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 섬유성, 올리고머성 및 단량체성 형태의 A 베타에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 항체는 IgG4 항체이다. 특정 양태에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 6개의 초기면 영역(HVR)을 포함하고, 여기서, HVR-H1은 서열번호 2이고, HVR-H2는 서열번호 3이고, HVR-H3은 서열번호 4이고, HVR-L1은 서열번호 6이고, HVR-L2는 서열번호 7이고, HVR-L3은 서열번호 8이다. 일부 양태에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역을 포함하는 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄, 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함한다. 특정 예에서, 상기 항체는 크레네주맙이다.

[0013]

본원에 제공된 치료 방법은 본원에서 추가로 논의된 바와 같이 AD 또는 다른 아밀로이드증을 앓는 환자에게 적용될 수 있다. 적합한 환자는 약하거나 중등도의 AD를 앓는 환자, MMSE 스코어가 18 내지 26인 환자, 약한AD를 앓는 환자, MMSE 스코어가 20 이상 (예를 들어, 20-30, 20-26, 24-30, 21-26, 22-26, 22-28, 23-26, 24-26, 또는 25-26)인 환자, 조기 AD를 앓는 환자(AD로 인한 약한 인식 손상을 갖는 환자 및 임상전 AD를 갖는 환자를 포함하는), 아밀로이드 양성 환자 (또는 AD로 진단된 환자들에서 나타난 것과 일치하는 뇌 아밀로이드 부하량을 갖는 환자) 및 약하거나 중등도의 AD 또는 경증 AD를 앓는 ApoE4 양성 환자를 포함한다.

[0014]

일부 측면에서, 본원에 제공된 방법은 조기, 약한 또는 약하거나 중등도의 AD를 앓는 환자에서 AD로 인한 쇠퇴를 감소시키는 방법이다. 일부 양태에서, 상기 쇠퇴는 하기 중 하나 이상이다: 임상 쇠퇴, 인식 쇠퇴 및 기능 쇠퇴. 일부 양태에서, 상기 쇠퇴는 임상 쇠퇴이다. 일부 양태에서, 상기 쇠퇴는 인식 능력에서의 쇠퇴 또는 인식 쇠퇴이다. 일부 양태에서, 상기 쇠퇴는 기능성 능력에서의 쇠퇴 또는 기능성 쇠퇴를 포함한다. 인식 능력(기억을 포함하는) 및/또는 기능을 측정하기 위해 다양한 시험 및 스케일이 개발되었다. 다양한 양태에서, 하나 이상의 시험을 사용하여 임상, 기능 또는 인식 쇠퇴를 측정한다. 인식 능력의 표준 측정은 알츠하이머 질환 평가 스케일 인식 (ADAS-Cog) 시험, 예를 들어, 12-항목 ADAS-Cog 또는 ADAS-Cog12이다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명의 항체로 치료받은 환자들에서 인식 능력에서의 쇠퇴(또는 인식 쇠퇴)에서 감소 또는 서행은 ADAS-Cog12 시험을 사용하여 결정한다. ADAS-Cog12 스코어에서 증가는 환자 병태의 악화를 지적한다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체로 치료받은 환자에서 인식 쇠퇴(또는 인식 능력에서의 쇠퇴)에서의 감소 또는 서행은 임상적 치매 등급 스케일/박스의 합계(CDR-SOB) 스코어에 의해 측정한다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체로 치료받은 환자에서 기능 쇠퇴(또는 기능 능력에서의 쇠퇴)에서의 감소 또는 서행은 하루 생활의 기구적 활동(iADL) 스케일을 사용하여 결정한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 유형의 쇠퇴를 평가하고 이전의 시험 또는 스케일 중 하나 이상을 사용하여 쇠퇴에서의 감소 또는 서행을 측정한다.

[0015]

본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같이 AD 또는 다른 아밀로이드증을 치료하기 위해 효과적인 용량으로 투여된다. 적합한 용량은 본원에 기재되어 있고 약 0.3 mg/kg 내지 100 mg/kg 범위일 수 있다. 예시적인 양태에서, 상기 용량은 15 mg/kg이다. 추가의 예시적 양태에서, 상기 용량은 30 mg/kg이다. 추가의 예시적 양태에서, 상기 용량은 45 mg/kg이다. 일부 양태에서, 상기 용량은 500 mg 내지 1000mg, 예를 들어, 500 mg, 700 mg, 720 mg, 750 mg, 800 mg, 820 mg, 900 mg, 또는 1000 mg 내지 2500 mg, 예를 들어, 1050 mg, 1500 mg, 또는 2100 mg이다. 본원에 제공된 방법에서, 다양한 용량 용법이 고려되고 항체가 연장된 기간 동안, 예를 들어, 수 개월 내지 수년간 예를 들어, 주마다 또는 월마다의 스케줄로 반복적으로 투여되는 용량 용법을 포함한다.

[0016]

본원의 개시내용의 인간화된 모노클로날 항-A베타 항체는 이것이 ARIA-E 및 ARIA-H와 같은 부작용의 발생을 증가시키지 않는다는 점에서 추가의 이득을 제공한다. 본원에 나타낸 바와 같이, 위약 군과 비교하여 치료 군에서 이들 부작용의 증가는 없었다. 따라서, 본원의 개시내용은 ARIA-E 및/또는 ARIA-H와 같은 부작용의 발생을 증가시키는 것 없이 약하거나 중등도의 AD 또는 경증 AD를 앓는 환자를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0017]

본원의 개시내용은 본원에 개시된 치료 방법에 사용하기에 적합한 약제학적 제형을 추가로 제공한다. 약제학적 제형은 임의의 간편 투여 경로, 예를 들어, 비경구 또는 정맥내 주사용으로 제형화될 수 있고 전형적으로 본원의 개시내용의 항-A베타 뿐만 아니라 하나 이상의 허용되는 담체, 부형제 및/또는 목적하는 투여 경로에 적합한 희석제를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 정맥내 투여용으로 제형화될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 아르기닌 완충제, 예를 들어, 아르기닌 숙시네이트 완충제 중에 제형화될 수 있다. 상기 완충제는 하나 이상의 계면활성제, 예를 들어, 폴리소르베이트를 함유할 수 있다. 특정 양태에서, 상기 완충제 농도는 50 mM 이상이다. 일부 양태에서, pH는 4.5 내지 7.0, 예를 들어, pH 5.5이다. 추가의 양태가 본원에 기재되어 있다. 약제학적 제형은 사용하기 용이한 단위 용량 형태로 팩키지될 수 있다.

[0018]

본원에 기재된 바와 같이 AD 또는 다른 아밀로이드증의 치료를 위한 항-A베타 항체를 사용한 치료는 크레네주맙 이외의 하나 이상의 항-A베타 항체를 포함하는 다른 치료요법과 병용될 수 있다. 다른 치료요법의 비제한적인 예는 신경학적 약물, 코르티코스테로이드, 항생제 및 항바이러스 제제를 포함한다. 크레네주맙 이외의 다른 항-A베타 항체의 비제한적인 예는 솔라네주맙, 바피네우주맙, 아두카누맙 및 간테네루맙을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0019]

도 1은 A베타 (1-42)의 아미노산 서열 (서열번호 1)을 제공하고 아미노산 13번 내지 24번이 밀줄쳐져 있다.

도 2는 3개의 중쇄 초가변 영역 (각각 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3)의 아미노산 서열 및 3개의 경쇄 영역 (각각

HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3)의 아미노산 서열을 제공한다.

도 3은 서열번호 5의 아미노산 1 내지 112번을 스패닝하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄 (서열번호 5) 및 크레네주맙의 서열번호 9의 아미노산 1 내지 112번을 스패닝하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄(서열번호 9)의 아미노산 서열을 제공한다. 서열번호 5 및 9에서 밑줄친 부분은 각각 서열번호 2 내지 4에 상응하는 3개의 중쇄 HVR 및 서열번호 6 내지 8에 상응하는 3개의 경쇄 HVR의 아미노산 서열을 보여준다.

도 4a-b는 각각의 군 (치료 대 위약)에 입회한 환자의 수, ApoE4 상태 (ApoE4 음성/ ApoE4 양성), AD의 단계 (약하거나 중등도), 및 스크리닝에서 MMSE 스코어, AD 증상에 대한 동시 치료요법(콘페드 사용)의 존재 및 유형을 표로 만든, 실시예 1에 기재된 임상 시험에 입회한 환자의 개요를 제공한다.

도 5는 투여 스케줄, 양 및 경로를 보여주는, 실시예 1에 기재된 임상 시험 기획을 제공한다.

도 6a-b는 치료 군 및 위약 군에서 기준선과 비교하여 73주에 ADAS-Cog12 스코어의 변화를 보여주는 데이터 표를 제공한다. **도 6a**는 약하거나 중등도의 AD, 경증 AD, 중등도의 AD를 갖는 환자, 및 ApoE4 양성 및 음성 환자에 대한 데이터를 제공한다. **도 6b**는 MMSE 스코어에 따른 환자에 대한 데이터를 제공한다.

도 7은 크레네주맙 (검은 실선) 또는 위약(밝은 실선)으로 치료받은 20 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는 경증 AD를 앓는 환자에 대한 ADAS-Cog12 스코어의 변화 챕트를 제공한다.

도 8은 크레네주맙 (검은 실선) 또는 위약(밝은 실선)으로 치료받은 18 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는 약하거나 중등도의 AD를 앓는 환자에 대한 ADAS-Cog12 스코어의 변화 챕트를 제공한다.

도 9는 크레네주맙 (검은 실선) 또는 위약(밝은 실선)으로 치료받은 약하거나 중등도의 AD를 앓는 ApoE4 양성 환자에 대한 ADAS-Cog12 스코어의 변화 챕트를 제공한다.

도 10은 크레네주맙 (검은 실선) 또는 위약(밝은 실선)으로 치료받은 모든 ApoE4 양성 환자 및 경증 AD를 갖는 환자들에 걸친 ADAS-Cog12 스코어의 변화 챕트를 제공한다.

도 11은 크레네주맙 또는 위약으로 치료받은 22 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는 경증 AD를 앓는 환자에 대한 ADAS-Cog12 스코어에서 변화 챕트를 제공한다.

도 12a-b는 치료 군 및 위약 군에서 기준선과 비교하여 73주에서 CDR-SOB 스코어에서의 변화를 보여주는 데이터 표를 제공한다. **도 12a**는 MMSE 스코어에 따른 환자에 대한 CDR-SOB 스코어에서의 변화 데이터를 제공한다. **도 12b**는 18-26, 20-26, 및 22-26 범위의 MMSE 스코어를 갖는 환자에 대한 CDR 판단 및 문제 해결 스코어 및 CDR 기억 스코어 뿐만 아니라 CDR-SOB 스코어에 대한 데이터를 제공한다.

도 13은 지적된 바와 같이 크레네주맙 또는 위약으로 치료받은 25 또는 26의 MMSE 스코어를 갖는, 경증 AD를 앓는 환자에 대한 CDR-SOB 스코어에서의 변화 챕트를 제공한다.

도 14a-b는 기준선에서 및 치료 후 실시예 2에 기재된 임상 시험에 입회한 환자들의 개요를 제공하고 이는 부작용 데이터(A) 및 PET 스캔, MRI 스캔, 및 CSF 챔플링이 임상 시험에서 수행되는 경우를 나타내는 시간표(B)를 포함한다.

도 15a-b는 PET 분석에 의한 플로르베타피르의 조영에 의한 측정시 위약(파선) 또는 크레네주맙(실선)을 투여 받은 환자에서 아밀로이드 수준(A) 및 위약 또는 크레네주맙을 투여받은 환자에서 CSF A베타 수준(B)을 보여주는 챕트를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 문헌[참조: Singleton 등 등, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994), 및 March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)]은 당업자에게 본원에 사용된 많은 용어에 대한 일반 가이드를 제공한다.

[0021]

특정 정의 및 약어

[0022]

본 명세서를 해석할 목적으로, 하기의 정의가 적용되고 적정한 경우마다, 단수 형태로 사용되는 용어는 복수의 용어를 포함하고 그 반대의 경우도 포함한다. 하기에 제시된 임의의 정의가 본원에 참조로 인용된 임의의 문헌

과 상반되는 경우 하기에 제시된 정의가 통제할 것이다.

- [0023] 본원 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바와 같은 단수 형태 "a," "an" 및 "the"는 명백하게 달리 지적되지 않는 경우 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "단백질" 또는 "항체"에 대한 언급은 각각 복수의 단백질 또는 항체를 포함하고 "세포"에 대한 언급은 혼합된 세포 등을 포함한다.
- [0024] 본원의 명세서 및 첨부된 청구항에 제공된 범위는 양 종점 및 상기 종점 사이의 모든 지점을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 2.0 내지 3.0의 범위는 2.0, 3.0 및 2.0과 3.0 사이의 모든 지점을 포함한다.
- [0025] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "실질적으로 유사한," 또는 "실질적으로 동일한"은 2개의 수치(일반적으로 본 발명의 항체와 관련된 하나 및 참조/비교 항체와 관련된 다른 하나) 간에 충분한 고도의 유사성을 지칭하여 당업자는 수치 (예를 들어,, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성 상황내에서 거의 또는 어떠한 생물학적 및/또는 통계학적 유의성이 없는 2개의 값 간의 차이를 고려할 것이다. 상기 2개 값 간의 차이는 표준/비교 항체에 대한 값의 함수로서 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만이다.
- [0026] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "샘플," 또는 "시험 샘플"은 예를 들어, 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적 특성을 기준으로 특성 분석되고/되거나 동정되어야 만하는 세포 및/또는 다른 분자 실체를 함유하는 목적하는 대상체로부터 수득되거나 유래된 조성물을 언급한다. 하나의 양태에서, 상기 정의는 혈액 및 생물학적 기원의 다른 액체 샘플 및 생검 표본 또는 조직 배양 또는 이로부터 유래된 세포와 같은 조직 샘플을 포함한다. 조직 샘플의 기원은 신선하고, 동결되고/되거나 보존된 기관 또는 조직 샘플 또는 생검 또는 흡인물로부터의 고형 조직; 혈액 또는 임의의 혈액 성분; 체액; 및 임의의 시점으로부터 대상체 또는 혈장의 잠복기 또는 발육으로부터의 세포일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "생물학적 샘플"은 혈액, 혈청, 혈장, 객담, 조직 생검 (예를 들어, 폐 샘플), 및 비강 면봉 또는 비강 폴립을 포함하는 비강 샘플을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0027] 용어 "샘플," "생물학적 샘플," 또는 "시험 샘플"은 시약으로의 처리, 가용화, 또는 단백질 또는 폴리뉴클레오타이드와 같은 특정 성분들의 집적, 또는 분획화 목적을 위한 반고체 또는 고체 매트릭스내 매립과 같은 관리 후 임의의 방식으로 조작된 생물학적 샘플을 포함한다. 본원에서의 목적을 위해, 조직 샘플의 "분획"은 조직 샘플의 단일부 또는 조각, 예를 들어, 조직 샘플로부터 절단된 조직 또는 세포의 얇은 슬라이스를 의미한다. 샘플은 혈액, 혈액 유래된 세포, 혈청, 혈장, 림프액, 활액, 세포 추출물 및 이의 조합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나의 양태에서, 상기 샘플은 임상 샘플이다. 또 다른 양태에서, 상기 샘플은 진단학적 검정에 사용된다.
- [0028] 하나의 양태에서, 샘플은 항-A베타 항체로 치료하기 전 대상체 또는 환자로부터 수득된다. 또 다른 양태에서, 샘플은 항-A베타 항체를 사용한 적어도 하나의 치료 후 대상체 또는 환자로부터 수득된다.
- [0029] 본원에 사용된 바와 같은 "표준 샘플"은 비교 목적을 위해 사용되는 임의의 샘플, 표준물 또는 수준을 언급한다. 하나의 양태에서, 표준 샘플은 동일한 대상체 또는 환자의 신체(예를 들어, 조직 또는 세포)의 건강하고/하거나 비-질환 부분으로부터 수득된다. 또 다른 양태에서, 표준 샘플은 동일한 대상체 또는 환자의 신체의 비처리된 조직 및/또는 세포로부터 수득된다. 또 다른 양태에서, 표준 샘플은 대상체 또는 환자가 아닌 개체의 신체(예를 들어, 조직 또는 세포)의 건강하고/하거나 비-질환 부분으로부터 수득된다. 또 다른 양태에서, 표준 샘플은 대상체 또는 환자가 아닌 개체의 신체의 비처리된 조직 및/또는 세포 부분으로부터 수득된다.
- [0030] 특정 양태에서, 표준 샘플은 시험 샘플이 수득되는 경우 보다 하나 이상의 상이한 시점에서 수득된 동일한 대상체 또는 환자로부터의 단일 샘플 또는 조합된 다중 샘플이다. 예를 들어, 표준 샘플은 시험 샘플이 수득되는 경우 보다 동일한 대상체 또는 환자로부터 조기 시점에서 수득된다. 특정 양태에서, 표준 샘플은 대상체 또는 환자가 아닌 하나 이상의 개체로부터 수득된 용어 "샘플"하에 상기 정의된 바와 같은 모든 유형의 생물학적 샘플을 포함한다. 특정 양태에서, 표준 샘플은 아밀로이드증을 갖는 하나 이상의 개체로부터 수득되고, 예를 들어, 알츠하이머 질환과 대상체 또는 환자가 아니다.
- [0031] 특정 양태에서, 표준 샘플은 대상체 또는 환자가 아닌 하나 이상의 건강한 개체로부터 기원하는 조합된 다중 샘플이다. 특정 양태에서, 표준 샘플은 대상체 또는 환자가 아닌 질환 또는 장애(예를 들어, 알츠하이머 질환과 같은 아밀로이드증)을 앓는 하나 이상의 개체로부터 기원하는 조합된 다중 샘플이다. 특정 양태에서, 표준 샘플은 정상 조직 기원의 풀링된 RNA 샘플 또는 대상체 또는 환자가 아닌 하나 이상의 개체로부터 기원하는 풀링된 혈장 또는 혈청 샘플이다.

- [0032] 용어 "소분자"는 50 돌턴 내지 2500 돌턴의 분자량을 갖는 유기 분자를 언급한다.
- [0033] 용어 "항체" 및 "면역글로불린" ("Ig")은 가장 광범위한 의미에서 상호교환적으로 사용되고 모노클로날 항체 (예를 들어, 완전한 길이 또는 온전한 모노클로날 항체), 폴리클로날 항체, 다가 항체, 다중 에피토프 특이성을 갖는 항체, 단일쇄 항체, 다중-특이적 항체(예를 들어, 이특이적 항체, 삼특이적 항체, 사특이적 항체), 및 항체의 단편들을 포함하지만 이에 제한되지 않고 단, 이들은 목적하는 생물학적 활성을 나타낸다. 상기 항체는 키메라, 인간화된, 인간, 합성 및/또는 친화성 성숙된 것일 수 있다. 상기 항체 및 이들을 제조하는 방법은 본원에서 보다 상세하게 기재되어 있다.
- [0034] "항체 단편"은 온전한 항체의 부분만을 포함하고, 여기서, 상기 부분은 바람직하게 온전한 항체에 존재하는 경우 상기 부분과 정상적으로 연합된 기능의 적어도 하나, 및 전형적으로 대부분 또는 모두를 보유한다. 하나의 양태에서, 항체 단편은 온전한 항체의 항원 결합 부위를 포함하고 따라서 항원에 결합하는 능력을 보유한다. 또 다른 양태에서, 항체 단편, 예를 들어, Fc 영역을 포함하는 단편은 온전한 항체에 존재하는 경우 Fc 영역과 정상적으로 연합된 생물학적 기능 중 적어도 하나, 예를 들어, FcRn 결합, 항체 반감기 조절, ADCC 기능 및 보체 결합을 보유한다. 하나의 양태에서, 항체 단편은 온전한 항체와 실질적으로 유사한 생체내 반감기를 갖는 1가 항체이다. 예를 들어, 상기 항체 단편은 생체내 안정성을 상기 단편에 부여할 수 있는 Fc 서열에 연결된 항원 결합 군을 포함할 수 있다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자(예를 들어 scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0035] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "표적"은 달리 지적되지 않는 경우 영장류 (예를 들어 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 공급원 기원의 임의의 천연 분자를 언급한다. 상기 용어는 세포내 프로세싱으로부터 비롯된 임의의 형태의 표적 뿐만 아니라 "완전한 길이"의 프로세싱되지 않은 표적을 포함한다. 상기 용어는 또한 표적의 천연 변이체, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립형질유전자 변이체를 포함한다.
- [0036] 본원에 상호교환적으로 사용되는 용어 "아밀로이드 베타", "베타-아밀로이드", "A베타", "아밀로이드 β ," 및 "A β "는 A β 1-40, 및 A β 1-42를 포함하지만 이에 제한되지 않는 변형체, 단편 및 이의 임의의 기능성 등가물 뿐만 아니라 APP의 β -세크레타제 1("BACE1") 절단시 생성되는 아밀로이드 전구체 단백질("APP")의 단편을 언급한다. A β 는 아밀로이드 플라크의 성분 구성원으로부터 발견될 수 있는 올리고머 및 섬유 구조를 형성하기 위해 연합하는 것 뿐만 아니라 단량체 형태로 존재하는 것으로 공지되어 있다. 상기 A β 웹타이드의 구조 및 서열은 당업자에게 널리 공지되어 있고 상기 웹타이드를 제조하거나 뇌 및 다른 조직으로부터 이들을 추출하는 방법은 예를 들어, 문헌[참조: Glenner 및 Wong, Biochem Biophys Res. Comm. 129: 885-890 (1984)]에 기재되어 있다. 더욱이, A β 웹타이드는 또한 다양한 형태로 시판되고 있다. 인간 A β 1-42의 예시적 아미노산 서열은 DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAED VGSNKGAIIGLMVGGVVIA (서열번호 1)이다.
- [0037] 용어 "항-표적 항체" 및 "표적에 결합하는 항체"는 항체가 상기 표적을 표적화하는데 진단학적 및/또는 치료학적 제제로서 유용하기에 충분한 친화성으로 표적에 결합할 수 있는 항체를 언급한다. 하나의 양태에서, 관련되지 않은 비-표적 단백질에 대한 항-표적 항체의 결합 정도는 예를 들어, 방사선면역검정(RIA) 또는 바이아코어 검정에 의한 측정시 표적에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 양태에서, 표적에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu M$, $\leq 100 nM$, $\leq 10 nM$, $\leq 1 nM$, $\leq 0.1 nM$, $\leq 0.01 nM$, 또는 $\leq 0.001 nM$ (예를 들어, $10^{-8} M$ 이하, 예를 들어, $10^{-8} M$ 내지 $10^{-13} M$, 예를 들어, $10^{-9} M$ 내지 $10^{-13} M$)의 해리 상수(Kd)를 갖는다. 특정 양태에서, 항-표적 항체는 상이한 종에 걸쳐 보존되어 있는 표적의 에피토프에 결합한다.
- [0038] "항-A베타 면역글로불린", "항-A베타 항체" 및 "A베타에 결합하는 항체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 인간 A베타에 특이적으로 결합하는 항체를 언급한다. 항-A베타 항체의 비제한적인 예는 크레네주맙이다. 항-A베타 항체의 다른 비제한적인 예는 솔라네주맙, 바피네우주맙, 아두카누맙 및 간테네루맙이다.
- [0039] 용어 "크레네주맙" 및 "MABT5102A"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 단량체성, 올리고머성 및 섬유성 형태의 A베타에 결합하고 CAS 등록 번호와 관련된 특이적 항-A베타 항체를 언급한다 1095207. 하나의 양태에서, 상기 항체는 도 2에 제시된 HVR 영역 서열을 포함한다. 또 다른 상기 양태에서, 상기 항체는 하기를 포함한다: (1) 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1 서열; (2) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2 서열; (3) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 서열; (4) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1 서열; (5) 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 서열; 및 (6) 서열번호 8의 아미노산 서열을

포함하는 HVR-L3 서열. 또 다른 양태에서, 특이적 항-A베타 항체는 도 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및 VL 도메인을 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 특이적 항-A베타 항체는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 항체는 IgG4 항체이다. 또 다른 상기 양태에서, IgG4 항체는 세린 228이 대신 프롤린이도록 이의 불변 도메인에서의 돌연변이를 포함한다.

[0040] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아밀로이드증"은 아밀로이드 또는 아밀로이드형 단백질에 의해 유발되거나 이와 관련된 질환 및 장애 그룹을 언급하고 아밀로이드 플라크에 의한 것을 포함하는 단량체성, 섬유성 또는 중합체성 상태 또는 이의 3가지의 조합 형태의 아밀로이드형 단백질의 존재 또는 활성에 의해 유발되는 질환 및 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 질환은 예를 들어, 알츠하이머 질환("AD")과 같은 신경학적 장애, 인식 기억 능력의 상실을 특징으로 하는 질환 또는 병태, 예를 들어, 약한 인식 손상(MCI), 루이체 치매, 다운 증후군, 아밀로이드증을 갖는 유전적 뇌 출혈(더치형(Dutch type), 구암 파킨슨-치매 합병증 및 아밀로이드형 단백질을 기초로 하거나 이와 관련된 다른 질환, 예를 들어, 진행성 핵상 마비, 다발성 경화증, 크루즈펠트 야콥 질환(Creutzfeld Jacob disease), 파킨슨 질환, HIV-관련 치매, ALS (근위축성측색경화증), 봉입체 근염(IBM), 성인 개시 당뇨병, 내분비 종양 및 노인성 심장 아밀로이드증, 및 황반 퇴화, 드루센-관련 광학 신경병증, 녹내장 및 베타-아밀로이드 침적으로 인한 백내장을 포함하는 다양한 눈 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 질환과 같은 2차 아밀로이드증 및 연령 관련 아밀로이드증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0041] 녹내장은 특징적 패턴의 눈 신경병증에서 망막 강글리온 세포(RGC)의 상실을 포함하는 시신경 질환 그룹이다. RGC는 눈으로부터 뇌로 가시적 신호를 전달하는 신경 세포이다. 아폽토시스 공정에서 2개의 주요 효소인 카스파제-3 및 카스파제-8은 RGC의 아폽토시스를 유도하는 공정에서 활성화된다. 카스파제-3은 아밀로이드 전구체 단백질(APP)을 절단하여 A베타를 포함하는 신경독성 단편을 생성한다. APP의 보호 효과 없이, 망막 강글리온 세포 층에서 A베타 축적은 RGC의 사멸 및 비가역적 시력 상실을 유도한다.

[0042] 녹내장은 흔히 수용액 순환 또는 이의 배수의 차단 결과일 수 있는 증가된 눈압을 수반하지만 항상 그러한 것은 아니다. 상승된 안내압이 녹내장을 발병시키는 상당한 위험 인자이지만, 녹내장을 유발하는 것으로 결정된 안내압의 어떠한 역치도 정의될 수 없다. 상기 손상은 또한 필수 시신경 섬유로의 불량한 혈액 공급, 신경 구조에서의 나약함 및/또는 신경 섬유 자체 건강에서의 문제점에 의해 유발될 수 있다. 비치료된 녹내장은 시신경의 영구 손상 및 이로 인한 시야 상실을 유도하고 이는 눈면 상태로 진행시킬 수 있다.

[0043] 상이한 유형의 녹내장은 병태가 만성인 경우 개방각 녹내장으로서 또는 급성 녹내장이 갑자기 나타나는 경우 폐쇄각 녹내장으로서 분류된다. 녹내장은 일반적으로 양쪽 눈에 영향을 주지만 상기 질환은 다른 쪽 눈 보다 한쪽 눈에서 보다 신속하게 진행할 수 있다.

[0044] 또한 1차 개방각 녹내장(POAG)으로서 공지된 만성 개방각 녹내장 (COAG)은 가장 흔한 유형의 녹내장이다. COAG는 섬유주대에서의 현미경적 차단에 의해 유발되고 이것은 셀렘관(Schlemm's canal)으로의 수용액 과유출의 배수를 감소시키고 안내압(IOP)을 상승시킨다. POAG는 일반적으로 양쪽 눈에 영향을 주고 연령과 양성 가족력과 강하게 관련된다. 이의 빈도는 눈 배수 메커니즘이 점진적으로 노화와 함께 클로깅될 수 있어 노인에서 증가한다. 만성 개방각 녹내장에 의해 영향받은 대상체에서 안내압의 증가는 상기 상실이 중추 가시 영역상에서 느껴질때까지 임의의 증상을 수반하지 않는다.

[0045] 급성 각 폐쇄 녹내장 (AACG) 또는 폐쇄각 녹내장은, 안내압이 35 내지 80mmHg로 갑작스럽게 증가하여 심한 통증 및 비가역적 시력 상실을 유도함을 특징으로 하는 비교적 드문 유형의 녹내장이다. 갑작스런 압력 증가는 여과각의 폐쇄 및 배수 채널의 차단에 의해 유발된다. 좁은 각을 갖는 개체들은 갑작스런 각의 폐쇄에 대한 증가된 위험을 갖는다. AACG는 일반적으로 외눈에 발생하지만 위험이 양쪽 눈에 존재한다. 연령, 백내장 및 거짓비늘은 또한 이들이 렌즈의 확장 및 각의 크라우딩 또는 협소해짐과 관련되기 때문에 위험 인자이다. 갑작스런 녹내장 공격은 심한 눈 통증 및 두통, 염증 눈, 구역질, 구토 및 흐릿한 시력과 관련될 수 있다.

[0046] 혼합 또는 조합된 메커니즘 녹내장은 개방 및 폐쇄 각 녹내장의 혼합 또는 조합이다. 레이저 홍채 절개 후 이의 각이 개방되지만 IOP 제어를 위해 약물치료를 요하는 급성 ACG를 갖는 환자 및 점진적으로 각의 협소화를 나타내는, POAG 또는 거짓비늘 녹내장을 갖는 환자에 영향을 미친다.

[0047] 낮은 긴장 녹내장(LTG)으로서 공지된 정상 긴장 녹내장(NTG)은 다른 유형의 녹내장에서 나타나는것과 유사한 진행성 시신경 손상 및 말초 시력 상실을 특징으로 하지만 안내압은 정상 범위이거나 심지어 정상 미만이다.

[0048] 선천적(유아) 녹내장은 비교적 희귀 유전적 유형의 개방각 녹내장이다. 배수 영역의 불충분한 발육은 눈에서 증

가된 압력을 유발하여 시신경 손상으로 인한 시력 상실을 유도할 수 있고 확장된 눈을 유도할 수 있다. 조기 진단 및 치료는 상기 질환에 의해 영향을 받은 유아 및 어린이에서 시력을 보존하기 위해 중요하다.

[0049] 2차 녹내장은 안구 손상, 눈의 홍채에서의 염증(홍채염), 당뇨병, 백내장 또는 스테로이드 민감성 개체에서 스테로이드의 사용으로부터 비롯될 수 있다. 2차 녹내장은 또한 망막 박리 또는 망막 정맥 폐쇄 또는 차단과 관련될 수 있다.

[0050] 색소 녹내장은 홍채로부터 색소 과립의 박리를 특징으로 한다. 상기 과립은 눈의 배수 시스템의 차단을 유발하여 상승된 안내압 및 시신경에 대한 손상을 유도한다. 탈락 녹내장 (거짓 비늘)은 전방 캡슐상에서 및 눈의 각에서 플래키 물질의 침적을 특징으로 한다. 플래키 물질의 축적은 배수 시스템을 차단하고 눈압을 상승시킨다.

[0051] 다양한 시험을 사용하여 녹내장 진단을 수행할 수 있다. 안압측정법은 이의 표면의 톤 또는 견고성을 측정함에 의해 눈에서의 압력을 결정한다. 여러 유형의 안압측정기는 상기 시험을 위해 사용하고 가장 공통된 것은 압평 안압측정기이다. 각막측정기는 각막의 두께를 결정하고 이는 이어서 안내압을 측정한다. 우각경검사는 눈의 필터링 각 및 배수 영역의 조사를 가능하게 한다. 우각경검사는 또한 비정상적 혈관이 눈으로부터의 수성 유체의 배수를 차단할 수 있는지를 결정할 수 있다. 겸안경 검사는 시신경의 검사를 가능하게 하고 증가된 안내압 또는 신경돌기 이탈에 의해 유발될 수 있는, 눈 디스크 또는 상기 구조의 자국(커피(cupping))에서의 신경 섬유 충하강 또는 변화를 검출할 수 있다. 우각경검사는 또한 불량한 혈액 유출 또는 증가된 안내압으로부터의 신경에 대한 손상을 평가하는데 유용하다. 시야 시험은 주관적으로 시력 영역을 맵핑하고 시신경에 대한 녹내장성 손상의 징후를 검출할 수 있다. 이것은 특정 패턴의 시야 상실에 의해 나타난다. 눈 일관성 단층촬영은 신경 섬유 충상실의 객관적 측정으로서 손상된 신경돌기 조직을 통한 광 투과에서의 차등을 통해 시신경 섬유충(녹내장에서 변형된)의 두께를 관찰함에 의해 수행된다.

[0052] 표준 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 표준 항체의 이의 항원으로의 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 언급하고, 역으로, 표준 항체는 경쟁 검정에서 50% 이상으로 항체의 이의 항원으로의 결합을 차단한다. 예시적 경쟁 검정이 본원에 제공된다.

[0053] 용어 "치료학적 제제"는 질환의 증상을 치료하는 제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 질환을 치료하기 위해 사용되는 임의의 제제를 언급한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같은 "치료" (및 "치료하다" 또는 "치료하는"의 문법적 변형 어구)는 치료받는 개체의 본래의 과정을 변화시키려는 시도에서의 임상적 중재를 언급하고 임상적 병리학 과정 동안에 수행될 수 있다. 치료의 목적하는 효과는 하나 이상의 증상의 완화 또는 개선, 상기 질환의 임의의 직간접적 병리학적 결과의 출현 또는 이의 악화의 감소 또는 지연, 질환 진행율의 감소 및 질환 상태의 개선 또는 경감을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 항체는 질환의 발병을 지연시키거나 질환의 진행을 서행시키기 위해 사용된다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료 출현"은 제1 용량의 치료학적 제제가 투여된 후 발생하는 반응을 언급한다. 예를 들어, "치료 출현 부작용"은 임상적 연구에서 제1 용량의 치료 즉시 또는 치료 후 동정되는 반응이다.

[0056] "치료 용법"은 제2 약물 치료 부가의 존재 또는 부재하에 투여 용량, 투여 횟수 또는 치료 지속기간의 조합을 언급한다.

[0057] "효과적인 치료 용법"은 치료를 받은 환자에 대한 이로운 반응을 제공하는 치료 용법을 언급한다.

[0058] "치료를 변형시키는"은 투여 용량, 투여 횟수 또는 치료 지속기간 및/또는 제2 약물 치료의 부가를 변화시킴을 포함하는 치료 용법을 변화시키는 것을 언급한다.

[0059] 제제의 "유효량" 또는 "유효 용량"은 목적하는 결과를 성취하기 위해, 필요한 시기 동안 유효량 또는 유효 용량을 언급한다. 예를 들어, "치료학적 유효량"은 지정된 질환, 병태, 병태, 임상적 병리 또는 증상을 치료하기 위해, 즉, AD의 진행 과정을 변형시키고/시키거나 AD의 하나 이상의 증상을 완화시키고/시키거나 예방하기 위해 필요한 시기 동안의 유효량이다.

[0060] "친화성" 또는 "결합 친화성"은 분자 (예를 들어, 항체)와 이의 결합 파트너 (예를 들어, 항원) 간의 비공유 상호작용의 강도를 언급한다. 달리 지적되지 않는 경우, 본원에 사용된 바와 같은, "결합 친화성"은 결합 쌍 (예를 들어, 항체와 항원 결합 군)의 구성원 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화성을 언급한다. 분자 X의 이의 파트너 Y에 대한 친화성은 일반적으로 해리 상수(Kd)로 나타낼 수 있다. 친화성은 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있는, 본원에 기재된 것들을 포함하는 당업계에 공지된 통상의 방법에 의해 측정

될 수 있다. 결합 친화성을 측정하기 위한 특정 도해적 및 예시적 양태가 본원에 기재되어 있다.

[0061] "친화성 성숙된" 항체는 변형되지 않은 모 항체와 비교하여 하나 이상의 초가변 영역(HVR)에서 하나 이상의 변형을 갖는 항체를 언급하고, 상기 변형은 항원에 대한 항체의 친화성을 개선시킨다.

[0062] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자"는 치료가 요구되는 임의의 단일 대상체를 언급한다. 특정 양태에서, 본원에서의 환자는 인간이다.

[0063] 본원에서 "대상체"는 전형적으로 인간이다. 특정 양태에서, 대상체는 비-인간 포유동물이다. 예시적인 비-인간 포유동물은 연구용 동물, 가정용 동물, 애완동물, 스포츠 동물 및 가축동물, 예를 들어, 마우스, 고양이, 개, 말 및 소를 포함한다. 전형적으로, 대상체는 치료를 위해 적격이고, 예를 들어, 하나 이상의 질환의 증상을 나타낸다. 일반적으로, 상기 대상체 또는 환자는 아밀로이드증, 예를 들어, AD 진행의 서행 또는 예방을 입증할 가능성이 높은 환자를 언급한다. 하나의 양태에서, 상기 적격의 대상체 또는 환자는 예를 들어, AD에 대해 새롭게 진단되거나, 이전에 진단되었거나 이를 발병할 위험에 처해 있는 거에 상관없이 AD의 하나 이상의 징후, 증상 또는 다른 지표를 경험하고 있거나 경험한 적이 있거나 AD로 진단받은 적이 있는 자이다. AD는 임상 병력, 임상 검사 및 확립된 조영 양상을 기준으로 진단될 수 있다. 본원에서의 "환자" 또는 "대상체"는 AD의 하나 이상의 징후, 증상 또는 다른 지표를 경험하고 있거나 경험한 적 있는, 치료에 적격인 임의의 단일 인간 대상체를 포함한다. 대상체로서 포함되는 것으로 의도된 것은 임상 연구 시험에 참여한 임의의 대상체이거나 전염병학적 연구에 참여한 대상체이거나 대조군으로서 일단 사용되는 대상체이다. 대상체는 이전에 항-A베타 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 치료받은 적이 있을 수 있거나 치료받은 적이 없을 수 있다. 대상체는 본원의 치료가 개시되는 경우 사용되는 추가의 약물(들)에 대해 순수할 수 있고, 즉 상기 대상체는 예를 들어, "기준선"(즉, 치료를 개시하기 전 대상체를 스크리닝하는 날과 같은 본원의 치료 방법에서 제1 용량의 항-A베타의 투여 전 설정된 시점)에서 항-A베타 이외의 다른 치료 요법으로 이전에 치료받은 적이 없을 수 있다. 상기 "순수한" 대상체는 상기 추가의 약물(들)과 함께 치료하기 위한 후보자인 것으로 고려된다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같은 대상체의 "일생"은 치료 개시 후 대상체의 남은 일생을 언급한다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균일한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 언급하고, 즉, 집단을 포함하는 개별 항체들은 최소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연의 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체들은 단일 항원에 대해 지시되는 고도로 특이적이다. 추가로, 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원상의 단일 결정인자에 대해 지시된다.

[0066] 본원의 모노클로날 항체는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄 부분이 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 서브부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이고 나머지 쇄(들)은 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 서브부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체, 및 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 상기 항체의 단편들을 포함한다 (미국 특허 번호 제4,816,567호; 및 Morrison 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984)).

[0067] 항체의 "부류"는 이의 중쇄가 소유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 언급한다. 5개 주요 부류의 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 및 이들 중 몇몇은 추가로 서브부류 (또는 "이소형"), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 세분될 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 호칭된다.

[0068] "인간화된" 형태의 비-인간 (예를 들어 쥐) 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분에 대해, 인간화된 항체는 인간 면역글로불린(수용자 항체)이고, 여기서, 수용자의 초가변 영역 기원의 잔기들은 목적하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는, 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류와 같은 비-인간 종(공여자 항체)의 초가변 영역 기원의 잔기로 대체되어 있다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기들은 상응하는 비-인간 잔기들에 의해 대체되어 있다. 추가로, 인간화된 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기들을 포함할 수 있다. 이를 변형은 항체 성능을 추가로 개선하기 위해 수행된다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로, 적어도 하나 및 전형적으로 2개의 가변 도메인 모두를 포함하고, 여기서, 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 면역글로불린의 루프에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 1 α 서열을 갖는 것들이다. 상기 인간화된 항체는 임의로 또한 적어도 면역글로불린 불변 영역(Fc) 부분, 전형적으로 인간 면역글로불린의 부분을 포함한다. 추가의 세부 사항에 대해 문현(Jones 등, Nature 321:522-525 (1986); Riechmann 등, Nature 332:323-329 (1988); 및

Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992))을 참조한다. 또한, 본원에 인용된 리뷰 논문 및 문헌들을 참조한다: Vaswani 및 Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1: 105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurle 및 Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994).

[0069]

"인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 제조된 항체의 서열에 상응하는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, 인간 항체 레퍼토리 또는 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 사용하여 제조된 다른 인간 항체 암호화 서열을 활용하는 비-인간 공급원으로부터 유래된 항체이다. 상기 기술은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 파아지 디스플레이 라이브러리와 같은 인간 유래된 조합 라이브러리의 스크리닝 (문헌참조: 예를 들어, Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991) 및 Hoogenboom 등, *Nucl. Acids Res.*, 19: 4133-4137 (1991)); 인간 모노클로날 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골 수종세포주의 사용 (문헌참조, 예를 들어, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur 등, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 55-93 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner 등, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)); 및 내인성 면역글로불린 생산 부재하에 인간 항체의 완전한 레퍼토리를 생성할 수 있는 유전자전이 동물(예를 들어, 마우스)에서 모노클로날 항체의 생성(문헌참조, 예를 들어 Jakobovits 등, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 90: 2551 (1993); Jakobovits 등, *Nature*, 362: 255 (1993); Bruggermann 등, *Year in Immunol.*, 7: 33 (1993)). 인간 항체의 상기 정의는 구체적으로 비-인간 동물로부터 기원하는 항원 결합 잔기들을 포함하는 인간화된 항체를 배제한다.

[0070]

"단리된" 항체는 이의 천연 환경의 성분으로부터 동정되고 분리되고/되거나 회수된 항체이다. 이의 천연 환경의 오염 성분들은 항체의 진단학적 또는 치료학적 용도를 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 항체는 다음 기술에 의한 측정시 95% 또는 99% 초과의 순도로 정제된다: 예를 들어, 전기영동 (예를 들어, SDS-PAGE, 등전점 포커싱 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC). 항체 순도의 평가를 위한 방법의 검토를 위해 하기의 문헌을 참조한다: 예를 들어, Flatman 등, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007).

[0071]

용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 항원으로의 결합에 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 언급한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄 (각각 VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 갖고, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 초가변 영역(HVR)을 포함한다. (문헌참조: 예를 들어, Kindt 등 Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007).) 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 추가로, 특정 항원에 결합하는 항체는 각각 상보적 VL 또는 VH 도메인 라이브러리를 스크리닝하기 위해 항원에 결합하는 항체 기원의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리될 수 있다. 문헌참조: 예를 들어, Portolano 등, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson 등, *Nature* 352:624-628 (1991).

[0072]

본원에 사용되는 경우 용어 "초가변 영역", "HVR" 또는 "HV"는 서열에서 초가변적이고 구조적으로 한정된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역들을 언급한다. 일반적으로, 항체는 6개의 초가변 영역을 포함하고, 3개는 VH (H1, H2, H3)에 있고, 3개는 VL (L1, L2, L3)에 있다. 다수의 초가변 영역 도해가 사용중에 있고 본원에 포함된다. 캐벳 상보성 결정 영역 (CDR)은 서열 다양성을 기초로 하고 가장 통상적으로 사용된다 (문헌참조: Kabat 등, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). 초티아는 대신 구조적 루프의 위치를 언급한다(문헌참조: Chothia 및 Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). AbM 초가변 영역은 캐벳 CDR과 초티아 구조적 루프 간의 절충안을 나타내고 소프트웨어(Oxford Molecular's AbM antibody modeling software)에 의해 사용된다. "접촉" 초가변 영역은 가용한 복합체 결정 구조의 분석을 기초로 한다. 이를 HVR 각각으로부터의 잔기들은 하기에 나타낸다.

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

[0073]

[0074] 초가변 영역은 다음과 같이 "연장된 초가변 영역"을 포함할 수 있다: VL에서 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 49-56 또는 50-56 또는 52-56 (L2) 및 89-97 (L3) 및 VH에서 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65 (H2) 및 93-102, 94-102 또는 95-102 (H3). 초가변 도메인 잔기들은 이를 정의의 각각에 대해 문헌(Kabat 등, *supra* 등, *et al.*)에 따라 넘버링한다.

[0075]

[0075] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기들은 본원에 정의된 바와 같이 초가변 영역 잔기들 이외의 다른 가변도메인 잔기들이다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인으로 이루어진다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH(또는 VL)에서 하기의 서열로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0076]

[0076] 본원의 목적을 위한 "수용체 인간 프레임워크"는 하기 정의된 바와 같이 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크 "로부터 유래된" 수용자 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나 이것은 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 아미노산 변화 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 일부 양태에서, VL 수용자 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간컨센서스 프레임워크 서열과 서열에서 동일하다.

[0077]

[0077] "인간 컨센서스 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 통상적으로 존재하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 서브그룹으로부터이다. 일반적으로, 서열의 서브그룹은 하기 문헌에서와 같은 서브그룹이다: Kabat 등 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3. 등 등

[0078]

[0078] 용어 "아밀로이드-관련된 조영 비정상- 부종" 또는 "ARIA-E"는 혈관성 부종 및 소구 유출물(sulcal effusion)을 포함한다.

[0079]

[0079] 용어 "아밀로이드-관련된 조영 비정상 - 출혈" 또는 "ARIA-H"는 중추신경계의 미세출혈 및 표면적 철침착증을 포함한다.

[0080]

[0080] "아포지질단백질 E4 양성" 또는 "ApoE4 양성"과 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "아포지질단백질 E4 캐리어" 또는 "ApoE4 캐리어"는 적어도 하나의 아포지질단백질 E4(또는 "ApoE4") 대립형질유전자를 갖는 개체를 언급한다. 제로 ApoE4 대립형질유전자를 갖는 개체는 본원에서 "ApoE4 음성" 또는 "ApoE4 캐리어 부재"인 것으로서 언급된다. 또한 문헌[Prekumar, 등, 1996, Am. J Pathol. 148:2083-95]을 참조한다.

[0081]

[0081] 용어"뇌 혈관성 부종"은 뇌의 세포내 또는 세포외 공간에서 혈관내 유체 또는 단백질의 과량의 축적을 언급한다. 뇌 혈관성 부종은 예를 들어, FLAIR, MRI를 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌 MRI에 의해 검출가능하고, 무증상성("무증상성 혈관성 부종")일 수 있거나, 혼동, 현기증, 구토 및 무기력("증상성 혈관성 부종")과 같은 신경학적 증상과 관련될 수 있다(문헌참조 : Sperling 등 *Alzheimer's & Dementia*, 7:367, 2011).

[0082]

[0082] 용어"뇌 거대출혈"은 직경이 약 1cm 초과인 영역의 뇌에서 두개내 출혈 또는 뇌출혈을 언급한다. 뇌 거대출혈은 예를 들어, T2*-중량 GRE MRI를 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌 MRI에 의해 검출가능하고, 무증상성("증상성 거대출혈")일 수 있거나, 일시적 또는 영구적 포科尔 운동 또는 감각 손상, 운동실조, 실어증 및 구음장애("증상성 거대출혈")과 같은 증상과 관련될 수 있다(문헌참조: 예를 들어, Chalela JA, Gomes J. Expert Rev. Neurother. 2004 4:267, 2004 및 Sperling 등 *Alzheimer's & Dementia*, 7:367, 2011).

- [0083] 용어 "뇌 미세출혈"은 직경이 약 1cm 미만인 영역의 뇌에서 두개내 출혈 또는 뇌출혈을 언급한다. 뇌 미세출혈은 예를 들어, T2*-중량 GRE MRI를 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌 MRI에 의해 검출가능하고, 무증상성("무증상성 미세출혈")일 수 있거나 잠재적으로 일시적 또는 영구적 포컬 운동 또는 감각 손상, 운동실조, 실어증 및 구음장애("증상성 미세출혈")과 같은 증상과 관련될 수 있다. 예를 들어, 다음 문헌을 참조한다 Greenberg, 등, 2009, *Lancet Neurol*. 8:165-74.
- [0084] 용어 "소구 유출물"은 뇌의 고랑 또는 열구에서 유체의 유출물을 언급한다. 소구 유출물은 예를 들어, FLAIR MRI를 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌 MRI에 의해 검출가능하다. 문헌(Sperling 등 *Alzheimer's & Dementia*, 7:367, 2011)을 참조한다.
- [0085] 용어 "중추신경계의 표면적 철침착증"은 뇌의 지주막하 공간으로의 출혈(bleeding) 또는 출혈(hemorrhage)을 언급하고 예를 들어, T2*-중량 GRE MRI를 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌 MRI에 의해 검출가능하다. 중추신경계의 표면적 철침착증을 암시하는 증상은 감각신경성 난청, 뇌 운동실조 및 페라미드 정후를 포함한다. 하기 문헌을 참조한다: Kumara-N, *Am J Neuroradiol*. 31:5, 2010.
- [0086] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "진행"은 시간 경과에 따른 질환의 악화를 언급한다. 질환의 "진행율" 또는 "진행의 속도"는 질환을 앓는 것으로 진단된 환자에서 질환이 시간 경과에 따라 얼마나 신속하게 또는 느리게 진행하는지를 언급한다. 질환의 진행율은 질환의 특정 특성의 시간 경과에 따른 측정가능한 변화로 나타낼 수 있다. 특정 유전학적 소질을 갖는 환자는 질환 상태가 상기 유전학적 소질이 없는 환자 보다 더 신속하게 진행하는 경우 "증가된 진행율"을 갖는 것으로 일컬어지거나 가질 가능성이 보다 높은 것으로 일컬어진다. 한편, 치료요법에 응답하는 환자는 질환 진행이 치료 전 질환 상태 또는 치료 받지 않은 다른 환자와 비교하여 치료요법 후 서행되는 경우 "감소된 진행율"을 갖는 것으로 일컬어지거나 가질 가능성이 보다 높은 것으로 일컬어진다.
- [0087] 본원에 사용된 바와 같은 "응답할 가능성이 보다 높은"은 아밀로이드증, 예를 들어, AD 진행의 서행 또는 예방을 입증할 가능성이 높은 환자를 언급한다. AD와 관련하여, "응답할 가능성이 보다 높은"은 치료와 함께 기능 또는 인식 손실의 감소를 입증할 가능성이 높은 환자를 언급한다. 본 발명과 관련하여 용어 "에 반응하는"은 본원에 기재된 바와 같은 장애를 앓거나, 앓을 것으로 의심되는 또는 앓을 경향이 있거나 진단된 환자가 항-A베타 치료에 대한 반응을 보여줄을 지적한다.
- [0088] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자를 선택하고" 또는 "환자를 동정하고"는 항-A베타 항체를 포함하는 치료로부터 이로울 가능성이 높은 것으로서 환자를 동정하거나 선택하기 위해 환자의 샘플 중에 대립형질유전자의 존재에 관해 생성된 정보 또는 데이터를 사용함을 언급한다. 사용된 또는 생성된 정보 또는 데이터는 서식, 구두 또는 전자의 임의의 형태일 수 있다. 일부 양태에서, 생성된 정보 또는 데이터를 사용하는 것은 통신하거나, 제공하거나, 보고하거나, 저장하거나, 보내거나, 전달하거나, 공급하거나, 전송하거나, 분배하거나 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 통신하거나, 제공하거나, 보고하거나, 저장하거나, 보내거나, 전달하거나, 공급하거나, 전송하거나, 분배하거나 또는 이의 조합은 컴퓨터 장치, 분석기 유니트 또는 이의 조합에 의해 수행된다. 일부 추가의 양태에서, 통신하거나, 제공하거나, 보고하거나, 저장하거나, 보내거나, 전달하거나, 공급하거나, 전송하거나, 분배하거나 이의 조합은 연구 또는 의학적 전문가에 의해 수행된다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 특정 대립형질유전자가 샘플 중에 존재하거나 부재라는 지적을 포함한다. 일부 양태에서, 정보 또는 데이터는 환자가 항-A베타를 포함하는 치료요법에 반응할 가능성이 보다 높다는 지적을 포함한다.
- [0089] "이펙터 기능"은 항체 이소형과 함께 다양한 항체의 Fc 영역에 기인할 수 있는 상기 생물학적 활성을 언급한다. 항체 이펙터 기능의 예는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체 의존성 세포 매개된 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절 (예를 들어 B 세포 수용체); 및 B 세포 활성화. 야생형 IgG4 항체는 야생형 IgG1 항체 보다 적은 이펙터 기능을 갖는 것으로 당업계에 공지되어 있다.
- [0090] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 적어도 불변 영역 부분을 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 하나의 양태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226으로부터 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카복실 말단까지 연장한다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 라이신 (Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 특정되지 않는 경우, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 또한EU 지수로 불리우는 EU 넘버링 시스템에 따르고 이는 하기 문헌에 기재된 바와 같다: Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

- [0091] 용어 "완전한 길이의 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본원에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 언급하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0092] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환적으로 사용되고 상기 세포의 후손을 포함하는, 외인성 핵산이 도입된 세포를 언급한다. 숙주 세포는 1차 형질전환된 세포 및 계대 횟수와 상관없이 이로부터 유래된 후손을 포함하는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함한다. 후손은 모 세포와 핵산 함량에서 완전히 동일할 수는 없고 돌연변이를 함유할 수 있다. 본래에 형질전환된 세포에서 이에 대해 스크리닝되거나 선택된 바와 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 후손이 본원에 포함된다.
- [0093] "면역접합체"는 추가의 치료학적 제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 이종성 분자(들)에 접합된 항체이다.
- [0094] "단리된" 핵산은 이의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 언급한다. 단리된 핵산은 통상적으로 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만 상기 핵산 분자는 염색체외적으로 존재하거나 이의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.
- [0095] "항-A베타 항체를 암호화하는 단리된 핵산"은 단일 벡터 또는 별도의 벡터에 상기 핵산 분자(들)을 포함하는, 항체 중쇄 및 경쇄 (또는 이의 단편)을 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자를 언급하고 상기 핵산 분자(들)은 숙주 세포에서 하나 이상의 위치에 존재한다.
- [0096] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "조기 알츠하이머 질환" 또는 "조기 AD"(예를 들어, "조기 AD로 진단된 환자" 또는 "조기 AD를 앓는 환자")는 AD로 인한 기억 결핍과 같은 약한 손상을 앓는 환자 및 AD 바이오마커를 갖는 환자들, 예를 들어, 아밀로이드 양성 환자들을 포함한다.
- [0097] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약한 알츠하이머 질환" 또는 "경증 AD" (예를 들어, "경증 AD로 진단된 환자")는 MMSE 스코어가 20 내지 26임을 특징으로 하는 AD 단계를 언급한다.
- [0098] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약하거나 중등도의 알츠하이머 질환" 또는 "약하거나 중등도의 AD"는 경증 AD 및 중등도의 AD 둘다를 포함하고 MMSE 스코어가 18 내지 26임을 특징으로 한다.
- [0099] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "중등도의 알츠하이머 질환" 또는 "중등도의 AD" (예를 들어, "중등도의 AD로 진단된 환자")는 MMSE 스코어가 18 내지 19임을 특징으로 하는 AD의 단계를 언급한다.
- [0100] "누출된 항체"는 이종성 잔기 (예를 들어, 추가의 치료학적 잔기) 또는 방사능표지에 접합되지 않은 항체를 언급한다. 누출된 항체는 약제학적 제형 중에 존재할 수 있다.
- [0101] "천연 항체"는 다양한 구조와 함께 천연적으로 존재하는 면역글로불린 분자를 언급한다. 예를 들어, 천연 IgG 항체는 디설파이드 결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성된, 약 150,000 돌턴의 이종사량체 당단백질이다. N-말단에서 C-말단으로 각각의 중쇄는 또한 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로 불리우는 가변 영역(VH)에 이어서 3개의 불변 도메인 (CH1, CH2, 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단으로 각각의 경쇄는 또한 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로 불리우는 가변 영역(VL)에 이어서 불변 경쇄 (CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 이의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 불리우는 2개 유형 중 하나에 할당될 수 있다.
- [0102] 용어 "팩키지 삽입물"은 치료학적 제품의 상업 팩키지에 통상적으로 포함되는 지침서를 언급하기 위해 사용되고 이는 상기 치료학적 제품의 사용에 관한 지침사항, 용도, 투여량, 투여, 조합 치료요법, 사용금지 사항 및/또는 경고에 관한 정보를 함유한다. 용어 "팩키지 삽입물"은 또한 진단 제품의 상업적 팩키지에 통상적으로 포함되는 지침서를 언급하기 위해 사용되고 의도된 용도, 시험 원리, 제조 및 시약의 취급, 표본 수집 및 제조, 검정 보정 및 검정 과정, 수행능, 및 검정의 민감성 및 특이성과 같은 정확 데이터에 대한 정보를 함유한다.
- [0103] 표준 폴리펩타이드 서열과 관련하여 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우 최대 퍼센트 서열 동일성을 성취하기 위해 캡을 도입한 후 표준 폴리펩타이드 서열내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 %로서 정의되고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존성 치환을 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성을 결정할 목적을 위한 정렬은 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 시판되는 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여, 당업계의 기술 범위내에 있는 다양한 방식으로 성취될 수 있다. 당업자는 비교되는 완전한 길이의 서열 상에 최대 정렬을 성취하기 위해 요구되는 임의의 알고리듬을 포함하는, 서열을 정렬하기 위한 적당한 파라미터를 결정할 수 있다. 본원에서의 목적을 위해,

그러나, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성시킨다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제조사 (Genentech, Inc.)에 의해 개발되었고, 소스 코드는 사용자 기록문서와 함께하기와 같이 미국에서 제출되었다: Copyright Office, Washington D.C., 20559, where it is registered under U.S. Copyright Registration No. TXU510087. ALIGN-2 프로그램은 하기 제조사로부터 시판되고 있고: Genentech, Inc. South San Francisco, California, 또는 소스 코드로부터 컴파일링될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함하는, UNIX 작동 시스템 상에서 사용을 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고 다양하지 않다.

[0104] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교를 위해 사용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 B(이는 소정의 아미노산 서열 B에 대해, 이것과 또는 이에 대해 특정 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 대안적으로 표현될 수 있다)에 대해, 이것과 또는 이에 대해 소정의 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성은 다음과 같이 계산된다:

[0105] 100 x 분획 (X/Y)

[0106] 여기서, X는 A 및 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 동일한 매치로서 스코어되는 아미노산 잔기의 수이고 Y는 B에서 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, A 대 B의 % 아미노산 서열 동일성은 B 대 A의 % 아미노산 서열 동일성은 동일하지 않음을 인식할 것이다. 달리 구체적으로 기재하지 않은 경우, 본원에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 직전의 문단에 기재된 바와 같이 수득한다.

[0107] 용어 "약제학적 제형" 및 "약제학적 조성물"은 본원에서 상호교환적으로 사용되고 여기에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적 이도록 하기 위한 형태로 있고 제형이 투여되는 대상체에 허용가능하지 않은 독성 있는 추가의 성분들을 함유하지 않는 제제를 언급한다.

[0108] "약제학적으로 허용되는 담체"는 대상체에 비독성인, 활성 성분외에 약제학적 제형 내의 성분을 언급한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "벡터"는 이것이 연결된 또 다른 핵산을 증가시킬 수 있는 핵산 분자를 언급한다. 상기 용어는 이것이 도입된 숙주 세포의 게놈으로 혼입된 벡터 뿐만 아니라 자가 복제 핵산 구조로서 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 이들이 작동적으로 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 상기 벡터는 "발현 벡터"로서 본원에 언급된다.

[0110] "조영제"는 이의 존재 및/또는 위치가 직간접적으로 검출되도록 하는 하나 이상의 성질을 갖는 화합물이다. 상기 조영제의 예는 검출을 가능하게 하는 표지된 모이어터가 혼입된 단백질 및 소분자 화합물을 포함한다.

[0111] "표지"는 검출 또는 조영을 위해 사용될 문자와 커플링된 마커이다. 상기 표지의 예는 다음을 포함한다: 방사능 표지, 형광단, 발색단 또는 친화성 태그. 하나의 양태에서, 표지는 의학적 조영을 위해 사용되는 방사능표지, 예를 들어, ¹²³I 또는 ¹²³I이거나, 핵 자기 공명(NMR) 조영 (또는 자기 공명 조영, ¹H NMR)을 위한 스픈 표지, 예를 들어, 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가도리늄, 망간, 철 등이다.

방법 및 조성물

[0113] 본원의 개시내용은 아밀로이드증에 대한 위험에 처해있거나 아밀로이드증을 갖는 환자의 치료, 예후, 선택 및/또는 동정을 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 하나의 측면에서, 본 발명은 부분적으로 치료의 개선된 방법을 기준으로 한다.

[0114] 특정 양태에서, A베타에 결합하는 항체가 제공된다. 본 발명의 항체는 예를 들어, 알츠하이머 질환("AD") 및 다른 질환의 진단 또는 치료를 위해 유용하다.

예시적 항체

[0116] 하나의 측면에서, 본 발명은 A베타에 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명은 우수한 친화성으로 단량체성, 올리고머성 및 섬유성 형태의 인간 A베타에 결합할 수 있는 항-A베타 항체를 제공한다. 하나의 양태에서, 항-A베타 항체는 A베타의 잔기 13번 내지 24번 내 A베타의 에피토프에 결합하는 항체이다. 하나의 상기 양태에서, 상기 항체는 크레네주맙이다.

[0117] 하나의 양태에서, 상기 항체는 서열번호 5에 제시된 중쇄 아미노산 서열 및 서열번호 9에 제시된 경쇄 아미노산

서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 항체는 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 112번의 중쇄 가변 영역 및 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 112번의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 항체는 서열번호 5 및 서열번호 9의 HVR 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 항체는 서열번호 5 및 서열번호 9의 HVR 서열과 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 HVR 서열을 포함한다.

[0118] 임의의 상기 양태에서, 항-A베타 항체는 인간화된다. 하나의 양태에서, 항-A베타 항체는 상기 임의의 양태에서와 같은 HVR을 포함하고, 수용체 인간 프레임워크, 예를 들어 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0119] 또 다른 측면에서, 항-A베타 항체는 서열번호 5의 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 112번과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 표준 서열에 상대적으로 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-A베타 항체는 A베타에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 서열번호 5에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 양태에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부 영역 (즉, FR 내)에 존재한다. 임의로, 항-A베타 항체는 서열번호 5에서 VH 서열을 포함하고 이는 상기 서열의 해독후 변형을 포함한다.

[0120] 또 다른 측면에서, 항-A베타 항체가 제공되고, 여기서, 상기 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 112번과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 양태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 표준 서열과 비교하여 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-A베타 항체는 A베타에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열번호 9에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다. 특정 양태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR의 외부 영역 (즉, FR내)에 존재한다. 임의로, 항-A베타 항체는 서열번호 9에서 VL 서열을 포함하고, 이는 상기 서열의 해독후 변형을 포함한다.

[0121] 또 다른 측면에서, 항-A베타 항체가 제공되고, 여기서, 상기 항체는 상기 제공된 임의의 양태에서와 같은 VH 및 상기 제공된 임의의 양태에서와 같은 VL을 포함한다.

[0122] 추가의 측면에서, 본 발명은 본원에 제공된 항-A베타 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 예를 들어, 특정 양태에서, 서열번호 5에서 VH 서열 및 서열번호 9에서 VL 서열을 포함하는, 항-A베타 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다.

[0123] 본 발명의 추가의 측면에서, 상기 임의의 양태에 따른 항-A베타 항체는 캐메라, 인간화된 또는 인간 항체를 포함하는 모노클로날 항체이다. 하나의 양태에서, 항-A베타 항체는 항체 단편, 예를 들어, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')2 단편이다. 또 다른 양태에서, 상기 항체는 본원에 정의된 바와 같은, 완전한 길이의 항체, 예를 들어, 온전한 IgG4 항체 또는 다른 항체 부류 또는 이소형이다. 또 다른 양태에서, 상기 항체는 이특이적 항체이다.

[0124] 추가의 측면에서, 상기 임의의 양태에 따른 항-A베타 항체는 하기 섹션 1-7에 기재된 바와 같이 단독으로 또는 조합적으로 임의의 특징을 혼입할 수 있다.

[0125] 하나의 양태에서, 상기 항-A베타 항체는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3; 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3이다.

[0126] 또 다른 양태에서, 상기 항체는 서열번호 5 및 서열번호 9의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다.

[0127] 또 다른 양태에서, 상기 항체는 서열번호 5 및 서열번호 9에서 가변 영역 서열을 포함한다.

[0128] 임의의 상기 양태에서, 항-A베타 항체는 인간화될 수 있다. 하나의 양태에서, 항-A베타 항체는 상기 임의의 양태에서와 같은 HVR을 포함하고, 수용체 인간 프레임워크, 예를 들어 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크를 추가로 포함한다.

1. 항체 친화성

[0129] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{nM}$, $\leq 10 \text{nM}$, $\leq 1 \text{nM}$, $\leq 0.1 \text{nM}$, $\leq 0.01 \text{nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{nM}$ (예를 들어 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(Kd)를 갖는다.

[0130] 하나의 양태에서, Kd는 하기의 검정에 의해 기재된 바와 같은 목적하는 항체의 Fab 버전 및 이의 항원과 함께 수행된 방사능표지된 항원 결합 검정(RIA)에 의해 측정된다. 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화성을 일련의 적정된 비표지된 항원의 존재하에 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화시키고 이어서 결합된 항원을 항-Fab 항체 코팅된 플레이트로 포획함에 의해 측정된다 (문헌참조 예를 들어, Chen 등 등, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). 검정에 대한 조건을 확립하기 위해, MICROTITER® 다중-웰 플레이트 (Thermo Scientific)는 50mM 탄산나트륨 (pH 9.6) 중에서 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 포획 항-Fab 항체 (Cappel Labs)로 밤새 코팅시키고 이어서 실온(대략 23° C)에서 2 내지 5시간 동안 PBS 중에서 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단시킨다. 비-흡착 플레이트 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원은 연속 희석된 목적하는 Fab와 혼합하였다 (예를 들어, 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치되게, 문헌참조: Presta 등, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)). 목적하는 Fab는 이어서 밤새 항온처리하지만; 상기 항온처리는 보다 오랜 기간 동안 계속하여 (예를 들어, 약 65 시간) 평형에 확실히 도달하게 한다. 이후, 상기 혼합물은 실온에서(예를 들어, 1시간 동안) 항온처리하기 위해 포획 플레이트로 이동시킨다. 이어서, 상기 용액을 제거하고 플레이트는 PBS 중에서 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20®)으로 8회 세척하였다. 플레이트를 건조시키는 경우, 150 $\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 섭광제 (MICROSCINT-20 TM; Packard)를 첨가하고 플레이트는 10분 동안 TOPCOUNT TM 감마 카운터 (Packard) 상에서 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각각의 Fab의 농도는 경쟁 결합 검정에 사용하기 위해 선택한다.

[0131] 또 다른 양태에 따라, Kd는 표면 플라스몬 공명 검정을 사용하여 측정하고 BIACORE®-2000 또는 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)은 25° C에서 약 10 반응 유니트(RU)에서 고정화된 항원 CM5 칩과 함께 사용한다. 간략하게, 카복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩(CM5, BIACORE, Inc.)은 이의 공급업체의 지침에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 N-하이드록시숙신이미드 (NHS)로 활성화시킨다. 커플링된 단백질의 대략 10 반응 유니트(RU)를 성취하기 위해 5 $\mu\text{l}/\text{분}$ 의 유속으로 주사하기 전에 항원을 10mM 나트륨 아세테이트(pH 4.8)를 사용하여 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (~0.2 μM)로 희석시킨다. 항원 주사 후, 1 M 에탄올아민을 주사하여 미반응된 그룹을 차단시킨다. 역학적 측정을 위해, 2배 연속 희석된 Fab (0.78 nM 내지 500 nM)를 대략 25 $\mu\text{l}/\text{min}$ 의 유속으로 25° C에서 PBS 중에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20TM) 계면활성제 (PBST)와 함께 사용한다. 결합율 (kon) 및 해리율 (koff)은 결합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅함에 의해 단순한 1 대 1 랑무이르 결합 모델 (BIACORE® Evaluation Software version 3.2)을 사용하여 계산한다. 평형 해리 상수 (Kd)는 비율 koff/kon로서 계산한다. 다음 문헌을 참조한다: 예를 들어, Chen 등, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). 결합율이 상기 표면 플라스몬 공명 검정에 의해 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 를 초과하는 경우, 결합율은 형광 켄칭 기술을 사용하여 결정될 수 있고 이는 교반 큐벳과 함께 정지-유동 장착된 분광측정기 (Aviv Instruments) 또는 8000-시리즈 SLM-AMINCO TM 분광측정기 (ThermoSpectronic)와 같은 분광 측정기에서 측정시 증가하는 농도의 항원의 존재하에 PBS(pH 7.2) 중에서 25° C에서 20nM 항원 항체(Fab 형태)의 형광 발광 강도 (여기 = 295 nm; 발광 = 340 nm, 16 nm 밴드 -통과)내 증가 또는 감소를 측정한다.

2. 항체 단편

[0132] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기된 다른 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해 다음 문헌을 참조한다: Hudson 등 *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). scFv 단편의 검토를 위해, 다음 문헌을 참조한다: 예를 들어, Pluckthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg 및 Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); 또한 다음 문헌을 참조한다: WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 제 5,571,894호 및 제 5,587,458호. 살비지 수용체 결합 애피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')2 단편의 논의를 위해, 미국 특허 번호 제5,869,046호를 참조한다.

[0133] 디아바디는 2가 또는 이특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, 다음 문헌을 참조한다: EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson 등, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). 트리아바디 및 테트라바디는 또한 다음 문헌에 기재되어 있다:

Hudson 등, Nat. Med. 9:129-134 (2003).

[0136] 단일-도메인 항체는 항체의 모든 또는 일부의 중쇄 가변 도메인 또는 모든 또는 일부의 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 특정 양태에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 문헌참조: 예를 들어, 미국 특허 번호 제6,248,516 B1호). 특정 양태에서, 2개 이상의 단일 도메인 항체는 함께 연결되어 다가 친화성을 갖는 면역글로불린작제물을 형성한다(즉, 제1 단일 도메인 항체의 N- 또는 C-말단은 제2 단일 도메인 항체의 N- 또는 C-말단에 융합되거나 다르게는 연결될 수 있다).

[0137] 항체 단편은 온전한 항체의 단백질용해 분해를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있고 본원에 기재된 바와 같이 다음의 재조합 숙주 세포에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어 이. 콜라이 또는 파아지).

3. 키메라 및 인간화된 항체

[0139] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는 다음의 문헌에 기재되어 있다: 예를 들어, 미국 특허 번호 제4,816,567호; 및 Morrison 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)). 하나의 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예를 들어, 둥키로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 서브부류가 모 항체의 부류로부터 변화된 "부류 스위칭된" 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0140] 특정 양태에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 인간화되어 인간에 대한 면역원성이 감소되어 있고 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 보유한다. 일반적으로, 인간화된 항체는 하나 이상의 가변 도메인을 포함하고, 여기서 HVR, 예를 들어, CDR, (또는 이의 일부)는 비-인간 항체로부터 유래하고 FR (또는 이의 일부)은 인간 항체 서열로부터 기원한다. 인간화된 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 일부 양태에서, 인간화된 항체에서 일부 FR 잔기들은 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화성을 복구하거나 개선시키기 위해 비-인간 항체 (예를 들어, HVR 잔기가 유래된 항체) 기원의 상응하는 잔기들로 치환된다.

[0141] 인간화된 항체 및 이들을 제조하는 방법은 예를 들어, 하기 문헌에서 검토되며: Almagro 및 Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008), 추가로, 예를 들어, 하기 문헌에 기재되어 있다: Riechmann 등, Nature 332:323-329 (1988); Queen 등, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 번호 제5, 821,337호, 제7,527,791호, 제6,982,321호, 및 제7,087,409호; Kashmiri 등, Methods 36:25-34 (2005) (describing SDR (a-CDR) grafting); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (describing "resurfacing"); Dall'Acqua 등, Methods 36:43-60 (2005) (describing "FR shuffling"); 및 Osbourn 등, Methods 36:61-68 (2005) 및 Klimka 등, Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (describing the "guided selection" approach to FR shuffling).

[0142] 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: "베스트-피트" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (문헌참조: 예를 들어, Sims . 등 J. Immunol. 151:2296 (1993)); 특정 서브그룹의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (문헌참조: 예를 들어, Carter 등 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 및 Presta 등 J. Immunol., 151:2623 (1993)); 인간 성숙한 (체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식선 프레임워크 영역 (문헌참조: 예를 들어, Almagro 및 Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (문헌참조: 예를 들어, Baca 등, J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok 등, J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)).

4. 인간 항체

[0144] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 다음 문헌에 기재되어 있다: van Dijk 및 van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008).

[0145] 인간 항체는 항원성 챌린지에 반응하여 인간 가변 영역을 갖는 온전한 인간 항체 또는 온전한 항체를 제조하도록 변형된 유전자전이 동물에게 면역원을 투여함에 의해 제조될 수 있다. 상기 동물은 전형적으로 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나 염색체외적으로 존재하거나 동물의 염색체에 무작위로 통합된 인간 면역글로불린 유전자좌 모두 또는 일부를 함유한다. 상기 유전자전이 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전자좌는 일반적

으로 불활성화되어 있다. 유전자전이 동물로부터 인간 항체를 수득하기 위한 방법의 검토를 위해, 다음의 문헌을 참조한다: Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005). 또한 다음 문헌을 참조한다: 예를 들어, 미국 특허 번호 제6,075,181호 및 제6,150,584호 (XENOMOUSE™ 기술을 기재함); 미국 특허 번호 제5,770,429호 (HUMAB® 기술을 기재함); 미국 특허 번호 제7,041,870호 (K-M MOUSE® 기술을 기재함), 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2007/0061900호 (VELOCIMOUSE® 기술을 기재함). 상기 동물에 의해 제조된 온전한 항체 기원의 인간 가변 영역은 예를 들어, 상이한 인간 불변 영역과 조합함에 의해 추가로 변형될 수 있다.

[0146] 인간 항체는 또한 하이브리도마 기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 모노클로날 항체의 제조를 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되었다. (문헌참조: 예를 들어, Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur 등, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner 등, J. Immunol., 147: 86 (1991).) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 제조된 인간 항체가 또한 다음 문헌에 기재되어 있다: Li 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006). 추가의 방법은 예를 들어 다음의 문헌에 기재된 것들을 포함한다: 미국 특허 번호 제7,189,826호 (하이브리도마 세포주로부터 모노클로날 인간 IgM 항체의 제조를 기재함) 및 Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마를 기재함). 인간 하이브리도마 기술 (Trioma technology)은 또한 다음 문헌에 기재되어 있다: Vollmers 및 Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers 및 Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005).

[0147] 인간 항체는 또한 인간 유래된 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인서열을 단리시킴에 의해 제조될 수 있다. 상기 가변 도메인 서열은 이어서 목적하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 하기에 기재되어 있다.

5. 라이브러리-유래된 항체

[0149] 본 발명의 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대한 조합적 라이브러리를 스크리닝함에 의해 단리될 수 있다. 예를 들어, 파아지 디스플레이 라이브러리를 생성하고 목적하는 결합 특성을 갖는 항체들에 대해 상기 라이브러리를 스크리닝하기 위한 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 상기 방법은 다음 문헌에서 검토된다: 예를 들어, Hoogenboom 등 in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) 및 예를 들어, 문헌(참조: McCafferty 등, Nature 348:552-554; Clarkson 등, Nature 352: 624-628 (1991); Marks 등, J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks 및 Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu 등, J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee 등, J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee 등, J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)에 추가로 기재됨.

[0150] 특정 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자 레퍼토리는 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝하고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되고, 이는 이어서 다음의 문헌에 기재된 바와 같이 항원-결합 파아지에 대해 스크리닝될 수 있다: Winter 등, Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994). 파아지는 전형적으로 단일쇄 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 디스플레이한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 작제할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 순수 레퍼토리는 다음 문헌에 기재된 바와 같은 임의의 면역화 없이 광범위한 비-자가 및 또한 자가 항원에 대한 단일 항체 공급원을 제공하기 위해 클로닝 (예를 들어, 인간으로부터)될 수 있다: Griffiths 등, EMBO J., 12: 725-734 (1993). 최종적으로, 순수 라이브러리는 또한 줄기 세포로부터 비재배열된 V-유전자 분절을 클로닝하고 고도의 가변성 CDR3 영역을 암호하고 시험관내 재배열을 성취하기 위해 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함에 의해 합성적으로 제조될 수 있고, 이는 다음 문헌에 기재된 바와 같다: Hoogenboom 및 Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992). 인간 항체 파아지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는 예를 들어, 다음의 문헌을 포함한다: US 특허 번호 제5,750,373호 및 미국 특허 공보 번호 제2005/0079574호, 제2005/0119455호, 제2005/0266000호, 제2007/0117126호, 제2007/0160598호, 제2007/0237764호, 제2007/0292936호, 및 제2009/0002360호.

[0151] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 고려된다.

6. 다중특이적 항체

[0152] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체는 다중 특이적 항체, 예를 들어 이특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는 모노클로날 항체이다. 특정 양태에서, 결합 특이성을 중 하나는 A베타에 대한 것이고 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 특정 양태에서, 이특이적 항체는 A베타의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이특이적 항체는 또한 세포에 대한 세포독성제의 위치를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 이특이적 항체는 완전한 길이의 항체 또는 항체 단편으로서 제조될 수 있다.

[0153] 다중특이적 항체를 제조하기 위한 기술은 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 종쇄-경쇄 쌍의 재조합 동시에 발현 (문헌참조: Milstein 및 Cuello, Nature 305: 537 (1983)), WO 93/08829, 및 Traunecker 등, EMBO J. 10: 3655 (1991)), 및 "녹-인-홀" 가공 (문헌참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 제5,731,168호)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다중 특이적 항체는 또한 다음과 같이 제조될 수 있다: 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위한 정전기 스티어링 효과를 가공함에 의해 (WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교 결합 시킴에 의해 (문헌참조: 예를 들어, US 특허 번호 제4,676,980호, 및 Brennan 등, Science, 229: 81 (1985)); 이특이적 항체를 제조하기 위해 류신 지퍼를 사용함에 의해(문헌참조: 예를 들어, Kostelny 등, J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)); 이특이적 항체 단편을 제조하기 위해 "디아바디" 기술을 사용함에 의해(문헌참조: 예를 들어, Hollinger 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)); 및 단일쇄 Fv(sFv) 이량체를 사용함에 의해(문헌참조: 예를 들어 Gruber 등, J. Immunol., 152:5368 (1994)); 및 다음 문헌에 기재된 바와 같이 3특이적 항체를 제조함에 의해 예를 들어, in Tutt 등 J. Immunol. 147: 60 (1991).

[0154] "옥토퍼스 항체"를 포함하는, 3개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 가공된 항체는 또한 본원에 포함된다 (문헌참조: 예를 들어 US 2006/0025576A1).

[0155] 본원에서 항체 또는 단편은 또한 A베타 및 또 다른 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이원 작용 Fab" 또는 "DAF"를 포함한다(문헌참조: 예를 들어 US 2008/0069820).

7. 항체 변이체

[0156] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 성질을 개선시키는 것이 요구될 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로 적당한 변형을 도입하거나 웨타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. 상기 변형은 예를 들어, 항체의 아미노산 서열내 잔기들로부터의 결실 및/또는 이들로의 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입 및 치환을 조합하여 최종 작제물에 도달할 수 있고 단, 상기 최종 작제물은 목적하는 특성, 예를 들어, 항원 결합을 갖는다.

치환, 삽입 및 결실 변이체

[0157] 특정 양태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환적 돌연변이 유발을 위한 목적하는 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 "보존적 치환"이라는 표제하에 표 1에 나타낸다. 보다 실질적 변화는 "예시적 치환"의 표제하에 표 1에 제공되고, 추가로 아미노산 측쇄 부류를 참조로 하기에 기재된 바와 같다. 아미노산 치환은 목적하는 항체 및 목적하는 활성, 예를 들어, 보유된/개선된 항원 결합, 감소된 면역 원성 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝된 제품에 도입될 수 있다.

[0161]

표 1

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

[0162]

아미노산은 통상의 측쇄 성질에 따라 분류될 수 있다:

[0163]

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

[0164]

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0165]

(3) 산성: Asp, Glu;

[0166]

(4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0167]

(5) 쇄 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;

[0168]

(6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0169]

비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 또 다른 부류의 구성원으로 교환시킬 필요가 있다.

[0170]

한가지 유형의 치환 변이체는 모 항체(예를 들어, 인간화된 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환시킴을 포함한다. 일반적으로 추가의 연구를 위해 선택된 수득한 변이체(들)은 모 항체와 비교하여 특정 생물학적 성질(예를 들어, 증가된 친화성, 감소된 면역원성)에서 변형(예를 들어, 개선)을 갖고/갖거나 상기 모 항체의 특정 생물학적 성질을 실질적으로 보유한다. 예시적 치환 변이체는 친화성 성숙화된 항체이다. 특정 양태에서, 친화성 성숙화된 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화성을 갖는다. 친화성 성숙화된 항체는 예를 들어, 본원에 기재된 것들과 같은 파아지 디스플레이 기반 친화성 성숙화 기술을 사용함을 포함하는, 당업계에 공지된 과정에 의해 제조된다. 간략하게, 하나 이상의 HVR 잔기는 돌연변이되고 변이체 항체는 파아지상에 디스플레이되고 특정 생물학적 활성(예를 들어 결합 친화성)에 대해 스크리닝된다. 다른 과정은 또한 공지되어 있다. 문헌[참조: Marks 등 Bio/Technology 10:779-783 (1992)]은 VH 및 VL 도메인 셔플링에 의한 친화성 성숙화를 기재하고 있다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은 다음 문헌에 기재되어 있다: Barbas 등 Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813 (1994); Schier 등 Gene 169:147-155 (1996); Yelton 등 J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jackson 등, J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins

등 J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992).

[0172] 변형 (예를 들어, 치환)은 예를 들어, 항체 친화성을 개선시키기 위해 HVR에 수행될 수 있다. 상기 변형은 HVR "핫스팟", 즉, 체세포 성숙화 공정 동안에 고빈도의 돌연변이를 진행하는 코돈에 의해 암호화된 잔기들 (문헌 참조: 예를 들어, Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)), 및/또는 SDR (a-CDR)에서 수행될 수 있고, 수득한 변이체 VH 또는 VL은 결합 친화성에 대해 시험된다. 2차 라이브러리로부터 삭제하고 재선택함에 의한 친화성 성숙화가 예를 들어, 다음 문헌에 기재되어 있다: Hoogenboom 등 in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) 친화성 성숙화의 일부 양태에서, 다양성이 임의의 다양한 방법 (예를 들어, 오류 발생 경향 PCR, 쇄 셔플링 또는 올리고뉴클레오파이드 지시된 돌연변이유발)에 의한 성숙화를 위해 선택되는 가변 유전자에 도입된다. 이어서 2차 라이브러리를 생성시킨다. 이어서 상기 라이브러리는 목적하는 친화성을 갖는 임의의 항체 변이체를 동정하기 위해 스크리닝한다. 다양성을 도입하기 위한 또 다른 방법은 HVR 지시된 방법을 포함하고, 여기서, 여러 HVR 잔기들 (예를 들어, 한번에 4 내지 6개 잔기들)은 무작위화된다. 항원 결합에 관여하는 HVR 잔기들은 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 특이적으로 동정될 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 흔히 표적화된다.

[0173] 특정 양태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 상기 변형이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한 하나 이상의 HVR에 존재할 수 있다. 예를 들어, 결합 친화성을 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)이 HVR에 수행될 수 있다. 상기 변형은 HVR "핫스팟" 또는 SDR의 외부에 있을 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 양태에서, 각각의 HVR은 변형되지 않거나 단지 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 함유한다.

[0174] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기들 또는 영역들의 동정을 위해 유용한 방법은 다음 문헌에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불리운다: Cunningham 및 Wells (1989) Science, 244:1081-1085. 상기 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기 그룹 (예를 들어, 하전된 잔기, 예를 들어 arg, asp, his, lys, 및 glu)은 동정되고 항체와 항원 간의 상호작용이 영향받는지를 결정하기 위해 중성 또는 음으로 하전된 아미노산 (예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체된다. 추가의 치환은 초기 치환에 대한 기능성 민감성을 입증하는 아미노산 위치에 도입될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 항체와 항원 간의 접촉점을 동정하기 위한 항원-항체 복합체의 결정 구조. 상기 접촉 잔기 및 이웃하는 잔기들은 치환을 위한 후보물로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체는 이들이 목적하는 성질을 함유하는지를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0175] 아미노산 서열 삽입은 단일 또는 다중 아미노산 잔기들의 서열내부 삽입 뿐만 아니라 길이가 하나의 잔기로부터 100개 이상의 전기들을 함유하는 폴리펩타이드에 이르는 아미노- 및/또는 카복실 말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 N- 또는 C-말단의 효소 (예를 들어, ADEPT를 위해) 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩타이드로의 융합을 포함한다.

당화 변이체

[0177] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 당화되는 정도를 증가시키거나 감소시키기 위해 변형된다. 당화 부위의 항체로의 추가 또는 결실은 하나 이상의 당화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변형시킴에 의해 간편하게 성취될 수 있다.

[0178] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 여기에 부착된 탄수화물은 변형될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 제조되는 천연 항체는 전형적으로, 일반적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297로의 N-결합에 의해 부착된, 측쇄화된 2개의 안테나를 갖는 올리고사카라이드를 포함한다. 다음 문헌을 참조한다: 예를 들어, Wright 등 TIBTECH 15:26-32 (1997). 올리고사카라이드는 다양한 탄수화물, 예를 들어, 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스 및 시알산, 및 2개의 안테나를 갖는 올리고사카라이드 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체에서 올리고사카라이드의 변형은 특정 개선된 성질을 갖는 항체 변이체를 제조하기 위해 수행될 수 있다.

[0179] 하나의 양태에서, Fc 영역에 부착된(직접적으로 또는 간접적으로) 푸코스가 없는 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 상기 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은 예를 들어, WO 2008/077546에 기재된 바와 같이 MALDI-TOF 질량 분광측정기에 의한 측정시 Asn297에 부착된 모든 당구조(예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노스 구조)의 합과 비교하여, Asn297에서 당 쇄내 푸코스의 평균 양을 계산함에 의해 결정한다. Asn297은 Fc 영역에서 약 위치 297번

(Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 위치한 아스파라긴 잔기를 언급하고; 그러나, Asn297은 또한 항체내 최소 서열 변화로 인해, 위치 297의 즉, 업스트림 또는 다운스트림에 약 ± 3 아미노산, 즉 위치 294 내지 300 사이에 위치할 수 있다. 상기 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 다음 문현을 참조한다: 예를 들어, 미국 특허 공보 번호 제US 2003/0157108호 (Presta, L.); 제US 2004/0093621호 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). "탈푸코실화된" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체와 관련된 공보의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki 등 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생성할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포를 포함하고 (Ripka 등 *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US Pat Appl No US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams 등, 특히 실시예 11에서), 녹아웃 세포주, 예를 들어, 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (문현참조: 예를 들어, Yamane-Ohnuki 등 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. 등, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107).

[0180]

양분된 올리고사카라이드를 갖는 항체 변이체가 추가로 제공되고, 예를 들어, 여기서, 항체의 Fc 영역에 부착된 2개의 안테나를 갖는 올리고사카라이드는 GlcNAc에 의해 양분되어 있다. 상기 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 상기 항체 변이체의 예는 예를 들어 다음 문현에 기재되어 있다: WO 2003/011878 (Jean-Mairet 등등,; US 특허 번호 제6,602,684호 (Umana 등등,; 및 미국 2005/0123546 (Umana 등등,; Fc 영역에 부착된 올리고사카라이드에서 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 상기 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 상기 항체 변이체는 예를 들어, 다음 문현에 기재되어 있다: WO 1997/30087 (Patel 등등,; WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.).

[0181]

Fc 영역 변이체

[0182]

특정 양태에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 본원에 제공된 항체의 Fc 영역으로 도입되어 Fc 영역 변이체를 생성시킬 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0183]

특정 양태에서, 본 발명은 모든 이펙터 기능이 아닌 일부 기능을 가져 생체내 항체의 반감기가 여전히 중요하지만 특정 이펙터 기능(예를 들어, 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 해로운 적용을 위해 바람직한 후보물이 되게 하는 항체 변이체를 고려한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정은 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정은 항체가 FcλR 결합이 없지만(따라서, ADCC 활성이 없는) FcRN 결합 능력을 보유함을 확신하기 위해 수행될 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 1차 세포인, NK 세포는 FcλRIII만을 발현하는 반면 단핵구는 FcλRI, FcλRII 및 FcλRIII를 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문현의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). 목적하는 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비제한적인 예는 다음 문현에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 제5,500,362호 (문현참조: 예를 들어 Hellstrom, I. 등 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I. 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (문현참조: Bruggemann, M. 등, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). 대안적으로, 비-방사능활성 검정 방법이 사용될 수 있다(예를 들어, 유동 세포측정을 위한 ACTI™ 비-방사능활성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; 및 CytoTox 96® 비-방사능활성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI)을 참조한다). 상기 검정을 위해 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 천연 킬러 (NK) 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 추가로, 목적하는 분자의 ADCC 활성은 예를 들어, 다음 문현에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 생체내 평가될 수 있다: Clynes 등 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). C1q 결합 검정은 또한 항체가 C1q를 결합할 수 없음에 따라서 CDC 활성이 부재임을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 다음 문현을 참조한다: 예를 들어, C1q 및 C3c 결합 ELISA: WO 2006/029879 및 WO 2005/100402. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다(문현참조: 예를 들어, Gazzano-Santoro 등, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. 등, *Blood* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. 및 M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 제거/반감기 결정은 또한 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다 (문현참조: 예를 들어, Petkova, S.B. 등, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0184]

감소된 이펙터 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기를 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 이상의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (미국 특허 번호 제6,737,056호). 상기 Fc 돌연변이체는 잔기를 265 및 297의 알라닌

으로의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하는 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다 (미국 특허 번호 제7,332,581호).

[0185] FcRs로의 개선되거나 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재되어 있다. (문헌참조: 예를 들어, 미국 특허 번호 제6,737,056호; WO 2004/056312, 및 Shields 등, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

[0186] 특정 양태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어, Fc 영역의 위치 298, 333, 및/또는 334에서의 치환(잔기들의 EU 넘버링)을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0187] 일부 양태에서, 변형은 변형된 (즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 유도하는 Fc 영역에 수행되고, 예를 들어, 하기 문헌에 기재된 바와 같다: 미국 특허 번호 제6,194,551호, WO 99/51642, 및 Idusogie 등 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

[0188] 증가된 반감기 및 모계 IgG의 태아로의 전달에 관여하는 신생태아 Fc 수용체(FcRn)에 대해 개선된 결합을 갖는 항체 (Guyer 등, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim 등, *J. Immunol.* 24:249 (1994))는 다음 문헌에 기재되어 있다: US2005/0014934A1 (Hinton 등등, 상기 항체들은 Fc 영역의 FcRn으로의 결합을 개선시키는 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 상기 Fc 변이체는 하기 Fc 영역 잔기들 중 하나 이상에서 치환을 갖는 것들을 포함한다: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434, 예를 들어, Fc 영역 전기 434의 치환 (미국 특허 번호 제7,371,826호). 또한 다음 문헌을 참조한다: Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국 특허 번호 제5,648,260호; 미국 특허 번호 제5,624,821호; 및 Fc 영역 변이체의 다른 예에 관한 WO 94/29351.

시스테인 가공된 항체 변이체

[0189] 특정 양태에서, 시스테인 가공된 항체를 제조하는 것이 요구될 수 있고, 예를 들어, "thioMAb"가 있고 여기서, 항체 중 하나 이상의 잔기들은 시스테인 잔기들로 치환된다. 특정 양태에서, 상기 치환된 잔기들은 항체의 접근 가능한 부위에 존재한다. 상기 잔기들을 시스테인으로 치환시킴에 의해 이로써 반응성 티올 그룹은 항체의 접근 가능한 부위에 위치하고 항체를 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티와 같은 다른 모이어티에 접합시켜 본원에 추가로 기재된 바와 같은 면역접합체를 제작하기 위해 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 하기의 잔기들 중 임의의 하나 이상은 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (캐忤 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인 가공된 항체는 다음의 문헌에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다: 예를 들어, 미국 특허 번호 제7,521,541호.

항체 유도체

[0190] 특정 양태에서, 본원에 제공된 항체는 당업계에 공지되고 용이하게 가용한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화를 위해 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 수용성 중합체의 비제한적인 예는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (단독중합체 또는 무작위 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 프롤릴프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올(예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알코올 및 이의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 이의 수중 안정성으로 인해 제조에 이점을 가질 수 있다. 상기 중합체는 임의의 분자량일 수 있고 측쇄화되거나 비측쇄화될 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 다양할 수 있고 하나 이상의 중합체가 부착되어 있는 경우, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화를 위해 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 항체 유도체가 한정된 조건 등하에 치료요법에 사용될 수 있는지에 상관없이 항체의 특정 성질 또는 기능들이 개선되는지를 포함하는 고려를 기준으로 결정될 수 있다.

[0193] 또 다른 양태에서, 항체 및 방사선에 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 하나의 양태에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (문헌참조: Kam 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장일 수 있고 통상의 세포에 해를 끼치지 않지만 항체-비단백질성 모이어티에 인접한 세포가 사멸되는 온도로 비단백질성 모이어티를 가열시키는 파장을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

제조법 방법 및 조성물

[0195]

항체는 다음 문헌에 기재된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 제조될 수 있다: 예를 들어, 미국 특허 번호 제4,816,567호. 하나의 양태에서, 본원에 기재된 항-A베타 항체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 상기 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄). 추가의 양태에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 양태에서, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 하나의 상기 양태에서, 숙주 세포는 다음을 포함한다(예를 들어, 하기로 형질전환된): (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터. 하나의 양태에서, 숙주 세포는 진핵 세포 예를 들어, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 럼포이드 세포이다(예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포). 하나의 양태에서, 항-A베타 항체를 제조하는 방법이 제공되고, 여기서, 상기 방법은 항체의 발현을 위해 적합한 조건하에서 상기 제공된 바와 같이 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고 임의로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수함을 포함한다.

[0196]

항-A베타 항체의 재조합 생산을 위해, 예를 들어, 상기된 바와 같은 항체를 암호화하는 핵산은 단리되고 추가의 클로닝 및/또는 숙주 세포에서의 발현을 위해 하나 이상의 벡터로 삽입된다. 상기 핵산은 통상적인 과정(예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함에 의해)을 사용하여 용이하게 단리되고 서열분석될 수 있다.

[0197]

항체 암호화 벡터의 클로닝 또는 발현을 위해 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 세포 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체는 특히 당화 및 Fc 이펙터 기능이 요구되지 않는 경우 세균에서 제조될 수 있다. 세균에서 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현을 위해, 다음 문헌을 참조한다: 예를 들어, 미국 특허 번호 제5,648,237호, 제5,789,199호, 및 제5,840,523호. (또한 문헌참조: Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, 이. 콜라이에서 항체 단편의 발현을 기재함.) 발현 후, 상기 항체는 가용성 분획에서 세균 세포 페이스트로부터 단리되고 추가로 정제될 수 있다.

[0198]

원핵 미생물 뿐만 아니라, 진핵 미생물, 예를 들어, 필라멘트형 진균류 또는 효모는 항체 암호화벡터에 대해 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이고, 진균류 및 효모 종을 포함하고, 이의 당화 경로는 "인간화"되어 부분적으로 또는 완전히 인간 당화 패턴으로 항체의 생성을 유도한다. 문헌참조: Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), 및 Li 등, Nat. Biotech. 24:210-215 (2006).

[0199]

당화된 항체의 발현을 위해 적합한 숙주 세포는 또한 다중세포 유기체(무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 특히 스포도프테라 프루기페르다 세포를 위해 곤충 세포와 연계하여 사용될 수 있는 많은 바쿨로바이러스 균주가 동정되었다.

[0200]

식물 세포 배양물은 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 문헌참조: 예를 들어, 미국 특허 번호 제5,959,177호, 제6,040,498호, 제6,420,548호, 제7,125,978호, 및 제6,417,429호(유전자전이 식물에서 항체를 제조하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 기재함).

[0201]

척추동물 세포가 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 혼탁액 중에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주는 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40 (COS-7)에 의해 형질전환된 몽키 신장 CV1 주; 인간 배아 신장 세포주(예를 들어 다음 문헌에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포: Graham 등, J. Gen Virol. 36:59 (1977)); 베이비 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르틀리 세포(다음 문헌에 기재된 바와 같은 TM4 세포, 예를 들어, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); 몽키 신장 세포(CV1); 아프리칸 그린 몽키 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁암종 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; 베팔로 래트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유방 종양(MMT 060562); 다음 문헌에 기재된 바와 같은 TRI 세포, 예를 들어, Mather 등, Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982); MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포를 포함하고, 이는 DHFR- CHO 세포(문헌참조: Urlaub 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 Y0, NS0 및 Sp2/0와 같은 글수종 세포주를 포함한다. 항체 생산을 위해 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 다음 문헌을 참조한다: 예를 들어, Yazaki 및 Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

[0202]

결정

[0203]

본원에 제공된 항-A베타 항체는 당업계에 공지된 다양한 검정에 의해 이들의 물리적/화학적 성질 및/또는 생물학적 활성에 대해 동정되거나, 스크리닝되거나 특징화될 수 있다.

[0204]

결합 검정 및 다른 검정

[0205]

하나의 측면에서, 본 발명의 항체는 예를 들어, ELISA, 웨스턴 블로트 등과 같은 공지된 방법에 의해 이의 항원 결합 활성에 대해 시험된다.

[0206]

또 다른 측면에서, 경쟁 검정을 사용하여 A베타에 결합하는 것에 대해 본 발명의 항-A베타 항체와 경쟁하는 항체를 동정할 수 있다. 특정 양태에서, 상기 경쟁 항체는 크레네주맙 또는 본원에 특정된 또 다른 항-A베타 항체에 의해 결합된 동일한 에피토프 (예를 들어, 선형 또는 형태적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하기 위한 세부적인 예시적 방법은 다음 문헌에 제공되어 있다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

[0207]

예시적인 경쟁 검정에서, 목적하는 형태 (예를 들어, 단량체성, 올리고머성 또는 섬유성)로 고정화된 A베타는 A베타에 결합하는 제1 표지된 항체 (예를 들어, 크레네주맙) 및 A베타에 결합하는 것에 대해 제1 항체와 경쟁하는 이의 능력에 대해 시험되는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액 중에서 항온처리한다. 제2 항체는 하이브리도마 상등액 중에 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정화된 A베타는 제1 표지된 항체를 포함하지만 제2 비표지된 항체는 포함하지 않는 용액 중에서 항온처리한다. 제1 항체의 A베타로의 결합을 위해 허용되는 조건하에서 항온처리 후, 과량의 비결합된 항체는 제거되고 고정화된 A베타와 관련된 표지의 양을 측정한다. 고정화된 A베타와 관련된 표지의 양이 대조군 샘플과 비교하여 시험 샘플 중에서 실질적으로 감소되는 경우, 이것은 제2 항체가 A베타와 결합하는 것에 대해 제1 항체와 경쟁하고 있음을 지적한다. 다음 문헌을 참조한다: Harlow 및 Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0208]

활성 검정

[0209]

하나의 측면에서, 검정은 생물학적 활성, 예를 들어, 크레네주맙의 생물학적 활성을 갖는 이의 항-A베타 항체를 동정하기 위해 제공된다. 생물학적 활성은 예를 들어, 단량체성 A베타의 올리고머성 A베타로의 응집 또는 올리고머성 A베타의 단량체성 A베타로의 해리의 예방을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 생체내 및/또는 시험관내 상기 생물학적 활성을 갖는 항체가 또한 제공된다.

[0210]

특정 양태에서, 본 발명의 항체는 상기 생물학적 활성에 대해 시험된다.

[0211]

진단 및 검출을 위한 방법 및 조성물

[0212]

특정 양태에서, 본원에 제공된 임의의 항-A베타 항체는 생물학적 샘플에서 A베타의 존재를 검출하기 위해 유용하다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "검출하는"은 정량적 또는 정성적 검출을 포함한다. 특정 양태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예를 들어, 혈청, 혈장, 비강 스왑, 객담, 뇌척수액, 눈의 수성 체액 등, 또는 신경 또는 뇌 조직을 함유하는 샘플과 같은 유기체로부터 수득된 조직 또는 세포 샘플을 포함한다.

[0213]

하나의 양태에서, 진단 또는 검출 방법에 사용하기 위한 항-A베타 항체가 제공된다. 추가의 측면에서, 생물학적 샘플 중의 A베타의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 특정 양태에서, 상기 방법은 항-A베타 항체의 A베타로의 결합을 허용하는 조건하에서 상기 생물학적 샘플을 본원에 기재된 항-A베타 항체와 접촉시키고 복합체가 항-A베타 항체와 A베타 간에 형성되는지를 검출함을 포함한다. 상기 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다.

[0214]

본 발명의 항체를 사용하여 진단될 수 있는 예시적 장애는 아밀로이드 또는 아밀로이드형 단백질에 의해 유발되거나 이와 관련된 질환 및 장애이다. 이들은 아밀로이드 플라크에 의한 것을 포함하는, 단량체성, 섬유성 또는 중합체성 상태 또는 상기 3개의 임의의 조합 형태의 아밀로이드형 단백질의 존재 또는 활성에 의해 유발되는 질환 및 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적 질환은 예를 들어, 알츠하이머 질환("AD")과 같은 신경학적 장애, 인식 기억 능력의 상실을 특징으로 하는 질환 또는 병태, 예를 들어, 약한 인식 손상(MCI), 루이체치매, 다운 증후군, 아밀로이드증을 갖는 유전적 뇌 출혈(더치형(Dutch type), 구암 파킨슨-치매 합병증 및 아밀로이드형 단백질을 기초로 하거나 이와 관련된 다른 질환, 예를 들어, 진행성 핵상 마비, 다발성 경화증, 크루즈펠트 야콥 질환(Creutzfeld Jacob disease), 파킨슨 질환, HIV-관련 치매, ALS (근위축성측경화증), 봉입체 근염(IBM), 성인 개시 당뇨병, 내분비 종양 및 노인성 심장 아밀로이드증, 및 황반 퇴화, 드루센-관련 광학 신경병증, 녹내장 및 베타-아밀로이드 침적으로 인한 백내장을 포함하는 다양한 눈 질환을 포함하지만 이에

제한되지 않는 질환과 같은 2차 아밀로이드증 및 연령 관련 아밀로이드증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0215] 특정 양태에서, 표지된 항-A베타 항체가 제공된다. 표지는 예를 들어, 효소적 반응 또는 분자 상호작용을 통해 간접적으로 검출되는 효소 또는 리간드와 같은 모이어티 뿐만 아니라 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티 (예를 들어, 형광성, 발색성, 전자-밀집, 화학발광 및 방사능활성 표지)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적 표지는 방사능동위원소 ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , 및 ^{131}I , 형광단, 예를 들어, 희토류 퀄레이트 또는 플루오레세인 및 이의 유도체, 로다민 및 이의 유도체, 단실, 웜벨리페론, 루세리페라제 예를 들어, 반딧불이 루시페라제 및 세균성 루시페라제(미국 특허 번호 4,737,456), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진디온, 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP), 알칼린 포스파타제, β -갈락토시다제, 글루코아밀라제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제, 예를 들어, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제, 헤테로사이클릭 옥시다제, 예를 들어, 우리카제 및 크산틴 옥시다제를 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이들은 HRP, 락토퍼옥시다제, 또는 마이크로퍼옥시다제와 같이 염료 전구체를 산화시키기 위해 과산화수소를 사용하는 효소, 비오틴/아비딘, 스펜 표지, 박테리오파아지 표지, 안정한 유리된 라디칼 등과 커플링된다.

약제학적 제형

[0217] 본원에 기재된 바와 같은 항-A베타 항체의 약제학적 제형은 상기 항체 또는 목적하는 정도의 순도를 갖는 분자를 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합함에 의해 제조되고 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), 동결건조된 제형 또는 수용액 형태이다. 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 사용되는 투여 용량 및 농도에서 수용자에 비독성이고다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 폐놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예를 들어, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m -크레졸); 저분자량 (약 10개 잔기 미만)의 폴리펩타이드; 단백질, 예를 들어, 혈청 알부민, 갤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈; 아미노산, 예를 들어, 글라이신, 글루타민, 아스파라진, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 모노카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이팅제, 예를 들어, EDTA; 당, 예를 들어, 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 짹이온, 예를 들어, 나트륨; 금속착물 (예를 들어 Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본원에서 예시적 약제학적으로 허용되는 담체는 간질 약물 분산제, 예를 들어, 가용성 중성-활성 하이알루로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들어, 인간 가용성 PH-20 하이알루로니다제 당단백질, 예를 들어, rHuPH20 (HYLENEX \circledR , Baxter International, Inc.)을 추가로 포함한다. 특정 예시적 sHASEGP 및 rHuPH20을 포함하는 사용 방법은 다음 문헌에 기재되어 있다: 미국 특허 공개공보 번호 제2005/0260186호 및 제2006/0104968호. 하나의 측면에서, sHASEGP는 하나 이상의 추가의 글리코사미노글리카나제, 예를 들어, 콘드로이티나제와 조합된다.

[0218] 하나의 양태에서, 본 발명의 항체는 아르기닌 완충제 중에 제형화될 수 있다. 하나의 측면에서, 상기 아르기닌 완충제는 아르기닌 숙시네이트 완충제일 수 있다. 하나의 상기 측면에서, 아르기닌 숙시네이트 완충제의 농도는 50 mM 이상일 수 있다. 또 다른 상기 측면에서, 아르기닌 숙시네이트 완충제의 농도는 100 mM 이상일 수 있다. 또 다른 상기 측면에서, 아르기닌 숙시네이트 완충제의 농도는 150 mM 이상일 수 있다. 또 다른 상기 측면에서, 아르기닌 숙시네이트 완충제의 농도는 200 mM 이상일 수 있다. 또 다른 측면에서, 아르기닌 완충제 제형은 계면활성제를 추가로 함유할 수 있다. 또 다른 상기 측면에서, 계면활성제는 폴리소르베이트이다. 또 다른 상기 측면에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20이다. 또 다른 상기 측면에서, 제형 중 폴리소르베이트 20의 농도는 0.1% 이하이다. 또 다른 상기 측면에서, 제형 중 폴리소르베이트 20의 농도는 0.05% 이하이다. 또 다른 측면에서, 아르기닌 완충제 제형의 pH는 4.5 내지 7.0이다. 또 다른 측면에서, 아르기닌 완충제 제형의 pH는 5.0 내지 6.5이다. 또 다른 측면에서, 아르기닌 완충제 제형의 pH는 5.0 내지 6.0이다. 또 다른 측면에서, 아르기닌 완충제 제형의 pH는 5.5이다. 임의의 이전의 양태 및 측면에서, 본 발명의 항체는 크레네주맙일 수 있다.

[0219] 예시적 동결건조된 제형은 다음 문헌에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 제6,267,958호. 수성 항체 제형은 다음 문헌에 기재된 것들을 포함하고[문헌참조: 미국 특허 번호 제6,171,586호 및 WO2006/044908], 후자 제형은 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.

[0220] 본원에서의 상기 제형은 또한 시험된 특정 징후에 필요한 만큼 하나 이상의 활성 성분들을 함유할 수 있고, 바람직하게는 서로 안좋은 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 포함한다. 예를 들어, 알츠하이머 질환의 증상을 예방하거나 치료하기 위해 하나 이상의 화합물을 추가로 제공하는 것이 요구될 수 있다. 상기 활성 성분

은 적합하게는, 의도된 목적을 위해 효과적인 양으로 조합되어 존재한다.

[0221] 활성 성분들은 예를 들어, 코나세르베이션 기술에 의해 또는 계면 종합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포좀, 알부민 미소구, 나노입자 및 나노캡슐) 중에 또는 마크로에멀젼 중에 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 중에 포집될 수 있다. 상기 기술은 다음 문헌에 개시되어 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

[0222] 지연 방출 제제가 제조될 수 있다. 지연 방출 제제의 적합한 예는 매트릭스가 성형 제품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐 형태로 존재하는, 항체를 함유하는 고형 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다.

[0223] 생체내 투여용으로 사용될 제형은 일반적으로 멸균성이다. 멸균성은 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 성취될 수 있다.

치료학적 방법 및 조성물

[0225] 본원에 보여지는 바와 같은 크레네주맙의 정맥내 투여는 AD를 앓는 환자에서 질환 진행을 감소시켰다. 구체적으로, 전형적으로 AD로 진단된 환자에서 나타나는 뇌 아밀로이드 로딩을 갖는 환자 뿐만 아니라 경증 AD를 갖는 환자 및 ApoE4 양성 환자를 포함하는 약하거나 중등도의 AD를 갖는 환자들은 위약과 비교하여 크레네주맙으로 치료되는 경우 인식 쇠퇴율의 감소를 보여주었다. 증가하는 MMSE 스코어를 기준으로 질환이 보다 약할수록 위약군과 비교되는 경우 치료 군에서 쇠퇴의 감소가 보다 크다. 이들 결과는 뇌척수액에서 검출되는 A베타의 수준의 증가 및 뇌에서 아밀로이드의 축적에서의 감소를 포함하는, 크레네주맙에 의한 표적 관여의 다른 정후에 의해 추가로 확증되었다. 추가로, 비교적 고용량의 항체 - 15 mg/kg -는 다른 항-A베타 항체의 시험에서 관찰된 ARIA 유형 부작용의 발생을 증가시키지 않았다.

[0226] 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명의 항체는 약하거나 중등도의 AD, 경증 AD 및 조기 AD를 포함하는 AD를 치료하기 위해 사용된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 항체는 아밀로이드증을 치료하기 위해 사용된다. 하나의 상기 양태에서, 아밀로이드증은 약한 인식 손상이다. 또 다른 상기 양태에서, 아밀로이드증은 다운 증후군이다. 또 다른 상기 양태에서, 아밀로이드증은 아밀로이드증(더치형)을 갖는 유전적 뇌 출혈이다. 또 다른 상기 양태에서, 아밀로이드증은 구암 파킨슨-치매 합병증이다. 또 다른 상기 양태에서, 아밀로이드증은 눈내의 드루센 또는 다른 아밀로이드 침적과 관련된 눈질환이다. 하나의 측면에서, 눈 질환은 황반 퇴화이다. 또 다른 측면에서, 눈 질환은 드루센-관련 시신경병증이다. 또 다른 측면에서, 눈 질환은 녹내장이다. 또 다른 측면에서, 눈 질환은 백내장이다. 임의의 이전의 양태 및 측면에서, 본 발명의 항체는 크레네주맙일 수 있다.

[0227] 환자는 전형적으로 상기 환자를 치료하기 위한 본 발명의 항체의 적합성을 결정하기 전에 하나 이상의 아밀로이드증의 존재에 대해 먼저 평가한다. 하나의 비제한적인 예로서, AD는 "NINCDS-ADRDA" (신경학적 및 의사소통 장애 및 뇌졸중-알츠하이머 질환 관련 장애 평가) 기준을 사용하여 환자에서 진단될 수 있다. 문헌참조 : McKhann, 등, 1984, Neurology 34:939-44. 본 발명의 하나 이상의 항체가 투여될 잠재적인 환자는 또한 (i) 하나 이상의 아밀로이드증을 경험한 상기 환자의 보다 높거나 낮은 가능성 또는 (ii) 본 발명의 항체 투여 과정 동안에 하나 이상의 부작용 또는 역효과를 경험한 상기 환자의 보다 높거나 낮은 가능성에 대해 상기 환자의 성향을 나타낼 수 있는 하나 이상의 유전학적 마커의 존재 또는 부재에 대해 시험될 수 있다. 하나의 비제한적인 예로서, ApoE4 대립형질유전자를 갖는 환자가 대립형질유전자가 부재인 환자들 보다 AD를 발병할 위험이 실질적으로 보다 높고(문헌참조: Saunders 등, Neurology 1993; 43:1467-72; Prekumar 등, Am. J. Pathol. 1996; 148:2083-95), 상기 환자들이 또 다른 항-A베타 항체인 바피네우주맙의 임상 시험에서 관찰된 ARIA 유형의 부작용에서 불균형적으로 나타내는 것으로(문헌참조: Sperling 등, Alzheimer's & Dementia 2011, 7:367-385; Salloway 등, N. Engl. J. Med. 2014, 370:322-333) 공지되어 있다.

[0228] 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 환자에서 약하거나 중등도의 AD를 치료하기 위해 사용된다. 상기 환자는 ApoE4 양성 또는 ApoE4 음성일 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 경증 AD를 치료하기 위해 사용된다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 약하거나 중등도의 AD 또는 경증 AD를 앓는 ApoE4 양성 환자를 치료하기 위해 사용된다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 경증 AD를 앓는 환자를 치료하기 위해 사용된다.

[0229] 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 MMSE 스코어가 20 내지 30, 20 내지 26, 24 내지 30, 21 내지 26, 22 내지 26, 22 내지 28, 23 내지 26, 24 내지 26 또는 25 내지 26인 환자를 치료하기 위해 사용된다. 일부 양태에서, 환자는 MMSE 스코어가 22 내지 26이다. 본원에 사용된 바와 같은, 2개 숫자 사이의 MMSE 스코어는 상기 범위의 각각의 말단에서의 숫자를 포함한다. 예를 들어, 22 내지 26의 MMSE 스코어는 22 및 26의 MMSE 스코어를 포함한

다.

[0230] 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 아밀로이드 양성인 환자, 예를 들어, AD로 진단된 환자에 전형적인 뇌 아밀로이드 침적을 갖는 환자 또는 양성 플로르베타페르 PET 스캔을 갖는 환자를 치료하기 위해 사용된다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 뇌 아밀로이드 침적 또는 신경염 플라크의 축적을 감소시키기 위해 (즉, 뇌 아밀로이드 부하 또는 로딩에서의 증가를 감소시키기 위해) 사용된다.

[0231] 추가로, 본 발명의 항체는 ARIA-E 또는 ARIA-H의 발생빈도의 증가 없이 약하거나 중등도의 AD를 치료하기 위해 유용하다. 일부 양태에서, 상기 환자는 경증 AD를 않는다. 일부 양태에서, 상기 환자는 ApoE4 양성이다. 일부 양태에서, 상기 환자는 ApoE4 양성이고 경증 AD를 않는다.

[0232] 본원의 실시예에서 입증된 바와 같이, 치료학적 효과는 보다 약한 형태의 AD를 갖는 환자에서 증가된다. 결과적으로, 일부 양태에서, 본 발명의 항체는 초기 AD를 갖는 환자를 치료하기 위해 사용된다. 특정 양태에서, 치료될 환자는 하기의 특성 중 하나 이상을 갖는다: (a) AD로 인한 약한 인식 손상(MCI); (b) 임상적으로 검출가능한 결손 없이 알츠하이머 질환을 나타내는 하나 이상의 바이오마커; (c) 27 이상의 스코어; 24 내지 30의 MMSE로서 유리되고 암시된 선택적 리마인딩 시험(FCSRT)을 사용하여 정량된 객관적 기억 손실; (d) 0.5의 글로벌 임상적 치매 등급(CDR); 및 (e) 양성 아밀로이드 PET 스캔 (자격있는 기록자에 의한 측정시).

[0233] 본 발명의 항체는 우수한 의학적 관행과 일치하는 양상으로 제형화되고, 용량을 갖고 투여된다. 이와 관련하여 고려할 인자들은 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 대상체의 임상적 조건, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄 및 의학적 관행자에게 공지된 다른 인자들을 포함한다.

투여 경로

[0235] 본 발명의 항체 (및 임의의 추가의 치료학적 제제)는 비경구, 폐내 및 비강내 및 경우에 따라 국소 치료를 위해, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 용량 투여는 투여가 부분적으로 일시적이거나 만성인지에 따라, 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어, 주사, 예를 들어, 정맥내 또는 피하 주사에 의한 것일 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 항체는 피하로 주사된다. 또 다른 양태에서, 항체는 정맥내 주사된다. 또 다른 양태에서, 항체는 시린지 (예를 들어, 예비충전되거나 아니거나) 또는 자동주사기를 사용하여 투여된다. 또 다른 양태에서, 항체는 흡입된다.

투여 용량

[0237] 아밀로이드증을 치료하기 위해, 본 발명의 항체의 적당한 투여용량(단독으로 사용되는 경우 또는하나 이상의 다른 추가의 치료학적 제제와 조합하여)은 치료될 특정 질환 유형, 항체 유형, 질환의 중증도 및 과정, 이전의 치료요법, 환자의 임상적 병력 및 항체에 대한 반응 및 담당의의 판단에 의존한다. 항체는 1회 또는 일련의 치료기간 동안 적합하게 투여된다. 다양한 시점 상에서 단일 또는 다중 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 투여 스케줄, 볼러스 투여 및 펄스 주입이 본원에서 고려된다.

[0238] 질환의 유형 및 중증도에 따라, 항체의 약 0.3 mg/kg 내지 100 mg/kg (예를 들어 15 mg/kg-100 mg/kg, 또는 상기 범위내 임의의 투여 용량)은 예를 들어, 하나 이상의 별도의 투여 또는 연속 주입에 의한 것인든 상관 없이 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 용량일 수 있다. 하나의 전형적 하루 투여용량은 상기 언급된 인자에 의존하여 약 15 mg/kg 내지 100 mg/kg 이상의 범위일 수 있다. 상기 투여용량은 단일 용량 또는 분할 용량(예를 들어, 30 mg/kg의 총 용량에 대해 15mg/kg의 2개의 용량)으로 투여될 수 있다. 병태에 따라 수주 이상의 반복적인 투여를 위해, 상기 치료는 일반적으로 질환 증상의 목적하는 억제가 일어날 때까지 지연될 수 있다. 항체의 하나의 예시적 용량은 약 10 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 범위에 있다. 따라서, 약 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3 mg/kg, 4.0 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 또는 100 mg/kg의 하나 이상의 용량 (또는 이의 임의의 조합)으로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 투여되는 총량은 50 mg 내지 2500 mg 범위에 있다. 약 50 mg, 약 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 720 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 약 1500 mg, 약 1600 mg, 약 1700 mg, 약 1800 mg, 약 1900 mg, 약 2000 mg, 약 2050 mg, 약 2100 mg, 약 2200 mg, 약 2300 mg, 약 2400 mg, 또는 약 2500 mg (또는 이의 임의의 조합)의 예시적 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 상기 용량은 간헐적으로 예를 들어 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 매월, 2개월마다, 3개월마다 또는 6개월마다 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 환자는 1 내지 35 용량 (예를 들어 약 18 용량의 항체)을 투여받는다. 그러나,

다른 투여 용법이 유용할 수 있다. 상기 치료요법의 진행은 통상적인 기술 및 검정에 의해 모니터링될 수 있다.

[0239] 특정 양태에서, 본 발명의 항체는 15 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg의 용량 또는 플랫 용량, 예를 들어, 300 mg, 500 mg, 700 mg, 800 mg, 또는 그 이상의 용량으로 투여된다. 일부 양태에서, 용량은 특정 기간 동안 2주마다 또는 4주마다 정맥내 주사에 의해 투여된다. 일부 양태에서, 상기 용량은 특정 기간 동안 2주마다 또는 4주마다 피하 주사에 의해 투여된다. 특정 양태에서, 상기 기간은 6개월, 1년, 18개월, 2년, 5년, 10년, 15년, 20년 또는 환자의 일생 동안이다.

치료학적 치료에 대한 모니터링/평가 반응

[0240] 본원의 개시내용의 방법에 사용된 바와 같이, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 환자에게 치료학적 효과 또는 이득을 제공한다. 특정 양태에서, 치료학적 이득은 AD 진행의 지연 또는 억제 또는 임상적, 기능적 또는 인식 쇠퇴의 감소이다. 일부 양태에서, 치료학적 효과 또는 이득은 "환자 반응" 또는 "반응" (및 이의 문법적 변형 어구)에 반영된다. 환자 반응은 (1) 서행 및 완전한 정지를 포함하는 일부 정도로 질환 진행의 억제; (2) 플라크 양의 감소 또는 뇌 아밀로이드 축적의 감소; (3) ADAS-Cog, iADL, 및 CDR-SOB 스케일을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 평가 매트릭스에서의 개선; (4) 환자의 하루 기능에서의 개선; (5) 뇌척수액에서 하나 이상의 바이오마커 예를 들어, A베타 농도의 증가; 및 (6) AD의 존재를 지적하는 하나 이상의 바이오마커에서의 감소를 제한없이 포함하는 환자에게 이득을 지적하는 임의의 종점을 사용하여 평가될 수 있다. 환자 반응의 평가는 또한 치료와 관련하여 발생할 수 있는 임의의 부작용의 평가를 포함할 수 있다.

[0242] 하나의 양태에서, 환자의 인식 능력 및 하루 기능은 본 발명의 항체를 사용한 치료요법 과정 이전, 치료요법 동안에 및/또는 상기 과정 후에 평가된다. 다수의 인식 및 기능적 평가 도구는 정신적 기능, 인식 및 신경학적 결손을 평가하고, 진단하고 스코어링하는데 사용하기 위해 개발되었다. 이들 도구는 12-항목 ADAS-Cog (ADAS-Cog12), 13-항목 ADAS-Cog (ADAS-Cog13), 14-항목 ADAS-Cog (ADAS-Cog14)을 포함하는 ADAS-Cog; CDR 판단 및 문제 해결 및 CDR 기억 성분들을 포함하는 CDR-SOB; 하루 생활의 도구적 활동 (iADL); 및 MMSE를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0243] "ADAS-Cog"는 다중 부분 인식 평가인 알츠하이머 질환 평가 스케일 인식 서브스케일을 언급한다. 문현참조: Rosen 등, 1984, Amer. J. Psych. 141:1356-1364; Mohs 등, 1997, Alzheimer's Disease Assoc. Disorders 11(2):S13-S21. ADAS-Cog에 대한 수치적 스코어가 높을수록 보다 낮은 스코어를 갖는 또 다른 개체와 비교하여 시험된 환자의 결손 또는 손상이 보다 크다. ADAS-Cog는 AD에 대한 치료가 치료학적으로 효과적인지를 평가하기 위한 하나의 척도로서 사용될 수 있다. ADAS-Cog 스코어의 증가는 환자의 병태의 악화를 지적하는 반면 ADAS-Cog 스코어의 감소는 환자의 병태의 개선을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "ADAS-Cog 수행능의 쇠퇴" 또는 "ADAS-Cog 스코어의 증가"는 환자 병태에서 악화를 지적하고 AD의 진행을 반영할 수 있다. ADAS-Cog는 기억, 이해, 활용, 배향 및 자유 발화를 포함하는 다중 인식 도메인을 평가하는 조사자 투입된 배터리이다(문현참조: Rosen 등 1984, Am J Psychiatr 141:1356-64; Mohs 등 1997, Alzheimer Dis Assoc Disord 11(S2):S13-S21). ADAS-Cog는 AD 치료 시험에서 표준 1차 종점이다(문현참조: Mani 2004, Stat Med 23:305-14). ADAS-Cog12는 70-포인트 베전의 ADAS-Cog + 학습 단어 목록의 기억을 평가하는 10-포인트 지연 단어 기억 항목이다. 다른 ADAS-Cog 스케일은 ADAS-Cog13 및 ADAS-Cog14를 포함한다.

[0244] 일부 양태에서, 본원에 제공된 치료 방법은 위약과 비교하여 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 45% 미만인 ADAS-Cog 스코어에 의한 측정시 인식 쇠퇴의 감소를 제공한다.

[0245] "MMSE"는 1 내지 30의 스코어를 제공하는 소형 정신적 상태 검사를 언급한다. 문현참조: Folstein, 등, 1975, J. Psychiatr. Res. 12:189-98. 26 이하의 스코어는 일반적으로 결손을 지적하는 것으로 고려된다. MMSE에 대한 수치적 스코어가 낮을수록 보다 낮은 스코어를 갖는 또 다른 개체와 비교하여 시험된 환자의 결손 또는 손상이 보다 크다. MMSE 스코어의 증가는 환자의 병태에서 개선을 지적할 수 있는 반면 MMSE 스코어의 감소는 환자의 병태에서 악화를 지칭할 수 있다.

[0246] "CDR-SOB"는 임상적 치매 등급 스케일 /박스의 합을 언급한다. 문현참조: Hughes 등, 1982. CDR은 6개 요소들을 평가한다: 기억, 배향, 판단/문제 해결, 의사소통, 가정적 및 취미 및 개인 보호. 상기 시험은 환자와 간병인 둘다에게 적용되고 각각의 요소(또는 각각의 "박스")는 0 내지 3의 스케일로 스코어링된다. 완전한 CDR-SOB 스코어는 모든 6개 박스에 걸친 스코어의 합을 기준으로 한다. 서브스코어는 또한 개별적으로 박스 또는 요소들, 예를 들어, CDR/기억 또는 CDR/판단 및 문제 해결 각각에 대해 수득될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "CDR-SOB 수행능에서의 쇠퇴" 또는 "CDR-SOB 스코어에서의 증가"는 환자 병태에서의 악화를 지적하고 AD의 진행

을 반영할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 치료 방법은 위약과 비교하여 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 또는 적어도 약 40%의 CDR-SOB 수행능 쇠퇴에서의 감소를 제공한다.

[0247] "iADL"은 하루 생활 스케일의 기구적 활동을 언급한다. 문헌참조 Lawton, M.P., 및 Brody, E.M., 1969, Gerontologist 9:179-186. 상기 스케일은 하우스키핑, 세탁, 전화 작동, 쇼핑, 식사 준비 등과 같은 전형적 하루 활동을 수행하는 능력을 측정한다. 스코어가 낮을수록 하루 생활의 활동을 수행하는데 있어서 개체의 손상은 보다 크다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 치료 방법은 위약과 비교하여 iADL 스케일상에서 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 또는 적어도 약 20%의 쇠퇴 감소를 제공한다.

[0248] 뇌 아밀로이드 로딩 또는 부하량은 신경학적 조영 기술 및 도구를 사용하여, 예를 들어, PET(포지트론 발광 토모그래피) 스캐닝을 사용하여 결정할 수 있다. 예를 들어, 치료의 적용 전 및 후에(또는 치료 용법의 과정 전반에 걸친 하나 이상의 간격에서) 시간 경과에 따라 수행된 환자의 일련의 PET 스캔은 뇌에서 증가되거나, 감소되거나 변화되지 않은 아밀로이드 부하량의 검출을 허용할 수 있다. 상기 기술은 아밀로이드 축적이 증가하거나 감소하는지를 결정하기 위해 추가로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 뇌에서 아밀로이드 침적물의 검출은 플로르베타피르 ¹⁸F를 사용하여 수행된다. 일부 양태에서, 플로르베타피르 PET 스캔은 스캔의 중심화된 가시적 판독을 기준으로 이것이 중등도 내지 보다 빈번한 신경염 플라크의 존재를 확립한 경우 양성인 것으로 고려된다.

공동 투여

[0249] 항체는 그럴 필요는 없지만 미지의 장애 또는 이의 하나 이상의 증상들을 예방하거나 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 임의로 제형화된다. 상기 다른 제제의 유효량은 제형 중에 존재하는 항체의 양, 장애의 유형 또는 치료 및 상기 논의된 다른 인자들에 좌우된다. 이들은 일반적으로 본원에 기재된 바와 같은 투여 경로, 또는 본원에 기재된 용량의 약 1 내지 99% 또는 경험적으로/임상적으로 적당한 것으로 결정된 임의의 용량 및 임의의 경로와 함께 동일한 용량으로 사용된다. 본 발명의 항체가 임의의 이전의 화합물과 동시에 공동 투여될 수 있거나 상기 임의의 이전의 화합물의 투여 전 또는 이후에 투여될 수 있는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0250] 본 발명의 항체를 사용하여 아밀로이드증을 치료하는 경우, 신경학적 약물은 공동 투여될 수 있다. 상기 신경학적 약물은 하기로부터 선택되는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 다른 결합 분자 (소분자, 웨타이드, 암타미 또는 다른 단백질 결합체)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 그룹으로부터 선택될 수 있다: 베타 세크레타제, 타우, 프레세닐린, 아밀로이드 전구체 단백질 또는 이의 부분, 아밀로이드 베타펩타이드 또는 올리고머 또는 이의 섬유, 사멸 수용체 6 (DR6), 진행된 당화 최종 생성물 (RAGE)에 대한 수용체, 파킨, 및 헌팅턴; 콜린에스테라제 억제제 (즉, 갈란타민, 도네페질, 리바스티그민 및 타크린); NMDA 수용체 길항제 (즉, 메만틴), 모노아민 테플레터 (즉, 테트라베나진); 에르골로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨 제제(즉, 프로사이클리딘, 디펜하이드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 비페리덴 및 트리헥시페니딜); 도파민성 항파킨슨 제제 (즉, 엔타카폰, 셀레길린, 프라미페솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모핀, 카비도파, 레보도파, 페골리드, 톨카폰 및 아만타딘); 테트라베나진; 소염제 (비스테로이드성 소염 약물 (즉, 인도메티신 및 상기 열거된 다른 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는); 호르몬 (즉, 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤리드); 비타민 (즉, 폴레이트 및 니코틴아이드); 디메볼린; 호모타우린 (즉, 3-아미노프로판설판산; 3APS); 세로토닌 수용체 활성 조절제 (즉, 크살리프로텐); 인터페론, 및 글루코코르티코이드 또는 코르티코스테로이드. 일부 양태에서, 크레네주맙 이외의 다른 하나 이상의 항-A베타 항체는 공동 투여된다. 상기 항-A베타 항체의 비제한적인 예는 솔라네주맙, 바피네우주맙, 아두카누맙, 및 간테네루맙을 포함한다. 용어 "코르티코스테로이드"는 플루티카손 (플루티카손 프로피오네이트 (FP)를 포함하는), 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 모메타손, 플루니솔리드, 베타메타손 및 트리암시놀론을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "흡입가능한 코르티코스테로이드"는 흡입에 의한 전달을 위해 적합한 코르티코스테로이드를 의미한다. 예시적 흡입가능한 코르티코스테로이드는 플루티카손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데노시드, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 플루니솔리드 및 트리암시놀론 아세토니드를 포함한다.

[0252] 본 발명의 항체를 사용하여 눈 질환 또는 장애인 아밀로이드증을 치료하는 경우, 신경학적 약물은 다음으로부터 선택될 수 있다: 항-혈관성 안용 제제 (즉, 베비시주맙, 라니비주맙 및 폐가프타닙), 안용 녹내장 제제 (즉, 카바콜, 에피네프린, 데메카리움 브로마이드, 아프라클로니딘, 브리모니딘, 브린졸라미드, 레보부놀롤, 티몰롤, 베타솔롤, 도르졸라미드, 비마토프로스트, 카테올롤, 메티프라놀롤, 디피베프린, 트라보프로스트 및 라타노프로스트), 카보닉 언하이드라제 억제제 (즉, 메타졸라미드 및 아세타졸라미드), 안용 항히스타민 (즉, 나파졸린, 페닐레프린 및 테트라하이드로졸린), 눈 윤활제, 안용 스테로이드 (즉, 플루오로메톨론, 프레드니솔론, 로테프

레드놀, 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 리메솔론, 플루오시놀론, 메드리손 및 트리암시놀론), 안용 마취제 (즉, 리도카인, 프로파라카인 및 테트라카인), 안용 항감염제 (즉, 레보플록사신, 가티플록사신, 시프로플록사신, 목시플록사신, 클로람페니콜, 바시트라신/폴리믹신 b, 설파세타미드, 토브라마이신, 아지트로마이신, 베시플록사신, 노르플록사신, 살피속사졸, 젠타미신, 요오독스우리딘, 에리트로마이신, 나타마이신, 그라미시딘, 네오마이신, 오플록사신, 트리플루리딘, 강시클로비르, 비다라빈), 안용 소염제 (즉, 네파페낙, 케토롤락, 플루로비프로펜, 수프로펜, 사이클로스포린, 트리암시놀론, 디클로페낙 및 브롬페낙), 및 안용 항히스타민 또는 충혈완화제 (즉, 케토티펜, 올로파타딘, 에피나스틴, 나파졸린, 크로몰린, 테트라하이드로졸린, 페미롤라스트, 베포타스틴, 나파졸린, 페닐레프린, 네도크로밀, 로독사미드, 페닐레프린, 에메다스틴 및 아젤라스틴). 상기 임의의 제형 또는 치료학적 방법은 항-A베타 항체 대신 또는 이에 추가로 본 발명의 면역접합체를 사용하여 수행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0253] 제품

본 발명의 또 다른 측면에서, 상기된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단을 위해 유용한 물질을 함유하는 제품이 제공된다. 제품은 컨테이너 및 상기 컨테이너 상에 또는 이와 관련된 표지 또는 팩키지 삽입물을 포함한다. 적합한 컨테이너는 예를 들어, 병, 바이엘, 시린지, IV 용액 백 등을 포함한다. 상기 컨테이너는 글래스 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성될 수 있다. 상기 컨테이너는 그 자체이거나 병태를 치료하고, 예방하고/하거나 진단하기 위해 효과적인 또 다른 조성물과 배합되는 조성물을 유지하고 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 상기 컨테이너는 피하 주사 바늘이 천공될 수 있는 스톱퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이엘일 수 있다). 조성물 중에 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 항체이다. 표지 또는 팩키지 삽입물은 조성물이 선택된 병태를 치료하기 위해 사용됨을 지적한다. 더욱이, 제품은 (a) 조성물이 여기에 함유된 제1 컨테이너(여기서, 상기 조성물은 본 발명의 항체를 포함한다); 및 (b) 조성물이 여기에 함유된 제2 컨테이너(여기서, 상기 조성물은 추가의 세포독성 또는 다른 치료학적 제제를 포함한다)를 포함할 수 있다. 본 발명의 상기 양태에서 제품은 조성물이 특정 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있음을 지적하는 팩키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제품은 세균억제용 주사용수 (BWFI), 인산 완충 식염수, 립기 용액 및 텍스트로스 용액과 같은 약제학적으로 허용되는 완충제를 포함하는 제2 (또는 제3) 컨테이너를 추가로 포함할 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 니들 및 시린지를 포함하는, 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직할 수 있는 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0255] 상기 임의의 제품은 항-A베타 항체 대신에 또는 이에 추가로 본 발명의 면역접합체를 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0256] 예시적 양태

[0257] 설명을 위한 예시적 양태가 본원에 제공된다.

[0258] 1. 환자에서 기능 또는 인식 능력에서의 쇠퇴를 시행시키기 위한 유효량으로 아밀로이드 β (1-42)(서열번호 1)의 잔기 13 및 24 이내에 결합하는 인간화된 모노클로날 항-아밀로이드 베타(A β) 항체를 조기 또는 약하거나 중등도의 AD를 앓는 환자에게 투여함을 포함하는, 조기 또는 약하거나 중등도의 알츠하이머 질환(AD)으로 진단된 환자에서 기능 또는 인식 능력에서의 쇠퇴를 감소시키는 방법.

[0259] 2. 양태 1에 있어서, 상기 항체가 올리고머성 및 단량체성 형태의 아밀로이드 β 에 결합할 수 있는, 방법.

[0260] 3. 청구항 1에 있어서, 상기 항체가 IgG4 항체인, 방법.

[0261] 4. 양태 2 또는 3에 있어서, 상기 항체가 6개의 초가변 영역(HVR)을 포함하고, 여기서:

[0262] (i) HVR-H1이 서열번호 2이고;

[0263] (ii) HVR-H2가 서열번호 3이고;

[0264] (iii) HVR-H3이 서열번호 4이고;

[0265] (iv) HVR-L1이 서열번호 6이고;

[0266] (v) HVR-L2가 서열번호 7이고;

[0267] (vi) HVR-L3이 서열번호 8인, 방법.

[0268] 5. 양태 4에 있어서, 상기 항체가 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 9의 아미노산 서열을

갖는 경쇄를 포함하는, 방법.

[0269] 6. 양태 5에 있어서, 상기 항체가 크레네주맙인, 방법.

[0270] 7. 이전의 양태 중 어느 한 양태에 있어서, 인식 능력에서의 쇠퇴가 12-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog12), 13-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog13), 또는 14-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog12) 시험을 사용하여 상기 항체의 투여 전 및 후에 환자의 스코어를 결정함에 의해 평가되고, 임의로 ADAS-Cog에 의한 측정시 인식 쇠퇴의 감소가 위약과 비교하여 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 45%인, 방법.

[0271] 8. 양태 7에 있어서, 상기 환자가 ApoE4 양성인, 방법.

[0272] 9. 양태 7에 있어서, 상기 환자가 경증 AD를 앓는, 방법.

[0273] 10. 양태 7에 있어서, 상기 환자가 조기 AD를 앓는, 방법.

[0274] 11. 양태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 치료 개시 전 적어도 20, 20 내지 30, 20 내지 26, 24 내지 30, 21 내지 26, 22 내지 26, 22 내지 28, 23 내지 26, 24 내지 26, 또는 25 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는, 방법.

[0275] 12. 양태 11에 있어서, 상기 환자가 22 내지 26의 MMSE를 갖는, 방법.

[0276] 13. 이전의 양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 환자 체중의 10 mg/kg 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0277] 14. 양태 13에 있어서, 상기 항체가 적어도 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0278] 15. 양태 14에 있어서, 상기 항체가 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 또는 60 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0279] 16. 양태 13 또는 14에 있어서, 상기 항체가 정맥내 주사를 통해 투여되는, 방법.

[0280] 17. 양태 13 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 2주마다, 4주마다, 매월, 2개월 마다 또는 6개월 마다 투여되는, 방법.

[0281] 18. 치료 급성 부작용의 위험을 증가시키는 것 없이 AD를 치료하기 위해 효과적인 아밀로이드 β (1-42)(서열번호 1)의 잔기 13 및 24 내에 결합하는 인간화된 모노클로날 항- $A\beta$ 항체의 양을 조기 또는 약하거나 중등도의 AD로 진단된 환자에게 투여함을 포함하는, 부작용의 위험을 증가시키는 것 없이 조기 또는 약하거나 중등도의 AD를 치료하는 방법으로서, 여기서, 부작용이 하기로부터 선택되는, 방법: (i) 아밀로이드 관련된 조영 비정상-부종 (ARIA-E) 및 (ii) 아밀로이드 관련된 조영 비정상-출혈 (ARIA-H).

[0282] 19. 양태 18에 있어서, 상기 항체가 올리고머성 및 단량체성 형태의 아밀로이드 β 에 결합할 수 있는, 방법.

[0283] 20. 양태 18에 있어서, 상기 항체가 IgG4 항체인, 방법.

[0284] 21. 양태 19에 있어서, 상기 항체가 6개의 초가변 영역(HVR)을 포함하고, 여기서:

[0285] (i) HVR-H1이 서열번호 2이고;

[0286] (ii) HVR-H2가 서열번호 3이고;

[0287] (iii) HVR-H3이 서열번호 4이고;

[0288] (iv) HVR-L1이 서열번호 6이고;

[0289] (v) HVR-L2가 서열번호 7이고;

[0290] (vi) HVR-L3이 서열번호 8인, 방법.

[0291] 22. 양태 21에 있어서, 상기 항체가 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 방법.

[0292] 23. 양태 22에 있어서, 상기 항체가 크레네주맙인, 방법.

[0293] 24. 양태 18 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 ApoE4 양성인, 방법.

- [0294] 25. 양태 18 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 부작용이 ARIA-E인, 방법.
- [0295] 26. 양태 25에 있어서, 치료 급성 ARIA-E가 검출되는 경우, 항체의 투여가 중지되고 임의로 ARIA-E에 대한 치료가 투여되는, 방법.
- [0296] 27. 양태 26에 있어서, ARIA-E가 해결된 후 상기 항체의 투여를 재개함을 추가로 포함하고, 상기 항체가, 투여가 중지되기 전 보다 낮은 용량으로 투여되는, 방법.
- [0297] 28. 양태 18에 있어서, 하나 이상의 새로운 ARIA-E가 상기 항체를 사용한 치료 동안에 환자에서 검출되는 경우, 더 이상의 항체가 투여되지 않고 임의로 코르티코스테로이드가 환자에게 투여되는, 방법.
- [0298] 29. 양태 28에 있어서, 상기 환자가 ApoE4 양성인, 방법.
- [0299] 30. 환자에서 기능 또는 인식 능력에서의 쇠퇴를 서행시키기 위한 유효량으로 아밀로이드 β (1-42)(서열번호 1)의 잔기 13 및 24 내에 결합하는 인간화된 모노클로날 항-아밀로이드 베타 (A β) 항체를 조기 또는 약하거나 중등도의 AD를 앓는 ApoE4 양성 환자에게 투여함을 포함하는, 조기 또는 약하거나 중등도의 알츠하이머 질환 (AD)으로 진단된 환자에서 기능 또는 인식 능력에서의 쇠퇴를 감소시키는 방법.
- [0300] 31. 양태 30에 있어서, 상기 항체가 올리고머성 및 단량체성 형태의 아밀로이드 β 에 결합할 수 있는, 방법.
- [0301] 32. 양태 30에 있어서, 상기 항체가 IgG4 항체인, 방법.
- [0302] 33. 양태 31 또는 32에 있어서, 상기 항체가 6개의 초가변 영역(HVR)을 포함하고, 여기서:
- [0303] (i) HVR-H1이 서열번호 2이고;
- [0304] (ii) HVR-H2가 서열번호 3이고;
- [0305] (iii) HVR-H3이 서열번호 4이고;
- [0306] (iv) HVR-L1이 서열번호 6이고;
- [0307] (v) HVR-L2가 서열번호 7이고;
- [0308] (vi) HVR-L3이 서열번호 8인, 방법.
- [0309] 34. 양태 33에 있어서, 상기 항체가 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 방법.
- [0310] 35. 양태 34에 있어서, 상기 항체가 크레네주맙인, 방법.
- [0311] 36. 양태 30 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 인식 능력에서의 쇠퇴가 ADAS-Cog12, ADAS-Cog13, 또는 ADAS-Cog14 시험을 사용한 상기 항체의 투여 전 및 후에 환자의 스코어를 결정함에 의해 평가되고, 임의로 ADAS-Cog에 의한 측정시 인식 쇠퇴에서 감소가 위약과 비교하여 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 45%인, 방법.
- [0312] 37. 양태 36에 있어서, 상기 환자가 경증 AD를 갖는, 방법.
- [0313] 38. 양태 36에 있어서, 상기 환자가 조기 AD를 갖는, 방법.
- [0314] 39. 양태 30 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 치료 개시 전 적어도 20, 20 내지 30, 20 내지 26, 24 내지 30, 21 내지 26, 22 내지 26, 22 내지 28, 23 내지 26, 24 내지 26, 또는 25 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는, 방법.
- [0315] 40. 양태 39에 있어서, 상기 환자가 22 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는, 방법.
- [0316] 41. 양태 30 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 환자 체중의 10 mg/kg 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0317] 42. 양태 41에 있어서, 상기 항체가 적어도 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0318] 43. 양태 42에 있어서, 상기 항체가 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 또는 60 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0319] 44. 양태 41 또는 42에 있어서, 상기 항체가 정맥내 주사를 통해 투여되는, 방법.

- [0320] 45. 양태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 2주마다, 4주마다, 매월, 2개월마다 또는 6개월마다 투여되는, 방법.
- [0321] 46. 치료 급성 부작용의 위험을 증가시키는 것 없이 AD를 치료하기에 효과적인 아밀로이드 β (1-42)(서열번호 1)의 잔기 13 및 24 내에 결합하는 인간화된 모노클로날 항- $A\beta$ 항체의 양을 조기 또는 약하거나 중등도의 AD로 진단된 ApoE4 양성 환자에게 투여함을 포함하는, 부작용의 위험을 증가시키는 것 없이 조기 또는 약하거나 중등도의 AD를 치료하는 방법으로서, 여기서, 상기 부작용이 하기로부터 선택되는, 방법: (i) 아밀로이드 관련된 조영 비정상-부종 (ARIA-E) 및 (ii) 아밀로이드 관련된 조영 비정상-출혈 (ARIA-H).
- [0322] 47. 양태 46에 있어서, 상기 항체가 올리고머성 및 단량체성 형태의 아밀로이드 β 에 결합할 수 있는, 방법.
- [0323] 48. 양태 46에 있어서, 상기 항체가 IgG4 항체인, 방법.
- [0324] 49. 양태 47에 있어서, 상기 항체가 6개의 초가변 영역(HVR)을 포함하고, 여기서:
- [0325] (i) HVR-H1이 서열번호 2이고;
- [0326] (ii) HVR-H2가 서열번호 3이고;
- [0327] (iii) HVR-H3이 서열번호 4이고;
- [0328] (iv) HVR-L1이 서열번호 6이고;
- [0329] (v) HVR-L2가 서열번호 7이고;
- [0330] (vi) HVR-L3이 서열번호 8인, 방법.
- [0331] 50. 양태 49에 있어서, 상기 항체가 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 방법.
- [0332] 51. 양태 50에 있어서, 상기 항체가 크레네주맙인, 방법.
- [0333] 52. 양태 46 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 상기 부작용이 ARIA-E인, 방법.
- [0334] 53. 양태 52에 있어서, 치료 급성 ARIA-E가 검출되는 경우, 상기 항체의 투여가 중단되고 임의로 ARIA-E에 대한 치료가 투여되는, 방법.
- [0335] 54. 양태 53에 있어서, ARIA-E가 해결된 후 상기 항체의 투여를 재개함을 추가로 포함하고, 임의로 투여가 중단되기 전 보다 낮은 용량으로 상기 항체의 투여를 재개함을 포함하는, 방법.
- [0336] 55. 양태 46에 있어서, 하나 이상의 새로운 ARIA-E가 상기 항체를 사용한 치료 동안에 환자에서 검출되는 경우, 더 이상의 항체가 투여되지 않고 임의로 코르티코스테로이드가 환자에게 투여되는, 방법.
- [0337] 56. 이전의 양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 사용하여 동시에 치료되는, 방법: 표적에 특이적으로 결합하는 치료학적 제제; 콜린에스테라제 억제제; NMDA 수용체 길항제; 모노아민 데플레터(depletor); 에르골로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨 제제; 도파민 성 항파킨슨 제제; 테트라베나진; 소염제; 호르몬; 비타민; 디메볼린; 호모타우린; 세로토닌 수용체 활성 조절제; 인터페론, 및 글루코코르티코이드; 크레네주맙 이외의 다른 항- $A\beta$ 항체; 항생제; 항-바이러스 제제.
- [0338] 57. 양태 56에 있어서, 상기 제제가 콜린에스테라제 억제제인, 방법.
- [0339] 58. 양태 57에 있어서, 상기 콜린에스테라제 억제제가 갈란타민, 도네페질, 리바스티그민 및 타크린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.
- [0340] 59. 양태 56에 있어서, 상기 제제가 NMDA 수용체 길항제인, 방법.
- [0341] 60. 양태 59에 있어서, 상기 NMDA 수용체 길항제가 메만틴 또는 이의 염인, 방법.
- [0342] 61. 양태 56에 있어서, 상기 제제가 표적에 특이적으로 결합하는 치료학적 제제이고 상기 표적이 베타 세크레타제, 타우, 프레세닐린, 아밀로이드 전구체 단백질 또는 이의 부분, 아밀로이드 베타 펩타이드 또는 올리고머 또는 이의 섬유, 사멸 수용체 6 (DR6), 진행된 당화 최종생성물의 수용체(RAGE), 파킨 및 헌팅턴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.
- [0343] 62. 양태 56에 있어서, 상기 제제가 모노아민 데플레토리, 임의로 테트라베나진인, 방법.

- [0344] 63. **양태 56에 있어서**, 상기 제제가 프로사이클리딘, 디펜하이드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 비페리덴 및 트리헥시페니딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항콜린성 항파킨슨 제제인, 방법.
- [0345] 64. **양태 56에 있어서**, 상기 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 도파민성 항파킨슨 제제인, 방법: 엔타카폰, 셀레길린, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모르핀, 카비도파, 레보도파, 퍼글리드, 톨카폰 및 아만타딘.
- [0346] 65. **양태 56에 있어서**, 상기 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 소염제인, 방법: 비스테로이드성 소염 약물 및 인도메타신.
- [0347] 66. **양태 56에 있어서**, 상기 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 호르몬인, 방법: 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤리드.
- [0348] 67. **양태 56에 있어서**, 상기 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 비타민인, 방법: 폴레이트 및 니코틴아미드.
- [0349] 68. **양태 56에 있어서**, 상기 제제가 3-아미노프로판설폰산 또는 3APS인 호모타우린인, 방법.
- [0350] 69. **양태 56에 있어서**, 상기 제제가 크살리프로덴인, 방법.
- [0351] 70. 환자에서 쇠퇴를 서행시키기 위한 유효량으로 아밀로이드 β (1-42)(서열번호 1)의 잔기 13 및 24내에 결합하는 인간화된 모노클로날 항-아밀로이드 베타(A β) 항체를 조기 또는 약하거나 중등도의 AD를 앓는 환자에게 투여함을 포함하는, 조기 또는 약하거나 중등도의 알츠하이머 질환(AD)으로 진단된 환자에서 임상적 쇠퇴를 서행시키는 방법.
- [0352] 71. **양태 70에 있어서**, 상기 항체가 올리고머성 및 단량체성 형태의 아밀로이드 β 에 결합할 수 있는, 방법.
- [0353] 72. **양태 70에 있어서**, 상기 항체가 IgG4 항체인, 방법.
- [0354] 73. **양태 71 또는 72에 있어서**, 상기 항체가 6개의 초가변 영역(HVR)을 포함하고, 여기서:
- [0355] (i) HVR-H1이 서열번호 2이고;
- [0356] (ii) HVR-H2가 서열번호 3이고;
- [0357] (iii) HVR-H3이 서열번호 4이고;
- [0358] (iv) HVR-L1이 서열번호 6이고;
- [0359] (v) HVR-L2가 서열번호 7이고;
- [0360] (vi) HVR-L3이 서열번호 8인, 방법.
- [0361] 74. **양태 73에 있어서**, 상기 항체가 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 방법.
- [0362] 75. **양태 74에 있어서**, 상기 항체가 크레네주맙인, 방법.
- [0363] 76. **양태 70 내지 75중 어느 하나에 있어서**, 12-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog12), 13-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog13), 또는 14-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog12) 시험을 사용하여 상기 항체의 투여 전 및 후에 환자의 스코어를 결정함에 의해 평가되는 인식 능력에서의 쇠퇴를 추가로 포함하고, 임의로, ADAS-Cog에 의한 측정시 인식 쇠퇴내 감소가 위약과 비교하여 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 45%인, 방법.
- [0364] 77. **양태 76에 있어서**, 상기 환자가 ApoE4 양성인, 방법.
- [0365] 78. **양태 76에 있어서**, 상기 환자가 경증 AD를 앓는, 방법.
- [0366] 79. **양태 76에 있어서**, 상기 환자가 조기 AD를 앓는, 방법.
- [0367] 80. **양태 70 내지 78중 어느 하나에 있어서**, 상기 환자가 치료 개시 전 적어도 20, 20 내지 30, 20 내지 26, 24 내지 30, 21 내지 26, 22 내지 26, 22 내지 28, 23 내지 26, 24 내지 26, 또는 25 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는, 방법.

- [0368] 81. 양태 80에 있어서, 상기 환자가 22 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는, 방법.
- [0369] 82. 양태 70 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 환자 체중의 10 mg/kg 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0370] 83. 양태 82에 있어서, 상기 항체가 적어도 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0371] 84. 양태 83에 있어서, 상기 항체가 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 또는 60 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0372] 85. 양태 82 또는 83에 있어서, 상기 항체가 정맥내 주사를 통해 투여되는, 방법.
- [0373] 86. 양태 82 내지 85 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 2주마다, 4주마다, 매월, 2개월마다 또는 6개월마다 투여되는, 방법.
- [0374] 87. AD를 치료하기 위한 유효량으로 아밀로이드 β (1-42)(서열번호 1)의 잔기 13 및 24 내에 결합하는 인간화된 모노클로날 항-아밀로이드 베타 (A β) 항체를 조기 또는 경증 AD를 앓는 환자에게 투여함을 포함하는, 대상체에서 조기 또는 경증 AD를 치료하는, 방법.
- [0375] 88. 양태 87에 있어서, 상기 항체가 올리고머성 및 단량체성 형태의 아밀로이드 β 에 결합할 수 있는, 방법.
- [0376] 89. 양태 87에 있어서, 상기 항체가 IgG4 항체인, 방법.
- [0377] 90. 양태 88 또는 89에 있어서, 상기 항체가 6개의 초가변 영역(HVR)을 포함하고, 여기서:
- [0378] (i) HVR-H1이 서열번호 2이고;
- [0379] (ii) HVR-H2가 서열번호 3이고;
- [0380] (iii) HVR-H3이 서열번호 4이고;
- [0381] (iv) HVR-L1이 서열번호 6이고;
- [0382] (v) HVR-L2가 서열번호 7이고;
- [0383] (vi) HVR-L3이 서열번호 8인, 방법.
- [0384] 91. 양태 90에 있어서, 상기 항체가 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는, 방법.
- [0385] 92. 양태 91에 있어서, 상기 항체가 크레네주맙인, 방법.
- [0386] 93. 양태 87 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 상기 양이 12-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog12), 13-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog13), 또는 14-항목 알츠하이머 질환 평가 스케일 - 인식 (ADAS-Cog12) 시험을 사용하여 상기 항체의 투여 전 및 후에 환자의 스코어를 결정함에 의해 평가되는 인식 능력에서의 쇠퇴를 감소시키는데 효과적이고, 임의로, ADAS-Cog에 의한 측정시 인식 쇠퇴의 감소가 위약과 비교하여 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 적어도 45%인, 방법.
- [0387] 94. 양태 93에 있어서, 상기 환자가 ApoE4 양성인, 방법.
- [0388] 95. 양태 87 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 치료 개시 전 적어도 20, 20 내지 30, 20 내지 26, 24 내지 30, 21 내지 26, 22 내지 26, 22 내지 28, 23 내지 26, 24 내지 26, 또는 25 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는, 방법.
- [0389] 96. 양태 95에 있어서, 상기 환자가 22 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는, 방법.
- [0390] 97. 양태 87 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 환자 체중의 10 mg/kg 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0391] 98. 양태 97에 있어서, 상기 항체가 적어도 15 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0392] 99. 양태 98에 있어서, 상기 항체가 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 또는 60 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0393] 100. 양태 97 또는 98에 있어서, 상기 항체가 정맥내 주사를 통해 투여되는, 방법.

- [0394] 101. 양태 97 내지 100 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체가 2주마다, 4주마다, 매월, 2개월마다 또는 6개월마다 투여되는, 방법.
- [0395] 102. 양태 70 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 제제로 동시에 치료되는, 방법: 표적에 특이적으로 결합하는 치료학적 제제; 콜린에스테라제 억제제; NMDA 수용체 길항제; 모노아민 데플레터; 에르골로이드 메실레이트; 항콜린성 항파킨슨 제제; 도파민성 항파킨슨 제제; 테트라베나진; 소염제; 호르몬; 비타민; 디메볼린; 호모타우린; 세로토닌 수용체 활성 조절제; 인터페론, 및 글루코코르티코이드; 항-A베타 항체; 항생제; 항-바이러스 제제.
- [0396] 103. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 콜린에스테라제 억제제인, 방법.
- [0397] 104. 양태 103에 있어서, 상기 콜린에스테라제 억제제가 갈란타민, 도네페질, 리바스티그민 및 타크린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.
- [0398] 105. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 NMDA 수용체 길항제인, 방법.
- [0399] 106. 양태 105에 있어서, 상기 NMDA 수용체 길항제가 매만틴 또는 이의 염인, 방법.
- [0400] 107. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 표적에 특이적으로 결합하는 치료학적 제제이고 상기 표적이 베타 세크레타제, 타우, 프레세닐린, 아밀로이드 전구체 단백질 또는 이의 부분, 아밀로이드 베타 웹타이드 또는 올리고머 또는 이의 섬유, 사멸 수용체 6 (DR6), 진행된 당화 최종생성물의 수용체(RAGE), 파킨 및 헌팅턴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.
- [0401] 108. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 모노아민 데플레토리, 임의로 테트라베나진인, 방법.
- [0402] 109. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 프로사이클리딘, 디펜하이드라민, 트리헥실페니딜, 벤즈트로핀, 비페리덴 및 트리헥시페니딜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항콜린성 항파킨슨 제제인, 방법.
- [0403] 110. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 도파민성 항파킨슨 제제인, 방법: 엔타카폰, 셀레길린, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 로티고틴, 셀레길린, 로피니롤, 라사길린, 아포모르핀, 카비도파, 레보도파, 페골리드, 톨카폰 및 아만타딘.
- [0404] 111. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 소염제인, 방법: 비스테로이드성 소염 약물 및 인도메타신.
- [0405] 112. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 호르몬인, 방법: 에스트로겐, 프로게스테론 및 류프롤리드.
- [0406] 113. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 비타민인, 방법: 폴레이트 및 니코틴아이드.
- [0407] 114. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 3-아미노프로판설폰산 또는 3APS인 호모타우린인, 방법.
- [0408] 115. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 크살리프로텐인, 방법.
- [0409] 116. 양태 102에 있어서, 상기 제제가 크레네주맙 이외의 다른 항-A베타 항체인, 방법.
- [0410] 실시예
- [0411] 실시예 1 - 약하거나 중등도의 알츠하이머 질환의 치료에서 인간화된 항-A β 모노클로날 항체인 크레네주맙의 임상 연구
- [0412] 연구 설계 및 목적
- [0413] 무작위화된 이중 맹검 단계 II 시험은 위약 대조군을 사용하여 수행하여 약하거나 중등도의 알츠하이머 질환(AD)으로 진단된 환자에서 인간화된 모노클로날 항-아밀로이드 베타 ("A β ") 항체 크레네주맙의 영향을 평가하였다. 상기 연구에 포함된 환자는 스크리닝 시점에 연령 50 내지 80세이고 하기와 함께 NINCDS-ADRDA 표준에 따라 가능한 AD의 진단을 가졌다: 18 내지 26 포인트의 미니-정신적 상태 검사 (MMSE) 스코어, 6 미만의 노인병학 우울증 스케일(GDS-15) 스코어, 교육 6년 완료 (또는 정신 지체 또는 다른 공격적 발육 장애의 배제와 일관된 우수한 작업력). 추가로, 동시 AD 치료(예를 들어, 아세틸콜린에스테라제 억제제 또는 메만틴)를 받은 상기 환자들에 대해, 환자는 적어도 3개월 동안 약물 치료를 받았는지 및 무작위화하기 전에 적어도 2개월 동안 안정한 용량으로 있었는지를 확인하였다. 입회한 환자의 적어도 50%는 ApoE4 양성(적어도 하나의 ApoE4 대립형질유전자

를 갖는)이었다. 비-항콜린성 항우울제(들), 비전형적 항정신제(들), 비-벤조디아제핀 불안 완화제(들), 최면제(들), 중추 작용 항콜린성 항히스타민(들) 및 중추 작용 항콜린성 진경제(들)과 같은 역 약물치료에 대해 또는 하나 이상의 비-배제된 처방을 동시에 투여받은 환자들은 또한 입회할 수 있고 단, 투여되는 용량은 무작위화하기 전 적어도 1개월 동안 일정하였고 연구 기간 동안 동일하게 유지시켰다.

[0414] 개체는 다음과 같은 경우 시험으로부터 배제하였다: 이들은 조사자 또는 스폰서의 견해로 연구 평가를 완전하게 할 환자의 능력을 방해하거나 기관 또는 병원 보호에 상응하는 치료가 요구하는 중증 또는 불안정한 의학적 병태를 앓고; 뇌에 잠재적으로 영향을 주는 임상적으로 명백한 혈관 질환의 병력이 있고 질환이 존재하고; 중증의 임상적으로 유의적인 중추 신경계 외상(예를 들어, 지속적인 신경학적 결손 또는 구조적 뇌 손상과 같은)의 병력이 있고; 이들은 스크리닝 전 4주 이내 병원에 입원한 적이 있고; 이들은 이전에 A β 를 표적화하는 크레네주맙 또는 임의의 다른 제제로 이전에 치료받은 적이 있는 경우; 또는 이들이 생물학적 치료요법에서 치료학적 제제의 5 반감기 또는 스크리닝 전 3개월 중 보다 긴 기간 이내 임의의 생물학적 치료요법(통상적인 백신 접종 외에 다른)을 받은 경우.

[0415] 상기 연구는 3개의 기간을 가졌다 - 35일까지 지속하는 스크리닝 기간, 68주까지 지속하는 치료 기간 (본원에서 1주, 2주 등 69주까지로서 언급됨) 및 16주 추가로 지속하는 기간 이후 안전성 (본원에서 70주 등 85주까지로서 언급됨). 치료(또는 위약)은 정맥내 주입을 통해 투여하였다.

[0416] 환자는 시험에 입회하고 2개의 군 중 하나, 2:1 (치료 군:위약 군) 무작위화로 치료 (즉, 크레네주맙) 군 및 위약 군으로 무작위화하였다. 18 내지 26의 MMSE 스코어(약하거나 중등도의 AD로서 분류되는)를 갖는 249명의 환자를 시험에 입회였고, 이중에 165명은 치료를 받고 84명은 위약을 투여받았다. 치료 군 중에 121명 환자들 및 위약 군 중에 61명의 환자들은 20 내지 26의 MMSE 스코어(경증 AD로서 분류되는)를 가졌다. 치료 군에서 117 (또는 70.9%)는 ApoE4 양성이었다. 위약 군에서, 60명의 환자들(또는 71.4%)는 ApoE4 양성이었다. 참조 도 4a-b (환자 성향에 대한 표).

[0417] 43일의 안전성 수행 평가를 수행하여 15 mg/kg 정맥내 용량 대 10 mg/kg 정맥내 용량의 안전성 및 내약성을 결정하고 15 mg/kg의 용량을 선택하였다. 시험의 양쪽 군에서 환자들은 68주 동안 4주마다 맹검 정맥내 주사를 투여받았고; 안전성 수행의 결과를 기준으로, 치료 군에서 환자들은 15 mg/kg을 투여받고, 위약 군에서 환자들은 정맥내 위약 주사를 투여받았다. 참조 도 5 (프로토콜 도식).

[0418] 환자는 (a) 질환 진행의 억제를 평가하기 위해 시험 개시에서의 기준선 스코어로부터 25주, 49주 및 73주에서 ADAS-Cog12 스코어 및 CDR-SOB 스코어에서의 변화 동안 72주 후 평가하였고 (b) 위약과 비교하여 크레네주맙의 안전성 및 내약성을 평가하였다. 임의의 측정된 변화의 통계학적 유의성을 평가하기 위해, 공변수, 신뢰 구간 및 기준선으로부터 평균 변화에서 차이의 최소 제곱법 평가를 계산하였다.

[0419] 크레네주맙의 안전성 및 내약성은 시험 전반에 걸쳐 치료 급성 부작용의 빈도 및 중증도, 특히 증상성 또는 무증상성 ARIA-E (뇌 혈관성 부종을 포함하는), 증상성 또는 무증상성 ARIA-H (뇌 출혈을 포함하는) 및 뇌 거대출혈의 경우를 측정함에 의해 평가하였다. 스크리닝 기간 (투여 개시 전) 동안 또는 치료 기간 (위약 또는 크레네주맙을 사용한 투여 개시 후) 동안 뇌 혈관성 부종 사례의 존재 및/또는 수를 유체 약화된 반전 회수 자기 공명 조영 (FLAIR MRI)에 의해 평가하였다. 문헌참조: 예를 들어, Sperling 등, 2011, Alzheimer's & Dementia 7:367-385. 스크리닝 기간 (투여 개시 전) 동안 또는 치료 기간(위약 또는 크레네주맙을 사용한 투여 개시 후) 동안에 뇌 미세출혈(들)의 존재 및/또는 수는 추가의 불균질 영위상화 구배 리콜드 에코 자기 공명 조영 (T2*-중량 GRE MRI)를 사용한 횡단 자기화 이완 시간에 의해 평가하였다.

결과

[0420] 73주째에 ADAS-Cog12 측정은 크레네주맙을 투여받은 환자들이 위약을 투여받은 환자보다 적은 질환 진행을 보여 주었음을 입증한다. 도 6a-b에 나타난 표 및 도 7-8에 나타난 차트에 요약된 바와 같이, ADAS-Cog12 스코어내 변화는 경증 AD를 갖는 환자에 대한 위약 군에서 보다 치료 군에서 약 24% ($p = 0.12$) 적었고 약하거나 중등도의 AD를 갖는 환자에 대해 위약 군에서 보다 치료 군에서 약 16% ($p=0.19$) 적었다. 이러한 효과는 또한 치료 군 대 위약 군에서 ApoE4 양성 환자들 간에 나타났다: 위약을 투여받은 환자와 비교하여 크레네주맙을 투여 받은 환자에서 ADAS-Cog12 스코어에서 24.4% ($p=0.08$, 다중도를 위해 조정되지 않음) 적은 증가를 나타냈다 (ADAS-Cog12 스코어에서의 증가는 질환 진행을 지적한다). 참조 도 6a 및 도 9. ApoE4 양성 환자들은 약하고 중등도의 AD 둘다를 갖는 환자들을 포함했다. 상기 효과는 약하고 ApoE4 양성 환자들 둘다에 대한 결과를 모은 경우 보다 더 현저하였다: 32.4%의 감소 ($p=0.05$, 다중성을 위해 조정되지 않음)는 위약 군과 비교하여 치료 군에서

나타났다. 참조 도 6a 및 도 10. 치료 효과는 입회시에 증가하는 MMSE 스코어와 함께 증가하였다. 도 6b에 나타낸 바와 같이, MMSE 스코어가 높을수록 치료 군 대 위약 군에서 ADAS-Cog12의 % 감소는 보다 크고, 이는 18 내지 26의 MMSE를 갖는 환자에 대해 약 16%에서 25 내지 26의 MMSE를 갖는 환자에서 49% 감소까지의 범위이다. 또한, 도 11을 참조한다. 22 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는 환자에 대해, 위약 군과 비교하여 치료 군에서 ADAS-Cog12에서의 % 감소는 약 35%였다.

[0422] CDR-SOB에서의 변화는 치료 효과에서 유사한 경향을 보여주었다. 도 12a에 나타낸 바와 같이, CDR-SOB 스코어 변화에서 19% 감소는 22 내지 26의 MMSE를 갖는 환자에 대해 치료 군 대 위약에서 나타났고, 상기 효과는 25 내지 26의 MMSE 스코어를 갖는 환자에서 보다 더 현저하였고, 여기서, % 감소는 약 63%였다 (또한 도 13을 참조한다). 도 12b는 22 내지 26의 MMSE를 갖는 환자에 대한 기억 또는 판단 및 문제 해결 요소 스코어를 조사하는 경우, % 감소가 각각 약 42% 및 30%임을 보여준다.

[0423] 상기 연구는 크레네주맙이 15mg/kg으로 투여되는 경우 ARIA형 반응의 발생을 증가시키지 않았음을 추가로 입증하였다. 단일의 무증상성 ARIA-E 반응은 크레네주맙을 투여 받은 환자의 연구에서 관찰되었다. ARIA-H 사례의 수는 치료와 위약 군에서 균형을 이루었다.

[0424] 이를 데이터는 크레네주맙이 약하거나 중등도의 AD를 앓는 환자에서, 특히 경증 AD를 갖고/갖거나 ApoE4 양성인 환자에서 15mg/kg의 용량으로 투여되는 경우, ARIA-E 또는 ARIA-H와 같은 치료 급성 부작용의 발생을 증가시키는 것 없이 질환 진행을 억제함을 입증한다.

[0425] **실시예 2 - 약하거나 중등도의 알츠하이머 질환의 치료 및 아밀로이드 로딩에 대한 영향을 평가하기 위한 인간화된 항-A β 모노클로날 항체인 크레네주맙의 임상 연구**

연구 설계 및 목적

[0427] 무작위화된 이중 맹검 단계 II 시험은 위약 대조군을 사용하여 수행하여 약하거나 중등도의 알츠하이머 질환 (AD)으로 진단된 환자에서 인간화된 모노클로날 항-아밀로이드 베타 ("A β ") 항체 크레네주맙의 영향을 평가하였다. 상기 연구에 포함된 환자는 스크리닝 시점에 연령 50 내지 80세이고 하기와 함께 NINCDS-ADRDA 표준에 따라 가능한 AD의 진단을 가졌다: 18 내지 26 포인트의 미니-정신적 상태 검사 (MMSE) 스코어, 6 미만의 노인병학 우울증 스케일(GDS-15) 스코어, 교육 6년 완료 (또는 정신 지체 또는 다른 공격적 발육 장애의 배제와 일관된 우수한 작업력). 플로르베타피르-PET 스캔에 의한 평가시 AD로 진단된 환자에 대해 예상된 범위에서 증가된 뇌 아밀로이드 로딩을 지적하는, 스크리닝 시점에 양성 플로르베타피르 PET("아밀로이드 양성") 스캔을 갖는 환자들만을 입회하였다. 추가로, 입회한 환자의 적어도 50%는 ApoE4 양성이었다.

[0428] 환자는 시험에 입회하고 2개의 군 중 하나, 2:1 (치료 군:위약 군) 무작위화로 치료 (즉, 크레네주맙) 군 및 위약 군으로 무작위화하였다. 시험의 2개의 군에 걸쳐 있는 52명의 환자들은 73주 동안 4주마다 맹검 정맥내 주사를 투여 받았다. 치료 군에서, 환자는 15 mg/kg 용량의 크레네주맙을 투여받았다. 환자들은 하기에 따라 계층화하였다: ApoE4 상태 (케리어 대 비-케리어) 및 MMSE 스코어.

[0429] 데이터는 하기에서 변화에 대해 수집하였다: 뇌척수액(CSF)에서 플로르베타피르-PET 및 A베타 수준을 사용한 측정시 아밀로이드 부하량, ADAS-Cog12. 플로르베타피르 PET 스캔은 50분 흡수 기간 및 30분 발광 스캔과 함께 플로르베타피르 10mCi를 사용한 12개월 및 18개월 방문 스크리닝에서 획득하였다. 6X5 분 프레임 (또는 동력학적 능력 없이 스캐너 상의 1X15 분 프레임)으로부터의 이미지는 표준공간으로 정상화하였고, 여기서, 주형을 사용하여 목적하는 여러 영역(ROI)으로부터의 평균 시그널을 추출하였다. 기준선 T1-중량 MRI 스캔을 사용하여 주형 ROI의 용적을 측정하였다. 표준 영역으로서 뇌 피질 또는 피질 하부의 백색질을 사용하여 검정을 수행하였다. CSF는 스크리닝시에 및 18개월 째에 투약 전에 수집하였다. CSF A베타, 타우 및 p-타우 (181)를 측정하였다. ANCOVA 또는 반복적인 측정을 위한 혼합 모델은 연구 종점에서 치료 차이의 통계학적 분석을 위해 사용하였다.

[0430] 환자 특성, 부작용 및 PET 스캔, MRI 스캔 및 CSF 샘플링의 시기는 도 14a-b에 나타낸다.

[0431] **결과.** 치료 기간 종점에서 ADAS-Cog12 측정은 크레네주맙을 투여받은 환자가 위약을 투여받은 환자 보다 적은 질환 진행을 보여줌을 입증한다. 인식 쇠퇴에서 54.3% 감소는 20 내지 26의 초기 MMSE 스코어를 갖는 환자에서 관찰하였다 ($p=0.2$). 질환 진행에서 이러한 관찰된 서행과 일치하여, 아밀로이드 침적의 측적에서의 감소는 또한 크레네주맙으로 치료한 환자 대 위약을 투여 받은 환자에서 PET 분석(피질 하부 백색질 표준 영역을 갖는)에 의해 관찰되었다. 참조 도 15a. 추가로, A베타의 뇌척수액 농도에서의 증가는 치료 군에서 검출되었고 이는 크레네주맙에 의한 표적의 관여와 일치한다. 참조 도 15b. A베타의 뇌척수액 농도의 유사한 증가는 2주마다 크레네

주맙의 300mg 피하 투여로 치료받은 환자 대 위약을 투여 받은 환자에서 검출되었다.

[0432] 이들 데이터는 AD로 진단된 환자에서 나타난 것에 전형적인 뇌 아밀로이드 부하량을 갖는 환자에서의 경우를 포함하는 크레네주맙이 이의 표적에 관여하고 약하거나 중등도의 AD를 앓는 환자에서, 특히 경증 AD를 갖는 환자에서 15mg/kg의 용량으로 투여되는 경우 질환 진행을 억제한다.

[0433] 이전의 발명이 이해를 명백히 할 목적으로 설명 및 실시예를 통해 일부 상세하게 기재되었지만, 기재 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석되지 말아야 한다. 본원에 인용된 모든 특허 출원 및 공보 및 과학 문헌의 개시내용은 임의의 목적을 위해 참조로 이들의 전문이 명백히 본원에 참조로 인용된다.

[0434] 서열 목록 키

서열 번호	서열
1	인간 $\text{A}\beta$ 1-42 아미노산 서열: DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGA IIIGLMVGGVVIA
2	크레네주맙 HVR-H1 아미노산 서열: GFTFSSYGMMS
3	크레네주맙 HVR-H2 아미노산 서열: SINSNGGSTYYYPDSVK
4	크레네주맙 HVR-H3 아미노산 서열: GDY
5	크레네주맙 중쇄 아미노산 서열 (HVR 영역은 볼드체로 표시한다): EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYGMMS</u> WVRQAPGKGLELVA <u>S</u> INSNGGSTY YPDSVKGRFTI <u>SRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTA <u>VYY</u> CAS <u>GDY</u> WGQQTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPAEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMI <u>SRT</u> PEVTCVVVDV <u>SQED</u> PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI <u>SKAKGQPREPQVY</u> TLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFP <u>PSDI</u> AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSG
6	크레네주맙 HVR-L1 아미노산 서열: RSSQLVYNSNGDTYLH
7	크레네주맙 HVR-L2 아미노산 서열: KVSNRFS
8	크레네주맙 HVR-L3 아미노산 서열: SQSTHVPWT
9	크레네주맙 경쇄 아미노산 서열 (HVR 영역은 볼드체 및 밑줄친 부분으로 표시한다): DIVMTQSPLSLPVTPGEPA <u>S</u> CRSSQSLVYS <u>NGDTYLH</u> WYLQKPGQSPQLI <u>YKVSNRFS</u> GVPDFRFSGSGSGTDFTLKI <u>SRVEAEDVGVY</u> YCSQSTHVP <u>WTF</u> QGQTKVEIKRTVAAPS <u>VF</u> IFPPSDEQLKSGTASVVC <u>LLNFY</u> PREAK VQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL <u>SKADY</u> EKKVYACEVTHQGLSS PVT <u>KS</u> FN <u>RGEC</u>

[0435]

도면

도면1

서열번호: 1

1 DAEFRHDSGY EVHHQKLVFF AEDVGSNKGA IIIGLMVGGVV IA

도면2

HVR-H1 (서열번호:2): GFTFSSYGM
 HVR-H2 (서열번호:3): SINSNGGSTYYYPDSVK
 HVR-H3 (서열번호:4): GDY

HVR-L1 (서열번호:6): RSSQSLVYNSNGDTYLH
 HVR-L2 (서열번호:7): KVSNRFS
 HVR-L3 (서열번호:8): SQSTHVPWT

도면3

HC 서열 (서열번호:5)

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

LC 서열 (서열번호:9)

1 DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLV YSNGDTYLHW YLQKPGQSPQ
 51 LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSOSTHVP
 101 WTFGQGTTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
 151 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKKVYACE
 201 VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

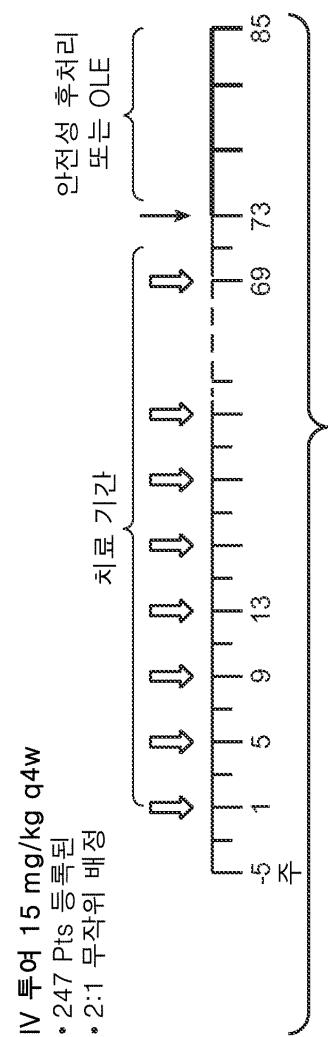
도면4a

	IV (N=249)	
	위약 (N=84)	크레네주맙 (N=165)
AD의 상태-콘메드 용도		
n	84	165
부재	11 (13.1%)	19 (11.5%)
AchEIs 단독	50 (59.5%)	96 (58.2%)
메만틴 단독	2 (2.4%)	8 (4.8%)
AchEIs 및 메만틴	21 (25.0%)	42 (25.5%)
ADAS-Cog12: 약하거나 중간 정도의		
n	84	163
평균 (SD)	27.08 (7.52)	28.87 (9.17%)
중앙	26.50	28.33
Min - Max	12.7 - 52.0	7.3 - 55.0

도면4b

	IV (N=249)	
	위약 (N=84)	크레네주맙 (N=165)
실제 Apoe4 결과		
n	84	165
E2/E3	2 (2.4%)	6 (3.6%)
E2/E4	4 (4.8%)	6 (3.6%)
E3/E3	22 (26.2%)	42 (25.5%)
E3/E4	39 (46.4%)	76 (46.1%)
E4/E4	17 (20.2%)	35 (21.2%)
APOE4 캐리어		
n	84	165
음성	24 (28.6%)	48 (29.1%)
양성	60 (71.4%)	117 (70.9%)
MMSE 분포		
n	84	165
약한 (20-26)	61 (72.6%)	121 (73.3%)
중간 정도의 (18-19)	23 (27.4%)	44 (26.7%)
스크리닝 시점에 MMSE 스코어		
n	84	165
평균 (50)	21.60 (2.51%)	21.85 (2.72%)
중앙	22.00	22.00
Min - Max	18.0 - 26.0	16.0 - 26.0

도면5



도면6a

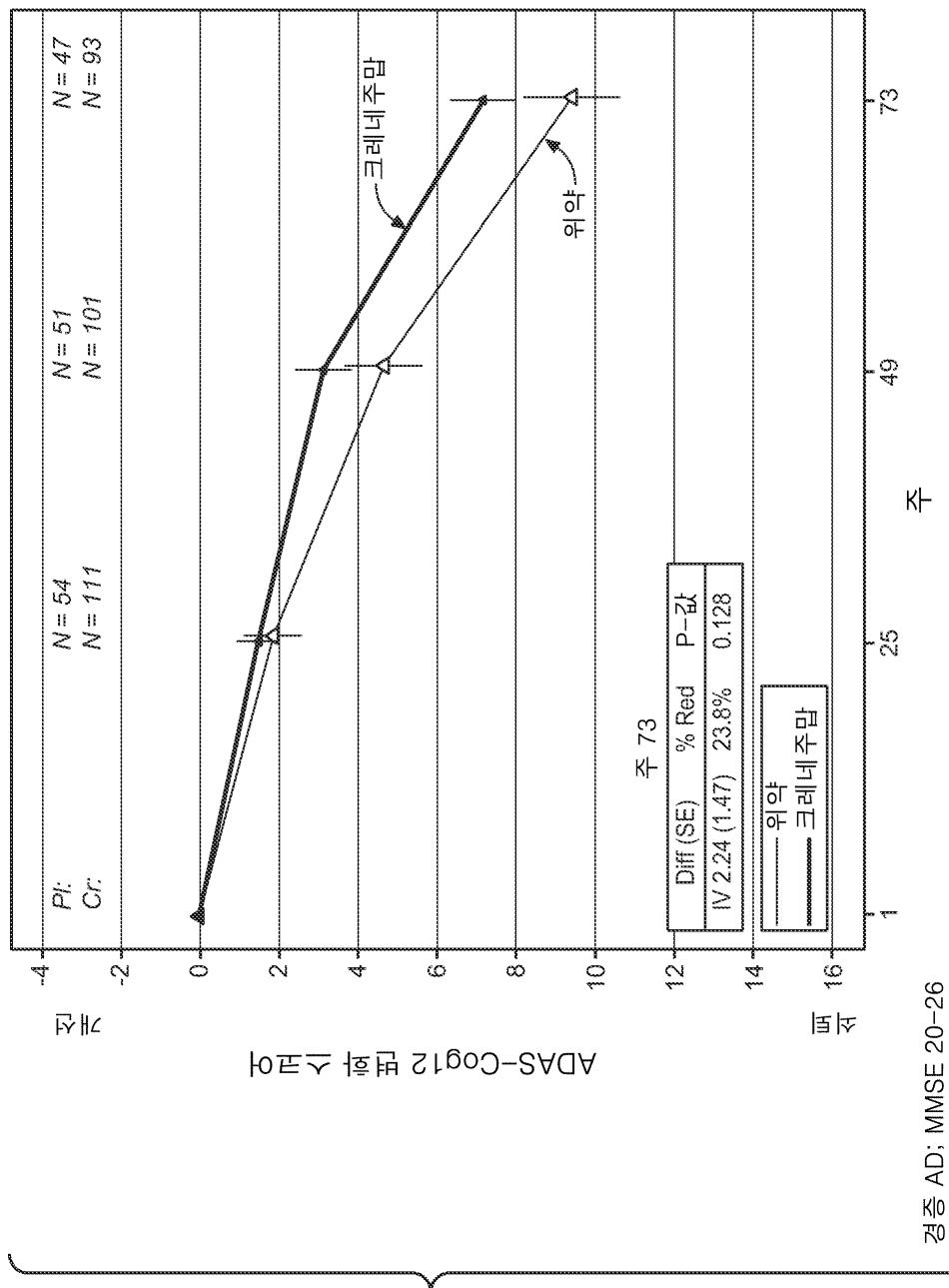
IV 코호트 ADAS-Cog12: 관찰된 케이스 데이터에 대한 73주 MMRM 결과 요약						
집단	N at Week 73	위약	크레네주맙	위약 LS 평균 (SE) 변화 스코어	크레네주맙 LS 평균 (SE) 변화 스코어	
					LS 평균 (SE)	80% CI
M2M	64	122	10.85 (1.10)	9.07 (0.81)	1.78 (1.35)	0.04, 3.51
ApoE4 음성	21	32	9.34 (2.04)	9.83 (1.59)	-0.50 (2.59)	-3.85, 2.86
ApoE4 양성	43	90	11.19 (1.29)	8.46 (0.91)	2.73 (1.58)	0.70, 4.77
악한	47	93	10.09 (1.22)	7.85 (0.90)	2.24 (1.47)	0.36, 4.13
악한 및 ApoE4 양성	31	68	9.89 (1.37)	6.68 (0.97)	3.21 (1.64)	1.08, 5.33
중등 도의	17	29	13.83 (2.38)	13.68 (1.89)	0.16 (2.99)	-3.74, 4.05
						0.959*
						1%

* 다중성에 대해 조정되지 않은 p 값

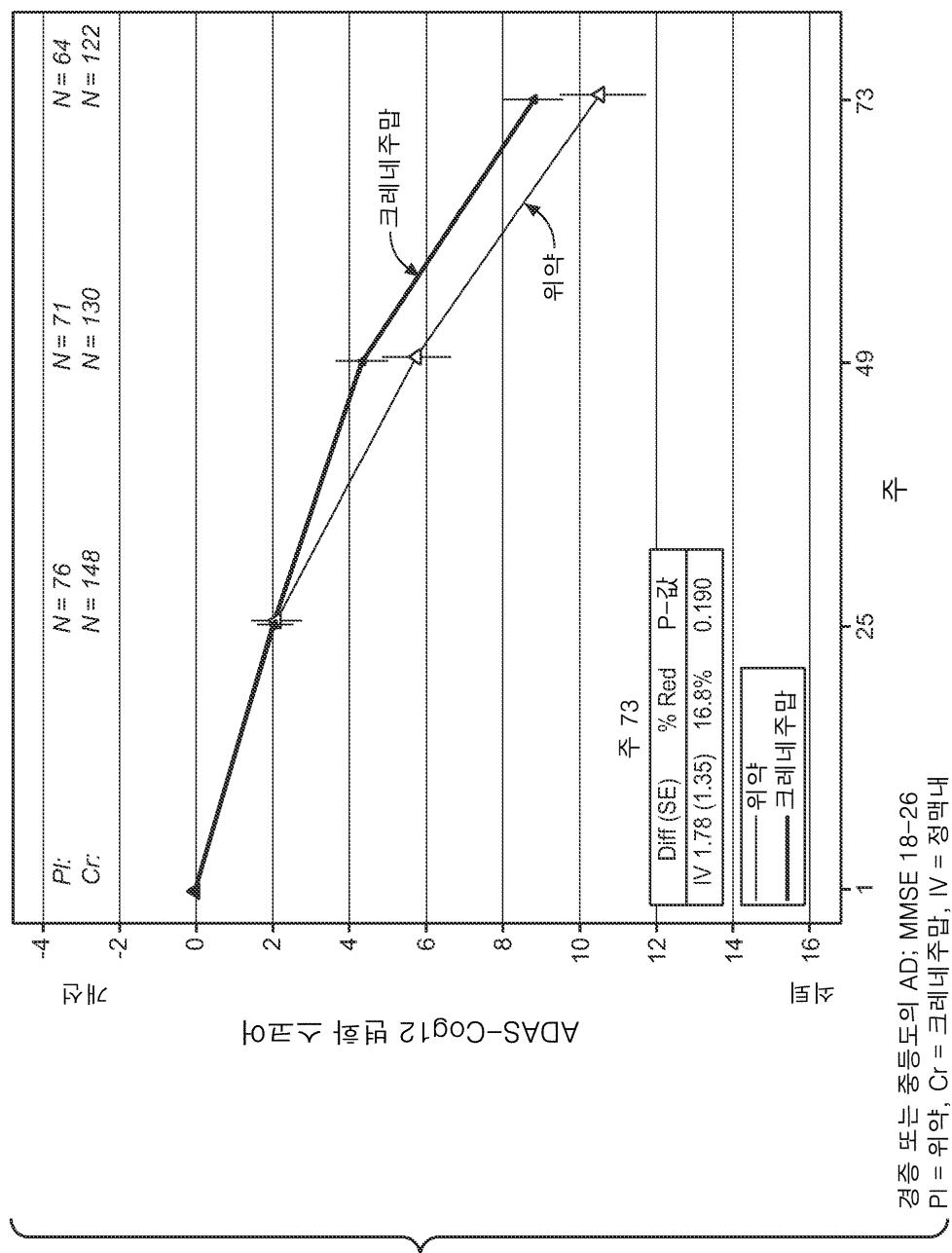
도면6b

IV 코호트 ADAS-Cog12: 관찰된 케이스 데이터에 대한 73주 MMRM 결과 요약									
MMSE 범위 (MITT의 %)	N at Week 73	위약		크레비주맙		차이		% 감소	ES (SD)
		위약	크레비주맙 (SE)	LS 평균 (SE)	변화 스코어 변화 스코어 (SE)	LS 평균 (SE)	P-값		
18-26 (100%)	64	122	10.56 (1.09)	8.79 (0.79)	1.78 (1.35)	0.04, 3.51	0.190	16.8%	0.20 (9.08)
19-26 (87%)	56	105	10.18 (1.15)	8.07 (0.84)	2.12 (1.42)	0.29, 3.95	0.139	20.80%	0.24 (8.89)
20-26 (74%)	47	93	9.43 (1.20)	7.18 (0.85)	2.24 (1.47)	0.36, 4.13	0.128	23.8%	0.27 (8.44)
21-26 (64%)	39	83	9.22 (1.30)	6.96 (0.90)	2.26 (1.58)	0.22, 4.30	0.157	24.5%	0.27 (8.40)
22-26 (54%)	33	70	9.70 (1.33)	6.26 (0.91)	3.44 (1.61)	1.36, 5.52	0.036	35.4%	0.44 (7.80)
23-26 (43%)	24	60	7.92 (1.44)	5.51 (0.91)	2.40 (1.70)	0.20, 4.60	0.163	30.30%	0.33 (7.18)
24-26 (32%)	16	45	7.41 (1.77)	4.58 (1.06)	2.83 (2.07)	0.15, 5.51	0.176	38.20%	0.39 (7.25)
25-26 (21%)	11	30	6.88 (2.13)	3.51 (1.31)	3.37 (2.50)	0.11, 6.63	0.185	49.00%	0.47 (7.21)

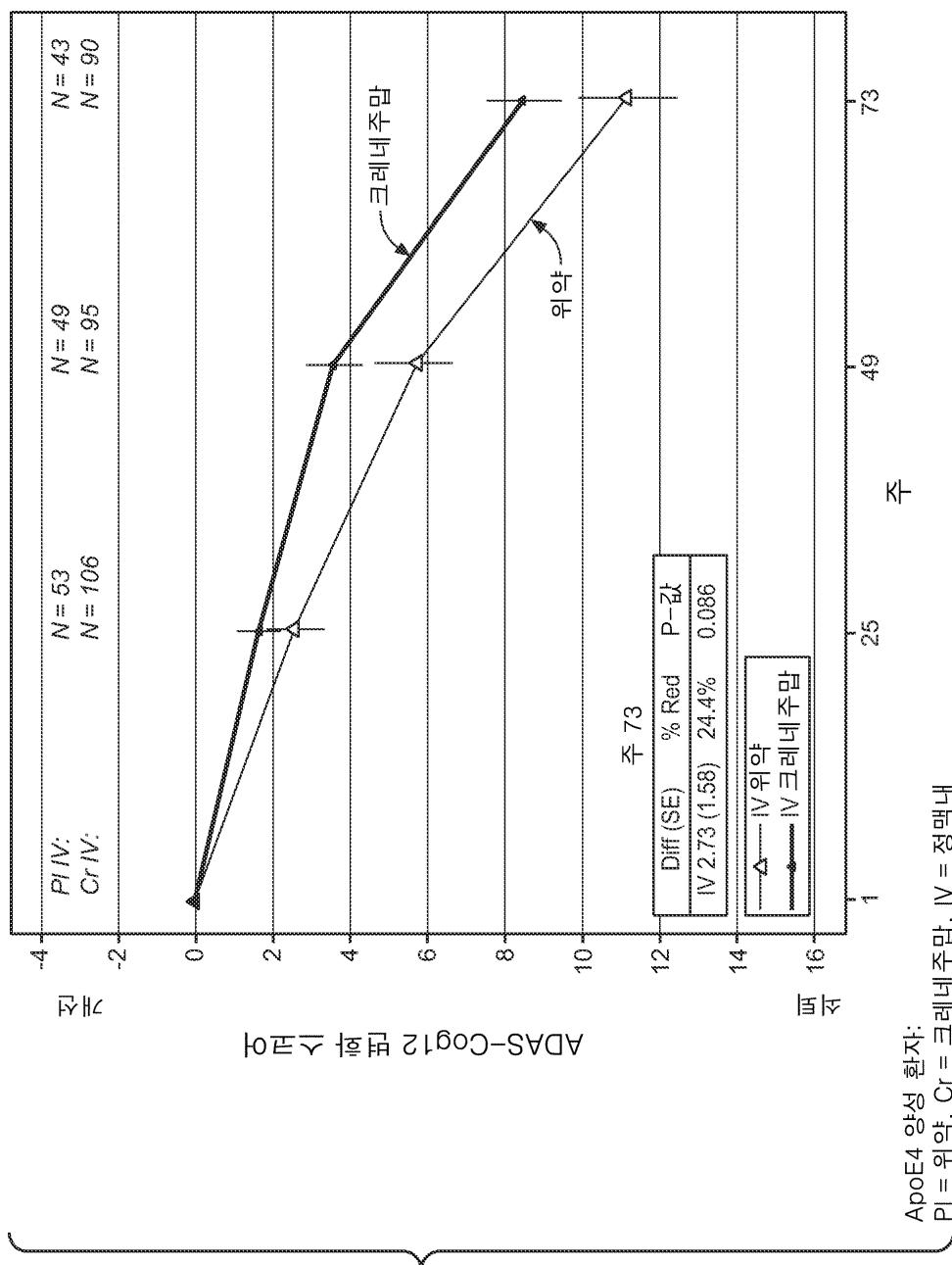
도면7



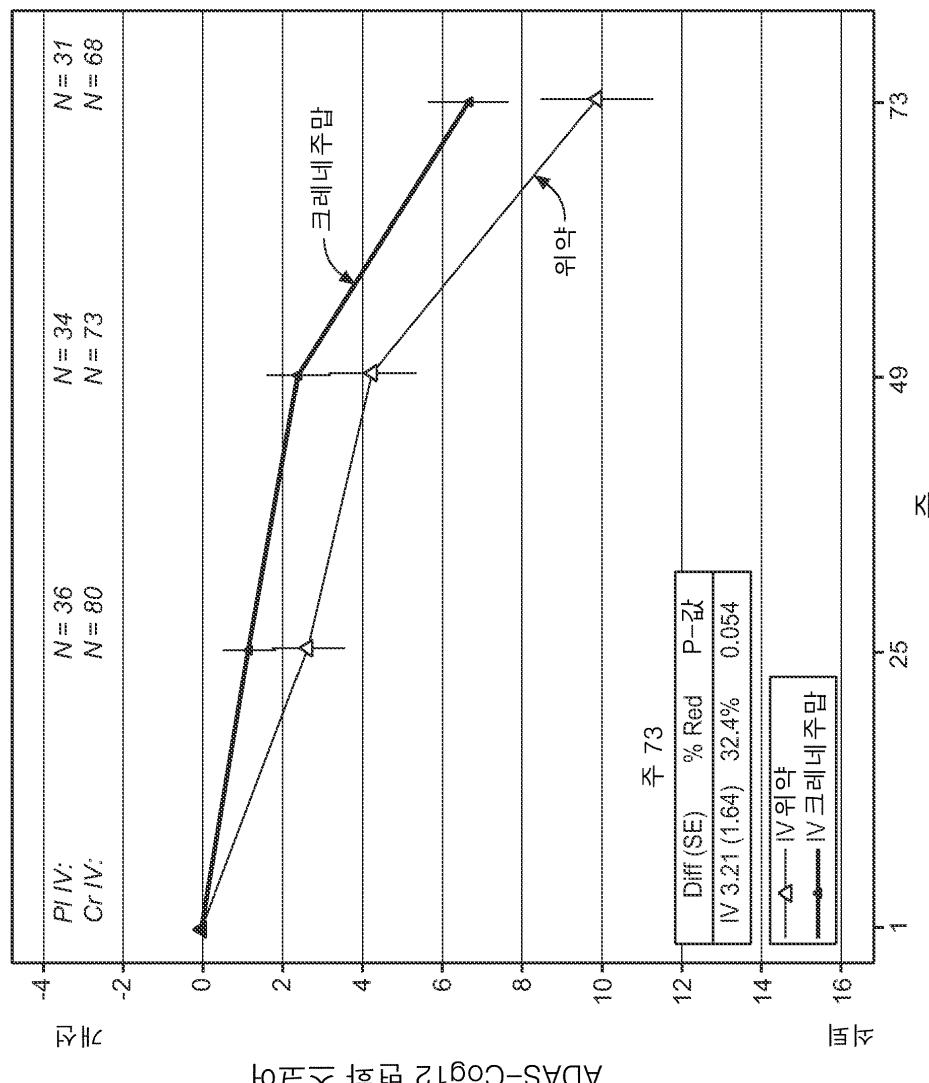
도면8



도면 9

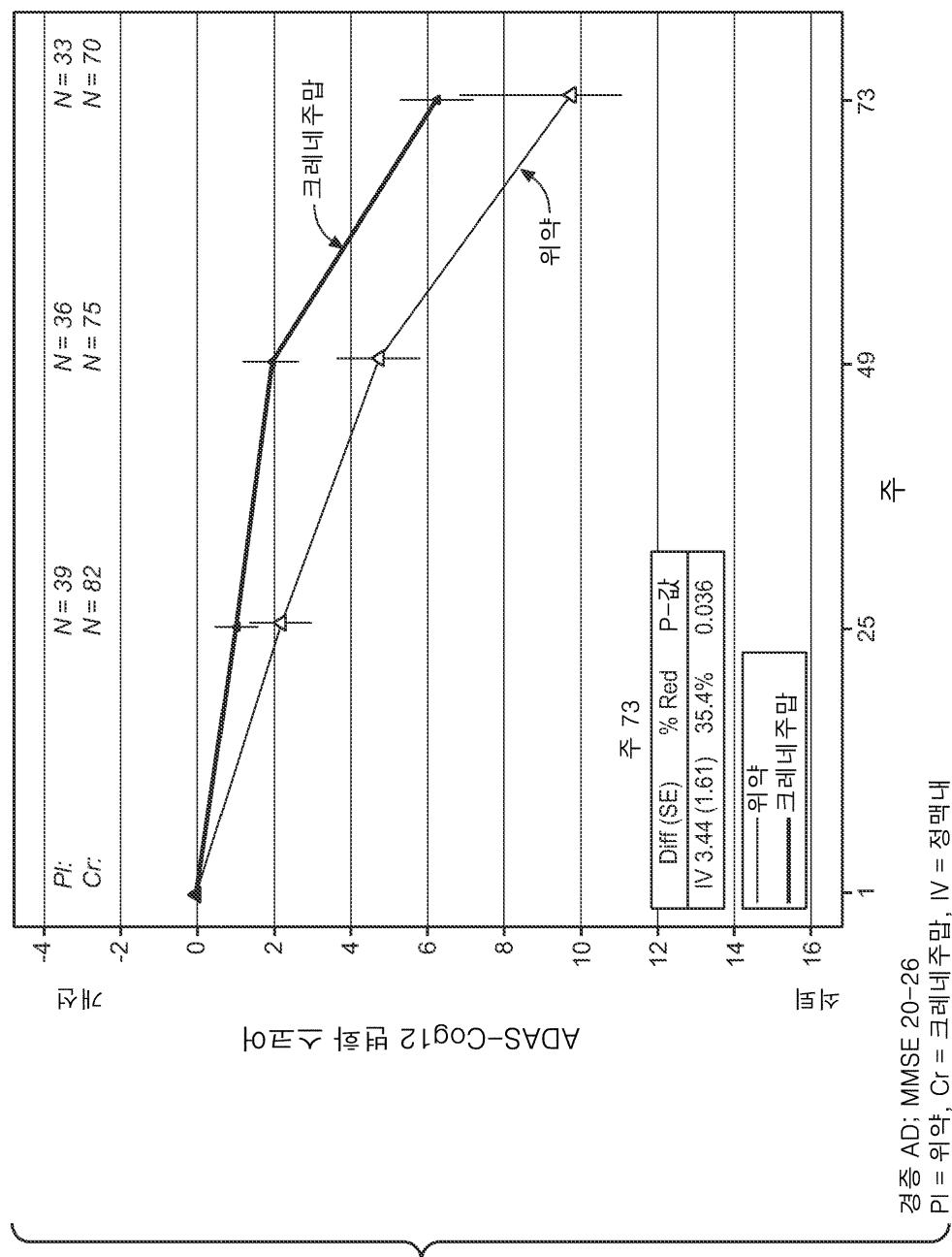


도면10



경증 AD 및 ApoE4 양성 환자:
痴 = 위약, Cr = 크레네주맙, IV = 정맥내

도면11



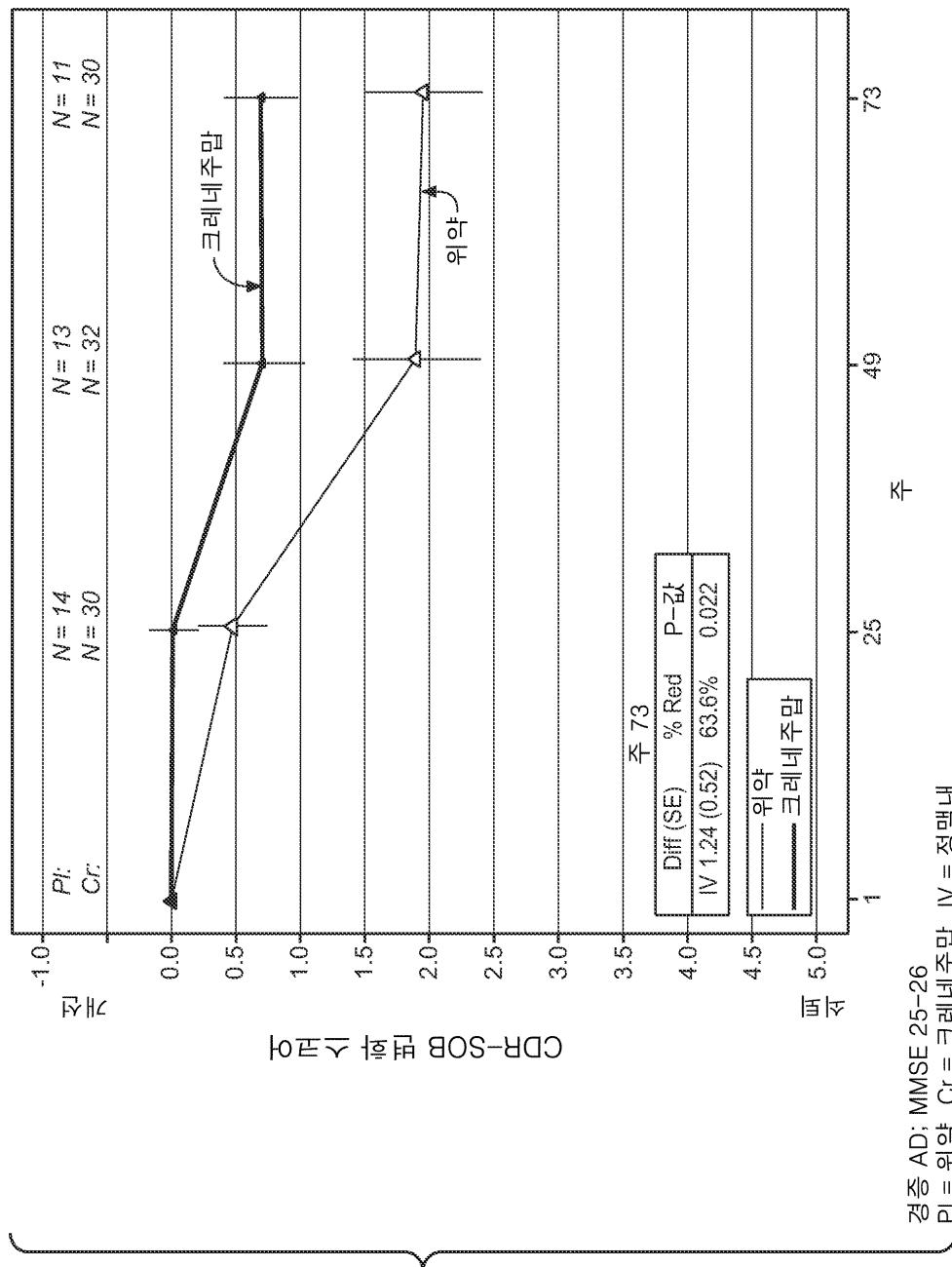
도면 12a

IV 코호트 CDR-SOB: 관찰된 케이스 데이터에 대한 73주 MMRM 결과 요약								
MMSE 범위 (MMT의 %)	73주에서 N		위약 LS 평균 (SE)	크레네주맙 LS 평균 (SE)	차이		% 감소	ES (SD)
	위약	크레네주맙			변화 스코어 (SE)	LS 평균 (SE)		
18-26 (100%)	67	126	2.57 (0.35)	2.48 (0.25)	0.09 (0.43)	-0.46, 0.64	0.837	3.4%
19-26 (86%)	58	108	2.65 (0.38)	2.43 (0.28)	0.22 (0.47)	-0.39, 0.83	0.641	8.30%
20-26 (74%)	48	96	2.18 (0.40)	2.21 (0.28)	-0.02 (0.49)	-0.66, 0.61	0.964	-1.0%
21-26 (64%)	40	85	2.26 (0.45)	2.16 (0.31)	0.10 (0.54)	-0.60, 0.81	0.848	4.6%
22-26 (54%)	34	71	2.24 (0.45)	1.80 (0.31)	0.44 (0.55)	-0.27, 1.14	0.423	19.6%
23-26 (42%)	24	60	1.88 (0.45)	1.48 (0.28)	0.40 (0.53)	-0.28, 1.08	0.449	21.40%
24-26 (31%)	16	45	1.87 (0.45)	1.02 (0.27)	0.85 (0.52)	0.16, 1.53	0.114	45.40%
25-26 (20%)	11	30	1.95 (0.44)	0.71 (0.27)	1.24 (0.52)	0.56, 1.92	0.022	63.60%
							0.83 (1.50)	

도면12b

MMSE (Ptc)	N (Cre)	CDR-SOB 총계				CDR-SOB 판단 & 문제 해결				CDR-SOB 기억			
		Δ (SE)	Δ %	ES (SD)	P	Δ (SE)	Δ %	P	Δ (SE)	Δ %	P	Δ (SE)	Δ %
18-26	67	126	0.09 (0.43)	3.4%	0.03 (2.94)	0.837	0.02 (0.08)	5.7%	0.790	0.08 (0.08)	18.2%	0.311	
20-26	48	96	-0.02 (0.49)	-1.0%	0.01 (2.91)	0.964	0.06 (0.09)	16.1%	0.517	0.09 (0.09)	21.7%	0.346	
22-26	34	71	0.44 (0.55)	19.6%	0.16 (2.75)	0.423	0.12 (0.10)	29.9%	0.236	0.16 (0.10)	42.7%	0.124	

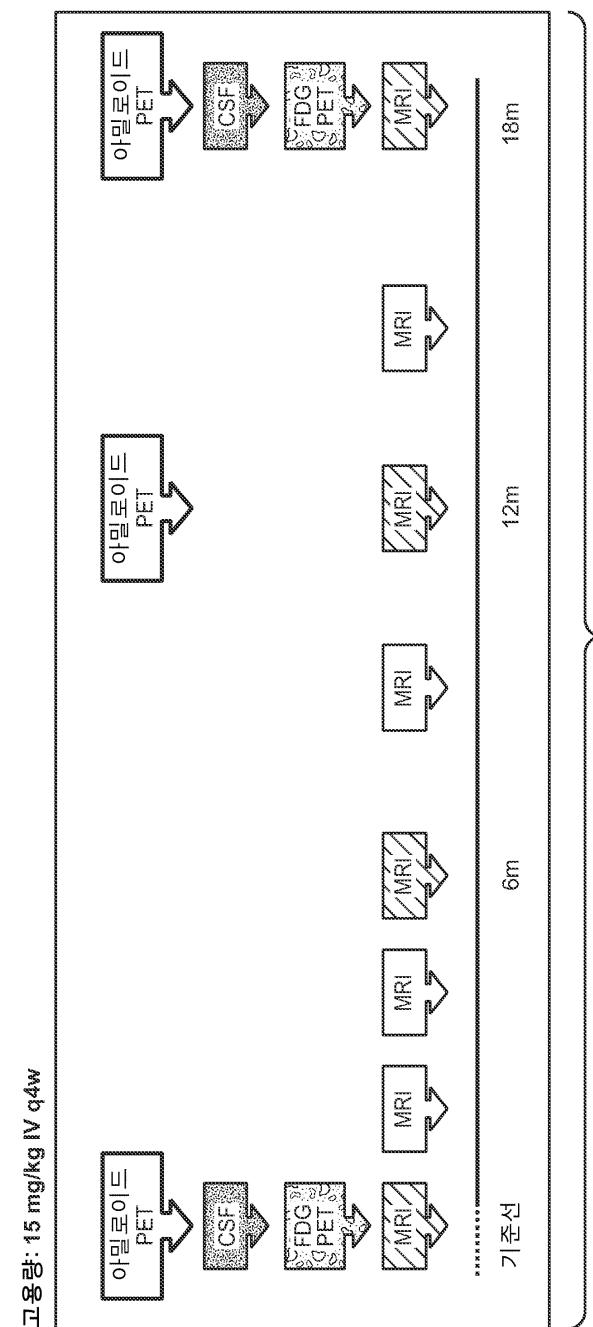
도면13



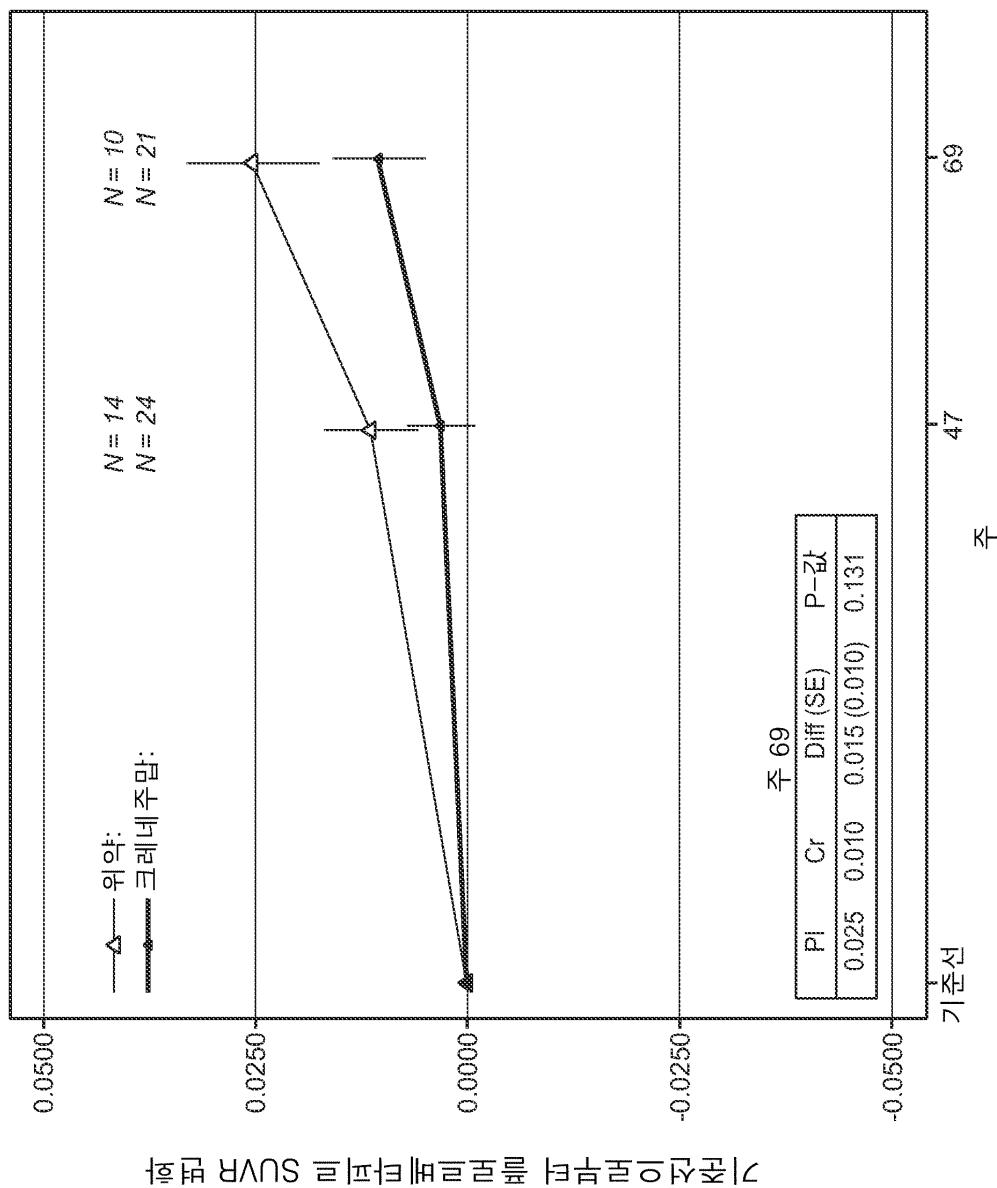
도면14a

	15 mg/kg IV q4w	위약	Cren
기준선		N=17	N=35
언령	69.8 (7.7)	71.4 (7.1)	
여성 %	35.3%	68.6%	
MMSE	20.5 (2.2)	20.8 (2.3)	
MMSE 20-26 (경도)	58.8%	60.0%	
APOE4 캐리어	70.6%	68.6%	
ADAS-Cog12	34.51 (11.13)	31.21 (9.88)	
CDRSOB	5.9 (1.9)	4.9 (2.0)	
ADCS-ADL	64.5 (8.2)	66.8 (7.4)	
SUVR (뇌 그레이 Ref)	1.77 (0.31)	1.74 (0.28)	
AChE1 및/또는 메만틴 용도	82.4%	91.4%	
원성된 치료	10 (58.8%)	21 (60.0%)	
증단된 연구	7 (41.2%)	14 (40.0%)	
사멸	0	2 (5.7%)	
부작용	3 (17.6%)	1 (2.9%)	
대상체에 의한 철학	3 (17.6%)	8 (22.9%)	
기타	1 (5.9%)	3 (8.6%)	

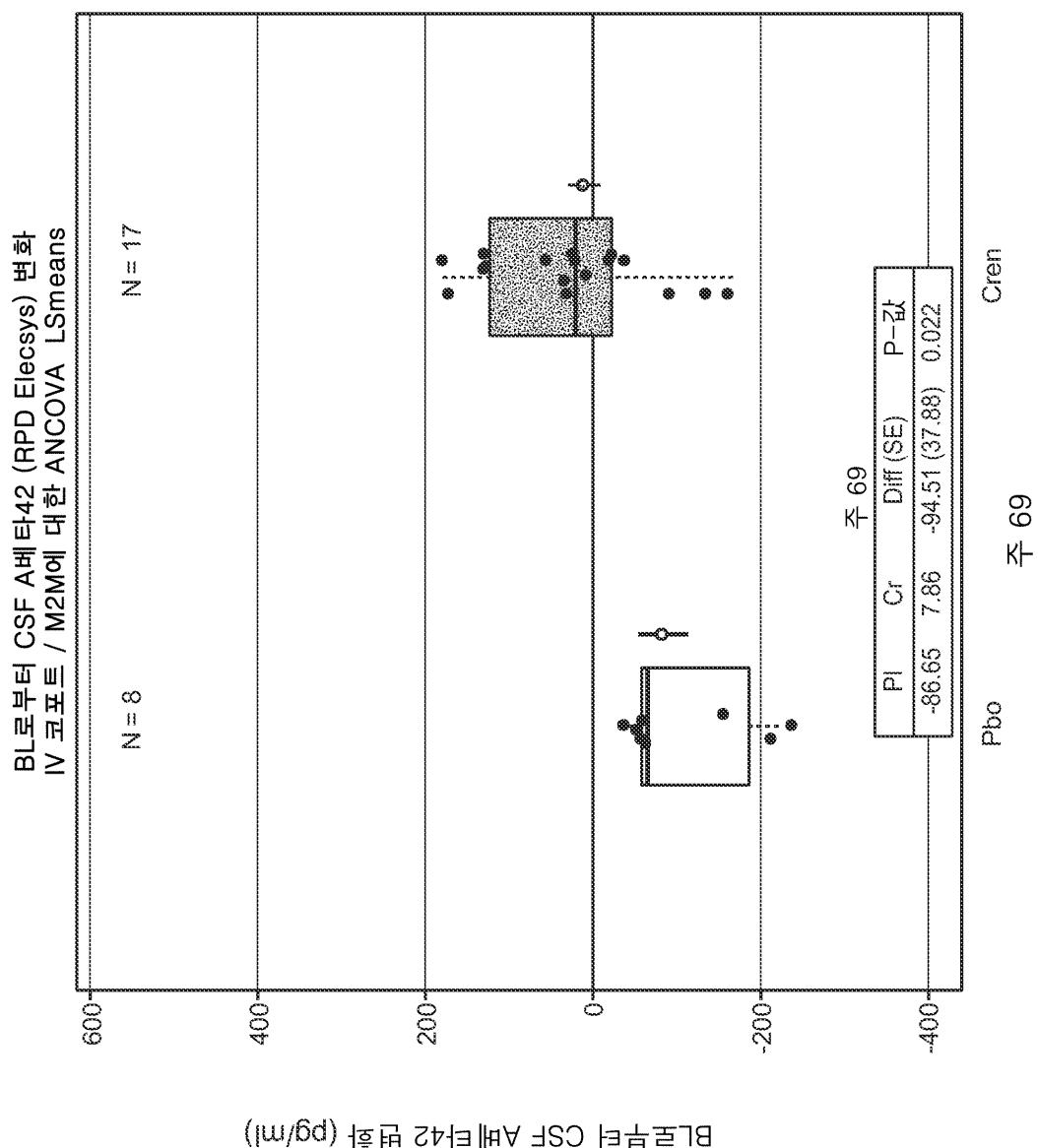
도면14b



도면 15a



도면 15b



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> GENENTECH, INC., ET AL.

<120> METHODS OF TREATING ALZHEIMER'S DISEASE

<130> P5696R1-WO

<140><141><150> 62/081,992

<151> 2014-11-19

<150> 62/010,259

<151> 2014-06-10

<150> 61/971,479

<151> 2014-03-27

<150> 61/937,472

<151> 2014-02-08

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys

1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile

20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Val Val Ile Ala

35 40

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 3

Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

<210> 4

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 4

Gly Asp Tyr

1

<210> 5

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100	105	110
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
115	120	125
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
130	135	140
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
145	150	155
160		
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
165	170	175
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr		
180	185	190
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
195	200	205
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
210	215	220
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
225	230	235
240		
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
245	250	255
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
260	265	270
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
275	280	285
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
290	295	300
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
305	310	315
320		
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
325	330	335
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
340	345	350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 355 360 365
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 370 375 380
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 385 390 395 400
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 405 410 415
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 420 425 430
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435

<210> 6
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 6
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 7
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 7
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 9

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

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