(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-532438
(P2024-532438A)
(43)公表日　令和6年9月5日(2024.9.5)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*47/18 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ｃ０７Ｋ	*16/18 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/18	ＺＮＡ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全87頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-513446(P2024-513446)
(86)(22)出願日　令和4年8月29日(2022.8.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月22日(2024.4.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/041926
(87)国際公開番号　WO2023/034230
(87)国際公開日　令和5年3月9日(2023.3.9)
(31)優先権主張番号　63/260,730
(32)優先日　令和3年8月30日(2021.8.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/306,050
(32)優先日　令和4年2月2日(2022.2.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/269,389
最終頁に続く

(71)出願人　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川 芳樹
(74)代理人　100128381
弁理士　清水 義憲
(74)代理人　100126653
弁理士　木元 克輔
(72)発明者　ゴードン， ロバート
英国， ハットフィールド ハートフォードシャー エーエル １０ ９エスエヌ，
モスキート ウェイ， イーエムイーエー ナレッジ センター， ケアオブ エーザイ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗Ａβプロトフィブリル抗体の皮下製剤及びその使用方法

(57)【要約】
本明細書には、アルツハイマー病を治療する方法、初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的衰退を低減する方法、対象の脳アミロイドレベルを低減する方法、対象をアミロイド陽性からアミロイド陰性に転換させる方法、アルツハイマー病を予防する方法であって、抗Ａβプロトフィブリル抗体を皮下投与することを含む方法が開示される。
【選択図】図１

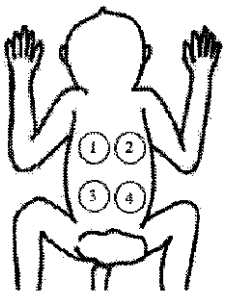


Figure 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）とを含む抗Ａβプロトフィブリル抗体を、４００ｍｇ～８００ｍｇなど、４００ｍｇ～１５００ｍｇ皮下投与することを含む方法。
【請求項２】
臨床的衰退を遅延させる方法であって、それを必要としている対象に、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）とを含む抗Ａβプロトフィブリル抗体を、４００ｍｇ～８００ｍｇなど、４００ｍｇ～１５００ｍｇ皮下投与することを含む方法。
【請求項３】
脳アミロイドレベルを低減する方法であって、それを必要としている対象に、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）とを含む抗体を、４００ｍｇ～８００ｍｇなど、４００ｍｇ～１５００ｍｇ皮下投与することを含む方法。
【請求項４】
アミロイド陽性対象をアミロイド陰性に転換させる方法であって、前記対象に、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）とを含む抗体を、４００ｍｇ～８００ｍｇなど、４００ｍｇ～１５００ｍｇ皮下投与することを含む方法。
【請求項５】
前記対象が初期アルツハイマー病を有すると診断されている、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記対象が、アルツハイマー病を有すると診断されている、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記対象が、アルツハイマー病を発症するリスクがある、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体が週１回投与される、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体が、４００ｍｇ～５００ｍｇ、５００ｍｇ～６００ｍｇ、６００ｍｇ～７００ｍｇ、又は７００ｍｇ～８００ｍｇの用量で投与される、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】

前記抗Ａβプロトフィブリル抗体が、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの用量で投与される、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖相補性可変領域と、配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む前記抗Ａβプロトフィブリル抗体、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記対象がＡｐｏＥ４陽性である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗Ａβプロトフィブリル抗体が、プレフィルドシリンジ又は自己注射器の形態で医薬組成物中に含まれている、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
アルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
前記医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。
【請求項１５】
前臨床アルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
前記医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。
【請求項１６】
アルツハイマー病を有する対象の臨床的衰退を遅延させる方法であって、それを必要としている前記対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
前記医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。
【請求項１７】
対象の脳アミロイドレベルを低減する方法であって、それを必要としている前記対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
前記医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。
【請求項１８】

対象をアミロイド陽性から陰性に転換させる方法であって、それを必要としている対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
前記医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。
【請求項１９】
アルツハイマー病の病態生理学的及び臨床的進行を遅延させる方法であって、それを必要としている対象に、
ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
前記医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。
【請求項２０】
アルツハイマー病を予防する方法であって、それを必要としている対象に、
ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
前記医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。
【請求項２１】
前記対象が無傷の認知機能を有する、請求項１５～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記対象がアミロイドの上昇を示す、請求項１５～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記対象が中間アミロイドを示す、請求項１５～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記対象に０週目から８週目まで毎週、前記医薬組成物の１回の注射、続いて１０週目から９６週目まで毎週、前記医薬組成物の２回の注射、続いて前記医薬組成物の２回の注射が皮下投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記対象に、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの前記抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む前記医薬組成物が０週目から２１６週目まで毎週皮下投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記対象に０週目から４週目まで２週間毎に前記医薬組成物の１回の注射、続いて６週目から２１２週目まで２週間毎に前記医薬組成物の２回の注射が皮下投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記対象への前記医薬組成物の初回用量の投与後少なくとも２年間にわたって前記対象に前記医薬組成物が毎週投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】

前記対象に少なくとも４年間にわたって前記医薬組成物が投与される、請求項１５～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記対象に維持用量の前記医薬組成物が投与される、請求項１５～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記対象がアミロイド蓄積及び神経原線維のもつれの発生に関してタウのＰＥＴスキャン、血漿及び／又はＣＳＦバイオマーカーに基づきモニタされる、請求項１５～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記対象に０週目から８週目まで毎週、前記医薬組成物の１回の注射、続いて１０週目から９６週目の週数まで毎週、前記医薬組成物の２回の注射、続いて９８週目から２１６週目まで２週間毎に前記医薬製剤の２回の注射が皮下投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記対象に８週目から９４週目まで及び／又は９８週目から２１６週目まで前記医薬組成物の２回の注射が皮下投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
前記対象に、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの前記抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む前記医薬組成物が０週目から９６週目まで毎週皮下投与され、続いて前記医薬組成物が９８週目から２１６週目まで２週間毎に投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記対象に０週目から８週目まで２週間毎に前記医薬組成物の１回の注射、続いて１０週目から２１６週目まで２週間毎に前記医薬組成物の２回の注射が皮下投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記対象に、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの前記抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む前記医薬組成物が１０週目から２１６週目まで２週間毎に皮下投与される、請求項１５～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記対象に、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの前記抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む前記医薬組成物が１０週目から２１２週目まで２週間毎に皮下投与される、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記対象が６５～８０歳である、請求項１～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
前記対象が５５～６４歳であり、
（ｉ）７５歳より前に認知症発症が診断された第一度近親者；
（ｉｉ）少なくとも１つのアポリポタンパク質Ｅ４変異体（ＡＰＯＥ４）アレル；及び
（ｉｉｉ）前記投与前のＰＥＴ又は脳脊髄液（ＣＳＦ）検査による脳アミロイドの上昇から選択される少なくとも１つのリスク要因を有する、請求項１～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記投与前の時点で前記対象の臨床的認知症尺度（ＣＤＲ）全般スコアが０である、請求項１～３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記対象の学歴調整後のミニメンタルステート検査（ＭＭＳＥ）スコアが前記投与前に２７以上である、請求項１～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】

前記対象のウェクスラー記憶尺度－改訂版論理的記憶下位尺度ＩＩ（ＷＭＳ－Ｒ　ＬＭＩＩ）スコアが、前記投与前に、５０～６４歳の範囲の年齢の対象について１５以下、６５～６９歳の範囲の年齢の対象について１２以下、７０～７４歳の範囲の年齢の対象について１１以下、７５～７９歳の範囲の年齢の対象について９以下、及び８０～９０歳の範囲の年齢の対象について７以下の前記ＷＭＳ－ＩＶ　ＬＭＩＩの年齢調整平均より少なくとも１標準偏差低い、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４２】

前記注射の容積が、１．１ｍＬ、１．４ｍＬ、又は１．８ｍＬである、請求項２４、２６、３１、３２、又は３４のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、一部には、国立衛生研究所（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ）から交付された助成金第Ｒ０１ＡＧ０５４０２９号、第Ｒ０１ＡＧ０６１８４８号、及び第５Ｕ２４ＡＧ０５７４３７－０４号に基づく政府の支援を受けて行われた。連邦政府は本発明に一定の権利を有する。

【０００２】

本願は、「ＳＵＢＣＵＴＡＮＥＯＵＳ　ＦＯＲＭＵＬＡＴＩＯＮＳ　ＯＦ　ＡＮＴＩ－ＡＢＥＴＡ　ＰＲＯＴＯＦＩＢＲＩＬ　ＡＮＴＩＢＯＤＹ　ＡＮＤ　ＭＥＴＨＯＤＳ　ＯＦ　ＵＳＥ　ＴＨＥＲＥＯＦ」と各々題される２０２１年８月３０日に出願された米国仮特許出願第６３／２６０，７３０号明細書；２０２２年２月２日に出願された同第６３／３０６，０５０号明細書；２０２２年３月１５日に出願された同第６３／２６９，３８９号明細書；２０２２年３月１６日に出願された同第６３／２６９，４６３号明細書；２０２２年５月１２日に出願された及び同第６３／３６４，６１９号明細書の利益及びそれに対する優先権を主張するものであり、これらの内容は、全体として参照により本明細書に明示的に援用される。

【背景技術】

【０００３】

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

【０００４】

この疾患には、概して認知機能の全般的な衰退が関わり、これが緩徐に進行し、末期の対象では寝たきり状態となる。ＡＤ対象は、典型的には症状の発症後僅か３～１０年しか生存しないが、２年及び２０年の極端な例も知られている（Ｈｅｂｅｒｔ，Ｌ．Ｅ．，ｅｔ　ａｌ．，「米国人口におけるアルツハイマー病：２０００年センサスを用いた有病率推定（Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｉｎ　ｔｈｅ　Ｕ．Ｓ．ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ：ｐｒｅｖａｌｅｎｃｅ　ｅｓｔｉｍａｔｅｓ　ｕｓｉｎｇ　ｔｈｅ　２０００　ｃｅｎｓｕｓ）」．Ａｒｃｈ　Ｎｅｕｒｏｌ．２００３；６０：１１１９－１１２２）。死

亡診断書において死因がＡＤとされることはまれであるため、ＡＤに起因する死亡率は大幅に低く見積もられているという事実があるにも関わらず、ＡＤは米国におけるあらゆる死亡原因の中で７番目に多く、年齢が６５歳を超えるアメリカ人の死亡原因として５番目に多い（「２０１０年数字で見るアルツハイマー病（２０１０　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｆａｃｔｓ　ａｎｄ　ｆｉｇｕｒｅｓ）」、前掲）。

【０００５】

組織学的には、この疾患は、連合皮質、辺縁系及び基底核に主に見られる神経突起斑を特徴とする。こうした神経突起斑の主要な構成成分は、アミロイドベータペプチド（Ａβ）である。Ａβは、様々な立体構造状態－モノマー、オリゴマー、プロトフィブリル、及び不溶性フィブリルで存在する。アルツハイマー病の発症とＡβ産生との間の機構的関係の詳細は不明である。しかしながら、現在、幾つかの抗Ａβ抗体が、アルツハイマー病の治療用薬剤候補として臨床試験段階にある。

【０００６】

抗Ａβ抗体及び他のタンパク質は、対象に対し、静脈内、皮下、筋肉内、及び他の手段で投与され得る。抗体の投薬量、投薬形態、及び投与経路は、多くの難問を提示し得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本明細書には、アルツハイマー病の治療及び／又は予防方法であって、それを必要としている対象に抗Ａβプロトフィブリル抗体を皮下投与することを含む方法が提供される。また、本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的衰退を低減する方法、対象の脳アミロイドレベルを低減する方法、及び対象をアミロイド陽性からアミロイド陰性に転換させる方法であって、それを必要としている対象に抗Ａβプロトフィブリル抗体を皮下投与することを含む方法も提供される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】カニクイザルに対する４ヵ所の異なる背側注射位置を示す。

【図２】実施例４及び５に開示される本研究の事前無作為化及び無作為化スケジュールを示す。

【図３】ＩＶ製剤及びＳＣ製剤の経時的血清濃度を比較するプロットを示す。

【図４】ＩＶ製剤及びＳＣ製剤の用量正規化曲線下面積（ＡＵＣ）を比較するグラフを示す。

【図５】ＩＶ製剤及びＳＣ製剤（５５０ｍｇ　ＱＷ）の１２週間にわたる予測血清濃度のプロットを示す。

【図６】模擬データに基づく単回用量のＳＣ製剤からの健常対象におけるＡＵＣ$_{ss}$幾何平均比比較の予測９０％信頼区間を示す。

【図７】ＩＶ製剤及びＳＣ製剤（７２０ｍｇ　ＱＷ）の１２週間にわたる予測血清濃度のプロットを示す。

【図８】ＩＶ製剤及びＳＣ製剤の体重（ｋｇ単位のＢＷ）に対するＡＵＣを比較するプロットを示す。１０ｍｇ／ｋｇ／ＢＷ　ｉｖ及び７２０ｍｇ／Ｗ　ｓｃとは、それぞれ、１０ｍｇ／ｋｇ隔週静脈内及び７２０ｍｇ毎週皮下を指す。

【図９】体重（ｋｇ単位のＢＷ）に対するＡＵＣｓｃ／ＡＵＣｉｖ比のプロットを示す。

【図１０】ＩＶ製剤及びＳＣ製剤を投与された３例の体重が異なる対象（５１ｋｇ、７０ｋｇ、及び９９ｋｇ）についての１８ヵ月にわたるＰＥＴ　ＳＵＶｒをプロットする３つのグラフにおけるアミロイドＰＥＴクリアランスを示す。

【図１１】予測モデルにおける１２及び１８ヵ月時点での総皮質平均皮質下白質（ＳＷＭ）標準取込値比（ＳＵＶｒ）のベースラインからの％変化率（ＣＦＢ）のグラフを示す。

【図１２】C_{max}に対する予測ＡＲＩＡ－Ｅ発生率（％）のプロットを示す。

【図１３】ＢＷが異なるＩＶ製剤及びＳＣ製剤（５５０ｍｇ　ＱＷ）を投与したＡｐｏＥ４陽性及びＡｐｏＥ４陰性対象での１８ヵ月の治療にわたる予測ＡＲＩＡ－Ｅ発生率（％）の２つのグラフを示す。
【図１４】ＢＷが異なるＩＶ製剤及びＳＣ製剤（７２０ｍｇ　ＱＷ）を投与したＡｐｏＥ４陽性及びＡｐｏＥ４陰性対象での１８ヵ月の治療にわたる予測ＡＲＩＡ－Ｅ発生率（％）の２つのグラフを示す。
【図１５】実施例５のスケジュールを示す。
【図１６】実施例６からの脳剖検大切片を示す。
【図１７】時間の経過に伴いアミロイドが徐々にクリアランスされることを示す代表的な横断及び冠状断フロルベタピルＰＥＴ　ＳＵＶｒ画像を示す（ＳＵＶＲ：標準取込値比；ＣＬ：センチロイド単位；ＯＬＥ：非盲検延長；最上列：ベースラインＭＲＩ；列２～５：それぞれ、ベースライン時、５５週目、７９週目及び１７１週目（ＯＬＥベースライン）のフロルベタピルＰＥＴ　ＳＵＶＲ画像）
【図１８】９２週間のレカネマブ治療のないギャップ期間を間に挟んだ、患者がレカネマブ１０ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ隔週の投与を７９週間にわたって受けたコアフェーズの経過中における臨床尺度の折れ線グラフを示す。評価した臨床尺度は、ＭＭＳＥ、ＡＤＡＳ－ｃｏｇ、ＣＤＲ－ＳＢ、及びＡＤＣＯＭＳであった。
【図１９】９２週間のレカネマブ治療のないギャップ期間を間に挟んだ、患者がレカネマブ１０ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ隔週の投与を７９週間にわたって受けたコアフェーズの経過中におけるバイオマーカーの折れ線グラフを示す。評価したバイオマーカーは、アミロイドＰＥＴ、血漿Ａｂ４２／４０比（Ｃ２Ｎアッセイ）、血漿ｐ－タウ１８１、及びボリューメトリックＭＲＩであった。
【図２０】β－アミロイド、タウ－ＡＴ８、及びＧＦＡＰ染色した、レカネマブで治療した患者の上前頭皮質ＢＡ８、９の拡大率１２．５倍及び２００倍の顕微鏡像を示す。
【図２１】β－アミロイド及びタウ－ＡＴ８染色した、未治療のＡＤ患者の上前頭皮質ＢＡ８、９の拡大率１２．５倍及び２００倍の顕微鏡像を示す。
【図２２】β－アミロイド、タウ－ＡＴ８、及びＧＦＡＰ染色した、レカネマブで治療した患者の海馬体の拡大率１２．５倍及び２００倍の顕微鏡像を示す。
【図２３】β－アミロイド及びタウ－ＡＴ８染色した、未治療のＡＤ患者の海馬体の拡大率１２．５倍及び２００倍の顕微鏡像を示す。
【図２４】レカネマブで治療した患者（上）を未治療のＡＤ患者と比較した、アミロイド斑に関して染色した脳組織の４００倍拡大率の顕微鏡像を示す。
【図２５】レカネマブで治療した患者におけるＣＤ６８染色による脳組織中のミクログリアの顕微鏡像を示す。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
定義
以下は、本願で使用される用語の定義である。
【００１０】
本明細書で使用されるとき、単数形の用語「ある（ａ）」、「ある（ａｎ）」、及び「その（ｔｈｅ）」には、文脈上特に明確に指示されない限り、複数形の参照が含まれる。
【００１１】
語句「及び／又は」は、本明細書で使用されるとき、そのように等位接続された要素の「いずれか一方又は両方」、即ち、ある場合には等位接続的に存在し、他の場合には離接接続的に存在する要素を意味する。このように、非限定的な例として、「Ａ及び／又はＢ」は、「～を含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの非制限的な文言と併せて使用されるとき、一部の実施形態ではＡのみ（任意選択でＢ以外の要素を含む）を指してもよく；他の実施形態では、Ｂのみ（任意選択でＡ以外の要素を含む）を指してもよく；更に他の実施形態では、Ａ及びＢの両方（任意選択で他の要素を含む）を指してもよい；等である。

【００１２】
本明細書で使用されるとき、「少なくとも１つ」は、要素のリスト中にある要素のうちの１つ以上であるが、必ずしも要素のリストの中に具体的に列挙されているありとあらゆる要素のうちの少なくとも１つを含んで、要素のリストにある要素の任意の組み合わせを除外するとは限らないことを意味する。この定義はまた、具体的に特定される要素に関係があるか否かにかかわらず、語句「少なくとも１つ」が参照する要素のリストの中に具体的に特定される要素以外の要素が任意選択で存在し得ることを許容する。このように、非限定的な例として、「Ａ及びＢの少なくとも１つ」（又は、等価に、「Ａ又はＢの少なくとも１つ」、又は、等価に「Ａ及び／又はＢの少なくとも１つ」）は、一実施形態では、少なくとも１つの、任意選択で２つ以上を含めたＡであって、Ｂが存在しないもの（及び任意選択でＢ以外の要素を含む）を指してもよく；別の実施形態では、少なくとも１つの、任意選択で２つ以上を含めたＢであって、Ａが存在しないもの（及び任意選択でＡ以外の要素を含む）を指してもよく；更に別の実施形態では、少なくとも１つの、任意選択で２つ以上を含めたＡ、及び少なくとも１つの、任意選択で２つ以上を含めたＢ（及び任意選択で他の要素を含む）を指してもよい；等である。
【００１３】
本明細書で使用されるとき、「ベースラインからの調整平均変化量」は、時間の経過に伴うバイオマーカー値の変化量の統計的分析を用いた計算を指す。一部の実施形態において、線形混合効果モデル（ＭＭＲＭ）を用いて少なくとも１つの追加的な共変量を考慮することにより、ベースラインからの調整平均変化量を決定する。
【００１４】
数字が記載されるときは、単独であれ、又は数値範囲の一部としてであれ、その数値が、表示されている値から上方及び下方に、最大でその表示されている値の±１０％の変動分だけ変わり得ることが理解されなければならない。本明細書に値の範囲が挙げられるとき、それには、その範囲内にある各値及び部分的範囲が包含されることが意図される。例えば、「２．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ」には、例えば、２．５ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、４．５ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、５．５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、６．５ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、７．５ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、８．５ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ～４．５ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ～４．５ｍｇ／ｋｇ、４．５ｍｇ／ｋｇ～８ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ～９ｍｇ／ｋｇなどが包含されることが意図される。
【００１５】
アミロイドβ１－４２（Ａβ４２）とは、完全長タンパク質のアミノ酸１～４２からのアミロイドベータモノマーを指す（表２２、配列番号１１）。アミロイドβ１－４０（Ａβ１－４０）とは、完全長タンパク質のアミノ酸１～４０からのアミロイドベータモノマーを指す（表２２、配列番号１２）。
【００１６】
本明細書に記載されるとおりの「前臨床ＡＤ」又は「前駆ＡＤ」の患者は、脳内のアミロイドレベルが中等度であるか又は上昇している認知機能正常者であり、記憶愁訴を伴う又は伴わない無症候期にあること、並びにエピソード記憶及び実行機能障害が出現しつつあることによって同定され得る。認知機能正常には、ＣＤＲ　０の者、又は認知機能検査スコア（ＭＭＳＥ、インターナショナルショッピングリスト課題、論理的記憶等）が正常範囲内の者が含まれ得る。前臨床ＡＤは、重大な不可逆的神経変性及び認知機能障害に先立って起こり、典型的には、ＡＤのインビボ分子バイオマーカーの出現及び臨床症状の欠如によって特徴付けられる。将来アルツハイマー病が発症することを示唆し得る前臨床ＡＤバイオマーカーとしては、限定はされないが、アミロイド又はタウ陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）による１つ以上の中等度の又は上昇した脳内アミロイドレベル（例えば、約２０～４０のセンチロイド尺度、例えば、約２０～３２の尺度）、脳脊髄液Ａβ１－４２レベル、脳脊髄液総タウレベル、脳脊髄液ニューログラニンレベル、脳脊髄液神経フィラ

メント軽鎖レベル、及び血清中又は血漿中で測定したときの血液バイオマーカー（例えば、Ａβ１－４２レベル、２つの形態のアミロイド－βペプチドの比（Ａβ４２／Ａβ４０比、例えば、約０．０９２～０．０９４の間の比、又は約０．０９２を下回る比）、血漿総タウ（Ｔ－タウ）の血漿レベル、リン酸化タウ（Ｐ－タウ）アイソフォームのレベル（１８１（Ｐ－タウ１８１）、２１７（Ｐ－タウ２１７）、及び２３１（Ｐ－タウ２３１）でリン酸化したタウを含む）、グリア線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）、及び神経フィラメント軽鎖（ＮｆＬ））が挙げられる。例えば、βサイトアミロイド前駆体タンパク質切断酵素（ＢＡＣＥ）阻害薬であるエレンベセスタット（Ｅ２６０９）で治療した対象であって、１．４～１．９のアミロイドベースライン陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）標準取込値比（ＳＵＶｒ値）を有した対象は、治療継続中である間に呈した認知機能衰退の緩徐化が最も大きかったことが分かっている。Ｌｙｎｃｈ，Ｓ．Ｙ．ｅｔ　ａｌ．「エレンベセスタット、ＢＡＣＥ阻害薬：アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度から中等度の認知症を有する対象における第２相研究の結果（Ｅｌｅｎｂｅｃｅｓｔａｔ，ａ　ＢＡＣＥ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ：ｒｅｓｕｌｔｓ　ｆｒｏｍ　ａ　Ｐｈａｓｅ　２　ｓｔｕｄｙ　ｉｎ　ｓｕｂｊｅｃｔｓ　ｗｉｔｈ　ｍｉｌｄ　ｃｏｇｎｉｔｉｖｅ　ｉｍｐａｉｒｍｅｎｔ　ａｎｄ　ｍｉｌｄ－ｔｏ－ｍｏｄｅｒａｔｅ　ｄｅｍｅｎｔｉａ　ｄｕｅ　ｔｏ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）」．Ｐｏｓｔｅｒ　Ｐ４－３８９，Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ，Ｊｕｌｙ　２２－２６，２０１８，Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ，ＵＳＡを参照のこと。同様に、１．２を下回るベースラインフロルベタピルアミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルを有する対象は、検出可能となるのに十分な認知機能の衰退を呈しない一方、１．６を上回るＳＵＶｒレベルを有する対象は、アミロイドレベルが飽和レベルに達していて、治療による認知機能尺度の変化が生じないプラトー効果と相関関係があるように見えることが分かっている。Ｄｈａｄｄａ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，「ベースラインフロルベタピルアミロイドＰＥＴ標準取込値比（ＳＵＶｒ）は前駆アルツハイマー病（ｐＡＤ）の臨床的進行を予測することができる（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を参照のこと。

【００１７】

「初期ＡＤ」又は「初期アルツハイマー病」（ＥＡＤ）は、本明細書で使用されるとき、ＡＤによる軽度認知障害－可能性が中等度から軽度アルツハイマー病型認知症に至るまでのＡＤ重症度の連続体である。初期ＡＤの対象には、本明細書に定義するとおりの軽度アルツハイマー病型認知症の対象及び本明細書に定義するとおりのＡＤによる軽度認知障害（ＭＣＩ）－可能性が中等度の対象が含まれる。一部の実施形態において、初期ＡＤの対象は、ミニメンタルステート検査（ＭＭＳＥ）のスコアが２２～３０であり、ＣＤＲ全般が０．５～１．０の範囲である。初期ＡＤ疾患を検出する他の方法は、ＭｃＫｈａｎｎ，Ｇ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，「アルツハイマー病による認知症の診断：国立老化研究所－アルツハイマー病協会作業グループからのアルツハイマー病診断ガイドラインに関する提言（Ｔｈｅ　ｄｉａｇｎｏｓｉｓ　ｏｆ　ｄｅｍｅｎｔｉａ　ｄｕｅ　ｔｏ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ：Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ　ｆｒｏｍ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｎ　Ａｇｉｎｇ－Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ｗｏｒｋｇｒｏｕｐｓ　ｏｎ　ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ　ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ　ｆｏｒ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）」．Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ　Ｄｅｍｅｎｔ．２０１１；７：２６３－９におけるほぼ確実なアルツハイマー病型認知症の米国国立老化研究所－アルツハイマー病協会（ＮＩＡ－ＡＡ）コア臨床判定基準を含め、以下に具体的に示す検査及びアッセイを利用するものであり得る。他の方法としては、

ＣＤＲ－ＳＢ、ＡＤＣＯＭＳ総合臨床スコア、ミニメンタルステート検査、ＡＤＡＳ－Ｃｏｇ、ＡＤＡＳ　ＭＣＩ－ＡＤＬ、修正ｉＡＤＲＳ、ウェクスラー記憶尺度－ＩＶ論理的記憶（下位尺度）Ｉ（ＷＭＳ－ＩＶ　ＬＭＩ）、及びウェクスラー記憶尺度－ＩＶ論理的記憶（下位尺度）ＩＩ（ＷＭＳ－ＩＶ　ＬＭＩＩ）が挙げられる。一部の実施形態において、初期ＡＤの対象は、脳内のアミロイド高値又は陽性アミロイド負荷のエビデンスを有する。一部の実施形態において、脳内のアミロイド高値又は陽性アミロイド負荷は、ＰＥＴ評価により指示され、及び／又は確認される。一部の実施形態において、脳内のアミロイド高値又は陽性アミロイド負荷は、Ａβ１－４２などのマーカーのＣＳＦ評価（例えば、可溶性ＣＳＦバイオマーカー分析）により指示され、及び／又は確認される。一部の実施形態において、脳内のアミロイド高値又は陽性アミロイド負荷は、アミロイドβ１－４２（Ａβ４２）の濃度及びアミロイドβ１－４０（Ａβ４０）の濃度を測定し、Ａβ４０に対するＡβ４２の比（Ａβ４２／４０比又はＡβ１－４２／１－４０比）を計算することにより指示され、及び／又は確認される。一部の実施形態において、脳内のアミロイド高値又は陽性アミロイド負荷は、ＭＲＩにより指示され、及び／又は確認される。一部の実施形態において、脳内のアミロイド高値又は陽性アミロイド負荷は、網膜アミロイド蓄積により指示される。一部の実施形態において、２つ以上の評価方法が用いられる。

【００１８】

対象からの試料における血清又は血漿Ａβ１－４２／１－４０比を測定することに加えて、対象のアミロイドレベルは、限定はされないが：（ａ）ＰＥＴスキャンによって目視読影又は半定量的閾値（ＳＵＶｒ又はセンチロイド）のいずれかから検出されるアミロイド；（ｂ）脳脊髄液（ＣＳＦ）Ａβ１－４２、及び／又はＡβ１－４２／１－４０比；及び／又は（ｃ）血液バイオマーカー（血漿Ａβ１－４２、タウ、総タウ（Ｔ－タウ）、及び／又はＰ－タウ（例えば、Ｐ－タウ１８１）など）など、１つ以上のバイオマーカーによって或いは検出され、又は加えて確認されてもよい。二次的なマーカーによって一次的なアミロイドの決定を確認してもよく、それらとしては、限定はされないが、神経フィラメント軽鎖ペプチド（ＮｆＬ）などの神経損傷マーカー及びグリア線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）などの神経炎症マーカーが挙げられる。

【００１９】

本明細書で使用されるとき、「無傷の認知機能」を有する対象とは、学歴調整後のＭＭＳＥのスコアが２７より高く、ＣＤＲ全般が０に等しい対象を指す。

【００２０】

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

【００２１】

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

【００２２】
一部の実施形態において、対象は、「アミロイド高値」又は「中間アミロイド」を示す。当業者は認識するであろうとおり、アミロイドＰＥＴからのアミロイドレベルは、センチロイド法を用いて「センチロイド」単位（ＣＬ）で報告することができる（ＫｌｕｎｋＷＥ　ｅｔ　ａｌ．「センチロイド計画：ＰＥＴによる定量的アミロイド斑推定法の標準化（Ｔｈｅ　Ｃｅｎｔｉｌｏｉｄ　Ｐｒｏｊｅｃｔ：ｓｔａｎｄａｒｄｉｚｉｎｇ　ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ　ａｍｙｌｏｉｄ　ｐｌａｑｕｅ　ｅｓｔｉｍａｔｉｏｎ　ｂｙ　ＰＥＴ）」．Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ｄｅｍｅｎｔ．２０１５；１１：１－１５　ｅ１－４）。センチロイド法ではトレーサーが０ＣＬ～１００ＣＬの尺度で測定され、ここでは０が基準点と見なされ、若年健常対照の平均値に相当し、１００ＣＬが、軽度から中等度の重症度のＡＤによる認知症を有する対象に見られる平均アミロイド負荷量に相当する（同上）。当業者に公知のとおり、センチロイド閾値は様々であってよく、例えば新規の又は追加的な科学的情報に基づき改良し得る（例えば、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇａａｉｎ．ｏｒｇ／ｃｅｎｔｉｌｏｉｄ－ｐｒｏｊｅｃｔを参照のこと）。アミロイドレベルの高値は、当業者（ｐｅｒｓｏｎ　ｏｆ　ｏｒｄｉｎａｒｙ　ｓｋｉｌｌ　ｉｎ　ｔｈｅ　ａｒｔ：ＰＯＳＡ）に公知の方法に従い決定された健常対照のベースライン閾値に対する相対で設定することができる。例えば、３２．５のセンチロイド値を「アミロイド高値」の閾値として使用することができ、「中間アミロイド」レベルは、２０～３２．５ＣＬの範囲のＡβアミロイドＰＥＴを指す。別の例では、４０のセンチロイド値を「アミロイド高値」の閾値として使用することができ、「中間アミロイド」レベルは、２０～４０ＣＬの範囲のＡβアミロイドＰＥＴを指す。

【００２３】
本明細書で使用されるとき、「ＡｐｏＥ４陽性」対象及び「ＡｐｏＥ４保有者」は、アポリポタンパク質遺伝子のε４バリアントを内包する対象を指す。ε４バリアントは、アポリポタンパク質遺伝子の幾つかのメジャーアレルのうちの１つである。この遺伝子は、概して脂肪の代謝に関与する。アポリポタンパク質ε４の保有者は、非保有者と比較したとき、アミロイド貯留速度の大幅な増加を示すことが分かっている（Ｄｒｚｅｚｇａ，Ａ．ｅｔ　ａｌ，「アルツハイマー病においてＡＰＯＥ遺伝子型がアミロイド斑負荷量及び灰白質容積に及ぼす効果（Ｅｆｆｅｃｔ　ｏｆ　ＡＰＯＥ　ｇｅｎｏｔｙｐｅ　ｏｎ　ａｍｙｌｏｉｄ　ｐｌａｑｕｅ　ｌｏａｄ　ａｎｄ　ｇｒａｙ　ｍａｔｔｅｒ　ｖｏｌｕｍｅ　ｉｎ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ　ｄｉｓｅａｓｅ）」．Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ．２００９；７２：１４８７－９４）。一部の実施形態において、対象は、アポリポタンパク質Ｅ　ε４遺伝子アレルのヘテロ接合体保有者である。一部の実施形態において、対象は、アポリポタンパク質Ｅ　ε４遺伝子アレルのホモ接合体保有者である。ＡｐｏＥ４保有者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体（即ちレカネマブ）を含む組成物を投与されたとき、ＡｐｏＥ４非保有者と比べて高い治療反応性を示す。用語「ＡｐｏＥ４陰性」及び「ＡｐｏＥ４非保有者」は、同義的に使用される。

【００２４】
本明細書で使用されるとき、初期ＡＤ対象が「アミロイド陽性」か、それとも「アミロイド陰性」かは、脳内へのアミロイド造影剤取り込みのＰＥＴ評価、バイオマーカーの評価を用いたアミロイド病変の存在のＣＳＦ評価、及び／又は血液又は血漿バイオマーカーによって指示されるとおり、対象が陽性アミロイド負荷を有するか否かに基づいて決定される。一部の実施形態では、ＰＥＴスキャンの定性的な目視読影を用いて、ＰＥＴ画像パターンに基づき対象が「正常な」取り込み又は「異常な」取り込みのいずれを有するかを分類することにより、アミロイド陽性及びアミロイド陰性が決定されることになる。読影者は、異常又は正常な取り込みパターンの脳ＰＥＴ画像を認識するように訓練を受けた有資格者であることになり、又はアミロイドの検出は、半定量的又は定量的手法を通じて行われる。

【００２５】
「軽度アルツハイマー病型認知症」の対象とは、本明細書で使用されるとき、ＭｃＫｈ

ａｎｎ，Ｇ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，「アルツハイマー病による認知症の診断：国立老化研究所－アルツハイマー病協会作業グループからのアルツハイマー病診断ガイドラインに関する提言（Ｔｈｅ　ｄｉａｇｎｏｓｉｓ　ｏｆ　ｄｅｍｅｎｔｉａ　ｄｕｅ　ｔｏ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ：Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ　ｆｒｏｍ　ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｎ　Ａｇｉｎｇ－Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ｗｏｒｋｇｒｏｕｐｓ　ｏｎ　ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ　ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ　ｆｏｒ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）」．Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ　Ｄｅｍｅｎｔ．２０１１；７：２６３－９におけるほぼ確実なアルツハイマー病型認知症についてのＮＩＡ－ＡＡコア臨床判定基準を満たす対象である。また、本明細書では、スクリーニング及びベースライン時のＣＤＲスコアが０．５～１．０及びメモリーボックススコアが０．５以上である対象並びにウェクスラー記憶尺度－改訂論理的記憶下位尺度ＩＩ（ＷＭＳ－Ｒ　ＬＭ　ＩＩ）のスコアの変化を呈する対象も含まれる。

【００２６】

「ＡＤによるＭＣＩ－可能性が中等度」の対象は、本明細書で使用されるとき、アルツハイマー病による軽度認知障害－可能性が中等度のＮＩＡ－ＡＡコア臨床判定基準（ＭｃＫｈａｎｎ　前掲を参照のこと）に従うようなものとして同定される対象である。例えば、症候性であるが、認知症ではないＡＤ対象であって、脳アミロイド病変のエビデンスがあるため不均一性が低くなり、本明細書に定義されるＡＤＣＯＭＳ総合臨床スコアで測定したときの認知及び機能衰退の点で軽度アルツハイマー病型認知症対象との類似性が一層高い対象。また、スクリーニング及びベースライン時にＣＤＲスコアが０．５及びメモリーボックススコアが０．５以上である対象も含まれる。更に、本明細書には、スクリーニング前の過去１年に徐々に始まり、緩徐に進行しつつある主観的な記憶力衰退の経過歴を訴え、それが情報提供者によって裏付けられる対象もまた含まれる。記憶力の衰退及び／又はエピソード記憶障害は、対象において、ウェクスラー記憶尺度－改訂論理的記憶下位尺度ＩＩ（ＷＭＳ－Ｒ　ＬＭ　ＩＩ）のスコアの変化によって評価することができる。

【００２７】

本明細書で使用されるとき、用語「治療する」は、限定はされないが、治療下の基礎病態又はそれに関連する生理学的症状のうちの１つ以上の根絶又は改善を意味する治療利益を含めた有益な又は所望の結果を達成することを指す。

【００２８】

本明細書で使用されるとき、用語「予防する」は、限定はされないが、予防利益を含めた有益な又は所望の結果を達成することを指す。予防利益のためには、本製剤は、アルツハイマー病を有するとの臨床診断が下されていない場合であっても、アルツハイマー病を発症するリスクがある対象、アルツハイマー病の１つ以上の発症前症状を有するが、臨床症状は有しない対象、又はアルツハイマー病の生理学的症状のうちの１つ以上を訴える対象に投与されてもよい。本明細書で使用されるとき「予防」には更に、治療下の基礎病態又はそれに関連する生理学的症状のうちの１つ以上の根絶又は改善を意味する治療利益が含まれてもよい。

【００２９】

本明細書で使用されるとき、用語「ＡＲＩＡ」は、ＭＲＩを用いて判定したときのアミロイド関連画像異常を指す。一部の実施形態において、ＡＲＩＡには、アミロイド関連画像異常浮腫／浸出（ＡＲＩＡ－Ｅ）が含まれる。一部の実施形態において、ＡＲＩＡには、アミロイド関連画像異常出血（ＡＲＩＡ－Ｈ）が含まれる。一部の実施形態において、ＡＲＩＡの対象には頭痛、錯乱、及び／又は発作が認められ、これらを用いてＡＲＩＡの対象を同定し、又はＡＲＩＡの更なる判定を指示し得る。一部の実施形態において、ＡＲＩＡは、治療中、指定された間隔で判定される。一部の実施形態において、ＡＲＩＡは、対象にＡＲＩＡの症状が認められるときに判定される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体の最高血清濃度（Ｃｍａｘ）をＡＲＩＡ－Ｅリスクの予測因子として使用することができる。一部の実施形態において、皮下製剤の使用が、ＩＶ投与と比較して（例えば、Ｃｍａｘがより低いことに起因して）ＡＲＩＡ－Ｅリスクの低下をもたら

し得る。

【００３０】

本明細書で使用されるとき、用語「臨床的衰退」は、ＡＤの１つ以上の臨床症状の悪化を指す。臨床的衰退の測定方法は、本明細書に指定される検査及びアッセイを用いるものであり得る。一部の実施形態において、臨床的衰退は、ＡＤＣＯＭＳの悪化により決定される。一部の実施形態において、臨床的衰退は、ＭＭＳＥの悪化により決定される。一部の実施形態において、臨床的衰退は、ＡＤＡＳ－Ｃｏｇの悪化により決定される。一部の実施形態において、臨床的衰退は、機能評価質問票（Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ：ＦＡＱ）の悪化により決定される。一部の実施形態において、臨床的衰退は、ＣＤＲ－ＳＢの悪化により決定される。一部の実施形態において、臨床的衰退は、ウェクスラー記憶尺度－ＩＶ論理的記憶（下位尺度）Ｉ及び／又は（下位尺度）ＩＩの悪化により決定される。一部の実施形態において、臨床的衰退は、ＣＤＲスコアの悪化により決定される。一部の実施形態において、臨床的衰退とは、１つ以上のＡＤバイオマーカー又は脳測定値（例えば、ＰＥＴ又はＭＲＩによる）、例えば、脳萎縮及び／又はアミロイド蓄積の脳測定値の悪化を指す。

【００３１】

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

【００３２】

本明細書には、対象の臨床的衰退を遅延させる及び／又は低減する方法であって、４００ｍｇ～１５００ｍｇ又は４００ｍｇ～８００ｍｇなど、好適な用量の抗Ａβプロトフィブリル抗体をそれを必要としている対象に皮下投与することを含む方法が提供される。本明細書で使用されるとき、「臨床的衰退を遅延させる及び／又は低減する」とは、所与の期間にわたってＡＤＣＯＭＳにより決定したときのプラセボと比べたスコアの（例えば％単位での）変化を指す。臨床的衰退の低減及び／又は遅延は、例えば、１ヵ月、６ヵ月、１２ヵ月、１８ヵ月、及び／又は６０ヵ月後に決定される。臨床的衰退は、ＡＤＣＯＭＳにより決定したときプラセボと比べて少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも３％、少なくとも４％、少なくとも５％、少なくとも６％、少なくとも７％、少なくとも８％、少なくとも９％、少なくとも１０％、少なくとも１１％、少なくとも１２％、少なくとも１３％、少なくとも１４％、少なくとも１５％、少なくとも１６％、少なくとも１７％、少なくとも１８％、少なくとも１９％、少なくとも２０％、少なくとも２１％、少なくとも２２％、少なくとも２３％、少なくとも２４％、少なくとも２５％、少なくとも２６％、少なくとも２７％、少なくとも２８％、少なくとも２９％、少なくとも３０％、少なくとも３１％、少なくとも３２％、少なくとも３３％、少なくとも３４％、少なくとも３５％、少なくとも３６％、少なくとも３７％、少なくとも３８％、少なくとも３９％、少なくとも４０％、少なくとも４１％、少なくとも４２％、少なくとも４３％、少なくとも４４％、少なくとも４５％、少なくとも４６％、少なくとも４７％、少なくとも４８％、少なくとも４９％、少なくとも５０％、少なくとも５１％、又は少なくとも５２％低減又は遅延する。

【００３３】

本明細書で使用されるとき、「ＡＤＣＯＭＳ」は、本実施例及びＷａｎｇ，Ｊ．ｅｔａｌ．，「ＡＤＣＯＭＳ：前駆アルツハイマー病試験のための総合臨床アウトカム（ＡＤ

ＣＯＭＳ：ａ　ｃｏｍｐｏｓｉｔｅ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｏｕｔｃｏｍｅ　ｆｏｒ　ｐｒｏｄｒｏｍａｌ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｔｒｉａｌｓ）」．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｌ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ．２０１６；８７：９９３－９９９において考察されるとおりの、ＡＤＡＳ－Ｃｏｇの４項目（遅延単語想起、見当識、単語認識、及び喚語困難）、ＭＭＳＥの２項目（時間に対する見当識、及び描画）、及びＣＤＲ－ＳＢの全６項目（身の回りの世話、地域社会活動、家庭及び趣味、記憶、見当識、並びに判断力及び問題解決）の分析に基づく総合臨床スコアであるアルツハイマー病総合スコアを指す。ＡＤＣＯＭＳは、ＡＤの初期段階における疾患進行（即ち、前臨床ＡＤ又は初期ＡＤ）に特に高い感度を示すように開発された。

【００３４】

一部の実施形態において、対象には、ある用量、例えば、７２０ｍｇなど、４００ｍｇ～８００ｍｇ又は４００ｍｇ～１５００ｍｇの抗Ａβプロトフィブリル抗体、例えば、ＢＡＮ２４０１が、特定の頻度で、例えば、週２回、毎週（ＱＷ）、隔週（２週間毎又はＱ２Ｗ）、又は毎月、ある期間、例えば、１８ヵ月にわたって、又は特定の判定基準に達するまで皮下投与され、次に対象には、任意選択で維持用量の抗Ａβプロトフィブリル抗体が、特定の頻度で、及びある期間にわたって、又は特定の判定基準に達するまで投与される。投与される用量、頻度、期間、及び判定基準は、前回投与された治療用量、頻度、期間、及び／又は判定基準と同じであっても、又は同じでなくてもよい。一部の実施形態において、治療用量は、週２回、例えば、１用量当たり７２０ｍｇで投与され、維持用量は、週２回又は毎週、例えば、１用量当たり７２０ｍｇで投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体の２つ以上の第１の用量及び２つ以上の第２の用量が投与され、ここで第２の用量は第１の用量と比べて低量及び／又は低頻度で投与される。一部の実施形態において、判定基準には、試料（例えば、血漿試料）で観察されるＡβ４２／４０比についての、治療前に対象から取った試料の比と比べた増加又はアミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒの低減が含まれ得る。

【００３５】

本明細書で使用されるとき、用語「維持用量」は、所望の治療効果を維持するために対象に投与される投薬量を指す。一部の実施形態において、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じである。一部の実施形態において、維持用量は、皮下投与される。一部の実施形態において、維持用量は、１回又は複数回投与される。一部の実施形態において、維持用量は、毎週、２週間毎、４週間毎、６週間毎、８週間毎、１０週間毎、１２週間毎（３ヵ月毎又は４分の１年毎）、１６週間毎、２４週間毎（６ヵ月毎又は半年毎）、４８週間毎、毎月、２ヵ月毎、３ヵ月毎、４ヵ月毎、６ヵ月毎、又は１２ヵ月毎に投与される。一部の実施形態において、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む。一部の実施形態において、維持用量は、３００ｍｇ～８００ｍｇ、３００ｍｇ～４００ｍｇ、４００ｍｇ～５００ｍｇ、４００ｍｇ～４５０ｍｇ、４５０ｍｇ～５００ｍｇ、５００ｍｇ～６００ｍｇ、５００ｍｇ～５５０ｍｇ、５５０ｍｇ～６００ｍｇ、６００ｍｇ～７００ｍｇ、６００ｍｇ～６５０ｍｇ、６５０ｍｇ～７００ｍｇ、７００ｍｇ～８００ｍｇ、７００ｍｇ～７５０ｍｇ、又は７５０ｍｇ～８００ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、又は３９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、４００ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４３０ｍｇ、４４０ｍｇ、４５０ｍｇ、４６０ｍｇ、４７０ｍｇ、４８０ｍｇ、又は４９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、５００ｍｇ、５１０ｍｇ、５２０ｍｇ、５３０ｍｇ、５４０ｍｇ、５５０ｍｇ、５６０ｍｇ、５７０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は５９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、６００ｍｇ、６１０ｍｇ、６２０ｍｇ、６３０ｍｇ、６４０ｍｇ、６５０ｍｇ、６６０ｍｇ、６７０ｍｇ、６８０ｍｇ、又は６９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、７００ｍｇ、７１０ｍｇ、７２０ｍｇ、７３０ｍｇ、７４０ｍｇ、７５０ｍｇ、７６０ｍｇ、７７０ｍｇ、７８０ｍｇ、又は７９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、８００ｍｇ～１６００ｍｇ、８００ｍｇ～１０

００ｍｇ、８００ｍｇ～９００ｍｇ、９００ｍｇ～１０００ｍｇ、１０００ｍｇ～１２００ｍｇ、１０００ｍｇ～１１００ｍｇ、１１００ｍｇ～１２００ｍｇ、１２００ｍｇ～１４００ｍｇ、１２００ｍｇ～１３００ｍｇ、１３００ｍｇ～１４００ｍｇ、１４００ｍｇ～１６００ｍｇ、１４００ｍｇ～１５００ｍｇ、又は１５００ｍｇ～１６０００ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、８００ｍｇ、８２０ｍｇ、８４０ｍｇ、８６０ｍｇ、８８０ｍｇ、９００ｍｇ、９２０ｍｇ、９４０ｍｇ、９６０ｍｇ、又は９８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１０００ｍｇ、１０２０ｍｇ、１０４０ｍｇ、１０６０ｍｇ、１０８０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１２０ｍｇ、１１４０ｍｇ、１１６０ｍｇ、又は１１８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１２００ｍｇ、１２２０ｍｇ、１２４０ｍｇ、１２６０ｍｇ、１２８０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３２０ｍｇ、１３４０ｍｇ、１３６０ｍｇ、又は１３８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１４００ｍｇ、１４２０ｍｇ、１４４０ｍｇ、１４６０ｍｇ、１４８０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５２０ｍｇ、１５４０ｍｇ、１５６０ｍｇ、又は１５８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は単回投与で提供され、例えば、１４４０ｍｇの単回皮下注射として投与されるか、又は２回以上の投与で、７２０ｍｇの投与を２回で合計１４４０ｍｇ、３６０ｍｇの投与を４回で合計１４４０ｍｇが提供される。一部の実施形態において、維持用量は、３６００ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、４４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、５８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、７２０ｍｇである。一部の実施形態において、７２０ｍｇの維持用量は単回投与で提供されるか、又は２回の３６０ｍｇの投与で提供される。一部の実施形態において、維持用量は、１４４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は単回投与で提供され、例えば、７２０又は１４４０ｍｇの単回皮下注射として投与されるか、又は２回以上の投与で、例えば、３６０ｍｇの投与を２回連続で合計７２０ｍｇ、又は７２０ｍｇの投与を２回で合計１４４０ｍｇ、又は３６０ｍｇの投与を４回で合計１４４０ｍｇが提供される。一部の実施形態において、維持用量は、１２０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、２４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、３６０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、４４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、４８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、５４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、４４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、５８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、６００ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、７２０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、８４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、９００ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、９６０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１０８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１２００ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１２６０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１３２０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１４４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、隔週の１４４０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる、例えば、２回の逐次的な７２０ｍｇの皮下製剤の投与で合計１４４０ｍｇ、又は４回の逐次的な３６０ｍｇ投与で合計１４４０ｍｇを含む隔週の単回１４４０ｍｇ投与で提供される。

【００３６】

一部の実施形態において、維持用量は、１回又は複数回投与される。一部の実施形態に

おいて、維持用量は、治療経過初期の間よりも低い用量で投与され、及び／又は治療経過初期の間よりも低い頻度で投与される。

【００３７】

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

【００３８】

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

【００３９】

一部の実施形態において、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体（例えば、ＢＡＮ２４０１）の皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体の皮下製剤の毎週の皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む毎月の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む４分の１年毎の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む毎月の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む４分の１年毎の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、皮下維持用量は、毎週投与される。一部の実施形態において、皮下維持用量は、２週間毎に投与される。一部の実施形態において、皮下維持用量は、４週間毎に（毎月）投与される。一部の実施形態において、皮下維持用量は、６週間毎に投与される。一部の実施形態において、皮下維持用量は、８週間（２ヵ月）毎に投与される。一部の実施形態において、皮下維持用量は、３ヵ月毎（１２週間毎又は４分の１年毎）に投与される。一部の皮下の実施形態において、維持用量は、毎週、２週間毎、４週間毎、６週間毎、８週間毎、１０週間毎、１２週間毎、１６週間毎、２４週間毎、４８週間毎、毎月、２ヵ月毎、３ヵ月毎、４ヵ月毎、６ヵ月毎、又は１２ヵ月毎に投与される。一部の実施形態において、皮下維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を３００ｍｇ～８００ｍｇ、３００ｍｇ～４００ｍｇ、４００ｍｇ～５００ｍｇ、４００ｍｇ～４５０ｍｇ、４５０ｍｇ～５００ｍｇ、５００ｍｇ～６００ｍｇ、

５００ｍｇ～５５０ｍｇ、５５０ｍｇ～６００ｍｇ、６００ｍｇ～７００ｍｇ、６００ｍｇ～６５０ｍｇ、６５０ｍｇ～７００ｍｇ、７００ｍｇ～８００ｍｇ、７００ｍｇ～７５０ｍｇ、又は７５０ｍｇ～８００ｍｇの用量で含む。一部の実施形態において、維持用量は、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、又は３９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、４００ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４３０ｍｇ、４４０ｍｇ、４５０ｍｇ、４６０ｍｇ、４７０ｍｇ、４８０ｍｇ、又は４９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、５００ｍｇ、５１０ｍｇ、５２０ｍｇ、５３０ｍｇ、５４０ｍｇ、５５０ｍｇ、５６０ｍｇ、５７０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は５９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、６００ｍｇ、６１０ｍｇ、６２０ｍｇ、６３０ｍｇ、６４０ｍｇ、６５０ｍｇ、６６０ｍｇ、６７０ｍｇ、６８０ｍｇ、又は６９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、７００ｍｇ、７１０ｍｇ、７２０ｍｇ、７３０ｍｇ、７４０ｍｇ、７５０ｍｇ、７６０ｍｇ、７７０ｍｇ、７８０ｍｇ、又は７９０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、８００ｍｇ～１６００ｍｇ、８００ｍｇ～１０００ｍｇ、８００ｍｇ～９００ｍｇ、９００ｍｇ～１０００ｍｇ、１０００ｍｇ～１２００ｍｇ、１０００ｍｇ～１１００ｍｇ、１１００ｍｇ～１２００ｍｇ、１２００ｍｇ～１４００ｍｇ、１２００ｍｇ～１３００ｍｇ、１３００ｍｇ～１４００ｍｇ、１４００ｍｇ～１６００ｍｇ、１４００ｍｇ～１５００ｍｇ、又は１５００ｍｇ～１６０００ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、８００ｍｇ、８２０ｍｇ、８４０ｍｇ、８６０ｍｇ、８８０ｍｇ、９００ｍｇ、９２０ｍｇ、９４０ｍｇ、９６０ｍｇ、又は９８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１０００ｍｇ、１０２０ｍｇ、１０４０ｍｇ、１０６０ｍｇ、１０８０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１２０ｍｇ、１１４０ｍｇ、１１６０ｍｇ、又は１１８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１２００ｍｇ、１２２０ｍｇ、１２４０ｍｇ、１２６０ｍｇ、１２８０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３２０ｍｇ、１３４０ｍｇ、１３６０ｍｇ、又は１３８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１４００ｍｇ、１４２０ｍｇ、１４４０ｍｇ、１４６０ｍｇ、１４８０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５２０ｍｇ、１５４０ｍｇ、１５６０ｍｇ、又は１５８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、単回投与で提供され、例えば、７２０又は１４４０ｍｇの単回皮下注射として投与されるか、又は２回以上の投与で、例えば、３６０ｍｇの投与を２回連続で合計７２０ｍｇ、又は７２０ｍｇの投与を２回で合計１４４０ｍｇ、又は３６０ｍｇの投与を４回で合計１４４０ｍｇが提供される。一部の実施形態において、維持用量は、４４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、５８０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、７２０ｍｇの単回投与又は２回の３６０ｍｇ投与として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、１４４０ｍｇである。一部の実施形態において、維持用量は、毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、毎週の３６０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、隔週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、隔週の１４４０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる、例えば、逐次的な７２０ｍｇの皮下製剤の投与で合計１４４０ｍｇを含む隔週の単回１４４０ｍｇ投与で提供される。

【００４０】

一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体、例えば、ＢＡＮ２４０１を皮下投与した後、静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、例えば、患者がアミロイド陰性になるまで、又は例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたってＢＡＮ２４０１を毎週皮下投与すること、例えば、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射を含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、次に維持用量に切り替えること

を含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、毎週１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、隔週１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、毎月１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、６週間毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、８週間毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、４分の１年毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じ量及び／又は頻度で投与される。一部の実施形態において、対象の維持用量は、治療期間中の用量の５０％である。

【００４１】

一部の実施形態において、維持用量は、例えば、上記に開示されるとおりの静脈内治療期間後に静脈内投与される。一部の実施形態において、静脈内維持用量、例えば、１０ｍｇ／ｋｇ　ＢＡＮ２４０１の用量投与は、毎週、２週間、毎月、２ヵ月毎、又は３ヵ月毎（４分の１年毎）に投与される。一部の実施形態において、静脈内維持用量は、２週間毎に投与される。一部の実施形態において、静脈内維持用量は、４週間毎に投与される。一部の実施形態において、静脈内維持用量は、６週間毎に投与される。一部の実施形態において、静脈内維持用量は、８週間（２ヵ月）毎に投与される。一部の実施形態において、静脈内維持用量は、３ヵ月毎（４分の１年毎）に投与される。一部の実施形態において、静脈内維持用量は、２４週間毎（６ヵ月毎又は半年毎）に投与される。一部の実施形態において、静脈内維持用量は、２．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態において、維持用量は、１０ｍｇ／ｋｇ　ＢＡＮ２４０１の隔週の静脈内用量として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、４週間毎に（毎月）１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、６週間毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、８週間（２ヵ月）毎に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、１２週間毎（３ヵ月毎又は４分の１年毎）に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２４週間毎（６ヵ月毎又は半年毎）に１０ｍｇ／ｋｇの静脈内用量として投与される。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、隔週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎月の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になる

まで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、６週間毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、８週間毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、４分の１年毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。

【００４２】

一部の実施形態において、患者は、静脈内維持用量、例えば、上記に開示されるとおりの１０ｍｇ／ｋｇ　ＢＡＮ２４０１の用量設定で開始した後、皮下維持用量、例えば、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射に切り替える。一部の実施形態において、患者は、皮下維持用量、例えば、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射で開始した後、静脈内維持用量、例えば、上記に開示されるとおりの１０ｍｇ／ｋｇ　ＢＡＮ２４０１の用量設定に切り替える。

【００４３】

一部の実施形態において、例えば、維持用量への切り替え後に採取した血液試料において０．０９２を下回るＡβ４２／４０比が測定されることにより評価したとき、及び／又はＰＥＴ　ＳＵＶｒにより決定したとき、患者がもはやアミロイド陰性でないと決定される場合、患者は維持用量から初期治療用量に戻される。一部の実施形態において、例えば、維持用量への切り替え後に採取した血液試料において０．０９２を下回るＡβ４２／４０比が測定されることにより評価したとき、患者がもはやアミロイド陰性でないと決定される場合、患者の治療は中断される。

【００４４】

一部の実施形態において、維持用量で維持しようとする所望の治療効果は、十分な又は所定のレベルを実現する脳アミロイドレベルの低減、アミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒの低減、血漿Ａβ４２／４０比の増加、血漿ｐ－タウ１８１の低減、及び脳アミロイドの低減と相関関係のある他のバイオマーカーの変化のうちの１つ以上であり得る。

【００４５】

一部の実施形態において、本明細書には、対象、例えば、前駆ＡＤ又は初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的衰退を低減する及び／又は緩徐化する方法であって、０．０９２未満のＡβ４２／４０比を有する患者に治療有効量の少なくとも１つの抗Ａβプロトフィブリル抗体（例えば、ＢＡＮ２４０１）を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体（例えば、ＢＡＮ２４０１）は、Ａβ４２／４０比が０．０９２を上回るまで増加するのに治療的に有効な量で投与される。一部の実施形態において、Ａβ４２／４０比が増加すると、患者（例えば、前駆ＡＤ又は初期ＡＤを有する患者）の認知機能の衰退が、治療がないときの衰退と比べて緩徐になる。

【００４６】

一部の実施形態において、維持用量は、少なくとも３ヵ月毎（例えば、４分の１年毎）又は１２週間毎に投与される。一部の実施形態において、維持用量への切り替え後、対象からの試料（例えば、血漿試料）においてＡβ４２／４０比が測定される。一部の実施形態において、維持用量及び／又は頻度は、初期治療の完了後（例えば、１８ヵ月間の治療後）に実現したＡβ４２／４０比を維持するように選択される。一部の実施形態において、維持用量及び／又は頻度は、Ａβ４２／４０比が０．０９２以上に維持されるように選択される。一部の実施形態において、Ａβ４２／４０比が変化しないままであるか、又は増加する場合、維持用量が継続される。一部の実施形態において、維持用量で治療中、患者のアミロイドレベルが、例えば、血液バイオマーカーによってモニタされてもよい。一部の実施形態において、維持用量で治療中、患者のアミロイドレベルが、限定はされない

が：（ａ）ＰＥＴスキャンによって目視読影又は半定量的閾値（ＳＵＶｒ又はセンチロイド）のいずれかから検出されるアミロイド；（ｂ）脳脊髄液（ＣＳＦ）Ａβ１－４２、及び／又はＡβ１－４２／１－４０比；及び／又は（ｃ）血液バイオマーカー（血漿Ａβ１－４２、総タウ（Ｔ－タウ）、及び／又はリン酸化タウ（Ｐ－タウ）など）など、１つ以上のバイオマーカーによってモニタされてもよい。一部の実施形態において、患者のバイオマーカーは、維持用量への切り替え後に少なくとも１回モニタされてもよい。一部の実施形態において、患者のバイオマーカーは、維持用量への切り替えから少なくとも１週間、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、６ヵ月、１２ヵ月、１８ヵ月、又は２４ヵ月経った後に判定される。一部の実施形態において、１つ以上のバイオマーカーが悪化した場合、例えば、Ａβ４２／４０比が初期治療期間の終了時（例えば、治療の開始後１８ヵ月時点）の試料で測定される比と比べて減少している場合、対象は元の用量設定に戻される。一部の実施形態において、１つ以上のバイオマーカーが悪化した場合、例えば、Ａβ４２／４０比が初期治療期間の終了時（例えば、治療の開始後１８ヵ月時点）の試料で測定される比と比べて減少している場合、対象には、より高い用量が投与される（例えば、維持用量の５０％の増加）。一部の実施形態において、１つ以上のバイオマーカーが悪化した場合、例えば、Ａβ４２／４０比が初期治療期間の終了時（例えば、治療の開始後１８ヵ月時点）の試料で測定される比と比べて減少している場合、対象には、治療がより高い頻度で投与される（例えば、隔週投与から毎週投与への変更）。一部の実施形態において、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じである。一部の実施形態において、維持用量は、患者がＡｐｏＥ４保有者かどうかに基づいて（例えば、Ａβ４２／４０比の変化の判定と併せて）選択され、例えば、保有者は非保有者と比べて初期治療から維持用量への移行にＡβ４２／４０比のより大きい増加が要求される。一部の実施形態において、維持用量への切り替え後、対象からの試料（例えば、血漿試料）においてｐタウ１８１レベルが測定される。一部の実施形態において、維持用量及び／又は頻度は、初期治療の完了後に実現したｐタウ１８１レベルを維持するように選択される。一部の実施形態において、ｐタウ１８１レベルが変化しないままである場合、維持用量が継続される。一部の実施形態において、ｐタウ１８１レベルが治療期間の終了時（例えば、治療の開始後１８ヵ月時点）の試料で測定される比と比べて増加している場合、対象は元の用量設定に戻される。一部の実施形態において、維持用量は、患者がＡｐｏＥ４保有者かどうかに基づいて（例えば、ｐタウ１８１レベルの変化の判定と併せて）選択され、例えば、保有者は非保有者と比べて維持用量への移行にｐタウ１８１レベルのより大きい低下が要求される。一部の実施形態において、維持用量は２つ以上の用量設定を含み、ここでは第１の用量設定が、上記に例示したとおりの維持用量から選択され、第２の及び／又は後に続く用量設定が、それぞれ第１の又は前の用量設定と比べて低い量及び／又は頻度の用量設定を含む。一部の実施形態において、第２の又は後に続く用量設定への切り替えは、上記に例示したとおりの１つ以上のバイオマーカーに基づいて決定され、ここでバイオマーカーのレベルは、初期用量から維持用量における第１の用量設定への切り替えで用いられたレベルと異なる（例えば、それと比べて改善されている）。一部の実施形態において、患者のバイオマーカーは、維持用量への切り替えから少なくとも１週間、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、６ヵ月、１２ヵ月、１８ヵ月、又は２４ヵ月経った後にモニタされる。一部の実施形態において、患者のバイオマーカーは、維持用量への切り替え後毎週、２週間毎、３週間毎、毎月、２ヵ月毎、３ヵ月毎、６ヵ月毎、１２ヵ月毎（毎年）、１８ヵ月毎（１．５ヵ月毎）、又は２４ヵ月毎（２年毎）にモニタされる。

【００４７】

一部の実施形態において、維持用量への切り替え後、対象のバイオマーカーレベルは、脳内のアミロイドレベルの増加を指示することになる。一部の実施形態において、維持用量への切り替え後、対象のバイオマーカーレベル、例えば血漿Ａβ４２／４０比は低下し始め、脳内のアミロイドレベルの増加が指示されることになる。一部の実施形態において、維持用量服用中の対象は、Ａβ４２／４０比の低下を呈することになる。一部の実施形態において、対象には、対象がＡβ４２／４０比の低下を呈することになるが、Ａβ４２

／４０比はアミロイド陽性の閾値を例えば少なくとも１年間（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０年間）にわたって下回ったまま保たれることになるように選択される維持用量が処方される。

【００４８】

一部の実施形態において、維持用量への切り替え後、対象のバイオマーカーレベル、例えばｐ－タウ１８１は増加し始め、脳内のアミロイドレベルの増加が指示されることになる。一部の実施形態において、維持用量服用中の対象は、血漿ｐ－タウ１８１の増加を呈することになる。一部の実施形態において、維持用量服用中の対象はｐ－タウ１８１の増加を呈することになるが、レベルｐ－タウ１８１はアミロイド陽性の閾値を例えば少なくとも１年間（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０年間）にわたって上回ったまま保たれることになる。

【００４９】

一部の実施形態において、例えば、認知機能評価、ＰＥＴ　ＳＵＶｒ、及び／又はＡβ４２／４０比などの血漿バイオマーカーにより評価したときに患者がもはや初期ＡＤを有しない場合（例えば、Ａβ４２／４０比が０．０９２を下回るまで下がった場合、又はフロルベタピルを使用して測定したときＳＵＶｒ陰性が１．１７を上回るまで増加した場合）、患者の治療は中断される。

【００５０】

一部の実施形態において、維持用量及び／又は頻度は、初期治療の完了後に実現したＰＥＴ　ＳＵＶｒ陰性レベル、例えば、フロルベタピルを使用して測定したとき１．１７のレベルを維持するように選択される。一部の実施形態において、維持用量への切り替え後、ＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルが測定される。一部の実施形態において、維持用量及び／又は頻度は、初期治療の完了後に実現したＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルを維持するように選択される。一部の実施形態において、ＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルが変化しないままである場合、維持用量が継続される。一部の実施形態において、治療期間の終了時（例えば、治療の開始後１８ヵ月時点）の試料で測定される比と比べてＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルが増加している場合、対象は元の用量設定に戻される。一部の実施形態において、維持用量は、患者がＡｐｏＥ４保有者かどうかに基づいて（例えば、ＰＥＴ　ＳＵＶｒの変化の判定と併せて）選択され、例えば、保有者は非保有者と比べて維持用量への移行にＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルのより大きい低下が要求される。

【００５１】

一部の実施形態において、有利なバイオマーカーレベルが実現した場合、治療は中断される。一部の実施形態において、初期治療の完了後に有利なバイオマーカーレベルが実現した場合、治療は中断される。一部の実施形態において、維持用量設定の間に（例えば、６ヵ月又は１年など、設定された期間にわたって）有利なバイオマーカーレベルが実現した及び／又は維持されている場合、治療は中断される。一部の実施形態において、例えば、初期治療の完了後又は維持用量設定レジメンの間に、高いＡβ４２／４０比（例えば、０．０９、０．０９１、０．０９２、０．０９３、０．０９４、０．０９５、０．０９６、０．０９７、０．０９９、０．１のＡβ４２／４０比）が実現した場合、治療は中断される。一部の実施形態において、０．０９２以上のＡβ４２／４０比が実現した場合、治療は中断される。一部の実施形態において、０．０９２を上回るＡβ４２／４０比が実現した場合、治療は中断される。一部の実施形態において、初期治療の完了後又は維持用量設定レジメンの間に、ＳＵＶｒアミロイド陰性レベルがフロルベタピルを使用して測定したとき１．１７以下である場合、治療は中断される。

【００５２】

一部の実施形態において、維持治療に設定された期間（例えば、６ヵ月又は１年）の完了後に有利なバイオマーカーレベルが実現した場合、維持用量は中断される。一部の実施形態において、高いＡβ４２／４０比（例えば、０．０９、０．０９１、０．０９２、０．０９３、０．０９４、０．０９５、０．０９６、０．０９７、０．０９９、０．１のＡβ４２／４０比）が実現した場合、維持用量は中断される。一部の実施形態において、０

．０９２以上のＡβ４２／４０比が実現した場合、維持用量は中断される。一部の実施形態において、０．０９２を上回るＡβ４２／４０比が実現した場合、治療は中断される。一部の実施形態において、ＳＵＶｒアミロイド陰性レベルがフロルベタピルを使用して測定したとき１．１７以下である場合、維持用量は中断される。

【００５３】

一部の実施形態において、維持治療の経過中に有利なバイオマーカーレベルが維持されない場合（例えば、Ａβ４２／４０比が０．０９２を下回るまで下がった場合、又はフロルベタピルを使用して測定したときＳＵＶｒ陰性が１．１７を上回るまで増加した場合）、維持用量は中断される。一部の実施形態において、維持治療の経過中に有利なバイオマーカーレベルが維持されない場合（例えば、Ａβ４２／４０比が０．０９２を下回るまで下がった場合、又はフロルベタピルを使用して測定したときＳＵＶｒ陰性が１．１７を上回るまで増加した場合）、維持用量は中断される。

【００５４】

一部の実施形態において、治療中断後、患者のアミロイドレベルが後戻りしていないか、例えば、血液バイオマーカーによりモニタされてもよい。一部の実施形態において、治療中断後、患者のアミロイドレベルが後戻りしていないか、限定はされないが：（ａ）ＰＥＴスキャンによって目視読影又は半定量的閾値（ＳＵＶｒ又はセンチロイド）のいずれかから検出されるアミロイド；（ｂ）脳脊髄液（ＣＳＦ）Ａβ１－４２、及び／又はＡβ１－４２／１－４０比；及び／又は（ｃ）血液バイオマーカー（血漿Ａβ１－４２、タウ、総タウ（Ｔ－タウ）、及び／又はＰ－タウ（例えば、ｐタウ１８１）など）など、１つ以上のバイオマーカーによりモニタされてもよい。一部の実施形態において、患者のバイオマーカーは、治療中断後に少なくとも１回モニタされてもよい。一部の実施形態において、患者のバイオマーカーは、治療中断から少なくとも１週間、２週間、３週間、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月、６ヵ月、１２ヵ月、１８ヵ月、又は２４ヵ月経った後にモニタされる。一部の実施形態において、患者のバイオマーカーレベルがあまり有利でなくなった場合（例えば、Ａβ４２／４０比の、例えば、０．０９２未満への減少）、治療が再び開始される。一部の実施形態において、治療中断後にアミロイドレベルが後戻りしたと判明した場合、治療が再び開始される。

【００５５】

一部の実施形態において、維持用量は、少なくとも３ヵ月毎に（例えば、３ヵ月毎、２ヵ月毎、又は毎月）投与される。一部の実施形態において、維持用量は、少なくとも毎月投与される。一部の実施形態において、維持用量及び／又は頻度は、初期治療の完了後に実現したＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルを維持するように選択される。一部の実施形態において、維持用量は、アミロイド陰性以下であるＰＥＴ　ＳＵＶｒレベル（例えばフロルベタピルについて、１．１７のＰＥＴ　ＳＵＶｒ）を維持するように選択される。

【００５６】

一部の実施形態において、対象には、ある用量の抗Ａβプロトフィブリル抗体が、治療用量まで初期用量調節段階なしに投与される。一部の実施形態において、ある用量のレカネマブを先行する用量調節段階の必要なしにＡＤの治療に使用し得る。

【００５７】

本明細書で使用されるとき、用語「ＰＥＴ」又は「アミロイドＰＥＴ」は、アミロイド陽電子放射断層撮影画像法を指す。一部の実施形態において、ＰＥＴ画像法（ＰＥＴスキャンとも称される）を実施することにより、アミロイド病変が評価される。一部の実施形態において、アミロイドＰＥＴはＰＥＴトレーサーで評価され、フォローアップ評価においても同じトレーサーを使用する。一部の実施形態において、ＰＥＴ画像法はフロルベタピルトレーサーを使用する。一部の実施形態において、ＰＥＴ画像法は、フルテメタモルトレーサーを使用する。

【００５８】

アミロイド陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）画像法を用いると、研究のスクリーニングフェーズにおいて初期ＡＤ対象の脳内のアミロイド病変の存在を確認することができ、及

び／又は少なくとも１つの抗ＡＢ抗体が脳内のアミロイドレベルに及ぼす効果を、全脳分析（例えば、５～６つの皮質領域の平均）及び脳領域分析の両方により判定することができる。一部の実施形態において、ＰＥＴスキャンはフロルベタピルを使用する。一部の実施形態において、アミロイドプラーク負荷は、例えば、熟練した放射線科医によるＰＥＴ画像の取り込み目視読影によって同定することができる。一部の実施形態において、２人の読影者（１人が主任読影者に指名される）が画像を目視で評価して、スキャンがアミロイドに関して陽性か、それとも陰性かを決定する。更なる実施形態において、造影剤の取り込みに関して脳の４つの領域：側頭葉、後頭葉、前頭前野、及び頭頂葉皮質が評価され、陽性アミロイドスキャンは、白質への取り込みよりも灰白質に一層集中的に取り込まれ、脳の外縁にまで及んでいる領域を１つ有するか、又は灰白質－白質のコントラストが減少している範囲のある領域を２つ有するかのいずれかである。更なる実施形態において、２人の読影者の間で意見の相違があった場合、両者が集まってスキャンを見直し、読影の一致を得る。

【００５９】

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

【００６０】

一部の実施形態において、組成物の第１の用量の投与後に、対象のＰＥＴ　ＳＵＶｒ値のベースラインからの調整平均変化量は、ベースラインと比べて少なくとも－０．１０、少なくとも－０．１５、少なくとも－０．２０、少なくとも－０．２５、少なくとも－０．３０、少なくとも－０．３５、少なくとも－０．４０、少なくとも－０．４５、少なくとも－０．５０、少なくとも－０．５５、少なくとも－０．６０、少なくとも－０．６５

、少なくとも－０．７０、少なくとも－０．７５、少なくとも－０．８０、少なくとも－０．８５、少なくとも－０．９０、又は少なくとも－０．９５低減される。一部の実施形態において、対象のＰＥＴ　ＳＵＶｒ値のベースラインからの調整平均変化量は、－０．２０～－０．３０低減される。

【００６１】

一部の実施形態において、アルツハイマー病に対する治療の有効性は、例えば、２１６週時点におけるアミロイドＰＥＴによる脳アミロイド蓄積の予防、タウＰＥＴ蓄積の遅延；２１６週目におけるアミロイドＰＥＴ標準取込値比（ＳＵＶｒ）のベースラインからの変化；２１６週目におけるタウＰＥＴ　ＳＵＶｒのベースラインからの変化；前臨床アルツハイマー病認知複合５（ＰＡＣＣ５）尺度の変化；補体Ｃ３レベルの変化；ウェクスラー記憶尺度－改訂版論理的記憶下位尺度ＩＩ（ＷＭＳ－Ｒ　ＬＭ　ＩＩ）のスコアの変化；Ｃｏｇｓｔａｔｅインターナショナルショッピングリストテスト（ＩＳＬＴ）のスコアの変化；トレイルメイキングテスト（ＴＭＴのスコアの変化；認知機能インスツルメント（ＣＦＩ）のスコアの変化；アルツハイマー病共同研究－日常生活動作尺度（ＡＤＣＳ－ＡＤＬ）のスコアの変化；臨床認知症評価尺度項目合計（ＣＤＲ－ＳＢ）のスコアの変化；ボリューメトリック磁気共鳴画像法（ｖＭＲＩ）；安静状態機能的磁気共鳴画像法（ｒｓ－ｆＭＲＩ）；Ａβ［１－４２］、Ａβ［１－４０］、ｔ－タウ、ｐ－タウ、ニューログラニン、及び神経フィラメント軽鎖タンパク質（ＮｆＬ）などの脳脊髄液中のバイオマーカーのレベルの変化；血漿中及び／又は血中のバイオマーカーのレベルの変化；及び／又はアミロイド陰性閾値になるまでの時間など、医学的観察、認知機能評価、医学的診断、及び医用画像のいずれか１つ又は組み合わせにより測定することができる。

【００６２】

一部の実施形態において、前臨床アルツハイマー病に対する治療の有効性は、例えば、２１６週時点における前臨床アルツハイマー病認知複合５（ＰＡＣＣ５）尺度のベースラインからの変化；９６及び２１６週目におけるアミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒのベースラインからの変化；９６及び２１６週目におけるタウＰＥＴ　ＳＵＶｒのベースラインからの変化；２１６週目における認知機能インデックス（ＣＦＩ）のベースラインからの変化；補体Ｃ３レベルの変化；Ｃｏｇｓｔａｔｅインターナショナルショッピングリストテスト（ＩＳＬＴ）のスコアの変化；トレイルメイキングテスト（ＴＭＴのスコアの変化；認知機能インスツルメント（ＣＦＩ）のスコアの変化；アルツハイマー病共同研究－日常生活動作尺度（ＡＤＣＳ－ＡＤＬ）のスコアの変化；臨床認知症評価尺度項目合計（ＣＤＲ－ＳＢ）のスコアの変化；ボリューメトリック磁気共鳴画像法（ｖＭＲＩ）；安静状態機能的磁気共鳴画像法（ｒｓ－ｆＭＲＩ）；Ａβ［１－４２］、Ａβ［１－４０］、ｔ－タウ、ｐ－タウ、ニューログラニン、及び神経フィラメント軽鎖タンパク質（ＮｆＬ）などの脳脊髄液中のバイオマーカーのレベルの変化；血漿中及び／又は血中のバイオマーカーのレベルの変化；臨床認知症評価尺度のスコアが０．５になるまでの時間の変化；及び／又は全大脳皮質の標準取込値比（ＳＵＶｒ　ＷＣ）が１．１７以下のスコアになるまでの時間の変化など、医学的観察、認知機能評価、医学的診断、及び医用画像のいずれか１つ又は組み合わせにより測定することができる。

【００６３】

一部の実施形態において、初期アルツハイマー病に対する治療の有効性は、例えば、３、６、１２、及び１８ヵ月目のアミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒのベースラインからの変化；１３及び１８ヵ月目のタウＰＥＴ　ＳＵＶｒのベースラインからの変化；Ａβ［１－４２］、Ａβ［１－４０］、ｔ－タウ、ｐ－タウ、ニューログラニン、及び神経フィラメント軽鎖タンパク質（ＮｆＬ）などの脳脊髄液中のバイオマーカーのレベルの変化；１８ヵ月にわたるアルツハイマー病複合スコア（ＡＤＣＯＭＳ）のスコアの変化；１８ヵ月にわたるアルツハイマー病評価尺度－認知機能下位尺度（ＡＤＡＳ－ｃｏｇ）のスコアの変化；臨床認知症評価尺度項目合計（ＣＤＲ－ＳＢ）のスコアの変化；ミニメンタルステート検査（ＭＭＳＥ）のスコアの変化；血漿中及び／又は血中のバイオマーカーのレベルの変化；アルツハイマー病共同研究－日常生活動作尺度（ＡＤＣＳ－ＡＤＬ）のスコアの変化；

欧州クオリティ・オブ・ライフ－５ディメンション（ＥＱ－５Ｄ）でのグレードの変化；アルツハイマー病におけるクオリティ・オブ・ライフ（ＱＯＬ－ＡＤ）尺度の評価点の変化など、医学的観察、認知機能評価、医学的診断、及び医用画像のいずれか１つ又は組み合わせにより測定することができる。

【００６４】

上述のとおり、本明細書には、アルツハイマー病の治療及び／又は予防方法であって、それを必要としている対象に抗Ａβプロトフィブリル抗体を皮下投与することを含む方法が開示される。また、本明細書には、初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的衰退を低減する方法、対象の脳アミロイドレベルを低減する方法、及び対象をアミロイド陽性からアミロイド陰性に転換させる方法であって、それを必要としている対象に抗Ａβプロトフィブリル抗体を皮下投与することを含む方法も提供される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。

【００６５】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）；及び配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）を含む。

【００６６】

本明細書で使用されるとき、抗体の「断片」は、抗体の一部分、例えばその抗原結合領域又は可変領域を含む一部分を含む。断片の非限定的な例としては、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆｖ断片、ダイアボディ、線状抗体、及び単鎖抗体分子が挙げられる。

【００６７】

各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、概して、ＳＥＱＵＥＮＣＥＳ　ＯＦ　ＰＲＯＴＥＩＮＳ　ＯＦ　ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＩＣＡＬ　ＩＮＴＥＲＥＳＴ（Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，５ｔｈ　ｅｄ．，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｎｏ．９１－３２４２，１９９１、以下「Ｋａｂａｔ報告」と称する）の定義に従う。

【００６８】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体はヒト定常領域を含む。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体のヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、及びＫａｂａｔ報告に開示されるとおりのこれらの任意のアレル変異から選択される重鎖定常領域を含む。本開示においては、かかる配列の任意の１つ以上を使用し得る。一部の実施形態において、重鎖定常領域は、ＩｇＧ１及びそのアレル変異から選択される。ヒトＩｇＧ１定常領域のアミノ酸配列は、当該技術分野において公知であり、配列番号３に示される。

【００６９】

一部の実施形態において、少なくとも１つの抗Ａβプロトフィブリル抗体のヒト定常領域は、κ－λ鎖定常領域及びＫａｂａｔ報告で考察するとおりのこれらの任意のアレル変異から選択される軽鎖定常領域を含む。本開示においては、かかる配列の任意の１つ以上を使用し得る。一部の実施形態において、軽鎖定常領域は、κ及びそのアレル変異から選択される。ヒトκ鎖定常領域のアミノ酸配列は、当該技術分野において公知であり、配列番号４に示される。

【００７０】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、ヒトＩｇＧ１重鎖定常領域、及びヒトＩｇカッパ軽鎖定常領域を含む。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、配列番号３のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域と、配列番号４のアミノ酸

配列を含む軽鎖定常領域とを含む。

【００７１】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、ＢＡＮ２４０１としても知られるレカネマブである。レカネマブは、プロトフィブリルを標的化するように作られたマウスモノクローナル抗体であるｍＡｂ１５８のヒト化ＩｇＧ１モノクローナル版であり、国際公開第２００７／１０８７５６号パンフレット及びＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ　４３：５７５－５８８（２０１５）に開示されている。レカネマブは抗Ａβプロトフィブリル抗体であり、Ａβモノマーに対して低親和性を実証する一方、可溶性Ａβ凝集体種に対しては高い選択性で結合する。例えば、レカネマブは、Ａβモノマー又はＡβ不溶性フィブリルよりも可溶性Ａβプロトフィブリルに対して、それぞれ、約１０００倍及び５倍～１０倍高い選択性を実証することが報告されている。

【００７２】

レカネマブは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び（ｉｉ）配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。レカネマブの完全長配列は配列番号１３に示され、国際公開第２００７／１０８７５６号パンフレット及びＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ　４３：５７５－５８８（２０１５）に記載されている。

【００７３】

本開示における抗Ａβプロトフィブリル抗体としての使用に好適な抗体の他の非限定的な例としては、国際公開第２００２／００３９１１号パンフレット、国際公開第２００５／１２３７７５号パンフレット、国際公開第２００７／１０８７５６号パンフレット、国際公開第２０１１／００１３６６号パンフレット、国際公開第２０１１／１０４６９６号パンフレット、及び国際公開第２０１６／００５４６６号パンフレットに開示されるものが挙げられる。

【００７４】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、皮下（ＳＣ）投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１．１ｍＬの容積を有する注射で投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１．４ｍＬの容積を有する注射で投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１．４５ｍＬの容積を有する注射で投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１．８ｍＬの容積を有する注射で投与される。

【００７５】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１日１回投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１日２回投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１回又は複数回投与される；例えば、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、７２０ｍｇの単回投与として投与されるか、又は７２０ｍｇの投与を２回で合計１４４０ｍｇとして投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、毎週投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、週２回投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、週３回投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、２週間毎に投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、毎月投与される。一部の実施形態において、用量の大きさ及び／又は用量頻度は、所望の治療効果が実現した後に低減されてもよい。低減される頻度は、２週間毎、又は４週間毎、６週間毎、８週間毎、１０週間毎、１２週間毎、１６週間毎、毎月、２ヵ月毎、３ヵ月毎、４ヵ月毎、６ヵ月毎、又は１２ヵ月毎であり得る。一部の実施形態において、用量の大きさ又は用量頻度の低減が関係した所望の治療効果は、十分な又は所定のレベルを実現する脳アミロイドの低減、アミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒの低減、血漿Ａβ４２／４０比の増加、血漿ｐ－タウ１８１の低減、及び脳アミロイドの低減と相関関係のある他のバイオマーカーの変化から選択される１つ以上であり得る。一部の実施形態において、用量の大きさ又

は用量頻度の低減後に所望の治療効果が維持されるとき、抗Ａβプロトフィブリル抗体の投与は中断される。一部の実施形態において、脳アミロイドの低減、アミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒの低減、血漿Ａβ４２／４０比の増加、血漿ｐ－タウ１８１の低減、及び脳アミロイドの低減と相関関係のある他のバイオマーカーの変化から選択される１つ以上によって判定し得る所望の治療効果、又は対象における予想される十分な又は所定のレベルが実現されない場合、抗Ａβプロトフィブリル抗体の投与は中断される。

【００７６】

一部の実施形態において、本方法は、ＡＤを有する又は有する疑いがある対象からの試料、例えば、血液試料において治療前にＡβ４２／４０比を測定し、治療中に別の試料において再び測定することを含む（しかしながら、それらの試料採取時点の合間に追加の用量が投与されることもあり得ると理解されるべきである）。一部の実施形態において、１回目と２回目の試料採取の間にＡβ４２／４０比の増加が検出された場合、治療は中止及び／又は低減されてもよい（例えば、頻度及び／又は投薬量の低減）。一部の実施形態において、治療が中止又は低減された後、対象からの試料においてＡβ４２／４０比の更なる測定が行われてもよい。一部の実施形態において、Ａβ４２／４０比の低減が検出された場合、治療を再開し、投薬量を増加させ、及び／又は投与頻度を増加させる。一部の実施形態において、治療の投薬量又は頻度は、例えば、用量低減及び／又は投与頻度の延長が開始された以前の、過去の治療で使用した投薬量及び／又は頻度に戻るまで増加させる。一部の実施形態において、本方法は、対象からの試料のＡβ４２／４０比を治療中に測定し、治療の中止後又は治療の投薬量若しくは頻度を低減した後に再び測定することを含む（それらの試料採取時点の合間に追加の用量が投与されることもあり得ると理解されるべきである）。一部の実施形態において、Ａβ４２／４０比の低減が検出された場合、治療を再開するか、又は比の低下があった期間中の用量又は頻度と比較して治療の投薬量又は頻度を増加させる。一部の実施形態において、治療中に複数回の測定が行われてもよく、その後、Ａβ４２／４０比の上昇に基づいて（例えば、続く測定の度に毎回Ａβ４２／４０比が増加を示す傾向があることに基づいて）治療を中止する及び／又は治療を低減する決断が下されてもよい。一部の実施形態において、治療を中止した後又は低減した後に複数回の測定が取られてもよく、Ａβ４２／４０比の低減に基づいて（例えば、続く測定の度に毎回Ａβ４２／４０比が低減を示す傾向があることに基づいて）治療を再開する及び／又は治療を増加させる決断が下されてもよい。一部の実施形態において、治療の再開後又は増量した治療レジメンの後、対象からの試料においてＡβ４２／４０比の追加的な測定が１回以上行われてもよい。一部の実施形態において、続く測定でＡβ４２／４０比の増加が観察される場合、治療は継続される。一部の実施形態において、Ａβ４２／４０の測定は、１つ以上の追加のバイオマーカーの測定と併せて（例えば、治療中及び／又は治療後のアミロイドプラーク減少の指標としてＰＥＴ　ＳＵＶｒの減少を使用して）行われる。一部の実施形態において、１回目と後続の、例えば、２回目、３回目、又は４回目との試料採取間にＡβ４２／４０比の低下が検出された場合、治療は中止されてもよい。一部の実施形態において、治療は、治療効果が低いことに起因して中止されてもよい。

【００７７】

一部の実施形態において、本方法のいずれも、１つ以上の追加のバイオマーカーを測定すること、例えば、リン酸化タウ（Ｐ－タウ）（例えば、Ｐ－タウ１８１）を測定することを更に含み得る。一部の実施形態において、Ｐ－タウ（例えば、Ｐ－タウ１８１）の測定は、ＡＤを有する又は有する疑いがある対象からの試料、例えば、血液試料において治療前に行われ、及び治療中に別の試料において再び行われる（しかしながら、それらの試料採取時点の合間に追加の用量が投与されることもあり得ると理解されるべきである）。一部の実施形態において、１回目と２回目の試料採取の間でＰ－タウ１８１の低下が検出された場合、治療は中止及び／又は低減されてもよい（例えば、頻度及び／又は投薬量の低減）。一部の実施形態において、治療が中止又は低減された後、対象からの試料においてＰ－タウ１８１の更なる測定が行われてもよい。一部の実施形態において、Ｐ－タウ１８１の増加が検出された場合、治療を再開し、投薬量を増加させ、及び／又は投与頻度を

増加させる。一部の実施形態において、投薬量又は治療頻度は、例えば、用量低減及び／又は投与頻度の延長が開始された以前の、過去の治療で使用した投薬量及び／又は頻度に戻るまで増加させる。一部の実施形態において、本方法は、対象からの試料のＰ－タウ１８１を治療中に測定し、治療の中止後又は投薬量若しくは治療頻度を低減した後に再び測定することを含む（それらの試料採取時点の合間に追加の用量が投与されることもあり得ると理解されるべきである）。一部の実施形態において、Ｐ－タウ１８１の増加が検出された場合、治療を再開するか、又はＰ－タウ１８１のレベルの低下があった期間中の用量若しくは頻度と比較して投薬量若しくは治療頻度を増加させる。一部の実施形態において、治療中に測定を複数回行った後に、Ｐ－タウ１８１の低下に基づいて（例えば、続く測定の度に毎回Ｐ－タウ１８１が低下を示す傾向があることに基づいて）治療が中止され、及び／又は治療が低減されてもよい。一部の実施形態において、治療を中止又は低減した後に複数回の測定が取られてもよく、その後、Ｐ－タウ１８１の増加に基づいて（例えば、続く測定の度に毎回Ｐ－タウ１８１が増加を示す傾向があることに基づいて）治療を再開し、及び／又は治療を増加させてもよい。一部の実施形態において、治療の再開後又は増量した治療レジメンの後、対象からの試料においてＰ－タウ１８１の追加的な測定が１回以上行われてもよい。一部の実施形態において、続く測定でＰ－タウ１８１の低下が観察される場合、治療は継続される。一部の実施形態において、Ｐ－タウ１８１の測定は、１つ以上の追加のバイオマーカーの測定と併せて（例えば、治療中及び／又は治療後のアミロイドプラーク減少の指標としてＡβ４２／４０比の増加を使用して）行われる。

【００７８】

一部の実施形態において、対象において１回目と２回目の試料採取の間でＰ－タウ（例えば、Ｐ－タウ１８１）の低下が検出され、及びそれらの試料においてＡβ４２／４０比の増加が検出された場合、治療を中止し、及び／又は低減する（例えば、頻度及び／又は投薬量の低減）。一部の実施形態において、対象における初期治療の中止後及び／又は低減後にＰ－タウ（例えば、Ｐ－タウ１８１）の増加が検出され、及びＡβ４２／４０比の低下が検出された場合、治療を再開し、及び／又は増加させる（例えば、頻度及び／又は投薬量の増加）。

【００７９】

一部の実施形態において、１回目の試料採取と、後続の、例えば、２回目、３回目、又は４回目の試料採取との間でＰ－タウ１８１の増加が検出された場合、治療は中止されてもよい。一部の実施形態において、治療は、治療効果が低いことに起因して中止されてもよい。

【００８０】

一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって皮下投与することを含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を週２回、例えば、１用量当たり７２０ｍｇで、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって皮下投与することを含む。一部の実施形態において、１つ以上のバイオマーカー又は他の治療アウトカム尺度の所望の改善が実現するまで、例えば、治療前、例えば、１８ヵ月間の治療の前に対象から採取された試料の比と比べて試料（例えば、血漿試料）にＡβ４２／４０比の増加が観察されるときまで、治療は継続される。一部の実施形態において、対象は、初期ＡＤと診断されている。一部の実施形態において、対象は、アルツハイマー病による軽度認知障害－可能性が中等度を有すると診断されている、及び／又は軽度アルツハイマー病型認知症を有すると診断されている。

【００８１】

一部の実施形態において、本治療方法は、対象から入手された第１の血液試料中のアミロイドβ１－４２（Ａβ４２）の濃度及びアミロイドβ１－４０（Ａβ４０）の濃度を測定することにより、Ａβ４０に対するＡβ４２の第１の比（Ａβ４２／４０比）を決定することを含む。一部の実施形態において、次に対象に治療有効用量の抗アミロイドβ（Ａβ）プロトフィブリル抗体が投与される。一部の実施形態において、第１の試料の後に第２の血液試料が入手され、第２のＡβ４２／４０比が決定される。一部の実施形態におい

て、第２の血液試料は、治療が中止された後又は低減された後に対象から入手される。一部の実施形態において、Ａβ４２／４０比の変化を用いて第２の治療有効用量が決定される。一部の実施形態において、第１の比と比べて上昇した第２の比を有する対象には、その対象に対する第１の用量と同じか又はそれより低量の抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む第２の治療有効用量が投与される。一部の実施形態において、第１の比と比べて低い第２の比を有する対象には、第１の用量よりも高量の抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む第２の治療有効用量が投与される。一部の実施形態において、第１の比と比べて低い第２の比を有する対象には、別のＡＤ治療が投与される。第１の治療有効用量が複数回（例えば、６～１８ヵ月間にわたって隔週又は毎月）投与された後、第２のＡβ４２／４０比の測定後に第２の治療有効用量又は用量投与レジメンに変更されてもよい。一部の実施形態において、第１の治療有効用量が少なくとも１８ヵ月間にわたって投与された後、維持用量に切り替えられてもよい。一部の実施形態において、患者がアミロイド陰性になるまで第１の治療有効用量が投与された後、維持用量に切り替えられてもよい。一部の実施形態において、患者がアミロイド陰性（例えば、アミロイド又はタウ陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）、脳脊髄液Ａβ１－４２レベル及び／又はＡβ１－４２／１－４０比、脳脊髄液総タウレベル、脳脊髄液ニューログラニンレベル、脳脊髄液神経フィラメント軽鎖ペプチド（ＮｆＬ）レベル、及び血清中又は血漿中で測定したときの血液バイオマーカー（例えば、Ａβ１－４２レベル、２つの形態のアミロイド－βペプチドの比（Ａβ１－４２／１－４０比）、血漿総タウ（Ｔ－タウ）の血漿レベル、リン酸化タウ（Ｐ－タウ）アイソフォームのレベル（１８１（Ｐ－タウ１８１）、２１７（Ｐ－タウ２１７）、及び２３１（Ｐ－タウ２３１）でリン酸化したタウを含む）、グリア線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）、及び／又は神経フィラメント軽鎖（ＮｆＬ）で測定したとき）になるまで第１の治療有効用量が投与された後、維持用量に切り替えられてもよい。一部の実施形態において、患者が例えば０．０９２～０．０９４であるか若しくはそれを上回る（例えば、０．０９２であるか若しくはそれを上回る）Ａβ４２／４０比によって測定されるとおりのアミロイド陰性になるまで、又は１．１７であるか若しくはそれを下回るフロルベタピルアミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒ陰性になるまで第１の治療有効用量が投与された後、維持用量に切り替えられてもよい。一部の実施形態において、患者が例えば０．０９２を上回るＡβ４２／４０比によって測定されるとおりのアミロイド陰性になるまで、又は１．１７であるか若しくはそれを下回るフロルベタピルアミロイドＰＥＴ　ＳＵＶｒ陰性になるまで第１の治療有効用量が投与された後、維持用量に切り替えられてもよい。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、維持用量に切り替えることを含む。

【００８２】

一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、静脈内維持用量（例えば、１０ｍｇ／ｋｇで、例えば、隔週、又は４、６、８、１０、若しくは１２週間毎）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、隔週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、毎月の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰

性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、６週間毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、８週間毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、２ヵ月毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、４分の１年毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。

【００８３】

一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで７２０ｍｇで皮下投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を７２０ｍｇで投与した後）、皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇで、例えば、毎週、隔週、又は４、６、８、１０、若しくは１２週間毎）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、維持用量は、毎週３６０ｍｇである。

【００８４】

一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、毎週の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、毎週の皮下維持用量（例えば、３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、隔週の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、毎月の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、６週間毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、８週間毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０

１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、２ヵ月毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、４分の１年毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。

【００８５】

一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えば、ある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、毎週の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量又は３６０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えば、ある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、隔週の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えば、ある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、毎週の皮下維持用量（例えば、３６０ｍｇの単回用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えば、ある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、毎月の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えば、ある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、６週間毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えば、ある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、８週間毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えば、ある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、２ヵ月毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。一部の実施形態において、第１の治療有効用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を毎週、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与すること、例えば、ある所与の週に２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む７２０ｍｇの皮下注射の後、４分の１年毎の皮下維持用量（例えば、７２０ｍｇの用量）に切り替えることを含む。

【００８６】

一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与すること（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与すること）を含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を静脈内投与した後、維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、対象は、維持用量に至るまでの初期の用量調節段階なしに維持用量に切り替えられる。一部の実施形態において、対象は、維持用量に至るまで少なくとも１段階の用量調節を経て維持用量に切り替えられ、例えば、対象の投薬量又は投与頻度は、最終的な維持用量設定レジームが実現するまで多段階で低減されてもよい（例えば、毎週７２０ｍｇの皮下治療用量投与レジメンから毎週３６０ｍｇ又は隔週７２０ｍｇの維持用量投与レジメンへの、毎週５４０ｍｇ又は１０日毎に７２０ｍｇなど、中間的な量又は期間での中間的用量設定を経る段階的低減）。一部の実施形態において、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じである。一部の実施形態において、対象の維持用量は、治療期間中の用量の５０％である。

【００８７】

一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体、例えば、ＢＡＮ２４０１を皮下投与した後、皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、例えば、患者がアミロイド陰性になるまで、又は例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたってＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で皮下投与することを含む。一部の実施形態において、治療は、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで、ＢＡＮ２４０１を毎週皮下投与した後、例えば、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射での毎週７２０ｍｇの皮下注射の後、次に維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、毎週の皮下維持用量、例えば、３６０ｍｇの用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与した後、毎月の皮下維持用量、例えば、７２０ｍｇの用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、対象の維持用量は、治療期間中の用量と同じ量及び／又は頻度で投与される。

【００８８】

一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、隔週の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎月の静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、４分の１年毎の静脈内維持用量に切り替えることを含む。

【００８９】

一部の実施形態において、維持用量は、（例えば、皮下注射として）皮下投与される。他の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を皮下投与した後、静脈内維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィ

ブリル抗体を静脈内投与した後、皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後（例えば、ＢＡＮ２４０１を１０ｍｇ／ｋｇで投与した後）、皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の３６０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎週の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、隔週の７２０ｍｇ皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、毎月の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。一部の実施形態において、治療は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を隔週で、例えば、少なくとも１８ヵ月間にわたって、又は例えば、患者がアミロイド陰性になるまで１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、４分の１年毎の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む。

【００９０】

一部の実施形態において、患者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を１０ｍｇ／ｋｇの用量で静脈内投与することを含む治療を開始し、次に、抗Ａβプロトフィブリル抗体を、例えば、７２０ｍｇの用量で皮下投与することを含む治療に切り替えることになる。一部の実施形態において、患者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を１０ｍｇ／ｋｇ、隔週で静脈内投与することを含む治療を開始し、次に、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で、例えば、少なくとも１８ヵ月の総治療期間にわたって、又は患者がアミロイド陰性になるまで皮下投与することを含む治療に切り替えることになる。一部の実施形態において、患者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を１０ｍｇ／ｋｇ、隔週で静脈内投与することを含む治療を開始し、次に、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で皮下投与した後、毎週の３６０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む治療に切り替えることになる。一部の実施形態において、患者は、抗Ａβプロトフィブリル抗体を１０ｍｇ／ｋｇ、隔週で静脈内投与することを含む治療を開始し、次に、ＢＡＮ２４０１を毎週、例えば、７２０ｍｇの用量で皮下投与した後、毎月の７２０ｍｇの皮下維持用量に切り替えることを含む治療に切り替えることになる。

【００９１】

一部の実施形態において、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体（例えば、ＢＡＮ２４０１）の皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、抗Ａβプロトフィブリル抗体の皮下製剤の毎週の皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む毎週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む毎月の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む４分の１年毎の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む隔

週の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む毎月の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。一部の実施形態において、維持用量は、２回の並行して行われる３６０ｍｇ（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ）の皮下製剤の注射、例えば、逐次的な注射を含む４分の１年毎の７２０ｍｇ皮下注射として投与される。

【００９２】

一部の実施形態において、本治療方法は、対象から入手された第１の血液試料中のアミロイドβ１－４２（Ａβ４２）の濃度及びアミロイドβ１－４０（Ａβ４０）の濃度を測定することにより、Ａβ４０に対するＡβ４２の第１の比（Ａβ４２／４０比）を決定することを含む。一部の実施形態において、次に対象に治療有効用量の抗アミロイドβ（Ａβ）プロトフィブリル抗体が投与される。一部の実施形態において、第１の試料の後に第２の血液試料が入手され、第２のＡβ４２／４０比が決定される。一部の実施形態において、第２の血液試料は、治療が中止された後又は低減された後に対象から入手される。一部の実施形態において、Ａβ４２／４０比の変化を用いて第２の治療有効用量が決定される。一部の実施形態において、第１の比と比べて上昇した第２の比を有する対象には、その対象に対する第１の用量と同じか又はそれより低量の抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む第２の治療有効用量が投与される。一部の実施形態において、第１の比と比べて低い第２の比を有する対象には、第１の用量よりも高量の抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む第２の治療有効用量が投与される。一部の実施形態において、第１の比と比べて低い第２の比を有する対象には、別のＡＤ治療が投与される。第１の治療有効用量が複数回（例えば、６～１８ヵ月間にわたって隔週又は毎月）投与された後、第２のＡβ４２／４０比の測定後に第２の治療有効用量又は用量投与レジメンに変更されてもよい。

【００９３】

一部の実施形態において、対象には、第１の用量の抗Ａβプロトフィブリル抗体が、治療用量まで初期用量調節段階なしに投与される（例えば、対象は１０ｍｇ／ｋｇで治療を開始し、用量調節はない）。一部の実施形態において、ある用量のＢＡＮ２４０１を先行する用量調節段階の必要なしにＡＤの治療に使用し得る。一部の実施形態において、対象は、維持用量に至るまでの初期の用量調節段階なしに維持用量に切り替えられる。理論によって拘束されるものではないが、用量調節段階なしに治療用量を提供すると、患者に追加的な治療利益がもたらされ、例えば、血漿バイオマーカーがアミロイド陰性に向かうシフトが速まり得るか、又は抗Ａβプロトフィブリル抗体に応答した血漿バイオマーカーの治療的変化が見られない（ノンレスポンダー）、且つ別の治療から利益を受けるであろう患者のより早い同定が促進され得る。

【００９４】

一部の実施形態において、少なくとも１つの抗Ａβプロトフィブリル抗体は、ＢＡＮ２４０１、別名レカネマブである。用語「ＢＡＮ２４０１」及び「レカネマブ」は同義的に使用され、プロトフィブリルを標的とするように作られた、国際公開第２００７／１０８７５６号パンフレット及びＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ４３：５７５－５８８（２０１５）に開示されるマウスモノクローナル抗体であるｍＡｂ１５８のヒト化ＩｇＧ１モノクローナルバージョンを指す。ＢＡＮ２４０１は、配列番号１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号３（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号４（ＬＣＤＲ１）、配列番号５（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）とを含み、国際公開第２００７／１０８７５６号パンフレット及びＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ４３：５７５－５８８（２０１５）に記載されている。ＢＡＮ２４０１は、（ｉ）配列番号７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、（ｉｉ）配列番号８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。ＢＡＮ２４０１の重鎖及び軽鎖の完全長配列は、配列番号９及び１０に示され、国際公開第２００

７／１０８７５６号パンフレット及びＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ　４３：５７５－５８８（２０１５）に記載されている。

【００９５】

本開示における少なくとも１つの抗Ａβプロトフィブリル抗体としての使用に好適な抗体の他の非限定的な例としては、アデュカヌマブ、並びに国際公開第２００２／００３９１１号パンフレット、国際公開第２００５／１２３７７５号パンフレット、国際公開第２００７／１０８７５６号パンフレット、国際公開第２０１１／００１３６６号パンフレット、国際公開第２０１１／１０４６９６号パンフレット、及び国際公開第２０１６／００５４６６号パンフレットに開示されているものが挙げられる。

【００９６】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、３００ｍｇ～８００ｍｇ、又は４００～１５００ｍｇの範囲の用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、３００ｍｇ～４００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、４００ｍｇ～５００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、４００ｍｇ～４５０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、４５０ｍｇ～５００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、５００ｍｇ～６００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、５００ｍｇ～５５０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、５５０ｍｇ～６００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、６００ｍｇ～７００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、６００ｍｇ～６５０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、６５０ｍｇ～７００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、７００ｍｇ～８００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、７００ｍｇ～７５０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、７５０ｍｇ～８００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、又は３９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、４００ｍｇ、４１０ｍｇ、４２０ｍｇ、４３０ｍｇ、４４０ｍｇ、４５０ｍｇ、４６０ｍｇ、４７０ｍｇ、４８０ｍｇ、又は４９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、５００ｍｇ、５１０ｍｇ、５２０ｍｇ、５３０ｍｇ、５４０ｍｇ、５５０ｍｇ、５６０ｍｇ、５７０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は５９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、６００ｍｇ、６１０ｍｇ、６２０ｍｇ、６３０ｍｇ、６４０ｍｇ、６５０ｍｇ、６６０ｍｇ、６７０ｍｇ、６８０ｍｇ、又は６９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、７００ｍｇ、７１０ｍｇ、７２０ｍｇ、７３０ｍｇ、７４０ｍｇ、７５０ｍｇ、７６０ｍｇ、７７０ｍｇ、７８０ｍｇ、又は７９０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、４４０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、５８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、７２０ｍｇの用量で皮下投与される。

【００９７】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、８００ｍｇ～１６００ｍｇの範囲の用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、８００ｍｇ～１０００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、８００ｍｇ～９００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、９００ｍｇ～１０００ｍｇの用量で皮

下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１０００ｍｇ～１２００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１０００ｍｇ～１１００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１１００ｍｇ～１２００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１２００ｍｇ～１４００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１２００ｍｇ～１３００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１３００ｍｇ～１４００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１４００ｍｇ～１６００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１４００ｍｇ～１５００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１５００ｍｇ～１６００ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、８００ｍｇ、８２０ｍｇ、８４０ｍｇ、８６０ｍｇ、８８０ｍｇ、９００ｍｇ、９２０ｍｇ、９４０ｍｇ、９６０ｍｇ、又は９８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１０００ｍｇ、１０２０ｍｇ、１０４０ｍｇ、１０６０ｍｇ、１０８０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１２０ｍｇ、１１４０ｍｇ、１１６０ｍｇ、又は１１８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１２００ｍｇ、１２２０ｍｇ、１２４０ｍｇ、１２６０ｍｇ、１２８０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３２０ｍｇ、１３４０ｍｇ、１３６０ｍｇ、又は１３８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１４００ｍｇ、１４００ｍｇ、１４４０ｍｇ、１４６０ｍｇ、１４８０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５２０ｍｇ、１５４０ｍｇ、１５６０ｍｇ、又は１５８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、８８０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１１６０ｍｇの用量で皮下投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、１４４０ｍｇの用量で皮下投与される。

【００９８】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は医薬組成物の形態である。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む医薬組成物は、１つ以上のシリンジ及び／又は自己注射器で投与される。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む医薬組成物は、腹部に投与される。

【００９９】

一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に少なくとも８０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に少なくとも１００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に少なくとも２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に少なくとも２５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗体は、医薬組成物中に８０ｍｇ／ｍＬ～３００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に８５ｍｇ／ｍＬ～２７５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に９０ｍｇ／ｍＬ～２５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に９５ｍｇ／ｍＬ～２２５ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に８０ｍｇ／ｍＬ、９０ｍｇ／ｍＬ、１００ｍｇ／ｍＬ、１１０ｍｇ／ｍＬ、１２０ｍｇ／ｍＬ、１３０ｍｇ／ｍＬ、１４０ｍｇ／ｍＬ、１５０ｍｇ／ｍＬ、１６０ｍｇ／ｍＬ、１７０ｍｇ／ｍＬ、１８０ｍｇ／ｍＬ、１９０ｍｇ／ｍＬ、２００ｍｇ／ｍＬ、２１０ｍｇ／ｍＬ、２２０ｍｇ／ｍＬ、２３０ｍｇ／ｍＬ、２４０ｍｇ／ｍＬ、２５０ｍｇ／ｍＬ、２６０ｍｇ／ｍＬ、２７０ｍｇ／ｍＬ

、２８０ｍｇ／ｍＬ、２９０ｍｇ／ｍＬ、又は３００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に１００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に２００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に２５０ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、医薬組成物中に３００ｍｇ／ｍＬの濃度で存在する。一部の実施形態において、抗Ａβプロトフィブリル抗体は、レカネマブである。

【０１００】

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

【０１０１】

一部の実施形態において、医薬組成物は、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）を含む。一部の実施形態において、医薬組成物中のアルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、１００ｍＭ～４００ｍＭの範囲である。一部の実施形態において、医薬組成物中のアルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、１１０ｍＭ～３８０ｍＭ、１２０ｍＭ～３６０ｍＭ、１２５ｍＭ～３５０ｍＭ、１４０ｍＭ～３４０ｍＭ、１６０ｍＭ～３２５ｍＭ、１７５ｍＭ～３００ｍＭ、又は２００ｍＭ～２５０ｍＭの範囲である。一部の実施形態において、医薬組成物中のアルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、１１０ｍＭ～１５０ｍＭ、１５０ｍＭ～２００ｍＭ、２００ｍＭ～２５０ｍＭ、２５０ｍＭ～３００ｍＭ、３００ｍＭ～３５０ｍＭ、又は３５０ｍＭ～３８０ｍＭの範囲である。一部の実施形態において、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、１２５ｍＭである。一部の実施形態において、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、２００ｍＭである。一部の実施形態において、アルギニン（及び／又はアルギニン塩酸塩）の濃度は、３５０ｍＭである。

【０１０２】

一部の実施形態において、医薬組成物は、ヒスチジンを含む。一部の実施形態において、医薬組成物中のヒスチジンの濃度は、１０ｍＭ～１００ｍＭの範囲である。一部の実施形態において、医薬組成物中のヒスチジンの濃度は、１０ｍＭ～１００ｍＭ、１２ｍＭ～８０ｍＭ、１４ｍＭ～６０ｍＭ、１５ｍＭ～５５ｍＭ、１５ｍＭ～３５ｍＭ、又は１５ｍＭ～２５ｍＭの範囲である。一部の実施形態において、ヒスチジンの濃度は、２５ｍＭである。一部の実施形態において、ヒスチジンの濃度は、５０ｍＭである。

【０１０３】

一部の実施形態において、医薬組成物は、ポリソルベート８０を含む。一部の実施形態において、医薬組成物中のポリソルベート８０の濃度は、０．０１～０．１％ｗ／ｖ、０．０１～０．０８％ｗ／ｖ、０．０２～０．０８％ｗ／ｖ、０．０３～０．０７％ｗ／ｖ、又は０．０４～０．０６％ｗ／ｖの範囲である。一部の実施形態において、ポリソルベート８０は、医薬組成物中に０．０１％ｗ／ｖ、０．０２％ｗ／ｖ、０．０３％ｗ／ｖ、０．０４％ｗ／ｖ、０．０５％ｗ／ｖ、０．０６％ｗ／ｖ、０．０７％ｗ／ｖ、又は０．

０８％ｗ／ｖの濃度で存在する。一部の実施形態において、ポリソルベート８０は、医薬組成物中に０．０２％ｗ／ｖの濃度で存在する。一部の実施形態において、ポリソルベート８０は、医薬組成物中に０．０５％ｗ／ｖの濃度で存在する。

【０１０４】

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

【０１０５】

一部の実施形態において、本開示は、４．５～５．５の範囲のｐＨを有する医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、医薬組成物のｐＨは、４．０～６．０、４．２～５．８、４．３～５．７、４．４～５．６、又は４．５～５．５の範囲である。一部の実施形態において、ｐＨは、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５．０、５．１、５．２、５．３、５．４又は５．５である。一部の実施形態において、ｐＨは、５．０である。

【０１０６】

一部の実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、溶液及び／又は当業者が適切と見なす任意の他の好適な液体製剤の形態であってもよい。一部の実施形態において、医薬組成物は、皮下投与用の無菌のノンパイロジェニック液体として製剤化される。一部の実施形態において、医薬組成物は、生理食塩水である。

【０１０７】

一部の実施形態において、医薬組成物は、レカネマブなど、Ａβプロトフィブリルに結合する抗Ａβプロトフィブリル抗体を含み、例えば、クエン酸一水和物、アルギニン、アルギニン塩酸塩、及びポリソルベート８０を更に含む液体投薬形態である。一部の実施形態において、医薬組成物は、１００ｍｇ／ｍＬのレカネマブなどのＡβプロトフィブリルに結合する抗Ａβプロトフィブリル抗体、５０ｍＭクエン酸一水和物、１１０ｍＭアルギニン、２４０ｍＭアルギニン塩酸塩、及び０．０５％（ｗ／ｖ）ポリソルベート８０を含み、５．０±０．４のｐＨを有する。

【０１０８】

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

【０１０９】

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

【０１１０】

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

【０１１１】

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

【０１１２】

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

【０１１３】

本開示の非限定的な実施形態：

本開示の特定の実施形態は、水性医薬製剤及びかかる医薬製剤の使用方法に関する。

【０１１４】

一部の実施形態は、以下を含む方法に関する：

【０１１５】

実施形態１：アルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）とを含む抗Ａβプロトフィブリル抗体を４００ｍｇ～１５００ｍｇ又は４００ｍｇ～８００ｍｇなど、好適な用量で皮下投与することを含む方法。

【０１１６】

実施形態２：臨床的衰退を遅延させる方法であって、それを必要としている対象に、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）とを含む抗Ａβプロトフィブリル抗体を４００ｍｇ～１５００ｍｇ又は４００ｍｇ～８００ｍｇなど、好適な用量で皮下投与することを含む方法。

【０１１７】

実施形態３：脳アミロイドレベルを低減する方法であって、それを必要としている対象に、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３）とを含む抗体を４００ｍｇ～１５００ｍｇ又は４００ｍｇ～８００ｍｇなど、好適な用量で皮下投与することを含む方法。

【０１１８】

実施形態４：アミロイド陽性対象をアミロイド陰性に転換させる方法であって、対象に、配列番号５（ＨＣＤＲ１）、配列番号６（ＨＣＤＲ２）、及び配列番号７（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３）と；配列番号８（ＬＣＤＲ１）、配列番号９（ＬＣＤＲ２）、及び配列番号１０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含む３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ

２、及びＬＣＤＲ３）とを含む抗体を４００ｍｇ～１５００ｍｇ又は４００ｍｇ～８００ｍｇなど、好適な用量で皮下投与することを含む方法。

【０１１９】

実施形態５Ａ：対象が初期アルツハイマー病を有すると診断されている、実施形態１～４のいずれか一つに記載の方法。実施形態５Ｂ：対象が、前臨床アルツハイマー病を有すると診断されている、実施形態１～４のいずれか一つに記載の方法。

【０１２０】

実施形態６：対象が、アルツハイマー病を有すると診断されている、実施形態１～４のいずれか一つに記載の方法。

【０１２１】

実施形態７：対象が、アルツハイマー病を発症するリスクがある、実施形態１～４のいずれか一つに記載の方法。

【０１２２】

実施形態８：抗Ａβプロトフィブリル抗体が週１回投与される、実施形態１～７のいずれか一つに記載の方法。

【０１２３】

実施形態８ｂ：抗Ａβプロトフィブリル抗体が単回投与として投与されるか、又は２回の投与として投与される、実施形態１～８ａのいずれか一つに記載の方法。

【０１２４】

実施形態９：抗Ａβプロトフィブリル抗体が、３００ｍｇ～４００ｍｇ、４００ｍｇ～５００ｍｇ、５００ｍｇ～６００ｍｇ、６００ｍｇ～７００ｍｇ、又は７００ｍｇ～８００ｍｇの用量で投与される、実施形態１～８のいずれか一つに記載の方法。

【０１２５】

実施形態１０ａ：抗Ａβプロトフィブリル抗体が、３６０ｍｇ、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの用量で投与される、実施形態１～９のいずれか一つに記載の方法。

【０１２６】

実施形態１０ｂ：抗Ａβプロトフィブリル抗体が、７２０ｍｇ、８８０ｍｇ、１１６０ｍｇ、又は１４４０ｍｇの用量で投与される、実施形態１～１０ａのいずれか一つに記載の方法。

【０１２７】

実施形態１１：配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖相補性可変領域と、配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む抗Ａβプロトフィブリル抗体、実施形態１～１０のいずれか一つに記載の方法。

【０１２８】

実施形態１２：対象がＡｐｏＥ４陽性である、実施形態１～１１のいずれか一つに記載の方法。

【０１２９】

実施形態１３：抗Ａβプロトフィブリル抗体が、シリンジ又は自己注射器の形態で医薬組成物中に含まれている、実施形態１～１２のいずれか一つに記載の方法。

【０１３０】

実施形態１４：アルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、

（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；

（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；

（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び

（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液

を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；

医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。

【０１３１】

実施形態１５：前臨床アルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。

【０１３２】

実施形態１６Ａ：アルツハイマー病を有する対象の臨床的衰退を遅延させる方法であって、それを必要としている対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。

【０１３３】

実施形態１６Ｂ：初期アルツハイマー病を有する対象の臨床的衰退を遅延させる方法であって、それを必要としている対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。

【０１３４】

実施形態１７：対象の脳アミロイドレベルを低減する方法であって、それを必要としている対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。

【０１３５】

実施形態１８：対象をアミロイド陽性から陰性に転換させる方法であって、それを必要としている対象に、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
（ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
（ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
（ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。

【０１３６】

実施形態１９：アルツハイマー病の病態生理学的及び臨床的進行を遅延させる方法であって、それを必要としている対象に、
ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。

【０１３７】

実施形態２０：アルツハイマー病を予防する方法であって、それを必要としている対象に、
ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む２００ｍｇ／ｍＬの抗Ａβプロトフィブリル抗体又はその断片；
ｂ）１００ｍＭ～４００ｍＭアルギニン及び／又はアルギニン塩酸塩；
ｃ）０．０１％ｗ／ｖ～０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；及び
ｄ）薬学的に許容可能な緩衝液
を含む水性医薬組成物を皮下投与することを含む方法において；
医薬組成物が４．５～５．５の範囲のｐＨを有する、方法。

【０１３８】

実施形態２１：対象が無傷の認知機能を有する、実施形態１５～２０のいずれか一つに記載の方法。

【０１３９】

実施形態２２：対象がアミロイドの上昇を示す、実施形態１５～２１のいずれか一つに記載の方法。

【０１４０】

実施形態２３：対象が中間アミロイドを示す、実施形態１５～２１のいずれか一つに記載の方法。

【０１４１】

実施形態２４：対象に０週目から８週目まで毎週、医薬組成物の１回の注射、続いて１０週目から９６週目まで毎週、医薬組成物の２回の注射、続いて医薬組成物の２回の注射が皮下投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１４２】

実施形態２５：対象に、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む医薬組成物が０週目から２１６週目まで毎週皮下投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１４３】

実施形態２６：対象に０週目から４週目まで２週間毎に医薬組成物の１回の注射、続いて６週目から２１２週目まで２週間毎に医薬組成物の２回の注射が皮下投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１４４】

実施形態２７：対象への医薬組成物の初回用量の投与後少なくとも２年間にわたって対象に医薬組成物が毎週投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１４５】

実施形態２８：対象に少なくとも４年間にわたって医薬組成物が投与される、実施形態１５～２７のいずれか一つに記載の方法。

【０１４６】

実施形態２９ａ：対象に維持用量の医薬組成物が投与される、実施形態１５～２９のいずれか一つに記載の方法。

【０１４７】

実施形態２９ｂ：維持用量が１回又は複数回投与される、実施形態２９ａに記載の方法。

【０１４８】

実施形態２９ｂ：維持用量が、治療中に実現したＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルを維持するように選択される用量頻度で投与される、実施形態２９ａ又は２９ｂに記載の方法。

【０１４９】

実施形態２９ｄ：維持用量が、１．１７以下のＰＥＴ　ＳＵＶｒレベルを維持するように選択される用量頻度で投与される、実施形態２９ｂに記載の方法。

【０１５０】

実施形態２９ｅ：維持用量が３ヵ月毎又は１２週間毎に投与される、実施形態２９ｂ～２９ｄのいずれか一つに記載の方法。

【０１５１】

実施形態２９ｆ：維持用量が毎月又は４週間毎に投与される、実施形態２９ｂ～２９ｄのいずれか一つに記載の方法。

【０１５２】

実施形態２９ｇ：維持用量が、治療中に実現したＡβ４２／４０比を維持するように選択される用量頻度で投与される、実施形態２９ｂに記載の方法。

【０１５３】

実施形態２９ｈ：維持用量が、０．０９２以上のＡβ４２／４０比を維持するように選択される用量頻度で投与される、実施形態２９ｇに記載の方法。

【０１５４】

実施形態２９ｉ：維持用量が毎月又は４週間毎に投与される、実施形態２９ｇ～２９ｈに記載の方法。

【０１５５】

実施形態２９ｊ：有利なバイオマーカーが実現したとき維持用量の投与を中止する、若しくはその頻度を下げるか、又は用量を減量する、実施形態２９ａ～２９ｈのいずれか一つに記載の方法。

【０１５６】

実施形態２９ｊ：有利なバイオマーカーがあまり有利でなくなったとき維持用量の投与の頻度を増加させるか、又は用量を増加させる、実施形態２９ａ～２９ｈのいずれか一つに記載の方法。

【０１５７】

実施形態３０：対象がアミロイド蓄積及び神経原線維のもつれの発生に関してタウのＰＥＴスキャン、血漿及び／又はＣＳＦバイオマーカーに基づきモニタされる、実施形態１５～３０のいずれか一つに記載の方法。

【０１５８】

実施形態３１：対象に０週目から８週目まで毎週、医薬組成物の１回の注射、続いて１０週目から９６週目の週数まで毎週、医薬組成物の２回の注射、続いて９８週目から２１６週目まで２週間毎に医薬製剤の２回の注射が皮下投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１５９】

実施形態３２：対象に８週目から９４週目まで及び／又は９８週目から２１６週目まで医薬組成物の２回の注射が皮下投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１６０】

実施形態３３：対象に、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む医薬組成物が０週目から９６週目まで毎週皮下投与され、続いて前記医薬組成物が９８週目から２１６週目まで２週間毎に投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１６１】

実施形態３４：対象に０週目から８週目まで２週間毎に医薬組成物の１回の注射、続いて１０週目から２１６週目まで２週間毎に医薬組成物の２回の注射が皮下投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１６２】

実施形態３５：対象に、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む医薬組成物が１０週目から２１６週目まで２週間毎に皮下投与される、実施形態１５～２３のいずれか一つに記載の方法。

【０１６３】

実施形態３６：対象に、４４０ｍｇ、５８０ｍｇ、又は７２０ｍｇの抗Ａβプロトフィブリル抗体を含む医薬組成物が１０週目から２１２週目まで２週間毎に皮下投与される、実施形態３５に記載の方法。

【０１６４】

実施形態３７：対象が６５～８０歳である、実施形態１～３６のいずれか一つに記載の方法。

【０１６５】

実施形態３８：対象が５５～６４歳であり、

（ｉ）７５歳より前に認知症発症が診断された第一度近親者；

（ｉｉ）少なくとも１つのアポリポタンパク質Ｅ４変異体（ＡＰＯＥ４）アレル；及び

（ｉｉｉ）前記投与前のＰＥＴ又は脳脊髄液（ＣＳＦ）検査による脳アミロイドの上昇

から選択される少なくとも１つのリスク要因を有する、実施形態１～３７のいずれか一つに記載の方法。

【０１６６】

実施形態３９：前記投与前に対象の臨床的認知症尺度（ＣＤＲ）全般スコアが０である、実施形態１～３８のいずれか一つに記載の方法。

【０１６７】

実施形態４０：前記投与前に対象の学歴調整後のミニメンタルステート検査（ＭＭＳＥ）スコアが２７以上である、実施形態１～３９のいずれか一つに記載の方法。

【０１６８】

実施形態４１：前記投与前に対象のウェクスラー記憶尺度－改訂版論理的記憶下位尺度ＩＩ（ＷＭＳ－Ｒ　ＬＭ　ＩＩ）スコアが、５０～６４歳の範囲の年齢の対象について１５以下、６５～６９歳の範囲の年齢の対象について１２以下、７０～７４歳の範囲の年齢の対象について１１以下、７５～７９歳の範囲の年齢の対象について９以下、及び８０～９０歳の範囲の年齢の対象について７以下のＷＭＳ－ＩＶ　ＬＭＩＩの年齢調整平均より少なくとも１標準偏差低い、実施形態１～４０のいずれか一つに記載の方法。

【０１６９】

実施形態４２：注射の容積が、１．１ｍＬ、１．４ｍＬ、又は１．８ｍＬである、実施形態２４、２６、３１、３２、又は３４のいずれか一つに記載の方法。

【０１７０】

実施形態４３：対象に初回治療有効用量の抗Ａβプロトフィブリル抗体を投与するのに用量調節段階が不要である、実施形態１～４２のいずれか一つに記載の方法。

【０１７１】

実施形態４４：アミロイド関連画像異常浮腫／滲出液貯留（ＡＲＩＡ　Ｅ）のリスク又は発生率が、例えば、同等の、又は同等と予想される曝露量及び／又は有効性の抗Ａβプロトフィブリル抗体のＩＶ投与と比較すると減少する、実施形態１～４３のいずれか一つに記載の方法。

【実施例】

【０１７２】

実施例１：レカネマブ製剤の調製

ＳＣ製剤の調製

表１に示されるとおり、２００ｍｇ／ｍＬレカネマブを含有する例示的ＳＣ製剤には、

以下の材料を使用した。

【０１７３】

【表１】

表 1. 例示的 200 mg/mL レカネマブ含有 SC 製剤。

成分	組成				
	1a	1b	2	3	4
レカネマブ	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL
ヒスチジン ヒスチジン HCl	合計 50 mM [1]	合計 50 mM [1]	合計 50 mM [1]	--	合計 25 mM [1]
クエン酸	--	--	--	50 mM	--
アルギニン HCl	125 mM	125 mM	125 mM	125 mM	200 mM
ポリソルベート 80	0.02%(w/v)	0.02%(w/v)	0.02%(w/v)	0.02%(w/v)	0.05%(w/v)
メチオニン	--	5 mM	--	--	--
注射用水	QS	QS	QS	QS	QS
pH	5.0 ±0.4	5.0 ±0.4	5.5 ±0.4	5.0 ±0.4	5.0 ±0.4

[1] ヒスチジンとしての総濃度

【０１７４】

以下に要約するとおり、２００ｍｇ／ｍＬの目標タンパク質濃度のレカネマブをタンジェンシャルフローろ過（ＴＦＦ）で調製した。レカネマブ材料の調製には、製剤緩衝液毎に別々のＴＦＦ作業を実施し、但し組成１ａ及び１ｂは例外とした。これらの製剤の２つについては、１つのＴＦＦ作業を実施し、得られた濃縮材料を２つの半分ずつのロットに分割した。各最終製剤緩衝液中の少量の滅菌ろ過材料は、ゼロ時点で満たすのでなく、－２０℃で凍結保存して、シリンジ検査のため適切な容器クロージャに充填した。

【０１７５】

レカネマブ調製物

ＴＦＦによるタンパク質濃縮／ダイアフィルトレーションプロセスは、３段階に細分することができる：

１．材料の１００～１５０ｍｇ／ｍＬへの濃縮

２．製剤化緩衝液によるダイアフィルトレーション（５倍）

３．２００ｍｇ／ｍＬ超への濃縮

【０１７６】

濃縮／ダイアフィルトレーション工程は、０．０２m^2の膜面積を取り付けたＰａｌｌ Ｃｅｎｔｒａｍａｔｅ ＬＶシステムを使用して実施した。レカネマブ材料（ポリソルベート８０（ＰＳ８０）を加える前にＧＭＰロット製造から抜き取った）をＴＦＦシステムに入れ、１０～１５倍濃縮（第１段階）を実施した。次に材料を最大５ダイア容量の製剤化緩衝液でダイアフィルトレーションし（第２段階）、ここでは透過液のｐＨ及び電気伝導度のチェックを行ってダイアフィルトレーションをモニタした。ダイアフィルトレーション後、材料を２１０～２５０ｍｇ／ｍＬの目標タンパク質濃度にまで更に濃縮した（第３段階）。保持液を回収し、タンパク質濃度の決定用に試料を採取した。

【０１７７】

この製剤の調製では、ＴＦＦシステムの高圧に起因して、２１０～２５０ｍｇ／ｍＬの目標タンパク質濃度に達しなかった。従って、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ遠心フィルタユニット（３０，０００ＭＷＣＯ）を使用して目標タンパク質濃度を実現した。この濃縮工程を実施するため、フィルタユニットをレカネマブ製剤化緩衝液と平衡化させた後、続いてレカ

ネマブ材料を２０℃にて３６００ＲＰＭ（約３０００×ｇ）で、保持液のタンパク質濃度が２００ｍｇ／ｍＬよりも高いと予想されるまで３０分間隔で遠心した。フィルタユニットから保持液を回収し、プールした。徹底的に混合した後、タンパク質濃度の測定のため、プールされた保持液から試料を採取した。

【０１７８】

タンパク質を濃縮した後、プールから試料を取り、適切な製剤化緩衝液で５００倍希釈した。緩衝液ブランクに対する希釈した試料の吸光度を２８０ｎｍ及び３２０ｎｍで測定した。適切な製剤化緩衝液で希釈することによって最終的なタンパク質濃度調整を実施した。最後に、レカネマブに１０％ＰＳ８０溶液を加えて最終溶液中０．０２％のＰＳ８０を実現し、このタンパク質溶液を転倒式回転により徹底的に混合した。

【０１７９】

０．２μｍシリンジフィルタを使用して最終的なレカネマブ製剤化材料をろ過し、続いてバイアル又はプレフィルドシリンジ（ＰＦＳ）に充填した。この工程は、バイオセーフティキャビネットにて無菌的に実施した。得られたバイアル又はＰＦＳを－２０℃のフリーザーに置いた。最悪条件をシミュレーションするため、バイアルは逆さにして保存し、ＰＦＳは水平に保存した。

【０１８０】

ＩＶ製剤の調製

滅菌水性製剤の調製のための従来のｃＧＭＰ無菌法により、静脈内（ＩＶ）注射用のレカネマブ１０ｍｇ／ｍＬ及び２つの１００ｍｇ／ｍＬ製剤を製造した。これらのＩＶ注射は、以下のとおり対応するレカネマブ原薬製剤から、いかなる賦形剤及び希釈剤も加えることなく作製した。

【０１８１】

ろ過したレカネマブ原薬溶液をバイアルに無菌的に充填した。プールした原薬を０．２ｐｍフィルタによるバイオバーデン低減ろ過工程にかけた。最終回の滅菌ろ過は、２つの連続する０．２ｐｍフィルタで実施し、ろ過前及びろ過後にフィルタの完全性試験を行った。滅菌原薬製品をバイアルに無菌的に充填した。充填操作中、充填精度はバイアル充填重量を測定することにより確認した。充填したバイアルを打栓し、次にアルミニウムオーバーシールで密閉した。巻き締めした後、この製品を５±３℃で保存した。

【０１８２】

１０ｍｇ／ｍＬレカネマブを含むＩＶ製剤の組成を表２に示す。

【０１８３】

【表２】

表 2. 10 mg/mL レカネマブ IV 製剤。

成分	
レカネマブ	10 mg/mL
クエン酸ナトリウム/クエン酸緩衝液	25 mM
塩化ナトリウム	125 mM
ポリソルベート 80	0.02 % (w/v)
注射用水	QS
pH	5.7

【０１８４】

１００ｍｇ／ｍＬレカネマブを含む２つのＩＶ製剤の組成を各々表３（「ＩＶ製剤Ａ」）及び表４（「ＩＶ製剤Ｂ」）に示す。

【０１８５】

【表３】

表 3. 100 mg/mLレカネマブ含有 IV 製剤 (IV 製剤 A)。

成分	IV 製剤 A
レカネマブ	100 mg/mL
クエン酸緩衝液	50 mM
アルギニン	110 mM
アルギニン塩酸塩	240 mM
ポリソルベート 80	0.05 % (w/v)
注射用水	QS
pH	5.0

【０１８６】
【表４】

表 4. 100 mg/mLレカネマブ含有 IV 製剤 (IV 製剤 B)

成分	IV 製剤 B
レカネマブ	100 mg/mL
ヒスチジン	Total 25 mM
ヒスチジン HCl	
アルギニン HCl	200 mM
ポリソルベート 80	0.05%(w/v)
注射用水	QS
pH	5.0 ±0.4

【０１８７】
実施例２：ＮＨＰ薬物動態研究
レカネマブは、２５ｍＭ　Ｌ－ヒスチジン、２００ｍＭ　Ｌ－アルギニン、０．０５％ポリソルベート８０、ｐＨ５．０の液体製剤として提供した。タンパク質濃度は２０４．３ｍｇ／ｍＬであり、投与用製剤の計算時点で２００ｍｇ／ｍＬと見なした。
【０１８８】
投与用製剤のため、使用当日にレカネマブを室温に放置して解凍した。投与当日に紫外線遮断蛍光灯下で静脈内投与用の投与用製剤を調製した。これは、可能な限り滅菌した器具類を使用してクリーンベンチで調製した。レカネマブを注射用水で希釈することによって投与用製剤（１０ｍｇ／ｍＬ）を調製した。調製後、投与用製剤を滅菌ポリプロピレン（ＰＰ）容器に移し替え、アルミ箔で覆った。レカネマブは皮下投与には調製なしに使用した。
【０１８９】
レカネマブを１０ｍｇ／ｋｇの用量で６匹の雄カニクイザル（３歳、体重２．４～３．４ｋｇ）に静脈内及び皮下投与した（３匹の動物／経路）。研究デザインを表５に示す。
【０１９０】

【表５】

表 5. 研究の詳細

投与経路	被験物質	用量レベル (mg/kg)	用量容積 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	動物の数 (動物番号)
静脈内投与	レカネマブ	10	1	10	3 匹の雄 (10101 - 10103)
皮下投与	レカネマブ	10	0.05	200	3 匹の雄 (10201 - 10203)

【０１９１】
安全性試験で使用した用量レベルでの薬物動態（ＰＫ）パラメータの決定並びに同じ用量レベルでの皮下及び静脈内投与後のＰＫパラメータの比較のために、１０ｍｇ／ｋｇ／日の用量正当化静脈内及び皮下投与を選択した。皮下投与について：動物の背部に用量投与を実施した。用量投与には、針付き使い捨てシリンジ（１ｍＬ、２７Ｇ、テルモ株式会社、日本）を使用した。被験物質は、室温に戻した後そのまま使用した。用量投与前に背部をクリッパーで剃毛した。投与容積は０．０５ｍＬ／ｋｇであった（各動物の投与容積は、投与当日に測定した体重に基づいて計算した）。
【０１９２】
静脈内投与について：投与用製剤は、使い捨てシリンジ、延長チューブ、及び留置針（２２Ｇ、ニプロ株式会社、日本）を使用して２ｍＬ／分の速度で伏在静脈に注射した。投与容積は１ｍＬ／ｋｇであった（各動物の投与容積は、投与当日に測定した体重に基づいて計算した）。
【０１９３】
薬物動態
ＰＫパラメータの計算には単回用量を選択した。
【０１９４】
以下のスケジュールに基づいて、全ての動物の橈側皮静脈から非麻酔下に血液試料（約１ｍＬ）を採取した：
【０１９５】
静脈内投与について：１日目（投与当日；５回、投与前、投与後５分、１、２、及び８時間）、２日目（投与後２４時間）、３日目（投与後４８時間）、５日目（投与後９６時間）、８日目（投与後１６８時間）、１５日目（投与後３３６時間）、２９日目（投与後４週間；投与後６７２時間）、４３日目（投与後６週間；投与後１００８時間）、及び５７日目（投与後８週間；投与後１３４４時間）。
【０１９６】
皮下投与について：１日目（投与当日；４回、投与前、投与後２、４、及び８時間）、２日目（投与後２４時間）、３日目（投与後４８時間）、４日目（投与後７２時間）、５日目（投与後９６時間）、８日目（投与後１６８時間）、１５日目（投与後３３６時間）、２９日目（投与後４週間；投与後６７２時間）、４３日目（投与後６週間；投与後１００８時間）、及び５７日目（投与後８週間；投与後１３４４時間）。
【０１９７】
血液試料は血清分離剤入りの採血管（ベノジェクトＩＩ、テルモ株式会社）に移し替え、室温に３０～６０分間静置しておいた後、血清採取のため遠心した。遠心後（約４℃にて約１７５０×ｇで１０分間）、血清試料（０．１ｍＬ以上×２本）をポリプロピレン（ＰＰ）チューブに分け、ドライアイスで冷却し、約－８０℃で貯蔵し（実際の範囲：－８４．８～－７６．８℃；許容範囲：－６０℃以下）、凍結状態でドライアイスと共に包装して試験施設に送付した。

【０１９８】
血清中レカネマブ濃度はＥＬＩＳＡ法により決定した。
【０１９９】
【表６】

表 6. レカネマブの薬物動態パラメータ。

薬物動態パラメータ	IV 投与	SC 投与
	10 mg/kg	10 mg/kg
t_{max} (時間)	NA	96.0 ± 63.5
C_{max} (μg/mL)	NA	94.8 ± 6.3
$t_{1/2}$ (時間)	241.4 ± 49.5	270.9 ± 45.1
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (μg·h/mL)	53,400 ± 9900	50,800 ± 4700
$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg·h/mL)	5050 ± 1140	908 ± 279
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg·h/mL)	55,100 ± 9100	52,900 ± 4100
$MRT_{(0\text{-}inf)}$ (時間)	344 ± 50	439 ± 15
CL (mL/h/kg)	0.189 ± 0.029	NA
V_{ss} (mL/kg)	65.1 ± 15.5	NA
F (%)	NA	95.9

各値は 3 匹の動物の平均値±SD を表す。
F は、皮下投与後の $AUC_{(0\text{-}inf)}$ 平均値を静脈内投与後の $AUC_{(0\text{-}inf)}$ 平均値で除すことによって計算した。
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ = 時間ゼロから無限大まで外挿した濃度時間曲線下面積, $AUC_{(0\text{-}t)}$ = 時間ゼロから濃度を定量化可能な最後の時点までの濃度時間曲線下面積, $AUC_{(0\text{-}24h)}$ = 時間ゼロから 24 時間までの濃度時間曲線下面積, CL = 総クリアランス, C_{max} = 観察された最高濃度, F = 絶対的バイオアベイラビリティ, $MRT_{(0\text{-}inf)}$ = 時間ゼロから無限大まで外挿した平均滞留時間, NA = 該当なし, $t_{1/2}$ = 終末相消失半減期。

【０２００】
レカネマブの単回静脈内投与後、レカネマブの血清濃度は下がり、ｔ１／２平均値は２４１．４時間であった。ＣＬ、Ｖｓｓ、ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）、及びＭＲＴ（０－ｉｎｆ）の平均値は、それぞれ、０．１８９ｍＬ／ｈ／ｋｇ、６５．１ｍＬ／ｋｇ、５５，１００μｇ・ｈ／ｍＬ、及び３４４時間であった。
【０２０１】
レカネマブの単回皮下投与後、レカネマブの血清濃度は９６．０時間でピークに達し（４８．０～１６８時間）、ｔ１／２平均値は２７０．９時間であった。Ｃｍａｘ、ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）、及びＭＲＴ（０－ｉｎｆ）の平均値は、それぞれ、９４．８μｇ／ｍＬ、５２，９００μｇ・ｈ／ｍＬ、及び４３９時間であった。レカネマブのＦは９５．９％であった。
【０２０２】
抗薬物抗体（ＡＤＡ）分析
採血：１日目（投与当日；投与前）、２９日目（投与後４週間；投与後６７２時間）、及び５７日目（投与後８週間；投与後１３４４時間）に、全ての動物の橈側皮静脈から非麻酔下に血液試料（約１ｍＬ）を採取した。
【０２０３】

血清試料の調製方法：血液試料を血清分離剤入りの採血管（ベノジェクトＩＩ、テルモ株式会社）に移し替え、室温に３０～６０分間静置しておいた後、血清採取のため遠心した。遠心後（約４℃にて約１７５０×ｇで１０分間）、血清試料（０．１ｍＬ以上×２本）をＰＰチューブに分け、ドライアイスで冷却し、約－８０℃（実際の範囲：－８４．８～－７６．８℃；許容範囲：－６０℃以下）で保存し、凍結状態でドライアイスと共に包装して試験施設（株式会社ＬＳＩメディエンス、中央総合ラボラトリー（Ｓｈｉｍｕｒａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）、分析研究センター（Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ））に送付した。

【０２０４】

ＡＤＡ分析：血清中の抗レカネマブ抗体は、試験施設にてブリッジング電気化学発光イムノアッセイ（ＥＣＬ）法により決定された。

【０２０５】

抗レカネマブ抗体のスクリーニングアッセイでは、投与前に１例の分析試料、２９日目に４例の分析試料、及び５７日目に４例の分析試料について、陽性である可能性があると判定された。

【０２０６】

抗レカネマブ抗体陽性である可能性がある９例の試料を確認アッセイに供した。抗レカネマブ抗体の確認アッセイでは、２９日目に１例の分析試料及び５７日目に４例の分析試料が陽性であると判定された。従って、陽性と確定したＡＤＡ分析試料について、力価測定アッセイを行った。

【０２０７】

抗レカネマブ抗体の力価測定アッセイでは、抗体力価は１～２５６であった。

【０２０８】

他の観察結果

いずれの動物においても、臨床徴候、体重、及び摂食量の点でレカネマブ関連の変化はなかった。

【０２０９】

結論

雄カニクイザル（ｎ＝３匹／群）において１０ｍｇ／ｋｇの用量での単回静脈内及び皮下投与後のレカネマブのＰＫプロファイルを調べた。

【０２１０】

レカネマブの単回静脈内投与後、血清中のレカネマブのＰＫプロファイルは、ＣＬ低値（平均値、０．１８９ｍＬ／ｈ／ｋｇ）及びV_{ss}低値（平均値、６５．１ｍＬ／ｋｇ）と特徴付けられ、$t_{1/2}$平均値が２４１．４時間であった。単回皮下投与後、血清レカネマブ濃度は９６．０時間でピークに達し、$t_{1/2}$平均値は２７０．９時間であった。$t_{1/2}$平均値の値は、静脈内投与と皮下投与との間で同等であった。皮下投与後のＦは９５．９％であった。ＡＤＡ分析に関しては、抗レカネマブ抗体は皮下投与後２９日目に１例の分析試料に検出され、静脈内及び皮下投与後５７日目に４例の分析試料に検出された（２例の試料／経路）。

【０２１１】

実施例３：毒性研究

局所刺激効果を評価するため、レカネマブを雄及び雌カニクイザル（４匹の動物／群／性別）に１０ｍｇ／ｋｇの用量（濃度：レカネマブとして２００ｍｇ／ｍＬ）で１日１回、４週間（２８日）にわたって皮下投与した。レカネマブは４週間にわたって毎日、背部の異なる４ヵ所に；即ち、部位番号１→２→３→１→２→３→４に４週間（図１）注射し；これにより急性局所効果並びにその可逆性の評価が可能になった。対照群（４匹の動物／群／性別）は、等容積（０．０５ｍＬ／ｋｇ）の対照物質（プラセボ［２５ｍＭ Ｌ－ヒスチジン；２００ｍＭ Ｌ－アルギニン；０．０５％ポリソルベート８０］）を受けた。いずれの動物も、４週目の最終回投与の３日後に剖検した。

【０２１２】

毒性の評価は、死亡率、注射部位の観察を含めた臨床徴候、体重、摂食量、血液学、血液化学、トキシコキネティクス（ＴＫ）、抗薬物抗体（ＡＤＡ）分析、注射部位、腋窩リンパ節、鼠径リンパ節、及び脾臓の肉眼検査、及び顕微鏡検査に基づいた。

【０２１３】

いずれの評価にも、死亡又は被験物質関連の変化はなかった。

【０２１４】

ＴＫでは、Ｃｍａｘ及びＡＵＣ（０－２４ｈ）平均値は繰り返し投与により増加し、明らかな性差はなかった。

【０２１５】

【表７】

表 7. トキシコキネティクス概要

用量 (mg/kg)	日数	雄			
		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (時間)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (μg·h/mL)
10	1	52.4 ± 11.6	24.0 ± 0.0	657 ± 145	NA
	28	1470 ± 110	1.50 ± 1.73	32,000 ± 1300	92,900 ± 3500

用量 (mg/kg)	日数	雌			
		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (時間)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg·h/mL)	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (μg·h/mL)
10	1	54.6 ± 15.1	20.0 ± 8.0	797 ± 366	NA
	28	1610 ± 170	5.00 ± 3.83	32,600 ± 4000	90,100 ± 9300

データは 4 匹の動物の平均値± SD を表す。

NA: 該当なし。

【０２１６】

ＡＤＡ分析では、全ての適用可能なＡＤＡ分析試料が陰性であると判定された。

【０２１７】

これらの結果は、１０ｍｇ／ｋｇ／日のレカネマブ（２００ｍｇ／ｍｌ製剤）の連日皮下投与が２８日間を超えて局所刺激なく良好に忍容されたことを示している。

【０２１８】

実施例４：皮下治療研究プロトコル

本研究は、健常対象で行った単一施設、無作為化、非盲検、並行群間研究である。本研究では、単回の一定用量を皮下投与した後のレカネマブの絶対的バイオアベイラビリティを単回静脈内用量と比較して判定した。１８～６５歳の合計５９例の健常対象を登録して、各治療群につき少なくとも２４例の対象の完了を支持した。皮下治療群にのみ、５例の日本人対象が含まれた。

【０２１９】

研究フェーズ

図２に示すとおり、本研究は２つのフェーズ：事前無作為化フェーズ及び無作為化フェーズからなった。

【０２２０】

事前無作為化フェーズは最長２１日間続き、スクリーニング期間とベースライン期間とからなった。この間に各対象の研究適格性が決定されることになり、ベースライン評価が行われることになる。スクリーニング期間は２０日間続いた。ベースライン期間は１日続

くことになる（－１日目）。
【０２２１】
無作為化フェーズは、治療期間とフォローアップ期間とからなった。研究治療は、１日目に、対象の研究適格性が確認され、ベースライン評価が行われた後に行われた。対象は、２つの治療群のうちの１つ（Ａ又はＢ）に１：１の比で無作為化した。
【０２２２】
試験薬物：レカネマブ薬物製品は、２００ｍｇ／ｍＬレカネマブを２００ｍＭアルギニン／２５ｍＭヒスチジン／０．０５％ポリソルベート８０と共に含むガラスバイアルに２ｍＬ溶液が入った滅菌水溶液として供給された。レカネマブは、静脈内注入についてはｍｇ／ｋｇ単位で投与した一方、皮下投与については、７００ｍｇの一定用量を用いることになる。
【０２２３】
治療Ａ：約１時間をかけた１０ｍｇ／ｋｇ　ＩＶレカネマブ注入。レカネマブは、終端０．２μＭインラインフィルタを備えた注入システムを使用して、静脈内注入により標準生理食塩水中で約１時間をかけて投与した。所定の時点で血清レカネマブ濃度を測定した。最終回のフォローアップ来院は、５０日目におけるＰＫ試料採取の最終日に行った。
【０２２４】
治療Ｂ：腹部に皮下投与した固定７００ｍｇ　ＳＣレカネマブ（各３５０ｍｇが入った１．７５ｍＬ（即ち、２００ｍｇ／ｍＬの濃度）の２回の注射）。皮下用量はシリンジで投与した；各下腹部象限に１回の注射として２回の皮下注射を投与して全皮下用量を実現した。
【０２２５】
薬物動態評価
全ての対象について、１日目の投与前及び投与後１（ＩＶ：静脈内注入終了時及びＳＣ：投与１時間後）、２、４、８時間、及び２日目（投与２４時間後）、３日目（４８時間）、４日目（７２時間）、５日目（９６時間）、６日目（１２０時間）、８日目（１６８時間）、１５日目（３３６時間）、２２日目（５０４時間）、２９日目（６７２時間）、３６日目（８４０時間）、５０日目（１１７６時間）、及び任意の早期中止（ＥＴ）来院時、静脈内投与又は皮下投与のいずれかの後にレカネマブに関する決定用の血清試料を採取した。図３を参照のこと。ＰＫ試料採取時点は全て、ＩＶ注入／ＳＣ注射の開始を基準とする。
【０２２６】

【表８】

表 8. 薬物動態パラメータ

パラメータ	IV (n=30)	SC (n=29)	バイオアベイラビリティ (%)[a]
用量平均値 (mg)	778	700	
用量正規化後の C_{max} (ug/mL/mg)	0.340 (19.2)	0.0854 (36.5)	
用量正規化後の $AUC_{(0-t)}$ (h* ug/mL/mg)	46.6 (28.4)	24.3 (39.3)	**51.4**
用量正規化後の $AUC_{(0-inf)}$ (h*ug/mL/mg)	47.1 (29.2)	23.8 (37.4)[b]	**49.7 (90% CI: 43.54 – 56.83)**
$t_{1/2}$ (h)	160 (29.2)	150 (25.3)[b]	
t_{max} (h)	2.00 (1.00 - 8.00)	72.20 (47.50 - 168.00)	

PK パラメータは幾何平均 (CV%) として提示し、但し tmax は中央値 (最小値-最大値) とする IV: 静脈内; SC: 皮下; F: バイオアベイラビリティ; [a]: 分散分析 (ANOVA) に基づく; [b]: n=27

【０２２７】
ＳＣ用量投与後の絶対的バイオアベイラビリティは約５０％であることが実証された。図３及び図４を参照のこと。約５０％のバイオアベイラビリティに基づけば、７００ｍｇ毎週のＳＣ用量が１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ２Ｗと同等の曝露量であるものと予測される。

【０２２８】
自己注射器（ＡＩ）装置の開発について、ＡＩ装置の技術開発を加速させるため、３種の注入量を予め選択した（１．１、１．４又は１．８ｍＬ）。１．８ｍＬ（３６０ｍｇ）の充填容積は７２０ｍｇ用量を送達し、これは計画される用量よりも約３％高い。ＡＩ装置の微調整を考慮の上、将来のＳＣ開発に向けたＳＣ用量レジメンとして７２０ｍｇ　ＱＷが提案される。

【０２２９】
日本人対象及び非日本人対象の間に顕著な差は認められなかった。

【０２３０】
安全性評価
安全性評価は、全てのＡＥのモニタリング及び記録からなった；血液学値、血液化学値、及び尿値の臨床検査判定；バイタルサイン及び心電図（ＥＣＧ）の定期的測定；及び理学的検査の実施。注射部位反応の任意の有害事象（ＡＥ）は積極的に集め、共通毒性基準（ＣＴＣ）によってグレード分類した。注射部位反応の臨床的特徴（疼痛、圧痛、紅斑／発赤、硬化／腫脹）は表９に従いグレード分類した。

【０２３１】

【表９】

表 9. 注射に関する疼痛のグレード分類

注射製剤に対する局所反応	軽度 (グレード 1)	中等度 (グレード 2)	重度 (グレード 3)	生命を脅かす恐れがある (グレード 4)
疼痛	活動の妨げとならない	24 時間を超える非麻薬性鎮痛薬の反復使用又は活動の妨げとなる	麻薬性鎮痛薬の任意の使用又は日常の活動ができない	ER 来院又は入院
圧痛	接触時に軽度の不快感	動作時に不快感	安静時に重大な不快感	ER 来院又は入院
紅斑/発赤 [a]	2.5- 5 cm	5.1 - 10 cm	> 10 cm	壊死又は剥脱性皮膚炎
硬化/腫脹 [b]	2.5 - 5 cm 及び活動の妨げとならない	5.1 - 10 cm 又は活動の妨げとなる	> 10 cm 又は日常の活動ができない	壊死

ER = 緊急治療室

[a] 測定された局所反応を最も大きい単一の直径でグレード分類することに加えて、測定は連続変数として記録しなければならない。

[b] 硬化/腫脹は、機能評価尺度並びに実測値を用いて判定し、グレード分類しなければならない。

【０２３２】

各用量の注射部位における注射部位反応は、以降の来院時に毎回、消散するまで、表９に従いグレード分類した。このＳＣ製剤では、新規の又は予想外の安全性シグナルは検出されなかった。

【０２３３】

免疫原性評価

１日目、１５日目、２９日目、５０日目、及び任意のＥＴ来院時、血清中の抗薬物（レカネマブ）抗体（ＡＤＡ）評価を投与前に行った。対象がＡＤＡ力価陽性と確認された場合には、ＡＤＡ力価がベースラインに戻るまで試料を最長６ヵ月（３ヵ月毎に）採取した。

【０２３４】

生物学的分析方法

血清レカネマブ濃度については、バリデートされた免疫沈降－液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（ＩＰ／ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）方法により、抗ヒト免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）抗体を使用して血清試料からレカネマブを沈降させて測定した。沈降したレカネマブを単離し、タンパク質分解酵素消化にかけることにより、更に小型のペプチドを生じさせた。レカネマブにユニークな配列を持つペプチドの量を液体クロマトグラフィー－タ

ンデム質量分析法（ＬＣ ＭＳ／ＭＳ）により測定して、レカネマブの定量化を提供した。
【０２３５】
バリデートされたＥＣＬ方法を用いてＡＤＡ及び中和抗体（ＮＡｂ）を測定した。
【０２３６】
研究評価項目
主要評価項目には、レカネマブの血清濃度－時間データを使用したノンコンパートメント解析によって導き出される以下のＰＫパラメータが含まれた。
【０２３７】
【表１０】

表 10. PK パラメータ主要評価項目

$AUC_{(0\text{-}t)}$	時間ゼロから濃度を定量化可能な最後の時点までの濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}72h)}$	時間ゼロから静脈内注入又はSC投与終了後72時間までの濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	時間ゼロから無限大まで外挿した濃度時間曲線下面積
F	SC製剤の絶対的バイオアベイラビリティ
C_{max}	観察された最高薬物濃度
t_{max}	薬物投与後に最高(ピーク)濃度に達するまでの時間
$t_{1/2}$	終末相消失半減期(データが許容する場合)

【０２３８】
バイオアベイラビリティを判定する主要なＰＫパラメータは、ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）及びＦ＝絶対的バイオアベイラビリティ＝［ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）ＳＣ×用量（ＩＶ）］／［ＡＵＣ（０－ｉｎｆ）ＩＶ×用量（ＳＣ）］であった。ＩＶ用量は、注入した総用量（ｍｇ）に基づいた。
【０２３９】
安全性評価項目には、ＡＥの発生率、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、ＥＣＧパラメータ、及び血清ＡＤＡ濃度を含めた。
【０２４０】
安全性分析
安全性の判定は、安全性解析対象集団で実施することになる。判定することになる安全性データには、有害事象（治療中に発生した有害事象［ＴＥＡＥ］を含む）、臨床検査結果、バイタルサイン、及びＥＣＧが含まれ、治療群別に要約した。局所注射部位反応を目的の事象として分析することになる。
【０２４１】
陽性及び陰性ＡＤＡの対象の数（割合）及びＡＤＡ力価カテゴリー（例えば：＞０、５、２５、１２５）、及び来院別のＮＡｂを治療群別に要約することになる。加えて、記述統計量及びデータが許容する場合には要約プロットを用いて（最低でも）ＡＤＡ力価とＰＫプロファイルとの間の相関関係を判定することになる。
【０２４２】

【表１１】

表 11. 研究レカネマブにおける手順/評価スケジュール

	事前無作為化	無作為化													
期間	スクリーニング	ベースライン	治療	フォローアップ											
日数	-21～-2	-1[a]	1	2	3	4	5	6	8	15	22	29	36	50	ET[b]
評価															
インフォームドコンセント[c]	X														
組入れ/除外基準	X	X													
人口統計学的情報	X														
病歴	X														
全理学的検査	X														
定期的理学的検査		X													
バイタルサイン, 身長, 体重[d,e]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
単極 12 誘導心電図[d,f]	X	X	X		X			X						X	X
ウイルス検査 (HAV-IgM, HBsAg, HCVAb)	X														
尿中薬物, 呼気中アルコール及びタバコ検査[g]	X	X													

【０２４３】

【表１２】

	事前無作為化	無作為化												
期間	スクリーニング	ベースライン	治療	フォローアップ										
日数	-21～-2	-1[a]	1	2	3	4	5	6	8	15	22	29	36	50	ET[b]
評価															
血清 β-hCG (女性のみ)	X														
尿妊娠検査 (女性のみ)		X												X	
臨床検査 (血液学, 臨床化学, 検尿)[d,h]	X	X									X				
血清抗薬物抗体用の血液[i]		X	X							X		X		X	X
レカネマブ用の PK 血液試料採取[j]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
無作為化			X												
レカネマブ投与			X												
診療施設への入院 (入院患者)		X													
診療施設からの退院 (外来患者)				X											
外来患者来院					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

【０２４４】

【表１３】

	事前無作為化	無作為化												
期間	スクリーニング	ベースライン	治療	フォローアップ										
日数	-21～-2	-1[a]	1	2	3	4	5	6	8	15	22	29	36	50	ET[b]
評価															
研究からの登録解除															X
有害事象	←----------														
	----→														
併用薬	←----------														
	----→														

β-hCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ET = 早期中止、FU = フォローアップ、HBsAg = B 型肝炎表面抗原、HCVAb = C 型肝炎ウイルス抗体、PK = 薬物動態、HAV-IgM= 抗 A 型肝炎ウイルス IgM

a. 対象は－1 日目から 2 日目の朝まで診療施設に入院することになる。
b. 研究を早期に中止した場合に限り行われることになる手順
c. 他にも研究手順又は評価があれば、その前にインフォームドコンセントを入手しなければならない。
d. バイタルサイン、ECG、血液試料採取、又は食事が同時に起こる時点では、これらの手順は以下の順番で実施されることになる: ECG、バイタルサイン、血液試料採取、次に食事。
e. バイタルサイン (血圧、心拍数、体温、呼吸数) は、スクリーニング時、－1 日目、及び 1 回又は複数回のフォローアップ/ET 来院時に記録されることになる。加えて、バイタルサインは、投与を基準として、1 日目に投与前及び投与 4 時間後に入手されることになる。対象は、バイタルサインを取る前の 10 分間、及び取った後の 5 分間は仰臥位で安静にしているよう求められることになる。身長及び体重はスクリーニング時に記録されることになり、体重はベースライン時及び FU/ET 来院時に記録されることになる。
f. 単極 12 誘導心電図は、スクリーニング時、ベースライン時、及び ET 来院時 (該当する場合) に取られることになる。加えて、単極 12 誘導心電図は、1 日目に投与前及び投与 4 時間後並びに 8 日目を除くフォローアップ来院時に毎回、入手されることになる。対象は、ECG 記録開始前の 10 分間及び完了後 5 分間は仰臥位で安静にしているよう求められることになる。
g. スクリーニング時及びベースライン時に薬物乱用尿検査、アルコール呼気検査、及び尿中コチニン検査が陰性でなければならない。治験責任医師又は治験依頼者の裁量により、研究中の任意の時点で抜き打ちの薬物、ニコチン、及びアルコール検査が行われ得る。
h. 臨床検査評価用の血液を抜き取る前の少なくとも 4 時間は、対象は絶食することになる。
i. 抗薬物 (レカネマブ) 抗体の決定用の血液試料は、1 日目の投与前及び 15 日目、29 日目、50 日目、及び早期中止来院時 (該当する場合) に取られることになる。
j. 血清レカネマブの決定用の血液試料は、1 日目の投与前及び投与後 (静脈内注入終了) 1、2、4、8 時間、及び 2 日目 (投与 24 時間後)、3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、8 日目 (168 時間)、15 日目、22 日目、29 日目、36 日目、50 日目、及び任意の早期中止来院時に採取することになる
k. レカネマブは、1 日目に無作為化スキームに基づき静脈内又は皮下のいずれかとして投与することになる。

【０２４５】
生物学的同等性のシミュレーション
シミュレーションは、生物学的同等性を裏付ける母集団モデル化手法を用いて行った。
【０２４６】
第１のシミュレーションでは、ＩＶ用量（１０ｍｇ／ｋｇ単回用量を１時間かけて注入する）とＳＣ用量（毎週５５０ｍｇの一定用量を投与する）とを並行比較した。
【０２４７】

【表１４】

表 12. 定常状態 AUC 及び C_{av} についての予測曝露量

用量	Cav (ug/mL)	Cmax (ug/mL)	Cmin (ug/mL)
10 mg/kg IV Q2W (量 = 700 mg)	115	286	57
550 mg SC QW	114	123	100
SC/IV 比	0.99	0.430	1.75

【０２４８】
ＳＣ治療及びＩＶ治療について、同等の有効性が予測された。表１２及び図５を参照のこと。
【０２４９】
予測された幾何平均比及び関連する９０％ＣＩは８０％～１２５％の範囲内に入った。図６を参照のこと。単回用量投与後に生物学的同等性が確立され、７２０ｍｇという用量が確立された。
【０２５０】
第２のシミュレーションでは、ＩＶ用量（１０ｍｇ／ｋｇ単回用量を１時間かけて注入する）とＳＣ用量（２回の７２０ｍｇの一定用量を１週間空けて投与する）とを比較した。体重及び性別を再度標本抽出し、６０例の対象を２０レプリケートで分析した。表１３を参照のこと。
【０２５１】
【表１５】

表 13. 定常状態 AUC 及び C_{av} についての曝露量比較

用量	AUC (ug*h/mL)	Cav (ug/mL)	Cmax (ug/mL)	Cmin (ug/mL)
10 mg/kg IV Q2W (量 = 700 mg)	39400	117	283	60.6
720 mg SC QW (2 x 1.8mL)	40300	120	130	103
SC/IV 比	1.02	1.02	0.460	1.70

【０２５２】
同等のＳＣ治療のＡＵＣ及びＩＶ治療のＡＵＣが約４週間で実現した。表１４及び図７を参照のこと。
【０２５３】

【表１６】

表 14. 6 週間にわたる AUC 比

週数	AUC SC/IV 比
0 - 2	0.684
2 - 4	0.928
4 - 6	0.991

【０２５４】
シミュレーションは、ＩＶ（単回用量）とＳＣ（１週間空けて投与する２用量）との間に生物学的同等性が実現したことを裏付けている。ＡＵＣについてＳＣ用量を２×７２０ｍｇ用量に調整すると、ＩＶ用量と生物学的同等性が得られた（ＣＩ０．８８～１．１７）。
【０２５５】
曝露量のモデル化
薬物動態（ＰＫ）／薬力学（ＰＤ）シミュレーションを行い、体重が極端に低値／高値のとき見込まれるレカネマブ曝露量の差がレカネマブの有効性及び安全性に及ぼす効果を判定した。ＥＡＤの対象についてＰＫモデルを用いてＰＫシミュレーションを実施することにより、固定皮下用量及び体重換算静脈内用量として投与したときの体重がレカネマブのＡＵＣに与える影響を調べた。
【０２５６】
図８に示すとおり、レカネマブ曝露量は、静脈内用量投与後、体重の増加に伴い相対的増加を示す；対照的に、レカネマブ曝露量は、固定皮下用量について体重の増加に伴い相対的減少を示す。
【０２５７】
しかしながら、図９に示されるとおり、広範囲の体重（約５８～９０ｋｇ）については、レカネマブ曝露量は静脈内投与及び皮下投与で同等である（ＣＩは８０～１２５％の範囲）。ＡＵＣ$_{ss}$比は、５１ｋｇ（ＰＫ解析対象集団の５番目のパーセンタイル値）など、低体重の対象について１．２５より高く、９９ｋｇ（ＰＫ解析対象集団の９５番目のパーセンタイル値）など、高体重の対象について０．８より僅かに低い。表１４を参照のこと。
【０２５８】
【表１７】

表 14. 体重別の AUC 比

体重	AUC SC/IV 比
51 kg	> 1.25 (SC の AUC が約 40%高い)
57 kg - 90 kg	0.8 - 1.25
99 kg	< 0.80 (SC の AUC が約 28%低い)

【０２５９】
安全性及び有効性モデル化
体重がレカネマブ曝露量（ＡＵＣ）に及ぼす効果を更に調べるために行った分析に加え

て、体重が低値（５１ｋｇ、５番目のパーセンタイル値）及び高値（９９ｋｇ、９５番目のパーセンタイル値）の対象において曝露量の差が有効性及び安全性に及ぼす効果の潜在的な臨床的重要性を判定する別の分析を行った。

【０２６０】

脳アミロイド負荷の低減によって測定したときの体重が有効性に及ぼす効果について、ＰＥＴ　ＳＵＶｒのＰＫ／ＰＤモデルを使用したシミュレーション分析により判定した。シミュレーション結果から、典型的な７０ｋｇ対象について、７２０ｍｇ　ＳＣ毎週用量及び１０ｍｇ／ｋｇ隔週ＩＶ用量の投与後のＳＵＶｒの低減が同程度であることが実証された。シミュレーション分析によって実証されるとおりの体重が高値（９５番目のパーセンタイル値）又は低値（５番目のパーセンタイル値）の対象についてのＰＥＴ　ＳＵＶｒの低減の僅かな差は、臨床的に重要でないと見なされた。このように、極端な体重で観察されるレカネマブ曝露量の差は、ＰＥＴ　ＳＵＶｒにより定義されるとおりのレカネマブの有効性に意味のある効果を及ぼさないものと思われる。

【０２６１】

ＡＲＩＡ－Ｅ発生率として定義される体重がレカネマブの安全性に及ぼす効果もまた、ＰＫ／ＰＤモデルに基づくシミュレーション分析により判定した。

【０２６２】

実施例４の研究からのデータを使用して開発されたＡＲＩＡ－ＥについてのＰＫ／ＰＤモデルに基づけば、レカネマブ最高血清濃度（Ｃｍａｘ）は、ＡＲＩＡ－Ｅのリスクの有意な予測因子である。単回用量の投与後、レカネマブの皮下投与によれば、静脈内と比較してＣｍａｘが約４分の１になった。このように、ＳＣ投与後のＡＲＩＡ－Ｅの発生率は、ＩＶ投与と比較して実質的に低くなることが予想される。このことは、モデルに基づくシミュレーション分析により確認され、ここで最初の６ヵ月間の治療におけるＡＲＩＡ－Ｅの発生率は、ＡＰＯＥ４＋（ＡＰＯＥ４－）対象について、１０ｍｇ／ｋｇ隔週ＩＶ用量の９％（３．７％）と比較して、７２０ｍｇ毎週ＳＣ用量では２．１％（１．２％）であると予測される。体重が高値（９５番目のパーセンタイル値）又は低値（５番目のパーセンタイル値）の対象のＡＲＩＡ－Ｅ発生率は、シミュレーション分析によって実証されるとおり、参照７０ｋｇ体重の対象と同等であった。毎週の皮下投与後にＡＲＩＡ－Ｅを経験する確率は、隔週の静脈内後よりも低く、体重の影響は最小限であると予測される。

【０２６３】

要約すれば、ＰＥＴ　ＳＵＶｒを有効性の尺度として使用し、及びＡＲＩＡ－Ｅ発生率を安全性の尺度として使用した曝露量－反応シミュレーションでは、臨床的に重要な体重の効果はないことが実証され、体重にかかわらず、全ての対象に提案の固定皮下用量を投与し得ることが確認された。

【０２６４】

アミロイドＰＥＴクリアランス

体重が（ａ）５１ｋｇ、（ｂ）７０ｋｇ、又は（ｃ）９９ｋｇの対象について、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ２Ｗの用量を７２０ｍｇ　ＱＷ　ＳＣと比較した。ＩＶ及びＳＣのアミロイドＰＥＴクリアランスは同等であり、固定ＳＣ用量投与後に体重の影響はなかった。図１０を参照のこと。

【０２６５】

ＰＥＴ　ＳＵＶｒの低減について、３つの体重範囲（５１ｋｇ、５７～９０ｋｇ、及び９９ｋｇ）の間で僅かな差が認められたが、しかしながらそれらは臨床的に重要でないと見なされた。つまり、極端な体重で認められるレカネマブ曝露量の差は、ＰＥＴ　ＳＵＶｒにより定義されるとおりのレカネマブの有効性に意味のある効果を及ぼさないものと予想される。

【０２６６】

薬物動態及び薬力学モデル化

対象の総皮質平均皮質下白質（ＳＷＭ）ＳＵＶｒ（１２ヵ月及び１８ヵ月におけるデータ点）のベースラインからの％変化率（ＣＦＢ）に基づけば、予測モデルは、ＰＥＴ　Ｓ

ＵＶｒとＣａｖｅとの間に相関関係を確立する。高いＣａｓｓ，ａｖほど、大きいアミロイド低減及び臨床効果と相関する。図１１を参照のこと。このモデルはまた、ＡＲＩＡ－ＥとＣｍａｘとの間にも相関関係を確立する。低いＣｍａｘほど、低いＡＲＩＡ－Ｅの発生率と相関する。図１２を参照のこと。

【０２６７】

ＡＲＩＡ－Ｅのリスク

あるモデルによれば、定常状態では、ＳＣ　５５０ｍｇ　ＱＷ及び７２０ｍｇ　ＱＷ投与後のＣｍａｘが、１０ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ治療と比較してＡＲＩＡ－Ｅリスクの低下に関連すると予測された。低いＣｍａｘほど、低いＡＲＩＡ－Ｅの発生率に相関する。図１２を参照のこと。モデル化した皮下用量投与後のＡＲＩＡ－Ｅ率予測値（３．９％）は、静脈内投与したときのＡｐｏＥ４＋についてのレカネマブ５ｍｇ／ｋｇ隔週（３．６％）と同様である。以下に示すとおり、薬物を皮下投与したときのＡＲＩＡ－Ｅ発生率は、薬物を静脈内投与したときよりも低いと予測された。表１５、表１６、及び表１７並びに図１３及び図１４を参照のこと。

【０２６８】

【表１８】

表 15. ApoE4+及び ApoE4-対象の SC (550 mg QW)及び IV 治療についての ARIA-E 発生率予測値

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

【０２６９】

【表１９】

表16及び表17. ApoE4+及びApoE4-対象のSC(720mg QW)及びIV(10mg/kg IV Q2W)治療についてのARIA-E発生率

ApoE4+	ARIA-E発生率(%)		
	6カ月	12カ月	18カ月
10 mg/kg IV Q2W	9.0	10.6	11.7
720 mg SC QW	2.1	3.1	3.9

ApoE4-	ARIA-E発生率(%)		
	6カ月	12カ月	18カ月
10 mg/kg IV Q2W	3.7	4.6	5.5
720 mg SC QW	1.2	1.9	2.4

【０２７０】

実施例５：第２の皮下治療研究プロトコル

コア研究

「コア研究」は、陽性アミロイド負荷によって指示される確定したアミロイド病変を有する早期ＡＤ（可能性が中等度のＡＤによる軽度認知障害［ＭＣＩ］／前駆ＡＤ又は軽度ＡＤ認知症）の対象において行った、多施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、非盲検、並行群間研究である。アミロイド病変は、アミロイドＰＥＴ評価又はｔタウ／Ａβ［１－４２］のＣＳＦ評価により確定されることになる。固定１：１（プラセボ：レカネマブ）スケジュールに従う２治療群（プラセボ及びレカネマブＩＶ　１０ｍｇ／ｋｇ、隔週）でのコア研究では、約１７６６例の対象を無作為化することになる。これら２つの臨床サブ群（ＡＤによるＭＣＩ／前駆ＡＤ又は軽度ＡＤ認知症）の間での無作為化は、対象の総数の約５０％以上がＡＤによるＭＣＩの臨床サブ群にあることになるなど、適度に均衡が保たれることになる。対象は、臨床サブ群；継続中の承認されたＡＤ治療（例えば、ア

セチルコリンエステラーゼ阻害薬［アセチルコリンエステラーゼ阻害薬］、メマンチン、又は両方）の有無；ＡＰＯＥ４状態（即ち、ＡＰＯＥ４保有者又は非保有者）；及び地理的領域に基づき層別化されることになる。

【０２７１】

コア研究における治療は、１８ヵ月間にわたることになる（１ヵ月ウィンドウ及び物流上の目的で必要に応じて関連するスケジュールの変更が適用されることになる）。個々の対象についてのこのコア研究は最長２４ヵ月である（スクリーニングに最長３ヵ月、１８ヵ月間の治療、及び治療後３ヵ月時点でのフォローアップ来院）。

【０２７２】

試験薬物：

静脈内注入について、レカネマブ薬物製品は、１００ｍｇ／ｍＬレカネマブ、５０ｍｍｏｌ／Ｌクエン酸塩、３５０ｍｍｏｌ／Ｌアルギニン、０．０５％ポリソルベート８０を含有するｐＨ５．０の滅菌水溶液として５ｍＬの溶液が入ったガラスバイアルに供給されることになるか、又は１００ｍｇ／ｍＬレカネマブ、２５ｍｍｏｌ／Ｌヒスチジン、２００ｍｍｏｌ／Ｌアルギニン、０．０５％ポリソルベート８０を含有するｐＨ５の滅菌水溶液としてクエン酸塩不含製剤で５ｍＬの溶液が入ったガラスバイアルに供給されることになることを含む滅菌水溶液として供給されることになる。レカネマブは、標準生理食塩水中で６０分間の静脈内注入として投与されることになる。

【０２７３】

皮下投与について、レカネマブ薬物製品は、２５ｍｍｏｌ／Ｌヒスチジン、２００ｍｍｏｌ／Ｌアルギニン、０．０５％ポリソルベート８０、ｐＨ５．０中２００ｍｇ／ｍＬで製剤化された、４００ｍｇレカネマブが入った２ｍＬバイアルに供給された。少なくとも６ヵ月の継続期間にわたって各毎週用量につき２本のバイアルが提供されることになる。レカネマブ７２０ｍｇ　ＳＣの各毎週用量は、各々、２回連続して行われる３６０ｍｇ注射（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ　ＳＣ製剤）で構成され、これは医療専門家（ＨＣＰ）によって腹部、大腿、又は上腕に、疼痛、挫傷又は腫脹を最小限に抑えるため注射部位を割り当てられた範囲内で順繰りに交替させながら投与されなければならない。皮下投与用のレカネマブは、使用直前に使い捨てのポリプロピレンシリンジ中に吸い上げ、２５Ｇ皮下針を使用して約１５秒の時間をかけて投与しなければならない。

【０２７４】

研究フェーズ

本研究は、３つのフェーズ：事前無作為化フェーズ、無作為化フェーズ、及び延長フェーズからなることになる。無作為化及び延長フェーズを図１５に示す。

【０２７５】

事前無作為化フェーズ

事前無作為化フェーズは最長６０日間続くことができ、スクリーニング期間とベースライン期間とからなることになる。

【０２７６】

無作為化フェーズ

無作為化フェーズは、１８ヵ月治療期間と３ヵ月フォローアップ期間とからなることになる（延長フェーズに参加しない対象については、以下で考察する）。対象は、来院３回目（１日目）に、２週間毎の６０分間静脈内注入として投与されるレカネマブ（１０ｍｇ／ｋｇ、隔週）又はプラセボのいずれかを受けるように無作為化されることになる（割り付け１：１；レカネマブ：プラセボ）。

【０２７７】

延長フェーズ

延長フェーズは、コア研究における全１８ヵ月プラセボ対照治療を完了し、且つ延長フェーズの組入れ／除外基準を満たしている対象について利用可能であることになる。延長フェーズに参加する対象は、３ヵ月フォローアップ来院を完了しないことになり、延長フェーズに直接移行することになる。

【０２７８】
延長フェーズに参加する対象について、個々の対象のコア研究期間は約２０ヵ月であり、これには、スクリーニングのための２ヵ月及び治療の１８ヵ月が含まれる。延長フェーズに参加し、任意の時点で治療を中断する対象は、３ヵ月フォローアップ来院を完了することになる。延長フェーズは、最長２年間、又はレカネマブが利用可能になるまで、又はこの適応疾患における肯定的なリスク便益評価が実証されなくなるまでのうちのいずれか早く到来するまで継続されることになる。
【０２７９】
対象は、レカネマブによる非盲検１０ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ、隔週治療を受けることになるか；又は任意選択の皮下（バイアル）サブ研究に参加する場合、２回連続して行われる３６０ｍｇ注射（２×１．８ｍＬの４００ｍｇ／２ｍＬ　ＳＣ製剤）として投与される毎週の７２０ｍｇ皮下注射を受けることになる。
【０２８０】
延長フェーズにおけるサブ研究
レカネマブの皮下投与を調べるため、延長フェーズにおいてサブ研究が行われることになり、以前プラセボのみで治療された対象及び以前静脈内レカネマブで治療された対象において皮下投与したときの、安全性及び忍容性、薬物動態、免疫原性、並びにレカネマブのアミロイドＰＥＴ及び血漿バイオマーカー（例えばｐ－タウ１８１など）に対する効果を判定することになる。
【０２８１】
本サブ研究は任意選択である。延長フェーズの間に静脈内治療の継続を希望する対象は、そうすることを選び得る。
【０２８２】
このサブ研究の適格性は、コア研究を完了した対象であることになり、それには、以前延長フェーズでの皮下レカネマブの開始前にプラセボのみで治療された対象、及び以前静脈内レカネマブで治療された対象が含まれ得る。米国及び日本に住む対象で、延長フェーズへの登録が適格である対象はまた、このサブ研究の募集期間帯に合致する場合には、この任意選択の皮下（バイアル）サブ研究への参加も適格であることになる。延長フェーズをまだ開始していない対象は、コア研究を完了次第、皮下（バイアル）サブ研究での非盲検治療を直接始めることができ、アミロイドＰＥＴサブ研究への参加又は継続に同意しなければならない。対象はまた、延長フェーズにおける６ヵ月間の静脈内治療後に皮下（バイアル）サブ研究に入ることもできる。
【０２８３】
このサブ研究に参加する対象は、各登録時点（来院４２回目又は来院５６回目）で、腹部、大腿、又は上腕のいずれかとなる注射部位を無作為に固定１：１：１スケジュールで割り付けられることになる。連続して行われる注射は毎回、必要に応じて体の両側を用いながら、割り付けられた注射部位の範囲内で順繰りに交替させなければならない。
【０２８４】
皮下（バイアル）サブ研究の対象は、メディカルモニターの承認を得た上でレカネマブの隔週静脈内投与に戻ってもよい。その場合、対象は、研究の延長フェーズの残りの間は（レカネマブ１０ｍｇ／ｋｇ　ＩＶ隔週を最長２４ヵ月［２年］間、又は対象の在住国で薬物が市販されるまで、又はレカネマブによる治療からのリスク対便益比がもはや有利とは見なされなくなるまでのうちのいずれか早く到来するまで）レカネマブの隔週静脈内投与を続けることになる。
【０２８５】
加えて、皮下バイアルサブ研究に参加した対象には、皮下バイアルサブ研究で少なくとも６ヵ月経った後に、皮下ＡＩ（自己注射器）研究に参加するという選択肢が提供されることになる。皮下ＡＩサブ研究では、ＡＩ装置を使用した皮下投与について調べることになり、これは、治験責任医師の裁量で、必要な訓練が完了した後に限り、非ＨＣＰ（医療専門家（ｈｅａｌｔｈ　ｃａｒｅ　ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ）、例えば、対象、研究パ

ートナー、又は家族など）によって投与されるものであり得る。非ＨＣＰ使用者向けの初期ＡＩ訓練の期間は最低でも２週間となり、２回の連続する研究薬物投与来院は診療施設で行われることになる。ＡＩ装置を使用して研究薬物を投与するのに好適な非ＨＣＰがいない場合、研究薬物投与はＨＣＰが実施し得る。皮下バイアル又はＡＩサブ研究の対象は、毎週の研究薬物投与を有することになる。皮下バイアルサブ研究については、研究薬物を投与する度に毎回、バイタルサイン、過去の／併用している薬物療法の評価、及びＡＥ評価を実施しなければならない。皮下ＡＩサブ研究については、対象は、臨床的評価が実施される来院の度に毎回、診療施設に来るべきである。そうした来院時に、注射技法もまた評価されることになる。ＡＩ分配来院では、バイタルサイン、過去の／併用している薬物療法の評価、及びＡＥ評価もまた行わなければならない。

【０２８６】

ＡＩ装置は、内容物観察窓が付いたハウジング、ばね作動機構及び一体型の針安全機能からなる自動式の使い捨て２．２５ｍＬ　ＡＩ装置である。この装置は、テーパー針、硬質針カバー、及び栓を備える２．２５ｍＬ充填済みプラスチック製シリンジに１．８ｍＬの２００ｍｇ／ｍＬレカネマブ溶液が予め充填されているものを含む。溶液の外観は、無色乃至淡黄色の液体である。ＡＩは即時使用可能であり、いかなる更なる組み付けも不要である。装置は紙箱に入れて供給されることになり、各紙箱に２個の装置が入っている。

【０２８７】

皮下ＡＩサブ研究に参加する対象、対象は、ＡＩ装置を使用して投与される、一定用量（７２０ｍｇ）のＢＡＮ２４０１の２回の連続して行われる皮下注射を毎週の頻度で受けることになる。これは、２個で１パックのＡＩ装置で分配されることになる。各ＡＩ装置が一セット分の量の研究薬物１．８ｍＬ（３６０ｍｇ　ＢＡＮ２４０１）を有するため；従って、両方のＡＩ装置とも、最大限の用量の研究薬物（７２０ｍｇ）が投与される必要がある。ＡＩ装置は腹部若しくは大腿に投与するか（自己投与の際又は他の誰かが注射を行う場合）、又は上腕に投与することができる（他の誰かが注射を行う場合；全詳細については、ＡＩ使用説明書を参照のこと）。

【０２８８】

フォローアップ来院

フォローアップ来院は、研究薬物の最終回用量の３ヵ月後に行われることになる。

【０２８９】

対象は、延長フェーズの間、何らかの理由で研究から離脱し得るか、又は研究薬物を中断し得る。早期に研究から離脱する又は研究薬物を中断する対象は、早期中止来院（研究薬物を中断すると決めてから７日以内）及びフォローアップ来院（研究薬物の最終用量から３ヵ月後）を完了しなければならず、また、該当する場合、安全性評価のための不定期の来院があり得る。延長フェーズでは、研究薬物を中断する対象は、臨床的有効性評価が行われるときに各予定された来院のために再通院する必要はなくなる。本研究は、延長フェーズの最後の対象の最終回の来院評価が行われたときに終了となることになる。

【０２９０】

薬物動態評価

コア研究及び延長フェーズ

事前無作為化フェーズの間のベースライン時（段階４）、アミロイドＰＥＴ評価前、来院３回目の研究薬物の初回用量投与前、並びに６、１２、及び１８ヵ月間の治療後に対象から血液を採取し、アミロイドアイソフォーム、タウ、並びにＡＤ診断及びアミロイド負荷に関連する他のタンパク質バイオマーカー（例えば、ＮＦＬ）を挙げることができる潜在的な新規ＡＤバイオマーカーを判定することになる。同様に、バイオマーカーの発見及びバリデーションをＡＤを患う対象からの試料を伴い実施することにより、対象ＰＫ及びＰＤ反応、治療反応、対象の層別化又はレカネマブに関連する有害作用の予測に有用であり得る血液及び遺伝子バイオマーカーを同定し得る。

【０２９１】

ＡＰＯＥ４遺伝子タイピングを行うことにより、ＡＰＯＥ状態（ＡＰＯＥ４保有者及び

非保有者）による層別化が可能になることになる。ＡＰＯＥ４ホモ接合状態又はヘテロ接合状態を統計的分析で用いることにより、血管原性浮腫、微小出血及び脳表ヘモジデリン沈着症が挙げられるアミロイド関連画像異常（ＡＲＩＡ）の発生を含め、治療反応及び安全性に対する効果を決定することになる。ＡＰＯＥ４遺伝子タイピングからの残りのＤＮＡを用いて、レカネマブの吸収、分布、代謝、及び排泄におけるＤＮＡ配列変異性の役割を調べてもよい。研究解析対象集団で観察されるレカネマブ曝露量又はＡＥ発生率のばらつきは、一塩基変異多型とＰＫ、安全性、又はＰＤデータとの相関関係により判定し得る。

【０２９２】

ＰＫ及びＰＤの予測的バイオマーカーを同定しようとする試みの中では、本研究の参加者から入手した薬理ゲノム学（ＰＧ）及びバイオマーカー試料を大域的なプロテオミクス、メタボロミクス、又はリピドミクス及び単一又は多重アッセイにより分析し得る。加えて、他のレカネマブ又はＡＤ臨床研究で同定されたバイオマーカーもまた、本研究に登録した対象から収集した試料で評価し得る。

【０２９３】

ｖＭＲＩイメージングを用いてレカネマブがＥＡＤ集団の萎縮率に及ぼす効果を判定することにより、疾患修飾のエビデンスが提供されることになる。対象は全て、全ての安全性ＭＲＩ評価を終えた直後にｖＭＲＩイメージングシーケンスを受けることになる。ｖＭＲＩシーケンスはまた、スクリーニング来院時及びコア研究中の来院１６、２９、及び４２回目（６、１２、及び１８ヵ月間の治療）にも分析されることになる。ｖＭＲＩシーケンス収集は、延長フェーズ中、全ての安全性ＭＲＩ評価で行われることになる。海馬、全脳、及び脳室総体積を評価することになる。

【０２９４】

ベースライン時並びに１２及び１８ヵ月間の治療時点で、同意を得た対象においてＡＤ関連バイオマーカー（限定はされないが、Ａβ［１－４２］、Ａβ［１－４０］、ニューログラニン、ＮＦＬ、ｔタウ及びｐタウを含む）のＣＳＦ濃度を測定することになる。

【０２９５】

コア研究では、全ての対象から血液試料を採取して約１２週間間隔で血清レカネマブレベルを決定することになる。早期に研究から離脱する又は研究薬物を中断する対象は、早期中止来院時（研究薬物を中断すると決めてから７日以内）及びフォローアップ来院時（研究薬物の最終用量から３ヵ月後）に血液試料を採取されることになる。

【０２９６】

延長フェーズでは、９週目来院４２、４７回目、来院５０回目、及びその後延長フェーズ１年目の間は３ヵ月毎、及びその後延長フェーズの２年目の間は６ヵ月毎、該当する場合には早期中止来院時、及び研究薬物の最終回用量から３ヵ月後に行うフォローアップ来院時に血液試料を採取することになる。

【０２９７】

母集団ＰＫ手法を用いてレカネマブのＰＫを特徴付けることになる。共変量（例えば、限定はされないが、人口統計学的情報、併用薬、ＡＤＡ発症、及び研究薬物製剤を含む）がレカネマブＰＫに及ぼす効果を判定することになる。ＰＫモデルは、クリアランス（ＣＬ）及び分布容積に関してパラメータ化されることになる。ＡＵＣ及び平均濃度（Ｃａｖ）など、導出される曝露パラメータは、個々のＣＬ事後推定及び投与歴を用いてモデルから計算することになる。

【０２９８】

皮下サブ研究

任意選択の皮下サブ研究に参加する対象は、血清ＰＫ用に追加の血液試料を採取する必要があることになる。

【０２９９】

安全性評価

コア研究及び延長フェーズ

延長フェーズの間、引き続き安全性評価をモニタすることになる。ＳＡＥ及び研究特異的ＡＥを含め、ＡＥを特定し、評価し、及び収集することになる。研究薬物が投与されるとき、投与前及び注入後の両方にバイタルサインを評価することになる。血液学、血液化学、及び尿臨床検査値を６ヵ月毎にモニタすることになる。

【０３００】

全ての対象について、臨床検査値、安全性ＭＲＩ、ｖＭＲＩ、アミロイドＰＥＴ評価、タウＰＥＴ評価、及びＣＳＦ試料採取を用いて評価することになる。全ての対象が、延長フェーズにおける最初の６ヵ月間の治療について、アミロイド関連画像異常浮腫／滲出液貯留（ＡＲＩＡ　Ｅ）モニタリングに関してコア研究の場合と同じ安全性ＭＲＩスケジュールに従うことになる（延長の開始後９週間、１３週間、及び６ヵ月）。安全性ＭＲＩは６ヵ月毎に行い、その後、延長フェーズの終了まで行うことになる。全ての安全性ＭＲＩ評価後にボリューメトリックＭＲＩ評価を収集することになり、延長フェーズの２４、３０、３６、及び４２ヵ月時点で分析することになる。

【０３０１】

臨床評価は６ヵ月毎の（可能であれば常に）朝に、以下の順序：ＭＭＳＥ、ＣＤＲ－ＳＢ、及びＡＤＡＳ－ｃｏｇ１４で施行することになる。全ての臨床評価（ＭＭＳＥ、ＣＤＲ－ＳＢ、及びＡＤＡＳ－ｃｏｇ１４）は、同じ日に記入しなければならない。全ての臨床評価は、可能であれば常に朝に、又は研究中一貫して１日のうちほぼ同じ時点で記入しなければならない。ＡＤＡＳ－ｃｏｇ　１４への記入後、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ、ＱＯＬ－ＡＤ、ＡＤＣＳ　ＭＣＩ　ＡＤＬ、及びＺａｒｉｔ介護負担尺度の記入が行われることになる。

【０３０２】

来院４２回目、来院４７回目、来院５０回目、９週目及びその後延長フェーズの１年目の間は３ヵ月毎、その後延長フェーズの２年目の間は６ヵ月毎、該当する場合には早期中止来院時、及び研究薬物の最終回用量から３ヵ月後に行うフォローアップ来院時に、血清ＰＫ用の血液を採取することになる。

【０３０３】

コア研究における縦断的ＰＥＴサブ研究に同意する者については、延長フェーズの３０及び４２ヵ月時点でアミロイドＰＥＴを収集することになり、一方、コア研究における縦断的ＣＳＦサブ研究に同意する者については、延長フェーズの３０及び４２ヵ月時点でＣＳＦを収集することになる。コア研究における縦断的タウＰＥＴサブ研究に同意する者については、延長フェーズの３０及び４２ヵ月時点でタウＰＥＴを収集することになる。

【０３０４】

薬力学、薬理ゲノム学、及び他のバイオマーカー評価

（スクリーニング）時にＡＰＯＥ４の遺伝子タイピング用の血液試料を対象から入手することになる。血液試料はまた、事前無作為化の間にも追加のＡＤ診断用に採取することになる。

【０３０５】

他の評価

コア研究におけるアミロイドＰＥＴ、タウＰＥＴ、及び／又はＣＳＦサブ研究に同意した対象は、それらのサブ研究判定を継続してもよい。コア研究における縦断的アミロイドＰＥＴサブ研究に同意する者については、延長フェーズの３０及び４２ヵ月時点でアミロイドＰＥＴを収集することになり、一方、コア研究における縦断的ＣＳＦサブ研究に同意する者については、延長フェーズの３０及び４２ヵ月時点でＣＳＦを採取することになる。コア研究における縦断的タウＰＥＴサブ研究に同意する者については、延長フェーズの３０及び４２ヵ月時点でタウＰＥＴを収集することになる（修正事項０８により改訂）

【０３０６】

皮下（バイアル）サブ研究に参加することを選び、延長フェーズの開始時点（１週目［来院４２回目］）でこのサブ研究に入る全ての対象は、皮下投与開始前４週間のアミロイドＰＥＴスキャンをベースライン皮下（バイアル）サブ研究アミロイドＰＥＴスキャンと

して有しなければならない；これらの対象は、コア研究アミロイドＰＥＴサブ研究に参加したことがなくてもよい。延長フェーズにおける６ヵ月間の静脈内治療後に皮下（バイアル）サブ研究に入る対象は、アミロイドＰＥＴサブ研究に参加する必要はないが、アミロイドＰＥＴサブ研究に参加している対象は、定期評価スケジュールに従いアミロイドＰＥＴサブ研究を継続し得る。

【０３０７】

皮下（バイアル）サブ研究評価項目

主要評価項目：

・ＡＥ発生率並びにバイタルサイン、ＥＣＧ、安全性臨床検査値、自殺傾向評価、ＡＤＡ、及びＨＣＰがレカネマブを皮下投与したときのＭＲＩ安全性パラメータの変化

・限定されないが、ＡＵＣ、Ｃａｖを含めた、血清中レカネマブの母集団ＰＫパラメータ。

【０３０８】

副次的評価項目：

・ＡＤＡ発症の発生率及びタイミング、ＡＤＡ力価、及び皮下治療期間にわたる対象のＡＤＡ状態に関連する他の特性、並びに中和ＡＤＡ（ＮＡｂ）発症の発生率及びタイミング、ＮＡｂ力価、及び皮下治療期間にわたる対象のＮＡｂ状態に関連する他の特性

・ＯＬＥにおける皮下レカネマブの開始前に以前プラセボのみで治療された対象、及び以前静脈内レカネマブで治療された対象の皮下治療期間にわたる脳アミロイドレベルのサブ研究ベースラインからの変化

・ＯＬＥにおける皮下レカネマブの開始前に以前プラセボのみで治療された対象、及び以前静脈内レカネマブで治療された対象の皮下治療期間にわたる、目視読影、ＳＵＶＲ、及びセンチロイド尺度によりアミロイドＰＥＴ陽性からアミロイドＰＥＴ陰性に転換する対象の比率

・ＯＬＥにおける皮下レカネマブの開始前に以前プラセボのみで治療された対象、及び以前静脈内レカネマブで治療された対象の皮下治療期間にわたる血漿バイオマーカー（例えば、ｐ－タウ１８１など）のサブ研究ベースラインからの変化

【０３０９】

サブ研究解析対象集団

皮下（バイアル）サブ研究についての延長安全性解析対象集団（延長－ＳＣ－ＳＡＳ）は、皮下治療期間にわたって少なくとも１用量の皮下投与される研究薬物（バイアル及びシリンジ）を受けた対象の群である。

【０３１０】

皮下（バイアル）サブ研究の延長ＰＫ解析対象集団は、コア研究の間に少なくとも１用量の研究薬物を受けた対象であって、延長フェーズの間における皮下（バイアル及びシリンジ）用量投与歴の文書記録を伴う少なくとも１つの定量化可能なレカネマブ血清（血清についての解析対象集団）又はＣＳＦ（ＣＳＦについての解析対象集団）濃度を有する対象の群である。

【０３１１】

皮下（バイアル）サブ研究の延長ＰＤ解析対象集団は、皮下治療期間にわたって少なくとも１用量の皮下投与される研究薬物（バイアル及びシリンジ）を受けた、且つこの期間中に少なくとも１つのＰＤパラメータを導出するのに十分なＰＤデータを有した（ベースライン及び少なくとも１つの投与後評価を有した）対象の群である。

【０３１２】

実施例６：レカネマブ（ＢＡＮ２４０１）による長期治療を受けたアルツハイマー病を患う対象の剖検所見

上記に記載するコア研究に、ある患者（約８５歳）が登録した。この患者は、以前、３年間にわたって軽度の記憶障害を有した後に軽度認知障害と診断された患者であり、１０ｍｇ／ｋｇ　ｑ４週間（４週間毎）で７９週間にわたる積極的治療中であったところ、次に無治療の９８週間を経て、続いて１０ｍｇ／ｋｇ　２週間毎の延長フェーズが９４週間

にわたった。この患者は行動症状を発症し、治療を中止し、１２週間後、初発症状の発症から９年後に死亡した。

【０３１３】

剖検を実施した。脳は中等度の萎縮を示した（脳重量１０５２ｇ）。図１６を参照のこと。梗塞又は出血は存在しなかった。脳組織の試料を複数の領域（前頭、頭頂、後頭、海馬、脳幹）から採取し、病理学的タンパク質（タウ［ＡＴ８］、β－アミロイド［６Ｅ１０］、ａ－シヌクレイン、ＴＤＰ４３）並びにアストログリア及びミクログリア反応（ＧＦＡＰ、ＣＤ６８）に関する組織学染色（ＬＨ＆Ｅ、ビールショウスキー、チオフラビン）及び免疫組織化学染色で全神経病理学的判定を実施した。表１８、及び図１７、図１８及び図１９を参照のこと。

【０３１４】

主要な所見は、極めてまばらなアミロイド沈着物であった－びまん性アミロイドは極めて少なく、まばらな斑状のプラークがあるのみであった。図２０～図２３を参照のこと。レカネマブ治療したアミロイド斑は均一性に乏しく、低密度である。図２４を参照のこと。アミロイド斑は、ほぼ海馬のＣＡ４領域に限られている。図２２を参照のこと。タウ染色が存在する－しかしＣＡ４のもつれはまばらである。図２０及び図２２を参照のこと。新皮質及び不等皮質に神経突起斑が存在したが、全体的には、より密集したプラークの範囲は幾つかあるものの、比較的まばらであった。全皮質領域にわたって糸屑状の神経原線維が存在した。神経原線維のもつれは広く存在したが、密度は高くなかった。中等度の限局的なアミロイドアンギオパチーが存在した。軽度の顆粒空胞変性が存在した。アミロイド物質周辺にミクログリアに関するＣＤ６８染色が存在した。図２５を参照のこと。扁桃及び嗅内皮質にのみ、微量のＴＤＰ４３細胞質染色が存在した。扁桃にのみ、レビー小体が存在した。

【０３１５】

【表２０】

表18. アルツハイマー病所見のトポグラフィー分布

脳領域	β-アミロイド負荷*	ホスホタウ**	ビールショウスキー
上前頭皮質(BA8, BA9)	+	++ (NT, T), + (NP)	+
後前頭皮質(BA4)	+/-	++ (NT, T)	+/-
頭頂葉皮質(BAI, BA3, BA5, BA40)	-	++ (NT, T)	-
鳥距皮質(BA17, BA18及びBA31)	++	+++ (NT, T, NP)	++
海馬体, LGB, CN尾部	+++ (CA4, CA1) +/-(EC)	+++ (NT, T, NP)	+++ (CA4, CA1) +/-(EC)
CAP(尾状核, 被殻, 側坐核)	-	++(NT)	-
GP及び前障を含む被殻	-	n/a	n/a
固有扁桃核	(-)固有	+++ (NT, T)	-
扁桃	+++	+++ (NT< T, NP)	+++
視床(前核レベル)	-	n/a	n/a
中脳	-	++ (NT), +(T)	n/a
上部橋(青斑核レベル)	n/a	+ (NT< T)	n/a
小脳(歯状核を含む)	(-)	n/a	n/a
視床前核を含む下核	(-)	n/a	n/a

*+++, びまん性; ++, 中等度; +, まばら/限局性; +/-まれ; **NT, 糸屑状の神経原線維; T, 神経原線維のもつれ; NP, 老人斑; +++最も高密度の芯の老人斑。

【０３１６】

アルツハイマー病症状の既往歴が９年に及ぶこの症例の神経病理学的所見において最も注目すべきは、びまん性のプラークが著しく少ないこと、及びばらつきはあるが全体的には神経突起斑の負荷が極めて低いことである。存在したプラークは「虫食い状」の外観を呈した。また、アミロイドアンギオパチーの欠如も顕著であった。神経原線維病変は、もつれよりも糸屑状であるのが一層広範で顕著であった。第３相ＣＬＡＲＩＴＹ　ＡＤ研究におけるタウＰＥＴでは、アミロイドクリアランスがタウ病変を遅らせるかどうかが評価されることになる。びまん性アミロイドがほぼ存在せず、散在した神経突起性のアミロイドがあるのみという状況でトポグラフィー的に広範な神経原線維病変が存在するというのは、典型的なＡＤでは極めて珍しい：ＮＡＣＣ神経病理学データセットでは、ＢｒａａｋＢ２又はＢ３の脳でＴｈａｌのステージＡ０又はＡ１を示すのは、僅か２％である。この

神経病理学的所見は、レカネマブ治療でトレーサー取込値の著しい減少を示すフロルベタピルＰＥＴスキャンと一致している。このように、神経病理学的調査の結果は、レカネマブの誘導による原線維アミロイド（びまん性及び神経突起性の両方）の除去を裏付けている。

【０３１７】

【表２１】

配列表

表 19. mAb 可変領域のアミノ酸配列

mAb	IgG 鎖	配列番号	アミノ酸配列
レカネマブ	重鎖	1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFS SFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSSTIY YGDTVKGRFTISRDNAKNSLFLQMSSLRAE DTAVYYCAREGGYYYGRSYYTMDYWGQ GTTVTVSS
レカネマブ	軽鎖	2	DVVMTQSPLSLPVTPGAPASISCRSSQSIVH SNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYY CFQGSHVPPTFGPGTKLEIK

【０３１８】

【表２２】

表 20. mAb 定常領域のアミノ酸配列

mAb	IgG 鎖	クラス	配列番号	アミノ酸配列
レカネマブ	重鎖	IgG1	3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
レカネマブ	軽鎖	カッパ	4	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

【０３１９】

【表２３】

表 21. mAb 相補性決定領域のアミノ酸配列

mAb	IgG 鎖	配列番号	アミノ酸配列
レカネマブ	HCDR1	5	SFGMH
	HCDR2	6	YISSGSSTIYYGDTVKG
	HCDR3	7	EGGYYYGRSYYTMDY
レカネマブ	LCDR1	8	RSSQSIVHSNGNTYLE
	LCDR2	9	KVSNRFS
	LCDR3	10	FQGSHVPPT

【０３２０】

【表２４】

表 22. アミロイドβのアミノ酸配列

アミロイドβ	配列番号	アミノ酸配列
アミロイドβ1-42	11	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMV GGVVIA
アミロイドβ1-40	12	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMV GGVV

【０３２１】

配列番号１３

重鎖：

【化１】

evqlvesggglvqpggslrlscsasgftfssfgmhwvrqapgkglewvayissgsstiyygdtvkgrftisrdnaknslflqmsslraed tavyycareggyyygrsyytmdywgqgttvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfp avlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepq vytlppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhn hytqkslslspgk

軽鎖：

【化２】

dvvmtqsplslpvtpgapasiscrssqsivhsngntylewylqkpgqspklliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlrisrveaedvgiy ycfqgshvpptfgpgtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

【図面】

【図１】

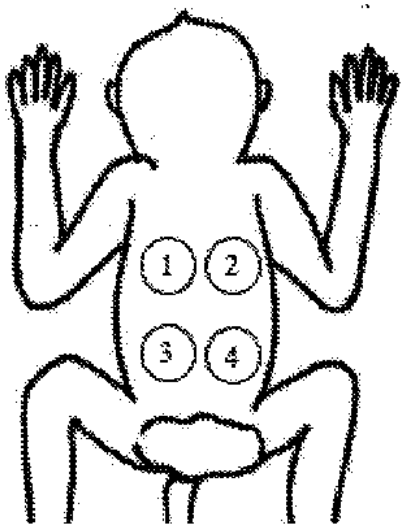


Figure 1

【図２】

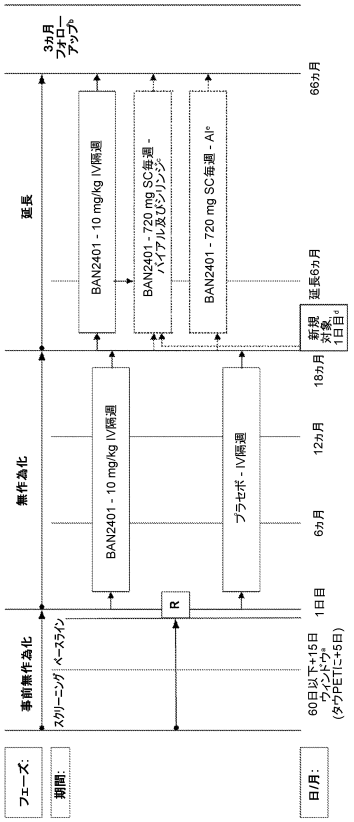


図2

【図３】

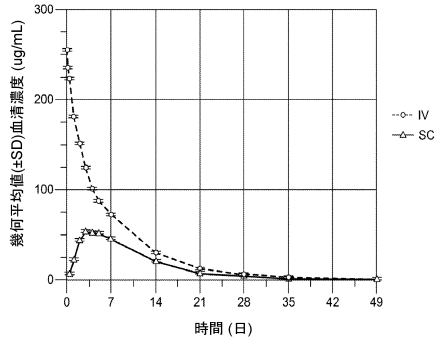


図3

【図４】

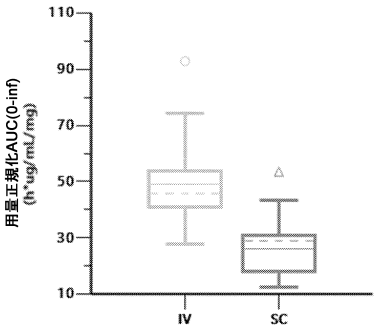


図4

【図５】

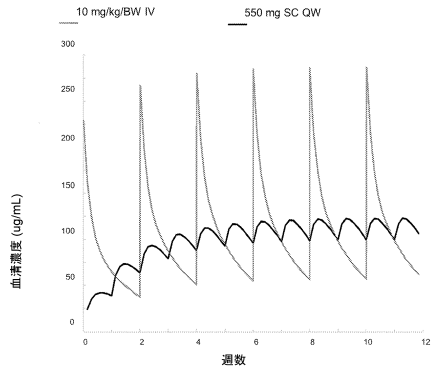


図5

【図６】

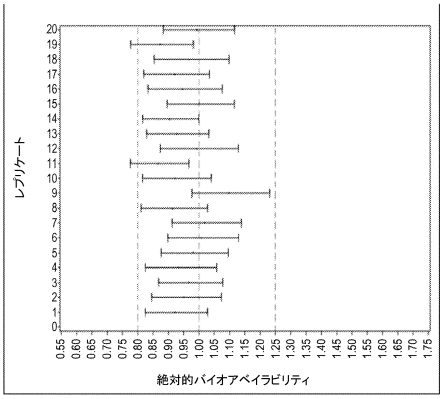


図6

【図７】

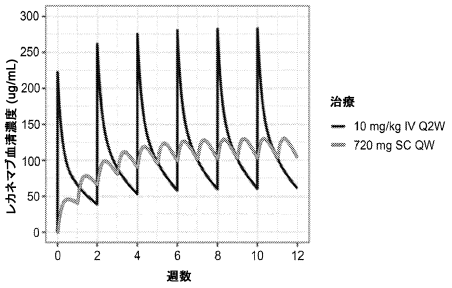


図7

【図８】

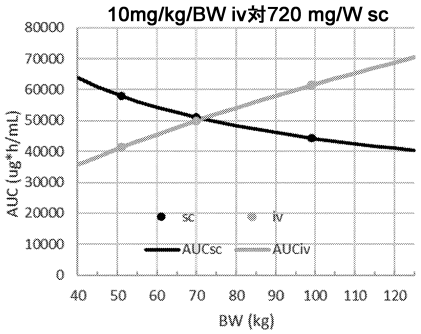


図8

【図９】

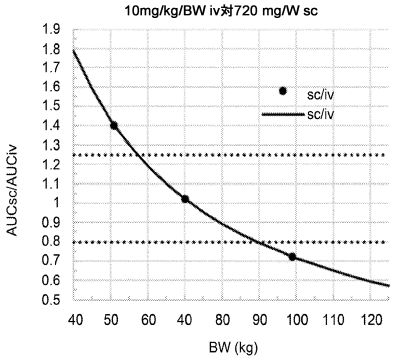


図9

【図１０】

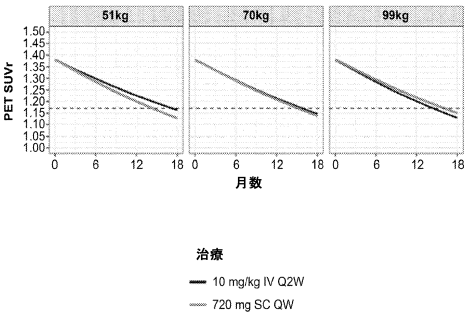


図10

【図１１】

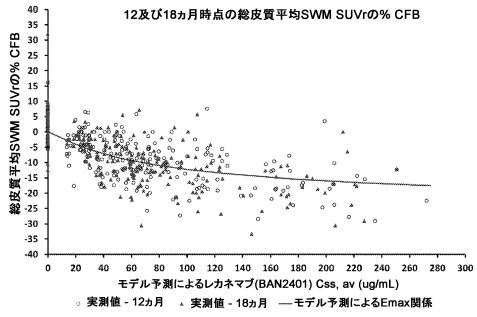


図11

【図１２】

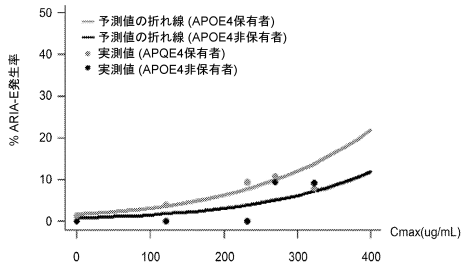


図12

【図１３】

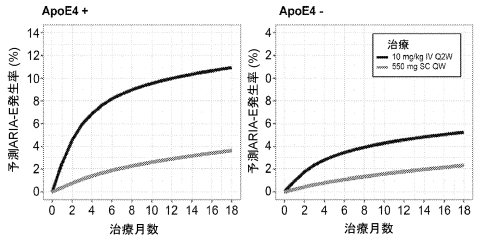


図13

【図１４】

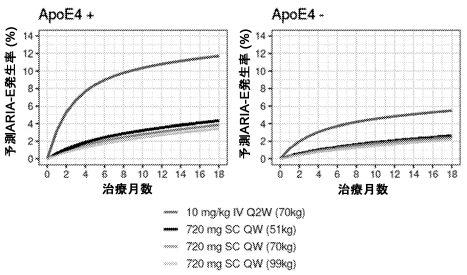


図14

【図１５】

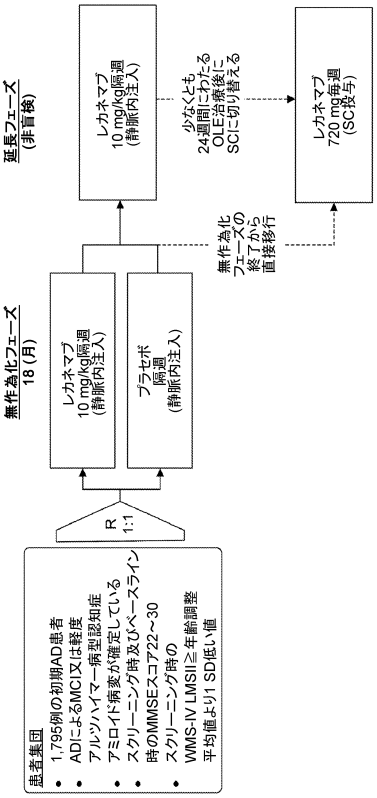


図15

【図１６】

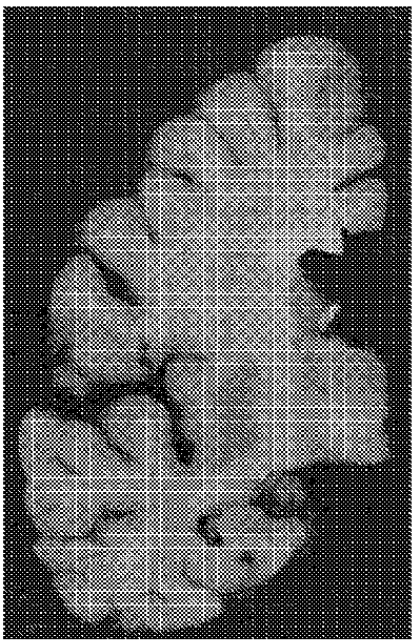


Figure 16

【図１７】

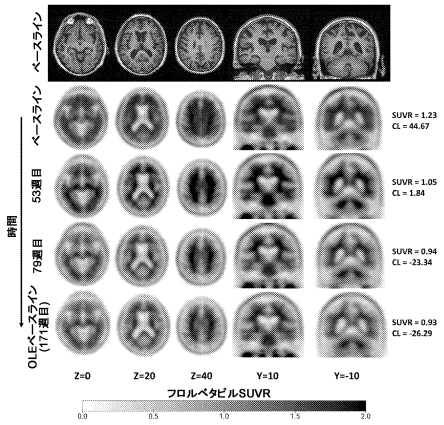


図17

【図１８】

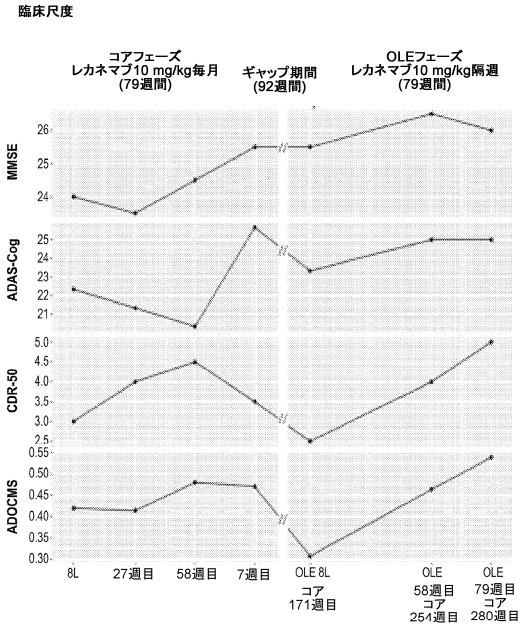


図18

【図１９】

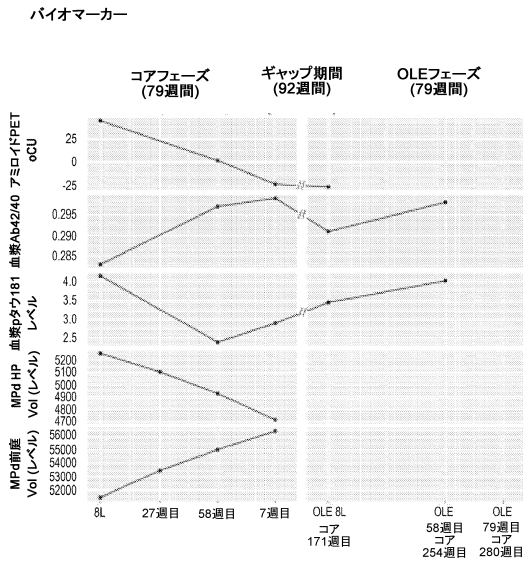


図19

【図２０】

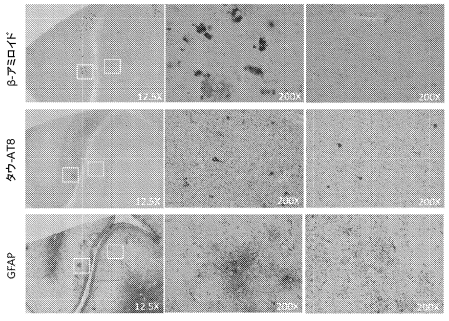


図20

【図２１】

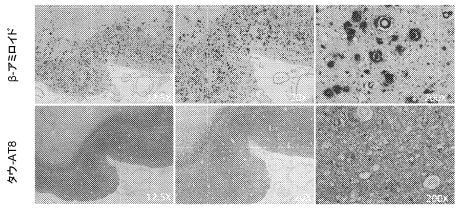


図21

【図２２】

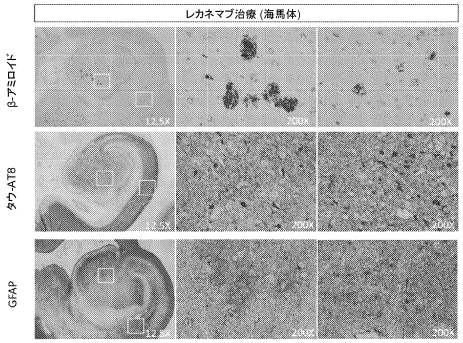


図22

【図２３】

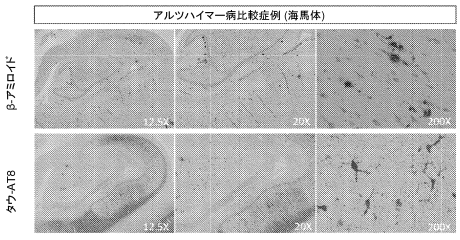


図23

【図２４】

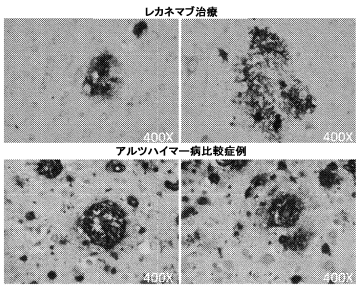


図24

【図２５】

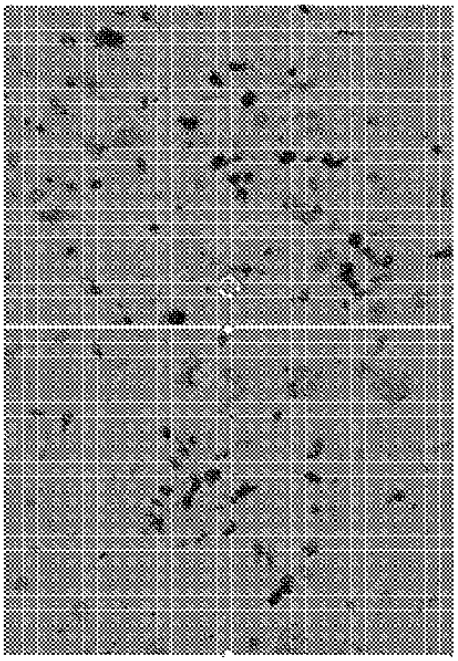


Figure 25

【配列表】
2024532438000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/041926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 C07K16/18 A61P25/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOLAR MARTIN ET AL: "Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval", ALZHEIMER'S RESEARCH & THERAPY, vol. 12, no. 1, 1 December 2020 (2020-12-01), XP055887710, DOI: 10.1186/s13195-020-00663-w Retrieved from the Internet: URL:https://alzres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13195-020-00663-w.pdf> abstract, p. 3/10 left-hand column first full paragraph - p. 6/10 left-hand column first full paragraph, discussion and Table 1 ----- -/--	1-42

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 January 2023	09/02/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/041926

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease", , 25 March 2019 (2019-03-25), XP093019122, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03887455 [retrieved on 2023-01-30] the whole document	1-42
A	WO 2018/081460 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD [JP]; SATLIN ANDREW [US]; FUKUSHIMA TATSUTO [JP]) 3 May 2018 (2018-05-03) SEQ ID NO 1 comprises the 3 VH CDRs SEQ ID NOS: 5, 6 and 7. SEQ ID NO: 2 comprises the 3 VL CDRs SEQ ID NOs: 8, 9 and 10.	1-42
A	WO 2016/005466 A2 (BIOARCTIC NEUROSCIENCE AB [SE]; EISAI R&D MAN CO LTD [JP]) 14 January 2016 (2016-01-14) cited in the application SEQ ID NOs 14, 15 and 16 comprise the 3 VH CDRs SEQ ID NOS: 5, 6 and 7. SEQ ID NOs: 8, 9, 10, 11, and 12 comprises the 3 VL CDRs SEQ ID NOs: 8, 9 and 10.	1-42
A	WO 2007/108756 A1 (BIOARCTIC NEUROSCIENCE AB [SE]; GELLERFORS PAER [SE] ET AL.) 27 September 2007 (2007-09-27) cited in the application Tables 1, 18, 20, 31 and 43 comprise the 3 VH CDRs SEQ ID NOs: 5, 6, and 7 of the instant application. Tables 1, 14, 20, 42, 44 comprise the 3 VL CDRs SEQ ID NOS: 8, 9, and 10	1-42
A	L. LANNFELT ET AL: "Amyloid-ß-directed immunotherapy for Alzheimer's disease", JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE, vol. 275, no. 3, 8 March 2014 (2014-03-08), pages 284-295, XP055183709, ISSN: 0954-6820, DOI: 10.1111/joim.12168 the whole document	1-42

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/041926

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

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

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/041926

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018081460 A1	03-05-2018	AU 2017347838 A1	13-06-2019
		BR 112019008359 A2	01-10-2019
		CA 3042020 A1	03-05-2018
		CN 110214146 A	06-09-2019
		EP 3532485 A1	04-09-2019
		IL 266114 A	30-06-2019
		JP 7116725 B2	10-08-2022
		JP 2020500165 A	09-01-2020
		JP 2022092013 A	21-06-2022
		KR 20190102181 A	03-09-2019
		RU 2019116018 A	27-11-2020
		SG 102019013049Q A	27-02-2020
		SG 11201903601Q A	30-05-2019
		US 2019276560 A1	12-09-2019
		WO 2018081460 A1	03-05-2018
WO 2016005466 A2	14-01-2016	AR 101130 A1	23-11-2016
		AU 2015286707 A1	12-01-2017
		BR 112016030774 A2	16-01-2018
		CA 2951990 A1	14-01-2016
		CL 2017000053 A1	23-06-2017
		CN 106661103 A	10-05-2017
		CN 112390881 A	23-02-2021
		CO 2017000346 A2	09-06-2017
		DK 3166970 T3	25-05-2021
		EP 3166970 A2	17-05-2017
		EP 3865510 A2	18-08-2021
		ES 2865112 T3	15-10-2021
		HR P20210680 T1	11-06-2021
		HU E053809 T2	28-07-2021
		IL 282823 A	30-06-2021
		JO 3537 B1	05-07-2020
		JP 6628786 B2	15-01-2020
		JP 2017521427 A	03-08-2017
		KR 20170037900 A	05-04-2017
		LT 3166970 T	10-05-2021
		MA 40224 B1	31-05-2021
		MA 53887 A	27-10-2021
		MY 184890 A	29-04-2021
		PE 20170768 A1	04-07-2017
		PH 12017500032 A1	15-05-2017
		PL 3166970 T3	13-09-2021
		PT 3166970 T	26-04-2021
		SG 11201610734R A	27-01-2017
		SI 3166970 T1	30-09-2021
		TW 201613964 A	16-04-2016
		US 2016009793 A1	14-01-2016
		WO 2016005466 A2	14-01-2016
		ZA 201706272 B	27-02-2019
WO 2007108756 A1	27-09-2007	AT 492561 T	15-01-2011
		AU 2007227813 A1	27-09-2007
		BR PI0709050 A2	21-06-2011
		CA 2630344 A1	27-09-2007
		CN 101421303 A	29-04-2009
		CY 1111337 T1	05-08-2015
		DK 2004688 T3	21-03-2011
		EP 2004688 A1	24-12-2008

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/041926

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2325209 A2	25-05-2011
		HK 1120056 A1	20-03-2009
		HR P20110203 T1	30-04-2011
		IL 191331 A	30-07-2015
		JP 5033868 B2	26-09-2012
		JP 2009530374 A	27-08-2009
		KR 20080106288 A	04-12-2008
		MY 169492 A	15-04-2019
		NZ 567888 A	27-08-2010
		PL 2004688 T3	30-06-2011
		RS 51723 B	31-10-2011
		RU 2008141905 A	27-04-2010
		SI 2004688 T1	31-03-2011
		US 2009258009 A1	15-10-2009
		US 2012076726 A1	29-03-2012
		WO 2007108756 A1	27-09-2007
		ZA 200805805 B	29-09-2010

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)	Ｃ１２Ｎ　15/13	

(32)優先日　令和4年3月15日(2022.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/269,463
(32)優先日　令和4年3月16日(2022.3.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/364,619
(32)優先日　令和4年5月12日(2022.5.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ヨーロッパ リミテッド
(72)発明者　ランドリー， イシャニ
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　サチデブ， パラヴィ
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　バーベル， デイビッド
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　クレイマー， リン
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　兼清 道雄
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　小山 彰比古
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　スワンソン， チャド
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　イリザリー， マイケル
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　カプロウ， ジューン
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００， ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド

(72)発明者　ダッダ， ショバ
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００，
ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　レイダーマン， ラリサ
アメリカ合衆国， ニュージャージー州， ウッドクリフ レイク， タイス ブールバード １００，
ケアオブ エーザイ インコーポレイテッド
(72)発明者　早戸 誠一
東京都文京区小石川４丁目６番１０号 エーザイ株式会社内

Ｆターム（参考）　4C076　BB16 CC01 DD51 EE23 FF61
4C085　AA14 BB11 DD62 EE01 GG01 GG04
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 DA76 EA20 FA74