(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0042508
(43) 공개일자 2024년04월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01) *C07K 16/18* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1271 (2013.01)
A61K 39/0008 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7007914
(22) 출원일자(국제) 2022년08월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/074902
(87) 국제공개번호 WO 2023/019241
국제공개일자 2023년02월16일
(30) 우선권주장
63/260,227 2021년08월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드
미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트렌턴-하버톤 로드 1125
에이씨 이뮨 에스에이
스위스, 체하-1015 라우산느, 빌딩 비, 이피에프엘 이노베이션 파크
(72) 발명자
파이퍼, 안드레아
스위스 1015 라우산느, 빌딩 비, 이피에프엘 이노베이션 파크 에이씨 이뮨 에스에이
무스, 안드레아스
스위스 1015 라우산느, 빌딩 비, 이피에프엘 이노베이션 파크 에이씨 이뮨 에스에이
갤퍼른, 웬디
미국 뉴저지 08560 타이터스빌 토렌턴-하버턴 로드 1125 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드
(74) 대리인
특허법인한성

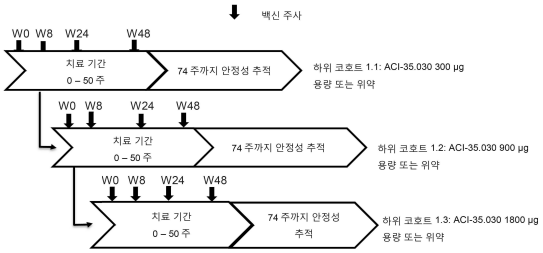
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **지속적인 면역 반응을 유도하기 위한 인산화 타우 펩티드를 함유하는 리포솜**

(57) 요 약

인간에서 인산화된 타우에 대한 지속적인 면역 반응을 유도하는 방법이 기술되어 있다. 이 방법은 톨 유사 수용체 4 작용제, 헬퍼 T-세포 에피토프, 지질화된 CpG 올리고 뉴클레오티드 및 리포솜 표면 상에 제시되는 타우 포스포펩티드를 포함하는 유효량의 리포솜을 대상체에게 투여하여 지속적인 면역 반응을 얻는 것을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 39/4611 (2023.05)
A61K 39/4637 (2023.05)
A61K 47/6911 (2017.08)
A61P 25/28 (2018.01)
C07K 14/4711 (2013.01)
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 2039/55561 (2013.01)
A61K 2039/55572 (2013.01)
A61K 2039/575 (2013.01)

(30) 우선권주장
63/263,541 2021년11월04일 미국(US)
63/267,975 2022년02월14일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인산화된 타우 단백질(pTau)에 대한 항체 반응의 유도를 필요로 하는 인간 대상체에서 pTau에 대한 항체 반응을 유도하는 방법으로서,

(1) 용량당 300 μg 내지 1800 μg 양의 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 타우 포스포펩티드;

(2) 모노포스포릴 지질 A를 포함하는 톨-유사 수용체 4 작용제;

(3) 서열 번호 13 내지 서열 번호 17, 서열 번호 23 내지 서열 번호 26 및 서열 번호 39 내지 서열 번호 44로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

(4) 서열 번호 18 내지 서열 번호 22로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 갖는 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함하는 유효량의 리포솜을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

여기서:

타우 포스포펩티드는 리포솜 표면 상에 제시되며,

항체 반응은 유효량의 리포솜을 인간 대상체에게 최초 투여한 후 적어도 6주 동안 지속되는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 유효량의 리포솜은 다음을 포함하는 방법:

(1) 용량당 300 μg 내지 1800 μg 양의 타우 포스포펩티드;

(2) 용량당 100 μg 내지 585 μg 양의 톨 유사 수용체 4 작용제;

(3) 용량당 75 μg 내지 550 μg 양의 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

(4) 용량당 150 μg 내지 900 μg 양의 CpG 올리고뉴클레오티드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 유효량의 리포솜은 용량당 300 μg, 900 μg 또는 1800 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 리포솜은 피하로 투여되는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 리포솜은 근육내로 투여되는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CpG 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 갖고 CpG 올리고뉴클레오티드는 선택적으로 PEG 링커를 통해 적어도 하나의 친유성 기에 공유적으로 연결된 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 타우 포스포펩티드는 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어지고, 톨-유사 수용체 4 작용제는 모노포스포릴 헥사-아실 지질 A, 3-데아실을 포함하고, 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하고, CpG 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 리포솜은 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포릴-

3'-rac-글리세롤(DMPG) 및 콜레스테롤로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 지질을 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 반응은 pTau에 대한 특이적 IgG 항체 반응을 포함하고, 바람직하게는 특이적 IgG 항체 반응은 항-pTau IgG 역가가 위약 대조군의 것에 비해 적어도 50, 60, 70, 80, 90, 100배 이상 높은 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 반응은 pTau에 대한 특이적 IgM 항체 반응의 특이적 IgG 반응으로의 클래스 전환을 유도하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 반응은 비인산화 타우 단백질보다 pTau를 우선적으로 인식하는 IgG 면역 반응을 포함하고, 바람직하게는 항-pTau IgG 역가 대 항-타우 IgG 역가의 비율은 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 70인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 반응은 강화된 쌍나선 필라멘트(ePHF)에 대한 IgG 면역 반응을 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, IgG 면역 반응은 위약 대조군의 것에 비해 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20배 이상 더 높은 항-ePHF IgG 역가를 갖는 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 항-ePHF IgG는 유효량의 리포솜 최초 투여 후 적어도 6주, 8주, 10주, 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주, 24주 이상 동안 병리학적 ePHF 타우에 대해 증가된 결합력을 갖고, 바람직하게는 항-ePHF IgG의 결합력 지수는 적어도 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 또는 0.7인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 리포솜을 최초 투여하고 4 내지 12주, 예컨대 8주 후에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제2 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 유효량의 리포솜의 제2 용량 투여 후 항체 반응, 바람직하게는 항-ePHF IgG 역가가 부스팅되고(boost), 바람직하게는 항체 반응은 제2 용량의 유효량의 리포솜을 투여하고 최소 2주 후에 측정했을 때 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상 증가되는 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 유효량의 리포솜을 최초 투여하고 20 내지 28주, 예컨대 24주 후에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제3 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 유효량의 리포솜의 제3 용량 투여 후 항체 반응, 바람직하게는 항-ePHF IgG 역가가 부스팅되고, 바람직하게는 항체 반응은 제3 용량의 유효량의 리포솜을 투여하고 최소 2주 후에 측정했을 때 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상 증가되는 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 유효량의 리포솜을 최초 투여하고 44 내지 52주, 예컨대 48주 후에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제4 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 유효량의 리포솜의 제4 용량 투여 후 항체 반응, 바람직하게는 항-ePHF IgG 역가가 부스팅되고, 바람직하게는 항체 반응은 제4 용량의 유효량의 리포솜을 투여하고 최소 2주 후에 측정했을 때 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상 증가되는 방법.

청구항 20

인산화된 타우 단백질(pTau)에 대한 지속적인 면역 반응의 유도를 필요로 하는 인간 대상체에서 pTau에 대한 지속적인 면역 반응을 유도하는 방법으로서,

i. 유효량의 리포솜을 포함하는 프라이머 백신을 대상체에게 근육내 투여하는 단계; 및

ii. 프라이머 백신 투여 6 내지 10주 후에 유효량의 리포솜을 포함하는 1차 부스터 백신을 대상체에게 근육내 투여하는 단계를 포함하고,

여기서,

지속적인 면역 반응은 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 20주 동안 지속되고,

리포솜은 다음을 포함하고:

(1) 타우 포스포펩티드 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어지고, 리포솜 표면 상에 제시되는 타우 포스포펩티드;

(2) 모노포스포릴 지질 A를 포함하는 톨-유사 수용체 4 작용제;

(3) 서열 번호 23, 24, 25 및 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

(4) 서열 번호 18 내지 서열 번호 22로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 갖는 CpG 올리고뉴클레오티드;

유효량의 리포솜은 다음을 포함하는 방법:

(1) 용량당 300 μg 내지 1800 μg 양의 타우 포스포펩티드;

(2) 용량당 100 μg 내지 585 μg 양의 톨 유사 수용체 4 작용제;

(3) 용량당 85 μg 내지 525 μg 양의 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

(4) 용량당 150 내지 900 μg 양의 CpG 올리고뉴클레오티드.

청구항 21

제20항에 있어서, 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 39, 40, 41, 42 및 43으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 13, 14, 15, 16, 17 및 44로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열을 갖고, CpG 올리고뉴클레오티드는 링커를 통해 적어도 하나의 콜레스테롤에 공유적으로 연결된 방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 부스터 백신은 프라이머 백신 투여 8주 후에 투여되고, 지속

적인 면역 반응은 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 24주 동안 지속되는 방법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 프라이머 백신 투여 22 내지 26주 후에 유효량의 리포솜을 포함하는 제2 부스터 백신을 대상체에게 근육내 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 36주에 지속적인 면역 반응이 지속되는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 제2 부스터 백신은 프라이머 백신 투여 24주 후에 투여되고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 48주에 지속적인 면역 반응이 지속되는 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 프라이머 백신 투여 45 내지 50주 후에 유효량의 리포솜을 포함하는 제3 추가 백신을 대상체에게 근육내 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 60주에 지속적인 면역 반응이 지속되는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 제3 부스터 백신은 프라이머 백신 투여 48주 후에 투여되고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 72주에 지속적인 면역 반응이 지속되는 방법.

청구항 29

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 리포솜은 용량당 300 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 방법.

청구항 30

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 리포솜은 용량당 900 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 방법.

청구항 31

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 리포솜은 용량당 1800 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 방법.

청구항 32

제20항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 지속적인 면역 반응은 비인산화 타우 단백질보다 pTau를 우선적으로 인식하는 IgG 면역 반응을 포함하고, 바람직하게는 항-pTau IgG 역가 대 항-타우 IgG 역가의 비율은 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 70인 방법.

청구항 33

제20항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 지속적인 면역 반응은 위약 대조군의 것에 비해 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20배 이상 높은 항-ePHF IgG 역가를 갖는 농축 쌍나선 필라멘트(ePHF)에 대한 IgG 면역 반응을 포함하는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 타우 응집체의 제거(clearance)를 필요로 하는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 알츠하이머병, 예컨대 전임상 알츠하이머병, 경도 내지 중등도 알츠하이머병 또는 초기 알츠하이머병, 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애(MCI)의 치료를 필요로 하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 8월 12일에 출원된 미국 가출원 제63/260,227호, 2021년 11월 4일에 출원된 미국 가출원 제63/263,541호 및 2022년 2월 14일에 출원된 미국 가출원 제63/267,975호 각각을 우선권으로 주장하는 국제 출원으로, 상기 각 출원의 개시 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0003] 전자 서열 목록에 대한 언급

[0004] 전자 서열 목록(SequenceListing_7WO1.xml; 크기: 42,600 바이트; 생성 날짜: 2022년 7월 8일)의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 의학 분야에 관한 것이다. 본 발명은 특히 알츠하이머병과 같은 타우병증을 예방하거나 치료해야 하는 대상체에서 인산화된 타우 단백질(pTau)에 대한 지속적인 항체 반응을 유도하기 위한 인산화된 타우 펩티드를 함유하는 리포솜에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 알츠하이머병(AD)은 전 세계적으로 약 4,400만 명에게 영향을 미치는 진행성 쇠약성 신경변성 질환이다(Alzheimers.net). 현재 상용화된 AD 치료법은 임상 증상에 작용하는 것을 목표로 하지만 질환의 기초가 되는 병원성 과정(질환 수정 효과)을 표적으로 삼지는 않는다. 불행하게도, 현재의 치료법은 효과가 미미하므로 추가적인 예방 및 치료 방법을 개발하고 시험하는 것이 시급하다.

[0008] 알츠하이머병에 대한 특징적인 병리는 현저하게 응집된 아밀로이드 베타 단백질을 포함하는 세포 외 플라크의 축적 및 과인산화된 타우 단백질의 세포 내 "매듭" 또는 응집이다. 이들 단백질의 축적을 초래하는 분자 사건은 잘 특성화되어 있지 않다. 아밀로이드의 경우, 아밀로이드 전구체 단백질의 비정상적 절단이 아미노산 1-42를 포함하는 응집되기 쉬운 단편의 축적을 초래한다고 가정하고 있다. 타우의 경우, 키나제, 포스파타제 또는 둘 다의 조절 장애가 타우의 비정상적인 인산화를 유발한다고 가정하고 있다. 일단 타우가 과인산화되면, 미세소관을 효과적으로 결합하고 안정화시키는 능력을 상실하고, 대신 영향받은 뉴런의 세포질에 축적된다. 결합되지 않은 과인산화된 타우는 제1 올리고머 및 이어서 고차 응집체를 형성하는 것으로 보이며, 이의 존재는 아마도 정상적인 축색 돌기 수송의 중단을 통해 이들이 형성하는 뉴런의 기능에 부정적인 영향을 미치는 것으로 보인다.

[0009] 선진국에서, 알츠하이머병 또는 다른 치매성 타우병증으로 진단된 개인들은 일반적으로 콜린에스테라제 억제제(예를 들어, Aricept®) 또는 메만틴(예를 들어, Namenda™)으로 치료된다. 이들 약물은 상당히 내약성이 있지만 효능은 대단치 않다. 예를 들어, Aricept®는 치료받은 개인의 약 50%에서 6-12개월 동안 증상 악화를 지연시킨다. 나머지 치료법은 비약리학적이며, 인지 능력이 떨어졌을때 환자가 일상 업무를 보다 잘 관리할 수 있도록 하는 데 중점을 둔다.

[0010] 알츠하이머병에서 병리학적 타우를 표적으로 삼도록 설계된 활성 펩티드 백신(EudraCT 2015-000630-30)인 AADvac1에 대한 24개월 간의 이중 맹검, 평행군, 무작위 2상 다기관 위약 대조 시험인 ADAMANT의 결과가 최근에 발표되었다(Novak et al., *Nature Aging* vol 1: 521-534, 2021). AADvac1은 N 말단 시스테인을 통해 키홀 림펫 헤모시아닌(KLH)에 결합된 타우 서열의 아미노산 294 내지 305에서 유래된 합성 펩티드를 포함한다. 11회 용량의 AADvac1이 경도 AD 치매 환자에게 시험 기간 동안 용량당 40 μg으로 투여되었다. 백신이 높은 수준의 IgG 항체를 유도했지만, 전체 연구 샘플에 대한 인지 및 기능 시험에서는 유의미한 효과가 발견되지 않았다(*상동*).

[0011] 인간 p-Tau396/404 기반의 합성 펩티드를 이용한 백신인 ACI-35는 P301L 돌연변이를 보유한 마우스의 운동 능력을 향상시키고 생존 기간을 연장시키는 것으로 나타났다(Theunis et al., *PLOS ONE*. 2013. 8(8): e72301). 1b상 연구에서, ACI-35는 내약성이 좋았으며 제한된 부스트 가능성으로 항체 반응을 유도하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 알츠하이머병과 같은 신경변성 질환에 대한 안전하고 효과적인 치료법이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0013] 발명의 요약

[0014] 본 발명은 리포솜의 표면 상에 제시된 인산화된 타우 펩티드를 포함하는 개선된 리포솜 백신의 임상 연구 결과를 기초로한다. 백신은 pTau에 대한 지속적인 항체 반응과 같은 강력하고 지속적인 면역 반응을 유도했으며 항체 반응은 부스터 샷에 의해 부스트될 수 있다.

[0015] 따라서, 하나의 일반적인 측면에서, 본 발명은 다음을 함유하는 유효량의 리포솜을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 인산화된 타우 단백질(pTau)에 대한 항체 반응을 유도하는 방법을 제공한다:

[0016] (1) 용량당 25 내지 750 nmole, 예컨대 300 μg 내지 1800 μg 양의 서열 번호 27 내지 서열 번호 29 및 서열 번호 31 내지 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진 타우 포스포펩티드;

[0017] (2) 모노포스포릴 지질 A를 포함하는 톨-유사 수용체 4 작용제;

[0018] (3) 서열 번호 13 내지 서열 번호 17, 서열 번호 23 내지 서열 번호 26 및 서열 번호 39 내지 서열 번호 44로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

[0019] (4) 서열 번호 18 내지 서열 번호 22로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 갖는 CpG 올리고뉴클레오티드,

[0020] 여기서:

[0021] 타우 포스포펩티드는 리포솜 표면 상에 제시되며,

[0022] 항체 반응은 유효량의 리포솜을 인간 대상체에게 최초 투여한 후 적어도 6주, 예컨대 적어도 6, 7, 8, 9, 10주 동안 지속된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 다음을 포함한다:

[0024] (1) 용량당 300 μg 내지 1800 μg 양의 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 타우 포스포펩티드;

[0025] (2) 용량당 100 μg 내지 585 μg 양의 톨 유사 수용체 4 작용제;

[0026] (3) 용량당 75 μg 내지 550 μg 양의 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

[0027] (4) 용량당 100 μg 내지 1000 μg 양의 CpG 올리고뉴클레오티드.

[0028] 일부 실시양태에서, CpG 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 갖고, CpG 올리고뉴클레오티드는 선택적으로 PEG 링커를 통해 적어도 하나의 친유성 기에 공유적으로 연결된다.

[0029] 일부 실시양태에서, 타우 포스포펩티드는 용량당 약 25 nmole 내지 약 750 nmole, 예컨대 용량당 약 29.7 nmole 내지 약 742.5 nmole, 바람직하게는 용량당 약 90 nmole 내지 약 715 nmole, 예컨대 용량당 약 89.1 nmole 내지 약 712.8 nmole, 또는 용량당 약 90 nmole 내지 약 535 nmole, 예컨대 용량당 약 89.1 nmole 내지 약 534.6 nmole, 또는 용량당 약 90 nmole 내지 약 275 nmole, 예컨대 용량당 약 89.1 nmole 내지 약 267.3 nmole의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 타우 포스포펩티드는 서열 번호 27 내지 서열 번호 29 및 서열 번호 31 내지 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어지고, 바람직하게는 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진다. 일 실시양태에서, 테트라팔미토일화된 타우 포스포펩티드는 용량당 100 μg 내지 2500 μg(용량당 29.7 nmole 내지 742.5 nmole에 해당), 바람직하게는 용량당 300 μg 내지 2400 μg(용량당 89.1 nmole 내지 712.8nmols에 해당), 예컨대 용량당 300 μg, 900 μg, 1800 μg 또는 2400 μg(각각 용량당 89.1 nmole, 267.3 nmole, 534.6 nmole 또는 712.8 nmole에 해당)의 양으로 투여된다.

[0030] 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 톨 유사 수용체 4 작용제를 용량당 30 μg 내지 900 μg, 바람직하게는 100 μg 내지 585 μg의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 톨 유사 수용체 작용제 모노포스포릴 헥사-아실 지질 A, 3-데아실을 용량당 30 μg 내지 900 μg, 바람직하게는 100 μg 내지 585 μg의 양으로 포함한다.

[0031] 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 25 μg 내지 625 μg, 바람직하게는 75

μg 내지 550 μg, 예컨대 75 μg 내지 450 μg의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 서열 번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 T50 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 25 μg 내지 625 μg, 바람직하게는 75 μg 내지 450 μg의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 약 2 nmole 내지 약 110 nmole, 예컨대 용량당 약 4.02 nmole 내지 약 100.44 nmole, 또는 용량당 약 4 nmole 내지 약 75 nmole, 예컨대 용량당 약 4.02 nmole 내지 약 72.32 nmole, 또는 용량당 약 10 nmole 내지 약 105 nmole, 예컨대 용량당 약 12.06 nmole 내지 약 100.44 nmole, 또는 용량당 약 70 내지 약 105 nmole, 예컨대 용량당 약 72.32 nmole 내지 약 100.44 nmole의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 서열 번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 T50 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 약 3 nmole 내지 약 105 nmole, 바람직하게는 용량당 약 10 nmole 내지 약 105 nmole, 예컨대 용량당 약 12.06 nmole 내지 약 100.44 nmole의 양으로 포함한다. 일 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 2 내지 5 nmole, 예를 들어, 용량당 2, 3, 4 또는 5 nmole 또는 그 사이의 임의의 값, 예컨대 5μg약 3.82, 3.92, 4.02 또는 4.12 nmole의 양으로 포함한다. 다른 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 10 내지 15 nmole, 예컨대 용량당 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 nmole, 또는 그 사이의 임의의 값, 예컨대 5μg11.86, 11.96, 12.06, 12.16 nmole의 양으로 포함한다. 다른 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 70 내지 75 nmole, 예컨대 용량당 70, 71, 72, 73, 74 또는 75 nmole, 또는 그 사이의 임의의 값, 예컨대 5μg72.02, 72.12, 72.22, 72.32, 72.42 nmole의 양으로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 98 내지 103 nmole, 예컨대 용량당 98, 99, 100, 101, 102 또는 103 nmole, 또는 그 사이의 임의의 값, 예컨대 5μg100.24, 100.34, 100.44, 100.54 또는 100.64 nmole의 값으로 포함한다.

[0032] 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드를 용량당 50 μg 내지 1250 μg, 바람직하게는 100 μg 내지 1000 μg, 예컨대 150 μg 내지 800 μg의 양으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열로 이루어진 CpG 올리고뉴클레오티드를 용량당 50 μg 내지 1250 μg, 바람직하게는 150 μg 내지 800 μg의 양으로 포함한다.

[0033] 특정 실시양태에서, 리포솜은 피하로 투여된다.

[0034] 특정 실시양태에서, 리포솜은 근육내로 투여된다.

[0035] 특정 실시양태에서, 리포솜은 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포릴-3'-rac-글리세롤(DMPG) 및 콜레스테롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질을 추가로 포함한다.

[0036] 특정 실시양태에서, 리포솜은 다음을 포함한다:

[0037] (1) 서열 번호 28의 아미노산 서열을 갖는 타우 포스포펩티드;

[0038] (2) 모노포스포릴 헥사-아실 지질 A, 3-데아실을 포함하는 톨 유사 수용체 4 작용제;

[0039] (3) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 헬퍼 T-세포 에피토프;

[0040] (4) 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드; 및

[0041] (5) 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포릴-3'-rac-글리세롤 및 콜레스테롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 지질(DMPG).

[0042] 본 출원의 실시양태에 따르면, 항체 반응은 pTau에 대한 특이적 IgG 항체 반응을 포함한다. 바람직하게는, 특이적 IgG 항체 반응은 위약 대조군 보다 적어도 50, 60, 70, 80, 90, 100배 또는 그 이상 더 높은 항-pTau IgG 역가를 갖는다.

[0043] 본 출원의 또 다른 실시양태에서, 항체 반응은 pTau에 대한 특이적 IgM 항체 반응 및 pTau에 대한 특이적 IgM 항체 반응의 특이적 IgG 항체 반응으로의 클래스 스위치를 포함한다.

[0044] 본 출원의 또 다른 실시양태에서, 항체 반응은 비인산화된 타우 단백질보다 pTau를 우선적으로 인식하는 IgG 항체 반응을 포함한다. 바람직하게는, 항-pTau IgG 역가 대 항-타우 IgG 역가의 비율은 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 70, 또는 그 이상이다.

[0045] 본 출원의 또 다른 실시양태에서, 항체 반응은 강화된 쌍나선 필라멘트(ePHF)에 대한 IgG 항체 반응을 포함한다. 바람직하게는, IgG 항체 반응은 위약 대조군의 것에 비해 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20배 이상 더 높은 항-ePHF IgG 역가를 갖는다. 보다 바람직하게는, 항-ePHF IgG는 유효량의 리포솜의 최초 투여 후 적어도 6주 동안 또는 부스팅 투여 후 적어도 2주에 측정된 바와 같이 부스팅 투여 후에 병리학적 ePHF 타우에 대한 증가된 결합력을 가지며, 바람직하게는 항-ePHF IgG는 적어도 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 또는 0.7의 결합력 지수(avidity index)를 갖는다.

[0046] 본 출원의 실시양태에 따르면, 항체 반응은 부스터 투여에 의해 부스팅될 수 있다.

[0047] 일 실시양태에서, 적용 방법은 유효량의 리포솜의 최초 투여 후 4 내지 12주, 예컨대 8주에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제2 용량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 유효량의 리포솜의 제2 용량을 투여한 후 적어도 2주에 측정 시 항체 반응이 부스팅된다. 바람직하게는, 항체 반응은 유효량의 리포솜의 제2 용량을 투여한 후 적어도 2주에 측정 시 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상 부스팅된다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 적용 방법은 유효량의 리포솜의 최초 투여 후 20 내지 28주, 예컨대 24주에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제3 용량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 유효량의 리포솜의 제3 용량을 투여한 후 적어도 2주에 측정 시 항체 반응이 부스팅되었으며, 바람직하게는 항체 반응은 유효량의 리포솜의 제3 용량을 투여한 후 적어도 2주에 측정 시 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 그 이상 증가된다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 적용 방법은 유효량의 리포솜의 최초 투여 후 44 내지 52주, 예컨대 48주에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제4 용량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 항체 반응은 유효량의 리포솜의 제4 용량을 투여한 후 적어도 2주에 증가되며, 바람직하게는 항체 반응은 유효량의 리포솜의 제4 용량 투여로 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 그 이상 증가된다.

[0050] 특정 실시양태에서, 인간 대상체는 타우 응집체의 제거가 필요하다. 특정 실시양태에서, 대상체는 전임상 알츠하이머병, 초기 알츠하이머병, 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애(MCI), 경도 알츠하이머병, 또는 경도 내지 중등도 알츠하이머병과 같은 알츠하이머병의 예방 또는 치료가 필요하다. 다른 실시양태에서, 대상체는 뇌에서 아밀로이드 양성이지만 아직 유의미한 인지 장애를 나타내지는 않는다.

[0051] 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 포스포-타우 단백질(pTau)에 대한 항체 반응과 같은 면역 반응을 유도하는 데 사용하기 위한 백신 조합물에 관한 것이며, 여기서 백신 조합물은 프라이머 백신 및 본 발명의 실시양태에 따른 부스터 백신을 포함하고 면역 반응은 인간 대상체에게 프라이머 백신을 투여한 후 적어도 10주, 예를 들어 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50주 이상 지속된다.

[0052] 본 발명의 추가 측면, 특징 및 장점은 본 발명의 다음의 상세한 설명 및 청구범위를 읽음으로써 더 잘 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0053] 전술한 요약뿐만 아니라 본 발명의 다음의 상세한 설명은 첨부된 도면과 결부하여 읽을 때 더 잘 이해될 것이다. 본 발명은 도면에 도시된 정확한 실시양태로 제한되지 않음을 이해해야 한다.

도 1은 1b/2a상 연구(NCT04445831)의 코호트 1(ACI-35.030 또는 위약)에 대한 연구 설계의 개요이다.

도 2는 0주차, 8주차 및 24주차에 위약 또는 300 μg 또는 900 μg 용량의 ACI-35.030로 치료받은 초기 알츠하이머병 환자의 항-pTau IgG 역가의 기하 평균을 나타낸다.

도 3은 0주차, 8주차 및 24주차에 위약 또는 300 μg 또는 900 μg 용량의 ACI-35.030로 치료받은 초기 알츠하이머병 환자의 항-타우(비인산화) IgG 역가의 기하 평균을 나타낸다.

도 4는 0주차, 8주차 및 24주차에 위약 또는 300 μg 또는 900 μg 용량의 ACI-35.030로 치료받은 초기 알츠하이머병 환자의 항-ePHF IgG 역가의 기하 평균을 나타낸다.

도 5는 위약 또는 300 μg, 900 μg 또는 1800 μg 용량의 ACI-35.030로 치료받은 초기 알츠하이머병 환자의 항-타우(비인산화) IgG 역가의 기하 평균을 나타낸다.

도 6은 위약 또는 300 μg, 900 μg 또는 1800 μg 용량의 ACI-35.030로 치료받은 초기 알츠하이머병 환자의 항-pTau IgG 역가의 기하 평균을 나타낸다.

도 7은 위약 또는 300 μg, 900 μg 또는 1800 μg 용량의 ACI-35.030로 치료받은 초기 알츠하이머병 환자의 항

-ePHF IgG 역가의 기하 평균을 나타낸다.

도 8A 및 8B는 0주차, 8주차 및 24주차에 위약 또는 900 μg 용량의 ACI-35.030으로 치료받은 초기 알츠하이머병 환자에서 유도된 항체의 에피토프 인식 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 발명의 상세한 설명

[0055] 다양한 간행물, 논문, 및 특허가 배경기술과 본 명세서 전반에 걸쳐 인용 또는 기재되어 있으며; 이들 참고문헌은 각각 전체적으로 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 명세서에 포함된 문헌, 행동, 재료, 장치, 물품 등에 대한 논의는 본 발명에 대한 상황을 제공하는 것을 목적으로 한다. 그러한 논의는 이들 대상 중 임의의 것 또는 모든 것이 개시되거나 청구된 임의의 발명에 대하여 종래 기술의 일부를 형성한다고 인정하는 것은 아니다.

[0056] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그렇지 않으면, 본원에서 사용된 특정 용어는 본 명세서에 제시된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0057] 본 명세서 및 이어지는 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는, 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다.

[0058] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 농도 또는 농도 범위와 같은 임의의 수치 값은 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 수치 값은 전형적으로 인용된 값의 ±10%를 포함한다. 예를 들어, 1 mg/mL의 농도는 0.9 mg/mL 내지 1.1 mg/mL를 포함한다. 마찬가지로, 1% 내지 10% (w/v)의 농도 범위는 0.9% (w/v) 내지 11% (w/v)를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한, 수치 범위의 사용은 모든 가능한 하위범위, 그 범위 내의 모든 개별 수치 값, 예를 들어 그러한 범위 내의 정수 및 값의 분수를 명시적으로 포함한다.

[0059] 달리 지시되지 않는 한, 일련의 요소 앞에 있는 "적어도"라는 용어는 시리즈의 모든 요소를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 본원에 기술된 본 발명의 특정 실시양태에 대한 많은 등가물을 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "포함하다", "포함하는", "포함한다", "포함한", "가지고 있다", "갖는", "함유하다" 또는 "함유하는" 또는 이의 임의의 다른 변형은 언급된 정수 또는 정수 그룹을 포함하지만 다른 정수 또는 정수 그룹을 배제하지 않는 것을 의미하며 비배타적이거나 개방적인 것으로 의도된 것임이 이해될 것이다. 예를 들어, 요소 목록을 포함하는 조성물, 혼합물, 공정, 방법, 물품 또는 장치는 반드시 이들 요소에만 한정되는 것은 아니며, 그러한 조성물, 혼합물, 공정, 방법, 물품 또는 장치에 명시적으로 열거 또는 고유하지 않은 다른 성분을 포함할 수 있다. 또한, 반대로 명시적으로 언급되지 않는 한, "또는"은 배타적 또는 배타적이지 않은 것을 의미한다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 다음 중 하나에 의해 충족된다. A가 사실 (또는 존재), B가 사실이 아님 (또는 존재하지 않음)이고, A가 사실이 아님 (또는 존재하지 않음), B가 사실 (또는 존재)이고, A와 B가 모두 사실 (또는 존재)이다.

[0061] 또한, 본 발명의 구성 요소의 치수 또는 특성을 언급할 때 본원에 사용된 용어 "약", "대략", "일반적으로", "실질적으로" 및 유사한 용어는 기술된 치수/특성이 엄격한 경계 또는 파라미터가 아니며, 당업자가 이해하는 바와 같이 기능상 동일하거나 유사한 작은 변형을 배제하지 않음을 가리키는 것으로 이해되어야 한다. 최소한, 수치 파라미터를 포함하는 이러한 참조는 당업계에서 허용되는 수학적 및 산업적 원리(예를 들어, 반올림, 측정 또는 다른 체계적 오차, 제조 공차 등)를 사용하여 최소 유효 자릿수를 변화시키지 않는 변형을 포함할 것이다.

[0062] 본 발명은 치료가 필요한 인간 대상체에서 연구 백신과 관련이 있거나 관련이 있을 것으로 생각되는 심각한 유해 사건, 예컨대 뇌염을 유발하지 않고 항인산화 타우 항체를 유도하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 리포솜의 표면 상에 제시된 타우 포스포펩티드 및 톨-유사 수용체 4 작용제를 포함하는 유효량의 리포솜을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0063] 본 발명에서 용어 "항인산화 타우 항체"는 타우의 아미노산 서열 중 하나 이상의 위치에 있는 아미노산 잔기에서 인산화된 타우에 결합하는 항체를 지칭한다. 인산화된 아미노산 잔기는 예를 들어 세린(Ser), 트레오닌(Thr) 또는 티로신(Tyr)일 수 있다. 항인산화 타우 항체가 결합하는 인산화 타우 상의 부위는 바람직하게는 알츠하이머병과 같은 신경변성 질환에서 특이적으로 인산화되는 부위이다. 항인산화 타우 항체가 결합하는 인산화 타우

부위의 예는 예를 들어 Tyr18, Ser199, Ser202, Thr205, Thr212, Ser214, Ser396, Ser404, Ser409, Ser422, Thr427을 포함한다. 본 출원 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, 아미노산 위치는 GenBank 접근 번호 NP_005901.2에 표시된 아미노산 서열을 갖는 인간 미세소관 관련 단백질 타우 이소형 2의 서열을 참조하여 제공된다.

[0064] 투여 시 항인산화 타우 항체를 유도하는 능력은 항체, 예를 들어, 약학적 조성물로 투여되는 면역원성 타우 펩티드(들)에 대한 IgG 또는 IgM 항체의 존재에 대해 대상체로부터의 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액, 혈장, 혈청, PBMC, 소변, 타액, 대변, CSF 또는 림프액)을 검사하여 결정될 수 있다(예를 들어 Harlow, 1989, Antibodies, Cold Spring Harbor Press 참조). 예를 들어, 면역원을 제공하는 조성물의 투여에 반응하여 생성된 항체의 역가는 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA), 기타 ELISA 기반 분석(예를 들어, MSD-Meso Scale Discovery), 도트 블롯, SDS-PAGE 젤, ELISPOT 또는 항체 의존성 세포 식균 작용(ADCP) 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "유해 사건"(AE)은 의약품이 투여된 환자에게서 발생한 임의의 예상치 못한 의학적 사건을 지칭하며, 이는 반드시 치료와 인과 관계를 갖는 것은 아니다. 본 발명의 실시양태에 따르면, AE는 다음 정의를 사용하여 심각도가 올라가는 3점 척도로 평가된다: 경도(등급 1) - 대상이 쉽게 견딜 수 있고 최소한의 불편함을 유발하며 일상 활동을 방해하지 않는 AE를 지칭함; 중등도(등급 2), 정상적인 일상 활동을 방해할 만큼 충분히 불편하고 개입이 필요할 수 있는 AE를 지칭함; 중증(등급 3), 정상적인 일상 활동을 방해하고 일반적으로 치료 또는 기타 개입이 필요한 AE를 지칭함. 중증 AE(SAE)는 다음 결과 중 하나를 초래하는 모든 용량에서 발생하는 임의의 AE일 수 있다: 사망(여기서 사망은 사건이 아니라 결과임); 생명 위협(사건 당시 환자가 사망할 위험이 있는 사건을 지칭함); 이는 더 심각했다면 가정적으로 사망을 초래할 수 있는 사건을 지칭하지 않는다; 환자 입원, 즉 계획되지 않은 야간 입원 또는 기존 입원의 연장; 정상적인 생활 기능을 수행하는 능력의 지속적이거나 심각한 무능력 또는 실질적인 중단; 선천적 기형/선천적 결함; 환자를 위험에 빠뜨릴 수 있거나 위에 나열된 다른 결과 중 하나를 예방하기 위해 의학적 또는 외과적 개입이 필요할 수 있는 중대한 의학적 사건(조사자 판단에 따름)(예를 들어, 알레르기성 기관지 경련 또는 혈액 질환에 대한 응급실 또는 가정에서의 집중 치료 또는 입원을 초래하지 않는 경련). 입원은 병원에 공식적으로 입원하는 것이다. 입원 또는 입원의 연장은 AE가 심각하다는 기준을 구성하지만; 그 자체로는 SAE로 간주되지 않는다. AE가 없는 경우, 참여 조사자는 입원 또는 입원 연장을 SAE로 보고해서는 안된다. 이는 다음과 같은 상황에 해당될 수 있다: 프로토콜에서 요구하는 절차를 위해 입원 또는 입원 연장이 필요한 경우; 또는 입원 또는 입원 연장이 센터에서 따르는 일상적인 절차의 일부인 경우(예를 들어, 수술 후 스텐트 제거). 이는 연구 파일에 기록되어야 한다. 연구 기간 동안 악화되지 않은 기존 질환의 선택적 치료를 위한 입원은 AE로 간주되지 않는다.

[0066] 입원 중에 발생하는 합병증은 AE이다. 합병증으로 인해 입원이 연장되거나 다른 SAE 기준을 충족하는 경우 해당 사건은 SAE이다.

[0067] 본원에서 사용된 용어 "뇌염"은 감염성 및 비감염성 원인으로 인해 발생할 수 있는 뇌의 염증을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "뇌수막염"은 뇌 수막 및 뇌의 감염 또는 염증을 특징으로 하는 상태를 지칭한다. 뇌염 또는 수막뇌염의 진단은 본 개시 내용을 고려하여 당업자에게 공지된 기술, 예를 들어 임상, 신경학적 및 정신과 검사, 혈액 및 CSF 샘플링을 포함하는 생물학적 샘플링, MRI 스캐닝 및 뇌파검사(EEG)에 의해 결정될 수 있다.

[0068] 본원에서 사용된 용어 "리포솜"은 일반적으로 지질 함량이 높은 물질, 예를 들어 인지질, 콜레스테롤로 이루어진 지질 소포를 지칭한다. 이러한 소포의 지질은 일반적으로 지질 이중층 형태로 구성된다. 지질 이중층은 일반적으로 지질 이중층의 여러 양파형 껍질 사이에 산재되어 다층 지질 소포(MLV)를 형성하거나 무정형 중앙 공동 내에 포함된 부피를 캡슐화한다. 무정형 중앙 공동을 갖는 지질 소포는 단층 지질 소포, 즉 공동을 둘러싸는 단일 주변 이중층을 갖는 지질 소포이다. 큰 단층 소포(LUV)는 일반적으로 직경이 100 nm에서 수 마이크로미터(예를 들어, 100 내지 200 nm 이상)인 반면, 작은 단층 지질 소포(SUV)는 일반적으로 100 nm 미만, 예컨대 20 내지 100 nm, 전형적으로 15 내지 30 nm의 직경을 갖는다.

[0069] 본원에서 사용된 용어 "타우" 또는 "타우 단백질" (미세소관 관련 단백질 타우, MAPT, 신경원섬유 매듭 단백질, 쌍 나선형 필라멘트-타우, PHF-타우, MAPTL, MTBT1이라고도 함)은 다수의 이소형을 갖는 풍부한 중추 및 말초 신경계 단백질을 지칭한다. 인간 중추 신경계 (CNS)에는, 선택적 스플라이싱으로 인해 크기가 352 내지 441 아미노산 길이의 범위인 6개의 주요 타우 이소형이 존재한다(Hanger et al., *Trends Mol Med.* 15:112-9, 2009). 타우의 예에는 CNS의 타우 이소형, 예컨대 GenBank 접근 번호 NP_005901.2로 표시된 아미노산 서열을 갖는 인간 타우 이소형 2와 같이 4개의 반복부와 2개의 삽입물을 가지는 미세소관 관련 단백질 타우 이소형 2라고도 불리는 441개 아미노산의 가장 긴 타우 이소형(4R2N)이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 타우의 다른 예로는

GenBank 접근 번호 NP_058525.1로 표시된 아미노산 서열을 갖는 인간 타우 이소형 4와 같이 3개의 반복부가 있고 삽입물이 없는 미세소관 관련 단백질 타우 이소형 4라고도 불리는 352개의 아미노산으로 가장 긴 가장 짧은 (태아) 이소형(3R0N)이 있다. 타우의 예는 또한 300개의 추가 잔기 (엑손 4a)를 함유하는 말초 신경에서 발현된 "빅 타우" 이소형을 포함한다. Friedhoff et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1502 (2000) 122-132. 타우의 예는 mRNA 전사체 6762 뉴클레오티드 길이 (NM_016835.4)에 의해 인코딩된 758 아미노산-길이 단백질인 인간 빅 타우, 또는 이의 이소형을 포함한다. 예시된 인간 빅 타우의 아미노산 서열은 GenBank 접근 번호 NP_058519.3에 제시되어 있다. 본원에 사용된 용어 "타우"는 인간 이외의 종, 예컨대 필리핀 원숭이(*Macaca Fascicularis*), 사이노몰거스 원숭이 또는 Pan troglodytes(침팬지)으로부터의 타우 상동체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "타우"는 돌연변이, 예를 들어, 전장 야생형 타우의 점 돌연변이, 단편, 삽입, 결실, 및 스플라이스 변이체를 포함하는 단백질을 포함한다. 용어 "타우"는 또한, 타우 아미노산 서열의 번역후 변형을 포함한다. 번역후 변형은 인산화를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "펩티드" 또는 "폴리펩티드"는 아미노산 잔기, 관련 자연 발생 구조 변이체 및 펩티드 결합을 통해 연결된 이의 합성 비자연 발생 유사체로 구성된 중합체를 지칭한다. 상기 용어는 임의의 크기, 구조 또는 기능의 펩티드를 지칭한다. 전형적으로, 펩티드는 적어도 3개의 아미노산 길이를 가진다. 펩티드는 자연 발생, 재조합 또는 합성, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 합성 펩티드는 예를 들어 자동 폴리펩티드 합성기를 사용하여 합성될 수 있다. 타우 펩티드의 예는 약 5 내지 약 30개 아미노산 길이, 바람직하게는 약 10 내지 약 25개 아미노산 길이, 더욱 바람직하게는 약 16 내지 약 21개 아미노산 길이의 타우 단백질의 임의의 펩티드를 포함한다. 본 개시에서, 펩티드는 표준 3 또는 1 문자 아미노산 약어를 사용하여 N에서 C 말단으로 열거되며, 여기서 포스포 잔기는 "p"로 표시된다. 본 발명에 유용한 타우 펩티드의 예는 서열 번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 타우 펩티드, 또는 서열 번호 1 내지 12 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 타우 펩티드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0071] 본원에서 사용된 용어 "포스포펩티드" 또는 "포스포-에피토프"는 하나 이상의 아미노산 잔기에서 인산화된 펩티드를 지칭한다. 타우 포스포펩티드의 예에는 하나 이상의 인산화된 아미노산 잔기를 포함하는 임의의 타우 펩티드가 포함된다.

[0072] 본 발명의 타우 펩티드는 고상 펩티드 합성 또는 재조합 발현 시스템에 의해 합성될 수 있다. 자동 펩티드 합성기는 Applied Biosystems(캘리포니아 포스터 시티 소재)와 같은 수많은 공급업체로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 재조합 발현 시스템은 대장균과 같은 박테리아, 효모, 곤충 세포 또는 포유동물 세포를 포함할 수 있다. 재조합 발현 절차는 문헌(Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (C.S.H.P. Press, NY 2d ed., 1989))에 기술되어 있다.

[0073] 특정 실시양태에 따르면, 리포솜은 하나 이상의 타우 펩티드를 포함한다. 특정 실시양태에 따르면, 리포솜 중의 타우 펩티드는 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시에 비추어 당업자에게 공지된 임의의 적합한 타우 펩티드가 본 발명에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에 따르면, 하나 이상의 타우 펩티드는 서열 번호 1 내지 12 중 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 타우 펩티드는 서열 번호 1 내지 12 중 하나의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 잔기 중 어느 것도 인산화되지 않거나, 하나 이상의 아미노산 잔기가 인산화된다.

[0074] 특정 실시양태에 따르면, 하나 이상의 타우 펩티드는 타우 포스포펩티드이다. 특정 실시양태에 따르면, 하나 이상의 타우 포스포펩티드는 서열 번호 1 내지 3 또는 5 내지 12 중 하나의 아미노산 서열 또는 서열 번호 1 내지 3 또는 5 내지 12 중 하나의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 제시된 아미노산 잔기 중 하나 이상은 인산화된다. 바람직하게는, 타우 포스포펩티드는 서열 1 내지 3 중 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 타우 펩티드는 아미드화된 C-말단을 가질 수 있다.

[0075] 본 출원의 실시양태에 따르면, 타우 펩티드는 리포솜의 표면에 제시된다. 타우 펩티드, 바람직하게는 타우 포스포펩티드는 본 개시내용의 관점에서 당업계에 공지된 방법을 사용하여 리포솜의 표면에 제시될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 8,647,631 및 9,687,447 및 국제 특허 출원 번호 PCT/US18/57286의 관련 개시 내용이 참조되며, 이들 내용은 본원에 참조로 포함된다. 특정 실시양태에 따르면, 포스포펩티드를 포함하는 하나 이상의 타우 펩티드는 타우 펩티드가 리포솜의 표면에 제시될 수 있도록 하는 팔미토일화 또는 도데실 변형과 같은 하나 이상의 변형을 추가로 포함한다. Lys, Cys, 때로는 Ser 또는 Thr과 같은 추가적인 아미노산 잔기가 변형을 촉진하기 위해 타우 펩티드에 추가될 수 있다. 지질 앵커의 위치가 펩티드 서열의 상이한 형태를 유도하는 것으

로 보고되었다(Hickman et al., J. Biol. Chem. vol. 286, No. 16, pp. 13966-13976, April 22, 2011). 이론에 구애됨이 없이, 양쪽 말단에 소수성 부분을 첨가하면 타우 펩티드의 병리학적 베타-시트 형태가 증가할 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 하나 이상의 타우 펩티드는 양 말단 모두에 소수성 부분을 추가로 포함한다. 변형된 타우 펩티드는 C-말단이 아미드화될 수 있다. 바람직하게는, 리포솜의 표면 상에 제시된 타우 펩티드는 서열 번호 27 내지 서열 번호 29 및 서열 번호 31 내지 서열 번호 38 중 하나의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0076] 본 발명에 유용한 타우 리포솜의 예는 미국 특허 번호 8,647,631 및 9,687,447, 및 국제 특허 출원 번호 PCT/US18/57286에 기술된 타우 리포솜을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 상기 각각의 개시 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 대상체에서 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 활성 성분 또는 구성 성분의 양을 지칭한다. 특정 유효 용량의 선택은 치료 또는 예방할 질환, 관련 증상, 환자의 체질량, 환자의 면역 상태 및 숙련자에게 알려진 기타 요인을 고려하여 당업자가(예를 들어 임상 시험을 통해) 결정할 수 있다. 제형에 사용되는 정확한 용량은 투여 방식, 투여 경로, 표적 부위, 환자의 생리적 상태, 투여되는 기타 약물 및 질환의 중증도에 따라 달라지며, 의사의 판단 및 환자 개개인의 상황에 따라 결정되어야 한다. 예를 들어, 타우 포스포펩티드의 유효량은 애쥬번트가 투여되는지 여부에 따라 달라지며, 애쥬번트가 없는 경우 더 높은 용량이 필요하다. 유효 용량은 시험관 내 또는 동물 모델 시험 시스템에서 유래된 용량-반응 곡선을 통해 추정할 수 있다.

[0078] 본 출원의 실시양태에 따르면, 유효량의 리포솜은 뇌염과 같은 심각한 유해 사건을 유발하지 않고 항인산화 타우 항체의 수준을 증가시키기에 충분한 양의 타우 포스포펩티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 용량당 약 25 nmole 내지 약 750 nmole, 예컨대 용량당 약 29.7 nmole 내지 약 742.5 nmole, 바람직하게는 용량당 약 90 nmole 내지 약 715 nmole, 예컨대 용량당 약 89.1 nmole 내지 약 712.8 nmole, 또는 용량당 약 90 nmole 내지 약 535 nmole, 예컨대 용량당 약 89.1 nmole 내지 약 534.6 nmole, 또는 용량당 약 90 nmole 내지 약 275 nmole, 예컨대 용량당 약 89.1 nmole 내지 약 267.3 nmole의 양으로 타우 포스포펩티드를 포함한다. 투여된 타우 포스포펩티드의 양은 중량으로 표현될 수도 있다. 예를 들어, 용량당 29.7 nmole은 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 테트라팔미토일화된 타우 포스포펩티드의 용량당 100 μg에 해당하고, 용량당 742.5 nmole은 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 테트라팔미토일화된 타우 포스포펩티드의 용량당 2500 μg에 해당하고, 용량당 89.1 nmole은 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 테트라팔미토일화 타우 포스포펩티드의 용량 당 300 μg에 해당하고, 용량당 712.8 nmole은 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 테트라팔미토일화된 타우 포스포펩티드의 2400 μg에 해당하고, 용량당 534.6 nmole은 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 테트라팔미토일화된 타우 포스포펩티드의 용량당 1800 μg에 해당한다. 테트라팔미토일화된 타우 포스포펩티드는 리포솜 표면 상에 타우 포스포펩티드를 제시하도록 하는 4개의 지질 사슬이다. 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 테트라팔미토일화된 타우 포스포펩티드의 300, 900, 1800 μg 용량은 지질 사슬이 전혀 없는 상응하는 "네이키드(naked)" 펩티드의 169, 508, 1016 μg에 각각 해당한다.

[0079] 본 출원의 실시양태에 따르면, 유효량의 리포솜은 용량당 약 25 nmole 내지 약 750 nmole의 양으로 타우 포스포펩티드, 예컨대 용량당 약 25 nmole, 약 30 nmole, 약 35 nmole, 약 40 nmole, 약 45 nmole, 약 50 nmole, 약 55 nmole, 약 60 nmole, 약 65 nmole, 약 70 nmole, 약 75 nmole, 약 80 nmole, 약 85 nmole, 약 90 nmole, 약 95 nmole, 약 100 nmole, 약 125 nmole, 약 150 nmole, 약 175 nmole, 약 200 nmole, 약 225 nmole, 약 250 nmole, 약 275 nmole, 약 300 nmole, 약 325 nmole, 약 350 nmole, 약 375 nmole, 약 400 nmole, 약 425 nmole, 약 450 nmole, 약 475 nmole, 약 500 nmole, 약 525 nmole, 약 550 nmole, 약 575 nmole, 약 600 nmole, 약 625 nmole, 약 650 nmole, 약 675 nmole, 약 700 nmole, 약 725 nmole, 약 750 nmole의 서열 번호 1 내지 3 또는 5 내지 12 중 하나의 아미노산 서열을 포함하는 타우 포스포펩티드를 포함한다. 바람직하게는, 타우 포스포펩티드는 서열 번호 27 내지 서열 번호 29 및 서열 번호 31 내지 서열 번호 38 중 하나의 아미노산 서열로 이루어진다. 더욱 바람직하게는, 타우 포스포펩티드 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0080] 본 출원의 실시양태에 따르면, 유효량의 리포솜은 용량당 100 μg 내지 2500 μg, 300 μg 내지 2400 μg, 300 μg 내지 1800 μg, 또는 300 μg 내지 900 μg per dose, 예컨대 100 μg, 150 μg, 200 μg, 250 μg, 300 μg, 400 μg, 500 μg, 600 μg, 700 μg, 800 μg, 900 μg, 1000 μg, 1100 μg, 1200 μg, 1300 μg, 1400 μg, 1500 μg, 1600 μg, 1700 μg, 1800 μg, 1900 μg, 2000 μg, 2100 μg, 2200 μg, 2300 μg, 2400 μg, 또는 2500 μg의 양으로 테트라팔미토일화된 타우 포스포펩티드를 포함한다.

[0081] 본 출원의 실시양태에 따르면, 타우 포스포펩티드는 리포솜의 표면 상에 제시된다. 본 출원의 실시양태에 따르

면, 타우 포스포펩티드는 서열 번호 1 내지 3 또는 5 내지 12 중 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 타우 포스포펩티드 서열 번호 27 내지 서열 번호 29 및 서열 번호 31 내지 서열 번호 38 중 하나의 아미노산 서열로 이루어진다. 더욱 바람직하게는, 타우 포스포펩티드 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0082] 본 출원의 다른 실시양태에 따르면, 유효량의 리포솜은 용량당 30 μg 내지 900 μg, 바람직하게는 100 μg 내지 585 μg의 양으로 톨 유사 수용체 4 작용제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 유효량의 리포솜은 톨 유사 수용체 4 작용제를 용량당 30 μg, 50 μg, 100 μg, 150 μg, 200 μg, 250 μg, 300 μg, 330 μg, 360 μg, 390 μg, 420 μg, 450 μg, 480 μg, 500 μg, 520 μg, 540 μg, 560 μg, 580 μg, 600 μg, 700 μg, 800 μg 또는 900 μg의 양으로 포함할 수 있다.

[0083] 본 출원의 실시양태에 따르면, 톨-유사 수용체 4는 3D-(6-아실) PHAD®을 포함한다.

[0084] 본 출원의 다른 실시양태에 따르면, 유효량의 리포솜은 헬퍼 T-세포 에피토프를 용량당 25 μg 내지 625 μg, 바람직하게는 75 μg 내지 550 μg, 예컨대 75 μg 내지 450 μg, 80 μg 내지 540 μg, 82.5 μg 내지 535 μg, 85 μg 내지 530 μg, 87.5 μg 내지 525 μg, 또는 90 μg 내지 520 μg의 양으로 추가로 포함한다. 예를 들어, 유효량의 리포솜은 용량당 25 μg, 50 μg, 70 μg, 72.5 μg, 75 μg, 77.5 μg, 80 μg, 82.5 μg, 85 μg, 87.5 μg, 90 μg, 100 μg, 125 μg, 150 μg, 175 μg, 200 μg, 225 μg, 250 μg, 275 μg, 300 μg, 325 μg, 350 μg, 375 μg, 400 μg, 425 μg, 450 μg, 475 μg, 500 μg, 525 μg, 550 μg, 575 μg, 600 μg, 또는 625 μg의 양으로 헬퍼 T-세포 에피토프를 포함할 수 있다.

[0085] 본 출원의 다른 실시양태에 따르면, 유효량의 리포솜은 용량당 약 3 nmole 내지 약 105 nmole, 예컨대 용량당 약 4 nmole, 약 5 nmole, 약 6 nmole, 약 7 nmole, 약 8 nmole, 약 9 nmole, 약 10 nmole, 약 15 nmole, 약 20 nmole, 약 25 nmole, 약 30 nmole, 약 35 nmole, 약 40 nmole, 약 45 nmole, 약 50 nmole, 약 55 nmole, 약 60 nmole, 약 65 nmole, 약 70 nmole, 약 75 nmole, 약 80 nmole, 약 85 nmole, 약 90 nmole, 약 95 nmole, 약 100 nmole, 또는 약 105 nmole의 양으로 헬퍼 T-세포 에피토프를 추가로 포함한다.

[0086] 본 출원의 실시양태에 따르면, 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 T50 헬퍼 T-세포 에피토프, 서열 번호 14의 아미노산 서열로 이루어진 T46 헬퍼 T-세포 에피토프, 서열 번호 15의 아미노산 서열로 이루어진 T48 헬퍼 T-세포 에피토프, 서열 번호 16의 아미노산 서열로 이루어진 T51 헬퍼 T-세포 에피토프, 또는 서열 번호 17의 아미노산 서열로 이루어진 T52 헬퍼 T-세포 에피토프이고, 바람직하게는 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 T50 헬퍼 T-세포 에피토프이다.

[0087] 특정 실시양태에서, 유효량의 리포솜은 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드를 용량당 50 μg 내지 1250 μg, 바람직하게는 100 μg 내지 1000 μg, 예컨대 150 μg 내지 800 μg, 150-900 μg, 125 μg 내지 950 μg 또는 150 μg 내지 850 μg의 양으로 추가로 포함한다. 예를 들어, 유효량의 리포솜은 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드를 용량당 50 μg, 100 μg, 150 μg, 200 μg, 250 μg, 300 μg, 350 μg, 400 μg, 450 μg, 500 μg, 550 μg, 600 μg, 650 μg, 700 μg, 750 μg, 800 μg, 850 μg, 900 μg, 950 μg, 1000 μg, 1050 μg, 1100 μg, 1200 μg, 또는 1250 μg의 양으로 포함할 수 있다.

[0088] 본 출원의 실시양태에 따르면, 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 18 내지 22 중 하나의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 CpG 올리고뉴클레오티드이며, 바람직하게는 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 CpG 올리고뉴클레오티드이다. 본 출원의 실시양태에 따르면, 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결을 갖고 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하는 링커를 통해 콜레스테롤에 공유적으로 연결된 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 CpG 올리고뉴클레오티드이다.

[0089] 실시양태에 따르면, 유효량의 리포솜은 용량당 50 μg, 100 μg, 150 μg, 200 μg, 250 μg, 300 μg, 350 μg, 400 μg, 450 μg, 500 μg, 550 μg, 600 μg, 650 μg, 700 μg, 750 μg, 800 μg, 850 μg, 900 μg, 950 μg, 1000 μg, 1050 μg, 1100 μg, 1200 μg, 또는 1250 μg의 양으로 PEG 링커를 통해 콜레스테롤에 공유결합으로 연결된 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0090] 본원에서 사용되는 "지속적인 면역 반응" 또는 "지속 가능한 면역 반응"은 유효량의 리포솜을 최초 투여한 후 적어도 6주 간 지속적인 면역 반응을 지칭한다. 본 출원의 실시양태에 따르면, "지속적인 면역 반응"은 적어도 6주, 적어도 12주, 적어도 24주, 적어도 36주, 적어도 48주, 적어도 60주, 적어도 72주 또는 그 이상 지속되는 지속되는 항체 반응이며, 항체 반응은 항인산화 타우 IgG, 항인산화 타우 IgM 또는 항-ePHF의 존재로 특징지어질 수 있다. 항-인산화 타우 IgG, 항-인산화 타우 IgM 및 항-ePHF는 본원에 기재된 방법을 포함하여 당업자에게

공지된 임의의 방법으로 검출 및 측정할 수 있다.

[0091] 본원에서 사용된 "지속되는 항체 반응"은 유효량의 리포솜을 최초 투여한 후 특정 기간 동안 정의된 역치 수준 이상으로 유지되는 항체 반응을 지칭하며, 정의된 역치 수준은 유효량의 리포솜을 최초 투여하기 전에 측정된 기준선 수준보다 높다. 일부 실시양태에서, 기준선 수준은 최초 투여 전 항체 역가의 평균 측정 수준을 기준으로 결정되며, 바람직하게는 2회 측정이 수행된다. 일 실시양태에서, 항체 반응은 pTau에 대한 특이적 IgG 항체 반응을 포함하고, 정의된 역치 수준은 기준선 수준의 적어도 1.5배 이상, 예컨대 기준선 수준의 적어도 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0배 이상이다. 또 다른 실시양태에서, 항체 반응은 ePHF에 대한 IgG 면역 반응을 포함하고, 정의된 역치 수준은 기준선 수준의 적어도 2.0배 이상, 예컨대 기준선 수준의 적어도 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5배 이상이다.

[0092] 특정 실시양태에 따르면, 인간 대상체는 신경변성 질환, 장애 또는 상태의 치료가 필요하다.

[0093] 본원에 사용된 "신경변성 질환, 장애 또는 상태"는 본 개시에 비추어 당업자에게 공지된 임의의 신경변성 질환, 장애 또는 상태를 포함한다. 신경변성 질환, 장애 또는 상태의 예는 신경원섬유 병변의 형성에 의해 유발되거나 이와 관련된 신경변성 질환 또는 장애, 예컨대 타우병증으로 지칭되는 타우 관련 질환, 장애 또는 상태를 포함한다. 특정 실시양태에 따르면, 신경변성 질환, 장애 또는 상태는 알츠하이머병, 파킨슨병, 크로이츠펠트-야콥병, 권투선수 치매, 다운 증후군, 게르스트만 슈트로이슬러 샤잉커(Gerstmann-Straeussler-Scheinker) 병, 봉입체 근염, 프리온 단백질 뇌 아밀로이드 맥관장애, 외상성 뇌 손상, 근위축성 측삭 경화증, 괌 파킨슨증-치매 복합체(parkinsonism-dementia complex of Guam), 신경원섬유 매듭을 동반하는 비-괌(non-Guamanian) 운동 신경세포 질환, 은친화성 과립성 치매(argyrophilic grain dementia), 피질기저핵 변성, 루이 치매 근위축성 측삭 경화증, 석회화가 있는 확산성 신경원섬유 매듭, 전측두엽 치매, 바람직하게는 17번 염색체와 연관된 파킨슨증을 동반하는 전측두엽 치매(FTDP-17), 이마관자엽 치매, 할러포르텐-스파츠병(Hallervorden-Spatz disease), 다계통 위축, C형 니만-픽병(Niemann-Pick disease type C), 픽병, 진행성 피질하 신경교증, 진행성 핵상 마비(PSP), 아급성 경화성 범뇌염, 매듭 단독 치매, 뇌염 후 파킨슨증, 근긴장성 이영양증, 만성 외상성 뇌병증(CTE), 일차 연령 관련 타우병증(PART), 대뇌 맥관병증 또는 루이소체 치매(LBD)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 타우 및 아밀로이드 병리의 공존을 나타내는 임의의 질환 또는 장애를 포함한다. 특정 실시양태에 따르면, 신경변성 질환, 장애 또는 상태는 알츠하이머병 또는 또 다른 타우병증이다. 바람직한 실시양태에 따르면, 신경변성 질환, 장애 또는 상태는 알츠하이머병이다.

[0094] 알츠하이머병의 임상 과정은 인지 및 기능 장애의 점진적인 패턴으로 여러 단계로 나눌 수 있다. 단계는 예를 들어 NIA-AA 연구 프레임워크(Research Framework)를 포함하여 당업계에 공지된 등급 척도를 사용하여 정의될 수 있다. 예를 들어, Dubois et al., *Alzheimer's & Dementia* 12 (2016) 292-323, Dubois et al., *Lancet Neurol* 2014; 13: 614-29, Jack et al., *Alzheimer's & Dementia* 14 (2018) 535-562가 참조되며, 상기 각 내용은 전체 내용이 참조로 본원에 통합된다.

[0095] 바람직한 실시양태에 따르면, 신경변성 질환, 장애 또는 상태는 초기 알츠하이머병, 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애(MCI), 경도 알츠하이머병, 또는 경도 내지 중등도 알츠하이머병이다.

[0096] 일부 실시양태에서, 치료가 필요한 대상체는 뇌에서 아밀로이드 양성이지만 아직 유의한 인지 장애를 나타내지 않는다. 뇌의 아밀로이드 침착은 PET 스캔, 면역침강 질량 분석법 또는 기타 방법과 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 검출할 수 있다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "톨-유사 수용체" 또는 "TLR"은 선천적 면역 반응에서 중요한 역할을 하는 패턴 인식 수용체(PRR) 부류를 지칭한다. TLR은 박테리아, 진균, 기생충 및 바이러스와 같은 미생물 병원체로부터 병원체 관련 분자 패턴(PAMP)을 인식하는데, 이는 숙주 분자와 구별될 수 있다. TLR은 전형적으로 이량체로서 기능하고 항원-제시 수지상 세포 및 식세포 대식세포를 비롯한 선천적 면역 반응에 관여하는 세포에 의해 발현되는 막-스패닝 단백질이다. 적어도 10 종의 인간 TLR 패밀리 구성원, TLR1 내지 TLR10 및 적어도 12 종의 뮤린 TLR 패밀리 구성원, TLR1 내지 TLR9 및 TLR11 내지 TLR13이 있으며, 이들이 인식하는 항원의 유형은 상이하다. 예를 들어, TLR4는 다수의 그램 음성 박테리아에 존재하는 성분인 리포폴리사카라이드(LPS)뿐만 아니라 바이러스성 단백질, 다당류 및 저밀도 지단백질, 베타-데펜신 및 열 충격 단백질과 같은 내인성 단백질을 인식하며; TLR9는 원핵 생물 게놈에는 풍부하지만 척추 동물 게놈에는 드문 메틸화되지 않은 시토신-포스페이트-구아닌(CpG) 단일 가닥 또는 이중 가닥 디뉴클레오티드에 의해 활성화되는 뉴클레오티드-감지 TLR이다. TLR의 활성화는 I형 인터페론(IFN), 염증성 사이토카인 및 케모카인의 생성 및 면역 반응의 유도를 야기하는 일련의 신호 전달 사건을 초래한다. 결국, 이 염증은 또한 적응 면역계를 활성화시켜 침입하는 병원체와 감염된 세포를 제거한다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "작용제"는 하나 이상의 TLR에 결합하고 수용체 매개 반응을 유도하는 분자를 지칭한다. 예를 들어, 작용제는 수용체의 활성을 유도, 자극, 증가, 활성화, 촉진, 향상 또는 상향 조절할 수 있다. 이러한 활성을 "작용적 활성"이라고 한다. 예를 들어, TLR4 또는 TLR9 작용제는 결합된 수용체를 통해 세포 신호 전달을 활성화 또는 증가시킬 수 있다. 작용제는 핵산, 소분자, 단백질, 탄수화물, 지질 또는 수용체와 결합하거나 상호 작용하는 임의의 다른 분자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 작용제는 천연 수용체 리간드의 활성을 모방할 수 있다. 작용제는 서열, 입체 형태, 전하 또는 수용체에 의해 인식될 수 있는 다른 특성과 관련하여 이들 천연 수용체 리간드와 상동성일 수 있다. 이러한 인식으로 세포 내에서 생리학적 및/또는 생화학적 변화를 일으켜, 천연 수용체 리간드가 존재하는 것과 동일한 방식으로 세포가 작용제의 존재에 반응하도록 한다. 특정 실시양태에 따르면, 톨-유사 수용체 작용제는 톨-유사 수용체 4 작용제 및 톨-유사 수용체 9 작용제 중 적어도 하나이다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "유도한다" 및 "자극한다" 및 이의 변형은 세포 활성의 임의의 측정 가능한 증가를 지칭한다. 면역 반응의 유도는 예를 들어 면역 세포 집단의 활성화, 증식 또는 성숙, 사이토카인의 생성 증가 및/또는 증가된 면역 기능의 다른 지표를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 면역 반응의 유도는 B 세포의 증식 증가, 항원-특이적 항체 생성, 항원-특이적 T 세포의 증식 증가, 수지상 세포 항원 제시 개선 및/또는 특정 사이토카인, 케모카인 및 공동-자극 마커의 발현 증가를 포함할 수 있다.

[0100] 본원에 사용된 용어 "톨-유사 수용체 4 작용제"는 TLR4의 작용제로서 작용하는 임의의 화합물을 지칭한다. 본 개시에 비추어 당업자에게 공지된 임의의 적합한 톨-유사 수용체 4 작용제가 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명에 유용한 톨-유사 수용체 4 리간드의 예는 모노포스포릴 지질 A(MPLA)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 TLR4 작용제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "모노포스포릴 지질 A" 또는 MPLA"는 그램 음성 박테리아 리포폴리사카라이드(LPS) 내독소의 생물학적 활성 부분인 변형된 형태의 지질 A를 지칭한다. MPLA는 면역 자극 활성을 유지하면서 LPS보다 독성이 적다. 백신 애쥬번트로서, MPLA는 백신 항원에 대한 세포성 및 체액성 반응을 모두 자극한다. MPLA의 예는 3-O-데사실-4'-모노포스포릴 지질 A, 모노포스포릴 헥사-아실 지질 A, 3-데아실(합성)(3D-(6-아실) PHAD®)로도 지칭됨), 모노포스포릴 3-데아실 지질 A 및 이들의 구조적으로 관련된 변이체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 유용한 MPLA는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수득할 수 있거나, 또는 Avanti Polar Lipids(미국 앨라배마 앨러배스터 소재) 제의 3D-(6-아실) PHAD®, PHAD®, PHAD®-504, 3D-PHAD® 또는 다양한 상업적 공급처로부터의 MPL™과 같이 상업적 공급처로부터 얻을 수 있다. 특정 실시양태에 따르면, 톨-유사 수용체 4 작용제는 MPLA이다. 특정 실시예에 따르면, 타우 포스포펩타이드 및 톨-유사 수용체 4 작용제를 포함하는 리포솜은 또한 대부분의 또는 모든 HLA DR(인간 백혈구 항원 - 항원 D 관련) 분자와 결합할 수 있는 헬퍼 T-세포 에피토프를 포함한다. 헬퍼 T-세포 에피토프는 $CD4^+$ T-세포를 활성화하고 타우 특이적 B-세포에 필수적인 성숙 및 생존 신호를 제공할 수 있다. 타우 리포솜은 프라이머 및/또는 부스트에 사용되는 리포솜과 함께 동종 또는 이종 면역 체계에서 pTau 항원에 대한 고품질 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "헬퍼 T-세포 에피토프"는 헬퍼 T-세포에 의해 인식될 수 있는 에피토프를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 헬퍼 T-세포 에피토프의 예는 파상풍 톡소이드(예를 들어, P2 및 P30 에피토프, 또한 각각 T2 및 T30으로도 지칭됨), B형 간염 표면 항원, 콜레라 독소 B, 디프테리아 톡소이드, 홍역 바이러스 F 단백질, 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*) 주요 외막 단백질, 열대열말라리아원충(*Plasmodium falciparum*) circumsporozite T, 열대열말라리아원충 CS 항원, 만손주혈흡충(*Schistosoma mansoni*) 트리오스포스페이트 이소머라제, 백일해(*Bordetella pertussis*), 파상풍(*Clostridium tetani*), 퍼투사리아 트라키탈리나(*Pertusaria trachythallina*), 대장균(*Escherichia coli*) TraT, 및 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌(HA)을 포함하나 이들에만 제한되지 않는다.

[0102] 본 개시에 비추어 당업자에게 공지된 임의의 적합한 헬퍼 T-세포 에피토프가 본 발명에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에 따르면, 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 23 내지 서열 번호 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 헬퍼 T-세포 에피토프는 하나 이상의 아미노산, 예를 들어 Val(V), Ala(A), Arg(R), Gly(G), Ser(S), Lys(K)을 포함하는 펩티드 링커와 같은 링커를 통해 함께 융합된 서열 23 내지 서열 26의 2 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 링커의 길이는 바람직하게는 1-5 아미노산으로 다양할 수 있다. 바람직하게는, 헬퍼 T-세포 에피토프는 VVR, GS, RR, RK로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 링커를 통해 함께 융합된 서열 번호 23 내지 서열 번호 26의 3개 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 헬

퍼 T-세포 에피토프는 아미드화된 C-말단을 가질 수 있다.

[0103] 본 출원의 실시양태에 따르면, 헬퍼 T-세포 에피토프는 예를 들어 공유 결합된 소수성 모이어티에 의해 고정된 리포솜 표면에 도입될 수 있으며, 상기 소수성 모이어티는 알킬기, 지방산, 트리글리세리드, 디글리세리드, 스테로이드, 스핑고지 질, 당지질 또는 인지질, 특히 적어도 3개의 탄소 원자, 특히 적어도 4개의 탄소 원자, 특히 적어도 6개의 탄소 원자, 특히 적어도 8개의 탄소 원자, 특히 적어도 12개의 탄소 원자, 특히 적어도 16개의 탄소 원자의 탄소 백본을 갖는 알킬기 또는 지방산이다. 본 발명의 일 실시양태에서, 소수성 모이어티는 팔미트산이다. 대안적으로, 헬퍼 T-세포 에피토프는 리포솜에 캡슐화될 수 있다. 특정 실시양태에 따르면, 헬퍼 T-세포 에피토프는 리포솜에 캡슐화된다.

[0104] 본 개시에 비추어 헬퍼 T-세포 에피토프는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 리포솜에서 이의 원하는 위치에서 변형될 수 있다. 특정 실시양태에 따르면, 본 발명에 유용한 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 39 내지 서열 번호 44 중 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 13 내지 서열 번호 17로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0105] 특정 실시양태에 따르면, 타우 포스포펩티드 및 톨-유사 수용체 4 작용제를 포함하는 리포솜은 또한 톨-유사 수용체 9 작용제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "톨-유사 수용체 9 작용제"는 TLR9의 작용제로서 작용하는 임의의 화합물을 지칭한다. 본 개시에 비추어 당업자에게 공지된 임의의 적합한 톨-유사 수용체 9 작용제가 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명에 유용한 톨-유사 수용체 9 리간드의 예는 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 TLR9 작용제를 포함한다.

[0106] 본원에 사용된 용어 "CpG 올리고뉴클레오티드", "CpG 올리고데옥시뉴클레오티드" 또는 "CpG ODN"은 적어도 하나의 CpG 모티프를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 본원에 사용된 "올리고뉴클레오티드", "올리고데옥시뉴클레오티드" 또는 "ODN"은 복수의 연결된 뉴클레오티드 단위로부터 형성된 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 이러한 올리고뉴클레오티드는 기존의 핵산 공급원으로부터 수득될 수 있거나 합성 방법에 의해 생성될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "CpG 모티프"는 포스페이트 결합 또는 포스포디에스테르 골격 또는 다른 뉴클레오티드 간 연결에 의해 연결된 메틸화되지 않은 시토신-포스페이트-구아닌(CpG) 디뉴클레오티드(즉, 시토신(C)에 이어 구아닌(G))를 함유하는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.

[0107] 특정 실시양태에 따르면, CpG 올리고뉴클레오티드는 지질화되며, 즉 지질 모이어티에 접합(공유 결합)된다.

[0108] 본원에 사용된 "지질 모이어티"는 친유성 구조를 함유하는 모이어티를 지칭한다. 알킬기, 지방산, 트리글리세리드, 디글리세리드, 스테로이드, 스핑고지질, 당지질 또는 인지질, 특히 콜레스테롤과 같은 스테롤 또는 지방산 등의 지질 모이어티가 핵산과 같은 고도로 친수성인 분자에 부착되는 경우, 친수성 분자의 혈장 단백질 결합 및 결과적으로 순환 반감기를 실질적으로 향상시킬 수 있다. 또한, 지단백질과 같은 특정 혈장 단백질에 대한 결합은 상응하는 지단백질 수용체(예를 들어, LDL-수용체 HDL-수용체 또는 스캐빈저 수용체 SR-B1)를 발현하는 특정 조직에서의 흡수를 증가시키는 것으로 나타났다. 특히, 포스포펩티드 및/또는 CpG 올리고뉴클레오티드에 접합된 지질 모이어티는 상기 펩티드 및/또는 올리고뉴클레오티드를 소수성 모이어티를 통해 리포솜의 막에 고정시킬 수 있다.

[0109] 특정 실시양태에 따르면, 본 개시 내용의 관점에서, CpG 올리고뉴클레오티드는 임의의 적합한 뉴클레오티드 간 연결을 포함할 수 있다.

[0110] 본원에 사용된 용어 "뉴클레오티드간 연결"은 인 원자 및 인접한 뉴클레오시드 사이의 하전 또는 중성 그룹으로 구성된 그들의 당을 통해 두 뉴클레오티드를 연결하는 화학적 연결을 지칭한다. 뉴클레오티드 간 연결의 예는 포스포디에스테르(po), 포스포로티오에이트(ps), 포스포로디티오에이트(ps2), 메틸포스포네이트(mp) 및 메틸포스포로티오에이트(rp)를 포함한다. 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 메틸포스포네이트 및 메틸포스포로티오에이트는 뉴클레오티드 간 결합을 안정화시키는 반면, 포스포디에스테르는 자연 발생 뉴클레오티드 간 결합이다. 올리고뉴클레오티드 포스포로티오에이트는 전형적으로 Rp 및 Sp 포스포로티오에이트 연결의 랜덤 라세미 혼합물로서 합성된다.

[0111] 본 개시에 비추어 당업자에게 공지된 임의의 적합한 CpG 올리고뉴클레오티드가 본 발명에 사용될 수 있다. 이러한 CpG 올리고뉴클레오티드의 예는 CpG2006(CpG 7909로도 알려짐), CpG 1018(서열 번호 19), CpG2395(서열 번호 20), CpG2216(서열 번호 21) 또는 CpG2336(서열 번호 22)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0112] 본 개시에 비추어 CpG 올리고뉴클레오티드가 당업계에 공지된 방법을 사용하여 지질화될 수 있다. 일부 실시양태에서, CpG 올리고뉴클레오티드는 직접 콜레스테롤 분자에 공유적으로 연결된다. 일부 실시양태에서, CpG 올리

고뉴클레오티드의 3' 말단은 포스페이트 결합을 통해, 선택적으로 PEG 링커를 통해 콜레스테롤 분자에 공유적으로 연결된다. 일부 실시양태에서, CpG 올리고뉴클레오티드의 5' 말단은 포스페이트 결합을 통해, 선택적으로 PEG 링커를 통해 콜레스테롤 분자에 공유적으로 연결된다. 다른 친유성 모이어티가 또한 CpG 올리고뉴클레오티드의 5' 또는 3' 말단에 공유적으로 연결될 수 있다. 예를 들어, CpG 올리고뉴클레오티드는 리포솜으로부터 인지질과 동일한 길이의 지질 앵커에 공유적으로 연결될 수 있다: 선택적으로 PEG 링커를 통해 하나의 팔미트산 사슬(Pal-OH 또는 유사물 사용, 커플링을 위해 활성화됨) 또는 2개의 팔미트산(예를 들어, 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-(숙시닐) 또는 유사물 사용, 커플링을 위해 활성화됨). 예를 들어, 미국 특허 제7,741,297호의 관련 내용을 참조하며, 그 내용은 본원에 참조로 포함된다. PEG의 길이는 예를 들어 1 내지 5개의 PEG 단위로 변할 수 있다.

[0113] 다른 링커가 또한 CpG 올리고뉴클레오티드를 친유성 모이어티(예를 들어, 콜레스테롤 분자)에 공유적으로 연결하는데 사용될 수 있으며, 이의 예는 3 내지 12개의 탄소를 갖는 알킬 스페이서를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아미노디올로서 올리고뉴클레오티드 화학물질과 상용성인 짧은 링커가 필요하다. 일부 실시양태에서, 공유 결합에는 링커가 사용되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Ries et al., "Convenient synthesis and application of versatile nucleic acid lipid membrane anchors in the assembly and fusion of liposomes", *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 9673]을 참조하며, 이의 관련 개시는 본원에 참고로 포함된다.

[0114] 특정 실시양태에 따르면, 본 발명에 유용한 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 18 내지 서열 번호 22로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서 뉴클레오티드 서열은 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결을 포함하고, 뉴클레오티드 서열은 링커를 통해 적어도 하나의 콜레스테롤에 공유적으로 연결된다. 바람직한 실시양태에 따르면, 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결을 포함하고, 콜레스테롤에 공유적으로 연결된다. CpG 올리고뉴클레오티드를 콜레스테롤 분자에 공유 결합시키기 위해 임의의 적합한 링커가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 링커는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0115] 특정 실시양태에 따르면, 리포솜은 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포릴-3'-rac-글리세롤(DMPG) 및 콜레스테롤로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 지질을 추가로 포함한다.

[0116] 특정 실시양태에 따르면, 리포솜은 완충제를 추가로 포함한다. 본 개시에 비추어 당업자에게 공지된 임의의 적합한 완충제가 본 발명에서 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 리포솜은 포스페이트-완충 염수를 포함한다. 특정 실시양태에 따르면, 완충제는 히스티딘 및 수크로스를 포함한다.

[0117] 본 발명에 사용되는 예시적인 리포솜은 타우 펩티드의 각 말단에 있는 2개의 팔미트산을 통해 리포솜 표면 상에 제시되는 타우 테트라팔미토일화된 포스포펩티드(pTau 펩티드 T3, 서열 번호 28); PEG 링커를 통해 CpG에 공유 결합된 콜레스테롤 분자를 통해 리포솜 막에 통합된 지질화된 CpG을 포함하는 TLR-9 리간드(보조제 CpG7909(CpG2006); 서열 번호 18); 막에 통합된 TLR-4 리간드(모노포스포릴 지질 A(예를 들어, 3D-(6-아실) PHAD®)); 캡슐화된 헬퍼 T-세포 에피토프(PAN-DR 바인더 T50; 서열 번호 13); 및 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포-콜린(DMPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-[포스포-rac-(1-글리세롤)]나트륨염(DMPG) 및 리포솜의 지질 성분으로 콜레스테롤을 포함한다.

[0118] 본 개시에 비추어 본 발명의 리포솜은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 리포솜의 각 성분의 최적 비율은 본 개시내용을 고려하여 당업자에게 공지된 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0119] 리포솜은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 적합한 수단으로 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에 따르면, 리포솜은 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 근육내 주사는 가장 일반적으로 팔이나 다리 근육에 시행된다.

[0120] 하나의 일반적인 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 리포솜을 약학적으로 허용되는 부형제 및/또는 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 약학적으로 허용되는 부형제 및/또는 담체는 당업계에 잘 알려져 있다(Remington's Pharmaceutical Science(15th ed.), Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1980 참조). 약학적 조성물의 바람직한 제형은 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 좌우된다. 조성물은 약학적으로 허용되는 비독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 이는 동물 또는 인간 투여용으로 약학적 조성물을 제형화하는데 일반적으로 사용되는 비히클로 정의된다. 희석제는 조합물의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않도록 선택된다. 이러한 희석제의 예는 증류수, 생리적 인산 완충 염수, 링거액, 덱스트로스 용액 및 행크액이다.

또, 약학적 조성물 또는 제형은 또한 다른 담체, 애쥬번트, 또는 비독성, 비치료성, 비면역원성 안정화제 등을 포함할 수 있다. 담체, 부형제 또는 희석제의 특성은 특정 적용을 위한 투여 경로에 좌우될 것이라는 것이 이해될 것이다.

[0121] 백신의 표적 항원은 뇌에 위치하며, 뇌는 혈뇌 장벽(BBB)이라는 특수한 세포 구조에 의해 순환계와 분리되어 있다. BBB는 순환계에서 뇌로의 물질 통과를 제한한다. 이는 독소, 미생물 등이 중추신경계로 유입되는 것을 방지한다. BBB는 또한 면역 매개체(예를 들어, 항체)가 뇌를 둘러싸고 있는 간질액과 뇌척수액으로 효율적으로 진입하는 것을 방지하는 잠재적으로 덜 바람직한 효과를 가지고 있다.

[0122] 전신 순환계에 존재하는 항체의 약 0.1%가 BBB를 가로질러 뇌로 들어간다. 이는 CNS 항원을 표적으로 하는 백신에 의해 유도된 전신 역가가 뇌에서 효과적이려면 최소 유효 역가보다 최소 1000배 더 커야 함을 시사한다. 효능을 유발하는 데 필요한 혈청 내 항체의 최소 역가는 쉽게 드러나지 않는다. 또한, 신경변성 질환, 장애 또는 상태와 같은 CNS 장애를 표적으로 하는 안전하고 효과적인 면역요법을 위해서는 면역 반응의 양뿐만 아니라 질(예를 들어, 결합력)도 고려해야 한다.

[0123] 항체의 결합력은 본 개시내용의 관점에서 당업계에 공지된 방법을 사용하여 결합력 지수에 의해 측정될 수 있다. 특정 항원에 대한 항체의 역가는 코팅된 항원의 두 가지 서로 다른 농도에서 측정된다: 하나는 모든 항체가 항원에 결합할 수 있는 포화 농도이고, 다른 하나는 가장 높은 결합 능력을 가진 항체만 항원에 결합할 수 있는 낮은 농도이다. 본원에서 사용된 "결합력 지수"는 항원의 저밀도 코팅과 고밀도 코팅에서 측정된 항체 역가 수준의 비율을 지칭한다. 예를 들어, ePHF 또는 pTau와 같은 항원에 대한 항체의 결합력은 면역화 후 또는 상이한 면역화 후 여러 시점에서 측정하여 결합력(결합력 지수로 측정)이 시간이 지남에 따라 증가하는지 여부를 평가할 수 있다. 본원에 사용된, 항원에 대한 "증가된 결합력" 또는 "결합 증가 결합력"을 갖는 항체는 치료 또는 면역화 과정 동안 시간이 지남에 따라 항원에 대한 결합력 지수가 증가된 항체를 지칭한다. 증가된 결합력은 항체의 잠재적인 친화성 성숙을 암시한다.

[0124] 따라서 특정 실시양태에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 대상체에서 원하는 면역 반응을 달성하기 위해 하나 이상의 적합한 애쥬번트를 추가로 포함한다. 적합한 애쥬번트는 리포솜 투여 전, 투여 후 또는 투여와 동시에 투여될 수 있다. 바람직한 애쥬번트는 정성적 형태의 반응에 영향을 미치는 면역원의 형태적 변화를 일으키지 않으면서 면역원에 대한 고유한 반응을 증강시킨다. 애쥬번트의 예는 수산화알루미늄, 인산알루미늄 및 황산알루미늄과 같은 알루미늄염(알룸)이다. 이러한 애쥬번트는 MPLA 류(3 De-O-아실화 모노포스포릴 지질 A(MPL™), 모노포스포릴 헥사-아실 지질 A 3-데아실 합성(3D-(6-아실) PHAD®), PHAD™, PHAD®-504, 3D-PHAD®) 지질 A), 폴리글루탐산 또는 폴리리신 등의 중합체 또는 단량체 아미노산과 같은 다른 특정 면역자극제와 함께 또는 없이 사용될 수 있다. 이러한 애쥬번트는 다른 특정 면역자극제, 예컨대 뮤라밀 펩티드(예를 들어, N-아세틸뮤라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민(thr-MDP), N-아세틸-노르뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타민(nor-MDP), N-아세틸뮤라밀-L-알라닐-D-이소글루타미닐-L-알라닌-2-(1'-2'디팔미토일-sn-글리세로-3-하이드록시포스포릴옥시)-에틸아민(MTP-PE), N-아세틸글루코사미닐-N-아세틸뮤라밀-L-Al-D-이소글루-L-Ala-디팔미톡시 프로파일아미드(DTP-DPP) Theramide™), 또는 다른 박테리아 세포벽 성분과 함께 또는 없이 사용될 수 있다. 수중유 에멀젼은 미세유동화기를 사용하여 서브마이크론 입자로 제형화된 5% 스쿠알렌, 0.5% Tween 80 및 0.5% Span 85(임의로 다양한 양의 MTP-PE를 함유함)를 함유하는 MF59(WO 90/14837 참조); 서브마이크론 에멀젼으로 미세유동화되거나 더 큰 입자 크기의 에멀젼을 생성하기 위해 와동된 10% 스쿠알렌, 0.4% Tween 80, 5% 플루로닉-차단 중합체 L121 및 thr-MDP를 함유하는 SAF; 및 0.2% Tween 80, 및 모노포스포릴 지질 A(MPL™), 트레할로스 디마이콜레이트(TDM) 및 세포벽 골격(CWS)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세균 세포벽 성분을 함유하는 Ribi™ 애쥬번트 시스템(RAS)(Ribi ImmunoChem, Hamilton, Mont.), 바람직하게는 MPL™ + CWS(Detox™)를 포함한다. 다른 애쥬번트는 CFA(완전 프로인트 애쥬번트(Complete Freund's Adjuvant)) 및 인터루킨(IL-1, IL-2 및 IL-12)과 같은 사이토카인, 대식세포 콜로니 자극 인자(M-CSF) 및 종양 괴사 인자(TNF)를 포함한다.

[0125] 본원에 사용된 용어 "조합하여"는 대상체에게 2 이상의 치료법을 투여하는 것과 관련하여 복수의 치료법을 사용하는 것을 지칭한다. "조합하여"라는 용어의 사용은 치료법이 대상에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 예를 들어, 제1 요법(예를 들어, 본원에 기술된 조성물)은 대상에게 제2 요법의 투여 전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 16시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전), 동시 또는 이후(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 16시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후)에 투여될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 생물학적 활성 물

질, 예를 들어 타우병증 및/또는 아밀로이드증, 알츠하이머병에 연루된 아밀로이드 β 단백질과 같은 아밀로이드 또는 아밀로이드 유사 단백질과 관련된 일련의 질환 및/또는 장애의 치료에 사용되는 공지된 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 기타 생물학적 활성 화합물에는 중성자 전달 강화제, 정신치료 약물, 아세틸콜린 에스테라제 억제제, 칼슘 채널 차단제, 바이오제닉 아민, 벤조디아제핀 진정제, 아세틸콜린 합성, 저장 또는 방출 강화제, 아세틸콜린 후시냅스 수용체 작용제, 모노아민 산화효소-A 또는 -B 억제제, N-메틸-O-아스파테이트 글루타메이트 수용체 길항제, 비스테로이드성 항염증제, 항산화제 및 세로토닌성 수용체 길항제가 포함될 수 있다. 특히, 기타 생물학적 활성 화합물은 본 발명에 따른 치료 백신 및 선택적으로 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 부형제와 함께 산화 스트레스에 대한 화합물, 항-세포자멸사 화합물, 금속 킬레이트제, 피렌제핀 및 대사산물과 같은 DNA 복구 억제제, 3-아미노-1-프로판설폰산(3APS), 1,3-프로판디설포네이트(1,3PDS), 세크레타제 활성화제 및 v-세크레타제 억제제, 타우 단백질, 신경전달물질, β-시트 차단제, 항염증 분자 또는 타크린, 리바스티그민, 도네페질 및/또는 갈란타민과 같은 콜린에스테라제 억제제(ChEIs) 및 기타 약물 및 영양보충제로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 추가 실시양태에서, 다른 생물학적 활성 화합물은 본 발명에 따른 리포솜 및 선택적으로 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 부형제와 함께 니아신 또는 메만틴을 포함할 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 다른 화합물은 예를 들어 환각, 망상, 사고 장애(현저한 언어산란, 탈선, 빗나간 사고로 나타남)를 포함하는 양성 및 음성 정신병적 증상, 및 기괴하거나 혼란스러운 행동뿐만 아니라 무쾌감증, 밋밋한 정서, 무관심 및 사회적 위축의 치료를 위한 클로자핀, 지프라시돈, 리스페리돈, 아리피프라졸 또는 올란자핀과 같은 "비정형 항정신병제"를 본 발명의 리포솜과 함께 포함한다. 본 발명에 따른 약학적 조성물과 함께 적합하게 사용될 수 있는 다른 화합물은 치료 약물 표적(페이지 36-39), 알칸 설폰산 및 알카놀 황산(39~51페이지), 콜린에스테라제 억제제(51~56페이지), NMDA 수용체 길항제(56~58페이지), 에스트로겐(58~59페이지), 비스테로이드성 항염증제(60~61페이지), 항산화제(페이지 61-62), 퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체(PPAR) 작용제(페이지 63-67), 콜레스테롤 저하제(페이지 68-75); 아밀로이드 억제제(75-77페이지), 아밀로이드 형성 억제제(77-78페이지), 금속 킬레이트제(78-79페이지), 항정신병제 및 항우울제(80-82페이지), 영양보충제(83-89페이지) 및 뇌에서 생물학적 활성 물질의 가용성을 증가시키는 화합물(89-93 페이지 참조) 및 전구약물(93 및 94 페이지 참조)을 비롯한 WO 2004/058258(특히 16~17 페이지 참조)에 기술되어 있으며(상기 문헌은 참조로 본원에 포함됨), 특히 위에 표시된 페이지에 언급된 화합물을 포함한다.

[0126] 투여 시기는 하루에 한 번, 1년에 한 번, 10년에 한 번까지로 상당히 다를 수 있다. 전형적인 요법은 면역화 후 1 내지 24 주 간격과 같은 시간 간격으로 부스터 주사를 하는 것으로 구성된다. 또 다른 요법은 면역화 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12개월에 부스터 주사로 구성된다. 또 다른 요법에는 평생 2개월에 한 번씩 주사하는 것이 포함된다. 대안적으로, 부스터 주사는 면역 반응 모니터링을 통해 알 수 있듯이 불규칙적으로 이루어질 수 있다.

[0127] 프라이밍 및 부스팅 투여를 위한 요법이 투여 후 측정된 면역 반응에 기초하여 조정될 수 있다는 것을 당업자라면 쉽게 인식할 수 있을 것이다. 예를 들어, 부스팅 조성물은 일반적으로 프라이밍 조성물 투여 후 수주 또는 수개월, 예를 들어 프라이밍 조성물 투여 후 약 1주, 또는 2주, 또는 3주, 또는 4주, 또는 8주, 또는 16주, 또는 20주, 또는 24주, 또는 28주, 또는 32주, 또는 36주, 또는 40주, 또는 44주, 또는 48주, 또는 52주, 또는 56주, 또는 60주, 또는 64주, 또는 68주, 또는 72주, 또는 76주, 또는 1 내지 2년 후 투여된다.

[0128] 특정 측면에 따르면, 하나 이상의 추가 면역화가 투여될 수 있다. 각각의 프라이밍 및 부스팅 조성물 중의 항원은 많은 부스팅 조성물이 사용되더라도 동일할 필요는 없지만 항원 결정자를 공유하거나 서로 실질적으로 유사해야 한다.

[0129] 당업자에게 알려진 바와 같이, 면역원성, 부스트 가능성 및 지속성은 백신의 유효성에 대한 중요한 고려사항이다. 본원에 기술된 유효량의 리포솜의 투여가 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어 알츠하이머병(예를 들어, 경도 내지 중등도의 알츠하이머병 또는 초기 알츠하이머병) 또는 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애(MCI)의 치료가 필요한 환자에서 pTau에 대한 효능있는 항체 반응을 유도할 수 있는 것이 발견되었다. 항체 반응은 지속 가능하며, 예를 들어 리포솜의 최초 투여 후 적어도 6주 동안 지속된다. 항체 반응은 또한 1회 이상의 후속 부스팅 투여에 의해 부스팅된다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체 반응과 관련하여 "부스팅"은 후속 투여의 투여로부터 적어도 2주 후에 측정된 바와 같이 후속 투여 후에 유지되거나 강화되는 항체 반응을 지칭한다. 예를 들어, 후속 투여 전의 항체 역가와 비교하여 후속 투여 2주 후에 측정했을 때 항체 역가가 증가한 경우 항체 반응은 후속 투여에 의해 "부스트"된 것이다.

[0130] 본 발명의 약학적 조성물은 본 개시내용에 비추어 당업계에 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 조성물 중 각 성분의 최적 비율은 본 개시내용에 비추어 당업자에게 공지된 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0131] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 약학적 조성물의 투여를 통한 타우 펩티드의 투여는 대상체에서 활성 면역 반응, 예컨대 타우 펩티드 및 병리학적 형태의 타우 펩티드에 대한 항체 반응을 유도함으로써 관련 타우 집합체의 제거를 촉진하고, 타우 병리 관련 행동의 진행을 늦추고/또는 근본적인 타우병증을 치료한다.

[0132] 타우는 인간 "자기" 단백질이다. 이는 원칙적으로, 타우에 특이적인 수용체를 갖는 모든 림프구가 발달하는 동안 결실되거나(중추 관용), 말초 관용 메커니즘에 의해 반응하지 않아야 한다는 것을 의미한다. 이 문제는 자기 또는 "변경된 자기" 단백질(예를 들어, 종양 항원)에 대한 백신 개발에 중요한 장애물인 것으로 입증되었다. 항원(자기 또는 감염성)에 대한 고품질 항체를 생성하기 위해서는 항체를 생성하는 B 림프구뿐만 아니라 $CD4^+$ T "헬퍼" 림프구의 작용을 필요로 한다. $CD4^+$ T-세포는 B 림프구에 결정적인 생존 및 성숙 신호를 제공하고, $CD4^+$ T-세포 결핍 동물은 상당히 면역억제된다. $CD4^+$ T-세포는 또한 관용 메카니즘의 적용을 받으며, 강력한 항-자기(예를 들어, 항-타우) 항체 반응을 생성하는 데 있어 추가 장애는 타우 반응성 $CD4^+$ T-세포가 인간/동물 레퍼토리에 희귀 내지는 존재하지 않는다는 것이다.

[0133] 본 발명의 이러한 측면에 따르면, 면역 반응은 타우 펩티드에 대한 유익한 체액성(항체 매개) 반응 및 T 세포 에피토프 또는 면역원성 담체에 대한 세포(항원 특이적 T 세포 또는 그 분비 생성물에 의해 매개됨)의 발생을 포함한다.

[0134] 본원에 사용된 타우 병리 관련 행동 표현형은 인지 장애, 초기 성격 변화 및 탈억제, 무관심, 무의지, 무언증, 운동불능, 고집증, 정형화 움직임/행동, 과탐식, 무체계, 순차적 작업의 계획 또는 조직화 불능, 이기심/냉담, 반사회적 특성, 공감 부족, 주저함, 빈번한 착어증 오류가 있지만 이해력은 있는 비문법적 말투, 이해력 장애 및 단어 찾기 결손, 서서히 진행되는 걸음걸이 불안정, 후방돌진, 쌀쌀맞음, 빈번한 낙상, 비-레보도파 반응성 축 경직, 핵상 응시 마비, 사각파 떨림, 느린 단속적 운동, 가성구마비, 사지 실행증, 긴장 이상, 피질 감각 상실 및 떨림을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0135] 본 발명의 방법을 수행함에 있어서, 본 발명의 특정 실시양태에 따르면, 본 발명의 면역원성 펩티드 또는 항체를 투여하기 전에 알츠하이머병 또는 다른 타우병증을 앓고 있거나 걸릴 위험이 있는 대상, 뇌에 타우 응집체를 갖는 대상, 또는 매듭 관련 행동 표현형을 나타내는 대상을 선택하는 것이 바람직하다. 치료를 받을 수 있는 현재 증상을 보이는 환자뿐만 아니라 질환의 위험이 있지만 증상을 보이지 않는 개체를 포함한다. 알츠하이머병의 경우 사실상 거의 모든 사람이 알츠하이머병에 걸릴 위험이 있다. 따라서, 본 방법은 대상 환자의 위험을 평가할 필요없이 일반 집단에게 예방적으로 투여될 수 있다. 본 방법은 질환의 예방 또는 치료를 위해 알츠하이머병의 유전적 위험이 알려진 개인에게 특히 유용하다. 이러한 개체에는 질환을 경험한 친척이 있고 유전 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 위험이 결정된 개체가 포함된다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 알츠하이머병, 바람직하게는 초기 알츠하이머병, 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애(MCI), 경도 알츠하이머병, 또는 경도 내지 중등도 알츠하이머병의 치료가 필요하다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 대상체는 알츠하이머병, 바람직하게는 전임상 알츠하이머병, 초기 알츠하이머병, 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애(MCI), 경도 알츠하이머병, 또는 경도 내지 중등도 알츠하이머병의 예방이 필요하다. 전임상 알츠하이머병은 초기 알츠하이머병 이전의 단계이다.

[0136] 무증상 환자에서, 치료는 임의의 연령(예를 들어, 10, 20, 30 대 연령)에서 시작할 수 있다. 그러나 보통 환자는 40, 50, 60 또는 70세가 될 때까지 치료를 시작할 필요는 없다. 치료는 전형적으로 일정 기간에 걸쳐 다중 투여량을 수반한다. 치료는 경시적으로 치료제에 대한 항체, 또는 활성화된 T-세포 또는 B-세포 반응을 분석함으로써 모니터링될 수 있다. 반응이 감소하면 부스터 용량이 제시된다.

[0137] 예방적 적용에서, 타우 펩티드를 함유하는 약학적 조성물은 질환의 생화학적, 조직학적, 및/또는 행동 증상, 질환의 전개 중에 나타나는 그의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함하여, 알츠하이머병 또는 다른 타우병증에 걸리기 쉽거나 위험이 있는 환자에게 위험을 제거 또는 감소시키거나, 중증도를 경감시키거나 질환 발생을 지연시키기에 충분한 양으로 투여된다. 치료적 응용에서, 타우 펩티드를 함유하는 약학적 조성물은 질환의 전개 중에 그의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함하여, 질환의 증상(생화학적, 조직학적, 및/또는 행동)을 치유하거나, 적어도 부분적으로 정지시키거나, 지연시키기에 충분한 양으로 이러한 질환이 의심되거나 이러한 질환을 이미 앓고 있는 환자에게 투여된다.

[0138] 필요한 경우, 조성물은 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있는 키트, 팩 또는 디

스펜서로 제공될 수 있다. 예를 들어, 키트는 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 키트, 팩 또는 디스펜서는 투여 설명서를 동반할 수 있다.

[0139] 실시양태

[0140] 본 발명은 또한 다음의 비제한적인 실시양태를 제공한다.

[0141] 실시양태 1. 다음을 포함하는 유효량의 리포솜을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 인산화된 타우 단백질(pTau)에 대한 항체 반응과 같은 면역 반응을 유도하는 방법:

[0142] (1) 용량당 300 μg 내지 1800 μg 양의 서열 번호 27 내지 서열 번호 29 및 서열 번호 31 내지 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진 타우 포스포펩티드;

[0143] (2) 모노포스포릴 지질 A를 포함하는 톨-유사 수용체 4 작용제;

[0144] (3) 서열 번호 13 내지 서열 번호 17, 서열 번호 23 내지 서열 번호 26 및 서열 번호 39 내지 서열 번호 44로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

[0145] (4) 서열 번호 18 내지 서열 번호 22로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 갖는 CpG 올리고뉴클레오티드,

[0146] 여기서:

[0147] 타우 포스포펩티드는 리포솜 표면 상에 제시되며,

[0148] 항체 반응은 유효량의 리포솜을 인간 대상체에게 최초 투여한 후 적어도 6주, 예컨대 적어도 6, 7, 8, 9, 10주 동안 지속된다.

[0149] 실시양태 2. 유효량의 리포솜은 다음을 포함하는 실시양태 1의 방법:

[0150] (1) 용량당 300 μg 내지 1800 μg 양의 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 타우 포스포펩티드;

[0151] (2) 용량당 100 μg 내지 585 μg 양의 톨 유사 수용체 4 작용제;

[0152] (3) 용량당 75 μg 내지 450 μg 양의 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

[0153] (4) 용량당 150 μg 내지 800 μg의 CpG 올리고뉴클레오티드.

[0154] 실시양태 3. 유효량의 리포솜은 용량당 300 μg, 900 μg 또는 1800 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 실시양태 1 또는 2의 방법.

[0155] 실시양태 3a. 유효량의 리포솜은 용량당 300 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 실시양태 1 또는 2의 방법.

[0156] 실시양태 3b. 유효량의 리포솜은 용량당 900 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 실시양태 1 또는 2의 방법.

[0157] 실시양태 3c. 유효량의 리포솜은 용량당 1800 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 실시양태 1 또는 2의 방법.

[0158] 실시양태 4. 유효량의 리포솜은 피하 투여되는 실시양태 1 내지 3c 중 어느 하나의 방법.

[0159] 실시양태 5. 유효량의 리포솜은 근육내로 투여되는 실시양태 1 내지 3c 중 어느 하나의 방법.

[0160] 실시양태 6. CpG 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결를 갖고, CpG 올리고뉴클레오티드는 선택적으로 PEG 링커를 통해 적어도 하나의 친유성 기에 공유적으로 연결된 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나의 방법.

[0161] 실시양태 7. 타우 포스포펩티드는 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어지고, 톨 유사 수용체 4 작용제는 모노포스포릴 헥사-아실 지질 A, 3-데아실을 포함하며, 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하고, CpG 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 리포솜은 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC), 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포릴-3'-rac-글리세롤(DMPG) 및 콜레스테롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 지질을 추가로 포함하는 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나의 방법.

[0162] 실시양태 8. 항체 반응은 병리학적 타우 단백질에 대한 형태 특이성을 갖고, 인간 대상체에게 유효량의 리포솜을 최초 투여한 후 시간이 지남에 따라 증가하며, 바람직하게는 항체 반응은 pTau에 대한 특이적 IgG 항체 반응을 포함하고, 바람직하게는 특이적 IgG 항체 반응은 위약 대조군보다 적어도 50, 60, 70, 80, 90, 100배 이상

더 높은 항-pTau IgG 역가를 갖는 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나의 방법.

[0163] 실시양태 9. 항체 반응은 기억 구축을 위한 표시와 함께, pTau에 대한 특이적 IgM 항체 반응의 특이적 IgG 항체 반응으로의 클래스 전환을 유도하는 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법.

[0164] 실시양태 10. 항체 반응은 비인산화 타우 단백질에 비해 pTau를 우선적으로 인식하는 IgG 면역 반응을 포함하고, 바람직하게는 항-타우 IgG 역가에 대한 항-pTau IgG 역가의 비율은 최소 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 70인 실시양태 1 내지 9 중 어느 하나의 방법.

[0165] 실시양태 10a. pTau에 대한 IgG 면역 반응은 시간이 지나도 유지되는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나의 방법.

[0166] 실시양태 10b. 비인산화 타우 단백질에 대한 IgG 면역 반응은 시간이 지남에 따라 낮아지는 실시양태 1 내지 10a 중 어느 하나의 방법.

[0167] 실시양태 11. 항체 반응은 강화된 쌍나선 필라멘트(ePHF)에 대한 IgG 면역 반응을 포함하는 실시양태 1 내지 10b 중 어느 하나의 방법.

[0168] 실시양태 12. IgG 면역 반응은 위약 대조군의 것에 비해 항-ePHF IgG 역가가 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20배 이상 높은 실시양태 11의 방법.

[0169] 실시양태 12a. IgG 면역 반응은 ePHF에 대한 결합에 대한 더 강한 선호 쪽으로 성숙되는 동시에 비인산화된 타우에 대한 항체 역가를 낮추는 실시양태 11 또는 12의 방법.

[0170] 실시양태 12b. IgG 면역 반응은 비인산화된 타우에 대한 IgG 역가보다 ePHF에 대해 더 높은 IgG 역가를 갖는 실시양태 11 또는 12의 방법.

[0171] 실시양태 13. 항-ePHF IgG는 유효량의 리포솜의 최초 투여 후 적어도 6주, 8주, 10주, 12주, 14주, 16주, 18주, 20주, 22주, 24주 이상 동안 병리학적 ePHF 타우에 대해 증가된 결합력을 갖고, 바람직하게는 항-ePHF IgG는 적어도 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 또는 0.7의 결합력 지수를 갖는 실시양태 11, 12, 12a 또는 12b의 방법.

[0172] 실시양태 14. 유효량의 리포솜의 최초 투여 후 4 내지 12주, 예컨대 8주 후에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제2 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나의 방법.

[0173] 실시양태 14a. 유효량의 리포솜은 최초 투여 및 제2 용량 각각에 대해 용량당 300 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하고, 제2 용량은 최초 투여 후 8주에 대상체에게 투여되는 실시양태 14의 방법.

[0174] 실시양태 14b. 유효량의 리포솜은 최초 투여 및 제2 용량 각각에 대해 용량당 900 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하고, 제2 용량은 최초 투여 후 8주에 대상체에게 투여되는 실시양태 14의 방법.

[0175] 실시양태 14c. 유효량의 리포솜은 최초 투여 및 제2 용량 각각에 대해 용량당 1800 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하고, 제2 용량은 최초 투여 후 8주에 대상체에게 투여되는 실시양태 14의 방법.

[0176] 실시양태 15. pTau에 대한 IgG 면역 반응을 포함하는 항체 반응은 제2 용량의 리포솜 유효량을 투여한 후 부스팅되고, 바람직하게는 항체 반응은 제2 용량의 리포솜 유효량을 투여한 후 적어도 2주 후에 측정했을 때 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상 증가되는 실시양태 14 내지 14c 중 어느 하나의 방법.

[0177] 실시양태 15a. 제2 용량의 리포솜 유효량을 투여하고 적어도 2주 후에 측정했을 때, 유효량의 리포솜의 제2 용량을 투여한 후 항-ePHF IgG 반응이 부스팅된 실시양태 15의 방법.

[0178] 실시양태 16. 유효량의 리포솜의 최초 투여 후 20 내지 28주, 예컨대 24주에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제3 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 실시양태 14 내지 15a 중 어느 하나의 방법.

[0179] 실시양태 16a. 유효량의 리포솜은 최초 투여, 제2 용량 및 제3 용량 각각에 대해 용량당 300 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하고, 제2 용량 및 제3 용량은 각각 최초 투여 후 8주 및 24주에 대상체에게 투여되는 실시양태 16의 방법.

[0180] 실시양태 16b. 유효량의 리포솜은 최초 투여, 제2 용량 및 제3 용량 각각에 대해 용량당 900 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하고, 제2 용량 및 제3 용량은 각각 최초 투여 후 8주 및 24주에 대상체에게 투여되는 실시양태 16의 방법.

[0181] 실시양태 16c. 유효량의 리포솜은 최초 투여, 제2 용량 및 제3 용량 각각에 대해 용량당 1800 μg의 타우 포스

포펩티드를 포함하고, 제2 용량 및 제3 용량은 각각 최초 투여 후 8주 및 24주에 대상체에게 투여되는 실시양태 16의 방법.

[0182] 실시양태 17. pTau에 대한 IgG 면역 반응을 포함하는 항체 반응이 제3 용량의 리포솜 유효량을 투여한 후 부스팅되고, 바람직하게는 항체 반응은 제3 용량의 리포솜 유효량을 투여한 후 최소 2주 후에 측정했을 때 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상 증가되는 실시양태 16 내지 16c 중 어느 하나의 방법.

[0183] 실시양태 17a. 제2 용량의 리포솜 유효량을 투여하고 적어도 2주 후에 측정했을 때, 유효량의 리포솜의 제3 용량을 투여한 후 항-ePHF IgG 반응이 부스팅되는 실시양태 17의 방법.

[0184] 실시양태 18. 유효량의 리포솜의 최초 투여 후 44 내지 52주, 예컨대 48주에 대상체에게 유효량의 리포솜의 제4 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 실시양태 16 내지 17a 중 어느 하나의 방법.

[0185] 실시양태 18a. 유효량의 리포솜은 최초 투여, 제2 용량, 제3 용량 및 제4 용량 각각에 대해 용량당 300 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하고, 제2 용량, 제3 용량 및 제4 용량은 각각 최초 투여 후 8주, 24주 및 48주에 대상체에게 투여되는 실시양태 18의 방법.

[0186] 실시양태 18b. 유효량의 리포솜은 최초 투여, 제2 용량, 제3 용량 및 제4 용량 각각에 대해 용량당 900 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하고, 제2 용량, 제3 용량 및 제4 용량은 각각 최초 투여 후 8주, 24주 및 48주에 대상체에게 투여되는 실시양태 18의 방법.

[0187] 실시양태 18c. 유효량의 리포솜은 최초 투여, 제2 용량, 제3 용량 및 제4 용량 각각에 대해 용량당 1800 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하고, 제2 용량, 제3 용량 및 제4 용량은 각각 최초 투여 후 8주, 24주 및 48주에 대상체에게 투여되는 실시양태 18의 방법.

[0188] 실시양태 19. pTau에 대한 IgG 면역 반응을 포함하는 항체 반응이 제4 용량의 리포솜 유효량을 투여한 후 부스팅되고, 바람직하게는 항체 반응은 제4 용량의 리포솜 유효량을 투여한 후 최소 2주 후에 측정했을 때 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상 증가되는 실시양태 18의 방법.

[0189] 실시양태 19a. 제2 용량의 리포솜 유효량을 투여하고 적어도 2주 후에 측정했을 때, 유효량의 리포솜의 제4 용량을 투여한 후 항-ePHF IgG 반응이 부스팅되는 실시양태 19의 방법.

[0190] 실시양태 20. 인산화된 타우 단백질(pTau)에 대한 지속적인 면역 반응을 유도하는 것을 필요로 하는 인간 대상체에서 인산화된 타우 단백질(pTau)에 대한 지속적인 면역 반응을 유도하는 방법으로서,

[0191] i. 유효량의 리포솜을 포함하는 프라이머 백신을 대상체에게 근육내 투여하는 단계; 및

[0192] ii. 프라이머 백신을 투여하고 6 내지 10주 후에 유효량의 리포솜을 포함하는 1차 부스터 백신을 대상체에게 근육내 투여하는 단계를 포함하고,

[0193] 여기서,

[0194] 지속적인 면역 반응은 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 20주 동안 지속되고,

[0195] 리포솜은 다음을 포함하고:

[0196] (1) 서열 번호 28의 아미노산 서열로 이루어지고, 리포솜 표면 상에 제시되는 타우 포스포펩티드;

[0197] (2) 모노포스포릴 지질 A를 포함하는 톨-유사 수용체 4 작용제;

[0198] (3) 서열 번호 23, 24, 25 및 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

[0199] (4) 서열 번호 18 내지 서열 번호 22로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 갖는 CpG 올리고뉴클레오티드;

[0200] 유효량의 리포솜은 다음을 포함하는 방법:

[0201] (1) 용량당 300 μg 내지 1800 μg 양의 타우 포스포펩티드;

[0202] (2) 용량당 100 μg 내지 585 μg 양의 톨 유사 수용체 4 작용제;

[0203] (3) 용량당 75 μg 내지 550 μg, 예컨대 용량당 75 μg 내지 450 μg, 80 μg 내지 540 μg, 82.5 μg 내지

535 μg, 85 μg 내지 530 μg, 87.5 μg 내지 525 μg, 또는 90 μg 내지 520 μg 양의 헬퍼 T-세포 에피토프; 및

[0204] (4) 용량당 100 μg 내지 1000 μg, 예컨대 150 내지 800 μg, 125 μg 내지 950 μg, 150 μg 내지 900 μg, 또는 150 μg 내지 850 μg 양의 CpG 올리고뉴클레오티드.

[0205] 실시예 20a. 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 39, 40, 41, 42 및 43으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 실시양태 20의 방법.

[0206] 실시예 20b. 헬퍼 T-세포 에피토프는 서열 번호 13, 14, 15, 16, 17 및 44로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 실시양태 20의 방법.

[0207] 실시예 20c. 지질화된 CpG 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 18의 뉴클레오티드 서열을 갖고, CpG 올리고뉴클레오티드는 링커를 통해 적어도 하나의 콜레스테롤에 공유결합으로 연결된 실시양태 20 내지 20b 중 어느 하나의 방법.

[0208] 실시예 20d. 제1 부스터 백신이 프라이머 백신 투여 8주 후에 투여되고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 24주 동안 지속적인 면역 반응이 지속되는 실시양태 20 내지 20c 중 어느 하나의 방법.

[0209] 실시예 20e. 프라이머 백신 투여 22 내지 26주 후에 유효량의 리포솜을 포함하는 제2 부스터 백신을 대상체에게 근육내 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 36주 동안 지속적인 면역 반응이 지속되는 실시양태 20 내지 20d 중 어느 하나의 방법.

[0210] 실시예 20f. 프라이머 백신 투여 24주 후에 제2 부스터 백신이 투여되고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 48주 동안 지속적인 면역 반응이 지속되는 실시양태 20e의 방법.

[0211] 실시예 20g. 프라이머 백신 투여 45 내지 50주 후에 유효량의 리포솜을 포함하는 제3 부스터 백신을 대상체에게 근육내 투여하는 것을 추가로 포함하고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 60주 동안 지속적인 면역 반응이 지속되는 실시양태 20e 또는 20f의 방법.

[0212] 실시예 20h. 프라이머 백신 투여 48주 후에 제3 부스터 백신이 투여되고, 프라이머 백신 투여 후 적어도 약 72주 동안 지속적인 면역 반응이 지속되는 실시양태 20g의 방법.

[0213] 실시예 20i. 유효량의 리포솜은 용량당 300 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 실시양태 20 내지 20h 중 어느 하나의 방법.

[0214] 실시예 20j. 유효량의 리포솜은 용량당 900 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 실시양태 20 내지 20h 중 어느 하나의 방법.

[0215] 실시예 20k. 유효량의 리포솜은 용량당 1800 μg의 타우 포스포펩티드를 포함하는 실시양태 20 내지 20h 중 어느 하나의 방법.

[0216] 실시예 20k1. 유효량의 리포솜은 용량당 80 μg 내지 540 μg의 헬퍼 T-세포 에피토프 및 용량당 125 μg 내지 950 μg의 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함하는 실시양태 20i 내지 20k 중 어느 하나의 방법.

[0217] 실시예 20k2. 유효량의 리포솜은 용량당 82.5 μg 내지 535 μg의 헬퍼 T-세포 에피토프 및 용량당 125 μg 내지 950 μg의 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함하는 실시양태 20i 내지 20k 중 어느 하나의 방법.

[0218] 실시예 20k3. 유효량의 리포솜은 용량당 87.5 μg 내지 525 μg의 헬퍼 T-세포 에피토프 및 용량당 150 μg 내지 900 μg의 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함하는 실시양태 20i 내지 20k 중 어느 하나의 방법.

[0219] 실시예 20k4. 유효량의 리포솜은 용량당 85 μg 내지 530 μg의 헬퍼 T-세포 에피토프 및 용량당 150 μg 내지 900 μg의 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함하는 실시양태 20i 내지 20k 중 어느 하나의 방법.

[0220] 실시예 20l. 지속적인 면역 반응은 비인산화 타우 단백질보다 pTau를 우선적으로 인식하는 IgG 면역 반응을 포함하고, 바람직하게는 항-pTau IgG 역가 대 항-타우 IgG 역가의 비율은 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 70인 실시양태 20 내지 20k4 중 어느 하나의 방법.

[0221] 실시예 20m. 지속적인 면역 반응은 위약 대조군의 것에 비해 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20배 이상 높은 항-ePHF IgG 역가를 갖는 농축 쌍나선 필라멘트(ePHF)에 대한 IgG 면역 반응을 포함하는 실시양태 20 내지 20l 중 어느 하나의 방법.

[0222] 실시양태 21. 대상체는 타우 응집체의 제거를 필요로 하는 실시양태 1 내지 20m 중 어느 하나의 방법.

[0223] 실시양태 22. 대상체는 알츠하이머병, 예컨대 전임상 알츠하이머병, 경도 내지 중등도 알츠하이머병 또는 초기 알츠하이머병, 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애(MCI)의 치료를 필요로 하는 실시양태 1 내지 21 중 어느 하나의 방법.

[0224] 실시양태 23. 대상체는 알츠하이머병, 예컨대 전임상 알츠하이머병, 경도 내지 중등도 알츠하이머병 또는 초기 알츠하이머병, 알츠하이머병으로 인한 경도 인지 장애(MCI)의 예방을 필요로 하는 실시양태 1 내지 21 중 어느 하나의 방법.

[0225] 실시양태 24. 면역 반응은 인산화된 Ser396을 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 항-인산화된 타우 항체를 포함하는 실시양태 1 내지 23 중 어느 하나의 방법.

[0226] 실시양태 25. 에피토프는 인산화된 Ser404를 추가로 포함하는 실시양태 24의 방법.

[0227] **실시예**

[0228] 본 발명의 다음 실시예는 본 발명의 본질을 추가로 설명하기 위한 것이다. 다음 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며, 본 발명의 범위는 이어지는 청구범위에 의해 결정되어야 하는 것으로 이해되어야 한다.

[0229] 하기 실시예에 사용된 실험 방법은 특별한 언급이 없는 한 모두 일반적인 방법이다. 다음 실시예에서 사용되는 시약은 달리 명시하지 않는 한 모두 일반 시약 공급업체로부터 구입한 것이다.

[0230] 다음의 모든 실시예에서, ACI-35.030은 서열 번호 28의 아미노산 서열을 갖는 인산화된 타우 펩티드, MPLA(3D-(6-아실) PHAD®), DMPC, DMPG, 콜레스테롤, 서열 번호 13의 헬퍼 T-세포 에피토프, PEG 링커를 통해 콜레스테롤 기에 공유결합으로 연결된 CpG2006 올리고뉴클레오티드, 및 완충제를 함유하는 본 발명의 실시양태에 따른 리포솜 제형이고, ACI-35는 서열 번호 28의 아미노산 서열을 갖는 인산화된 타우 펩티드, MPLA, DMPC, DMPG, 콜레스테롤 및 완충액을 포함하는 본 발명의 실시양태에 따른 리포솜 제형이다.

[0231] **실시예 1 인간에서의 ACI-35.030의 안전성 및 효능에 관한 임상 연구**

[0232] ACI-35.030 백신(ACI-35.030)의 안전성, 내약성 및 면역원성을 유럽에서 초기 AD 환자(AD로 인한 경도 인지 장애(MCI) 또는 경도 AD)를 대상으로 실시된 임상 1b/2a 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 대조 연구에서 평가하였다(ACI-35-1802 연구). Clinicaltrials.gov의 연구 번호 NCT04445831을 참조한다. 연구 설계의 요약이 도 1에 도시되어 있다.

[0233] 목적: 초기 AD 환자의 안전성 및 내약성, 그리고 74주의 기간 내에 혈청 내 항-포스포-타우 항체(예를 들어, 항-pTau 및 ePHF 타우에 결합하는)의 유도를 포함하여 비정상적인 형태의 타우 단백질에 대한 항체 반응 유도에 대해 초기 AD 환자(AD로 인한 경도 인지 장애(MCI) 또는 경도 AD)에서 최대 3회 용량으로 ACI-35.030을 평가하기 위함.

[0234] 2차 목적: 예를 들어, 혈청 내 타우에 대한 IgG 역가 및 pTau 및 타우에 대한 IgM 역가의 유도를 평가하여 연구 백신의 면역원성을 추가로 평가하고; 74주의 기간 내에 면역화에 의해 유도된 항체의 결합력을 평가하기 위함.

[0235] 탐색 목적: AD 진행의 추정 바이오마커(예를 들어, 총 타우 및 pTau 단백질의 혈액 및/또는 CSF 농도)에 대한 연구 백신의 효과를 탐색하고; 혈액 내 T 세포 활성화에 대한 연구 백신의 효과를 조사하고; 혈액 염증성 사이토카인(예를 들어, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ 및 TNF-α)에 대한 연구 백신의 효과를 조사하고; 각각 74주의 기간 동안 연구 백신이 행동, 인지 및 기능적 수행에 미치는 영향을 조사하기 위함.

[0236] 방법: 3개의 하위 코호트 각각은 48주에 걸쳐(0주, 8주, 24주 및 48주에 투여) 위약을 투여받거나 조성물 내 pTau 펩티드 T3의 양으로 지칭되는 ACI-35.030을 상이한 용량(300 μg, 900 μg 또는 1800 μg의 테트라팔미토일화 포스포펩티드 pTau 펩티드 T3, 서열 번호 28)으로 투여받은 후 24주간의 추적 관찰 기간을 거친 환자로 구성된다.

[0237] 41명의 환자를 무작위로 3개의 하위 코호트로 분류하여 각 하위 코호트에서 ACI-35.030 또는 위약(활성/위약 비율 3:1)을 받았다. 용량은 근육 내로 투여되었다.

[0238] 모든 연구 환자에 대해 각 투여 직후 및 그 후 48 내지 72시간에 전화 통화를 통해 안전성 평가를 수행하였다. 각 하위 코호트에서 처음 4명의 환자에 대한 제1 투여는 이전 환자의 48 내지 72시간에 안전성 평가를 수행하여 현장 수석 조사관에 따라 연구 백신과 관련된 임상적으로 관련된 안전성 문제가 없음을 확인한 후 수행되었다.

[0239] 치료받은 모든 환자는 치료 기간 종료 후 24주의 추적관찰 기간을 가졌다. 이 기간 동안 환자는 마지막 투여 후 19주에 제1 추적 방문을 하고, 추적 기간이 끝날 때(마지막 투여 후 26주) 마지막 방문을 해야 한다. 독립적인 데이터 및 안전성 모니터링 위원회(DSMB)가 안전성 데이터를 정기적으로 검토하여 연구 전반에 걸쳐 환자의 안전을 모니터링하였다.

[0240] 중간 분석은 다음과 같이 수행되었다:

[0241] 1차 중간 분석은 각 하위 코호트의 모든 대상체가 방문 4(10주차), 즉 두 번째 주사 후 2주를 완료한 후 코호트 1에서 수행된 모든 하위 코호트에서 수행되었다. 목적은 이 시점까지 ACI-35.030에 대한 안전성, 내약성 및 면역원성 데이터를 검토하는 것이다.

[0242] 2차 중간 분석은 하위 코호트 1.1, 1.2, 1.3에서 각각의 하위 코호트의 모든 대상체가 방문 6(26주), 즉 세 번째 주사 후 2주 완료 시점에 수행되었다. 목적은 면역원성, 안전성 및 내약성 측면에서 가장 유리한 프로파일을 나타내는 용량에서 추가 안전성/내약성 데이터를 수집하기 위해 잠재적으로 코호트 1을 확장할지 결정하는 것이었다.

[0243] 3차 중간 분석은 치료 기간 종료 시점(즉, 네 번째 주사 후 2주)에 수행되었다. 목적은 적용 가능한 경우 하위 코호트 확장 환자의 데이터를 포함하여 현 시점까지의 안전성/내약성 및 면역원성 데이터를 검토하는 것이었다. 바이오마커 결과가 보조 탐색 데이터로 포함될 수 있다. 모든 연구 코호트 중에서 추가 임상 개발을 위한 최상의 전략을 선택하기 위해 결과를 추후 다른 코호트에 대해 얻은 결과와 비교하였다.

[0244] 4차 중간 분석은 추적 관찰 기간 종료 시점에, 즉 모든 코호트 1 환자가 11번 방문(74주차)을 완료하면 수행되었다. 목적은 4차 중간 분석과 동일하며 이후 모든 코호트에서의 결과가 비교되었다.

[0245] 연구 모집단은 NIA-AA 기준에 따라 AD로 인한 경도 AD 또는 MCI의 진단을 받은 50 내지 75세(남성 및 여성)이다.

[0246] 포함 기준은 다음과 같다:

[0247] 1. 50세 이상 75세 이하의 남녀.

[0248] 2. NIA-AA 기준에 따른 AD로 인한 경도 인지 장애(MCI) 또는 경도 AD 및 임상 치매 등급 척도(CDR) 전체 점수 0.5 또는 1.

[0249] 3. MMSE(간이 정신 상태 검사) 점수 22 이상.

[0250] 4. 선별 시 AD 병리에 대한 NIA-AA 2018 기준과 일치하는 CSF 아밀로이드 베타 42(Aβ42) 및 인산화된 타우의 수준. CSF Aß42 수준이 경계선인 경우, 아밀로이드 양성을 결정하는 데 도움이 되는 것으로 간주되는 다른 결과, 예를 들어, Aß42/Aß40 비율 및 경우에 따라 양성 아밀로이드 PET 스캔 또는 양성 CSF Aß42 수준의 병력이 고려될 수 있다. 선별 전 3개월 이내에 수행된 CSF 샘플링의 결과는 아밀로이드 병리의 존재와 일치하고 해당 CSF 샘플이 시험을 위한 연구에 사용될 수 있다면, 사례별로 허용된다.

[0251] 5. 기준선 이전 최소 3개월 동안 AD에 대해 시판되는 어떠한 치료제도 복용하지 않거나 안정 용량의 아세틸콜린에스테라제 억제제 및/또는 메만틴을 투여받고 있는 환자.

[0252] 6. 순응을 보장하고, 임상 평가를 지원하고, 안전성 문제를 보고하기 위해 신뢰할 수 있는 정보 제공자 또는 간병인이 돌보고 있는 환자.

[0253] 7. 여성은 최소 1년 동안 폐경 상태 및/또는 외과적으로 불임 수술을 받았어야 한다. 가임 여성 또는 폐경 상태가 아닌 여성은 선별 검사 시 임신 검사에서 음성이어야 하며 선별 검사 방문부터 참여가 끝날 때까지 매우 효과적인 피임 방법을 기꺼이 사용해야 한다. 대상이 연구 백신을 계속 받을 수 있는지를 결정하기 위해 소변 임신 재검사가 치료 기간 내내 수행될 것이다. 가임기 파트너가 있는 남성 환자는 연구 기간 동안 적절한 피임법을 기꺼이 사용해야 한다.

[0254] 8. 조사자의 의견에 따라 서면 동의서를 이해하고 제공할 수 있는 환자.

[0255] 9. 환자와 정보 제공자 또는 간병인은 연구 언어 중 하나에 능통해야 하며 요추 천자를 포함한 모든 연구 절차를 따를 수 있어야 한다.

[0256] 배제 기준은 다음과 같다:

[0257] 1. 환자가 위약만으로 치료되었고 위약 제형이 특정 면역 반응을 유도하지 않을 것으로 예상된다는 문서화된 증거 없이 활성 면역화를 사용한 AD 및/또는 신경계 장애에 대한 이전 임상 시험에 참여.

[0258] 2. 대상이 위약만으로 치료되었고 위약이 임의의 특정 면역 반응을 유발하지 않을 것으로 예상된다는 문서화된 증거 없이 선별 전 지난 6개월(또는 조사용 항체의 5 반감기 중 더 긴 기간) 이내에 수동 면역화를 사용한 AD 및/또는 신경 장애에 대한 이전 임상 시험에 참여.

[0259] 3. 선별 전 지난 3개월 이내에 BACE-1 억제제를 포함하는 임의의 소분자 약물을 사용한 AD 및/또는 신경계 장애에 대한 이전 임상 시험에 참여.

[0260] 4. 실험용 또는 승인된 약물 또는 요법을 사용하는 임의의 기타 임상 시험에 동시 참여.

[0261] 5. 자가면역 질환의 임상 증상이 없는 환자에서 적어도 1/160의 희석 시 양성 항핵 항체(ANA) 역가의 존재.

[0262] 6. 자가면역 질환의 현재 또는 과거 병력, 또는 자가면역 질환의 존재와 일치하는 임상 증상.

[0263] 7. 선별 전 3개월 이상 일시적으로 처방되지 않은 면역억제제 또는 전신 스테로이드의 사용을 포함하지만 이에 국한되지 않는 면역 억제.

[0264] 8. 기존 백신 및/또는 약물에 대한 중증 알레르기 반응을 포함하나 이에 국한되지 않는 중증 알레르기 반응(예를 들면 아나필락시스)의 이력.

[0265] 9. 임상적으로 유의한 저혈당 에피소드의 이전 이력.

[0266] 10. DSM-V(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V) 기준에 따라 현재 충족하거나 지난 5년 이내에 약물 또는 알코올 남용 또는 의존.

[0267] 11. 연구 치료제의 안전성 및 내약성 평가 및/또는 전체 연구 방문 일정 준수를 방해할 가능성이 있는 임상적으로 유의한 의학적 상태.

[0268] 12. 면역계에 영향을 미칠 가능성이 있거나 환자에서 연구 백신의 면역화 가능성을 잠재적으로 손상시킬 것으로 예상되는 임상적으로 유의한 의학적 상태(예를 들면, 후천성 또는 선천성 면역억제 장애의 병력).

[0269] 13. 선별 전 지난 12개월 이내에 하이드랄라진, 프로카인아미드, 퀴니딘, 이소니아지드, TNF-억제제, 미노사이클린의 사용.

[0270] 14. 선별 전 적어도 3개월 동안 안정적인 용량이 아닌 딜티아젬의 사용.

[0271] 15. 대상이 자살 생각 질문 4 또는 5에 "예"로 대답: 지난 12개월 이내에 자살 행동에 대해 "예"로 대답함으로써 콜롬비아 자살 심각도 척도(Columbia-Suicide Severity Rating Scale)을 사용하여 정의된 자살의 유의미한 위험.

[0272] 16. 알츠하이머병과 관련된 것으로 간주되지 않는 정신 또는 신경학적 장애(예를 들면, 의식 상실을 동반한 두부 손상, 증상성 뇌졸중, 파킨슨병, 중증 경동맥 폐쇄성 질환, TIA).

[0273] 17. 통제되지 않는 발작의 이력 또는 존재. 발작 이력이 있는 경우, 기준선 전 2년 이내에 발작이 발생하지 않고 잘 제어되어야 한다. 항간질약의 사용은 선별 전 최소 3개월 동안 안정적인 용량인 경우 허용된다.

[0274] 18. 선별 전 지난 10년 이내에 수막뇌염의 병력.

[0275] 19. 출혈성 및/또는 비출혈성 뇌졸중의 병력이 있는 환자.

[0276] 20. 말초 신경병증의 존재 또는 병력.

[0277] 21. CNS 침범 가능성이 있는 염증성 신경 장애의 병력.

[0278] 22. 환자의 증상을 유발할 수 있는 알츠하이머병과 일치하지 않는 대체 병리의 구조적 증거를 보여주는 MRI 스캔 스크리닝. 직경 1 cm 미만의 양성 수막종, 2개 이상의 열공 경색 또는 직경이 1 cm보다 큰 하나의 단일 경색 또는 표재성 철침착증의 어느 한 영역 또는 10 mm 이상의 이전 대출혈의 증거 이외의 공간 점유 병변의 증거. T2* MRI의 미세 출혈은 위치에 관계없이 최대 10 개까지 허용된다.

[0279] 23. MRI 연구에 금기인 금속 임플란트 및/또는 심각한 밀실 공포증을 포함하되 이에 국한되지 않는 어떤 이유로 MRI 검사를 수행할 수 없는 경우.

[0280] 24. 프로토콜을 준수하고 결과 측정을 수행하는 것을 방해하는 중대한 청력 또는 시각 장애 또는 조사자가 적절하다고 판단한 기타 문제.

[0281] 25. 선별 전 3개월 이내에 임상적으로 유의한 감염 또는 주요 수술. 연구에 참여하는 동안 발생할 것으로 예상되는 계획된 수술은 선별 시 의료 모니터의 검토 및 승인을 받아야 한다.

[0282] 26. 인플루엔자 백신을 포함하여 기준선 전 지난 2주 이내에 임의의 백신을 받음.

[0283] 27. 선별시 ECG에서 임상적으로 유의한 부정맥 또는 기타 임상적으로 유의한 이상.

[0284] 28. 기준선 이전 1년 이내의 심근경색, 불안정 협심증 또는 심각한 관상동맥 질환.

[0285] 29. 완전히 제거되어 완치된 것으로 간주되는 치료된 편평상피세포암, 기저세포암 및 제자리 흑색종, 제자리 전립선암 또는 제자리 유방암 이외의 과거 5년 이내에 암의 병력이 있는 환자.

[0286] 30. 현장 조사관의 의견에 따라 임상적으로 유의하다고 판단되는 혈액학적 매개변수, 간 기능 검사 및 기타 생화학적 측정에 대한 정상 값에서 임상적으로 유의미한 편차.

[0287] 31. 선별 시 혈청 검사에 의해 확인된 임신 중이거나, 임신을 계획 중이거나 수유 중인 여성 대상.

[0288] 32. 1 일 100 mg 미만 용량의 아스피린을 제외한 항응고제 또는 항혈소판제를 투여받은 환자(예정 또는 예정되지 않은 요추 천자 중 출혈 위험을 피하기 위함).

[0289] 33. 불면증 치료를 위해 안정적인 저용량이 아닌 항정신병 약물을 투여받는 환자.

[0290] 34. 선별 전 30일 동안 혈액 또는 혈액 제제를 기증했거나 연구에 참여하는 동안 혈액을 기증할 계획이 있는 환자.

[0291] 35. 선별 시 활성 매독과 일치하는 양성 VDRL(성병 연구 실험실).

[0292] 36. 선별 시 HIV 검사 양성인 환자.

[0293] 37. 선별 시 시험에 의해 측정된 활성 B 및/또는 C형 간염 환자.

[0294] 38. 크레아티닌이 정상, 비정상 갑상선 기능 검사의 상한치의 1.5 배를 초과하거나 혈청 B12 또는 엽산 수치가 임상적으로 유의하게 감소한 환자(참고: 갑상선 대체제, B12 또는 엽산의 모든 경구 용량은 선별 전 적어도 3개월 동안 안정해야 한다).

[0295] 환자 인구통계:

[0296] 연구가 진행 중이다. 하위 코호트 1.1 및 1.2(2021년 9월 말 마감일 기준)에 대한 환자 인구통계는 표 1에 요약되어 있다.

표 1

[0297]

	하위 코호트 1.1	하위 코호트 1.2
나이(세) {범위}	65.3 {61-75}	65 {51-71}
성별 (F/M)	5/3	4/4
MMSE (평균) {범위}	26.3 {22/29}	26.4 {24/29}
민족성	모든 환자는 비히스패닉계 백인임	

[0298] 결과/결론:

[0299] 하기 1차 평가변수(endpoint)가 평가되었다:

[0300] 안전성 및 내약성 - 유해 사건, 즉각적 및 지연 반응원성(예를 들면, 아나필락시스, 통증, 발적, 면역 복합 질환, 붓기, 발열을 포함하는 국소 및 전신 반응원성); 내약성에 대한 종합적 평가; 자살 생각(C-SSRS); 행동(NPI); 안전성을 평가하기 위한 인지 및 기능 평가(RBANS, CDR-SB); 활력 징후; MRI 영상; 심전도; 혈액 및 소변의 일상적인 혈액학 및 생화학 평가; 혈액 내 항-DNA 항체를 포함한 자가면역 항체의 평가; 혈액 및 CSF에서 염증 마커.

[0301] 면역 반응 - 혈청 내 항-pTau IgG 역가(기하학적 평균, 기준선으로부터의 변화, 반응자 비율, 피크 및 곡선 아

래 면적).

[0302] 하기 2차 평가변수가 평가되었다:

[0303] 면역 반응 - 혈청 내 항-타우 IgG, 항-pTau, 항-ePHF IgG 및 항-타우 IgM 역가(기하학적 평균, 기준선으로부터의 변화, 반응자 비율, 피크 및 곡선 아래 면적), 결합력 시험에 의한 IgG 반응 프로파일의 결정.

[0304] 하기 탐구적 평가변수가 평가되었다:

[0305] 혈액 및/또는 CSF(예를 들면, 총 타우 및 pTau 단백질)에서 바이오마커 역가의 기준선으로부터의 변화, 혈액에서 T-세포 활성화 수준의 기준선으로부터의 변화, 혈액 내 염증성 사이토카인(예: IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ 및 TNF-α) 역가의 기준선으로부터의 변화, 자살 생각(C-SSRS), 행동(NPI), 인지 및 기능 수행(RBANS, CDR-SB) 점수의 기준선으로부터의 변화.

[0306] 연구는 진행 중이다. 3개의 하위 코호트는 표 2에서와 같이 300 μg, 900 μg 또는 1800 μg의 테트라팔미토일화 포스포펩티드 pTau 펩티드 T3(서열 번호 28)의 투여량 수준을 ACI-35.030 및 위약을 투여받았다.

표 2
임상 연구의 설계.

코호트	하위 코호트	연구 치료	용량 (T3 펩티드 μg)	초기 AD 대상체 수 #	투여 경로
1	1.1	ACI-35.030	300 μg	6	근육 내(i.m.)
		위약 (식염수)	0 μg	2	
	1.2	ACI-35.030	900 μg	18 또는 19	
		위약 (식염수)	0 μg	6 또는 7	
	1.3	ACI-35.030	1800 μg	6	
		위약 (식염수)	0 μg	2	

[0307]

[0308] · 용량은 다음 간격으로 4회 투여되었다: 각 하위 코호트에 대해 0주, 8주, 24주 및 48주.

[0309] · 다음 시점에 항체 측정을 위한 혈액 샘플을 채취하였다: 스크리닝, 0주차(투약 전), 2주, 8주, 10주, 15주*, 20주*, 24주, 26주, 31주*, 36주, 42주*, 48주, 50주, 67주 및 74주. (*): 특정 대상체에 대해 추가 시점이 추가되었다; (#) AD로 인한 MCI 및 경도 AD 대상체 포함

[0310] · ACI-35.030 또는 위약으로 치료받은 하위 코호트 1.2에는 25명의 대상체가 있다. 연구는 아직 맹검 상태이다.

[0311] 2022년 6월 20일 마감일 현재의 중간 안전성 및 내약성 결과는 ACI-35.030에 대해 안전성 또는 내약성 문제가 확인되지 않은 것으로 나타났다. 코호트 1의 하위 코호트 1.1, 1.2 및 1.3 중에서 유해 사건으로 인한 철회는 없었다. 또한, 지금까지 검사를 받은 환자들은 CNS 염증이나 MRI에서 보고된 다른 중요한 변화를 나타내지 않았다.

[0312] 테트라팔미토일화 포스포펩티드 pTau 펩티드 T3(서열 번호 28) 300 μg, 900 μg 또는 1800 μg을 첫 투여한 후 100% 대상체의 혈청에서 ACI-35.030 투여 2주 후 기준선 대비 항-pTau 특이적 IgG 역가 증가가 관찰되었다. 이러한 항-pTau IgG 반응은 적극적으로 치료받은 모든 초기 AD 대상체에서 비-pTau 펩티드 보다 pTau에 대한 선호도를 나타냈으며, ACI-35.030의 추가 투여 2주 후에 측정된 증가된 항-pTau-특이적 IgG 역가 및/또는 증가된 항-ePHF IgG 역가에서 알 수 있듯이 항체 반응은 ACI-35.030의 추가 투여에 의해 부스팅되었다. 위약을 투여받은 하위 코호트 1.2의 한 대상체에서 67주차에 연구 치료 기간 후 IgM 및 IgG 항-pTau 역가의 단일 제한된 상승을 제외하고 위약을 투여받은 대상체에서는 항체 반응이 관찰되지 않았으며, 이 반응은 반응자를 정의하기 위해 설정된 역치에 근접한 것으로 나타났다.

[0313] *인간에서 ACI-35.030의 항-pTau IgG 반응*

[0314] 표 2의 3개 하위 코호트에서 ACI-35.030 백신에 의해 유도된 인산화된 타우 펩티드(pTau)에 대한 특이적 IgG 항체 반응을 MSD로 측정하였다.

[0315] 표 3은 하위 코호트 1.1에서 테트라팔미토일화 포스포펩티드 pTau 펩티드 T3 300 μg의 투여량 수준으로 ACI-35.030(ACI-35.030 300 μg) 또는 위약으로 면역화한 후 항-pTau IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 나타

낸다.

표 3

	하위-코호트 1.1			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 300 µg** **(n=6)**		위약 **(n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선 † 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2048 (2.05) 939; 7980 1155; 3632	-	744 (1.56) 544; 1018 402; 1376	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	80292 (2.59) 27300; 336000 37517; 171835	6/6	732 (1.29) 613; 875 517; 1038	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	49361 (3.27) 9880; 119000 19121; 127425	6/6	744 (1.35) 602; 920 491; 1128	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	110984 (4.8) 12900; 864000 31649; 389197	6/6	633 (1.50) 475; 843 361; 1110	0/2
주 24 * 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	- - -	-	- - -	-
주 26 * 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	- - -	-	- - -	-
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	8207 (3.07) 1540; 30000 3347, 20124	4/6	209 (2.84) 100; 437 49, 887	0/2
주 48 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2397 (4.13) # 246; 10400 771, 7448	-	#	-
주 50 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	13514 (21.84) 216; 490000 1146, 159367	-	#	-
주 67 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	5030 (5.66) # - 1256; 20142	NA	#	NA

[0316]

주 74 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4017 (4.76) # - 1152; 14008	NA	#	NA

[0317]

[0318] * COVID-19 팬데믹으로 인해, 대상체 중 7/8이 24주차에 ACI-35.030(300 µg 용량) 또는 위약 면역화를 받지 않았으므로 n=1의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 보고되지 않았다. 마찬가지로 26주차에 혈액 샘플링을 실시하지 않았다.

[0319] # 하위 코호트 1.1의 경우, 48주차, 50주차, 67주차 및 74주차의 데이터는 연구에서 2명의 대상체 철회 후, 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 활성 약물과 위약 간에 풀링되었다.

[0320] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0321] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-pTau IgG 역가는 1.81 x 기준선 이상이다.

[0322] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0323] 하위 코호트 1.2에서 테트라팔미토일화 포스포펩티드 pTau 펩티드 T3 900 μg의 용량 수준으로 ACI-35.030(ACI-35.030 900 μg) 또는 위약으로 면역화 후 항-pTau IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 표 4에 요약하였다.

표 4

	하위-코호트 1.2			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 900 μg** **(n=6)**		위약 **(n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선† 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1079 (1.93) 542; 3155 637; 1828	-	778 (1.00) 776; 780 774; 781	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	321012 (6.81) 55600; 9990000 69198; 1489177	6/6	850 (1.10) 797; 907 749; 965	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	141063 (4.52) 26600; 1730000 42200; 471528	6/6	920 (1.00) 918; 922 916; 924	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	272400 (2.97) 81800; 1510000 114118; 650220	6/6	673 (1.38) 535; 847 429; 1056	0/2
주 24 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	44635 (2.85) 12400; 221000 19335; 103040	6/6	934 (1.34) 759; 1150 622; 1404	0/2
주 26 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	113771 (1.96) 33500; 234000 66338; 195121	6/6	1064 (1.08) 1010; 1120 961; 1177	0/2
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	46785 (2.31) 12000; 137000 23966; 91329	6/6	911 (1.08) 864; 961 821; 1011	0/2
주 48 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	29963 (2.21) 8270; 80300 15908; 56435	6/6	812 (1.13) 743; 887 682; 966	0/2
주 50 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	59710 (1.84) 31000; 153000 36666; 97237	6/6	697 (1.32) 574; 847 476; 1021	0/2
주 67 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	24727 (2.00) 11200; 56600 14175; 43134	6/6	1102 (1.47) 838; 1450 644; 1887	1/2

[0324]

주 74 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	21991 (2.08) 8720; 52900 12264; 39434	6/6	1187 (1.10) 1110; 1270 1041; 1355	0/2

[0325]

[0326] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이

상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-pTau IgG 역가는 1.81 x 기준선 이상이다.

[0327] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0328] 하위 코호트 1.3에서 테트라팔미토일화 포스포펩티드 pTau 펩티드 T3 1800 μg의 용량 수준으로 ACI-35.030(ACI-35.030 1800 μg) 또는 위약으로 면역화 후 항-pTau IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 표 5에 요약하였다.

표 5

	하위-코호트 1.3			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 1800 μg (n=6)**		위약 **(n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선 † 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	676 (1.55) 421; 1130 476; 961	-	866 (1.04) 841; 892 817; 917	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	187981 (2.22) 71600; 438000 99157; 356371	6/6	772 (1.09) 726; 820 685; 869	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	66036 (2.03) 17000; 116000 37536; 116175	6/6	719 (1.24) 619; 835 536; 964	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	135520 (2.21) 32700; 337000 71680; 256219	6/6	748 (1.07) 715; 782 685; 816	0/2
주 24 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	19853 (2.32) 4890; 41100 38983; 10111	6/6	946 (1.19) 837; 1070 744; 1204	0/2
주 26 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	60105 (2.82) 21100; 211000 26254; 137604	6/6	1070 (1.3) 887; 1290 741; 1544	0/2
주 31 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	30328 #	100% #	NA	NA
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	19811 (2.57) 5450; 42000 9322; 42099	6/6	530 (1.20) 466; 602 412; 681	0/2
주 42 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	15349 (2.44) 4440; 30200 7521; 31327	6/6	712 (1.71) 487; 1040 338; 1497	0/2
주 48 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	10848 #	100% #	NA	NA

[0329]

[0330]

주 50 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	63736 #	100% #	NA	NA
주 67 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	NA	NA	NA	NA
주 74 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	NA	NA	NA	NA

[0331] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0332] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-pTau IgG 역가는 1.81 x 기준선 이상이다.

[0333] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0334] # 하위 코호트 1.3의 경우, 활성 치료 시 대상체로부터 31주차, 48주차 및 50주차의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 풀링되었다.

[0335] 표 3, 4 및 5, 그리고 도 2 및 6의 결과에 나타난 바와 같이, 각각 300 μg, 900 μg 및 1800 μg 용량 수준에서 ACI-35.030으로의 면역화는 서열 번호 28의 아미노산 서열을 갖는 T3.5 펩티드에 대한 항-pTau IgG 반응을 유도하였다. ACI-35.030을 300 μg 용량 수준으로 치료한 모든 대상체는 2주차부터 10주차까지 반응자였으며, 이들 중 66.7%가 36주차에 반응자였던 반면, 24주차에 사전 주사는 코비드-19 팬데믹으로 인해 하위 코호트의 7/8명 대상체에서 수행되지 않았다. 잠재적인 연구 맹검 해제를 피하기 위해, 하위 코호트 1에서 36주차 이후의 반응자 비율은 그 당시 보고되지 않았다. 900 μg 용량 수준에서 ACI-35.030으로 치료된 모든 대상체는 2주차와 74주차 사이의 모든 시점에서 반응자였던 반면, 위약이 투여된 1명의 대상체는 67주차(치료 기간 후)에 반응자를 정의하기 위해 설정된 역치(1.81 x 기준선)보다 약간 높은 제한된 항-pTau IgG 반응을 생성하였다(1.9 x 기준선). 1800 μg 용량 수준에서 ACI-35.030으로 치료받은 모든 대상체는 2주차와 50주차 사이의 모든 시점에서 반응자였던 반면, 위약을 투여받은 대상체는 42주차까지 항-pTau IgG 반응을 생성하지 않았다.

[0336] 300 μg 또는 900 μg의 ACI-35.030으로 치료받은 대상체의 경우 백신 접종 후 2주 만에 높은 반응자 비율이 관찰되었다. 전반적으로 제1 백신 접종 후와 모든 백신 접종 후에 높은 반응자 비율이 관찰되었다. 900 μg 용량의 ACI-35.030에서, 2주차부터 74주차까지의 모든 연구 시점에서 분석했을 때 인산화된 타우에 대한 반응자 비율은 100%였다. 900 μg 용량의 ACI-35.030에서 병리학적 ePHF에 대한 반응자 비율은 2주차부터 48주차까지 치료 기간 중 어느 시점에서든 66.7% 내지 100%, 치료 후 50주차부터 74주차까지 어느 시점에서든 50% 내지 100%였다. 또한, 300 μg 또는 900 μg의 ACI-35.030으로 치료받은 환자에서 IgM에서 IgG로의 신속한 클래스 전환이 관찰되었다. 각각 300 μg, 900 μg 또는 1800 μg의 ACI-35.030으로 치료된 하위 코호트 1.1., 1.2 및 1.3에 대한 전체 반응율을 표 6에 요약하여 나타내었다.

[0337] 표 6

	하위-코호트 1.1 (300 µg (i.m.))				
	주 2	주 10	주 26	주 50	주 74
항-Tau IgG	83.3%	33.3%	NA	NA	NA
항-pTau IgG	100%	100%	NA	NA	NA
항-ePHF IgG	66.7%	83.3%	NA	NA	NA
	하위-코호트 1.2 (900 µg (i.m.))				
	주 2	주 10	주 26	주 50	주 74
항-Tau IgG	83.3%	100%	50%	16.7%	16.7%
항-pTau IgG	100%	100%	100%	100%	100%
항-ePHF IgG	100%	100%	100%	100%	50%
	하위-코호트 1.3 (1800 µg (i.m.))				
	주 2	주 10	주 26	주 50	주 74
항-Tau IgG	83.3%	66.7%	50%	80%	NA
항-pTau IgG	100%	100%	100%	100%	NA
항-ePHF IgG	66.7%	83.3%	66.7%	80%	NA

[0338]

[0339] 반응자는 양성 역치, 즉 치료 전 값(기준선 항체 역가)에 역치 인자를 곱한 것보다 항체 반응이 높은(>~2x) 대상체로 정의하였다. 이 값보다 크거나 같은 임의의 기준선 이후 결과는 양성 항체 반응을 정의한다. 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균 값이다. 특히, 반응자는 항-타우 IgG 역가 ≥ 3.38x 기준선, 항-pTau IgG 역가 ≥ 1.81x 기준선 및/또는 항-ePHF IgG 역가 ≥ 2.21x 기준선을 갖는다. NA = 아직 사용할 수 없는 데이터.

[0340] 일반적으로, 8주차, 24주차 또는 48주차에 300 및 900 µg 용량 수준으로 각각의 추가 면역화를 실시한 결과 각각 10주차, 26주차 및 50주차에 추가 면역화 2주 후에 측정된 항-pTau 특이적 IgG 역가의 증가로 나타난 바와 같이 항-pTau IgG 반응의 부스팅으로 이어졌다(도 2 및 6). 8주차, 24주차 및 48주차에 1800 µg 용량 수준으로 추가 면역화를 실시한 결과, 10주차, 26주차 및 50주차에 추가 면역화 투여 2주 후에 측정된 항-pTau 특이적 IgG 역가의 증가로 나타난 바와 같이 항-pTau IgG 반응의 부스팅으로 이어졌다(도 4 및 7).

[0341] *인간에서 ACI-35.030의 항-pTau IgM 반응*

[0342] 표 2의 세 하위 코호트에서 ACI-35.030 백신에 의해 유도된 인산화된 타우 펩티드에 대한 특이적 IgM 항체 반응을 MSD로 측정하였다. 하위 코호트 1.1에서 ACI-35.030 300 µg 또는 위약으로 면역화 후 항-pTau IgM 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 표 7에 나타내었다.

표 7

	하위-코호트 1.1			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 300 µg** **(n=6)**		위약 **(n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선† 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	355 (2.66) 111; 1720 162, 777	-	442 (1.16) 397; 492 358, 545	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	25952 (2.66) 8690; 92200 11859, 56794	6/6	459 (1.31) 380; 555 317, 666	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	3667 (2.44) 1140; 14500 1795, 7489	6/6	400 (1.23) 346; 462 301, 531	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4437 (1.84) 2070; 11300 2723, 7229	6/6	421 (1.25) 361; 492 311, 571	0/2
주 24 * 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	- - -	-	- - -	-
주 26 * 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	- - -	-	- - -	-
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	806 (2.44) 187; 2560 394, 1648	3/6	365 (1.27) 309; 431 263, 506	0/2
주 48 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	625 (2.04) # 308; 2150 353, 1106	-	#	-
주 50 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2138 (4.16) # 293; 10600 684, 6681	-	#	-
주 67 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1049 (3.03) # - 432; 2547	NA	#	NA

[0343]

주 74 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1077 (2.91) # - 458; 2534	NA	#	NA

[0344]

[0345] * COVID-19 팬데믹으로 인해, 대상체 중 7/8이 24주차에 ACI-35.030(300 µg 용량) 또는 위약 면역화를 받지 않았으므로 n=1의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 보고되지 않았다. 마찬가지로 26주차에 혈액 샘플링을 실시하지 않았다.

[0346] # 하위 코호트 1.1의 경우, 48주차, 50주차, 67주차 및 74주차의 데이터는 연구에서 2명의 대상체 철회 후, 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 활성 약물과 위약 간에 풀링되었다.

[0347] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0348] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이

상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-pTau IgM 역가는 2.11 x 기준선 이상이다.

[0349] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0350] 하위 코호트 1.2에서 ACI-35.030 900 μg 또는 위약으로 면역화 후 항-pTau IgM 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 표 8에 나타내었다.

표 8

	하위-코호트 1.2			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 900 μg (n=6)**		**위약 (n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선 † 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	200 (2.23) 50; 448 105, 379	-	82 (2.01) 50; 134 31, 215	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	29736 (2.14) 14000; 117000 16155, 54736	6/6	80 (1.94) 50; 128 32, 201	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	6157 (1.94) 2730; 18300 3629, 10446	6/6	84 (2.08) 50; 141 30, 232	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	8546 (1.78) 3430; 17100 5394, 13540	6/6	84 (2.09) 50; 142 30, 234	0/2
주 24 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2375 (1.68) 1690; 6390 1565, 3605	6/6	96 (2.53) 50; 186 27, 349	0/2
주 26 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	5317 (2.09) 2020; 10200 2952, 9576	6/6	90 (2.31) 50; 163 28, 287	0/2
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	3111 (2.48) 816; 7770 1502; 6445	6/6	78 (1.88) 50; 122 33; 187	0/2
주 48 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1728 (2.32) 510; 4310 882; 3386	6/6	77 (1.85) 50; 119 33; 180	0/2

[0351]

주 50 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4228 (2.95) 1420; 23900 1779; 10048	6/6	71 (1.64) 50; 101 36, 142	0/2
주 67 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1746 (3.07) 414; 6220 712; 4282	6/6	164 (5.34) 50; 535 16; 1669	1/2
주 74 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1471 (2.65) 461; 4540 674; 3209	6/6	106 (2.88) 50.0; 223.0 24; 457	0/2

[0352]

[0353] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-pTau IgM 역가는 2.11 x 기준선 이상이다.

[0354] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0355] 하위 코호트 1.3에서 ACI-35.030 1800 μg 또는 위약으로 면역화 후 항-pTau IgM 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 표 9에 나타내었다.

표 9

	하위-코호트 1.3			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 1800 µg** **(n=6)**		위약 **(n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선 † 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	369 (1.64) 224; 842 248; 548	-	504 (1.96) 313; 812 198; 1283	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	20464 (4.21) 5240; 180000 6475; 64676	6/6	491 (1.96) 306; 788 194; 1241	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4937 (4.01) 1410; 48600 1625; 14995	6/6	422 (1.90) 268; 665 173; 1029	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	7673 (2.73) 2080; 31200 3434; 17145	6/6	473 (1.94) 296; 757 189; 1188	0/2
주 24 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2758 (2.38) 1290; 13700 1380; 5513	6/6	710 (3.05) 323; 1560 152; 3322	0/2
주 26 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	7950 (2.47) 2920; 30900 3858; 16384	6/6	800 (2.73) 393; 1630 199; 3226	0/2
주 31 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4061 #	100% #	NA	NA
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2906 (2.25) 1360; 13100 1517; 5569	6/6	327 (3.32) 140; 765 62; 1729	0/2
주 42 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2298 (2.29) 1020; 10800 1183; 4462	6/6	397 (2.43) 212; 745 116; 1362	0/2
주 48 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2363 #	100%	NA	NA

[0356]

주 50 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	8509 #	100%	NA	NA
주 67 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	NA	NA	NA	NA
주 74 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	NA	NA	NA	NA

[0357]

[0358] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0359] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-pTau IgM 역가는 2.11 x 기준선 이상이다.

[0360] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에

서 측정된 역가의 평균값이다.

[0361] # 하위 코호트 1.3의 경우, 잠재적인 맹검 해제 가능성을 방지하기 위해 활성 치료 시 대상체로부터의 31주차, 48주차 및 50주차 데이터가 풀링되었다.

[0362] 표 7 내지 9의 결과에 나타난 바와 같이, 초기 AD 대상체에게 ACI-35.030을 각각 300 μg, 900 μg 및 1800 μg 용량으로 면역화하면 10주차까지 서열 번호 28의 아미노산 서열을 갖는 T3.5 펩티드에 대한 항-pTau IgM 반응이 유도되었다. ACI-35.030으로 치료받은 모든 대상체는 반응자였던 반면, 위약으로 치료받은 대상체는 67주차(치료 기간 후)에 반응자를 정의하기 위해 설정된 역치보다 약간 더 높은 제한적인 항-pTau IgM 반응을 보인 1명의 대상체를 제외하고 항-pTau IgM 반응을 나타내지 않았다. 종합하면, 8주차까지 항-pTau IgM 반응의 감소와 2주차부터 측정된 항-pTau IgG 항체 반응은 ACI-35.030이 IgM에서 IgG 클래스 전환을 유도했음을 시사한다.

[0363] *타우(비-pTau) 대비 pTau에 대한 특이성*

[0364] 시간 경과에 따른 다양한 용량의 ACI-35.030 또는 위약에 의해 유도된 비인산화 타우(항-타우 IgG 역가)에 대한 IgG 역가에 대한 도 3 및 5을 참조한다. 표 2의 세 하위 코호트에서 ACI-35.030로 면역화하여 유도된 타우 대비 pTau에 대한 결합에 대한 IgG 항체 반응의 특이성(여기서 타우에 대한 반응은 비-pTau에 대한 반응을 나타냄)을 시간 경과에 따른 항-pTau IgG/항-타우 IgG 반응의 비로서 측정하였다. 하위 코호트 1.1에서 ACI-35.030 300 μg 또는 위약으로 면역화 후 항-타우 IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 표 10에 나타내었다.

표 10

	하위-코호트 1.1			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 300 µg** **(n=6)**		위약 **(n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선 † 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	375 (1.39) 295; 705 287, 489	-	154 (1.50) 116; 206 88, 271	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2609 (2.95) 723; 15400 1099, 6197	5/6	147 (1.20) 129; 167 114, 189	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1065 (2.5) 385; 5200 512, 2214	2/6	152 (1.54) 112; 206 84, 276	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1509 (2.87) 524; 9340 649, 3505	2/6	192 (1.16) 173; 213 157, 235	0/2
주 24 * 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	- - -	-	- - -	-
주 26 * 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	- - -	-	- - -	-
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	523 (1.61) 288; 1130 358, 764	1/6	158 (1.76) 106; 235 72, 344	0/2
주 48 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	303 (2) # 123; 572 186, 493	-	#	-
주 50 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	532 (3) # 102; 2310 217, 1305	-	#	-
주 67 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	297 (1.99) # - 171; 514	NA	#	NA

[0365]

주 74 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	265 (2.46) # - 129; 544	NA	#	NA

[0366]

[0367] * COVID-19 팬데믹으로 인해, 대상체 중 7/8이 24주차에 ACI-35.030(300 µg 용량) 또는 위약 면역화를 받지 않았으므로 n=1의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 보고되지 않았다. 마찬가지로 26주차에 혈액 샘플링을 실시하지 않았다.

[0368] # 하위 코호트 1.1의 경우, 48주차, 50주차, 67주차 및 74주차의 데이터는 연구에서 2명의 대상체 철회 후, 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 활성 약물과 위약 간에 풀링되었다.

[0369] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0370] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히,

반응자의 항-타우 IgG 역가는 3.38 x 기준선 이상이다.

[0371] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0372] 하위 코호트 1.2에서 ACI-35.030 900 μg 또는 위약으로 면역화 후 항-pTau IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 표 11에 나타내었다.

표 11

	하위-코호트 1.2			
치료 그룹 (대상체 수)	ACI-35.030 900 μg (n=6)		위약 (n=2)	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선† 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	477 (2.26) 209; 1960 249, 914	-	242 (1.54) 179; 328 133, 438	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	23242 (13.53) 1950; 3550000 2891, 186826	5/6	235 (1.19) 208; 266 185, 299	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	7108 (12.79) 1070; 1150000 925, 54634	4/6	277 (1.30) 230; 333 193, 398	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	7993 (8.65) 1700; 607000 1423, 44914	6/6	230 (1.35) 186; 284 152, 348	0/2
주 24 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1423 (7.67) 520; 88400 279, 7266	1/6	313 (1.07) 299; 327 286, 341	0/2
주 26 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2025 (5.89) 676; 70400 490, 8370	3/6	257 (1.31) 212; 312 176, 376	0/2
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1032 (6.21) 285; 39900 239, 4451	1/6	203 (1.61) 145; 283 105; 390	0/2
주 48 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	798 (5.48) 238; 24200 205; 3113	1/6	190.45 (1.72) 130; 279 90; 403	0/2
주 50 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1019 (5.21) 367; 28600 272; 3819	1/6	182 (1.36) 146; 225 119; 277	0/2
주 67 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	682 (5.45) 242; 20500 176, 2646	1/6	275 (1.46) 210; 359 162; 464	0/2

[0373]

주 74 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	648 (5.06) 236; 16500 177; 2371	1/6	251 (1.16) 226; 278 205; 307	0/2

[0374]

[0375] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-타우 IgG 역가는 3.38 x 기준선 이상이다.

[0376] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0377] 하위 코호트 1.3에서 ACI-35.030 1800 μg 또는 위약으로 면역화 후 항-pTau IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 표 12에 나타내었다.

표 12

	하위-코호트 1.3			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 1800 microg** **(n=6)**		위약 **(n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선† 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	355 (3.68) 81; 3780 125; 1009	-	306 (1.45) 235; 399 182; 514	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	6550 (5.75) 660; 50800 1615; 26565	5/6	228 (1.63) 162; 322 116; 448	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2001 (3.69) 432; 11500 704; 5685	3/6	238 (1.71) 163; 347 113; 499	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2922 (2.53) 1120; 9340 1392; 6134	4/6	265 (1.45) 204; 344 159; 442	0/2
주 24 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	852 (2.89) 251; 4750 364; 1990	1/6	246 (1.03) 241; 252 236; 257	0/2
주 26 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1859 (2.59) 491; 5420 868; 3982	3/6	246 (1.04) 239; 253 233; 260	0/2
주 31 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1437 #	40% #	NA	NA
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	806 (3.35) 237; 6070 306; 2121	1/6	202 (1.49) 153; 268 117; 351	0/2
주 42 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	709 (3.26) 175; 5360 275; 1824	1/6	230 (1.86) 148; 356 97; 543	0/2
주 48 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	417 #	20% #	NA	NA

[0378]

주 50 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1133 #	80% #	NA	NA
주 67 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	NA	NA	NA	NA
주 74 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	NA	NA	NA	NA

[0379]

[0380] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0381] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-타우 IgG 역가는 3.38 x 기준선 이상이다.

[0382] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0383] # 하위 코호트 1.3의 경우, 활성 치료 시 대상체로부터의 31주차, 48주차 및 50주차의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 풀링되었다.

[0384] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0385] * COVID-19 팬데믹으로 인해, 대상체 중 7/8이 24주차에 ACI-35.030(300 μg 용량) 또는 위약 면역화를 받지 않았으므로 n=1의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 보고되지 않았다. 마찬가지로 26주차에 혈액 샘플링을 실시하지 않았다.

[0386] 하위 코호트 1에서 ACI-35.030 300 μg으로 면역화 후 항-pTau IgG/항-타우 IgG 역가의 비율(ITT 모집단)을 표 13에 나타내었다.

표 13

주	**기하 평균 항-pTau IgG 역가 (AU/mL) 300 μg 용량 ACI-35.030**	**기하 평균 항-Tau IgG 역가 (AU/mL) 300 μg 용량 ACI-35.030**	**Ratio 기하 평균 항-pTau IgG / 항-Tau IgG 역가 (AU/mL) 300 μg 용량 ACI-35.030**
기준선	2048	375	5.5
2	80292	2610	30.8
8	49361	1065	46.4
10	110984	1509	73.6
24 *	*	*	-
26 *	*	*	-
36	8207	523	15.7
48 #	2397 #	303 #	7.9
50 #	13514 #	532 #	25.4
67 #	5030 #	297 #	16.9
74 #	4018 #	265 #	15.2

[0387]

[0388] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0389] * COVID-19 팬데믹으로 인해, 대상체 중 7/8이 24주차에 ACI-35.030(300 μg 용량) 또는 위약 면역화를 받지 않았으므로 n=1의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 보고되지 않았다. 마찬가지로 26주차에 혈액 샘플링을 실시하지 않았다.

[0390] # 하위 코호트 1.1의 경우, 48주차, 50주차, 67주차 및 74주차의 데이터는 연구에서 2명의 대상체 철회 후, 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 활성 약물과 위약 간에 풀링되었다.

[0391] 표 14는 하위 코호트 1.2에서 ACI-35.030 900 μg으로 면역화 후 항-pTau IgG/항-타우 IgG 역가(ITT 집단)의

비율을 나타낸다.

표 14

주	기하 평균 항-pTau IgG 역가 (AU/mL) 900 µg 용량 ACI-35.030	기하 평균 항-Tau IgG 역가 (AU/mL) 900 µg 용량 ACI-35.030	Ratio 기하 평균 항-pTau IgG / 항-Tau IgG 역가 (AU/mL) 900 µg 용량 ACI-35.030
기준선	1079	477	2.3
2	321012	23242	13.8
8	141063	7108	19.9
10	272400	7993	34.1
24	44635	1423	31.4
26	113771	2025	56.2
36	46785	1032	45.3
48	29963	798	37.5
50	59710	1019	58.6
67	24727	682	36.3
74	21991	648	33.9

[0392]

[0393] 표 15는 하위 코호트 1.3에서 ACI-35.030 1800 µg으로 면역화 후 항-pTau IgG/항-타우 IgG 역가의 비율(ITT 모집단)을 나타낸다.

표 15

주	기하 평균 항-pTau IgG 역가 (AU/mL) 1800 µg 용량 ACI-35.030	기하 평균 항-Tau IgG 역가 (AU/mL) 1800 µg 용량 ACI-35.030	Ratio 기하 평균 항-pTau IgG / 항-Tau IgG 역가 (AU/mL) 1800 µg 용량 ACI-35.030
기준선	676	355	2.0
2	187981	6550	28.7
8	66036	2001	33.0
10	135520	2922	46.4
24	19853	852	23.3
26	60105	1859	32.3
31	30328	1437	21.1
36	19811	806	24.6
42	15349	709	21.7
48	10848	417	26.0
50	63736	1133	56.3
67	NA	NA	NA
74	NA	NA	NA

[0394]

[0395] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0396] 표 13 내지 15의 결과에 나타난 바와 같이, 300 µg, 900 µg 및 1800 µg의 각 용량에서 ACI-35.030으로 면역화하면 IgG 항체 반응이 유도되었으며, 이는 비 -pTau 펩티드 보다 pTau 펩티드를 우선적으로 인식하고 이러한 선호도는 시간이 지나도 지속되었다.

[0397] *인간 AD 뇌에서 유래된 병리학적 pTau (풍부한 쌍나선 필라멘트 - ePHF) 인식*

[0398] 인간 AD 뇌로부터 유래된 ePHF에 결합하는 표 2의 세 하위 코호트에서 ACI-35.030을 사용한 면역화에 의해 유도된 IgG 다클론 항체의 능력을 시간 경과에 따라 MSD로 측정하였다. 표 16은 하위 코호트 1.1에서 ACI-35.030 300 µg 또는 위약으로 면역화 후 항-ePHF IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 나타낸다.

표 16

치료 그룹 (대상체 수)	하위-코호트 1.1			
	ACI-35.030 300 µg (n=6)		위약 (n=2)	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율◆	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율◆
기준선† 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1553 (1.51) 897; 3080 1117, 2160	-	1657 (1.57) 1205; 2275 888, 3086	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4147 (2.86) 2120; 33700 1791, 9603	4/6	1954 (1.48) 1480; 2580 1133, 3369	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4282 (1.94) 2160; 14900 2522, 7268	5/6	1622 (1.55) 1190; 2210 884, 2975	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	9372 (3.55) 2420; 62600 3398, 25844	5/6	1659 (1.28) 1390, 1980 1173, 2347	0/2
주 24 * 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	- - -	-	- - -	-
주 26 * 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	- - -	-	- - -	-
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2709 (1.31) 2120; 4080 2188, 3354	2/6	1627 (2.17) 942; 2810 557, 4748	0/2
주 48 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2097 (1.46) # 1140; 3220 1551, 2835	-	#	-
주 50 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4550 (2.83) # 1070; 21700 1978, 10466	-	#	-
주 67 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2538 (1.64) # - 1712; 3765	NA	#	NA

[0399]

주 74 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2150 (1.66) # - 1437, 3218	NA	#	NA

[0400]

[0401] * COVID-19 팬데믹으로 인해, 대상체 중 7/8이 24주차에 ACI-35.030(300 µg 용량) 또는 위약 면역화를 받지 않았으므로 n=1의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 보고되지 않았다. 마찬가지로 26주차에 혈액 샘플링을 실시하지 않았다.

[0402] # 하위 코호트 1.1의 경우, 48주차, 50주차, 67주차 및 74주차의 데이터는 연구에서 2명의 대상체 철회 후, 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 활성 약물과 위약 간에 풀링되었다.

[0403] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0404] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이

상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-ePHF IgG 역가는 2.21 x 기준선 이상이다.

[0405] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0406] 표 17은 하위 코호트 1.2에서 ACI-35.030 900 μg 또는 위약으로 면역화 후 항-ePHF IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 나타낸다.

표 17

	하위-코호트 1.2			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 900 μg (n=6)**		**위약 (n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선† 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	2858 (2.41) 1370; 14400 1415, 5771	-	924 (1.18) 824; 1036 738, 1156	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	11507 (2.3) 4320; 38100 5909, 22411	6/6	1026 (1.63) 726; 1450 521, 2021	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	9156 (2.33) 3120; 27900 4650, 18027	4/6	914 (1.54) 673; 1240 502, 1663	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	23508 (2.14) 5910; 49200 12768, 43284	6/6	977 (1.21) 852; 1120 747, 1277	0/2
주 24 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	11698 (1.88) 3970; 24800 7051, 19408	4/6	831 (1.86) 535; 1290 351, 1968	0/2
주 26 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	19085 (1.54) 10200; 34100 13499, 26983	6/6	892 (1.45) 686; 1160 533, 1493	0/2
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	18742 (1.72) 9440; 33400 12132; 28954	5/6	1232 (1.17) 1100; 1380 987; 1539	0/2
주 48 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	11528 (1.66) 5730; 20000 7695, 17271	5/6	1205 (1.04) 1170; 1240 1138; 1275	0/2

[0407]

주 50 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	16078 (2.04) 7460; 38000 9091; 28434	6/6	1252 (1.10) 1170; 1340 1096; 1430	0/2
주 67 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	12455 (1.91) 5750; 32700 7438; 20855	5/6	818 (1.03) 800; 836 783; 854	0/2
주 74 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	8863 (2.12) 2950; 25400 4863; 16153	3/6	863 (1.13) 793; 939 731; 1018	0/2

[0408]

[0409] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-ePHF IgG 역가는 2.21 x 기준선 이상이다.

[0410] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0411] 표 18은 하위 코호트 1.3에서 ACI-35.030 1800 μg 또는 위약으로 면역화 후 항-ePHF IgG 역가 및 반응자 비율(ITT 모집단)을 나타낸다.

표 18

	하위-코호트 1.3			
치료 그룹 (대상체 수)	**ACI-35.030 1800 µg** **(n=6)**		위약 **(n=2)**	
	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦	항체 역가 (AU/mL)	반응자 비율♦
기준선 † 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	1692 (2.32) 456; 6200 862; 3319	-	893 (1.23) 770; 1035 668; 1193	-
주 2 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	4133 (2.47) 773; 9310 2008; 8506	4/6	955 (1.18) 852; 1070 764; 1194	0/2
주 8 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	3973 (1.84) 1900; 9470 2440; 6470	2/6	796 (1.34) 646; 980 529; 1197	0/2
주 10 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	9318 (1.98) 4750; 28400 5404; 16064	5/6	877 (1.08) 833; 924 793; 971	0/2
주 24 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	6424 (2.88) 2950; 50600 2758; 14962	3/6	1117 (1.11) 1040; 1200 971; 1285	0/2
주 26 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	8780 (2.38) 3960; 47300 4383; 17585	4/6	1315 (1.04) 1280; 1350 1248; 1385	0/2
주 31 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	9637 #	60% #	NA	NA
주 36 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	6887 (3.14) 3330; 65200 2759; 17192	3/6	1094 (1.05) 1060; 1130 1028; 1165	0/2

[0412]

주 42 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	6025 (3.10) 2730; 55600 2435; 14909	4/6	1048 (1.24) 900; 1220 778; 1412	0/2
주 48 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	5887 #	40% #	NA	NA
주 50 # 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	8536 #	80% #	NA	NA
주 67 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	NA	NA	NA	NA
주 74 기하 평균 (기하 표준편차) 최소; 최대 95% CI	NA	NA	NA	NA

[0413]

[0414] NA = 아직 사용할 수 없는 데이터

[0415] ◆ 반응자는 양성 역치 이상의 항체 반응을 보이는 대상체로 정의된다. 기준선 이후 값은 분석 역치 x 기준선 이상이면 양성으로 간주된다. 분석 역치는 인간 기증자의 샘플(각 분석의 검증 중에 얻은)로부터 정의된다. 특히, 반응자의 항-ePHF IgG 역가는 2.21 x 기준선 이상이다.

[0416] † 기준선 항체 역가 값은 첫 번째 주사 이전에 발생한 경우 스크리닝 및 1차 방문(예정되지 않은 방문 포함)에서 측정된 역가의 평균값이다.

[0417] # 하위 코호트 1.3의 경우, 활성 치료 시 대상체로부터의 31주차, 48주차 및 50주차의 데이터는 잠재적인 맹검 해제 가능성을 피하기 위해 풀링되었다.

[0418] 표 16 내지 18 및 도 4 및 도 7은 각각 300 μg, 900 μg 및 1800 μg 용량의 ACI-35.030으로 면역화하면 인간 AD 뇌에서 유래된 병리학적 ePHF 타우를 인식하는 IgG 항체 반응을 유도할 수 있음을 나타낸다. 더욱이, 항-ePHF IgG 역가는 부스팅 가능하였다. 항-ePHF IgG 역가의 기하 평균은 각 면역화 2주 후에 증가하였다. ACI-35.030 300 μg으로 치료받은 대상체에서 IgG 항-ePHF에 대한 반응자 비율은 각각 2주차에 66.7%, 8주차와 10주차에 83.3%, 36주차에 33.3%인 반면, COVID-19 팬데믹으로 인해 하위 코호트에서 24주차의 사전 주사는 7/8 대상체에게 수행되지 않았다. 잠재적인 연구 맹검 해제를 피하기 위해 하위 코호트에서 36주차 이후의 반응자 비율은 현재 보고되지 않았다. ACI-35.030 900 μg으로 치료받은 대상체에서 항-ePHF IgG에 대한 반응자 비율은 각각 2주차, 10주차 및 26주차에 100%, 8주차와 24주차에 66.7%, 36주차와 48주차에 83.3%, 50주차에 100%였다. 적극적으로 치료받은 동일한 2명의 대상체는 이들 두 시점(8주 및 24주)에 무반응자였던 반면, 2주차, 10주차 및 26주차(예를 들어, 각각 0주차, 8주차 및 24주차에 주사를 수행한 후 2주차)에 반응자였던 것으로 나타났다. 2주차, 8주차 및 10주차에 ACI-35.030 1800 μg으로 치료한 대상체에서 IgG 항-ePHF IgG에 대한 반응자 비율은 각각 66.7%, 33.3% 및 83.3%였으며, 이후 24주차에는 50%, 26주차에는 66.7%, 50주차에는 80%였다.

[0419] *인간 AD 뇌에서 유래된 병리학적 pTau (풍부한 쌍나선형 필라멘트 - ePHF)에 대한 결합력*

[0420] 하위 코호트 1.1, 하위 코호트 1.2 및 하위 코호트 1.3에서 ACI-35.030으로 면역화하여 유도된 인간 AD 뇌에서 유래된 ePHF 결합에 대한 IgG 항체 반응의 능력을 플레이트 상에 ePHF의 저- 및 고밀도 코팅을 모두 사용하여 MSD에 의해 시간에 따라 측정하였다. 항체 농도를 저밀도 코팅(결합 능력이 가장 높은 항체만 결합 가능) 및 고밀도 코팅(모든 항체가 결합 가능)에서 측정하였다. 결합력 지수를 저밀도/고밀도 코팅의 항체 농도 비율로 계

산하였다. 표 19는 하위 코호트 1.1에서 ACI-35.030 300 μg으로 면역화 후 ePHF에 대한 결합력 지수를 나타낸다.

표 19

치료 그룹	결합력 지수					
	대상체 1	대상체 2	대상체 3	대상체 4	대상체 5	대상체 6
기준선†	-	-	-	-	-	-
주 2	0.307	*	0.655	*	*	0.51
주 8	0.516	0.462	0.711	0.545	*	0.743
주 10	0.611	0.484	0.853	0.593	*	0.733
주 24	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 26	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 36	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 48	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 50	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 67	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 74	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0421] (*) 유효하지 않은 측정값

[0422] 표 20은 하위 코호트 1.2에서 900 μg의 ACI-35.030으로 면역화 후 ePHF에 대한 결합력 지수를 나타낸다.

표 20

치료 그룹	결합력 지수					
	대상체 1	대상체 2	대상체 3	대상체 4	대상체 5	대상체 6
기준선†	-	-	-	-	-	-
주 2	0.508	0.383	0.571	0.484	0.682	0.788
주 8	0.554	0.487	0.639	0.464	*	*
주 10	*	0.678	0.676	*	0.707	0.822
주 24	*	0.743	0.656	*	*	*
주 26	*	0.754	0.433	*	*	0.777
주 36	*	0.73	*	*	*	*
주 48	*	0.732	*	*	*	*
주 50	*	0.714	*	*	*	1.14
주 67	*	0.748	*	*	*	*
주 74	*	0.87	*	*	*	*

[0423] (*) 유효하지 않은 측정값

[0424] 표 21은 하위 코호트 1.3에서 1800 μg의 ACI-35.030으로 면역화 후 ePHF에 대한 결합력 지수를 나타낸다.

표 21

치료 그룹	결합력 지수					
	대상체 1	대상체 2	대상체 3	대상체 4	대상체 5	대상체 6
기준선†	-	-	-	-	-	-
주 2	*	0.617	0.559	0.419	0.383	*
주 8	0.550	*	*	*	0.408	*
주 10	0.702	0.786	0.714	0.557	0.338	*
주 24	0.598	*	0.458	*	*	*
주 26	0.559	*	*	0.495	*	*
주 36	0.593	*	*	0.474	*	*
주 42	0.736	*	0.752	0.53	*	*
주 48	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 50	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 67	NA	NA	NA	NA	NA	NA
주 74	NA	NA	NA	NA	NA	NA

(*) 유효하지 않은 측정값

[0425]

[0426] 표 19, 20 및 21의 결과는 대부분의 환자에서 각각 300 μg, 900 및 1800 μg 용량의 ACI-35.030으로 면역화하면 2주차와 10주차 사이에 결합력의 증가를 나타내는 IgG 면역 반응을 유도하였음을 나타낸다.

[0427] 현재까지 예비 결과에 따르면, 예를 들어 ACI-35.030은 타우 병리학적 종(포스포-타우 및 ePHF)에 대한 높고 특이적이며 지속적인 항체 반응을 유도했으며, IgM에서 IgG로 면역글로불린 클래스가 전환된 증거와 함께 저용량과 중간 용량 사이에 명백한 용량 반응을 보였다. 특히 항-pTau 및 ePHF 항체의 경우 개별 반응자 비율이 높고 일관되었다. ACI-35.030의 투여는 데이터 분석 날짜 현재 ACI-35.030의 유리한 안전성 및 내약성 프로파일을 뒷받침하는 연구 백신과 관련된 특별한 안전성 문제를 야기하지 않으며 ACI-35.030은 면역화된 환자에서 기준치보다 높은 지속적인 항체 반응을 유도할 수 있는 것으로 나타났다. 시간이 지남에 따라, 데이터는 IgG 반응이 더 많은 병리학적 종인 ePHF 결합에 대한 더 강한 선호 방향으로 성숙되는 동시에 비병리학적인 비인산화 타우에 대한 항체 역가를 낮추는 것으로 입증되었다. 이 예비 결과는 이 백신이 효과적인 AD 질환 개선 치료제이자 잠재적인 AD 예방을 위한 접근법으로서의 추가 개발을 뒷받침한다.

[0428] **실시예 2 ACI-35.030으로의 면역화는 광범위한 에피토프 적용 범위로 비교적 균질한 항체 반응을 유도한다.**

[0429] pTau에 대한 폭 및 선택성에 대한 항체 반응을 추가로 프로파일링하기 위해, 인간 대상체의 혈청에 대해 에피토프 맵핑을 수행하였다. 인간 대상체에서 리포솜 백신에 의해 유도된 항체의 에피토프 인식 프로파일을 결정하기 위한 연구를 수행하였다. 7명의 알츠하이머병(AD) 환자를 1/2상 임상 연구 동안 0주차, 8주차, 24주차 및 48주차에 리포솜 백신 또는 용량당 900 ug의 아세테이트 테트라팔미토일화 인산화 타우 펩티드 T3(서열 번호 28) 위약(하위 코호트 1.2)으로 근육 내 면역화시켰다. 제1 면역화 전(V1, 0주) 및 제3 면역화 후(V6, 26주)에 포스포-타우 펩티드 T3.30(서열 번호 45)의 전체 서열뿐만 아니라 비인산화 타우 펩티드 T3.56(서열 번호 46)의 상응하는 서열을 포함하고 1개의 아미노산이 이동된 N 말단 비오티닐화된 8량체 펩티드 라이브러리를 사용하여 에피토프 매핑 ELISA에 의해 항체의 에피토프 인식 프로파일을 결정하였다. 또한, 전장 포스포-타우 펩티드 T3.30(및 타우 펩티드 T3.56뿐만 아니라 또 다른 N-말단 비오티닐화된 포스포-타우 펩티드 T3.85(서열 번호 47)) 및 상응하는 비인산화 타우 펩티드 T3.86(서열 번호 48)(추가 C-말단 아미노산 포함)에 대한 항체의 결합을 결정하였다.

[0430] 데이터는 각 펩티드 및 각 환자에 대해 3차 면역화(V6, 26주) 후 얻은 광학 밀도(O.D.)에서 감해진 초기 면역화(V1, 0주) 전에 얻은 치료 전 감해진 O.D. 값으로 표시된다. 감한 후 음수 값을 0.000으로 설정하였다.

[0431] 표 22 및 23은 포스포-펩티드 T3.30 및 T3.85 및 비-포스포-펩티드 T3.56 및 T3.86을 포함하는 짧은 8량체 중첩 펩티드에서 에피토프 매핑 ELISA에 의해 결정된, ACI-35.030 백신접종에 의해 유도된 항체의 에피토프 인식 프로파일을 나타낸다.

표 22

포스포-타우 펩티드	환자						
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
pTau393-400	0.000	0.000	2.788	3.131	2.582	3.110	1.208
pTau394-401	0.003	0.000	1.885	2.163	1.491	1.721	0.553
pTau395-402	0.000	0.000	1.769	0.926	1.292	0.495	0.319
pTau396-403	0.000	0.000	0.117	0.272	0.734	0.284	0.150
pTau397-404	0.002	0.000	0.078	0.113	0.459	0.087	0.082
pTau398-405	0.000	0.000	0.119	0.155	0.342	0.660	0.173
pTau399-406	0.020	0.000	0.063	0.157	0.163	0.627	0.098
pTau400-407	0.012	0.000	0.277	0.294	0.060	0.616	0.118
pTau401-408	0.000	0.000	0.239	1.262	0.381	0.253	0.147
pTau393-408	0.000	0.000	3.617	3.558	2.529	3.548	3.024
pTau393-409	0.001	0.000	3.546	3.404	3.411	3.509	2.207

[0432]

표 23

타우 펩티드	환자						
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
Tau393-400	0.023	0.000	1.688	0.165	0.000	0.105	0.173
Tau394-401	0.008	0.006	1.155	0.071	0.000	0.060	0.087
Tau395-402	0.007	0.018	1.694	0.077	0.020	0.070	0.102
Tau396-403	0.005	0.000	0.050	0.113	0.063	0.097	0.188
Tau397-404	0.013	0.000	0.016	0.053	0.047	0.044	0.076
Tau398-405	0.014	0.001	0.005	0.095	0.001	0.046	0.070
Tau399-406	0.020	0.000	0.011	0.116	0.000	0.034	0.062
Tau400-407	0.001	0.000	0.298	0.350	0.031	0.110	0.083
Tau401-408	0.008	0.000	0.621	1.768	0.439	0.175	0.230
Tau393-408	0.010	0.000	3.323	1.197	0.714	0.251	0.585
Tau393-409	0.009	0.000	3.429	0.244	0.264	0.129	0.452

[0433]

[0434] 표 22 및 도 8A는 2명의 AD 환자가 포스포-타우 펩티드 T3.30 및 T3.85(환자 #1 및 #2) 내 또는 그 서열에 대해 26주차에 3회 면역화 후 본질적으로 어떠한 IgG 항체도 생성하지 않은 반면, 다른 5명의 AD 환자는 포스포-타우 펩티드 T3.30 및 T3.85의 서열에 전반적으로 유사한 결합을 가지면서 포스포-타우 펩티드 T3.30 및 T3.85 내 또는 그 서열에 대해 IgG 항체를 생성하였음을 나타낸다. 8량체 펩티드에서 얻은 O.D. 값은 3회 면역화 후에 유도된 IgG 항체가 위치 396에서 인산화된 세린을 포함하는 포스포-타우 펩티드 T3.30(서열 번호 45) 및 T3.85(서열 번호 47) 서열의 N-말단 부분에 대부분 결합했음을 나타낸다. 전체적으로 위치 404에서 인산화된 세린을 포함해 포스포-타우 펩티드 T3.30(서열 번호 45) 및 T3.85(서열 번호 47) 서열의 C-말단 부분에 대해 낮은 결합이 관찰되었다.

[0435] 표 23 및 도 8B는 2명의 AD 환자가 26주차에 비인산화 타우 펩티드 T3.56 및 T3.86(환자 #1 및 #2)의 서열에 대해 어떠한 IgG 항체도 본질적으로 생성하지 않았음을 보여준다. 4명의 AD 환자는 비인산화 타우 펩티드 T3.56 및 T3.86 내 또는 그 서열을 약간 인식하여 IgG 항체를 생성했으며, 그 결합은 C-말단 8량체 펩티드(타우401-408)의 결합에 연결된 것으로 나타났다. 한 명의 AD 환자(환자 #3)는 비인산화 타우 펩티드 T3.56 및 T3.86 내 또는 그 서열에 대해 IgG 항체를 생산했으며, 그 결합은 대부분 서열의 N-말단 부분에 연결된 것으로 나타났다.

[0436] ACI-35.030의 경우, 대상체의 IgG 반응은 시험된 pTau 서열 전반에 걸쳐 결합이 발생함에 따라 넓은 에피토프 적용 범위를 나타내어 상대적으로 균질했으며 중요한 것은 펩티드 서열의 말단 끝에 대한 실질적인 특이성 또는 비인산화된 서열에 대한 실질적인 결합이 없었다는 것이다.

서열 목록

서열 번호 1 - 포스포-타우 펩티드 **(7.1)**
GDRSGYS[pS]PG[pS]PG[pT]PGSRSRT

서열 번호 2 - 포스포-타우 펩티드 **(T3.5)**
VYK[pS]PVVSGDT[pS]PRHL

서열 번호 3 - 포스포-타우 펩티드 **(22.1)**
SSTGSIDMVD[pS]PQLA[pT]LA

서열 번호 4 - Tau 펩티드 **(T3.6)**
VYKSPVVSGDTSPRHL

서열 번호 5 - 포스포-타우 펩티드
RENAKAKTDHGAEIVYK[pS]PVVSGDT[pS]PRHL

서열 번호 6 - 포스포-타우 펩티드
RQEFEVMEDHAGT[pY]GL

서열 번호 7 - 포스포-타우 펩티드
PGSRSR[pT]P[pS]LPTPPTR

서열 번호 8 - 포스포-타우 펩티드
GYSSPG[pS]PG[pT]PGSRSR

서열 번호 9 - 포스포-타우 펩티드
GDT[pS]PRHL[pS]NVSSTGSID

서열 번호 10 - 포스포-타우 펩티드
PG[pS]PG[pT]PGSRSR[pT]P[pS]LP

서열 번호 11 - 포스포-타우 펩티드
HL[pS]NVSSTGSID

서열 번호 12 - 포스포-타우 펩티드
VSGDT[pS]PRHL

서열 번호 13 - T50 T 세포 에피토프
AKFVAAWTLKAAAVVRQYIKANSKFIGITELVVRFNNFTVSFWLRVPKVSASHLE-NH_2

서열 번호 14 - T46 T 세포 에피토프
AKFVAAWTLKAAAGSQYIKANSKFIGITELGSFNNFTVSFWLRVPKVSASHLEK(Pal)K(Pal)-NH_2

[0437] **서열 번호 15 -** T48 헬퍼 T 세포 에피토프

AKFVAAWTLKAAAGSQYIKANSKFIGITELGSFNNFTVSFWLRVPKVSASHLEGSLIN
STKIYSYFPSVISKVNQ-NH_2

서열 번호 16 - T51 헬퍼 T 세포 에피토프
AKFVAAWTLKAAARRQYIKANSKFIGITELRRFNNFTVSFWLRVPKVSASHLE-NH_2

서열 번호 17 - T52 헬퍼 T 세포 에피토프
AKFVAAWTLKAAARKQYIKANSKFIGITELRKFNNFTVSFWLRVPKVSASHLE-NH_2

서열 번호 18 - CpG 2006 (CpG 7909 로도 알려짐)
5'-tcgtcgttttgtcgttttgtcgtt-3'
여기서 소문자는 포스포로티오에이트(ps) 뉴클레오티드간 연결을 의미한다

서열 번호 19 - CpG 1018
5'-tgactgtgaacgttcgagatga-3'
여기서 소문자는 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 의미한다

서열 번호 20 – CpG2395
5'-tcgtcgttttcggcgcgcgccg-3'
여기서 소문자는 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 의미한다

서열 번호 21 – CpG2216
5'-ggGGGACGATCGTCgggggg-3'
여기서 소문자는 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 의미하고 대문자는 포스포디에스테르(po) 연결을 의미한다

서열 번호 22 – CpG2336
5'- gggGACGACGTCGTGgggggg -3',
여기서 소문자는 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 의미하고 대문자는 포스포디에스테르 연결을 의미한다

서열 번호 23 - Pan DR 에피토프 (PADRE) 펩티드
AKFVAAWTLKAAA

서열 번호 24 – P2
QYIKANSKFIGITEL

서열 번호 25 – P30
FNNFTVSFWLRVPKVSASHLE

서열 번호 26 - $TT_{586-605}$
LINSTKIYSYFPSVISKVNQ

서열 번호 27 – 팔미토일화 포스포-타우 펩티드 **(팔미토일화 7.1)**
K(pal)K(pal)GDRSGYS[pS]PG[pS]PG[pT]PGSRSRTK(pal)K(pal)

[0438] **서열 번호 28 -** 팔미토일화 포스포-타우 펩티드 **(T3, 팔미토일화 T3.5)**

K(pal)K(pal)VYK[pS]PVVSGDT[pS]PRHLK(pal)K(pal)

서열 번호 29 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드 **(팔미토일화 22.1)**
K(pal)K(pal)SSTGSIDMVD[pS]PQLA[pT]LAK(pal)K(pal)

서열 번호 30 - 팔미토일화 Tau 펩티드
K(pal)K(pal)VYKSPVVSGDTSPRHLK(pal)K(pal)

서열 번호 31 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드
K(pal)K(pal)RENAKAKTDHGAEIVYK[pS]PVVSGDT[pS]PRHLK(pal)K(pal)

서열 번호 32 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드
K(pal)K(pal)RQEFEVMEDHAGT[pY]GLK(pal)K(pal)

서열 번호 33 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드
K(pal)K(pal)PGSRSR[pT]P[pS]LPTPPTRK(pal)K(pal)

서열 번호 34 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드
K(pal)K(pal)GYSSPG[pS]PG[pT]PGSRSRK(pal)K(pal)

서열 번호 35 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드
K(pal)K(pal)GDT[pS]PRHL[pS]NVSSTGSIDK(pal)K(pal)

서열 번호 36 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드
K(pal)K(pal)PG[pS]PG[pT]PGSRSR[pT]P[pS]LPK(pal)K(pal)

서열 번호 37 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드
K(pal)K(pal)HL[pS]NVSSTGSIDK(pal)K(pal)

서열 번호 38 - 팔미토일화 포스포-타우 펩티드
K(pal)K(pal)VSGDT[pS]PRHLK(pal)K(pal)

서열 번호 39 - C-말단 아미드가 없는 T50
AKFVAAWTLKAAAVVRQYIKANSKFIGITELVVRFNNFTVSFWLRVPKVSASHLE

서열 번호 40 - C-말단에 -Lys(Pal)-Lys(Pal)-NH_2 가 없는 T46
AKFVAAWTLKAAAGSQYIKANSKFIGITELGSFNNFTVSFWLRVPKVSASHLE

서열 번호 41 - C-말단 아미드가 없는 T48
AKFVAAWTLKAAAGSQYIKANSKFIGITELGSFNNFTVSFWLRVPKVSASHLEGSLIN
STKIYSYFPSVISKVNQ

서열 번호 42 - C-말단 아미드가 없는 T51
AKFVAAWTLKAAARRQYIKANSKFIGITELRRFNNFTVSFWLRVPKVSASHLE

서열 번호 43 - C-말단 아미드가 없는 T52
AKFVAAWTLKAAARKQYIKANSKFIGITELRKFNNFTVSFWLRVPKVSASHLE

[0439]

서열 번호 44 - T57
AKFVAAWTLKAAAVVRQYIKANSKFIGITELVVRFNNFTVSFWLRVPKVSASHLE-
K(Pal)K(Pal)-NH2

서열 번호 45 - 비오티닐화 인산화 타우 펩티드 (**T3.30**)
비오틴-LC 링커 (Ahx)-GVYK[pS]PVVSGDT[pS]PRHL-NH2

서열 번호 46 – 비오티닐화 비인산화 타우 펩티드 (**T3.56**)
비오틴-LC 링커 (Ahx)-GVYKSPVVSGDTSPRHL-NH2

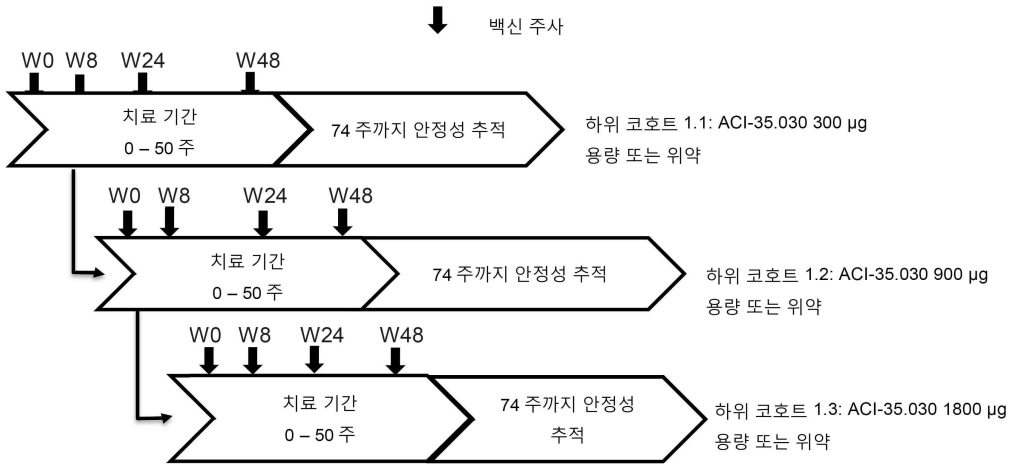
서열 번호 47 - 비오티닐화 인산화 타우 펩티드 (**T3.85**)
비오틴-LC 링커 (Ahx)-VYK[pS]PVVSGDT[pS]PRHLS-NH2

서열 번호 48 - 비오티닐화 비인산화 타우 펩티드 (**T3.86**)
비오틴-LC 링커 (Ahx)-VYKSPVVSGDTSPRHLS-NH2

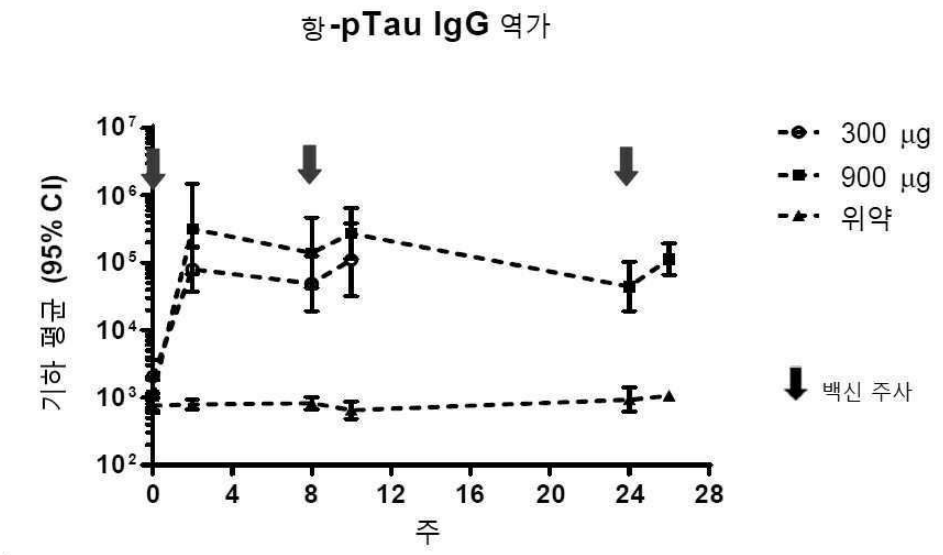
[0440]

도면

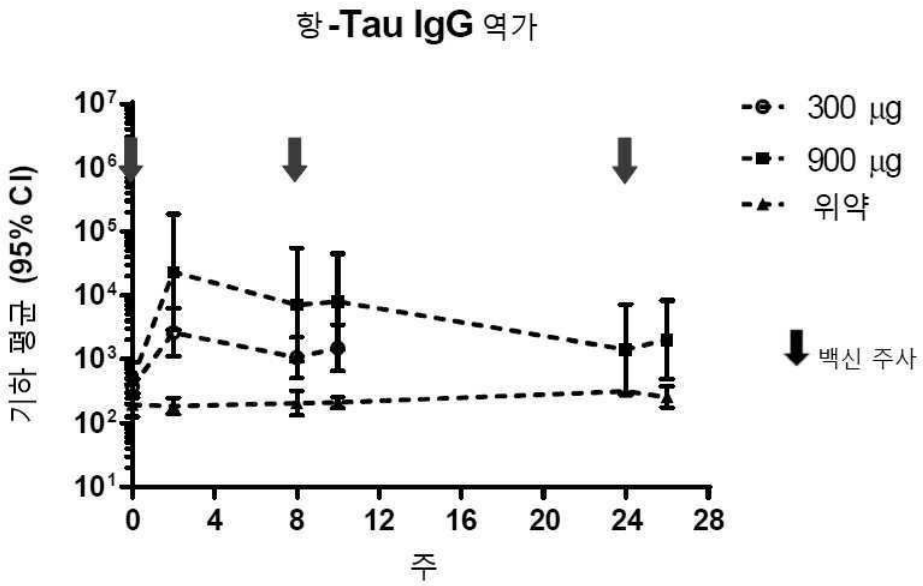
도면1


백신 주사
W0 W8 W24 W48
치료 기간
0 – 50 주
74 주까지 안정성 추적
하위 코호트 1.1: ACI-35.030 300 µg
용량 또는 위약
W0 W8 W24 W48
치료 기간
0 – 50 주
74 주까지 안정성 추적
하위 코호트 1.2: ACI-35.030 900 µg
용량 또는 위약
W0 W8 W24 W48
치료 기간
0 – 50 주
74 주까지 안정성
추적
하위 코호트 1.3: ACI-35.030 1800 µg
용량 또는 위약

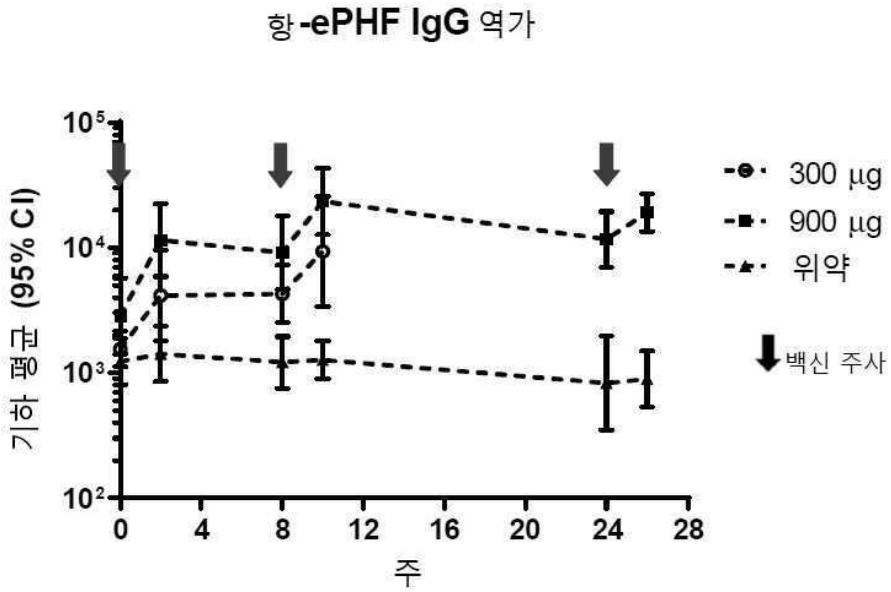
도면2


항-pTau IgG 역가
기하 평균 (95% CI)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
0
4
8
12
16
20
24
28
주
300 µg
900 µg
위약
백신 주사

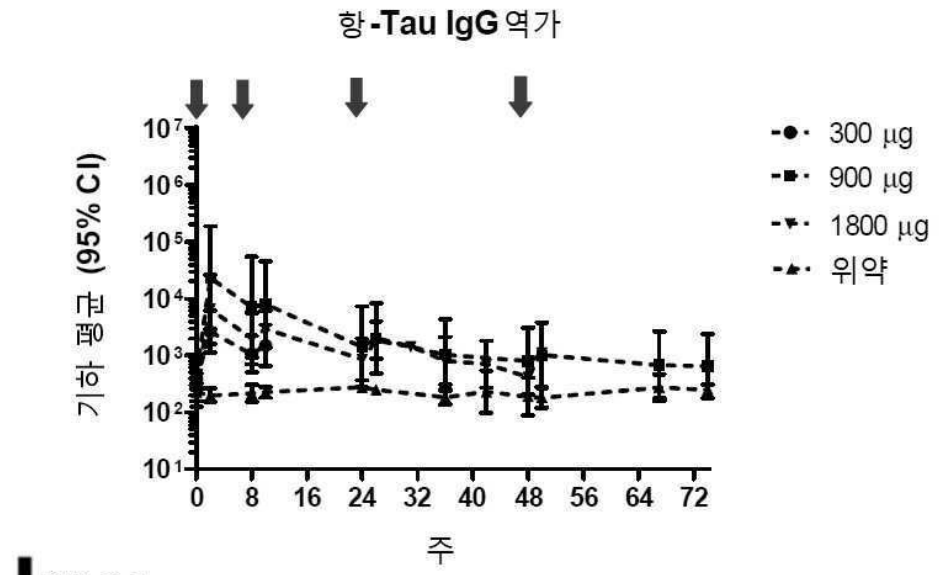
도면3


항-Tau IgG 역가
기하 평균 (95% CI)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
0
4
8
12
16
20
24
28
주
300 μg
900 μg
위약
백신 주사

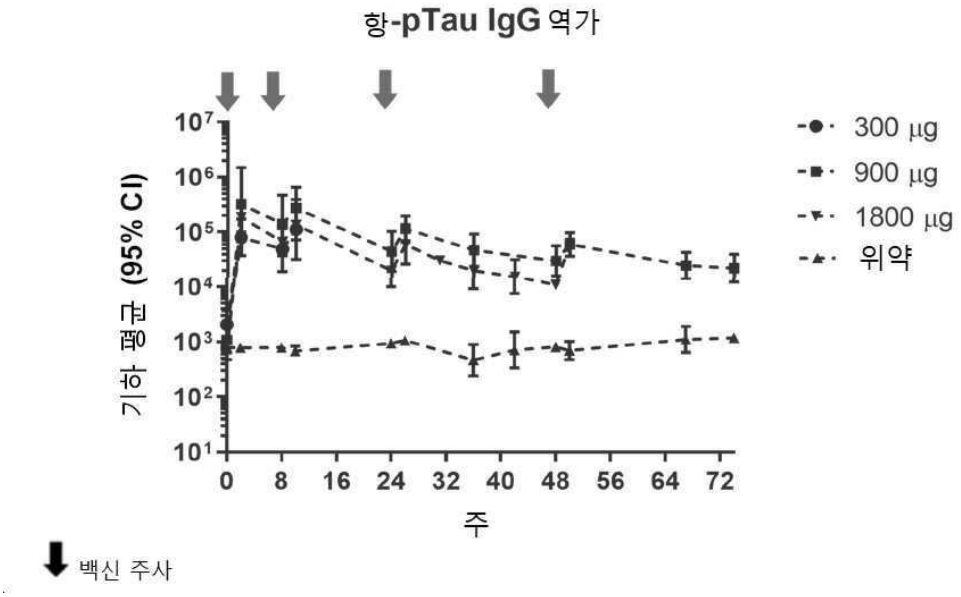
도면4


항-ePHF IgG 역가
기하 평균 (95% CI)
10^5
10^4
10^3
10^2
0
4
8
12
16
20
24
28
주
300 μg
900 μg
위약
백신 주사

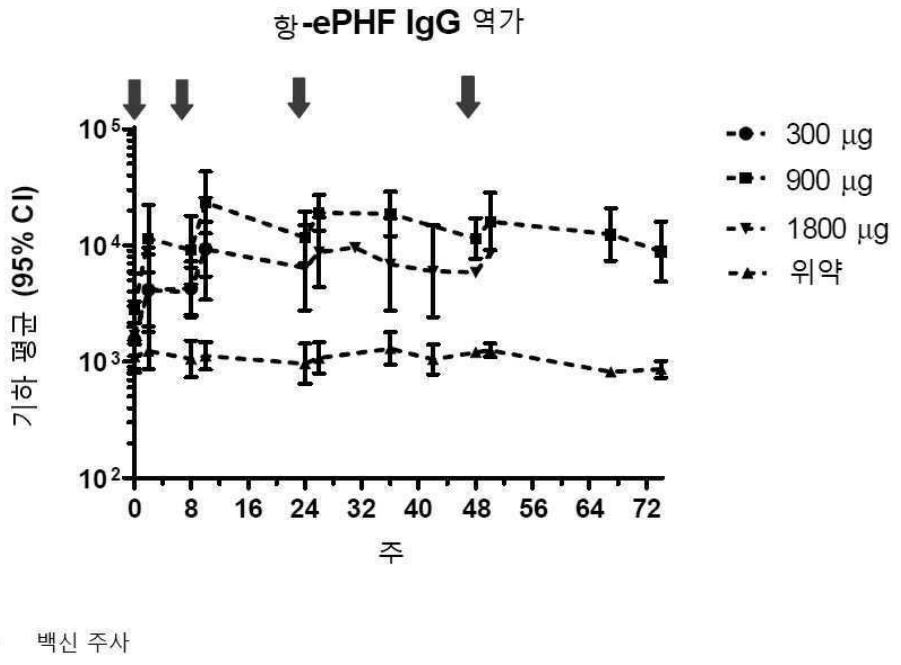
도면5


항-Tau IgG 역가
기하 평균 (95% CI)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
0 8 16 24 32 40 48 56 64 72
주
300 μg
900 μg
1800 μg
위약
백신 주사

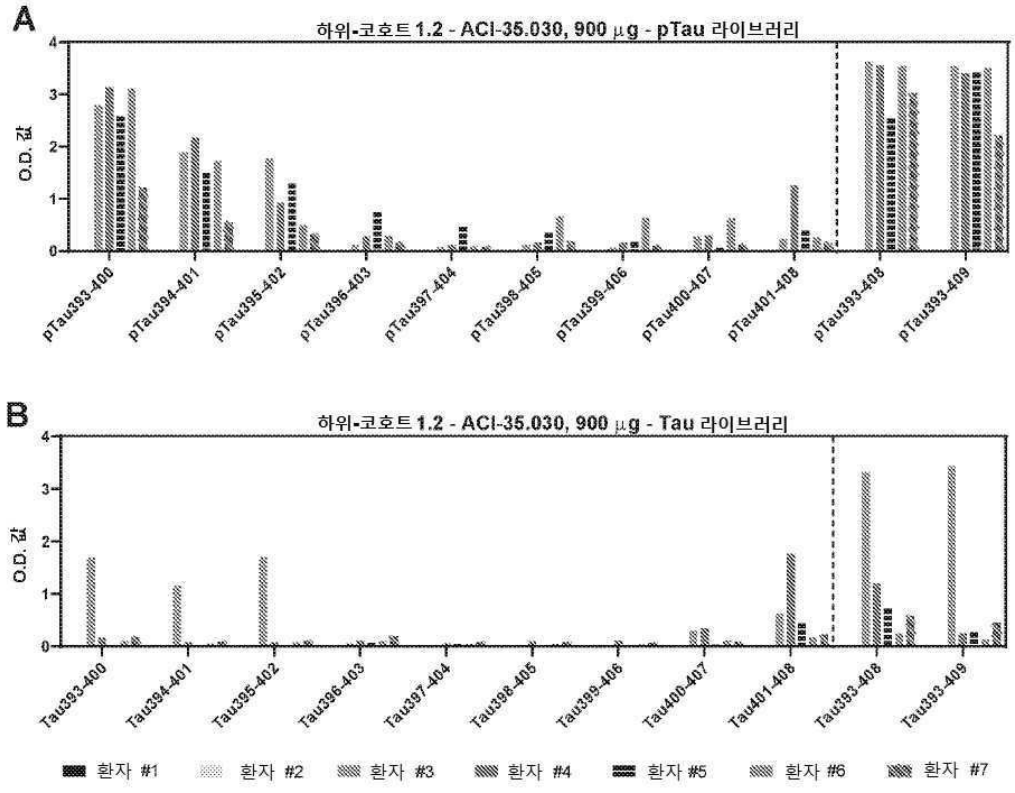
도면6


항-pTau IgG 역가
기하 평균 (95% CI)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
0 8 16 24 32 40 48 56 64 72
주
300 μg
900 μg
1800 μg
위약
백신 주사

도면7


항-ePHF IgG 역가
기하 평균 (95% CI)
10^5
10^4
10^3
10^2
0 8 16 24 32 40 48 56 64 72
주
300 μg
900 μg
1800 μg
위약
백신 주사

도면8


A
하위-코호트 1.2 - ACI-35.030, 900 μg - pTau 라이브러리
O.D. 값
pTau393-400
pTau394-401
pTau395-402
pTau396-403
pTau397-404
pTau398-405
pTau399-406
pTau400-407
pTau401-408
pTau393-408
pTau393-409
B
하위-코호트 1.2 - ACI-35.030, 900 μg - Tau 라이브러리
O.D. 값
Tau393-400
Tau394-401
Tau395-402
Tau396-403
Tau397-404
Tau398-405
Tau399-406
Tau400-407
Tau401-408
Tau393-408
Tau393-409
환자 #1
환자 #2
환자 #3
환자 #4
환자 #5
환자 #6
환자 #7

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.