



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202339794 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

- (21) 申請案號：111142860 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 09 日
- (51) Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/18 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01)
- (30) 優先權：2022/02/02 美國 63/306,060
 2022/03/15 美國 63/269,394
 2022/05/12 美國 63/364,617
- (71) 申請人：日商衛材 R&D 企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
 (JP)
 日本
- (72) 發明人：愛里沙瑞 米雪兒 IRIZARRY, MICHAEL (US)；史旺森 查德 SWANSON, CHAD (US)；卡莫 琳恩 KRAMER, LYNN (US)；小山彰比古 KOYAMA, AKIHIKO (JP)；卡普洛 珍 KAPLOW, JUNE (US)；維貝爾 大衛 VERBEL, DAVID (US)；達哈達 薩布哈 DHADDA, SHOBHA (US)；薩迪夫 帕拉宜 SACHDEV, PALLAVI (US)；瑞德曼 拉里薩 REYDERMAN, LARISA (US)；早戶誠一 HAYATO, SEIICHI (JP)；金清 道夫 KANEKIYO, MICHIO (US)；蘭德瑞 伊瑄妮 LANDRY, ISHANI (US)；戈登 羅伯特 GORDON, ROBERT (GB)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：19 共 240 頁

(54) 名稱

使用 P—T A U 1 8 1 水平之治療方法

(57) 摘要

本文揭露了診斷、選擇、監測和治療患有阿滋海默症 (AD) 或疑似患有 AD 或與腦中的類澱粉蛋白積聚相關聯的另一種障礙的受試者的方法。

Disclosed herein are methods of diagnosing, selecting, monitoring, and treating subjects with Alzheimer's disease (AD) or suspected of having AD or another disorder associated with amyloid accumulation in the brain.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用P-TAU181水平之治療方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATMENT USING P-TAU181 LEVEL

【中文】

本文揭露了診斷、選擇、監測和治療患有阿滋海默症（AD）或疑似患有AD或與腦中的類澱粉蛋白積聚相關聯的另一種障礙的受試者的方法。

【英文】

Disclosed herein are methods of diagnosing, selecting, monitoring, and treating subjects with Alzheimer's disease (AD) or suspected of having AD or another disorder associated with amyloid accumulation in the brain.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 使用P-TAU181水平之治療方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATMENT USING P-TAU181 LEVEL

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 本發明部分係根據由美國美國國家衛生研究院(National Institutes of Health) 授予的批准號R01AG054029、R01AG061848、和5U24AG057437-04在政府支持下進行的。政府具有本發明中的某些權利。

【0002】 本申請要求以下項的權益和優先權：2022年2月10日提交的美國臨時申請63/306,060；2022年3月15日提交的美國臨時申請63/269,394；2022年5月12日提交的美國臨時申請63/364,617；每個申請的標題為「METHODS OF TREATMENT USING P-TAU181 LEVEL [使用P-TAU181水平之治療方法]」，該等申請的內容明確地藉由援引以其全文併入本文。

【0003】 阿滋海默症(AD)為不明病因的進行性、神經退化性障礙並且係老年人中最常見的失智形式。在2006年，全世界有2660萬例AD(範圍：1140-5940萬)(Brookmeyer, R.等人, Forecasting the global burden of Alzheimer's Disease. [預測阿滋海默症的全球負擔] *Alzheimer Dement.* [阿滋海默症與失智] 2007; 3:186-91)，而據報導，美國有超過500萬人患有AD(阿滋海默症協會(Alzheimer's Association)，Alzheimer's Association report, 2010 Alzheimer's disease facts and figures. [阿滋海默症協會報告，2010年阿滋海默症的事實和數據] *Alzheimer Dement.* [阿滋海默症與失智] 2010;6:158-94)。至2050年，經預測，AD在世界範圍內的發病率將增長至1.068億(範圍：4720萬至2.212億)，而僅在美國發病率

經估計為1100萬至1600萬。(Brookmeyer, 見上文, 和2010 Alzheimer's disease facts and figures [2010年阿滋海默症的事實和數據], 見上文)。

【0004】 該疾病通常涉及認知功能的整體衰退，其緩慢地進展並使末期受試者臥床不起。AD受試者在症狀發作之後典型地僅存活3至10年，儘管已知存活極端為2年與20年。(Hebert, L.E., 等人, Alzheimer disease in the U.S. population: prevalence estimates using the 2000 census. [美國人群中的阿滋海默症：使用2000年人口普查的患病率估計值] *Arch Neurol.* [神經病學文獻] 2003; 60:1119-1122。) 儘管事實為由於死亡證明很少將死因歸咎於AD，由AD所致的死亡因此被大大低估，但AD在美國仍為所有死亡的第七主因，且在高於65歲的美國人中為死亡的第五主因。(阿滋海默症協會 (Alzheimer's Association.) Alzheimer's Association report. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. [阿滋海默症協會報告，2010年阿滋海默症的事實和數據] *Alzheimer Dement.* [阿滋海默症與失智] 2010; 6:158-94。)

【0005】 AD代表工業化國家的沉重經濟負擔，伴隨對醫療保健系統及國庫，以及對受試者及其家庭的顯著影響。僅在美國，2010年總費用估計為1720億美元，包括用於醫療保險及醫療補助的1230億美元。

【0006】 從組織學上講，該疾病的特徵係神經炎性斑塊，其主要在聯合皮質、邊緣系統和基底神經節中發現。該等斑塊的主要成分係類澱粉蛋白 β 肽(A β)。A β 以各種構象狀態存在：單體、低聚物、基原纖維和不溶性原纖維。阿滋海默症發作與A β 產生之間的機制關係細節尚不清楚。然而，一些抗A β 抗體目前正在作為阿滋海默症的潛在治療劑進行臨床研究。

【0007】 儘管最近開發了針對AD之治療方法，包括靶向A β 的那些治療方法，但仍然需要更好地監測治療，包括評價治療功效和校準受試者的治療方案的非侵入性測定。當前，疾病監測很大程度上依賴於昂貴並且可能增加受試者的A β

正電子發射斷層攝影術 (PET) 和腦脊髓液 (CSF) 生物標記物測定的併發症風險的測定。

【發明內容】

【0008】 因此，本文揭露了選擇、監測和治療患有AD的患者的改進方法。在一些實施方式中，藉由以下選擇進行治療的患者：

- a. 測量從該受試者獲得的血液樣本中磷酸化tau181 (p-tau181) 的濃度；
- b. 視需要地測量從該受試者獲得的血液樣本中類澱粉蛋白 β 1-42 (A β 42) 的濃度和類澱粉蛋白 β 1-40 (A β 40) 的濃度，以確定A β 42與A β 40的比率 (A β 42/40 比率)；以及
- c. 選擇具有高於閾值的p-tau181濃度並且視需要地還具有低於閾值 (例如，約0.092的閾值) 的A β 42/40比率的患者進行治療。

【0009】 在各種實施方式中，該等方法包括治療患有或疑似患有阿滋海默症 (AD) 的受試者的AD，包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中磷酸化tau181 (p-tau181) 的第一水平；

向該受試者投與第一劑量的抗類澱粉蛋白 β (A β) 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平 (但是應理解，可以在採樣時間點之間投與另外的劑量)；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則 (i) 向該受試者投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體，或 (ii) 向該受試者投與針對AD的不同治療，並且

如果該第二水平低於該第一水平，則向該受試者投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。

【0010】 在一些實施方式中，投與多於一個第一劑量和多於一個第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，當投與高於第一劑量的第二劑量時，以相對於該第一劑量更高的量和/或增加的頻率投與該第二劑量。在一些實施方式中，當投與低於第一劑量的第二劑量時，以相對於該第一劑量更低的量和/或降低的頻率投與該第二劑量。

【0011】 在一些實施方式中，該等方法包括治療患有或疑似患有AD的受試者的AD，包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；
向該受試者投與第一劑量的抗A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平低於該第一水平，則向該受試者投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。

【0012】 在一些實施方式中，該等方法包括治療患有或疑似患有AD的受試者的AD，包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；
向該受試者投與第一劑量的抗A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者 (i) 投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體，或 (ii) 投與針對AD的不同治療。

【0013】 在一些實施方式中，該等方法包括減少患有或疑似患有AD的受試者的腦類澱粉蛋白，包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；
向該受試者投與第一劑量的A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者 (i) 投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體，或 (ii) 投與針對AD的不同治療，並且

如果該第二水平低於該第一水平，則投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體；

從而減少腦類澱粉蛋白。

【0014】 在一些實施方式中，該等方法包括減少患有或疑似患有AD的受試者的腦類澱粉蛋白，包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；
向該受試者投與第一劑量的A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平低於該第一水平，則投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體；

從而減少腦類澱粉蛋白。

【0015】 在一些實施方式中，該等方法包括減少患有或疑似患有AD的受試者的腦類澱粉蛋白，包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

向該受試者投與第一劑量的A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者 (i) 投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體，或 (ii) 投與針對AD的不同治療，

從而減少腦類澱粉蛋白。

【0016】 在一些實施方式中，該等方法包括檢測患有或疑似患有AD的受試者的治療功效，包括

向該受試者投與一定劑量的A β 基原纖維抗體；

測量或已經測量了從該受試者獲得的血液樣本中p-tau181的給藥後水平；以及

將該血液樣本的給藥後水平與在投與一定劑量的A β 基原纖維抗體之前從該受試者獲得的血液樣本或與對照水平（例如，從未被診斷患有AD的受試者獲得的血液樣本）進行比較，其中如果該給藥後水平低於該劑量之前的水平或該對照水平，則認為該治療係有效的。

【0017】 在一些實施方式中，該等方法包括檢測腦A β 水平降低，包括在投與抗A β 基原纖維抗體之前，測量或已經測量了從受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

向該受試者投與第一劑量的A β 基原纖維抗體；

在投與抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

向該受試者投與一定劑量的A β 基原纖維抗體；

將該第一水平與該第二水平進行比較，其中第二水平低於該第一水平指示

該受試者的類澱粉蛋白 β 減少。

【0018】 在一些實施方式中，該等方法包括減少有需要的受試者的腦類澱粉蛋白，包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；
向該受試者投與第一劑量的A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者 (i) 投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體，或 (ii) 投與針對AD的不同治療，並且

如果該第二水平低於該第一水平，則投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。

【0019】 在一些實施方式中，該等方法包括治療受試者的前期阿滋海默症（pre-AD），包括：

- a. 測量或已經測量了從該受試者獲得的血液樣本中p-tau181的水平；以及
- b. 如果該受試者具有高於閾值的p-tau181水平，則向該受試者投與包括治療有效劑量的抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體的治療，

其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區，並且其中該受試者認知正常。

【圖式簡單說明】

[圖1]：隨時間推移的血漿p-tau181自基線的最小平方均值（ \pm SE）變化（總

體，PD分析集）。

[圖2]：在18個月時血漿p-tau181與類澱粉蛋白PET SUVr自基線的變化之間的相關性（總體，PD分析集）。僅包括PET子研究中具有12個月和/或18個月觀察數據的受試者。與安慰劑的校正平均差值 = 積極治療的最小平方均值 - 安慰劑的最小平方均值，根據主要MMRM分析估計。實線係估計的線性迴歸線。

[圖3]：類澱粉蛋白PET SUVr和血漿p-tau181自基線的變化的散布圖（核心）。呈現了在核心基線處和核心18個月時具有血漿p-tau181和類澱粉蛋白PET SUVr兩者的受試者。僅包括使用氟比他匹（Florbetapir）示蹤劑的PET數據。

[圖4]：在18個月時血漿p-tau181與CDR-SB（核心）自基線的變化之間的相關性（總體，PD分析集）。僅包括血漿p-tau181中具有12個月和/或18個月觀察數據的受試者。與安慰劑的校正平均差值 = 積極治療的最小平方均值 - 安慰劑的最小平方均值，根據主要MMRM分析估計。實線係估計的線性迴歸線。

[圖5]：在18個月時血漿p-tau181與ADCOMS（核心）自基線的變化之間的相關性（總體，PD分析集）。僅包括血漿p-tau181中具有12個月和/或18個月觀察數據的受試者。與安慰劑的校正平均差值 = 積極治療的最小平方均值 - 安慰劑的最小平方均值，根據主要MMRM分析估計。實線係估計的線性迴歸線。

[圖6]：在18個月時血漿p-tau181與ADAS-Cog（核心）自基線的變化之間的相關性（總體，PD分析集）。僅包括血漿p-tau181中具有12個月和/或18個月觀察數據的受試者。與安慰劑的校正平均差值 = 積極治療的最小平方均值 - 安慰劑的最小平方均值，根據主要MMRM分析估計。實線係估計的線性迴歸線。

[圖7]：訪視時（OLE階段）血漿p-tau181自OLE基線的平均變化（ \pm SE）的線圖（OLE PD分析集）。僅包括使用氟比他匹示蹤劑的PET數據。在核心研究中，以治療組呈現圖。

[圖8]：血漿p-tau181自OLE基線的平均變化和PET SUVr自OLE基線的變化

第8頁，共 193 頁(發明說明書)

(OLE階段)的散布圖(OLE PD分析集)。僅包括使用氟比他匹示蹤劑的PET數據。在核心研究中,以治療組呈現圖。

[圖9]:研究201核心、間隔和OLE(不包括進展超過EAD的登記集的OLE登記集)期間血漿PET SUVr、A β 42/40比率和p-tau181的數據相關性。

[圖10]: p-tau181的PK/PD模型。

[圖11]: 血漿p-tau181功效模型。

[圖12]: 不同給藥方案後模型預測的血漿p-tau181。實線和陰影區域分別顯示預測的中值和95% CI。

[圖13]: SUVr中的CFB相對於血漿p-tau181中的CFB的模型預測的曲線。實線和陰影區域分別顯示預測的中值和95% CI。

[圖14]: 在18個月時類澱粉蛋白PET SUVr和血漿p-tau181自基線的變化(研究201核心)的散布圖(PD分析集)。分析物定量下限(=0.764 pg/mL; 定量測定下限的4倍=0.191 pg/mL)用於估算值BQL。實線係估計的線性迴歸線。

[圖15]: 研究201核心、間隔期和201 OLE階段(不包括進展超過EAD的登記集的OLE登記集)期間類澱粉蛋白PET SUVr、血漿A β 42/40比率和血漿p-tau181與CDR-SB之間的相關性。數據由核心研究治療分配呈現。在OLE階段,安慰劑受試者接受LEC10-BW。粗黑框表示首次暴露於倫卡奈單抗(lecanemab)的未接受治療的受試者。

[圖16]: 研究201核心、間隔期和OLE階段期間血漿p-tau181與ADCOMS之間的相關性。數據由核心研究治療分配(不包括進展超過EAD的登記集的OLE登記集)呈現。在OLE階段,安慰劑受試者接受LEC10-BW。粗黑框表示首次暴露於倫卡奈單抗的未接受治療的受試者。

[圖17]: 研究201核心、間隔期和OLE階段期間血漿p-tau181與ADAS-Cog14之間的相關性。數據由核心研究治療分配(不包括進展超過EAD的登記集的OLE

登記集) 呈現。在OLE階段，安慰劑受試者接受LEC10-BW。粗黑框表示首次暴露於侖卡奈單抗的未接受治療的受試者。

[圖18]：在用每兩週一次10 mg/kg或每月一次10 mg/kg的侖卡奈單抗進行18個月治療後模型預測的SUV_r和血漿A β 42/40比率和p-tau181。實線和陰影區域分別顯示預測的中值和95% CI。SUV_r圖中的黑色虛線代表SUV_r = 1.17，表示類澱粉蛋白陰性線。對於SUV_r，假設基線SUV_r = 1.38（研究201的中值）。

[圖19]：在具有或沒有治療中止的情況下連續10 mg/kg每兩週一次後模型預測的SUV_r和血漿A β 42/40比率和p-tau181。SUV_r圖中的黑色虛線代表SUV_r = 1.17，表示類澱粉蛋白陰性線。對於SUV_r，假設下限SUV_r = 1.0（理論下限）。

【實施方式】

【0020】 「類澱粉蛋白假設」提出，類澱粉蛋白 β (A β) 肽在AD的發病機制中起核心作用。具體地，假設AD中的神經退化可以由腦組織中的A β 斑塊的沈積引起，該沈積歸因於A β 產生與A β 清除之間處於不平衡，使得形成含有tau蛋白的神經纖維纏結。A β 肽通常以動態連續的構象狀態存在，使得物種往往會自單體A β 發展成可溶性A β 集合體，該等集合體包括一定範圍的低分子量低聚物至較高分子量基原纖維，並且最後發展成不溶性原纖維（斑塊）。靶向該等可溶性和不溶性A β 纏結和斑塊可以提供治療益處。

【0021】 出於降低腦中所沈積的不溶性A β 原纖維的量的意圖，已開發了多種免疫療法。然而，不溶性類澱粉蛋白斑塊的量和進行性積聚與AD的臨床病程之間的簡單相關性尚未得到確定。儘管治療性策略持續聚焦於移除不溶性類澱粉蛋白斑塊，但一種另外治療方法可以包括減少毒性A β 聚集體，諸如基原纖維，該等聚集體可以促成AD的神經元退化特徵。（參見，例如Dodort, J.-C.和May, P.,

「Overview on rodent models of Alzheimer's disease. [關於阿滋海默症的齧齒動物模型的綜述]」Curr.Protocols Neurosci. [當代神經科學協議] 2005; 9.22-1-9.22-6 ; Englund, H.等人, 「Sensitive ELISA detection of amyloid- β protofibrils in biological samples. [生物學樣本中類澱粉蛋白 β 基原纖維的敏感ELISA檢測]」J. Neurochem. [神經化學雜誌] 2007; 103:334-45 ; 以及Gotz, J.等人, 「Transgenic animal models of Alzheimer's disease and related disorders: histopathology, behavior and therapy. [阿滋海默症和相關障礙的轉基因動物模型：組織病理學、行為和療法]」Mol. Psychiat. [分子精神病學] 2004; 9:664-83。)

【0022】 在各種實施方式中，當類澱粉蛋白已沈積於腦中，但其中被認為藉由類澱粉蛋白沈積觸發的下游神經退化性級聯反應仍處於其過程相對較早期（即，已產生有限腦組織損傷且相關臨床缺陷處於最低水平）時，抗A β 基原纖維抗體諸如BAN2401及其他抗A β 基原纖維抗體可以用於例如藉由減緩受試者（例如，處於疾病早期的那些受試者）的AD進展來治療AD。

【0023】 在各種實施方式中，本文揭露了用於治療接受抗A β 基原纖維抗體（如BAN2401）的患者、監測該等患者的治療以及改變該等患者的A β 水平的方法，該等方法包括評價p-tau181的水平。在一些實施方式中，該等方法包括在治療之前和/或在治療期間再次在另一個樣本中測量來自患有或疑似患有AD的受試者的樣本（例如，血漿樣本）中p-tau181的水平（但是應理解，可以在採樣時間點之間投與另外的劑量）。在一些實施方式中，p-tau181的水平降低指示治療功效，例如腦A β 減少。在一些實施方式中，如果檢測到p-tau181的水平降低，則在第二次採樣之後給予後續治療劑量。在一些實施方式中，可以基於p-tau181水平的變化來滴定治療，例如，如果檢測到p-tau181的水平降低，可以降低單獨或與另外的療法（如BACE抑制劑或抗tau抗體）組合的劑量或治療頻率。在一些實施方式中，如果在第二次採樣之後p-tau181水平沒有降低，則可以增加劑量或治

療頻率，或者可以選擇替代治療。在一些實施方式中，另外的患者人口統計數據諸如年齡以及受試者是否係脂蛋白元E ϵ 4基因對偶基因的攜帶者，可以用於預測類澱粉蛋白陽性（例如，West等人, Mol Neurodegen [分子神經退化] (2021) 16-30，Jansen等人, JAMA [美國醫學會雜誌] (2015) 1924-1938，Ossenkoppele等人, JAMA [美國醫學會雜誌] (2015) 1939-1950）。在一些實施方式中，來自受試者的p-tau181水平的年齡和/或脂蛋白元E ϵ 4基因對偶基因標準化測量用於評價來自受試者的樣本（例如，血漿樣本）是否指示受試者係類澱粉蛋白陽性或陰性的。例如，在一些實施方式中，在p-tau181水平低於指示作為非攜帶者的受試者的類澱粉蛋白陽性所需的比率的情況下，作為脂蛋白元E ϵ 4基因對偶基因攜帶者的患者可以被認為是類澱粉蛋白陽性的。同樣，在另一個實例中，在p-tau181水平低於指示年輕受試者的陽性所需的比率的情況下，老年受試者可以被認為是類澱粉蛋白陽性的。在一些實施方式中，p-tau181水平在接受者操作特徵（ROC）分析中用於預測類澱粉蛋白陽性。在一些實施方式中，另外的患者人口統計數據（如年齡）以及受試者是否係脂蛋白元E ϵ 4基因對偶基因的攜帶者，可以在ROC分析中與p-tau181水平一起用於預測類澱粉蛋白陽性。在一些實施方式中，患者中類澱粉蛋白陽性的預測用於確定治療的劑量或頻率。

【0024】 在一些實施方式中，該等方法包括在治療之前測量來自患有或疑似患有AD的受試者的樣本（例如，血液樣本）中的p-tau水平以鑒定適於治療的患者並且/或者在治療期間再次在另一個樣本中測量該p-tau水平以監測治療功效（但是應理解，可以在採樣時間點之間投與另外的劑量）。在一些實施方式中，如果在第一次採樣與第二次採樣之間檢測到p-tau181水平降低，則可以停止和/或減少治療（例如，降低頻率和/或劑量）。在一些實施方式中，在停止或減少治療之後，可以在來自受試者的樣本中進行p-tau181水平的進一步測量。在一些實施方式中，如果檢測到p-tau181水平增加，則重新開始治療、增加劑量和/或增加

投與頻率。在一些實施方式中，增加治療的劑量或頻率以返回到先前治療中（例如，在開始劑量降低和/或延長劑量頻率之前）使用的劑量和/或頻率。在一些實施方式中，該等方法包括在治療期間並且再次在停止治療之後或降低治療的劑量或頻率之後測量來自受試者的樣本中的p-tau181水平（應理解，可以在採樣時間點之間投與另外的劑量）。在一些實施方式中，如果檢測到p-tau181水平增加，則重新開始治療，或者與該水平增加的時間段期間的劑量或頻率相比，增加治療的劑量或頻率。在一些實施方式中，在基於p-tau181水平降低（例如，基於每次後續測量時顯示p-tau181水平降低的趨勢）決定停止治療和/或減少治療之前，可以在治療期間進行多次測量。在一些實施方式中，在已經停止或減少治療之後可以進行多次測量，並且可以基於p-tau181水平增加（例如，基於每次後續測量時顯示p-tau181水平增加的趨勢）做出重新開始治療和/或增加治療的決定。在一些實施方式中，在重新開始治療或增加治療方案後，可以對來自受試者的樣本中的p-tau181水平進行一次或多次額外的測量。在一些實施方式中，如果在後續測量中觀察到p-tau181水平降低，則繼續治療。在一些實施方式中，p-tau181水平的測量與測量一或多種另外的生物標記物（例如，使用PET SUVr的降低作為治療期間和/或治療之後類澱粉蛋白斑塊減少的指標）結合進行。在一些實施方式中，如果在第一次與後續（例如，第二次、第三次或第四次）採樣之間檢測到p-tau水平增加，則可以停止治療。在一些實施方式中，可以由於治療作用較低而停止治療。

【0025】 在一些實施方式中，包括測量p-tau181水平的方法中之任一種可以進一步包括測量一或多種另外的生物標記物（例如，測量類澱粉蛋白 β 1-40（A β 40）和類澱粉蛋白 β 1-42（A β 42）的水平），以確定A β 42與A β 40的比率（A β 42/40比率）。在一些實施方式中，在治療之前並且在治療期間再次在另一個樣本中測量來自患有或疑似患有AD的受試者的樣本（例如，血漿樣本）中的

A β 42/40比率（但是應理解，可以在採樣時間點之間投與另外的劑量）。在一些實施方式中，如果在第一次採樣與第二次採樣之間檢測到A β 42/40比率增加，則可以停止和/或減少治療（例如，降低頻率和/或劑量）。在一些實施方式中，在停止或減少治療之後，可以在來自受試者的樣本中進行A β 42/40比率的進一步測量。在一些實施方式中，如果檢測到A β 42/40比率降低，則重新開始治療、增加劑量和/或增加投與頻率。在一些實施方式中，增加治療的劑量或頻率以返回到先前治療中（例如，在開始劑量降低和/或延長劑量頻率之前）使用的劑量和/或頻率。在一些實施方式中，該等方法包括在治療期間並且再次在停止治療之後或降低治療的劑量或頻率之後測量來自受試者的樣本中的A β 42/40比率（應理解，可以在採樣時間點之間投與另外的劑量）。在一些實施方式中，如果檢測到A β 42/40比率降低，則重新開始治療，或者與比率降低時間段期間的劑量或頻率相比，增加治療的劑量或頻率。在一些實施方式中，在基於A β 42/40比率升高（例如，基於每次後續測量時顯示A β 42/40比率增加的趨勢）停止治療和/或減少治療之前，可以在治療期間進行多次測量。在一些實施方式中，在已經停止或減少治療之後可以進行多次測量，並且可以基於A β 42/40比率降低（例如，基於每次後續測量時顯示A β 42/40比率降低的趨勢）重新開始治療和/或增加治療。在一些實施方式中，在重新開始治療或增加治療方案後，可以對來自受試者的樣本中的A β 42/40比率進行一次或多次額外的測量。在一些實施方式中，如果在後續測量中觀察到A β 42/40比率增加，則繼續治療。在一些實施方式中，A β 42/40的測量與測量一或多種另外的生物標記物（例如，使用PET SUVr的降低作為治療期間和/或治療之後類澱粉蛋白斑塊減少的指標）結合進行。在一些實施方式中，如果在第一次與後續（例如，第二次、第三次或第四次）採樣之間檢測到A β 42/40比率降低，則可以停止治療。在一些實施方式中，可以由於治療作用較低而停止治療。

【0026】 在一些實施方式中，如果在受試者的第一次採樣與第二次採樣之間檢測到A β 42/40比率增加並且在樣本中檢測到p-tau181水平降低，則停止和/或減少治療（例如，降低頻率和/或劑量）。在一些實施方式中，如果在停止和/或減少初始治療之後在受試者中檢測到A β 42/40比率降低並且檢測到p-tau181水平增加，則重新開始和/或增加治療（例如，增加頻率和/或劑量）。

【0027】 在一些實施方式中，如果在第一次與後續（例如，第二次、第三次或第四次）採樣之間檢測到A β 42/40比率降低，則可以停止治療。在一些實施方式中，可以由於治療作用較低而停止治療。

【0028】 在一些實施方式中，本文提供了減少和/或減緩受試者（例如患有前期AD或早期阿滋海默症的受試者）的臨床衰退的方法，該方法包括向具有高於閾值的p-tau181水平的患者投與治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體（例如，BAN2401）。在一些實施方式中，以治療有效量投與抗A β 基原纖維抗體（例如，BAN2401）以將p-tau181水平降低至閾值。在一些實施方式中，相對於治療不存在的情況下的衰退，降低p-tau181的水平減緩了患者（例如，患有前期AD或早期AD的患者）的認知衰退。

【0029】 例如，在一些實施方式中，治療包括在轉換為維持劑量之前靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為維持劑量。在一些實施方式中，受試者在沒有針對維持劑量的初始滴定步驟的情況下轉換為維持劑量。在一些實施方式中，受試者在進行至少一個針對維持劑量的滴定步驟的情況下轉換為維持劑量，例如受試者的投與劑量或頻率可

以在多個步驟中降低，直至實現最終維持給藥方案為止（例如，經由中間量或時間段（諸如540 mg每週一次或720 mg每10天一次）的中間給藥從720 mg每週一次的皮下治療給藥方案逐步降低至360 mg每週一次或720 mg每兩週一次的維持給藥方案）。在一些實施方式中，以與治療時間段期間的劑量相同的量和/或頻率投與受試者的維持劑量。在一些實施方式中，受試者的維持劑量係治療時間段期間的劑量的50%。抗A β 基原纖維抗體（諸如BAN2401）可以配製在如PCT/IB2021/000155（WO 2021/186245）中揭露的藥物組成物中，該文獻藉由援引併入本文。在一些實施方式中，該組成物包含80 mg/mL至120 mg/mL BAN2401、240 mM至360 mM精胺酸、0.03% w/v至0.08% w/v聚山梨醇酯80、和30 mM至70 mM檸檬酸鹽緩衝液。在一些實施方式中，該精胺酸係精胺酸、精胺酸鹽酸鹽、或其組合。在一些實施方式中，該組成物包含液體劑型，該液體劑型包含100 mg/mL BAN2401、50 mmol/L檸檬酸鹽、350 mmol/L精胺酸、和0.05%聚山梨醇酯80。在一些實施方式中，該組成物包含80 mg/mL至240 mg/mL BAN2401、140 mM至260 mM精胺酸鹽酸鹽、0.01% w/v至0.1% w/v聚山梨醇酯80、和15 mM至35 mM組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，該組成物包含液體劑型，該液體劑型包含100 mg/mL BAN2401、25 mmol/L組胺酸、200 mmol/L精胺酸、和0.05%聚山梨醇酯80。在一些實施方式中，繼續治療，直至實現一或多種生物標記物或其他治療結果量度的所需改善為止，例如，當在樣本（例如，血漿樣本）中觀察到A β 42/40比率相對於治療之前（例如，18個月的治療之前）從受試者獲取的樣本中的比率增加時。在一些實施方式中，除抗A β 基原纖維抗體之外，維持給藥方案還可以包含一或多種額外的治療，例如，其可以包含投與E2814。

【0030】 在一些實施方式中，治療包括在轉換為皮下維持劑量之前皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如BAN2401。在一些實施方式中，治療包括每週一次

皮下投與BAN2401，例如在兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL）皮下配製物中每週一次皮下注射720 mg，例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止或例如持續至少18個月。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者為類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每週一次的皮下維持劑量，例如360 mg的劑量。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每兩週一次的皮下維持劑量，例如720 mg的劑量。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每月一次的皮下維持劑量，例如720 mg的劑量。在一些實施方式中，以與治療時間段期間的劑量相同的量和/或頻率投與受試者的維持劑量。在一些實施方式中，受試者的維持劑量係治療時間段期間的劑量的50%。在一些實施方式中，如PCT/IB2021/000155（WO 2021/186245）中揭露配製BAN2401，該文獻藉由援引併入本文。在一些實施方式中，該組成物包含80 mg/mL至240 mg/mL BAN2401、140 mM至260 mM精胺酸鹽酸鹽、0.01% w/v至0.1% w/v聚山梨醇酯80、和15 mM至35 mM組胺酸緩衝液。在一些實施方式中，該組成物包含液體劑型，該液體劑型包含200 mg/mL BAN2401、25 mmol/L組胺酸、200 mmol/L精胺酸、和0.05%聚山梨醇酯80。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg/劑量每週兩次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，繼續治療，直至實現一或多種生物標記物或其他治療結果量度的所需改善為止，例如，當在樣本（例如，血漿樣本）中觀察到A β 42/40比率相對於治療之前（例如，18個月的治療之前）從受試者獲取的樣本中的比率增加時。

【0031】 在一些實施方式中，在治療時間段後，投與維持劑量。在一些實

第17頁，共 193 頁(發明說明書)

施方式中，治療包括在轉換為靜脈內維持劑量之前靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括在轉換為皮下維持劑量之前靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為皮下維持劑量，例如每週一次或每兩週一次投與720 mg或每週一次投與360 mg。在一些實施方式中，例如在如上揭露的靜脈內治療時間段之後靜脈內投與維持劑量。在一些實施方式中，每週一次、每兩週一次、每月一次、每兩個月一次、或每三個月一次（每季度一次）投與靜脈內維持劑量，例如10 mg/kg BAN2401的給藥。在一些實施方式中，每兩週一次投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每四週一次投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每六週一次投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每九週（2個月）一次投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每三個月一次（每季度一次）投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每24週一次（每六個月一次或每半年一次）投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，靜脈內維持劑量係2.5 mg/kg - 10 mg/kg。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg BAN2401的每兩週一次靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每四週一次（每月一次）靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每六週一次靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每九週（2個月）一次靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每十二週一次（每三個月一次或每季度一次）靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每24週一次（每六個月一次或每半年一次）靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，

治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每週一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每兩週一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每月一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每六週一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每八週一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每季度一次靜脈內維持劑量。

【0032】 在一些實施方式中，皮下（例如，作為一或多個皮下注射）投與維持劑量。在一些實施方式中，治療包括在轉換為皮下維持劑量之前靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體。在其他實施方式中，治療包括在轉換為靜脈內維持劑量之前皮下投與抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為皮下維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每週一次皮下維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉

蛋白陰性為止，然後轉換為每週一次360 mg靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每週一次720 mg靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每兩週一次720 mg皮下維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每月一次720 mg靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每季度一次720 mg靜脈內維持劑量。

【0033】 在一些實施方式中，患者將開始包括例如以10 mg/kg的劑量靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體的治療，然後轉換為包括例如以720 mg的劑量皮下投與抗A β 基原纖維抗體的治療（例如，維持治療）。在一些實施方式中，患者將開始包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體的治療，然後轉換為包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401的治療（例如，維持治療），例如持續至少18個月的總治療時間段或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，患者將開始包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體的治療，然後轉換為包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401的治療，然後轉換為每週一次360 mg的皮下維持劑量。在一些實施方式中，患者將開始包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體的治療，然後轉換為包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401的治療，然後轉換為每月一次720 mg的皮下維持劑量。

【0034】 在一些實施方式中，維持劑量作為抗A β 基原纖維抗體（例如，

第20頁，共 193 頁(發明說明書)

BAN2401) 的皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為抗A β 基原纖維抗體的皮下配製物的每週一次皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每週一次720 mg皮下注射投與，包括兩次同時(例如，順序)注射360 mg (2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL) 皮下配製物。在一些實施方式中，維持劑量作為每月一次720 mg皮下注射投與，包括兩次同時(例如，順序)注射360 mg (2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL) 皮下配製物。在一些實施方式中，維持劑量作為每季度一次720 mg皮下注射投與，包括兩次同時(例如，順序)注射360 mg (2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL) 皮下配製物。在一些實施方式中，維持劑量作為每兩週一次720 mg皮下注射投與，包括兩次同時(例如，順序)注射360 mg (2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL) 皮下配製物。在一些實施方式中，維持劑量作為每月一次720 mg皮下注射投與，包括兩次同時(例如，順序)注射360 mg (2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL) 皮下配製物。在一些實施方式中，維持劑量作為每季度一次720 mg皮下注射投與，包括兩次同時(例如，順序)注射360 mg (2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL) 皮下配製物。在一些實施方式中，每週一次投與皮下維持劑量。在一些實施方式中，每兩週一次投與皮下維持劑量。在一些實施方式中，每四週一次(每月一次)投與皮下維持劑量。在一些實施方式中，每六週一次投與皮下維持劑量。在一些實施方式中，每九週(2個月)一次投與皮下維持劑量。在一些實施方式中，每三個月一次(十二週或每季度一次)投與皮下維持劑量。在一些實施方式中，每週一次、每兩週一次、每4週一次、每6週一次、每8週一次、每10週一次、每12週一次、每16週一次、每24週一次、每48週一次、每月一次、每2個月一次、每3個月一次、每4個月一次、每6個月一次、或每12個月一次投與皮下維持劑量。在一些實施方式中，皮下維持劑量包含劑量為300 mg至800 mg、300 mg至400 mg、400 mg至500 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至600 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至700 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、

700 mg至800 mg、700 mg至750 mg、或750 mg至800 mg的抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，維持劑量係300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、或390 mg。在一些實施方式中，維持劑量係400 mg、410 mg、420 mg、430 mg、440 mg、450 mg、460 mg、470 mg、480 mg、或490 mg。在一些實施方式中，維持劑量係500 mg、510 mg、520 mg、530 mg、540 mg、550 mg、560 mg、570 mg、580 mg、或590 mg。在一些實施方式中，維持劑量係600 mg、610 mg、620 mg、630 mg、640 mg、650 mg、660 mg、670 mg、680 mg、或690 mg。在一些實施方式中，維持劑量係700 mg、710 mg、720 mg、730 mg、740 mg、750 mg、760 mg、770 mg、780 mg、或790 mg。在一些實施方式中，維持劑量係800 mg至1600 mg、800 mg至1000 mg、800 mg至900 mg、900 mg至1000 mg、1000 mg至1200 mg、1000 mg至1100 mg、1100 mg至1200 mg、1200 mg至1400 mg、1200 mg至1300 mg、1300 mg至1400 mg、1400 mg至1600 mg、1400 mg至1500 mg、或1500 mg至16000 mg。在一些實施方式中，維持劑量係800 mg、820 mg、840 mg、860 mg、880 mg、900 mg、920 mg、940 mg、960 mg、或980 mg。在一些實施方式中，維持劑量係1000 mg、1020 mg、1040 mg、1060 mg、1080 mg、1100 mg、1120 mg、1140 mg、1160 mg、或1180 mg。在一些實施方式中，維持劑量係1200 mg、1220 mg、1240 mg、1260 mg、1280 mg、1300 mg、1320 mg、1340 mg、1360 mg、或1380 mg。在一些實施方式中，維持劑量係1400 mg、1420 mg、1440 mg、1460 mg、1480 mg、1500 mg、1520 mg、1540 mg、1560 mg、或1580 mg。在一些實施方式中，維持劑量在單次投與中提供，例如，投與作為單次720或1440 mg皮下注射，或在兩次或更多次投與中提供，例如，兩次同時投與360 mg以達到總計720 mg或兩次投與720 mg以達到總計1440 mg。在一些實施方式中，維持劑量係440 mg。在一些實施方式中，維持劑量係580 mg。在一些實施方式中，維持劑量係720 mg。在一些實施方式中，維

持劑量係1440 mg。在一些實施方式中，維持劑量作為每週一次720 mg皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每週一次360 mg皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每兩週一次720 mg皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每兩週一次1440 mg皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量在單次每兩週一次1440 mg投與中提供，包括兩次同時（例如，順序）投與720 mg的皮下配製物以達到總計1440 mg。

【0035】 在一些實施方式中，治療包括在轉換為靜脈內維持劑量之前皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如BAN2401。在一些實施方式中，治療包括每週一次皮下投與BAN2401，例如包括兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL）的720 mg皮下注射，例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止或例如持續至少18個月。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，並且然後轉換為維持劑量。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每週一次10 mg/kg的靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每兩週一次10 mg/kg的靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每月一次10 mg/kg的靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每六週一次10 mg/kg的靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，

然後轉換為每八週一次10 mg/kg的靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括例如以720 mg的劑量每週一次皮下投與BAN2401，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每季度一次10 mg/kg的靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，以與治療時間段期間的劑量相同的量和/或頻率投與受試者的維持劑量。在一些實施方式中，受試者的維持劑量係治療時間段期間的劑量的50%。

【0036】 在一些實施方式中，例如在如上揭露的靜脈內治療時間段之後靜脈內投與維持劑量。在一些實施方式中，每週一次、每兩週一次、每月一次、每兩個月一次、或每三個月一次(每季度一次)投與靜脈內維持劑量，例如10 mg/kg BAN2401的給藥。在一些實施方式中，每兩週一次投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每四週一次投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每六週一次投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每九週(2個月)一次投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每三個月一次(每季度一次)投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，每24週一次(每六個月一次或每半年一次)投與靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，靜脈內維持劑量係2.5 mg/kg - 10 mg/kg。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg BAN2401的每兩週一次靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每四週一次(每月一次)靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每六週一次靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每九週(2個月)一次靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每十二週一次(每三個月一次或每季度一次)靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，維持劑量作為10 mg/kg每24週一次(每六個月一次或每半年一次)靜脈內劑量投與。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每週一次靜脈內維持劑量。在

第24頁，共 193 頁(發明說明書)

一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每兩週一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每月一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每六週一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每八週一次靜脈內維持劑量。在一些實施方式中，治療包括以10 mg/kg每兩週一次靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後轉換為每季度一次靜脈內維持劑量。

【0037】 在一些實施方式中，患者從靜脈內維持劑量，例如如上揭露的10 mg/kg BAN2401給藥開始，然後轉換為皮下維持劑量，例如包括兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL）皮下配製物的720 mg皮下注射。在一些實施方式中，患者從皮下維持劑量，例如包括兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL）皮下配製物的720 mg皮下注射開始，然後轉換為靜脈內維持劑量，例如如上揭露的10 mg/kg BAN2401給藥。

【0038】 在一些實施方式中，如果確定患者不再是類澱粉蛋白陰性的，例如如藉由在轉換為維持劑量之後獲取的血液樣本中測量到高於閾值的p-tau181水平評估和/或如藉由PET SUV_r確定，則患者從維持劑量移回初始治療劑量。在一些實施方式中，如果確定患者不再是類澱粉蛋白陰性的，例如如藉由在轉換為維持劑量之後獲取的血液樣本中測量到高於閾值的p-tau181水平評估，則中止患者的治療。

【0039】 在一些實施方式中，至少每三個月一次（例如，每季度一次）或每十二週一次投與維持劑量。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之後，在來自受試者的樣本（例如，血漿樣本）中測量p-tau181水平。在一些實施方式中，選擇維持劑量和/或頻率以維持完成初始治療之後（例如，18個月的治療之後）實現的p-tau181水平。在一些實施方式中，選擇維持劑量和/或頻率以維持p-tau181水平低於初始治療前的p-tau181水平。在一些實施方式中，可以在用維持劑量進行治療期間例如藉由血液生物標記物監測患者的類澱粉蛋白水平。在一些實施方式中，可以在用維持劑量進行治療期間藉由一或多種生物標記物監測患者的類澱粉蛋白水平，該一或多種生物標記物諸如但不限於：(a) 藉由PET掃描從目視讀數或半定性閾值（SUVr或百分制單位）檢測的類澱粉蛋白；(b) 腦脊髓液（CSF）A β 1-42和/或A β 1-42/1-40比率；和/或 (c) 血液生物標記物（如血漿A β 1-42、總tau（T-tau）、和/或磷酸化tau（P-tau）（例如，p-tau181））。在一些實施方式中，可以在轉換為維持劑量之後監測患者的生物標記物至少一次。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之後至少1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、6個月、12個月、18個月、或24個月評價患者的生物標記物。在一些實施方式中，如果p-tau181水平保持不變，則繼續維持劑量。在一些實施方式中，如果一或多種生物標記物惡化，例如如果p-tau181水平相對於在較早治療時間段結束時（例如，在開始治療之後18個月）在樣本中測量的水平增加，則受試者返回至初始給藥（例如，每兩週一次10 mg/kg BAN2401）。在一些實施方式中，如果一或多種生物標記物惡化，例如如果p-tau181水平在較早治療時間段結束時（例如，在開始治療之後18個月）在樣本中增加，則向受試者投與更高劑量（例如，維持劑量增加50%）。在一些實施方式中，如果一或多種生物標記物惡化，例如如果p-tau181水平在較早治療時間段結束時（例如，在開始治療之後18個月）在樣本中增加，則以更高頻率向受試者投與治療（例如，從每兩週一次投與改變為每週一次投

與)。

【0040】 在一些實施方式中，以與治療時間段期間的劑量相同的量和/或頻率投與受試者的維持劑量。在一些實施方式中，受試者的維持劑量係治療時間段期間的劑量的50%。在一些實施方式中，基於患者是否係ApoE4攜帶者，例如與非攜帶者相比攜帶者的從初始治療移至維持劑量所需的p-tau181水平降低更大，選擇維持劑量（例如，與p-tau181水平變化的評價結合）。在一些實施方式中，維持劑量包括兩次或更多次給藥，其中第一次給藥選自如上例示的維持劑量，並且第二次和/或後續給藥分別包括比第一次或先前給藥更低的給藥量和/或頻率。在一些實施方式中，基於如上例示的一或多種生物標記物確定轉換為第二次或後續給藥，其中生物標記物的水平與用於從初始劑量轉換為維持劑量中的第一次給藥的水平不同（例如，與其相比提高）。

【0041】 在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之後，受試者的生物標記物水平將指示腦中類澱粉蛋白的水平增加。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之後，受試者的生物標記物水平（例如，血漿A β 42/40比率）將開始降低，從而指示腦中類澱粉蛋白的水平增加。在一些實施方式中，接受維持劑量的受試者的A β 42/40比率將降低。在一些實施方式中，受試者接受所選擇的維持劑量，使得受試者的A β 42/40比率降低，但是A β 42/40比率將保持高於類澱粉蛋白陽性閾值，例如持續至少一年（例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10年）。

【0042】 在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之後，受試者的生物標記物水平（例如，p-tau181）將開始增加，從而指示腦中類澱粉蛋白的水平增加。在一些實施方式中，接受維持劑量的受試者的p-tau181將增加。在一些實施方式中，接受維持劑量的受試者的p-tau181將增加，但是p-tau181水平將保持低於類澱粉蛋白陽性閾值，例如持續至少一年（例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10年）。

【0043】 在一些實施方式中，如果患者不再患有早期AD，例如如藉由認知評價、PET SUVr和/或血漿生物標記物如p-tau181的水平評估（例如，如果p-tau181的水平高於閾值和/或SUVr陰性增加至高於1.17，如使用氟比他匹測量），則中止患者的治療。

【0044】 在一些實施方式中，如果實現有利的生物標記物水平，則中止治療。在一些實施方式中，如果在完成初始治療之後實現有利的生物標記物水平，則中止治療。在一些實施方式中，如果在維持給藥期間實現和/或維持有利的生物標記物水平（例如，持續設定的時間段，諸如六個月或一年），則中止治療。在一些實施方式中，如果例如在完成初始治療之後或在維持給藥方案期間實現低p-tau181水平，則中止治療。在一些實施方式中，如果p-tau181水平低於完成初始治療之後的p-tau181水平，則中止維持劑量。在一些實施方式中，如果在完成初始治療之後或在維持給藥方案期間，SUVr類澱粉蛋白陰性水平處於或低於1.17（如使用氟比他匹測量），則中止治療。

【0045】 在一些實施方式中，如果在完成設定時間段的維持治療（例如，六個月或一年）之後實現有利的生物標記物水平，則中止維持劑量。在一些實施方式中，如果實現低p-tau181水平，則中止維持劑量。在一些實施方式中，如果SUVr類澱粉蛋白陰性水平處於或低於1.17（如使用氟比他匹測量），則中止維持劑量。

【0046】 在一些實施方式中，如果在維持治療過程中沒有維持有利的生物標記物水平（例如，如果p-tau181水平與治療前的p-tau181水平相比沒有降低和/或SUVr陰性增加至高於1.17，如使用氟比他匹測量），則中止維持劑量。在一些實施方式中，如果在維持治療過程中沒有維持有利的生物標記物水平（例如，如果p-tau181水平與治療前的p-tau181水平相比沒有降低和/或SUVr陰性增加至高於1.17，如使用氟比他匹測量），則中止維持劑量。

【0047】 在一些實施方式中，可以在治療中止之後例如藉由血液生物標記物監測患者的類澱粉蛋白水平的迴歸。在一些實施方式中，可以在治療中止之後藉由一或多種生物標記物監測患者的類澱粉蛋白水平的迴歸，該一或多種生物標記物諸如但不限於：(a) 藉由PET掃描從目視讀數或半定性閾值（SUV_r或百分比單位）檢測的類澱粉蛋白；(b) 腦脊髓液（CSF）A β 1-42和/或A β 1-42/1-40比率；和/或(c) 血液生物標記物（諸如血漿A β 1-42、tau、總tau（T-tau）、和/或P-tau（例如，P-tau181））。在一些實施方式中，可以在治療中止之後監測患者的生物標記物至少一次。在一些實施方式中，在治療中止之後至少1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、6個月、12個月、18個月、或24個月監測患者的生物標記物。在一些實施方式中，如果患者的生物標記物水平變得較不有利，例如p-tau181水平增加至例如高於初始治療前的p-tau181水平，則重新開始治療。

【0048】 在一些實施方式中，至少每三個月一次（例如，每三個月一次、每兩個月一次、每月一次、每兩週一次、或每週一次）投與維持劑量。在一些實施方式中，選擇維持劑量和/或頻率以維持完成初始治療之後實現的PET SUV_r水平。在一些實施方式中，選擇維持劑量以維持處於或低於類澱粉蛋白陰性的PET SUV_r水平（例如，對於氟比他匹，PET SUV_r為1.17）。

【0049】 在一些實施方案中，受試者已診斷為患有早期AD。在一些實施方式中，受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙，和/或已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。

【0050】 在一些實施方式中，治療方法包括測量從受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的水平。術語「p-tau181的水平」和「p-tau181水平」可互換使用。在一些實施方式中，然後向受試者投與治療有效劑量的抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體。在一些實施方式中，在第一樣本之後獲得第二血液樣本以確定第二p-tau181水平。在一些實施方式中，在停止或減少治療之後從受試者獲得第二血

液樣本。在一些實施方式中，p-tau181水平的變化用於確定第二治療有效劑量。在一些實施方式中，向第二水平相對於第一水平降低的受試者投與第二治療有效劑量，該第二治療有效劑量包含與受試者的第一劑量相比相同或更低量的抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，向第二水平相對於第一水平更高的受試者投與第二治療有效劑量，該第二治療有效劑量包含與第一劑量相比更高量的抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，向第二水平相對於第一水平更高的受試者投與針對AD的不同治療。在測量第二p-tau181水平之後，在改變為第二治療有效劑量或給藥方案之前，可以多次投與第一治療有效劑量（例如，每兩週一次或每月一次，持續6-18個月）。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之前，可以投與第一治療有效劑量，持續至少18個月。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之前，可以投與第一治療有效劑量，直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之前，可以投與第一治療有效劑量，直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止（例如，如藉由以下測量：類澱粉蛋白或tau正電子發射斷層攝影術（PET）、腦脊髓液A β 1-42水平和/或A β 1-42/1-40比率、腦脊髓液總tau的水平、腦脊髓液神經顆粒素水平、腦脊髓液神經絲輕鏈肽（NfL）水平、如在血清或血漿中測量的血液生物標記物（例如，A β 1-42的水平、兩種形式的類澱粉蛋白 β 肽的比率（A β 1-42/1-40比率）、血漿總tau（T-tau）的血漿水平、磷酸化tau（P-tau）同種型（包括在181（P-tau181）、217（P-tau217）和231（P-tau231）處磷酸化的tau）的水平、膠質纖維酸性蛋白（GFAP）和/或神經絲輕鏈肽（NfL）的水平）。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之前，可以投與第一治療有效劑量，直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，例如，如藉由處於或高於0.092-0.094（例如，處於或高於0.092）的A β 42/40比率或處於或低於1.17的氟比他匹類澱粉蛋白PET SUVr陰性測量。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之前，可以投與第一治療有效劑量，直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，例如，如藉由低於閾值的p-

tau181水平或處於或低於1.17的氟比他匹類澱粉蛋白PET SUV_r陰性測量。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為維持劑量之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。

【0051】 在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為靜脈內維持劑量（例如，10 mg/kg，例如每兩週一次或每4、6、8、10或12週一次）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每兩週一次靜脈內維持劑量之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每月一次靜脈內維持劑量之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每六週一次靜脈內維持劑量之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每八週一次靜脈內維持劑量之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每兩個月一次靜脈內維持劑量之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每季度一次靜脈內維

持劑量之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。

【0052】 在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為皮下維持劑量（例如，720 mg，例如每週一次、每兩週一次或每4、6、8、10或12週一次）之前，每週一次以720 mg皮下投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以720 mg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，維持劑量係每週一次360 mg。

【0053】 在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每週一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每週一次皮下維持劑量（例如，360 mg的劑量）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每兩週一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量或360 mg的劑量）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每月一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量或360 mg的劑量）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每六週一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量或360 mg的劑量）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以

10 mg/kg投與BAN2401)，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每八週一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量或360 mg的劑量）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每兩個月一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量或360 mg的劑量）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每季度一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量或360 mg的劑量）之前，每兩週一次以10 mg/kg靜脈內投與抗A β 基原纖維抗體（例如，以10 mg/kg投與BAN2401），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。

【0054】 在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每週一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量或360 mg的劑量）之前，每週一次皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如包括在給定一週內兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL）的720 mg皮下注射，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每兩週一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量）之前，每週一次皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如包括在給定一週內兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL）的720 mg皮下注射，例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每週一次皮下維持劑量（例如，360 mg的單一劑量）之前，每週一次皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如皮下注射720 mg，包括在給定一週內兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL），例如持續至少18個月或例

如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每月一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量）之前，每週一次皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如皮下注射720 mg，包括在給定一週內兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每六週一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量）之前，每週一次皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如皮下注射720 mg，包括在給定一週內兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每八週一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量）之前，每週一次皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如皮下注射720 mg，包括在給定一週內兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每兩個月一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量）之前，每週一次皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如皮下注射720 mg，包括在給定一週內兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。在一些實施方式中，第一治療有效劑量包括在轉換為每季度一次皮下維持劑量（例如，720 mg的劑量）之前，每週一次皮下投與抗A β 基原纖維抗體，例如皮下注射720 mg，包括在給定一週內兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL），例如持續至少18個月或例如直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止。

【0055】 以下為本申請中所用的術語的定義。

【0056】 除非上下文另外明確指示，否則如本文所用，單數術語「一個/一種（a/an）」和「該（the）」包括複數引用。

第34頁，共 193 頁(發明說明書)

【0057】 如本文所用，片語「和/或」意指如此結合的要素的「任一者或兩者」，即，一些情況中結合存在並且在其他情況中不結合存在的要素。因此，作為非限制性實例，「A和/或B」在與諸如「包括」之類的開放式語言結合使用時，在一些實施方式中可以僅指A（視需要地包括除B以外的要素）；在其他實施方式中，僅指B（視需要地包括除A以外的要素）；在又其他實施方式中，指A和B兩者（視需要地包括其他要素）；等等。

【0058】 如本文所用，「至少一個」意指要素清單中之一或多個要素，但並非必需包括要素清單中具體列舉的每個要素中之至少一者，並且不排除要素清單中的要素的任何組合。此定義還允許可視需要地存在除片語「至少一個」所指的要素清單內具體鑒定的要素以外的要素，而無論與具體鑒定的那些要素相關抑或不相關。因此，作為非限制性實例，「A和B中之至少一個」（或等效地，「A或B中之至少一個」，或等效地「A和/或B中之至少一個」）可以在一個實施方式中指至少一個（視需要地包括多於一個）A而不存在B（並且視需要地包括除B以外的要素）；在另一個實施方式中，指至少一個（視需要地包括多於一個）B而不存在A（以及視需要地包括除A以外的要素）；在又另一個實施方式中，指至少一個（視需要地包括多於一個）A，以及至少一個（視需要地包括多於一個）B（以及視需要地包括其他要素）；等等。

【0059】 如本文所用，「約」在與劑量、量或比率結合使用時，包括熟悉該項技術者認可的指定劑量、量或比率或劑量、量或比率範圍的值，以提供與從指定劑量、量或比率獲得的那些等效的治療作用。術語「約」可以指由熟悉該項技術者確定的特定值的可接受誤差，該可接受誤差部分取決於如何測量或確定該等值。在一些實施方式中，術語「約」意指在給定值或範圍的5%內。

【0060】 如本文所用，「自基線的校正平均變化」係指使用統計分析來計算生物標記物值隨時間的變化。在一些實施方式中，使用線性混合效應模型

(MMRM) 來考慮至少一個另外的共變量以確定自基線的校正平均變化。

【0061】 當單獨或作為數值範圍的一部分來敘述數值時，應理解，數值可以藉由陳述值的高達 $\pm 10\%$ 的偏差高於且低於陳述值進行變化。

【0062】 當本文列出值範圍時，意欲該範圍內涵蓋各值及子範圍。例如，「2.5 mg/kg至10 mg/kg」意欲涵蓋例如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至3 mg/kg、2.5 mg/kg至4.5 mg/kg、3 mg/kg至4.5 mg/kg、4.5 mg/kg至8 mg/kg、2.5 mg/kg至9 mg/kg等。

【0063】 類澱粉蛋白 β 1-42 (A β 42) 係指來自全長蛋白的胺基酸1至42的類澱粉蛋白 β 單體 (表5, SEQ ID NO: 13)。類澱粉蛋白 β 1-40 (A β 1-40) 係指來自全長蛋白的胺基酸1至42的類澱粉蛋白 β 單體 (表5, SEQ ID NO: 14)。

【0064】 P-tau181係在181位蘇胺酸處磷酸化的人tau蛋白。

【0065】 如本文所述，患有「臨床前AD」、「前期阿滋海默症」或「前期AD」的患者係認知正常的個體，具有中度或升高水平的腦類澱粉蛋白，並且可以藉由有或沒有記憶抱怨和新出現的情景記憶和執行功能缺陷的無症狀階段來鑒定。認知正常可以包括CDR 0的個體，或在認知測試評分 (MMSE、國際購物清單任務 (International Shopping List Task)、邏輯記憶等) 的正常範圍內的個體。臨床前AD發生在顯著的不可逆神經退化和認知障礙之前，並且典型地其特徵為出現AD的體內分子生物標記物並且沒有臨床症狀。可以表明未來患上阿滋海默症的臨床前AD生物標記物包括但不限於藉由以下確定的一或多種中度或升高水平的腦類澱粉蛋白：類澱粉蛋白或tau正電子發射斷層攝影術 (PET) (例如，約20-40的百分制單位測量值，例如約20-32的測量值)、腦脊髓液A β 1-42水平和/或A β 1-42/1-40比率、腦脊髓液總tau的水平、腦脊髓液神經顆粒素水平、腦脊髓液神經絲輕鏈肽 (NFL) 的水平、和如在血清或血漿中測量的血液生物標記

物（例如， $A\beta 1-42$ 的水平、兩種形式的類澱粉蛋白 β 肽的比率（ $A\beta 1-42/1-40$ 比率，例如在約0.092-0.094之間或低於約0.092的比率）、血漿總tau（T-tau）的血漿水平、磷酸化tau（P-tau）同種型（包括在181（P-tau181）、217（P-tau217）和231（P-tau231）處磷酸化的tau）的水平、膠質纖維酸性蛋白（GFAP）、和神經絲輕鏈肽（NFL））。例如，已發現，經依侖倍司他（elenbecestat；E2609）治療的受試者在治療時表現出最大程度地減緩認知衰退，該依侖倍司他係一種 β 位點類澱粉蛋白先質蛋白切割酶（BACE）抑制劑，該受試者的類澱粉蛋白基線正電子發射斷層攝影術（PET）標準攝取值比率（SUVr值）為1.4至1.9。參見Lynch, S. Y.等人「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. [依侖倍司他，一種BACE抑制劑：來自由於阿滋海默症而具有輕度認知障礙和輕度至中度失智的受試者的2期研究的結果]」海報P4-389, 阿滋海默症協會國際會議（Alzheimer's Association International Conference）, 2018年7月22-26日, 美國伊利諾州芝加哥（Chicago, IL, USA）。同樣，已發現，基線氟比他匹（florbetapir）類澱粉蛋白PET SUVr水平低於1.2的受試者並未表現出可檢測到的足夠的認知衰退，而SUVr水平高於1.6的受試者呈現與平臺效應相關，其中類澱粉蛋白水平已到達飽和水平，且治療並未引起認知量度變化。參見Dhadda, S.等人，「Baseline florbetapir amyloid PET standard update value ratio (SUVr) can predict clinical progression in prodromal Alzheimer's disease (pAD). [基線氟比他匹類澱粉蛋白PET標準更新值比（SUVr）可以預測前驅性阿滋海默症（pAD）的臨床進展]」海報P4-291, 阿滋海默症協會國際會議（Alzheimer's Association International Conference）, 2018年7月22-26日, 美國伊利諾州芝加哥（Chicago, IL, USA）。

【0066】如本文所用，「早期AD」、「EAD」或「早期阿滋海默症」係因AD中度可能性所致的輕度認知障礙至輕度阿滋海默症失智的一連串AD嚴重程

度。患有早期AD的受試者包括患有如本文中所定義的輕度阿滋海默症失智的受試者及患有如本文中所定義的因AD中度可能性所致的輕度認知障礙（MCI）的受試者。在一些實施方式中，患有早期AD的受試者具有22至30的MMSE評分和0.5至1.0的臨床失智評定量表（CDR）總範圍。用於檢測早期AD疾病的其他方法可以採用以下指定的測試和測定，包括以下中的針對可能的阿滋海默症失智的美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會（NIA-AA）核心臨床準則：McKhann, G.M.等人,「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. [因阿滋海默症所致的失智的診斷：來自美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會針對阿滋海默症的診斷指南的建議]」 *Alzheimer Dement.* [阿滋海默症與失智] 2011; 7:263-9。其他方法包括CDR-SB、ADCOMS複合臨床評分（ADCOMS Composite Clinical Score）、簡易精神狀態檢查（Mini-Mental State Examination）、ADAS-Cog、ADAS MCI-ADL、改良iADRS、韋氏記憶量表-IV邏輯記憶（分量表）I（WMS-IV LMI）、和韋氏記憶量表-IV邏輯記憶（分量表）II（WMS-IV LMII）。在一些實施方式中，患有早期AD的受試者具有腦中類澱粉蛋白升高或陽性類澱粉蛋白負荷的證據。在一些實施方式中，藉由PET評估指示和/或確認腦中類澱粉蛋白升高或陽性類澱粉蛋白負荷。在一些實施方式中，藉由標記物諸如A β 1-42的CSF評估（例如，水溶性CSF生物標記物分析）指示和/或確認腦中類澱粉蛋白升高或陽性類澱粉蛋白負荷。在一些實施方式中，藉由測量p-tau181的水平指示和/或確認腦中類澱粉蛋白升高或陽性類澱粉蛋白負荷。在一些實施方式中，藉由MRI評估指示和/或確認腦中類澱粉蛋白升高或陽性類澱粉蛋白負荷。在一些實施方式中，藉由視網膜類澱粉蛋白積聚指示腦中類澱粉蛋白升高或陽性類澱粉蛋白負荷。在一些實施方式中，使用多於一種評估方法。

【0067】除了測量來自受試者的樣本中的p-tau181的水平之外，受試者的類澱粉蛋白水平可以可替代地藉由一或多種生物標記物檢測或另外確認，該一或多種生物標記物諸如但不限於：(a) 藉由PET掃描從目視讀數或半定性閾值（SUV_r或百分制單位）檢測的類澱粉蛋白；(b) 腦脊髓液（CSF）A β 1-42和/或A β 1-42/1-40比率；和/或(c) 血液生物標記物（如血漿A β 1-42、tau、和/或總tau（T-tau））。二級標記物可以確認初級類澱粉蛋白確定，並且包括但不限於神經元損傷的標記物諸如神經絲輕鏈肽（NFL），和神經炎症的標記物諸如膠質纖維酸性蛋白（GFAP）。

【0068】「類澱粉蛋白」係指不分枝的纖維，通常是細胞外的，並且存在於體內；另外，纖維結合染料剛果紅，並且然後在正交偏振器之間觀察時顯示出綠色雙折射。類澱粉蛋白形成蛋白已被鑒定並與嚴重疾病相關聯，包括與阿滋海默症（AD）相關聯的類澱粉蛋白 β 肽（A β ）、與2型糖尿病相關聯的胰島類澱粉蛋白多肽（IAPP）、和與海綿狀腦病相關聯的朊病毒蛋白（PrP）。如本文所用，「類澱粉蛋白」、「腦類澱粉蛋白」、和「類澱粉蛋白 β 肽（A β ）」可互換使用。

【0069】在一些實施方式中，受試者具有「升高類澱粉蛋白」或「中度類澱粉蛋白」。熟悉該項技術者將認識到，來自類澱粉蛋白PET的類澱粉蛋白水平可以使用百分制單位方法以「百分制單位」（CL）報告。（Klunk WE等人 The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. [百分制單位專案：藉由PET使定量類澱粉蛋白斑塊估計標準化] Alzheimer's Dement. [阿滋海默症與失智] 2015; 11:1-15 e1-4）。百分制單位方法測量0 CL至100 CL範圍內的示蹤劑，其中0被認為是錨點並且代表年輕健康對照的平均值，並且100 CL代表患有因AD所致的輕度至中度嚴重程度失智的受試者中存在的平均類澱粉蛋白負荷。（同上。）如熟悉該項技術者所知，百分制單位閾值可以變化，例如可以基於新的或附加的科學資訊進行改進。（參見，例如

<http://www.gaain.org/centiloid-project>。)可以相對於根據熟悉該項技術者(POSA)已知的方法確定的健康對照中的基線閾值來設定升高的類澱粉蛋白水平。例如，32.5的百分制單位值可以用作「升高的類澱粉蛋白」的閾值，並且「中度類澱粉蛋白」水平係指在20-32.5 CL範圍內(例如，30 CL)的A β 類澱粉蛋白PET。在另一個實例中，40的百分制單位值可以用作「升高的類澱粉蛋白」的閾值，並且「中度類澱粉蛋白」水平係指在20-40 CL範圍內的A β 類澱粉蛋白PET。

【0070】 如本文所用，患有「輕度阿滋海默症失智」或「輕度AD失智」的受試者係滿足以下中的針對可能的阿滋海默症失智的美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會(NIA-AA)核心臨床準則的受試者：McKhann, G.M.等人, 「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.[因阿滋海默症所致的失智的診斷：來自美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會針對阿滋海默症的診斷指南的建議]」 Alzheimer Dement. [阿滋海默症與失智] 2011; 7:263-9。本文還包括在篩選和基線處，CDR評分為0.5至1.0並且記憶框區評分為0.5或更高的受試者以及表現出韋氏記憶量表-修正邏輯記憶分量表II(WMS-R LM II)上的評分變化的受試者。

【0071】 如本文所用，患有「因AD中度可能性所致的MCI」的受試者為根據因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的NIA-AA核心臨床準則(參見McKhann, 見上文)而鑒定為此受試者。例如，受試者可為有症狀但並未失智的，伴隨腦類澱粉蛋白病理學，使得其與輕度阿滋海默症失智受試者的異質性較低，且在認知及功能衰退方面較為相似，如藉由本文所定義的ADCOMS複合臨床評分所測量。還包括在篩選和基線處，CDR評分為0.5並且記憶框區評分為0.5或更高的受試者。此外，由知情者證實的報導在篩選之前的最近1年內有主觀記憶衰退以及逐漸發作和緩慢進展的病史的受試者還包括在本文中。可以藉由韋

氏記憶量表-修正邏輯記憶分量表II (WMS-R LM II) 上的評分變化來評估受試者的記憶衰退和/或情景記憶障礙。

【0072】如本文所用，「MMSE」係指簡易精神狀態檢查，一種常用於篩選目的，且還通常在AD臨床試驗中縱向測量的認知工具，其具有30點量表，其中較高評分指示較低程度的障礙，並且較低評分指示較高程度的障礙，範圍係0（最高程度的障礙）至30（沒有障礙）。在一些實施方式中，測量時間和地點定向、註冊、回憶、注意力、語言和繪圖的七個項目可以作為MMSE評分的一部分進行評估。（Folstein, M.F.等人, 「Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. [簡易精神狀態，一種臨床醫生用於對患者的認知狀態進行評分的實用方法]」 J. Psychiatr. Res.[精神病學研究雜誌] 1975;12:189-98。）

【0073】如本文所用，「ADAS-Cog」係指阿滋海默症評估量表-認知（Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive）。ADAS-Cog係阿滋海默症試驗中普遍使用的認知量表，其具有評價記憶（詞語回憶、經延遲的詞語回憶及詞語辨識）、推理（遵循命令）、語言（命名、理解）、定向、觀念實踐（將信件放於信封中）及構造實踐（拷貝幾何設計）的結構量表。（Rosen, W.G.等人, 「A new rating scale for Alzheimer's disease. [阿滋海默症的新評定量表]」 Am. J. Psychiatry [美國精神病學雜誌] 1984; 141:1356-64。）還可以獲得口語、語言理解、喚詞困難、記住測試指令的能力、迷宮及數字劃銷的等級。在一些實施方式中，ADAS-Cog係指使用阿滋海默症評估量表-認知分量表₁₄（ADAS-Cog₁₄）。在一些實施方式中，本文中可以使用改良形式並且評分呈0至90點，其中0分指示沒有障礙，並且90分指示最高程度的障礙。在一些實施方式中，ADAS-Cog₁₄任務包括記憶（詞語回憶、經延遲的詞語回憶及詞語辨識）、推理（遵循命令）、語言（命名、理解）、定向、觀念實踐（將信件放於信封中）、構造實踐（拷貝

第41頁，共 193 頁(發明說明書)

幾何設計)、口語、語言理解、喚詞困難、記住測試指令的能力、迷宮及數字劃銷 (Rosen等人, 1984)。

【0074】如本文所用,「CDR-SB」係指臨床失智評定總和量表 (clinical dementia rating - sum of boxes)。CDR為描述包括記憶、定向、判斷及問題解決、群體事務、家庭及業餘愛好以及個人護理的6種功能類別的性能方面的5種程度的障礙的臨床量表。(Berg, L.等人,「Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment. [2型阿滋海默症輕度老年失智,縱向評估]」Ann. Neurol. [神經病學年鑒] 1988; 23:477-84。)針對6種功能類別中之每一者獲得的障礙程度的等級合成為失智CDR評分(範圍為0至3)的1個總等級。框區評分的總和提供變化的另外量度,其中每個類別具有3點的最大可能評分,並且總分為各類別評分的總和,得到0至18的總可能評分,其中較高評分指示較高程度的障礙。總評分可以用作失智的嚴重程度的臨床量度。

【0075】如本文所用,「ADCOMS」係指阿滋海默症複合評分,一種基於四個ADAS-Cog項目(經延遲的詞語回憶、定向、詞語辨識及喚詞困難)、兩個簡易精神狀態檢查(MMSE)項目(時間定向及繪畫)及所有六個CDR-SB項目(個人護理、群體事務、家庭及業餘愛好、記憶、定向以及判斷及問題解決)的複合臨床評分,如實例中及Wang, J.等人,「ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials. [ADCOMS: 前驅性阿滋海默症試驗的複合臨床結果]」J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. [神經病學、神經外科學、精神病學雜誌] 2016; 87:993-999中討論。ADCOMS經研發而對AD的早期(即前驅性AD或早期AD)期間的疾病進展尤其敏感。

【0076】在一些實施方式中,ADCOMS可以使用以下式計算:

$$S(t) = \sum_{i=1}^{12} a_i A_i(t) + \sum_{i=1}^7 b_i B_i(t) + \sum_{i=1}^6 c_i C_i(t)$$

其中 $A_i(t)$ 、 $B_i(t)$ 和 $C_i(t)$ 係分別對應於來自ADAS-cog、反向MMSE評分和CDR-SB的項目的時間 t 處的項目評分（Wang, J.等人, 「ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials [ADCOMS：前驅性阿滋海默症試驗的複合臨床結果]）。ADCOMS對AD的早期，即前驅性及輕度AD期間的疾病進展尤其敏感。

【0077】如本文所用，「ADCS MCI-ADL」係指阿滋海默症協作研究-輕度認知障礙的日常生活活動量表（ADCS MCI-ADL）。ADCS MCI-ADL係用於評估患者在六個基本日常生活活動方面的能力水平的臨床量表。另外的實例在Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B. (編輯) Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. [臨床神經心理學百科全書] Springer [施普林格出版社], 紐約州紐約 (New York, NY) 中討論。

【0078】如本文所用，「改良iADRS」或「iADRS」係指組合來自ADAS Cog14(所有項目)和ADCS MCI-ADL(所有項目)的評分的複合工具。改良iADRS評分可以用於評價疾病進展：

$$\text{改良iADRS評分} = [-1(\text{ADAS-cog14}) + 90] + \text{ADCS MCI-ADL}。$$

【0079】如本文所用，「ApoE4陽性」受試者和「ApoE4攜帶者」係指具有脂蛋白元（APOE）基因的 $\epsilon 4$ 變異體的受試者。 $\epsilon 4$ 變異體係脂蛋白元基因的幾種主要對偶基因中之一種。該基因一般負責脂肪代謝。已發現，當與非攜帶者相比時，脂蛋白元 $\epsilon 4$ 的攜帶者顯示顯著較高的類澱粉蛋白保留率。（Drzezga, A.等人, 「Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. [APOE基因型對阿滋海默症類澱粉蛋白斑塊負荷和灰質體積的影響]」Neurology. [神經病學] 2009; 72:1487-94。）在一些實施方式中，本文治療的受試者係脂蛋白元E $\epsilon 4$ 基因對偶基因的異型接合攜帶者。在一些實施方式中，受試者係脂蛋白元E $\epsilon 4$ 基因對偶基因的同型接合攜帶者。在投與包含抗A β 基

原纖維抗體（即，倫卡奈單抗）的組成物時，ApoE4攜帶者對治療的響應可以比ApoE4非攜帶者的響應更大。術語「ApoE4陰性」和「ApoE4非攜帶者」可互換使用。

【0080】 如本文所用，早期AD受試者係「類澱粉蛋白陽性」還「類澱粉蛋白陰性」可以基於受試者是否具有陽性類澱粉蛋白負荷來確定。在一些實施方式中，受試者被確定呈類澱粉蛋白陽性或類澱粉蛋白陰性，如藉由對攝取到腦中的類澱粉蛋白成像劑的縱向正電子發射斷層攝影術（PET）評估所指示。在一些實施方式中，如果氟比他匹類澱粉蛋白PET SUVr陰性低於1.17，則受試者為「類澱粉蛋白陰性」。在一些實施方式中，藉由評價來自受試者的樣本（例如，血漿樣本）中的p-tau181水平，單獨或與另一種方法（如腦類澱粉蛋白的PET測量）組合，確定受試者呈類澱粉蛋白陽性或類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，如果樣本中的Aβ42/40比率處於或約高於0.092-0.094，例如處於約0.092，則受試者為「類澱粉蛋白陰性」。在一些實施方式中，如果樣本中的Aβ42/40比率高於0.092，則受試者為「類澱粉蛋白陰性」。在一些實施方式中，藉由使用標記物（如p-tau181）的評估對類澱粉蛋白病理學的存在進行CSF評估，單獨或與另一種方法（如腦類澱粉蛋白的PET測量）組合，確定受試者呈類澱粉蛋白陽性或類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，PET掃描的定性目視讀數可以用於藉由基於PET影像圖案將受試者歸類為具有「正常」或「異常」攝取量來確定類澱粉蛋白陽性和類澱粉蛋白陰性。讀取者將已經過訓練及檢定以識別具有異常或正常攝取量圖案的腦PET影像，或藉由半定量或定量方法進行類澱粉蛋白的檢測。在一些實施方式中，將設定閾值以用於從生物標記物（例如，血清或CSF）和/或PET掃描定量確定Aβ腦負荷是否指示受試者呈類澱粉蛋白陽性或陰性。在一些實施方式中，藉由MRI確定受試者呈類澱粉蛋白陽性或類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，藉由視網膜類澱粉蛋白積聚確定受試者呈類澱粉蛋白陽性或類澱粉蛋白陰性。

在一些實施方式中，藉由行為/認知表現型確定受試者呈類澱粉蛋白陽性或類澱粉蛋白陰性。

【0081】 如熟悉該項技術者將理解，數字、電腦和/或常規（例如，筆和紙）認知測試可以用於檢測可以顯示輕度認知障礙和/或患上失智的風險的早期認知變化，並且因此可以用於鑒定需要如本文揭露的治療的受試者。例如，此類測試可以篩選認知障礙，並且可以潛在地鑒定患有MCI的個體。測試可以使用人工智慧來分析認知測試結果，以確定輕度認知障礙病例是否將在一年內升級為阿滋海默症。在症狀開始出現之前及早診斷病狀可以用於幫助醫生更早地鑒定需要如本文揭露的治療的受試者，從而潛在地延遲神經退化性疾病的發作或減輕神經退化性疾病的嚴重程度。

【0082】 如本文所用，術語「治療」係指針對受試者的疾病或障礙的治療劑的任何投與或應用，並且包括抑制疾病、減緩疾病進展、延遲進展、阻止其發展、逆轉疾病進展（例如，逆轉A β 原纖維的積聚）、預防疾病的發作或發展、緩解或改善疾病的一或多種症狀或一或多種潛在病狀、治癒疾病、改善一或多種臨床指標、或防止疾病的一或多種症狀再次發生。在一些實施方式中，受試者的AD的治療包括投與，例如靜脈內輸注抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體。

【0083】 如本文所用，術語「輸注」係指主動投與一或多種藥劑，輸注時間為例如大約60分鐘。在一些實施方式中，經由輸注向人類受試者系統性投與本文所述之抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體。在一些實施方式中，例如藉由皮下注射向人類受試者可替代地投與抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體。在一些實施方式中，皮下注射係每週一次注射。在一些實施方式中，皮下注射係每兩週一次注射。在一些實施方式中，藉由靜脈內輸注向人類受試者投與抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體。

【0084】 在一些實施方式中，向受試者投與治療維持劑量。如本文所用，

術語「維持劑量」係指為維持所需治療作用而向受試者投與的劑量。在一些實施方式中，每週一次、每兩週一次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次（每季一次）或每24週一次（每六個月一次或每半年一次）投與維持劑量。在一些實施方式中，維持劑量包含抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，維持劑量作為靜脈內輸注投與。在一些實施方式中，每兩週一次（Q2W）投與靜脈內輸注。在一些實施方式中，每4週一次（Q4W）投與靜脈內輸注。在一些實施方式中，每3個月一次（Q3M）投與靜脈內輸注。在一些實施方式中，靜脈內輸注係10 mg/kg劑量的BAN2401。在一些實施方式中，靜脈內輸注係每兩週一次投與的10 mg/kg劑量的BAN2401。在一些實施方式中，皮下、口服或經鼻投與維持劑量。在一些實施方式中，皮下投與維持劑量。

【0085】 在一些實施方式中，維持劑量作為皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每週一次皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每兩週一次皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每月一次皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每季一次皮下注射投與。在一些實施方式中，每週一次或以更低頻率投與維持劑量，例如每兩週一次（每兩週一次）、每四週一次、每月一次、每六週一次、每九週（2個月）一次、每三個月一次（每季一次）或每六個月一次（每半年一次）。在一些實施方式中，維持劑量在單次投與中提供，例如，投與作為單次720或1440 mg皮下注射，或在兩次或更多次投與中提供，例如，兩次同時投與360 mg以達到總計720 mg或兩次投與720 mg以達到總計1440 mg，或四次投與360 mg以達到總計1440 mg。在一些實施方式中，維持劑量係120 mg。在一些實施方式中，維持劑量係180 mg。在一些實施方式中，維持劑量係240 mg。在一些實施方式中，維持劑量係360 mg。在一些實施方式中，維持劑量係440 mg。在一些實施方式中，維持劑量係480 mg。在一些實施方式中，維持劑量係540 mg。在一些實施方式中，維持劑量係440 mg。在一些

實施方式中，維持劑量係580 mg。在一些實施方式中，維持劑量係600 mg。在一些實施方式中，維持劑量作為單次投與720 mg或兩次投與360 mg投與。在一些實施方式中，維持劑量係840 mg。在一些實施方式中，維持劑量係900 mg。在一些實施方式中，維持劑量係960 mg。在一些實施方式中，維持劑量係1080 mg。在一些實施方式中，維持劑量係1200 mg。在一些實施方式中，維持劑量係1260 mg。在一些實施方式中，維持劑量係1320 mg。在一些實施方式中，維持劑量係1440 mg。在一些實施方式中，維持劑量作為每週一次720 mg皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每週一次720 mg皮下注射投與，包括兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL）皮下配製物。在一些實施方式中，維持劑量作為每兩週一次720 mg皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量作為每兩週一次720 mg皮下注射投與，包括兩次同時（例如，順序）注射360 mg（2 x 1.8 mL的400 mg/2 mL）皮下配製物。在一些實施方式中，維持劑量作為每兩週一次1440 mg皮下注射投與。在一些實施方式中，維持劑量在單次每兩週一次1440 mg投與中提供，包括兩次同時（例如，兩次順序）投與720 mg皮下配製物以達到總計1440 mg或四次順序投與360 mg以達到總計1440 mg。

【0086】 在一些實施方式中，維持劑量投與一次或多次。在一些實施方式中，維持劑量以比較早治療過程期間更低的劑量投與，並且/或者以比較早治療過程期間更低的頻率投與。

【0087】 在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之後，受試者的生物標記物水平可以指示腦中類澱粉蛋白的水平增加。在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之後，受試者的生物標記物水平（例如，血漿A β 42/40比率）可以開始降低，從而指示腦中類澱粉蛋白的水平增加。在一些實施方式中，接受維持劑量的受試者的A β 42/40比率可以降低。在一些實施方式中，受試者接受所選擇的維持劑量，使得受試者的A β 42/40比率可以降低，但是A β 42/40比率可以保持高於類澱粉蛋

白陽性閾值，例如持續至少一年（例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年）。

【0088】 在一些實施方式中，在轉換為維持劑量之後，受試者的生物標記物水平（例如，p-tau181）可以開始增加，從而指示腦中類澱粉蛋白的水平增加。在一些實施方式中，接受維持劑量的受試者的血漿p-tau181可以增加。在一些實施方式中，接受維持劑量的受試者的p-tau181可以增加，但是p-tau181水平可以保持低於類澱粉蛋白陽性閾值，例如持續至少一年（例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年）。

【0089】 如本文所用，術語「預防」係指獲得有利或所需結果，包括但不限於預防益處。出於預防益處，可以向處於患上阿滋海默症風險下的受試者；向具有一或多種臨床前症狀但並非阿滋海默症的臨床症狀；或向報導有阿滋海默症的一或多種生理症狀的受試者投與組成物，儘管尚未進行患有阿滋海默症的臨床診斷。如本文所用，「預防」可以進一步包括治療益處，其意指根除或改善所治療的潛伏病狀或與其相關聯的一或多種生理症狀。

【0090】 如本文所用，術語「ARIA」係指類澱粉蛋白相關成像異常，如使用MRI評價。在一些實施方式中，ARIA包括類澱粉蛋白相關成像異常水腫/積液（ARIA-E）。在一些實施方式中，ARIA包括類澱粉蛋白相關成像異常出血（ARIA-H）。在一些實施方式中，具有ARIA的受試者經歷頭痛、意識錯亂和/或癲癇，並且該等可以用於鑒定具有ARIA的受試者或指示針對ARIA的進一步評價。在一些實施方式中，在治療期間以指定間隔評價ARIA。在一些實施方式中，當受試者經歷ARIA的症狀時，評價ARIA。在一些實施方式中，抗A β 基原纖維抗體的最大血清濃度（C_{max}）可以用作ARIA-E風險的預測因子。在一些實施方式中，與IV投與相比，使用皮下配製物可以提供降低的ARIA-E風險（例如，由於C_{max}更低）。

【0091】如本文所用，術語「臨床衰退」係指AD的一或多種臨床症狀惡化。用於測量臨床衰退的方法可以採用本文指定的測試和測定。在一些實施方式中，臨床衰退藉由ADCOMS的惡化確定。在一些實施方式中，臨床衰退藉由MMSE的惡化確定。在一些實施方式中，臨床衰退藉由ADAS-Cog的惡化確定。在一些實施方式中，臨床衰退藉由FAQ的惡化確定。在一些實施方式中，臨床衰退藉由CDR-SB的惡化確定。在一些實施方式中，臨床衰退藉由韋氏記憶量表-IV邏輯記憶（分量表）I和/或（分量表）II的惡化確定。在一些實施方式中，臨床衰退藉由CDR評分的惡化確定。在一些實施方式中，臨床衰退係指AD的一或多種生物標記物或例如腦萎縮和/或類澱粉蛋白積聚的腦測量（例如，藉由PET或MRI）的惡化。

【0092】如本文所用，術語「血液樣本」或「血液」係指血液的樣本，包括來自人類受試者的血清和/或血漿。在一些實施方式中，針對與AD診斷、類澱粉蛋白或tau負荷或疾病改變的關聯性，將從受試者收集血液以評價可以包括類澱粉蛋白片段和同種型、tau和其他蛋白生物標記物（例如，NFL）的AD的潛在生物標記物。在一些實施方式中，如果可能，要求受試者在第96週和第216週收集之前空腹。在其他實施方式中和/或在其他時間點，受試者不需要空腹。可以表明患上阿滋海默症的前期AD生物標記物水平包括但不限於腦類澱粉蛋白水平、腦脊髓液A β 1-42水平、腦脊髓液總tau水平、腦脊髓液神經顆粒素水平及腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白（NfL）水平。

p-tau181水平的測量

【0093】本文討論的揭露內容和方法部分地取決於以下意外發現：包括抗A β 基原纖維抗體（如BAN2401）的治療可以導致受試者中與腦類澱粉蛋白負荷降低和認知結果改善相關的p-tau181水平降低。因此，在各種實施方式中，水平的變化可以用作治療功效的侵入性較小的量度，並允許監測和治療決策，如是否

增加或降低所投與的抗體的量、是否增加或降低投與頻率、是否引入另外的治療劑、和/或是否中止用抗A β 基原纖維抗體進行治療。

【0094】 可以使用基於免疫測定（例如，Quanterix™ Simoa® p-tau測定）和/或質譜分光光度法（IP/LC-MS/MS）的技術方法來測量p-tau181水平。如藉由Braak分期（I-II）所確定的，血漿p-tau181在AD的早期升高，並且隨著疾病進展到Braak V-VI期而繼續升高（Janelidze等人，「Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia [阿滋海默症患者血漿P-tau181與其他生物標記物、鑒別診斷、神經病理學和阿滋海默症失智縱向進展的關係],」*Nat. Med.* [自然醫學], 26(3):379-386 (2020)）。該生物標記物與類澱粉蛋白PET和Tau PET高度相關，並已證明AD與對照相比升高3.5倍，在MCI組中有中等程度增加，並且似乎也將臨床診斷為AD的患者與其他tau蛋白病變分開來（Thijssen等人，「Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration [血漿磷酸化tau181對阿滋海默症和額顳葉變性的診斷價值],」*Nat. Med.*[自然醫學], 26(3):387-397 (2020)；Janelidze等人）。

【0095】 如本文所討論的，p-tau181水平的測量可以單獨用於評價治療功效，或與一或多個附加準則結合使用，如A β 放射性示蹤劑更新的PET測量、A β 斑塊的MRI評價和/或行為測量。此類測定還可以用於診斷有資格進行治療的患者（例如，藉由測量p-tau181水平並且由於比在健康對照受試者或未被診斷患有AD（包括EAD）的對照受試者中觀察到的水平更高而確定受試者適合治療，單獨或與測量一個或更多另外的AD病理學標記物結合）。在一些實施方式中，可以使用p-tau181水平的測量來代替另一種測量腦類澱粉蛋白水平的方法，如用於確定受試者適合治療的PET掃描。在一些實施方式中，可以使用p-tau181水平的測量來代替另一種測量腦類澱粉蛋白水平的方法，如用於確定治療功效和/或做

出治療決策（如是否繼續治療、轉換為維持劑量等）的PET掃描。可藉由將p-tau 181的水平與可從健康受試者或未被診斷患有AD（包括EAD）的受試者獲得的對照水平進行比較來進行治療功效或治療決定的確定。

【0096】 在一些實施方式中，p-tau181水平測量可以採用自基線測量值的相對變化。在一些實施方式中，p-tau181水平的變化可用於評價治療功效。在一些實施方式中，p-tau181的水平降低指示治療功效，例如腦類澱粉蛋白水平降低。在一些實施方式中，p-tau181水平測量可以採用設定閾值來確定腦類澱粉蛋白水平的變化，例如，以鑒定和/或選擇適合例如用抗A β 基原纖維抗體進行治療的患者，或確定是否繼續治療，或確定是否轉換為維持劑量，或得出患者呈類澱粉蛋白陰性的結論。在一些實施方式中，可以與腦類澱粉蛋白負荷的另一種測量（諸如PET掃描）結合評價閾值，以幫助確定受試者是否適合治療或繼續治療。在一些實施方式中，可以使用p-tau181水平閾值來代替另一種測量腦類澱粉蛋白水平的方法，如PET掃描。在一些實施方式中，使用為或高於約2.2至2.3 pg/mL的p-tau181水平閾值來鑒定和/或選擇適合例如用抗A β 基原纖維抗體進行治療的患者。在一些實施方式中，使用為或高於約2.2 pg/mL的p-tau181水平閾值來鑒定和/或選擇適合例如用抗A β 基原纖維抗體進行治療的患者。在一些實施方式中，使用為或高於約2.3 pg/mL的p-tau181水平閾值來鑒定和/或選擇適合例如用抗A β 基原纖維抗體進行治療的患者。在某些此類實施方式中，使用Quanterix™ Simoa® p-tau測定測量p-tau181水平。在一些實施方式中，閾值為約2.3 pg/mL。在一些實施方式中，閾值為約2.2 pg/mL。在一些實施方式中，p-tau181水平增加至高於閾值可以指示需要繼續治療或選擇增加給藥方案。在一些實施方式中，p-tau181水平降低至低於閾值可以用於指示可以終止治療（例如，終止以支持維持方案）和/或以其他方式確定給藥方案減少或中止治療。在一些實施方式中，p-tau181水平增加至高於閾值可以用於確定是否中止維持給藥方案，例如，並返回至先前的治

療方案。

抗A β 基原纖維抗體

【0097】 在一些實施方式中，任何抗A β 基原纖維抗體可以用於本文揭露的方法。在一些實施方式中，該抗體包含表1-4中列出的序列中之一或多個，例如包含完整組的6個互補決定區（CDR）和/或完整組的可變區和/或完整組的來自各表的重鏈和輕鏈序列。在一些實施方式中，該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 1（HCDR1）、SEQ ID NO: 2（HCDR2）和SEQ ID NO: 3（HCDR3）的胺基酸序列的三個重鏈互補決定區（HCDR1、HCDR2和HCDR3）；以及含有SEQ ID NO: 4（LCDR1）、SEQ ID NO: 5（LCDR2）和SEQ ID NO: 6（LCDR3）的胺基酸序列的三個輕鏈互補決定區（LCDR1、LCDR2和LCDR3）。在一些實施方式中，該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施方式中，該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的輕鏈。本文在抗體序列或結構的上下文中使用的「CDR」係指提供抗原結合的主要決定子的互補決定區。通常地，抗原結合位點有六個CDR；VH（HCDR1、HCDR2、HCDR3）中的三個，以及VL（LCDR1、LCDR2、LCDR3）中的三個。根據Kabat編號方案確定CDR，該等CDR可以藉由根據Kabat編號方案（Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* [具有免疫學意義的蛋白質的序列], 第5版 Public Health Service [公共衛生署], National Institutes of Health [美國國家衛生研究院], 貝什斯達, 馬里蘭州, 1991, 下文稱為「Kabat報告」）來確定。

【0098】 在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體包含人恒定區。在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體的人恒定區包含重鏈恒定區，其選自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA、IgE以及如Kabat報告所揭

第52頁，共 193 頁(發明說明書)

露的其任何對偶基因變異體。此類序列中之任何一或多個均可以用於本揭露中。在一些實施方式中，該重鏈恒定區選自IgG1及其對偶基因變異體。人IgG1恒定區的胺基酸序列為本領域中已知的並且示於SEQ ID NO: 11中。

【0099】 在一些實施方式中，該至少一種抗A β 抗體的人恒定區包含輕鏈恒定區，其選自 κ - λ 鏈恒定區以及如Kabat報告所論述的其任何對偶基因變異體。此類序列中之任何一或多個均可以用於本揭露中。在一些實施方式中，該輕鏈恒定區選自 κ 及其對偶基因變異體。人 κ 鏈恒定區的胺基酸序列係本領域中已知的並且示於SEQ ID NO: 12中。

【0100】 在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體包含人重鏈和輕鏈可變區框架。在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體包含人IgG1重鏈恒定區和人Ig κ 輕鏈恒定區。在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的重鏈恒定區和含有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的輕鏈恒定區。

【0101】 在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401，也被稱為侖卡奈單抗。術語「BAN2401」和「侖卡奈單抗」可互換使用，並且係指mAb158的人源化IgG1單株形式，其為經產生以靶向基原纖維且揭露於WO 2007/108756以及Journal of Alzheimer's Disease [阿滋海默症雜誌] 43: 575-588 (2015)中的鼠類單株抗體。BAN2401包含含有SEQ ID NO: 1 (HCDR1)、SEQ ID NO: 2 (HCDR2) 和SEQ ID NO: 3 (HCDR3) 的胺基酸序列的三個重鏈互補決定區 (HCDR1、HCDR2和HCDR3)；以及含有SEQ ID NO: 4 (LCDR1)、SEQ ID NO: 5 (LCDR2) 和SEQ ID NO: 6 (LCDR3) 的胺基酸序列的三個輕鏈互補決定區 (LCDR1、LCDR2和LCDR3)，並且描述於WO 2007/108756以及Journal of

Alzheimer's Disease [阿滋海默症雜誌] 43:575-588 (2015)中。BAN2401包含 (i) 含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和 (ii) 含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。BAN2401的重鏈和輕鏈的全長序列在SEQ ID NO: 9和10中列出，並且描述於WO 2007/108756和Journal of Alzheimer's Disease [阿滋海默症雜誌] 43:575-588 (2015)中。

【0102】 適用作本揭露中之至少一種抗A β 基原纖維抗體的抗體的其他非限制性實例包括阿杜那單抗 (aducanumab) 以及 WO 2002/003911、WO 2005/123775、WO 2007/108756、WO 2011/001366、WO 2011/104696和WO 2016/005466中揭露的那些。

【0103】 在一些實施方式中，該分離的抗A β 基原纖維抗體以至少80 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗A β 基原纖維抗體以至少100 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗A β 基原纖維抗體以至少200 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗A β 基原纖維抗體以至少250 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗體或其片段以範圍為80 mg/mL至300 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗A β 基原纖維抗體以範圍為85 mg/mL至275 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗A β 基原纖維抗體以範圍為90 mg/mL至250 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗A β 基原纖維抗體以範圍為95 mg/mL至225 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗A β 基原纖維抗體以範圍為100 mg/mL至200 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗體或其片段以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、或300 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的

抗體或其片段以100 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗體或其片段以200 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗體或其片段以250 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗體或其片段以300 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該分離的抗體或其片段係BAN2401。

【0104】如本文所用，抗體的「片段」包含抗體的一部分，例如包含抗原結合區或其可變區。片段的非限制性實例包括Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、雙抗體、線性抗體、和單鏈抗體分子。

治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體

【0105】在各種實施方式中，本發明的方法包括向受試者投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。如本文所用，術語「治療有效量」係指足以產生所需治療作用的化合物或藥物組成物的量。在各種實施方式中，治療有效量係在比較治療之前和之後的樣本（例如，血液樣本）中的水平時足以降低p-tau181水平的量。在一些實施方式中，治療有效量初始地是2.5-15 mg/kg，例如約10 mg/kg。在一些實施方式中，在投與第一治療有效量一段時間（例如，6-12個月或更長時間）之後，例如如果在投與第一治療有效量之前和之後觀察到p-tau181水平降低，則以更低的劑量投與第二治療有效量。在一些實施方式中，第二治療有效量伴隨一或多種另外的療法，例如BACE抑制劑和/或抗tau抗體療法。在一些實施方式中，該至少一種另外的治療劑包括BACE抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶調節劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的A β 肽生成抑制劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的降低A β 肽水平的藥劑及其組合中之一或多種。在一些實施方式中，該至少一種另外的治療劑包括BACE抑制劑。在一些實施方式中，BACE抑制劑選自CNP520、BI-1181181、LY2886721、LY3202626、PF-06751979、RG7129、阿塔貝司他（atabecestat）、依侖倍司他、拉貝司他（lanabecestat）和維羅司他（verubecestat）。在一些實施方式中，BACE

抑制劑係依侖倍司他。

【0106】 熟悉該項技術者將理解，向受試者投與的至少一種抗A β 基原纖維抗體的治療有效量可以視多種因素而定，包括藥效學特徵、給藥途徑、治療頻率以及有待治療的受試者的健康狀況、年齡及體重，且伴隨本文揭露的資訊，將能夠確定各受試者的適當量。

【0107】 在一些實施方式中，治療有效量係經選擇以改善功效和/或維持功效且改善安全性及耐受性中之至少一者的劑量。在一些實施方式中，治療有效量經選擇以降低至少一種副作用且同時改善功效和/或維持功效。

【0108】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與0.5 mg/kg至45 mg/kg、0.5 mg/kg至40 mg/kg、0.5 mg/kg至35 mg/kg、0.5 mg/kg至30 mg/kg、0.5 mg/kg至25 mg/kg、0.5 mg/kg至20 mg/kg、0.5 mg/kg至15 mg/kg、0.5 mg/kg至10 mg/kg、0.5 mg/kg至5 mg/kg或0.5 mg/kg至2.5 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。

【0109】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與2.5 mg/kg至45 mg/kg、2.5 mg/kg至40 mg/kg、2.5 mg/kg至35 mg/kg、2.5 mg/kg至30 mg/kg、2.5 mg/kg至25 mg/kg、2.5 mg/kg至20 mg/kg、2.5 mg/kg至15 mg/kg、2.5 mg/kg至10 mg/kg或2.5 mg/kg至5 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。

【0110】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與5 mg/kg至45 mg/kg、5 mg/kg至40 mg/kg、5 mg/kg至35 mg/kg、5 mg/kg至30 mg/kg、5 mg/kg至25 mg/kg、5 mg/kg至20 mg/kg、5 mg/kg至15 mg/kg或5 mg/kg至10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。

【0111】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與7.5 mg/kg至45 mg/kg、7.5 mg/kg至40 mg/kg、7.5 mg/kg至35 mg/kg、7.5 mg/kg至30 mg/kg、7.5 mg/kg至25 mg/kg、7.5 mg/kg至20 mg/kg、7.5 mg/kg至15 mg/kg或7.5 mg/kg至

10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。

【0112】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與始於0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg、20 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與至多20 mg/kg、19 mg/kg、18 mg/kg、17 mg/kg、16 mg/kg、15 mg/kg、14 mg/kg、13 mg/kg、12 mg/kg、11 mg/kg、10 mg/kg、9 mg/kg、8 mg/kg、7 mg/kg、6 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg或0.5 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。

【0113】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與0.5 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與1 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與2 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與2.5 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與3 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與4 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與5 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與6 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與7 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與7.5 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與8 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與9 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投

與10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與11 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與12 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與12.5 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與13 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與14 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與15 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與16、17、18、19或20 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與21、22、23、24或25 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。

【0114】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與27.5 mg/kg、30 mg/kg、32.5 mg/kg、35 mg/kg、37.5 mg/kg、40 mg/kg、42.5 mg/kg、45 mg/kg、47.5 mg/kg或50 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體。

【0115】 如所提及，在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。因此，在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與0.5 mg/kg至45 mg/kg、0.5 mg/kg至40 mg/kg、0.5 mg/kg至35 mg/kg、0.5 mg/kg至30 mg/kg、0.5 mg/kg至25 mg/kg、0.5 mg/kg至20 mg/kg、0.5 mg/kg至15 mg/kg、0.5 mg/kg至10 mg/kg、0.5 mg/kg至5 mg/kg或0.5 mg/kg至2.5 mg/kg的BAN2401。

【0116】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與2.5 mg/kg至45 mg/kg、2.5 mg/kg至40 mg/kg、2.5 mg/kg至35 mg/kg、2.5 mg/kg至30 mg/kg、2.5 mg/kg至25 mg/kg、2.5 mg/kg至20 mg/kg、2.5 mg/kg至15 mg/kg、2.5 mg/kg至10 mg/kg或2.5 mg/kg至5 mg/kg的BAN2401。

【0117】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與5 mg/kg至45

mg/kg、5 mg/kg至40 mg/kg、5 mg/kg至35 mg/kg、5 mg/kg至30 mg/kg、5 mg/kg至25 mg/kg、5 mg/kg至20 mg/kg、5 mg/kg至15 mg/kg或5 mg/kg至10 mg/kg的BAN2401。

【0118】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與7.5 mg/kg至45 mg/kg、7.5 mg/kg至40 mg/kg、7.5 mg/kg至35 mg/kg、7.5 mg/kg至30 mg/kg、7.5 mg/kg至25 mg/kg、7.5 mg/kg至20 mg/kg、7.5 mg/kg至15 mg/kg或7.5 mg/kg至10 mg/kg的BAN2401。

【0119】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與始於0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg、20 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與至多20 mg/kg、19 mg/kg、18 mg/kg、17 mg/kg、16 mg/kg、15 mg/kg、14 mg/kg、13 mg/kg、12 mg/kg、11 mg/kg、10 mg/kg、9 mg/kg、8 mg/kg、7 mg/kg、6 mg/kg、5 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg或0.5 mg/kg的BAN2401。

【0120】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與0.5 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與1 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與2 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與2.5 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與3 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與4 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與5 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與6 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與7 mg/kg的

BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與7.5 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與8 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與9 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與10 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與11 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與12 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與12.5 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與13 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與14 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與15 mg/kg的
BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與16、17、18、19
或20 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與
21、22、23、24或25 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重
向受試者投與27.5 mg/kg、30 mg/kg、32.5 mg/kg、35 mg/kg、37.5 mg/kg、40 mg/kg、
42.5 mg/kg、45 mg/kg、47.5 mg/kg或50 mg/kg的BAN2401。

【0121】 在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與2.5 mg/kg至
10 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與5
mg/kg至10 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者
投與2.5 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投
與5 mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與7.5
mg/kg的BAN2401。在一些實施方式中，相對於受試者體重向受試者投與10 mg/kg
的BAN2401。在一些實施方式中，如果在比較初始治療之前和之後的樣本（例
如，血液樣本）中的水平時初始給藥降低p-tau181水平，則投與降低濃度的
BAN2401。

【0122】 在一些實施方式中，在沒有針對治療劑量的初始滴定步驟的情況下向受試者投與第一劑量的抗A β 基原纖維抗體（例如，受試者在沒有滴定的情況下以10 mg/kg開始治療）。在一些實施方式中，可以使用一定劑量的BAN2401而無需先前滴定步驟。在一些實施方式中，受試者在沒有針對維持劑量的初始滴定步驟的情況下轉換為維持劑量。在某些情況下，在沒有滴定步驟的情況下提供治療劑量可以為患者提供額外的治療益處，例如，血漿生物標記物向類澱粉蛋白陰性更快轉變或促進更早地鑒定響應於抗A β 基原纖維抗體而沒有血漿生物標記物的治療變化（無響應者）並且將從替代性治療中受益的患者。

至少一種抗A β 基原纖維抗體的給藥方案

【0123】 在各種實施方式中，本發明的方法包括以可以固定和/或隨時間調整的時間表向受試者投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。熟悉該項技術者將理解，上文揭露的至少一種抗A β 基原纖維抗體的治療有效量中之任一者可以根據一或多種給藥方案投與一次或多次。熟悉該項技術者將能夠視多種因素而定，且伴隨本文揭露的資訊來確定各受試者的一或多種適當的給藥方案，該等因素包括藥效學特徵、給藥途徑、劑量以及有待治療的受試者的健康狀況、年齡及體重。

【0124】 在一些實施方式中，相對於受試者體重，每兩週至四週一次向受試者投與包含例如2.5-15 mg/kg，例如10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，每月一次向受試者投與組成物。在各種實施方式中，例如每兩週一次或每月一次投與組成物，以在比較治療之前和之後的樣本（例如，血液樣本）中的水平時降低p-tau181水平。在一些實施方式中，在例如每兩週一次或每月一次投與第一組成物一段時間（例如，6-12個月或更長時間）之後，如果觀察到p-tau181水平降低，則使用降低的頻率，例如每3、4、5、6、7或8週一次，或每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月一次或更長時間一次。在

一些實施方式中，降低的頻率伴隨一或多種另外的療法，例如BACE抑制劑和/或抗tau抗體療法。

【0125】 在一些實施方式中，包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每天、隔天、每三天、每週一次、每兩週一次（「每兩週一次」或「bw」）、每三週一次、每四週一次（「四週間隔」）、每月一次（「mo」）、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每兩個月一次、每九週一次、每十週一次、每十一週一次、每十二週一次、每三個月一次（每季度一次）、每十四週一次、每十六週一次、每四個月一次、每十八週一次、每二十週一次、每五個月一次、每22週一次、每24週一次、每六個月一次（每半年一次）、每七個月一次、每八個月一次、每九個月一次、每十個月一次、每十一個月一次、每十二個月一次（每年一次）、每十三個月一次、每十四個月一次、每十五個月一次、每十六個月一次、每十七個月一次或每十八個月一次進行投與。在一些實施方式中，包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每天、隔天、每三天、每週一次、每兩週一次（「每兩週一次」）、每四週一次（「四週間隔」）或每月一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每兩週一次或每四週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每兩週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每四週一次進行投與。

【0126】 在一些實施方式中，初始治療投與1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或更多個月。在一些實施方式中，在初始治療之前和之後，在來自受試者的樣本（例如，血液樣本）中測量p-tau181水平。

【0127】 在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每兩週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治

療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每三週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每四週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物每月一次進行投與。

【0128】 在一些實施方式中，包含治療有效量的BAN2401的組成物每週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的BAN2401的組成物每兩週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的BAN2401的組成物每三週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的BAN2401的組成物每四週一次進行投與。在一些實施方式中，包含治療有效量的BAN2401的組成物每月一次進行投與。

【0129】 在一些實施方式中，相對於受試者體重每週一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體重每兩週一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體重每三週一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體重每四週一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體重每月一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。

【0130】 在一些實施方式中，相對於受試者體重每週一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的BAN2401的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體重每兩週一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的BAN2401的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體

重每三週一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的BAN2401的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體重每四週一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的BAN2401的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體重每月一次向受試者投與包含2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的BAN2401的組成物。

【0131】 在一些實施方式中，相對於受試者體重每兩週一次向受試者投與包含10 mg/kg的BAN2401的組成物。在一些實施方式中，相對於受試者體重每月一次向受試者投與包含10 mg/kg的BAN2401的組成物。在一些實施方式中，如果在比較初始治療之前和之後的樣本（例如，血液樣本）中的水平時初始給藥（例如，每兩週或四週一次，持續6-12個月或更長時間）降低p-tau181水平，則投與降低劑量頻率的BAN2401和/或降低濃度的BAN2401。

包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物

【0132】 在一些實施方式中，該至少一種抗A β 基原纖維抗體包含於組成物中。在一些實施方式中，該組成物由至少一種抗A β 基原纖維抗體組成。在一些實施方式中，該抗體以50-250 mg/ML，例如100-200 mg/mL的濃度存在。在一些實施方式中，該組成物包含至少一種抗A β 基原纖維抗體並且進一步包含至少一種另外的活性和/或非活性組分。在一些實施方式中，該至少一種另外的組分可以包括一或多種供人類和/或獸醫學用的合適的生理學上可接受的賦形劑。

【0133】 本發明的組成物可以呈錠劑、丸劑、膠囊、溶液和/或熟悉該項技術者認為適當的任何其他合適形式。本發明的組成物的投與途徑可為任何合適途徑，包括靜脈內、皮下、口服和經鼻。在一些實施方式中，該組成物被配製為用於靜脈內投與的無菌非熱解液體。在一些實施方式中，該組成物係生理鹽水溶液。

【0134】 在一些實施方式中，該組成物中之至少一種另外的組分包括一或

多種緩衝液。在一些實施方式中，該至少一種另外的組分包括一或多種乳化劑。在一些實施方式中，該至少一種另外的組分包括檸檬酸鈉、氯化鈉、組胺酸、精胺酸、精胺酸鹽酸鹽和/或聚山梨醇酯80。在一些實施方式中，檸檬酸鈉可以範圍為1 mM至150 mM的濃度存在。在一些實施方式中，檸檬酸鈉可以25 mM的濃度存在。在一些實施方式中，檸檬酸鈉可以50 mM的濃度存在。在一些實施方式中，氯化鈉可以範圍為25 mM至250 mM的濃度存在。在一些實施方式中，精胺酸可以範圍為240 mM至360 mM的濃度存在。在一些實施方式中，精胺酸鹽酸鹽可以範圍為100 mM至250 mM的濃度存在。在一些實施方式中，組胺酸可以範圍為10 mM至50 mM的濃度存在。在一些實施方式中，檸檬酸鈉可以125 mM的濃度存在。在一些實施方式中，聚山梨醇酯80可以範圍為0.001% (w/v) 至2% (w/v) 的濃度存在。在一些實施方式中，聚山梨醇酯80可以0.02% (w/v) 的濃度存在。在一些實施方式中，聚山梨醇酯80可以0.05% (w/v) 的濃度存在。

【0135】 在一些實施方式中，該組成物係液體劑型，該液體劑型包含至少一種抗A β 基原纖維抗體（諸如BAN2401）並且進一步包含例如檸檬酸鈉、氯化鈉和聚山梨醇酯80。在一些實施方式中，該組成物係液體劑型，該液體劑型包含50 mmol/L檸檬酸鹽、350 mmol/L精胺酸、和0.05%聚山梨醇酯80。

【0136】 在一些實施方式中，該組成物係液體劑型，該液體劑型包含至少一種抗A β 基原纖維抗體（諸如BAN2401）並且進一步包含例如精胺酸鹽酸鹽、組胺酸和聚山梨醇酯80。在一些實施方式中，該組成物係液體劑型，該液體劑型包含25 mmol/L組胺酸、200 mmol/L精胺酸、0.05%聚山梨醇酯80。PCT/IB2021/000155 (WO2021/186245) 藉由援引併入本文以用於合適的靜脈內和皮下配製物。

至少一種抗A β 基原纖維抗體與除BAN2401以外的至少一種阿滋海默症藥療的同時投與

【0137】 在一些實施方式中，本文提供了一種治療受試者，例如患有前期AD或早期阿滋海默症的受試者的方法，該方法包括同時投與治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體諸如BAN2401和治療有效量的除BAN2401以外的至少一種阿滋海默症藥療。在一些實施方式中，本文提供了一種減少和/或減緩受試者，例如患有前期AD或早期阿滋海默症的受試者的臨床衰退的方法，該方法包括同時投與治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體諸如BAN2401和治療有效量的除BAN2401以外的至少一種阿滋海默症藥療。該至少一種另外的療法可以包括另外的抗A β 基原纖維抗體，諸如阿杜那單抗。在一些實施方式中，該至少一種另外的療法可以包括BACE抑制劑和/或抗tau抗體。在一些實施方式中，如果用第一抗體進行的初始治療不使p-tau181水平降低，則給予另外的療法來代替抗A β 基原纖維抗體（如BAN2401），或者與增加劑量或頻率的第一抗體組合給予另外的療法。在一些實施方式中，如果用第一抗體進行的初始治療不使p-tau181水平降低，則與降低劑量或投與頻率的抗A β 基原纖維抗體（如BAN2401）組合給予另外的療法。

【0138】 在一些實施方式中，本文提供了一種治療患有前期AD的受試者，或具有阿滋海默症（例如，早期阿滋海默症）症狀的患者的方法，該方法包括同時投與治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體諸如BAN2401和治療有效量的能夠結合人tau的抗tau抗體或其抗原結合片段，例如該抗tau抗體或抗原結合片段包括E2814或其抗原結合片段。E2814在US 2019/0112364 A1中作為殖株7G6-HCzu25/LCzu18揭露，該抗體的序列藉由援引併入本文。在一些實施方式中，本文提供了一種減少和/或減緩受試者，例如患有前期AD的受試者，或具有阿滋海默症（例如，早期阿滋海默症）症狀的患者的臨床衰退的方法，該方法包括同時投與治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體諸如BAN2401和治療有效量的能夠結合人tau的抗tau抗體或其抗原結合片段，例如該抗tau抗體或抗原結合片段包

括E2814或其抗原結合片段。E2814在US 2019/0112364 A1中作為殖株7G6-HCzu25/LCzu18揭露，該抗體的序列藉由援引併入本文。在一些實施方式中，該能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段包含六個CDR（HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3），這六個CDR包含SEQ ID NO: 15（HCDR1）、SEQ ID NO: 16（HCDR2）、SEQ ID NO: 17（HCDR3）、SEQ ID NO: 18（LCDR1）、SEQ ID NO: 19（LCDR2）和SEQ ID NO: 20（LCDR3）的胺基酸序列。參見，例如表11。在一些實施方式中，該能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段包含來自SEQ ID NO: 21的重鏈可變結構區和SEQ ID NO: 22的輕鏈可變結構區的六個CDR（HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3）。在一些實施方式中，該能夠結合人tau的抗tau抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 21的重鏈可變區和SEQ ID NO: 22的輕鏈可變區。參見，例如表12。在一些實施方式中，重鏈恒定區包含SEQ ID NO: 23。在一些實施方式中，重鏈恒定區包含SEQ ID NO: 24。參見，例如表13。

【0139】 在一些實施方式中，向具有阿滋海默症症狀的患者投與抗A β 基原纖維抗體（例如，BAN2401），持續至少24週，然後與分離的抗A β 基原纖維抗體結合投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段（例如，E2814）。在一些實施方式中，向具有阿滋海默症症狀的患者投與抗A β 基原纖維抗體，例如持續24週或直至患者的p-tau181水平降低至低於閾值為止，然後與分離的抗A β 基原纖維抗體結合投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段。在一些實施方式中，向具有阿滋海默症症狀的患者投與抗A β 基原纖維抗體，持續24週或直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後與分離的抗A β 基原纖維抗體結合投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段。

【0140】 在一些實施方式中，該患者沒有阿滋海默症（前期AD）症狀並且首先投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段（例如，E2814），

例如持續52週，然後與分離的抗A β 基原纖維抗體（例如，BAN2401）結合投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段。在一些實施方式中，向沒有阿滋海默症症狀的患者投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段，持續52週或直至患者的p-tau181水平降低至低於某個閾值為止，然後與分離的抗A β 基原纖維抗體結合投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段。在一些實施方式中，向沒有阿滋海默症症狀的患者投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段，持續52週或直至患者呈類澱粉蛋白陰性為止，然後與分離的抗A β 基原纖維抗體結合投與能夠結合人tau的分離的抗tau抗體或其抗原結合片段。

【0141】 在一些實施方式中，至少一種阿滋海默症藥療選自依侖倍司他、多奈派齊、加蘭他敏、美金剛和雷斯替明。在一些實施方式中，至少一種阿滋海默症藥療係多奈派齊與美金剛的組合。在一些實施方式中，該至少一種另外的治療劑包括BACE抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶調節劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的A β 肽生成抑制劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的降低A β 肽水平的藥劑及其組合中之一或多種。在一些實施方式中，至少一種另外的治療劑係BACE抑制劑。在一些實施方式中，BACE抑制劑選自CNP520、BI-1181181、LY2886721、LY3202626、PF-06751979、RG7129、阿塔貝司他（atabecestat）、依侖倍司他、拉貝司他（lanabecestat）和維羅司他（verubecestat）。在一些實施方式中，BACE抑制劑係依侖倍司他。在一些實施方式中，BACE抑制劑選自CNP520、BI-1181181、LY2886721、LY3202626、PF-06751979、RG7129、阿塔貝司他（atabecestat）、依侖倍司他、拉貝司他（lanabecestat）和維羅司他（verubecestat）。

【0142】 在一些實施方式中，可以按經批准的劑量投與多奈派齊。在一些實施方式中，可以按經批准的劑量投與加蘭他敏。在一些實施方式中，可以按經

批准的劑量投與美金剛。在一些實施方式中，可以按經批准的劑量投與雷斯替明。

【0143】 在一些實施方式中，依侖倍司他可以按範圍為5 mg/天至100 mg/天、10 mg/天至75 mg/天、5 mg/天至50 mg/天或15 mg/天至50 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按範圍為約5 mg/天至約100 mg/天、約10 mg/天至約75 mg/天、約5 mg/天至約50 mg/天或約15 mg/天至約50 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按5 mg/天、10 mg/天、15 mg/天、20 mg/天、25 mg/天、30 mg/天或50 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按5 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按15 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按50 mg/天的劑量投與。

【0144】 在一些實施方式中，依侖倍司他可以按範圍為5 mg/天至100 mg/天、10 mg/天至75 mg/天、5 mg/天至50 mg/天或15 mg/天至50 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按範圍為約5 mg/天至約100 mg/天、約10 mg/天至約75 mg/天、約5 mg/天至約50 mg/天或約15 mg/天至約50 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按5 mg/天、10 mg/天、15 mg/天、20 mg/天、25 mg/天、30 mg/天或50 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按5 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按15 mg/天的劑量投與。在一些實施方式中，依侖倍司他可以按50 mg/天的劑量投與。

治療作用

【0145】 在各種實施方式中，本文提供一種減少患有早期阿滋海默症的受試者的臨床衰退的方法，該方法包括向所述受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，患有早期阿滋海默症的受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙，和/或已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，患有早期阿

滋海默症的受試者呈ApoE4陽性。

【0146】 抗A β 基原纖維抗體中之任一者、其治療上可接受的量、其給藥方案和本文揭露的包含其的組成物可以用於減少患有早期阿滋海默症的受試者的臨床衰退的方法中。例如，在一些實施方式中，包含相對於受試者體重2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體（諸如BAN2401）的組成物每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每兩個月一次、每九週一次、每十週一次、每十一週一次、每十二週一次、每三個月一次（每季度一次）、每十四週一次、每十六週一次、每四個月一次、每十八週一次、每二十週一次、每五個月一次、每22週一次、每24週一次、每六個月一次（每半年一次）、每七個月一次、每八個月一次、每九個月一次、每十個月一次、每十一個月一次、每十二個月一次（每年一次）、每十三個月一次、每十四個月一次、每十五個月一次、每十六個月一次、每十七個月一次或每十八個月一次向受試者投與。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%或至少46%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0147】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床

第70頁，共 193 頁(發明說明書)

衰退減少20%至35%。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少20%至30%。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少27%至35%。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少20%。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，臨床衰退減少至少20%。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，臨床衰退減少至少30%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0148】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少45%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少30%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少46%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0149】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、

至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%或至少52%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0150】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少28%至33%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少20%，諸如至少25%或至少28%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少25%，諸如至少30%或至少33%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少25%，諸如至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%或至少52%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少52%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0151】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患

有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的受試者的臨床衰退減少至少30%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的受試者的臨床衰退減少至少25%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的受試者的臨床衰退減少至少30%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的受試者的臨床衰退減少至少52%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0152】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%或至少33%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0153】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少28%至38%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨

床衰退減少至少20%，諸如至少25%、至少28%或至少33%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少25%，諸如至少30%或至少33%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少33%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0154】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的受試者的臨床衰退減少至少33%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0155】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少

59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%或至少78%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0156】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少20%至80%，其中受試者已診斷為患有阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少35%至78%，其中受試者已診斷為患有阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少50%，諸如至少52%或至少53%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少70%，諸如至少75%或至少78%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0157】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的受試者的臨床衰退減少至少70%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的受試者的臨床衰退減少至少50%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一

種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的受試者的臨床衰退減少至少30%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的受試者的臨床衰退減少至少52%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0158】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%或至少35%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0159】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少28%至38%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少20%，諸如至少25%、至少28%或至少35%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少25%，諸如至少30%或至少35%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投

與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0160】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的受試者的臨床衰退減少至少35%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0161】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少100%、至少110%、至少120%、至少130%、至少140%或至少150%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0162】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少40%至150%。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰

劑，臨床衰退減少45%至145%。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少45%至55%。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少30%。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，臨床衰退減少至少40%。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，臨床衰退減少至少45%。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，臨床衰退減少至少47%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0163】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少100%，諸如至少120%或至少140%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少40%，諸如至少45%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少40%，諸如至少45%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少47%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0164】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少

15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%或至少58%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0165】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少50%至70%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少50%，諸如至少52%、至少55%或至少58%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少58%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0166】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的受試者的臨床衰退減少至少58%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維

抗體係BAN2401。

【0167】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%或至少41%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0168】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少30%至50%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%，諸如至少38%、至少40%或至少41%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少41%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0169】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的受試者的臨床衰退減少至少41%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

第80頁，共 193 頁(發明說明書)

【0170】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%或至少40%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0171】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少20%至60%。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少25%至60%。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少25%至50%。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少20%。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少30%。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，臨床衰退減少至少25%，諸如至少26%或至少28%。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，臨床衰退減少至少30%，諸如至少35%或至少38%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0172】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少30%，諸如至少35%或至少40%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由CDR-SB確定，

相對於安慰劑，臨床衰退減少至少30%，諸如至少35%或至少45%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少20%，諸如至少25%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0173】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%或至少14%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0174】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少10%至20%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少5%，諸如至少10%、至少12%或至少14%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少14%，其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0175】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的受試者的臨床衰退減少至少

14%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0176】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%或至少51%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0177】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少40%至60%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少45%，諸如至少48%、至少50%或至少51%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少51%，其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0178】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，診斷為患

有輕度阿滋海默症失智的受試者的臨床衰退減少至少51%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0179】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、30個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月、63個月、66個月和/或72個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定臨床衰退的減少。

【0180】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物60個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物63個月之後確定臨床衰退的減少。

【0181】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物之後確定臨床衰退的減少。

【0182】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物

1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、30個月、36個月、42個月、48個月、54個月、60個月、63個月、66個月和/或72個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物1個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物6個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物12個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物18個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物60個月之後確定臨床衰退的減少。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的BAN2401的組成物63個月之後確定臨床衰退的減少。

【0183】 在一些實施方式中，受試者呈ApoE4陽性。

【0184】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少

59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%或至少74%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0185】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少60%至80%，諸如63%至74%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少60%，諸如至少63%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少65%，諸如至少67%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少70%，諸如至少74%，其中受試者呈ApoE4陽性。

【0186】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少70%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少60%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少50%，諸如至少55%或至少60%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少63%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

第86頁，共 193 頁(發明說明書)

【0187】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少100%、至少101%、至少102%、至少103%、至少104%、至少105%、至少106%、至少107%、至少108%、至少109%、至少110%、至少115%、至少120%、至少125%、至少130%、至少135%、至少140%、至少145%、至少150%、至少155%、至少160%、至少165%、至少170%、至少175%、至少180%、至少185%、至少190%、至少195%、至少200%、至少205%、至少210%、至少215%、至少220%、至少225%、至少230%、至少235%、至少240%、至少245%、至少250%、至少255%、至少260%、至少265%、至少270%、至少275%、至少280%、至少290%、至少295%、至少300%、至少305%、至少310%、至少315%、至少320%、至少325%、至少330%或至少331%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個

月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0188】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少70%至400%，諸如80%至350%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少70%，諸如至少75%或至少80%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少80%，諸如至少90%或至少100%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少300%，諸如至少330%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0189】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少300%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少80%，諸如至少90%或至少100%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少70%，諸如至少75%、至少80%或至少84%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少84%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0190】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%或至少87%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0191】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少35%至150%，諸如40%至100%或45%至90%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%，諸如至少40%或至少45%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少50%，諸如至少55%或至少60%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少70%，諸如至少80%或至少85%，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原

纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0192】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少35%，諸如至少40%或至少45%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少70%，諸如至少75%或至少80%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少50%，諸如至少55%或至少60%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少60%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0193】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%或至少

59%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0194】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少30%至70%，諸如38%至59%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少30%，諸如至少35%或至少38%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少45%，諸如至少50%或至少53%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少50%，諸如至少55%或至少59%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0195】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少50%，諸如至少55%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受

試者的臨床衰退減少至少30%，諸如至少35%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少45%，諸如至少50%或至少55%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0196】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少100%、至少101%、至少102%、至少103%、至少104%、至少105%、至少106%、至少107%、至少108%、至少109%、至少110%、至少115%、至少120%、至少125%、至少130%、至少135%、至少140%、

至少145%、至少150%、至少155%、至少160%、至少165%、至少170%、至少175%、至少180%、至少185%、至少190%、至少195%、至少200%、至少205%、至少210%或至少211%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0197】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少100%，諸如至少110%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少100%，諸如至少110%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少65%，諸如至少70%或至少75%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0198】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少

37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少100%、至少101%、至少102%、至少103%、至少104%、至少105%、至少106%、至少107%、至少108%、至少109%、至少110%、至少115%、至少120%、至少125%、至少130%、至少135%、至少140%、至少145%、至少150%、至少155%、至少160%、至少165%、至少170%、至少175%、至少180%、至少185%、至少190%、至少195%、至少200%、至少205%、至少210%或至少211%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0199】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少40%至300%，諸如45%至250%或50%至250%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少40%，諸如至少45%或至少50%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少60%，諸如至

少70%、至少75%或至少80%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少100%，諸如至少150%或至少200%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0200】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少100%，諸如至少150%或至少200%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，診斷為因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少40%，諸如至少45%或至少50%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少50%，諸如至少60%、至少70%或至少75%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0201】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至

少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%或至少45%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0202】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少20%至90%，諸如25%至80%或30%至75%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少25%，諸如至少30%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少30%，諸如至少35%或40%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%，諸如至少40%或45%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0203】 在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少35%，諸如至少40%或至少45%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種

抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，診斷為因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少20%，諸如至少25%或至少30%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少35%，諸如至少40%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0204】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少100%、至少101%、至少102%、至少103%、至少104%、至少105%、至少106%、至少107%、至少108%、至少109%、

至少110%、至少111%、至少112%、至少113%、至少114%、至少115%、至少116%、至少117%、至少118%或至少119%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0205】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少76%至119%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少76%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少113%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少119%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0206】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至

第98頁，共 193 頁(發明說明書)

少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少100%、至少101%、至少102%、至少103%、至少104%、至少105%、至少106%、至少107%、至少108%、至少109%、至少110%、至少111%、至少112%、至少113%、至少114%、至少115%、至少116%、至少117%、至少118%、至少119%、至少120%、至少121%、至少122%、至少123%、至少124%、至少125%、至少126%、至少127%、至少128%、至少129%、至少130%、至少131%、至少132%、至少133%、至少134%、至少135%、至少136%、至少137%、至少138%、至少139%、至少140%、至少141%、至少142%、至少143%、至少144%、至少145%、至少146%、至少147%、至少148%、至少149%、至少150%、至少151%、至少152%、至少153%、至少154%、至少155%、至少156%、至少157%、至少158%、至少159%、至少160%、至少161%、至少162%、至少163%、至少164%、至少165%、至少166%、至少167%、至少168%、至少169%、至少170%、至少171%、至少172%、至少173%、至少174%、至少175%、至少176%、至少177%、至少178%、至少179%、至少180%、至少190%、至少200%、至少210%、至少220%、至少230%、至少240%、至少250%、至少275%、至少300%、至少325%、至少350%、至少375%、至少400%、至少425%、至少450%、至少475%、至少500%、至少550%、至少600%、至少650%、至少700%、至少750%、至少800%、至少850%、至少900%、至少950%、至少1000%、至少1001%、至少1002%、至少1003%、至少1004%、至少1005%、至少1006%、至少1007%、至少1008%、至少1009%、至少1010%、至少1011%、至少1012%、

至少1013%、至少1014%、至少1015%、至少1016%、至少1017%、至少1018%、至少1019%、至少1020%、至少1021%、至少1022%或至少1023%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0207】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少58%至1023%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少58%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少171%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少1023%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0208】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少

52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少100%、至少101%、至少102%、至少103%、至少104%、至少105%、至少106%、至少107%、至少108%、至少109%、至少110%、至少111%、至少112%、至少113%、至少114%、至少115%、至少116%、至少117%、至少118%、至少119%、至少120%、至少121%、至少122%、至少123%、至少124%、至少125%、至少126%、至少127%、至少128%、至少129%、至少130%、至少131%、至少132%、至少133%、至少134%、至少135%、至少136%、至少137%、至少138%、至少139%、至少140%、至少141%、至少142%、至少143%、至少144%、至少145%、至少146%、至少147%、至少148%、至少149%、至少150%、至少151%、至少152%、至少153%、至少154%、至少155%、至少156%、至少157%、至少158%、至少159%、至少160%、至少161%、至少162%、至少163%、至少164%、至少165%、至少166%、至少167%、至少168%、至少169%、至少170%、至少171%、至少172%、至少173%或至少174%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0209】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少70%至200%，諸如75%至180%或82%至174%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由

第101頁，共 193 頁(發明說明書)

CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少70%，諸如至少80%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少75%，諸如至少80%或至少85%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少150%，諸如至少160%或170%，其中受試者呈ApoE4陽性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0210】 在一些實施方式中，包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少70%，諸如至少75%、至少80%或至少85%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少130%，諸如至少140%、至少150%、至少160%或至少170%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，診斷為患有輕度阿滋海默症失智的ApoE4陽性受試者的臨床衰退減少至少65%，諸如至少70%、至少75%或至少80%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0211】 在一些實施方式中，受試者呈ApoE4陰性。

【0212】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、

至少8%、至少9%、至少10%、至少11%或至少12%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0213】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少5%至15%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少5%，諸如至少7%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少10%，諸如至少12%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0214】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，ApoE4陰性受試者的臨床衰退減少至少-2%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，ApoE4陰性受試者的臨床衰退減少至少10%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，ApoE4陰性受試者的臨床衰退減少至少5%，諸如至少7%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，ApoE4陰性受試者的臨床衰退減少至少7%。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0215】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床

第103頁，共 193 頁(發明說明書)

衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%或至少72%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0216】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少40%至80%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少35%，諸如至少40%或至少43%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少40%，諸如至少45%或至少46%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少65%，諸如至少70%或至少72%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由ADAS-cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少43%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

第104頁，共 193 頁(發明說明書)

【0217】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退增加7%、6%、5%、5%、3%、2%或1%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%或至少3%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0218】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少3%，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%或至少26%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0219】 在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少15%至26%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少15%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADCOMS確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少26%，

其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0220】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少100%、至少101%、至少102%、至少103%、至少104%、至少105%、至少106%、至少107%、至少108%、至少109%、至少110%、至少115%、至少120%、至少125%、至少130%、至少135%、至少140%、至少145%、至少150%、至少155%、至少160%、至少165%或至少166%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β

第106頁，共 193 頁(發明說明書)

基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0221】 在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少50%至200%，諸如60%至180%或65%至170%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少50%，諸如至少55%或至少65%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少70%，諸如至少75%或至少80%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少150%，諸如至少160%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0222】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物6個月之後，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，ApoE4陰性受試者的臨床衰退減少至少150%，諸如至少160%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，ApoE4陰性受試者的臨床衰退減少至少70%，諸如至少75%或至少80%。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由ADAS-Cog確定，相對於安慰劑，ApoE4陰性受試者的臨床衰退減少至少50%，諸如至少60%或至少65%。在

第107頁，共 193 頁(發明說明書)

一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0223】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%或至少5%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0224】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少5%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0225】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

【0226】 在一些實施方式中，如藉由CDR-SB確定，相對於安慰劑，臨床衰退減少至少10%，諸如至少12%，其中受試者呈ApoE4陰性，並且其中受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月

和/或63個月之後確定上文所述臨床衰退的減少。

受試者自類澱粉蛋白陽性至類澱粉蛋白陰性的轉變

【0227】 在各種實施方式中，在表現出AD（前期AD）的認知症狀之前，向受試者投與包含本文揭露的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，前期AD患者呈類澱粉蛋白陰性，例如，如藉由PET SUV_r和/或藉由血漿生物標記物（如血液樣本中的p-tau181水平）測定。在一些實施方式中，前期AD患者具有低於某個閾值的p-tau181水平，並且視需要地該患者具有中度類澱粉蛋白 β ，例如，如在治療前藉由PET SUV_r測量。在一些實施方式中，可以向患有前期AD的患者投與包含抗A β 基原纖維抗體（即侖卡奈單抗）的治療方案，以防止類澱粉蛋白陽性。在一些實施方式中，可以向患有前期AD的患者投與包含抗A β 基原纖維抗體（即侖卡奈單抗）的治療方案，以延遲類澱粉蛋白陽性的發作。在一些實施方式中，可以向患有前期AD的患者投與包含抗A β 基原纖維抗體（即侖卡奈單抗）的治療方案，以防止AD的一或多種生物標記物或例如腦萎縮和/或類澱粉蛋白積聚的腦測量（例如，藉由PET或MRI）的惡化。在一些實施方式中，與給予呈類澱粉蛋白陽性的患者的劑量或頻率相比，向呈類澱粉蛋白陰性的前期AD患者以減少的劑量或給藥頻率投與（例如，以小於10 mg/kg或少於每兩週一次給予靜脈輸注，或以小於720 mg或少於每週一次提供皮下投與）。在一些實施方式中，將呈類澱粉蛋白陰性的前期AD患者更快地轉入維持給藥方案（例如，在少於18個月內）。

【0228】 在一些實施方式中，前期AD患者具有高於閾值的p-tau181水平，並且向該患者投與包含抗A β 基原纖維抗體（即侖卡奈單抗）的治療方案，以將p-tau181水平降低至低於閾值。在一些實施方式中，患者具有中度類澱粉蛋白 β ，例如，如在治療前藉由PET SUV_r測量。在一些實施方式中，治療減少類澱粉蛋白 β ，例如，如藉由PET SUV_r測量。在一些實施方式中，治療將患者從類澱粉蛋

白陽性狀態轉化為類澱粉蛋白陰性狀態（例如，如藉由p-tau181水平和/或PET SUVr評估）。

【0229】 在各種實施方式中，本文還提供了一種將類澱粉蛋白陽性受試者轉變為類澱粉蛋白陰性受試者的方法。在一些實施方式中，所述方法包括向所述受試者投與本文揭露的包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，患有早期阿滋海默症的該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙，和/或已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，該方法進一步包括藉由在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物之前測量p-tau181的水平，並且在投與抗體之後（例如，6-12個月或18個月或24個月或36個月的治療之後）再次測量來評價治療功效。在一些實施方式中，在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物之後p-tau181水平降低，指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物之後A β 42/40比率增加，例如增加至高於0.092的比率，指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在開始投與包含抗A β 基原纖維抗體的組成物後6個月或12個月或18個月或24個月或36個月後A β 42/40比率增加，例如增加至約0.05-0.1，例如約0.08-0.1，例如約0.092的比率，指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物的第一劑量後p-tau181水平的降低指示治療功效，例如腦A β 的降低。在一些實施方式中，向改變為類澱粉蛋白陰性的受試者給予降低劑量或頻率的抗A β 基原纖維抗體，單獨或與至少一種另外的療法（例如，BACE抑制劑和/或抗tau抗體）組合。

【0230】 抗A β 基原纖維抗體中之任一者、其治療上可接受的量、其給藥方案和本文揭露的包含其的組成物可以用於將類澱粉蛋白陽性受試者轉變為類澱

粉蛋白陰性受試者的方法中。例如，在一些實施方式中，包含相對於受試者體重 2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體（諸如 BAN2401）的組成物每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每兩個月一次、每九週一次、每十週一次、每十一週一次、每十二週一次、每三個月一次（每季度一次）、每十四週一次、每十六週一次、每四個月一次、每十八週一次、每二十週一次、每五個月一次、每22週一次、每24週一次、每六個月一次（每半年一次）、每七個月一次、每八個月一次、每九個月一次、每十個月一次、每十一個月一次、每十二個月一次（每年一次）、每十三個月一次、每十四個月一次、每十五個月一次、每十六個月一次、每十七個月一次或每十八個月一次向受試者投與。

【0231】 在一些實施方式中，該方法包括在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物之前測量p-tau181水平，並且在投與抗體之後（例如，6-12個月或18個月或24個月的治療之後）再次測量。在一些實施方式中，p-tau181水平的降低指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，A β 42/40比率增加，例如增加至高於0.092的比率，指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，向改變為類澱粉蛋白陰性的受試者給予降低劑量或頻率的抗A β 基原纖維抗體，單獨或與至少一種另外的療法（例如，BACE抑制劑和/或抗tau抗體）組合。

【0232】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、

至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%或至少81%受試者自類澱粉蛋白陽性轉變為類澱粉蛋白陰性。

【0233】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得50%至100%，諸如60%至90%受試者自類澱粉蛋白陽性轉變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得至少55%，諸如至少60%或至少65%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得至少70%，諸如至少75%或至少80%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0234】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至

少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%受試者呈類澱粉蛋白陰性，其中該等受試者呈ApoE4陽性。

【0235】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得75%至100%，諸如80%至100%或85%至100%受試者呈類澱粉蛋白陰性，其中該等受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得至少75%，諸如至少80%或至少85%受試者呈類澱粉蛋白陰性，其中該等受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得100%受試者呈類澱粉蛋白陰性，其中該等受試者呈ApoE4陽性。

【0236】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，至少75%，諸如至少80%或至少85% ApoE4陽性受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，至少75%，諸如至少80%、至少85%、至少90%或至少95% ApoE4陽性受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係

第113頁，共 193 頁(發明說明書)

BAN2401。

【0237】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%或至少79%受試者呈類澱粉蛋白陰性，其中該等受試者呈ApoE4陰性。

【0238】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得50%至100%，諸如55%至90%受試者呈類澱粉蛋白陰性，其中該等受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得至少50%受試者呈類澱粉蛋白陰性，其中該等受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得至少70%受試者呈類澱粉蛋白陰性，其中該等受試者呈ApoE4陰性。

腦類澱粉蛋白水平的降低

【0239】 在各種實施方式中，本文還提供了一種降低有需要的受試者的腦類澱粉蛋白水平的方法。在一些實施方式中，該方法包括在投與第一劑量的包含

第114頁，共 193 頁(發明說明書)

抗A β 基原纖維抗體的組成物之前測量p-tau181的水平，並且在投與抗體之後（例如，6-12個月的治療之後）再次測量。在一些實施方式中，p-tau181水平的降低指示受試者的腦中腦類澱粉蛋白減少。在一些實施方式中，向表現出腦類澱粉蛋白減少（如藉由p-tau181水平的變化確定）的受試者給予降低劑量或頻率的抗A β 基原纖維抗體，單獨或與至少一種另外的療法（例如，BACE抑制劑和/或抗tau抗體）組合。

【0240】 在一些實施方式中，受試者患有早期阿滋海默症。在一些實施方式中，受試者患有阿滋海默症、唐氏症侯群、慢性創傷性腦病變、類澱粉腦血管病變、路易體失智症或伴隨含A β 肽的可溶性和/或不溶性A β 聚集體的另一種腦疾病或病狀。

【0241】 熟悉該項技術者將理解，除了患有阿滋海默症的受試者之外，患有其他神經退化性疾病和病狀的受試者的腦中還存在A β 斑塊沈積物，並且因此本文揭露的方法可以有益於患有此類神經退化性疾病和/或病狀的受試者。已知此類疾病和病狀包括例如唐氏症侯群、慢性創傷性腦病變、類澱粉腦血管病變和路易體失智症。（參見，例如Catafau等人，「Amyloid PET imaging: applications beyond Alzheimer's disease [類澱粉蛋白PET成像：阿滋海默症以外的應用],」 Clin. Transl. Imaging [臨床和轉化成像] 3(1): 39-55 (2015)；以及Banerjee, G.等人，「The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice [增加的類澱粉腦血管病變影響：臨床實踐的重要新見解],」 J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry [神經病學、神經外科學、精神病學雜誌] 88: 982-994 (2017)。）

【0242】 在一些實施方式中，患有早期阿滋海默症的受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙，和/或已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，患有早期阿滋海默症的受試者呈ApoE4陽性。

【0243】 抗A β 基原纖維抗體中之任一者、其治療上可接受的量、其給藥方案和本文揭露的包含其的組成物可以用於降低患有早期阿滋海默症的受試者的腦類澱粉蛋白水平的方法中。例如，在一些實施方式中，包含相對於受試者體重 2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體（諸如 BAN2401）的組成物每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每兩個月一次、每九週一次、每十週一次、每十一週一次、每十二週一次、每三個月一次（每季度一次）、每十四週一次、每十六週一次、每四個月一次、每十八週一次、每二十週一次、每五個月一次、每22週一次、每24週一次、每六個月一次（每半年一次）、每七個月一次、每八個月一次、每九個月一次、每十個月一次、每十一個月一次、每十二個月一次（每年一次）、每十三個月一次、每十四個月一次、每十五個月一次、每十六個月一次、每十七個月一次或每十八個月一次向受試者投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0244】 在一些實施方式中，所述方法使得投與之後的腦類澱粉蛋白水平相對於所述投與之前的腦類澱粉蛋白水平有所降低。在一些實施方式中，相對於所述投與之前的腦類澱粉蛋白水平，腦類澱粉蛋白水平降低至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至

第116頁，共 193 頁(發明說明書)

少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%。在一些實施方式中，上文所述之腦類澱粉蛋白水平的降低藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，並且表示為PET標準攝取值比率（SUV_r值）。

【0245】 如本文所用，術語「PET」或「類澱粉蛋白PET」係指類澱粉蛋白正電子發射斷層攝影術成像。在一些實施方式中，進行PET成像（也稱為PET掃描）以評估類澱粉蛋白病理學。在一些實施方式中，類澱粉蛋白PET用PET示蹤劑評估並且在後續評估中使用相同的示蹤劑。在一些實施方式中，PET成像使用氟比他匹示蹤劑。在一些實施方式中，PET成像使用氟美他酚（flutemetamol）示蹤劑。

【0246】 類澱粉蛋白正電子發射斷層攝影術（PET）成像可以用於研究的篩選階段確認早期AD受試者的腦中存在類澱粉蛋白病理學；和/或評價至少一種抗AB抗體對腦中的類澱粉蛋白水平的作用，兩者均利用全腦分析（例如，5至6個皮質區的平均值）和腦區分析。在一些實施方式中，PET掃描使用氟比他匹。在一些實施方式中，類澱粉蛋白斑塊負荷可以藉由PET成像攝取目視讀數，例如由經過訓練的放射科醫生鑒定。在一些實施方式中，2名讀取者（1名指定為主要讀取者）視覺評估影像以確定掃描對於類澱粉蛋白係陽性還是陰性。在另外的實施方式中，針對成像劑的攝取評估腦的四個區域：顳葉、枕葉、前額葉皮質和頂葉皮質，並且陽性類澱粉蛋白掃描有1個區域的強烈灰質攝取大於白質攝取並延伸到腦的外邊緣，或者2個區域具有降低的灰白色對比度區。在另外的實施方式

第117頁，共 193 頁(發明說明書)

中，如果2名讀取者之間出現分歧，則雙方會面審查掃描結果以達成共識讀數。

【0247】 在一些實施方式中，類澱粉蛋白斑塊負荷可以藉由與參考區域相比的標準攝取值比率（SUV_r）來鑒定。用於計算PET SUV_r的方法係本領域已知的並且可以包括本文所述之那些。在一些實施方式中，類澱粉蛋白水平的標準攝取值比率定量分析使用PMOD Biomedical Image Quantification軟體（PMOD科技公司，蘇黎世，瑞士（PMOD Technologies, Zurich, Switzerland））完成。在一些實施方式中，首先評估PET影像在X、Y和Z平面中的物體運動，並且如果需要，在例如使用PMOD平均函數（對PET幀進行平均以增加訊噪比）對單個影像（例如，5分鐘放射幀）進行平均之前進行運動校正。在一些實施方式中，製備來自受試者的相應MRI（例如，使用矩陣尺寸縮減處理、裁剪MRI以僅包括腦、分割以將影像分為灰質、白質和CSF的二進位圖、以及剝離顱骨的影像而僅留下腦掩膜）。在一些實施方式中，使用PMOD匹配函數對平均化PET影像和製備的MRI進行匹配，從而將影像放置在相同的取向上。在一些實施方式中，使用例如由PMOD軟體提供的腦標準化函數以及腦標準化和剛性匹配變換矩陣，以產生平均化PET。在一些實施方式中，將此平均化PET歸一化至MNInst空間（Senjem等人，2005），該空間與受試者的分割的MRI取向相同，以用於定量分析。在一些實施方式中，使用PMOD掩膜函數來掩蔽腦並將掩膜外的影像歸零以創建歸一化的灰質PET和歸一化的白質PET。可以使用PMOD軟體計算所有灰質映射區和3個白質區（腦橋、小腦白質和皮質下白質）的標準攝取值（SUV），使用歸一化的PET、受試者體重和注射劑量的示蹤劑以達到SUV的單位。在一些實施方式中，SUV_r係與所選的參考區域相比總體皮質平均值的比率。在一些實施方式中，使用全小腦掩膜作為參考區域。在一些實施方式中，參考區域係皮質下白質、衍生的全小腦、藉由皮層下白質校正的全小腦、小腦灰質以及由小腦皮質、腦橋皮質下白質和小腦白質組成的複合參考區域。

第118頁，共 193 頁(發明說明書)

【0248】 在一些實施方式中，在投與第一劑量的組成物之後，相對於基線，受試者的PET SUV_r值的自基線的校正平均變化降低至少-0.10、至少-0.15、至少-0.20、至少-0.25、至少-0.30、至少-0.35、至少-0.40、至少-0.45、至少-0.50、至少-0.55、至少-0.60、至少-0.65、至少-0.70、至少-0.75、至少-0.80、至少-0.85、至少-0.90或至少-0.95。在一些實施方式中，受試者的PET SUV_r值的自基線的校正平均變化降低-0.20至-0.30。

【0249】 在一些實施方式中，使用PET成像評價腦中的類澱粉蛋白 β 斑塊水平。在一些實施方式中，PET成像使用氟比他匹示蹤劑。在一些實施方式中，PET成像使用氟美他酚示蹤劑。在一些另外的實施方式中，不同的示蹤劑可以產生不同的結果。在一些實施方式中，校正平均降低閾值取決於所使用的示蹤劑。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，比較總體皮質平均值對全小腦參考物，受試者的PET SUV_r值的自基線的校正平均變化降低至少-0.20，諸如至少-0.25。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，受試者的PET SUV_r值的自基線的校正平均變化降低至少-0.25，諸如至少-0.30。

【0250】 在一些實施方式中，腦中的類澱粉蛋白的減少藉由使用與腦A β 類澱粉蛋白結合的放射性示蹤劑成像來確定並經PET目視。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，自基線的校正平均變化的降低為至少-50，諸如至少-55或至少-59個百分制單位。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，自基線的校正平均變化的降低為至少-60，諸如至少-65或至少-70個百分制單位。

【0251】 在一些實施方式中，相對於所述投與之前的腦脊髓液A β 1-42水平，所述方法使得腦脊髓液A β 1-42水平有所增加。在一些實施方式中，相對於所

述投與之前的腦脊髓液A β 1-42水平，所述方法使得腦脊髓液A β 1-42水平增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%。

【0252】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低-0.20至-0.45，諸如-0.25至-0.35，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低至少-0.25，其中受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低至少0.30，其中受試者呈ApoE4陽性。

【0253】 在一些實施方式中，受試者的腦類澱粉蛋白水平藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，並且表示為PET標準攝取值比率（SUVr值）。在一些實施方式中，如藉由PET SUVr值測量，相對於安慰劑，投與組成物使得腦類澱

粉蛋白水平降低至少-0.01、至少-0.02、至少-0.03、至少-0.04、至少-0.05、至少-0.06、至少-0.07、至少-0.08、至少-0.09、至少-0.10、至少-0.11、至少-0.12、至少-0.13、至少-0.14、至少-0.15、至少-0.16、至少-0.17、至少-0.18、至少-0.19、至少-0.20、至少-0.21、至少-0.22、至少-0.23、至少-0.24、至少-0.25、至少-0.26、至少-0.27、至少-0.28或至少-0.29，其中受試者呈ApoE4陰性。

【0254】 在一些實施方式中，如藉由PET SUVr值測量，投與組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低-0.10至-0.40，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由PET SUVr值測量，投與組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低至少-0.20，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些實施方式中，如藉由PET SUVr值測量，投與組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低至少-0.25，其中受試者呈ApoE4陰性。

【0255】 在一些實施方式中，受試者的腦類澱粉蛋白水平藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，並且表示為PET標準攝取值比率（SUVr值）。在一些實施方式中，如藉由PET SUVr值測量，投與組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低-0.10至-0.40，其中受試者呈ApoE4陰性。在一些另外的實施方式中，在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物之後受試者的A β 42/40比率增加，例如增加至約0.05-0.1，例如約0.08-0.1，例如約0.092的比率，指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些另外的實施方式中，在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物之後受試者的A β 42/40比率增加，例如增加至高於0.092的比率，指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物後6個月或12個月或18個月或24個月後A β 42/40比率增加，例如增加至約0.05-0.1，例如約0.08-0.1，例如約0.092的比率，指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物後6個月或12個月或18個月或24個月後A β 42/40比率增加，例如增加至高

於0.092的比率，指示受試者的腦中自類澱粉蛋白陽性改變為類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，A β 42/40比率增加指示腦類澱粉蛋白水平降低。在一些實施方式中，向腦類澱粉蛋白水平降低的受試者給予降低劑量或頻率的抗A β 基原纖維抗體，單獨或與至少一種另外的療法（例如，BACE抑制劑和/或抗tau抗體）組合。

另外的生物標記物變化

腦脊髓液神經顆粒素水平

【0256】 在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得受試者的腦脊髓液神經顆粒素水平有所降低。在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液神經顆粒素水平降低至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%或至少10%。

【0257】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得腦脊髓液神經顆粒素水平有所降低。在一些實施方式中，投與組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液神經顆粒素水平降低至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%或至少10%。

【0258】 在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液神經顆粒素水平降低至少約25 pg/mL、至少約30 pg/mL、至少約35 pg/mL、至少約40 pg/mL、至少約45 pg/mL、至少約50 pg/mL、至少約55 pg/mL、至少約60 pg/mL或至少約

第122頁，共 193 頁(發明說明書)

65 pg/mL。在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液神經顆粒素水平降低至少約65 pg/mL。

【0259】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液神經顆粒素水平降低至少約25 pg/mL、至少約30 pg/mL、至少約35 pg/mL、至少約40 pg/mL、至少約45 pg/mL、至少約50 pg/mL、至少約55 pg/mL、至少約60 pg/mL或至少約65 pg/mL。在一些實施方式中，在投與組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液神經顆粒素水平降低至少65 pg/mL。

【0260】 在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0261】 在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體的治療有效量係10 mg/kg。在一些實施方式中，每兩週一次或每月一次投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，每兩週一次投與包含10 mg/kg BAN2401的組成物。在一些實施方式中，每月一次投與包含10 mg/kg BAN2401的組成物。

【0262】 腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平

【0263】 在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平相對於安慰劑有所降低。在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於安慰劑，腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%或至少50%。

第123頁，共 193 頁(發明說明書)

【0264】 在一些實施方式中，在投與組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平相對於安慰劑有所降低。在一些實施方式中，在投與組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%或至少50%。

【0265】 在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，產生超過約35 pg/mL、約40 pg/mL、約45 pg/mL、約50 pg/mL、約55 pg/mL、約60 pg/mL、約65 pg/mL、約70 pg/mL、約75 pg/mL的腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平。在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，產生不超過約75 pg/mL的腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平。

【0266】 在一些實施方式中，在投與組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，產生超過約35 pg/mL、約40 pg/mL、約45 pg/mL、約50 pg/mL、約55 pg/mL、約60 pg/mL、約65 pg/mL、約70 pg/mL、約75 pg/mL的腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平。在一些實施方式中，在投與組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，產生不超過約75 pg/mL的腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平。

【0267】 在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0268】 在一些實施方式中，本文揭露的至少一種抗A β 基原纖維抗體的治療有效量係10 mg/kg。在一些實施方式中，每兩週一次或每月一次投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，

第124頁，共 193 頁(發明說明書)

每兩週一次投與包含10 mg/kg BAN2401的組成物。在一些實施方式中，每月一次投與包含10 mg/kg BAN2401的組成物。

【0269】 腦脊髓液磷酸化Tau水平

【0270】 在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得受試者的腦脊髓液磷酸化Tau (p-tau) 水平有所降低。在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液磷酸化Tau水平降低至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%或至少13%。

【0271】 在一些實施方式中，在投與組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得腦脊髓液磷酸化Tau水平有所降低。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液磷酸化Tau水平降低至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%或至少13%。

【0272】 在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液磷酸化Tau水平降低至少約65 pg/mL、至少約70 pg/mL、至少約75 pg/mL、至少約80 pg/mL、至少約85 pg/mL、至少約90 pg/mL或至少約95 pg/mL。在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液磷酸化Tau水平降低至少約95 pg/mL。

【0273】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至

少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液磷酸化Tau水平降低至少約65 pg/mL、至少約70 pg/mL、至少約75 pg/mL、至少約80 pg/mL、至少約85 pg/mL、至少約90 pg/mL或至少約95 pg/mL。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得，相對於基線，腦脊髓液磷酸化Tau水平降低至少95 pg/mL。

【0274】 在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0275】 在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體的治療有效量係10 mg/kg。在一些實施方式中，每兩週一次或每月一次投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，每兩週一次投與包含10 mg/kg BAN2401的組成物。在一些實施方式中，每月一次投與包含10 mg/kg BAN2401的組成物。

【0276】 腦體積

【0277】 在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得總海馬萎縮相對於安慰劑有所提高，如藉由體積MRI (vMRI) 測量。在一些實施方式中，在治療之前測量受試者的腦體積（例如，總心室體積，總、右和/或左海馬體積）。在一些實施方式中，在治療之後6個月和12個月處測量受試者的腦體積（例如，總心室體積，總、右和/或左海馬體積）。在一些實施方式中，向受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得腦體積萎縮相對於安慰劑有所提高，如藉由vMRI測量。

相對於治療之前的嚴重程度，治療患有早期阿滋海默症的受試者使得症狀的嚴重程度有所降低

【0278】 在各種實施方式中，本文還提供了一種治療患有早期阿滋海默症
第126頁，共 193 頁(發明說明書)

的方法。在一些實施方式中，該方法包括向所述受試者投與本文揭露的包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。在一些實施方式中，患有早期阿滋海默症的受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙，和/或已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。在一些實施方式中，患有早期阿滋海默症的受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，該方法包括在投與第一劑量的包含抗A β 基原纖維抗體的組成物之前測量受試者的p-tau181水平，並且在投與抗體之後(例如，6-12個月的治療之後)再次測量。在一些實施方式中，p-tau181水平的降低指示與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低，其中與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度，相對於治療之前該同一受試者的同一症狀的嚴重程度，降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度藉由ADCOMS、PET、MMSE、CDR-SB和/或ADAS-Cog來確定。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀選自臨床衰退和腦類澱粉蛋白水平。

【0279】 在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少1%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少10%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少20%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少30%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少40%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少50%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少60%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少70%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少80%。在一些實施方式中，與

阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少90%。在一些實施方式中，與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度降低至少95%。

【0280】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物1個月、6個月、12個月、18個月、60個月和/或63個月之後確定上文所述之嚴重程度的降低。

【0281】 在一些實施方式中，具有如藉由降低的p-tau181水平確定的腦類澱粉蛋白減少的受試者表現出與阿滋海默症相關聯的至少一種症狀的嚴重程度的降低。在一些實施方式中，向具有降低的p-tau181水平的受試者給予降低劑量或頻率的抗A β 基原纖維抗體，單獨或與至少一種另外的療法（例如，BACE抑制劑和/或抗tau抗體）組合。

【0282】 預防和/或延遲阿滋海默症的發作

【0283】 在各種實施方式中，本文還提供一種預防和/或延遲例如ApoE4陽性受試者的阿滋海默症的發作的方法。在一些實施方式中，所述方法包括確定受試者的腦類澱粉蛋白水平，並且然後如果受試者的腦類澱粉蛋白水平高於第一預定水平，則投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物。

【0284】 在一些實施方式中，該受試者係症狀發生前的（沒有認知障礙或認知正常）並且基於相對於來自健康受試者的血液樣本中的比率或來自此類健康受試者群體的平均比率血液（例如，血漿）樣本中的p-tau181水平增加被選擇進行治療（例如，包括至少一種抗A β 基原纖維抗體如BAN2401的治療）。在一些實施方式中，該症狀發生前的受試者呈ApoE4陽性。在一些實施方式中，治療預防或延遲AD症狀的發作。在一些實施方式中，該受試者的年齡為55-80歲。

【0285】 在一些實施方式中，該方法進一步包括測量受試者的投與後腦類澱粉蛋白水平。在一些實施方式中，相對於包含抗A β 基原纖維抗體的治療之前來自受試者的樣本中的水平，治療降低血液樣本中的p-tau181水平。在一些實施

第128頁，共 193 頁(發明說明書)

方式中，如果觀察到相對於包含抗A β 基原纖維抗體的治療之前來自受試者的樣本中的p-tau181水平降低，則繼續治療。

【0286】 在各種實施方式中，測量一或多種另外的生物標記物以鑒定和/或選擇進行治療的症狀發生前的受試者和/或監測治療功效。

【0287】 在一些實施方式中，與測量來自受試者的血液樣本中的p-tau181水平結合藉由PET測量受試者的腦類澱粉蛋白水平。在一些實施方式中，不藉由PET測量腦類澱粉蛋白水平（例如，以降低成本或增加篩選速度）。在一些實施方式中，在治療之前進行或不進行藉由PET測量腦類澱粉蛋白的情況下測量來自受試者的血液樣本中的p-tau181水平以篩選或選擇有待用侖卡奈單抗治療的受試者。在一些實施方式中，該方法進一步包括確定腦脊髓液A β 1-42水平和/或腦脊髓液總tau水平。在一些實施方式中，測量血液中的總tau水平。在一些實施方式中，測量血液中的p-tau水平，例如p-217。

【0288】 在一些實施方式中，該方法進一步包括確定腦脊髓液神經顆粒素水平。

【0289】 在一些實施方式中，該方法進一步包括確定腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平。

【0290】 在一些實施方式中，該方法進一步包括如果投與後腦類澱粉蛋白水平高於第二預定水平，則投與組成物。

【0291】 在一些實施方式中，該方法進一步包括監測投與之後受試者的腦類澱粉蛋白水平，直至受試者的腦類澱粉蛋白水平低於第一預定水平為止。

【0292】 在一些實施方式中，該方法進一步包括如果投與後腦脊髓液A β 1-42水平和/或腦脊髓液總tau水平高於預定水平，則投與組成物。

【0293】 在一些實施方式中，該方法進一步包括如果投與後腦脊髓液神經顆粒素水平高於預定水平，則投與組成物。

【0294】 在一些實施方式中，該方法進一步包括如果投與後神經絲輕鏈蛋白高於預定水平，則投與組成物。

【0295】 在一些實施方式中，該方法進一步包括投與至少一種另外的治療劑。在一些實施方式中，該至少一種另外的治療劑選自BACE抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶調節劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的A β 肽生成抑制劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的降低A β 肽水平的藥劑及其組合。在一些實施方式中，至少一種另外的治療劑係BACE抑制劑。在一些實施方式中，BACE抑制劑選自CNP520、BI-1181181、LY2886721、LY3202626、PF-06751979、RG7129、阿塔貝司他（atabecestat）、依侖倍司他、拉貝司他（lanabecestat）和維羅司他（verubecestat）。在一些實施方式中，BACE抑制劑係依侖倍司他。

【0296】 抗A β 基原纖維抗體中之任一者、其治療上可接受的量、其給藥方案和本文揭露的包含其的組成物可以用於降低患有早期阿滋海默症的受試者的腦類澱粉蛋白水平的方法中。例如，在一些實施方式中，包含相對於受試者體重2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體（如BAN2401）的組成物每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次（「mo」）、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每兩個月一次、每九週一次、每十週一次、每十一週一次、每十二週一次、每三個月一次（每季一次）、每十四週一次、每十六週一次、每四個月一次、每十八週一次、每二十週一次、每五個月一次、每22週一次、每24週一次、每六個月一次（每半年一次）、每七個月一次、每八個月一次、每九個月一次、每十個月一次、每十一個月一次、每十二個月一次（每年一次）、每十三個月一次、每十四個月一次、每十五個月一次、每十六個月一次、每十七個月一次或每十八個月一次向受試者投與。

【0297】 在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2041。

第130頁，共 193 頁(發明說明書)

【0298】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%受試者呈類澱粉蛋白陰性。

【0299】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得75%至100%，諸如80%至100%或85%至100%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得至少75%，諸如至少80%或至少85%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得100%受試者呈類澱粉蛋白陰性。

【0300】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原

第131頁，共 193 頁(發明說明書)

纖維抗體的組成物12個月之後，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，至少75%，諸如至少80%或至少85%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，至少75%，諸如至少80%、至少85%、至少90%或至少95%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0301】 在一些實施方式中，該方法使得投與之後的腦類澱粉蛋白水平相對於投與之前的腦類澱粉蛋白水平有所降低。在一些實施方式中，相對於所述投與之前的腦類澱粉蛋白水平，腦類澱粉蛋白水平降低至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%。在一些實施方式中，上文所述之腦類澱粉蛋白水平的降低藉由類澱粉

蛋白PET影像的目視讀數確定，並且表示為PET標準攝取值比率（SUV_r值）。

【0302】 在一些實施方式中，相對於投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平，受試者的PET SUV_r值的校正平均變化降低至少-0.10、至少-0.15、至少-0.20、至少-0.25、至少-0.30、至少-0.35、至少-0.40、至少-0.45、至少-0.50、至少-0.55、至少-0.60、至少-0.65、至少-0.70、至少-0.75、至少-0.80、至少-0.85、至少-0.90或至少-0.95。在一些實施方式中，受試者的PET SUV_r值的自投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平的校正平均變化降低-0.20至-0.30。

【0303】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，比較總體皮質平均值對全小腦參考物，受試者的PET SUV_r值的自投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平的校正平均變化降低至少-0.20，諸如至少-0.25。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，相對於投與之前的受試者的PET SUV_r值，受試者的PET SUV_r值的校正平均變化降低至少-0.25，諸如至少-0.30。

【0304】 在一些實施方式中，腦中的類澱粉蛋白的減少藉由使用與腦A β 類澱粉蛋白結合的放射性示蹤劑成像來確定並經PET目視。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物12個月之後，自投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的受試者的水平的校正平均變化降低至少-50，諸如至少-55或至少-59個百分制單位。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物18個月之後，自投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的受試者的水平的校正平均變化降低至少-60，諸如至少-65或至少-70個百分制單位。

【0305】 在一些實施方式中，相對於投與之前的腦脊髓液A β 1-42水平，該

第133頁，共 193 頁(發明說明書)

方法使得腦脊髓液A β 1-42水平有所增加。在一些實施方式中，相對於投與之前的腦脊髓液A β 1-42水平，該方法使得腦脊髓液A β 1-42水平增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%。

【0306】 在一些實施方式中，相對於投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低-0.20至-0.45，諸如-0.25至-0.35。在一些實施方式中，相對於投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低至少-0.25。在一些實施方式中，相對於投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平，如藉由類澱粉蛋白PET影像的

目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低至少0.30。

【0307】 本文還提供了一種預防和/或延遲ApoE4陽性受試者的阿滋海默症發作的另一種方法。在一些實施方式中，所述方法包括確定受試者的腦類澱粉蛋白水平，並且然後如果受試者的腦類澱粉蛋白水平高於第一預定水平，則投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物，和包含治療有效量的選自以下的至少一種治療劑的組成物：BACE抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶調節劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的A β 肽生成抑制劑以及除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的降低A β 肽水平的藥劑。

【0308】 在一些實施方式中，該方法進一步包括測量受試者的投與後腦類澱粉蛋白水平。

【0309】 在一些實施方式中，該方法進一步包括確定腦脊髓液A β 1-42水平和/或腦脊髓液總tau水平。

【0310】 在一些實施方式中，該方法進一步包括確定腦脊髓液神經顆粒素水平。

【0311】 在一些實施方式中，該方法進一步包括確定腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平。

【0312】 在一些實施方式中，所述方法進一步包括如果投與後腦類澱粉蛋白水平高於第二預定水平，則投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物，和包含治療有效量的選自以下的至少一種治療劑的組成物：BACE抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶調節劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的A β 肽生成抑制劑以及除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的降低腦類澱粉蛋白水平的藥劑。

【0313】 在一些實施方式中，該方法進一步包括如果投與後腦脊髓液A β 1-
第135頁，共 193 頁(發明說明書)

42水平和/或腦脊髓液總tau水平高於預定水平，則投與組成物。

【0314】 在一些實施方式中，該方法進一步包括如果投與後腦脊髓液神經顆粒素水平高於預定水平，則投與組成物。

【0315】 在一些實施方式中，該方法進一步包括如果投與後腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平高於預定水平，則投與組成物。

【0316】 在一些實施方式中，該方法進一步包括監測投與之後受試者的腦類澱粉蛋白水平，直至受試者的腦類澱粉蛋白水平低於第一預定水平為止。

【0317】 在一些實施方式中，該方法進一步包括投與至少一種另外的治療劑。在一些實施方式中，該至少一種另外的治療劑選自BACE抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶調節劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的A β 肽生成抑制劑、除所述至少一種抗A β 基原纖維抗體以外的降低A β 肽水平的藥劑及其組合。

【0318】 在一些實施方式中，至少一種另外的治療劑係BACE抑制劑。在一些實施方式中，BACE抑制劑係依侖倍司他。

【0319】 抗A β 基原纖維抗體中之任一者、其治療上可接受的量、其給藥方案和本文揭露的包含其的組成物可以用於降低患有早期阿滋海默症的受試者的腦類澱粉蛋白水平的方法中。例如，在一些實施方式中，包含相對於受試者體重2.5 mg/kg、5 mg/kg、7.5 mg/kg或10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體（諸如BAN2401）的組成物每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次（「mo」）、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每兩個月一次、每九週一次、每十週一次、每十一週一次、每十二週一次、每三個月一次（每季一次）、每十四週一次、每十六週一次、每四個月一次、每十八週一次、每二十週一次、每五個月一次、每22週一次、每24週一次、每六個月一次（每半年一次）、每七個月一次、每八個月一次、每九個月一次、每十個月一次、每十一個月一次、每十二個月一次（每年一次）、每十三個月一次、每十四個月一次、

第136頁，共 193 頁(發明說明書)

每十五個月一次、每十六個月一次、每十七個月一次或每十八個月一次向受試者投與。

【0320】 在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2041。

【0321】 在一些實施方式中，至少一種治療劑係BACE抑制劑。在一些實施方式中，BACE抑制劑係依侖倍司他。

【0322】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物使得至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%受試者呈類澱粉蛋白陰性。

【0323】 在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治

療劑的組成物使得75%至100%，諸如80%至100%或85%至100%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物使得至少75%，諸如至少80%或至少85%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物使得100%受試者呈類澱粉蛋白陰性。

【0324】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物12個月之後，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，至少75%，諸如至少80%或至少85%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物18個月之後，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，至少75%，諸如至少80%、至少85%、至少90%或至少95%受試者呈類澱粉蛋白陰性。在一些實施方式中，組成物包含10 mg/kg的至少一種抗A β 基原纖維抗體並且每兩週一次或每月一次投與。在一些實施方式中，至少一種抗A β 基原纖維抗體係BAN2401。

【0325】 在一些實施方式中，該方法使得投與之後的腦類澱粉蛋白水平相對於投與之前的腦類澱粉蛋白水平有所降低。在一些實施方式中，相對於所述投與之前的腦類澱粉蛋白水平，腦類澱粉蛋白水平降低至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至

第138頁，共 193 頁(發明說明書)

少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%。在一些實施方式中，上文所述之腦類澱粉蛋白水平的降低藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，並且表示為PET標準攝取值比率（SUV_r值）。

【0326】 在一些實施方式中，相對於投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平，受試者的PET SUV_r值的校正平均變化降低至少-0.10、至少-0.15、至少-0.20、至少-0.25、至少-0.30、至少-0.35、至少-0.40、至少-0.45、至少-0.50、至少-0.55、至少-0.60、至少-0.65、至少-0.70、至少-0.75、至少-0.80、至少-0.85、至少-0.90或至少-0.95。在一些實施方式中，受試者的PET SUV_r值的自投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平的校正平均變化降低-0.20至-0.30。

【0327】 在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物12個月之後，比較總體皮質平均值對全小腦參考物，受試者的PET SUV_r值的自投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平的校正平均變化降低至少-0.20，諸如至少-0.25。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物

和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物18個月之後，相對於投與之前的受試者的PET SUV_r值，受試者的PET SUV_r值的校正平均變化降低至少-0.25，諸如至少-0.30。

【0328】 在一些實施方式中，腦中的類澱粉蛋白的減少藉由使用與腦A β 類澱粉蛋白結合的放射性示蹤劑成像來確定並經PET目視。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物12個月之後，自投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物之前的受試者的水平的校正平均變化降低至少-50，諸如至少-55或至少-59個百分制單位。在一些實施方式中，在投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物18個月之後，自投與包含治療有效量的至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的受試者的水平的校正平均變化降低至少-60，諸如至少-65或至少-70個百分制單位。

【0329】 在一些實施方式中，相對於投與之前的腦脊髓液A β 1-42水平，該方法使得腦脊髓液A β 1-42水平有所增加。在一些實施方式中，相對於投與之前的腦脊髓液A β 1-42水平，該方法使得腦脊髓液A β 1-42水平增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%、至少20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至

第140頁，共 193 頁(發明說明書)

少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%。

【0330】 在一些實施方式中，相對於投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低-0.20至-0.45，諸如-0.25至-0.35。在一些實施方式中，相對於投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低至少-0.25。在一些實施方式中，相對於投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物之前的腦類澱粉蛋白水平，如藉由類澱粉蛋白PET影像的目視讀數確定，投與包含至少一種抗A β 基原纖維抗體的組成物和包含治療有效量的至少一種治療劑的組成物使得腦類澱粉蛋白水平降低至少0.30。

示例性實施方式

1. 一種治療患有或疑似患有阿滋海默症（AD）的受試者的AD的方法，該方法包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中磷酸化tau181（p-
第141頁，共 193 頁(發明說明書)

tau181) 的第一水平；

向該受試者投與第一劑量的抗類澱粉蛋白 β ($A\beta$) 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則 (i) 向該受試者投與高於該第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體的第二劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體，或 (ii) 向該受試者投與針對AD的不同治療，並且

如果該第二水平低於該第一水平，則向該受試者投與與該第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體。

2. 一種治療患有或疑似患有AD的受試者的AD的方法，該方法包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

向該受試者投與第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平低於該第一水平，則向該受試者投與與該第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體。

3. 一種治療患有或疑似患有AD的受試者的AD的方法，該方法包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

向該受試者投與第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者 (i) 投與高於該第一劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體的第二劑量的抗 $A\beta$ 基原纖維抗體，或 (ii) 投與針對AD的不同治療。

4. 如實施方式1或實施方式3所述之方法，其中如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。

5. 如實施方式1或3所述之方法，其中如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者投與針對AD的不同治療。

6. 如實施方式1-5中任一項所述之方法，其中該受試者患有AD。

7. 如實施方式1-5中任一項所述之方法，其中該受試者已診斷為患有早期AD。

8. 如實施方式1-5中任一項所述之方法，其中該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙，和/或已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。

9. 如實施方式8所述之方法，其中根據美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會（NIA-AA）核心臨床準則，該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。

10. 如實施方式9所述之方法，其中根據治療方法之前0.5的CDR總評分和0.5或更高的記憶框區評分，該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。

11. 如實施方式9所述之方法，其中根據例如由知情者證實的在治療方法之前的最近1年內有主觀記憶衰退以及逐漸發作和緩慢進展的病史，該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。

12. 如實施方式9所述之方法，其中根據針對可能的阿滋海默症失智的NIA-AA核心臨床準則，該受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。

13. 如實施方式9所述之方法，其中根據治療方法之前0.5至1.0的CDR評分和0.5或更高的記憶框區評分，該受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。

14. 如實施方式1-13中任一項所述之方法，其中該受試者在投與之前呈類澱粉蛋白陽性，例如如藉由PET評估、A β (1-42)的CSF評估、MRI、視網膜類澱粉蛋白積聚和/或特定行為/認知表現型指示。

15. 如實施方式1-14中任一項所述之方法，其中該受試者具有ApoE4基因的至少一個拷貝。

16. 如實施方式1-15中任一項所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 1 (HCDR1)、SEQ ID NO: 2 (HCDR2)和SEQ ID NO: 3 (HCDR3)的胺基酸序列的三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2和HCDR3)；以及含有SEQ ID NO: 4 (LCDR1)、SEQ ID NO: 5 (LCDR2)和SEQ ID NO: 6 (LCDR3)的胺基酸序列的三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

17. 如實施方式16所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。

18. 如實施方式16或實施方式17所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的輕鏈。

19. 如實施方式1-18中任一項所述之方法，其中該第二血液樣本在該第一樣本之後至少1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、6個月、12個月、18個月或24個月獲得。

20. 如實施方式1-19中任一項所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體作為輸注投與。

21. 如實施方式1-20中任一項所述之方法，其中該P-tau181使用LCMS/MS平臺測量。

22. 如實施方式1-21中任一項所述之方法，其中該第一劑量的抗A β 基原

纖維抗體包含相對於該受試者的體重2.5 mg/kg至15 mg/kg，例如約10 mg/kg。

23. 如實施方式1-22中任一項所述之方法，其中該第一或第二劑量的抗A β 基原纖維抗體包含相對於該受試者的體重10 mg/kg，其中每2週一次投與該劑量。

24. 如實施方式22所述之方法，其中每2週一次或每月一次投與該抗A β 基原纖維抗體。

25. 如實施方式1、2或6-24中任一項所述之方法，其中如果該第二水平低於該第一水平，則該受試者的投與頻率降低至例如每月一次、每兩個月一次、每季度一次或每半年一次投與。

26. 如實施方式1、3-5-24中任一項所述之方法，其中如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則該受試者的投與頻率增加。

27. 如實施方式1、2或6-22中任一項所述之方法，其中如果該第二水平低於該第一水平，則指示該受試者自類澱粉蛋白陽性轉變為類澱粉蛋白陰性。

28. 如實施方式1或實施方式2所述之方法，其中如果該第二水平低於該第一水平，則該第二劑量中抗A β 基原纖維抗體的量低於該第一劑量中抗A β 基原纖維抗體的量，並且/或投與頻率降低，例如從每兩週一次降低到每月一次或每六個月一次。

30. 如實施方式1-29中任一項所述之方法，其中向該受試者順序地或同時投與至少一種另外的AD藥療。

31. 如實施方式1-30中任一項所述之方法，其中該第二劑量與第二治療劑組合投與。

32. 如實施方式1-31中任一項所述之方法，其中與治療方法之前相比，該方法使得腦脊髓液A β 1-42、總tau、和/或神經顆粒素水平降低，並且/或者使得腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平的增加減緩。

33. 如實施方式1-32中任一項所述之方法，該方法進一步包括在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之前和/或之後測量該受試者的腦類澱粉蛋白水平，例如藉由測量PET SUVr值進行。

35. 如實施方式1-34中任一項所述之方法，其中該方法降低該受試者的腦類澱粉蛋白水平，如藉由PET SUVr值的自基線的校正平均變化測量。

36. 如實施方式35所述之方法，其中該PET SUVr值的自基線的校正平均變化係例如在治療方法12個月之後降低至少約0.10或0.15或0.20。

37. 如實施方式1-36中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由ADCOMS確定。

38. 如實施方式1-36中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由ADAS MCI-ADL確定。

39. 如實施方式1-36中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由iADRS確定。

40. 如實施方式1-36中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由CDR-SB確定。

41. 如實施方式1-36中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由ADAS-Cog確定。

42. 如實施方式1-41中任一項所述之方法，其中該治療方法進一步包括監測ARIA，例如ARIA-E和/或ARIA-H，例如，如藉由MRI觀察。

43. 如實施方式1、2或6-42中任一項所述之方法，其中該方法降低ARIA，例如ARIA-E和/或ARIA-H的風險，例如，如藉由MRI觀察。

44. 如實施方式43所述之方法，其中治療方法之後ARIA-E的大小或數量不增加，例如，如藉由MRI測量。

45. 如實施方式43所述之方法，其中治療方法之後ARIA-H的大小或數量

不增加，例如，如藉由MRI測量。

46. 一種減少患有或疑似患有AD的受試者的腦類澱粉蛋白 β 的方法，該方法包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；
向該受試者投與第一劑量的A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者 (i) 投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體，或 (ii) 投與針對AD的不同治療，並且

如果該第二水平低於該第一水平，則投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。

47. 一種減少患有或疑似患有AD的受試者的腦類澱粉蛋白 β 的方法，該方法包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；
向該受試者投與第一劑量的抗A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平低於該第一水平，則投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體；

從而減少該受試者的腦類澱粉蛋白 β 。

48. 一種減少患有或疑似患有AD的受試者的腦類澱粉蛋白 β 的方法，該方法包括

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

向該受試者投與第一劑量的抗A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則 (i) 向該受試者投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體，或 (ii) 向該受試者投與針對AD的不同治療，

從而減少該受試者的腦類澱粉蛋白 β 。

49. 如實施方式48所述之方法，其中如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。

50. 如實施方式48所述之方法，其中如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則向該受試者投與針對AD的不同治療。

51. 如實施方式46-50中任一項所述之方法，其中該受試者患有AD。

52. 如實施方式46-50中任一項所述之方法，其中該受試者已診斷為患有早期AD。

53. 如實施方式46-50中任一項所述之方法，其中該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙，和/或已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。

54. 如實施方式53所述之方法，其中根據美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會（NIA-AA）核心臨床準則，該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。

55. 如實施方式53所述之方法，其中根據治療方法之前0.5的CDR總評分和0.5或更高的記憶框區評分，該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。

56. 如實施方式53所述之方法，其中根據例如由知情者證實的在治療方法之前的最近1年內有主觀記憶衰退以及逐漸發作和緩慢進展的病史，該受試者已診斷為患有因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙。

57. 如實施方式53所述之方法，其中根據針對可能的阿滋海默症失智的NIA-AA核心臨床準則，該受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。

58. 如實施方式53所述之方法，其中根據治療方法之前0.5至1.0的CDR評分和0.5或更高的記憶框區評分，該受試者已診斷為患有輕度阿滋海默症失智。

59. 如實施方式46-58中任一項所述之方法，其中該受試者在投與之前呈類澱粉蛋白陽性，例如如藉由PET評估、 $A\beta(1-42)$ 的CSF評估、MRI、視網膜類澱粉蛋白積聚和/或特定行為/認知表現型指示。

60. 如實施方式46-59中任一項所述之方法，其中該受試者具有ApoE4基因的至少一個拷貝。

61. 如實施方式46-60中任一項所述之方法，其中該抗 $A\beta$ 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 1 (HCDR1)、SEQ ID NO: 2 (HCDR2) 和SEQ ID NO: 3 (HCDR3)的胺基酸序列的三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2和HCDR3)；以及含有SEQ ID NO: 4 (LCDR1)、SEQ ID NO: 5 (LCDR2) 和SEQ ID NO: 6 (LCDR3)的胺基酸序列的三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

62. 如實施方式61所述之方法，其中該抗 $A\beta$ 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。

63. 如實施方式61或實施方式62所述之方法，其中該抗 $A\beta$ 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的輕鏈。

64. 如實施方式46-63中任一項所述之方法，其中該第二水平在該第一樣

本之後至少1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、6個月、12個月、18個月或24個月獲得。

65. 如實施方式46-64中任一項所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體作為輸注投與。

66. 如實施方式46-65中任一項所述之方法，其中該p-tau181使用LC MS/MS平臺測量。

67. 如實施方式46-66中任一項所述之方法，其中該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體包含相對於該受試者的體重2.5 mg/kg至15 mg/kg，例如約10 mg/kg。

68. 如實施方式46-67中任一項所述之方法，其中該第一或第二劑量的抗A β 基原纖維抗體包含相對於該受試者的體重10 mg/kg，其中每2週一次投與該劑量。

69. 如實施方式68所述之方法，其中每2週一次或每月一次投與該抗A β 基原纖維抗體。

70. 如實施方式46、47或51-69中任一項所述之方法，其中如果該第二水平低於該第一水平，則該受試者的投與頻率降低至例如每月一次、每兩個月一次、每季度一次或每半年一次投與。

71. 如實施方式46或48-69中任一項所述之方法，其中如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則該受試者的投與頻率增加。

72. 如實施方式46、47或51-70中任一項所述之方法，其中如果該第二水平低於該第一水平，則指示該受試者自類澱粉蛋白陽性轉變為類澱粉蛋白陰性。

73. 如實施方式46或實施方式47所述之方法，其中如果該第二水平低於該第一水平，則該第二劑量中抗A β 基原纖維抗體的量低於該第一劑量中抗A β 基原纖維抗體的量，並且/或投與頻率降低，例如從每兩週一次降低到每月一次或每六個月一次。

74. 如實施方式46-73中任一項所述之方法，其中該第二劑量與第二治療劑組合投與。

75. 如實施方式46-74中任一項所述之方法，其中向該受試者順序地或同時投與至少一種另外的AD藥療。

76. 如實施方式46-75中任一項所述之方法，其中與治療方法之前相比，該方法使得腦脊髓液A β 1-42、總tau、和/或神經顆粒素水平降低，並且/或者使得腦脊髓液神經絲輕鏈蛋白水平的增加減緩。

77. 如實施方式46-76中任一項所述之方法，該方法進一步包括在該治療方法之前和/或之後測量該受試者的腦類澱粉蛋白水平，例如藉由測量PET SUV_r值進行。

78. 如實施方式46-76中任一項所述之方法，其中該方法降低該受試者的腦類澱粉蛋白水平，如藉由PET SUV_r值的自基線的校正平均變化測量。

79. 如實施方式78所述之方法，其中該PET SUV_r值的自基線的校正平均變化係例如在治療方法12個月之後降低至少約0.10或0.15或0.20。

80. 如實施方式46-79中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由ADCOMS確定。

81. 如實施方式46-79中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由ADAS MCI-ADL確定。

82. 如實施方式46-79中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由iADRS確定。

83. 如實施方式46-79中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由CDR-SB確定。

84. 如實施方式46-79中任一項所述之方法，其中該治療方法延遲臨床衰退，如藉由ADAS-Cog確定。

85. 如實施方式46-84中任一項所述之方法，其中該治療方法進一步包括監測ARIA，例如ARIA-E和/或ARIA-H，例如，如藉由MRI觀察。

86. 如實施方式46、47或51-85中任一項所述之方法，其中該治療方法降低ARIA，例如ARIA-E和/或ARIA-H的風險，例如，如藉由MRI觀察。

87. 如實施方式86所述之方法，其中治療方法之後ARIA-E的大小或數量不增加，例如，如藉由MRI測量。

88. 如實施方式86所述之方法，其中治療方法之後ARIA-H的大小或數量不增加，例如，如藉由MRI測量。

89. 一種監測患有或疑似患有AD的受試者的治療功效的方法，該方法包括：

向該受試者投與一定劑量的抗A β 基原纖維抗體；

測量或已經測量了從該受試者獲得的血液樣本中p-tau181的給藥後水平；以及

將該血液樣本的給藥後水平與在投與第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之前從該受試者獲得的血液樣本或與對照水平（例如，從未被診斷患有AD的受試者獲得的血液樣本）進行比較，其中如果該給藥後水平低於該第一劑量之前的水平或該對照水平，則認為該治療係有效的。

90. 如實施方式89所述之方法，其中如果該第一劑量之前的水平低於投與該A β 基原纖維抗體之前的水平或低於對照水平，則指示該受試者具有腦A β 水平的降低。

91. 如實施方式89所述之方法，該方法進一步包括在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之前和/或之後比較該受試者的腦類澱粉蛋白水平，例如藉由測量PET SUV_r值進行。

92. 如實施方式91所述之方法，其中該PET SUV_r值的自基線的校正平均

第152頁，共 193 頁(發明說明書)

變化係例如在用該劑量監測治療功效的方法的12個月之後降低至少約0.10或0.15或0.20。

93. 如實施方式91所述之方法，其中藉由PET影像的目視讀數確認該受試者呈類澱粉蛋白陰性來確認該監測治療功效的方法。

94. 一種檢測腦A β 水平降低的方法，該方法包括：

在投與抗A β 基原纖維抗體之前，測量或已經測量了從受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

向該受試者投與一定劑量的該抗A β 基原纖維抗體；

在投與抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

將該第一水平與該第二水平進行比較，

其中第二水平低於該第一水平指示該受試者的腦類澱粉蛋白 β 減少。

95. 一種降低有需要的受試者的腦類澱粉蛋白水平的方法，該方法包括：

測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

向該受試者投與第一劑量的抗A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

如果該第二水平與該第一水平相同或高於該第一水平，則 (i) 向該受試者投與高於該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體，或 (ii) 向該受試者投與針對AD的不同治療，並且

如果該第二水平低於該第一水平，則投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。

96. 如實施方式95所述之方法，其中該受試者患有阿滋海默症、唐氏症候群、慢性創傷性腦病變、類澱粉腦血管病變、路易體失智症或伴隨含A β 肽

的可溶性和/或不溶性A β 聚集體的另一種腦疾病或病症。

97. 如實施方式95或實施方式96所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 1 (HCDR1)、SEQ ID NO: 2 (HCDR2) 和SEQ ID NO: 3 (HCDR3)的胺基酸序列的三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2和HCDR3)；以及含有SEQ ID NO: 4 (LCDR1)、SEQ ID NO: 5 (LCDR2) 和SEQ ID NO: 6 (LCDR3)的胺基酸序列的三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

98. 如實施方式97所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。

99. 如實施方式97或實施方式98所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的輕鏈。

100. 如實施方式1-99中任一項所述之方法，其中向該受試者投與維持劑量。

101. 如實施方式100所述之方法，其中該維持劑量包含抗類澱粉蛋白 β (A β) 基原纖維抗體

102. 如實施方式101所述之方法，其中該維持劑量投與一次或多次。

103. 如實施方式102所述之方法，其中該維持劑量以被選擇用於維持治療期間實現的PET SUV_r水平的劑量頻率投與。

104. 如實施方式102所述之方法，其中該維持劑量以被選擇用於維持處於或低於類澱粉蛋白陰性的PET SUV_r水平(例如，對於氟比他匹，PET SUV_r為1.17)的劑量頻率投與。

105. 如實施方式102-104中任一項所述之方法，其中該維持劑量以10 mg/kg的劑量每三個月一次投與。

106. 如實施方式102-104中任一項所述之方法，其中該維持劑量以10 mg/kg的劑量每月一次投與。

107. 如實施方式102所述之方法，其中該維持劑量以被選擇用於維持治療期間實現的p-tau181水平的劑量頻率投與。

108. 如實施方式107所述之方法，其中該維持劑量以10 mg/kg的劑量每月一次投與。

109. 如實施方式101或實施方式102所述之方法，其中該維持劑量以比較早治療過程期間更低的劑量投與。

110. 如實施方式101或實施方式102所述之方法，其中該維持劑量以比較早治療過程期間更低的頻率投與。

111. 如實施方式102所述之方法，其中該維持劑量每週一次、每兩週一次、每月一次或每3個月一次投與。

112. 如實施方式102所述之方法，其中該維持劑量在受試者獲得降低的p-tau181水平（例如，低於在治療之前的p-tau181水平）之後投與。

113. 如實施方式100-102中任一項所述之方法，其中該維持劑量包含相對於該受試者的體重2.5 mg/kg至15 mg/kg。

114. 如實施方式113所述之方法，其中該維持劑量包含10 mg/kg。

115. 如實施方式1-113中任一項所述之方法，其中向該受試者投與第一治療有效劑量的抗A β 基原纖維抗體不需要滴定步驟。

116. 一種選擇受試者用抗類澱粉蛋白 β (A β) 基原纖維抗體進行治療的方法，該方法包括

a. 測量或已經測量了從該受試者獲得的血液樣本中的p-tau181水平；以及

b. 如果該水平高於閾值（例如，如在Quanterix™ Simoa®測定中測量的，該水平高於約2.2或2.3 pg/ml），則選擇該受試者用抗類澱粉蛋白 β (A β) 基原纖維

第155頁，共 193 頁(發明說明書)

抗體進行治療。

117. 一種治療患有或疑似患有AD的受試者的AD的方法，該方法包括測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中類澱粉蛋白 β 1-42 (A β 42)的濃度和類澱粉蛋白 β 1-40 (A β 40)的濃度，以確定A β 42與A β 40的第一比率 (A β 42/40比率)；

向該受試者投與第一劑量的抗A β 基原纖維抗體；

在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；以及

在該第一採樣之後測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中類澱粉蛋白 β 1-42 (A β 42)和類澱粉蛋白 β 1-40 (A β 40)的濃度，以確定第二A β 42/40比率；

i) 如果p-tau181的第二水平低於第一水平；或

ii) 如果第二A β 42/40比率相對於該第一比率升高；或

iii) 如果p-tau181的第二水平低於第一水平並且該第二A β 42/40比率相對於該第一比率升高；

則向該受試者投與與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體相比相同或更低的第二劑量的抗A β 基原纖維抗體。

118. 一種治療患有或疑似患有阿滋海默症 (AD) 的受試者的AD的方法，該方法包括

a. 測量從該受試者獲得的血液樣本中p-tau181的水平；以及

b. 向具有高於閾值的p-tau181水平 (例如，如在Quanterix™ Simoa®測定中測量的，該水平高於約2.2或2.3 pg/ml) 的受試者投與包括治療有效劑量的抗類澱粉蛋白 β (A β) 基原纖維抗體的治療。

119. 如實施方式1-118中任一項所述之方法，其中向該受試者投與第一治療有效劑量的抗A β 基原纖維抗體不需要滴定步驟。

120. 如實施方式100-119中任一項所述之方法，其中該受試者患有早期AD。

121. 如實施方式100-119中任一項所述之方法，其中該受試者患有前期AD。

122. 如實施方式1-121中任一項所述之方法，其中在來自治療之前的該受試者的血液樣本中測量p-tau181的水平。

123. 如實施方式122所述之方法，其中在不進行藉由PET測量腦類澱粉蛋白的情況下測量p-tau181的水平。

124. 一種治療患有或疑似患有阿滋海默症（AD）的受試者的AD的方法，該方法包括

a. 測量從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

b. 向該受試者投與第一治療有效劑量的抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體；

c. 在該第一次採樣之後測量從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；以及

d. 向相對於該第一水平具有降低的第二水平的p-tau181的受試者投與包含與該第一劑量相比相同或更低量的該抗A β 基原纖維抗體的第二治療有效劑量。

125. 一種治療患有或疑似患有AD的受試者的AD的方法，該方法包括

a. 測量從該受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

b. 向該受試者投與第一治療有效劑量的抗A β 基原纖維抗體；

c. 在該第一次採樣之後測量從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；以及

d. 向相對於該第一水平具有相同或更高水平的p-tau181的受試者投與包含與該第一劑量相比更高量的該抗A β 基原纖維抗體的第二治療有效劑量或針對AD的不同治療。

序列表

[表1]. 單株抗體 (mAb) CDR的胺基酸序列

mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	胺基酸序列
BAN2401	HCDR1	1	SFGMH
	HCDR2	2	YISSGSSTIYYGDTVKG
	HCDR3	3	EGGYYYGRSYYTMDY
BAN2401	LCDR1	4	RSSQSIVHSNGNTYLE
	LCDR2	5	KVSNRFS
	LCDR3	6	FQGSHVPPT

[表2]. mAb可變區的胺基酸序列

mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	胺基酸序列
BAN2401	重鏈可變區	7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASG FTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYIS SGSSTIYYGDTVKG RFTISRDNKNSL FLQMSSLRAEDTAVYYCAREGGYYYG RSYYTMDYWGQGTTVTVSS
BAN2401	輕鏈可變區	8	DVVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQ SIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIY KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRIS RVEAEDVGIYYCFQGSHVPPTFGPGT KLEIK

[表3]. mAb重鏈和輕鏈的胺基酸序列

mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	胺基酸序列
-----	------	-----------	-------

第158頁，共 193 頁(發明說明書)

BAN2401	重鏈	9	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSAS GFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVA YISSGSSTIYYGDTVKGFRFTISRDNK NSLFLQMSSLRAEDTAVYYCAREGG YYYGRSYTMDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NYYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
BAN2401	輕鏈	10	<p>輕鏈： DVVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSS QSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKL LIYKVSNRFGVDRFSGSGSGTDF TLRISRVEAEDVGIYYCFQGSHVPPT FGPGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL S STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL</p>

			SSPVTKSFNRGEC
--	--	--	---------------

[表4]. mAb恒定區的胺基酸序列

mAb	IgG鏈	類別	SEQ ID NO	胺基酸序列
BAN2401	重鏈	IgG1	11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVKDRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
BAN2401	輕鏈	K	12	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

[表5]. 類澱粉蛋白β的胺基酸序列

類澱粉蛋白β	SEQ ID NO	胺基酸序列
--------	-----------	-------

類澱粉蛋白 β 1-42	13	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIG LMVGGVVIA
類澱粉蛋白 β 1-40	14	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIG LMVGGVV

[表11]. E2814 CDR的胺基酸序列

mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	胺基酸序列
E2814重鏈	HCDR1	15	TYWIT
	HCDR2	16	DIYPGSSISNYNEKFKS
	HCDR3	17	EDGYDAWFAY
E2814輕鏈	LCDR1	18	RSSQSILHSNGNTYLE
	LCDR2	19	KVSNRFS
	LCDR3	20	FQGSHVPFT

[表12]. E2814可變區的胺基酸序列

mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	胺基酸序列
E2814	重鏈可變區	21	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASG YFTTTYWITWVRQAPGKGLEWVSDIYP GSSISNYNEKFKSRFTISVDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARE DGYDAWF AYWGQGT LVTVSS
E2814	輕鏈可變區	22	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQ SILHSNGNTYLEWYQQKPGKAPKLLIS KVS NRFSGVPSRFS GSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCFQGSHVPFTFGQGT KLEIK

[表13]. E2814恒定區的胺基酸序列

mAb	IgG鏈	類別	SEQ ID NO	胺基酸序列
E2814	重鏈	IgG1	23	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG

				GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
E2814	輕鏈	K	24	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

[表14]. Tau的胺基酸序列

	SEQ ID NO	胺基酸序列
Tau	25	MAEPRQEFEVMEHDAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKE SPLQTPTEGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAPGKQAAAQ PHTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVVTQARMVSKSKDGTGSDD

	KKAKGADGKTKIATPRGAAPPQKQGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSG EPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPP KSPSSAKSRLQTAPVPMPDLKNVKSIGSTENLKHQPGGGKQIINKK LDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVVLSKVTSKCGSLGNIH HKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLT FRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTSRHLNSVSSSTGSIDMVDSPQL ATLADEVASLAKQGL
--	--

實例

【0331】 藉由不應解釋為限制性的以下實例進一步說明本揭露。整個本申請中引用的所有參考文獻、專利和公佈的專利申請的內容以及附圖出於所有目的藉由援引以其全文併入本文。

1. 用BAN2401倫卡奈單抗治療患有早期阿滋海默症的受試者的方法

【0332】 BAN2401-G000-201（研究201，NCT01767311）係一項雙盲、平行組、安慰劑對照、多中心和多國研究，該研究利用劑量尋找響應自我調整隨機化（RAR）設計來評價BAN2401在患有因AD中度可能性所致的MCI或患有輕度AD失智（在本研究中統稱為早期AD）的受試者中的安全性、耐受性和功效。對854名受試者進行隨機化以進行治療。因AD中度可能性所致的MCI和輕度AD失智由美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會（NIA-AA）核心臨床準則定義。

【0333】 該核心研究由預隨機化階段（篩選期和基線期）和具有計劃的18個月治療期和隨後的3個月隨訪期的隨機化階段組成。實施開放標籤擴展階段以允許進行長達60個月（5年）的額外治療。在核心研究與開放標籤擴展之間存在範圍為9-59個月（平均24個月）的中間間隔期停止治療。

核心研究

預隨機化階段

【0334】 預隨機化階段持續長達60天，並且由篩選期（持續時間長達30天）和基線期（持續時間長達30天）組成。在篩選期和基線期期間，使用臨床測試、安全性MRI和類澱粉蛋白PET評估來評估所有受試者的資格以確認受試者滿足因AD中度可能性所致的MCI或輕度阿滋海默症失智的診斷準則，並且他們沒有可能干擾研究參與的其他醫學病狀。經由類澱粉蛋白正電子發射斷層攝影術（PET）或腦脊髓液（CSF）A β 1-42確認所有受試者均呈類澱粉蛋白陽性，從而符合資格。

【0335】 在基線期期間進行進一步評估，包括額外的臨床評價、藥物基因組學的強制性血液採樣（APOE4狀態）以及同意進行可溶性CSF生物標記物分析的人的CSF採樣。在基線訪視處，進行臨床評估：MMSE、CDR、ADAS-Cog和FAQ。

隨機化階段

【0336】 將受試者隨機化以接受安慰劑或5個劑量的BAN2401（每兩週一次給予2.5、5或10 mg/kg，或者每4週一次[每月一次]給予5或10 mg/kg）中的1個，在隨機化階段（18個月）期間藉由靜脈內（IV）輸注投與。表6係完整數據集分析中使用的研究201核心中患者的患者人口統計數據和給藥方案總結。

[表6]：完整數據集分析中使用的研究201核心中患者的患者人口統計數據

		倫卡奈單抗						總計 (N=587)	組合總數 (N=825)
		2.5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC2.5- BW) (N=52)	5 mg/kg 每月一次 (LEC5- M) (N=48)	5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC5- BW) (N=89)	10 mg/kg 每月一次 (LEC10- M) (N=246)	10 mg/kg 每兩週一 次 (LEC10- BW) (N=152)			
類別		安慰劑 (PBO) (N=238)							
年齡 (歲)	n	238	52	48	89	246	152	587	825

第164頁，共 193 頁(發明說明書)

[表6]：完整數據集分析中使用的研究201核心中患者的患者人口統計數據

類別		倫卡奈單抗						總計 (N=587)	組合總數 (N=825)
		安慰劑 (PBO) (N=238)	2.5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC2.5- BW) (N=52)	5 mg/kg 每月一次 (LEC5- M) (N=48)	5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC5- BW) (N=89)	10 mg/kg 每月一次 (LEC10- M) (N=246)	10 mg/kg 每兩週一 次 (LEC10- BW) (N=152)		
a									
	平均值 (SD)	71.11 (8.892)	70.50 (8.257)	70.42 (7.514)	70.64 (7.446)	71.26 (7.455)	72.64 (8.777)	71.39 (7.907)	71.31 (8.198)
	中值	72.00	70.50	71.00	72.00	71.00	73.00	72.00	72.00
	最小值， 最大值	50.0，89.0	50.0， 86.0	55.0， 84.0	52.0， 87.0	53.0，90.0	51.0，88.0	50.0，90.0	50.0，90.0
年齡 組，n (%)	< 65歲	55 (23.1)	11 (21.2)	9 (18.8)	20 (22.5)	44 (17.9)	27 (17.8)	111 (18.9)	166 (20.1)
	≥ 65至 < 80歲	144 (60.5)	35 (67.3)	35 (72.9)	60 (67.4)	168 (68.3)	94 (61.8)	392 (66.8)	536 (65.0)
	≥ 80歲	39 (16.4)	6 (11.5)	4 (8.3)	9 (10.1)	34 (13.8)	31 (20.4)	84 (14.3)	123 (14.9)
性別， n (%)	男性	101 (42.4)	26 (50.0)	24 (50.0)	41 (46.1)	136 (55.3)	88 (57.9)	315 (53.7)	416 (50.4)
	女性	137 (57.6)	26 (50.0)	24 (50.0)	48 (53.9)	110 (44.7)	64 (42.1)	272 (46.3)	409 (49.6)
族群， n (%)	西班牙裔 或拉丁裔	9 (3.8)	4 (7.7)	1 (2.1)	3 (3.4)	9 (3.7)	9 (5.9)	26 (4.4)	35 (4.2)
	非西班牙 裔或拉丁 裔	229 (96.2)	48 (92.3)	47 (97.9)	86 (96.6)	237 (96.3)	143 (94.1)	561 (95.6)	790 (95.8)
種族，	白種人	216	48	46	7 (82.0)	222	141	530	746

[表6]：完整數據集分析中使用的研究201核心中患者的患者人口統計數據

類別		倫卡奈單抗						總計 (N=587)	組合總數 (N=825)
		安慰劑 (PBO) (N=238)	2.5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC2.5- BW) (N=52)	5 mg/kg 每月一次 (LEC5- M) (N=48)	5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC5- BW) (N=89)	10 mg/kg 每月一次 (LEC10- M) (N=246)	10 mg/kg 每兩週一 次 (LEC10- BW) (N=152)		
n	(%)	(90.8)	(92.3)	(95.8)		(90.2)	(92.8)	(90.3)	(90.4)
	黑種人或 非裔美國 人	5 (2.1)	2 (3.8)	1 (2.1)	4 (4.5)	4 (1.6)	4 (2.6)	15 (2.6)	20 (2.4)
	中國人	1 (<1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (<1.0)
	日本人	10 (4.2)	1 (1.9)	0	6 (6.7)	12 (4.9)	5 (3.3)	24 (4.1)	34 (4.1)
	其他亞洲 人	5 (2.1)	1 (1.9)	1 (2.1)	3 (3.4)	5 (2.0)	2 (1.3)	12 (2.0)	17 (2.1)
	其他	1 (<1.0)	0	0	3 (3.4)	3 (1.2)	0	6 (1.0)	7 (<1.0)
地區， n	北美	195 (81.9)	47 (90.4)	41 (85.4)	70 (78.7)	215 (87.4)	135 (88.8)	508 (86.5)	703 (85.2)
	西歐	28 (11.8)	4 (7.7)	6 (12.5)	7 (7.9)	15 (6.1)	10 (6.6)	42 (7.2)	70 (8.5)
	亞洲	15 (6.3)	1 (1.9)	1 (2.1)	12 (13.5)	16 (6.5)	7 (4.6)	37 (6.3)	52 (6.3)
CDR- 總評 分，n	0.5	200 (84.0)	44 (84.6)	40 (83.3)	77 (86.5)	210 (85.4)	133 (87.5)	504 (85.9)	704 (85.3)
	1	38 (16.0)	8 (15.4)	8 (16.7)	12 (13.5)	13 (14.6)	19 (12.5)	83 (14.1)	121 (14.7)
APOE4	攜帶者	169	38	37	81	218	46	420	589

[表6]：完整數據集分析中使用的研究201核心中患者的患者人口統計數據

類別		倫卡奈單抗						總計 (N=587)	組合總數 (N=825)
		安慰劑 (PBO) (N=238)	2.5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC2.5- BW) (N=52)	5 mg/kg 每月一次 (LEC5- M) (N=48)	5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC5- BW) (N=89)	10 mg/kg 每月一次 (LEC10- M) (N=246)	10 mg/kg 每兩週一 次 (LEC10- BW) (N=152)		
攜帶者 狀態， n (%)		(7.0)	(73.1)	(77.1)	(91.0)	(88.6)	(30.3)	(71.6)	(71.4)
	異型接合	129 (54.2)	33 (63.5)	26 (54.2)	67 (75.3)	160 (65.0)	38 (25.0)	324 (55.2)	453 (54.9)
	同型接合	40 (16.8)	5 (9.6)	11 (22.9)	14 (15.7)	58 (23.6)	8 (5.3)	96 (16.4)	136 (16.5)
	非攜帶者	69 (29.0)	14 (26.9)	11 (22.9)	8 (9.0)	28 (11.4)	106 (69.7)	167 (28.4)	236 (28.6)
疾病階 段， n (%)	因AD所致 的MCI	154 (64.7)	34 (65.4)	33 (68.8)	52 (58.4)	166 (67.5)	90 (59.2)	375 (63.9)	529 (64.1)
	輕度AD	84 (35.3)	18 (34.6)	15 (31.3)	37 (41.6)	80 (32.5)	62 (40.8)	212 (36.1)	296 (35.9)
基線處 的 AChEI 和/ 或 美金 剛，n (%)	否	110 (46.2)	24 (46.2)	23 (47.9)	33 (37.1)	115 (46.7)	73 (48.0)	268 (45.7)	378 (45.8)
	是	128 (53.8)	28 (53.8)	25 (52.1)	56 (62.9)	131 (53.3)	79 (52.0)	319 (54.3)	447 (54.2)
診斷後 的 患病 年數	n	237	52	48	89	245	152	586	823
	平均值 (SD)	2.38 (1.659)	2.27 (1.705)	2.08 (1.235)	2.16 (1.242)	2.20 (1.551)	2.22 (1.491)	2.19 (1.479)	2.25 (1.534)
	中值	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	最小值，	1.0，11.0	1.0，7.0	1.0，6.0	1.0，6.0	1.0，12.0	1.0，9.0	1.0，12.0	1.0，12.0

【表6】：完整數據集分析中使用的研究201核心中患者的患者人口統計數據

類別		倫卡奈單抗						總計 (N=587)	組合總數 (N=825)
		安慰劑 (PBO) (N=238)	2.5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC2.5- BW) (N=52)	5 mg/kg 每月一次 (LEC5- M) (N=48)	5 mg/kg 每兩週一 次 (LEC5- BW) (N=89)	10 mg/kg 每月一次 (LEC10- M) (N=246)	10 mg/kg 每兩週一 次 (LEC10- BW) (N=152)		
診斷時 的年齡 (歲)	最大值								
	n	237	52	48	89	245	152	586	823
	平均值 (SD)	70.32 (8.740)	69.75 (8.364)	69.94 (7.575)	70.09 (7.442)	70.71 (7.526)	72.03 (8.855)	70.81 (7.971)	70.67 (8.197)
	中值	70.00	70.00	71.00	71.00	71.00	73.00	71.00	71.00
	最小值， 最大值	50.0，90.0	49.0， 86.0	54.0， 84.0	52.0， 87.0	52.0，90.0	51.0，89.0	49.0，90.0	49.0，90.0
症狀發 作時的 年齡 (歲)	n	238	52	48	89	246	152	587	825
	平均值 (SD)	68.00 (8.880)	67.35 (8.220)	67.13 (7.601)	67.93 (7.513)	68.48 (7.815)	69.95 (9.057)	68.57 (8.156)	68.40 (8.370)
	中值	68.00	68.00	67.50	69.00	69.00	71.00	69.00	69.00
	最小值， 最大值	46.0，88.0	47.0， 83.0	51.0， 82.0	50.0， 87.0	45.0，89.0	47.0，87.0	45.0，89.0	45.0，89.0

AChEI = 乙醯膽鹼酯酶抑制劑；AD = 阿滋海默症；APOE4 = 脂蛋白元E4；CDR = 臨床失智評定量表；

MCI = 輕度認知障礙。年齡以知情同意書之日計算。百分比基於相關治療組內具有非缺失值的受試者總數。

【0337】在研究過程中，進行了一項與接受最高劑量（每兩週一次10 mg/kg）倫卡奈單抗的脂蛋白元E4（ApoE4）基因攜帶者的安全性觀察相關的值得注意的方案修訂。就在350名受試者中期分析之前，來自該研究的新數據指示接受最高劑量倫卡奈單抗的ApoE4陽性同型接合個體患上症狀性類澱粉蛋白相關成像異常水腫/積液（ARIA-E）的風險最高。在全面的數據審查之後，一個監

管機構要求不再向ApoE4攜帶者（同型接合和異型接合；大約70%的總體受試者群體）投與10 mg/kg每兩週一次劑量的倫卡奈單抗，並且這種方法用於所有的後續隨機化。同時，還要求無一例外地中止被隨機分配至10 mg/kg每兩週一次劑量並且研究時間少於6個月的所有ApoE4攜帶者（同型接合和異型接合）的研究藥物投與。

- 功效評估

【0338】 藉由將ADCOMS在12個月處的自基線的變化與安慰劑進行比較經由貝葉斯分析（Bayesian analysis）來評估BAN2401的主要功效，ADCOMS係一種複合臨床評分，代表分析來自3個充分驗證且良好建立的臨床工具（包括CDR（所有6個項目）、ADAS-Cog14（4個項目）和MMSE（2個項目））的所選項目（總計12個）的新方法。

【0339】 藉由在18個月處將以下與安慰劑進行比較，使用混合模型重複測量（MMRM）來評估BAN2401的關鍵次要功效：如藉由PET測量的腦類澱粉蛋白病理生理學；ADCOMS、CDR-SB和ADAS-Cog14上的臨床狀態；CSF生物標記物（包括A β [1-42]、t-tau和p-tau）；來自18個月處潛在新出現的CSF生物標記物[例如，神經顆粒素和神經絲輕鏈蛋白（NFL，也在血漿中測量）]的測量的資訊；以及如藉由vMRI測量的總海馬體積。

【0340】 在12個月處使用MMRM分析，使用以下評估次級功效：藉由PET測量的腦類澱粉蛋白病理生理學，ADCOMS、CDR-SB和ADAS-Cog14上的臨床狀態，和CSF生物標記物（包括A β [1-42]、t-tau和p-tau）；來自12個月處潛在新出現的CSF生物標記物[例如，神經顆粒素和NFL（也在血漿中測量）]的測量的資訊；以及在6和12個月處藉由vMRI測量的總海馬萎縮，和在6、12和18個月處藉由vMRI測量的左和右海馬、全腦和心室體積。

【0341】 藉由其他時間點處ADCOMS、CDR-SB和ADAS-Cog14上的臨床

狀態以及MMSE和FAQ評價探索功效。臨床結果的總結列於表10。

- 類澱粉蛋白PET和CSF A β (1-42)

【0342】 使用類澱粉蛋白PET成像或CSF A β (1-42)評估來確認患有EAD的所有受試者在腦中具有類澱粉蛋白沈積。此準則允許定義患有因AD中度可能性所致的MCI的受試者，並且確認輕度阿滋海默症失智受試者的類澱粉蛋白病理學。

【0343】 在預隨機化階段期間，所有受試者都需要在基線處進行類澱粉蛋白PET或CSF A β (1-42)評估，以符合根據方案的研究納入資格，並且同意參加成像亞組的受試者在治療的12和18個月處接受類澱粉蛋白PET成像。PET掃描的持續時間及其相對於注射成像劑的時間根據成像劑製造商的指導來定。使用氟比他匹和氟美他酚作為成像劑，然而，進行類澱粉蛋白PET掃描的大部分受試者使用氟比他匹。將接受氟比他匹作為成像劑的那些受試者的數據包括在內。

【0344】 經由2種單獨的方法確定藉由PET成像攝取鑒定的類澱粉蛋白斑塊負荷：目視讀數和使用皮質複合物對參考區的標準攝取值比率（SUV_r）。

探索血漿生物標記物的血液採樣

【0345】 在類澱粉蛋白PET評估之前的預隨機化階段期間的基線處並且治療12和18個月處從受試者收集血液，以評價AD的潛在新生物標記物。生物標記物結果的總結列於表8。

開放標籤擴展階段（研究 201 OLE）

【0346】 根據如下概述的方案進行正在進行的擴展階段。

【0347】 在核心研究之後活化開放標籤擴展（OLE）階段，以允許受試者每兩週一次接受開放標籤BAN2401（以10 mg/kg）。所有在擴展階段中繼續進行並在擴展階段中完成至少18個月治療的受試者都可以參加視需要的給藥方案子研究，以評價BAN2401的維持給藥的替代給藥方案對安全性、PK暴露、生物標

記物和臨床功效的影響。受試者可以根據他們之前的每兩週一次評估時間表在任何研究訪視處選擇進入此子研究。選擇參加此子研究的受試者將被隨機分配至2個靜脈內給藥方案中的1個：BAN2401 10 mg/kg每4週一次(Q4W)或BAN2401 10 mg/kg每3個月一次(Q3M)。所有受試者將繼續參加擴展階段，長達60個月(5年)，直至該藥物在受試者居住的國家可商購獲得為止，或直至來自BAN2401治療的收益風險比不再被認為是有利的為止，以先到者為準。任何完成研究治療(核心研究的訪視42 [第79週])並滿足擴展階段納入和排除準則的受試者都可以選擇參加。在實施擴展階段之前的任何時間先前完成了核心研究(藉由後續訪視，訪視43)和/或滿足擴展階段納入和排除準則的受試者有資格參加。中止核心研究的受試者有資格參加擴展階段，前提係他們滿足擴展階段的納入和排除準則。核心研究完成後受試者並不立即進入OLE階段，並且對於所有受試者，核心研究的最後劑量與OLE階段的第一劑量之間存在至少9個月的間隔。在此間隔期期間不給予治療且不收集數據。

【0348】 正處於擴展階段的所有受試者都已接受並將繼續接受BAN2401 10 mg/kg每兩週一次劑量(或Q4W或Q3M，如果參加給藥方案子研究)，包括確認APOE4陽性(異型接合或同型接合)的受試者。所有輸液均在診所進行；然而，如果得到試驗委託者的批准並且根據國家和當地的指導方針可允許進行，受試者可以選擇在家輸液以進行批准的訪視。由於新冠病毒肺炎(COVID-19)大流行，正在實施家庭輸液，以允許因各種原因無法訪視臨床網站的受試者繼續接受治療。在COVID-19大流行期間並在其解決之後，根據國家和當地的指導方針，在允許的情況下，在獲得試驗委託者批准的情況下允許家庭輸液。擴展階段中的後續訪視在研究藥物的最後劑量之後3個月進行。受試者可以出於任何原因中止研究藥物。要求中止研究藥物的受試者進行提前終止訪視(研究藥物的最後劑量之後7天內)和後續訪視(研究藥物的最後劑量之後3個月)。表7係完整數據集

第171頁，共 193 頁(發明說明書)

分析中使用的OLE階段中患者的患者人口統計數據總結。

[表7]：完整數據集分析中使用的OLE階段中患者的患者人口統計數據總結

類別	侖卡奈單抗 10 mg/kg每兩週一次 (N = 180) n (%)
年齡 (歲) ^a	
N	180
平均值 (SD)	74.0 (7.69)
中值	74.0
最小值, 最大值	52, 87
性別, n (%)	
男性	93 (51.7)
女性	87 (48.3)
種族, n (%)	
白種人	148 (82.2)
黑種人或非裔美國人	2 (1.1)
亞洲人	30 (16.7)
日本人	21 (11.7)
中國人	1 (0.6)
韓國人	8 (4.4)
族群, n (%)	
西班牙裔或拉丁裔	1 (0.6)
非西班牙裔或拉丁裔	179 (99.4)
地區, n (%)	
北美	139 (77.2)
歐洲	12 (6.7)

類別	倫卡奈單抗 10 mg/kg每兩週一次 (N = 180) n (%)
亞太地區	29 (16.1)
APOE4狀態，n (%)	
陽性	125 (69.4)
異型接合	97 (53.9)
同型接合	28 (15.6)
陰性	55 (30.6)
OLE基線處同時批准的症狀性AD治療，n (%)	
係	122 (67.8)
否	58 (32.2)
核心基線處的臨床亞組，n (%)	
因AD所致的MCI	110 (61.1)
輕度AD失智	70 (38.9)

[表8]：來自研究201核心的生物標記物結果的總結。

生物標記物終點	BAN2401 10 mg/kg每兩週一次	安慰劑
類澱粉蛋白β PET複合SUVR	N = 44	N = 98
平均基線	1.373	1.402
第53週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	-0.266 -0.257 (p < 0.001)	-0.009
第79週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	-0.306 -0.310 (p < 0.001)	0.004
類澱粉蛋白β PET百分制單位	N = 44	N = 98

平均基線	78.02	84.75
第53週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	-62.827 -60.673 (p < 0.001)	-2.154
第79週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	-72.495 -73.499 (p < 0.001)	1.004
轉變為類澱粉蛋白陰性 (目視讀數)	N = 44	N = 99
第53週的類澱粉蛋白陰性%	65.1%	11.5%
第79週的類澱粉蛋白陰性%	81.1%	21.6%
血漿Aβ42/40	N = 43	N = 88
平均基線	0.0842	0.0855
第53週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	0.0049 0.0048 (p = 0.0029)	0.0000
第79週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	0.0075 0.0054 (p = 0.0036)	0.0021
血漿p-tau181 (pg/mL)	N = 84	N = 179
平均基線	4.6474	4.435
第53週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	-1.2054 -1.2718 (p < 0.0001)	0.0664
第79週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	-1.1127 -1.1960 (p < 0.0001)	0.0832
CSF p-tau181 (pg/mL)	N = 12	N = 24
第53週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	-9.732 -12.990 (p = 0.078)	3.258
第79週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	-10.880 -12.315 (p = 0.044)	1.436

N係具有基線值的患者的數量。

[表9]：OLE階段的生物標記物結果的總結

生物標記物終點	BAN2401
---------	----------------

	10 mg/kg每兩週一次*
類澱粉蛋白β PET複合SUVR	N = 22
平均OLE基線	1.370
第13週自基線的校正平均變化	-0.088 (p < 0.001)
第27週自基線的校正平均變化	-0.157 (p < 0.001)
第53週自基線的校正平均變化	-0.232 (p < 0.001)
類澱粉蛋白β PET百分制單位	N = 22
平均OLE基線	77.20
第13週自基線的校正平均變化	-18.347 (p = 0.022)
第27週自基線的校正平均變化	-40.921 (p < 0.001)
第53週自基線的校正平均變化	-56.328 (p < 0.001)
轉變為類澱粉蛋白陰性 (目視讀數)	N = 17
第13週的類澱粉蛋白陰性%	42.9%
第27週的類澱粉蛋白陰性%	75.0%
第53週的類澱粉蛋白陰性%	83.3%
血漿Aβ42/40	N = 32
平均OLE基線	0.0857
第13週自基線的平均變化	0.0028
第27週自基線的平均變化	0.0044
第53週自基線的平均變化	0.0097
血漿p-tau181 (pg/mL)	N = 27
平均OLE基線	5.272
第13週自基線的平均變化	0.089
第27週自基線的平均變化	-0.921
第53週自基線的平均變化	-1.596

*在研究201核心的雙盲、安慰劑對照期中被隨機分配至安慰劑
並在開放標籤擴展中每兩週一次接受10 mg/kg的患者

[表10]：研究201核心中臨床結果的總結結果。

臨床終點	BAN2401 10 mg/kg每兩週一次	安慰劑

ADCOMS	N = 152	N = 238
平均基線	0.373	0.370
第53週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	0.085 -0.046 (p = 0.027)	0.131
第79週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	0.136 -0.057 (p = 0.034)	0.193
CDR-SB	N = 152	N = 238
平均基線	2.97	2.89
第53週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	0.568 -0.344 (p = 0.077)	0.911
第79週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	1.102 -0.396 (p = 0.125)	1.499
ADAS-Cog 14	N = 152	N = 237
平均基線	22.06	22.56
第53週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	1.481 -1.361 (p = 0.073)	2.842
第79週自基線的校正平均變化 相對於安慰劑的差值	2.588 -2.313 (p = 0.017)	4.902

N係具有基線值的患者的數量。

所有p值都是名義值。

- 功效評估

【0349】 ADCOMS：此複合臨床評分代表分析來自3個充分驗證且良好建立的臨床工具（包括MMSE、CDR和ADAS-Cog）的所選項目（總計12個）的新方法。來自4項研究，包括阿滋海默症神經影像學倡議（ADNI）（MCI子集）、ADCS-008、E2020-A001-412和E2020-E033-415的數據已用於旨在優化MCI群體中隨時間推移對疾病進展的敏感性的統計驗證模型。各自使用標準方法將MMSE、CDR和ADAS-Cog投與於受試者，並且結果將用於計算ADCOMS。

第176頁，共 193 頁(發明說明書)

- 類澱粉蛋白PET

【0350】 為納入核心研究而進行類澱粉蛋白PET的所有受試者在擴展階段中給藥之前接受基線類澱粉蛋白PET掃描。基線類澱粉蛋白PET掃描必須使用與核心研究的基線訪視處針對納入所使用的相同成像示蹤劑進行。另外，位於美國和日本的合格受試者可以選擇參加縱向PET子研究。對於縱向類澱粉蛋白PET分析，美國使用氟比他匹，並且日本使用氟美他酚。在擴展篩選訪視處，基於其在核心研究期間的治療分配，將同意縱向成像子研究的受試者分為2個佇列。佇列1類澱粉蛋白PET評估在基線（擴展篩選訪視）、訪視50（擴展第13週）、擴展階段訪視70 [擴展第53週]處進行，並且每年繼續進行；佇列2類澱粉蛋白PET評估在基線（擴展篩選訪視）、訪視57（擴展第27週）、擴展階段訪視70 [擴展第53週]處進行，並且每年繼續進行。在日本，同意縱向成像子研究的那些受試者僅在擴展階段訪視70 [擴展第53週] 處進行類澱粉蛋白PET，並且每年繼續進行。

- 探索血漿生物標記物的血液採樣

【0351】 在基線（擴展篩選訪視）、擴展階段訪視50 [擴展第13週]、擴展階段訪視57 [擴展第27週]、擴展階段訪視70 [擴展第53週]、擴展階段訪視83 [擴展第79週]、擴展階段訪視96 [擴展第105週]、擴展階段訪視109 [擴展第131週]、擴展階段訪視122 [擴展第157週]、擴展階段訪視135 [擴展第183週]、擴展階段訪視148 [擴展第209週]、擴展階段訪視161 [擴展第235週]、擴展階段訪視174 [擴展第261週]和提前終止訪視處從受試者收集血液。

【0352】 在給藥方案子研究中，受試者將在進入子研究時進行基線血漿抽血，並且將每4週一次進行網站訪視，無論給藥方案子研究的第1年的給藥方案如何。將在每個給藥方案子研究訪視處抽血以監測血漿生物標記物，以評估在每個給藥方案的治療過程中維持基線水平（在進入子研究時）。試驗委託者將定期評估血漿生物標記物響應，並且如果建立了最佳方案，此方案將投與於子研究中的

第177頁，共 193 頁(發明說明書)

所有受試者。對於也參加視需要的縱向PET子研究的那些受試者，應在子研究訪視1（第1週）之前進行給藥方案子研究基線類澱粉蛋白PET評估，除非它已在給藥方案子研究訪視1的3個月內進行過。生物標記物結果的總結列於表9。

2. P-tau181（核心）

【0353】 評價來自558名受試者的血漿P-tau181（PBO：n = 177，LEC2.5-BW：n = 36，LEC5-M：n = 38，LEC5-BW：n = 70，LEC10-M：n = 153，LEC10-BW：n = 84）。使用Quanterix™ Simoa® Advantage V2測定測量血漿ptau181。18個月時在血漿p-tau181的MMRM分析中，除LEC2.5-BW外，侖卡奈單抗在所有劑量水平上均顯示出統計學上顯著的響應，最好的兩個劑量的 $P < 0.0001$ 。18個月時血漿p-tau181的最小平方均值自基線的平均變化在圖1中呈現。

【0354】 LEC10-BW組的CSF p-tau181（表15）在12個月和18個月時顯示相對於安慰劑顯著降低。侖卡奈單抗介導的對p-tau181的作用表明靶向類澱粉蛋白可能影響與AD相關聯的下游神經退化過程。

[表15]：CSF生物標記物p-tau181的總結 - 研究201核心（PD分析集）

參數統計	安慰劑 (N=24)	每兩週一次 10 mg/kg 侖卡奈單抗 (N=12)
p-tau181 (pg·mL)		
n	22	10
12個月時的最小平方均值	3.258	-9.732
LS平均差值：活性成分-安慰劑		-12.990
P-值		0.078
n	19	10
18個月時的最小平方均值	1.436	-10.880
LS平均差值：活性成分-安慰劑		-12.315
P-值		0.044

CSF = 腦脊髓液。 LS = 最小平方。 PD = 藥效學。
來源：研究201核心CSR，表14.2.3.1.5c。

3. 類澱粉蛋白PET與血漿P-Tau181之間的相關性（核心）

【0355】 核心研究期間，血漿p-tau181水平的變化反映了類澱粉蛋白水平

的縱向變化。如藉由類澱粉蛋白PET SUVr測量的類澱粉蛋白腦清除的治療效果增加與對p-tau181水平的治療效果增加相關聯（圖2；皮爾森相關係數 = 0.840）。核心研究期間，在個體受試者水平上觀察到類澱粉蛋白水平降低與血漿p-tau181降低之間的顯著相關性（圖3；斯皮爾曼相關係數 = 0.342， $P = 0.000$ ）。圖14顯示了用PD分析數據集對個體受試者水平上類澱粉蛋白水平降低與血漿p-tau181降低之間的相關性進行的更新分析。

4. 血漿P-Tau181和臨床功效（核心）

【0356】基於對兩個終點（p-tau181水平和臨床終點）進行基線後評估的受試者子集，計算劑量水平時侖卡奈單抗對血漿p-tau181水平的影響與侖卡奈單抗對臨床終點的影響之間的人群水平相關性。藉由p-tau181水平的變化測量的腦類澱粉蛋白清除的增加的治療效果與對CDR-SB（圖4，皮爾森相關係數 = 0.463）、ADCOMS（圖5，皮爾森相關係數 = 0.284）和ADAS-Cog14（圖6，皮爾森相關係數 = 0.327）的增加的治療效果相關聯。

5. P-Tau181（開放標籤擴展（OLE））

【0357】在OLE階段中，新治療的核心研究安慰劑受試者以及重新治療的LEC10-BW和LEC10-M受試者在使用LEC10-BW治療後均顯示血漿p-tau181降低（圖7），不受理論約束，這可能與侖卡奈單抗清除新生成的類澱粉蛋白（包括基原纖維）相關聯，即使在類澱粉蛋白斑塊移除之後亦為如此。在新治療的核心安慰劑組中看到血漿p-tau181的最大降低，該組的自OLE基線的PET SUVr降低最大，早在3個月（第13週訪視，類澱粉蛋白減少為0.09 SUVr）時看到統計學顯著降低（ $P < 0.001$ ）並且在第27週看到類澱粉蛋白減少0.16（ $p < 0.001$ ）SUVr，這一直維持到OLE的第24個月訪視。

6. 類澱粉蛋白PET與血漿P-Tau 181之間的相關性（OLE）

【0358】OLE中觀察到的相關性與核心中看到的相關性相同。血漿p-
第179頁，共 193 頁(發明說明書)

tau181水平自OLE基線的變化與類澱粉蛋白PET SUVr自OLE基線的變化之間存在強相關性 ($r = -0.743$, $P = 0.022$) (圖8)。

7. 來自研究201核心、間隔期和OLE的類澱粉蛋白PET SUVr、血漿A β 42/40和血漿P-Tau181之間的相關性

【0359】 用侖卡奈單抗治療降低了類澱粉蛋白PET SUVr，這種降低與研究201核心中血漿A β 42/40比率的統計學上顯著的增加和血漿p-tau181的降低相關。在OLE階段也發現了類似的關係。

【0360】 在24個月的平均間隔期期間，當受試者停止治療時，觀察到血漿A β 42/40比率逐漸降低，同時觀察到在相同期間內血漿p-tau181和類澱粉蛋白水平（類澱粉蛋白積聚）輕微增加，這係使用PET SUVr測量的。在OLE階段，用LEC10-BW治療導致類澱粉蛋白斑塊的快速減少，這與血漿A β 42/40的相應增加和p-tau181的減少相關聯。參見圖9。

CDR-SB

【0361】 在研究201核心中，LEC10-BW的個體受試者水平變化模式顯示類澱粉蛋白PET SUVr減少，CDR-SB進展較慢，而安慰劑受試者顯示類澱粉蛋白PET SUVr增加，CDR-SB進展較快 (圖15)。在間隔期期間，雖然侖卡奈單抗治療的受試者保持了一些治療效果，但所有核心研究治療組都顯示出CDR-SB的總體進展，其中類澱粉蛋白PET SUVr總體略有增加。在OLE階段，核心安慰劑受試者表現出與研究201核心中接受LEC10-BW治療的受試者相似的模式，其中類澱粉蛋白PET SUVr的減少通常伴隨著CDR-SB的較慢進展。

【0362】 在研究201核心、間隔期和OLE階段，血漿A β 42/40比率相對於CDR-SB的LEC10-BW個體受試者水平變化的模式與類澱粉蛋白PET SUVr觀察到的模式相反 (圖15)。

【0363】 在研究201核心、間隔期和OLE階段，血漿p-tau181相對於CDR-SB

第180頁，共 193 頁(發明說明書)

的LEC10-BW個體受試者水平變化的模式與類澱粉蛋白PET觀察到的模式相似（圖15），並且在接受LEC10-BW治療的受試者中顯示出強烈的劑量依賴性和統計學上顯著的降低。血漿p-tau181水平與類澱粉蛋白PET SUVR和血漿A β 42/40比率顯著相關，並且血漿p-tau181的降低與臨床衰退的減緩相關聯。

ADCOMS

【0364】在研究201核心、間隔期和OLE階段，血漿p-tau181（圖16）相對於ADCOMS的LEC10-BW個體受試者水平變化的模式與CDR-SB觀察到的模式相反。

ADAS-Cog14

【0365】在研究201核心、間隔期和OLE階段，血漿p-tau181（圖17）相對於ADAS-Cog14的LEC10-BW個體受試者水平變化的模式與ADCOMS和CDR-SB觀察到的模式相反。

8. 給藥和給藥頻率的影響（包括建模）

方法：

【0366】根據先前使用來自較早研究的PK數據開發的PK模型（包括核心和OLE），使用NONMEM POSTHOC函數對每個受試者的PK參數進行貝葉斯預測。對於每個受試者的PK參數的貝葉斯預測，使用具有舊數據集的最終PK模型。該等預測參數用於生成單獨預測的PK曲線，然後將其合併到分析數據集中以用於後續分析。

血漿p-tau181的PK/PD模型

【0367】隨時間推移的絕對血漿p-tau181測量值（R(t)）與評估時模型預測的侖卡奈單抗血清濃度相關。高血漿p-tau181指示腦中的類澱粉蛋白升高，因此預期旨在減少腦類澱粉蛋白的治療將降低血漿p-tau181。侖卡奈單抗濃度與p-tau181變化時程之間的關係藉由間接響應模型來描述，其中侖卡奈單抗濃度以線

第181頁，共 193 頁(發明說明書)

性函數增加血漿p-tau181形成率，如圖10中所指示。

【0368】 p-tau181 PK/PD模型的等式如下呈現：

$$\frac{dR}{dt} = K_{in} \cdot [1 - SLOPE \cdot \text{濃度}] - R(t) \cdot K_{out}$$

$$K_{in} = \text{基線} \cdot K_{out}$$

【0369】 估計參數包括基線血漿p-tau181、間接響應參數（ K_{in} 和 K_{out} ）和藥物效應斜率（SLOPE）。還探索了 E_{max} 函數。針對基線和SLOPE估計個體間變異性。使用比例模型對殘餘變異性進行建模。

【0370】 將此模型應用於來自研究201核心和OLE中的侖卡奈單抗治療組與研究201核心中的安慰劑組的彙集數據。使用FOCEI進行模型參數的估計。

【0371】 對APOE4攜帶者狀態、性別、AD診斷（MCI或輕度AD）、ADA和中和ADA（NAb）在受試者水平下對於基線、 K_{out} 和SLOPE，基線和SLOPE上的年齡和體重以及SLOPE上的基線p-tau181的影響進行共變量分析。如果ADA樣本呈陽性，則進行NAb測定。在受試者水平下的NAb狀態的分類共變量分析中，ADA(+)/NAb(+)被指定為NAb陽性，並且ADA(+)/NAb(-)或具有缺失NAb類別的樣本（未進行NAb測定）被指定為NAb陰性。一名受試者（ID=195）具有ADA(-)但NAb(+)結果，並且此受試者被指定為NAb陽性。

血漿p-tau181與類澱粉蛋白PET或臨床功效終點之間的關係

【0372】 使用NONMEM POSTHOC函數，使用開發的p-tau181的PK/PD，對每個受試者的PD參數進行貝葉斯預測。該等預測參數用於生成單獨預測的血漿p-tau181濃度曲線，然後將其合併到數據集中，以瞭解p-tau181與類澱粉蛋白PET或作為臨床功效終點之間的關係，以用於後續分析。

血漿p-tau181與類澱粉蛋白PET SUVr之間關係的模型

【0373】 PET SUV_r的自基線的變化 (CFB) ($CFB\ SUV_r$) 與評估時模型預測的血漿p-tau181的CFB ($CFB\ PTAU$) 相關。血漿p-tau181的CFB與PET SUV_r的CFB之間的關係藉由直接響應S形E_{max}模型描述，如以下等式所指示：

$$CFB\ SUV_r = INT + \frac{E_{max} \cdot CFB\ PTAU^{Hill}}{E50^{Hill} + CFB\ PTAU^{Hill}}$$

【0374】 估計的參數包括截距 (INT)、最大藥物效應 (E_{max})、產生最大藥物效應的一半 (E50) 的血漿p-tau181的CFB和希爾係數 (Hill)。還測試了線性函數。針對參數估計作為比例模型的個體間變異性。使用可加性模型對殘餘變異性進行建模。

【0375】 將此模型應用於來自研究201核心和OLE的數據。使用FOCEI進行模型參數的估計。

血漿p-tau181與類澱粉蛋白PET SUV_r之間關係的模型 - 維持期間的預測變化

【0376】 血漿p-tau181的CFB ($CFB\ PTAU$) 與SUV_r的CFB之間的關係藉由直接響應S形E_{max}模型描述，如以下等式所指示：

$$CFB\ SUV_r = (0.593 \cdot CFB\ PTAU^{0.555}) / (1.59^{0.555} + CFB\ PTAU^{0.555})$$

【0377】 圖13顯示了預測SUV_r中CFB的模型 (隨著血漿p-tau181中CFB的增加) 對於每兩週一次10 mg/kg 持續18個月的給藥方案。模型預測血漿p-tau181自基線的平均下降為0.765 pg/mL。假設基線SUV_r為1.4，血漿p-tau181自基線減少0.765 pg/mL可使SUV_r自基線減少0.237個單位，從而達到PET SUV_r的類澱粉蛋白陰性 (< 1.17)，如使用氟比他匹測量的 (Fleisher等人, 2011)。

血漿p-tau181與類澱粉蛋白PET SUV_r臨床功效終點之間關係的模型

【0378】 為了探索血漿p-tau181的CFB與臨床功效終點 (CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog) 之間的關係，還將模型預測的血漿p-tau181的CFB評價為功效終點的預測因子 (被稱為血漿p-tau181-功效模型)，如圖11所指示。

【0379】 隨時間推移的絕對臨床功效終點評分 (*EFF*) 與評估時模型預測的血漿p-tau181的CFB相關。p-tau181的CFB與臨床療效終點時程之間的關係由一個模型描述，該模型將血漿p-tau181自基線的下降與較慢的疾病進展關聯起來。血漿p-tau181-功效的等式如下呈現：

$$EFF = INT + SLP \cdot (1 - KPTAU \cdot CFB) \cdot 時間$$

【0380】 估計的參數包括基線臨床評分 (*INT*)、血漿p-tau181的自基線的變化對於疾病進展的影響 (*KPTAU*) 和疾病進展率 (*SLP*)。針對所有參數估計個體間變異性。使用組合的比例模型和可加性模型對殘餘變異性進行建模。

【0381】 將此模型應用於來自研究201核心的數據 (安慰劑和侖卡奈單抗治療組)。使用FOCEI進行模型參數的估計。

【0382】 對於血漿p-tau181的PK/PD分析，將在研究201核心中接受具有血清PK資訊的侖卡奈單抗或接受安慰劑並且進行了基線和至少一個給藥後p-tau181評估的所有受試者包括在內。還將在OLE中用10 mg/kg侖卡奈單抗每兩週一次治療並且進行了基線和給藥後p-tau181評估的受試者包括在內。

【0383】 對於血漿p-tau181-類澱粉蛋白PET SUV_r建模，將在研究201核心和OLE中接受侖卡奈單抗或安慰劑並且進行了基線和至少一個給藥後p-tau181評估以及具有基線和至少一個給藥後PET SUV_r值的受試者包括在內。在研究201核心中接受侖卡奈單抗並且沒有PET SUV_r的核心基線值的受試者被排除在外，因為無法計算CFB。

【0384】 對於血漿p-tau181-功效建模，將在研究201核心中接受侖卡奈單抗或安慰劑並且進行了基線和至少一個給藥後p-tau181評估以及具有基線和至少一個給藥後CDR-SB、ADCOMS和ADAS-cog值的受試者包括在內。

【0385】 基於來自最終PK/PD模型的估計，類比了以下給藥方案的群體平均血漿p-tau181-時間曲線。

【0386】 每兩週一次10 mg/kg，持續42個月。

【0387】 每兩週一次10 mg/kg，持續18個月，接著治療中止24個月。

【0388】 每兩週一次10 mg/kg，持續18個月，接著每月一次10 mg/kg，持續24個月。

【0389】 每兩週一次10 mg/kg，持續18個月，接著每3個月一次10 mg/kg，持續24個月。

結果：

【0390】 圖18總結了以每兩週一次10 mg/kg或每月一次10 mg/kg用侖卡奈單抗治療18個月後，模型預測的劑量依賴性SUVr和p-tau181降低和A β 42/40比率增加。

【0391】 如圖12中描繪，當每兩週一次10 mg/kg的治療持續超過18個月時，預測血漿p-tau181水平將繼續進一步增加，而一旦在18個月之後中止治療，預測血漿p-tau181水平將開始緩慢增加。預測每月一次10 mg/kg的維持劑量將血漿p-tau181水平維持在每兩週一次10 mg/kg治療18個月後所實現的水平下。

【0392】 對於每兩週一次10 mg/kg和每月一次10 mg/kg維持劑量、持續18個月的替代性給藥方案，預測血漿p-tau181水平將在2年的治療持續時間期間維持在相對恒定的水平下。然而，對於每兩週一次10 mg/kg持續18個月、接著每3個月一次10 mg/kg的維持劑量持續2年的給藥方案，血漿p-tau181水平開始以一定速率逐漸增加，與10 mg/kg治療18個月之後治療中止後的速率相比，該速率稍微更低。

【0393】 圖19中的建模數據顯示，當每兩週一次10 mg/kg的治療持續超過18個月時，預測類澱粉蛋白PET SUVr將繼續下降至SUVr = 1.0的下限，而一旦在18個月之後中止治療，預測類澱粉蛋白PET SUVr將開始緩慢增加，並且類澱粉蛋白需要超過15年的時間才能重新積累至開始使用侖卡奈單抗治療之前的基線

水平。對於血漿A β 42/40比率和p-tau181，預測這兩種生物標記物需要大約6 - 8年的時間才能達到藉由每兩週一次10 mg/kg的連續侖卡奈單抗給藥實現平臺期，或在治療中止至返回至基線水平。

結論：

血漿p-tau181的PK/PD分析

【0394】 對於血漿p-tau181 PK/PD分析，將在研究201核心和OLE中接受侖卡奈單抗或安慰劑的562名受試者的數據包括在分析（PD分析集）中。

【0395】 隨時間推移的絕對血漿p-tau181測量值與評估時模型預測的侖卡奈單抗血清濃度相關。高血漿p-tau181指示腦中的類澱粉蛋白升高，因此預期旨在減少腦類澱粉蛋白的治療將降低血漿p-tau181。侖卡奈單抗濃度與p-tau181變化時程之間的關係藉由間接響應模型來最好地描述，其中侖卡奈單抗濃度以線性函數增加血漿p-tau181形成率。估計血漿p-tau181的半衰期大約為1.5年，與血漿A β 42/40比率的半衰期（大約1.9年）相當，但比PET SUVr的半衰期（大約4年）短。這表明p-tau181將在4-5個半衰期，例如6-7.5年之後返回至治療前水平。這支持了血漿p-tau181和血漿A β 42/40比率可能是PET評估的腦類澱粉蛋白積聚的早期指標的發現。

【0396】 對體重、年齡、APOE4攜帶者狀態、性別、AD診斷（MCI或輕度AD）、受試者水平下的ADA和中和ADA以及基線p-tau181的影響進行共變量分析。除了體重對基線血漿p-tau181的微小影響外，沒有其他共變量（受試者水平下的ADA和NAb狀態、APOE4攜帶者狀態、性別、基線上的AD診斷、K_{out}和斜率、和基線和斜率上的年齡和體重以及斜率上的基線血漿p-tau181值）被鑒定為重要的。對於50 kg的受試者（數據集的第5百分位），基線血漿p-tau181高11.7%，對於96 kg的受試者（數據集的第95百分位），基線血漿p-tau181比典型的72 kg受試者（數據集的中值體重）低8.2%。

第186頁，共 193 頁(發明說明書)

【0397】 實施最終的血漿p-tau181 PK/PD模型進行類比，以探索給藥方案對血漿p-tau181降低的影響。類比顯示，在治療18個月後，與每月一次10 mg/kg給藥相比，每兩週一次10 mg/kg給藥導致血漿p-tau181隨時間降低更大且更快。

來自p-tau181的PK/PD分析的結論係：

【0398】 研究201核心和OLE中血清侖卡奈單抗濃度與血漿p-tau181時程之間的關係藉由侖卡奈單抗暴露以線性函數降低血漿p-tau181的間接響應模型來很好的表徵。所有關鍵模型參數的估計精度都很高（%RSE < 25%）。

【0399】 除了體重對基線血漿p-tau181的微小影響外，沒有其他所檢查的共變量（受試者水平下的ADA和NAb狀態、APOE4攜帶者狀態、性別、基線上的AD診斷、 K_{out} 和斜率、基線和斜率上的年齡和體重以及斜率上的基線血漿p-tau181值）被鑒定為重要的。體重對基線p-tau181的影響很小，沒有臨床相關性。

【0400】 類比顯示，在治療18個月後，與每月一次10 mg/kg給藥相比，每兩週一次10 mg/kg給藥導致血漿p-tau181隨時間降低更大且更快。

【0401】 模擬表明，預測每月一次10 mg/kg的維持劑量將血漿p-tau181維持在每兩週一次10 mg/kg治療18個月後所實現的水平下。

血漿p-tau181與類澱粉蛋白PET SUVr之間的關係

【0402】 對於血漿p-tau181-類澱粉蛋白 PET SUVr建模，將在研究201核心和OLE中接受侖卡奈單抗或安慰劑的329名受試者的數據包括在分析中。基於個體共變量和最終共變量模型，將最終暴露-p-tau181模型用於為21名沒有p-tau181觀察的受試者生成ad-hoc模型估算的典型個體p-tau181曲線。

【0403】 為了探索p-tau181係否是PET SUVr的預測因子，對血漿p-tau181的CFB與SUVr的CFB之間的關係進行了非線性混合效應建模。血漿p-tau181的CFB與PET SUVr的CFB之間的關係藉由直接S形 E_{max} 模型很好地描述，其中血漿p-tau181的CFB增加SUVr的CFB。所有關鍵模型參數的估計精度都很高（%RSE <

第187頁，共 193 頁(發明說明書)

21%)。血漿p-tau181的降低係PET SUV_r降低的重要預測因子 ($P < 0.001$)。

【0404】對於LEC10-BW，持續18個月的給藥方案，模型預測血漿p-tau181自基線的平均下降為0.765 pg/mL。假設基線SUV_r為1.4，血漿p-tau181自基線減少0.765 pg/mL可使SUV_r自基線減少0.237個單位，從而達到PET SUV_r的腦類澱粉蛋白陰性 (< 1.17)，如使用氟比他匹測量的。

【0405】所檢查的共變量（年齡、體重、APOE4攜帶者狀態、性別、AD診斷、受試者水平下的ADA和NAb和基線血漿p-tau181值）均未鑒定為對於血漿p-tau181與腦類澱粉蛋白PET SUV_r之間的關係係重要的。

【0406】對年齡、體重、APOE4攜帶者狀態、性別、AD診斷（MCI或輕度AD）、受試者水平下的ADA和中和ADA以及基線p-tau181的影響進行共變量分析。然而，發現該等共變量對於血漿p-tau181與PET SUV_r之間的關係沒有顯著影響。

血漿p-tau181與類澱粉蛋白PET SUV_r之間關係的分析的結論：

【0407】血漿p-tau181係SUV_r降低的重要預測因子 ($p < 0.001$)。血漿p-tau181的CFB與SUV_r的CFB之間的關係藉由直接S形E_{max}模型很好地描述，其中血漿p-tau181的CFB增加SUV_r的CFB。所有關鍵模型參數的估計精度都很高 ($\%RSE < 21\%$)。

【0408】所檢查的共變量（年齡、體重、APOE4攜帶者狀態、性別、AD診斷、受試者水平下的ADA、中和ADA和基線血漿p-tau181值）均未鑒定為對於血漿p-tau181與類澱粉蛋白PET SUV_r之間的關係係重要的。

【0409】對於每兩週一次10 mg/kg，持續18個月的給藥方案，模型預測血漿p-tau181自基線的平均下降為0.765 pg/mL。假設基線SUV_r為1.4，血漿p-tau181自基線減少0.765 pg/mL可使SUV_r自基線減少0.237個單位，從而達到PET SUV_r的類澱粉蛋白陰性 (< 1.17)，如使用氟比他匹測量的。

血漿p-tau181與臨床功效終點之間的關係

【0410】 基於來自研究201核心中829名受試者（828名ADAS-Cog受試者）的數據來探索血漿p-tau181的增加與關鍵臨床終點（CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog）之間的關係。由於在p-tau181-功效數據集中有562名受試者的p-tau181觀察值，基於個體共變量和最終共變量模型，將最終暴露-p-tau181模型用於為267名沒有p-tau181觀察的受試者生成ad-hoc模型估算的典型個體p-tau181曲線。

【0411】 為了探索p-tau181是否是減緩認知衰退的預測因子，在用不同的侖卡奈單抗或安慰劑給藥方案治療18個月期間，對血漿p-tau181的自基線的變化（CFB）相對於臨床終點的CFB的關係進行非線性混合效應建模。隨時間推移的絕對臨床功效終點評分與評估時模型預測的血漿p-tau181的CFB相關。p-tau181的CFB與臨床療效終點時程之間的關係由一個模型描述，該模型將血漿p-tau181自基線的下降與減緩認知衰退關聯起來。在所有檢查的模型中，IIV對CDR-SB基線的影響使用比例模型進行建模，而IIV對疾病進展率（SLP）的影響和血漿p-tau181變化影響的速率常數則使用可加性模型進行評估。使用組合的可加性模型和比例模型對殘餘變異性進行建模。對於CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog，在18個月的治療時間段期間，血漿p-tau181自基線的增加係減緩認知衰退的重要預測因子。

【0412】 在每個分析中，對受試者水平下的ADA和中和ADA（NAAb）、APOE4攜帶者狀態、性別、和AD診斷（MCI或輕度AD）、CDR-SB基線上的年齡和體重、疾病進展率的影響以及血漿p-tau181變化影響的速率常數進行單變數分析。對於CDR-SB，輕度AD失智對基線CDR-SB有顯著影響，並且伴隨的乙醯膽鹼酯酶抑制劑（AChEI）對進展率有影響。患有輕度AD的受試者的基線CDR-SB比患有由AD導致的MCI的受試者高70%，並且伴隨接受AChEI的受試者進展

第189頁，共 193 頁(發明說明書)

率為65%。對於ADCOMS，輕度AD失智並伴隨AChEI對基線ADCOMS有顯著影響，並且伴隨的AChEI對進展率有影響。患有輕度AD的受試者的基線ADCOMS比患有由AD導致的MCI的受試者高60%，伴隨AChEI的受試者高9%，並且伴隨AChEI的受試者的進展率為43%。對於ADAS-Cog，輕度AD失智和體重對基線ADAS-Cog有顯著影響，並且輕度AD失智、伴隨的AChEI和年齡對進展率有影響。患有輕度AD的受試者的基線ADAS-Cog和進展率分別比患有由AD導致的MCI的受試者高30%和53%，並且具有伴隨AChEI的進展率高137%。基線ADAS Cog隨著體重的增加以0.248的指數下降，而疾病進展隨著年齡的增加以2.41的指數下降。對於典型的50 kg的受試者（數據集的第5百分位），基線ADAS-Cog高9.7%，對於典型的98 kg的受試者（數據集的第95百分位），基線ADAS-Cog比典型的73 kg受試者（數據集的中值體重）低7.0%。此外，年齡越小，ADAS-Cog的進展率越快。與典型的72歲受試者相比，典型的56歲受試者（數據集的第5百分位）的速度快84.6%，而典型的85歲受試者（數據集的第95百分位）的速度慢49.1%（數據集的中值年齡）。

【0413】 血漿p-tau181-CDR-SB/ADCOMS/ADAS-Cog模型顯示，血漿p-tau181的更大降低係由CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog測量的認知衰退減緩的顯著預測因子（ $P < 0.001$ ）。對於血漿p-tau181的每0.2 pg/mL的自基線的降低，CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog的模型預測的疾病進展率分別降低5.90%、4.26%和5.82%。在18個月的每兩週一次10 mg/kg期間，血漿p-tau181的模型預測的自基線的降低為0.765 pg/mL；模型預測CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog中相應的進展率分別降低22.6%、16.3%和22.3%。

血漿p-tau181與臨床功效終點:之間關係的分析的結論：

【0414】 p-tau181的CFB與每個臨床功效終點時程之間的關係由一個模型很好地描述，該模型將血漿p-tau181的較大自基線的變化與減緩認知衰退關聯起

第190頁，共 193 頁(發明說明書)

來。對於每個功效終點分析，關鍵模型參數的估計精度都很高（%RSE < 30%）。

【0415】對於CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog，在18個月的治療時間段期間，血漿p-tau181自基線的增加係減緩認知衰退的重要預測因子（ $p < 0.001$ ）。

【0416】對於血漿p-tau181的每0.2 pg/mL的自基線的降低，CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog中模型預測的疾病進展率分別降低5.90%、4.26%和5.82%。

【0417】對於每兩週一次10 mg/kg倫卡奈單抗，在18個月的每兩週一次10 mg/kg期間，血漿p-tau181的模型預測的自基線的降低為0.765 pg/mL；CDR-SB、ADCOMS和ADAS-Cog中模型預測的相應進展率降低分別為22.6%、16.3%和22.3%。

實例中使用的縮寫

A β	類澱粉蛋白 β
A β (1-42)	來自胺基酸1至42的類澱粉蛋白 β 單體
AD	阿滋海默症
ADAS-Cog	阿滋海默症評估量表-認知分量表
ADCOMS	阿滋海默症複合評分
ADNI	阿滋海默症神經影像學倡議
APOE	脂蛋白元E
APOE4	脂蛋白元 ϵ 4變異體
ARIA	類澱粉蛋白相關成像異常
ARIA-E	類澱粉蛋白相關成像異常水腫/積液
ARIA-H	類澱粉蛋白相關成像異常出血
BAN2401	人源化IgG1單株抗體
BQL	低於可量化極限
CDR	臨床失智評定量表
CDR-SB	臨床失智評定總和量表
COVID-19	新冠病毒肺炎
CSF	腦脊髓液
EAD	早期阿滋海默症
FAQ	功能評估問卷
FOCEI	具有交互作用的一階條件估計
IV	靜脈內
LC-MS/MS	液相層析法 – 串聯質譜法
MCI	輕度認知障礙

MMRM	具有重複測度的混合效應模型
MMSE	簡易精神狀態檢查
MRI	磁共振造影
NIA-AA	美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會
NONMEM	非線性混合效應模型
OLE	開放標籤擴展
PET	正電子發射斷層攝影術
PD	藥效學
p-tau	磷酸化tau
RAR	響應自我調整隨機化
SE	標準誤差
SUVR	標準攝取值比率
t _{1/2}	終端消除半衰期
t-tau	總tau
vMRI	體積磁共振造影

【符號說明】

【0418】 無

【生物材料寄存】

【0419】 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C251659SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2022-11-01">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>08061.0052-00304</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/306,060</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-02-02</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">日商衛材R&D企管股份有限公司
</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">使用P-TAU181水平之治療方法</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>25</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SFGMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSGSSTIYYGDTVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EGGYYYGRSYYTMDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSIVHSNGNTYLE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id=" q5" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KVSNRFS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FQGSHPPT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYGD
  TVKGRFTISRDNKNSLFLQMSSLRAEDTAVYYCAREGGYYYGRSYTMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence

```

```

>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DVVMTQSPLSLPVTTPGAPASISCRSSQSI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
  VPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCFQGSHPPTFGPGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q9">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSFQGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIYYGD
TVKGRFTISRDNKNSLFLQMSSLRAEDTAVYYCAREGGYGRSYTMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDRV
EPKSCDKHTHTCPPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQSPLSLPVTGPAPASISCRSSQSI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGIYYCFQGSHPPTFGPGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q11">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
    DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>42</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..42</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q13">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>未識別</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>40</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..40</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>未識別</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TYWIT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIYPGSSISNYNEKFKS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q17">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EDGYDAWFAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSSQSILHSNGNTYLE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KVSNRFS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q20">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FQGSHPFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```

<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q21">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTTYWITWVRQAPGKGLEWVSDIYPGSSISNYNE
KFKSRFTISVDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGDYDAWFAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSILHSNGNTYLEWYQQKPKGKAPKLLISKVSNRFG
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCFQGSHPFTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>441</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..441</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q25">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAEPRQEFVEMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKESPLQTPTEDGSEEPGSE
TSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAPGKQAAAPHTEIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKA
KGADGKTKIATPRGAAPPQKQANATRIPAKTPPAPKTPSSGEPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRRTPSLPTPPTRE
PKKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPG
GGSVQIVYKPVVLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNI THVPGGGNKKIETHKLTFRENA
KAKTDHGAEIVYKSPVVSGDTSRHLNSVSSTGSIDMVDPQLATLADEVSSASLAKQGL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療患有或疑似患有阿滋海默症（AD）的受試者的AD的方法，該方法包括：

- a. 測量或已經測量了從該受試者獲得的血液樣本中p-tau181的水平；以及
- b. 如果該受試者具有高於閾值的p-tau181水平，則向該受試者投與包括治療有效劑量的抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體的治療，

其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，該方法進一步包括：

- a. 在第一次採樣之後測量從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；以及
- b. 如果該受試者具有高於閾值的p-tau181水平，則向該受試者投與包含與第一劑量相比相同量的該抗A β 基原纖維抗體的第二治療有效劑量。

【請求項3】 如請求項1所述之方法，該方法進一步包括：

- a. 在該第一次採樣之後測量從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；以及
- b. 如果該受試者具有處於或低於閾值的p-tau181水平，則向該受試者投與包含與該第一劑量相比相同或更低量的抗A β 基原纖維抗體的第二治療有效劑量。

【請求項4】 一種選擇受試者用抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體進行治療的方法，該方法包括

- a. 測量或已經測量了從該受試者獲得的血液樣本中的p-tau181水平；以及
- b. 如果該水平高於閾值，則選擇該受試者用抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體進行治療。

【請求項5】 一種監測患有或疑似患有AD的受試者的治療功效的方法，該方法包括：

向該受試者投與一定劑量的抗A β 基原纖維抗體；

測量或已經測量了從該受試者獲得的血液樣本中p-tau181的給藥後水平；以及

將該血液樣本的給藥後水平與在投與該第一劑量的抗A β 基原纖維抗體之前從該受試者獲得的血液樣本或與對照水平進行比較，其中如果該給藥後水平低於該第一劑量之前的水平或該對照水平，則認為該治療係有效的。

【請求項6】 一種檢測腦A β 水平降低的方法，該方法包括：

在投與抗A β 基原纖維抗體之前，測量或已經測量了從受試者獲得的第一血液樣本中p-tau181的第一水平；

向該受試者投與一定劑量的該抗A β 基原纖維抗體；

在投與抗A β 基原纖維抗體之後，測量或已經測量了從該受試者獲得的第二血液樣本中p-tau181的第二水平；

將該第一水平與該第二水平進行比較，

其中第二水平低於該第一水平指示該受試者的腦類澱粉蛋白 β 減少。

【請求項7】 如請求項1-6中任一項所述之方法，其中在不進行藉由PET測量腦類澱粉蛋白的情況下測量p-tau181的水平。

【請求項8】 如請求項1-6中任一項所述之方法，該方法進一步包括在治療之前和/或之後測量該受試者的腦類澱粉蛋白水平。

【請求項9】 如請求項8所述之方法，其中PET SUVr值的降低指示腦類澱粉蛋白水平的降低。

【請求項10】 如請求項1-9中任一項所述之方法，其中該受試者患有阿滋海默症。

【請求項11】 如請求項1-9中任一項所述之方法，其中該受試者患有早期阿滋海默症。

【請求項12】 如請求項1-9中任一項所述之方法，其中該受試者患有前期阿滋海默症（前期AD）。

【請求項13】 如請求項1-9中任一項所述之方法，其中該受試者患有阿滋海默症、唐氏症候群、慢性創傷性腦病變、類澱粉腦血管病變、路易體失智症或伴隨含A β 肽的可溶性和/或不溶性A β 聚集體的另一種腦疾病或病狀。

【請求項14】 如請求項1-9中任一項所述之方法，其中該受試者已診斷為患有

a. 因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙和/或已診斷為患有輕度阿滋海默症失智；

b. 根據美國國立衰老研究院與阿滋海默症協會（NIA-AA）核心臨床準則，因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙；

c. 根據治療之前0.5的CDR總評分和0.5或更高的記憶框區評分，因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙；

d. 根據在治療之前的最近1年內有主觀記憶衰退以及逐漸發作和緩慢進展的病史，因阿滋海默症中度可能性所致的輕度認知障礙；

e. 根據針對可能的阿滋海默症失智的NIA-AA核心臨床準則，輕度阿滋海默症失智；或

f. 根據治療之前0.5至1.0的CDR評分和0.5或更高的記憶框區評分，輕度阿滋海默症失智。

【請求項15】 如請求項1-14中任一項所述之方法，其中該受試者在投與之前呈類澱粉蛋白陽性。

【請求項16】 如請求項1-15中任一項所述之方法，其中該受試者具有ApoE4

基因的至少一個拷貝。

【請求項17】 如請求項1-16中任一項所述之方法，其中該p-tau181使用LC MS/MS平臺測量。

【請求項18】 如請求項3或請求項6所述之方法，其中如果該第二水平低於該第一水平，則指示該受試者自類澱粉蛋白陽性轉變為類澱粉蛋白陰性，或者其中如果治療不產生低於閾值的水平，則中止治療。

【請求項19】 如請求項1-18中任一項所述之方法，其中將該抗A β 基原纖維抗體以相對於該受試者的體重10 mg/kg的治療有效劑量作為靜脈內輸注投與。

【請求項20】 如請求項19所述之方法，其中該治療有效劑量每2週一次投與。

【請求項21】 如請求項20所述之方法，其中該投與頻率在治療18個月之後降低。

【請求項22】 如請求項20或21所述之方法，其中該治療有效劑量在治療18個月之後降低。

【請求項23】 如請求項20所述之方法，其中在受試者表現出血液樣本中處於或低於閾值的p-tau181水平之後，該投與頻率降低。

【請求項24】 如請求項20或23所述之方法，其中在受試者表現出血液樣本中處於或低於閾值的p-tau181水平之後，該治療有效劑量降低。

【請求項25】 如請求項1-18中任一項所述之方法，其中將該抗A β 基原纖維抗體以720 mg的治療有效劑量皮下投與。

【請求項26】 如請求項25所述之方法，其中該治療有效劑量每週一次投與。

【請求項27】 如請求項26所述之方法，其中該投與頻率在治療18個月之後降低。

【請求項28】 如請求項26或27所述之方法，其中該治療有效劑量在治療18個月之後降低。

【請求項29】如請求項26所述之方法，其中在受試者表現出血液樣本中處於或低於閾值的p-tau181水平之後，該投與頻率降低。

【請求項30】如請求項26或29所述之方法，其中在受試者表現出血液樣本中處於或低於閾值的p-tau181水平之後，該治療有效劑量降低。

【請求項31】如請求項21-30中任一項所述之方法，其中如果受試者表現出血液樣本中高於閾值的p-tau181水平，則該降低的治療有效劑量和/或頻率增加。

【請求項32】如請求項1-31中任一項所述之方法，其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的輕鏈。

【請求項33】如請求項1-32中任一項所述之方法，其中向該受試者順序地或同時投與至少一種另外的AD藥療。

【請求項34】如請求項1-33中任一項所述之方法，其中與治療之前相比，該方法使得：

- a. 腦脊髓液生物標記物減少或增加減緩；和/或
- b. 血漿或血清生物標記物
減少或增加減緩。

【請求項35】如請求項1-34中任一項所述之方法，其中該治療

- a. 延遲臨床衰退，如藉由ADCOMS確定；
- b. 延遲臨床衰退，如藉由ADAS MCI-ADL確定；
- c. 延遲臨床衰退，如藉由改良iADRS確定；
- d. 延遲臨床衰退，如藉由CDR-SB確定；或
- e. 延遲臨床衰退，如藉由ADAS-Cog確定。

【請求項36】如請求項1-35中任一項所述之方法，其中該方法進一步包括監測ARIA。

【請求項37】 如請求項1-36中任一項所述之方法，其中在向該受試者投與第一治療有效劑量的該抗A β 基原纖維抗體之前，該方法不需要滴定步驟。

【請求項38】 一種治療受試者的前期阿滋海默症（前期AD）的方法，該方法包括

- a. 測量或已經測量了從該受試者獲得的血液樣本中p-tau181的水平；以及
- b. 如果該受試者具有高於閾值的p-tau181水平，則向該受試者投與包括治療有效劑量的抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體的治療，

其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。

【請求項39】 如請求項38所述之方法，其中在治療18個月時或之前，例如當p-tau181的水平處於或低於閾值時，將該受試者轉換為維持給藥方案。

【請求項40】 如請求項38或39所述之方法，其中該受試者具有中度腦類澱粉蛋白。

【請求項41】 一種治療患有或疑似患有阿滋海默症（AD）的受試者的AD的方法，該方法包括：

- a. 測量或已經測量了從該受試者獲得的第一血液樣本中磷酸化tau181（p-tau181）的第一水平；
- b. 向具有高於閾值的p-tau181水平的該受試者投與包含治療有效劑量的抗類澱粉蛋白 β （A β ）基原纖維抗體的治療給藥方案；以及
- c. 確定來自該患者的血液樣本中的後續p-tau181水平處於或低於閾值，並且轉換為維持給藥方案，

其中該抗A β 基原纖維抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區和含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的輕鏈可變區。

【請求項42】 如請求項41所述之方法，其中在該治療給藥方案開始後至少6

個月後，轉換為維持劑量。

【請求項43】 如請求項41或42所述之方法，其中該治療給藥方案包括以每兩週一次相對於該受試者的體重10 mg/kg的治療有效劑量投與作為靜脈內輸注的該抗A β 基原纖維抗體。

【請求項44】 如請求項41-43中任一項所述之方法，其中該治療給藥方案包括以每週一次720 mg的治療有效劑量皮下投與該抗A β 基原纖維抗體。

【請求項45】 如請求項41-44中任一項所述之方法，其中該維持給藥方案包括以每兩週一次相對於該受試者的體重10 mg/kg的治療有效劑量進行靜脈內輸注。

【請求項46】 如請求項41-44中任一項所述之方法，其中該維持給藥方案包括以每兩週一次720 mg的治療有效劑量或以每週一次360 mg的劑量皮下投與該抗A β 基原纖維抗體。

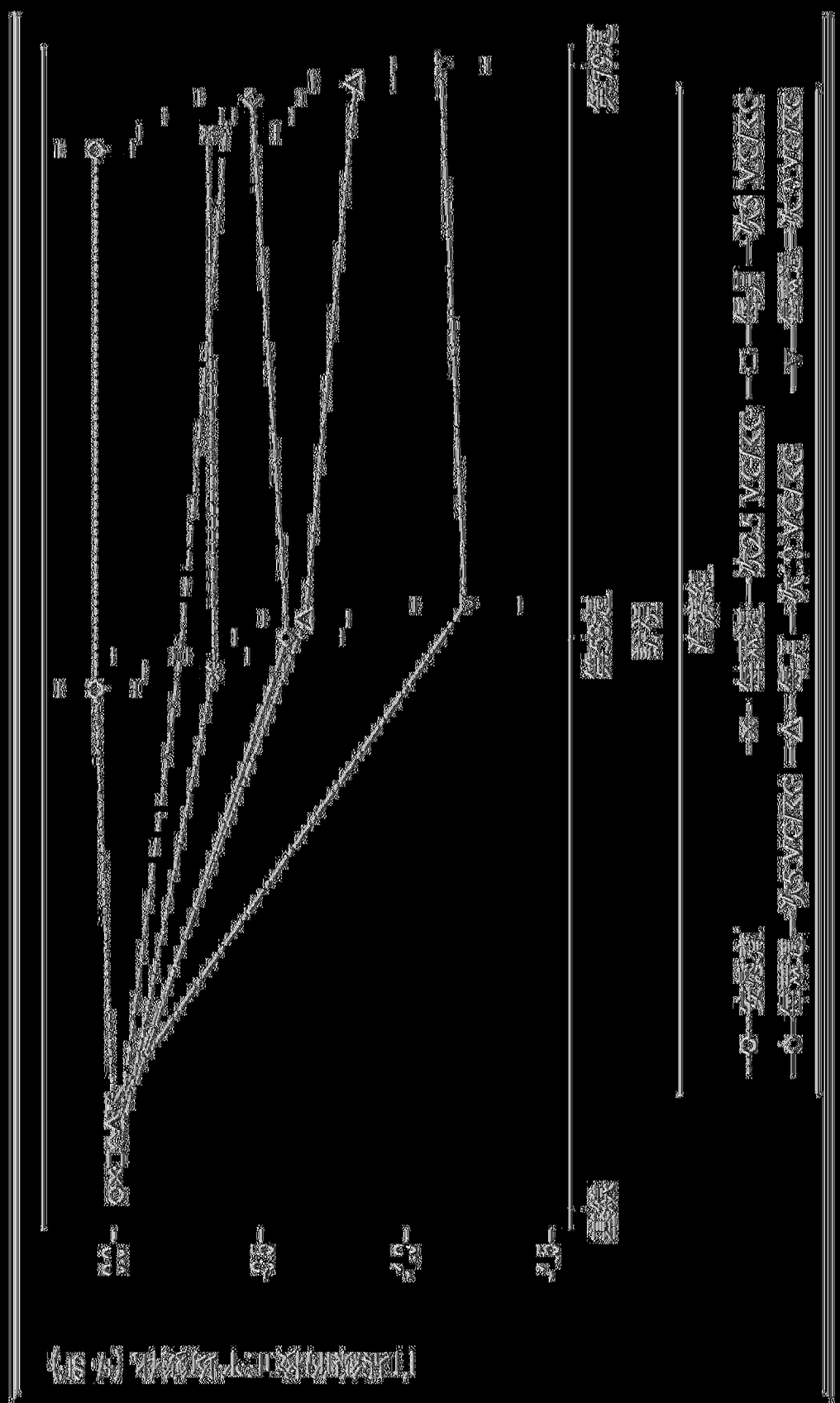
【請求項47】 如請求項41-46中任一項所述之方法，其中在轉換為維持劑量之前，在來自該受試者的血液樣本中檢測到p-tau181降低。

【請求項48】 如請求項41-47中任一項所述之方法，其中在轉換為維持劑量之前，在該受試者中檢測到如藉由PET SUV_r測量的腦類澱粉蛋白陰性。

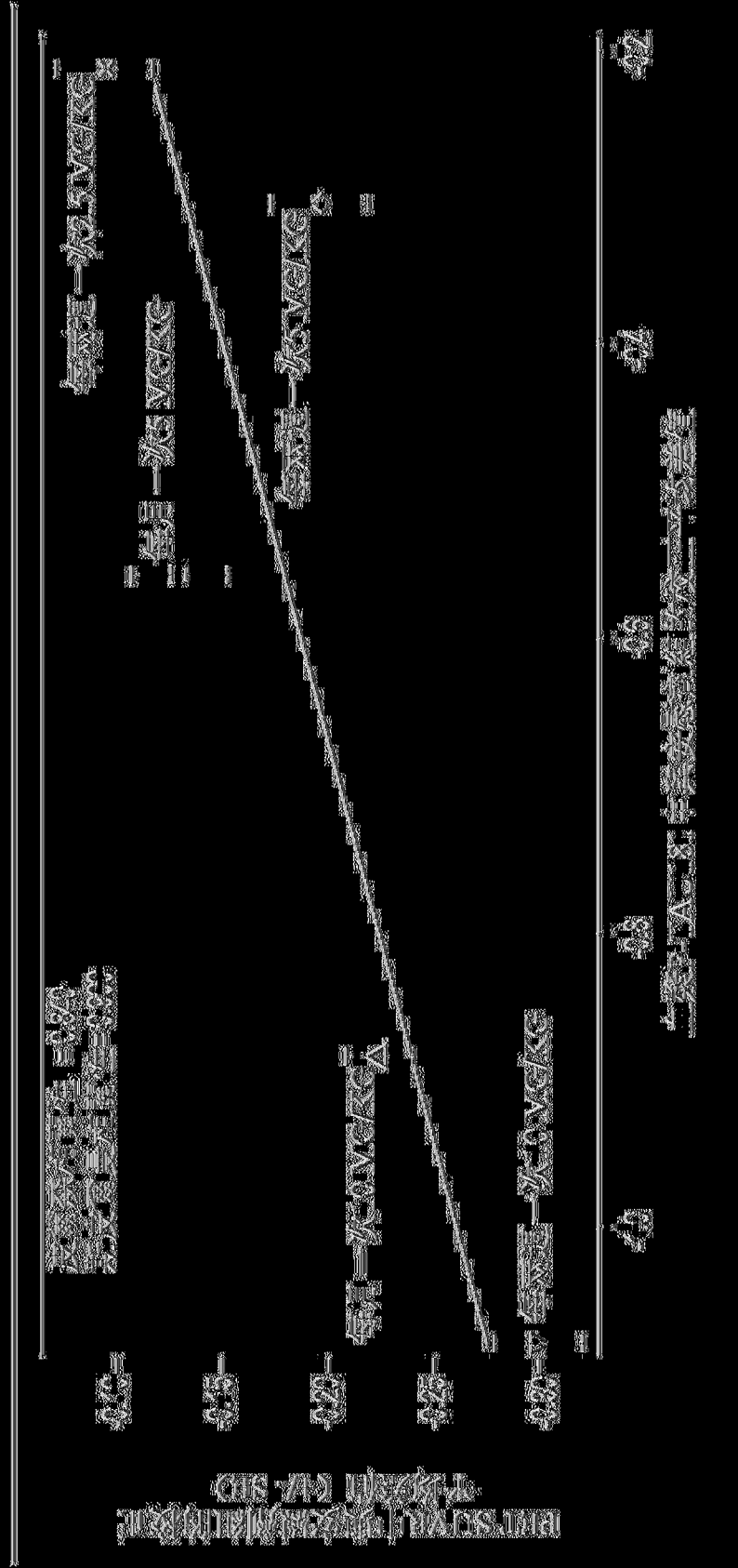
【請求項49】 如請求項41-48中任一項所述之方法，其中該維持劑量以被選擇用於維持以下的劑量和/或頻率投與：

- a. 來自該患者的血液樣本中的p-tau181水平處於或低於閾值；和/或
- b. 氟比他匹PET SUV_r水平處於或低於1.17。

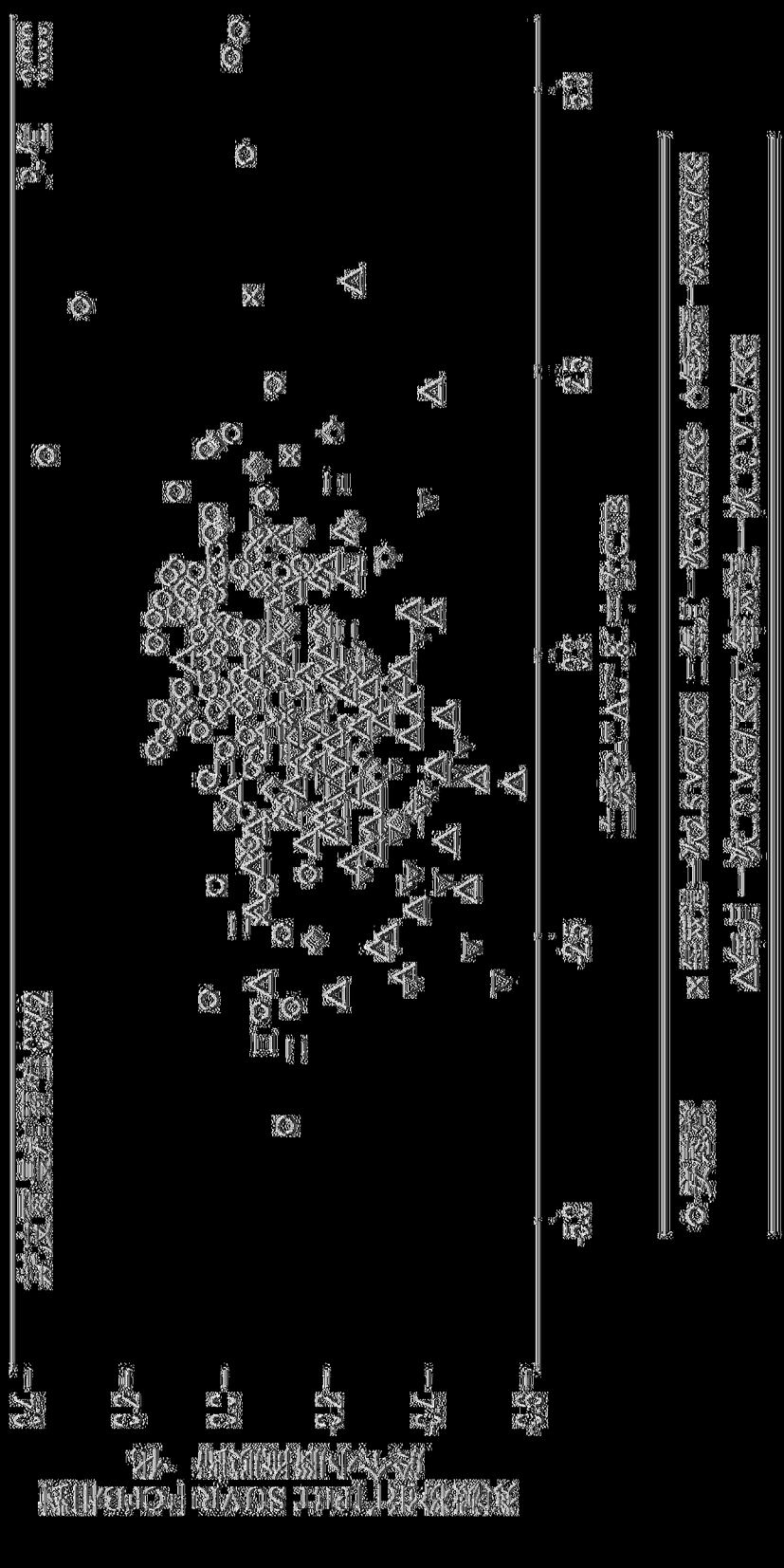
(發明圖式)



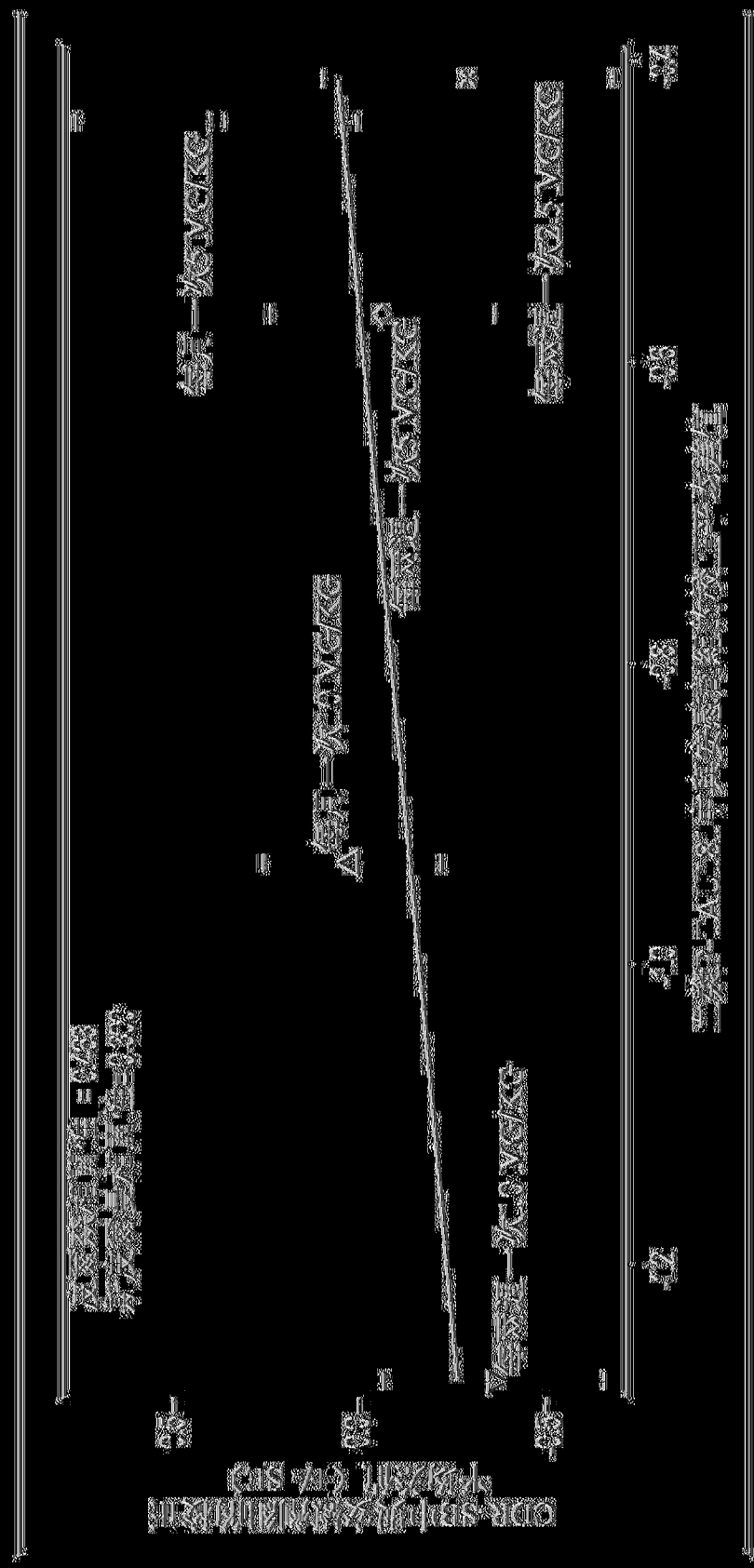
(圖 1)



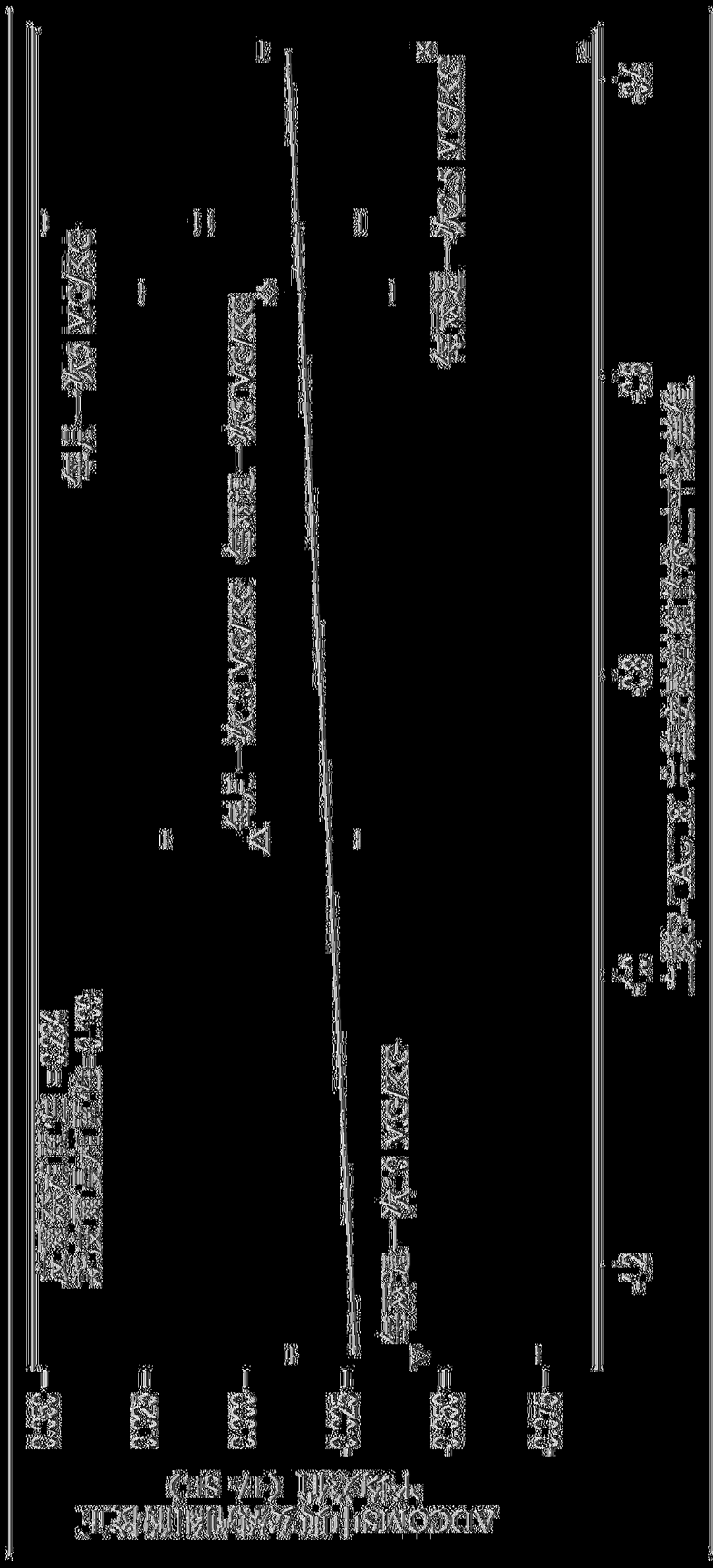
【圖2】



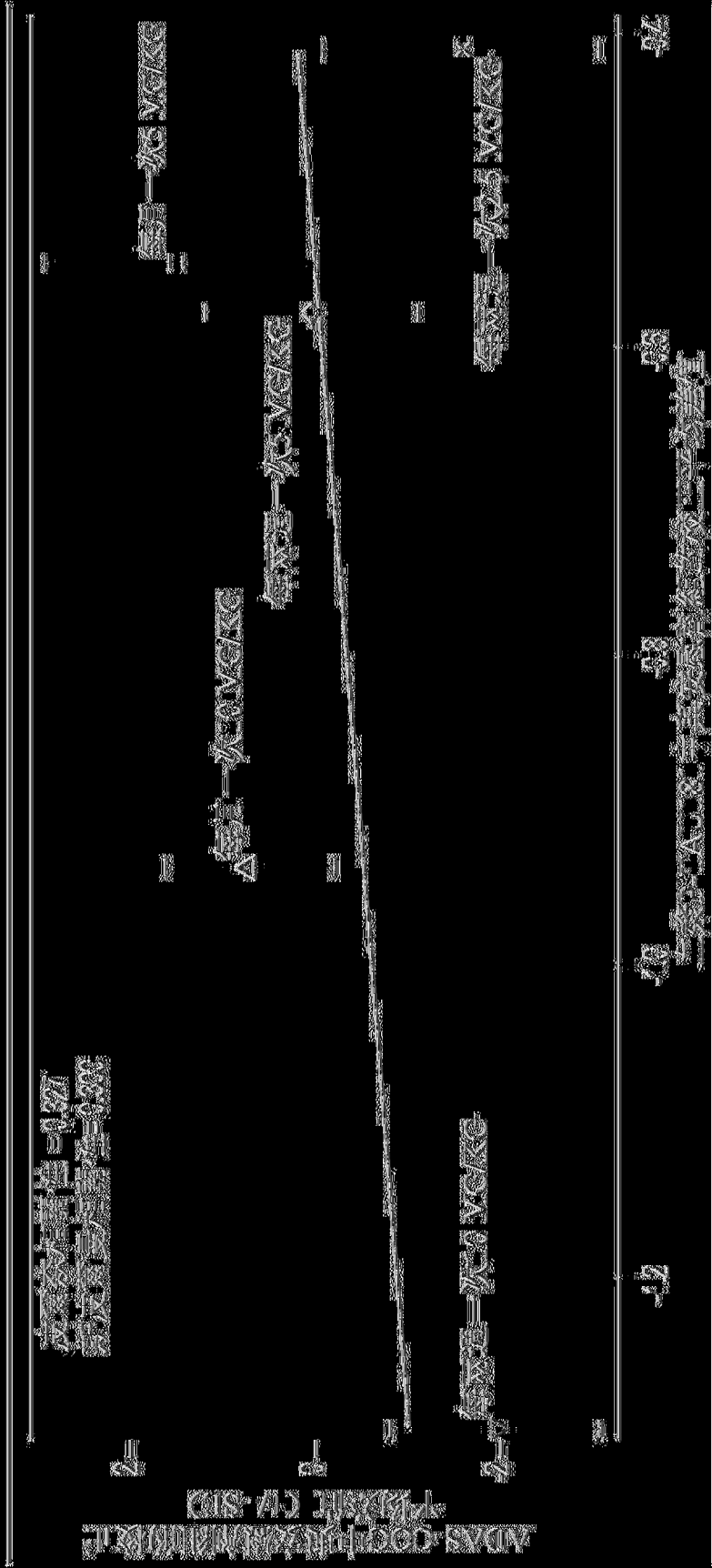
[圖 3]



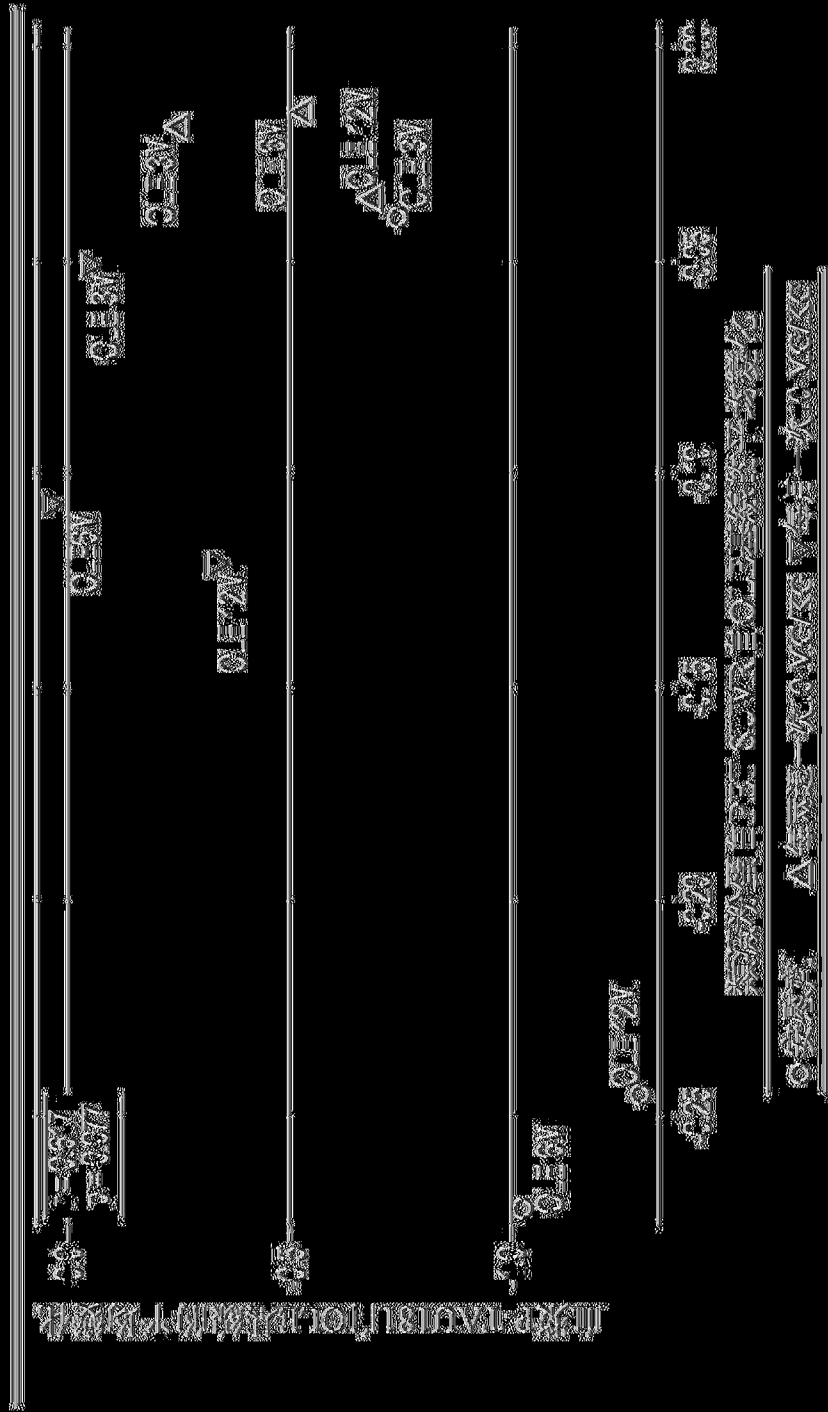
【圖 7】



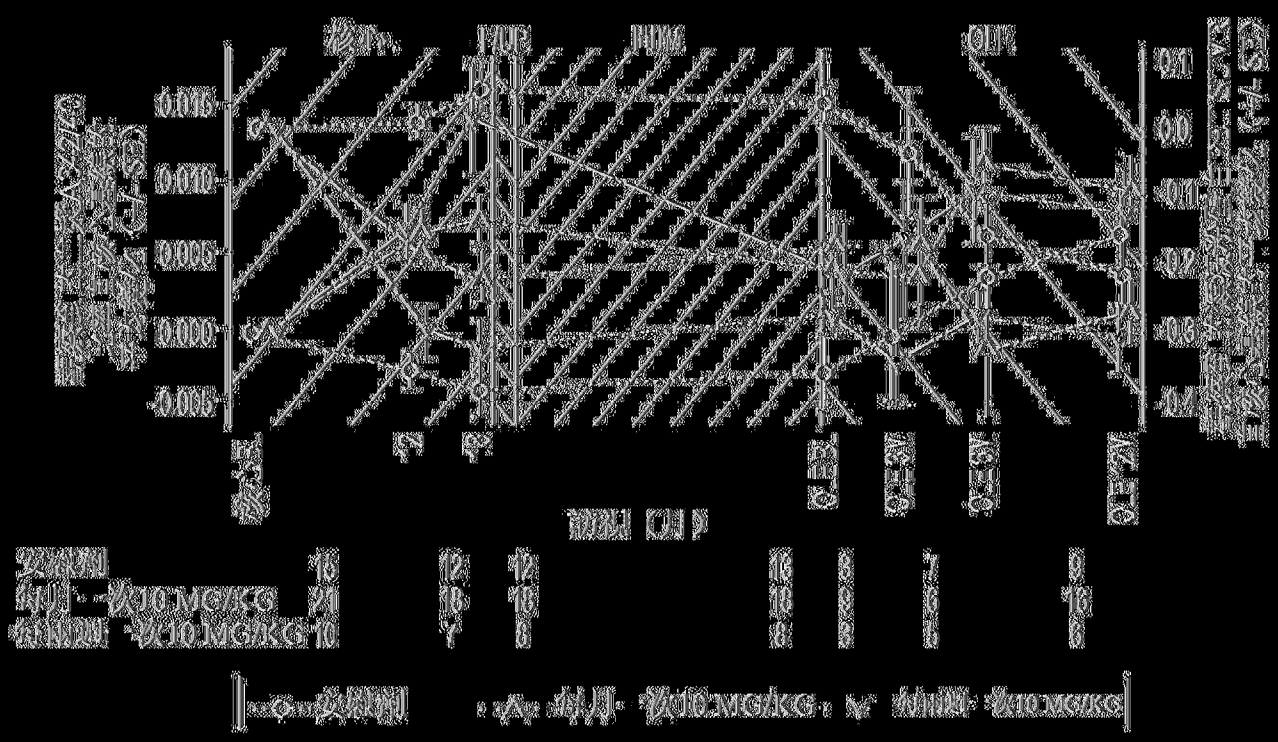
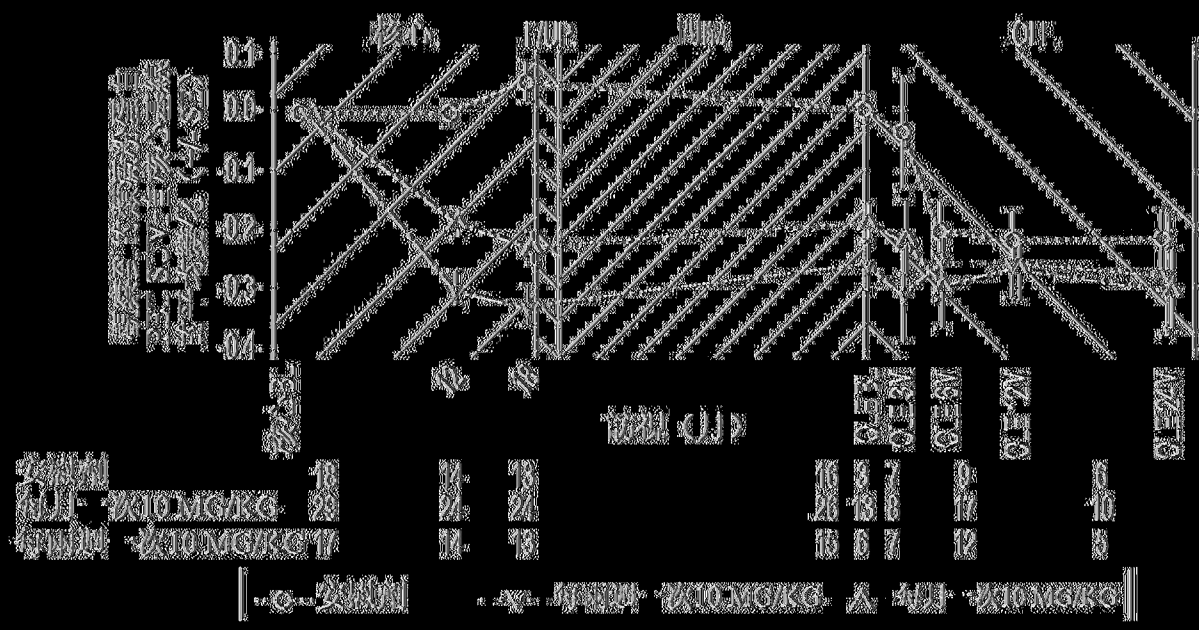
(五五)



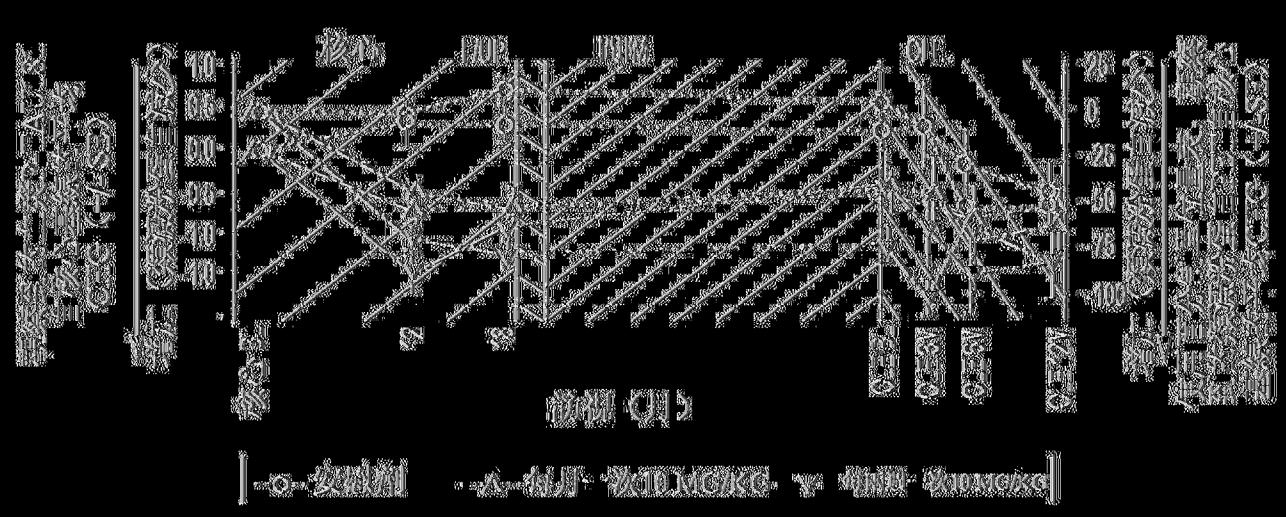
【圖6】



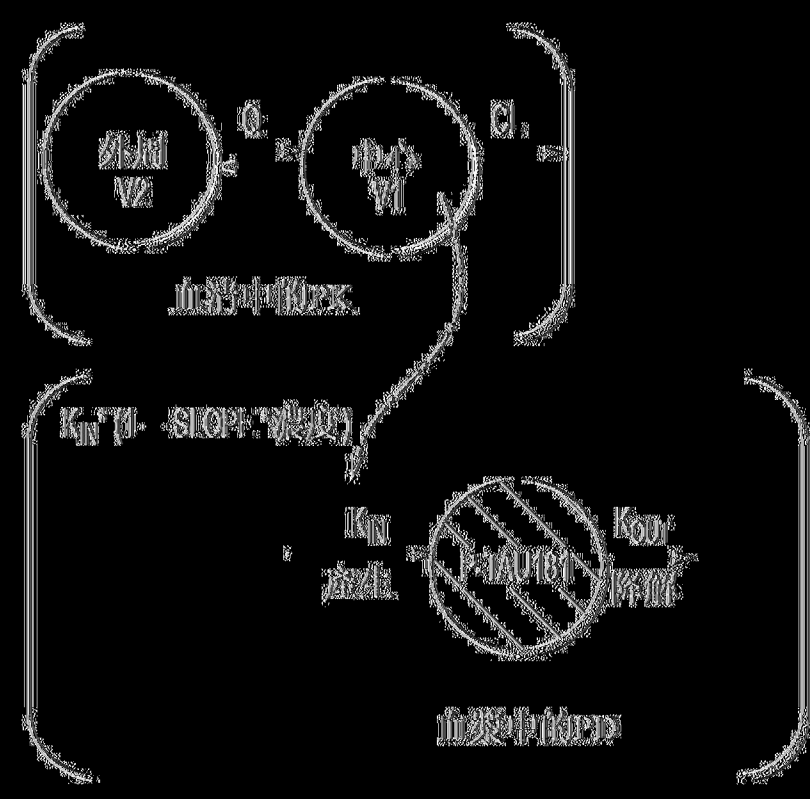
(8)



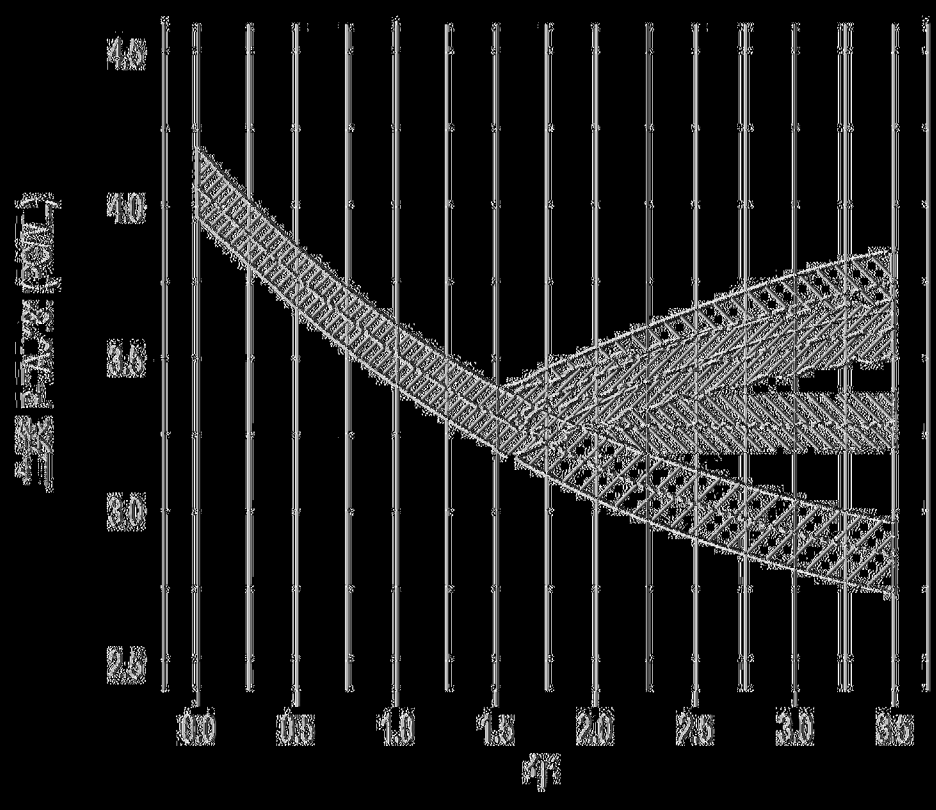
(1-9)



(圖9 (續))

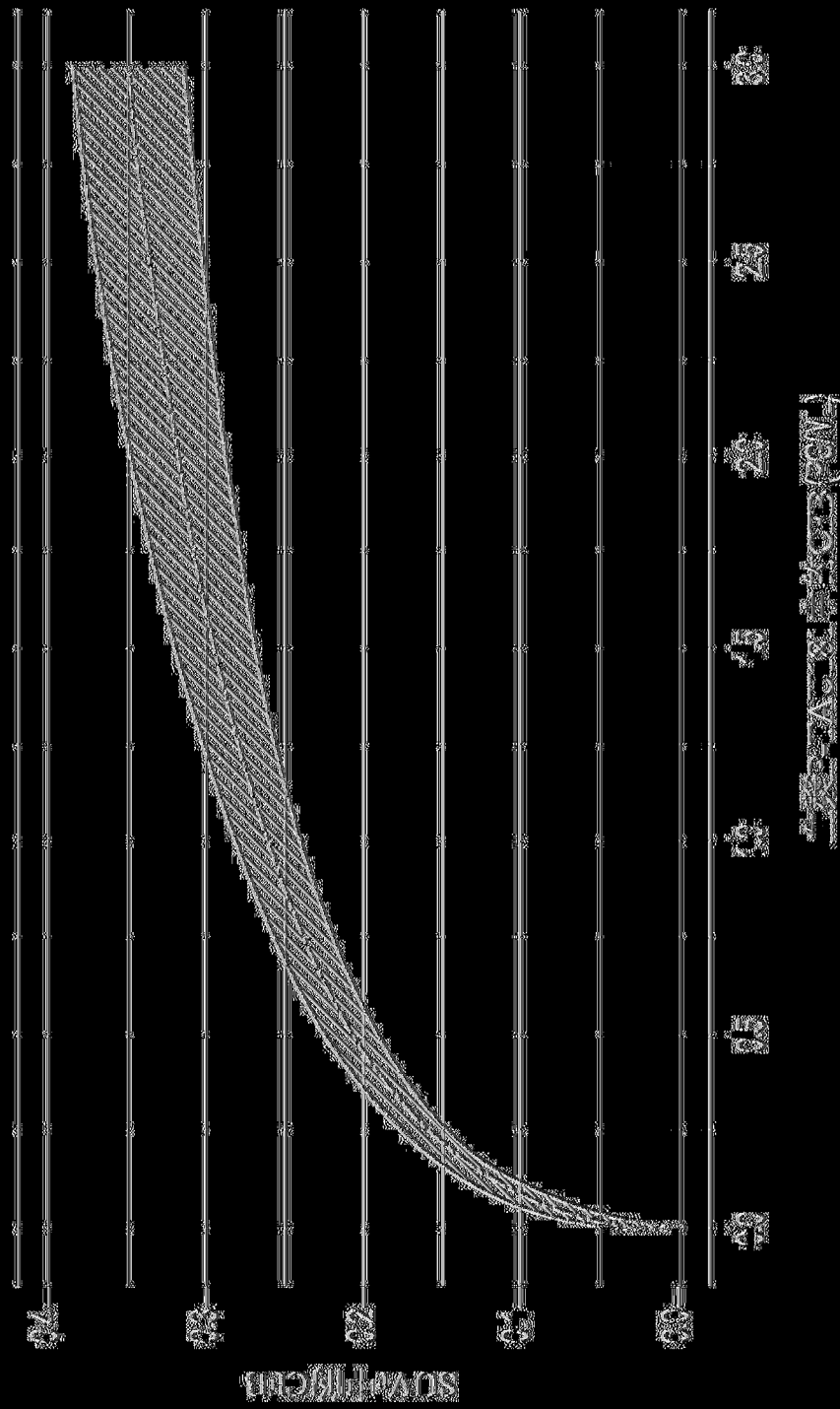


(圖10)

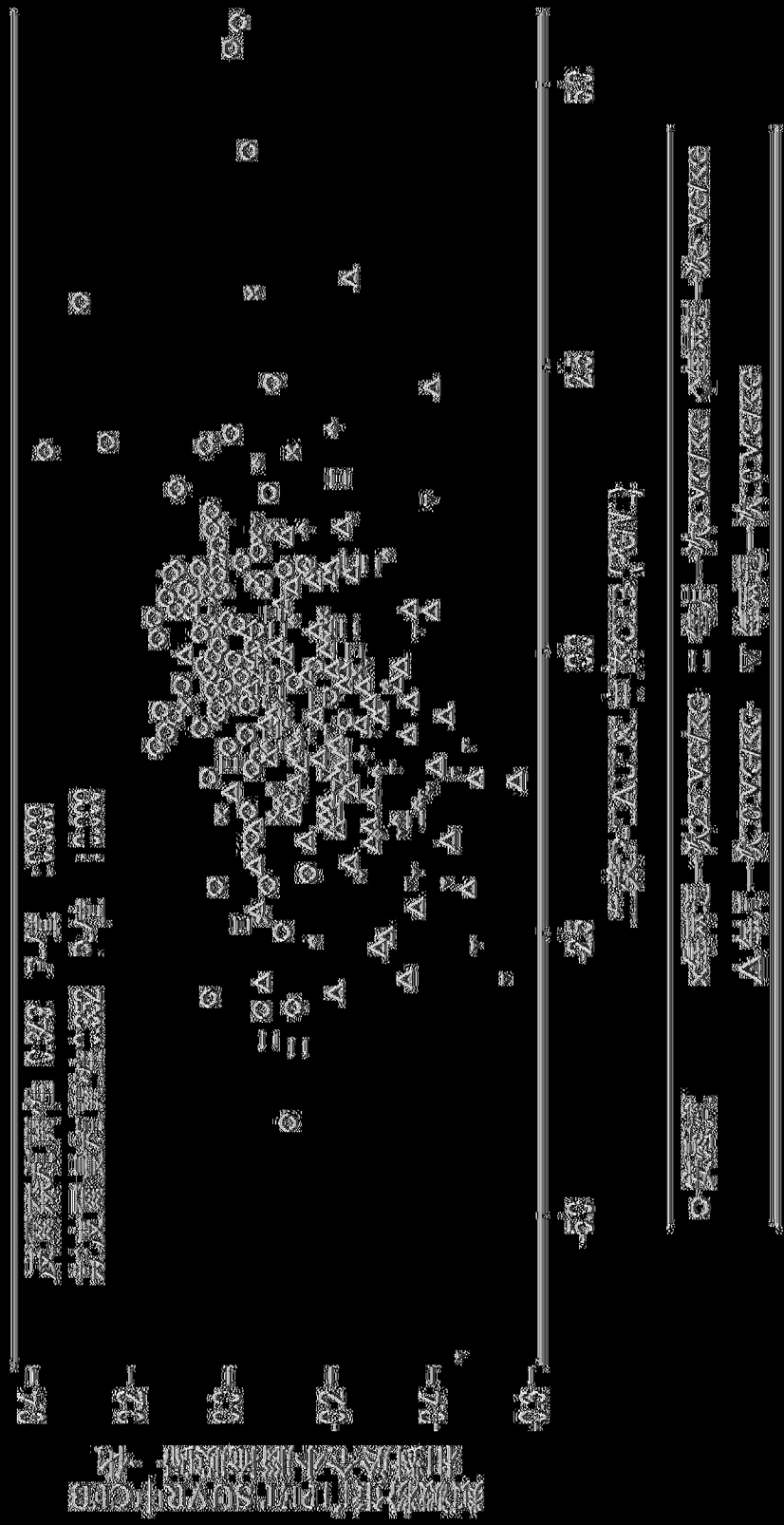


階層	
	01: 10 mm 構造層, 鉄筋コンクリート
	02: 10 mm 構造層, 鉄筋コンクリート + 鋼鉄 + 鋼筋コンクリート
	03: 10 mm 構造層, 鉄筋コンクリート + 10 mm 構造層, 鉄筋コンクリート
	04: 10 mm 構造層, 鉄筋コンクリート + 10 mm 構造層, 鉄筋コンクリート

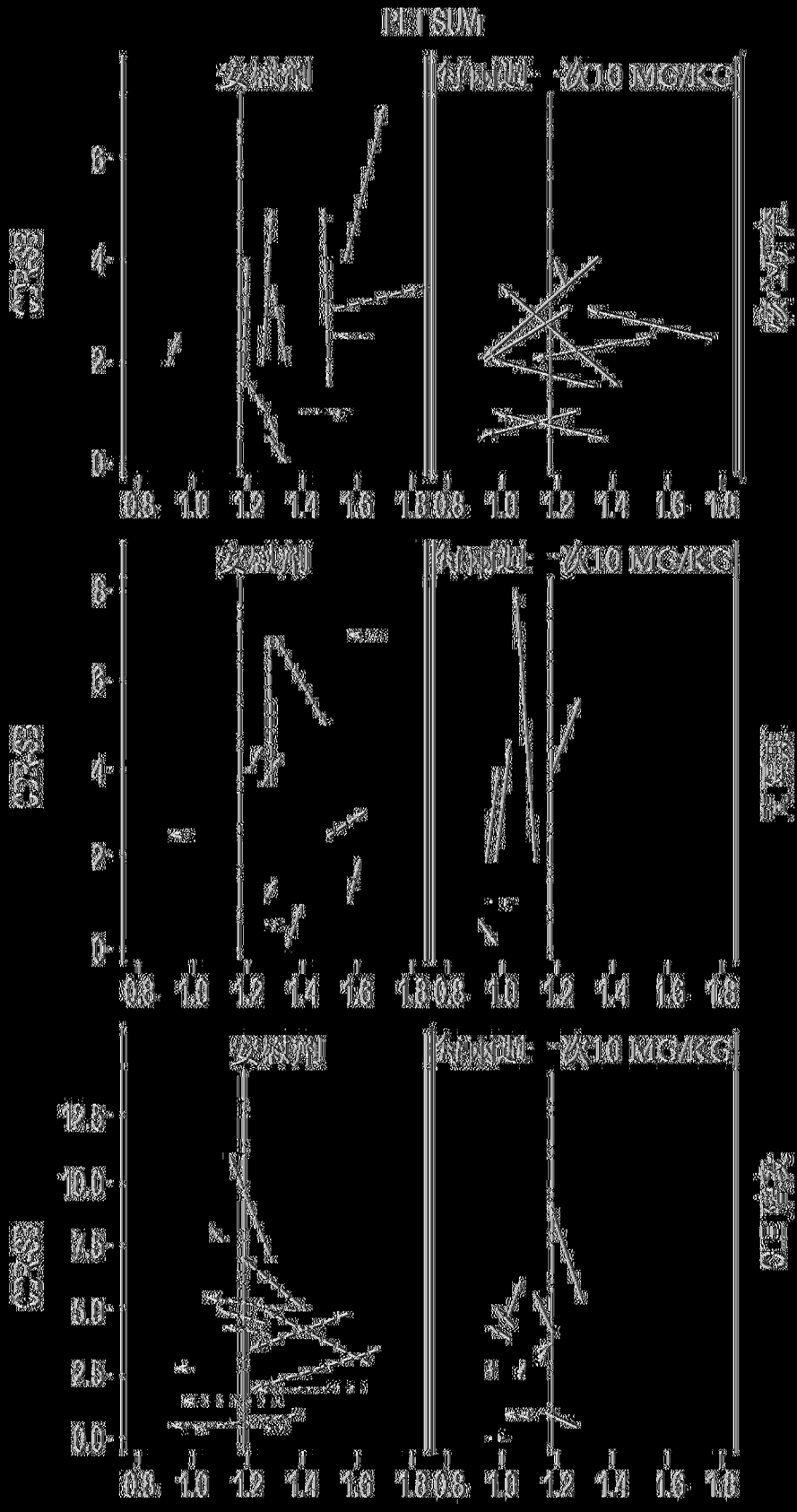
(図12)



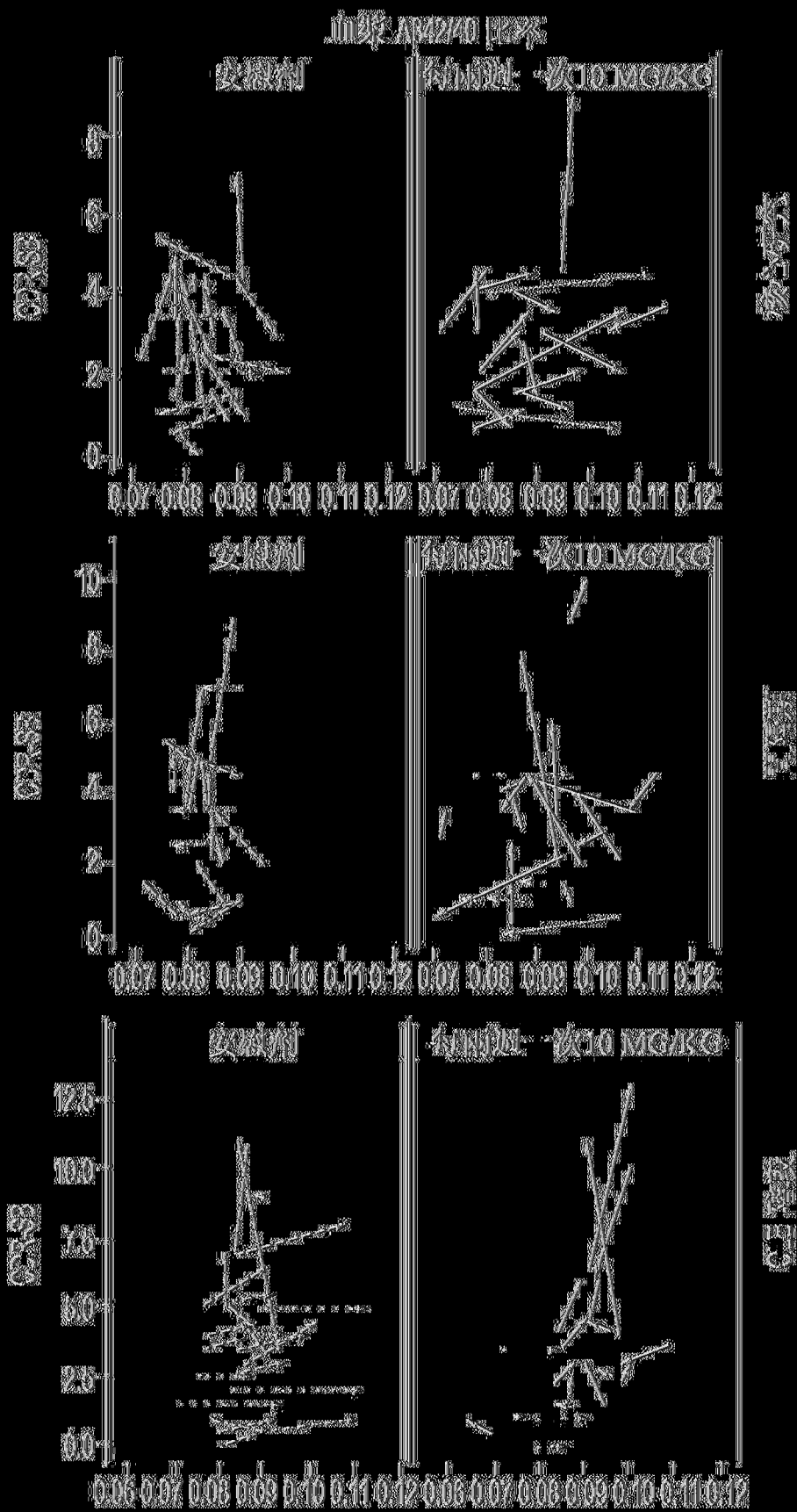
【圖 13】



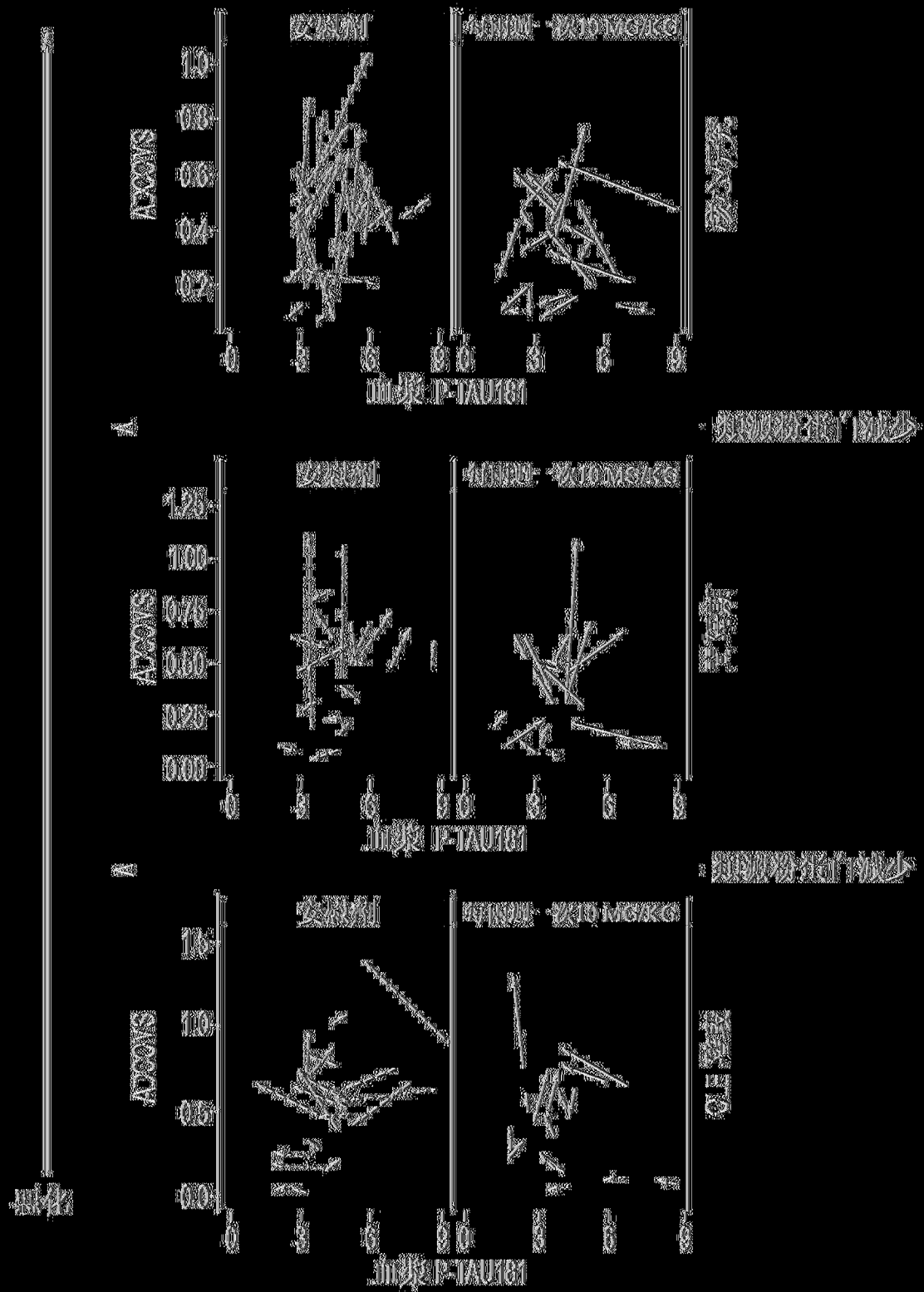
【圖7】



(圖15)



(図15 (續1))



酒精和以塔尼人處理於希卡奈甲狀腺的求要受給藻胞受試者。

(圖16)

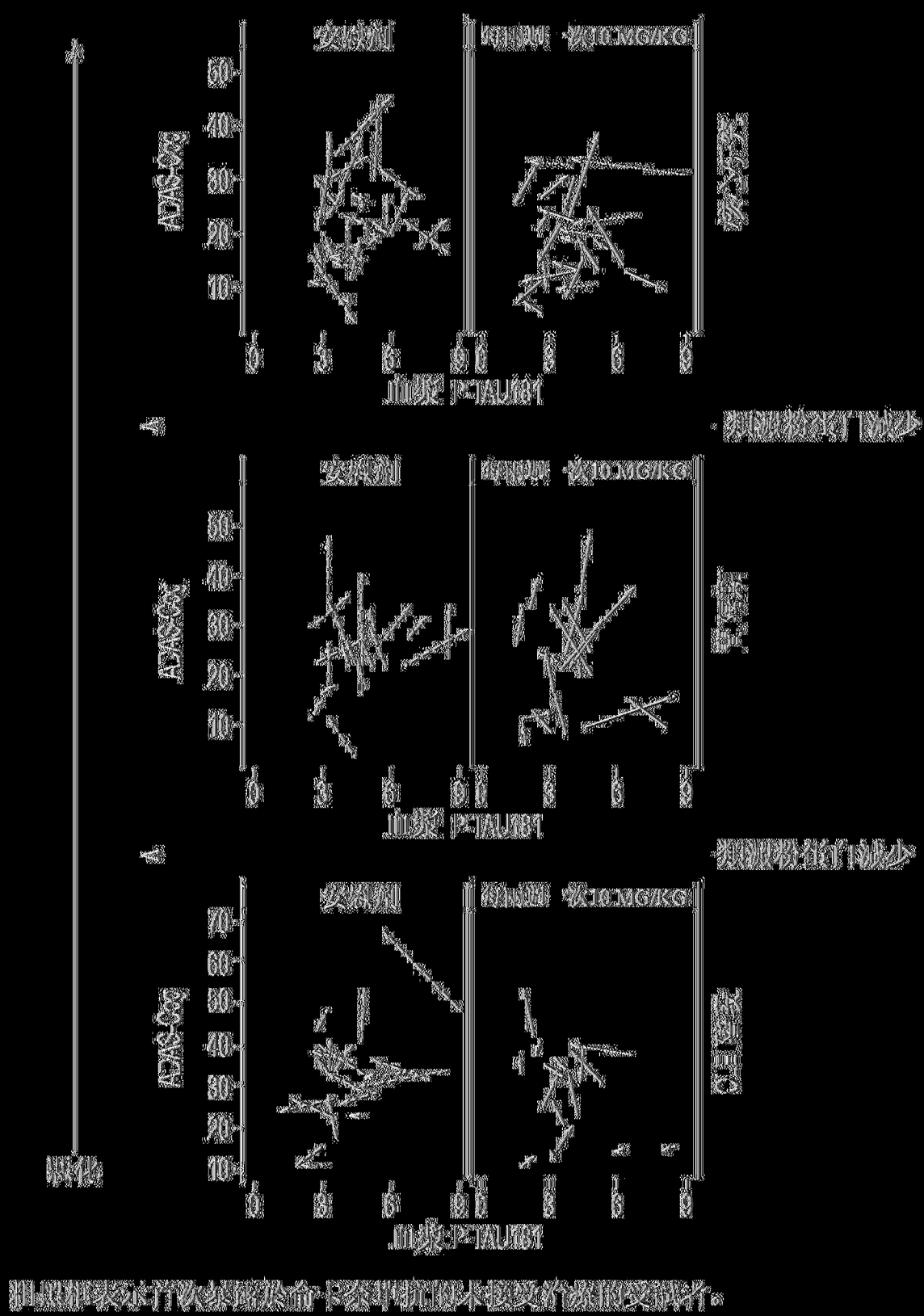
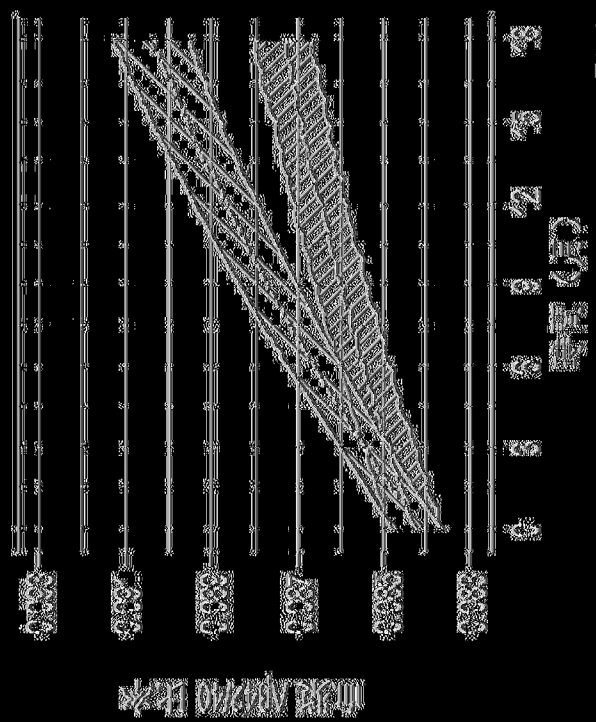
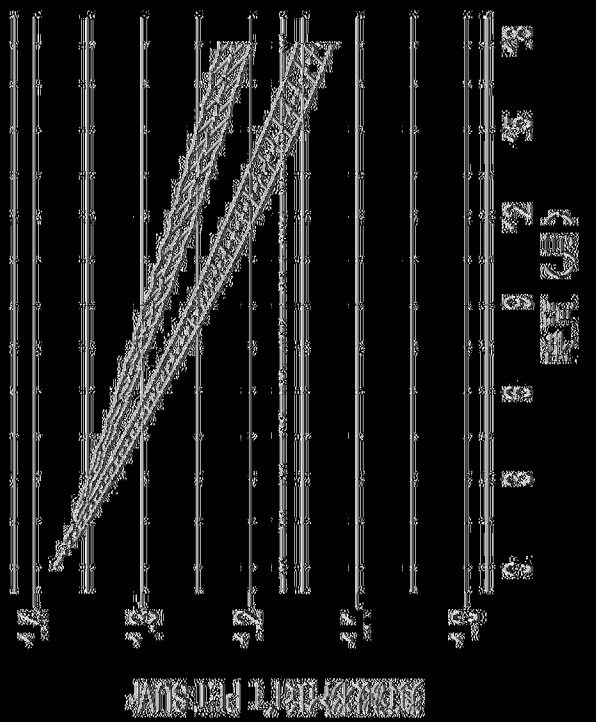
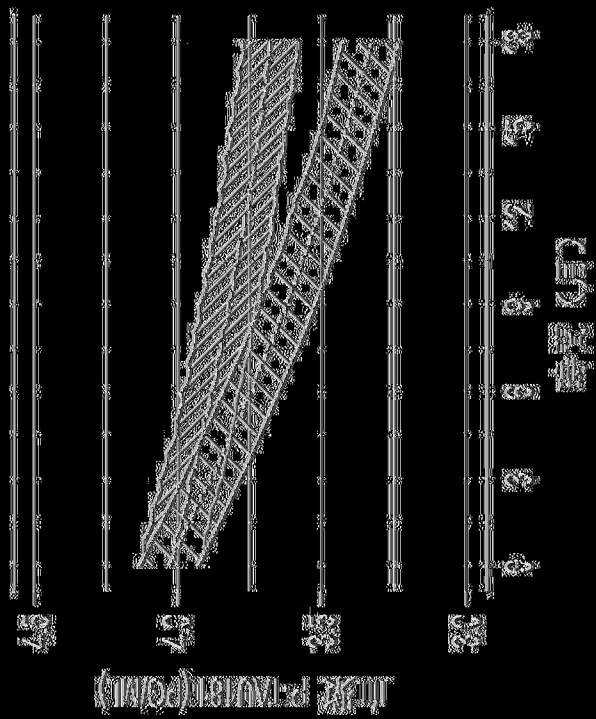
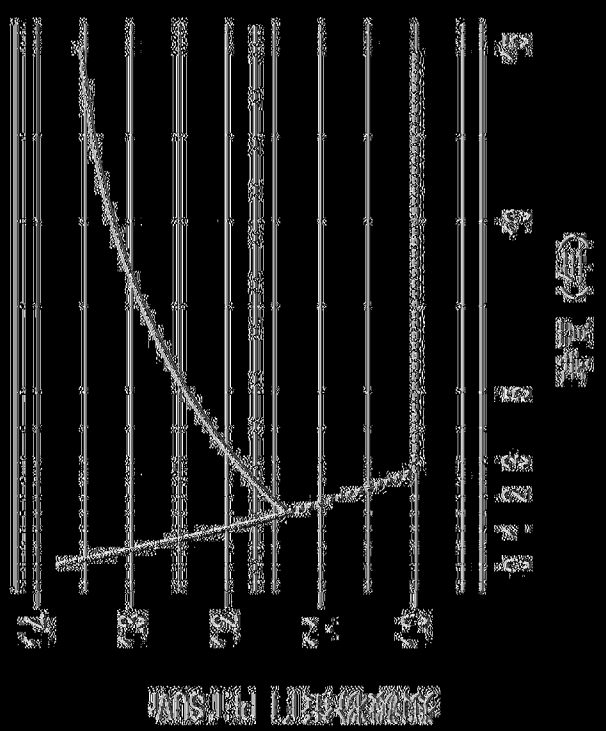
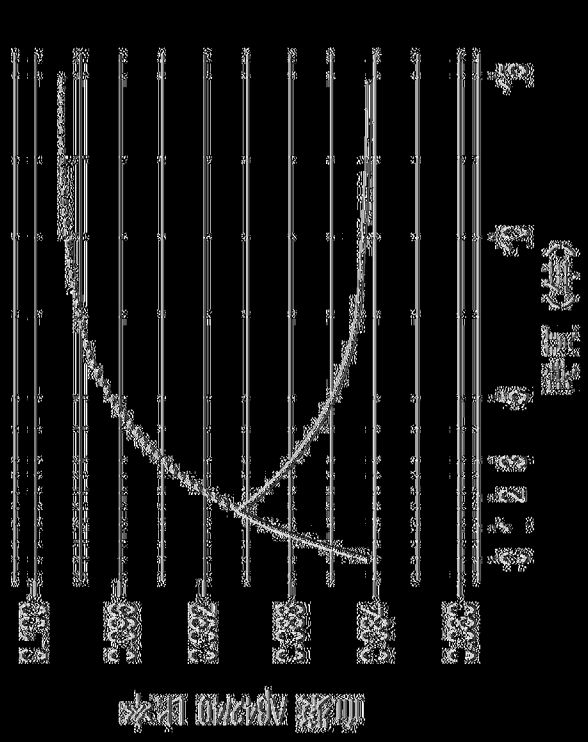
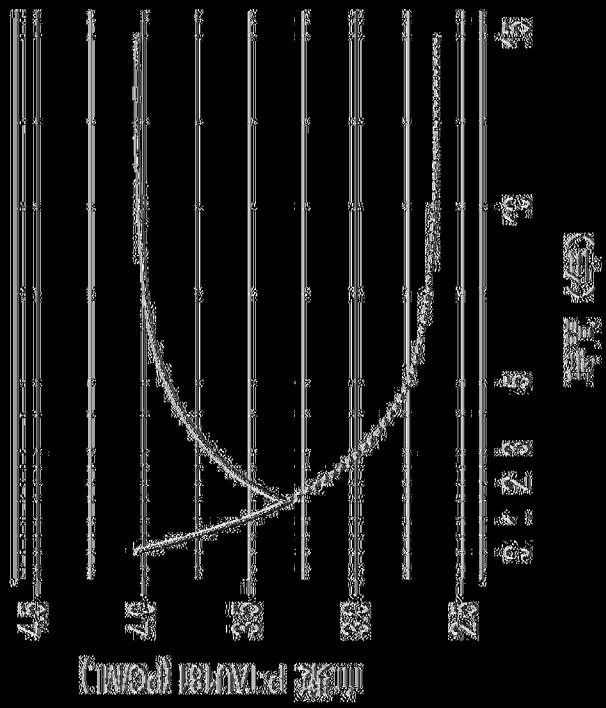


圖17顯示安眠劑、安慰劑、安眠劑+安慰劑三組受試者之ADAS-COG分數之變化。

(圖17)



【圖 1】



【6】