(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0142535
(43) 공개일자 2024년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7029332
(22) 출원일자(국제) 2022년11월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/079571
(87) 국제공개번호 WO 2023/149970
국제공개일자 2023년08월10일
(30) 우선권주장
63/306,060 2022년02월02일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄쿠 코이시가와 4쵸메 6반 10고
(72) 발명자
고야마, 아키히코
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
이리재리, 마이클
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이유리, 이석재

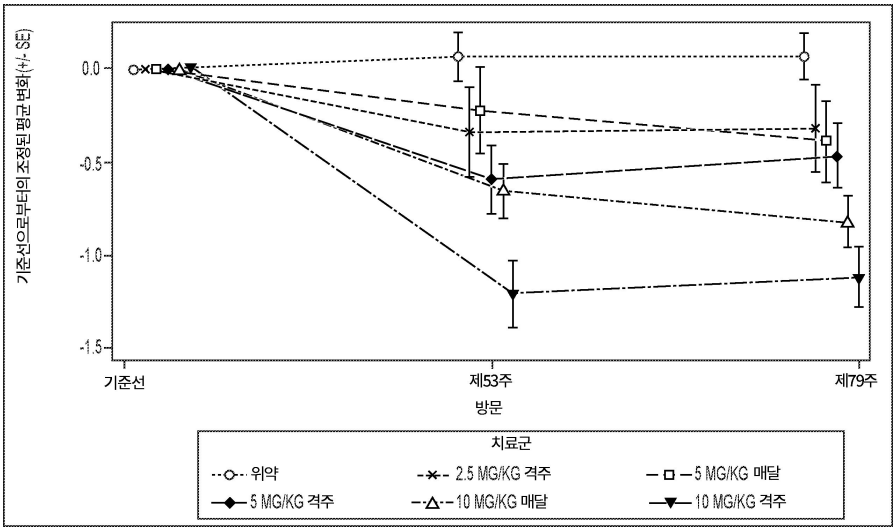
전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 **P-TAU181 수준을 사용한 치료 방법**

(57) 요 약

알츠하이머병(AD)을 갖거나, AD 또는 뇌 내의 아밀로이드 축적과 연관된 또 다른 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체를 진단하고, 선택하고, 모니터링하고, 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
G01N 33/6896 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
G01N 2333/4709 (2013.01)
G01N 2800/2821 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자
가네키요, 미치오
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200
크레이머, 린
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
캐플로, 준
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
버벨, 데이비드
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
다다, 쇼바
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
사츠데브, 팔라비
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
레이더만, 라리사
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
하야토, 세이이치
일본 112-8088 도쿄도 분쿄쿠 코이시카와 4쵸메 6-10
랜드리, 이샤니
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내
고든, 로버트
영국 에이엘10 9에스엔 허트포드셔 햇필드 모스퀴토 웨이 이엠이에이 놀리지 센터 에자이 유로페 리미티드 내
스완슨, 채드
미국 07110 뉴저지 너틀리 메트로 불러바드 200 에자이 인크. 내

(30) 우선권주장
63/269,394 2022년03월15일 미국(US)
63/364,617 2022년05월12일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

알츠하이머병(AD)을 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 방법으로서,

a. 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181의 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

b. 대상체가 임계값 초과의 p-tau181의 수준을 갖는다면, 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 포함하는 치료를 대상체에게 시행하는 단계를 포함하며,

항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

a. 제1 샘플링 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하는 단계; 및

b. 대상체가 임계값 초과의 p-tau181의 수준을 갖는다면, 제1 용량에서와 동일한 양의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

a. 제1 샘플링 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하는 단계; 및

b. 대상체가 임계값 이하의 p-tau181의 수준을 갖는다면, 제1 용량에서와 동일한 양의 또는 더 적은 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 4

항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 사용한 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법으로서,

a. 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

b. 수준이 임계값 초과이면, 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 사용한 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 5

AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 방법으로서,

소정의 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181의 투여 후 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

혈액 샘플의 투여 후 수준을 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전에 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플과 또는 대조군 수준과 비교하는 단계로서, 투여 후 수준이 제1 용량 전의 수준 또는 대조군 수준보다 더 낮다면, 치료가 유효한 것으로 간주되는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

뇌 Aβ 수준의 감소를 검출하는 방법으로서,

항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전에 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

소정의 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

제1 수준과 제2 수준을 비교하는 단계로서,

제1 수준보다 더 낮은 제2 수준이 대상체에서 뇌 아밀로이드 β의 감소를 나타내는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, p-tau181의 수준이 PET에 의한 뇌 아밀로이드 측정 없이 측정되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 및/또는 후에 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, PET SUVr 값의 감소가 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 나타내는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 알츠하이머병을 갖는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 초기 알츠하이머병을 갖는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 예비-알츠하이머병(예비-AD)을 갖는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 알츠하이머병, 다운 증후군, 만성 외상성 뇌병증, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 루이소체 치매, 또는 Aβ 펩티드-함유 용해성 및/또는 불용성 Aβ 응집물을 갖는 또 다른 뇌 질병 또는 질환을 갖는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가

a. 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있거나;

b. 국립 노화 연구소 - 알츠하이머 협회(National Institute of Aging-Alzheimer's Association; NIA-AA) 핵심 임상 기준에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있거나;

c. 치료 전에 0.5의 CDR 전체 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수(Memory Box score)에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있거나;

d. 치료 전 지난 1년에 걸친 점진적인 발병 및 느린 진행과 함께 주관적인 기억력 저하의 이력에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있거나;

e. 유력 알츠하이머병 치매에 대한 NIA-AA 핵심 임상 기준에 의해 경증 알츠하이머병 치매로 진단받은 바 있거나;

f. 치료 전에 0.5 내지 1.0의 CDR 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수에 의해 경증 알츠하이머병 치매로 진단받은 바 있는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 투여 전에 아밀로이드-양성인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 적어도 하나의 카피의 ApoE4 유전자를 갖는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, p-tau181이 LC MS/MS 플랫폼을 사용하여 측정되는, 방법.

청구항 18

제3항 또는 제6항에 있어서, 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 대상체가 아밀로이드-양성으로부터 아밀로이드-음성으로 전환된 것으로 나타나거나, 치료가 임계값 미만의 수준을 초래하지 않는다면, 치료가 중단되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg의 치료적 유효 용량으로 정맥내 주입으로서 투여되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 치료적 유효 용량이 2주마다 투여되는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 투여의 빈도가 치료한 지 18개월 후에 감소되는, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 치료적 유효 용량이 치료한 지 18개월 후에 감소되는, 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 대상체가 혈액 샘플에서 임계값 이하의 p-tau181의 수준을 나타낸 후에, 투여의 빈도가 감소되는, 방법.

청구항 24

제20항 또는 제23항에 있어서, 대상체가 혈액 샘플에서 임계값 이하의 p-tau181의 수준을 나타낸 후에, 치료적 유효 용량이 감소되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 720 mg의 치료적 유효 용량으로 피하 투여되는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 치료적 유효 용량이 매주 투여되는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 투여 빈도가 치료한 지 18개월 후에 감소되는, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 치료적 유효 용량이 치료한 지 18개월 후에 감소되는, 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 대상체가 혈액 샘플에서 임계값 이하의 p-tau181의 수준을 나타낸 후에, 투여의 빈도가 감소되는, 방법.

청구항 30

제26항 또는 제29항에 있어서, 대상체가 혈액 샘플에서 임계값 이하의 p-tau181의 수준을 나타낸 후에, 치료적 유효 용량이 감소되는, 방법.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 혈액 샘플에서 임계값 초과의 p-tau181의 수준을 나타낸다면, 감소된 치료적 유효 용량 및/또는 빈도가 증가되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 적어도 하나의 추가의 AD 약제가 순차적으로 또는 동시에 투여되는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전과 비교하여

a. 뇌척수액 바이오마커의 감소 또는 이의 증가의 둔화; 및/또는

b. 혈장 또는 혈청 바이오마커의 감소 또는 이의 증가의 둔화를 초래하는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가

a. ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키거나;

b. ADAS MCI-ADL에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키거나;

c. 수정된 iADRS에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키거나;

d. CDR-SB에 의해 측정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키거나;

e. ADAS-Cog에 의해 측정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, ARIA에 대하여 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 치료적 유효 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하기 전에 적정 단계를 필요로 하지 않는, 방법.

청구항 38

대상체에서 예비-알츠하이머병(예비-AD)을 치료하는 방법으로서,

a. 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181의 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

b. 대상체가 임계값 초과의 p-tau181의 수준을 갖는다면, 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 포함하는 치료를 대상체에게 시행하는 단계를 포함하며,

항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 대상체가 치료한 지 18개월째에 또는 그 전에, 예를 들어, p-tau181의 수준이 임계값 이하인 경우, 유지 투여 요법으로 전환되는, 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 대상체가 중등도의 뇌 아밀로이드를 갖는, 방법.

청구항 41

알츠하이머병(AD)을 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 방법으로서,

a. 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 인산화된 tau181(p-tau181)의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

b. 임계값 초과의 p-tau181의 수준을 갖는 대상체에게 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 포함하는 치료 투여 요법을 시행하는 단계; 및

c. 환자로부터의 혈액 샘플에서의 p-tau181의 후속 수준이 임계값 이하임을 결정하고, 유지 투여 요법으로 전환시키는 단계를 포함하고,

항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 유지 용량으로의 전환이 치료 투여 요법의 시작 후 적어도 6개월 후에 발생하는, 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 치료 투여 요법이 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내 주입으로서 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg의 치료적 유효 용량으로 2주마다 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 투여 요법이 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 720 mg의 치료적 유효 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 투여 요법이 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg의 치료적 유효 용량으로의 2주마다의 정맥내 주입을 포함하는, 방법.

청구항 46

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 투여 요법이 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 720 mg의 치료적 유효 용량으로 또는 매주 360 mg의 용량으로 피하 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 47

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량으로의 전환 전에, 대상체로부터의 혈액 샘플에서 p-tau181의 감소가 검출되는, 방법.

청구항 48

제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량으로의 전환 전에, PET SUVr에 의해 측정되는 바와 같은 뇌 아밀로이드 음성이 대상체에서 검출되는, 방법.

청구항 49

제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 유지 용량이 하기를 유지하도록 선택된 용량 및/또는 빈도로 투여되는, 방법:

a. 환자로부터의 혈액 샘플에서 임계값 이하의 p-tau181의 수준; 및/또는

b. 1.17 이하의 플로르베타피르 PET SUVr 수준.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 부분적으로 미국 국립보건원이 부여한 허가 번호 R01AG054029, R01AG061848 및 5U24AG057437-04 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 소정의 권리를 갖는다.

[0002] 본 출원은 2022년 2월 10일자 출원된 미국 가출원 제63/306,060호; 2022년 3월 15일자 출원된 제63/269,394호; 2022년 5월 12일자 출원된 제63/364,617호의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장하며; 각각은 발명의 명칭이 "METHODS OF TREATMENT USING P-TAU181 LEVEL"이며, 이의 내용은 이들 전체가 명시적으로 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

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

[0004] 질병은 일반적으로 인지 기능의 전체적인 저하를 수반하며, 이는 서서히 진행되고, 말기 대상체를 병석에 누워 있게 한다. AD 대상체는 전형적으로 증상 발병 후 오직 3 내지 10년 동안만 생존하지만, 2년 및 20년의 극단적인 경우도 알려져 있다. (문헌[Hebert, L.E., *et al.*, Alzheimer disease in the U.S. population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol.* 2003; 60:1119-1122].) 사망 진단서에서 사망의 원인이 AD 때문인 것이 드물기 때문에, AD로 인한 사망률이 크게 과소평가되어 있다는 사실에도 불구하고, AD는 미국에서의 모든 사망 원인 중 7번째로 주된 원인이며, 65세 초과의 미국인에서는 5번째로 주된 원인이다. (문헌[Alzheimer's Association. Alzheimer's Association report. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer Dement.* 2010; 6:158-94].)

[0005] AD는 의료 시스템 및 국고뿐만 아니라 대상체 및 그들의 가족에 대한 상당한 영향과 함께, 선진국 전체에 걸쳐 유의미한 경제적 부담을 나타낸다. 미국에서만, 2010년 동안의 총 지출금은 메디케어(medicare) 및 메디케이드(medicaid)에 대한 1,230억 달러를 포함하여, 1,720억 달러로 추정되었다.

[0006] 조직학적으로, 질병은 주로 연합 피질, 변연계 및 기저핵에서 발견되는 신경반을 특징으로 한다. 이러한 플라크의 주요 구성성분은 아밀로이드 베타 펩티드(Aβ)이다. Aβ는 다양한 입체형태적 상태 - 단량체, 올리고머, 프로토피브릴 및 불용성 피브릴로 존재한다. 알츠하이머병의 발병과 Aβ 생성 간의 기계론적 관계의 상세사항은 알려져 있지 않다. 그러나, 일부 항-Aβ 항체는 현재 알츠하이머병에 대한 잠재적인 치료제로서 임상 연구를 거치고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] Aβ를 표적화하는 치료를 포함한 AD에 대한 최근의 치료의 개발에도 불구하고, 치료 효능을 평가하고 대상체에서 치료 요법을 보정하기 위한 비침습적 검정을 포함하는 더 나은 치료의 모니터링이 여전히 필요하다. 현재,

질병 모니터링은 대부분 비용이 많이 들고 대상체에 대한 합병증의 위험을 증가시킬 수 있는 검정인 Aβ 양전자 방출 단층촬영(PET) 및 뇌척수액(CSF) 바이오마커 검정에 의존한다.

과제의 해결 수단

[0008] 따라서, AD를 갖는 환자를 선택하고, 모니터링하고, 치료하는 개선된 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 환자는 하기에 의해 치료를 위해 선택된다:

[0009] a. 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 인산화된 tau181(p-tau181)의 농도를 측정하는 단계;

[0010] b. 선택적으로, 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 아밀로이드 β 1-42(Aβ42)의 농도 및 아밀로이드 β 1-40(Aβ40)의 농도를 측정하여, Aβ 42 대 Aβ40 비(Aβ42/40 비)를 결정하는 단계; 및

[0011] c. 임계값 초과의 p-tau181 농도를 갖고, 선택적으로 임계값(예를 들어, 약 0.092의 임계값) 미만의 Aβ42/40 비도 또한 갖는 환자를 치료를 위해 선택하는 단계.

[0012] 다양한 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 알츠하이머병(AD)을 치료하는 것을 포함한다:

[0013] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 인산화된 tau181(p-tau181)의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0014] 제1 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0015] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계(그렇지만 샘플링 시점 사이에 추가의 용량이 투여될 수 있음이 이해되어야 함);

[0016] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계, 또는 (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계, 및

[0017] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계.

[0018] 일부 구현예에서, 1회 초과의 제1 용량 및 1회 초과의 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 용량보다 더 높은 제2 용량을 투여하는 경우, 제2 용량은 제1 용량에 비해 더 많은 양 및/또는 증가된 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 용량보다 더 낮은 제2 용량을 투여하는 경우, 제2 용량은 제1 용량에 비해 더 적은 양 및/또는 감소된 빈도로 투여된다.

[0019] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 것을 포함한다:

[0020] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0021] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0022] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득된 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0023] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계.

[0024] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 것을 포함한다:

[0025] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0026] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0027] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0028] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계, 또는 (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계.

[0029] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 뇌 아밀로이드를 감소시키는 것을 포함한다:

[0030] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0031] 제1 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0032] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0033] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계, 또는 (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계, 및

[0034] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계;

[0035] 그에 의해 뇌 아밀로이드를 감소시키는 것.

[0036] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 뇌 아밀로이드를 감소시키는 것을 포함한다:

[0037] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0038] 제1 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0039] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0040] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계;

[0041] 그에 의해 뇌 아밀로이드를 감소시키는 것.

[0042] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 뇌 아밀로이드를 감소시키는 것을 포함한다:

[0043] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0044] 제1 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0045] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0046] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계, 또는 (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계,

[0047] 그에 의해 뇌 아밀로이드를 감소시키는 것.

[0048] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 것을 포함한다:

[0049] 소정의 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0050] 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181의 투여 후 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

[0051] 혈액 샘플의 투여 후 수준을 상기 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전에 대상체로부터 수득된 혈액 샘플과, 또는 대조군 수준, 예를 들어, AD로 진단받지 않은 대상체로부터 수득된 혈액 샘플과 비교하는 단계로서, 투여 후 수준이 투여 전의 수준 또는 대조군 수준보다 더 낮다면, 치료가 유효한 것으로 간주되는 단계.

[0052] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, 뇌 Aβ 수준의 감소를 검출하는 것을 포함한다:

[0053] 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전에 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0054] 제1 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0055] 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0056] 소정의 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0057] 제1 수준과 제2 수준을 비교하는 단계로서, 제1 수준보다 더 낮은 제2 수준이 대상체에서의 아밀로이드 β의 감소를 나타내는 단계.

[0058] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, 뇌 아밀로이드의 감소를 필요로 하는 대상체에서 뇌 아밀로이드를 감소시키는 것을 포함한다:

[0059] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0060] 제1 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0061] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0062] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계, 또는 (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계, 및

[0063] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계.

[0064] 일부 구현예에서, 당해 방법은 하기를 포함하여, 대상체에서 예비-알츠하이머병(예비-AD)을 치료하는 것을 포함한다:

[0065] a. 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181의 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

[0066] b. 대상체가 임계값 초과의 p-tau181의 수준을 갖는다면, 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 포함하는 치료를 대상체에게 시행하는 단계로서,

[0067] 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 대상체가 인지적으로 정상인, 단계.

도면의 간단한 설명

[0068] 도 1: 시간이 지남에 따른 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 최소 제곱 평균(± SE) 변화 - 전체 - PD 분석 세트.

도 2: 18개월째에서의 혈장 p-tau181과 아밀로이드 PET SUVr의 기준선으로부터의 변화 간의 상관관계 - 전체 - PD 분석 세트. 12 및/또는 18개월째에서 관찰된 데이터를 갖는 PET 하위연구의 대상체만이 포함된다. 위약으로부터의 조정된 평균 차이 = 일차 MMRM 분석으로부터 추정된, 적극 치료의 최소 제곱 평균 - 위약의 최소 제곱 평균. 실선은 추정된 선형 회귀 선이다.

도 3: 아밀로이드 PET SUVr 및 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 변화의 산점도 - 코어. 코어 기준선 및 코어 제18개월에서 혈장 p-tau181 및 아밀로이드 PET SUVR 둘 모두를 갖는 대상체가 제시되어 있다. 플로르베타피르 추적자(tracer)를 사용한 PET 데이터만이 포함된다.

도 4: 제18개월에서의 혈장 p-tau181과 CDR-SB의 기준선으로부터의 변화 간의 상관관계(코어) - 전체 - PD 분석 세트. 제12 및/또는 제18개월에 혈장 p-tau181에서 관찰된 데이터를 갖는 대상체만이 포함된다. 위약으로부터의 조정된 평균 차이 = 일차 MMRM 분석으로부터 추정된, 적극 치료의 최소 제곱 평균 - 위약의 최소 제곱 평균. 실선은 추정된 선형 회귀 선이다.

도 5: 제18개월에서의 혈장 p-tau181과 ADCOMS의 기준선으로부터의 변화 간의 상관관계(코어) - 전체 - PD 분석 세트. 제12 및/또는 제18개월에 혈장 p-tau181에서 관찰된 데이터를 갖는 대상체만이 포함된다. 위약으로부터의 조정된 평균 차이 = 일차 MMRM 분석으로부터 추정된, 적극 치료의 최소 제곱 평균 - 위약의 최소 제곱 평균. 실선은 추정된 선형 회귀 선이다.

도 6: 제18개월에서의 혈장 p-tau181과 ADAS-Cog의 기준선으로부터의 변화 간의 상관관계(코어) - 전체 - PD 분석 세트. 제12 및/또는 제18개월에 혈장 p-tau181에서 관찰된 데이터를 갖는 대상체만이 포함된다. 위약으로부터의 조정된 평균 차이 = 일차 MMRM 분석으로부터 추정된, 적극 치료의 최소 제곱 평균 - 위약의 최소 제곱 평균. 실선은 추정된 선형 회귀 선이다.

도 7: 방문에 따른 혈장 p-tau181의 OLE 기준선으로부터의 평균 변화 (± SE)의 선 플롯(OLE 단계) - OLE PD 분석 세트. 플로르베타피르 추적자를 사용한 PET 데이터만이 포함된다. 플롯은 코어 연구에서 치료군에 따라 제시되어 있다.

도 8: 혈장 p-tau181의 OLE 기준선으로부터의 평균 변화 및 PET SUVr의 OLE 기준선으로부터의 변화의 산점도(OLE 단계) - OLE PD 분석 세트. 플로르베타피르 추적자를 사용한 PET 데이터만이 포함된다. 플롯은 코어 연구에서 치료군에 따라 제시되어 있다.

도 9a 및 도 9b: 연구 201 코어, 갭 및 OLE 동안 혈장 PET SUVr, Aβ 42/40 비 및 p-tau181의 데이터 상관관계(EAD를 넘어서 진행되었던 것들을 제외한 OLE 등록 세트).

도 10: p-tau181에 대한 PK/PD 모델.

도 11: 혈장 p-tau181 효능 모델.

도 12: 다양한 투여 요법 후의 모델-예측된 혈장 p-tau181. 실선 및 음영 영역은 각각 예측된 중간값 및 95% CI를 보여준다.

도 13: SUVr의 CFB 대 혈장 p-tau181의 CFB의 모델-예측된 곡선. 실선 및 음영 영역은 각각 예측된 중간값 및 95% CI를 보여준다.

도 14: 제18개월에서의 아밀로이드 PET SUVR 및 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 변화의 산점도 - 연구 201 코어(PD 분석 세트). 분석물 정량화 하한(=0.764 pg/mL; 검정 정량화 하한=0.191 pg/mL의 4배)을 사용하여, 값 BQL을 대체하였다. 실선은 추정된 선형 회귀 선이다.

도 15a 내지 도 15c: 연구 201 코어, 갭 기간 및 201 OLE 단계 동안 아밀로이드 PET SUVR, 혈장 Aβ42/40 비 및 혈장 p-tau181과 CDR-SB 간의 상관관계(EAD를 넘어서 진행되었던 것들을 제외한 OLE 등록 세트). 데이터는 코어 연구 치료 지정에 따라 제시되어 있다. OLE 단계에서, 위약 대상체는 LEC10-BW를 제공받았다. 진한 흑색 선의 네모는 레카네맙에 처음으로 노출된 치료-나이브 대상체를 나타낸다.

도 16: 연구 201 코어, 갭 기간 및 OLE 단계 동안 혈장 p-tau181과 ADCOMS 간의 상관관계. 데이터는 코어 연구 치료 지정에 따라 제시되어 있다(EAD를 넘어서 진행되었던 것들을 제외한 OLE 등록 세트). OLE 단계에서, 위약 대상체는 LEC10-BW를 제공받았다. 진한 흑색 선의 네모는 레카네맙에 처음으로 노출된 치료-나이브 대상체를 나타낸다.

도 17: 연구 201 코어, 갭 기간 및 OLE 단계 동안 혈장 p-tau181과 ADAS-Cog14 간의 상관관계. 데이터는 코어 연구 치료 지정에 따라 제시되어 있다(EAD를 넘어서 진행되었던 것들을 제외한 OLE 등록 세트). OLE 단계에서, 위약 대상체는 LEC10-BW를 제공받았다. 진한 흑색 선의 네모는 레카네맙에 처음으로 노출된 치료-나이브 대상체를 나타낸다.

도 18: 격주로 10 mg/kg 또는 매달 10 mg/kg의 레카네맙을 사용한 18개월 치료 후의 모델-예측된 SUVr 및 혈장 Aβ42/40 비 및 p-tau181. 실선 및 음영 영역은 각각 예측된 중간값 및 95% CI를 보여준다. SUVr 플롯의 흑색 점선은 SUVr = 1.17을 나타내며, 이는 아밀로이드 음성 선을 나타낸다. SUVr에 있어서, 기준선 SUVr = 1.38(연구 201의 중간값)을 가정하였다.

도 19: 치료 중단과 함께 또는 이것 없이 격주의 연속 10 mg/kg 후의 모델-예측된 SUVr 및 혈장 Aβ42/40 비 및 p-tau181. SUVr 플롯의 흑색 점선은 SUVr = 1.17을 나타내며, 이는 아밀로이드 음성 선을 나타낸다. SUVr에 있어서, 하한 SUVr = 1.0(이론적 하한)을 가정하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] "아밀로이드 가설"은 아밀로이드 β(Aβ) 펩티드가 AD의 발병에 주요한 역할을 수행한다는 것을 제안한다. 구체적으로, AD에서 신경변성은 Aβ 생성과 Aβ 제거 간의 불균형으로 인한 뇌 조직 내의 Aβ 플라크의 침착에 의해 야기될 수 있는 것으로 가정되며, 이는 tau 단백질을 함유하는 신경섬유 다발(neurofibrillary tangle)의 형성을 초래한다. Aβ 펩티드는 일반적으로 입체형태적 상태의 역학적 연속체로 존재하여, 종이 단량체 Aβ로부터 저 분자량 올리고머 내지 더 높은 분자량의 프로토피브릴의 범위를 포함하는 용해성 Aβ 어셈블리로, 그리고 최종적으로는 불용성 피브릴(플라크)로 진행되는 경향이 있게 된다. 이들 용해성 및 불용성 Aβ 다발 및 플라크의 표적화는 치료적 이익을 제공할 수 있다.

[0070] 뇌 내에 침착되는 불용성 Aβ 피브릴의 양을 감소시키려는 의도로, 다수의 면역치료법이 개발된 바 있다. 그러나, 불용성 아밀로이드 플라크의 양 및 점진적 축적과 AD의 임상 경과 간의 단순한 상관관계는 결정된 바 없다. 치료적 전략이 계속 불용성 아밀로이드 플라크의 제거에 집중하고 있지만, 치료법에 대한 추가의 접근법은 AD의 신경 변성 특징에 기여할 수 있는 독성 Aβ 응집물, 예컨대, 프로토피브릴을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. (예를 들어, 문헌[Dodort, J.-C. and May, P., "Overview on rodent models of Alzheimer's disease." Curr. Protocols Neurosci. 2005; 9.22-1-9.22-6]; 문헌[Englund, H. *et al.*, "Sensitive ELISA detection of amyloid-β protofibrils in biological samples." J. Neurochem. 2007; 103:334-45]; 및 문헌[Gotz, J. *et al.*, "Transgenic animal models of Alzheimer's disease and related disorders: histopathology, behavior and therapy." Mol. Psychiat. 2004; 9:664-83]을 참조한다.)

[0071] 다양한 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401 및 다른 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 사용하여, 예를 들어, 대상체, 예를 들어, 아밀로이드가 뇌 내에 침착되었지만, 아밀로이드 침착에 의해 촉발될 것으로 여겨지는 하류 신경변성 캐스케이드는 그의 경과가 여전히 비교적 초기였던(즉, 제한된 뇌 조직 손실이 야기되었으며, 관련 임상적 결손이 최소로 존재함) 초기 질병 단계에 있는 대상체에서 AD 진행을 둔화시킴으로써, AD를 치료할 수 있다.

[0072] 다양한 구현예에서, p-tau181의 수준을 평가하는 단계를 포함하는, 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401을 제공받은 환자에서의 치료, 치료의 모니터링 및 Aβ 수준의 변경 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 치료 전에 AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 및/또는 치료 동안 또 다른 샘플에서 다시 p-tau181의 수준을 측정하는 단계를 포함한다(그렇지만 샘플링 시점 사이에 추가의 용량이 투여될 수 있다는 것이 이해되어야 한다). 일부 구현예에서, p-tau181의 수준의 감소는 치료 효능, 예를 들어, 뇌 Aβ의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, p-tau181의 수준의 감소가 검출되면, 제2 샘플링 후에 후속 용량의 치료가 제공된다. 일부 구현예에서, 치료는 p-tau181 수준의 변화에 기초하여 적정될 수 있으며, 예를 들어, 단독으로 또는 추가의 치료법, 예컨대 BACE 억제제 또는 항-tau 항체와 조합하여, p-tau181의 수준의 감소가 검출되면, 투여량 또는 치료 빈도를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준이 제2 샘플링 후에 감소하지 않는다면, 투여량 또는 치료 빈도를 증가시킬 수 있거나, 대안적인 치료를 선택할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가의 환자 인구통계학, 예컨대 연령 및 대상체가 아포지질단백질 E ε4 유전자 대립형질의 보유자인지 여부를 사용하여, 아밀로이드 양성을 예측할 수 있다(예를 들어, 문헌[West et al, Mol Neurodegen (2021) 16-30], 문헌[Jansen et al, JAMA (2015) 1924-1938], 문헌[Ossenkoppele et al, JAMA (2015) 1939-1950]). 일부 구현예에서, 대상체로부터의 p-tau181의 수준의 연령 및/또는 아포지질단백질 E ε4 유전자 대립형질 정규화된 측정을 사용하여 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)이 대상체가 아밀로이드 양성 또는 음성임을 나타내는지 여부를 평가한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 아포지질단백질 E ε4 유전자 대립형질의 보유자인 환자는 보유자가 아닌 대상체에서 아밀로이드 양성을 나타내는 데 필요한 비보다 더 낮은 p-tau181 수준에서 아밀로이드 양성으로 간주될 수 있다. 마찬가지로, 또 다른 예에서, 노인 대상체는 젊은 대상체에서 양성을 나타내는 데 필요한 비보다 더 낮은 p-tau181 수준에서 아밀로이드 양성으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준은 아밀로이드 양성을 예측하기 위하여 수신자 조작 특성(ROC) 분석에서 사용된다. 일부 구현예에서, 추가의 환자 인구통계학, 예컨대 연령 및 대상체가 아포지질단백질 E ε4 유전자 대립형질의 보유자인지 여부는 아밀로이드 양성을 예측하기 위하여 ROC 분석에서 p-tau181 수준과 함께 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자에서 아밀로이드 양성의 예측을 사용하여, 투여량 또는 치료의 빈도를 결정한다.

[0073] 일부 구현예에서, 당해 방법은 치료에 적합한 환자를 식별하기 위하여 치료 전에 AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서, 및/또는 치료 효능을 모니터링하기 위하여 치료 동안 다시 또 다른 샘플에서 p-tau 수준을 측정하는 단계를 포함한다(그렇지만, 샘플링 시점 사이에 추가의 용

량이 투여될 수 있다는 것이 이해되어야 한다). 일부 구현예에서, 제1 샘플링과 제2 샘플링 사이에 p-tau181의 수준의 감소가 검출되면, 치료를 정지 및/또는 감소시킬 수 있다(예를 들어, 빈도 및/또는 투여량 감소). 일부 구현예에서, 치료를 정지 또는 감소시킨 후에, 대상체로부터의 샘플에서 p-tau181 수준의 추가의 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, p-tau181의 수준의 증가가 검출되면, 치료를 재시작하고/하거나, 투여량을 증가시키고/시키거나, 투여 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 이전의 치료에서, 예를 들어, 용량 감소 및/또는 투여 빈도의 연장이 시작되기 전에 사용되는 투여량 및/또는 빈도로 복귀하도록 투여량 또는 치료의 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 치료 동안 그리고 치료를 정지시킨 후 또는 투여량 또는 치료의 빈도를 감소시킨 후에 다시 대상체로부터의 샘플에서 p-tau181 수준을 측정하는 단계를 포함한다(샘플링 시점 사이에 추가의 용량이 투여될 수 있다는 것이 이해되어야 한다). 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 증가가 검출되면, 치료를 재개하거나, 수준이 증가된 기간 동안의 용량 또는 빈도에 비하여 투여량 또는 치료의 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 감소된 p-tau181 수준에 기초하여(예를 들어, 각각의 후속 측정 시에 p-tau181 수준의 감소를 보여주는 경향에 기초하여) 치료를 정지시키고/시키거나 치료를 감소시키는 결정 전에 치료 동안 다수의 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 치료가 정지되거나, 감소된 후에 다수의 측정이 행해질 수 있으며, 치료를 재개하고/하거나 치료를 증가시키는 결정은 p-tau181 수준의 증가에 기초하여(예를 들어, 각각의 후속 측정 시에 p-tau181 수준의 증가를 보여주는 경향에 기초하여) 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 치료의 재개 또는 증가된 치료 요법 후에, 대상체로부터의 샘플에서 p-tau181 수준의 1회 이상의 추가의 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 후속 측정에서 p-tau181 수준의 감소가 관찰되면, 치료를 계속한다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 측정을 하나 이상의 추가의 바이오마커의 측정과 함께(예를 들어, 치료 동안 및/또는 이후의 아밀로이드 플라크 감소의 지표로서 PET SUVr의 감소를 사용하여) 행한다. 일부 구현예에서, 제1 샘플링과 후속, 예를 들어, 제2, 제3 또는 제4 샘플링 사이에 p-tau 수준의 증가가 검출되면, 치료를 정지시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 낮은 치료 효과로 인하여 치료를 정지시킬 수 있다.

[0074] 일부 구현예에서, p-tau181 수준을 측정하는 단계를 포함하는 방법 중 임의의 것은 하나 이상의 추가의 바이오마커를 측정하는 단계, 예를 들어, 아밀로이드 β 1-40(Aβ40) 및 아밀로이드 β 1-42(Aβ42)의 수준을 측정하여, Aβ 42 대 Aβ40의 비(Aβ42/40 비)를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, Aβ42/40 비의 측정을 치료 전에 AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서, 그리고 다시 치료 동안 또 다른 샘플에서 행한다(그렇지만, 샘플링 시점 사이에 추가의 용량이 투여될 수 있다는 것이 이해되어야 한다). 일부 구현예에서, 제1 샘플링과 제2 샘플링 사이에 Aβ42/40 비의 증가가 검출되면, 치료를 정지 및/또는 감소시킬 수 있다(예를 들어, 빈도 및/또는 투여량 감소). 일부 구현예에서, 치료가 정지 또는 감소된 후에, Aβ42/40 비의 추가의 측정이 대상체로부터의 샘플에서 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, Aβ42/40 비의 감소가 검출되면, 치료를 재시작하고/하거나, 투여량을 증가시키고/시키거나, 투여 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 이전의 치료에, 예를 들어, 용량 감소 및/또는 투여 빈도의 연장이 시작되기 전에 사용되는 투여량 및/또는 빈도로 복귀하도록 투여량 또는 치료의 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 치료 동안 그리고 치료를 정지시킨 후에 또는 투여량 또는 치료의 빈도를 감소시킨 후에 다시 대상체로부터의 샘플에서 Aβ42/40 비를 측정하는 단계를 포함한다(샘플링 시점 사이에 추가의 용량이 투여될 수 있다는 것이 이해되어야 한다). 일부 구현예에서, Aβ42/40 비의 감소가 검출되면, 치료를 재개하거나, 비가 감소된 기간 동안의 용량 또는 빈도에 비하여 투여량 또는 치료의 빈도를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 상승된 Aβ42/40 비에 기초하여(예를 들어, 각각의 후속 측정 시에 Aβ42/40 비의 증가를 보여주는 경향에 기초하여), 치료를 정지시키고/시키거나 치료를 감소시키기 전에 치료 동안 다수의 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, Aβ42/40 비의 감소에 기초하여(예를 들어, 각각의 후속 측정 시에 Aβ42/40 비의 감소를 보여주는 경향에 기초하여) 치료의 재개 및/또는 치료의 증가를 행하기 전에, 치료가 정지 또는 감소된 후에 다수의 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 치료의 재개 또는 증가된 치료 요법 후에, 대상체로부터의 샘플에서 Aβ42/40 비의 1회 이상의 추가의 측정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 후속 측정에서 Aβ42/40 비의 증가가 관찰되면, 치료를 계속한다. 일부 구현예에서, Aβ42/40의 측정을 하나 이상의 추가의 바이오마커의 측정과 함께(예를 들어, 치료 동안 및/또는 후의 아밀로이드 플라크 감소의 지표로서 PET SUVr의 감소를 사용하여) 행한다. 일부 구현예에서, 제1 샘플링과 후속, 예를 들어, 제2, 제3 또는 제4 샘플링 사이에 Aβ42/40 비의 감소가 검출되면, 치료를 정지시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 낮은 치료 효과로 인하여 치료를 정지시킬 수 있다.

[0075] 일부 구현예에서, 대상체에서 제1 샘플링과 제2 샘플링 사이에 Aβ42/40 비의 증가가 검출되고, 샘플에서 p-tau181의 수준의 감소가 검출되면, 치료를 정지 및/또는 감소시킨다(예를 들어, 빈도 및/또는 투여량의 감소). 일부 구현예에서, 대상체에서 초기 치료를 정지 및/또는 감소시킨 후에 Aβ42/40 비의 감소가 검출되고, p-tau181의 수준의 증가가 검출되면, 치료를 재개하고/하거나 증가시킨다(예를 들어, 빈도 및/또는 투여량의

증가).

[0076] 일부 구현예에서, 제1 샘플링과 후속, 예를 들어, 제2, 제3 또는 제4 샘플링 사이에 Aβ42/40 비의 감소가 검출되면, 치료를 정지시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 낮은 치료 효과로 인하여 치료를 정지시킬 수 있다.

[0077] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체(예를 들어, BAN2401)를 임계값 초과의 p-tau181 수준을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체, 예를 들어, 예비-AD 또는 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서의 임상적 저하의 감소 및/또는 둔화 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체(예를 들어, BAN2401)는 p-tau181 수준을 임계값 미만으로 감소시키기 위한 치료적 유효량으로 투여된다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 감소는 치료의 부재 하의 저하에 비하여 환자(예를 들어, 예비-AD 또는 초기 AD를 갖는 환자)의 인지적 저하를 둔화시킨다.

[0078] 예를 들어, 일부 구현예에서, 치료는 유지 용량으로의 전환 전에 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 격주로 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 격주로 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내로 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 유지 용량에 대한 초기 적정 단계 없이 유지 용량으로 전환된다. 일부 구현예에서, 대상체는 유지 용량에 대한 적어도 하나의 적정 단계와 함께 유지 용량으로 전환되며, 예를 들어, 대상체의 투여량 또는 투여 빈도는 최종 유지 투여 요법을 달성할 때까지 다수의 단계로 감소될 수 있다(예를 들어, 매주 720 mg의 피하 치료 투여 요법으로부터 중간의 양 또는 기간, 예컨대 매주 540 mg 또는 10일마다 720 mg의 중간의 투여를 통한 매주 360 mg 또는 격주 720 mg의 유지 투여 요법까지의 단계적 감소). 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일한 양 및/또는 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량의 50%이다. 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401은 본원에 참조로 포함되는 PCT/IB2021/000155호(WO2021/186245호)에 개시된 바와 같이 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 80 mg/mL 내지 120 mg/mL의 BAN2401, 240 mM 내지 360 mM의 아르기닌, 0.03% w/v 내지 0.08% w/v의 폴리소르베이트 80, 및 30 mM 내지 70 mM의 시트르산염 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 아르기닌, 아르기닌 하이드로클로라이드 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 조성물은 100 mg/mL의 BAN2401, 50 mmol/L의 시트르산염, 350 mmol/L의 아르기닌, 및 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함하는 액체 투여형을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 80 mg/mL 내지 240 mg/mL의 BAN2401, 140 mM 내지 260 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드, 0.01% w/v 내지 0.1% w/v의 폴리소르베이트 80, 및 15 mM 내지 35 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 100 mg/mL의 BAN2401, 25 mmol/L의 히스티딘, 200 mmol/L의 아르기닌, 및 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함하는 액체 투여형을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 또는 다른 치료 결과 척도의 원하는 개선이 달성될 때까지, 예를 들어, 치료 전에, 예를 들어, 18개월의 치료 전에 대상체로부터 취한 샘플에서의 비에 비하여 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 Aβ42/40 비의 증가가 관찰되는 경우, 치료를 계속한다. 일부 구현예에서, 유지 투여 요법은 항-Aβ 프로토피브릴 항체에 더하여 하나 이상의 추가의 치료를 추가로 포함할 수 있으며, 예를 들어, 이는 E2814를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0079] 일부 구현예에서, 치료는 피하 유지 용량으로의 전환 전에 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예를 들어, BAN2401을 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지 또는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 BAN2401을 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사에서의 매주 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주 피하 유지 용량, 예를 들어, 360 mg의 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 격주의 피하 유지 용량, 예를 들어, 720 mg의 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달의 피하 유지 용량, 예를 들어, 720 mg의 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일한 양 및/또는 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량의 50%이다. 일부 구현예에서, BAN2401은 본원에 참조로 포함되는 PCT/IB2021/000155호(WO2021/186245호)에 개시된 바와 같이 제형화된다. 일부

구현예에서, 조성물은 80 mg/mL 내지 240 mg/mL의 BAN2401, 140 mM 내지 260 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드, 0.01% w/v 내지 0.1% w/v의 폴리소르베이트 80, 및 15 mM 내지 35 mM의 히스티딘 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 200 mg/mL의 BAN2401, 25 mmol/L의 히스티딘, 200 mmol/L의 아르기닌, 및 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 액체 투여형을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 용량당 720 mg으로, 주 2회 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커 또는 다른 치료 결과 척도의 원하는 개선이 달성될 때까지, 예를 들어, 치료 전에, 예를 들어, 18개월의 치료 전에 대상체로부터 취한 샘플에서의 비에 비하여 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 Aβ42/40 비의 증가가 관찰되는 경우, 치료를 계속한다.

[0080] 일부 구현예에서, 치료 기간 후에, 유지 용량이 투여된다. 일부 구현예에서, 치료는 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 피하 유지 용량으로의 전환 전에 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 피하 유지 용량, 예를 들어, 매주 또는 격주로 투여되는 720 mg 또는 매주 투여되는 360 mg으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 정맥내 치료 기간 후에, 유지 용량은 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량, 예를 들어, 10 mg/kg의 용량의 BAN2401은 매주, 2주마다, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다(분기마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 4주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 6주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 8주(2개월)마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 3개월마다(분기마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 24주마다(6개월마다 또는 반년마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 10 mg/kg의 BAN2401의 격주의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 4주마다(매달) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 6주마다 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 8주(2개월)마다 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 12주마다(3개월마다 또는 분기마다) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 24주마다(6개월마다 또는 반년마다) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 치료는 매주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 격주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 6주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 8주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 분기마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0081] 일부 구현예에서, 유지 용량은 피하(예를 들어, 1회 이상의 피하 주사로서) 투여된다. 일부 구현예에서, 치료는 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 치료는 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주 360 mg의 피

하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주 720 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 격주 720 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달 720 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 분기마다의 720 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0082] 일부 구현예에서, 환자는 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 예를 들어, 10 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함하는 치료를 시작한 다음, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 예를 들어, 720 mg의 용량으로 피하 투여하는 것을 포함하는 치료(예를 들어, 유지 치료)로 전환할 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 예를 들어, 적어도 18개월의 총 치료 기간 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함하는 치료를 시작한 다음, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함하는 치료로 전환할 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함하는 치료를 시작한 다음, 매주 360 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함하는 치료로 전환할 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함하는 치료를 시작한 다음, 매달 720 mg의 피하 유지 용량으로의 전환 전에, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함하는 치료로 전환할 것이다.

[0083] 일부 구현예에서, 유지 용량은 항-Aβ 프로토피브릴 항체(예를 들어, BAN2401)의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 피하 제형의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는, 매주 720 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는, 매달 720 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는, 분기마다의 720 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는, 격주의 720 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는, 매달 720 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는, 분기마다 720 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 매주 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 4주마다(매달) 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 6주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 8주(2개월)마다 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 3개월마다(12주마다 또는 분기마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 매주, 2주마다, 4주마다, 6주마다, 8주마다, 10주마다, 12주마다, 16주마다, 24주마다, 48주마다, 매달, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 6개월마다 또는 12개월마다 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 유지 용량은 300 mg 내지 800 mg, 300 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 500 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 600 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 700 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 800 mg, 700 mg 내지 750 mg, 또는 750 mg 내지 800 mg의 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 370 mg, 380 mg 또는 390 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 400 mg, 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg 또는 490 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 500 mg, 510 mg, 520 mg, 530 mg, 540 mg, 550 mg, 560 mg, 570 mg, 580 mg 또는 590 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 600 mg, 610 mg, 620 mg, 630 mg, 640 mg, 650 mg, 660 mg, 670 mg, 680 mg 또는 690 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 700 mg, 710 mg, 720 mg, 730 mg, 740 mg, 750 mg, 760 mg, 770 mg, 780 mg 또는 790 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 800 mg 내지 1600 mg, 800 mg 내지 1000 mg, 800 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1200 mg, 1000 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내

지 1400 mg, 1200 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1600 mg, 1400 mg 내지 1500 mg 또는 1500 mg 내지 16000 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 800 mg, 820 mg, 840 mg, 860 mg, 880 mg, 900 mg, 920 mg, 940 mg, 960 mg 또는 980 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1000 mg, 1020 mg, 1040 mg, 1060 mg, 1080 mg, 1100 mg, 1120 mg, 1140 mg, 1160 mg 또는 1180 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1200 mg, 1220 mg, 1240 mg, 1260 mg, 1280 mg, 1300 mg, 1320 mg, 1340 mg, 1360 mg 또는 1380 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1400 mg, 1420 mg, 1440 mg, 1460 mg, 1480 mg, 1500 mg, 1520 mg, 1540 mg, 1560 mg 또는 1580 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 단회 투여로 제공되며, 예를 들어, 720 또는 1440 mg의 단회 피하 주사로서 투여되거나, 2회 이상의 투여, 예를 들어, 총 720 mg에 대하여 360 mg의 2회의 동시 투여 또는 총 1440 mg에 대하여 720 mg의 2회의 투여로 제공된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 580 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주 720 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주 360 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 격주의 720 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 격주의 1440 mg의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 총 1440 mg에 대하여 720 mg의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 투여를 포함하는 1440 mg의 단회의 격주의 투여로 제공된다.

[0084] 일부 구현예에서, 치료는 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예를 들어, BAN2401을 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지 또는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 BAN2401을 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로, 매주 피하 투여한 다음, 유지 용량으로 전환하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매주 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 격주의 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 6주마다 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 8주마다 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 분기마다 10 mg/kg의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, BAN2401을 예를 들어, 720 mg의 용량으로 매주 피하 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일한 양 및/또는 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량의 50%이다.

[0085] 일부 구현예에서, 유지 용량은 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 정맥내 치료 기간 후에 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량, 예를 들어, 10 mg/kg의 용량의 BAN2401은 매주, 2주마다, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다(분기마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 2주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 4주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 6주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 8주(2개월)마다 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 3개월마다(분기마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 24주마다(6개월마다 또는 반년마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 유지 용량은 2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 격주로 10 mg/kg BAN2401의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 4주마다(매달) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 6주마다 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 8주(2개월)마다 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 12주마다(3개월마다 또는 분기마다) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 24주마다(6개월마다 또는 반년마다) 10 mg/kg의 정맥내 용량으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 치료는 매주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서,

치료는 격주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 매달의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 6주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 8주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 분기마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것을 포함한다.

[0086] 일부 구현예에서, 환자는 피하 유지 용량, 예를 들어, 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사로의 전환 전에, 정맥내 유지 용량, 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 10 mg/kg의 용량의 BAN2401을 시작한다. 일부 구현예에서, 환자는 정맥내 유지 용량, 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 10 mg/kg BAN2401의 용량으로의 전환 전에, 피하 유지 용량, 예를 들어, 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 시작한다.

[0087] 일부 구현예에서, 예를 들어, 유지 용량으로의 전환 후에 취한 혈액 샘플에서 임계값 초과의 p-tau181 수준을 측정함으로써 평가되는 바와 같이 및/또는 PET SUVr에 의해 결정되는 바와 같이, 환자가 더 이상 아밀로이드 음성이 아닌 것으로 결정되면, 환자는 유지 용량으로부터 초기 치료 용량으로 복귀한다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 유지 용량으로의 전환 후에 취한 혈액 샘플에서 임계값 초과의 p-tau181 수준을 측정함으로써 평가되는 바와 같이, 환자가 더 이상 아밀로이드 음성이 아닌 것으로 결정되면, 환자의 치료를 중단한다.

[0088] 일부 구현예에서, 유지 용량은 적어도 3개월마다(예를 들어, 분기마다) 또는 12주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, p-tau181 수준을 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서 측정한다. 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 초기 치료의 완료 후에(예를 들어, 18개월의 치료 후에) 달성되는 p-tau181 수준을 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 p-tau181 수준을 초기 치료 이전의 p-tau181 수준 미만으로 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, 환자의 아밀로이드 수준을 유지 용량을 사용한 치료 동안 예를 들어, 혈액 바이오마커에 의해 모니터링할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 아밀로이드 수준을 유지 용량을 사용한 치료 동안 하기와 같지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 바이오마커에 의해 모니터링할 수 있다: (a) 시각적 판독 또는 반정량적 임계값(SUVr 또는 센틸로이드)으로부터 PET 스캔에 의해 검출되는 아밀로이드; (b) 뇌척수액(CSF) Aβ1-42 및/또는 Aβ1-42/1-40 비; 및/또는 (c) 혈액 바이오마커(예컨대, 혈장 Aβ1-42, 전체 tau(T-tau) 및/또는 인산화된 tau(P-tau)(예를 들어, p-tau181)). 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에 환자의 바이오마커를 적어도 1회 모니터링할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커를 유지 용량으로의 전환 후 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 또는 24개월째에 평가한다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준이 변하지 않고 유지되면, 유지 용량을 계속한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커가 악화되면, 예를 들어, p-tau181 수준이 선행 치료 기간의 마지막에(예를 들어, 치료의 시작 후 18개월째에) 샘플에서 측정되는 수준에 비하여 증가하면, 대상체를 원래의 용량(예를 들어, 격주 10 mg/kg의 BAN2401)으로 복귀시킨다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커가 악화되면, 예를 들어, p-tau181 수준이 선행 치료 기간의 마지막에(예를 들어, 치료의 시작 후 18개월째에) 샘플에서 증가하면, 대상체에게 더 높은 용량(예를 들어, 유지 용량의 50% 증가)을 투여한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 바이오마커가 악화되면, 예를 들어, p-tau181 수준이 선행 치료 기간의 마지막에(예를 들어, 치료의 시작 후 18개월째에) 샘플에서 증가하면, 대상체에게 더 높은 빈도(예를 들어, 격주로부터 매주 투여로의 변경)로 치료를 시행한다.

[0089] 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량과 동일한 양 및/또는 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 유지 용량은 치료 기간 동안의 용량의 50%이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 환자가 ApoE4 보유자인지의 여부에 기초하여 (예를 들어, p-tau181 수준의 변화의 평가와 함께) 선택되며, 예를 들어, 비-보유자보다는 보유자를 위하여 p-tau181 수준의 더 큰 감소가 초기 치료로부터 유지 용량으로의 이동에 필요하다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 2회 이상의 투여를 포함하며, 제1 용량은 상기 예시된 바와 같은 유지 용량으로부터 선택되며, 제2 및/또는 후속 용량은 각각 제1 또는 이전의 용량보다 더 낮은 투여의 양 및/또는 빈

도를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 또는 후속 용량으로의 전환은 상기 예시된 바와 같은 하나 이상의 바이오마커에 기초하여 결정되며, 여기서, 바이오마커의 수준은 초기 용량으로부터 유지 용량의 제1 용량으로의 전환에 사용되는 수준과 상이하다(예를 들어, 이에 비해 개선된다).

[0090] 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준은 뇌 내의 아밀로이드의 수준의 증가를 나타낼 것이다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준, 예를 들어, 혈장 Aβ42/40 비는 감소하기 시작할 것이며, 이는 뇌 내의 아밀로이드의 수준의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 Aβ42/40 비의 감소를 가질 것이다. 일부 구현예에서, 대상체가 Aβ42/40 비의 감소를 가질 것이지만, 예를 들어, 적어도 1년(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년) 동안 Aβ42/40 비가 아밀로이드 양성에 대한 임계값 초과로 유지될 것이도록 선택된 유지 용량을 대상체에게 투여한다.

[0091] 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준, 예를 들어, p-tau181은 증가하기 시작할 것이며, 이는 뇌 내의 아밀로이드의 수준의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 혈장 p-tau181의 증가를 가질 것이다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 p-tau181의 증가를 가질 것이지만, p-tau181 수준은 예를 들어, 적어도 1년(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년) 동안 아밀로이드 양성에 대한 임계값 미만으로 유지될 것이다.

[0092] 일부 구현예에서, 환자가 예를 들어, 인지 평가, PET SUVr 및/또는 혈장 바이오마커, 예컨대 p-tau181의 수준에 의해 평가되는 바와 같이 더 이상 초기 AD를 갖지 않으면(예를 들어, p-tau181의 수준이 임계값을 초과하고/하거나 SUVr 음성이 플로르베타피르(florbetapir)를 사용하여 측정되는 바와 같이 1.17 초과로 증가하면), 환자의 치료를 중단한다.

[0093] 일부 구현예에서, 바람직한 바이오마커 수준이 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 초기 치료의 완료 후에 바람직한 바이오마커 수준이 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 유지 투여 동안 (예를 들어, 설정된 기간, 예컨대 6개월 또는 1년 동안) 바람직한 바이오마커 수준이 달성되고/되거나 유지되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 초기 치료의 완료 후에 또는 유지 투여 요법 동안 낮은 p-tau181 수준이 달성되면, 치료를 중단한다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준이 초기 치료의 완료 후에 달성되는 p-tau181 수준 미만이면, 유지 용량을 중단한다. 일부 구현예에서, 초기 치료의 완료 후에 또는 유지 투여 요법 동안 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 SUVr 아밀로이드 음성 수준이 1.17이거나, 1.17 미만이면, 치료를 중단한다.

[0094] 일부 구현예에서, 유지 치료에서 설정된 기간(예를 들어, 6개월 또는 1년)의 완료 후에 바람직한 바이오마커 수준이 달성되면, 유지 용량을 중단한다. 일부 구현예에서, 낮은 p-tau181 수준이 달성되면, 유지 용량을 중단한다. 일부 구현예에서, SUVr 아밀로이드 음성 수준이 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 1.17이거나, 1.17 미만이면, 유지 용량을 중단한다.

[0095] 일부 구현예에서, 유지 치료의 과정에 걸쳐 바람직한 바이오마커 수준이 유지되지 않으면(예를 들어, p-tau181 수준이 치료 전의 p-tau181 수준에 비하여 감소하지 않고/않거나 SUVr 음성이 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 1.17 초과로 증가한다면), 유지 용량을 중단한다. 일부 구현예에서, 유지 치료의 과정에 걸쳐 바람직한 바이오마커 수준이 유지되지 않으면(예를 들어, p-tau181 수준이 치료 전의 p-tau181 수준에 비하여 감소하지 않고/않거나 SUVr 음성이 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 1.17 초과로 증가한다면), 유지 용량을 중단한다.

[0096] 일부 구현예에서, 환자의 아밀로이드 수준을 예를 들어, 혈액 바이오마커에 의해 치료 중단 후에 회귀에 대하여 모니터링할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 아밀로이드 수준을 하기와 같지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 바이오마커에 의해 치료 중단 후에 회귀에 대하여 모니터링할 수 있다: (a) 시각적 판독 또는 반정량적 임계값(SUVr 또는 센틸로이드)으로부터 PET 스캔에 의해 검출되는 아밀로이드; (b) 뇌척수액(CSF) Aβ1-42 및/또는 Aβ1-42/1-40 비; 및/또는 (c) 혈액 바이오마커(예컨대, 혈장 Aβ1-42, tau, 전체 tau(T-tau) 및/또는 P-tau(예를 들어, P-tau181)). 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커를 치료의 중단 후에 적어도 1회 모니터링할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커를 치료 중단 후 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 또는 24개월째에 모니터링한다. 일부 구현예에서, 환자의 바이오마커 수준이 덜 바람직하게 되면, 예를 들어, p-tau181 수준이 예를 들어, 초기 치료 전의 p-tau181 수준보다 더 크게 증가하면, 치료를 재개한다.

[0097] 일부 구현예에서, 유지 용량을 적어도 3개월마다(예를 들어, 3개월마다, 2개월마다, 매달, 격주로 또는 매주) 투여한다. 일부 구현예에서, 유지 용량 및/또는 빈도는 초기 치료의 완료 후에 달성되는 PET SUVr 수준을 유지하도록 선택된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 PET SUVr 수준을 아밀로이드 음성(예를 들어, 플로르베타피르에 있어서, 1.17의 PET SUVr)으로 또는 그 미만으로 유지하도록 선택된다.

[0098] 일부 구현예에서, 대상체는 초기 AD를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다.

[0099] 일부 구현예에서, 치료 방법은 대상체로부터 수득된 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 용어 "p-tau181의 수준" 및 "p-tau181 수준"은 상호교환 가능하게 사용된다. 일부 구현예에서, 대상체에게 이어서, 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 투여한다. 일부 구현예에서, 제1 샘플 이후에 제2 혈액 샘플을 수득하여, 제2 p-tau181 수준을 결정한다. 일부 구현예에서, 치료를 정지 또는 감소시킨 후에 제2 혈액 샘플을 대상체로부터 수득한다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 변화를 사용하여, 제2 치료적 유효 용량을 결정한다. 일부 구현예에서, 제1 수준에 비하여 감소된 제2 수준을 갖는 대상체는, 제1 용량에서와 동일하거나 이보다 더 적은 양의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량을 대상체에게 투여한다. 일부 구현예에서, 제1 수준에 비하여 더 높은 제2 수준을 갖는 대상체에게 제1 용량에서보다 더 많은 양의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량을 투여한다. 일부 구현예에서, 제1 수준에 비하여 더 큰 제2 수준을 갖는 대상체에게 AD를 위한 상이한 치료를 시행한다. 제2 p-tau181 수준을 측정한 후 제2 치료적 유효 용량 또는 투여 요법으로의 변경 전에, 제1 치료적 유효 용량을 (예를 들어, 6 내지 18개월 동안 격주로 또는 매달) 다수회 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량을 유지 용량으로의 전환 전에 적어도 18개월 동안 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 전에 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지 제1 치료적 유효 용량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 전에, (예를 들어, 아밀로이드 또는 tau 양전자 방출 단층촬영(PET), Aβ1-42의 뇌척수액 수준 및/또는 Aβ1-42/1-40 비, 전체 tau의 뇌척수액 수준, 뉴로그라닌(neurogranin)의 뇌척수액 수준, 신경필라멘트 경쇄 펩티드(neurofilament light peptide; NfL)의 뇌척수액 수준, 혈청 또는 혈장에서 측정되는 바와 같은 혈액 바이오마커(예를 들어, Aβ1-42의 수준, 2가지 형태의 아밀로이드-β 펩티드의 비(Aβ1-42/1-40 비), 혈장 전체 tau(T-tau)의 혈장 수준, 인산화된 tau(P-tau) 아이소폼(181(P-tau181), 217(P-tau217) 및 231(P-tau231)에서 인산화된 tau 포함)의 수준, 신경교 섬유질 산성 단백질(GFAP) 및/또는 신경필라멘트 경쇄(NfL)의 수준에 의해 측정되는 바와 같이) 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지, 제1 치료적 유효 용량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 0.092 내지 0.094의 또는 그 초과의(예를 들어, 0.092의 또는 그 초과) Aβ42/40 비 또는 1.17 이하의 플로르베타피르 아밀로이드 PET SUVr 음성에 의해 측정되는 바와 같이 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지, 제1 치료적 유효 용량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 임계값 미만의 p-tau181 수준 또는 1.17 이하의 플로르베타피르 아밀로이드 PET SUVr 음성에 의해 측정되는 바와 같이 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지, 제1 치료적 유효 용량을 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다.

[0100] 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 정맥내 유지 용량(예를 들어, 격주로 또는 4, 6, 8, 10 또는 12주마다, 예를 들어, 10 mg/kg)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 격주의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매달의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 6주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 8주마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아

밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 2개월마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 분기마다의 정맥내 유지 용량으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다.

[0101] 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 피하 유지 용량(예를 들어, 매주, 격주로 또는 4, 6, 8, 10 또는 12주마다, 예를 들어, 720 mg)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 720 mg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것(예를 들어, 720 mg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주 360 mg이다.

[0102] 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매주의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매주의 피하 유지 용량(예를 들어, 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 격주의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매달의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 6주마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 8주마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 2개월마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 분기마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 10 mg/kg의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 격주로 정맥내 투여하는 것(예를 들어, 10 mg/kg의 BAN2401을 투여하는 것)을 포함한다.

[0103] 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매주의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량 또는 360 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 격주의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매주의 피하 유지 용량(예를 들어, 360 mg의 단회 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 매달의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아

밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 6주마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 8주마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 2개월마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 치료적 유효 용량은 분기마다의 피하 유지 용량(예를 들어, 720 mg의 용량)으로의 전환 전에, 예를 들어, 적어도 18개월 동안 또는 예를 들어, 환자가 아밀로이드-음성이 될 때까지, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 매주 피하 투여하는 것, 예를 들어, 주어진 주에 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 피하 주사를 포함한다.

[0104] 하기는 본 출원에 사용되는 용어의 정의이다.

[0105] 본원에 사용되는 바와 같이, 단수형 용어("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 명백하게 다르게 나타내지 않는 한 복수의 언급대상을 포함한다.

[0106] 본원에 사용되는 바와 같이, 어구 "및/또는"은 그렇게 결합된 요소 중 "어느 하나 또는 둘 모두", 즉, 일부 경우에는 결합하여 존재하고, 다른 경우에는 분리되어 존재하는 요소를 의미한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및/또는 B"는 개방된 언어, 예컨대, "포함하는"과 함께 사용되는 경우, 일부 구현예에서, 오직 A만(선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 구현예에서, 오직 B만(선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서, A 및 B 둘 모두(선택적으로 다른 요소를 포함함) 등을 지칭할 수 있다.

[0107] 본원에 사용되는 바와 같이, "적어도 하나"는 요소의 목록 내의 요소 중 하나 이상을 의미하지만, 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니며, 요소의 목록 내의 요소의 임의의 조합을 배제하는 것이 아니다. 이 정의는 또한 어구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 식별되는 요소 이외의 요소가, 구체적으로 식별된 그들 요소와 관련이 있는지 관련이 없는지와 관계없이, 선택적으로 존재할 수 있는 것을 허용한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게, "A 또는 B 중 적어도 하나" 또는, 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서, B가 존재하지 않고, 선택적으로 하나 초과의 A를 포함하는 적어도 하나의 A(및 선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서, A가 존재하지 않고, 선택적으로 하나 초과의 B를 포함하는 적어도 하나의 B(및 선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서, 선택적으로 하나 초과의 A를 포함하는 적어도 하나의 A, 및 선택적으로 하나 초과의 B를 포함하는 적어도 하나의 B(및 선택적으로 다른 요소를 포함함) 등을 지칭할 수 있다.

[0108] 본원에 사용되는 바와 같이, 용량, 양 또는 비와 관련하여 사용되는 경우, "약"은 특정된 용량, 양 또는 비의 값, 또는 특정된 용량, 양 또는 비로부터 수득되는 것과 동등한 치료 효과를 제공하는 것으로 당업자에 의해 인식되는 용량, 양 또는 비의 범위를 포함한다. 용어 "약"은 부분적으로 값이 측정되거나 결정된 방법에 좌우되는 당업자에 의해 결정되는 바와 같은 특정 값에 대한 허용 가능한 오차를 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "약"은 주어진 값 또는 범위의 5% 이내를 의미한다.

[0109] 본원에 사용되는 바와 같이, "기준선으로부터의 조정된 평균 변화"는 시간이 지남에 따른 바이오마커 값의 변화를 계산하기 위한 통계적 분석의 이용을 지칭한다. 일부 구현예에서, 기준선으로부터의 조정된 평균 변화를 결정하기 위하여 적어도 하나의 추가의 공변량을 설명하기 위해 선형 혼합-효과 모델(MMRM)을 사용한다.

[0110] 수가 열거되는 경우, 단독으로 또는 수 범위의 일부로서, 수치가 언급된 값의 최대 +/- 10%의 분산까지 언급된 값을 초과하여 그리고 그 미만으로 달라질 수 있음을 이해해야 한다.

[0111] 값의 범위가 본원에 열거되는 경우, 당해 범위 내에 각각의 값 및 하위-범위가 포괄되는 것으로 의도된다. 예를 들어, "2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg"은 예를 들어, 2.5 mg/kg, 3 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 5.5 mg/kg, 6 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7 mg/kg, 7.5 mg/kg, 8 mg/kg, 8.5 mg/kg, 9 mg/kg, 9.5 mg/kg, 10 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 4.5 mg/kg, 3 mg/kg 내지 4.5 mg/kg, 4.5 mg/kg 내지 8 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 9 mg/kg 등을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0112] 아밀로이드 β 1-42(Aβ42)는 전장 단백질의 아미노산 1 내지 42로부터의 아밀로이드 베타 단량체를 지칭한다(표 5, SEQ ID NO:13). 아밀로이드 β 1-40(Aβ1-40)은 전장 단백질의 아미노산 1 내지 42로부터의 아밀로이드 베타 단량체를 지칭한다(표 5, SEQ ID NO:14).

[0113] p-tau181은 181 위치의 트레오닌에서 인산화된 인간 tau 단백질이다.

[0114] 본원에 기재된 바와 같은 "전임상 AD", "예비-알츠하이머병" 또는 "예비-AD"를 갖는 환자는 뇌에 중등도의 또는 상승된 수준의 아밀로이드를 갖는 인지적으로 정상적인 개체이며, 기억문제 호소 및 최근 생겨난 일화 기억 및 실행 기능 결함이 있거나 이것이 없는 무증상 단계에 의해 식별될 수 있다. 인지적 정상에는 CDR 0인 개체, 또는 인지 검사 점수(MMSE, 국제 쇼핑 목록 과제(International Shopping List Task), 논리 기억(Logical Memory) 등)의 정상 범위 내의 개체가 포함될 수 있다. 전임상 AD는 유의미한 비가역적인 신경변성 및 인지 장애 전에 발생하며, 전형적으로 AD의 생체내 분자 바이오마커의 출현과 임상 증상의 부재를 특징으로 한다. 알츠하이머병의 장래의 발생을 시사할 수 있는 전임상 AD 바이오마커에는 아밀로이드 또는 tau 양전자 방출 단층촬영(PET)에 의한 뇌 내의 중등도의 또는 상승된 수준의 아밀로이드(예를 들어, 약 20 내지 40의 센틸로이드 척도, 예를 들어, 약 20 내지 32의 척도), Aβ1-42의 뇌척수액 수준 및/또는 Aβ1-42/1-40 비, 전체 tau의 뇌척수액 수준, 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준, 신경필라멘트 경쇄 펩티드(NfL)의 뇌척수액 수준 및 혈청 또는 혈장에서 측정되는 바와 같은 혈액 바이오마커(예를 들어, Aβ1-42의 수준, 2가지 형태의 아밀로이드-β 펩티드의 비(Aβ1-42/1-40 비, 예를 들어, 약 0.092 내지 0.094 또는 약 0.092 미만의 비), 혈장 전체 tau(T-tau)의 혈장 수준, 인산화된 tau(P-tau) 아이소폼(181(P-tau181), 217(P-tau217) 및 231(P-tau231)에서 인산화된 tau 포함)의 수준, 신경교 섬유질 산성 단백질(GFAP) 및 신경필라멘트 경쇄(NfL)) 중 하나 이상이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 1.4 내지 1.9의 아밀로이드 기준선 양전자 방출 단층촬영(PET) 표준 흡수 값 비(SUVr 값)를 가졌던 β-부위 아밀로이드 전구체 단백질 절단 효소(BACE) 억제제인 엘렌베세스타트(elenbecestat; E2609)로 치료받은 대상체가 치료 중에 가장 큰 인지적 저하의 둔화를 나타내었음이 발견된 바 있다. 문헌[Lynch, S. Y. et al. "Elenbecestat, a BACE inhibitor: results from a Phase 2 study in subjects with mild cognitive impairment and mild-to-moderate dementia due to Alzheimer's disease." Poster P4-389, Alzheimer's Association International Conference, July 22-26, 2018, Chicago, IL, USA]을 참조한다. 유사하게, 1.2 미만의 기준선 플로르베타피르 아밀로이드 PET SUVr 수준을 갖는 대상체는 검출 가능하기에 충분한 인지적 저하를 나타내지 않은 반면, 1.6 초과의 SUVr 수준을 갖는 대상체는 아밀로이드 수준이 포화 수준에 도달하고 치료가 인지 척도의 변화를 초래하지 않는 고원 효과(plateau effect)와 상관관계가 있는 것으로 보이는 것이 발견된 바 있다. 문헌[Dhadda, S. et al., "Baseline florbetapir amyloid PET standard update value ratio (SUVr) can predict clinical progression in prodromal Alzheimer's disease (pAD)." Poster P4-291, Alzheimer's Association International Conference, July 22-26, 2018, Chicago, IL, USA]을 참조한다.

[0115] 본원에 사용되는 바와 같이, "초기 AD", "EAD" 또는 "초기 알츠하이머병"은 AD로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애로부터 경증 알츠하이머병 치매까지의 연속적인 AD 중증도이다. 초기 AD를 갖는 대상체는 본원에 정의된 바와 같은 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 대상체 및 본원에 정의된 바와 같은 AD로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애(MCI)를 갖는 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 AD를 갖는 대상체는 22 내지 30의 MMSE 점수 및 임상 치매 등급(CDR) 전체 범위 0.5 내지 1.0을 갖는다. 초기 AD 질병을 검출하기 위한 다른 방법은 문헌[McKhann, G.M. *et al.*, "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimer Dement. 2011; 7:263-9]에서의 유력 알츠하이머병 치매에 대한 국립 노화 연구소-알츠하이머 협회(National Institute of Aging-Alzheimer's Association; NIA-AA) 핵심 임상 기준을 포함하여, 하기에 특정된 검사 및 검정을 사용할 수 있다. 다른 방법은 CDR-SB, ADCOMS 복합 임상 점수, 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination), ADAS-Cog, ADAS MCI-ADL, 수정된 iADRS, 웩슬러 기억 검사(Wechsler Memory Scale)-IV 논리 기억(보조척도) I(WMS-IV LMI) 및 웩슬러 기억 검사-IV 논리 기억(보조척도) II(WMS-IV LMII)를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 AD를 갖는 대상체는 뇌 내의

상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 PET 평가에 의해 나타나고/나타나거나 확인된다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 마커, 예컨대 Aβ1-42의 CSF 평가(예를 들어, 용해성 CSF 바이오마커 분석)에 의해 나타나고/나타나거나 확인된다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 p-tau181의 수준를 측정함으로써 나타나고/나타나거나 확인된다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 MRI에 의해 나타나고/나타나거나 확인된다. 일부 구현예에서, 뇌 내의 상승된 아밀로이드 또는 양성 아밀로이드 로드는 망막 아밀로이드 축적에 의해 나타난다. 일부 구현예에서, 1가지 초과의 평가 방법이 사용된다.

[0116] 대상체로부터의 샘플에서 p-tau181의 수준을 측정하는 것에 더하여, 대상체의 아밀로이드 수준을 하기와 같지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 바이오마커에 의해 대안적으로 검출할 수 있거나, 추가적으로 확인할 수 있다: (a) 시각적 판독 또는 반정량적 임계값(SUVr 또는 센틸로이드)으로부터 PET 스캔에 의해 검출되는 아밀로이드; (b) 뇌척수액(CSF) Aβ1-42 및/또는 Aβ1-42/1-40 비; 및/또는 (c) 혈액 바이오마커(예컨대, 혈장 Aβ1-42, tau 및/또는 전체 tau(T-tau)). 이차 마커는 일차 아밀로이드 결정을 확인할 수 있으며, 신경 손상의 마커, 예컨대 신경필라멘트 경쇄 펩티드(NfL) 및 신경염증의 마커, 예컨대 신경교 섬유질 산성 단백질(GFAP)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0117] "아밀로이드"는 비분지형이고, 보통 세포외이고, 생체내에서 발견되는 섬유를 지칭하며; 또한, 섬유는 염료 콩고 레드(Congo Red)에 결합한 다음, 교차된 편광판 사이에서 볼 때 녹색 복굴절을 보여준다. 알츠하이머병(AD)과 함께 아밀로이드-β 펩티드(Aβ), 제2형 당뇨병과 함께 췌도 아밀로이드 폴리펩티드(IAPP) 및 해면상 뇌병증과 함께 프리온 단백질(PrP)을 포함하여, 아밀로이드-형성 단백질이 심각한 질병과 함께 식별되었고, 이와 연관이 있었다. 본원에 사용된 바와 같이, "아밀로이드", "뇌 아밀로이드" 및 "아밀로이드-β 펩티드(Aβ)"는 상호교환 가능하게 사용된다.

[0118] 일부 구현예에서, 대상체는 "상승된 아밀로이드" 또는 "중등도의 아밀로이드"를 갖는다. 당업자는 아밀로이드 PET로부터의 아밀로이드 수준이 센틸로이드 방법을 사용하여 "센틸로이드" 단위(CL)로 보고될 수 있음을 인식할 것이다(문헌[Klunk WE et al. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. Alzheimer's Dement. 2015; 11:1-15 e1-4]). 센틸로이드 방법은 추적자를 0 CL 내지 100 CL의 척도로 측정하며, 여기서, 0은 고정점으로 간주되고, 젊은 건강한 대조군의 평균을 나타내며, 100 CL은 AD로 인한 경증 내지 중등도 심각도 치매를 갖는 대상체에 존재하는 평균 아밀로이드 부담을 나타낸다. (상기와 동일). 당업자에게 알려져 있는 바와 같이, 센틸로이드 임계값은 새로운 또는 추가의 과학 정보에 기초하여 달라질 수 있으며, 예를 들어, 개선될 수 있다. (예를 들어, http://www.gaain.org/centiloid-project 참조). 아밀로이드의 상승된 수준은 당업계의 숙련자(POSA)에게 알려져 있는 방법에 따라 결정되는 건강한 대조군에서의 기준선 임계값에 비하여 설정될 수 있다. 예를 들어, 32.5의 센틸로이드 값은 "상승된 아밀로이드"에 대한 임계값으로서 사용될 수 있으며, "중등도의 아밀로이드" 수준은 20 내지 32.5 CL의 범위(예를 들어, 30 CL)의 Aβ 아밀로이드 PET를 지칭한다. 또 다른 예에서, 40의 센틸로이드 값은 "상승된 아밀로이드"에 대한 임계값으로 사용될 수 있으며, "중등도의 아밀로이드" 수준은 20 내지 40 CL의 범위의 Aβ 아밀로이드 PET를 지칭한다.

[0119] 본원에 사용된 바와 같은 "경증 알츠하이머병 치매" 또는 "경증 AD 치매"를 갖는 대상체는 문헌[McKhann, G.M. *et al.*, "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimer Dement. 2011; 7:263-9]에서의 유력 알츠하이머병 치매에 대한 국립 노화 연구소-알츠하이머 협회(NIA-AA) 핵심 임상 기준을 만족하는 대상체이다. 또한, 선별 및 기준선에서 0.5 내지 1.0의 CDR 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수(Memory Box score)를 갖는 대상체 및 웩슬러 기억 검사-개정된 논리 기억 보조척도 II(WMS-R LM II)에서 점수의 변화를 나타내는 대상체가 본원에 포함된다.

[0120] 본원에 사용되는 바와 같은 "AD로 인한 (중등도의 가능성이 있는) MCI"를 갖는 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애에 대한 NIA-AA 핵심 임상 기준에 따른 바와 같이 식별된 대상체이다 (상기 문헌[McKhann] 참조). 예를 들어, 대상체는 증상이 있지만 치매가 아닐 수 있으며, 뇌 아밀로이드 병리의 증거는 본원에 정의된 ADCOMS 복합 임상 점수에 의해 측정되는 바와 같은 인지 및 기능 저하에 있어서 경증 알츠하이머병 치매 대상체와 더욱 유사하고, 이들을 덜 이질적이게 만든다. 또한, 선별 및 기준선에서 0.5의 CDR 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수를 갖는 대상체가 포함된다. 추가로, 정보제공자에 의해 제공되는 선별 이전의 지난 1년에 걸친 점진적인 발병 및 느린 진행과 함께 주관적인 기억력 저하의 이력을 보고한 대상체가 또한 본원에 포함된다. 기억력 저하 및/또는 일화 기억 장애를 웩슬러 기억 척도-개정된 논리 기억 보조척도 II(WMS-

R LM II)의 점수의 변화에 의해 대상체에서 평가할 수 있다.

[0121] 본원에 사용되는 바와 같이, "MMSE"는 30점 척도를 갖는 AD 임상 시험에서 선별 목적을 위해 흔히 사용될 뿐 아니라, 종종 종단적으로 측정되는 인지 도구인 간이-정신 상태 검사를 지칭하며, 점수가 높을수록 더 적은 장애를 나타내며, 점수가 낮을수록 더 큰 장애를 나타내며, 0(가장 큰 장애) 내지 30(장애 부재)의 범위이다. 일부 구현예에서, 시간과 장소에 대한 지남력(orientation), 기억등록(registration), 회상(recall), 주의집중(attention), 언어(language) 및 그리기(drawing)를 측정하는 7가지 항목을 MMSE 점수의 부분으로서 평가할 수 있다. (문헌[Folstein, M.F. *et al.*, "Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician." J. Psychiatr. Res. 1975;12:189-98].)

[0122] 본원에 사용되는 바와 같이, "ADAS-Cog"는 알츠하이머병 평가 척도-인지력을 지칭한다. ADAS-Cog는 기억(단어 회상, 지연된 단어 회상 및 단어 재인), 추론(reasoning)(명령 수행), 언어(이름대기(naming), 이해), 지남력, 관념 실행(편지를 봉투에 넣기) 및 구성 실행(기하학적 모양 모방)을 평가하는 구조화된 척도를 갖는 알츠하이머병 시험에서 널리 사용되는 인지력 척도이다. (문헌[Rosen, W.G. *et al.*, "A new rating scale for Alzheimer's disease." Am. J. Psychiatry 1984; 141:1356-64]). 음성 언어, 언어 이해, 단어 찾기 어려움, 시험 명령 기억 능력, 미로 및 숫자 지우기의 평가를 또한 수득할 수 있다. 일부 구현예에서, ADAS-Cog는 알츠하이머병 평가 척도-인지 보조척도$_{14}$(alzheimer disease assessment scale-cognitive subscale$_{14}$)(ADAS-Cog14)의 이용을 지칭한다. 일부 구현예에서, 수정된 버전이 본원에서 사용될 수 있으며, 0 내지 90점으로 점수화되며, 점수 0은 장애가 없음을 나타내고, 점수 90은 최대 장애를 나타낸다. 일부 구현예에서, ADAS-Cog14 작업은 기억(단어 회상, 지연된 단어 회상 및 단어 재인), 추론(명령 수행), 언어(이름대기, 이해), 지남력, 관념 실행(편지를 봉투에 넣기) 및 구성 실행(기하학적 모양 모방), 음성 언어, 언어 이해, 단어 찾기 어려움, 시험 명령 기억 능력, 미로 및 숫자 지우기를 포함한다(문헌[Rosen *et al*, 1984]).

[0123] 본원에 사용되는 바와 같이, "CDR-SB"는 임상 치매 등급 - 박스의 합계를 지칭한다. CDR은 기억력, 지남력, 판단력 및 문제 해결력, 사회 활동, 집안생활 및 취미, 및 개인 관리를 포함하는 6가지 범주의 기능 각각에 대한 수행의 5가지 장애 정도를 설명하는 임상적 척도이다. (문헌[Berg, L. *et al.*, "Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment." Ann. Neurol. 1988; 23:477-84].) 6가지 범주의 기능 각각에 대하여 수득되는 장애 정도의 등급을 1개의 치매 CDR 점수의 전체 등급으로 종합한다(0 내지 3 범위). 박스 점수의 합계는 변화의 추가의 척도를 제공하며, 각각의 범주는 3점의 가능한 최대 점수를 갖고, 총 점수는 범주 점수의 합이며, 이는 0 내지 18의 가능한 총 점수를 제공하고, 점수가 클수록 더 큰 장애를 나타낸다. 전체 점수는 치매의 중증도의 임상적 척도로서 사용될 수 있다.

[0124] 본원에 사용되는 바와 같이, "ADCOMS"는 실시예 및 문헌[Wang, J. *et al.*, "ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials." J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2016; 87:993-999]에 논의된 바와 같이, 4가지 ADAS-Cog 항목(지연된 단어 회상, 지남력, 단어 재인 및 단어 찾기 어려움), 2가지 간이 정신 상태 검사(MMSE) 항목(시간에 대한 지남력 및 그리기) 및 6가지 모든 CDR-SB 항목(개인 관리, 사회 활동, 집안생활 및 취미, 기억력, 지남력 및 판단력 및 문제 해결력)의 분석에 기초한 복합 임상 점수인 알츠하이머병 복합 점수를 지칭한다. ADCOMS는 초기 AD 단계(즉, 전임상 AD 또는 초기 AD) 동안의 질병 진행에 특히 민감하도록 개발되었다.

[0125] 일부 구현예에서, ADCOMS는 하기 식을 사용하여 계산될 수 있다:

[0126] $$S(t) = \sum_{i=1}^{12} a_i A_i(t) + \sum_{i=1}^{7} b_i B_i(t) + \sum_{i=1}^{6} c_i C_i(t)$$

[0127] 여기서, $A_i(t)$, $B_i(t)$ 및 $C_i(t)$는 각각 ADAS-cog, 개정된 MMSE 점수 및 CDR-SB로부터의 항목에 상응하는 시간 t에서의 항목 점수이다(문헌[Wang, J. *et al.*, "ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials). ADCOMS는 AD의 초기 단계, 즉, 전구 및 경증 AD 동안 질병 진행에 특히 민감하다.

[0128] 본원에 사용되는 바와 같이, "ADCS MCI-ADL"은 경증 인지 장애에 대한 알츠하이머병 협력 연구-일상생활의 활동 평가 척도(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment; ADCS MCI-ADL)를 지칭한다. ADCS MCI-ADL은 일상 생활의 6가지 기본 활동에서 환자의 역량 수준을 평가하는 임상 척도이다. 추가의 예는 문헌[Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B. (eds) Encyclopedia of

Clinical Neuropsychology. Springer, New York, NY]에 논의되어 있다.

[0129] 본원에 사용된 바와 같이, "수정된 iADRS" 또는 "iADRS"는 ADAS Cog14(모든 항목) 및 ADCS MCI-ADL(모든 항목)로부터의 점수를 조합하는 복합 도구를 지칭한다. 수정된 iADRS 점수를 사용하여 질병 진행을 평가할 수 있다:

[0130] **수정된 iADRS 점수 = [-1(ADAS-cog14) +90] + ADCS MCI-ADL.**

[0131] 본원에 사용되는 바와 같이, "ApoE4-양성" 대상체 및 "ApoE4 보유자"는 아포지질단백질(APOE) 유전자의 ε4 변이체를 보유하는 대상체를 지칭한다. ε4 변이체는 아포지질단백질 유전자의 몇몇의 주요 대립형질 중 하나이다. 당해 유전자는 일반적으로 지방의 대사를 담당한다. 아포지질단백질 ε4의 보유자가 비-보유자와 비교하는 경우 유의미하게 더 큰 아밀로이드 보유율을 보이는 것이 밝혀진 바 있다. (문헌[Drzezga, A. *et al*, "Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease." Neurology. 2009; 72:1487-94].) 일부 구현예에서, 본원에서 치료되는 대상체는 아포지질단백질 E ε4 유전자 대립형질의 이형접합성 보유자이다. 일부 구현예에서, 대상체는 아포지질단백질 E ε4 유전자 대립형질의 동형접합성 보유자이다. ApoE4 보유자는 항-Aβ 프로토피브릴 항체(즉, 레카네맙)를 포함하는 조성물이 투여되는 경우에 치료에 대하여 ApoE4 비-보유자보다 더 큰 반응을 가질 수 있다. 용어 "ApoE4-음성" 및 "ApoE4 비-보유자"는 상호교환 가능하게 사용된다.

[0132] 본원에 사용되는 바와 같이, 초기 AD 대상체가 "아밀로이드 양성"인지 "아밀로이드 음성"인지는 대상체가 양성 아밀로이드 로드를 갖는지 여부에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 뇌 내로의 아밀로이드 영상화제 흡수의 종단적 양전자 방출 단층촬영(PET) 평가에 의해 나타나는 바와 같이 아밀로이드-양성 또는 아밀로이드-음성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 플로르베타피르 아밀로이드 PET SUVr 음성이 1.17 미만이면, 대상체는 "아밀로이드 음성"이다. 일부 구현예에서, 대상체는 단독으로 또는 또 다른 방법, 예컨대 뇌 아밀로이드의 PET 측정과 조합하여, 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈장 샘플)에서의 p-tau181 수준의 평가에 의해 아밀로이드-양성 또는 아밀로이드-음성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 Aβ42/40 비가 0.092 내지 0.094, 또는 약 0.092 내지 0.094 초과, 예를 들어, 약 0.092이면, 대상체는 "아밀로이드 음성"이다. 일부 구현예에서, 샘플에서의 Aβ42/40 비가 0.092 초과이면, 대상체는 "아밀로이드 음성"이다. 일부 구현예에서, 대상체는 단독으로 또는 또 다른 방법, 예컨대 뇌 아밀로이드의 PET 측정과 조합하여, 마커, 예컨대 p-tau181의 평가를 사용하여 아밀로이드 병리의 존재의 CSF 평가에 의해 아밀로이드-양성 또는 아밀로이드-음성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, PET 스캔의 정성적인 시각적 판독을 사용하여, 대상체를 PET 영상 패턴에 기초하여 "정상" 또는 "비정상" 흡수를 갖는 것으로서 범주화함으로써 아밀로이드 양성 및 아밀로이드 음성을 결정할 수 있다. 판독자는 비정상 또는 정상 흡수 패턴을 갖는 뇌 PET 영상을 인식하도록 훈련받고 인증을 받을 것이거나, 아밀로이드의 검출을 반-정량적 또는 정량적 접근법을 통해 행한다. 일부 구현예에서, 바이오마커(예를 들어, 혈청 또는 CSF) 및/또는 PET 스캔으로부터, Aβ 뇌 로드가 대상체가 아밀로이드-양성 또는 아밀로이드-음성인 것을 나타내는지를 정량적으로 결정하기 위하여, 임계값을 설정할 것이다. 일부 구현예에서, 대상체는 MRI에 의해 아밀로이드-양성 또는 아밀로이드-음성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 대상체는 망막 아밀로이드 축적에 의해 아밀로이드-양성 또는 아밀로이드-음성인 것으로 결정된다. 일부 구현예에서, 대상체는 행동/인지 표현형에 의해 아밀로이드-양성 또는 아밀로이드-음성인 것으로 결정된다.

[0133] 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 디지털, 컴퓨터화된 및/또는 종래의(예를 들어, 펜 및 종이) 인지 검사를 사용하여, 경증 인지 장애 및/또는 치매 발병 위험을 나타낼 수 있는 초기 인지 변화를 검출할 수 있으며, 이에 따라, 이를 사용하여 본원에 개시된 바와 같은 치료를 필요로 하는 대상체를 식별할 수 있다. 이러한 검사는 예를 들어, 인지 장애에 대하여 선별할 수 있으며, 잠재적으로 MCI를 갖는 개체를 식별할 수 있다. 검사는 인공지능을 사용하여, 인지 검사 결과를 분석하여, 경증 인지 장애의 사례가 1년 내에 알츠하이머병으로 악화될지 여부를 결정할 수 있다. 증상이 나타나기 시작하기 전에, 질환을 초기에 진단하는 것을 사용하여, 내과의가 본원에 개시된 바와 같은 치료를 필요로 하는 대상체를 더 빨리 식별하는 것을 보조하여, 신경변성 질병의 발병을 잠재적으로 지연시키거나, 이의 중증도를 경감시킬 수 있다.

[0134] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다"는 대상체에서 질병 또는 장애를 위한 치료제의 임의의 투여 또는 적용을 지칭하며, 질병을 억제하는 것, 질병의 진행을 둔화시키는 것, 질병을 지연시키는 것, 이의 발생을 저지하는 것, 질병의 진행을 역전시키는 것(예를 들어, Aβ 피브릴의 축적을 역전시키는 것), 질병의 발병 또는 발생을 예방하는 것, 질병의 하나 이상의 증상 또는 기저 질환(들)을 완화시키거나 개선하는 것, 질병을 치유하는 것, 하나 이상의 임상 지표(clinical metric)를 개선하는 것, 또는 질병의 하나 이상의 증상의 재발을 예방하는

것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서의 AD의 치료는 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체의 투여, 예를 들어, 정맥내 주입을 포함한다.

[0135] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "주입"은 예를 들어, 대략 60분의 주입 시간을 사용한 하나 이상의 작용제의 능동 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체는 주입을 통해 인간 대상체에게 전신 투여된다. 일부 구현예에서, 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체는 대안적으로 예를 들어, 피하 주사에 의해 인간 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 주사는 매주 주사이다. 일부 구현예에서, 피하 주사는 격주 주사이다. 일부 구현예에서, 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체는 정맥내 주입에 의해 인간 대상체에게 투여된다.

[0136] 일부 구현예에서, 대상체에게 유지 용량의 치료가 시행된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "유지 용량"은 원하는 치료 효과를 유지하기 위해 대상체에게 투여되는 투여량을 지칭한다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주, 2주마다, 매달, 2개월마다 또는 3개월마다(분기마다) 또는 24주마다(6개월마다 또는 반년마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 정맥내 주입으로서 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 주입은 격주로(Q2W) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 주입은 4주마다(Q4W) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 주입은 3개월마다(Q3M) 투여된다. 일부 구현예에서, 정맥내 주입은 10 mg/kg 용량의 BAN2401이다. 일부 구현예에서, 정맥내 주입은 격주로 투여되는 10 mg/kg 용량의 BAN2401이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 피하로, 경구로 또는 비강내로 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 피하로 투여된다.

[0137] 일부 구현예에서, 유지 용량은 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매달의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 분기마다의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 매주 또는 덜 빈번하게, 예를 들어, 2주마다(격주로), 4주마다, 매달, 6주마다, 8주(2개월)마다, 3개월마다(분기마다) 또는 6개월마다(반년마다) 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 단회 투여로 제공되며, 예를 들어, 720 또는 1440 mg의 단회 피하 주사로서 투여되거나, 2회 이상의 투여, 예를 들어, 총 720 mg에 대하여 360 mg의 2회의 동시 투여 또는 총 1440 mg에 대하여 720 mg의 2회의 투여 또는 총 1440 mg에 대하여 360 mg의 4회의 투여로 제공된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 120 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 180 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 240 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 480 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 540 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 580 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 600 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg의 단회 투여 또는 360 mg의 2회 투여로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 840 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 900 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 960 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1080 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1200 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1260 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1320 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1440 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 매주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 720 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 360 mg(400 mg/2 mL의 2 x 1.8 mL)의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 순차적인 주사를 포함하는 720 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 1440 mg의 격주의 피하 주사로서 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 총 1440 mg에 대하여 720 mg의 피하 제형의 2회의 동시의, 예를 들어, 2회의 순차적인 투여, 또는 총 1440 mg에 대하여 360 mg의 4회의 순차적인 투여를 포함하는 1440 mg의 단일의 격주의 투여로 제공된다.

[0138] 일부 구현예에서, 유지 용량은 1회 또는 다수회 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 선행 치료 과정 동안보다 더 낮은 용량으로 투여되고/되거나 선행 치료 과정 동안보다 덜 빈번하게 투여된다.

[0139] 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준은 뇌 내의 아밀로이드 수준의 증가를 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준, 예를 들어, 혈장 Aβ42/40 비는 감소하기 시작할 수 있으며, 이는 뇌 내의 아밀로이드의 수준의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 Aβ42/40 비의 감소를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 대상체가 Aβ42/40 비의 감소를 가질 수 있지만, Aβ42/40 비가 예를 들어, 적어도 1년(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년) 동안 아밀로이드 양성에 대한 임계값을 초과하여 유지될 수 있도록 선택된 유지 용량

을 진행한다.

[0140] 일부 구현예에서, 유지 용량으로의 전환 후에, 대상체의 바이오마커 수준, 예를 들어, p-tau181은 증가하기 시작할 수 있으며, 이는 뇌 내의 아밀로이드의 수준의 증가를 나타낸다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 혈장 p-tau181의 증가를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 용량이 진행 중인 대상체는 p-tau181의 증가를 가질 수 있지만, p-tau181 수준은 예를 들어, 적어도 1년(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년) 동안 아밀로이드 양성에 대한 임계값 미만으로 유지될 수 있다.

[0141] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하다"는 예방적 이익을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유리한 또는 원하는 결과를 수득하는 것을 지칭한다. 예방적 이익을 위하여, 조성물은 알츠하이머병을 갖는다는 임상적 진단이 이루어진 바 없더라도, 알츠하이머병의 발생 위험이 있는 대상체에게, 알츠하이머병의 하나 이상의 전임상 증상을 갖지만 임상 증상을 갖지 않는 대상체에게, 또는 알츠하이머병의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고한 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, "예방"은 치료 중인 기저 질환의 또는 그와 관련된 생리학적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 개선을 의미하는 치료적 이익을 추가로 포함할 수 있다.

[0142] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "ARIA"는 MRI를 사용하여 평가되는 바와 같은 아밀로이드-관련 영상화 비정상을 지칭한다. 일부 구현예에서, ARIA는 아밀로이드 관련 영상화 비정상 부종/삼출(ARIA-E)을 포함한다. 일부 구현예에서, ARIA는 아밀로이드 관련 영상화 비정상 출혈(ARIA-H)을 포함한다. 일부 구현예에서, ARIA를 갖는 대상체는 두통, 혼란 및/또는 발작을 경험하며, 이들을 사용하여, ARIA를 갖는 대상체를 식별하거나, ARIA에 대한 추가의 평가를 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, ARIA는 치료 동안 특정 간격으로 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체가 ARIA의 증상을 경험하는 경우에 ARIA가 평가된다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 최대 혈청 농도(Cmax)는 ARIA-E의 위험의 예측인자로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 피하 제형의 이용은 IV 투여에 비하여 (예를 들어, 더 낮은 Cmax로 인하여) 감소된 ARIA-E의 위험을 제공할 수 있다.

[0143] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "임상적 저하"는 AD의 하나 이상의 임상 증상의 악화를 지칭한다. 임상적 저하의 측정 방법은 본원에 특정된 검사 및 검정을 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 MMSE의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 FAQ의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 웩슬러 기억 검사-IV 논리 기억(보조척도) I 및/또는 (보조척도) II의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR 점수의 악화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 AD의 하나 이상의 바이오마커 또는 예를 들어, 뇌 위축 및/또는 아밀로이드 축적의 (예를 들어, PET 또는 MRI에 의한) 뇌 측정의 악화를 지칭한다.

[0144] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "혈액 샘플" 또는 "혈액"은 인간 대상체로부터의 혈청 및/또는 혈장을 포함하는 혈액의 샘플을 지칭한다. 일부 구현예에서, 혈액을 대상체로부터 수집하여, AD 진단, 아밀로이드 또는 tau 로드, 또는 질병 변경과의 연관에 대해 아밀로이드 단편 및 아이소폼, tau 및 기타 단백질 바이오마커(예를 들어, NFL)를 포함할 수 있는 AD의 잠재적인 바이오마커를 평가할 것이다. 일부 구현예에서, 대상체는 가능하다면 제96주 및 제216주의 수집 전에 공복일 필요가 있다. 다른 구현예에서 및/또는 다른 시점에, 대상체는 공복이 필요하지 않다. 알츠하이머병의 발생을 시사할 수 있는 예비-AD 바이오마커 수준에는 뇌 아밀로이드 수준, Aβ 1-42의 뇌척수액 수준, 전체 tau의 뇌척수액 수준, 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준 및 신경필라멘트 경쇄(NfL)의 뇌척수액 수준이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0145] **p-tau181 수준의 측정**

[0146] 본 개시내용 및 본원에 논의된 방법은 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401을 포함하는 치료가 대상체에서의 뇌 아밀로이드 로드의 감소 및 개선된 인지 결과의 상관관계가 있는 p-tau181의 수준의 감소를 야기할 수 있다는 놀라운 발견에 부분적으로 의존한다. 따라서, 수준의 변화는 다양한 구현예에서 치료 효능의 덜 침습적인 척도로서 사용될 수 있고, 투여되는 항체의 양을 증가 또는 감소시킬지 여부, 투여 빈도를 증가 또는 감소시킬지 여부, 추가의 치료제를 도입할지 여부 및/또는 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 사용한 치료를 중단할지 여부와 같은 모니터링 및 치료 결정을 가능하게 한다.

[0147] p-tau181 수준은 면역검정(예를 들어, Quanterix™ Simoa® p-tau 검정) 및/또는 질량 분광분석법(IP/LC-MS/MS) 기반의 기술 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 혈장 p-tau181은 Braak 단계 (I 내지 II)에 의해 결정되는 바와 같은 AD의 초기 단계에서 상승되며, 질병이 Braak 단계 V 내지 VI으로 진행함에 따라 계속 증가한다(문헌 [Janelidze et al., "Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers,

differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia," *Nat. Med.*, 26(3):379-386 (2020)]). 바이오마커는 아밀로이드 PET 및 Tau PET와 상관관계가 높으며, 대조군에 비하여 AD에서의 3.5배 상승과 함께, MCI 그룹에서 중등도의 증가가 입증되었으며, 또한 임상적으로 진단받은 AD를 갖는 환자를 다른 타우병증으로부터 구별하는 것으로 나타났다(문헌[Thijssen et al., "Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration," *Nat. Med.*, 26(3):387-397 (2020); Janelidze et al.]).

[0148] p-tau181 수준의 측정은 본원에 논의된 바와 같이, 치료 효능을 평가하기 위해 단독으로, 또는 하나 이상의 추가의 기준, 예컨대 Aβ 방사성추적자 업데이트의 PET 측정, Aβ 플라크의 MRI 평가 및/또는 행동 척도와 함께 사용될 수 있다. 또한, 이러한 검정을 사용하여, (예를 들어, p-tau181의 수준을 측정하고, 단독으로 또는 대상체에서 AD 병리의 하나 이상의 추가의 마커의 측정과 함께, 건강한 대조군 대상체 또는 EAD를 포함하여 AD로 진단받지 않은 대조군 대상체에서 관찰되는 것보다 더 높은 수준 때문에 대상체가 치료에 적합함을 결정함으로써) 치료에 적격한 환자를 진단할 수 있다. 일부 구현예에서, p-tau181의 수준의 측정은 뇌 아밀로이드 수준의 또 다른 측정 방법, 예컨대 대상체가 치료에 적합한 것을 결정하기 위한 PET 스캔 대신에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, p-tau181의 수준의 측정은 뇌 아밀로이드 수준을 측정하는 또 다른 방법, 예컨대, 치료 효능을 결정하고/하거나 치료를 계속할지 여부, 유지 용량으로의 전환 등과 같은 치료 결정을 하기 위한 PET 스캔 대신에 사용될 수 있다. 치료 효능의 결정 또는 치료 결정은 p-tau181의 수준을 건강한 대상체 또는 EAD를 포함하여 AD로 진단받지 않은 대상체로부터 수득될 수 있는 대조군 수준과 비교함으로써 수행될 수 있다.

[0149] 일부 구현예에서, p-tau181 수준 측정은 기준선 측정으로부터의 상대 변화를 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 변화를 사용하여 치료 효능을 평가할 수 있다. 일부 구현예에서, p-tau181의 수준의 감소는 치료 효능, 예를 들어, 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준 측정은 뇌 아밀로이드 수준의 변화를 결정하기 위해, 예를 들어, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 사용하여, 예를 들어, 치료에 적합한 환자를 식별 및/또는 선택하거나, 치료를 계속할지 여부를 결정하기 위해, 또는 유지 용량으로 전환할지 여부를 결정하기 위해, 또는 환자가 아밀로이드 음성임을 결론짓기 위해 설정된 임계값을 사용할 수 있다. 일부 구현예에서, 임계값을 뇌 아밀로이드 로드의 또 다른 측정, 예컨대 PET 스캔과 함께 평가하여, 대상체가 치료 또는 계속된 치료에 적합한지 여부를 결정하는 것을 보조할 수 있다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준 임계값은 뇌 아밀로이드 수준의 또 다른 측정 방법, 예컨대 PET 스캔 대신에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 사용한 치료에 적합한 환자를 식별 및/또는 선택하기 위해, 약 2.2 내지 2.3 pg/mL의 또는 그 초과의 p-tau181 수준 임계값이 사용된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 사용한 치료에 적합한 환자를 식별 및/또는 선택하기 위해, 약 2.2 pg/mL의 또는 그 초과의 p-tau181 수준 임계값이 사용된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 사용한 치료에 적합한 환자를 식별 및/또는 선택하기 위해, 약 2.3 pg/mL의 또는 그 초과의 p-tau181 수준 임계값이 사용된다. 이러한 특정 구현예에서, p-tau181 수준은 Quanterix™ Simoa® p-tau 검정을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 임계값은 약 2.3 pg/mL이다. 일부 구현예에서, 임계값은 약 2.2 pg/mL이다. 일부 구현예에서, 임계값 초과의 p-tau181 수준의 증가는 치료를 계속하거나, 투여 요법에서 증가를 선택할 필요를 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 임계값 미만으로의 p-tau181 수준의 감소를 사용하여, 치료가 종료될 수 있음(예를 들어, 유지 요법을 위하여 종료될 수 있음)을 나타내고/나타내거나 다르게는 투여 요법의 감소 또는 치료의 중단을 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, 임계값 초과로의 p-tau181 수준의 증가를 사용하여, 유지 투여 요법을 중단할지, 예를 들어, 그리고 이전의 치료 요법으로 복귀할지 여부를 결정할 수 있다.

[0150] **항-Aβ 프로토피브릴 항체**

[0151] 일부 구현예에서, 임의의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 예를 들어, 6개의 상보성 결정 영역(CDR)의 완전한 세트 및/또는 가변 영역의 완전한 세트 및/또는 표로부터의 중쇄 및 경쇄 서열의 완전한 세트를 포함하여, 표 1 내지 표 4에 열거된 서열 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 SEQ ID NO: 1(HCDR1), SEQ ID NO: 2(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 3(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 4(LCDR1), SEQ ID NO: 5(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 6(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 항체 서열 또는 구조의 맥락에서 본원에 사용된 "CDR"은

항원 결합의 주요 결정기를 제공하는 상보성 결정 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항원-결합 부위는 6개의 CDR; VH에 3개(HCDR1, HCDR2, HCDR3) 및 VL에 3개(LCDR1, LCDR2, LCDR3)를 갖는다. CDR은 카바트 넘버링 계획(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991], 하기에서 "카바트 리포트"로 지칭됨)에 따라 결정될 수 있는 카바트 넘버링 계획에 따라 결정될 수 있다.

[0152] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 인간 불변 영역은 카바트 리포트에 개시된 바와 같은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA, IgE, 및 이의 임의의 대립형질 변이로부터 선택되는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 서열 중 임의의 하나 이상이 본 개시내용에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG1 및 이의 대립형질 변이로부터 선택된다. 인간 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열은 당업계에 알려져 있으며, SEQ ID NO: 11에 제시된다.

[0153] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 항체의 인간 불변 영역은 카바트 리포트에 논의된 바와 같은 κ-λ-쇄 불변 영역 및 이의 임의의 대립형질 변이로부터 선택되는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 서열 중 임의의 하나 이상이 본 개시내용에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 불변 영역은 κ 및 이의 대립형질 변이로부터 선택된다. 인간 κ 쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 당업계에 알려져 있으며, SEQ ID NO: 12에 제시된다.

[0154] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 및 인간 Ig 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0155] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 레카네맙으로도 알려져 있는 BAN2401이다. 용어 "BAN2401" 및 "레카네맙"은 상호교환 가능하게 사용되며, 프로토피브릴을 표적화하기 위해 생성된 쥣과 모노클로널 항체이고, WO 2007/108756호 및 문헌[Journal of Alzheimer's Disease 43: 575-588 (2015)]에 개시된 인간화 IgG1 모노클로널 버전의 mAb158을 지칭한다. BAN2401은 SEQ ID NO: 1(HCDR1), SEQ ID NO: 2(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 3(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 4(LCDR1), SEQ ID NO: 5(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 6(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, WO 2007/108756호 및 문헌[Journal of Alzheimer's Disease 43:575-588 (2015)]에 기재되어 있다. BAN2401은 (i) SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. BAN2401의 중쇄 및 경쇄의 전장 서열은 SEQ ID NO: 9 및 10에 제시되어 있으며, WO 2007/108756호 및 문헌[Journal of Alzheimer's Disease 43:575-588 (2015)]에 기재되어 있다.

[0156] 본 개시내용에서 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체로서 사용하기에 적합한 항체의 다른 비제한적인 예는 아두카누맙(aducanumab), 뿐만 아니라 WO 2002/003911호, WO 2005/123775호, WO 2007/108756호, WO 2011/001366호, WO 2011/104696호 및 WO 2016/005466호에 개시된 항체를 포함한다.

[0157] 일부 구현예에서, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 적어도 80 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 적어도 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 적어도 200 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 적어도 250 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 단편은 80 mg/mL 내지 300 mg/mL 범위의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 85 mg/mL 내지 275 mg/mL 범위의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 90 mg/mL 내지 250 mg/mL 범위의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 95 mg/mL 내지 225 mg/mL 범위의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 100 mg/mL 내지 200 mg/mL 범위의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 단편은 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 150 mg/mL, 160 mg/mL, 170 mg/mL, 180 mg/mL, 190 mg/mL, 200 mg/mL, 210 mg/mL, 220 mg/mL, 230 mg/mL, 240 mg/mL, 250 mg/mL, 260 mg/mL, 270 mg/mL, 280 mg/mL, 290 mg/mL 또는 300 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 단편은 100 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 단편은 200 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는

이의 단편은 250 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 단편은 300 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 단리된 항체 또는 이의 단편은 BAN2401이다.

[0158] 본원에 사용되는 바와 같이, 항체의 "단편"은 예를 들어, 이의 항원-결합 또는 가변 영역을 포함하는 항체의 일부를 포함한다. 단편의 비제한적인 예에는 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fv 단편, 디아바디, 선형 항체 및 단일-쇄 항체 분자가 포함된다.

[0159] **치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체**

[0160] 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 지칭한다. 다양한 구현예에서, 치료적 유효량은 치료 전과 후에, 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서 수준을 비교할 때, p-tau181 수준을 감소시키기에 충분한 양이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 처음에 2.5 내지 15 mg/kg, 예를 들어, 약 10 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 소정의 기간, 예를 들어, 6 내지 12개월 이상 동안 제1 치료적 유효량을 투여한 후에, 예를 들어, 제1 치료적 유효량을 투여하기 전과 후에 p-tau181 수준의 감소가 관찰되면, 제2 치료적 유효량은 더 낮은 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 치료적 유효량은 하나 이상의 추가의 치료법, 예를 들어, BACE 억제제 및/또는 항-tau 항체 치료법을 동반한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 BACE 억제제, 감마 세크레타제 억제제, 감마 세크레타제 조절제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 생성 억제제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 수준을 저하시키는 작용제 및 이들의 조합 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 BACE 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 CNP520, BI-1181181, LY2886721, LY3202626, PF-06751979, RG7129, 아타베세스타트(atabecestat), 엘렌베세스타트, 라나베세스타트(lanabecestat) 및 베루베세스타트(verubecestat)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 엘렌베세스타트이다.

[0161] 당업자는 대상체에게 투여되는 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 치료적 유효량이 약력학적 특징, 투여 경로, 치료의 빈도 및 치료할 대상체의 건강, 연령 및 체중을 포함하는 다수의 인자에 좌우될 수 있음을 이해할 것이며, 본원에 개시된 정보를 사용하여, 각각의 대상체에 대한 적절한 양을 결정할 수 있을 것이다.

[0162] 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 효능을 개선하고/하거나 효능을 유지하고 안전성 및 내약성 중 적어도 하나를 개선하기 위해 선택되는 용량이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 적어도 하나의 부작용을 낮추고, 동시에 효능을 개선하고/하거나 효능을 유지하도록 선택된다.

[0163] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 0.5 mg/kg 내지 45 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 35 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다.

[0164] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg 내지 45 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 35 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg 또는 2.5 mg/kg 내지 5 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다.

[0165] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 5 mg/kg 내지 45 mg/kg, 5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 5 mg/kg 내지 35 mg/kg, 5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg 또는 5 mg/kg 내지 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다.

[0166] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 7.5 mg/kg 내지 45 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 35 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 15 mg/kg 또는 7.5 mg/kg 내지 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다.

[0167] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 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 이상의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 최대 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 또는 0.5 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가

대상체에게 투여된다.

[0168] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 0.5 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 1 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 3 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 4 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 5 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 6 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 7 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 7.5 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 8 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 9 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 11 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 12 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 12.5 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 13 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 14 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 15 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 16, 17, 18, 19 또는 20 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 21, 22, 23, 24 또는 25 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다.

[0169] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 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 또는 50 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다.

[0170] 언급된 바와 같이, 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다. 따라서, 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 0.5 mg/kg 내지 45 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 35 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다.

[0171] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg 내지 45 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 35 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg 또는 2.5 mg/kg 내지 5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다.

[0172] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 5 mg/kg 내지 45 mg/kg, 5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 5 mg/kg 내지 35 mg/kg, 5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 5 mg/kg 내지 15 mg/kg 또는 5 mg/kg 내지 10 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다.

[0173] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 7.5 mg/kg 내지 45 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 40 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 35 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 30 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 25 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 20 mg/kg, 7.5 mg/kg 내지 15 mg/kg 또는 7.5 mg/kg 내지 10 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다.

[0174] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 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 이상의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 최대 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 또는 0.5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다.

[0175] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 0.5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 1 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 3 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 4 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 6 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 7 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 7.5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 8 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 9 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 11 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 12 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 12.5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 13 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 14 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 15 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 16, 17, 18, 19 또는 20 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 21, 22, 23, 24 또는 25 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 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 또는 50 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다.

[0176] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg 내지 10 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 5 mg/kg 내지 10 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 7.5 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg의 BAN2401이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 초기 치료 전과 후에 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서 수준을 비교할 때, 초기 용량이 p-tau181이 수준을 감소시키면, 감소된 농도의 BAN2401이 투여된다.

[0177] 일부 구현예에서, 최대 치료 용량까지의 초기 적정 단계 없이 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여된다(예를 들어, 대상체는 적정 없이 10 mg/kg으로 치료를 시작한다). 일부 구현예에서, 소정의 용량의 BAN2401이 이전의 적정 단계의 필요 없이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 유지 용량에 대한 초기 적정 단계 없이 유지 용량으로 전환된다. 특정 예에서, 적정 단계 없이 치료적 용량을 제공하는 것은 환자에게 추가의 치료 이익, 예를 들어, 아밀로이드 음성을 향한 혈장 바이오마커의 더 신속한 전환 또는 항-Aβ 프로토피브릴 항체에 반응하여 혈장 바이오마커의 치료적 변화를 갖지 않고(비-반응자) 대안적인 치료로부터 이익을 얻을 환자의 더욱 빠른 식별의 촉진을 제공할 수 있다.

[0178] **적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 위한 투여 요법**

[0179] 다양한 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 시간이 지남에 따라 고정되고/되거나 조정될 수 있는 일정으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 당업자는 치료적 유효량의 상기 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 중 임의의 것이 하나 이상의 투여 요법에 따라 1회 이상 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 당업자는 약력학적 특징, 투여 경로, 용량 및 치료할 대상체의 건강, 연령 및 체중을 포함하는 다수의 인자에 따라, 그리고 본원에 개시된 정보를 사용하여 각각의 대상체를 위한 적절한 투여 요법(들)을 결정할 수 있을 것이다.

[0180] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 예를 들어, 2.5 내지 15 mg/kg, 예를 들어, 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물이 2 내지 4주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 매달 1회 대상체에게 투여된다. 다양한 구현예에서, 조성물을 예를 들어, 격주로 또는 매달 투여하여, 치료 전과 후에 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서 수준을 비교할 때, p-tau181 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 소정의 기간, 예를 들어, 6 내지 12개월 또는 그 초과 동안 예를 들어, 격주로 또는 매달 제1 조성물을 투여한 후에, p-tau181 수준의 감소가 관찰되면, 감소된 빈도가 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주마다, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 또는 그 초과마다 사용된다. 일부 구현예에서, 감소된 빈도는 하나 이상의 추가의 치료법, 예를 들어, BACE 억제제 및/또는 항-tau 항체 치료법을 동반한다.

[0181] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 매일, 격일로, 3일마다, 매주 1회, 2주마다 1회("격주로" 또는 "bw"), 3주마다 1회, 4주마다 1회("4주 간격"), 매달 1회("mo"), 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 2개월마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 3개월마다 1회(분기마다), 14주마다 1회, 16주마다 1회, 4개월마다 1회, 18주마다 1회, 20주마다 1회, 5개월마다 1회, 22주마다 1회, 24주마다 1회, 6개월마다 1회(반년마다), 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회, 12개월마다 1회(매년), 13개월마다 1회, 14개월마다 1회, 15개월마다 1회, 16개월마다 1회, 17개월마다 1회, 또는 18개월마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 매일, 격일로, 3일마다, 매주 1회, 2주마다 1회("격주로"), 4주마다 1회("4주 간격") 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 2주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 2주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 4주마다 1회 투여된다.

[0182] 일부 구현예에서, 초기 치료는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18개월 또는 그 초과 동안 시행된다. 일부 구현예에서, 초기 치료 전과 후에, p-tau181 수준을 대상체로부터의 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서 측정한다.

[0183] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 매주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 2주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 3주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 4주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 매달 1회 투여된다.

[0184] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물은 매주 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물은 2주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물은 3주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물은 매달 1회 투여된다.

[0185] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 매주 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 2주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 3주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 4주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 매달 1회 대상체에게 투여된다.

[0186] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 매주 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 2주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 3주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 매달 1회 대상체에게 투여된다.

[0187] 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 2주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 매달 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, (예를 들어, 6 내지 12개월 또는 그 초과 동안 2 또는 4주마다의) 초기 투여가 초기 치료의 전과 후에 샘플, 예를 들어, 혈액 샘플에서 수준을 비교할 때 p-tau181 수준을 감소시키면, 감소된 투여 빈도의 BAN2401 및/또는 감소된 농도의 BAN2401이 투여된다.

[0188] **적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물**

[0189] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 조성물에 포함된다. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체로 이루어진다. 일부 구현예에서, 항체는 50 내지 250 mg/ML, 예를 들어, 100 내지 200 mg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 적어도 하나의 추가의 활성 및/또는 비활성 구성요소를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 구성요소는 인간 및/또는 수의학 용도를 위한 하나 이상의 적합한 생리학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0190] 본 개시내용의 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 용액의 형태 및/또는 당업자에 의해 적절한 것으로 여겨지는 임의의 다른 적합한 형태일 수 있다. 본 개시내용의 조성물의 투여 경로는 정맥내, 피하, 경구 및 비강을 포함하는 임의의 적합한 경로일 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 정맥내 투여를 위한 멸균성, 비발열원 액체로서 제형화된다. 일부 구현예에서, 조성물은 염수 용액이다.

[0191] 일부 구현예에서, 조성물 중 적어도 하나의 추가의 구성요소는 완충액(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 구성요소는 유화제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 구성요소는 시트르산나트륨, 염화나트륨, 히스티딘, 아르기닌, 아르기닌 하이드로클로라이드 및/또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 구현예에서, 시트르산나트륨은 1 mM 내지 150 mM 범위의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 시트르산나트륨은 25 mM의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 시트르산나트륨은 50 mM의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 염화나트륨은 25 mM 내지 250 mM 범위의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 240 mM 내지 360 mM 범위의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 아르기닌 하이드로클로라이드는 100 mM 내지 250 mM 범위의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 10 mM 내지 50 mM 범위의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 시트르산나트륨은 125 mM의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 80은 0.001%(w/v) 내지 2%(w/v) 범위의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 80은 0.02%(w/v)의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 80은 0.05%(w/v)의 농도로 존재할 수 있다.

[0192] 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401을 포함하고, 예를 들어, 시트르산나트륨, 염화나트륨 및 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는 액체 투여형이다. 일부 구현예에서, 조성물은 50 mmol/L 시트르산염, 350 mmol/L 아르기닌 및 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 액체 투여형이다.

[0193] 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401을 포함하고, 예를 들어, 아르기닌 하이드로클로라이드, 히스티딘 및 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는 액체 투여형이다. 일부 구현예에서, 조성물은 25 mmol/L 히스티딘, 200 mmol/L 아르기닌, 0.05% 폴리소르베이트 80을 포함하는 액체 투여형이다. PCT/IB2021/000155호(WO2021/186245호)는 적합한 정맥내 및 피하 제형에 대하여 본원에 참조로 포함된다.

[0194] **적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 및 BAN2401 이외의 적어도 하나의 알츠하이머병 약제의 동시 투여**

[0195] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401 및 BAN2401 이외의 치료적 유효량의 적어도 하나의 알츠하이머병 약제를 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체, 예를 들어, 예비-AD 또는 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체의 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401 및 BAN2401 이외의 치료적 유효량의 적어도 하나의 알츠하이머병 약제를 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체, 예를 들어, 예비-AD 또는 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서의 임상적 저하의 감소 및/또는 둔화 방법이 본원에 제공된다. 적어도 하나의 추가의 치료법은 추가의 항-Aβ 항체, 예컨대 아두카누맙을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료법은 BACE 억제제 및/또는 항-tau 항체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 항체를 사용한 초기 치료가 p-tau181 수준의 감소를 야기하지 않으면, 추가의 치료법이 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401 대신에 제공되거나, 추가의 치료법이 제1 항체의 투여량 또는 빈도 증가와 조합하여 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 항체를 사용한 초기 치료가 p-tau181 수준의 감소를 야기하면, 추가의 치료법이 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401의 투여량 또는 투여 빈도의 감소와 조합하여 제공된다.

[0196] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401 및 인간 tau에 결합할 수 있는 치료적 유효량의 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 예비-AD를 갖는 대상체 또는 알츠하이머병(예를 들어, 초기 알츠하이머병)에 대한 증상을 보이는 환자의 치료 방법이 본원에 제공되며, 예를 들어, 항-tau 항체 또는 항원 결합 단편은 E2814 또는 이의 항원 결합 단편을 포함

한다. E2814는 US 2019/0112364 A1호에 클론 7G6-HCzu25/LCzu18로서 개시되며, 이의 서열은 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401 및 인간 tau에 결합할 수 있는 치료적 유효량의 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체, 예를 들어, 예비-AD를 갖는 대상체 또는 알츠하이머병(예를 들어, 초기 알츠하이머병)에 대한 증상을 보이는 환자에서의 임상적 저하의 감소 및/또는 둔화 방법이 본원에 제공되며, 예를 들어, 항-tau 항체 또는 항원 결합 단편은 E2814 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. E2814는 US 2019/0112364 A1호에 클론 7G6-HCzu25/LCzu18로서 개시되며, 이의 서열은 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 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) 및 SEQ ID NO:20(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다. 예를 들어, 표 11을 참조한다. 일부 구현예에서, 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 21의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 22의 경쇄 가변 영역으로부터의 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 tau에 결합할 수 있는 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 21의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 22의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들어, 표 12를 참조한다. 일부 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 23을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 24를 포함한다. 예를 들어, 표 13을 참조한다.

[0197] 일부 구현예에서, 알츠하이머병에 대한 증상을 보이는 환자에게 적어도 24주 동안 항-Aβ 프로토피브릴 항체(예를 들어, BAN2401)가 투여된 다음, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 함께, 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체(예를 들어, E2814) 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병에 대한 증상을 보이는 환자에게 예를 들어, 24주 동안 또는 환자의 p-tau181 수준이 특정 임계값 미만으로 감소할 때까지 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 투여된 다음, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 함께 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병에 대한 증상을 보이는 환자에게 24주 동안 또는 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 투여된 다음, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 함께 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다.

[0198] 일부 구현예에서, 환자는 알츠하이머병(예비-AD)에 대하여 무증상이며, 먼저, 예를 들어, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체(예를 들어, BAN2401)와 함께 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하기 전 52주 동안 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체(예를 들어, E2814) 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병에 대하여 무증상인 환자에게 52주 동안 또는 환자의 p-tau181 수준이 특정 임계값 미만으로 감소할 때까지 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된 다음, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 함께 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병에 대하여 무증상인 환자에게 52주 동안 또는 환자가 아밀로이드 음성이 될 때까지 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된 다음, 단리된 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 함께 인간 tau에 결합할 수 있는 단리된 항-tau 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여된다.

[0199] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 알츠하이머병 약제는 엘렌베세스타트, 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine), 메만틴(memantine) 및 리바스티그민(rivastigmine)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 알츠하이머병 약제는 도네페질과 메만틴의 조합이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 BACE 억제제, 감마 세크레타제 억제제, 감마 세크레타제 조절제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 생성 억제제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 수준을 저하시키는 작용제 및 이들의 조합 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 BACE 억제제이다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 CNP520, BI-1181181, LY2886721, LY3202626, PF-06751979, RG7129, 아타베세스타트, 엘렌베세스타트, 라나베세스타트 및 베루베세스타트로부터 선택된다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 엘렌베세스타트이다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 CNP520, BI-1181181, LY2886721, LY3202626, PF-06751979, RG7129, 아타베세스타트, 엘렌베세스타트, 라나베세스타트 및 베루베세스타트로부터 선택된다.

[0200] 일부 구현예에서, 도네페질은 이의 승인된 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 갈란타민은 이의 승인된 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 메만틴은 이의 승인된 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 리바스티그민은 이의 승인된 용량으로 투여될 수 있다.

[0201] 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 5 mg/일 내지 100 mg/일, 10 mg/일 내지 75 mg/일, 5 mg/일 내지 50 mg/일 또는 15 mg/일 내지 50 mg/일 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 약 5 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 75 mg/일, 약 5 mg/일 내지 약 50 mg/일 또는 약 15 mg/일 내지 약 50 mg/일 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 5 mg/일, 10 mg/일, 15 mg/일, 20 mg/일, 25 mg/일, 30 mg/일 또는 50 mg/일 투여량의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 5 mg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 15 mg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 50 mg/일의 용량으로 투여될 수 있다.

[0202] 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 5 mg/일 내지 100 mg/일, 10 mg/일 내지 75 mg/일, 5 mg/일 내지 50 mg/일 또는 15 mg/일 내지 50 mg/일 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 약 5 mg/일 내지 약 100 mg/일, 약 10 mg/일 내지 약 75 mg/일, 약 5 mg/일 내지 약 50 mg/일 또는 약 15 mg/일 내지 약 50 mg/일 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 5 mg/일, 10 mg/일, 15 mg/일, 20 mg/일, 25 mg/일, 30 mg/일 또는 50 mg/일 투여량의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 5 mg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 15 mg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 엘렌베세스타트는 50 mg/일의 용량으로 투여될 수 있다.

[0203] **치료 효과**

[0204] 다양한 구현예에서, 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체는 ApoE4-양성이다.

[0205] 본원에 개시된 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 이의 치료적으로 허용 가능한 양, 이에 대한 투여 요법, 및 이를 포함하는 조성물 중 임의의 것은 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 임상적 저하를 감소시키는 방법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401을 포함하는 조성물은 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 매달 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 2개월마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 3개월마다 1회(분기마다), 14주마다 1회, 16주마다 1회, 4개월마다 1회, 18주마다 1회, 20주마다 1회, 5개월마다 1회, 22주마다 1회, 24주마다 1회, 6개월마다 1회(반년마다), 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회, 12개월마다 1회(매년), 13개월마다 1회, 14개월마다 1회, 15개월마다 1회, 16개월마다 1회, 17개월마다 1회 또는 18개월마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45% 또는 적어도 46% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0206] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 20% 내지 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 20% 내지 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 27% 내지 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 20% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 20% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0207] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 45% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 46% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0208] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51% 또는 적어도 52% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0209] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 28% 내지 33% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 20%, 예컨대, 25% 또는 적어도 28% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 25%, 예컨대, 적어도 30% 또는 적어도 33% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 25%, 예컨대, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 또는 적어도 52% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 52% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0210] 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 25% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 52% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0211] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어

도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32% 또는 적어도 33% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0212] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 28% 내지 38% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 20%, 예컨대, 25%, 적어도 28% 또는 적어도 33% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 25%, 예컨대, 적어도 30% 또는 적어도 33% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 33% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0213] 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 33% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0214] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77% 또는 적어도 78% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0215] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 20% 내지 80% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 35% 내지 78% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 52% 또는 적어도 53% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75% 또는 적어도 78% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0216] 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되

는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70% 감소된다. 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 52% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0217] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34% 또는 적어도 35% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0218] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 28% 내지 38% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 20%, 예컨대, 25%, 적어도 28% 또는 적어도 35% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 25%, 예컨대, 적어도 30% 또는 적어도 35% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0219] 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0220] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도 140% 또는 적어도 150% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0221] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 40% 내지 150% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 45% 내지 145% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 45% 내지 55% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30% 감소된다. 일

부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 40% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 45% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 47% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0222] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 100%, 예컨대, 적어도 120% 또는 적어도 140% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 40%, 예컨대, 적어도 45% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 40%, 예컨대, 적어도 45% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 47% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0223] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 56%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57% 또는 적어도 58% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0224] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 50% 내지 70% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 52%, 적어도 55% 또는 적어도 58% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 58% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0225] 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 58% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0226] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40% 또는 적어도 41% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ

프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0227] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 30% 내지 50% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35%, 예컨대, 38%, 적어도 40% 또는 적어도 41% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 41% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0228] 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 41% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0229] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39% 또는 적어도 40% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0230] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 20% 내지 60% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 25% 내지 60% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 25% 내지 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 20% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 25%, 예컨대, 적어도 26% 또는 적어도 28% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 30%, 예컨대, 적어도 35% 또는 적어도 38% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0231] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30%, 예컨대, 적어도 35% 또는 적어도 40% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30%, 예컨대, 적어도 35% 또는 적어도 45% 감소된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 20%, 예컨대, 적어도 25% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0232] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13% 또는 적어도 14% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0233] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 10% 내지 20% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 5%, 예컨대, 10%, 적어도 12% 또는 적어도 14% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 14% 감소되며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0234] 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 14% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0235] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50% 또는 적어도 51% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0236] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 40% 내지 60% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 45%, 예컨대, 48%, 적어도 50% 또는 적어도 51% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 51% 감소되며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0237] 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 51% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0238] 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 30개월, 36개월, 42개월, 48개월, 54개월, 60개월, 63개월, 66개월 및/또는 72개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0239] 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브

릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 60개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 63개월 후에 결정된다.

[0240] 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물의 투여 후에 결정된다.

[0241] 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 30개월, 36개월, 42개월, 48개월, 54개월, 60개월, 63개월, 66개월 및/또는 72개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물을 투여한 지 60개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 BAN2401을 포함하는 조성물을 투여한 지 63개월 후에 결정된다.

[0242] 일부 구현예에서, 대상체는 ApoE4-양성이다.

[0243] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73% 또는 적어도 74% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0244] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 60% 내지 80%, 예컨대, 63% 내지 74% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 60%, 예컨대, 적어도 63% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 65%, 예컨대, 적어도 67% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 74% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다.

[0245] 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 60% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55% 또는 적어도 60% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 63% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0246] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적

어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100%, 적어도 101%, 적어도 102%, 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 108%, 적어도 109%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 155%, 적어도 160%, 적어도 165%, 적어도 170%, 적어도 175%, 적어도 180%, 적어도 185%, 적어도 190%, 적어도 195%, 적어도 200%, 적어도 205%, 적어도 210%, 적어도 215%, 적어도 220%, 적어도 225%, 적어도 230%, 적어도 235%, 적어도 240%, 적어도 245%, 적어도 250%, 적어도 255%, 적어도 260%, 적어도 265%, 적어도 270%, 적어도 275%, 적어도 280%, 적어도 290%, 적어도 295%, 적어도 300%, 적어도 305%, 적어도 310%, 적어도 315%, 적어도 320%, 적어도 325%, 적어도 330% 또는 적어도 331% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0247] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 70% 내지 400%, 예컨대, 80% 내지 350% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75% 또는 적어도 80% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 80%, 예컨대, 적어도 90% 또는 적어도 100% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 300%, 예컨대, 적어도 330% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0248] 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 300% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 80%, 예컨대, 적어도 90% 또는 적어도 100% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75%, 적어도 80% 또는 적어도 84% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 84% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0249] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도

63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86% 또는 적어도 87% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0250] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 35% 내지 150%, 예컨대, 40% 내지 100% 또는 45% 내지 90% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35%, 예컨대, 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55% 또는 적어도 60% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 80% 또는 적어도 85% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0251] 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35%, 예컨대, 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75% 또는 적어도 80% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55% 또는 적어도 60% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 60% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0252] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58% 또는 적어도 59% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0253] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 30% 내지 70%, 예컨대, 38% 내지 59% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30%, 예컨대, 적어도 35% 또는 적어도 38% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 45%, 예컨대, 적어도 50% 또는 적어도 53% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55% 또는 적어도 59% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ

프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0254] 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30%, 예컨대, 적어도 35% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 45%, 예컨대, 적어도 50% 또는 적어도 55% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0255] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100%, 적어도 101%, 적어도 102%, 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 108%, 적어도 109%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 155%, 적어도 160%, 적어도 165%, 적어도 170%, 적어도 175%, 적어도 180%, 적어도 185%, 적어도 190%, 적어도 195%, 적어도 200%, 적어도 205%, 적어도 210% 또는 적어도 211% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0256] 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 100%, 예컨대, 적어도 110% 감소된다. 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 100%, 예컨대, 적어도 110% 감소된다. 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 65%, 예컨대, 적어도 70% 또는 적어도 75% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0257] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도

29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100%, 적어도 101%, 적어도 102%, 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 108%, 적어도 109%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 155%, 적어도 160%, 적어도 165%, 적어도 170%, 적어도 175%, 적어도 180%, 적어도 185%, 적어도 190%, 적어도 195%, 적어도 200%, 적어도 205%, 적어도 210% 또는 적어도 211% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0258] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 40% 내지 300%, 예컨대, 45% 내지 250% 또는 50% 내지 250% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 40%, 예컨대, 적어도 45% 또는 적어도 50% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 60, 예컨대, 적어도 70%, 적어도 75% 또는 적어도 80% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 100%, 예컨대, 적어도 150% 또는 적어도 200% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0259] 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 100%, 예컨대, 적어도 150% 또는 적어도 200% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 40%, 예컨대, 적어도 45% 또는 적어도 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 75% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0260] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44% 또는 적어도 45% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는

63개월 후에 결정된다.

[0261] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 20% 내지 90%, 예컨대, 25% 내지 80% 또는 30% 내지 75% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 25%, 예컨대, 적어도 30% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 30%, 예컨대, 적어도 35% 또는 40% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35%, 예컨대, 적어도 40% 또는 45% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0262] 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 CDR-SB 조성물에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35%, 예컨대, 적어도 40% 또는 적어도 45% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 20%, 예컨대, 적어도 25% 또는 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35%, 예컨대, 적어도 40% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0263] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100%, 적어도 101%, 적어도 102%, 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 108%, 적어도 109%, 적어도 110%, 적어도 111%, 적어도 112%, 적어도 113%, 적어도 114%, 적어도 115%, 적어도 116%, 적어도 117%, 적어도 118% 또는 적어도 119% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0264] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 76% 내지 119% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 76% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 113% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에

비하여 119% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0265] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100%, 적어도 101%, 적어도 102%, 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 108%, 적어도 109%, 적어도 110%, 적어도 111%, 적어도 112%, 적어도 113%, 적어도 114%, 적어도 115%, 적어도 116%, 적어도 117%, 적어도 118%, 적어도 119%, 적어도 120%, 적어도 121%, 적어도 122%, 적어도 123%, 적어도 124%, 적어도 125%, 적어도 126%, 적어도 127%, 적어도 128%, 적어도 129%, 적어도 130%, 적어도 131%, 적어도 132%, 적어도 133%, 적어도 134%, 적어도 135%, 적어도 136%, 적어도 137%, 적어도 138%, 적어도 139%, 적어도 140%, 적어도 141%, 적어도 142%, 적어도 143%, 적어도 144%, 적어도 145%, 적어도 146%, 적어도 147%, 적어도 148%, 적어도 149%, 적어도 150%, 적어도 151%, 적어도 152%, 적어도 153%, 적어도 154%, 적어도 155%, 적어도 156%, 적어도 157%, 적어도 158%, 적어도 159%, 적어도 160%, 적어도 161%, 적어도 162%, 적어도 163%, 적어도 164%, 적어도 165%, 적어도 166%, 적어도 167%, 적어도 168%, 적어도 169%, 적어도 170%, 적어도 171%, 적어도 172%, 적어도 173%, 적어도 174%, 적어도 175%, 적어도 176%, 적어도 177%, 적어도 178%, 적어도 179%, 적어도 180%, 적어도 190%, 적어도 200%, 적어도 210%, 적어도 220%, 적어도 230%, 적어도 240%, 적어도 250%, 적어도 275%, 적어도 300%, 적어도 325%, 적어도 350%, 적어도 375%, 적어도 400%, 적어도 425%, 적어도 450%, 적어도 475%, 적어도 500%, 적어도 550%, 적어도 600%, 적어도 650%, 적어도 700%, 적어도 750%, 적어도 800%, 적어도 850%, 적어도 900%, 적어도 950%, 적어도 1000%, 적어도 1001%, 적어도 1002%, 적어도 1003%, 적어도 1004%, 적어도 1005%, 적어도 1006%, 적어도 1007%, 적어도 1008%, 적어도 1009%, 적어도 1010%, 적어도 1011%, 적어도 1012%, 적어도 1013%, 적어도 1014%, 적어도 1015%, 적어도 1016%, 적어도 1017%, 적어도 1018%, 적어도 1019%, 적어도 1020%, 적어도 1021%, 적어도 1022% 또는 적어도 1023% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0266] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 58% 내지 1023% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 58% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 171% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 1023% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0267] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적

어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100%, 적어도 101%, 적어도 102%, 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 108%, 적어도 109%, 적어도 110%, 적어도 111%, 적어도 112%, 적어도 113%, 적어도 114%, 적어도 115%, 적어도 116%, 적어도 117%, 적어도 118%, 적어도 119%, 적어도 120%, 적어도 121%, 적어도 122%, 적어도 123%, 적어도 124%, 적어도 125%, 적어도 126%, 적어도 127%, 적어도 128%, 적어도 129%, 적어도 130%, 적어도 131%, 적어도 132%, 적어도 133%, 적어도 134%, 적어도 135%, 적어도 136%, 적어도 137%, 적어도 138%, 적어도 139%, 적어도 140%, 적어도 141%, 적어도 142%, 적어도 143%, 적어도 144%, 적어도 145%, 적어도 146%, 적어도 147%, 적어도 148%, 적어도 149%, 적어도 150%, 적어도 151%, 적어도 152%, 적어도 153%, 적어도 154%, 적어도 155%, 적어도 156%, 적어도 157%, 적어도 158%, 적어도 159%, 적어도 160%, 적어도 161%, 적어도 162%, 적어도 163%, 적어도 164%, 적어도 165%, 적어도 166%, 적어도 167%, 적어도 168%, 적어도 169%, 적어도 170%, 적어도 171%, 적어도 172%, 적어도 173% 또는 적어도 174% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0268] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 70% 내지 200%, 예컨대, 75% 내지 180% 또는 82% 내지 174% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 80% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80% 또는 적어도 85% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 150%, 예컨대, 적어도 160% 또는 170% 감소되며, 대상체는 ApoE4-양성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0269] 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 CDR-SB 조성물에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75%, 적어도 80% 또는 적어도 85% 감소된다. 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 130%, 예컨대, 적어도 140%, 적어도 150%, 적어도 160% 또는 적어도 170% 감소된다. 일부 구현예에서, 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 ApoE4-양성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 65%, 예컨대, 적어도 70%, 적어도 75% 또는 적어도 80% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0270] 일부 구현예에서, 대상체는 ApoE4-음성이다.

[0271] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11% 또는 적어도 12% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0272] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 5% 내지 15% 감소되며, 대상

체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 5%, 예컨대, 적어도 7% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 10%, 예컨대, 적어도 12% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0273] 일부 구현예에서, ApoE4-음성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 -2% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-음성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 10% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-음성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 5%, 예컨대, 적어도 7% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-음성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 7% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0274] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71% 또는 적어도 72% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0275] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 40% 내지 80% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 35%, 예컨대, 적어도 40% 또는 적어도 43% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 40%, 예컨대, 적어도 45% 또는 적어도 46% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 65%, 예컨대, 적어도 70% 또는 적어도 72% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 43% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0276] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 7%, 6%, 5%, 5%, 3%, 2% 또는 1% 증가되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2% 또는 적어도 3% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0277] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 3% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적

어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25% 또는 적어도 26% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0278] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 15% 내지 26% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 15% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 26% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0279] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100%, 적어도 101%, 적어도 102%, 적어도 103%, 적어도 104%, 적어도 105%, 적어도 106%, 적어도 107%, 적어도 108%, 적어도 109%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 155%, 적어도 160%, 적어도 165% 또는 적어도 166% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0280] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 50% 내지 200%, 예컨대, 60% 내지 180% 또는 65% 내지 170% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 55% 또는 적어도 65% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75% 또는 적어도 80% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 임상적 저하는 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 150%, 예컨대, 적어도 160% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0281] 일부 구현예에서, ApoE4-음성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후에 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 150%, 예컨대, 적어도 160% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-음성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량

의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75% 또는 적어도 80% 감소된다. 일부 구현예에서, ApoE4-음성 대상체에서의 임상적 저하는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 ADAS-Cog에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 50%, 예컨대, 적어도 60% 또는 적어도 65% 감소된다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0282] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4% 또는 적어도 5% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0283] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 5% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0284] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0285] 일부 구현예에서, 임상적 저하는 CDR-SB에 의해 결정되는 바와 같이 위약에 비하여 적어도 10%, 예컨대, 적어도 12% 감소되며, 대상체는 ApoE4-음성이며, 대상체는 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 임상적 저하의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0286] **아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 대상체의 전환**

[0287] 다양한 구현예에서, AD의 인지 증상을 나타내기 전에(예비-AD), 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 예비-AD 환자는 예를 들어, PET SUVr에 의해 및/또는 혈액 샘플에서의 혈장 바이오마커, 예컨대 p-tau181 수준에 의해 결정되는 바와 같이 아밀로이드 음성이다. 일부 구현예에서, 예비-AD 환자는 특정 임계값 미만의 p-tau181 수준을 가지며, 선택적으로 환자는 치료 전에 예를 들어, PET SUVr에 의해 측정되는 바와 같이 중등도의 아밀로이드 β를 갖는다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 양성을 예방하기 위해 예비-AD를 갖는 환자에게 항-Aβ 프로토피브릴 항체(즉, 레카네맙)를 포함하는 치료 요법이 시행될 수 있다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 양성의 발병을 지연시키기 위해 예비-AD를 갖는 환자에게 항-Aβ 프로토피브릴 항체(즉, 레카네맙)를 포함하는 치료 요법이 시행될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 뇌 위축 및/또는 아밀로이드 축적의 (예를 들어, PET 또는 MRI에 의한) 뇌 측정 또는 AD의 하나 이상의 바이오마커에서 악화를 예방하기 위해, 예비-AD를 갖는 환자에게 항-Aβ 프로토피브릴 항체(즉, 레카네맙)를 포함하는 치료 요법이 시행될 수 있다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 음성인 예비-AD 환자에는, 아밀로이드 양성인 환자에게 제공되는 용량 또는 빈도와 비교하여 감소된 용량 또는 투여 빈도로 투여된다(예를 들어, 정맥내 주입은 10 mg/kg 미만 또는 격주 미만으로 제공되거나, 피하 투여는 720 mg 미만 또는 매주 미만으로 제공된다). 일부 구현예에서, 아밀로이드 음성인 예비-AD 환자는 더 빨리(예를 들어, 18개월 미만 내에) 유지 투여 요법으로 진행된다.

[0288] 일부 구현예에서, 예비-AD 환자는 임계값 초과의 p-tau181 수준을 가지며, p-tau181 수준을 임계값 미만으로 감소시키기 위해 환자에게 항-Aβ 프로토피브릴 항체(즉, 레카네맙)를 포함하는 치료 요법을 시행한다. 일부 구현예에서, 환자는 치료 전에 예를 들어, PET SUVr에 의해 측정되는 바와 같이 중등도의 아밀로이드 β를 갖는다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, PET SUVr에 의해 측정되는 바와 같이 아밀로이드 β를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, p-tau181 수준 및/또는 PET SUVr에 의해 평가되는 바와 같이, 환자를 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성 상태로 전환시킨다).

[0289] 다양한 구현예에서, 또한, 아밀로이드-양성 대상체로부터 아밀로이드-음성 대상체로의 전환 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병을 갖는 상기 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 p-tau181의 수준을 측정하고, 항체를 투여한 후에, 예를 들어, 치료한 지 6 내지 12개월 또는 18개월 또는 24개월 또는 36개월 후에 다시 측정함으로써 치료의 효능을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 후의 p-tau181의 수준의 감소는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 후의 Aβ42/40 비의 증가, 예를 들어, 0.092 초과의 비로의 증가는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여를 시작한 후 6개월 후 또는 12개월 후 또는 18개월 후 또는 24개월 후 또는 36개월 후의 Aβ42/40 비의 증가, 예를 들어, 약 0.05 내지 0.1, 예를 들어, 약 0.08 내지 0.1, 예를 들어, 약 0.092의 비로의 증가는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 후의 p-tau181의 수준의 감소는 치료 효능, 예를 들어, 뇌 Aβ의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 음성으로 변경되는 대상체에게, 단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 치료법, 예를 들어, BACE 억제제 및/또는 항-tau 항체와 조합하여, 감소된 용량 또는 빈도의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 제공된다.

[0290] 본원에 개시된 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 이의 치료적으로 허용 가능한 양, 이에 대한 투여 요법 및 이를 포함하는 조성물 중 임의의 것은 아밀로이드-양성 대상체로부터 아밀로이드-음성 대상체로의 전환 방법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대, BAN2401을 포함하는 조성물은 대상체에게 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 매달 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 2개월마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 3개월마다 1회(분기마다), 14주마다 1회, 16주마다 1회, 4개월마다 1회, 18주마다 1회, 20주마다 1회, 5개월마다 1회, 22주마다 1회, 24주마다 1회, 6개월마다 1회(반년마다), 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회, 12개월마다 1회(매년), 13개월마다 1회, 14개월마다 1회, 15개월마다 1회, 16개월마다 1회, 17개월마다 1회 또는 18개월마다 1회 투여된다.

[0291] 일부 구현예에서, 당해 방법은 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 p-tau181 수준을 측정하는 단계 및 항체를 투여한 후에, 예를 들어, 치료한 지 6 내지 12개월 또는 18개월 또는 24개월 후에 다시 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 감소는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 0.092 초과의 비로의 Aβ42/40 비의 증가는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 음성으로 변경되는 대상체에게, 단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 치료법, 예를 들어, BACE 억제제 및/또는 항-tau 항체와 조합하여, 감소된 용량 또는 빈도의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 제공된다.

[0292] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80% 또는 적어도 81%의 대상체가 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로 전환되게 한다.

[0293] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 50% 내지 100%, 예컨대, 60% 내지 90%의 대상체의, 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 전환을 초래한다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에, 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 55%, 예컨대, 적어도 60% 또는 적어도 65%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 70%, 예컨대, 적어도 75% 또는 적어도 80%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0294] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 하며, 대상체는 ApoE4-양성이다.

[0295] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 75% 내지 100%, 예컨대, 80% 내지 100% 또는 85% 내지 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 하며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80% 또는 적어도 85%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 하며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 하며, 대상체는 ApoE4-양성이다.

[0296] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80% 또는 적어도 85%의 ApoE4-양성 대상체가 아밀로이드 음성이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 ApoE4-양성 대상체가 아밀로이드 음성이다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0297] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78% 또는 적어도 79%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 하며, 대상체는 ApoE4-음성이다.

[0298] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 50% 내지 100%, 예컨대, 55% 내지 90%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 하며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 50%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 하며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 70%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 하며, 대상체는 ApoE4-음성이다.

[0299] 뇌 아밀로이드 수준의 감소

[0300] 다양한 구현예에서, 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 p-tau181의 수준를 측정하는 단계 및 항체를 투여한 후에, 예를 들어, 치료한 지 6 내지 12개월 후에 다시 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 감소는 대상체의 뇌에서의 뇌 아밀로이드의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 변경에 의해 결정되는 바와 같이 뇌 아밀로이드의 감소를 나타내는 대상체에게, 단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 치료법, 예를 들어, BACE 억제제 및/또는 항-tau 항체와 조합하여, 감소된 용량 또는 빈도의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 제공된다.

[0301] 일부 구현예에서, 대상체는 초기 알츠하이머병을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 알츠하이머병, 다운 증후군, 만성 외상성 뇌병증, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 루이소체 치매, 또는 Aβ 펩티드-함유 용해성 및/또는 불용성 Aβ 응집물을 갖는 또 다른 뇌 질병 또는 질환을 갖는다.

[0302] 당업자는 알츠하이머병을 갖는 대상체에 더하여, Aβ 플라크 침착이 다른 신경변성 질병 및 질환을 갖는 대상체의 뇌에 존재하는 것과, 이에 따라 본원에 개시된 방법이 이러한 신경변성 질병 및/또는 질환을 갖는 대상체에 대하여 유리할 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 질병 및 질환은 예를 들어, 다운 증후군, 만성 외상성 뇌병증, 대뇌 아밀로이드 혈관병증 및 루이소체 치매를 포함하는 것으로 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Catafau et al., "Amyloid PET imaging: applications beyond Alzheimer's disease," Clin. Transl. Imaging 3(1): 39-55 (2015)]; 및 문헌[Banerjee, G. et al., "The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice," J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 88: 982-994 (2017)] 참조.)

[0303] 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체는 ApoE4-양성이다.

[0304] 본원에 개시된 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 이의 치료적으로 허용 가능한 양, 이에 대한 투여 요법 및 이를 포함하는 조성물 중 임의의 것은 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대, BAN2401을 포함하는 조성물은 대상체에게 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 매달 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 2개월마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 3개월마다 1회(분기마다), 14주마다 1회, 16주마다 1회, 4개월마다 1회, 18주마다 1회, 20주마다 1회, 5개월마다 1회, 22주마다 1회, 24주마다 1회, 6개월마다 1회(반년마다), 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회, 12개월마다 1회(매년), 13개월마다 1회, 14개월마다 1회, 15개월마다 1회, 16개월마다 1회, 17개월마다 1회 또는 18개월마다 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0305] 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 투여 후에 감소된 뇌 아밀로이드 수준을 초래한다. 일부 구현예에서, 뇌 아밀로이드 수준은 상기 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적

어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 뇌 아밀로이드 수준의 감소는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되며, PET 표준 흡수 값 비(SUVr 값)로서 표현된다.

[0306] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "PET" 또는 "아밀로이드 PET"는 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영 영상화를 지칭한다. 일부 구현예에서, PET 영상화(PET 스캔으로도 지칭됨)는 아밀로이드 병리에 대해 평가하기 위해 수행된다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 PET는 PET 추적자로 평가되며, 추적관찰 평가에서 동일한 추적자를 사용한다. 일부 구현예에서, PET 영상화는 플로르베타피르 추적자를 사용한다. 일부 구현예에서, PET 영상화는 플루테메타몰 추적자를 사용한다.

[0307] 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상화를 사용하여 연구의 선별 단계에서 초기 AD 대상체의 뇌 내의 아밀로이드 병리의 존재를 확인하고/하거나 전체 뇌 분석(예를 들어, 평균 5 내지 6개의 피질 영역) 및 뇌 영역 분석 둘 모두에 의하여 뇌 내의 아밀로이드 수준에 대한 적어도 하나의 항-AB 항체의 효과를 평가할 수 있다. 일부 구현예에서, PET 스캔은 플로르베타피르를 사용한다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 플라크 로드는 예를 들어, 훈련된 방사선 전문의에 의한 PET 영상화 흡수 가시적 판독에 의해 식별될 수 있다. 일부 구현예에서, 2명의 판독자(1명이 주 판독자로 지정됨)가 영상을 가시적으로 평가하여, 스캔이 아밀로이드에 대하여 양성인지 음성인지 여부를 결정한다. 추가의 구현예에서, 뇌의 4가지 영역: 측두엽, 후두엽, 전두엽 피질 및 두정엽 피질을 영상화제의 흡수에 대하여 평가하고, 양성 아밀로이드 스캔에는 백질 흡수보다 더 크고 뇌의 외부 가장자리까지 확장되는 강렬한 회백질 흡수가 있는 1개 영역 또는 감소된 회색-백색 대비 영역이 있는 2개 영역이 있다. 추가의 구현예에서, 2명의 판독자 사이에 불일치가 발생하면, 둘 모두가 만나서, 합의 판독을 위해 스캔을 검토한다.

[0308] 일부 구현예에서, 아밀로이드 플라크 로드는 참조 영역에 비한 표준 흡수 값 비(SUVr)에 의해 식별될 수 있다. PET SUVr의 계산 방법은 당업계에 알려져 있으며, 본원에 기재된 것들을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 수준의 표준 흡수 값 비 정량적 분석을 PMOD 생물의학적 영상 정량화 소프트웨어(Biomedical Image Quantification Software)(피엠오디 테크놀로지즈(PMOD Technologies), 스위스 취리히 소재)를 사용하여 완료한다. 일부 구현예에서, PET 영상을 먼저 X, Y 및 Z 면에서의 대상 이동에 대해 평가하고, 필요한 경우, 개별 영상(예를 들어, 5분 방출 프레임)을 예를 들어 PMOD 평균화 기능을 사용하여 평균화하기 전에(신호 대 잡음 비를 증가시키기 위해 평균화된 PET 프레임), 이동에 대해 교정한다. 일부 구현예에서, 대상체로부터 상응하는 MRI를 준비한다(예를 들어, 매트릭스 크기 감소 처리, 뇌만 포함하도록 MRI 크로핑(cropping), 영상을 회백질, 백질 및 CSF의 이진 맵으로 분리하기 위한 분할 및 뇌 마스크만을 남기는 두개골 영상의 스트립핑 사용). 일부 구현예에서, 평균화된 PET 영상과 준비된 MRI를 PMOD 매칭 기능을 사용하여 매칭시켜, 영상을 동일한 배향으로 배치한다. 일부 구현예에서, 예를 들어 PMOD 소프트웨어에 의해 제공되는 뇌 정규화 기능을 Brain Norm 및 Rigid Matching 변환 매트릭스와 함께 사용하여, 평균화된 PET를 생성한다. 일부 구현예에서, 이 평균화된 PET는 정량적 분석을 위해 대상체의 분할된 MRI와 동일한 배향으로 존재하는 MNInst 공간(문헌[Senjem et al, 2005])으로 표준화된다. 일부 구현예에서, PMOD 마스크 기능을 사용하여, 뇌를 마스킹하고 마스크 외측 영상을 제로에 맞추어, 정규화된 회백질 PET 및 정규화된 백질 PET를 생성한다. 표준 흡수 값(SUV)을 SUV의 단위에 도달하도록 정규화된 PET, 대상체 체중 및 주입된 추적자의 용량을 사용하여 계산된 PMOD 소프트웨어를 사용하여 모든 회백질 맵핑된 영역 및 3개의 백질 영역(뇌교, 소뇌 백질, 피질하 백질)에 대해 계산할 수 있다. 일부 구현예에서, SUVr은 선택된 참조 영역에 비한 전체 피질 평균의 비이다. 일부 구현예에서, 전체 소뇌 마스크가 참조 영역으로서 사용된다. 일부 구현예에서, 참조 영역은 피질하 백질, 유래된 전체 소뇌, 피질하 백질에 의해 조정된 전체 소뇌, 소뇌 회백질, 및 소뇌 피질, 뇌교 피질하 백질 및 소뇌 백질로 이루어진 복합 참조 영역이다.

[0309] 일부 구현예에서, 제1 용량의 조성물의 투여 후에, 대상체의 PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화는 기준선에 비하여 적어도 -0.10, 적어도 -0.15, 적어도 -0.20, 적어도 -0.25, 적어도 -0.30, 적어도 -0.35, 적어도 -0.40, 적어도 -0.45, 적어도 -0.50, 적어도 -0.55, 적어도 -0.60, 적어도 -0.65, 적어도 -0.70, 적어도 -0.75, 적어도 -0.80, 적어도 -0.85, 적어도 -0.90 또는 적어도 -0.95만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체의 PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화는 -0.20 내지 -0.30만큼 감소된다.

[0310] 일부 구현예에서, 뇌 내의 아밀로이드 베타 플라크 수준은 PET 영상화를 사용하여 평가되었다. 일부 구현예에서, PET 영상화는 플로르베타피르 추적자를 사용한다. 일부 구현예에서, PET 영상화는 플루테메타몰 추

적자를 사용하였다. 일부 추가의 구현예에서, 상이한 추적자는 상이한 결과를 산출할 수 있다. 일부 구현예에서, 조정된 평균 감소 임계값은 사용되는 추적자에 좌우된다. 일부 구현예에서, 전체 소뇌 참조에 대해 전체 피질 평균을 비교하여, 대상체의 PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 적어도 -0.20, 예컨대 적어도 -0.25만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체의 PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 적어도 -0.25, 예컨대 적어도 -0.30만큼 감소된다.

[0311] 일부 구현예에서, 뇌 내의 아밀로이드의 감소는 뇌 Aβ 아밀로이드에 대한 방사성추적자의 결합을 사용한 영상화에 의해 결정되고, PET로 가시화된다. 일부 구현예에서, 기준선으로부터의 조정된 평균 변화의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 적어도 -50, 예컨대, 적어도 -55 또는 적어도 -59 센틸로이드이다. 일부 구현예에서, 기준선으로부터의 조정된 평균 변화의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 적어도 -60, 예컨대, 적어도 -65 또는 적어도 -70 센틸로이드이다.

[0312] 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 투여 전의 뇌척수액 Aβ1-42 수준에 비하여 증가된 뇌척수액 Aβ1-42 수준을 초래한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 투여 전의 뇌척수액 Aβ1-42 수준에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 뇌척수액 Aβ1-42 수준의 증가를 초래한다.

[0313] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 -0.20 내지 -0.45, 예컨대, -0.25 내지 -0.35의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래하며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 -0.25의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래하며, 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 적어도 0.30의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래하며, 대상체는 ApoE4-양성이다.

[0314] 일부 구현예에서, 대상체의 뇌 아밀로이드 수준은 아밀로이드 PET 영상의 가시적 판독에 의해 결정되고, PET 표준 흡수 값 비(SUVr 값)로서 표현된다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 PET SUVr 값에 의해 측정되는 바와 같이, 위약에 비하여 적어도 -0.01, 적어도 -0.02, 적어도 -0.03, 적어도 -0.04, 적어도 -0.05, 적어도 -0.06, 적어도 -0.07, 적어도 -0.08, 적어도 -0.09, 적어도 -0.10, 적어도 -0.11, 적어도 -0.12, 적어도 -0.13, 적어도 -0.14, 적어도 -0.15, 적어도 -0.16, 적어도 -0.17, 적어도 -0.18, 적어도 -0.19, 적어도 -0.20, 적어도 -0.21, 적어도 -0.22, 적어도 -0.23, 적어도 -0.24, 적어도 -0.25, 적어도 -0.26, 적어도 -0.27, 적어도 -0.28 또는 적어도 -0.29의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래하며, 대상체는 ApoE4-음성이다.

[0315] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 PET SUVr 값에 의해 측정되는 바와 같이, -0.10 내지 -0.40의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래하며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 PET SUVr 값에 의해 측정되는 바와 같이, 적어도 -0.20의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래하며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 PET SUVr 값에 의해 측정되는 바와 같이, 적어도 -0.25의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래하며, 대상체는 ApoE4-음성이다.

[0316] 일부 구현예에서, 대상체의 뇌 아밀로이드 수준은 아밀로이드 PET 영상의 가시적 판독에 의해 결정되며, PET 표준 흡수 값 비(SUVr 값)로서 표현된다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 PET SUVr 값에 의해 측정되는 바와 같이 -0.10 내지 -0.40의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래하며, 대상체는 ApoE4-음성이다. 일부 추가의 구현예

에서, 대상체는 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 후에 Aβ42/40 비의 증가, 예를 들어, 약 0.05 내지 0.1, 예를 들어, 약 0.08 내지 0.1, 예를 들어, 약 0.092의 비로의 증가를 가지며, 이는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 추가의 구현예에서, 대상체는 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 후에 Aβ42/40 비의 증가, 예를 들어, 0.092 초과의 비로의 증가를 가지며, 이는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후 또는 12개월 후 또는 18개월 후 또는 24개월 후에 Aβ42/40 비의 증가, 예를 들어, 약 0.05 내지 0.1, 예를 들어, 약 0.08 내지 0.1, 예를 들어, 약 0.092의 비로의 증가를 가지며, 이는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 6개월 후 또는 12개월 후 또는 18개월 후 또는 24개월 후에 Aβ42/40 비의 증가, 예를 들어, 0.092 초과의 비로의 증가를 가지며, 이는 대상체의 뇌에서 아밀로이드 양성으로부터 아밀로이드 음성으로의 변경을 나타낸다. 일부 구현예에서, Aβ42/40 비의 증가는 아밀로이드 PET 영상의 가시적 판독에 의해 결정되는 바와 같이 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 갖는 대상체에게, 단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 치료법, 예를 들어, BACE 억제제 및/또는 항-tau 항체와 조합하여, 감소된 용량 또는 빈도의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 제공된다.

[0317] **추가의 바이오마커 변화**

[0318] 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준

[0319] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 대상체에서 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 기준선에 비하여 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9% 또는 적어도 10%의 감소를 초래한다.

[0320] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 기준선에 비하여 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9% 또는 적어도 10%의 감소를 초래한다.

[0321] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 기준선에 비하여 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 적어도 약 25 pg/mL, 적어도 약 30 pg/mL, 적어도 약 35 pg/mL, 적어도 약 40 pg/mL, 적어도 약 45 pg/mL, 적어도 약 50 pg/mL, 적어도 약 55 pg/mL, 적어도 약 60 pg/mL 또는 적어도 약 65 pg/mL의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 기준선에 비하여 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 적어도 약 65 pg/mL의 감소를 초래한다.

[0322] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 기준선에 비하여 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 적어도 약 25 pg/mL, 적어도 약 30 pg/mL, 적어도 약 35 pg/mL, 적어도 약 40 pg/mL, 적어도 약 45 pg/mL, 적어도 약 50 pg/mL, 적어도 약 55 pg/mL, 적어도 약 60 pg/mL 또는 적어도 약 65 pg/mL의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 기준선에 비하여 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 적어도 65 pg/mL의 감소를 초래한다.

[0323] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0324] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 치료적 유효량은 10 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 격주로 또는 매달 투여된다. 일부 구현예에서, 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 격주로 투여된다. 일부 구현예에서, 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 매달 투여된다.

[0325] 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준

[0326] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 위약에 비하여 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 위약에 비하여 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45% 또는 적어도 50%의 감소를 초래한다.

[0327] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 위약에 비하여 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 기준선에 비하여 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45% 또는 적어도 50%의 위약에 비한 감소를 초래한다.

[0328] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 기준선에 비하여 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 약 35 pg/mL, 약 40 pg/mL, 약 45 pg/mL, 약 50 pg/mL, 약 55 pg/mL, 약 60 pg/mL, 약 65 pg/mL, 약 70 pg/mL, 약 75 pg/mL 초과의 생성을 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 기준선에 비하여 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 약 75 pg/mL 이하의 생성을 초래한다.

[0329] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 기준선에 비하여 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 약 35 pg/mL, 약 40 pg/mL, 약 45 pg/mL, 약 50 pg/mL, 약 55 pg/mL, 약 60 pg/mL, 약 65 pg/mL, 약 70 pg/mL, 약 75 pg/mL 초과의 생성을 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 기준선에 비하여 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 약 75 pg/mL 이하의 생성을 초래한다.

[0330] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0331] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 치료적 유효량은 10 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 격주로 또는 매달 투여된다. 일부 구현예에서, 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 격주로 투여된다. 일부 구현예에서, 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 매달 투여된다.

[0332] 포스포-Tau의 뇌척수액 수준

[0333] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 포스포-Tau(p-tau)의 뇌척수액 수준의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 기준선에 비하여 포스포-Tau의 뇌척수액 수준의 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12% 또는 적어도 13%의 감소를 초래한다.

[0334] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 포스포-Tau의 뇌척수액 수준의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 기준선에 비하여 포스포-Tau의 뇌척수액 수준의 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12% 또는 적어도 13%의 감소를 초래한다.

[0335] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 기준선에 비하여 포스포-Tau의 뇌척수액 수준의 적어도 약 65 pg/mL, 적어도 약 70 pg/mL, 적어도 약 75 pg/mL, 적어도 약 80 pg/mL, 적어도 약 85 pg/mL, 적어도 약 90 pg/mL 또는 적어도 약 95 pg/mL의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 기준선에 비하여 포스포-Tau의 뇌척수액 수준의 적어도 약 95 pg/mL의 감소를 초래한다.

[0336] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에, 기준선에 비하여 포스포-Tau의 뇌척수액 수준의 적어도 약 65 pg/mL, 적어도 약 70 pg/mL, 적어도 약 75 pg/mL, 적어도 약 80 pg/mL, 적어도 약 85 pg/mL, 적어도 약 90 pg/mL 또는 적어도 약 95 pg/mL의 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에, 기준선에 비하여 포스포-Tau의 뇌척수액 수준의 적어도 95 pg/mL의 감소를 초래한다.

[0337] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0338] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 치료적 유효량은 10 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물은 격주로 또는 매달 투여된다. 일부 구현예에서, 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 격주로 투여된다. 일부 구현예에서, 10 mg/kg의 BAN2401을 포함하는 조성물은 매달 투여된다.

[0339] 뇌 체적

[0340] 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 체적 MRI(vMRI)에 의해 측정되는 바와 같이, 위약에 비하여 전체 해마 위축의 개선을 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체의 뇌 체적(예를 들어, 전체 뇌실 체적, 전체, 우측 및/또는 좌측 해마 체적)은 치료 전에 측정된다. 일부 구현예에서, 대상체의 뇌 체적(예를 들어, 전체 뇌실 체적, 전체, 우측 및/또는 좌측 해마 체적)은 치료 후 6개월 및 12개월째에 측정된다. 일부 구현예에서, 대상체로의 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 vMRI에 의해 측정되는 바와 같이, 위약에 비하여 뇌 체적 위축의 개선을 초래한다.

[0341] **치료 전의 중증도에 비하여 증상의 중증도의 감소를 초래하는 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체의 치료**

[0342] 다양한 구현예에서, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체의 치료 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 치료적 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체는 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 대상체에서 p-tau181의 수준을 측정하는 단계, 및 항체의 투여 후에, 예를 들어, 치료한 지 6 내지 12개월 후에, 다시 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, p-tau181 수준의 감소는 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도의 감소를 나타내며, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 치료 전의 동일한 대상체에서의 동일한 증상의 중증도에 비하여 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 ADCOMS, PET, MMSE, CDR-SB 및/또는 ADAS-Cog에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상은 임상적 저하 및 뇌 아밀로이드 수준으로부터 선택된다.

[0343] 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 1% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 10% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 20% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 30% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 40% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 50% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 60% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 70% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 80% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 90% 감소된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도는 적어도 95% 감소된다.

[0344] 일부 구현예에서, 상기 언급된 중증도의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 1개월, 6개월, 12개월, 18개월, 60개월 및/또는 63개월 후에 결정된다.

[0345] 일부 구현예에서, 감소된 p-tau181 수준에 의해 결정되는 바와 같이 뇌 아밀로이드의 감소를 갖는 대상체는 알츠하이머병과 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도의 감소를 나타낸다. 일부 구현예에서, 감소된 p-tau181 수준을 갖는 대상체에게, 단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 치료법, 예를 들어, BACE 억제제 및/또는 항-tau 항체와 조합하여, 감소된 용량 또는 빈도의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 제공된다.

[0346] 알츠하이머병의 예방 및/또는 이의 발병의 지연

[0347] 다양한 구현예에서, 예를 들어, ApoE4-양성 대상체에서의 알츠하이머병의 예방 및/또는 이의 발병의 지연 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체의 뇌 아밀로이드 수준을 결정한 다음, 대상체의 뇌 아밀로이드 수준이 제1 사전결정된 수준을 초과하면, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0348] 일부 구현예에서, 대상체는 증상 발현 전이며(인지 장애가 없거나 인지적으로 정상이며), 건강한 대상체로부터의 혈액 샘플에서의 비 또는 이러한 건강한 대상체의 집단으로부터의 평균 비에 비하여 혈액(예를 들어, 혈장) 샘플에서의 증가된 p-tau181 수준에 기초하여, 치료(예를 들어, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대 BAN2401을 포함하는 치료)를 위해 선택된다. 일부 구현예에서, 증상 발현 전 대상체는 ApoE4-양성이다. 일부 구현예에서, 치료는 AD 증상을 예방하거나, 이의 발병을 지연시킨다. 일부 구현예에서, 대상체는 55 내지 80세이다.

[0349] 일부 구현예에서, 당해 방법은 대상체의 투여 후 뇌 아밀로이드 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 치료 전의 대상체로부터의 샘플에서의 수준에 비하여 혈액 샘플에서 p-tau181 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 치료 전의 대상체로부터의 샘플에서의 수준에 비하여 p-tau181 수준의 감소가 관찰되면, 치료를 계속한다.

[0350] 다양한 구현예에서, 하나 이상의 추가의 바이오마커를 측정하여, 치료를 위해 증상 발현 전 대상체를 확인 및/또는 선택하고/하거나 치료 효능을 모니터링한다.

[0351] 일부 구현예에서, 대상체로부터의 혈액 샘플에서 p-tau181 수준을 측정하는 것과 함께, 뇌 아밀로이드 수준을 대상체에서 PET에 의해 측정한다. 일부 구현예에서, 뇌 아밀로이드 수준을 (예를 들어, 비용을 감소시키거나, 선별의 속도를 증가시키기 위해) PET에 의해 측정하지 않는다. 일부 구현예에서, 레카네맙으로 치료될 대상체를 선별하거나 선택하기 위해 치료 전에 PET에 의한 뇌 아밀로이드 측정과 함께 또는 이것 없이 대상체로부터의 혈액 샘플에서 p-tau181 수준을 측정한다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 Aβ1-42의 뇌척수액 수준 및/또는 뇌척수액 전체 tau 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 혈액 중 전체 tau 수준을 측정한다. 일부 구현예에서, 혈액 중 p-tau 수준, 예를 들어, p-217 tau를 측정한다.

[0352] 일부 구현예에서, 당해 방법은 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0353] 일부 구현예에서, 당해 방법은 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0354] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여-후 뇌 아밀로이드 수준이 제2 사전결정된 수준을 초과하면, 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0355] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체의 뇌 아밀로이드 수준이 제1 사전결정된 수준 미만이 될 때까지, 투여 후에 대상체의 뇌 아밀로이드 수준을 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다.

[0356] 일부 구현예에서, 상기 방법은 Aβ1-42의 투여 후 뇌척수액 수준 및/또는 뇌척수액 전체 tau 수준이 사전결정된 수준을 초과하면, 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0357] 일부 구현예에서, 상기 방법은 뉴로그라닌의 투여 후 뇌척수액 수준이 사전결정된 수준을 초과하면, 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0358] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여 후 신경필라멘트 경쇄가 사전결정된 수준을 초과하면, 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0359] 일부 구현예에서, 상기 방법은 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 BACE 억제제, 감마 세크레타제 억제제, 감마 세크레타제 조절제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 생성 억제제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 수준을 낮추는 작용제 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 BACE 억제제이다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 CNP520, BI-1181181, LY2886721,

LY3202626, PF-06751979, RG7129, 아타베세스타트, 엘렌베세스타트, 라나베세스타트 및 베루베세스타트로부터 선택된다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 엘렌베세스타트이다.

[0360] 본원에 개시된 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 이의 치료적으로 허용 가능한 양, 이에 대한 투여 요법 및 이를 포함하는 조성물 중 임의의 것은 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대, BAN2401을 포함하는 조성물은 대상체에게 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 매달 1회("mo"), 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 2개월마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 3개월마다 1회(분기마다), 14주마다 1회, 16주마다 1회, 4개월마다 1회, 18주마다 1회, 20주마다 1회, 5개월마다 1회, 22주마다 1회, 24주마다 1회, 6개월마다 1회 반년마다, 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회, 12개월마다 1회(매년), 13개월마다 1회, 14개월마다 1회, 15개월마다 1회, 16개월마다 1회, 17개월마다 1회 또는 18개월마다 1회 투여된다.

[0361] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2041이다.

[0362] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다.

[0363] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 75% 내지 100%, 예컨대, 80% 내지 100% 또는 85% 내지 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80% 또는 적어도 85%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다.

[0364] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80% 또는 적어도 85%의 대상체가 아밀로이드 음성이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 대상체가 아밀로이드 음성이다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0365] 일부 구현예에서, 당해 방법은 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 투여 후에 감소된 뇌 아밀로이드 수준을 초래한다. 일부 구현예에서, 뇌 아밀로이드 수준은 상기 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도

45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 뇌 아밀로이드 수준의 감소는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되며, PET 표준 흡수 값 비(SUVr 값)로서 표현된다.

[0366] 일부 구현예에서, 대상체의 PET SUVr 값의 조정된 평균 변화는 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 -0.10, 적어도 -0.15, 적어도 -0.20, 적어도 -0.25, 적어도 -0.30, 적어도 -0.35, 적어도 -0.40, 적어도 -0.45, 적어도 -0.50, 적어도 -0.55, 적어도 -0.60, 적어도 -0.65, 적어도 -0.70, 적어도 -0.75, 적어도 -0.80, 적어도 -0.85, 적어도 -0.90 또는 적어도 -0.95만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준으로부터의 대상체의 PET SUVr 값의 조정된 평균 변화는 -0.20 내지 -0.30만큼 감소된다.

[0367] 일부 구현예에서, 전체 소뇌 참조에 대해 전체 피질 평균을 비교하여, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준으로부터의 대상체의 PET SUVr 값의 조정된 평균 변화는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 적어도 -0.20, 예컨대, 적어도 -0.25만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체의 PET SUVr 값의 조정된 평균 변화는 투여 전의 대상체의 PET SUVr 값에 비하여 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 적어도 -0.25, 예컨대, 적어도 -0.30만큼 감소된다.

[0368] 일부 구현예에서, 뇌 내의 아밀로이드의 감소는 뇌 Aβ 아밀로이드에 대한 방사성추적자의 결합을 사용한 영상화에 의해 결정되며, PET로 가시화된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 대상체의 수준으로부터의 조정된 평균 변화의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 적어도 -50, 예컨대, 적어도 -55 또는 적어도 -59 센틸로이드이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 대상체의 수준으로부터의 조정된 평균 변화의 감소는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 적어도 -60, 예컨대, 적어도 -65 또는 적어도 -70 센틸로이드이다.

[0369] 일부 구현예에서, 당해 방법은 투여 전의 뇌척수액 Aβ1-42 수준에 비하여 뇌척수액 Aβ1-42 수준의 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 투여 전의 뇌척수액 Aβ1-42 수준에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 뇌척수액 Aβ1-42 수준의 증가를 초래한다.

[0370] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 -0.20 내지 -0.45, 예컨대, -0.25 내지 -0.35의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 -0.25의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래한다. 일부 구현

예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 0.30의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래한다.

[0371] 또한, ApoE4-양성 대상체에서 알츠하이머병을 예방하고/하거나 이의 발병을 지연시키는 또 다른 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체의 뇌 아밀로이드 수준을 결정하는 단계, 및 이어서, 대상체의 뇌 아밀로이드 수준이 제1 사전결정된 수준을 초과하면, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물, 및 치료적 유효량의, BACE 억제제, 감마 세크레타제 억제제, 감마 세크레타제 조절제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 생성 억제제 및 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드의 수준을 낮추는 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0372] 일부 구현예에서, 당해 방법은 대상체의 투여-후 뇌 아밀로이드 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0373] 일부 구현예에서, 당해 방법은 Aβ1-42의 뇌척수액 수준 및/또는 뇌척수액 전체 tau 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0374] 일부 구현예에서, 당해 방법은 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0375] 일부 구현예에서, 당해 방법은 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0376] 일부 구현예에서, 상기 방법은 투여-후 뇌 아밀로이드 수준이 제2 사전결정된 수준을 초과하면, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물, 및 치료적 유효량의, BACE 억제제, 감마 세크레타제 억제제, 감마 세크레타제 조절제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 생성 억제제 및 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드의 수준을 낮추는 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0377] 일부 구현예에서, 상기 방법은 Aβ1-42의 투여-후 뇌척수액 수준 및/또는 뇌척수액 전체 tau 수준이 사전결정된 수준을 초과하면, 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0378] 일부 구현예에서, 상기 방법은 뉴로그라닌의 투여-후 뇌척수액 수준이 사전결정된 수준을 초과하면, 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0379] 일부 구현예에서, 상기 방법은 신경필라멘트 경쇄의 투여-후 뇌척수액 수준이 사전결정된 수준을 초과하면, 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0380] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체의 뇌 아밀로이드 수준이 제1 사전결정된 수준 미만이 될 때까지, 투여 후에 대상체의 뇌 아밀로이드 수준을 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다.

[0381] 일부 구현예에서, 상기 방법은 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 BACE 억제제, 감마 세크레타제 억제제, 감마 세크레타제 조절제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 생성 억제제, 상기 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체 이외의 Aβ 펩티드 수준을 낮추는 작용제 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0382] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가의 치료제는 BACE 억제제이다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 엘렌베세스타트이다.

[0383] 본원에 개시된 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 이의 치료적으로 허용 가능한 양, 이에 대한 투여 요법 및 이를 포함하는 조성물 중 임의의 것은 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체, 예컨대, BAN2401을 포함하는 조성물은 대상체에게 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 매달 1회("mo"), 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 8주마다 1회, 2개월마다 1회, 9주마다 1회, 10주마다 1회, 11주마다 1회, 12주마다 1회, 3개월마다 1회(분기마다), 14주마다 1회, 16주마다 1회, 4개월마다 1회, 18주마다 1회, 20주마다 1회, 5개월마다 1회, 22주마다 1회, 24주마다 1회, 6개월마다 1회(반년마다), 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회, 12개월마다 1회(매년), 13개월마다 1회, 14개월마다 1회, 15개월마다 1회, 16개월마다 1회, 17개월마다 1회 또는 18개월마다 1회 투여된다.

[0384] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2041이다.

[0385] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 치료제는 BACE 억제제이다. 일부 구현예에서, BACE 억제제는 엘렌베세스타트이다.

[0386] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다.

[0387] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 75% 내지 100%, 예컨대, 80% 내지 100% 또는 85% 내지 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 75%, 예컨대 적어도 80% 또는 적어도 85%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 100%의 대상체가 아밀로이드 음성이 되게 한다.

[0388] 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80% 또는 적어도 85%의 대상체가 아밀로이드 음성이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 75%, 예컨대, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 대상체가 아밀로이드 음성이다. 일부 구현예에서, 조성물은 10 ㎎/㎏의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하며, 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체는 BAN2401이다.

[0389] 일부 구현예에서, 당해 방법은 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여, 투여 후에 감소된 뇌 아밀로이드 수준을 초래한다. 일부 구현예에서, 뇌 아밀로이드 수준은 상기 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 감소된다. 일부 구현예에서, 상기 열거된 뇌 아밀로이드 수준의 감소는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되며, PET 표준 흡수 값 비(SUVr 값)로서

표현된다.

[0390] 일부 구현예에서, 대상체의 PET SUVr 값의 조정된 평균 변화는 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 -0.10, 적어도 -0.15, 적어도 -0.20, 적어도 -0.25, 적어도 -0.30, 적어도 -0.35, 적어도 -0.40, 적어도 -0.45, 적어도 -0.50, 적어도 -0.55, 적어도 -0.60, 적어도 -0.65, 적어도 -0.70, 적어도 -0.75, 적어도 -0.80, 적어도 -0.85, 적어도 -0.90 또는 적어도 -0.95만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준으로부터의 대상체의 PET SUVr 값의 조정된 평균 변화는 -0.20 내지 -0.30만큼 감소된다.

[0391] 일부 구현예에서, 전체 소뇌 참조에 대해 전체 피질 평균을 비교하여, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준으로부터의 대상체의 PET SUVr 값의 조정된 평균 변화는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에 적어도 -0.20, 예컨대, 적어도 -0.25만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체의 PET SUVr 값의 조정된 평균 변화는 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에, 투여 전의 대상체의 PET SUVr 값에 비하여 적어도 -0.25, 예컨대, 적어도 -0.30만큼 감소된다.

[0392] 일부 구현예에서, 뇌 내의 아밀로이드의 감소는 뇌 Aβ 아밀로이드에 대한 방사성추적자의 결합을 사용한 영상화에 의해 결정되며, PET로 가시화된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 투여한 지 12개월 후에, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여 전의 대상체의 수준으로부터의 조정된 평균 변화의 감소는 적어도 -50, 예컨대, 적어도 -55 또는 적어도 -59 센틸로이드이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 투여한 지 18개월 후에, 치료적 유효량의 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 대상체의 수준으로부터의 조정된 평균 변화의 감소는 적어도 -60, 예컨대, 적어도 -65 또는 적어도 -70 센틸로이드이다.

[0393] 일부 구현예에서, 당해 방법은 투여 전의 뇌척수액 Aβ1-42 수준에 비하여 뇌척수액 Aβ1-42 수준의 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 당해 방법은 투여 전의 뇌척수액 Aβ1-42 수준에 비하여 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 뇌척수액 Aβ1-42 수준의 증가를 초래한다.

[0394] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 -0.20 내지 -0.45, 예컨대, -0.25 내지 -0.35의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 -0.25의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-Aβ 프

로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여는 아밀로이드 PET 영상의 시각적 판독에 의해 결정되는 바와 같이, 적어도 하나의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 조성물 및 치료적 유효량의 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물의 투여 전의 뇌 아밀로이드 수준에 비하여 적어도 0.30의 뇌 아밀로이드 수준 감소를 초래한다.

[0395] **예시적인 구현예**

[0396] 1. 알츠하이머병(AD)을 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 방법으로서,

[0397] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 인산화된 tau181(p-tau181)의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0398] 제1 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0399] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0400] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하거나, (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계, 및

[0401] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0402] 2. AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 방법으로서,

[0403] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0404] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0405] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0406] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0407] 3. AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 방법으로서,

[0408] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0409] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0410] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0411] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하거나, (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계를 포함하는, 방법.

[0412] 4. 구현예 1 또는 구현예 3에 있어서, 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 대상체에게 투여되는, 방법.

[0413] 5. 구현예 1 또는 구현예 3에 있어서, 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는, 방법.

[0414] 6. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 AD를 갖는, 방법.

[0415] 7. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 초기 AD를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0416] 8. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0417] 9. 구현예 8에 있어서, 대상체가 국립 노화 연구소 - 알츠하이머 협회(NIA-AA) 핵심 임상 기준에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0418] 10. 구현예 9에 있어서, 대상체가 치료 방법 전에 0.5의 CDR 전체 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0419] 11. 구현예 9에 있어서, 대상체가 예를 들어, 정보제공자에 의해 제공되는 바와 같이, 치료 방법 전 지난 1년에 걸친 점진적인 발병 및 느린 진행과 함께 주관적인 기억력 저하의 이력에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0420] 12. 구현예 9에 있어서, 대상체가 유력 알츠하이머병 치매에 대한 NIA-AA 핵심 임상 기준에 의해 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0421] 13. 구현예 9에 있어서, 대상체가 치료 방법 전에 0.5 내지 1.0의 CDR 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수에 의해 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0422] 14. 구현예 1 내지 구현예 13 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 예를 들어, PET 평가, Aβ(1-42)의 CSF 평가, MRI, 망막 아밀로이드 축적 및/또는 특이적인 거동/인지 표현형에 의해 나타난 바와 같이, 투여 전에 아밀로이드-양성인, 방법.

[0423] 15. 구현예 1 내지 구현예 14 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 적어도 하나의 카피의 ApoE4 유전자를 갖는, 방법.

[0424] 16. 구현예 1 내지 구현예 15 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 1(HCDR1), SEQ ID NO: 2(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 3(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 4(LCDR1), SEQ ID NO: 5(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 6(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는, 방법.

[0425] 17. 구현예 16에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

[0426] 18. 구현예 16 또는 구현예 17에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

[0427] 19. 구현예 1 내지 구현예 18 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 혈액 샘플이 제1 샘플 이후 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 또는 24개월째에 수득되는, 방법.

[0428] 20. 구현예 1 내지 구현예 19 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 주입으로서 투여되는, 방법.

[0429] 21. 구현예 1 내지 구현예 20 중 어느 한 구현예에 있어서, P-tau181이 LC MS/MS 플랫폼을 사용하여 측정되는, 방법.

[0430] 22. 구현예 1 내지 구현예 21 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 제1 용량이 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예를 들어, 약 10 mg/kg을 포함하는, 방법.

[0431] 23. 구현예 1 내지 구현예 22 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 제1 또는 제2 용량이 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg을 포함하며, 용량이 2주마다 1회 투여되는, 방법.

[0432] 24. 구현예 22에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여되는, 방법.

[0433] 25. 구현예 1, 구현예 2 또는 구현예 6 내지 구현예 24 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 투여 빈도가 대상체에서 예를 들어, 매달, 2개월마다, 분기마다 또는 반년마다의 투여로 감소되는, 방법.

[0434] 26. 구현예 1, 구현예 3 내지 구현예 5 내지 구현예 24 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, 투여 빈도가 대상체에서 증가되는, 방법.

[0435] 27. 구현예 1, 구현예 2 또는 구현예 6 내지 구현예 22 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 대상체가 아밀로이드-양성으로부터 아밀로이드-음성으로 전환된 것으로 나타나는, 방법.

[0436] 28. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제2 용량에서의 항-Aβ 프로토피브

릴 항체의 양이 제1 용량에서의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 양보다 더 적고/적거나, 투여 빈도가 예를 들어, 격주로부터 매달로 또는 6개월마다로 감소되는, 방법.

[0437] 30. 구현예 1 내지 구현예 29 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 적어도 하나의 추가의 AD 약제가 순차적으로 또는 동시에 투여되는, 방법.

[0438] 31. 구현예 1 내지 구현예 30 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 용량이 제2 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

[0439] 32. 구현예 1 내지 구현예 31 중 어느 한 구현예에 있어서, 방법이 치료 방법 이전에 비하여 Aβ1-42, 전체 tau 및/또는 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 감소를 초래하고/하거나, 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 증가의 둔화를 초래하는, 방법.

[0440] 33. 구현예 1 내지 구현예 32 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전에 및/또는 후에, 예를 들어, PET SUVr 값을 측정함으로써 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0441] 35. 구현예 1 내지 구현예 34 중 어느 한 구현예에 있어서, 방법이 PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는, 방법.

[0442] 36. 구현예 35에 있어서, PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화가 예를 들어, 치료 방법 12개월 후에, 적어도 약 0.10 또는 0.15 또는 0.20의 감소인, 방법.

[0443] 37. 구현예 1 내지 구현예 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0444] 38. 구현예 1 내지 구현예 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 ADAS MCI-ADL에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0445] 39. 구현예 1 내지 구현예 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 iADRS에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0446] 40. 구현예 1 내지 구현예 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 CDR-SB에 의해 측정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0447] 41. 구현예 1 내지 구현예 36 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 ADAS-Cog에 의해 측정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0448] 42. 구현예 1 내지 구현예 41 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 예를 들어, MRI에 의해 관찰되는 바와 같이 ARIA, 예를 들어, ARIA-E 및/또는 ARIA-H에 대해 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0449] 43. 구현예 1, 구현예 2 또는 구현예 6 내지 구현예 42 중 어느 한 구현예에 있어서, 방법이 예를 들어, MRI에 의해 관찰되는 바와 같이, ARIA, 예를 들어, ARIA-E 및/또는 ARIA-H의 위험을 감소시키는, 방법.

[0450] 44. 구현예 43에 있어서, ARIA-E는 예를 들어, MRI에 의해 측정되는 바와 같이, 치료 방법 후에 크기 또는 수가 증가하지 않는, 방법.

[0451] 45. 구현예 43에 있어서, ARIA-H는 예를 들어, MRI에 의해 측정되는 바와 같이, 치료 방법 후에 크기 또는 수가 증가하지 않는, 방법.

[0452] 46. AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 뇌 아밀로이드 베타를 감소시키는 방법으로서,

[0453] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0454] 제1 용량의 Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0455] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0456] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하거나, (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계, 및

[0457] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2

용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0458] 47. AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 뇌 아밀로이드 베타를 감소시키는 방법으로서,

[0459] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0460] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0461] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0462] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계를 포함하고,

[0463] 그에 의해 대상체에서 뇌 아밀로이드 베타를 감소시키는, 방법.

[0464] 48. AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 뇌 아밀로이드 베타를 감소시키는 방법으로서,

[0465] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0466] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0467] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0468] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하거나, (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계를 포함하고,

[0469] 그에 의해 대상체에서 뇌 아밀로이드 베타를 감소시키는, 방법.

[0470] 49. 구현예 48에 있어서, 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는, 방법.

[0471] 50. 구현예 48에 있어서, 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는, 방법.

[0472] 51. 구현예 46 내지 구현예 50 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 AD를 갖는, 방법.

[0473] 52. 구현예 46 내지 구현예 50 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 초기 AD를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0474] 53. 구현예 46 내지 구현예 50 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있고/있거나 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0475] 54. 구현예 53에 있어서, 대상체가 국립 노화 연구소 - 알츠하이머 협회(NIA-AA) 핵심 임상 기준에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0476] 55. 구현예 53에 있어서, 대상체가 치료 방법 전에 0.5의 CDR 전체 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0477] 56. 구현예 53에 있어서, 대상체가 예를 들어, 정보제공자에 의해 제공되는 바와 같이, 치료 방법 전 지난 1년에 걸친 점진적인 발병 및 느린 진행과 함께 주관적인 기억력 저하의 이력에 의해 알츠하이머병으로 인한 (중등도의 가능성이 있는) 경증 인지 장애를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0478] 57. 구현예 53에 있어서, 대상체가 유력 알츠하이머병 치매에 대한 NIA-AA 핵심 임상 기준에 의해 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0479] 58. 구현예 53에 있어서, 대상체가 치료 방법 전에 0.5 내지 1.0의 CDR 점수 및 0.5 이상의 기억 박스 점수에 의해 경증 알츠하이머병 치매를 갖는 것으로 진단받은 바 있는, 방법.

[0480] 59. 구현예 46 내지 구현예 58 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 예를 들어, PET 평가, Aβ(1-42)의 CSF 평가, MRI, 망막 아밀로이드 축적 및/또는 특이적인 거동/인지 표현형에 의해 나타난 바와 같이, 투여 전에 아

밀로이드-양성인, 방법.

[0481] 60. 구현예 46 내지 구현예 59 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 적어도 하나의 카피의 ApoE4 유전자를 갖는, 방법.

[0482] 61. 구현예 46 내지 구현예 60 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 1(HCDR1), SEQ ID NO: 2(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 3(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 4(LCDR1), SEQ ID NO: 5(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 6(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는, 방법.

[0483] 62. 구현예 61에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

[0484] 63. 구현예 61 또는 구현예 62에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

[0485] 64. 구현예 46 내지 구현예 63 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 수준이 제1 샘플 이후 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월 또는 24개월째에 수득되는, 방법.

[0486] 65. 구현예 46 내지 구현예 64 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 주입으로서 투여되는, 방법.

[0487] 66. 구현예 46 내지 구현예 65 중 어느 한 구현예에 있어서, p-tau181이 LC MS/MS 플랫폼을 사용하여 측정되는, 방법.

[0488] 67. 구현예 46 내지 구현예 66 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 제1 용량이 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg, 예를 들어, 약 10 mg/kg을 포함하는, 방법.

[0489] 68. 구현예 46 내지 구현예 67 중 어느 한 구현예에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 제1 또는 제2 용량이 대상체의 체중에 비하여 10 mg/kg을 포함하며, 용량이 2주마다 1회 투여되는, 방법.

[0490] 69. 구현예 68에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 2주마다 1회 또는 매달 1회 투여되는, 방법.

[0491] 70. 구현예 46, 구현예 47 또는 구현예 51 내지 구현예 69 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 투여 빈도가 대상체에서 예를 들어, 매달, 2개월마다, 분기마다 또는 반년마다의 투여로 감소되는, 방법.

[0492] 71. 구현예 46 또는 구현예 48 내지 구현예 69 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, 투여 빈도가 대상체에서 증가되는, 방법.

[0493] 72. 구현예 46, 구현예 47 또는 구현예 51 내지 구현예 70 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 대상체가 아밀로이드-양성으로부터 아밀로이드-음성으로 전환된 것으로 나타나는, 방법.

[0494] 73. 구현예 46 또는 구현예 47에 있어서, 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제2 용량에서의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 양이 제1 용량에서의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 양보다 더 적고/적거나, 투여 빈도가 예를 들어, 격주로부터 매달로 또는 6개월마다로 감소되는, 방법.

[0495] 74. 구현예 46 내지 구현예 73 중 어느 한 구현예에 있어서, 제2 용량이 제2 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

[0496] 75. 구현예 46 내지 구현예 74 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 적어도 하나의 추가의 AD 약제가 순차적으로 또는 동시에 투여되는, 방법.

[0497] 76. 구현예 46 내지 구현예 75 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 방법이 치료 방법 이전에 비하여 Aβ1-42, 전체 tau 및/또는 뉴로그라닌의 뇌척수액 수준의 감소를 초래하고/하거나, 신경필라멘트 경쇄의 뇌척수액 수준의 증가의 둔화를 초래하는, 방법.

[0498] 77. 구현예 46 내지 구현예 76 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법 전에 및/또는 후에, 예를 들어, PET SUVr 값을 측정함으로써 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0499] 78. 구현예 46 내지 구현예 76 중 어느 한 구현예에 있어서, 상기 방법이 PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화에 의해 측정되는 바와 같이 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는, 방법.

[0500] 79. 구현예 78에 있어서, PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화가 예를 들어, 치료 방법 12개월 후에, 적어도 약 0.10 또는 0.15 또는 0.20의 감소인, 방법.

[0501] 80. 구현예 46 내지 구현예 79 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 ADCOMS에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0502] 81. 구현예 46 내지 구현예 79 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 ADAS MCI-ADL에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0503] 82. 구현예 46 내지 구현예 79 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 iADRS에 의해 결정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0504] 83. 구현예 46 내지 구현예 79 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 CDR-SB에 의해 측정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0505] 84. 구현예 46 내지 구현예 79 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 ADAS-Cog에 의해 측정되는 바와 같이 임상적 저하를 지연시키는, 방법.

[0506] 85. 구현예 46 내지 구현예 84 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 예를 들어, MRI에 의해 관찰되는 바와 같이 ARIA, 예를 들어, ARIA-E 및/또는 ARIA-H에 대해 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0507] 86. 구현예 46, 구현예 47 또는 구현예 51 내지 구현예 85 중 어느 한 구현예에 있어서, 치료 방법이 예를 들어, MRI에 의해 관찰되는 바와 같이, ARIA, 예를 들어, ARIA-E 및/또는 ARIA-H의 위험을 감소시키는, 방법.

[0508] 87. 구현예 86에 있어서, ARIA-E는 예를 들어, MRI에 의해 측정되는 바와 같이, 치료 방법 후에 크기 또는 수가 증가하지 않는, 방법.

[0509] 88. 구현예 86에 있어서, ARIA-H는 예를 들어, MRI에 의해 측정되는 바와 같이, 치료 방법 후에 크기 또는 수가 증가하지 않는, 방법.

[0510] 89. AD를 갖거나, AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 치료 효능을 모니터링하는 방법으로서,

[0511] 소정의 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0512] 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181 의 투여 후 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

[0513] 혈액 샘플의 투여 후 수준을 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전에 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플과, 또는 대조군 수준, 예를 들어, AD로 진단받지 않은 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플과 비교하는 단계로서, 투여 후 수준이 제1 용량 전의 수준 또는 대조군 수준보다 더 낮다면, 치료가 유효한 것으로 간주되는 단계를 포함하는, 방법.

[0514] 90. 구현예 89에 있어서, 제1 용량 후 수준이 Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전의 수준보다 더 낮거나, 대조군에서의 수준보다 더 낮다면, 대상체가 뇌 Aβ 수준의 감소를 갖는 것으로 나타나는, 방법.

[0515] 91. 구현예 89에 있어서, 예를 들어, PET SUVr 값을 측정함으로써, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전 및/또는 후에 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 비교하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0516] 92. 구현예 91에 있어서, PET SUVr 값의 기준선으로부터의 조정된 평균 변화가 예를 들어, 용량을 사용한 치료 효능의 모니터링 방법 12개월 후에, 적어도 약 0.10 또는 0.15 또는 0.20의 감소인, 방법.

[0517] 93. 구현예 91에 있어서, 치료 효능의 모니터링 방법이 대상체가 아밀로이드-음성임을 확인하기 위한 PET 영상의 가시적 판독에 의해 확인되는, 방법.

[0518] 94. 뇌 Aβ 수준의 감소를 검출하는 방법으로서,

[0519] 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 전에 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0520] 소정의 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0521] 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0522] 제1 수준과 제2 수준을 비교하는 단계를 포함하고,

[0523] 제1 수준보다 더 낮은 제2 수준이 대상체에서 뇌 아밀로이드 β의 감소를 나타내는, 방법.

[0524] 95. 뇌 아밀로이드 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 뇌 아밀로이드 수준을 감소시키는 방법으로서,

[0525] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0526] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0527] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0528] 제2 수준이 제1 수준과 동일하거나 이보다 더 높다면, (i) 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체보다 더 높은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계, 또는 (ii) AD를 위한 상이한 치료를 대상체에게 시행하는 단계, 및

[0529] 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮다면, 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0530] 96. 구현예 95에 있어서, 대상체가 알츠하이머병, 다운 증후군, 만성 외상성 뇌병증, 대뇌 아밀로이드 혈관병증, 루이소체 치매, 또는 Aβ 펩티드-함유 용해성 및/또는 불용성 Aβ 응집물을 갖는 또 다른 뇌 질병 또는 질환을 갖는, 방법.

[0531] 97. 구현예 95 또는 구현예 96에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 1(HCDR1), SEQ ID NO: 2(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 3(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 SEQ ID NO: 4(LCDR1), SEQ ID NO: 5(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 6(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는, 방법.

[0532] 98. 구현예 97에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

[0533] 99. 구현예 97 또는 구현예 98에 있어서, 항-Aβ 프로토피브릴 항체가 SEQ ID NO: 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

[0534] 100. 구현예 1 내지 구현예 99 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체에게 유지 용량이 투여되는, 방법.

[0535] 101. 구현예 100에 있어서, 유지 용량이 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 포함하는, 방법.

[0536] 102. 구현예 101에 있어서, 유지 용량이 1회 또는 다수회 투여되는, 방법.

[0537] 103. 구현예 102에 있어서, 유지 용량이 치료 동안 달성되는 PET SUVr 수준을 유지하도록 선택된 투여 빈도로 투여되는, 방법.

[0538] 104. 구현예 102에 있어서, 유지 용량이 PET SUVr 수준을 아밀로이드 음성(예를 들어, 플로르베타피르에 있어서, 1.17의 PET SUVr)으로 또는 그 미만으로 유지하도록 선택된 투여 빈도로 투여되는, 방법.

[0539] 105. 구현예 102 내지 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서, 유지 용량이 10 mg/kg의 투여량으로 3개월마다 투여되는, 방법.

[0540] 106. 구현예 102 내지 구현예 104 중 어느 한 구현예에 있어서, 유지 용량이 10 mg/kg의 투여량으로 매달 투여되는, 방법.

[0541] 107. 구현예 102에 있어서, 유지 용량이 치료 동안 달성되는 p-tau181 수준을 유지하도록 선택된 투여 빈도로 투여되는, 방법.

[0542] 108. 구현예 107에 있어서, 유지 용량이 10 mg/kg의 투여량으로 매달 투여되는, 방법.

[0543] 109. 구현예 101 또는 구현예 102에 있어서, 유지 용량이 선행 치료 과정 동안보다 더 낮은 용량으로 투여되는, 방법.

[0544] 110. 구현예 101 또는 구현예 102에 있어서, 유지 용량이 선행 치료 과정 동안보다 덜 빈번하게 투여되는, 방법.

[0545] 111. 구현예 102에 있어서, 유지 용량이 매주, 2주마다, 매달 또는 3개월마다 투여되는, 방법.

[0546] 112. 구현예 102에 있어서, 대상체가 예를 들어, 치료 전의 p-tau181 수준 미만의 감소된 p-tau181 수준을 수득한 후에, 유지 용량이 투여되는, 방법.

[0547] 113. 구현예 100 내지 구현예 102 중 어느 한 구현예에 있어서, 유지 용량이 대상체의 체중에 비하여 2.5 mg/kg 내지 15 mg/kg을 포함하는, 방법.

[0548] 114. 구현예 113에 있어서, 유지 용량이 10 mg/kg을 포함하는, 방법.

[0549] 115. 구현예 1 내지 구현예 113 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 치료적 유효 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계가 적정 단계를 필요로 하지 않는, 방법.

[0550] 116. 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 사용한 치료를 위한 대상체를 선택하는 방법으로서,

[0551] a. 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

[0552] b. 상기 수준이 임계값 초과이면(예를 들어, 수준이 Quanterix™ Simoa® 검정에서 측정되는 바와 같이 약 2.2 또는 2.3 pg/ml 초과이면), 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 사용한 치료를 위한 대상체를 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

[0553] 117. AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 방법으로서,

[0554] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계;

[0555] 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 아밀로이드 β 1-42(Aβ42)의 농도 및 아밀로이드 β 1-40(Aβ40)의 농도를 측정하거나, 측정한 바 있어, Aβ 42 대 Aβ40의 제1 비(Aβ42/40 비)를 결정하는 단계;

[0556] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0557] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체의 투여 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하거나, 측정한 바 있는 단계; 및

[0558] 제1 샘플링 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 아밀로이드 β 1-42(Aβ42) 및 아밀로이드 β 1-40(Aβ40)의 제2 농도를 측정하거나, 측정한 바 있어, 제2 Aβ42/40 비를 결정하는 단계;

[0559] i) p-tau181의 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮은 경우; 또는

[0560] ii) 제2 Aβ42/40 비가 제1 비에 비해 상승되는 경우; 또는

[0561] iii) p-tau181의 제2 수준이 제1 수준보다 더 낮고, 제2 Aβ42/40 비가 제1 비에 비해 상승되는 두 경우 모두;

[0562] 제1 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체와 동일하거나 이보다 더 낮은 제2 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0563] 118. AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 알츠하이머병(AD)을 치료하는 방법으로서,

[0564] a. 대상체로부터 수득되는 혈액 샘플에서 p-tau181의 수준을 측정하는 단계; 및

[0565] b. 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 포함하는 치료를 임계값 초과의 p-tau181 수준(예를 들어, 수준은 Quanterix™ Simoa® 검정에서 측정되는 바와 같이 약 2.2 또는 2.3 pg/ml 초과임)을 갖는 대상체에게 시행하는 단계를 포함하는, 방법.

[0566] 119. 구현예 1 내지 구현예 118 중 어느 한 구현예에 있어서, 제1 치료적 유효 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계가 적정 단계를 필요로 하지 않는, 방법.

[0567] 120. 구현예 100 내지 구현예 119 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 초기 AD를 갖는, 방법.

[0568] 121. 구현예 100 내지 구현예 119 중 어느 한 구현예에 있어서, 대상체가 예비-AD를 갖는, 방법.

[0569] 122. 구현예 1 내지 구현예 121 중 어느 한 구현예에 있어서, p-tau181의 수준이 치료 전에 대상체로부터의 혈액 샘플에서 측정되는, 방법.

[0570] 123. 구현예 122에 있어서, p-tau181의 수준이 PET에 의한 뇌 아밀로이드 측정 없이 측정되는, 방법.

[0571] 124. AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 알츠하이머병(AD)을 치료하는 방법으로서,

[0572] a. 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하는 단계;

[0573] b. 제1 치료적 유효 용량의 항-아밀로이드 β(Aβ) 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0574] c. 제1 샘플링 후에 대상체로부터 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하는 단계; 및

[0575] d. 제1 용량에서와 동일하거나 더 적은 양의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량을 제1 수준과 비교하여 더 낮은 p-tau181의 제2 수준을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0576] 125. AD를 갖거나 AD를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 AD를 치료하는 방법으로서,

[0577] a. 대상체로부터 수득되는 제1 혈액 샘플에서 p-tau181의 제1 수준을 측정하는 단계;

[0578] b. 제1 치료적 유효 용량의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 대상체에게 투여하는 단계;

[0579] c. 제1 샘플링 후에 대상체로부터 수득되는 제2 혈액 샘플에서 p-tau181의 제2 수준을 측정하는 단계; 및

[0580] d. 제1 용량보다 더 많은 양의 항-Aβ 프로토피브릴 항체를 포함하는 제2 치료적 유효 용량 또는 AD를 위한 상이한 치료를 제1 수준과 비교하여 동일하거나 더 높은 수준의 p-tau181을 갖는 대상체에게 시행하는 단계를 포함하는, 방법.

[0581] **서열 표**

[0582] [표 1]

[0583] **모노클로널 항체(mAb) CDR의 아미노산 서열**

[0584]

mAb	IgG 쇄	SEQ ID NO	아미노산 서열
BAN2401	HCDR1	1	SFGMH
	HCDR2	2	YISSGSSTIYYGDTVKG
	HCDR3	3	EGGYYYGRSYYTMDY
BAN2401	LCDR1	4	RSSQSIVHSNGNTYLE
	LCDR2	5	KVSNRFS
	LCDR3	6	FQGSHVPPT

[0585] [표 2]

[0586] **mAb 가변 영역의 아미노산 서열**

[0587]

mAb	IgG 쇄	SEQ ID NO	아미노산 서열
BAN2401	중쇄가변영역	7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGF TFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISS GSSTIYYGDTVKGRFTISRDNAKNSLFL QMSSLRAEDTAVYYCAREGGYYYGRS YYTMDYWGQGTTVTVSS
BAN2401	경쇄가변영역	8	DVVMTQSPLSLPVTPGAPASISCRSSQSI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKV SNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVE AEDVGIYYCFQGSHVPPTFGPGTKLEIK

[0588] [표 3]

[0589] mAb 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열

mAb	IgG 쇄	SEQ ID NO	아미노산 서열
BAN2401	중쇄	9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASG FTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYI SSGSSTIYYGDTVKGRFTISRDNAKNS LFLQMSSLRAEDTAVYYCAREGGYY YGRSYYTMDYWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
BAN2401	경쇄	10	경쇄: DVVMTQSPLSLPVTPGAPASISCRSSQ SIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLI YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGIYYCFQGSHVPPTFGPGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

[0590]

[0591] [표 4]

[0592] mAb 불변 영역의 아미노산 서열

mAb	IgG 쇄	부류	SEQ ID NO	아미노산 서열
BAN2401	중쇄	IgG1	11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
BAN2401	경쇄	카파	12	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

[0593]

[0594] [표 5]

[0595] 아밀로이드 β의 아미노산 서열

아밀로이드 β	SEQ ID NO	아미노산 서열
아밀로이드 β 1-42	13	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGL MVGGVVIA
아밀로이드 β 1-40	14	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGL MVGGVV

[0596]

[0597] [표 11]

[0598] E2814 CDR의 아미노산 서열

mAb	IgG 쇄	SEQ ID NO	아미노산 서열
E2814 중쇄	HCDR1	15	TYWIT
	HCDR2	16	DIYPGSSISNYNEKFKS
	HCDR3	17	EDGYDAWFAY
E2814 경쇄	LCDR1	18	RSSQSILHSNGNTYLE
	LCDR2	19	KVSNRFS
	LCDR3	20	FQGSHVPFT

[0599]

[0600] [표 12]

[0601] E2814 가변 영역의 아미노산 서열

mAb	IgG 쇄	SEQ ID NO	아미노산 서열
E2814	중쇄가변영역	21	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGY TFTTYWITWVRQAPGKGLEWVSDIYPG SSISNYNEKFKSRFTISVDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREDGYDAWFA YWGQGTLVTVSS
E2814	경쇄가변영역	22	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSI LHSNGNTYLEWYQQKPGKAPKLLISKV SNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCFQGSHVPFTFGQGTKLEIK

[0602]

[0603] [표 13]

[0604] E2814 불변 영역의 아미노산 서열

mAb	IgG 쇄	부류	SEQ ID NO	아미노산 서열
E2814	중쇄	IgG1	23	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
E2814	경쇄	카파	24	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

[0605]

[0606] [표 14]

[0607] Tau의 아미노산 서열

	SEQ ID NO	아미노산 서열
Tau	25	MAEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKES PLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAPGKQAAAQPHT EIPEGTTAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAK GADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPKSG DRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKSPSSAKSRL QTAPVPMPDLKNVKSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKC GSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEV KSEKLDFKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDH GAEIVYKSPVVSGDTSPRHLSNVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLA KQGL

[0608]

[0609] 실시예

[0610] 본 개시내용은 제한하는 것으로 간주되어서는 안 되는 하기의 실시예에 의해 추가로 예시된다. 본 출원에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용, 뿐만 아니라 도면은 모든 목적을 위해 그 전체가 본 원에 참조로 포함된다.

[0611] 1. BAN2401 레카네맙을 사용한 초기 알츠하이머병을 갖는 대상체의 치료 방법

[0612] BAN2401-G000-201(연구 201, NCT01767311)은 AD로 인한 (중등도의 가능성이 있는) MCI를 갖거나, 경증 AD 치매(본 연구에서 집합적으로 초기 AD로 표기됨)를 갖는 대상체에서 BAN2401의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위해 용량-발견 반응 적응 무작위 배정(RAR) 설계를 활용하는 이중 맹검, 병렬 군, 위약 대조, 다기관 및 다국적 연구이다. 854명의 대상체를 치료를 위하여 무작위 배정하였다. AD로 인한 (중등도의 가능성이 있는) MCI 및 경증 AD 치매는 국립 노화 연구소 - 알츠하이머 협회(NIA-AA) 핵심 임상 기준에 의해 정의된다.

[0613] 코어 연구는 사전 무작위 배정 단계(선별 기간 및 기준선 기간) 및 계획된 18개월 치료 기간에 이어서 3개월 추적 관찰 기간을 갖는 무작위 배정 단계로 이루어졌다. 오픈-라벨 연장 단계를 이행하여, 최대 60개월(5년)의 추가의 치료를 가능하게 하였다. 코어 연구와 오픈-라벨 연장 사이에는 9 내지 59개월 범위(평균 24개월)의 치료-중단(off-treatment) 개재 갭 기간이 존재하였다.

[0614] 코어 연구

[0615] 사전 무작위 배정 단계

[0616] 사전 무작위 배정 단계는 최대 60일 지속되며, 선별 기간(최대 30일의 지속기간) 및 기준선 기간(최대 30일의 지속기간)으로 이루어졌다. 선별 기간 및 기준선 기간 동안, 모든 대상체를 임상 시험, 안전성 MRI 및 아밀로이드 PET 평가를 사용하여 적격성에 대해 평가하여, 대상체가 AD로 인한 (중등도의 가능성이 있는) MCI 또는 경증 알츠하이머병 치매에 대한 진단 기준을 만족하는 것과, 이들이 연구 참여를 방해할 수 있는 다른 의학적 질환을 갖지 않는 것을 확인하였다. 적격성을 위하여 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 뇌척수액(CSF) Aβ1-4를 통해 모든 대상체가 아밀로이드 양성인 것을 확인하였다.

[0617] 기준선 기간 동안, 추가의 임상 평가, 약물유전체학을 위한 의무적인 혈액 샘플링(APOE4 상태) 및 용해성 CSF 바이오마커 분석에 동의한 대상체에 대한 CSF 샘플링을 포함하는 추가의 평가를 행하였다. 기준선 방문 시에, 임상 평가: MMSE, CDR, ADAS-Cog 및 FAQ를 행하였다.

[0618] 무작위 배정 단계

[0619] 대상체를 무작위 배정 단계(18개월)의 지속기간 동안 정맥내(IV) 주입에 의해 투여되는 위약 또는 5가지 중 1가지 용량(격주로 제공되는 2.5, 5 또는 10 mg/kg, 또는 4주마다[매달] 제공되는 5 또는 10 mg/kg)의 BAN2401을 제공받도록 무작위 배정하였다. 표 6은 전체 데이터세트 분석에서 사용되는 연구 201 코어에서의 환자에 대한 환자 인구통계학 및 투여 요법의 요약이다.

[0620] [표 6]

완전 데이터세트 분석에서 사용된 연구 201 코어에서의 환자에 대한 환자 인구통계학

범주		위약 (PBO) (N=238)	레카네맙 2.5 mg/kg 격주 (LEC2.5-BW) (N=52)	레카네맙 5 mg/kg 매달 (LEC5-M) (N=48)	레카네맙 5 mg/kg 격주 (LEC5-BW) (N=89)	레카네맙 10 mg/kg 매달 (LEC10-M) (N=246)	레카네맙 10 mg/kg 격주 (LEC10-BW) (N=152)	레카네맙 합계 (N=587)	총 합계 (N=825)
연령 (세)[a]	n	238	52	48	89	246	152	587	825
	평균 (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)
	중간값	72.00	70.50	71.00	72.00	71.00	73.00	72.00	72.00
	최솟값,최댓값	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
연령군, n (%)	<65 세	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 내지 <80	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 세	39 (16.4)	6 (11.5)	4 (8.3)	9 (10.1)	34 (13.8)	31 (20.4)	84 (14.3)	123 (14.9)
성별, n (%)	남성	101 (42.4)	26 (50.0)	24 (50.0)	41 (46.1)	136 (55.3)	88 (57.9)	315 (53.7)	416 (50.4)
	여성	137 (57.6)	26 (50.0)	24 (50.0)	48 (53.9)	110 (44.7)	64 (42.1)	272 (46.3)	409 (49.6)
민족, n (%)	히스패닉계 또는 라틴계	9 (3.8)	4 (7.7)	1 (2.1)	3 (3.4)	9 (3.7)	9 (5.9)	26 (4.4)	35 (4.2)
	히스패닉계 또는 라틴계가 아님	229 (96.2)	48 (92.3)	47 (97.9)	86 (96.6)	237 (96.3)	143 (94.1)	561 (95.6)	790 (95.8)
인종, n (%)	백인	216 (90.8)	48 (92.3)	46 (95.8)	7 (82.0)	222 (90.2)	141 (92.8)	530 (90.3)	746 (90.4)
	흑인 또는 아프리카계 미국인	5 (2.1)	2 (3.8)	1 (2.1)	4 (4.5)	4 (1.6)	4 (2.6)	15 (2.6)	20 (2.4)
	중국인	1 (<1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (<1.0)
	일본인	10 (4.2)	1 (1.9)	0	6 (6.7)	12 (4.9)	5 (3.3)	24 (4.1)	34 (4.1)
	기타 아시아인	5 (2.1)	1 (1.9)	1 (2.1)	3 (3.4)	5 (2.0)	2 (1.3)	12 (2.0)	17 (2.1)
	기타	1 (<1.0)	0	0	3 (3.4)	3 (1.2)	0	6 (1.0)	7 (<1.0)
지역, n (%)	북아메리카	195 (81.9)	47 (90.4)	41 (85.4)	70 (78.7)	215 (87.4)	135 (88.8)	508 (86.5)	703 (85.2)
	서유럽	28 (11.8)	4 (7.7)	6 (12.5)	7 (7.9)	15 (6.1)	10 (6.6)	42 (7.2)	70 (8.5)
	아시아	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-전체, 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 보유자 상태, n (%)	보유자	169 (7.0)	38 (73.1)	37 (77.1)	81 (91.0)	218 (88.6)	46 (30.3)	420 (71.6)	589 (71.4)
	이형접합성	129 (54.2)	33 (63.5)	26 (54.2)	67 (75.3)	160 (65.0)	38 (25.0)	324 (55.2)	453 (54.9)
	동형접합성	40 (16.8)	5 (9.6)	11 (22.9)	14 (15.7)	58 (23.6)	8 (5.3)	96 (16.4)	136 (16.5)
	비-보유자	69 (29.0)	14 (26.9)	11 (22.9)	8 (9.0)	28 (11.4)	106 (69.7)	167 (28.4)	236 (28.6)
병기, n (%)	AD로 인한 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)
	경증 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)
기준선에서의 AChEI 및/또는 메만틴, n (%)	아니오	110 (46.2)	24 (46.2)	23 (47.9)	33 (37.1)	115 (46.7)	73 (48.0)	268 (45.7)	378 (45.8)
	예	128 (53.8)	28 (53.8)	25 (52.1)	56 (62.9)	131 (53.3)	79 (52.0)	319 (54.3)	447 (54.2)
진단 이후 질병 년수	n	237	52	48	89	245	152	586	823

[0621]

범주		위약 (PBO) (N=238)	레카네맙 2.5 mg/kg 격주 (LEC2.5-BW) (N=52)	레카네맙 5 mg/kg 매달 (LEC5-M) (N=48)	레카네맙 5 mg/kg 격주 (LEC5-BW) (N=89)	레카네맙 10 mg/kg 매달 (LEC10-M) (N=246)	레카네맙 10 mg/kg 격주 (LEC10-BW) (N=152)	레카네맙 합계 (N=587)	총 합계 (N=825)
	평균(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)
	중간값	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	최솟값,최댓값	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
진단시의 연령(세)	n	237	52	48	89	245	152	586	823
	평균(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)
	중간값	70.00	70.00	71.00	71.00	71.00	73.00	71.00	71.00
	최솟값,최댓값	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
증상의 발병 시의 연령(세)	n	238	52	48	89	246	152	587	825
	평균(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)
	중간값	68.00	68.00	67.50	69.00	69.00	71.00	69.00	69.00
	최솟값,최댓값	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

[0622]

[0623] AChEI = 아세틸콜린에스테라제 억제제; AD = 알츠하이머병; *APOE4* = 아포지질단백질 E4; CDR = 임상 치매 등급;

MCI = 경증 인지 장애. 연령은 사전 동의일에 계산하였다. 백분율은 관련 치료군에서 비-결측 값을 갖는 총 대상체의 수에 기초한다.

[0624] 최고 용량(10 mg/kg 격주)의 레카네맙을 제공받는 아포지질단백질 E4(ApoE4) 유전자 보유자에 대한 안전성 관찰에 관한 연구의 과정 동안 주목할 만한 프로토콜 수정이 존재하였다. 350명의 대상체의 중간 분석 직전의 연구로부터 출현하는 데이터가, 최고 용량의 레카네맙을 진행 중인 ApoE4 양성 동형접합성 개체가 증상성 아밀로이드 관련 영상화 비정상 부종/삼출(ARIA-E)이 발생할 위험이 가장 높았음을 나타냈다. 종합적인 데이터 검토 후, 한 규제 당국은 ApoE4 보유자(동형접합성 및 이형접합성; 전체 대상체 집단의 대략 70%)에게 앞으로 더 이상 10 mg/kg 격주 용량의 레카네맙을 투여하지 않을 것을 요청하였으며, 이 접근법을 이후의 모든 무작위 배정에 대해 채용하였다. 동시에, 10 mg/kg 격주 용량으로 무작위 배정되고 6개월 미만 동안 연구를 진행 중이었던 모든 ApoE4 보유자(동형접합성 및 이형접합성)에게 예외 없이 연구 약물 투여를 중단하라는 요청도 이루어졌다.

[0625] · 효능 평가

[0626] BAN2401의 일차 효능을 CDR(6개 항목 모두), ADAS-Cog14(4개 항목) 및 MMSE(2개 항목)를 포함하는 3가지의 완전히 검증되고 널리 확립된 임상 도구로부터 선택된 항목(총 12개)의 분석에 대한 새로운 접근법을 나타내는 복합 임상 점수인 ADCOMS에서 12개월째에서의 기준선으로부터의 변화를 위약과 비교함으로써 베이지안 분석을 통해 평가하였다.

[0627] BAN2401의 주요 이차 효능을 하기와 같이 18개월째에 위약과 비교함으로써 혼합 모델 반복 측정(MMRM) 분석을 사용하여 평가하였다: PET에 의해 측정되는 바와 같은 뇌 아밀로이드 병태생리학; ADCOMS, CDR-SB 및 ADAS-Cog14에서의 임상 상태; CSF 바이오마커(Aβ[1-42], t-tau 및 p-tau 포함); 18개월째에 잠재적인 신규한 출현하는 CSF 바이오마커의 측정으로부터의 정보[예를 들어, 뉴로그라닌 및 신경필라멘트 경쇄(NfL, 혈장에서도 측정됨)]; 및 vMRI에 의해 측정되는 바와 같은 전체 해마 체적.

[0628] 이차 효능을 PET에 의한 뇌 아밀로이드 병태생리학, ADCOMS, CDR-SB 및 ADAS-Cog14에서의 임상 상태 및 CSF 바이오마커(Aβ[1-42], t-tau 및 p-타우 포함); 12개월째에 잠재적인 신규한 출현하는 CSF 바이오마커의 측정으로부터의 정보[예를 들어, 뉴로그라닌 및 NfL(혈장에서도 측정됨)]; 및 6개월 및 12개월째에 vMRI에 의한 전체 해마 위축, 및 6개월, 12개월 및 18개월째에 vMRI에 의한 좌측 및 우측 해마, 전체 뇌 및 총 뇌실 체적을 사용하여 12개월째에 MMRM 분석을 사용하여 평가하였다.

[0629] 탐구적 효능을 다른 시점에서 ADCOMS, CDR-SB 및 ADAS-Cog14에서의 임상 상태, 뿐만 아니라 MMSE 및 FAQ에 의해 평가하였다. 임상 결과의 요약은 표 10에 열거되어 있다.

[0630] · 아밀로이드 PET 및 CSF Aβ(1-42)

[0631] 아밀로이드 PET 영상화 또는 CSF Aβ(1-42) 평가를 사용하여, EAD를 갖는 모든 대상체가 뇌에 아밀로이드 침착을 갖는 것을 확인하였다. 이 기준에 의해 AD로 인한 (중등도의 가능성이 있는) MCI를 갖는 대상체의 정의가 가능해졌으며, 경증 알츠하이머병 치매 대상체에서 아밀로이드 병리가 확인되었다.

[0632] 모든 대상체는 프로토콜에 따라 연구에 포함될 자격을 얻기 위해 사전 무작위 배정 단계 동안 기준선에서 아밀로이드 PET 또는 CSF Aβ(1-42) 평가가 필요하였으며, 영상화 하위군에 참여하는 것에 동의한 대상체는 12개월 및 18개월의 치료 시 아밀로이드 PET 영상화를 받았다. PET 스캔의 지속기간 및 영상화제의 주입에 비한 이의 시기는 영상화제 제조업체의 지침을 따랐다. 영상화제로서, 플로르베타피르 및 플루테메타몰을 사용하였지만, 아밀로이드 PET 스캔을 받은 대부분의 대상체는 플로르베타피르를 사용하였다. 영상화제로서 플로르베타피르를 제공받은 대상체에 대한 데이터가 포함된다.

[0633] PET 영상화 흡수에 의해 식별된 아밀로이드 플라크 로드를 2가지의 개별 방법론: 시각적 판독, 및 참조 영역 대비 피질 복합체를 사용한 표준 흡수 값 비(SUVr)를 통해 결정하였다.

[0634] 탐구적 혈장 바이오마커를 위한 혈액의 샘플링

[0635] 아밀로이드 PET 평가 이전 사전 무작위 배정 단계 동안 기준선에서, 그리고 12개월 및 18개월의 치료 시 대상체로부터 혈액을 수집하여, AD의 잠재적인 신규한 바이오마커를 평가하였다. 바이오마커 결과의 요약은 표 8에 열거되어 있다.

[0636] <u>오픈-라벨 연장 단계(연구 201 OLE)</u>

[0637] 진행 중인 연장 단계를 하기와 같이 약술된 프로토콜에 따라 행한다.

[0638] 코어 연구 후에 오픈-라벨 연장(OLE) 단계를 개시하여 대상체가 오픈-라벨 BAN2401 10 mg/kg을 격주로 제공받도록 하였다. 연장 단계에서 계속 진행 중이고, 연장 단계에서 적어도 18개월의 치료를 완료한 모든 대상체를 선택적인 투여 요법 하위연구에 참여시켜, BAN2401의 유지 투여를 위한 대안적인 투여 요법의 안전성, PK 노출, 바이오마커 및 임상 효능에 대한 효과를 평가할 수 있다. 대상체는 이들의 이전의 격주 평가 스케줄에 따른 임의의 연구 방문 시에 이 하위연구에 참여하도록 선택할 수 있다. 이 하위연구에 참여하도록 선택한 대상체를 2가지 정맥내 투여 요법 중 1가지로 무작위 배정할 것이다; BAN2401 10 mg/kg 4주마다 1회(Q4W) 또는 BAN2401 10 mg/kg 3개월마다 1회(Q3M). 모든 대상체는 대상체가 거주하는 국가에서 약물이 상업적으로 입수 가능한 때, 또는 BAN2401을 사용한 치료로부터의 이익 대 위험 비가 더 이상 유리한 것으로 간주되지 않는 때 중 어느 것이든 먼저 발생할 때까지, 최대 60개월(5년) 동안 연장 단계에 계속 참여할 것이다. 연구 치료(코어 연구의 방문 42[제79주])를 완료하고 연장 단계 포함 및 배제 기준을 충족하는 임의의 대상체는 참여 선택권을 가졌다. 연장 단계의 이행 전 임의의 시간에 (추적 관찰 방문, 방문 43을 통해) 코어 연구를 이전에 완료하였고/하였거나 연장 단계 포함 및 배제 기준을 충족한 대상체는 참여하기에 적격하였다. 코어 연구를 중단한 대상체가 연장 단계를 위한 포함 및 배제 기준을 만족하는 한, 이들은 연장 단계에 참여하기에 적격하였다. 코어 연구를 완료한 직후에, 대상체는 OLE 단계에 진입하지 않았으며, 모든 대상체에 대하여, 코어 연구의 마지막 투여와 OLE 단계의 처음 용량 사이에 적어도 9개월의 갭이 존재하였다. 이 갭 기간 동안 치료를 제공하지 않았으며, 데이터를 수집하지 않았다.

[0639] *APOE4* 양성(이형- 또는 동형접합성)이 확인된 대상체를 포함하여, 진행 중인 연장 단계에서의 모든 대상체는 BAN2401 10 mg/kg 격주 용량(또는 투여 요법 하위연구에 등록된다면, Q4W 또는 Q3M)을 제공받은 바 있고, 이를 계속 제공받을 것이다. 모든 주입은 진료소에서 이루어지지만; 시험의뢰자에 의해 승인되고, 국가 및 지역 지침에 따라 허용 가능하고, 행해지는 경우, 대상체에게 승인된 방문을 위한 가정 주입의 선택권을 제공하였다. 코로나바이러스 질병-19(COVID-19) 대유행의 결과로서 가정 주입을 이행하여, 다양한 이유로 임상 현장을 방문할 수 없는 대상체가 계속 치료받도록 한다. 가정 주입은 허용되는 경우, COVID-19 대유행 동안 및 이의 해소 후에, 국가 및 지역 지침에 따른 시험의뢰자 승인에 따라 허용된다. 연장 단계에서의 추적 관찰 방문은 연구 약물의 마지막 투여 후 3개월째에 이루어진다. 대상체는 임의의 이유로 연구 약물을 중단할 수 있다. 연구 약물을 중단한 대상체에게 조기 종료 방문(연구 약물의 마지막 투여 후 7일 이내) 및 추적 관찰 방문(연구 약물의 마지막 투여 후 3개월째)을 수행하도록 요청한다. 표 7은 전체 데이터세트 분석에서 사용되는 OLE 단계의 환자에 대한 환자 인구통계학의 요약이다.

[0640] [표 7]

[0641] **완전 데이터세트 분석에서 사용되는 OLE 단계에서의 환자에 대한 환자 인구통계학의 요약**

범주	레카네맙 10 mg/kg 격주 (N = 180) n (%)
연령 (세)[a]	
N	180
평균(SD)	74.0 (7.69)
중간값	74.0
최솟값, 최댓값	52, 87
성별, n (%)	
남성	93 (51.7)
여성	87 (48.3)
인종, n (%)	
백인	148 (82.2)
흑인 또는 아프리카계 미국인	2 (1.1)
아시아인	30 (16.7)
일본인	21 (11.7)
중국인	1 (0.6)
한국인	8 (4.4)
민족, n (%)	
히스패닉계 또는 라틴계	1 (0.6)
히스패닉계 또는 라틴계가 아님	179 (99.4)
지역, n (%)	
북아메리카	139 (77.2)
유럽	12 (6.7)
아시아 태평양	29 (16.1)
APOE4 상태, n (%)	
양성	125 (69.4)
이형접합성	97 (53.9)
동형접합성	28 (15.6)
음성	55 (30.6)
OLE 기준선에서 동시 승인된 증상성 AD 치료, n (%)	
예	122 (67.8)
아니오	58 (32.2)
코어 기준선에서의 임상 하위군, n (%)	
AD로 인한 MCI	110 (61.1)
경증 AD 치매	70 (38.9)

[0642]

[0643] [표 8]

[0644] 연구 201 코어로부터의 바이오마커 결과의 요약.

바이오마커종점	BAN2401 10 mg/kg 격주	위약
아밀로이드 베타 PET 복합 SUVR	N=44	N=98
평균 기준선	1.373	1.402
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-0.266	-0.009
위약과의 차이	-0.257 (p<0.001)	
제79주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-0.306	0.004
위약과의 차이	-0.310 (p<0.001)	
아밀로이드 베타 PET 센틸로이드	N=44	N=98
평균 기준선	78.02	84.75
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-62.827	-2.154
위약과의 차이	-60.673 (p<0.001)	
제79주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-72.495	1.004
위약과의 차이	-73.499 (p<0.001)	
아밀로이드 음성으로의 전환(시각적 판독)	N=44	N=99
제53주에 아밀로이드 음성%	65.1%	11.5%
제79주에 아밀로이드 음성%	81.1%	21.6%
혈장 Aβ42/40	N=43	N=88
평균 기준선	0.0842	0.0855
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	0.0049	0.0000
위약과의 차이	0.0048 (p=0.0029)	
제79주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	0.0075	0.0021
위약과의 차이	0.0054 (p=0.0036)	
혈장 p-tau181 (pg/mL)	N=84	N=179
평균 기준선	4.6474	4.435
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-1.2054	0.0664
위약과의 차이	-1.2718 (p<0.0001)	
제79주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-1.1127	0.0832
위약과의 차이	-1.1960 (p<0.0001)	
CSF p-tau181 (pg/mL)	N=12	N=24
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-9.732	3.258
위약과의 차이	-12.990 (p=0.078)	
제79주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-10.880	1.436
위약과의 차이	-12.315 (p=0.044)	

[0645]

[0646] N은 기준선 값을 갖는 환자의 수이다.

[0647] [표 9]

[0648] OLE 단계의 바이오마커 결과의 요약

바이오마커종점	BAN2401 10 mg/kg 격주*
아밀로이드 베타 PET 복합 SUVR	N=22
평균 OLE 기준선	1.370
제13주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-0.088 (p<0.001)
제27주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-0.157 (p<0.001)
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-0.232 (p<0.001)
아밀로이드 베타 PET 센틸로이드	N=22
평균 OLE 기준선	77.20
제13주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-18.347 (p=0.022)
제27주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-40.921 (p<0.001)
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화	-56.328 (p<0.001)
아밀로이드 음성으로의 전환(시각적 판독)	N=17
제13주에 아밀로이드 음성%	42.9%
제27주에 아밀로이드 음성%	75.0%
제53주에 아밀로이드 음성%	83.3%
혈장 Aβ42/40	N=32
평균 OLE 기준선	0.0857
제13주에 기준선으로부터의 평균 변화	0.0028
제27주에 기준선으로부터의 평균 변화	0.0044
제53주에 기준선으로부터의 평균 변화	0.0097
혈장 p-tau181 (pg/mL)	N=27
평균 OLE 기준선	5.272
제13주에 기준선으로부터의 평균 변화	0.089
제27주에 기준선으로부터의 평균 변화	-0.921
제53주에 기준선으로부터의 평균 변화	-1.596

[0649]

[0650] * 연구 201 코어의 이중-맹검, 위약-대조 기간에 위약으로 무작위 배정되고 공개-라벨 연장에서 격주로 10

mg/kg을 제공받은 환자

[0651] [표 10]

[0652] **연구 201 코어에서의 임상 결과의 요약 결과.**

[0653]

임상 종점	BAN2401 10 mg/kg 격주	위약
ADCOMS	N=152	N=238
평균 기준선	0.373	0.370
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화 위약과의 차이	0.085 -0.046 (p=0.027)	0.131
제79주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화 위약과의 차이	0.136 -0.057 (p=0.034)	0.193
CDR-SB	N=152	N=238
평균 기준선	2.97	2.89
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화 위약과의 차이	0.568 -0.344 (p=0.077)	0.911
제79주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화 위약과의 차이	1.102 -0.396 (p=0.125)	1.499
ADAS-Cog 14	N=152	N=237
평균 기준선	22.06	22.56
제53주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화 위약과의 차이	1.481 -1.361 (p=0.073)	2.842
제79주에 기준선으로부터의 조정된 평균 변화 위약과의 차이	2.588 -2.313 (p=0.017)	4.902

[0654] N은 기준선 값을 갖는 환자의 수이다.

[0655] 모든 p-값은 명목형이다.

[0656] · 효능 평가

[0657] ADCOMS: 이 복합 임상 점수는 MMSE, CDR 및 ADAS-Cog를 포함하는 3가지의 완전히 검증되고 널리 확립된 임상 도구로부터 선택된 항목(총 12개)의 분석에 대한 새로운 접근법을 나타낸다. 알츠하이머병 신경영상 선도연구(alzheimer's disease neuroimaging initiative; ADNI)(MCI 하위세트), ADCS-008, E2020-A001-412 및 E2020-E033-415를 포함하는 4가지 연구로부터의 데이터를 MCI 집단에서 시간이 지남에 따른 질병 진행에 대한 민감성의 최적화를 목표로 하는 통계적으로 검증된 모델에서 사용하였다. MMSE, CDR 및 ADAS-Cog를 각각 표준 방법을 사용하여 대상체에게 시행할 것이며, 결과를 사용하여 ADCOMS를 계산할 것이다.

[0658] · 아밀로이드 PET

[0659] 코어 연구에 포함되기 위하여 아밀로이드 PET를 거친 모든 대상체는 연장 단계에서의 투여 전에 기준선 아밀로이드 PET 스캔을 받았다. 기준선 아밀로이드 PET 스캔은 코어 연구를 위한 기준선 방문 시에 포함을 위해 사용되었던 것과 동일한 영상화 추적자를 사용하여 행하여야 한다. 또한, 미국 및 일본에 위치하는 적격한 대상체는 종단적 PET 하위연구에 참여할 선택권을 가졌다. 종단적 아밀로이드 PET 분석을 위해 미국에서 플로르베타피르를 사용하였으며, 일본에서 플루테메타몰을 사용하였다. 연장 선별 방문 시에, 종단적 영상화 하위연구에 동의한 대상체를 코어 연구 동안의 이들의 치료 배정에 기초하여 2개의 코호트로 계층화하였다. 코호트 1 아밀로이드 PET 평가를 기준선(연장 선별 방문), 방문 50(연장 제13주), 연장 단계 방문 70[연장 제53주]에서 수행하고, 매년 계속하고; 코호트 2 아밀로이드 PET 평가를 기준선(연장 선별 방문), 방문 57(연장 제27주), 연장 단계 방문 70[연장 제53주]에서 수행하고, 매년 계속한다. 일본에서는, 종단적 영상화 하위연구에 동의한 대상체만이 연장 단계 방문 70[연장 제53주] 시에 아밀로이드 PET를 거쳤으며, 매년 계속한다.

[0660] · 탐구적 혈장 바이오마커를 위한 혈액의 샘플링

[0661] 혈액을 기준선(연장 선별 방문), 연장 단계 방문 50[연장 제13주], 연장 단계 방문 57[연장 제27주], 연장 단계 방문 70[연장 제53주], 연장 단계 방문 83[연장 제79주], 연장 단계 방문 96[연장 제105주], 연장 단계 방문 109[연장 제131주], 연장 단계 방문 122[연장 제157주], 연장 단계 방문 135[연장 제183주], 연장 단계 방문

148[연장 제209주], 연장 단계 방문 161[연장 제235주], 연장 단계 방문 174[연장 제261주] 및 조기 종료 방문 시에 대상체로부터 수집하였다.

[0662] 투여 요법 하위연구에서, 대상체는 하위연구로의 진입 시에, 기준선 혈장 채혈을 행할 것이며, 투여 요법 하위연구의 첫해 동안 투여 요법에 관계없이, 4주마다 현장 방문에 참석할 것이다. 혈장 바이오마커 모니터링을 위한 각 투여 요법 하위연구 방문 시에 혈액을 취하여, (하위연구 진입 시의) 기준선 수준이 각 투여 요법의 치료 과정에 걸쳐 유지되는 것을 평가할 것이다. 시험의뢰자는 혈장 바이오마커 반응을 주기적으로 평가할 것이며, 최적의 요법이 확립되면, 요법을 하위연구의 모든 대상체에게 시행할 것이다. 선택적인 종단적 PET 하위연구에도 등록된 대상체의 경우, 투여 요법 하위연구 기준선 아밀로이드 PET 평가가 투여 요법 하위연구 방문 1의 3개월 이내에 수행되지 않는 한, 하위연구 방문 1(제1주) 이전에 수행되어야 한다. 바이오마커 결과의 요약은 표 9에 열거되어 있다.

[0663] **2. P-tau181(코어)**

[0664] 혈장 P-tau181을 558명의 대상체로부터 평가하였다(PBO: n=177, LEC2.5-BW: n=36, LEC5-M: n=38, LEC5-BW: n=70, LEC10-M: n=153, LEC10-BW: n=84). 혈장 ptau181을 Quanterix™ Simoa® Advantage V2 검정을 사용하여 측정하였다. 레카네맙은 18개월째에 혈장 p-tau181의 MMRM 분석에서 LEC2.5-BW를 제외한 모든 용량 수준에서 통계적으로 유의미한 반응을 보였으며, 상위 2가지 용량에 대하여 $P < 0.0001$이다. 18개월째의 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 최소 제곱 평균 변화는 **도 1**에 제시되어 있다.

[0665] LEC10-BW 그룹에서 CSF p-tau181(표 15)은 12개월째 및 18개월째에 위약에 비하여 유의미한 감소를 보였다. p-tau181에 대한 레카네맙-매개된 효과는 아밀로이드의 표적화가 AD와 연관된 다운스트림 신경변성 프로세스에 영향을 미칠 수 있음을 뒷받침한다.

[0666] [표 15]

[0667] **CSF 바이오마커 p-tau181의 요약 - 연구 201 코어 (PD 분석 세트)**

파라미터 통계학	위약 (N=24)	레카네맙 10 mg/kg 격주 (N=12)
p-tau181 (pg/mL)		
n	22	10
12개월째의 최소 제곱 평균	3.258	-9.732
LS 평균 차이: 활성 – 위약		-12.990
p-값		0.078
n	19	10
18개월째의 최소 제곱 평균	1.436	-10.880
LS 평균 차이: 활성 - 위약		-12.315
p-값		0.044

CSF = 뇌척수액, LS = 최소 제곱, PD = 약력학.

[0668] 출처: 연구 201 코어 CSR, 표 14.2.3.1.5c.

[0669] **3. 아밀로이드 PET와 혈장 P-Tau181 간의 상관관계(코어)**

[0670] 아밀로이드 수준의 종단적인 변화는 코어 연구 동안 혈장 p-tau181 수준의 변화에 의해 반영된다. 아밀로이드 PET SUVr에 의해 측정되는 바와 같은 아밀로이드 뇌 제거에서의 증가된 치료 효과는 p-tau181 수준에 대한 증가된 치료 효과와 연관이 있었다(**도 2**; 피어슨 상관관계 계수 = 0.840). 개별 대상체 수준에서 아밀로이드 수준의 감소와 혈장 p-tau181의 감소 간의 유의미한 상관관계가 코어 연구 동안 관찰되었다(**도 3**; 스피어만 상관관계 계수 = 0.342, $P = 0.000$). 개별 대상체 수준에서 아밀로이드 수준의 감소와 혈장 p-tau181의 감소 간의 상관관계의 PD 분석 데이터세트를 사용한 업데이트된 분석은 **도 14**에 제시되어 있다.

[0671] **4. 혈장 P-Tau181 및 임상 효능(코어)**

[0672] 용량 수준에서 혈장 p-tau181 수준에 대한 레카네맙 효과와 임상 종점에 대한 레카네맙 효과 간의 집단-수준 상관관계를 둘 모두의 종점(p-tau181 수준 및 임상 종점)에 대하여 기준선 후 평가를 가졌던 대상체의 하위세트에 기초하여 계산하였다. p-tau181 수준의 변화에 의해 측정되는 바와 같은 뇌 아밀로이드 제거에서의 증가된 치료 효과는 CDR-SB(**도 4**, 피어슨 상관관계 계수 = 0.463), ADCOMS(**도 5**, 피어슨 상관관계 계수 = 0.284) 및 ADAS-Cog14(**도 6**, 피어슨 상관관계 계수 = 0.327)에서의 증가된 치료 효과와 연관이 있었다.

[0673] **5. P-Tau181(오픈 라벨 연장(OLE))**

[0674] OLE 단계에서, 새로 치료되는 코어 연구 위약 대상체 및 재치료되는 LEC10-BW 및 LEC10-M 대상체 둘 모두는 LEC10-BW를 사용한 치료 후에 혈장 p-tau181의 감소를 보였으며(**도 7**), 이는 이론에 결부시키지 않고, 아밀로이드 플라크 제거 후에도 프로토피브릴을 포함하는 새로 생성된 아밀로이드를 제거하는 레카네맙과 연관이 있을 가능성이 있다. 혈장 p-tau181의 가장 큰 감소는 새로 치료되는 코어 위약군, 즉, OLE 기준선으로부터 가장 큰 PET SUVr 감소를 가졌던 군에서 발견되며, 통계적으로 유의미한 감소(P<0.001)가 3개월(제13주 방문, 0.09 SUVR의 아밀로이드 감소)만큼 초기에 관찰되었으며, 제27주의 0.16(p<0.001) SUVR의 아밀로이드 감소는 OLE에서 24개월 방문까지 내내 유지되었다.

[0675] **6. 아밀로이드 PET와 혈장 P-Tau 181 간의 상관관계(OLE)**

[0676] OLE에서 관찰된 상관관계는 코어에서 관찰된 것들을 재현한다. 혈장 p-tau181 수준의 OLE 기준선으로부터의 변화와 아밀로이드 PET SUVr의 OLE 기준선으로부터의 변화 간에는 강력한 상관관계가 존재한다(r=-0.743, *P*=0.022)(**도 8**).

[0677] **7. 연구 201 코어, 갭 기간 및 OLE로부터의 아밀로이드 PET SUVr, 혈장 Aβ42/40 및 혈장 P-Tau181 간의 상관관계**

[0678] 레카네맙을 사용한 치료는 아밀로이드 PET SUVr을 감소시켰으며, 이 감소는 연구 201 코어에서 혈장 Aβ42/40 비의 통계적으로 유의미한 증가 및 혈장 p-tau181의 감소와 상관관계가 있었다. 유사한 관계가 OLE 단계에서 주목되었다.

[0679] 24개월 평균 갭 기간 동안, 대상체가 치료를 받지 않는 동안, 혈장 Aβ42/40 비의 점차적인 감소가 관찰되었으며, PET SUVr을 사용하여 측정되는 바와 같이 혈장 p-tau181 및 아밀로이드 수준(아밀로이드 축적)의 약간의 증가가 동일한 기간에 걸쳐 관찰되었다. OLE 단계에서, LEC10-BW를 사용한 치료는 아밀로이드 플라크의 신속한 감소를 초래하였으며, 이는 혈장 AB42/40의 상응하는 증가 및 p-tau181의 감소와 상관관계가 있었다. **도 9a 및 도 9b**를 참조한다.

[0680] CDR-SB

[0681] 연구 201 코어에서 LEC10-BW를 사용한 개별 대상체-수준 변화의 패턴은 아밀로이드 PET SUVR의 감소 및 CDR-SB에서의 더 느린 진행을 보였던 한편, 위약 대상체는 아밀로이드 PET SUVR의 증가 및 CDR-SB에서의 신속한 진행을 보였다(**도 15a 내지 도 15c**). 갭 기간 동안, 레카네맙-치료된 대상체에 대하여 일부 치료 효과가 유지되었지만, 모든 코어 연구 치료군은 아밀로이드 PET SUVR의 일반적인 작은 증가와 함께 CDR-SB에서 전반적인 진행을 보였다. OLE 단계에서, 코어 위약 대상체는 연구 201 코어에서 LEC10-BW로 치료된 대상체와 유사한 패턴을 보였으며, 아밀로이드 PET SUVR의 감소는 일반적으로 CDR-SB에서의 더 느린 진행을 동반하였다.

[0682] 연구 201 코어, 갭 기간 및 OLE 단계에서의 혈장 Aβ42/40 비 대 CDR-SB에서 LEC10-BW를 사용한 개별 대상체-수준 변화의 패턴은 아밀로이드 PET SUVR에 대하여 관찰되는 것과 반대였다(**도 15a 내지 도 15c**).

[0683] 연구 201 코어, 갭 기간 및 OLE 단계에서의 혈장 p-tau181 대 CDR-SB에서 LEC10-BW를 사용한 개별 대상체-수준 변화의 패턴은 아밀로이드 PET에 대하여 관찰되는 것과 유사하였으며(**도 15a 내지 도 15c**), LEC10-BW로 치료되는 대상체에서 강력한 용량-의존적이고 통계적으로 유의미한 감소를 보였다. 혈장 p-tau181 수준은 아밀로이드 PET SUVR 및 혈장 Aβ42/40 비와 유의미한 상관관계를 보였으며, 혈장 p-tau181의 감소는 임상적 저하의 둔화와 연관이 있었다.

[0684] ADCOMS

[0685] 연구 201 코어, 갭 기간 및 OLE 단계에서의 혈장 p-tau181(**도 16**) 대 ADCOMS에서 LEC10-BW를 사용한 개별 대상체-수준 변화의 패턴은 CDR-SB에 대하여 관찰된 것과 유사하였다.

[0686] ADAS-Cog14

[0687] 연구 201 코어, 갭 기간 및 OLE 단계에서의 혈장 p-tau181(**도 17**) 대 ADAS-Cog14에서 LEC10-BW를 사용한 개별 대상체-수준 변화의 패턴은 ADCOMS 및 CDR-SB에 대하여 관찰된 것과 유사하였다.

[0688] **8. 투여의 효과 및 투여 빈도(모델링 포함)**

[0689] **방법:**

[0690] 코어 및 OLE를 포함한 선행 연구로부터의 PK 데이터를 사용하여 이전에 개발된 PK 모델로부터, NONMEM POSTHOC 함수를 사용하여 각 대상체에 대한 PK 파라미터의 베이지안 예측이 이루어졌다. 각 대상체에 대한 PK 파라미터의 베이지안 예측을 위해, 기존 데이터세트를 사용한 최종 PK 모델을 사용하였다. 이들 예측된 파라미터를 사용하여, 개별적으로 예측된 PK 프로파일을 생성하였으며, 이를 이어서, 후속 분석에 사용될 분석 데이터세트에 통합하였다.

[0691] **혈장 p-tau181에 대한 PK/PD 모델**

[0692] 시간이 지남에 따른 혈장 p-tau181 측정 절대값(R(t))은 평가 시에 모델 예측된 레카네맙 혈청 농도와 연관이 있었다. 높은 혈장 p-tau181은 뇌 내의 상승된 아밀로이드를 나타내며, 이에 따라, 뇌 아밀로이드의 감소를 목표로 하는 치료는 혈장 p-tau181을 감소시킬 것으로 예상된다. 레카네맙 농도와 p-tau181 변화 시간 경과 사이의 관계는 **도 10**에 표시된 바와 같이 선형 함수로서 레카네맙 농도를 사용하여 혈장 p-tau181 형성 속도를 감소시키는 간접 반응 모델에 의해 설명되었다.

[0693] p-tau181 PK/PD 모델에 대한 식은 하기에 제시되어 있다:

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

[0694] $$K_{in} = 기준선 \cdot K_{out}$$

[0695] 추정된 파라미터에는 기준선 혈장 p-tau181, 간접 반응 파라미터(K_{in} 및 K_{out}) 및 약물 효과의 기울기(SLOPE)가 포함되었다. E_{max} 함수도 탐구하였다. 기준선 및 SLOPE에 대해 개체 간 변동성을 추정하였다. 잔차 변동성을 비례 모델을 사용하여 모델링하였다.

[0696] 이 모델을 연구 201 코어의 위약 아암과 함께 연구 201 코어 및 OLE의 레카네맙 치료 아암으로부터의 풀링된 데이터에 적용하였다. 모델 파라미터의 추정을 FOCEI를 사용하여 수행하였다.

[0697] 공변량 분석을 기준선, K_{out} 및 SLOPE에서의 APOE4 보유자 상태, 성별, AD 진단(MCI 또는 경증 AD), 대상체 수준에서의 ADA 및 중화 ADA(NAb), 기준선 및 SLOPE에서의 연령 및 체중, 및 SLOPE에서의 기준선 p-tau181의 효과에 대하여 수행하였다. ADA 샘플이 양성이었을 경우, NAb 검정을 수행하였다. 대상체 수준에서의 NAb 상태의 범주형 공변량 분석에서, ADA(+)/NAb(+)를 NAb 양성으로 지정하였고, ADA(+)/NAb(-) 또는 NAb 범주가 누락된 샘플(NAb 검정을 수행하지 않음)을 NAb 음성으로 지정하였다. 한 대상체(ID=195)는 ADA(-)이지만 NAb(+) 결과를 가졌고, 이 대상체를 NAb 양성으로 지정하였다.

[0698] **혈장 p-tau181과 아밀로이드 PET 또는 임상 효능 종점 간의 관계**

[0699] p-tau181에 대하여 개발된 PK/PD를 사용한 NONMEM POSTHOC 함수를 사용하여 각 대상체에 대한 PD 파라미터의 베이지안 예측이 이루어졌다. 이들 예측된 파라미터를 사용하여, 개별적으로 예측된 혈장 p-tau181 농도 프로파일을 생성하였으며, 이를 이어서, p-tau181과 아밀로이드 PET 또는 후속 분석에서 사용될 임상 효능 종점 간의 관계에 대한 데이터세트에 통합하였다.

[0700] **혈장 p-tau181과 아밀로이드 PET SUVr 간의 관계에 대한 모델**

[0701] PET SUVr의 기준선으로부터의 변화(CFB)(*CFB SUVr*)를 평가 시에 혈장 p-tau181의 모델 예측된 CFB(*CFB PTAU*)와 연관시켰다. 혈장 p-tau181의 CFB와 PET SUVr의 CFB 간의 관계는 하기 식에 나타낸 바와 같이 직접 반응 에스자형 E_{max} 모델에 의해 설명되었다:

[0702] $$CFB\ SUVr = INT + \frac{E_{max} \cdot CFB\ PTAU^{Hill}}{E50^{Hill} + CFB\ PTAU^{Hill}}$$

[0703] 추정된 파라미터에는 절편(INT), 최대 약물 효과(E_{max}), 최대 약물 효과의 절반(E50)을 초래하는 혈장 p-tau181의 CFB 및 힐 계수(Hill)가 포함되었다. 선형 함수도 또한 시험하였다. 비례 모델로서, 개체간 변동성을 파라미터에 대해 추정하였다. 잔차 변동성을 가산 모델을 사용하여 모델링하였다.

[0704] 이 모델을 연구 201 코어 및 OLE로부터의 데이터에 적용하였다. 모델 파라미터의 추정을 FOCEI를 사용하여 수행하였다.

[0705] **혈장 p-tau181과 아밀로이드 PET SUVr 간의 관계에 대한 모델 - 유지 기간 동안의 예측된 변화**

[0706] 혈장 p-tau181의 CFB(CFB PTAU)와 SUVr의 CFB 간의 관계는 하기 식에 나타낸 바와 같이 직접 반응 에스자형 Emax 모델에 의해 설명되었다:

[0707] $$CFB\ SUVr = (0.593 \cdot CFB\ PTAU^{0.555})/(1.59^{0.555} + CFB\ PTAU^{0.555})$$

[0708] **도 13**은 혈장 p-tau181의 CFB의 증가와 함께 SUVr의 모델 예측된 CFB를 보여준다. 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 모델 예측된 평균 감소는 18개월 동안 격주의 10 mg/kg 투여 요법에 대하여 0.765 pg/mL이다. 기준선 SUVr이 1.4임을 가정하여, 기준선으로부터 혈장 p-tau181의 0.765 pg/mL 감소는 기준선으로부터 SUVr의 0.237-유닛 감소를 달성하여, 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같이 PET SUVr에 대한 아밀로이드 음성(<1.17)에 도달할 수 있다(문헌[Fleisher, et al., 2011]).

[0709] **혈장 p-tau181과 아밀로이드 PET SUVr 임상 효능 종점 간의 관계에 대한 모델**

[0710] 혈장 p-tau181의 CFB와 임상 효능 종점(CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-cog) 간의 관계를 탐색하기 위하여, 혈장 p-tau181의 모델 예측된 CFB를 또한 **도 11**에 나타낸 바와 같이 효능 종점의 예측자로서 평가하였다(혈장 p-tau181-효능 모델로 지칭됨).

[0711] 시간이 지남에 따른 임상 효능 종점 점수 절대값(*EFF*)을 평가 시에 혈장 p-tau181의 모델-예측된 CFB와 연관시켰다. 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 감소를 더 느린 질병 진행과 연관시킨 모델에 의해 p-tau181의 CFB와 임상 효능 종점 시간 경과 간의 관계를 설명하였다. 혈장 p-tau181-효능에 대한 식은 하기에 제시되어 있다:

[0712] $$EFF = INT + SLP \cdot (1 - KPTAU \cdot CFB) \cdot 시간$$

[0713] 추정된 파라미터는 기준선 임상 점수(*INT*), 질병 진행에 대한 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 변화의 효과(*KPTAU*) 및 질병 진행 속도(*SLP*)를 포함하였다. 개체 간 변동성을 모든 파라미터에 대하여 추정하였다. 잔차 변동성을 조합된 비례 및 가산 모델을 사용하여 모델링하였다.

[0714] 이 모델을 연구 201 코어(위약 및 레카네맙 치료 아암)로부터의 데이터에 적용하였다. 모델 파라미터의 추정을 FOCEI를 사용하여 수행하였다.

[0715] 혈장 p-tau181의 PK/PD 분석을 위하여, 연구 201 코어에서 혈청 PK 정보와 함께 레카네맙을 제공받고 있거나 위약을 제공받고 있고, 기준선 및 적어도 하나의 투여 후 p-tau181 평가를 가졌던 모든 대상체를 포함시켰다. OLE에서 격주로 레카네맙 10 mg/kg으로 치료되고 기준선 및 투여 후 p-tau181 평가를 가졌던 대상체를 또한 포함시켰다.

[0716] 혈장 p-tau181-아밀로이드 PET SUVr 모델링을 위하여, 연구 201 코어 및 OLE에서 레카네맙 또는 위약을 제공받고 있고, 기준선 및 적어도 하나의 투여 후 p-tau181 평가뿐만 아니라 기준선 및 적어도 하나의 투여 후 PET SUVr 값을 가졌던 대상체를 포함시켰다. CFB가 계산될 수 없었기 때문에, 연구 201 코어에서 레카네맙을 제공받고 있고, PET SUVr의 코어 기준선 값을 갖지 않았던 대상체를 배제하였다.

[0717] 혈장 p-tau181-효능 모델링을 위하여, 연구 201 코어에서 레카네맙 또는 위약을 제공받고 있고, 기준선 및 적어도 하나의 투여 후 p-tau181 평가 기준선 및 적어도 하나의 투여 후 CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-cog 값을 가졌던 대상체를 포함시켰다.

[0718] 최종 PK/PD 모델로부터의 추정치에 기초하여, 하기의 투여 요법에 대하여 집단 평균 혈장 p-tau181-시간 프로파일을 모의하였다.

[0719] 42개월 동안 격주로 10 mg/kg.

[0720] 18개월 동안 격주로 10 mg/kg에 이어서, 24개월 치료 중단.

[0721] 18개월 동안 격주로 10 mg/kg에 이어서, 24개월 동안 매달 10 mg/kg.

[0722] 18개월 동안 격주로 10 mg/kg에 이어서, 24개월 동안 3개월마다 10 mg/kg.

[0723] **결과:**

[0724] **도 18**에는 격주 10 mg/kg 또는 매달 10 mg/kg의 레카네맙을 사용한 18개월의 치료 후 SUVr 및 p-tau181의 모델 예측된, 용량 의존적 감소 및 Aβ42/40 비의 증가가 요약되어 있다.

[0725] **도 12**에 도시된 바와 같이, 격주 10 mg/kg의 치료를 18개월 넘게 계속하는 경우, 혈장 p-tau181 수준은 추가로

계속 감소할 것으로 예측되는 반면, 18개월 후에 치료가 중단되면, 혈장 p-tau181 수준은 서서히 증가하기 시작할 것으로 예측된다. 매달 10 mg/kg의 유지 용량은 격주 10 mg/kg의 18개월의 치료 후에 달성되는 수준으로 혈장 p-tau181 수준을 유지할 것으로 예측된다.

[0726] 18개월 동안 매달 10 mg/kg의 유지 용량과 함께 격주 10 mg/kg의 대안적인 투여 요법에 있어서, 혈장 p-tau181 수준은 2년의 치료 지속기간 동안 상대적으로 일정한 수준으로 유지될 것으로 예측된다. 그러나, 18개월 동안 격주 10 mg/kg에 이어서 2년 동안 3개월마다 10 mg/kg의 유지 용량의 투여 요법에 있어서, 혈장 p-tau181 수준은 10 mg/kg의 18개월의 치료 후의 치료 중단 이후의 것에 비하여 더 느린 속도로 점진적으로 약간 증가하기 시작한다.

[0727] **도 19**의 모델링 데이터는 10 mg/kg 격주의 치료가 18개월 넘게 계속되는 경우, 아밀로이드 PET SUVr이 SUVr = 1.0의 하한까지 계속 감소할 것으로 예측되는 반면, 일단 치료가 18개월 후에 중단되면, 아밀로이드 PET SUVr이 천천히 증가하기 시작하고, 레카네맙을 사용한 치료 개시 전에 아밀로이드가 기준선 수준으로 재축적되는 데 15년 넘게 걸릴 것으로 예측됨을 예시한다. 혈장 Aβ42/40 비 및 p-tau181은 두 바이오마커 모두가 10 mg/kg 격주의 연속 레카네맙 투여에 의해 안정기(plateau)에 도달하거나 치료 중단 후 기준선 수준으로 복귀되는 데 대략 6 내지 8년이 걸릴 것으로 예측된다.

[0728] **결론**:

[0729] **혈장 p-tau181에 대한 PK/PD 분석**

[0730] 혈장 p-tau181 PK/PD 분석을 위하여, 연구 201 코어 및 OLE에서 레카네맙 또는 위약을 받고 있는 562명의 대상체로부터의 데이터를 분석에 포함시켰다(PD 분석 세트).

[0731] 시간이 지남에 따른 혈장 p-tau181 측정 절대값은 평가 시에 모델 예측된 레카네맙 혈청 농도와 연관이 있었다. 높은 혈장 p-tau181은 뇌 내의 상승된 아밀로이드를 나타내며, 이에 따라, 뇌 아밀로이드의 감소를 목표로 하는 치료는 혈장 p-tau181을 감소시킬 것으로 예상된다. 레카네맙 농도와 p-tau181 변화 시간 경과 사이의 관계는 선형 함수로서 레카네맙 농도를 사용하여 혈장 p-tau181 형성 속도를 감소시키는 간접 반응 모델에 의해 최적으로 설명되었다. 혈장 p-tau181의 반감기는 대략 1.5년인 것으로 추정되며, 이는 혈장 Aβ42/40 비에 대한 것(대략 1.9년)과 비슷하지만, PET SUVr의 반감기(대략 4년)보다 더 짧다. 이는 p-tau181이 4 내지 5회 반감기, 예를 들어, 6년 내지 7.5년 후에 치료 전 수준으로 복귀할 것임을 뒷받침한다. 이는 혈장 p-tau181 및 혈장 Aβ42/40 비가 PET에 의해 평가되는 뇌 아밀로이드 축적의 조기 지표일 수 있다는 관찰을 뒷받침한다.

[0732] 공변량 분석을 체중, 연령, APOE4 보유자 상태, 성별, AD 진단(MCI 또는 경증 AD), 대상체 수준에서의 ADA 및 중화 ADA 및 기준선 p-tau181의 효과에 대하여 수행하였다. 기준선 혈장 p-tau181에 대한 체중의 작은 효과를 제외하고, 시험된 다른 공변량(기준선, K_{out} 및 기울기에 대한 대상체 수준의 ADA 및 NAb 상태, *APOE4* 보유자 상태, 성별, AD 진단, 및 기준선 및 기울기에 대한 연령 및 체중, 및 기울기에 대한 기준선 혈장 p-tau181 값)은 유의미한 것으로 확인되지 않았다. 50 kg 대상체(데이터세트의 5번째 백분위수)에 대하여, 기준선 혈장 p-tau181은 11.7% 더 높고, 96 kg 대상체(데이터세트의 95번째 백분위수)에 대하여, 기준선 혈장 p-tau181은 전형적인 72 kg 대상체(데이터세트의 중간값 체중)보다 8.2% 더 낮다.

[0733] 최종 혈장 p-tau181 PK/PD 모델을 모의를 위해 구현하여, 혈장 p-tau181 감소에 대한 투여 요법의 효과를 탐색하였다. 모의는 18개월의 처리 후에, 격주 10 mg/kg 용량이 매달 10 mg/kg 용량에 비하여 시간이 지남에 따라 혈장 p-tau181의 더 크고 더 신속한 감소를 초래하는 것을 보여주었다.

[0734] **p-tau181에 대한 PK/PD 분석으로부터의 결론은 다음과 같다:**

[0735] 연구 201 코어 및 OLE에서 혈청 레카네맙 농도와 혈장 p-tau181 시간 경과 간의 관계는 선형 함수로서 레카네맙 노출을 사용하여 혈장 p-tau181을 감소시키는 간접 반응 모델에 의해 널리 특성화되었다. 모든 주요 모델 파라미터는 우수한 정밀도로 추정되었다(25% 미만의 RSE%).

[0736] 기준선 혈장 p-tau181에 대한 체중의 작은 효과를 제외하고, 시험된 다른 공변량(기준선, K_{out} 및 기울기에 대한 대상체 수준의 ADA 및 NAb 상태, *APOE4* 보유자 상태, 성별, AD 진단, 및 기준선 및 기울기에 대한 연령 및 체중, 및 기울기에 대한 기준선 혈장 p-tau181 값)은 유의미한 것으로 확인되지 않았다. 기준선 p-tau181에 대한 체중의 효과는 매우 적으며 임상적 관련성이 없다.

[0737] 모의는 18개월의 치료 후에, 격주 10 mg/kg 용량이 매달 10 mg/kg 용량에 비하여 시간이 지남에 따라 혈장 p-

tau181의 더 크고 더 신속한 감소를 초래하는 것을 보여주었다.

[0738] 모의는 매달 10 mg/kg의 유지 용량이 격주 10 mg/kg의 18개월의 치료 후에 달성되는 수준으로 혈장 p-tau181을 유지하는 것으로 예측되는 것을 뒷받침한다.

[0739] **혈장 p-tau181과 아밀로이드 PET SUVr 간의 관계**

[0740] 혈장 p-tau181-아밀로이드 PET SUVr 모델링에 있어서, 연구 201 코어 및 OLE에서 레카네맙 또는 위약을 받고 있는 329명의 대상체로부터의 데이터를 분석에 포함시켰다. 최종 노출-p-tau181 모델을 사용하여, 개별 공변량 및 최종 공변량 모델에 기초하여 p-tau181 관찰이 없는 21명의 대상체에 대한 애드-혹 모델-대체된 전형적인 개별 p-tau181 프로파일을 생성하였다.

[0741] p-tau181이 PET SUVr의 예측인자인지를 탐색하기 위하여, 혈장 p-tau181의 CFB와 SUVr의 CFB 간의 관계를 비선형 혼합 효과 모델링으로 처리하였다. 혈장 p-tau181의 CFB와 PET SUVr의 CFB 간의 관계는 혈장 p-tau181의 CFB를 사용하여 SUVr의 CFB를 증가시키는 직접 에스자형 E_{max} 모델에 의해 잘 설명되었다. 모든 주요 모델 파라미터는 우수한 정밀도로 추정되었다(21% 미만의 RSE%). 혈장 p-tau181의 감소는 PET SUVr 감소의 유의미한 예측인자였다($P<0.001$).

[0742] 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 모델 예측된 평균 감소는 18개월 동안 LEC10-BW의 투여 요법에 대하여 0.765 pg/mL이다. 기준선 SUVr이 1.4임을 가정하여, 기준선으로부터 혈장 p-tau181의 0.765 pg/mL 감소는 기준선으로부터 SUVr의 0.237-유닛 감소를 달성하여, 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같은 PET SUVr에 대한 뇌 아밀로이드 음성(<1.17)에 도달할 수 있다.

[0743] 시험된 공변량(연령, 체중, APOE4 보유자 상태, 성별, AD 진단, 대상체 수준에서의 ADA 및 NAb, 및 기준선 혈장 p-tau181 값) 중 어느 것도 혈장 p-tau181과 뇌 아밀로이드 PET SUVr 간의 관계에 대해 유의미한 것으로 확인되지 않았다.

[0744] 연령, 체중, APOE4 보유자 상태, 성별, AD 진단(MCI 또는 경증 AD), 대상체 수준에서의 ADA 및 중화 ADA, 및 기준선 p-tau181의 효과에 대하여 공변량 분석을 수행하였다. 그러나, 이들 공변량 중 어느 것도 혈장 p-tau181과 PET SUVr 간의 관계에 대하여 유의미한 효과를 갖는 것으로 관찰되지 않았다.

[0745] **혈장 p-tau181과 아밀로이드 PET SUVr 간의 관계에 대한 분석으로부터의 결론:**

[0746] 혈장 p-tau181은 SUVr 감소의 유의미한 예측인자였다($p < 0.001$). 혈장 p-tau181의 CFB와 SUVr의 CFB 간의 관계는 혈장 p-tau181의 CFB를 사용하여 SUVr의 CFB를 증가시키는 직접 에스자형 E_{max} 모델에 의해 잘 설명되었다. 모든 주요 모델 파라미터는 우수한 정밀도로 추정되었다(21% 미만의 RSE%).

[0747] 시험된 공변량(연령, 체중, APOE4 보유자 상태, 성별, AD 진단, 대상체 수준에서의 ADA, 중화 ADA, 및 기준선 혈장 p-tau181 값) 중 어느 것도 혈장 p-tau181과 아밀로이드 PET SUVr 간의 관계에 대해 유의미한 것으로 확인되지 않았다.

[0748] 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 모델 예측된 평균 감소는 18개월 동안 격주 10 mg/kg의 투여 요법에 대하여 0.765 pg/mL이다. 기준선 SUVr이 1.4임을 가정하여, 기준선으로부터 혈장 p-tau181의 0.765 pg/mL 감소는 기준선으로부터 SUVr의 0.237-유닛 감소를 달성하여, 플로르베타피르를 사용하여 측정되는 바와 같은 PET SUVr에 대한 아밀로이드 음성(<1.17)에 도달할 수 있다.

[0749] **혈장 p-tau181과 임상 효능 종점 간의 관계**

[0750] 혈장 p-tau181의 증가와 주요 임상 종점(CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-Cog) 간의 관계를 연구 201 코어에서 829명의 대상체(ADAS-Cog에 대하여 828명의 대상체)로부터의 데이터에 기초하여 탐색하였다. p-tau181-효능 데이터세트에서 562명의 대상체에 대한 p-tau181 관찰이 존재하였기 때문에, 최종 노출-p-tau181 모델을 사용하여, 개별 공변량 및 최종 공변량 모델에 기초하여, p-tau181 관찰이 없는 267명의 대상체에 대하여 애드-혹 모델-대체된 전형적인 개별 p-tau181 프로파일을 생성하였다.

[0751] p-tau181이 인지적 저하의 둔화의 예측인자인지를 탐색하기 위하여, 레카네맙 또는 위약의 상이한 투여 요법을 사용한 18개월의 치료에 걸친 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 변화(CFB) 대 임상 종점의 CFB에 대한 관계를 비선형 혼합 효과 모델링으로 처리하였다. 시간이 지남에 따른 임상 효능 종점 점수 절대값은 평가 시에 혈장 p-tau181의 모델 예측된 CFB와 연관이 있었다. p-tau181의 CFB와 임상 효능 종점 시간 경과 간의 관계는 혈장

p-tau181의 기준선으로부터의 감소를 인지적 저하의 둔화와 연관시키는 모델에 의해 설명되었다. 시험된 모든 모델에서, CDR-SB 기준선에서의 IIV를 비례 모델을 사용하여 모델링한 반면, 질병 진행 속도(SLP)에서의 IIV와 혈장 p-tau181의 변화의 효과에 대한 속도 상수를 가산 모델을 사용하여 평가하였다. 잔차 변동성을 조합된 가산 및 비례 모델을 사용하여 모델링하였다. CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-Cog의 경우, 18개월 치료 기간에 걸친 기준선으로부터 혈장 p-tau181의 감소는 인지적 저하의 둔화의 유의미한 예측인자였다.

[0752] 각 분석에서, CDR-SB 기준선, 질병 진행 속도 및 혈장 p-tau181의 변화의 효과에 대한 속도 상수에 대한 대상체 수준에서의 ADA 및 중화 ADA(NAb), APOE4 보유자 상태, 성별 및 AD 진단(MCI 또는 경증 AD), 연령 및 체중의 효과에 대하여 단변량 분석을 수행하였다. CDR-SB에 있어서, 기준선 CDR-SB에 대한 경증 AD 치매의 유의미한 효과 및 진행 속도에 대한 동시 아세틸콜린 에스테라제 억제제(AChEI)의 효과가 존재하였다. 기준선 CDR-SB는 AD로 인한 MCI를 갖는 대상체에서보다 경증 AD를 갖는 대상체에서 70% 더 높으며, 진행 속도는 동시 AChEI를 받고 있는 대상체에서 65%였다. ADCOMS에 있어서, 기준선 ADCOMS에 대한 경증 AD 치매 및 동시 AChEI의 유의미한 효과 및 진행 속도에 대한 동시 AChE의 효과가 존재하였다. 기준선 ADCOMS는 AD로 인한 MCI를 갖는 대상체에서보다 경증 AD를 갖는 대상체에서 60% 더 높고, 동시 AChEI를 사용한 경우 9% 더 높으며, 진행 속도는 동시 AChEI를 사용한 경우 43% 더 높다. ADAS-Cog에 있어서, 기준선 ADAS-Cog에 대한 경증 AD 치매 및 체중의 유의미한 효과 및 진행 속도에 대한 경증 AD 치매, 동시 AChEI 및 연령의 효과가 존재하였다. 기준선 ADAS-Cog 및 진행 속도는 각각 AD로 인한 MCI를 갖는 대상체에서보다 경증 AD를 갖는 대상체에서 30% 및 53% 더 높으며, 진행 속도는 동시 AChEI를 사용한 경우 137% 더 높다. 기준선 ADAS-Cog는 체중에 따라 0.248의 지수로 감소하는 반면, 질병 진행은 연령에 따라 2.41의 지수로 감소한다. 전형적인 50 kg 대상체(데이터세트의 5번째 백분위수)에 대하여, 기준선 ADAS-Cog는 9.7% 더 높고, 전형적인 96 kg 대상체(데이터세트의 95번째 백분위수)에 대하여, 기준선 ADAS-Cog는 전형적인 73 kg 대상체(데이터세트의 중간값 체중)보다 7.0% 더 낮다. 또한, 더 어린 연령은 ADAS-Cog의 더 빠른 진행 속도와 연관이 있었다. 전형적인 56세 대상체(데이터세트의 5번째 백분위수)는 전형적인 72세 대상체([데이터세트의 연령 중간값])에 비해 84.6% 더 빠른 속도를 가졌고, 전형적인 85세 대상체(데이터세트의 95번째 백분위수)는 49.1% 더 느린 속도를 가졌다.

[0753] 혈장 p-tau181-CDR-SB/ADCOMS/ADAS-Cog 모델은 혈장 p-tau181의 더 큰 감소가 CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-Cog에 의해 측정되는 바와 같이 인지적 저하의 둔화의 유의미한 예측인자(P<0.001)였음을 보여주었다. CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-Cog에 있어서 모델 예측된 질병 진행 속도는 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 0.2 pg/mL 감소마다 각각 5.90%, 4.26% 및 5.82% 감소하였다. 18개월에 걸친 격주 10 mg/kg의 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 모델 예측된 감소는 0.765 pg/mL였으며; 모델은 CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-Cog에서 각각 22.6%. 16.3% 및 22.3%의 진행 속도의 상응하는 감소를 예측한다.

[0754] **혈장 p-tau181과 임상 효능 종점 간의 관계에 대한 분석으로부터의 결론:**

[0755] p-tau181의 CFB와 각각의 임상 효능 종점 시간 경과 간의 관계는 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 더 큰 변화를 인지적 저하의 둔화와 연관시킨 모델에 의해 최적으로 설명되었다. 각각의 효능 종점 분석에 있어서, 주요 모델 파라미터는 우수한 정밀도로 추정되었다(30% 미만의 RSE%).

[0756] CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-Cog에 있어서, 18개월의 치료 기간에 걸친 기준선으로부터의 혈장 p-tau181의 감소는 인지적 저하의 둔화의 유의미한 예측인자($p < 0.001$)였다.

[0757] CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-Cog에서 모델 예측된 질병 진행 속도는 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 0.2 pg/mL 감소마다 각각 5.90%, 4.26% 및 5.82% 감소되었다.

[0758] 레카네맙 격주 10 mg/kg에 있어서, 18개월에 걸친 격주 10 mg/kg의 혈장 p-tau181의 기준선으로부터의 모델 예측된 감소는 0.765 pg/mL였으며; CDR-SB, ADCOMS 및 ADAS-Cog에서 진행 속도의 상응하는 모델 예측된 감소는 각각 22.6%, 16.3% 및 22.3%였다.

[0759] 실시예에서 사용된 약어

[0760] Aβ 아밀로이드 베타

[0761] Aβ(1-42) 아미노산 1 내지 42의 아밀로이드 베타 단량체

[0762] AD 알츠하이머병

[0763] ADAS-Cog 알츠하이머병 평가 척도 - 인지 보조척도

[0764] ADCOMS 알츠하이머병 복합 점수

[0765] ADNI 알츠하이머병 신경영상 선도연구

[0766] APOE 아포지질단백질 E

[0767] APOE4 아포지질단백질 ε4 변이체

[0768] ARIA 아밀로이드-관련 영상화 비정상

[0769] ARIA-E 아밀로이드 관련 영상화 비정상 부종/삼출

[0770] ARIA-H 아밀로이드 관련 영상화 비정상 출혈

[0771] BAN2401 인간화 IgG1 모노클로널 항체

[0772] BQL 정량화 가능한 한계 미만

[0773] CDR 임상 치매 등급

[0774] CDR-SB 임상 치매 등급 - 박스의 합계

[0775] COVID-19 코로나바이러스 질병 2019

[0776] CSF 뇌척수액

[0777] EAD 초기 알츠하이머병

[0778] FAQ 기능 평가 설문

[0779] FOCEI 상호작용을 이용한 일차 조건부 추정

[0780] IV 정맥내

[0781] LC-MS/MS 액체 크로마토그래피 - 탠덤 질량 분석법

[0782] MCI 경증 인지 장애

[0783] MMRM 반복 측정을 사용한 혼합 효과 모델

[0784] MMSE 간이 정신 상태 검사

[0785] MRI 자기 공명 영상화

[0786] NIA-AA 국립 노화 연구소-알츠하이머 협회

[0787] NONMEM 비선형 혼합 효과 모델

[0788] OLE 오픈-라벨 연장

[0789] PET 양전자 방출 단층촬영

[0790] PD 약력학

[0791] p-tau 포스포-tau

[0792] RAR 반응 적응 무작위 배정

[0793] SE 표준 오차

[0794] SUVR 표준 흡수 값 비

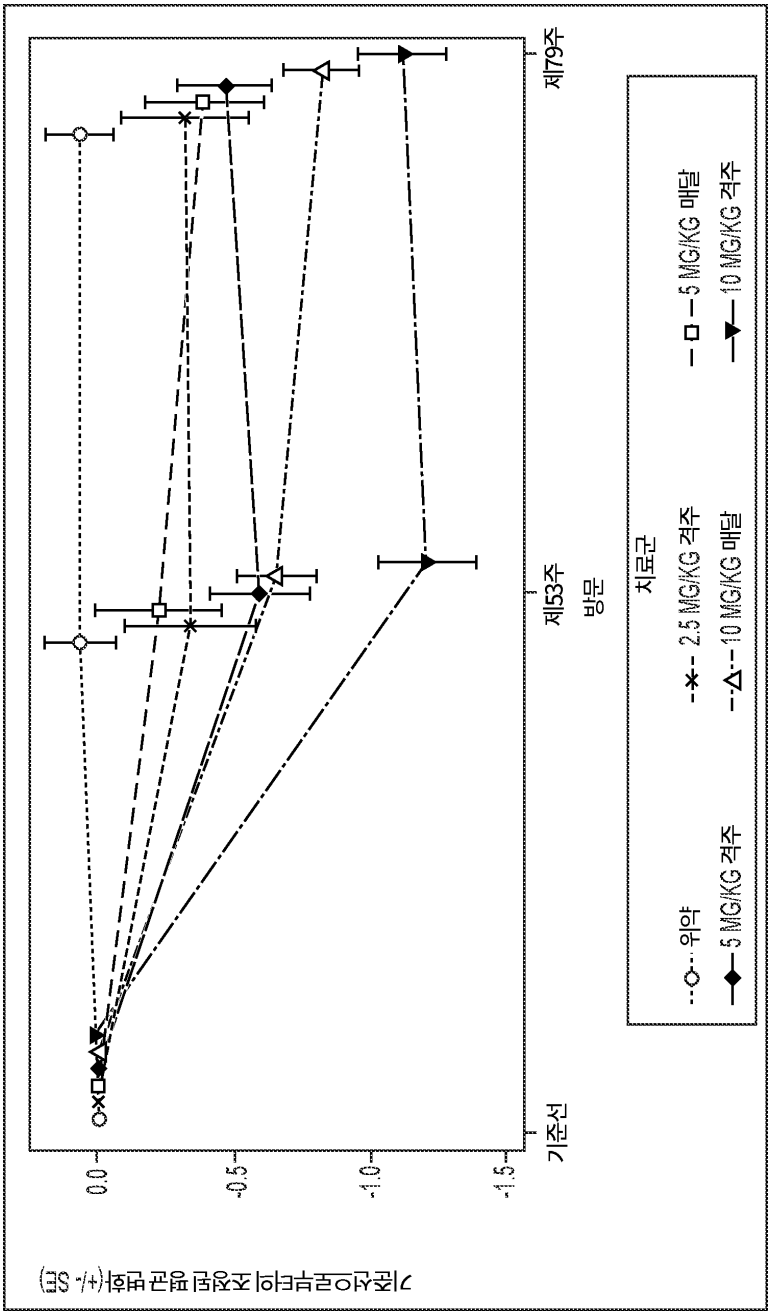
[0795] t1/2 최종 제거 반감기

[0796] t-tau 전체 tau

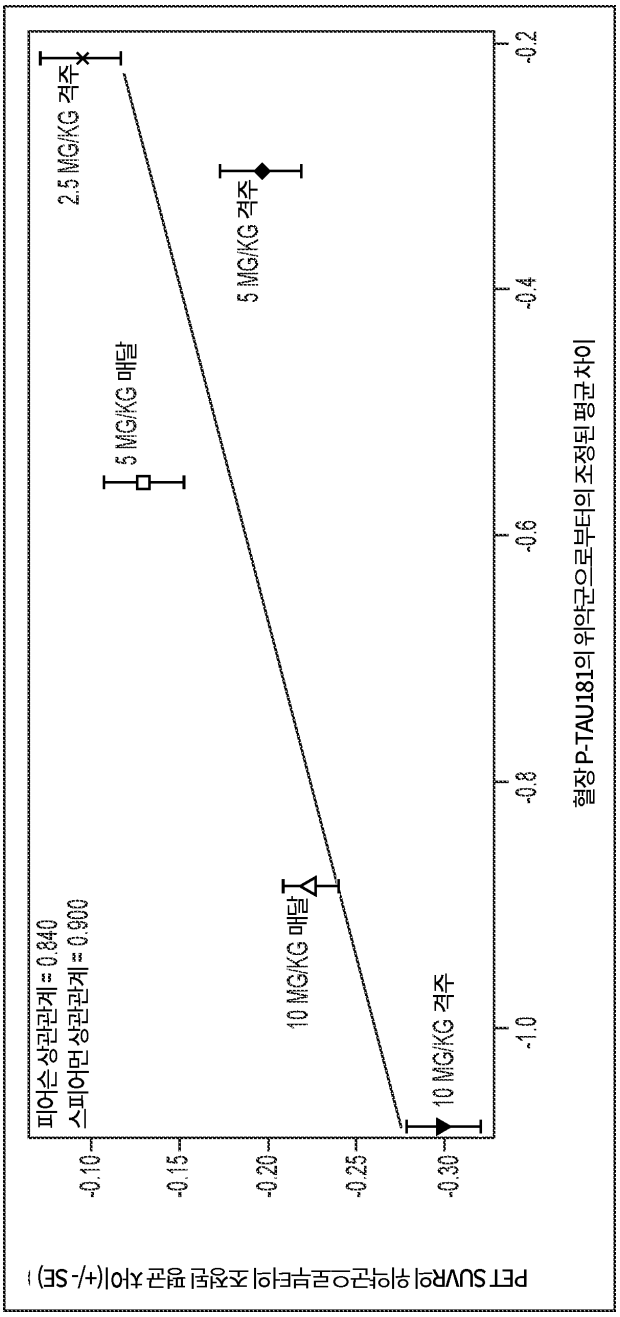
[0797] vMRI 체적 자기 공명 영상화

도면

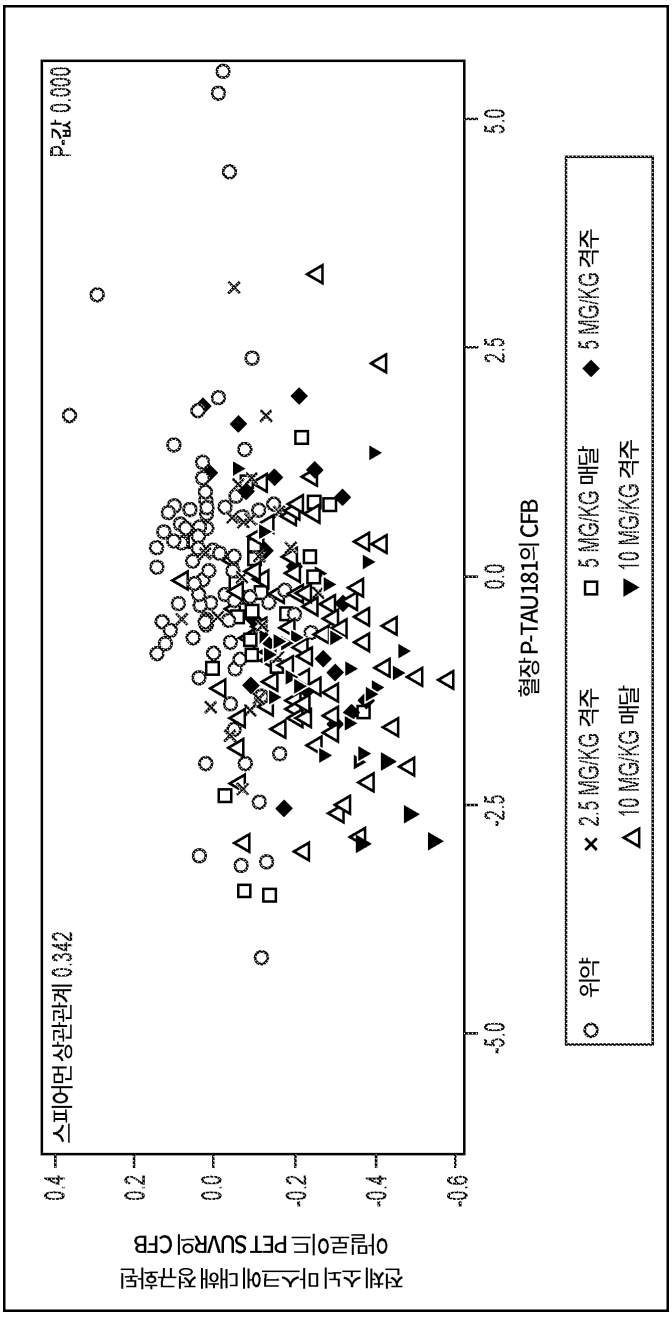
도면1


기준선으로부터의 조정된 평균 변화(+/- SE)
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
기준선
제53주
방문
제79주
치료군
위약
5 MG/KG 격주
2.5 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
5 MG/KG 매달
10 MG/KG 격주

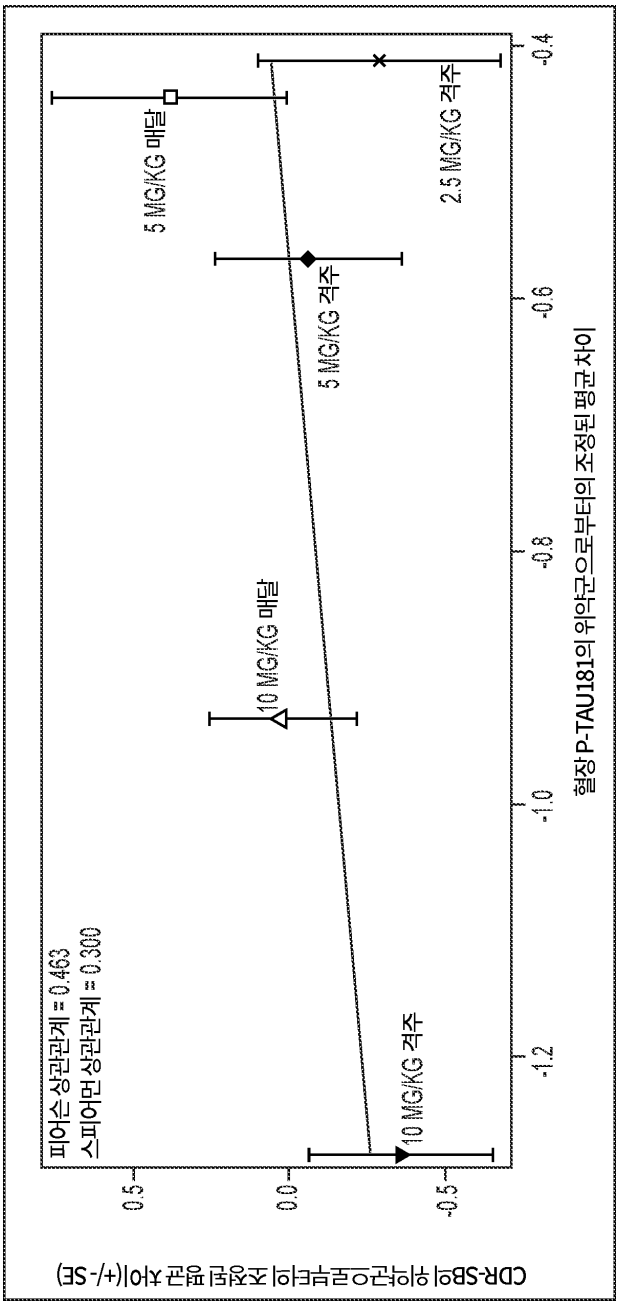
도면2


PET SUVR의 위약군으로부터의 조정된 평균 차이(+/- SE)
-0.10
-0.15
-0.20
-0.25
-0.30
피어슨 상관관계 = 0.840
스피어먼 상관관계 = 0.900
10 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
5 MG/KG 매달
5 MG/KG 격주
2.5 MG/KG 격주
-1.0
-0.8
-0.6
-0.4
-0.2
혈장 P-TAU181의 위약군으로부터의 조정된 평균 차이

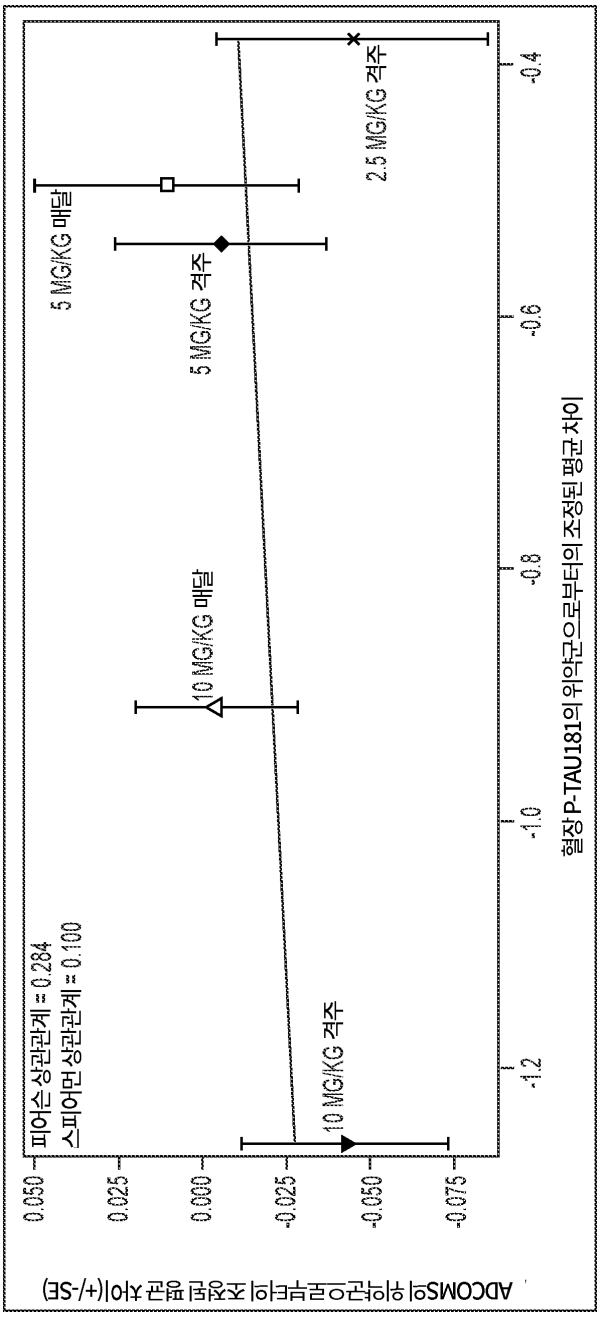
도면3


전체소뇌마스크에대해정규화된
아밀로이드 PET SUVR의 CFB
스피어먼 상관관계 0.342
P-값 0.000
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-5.0
-2.5
0.0
2.5
5.0
혈장P-TAU181의 CFB
위약
2.5 MG/KG 격주
5 MG/KG 매달
5 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
10 MG/KG 격주

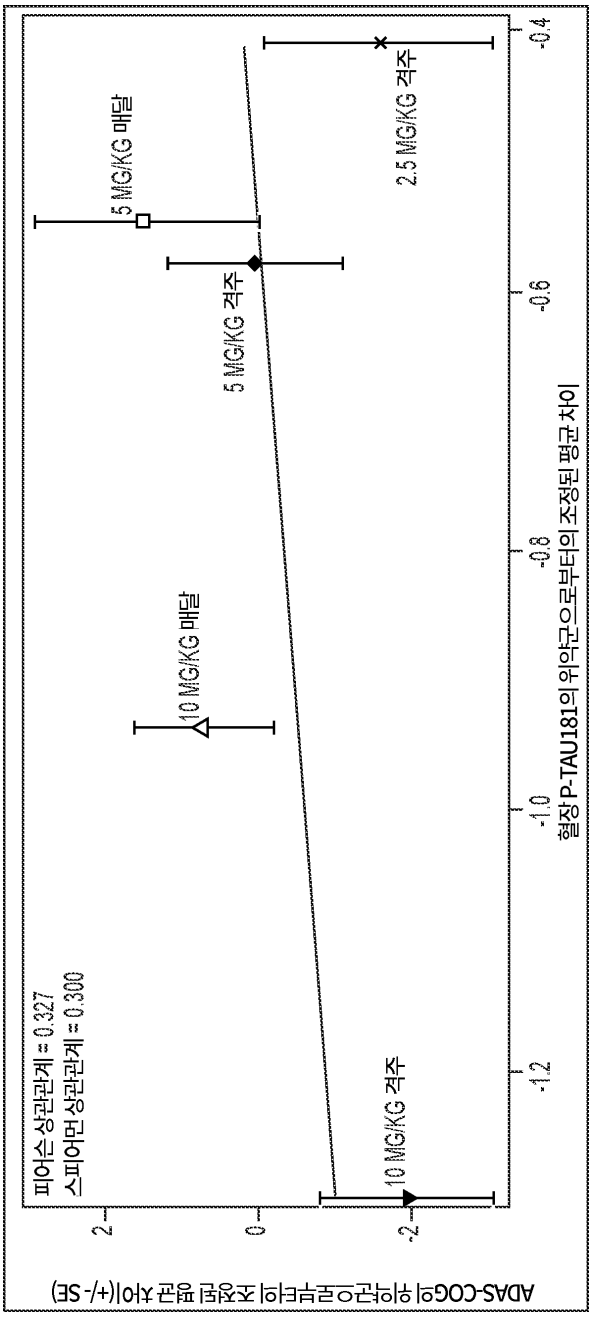
도면4


CDR-SB의 위약군으로부터의 조정된 평균 차이(+/- SE)
0.5
0.0
-0.5
-1.2
-1.0
-0.8
-0.6
-0.4
혈장 P-TAU181의 위약군으로부터의 조정된 평균 차이
피어슨 상관관계 = 0.463
스피어먼 상관관계 = 0.300
10 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
5 MG/KG 격주
5 MG/KG 매달
2.5 MG/KG 격주

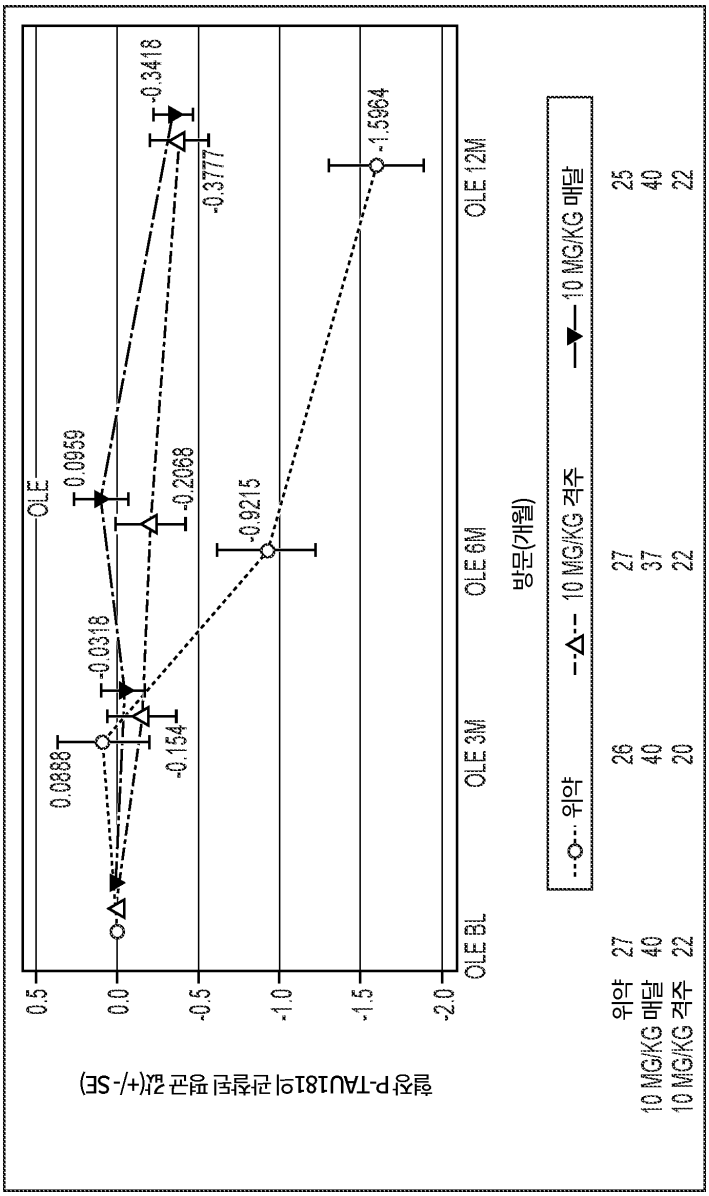
도면5


ADCOMS의 위약군으로부터의 조정된 평균 차이(+/-SE)
0.050
0.025
0.000
-0.025
-0.050
-0.075
피어슨 상관관계 = 0.284
스피어먼 상관관계 = 0.100
10 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
5 MG/KG 격주
5 MG/KG 매달
2.5 MG/KG 격주
-1.2
-1.0
-0.8
-0.6
-0.4
혈장 P-TAU181의 위약군으로부터의 조정된 평균 차이

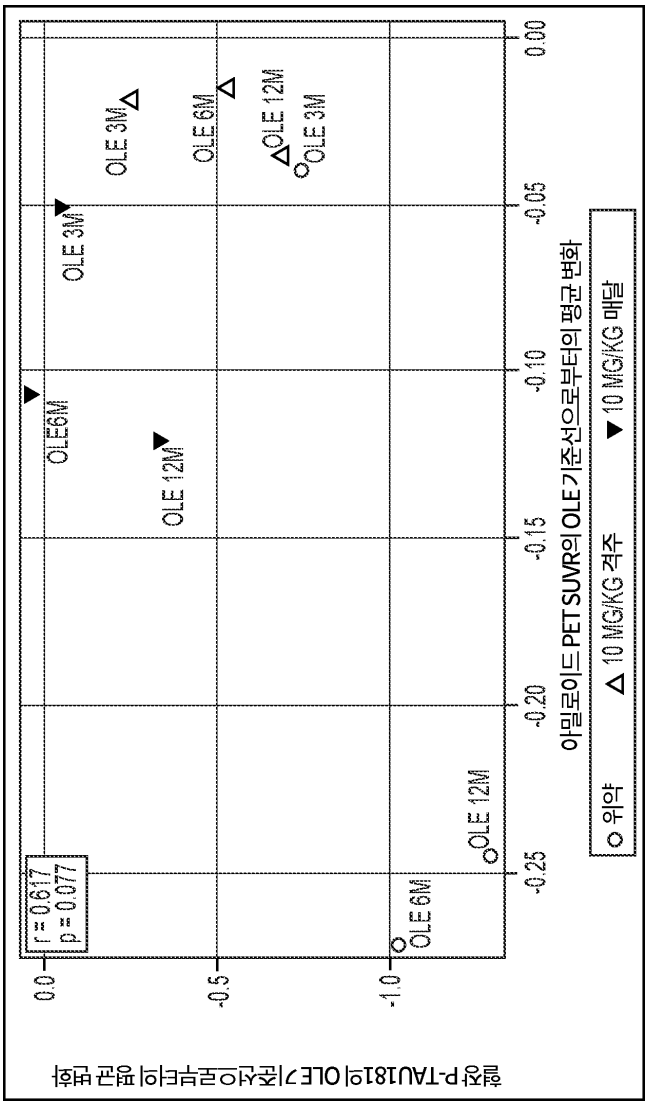
도면6


ADAS-COG의 위약군으로부터의 조정된 평균 차이(+/- SE)
2
0
-2
-1.2
-1.0
-0.8
-0.6
-0.4
혈장 P-TAU181의 위약군으로부터의 조정된 평균 차이
피어슨 상관관계 = 0.327
스피어먼 상관관계 = 0.300
10 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
5 MG/KG 격주
5 MG/KG 매달
2.5 MG/KG 격주

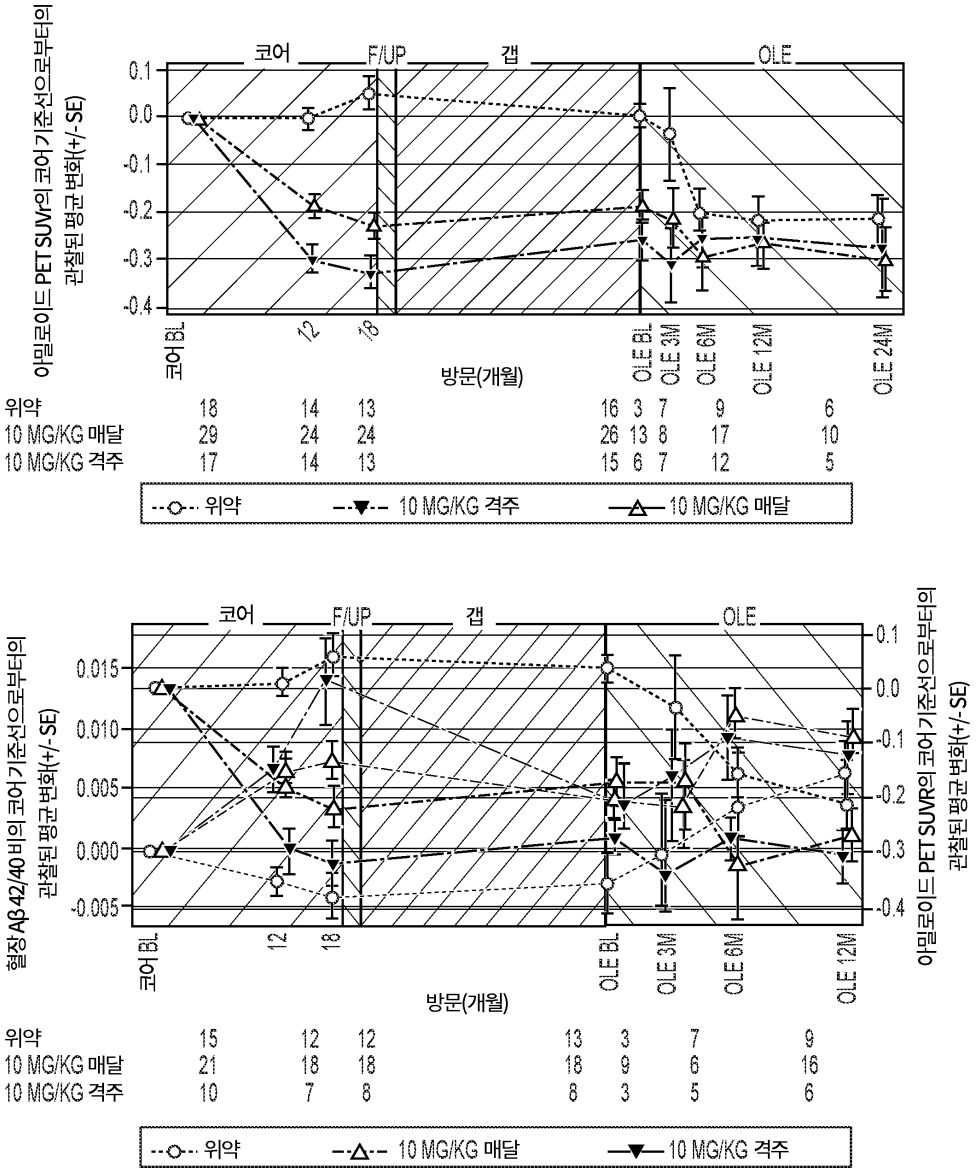
도면7


혈장 P-TAU181의 관찰된 평균 값(+/- SE)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
OLE
0.0888
0.0959
-0.0318
-0.154
-0.2068
-0.9215
-0.3777
-0.3418
-1.5964
OLE BL
OLE 3M
OLE 6M
OLE 12M
방문(개월)
위약
10 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
위약 27 26 27 25
10 MG/KG 매달 40 40 37 40
10 MG/KG 격주 22 20 22 22

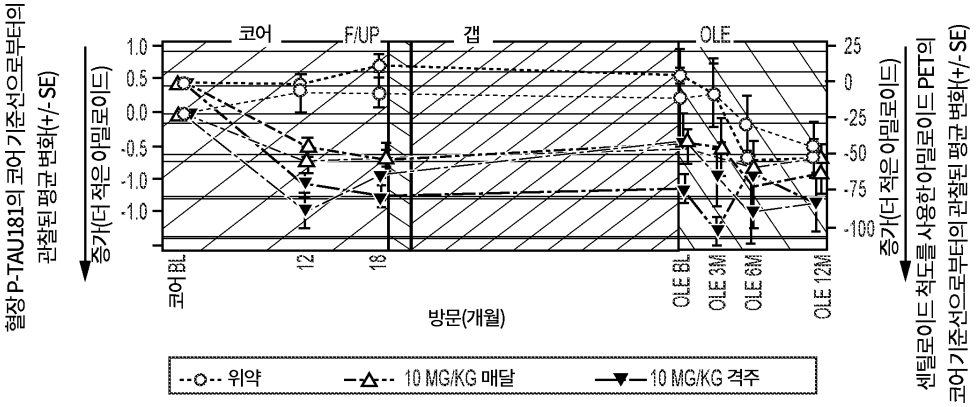
도면8


해장 P-TAU181의 OLE 기준선으로부터의 평균 변화
0.0
-0.5
-1.0
r = 0.617
p = 0.077
OLE 3M
OLE6M
OLE 12M
OLE 3M
OLE 6M
OLE 12M
OLE 6M
OLE 12M
-0.25
-0.20
-0.15
-0.10
-0.05
0.00
아밀로이드 PET SUVR의 OLE 기준선으로부터의 평균 변화
위약
10 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달

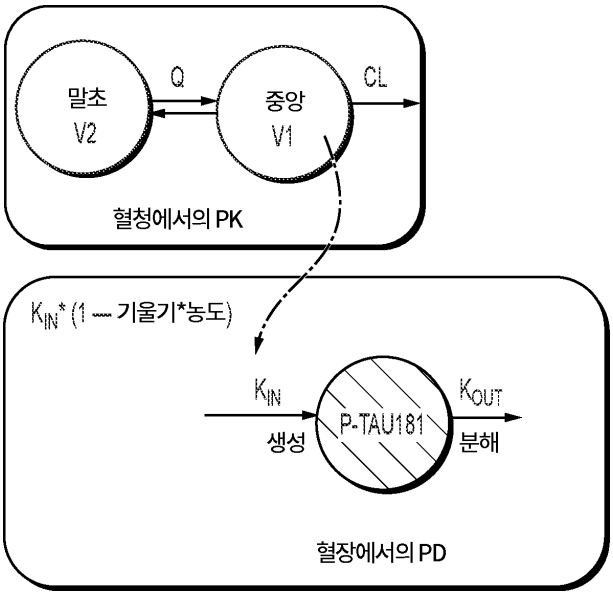
도면9a


아밀로이드 PET SUVr의 코어 기준선으로부터의 관찰된 평균 변화(+/- SE)
코어
F/UP
갭
OLE
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
코어 BL
12
18
OLE BL
OLE 3M
OLE 6M
OLE 12M
OLE 24M
방문(개월)
위약 18 14 13 16 3 7 9 6
10 MG/KG 매달 29 24 24 26 13 8 17 10
10 MG/KG 격주 17 14 13 15 6 7 12 5
위약
10 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
혈장 Aβ42/40 비의 코어 기준선으로부터의 관찰된 평균 변화(+/- SE)
0.015
0.010
0.005
0.000
-0.005
아밀로이드 PET SUVR의 코어 기준선으로부터의 관찰된 평균 변화(+/- SE)
위약 15 12 12 13 3 7 9
10 MG/KG 매달 21 18 18 18 9 6 16
10 MG/KG 격주 10 7 8 8 3 5 6
위약
10 MG/KG 매달
10 MG/KG 격주

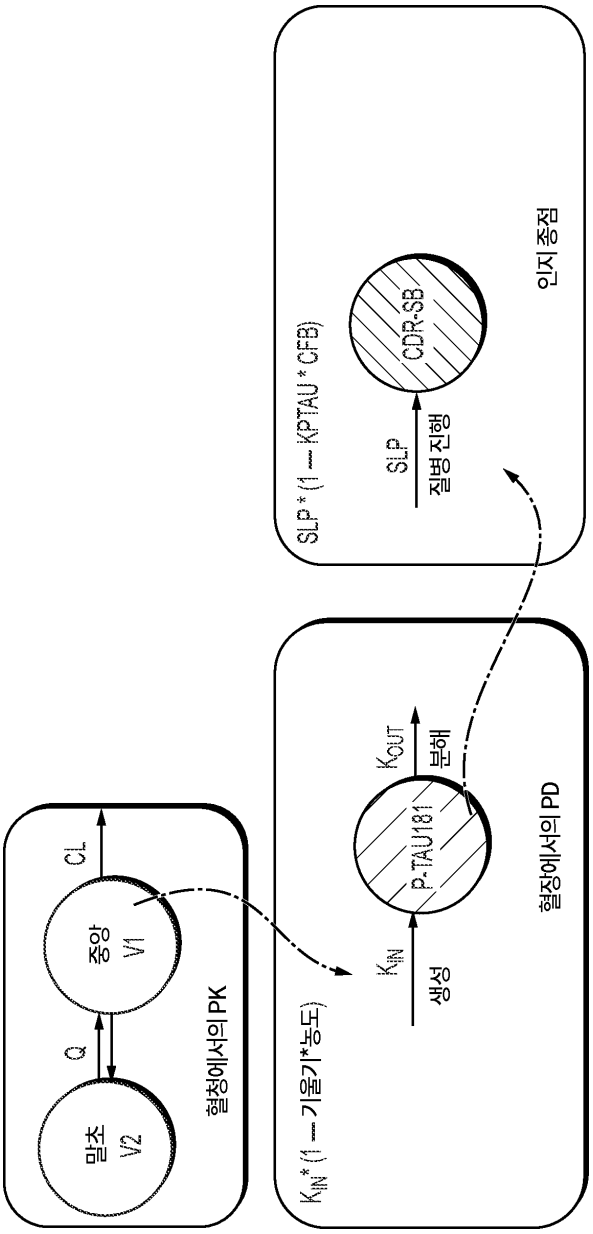
도면9b


혈장 P-TAU181의 코어 기준선으로부터의 관찰된 평균 변화(+/- SE)
증가(더 적은 아밀로이드)
코어
F/UP
갭
OLE
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.0
25
0
-25
-50
-75
-100
코어 BL
12
18
OLE BL
OLE 3M
OLE 6M
OLE 12M
방문(개월)
위약
10 MG/KG 매달
10 MG/KG 격주
센틸로이드 척도를 사용한 아밀로이드 PET의 코어 기준선으로부터의 관찰된 평균 변화(+/- SE)

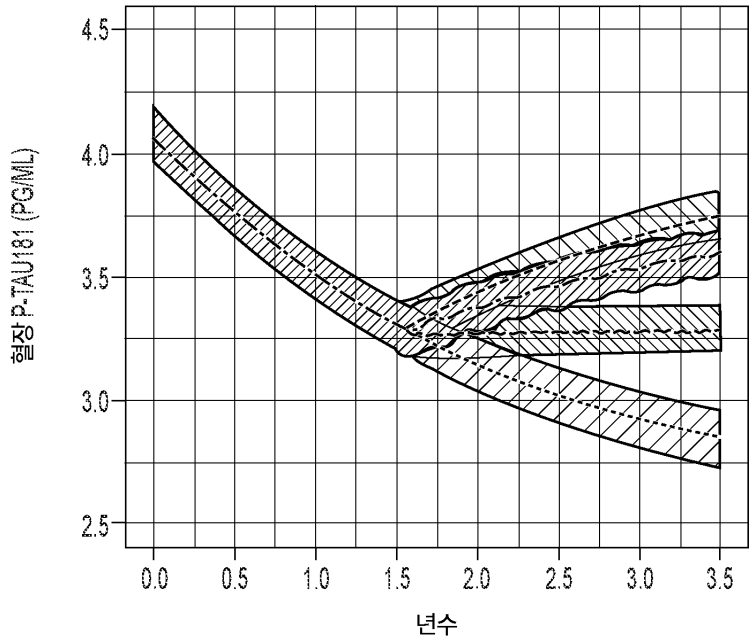
도면10


말초
V2
Q
중앙
V1
CL
혈청에서의 PK
K_{IN}* (1 — 기울기*농도)
K_{IN}
생성
P-TAU181
K_{OUT}
분해
혈장에서의 PD

도면11


혈청에서의 PK
말초
V2
Q
중앙
V1
CL
혈장에서의 PD
K_{IN} * (1 — 기울기*농도)
생성
K_{IN}
P-TAU181
분해
K_{OUT}
SLP * (1 — KPTAU * CFB)
질병 진행
SLP
CDR-SB
인지 종점

도면12



용량

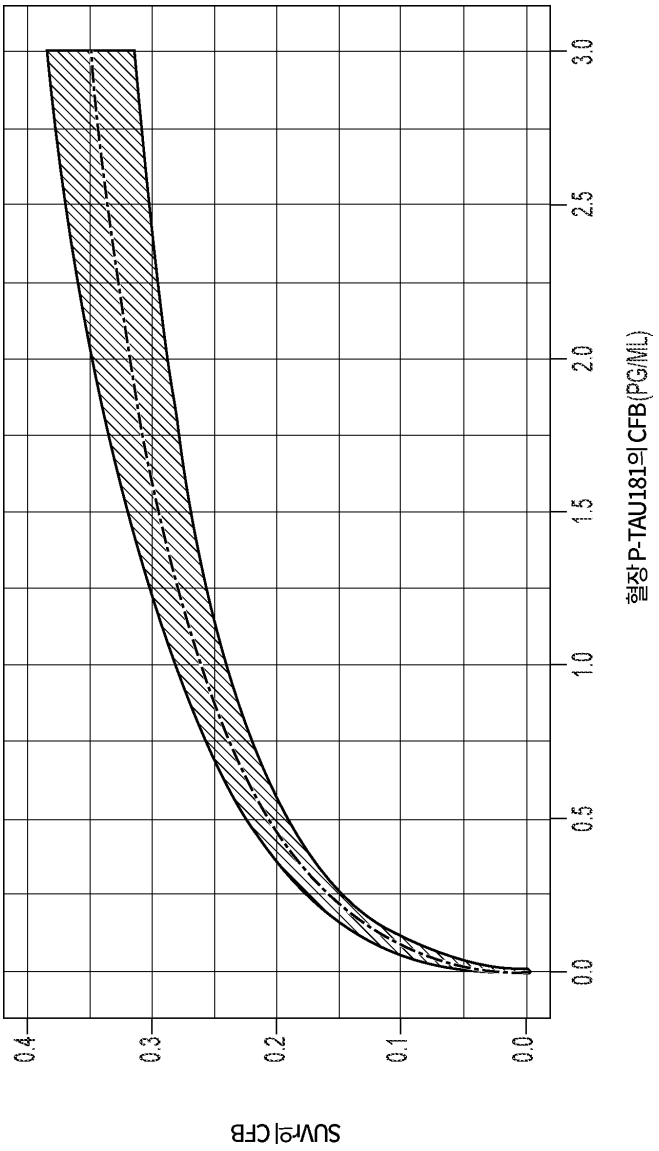
01: 42개월 동안 10 MG/KG Q2W

02: 18개월 동안 10 MG/KG Q2W + 24개월 치료 중단

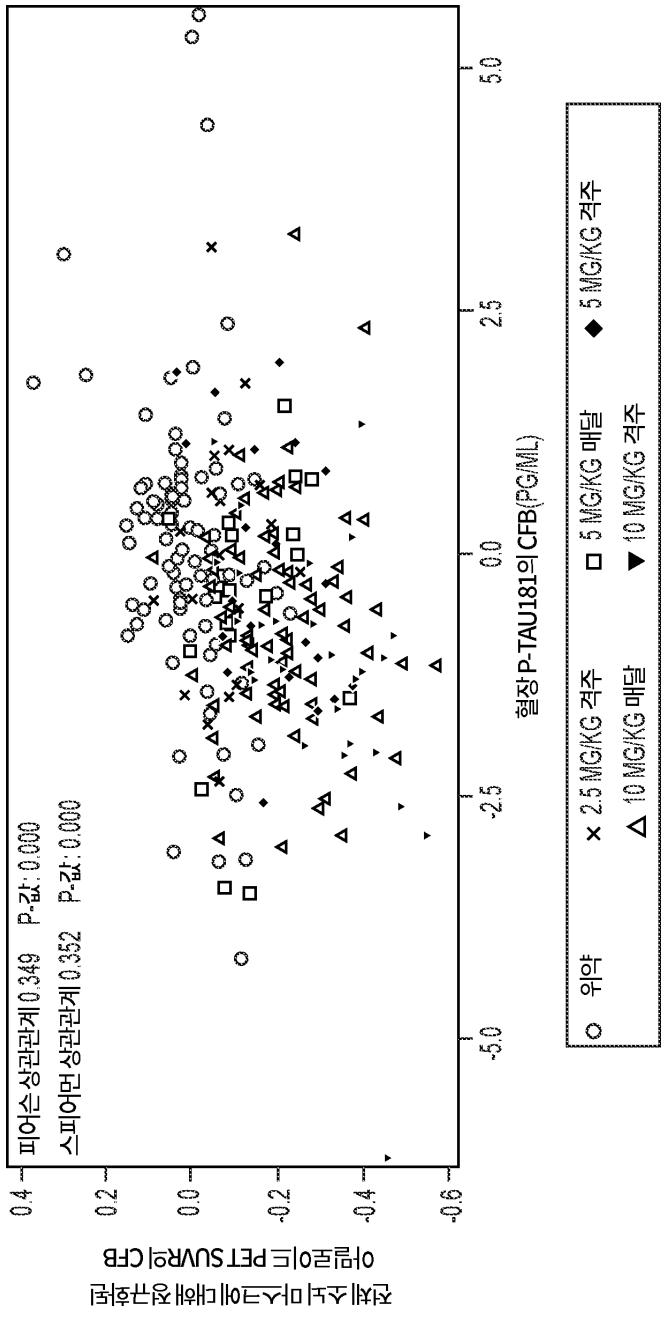
03: 18개월 동안 10 MG/KG Q2W + 24개월 동안 10 mg/kg Q4W

04: 18개월 동안 10 MG/KG Q2W + 24개월 동안 10 MG/KG Q3M

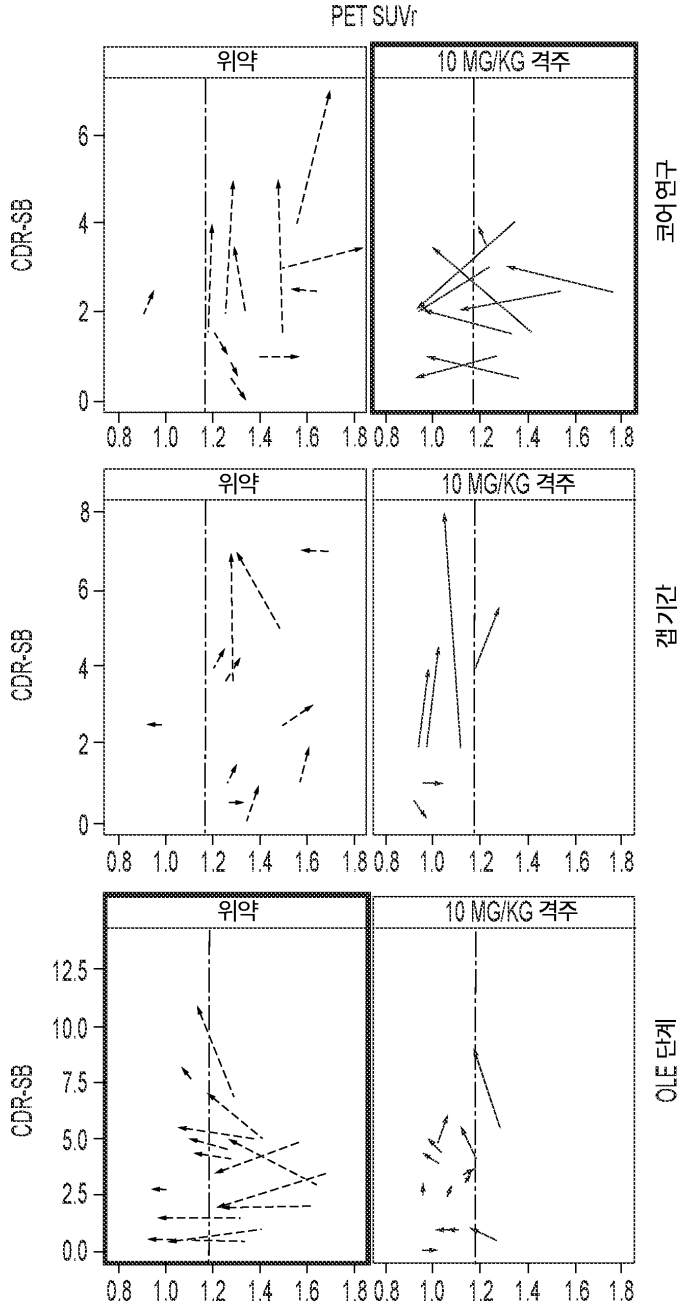
도면13



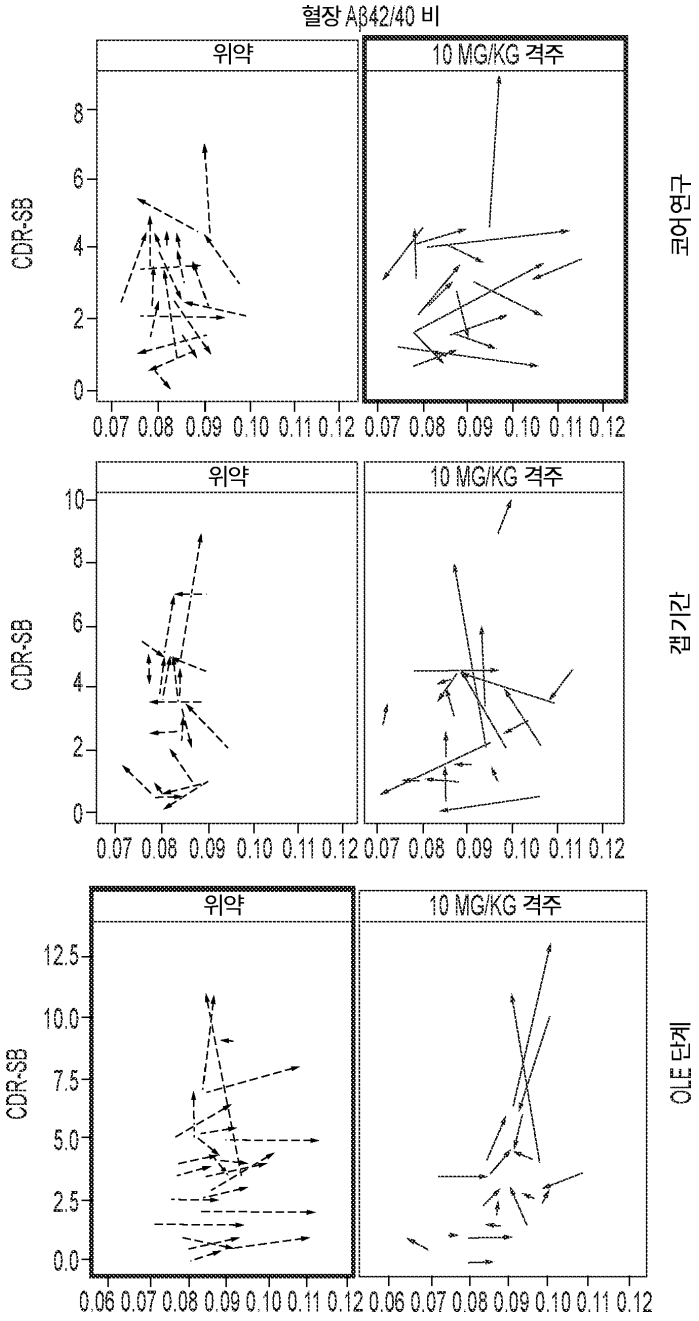
도면14


피어슨 상관관계 0.349 P-값: 0.000
스피어먼 상관관계 0.352 P-값: 0.000
전체 소뇌 마스크에 대해 정규화된
아밀로이드 PET SUVR의 CFB
혈장 P-TAU181의 CFB(PG/ML)
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-5.0
-2.5
0.0
2.5
5.0
위약
2.5 MG/KG 격주
5 MG/KG 매달
5 MG/KG 격주
10 MG/KG 매달
10 MG/KG 격주

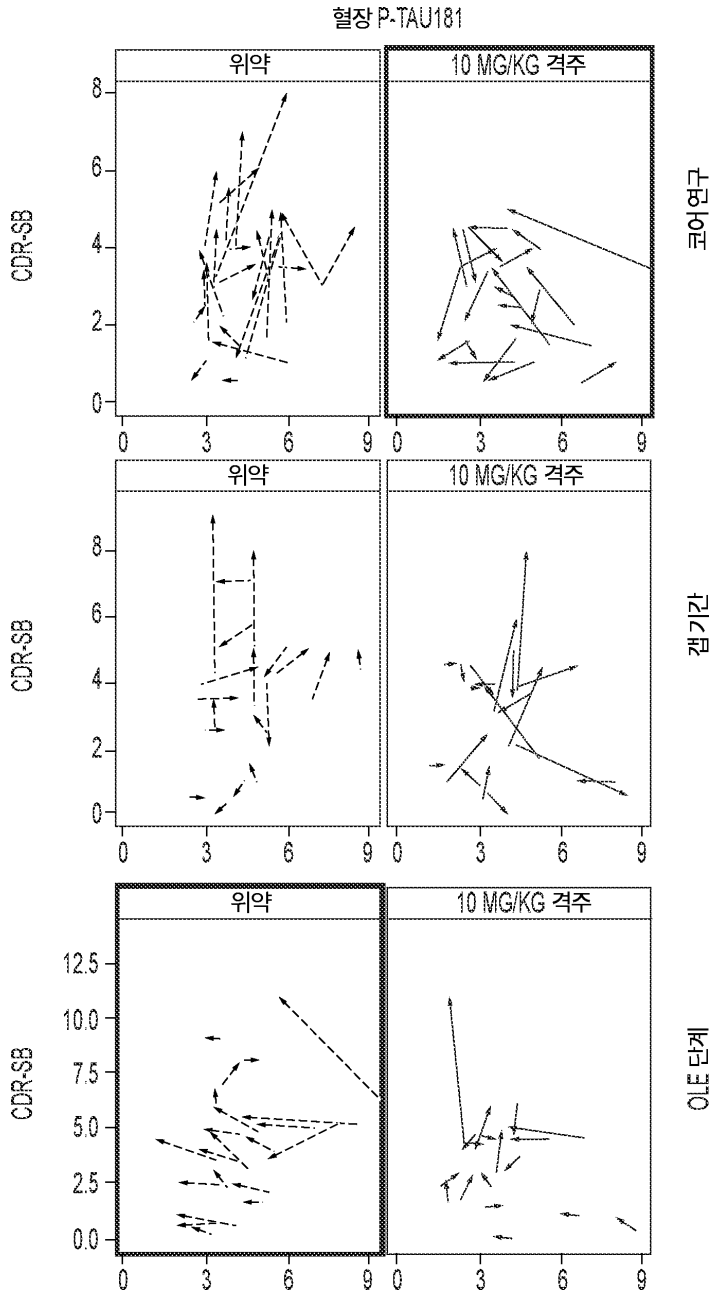
도면15a



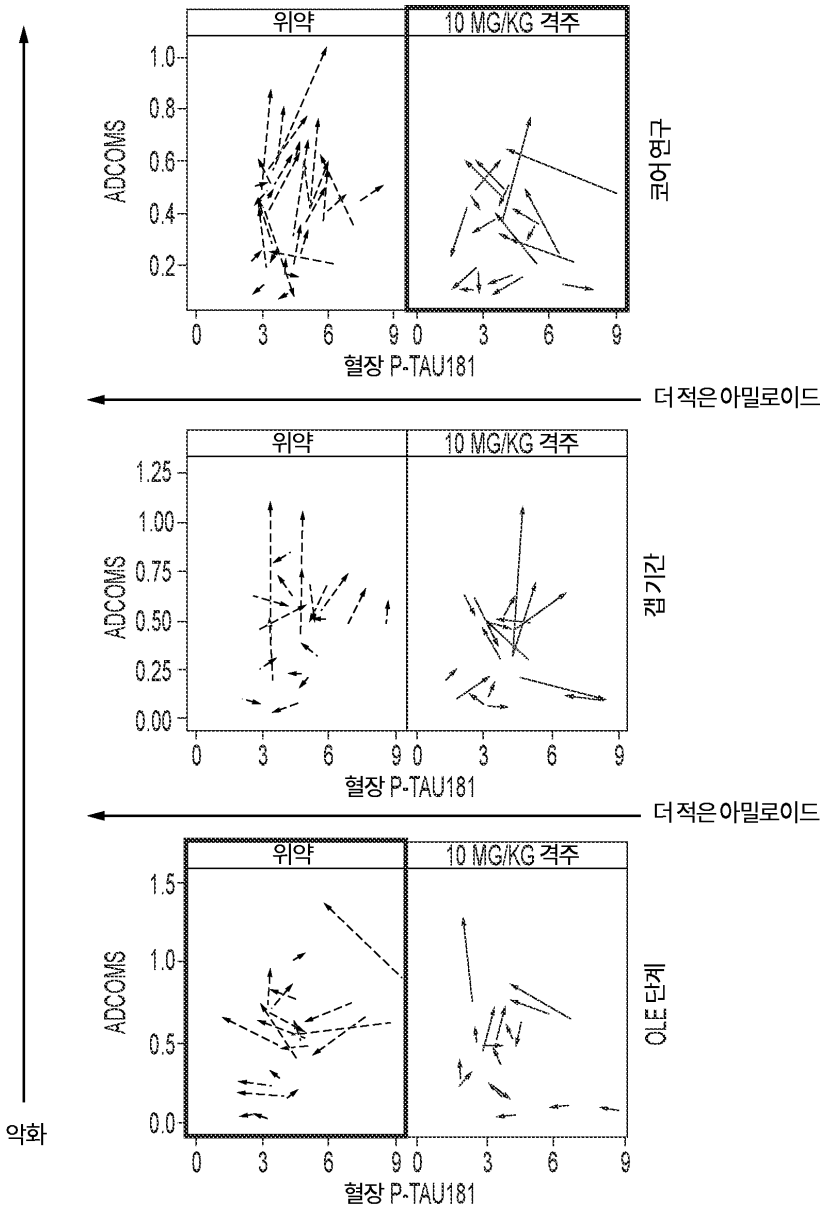
도면15b


혈장 Aβ42/40 비
위약
10 MG/KG 격주
CDR-SB
코어연구
갭 기간
OLE 단계
0.06 0.07 0.08 0.09 0.10 0.11 0.12

도면15c

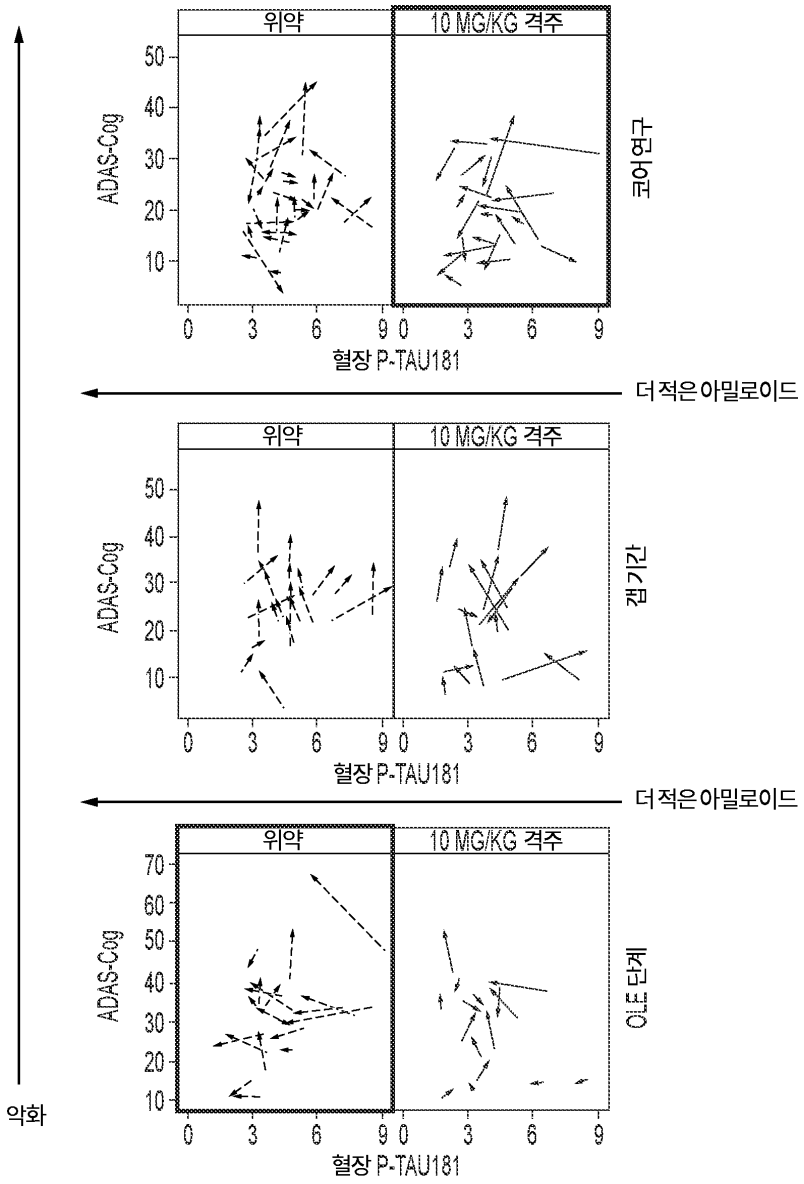


도면16



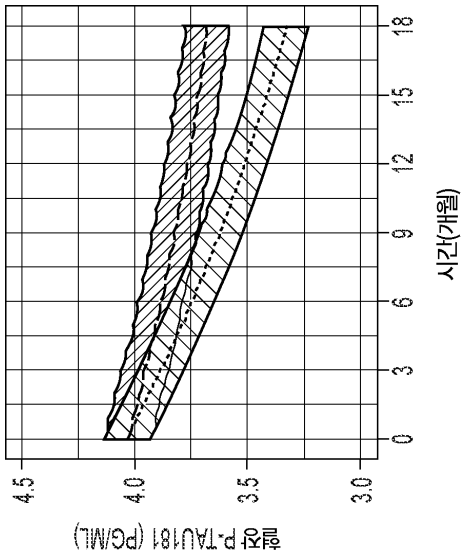
진한네모는 레카네맙에 처음으로 노출된 치료-나이브 대상체를 나타낸다.

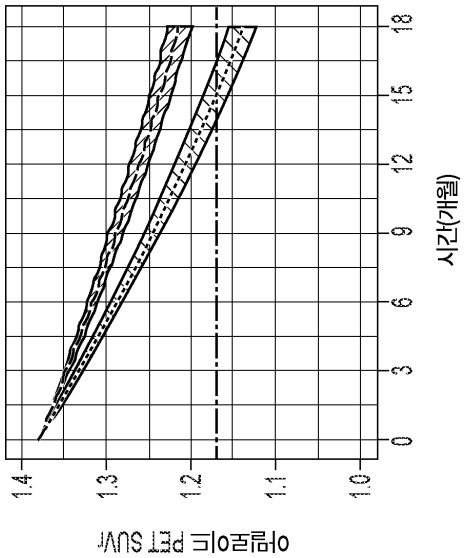
도면17

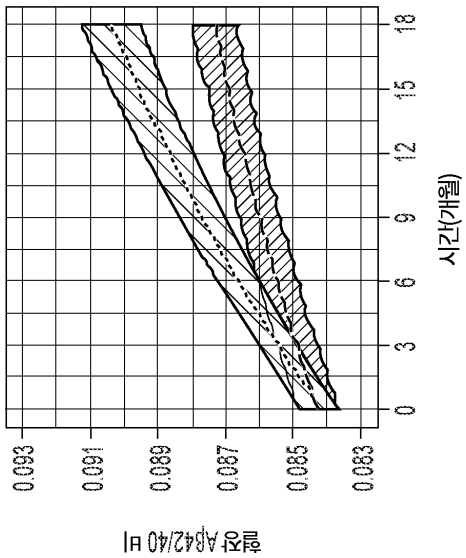


진한 네모는 레카네맙에 처음으로 노출된 치료-나이브 대상체를 나타낸다.

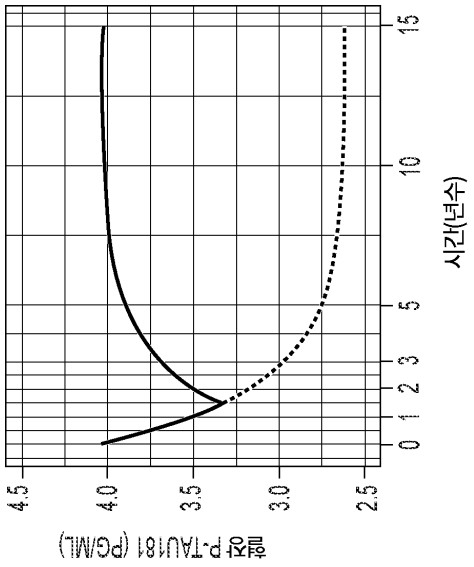
도면18

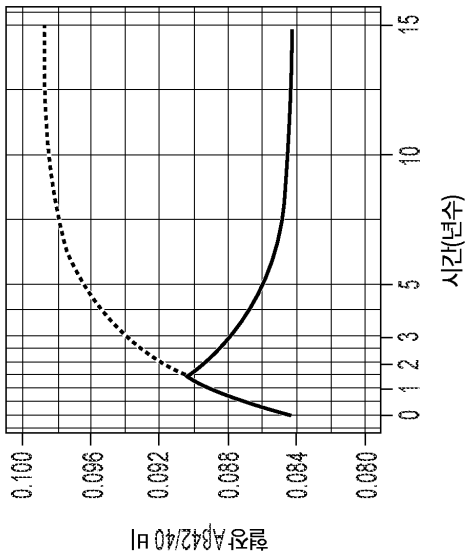

혈장 P-TAU181 (PG/ML)
4.5
4.0
3.5
3.0
0
3
6
9
12
15
18
시간(개월)

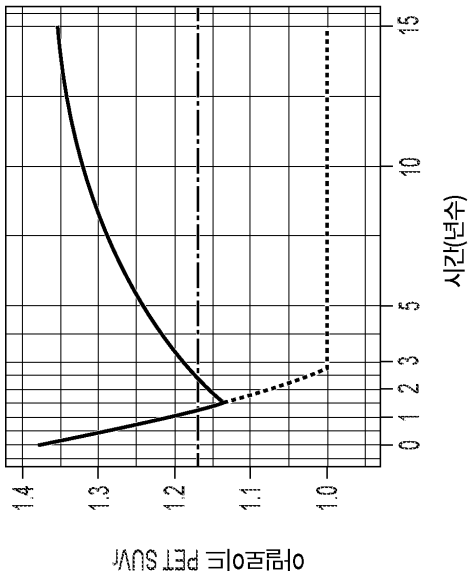

아밀로이드 PET SUVr
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0
3
6
9
12
15
18
시간(개월)


혈장 Aβ42/40 비
0.093
0.091
0.089
0.087
0.085
0.083
0
3
6
9
12
15
18
시간(개월)

도면19


4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
0 1 2 3 5 10 15
시간(년수)
혈장 P-TAU181 (PG/ML)


0.100
0.096
0.092
0.088
0.084
0.080
0 1 2 3 5 10 15
시간(년수)
혈장 Aβ42/40 비


1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0 1 2 3 5 10 15
시간(년수)
아밀로이드 PET SUVr

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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