(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-547001
(P2024-547001A)
(43)公表日　令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　39/395 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	２Ｇ０４５
Ａ６１Ｐ　25/28 (2006.01)		Ａ６１Ｐ	25/28		４Ｃ０８５
Ｃ０７Ｋ　16/18 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ１８８
Ｇ０１Ｎ　33/68 (2006.01)		Ｃ０７Ｋ	16/18	ＺＮＡ	４Ｈ０４５
Ｇ０１Ｎ　33/53 (2006.01)		Ｇ０１Ｎ	33/68		

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全59頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-536189(P2024-536189)
(86)(22)出願日　令和4年11月8日(2022.11.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月7日(2024.8.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/079509
(87)国際公開番号　WO2023/114586
(87)国際公開日　令和5年6月22日(2023.6.22)
(31)優先権主張番号　PCT/IB2021/000937
(32)優先日　令和3年12月17日(2021.12.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
国際事務局(IB)
(31)優先権主張番号　63/291,315
(32)優先日　令和3年12月17日(2021.12.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(71)出願人　597025806
ワシントン・ユニバーシティ
Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ
アメリカ合衆国６３１３０ミズーリ州セント・ルイス、ワン・ブルッキングズ・ドライブ
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川 芳樹
(74)代理人　100128381
弁理士　清水 義憲
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗アミロイドβプロトフィブリル抗体及び抗タウ抗体を使用する方法

(57)【要約】
【課題】アルツハイマー病の発病、Ａβ産生及びタウ介在性神経毒性間の機構的関係の詳細は、ほとんど解明されていない。Ａβ産生と、タウを含む神経原線維のもつれとの両方を標的化する改良された治療法の可能性が残っている。このように、Ａβ及びタウを標的化する特異的且つ有効な治療用薬剤が必要とされている。
【解決手段】本明細書では、抗Ａβプロトフィブリル抗体及び抗タウ抗体を含む、アルツハイマー病を治療又は予防するための抗体、医薬製剤、アルツハイマー病を治療又は予防する方法及びアルツハイマー病を治療又は予防するための医薬製剤を含むキットが開示される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アルツハイマー病の治療又は予防を、それを必要としている対象において行う方法であって、前記対象に、
（ｉ）単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
（ｂ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片と、
（ｉｉ）抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
（ｂ）配列番号１６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む抗タウ抗体又はその抗原結合断片と
を投与することを含み、前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、前記抗タウ抗体又はその断片と併せて（例えば、同時に又は逐次的に）投与される、方法。
【請求項２】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、
（ｉ）配列番号１７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び
（ｉｉ）配列番号１８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記抗タウ抗体又はその断片は、
（ｉ）配列番号１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び
（ｉｉ）配列番号２０のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、週１回又は２週間に１回投与される、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、例えば、５ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇ（例えば、１０ｍｇ／ｋｇ）の用量で静脈内投与される、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、２週間に１回、１０ｍｇ／ｋｇの用量において、例えば少なくとも５２週間にわたって静脈内投与される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、例えば、例えば３６０ｍｇの前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片の２回連続の皮下注射を含む、７２０ｍｇの総用量の毎週の投与として、例えば少なくとも５２週間にわたって皮下投与される、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、ある期間、例えば少なくとも５２週間又は１８ヵ月にわたって皮下投与され、及びその後、維持用量が投与される、請求項１～４又は７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記維持用量は、７２０ｍｇの毎週又は隔週の皮下投与を含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記維持用量は、２週間に１回、４週間に１回又は１２週間に１回の１０ｍｇ／ｋｇの

静脈内投与を含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１１】
前記抗タウ抗体又はその断片は、４週間に１回投与される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗タウ抗体又はその断片は、１０００～４５００ｍｇ（例えば、１５００、３０００、４５００ｍｇ）の量で４週間に１回投与される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗タウ抗体又はその断片は、１５００ｍｇの量で４週間に１回投与される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記抗タウ抗体又はその断片は、３０００ｍｇの量で４週間に１回投与される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗タウ抗体又はその断片は、３、１０又は３０ｍｇ／ｋｇの用量で４週間に１回投与される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗タウ抗体又はその断片は、静脈内投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、前記抗タウ抗体又はその断片による治療の開始前に投与される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、前記抗タウ抗体又はその断片による治療の開始前に少なくとも１０週間（例えば、少なくとも１５、２０、２４又は２５週間）にわたって投与される、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記対象は、アルツハイマー病に関して症候性である、請求項１７又は１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記対象は、早期発症型アルツハイマー病を有する、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗タウ抗体又はその断片は、前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と併せた前記抗タウ抗体又はその断片による治療の開始前に単独で５２週間にわたって投与される、請求項１６に記載の方法。
【請求項２２】
前記抗タウ抗体又はその断片は、前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片による治療の開始前に投与される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記抗タウ抗体又はその断片は、前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片の投与前に少なくとも２５週間（例えば、少なくとも３０、４０、５０又は５２週間）にわたって投与される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記対象は、アルツハイマー病に関して無症候性である、請求項２２又は２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記対象は、優性遺伝アルツハイマー病に関する遺伝子突然変異を有し、例えば、前記対象は、３つの遺伝子 － ＰＳＥＮ１、ＰＳＥＮ２又はＡＰＰの少なくとも１つにおける遺伝子突然変異を有する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２６】
前記対象は、ＡＰＰにおける突然変異を有する、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記対象は、アルツハイマー病の家族歴、例えば血縁者が６０歳より前にアルツハイマー病と診断されたという家族歴を有する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
例えば、タウＰＥＴ（ＭＫ－６２４０　Ｔａｕ－ＰＥＴなど）及び／又はＭＲＩによって測定されたときのタウの広がりは、未治療の対照対象と比較して投与後に減少する、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記対象から投与後に採取された試料（例えば、脳脊髄液又は血液試料）におけるリン酸化タウ２１７のレベルは、前記対象から投与前に採取された試料におけるリン酸化タウ２１７のレベルと比べて減少する、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
投与後の臨床的認知症尺度項目合計スコアは、投与前の前記対象のスコアと比べて前記対象において改善する、請求項１～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
投与後のＡＤＡＳ－ｃｏｇ（アルツハイマー病評価尺度－認知機能下位尺度）、ＭＭＳＥ（ミニメンタルステート評価）及び／又は臨床的認知症尺度（ＣＤＲ）スコアは、投与前のスコアと比べて前記対象において改善する、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記対象から投与後に採取された試料（例えば、血漿試料などの血液試料又はＣＳＦ試料）におけるＡβ４２／４０比は、前記対象から投与前に採取された試料における前記比と比べて増加する、請求項１～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
例えば、ＰＥＴ（ＦＤＧ－ＰＥＴなど）及び／又はＭＲＩによって測定されたときの投与後の前記対象におけるＡβプロトフィブリルのレベルは、投与前の前記対象におけるＡβプロトフィブリルのレベルと比較して且つ／又は未治療の対照若しくは対象と比較して減少する、請求項１～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
キットであって、
（ｉ）単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
（ｂ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片と、
（ｉｉ）抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
（ｂ）配列番号１６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む抗タウ抗体又はその抗原結合断片と
を含むキット。
【請求項３５】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、１０ｍｇ／ｋｇの用量での静脈内投与に好適な量又は２回連続の３６０ｍｇ用量で７２０ｍｇの総用量の皮下投与に好適な量で存在し、及び前記抗タウ抗体又はその断片は、１５００又は３０００ｍｇの用量での投与に好適な量で存在する、請求項３４に記載のキット。
【請求項３６】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、２回連続の３６０ｍｇ用量で７２０ｍｇの総用量の皮下投与に好適な量で存在し、及び前記抗タウ抗体又はその断片は、３０

００ｍｇの用量での投与に好適な量で存在する、請求項３４又は３５に記載のキット。
【請求項３７】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片及び前記抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、前記キット内の別個の容器に製剤化される、請求項３４～３６のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３８】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、
（ｉ）配列番号１７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び
（ｉｉ）配列番号１８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項３４～３７のいずれか一項に記載のキット。
【請求項３９】
前記抗タウ抗体又はその断片は、
（ｉ）配列番号１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び
（ｉｉ）配列番号２０のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項３４～３８のいずれか一項に記載のキット。
【請求項４０】
医薬組み合わせであって、
（ｉ）単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
（ｂ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片と、
（ｉｉ）抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
（ｂ）配列番号１６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む抗タウ抗体又はその抗原結合断片と
を含む医薬組み合わせ。
【請求項４１】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、１０ｍｇ／ｋｇの用量での静脈内投与に好適な量又は７２０ｍｇの用量での皮下投与に好適な量で存在し、及び前記抗タウ抗体又はその断片は、１５００又は３０００ｍｇの用量での投与に好適な量で存在する、請求項４０に記載の医薬組み合わせ。
【請求項４２】
アルツハイマー病の治療又は予防における抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片及び抗タウ抗体又はその断片の使用であって、
（ｉ）単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
（ｂ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片と、
（ｉｉ）抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片であって、
（ａ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び
（ｂ）配列番号１６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む抗タウ抗体又はその抗原結合断片と
である、使用。
【請求項４３】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、１０ｍｇ／ｋｇの用量での静脈内投与に好適な量又は７２０ｍｇの用量での皮下投与に好適な量で存在し、及び前記抗タウ抗体又はその断片は、１５００又は３０００ｍｇの用量での静脈内投与に好適な量で存在する、請求項４２に記載の使用。

【請求項４４】
対象の早期発症型アルツハイマー病の治療又は予防における使用のための、請求項４２又は４３に記載の使用。
【請求項４５】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、週１回又は２週間に１回投与される、請求項４２～４４のいずれか一項に記載の使用。
【請求項４６】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、１０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される、請求項４２～４５のいずれか一項に記載の使用。
【請求項４７】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、２回連続の３６０ｍｇ用量において７２０ｍｇの総用量で皮下投与される、請求項４２～４５のいずれか一項に記載の使用。
【請求項４８】
前記抗タウ抗体又はその断片は、４週間に１回投与される、請求項４２～４７のいずれか一項に記載の使用。
【請求項４９】
前記抗タウ抗体又はその断片は、１５００又は３０００ｍｇの用量で４週間に１回静脈内投与される、請求項４２～４８のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５０】
前記抗タウ抗体又はその断片は、３０００ｍｇの用量で４週間に１回静脈内投与される、請求項４２～４９のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５１】
前記抗タウ抗体又はその断片は、３、１０又は３０ｍｇ／ｋｇの用量で４週間に１回静脈内投与される、請求項４２～４８のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５２】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、前記抗タウ抗体又はその断片による治療の開始前に投与される、請求項４２～５１のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５３】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、前記抗タウ抗体又はその断片による治療の開始前に少なくとも１０週間（例えば、少なくとも１５、２０、２４又は２５週間）にわたって投与される、請求項４２～５２のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５４】
前記抗タウ抗体又はその断片は、前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と併せた前記抗タウ抗体又はその断片による治療の開始前に単独で５２週間にわたって投与される、請求項４２～５３のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５５】
前記抗タウ抗体又はその断片は、前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片による治療の開始前に投与される、請求項４２～５１のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５６】
前記抗タウ抗体又はその断片は、前記抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片の投与前に少なくとも２５週間（例えば、少なくとも３０、４０、５０又は５２週間）にわたって投与される、請求項４２～５１又は５５のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５７】
前記対象は、優性遺伝アルツハイマー病に関する遺伝子突然変異を有し、例えば、前記対象は、３つの遺伝子 － ＰＳＥＮ１、ＰＳＥＮ２又はＡＰＰの少なくとも１つにおける遺伝子突然変異を有する、請求項４２～５６のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５８】
前記対象は、アルツハイマー病の家族歴、例えば血縁者が６０歳より前にアルツハイマー病と診断されたという家族歴を有する、請求項４２～５７のいずれか一項に記載の使用

。
【請求項５９】
例えば、タウＰＥＴ（ＭＫ－６２４０　Ｔａｕ－ＰＥＴなど）及び／又はＭＲＩによって測定されたときのタウの広がりは、未治療の対照対象と比較して投与後に減少する、請求項４２～５８のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６０】
前記対象から投与後に採取された試料（例えば、脳脊髄液又は血液試料）におけるリン酸化タウ２１７のレベルは、前記対象から投与前に採取された試料におけるリン酸化タウ２１７のレベルと比べて減少する、請求項４２～５９のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６１】
投与後の臨床的認知症尺度項目合計スコアは、投与前の前記対象のスコアと比べて前記対象において改善する、請求項４２～６０のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６２】
投与後のＡＤＡＳ－ｃｏｇ（アルツハイマー病評価尺度－認知機能下位尺度）、ＭＭＳＥ（ミニメンタルステート評価）及び／又は臨床的認知症尺度（ＣＤＲ）スコアは、投与前のスコアと比べて前記対象において改善する、請求項４２～６１のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６３】
前記対象から投与後に採取された試料（例えば、血漿試料などの血液試料又はＣＳＦ試料）におけるＡβ４２／４０比は、前記対象から投与前に採取された試料における前記比と比べて増加する、請求項４２～６２のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６４】
例えば、ＰＥＴ（ＦＤＧ－ＰＥＴなど）及び／又はＭＲＩによって測定されたときの投与後の前記対象におけるＡβプロトフィブリルのレベルは、投与前の前記対象におけるＡβプロトフィブリルのレベルと比較して且つ／又は未治療の対照若しくは対象と比較して減少する、請求項４２～６３のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６５】
前記単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、
（ｉ）配列番号１７のアミノ酸配列を含む重鎖、及び
（ｉｉ）配列番号１８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項４２～６４のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６６】
前記抗タウ抗体又はその断片は、
（ｉ）配列番号１９のアミノ酸配列を含む重鎖、及び
（ｉｉ）配列番号２０のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項４２～６５のいずれか一項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、２０２１年１２月１７日に出願された米国仮特許出願第６３／２９１，３１５号明細書及び２０２１年１２月１７日に出願された国際出願ＰＣＴ／ＩＢ２０２１／０００９３７号明細書の優先権の利益を主張するものであり、これらの内容は、全体として参照により本明細書に援用される。
【０００２】
本願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、この配列表は、全体として参照により本明細書に援用される。２０２１年１２月３日に作成された前記ＡＳＣＩＩ複製物は、０８０６１＿００５３－００３０４＿ＳＬ．ｔｘｔという名称であり、サイズが２１，８１２バイトである。
【０００３】
本発明は、国立衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｈｅａｌ

ｔｈ）から交付された助成金番号第Ｕ０１ＡＧ０４２７９１号、第Ｒ０１ＡＧ０４６１７９号、第Ｒ５６ＡＧ０５３２６７号、第Ｕ０１ＡＧ０５９７９８号、第Ｒ０１ＡＧ０５３２６７号及び第Ｒ０１ＡＧ０６８３１９号に基づく連邦政府の支援を受けて行われた。連邦政府は、本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【０００４】

アルツハイマー病（ＡＤ）は、進行性の神経変性障害であり、高齢者で最も一般的な形態の認知症である。２００６年には、世界で２６６０万例のＡＤ症例がある（範囲：１１４０万～５９４０万例）（Ｂｒｏｏｋｍｅｙｅｒ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ｆｏｒｅｃａｓｔｉｎｇ ｔｈｅ ｇｌｏｂａｌ ｂｕｒｄｅｎ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ．Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ Ｄｅｍｅｎｔ．２００７；３：１８６－９１）一方、米国では５００万人を超える人がＡＤを抱えて生きていると報告された（２０１０ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｆａｃｔｓ ａｎｄ ｆｉｇｕｒｅｓ．Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ Ｄｅｍｅｎｔ．２０１０；６：１５８－９４）。２０５０年までに、世界全体のＡＤ患者数は、１億６８０万例（範囲：４７２０万～２億２１２０万例）に上ると予測される一方、米国単独では、患者数は、１１００万～１６００万例と推定される。（Ｂｒｏｏｋｍｅｙｅｒ、前掲及び２０１０ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｆａｃｔｓ ａｎｄ ｆｉｇｕｒｅｓ、前掲）。

【０００５】

この疾患には、概して、認知機能の全般的な衰退が関わり、これが緩徐に進行し、末期の対象では寝たきり状態となる。ＡＤ対象は、典型的には、症状の発症後僅か３～１０年のみ生存するが、２年及び２０年の極端な例も知られている（Ｈｅｂｅｒｔ，Ｌ．Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ ｉｎ ｔｈｅ Ｕ．Ｓ．ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ：ｐｒｅｖａｌｅｎｃｅ ｅｓｔｉｍａｔｅｓ ｕｓｉｎｇ ｔｈｅ ２０００ ｃｅｎｓｕｓ．Ａｒｃｈ Ｎｅｕｒｏｌ．２００３；６０：１１１９－１１２２）。死亡診断書で死因がＡＤとされることは、稀であるため、ＡＤに起因する死亡率は、大幅に低く見積もられているという事実があるにも関わらず、ＡＤは、米国におけるあらゆる死亡原因の中で７番目に多く、年齢が６５歳を超えるアメリカ人の死亡原因として５番目に多い（２０１０ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｆａｃｔｓ ａｎｄ ｆｉｇｕｒｅｓ、前掲）。

【０００６】

組織学的には、この疾患は、連合皮質、辺縁系及び基底核に主に見られる神経突起斑を特徴とする。こうした神経突起斑の主要な構成成分は、アミロイドベータペプチド（Ａβ）である。Ａβは、様々な立体構造状態 － モノマー、オリゴマー、プロトフィブリル及び不溶性フィブリルで存在する。

【０００７】

Ａβ斑に加えて、アルツハイマー病は、タウを含む神経原線維のもつれの蓄積が存在することも特徴とする。ヒトタウは、染色体１７番ｑ２１に位置する微小管結合タンパク質タウ遺伝子ＭＡＰＴによってコードされる。成人ヒト脳には、６つの主要なタウアイソフォームがあり、これらは、エクソン２（Ｅ２）、Ｅ３及びＥ１０の選択的スプライシングによって生じる。これらのアイソフォームは、Ｎ末端近くの２９残基リピート領域の数に応じて異なる。０、１又は２個の挿入があるタウアイソフォームは、それぞれ０Ｎ、１Ｎ及び２Ｎとして知られる。プロセシング前のタウアイソフォームには、３個（「３Ｒ」）又は４個（「４Ｒ」）のいずれかの微小管結合リピートドメインもある。これらのリピートドメインの２つ目は、Ｅ１０によってコードされ、３Ｒタウアイソフォームに含まれない。

【０００８】

タウは、通常、高度に可溶性であるが、病的状態下では凝集して対らせんフィラメント、神経原線維のもつれ及び他の構造体になることができ、これらは、タウオパチーと称される幅広い範囲にわたる神経変性疾患を規定している。このように、タウオパチーとは、

アルツハイマー病（ＡＤ）、進行性核上性麻痺（ＰＳＰ）及び前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）を含め、微小管結合タンパク質タウの凝集を伴う神経変性疾患の一クラスを指す。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

アルツハイマー病の発病、Ａβ産生及びタウ介在性神経毒性間の機構的関係の詳細は、ほとんど解明されていない。Ａβ産生と、タウを含む神経原線維のもつれとの両方を標的化する改良された治療法の可能性が残っている。このように、Ａβ及びタウを標的化する特異的且つ有効な治療用薬剤が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本明細書では、アルツハイマー病を治療及び／又は予防する方法であって、それを必要としている対象に、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片及び抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を投与することを含む方法が提供される。

【００１１】

一部の実施形態では、アルツハイマー病の治療又は予防を、それを必要としている対象において行う方法は、対象に、

（ｉ）単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片であって、

（ａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び

（ｂ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片と、

（ｉｉ）抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片であって、

（ａ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び

（ｂ）配列番号１６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む抗タウ抗体又はその抗原結合断片と

を投与することを含み、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、抗タウ抗体又はその断片と併せて（例えば、同時に又は逐次的に）投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、２週間に１回投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその断片は、４週間に１回投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、例えば、対象がアルツハイマー病に関して症候性であるとき、抗タウ抗体又はその断片による治療の開始前に投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその断片は、例えば、対象がアルツハイマー病に関して無症候性であるとき、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片による治療の開始前に投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、５ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与され、例えば、用量は、１０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその断片は、１０００～４５０００ｍｇの量で投与され、例えば、用量は、１５００ｍｇである。一部の実施形態では、対象は、優性遺伝アルツハイマー病に関する遺伝子突然変異を有し、例えば、対象は、３つの遺伝子－ＰＳＥＮ１、ＰＳＥＮ２又はＡＰＰの少なくとも１つにおける遺伝子突然変異を有する。

【００１２】

本明細書では、

（ｉ）単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片であって、

（ａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び

（ｂ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片と、

（ｉｉ）抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片であって、

（ａ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び

（ｂ）配列番号１６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む抗タウ抗体又はその抗原結合断片と
を含むキット及び医薬組み合わせも提供され、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片は、抗タウ抗体又はその断片と併せて（例えば、同時に又は逐次的に）投与される。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】レカネマブと並行したＥ２８１４による治療の無作為化スキームを図示する。

【図２】Ｅ２８１４又はプラセボ及び非盲検レカネマブ治療スキームを図示する。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

定義

以下は、本願で使用される用語の定義である。

【００１５】

本明細書で使用されるとき、単数形の用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その」には、文脈上特に明確に指示されない限り、複数形への言及が含まれる。

【００１６】

語句「及び／又は」は、本明細書で使用されるとき、そのように等位接続された要素の「いずれか一方又は両方」、即ちある場合には等位接続的に存在し、他の場合には離接接続的に存在する要素を意味する。このように、非限定的な例として、「Ａ及び／又はＢ」は、「含む」などの非限定的な文言と併せて使用されるとき、一部の実施形態ではＡのみ（任意選択でＢ以外の要素を含む）を指し得；他の実施形態ではＢのみ（任意選択でＡ以外の要素を含む）を指し得；更に他の実施形態ではＡ及びＢの両方（任意選択で他の要素を含む）を指し得るなどである。

【００１７】

本明細書で使用されるとき、「少なくとも１つ」とは、要素のリスト中にある要素の１つ以上を意味するが、必ずしも要素のリストの中に具体的に列挙されているありとあらゆる要素の少なくとも１つを含むとは限らず、要素のリストにある要素の任意の組み合わせを除外するものではない。この定義は、具体的に特定される要素に関係があるか否かに関わらず、語句「少なくとも１つ」が参照する要素のリストの中に具体的に特定される要素以外の要素が任意選択で存在し得ることも許容する。このように、非限定的な例として、「Ａ及びＢの少なくとも１つ」（又は均等に「Ａ又はＢの少なくとも１つ」若しくは均等に「Ａ及び／又はＢの少なくとも１つ」）は、一実施形態では、少なくとも１つの、任意選択で２つ以上を含めたＡであって、Ｂが存在しないもの（及び任意選択でＢ以外の要素を含む）を指し得；別の実施形態では、少なくとも１つの、任意選択で２つ以上を含めたＢであって、Ａが存在しないもの（及び任意選択でＡ以外の要素を含む）を指し得；更に別の実施形態では、少なくとも１つの、任意選択で２つ以上を含めたＡ及び少なくとも１つの、任意選択で２つ以上を含めたＢ（及び任意選択で他の要素を含む）を指し得るなどである。

【００１８】

数字が記載されるとき、単独で又は数値範囲の一部としてのいずれであれ、その数値は、表示されている値から上方及び下方に、その表示されている値の１０％の変動分だけ変わり得ることが理解されなければならない。

【００１９】

用語「抗体」は、本明細書で使用されるとき、広義の意味であり、免疫グロブリン又は抗体分子であって、ポリクローナル抗体、マウス、ヒト、ヒト適応、ヒト化及びキメラモノクローナル抗体を含めたモノクローナル抗体並びに抗体断片を含む。一般に、抗体とは、特異的抗原に対して結合特異性を呈するタンパク質又はペプチド鎖である。インタクトな抗体は、典型的には２つの同一の軽鎖と２つの同一の重鎖とで構成されるヘテロ四量体糖タンパク質である。典型的には、各軽鎖が１つの共有結合性ジスルフィド結合によって重鎖に連結されているのに対し、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間ではジスル

フィド結合の数が変わる。各重鎖及び軽鎖は、規則的間隔の鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は一端に可変ドメイン（可変領域）（ＶＨ）を有し、続いて幾つもの定常ドメイン（定常領域）を有する。各軽鎖は一端に可変ドメインを有し（ＶＬ）、その他端に定常ドメインを有する；軽鎖の定常ドメインは重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列する。任意の脊椎動物種の抗体軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、２つの明確に異なる種類、即ちカッパ（κ）及びラムダ（λ）の一方に割り当てることができる。

【００２０】

免疫グロブリンは、その重鎖が持つ定常ドメインの種類、即ち重鎖定常ドメインアミノ酸配列に応じたＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ及びＩｇＭに応じて、５つの主要なクラス又はアイソタイプに割り当てることができる。ＩｇＡ及びＩｇＧは、アイソタイプＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４として更に細かく分類される。異なる免疫グロブリンクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれα、δ、ε、γ及びμと呼ばれる。

【００２１】

免疫グロブリン軽鎖可変領域又は重鎖可変領域は、主要な抗原結合決定基を提供する３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）によって分断される「フレームワーク」領域からなる（Ｗｕ ａｎｄ Ｋａｂａｔ，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１３２：２１１－２５０，１９７０）。概して、抗原結合部位は６つのＣＤＲ；ＶＨに３つ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３）及びＶＬに３つ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３）を有する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，１９９１）。ＣＤＲは、Ｋａｂａｔの番号付けスキームに従って決定され得る。ＳＥＱＵＥＮＣＥＳ ＯＦ ＰＲＯＴＥＩＮＳ ＯＦ ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＩＣＡＬ ＩＮＴＥＲＥＳＴ（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，５ｔｈ ｅｄ．，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２，１９９１、以下「Ｋａｂａｔレポート」と称する）。代わりに、Ｌｅｆｒａｎｃ（Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐａｒａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７：５５－７７，２００３）によって提案されるとおりの「ＩＭＧＴ－ＣＤＲ」は、免疫グロブリン及びＴ細胞受容体からのＶドメインの比較に基づいている。国際免疫遺伝学（ＩＭＧＴ）データベース（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ＿ｉｍｇｔ＿ｏｒｇ）は、これらの領域の標準化された番号付け及び定義を提供する。ＣＤＲとＩＭＧＴ表記との間の対応については、Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐａｒａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７：５５－７７，２００３に記載されている。

【００２２】

抗原結合断片は、インタクトな抗体のうち、親抗体分子の抗原結合特異性を保持する部分で構成される。例えば、抗原結合断片は、特定の抗原に結合することが公知の抗体の少なくとも１つの可変領域（重鎖又は軽鎖のいずれかの可変領域）又は１つ以上のＣＤＲを含み得る。好適な抗原結合断片の例としては、限定なしにダイアボディ及び単鎖分子並びにＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｃ、Ｆａｂｃ及びＦｖ分子、単鎖（Ｓｃ）抗体、個別の抗体軽鎖、個別の抗体重鎖、抗体鎖又はＣＤＲと他のタンパク質との間のキメラ融合体、タンパク質足場、重鎖単量体又は二量体、軽鎖単量体又は二量体、１つの重鎖と１つの軽鎖とからなる二量体などが挙げられる。あらゆる抗体アイソタイプを抗原結合断片の作製に使用し得る。加えて、抗原結合断片は、タンパク質足場など、目的とする所与の抗原に対する親和性を付与する向きでのポリペプチドセグメントの取込みを成功させ得る非抗体タンパク質フレームワークを含み得る。抗原結合断片は、組換え的に作製され得るか、又はインタクトな抗体の酵素的若しくは化学的切断によって作製され得る。語句「抗体又はその抗原結合断片」は、その語句で言及される抗体の１つ以上のアミノ酸セグメントが所与の抗原結合断片に取り込まれることを指して使用され得る。

【００２３】
用語「対象」は、非ヒト霊長類、マウス、ウサギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類及び爬虫類など、あらゆる脊椎動物、例えば哺乳類及び非哺乳類を含めた、ヒト及び非ヒト動物を指す。記載される方法の多くの実施形態では、対象は、ヒトである。
【００２４】
一部の実施形態では、対象は、「アミロイド高値」又は「中間アミロイド」を示す。一部の実施形態では、アミロイドレベルはアミロイドＰＥＴを用いて測定される。当業者は認識するであろうとおり、アミロイドＰＥＴからのアミロイドレベルは、センチロイド法を用いて「センチロイド」単位（ＣＬ）で報告することができる（Ｋｌｕｎｋ ＷＥ ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｃｅｎｔｉｌｏｉｄ Ｐｒｏｊｅｃｔ：ｓｔａｎｄａｒｄｉｚｉｎｇ ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ａｍｙｌｏｉｄ ｐｌａｑｕｅ ｅｓｔｉｍａｔｉｏｎ ｂｙ ＰＥＴ．Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｅｍｅｎｔ．２０１５；１１：１－１５ ｅ１－４）。センチロイド法ではトレーサーが０ＣＬ～１００ＣＬの尺度で測定され、０は、基準点と見なされ、若年健常対照の平均値に相当し、１００ＣＬは、軽度～中等度の重症度のＡＤによる認知症を有する対象に見られる平均アミロイド負荷量に相当する（同上）。当業者に公知のとおり、センチロイド閾値は、様々であり得、例えば新規の又は追加的な科学的情報に基づいて精緻化され得る（例えば、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇａａｉｎ．ｏｒｇ／ｃｅｎｔｉｌｏｉｄ－ｐｒｏｊｅｃｔを参照されたい）。アミロイドレベルの上昇は、ＰＯＳＡに公知の方法に従って決定された健常対照のベースライン閾値に対する相対で設定することができる。例えば、３２．５のセンチロイド値を「アミロイド高値」の閾値として使用することができ、「中間アミロイド」レベルは、２０～３２．５ＣＬの範囲のＡβアミロイドＰＥＴを指し得る。別の例では、４０のセンチロイド値を「アミロイド高値」の閾値として使用することができ、「中間アミロイド」レベルは、２０～４０ＣＬの範囲のＡβアミロイドＰＥＴを指し得る。Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ Ｍｏｌ Ｉ ４４，２０５３－２０５９（２０１７）；Ｓａｌｖａｄｏ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｒｅｓ Ｔｈｅｒ １１，２７（２０１９）；Ｓａｂｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ Ｄｅｍｅｎｔ １１：９６４－７４（２０１５）；Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｅｍｅｎｔｉａ １４，Ｐ６３４（２０１８）；Ａｍａｄｏｒｕ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｒｅｓ Ｔｈｅｒ １２，２２（２０２０）；Ｒｏｅ－Ｖｅｌｌｖｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｅｍｅｎｔｉａ １６，（２０２０）；Ｂｕｌｌｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｒｅｓ Ｔｈｅｒ １３，６７（２０２１）。
【００２５】
「アルツハイマー病に関して無症候性」の対象とは、本明細書に記載されるとき、脳内のアミロイドレベルが中等度であるか又は上昇している認知機能が正常な対象であり、記憶愁訴を伴う又は伴わない無症候期にあること（例えば、脳内のＡβ蓄積量に基づき、且つ／又はＣＳＦ又は血液ベースのバイオマーカーによる）並びにエピソード記憶及び実行機能障害が出現しつつあることによって同定され得る。認知機能正常には、ＣＤＲ ０の対象又は認知機能検査スコアが正常範囲内の対象が含まれ得る。無症候性ＡＤは、重大な不可逆的神経変性及び認知機能障害に先立って起こり、典型的には、ＡＤのインビボ分子バイオマーカーの出現及び臨床症状の欠如によって特徴付けられる。アルツハイマー病の発症を示唆し得る無症候性ＡＤバイオマーカーとしては、限定されないが、中等度の又は上昇した脳内アミロイド及び／又はタウの、例えばアミロイド又はタウ陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）によって測定したときのレベル、脳脊髄液Ａβ１－４２レベル、脳脊髄液総タウレベル、脳脊髄液ニューログラニンレベル、脳脊髄液神経フィラメント軽鎖レベル及び血清中又は血漿中で測定したときの血液バイオマーカー（例えば、Ａβ１－４２レベル、２つの形態のアミロイド－βペプチドの比（Ａβ４２／Ａβ４０）、血漿総タウ（Ｔ－タウ）レベル、リン酸化タウ（Ｐ－タウ）アイソフォームレベル（１８１（Ｐ－タウ１８１）２１７（Ｐ－タウ２１７）及び２３１（Ｐ－タウ２３１）でリン酸化したタウを含

む）及び神経フィラメント軽鎖（ＮｆＬ））の１つ以上が挙げられる。例えば、βサイトアミロイド前駆体タンパク質切断酵素（ＢＡＣＥ）阻害薬であるエレンベセスタット（Ｅ２６０９）で治療した対象であって、１．４～１．９のアミロイドベースライン陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）標準取込値比（ＳＵＶｒ値）を有した対象は、治療継続中である間に呈した認知機能衰退の緩徐化が最も大きかったことが分かっている。Ｌｙｎｃｈ，Ｓ．Ｙ．ｅｔ ａｌ．“Ｅｌｅｎｂｅｃｅｓｔａｔ，ａ ＢＡＣＥ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ：ｒｅｓｕｌｔｓ ｆｒｏｍ ａ Ｐｈａｓｅ ２ ｓｔｕｄｙ ｉｎ ｓｕｂｊｅｃｔｓ ｗｉｔｈ ｍｉｌｄ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｉｍｐａｉｒｍｅｎｔ ａｎｄ ｍｉｌｄ－ｔｏ－ｍｏｄｅｒａｔｅ ｄｅｍｅｎｔｉａ ｄｕｅ ｔｏ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ．”Ｐｏｓｔｅｒ Ｐ４－３８９，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ，Ｊｕｌｙ ２２－２６，２０１８，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ，ＵＳＡを参照されたい。同様に、１．２を下回るベースラインフロルベタピルアミロイドＰＥＴ ＳＵＶｒレベルを有する対象は、検出可能となるのに十分な認知機能の衰退を呈しない一方、１．６を上回るＳＵＶｒレベルを有する対象は、アミロイドレベルが飽和レベルに達していて、治療による認知機能尺度の変化が生じないプラトー効果と相関関係があるように見えることが分かっている。Ｄｈａｄｄａ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．，“Ｂａｓｅｌｉｎｅ ｆｌｏｒｂｅｔａｐｉｒ ａｍｙｌｏｉｄ ＰＥＴ ｓｔａｎｄａｒｄ ｕｐｄａｔｅ ｖａｌｕｅ ｒａｔｉｏ（ＳＵＶｒ）ｃａｎ ｐｒｅｄｉｃｔ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ ｐｒｏｄｒｏｍａｌ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ（ｐＡＤ）．”Ｐｏｓｔｅｒ Ｐ４－２９１，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ，Ｊｕｌｙ ２２－２６，２０１８，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ，ＵＳＡ；Ｓｐｅｒｌｉｎｇ ＲＡ ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｅｍｅｎｔ．２０１１；７：２８０－９２；Ｊａｃｋ Ｃ．Ｒ．ｅｔ ａｌ．，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｅｍｅｎｔ．２０１８；１４：５３５－６２を参照されたい。

【００２６】

「早期発症型アルツハイマー病」は、本明細書で使用されるとき、ＡＤによる軽度認知障害－可能性が中等度～軽度アルツハイマー病型認知症に至るまでの一連のＡＤ重症度を指す。早期発症型ＡＤの対象には、本明細書に定義するとおりの軽度アルツハイマー病型認知症の対象及び本明細書に定義するとおりのＡＤによる軽度認知障害（ＭＣＩ）－可能性が中等度の対象が含まれる。一部の実施形態では、早期発症型ＡＤの対象は、ミニメンタルステート検査（ＭＭＳＥ）のスコアが２２～３０であり、及び／又はＣＤＲ全般が０．５～１．０の範囲である。

【００２７】

「軽度アルツハイマー病型認知症」又は「軽度ＡＤ認知症」の対象とは、本明細書で使用されるとき、ＭｃＫｈａｎｎ，Ｇ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，“Ｔｈｅ ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ｏｆ ｄｅｍｅｎｔｉａ ｄｕｅ ｔｏ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ：Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ ｆｒｏｍ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｎ Ａｇｉｎｇ－Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｗｏｒｋｇｒｏｕｐｓ ｏｎ ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ ｆｏｒ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ．”Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ Ｄｅｍｅｎｔ．２０１１；７：２６３－９におけるほぼ確実なアルツハイマー病型認知症についての米国国立老化研究所－アルツハイマー病協会（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ａｇｉｎｇ－Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ：ＮＩＡ－ＡＡ）コア臨床判定基準を満たす対象である。本明細書では、スクリーニング及びベースライン時のＣＤＲスコアが０．５～１．０及び／又はメモリーボックススコアが０．５以上である対象も含まれる。

【００２８】

「ＡＤによる軽度認知障害－可能性が中等度」の対象は、本明細書で使用されるとき、アルツハイマー病による軽度認知障害－可能性が中等度のＮＩＡ－ＡＡコア臨床判定基準（ＭｃＫｈａｎｎ 前掲を参照されたい）に従うようなものとして同定される対象である

。例えば、対象は、症候性であるが、認知症ではないとすることができ、脳アミロイド病変のエビデンスがあるために不均一性が低く、認知及び機能衰退の点で軽度アルツハイマー病型認知症対象との類似性が一層高く、スクリーニング及びベースライン時にＣＤＲで測定したとき、０．５のスコア及び／又はメモリーボックススコアが０．５以上である。更に、本明細書には、スクリーニング前の過去１年に徐々に始まり、緩徐に進行しつつある主観的な記憶力衰退の経過歴を訴え、それが情報提供者によって裏付けられる対象も含まれる。

【００２９】

対象のアミロイドレベルは、限定されないが：（ａ）ＰＥＴスキャンによって目視読影又は半定量的閾値（ＳＵＶｒ又はセンチロイド）のいずれかから検出されるアミロイド；（ｃ）脳脊髄液（ＣＳＦ）Ａβ１－４２及び／又はＡβ１－４２／１－４０比；及び／又は（ｄ）血液バイオマーカー（即ち血漿Ａβ１－４２、Ａβ１－４２／Ａβ１－４０、タウ、総タウ（Ｔ－タウ）、Ｐ－タウ及び／又はＮｆＬ）などのバイオマーカーによって検出することができる。二次的なマーカーによって一次的なアミロイドの決定を確認し得、それらとしては、限定されないが、（ａ）ＰＥＴスキャンによって検出されるタウ；（ｂ）ＣＳＦタウ、リン酸化タウ（ｐ－タウ）、神経フィラメント軽鎖ペプチド（ＮｆＬ）及び／又はニューログラニン；（ｃ）他の血液バイオマーカー（即ちタウ、総タウ（Ｔ－タウ）、Ｐ－タウ及び／又はＮｆＬ）が挙げられる。

【００３０】

「アミロイド」は、分岐していない、通常は細胞外にある、インビボで見出される線維を指す；加えて、この線維は色素コンゴレッドに結合し、次には交差偏光子間で観察すると緑色の複屈折を示す。アミロイド形成タンパク質は同定されており、アルツハイマー病（ＡＤ）に関連するアミロイド－βペプチド（Ａβ）、２型糖尿病に関連する膵島アミロイドポリペプチド（ＩＡＰＰ）及び海綿状脳症に関連するプリオンタンパク質（ＰｒＰ）を含め、重篤な疾患と関連付けられている。本明細書で使用されるとき、「アミロイド」、「脳アミロイド」及び「アミロイド－βペプチド（Ａβ）」は、同義的に使用される。

【００３１】

本明細書で使用されるとき、用語「ＡＲＩＡ」は、ＭＲＩを用いて判定したときのアミロイド関連画像異常を指す。一部の実施形態では、ＡＲＩＡには、アミロイド関連画像異常浮腫／浸出（ＡＲＩＡ－Ｅ）が含まれる。一部の実施形態では、ＡＲＩＡには、アミロイド関連画像異常出血（ＡＲＩＡ－Ｈ）が含まれる。一部の実施形態では、ＡＲＩＡの対象には頭痛、錯乱及び／又は発作が認められ、これらを用いてＡＲＩＡの対象を同定するか又はＡＲＩＡの更なる評価を指示し得る。一部の実施形態では、ＡＲＩＡは、治療中、指定された間隔で評価される。一部の実施形態では、ＡＲＩＡは、対象にＡＲＩＡの症状が認められるときに評価される。

【００３２】

本明細書で使用されるとき、用語「治療する」は、限定されないが、治療下の基礎病態又はそれに関連する生理学的症状の１つ以上の根絶又は改善を意味する治療利益を含めた１つ以上の有益な又は所望の結果を達成することを指す。この用語は、完全な治療を包含するが、それが必須というわけではない。

【００３３】

本明細書で使用されるとき、用語「予防する」は、限定されないが、予防利益を含めた１つ以上の有益な又は所望の結果を達成することを指す。有益には、疾患の症状、例えば進行性の記憶喪失など、アルツハイマー病の１つ以上の症状の重症化の遅延又は軽減が含まれ得る。予防利益のために、アルツハイマー病を有するとの臨床診断が下されていない場合でも、アルツハイマー病を発症するリスクがある対象、アルツハイマー病の１つ以上の発症前症状を有するが、臨床症状は有しない対象又はアルツハイマー病の生理学的症状の１つ以上を訴える対象に化合物又は製剤が投与され得る。本明細書で使用されるとき「予防」には、治療下の基礎病態又はそれに関連する生理学的症状の１つ以上の根絶又は改善を意味する治療利益が更に含まれ得る。

【００３４】
当業者であれば理解するであろうとおり、デジタルの、コンピューター化された及び／又は従来の（例えば、筆記式）認知機能検査を用いて初期の認知変化を検出することができ、そうした変化は軽度認知障害及び／又は認知症の発症リスクを警告し得るため、従ってそれを用いて本明細書に開示されるとおりの治療を必要としている対象を同定し得る。かかる検査によれば、例えば認知機能障害をスクリーニングし、場合によりＭＣＩを持つ対象を同定し得る。検査では、人工知能を用いて認知機能検査結果を分析し得、ある軽度認知障害症例が１年以内にアルツハイマー病へと進むことになるかどうかを決定し得る。症状が出現し始める前の病態の早期診断を用いると、本明細書に開示されるとおりの治療を必要としている対象を医師がより早く同定することを促進し得るため、神経変性疾患の発病を遅らせるか又はその重症度を軽くすることができる可能性がある。

【００３５】
本明細書で使用されるとき、「ＭＭＳＥ」は、スクリーニング目的によく使用されるが、ＡＤ臨床試験で縦断的に測定されることも多い認知機能インスツルメントであるミニメンタルステート検査を指す。ＭＭＳＥは３０点満点の尺度であり、点数が高いほど機能障害が少ないことを指し示し、点数が低いほど機能障害が多いことを指し示し、０点（最も大きく障害されている）～３０点（機能障害なし）の範囲である。一部の実施形態では、ＭＭＳＥスコアの一部として、時間及び場所に対する見当識、記銘、想起、注意、言語及び描画を測定する７項目を判定し得る（Ｆｏｌｓｔｅｉｎ，Ｍ．Ｆ．ｅｔ ａｌ．，“Ｍｉｎｉ－ｍｅｎｔａｌ ｓｔａｔｅ．Ａ ｐｒａｃｔｉｃａｌ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｇｒａｄｉｎｇ ｔｈｅ ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ ｓｔａｔｅ ｏｆ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｃｌｉｎｉｃｉａｎ．”Ｊ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒ．Ｒｅｓ．１９７５；１２：１８９－９８）。

【００３６】
本明細書で使用されるとき、「ＡＤＡＳ－Ｃｏｇ」は、アルツハイマー病評価尺度－認知機能を指す。ＡＤＡＳ－Ｃｏｇは、アルツハイマー病の試験で広く使用されている認知機能尺度であり、記憶（単語想起、遅延単語想起及び単語認識）、論理的思考（命令に従う）、言語（呼称、理解力）、見当識、観念行為（封筒に便箋を入れる）及び構成行為（幾何学模様を模写する）を評価する構造化された尺度を有する（Ｒｏｓｅｎ，Ｗ．Ｇ．ｅｔ ａｌ．，“Ａ ｎｅｗ ｒａｔｉｎｇ ｓｃａｌｅ ｆｏｒ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ．”Ａｍ．Ｊ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １９８４；１４１：１３５６－６４）。口頭言語、言語理解、喚語困難、検査教示の記憶能力、迷路及び数字の消去の評定も入手され得る。一部の実施形態では、ＡＤＳ－Ｃｏｇは、アルツハイマー病評価尺度－認知機能下位尺度$_{11}$（ＡＤＡＳ－Ｃｏｇ１１）の使用を指す。一部の実施形態では、ＡＤＡＳ－Ｃｏｇ$_{11}$は、０点～７０点の点数を付けられ、０点の点数が機能障害なしを指示し、７０の点数が最も大きい機能障害を指示している。一部の実施形態では、ＡＤＡＳ－Ｃｏｇは、アルツハイマー病評価尺度－認知機能下位尺度$_{14}$（ＡＤＡＳ－Ｃｏｇ$_{14}$）の使用を指す。ＡＤＡＳ－Ｃｏｇ１４には、３つの追加的な項目：迷路、数字の消去及び遅延単語想起が含まれ、０点～９０点の点数を付けられ、０点の点数が機能障害なしを指示し、９０点の点数が最も大きい機能障害を指示している。一部の実施形態では、ＡＤＡＳ－Ｃｏｇ$_{14}$課題には、記憶（単語想起、遅延単語想起及び単語認識）、論理的思考（命令に従う）、言語（呼称、理解力）、見当識、観念行為（封筒に便箋を入れる）、構成行為（幾何学模様を模写する）、口頭言語、言語理解、喚語困難、検査教示の記憶能力、迷路及び数字の消去が含まれる（Ｒｏｓｅｎ，Ｗ．Ｇ．ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １９８４；１４１：１３５６－６４）。

【００３７】
本明細書で使用されるとき、「ＣＤＲ－ＳＢ」は、臨床的認知症尺度－項目合計を指す。ＣＤＲは、記憶、見当識、判断力及び問題解決、地域社会活動、家庭及び趣味及び身の回りの世話を含む６つの機能カテゴリーの各々における５段階のパフォーマンス障害度を記述する臨床尺度である（Ｂｅｒｇ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，“Ｍｉｌｄ ｓｅｎｉｌｅ ｄ

ｅｍｅｎｔｉａ ｏｆ ｔｈｅ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ ｔｙｐｅ：２．Ｌｏｎｇｉｔｕｄｉｎａｌ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ．”Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．１９８８；２３：４７７－８４）。６つの機能カテゴリーの各々で入手された障害度の評定が合成され、認知症ＣＤＲスコア（０～３点の範囲）として１つの総合評定となる。項目合計スコアは、変化の追加的な尺度を提供し、各カテゴリーの可能な最大スコアは、３点であり、合計スコアは、カテゴリースコアの和であるため、可能な合計スコアは、０～１８点となり、スコアが高いほど、機能障害が大きいことを指示している。この総合スコアは、認知症の重症度の臨床的尺度として使用し得る。

【００３８】

一部の実施形態では、アルツハイマー病に対する治療の有効性は、医学的観察、認知機能評価、医学的診断及び医用画像のいずれか１つ又は組み合わせにより測定することができる。一部の実施形態では、治療有効性は、単離された抗タウ抗体又はその断片を単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と並行して２４週目から週目１０４週目及び２０８週目まで投与したときのタウＰＥＴによるタウの広がりを測定することによって決定される。

【００３９】

一部の実施形態では、症候性患者における治療有効性は、単離された抗タウ抗体又はその断片を単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と並行して投与したときの臨床的認知症尺度項目合計（ＣＤＲ－ＳＢ）の治療期間後のベースラインからの変化、例えば２４週目から２０８週目までの変化を測定することにより判定される。一部の実施形態では、無症候患者における治療有効性は、単離された抗タウ抗体又はその断片を単独で投与して、次に単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と並行して投与したときの治療期間後の脳脊髄液（ＣＳＦ）リン酸化タウ（ｐ－タウ２１７）／総タウの変化、例えば０週目から１０４週目及び／又は２０８週目までの変化を測定することにより判定される。

【００４０】

一部の実施形態では、治療有効性は、症候性患者で以下の少なくとも１つを測定することによって判定される：１）単離された抗タウ抗体又はその単離された断片を単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と併せて投与したときの認知機能複合スコアの治療期間後の変化、例えば２４週目から１０４週目及び／又は２０８週目までの変化、２）単独で投与したときの単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片の効果を評価するための治療期間後の変化、例えば０週目から２４週目までのアミロイドＰＥＴの変化、３）抗Ａβ－プロトフィブリル抗体又はその断片を単独で投与したときの治療期間後の安全性及び忍容性を評価するための抗抗Ａβ－プロトフィブリル抗体の産生、例えば２４週間後の変化、及び４）抗タウ抗体又はその断片を抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と併せて投与したときの治療期間後のＣＳＦ神経フィラメント軽鎖（ＮＦＬ）の２４週目から１０４週目及び／又は２０８週目までの変化、例えば２４週目から１０４週目及び２０８週目までの変化。

【００４１】

一部の実施形態では、無症候患者における治療有効性は、以下の少なくとも１つを測定することによって決定される：１）抗タウ抗体又はその断片を単独で投与したときの治療期間後の変化、例えばＣＳＦ　ｐ－タウ２１７／総タウの０週目から５２週目までの変化、２）抗タウ抗体又はその断片を抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と併せて投与したときの治療期間後の変化、例えばＣＳＦ　ｐ－タウ２１７）／総タウの５２週目から１０４週目及び／又は２０８週目までの変化、３）抗タウ抗体又はその断片を単独で投与したときの治療期間後の、例えば５２週間にわたる抗抗タウ抗体の産生、４）抗タウ抗体又はその断片を抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片と併せて投与したときのＣＳＦ神経フィラメント軽鎖（ＮＦＬ）の治療期間後の変化、例えば５２週目から１０４週目及び／又は２０８週目までの変化。

【００４２】

抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片
本明細書に開示される方法、キット及び組み合わせには、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片が含まれる。
【００４３】
一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、配列番号１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２（ＨＣＤＲ２）配列番号３（ＨＣＤＲ３）、配列番号４（ＬＣＤＲ１）、配列番号５（ＬＣＤＲ２）、配列番号６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む６つのＣＤＲ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む。例えば、表１１を参照されたい。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、配列番号１３の重鎖可変ドメイン及び配列番号１４の軽鎖可変ドメイン（例えば、Ｋａｂａｔ又はＩＭＧＴにより定義されるとおり）からの６つのＣＤＲ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、配列番号１３の重鎖可変ドメイン及び配列番号１４の軽鎖可変ドメインを含む。例えば、表１２を参照されたい。
【００４４】
一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、ヒト定常領域を含む。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片のヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ及びＫａｂａｔレポートに開示されるとおりのその任意のアレル変異から選択される重鎖定常領域を含む。かかる配列の任意の１つ以上を本開示に使用し得る。一部の実施形態では、重鎖定常領域は、配列番号１７を含む。
【００４５】
一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片のヒト定常領域は、κ鎖及びλ鎖定常領域及びＫａｂａｔレポートで考察されるとおりのその任意のアレル変異から選択される軽鎖定常領域を含む。かかる配列の任意の１つ以上を本開示に使用し得る。一部の実施形態では、軽鎖定常領域は、配列番号１８を含む。
【００４６】
一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、ＢＡＮ２４０１としても知られるレカネマブである。レカネマブは、プロトフィブリルを標的化するように作られたマウスモノクローナル抗体であるｍＡｂ１５８のヒト化ＩｇＧ１モノクローナル版であり、国際公開第２００７／１０８７５６号パンフレット及びＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ４３：５７５－５８８（２０１５）に開示されている。レカネマブは、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体であり、Ａβモノマーに対して低親和性を実証する一方、可溶性Ａβ凝集体種に対しては高い選択性で結合する。例えば、レカネマブは、Ａβモノマー又はＡβ不溶性フィブリルよりも可溶性Ａβプロトフィブリルに対して、それぞれ約１０００倍及び５倍～１０倍高い選択性を実証することが報告されている。レカネマブの完全長配列は、国際公開第２００７／１０８７５６号パンフレット及びＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ４３：５７５－５８８（２０１５）（これらの開示は、両方とも参照により本明細書に援用される）に示される。
【００４７】
一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１日２回投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１日１回投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合

断片は、毎週投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、週２回投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、週３回投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、２週間毎に投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、毎月投与される。

【００４８】

一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、３ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、２０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、２５ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ又は３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【００４９】

一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片（例えば、レカネマブ）は、２週間毎に１０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【００５０】

一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、投与前に対象から採取された試料の比と比べて試料中のバイオマーカーのレベルの変化が観察されるまで（例えば、血漿又はＣＳＦ試料でＡβ４２／４０比の増加が観察されるまで）投与される。Ａβ４２／４０比の測定方法は、ＬＣ　ＭＳ／ＭＳを用いたアッセイなど、当技術分野で公知である。方法としては、比の計算に使用する試料中のＡβ４２及びＡβ４０を測定するためのＰｒｅｃｉｖｉｔｙＡＤ（商標）アッセイ（例えば、Ｋｉｒｍｅｓｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎｉｃａ　Ｃｈｉｍｉｃａ　Ａｃｔａ　５１９：２６７－２７５（２０２１）を参照されたい）及びＨＩＳＣＬ（商標）プラットフォームを使用したイムノアッセイ（ｈｔｔｐｓ：／

／ｗｗｗ．ｅｉｓａｉ．ｃｏｍ／ｎｅｗｓ／２０１９／ｎｅｗｓ２０１９９０．ｈｔｍｌ）を挙げることができる。

【００５１】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、例えば、ＰＥＴ　ＳＵＶｒによって測定したときの脳アミロイドレベルである。ＰＥＴ　ＳＵＶｒの計算方法は、当技術分野で公知であり、本明細書に記載されるものが含まれ得る。一部の実施形態では、アミロイドレベルの標準取込値比定量分析は、ＰＭＯＤ生物医学画像定量化ソフトウェア（ＰＭＯＤ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、チューリッヒ、スイス）を使用して完遂される。一部の実施形態では、ＰＥＴ画像は初めにＸ、Ｙ及びＺ平面における対象の動きが判定され、必要に応じて動きが補正された後、個々の画像（例えば、５分間の放射フレーム）は、例えば、ＰＭＯＤ平均化機能を用いて平均化される（信号対雑音比が増加するようにＰＥＴフレームが平均化される）。一部の実施形態では、対象からの対応するＭＲＩが準備される（例えば、行列サイズリダクション処理、脳のみを含めるためのＭＲＩのクロッピング、画像を灰白質、白質及びＣＳＦのバイナリマップに分けるためのセグメンテーション及び脳マスクのみを残す頭蓋の画像のストリッピングを用いる）。一部の実施形態では、平均化したＰＥＴ画像及び準備したＭＲＩは、ＰＭＯＤマッチング機能を用いて、画像を同じ向きに置いてマッチングされる。一部の実施形態では、例えば、ＰＭＯＤソフトウェアによって提供されるとおりの脳標準化（Ｂｒａｉｎ　Ｎｏｒｍａｌｉｚａｔｉｏｎ）機能を脳ノルム（Ｂｒａｉｎ　Ｎｏｒｍ）及びリジッドマッチング（Ｒｉｇｉｄ　Ｍａｔｃｈｉｎｇ）変換行列と共に使用すると、平均化されたＰＥＴが生じる。一部の実施形態では、この平均化されたＰＥＴ、これはＭＮＩｎｓｔ空間（Ｓｅｎｊｅｍ　ｅｔ　ａｌ，２００５）に対して標準化され、定量分析のため対象のセグメンテーションされたＭＲＩと同じ向きにある。一部の実施形態では、ＰＭＯＤマスク機能（Ｍａｓｋ　Ｆｕｎｃｔｉｏｎ）を用いて脳をマスクし、画像をマスクの外側についてゼロ化して、標準化された灰白質ＰＥＴ及び標準化された白質ＰＥＴを作成する。ＳＵＶの単位に達するように、標準化されたＰＥＴ、対象の体重及びトレーサーの注入用量を用いて計算されるＰＭＯＤソフトウェアを使用して、全ての灰白質マッピング領域及び３つの白質領域（橋、小脳白質及び皮質下白質）についての標準取込値（ＳＵＶ）を計算し得る。一部の実施形態では、ＳＵＶｒは、選択の参照領域と比較したときの総皮質平均の比である。一部の実施形態では、全小脳マスクが参照領域として使用される。一部の実施形態では、参照領域は、皮質下白質、由来の全小脳、皮質下白質によって調整される全小脳、小脳灰白質並びに小脳皮質、橋皮質下白質及び小脳白質からなる複合参照領域である。

【００５２】

一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物の形態である。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、１つ以上のシリンジ及び／又は自己注射器で投与される。一部の実施形態では、投与は、任意の好適な経路、例えば静脈内によるものである。

【００５３】

レカネマブ及びレカネマブの使用を含む方法については、米国仮特許出願第６２／７４９，６１４号明細書及びＰＣＴ／ＵＳ２０１９／０４３０６７号明細書（これらは両方とも、全体として参照により本明細書に援用される）に開示されている。

【００５４】

前臨床ＡＤを有する対象におけるレカネマブの使用を含む方法については、臨床試験識別番号ＮＣＴ０４４６８６５９（ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ）（これは全体として参照により本明細書に援用される）に開示されている。

【００５５】

抗タウ抗体又はその抗原結合断片

本明細書に開示される方法、キット及び組み合わせは、抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を含む。

【００５６】
一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、Ｋａｂａｔにより定義したとき配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号８（ＨＣＤＲ２）、配列番号９（ＨＣＤＲ３）、配列番号１０（ＬＣＤＲ１）、配列番号１１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む６つのＣＤＲ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む。一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、ＩＭＧＴにより定義したとき配列番号２４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２５（ＨＣＤＲ２）、配列番号２６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む６つのＣＤＲ（ＣＤＲ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む。例えば、表１１を参照されたい。一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、配列番号１５の重鎖可変ドメイン及び配列番号１６の軽鎖可変ドメイン（例えば、Ｋａｂａｔ又はＩＭＧＴにより定義したとき）からの６つのＣＤＲ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、配列番号１５の重鎖可変ドメイン及び配列番号１６の軽鎖可変ドメインを含む。例えば、表１２を参照されたい。

【００５７】
一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、ヒト定常領域を含む。一部の実施形態では、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ及びＫａｂａｔレポートに開示されるとおりのその任意のアレル変異から選択される重鎖定常領域を含む。かかる配列の任意の１つ以上を本開示に使用し得る。一部の実施形態では、重鎖定常領域は、配列番号１９を含む。

【００５８】
一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はその抗原結合断片のヒト定常領域は、κ鎖及びλ鎖定常領域及びＫａｂａｔレポートで考察されるとおりのその任意のアレル変異から選択される軽鎖定常領域を含む。かかる配列の任意の１つ以上を本開示に使用し得る。一部の実施形態では、軽鎖定常領域は、配列番号２０を含む。

【００５９】
一部の実施形態では、抗タウ抗体又は抗原結合断片は、Ｅ２８１４又はその抗原結合断片を含む。Ｅ２８１４は、米国特許出願公開第２０１９／０１１２３６４　Ａ１号明細書にクローン７Ｇ６－ＨＣｚｕ２５／ＬＣｚｕ１８として開示されており、その配列は、参照により本明細書に援用される。

【００６０】
一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、米国特許出願公開第２０１９／０１１２３６４　Ａ１号明細書（この開示は、参照により全てが本明細書に援用される）に開示されているもののいずれかである。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、米国特許出願公開第２０１９／０１１２３６４　Ａ１号明細書に開示されるとおりの抗体クローン７Ｇ６－ＨＣｚｕ２５／ＬＣｚｕ１８からのＣＤＲ及び／又は可変ドメイン配列を含み、その配列は、参照により本明細書に援用される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、２０１７年１０月１１日にＡｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（１０８０１　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｂｌｖｄ．，Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖａ．２０１１０－２２０９）に受託番号ＰＴＡ－１２４５２４として寄託された抗体産生細胞によって産生される。

【００６１】
一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、１日２回投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、１日１回投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、毎週投与される。一部の実施形態では、

抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、週２回投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、週３回投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、２週間毎に投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、４週間毎又は毎月投与される。

【００６２】

一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、２００ｍｇ～４５００ｍｇの範囲の用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、５００ｍｇ～４５００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、１０００ｍｇ～４５００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、１５００ｍｇ～４５００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、３０００ｍｇ～４５００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、２００ｍｇ～３０００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、２００ｍｇ～１５００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、２００ｍｇ～１０００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、２００ｍｇ～５００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、２００ｍｇ、５００ｍｇ、１０００ｍｇ、１５００ｍｇ、２０００ｍｇ、２５００ｍｇ、３０００ｍｇ又は４５００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、１５００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、３０００ｍｇの用量で投与される。一部の実施形態では、抗タウ抗体又はその抗原結合断片は、４５００ｍｇの用量で投与される。本明細書に開示される方法で使用し得る抗タウ抗体又はその抗原結合断片、例えば抗タウ抗体Ｅ２８１４の用量設定及び投薬形態に関する更なる情報については、国際出願ＰＣＴ／ＩＢ２０２２／０６０６０４号明細書（この内容が全体として参照により本明細書に援用される）を参照することができる。

【００６３】

一部の実施形態では、抗タウ抗体は、Ｅ２８１４又はその抗原結合断片であり、３０００ｍｇの用量において、例えば４週間に１回投与される。

【００６４】

一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片と併せて投与し、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１０ｍｇ／ｋｇの用量で２週間毎に投与され、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は１５００ｍｇ又は３０００ｍｇの用量で４週間毎に投与される。

【００６５】

一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、投与前に対象から採取された試料のレベルと比べて試料中のバイオマーカーのレベルの変化が観察されるまで（例えば、血漿試料でリン酸化タウ２１７の減少が観察されるまで）投与される。一部の実施形態では、対象から採取された試料においてある一時点でｐ－タウ２１７を測定することができ、後の時点で対象から第２の試料を採取して、対象におけるｐ－タウ２１７の変化を測定することができる。一部の実施形態では、投与後に対象から採取された試料におけるｐ－タウ２１７のレベルは、投与前に対象から採取された試料におけるリン酸化タウ２１７のレベルと比べて減少する。

【００６６】

一部の実施形態では、対象のｐ－タウ２１７量の増加を理由に、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片の投与が増量される。一部の実施形態では、対象のｐ－タウ２１７量の減少を理由に、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片の投与が減量される。血漿中のリン酸化タウ２１７の測

定方法は、イムノアッセイなど、当技術分野で公知である。Tatebe et al.,Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology,12 MOLECULAR NEURODEGENERATION 63（Sept.4,2017）。

【0067】

一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、ＰＥＴによって測定されたときのタウの広がりの変化が検出されるまで投与される。一部の実施形態では、タウＰＥＴを使用してＡＤ対象の脳内のタウの存在を確認し、且つ／又はその量を測定することができる。一部の実施形態では、ある一時点でタウＰＥＴスキャンを取ることができ、後の第２の時点で第２のタウＰＥＴスキャンを取って対象のタウの広がりを測定することができる。一部の実施形態では、ＰＥＴによって測定したとき患者にタウの広がりが観察されることを理由に、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片の投与が増量される。一部の実施形態では、タウＰＥＴは、ＭＫ－６２４０タウＰＥＴである。

【0068】

投与

一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片と同じ時点で投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片と同じバイアルから投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片と異なるバイアルから投与される。

【0069】

一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片の投与前のある期間にわたって投与される。一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与前のある期間にわたって投与される。一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片は、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与前の５２週間にわたって投与される。一部の実施形態では、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片の投与前の２４週間にわたって投与される。

【0070】

一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、同じ臨床来院時に投与される。一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、別個の臨床来院時に投与される。一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、対象に静脈内投与される。一部の実施形態では、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプ

ロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与タイミングは、人がアルツハイマー病に関して症候性であるか、それともアルツハイマー病に関して無症候性であるかに依存する。

【００７１】

一部の実施形態では、アルツハイマー病に関して症候性の患者は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を投与される前に、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を投与される。一部の実施形態では、アルツハイマー病に関して症候性の患者は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片が単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片と併せて投与されるまで２４週間にわたって単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を投与される。一部の実施形態では、アルツハイマー病に関して症候性の患者は、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を２４週間にわたって投与され、次に２４週目～５２週目及び／又は２４週目～２０８週目に、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片と併せて投与される。

【００７２】

一部の実施形態では、アルツハイマー病に関して無症候性の患者は、単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を投与される前に、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を投与される。一部の実施形態では、アルツハイマー病に関して無症候性の患者は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片と併せて投与される前に、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を５２週間にわたって投与される。一部の実施形態では、アルツハイマー病に関して無症候性の患者は、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を５２週間にわたって投与され、次に５２週目～２０８週目に、単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片を単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片と併せて投与される。

【００７３】

家族歴及び優性遺伝アルツハイマー病

一部の実施形態では、対象は、アルツハイマー病の家族歴、例えば血縁者が６０歳より前にアルツハイマー病と診断されたという家族歴を有する。

【００７４】

一部の実施形態では、対象は、優性遺伝アルツハイマー病（ＤＩＡＤ）を有する。一部の実施形態では、対象は、３つの遺伝子、アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）、プレセニリン１（ＰＳＥＮ１）又はプレセニリン２（ＰＳＥＮ２）の少なくとも１つに突然変異を有する。一部の実施形態では、対象は、ＡＰＰ遺伝子に突然変異を有する。一部の実施形態では、対象は、ＰＳＥＮ１遺伝子に突然変異を有する。一部の実施形態では、対象は、ＰＳＥＮ２遺伝子に突然変異を有する。ＤＩＡＤに寄与するＡＰＰ、ＰＳＥＮ１又はＰＳＥＮ２遺伝子の特異的突然変異については、当技術分野で公知である（例えば、Ｃｒｕｔｓ＆Ｖａｎ Ｂｒｏｅｃｋｈｏｖｅｎ，１９９８；Ｃｒｕｔｓ，Ｔｈｅｕｎｓ，＆Ｖａｎ Ｂｒｏｅｃｋｈｏｖｅｎ，２０１２；Ｒｙｍａｎ ｅｔ ａｌ．，２０１４；Ｓｈｅｒｖａ＆Ｋｏｗａｌｌ，２０１８）。

【００７５】

治療アウトカム

一部の実施形態では、対象のＣＤＲ－ＳＢスコアは、本明細書に開示される治療方法に

係る単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び／又は単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与前のスコアと比べて改善する。一部の実施形態では、対象のＡＤＡＳ－ｃｏｇスコアは、本明細書に開示される治療方法に係る単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び／又は単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与前のスコアと比べて改善する。一部の実施形態では、対象のＭＭＳＥは、本明細書に開示される治療方法に係る単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び／又は単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与前のスコアと比べて改善する。一部の実施形態では、対象のＣＤＲスコアは、本明細書に開示される治療方法に係る単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び／又は単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与前のスコアと比べて改善する。

【００７６】

医薬組み合わせ及びキット

一部の実施形態では、本明細書に記載される単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び／又は単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組み合わせの形態で提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載される単離された抗タウ抗体又はヒトタウへの結合能を有するその抗原結合断片及び／又は単離された抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、例えば、それらの抗体又は抗原結合断片を含む１本以上のバイアルと、投与、例えば並行投与に関する説明書とを含むキットの形態で提供される。一部の実施形態では、キットの抗体又は抗原結合断片は、投与、例えば静脈内投与用に製剤化され、例えば上記に開示されるとおり製剤化される。

【００７７】

皮下投与

一部の実施形態では、対象は、ある用量の抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を皮下投与される。例えば、対象は、４００ｍｇ～８００ｍｇ又は４００ｍｇ～１５００ｍｇ、例えば７２０ｍｇなどの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を投与され得る。抗体は、レカネマブであり得る。抗体は、特定の頻度において、例えば週２回、毎週（ＱＷ）、隔週（２週間毎又はＱ２Ｗ）又は毎月、ある期間、例えば少なくとも５２週間若しくは１８ヵ月にわたって又は特定の判定基準（例えば、特定の挙動及び／又はバイオマーカー判定基準）に達するまで投与され得る。一部の実施形態では、対象は、次に、維持用量の抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を例えば特定の頻度において且つある期間にわたって又は特定の判定基準に達するまで投与される。用量、頻度、投与期間及び判定基準は、前の治療用量、頻度、投与期間及び／又は判定基準と同じであっても又はなくてもよい。

【００７８】

一部の実施形態では、治療用量は、毎週２回の同時の又は逐次的な皮下注射で例えば週７２０ｍｇの総用量において投与される。一部の実施形態では、治療は、少なくとも５２週間又は少なくとも１８ヵ月間にわたる。一部の実施形態では、治療は、皮下注射によって投与される。一部の実施形態では、治療は、皮下自己注射器によって投与される。

【００７９】

一部の実施形態では、治療用量（例えば、２回の同時の又は逐次的な皮下注射、例えば週７２０ｍｇの総用量で）を受けた期間の後、例えば１８ヵ月後、維持用量は、例えば、皮下に例えば週２回又は毎週、例えば１用量当たり７２０ｍｇで投与される。一部の実施形態では、２つ以上の治療用量及び２つ以上の維持用量の抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片が投与され、維持用量

は、治療用量と比べて低量及び／又は少ない頻度で投与される。一部の実施形態では、維持用量への切り替え又は維持用量の低量若しくは低頻度の選択の判定基準としては、治療前に対象から採取された試料の比と比べた、試料（例えば、血漿試料）で観察されるＡβ４２／４０比の増加、治療後に対象から採取された試料におけるｐタウ２１７又はｐタウ１８１レベルの低下及び／又は治療後のアミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒの減少など、バイオマーカーの変化を挙げることができる。

【００８０】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物の形態である。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を含む医薬組成物は、１本以上のシリンジ及び／又は自己注射器で投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を含む医薬組成物は、腹部に投与される。

【００８１】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に少なくとも８０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に少なくとも１００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に少なくとも２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に少なくとも２５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗体は、医薬組成物中に８０ｍｇ／ｍＬ～３００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に８５ｍｇ／ｍＬ～２７５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に９０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に９５ｍｇ／ｍＬ～２２５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、２５０ｍｇ／ｍＬ、２６０ｍｇ／ｍＬ、２７０ｍｇ／ｍＬ、２８０ｍｇ／ｍＬ、２９０ｍｇ／ｍＬ又は３００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に１００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に２５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、医薬組成物中に３００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、レカネマブである。

【００８２】
一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、少なくとも１つの追加成分を更に含む。一部の実施形態では、医薬組成物中の少なくとも１つの追加成分は、薬学的に許容可能な緩衝液から選択される。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な緩衝液は、クエン酸塩緩衝液である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な緩衝液は、ヒスチジン緩衝液である。一部の実施形態では、医薬組成物中の少なくとも１つの追加成分は、乳化剤から選択される。一部の実施形態では、医薬組成物中の少なくとも１つの追加成分は、クエン酸（又はクエン酸一水和物）、塩化ナトリウム、ヒスチジン（及び／又はヒスチジン塩酸塩）、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）及びポリソルベート８０から選択される。一部の実施形態では、医薬組成物中の少なくとも１つの追加成分は、クエン酸（及び／又はクエン酸一水和物）、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）及びポリソルベート８０から選択される。一部の実施形態では、医薬組成物中の少なくとも１つの追加成分は、ヒスチジン（及び／又はヒスチジン塩酸塩）、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）及びポリソルベート８０から選択される。

【００８３】
一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）を含む。一部の実施形態では、医薬組成物中のアルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、１００ｍＭ～４００ｍＭの範囲である。一部の実施形態では、医薬組成物中のアルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、１１０ｍＭ～３８０ｍＭ、１２０ｍＭ～３６０ｍＭ、１２５ｍＭ～３５０ｍＭ、１４０ｍＭ～３４０ｍＭ、１６０ｍＭ～３２５ｍＭ、１７５ｍＭ～３００ｍＭ又は２００ｍＭ～２５０ｍＭの範囲である。一部の実施形態では、医薬組成物中のアルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、１１０ｍＭ～１５０ｍＭ、１５０ｍＭ～２００ｍＭ、２００ｍＭ～２５０ｍＭ、２５０ｍＭ～３００ｍＭ、３００ｍＭ～３５０ｍＭ又は３５０ｍＭ～３８０ｍＭの範囲である。一部の実施形態では、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、１２５ｍＭである。一部の実施形態では、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、２００ｍＭである。一部の実施形態では、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、３５０ｍＭである。

【００８４】
一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、ヒスチジンを含む。一部の実施形態では、医薬組成物中のヒスチジンの濃度は、１０ｍＭ～１００ｍＭの範囲である。一部の実施形態では、医薬組成物中のヒスチジンの濃度は、１０ｍＭ～１００ｍＭ、１２ｍＭ～８０ｍＭ、１４ｍＭ～６０ｍＭ、１５ｍＭ～５５ｍＭ、１５ｍＭ～３５ｍＭ又は１５ｍＭ～２５ｍＭの範囲である。一部の実施形態では、ヒスチジンの濃度は、２５ｍＭである。一部の実施形態では、ヒスチジンの濃度は、５０ｍＭである。

【００８５】
一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、ポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、医薬組成物中のポリソルベート８０の濃度は、０．０１～０．１％ｗ／ｖ、０．０１～０．０８％ｗ／ｖ、０．０２～０．０８％ｗ／ｖ、０．０３～０．０７％ｗ／ｖ又は０．０４～０．０６％ｗ／ｖの範囲である。一部の実施形態では、ポリソルベート８０は、医薬組成物中に０．０１％ｗ／ｖ、０．０２％ｗ／ｖ、０．０３％ｗ／ｖ、０．０４％ｗ／ｖ、０．０５％ｗ／ｖ、０．０６％ｗ／ｖ、０．０７％ｗ／ｖ又は０．０８％ｗ／ｖの濃度で存在する。一部の実施形態では、ポリソルベート８０は、医薬組成物中に０．０２％ｗ／ｖの濃度で存在する。一部の実施形態では、ポリソルベート８０は、医薬組成物中に０．０５％ｗ／ｖの濃度で存在する。

【００８６】
一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組

成物は、クエン酸一水和物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物中のクエン酸一水和物の濃度は、１０ｍＭ～１００ｍＭの範囲である。一部の実施形態では、医薬組成物中のクエン酸一水和物の濃度は、１０ｍＭ～１００ｍＭ、１０ｍＭ～９０ｍＭ、１５ｍＭ～８５ｍＭ、２０ｍＭ～８０ｍＭ、２５ｍＭ～７５ｍＭ、３０ｍＭ～７０ｍＭ、３０ｍＭ～６０ｍＭ又は３０ｍＭ～５０ｍＭの範囲である。一部の実施形態では、医薬組成物中のクエン酸一水和物の濃度は、５０ｍＭである。

【００８７】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、４．５～５．５の範囲のｐＨを有する。一部の実施形態では、医薬組成物のｐＨは、４．０～６．０、４．２～５．８、４．３～５．７、４．４～５．６又は４．５～５．５の範囲である。一部の実施形態では、ｐＨは、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５．０、５．１、５．２、５．３、５．４又は５．５である。一部の実施形態では、ｐＨは、５．０である。

【００８８】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、溶液及び／又は当業者が適切と見なす任意の他の好適な液体製剤の形態であり得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、無菌で非パイロジェン性の皮下投与用液体として製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は、生理食塩水である。

【００８９】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、レカネマブなど、Ａβプロトフィブリルに結合する抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を含み、且、例えばクエン酸一水和物、アルギニン、アルギニン塩酸塩及びポリソルベート８０を更に含む液体投薬形態である。

【００９０】

一部の実施形態では、医薬組成物は、１００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片、例えばレカネマブなど、５０ｍＭクエン酸一水和物、１１０ｍＭアルギニン、２４０ｍＭアルギニン塩酸塩及び０．０５％（ｗ／ｖ）ポリソルベート８０を含み、５．０±０．４のｐＨを有する。

【００９１】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、レカネマブなど、Ａβプロトフィブリルに結合する抗Ａβプロトフィブリル抗体を含み、且つ例えばヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、アルギニン塩酸塩及びポリソルベート８０を更に含む液体投薬形態である。一部の実施形態では、医薬組成物は、１００ｍｇ／ｍＬ又は２００ｍｇ／ｍＬのレカネマブなど、Ａβプロトフィブリルに結合する抗Ａβプロトフィブリル抗体、２５ｍＭのヒスチジン及びヒスチジン塩酸塩、２００ｍＭアルギニン塩酸塩及び０．０５％（ｗ／ｖ）ポリソルベート８０を含み、５．０±０．４のｐＨを有する。一部の実施形態では、医薬組成物は、２００ｍｇ／ｍＬレカネマブ、２００ｍＭアルギニン、２５ｍＭヒスチジン及びヒスチジン塩酸塩、０．０５％（ｗ／ｖ）ポリソルベート８０を滅菌水溶液として含む。

【００９２】

一部の実施形態では、医薬組成物は、レカネマブなど、Ａβプロトフィブリルに結合する抗Ａβプロトフィブリル抗体を含み、且つ例えばヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、アルギニン塩酸塩及びポリソルベート８０を更に含む液体投薬形態である。一部の実施形態では、医薬組成物は、２００ｍｇ／ｍＬのレカネマブなど、Ａβプロトフィブリルに結合する抗Ａβプロトフィブリル抗体、５０ｍＭヒスチジン及びヒスチジン塩酸塩、１２５ｍＭアルギニン塩酸塩及び０．０２％（ｗ／ｖ）ポリソルベート８０を含み、５．０±０．４のｐＨを有する。

【００９３】

一部の実施形態では、医薬組成物は、レカネマブなど、Ａβプロトフィブリルに結合す

る抗Ａβプロトフィブリル抗体を含み、且つ例えばヒスチジン、ヒスチジン塩酸塩、アルギニン塩酸塩及びポリソルベート８０を更に含む液体投薬形態である。一部の実施形態では、医薬組成物は、２００ｍｇ／ｍＬのレカネマブなど、Ａβプロトフィブリルに結合する抗Ａβプロトフィブリル抗体、５０ｍＭクエン酸（及び／又はクエン酸一水和物）、１２５ｍＭアルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）及び０．０２％（ｗ／ｖ）ポリソルベート８０を含み、５．０±０．４のｐＨを有する。

【００９４】

例示的な皮下投与用製剤は、ＰＣＴ／ＩＢ２０２１／０００１５５号明細書（その内容が全体として参照により本明細書に援用される）にも開示されている。

【００９５】

本明細書で使用されるとき、用語「維持用量」は、所望の治療効果を維持するために対象に投与される投薬量を指す。一部の実施形態では、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じである。一部の実施形態では、維持用量は、皮下投与される。一部の実施形態では、維持用量は、１回又は複数回投与される。一部の実施形態では、維持用量は、毎週、２週間毎、４週間毎、６週間毎、８週間毎、１０週間毎、１２週間毎（３ヵ月毎又は４分の１年毎）、１６週間毎、２４週間毎（６ヵ月毎又は半年毎）、４８週間毎、毎月、２ヵ月毎、３ヵ月毎、４ヵ月毎、６ヵ月毎又は１２ヵ月毎に投与される。一部の実施形態では、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を含む。一部の実施形態では、維持用量は、３００ｍｇ～８００ｍｇ、３００ｍｇ～４００ｍｇ、４００ｍｇ～５００ｍｇ、４００ｍｇ～４５０ｍｇ、４５０ｍｇ～５００ｍｇ、５００ｍｇ～６００ｍｇ、５００ｍｇ～５５０ｍｇ、５５０ｍｇ～６００ｍｇ、６００ｍｇ～７００ｍｇ、６００ｍｇ～６５０ｍｇ、６５０ｍｇ～７００ｍｇ、７００ｍｇ～８００ｍｇ、７００ｍｇ～７５０ｍｇ又は７５０ｍｇ～８００ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ又は３９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、４００ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４３０ｍｇ、４４０ｍｇ、４５０ｍｇ、４６０ｍｇ、４７０ｍｇ、４８０ｍｇ又は４９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、５００ｍｇ、５１０ｍｇ、５２０ｍｇ、５３０ｍｇ、５４０ｍｇ、５５０ｍｇ、５６０ｍｇ、５７０ｍｇ、５８０ｍｇ又は５９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、６００ｍｇ、６１０ｍｇ、６２０ｍｇ、６３０ｍｇ、６４０ｍｇ、６５０ｍｇ、６６０ｍｇ、６７０ｍｇ、６８０ｍｇ又は６９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、７００ｍｇ、７１０ｍｇ、７２０ｍｇ、７３０ｍｇ、７４０ｍｇ、７５０ｍｇ、７６０ｍｇ、７７０ｍｇ、７８０ｍｇ又は７９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、８００ｍｇ～１６００ｍｇ、８００ｍｇ～１０００ｍｇ、８００ｍｇ～９００ｍｇ、９００ｍｇ～１０００ｍｇ、１０００ｍｇ～１２００ｍｇ、１０００ｍｇ～１１００ｍｇ、１１００ｍｇ～１２００ｍｇ、１２００ｍｇ～１４００ｍｇ、１２００ｍｇ～１３００ｍｇ、１３００ｍｇ～１４００ｍｇ、１４００ｍｇ～１６００ｍｇ、１４００ｍｇ～１５００ｍｇ又は１５００ｍｇ～１６０００ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、８００ｍｇ、８２０ｍｇ、８４０ｍｇ、８６０ｍｇ、８８０ｍｇ、９００ｍｇ、９２０ｍｇ、９４０ｍｇ、９６０ｍｇ又は９８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１０００ｍｇ、１０２０ｍｇ、１０４０ｍｇ、１０６０ｍｇ、１０８０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１２０ｍｇ、１１４０ｍｇ、１１６０ｍｇ又は１１８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１２００ｍｇ、１２２０ｍｇ、１２４０ｍｇ、１２６０ｍｇ、１２８０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３２０ｍｇ、１３４０ｍｇ、１３６０ｍｇ又は１３８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１４００ｍｇ、１４２０ｍｇ、１４４０ｍｇ、１４６０ｍｇ、１４８０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５２０ｍｇ、１５４０ｍｇ、１５６０ｍｇ又は１５８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、単回投与で提供され、例えば１４４０ｍｇの単回皮下注射として投与されるか、又は２回以上の投与において７２０ｍｇの投与を２回で合計１４４０ｍｇ、３６０ｍｇの投与を４回で合計１４４０ｍｇが提供される。一部の実施形態では、維持用量は、

３６００ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、４４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、５８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、７２０ｍｇである。一部の実施形態では、７２０ｍｇの維持用量は単回投与で提供されるか、又は２回の３６０ｍｇの投与で提供される。一部の実施形態では、維持用量は、１４４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、単回投与で提供され、例えば７２０又は１４４０ｍｇの単回皮下注射として投与されるか、又は２回以上の投与において、例えば２回の並行して行われる３６０ｍｇの投与で合計７２０ｍｇ、又は２回の７２０ｍｇの投与で合計１４４０ｍｇ、又は４回の３６０ｍｇの投与で合計１４４０ｍｇが提供される。一部の実施形態では、維持用量は、１２０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、２４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、３６０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、４４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、４８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、５４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、４４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、５８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、６００ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、７２０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、８４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、９００ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、９６０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１０８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１２００ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１２６０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１３２０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１４４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、隔週の１４４０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる、例えば２回の逐次的な７２０ｍｇの皮下製剤の投与で合計１４４０ｍｇ又は４回の逐次的な３６０ｍｇの投与で合計１４４０ｍｇを含む１４４０ｍｇの単回隔週投与で提供される。

【００９６】

一部の実施形態では、維持用量は、１回又は複数回投与される。一部の実施形態では、維持用量は、治療経過初期中よりも低い用量で投与され、且つ／又は治療経過初期中よりも少ない頻度で投与される。

【００９７】

一部の実施形態では、治療用量は、皮下注射として投与される。一部の実施形態では、治療用量は、毎週の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、治療用量は、隔週の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、治療用量は、毎月の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、治療用量は、４分の１年毎の皮下注射として投与される。

【００９８】

一部の実施形態では、維持用量は、皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、毎週の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、隔週の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、毎月の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、４分の１年毎の皮下注射として投与される。

【００９９】

一部の実施形態では、維持用量の頻度は毎週である。一部の実施形態では、維持用量は、２週間毎（隔週）である。一部の実施形態では、維持用量は、４週間毎（毎月）である

。一部の実施形態では、皮下維持用量は、６週間毎に投与される。一部の実施形態では、皮下維持用量は、８週間（２ヵ月）毎に投与される。一部の実施形態では、維持用量は、３ヵ月毎（１２週間毎又は４分の１年毎）である。一部の実施形態では、維持用量は、６ヵ月毎（２４週間毎又は半年毎）である。一部の実施形態では、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じである。一部の実施形態では、維持用量は、維持用量を投与する前の用量と同じ用量の大きさである。一部の実施形態では、維持用量の大きさは、維持用量を投与する前の用量よりも低い用量である。一部の実施形態では、維持用量は、維持用量を投与する前の用量と同じ用量頻度である。一部の実施形態では、維持用量は、維持用量を投与する前の用量よりも低い用量頻度である。

【０１００】

一部の実施形態では、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の皮下製剤の毎週の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む毎月の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む４分の１年毎の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む毎月の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む４分の１年毎の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、皮下維持用量は、毎週投与される。一部の実施形態では、皮下維持用量は、２週間毎に投与される。一部の実施形態では、皮下維持用量は、４週間毎に（毎月）投与される。一部の実施形態では、皮下維持用量は、６週間毎に投与される。一部の実施形態では、皮下維持用量は、８週間（２ヵ月）毎に投与される。一部の実施形態では、皮下維持用量は、３ヵ月毎（１２週間毎又は４分の１年毎）に投与される。一部の皮下の実施形態では、維持用量は、毎週、２週間毎、４週間毎、６週間毎、８週間毎、１０週間毎、１２週間毎、１６週間毎、２４週間毎、４８週間毎、毎月、２ヵ月毎、３ヵ月毎、４ヵ月毎、６ヵ月毎又は１２ヵ月毎に投与される。一部の実施形態では、皮下維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を３００ｍｇ～８００ｍｇ、３００ｍｇ～４００ｍｇ、４００ｍｇ～５００ｍｇ、４００ｍｇ～４５０ｍｇ、４５０ｍｇ～５００ｍｇ、５００ｍｇ～６００ｍｇ、５００ｍｇ～５５０ｍｇ、５５０ｍｇ～６００ｍｇ、６００ｍｇ～７００ｍｇ、６００ｍｇ～６５０ｍｇ、６５０ｍｇ～７００ｍｇ、７００ｍｇ～８００ｍｇ、７００ｍｇ～７５０ｍｇ又は７５０ｍｇ～８００ｍｇの用量で含む。一部の実施形態では、維持用量は、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ又は３９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、４００ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４３０ｍｇ、４４０ｍｇ、４５０ｍｇ、４６０ｍｇ、４７０ｍｇ、４８０ｍｇ又は４９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、５００ｍｇ、５１０ｍｇ、５２０ｍｇ、５３０ｍｇ、５４０ｍｇ、５５０ｍｇ、５６０ｍｇ、５７０ｍｇ、５８０ｍｇ又は５９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、６００ｍｇ、６１０ｍｇ、６２０ｍｇ、６３０ｍｇ、６４０ｍｇ、６５０ｍｇ、６６０ｍｇ、６７０ｍｇ、６８０ｍｇ又は６９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、

７００ｍｇ、７１０ｍｇ、７２０ｍｇ、７３０ｍｇ、７４０ｍｇ、７５０ｍｇ、７６０ｍｇ、７７０ｍｇ、７８０ｍｇ又は７９０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、８００ｍｇ～１６００ｍｇ、８００ｍｇ～１０００ｍｇ、８００ｍｇ～９００ｍｇ、９００ｍｇ～１０００ｍｇ、１０００ｍｇ～１２００ｍｇ、１０００ｍｇ～１１００ｍｇ、１１００ｍｇ～１２００ｍｇ、１２００ｍｇ～１４００ｍｇ、１２００ｍｇ～１３００ｍｇ、１３００ｍｇ～１４００ｍｇ、１４００ｍｇ～１６００ｍｇ、１４００ｍｇ～１５００ｍｇ又は１５００ｍｇ～１６０００ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、８００ｍｇ、８２０ｍｇ、８４０ｍｇ、８６０ｍｇ、８８０ｍｇ、９００ｍｇ、９２０ｍｇ、９４０ｍｇ、９６０ｍｇ又は９８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１０００ｍｇ、１０２０ｍｇ、１０４０ｍｇ、１０６０ｍｇ、１０８０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１２０ｍｇ、１１４０ｍｇ、１１６０ｍｇ又は１１８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１２００ｍｇ、１２２０ｍｇ、１２４０ｍｇ、１２６０ｍｇ、１２８０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３２０ｍｇ、１３４０ｍｇ、１３６０ｍｇ又は１３８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１４００ｍｇ、１４２０ｍｇ、１４４０ｍｇ、１４６０ｍｇ、１４８０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５２０ｍｇ、１５４０ｍｇ、１５６０ｍｇ又は１５８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、単回投与で提供され、例えば７２０又は１４４０ｍｇの単回皮下注射として投与されるか、又は２回以上の投与において、例えば２回の並行して行われる３６０ｍｇの投与で合計７２０ｍｇ、又は２回の７２０ｍｇの投与で合計１４４０ｍｇ、又は４回の３６０ｍｇの投与で合計１４４０ｍｇが投与される。一部の実施形態では、維持用量は、４４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、５８０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、７２０ｍｇの単回投与又は２回の３６０ｍｇの投与として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、１４４０ｍｇである。一部の実施形態では、維持用量は、毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、毎週の３６０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、隔週の１４４０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる、例えば逐次的な７２０ｍｇの皮下製剤の投与で合計１４４０ｍｇを含む１４４０ｍｇの単回隔週投与で提供される。

【０１０１】

一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を皮下投与した後、静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、例えば、患者がアミロイド陰性になるまで又は例えばある期間、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたってレカネマブを毎週皮下投与すること、例えば２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射を含む。一部の実施形態では、治療は、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、次に維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、毎週１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、隔週１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、毎月１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、６週間毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月

間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、８週間毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、４分の１年毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じ量及び／又は頻度で投与される。一部の実施形態では、対象の維持用量は、治療期間中の用量の５０％である。

【０１０２】

一部の実施形態では、維持用量は、例えば、上記に開示されるとおりの静脈内治療期間後に静脈内投与される。一部の実施形態では、静脈内維持用量、例えば１０ｍｇ／ｋｇレカネマブの用量投与は、毎週、２週間、毎月、２ヵ月毎又は３ヵ月毎（４分の１年毎）に投与される。一部の実施形態では、静脈内維持用量は、２週間毎に投与される。一部の実施形態では、静脈内維持用量は、４週間毎に投与される。一部の実施形態では、静脈内維持用量は、６週間毎に投与される。一部の実施形態では、静脈内維持用量は、８週間（２ヵ月）毎に投与される。一部の実施形態では、静脈内維持用量は、３ヵ月毎（４分の１年毎）に投与される。一部の実施形態では、静脈内維持用量は、２４週間毎（６ヵ月毎又は半年毎）に投与される。一部の実施形態では、静脈内維持用量は、２．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、維持用量は、１０ｍｇ／ｋｇレカネマブの隔週の静脈内用量として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、４週間毎に（毎月）１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、６週間毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、８週間（２ヵ月）毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、１２週間毎（３ヵ月毎又は４分の１年毎）に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２４週間毎（６ヵ月毎又は半年毎）に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、隔週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎月の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、６週間毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、８週間毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、４分の１年毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。

【０１０３】

一部の実施形態では、患者は、静脈内維持用量、例えば上記に開示されるとおりの１０ｍｇ／ｋｇレカネマブの用量設定で開始した後、皮下維持用量、例えば２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐

次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射に切り替える。一部の実施形態では、患者は、皮下維持用量、例えば２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射で開始した後、静脈内維持用量、例えば上記に開示されるとおりの１０ｍｇ／ｋｇレカネマブの用量設定に切り替える。

【０１０４】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、皮下（ＳＣ）投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１．１ｍＬの容積を有する注射で投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１．４ｍＬの容積を有する注射で投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１．４５ｍＬの容積を有する注射で投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１．８ｍＬの容積を有する注射で投与される。

【０１０５】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１日１回投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１日２回投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１回又は複数回投与される；例えば、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、７２０ｍｇの単回投与として投与されるか、又は７２０ｍｇの投与を２回で合計１４４０ｍｇとして投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１回又は複数回投与される；例えば、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、７２０ｍｇの単回投与として投与されるか、又は３６０ｍｇの投与を２回で合計７２０ｍｇとして投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、毎週投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、週２回投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、週３回投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、２週間毎に投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、毎月投与される。一部の実施形態では、用量の大きさ及び／又は用量頻度は、所望の治療効果が実現した後に低減され得る。低減される頻度は、２週間毎又は４週間毎、６週間毎、８週間毎、１０週間毎、１２週間毎、１６週間毎、毎月、２ヵ月毎、３ヵ月毎、４ヵ月毎、６ヵ月毎又は１２ヵ月毎であり得る。一部の実施形態では、用量の大きさ又は用量頻度の低減が関係した所望の治療効果は、十分な又は所定のレベルを実現する脳アミロイドの低減、アミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒの低減、血漿Ａβ４２／４０比の増加、血漿ｐ－タウ１８１の低減及び脳アミロイドの低減と相関関係のある他のバイオマーカーの変化から選択される１つ以上であり得る。一部の実施形態では、用量の大きさ又は用量頻度の低減後に所望の治療効果が維持されるとき、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与は中断される。一部の実施形態では、脳アミロイドの低減、アミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒの低減、血漿Ａβ４２／４０比の増加、血漿ｐ－タウ１８１の低減及び脳アミロイドの低減と相関関係のある他のバイオマーカーの変化から選択される１つ以上によって評価し得る所望の治療効果が対象で実現しないか又は十分な若しく

は所定のレベルでないと予想される場合、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の投与は中断される。

【０１０６】

一部の実施形態では、治療は、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって皮下投与することを含む。一部の実施形態では、治療は、レカネマブを週２回、例えば１用量当たり７２０ｍｇにおいて例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって皮下投与することを含む。一部の実施形態では、１つ以上のバイオマーカー又は他の治療アウトカム尺度の所望の改善が実現するまで、例えば治療前、例えば１８ヵ月間の治療の前に対象から採取された試料の比と比べて試料（例えば、血漿試料）にＡβ４２／４０比の増加が観察されるときまで、治療は継続される。一部の実施形態では、対象は、初期ＡＤと診断されている。一部の実施形態では、対象は、アルツハイマー病による軽度認知障害－可能性が中等度を有すると診断されており、且つ／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。

【０１０７】

一部の実施形態では、本治療方法は、対象から入手された第１の血液試料中のアミロイドβ１－４２（Ａβ４２）の濃度及びアミロイドβ１－４０（Ａβ４０）の濃度を測定することにより、Ａβ４０に対するＡβ４２の第１の比（Ａβ４２／４０比）を決定することを含む。一部の実施形態では、次に対象に治療有効用量の抗アミロイドβ（Ａβ）プロトフィブリル抗体が投与される。一部の実施形態では、第１の試料の後に第２の血液試料が入手され、第２のＡβ４２／４０比が決定される。一部の実施形態では、第２の血液試料は、治療が中止された後又は低減された後に対象から入手される。一部の実施形態では、Ａβ４２／４０比の変化を用いて第２の治療有効用量が決定される。一部の実施形態では、第１の比と比べて上昇した第２の比を有する対象には、その対象に対する第１の用量と同じか又はそれより低量の抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を含む第２の治療有効用量が投与される。一部の実施形態では、第１の比と比べて低い第２の比を有する対象には、第１の用量よりも高量の抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を含む第２の治療有効用量が投与される。一部の実施形態では、第１の比と比べて低い第２の比を有する対象には、別のＡＤ治療が投与される。第１の治療有効用量が複数回（例えば、６～１８ヵ月間にわたって隔週又は毎月）投与された後、第２のＡβ４２／４０比の測定後に第２の治療有効用量又は用量投与レジメンに変更され得る。一部の実施形態では、第１の治療有効用量が少なくとも１８ヵ月間にわたって投与された後、維持用量に切り替えられ得る。一部の実施形態では、患者がアミロイド陰性になるまで第１の治療有効用量が投与された後、維持用量に切り替えられ得る。一部の実施形態では、患者がアミロイド陰性（例えば、アミロイド又はタウ陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）、脳脊髄液Ａβ１－４２レベル及び／又はＡβ１－４２／１－４０比、脳脊髄液総タウレベル、脳脊髄液ニューログラニンレベル、脳脊髄液神経フィラメント軽鎖ペプチド（ＮｆＬ）レベル及び血清中又は血漿中で測定したときの血液バイオマーカー（例えば、Ａβ１－４２レベル、２つの形態のアミロイド－βペプチドの比（Ａβ１－４２／１－４０比）、血漿総タウ（Ｔ－タウ）の血漿レベル、リン酸化タウ（Ｐ－タウ）アイソフォームのレベル（１８１（Ｐ－タウ１８１）、２１７（Ｐ－タウ２１７）及び２３１（Ｐ－タウ２３１）でリン酸化したタウを含む）、グリア線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）及び／又は神経フィラメント軽鎖（ＮｆＬ）で測定したとき）になるまで第１の治療有効用量が投与された後、維持用量に切り替えられ得る。一部の実施形態では、患者が例えば０．０９２～０．０９４であるか若しくはそれを上回る（例えば、０．０９２であるか若しくはそれを上回る）Ａβ４２／４０比によって測定されるとおりのアミロイド陰性になるまで又は１．１７であるか若しくはそれを下回るフロルベタピルアミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒ陰性になるまで第１の治療有効用量が投与された後、維持用量に切り替えられ得る。一部の実施形態では、患者が例えば０．０９２を上回るＡβ４２／４０比によって測定されるとおりのアミロイド陰性になるまで又は１．１７であるか若しくはそれを下回るフロルベタピルアミ

ロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒ陰性になるまで第１の治療有効用量が投与された後、維持用量に切り替えられ得る。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、維持用量に切り替えることを含む。

【０１０８】

一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、静脈内維持用量（例えば、１０ｍｇ／ｋｇにおいて例えば隔週又は４、６、８、１０若しくは１２週間毎）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、隔週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、レカネマブを１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、毎月の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、６週間毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、レカネマブを１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、８週間毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、２ヵ月毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、レカネマブを１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、４分の１年毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。

【０１０９】

一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで７２０ｍｇで皮下投与した後、皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇにおいて例えば毎週、隔週又は４、６、８、１０若しくは１２週間毎）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、維持用量は、毎週３６０ｍｇである。

【０１１０】

一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の皮下維持用量（例えば、３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡ

βプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、隔週の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎月の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、レカネマブを１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、６週間毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、８週間毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、２ヵ月毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、４分の１年毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。

【０１１１】

一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えばある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、毎週の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えばある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、隔週の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えばある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、毎週の皮下維持用量（例えば、３６０ｍｇの単回用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えばある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、毎月の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロト

フィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えばある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、６週間毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えばある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、８週間毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えばある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、２ヵ月毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態では、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を毎週、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えばある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、４分の１年毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。

【０１１２】

一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与することを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を静脈内投与した後、維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、対象は、維持用量に至るまでの初期の用量調節段階なしに維持用量に切り替えられる。一部の実施形態では、対象は、維持用量に至るまで少なくとも１段階の用量調節を経て維持用量に切り替えられ、例えば、対象の投薬量又は投与頻度は、最終的な維持用量投与レジメンが実現するまで多段階で低減され得る（例えば、毎週７２０ｍｇの皮下治療用量投与レジメンから毎週３６０ｍｇ又は隔週７２０ｍｇの維持用量投与レジメンへの、毎週５４０ｍｇ又は１０日毎に７２０ｍｇなど、中間的な量又は期間での中間的用量設定を経る段階的低減）。一部の実施形態では、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じである。一部の実施形態では、対象の維持用量は、治療期間中の用量の５０％である。

【０１１３】

一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、隔週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわた

って又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎月の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、４分の１年毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。

【０１１４】

一部の実施形態では、維持用量は、（例えば、皮下注射として）皮下投与される。他の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を皮下投与した後、静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を静脈内投与した後、皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたり、例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の３６０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、隔週の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎月の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態では、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を隔週で、例えば少なくとも１８ヵ月間にわたって又は例えば患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、４分の１年毎の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。

【０１１５】

一部の実施形態では、患者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を１０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与することを含む治療を開始し、次に、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を、例えば７２０ｍｇの用量で皮下投与することを含む治療に切り替えることになる。一部の実施形態では、患者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を１０ｍｇ／ｋｇ、隔週で静脈内投与することを含む治療を開始し、次に、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量において例えば少なくとも１８ヵ月の総治療期間にわたって又は患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与することを含む治療に切り替えることになる。一部の実施形態では、患者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を１０ｍｇ／ｋｇ、隔週で静脈内投与することを含む治

療を開始し、次に、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量で皮下投与した後、毎週の３６０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む治療に切り替えることになる。一部の実施形態では、患者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片を１０ｍｇ／ｋｇ、隔週で静脈内投与することを含む治療を開始し、次に、レカネマブを毎週、例えば７２０ｍｇの用量で皮下投与した後、毎月の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む治療に切り替えることになる。

【０１１６】

一部の実施形態では、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片（例えば、レカネマブ）の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片の皮下製剤の毎週の皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む毎月の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む４分の１年毎の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む毎月の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態では、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば逐次的な注射を含む４分の１年毎の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。

【０１１７】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、３００ｍｇ～８００ｍｇ又は４００～１５００ｍｇの範囲の用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、３００ｍｇ～４００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、４００ｍｇ～５００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、４００ｍｇ～４５０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、４５０ｍｇ～５００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５００ｍｇ～６００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５００ｍｇ～５５０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５５０ｍｇ～６００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、６００ｍｇ～７００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、６００ｍｇ～６５０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、６５０ｍｇ～７００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブ

リルへの結合能を有するその抗原結合断片は、７００ｍｇ～８００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、７００ｍｇ～７５０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、７５０ｍｇ～８００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ又は３９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、４００ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４３０ｍｇ、４４０ｍｇ、４５０ｍｇ、４６０ｍｇ、４７０ｍｇ、４８０ｍｇ又は４９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５００ｍｇ、５１０ｍｇ、５２０ｍｇ、５３０ｍｇ、５４０ｍｇ、５５０ｍｇ、５６０ｍｇ、５７０ｍｇ、５８０ｍｇ又は５９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、６００ｍｇ、６１０ｍｇ、６２０ｍｇ、６３０ｍｇ、６４０ｍｇ、６５０ｍｇ、６６０ｍｇ、６７０ｍｇ、６８０ｍｇ又は６９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、７００ｍｇ、７１０ｍｇ、７２０ｍｇ、７３０ｍｇ、７４０ｍｇ、７５０ｍｇ、７６０ｍｇ、７７０ｍｇ、７８０ｍｇ又は７９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、４４０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、５８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、７２０ｍｇの用量で皮下投与される。

【０１１８】

一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、８００ｍｇ～１６００ｍｇの範囲の用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、８００ｍｇ～１０００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、８００ｍｇ～９００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、９００ｍｇ～１０００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１０００ｍｇ～１２００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１０００ｍｇ～１１００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１１００ｍｇ～１２００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１２００ｍｇ～１４００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１２００ｍｇ～１３００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１３００ｍｇ～１４００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１４００ｍｇ～１６００ｍｇの用

量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１４００ｍｇ～１５００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１５００ｍｇ～１６００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、８００ｍｇ、８２０ｍｇ、８４０ｍｇ、８６０ｍｇ、８８０ｍｇ、９００ｍｇ、９２０ｍｇ、９４０ｍｇ、９６０ｍｇ又は９６０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１０００ｍｇ、１０２０ｍｇ、１０４０ｍｇ、１０６０ｍｇ、１０８０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１２０ｍｇ、１１４０ｍｇ、１１６０ｍｇ又は１１８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１２００ｍｇ、１２２０ｍｇ、１２４０ｍｇ、１２６０ｍｇ、１２８０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３２０ｍｇ、１３４０ｍｇ、１３６０ｍｇ又は１３８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１４００ｍｇ、１４００ｍｇ、１４４０ｍｇ、１４６０ｍｇ、１４８０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５２０ｍｇ、１５４０ｍｇ、１５６０ｍｇ又は１５８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、８８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１１６０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態では、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はヒトＡβプロトフィブリルへの結合能を有するその抗原結合断片は、１４４０ｍｇの用量で皮下投与される。

【０１１９】

本明細書で考察される方法で使用し得る更なる例示的な皮下用量、投与頻度、維持用量及び皮下投与用製剤については、国際出願ＰＣＴ／ＵＳ２０２２／０４１９２６号明細書（この内容は、参照により全体が本明細書に援用される）に記載されている。

【０１２０】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法で使用される抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片は、自己注射器によって送達される。一部の実施形態では、自己注射器は、抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を皮下送達する。一部の実施形態では、自己注射器は、１．１ｍＬの注入量を送達する。一部の実施形態では、自己注射器は、１．４ｍＬの注入量を送達する。一部の実施形態では、自己注射器は、１．８ｍＬの注入量を送達する。一部の実施形態では、自己注射器は、約４００～８００ｍｇ、例えば３６０ｍｇの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその抗原結合断片を皮下送達する。

【実施例】

【０１２１】

本開示は、以下の例によって更に例示されるが、これらの例は、限定するものと解釈されてはならない。本願全体を通して引用される全ての参考文献、特許及び公開特許出願の内容並びに図は、あらゆる目的から全体として参照により本明細書に援用される。

【０１２２】

実施例１：レカネマブをＥ２８１４と併せて投与することによるアルツハイマー病の治療

１．１　二重盲検期間における用量選択

１．１．１　Ｅ２８１４

１５００ｍｇの抗タウ抗体Ｅ２８１４又はその抗原結合断片を４週間毎に静脈内（ＩＶ）投与する。将来の治験実施計画書の改訂では、高用量の安全性、ＰＫ及びＴＥデータに基づき、これより高用量（３０００ｍｇ又は４５００ｍｇ）の研究が検討され得る。

【０１２３】

１．１．２　レカネマブ
　レカネマブ治療は、１０ｍｇ／ｋｇ用量で静脈内注入によってＱ２Ｗ投与することになる。
【０１２４】
１．２　薬物特異的研究デザイン
　これは、単独で又はレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４が安全性、忍容性、バイオマーカー、認知機能及び臨床的有効性に及ぼす治療効果を評価するプラセボ対照二重盲検第ＩＩ／ＩＩＩ相研究である。
【０１２５】
　組入れ基準には、以下が含まれる：
　・１８～８０歳の者；
　・アルツハイマー病の原因突然変異を有することが分かっている者；
　・認知症状発症の予想年齢又は実年齢が－１０歳～＋１０歳の範囲内である；
　・認知機能が正常であるか又は軽度認知障害若しくは軽度認知症を患っており、臨床的認知症尺度（ＣＤＲ）が０以上１以下である；
　・治験で認められている言語が流暢であり、発病前の知的機能が適切であるというエビデンスがある；
　・磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、腰椎穿刺（ＬＰ）、陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）を受けて、研究関連の検査及び評価を全て完了することが可能である。
　・妊娠の可能性がある女性について、パートナーが不妊手術を受けていない場合、参加者は有効な避妊手段（ホルモン避妊、子宮内避妊器具、禁欲、殺精子薬によるバリア法）を用いることに同意しなければならない；
　・認知及び機能判定のあらゆる側面を実施するのに十分な視覚及び聴覚能力；
　・治験責任医師の判断で、対象の認知及び機能能力に関して正確な情報を提供することが可能な、尺度評価の完成に情報提供者の入力が必要となる研究来院時に情報を提供することに同意する研究パートナーがいる。
【０１２６】
　除外基準には、以下が含まれる：
　・現在又は研究の経過中に認知又は参加者が研究を完了する能力に影響を及ぼし得る重大な神経疾患（ＡＤ以外）又は精神疾患；
　・自殺リスクが高い、例えば過去１２ヵ月以内の重大な自殺念慮又は自殺企図　－　現在安定している軽症うつ病又は現在使用中の抗うつ薬物療法は除外しない；
　・他の何らかの重大な異常を指し示す脳ＭＲＩスキャンの既往歴又は現病；
　・現在又は過去１年以内の物質又はアルコール使用障害；
　・ペースメーカー、動脈瘤クリップ、人工心臓弁、耳内インプラント又はＭＲＩスキャンの妨げとなり得る眼内、皮内若しくは体内の金属製の異物がある；
　・臨床的に重大な心血管疾患、肝／腎障害、感染症又は免疫障害又は代謝／内分泌障害の既往歴又は現病；
　・低用量（３２５ｍｇ以下）アスピリン以外の抗凝固薬を服用中である；
　・過去６ヵ月以内にβアミロイドペプチドを標的とするモノクローナル抗体への曝露歴がある；
　・過去５年以内の癌既往歴、但し、過去２年間に重大な進行のない基底細胞癌、非扁平上皮皮膚癌、前立腺癌又は上皮内癌を除く；
　・尿若しくは血清妊娠検査陽性又は試験の経過中に妊娠する予定若しくは希望がある；
　・ＭＲＩスキャンの際に取り外すことのできない金属製インプラント、抗凝固の必要性及び妊娠を含め、研究関連の検査全てを完了することができない対象。
【０１２７】
　約１６８例の参加者は、２コホートの各々に８４例ずつの参加者とするＥ２８１４盲検研究薬アームに登録することになる。発症からの推定年数（ＥＹＯ）が－１０年～＋１０年以内の全１６８例の参加者を、そのベースライン（０週目）ＣＤＲスコアに基づき以下

のとおり２コホートに割り付けることになる。
【０１２８】
症候性集団（コホート１）：最小８４例のＣＤＲ＝０．５～１（軽度認知障害の症候あり）の参加者
【０１２９】
無症候性集団（コホート２）：最小８４例のＣＤＲ＝０（認知機能正常）の参加者
【０１３０】
無作為化の時点で、以下の因子を含む最小化アルゴリズムにより、参加者を実薬Ｅ２８１４対プラセボ１：１で無作為化することになる（図１）：
１．臨床的認知症尺度－項目合計（ＣＤＲ－ＳＢ；０点、０．５～１点、１．５～３点、３点超）
２．発症からの推定年数（ＥＹＯ）（－１０～－５年、－４～－１年、０～４年、５～１０年）
３．遺伝子型（ＡＰＰ、ＰＳＥＮ１、ＰＳＥＮ２）
４．教育年数（１２年未満、１２年、１３～１６年、１６年超）
５．年齢（１８～４０歳、４１～５５歳、５６～８０歳）
６．ＡＰＯＥ４アレルの有無（ＡＰＯＥ４陽性、ＡＰＯＥ４陰性）
７．地域（米国／オーストラリア／カナダ、ヨーロッパ、その他の地域）
８．研究施設、及び
９．性別（男性、女性）。
【０１３１】
以下の２つの目標を達成するため、最小化無作為化アルゴリズムを用いることになる：１）臨床的及び認知的進行に影響を及ぼす予後因子又は影響を及ぼし得る非予後因子の均衡をとる（これらの因子には、ベースラインＣＤＲ－ＳＢ、ＥＹＯ、無作為化時の年齢、教育年数及び地域が含まれる）、及び２）有害事象に影響を及ぼし得る又は薬物効果に干渉し得る因子の均衡をとる（これらの因子には、遺伝子型、ＡＰＯＥ４アレル及び性別が含まれる）。
【０１３２】
Ｅ２８１４又はプラセボは、Ｅ２８１４盲検研究薬アームの一部としての非盲検レカネマブと並行して投与することになる。Ｅ２８１４又はプラセボは４週間毎に（Ｑ４Ｗ）１５００ｍｇの用量で静脈内投与し、レカネマブは２週間毎に（Ｑ２Ｗ）１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与することになり、各コホートは、図２に指定するとおり、各々の治療を異なる時点で開始する。参加者は、同時に登録した参加者全てが最低４年間の治療を受けるまで（２１０週間）又は離脱するまで（共通の打ち切り）、治療を受け続けることになる。各コホートは、以下のとおりの並行投与について、Ｅ２８１４又はプラセボ及びレカネマブの治療を開始することになる。
【０１３３】
症候性集団（コホート１）
０週目、参加者は非盲検レカネマブ１０ｍｇ／ｋｇの静脈内投与を全治療期間にわたって２週間毎に（Ｑ２Ｗ）受けることになる。
【０１３４】
２４週目、１５００ｍｇ　Ｅ２８１４又はプラセボのＱ４Ｗ静脈内投与をその残りの治療期間盲検方式で受けるように参加者を１：１比で無作為化することになる。
【０１３５】
無症候性集団（コホート２）
０週目、１５００ｍｇ　Ｅ２８１４又はプラセボのＱ４Ｗ静脈内投与を全治療期間にわたって盲検方式で受けるように参加者を１：１比で無作為化することになる。
【０１３６】
５２週目、全ての参加者がその残りの治療期間にわたる非盲検レカネマブ１０ｍｇ／ｋｇのＱ２Ｗ静脈内投与を開始することになる。

【０１３７】
各薬物の投与をこのようにずらすことにより、レカネマブ及びＥ２８１４単独の効果について、これらの薬物を合わせた評価の前に評価することが可能になる。
【０１３８】
１．３　バイオマーカーの理論的根拠　目的及び評価項目
ＤＩＡＤにおける個別的な段階を経るタウ病態生理の進展に基づいて、症候性集団（コホート１）の主要研究評価項目はタウＰＥＴであり、無症候性集団（コホート２）の鍵となる副次的研究評価項目は脳脊髄液（ＣＳＦ）リン酸化タウ（ｐタウ２１７）／総タウ比（ｐ－タウ２１７／総タウ比）である。
【０１３９】
３、１０及び３０ｍｇ／ｋｇの単回Ｅ２８１４注入後に遊離型ＭＴＢＲタウの用量依存的減少があったことから、Ｅ２８１４がＣＳＦ中のＭＴＢＲタウレベルを低下させることが可能であると実証された。Ｅ２８１４－結合型及び遊離型ＭＴＢＲタウを用いてターゲットエンゲージメント（ＴＥ）を総ＭＴＢＲタウ（遊離型＋結合型）に対する結合型ＭＴＢＲタウの割合（％）として推定した。これらの予備的データは、約２６％、４５％及び６０％（それぞれ３、１０及び３０ｍｇ／ｋｇ）のＴＥの用量依存的増加があり、最長２９日目までＴＥが持続することを示唆している。
【０１４０】
１．４　主要研究目的及び評価項目
主要研究評価項目は、タウＰＥＴによって測定されたときのタウの広がりの２４週目から１０４週目（中間分析）及び２０８週目（最終分析）までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを症候性集団（コホート１）で決定することである。
【０１４１】
１．５　副次的研究評価項目
１．５．１　鍵となる副次的評価項目
鍵となる副次的評価項目は、以下のとおりである。
【０１４２】
症候性集団（コホート１）：臨床的認知症尺度項目合計（ＣＤＲ－ＳＢ）の２４週目から２０８週目までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを決定すること
【０１４３】
無症候性集団（コホート２）：脳脊髄液（ＣＳＦ）リン酸化タウ（ｐ－タウ２１７）／総タウの０週目から１０４週目（中間分析）及び２０８週目（最終分析）までの変化の点で、それぞれ単独で投与したとき及び次にレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを決定すること
【０１４４】
１．５．２　追加の副次的評価項目
個別の又は組み合わせた集団コホートの追加の副次的評価項目は、以下のとおりである。
【０１４５】
症候性集団（コホート１）：１）認知機能複合スコアの２４週目から１０４週目及び２０８週目までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを決定すること、２）０週目から２４週目までのアミロイドＰＥＴに関する変化の点で、単独で投与したときのレカネマブの効果を判定すること、３）０週目～２０８週目のＣＤＲ－ＳＢに関する変化の点で、単独で又はプラセボと共に投与したときのレカネマブが外部対照よりも優れているかどうかを決定すること、４）単独で２４週間にわたって投与したときのレカネマブについて、免疫原性（抗レカネマブ抗体の産生）の判定を含め、安全性及び忍容性を判定すること、及び５）ＣＳＦ神経フィラメント軽鎖（ＮＦＬ）の２４週目から１０４週目及び２０８週目までの変化の点で、

それぞれレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを決定すること。

【０１４６】

無症候性集団（コホート２）：１）ＣＳＦ　ｐ－タウ２１７／総タウの０週目から５２週目までの変化の点で、それぞれ単独で投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを評価すること、２）ＣＳＦ　ｐ－タウ２１７）／総タウの５２週目から１０４週目（中間分析）及び２０８週目（最終分析）までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを決定すること、３）単独で５２週間にわたって投与したときのＥ２８１４について、免疫原性（抗Ｅ２８１４抗体の産生）の判定を含め、安全性及び忍容性を判定すること、４）ＣＳＦ神経フィラメント軽鎖（ＮＦＬ）の５２週目から１０４週目及び２０８週目までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを決定すること。

【０１４７】

１．６　探索的評価項目

以下は、本研究のＥ２８１４アームにおけるそれぞれの集団コホートについての探索的評価項目である。

【０１４８】

症候性集団（コホート１）：

〇ＣＳＦ　ｐ－タウ２１７／総タウの低減における２４週目から１０４週目及び２０８週目までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのプラセボと比較したＥ２８１４の効果を評価すること

〇タウＰＥＴ、ＣＳＦ及び血液バイオマーカー（アミロイドβ［Ａβ］４２、Ａβ４０、ｐ－タウ、総タウ、ＮＦＬ）の０週目から２４週目までの変化の点で、単独で投与したときのレカネマブの効果を評価すること

【０１４９】

無症候性集団（コホート２）：

〇ＣＳＦ　ｐ－タウ２１７／総タウの５２週目から１０４週目及び２０８週目までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを評価すること

〇認知機能複合スコアの５２週目から１０４週目及び２０８週目までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのプラセボと比較したＥ２８１４の効果を評価すること

〇タウＰＥＴによって測定されたときの脳内タウの広がりの低減における５２週目から１０４週目及び２０８週目までの変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのプラセボと比較したＥ２８１４の効果を評価すること

〇タウＰＥＴ、ＣＳＦバイオマーカー（ＮＦＬ及びＭＴＢＲタウ）及び血液バイオマーカー（ｐ－タウ２１７／総タウ及びＮＦＬ）の０週目から５２週目までの変化の点で、単独で投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを評価すること

【０１５０】

症候性集団（コホート１）及び無症候性集団（コホート２）：

〇ＣＤＲ－ＳＢの２４週目から１０４週目まで（コホート１）及び５２週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート２）の変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのプラセボと比較したＥ２８１４の効果を評価すること

〇ＣＳＦ微小管結合領域（ＭＴＢＲ）タウの２４週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート１）及び５２週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート２）の変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのプラセボと比較したＥ２８１４の効果を評価すること

〇血漿ＮＦＬの２４週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート１）及び５２週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート２）の変化の点で、それぞれレカネマブ

と並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを評価すること

〇神経変性、神経炎症、アミロイド及びタウのＣＳＦ及び血液バイオマーカー（上記に既に挙げたもの以外）の２４週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート１）及び５２週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート２）の変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのＥ２８１４がプラセボよりも優れているかどうかを評価すること

〇以下を含む認知及び機能評価項目の２４週目から２０８週目まで（コホート１）及び５２週目から２０８週目まで（コホート２）の変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのプラセボと比較したＥ２８１４の効果を評価すること：

・老年期うつ病尺度（ＧＤＳ）

・神経精神病インベントリー質問票（ＮＰＩ－Ｑ）

・機能評価尺度（ＦＡＳ）

・ミニメンタルステート検査（ＭＭＳＥ）

・ＤＩＡＮ記憶愁訴質問票（ＭＡＣ－Ｑ）

・ブシュケ及びグローバー（Ｂｕｓｃｈｋｅ　ａｎｄ　Ｇｒｏｂｅｒ）の自由及び手掛りによる選択的想起検査－即時再生（ＦＣＳＲＴ－ＩＲ）

・ウェクスラー記憶尺度改訂版（ＷＭＳ－Ｒ）論理的記憶／パラグラフ記憶（即時及び遅延再生）、論理的記憶Ｉ及びＩＩの交互パラグラフ－バージョンＡ（即時及び遅延）及び論理的記憶Ｉ及びＩＩの交互パラグラフ－バージョンＢ（即時及び遅延）

・カテゴリー流暢性（動物）

・ウェクスラー成人知能尺度－改訂版（ＷＡＩＳ－Ｒ）数字記号置換課題

・トレイルメイキング課題パートＡ及びＢ

・ウェクスラー記憶尺度－改訂版（ＷＭＳ－Ｒ）数字空間スパン順唱及び逆唱）

・認知症における歩行研究（ＡＲＣ）スマートフォンベースの認知機能判定（格子、価格、記号）

〇以下を含めた画像法測定の２４週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート１）及び５２週目から１０４週目及び２０８週目まで（コホート２）の変化の点で、それぞれレカネマブと並行して投与したときのプラセボと比較したＥ２８１４の効果を評価すること：

・（１１）Ｃ標識ピッツバーグ化合物Ｂ（［１１Ｃ］ＰｉＢ）ＰＥＴに基づくアミロイド負荷量

・特定の関心領域（例えば、楔前部）におけるフルオロデオキシグルコース（ＦＤＧ）－ＰＥＴ代謝

・全脳体積及び脳室体積（体積磁気共鳴画像法［ｖＭＲＩ］）を含めた、関心領域の皮質厚によって測定したときの脳萎縮速度

・機能的結合ＭＲＩ（ｆｃ－ＭＲＩ）

・拡散ベーススペクトル画像法（ＤＢＳＩ）を含めた、拡散テンソル画像法（ＤＴＩ）ＭＲＩのパラメータ

・動脈スピン標識法（ＡＳＬ）ＭＲＩによる血流測定

・従来のＭＲＩシーケンスを用いた微小出血（ＭＣＨ）、白質高信号（ＷＭＨ）、脳梗塞及びアミロイド関連画像異常（ＡＲＩＡ）など、ＭＲＩ臨床特徴の判定

〇血漿及び血清Ｅ２８１４の母集団薬物動態（ＰＫ）を判定すること

〇血清レカネマブの母集団ＰＫを判定すること

〇ＰＫ（Ｅ２８１４／レカネマブ曝露量）－薬力学（ＰＤ）（ＣＳＦ、血液及び画像法バイオマーカー）関係を探索すること

〇将来の分析のためファーマコゲノミクス（ＰＧ）試料を収集すること

【０１５１】

１．７　安全性についての目的及び評価項目

本研究では、ＤＩＡＤ罹患者におけるＥ２８１４及びレカネマブによる治療の安全性及

び忍容性を判定することになる。安全性評価項目には、ＡＥ、臨床検査結果、バイタルサイン、ＥＣＧ、ＣＳＳＲＳ並びに理学的及び神経学的診察が含まれる。

【０１５２】

Ｅ２８１４とレカネマブとの並行投与の免疫原性（抗Ｅ２８１４抗体及び抗レカネマブ抗体の産生）の判定。

【０１５３】

血漿フィブリノゲン結合性に関する安全性測定には、クラウス法を用いた機能性フィブリノゲンのモニタリングが含まれる。

【０１５４】

ＡＲＩＡをモニタする安全性ＭＲＩも評価されることになる。

【０１５５】

１．８　薬物特異的検査

１．８．１　薬物動態判定

１．８．１．１　Ｅ２８１４及びレカネマブの血液ＰＫ

Ｅ２８１４　ＰＫ判定（血漿及び血清）及びレカネマブ（血清）用の血液試料を、その来院時における投与前、任意の薬物投与の開始直前；及びその来院時における投与後に全ての薬物投与を完了してから３０分経った後の任意の時点で収集することになる。血液は、１年目は以下に概説するとおり割り付けられたコホートに基づき収集し、４年目までは約２６週間毎（約６ヵ月毎）に収集し、その後、毎年及び安全性フォローアップ来院時に収集することになる。試料は、参加者が早期に中止した場合にも収集しなければならない。

【０１５６】

【表１】

表１ E2814 及びレカネマブ血液 PK - コホート特異的収集スケジュール

来院	症候性コホート1		無症候性コホート2	
	E2814 PK (血漿及び血清)	レカネマブ PK (血清)	E2814 PK (血漿及び血清)	レカネマブ PK (血清)
ベースライン, 0週目 (V2)		X	X	
12週目 (V5)		X		
24週目 (V8)	X	X	X	
52週目 (V15)	X	X	X	X
76週目 (V21)	X	X	X	X
104週目 (V28)	X	X	X	X
128週目 (V34)	X	X	X	X
156週目 (V41)	X	X	X	X
180週目 (V47)	X	X	X	X
208週目 (V54)	X	X	X	X
260週目 (V67)	X	X	X	X
312週目 (V80)	X	X	X	X
364週目 (V93)	X	X	X	X
早期中止	X	X	X	X
安全性フォローアップ	X	X	X	X

【０１５７】

Ｅ２８１４の血清及び血漿濃度は、バリデートされた電気化学発光（ＥＣＬ）アッセイ法により測定することになる。

【０１５８】

１．８．１．２　Ｅ２８１４及びレカネマブ脳脊髄液（ＣＳＦ）ＰＫ－コホート特異的収集スケジュール

以下に指定する来院時に、割り付けられたコホートに基づきＥ２８１４及びレカネマブＰＫ判定用のＣＳＦ試料を投与前に腰椎穿刺（ＬＰ）によって収集することになる。

【０１５９】
【表２】

表２ E2814 及びレカネマブ CSF PK - コホート特異的収集スケジュール

来院	症候性コホート1		無症候性コホート2	
	E2814 CSF PK	レカネマブ CSF PK	E2814 CSF PK	レカネマブ CSF PK
ベースライン, 0週目 (V2)		X	X	
24週目 (V8)	X	X		
52週目 (V15)	X	X	X	X
104週目 (V28)	X	X	X	X
208週目 (V54)	X	X	X	X
260週目 (V67)	X	X	X	X
早期中止	X	X	X	X

【０１６０】
ＥＣＳＦ濃度は、バリデートされた電気化学発光（ＥＣＬ）アッセイ法により測定することになる。レカネマブのＣＳＦ濃度は、バリデートされた免疫沈降－液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（ＩＰ／ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）法により測定することになる。
【０１６１】
１．８．２　免疫原性判定
免疫原性用の血液試料を、ＬＰが必要な年１回の来院時にはＬＰ直前に及び他の全ての来院時には薬物投与前に収集することになる。免疫原性は、抗Ｅ２８１４及び抗レカネマブ抗体の存在に関して、１年目は以下に概説するとおり割り付けられたコホートに基づき、４年目までは約２６週間毎（約６ヵ月毎）に及び早期中止（ＥＴ）があった場合に血清を測定することによって判定することになる。
【０１６２】
【表３】

表３ 抗 E2814 及び抗レカネマブ血清抗体コホート特異的収集スケジュール

来院	症候性コホート1		無症候性コホート2	
	抗E2814抗体 (血清)	抗レカネマブ抗体 (血清)	抗E2814抗体 (血清)	抗レカネマブ抗体 (血清)
ベースライン, 0週目 (V2)		X	X	
12週目 (V5)		X		
24週目 (V8)	X	X	X	
52週目 (V15)	X	X	X	X
76週目 (V21)	X	X	X	X
104週目 (V28)	X	X	X	X
128週目 (V34)	X	X	X	X
156週目 (V41)	X	X	X	X
180週目 (V47)	X	X	X	X
208週目 (V54)	X	X	X	X
260週目 (V67)	X	X	X	X
312週目 (V80)	X	X	X	X
364週目 (V93)	X	X	X	X
早期中止	X	X	X	X
安全性フォローアップ	X	X	X	X

【０１６３】
その最終回で収集された判定（２０８週目又はＥＴ来院）で重大な免疫原性があった参加者について、可能なとき／可能な場合、解消するまで２４週間毎の抗Ｅ２８１４抗体又

は抗レカネマブ抗体の判定を継続することになる。加えて、免疫原性に関連し得る炎症をモニタするためにＣＲＰなどの臨床測定を実施し得る。

【０１６４】

血清抗Ｅ２８１４抗体は、適切にバリデートされたＥＣＬアッセイ法により測定することになる。血清抗レカネマブ抗体は、バリデートされたＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（登録商標）ブリッジングアッセイを用いて測定することになる

【０１６５】

１．８．３　薬力学及びバイオマーカー判定

血漿薬力学（ＰＤ）バイオマーカー用の血液試料を、ＬＰが必要な年１回の来院時にはＬＰ直前に及び他の全ての来院時には薬物投与前に収集することになる。試料は、以下に概説するとおり両方のコホートとも同じスケジュールで、１年目は約１２週間毎、４年目までは約２６週間毎（約６ヵ月毎）及びその後、安全性フォローアップ来院を含めて年１回収集することになる。

・１年目：０週目（Ｖ２）、１２週目（Ｖ５）、２４週目（Ｖ８）、３６週目（Ｖ１１）、５２週目（Ｖ１５）
・２年目：７６週目（Ｖ２１）及び１０４週目（Ｖ２８）
・３年目：１２８週目（Ｖ３４）及び１５６週目（Ｖ４１）
・４年目：１８０週目（Ｖ４７）及び２０８週目（Ｖ５４）
・５年目：該当する場合、２６０週目（Ｖ６７）
・６年目：該当する場合、３１２週目（Ｖ８０）
・７年目：該当する場合、３６４週目（Ｖ９３）
・安全性フォローアップ
・該当する場合には早期中止時

【０１６６】

以下の来院時に、ＰＤバイオマーカー用のＣＳＦ試料を投与前に腰椎穿刺によって収集することになる。

・０週目（Ｖ２）、ベースライン
・２４週目（Ｖ８）－コホート１のみ
・５２週目（Ｖ１５）
・１０４週目（Ｖ２８）
・２０８週目（Ｖ５４）又はＥＴ
・２６０週目（Ｖ６７）
・２６０週目（Ｖ６７）より前に中止した場合、早期中止時

【０１６７】

ＡＤ関連バイオマーカー（限定されないが、Ａβ［１－４２］、ニューログラニン、神経フィラメント軽鎖［ＮＦＬ］、ＭＴＢＲタウ［結合型、遊離型及び合計］、総タウ［ｔ－タウ］及びリン酸化タウ［ｐ－タウ］を含む）のＣＳＦ及び血中濃度を測定することになる。

【０１６８】

１．８．４　バンク化用のゲノムＤＮＡ血液試料

本研究の参加者から入手した薬理ゲノム学及びバイオマーカー試料は、ＰＫ及びＰＤの予測バイオマーカーを同定する試みの中で大域的なプロテオミクス、メタボロミクス又はリピドミクス及び単一又は多重アッセイにより分析し得る。加えて、他の臨床試験で同定されたバイオマーカーも、本研究に登録した参加者から収集した試料で判定し得る。

【０１６９】

実施例２：レカネマブをＥ２８１４と併せて皮下投与することによるアルツハイマー病の治療

二重盲検期間における用量選択

Ｅ２８１４：３０００ｍｇの抗タウ抗体Ｅ２８１４又はその抗原結合断片を４週間毎に静脈内（ＩＶ）投与する。将来の治験実施計画書の改訂で、高用量の安全性、ＰＫ及びＴ

Ｅデータに基づき、これより高用量（４５００ｍｇ）の研究が検討され得る

【０１７０】

レカネマブ：レカネマブ治療は、各３６０ｍｇのレカネマブを送達する２本の自己注射器を使用して総用量７２０ｍｇのレカネマブを皮下投与することになる。患者は、２つの３６０ｍｇ用量を毎週又は隔週で受けることになる。

【０１７１】

症候性集団（コホート１）：０週目、参加者は、全治療期間を通して自己注射器を使用する２回連続の３６０ｍｇ用量を用いた７２０ｍｇ非盲検レカネマブの皮下投与を受けることになる。

【０１７２】

２４週目、３０００ｍｇ　Ｅ２８１４又はプラセボのＱ４Ｗ静脈内投与をその残りの治療期間盲検方式で受けるように参加者を１：１比で無作為化することになる。

【０１７３】

無症候性集団（コホート２）：０週目、３０００ｍｇ　Ｅ２８１４又はプラセボのＱ４Ｗ静脈内投与を全治療期間にわたって盲検方式で受けるように参加者を１：１比で無作為化することになる。

【０１７４】

５２週目、全ての参加者は、その残りの治療期間全てを通して自己注射器を使用して送達する２回連続の３６０ｍｇ用量を用いた７２０ｍｇ非盲検レカネマブの皮下投与を受け始めることになる。

【０１７５】

実施形態

実施形態１：優性遺伝アルツハイマー病に対するタウを標的化する治験療法を評価する次世代臨床試験（Ｔａｕ　ＮｅｘＧｅｎ試験）におけるレカネマブバックグラウンド抗アミロイド療法

【０１７６】

このＤＩＡＤ遺伝子突然変異の保有者は、ＡＤを発症することが公知であり、その罹患者である親が発症したのとほぼ同じ年齢、多くの場合にその５０代、４０代又は更に３０代であっても症状を発症するものと見込まれることになる。Ｔａｕ　ＮｅｘＧｅｎ試験の目的は、アルツハイマー病の原因遺伝子突然変異の保有者における治験療法の安全性、忍容性、バイオマーカー及び認知機能への有効性を判定することである。この試験では、治験薬による治療が認知障害の進行速度を遅らせ、疾患関連バイオマーカーを改善するかどうかを評価することになる。

【０１７７】

治験実施計画書改訂後のＴａｕ　ＮｅｘＧｅｎ試験では、症候性の参加者にレカネマブを６ヵ月間投与した後、Ｅ２８１４又はプラセボの投与も受けるように無作為に割り付けることになる。ＡＤでは、タウがもつれる前にアミロイド斑が蓄積するため、この試験デザインによれば、研究者は、アミロイドの除去によって抗タウ薬物が最も有効に機能する道が開かれるかどうかを判定することが可能になる。症候発現前の参加者を、レカネマブ投与の開始前１年間にわたって抗タウ薬物Ｅ２８１４又はプラセボの投与を受けるように無作為に割り付けることになる。薬物をこのようにずらすことにより、これらの２つの薬物を合わせた効果を判定する前に、抗タウ薬物単独の効果の評価が可能になることになる。レカネマブは１０ｍｇ／ｋｇ用量で隔週投与することになり、これには用量調節は不要で、アミロイド関連画像異常の発生率は、９．９％であり、その２％未満が症状を有する。主要評価項目は、ＰＥＴ脳スキャンで見られるとおりの症候性参加者における（Ｅ２８１４を加える効果としての）脳内タウ蓄積の緩徐化である。副次的評価項目は、症候発現前の参加者の脳脊髄液（ＣＳＦ）における特定の種類のタウ－リン酸化タウ２１７－のレベルに及ぼす効果（Ｅ２８１４の単独での又はレカネマブと組み合わせでの効果）であることになる。試験開始から２年後の分析でこれらの主要及び副次的評価項目が達成された場合、この薬物が認知機能衰退を緩徐化し、タウ病変に更なる効果を及ぼすかどうかを判

定するため、この試験は更に２年間延長されることになる。

【０１７８】

【表４】

選択の配列

表 11. mAb CDR のアミノ酸配列

mAb	CDR	配列番号	アミノ酸配列
レカネマブ重鎖 (Kabat)	HCDR1	1	SFGMH
	HCDR2	2	YISSGSSTIYYGDTVKG
	HCDR3	3	EGGYYYGRSYYTMDY
レカネマブ軽鎖 (Kabat)	LCDR1	4	RSSQSIVHSNGNTYLE
	LCDR2	5	KVSNRFS
	LCDR3	6	FQGSHVPPT
E2814 重鎖 (Kabat)	HCDR1	7	TYWIT
	HCDR2	8	DIYPGSSISNYNEKFKS
	HCDR3	9	EDGYDAWFAY
E2814 軽鎖 (Kabat)	LCDR1	10	RSSQSILHSNGNTYLE
	LCDR2	11	KVSNRFS
	LCDR3	12	FQGSHVPFT
E2814 重鎖 (IMGT)	HCDR1	24	GYTFTTYW
	HCDR2	25	IYPGSSIS
	HCDR3	26	AREDGYDAWFAY
E2814 軽鎖 (IMGT)	LCDR1	27	QSILHSNGNTY
	LCDR2	28	KVS
	LCDR3	29	FQGSHVPFT

【０１７９】

【表５】

表12. mAb可変領域のアミノ酸配列

mAb	配列番号	アミノ酸配列
レカネマブ重鎖可変ドメイン	13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGF TFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISS GSSTIYYGDTVKGRFTISRDNAKNSLFL QMSSLRAEDTAVYYCAREGGYYYGRS YYTMDYWGQGTTVTVSS
レカネマブ軽鎖可変ドメイン	14	DVVMTQSPLSLPVTPGAPASISCRSSQSI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVE AEDVGIYYCFQGSHVPPTFGPGTKLEIK
E2814重鎖可変ドメイン	15	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGY TFTTYWITWVRQAPGKGLEWVSDIYPG SSISNYNEKFKSRFTISVDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREDGYDAWFA YWGQGTLVTVSS
E2814軽鎖可変ドメイン	16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSI LHSNGNTYLEWYQQKPGKAPKLLISKV SNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQGSHVPFTFGQGTKLEIK

【０１８０】

【表６】

表13. mAb定常領域のアミノ酸配列

mAb	IgG鎖	クラス	配列番号	アミノ酸配列
レカネマブ	重鎖	IgG1	17	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
レカネマブ	軽鎖	κ	18	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
E2814	重鎖	IgG1	19	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
E2814	軽鎖	κ	20	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

【０１８１】

【表７】

表14. バイオマーカーのアミノ酸配列

バイオマーカー	配列番号	アミノ酸配列
Aβ 1-40	21	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIG LMVGGVV
Aβ 1-42	22	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIG LMVGGVVIA
タウ	23	MAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTM HQDQEGDTDAGLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSD AKSTPTAEDVTAPLVDEGAPGKQAAAQPHTEIP EGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKS KDGTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQK GQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPKSGDRSGY SSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTP PKSPSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENL KHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKH VPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKP GGGQVEVKSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPG GGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPV VSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEV SASLAKQGL

【図面】

【図１】

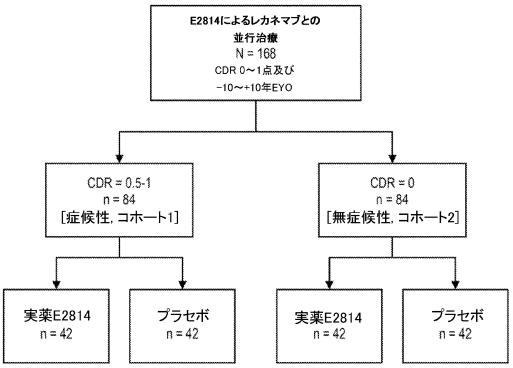


図 1

【図２】

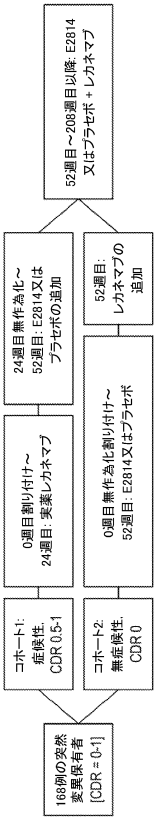


図 2

【配列表】

<u>20245470010000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/079509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 A61P25/28 C07K16/18 G01N33/68 C07K14/47
A61K39/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K G01N A61P C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "Lecanemab Sweeps Up Toxic A[beta] Protofibrils, Catches Eyes of Trialists ¦ ALZFORUM", , 26 November 2021 (2021-11-26), XP055942598, Retrieved from the Internet: URL:https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/lecanemab-sweeps-toxic-av-protofibrils-catches-eyes-trialists#Combination [retrieved on 2022-07-14] "First Amyloid-Tau Combination Trial" -----	1-66
A	WO 2020/023530 A2 (EISAI R&D MAN CO LTD [JP]; LUTHMAN JOHAN [US] ET AL.) 30 January 2020 (2020-01-30) sequences 1, 2 -----	1-66

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 January 2023	08/02/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Turri, Matteo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/079509

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROBERTS MALCOLM ET AL: "E2814: A NOVEL ANTI-TAU THERAPEUTIC ANTIBODY FOR ALZHEIMER'S DISEASE", ALZHEIMER'S & DEMENTIA, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 7, 1 July 2019 (2019-07-01), XP085870341, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2019.09.059 [retrieved on 2019-10-18] -----	1-66
T	Anonymous: "FIRST SUBJECT ENROLLED IN PHASE II/III STUDY OF EISAI'S ANTI-MTBR TAU ANTIBODY E2814 FOR DOMINANTLY INHERITED ALZHEIMER'S DISEASE (DIAD), CONDUCTED BY DIAN-TU", , 19 January 2022 (2022-01-19), XP055940827, Retrieved from the Internet: URL:https://www.eisai.com/news/2022/news202205.html [retrieved on 2022-07-11] "First Amyloid-Tau Combination Trial" -----	
T	Anonymous: "Eisai's Anti-amyloid Beta Protofibril Antibody Lecanemab Selected as the Background Therapy for the Tau Nexgen Study", , 19 January 2022 (2022-01-19), XP055940832, Retrieved from the Internet: URL:https://www.finanznachrichten.de/nachrichten-2022-01/55006853-eisai-s-anti-amyloid-beta-protofibril-antibody-lecanemab-selected-as-the-background-therapy-for-the-tau-nexgen-study-011.htm [retrieved on 2022-07-11] -----	
A	ROBERTS MALCOLM ET AL: "Pre-clinical characterisation of E2814, a high-affinity antibody targeting the microtubule-binding repeat domain of tau for passive immunotherapy in Alzheimer's disease", ACTA NEUROPATHOLOGICA COMMUNICATIONS , vol. 8, no. 1 1 December 2020 (2020-12-01), XP055940909, DOI: 10.1186/s40478-020-0884-2 Retrieved from the Internet: URL:https://actaneurocomms.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40478-020-0884-2.pdf -----	1-66

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/079509

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/079509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020023530 A2	30-01-2020	AU 2019309938 A1	11-03-2021
		BR 112021001272 A2	27-04-2021
		CA 3107370 A1	30-01-2020
		CN 112805031 A	14-05-2021
		EP 3826674 A2	02-06-2021
		IL 280315 A	25-03-2021
		JP 2021532126 A	25-11-2021
		KR 20210039402 A	09-04-2021
		PH 12021500006 A1	13-09-2021
		TW 202019471 A	01-06-2020
		US 2021324056 A1	21-10-2021
		WO 2020023530 A2	30-01-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
G01T	*1/161(2006.01)*	G01N	33/53	D	
		G01T	1/161	Z	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

特許法第３０条第２項適用申請有り 掲載日 ２０２１年１１月８日 掲載アドレス ｈｔｔｐｓ：／／ｍｅｄｉａ－ｕｓ．ｅｉｓａｉ．ｃｏｍ／２０２１－１１－０８－ＤＩＡＮ－ＴＵ－Ｓｅｌｅｃｔｓ－Ｌｅｃａｎｅｍａｂ－Ａｓ－Ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ－Ａｎｔｉ－Ａｍｙｌｏｉｄ－Ｔｈｅｒａｐｙ－Ｉｎ－Ｃｌｉｎｉｃａｌ－Ｔｒｉａｌ－Ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ－Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ－Ｔｈｅｒａｐｙ－Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ－Ｔａｕ－Ｆｏｒ－Ｄｏｍｉｎａｎｔｌｙ－Ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ－Ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ－Ｄｉｓｅａｓｅ 〔刊行物等〕 掲載日 ２０２１年１１月８日 掲載アドレス ｈｔｔｐｓ：／／ｍｅｄｉｃｉｎｅ．ｗｕｓｔｌ．ｅｄｕ／ｎｅｗｓ／ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ－ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ－ｃｌｉｎｉｃａｌ－ｔｒｉａｌ－ｔｏ－ｔｅｓｔ－ｔｗｏ－ｄｒｕｇｓ－ｉｎ－ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ／ 〔刊行物等〕 掲載日 ２０２１年１１月８日 掲載アドレス ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｂｉｏａｒｃｔｉｃ．ｃｏｍ／ｅｎ／ｄｉａｎ－ｔｕ－ｓｅｌｅｃｔｓ－ｌｅｃａｎｅｍａｂ－ｆｏｒ－ｃｌｉｎｉｃａｌ－ｔｒｉａｌ－ｆｏｒ－ｄｏｍｉｎａｎｔｌｙ－ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ－ａｌｚｈｅｉｍｅｒｓ－ｄｉｓｅａｓｅ／ 〔刊行物等〕 掲載日 ２０２１年１１月９日 掲載アドレス ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｉｓａｉ．ｃｏｍ／ｎｅｗｓ／２０２１／ｐｄｆ／ｅｎｅｗｓ２０２１８４ｐｄｆ．ｐｄｆ 〔刊行物等〕 掲載日 ２０２１年１１月９日 掲載アドレス ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｉｓａｉ．ｃｏ．ｊｐ／ｎｅｗｓ／２０２１／ｐｄｆ／ｎｅｗｓ２０２１８４ｐｄｆ．ｐｄｆ 〔刊行物等〕 掲載日 ２０２１年１１月２６日 掲載アドレス ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ａｌｚｆｏｒｕｍ．ｏｒｇ／ｎｅｗｓ／ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ－ｃｏｖｅｒａｇｅ／ｌｅｃａｎｅｍａｂ－ｓｗｅｅｐｓ－ｔｏｘｉｃ－ａｖ－ｐｒｏｔｏｆｉｂｒｉｌｓ－ｃａｔｃｈｅｓ－ｅｙｅｓ－ｔｒｉａｌｉｓｔｓ 〔刊行物等〕 公開日 ２０２１年１２月１日
集会名 アルツハイマー病協会２０２１年秋研究ラウンドテーブル

(74)代理人 100126653
弁理士 木元 克輔
(72)発明者 レイダーマン， ラリサ
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者 ジョウ， ジン
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者 クレイマー， リン
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者 イリザリー， マイケル
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者 サチデブ， パラヴィ
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者 ダッダ， ショバ
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド

(72)発明者　リ， デイビッド
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　ワイルドスミス， クリスティン
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　アセベス バルド， ポー
英国， ハットフィールド ハートフォードシャー エーエル１０ ９エスエヌ， モスキート ウェイ， イーエムイーエー ナレッジ センター， エーザイ ヨーロッパ リミテッド， ケアオブ イーエムイーエー‐アイピー
(72)発明者　ラワル， スミット
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　小山 彰比古
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　スワンソン， チャド
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　兼清 道雄
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　カプロウ， ジューン
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　バーベル， デイビッド
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　ランドリー， イシャニ
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ナットリー， メトロ ブールバード ２００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　早戸 誠一
東京都文京区小石川４丁目６番１０号 エーザイ株式会社内
(72)発明者　ゴードン， ロバート
英国， ハットフィールド ハートフォードシャー エーエル１０ ９エスエヌ， モスキート ウェイ， イーエムイーエー ナレッジ センター， エーザイ ヨーロッパ リミテッド， イーエムイーエー‐アイピー
(72)発明者　ベイトマン， ランドール
アメリカ合衆国， ミズーリ州， セントルイス， ブルッキングズ ドライブ １， ケアオブ ワシントン ユニバーシティー
(72)発明者　マクデイド， エリック
アメリカ合衆国， ミズーリ州， セントルイス， ブルッキングズ ドライブ １， ケアオブ ワシントン ユニバーシティー

Ｆターム（参考）　2G045　AA25 CA25 CA26 CB30 DA36
4C085　AA13 AA14 BB11 EE03 GG02 GG04
4C188　EE02 FF07
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 EA21