

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0053620

(43) 공개일자 2024년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/18 (2013.01)

A61K 39/3955 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7010680

(22) 출원일자(국제) 2022년08월29일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년03월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/041926

(87) 국제공개번호 WO 2023/034230

국제공개일자 2023년03월09일

(30) 우선권주장

63/260,730 2021년08월30일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키키가이샤

일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고

(72) 발명자

고든, 로버트

영국 에이엘10 9에스엔 허트포드셔 햏필드 모스퀴

토 웨이 이엠이에이 놀리지 센터 에자이 유로페

엘티디 내

랜드리, 이사니

미국 07677 뉴저지 우드클리프 레이크 타이스 블

러바드 100 에자이 인크. 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장수길, 이유리, 이석재

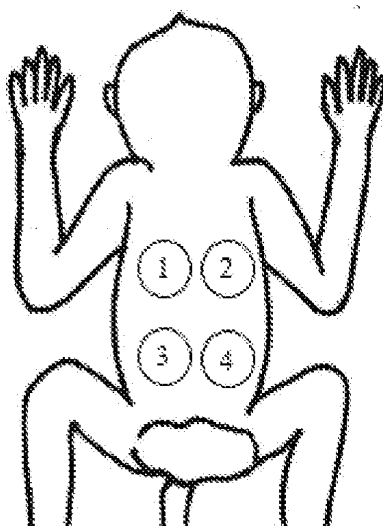
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 항-A베타 프로토피브릴 항체의 피하 제형 및 이를 사용하는 방법

(57) 요약

알츠하이머병을 치료하는 방법, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 감소시키는 방법, 대상체에 서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법, 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로 대상체를 전환하는 방 법, 알츠하이머병을 예방하는 방법이 본원에 개시되며, 당해 방법은 항-A β 프로토피브릴 항체를 피하로 투여하 는 단계를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0021 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)

(72) 발명자

사츠데브, 팔라비

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

버벨, 데이비드

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

크레이머, 린

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

가네키요, 미치오

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

고야마, 아키히코

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

스완슨, 채드

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

이리재리, 마이클

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

캐플로, 준

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

다다, 쇼바

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

레이더만, 라리사

미국 07677 뉴저지 우드클리프레이크 타이스 불러
 마드 100 에이아이 인크. 내

하야토, 세이이치

일본 112-8088 도쿄도 분쿄구 코이시카와 4쵸메
 6-10 에이아이 가부시키가이샤 내

(30) 우선권주장

63/306,050	2022년02월02일	미국(US)
63/269,389	2022년03월15일	미국(US)
63/269,463	2022년03월16일	미국(US)
63/364,619	2022년05월12일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 400 mg 내지 1500 mg, 예컨대 400 mg 내지 800 mg의 항-A β 프로토펙티브릴 항체를 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 2

SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 400 mg 내지 1500 mg, 예컨대 400 mg 내지 800 mg의 항-A β 프로토펙티브릴 항체를 임상적 저하의 지연을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 임상적 저하를 지연시키는 방법.

청구항 3

SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 400 mg 내지 1500 mg, 예컨대 400 mg 내지 800 mg의 항체를 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법.

청구항 4

SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 400 mg 내지 1500 mg, 예컨대 400 mg 내지 800 mg의 항체를 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 아밀로이드 양성 대상체를 아밀로이드 음성으로 전환하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 초기 알츠하이머병을 갖는 것으로 진단받은 바 있는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 알츠하이머병을 갖는 것으로 진단받은 바 있는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 알츠하이머병 발생의 위험이 있는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-A β 프로토펙티브릴 항체가 주 1회 투여되는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항-A β 프로토펙티브릴 항체가 400 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 700 mg 또는 700 mg 내지 800 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항-A β 프로토피브릴 항체가 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항-A β 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 ApoE4-양성인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항-A β 프로토피브릴 항체가 사전-충진된 시린지 또는 자가주사기의 형태로 약제학적 조성물에 포함되는 방법.

청구항 14

(a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토피브릴 항체 또는 이의 단편;

(b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;

(c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및

(d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액

을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서,

약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.

청구항 15

(a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토피브릴 항체 또는 이의 단편;

(b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;

(c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및

(d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액

을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 전임상 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 전임상 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서,

약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.

청구항 16

(a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토피브릴 항체 또는 이의 단편;

(b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;

(c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및

(d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액

을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 임상적 저하의 지연을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 지연시키는 방법으로서,

약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.

청구항 17

(a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토펙티브릴 항체 또는 이의 단편;

(b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;

(c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및

(d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액

을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법으로서,

약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.

청구항 18

(a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토펙티브릴 항체 또는 이의 단편;

(b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;

(c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및

(d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액

을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 아밀로이드 양성으로부터 음성으로의 대상체의 전환을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 아밀로이드 양성으로부터 음성으로 대상체를 전환하는 방법으로서,

약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.

청구항 19

a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토펙티브릴 항체 또는 이의 단편;

b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;

c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및

d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액

을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 알츠하이머병의 병태생리학적 및 임상적 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병의 병태생리학적 및 임상적 진행을 지연시키는 방법으로서,

약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.

청구항 20

a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토펙티브릴 항체 또는 이의 단편;

b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;

c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및

d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액

을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 알츠하이머병의 예방을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 예방하는 방법으로서,

약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 온전한 인지를 갖는 방법.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 상승된 아밀로이드를 갖는 방법.

청구항 23

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 중등도 아밀로이드를 갖는 방법.

청구항 24

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제8주에 매주 약제학적 조성물의 1회의 주사, 이어서 제10주 내지 제96주에 매주 약제학적 조성물의 2회의 주사, 이어서 약제학적 조성물의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.

청구항 25

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제216주에 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 항-A β 프로토피브릴 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 매주 피하로 투여되는 방법.

청구항 26

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제4주에 2주마다 약제학적 조성물의 1회의 주사, 이어서 제6주 내지 제212주에 2주마다 약제학적 조성물의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.

청구항 27

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로의 제1 용량의 약제학적 조성물의 투여 후에, 대상체에게 약제학적 조성물이 적어도 2년 동안 매주 투여되는 방법.

청구항 28

제15항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약제학적 조성물이 적어도 4년 동안 투여되는 방법.

청구항 29

제15항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 유지 용량의 약제학적 조성물이 투여되는 방법.

청구항 30

제15항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 tau에 대한 PET 스캔, 혈장 및/또는 CSF 바이오마커에 기초하여 아밀로이드 축적 및 신경원섬유 다발의 발생에 대하여 모니터링되는 방법.

청구항 31

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제8주에 매주 약제학적 조성물의 1회의 주사, 이어서 제10주 내지 제96주에 매주 약제학적 조성물의 2회의 주사, 이어서 제98주 내지 제216주에 2주마다 약제학적 제형의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.

청구항 32

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제8주 내지 제94주 및/또는 제98주 내지 제216주에 약제학적 조성물의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.

청구항 33

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 항-A β 프로토피브릴

항체를 포함하는 약제학적 조성물이 제0주 내지 제96주에 매주 피하로 투여된 다음, 상기 약제학적 조성물이 제98주 내지 제216주에 2주마다 투여되는 방법.

청구항 34

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제8주에 2주마다 약제학적 조성물의 1회의 주사, 이어서 제10주 내지 제216주에 2주마다 약제학적 조성물의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.

청구항 35

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제10주 내지 제216주에 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 항-A β 프로토피브릴 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 2주마다 피하로 투여되는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 대상체에게 제10주 내지 제212주에 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 항-A β 프로토피브릴 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 2주마다 피하로 투여되는 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 65세 내지 80세인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 55세 내지 64세이며,

- (i) 75세 이전에 치매 발병을 갖는 것으로 진단된 일차 혈족;
- (ii) 적어도 하나의 아포지질단백질 E4 변이체(APOE4) 대립형질; 및
- (iii) 상기 투여 전에 PET 또는 뇌척수액(CSF) 검사에 따른 상승된 뇌 아밀로이드로부터 선택되는 적어도 하나의 위험 인자를 갖는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 상기 투여 전에 0의 전체 임상 치매 척도(CDR) 점수를 갖는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 상기 투여 전에 교육적 조정과 함께 27 이상의 간이-정신상태 검사(MMSE) 점수를 갖는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 상기 투여 전에 50세 내지 64세 범위의 연령의 대상체에 대하여 15 이하, 65세 내지 69세 범위의 연령의 대상체에 대하여 12 이하, 70세 내지 74세 범위의 연령의 대상체에 대하여 11 이하, 75세 내지 79세 범위의 연령의 대상체에 대하여 9 이하 및 80세 내지 90세 범위의 연령의 대상체에 대하여 7 이하의 WMS-IV LMII의 연령-조정된 평균보다 적어도 1 표준 편차만큼 낮은 웨슬러 기억 검사-개정된 논리 기억 보조척도(Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory subscale) II(WMS-R LM II) 점수를 갖는 방법.

청구항 42

제24항, 제26항, 제31항, 제32항 또는 제34항에 있어서, 주사 부피가 1.1 mL, 1.4 mL 또는 1.8 mL인 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 부분적으로 미국 국립보건원이 부여한 허가 번호 R01AG054029, R01AG061848 및 5U24AG057437-04 하

[0001]

에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 소정의 권리를 갖는다.

[0002] 본 출원은 2021년 8월 30일에 출원된 미국 가출원 제63/260,730호; 2022년 2월 2일에 출원된 제63/306,050호; 2022년 3월 15일에 출원된 제63/269,389호; 2022년 3월 16일에 출원된 제63/269,463호; 및 2022년 5월 12일에 출원된 제63/364,619호의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장하며; 각각의 명칭은 "SUBCUTANEOUS FORMULATIONS OF ANTI-ABETA PROTOFIBRIL ANTIBODY AND METHODS OF USE THEREOF"이며, 이의 내용은 이들 전체가 명시적으로 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 알츠하이머병(AD)은 병인이 알려져 있지 않은 진행성 신경변성 장애이며, 노인 사이에서는 가장 흔한 형태의 치매이다. 2006년도에, 전 세계적으로 2,660만 건의 사례의 AD(범위: 1,140만 건 내지 5,940만 건)가 존재하였던 한편(문헌[Brookmeyer, R., *et al.*, Forecasting the global burden of Alzheimer's Disease. *Alzheimer Dement.* 2007; 3:186-91]), 미국에서 500만 명 초과와 사람들이 AD에 걸린 채로 살고 있는 것이 보고되었다(문헌[2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer Dement.* 2010; 6:158-94]). 2050년도까지, AD의 전 세계적인 유병률은 1억 680만 명(범위: 4,720만 명 내지 2억 2,120만 명)으로 증가할 것으로 예측되는 한편, 미국에서만 유병률이 1,100만 명 내지 1,600만 명일 것으로 추정된다(상기 문헌[Brookmeyer] 및 상기 문헌[2010 Alzheimer's disease facts and figures]).

[0004] 이 질병은 일반적으로 서서히 진행되고, 말기 대상체를 병식에 누워 있게 하는 인지 기능의 전반적인 저하를 수반한다. AD 대상체는 전형적으로 증상 발병 후 오직 3 내지 10년 동안만 생존하지만, 2년 및 20년의 극단적인 경우도 알려져 있다(문헌[Hebert, L.E., *et al.*, Alzheimer disease in the U.S. population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol.* 2003; 60:1119-1122]). 사망 진단서에서 사망의 원인이 AD 때문이라고 하는 경우는 드물기 때문에, AD로 인한 사망률이 크게 과소평가되어 있다는 사실에도 불구하고, AD는 미국 내 모든 사망에 있어서 7번째로 주된 원인이며, 65세 초과와 미국인에서는 5번째로 주된 사망 원인이다(상기 문헌[2010 Alzheimer's disease facts and figures]).

[0005] 조직학적으로, 이 질병은 주로 연합 피질, 변연계 및 기저핵에서 발견되는 신경반을 특징으로 한다. 이들 신경반의 주요 구성성분은 아밀로이드 베타 펩티드(A β)이다. A β 는 다양한 입체형태적 상태(단량체, 올리고머, 프로토피브릴 및 불용성 피브릴)로 존재한다. 알츠하이머병의 발병과 A β 생성 간의 기계론적 관계의 세부 사항은 알려져 있지 않다. 그러나, 일부 항-A β 항체는 현재 알츠하이머병에 대한 잠재적인 치료제로서 임상 연구를 거치고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 항-A β 항체 및 기타 단백질은 정맥내, 피하, 근육내 및 기타 수단을 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 항체의 투여량, 투여형 및 투여 경로는 많은 난제를 제시할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 항-A β 프로토피브릴 항체를 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 항-A β 프로토피브릴 항체를 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서의 임상적 저하의 감소, 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준의 감소, 및 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 대상체의 전환을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 감소시키는 방법, 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법, 및 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로 대상체를 전환하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1은 사이노물구스 원숭이에서의 4가지 상이한 등쪽 주사 위치를 도시한 것이다.

도 2는 실시예 4 및 5에 개시된 연구의 사전 무작위 배정 및 무작위 배정 일정을 도시한 것이다.

- 도 3은 IV 제형 및 SC 제형의 시간 경과에 따른 혈청 농도를 비교하는 플롯을 도시한 것이다.
- 도 4는 IV 제형 및 SC 제형의 용량 정규화된 곡선 아래 면적(AUC)을 비교하는 차트를 도시한 것이다.
- 도 5는 IV 제형 및 SC 제형(550 mg QW)의 12주에 걸친 예측된 혈청 농도의 플롯을 도시한 것이다.
- 도 6은 시뮬레이션된 데이터에 기초한 SC 제형의 단위 용량으로부터의 건강한 대상체에서의 AUC_{ss} 기하 평균 비교에 대한 예측된 90% 신뢰 구간을 도시한 것이다.
- 도 7은 IV 제형 및 SC 제형(720 mg QW)의 12주에 걸친 예측된 혈청 농도의 플롯을 도시한 것이다.
- 도 8은 IV 제형 및 SC 제형의 체중(kg 단위의 BW)에 관한 AUC를 비교하는 플롯을 도시한 것이다. 10 mg/kg/BW iv 및 720 mg/W sc는 각각 정맥내 격주 10 mg/kg 및 피하 매주 720 mg을 나타낸다.
- 도 9는 체중(kg 단위의 BW)에 관한 AUC_{sc}/AUC_{iv} 의 비의 플롯을 도시한 것이다.
- 도 10은 IV 제형 및 SC 제형이 투여된 상이한 체중(51 kg, 70 kg 및 99 kg)의 3명의 대상체에 대한 18개월에 걸친 PET SUVR를 플롯팅하는 3개의 그래프에서의 아밀로이드 PET 제거를 도시한 것이다.
- 도 11은 예측된 모델에서의 12개월 및 18개월째의 전체 피질 평균 피질하 백질(SWM) 표준 섭취 계수율(SUVR)의 기준선으로부터의 변화(CFB)%의 그래프를 도시한 것이다.
- 도 12는 C_{max} 에 대한 예측된 ARIA-E 발생률(%)의 플롯을 도시한 것이다.
- 도 13은 IV 제형 및 SC 제형(550 mg QW)이 투여된 상이한 BW의 ApoE4 양성 및 ApoE4 음성 대상체를 이용한 18개월의 치료에 걸친 예측된 ARIA-E 발생률(%)의 2개의 그래프를 도시한 것이다.
- 도 14는 IV 제형 및 SC 제형(720 mg QW)이 투여된 상이한 BW의 ApoE4 양성 및 ApoE4 음성 대상체를 이용한 18개월의 치료에 걸친 예측된 ARIA-E 발생률(%)의 2개의 그래프를 도시한 것이다.
- 도 15는 실시예 5의 일정을 도시한 것이다.
- 도 16은 실시예 6으로부터의 뇌 부검 총 단면을 도시한 것이다.
- 도 17은 시간 경과에 따른 아밀로이드의 점진적인 제거를 보여주는 대표적인 측상면 및 관상면 플로르베타피르(flortbetapir) PET SUVR 영상을 도시한 것이다(SUVR: 표준 섭취 계수율; CL: 센틸로이드 단위; OLE: 공개 라벨 연장; 맨 윗줄: 기준선 MRI; 2 내지 5번째 줄: 각각 기준선, 제55주, 제79주 및 제171주(OLE 기준선)의 플로르베타피르 PET SUVR 영상).
- 도 18은 레카네맵 치료가 없는 92주의 갭 기간에 의해 분리된, 환자가 79주 동안 레카네맵 10 mg/kg IV를 격주로 제공받는 코어 단계의 과정 동안의 임상 척도의 선 플롯을 도시한 것이다. 평가되는 임상 척도는 MMSE, ADAS-cog, CDR-SB 및 ADCOMS였다.
- 도 19는 레카네맵 치료가 없는 92주의 갭 기간에 의해 분리된, 환자가 79주 동안 레카네맵 10 mg/kg IV를 격주로 제공받는 코어 단계의 과정 동안의 바이오마커의 선 플롯을 도시한 것이다. 평가되는 바이오마커는 아밀로이드 PET, 혈장 Ab42/40 비(C2N 검정), 혈장 p-tau181 및 체적 MRI였다.
- 도 20은 베타-아밀로이드, tau-AT8 및 GFAP를 염색한 레카네맵으로 치료받은 환자의 상방 전두엽 피질 BA8,9의 12.5배 및 200배 배율의 현미경 사진을 도시한 것이다.
- 도 21은 베타-아밀로이드 및 tau-AT8을 염색한 비치료 AD 환자의 상방 전두엽 피질 BA8,9의 12.5배 및 200배 배율의 현미경 사진을 도시한 것이다.
- 도 22는 베타-아밀로이드, tau-AT8 및 GFAP를 염색한 레카네맵으로 치료받은 환자의 해마체의 12.5배 및 200배 배율의 현미경 사진을 도시한 것이다.
- 도 23은 베타-아밀로이드 및 tau-AT8을 염색한 비치료 AD 환자의 해마체의 12.5배 및 200배 배율의 현미경 사진을 도시한 것이다.
- 도 24는 비치료 AD 환자에 비하여 레카네맵으로 치료받은 환자(상단)에서의 아밀로이드 플라크에 대하여 염색된 뇌 조직의 400배 배율의 현미경 사진을 도시한 것이다.
- 도 25는 레카네맵으로 치료받은 환자에서의 CD68 염색에 의한 뇌 조직에서의 미세아교세포의 현미경 사진을 도

시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

하기는 본 출원에서 사용되는 용어의 정의이다.

본원에 사용되는 바와 같이, 단수형 용어("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 명백하게 다르게 나타내지 않는 한 복수의 언급대상을 포함한다.

본원에 사용되는 바와 같이, 어구 "및/또는"은 그렇게 결합된 요소 중 "어느 하나 또는 둘 모두", 즉, 일부 경우에는 공동으로 존재하고, 다른 경우에는 분리되어 존재하는 요소를 의미한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및/또는 B"는 개방된 언어, 예컨대, "포함하는(comprising)"과 함께 사용되는 경우, 일부 구현예에서는, 오직 A 만(선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 구현예에서는, 오직 B만(선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서는, A 및 B 둘 모두(선택적으로 다른 요소를 포함함)를 지칭하는 식일 수 있다.

본원에 사용되는 바와 같이, "적어도 하나"는 요소의 목록 내의 요소 중 하나 이상을 의미하지만, 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니며, 요소의 목록 내의 요소의 임의의 조합을 배제하는 것이 아니다. 이 정의는 또한 어구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 확인되는 요소 이외의 요소가, 구체적으로 확인된 그들 요소와 관련이 있는지 관련이 없는지와 관계없이, 선택적으로 존재할 수 있는 것을 허용한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게, "A 또는 B 중 적어도 하나" 또는, 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서는, B가 존재하지 않고, 선택적으로 하나 초과 A를 포함하는 적어도 하나의 A(및 선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서는, A가 존재하지 않고, 선택적으로 하나 초과 B를 포함하는 적어도 하나의 B(및 선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서는, 선택적으로 하나 초과 A를 포함하는 적어도 하나의 A, 및 선택적으로 하나 초과 B를 포함하는 적어도 하나의 B(및 선택적으로 다른 요소를 포함함)를 지칭하는 식일 수 있다.

본원에 사용되는 바와 같이, "기준선으로부터의 조정된 평균 변화"는 시간 경과에 따른 바이오마커 값의 변화를 계산하기 위한 통계적 분석의 이용을 지칭한다. 일부 구현예에서, 기준선으로부터의 조정된 평균 변화를 결정하기 위하여 적어도 하나의 추가의 공변량을 고려하도록 선형 혼합-효과 모델(MMRM)을 사용한다.

수가 열거되는 경우, 단독으로 또는 수 범위의 부분으로서, 수치가 언급된 값의 최대 $\pm 10\%$ 의 분산만큼 언급된 값을 초과하여 그리고 그 미만으로 달라질 수 있음을 이해해야 한다. 값의 범위가 본원에 열거되는 경우, 해당 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg"은 예를 들어, 2.5 mg/kg, 3 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 5.5 mg/kg, 6 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7 mg/kg, 7.5 mg/kg, 8 mg/kg, 8.5 mg/kg, 9 mg/kg, 9.5 mg/kg, 10 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 4.5 mg/kg, 3 mg/kg 내지 4.5 mg/kg, 4.5 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 9 mg/kg 등을 포함하는 것으로 의도된다.

아밀로이드 β 1-42(A β 42)는 전장 단백질의 아미노산 1 내지 42의 아밀로이드 베타 단량체를 지칭한다(표 22, SEQ ID NO:11). 아밀로이드 β 1-40(A β 1-40)은 전장 단백질의 아미노산 1 내지 40의 아밀로이드 베타 단량체를 지칭한다(표 22, SEQ ID NO:12).

본원에 기재된 바와 같은 "전임상 AD" 또는 "예비-AD"를 갖는 환자는 뇌에 중등의 또는 상승된 수준의 아밀로이드를 갖는 인지적으로 정상적인 개체이며, 기억문제 호소 및 최근 생겨난 일화 기억 및 실행 기능 결함이 있거나 이것이 없는 무증상 단계에 의해 확인될 수 있다. 인지적 정상에는 CDR 0인 개체, 또는 인지 검사 점수(MMSE, 국제 쇼핑 목록 과제(International Shopping List Task), 논리 기억(Logical Memory) 등)이 정상 범위 내인 개체가 포함될 수 있다. 전임상 AD는 상당한 비가역적인 신경변성 및 인지 장애 전에 발생하며, 전형적으로 AD의 생체내 분자 바이오마커의 출현 및 임상 증상의 부재를 특징으로 한다. 알츠하이머병의 장애의 발생을 시사할 수 있는 전임상 AD 바이오마커에는 아밀로이드 또는 tau 양전자 방출 단층촬영(PET)에 의한 뇌 내의 하나 이상의 중등의 또는 상승된 수준의 아밀로이드(예를 들어, 약 20 내지 40의 센틸로이드 척도, 예를 들어, 약 20 내지 32의 척도), A β 1-42의 뇌척수액 수준, 전체 tau의 뇌척수액 수준, 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준, 신경 필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준 및 혈청 또는 혈장에서 측정되는 바와 같은 혈액 바이오마커(예를 들어, A β 1-42의 수준, 2가지 형태의 아밀로이드- β 펩티드의 비(A β 42/A β 40, 예를 들어, 약 0.092 내지 0.094 또는 약

0.092 미만의 비), 혈장 전체 tau(T-tau)의 혈장 수준, 인산화된 tau(P-tau) 아이소폼(181(P-tau181), 217(P-tau217) 및 231(P-tau231)에서 인산화된 tau 포함)의 수준, 아교세포 원섬유 산성 단백질(GFAP) 및 신경필라멘트 경쇄(NfL))가 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 1.4 내지 1.9의 아밀로이드 기준선 양전자 방출 단층촬영(PET) 표준 섭취 계수율(SUVr 값)을 가졌던 β -부위 아밀로이드 전구체 단백질 절단 효소(BACE) 억제제인 엘렌베세스타트(elenbecestat)(E2609)로 치료받은 대상체가 치료 중에 가장 큰 인지 저하의 둔화를 나타내었음이 밝혀진 바 있다. 문헌[Lynch, S. Y. et al. "Elenbecestat, a BACE inhibitor: results from a Phase 2 study in subjects with mild cognitive impairment and mild-to-moderate dementia due to Alzheimer's disease." Poster P4-389, Alzheimer's Association International Conference, July 22-26, 2018, Chicago, IL, USA]을 참조한다. 유사하게, 1.2 미만의 기준선 플로르베타피르 아밀로이드 PET SUVr 수준을 갖는 대상체가, 검출 가능하기에 충분한 인지 저하를 나타내지 않지만, 1.6 초과인 SUVr 수준을 갖는 대상체가 아밀로이드 수준이 포화 수준에 도달하고 치료가 인지 척도의 변화를 초래하지 않는 고원 효과와 상관관계가 있는 것으로 보이는 것이 밝혀진 바 있다. 문헌[Dhadda, S. et al., "Baseline florbetapir amyloid PET standard update value ratio (SUVr) can predict clinical progression in prodromal Alzheimer's disease (pAD)." Poster P4-291, Alzheimer's Association International Conference, July 22-26, 2018, Chicago, IL, USA]을 참조한다.

[0018] 본원에 사용되는 바와 같이, "초기 AD" 또는 "초기 알츠하이머병"(EAD)은 AD로 인한 경증 인지 장애 - 중등의 가능성으로부터 경증 알츠하이머병 치매까지의 연속적인 AD 중증도이다. 초기 AD를 갖는 대상체는 본원에 정의된 바와 같은 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 대상체 및 본원에 정의된 바와 같은 AD로 인한 경증 인지 장애(MCI) - 중등의 가능성을 갖는 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 AD를 갖는 대상체는 22 내지 30의 간이-정신 상태 검사(MMSE)의 점수 및 CDR 전체 범위 0.5 내지 1.0을 갖는다. 초기 AD 질병을 검출하기 위한 다른 방법은 문헌[McKhann, G.M. et al., "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer Dement.* 2011; 7:263-9]에서의 가능성 높은 알츠하이머병 치매에 대한 국립 노화 연구소-알츠하이머 협회(National Institute of Aging-Alzheimer's Association; NIA-AA) 핵심 임상 기준을 포함하는, 하기에 특정된 검사 및 검정을 사용할 수 있다. 다른 방법은 CDR-SB, ADCOMS 복합 임상 점수, 간이-정신 상태 검사, ADAS-Cog, ADAS MCI-ADL, 수정된 iADRS, 웨슬러 기억 검사-IV 논리 기억(Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory)(보조척도(subscale)) I(WMS-IV LMI) 및 웨슬러 기억 검사-IV 논리 기억(보조척도) II(WMS-IV LMII)를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 AD를 갖는 대상체는 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 PET 평가에 의해 나타나고/나타나거나 확인된다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 마커, 예컨대 $A\beta$ 1-42의 CSF 평가(예를 들어, 용해성 CSF 바이오마커 분석)에 의해 나타나고/나타나거나 확인된다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 MRI에 의해 나타나고/나타나거나 확인된다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 망막 아밀로이드 축적에 의해 나타난다. 일부 구현예에서, 1가지 초과인 평가 방법이 사용된다.

[0019] 대상체로부터의 샘플에서 혈청 또는 혈장 $A\beta$ 1-42/1-40 비를 측정하는 것에 더하여, 대상체의 아밀로이드 수준을 하기와 같지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 바이오마커에 의해 대안적으로 검출할 수 있거나, 추가적으로 확인할 수 있다: (a) 시각적 판독 또는 반정량적 임계값(SUVr 또는 센틸로이드)으로부터 PET 스캔에 의해 검출되는 아밀로이드; (b) 뇌척수액(CSF) $A\beta$ 1-42 및/또는 $A\beta$ 1-42/1-40 비; 및/또는 (c) 혈액 바이오마커(예컨대, 혈장 $A\beta$ 1-42, tau, 전체 tau(T-tau) 및/또는 P-tau(예를 들어, P-tau181)). 이차 마커는 일차 아밀로이드 결정을 확인할 수 있으며, 신경 손상의 마커, 예컨대 신경필라멘트 경쇄 펩티드(NfL) 및 신경염증의 마커, 예컨대 아교세포 원섬유 산성 단백질(GFAP)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0020] 본원에 사용되는 바와 같이, "온전한 인지"를 갖는 대상체는 교육 조정 후 MMSE에서 27 초과인 점수를 갖고 전체 CDR이 0인 대상체를 지칭한다.

[0021] 대상체의 아밀로이드 수준은 하기와 같지만 이에 한정되지 않는 바이오마커에 의해 검출될 수 있다: (a) 시각적 판독 또는 반정량적 임계값(SUVr 또는 센틸로이드)으로부터 PET 스캔에 의해 검출되는 아밀로이드; (c) 뇌척수액(CSF) $A\beta$ 1-42 및/또는 $A\beta$ 1-42/1-40 비; 및/또는 (d) 혈액 바이오마커(즉, 혈장 $A\beta$ 1-42, $A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40,

tau, 전체 tau(T-tau), P-tau 및/또는 NfL). 이차 마커는 일차 아밀로이드 결정을 확인할 수 있으며, 하기를 포함하지만 이에 한정된다: (a) PET 스캔에 의해 검출되는 tau; (b) CSF tau, 인산화된 tau(p-tau), 신경필라멘트 경쇄 펩티드(NfL) 및/또는 뉴로그라닌; (c) 기타 혈액 바이오마커(즉, tau, 전체 tau(T-tau), P-tau 및/또는 NfL).

[0022] "아밀로이드"는 비분지형이고, 보통 세포외이고, 생체내에서 관찰되는 섬유를 지칭하며; 또한, 섬유는 염료 콩고 레드(Congo Red)에 결합한 다음, 교차된 편광판 사이에서 볼 때 녹색 복굴절을 보인다. 아밀로이드-형성 단백질이 확인된 바 있고, 아밀로이드- β 펩티드(A β)와 알츠하이머병(AD), 체도 아밀로이드 폴리펩티드(IAPP)와 제2형 당뇨병, 그리고 프리온 단백질(PrP)과 해면상 뇌병증을 포함하여, 심각한 질병과 연관이 있었다. 본원에 사용된 바와 같이, "아밀로이드", "뇌 아밀로이드" 및 "아밀로이드- β 펩티드(A β)"는 상호교환 가능하게 사용된다.

[0023] 일부 구현예에서, 대상체는 "상승된 아밀로이드" 또는 "중등의 아밀로이드"를 갖는다. 당업자는 아밀로이드 PET로부터의 아밀로이드 수준이 센틸로이드 방법을 사용하여 "센틸로이드" 단위(CL)로 보고될 수 있음을 인식할 것이다(문헌[Klunk WE *et al.* The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimer's Dement.* 2015; 11:1-15 e1-4]). 센틸로이드 방법은 추적자(tracer)를 0 CL 내지 100 CL의 척도로 측정하며, 여기서, 0은 고정점으로 간주되고, 젊은 건강한 대조군의 평균을 나타내며, 100 CL은 AD로 인한 경증 내지 중등도 심각도 치매를 갖는 대상체에 존재하는 평균 아밀로이드 부담을 나타낸다(상기와 동일). 당업자에게 알려져 있는 바와 같이, 센틸로이드 임계값은 새로운 또는 추가의 과학 정보에 기초하여 달라질 수 있으며, 예를 들어, 개선될 수 있다(예를 들어, <http://www.gaain.org/centiloid-project> 참조). 아밀로이드의 상승된 수준은 당업자(POSA)에게 알려져 있는 방법에 따라 결정되는 건강한 대조군에서의 기준선 임계값에 비하여 설정될 수 있다. 예를 들어, 32.5의 센틸로이드 값은 "상승된 아밀로이드"에 대한 임계값으로서 사용될 수 있으며, "중등의 아밀로이드" 수준은 20 내지 32.5 CL의 범위의 A β 아밀로이드 PET를 지칭한다. 또 다른 예에서, 40의 센틸로이드 값은 "상승된 아밀로이드"에 대한 임계값으로 사용될 수 있으며, "중등의 아밀로이드" 수준은 20 내지 40 CL의 범위의 A β 아밀로이드 PET를 지칭한다.

[0024] 본원에 사용되는 바와 같이, "ApoE4-양성" 대상체 및 "ApoE4 보유자"는 아포지질단백질 유전자의 ϵ 4 변이체를 보유하는 대상체를 지칭한다. ϵ 4 변이체는 아포지질단백질 유전자의 몇 가지 주요 대립형질 중 하나이다. 당해 유전자는 일반적으로 지방의 대사를 담당한다. 아포지질단백질 ϵ 4의 보유자가 비-보유자와 비교하는 경우 유의미하게 더 큰 아밀로이드 보유율을 보이는 것이 밝혀진 바 있다(문헌[Drzezga, A. *et al.*, "Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease." *Neurology.* 2009; 72:1487-94]). 일부 구현예에서, 대상체는 아포지질단백질 E ϵ 4 유전자 대립형질의 이형접합성 보유자이다. 일부 구현예에서, 대상체는 아포지질단백질 E ϵ 4 유전자 대립형질의 동형접합성 보유자이다. ApoE4 보유자는 항-A β 프로토펙피브릴 항체(즉, 레카네맵)를 포함하는 조성물이 투여되는 경우에 치료에 대하여 ApoE4 비-보유자보다 더 큰 반응을 갖는다. 용어 "ApoE4-음성" 및 "ApoE4 비-보유자"는 상호교환 가능하게 사용된다.

[0025] 본원에 사용되는 바와 같이, 초기 AD 대상체가 "아밀로이드-양성"인지 "아밀로이드-음성"인지는 뇌 내로의 아밀로이드 영상화제 흡수의 PET 평가, 바이오마커의 평가를 사용한 아밀로이드 병리의 존재의 CSF 평가 및/또는 혈액 또는 혈장 바이오마커에 의해 나타나는 바와 같이 대상체가 양성 아밀로이드 로드를 갖는지 여부에 기초하여 결정된다. 일부 구현예에서, PET 스캔의 정성적인 시각적 판독을 사용하여, 대상체를 PET 영상 패턴에 기초하여 "정상" 또는 "비정상" 흡수를 갖는 것으로서 범주화함으로써 아밀로이드 양성 및 아밀로이드 음성을 결정할 것이다. 판독자는 비정상 또는 정상 흡수 패턴을 갖는 뇌 PET 영상을 인식하도록 훈련받고 인증을 받을 것이거나, 아밀로이드의 검출을 반-정량적 또는 정량적 접근법을 통해 행한다.

[0026] 본원에 사용된 바와 같은 "경증 알츠하이머병 치매"를 갖는 대상체는 문헌[McKhann, G.M. *et al.*, "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer Dement.* 2011; 7:263-9]에서의 가능성 높은 알츠하이머병 치매에 대한 NIA-AA 핵심 임상 기준을 만족하는 대상체이다. 또한, 선별 및 기준선에서 0.5 내지 1.0의 CDR 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수를 갖는 대상체 및 웨슬러 기억 검사-개정된 논리 기억 보조척도(Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory subscale) II(WMS-R LM II)에서 점수의 변화를 나타내는 대상체가 본원에 포함된다.

[0027] 본원에 사용되는 바와 같은 "AD로 인한 MCI - 중등의 가능성"을 갖는 대상체는 알츠하이머병으로 인한 경증 인지 장애 - 중등의 가능성에 대한 NIA-AA 핵심 임상 기준에 따른 바와 같이 확인된 사람들이다(상기 문헌

[McKhann] 참조). 예를 들어, 본원에 정의된 ADCOMS 복합 임상 점수에 의해 측정되는 바와 같은 인지 및 기능 저하에 있어서 경증 알츠하이머병 치매 대상체와 덜 이질적이고, 더욱 유사하게 만드는 뇌 아밀로이드 병리의 증거를 갖는, 증상이 있지만 치매가 아닌 AD 대상체. 또한, 선별 및 기준선에서 0.5의 CDR 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수를 갖는 대상체가 포함된다. 추가로, 정보 제공자에 의해 제공되는 선별 전 지난 1년에 걸친 점진적인 발병과 느린 진행과 함께 주관적인 기억력 저하의 이력을 보고한 대상체가 또한 본원에 포함된다. 기억력 저하 및/또는 일화 기억 장애는 웨슬러 기억 검사-개정된 논리 기억 보조척도 II(WMS-R LM II)의 점수의 변화에 의해 대상체에서 평가될 수 있다.

[0028] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다"는 치료될 기저 질환의 또는 이와 관련된 생리학적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 완화를 의미하는 치료적 이익을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유리한 또는 원하는 결과를 수득하는 것을 지칭한다.

[0029] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하다"는 예방적 이익을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유리한 또는 원하는 결과를 수득하는 것을 지칭한다. 예방적 이익을 위하여, 제형은 알츠하이머병의 임상적 진단이 이루어진 바 없더라도, 알츠하이머병의 발생 위험이 있는 대상체에게, 하나 이상의 전임상 증상을 갖지만 알츠하이머병의 임상 증상을 갖지 않는 대상체에게 또는 알츠하이머병의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고한 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, "예방"은 치료 중인 기저 질환의 또는 이와 관련된 생리학적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 완화를 의미하는 치료적 이익을 추가로 포함할 수 있다.

[0030] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "ARIA"는 MRI를 사용하여 평가되는 바와 같은 아밀로이드-관련 영상화 비정상을 지칭한다. 일부 구현예에서, ARIA는 아밀로이드 관련 영상화 비정상 부종/삼출(ARIA-E)을 포함한다. 일부 구현예에서, ARIA는 아밀로이드 관련 영상화 비정상 출혈(ARIA-H)을 포함한다. 일부 구현예에서, ARIA를 갖는 대상체는 두통, 혼란 및/또는 발작을 경험하며, 이들을 사용하여, ARIA를 갖는 대상체를 확인하거나, ARIA에 대한 추가의 평가를 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, ARIA는 치료 동안 특정 간격으로 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체가 ARIA의 증상을 경험하는 경우에 ARIA가 평가된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포브릴 항체의 최대 혈청 농도(Cmax)는 ARIA-E의 위험의 예측인자로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 피하 제형의 이용은 IV 투여에 비하여 (예를 들어, 더 낮은 Cmax로 인해) 감소된 ARIA-E의 위험을 제공할 수 있다.

[0031] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "임상적 저하"는 AD의 하나 이상의 임상 증상의 악화를 지칭한다. 임상적 저하를 측정하는 방법은 본원에 특정된 검사 및 검정을 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 MMSE의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 기능 평가 설문(FAQ)의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 웨슬러 기억 검사-IV 논리 기억 (보조척도) I 및/또는 (보조척도) II의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR 점수의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 AD의 하나 이상의 바이오마커 또는 예를 들어, 뇌 위축 및/또는 아밀로이드 축적의 (예를 들어, PET 또는 MRI에 의한) 뇌 측정의 악화를 지칭한다.

[0032] 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 디지털, 컴퓨터화된 및/또는 종래의(예를 들어, 펜 및 종이) 인지 검사를 사용하여, 경증 인지 장애 및/또는 치매 발생 위험을 나타낼 수 있는 초기 인지 변화를 검출할 수 있으며, 이에 따라, 이를 사용하여 본원에 개시된 바와 같은 치료를 필요로 하는 대상체를 확인할 수 있다. 이러한 검사는 예를 들어, 인지 장애에 대하여 선별할 수 있으며, 잠재적으로 MCI를 갖는 개체를 확인할 수 있다. 검사는 인공지능을 사용하여, 인지 검사 결과를 분석하여, 경증 인지 장애의 사례가 1년 내에 알츠하이머병으로 악화될지 여부를 결정할 수 있다. 증상이 나타나기 시작하기 전에, 질환의 초기 진단을 사용하여, 내과 의사 본원에 개시된 바와 같은 치료를 필요로 하는 대상체를 더 빨리 확인하는 것을 보조하여, 잠재적으로 신경변성 질병의 발병을 지연시키거나, 이의 중증도를 경감시킬 수 있다.

[0033] 적합한 용량, 예컨대 400 mg 내지 1500 mg 또는 400 mg 내지 800 mg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 임상적 저하의 지연 및/또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 임상적 저하의 지연 및/또는 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 본원에 사용되는 바와 같이, "임상적 저하의 지연 및/또는 감소"는 주어진 기간에 걸쳐 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같은 위약에 비한 점수(예를 들어, % 단위)의 변경을 지칭한다. 임상적 저하의 감소 및/또는 지연은 예를 들어, 1개월, 6개월, 12개월, 18개월 및/또는 60개월 후에 결정된다. 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%,

적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51% 또는 적어도 52% 감소되거나 지연된다.

[0034] 본원에 사용되는 바와 같이, "ADCOMS"는 실시예 및 문헌[Wang, J. et al., "ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016; 87:993-999]에 논의된 바와 같이, 4가지 ADAS-Cog 항목(지연된 단어 회상, 지남력, 단어 재인 및 단어 찾기 어려움), 2가지 MMSE 항목(시간에 대한 지남력 및 그리기) 및 6가지 모든 CDR-SB 항목(개인 관리, 사회 활동, 집안생활 및 취미, 기억력, 지남력 및 판단력 및 문제해결력)의 분석에 기초한 복합 임상 점수인 알츠하이머병 복합 점수를 지칭한다. ADCOMS는 초기 AD 단계(즉, 전임상 AD 또는 초기 AD) 동안의 질병 진행에 특히 민감하도록 개발되었다.

[0035] 일부 구현예에서, 대상체에게 소정의 용량, 예를 들어, 400 mg 내지 800 mg 또는 400 mg 내지 1500 mg, 예컨대 720 mg의 항-A β 프로토포브릴 항체, 예를 들어, BAN2401이 소정의 기간 동안, 예를 들어, 18개월 동안 또는 소정의 기준이 도달될 때까지, 소정의 빈도로, 예를 들어, 주 2회, 매주(QW), 격주(2주마다 또는 Q2W) 또는 매달 피하로 투여된 다음, 대상체에게 선택적으로 유지 용량의 항-A β 프로토포브릴 항체가 소정의 기간 동안 또는 소정의 기준이 도달될 때까지, 소정의 빈도로 투여된다. 투여되는 용량, 빈도, 기간 및 기준은 투여되는 이전의 치료 용량, 빈도, 기간 및/또는 기준과 동일하거나, 이와 동일하지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 용량은 예를 들어, 용량당 720 mg으로 주 2회 투여되며, 유지 용량은 예를 들어, 용량당 720 mg으로 주 2회 또는 매주 투여된다. 일부 구현예에서, 1회 초과와 제1 용량 및 1회 초과와 제2 용량의 항-A β 프로토포브릴 항체가 투여되며, 제2 용량은 제1 용량에 비하여 더 적은 양 및/또는 감소된 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 기준은 치료 전에 대상체로부터 취한 샘플에서의 비에 비하여 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 관찰되는 A β 42/40 비의 증가 또는 아밀로이드 PET SUVr의 감소를 포함할 수 있다.

[0036] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "유지 용량"은 원하는 치료 효과를 유지하기 위해 대상체에게 투여되는 투여량을 지칭한다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일하다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1회 또는 다회 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주, 2주마다, 4주마다, 6주마다, 8주마다, 10주마다, 12주마다(3개월마다 또는 분기마다(quarterly)), 16주마다, 24주마다(6개월마다 또는 반년마다), 48주마다, 매달, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 6개월마다 또는 12개월마다 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 항-A β 프로토포브릴 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 300 mg 내지 800 mg, 300 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 500 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 600 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 700 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 800 mg, 700 mg 내지 750 mg, 또는 750 mg 내지 800 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg 또는 390 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg 또는 490 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 500 mg, 510 mg, 520 mg, 530 mg, 540 mg, 550 mg, 560 mg, 570 mg, 580 mg 또는 590 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 600 mg, 610 mg, 620 mg, 630 mg, 640 mg, 650 mg, 660 mg, 670 mg, 680 mg 또는 690 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 700 mg, 710 mg, 720 mg, 730 mg, 740 mg, 750 mg, 760 mg, 770 mg, 780 mg 또는 790 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 800 mg 내지 1600 mg, 800 mg 내지 1000 mg, 800 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1200 mg, 1000 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1400 mg, 1200 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1600 mg, 1400 mg 내지 1500 mg, 또는 1500 mg 내지 16000 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 800 mg, 820 mg, 840 mg, 860 mg, 880 mg, 900 mg, 920 mg, 940 mg, 960 mg 또는 980 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1000 mg, 1020 mg, 1040 mg, 1060 mg, 1080 mg, 1100 mg, 1120 mg, 1140 mg, 1160 mg 또는 1180 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1200 mg, 1220 mg, 1240 mg, 1260 mg, 1280 mg, 1300 mg, 1320 mg, 1340 mg, 1360 mg 또는 1380 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1400 mg, 1420 mg, 1440 mg, 1460 mg, 1480 mg, 1500 mg, 1520 mg, 1540 mg, 1560 mg 또는 1580 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 단회 투여로 제공되며, 예를 들어, 1440 mg의 단회 피하 주사로서 투여되거나, 2회 이상의 투여, 총 1440 mg에 대하여 720 mg의 2회의 투여, 총 1440 mg에 대하여 360 mg의 4회의 투여로 제공된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 3600 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 580 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg이다. 일부 구현예에서, 720 mg의 유지 용량은 단회 투여

로 또는 360 mg의 2회의 투여로 제공된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 단회 투여로 제공되며, 예를 들어, 720 또는 1440 mg의 단회 피하 주사로서 투여되거나, 2회 이상의 투여, 예를 들어, 총 720 mg에 대하여 360 mg의 2회의 동시 투여 또는 총 1440 mg에 대하여 720 mg의 2회의 투여, 또는 총 1440 mg에 대하여 360 mg의 4회의 투여로 제공된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 120 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 180 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 240 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 480 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 540 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 580 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 600 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 840 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 900 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 960 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1080 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1200 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1260 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1320 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1440 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 총 1440 mg에 대하여 2회의 동시의, 예를 들어, 2회의 순차적인 720 mg의 피하 제형의 투여 또는 총 1440 mg에 대하여 360 mg의 4회의 순차적인 투여를 포함하는 1440 mg의 단회 격주 투여로 제공된다.

[0037] 일부 구현예에서, 유지 용량은 1회 또는 다회 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 이전의 치료 과정 동안 보다 더 적은 용량으로 투여되고/되거나 이전의 치료 과정 동안보다 덜 빈번하게 투여된다.

[0038] 일부 구현예에서, 유지 용량은 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매달의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 분기마다의 피하 주사로서 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, 유지 용량의 빈도는 매주이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2주마다(격주)이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 4주마다(매달)이다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 6주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 8주(2개월)마다 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 3개월마다(12주마다 또는 분기마다)이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 6개월마다(24주마다 또는 반년마다)이다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일하다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 유지 용량의 투여 전의 용량과 동일한 용량이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 유지 용량의 투여 전의 용량보다 더 적은 용량이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 유지 용량의 투여 전의 용량과 동일한 투여 빈도이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 유지 용량의 투여 전의 용량보다 더 낮은 투여 빈도이다.

[0040] 일부 구현예에서, 유지 용량은 항-A β 프로토포피브릴 항체(예를 들어, BAN2401)의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 항-A β 프로토포피브릴 항체의 피하 제형의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 매달의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 분기마다의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 매달의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 분기마다의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 매주 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 4주마다(매달) 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 6주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 8주(2개월)마다 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 3개월마다(12주 또는 분기마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주, 2주마다, 4주마다, 6주마다, 8주마다, 10주마다, 12주마다, 16주마다, 24주마다, 48주마다, 매달, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 6개월마다 또는 12개월마다

투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 항-A β 프로토피브릴 항체를 300 mg 내지 800 mg, 300 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 500 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 600 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 700 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 800 mg, 700 mg 내지 750 mg, 또는 750 mg 내지 800 mg의 용량으로 포함한다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg 또는 390 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg 또는 490 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 500 mg, 510 mg, 520 mg, 530 mg, 540 mg, 550 mg, 560 mg, 570 mg, 580 mg 또는 590 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 600 mg, 610 mg, 620 mg, 630 mg, 640 mg, 650 mg, 660 mg, 670 mg, 680 mg 또는 690 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 700 mg, 710 mg, 720 mg, 730 mg, 740 mg, 750 mg, 760 mg, 770 mg, 780 mg 또는 790 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 800 mg 내지 1600 mg, 800 mg 내지 1000 mg, 800 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1200 mg, 1000 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1400 mg, 1200 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1600 mg, 1400 mg 내지 1500 mg, 또는 1500 mg 내지 16000 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 800 mg, 820 mg, 840 mg, 860 mg, 880 mg, 900 mg, 920 mg, 940 mg, 960 mg 또는 980 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1000 mg, 1020 mg, 1040 mg, 1060 mg, 1080 mg, 1100 mg, 1120 mg, 1140 mg, 1160 mg 또는 1180 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1200 mg, 1220 mg, 1240 mg, 1260 mg, 1280 mg, 1300 mg, 1320 mg, 1340 mg, 1360 mg 또는 1380 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1400 mg, 1420 mg, 1440 mg, 1460 mg, 1480 mg, 1500 mg, 1520 mg, 1540 mg, 1560 mg 또는 1580 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 단회 투여로 제공되며, 예를 들어, 720 또는 1440 mg의 단회 피하 주사로서 투여되거나, 2회 이상의 투여, 예를 들어, 총 720 mg에 대하여 360 mg의 2회의 동시의 투여 또는 총 1440 mg에 대하여 720 mg의 2회의 투여, 또는 총 1440 mg에 대하여 360 mg의 4회의 투여로 제공된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 580 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg의 단회 투여 또는 360 mg의 2회의 투여로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1440 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 총 1440 mg에 대하여 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 720 mg의 피하 제형의 투여를 포함하는 1440 mg의 단회 격주 투여로 제공된다.

[0041] 일부 구현예에서, 치료는 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 항-A β 프로토피브릴 항체, 예를 들어, BAN2401을 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지 또는 예를 들어, 적어도 18개월 동안, BAN2401을 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 주사를 포함하는, 예를 들어, 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지 BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하로 투여한 다음, 유지 용량으로 전환하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 격주 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 6주마다 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 8주마다 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 분기마다 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일한 양 및/또는 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량의 50%이다.

[0042] 일부 구현예에서, 유지 용량은 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 정맥내 치료 기간 후에 정맥내로 투여된다.

일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량, 예를 들어, 10 mg/kg의 용량의 BAN2401은 매주, 2주마다, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다(분기마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 4주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 6주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 8주(2개월)마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 3개월마다(분기마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 24주마다(6개월마다 또는 반년마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 10 mg/kg의 BAN2401의 격주의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 4주마다(매달) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 6주마다 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 8주(2개월)마다 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 12주마다(3개월마다 또는 분기마다) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 24주마다(6개월마다 또는 반년마다) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 치료는 매주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-A β 프로토포브릴 항체를 10 mg/kg으로, 격주로, 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 격주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-A β 프로토포브릴 항체를 10 mg/kg으로, 격주로, 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-A β 프로토포브릴 항체를 10 mg/kg으로, 격주로, 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 6주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-A β 프로토포브릴 항체를 10 mg/kg으로, 격주로, 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 8주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-A β 프로토포브릴 항체를 10 mg/kg으로, 격주로, 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 분기마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-A β 프로토포브릴 항체를 10 mg/kg으로, 격주로, 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.

[0043] 일부 구현예에서, 환자는 피하 유지 용량, 예를 들어, 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사로의 전환 전에, 정맥내 유지 용량, 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 10 mg/kg의 용량의 BAN2401을 시작한다. 일부 구현예에서, 환자는 정맥내 유지 용량, 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 10 mg/kg의 용량의 BAN2401로의 전환 전에, 피하 유지 용량, 예를 들어, 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 시작한다.

[0044] 일부 구현예에서, 예를 들어, 유지 용량으로의 전환 후에 취한 혈액 샘플에서 0.092 미만의 A β 42/40 비를 측정함으로써 평가되는 바와 같이 및/또는 PET SUVR에 의해 결정되는 바와 같이, 환자가 더 이상 아밀로이드 음성이 아닌 것으로 결정되면, 환자는 유지 용량에서 초기 치료 용량으로 다시 변경된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 유지 용량으로의 전환 후에 취한 혈액 샘플에서 0.092 미만의 A β 42/40 비를 측정함으로써 평가되는 바와 같이, 환자가 더 이상 아밀로이드 음성이 아닌 것으로 결정되면, 환자의 치료는 중단된다.

[0045] 일부 구현예에서, 유지 용량으로 유지시키기 위한 원하는 치료 효과는 충분한 또는 사전 결정된 수준을 달성하는 뇌 아밀로이드 수준의 감소, 아밀로이드 PET SUVR의 감소, 혈장 A β 42/40 비의 증가, 혈장 p-tau181의 감소 및 뇌 아밀로이드 감소와 연관되는 기타 바이오마커의 변경 중 하나 이상일 수 있다.

[0046] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-A β 프로토포브릴 항체(예를 들어, BAN2401)를 0.092 미만의 A β 42/40 비를 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체, 예를 들어, 예비-AD 또는 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 감소 및/또는 둔화시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포브릴 항체(예를 들어, BAN2401)는 A β 42/40 비를 0.092를 초과하여 증가시키기 위한 치료적 유효량으로 투여된다. 일부 구현예에서, A β 42/40 비의 증가는 치료의 부재 하의 저하에 비하여 환자(예를 들어, 예비-AD 또는 초기 AD를 갖는 환자)의 인지 저하를 둔화시킨다.

[0047] 일부 구현예에서, 유지 용량은 적어도 3개월마다(예를 들어, 분기마다) 또는 12주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, A β 42/40 비는 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 측정된다. 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 초기 치료의 완료 후에(예를 들어, 18개월의 치료 후에) 달성되는 A β 42/40 비를 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 A β 42/40 비를 0.092로 또는 이를 초과하여 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, A β 42/40 비가 변경되지 않은 채 유지되거나 증가하면,

유지 용량이 계속된다. 일부 구현예에서, 환자의 아밀로이드 수준은 유지 용량을 사용한 치료 동안 예를 들어, 혈액 바이오마커에 의해 모니터링될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 아밀로이드 수준은 유지 용량을 사용한 치료 동안 하기와 같지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 바이오마커에 의해 모니터링될 수 있다: (a) 시각적 관독 또는 반정량적 임계값(SUVr 또는 센틸로이드)으로부터 PET 스캔에 의해 검출되는 아밀로이드; (b) 뇌척수액(CSF) Aβ1-42 및/또는 Aβ1-42/1-40 비; 및/또는 (c) 혈액 바이오마커(예컨대, 혈장 Aβ1-42, 전체 tau(T-tau) 및/또는 인산화된 tau(P-tau)). 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에 환자의 바이오마커를 적어도 1회 모니터링할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커를 유지 용량으로의 전환 후 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 또는 24개월째에 평가한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커가 악화되면, 예를 들어, Aβ42/40 비가 치료 기간의 마지막에(예를 들어, 치료의 시작 후 18개월째에) 샘플에서 측정되는 비에 비하여 감소되면, 대상체를 원래의 투여로 복귀시킨다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커가 악화되면, 예를 들어, Aβ42/40 비가 이전의 치료 기간의 마지막에(예를 들어, 치료의 시작 후 18개월째에) 샘플에서 측정되는 비에 비하여 감소되면, 대상체에게 더 많은 용량(예를 들어, 유지 용량의 50% 증가)을 투여한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커가 악화되면, 예를 들어, Aβ42/40 비가 이전의 치료 기간의 마지막에(예를 들어, 치료의 시작 후 18개월째에) 샘플에서 측정되는 비에 비하여 감소되면, 대상체에게 더 높은 빈도(예를 들어, 격주로부터 매주 투여로의 변경)로 치료를 시행한다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일하다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 환자가 ApoE4 보유자인지의 여부에 기초하여(예를 들어, Aβ42/40 비의 변화의 평가와 함께) 선택되며, 예를 들어, 비-보유자보다는 보유자에 대하여 더 큰 Aβ42/40 비의 증가가 초기 치료로부터 유지 용량으로의 전환에 필요하다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, pTau181 수준을 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 측정한다. 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 초기 치료의 완료 후에 달성되는 pTau181 수준을 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, pTau181 수준이 변경되지 않은 채 유지되면, 유지 용량을 계속한다. 일부 구현예에서, pTau181 수준이 치료 기간의 마지막에(예를 들어, 치료의 시작 후 18개월째에) 샘플에서 측정되는 비에 비하여 증가되면, 대상체를 원래의 투여로 복귀시킨다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 환자가 ApoE4 보유자인지의 여부에 기초하여(예를 들어, pTau181 수준의 변화의 평가와 함께) 선택되며, 예를 들어, 비-보유자보다는 보유자에 대하여 더 큰 pTau181 수준의 감소가 유지 용량으로의 전환에 필요하다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회 이상의 투여를 포함하며, 제1 투여는 상기 예시된 바와 같은 유지 용량으로부터 선택되며, 제2 및/또는 후속 투여는 각각 제1 또는 이전의 투여보다 더 낮은 양 및/또는 빈도를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 또는 후속 투여로의 전환은 상기 예시된 바와 같은 하나 이상의 바이오마커에 기초하여 결정되며, 여기서, 바이오마커의 수준은 초기 용량으로부터 유지 용량의 제1 투여로의 전환에 사용되는 수준과 상이하다(예를 들어, 이에 비해 개선된다). 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커는 유지 용량으로의 전환 후 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 또는 24개월째에 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커는 유지 용량으로의 전환 후 매주, 2주마다, 3주마다, 매달, 2개월마다, 3개월마다, 6개월마다, 12개월마다(매년), 18개월마다(1.5 개월마다) 또는 24개월마다(2년마다) 모니터링된다.

[0048] 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준은 뇌 내의 아밀로이드의 수준의 증가를 나타낼 것이다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준, 예를 들어, 혈장 Aβ42/40 비는 감소하기 시작할 것이며, 이는 뇌 내의 아밀로이드의 수준의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 Aβ42/40 비의 감소를 가질 것이다. 일부 구현예에서, 대상체가 Aβ42/40 비의 감소를 가질 것이지만, 예를 들어, 적어도 1년(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년) 동안 Aβ42/40 비가 아밀로이드 양성에 대한 임계값 미만으로 유지되도록 선택되는 유지 용량을 대상체에게 투여한다.

[0049] 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준, 예를 들어, p-tau181은 증가하기 시작할 것이며, 이는 뇌 내의 아밀로이드의 수준의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 혈장 p-tau181의 증가를 가질 것이다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 p-tau181의 증가를 가질 것이지만, p-tau181 수준은 예를 들어, 적어도 1년(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년) 동안 아밀로이드 양성에 대한 임계값 초과로 유지될 것이다.

[0050] 일부 구현예에서, 환자가 예를 들어, 인지 평가, PET SUVr 및/또는 혈장 바이오마커, 예컨대 Aβ42/40 비에 의해 평가되는 바와 같이 더 이상 초기 AD를 갖지 않으면(예를 들어, Aβ42/40 비가 0.092 미만으로 낮아지거나, SUVr 음성이 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 1.17 초과로 증가하면), 환자의 치료를 중단한다.

[0051] 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 초기 치료의 완료 후에 달성되는 PET SUVr 음성 수준, 예를 들어,

플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같은 1.17의 수준을 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, PET SUVr 수준이 측정된다. 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 초기 치료의 완료 후에 달성되는 PET SUVr 수준을 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, PET SUVr 수준이 변경되지 않은 채 유지되면, 유지 용량이 계속된다. 일부 구현예에서, 치료 기간의 마지막에(예를 들어, 치료의 시작 후 18개월째) 샘플에서 측정되는 비에 비하여 PET SUVr 수준이 증가되면, 대상체는 원래의 투여로 복귀된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 환자가 ApoE4 보유자인지의 여부에 기초하여(예를 들어, PET SUVr의 변화의 평가와 함께) 선택되며, 예를 들어, 비-보유자보다는 보유자에 대하여 더 큰 PET SUVr 수준의 감소가 유지 용량으로의 전환에 필요하다.

[0052] 일부 구현예에서, 바람직한 바이오마커 수준이 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 초기 치료의 완료 후에 바람직한 바이오마커 수준이 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 유지 투여 동안 (예를 들어, 설정된 기간, 예컨대 6개월 또는 1년 동안) 바람직한 바이오마커 수준이 달성되고/되거나 유지되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 초기 치료의 완료 후에 또는 유지 투여 계획 동안 높은 $A\beta_{42/40}$ 비(예를 들어, 0.09, 0.091, 0.092, 0.093, 0.094, 0.095, 0.096, 0.097, 0.099, 0.1의 $A\beta_{42/40}$ 비)가 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 0.092의 또는 그 초과인 $A\beta_{42/40}$ 비가 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 0.092 초과인 $A\beta_{42/40}$ 비가 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 초기 치료의 완료 후에 또는 유지 투여 계획 동안 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 SUVr 아밀로이드 음성 수준이 1.17이거나 그 미만이면, 치료를 중단한다.

[0053] 일부 구현예에서, 유지 치료에서 설정된 기간(예를 들어, 6개월 또는 1년)의 완료 후에 바람직한 바이오마커 수준이 달성되면, 유지 용량을 중단한다. 일부 구현예에서, 높은 $A\beta_{42/40}$ 비(예를 들어, 0.09, 0.091, 0.092, 0.093, 0.094, 0.095, 0.096, 0.097, 0.099, 0.1의 $A\beta_{42/40}$ 비)가 달성되면, 유지 용량을 중단한다. 일부 구현예에서, 0.092의 또는 그 초과인 $A\beta_{42/40}$ 비가 달성되면, 유지 용량을 중단한다. 일부 구현예에서, 0.092 초과인 $A\beta_{42/40}$ 비가 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, SUVr 아밀로이드 음성 수준이 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 1.17이거나 그 미만이면, 유지 용량을 중단한다.

[0054] 일부 구현예에서, 유지 치료의 과정에 걸쳐 바람직한 바이오마커 수준이 유지되지 않으면(예를 들어, $A\beta_{42/40}$ 비가 약 0.092 미만으로 낮아지거나 SUVr 음성이 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 1.17 초과로 증가하면), 유지 용량을 중단한다. 일부 구현예에서, 유지 치료의 과정에 걸쳐 바람직한 바이오마커 수준이 유지되지 않으면(예를 들어, $A\beta_{42/40}$ 비가 0.092 미만으로 낮아지고/낮아지거나 SUVr 음성이 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 1.17 초과로 증가하면), 유지 용량을 중단한다.

[0055] 일부 구현예에서, 환자의 아밀로이드 수준을 예를 들어, 혈액 바이오마커에 의해 치료 중단 후에 회귀에 대하여 모니터링할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 아밀로이드 수준을 하기와 같지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 바이오마커에 의해 치료 중단 후에 회귀에 대하여 모니터링할 수 있다: (a) 시각적 판독 또는 반정량적 임계값(SUVr 또는 센틸로이드)으로부터 PET 스캔에 의해 검출되는 아밀로이드; (b) 뇌척수액(CSF) $A\beta_{1-42}$ 및/또는 $A\beta_{1-42/1-40}$ 비; 및/또는 (c) 혈액 바이오마커(예컨대, 혈장 $A\beta_{1-42}$, tau, 전체 tau(T-tau) 및/또는 P-tau(예를 들어, pTau181)). 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커를 치료의 중단 후에 적어도 1회 모니터링할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커를 치료 중단 후 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 또는 24개월째에 모니터링한다. 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커 수준이 덜 바람직하게 되면, 예를 들어, $A\beta_{42/40}$ 비가 예를 들어, 약 0.092 미만으로 감소하면, 치료를 재개한다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 수준이 치료 중단 후에 회귀하는 것으로 관찰되면, 치료를 재개한다. 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커 수준이 덜 바람직하게 되면, 예를 들어, $A\beta_{42/40}$ 비가 예를 들어, 0.092 미만으로 감소하면, 치료를 재개한다.

[0056] 일부 구현예에서, 유지 용량은 적어도 3개월마다(예를 들어, 3개월마다, 2개월마다 또는 매달) 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 적어도 매달 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 초기 치료의 완료 후에 달성되는 PET SUVr 수준을 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 PET SUVr 수준을 아밀로이드 음성(예를 들어, 플로르베타피르에 대하여, 1.17의 PET SUVr)이거나 그 미만으로 유지하도록 선택된다.

[0057] 일부 구현예에서, 대상체에게 초기 적정 단계 없이 치료 용량까지 소정의 용량의 항- $A\beta$ 프로토포피틸 항체가 투여된다. 일부 구현예에서, 소정의 용량의 레카네맵은 이전의 적정 단계의 필요 없이, AD의 치료에 사용될 수 있다.

[0058] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "PET" 또는 "아밀로이드 PET"는 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영 영상화를

지칭한다. 일부 구현예에서, PET 영상화(PET 스캔으로도 지칭됨)는 아밀로이드 병리에 대해 평가하기 위해 수행된다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 PET는 PET 추적자로 평가되며, 후속 평가에서 동일한 추적자를 사용한다. 일부 구현예에서, PET 영상화는 플로르베타피르 추적자를 사용한다. 일부 구현예에서, PET 영상화는 플루테메타몰 추적자를 사용한다.

[0059] 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상화를 사용하여, 연구의 선별 단계에서 초기 AD 대상체의 뇌 내의 아밀로이드 병리의 존재를 확인하고/하거나 전체 뇌 분석(예를 들어, 평균 5 내지 6개의 피질 영역) 및 뇌 영역 분석 둘 모두에 의하여 뇌 내의 아밀로이드 수준에 대한 적어도 하나의 항-AB 항체의 효과를 평가할 수 있다. 일부 구현예에서, PET 스캔은 플로르베타피르를 사용한다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 플라크 로드는 예를 들어, 훈련된 방사선 전문의에 의한 PET 영상화 흡수 가시적 판독에 의해 확인될 수 있다. 일부 구현예에서, 2명의 판독자(1명이 주 판독자로서 지칭됨)가 영상을 가시적으로 평가하여, 스캔이 아밀로이드에 대하여 양성인지 음성인지 여부를 결정한다. 추가의 구현예에서, 뇌의 4개 영역: 측두엽, 후두엽, 전액골 피질 및 두정엽 피질을 영상화제의 흡수에 대하여 평가하며, 양성 아밀로이드 스캔은 백질 흡수보다 더 크고 뇌의 외부 가장자리까지 확장되는 강렬한 회백질 흡수가 있는 1개 영역 또는 감소된 회색-백색 대비 영역이 있는 2개 영역을 갖는다. 추가의 구현예에서, 2명의 판독자 사이에 불일치가 발생하면, 둘 모두가 만나서, 합의 판독을 위해 스캔을 검토한다.

[0060] 일부 구현예에서, 아밀로이드 플라크 로드는 참조 영역에 비한 표준 섭취 계수율(SUVr)에 의해 확인될 수 있다. PET SUVr의 계산 방법은 당업계에 알려져 있으며, 본원에 기재된 것들을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 수준의 표준 섭취 계수율 정량적 분석을 PMOD 생물의학적 영상 정량화 소프트웨어(Biomedical Image Quantification Software)(피엠오디 테크놀로지스(PMOD Technologies), 스위스 취리히 소재)를 사용하여 완료한다. 일부 구현예에서, PET 영상을 먼저 X, Y 및 Z 면에서의 대상 이동에 대해 평가하고, 필요한 경우, 개별 영상(예를 들어, 5분 방출 프레임)을 예를 들어 PMOD 평균화 기능(신호 대 잡음 비를 증가시키기 위해 평균화된 PET 프레임)을 사용하여 평균화하기 전에, 이동에 대해 보정한다. 일부 구현예에서, 대상체로부터 상응하는 MRI를 준비한다(예를 들어, 매트릭스 크기 감소 가공, 뇌만 포함시키기 위한 MRI의 크로핑(cropping), 영상을 회백질, 백질 및 CSF의 이진 맵으로 분리하기 위한 분할 및 뇌 마스크만을 남기는 두개골 영상의 스트립핑 사용). 일부 구현예에서, 평균화된 PET 영상 및 준비된 MRI를 PMOD 매칭 기능을 사용하여 매칭시켜, 영상을 동일한 배향으로 배치한다. 일부 구현예에서, 예를 들어 PMOD 소프트웨어에 의해 제공되는 뇌 정규화 기능을 Brain Norm 및 Rigid Matching 변환 매트릭스와 함께 사용하여, 평균화된 PET를 생성한다. 일부 구현예에서, 이 평균화된 PET는 정량적 분석을 위해 대상체의 분할된 MRI와 동일한 배향으로 존재하는 MNInst 공간(문헌[Senjem et al, 2005])으로 정규화된다. 일부 구현예에서, PMOD 마스크 기능을 사용하여, 뇌를 마스크하고 마스크 외측 영상을 제로에 맞추어, 정규화된 회백질 PET 및 정규화된 백질 PET를 생성한다. 표준 섭취 계수(SUV)를 정규화된 PET, 대상체 체중 및 SUV의 단위에 도달하도록 주입된 추적자의 용량을 사용하여 계산된 PMOD 소프트웨어를 사용하여 모든 회백질 맵핑된 영역 및 3개의 백질 영역(뇌교, 소뇌 백질 및 피질하 백질)에 대해 계산할 수 있다. 일부 구현예에서, SUVr은 선택된 참조 영역에 비한 전체 피질 평균의 비이다. 일부 구현예에서, 전체 소뇌 마스크가 참조 영역으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 참조 영역은 피질하 백질, 유래된 전체 소뇌, 피질하 백질에 의해 조정된 전체 소뇌, 소뇌 회백질, 및 소뇌 피질, 뇌교 피질하 백질 및 소뇌 백질로 이루어진 복합 참조 영역이다.

[0061] 일부 구현예에서, 제1 용량의 조성물의 투여 후에, 대상체의 PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화는 기준선에 비하여 적어도 -0.10, 적어도 -0.15, 적어도 -0.20, 적어도 -0.25, 적어도 -0.30, 적어도 -0.35, 적어도 -0.40, 적어도 -0.45, 적어도 -0.50, 적어도 -0.55, 적어도 -0.60, 적어도 -0.65, 적어도 -0.70, 적어도 -0.75, 적어도 -0.80, 적어도 -0.85, 적어도 -0.90 또는 적어도 -0.95 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체의 PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화는 -0.20 내지 -0.30 감소된다.

[0062] 일부 구현예에서, 알츠하이머병에 대한 치료의 효능은 예를 들어, 의학적 관찰, 인지 평가, 의학적 진단 및 의학적 영상화, 예컨대: 제216주의 아밀로이드 PET에 의한 뇌 아밀로이드 축적의 예방, tau PET 축적의 지연; 제216주의 아밀로이드 PET 표준 섭취 계수율(SUVr)에서의 기준선으로부터의 변화; 제216주의 tau PET SUVr에서의 기준선으로부터의 변화; 전임상 알츠하이머병 인지 복합 5(PACC5) 척도에서의 변화; 보체 C3의 수준의 변화; 웨슬러 기억 검사-개정된 논리 기억 보조척도 II(WMS-R LM II)에서의 점수의 변화; 코그스테이트(Cogstate) 국제 쇼팽 목록 검사(ISLT)에서의 점수의 변화; 선로 잇기 검사(TMT)에서의 점수의 변화; 인지 기능 기기(CFI)에서의 점수의 변화; 알츠하이머병 협력 연구-일상 생활의 활동 평가 척도(ADCS-ADL)에서의 점수의 변화; 임상 치매 등급 척도 박스의 합계(CDR-SB)에서의 점수의 변화; 체적 자기 공명 영상화(vMRI); 휴지 상태 기능적 자기 공명

영상화(rs-fMRI); 뇌척수액 중 바이오마커, 예컨대 $A\beta$ [1-42], $A\beta$ [1-40], t-tau, p-tau, 뉴로그라닌 및 신경 필라멘트 경쇄 단백질(NfL)의 수준의 변화; 혈장 및/또는 혈액 중 바이오마커의 수준의 변화; 및/또는 아밀로이드 음성 임계값까지의 시간 중 어느 하나 또는 이의 조합에 의해 측정될 수 있다.

[0063] 일부 구현예에서, 전임상 알츠하이머병에 대한 치료의 효능은 예를 들어, 의학적 관찰, 인지 평가, 의학적 진단 및 의학적 영상화, 예컨대: 제216주의 전임상 알츠하이머병 인지 복합 5(PACC5) 척도에서의 기준선으로부터의 변화; 제96주 및 제216주의 아밀로이드 PET SUVr에서의 기준선으로부터의 변화; 제96주 및 제216주의 tau PET SUVr에서의 기준선으로부터의 변화; 제216주의 인지 기능 지수(CFI)에서의 기준선으로부터의 변화; 보체 C3의 수준의 변화; 코그스테이트 국제 쇼핑 목록 검사(ISLT)에서의 점수의 변화; 선로 잇기 검사(TMT)에서의 점수의 변화; 인지 기능 기기(CFI)에서의 점수의 변화; 알츠하이머병 협력 연구-일상 생활의 활동 평가 척도(ADCS-ADL)에서의 점수의 변화; 임상 치매 등급 척도 박스의 합계(CDR-SB)에서의 점수의 변화; 체적 자기 공명 영상화(vMRI); 휴지 상태 기능적 자기 공명 영상화(rs-fMRI); 뇌척수액 중 바이오마커, 예컨대 $A\beta$ [1-42], $A\beta$ [1-40], t-tau, p-tau, 뉴로그라닌 및 신경필라멘트 경쇄 단백질(NfL)의 수준의 변화; 혈장 및/또는 혈액 중 바이오마커의 수준의 변화; 임상 치매 등급 척도에서 0.5의 점수까지의 시간의 변화; 및/또는 전체 대뇌 피질에 걸친 표준 섭취 계수율(SUVr WC)에서의 1.17 이하의 점수까지의 시간의 변화 중 어느 하나 또는 이의 조합에 의해 측정될 수 있다.

[0064] 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병에 대한 치료의 효능은 예를 들어, 의학적 관찰, 인지 평가, 의학적 진단 및 의학적 영상화, 예컨대: 제3, 6, 12 및 18개월의 아밀로이드 PET SUVr의 기준선으로부터의 변화; 제13 및 제18개월의 tau PET SUVr의 기준선으로부터의 변화; 뇌척수액 중 바이오마커, 예컨대 $A\beta$ [1-42], $A\beta$ [1-40], t-tau, p-tau, 뉴로그라닌 및 신경필라멘트 경쇄 단백질(NfL)의 수준의 변화; 18개월에 걸친 알츠하이머병 복합 점수(ADCOMS)에서의 점수의 변화; 18개월에 걸친 알츠하이머병 평가 척도-인지 보조척도(ADAS-cog)에서의 점수의 변화; 임상 치매 등급 척도 박스의 합계(CDR-SB)에서의 점수의 변화; 간이-정신 상태 검사(MMSE)에서의 점수의 변화; 혈장 및/또는 혈액 중 바이오마커의 수준의 변화; 알츠하이머병 협력 연구-일상 생활의 활동 평가 척도(ADCS-ADL)에서의 점수의 변화; 유럽 삶의 질-5차원(EQ-5D)에서의 등급의 변화; 알츠하이머병의 삶의 질(QOL-AD) 척도에서의 등급의 변화 중 어느 하나 또는 이의 조합에 의해 측정될 수 있다.

[0065] 상기 언급된 바와 같이, 항- $A\beta$ 프로토펙티브릴 항체를 알츠하이머병의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 또한, 항- $A\beta$ 프로토펙티브릴 항체를 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서의 임상적 저하의 감소, 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준의 감소 및 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 대상체의 전환을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 감소시키는 방법, 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법 및 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로 대상체를 전환하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 항- $A\beta$ 프로토펙티브릴 항체는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0066] 일부 구현예에서, 항- $A\beta$ 프로토펙티브릴 항체는 SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.

[0067] 본원에 사용되는 바와 같이, 항체의 "단편"은 예를 들어, 항체의 항원-결합 또는 가변 영역을 포함하는 항체의 일부를 포함한다. 단편의 비제한적인 예에는 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디아바디, 선형 항체 및 단일-쇄 항체 분자가 포함된다.

[0068] 각각의 도메인에 대한 아미노산의 지정은 일반적으로 문헌[SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST (Kabat et al., 5th ed., U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91- 3242, 1991, 하기에 "카바트 보고(Kabat report)"로 지칭됨]의 정의에 따른다.

[0069] 일부 구현예에서, 항- $A\beta$ 프로토펙티브릴 항체는 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항- $A\beta$ 프로토펙티브릴 항체의 인간 불변 영역은 카바트 보고에 개시된 바와 같은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA, IgE 및 이의 임의의 대립형질 변이로부터 선택되는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 서열 중 어느 하나 이상은 본 개시내용에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG1 및 이의 대립형질 변이로부터 선택된다. 인간 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열은 해당 분야에 알려져 있으며, SEQ ID NO: 3에 제시되어 있다.

- [0070] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-A β 프로토포피브릴 항체의 인간 불변 영역은 카바트 보고에 논의된 바와 같은 κ - λ -쇄 불변 영역 및 이의 임의의 대립형질 변이로부터 선택되는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 서열 중 어느 하나 이상은 본 개시내용에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 불변 영역은 κ 및 이의 대립형질 변이로부터 선택된다. 인간 κ 쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 해당 분야에 알려져 있으며, SEQ ID NO: 4에 제시되어 있다.
- [0071] 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 및 인간 Ig 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0072] 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 BAN2401로도 알려져 있는 레카네맵이다. 레카네맵은 프로토포피브릴을 표적화하도록 야기된 컷과 모노클로날 항체이고, WO 2007/108756호 및 문헌[Journal of Alzheimer's Disease 43: 575-588 (2015)]에 개시된 mAb158의 인간화 IgG1 모노클로날 버전이다. 레카네맵은 항-A β 프로토포피브릴 항체이며, 이는 용해성 A β 응집체 중에 높은 선택성으로 결합하면서, A β 단량체에 대하여 낮은 친화성을 입증한다. 예를 들어, 레카네맵은 각각 A β 단량체 또는 A β -불용성 피브릴에 대해서보다 용해성 A β 프로토포피브릴에 대하여 대략 1000배 및 5배 내지 10배 더 높은 선택성을 입증하는 것으로 보고된 바 있다.
- [0073] 레카네맵은 (i) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 (ii) SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 레카네맵의 전장 서열은 SEQ ID NO: 13에 제시되어 있으며, WO 2007/108756호 및 문헌[Journal of Alzheimer's Disease 43:575-588 (2015)]에 기재되어 있다.
- [0074] 본 개시내용에서 항-A β 프로토포피브릴 항체로서 사용하기에 적합한 항체의 다른 비제한적인 예는 WO 2002/003911호, WO 2005/123775호, WO 2007/108756호, WO 2011/001366호, WO 2011/104696호 및 WO 2016/005466호에 개시된 것들을 포함한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 피하(SC)로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 1.1 mL의 부피를 갖는 주사로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 1.4 mL의 부피를 갖는 주사로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 1.45 mL의 부피를 갖는 주사로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 1.8 mL의 부피를 갖는 주사로 투여된다.
- [0076] 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 1회 또는 다회 투여되며; 예를 들어, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 720 mg의 단회 투여로서 또는 총 1440 mg에 대하여 720 mg의 2회의 투여로서 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 매주 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 주 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 주 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토포피브릴 항체는 매달 투여된다. 일부 구현예에서, 원하는 치료 효과가 달성된 후에 투여량 및/또는 투여 빈도는 감소될 수 있다. 감소된 빈도는 2주마다 또는 4주마다, 6주마다, 8주마다, 10주마다, 12주마다, 16주마다, 매달, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 6개월마다 또는 12개월마다일 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량 또는 투여 빈도의 감소와 관련된 원하는 치료 효과는 충분한 또는 사전 결정된 수준을 달성하는 뇌 아밀로이드의 감소, 아밀로이드 PET SUVR의 감소, 혈장 A β 42/40 비의 증가, 혈장 p-tau181의 감소 및 뇌 아밀로이드 감소와 상관되는 기타 바이오마커의 변화로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량 또는 투여 빈도의 감소 후에 원하는 치료 효과가 유지되는 경우, 항-A β 프로토포피브릴 항체의 투여를 중단한다. 일부 구현예에서, 뇌 아밀로이드의 감소, 아밀로이드 PET SUVR의 감소, 혈장 A β 42/40 비의 증가, 혈장 p-tau181의 감소 및 뇌 아밀로이드 감소와 상관되는 기타 바이오마커의 변화로부터 선택되는 하나 이상에 의해 평가될 수 있는 원하는 치료 효과가 대상체에서 충분한 또는 사전 결정된 수준을 달성하거나, 예상되지 않는다면, 항-A β 프로토포피브릴 항체의 투여를 중단한다.
- [0077] 일부 구현예에서, 당해 방법은 치료 전에 AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서, 그리고 다시 치료 동안 또 다른 샘플에서 A β 42/40 비를 측정하는 단계를 포함한다(그렇지만, 추가의 용량이 샘플링 시점 사이에 투여될 수 있음을 이해해야 한다). 일부 구현예에서, A β 42/40 비의 증가가 제1과 제2 샘플링 사이에 검출되면, 치료를 중단 및/또는 감소시킬 수 있다(예를 들어, 빈도 및/또는 투여량 감소). 일부 구현예에서, 치료를 중단하거나 감소시킨 후에, 대상체로부터의 샘플에서 A β 42/40 비의 추가의 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, A β 42/40 비의 감소가 검출되면, 치료를 재시작하고/하거나, 투여량을 증가시키고/시키거나, 투여 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 이전의 치료에서, 예를 들어, 용량 감소 및/또는 투여 빈도의 연장이 시작되기 전에 사용되는 투여량 및/또는 빈도로 복귀하도록 투여량 또는 치료

빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 치료 동안 그리고 치료를 중단한 후 또는 투여량 또는 투여 빈도를 감소시킨 후에 다시 대상체로부터의 샘플에서 A β 42/40 비를 측정하는 단계를 포함한다(추가 용량이 샘플링 시점 사이에 투여될 수 있음을 이해해야 한다). 일부 구현예에서, A β 42/40 비의 감소가 검출되면, 치료를 재개하거나, 비가 감소된 기간 동안의 용량 또는 빈도에 비하여 투여량 또는 치료 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 상승된 β 42/40 비에 기초하여(예를 들어, 각각의 후속 측정 시에 A β 42/40 비의 증가를 보여주는 경향에 기초하여), 치료를 중단하고/하거나 치료를 감소시키는 결정 전에 치료 동안 다수의 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 치료가 중단되거나, 감소된 후에 다수의 측정이 행해질 수 있으며, 치료를 재개하고/하거나 치료를 증가시키는 결정은 A β 42/40 비의 감소에 기초하여(예를 들어, 각각의 후속 치료 시에 A β 42/40 비의 감소를 보여주는 경향에 기초하여) 행해질 수 있다. 일부 구현예에서, 치료의 재개 또는 증가된 치료 계획 후에, 대상체로부터의 샘플에서 A β 42/40 비의 1회 이상의 추가 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 후속 측정에서 A β 42/40 비의 증가가 관찰되면, 치료를 계속한다. 일부 구현예에서, A β 42/40의 측정은 하나 이상의 추가의 바이오마커의 측정과 함께(예를 들어, 치료 동안 및/또는 후의 아밀로이드 플라크 감소의 지표로서 PET SUVr의 감소를 사용하여) 행해진다. 일부 구현예에서, 제1과 후속, 예를 들어, 제2, 제3 또는 제4 샘플링 사이에 A β 42/40 비의 감소가 검출되면, 치료를 중단할 수 있다. 일부 구현예에서, 낮은 치료 효과로 인하여 치료를 중단할 수 있다.

[0078] 일부 구현예에서, 당해 방법 중 임의의 것은 하나 이상의 추가의 바이오마커를 측정하는 단계, 예를 들어, 인산화된 tau(P-tau)(예를 들어, P-tau181)를 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, P-tau(예를 들어, P-tau181)의 측정을 치료 전에 AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서, 그리고 다시 치료 동안 또 다른 샘플에서 행한다(그렇지만, 추가 용량이 샘플링 시점 사이에 투여될 수 있음을 이해해야 한다). 일부 구현예에서, 제1과 제2 샘플링 사이에 P-tau181의 감소가 검출되면, 치료를 중단하고/하거나 감소시킬 수 있다(예를 들어, 빈도 및/또는 투여량 감소). 일부 구현예에서, 치료가 중단되거나 감소된 후에, P-tau181의 추가 측정이 대상체로부터의 샘플에서 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, P-tau181의 증가가 검출되면, 치료를 재시작하고/하거나, 투여량을 증가시키고/시키거나, 투여 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 이전의 치료에, 예를 들어, 용량 감소 및/또는 투여 빈도의 연장이 시작되기 전에 사용되는 투여량 및/또는 빈도로 복귀하도록 투여량 또는 치료 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 치료 동안 그리고 치료를 중단한 후에 또는 투여량 또는 투여 빈도를 감소시킨 후에 다시 대상체로부터의 샘플에서 P-tau181을 측정하는 단계를 포함한다(추가 용량이 샘플링 시점 사이에 투여될 수 있음을 이해해야 한다). 일부 구현예에서, P-tau181의 증가가 검출되면, 치료를 재개하거나, P-tau181의 수준이 감소된 기간 동안의 용량 또는 빈도에 비하여 투여량 또는 치료 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, P-tau181의 감소에 기초하여(예를 들어, 각각의 후속 측정 시에 P-tau181의 감소를 보여주는 경향에 기초하여) 치료를 중단시키고/시키거나 치료를 감소시키기 전에, 다수의 측정이 치료 동안 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, P-tau181의 증가에 기초하여(예를 들어, 각각의 후속 측정 시에 P-tau181의 증가를 보여주는 경향에 기초하여) 치료를 재개하고/하거나 치료를 증가시키기 전에, 다수의 측정이 치료가 중단되거나 감소된 후에 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 치료의 재개 또는 증가된 치료 계획 후에, 대상체로부터의 샘플에서 P-tau181의 1회 이상의 추가 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 후속 측정에서 P-tau181의 감소가 관찰되면, 치료를 계속한다. 일부 구현예에서, P-tau181의 측정을 하나 이상의 추가의 바이오마커의 측정과 함께(예를 들어, 치료 동안 및/또는 후의 아밀로이드 플라크 감소의 지표로서 A β 42/40 비의 증가를 사용하여) 행한다.

[0079] 일부 구현예에서, 대상체에서 제1과 제2 샘플링 사이에 P-tau(예를 들어, P-tau181)의 감소가 검출되고, 샘플에서 A β 42/40 비의 증가가 검출되면, 치료를 중단하고/하거나 감소시킨다(예를 들어, 빈도 및/또는 투여량을 감소시킨다). 일부 구현예에서, 대상체에서 초기 치료를 중단하고/하거나 감소시킨 후에 P-tau(예를 들어, P-tau181)의 증가가 검출되고, A β 42/40 비의 감소가 검출되면, 치료를 재개하고/하거나 증가시킨다(예를 들어, 빈도 및/또는 투여량을 증가시킨다).

[0080] 일부 구현예에서, 제1과 후속, 예를 들어, 제2, 제3 또는 제4 샘플링 사이에 P-tau181의 증가가 검출되면, 치료를 중단할 수 있다. 일부 구현예에서, 낮은 치료 효과 때문에 치료를 중단할 수 있다.

[0081] 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 예를 들어, 720 mg의 용량으로 BAN2401을 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 예를 들어, 용량당 720 mg으로 BAN2401을 주 2회 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 또는 다른 치료 결과 척도의 원하는 개선이 달성될 때까지, 예를 들어, 치료 전에, 예를 들어, 18개월의 치료 전에, 대상체로부터 취한 샘플에서의 비에 비하여 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 A β 42/40 비의 증가가 관찰되는 경우, 치

료를 계속한다. 일부 구현예에서, 대상체는 초기 AD로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 경증 인지 장애 - 중등의 가능성을 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다.

[0082]

일부 구현예에서, 치료 방법은 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 아밀로이드 β 1-42(A β 42)의 농도 및 아밀로이드 β 1-40(A β 40)의 농도를 측정하여, A β 42 대 A β 40의 제1 비(A β 42/40 비)를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에게 이어서 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β (A β) 프로토펙시브릴 항체를 투여한다. 일부 구현예에서, 제1 샘플 후에 제2 혈액 샘플을 수득하여, 제2 A β 42/40 비를 결정한다. 일부 구현예에서, 치료를 중단하거나 감소시킨 후에 제2 혈액 샘플을 대상체로부터 수득한다. 일부 구현예에서, A β 42/40 비의 변화를 사용하여, 제2 치료적 유효 용량을 결정한다. 일부 구현예에서, 제1 비에 비하여 상승된 제2 비를 갖는 대상체는, 제1 용량과 동일하거나, 이보다 더 적은 양의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량을 대상체에게 투여한다. 일부 구현예에서, 제1 비에 비하여 더 낮은 제2 비를 갖는 대상체에게 제1 용량보다 더 많은 양의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량을 투여한다. 일부 구현예에서, 제1 비에 비하여 더 낮은 제2 비를 갖는 대상체에게 AD에 대한 상이한 치료를 시행한다. 제2 A β 42/40 비를 측정한 후 제2 치료적 유효 용량 또는 투여 계획으로의 변경 전에, 제1 치료적 유효 용량을 (예를 들어, 6 내지 18개월 동안 격주로 또는 매달) 다회 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량을 유지 용량으로의 전환 전에 적어도 18개월 동안 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 전에 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지 제1 치료적 유효 용량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 전에, (예를 들어, 아밀로이드 또는 tau 양전자 방출 단층촬영(PET), A β 1-42의 뇌척수액 수준 및/또는 A β 1-42/1-40 비, 전체 tau의 뇌척수액 수준, 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준, 신경필라멘트 경쇄 펩티드(NfL)의 뇌척수액 수준, 및 혈청 또는 혈장에서 측정되는 바와 같은 혈액 바이오마커(예를 들어, A β 1-42의 수준, 2가지 형태의 아밀로이드- β 펩티드의 비(A β 1-42/1-40 비), 혈장 전체 tau(T-tau)의 혈장 수준, 인산화된 tau(P-tau) 아이소폼(181(P-tau181), 217(P-tau217) 및 231(P-tau231)에서 인산화된 tau 포함)의 수준, 아교세포 원섬유 산성 단백질(GFAP) 및/또는 신경필라멘트 경쇄(NfL)에 의해 측정되는 바와 같이) 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지, 제1 치료적 유효 용량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 0.092 내지 0.094의 또는 그 초과(예를 들어, 0.092의 또는 그 초과)의 A β 42/40 비 또는 1.17의 또는 그 미만의 플로르베타피르 아밀로이드 PET SUVR 음성에 의해 측정되는 바와 같이 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지, 제1 치료적 유효 용량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 0.092 초과(예를 들어, 0.092의 또는 그 초과)의 A β 42/40 비 또는 1.17의 또는 그 미만의 플로르베타피르 아밀로이드 PET SUVR 음성에 의해 측정되는 바와 같이 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지, 제1 치료적 유효 용량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다.

[0083]

일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 정맥내 유지 용량(예를 들어, 격주로 또는 4, 6, 8, 10 또는 12주마다, 예를 들어, 10 mg/kg)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 격주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매달의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 6주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 8주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 2개월마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 분기마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토펙시브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다.

로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다.

[0084] 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 피하 유지 용량(예를 들어, 매주, 격주로 또는 4, 6, 8, 10 또는 12 주마다, 예를 들어, 720 mg)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 720 mg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것(예를 들어, 720 mg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주 360 mg이다.

[0085] 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매주의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매주의 피하 유지 용량(예를 들어, 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 격주의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 6주마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 8주마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 2개월마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 분기마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다.

[0086] 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매주의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토포피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 격주의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토포피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매주의 피하 유지 용량(예를 들어, 360 mg의 단회 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토포피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매달의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토포피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 6주마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이

될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 8주마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 2개월마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 분기마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다.

[0087] 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 유지 용량으로의 전환 전에, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 유지 용량으로의 전환 전에 예를 들어, 적어도 18개월 동안 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 유지 용량에 대한 초기 적정 단계 없이 유지 용량으로 전환된다. 일부 구현예에서, 대상체는 유지 용량에 대한 적어도 하나의 적정 단계와 함께 유지 용량으로 전환되며, 예를 들어, 대상체의 투여량 또는 투여 빈도는 최종 유지 투여 계획을 달성할 때까지 다수의 단계에서 감소될 수 있다(예를 들어, 매주 720 mg의 피하 치료 투여 계획으로부터 중간의 양 또는 기간의 중간의 투여, 예컨대 매주 540 mg 또는 10일마다 720 mg을 통해 매주 360 mg 또는 격주 720 mg의 유지 투여 계획까지의 단계별 감소). 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일하다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량의 50%이다.

[0088] 일부 구현예에서, 치료는 피하 유지 용량으로의 전환 전에 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예를 들어, BAN2401을 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 또는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 BAN2401을 매주 피하로 투여하는 것, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 예를 들어, 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사에서의 720 mg의 매주의 피하 주사, 및 이어서 유지 용량으로의 전환을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주의 피하 유지 용량, 예를 들어, 360 mg의 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달의 피하 유지 용량, 예를 들어, 720 mg의 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일한 양 및/또는 빈도로 투여된다.

[0089] 일부 구현예에서, 치료는 매주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 격주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 분기마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.

[0090] 일부 구현예에서, 유지 용량은 (예를 들어, 피하 주사로서) 피하로 투여된다. 다른 구현예에서, 치료는 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 피하로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 피하 유지 용량으로의 전환 전에 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구

현예에서, 치료는 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주의 360 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주의 720 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달의 720 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 분기마다의 720 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 환자는 항-A β 프로토포브릴 항체를 10 mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여하는 것을 포함하는 치료를 시작한 다음, 항-A β 프로토포브릴 항체를 예를 들어, 720 mg의 용량으로 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료로 전환할 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 예를 들어, 적어도 18개월의 총 치료 기간 동안 또는 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함하는 치료를 시작한 다음, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료로 전환할 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함하는 치료를 시작한 다음, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하로 투여하는 것들 포함하는 치료로 전환한 후에, 매주의 360 mg의 피하 유지 용량으로 전환할 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 10 mg/kg의 항-A β 프로토포브릴 항체를 격주로 정맥내로 투여하는 것을 포함하는 치료를 시작한 다음, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하로 투여하는 것을 포함하는 치료로 전환한 후에, 매달의 720 mg의 피하 유지 용량으로 전환할 것이다.

[0092] 일부 구현예에서, 유지 용량은 항-A β 프로토포브릴 항체(예를 들어, BAN2401)의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 항-A β 프로토포브릴 항체의 피하 제형의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 매달의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 분기마다의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 매달의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 분기마다의 피하 주사로서 투여된다.

[0093] 일부 구현예에서, 치료 방법은 대상체로부터 획득되는 제1 혈액 샘플에서 아밀로이드 β 1-42(A β 42)의 농도 및 아밀로이드 β 1-40(A β 40)의 농도를 측정하여, A β 42 대 A β 40의 제1 비(A β 42/40 비)를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에게 이어서 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β (A β) 프로토포브릴 항체가 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 샘플 후에 제2 혈액 샘플을 획득하여, 제2 A β 42/40 비를 결정한다. 일부 구현예에서, 제2 혈액 샘플은 치료가 중단되거나 감소된 후에 대상체로부터 획득된다. 일부 구현예에서, A β 42/40 비의 변화를 사용하여, 제2 치료적 유효 용량을 결정한다. 일부 구현예에서, 제1 비에 비하여 상승된 제2 비를 갖는 대상체에게, 제1 용량과 동일하거나, 그보다 더 적은 양의 항-A β 프로토포브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 비에 비하여 더 낮은 제2 비를 갖는 대상체에게 제1 용량보다 더 많은 양의 항-A β 프로토포브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 비에 비하여 더 낮은 제2 비를 갖는 대상체에게 AD에 대한 상이한 치료가 시행된다. 제1 치료적 유효 용량은 제2 A β 42/40 비를 측정한 후 제2 치료적 유효 용량 또는 투여 계획으로의 변경 전에, 다회 투여될 수

있다(예를 들어, 6 내지 18개월 동안 격주 또는 매달).

- [0094] 일부 구현예에서, 대상체에게 치료 용량까지의 초기 적정 단계 없이 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 투여된다(예를 들어, 대상체는 적정 없이 10 mg/kg으로 치료를 시작한다). 일부 구현예에서, 소정의 용량의 BAN2401이 이전의 적정 단계의 필요 없이 AD의 치료에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 유지 용량에 대한 초기 적정 단계 없이 유지 용량으로 전환된다. 이론에 결부시키지 않고, 적정 단계 없이 치료적 용량을 제공하는 것은 환자에게 추가의 치료적 이익, 예를 들어, 아밀로이드 음성을 향한 혈장 바이오마커의 더 신속한 전환 또는 항-Aβ 프로토피브릴 항체에 반응하여 혈장 바이오마커의 치료적 변화를 갖지 않고(비-반응자) 대안적인 치료로부터 이익을 얻을 환자의 더욱 빠른 확인의 촉진을 제공할 수 있다.
- [0095] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 레카네맙으로도 알려져 있는 BAN2401이다. 용어 "BAN2401" 및 "레카네맙"은 상호교환 가능하게 사용되며, 프로토피브릴을 표적화하도록 야기된 찢과 모노클로날 항체이고, WO 2007/108756호 및 문헌[*Journal of Alzheimer's Disease* 43: 575-588 (2015)]에 개시된 mAb158의 인간화 IgG1 모노클로날 버전을 지칭한다. BAN2401은 SEQ ID NO: 1(HCDR1), SEQ ID NO: 2(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 3(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 4(LCDR1), SEQ ID NO: 5(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 6(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, WO 2007/108756호 및 문헌[*Journal of Alzheimer's Disease* 43:575-588 (2015)]에 기재되어 있다. BAN2401은 (i) SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. BAN2401의 중쇄 및 경쇄의 전장 서열은 SEQ ID NO: 9 및 10에 제시되어 있으며, WO 2007/108756호 및 문헌[*Journal of Alzheimer's Disease* 43:575-588 (2015)]에 기재되어 있다.
- [0096] 본 개시내용에서 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체로서 사용하기에 적합한 항체의 다른 비제한적인 예는 아두카누맙(aducanumab), 및 WO 2002/003911호, WO 2005/123775호, WO 2007/108756호, WO 2011/001366호, WO 2011/104696호 및 WO 2016/005466호에 개시된 항체를 포함한다.
- [0097] 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 300 mg 내지 800 mg, 또는 400 내지 1500 mg 범위의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 300 mg 내지 400 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 400 mg 내지 500 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 400 mg 내지 450 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 450 mg 내지 500 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 500 mg 내지 600 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 500 mg 내지 550 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 550 mg 내지 600 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 600 mg 내지 700 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 600 mg 내지 650 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 650 mg 내지 700 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 700 mg 내지 800 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 700 mg 내지 750 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 750 mg 내지 800 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg 또는 390 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg 또는 490 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 500 mg, 510 mg, 520 mg, 530 mg, 540 mg, 550 mg, 560 mg, 570 mg, 580 mg 또는 590 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 600 mg, 610 mg, 620 mg, 630 mg, 640 mg, 650 mg, 660 mg, 670 mg, 680 mg 또는 690 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 700 mg, 710 mg, 720 mg, 730 mg, 740 mg, 750 mg, 760 mg, 770 mg, 780 mg 또는 790 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 440 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 580 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 720 mg의 용량으로 피하로 투여된다.
- [0098] 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 800 mg 내지 1600 mg 범위의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 800 mg 내지 1000 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 800 mg 내지 900 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 900 mg 내지 1000 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는

1000 mg 내지 1200 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1000 mg 내지 1100 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1100 mg 내지 1200 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1200 mg 내지 1400 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1200 mg 내지 1300 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1300 mg 내지 1400 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1400 mg 내지 1600 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1400 mg 내지 1500 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1500 mg 내지 1600 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 800 mg, 820 mg, 840 mg, 860 mg, 880 mg, 900 mg, 920 mg, 940 mg, 960 mg 또는 960 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1000 mg, 1020 mg, 1040 mg, 1060 mg, 1080 mg, 1100 mg, 1120 mg, 1140 mg, 1160 mg 또는 1180 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1200 mg, 1220 mg, 1240 mg, 1260 mg, 1280 mg, 1300 mg, 1320 mg, 1340 mg, 1360 mg 또는 1380 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1400 mg, 1400 mg, 1440 mg, 1460 mg, 1480 mg, 1500 mg, 1520 mg, 1540 mg, 1560 mg 또는 1580 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 880 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1160 mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 1440 mg의 용량으로 피하로 투여된다.

[0099] 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물의 형태이다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 하나 이상의 시린지 및/또는 자가주사기를 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 복부 내로 투여된다.

[0100] 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 적어도 80 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 적어도 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 적어도 200 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 적어도 250 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항체는 약제학적 조성물에 80 mg/mL 내지 300 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 85 mg/mL 내지 275 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 90 mg/mL 내지 250 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 95 mg/mL 내지 225 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 100 mg/mL 내지 200 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 150 mg/mL, 160 mg/mL, 170 mg/mL, 180 mg/mL, 190 mg/mL, 200 mg/mL, 210 mg/mL, 220 mg/mL, 230 mg/mL, 240 mg/mL, 250 mg/mL, 260 mg/mL, 270 mg/mL, 280 mg/mL, 290 mg/mL 또는 300 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 200 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 250 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 약제학적 조성물에 300 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체는 레카네맙이다.

[0101] 일부 구현예에서, 항-A β 프로토피브릴 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 적어도 하나의 추가의 구성성분을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 적어도 하나의 추가의 구성성분은 약제학적으로 허용 가능한 완충액으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 완충액은 시트르산염 완충액이다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 완충액은 히스티딘 완충액이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 적어도 하나의 추가의 구성성분은 유화제로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 적어도 하나의 추가의 구성성분은 시트르산(또는 시트르산 일수화물), 염화나트륨, 히스티딘(및/또는 히스티딘 하이드로클로라이드), 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드) 및 폴리소르베이트 80으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 적어도 하나의 추가의 구성성분은 시트르산(및/또는 시트르산 일수화물), 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드) 및 폴리소르베이트 80으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 적어도 하나의 추가의 구성성분은 히스티딘(및/또는 히스티딘 하이드로클로라이드), 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드) 및 폴리소르베이트 80으로부터 선택된다.

[0102] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드)을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드)의 농도는 100 mM 내지 400 mM의 범

위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드)의 농도는 110 mM 내지 380 mM, 120 mM 내지 360 mM, 125 mM 내지 350 mM, 140 mM 내지 340 mM, 160 mM 내지 325 mM, 175 mM 내지 300 mM 또는 200 mM 내지 250 mM의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드)의 농도는 110 mM 내지 150 mM, 150 mM 내지 200 mM, 200 mM 내지 250 mM, 250 mM 내지 300 mM, 300 mM 내지 350 mM 또는 350 mM 내지 380 mM의 범위이다. 일부 구현예에서, 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드)의 농도는 125 mM이다. 일부 구현예에서, 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드)의 농도는 200 mM이다. 일부 구현예에서, 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드)의 농도는 350 mM이다.

[0103] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 히스티딘의 농도는 10 mM 내지 100 mM의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 히스티딘의 농도는 10 mM 내지 100 mM, 12 mM 내지 80 mM, 14 mM 내지 60 mM, 15 mM 내지 55 mM, 15 mM 내지 35 mM 또는 15 mM 내지 25 mM의 범위이다. 일부 구현예에서, 히스티딘의 농도는 25 mM이다. 일부 구현예에서, 히스티딘의 농도는 50 mM이다.

[0104] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 폴리소르베이트 80의 농도는 0.01 내지 0.1% w/v, 0.01 내지 0.08% w/v, 0.02 내지 0.08% w/v, 0.03 내지 0.07% w/v, 또는 0.04 내지 0.06% w/v의 범위이다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 80은 약제학적 조성물에 0.01% w/v, 0.02% w/v, 0.03% w/v, 0.04% w/v, 0.05% w/v, 0.06% w/v, 0.07% w/v 또는 0.08% w/v의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 80은 약제학적 조성물에 0.02% w/v의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 80은 약제학적 조성물에 0.05% w/v의 농도로 존재한다.

[0105] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 시트르산 일수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 시트르산 일수화물의 농도는 10 mM 내지 100 mM의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 시트르산 일수화물의 농도는 10 mM 내지 100 mM, 10 mM 내지 90 mM, 15 mM 내지 85 mM, 20 mM 내지 80 mM, 25 mM 내지 75 mM, 30 mM 내지 70 mM, 30 mM 내지 60 mM, 또는 30 mM 내지 50 mM의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물 중 시트르산 일수화물의 농도는 50 mM이다.

[0106] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 4.5 내지 5.5 범위의 pH를 갖는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 pH는 4.0 내지 6.0, 4.2 내지 5.8, 4.3 내지 5.7, 4.4 내지 5.6, 또는 4.5 내지 5.5의 범위이다. 일부 구현예에서, pH는 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 또는 5.5이다. 일부 구현예에서, pH는 5.0이다.

[0107] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물은 용액 및/또는 당업자에 의해 적절한 것으로 여겨지는 임의의 다른 적합한 액체 제형의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 피하 투여를 위한 멸균, 비발열원 액체로서 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 염수 용액이다.

[0108] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 Aβ 프로토피브릴에 결합하는 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 레카네맙을 포함하고, 예를 들어, 시트르산 일수화물, 아르기닌, 아르기닌 하이드로클로라이드 및 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는 액체 투여형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 Aβ 프로토피브릴에 결합하는 100 mg/mL의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 레카네맙, 50 mM 시트르산 일수화물, 110 mM 아르기닌, 240 mM 아르기닌 하이드로클로라이드 및 0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며, 5.0 ± 0.4의 pH를 갖는다.

[0109] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 Aβ 프로토피브릴에 결합하는 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 레카네맙을 포함하고, 예를 들어, 히스티딘, 히스티딘 하이드로클로라이드, 아르기닌 하이드로클로라이드 및 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는 액체 투여형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 Aβ 프로토피브릴에 결합하는 100 mg/mL 또는 200 mg/mL의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 레카네맙, 25 mM의 히스티딘 및 히스티딘 하이드로클로라이드, 200 mM 아르기닌 하이드로클로라이드 및 0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며, 5.0 ± 0.4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 멸균 수용액으로서 200 mg/mL 레카네맙, 200 mM 아르기닌, 25 mM 히스티딘 및 히스티딘 하이드로클로라이드, 0.05%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0110] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 Aβ 프로토피브릴에 결합하는 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 레카네맙을 포함하며, 예를 들어, 히스티딘, 히스티딘 하이드로클로라이드, 아르기닌 하이드로클로라이드 및 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는 액체 투여형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 Aβ 프로토피브릴에 결합하는 200 mg/mL의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 레카네맙, 50 mM 히스티딘 및 히스티딘 하이드로클로라이드, 125 mM 아르기닌 하이드로클로라이드 및 0.02%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며, 5.0 ± 0.4의 pH를 갖는다.

- [0111] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 A β 프로토피브릴에 결합하는 항-A β 프로토피브릴 항체, 예컨대 레카네맙을 포함하며, 예를 들어, 히스티딘, 히스티딘 하이드로클로라이드, 아르기닌 하이드로클로라이드 및 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는 액체 투여형이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 A β 프로토피브릴에 결합하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토피브릴 항체, 예컨대 레카네맙, 50 mM 시트르산(및/또는 시트르산 일수화물), 125 mM 아르기닌(및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드) 및 0.02%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함하며, 5.0 $\pm$ 0.4의 pH를 갖는다.
- [0112] 레카네맙 및 레카네맙의 이용을 포함하는 방법은 미국 가출원 제62/749,614호 및 PCT 국제 출원 제PCT/US2019/043067호에 개시되어 있으며, 이들 둘 모두는 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0113] 전임상 AD를 갖는 대상체에서의 레카네맙의 이용을 포함하는 방법은 임상 시험 식별번호: NCT04468659(ClinicalTrials.gov)에 개시되어 있으며, 이는 본원에 이들 전체가 참조로 포함된다.
- [0114] **본 개시내용의 비제한적인 구현예:**
- [0115] 본 개시내용의 특정 구현예는 수성 약제학적 제형, 및 이러한 약제학적 제형을 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0116] 일부 구현예는 하기를 포함하는 방법에 관한 것이다:
- [0117] 구현예 1: SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 적합한 용량, 예컨대 400 mg 내지 1500 mg 또는 400 mg 내지 800 mg의 항-A β 프로토피브릴 항체를 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.
- [0118] 구현예 2: SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 적합한 용량, 예컨대 400 mg 내지 1500 mg 또는 400 mg 내지 800 mg의 항-A β 프로토피브릴 항체를 임상적 저하의 지연을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 임상적 저하를 지연시키는 방법.
- [0119] 구현예 3: SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 적합한 용량, 예컨대 400 mg 내지 1500 mg 또는 400 mg 내지 800 mg의 항체를 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법.
- [0120] 구현예 4: SEQ ID NO: 5(HCDR1), SEQ ID NO: 6(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 7(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 8(LCDR1), SEQ ID NO: 9(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 10(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 적합한 용량, 예컨대 400 mg 내지 1500 mg 또는 400 mg 내지 800 mg의 항체를 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 아밀로이드 양성 대상체를 아밀로이드 음성으로 전환하는 방법.
- [0121] 구현예 5A: 구현예 1 내지 4 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 초기 알츠하이머병을 갖는 것으로 진단받은 바 있는 방법. 구현예 5B: 구현예 1 내지 4 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 전임상 알츠하이머병을 갖는 것으로 진단받은 바 있는 방법.
- [0122] 구현예 6: 구현예 1 내지 4 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 알츠하이머병을 갖는 것으로 진단받은 바 있는 방법.
- [0123] 구현예 7: 구현예 1 내지 4 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 알츠하이머병의 발생 위험이 있는 방법.
- [0124] 구현예 8: 구현예 1 내지 7 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-A β 프로토피브릴 항체가 주 1회 투여되는 방법.
- [0125] 구현예 8b: 구현예 1 내지 8a 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-A β 프로토피브릴 항체가 단회 투여로서 또는 2회의 투여로서 투여되는 방법.
- [0126] 구현예 9: 구현예 1 내지 8 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-A β 프로토피브릴 항체가 300 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 700 mg, 또는 700 mg 내지 800 mg의 용량으로 투여되는 방

법.

- [0127] 구현예 10a: 구현예 1 내지 9 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-A β 프로토펙티브릴 항체가 360 mg, 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0128] 구현예 10b: 구현예 1 내지 10a 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-A β 프로토펙티브릴 항체가 720 mg, 880 mg, 1160 mg 또는 1440 mg의 용량으로 투여되는 방법.
- [0129] 구현예 11: 구현예 1 내지 10 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-A β 프로토펙티브릴 항체가 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.
- [0130] 구현예 12: 구현예 1 내지 11 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 ApoE4-양성인 방법.
- [0131] 구현예 13: 구현예 1 내지 12 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-A β 프로토펙티브릴 항체가 시린지 또는 자가주사의 형태로 약제학적 조성물에 포함되는 방법.
- [0132] 구현예 14: (a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토펙티브릴 항체 또는 이의 단편;
- [0133] (b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;
- [0134] (c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및
- [0135] (d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서,
- [0137] 약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.
- [0138] 구현예 15: (a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토펙티브릴 항체 또는 이의 단편;
- [0139] (b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;
- [0140] (c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및
- [0141] (d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 전임상 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 전임상 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서,
- [0143] 약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.
- [0144] 구현예 16A: (a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토펙티브릴 항체 또는 이의 단편;
- [0145] (b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;
- [0146] (c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및
- [0147] (d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 임상적 저하의 지연을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 지연시키는 방법으로서,
- [0149] 약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.
- [0150] 구현예 16B: (a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토펙티브릴 항체 또는 이의 단편;
- [0151] (b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;
- [0152] (c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및

- [0153] (d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액
- [0154] 을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 임상적 저하의 지연을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 지연시키는 방법으로서,
- [0155] 약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.
- [0156] 구현예 17: (a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토피브릴 항체 또는 이의 단편;
- [0157] (b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;
- [0158] (c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및
- [0159] (d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액
- [0160] 을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법으로서,
- [0161] 약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.
- [0162] 구현예 18: (a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토피브릴 항체 또는 이의 단편;
- [0163] (b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;
- [0164] (c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및
- [0165] (d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액
- [0166] 을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 아밀로이드 양성으로부터 음성으로의 대상체의 전환을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 아밀로이드 양성으로부터 음성으로 대상체를 전환하는 방법으로서,
- [0167] 약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.
- [0168] 구현예 19: a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토피브릴 항체 또는 이의 단편;
- [0169] b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;
- [0170] c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및
- [0171] d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액
- [0172] 을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 알츠하이머병의 병태생리학적 및 임상적 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병의 병태생리학적 및 임상적 진행을 지연시키는 방법으로서,
- [0173] 약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.
- [0174] 구현예 20: a) SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 200 mg/mL의 항-A β 프로토피브릴 항체 또는 이의 단편;
- [0175] b) 100 mM 내지 400 mM 아르기닌 및/또는 아르기닌 하이드로클로라이드;
- [0176] c) 0.01% w/v 내지 0.1% w/v 폴리소르베이트 80; 및
- [0177] d) 약제학적으로 허용 가능한 완충액
- [0178] 을 포함하는 수성 약제학적 조성물을 알츠하이머병의 예방을 필요로 하는 대상체에게 피하로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병을 예방하는 방법으로서,
- [0179] 약제학적 조성물이 4.5 내지 5.5의 범위의 pH를 갖는 방법.
- [0180] 구현예 21: 구현예 15 내지 20 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 온전한 인지를 갖는 방법.
- [0181] 구현예 22: 구현예 15 내지 21 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 상승된 아밀로이드를 갖는 방법.

- [0182] 구현예 23: 구현예 15 내지 21 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 중등도 아밀로이드를 갖는 방법.
- [0183] 구현예 24: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제8주에 매주 약제학적 조성물의 1회의 주사, 이어서 제10주 내지 제96주에 매주 약제학적 조성물의 2회의 주사, 이어서 약제학적 조성물의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.
- [0184] 구현예 25: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제216주에 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 항-A β 프로토포브틸 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 매주 피하로 투여되는 방법.
- [0185] 구현예 26: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제4주에 2주마다 약제학적 조성물의 1회의 주사, 이어서 제6주 내지 제212주에 2주마다 약제학적 조성물의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.
- [0186] 구현예 27: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체로의 제1 용량의 약제학적 조성물의 투여 후에, 대상체에게 약제학적 조성물이 적어도 2년 동안 매주 투여되는 방법.
- [0187] 구현예 28: 구현예 15 내지 27 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 약제학적 조성물이 적어도 4년 동안 투여되는 방법.
- [0188] 구현예 29a: 구현예 15 내지 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 유지 용량의 약제학적 조성물이 투여되는 방법.
- [0189] 구현예 29b: 구현예 29a에 있어서, 유지 용량이 1회 또는 다회 투여되는 방법.
- [0190] 구현예 29b: 구현예 29a 내지 b 중 어느 한 구현예에 있어서, 유지 용량이 치료 동안 달성되는 PET SUVr 수준을 유지하도록 선택되는 투여 빈도로 투여되는 방법.
- [0191] 구현예 29d: 구현예 29b에 있어서, 유지 용량이 PET SUVr 수준을 1.17로 또는 그 미만으로 유지하도록 선택되는 투여 빈도로 투여되는 방법.
- [0192] 구현예 29e: 구현예 29b 내지 d 중 어느 한 구현예에 있어서, 유지 용량이 3개월마다 또는 12주마다 투여되는 방법.
- [0193] 구현예 29f: 구현예 29b 내지 d 중 어느 한 구현예에 있어서, 유지 용량이 매달 또는 4주마다 투여되는 방법.
- [0194] 구현예 29g: 구현예 29b에 있어서, 유지 용량이 치료 동안 달성되는 A β 42/40 비를 유지하도록 선택되는 투여 빈도로 투여되는 방법.
- [0195] 구현예 29h: 구현예 29g에 있어서, 유지 용량이 A β 42/40 비를 0.092로 또는 그를 초과하여 유지하도록 선택되는 투여 빈도로 투여되는 방법.
- [0196] 구현예 29i: 구현예 29g 내지 h 중 어느 한 구현예에 있어서, 유지 용량이 매달 또는 4주마다 투여되는 방법.
- [0197] 구현예 29j: 구현예 29a 내지 h 중 어느 한 구현예에 있어서, 유리한 바이오마커가 달성되는 경우에 유지 용량의 투여가 중단되거나, 그 빈도가 감소되거나, 용량이 감소되는 방법.
- [0198] 구현예 29j: 구현예 29a 내지 h 중 어느 한 구현예에 있어서, 유리한 바이오마커가 덜 유리하게 되는 경우에 유지 용량의 투여의 빈도가 증가되거나, 용량이 증가되는 방법.
- [0199] 구현예 30: 구현예 15 내지 30 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 tau에 대한 PET 스캔, 혈장 및/또는 CSF 바이오마커에 기초하여 아밀로이드 축적 및 신경원섬유 다발의 발생에 대하여 모니터링되는 방법.
- [0200] 구현예 31: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제8주에 매주 약제학적 조성물의 1회의 주사, 이어서 제10주 내지 제96주에 매주 약제학적 조성물의 2회의 주사, 이어서 제98주 내지 제216주에 2주마다 약제학적 제형의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.
- [0201] 구현예 32: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 제8주 내지 제94주 및/또는 제98주 내지 제216주에 약제학적 조성물의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.
- [0202] 구현예 33: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 항-A β 프로토포브틸 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 제0주 내지 제96주에 매주 피하로 투여된 다음, 상기 약제학적 조성물이 제98주 내지 제216주에 2주마다 투여되는 방법.

- [0203] 구현예 34: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 제0주 내지 제8주에 2주마다 약제학적 조성물의 1회의 주사, 이어서 제10주 내지 제216주에 2주마다 약제학적 조성물의 2회의 주사가 피하로 투여되는 방법.
- [0204] 구현예 35: 구현예 15 내지 23 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 제10주 내지 제216주에 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 항-A β 프로토피브릴 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 2주마다 피하로 투여되는 방법.
- [0205] 구현예 36: 구현예 35에 있어서, 대상체에게 제10주 내지 제212주에 440 mg, 580 mg 또는 720 mg의 항-A β 프로토피브릴 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 2주마다 피하로 투여되는 방법.
- [0206] 구현예 37: 구현예 1 내지 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 65세 내지 80세인 방법.
- [0207] 구현예 38: 구현예 1 내지 37 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 55세 내지 64세이며,
- [0208] (i) 75세 이전에 치매 발병을 갖는 것으로 진단된 일차 혈족;
- [0209] (ii) 적어도 하나의 아포지질단백질 E4 변이체(APOE4) 대립형질; 및
- [0210] (iii) 상기 투여 전에 PET 또는 뇌척수액(CSF) 검사에 따른 상승된 뇌 아밀로이드
- [0211] 로부터 선택되는 적어도 하나의 위험 인자를 갖는 방법.
- [0212] 구현예 39: 구현예 1 내지 38 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 상기 투여 전에 0의 전체 임상 치매 척도(CDR) 점수를 갖는 방법.
- [0213] 구현예 40: 구현예 1 내지 39 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 상기 투여 전에 교육적 조정과 함께 27 이상의 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수를 갖는 방법.
- [0214] 구현예 41: 구현예 1 내지 40 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 상기 투여 전에 50세 내지 64세 범위의 연령의 대상체에 대하여 15 이하, 65세 내지 69세 범위의 연령의 대상체에 대하여 12 이하, 70세 내지 74세 범위의 연령의 대상체에 대하여 11 이하, 75세 내지 79세 범위의 연령의 대상체에 대하여 9 이하 및 80세 내지 90세 범위의 연령의 대상체에 대하여 7 이하의 WMS-IV LMII의 연령-조정된 평균보다 적어도 1 표준 편차만큼 낮은 웨슬러 기억 검사-개정된 논리 기억 보조척도 II(WMS-R LM II) 점수를 갖는 방법.
- [0215] 구현예 42: 구현예 24, 26, 31, 32 또는 34에 있어서, 주사 부피가 1.1 mL, 1.4 mL 또는 1.8 mL인 방법.
- [0216] 구현예 43: 상기 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 치료적 유효 용량의 항-A β 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계가 적정 단계를 필요로 하지 않는 방법.
- [0217] 구현예 44: 상기 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서, 예를 들어, 노출 및/또는 효능이 동등하거나, 동등한 것으로 예상되는 항-A β 프로토피브릴 항체의 IV 투여에 비하여, 아밀로이드-관련 영상화 비정상 부종/삼출(ARIA E)의 위험 또는 발생률이 감소되는 방법.
- [0218] **실시예**
- [0219] **실시예 1: 레카네맵 제형의 제조**
- [0220] **SC 제형의 제조**
- [0221] 하기의 물질을 표 1에 나타난 바와 같이, 200 mg/mL 레카네맵을 함유하는 예시적인 SC 제형에 사용하였다.

[0222] [표 1]

레카네마를 포함하는 예시적인 200 mg/mL SC 제형.

구성성분	조성물				
	1a	1b	2	3	4
레카네마	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL
히스티딘	총 50	총 50 mM	총 50 mM	--	총 25 mM
히스티딘 HCl	mM ¹	1	1		1
시트르산	--	--	--	50 mM	--
아르기닌 HCl	125 mM	125 mM	125 mM	125 mM	200 mM
폴리소르베이트 80	0.02%(w/v)	0.02%(w/v)	0.02%(w/v)	0.02%(w/v)	0.05%(w/v)
메티오닌	--	5 mM	--	--	--
주사용수	QS	QS	QS	QS	QS
pH	5.0 ±0.4	5.0 ±0.4	5.5 ±0.4	5.0 ±0.4	5.0 ±0.4

¹ 히스티딘으로서의 총 농도

[0223]

[0224]

200 mg/mL의 표적 단백질 농도의 레카네마를 하기 요약된 바와 같이 접선 유동 여과(TFF)를 통해 제조하였다. 조성물 1a 및 1b를 제외하고, 개별 TFF 작동을 수행하여, 각각의 제형 완충액에서 레카네마 물질을 제조하였다. 제형 중 2가지에 대하여, 하나의 TFF 작업을 수행하였으며, 생성된 농축된 물질을 2개의 절반-롯(lot)로 분할하였다. 각각의 최종 제형 완충액 중 소량의 멸균 여과된 물질을 제0시간에 충전하지 않았고, 시린지 시험을 위해 적절한 마개 용기(container closure)에 충전되도록 -20℃에서 동결 보관하였다.

[0225]

레카네마 제제

[0226]

TFF를 통한 단백질 농축/정용여과의 과정은 3개의 단계로 세분할 수 있다:

[0227]

1. 100 내지 150 mg/mL로 물질을 농축

[0228]

2. 제형 완충액에 대한 정용여과(5X)

[0229]

3. 200 mg/mL 초과로 농축

[0230]

농축/정용여과 단계를 0.02 m²의 막 면적이 설치된 폴 센트라메이트(Pall Centramate) LV 시스템을 사용하여 수행하였다. 레카네마 물질(폴리소르베이트 80(PS 80) 첨가 전에 GMP 롯트 제조로부터 빼냄)을 TFF 시스템 내로 충전하고, 10 내지 15배 농축(단계 1)을 수행하였다. 이어서, 물질을 최대 5 통과부피(diavolume)의 제형 완충액에 대해 정용여과하였으며(단계 2), 투과물의 pH 및 전도도 검사를 수행하여, 정용여과를 모니터링하였다. 정용여과 후에, 물질을 210 내지 250 mg/mL의 표적 단백질 농도로 추가로 농축시켰다(단계 3). 보유물을 수집하고, 단백질 농도 결정을 위하여 샘플을 취하였다.

[0231]

이 제형의 제조에서, TFF 시스템에서의 고압으로 인하여, 210 내지 250 mg/mL의 표적 단백질 농도에 도달하지 않았다. 따라서, 밀리포어(Millipore) 원심분리 필터 유닛(30,000 MWC0)을 사용함으로써 표적 단백질 농도를 달성하였다. 이 농축 단계를 수행하기 위하여, 필터 유닛을 레카네마 제형 완충액으로 평형화시킨 다음, 보유물 중 단백질 농도가 200 mg/mL 초과인 것으로 예상될 때까지, 레카네마 물질의 원심분리를 20℃에서 30분 간격으로 3600 RPM(약 3000 x g)에서 행하였다. 보유물을 필터 유닛으로부터 회수하고, 폴링하였다. 완전한 혼합 후에, 단백질 농도 측정을 위해 폴링된 보유물을 샘플링하였다.

[0232]

단백질을 농축시킨 후에, 샘플을 폴로부터 취하고, 적절한 제형 완충액으로 500배 희석하였다. 280 nm 및 320 nm에서 희석된 샘플의 흡광도를 완충액 블랭크(blank)에 대하여 측정하였다. 적절한 제형 완충액을 사용한 희석을 통해 최종 단백질 농도 조정을 수행하였다. 마지막으로, 10% PS80 용액을 레카네마에 첨가하여, 최종 용액에서 0.02% PS80을 달성하였으며, 엔드-오버-엔드(end-over-end) 회전을 통해 단백질 용액을 완전히 혼합하였다.

[0233]

최종 레카네마 제형화된 물질을 0.2 μm 시린지 필터를 사용하여 여과한 후에, 바이얼 또는 사전-충전된 시린지(PFS) 내로 충전하였다. 이 단계를 생물안전성 캐비닛에서 무균적으로 수행하였다. 생성된 바이얼 또는 PFS를 -20℃에서 냉동고에 두었다. 최악의 사례 조건을 시뮬레이션하기 위하여, 바이얼을 거꾸로 보관하고, PFS를 수평으로 보관하였다.

[0234] IV 제형의 제조

[0235] 정맥내(IV) 주사를 위한 레카네맙 10 mg/mL 및 2개의 100 mg/mL 제형을 멸균 수성 제형의 제조를 위한 기존의 cGMP 무균 과정에 의해 제조하였다. 이들 IV 주사제를 임의의 부형제 또는 희석을 부가하지 않고, 하기와 같은 상응하는 레카네맙 약물 물질 제형으로부터 제조하였다.

[0236] 여과된 레카네맙 약물 물질 용액을 바이얼 내로 무균 충전하였다. 폴링된 약물 물질이 0.2-µm 필터를 통한 바이 오버든 감소 여과 단계를 거치게 하였다. 최종 멸균 여과를 직렬의 2개의 0.2-µm 필터를 통해 수행하였으며, 여 과 전 및 후 필터 무결성 시험을 행하였다. 멸균 벌크 약물 제품을 바이얼에 무균 충전하였다. 충전 작업 동안, 바이얼 충전 중량을 측정함으로써 충전 정확성을 확인하였다. 충전된 바이얼을 마개로 막은 후, 알루미늄 오버 셀(overseal)로 밀봉하였다. 크림프 캡핑 후, 제품을 5±3℃에서 보관하였다.

[0237] 10 mg/mL 레카네맙을 포함하는 IV 제형의 조성은 표 2에 나타나 있다.

[0238] [표 2]

레카네맙의 10 mg/mL IV 제형.

구성성분	
레카네맙	10 mg/mL
시트르산나트륨/시트르산 완충액	25 mM
염화나트륨	125 mM
폴리소르베이트 80	0.02 % (w/v)
주사용수	QS
pH	5.7

[0239]

[0240] 각각 100 mg/mL 레카네맙을 포함하는 2개의 IV 제형의 조성은 표 3("IV 제형 A") 및 표 4("IV 제형 B")에 나타 나 있다.

[0241] [표 3]

레카네맙을 포함하는 100 mg/mL IV 제형(IV 제형 A).

구성성분	IV 제형 A
레카네맙	100 mg/mL
시트르산 완충액	50 mM
아르기닌	110 mM
아르기닌 하이드로클로라이드	240 mM
폴리소르베이트 80	0.05 % (w/v)
주사용수	QS
pH	5.0

[0242]

[0243] [표 4]

레카네맙을 포함하는 100 mg/mL IV 제형(IV 제형 B)

구성성분	IV 제형 B
레카네맙	100 mg/mL
히스티딘	총 25 mM
히스티딘 HCl	
아르기닌 HCl	200 mM
폴리소르베이트 80	0.05%(w/v)
주사용수	QS
pH	5.0 ±0.4

[0244]

[0245] 실시예 2: NHP 약동학적 연구

[0246] 레카네마를 25 mM L-히스티딘, 200 mM L-아르기닌, 0.05% 폴리소르베이트 80, pH 5.0 중의 액체 제형으로서 제조하였다. 단백질 농도는 204.3 mg/mL였으며, 투여 제형의 계산 시에 200 mg/mL로 간주하였다.

[0247] 투여 제형의 경우, 레카네마를 사용 당일에 해동되도록 실온에서 두었다. 정맥내 투여를 위한 투여 제형을 투여 당일에 UV 컷-오프 형광 램프 아래에서 제조하였다. 이를 가능한 한 멸균된 기구를 사용하여 클린 벤치에서 제조하였다. 레카네마를 주사용수로 희석함으로써 투여 제형(10 mg/mL)을 제조하였다. 제조 후, 투여 제형을 멸균된 폴리프로필렌(PP) 용기로 옮기고, 알루미늄 포일로 덮었다. 레카네마를 준비 없이 피하 투여를 위해 사용하였다.

[0248] 레카네마를 6마리의 수컷 사이노몰구스 원숭이(3세, 체중은 2.4 내지 3.4 kg임)에게 10 mg/kg(3마리 동물/경로)의 용량으로 정맥내 및 피하로 투여하였다. 연구 설계는 표 5에 나타나 있다.

[0249] [표 5]

연구 세부 사항

투여 경로	시험 물질	용량 수준 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)	농도 (mg/mL)	동물의 수 (동물 번호)
정맥내 투여	레카네마	10	1	10	3 마리 수컷(10101 내지 10103)
피하 투여	레카네마	10	0.05	200	3 마리 수컷(10201 내지 10203)

[0250]

[0251] 10 mg/kg/일의 용량 정량화 정맥내 및 피하 투여를 선택하여, 안전성 시험에서 사용된 용량 수준에서 약동학적 (PK) 매개변수를 결정하고, 동일한 용량 수준에서 피하 및 정맥내 투여 후에 PK 매개변수를 비교하였다. 피하 투여의 경우: 동물의 등쪽 영역에서 투여를 수행하였다. 바늘이 있는 일회용 시린지(1 mL, 27G, 일본 소재의 테루모 코포레이션(Terumo Corporation))를 투여를 위해 사용하였다. 시험 물품을 실온까지 되돌린 후 그대로 사용하였다. 투여 전에 등쪽 영역의 털을 클리퍼(clipper)로 잘랐다. 투여 부피는 0.05 mL/kg이었다(각 동물에 대한 투여 부피를 투여 당일에 측정된 체중에 기초하여 계산하였다).

[0252] 정맥내 투여의 경우: 일회용 시린지, 연장 튜브 및 유치 바늘(22G, 일본 소재의 니프로 코포레이션(Nipro Corporation))을 사용하여 투여 제형을 2 mL/분의 속도로 복재 정맥에 주사하였다. 투여 부피는 1 mL/kg이었다(각 동물에 대한 투여 부피를 투여 당일에 측정된 체중에 기초하여 계산하였다).

[0253] 약동학

[0254] PK 매개변수를 계산하기 위해 단회 용량을 선택하였다.

[0255] 하기의 일정에 기초하여 마취 없이 모든 동물의 두부 정맥으로부터 혈액 샘플(대략 1 mL)을 수집하였다:

[0256] 정맥내 투여의 경우: 제1일(투여 일; 5회, 투여 전, 투여 후 5분, 1, 2 및 8시간), 제2일(투여 후 24시간), 제3일(투여 후 48시간), 제5일(투여 후 96시간), 제8일(투여 후 168시간), 제15일(투여 후 336시간), 제29일(투여 후 4주; 투여 후 672시간), 제43일(투여 후 6주; 투여 후 1008시간) 및 제57일(투여 후 8주; 투여 후 1344시간).

[0257] 피하 투여의 경우: 제1일(투여 일; 4회, 투여 전, 투여 후 2, 4 및 8시간), 제2일(투여 후 24시간), 제3일(투여 후 48시간), 제4일(투여 후 72시간), 제5일(투여 후 96시간), 제8일(투여 후 168시간), 제15일(투여 후 336시간), 제29일(투여 후 4주; 투여 후 672시간), 제43일(투여 후 6주; 투여 후 1008시간) 및 제57일(투여 후 8주; 투여 후 1344시간).

[0258] 혈액 샘플을 혈청 분리기(Venoject II, 테루모 코포레이션)를 포함하는 혈액-수집 용기 내로 옮기고, 실온에서 30 내지 60분 동안 방치한 후, 혈청 수집을 위해 원심분리하였다. 원심분리(대략 4°C에서 10분 동안 대략 1750 × g) 후에, 혈청 샘플(0.1 mL 이상 × 2개 튜브)을 폴리프로필렌(PP) 튜브로 분리하고, 드라이 아이스로 냉각 시키고, 대략 -80°C에서 보관하고(실제 범위: -84.8 내지 -76.8°C; 허용 가능한 범위: -60°C 이하), 드라이 아이스와 함께 포장된 동결 조건에서 시험 장소로 보냈다.

[0259] 혈청 중 레카네맙의 농도를 ELISA 방법에 의해 결정하였다.

[0260] [표 6]

레카네맙의 약동학적 매개변수.

약동학적 매개변수	IV 투여	SC 투여
	10 mg/kg	10 mg/kg
$t_{\max}$ (hr)	NA	96.0 ± 63.5
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	NA	94.8 ± 6.3
$t_{1/2}$ (hr)	241.4 ± 49.5	270.9 ± 45.1
$AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$53,400 \pm 9900$	$50,800 \pm 4700$
$AUC_{(0-24h)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	5050 ± 1140	908 ± 279
$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$55,100 \pm 9100$	$52,900 \pm 4100$
$MRT_{(0-\infty)}$ (hr)	344 ± 50	439 ± 15
CL (mL/h/kg)	0.189 ± 0.029	NA
V_{ss} (mL/kg)	65.1 ± 15.5	NA
F (%)	NA	95.9

[0261]

[0262] 각각의 값은 3마리 동물의 평균 $\pm$ SD를 나타낸다.

[0263] F를 피하 투여 후의 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 를 정맥내 투여 후의 평균 $AUC_{(0-\infty)}$ 로 나누어 계산하였다.

[0264] $AUC_{(0-\infty)}$ = 외삽된 제0시간으로부터 무한 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적, $AUC_{(0-t)}$ = 제0시간으로부터 마지막 정량화 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적, $AUC_{(0-24h)}$ = 제0시간으로부터 24시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적, CL = 총 제거, $C_{\max}$ = 관찰된 최대 농도, F = 절대 생체이용률, $MRT_{(0-\infty)}$ = 외삽된 제0시간으로부터 무한 시간까지의 평균 정체 시간, NA = 해당 없음, $t_{1/2}$ = 최종 제거 단계 반감기.

[0265] 레카네맙의 단회 정맥내 투여 후에, 레카네맙의 혈청 농도는 241.4시간의 평균 $t_{1/2}$ 로 감소하였다. CL, V_{ss} , $AUC_{(0-\infty)}$ 및 $MRT_{(0-\infty)}$ 에 대한 평균 값은 각각 0.189 mL/h/kg, 65.1 mL/kg, 55,100 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 및 344시간이었다.

[0266] 레카네맙의 단회 피하 투여 후에, 레카네맙의 혈청 농도는 96.0시간(48.0 내지 168시간)째에 피크를 이루었으며, 평균 $t_{1/2}$ 은 270.9시간이었다. $C_{\max}$, $AUC_{(0-\infty)}$ 및 $MRT_{(0-\infty)}$ 에 대한 평균 값은 각각 94.8 $\mu\text{g/mL}$, 52,900 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 및 439시간이었다. 레카네맙의 F는 95.9%였다.

[0267] **항-약물 항체(ADA) 분석**

[0268] 혈액 수집: 혈액 샘플(대략 1 mL)을 제1일(투여 일; 투여 전), 제29일(투여 후 4주; 투여 후 672시간) 및 제57일(투여 후 8주; 투여 후 1344시간)에 마취 없이 모든 동물의 두부 정맥으로부터 수집하였다.

[0269] 혈청 샘플 제조 방법: 혈액 샘플을 혈청 분리기(Venoject II, 테루모 코포레이션)를 포함하는 혈액-수집 용기 내로 옮기고, 실온에서 30 내지 60분 동안 방치한 후, 혈청 수집을 위해 원심분리하였다. 원심분리(대략 4℃에서 10분 동안 대략 $1750 \times g$) 후에, 혈청 샘플(0.1 mL 이상 $\times$ 2 튜브)을 PP 튜브로 분리하고, 드라이 아이스로 냉각시키고, 대략 -80℃에서 보관하고(실제 범위: -84.8 내지 -76.8℃; 허용 가능한 범위: -60℃ 이하), 드라이 아이스와 함께 포장된 동결 조건에서 시험 장소(어널리티컬 리서치 센터(Analytical Research Center), 시무라 래보러토리(Shimura Laboratory), 엘에스아이 메디엔스 코포레이션(LSI Medience Corporation))로 보냈다.

[0270] ADA 분석: 혈청 중 항-레카네맙 항체를 시험 장소에서 가교 전기화학발광 면역검정(ECL) 방법에 의해 결정하였다.

[0271] 항-레카네맙 항체의 선별 검정에서, 투여 전의 1개의 분석 샘플, 제29일의 4개의 분석 샘플 및 제57일의 4개의 분석 샘플은 잠재적으로 양성인 것으로 판단되었다.

[0272] 잠재적으로 항-레카네맵 항체 양성인 9개의 샘플을 확인 검정으로 처리하였다. 항-레카네맵 항체의 확인 검정에서, 제29일의 1개의 분석 샘플 및 제57일의 4개의 분석 샘플이 양성인 것으로 판단되었다. 따라서, 양성으로 정의된 ADA 분석 샘플에 대하여 적정 검정을 행하였다.

[0273] 항-레카네맵 항체의 적정 검정에서, 항체 역가는 1 내지 256이었다.

[0274] 기타 관찰

[0275] 임의의 동물에서 임상 징후, 체중 및 음식 섭취의 레카네맵-관련 변화는 존재하지 않았다.

[0276] 결론

[0277] 10 mg/kg의 용량의 단회 정맥내 및 피하 투여 후의 레카네맵의 PK 프로파일을 수컷 사이노물구스 원숭이(n=3/그룹)에서 조사하였다.

[0278] 레카네맵의 단회 정맥내 투여 후에, 혈청 중 레카네맵의 PK 프로파일은 낮은 CL(평균 값, 0.189 mL/h/kg) 및 낮은 V_{ss} (평균 값, 65.1 mL/kg)로서 특성화되었으며, 평균 $t_{1/2}$ 은 241.4시간이었다. 단회 피하 투여 후에, 레카네맵의 혈청 농도는 96.0시간째에 피크를 이루었으며, 평균 $t_{1/2}$ 은 270.9시간이었다. 평균 $t_{1/2}$ 값은 정맥내와 피하 투여 간에 비슷하였다. 피하 투여 후의 F는 95.9%였다. ADA 분석에 대해서와 같이, 항-레카네맵 항체가 피하 투여 후 제29일에 1개의 분석 샘플에서, 그리고 정맥내 및 피하 투여 후 제57일에 4개의 분석 샘플에서 검출되었다(2개 샘플/경로).

[0279] 실시예 3: 독성학 연구

[0280] 국소 자극 효과를 평가하기 위하여, 레카네맵을 4주(28일) 동안 1일 1회 10 mg/kg(농도: 레카네맵으로서 200 mg/mL)의 용량으로 수컷 및 암컷 사이노물구스 원숭이(4마리 동물/그룹/성별)에게 피하로 투여하였다. 레카네맵을 4주 동안 매일 4개의 상이한 등쪽 영역, 즉, 4주 동안 위치 번호 1 → 2 → 3 → 1 → 2 → 3 → 4(도 1)에 주사하였으며(도 1); 이는 급성 국소 효과 및 이의 가역성의 평가를 가능하게 하였다. 대조군(4마리 동물/그룹/성별)에게 동등한 부피(0.05 mL/kg)의 대조군 물질(위약[25 mM L-히스티딘; 200 mM L-아르기닌; 0.05% 폴리소르베이트 80])을 제공하였다. 제4주의 최종 투여 3일 후에, 모든 동물을 부검하였다.

[0281] 독성의 평가는 사망률, 임상 징후, 예를 들어, 주사 부위의 관찰, 체중, 음식 섭취, 혈액학, 혈액 화학, 독성동태학(TK), 항-약물 항체(ADA) 분석, 주사 부위, 거드랑이 림프절, 서혜부 림프절 및 비장의 육안 검사 및 현미경 검사에 기초하였다.

[0282] 평가 중 임의의 것의 사망 또는 시험 물질-관련 변화는 존재하지 않았다.

[0283] TK에서, 평균 C_{max} 및 $AUC_{(0-24h)}$ 값은 명백한 성별 차이 없이 반복 투여에 의해 증가되었다.

[0284] [표 7]

독성동태학적 요약

용량 (mg/kg)	일	수컷			
		C_{max} (μ g/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0-24h)}$ (μ g·h/mL)	$AUC_{(0-72h)}$ (μ g·h/mL)
10	1	52.4 ± 11.6	24.0 ± 0.0	657 ± 145	NA
	28	1470 ± 110	1.50 ± 1.73	32,000 ± 1300	92,900 ± 3500

용량 (mg/kg)	일	암컷			
		C_{max} (μ g/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{(0-24h)}$ (μ g·h/mL)	$AUC_{(0-72h)}$ (μ g·h/mL)
10	1	54.6 ± 15.1	20.0 ± 8.0	797 ± 366	NA
	28	1610 ± 170	5.00 ± 3.83	32,600 ± 4000	90,100 ± 9300

데이터는 4마리 동물의 평균 ± SD를 나타낸다.

NA: 해당 없음.

[0285]

- [0286] ADA 분석에서, 모든 적용 가능한 ADA 분석 샘플이 음성인 것으로 판단되었다.
- [0287] 결과는 10 mg/kg/일의 레카네맵(200 mg/ml 제형)의 매일의 피하 투여가 국소 자극 없이 28일에 걸쳐 잘 용인되었음을 나타냈다.
- [0288] **실시예 4: 피하 치료 연구 프로토콜**
- [0289] 이 연구는 건강한 대상체에서 행해진 단일 기관, 무작위 배정, 공개 라벨, 병행 그룹 연구이다. 이 연구에서는 단회 정맥내 용량과 비교하여 피하로 투여되는 단회 고정 용량 후의 레카네맵의 절대 생체이용률을 평가하였다. 18세 내지 65세의 총 59명의 건강한 대상체를 등록시켜, 각 치료 아암에 대해 적어도 24명의 대상체의 완료를 지원하였다. 5명의 일본인 대상체는 피하 치료 아암에만 포함되었다.
- [0290] **연구 단계**
- [0291] 도 2에 나타난 바와 같이, 연구는 2개의 단계로 이루어졌다: 사전 무작위 배정 단계 및 무작위 배정 단계.
- [0292] 사전 무작위 배정 단계는 최대 21일 지속되었으며, 선별 기간 및 기준선 기간으로 이루어졌으며, 이 동안, 각 대상체의 연구 적격성이 결정되고 기준선 평가를 행할 것이다. 선별 기간은 20일 동안 지속되었으며, 기준선 기간은 1일(제-1일) 지속될 것이다.
- [0293] 무작위 배정 단계는 치료 기간 및 후속 기간으로 이루어졌다. 연구 치료는 대상체 연구 적격성을 확인하고 기본선 평가를 행한 후 제1일에 이루어졌다. 대상체를 2개의 치료 그룹(A 또는 B) 중 하나에 1:1 비로 무작위 배정하였다.
- [0294] **시험 약물:** 레카네맵 약물 제품을 2 mL 용액을 함유하는 유리 바이알에 200 mM 아르기닌/25 mM 히스티딘/0.05% 폴리소르베이트 80과 함께 200 mg/mL 레카네맵을 포함하는 멸균 수용액으로서 공급하였다. 레카네맵을 정맥내 주입의 경우 mg/kg 단위로 투여하는 반면, 피하 투여의 경우 700 mg의 고정 용량을 사용할 것이다.
- [0295] **치료 A:** 대략 1시간에 걸친 10 mg/kg IV 레카네맵 주입. 레카네맵을 말단 0.2- μ M 인-라인 필터를 포함하는 주입 시스템을 사용하여 정맥내 주입을 통해 대략 1시간에 걸쳐 생리 식염수 중에 투여하였다. 레카네맵의 혈청 농도를 사전 결정된 시점에 측정하였다. 최종 후속 방문은 제50일에 PK 샘플 수집의 마지막 날에 이루어졌다.
- [0296] **치료 B:** 복부에 피하 투여되는 고정된 700 mg SC 레카네맵(각각 350 mg을 함유하는 1.75 mL의 2회의 주사(즉, 200 mg/mL의 농도)). 피하 용량을 시린지를 통해 투여하였으며; 2회의 피하 주사를 전체 피하 용량을 달성하기 위해 각 하복부 사분면에 1회 주사로서 투여하였다.
- [0297] **약동학적 평가**
- [0298] 레카네맵에 대한 결정을 위한 혈청 샘플을 모든 대상체에 대하여 제1일에 투여 전과 투여 후 1(IV: 정맥내 주입의 마지막 및 SC: 투여 후 1시간), 2, 4, 8시간째에, 그리고 제2일(투여 후 24시간), 제3일(48시간), 제4일(72시간), 제5일(96시간), 제6일(120시간), 제8일(168시간), 제15일(336시간), 제22일(504시간), 제29일(672시간), 제36일(840시간), 제50일(1176시간) 및 임의의 조기 종료(ET) 방문에서 정맥내 또는 피하 투여 후에 수집하였다. 도 3을 참조한다. 모든 PK 샘플링 시점은 IV 주입/SC 주사의 시작에 기초한다.

[0299] [표 8]

약동학적 매개변수

매개변수	IV(n=30)	SC(n=29)	생체이용률(%) ^a
평균 용량(mg)	778	700	
용량 정규화된 C _{max} (ug/mL/mg)	0.340 (19.2)	0.0854 (36.5)	
용량 정규화된 AUC _(0-t) (h* ug/mL/mg)	46.6 (28.4)	24.3 (39.3)	51.4
용량 정규화된 AUC _(0-inf) (h*ug/mL/mg)	47.1 (29.2)	23.8 (37.4) ^b	49.7 (90% CI: 43.54 - 56.83)
t _{1/2} (h)	160 (29.2)	150 (25.3) ^b	
t _{max} (h)	2.00 (1.00 – 8.00)	72.20 (47.50 – 168.00)	

PK 매개변수는 중간값(최소치 - 최대치)으로서의 t_{max}를 제외하고, 기하 평균(CV%)으로 제시되어 있음. IV: 정맥내; SC: 피하; F: 생체이용률; a: 분산 분석(ANOVA)에 기초함; b: n=27

[0300]

[0301]

SC 용량 후의 절대 생체이용률은 대략 50%인 것으로 입증되었다. 도 3 및 도 4를 참조한다. 약 50%의 생체이용률에 기초하여, 매주 700 mg SC 용량은 10 mg/kg Q2W와 동등한 노출인 것으로 예측된다.

[0302]

자가주사기(AI) 디바이스 개발을 위하여, 3가지 주사 부피를 사전 선택하여, AI 디바이스의 기술적 개발을 가속화시켰다(1.1, 1.4 또는 1.8 mL). 1.8 mL(360 mg) 충전 부피는 예상된 용량보다 약 3% 더 높은 720 mg 용량을 전달한다. AI 디바이스에 대한 약간의 조정을 고려하여, 장래의 SC 개발을 위하여 720 mg QW가 SC 용량 계획으로서 제안된다.

[0303]

일본인 대상체와 비일본인 대상체 간에는 현저한 차이가 관찰되지 않았다.

[0304]

안전성 평가

[0305]

안전성 평가는 모든 AE의 모니터링 및 기록; 혈액학, 혈액 화학 및 소변 수치에 대한 실험실 평가; 활력 징후 및 심전도(ECG)의 주기적인 측정; 및 신체 검사의 수행으로 이루어졌다. 주사 부위 반응의 임의의 이상 사례(AE)를 적극적으로 요청하고 일반 독성 기준(CTC)에 의해 등급화하였다. 주사 부위 반응(통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부기)의 임상 특징을 표 9에 따라 등급화하였다.

[0306] [표 9]

주사에 대한 통증 등급화

주사 가능한 제품에 대한 국소 반응	경증 (등급 1)	중등도 (등급 2)	중증 (등급 3)	잠재적 생명 위험 (등급 4)
통증	활동을 방해하지 않음	24 시간 초과의 비마약성 통증 완화제의 반복적인 사용 또는 활동을 방해함	마약성 통증 완화제의 임의의 사용 또는 일상 활동을 방해함	ER 방문 또는 입원
압통	만지면 약간 불편함	움직임의 불편함	휴식 시 상당히 불편함	ER 방문 또는 입원
홍반/발적 ^a	2.5 내지 5 cm	5.1 내지 10 cm	10 cm 초과	괴사 또는 박리성 피부염
경결/부기 ^b	2.5 내지 5 cm이며, 활동을 방해하지 않음	5.1 내지 10 cm 이거나, 활동을 방해함	10 cm 초과이거나 일상 활동을 막음	괴사

ER = 응급실

^a 최대 단일 직경에서 측정된 국소 반응을 등급화하는 것에 더하여,
측정은 연속 변수로서 기록해야 한다.

^b 경결/부기는 기능 척도 및 실제 측정을 사용하여 평가 및 등급화해야 한다.

[0307]

[0308] 각각의 용량의 주사 부위에서의 주사 부위 반응을 각각의 후속 방문 시에 해소될 때까지 표 9에 따라 등급화하였다. 새로운 또는 예상되지 않는 안전성 신호가 SC 제형에서 검출되지 않았다.

[0309] 면역원성 평가

[0310] 혈청에서의 항-약물(레카네맵) 항체(ADA) 평가를 제1일, 제15일, 제29일, 제50일에 그리고 임의의 ET 방문 시에 투여 전에 행하였다. 대상체가 역가에 의해 ADA 양성으로 확인되었다면, ADA 역가가 기준선으로 복귀될 때까지 샘플을 최대 6개월 동안(3개월마다) 수집하였다.

[0311] 생물분석 방법

[0312] 레카네맵의 혈청 농도를 항-인간 면역글로불린 G(IgG) 항체를 사용하는 검증된 면역침전 - 액체 크로마토그래피 - 직렬 질량 분석법(IP/LC-MS/MS) 방법에 의해 측정하여, 혈청 샘플로부터 레카네맵을 침전시켰다. 침전된 레카네맵을 분리하고 단백질 분해 효소 분해를 거치게 하여, 더 작은 펩티드를 제공하였다. 레카네맵에 고유한 서열을 갖는 펩티드의 양을 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법(LC MS/MS)에 의해 측정하여, 레카네맵의 정량화를 제공하였다.

[0313] ADA 및 중화 항체(NAb)를 검증된 ECL 방법을 사용하여 측정하였다.

[0314] 연구 중점

[0315] 일차 중점은 레카네맵의 혈청 농도-시간 데이터를 사용하여 비구획 분석에 의해 도출된 하기의 PK 매개변수를

포함하였다.

[표 10]

PK 매개변수 일차 종점

$AUC_{(0-t)}$	제 0 시간으로부터 마지막 정량화 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적
$AUC_{(0-72h)}$	제 0 시간으로부터 IV 주입 또는 SC 투여의 마지막 후 72 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적
$AUC_{(0-inf)}$	제 0 시간으로부터 무한대로 외삽된 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적
F	SC 제형의 절대 생체이용률
C_{max}	관찰된 최대 약물 농도
t_{max}	약물 투여 후에 최대(피크) 농도에 도달하기 위한 시간
$t_{1/2}$	최종 제거 반감기(데이터가 허용된다면)

생체이용률을 평가하기 위한 일차 PK 매개변수는 $AUC_{(0-inf)}$ 였으며, $F = \text{절대 생체이용률} = [AUC_{(0-inf)} \text{ SC} \times \text{용량 (IV)}] / [AUC_{(0-inf)} \text{ IV} \times \text{용량(SC)}]$ 이다. IV 용량은 주입된 총 용량(mg)에 기초하였다.

안전성 종점은 AE의 발생률, 실험실 매개변수, 활력 징후, ECG 매개변수 및 혈청 ADA 농도를 포함하였다.

안전성 분석

안전성의 평가를 안전성 분석 세트에서 수행할 것이다. 평가될 안전성 데이터는 이상 사례(치료 후 발생 이상 사례[TEAE] 포함), 임상 실험실 결과, 활력 징후 및 ECG를 포함하며, 치료군에 따라 요약한다. 국소 주사 부위 반응을 관심 사례로서 분석할 것이다.

양성 및 음성 ADA 및 ADA 역가 범주(예를 들어, 0 초과, 5, 25, 125) 및 방문별 NAb를 갖는 대상체의 수(백분율)을 치료군에 따라 요약할 것이다. 또한, ADA 역가와 PK 프로파일 간의 상관관계를 데이터가 허용된다면 서술 통계학 및 요약 플롯을 사용하여 (최소한으로) 평가할 것이다.

[0323]

[표 11]

연구 레카네맙의 절차/평가의 일정

	사전 무작위 배정	무작위 배정															
기간	선별	기준선	치료	후속													
일	-21 내지 -2	-1 ^a	1	2	3	4	5	6	8	1 5	2 2	2 9	3 6	5 0	ET ^b		
평가																	
사전 동의 ^c	X																
포함/배제 기준	X	X															
인구통계	X																
병력	X																
완전한 신체 검사	X																
일상적인 신체 검사		X															
활력 징후, 신장, 체중 ^{d,e}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
단일의 12-리드(lead) ECG ^{d,f}	X	X	X	X		X								X		X	
바이러스 선별 (HAV-IgM, HBsAg, HCVAb)	X																
소변 약물, 호흡 알코올 및 담배 선별 ^g	X	X															
혈청 β-hCG (여성만)	X																
소변 임신 검사 (여성만)		X												X			
임상 실험실 (혈액학, 임상 화학, 소변분석) ^{d,h}	X	X									X						
혈청 항-약물 항체를 위한 혈액 ⁱ		X	X							X		X		X		X	

[0324]

	사전 무작위 배정	무작위 배정															
기간	선별	기준선	치료	후속													
일	-21 내지 -2	-1 ^a	1	2	3	4	5	6	8	1 5	2 2	2 9	3 6	5 0	ET ^b		
평가																	
레카네맵에 대한 PK 혈액 샘플링 ^j			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
무작위 배정			X														
레카네맵 투여			X														
진료소에 입원 (입원환자)		X															
진료소로부터 퇴원 (외래 환자)				X													
외래환자 방문 연구로부터 해제					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
이상 사례	←-----→																
병용 약제	←-----→																

[0325]

[0326]

β-hCG = 인간 융모막 성선 자극 호르몬, ET = 조기 종료, FU = 후속, HBsAg = B 형 간염 표면 항원, HCVAb = C형 간염 바이러스 항체, PK = 약동학, HAV-IgM= 항-A형 간염 바이러스 IgM

[0327]

a. 대상체는 제-1일에, 제2일 아침까지 진료소에 입원할 것이다.

[0328]

b. 연구의 조기 종료의 사례에서만 절차를 행할 것이다.

[0329]

c. 임의의 다른 연구 절차 또는 평가 전에 사전 동의를 얻어야 한다.

[0330]

d. 활력 징후, ECG, 혈액 샘플링 또는 식사가 일치하는 시점에, 이들 절차를 하기의 순서로 수행할 것이다: ECG, 활력 징후, 혈액 샘플링에 이어서, 식사.

[0331]

e. 활력 징후(혈압, 심박수, 체온, 호흡수)를 선별 시에, 제-1일에 및 후속/ET 방문(들) 시에 기록할 것이다. 또한, 활력 징후를 투여에 관하여, 제1일에 투여 전 및 투여 후 4시간째에 획득할 것이다. 대상체는 활력 징후를 취하기 전 10분 동안, 그리고 활력 징후를 측정 후 5분 동안 양아위에서 휴식하는 것이 필요할 것이다. 선별 시에 신장 및 체중을 기록할 것이며, 체중을 기준선에서 및 FU/ET 방문 시에 기록할 것이다.

[0332]

f. 단일의 12-리드 ECG를 선별, 기준선 및 ET 방문(적용 가능하다면) 시에 취할 것이다. 또한, 단일의 12-리드 ECG를 제1일에 투여 전 및 투여 후 4시간째에, 그리고 제8일을 제외하고 각각의 후속 방문에서 획득할 것이다. 대상체는 ECG 기록의 개시 전 10분 동안, 그리고 ECG 기록의 완료 후 5분 동안 양아위로 휴식하는 것이 필요할 것이다.

[0333]

g. 약물 남용에 대한 소변 검사, 알코올 음주측정기 검사 및 소변 코티닌 검사는 선별 시에, 그리고 기준선에서 음성이어야 한다. 무작위 약물, 니코틴 및 알코올 검사를 조사자 또는 후원자의 재량에 따라 연구 동안 임의의 시간에 행할 수 있다.

[0334]

h. 대상체는 임상 실험실 평가를 위하여 채혈하기 전 적어도 4시간 동안 공복 상태일 것이다.

[0335]

i. 항-약물(레카네맵) 항체의 결정을 위한 혈액 샘플을 제1일에 투여 전에, 그리고 제15일, 제29일, 제50일에, 그리고 조기 종료 방문(적용 가능하다면) 시에 취할 것이다.

[0336]

j. 혈청 레카네맵의 결정을 위한 혈액 샘플을 제1일에 투여 전과 투여 후(IV 주입의 마지막) 1, 2, 4, 8시간째에, 그리고 제2일(투여 후 24시간), 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제8일(168시간), 제15일, 제22일,

제29일, 제36일, 제50일에, 그리고 임의의 조기 종료 방문 시에 수집할 것이다.

k. 레카네마를 무작위 배정 계획에 기초하여 정맥내 또는 피하로서 제1일에 투여할 것이다.

생물학적 동등성 시뮬레이션

시뮬레이션을 생물학적 동등성을 뒷받침하기 위해 집단 모델링 접근법을 사용하여 행하였다.

제1 시뮬레이션에서, IV 용량(1시간에 걸쳐 주입되는 10 mg/kg의 단회 용량) 및 SC 용량(매주 투여되는 550 mg 고정 용량)을 병행하여 비교하였다.

[표 12]

정상 상태에서의 AUC 및 C_{av} 에 대한 예측된 노출

용량	C_{av} (ug/mL)	C_{max} (ug/mL)	C_{min} (ug/mL)
10 mg/kg IV Q2W (양 = 700 mg)	115	286	57
550 mg SC QW	114	123	100
비 SC/IV	0.99	0.430	1.75

SC 치료 및 IV 치료에 대하여 비슷한 효능이 예측되었다. 표 12 및 도 5를 참조한다.

기하 평균 및 연관 90% CI의 예측된 비는 80% 내지 125% 내에 속한다. 도 6을 참조한다. 단회 용량 후에 생물학적 동등성을 확립하여, 720 mg의 용량을 확립하였다.

제2 시뮬레이션에서, IV 용량(1시간에 걸쳐 주입되는 10 mg/kg 단회 용량) 및 SC 용량(1주 간격으로 투여되는 2회의 720 mg 고정 용량)을 비교하였다. 체중 및 성별을 재샘플링하고, 60명의 대상체를 20회 반복검증에서 분석하였다. 표 13을 참조한다.

[표 13]

정상 상태에서 AUC 및 C_{av} 에 대한 비슷한 노출

용량	AUC (ug*h/mL)	C_{av} (ug/mL)	C_{max} (ug/mL)	C_{min} (ug/mL)
10 mg/kg IV Q2W (양 = 700 mg)	39400	117	283	60.6
720 mg SC QW (2 x 1.8mL)	40300	120	130	103
비 SC/IV	1.02	1.02	0.460	1.70

비슷한 SC 치료에 대한 AUC 및 IV 치료에 대한 AUC가 대략 4주 내에 달성되었다. 표 14 및 도 7을 참조한다.

[표 14]

6주에 걸친 AUC 비

주	AUC 비 SC/IV
0 내지 2	0.684
2 내지 4	0.928
4 내지 6	0.991

시뮬레이션은 IV(단회 용량)와 SC(1주 간격으로 투여되는 2회 용량) 간에 생물학적 동등성이 달성되었음을 뒷받침한다. 2 x 720 mg 용량으로 조정된 SC 용량에 대한 AUC는 IV 용량에 대하여 생물학적 동등성을 초래하였다(CI 0.88 내지 1.17).

[0352] **노출 모델링**

[0353] 약동학(PK)/약력학(PD) 시뮬레이션을 행하여, 레카네맙 효능 및 안전성에 대한 낮은/높은 체중 극단에서 예상되는 레카네맙 노출의 차이의 효과를 평가하였다. EAD를 갖는 대상체에 대한 PK 모델을 사용하여 PK 시뮬레이션을 수행하여, 고정된 피하 용량 및 체중 기반의 정맥내 용량으로 투여될 때 레카네맙의 AUCs에 대한 체중의 영향을 탐색하였다.

[0354] 도 8에 나타난 바와 같이, 레카네맙 노출은 정맥내 용량 투여 후 체중 증가에 따른 상대적인 증가를 보여주며; 대조적으로, 레카네맙 노출은 고정된 피하 용량에 대해 체중 증가에 따라 상대적인 감소를 보여준다.

[0355] 그러나, 도 9에 나타난 바와 같이, 광범위한 체중(대략 58 내지 90 kg)에 대해, 레카네맙 노출은 정맥내 및 피하 투여에 대해 동등하다(80 내지 125% 내의 CI). AUC_{ss} 비는 51 kg(PK 분석 세트의 5번째 백분위수)과 같은 저체중을 갖는 대상체에 대하여 1.25보다 높고, 99 kg(PK 분석 세트의 95번째 백분위수)과 같은 고체중을 갖는 대상체에 대하여 0.8보다 약간 낮다. 표 14를 참조한다.

[0356] [표 14]

상이한 체중에 대한 AUC 비

체중	AUC 비 SC/IV
51 kg	> 1.25 (약 40% 더 높은 SC에 대한 AUC)
57 kg 내지 90 kg	0.8 내지 1.25
99 kg	< 0.80 (약 28% 더 낮은 SC에 대한 AUC)

[0357]

[0358] **안전성 및 효능 모델링**

[0359] 레카네맙 노출(AUC)에 대한 체중의 효과를 추가로 탐색하기 위하여 행한 분석 외에도, 개별 분석을 행하여, 낮은(51 kg, 5번째 백분위수) 및 높은(99 kg, 95번째 백분위수) 체중을 갖는 대상체에서 효능 및 안전성에 대한 노출 차이의 잠재적인 임상적 중요성을 평가하였다.

[0360] 뇌 아밀로이드 로드의 감소에 의해 측정되는 바와 같은 효능에 대한 체중의 효과를 PET SUVr에 대한 PK/PD 모델을 사용하여 시뮬레이션 분석에 의해 평가하였다. 시뮬레이션 결과는 전형적인 70 kg 대상체에 대해 매주 720 mg SC 용량 및 격주 10 mg/kg IV 용량 후에 SUVr의 비슷한 감소를 입증하였다. 시뮬레이션 분석에 의해 입증된 바와 같이 높은(95번째 백분위수) 또는 낮은(5번째 백분위수) 체중을 갖는 대상체에 대한 PET SUVr 감소의 작은 차이는 임상적으로 중요한 것으로 간주되지 않는다. 따라서, 체중의 극단에서 관찰된 레카네맙 노출 차이는 PET SUVr에 의해 정의된 바와 같이 레카네맙 효능에 대하여 의미 있는 효과를 갖는 것으로 예상되지 않는다.

[0361] 또한, ARIA-E의 발생률로서 정의된 레카네맙 안전성에 대한 체중의 효과를 PK/PD 모델에 기초한 시뮬레이션 분석에 의해 평가하였다.

[0362] 실시예 4의 연구로부터의 데이터를 사용하여 개발된 ARIA-E에 대한 PK/PD 모델에 기초하여, 레카네맙 최대 혈청 농도(C_{max})는 ARIA-E의 위험의 유의미한 예측자였다. 단회 용량 후에, 레카네맙의 피하 투여는 정맥내에 비하여 대략 4배 더 낮은 C_{max}를 초래하였다. 따라서, SC 투여 후의 ARIA-E의 발생률은 IV 투여에 비하여 실질적으로 더 낮은 것으로 예상된다. 이는 모델-기반의 시뮬레이션 분석에 의해 확인되며, 처음 6개월의 치료에서의 ARIA-E의 발생률은 APOE4+(APOE4-) 대상체에 대해 720 mg 매주 SC 용량에 대하여 2.1%(1.2%)인 것으로 예측되며, 이는 10 mg/kg 격주 IV 용량에 대한 9%(3.7%)와 비교된다. 시뮬레이션 분석에 의해 입증된 바와 같이 높은(95번째 백분위수) 또는 낮은(5번째 백분위수) 체중을 갖는 대상체의 ARIA-E 발생률은 기준 체중이 70 kg인 대상체와 비슷하였다. 매주의 피하 투여 후에 ARIA-E를 경험할 확률은 격주의 정맥내 이후보다 더 낮고, 체중에 의한 영향을 최소로 받을 것으로 예측된다.

[0363] 요약하여, 효능의 척도로서 PET SUVr 및 안전성의 척도로서 ARIA-E의 발생률을 사용한 노출-반응 시뮬레이션은 체중의 임상적으로 중요한 효과를 입증하지 않았으며, 이에 의해, 제안된 고정된 피하 용량이 체중과 관련 없이

모든 대상체에게 투여될 수 있음이 확인된다.

[0364] 아밀로이드 PET 제거

[0365] (a) 51 kg, (b) 70 kg 또는 (c) 99 kg의 체중을 갖는 대상체에 대해 10 mg/kg Q2W의 용량을 720 mg QW SC와 비교하였다. IV 및 SC에 대한 아밀로이드 PET 제거는 비슷하였으며, 고정된 SC 투여 후에 체중에 의해 영향을 받지 않았다. 도 10을 참조한다.

[0366] 3가지 체중 범위(51 kg, 57 내지 90 kg 및 99 kg) 사이에서 PET SUVr 감소의 작은 차이가 관찰되었지만, 이들은 임상적으로 중요한 것으로 간주되지 않는다. 즉, 체중의 극단에서 관찰된 레카네맵 노출 차이는 PET SUVr에 의해 정의된 바와 같이 레카네맵 효능에 대하여 의미 있는 효과를 갖는 것으로 예상되지 않는다.

[0367] 약동학 및 약력학 모델링

[0368] 대상체의 전체 피질 평균 피질하 백질(SWM) SUVr의 기준선으로부터의 변화%(CFB)(12개월 및 18개월째의 데이터 점)에 기초하여, 예측된 모델에 의해 PET SUVr과 C_{ave} 간에 상관관계가 확립된다. 더 높은 $C_{ass, av}$ 는 더 큰 아밀로이드 감소 및 임상 효과와 상관관계가 있다. 도 11을 참조한다. 또한, 모델에 의해 ARIA-E와 C_{max} 간의 상관관계가 확립된다. 더 낮은 C_{max} 는 ARIA-E의 더 낮은 발생률과 상관관계가 있다. 도 12를 참조한다.

[0369] ARIA-E의 위험

[0370] 정상 상태에서, SC 550 mg QW 및 720 mg QW 후의 모델 예측된 C_{max} 는 10 mg/kg IV 치료와 비교하여 ARIA-E의 더 낮은 위험과 연관이 있는 것으로 예상된다. 더 낮은 C_{max} 는 ARIA-E의 더 낮은 발생률과 상관관계가 있다. 도 12를 참조한다. 모델링된 피하 투여 후 예측된 ARIA-E 비율(3.9%)은 정맥내로 투여되는 경우 ApoE4+에 대하여 격주의 레카네맵 5 mg/kg(3.6%)과 유사하다. 하기에 나타난 바와 같이, 약물을 피하로 투여하는 경우의 ARIA-E 발생률은 약물을 정맥내로 투여하는 경우보다 더 낮은 것으로 예측되었다. 표 15, 표 16 및 표 17, 및 도 13 및 도 14를 참조한다.

[0371] [표 15]

ApoE4+ 및 ApoE4- 대상체에 대한 SC(550 mg QW) 및 IV 치료에 대한 예측된 ARIA-E 발생률

ARIA-E 발생률	ApoE+	ApoE-
10 mg/kg IV Q2W	10.9	5.2
550 mg SC QW	3.7	2.3

[0372] [표 16 및 표 17]

ApoE4+ 및 ApoE4- 대상체에 대한 SC(720 mg QW) 및 IV(10 mg/kg IV Q2W) 치료에 대한 ARIA-E 발생률

ApoE4+	ARIA-E 발생률(%)		
	6개월	12개월	18개월
10 mg/kg IV Q2W	8.0	10.8	11.7
720 mg SC QW	2.1	3.1	3.9

ApoE4-	ARIA-E 발생률(%)		
	6개월	12개월	18개월
10 mg/kg IV Q2W	3.7	4.8	5.5
720 mg SC QW	1.2	1.9	2.4

[0375] 실시예 5: 제2 피하 치료 연구 프로토콜

[0376] 코어 연구

[0377] "코어 연구"는 양성 아밀로이드 로드와 의해 나타난 확인된 아밀로이드 병리를 갖는 초기 AD(중등의 가능성을 갖는 AD로 인한 경증 인지 장애[MCI]/전구 AD 또는 경증 AD 치매)를 갖는 대상체에서 행해진 다기관, 위약 대조, 무작위 배정, 이중 맹검, 공개-라벨, 병행 그룹 연구이다. 아밀로이드 병리는 아밀로이드 PET 평가 또는 t tau/Aβ[1-42]의 CSF 평가에 의해 확인될 것이다. 대략 1766명의 대상체는 고정된 1:1(위약: 레카네맵) 일정 에 따라 2개 치료군(위약 및 레카네맵 IV 10 mg/kg, 격주)에 걸쳐 코어 연구에서 무작위 배정될 것이다. 2개의

임상 하위군(AD로 인한 MCI/전구 AD 또는 경증 AD 치매)에 걸친 무작위 배정은 전체 대상체 수의 대략 50% 이상이 AD로 인한 MCI 임상 하위군에 존재하도록 합리적으로 균형을 이룰 것이다. 대상체는 임상 하위군; 진행 중인 승인된 AD 치료(예를 들어, 아세틸콜린에스테라제 억제제[아세틸콜린에스테라제 억제제], 메만틴, 또는 그 둘 모두)의 존재 또는 부재; APOE4 상태(즉, APOE4 보유자 또는 비보유자); 및 지리적 지역에 따라 계층화될 것이다.

[0378] 코어 연구에서 치료는 18개월 동안 이루어질 것이다(1개월 기간 및 관련 일정 변경은 물류 목적으로 필요한 경우 적용될 것이다). 개별 대상체에 대한 이 코어 연구는 최대 24개월(선별을 위해 최대 3개월, 18개월의 치료 및 치료 후 3개월의 후속 방문)이다.

[0379] **시험 약물:**

[0380] 정맥내 주입의 경우에, 레카네맵 약물 제품을, 포함하는 멸균 수용액으로서 공급하거나, 5 mL 용액을 함유하는 유리 바이얼 내의 100 mg/mL 레카네맵, 50 mmol/L 시트르산염, 350 mmol/L 아르기닌, 0.05% 폴리소르베이트 80, pH 5.0을 함유하는 멸균 수용액으로서 공급하거나, 5 mL 용액을 함유하는 유리 바이얼 내의 100 mg/mL 레카네맵, 25 mmol/L 히스티딘, 200 mmol/L 아르기닌, 0.05% 폴리소르베이트 80, pH 5를 함유하는 멸균 수용액으로서 시트르산염-부재 제형으로 공급할 것이다. 레카네맵을 60분 정맥내 주입으로서 생리 식염수 중에 투여할 것이다.

[0381] 피하 투여의 경우에, 레카네맵 약물 제품을 25 mmol/L 히스티딘, 200 mmol/L 아르기닌, 0.05% 폴리소르베이트 80, pH 5.0 중에 200 mg/mL로 제형화된 400 mg 레카네맵을 함유하는 2 mL 바이얼 내에 공급하였다. 적어도 6개월의 기간 동안 각각의 매주의 용량을 위하여 2개의 바이얼을 제공할 것이다. 레카네맵 720 mg SC의 각각의 매주의 용량은 각각 360 mg의 2회의 연속 주사(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL SC 제형)로 이루어지며, 이는 건강 관리 전문가(HCP)에 의해 복부, 허벅지 또는 상완에 투여되어야 하며, 통증, 멍 또는 부기를 최소화하기 위해 지정된 주사 부위 내에서 순환시킨다. 피하 투여용 레카네맵을 사용 직전에 일회용 폴리프로필렌 시린지 내로 빼내고, 대략 15초의 기간에 걸쳐 25G 피하 바늘을 사용하여 투여해야 한다.

[0382] **연구 단계**

[0383] 연구는 3개 단계: 사전 무작위 배정 단계, 무작위 배정 단계 및 연장 단계로 이루어질 것이다. 무작위 배정 및 연장 단계는 도 15에 나타나 있다.

[0384] **사전 무작위 배정 단계**

[0385] 사전 무작위 배정 단계는 최대 60일까지 지속될 수 있으며, 선별 기간 및 기준 기간으로 이루어질 것이다.

[0386] **무작위 배정 단계**

[0387] 무작위 배정 단계는 (하기에서 논의되는 연장 단계에 참여하지 않는 대상체의 경우) 18개월의 치료 기간 및 3개월의 후속 기간으로 이루어질 것이다. 대상체를 방문 3(제1일)에 무작위 배정하여, 2주마다 60분 정맥내 주입으로 투여되는 레카네맵(10 mg/kg, 격주) 또는 위약(1:1 배정; 레카네맵:위약)을 제공할 것이다.

[0388] **연장 단계**

[0389] 연장 단계는 코어 연구에서 전체 18개월의 위약 대조 치료를 완료하고 연장 단계의 포함/배제 기준을 만족하는 대상체에게 이용 가능할 것이다. 연장 단계에 참여하는 대상체는 3개월 후속 방문을 완료하지 않고, 연장 단계로 바로 이행될 것이다.

[0390] 연장 단계에 참여하는 대상체의 경우, 개별 대상체에 대한 코어 연구 기간은 선별을 위한 2개월 및 치료를 위한 18개월을 포함하여 대략 20개월이다. 연장 단계에 참여하고, 언제든지 치료를 중단하는 대상체는 3개월 후속 방문을 완료할 것이다. 연장 단계는 최대 2년 동안, 또는 레카네맵이 이용 가능하게 될 때까지 또는 이 적응증에서 긍정적인 위험-이익 평가가 입증되지 않을 때까지 중 먼저 도래하는 시점까지 계속될 것이다.

[0391] 대상체는 공개-라벨 10 mg/kg IV, 레카네맵을 이용한 격주의 치료를 제공받거나; 선택적인 피하(바이얼) 하위연구에 참여하는 경우, 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL SC 제형)의 2회의 연속 주사로서 투여되는 720 mg의 매주의 피하 주사를 제공받을 것이다.

[0392] **연장 단계에서의 하위연구**

[0393] 연장 단계의 하위연구를 행하여, 레카네맵의 피하 투여를 탐색할 것이며, 이전에 위약으로만 치료받은 대상체

및 이전에 정맥내 레카네맵으로 치료받은 대상체에서 피하로 투여되는 경우, 안정성 및 내약성, 약동학, 면역원성 및 레카네맵의 아밀로이드 PET에 대한 및 혈장 바이오마커(예컨대 또는 예를 들어, p-tau181)에 대한 효과를 평가할 것이다.

[0394] 하위연구는 선택적이다. 연장 단계 동안 정맥내 치료를 계속하기를 원하는 대상체는 그렇게 하기로 선택할 수 있다.

[0395] 코어 연구를 완료한 대상체가 이 하위연구에 적격할 것이며, 이는 연장 단계에서 피하 레카네맵을 시작하기 전에 이전에 위약으로만 치료받은 대상체 및 이전에 정맥내 레카네맵으로 치료받은 대상체를 포함할 수 있다. 연장 단계에 진입할 자격이 있는 미국과 일본에 위치한 대상체는 또한, 이 하위연구에 대한 모집 기간과 일치한다면, 선택적인 피하(바이얼) 하위연구에 참여하기에 적격할 것이다. 연장 단계를 아직 시작하지 않은 대상체는 코어 연구의 완료 시에 피하(바이얼) 하위연구에서 직접적으로 공개-라벨 치료를 시작할 수 있으며, 아밀로이드 PET 하위연구에 참여하거나 이를 지속하는 데 동의해야 한다. 대상체는 연장 단계에서 6개월의 정맥내 치료 후에 피하(바이얼) 하위연구에 진입할 수도 있다.

[0396] 이 하위연구에 참여하는 대상체에게 주사 부위를 무작위로 배정할 것이며, 이는 각 등록 시점(방문 42 또는 방문 56)에 고정된 1:1:1 일정으로 복부, 허벅지 또는 상완일 것이다. 각각의 연속 주사를 필요한 경우 신체의 양측을 사용하여 지정된 주사 부위 내에서 순환시켜야 한다.

[0397] 피하(바이얼) 하위연구에서 대상체는 의료 모니터에 의한 승인 후 레카네맵의 격주의 정맥내 투여로 복귀할 수 있다. 이 경우, 대상체는 나머지 연구 연장 단계 동안 레카네맵의 격주의 정맥내 투여를 지속할 것이다(최대 24개월[2년] 동안 또는 대상체가 거주하는 국가에서 약물이 상업적으로 입수 가능할 때까지 또는 레카네맵을 사용한 치료로부터의 이익 대 위험 비가 더 이상 유리한 것으로 간주되지 않을 때까지 중 먼저 도래하는 시점까지 격주의 10 mg/kg IV 레카네맵).

[0398] 또한, 피하 바이얼 하위연구에 참여한 대상체에는 피하 바이얼 하위연구에서 적어도 6개월 후에 피하 AI(자가주사기) 연구에 등록하는 선택이 제공될 것이다. 피하 AI 하위연구에서는 AI 디바이스를 사용한 피하 투여를 관찰할 것이며, 이는 조사자의 재량에 따라 그리고 필수 훈련을 완료한 후에만 비-HCP(건강 관리 전문가, 예컨대 대상체, 연구 파트너 또는 가족 구성원)에 의해 투여될 수 있다. 비-HCP 사용자를 위한 초기 AI 훈련의 최소 기간은 2주일 것이며, 진료소에서 2회의 연속 연구 약물 투여 방문에서 이루어질 것이다. AI 디바이스를 사용하여 연구 약물을 투여하기에 적합한 비-HCP가 존재하지 않는 경우, 연구 약물 투여는 HCP에 의해 수행될 수 있다. 피하 바이얼 또는 AI 하위연구에서 대상체는 매주 연구 약물 투여를 가질 것이다. 피하 바이얼 하위연구의 경우, 활력 징후, 이전/병용 약제 평가 및 AE 평가는 연구 약물이 투여될 때마다 수행되어야 한다. 피하 AI 하위연구의 경우, 대상체는 임상 평가가 수행되는 때 방문 시에 진료소에 방문한다. 이들 방문 시에, 주사 기법도 평가될 것이다. AI 분배 방문 시에, 활력 징후, 이전/병용 약제 평가 및 AE 평가도 수행되어야 한다.

[0399] AI 디바이스는 내용 보기 창, 스프링 작동 메커니즘 및 통합 바늘 안전 기능이 있는 하우징으로 이루어진 자동화된 일회용 2.25 mL AI 디바이스이다. 디바이스는 테이퍼드 바늘, 단단한 바늘 커버 및 마개가 있고, 200 mg/mL 레카네맵 용액 1.8 mL가 사전 충전된 2.25 mL 사전 충전 플라스틱 시린지를 포함한다. 용액은 무색 내지 연황색 액체로 보인다. AI는 즉시 사용 가능하며, 임의의 추가의 조립을 필요로 하지 않는다. 디바이스는 상자에 제공될 것이며, 각 상자는 2개의 디바이스를 포함한다.

[0400] 피하 AI 하위연구에 참여하는 대상체는 AI 디바이스를 사용하여 투여되는, 고정 용량(720 mg)의 BAN2401의 2회 연속 피하 주사를 매주 제공받을 것이다. 이를 2개의 AI 디바이스의 팩에 분배할 것이다. 각 AI 디바이스가 설정된 양의 연구 약물 1.8 mL(360 mg BAN2401)를 가지므로; 이에 따라, 두 AI 디바이스 모두는 전체 용량(720 mg)의 연구 약물을 투여해야 한다. AI 디바이스는 복부 또는 허벅지(자가 투여의 경우 또는 다른 사람이 주사하는 경우) 또는 상완(다른 사람이 주사하는 경우; 완전한 상세내용은 AI 사용 지침 참조)에 투여할 수 있다.

[0401] 후속 방문

[0402] 후속 방문은 연구 약물의 마지막 용량 후 3개월째에 이루어질 것이다.

[0403] 대상체는 연장 단계 동안 임의의 이유로 연구를 철회하거나 연구 약물을 중단할 수 있다. 조기에 연구를 철회하거나 연구 약물을 중단한 대상체는 조기 종료 방문(연구 약물 중단 결정 7일 이내) 및 후속 방문(연구 약물의 마지막 용량 후 3개월)을 준수해야 하며, 또한 적용 가능한 경우 안전성 평가를 위해 예정되지 않은 방문을 가질 수 있다. 연장 단계에서, 연구 약물을 중단한 대상체는 임상 효능 평가를 행할 때 각각의 예정된 방문을 위하여 복귀할 필요가 없을 것이다. 연장 단계의 마지막 대상체에 대한 마지막 방문 평가를 마친 경우 연구는 종

료될 것이다.

[0404] 약동학적 평가

[0405] **코어 연구 및 연장 단계**

[0406] 아밀로이드 아이소폼을 포함할 수 있는 AD의 잠재적인 신규한 바이오마커, tau 및 AD 진단 및 아밀로이드 로드와의 연관성을 위한 기타 단백질 바이오마커(예를 들어, NFL)를 평가하기 위하여, 아밀로이드 PET 평가 전 사전 무작위 배정 단계 동안 기준선(티어(Tier) 4)에서, 방문 3에서 연구 약물의 제1 용량 전에, 그리고 6, 12 및 18개월의 치료 시에 대상체로부터 혈액을 수집할 것이다. 유사하게, AD를 갖는 대상체로부터의 샘플과 함께 바이오마커 발견 및 입증을 수행하여, 대상체 PK 및 PD 반응, 치료 반응, 대상체 계층화 또는 레카네맙과 관련된 유해 효과를 예측하는 데 유용할 수 있는 혈액 및 유전학적 바이오마커를 확인할 수 있다.

[0407] APOE4 유전자형 분석을 행하여, APOE 상태(APOE4 보유자 및 비보유자)에 따른 계층화를 가능하게 할 것이다. APOE4 동형접합성 또는 이형접합성 상태를 통계 분석에서 사용하여, 혈관성 부종, 미세출혈 및 표재성 혈철증을 포함하는 아밀로이드 관련 영상화 비정상(ARIA)의 발생을 포함하여, 치료 반응 및 안전성에 대한 효과를 결정할 것이다. APOE4 유전자형 분석으로부터 남은 DNA를 사용하여 레카네맙의 흡수, 분포, 대사 및 제거에서의 DNA 서열 가변성의 역할을 검사할 수 있다. 연구 집단에서 관찰된 레카네맙 노출 또는 AE 발생의 변이를 단일 뉴클레오타이드 다형성과 PK, 안전성 또는 PD 데이터의 상관관계에 의해 평가될 수 있다.

[0408] 본 연구의 참여자로부터 수득된 약물유전체학(PG) 및 바이오마커 샘플을 PK 및 PD에 대한 예측적 바이오마커를 확인하기 위한 노력으로 전체 단백질체학, 대사체학 또는 지질체학 및 단일 또는 다중 검정에 의해 분석할 수 있다. 또한, 다른 레카네맙 또는 AD 임상 연구에서 확인된 바이오마커를 또한, 본 연구에 등록된 대상체로부터 수집된 샘플에서 평가할 수 있다.

[0409] vMRI 영상화를 사용하여 EAD 집단의 위축의 비율에 대한 레카네맙의 효과를 평가하여 질병 변경에 대한 증거를 제공할 것이다. 모든 대상체는 모든 안전성 MRI 평가 직후에 vMRI 영상화 시퀀스를 거칠 것이다. 또한 vMRI 시퀀스를 코어 연구 동안 선별 방문 시에, 그리고 방문 16, 29 및 42(6, 12 및 18개월의 치료) 시에 분석할 것이다. vMRI 시퀀스 수집은 연장 단계 동안 모든 안전성 MRI 평가에서 발생할 것이다. 총 해마, 전체 뇌 및 뇌실 부피를 평가할 것이다.

[0410] AD 관련 바이오마커($A\beta$ [1-42], $A\beta$ [1-40], 뉴로그라닌, NFL, t tau 및 p tau를 포함하지만 이에 한정되지 않음)의 CSF 농도를 동위한 대상체에서 기준선에서, 그리고 12개월과 18개월의 치료에서 측정할 것이다.

[0411] 코어 연구에서, 혈청 레카네맙 수준의 결정을 위해 대략 12주 간격으로 모든 대상체로부터 혈액 샘플을 수집할 것이다. 조기에 연구를 철회하거나 연구 약물을 중단한 대상체는 조기 종료 방문(연구 약물 중단 결정 7일 이내) 및 후속 방문(연구 약물의 마지막 용량 후 3개월)에 혈액 샘플을 수집할 것이다.

[0412] 연장 단계에서, 혈액 샘플을 제9주 방문 42, 47, 방문 50에, 그 후 연장 단계의 첫해 동안 3개월마다, 그리고 그 후 연장 기간의 두 번째 해 동안 6개월마다, 적용 가능한 경우 조기 종료 방문 및 연구 약물의 마지막 용량 후 3개월째에 이루어지는 후속 방문 시에 수집할 것이다.

[0413] 집단 PK 접근법을 사용하여 레카네맙의 PK를 특성화할 것이다. 레카네맙 PK에 대한 공변량(예를 들어, 인구통계학, 병용 약제, ADA 개발 및 연구 약물 제형을 포함하지만 이에 한정되지 않음)의 효과를 평가할 것이다. PK 모델을 제거(CL) 및 분포 부피에 대해 매개변수화할 것이다. AUC 및 평균 농도(C_{av})와 같은 도출된 노출 매개변수를 CL 및 투여 이력의 개별 사후 추정치를 사용하여 모델로부터 계산할 것이다.

[0414] **피하 하위연구**

[0415] 선택적 피하 하위연구에 참여하는 대상체는 혈청 PK를 위하여 추가의 혈액 샘플을 취하는 것이 필요할 것이다.

[0416] 안전성 평가

[0417] **코어 연구 및 연장 단계**

[0418] 연장 단계 동안, 안전성 평가를 계속 모니터링할 것이다. SAE 및 연구-특이적 AE를 포함하는 AE를 확인하고, 평가하고, 수집할 것이다. 투여 전 및 주입 후 둘 모두에 연구 약물이 투여될 때 활력 징후를 평가할 것이다. 혈액학, 혈액 화학 및 소변 실험실 검사 값을 6개월마다 모니터링할 것이다.

[0419] 모든 대상체를 임상 실험실 검사, 안전성 MRI, vMRI, 아밀로이드 PET 평가, tau PET 평가 및 CSF 샘플링을 사용

하여 평가할 것이다. 모든 대상체는 아밀로이드 관련 영상화 비정상 부종/삼출(ARIA E) 모니터링을 위해 연장 단계의 처음 6개월의 치료 동안(연장의 시작 후 9주, 13주 및 6개월째에) 코어 연구와 동일한 안전성 MRI 일정을 따를 것이다. 이후 연장 단계의 마지막까지 6개월마다 안전성 MRI를 행할 것이다. 부피 MRI 평가를 모든 안전성 MRI 평가 후에 수집할 것이며, 연장 단계에서 24, 30, 36 및 42개월째에 분석할 것이다.

[0420] 임상 평가를 하기의 순서로 (가능한 경우에는 언제나) 아침에 6개월마다 시행할 것이다: MMSE, CDR-SB 및 ADAS-cog14. 모든 임상 평가(MMSE, CDR-SB 및 ADAS-cog14)를 같은 날 완료해야 한다. 모든 임상 평가를 가능할 때는 언제나 아침에 또는 연구 동안 대략 동일한 시간에 일관되게 완료해야 한다. EQ-5D-5L, QOL-AD, ADCS MCI ADL 및 Zarit Burden 인터뷰를 ADAS-cog 14의 완료 후 완료할 것이다.

[0421] 혈청 PK를 위한 혈액을 연장 단계의 첫해 동안 방문 42, 방문 47, 방문 50, 제9주 및 그 후 3개월마다, 그리고 그 후 연장 단계의 두 번째 해 동안 6개월마다, 적용 가능한 경우 조기 종료 방문 시에, 그리고 연구 약물의 마지막 용량 후 3개월째에 이루어지는 후속 방문 시에 수집할 것이다.

[0422] 아밀로이드 PET를 연장 단계에서 30개월 및 42개월째에 코어 연구의 종적 PET 하위연구에 동의한 사람들에게 대해 수집하는 한편, CSF를 연장 단계의 30개월 및 42개월째에 코어 연구의 종적 CSF 하위연구에 동의한 사람들에게 대해 수집할 것이다. tau PET를 연장 단계의 30개월 및 42개월째에 코어 연구의 종적 tau PET 하위연구에 동의한 사람들에게 대해 수집할 것이다.

[0423] **약리학, 약물유전체학 및 기타 바이오마커 평가**

[0424] APOE4의 유전자형 분석을 위한 혈액 샘플을 (선별) 시에 대상체로부터 획득할 것이다. 또한, 추가의 AD 진단을 위해 사전 무작위 배정 동안 혈액 샘플을 취할 것이다.

[0425] **기타 평가**

[0426] 코어 연구에서 아밀로이드 PET, tau PET 및/또는 CSF 하위연구에 동의한 대상체는 이들 하위연구 평가를 계속할 수 있다. 아밀로이드 PET를 연장 단계의 30개월 및 42개월째에 코어 연구의 종적 아밀로이드 PET 하위연구에 동의한 사람들에게 대해 수집하는 한편, CSF를 연장 단계의 30개월 및 42개월째에 코어 연구의 종적 CSF 하위연구에 동의한 사람들에게 대해 수집할 것이다. tau PET를 연장 단계의 30개월 및 42개월째에 코어 연구의 종적 tau PET 하위연구에 동의한 사람들에게 대해 수집할 것이다(변경계획서(Amendment) 08에 따라 수정됨).

[0427] 피하(바이얼) 하위연구에 참여하기로 선택하고 연장 단계의 시작(제1주[방문 42]) 시 이 하위연구에 진입하는 모든 대상체는 피하 투여 개시 전 4주 내에, 기준선 피하(바이얼) 하위연구 아밀로이드 PET 스캔으로서 아밀로이드 PET 스캔을 받아야 하며; 이들 대상체는 코어 연구 아밀로이드 PET 하위연구에 참여할 필요가 없다. 연장 단계에서 6개월의 정맥내 치료 후 피하(바이얼) 하위연구에 진입한 대상체는 아밀로이드 PET 하위연구에 참여할 필요가 없지만, 아밀로이드 PET 하위연구에 참여하는 사람들은 정기적인 평가 일정에 따라 아밀로이드 PET 하위연구를 계속할 수 있다.

[0428] **피하(바이얼) 하위연구 중점**

[0429] **1차 중점:**

[0430] · 레카네맙이 HCP에 의해 피하로 투여되는 경우의 AE의 발생률 및 활력 징후, ECG, 실험실 안전성 검사, 자살 충동 평가, ADA 및 MRI 안전성 매개변수의 변화

[0431] · AUC, Cav를 포함하지만 이에 한정되지 않는 혈청 중 레카네맙의 집단 PK 매개변수.

[0432] **2차 중점:**

[0433] · ADA 발생의 발생률 및 시기, ADA 역가, 및 피하 치료 기간에 걸친 대상체 ADA 상태와 관련된 기타 특징, 중화 ADA(NAb) 발생의 발생률 및 시기, NAb 역가 및 피하 치료 기간에 걸친 대상체 NAb 상태와 관련된 기타 특징

[0434] · OLE에서 피하 레카네맙을 시작하기 전에 위약으로만 이전에 치료받은 대상체 및 이전에 정맥내 레카네맙으로 치료받은 대상체에서 피하 치료 기간에 걸친 뇌 아밀로이드 수준의 하위연구 기준선으로부터의 변화

[0435] · OLE에서 피하 레카네맙을 시작하기 전에 위약으로만 이전에 치료받은 대상체 및 이전에 정맥내 레카네맙으로 치료받은 대상체에서 피하 치료 기간에 걸친 육안 판독, SUVR 및 셉틸로이드 척도에 의해 아밀로이드 PET 양성으로부터 아밀로이드 PET 음성으로 전환된 대상체의 비율

[0436] · OLE에서 피하 레카네맙을 시작하기 전에 위약으로만 이전에 치료받은 대상체 및 이전에 정맥내 레카네맙으로

치료받은 대상체에서 피하 치료 기간에 걸친 혈장 바이오마커(예를 들어, p-tau181 등)의 하위연구 기준선으로부터의 변화

[0437] 하위연구 분석 세트

[0438] 피하(바이알) 하위연구 세트를 위한 연장 안전성 분석(Extension-SC-SAS)은 피하 치료 기간에 걸친 적어도 1회 용량의 피하 투여되는 연구 약물(바이알 및 시린지)을 제공받는 대상체의 그룹이다.

[0439] 피하(바이알) 하위연구를 위한 연장 PK 분석 세트는 연장 단계 동안 문서화된 피하(바이알 및 시린지) 투여 이력이 있는 적어도 1개의 정량화 가능한 레카네맵 혈청(혈청을 위한 분석 세트) 또는 CSF(CSF를 위한 분석 세트) 농도를 갖는, 코어 연구 동안 적어도 1회 용량의 연구 약물을 제공받는 대상체의 그룹이다.

[0440] 피하(바이알) 하위연구를 위한 연장 PD 분석 세트는 피하 치료 기간에 걸쳐 적어도 1회 용량의 피하 투여된 연구 약물(바이알 및 시린지)을 제공받고, 그 기간 동안 적어도 하나의 PD 매개변수를 도출하기에 충분한 PD 데이터를 갖는(기준선 및 적어도 1회의 투여 후 평가를 갖는) 대상체의 그룹이다.

[0441] 실시예 6: 레카네맵(BAN2401)으로 장기간 치료를 제공받은 알츠하이머병을 갖는 대상체의 부검 소견

[0442] 환자(약 85세)를 상기에 기재된 코어 연구에 등록시켰다. 이전에 3년의 경증 기억 문제 후에 경증 인지 장애로 진단받은 환자는 79주 동안 10 mg/kg q 4 주(4주마다)의 적극 치료를 받은 다음, 치료 없이 98주를 지낸 후, 94주 동안 2주마다 10 mg/kg를 사용한 연장 단계를 가졌다. 환자는 행동 증상이 발생하였으며, 치료를 중단하였고, 처음 증상이 발생한 지 9년 후인 12주 후에 사망하였다.

[0443] 부검을 수행하였다. 뇌는 중등도 위축을 보였다(뇌 중량 1052 gm). 도 16을 참조한다. 경색 또는 출혈은 존재하지 않았다. 뇌 조직을 다수의 영역(전두부, 두정부, 후두부, 해마, 뇌간)으로부터 샘플링하였으며, 병리학적 단백질(tau[AT8], 베타-아밀로이드[6E10], a-시누클레인, TDP43) 및 성장교세포 및 미세아교세포 반응(GFAP, CD68)에 대한 조직학적(LH&E, 빌쇼스키(Bielschowsky), 티오플라빈) 및 면역조직화학적 염색을 사용하여 전체 신경병리학적 평가를 수행하였다. 표 18 및 도 17, 도 18 및 도 19를 참조한다.

[0444] 주요 소견은 매우 희소한 아밀로이드 침착 - 거의 없는 미만성 아밀로이드 및 오직 희소한 및 반점형 플라크였다. 도 20 내지 도 23을 참조한다. 레카네맵 치료에서의 아밀로이드 플라크는 덜 균질하고 밀도가 더 낮다. 도 24를 참조한다. 아밀로이드 반점은 대부분 해마의 CA4 영역에 국한되어 있다. 도 22를 참조한다. tau 염색이 존재하지만 CA4 다발은 희소하다. 도 20 및 도 22를 참조한다. 신경반은 신경질 및 부동피질에 존재하였지만, 소수의 영역의 더욱 클러스터링된 플라크에도 불구하고, 전반적으로 상대적으로 희소하였다. 신경원섬유 실(Neurofibrillary thread)은 모든 피질 영역에 걸쳐 존재하였다. 신경원섬유 다발은 광범위하게 존재하였지만, 높은 밀도로 존재하지는 않았다. 중등도 국소 아밀로이드 혈관병증이 존재하였다. 경증 과립공포성 변성이 존재하였다. 미세아교세포에 대한 CD68 염색은 아밀로이드 물질 주위에 존재하였다. 도 25를 참조한다. 미소한 TDP43 세포질 염색이 편도체 및 내후각 피질에만 존재하였다. 루이스체는 편도체에만 존재하였다.

[0445] [표 18]

알츠하이머의 소견의 국소적 분포

뇌 영역	베타-아밀로이드 플라크***	포스포-T ₂₁₂ **	빌쇼스키
상방 전두엽 피질(BA8, BA9)	+	++ {NT, T}, + {NP}	+
후방 전두엽 피질(BA4)	+/-	++ {NT, T}	+/-
두정엽 피질(BA1, BA3, BA5, BA40)	-	++ {NT, T}	-
조각 피질(BA17, BA18 및 BA31)	++	++ {NT, T, NP}	++
해마체, LGB, CN 테일(tail)	+++ {CA4, CA1} +/- {EC}	+++ {NT, T, NP}	+++ {CA4, CA1} +/- {EC}
CAP (미상, 피각, 측좌)	-	++ {NT}	-
GFAP 및 전정과 함께 피각	-	n/a	n/a
고유 편도체	{-}고유	+++ {NT, T}	~
편도체	+++	+++ {NT < T, NP}	+++
시상(전방 핵의 수평단면)	-	n/a	n/a
중간뇌	-	++ {NT}, + {T}	n/a
상부 뇌교(청반의 수평단면)	n/a	+ {NT < T}	n/a
소뇌(치상핵이 있음)	{-}	n/a	n/a
전방시상과 함께 시상밀핵	{-}	n/a	n/a

* **+, 미만성; ++, 중등도; +, 희소/국소; +/- 희귀; **NT, 신경원섬유 실; T, 신경원섬유 다발; NP, 신경반; +++ 밀도가 가장 높은 코어 플라크.

[0446]

[0447] 9년의 알츠하이머 증상의 이력이 있는 이 사례의 신경병리학적 소견은 미만성 플라크의 현저한 부족, 및 가변적 이지만 전반적으로 매우 낮은 신경반의 부담에 있어 주목할 만하다. 존재하였던 이들 신경반은 "좀 먹은(moth-

eaten)" 외양을 가졌다. 또한, 현저한 아밀로이드 혈관병증이 결여되었다. 신경원섬유 병증은 더욱 광범위하며 다발보다는 실로 표시된다. 3상 CLARITY AD 연구에서 tau PET는 아밀로이드 제거가 tau 병리를 둔화시키는지 여부를 평가할 것이다. 미만성 아밀로이드가 거의 없고 오직 산재된 신경 아밀로이드의 환경에서 국소적으로 광범위한 신경원섬유 병리의 존재는 전형적인 AD에서는 매우 드물다: NACC 신경병리학 데이터세트에서, Braak B2 또는 B3가 있는 뇌의 2%만이 Thal 단계 A0 또는 A1을 보인다. 신경병리학적 소견은 레카네맵 치료에서 추적자 흡수가 현저하게 감소된 것을 나타낸 플로르베타피르 PET 스캔과 일치한다. 따라서, 신경병리학적 검사의 결과는 레카네맵-유도된 원섬유 아밀로이드 - 미만성 및 신경염 둘 모두의 제거를 뒷받침한다.

서열 목록

[표 19]

mAb 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
레카네맵	중쇄	1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFS SFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIY YGDTVKGFRFTISRDNAKNSLFLQMSSLRAE DTAVYYCAREGGYYYGRSYYTMDYWGQ GTTTVTVSS
레카네맵	경쇄	2	DVVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQSIVH SNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYY CFQGSHVPPTFGPGTKLEIK

[표 20]

mAb 불변 영역의 아미노산 서열

mAb	IgG 체	부류	SEQ ID NO	아미노산 서열
레카네맵	중쇄	IgG1	3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
레카네맵	경쇄	카파	4	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

[0453]

[표 21]

mAb 상보성 결정 영역의 아미노산 서열

mAb	IgG 채	SEQ ID NO	아미노산 서열
레카네맙	HCDR1	5	SFGMH
	HCDR2	6	YISSGSSTIYYGDTVKG
	HCDR3	7	EGGYYYGRSYTMDY
레카네맙	LCDR1	8	RSSQSIVHSNGNTYLE
	LCDR2	9	KVSNRFS
	LCDR3	10	FQGSHVPPT

[0454]

[0455]

[표 22]

아밀로이드 β 의 아미노산 서열

아밀로이드 β	SEQ ID NO	아미노산 서열
아밀로이드 β 1-42	11	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMV GGVVIA
아밀로이드 β 1-40	12	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMV GGVV

[0456]

SEQ ID NO: 13

중쇄:

evqlvesggglvqpqgsrlrscsasgftfssfgmhwwrqapkgglewvayissgsstiiygdtkgrftisrdnaknslflqmsslraed
tavyyicareggyygrsytymdywgqgtvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdypfpvptvswngaltsgvhtfp
avlqssglyslssvvtvpssslgtqtiyicvnhkpsntkvdkrvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpvctv
vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltcvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn
hytqkslslspgk

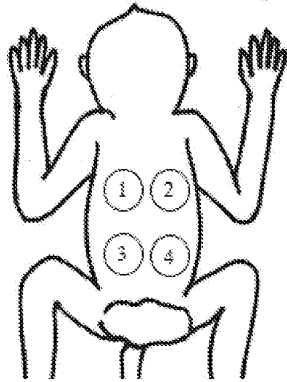
경쇄:

dvvmtqspslpvtpgapasiscrssqsivhsngntylewylqkpgqspklliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlrisrveaedvgiy
ycfqgshvpptfgpgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls
stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

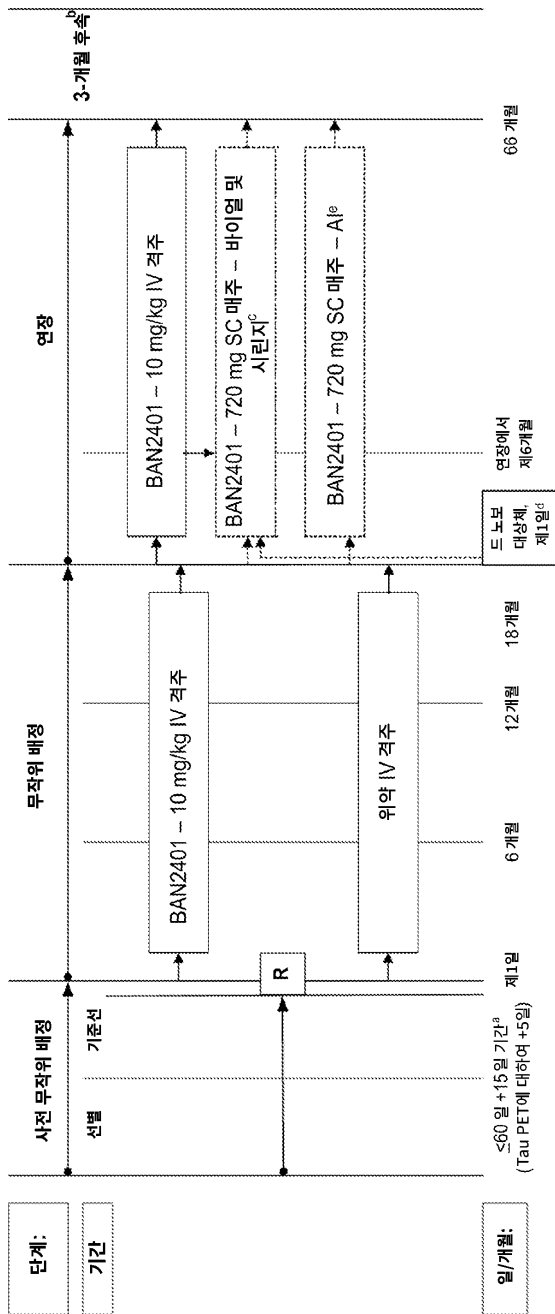
[0457]

도면

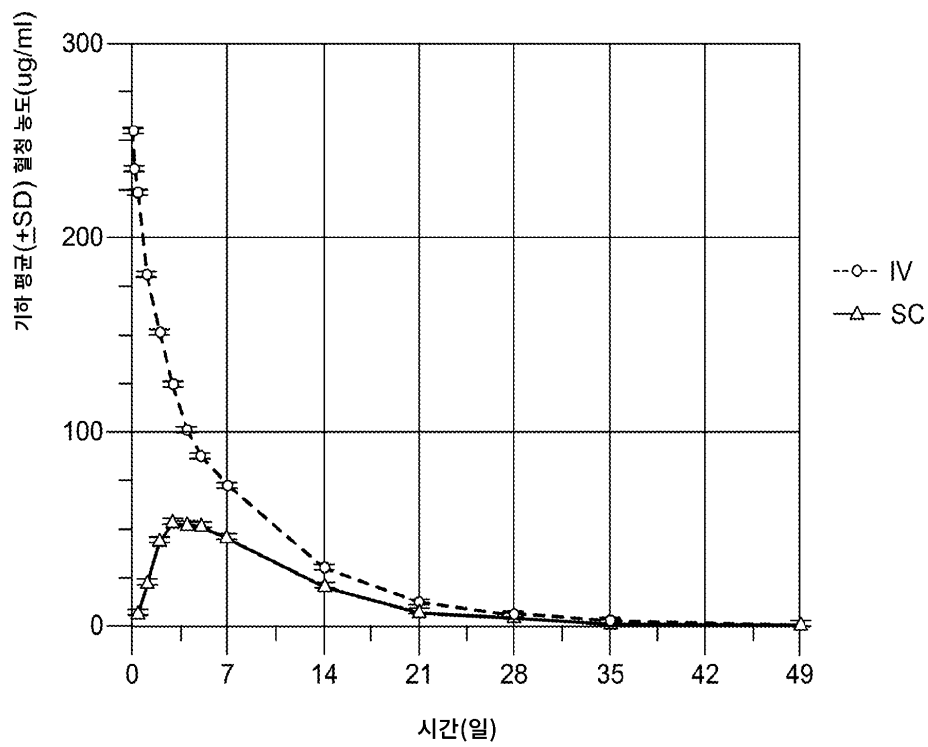
도면1



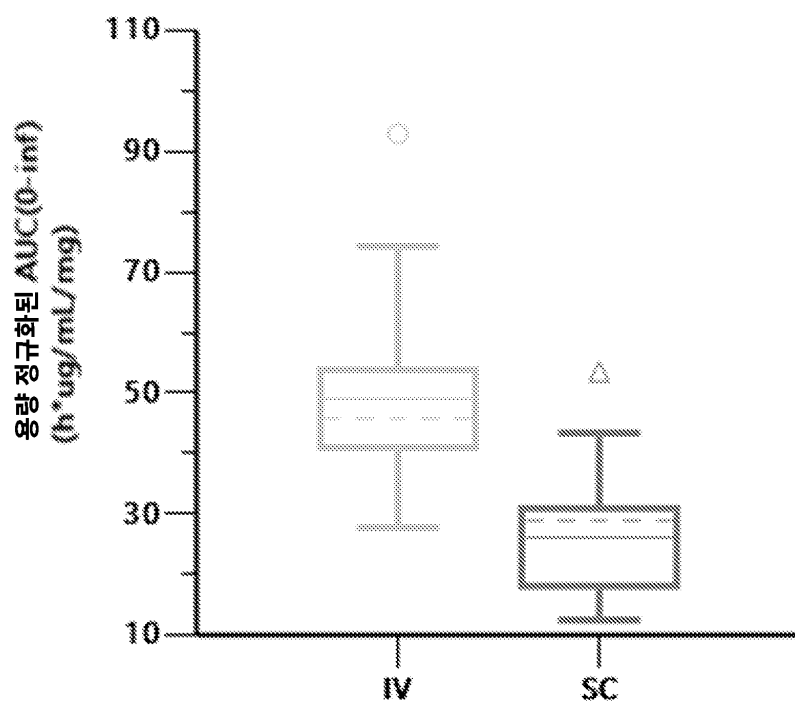
도면2



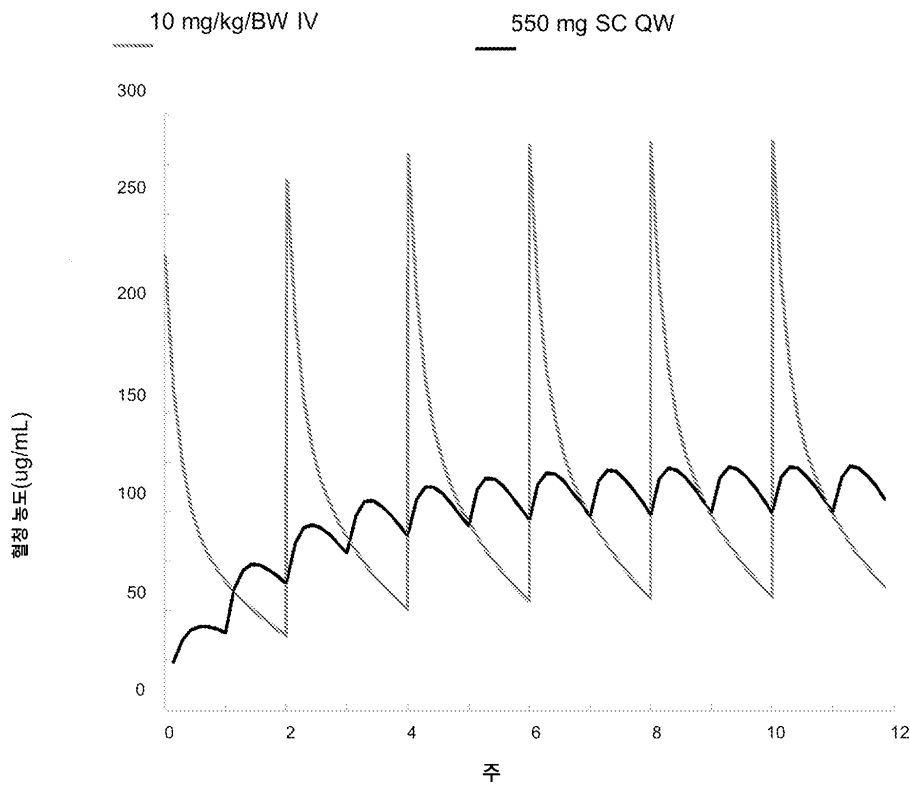
도면3



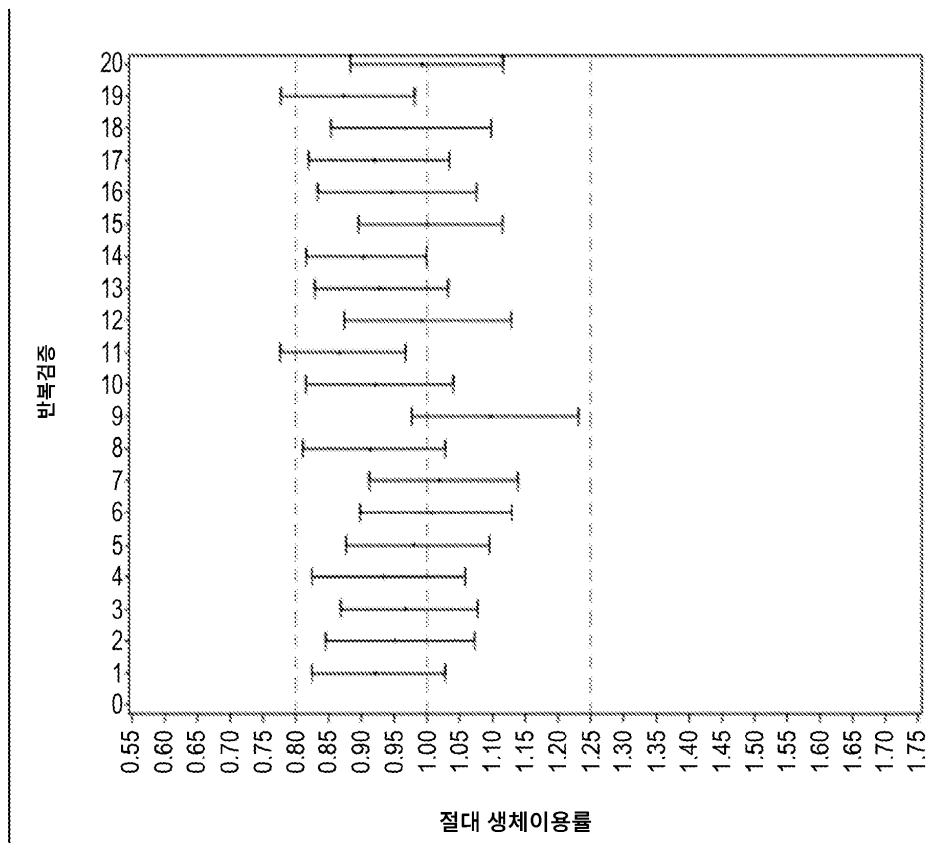
도면4



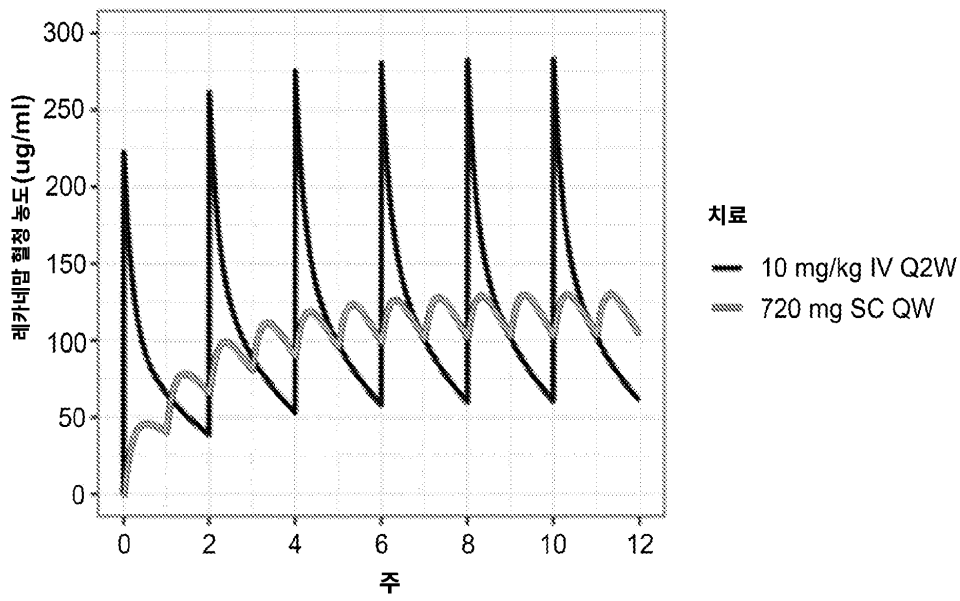
도면5



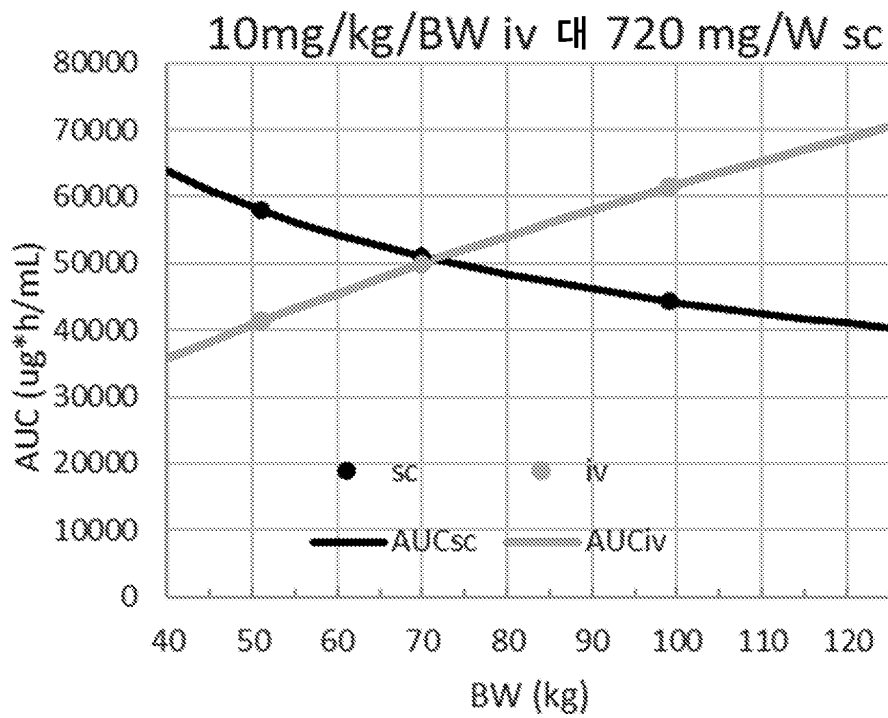
도면6



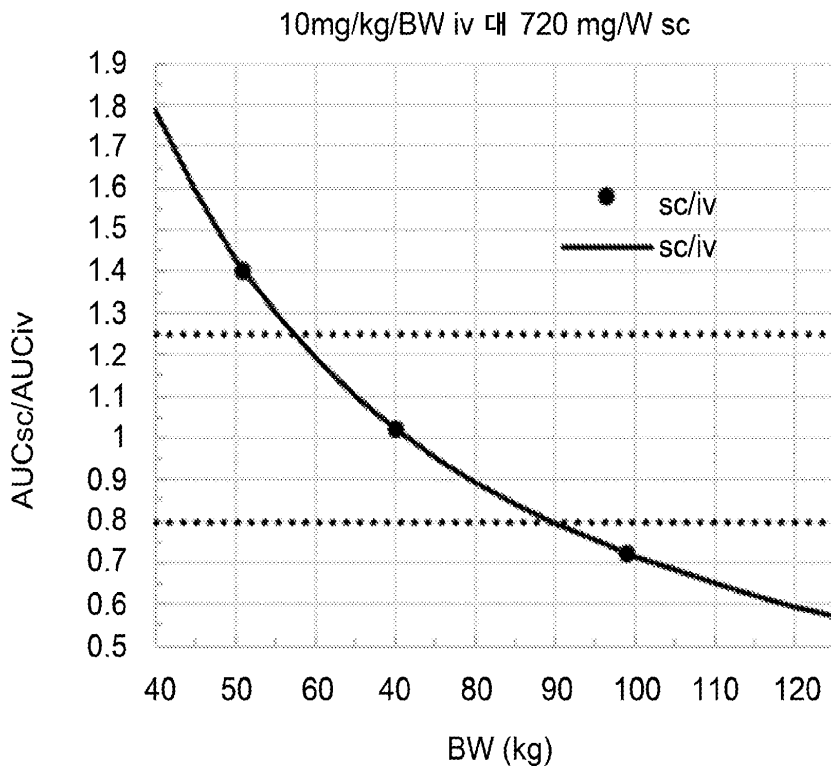
도면7



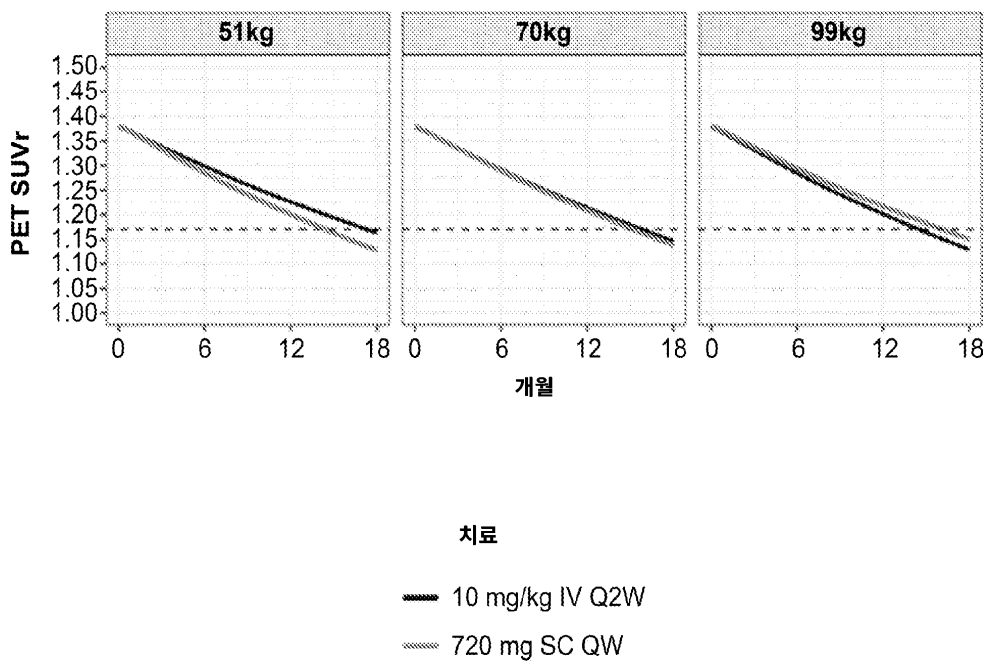
도면8



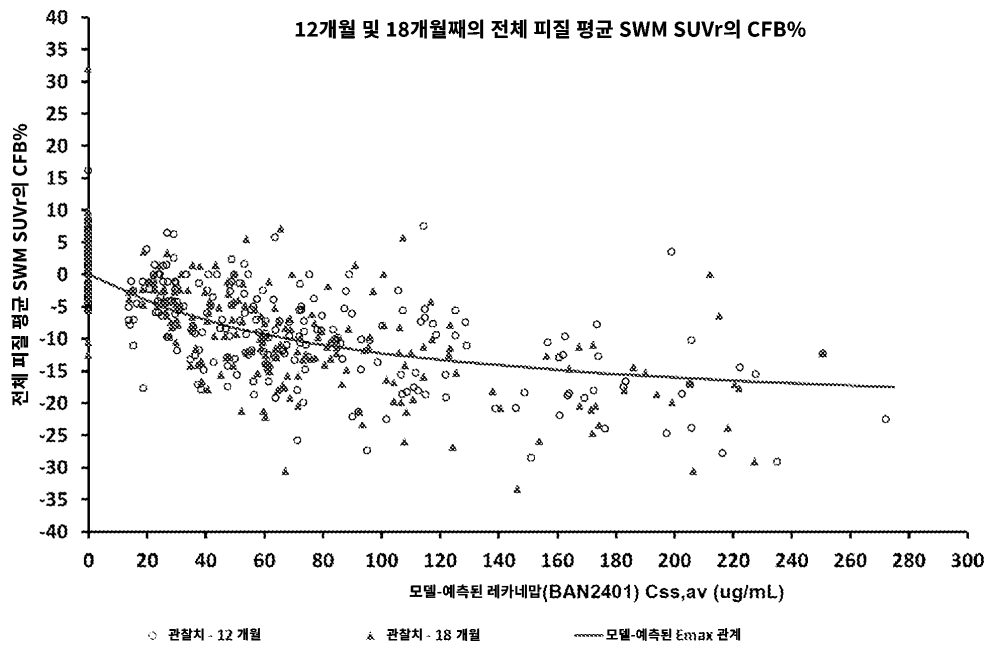
도면9



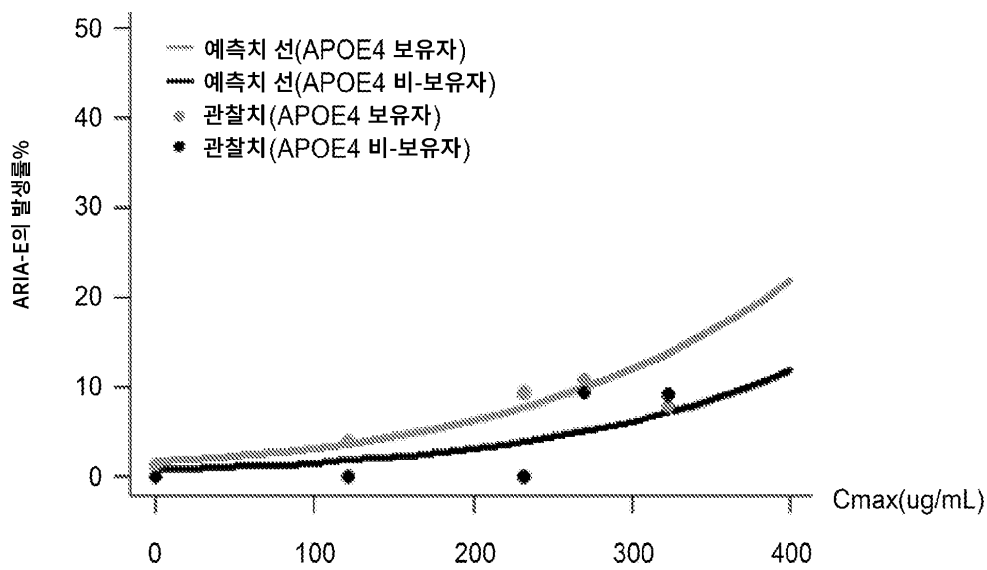
도면10



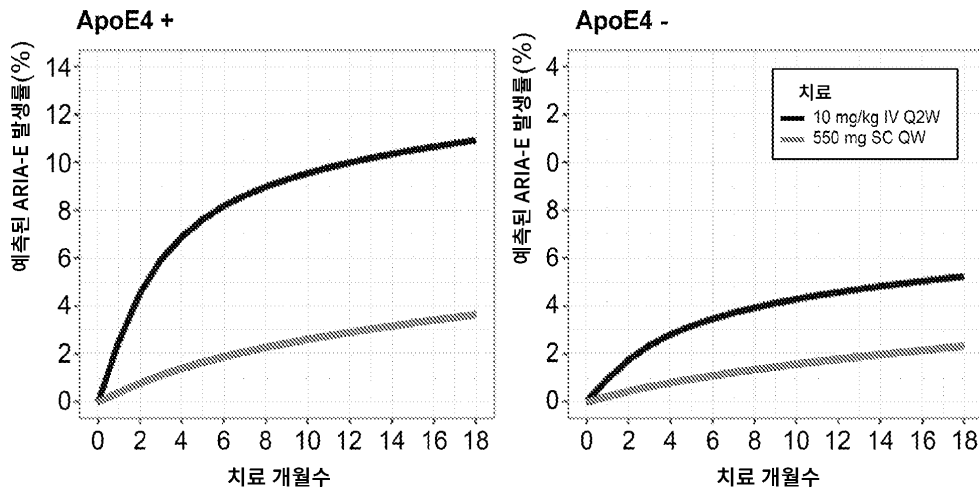
도면11



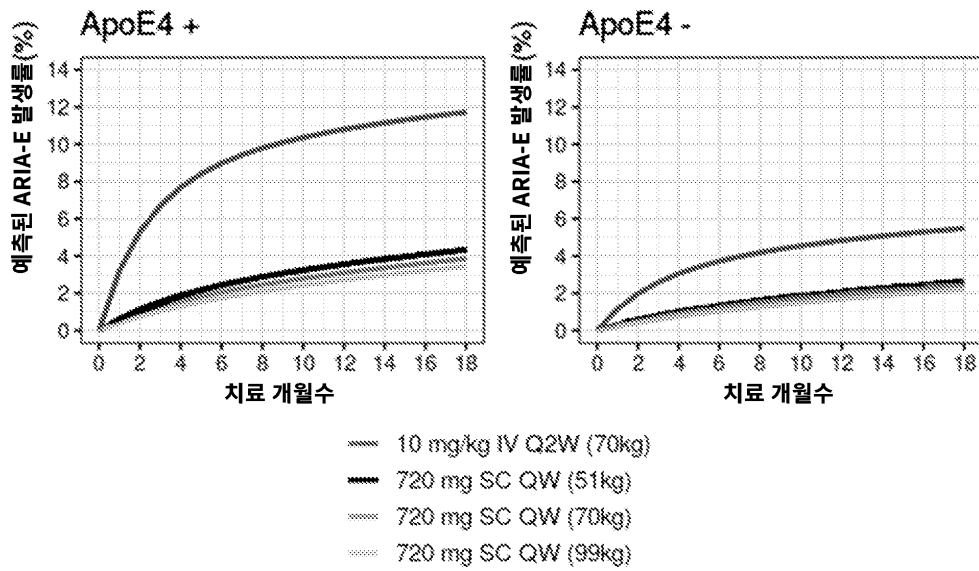
도면12



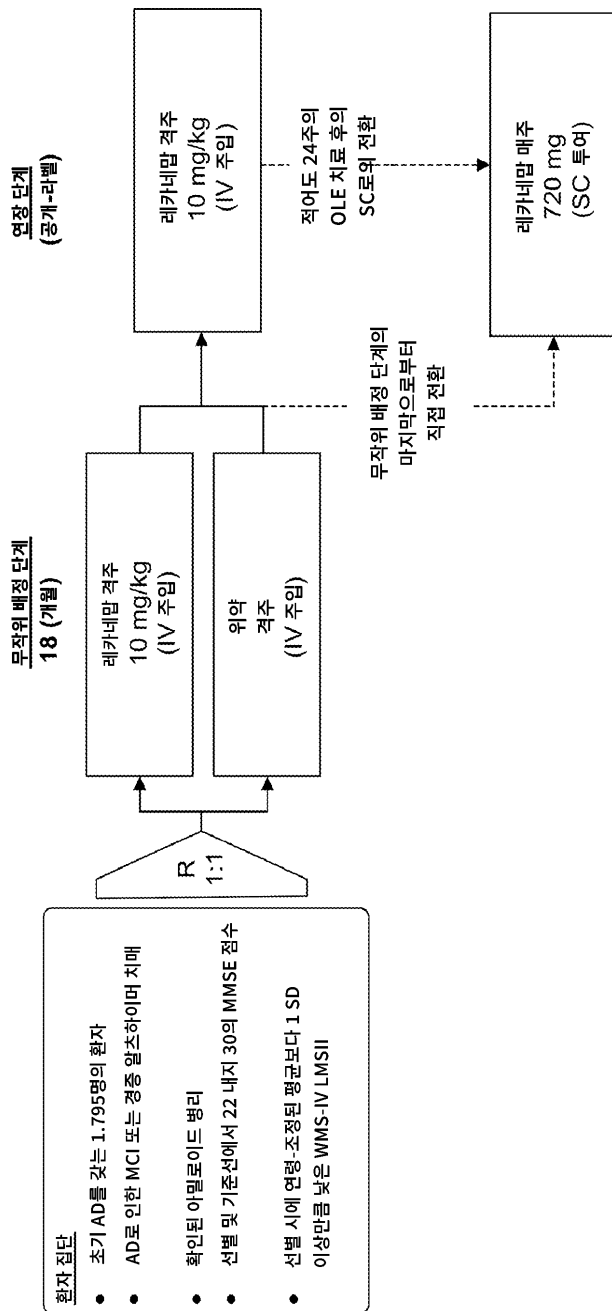
도면13



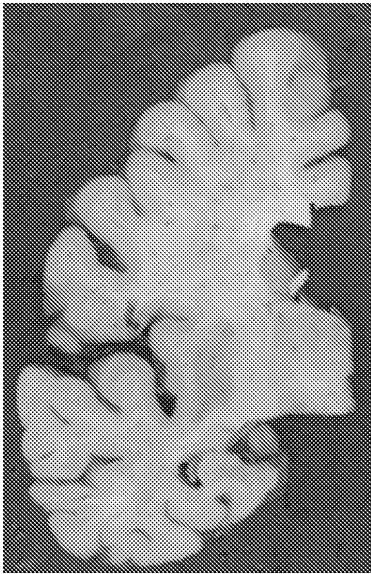
도면14



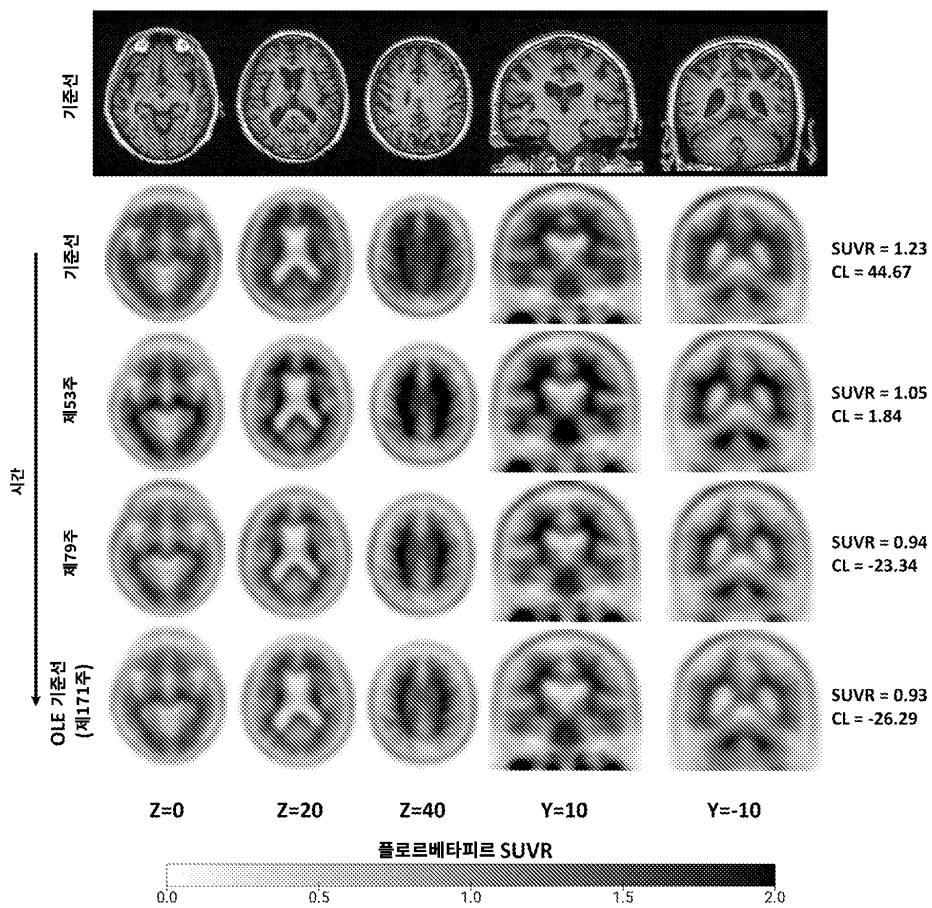
도면15



도면16

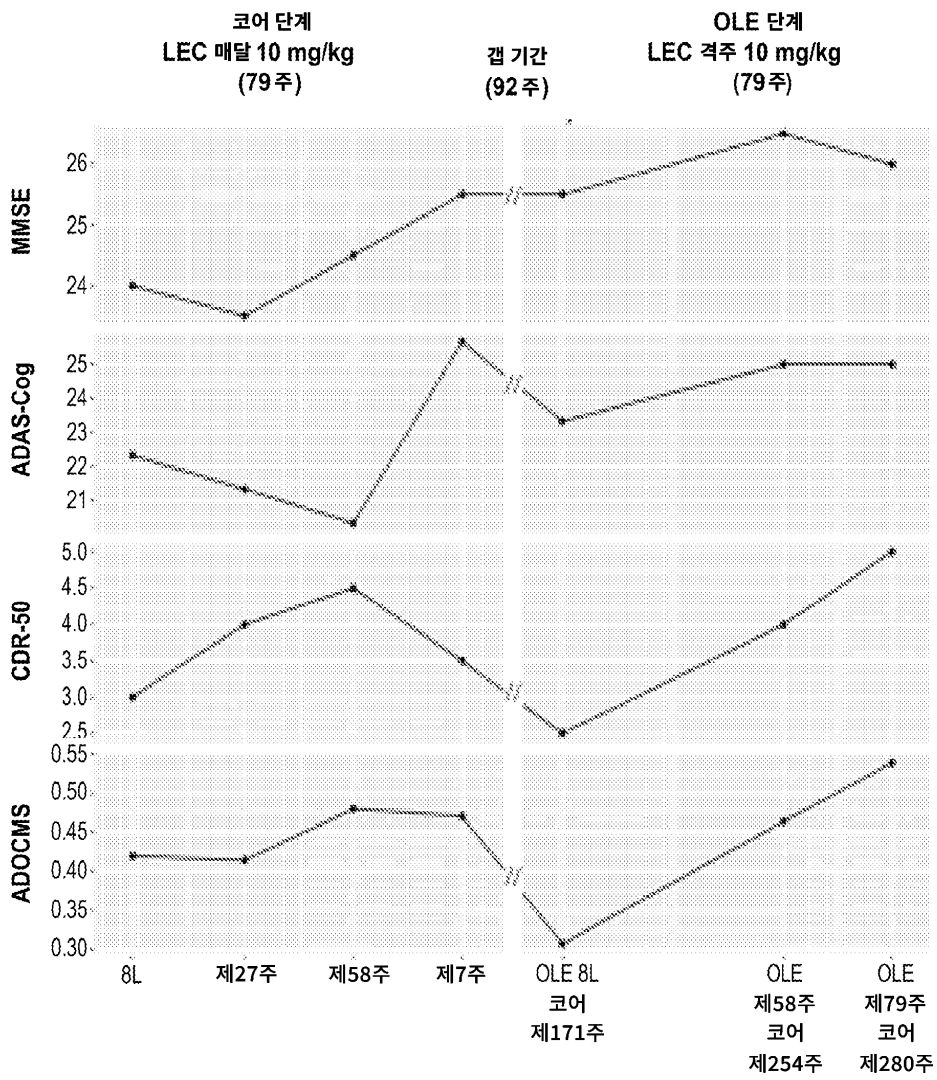


도면17

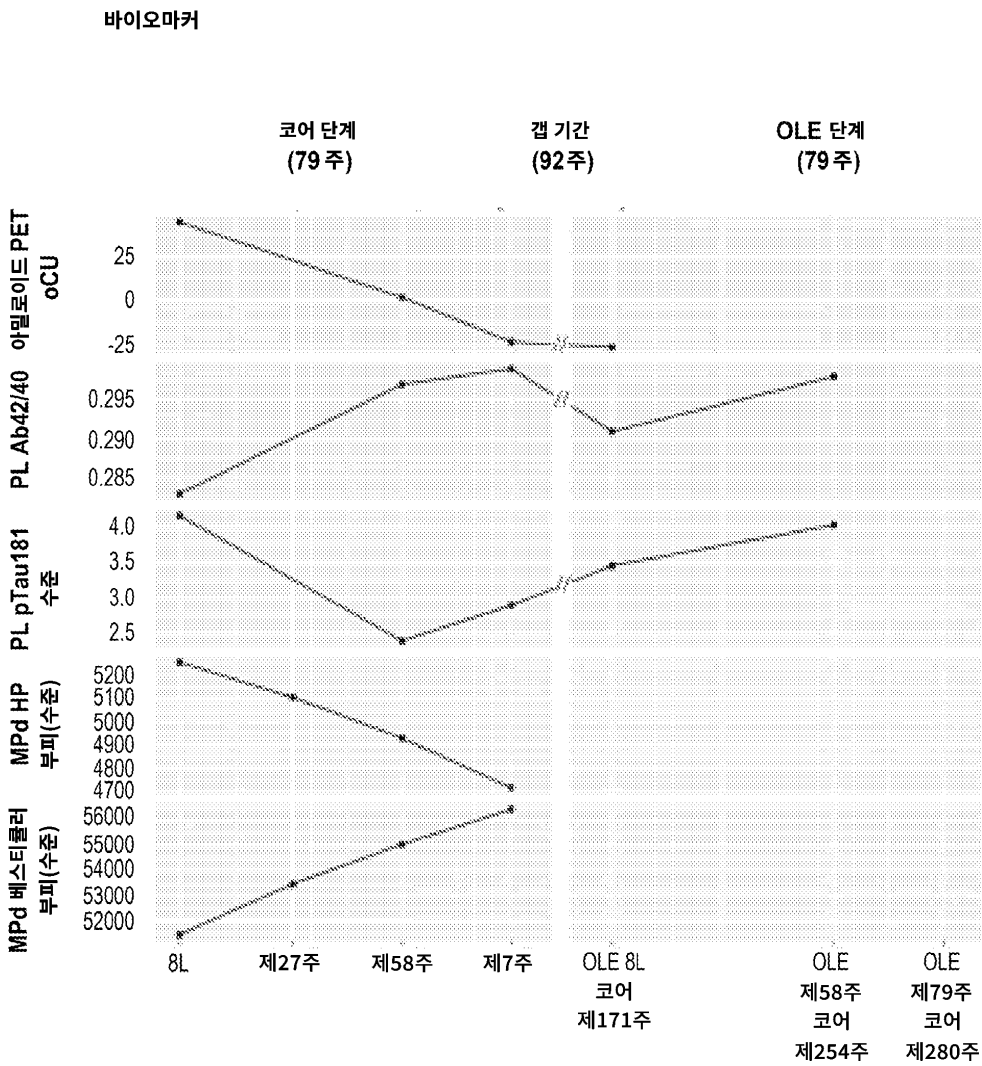


도면18

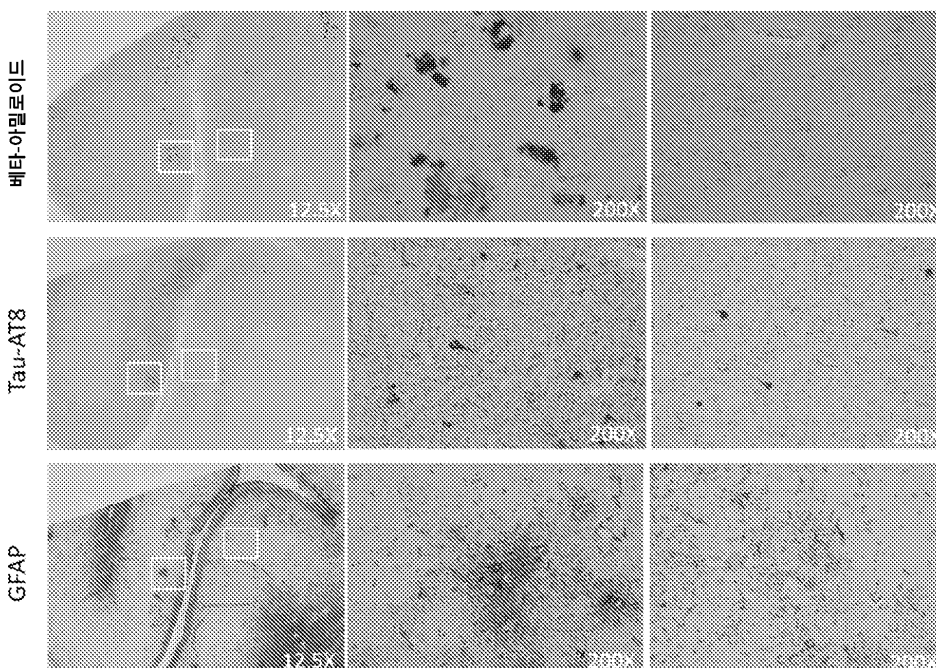
임상 척도



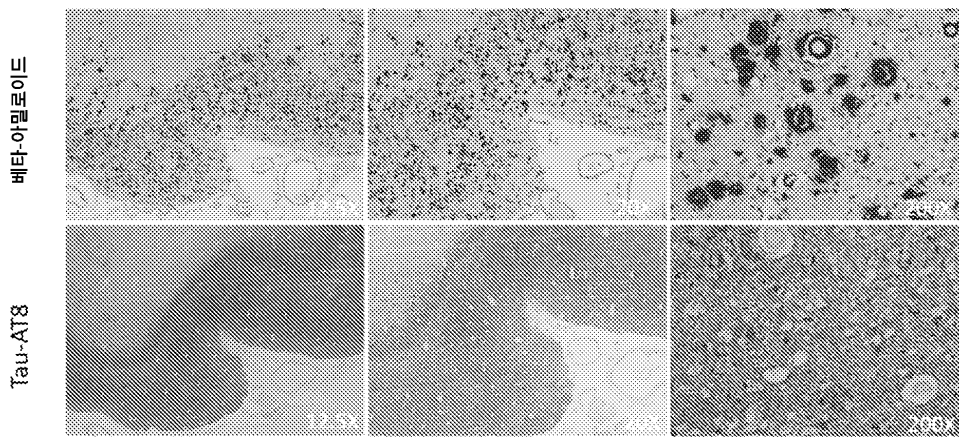
도면19



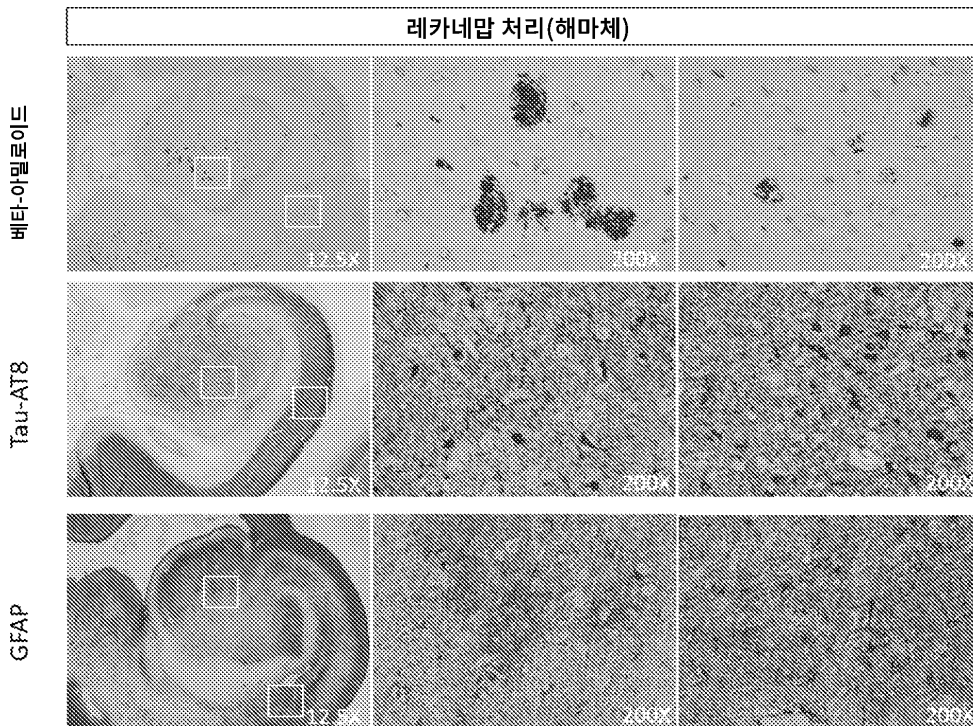
도면20



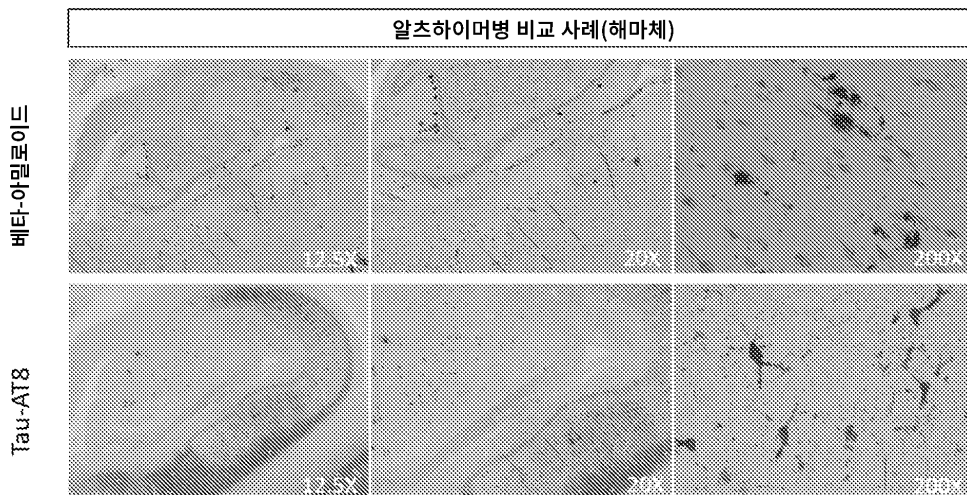
도면21



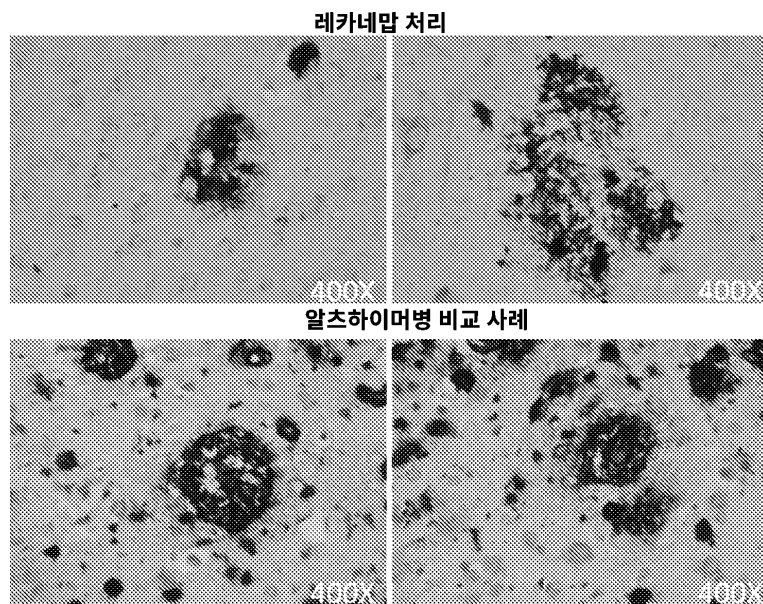
도면22



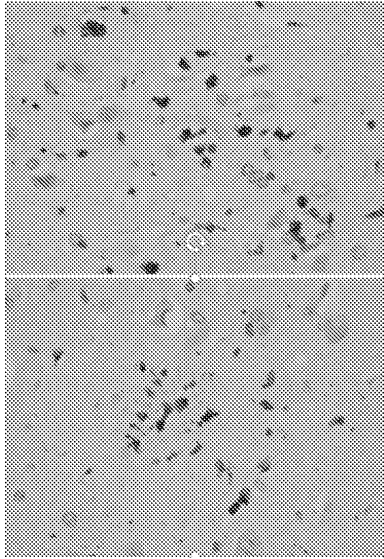
도면23



도면24



도면25



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.