



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202313111 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：111120895

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 06 日

(51) Int. Cl. :

*A61K39/395 (2006.01)**C07K16/18 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)**A61B5/055 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/06/07

美國

63/197,949

2021/07/07

美國

63/219,319

2022/04/01

美國

63/326,369

2022/04/26

美國

63/335,186

(71) 申請人：美商百健MA公司(美國) BIOGEN MA INC. (US)

美國

(72) 發明人：斯米爾納基斯 凱倫 SMIRNAKIS, KAREN (US)；伯吉特 派翠克 賴蘭

BURKETT, PATRICK RYLAND (US)；烏曼斯 金伯利 UMANS, KIMBERLY (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：0 共 60 頁

(54) 名稱

治療阿茲海默症之方法

(57) 摘要

本發明提供治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，當該個體在治療方案期間發生類澱粉相關成像異常(ARIA)或過敏反應時，該方法包括對該個體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體。

Provided are methods for treating Alzheimer's disease in a human subject in need thereof when the subject develops an Amyloid Related Imaging Abnormality (ARIA) or a hypersensitivity reaction during a treatment regimen comprising administration of multiple doses of an anti-beta-amyloid antibody to the subject.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療阿茲海默症之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING ALZHEIMER'S DISEASE

【中文】

本發明提供治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，當該個體在治療方案期間發生類澱粉相關成像異常(ARIA)或過敏反應時，該方法包括對該個體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體。

【英文】

Provided are methods for treating Alzheimer's disease in a human subject in need thereof when the subject develops an Amyloid Related Imaging Abnormality (ARIA) or a hypersensitivity reaction during a treatment regimen comprising administration of multiple doses of an anti-beta-amyloid antibody to the subject.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療阿茲海默症之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING ALZHEIMER'S DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於治療阿茲海默症之方法。

【先前技術】

【0002】 阿茲海默症(AD)係一種進行性神經退化性病徵，其臨床特徵在於認知受損、行為紊亂(behavioral disturbances)、精神病症狀及日常生活活動之失能。此等臨床表現為AD之特徵。

【0003】 AD International估計，到2050年，全球患有癡呆的人的數目將從目前值4700萬增加至1.31億。AD作為癡呆之最常見原因，佔癡呆病例的60至80%之比例。在美國，據估計，520萬美國人罹患由AD引起之癡呆，及除非找到有效治療，否則到2050年，流行率將翻兩倍或三倍。

【0004】 由於AD引起之癡呆之臨床研究標準最近已更新且與該疾病之目前概念相符，開發診斷框架來涵蓋AD之癡呆前階段(例如前期AD)。該疾病之主要神經病理學標誌為(i)含有聚集 β -類澱粉(A β)肽之細胞外老年(神經)斑塊及(ii)由異常過度磷酸化Tau蛋白組成之神經元內神經原纖維纏結(NFT)。「類澱粉級聯」假設提出，疾病過程背後的驅動力係由於腦中A β 產生與A β 清除之間的不平衡所致之A β 之積聚。

【0005】 A β 係從類澱粉前驅物蛋白質之代謝產生之肽。存在若干

A β 肽同種型(alloform) (例如A β 40、A β 42)。此等單體肽具有聚集成更高階二聚物及寡聚物之可變傾向。透過原纖維形成過程，可溶性寡聚物可轉化成具有 β 摺疊結構之不溶性沉積物。此等沉積物亦稱為類澱粉斑塊且主要由原纖類澱粉組成。A β 之可溶性及原纖形式似乎均有助於該疾病過程。

【0006】 生物標誌、臨床病理及隊組研究表明，疾病過程開始於症狀臨床發作前10至20年，且一些早期病理發現結果包括新皮質神經斑塊之沉積及間質時間性NFT，幾年後接著是新皮質NFT。

【0007】 因此，需要治療阿茲海默症患者之方法。

【發明內容】

【0008】 本發明滿足治療阿茲海默症患者之方法之需求。本發明尤其描述治療阿茲海默症之方法，其包括投與抗 β -類澱粉抗體。本發明涵蓋對與用抗 β -類澱粉抗體治療阿茲海默症之方法相關的某些風險(包括例如類澱粉相關成像異常(ARIA)及/或過敏反應)之認知。在一些實施例中，本發明提供減輕此類風險以改良患有阿茲海默症的患者之治療安全性之特定方法。

【0009】 在一些實施例中，本發明提供藉由對人類個體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量，及藉由在用抗 β -類澱粉抗體治療期間獲得腦磁共振成像(MRI)來監測ARIA來治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法。在一些實施例中，ARIA係在該人類個體中檢測到(例如，藉由MRI)。

【0010】 在一些實施例中，在人類個體中檢測到的ARIA為具有輕度臨床症狀或無臨床症狀之放射線攝影輕度ARIA-E，且繼續投與該抗體。在一些實施例中，在人類個體中檢測到的ARIA為無臨床症狀之放射

線攝影輕度ARIA-H，且繼續投與該抗體。

【0011】 在一些實施例中，在人類個體中檢測到的ARIA為具有臨床症狀(例如中度或重度臨床症狀)之放射線攝影輕度ARIA-E或放射線攝影中度或重度ARIA-E。在一些實施例中，暫停投與抗體直至放射線攝影解像。在一些實施例中，暫停投與直至臨床症狀(若有的話)消除。或者，在一些實施例中，暫停投與抗體直至放射線攝影穩定及臨床症狀(若有的話)消除。

【0012】 在一些實施例中，在人類個體中檢測到的ARIA為具有臨床症狀之放射線攝影輕度ARIA-H或放射線攝影中度或重度ARIA-H。在一些實施例中，暫停投與抗體直至放射線攝影穩定。在一些實施例中，暫停投與直至臨床症狀(若有的話)消除。或者，在一些實施例中，暫停投與抗體直至放射線攝影解像及臨床症狀(若有的話)消除。

【0013】 在一些實施例中，所提供方法包括在特定時間點藉由MRI監測ARIA。在一些實施例中，在6 mg/kg之第一劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在10 mg/kg之第一劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在10 mg/kg之第三劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在10 mg/kg之第六劑量之前獲得及/或進行MRI。

【0014】 在一些實施例中，在10 mg/kg之第一劑量之前及在10 mg/kg之第六劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在以下各者下獲得及/或進行MRI：(i)在6 mg/kg之第一劑量之前，(ii)在10 mg/kg之第一劑量之前，(iii)在10 mg/kg之第三劑量之前，及(iv)在10 mg/kg之第六劑量之前。

【0015】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，藉由下列：

對該人類個體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量，其中在用該抗 β -類澱粉抗體治療期間，該人類個體發生類澱粉相關成像異常-H (ARIA-H) (例如藉由腦磁共振成像(MRI)所檢測到)，其中該ARIA-H包含十個或更多個新發生的微出血或大於兩個病灶區域之淺表鐵質沉著 (superficial siderosis)，及

僅在臨床評估及追蹤腦MRI證實放射線攝影穩定(如ARIA-H之尺寸或數量無增加所指示)之後，以與檢測到ARIA-H之前所投與的最後劑量相比未減少之劑量水平將另外劑量之抗 β -類澱粉抗體投與至人類個體。

【0016】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

對人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量，及

在治療期間發生類澱粉相關成像異常-H (ARIA-H)的彼等人類個體中暫停投與，該類澱粉相關成像異常-H (ARIA-H)在放射線攝影上為(i)具有症狀之輕度ARIA-H或(ii)具有或不具有症狀之中度或重度ARIA-H。

【0017】 在一些實施例中，該方法進一步包括當追蹤MRI證實放射線攝影穩定及/或任何症狀消除時，恢復投與。

【0018】 在一些實施例中，具有ARIA-H的個體亦經歷癲癇發作，諸如例如癲癇持續狀態(status epilepticus)。

【0019】 在一些實施例中，該方法進一步包括在沒有發生ARIA-H或發生不具有症狀之放射線攝影輕度ARIA-H的彼等個體中繼續投與。

【0020】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

對人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量；及

在治療期間發生類澱粉相關成像異常-E (ARIA-E) (其為放射線攝影中度或重度ARIA-E)的彼等人類個體中暫停投與。

【0021】 在一些實施例中，該方法進一步包括當追蹤MRI證實放射線攝影解像時，恢復投與。在一些實施例中，該方法進一步包括當追蹤MRI證實放射線攝影解像及臨床症狀(若存在)已消除時，恢復投與。

【0022】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

對人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量；及

在治療期間發生放射線攝影輕度類澱粉相關成像異常-E (ARIA-E) (其具有中度或重度臨床症狀)的彼等人類個體中暫停投與。

【0023】 在一些實施例中，該方法進一步包括當追蹤MRI證實放射線攝影解像及臨床症狀已消除時，恢復投與。

【0024】 在一些實施例中，具有ARIA-E的個體亦經歷癲癇發作，諸如例如癲癇持續狀態。

【0025】 在一些實施例中，該方法進一步包括在沒有發生ARIA-E或發生不具有症狀之放射線攝影輕度ARIA-E或具有輕度症狀之輕度ARIA-E的彼等個體中繼續投與。

【0026】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

(i)對患有阿茲海默症的人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量，及

(ii)在用抗 β -類澱粉抗體治療期間發生ARIA (例如如藉由腦MRI所檢測到)的彼等個體中：

(a)進行追蹤腦MRI；且若MRI證實放射線攝影穩定及/或解像；

(b)以與ARIA之檢測之前所投與的最後劑量相比未減少之劑量水平將

另外劑量之抗 β -類澱粉抗體投與至人類個體。

【0027】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

(i)對患有阿茲海默症的人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量，及

(ii)在用抗 β -類澱粉抗體治療期間發生ARIA-H (例如如藉由腦MRI所檢測到)的彼等個體中：

(a)進行追蹤腦MRI；且若MRI證實放射線攝影穩定，如ARIA-H之尺寸或數量無增加所指示；

(b)以與檢測到ARIA-H之前所投與的最後劑量相比未減少之劑量水平將另外劑量之抗 β -類澱粉抗體投與至人類個體。

【0028】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

(i)對患有阿茲海默症的人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量，及

(ii)在用抗 β -類澱粉抗體治療期間發生直徑大於1 cm的腦內出血的彼等個體中：永久中止投與抗類澱粉- β 抗體。

【0029】 或者，在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

(i)對患有阿茲海默症的人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量，及

(ii)在用抗類澱粉- β 抗體治療期間發生直徑大於1 cm的腦內出血的彼等個體中：暫停給藥直至MRI證實放射線攝影穩定及症狀(若存在的話)消除。

【0030】 在一些實施例中，本發明涵蓋ARIA之管理在為ApoE ϵ 4攜帶者與ApoE ϵ 4非攜帶者的彼等個體之間沒有差異之認知。

【0031】 在一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體之該多個劑量經靜脈內投與至人類個體。

【0032】 在一些實施例中，以每四週一次之時間間隔對人類個體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量。

【0033】 在一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以6 mg/kg人類個體體重之量投與抗體之至少兩個劑量。

【0034】 在一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以10 mg/kg人類個體體重之量投與抗體之至少兩個劑量。

【0035】 在一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以6 mg/kg人類個體體重之量投與抗體之至少兩個劑量，每四週一次經靜脈內投與。

【0036】 在一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以10 mg/kg人類個體體重之量投與抗體之至少兩個劑量，每四週一次經靜脈內投與。

【0037】 在一些實施例中，對具有確認的類澱粉 β 病理的人類個體進行所提供方法。在一些實施例中，在投與抗體之前確認類澱粉 β 病理。

【0038】 在一些實施例中，對投與該抗體的前一年內已接受腦MRI的人類個體進行所提供方法。

【0039】 在一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括投與抗體之至少十二個劑量。

【0040】 在一些實施例中，所提供方法包括在抗體之第五、第七、第九及/或第十二個劑量之前對人類個體進行腦MRI。在一些實施例中，所提供方法包括在抗體之第七及第十二個劑量之前對人類個體進行腦

MRI。在一些實施例中，所提供方法包括在抗體之第五、第七、第九及第十二個劑量中之各劑量之前對人類個體進行腦MRI。

【0041】 在一些實施例中，所提供方法包括在特定時間點藉由MRI監測ARIA。在一些實施例中，在6 mg/kg之第一劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在10 mg/kg之第一劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在10 mg/kg之第三劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在10 mg/kg之第六劑量之前獲得及/或進行MRI。

【0042】 在一些實施例中，在10 mg/kg之第一劑量之前及在10 mg/kg之第六劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在以下各者下獲得及/或進行MRI：(i)在6 mg/kg之第一劑量之前，(ii)在10 mg/kg之第一劑量之前，(iii)在10 mg/kg之第三劑量之前，及(iv)在10 mg/kg之第六劑量之前。

【0043】 在一些實施例中，投與抗 β -類澱粉抗體可導致類澱粉相關成像異常-水腫(ARIA-E)及-血鐵質沉著(ARIA-H)。在一些實施例中，本發明涵蓋ARIA之管理在為ApoE ϵ 4攜帶者及ApoE ϵ 4非攜帶者的彼等個體之間沒有差異之認知。

【0044】 在一些實施例中，對以325 mg或更少之每日劑量同時接受阿司匹林(aspirin)的人類個體進行所提供方法。本發明涵蓋以325 mg或更少之每日劑量同時接受阿司匹林的個體並無增加之ARIA或腦內出血風險之認知。

【0045】 在一些實施例中，對以大於325 mg之劑量同時接受阿司匹林、其他抗血小板藥物或抗凝血劑的人類個體進行所提供方法。

【0046】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，其包括：

以1 mg抗體/kg人類個體體重之量投與第一劑量之抗 β -類澱粉抗體至人類個體，接著在該第一劑量後四週以1 mg抗體/kg人類個體體重之量投與第二劑量；

以該第二劑量後四週時間間隔地，以3 mg抗體/kg人類個體體重之量投與劑量3及4至人類個體；

以投與劑量4後四週時間間隔地，以6 mg抗體/kg人類個體體重之量投與抗體之劑量5及6至人類個體；

以投與劑量6後四週時間間隔地，以10 mg抗體/kg人類個體體重之量投與抗體之劑量7、8、9、10、11及12至人類個體；及

以投與劑量12後四週時間間隔地，以10 mg抗體/kg人類個體體重之量投與抗體之維持劑量至人類個體。

【0047】 在一些實施例中，對具有確認的類澱粉 β 病理的人類個體進行所提供方法。在一些實施例中，在投與抗體之前確認類澱粉 β 病理。

【0048】 在一些實施例中，在投與抗 β -類澱粉抗體之前，已獲得人類個體之基線腦MRI。在一些實施例中，在投與抗體之劑量1的前一年內，對人類個體進行腦MRI。在一些實施例中，所提供方法進一步包括在投與抗體之劑量1的前一年內對人類個體進行腦MRI。

【0049】 在一些實施例中，在投與抗體之劑量4之後且在投與抗體之劑量5之前，對人類個體進行腦MRI。

【0050】 在一些實施例中，在投與抗體之劑量6之後且在投與抗體之劑量7之前，對人類個體進行腦MRI。

【0051】 在一些實施例中，在投與抗體之劑量8之後且在投與抗體之劑量9之前，對人類個體進行腦MRI。

【0052】 在一些實施例中，在投與抗體之劑量11之後且在投與抗體之劑量12之前，對人類個體進行腦MRI。

【0053】 在一些實施例中，在投與抗體之劑量6之後且在投與抗體之劑量7之前，及在投與抗體之劑量11之後且在投與抗體之劑量12之前，對人類個體進行腦MRI。

【0054】 在一些實施例中，在以下各時間點對人類個體進行腦MRI：(i)在投與抗體之劑量4之後且在投與抗體之劑量5之前，(ii)在投與抗體之劑量6之後且在投與抗體之劑量7之前，(iii)在投與抗體之劑量8之後且在投與抗體之劑量9之前，及(iv)在投與抗體之劑量11之後且在投與抗體之劑量12之前。

【0055】 在一些實施例中，投與抗 β -類澱粉抗體可導致類澱粉相關成像異常-水腫(ARIA-E)及-血鐵質沉著(ARIA-H)。

【0056】 在一些實施例中，在用抗 β -類澱粉抗體治療期間，該人類個體發生ARIA-H，其中該ARIA-H在放射線攝影上為(i)具有症狀之輕度ARIA-H或(ii)具有或不具有症狀之中度或重度ARIA-H，且該方法進一步包括暫停治療直至追蹤MRI證實放射線攝影穩定及/或任何症狀消除為止。

【0057】 在一些實施例中，該人類個體在用抗 β -類澱粉抗體治療期間發生ARIA-H，如藉由腦MRI所檢測到，其中該ARIA-H包括十個或更多個新發生的微出血或大於兩個淺表鐵質沉著病灶區域，且該方法包括僅在臨床評估及追蹤腦MRI證實放射線攝影穩定(如ARIA-H之尺寸或數量無

增加所指示)之後，以與檢測到ARIA-H之前所投與的最後劑量相比未減少之劑量水平將另外劑量之抗 β -類澱粉抗體投與至人類個體。

【0058】 在一些實施例中，在投與抗體之劑量6之後且在投與抗體之劑量7之前，藉由對人類個體進行之腦MRI檢測到ARIA-H。

【0059】 在一些實施例中，在投與抗體之劑量11之後且在投與抗體之劑量12之前，藉由對人類個體進行之腦MRI檢測到ARIA-H。

【0060】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，其包括：

對人類個體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量；及

在抗 β -類澱粉抗體之前8個劑量期間，監測該人類個體之ARIA。

【0061】 在一些實施例中，該ARIA為ARIA-H。

【0062】 在一些實施例中，在投與抗體之劑量6之後且在投與抗體之劑量7之前，藉由對人類個體進行之腦MRI檢測到ARIA-H。

【0063】 在一些實施例中，該方法進一步包括在追蹤MRI證實放射線攝影穩定之後，投與另外劑量之抗 β -類澱粉抗體至人類個體。

【0064】 在一些實施例中，以另外劑量中之各劑量投與的抗體之量與在檢測到ARIA-H之前投與的最後劑量投與的抗體之量相同或較之更大。

【0065】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

對人類個體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量，其中該人類個體發生過敏反應；且在首次觀測到與過敏反應一致之任何徵兆或症狀後中止治療。

【0066】 在一些實施例中，該人類個體患有阿茲海默症。在一些實

施例中，該人類個體具有確認的類澱粉 β 病理。

【0067】 在一些實施例中，過敏反應包括血管性水腫、蕁麻疹、或血管性水腫及蕁麻疹。

【0068】 在一些實施例中，所提供方法進一步包括投與治療過敏反應之治療劑。

【0069】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括：

(i)對患有阿茲海默症的人類個體群體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體，及

(ii)在發生過敏反應的該等人類個體中，停止投與抗 β -類澱粉抗體及投與治療過敏反應之治療劑，其中該過敏反應為或包括血管性水腫及/或蕁麻疹。

【0070】 在本文所述方法中之任何方法之一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該VH包含具有SEQ ID NO:3所示的胺基酸序列之第一互補決定區(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4所示的胺基酸序列之VHCDR2、及具有SEQ ID NO:5所示的胺基酸序列之VHCDR3，且其中該VL包含具有SEQ ID NO:6所示的胺基酸序列之VLCADR1、具有SEQ ID NO:7所示的胺基酸序列之VLCADR2、及具有SEQ ID NO:8所示的胺基酸序列之VLCADR3。

【0071】 在本文所述的方法中之任何方法之一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體包含VH及VL，其中該VH包含SEQ ID NO:1所示的胺基酸序列及該VL包含SEQ ID NO:2所示的胺基酸序列。

【0072】 在本文所述的方法中之任何方法之一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體含有包含SEQ ID NO:10所示的胺基酸序列之重鏈及包含SEQ ID

NO:11所述的胺基酸序列之輕鏈。

【0073】 在本文所述的方法中之任何方法之一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體藉由靜脈內輸注投與。在一些實施例中，藉由靜脈內輸注投與抗 β -類澱粉抗體係歷時約一小時。在一些實施例中，藉由靜脈內輸注投與抗 β -類澱粉抗體經由0.2或0.22微米管線過濾器進行。

【0074】 在本文所述的方法中之任何方法之一些實施例中，阿茲海默症為輕度阿茲海默症、早期阿茲海默症、前期阿茲海默症、輕度阿茲海默症癡呆、由於阿茲海默症所致之輕度認知受損、中期阿茲海默症或晚期阿茲海默症。

【0075】 在一些實施例中，所提供的治療阿茲海默症之方法中之任何方法可用於治療患有輕度認知受損或輕度癡呆期疾病的患者。在一些實施例中，使用所提供的本文所述方法之治療在患有輕度認知受損或輕度癡呆期疾病的阿茲海默症患者中啟動。

【0076】 在本文所述的方法中之任何方法之一些實施例中，該方法進一步需要測定在治療之前、期間及/或之後人類個體之CSF中p-tau及/或t-tau之含量。

【0077】 在本文所述的方法中之任何方法之一些實施例中，抗 β -類澱粉抗體經調配為醫藥組合物，其包含：在50 mg/ml至250 mg/ml之濃度下之抗 β -類澱粉抗體；在5 mM至150 mM之濃度下之甲硫胺酸；在50 mM至200 mM之濃度下之Arg.HCl；在10 mM至30 mM之濃度下之組胺酸；在0.01%至0.1%之濃度下之PS80；及在0至3%之濃度下之蔗糖。在一些實施例中，該醫藥組合物進一步包含在0.02 mM至4 mM之濃度下之含硫醇抗氧化劑。在一些實施例中，該醫藥組合物具有5.2至6.2之pH。在一些實

施例中，該醫藥組合物具有5.2至6.0之pH。在一些實施例中，該醫藥組合物具有5.3至5.7之pH。在一些實施例中，該醫藥組合物具有5.5之pH。在一些實施例中，該含硫醇抗氧化劑選自由GSH、GSSG、GSH及GSSG之組合、胱胺酸、半胱胺酸、及半胱胺酸及胱胺酸之組合組成之群。在一些實施例中，該含硫醇抗氧化劑為GSH、GSSG、或GSH及GSSG之組合。

【0078】 在本文所述的方法中之任何方法之一些實施例中，該抗 β -類澱粉抗體以100 mg/ml之濃度經調配在醫藥組合物中，該醫藥組合物包含：

在150 mM之濃度下之Arg.HCl；

在10 mM之濃度下之甲硫胺酸；

在20 mM之濃度下之組胺酸；及

在0.05%之濃度下之PS80，

其中該組合物具有5.5之pH。

【0079】 除非另有定義，否則本文使用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬技術中之一般技術者通常所理解相同的含義。儘管類似或等效於彼等本文所述者之方法及材料可用於本發明之實務或測試，但以下描述示例性方法及材料。本文提及的所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻係以其全文引用的方式併入。若發生衝突，則以本申請案(包括定義)為準。材料、方法及實例僅係例示性而無意為限制性。

【0080】 將從以下詳細描述及從申請專利範圍明瞭本發明之其他特徵及優點。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0081】本申請案主張2021年6月7日申請之美國臨時申請案第63/197,949號、2021年7月7日申請之美國臨時申請案63/219,319、2022年4月1日申請之美國臨時申請案63/326,369及2022年4月26日申請之美國臨時申請案63/335,186之優先權，其等各案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

阿茲海默症

【0082】阿茲海默症(在本文中縮寫為AD)係主要藉由臨床診斷識別且藉由疾病之標誌確立之癡呆。

【0083】AD係具有某些操作上界定的疾病進展階段之連續體(continuum)。AD病理在臨床症狀發作之前開始。例如，類澱粉斑塊(AD病理之一種標誌)在AD癡呆發作之前10至20年形成。AD之目前公認的階段包括臨床前、前期、輕度、中度及重度。基於症狀之嚴重度及AD進展之量度，此等階段可進一步分為子類別。

【0084】因為AD不會以離散階段發生，故熟習此項技術者將認識到，在特定臨床環境下，患者群組之間的差異可能並不明顯。然而，臨床疾病階段可藉由量度、及隨著時間的推移此等量度之變化表徵，諸如A β 積聚(CSF/PET)、突觸功能障礙(FDG-PET/fMRI)、tau介導之神經元損傷(CSF)、腦結構(體積MRI)、認知及臨床功能。(Jack CR等人，Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade。 *Lancet Neurol.*，2010；9(1):119-28)。

【0085】在一些實施例中，類澱粉- β 為確立AD之標誌。在一些實施例中，AD藉由類澱粉- β (A β)病理確認。

【0086】所有癡呆之目前核心臨床標準，稱為NINCDS-ADRDA標

準(McKhann GM, V. diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Inst. on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7 (2011) 263-269), 係此項技術中已知的且可用於實踐本發明。其包括涉及獲取及記憶新資訊之能力受損之認知或行為障礙、推理及處理複雜任務受損、視覺空間能力受損、語言功能(說話、閱讀、寫作)受損、及人格、行為或態度(compartment)之改變。阿茲海默症目前使用核心標準進行診斷且通常以具有數月至數年內之逐漸發作而非數小時或數天之內之突然發生之症狀(隱性發作)表徵。在阿茲海默症個體中, 藉由報告或觀測結果, 通常存在明確的認知惡化史。

【0087】 其他診斷分類系統已隨著有關AD的新資訊而演化。此等系統包括國際工作組(IWG)關於AD診斷之新研究標準(Dubois B等人, *Lancet Neurol.*, 2007 ; 6(8):734-736)、IWG研究標準(Dubois等人, *Lancet Neurol.*, 2010 ; 9(11):1118-27)、NIA/AA標準(Jack CR等人, *Alzheimer's Dement.*, 2011;7(3):257-62)、及DSM-5標準(American Psychiatric Association, DSM-5, 2013)。此等分類系統亦可用於診斷AD個體以根據本發明方法進行治療。

患者

【0088】 術語「患者」意欲包括期望阿茲海默症之診斷、預後、預防或療法的任何人類個體, 且包括需要治療的人類個體。彼等需要治療者包括彼等已經患有AD者、以及彼等容易患有AD者、或彼等其中意欲預防AD之表現症狀者。典型患者為40至90(例如45至90、50至90、55至90、60至90)歲的男性或女性。在一些實施例中, 本發明提供一種治療患有AD

的患者(包括(但不限於)患有臨床前、前期、輕度、中度或重度AD的患者)之方法。在一些實施例中，該患者患有AD且具有確認的類澱粉病理。在某些情況下，本發明提供一種治療患有前期阿茲海默症的患者之方法。在某些情況下，本發明提供一種治療患有早期阿茲海默症的患者之方法。在某些情況下，本發明提供一種治療患者以減少阿茲海默症之臨床衰退之方法。在某些情況下，本發明提供一種治療患有由於阿茲海默症所致之輕度認知受損的患者之方法。在其他情況下，本發明提供一種治療患有輕度阿茲海默症癡呆的患者之方法。在另一個實施例中，該患者具有例如藉由正電子發射斷層掃描(PET)成像確認的類澱粉病理。在某些情況下，類澱粉 β 病理藉由 $[^{18}\text{F}]$ - 氟倍他普(flortetapir) PET成像確認。在某些情況下，類澱粉 β 病理藉由 $[^{18}\text{F}]$ - 氟替莫爾(flutemetamol) PET成像確認。在某些情況下，類澱粉 β 病理藉由 $[^{18}\text{F}]$ -氟倍他本(flortetaben) PET成像確認。在某些情況下，類澱粉 β 病理藉由CSF類澱粉 β 分析確認。在某些情況下，類澱粉 β 病理藉由血液類澱粉 β 分析確認。在某些情況下，類澱粉 β 病理藉由剛果紅(Congo red)染色及在極化顯微鏡下之雙折射確認。在某些情況下，類澱粉 β 病理藉由免疫組織化學(IHC)、電子顯微鏡或質譜法確認。在某些情況下，類澱粉 β 病理藉由評估類澱粉 β 之含量之任何方法確認。

【0089】 在某些情況下，待治療的患者具有24至30 (含)之MMSE分數。在某些情況下，待治療的患者具有0.5之CDR整體分數。在某些情況下，待治療的患者具有小於或等於85之RBANS分數(基於延遲記憶指數分數)。在某些情況下，待治療的患者具有至少有6年的工作經驗。在某些情況下，待治療的患者具有24至30 (含)之MMSE分數；0.5之CDR整體分數；及小於或等於85之RBANS分數(基於延遲記憶指數分數)。在某些情

況下，該患者為ApoE4攜帶者(ApoE4陽性)。在某些情況下，該患者為ApoE4非攜帶者(ApoE4陰性)。在一些實施例中，患者為ApoE ε4攜帶者狀態為已知的人類個體。在一些實施例中，患者為ApoE ε4攜帶者狀態為未知的人類個體。

【0090】 在一些實施例中，患者為具有確認的類澱粉β病理之人類個體。在一些實施例中，在進行本文所述的方法之前，已獲得患者之基線腦MRI。在一些實施例中，在進行本文所述的方法的前一年內對人類個體進行腦MRI。

【0091】 需要治療的AD患者範圍從具有類澱粉病理及早期神經元變性之個體，至具有廣泛神經退化及不可逆神經元損失伴進行性認知及功能受損之個體，至患有癡呆之個體。

【0092】 具有臨床前AD之患者可藉由有或無記憶抱怨及出現情節記憶及執行功能缺陷之無症狀階段識別。此階段通常以出現AD之活體內分子生物標記及沒有臨床症狀表徵。

【0093】 前期AD患者為主要以認知缺陷及出現功能受損與疾病進展表徵之癡呆前階段。前期AD患者通常具有24至30 (含)之簡易精神狀態檢查(MMSE)分數、自發記憶抱怨、定義為基於自由及線索選擇性提醒測試(FCSRT) <27之自由回憶分數之客觀記憶損失、0.5之整體臨床癡呆評級(CDR)分數、其他認知領域中沒有顯著受損程度、及基本上保留的日常活動、及沒有癡呆。

【0094】 患有輕度AD的患者通常具有20至26 (含)之MMSE分數、0.5或1.0之整體CDR，且符合國家老化-阿茲海默症學會研究所關於可能AD之核心臨床標準(參見章節22)。

【0095】 基於臨床症狀之AD診斷，輕度階段AD患者將展現工作時炫耀行為、健忘、情緒波動及注意力紊亂。中度階段AD患者將展現認知缺陷、受限的日常活動、方向紊亂(orientation disturbance)、失用症(apraxia)、失認症(agnosia)、失語症及行為異常。重度階段AD患者之特徵係喪失獨立性、記憶及言語之衰減、及失禁。

【0096】 在某些實施例中，治療的是藉由 [^{18}F]- 氟倍他普 (florbetapir) PET掃描評估類澱粉陽性的早期患者。在某些實施例中，治療的是藉由 ^{18}F - 氟替莫爾 (flutemetamol) PET掃描評估類澱粉陽性的早期患者。在某些實施例中，治療的是藉由 ^{18}F - 氟倍他本 (florbetaben) PET掃描評估類澱粉陽性的早期患者。在某些情況下，在啟動治療之前，該人類個體經確認具有腦類澱粉 β 病理。該患者可為無症狀，或僅展現頭痛、意識混亂(confusion)、步態困難或視覺紊亂之短暫症狀。該患者可為或可不為ApoE4攜帶者，如藉由ApoE基因分型確定。

【0097】 在其他實施例中，治療的是具有任何醫學或神經病狀(除AD外)的患者，該醫學或神經病狀可為個體的認知受損之促成原因，諸如中風或其他腦血管病狀、其他神經退化性疾病、臨床顯著精神病史、急性或亞急性微出血或大出血、既往大出血或淺表鐵質沉著。此等患者可在由合格臨床醫生篩選及選擇之後進行治療。

抗 β 類澱粉抗體

【0098】 抗體 BIIB037 (亦稱為阿杜卡努單抗 (aducanumab) 或 ADUHELM) 為阿茲海默症之生物治療。其為識別A β 之聚集形式(包括斑塊)之抗-A β 抗體。BIIB037包含人類 κ 輕鏈。BIIB037由經鏈間二硫鍵連接之2條重鏈及2條人類 κ 輕鏈組成。「BIIB037」或「阿杜卡努單抗」或

例中，抗 β 類澱粉抗體含有包含SEQ ID NO.: 4至8所示的胺基酸序列或由其組成之CDR且包括作為VH CDR1之包含GFAFSSYGMH (SEQ ID NO:9)或由其組成之胺基酸序列。在一些情況下，本發明涵蓋包含基於任何CDR定義(例如Kabat、Chothia、增強型Chothia、AbM或contact定義)之BIIB037之VH及VL CDR之抗 β -類澱粉抗體。參見，例如，<http://www.bioinf.org.uk/abs/index.html>。在一些實施例中，本發明涵蓋包含基於Chothia定義之BIIB037之VH及VL CDRs之抗 β -類澱粉抗體。在一些實施例中，本發明涵蓋包含基於增強型Chothia定義之BIIB037之VH及VL CDRs之抗 β -類澱粉抗體。在一些實施例中，本發明涵蓋包含基於AbM定義之BIIB037之VH及VL CDR之抗 β -類澱粉抗體。在一些實施例中，本發明涵蓋包含基於contact定義之BIIB037之VH及VL CDR之抗 β -類澱粉抗體。

【0109】 可使用已知方法來製備用於本發明之方法中之抗體BIIB037及其他抗 β -類澱粉抗體。在一些實施例中，該抗體在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞系中表現。

【0110】 抗A β 抗體之最大耐受量係該抗體之將在治療阿茲海默症中產生符合安全性之臨床顯著反應之量。本發明認識到，用抗 β -類澱粉抗體治療患者之安全問題係ARIA (包括ARIA-E及/或ARIA-H)之出現。在一些實施例中，所提供方法使得有可能採用更高劑量之抗A β 抗體(例如BIIB037)以治療AD患者。

【0111】 在一些實施例中，抗-A β 抗體係在稀釋至鹽水之後藉由靜脈內輸注投與至患者。在一些實施例中，本發明之滴定方案中之各靜脈內輸注步驟將通常需要約1小時。

【0112】劑量範圍及本文其他數值包括與未經本發明方法治療的個體相比具有與如治療患者之阿茲海默症所指示之數值陳述量相同的效應及患者對ARIA之發病率或易感性降低之量。至少地，應有鑑於有效數字的個數，應用尋常捨入法技術，來解釋各數值參數。此外，任何數值必然含有來自其測量之標準偏差之特定誤差且此類值在本發明之範疇內。

組合物

【0113】本文提供的方法可包括投與包含如本文所述的抗 β -類澱粉抗體之組合物。在一些實施例中，此類組合物包含在50 mg/ml至250 mg/ml之濃度下之抗 β -類澱粉抗體；在5 mM至150 mM之濃度下之甲硫胺酸；在50 mM至200 mM之濃度下之Arg.HCl；在10 mM至30 mM之濃度下之組胺酸；在0.01%至0.1%之濃度下之PS80；及在0至3%之濃度下之蔗糖。在一些實施例中，組合物進一步包含在0.02 mM至4 mM之濃度下之含硫醇抗氧化劑。在一些實施例中，組合物具有5.2至6.2之pH。在一些實施例中，組合物具有5.2至6.0之pH。在一些實施例中，組合物具有5.3至5.7之pH。在一些實施例中，組合物具有5.5之pH。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑選自由GSH、GSSG、GSH及GSSG之組合、胺胱酸、半胱胺酸、及半胱胺酸及胺胱酸之組合組成之群。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSH。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSSG。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSH及GSSG之組合。

【0114】在一些實施例中，組合物包含在100 mg/ml之濃度下之抗 β -類澱粉抗體；在150 mM之濃度下之Arg.HCl；在10 mM之濃度下之甲硫胺酸；在10 mM至30 mM之濃度下之組胺酸；在0.01%至0.1%之濃度下之PS80；及在0至3%之濃度下之蔗糖。

【0115】 在一些實施例中，組合物包含在100 mg/ml之濃度下之抗 β -類澱粉抗體；在150 mM之濃度下之Arg.HCl；在10 mM之濃度下之甲硫胺酸；在20 mM之濃度下之組胺酸；及在0.05%之濃度下之PS80。

【0116】 在一些實施例中，組合物包含在175 mg/ml之濃度下之抗 β -類澱粉抗體；在150 mM之濃度下之Arg.HCl；在10 mM之濃度下之甲硫胺酸；在10 mM至30 mM之濃度下之組胺酸；在0.01%至0.1%之濃度下之PS80；及在0至3%之濃度下之蔗糖。在一些實施例中，組合物進一步包含在0.02 mM至4 mM之濃度下之含硫醇抗氧化劑。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑係選自由GSH、GSSG、GSH及GSSG之組合、胺胱酸、半胱胺酸、及半胱胺酸及胺胱酸之組合組成之群。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSH。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSSG。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSH及GSSG之組合。

【0117】 在一些實施例中，組合物包含在175 mg/ml之濃度下之抗 β -類澱粉抗體；在150 mM之濃度下之Arg.HCl；在10 mM之濃度下之甲硫胺酸；在20 mM之濃度下之組胺酸；及在0.05%之濃度下之PS80。在一些實施例中，組合物進一步包含在0.02 mM至4 mM之濃度下之含硫醇抗氧化劑。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑選自由GSH、GSSG、GSH及GSSG之組合、胺胱酸、半胱胺酸、及半胱胺酸及胺胱酸之組合組成之群。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSH。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSSG。在一些情況下，該含硫醇抗氧化劑為GSH及GSSG之組合。

治療

【0118】 如本文所用，術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」

一般意指在投與抗 β 類澱粉抗體之個體中獲得所需藥理學及/或生理學效應。因此，術語「治療」如本文所用包括：(a)抑制AD，例如阻止其發展；(b)緩解AD，例如引起AD消退；或(c)與若未接受治療之預期存活期相比，延長存活期。

【0119】 在一些實施例中，治療係治療性的。在另一個實施例中，治療具有改善疾病之效應。此意指相對於安慰劑，治療減慢或延遲基礎病理或病理生理疾病過程，且AD之臨床徵兆及症狀有所改良。

【0120】 在一些實施例中，治療導致症狀性改良。此可由增強之認知、更多自主性、及/或神經精神及行為功能障礙之改良(即使僅是有限持續時間)組成。

【0121】 在一些實施例中，本發明係關於延遲疾病之臨床衰退或進展、或緩解症狀之方法。延遲臨床衰退或疾病進展直接影響患者及照護者(care-givers)。其延遲失能，維持獨立性，且允許患者正常生活持續更長一段時間。在可能的最佳程度上緩解症狀可逐步改良認知、功能及行為症狀以及情緒。

【0122】 本發明之特徵係治療阿茲海默症之滴定方案(依序投與增加劑量之抗 β -類澱粉抗體)。此一滴定方案之一個優點係使得可對AD患者投與更高劑量之單株抗體而不會導致用標準劑量方案觀測到的相同程度之ARIA。在一些情況下，阿茲海默症為輕度阿茲海默症、早期阿茲海默症、前期阿茲海默症、輕度阿茲海默症癡呆或由於阿茲海默症所致之輕度認知受損。

【0123】 在本發明之阿茲海默症之治療之一些方法中，抗 β 類澱粉抗體在一段時間內以遞增之量投與至人類患者。依次投與抗體至患者之此

種程序在本文中稱為「滴定」，因為其涉及以謹慎測定之量投與已知濃度之標準化藥劑直至程序完成。

【0124】 在一些情況下，本發明提供治療有需要人類患者中阿茲海默症之方法，該等方法包括在一段時間內以遞增量依次投與抗A β 抗體(例如BIIB037)之多個劑量至人類患者，其中以約4週時間間隔將1 mg抗體/kg人類患者體重之多個劑量投與至人類患者；以約4週時間間隔將3 mg抗體/kg人類患者體重之多個劑量投與至人類患者；以約4週時間間隔將6 mg抗體/kg人類患者體重之多個劑量投與至人類患者；及以約4週時間間隔將10 mg抗體/kg人類患者體重之多個劑量投與至人類患者。多個劑量意指至少兩個(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個或更多個)劑量。

【0125】 在一些實施例中，所提供方法包括以1 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg及10 mg/kg之劑量依次投與抗A β 抗體(例如BIIB037)之多個劑量，其中劑量係以約四週時間間隔投與。在一些實施例中，劑量1及2係在1 mg/kg，劑量3及4係在3 mg/kg，劑量5及6係在6 mg/kg，及劑量7及以上係在10 mg/kg。

【0126】 根據本發明之一種方案(命名為方案A)包括：

- (A) 以1 mg/kg患者體重之量將抗 β 類澱粉抗體投與至患者；
- (B) 在步驟(A)後4週，以1 mg/kg患者體重之量將抗 β 類澱粉抗體投與至患者；
- (C) 在步驟(B)後4週，以3 mg/kg患者體重之量將抗 β 類澱粉抗體投與至患者；

(D) 在步驟(C)後4週，以3 mg/kg患者體重之量將抗β類澱粉抗體投與至患者；

(E) 在步驟(D)後4週，以6 mg/kg患者體重之量將抗β類澱粉抗體投與至患者；

(F) 在步驟(E)後4週，以6 mg/kg患者體重之量將抗β類澱粉抗體投與至患者；及

(G) 在步驟(F)後以4週之連續時間間隔，以10 mg/kg患者體重之量將抗β類澱粉抗體投與至患者。

【0127】 換言之，方案A包括以1 mg/kg患者體重之量將第一劑量之抗β-類澱粉抗體投與至患者，接著在該第一劑量之後四週以1 mg/kg體重之量投與第二劑量。在該第二劑量之後以四週時間間期，以3 mg/kg體重之量將抗體劑量3及4投與至患者。在投與劑量4之後以四週時間間隔，以6 mg/kg體重之量將抗體之劑量5及6投與至患者。且然後，在投與劑量6之後四週，以10 mg/kg體重之量將抗體劑量7投與至患者。

【0128】 在一些情況下，在方案A之劑量7之後，以10 mg/kg體重之量將抗β類澱粉抗體之5、6、7、8、9或10個劑量投與至患者。在某些情況下，以10 mg/kg個體體重之量將抗β類澱粉抗體之至少10、至少11、至少12、至少13或至少14個劑量投與至患者。在某些情況下，以10 mg/kg個體體重之量將抗β類澱粉抗體之至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20個劑量投與至患者。在某些情況下，以10 mg/kg個體體重之量將抗β類澱粉抗體之15至16、15至17、15至18、15至19、15至20、15至21、15至22、15至23、15至24、或15至25個劑量投與至患者。在某些情況下，以上提及的劑量以4週之連續時間間隔投與。在某些情況下，

以上提及的劑量經靜脈內投與至患者。

【0129】 在一些情況下，在方案A之劑量7之後，以不間斷4週時間間隔以10 mg/kg個體體重之量將抗β類澱粉抗體之至少10個劑量投與(例如經靜脈內)至患者。

【0130】 根據本發明之另一種方案(命名為方案B)包括：

(a)以1 mg/kg個體體重之量將抗β類-澱粉抗體投與至個體；

(b)在步驟(a)後4週，以3 mg/kg個體體重之量將抗β類-澱粉抗體投與至個體；

(c)在步驟(b)後4週，以6 mg/kg個體體重之量將抗β類-澱粉抗體投與至個體；及

(d)在步驟(c)之後，以4週之連續時間間隔，以10 mg/kg個體體重之量投與抗β-類澱粉抗體之至少10個劑量。

【0131】 在一些情況下，在方案B之步驟(d)之後，以10 mg/kg體重之劑量將抗β-類澱粉抗體之另外劑量投與至患者。在某些情況下，以10 mg/kg個體體重之量將抗β類澱粉抗體之至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20個劑量投與至患者。在某些情況下，以10 mg/kg個體體重之量將抗β類澱粉抗體之至少21、至少22、至少23、至少24、至少24或至少25個劑量投與至患者。在某些情況下，以10 mg/kg個體體重之量將抗β類澱粉抗體之11至12、11至13、11至14、11至15、11至16、11至17、11至18、11至19、11至20、或11至25個劑量投與至患者。在某些情況下，以上提及的另外劑量以4週之連續時間間隔投與。在某些情況下，以上提及的劑量經靜脈內投與至患者。

【0132】 在一些情況下，以上方案及方法之抗 β 類澱粉抗體含有包含BIIB037之六個CDRs之VH及VL。在某些情況下，該抗 β 類澱粉抗體包含BIIB037之VH及VL。在其他情況下，該抗 β 類澱粉抗體包含BIIB037之重鏈及輕鏈。在一些情況下，該抗 β 類澱粉抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該VH包含具有SEQ ID NO:3所示的胺基酸序列之互補決定區(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4所示的胺基酸序列之VHCDR2、及具有SEQ ID NO:5所示的胺基酸序列之VHCDR3，且其中該VL包含具有SEQ ID NO:6所示的胺基酸序列之VLCDR1、具有SEQ ID NO:7所示的胺基酸序列之VLCDR2、及具有SEQ ID NO:8所示的胺基酸序列之VLCDR3。在一些情況下，該抗 β 類澱粉抗體含有包含SEQ ID NO:1或由其組成之VH；及包含SEQ ID NO:2或由其組成之VL。在一些情況下，該抗 β -類澱粉抗體包含重鏈及輕鏈，其中：該重鏈包含SEQ ID NO:10或由其組成；及該輕鏈包含SEQ ID NO:11或由其組成。

在用抗 $A\beta$ 抗體治療期間管理ARIA

【0133】 本發明認識到治療AD之方法，其包括投與抗 β -類澱粉抗體(例如BIIB037)可導致類澱粉相關成像異常-水腫(ARIA-E)及-血鐵質沉著(ARIA-H)。本發明進一步認識到ARIA之發生係用抗 β -類澱粉抗體(例如BIIB037)治療的前8個劑量期間(尤其是滴定期間)的風險。

【0134】 本發明亦提供修改此類患者之治療之方法。該等方法可涉及用抗 $A\beta$ 抗體治療之劑量暫停、及/或劑量修改、及/或終止。

【0135】 在一些實施例中，本發明提供治療阿茲海默症之方法，其包括藉由在用抗 β -類澱粉抗體治療期間獲得腦磁共振成像(MRI)來監測ARIA。

【0136】 臨床症狀之嚴重度定義如下：

【0137】 *輕度*：症狀對個體幾乎不會注意到或不會讓個體感到不適；不會影響表現或功能；處方藥物日常不需要用來緩解症狀但可能因個體之個性而提供。

【0138】 *中度*：症狀之嚴重度足以使個體感到不適；日常活動之表現受影響；個體能夠繼續研究；可能需要治療症狀。

【0139】 *重度*：症狀導致重度不適；症狀導致無能或顯著影響個體的日常生活；嚴重度可導致研究治療停止治療；可提供症狀之治療及/或個體住院治療。

【0140】 在一些情況下，癲癇發作(包括癲癇持續狀態)與ARIA相關。

ARIA之測量

【0141】 AD患者一般以劑量依賴性方式回應於抗A β 抗體(例如BIIB037)。因此，有利的是使用高劑量以達成最大有效性。本發明涵蓋當增加抗A β 抗體之劑量時，且特別是在抗A β 抗體之初始劑量期間，ARIA之發病率或速率可增加之認知。本發明提供減輕ARIA之風險以改良患有阿茲海默症的患者之治療安全性之方法。本發明使得可管理類澱粉相關成像異常-水腫(ARIA-E)及/或類澱粉相關成像異常-出血或鐵質沉著(ARIA-H)之風險。

【0142】 ARIA (包括水腫(ARIA-E)及微出血或鐵質沉著(ARIA-H))容易藉由MRI (亦即流體減弱反轉恢復(ARIA-E之FLAIR/T2及ARIA-H之T2*/梯度回音)檢測到。(Sperling R等人，Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with

bapineuzumab: a retrospective analysis 。 *Lancet Neurol.* , 2012 ; 11(3):241-9) 。 亦可採用磁敏感加權成像 (Susceptibility weighted imaging) (SWI) ，一種在檢測ARIA-H中潛在地比T2*/梯度回音更敏感之MRI技術(Sperling RA等人，Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's and Dementia* , 2011 ; 7(4):367-85) 。

【0143】 血管源性水腫之徵兆包括於一般局限於白質之T2加權及FLAIR序列上之高強度信號且經常與腦迴腫脹(gyral swelling)相關。血管源性水腫在存在時之症狀包括頭痛、認知功能惡化、意識變化、癲癇發作、意志輕佻(unsteadiness)及嘔吐。

【0144】 ARIA-H可藉由MRI監測且據認為是無臨床相關性(亦即患者為無症狀性)之成像發現(Sperling RA等人，Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's and Dementia* , 2011 ; 7(4):367-85) 。 具體言之，可使用梯度回音、T1加權、T2加權及FLAIR之MRI序列檢測出血。微出血通常為無症狀性，而大出血通常具有反映受影響腦之區域之病灶徵兆及症狀以及包括血管源性水腫之彼等症狀之非特異性症狀。MRI擷取之頻率藉由安全性監測需求驅動。

【0145】 在一些實施例中，在特定時間點藉由MRI監測ARIA。在一些實施例中，在6 mg/kg之第一劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在10 mg/kg之第一劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例

中，在10 mg/kg之第三劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在10 mg/kg之第六劑量之前獲得及/或進行MRI。

【0146】 在一些實施例中，在10 mg/kg之第一劑量之前及在10 mg/kg之第六劑量之前獲得及/或進行MRI。在一些實施例中，在以下各者下獲得及/或進行MRI：(i)在6 mg/kg之第一劑量之前，(ii)在10 mg/kg之第一劑量之前，(iii)在10 mg/kg之第三劑量之前，及(iv)在10 mg/kg之第六劑量之前。

【0147】 在一些實施例中，所提供方法包括在抗體之第五、第七、第九及/或第十二劑量之前對人類個體進行腦MRI。在一些實施例中，所提供方法包括在抗體之第七及第十二劑量之前於人類個體上進行腦MRI。在一些實施例中，所提供方法包括在抗體之第五、第七、第九及第十二劑量中之各劑量之前對人類個體進行腦MRI。

ARIA-E之管理

【0148】 在一些實施例中，本發明提供具有ARIA-E的患者之給藥建議，如以下實例4之表6中所概述。

【0149】 ARIA-E之嚴重度定義如下：

【0150】 *輕度ARIA-E*：輕度流體減弱反轉恢復(FLAIR)高信號，局限於溝及/或皮質或皮質下白質(具有或不具有腦迴腫脹及迴間溝(sulcal)消失)，其影響在單一最大維度上小於5 cm之區域。僅檢測到一個涉及區域。

【0151】 *中度ARIA-E*：在單一最大維度上測得為5至10 cm之FLAIR高信號重度涉及區域、或超過一個涉及部位，各者在單一最大維度上測得為小於10 cm。

【0152】 *重度ARIA-E*：重度涉及(在單一最大維度上測得大於10 cm之FLAIR高信號區域)，經常具有顯著皮質下白質及/或迴間溝涉及(具有相關腦迴腫脹及迴間溝消失)。可注意到一或多個分開/獨立涉及部位。

【0153】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括藉由在用抗 β -類澱粉抗體治療期間獲得腦磁共振成像(MRI)來監測ARIA-E。

【0154】 在一些實施例中，在人類個體中檢測到ARIA-E之情況下，其為具有輕度臨床症狀或無臨床症狀的放射線攝影輕度ARIA-E，繼續治療。在一些實施例中，其中人類個體中檢測到的ARIA為具有臨床症狀(例如中度或重度臨床症狀)之放射線攝影輕度ARIA-E或放射線攝影中度或重度ARIA-E，且暫停治療直至放射線攝影解像。

【0155】 在一些實施例中，具有ARIA-E的個體亦經歷癲癇發作，諸如例如癲癇持續狀態。

【0156】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括(i)對人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量；及(ii)在治療期間發生放射線攝影中度或重度ARIA-E的彼等人類個體中暫停投與。在一些實施例中，該方法進一步包括當追蹤MRI證實放射線攝影解像時，恢復投與。

【0157】 在一些實施例中，本發明提供方法，其包括(i)對人類個體群體投與抗 β -類澱粉抗體之多個劑量；及(ii)在治療期間發生不具有症狀之放射線攝影輕度ARIA-E或具有輕度症狀之輕度ARIA-E的彼等人類個體中，繼續投與。

ARIA-H之管理

【0158】 在一些實施例中，本發明提供具有ARIA-H的患者之給藥建議，如以下實例4中的表7中所概述。

【0159】 ARIA-H包括微出血及淺表鐵質沉著。

【0160】 ARIA-H (微出血)之嚴重度定義如下：

【0161】 輕度：1至4例微出血

【0162】 中度：5至9例微出血

【0163】 重度： ≥ 10 例微出血

【0164】 ARIA-H (淺表鐵質沉著)之嚴重度定義如下：

【0165】 淺表鐵質沉著之輕度區域：1個新病灶區域

【0166】 淺表鐵質沉著之中度區域：2個新病灶區域

【0167】 淺表鐵質沉著之重度區域： >2 個新病灶區域。

【0168】 在一些實施例中，本發明提供包括藉由在用抗 β -類澱粉抗體治療期間獲得腦磁共振成像(MRI)來監測ARIA-H之方法。

【0169】 在一些實施例中，本發明提供包括以下之方法：(i)對人類個體群體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體；及(ii)在發生具有臨床症狀之放射線攝影輕度ARIA-H或放射線攝影中度或重度ARIA-H的該等人類個體中暫停投與。在一些實施例中，該方法進一步包括當追蹤MRI證實放射線攝影穩定時恢復投與。

【0170】 在一些實施例中，具有ARIA-H的個體亦經歷癲癇發作，諸如癲癇持續狀態。

【0171】 在一些實施例中，本發明提供包括以下之方法：(i)對人類個體群體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體；及(ii)在治療期間發生無臨床症狀之放射線攝影輕度ARIA-H的該等人類個體中繼續投與。

【0172】 在一些實施例中，本發明提供包括以下之方法：(i)對患有阿茲海默症的人類個體群體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體，及(ii)在用

抗 β -類澱粉抗體治療期間發生ARIA-H的該等個體(例如藉由腦MRI檢測到)中：進行追蹤腦MRI；且若該MRI證實放射線攝影穩定，如ARIA-H之尺寸或數量無增加所指示，則以與檢測到ARIA-H之前所投與的最後劑量相比未減少之劑量將另外劑量之抗 β -類澱粉抗體投與至人類個體。在一些實施例中，該ARIA-H為具有臨床症狀之放射線攝影輕度ARIA-H或放射線攝影中度或重度ARIA-H。

【0173】 在一些實施例中，本發明提供包括以下之方法：(i)對患有阿茲海默症的人類個體群體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體，及(ii)在用抗類澱粉- β 抗體治療期間發生直徑大於1 cm的腦內出血的該等個體中：永久停止投與抗 β -類澱粉抗體。

【0174】 以下為本發明之實務之實例。其不應以任何方式解釋為限制本發明之範疇。

實例

實例1：臨床研究

【0175】 在兩項雙盲、隨機化、安慰劑對照、平行組研究(研究1，NCT 02484547及研究2，NCT 02477800)中在患有阿茲海默症的患者(確認存在與階段3及階段4阿茲海默症一致之類澱粉病理及輕度認知受損或疾病之輕度癡呆階段的患者，分層以包括80%階段3患者及20%階段4患者)中評估ADUHELM之功效。ADUHELM之效應亦受到在患有阿茲海默症的患者(具有確認存在與階段3及階段4阿茲海默症一致之類澱粉病理及前期或疾病之輕度癡呆階段的患者，其中入選分佈為43%階段3患者及57%階段4患者)中之雙盲、隨機化、安慰劑對照、劑量範圍化研究(研究3，NCT 01677572)的支持，接著可選、劑量盲、長期擴展期。

【0176】 在研究1及2中，患者經隨機分組以每4週接受ADUHELM低劑量(ApoE ε4攜帶者及非攜帶者分別為3或6 mg/kg)、ADUHELM高劑量(10 mg/kg)或安慰劑持續18個月，接著是可選、劑量盲、長期擴展期。兩項研究均包括長至6個月之初始滴定期至最大靶劑量。在本研究開始時，在高劑量組中ApoE ε4攜帶者最初經滴定高至最大6 mg/kg，其在後來調整至10 mg/kg。

【0177】 在研究1及2中，患者以0.5之臨床癡呆評級(CDR)整體分數、用於評估神經心理狀態之可重複電池(RBANS)延遲記憶指數分數≤85、及24至30之簡易精神狀態檢查(MMSE)分數入選。在研究3中，患者以0.5或1.0之整體CDR分數及20至30之MMSE分數入選。患者在具有或不具有阿茲海默症之伴隨批准療法(膽鹼酯酶抑制劑及N-甲基-D-天冬胺酸拮抗劑美金剛胺(memantine))下入選。

實例2：藥效動力學

ADUHELM於類澱粉β病理上之效應

【0178】 在研究1、研究2及研究3中，與安慰劑相比，ADUHELM以劑量-及時間-依賴性方式減少類澱粉β斑塊。

【0179】 使用PET成像(18F-氟倍他普(flortbetapir)示蹤劑)評估ADUHELM於腦中類澱粉β斑塊含量上之效應。與預期免受此類病理影響的腦區域(小腦)相比，使用標準吸收值比(SUVr)方法量化PET信號以估計預期受阿茲海默症病理廣泛影響的腦區域(額葉、頂骨、顳側、感知運動區、及前後扣帶皮質(cingulate cortices))之複合中之腦類澱粉β斑塊含量。SUVr亦基於Centiloid量表表示。

【0180】 在研究1及研究2之子研究中，與安慰劑相比，ADUHELM

降低腦中之類澱粉 β 斑塊含量，在ADUHELM低劑量及高劑量水平下及在第26週及第78週均產生降低($p < 0.0001$)。降低幅度係時間及劑量依賴性的。在研究1及研究2之長期擴展中，在最初隨機分組至ADUHELM的患者中在第132週觀測到腦類澱粉 β 斑塊含量持續下降。

【0181】 在研究3中，ADUHELM降低腦中之類澱粉 β 斑塊含量，與安慰劑相比，在第26週時在3 mg/kg、6 mg/kg及10 mg/kg ADUHELM治療組中，且在第54週時在所有ADUHELM治療組中，產生統計上顯著劑量-及時間-依賴性降低。在研究3中之安慰劑對照期期間，在彼等給與ADUHELM者當中，在長期擴展期中至第222週，腦中之類澱粉 β 斑塊含量以時間-及劑量依賴性方式繼續衰退。

ADUHELM於Tau病理生理上之效應

【0182】 在研究1及研究2中，ADUHELM降低tau病理生理(CSF p-Tau及Tau PET)及神經退化(CSF t-Tau)之標誌。在研究1及研究2中進行的子研究中，ADUHELM降低p-Tau之CSF含量。在研究1中，在第78週時，CSF p-Tau含量基線相對於安慰劑之經調整之平均變化有利於ADUHELM低($p < 0.01$)及高($p < 0.001$)劑量組。研究2中之結果在數字上有利於ADUHELM但在統計學並不顯著。

【0183】 在研究1及研究2中進行的子研究中，ADUHELM降低t-Tau之CSF含量。在研究1中，在第78週時，CSF t-Tau含量基線相對於安慰劑之經調整之平均變化有利於ADUHELM低($p < 0.05$)及高($p < 0.01$)劑量組。研究2中之結果在數字上有利於ADUHELM但在統計學並不顯著。

【0184】 在研究1及研究2中進行子研究以使用PET成像(^{18}F -MK6240示蹤劑)評估ADUHELM於由tau蛋白構成之神經原纖維纏結上之

效應。與預期免受此類病理影響的腦區域(小腦)相比，使用SUVR法量化PET信號以估計研究群體中預期受阿茲海默症病理影響的腦區域(顳內(medial temporal)、顳、額葉、扣帶、頂骨及枕骨皮質)中之腦tau含量。將來自子研究之數據匯總在一起，包括37名患者與縱向追蹤。在追蹤時tau PET SUVR基線相對於安慰劑之經調整之平均變化有利於顳內($p<0.001$)、顳($p<0.05$)及額葉($p<0.05$)腦區域中之ADUHELM高劑量。扣帶、頂骨或枕骨皮質未觀測到統計學顯著差異。

暴露-反應關係

【0185】 研究1及2中之基於模型之暴露-反應分析證實，對ADUHELM之較高暴露與CDR-SB、ADASCog13及ADCS-ADL-MCI之臨床衰退之更大降低相關。此外，在研究1及2中，對ADUHELM之較高暴露與研究中類澱粉 β 斑塊之較大降低相關。亦觀測到類澱粉 β 斑塊之減少及CDR-SB之臨床衰退之間的關係。

實例3：不良反應

臨床試驗經驗

【0186】 由於臨床試驗在廣泛不同條件下進行，因此不能將在藥物之臨床試驗中觀測到的不良反應速率與另一藥物之臨床試驗中之速率直接比較且可不反映在臨床實務中觀測到的比率。

【0187】 在3,078名接受至少一種劑量之ADUHELM的患者中評估ADUHELM之安全性。在兩項安慰劑對照研究(研究1及2)中，在患有阿茲海默症的患者中，總共1105名接受ADUHELM 10 mg/kg。在此等1105名患者中，約52%為女性，76%為白人，10%為亞裔，及3%為西班牙裔或拉美裔。進入研究時的平均年齡為70歲(在50至85歲之範圍內)。

【0188】 在研究1之經組合之安慰劑對照及長期擴展期中，2,834名患者歷時至少6個月，551名患者歷時至少12個月，及309名患者歷時至少18個月每月一次接受至少一個劑量之ADUHELM 10 mg/kg。在經組合之安慰劑對照及長期擴展期中，10 mg/kg劑量組中的5% (1386名中的66名) 患者由於不良反應而退出本研究。經組合之安慰劑對照及長期擴展期中導致研究退出之最常見不良反應為ARIA-H淺表鐵質沉著。表1顯示在經ADUHELM治療之患者的至少2%中報告不良反應及比基於安慰劑之患者中頻率高至少2%。

【0189】 表1：在研究1及2中，至少2%的經ADUHELM 10 mg/kg治療的患者中報告及比安慰劑高出至少2%的不良反應

不良反應	ADUHELM 10 mg/kg N=1105 %	安慰劑N=1087 %
ARIA-E	35	3
頭痛 ^a	21	16
ARIA-H微出血	19	7
ARIA-H淺表鐵質沉著	15	2
跌到	15	12
腹瀉 ^b	9	7
意識混亂/譫妄/精神狀態改變/定向力障礙 ^c	8	4

【0190】 ^a 頭痛包括與不良反應有關的術語頭痛、頭部不適、偏頭痛、具有先兆之偏頭痛及枕骨神經痛。

【0191】 ^b 腹瀉包括與不良反應有關的術語腹瀉及傳染性腹瀉。

【0192】 ^c 意識混亂/譫妄/精神狀態變化/定向力障礙包括與不良反應有關的術語意識混亂狀態、譫妄、意識狀態變化、定向力障礙、意識水平低下、注意力紊亂、精神障礙、精神狀態變化、手術後意識混亂及嗜眠。

類澱粉相關成像異常

【0193】 ADUHELM可導致類澱粉相關成像異常-水腫(ARIA-E)，其可基於MRI觀測為腦水腫或迴間溝滲出、及類澱粉相關成像異常血鐵質沉著(ARIA-H)，其包括微出血及淺表鐵質沉著。

【0194】 在ADUHELM之臨床研究中，ARIA之嚴重度依放射線攝影標準進行分類，如表2中所顯示。

【0195】 表2：ARIA MRI分類標準

ARIA 類型	放射線攝影嚴重度		
	輕度	中度	重度
ARIA-E	一個位置中局限於溝及/或皮層/皮質下白質之FLAIR高信號< 5 cm	FLAIR 高信號 5 至 10 cm、或多於1個涉及部位，各測得為< 10 cm	FLAIR高信號測得為> 10 cm，經常伴有顯著皮質下白質及/或迴間溝涉及。可注意到一或多個分開涉及部位。
ARIA-H 微出血	≤ 4例新發生的微出血	5至9例新發生的微出血	10例或更多例新發生的微出血
ARIA-H 淺表鐵質沉著	1個淺表鐵質沉著病灶區域	2個淺表鐵質沉著病灶區域	> 2個淺表鐵質沉著病灶區域

【0196】 在研究1及2中，與基於安慰劑的患者中的10% (1087名中的111名)相比，在經ADUHELM以10 mg/kg之計劃劑量治療的患者中的41% (1105名中的454名)中觀測到ARIA (-E及/或-H)。

【0197】 與基於安慰劑之患者中的3%相比，在經ADUHELM 10 mg/kg治療之患者中的35%中觀測到ARIA-E。

【0198】 研究1及2，ADUHELM 10 mg/kg組中患者的16% (181/1105)為載脂蛋白E ε4 (ApoE ε4)純合子，51% (568/1105)為雜合子，且32% (356/1105)為非攜帶者。在此等研究中，隨機分組按ApoE ε4攜帶者狀態(亦即攜帶者或非攜帶者)分層；因此，按ApoE ε4純合子及雜合子攜帶者狀態之分析之解釋應考慮不平衡子組及入選本研究中之少數純

合子之限制。在ApoE ϵ 4攜帶者中ARIA-E之發病率高於ApoE ϵ 4非攜帶者中(純合子中64%，雜合子中35%，及非攜帶者中20%)。重度放射線攝影ARIA-E發生在純合子的11%、雜合子的4%及非攜帶者的2%中。然而，對於ApoE ϵ 4攜帶者及非攜帶者(純合子中2%，雜合子中1%，非攜帶者中2%)而言，ARIA-E之嚴重不良反應(包括死亡、持續或顯著失能或能力不足(incapacity)、住院或可能需要干預以防止嚴重結果之其他醫學上重要事件風險)之發病率相似。當啟動用ADUHELM治療以告知發生ARIA風險時，可考慮測試ApoE ϵ 4攜帶者狀態。在ApoE ϵ 4攜帶者及非攜帶者之間ARIA之管理建議沒有差異。

【0199】 大多數ARIA-E放射線攝影事件發生在治療早期(在前8個劑量內)，儘管ARIA可在任何時間發生。在經計劃劑量之ADUHELM 10 mg/kg治療之具有ARIA-E的患者當中，最大放射線攝影嚴重度在患者的30%中為輕度，在患者的58%中為中度，及在患者的13%中為重度。在檢測之後，到12週在ARIA-E患者的68%，到20週91%及總計98%中發生解像。接受ADUHELM 10 mg/kg的所有患者的10%具有超過一次ARIA-E發作。

【0200】 與基於安慰劑之患者的1%相比，在經ADUHELM 10 mg/kg治療之患者的21%中，在與使用ADUHELM 10 mg/kg相關的ARIA-E之環境中觀測到ARIA-H。在ADUHELM與安慰劑之間分離的ARIA-H(亦即亦未經歷ARIA-E的患者中之ARIA-H)並無不平衡。在ADUHELM與安慰劑之間大於1 cm的出血並無不平衡。與基於安慰劑之患者的0.4%相比，在在用ADUHELM 10 mg/kg治療後的患者的0.5%中報告腦內出血(直徑大於1 cm)。

【0201】 患者根據以下標準而被排除入選研究1及2：既往腦內出血直徑大於1 cm、多於4例微出血、淺表鐵質沉著、瀰漫性白質病史、及除了每日325 mg或更少之阿司匹林以外使用抗血小板劑或抗凝血劑藥療。雖然允許患者以325 mg或更少之每日劑量接受阿司匹林，但在研究1及2期間，一些患者由於入選後發生的間發性醫學事件且需要治療因此以大於325 mg之劑量接受阿司匹林、其他抗血小板藥物或抗凝血劑。在研究之安慰劑對照部分期間經10 mg/kg ADUHELM治療之患者中，當與彼等沒有接受任何抗血栓形成藥療(n=66570)者比較時，彼等接受任何抗血栓形成藥療(在任何劑量下之阿司匹林、其他抗血小板藥物或抗凝血劑；n=4305)者不具有增加之ARIA或腦內出血風險。於抗血栓形成藥療之大多數暴露係暴露於阿司匹林；將77名患者暴露於其他抗血小板藥物或抗凝血劑，限制此等患者中之有關ARIA或腦內出血風險之任何確定結論。

【0202】 與基於安慰劑的患者的5%相比，在經ADUHELM 10 mg/kg治療之具有ARIA (-E及/或-H)之觀測結果的患者中的24%中存在臨床症狀。經ADUHELM 10 mg/kg治療之具有ARIA的患者中之最常見症狀為頭痛(13%)。其他頻繁症狀為意識混亂/譫妄/精神狀態變化/定向力障礙(5%)、暈眩/眩暈(4%)、視覺障礙(2%)及噁心(2%)。在經ADUHELM 10 mg/kg治療之患者的0.3%中報告與ARIA相關之嚴重症狀。在觀測期期間，大多數患者(88%)中臨床症狀消除。

【0203】 癲癇發作(包括癲癇持續狀態，其可係嚴重且危及生命)與ARIA相關聯。在研究1及2中，獨立於ARIA之整體癲癇發作發病率在10 mg/kg ADUHELM組中為0.5%及在安慰劑組中為0.8%。在10 mg/kg ADUHELM組中，在具有ARIA的患者中，癲癇發作發病率為0.7%。在安

劑對照及長期擴展研究中在經ADUCCBILM治療之患者中報告癲癇持續狀態。在具有癲癇持續狀態之患者中，在事件之前或事件之後不久觀測到放射線攝影重度ARIA。

[(0204)] 表3顯示研究1及研究2之高劑量組(10 mg/kg)中首次ARIA-B事件、症狀性首次ARIA-B事件、及首次嚴重ARIA-B事件(按ADUCCBILM之輸注編號)之累積比例。首次ARIA-B事件之累積比例在6次輸注(在第7劑量之前)後達到51%及在11次輸注(在第12劑量之前)後達到90%。首次症狀性ARIA-B事件之累積比例相似，在相同兩個時間點達到54%及92%，而在第12劑量之前觀測到首次嚴重ARIA-B之所有事件。此等數據支持在10 mg/kg之第一劑量及10 mg/kg之第六劑量之前藉由MRI監測ARIA-B之益處。

[(0205)] 表3：首次ARIA-B(按輸注編號)

事件時間 輸注編號	MO09037 10 mg/kg (N=105)					
	首次ARIA-B		首次症狀性ARIA-B		首次嚴重ARIA-B	
事件時間	387		101		15	
輸注編號						
1	0	[0]	0	[0]	0	[0]
2	1 (<1)	[1 (<1)]	1 (<1)	[1 (<1)]	1 (<7)	[1 (<7)]
3	2 (<1)	[5 (<1)]	2 (<2)	[3 (<3)]	2 (<13)	[3 (<20)]
4	8 (<23)	[9 (<24)]	2 (<2)	[3 (<3)]	6 (<40)	[9 (<60)]
5	11 (<3)	[10 (<27)]	4 (<4)	[3 (<3)]	2 (<13)	[1 (<7)]
6	9 (<24)	[13 (<33)]	2 (<2)	[2 (<2)]	2 (<13)	[1 (<7)]
7	5 (<1)	[20 (<51)]	1 (<1)	[5 (<15)]	0	[1 (<7)]
8	81 (<21)	[28 (<73)]	17 (<17)	[7 (<7)]	0	[1 (<7)]
9	1 (<1)	[28 (<74)]	0	[7 (<7)]	0	[1 (<7)]
10	8 (<2)	[29 (<76)]	5 (<5)	[7 (<7)]	1 (<7)	[1 (<9)]
11	5 (<14)	[37 (<90)]	15 (<15)	[9 (<9)]	1 (<7)	[1 (<10)]
12	3 (<1)	[35 (<90)]	3 (<3)	[9 (<9)]	0	[1 (<10)]
13	2 (<1)	[35 (<91)]	1 (<1)	[9 (<9)]	0	[1 (<10)]
14	16 (<4)	[36 (<95)]	4 (<4)	[10 (<10)]	0	[1 (<10)]
15	0	[36 (<95)]	0	[10 (<10)]	0	[1 (<10)]
16	1 (<1)	[36 (<95)]	0	[10 (<10)]	0	[1 (<10)]
17	8 (<2)	[37 (<97)]	0	[10 (<10)]	0	[1 (<10)]
18	0	[37 (<97)]	0	[10 (<10)]	0	[1 (<10)]
19	1 (<1)	[37 (<98)]	0	[10 (<10)]	0	[1 (<10)]
20	9 (<2)	[38 (<100)]	0	[10 (<10)]	0	[1 (<10)]

備註1：圓圈內之數字為基於事件時間之百分比。中圓圈內之數字為基於輸注之觀察百分比。若在某時間點之後或在第(m)次輸注之前，則事件在第(m)次輸注計數。

備註2：SCS 6 mg/kg組之ARIA-B事件在10 mg/kg組中進行分析。

[(0206)] 表4顯示研究1及研究2之高劑量組(10 mg/kg)中任何類型(B及/或ED)之首次ARIA之累積比例(按ADUCCBILM之輸注編號)。類似於針對於首次ARIA-B所看到，在第7劑量之前觀測到首次ARIA之50%及在

第44頁(發明說明書)

第12劑量之前為86%。對於首次症狀性ARIA事件，56%及91%分別發生在第7劑量及第12劑量之前，而所有首次嚴重ARIA事件均發生在第12劑量之前。此等數據支持在10 mg/kg之第一劑量及10 mg/kg之第六劑量之前藉由MRI監測ARIA (ARIA-B及ARIA-C)之益處。

[(0207)] 表4：首次ARIA (按論注編號)

事件類別 論注編號	MOCH037 10 mg/kg (N=1102)									
	首次ARIA			首次症狀性ARIA			首次嚴重ARIA			
	454	110	16	454	110	16	454	110	16	
1	0	[0]	0	[0]	0	[0]	0	[0]	0	[0]
2	3 (<1)	[3 (<1)]	2 (<1)	[2 (<1)]	1 (<1)	[1 (<1)]	1 (<1)	[1 (<1)]	1 (<1)	[1 (<1)]
3	7 (<2)	[8 (<2)]	2 (<1)	[3 (<1)]	2 (<1)	[3 (<1)]	2 (<1)	[3 (<1)]	2 (<1)	[3 (<1)]
4	106 (23)	[114 (25)]	34 (31)	[37 (34)]	6 (38)	[9 (56)]	6 (38)	[9 (56)]	6 (38)	[9 (56)]
5	13 (<2)	[125 (28)]	4 (<1)	[43 (37)]	2 (<1)	[11 (69)]	2 (<1)	[11 (69)]	2 (<1)	[11 (69)]
6	103 (22)	[226 (50)]	20 (18)	[61 (55)]	2 (<1)	[13 (81)]	2 (<1)	[13 (81)]	2 (<1)	[13 (81)]
7	7 (<2)	[233 (51)]	1 (<1)	[62 (56)]	0	[13 (81)]	0	[13 (81)]	0	[13 (81)]
8	91 (20)	[324 (71)]	18 (16)	[80 (73)]	1 (<1)	[14 (88)]	1 (<1)	[14 (88)]	1 (<1)	[14 (88)]
9	0	[324 (71)]	0	[80 (73)]	0	[14 (88)]	0	[14 (88)]	0	[14 (88)]
10	11 (<2)	[335 (74)]	5 (<1)	[85 (77)]	1 (<1)	[15 (94)]	1 (<1)	[15 (94)]	1 (<1)	[15 (94)]
11	55 (12)	[390 (86)]	12 (11)	[100 (91)]	1 (<1)	[16 (100)]	1 (<1)	[16 (100)]	1 (<1)	[16 (100)]
12	5 (<1)	[395 (87)]	3 (<1)	[103 (93)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]
13	3 (<1)	[398 (88)]	1 (<1)	[104 (94)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]
14	27 (<6)	[425 (94)]	2 (<1)	[109 (99)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]
15	0	[425 (94)]	0	[109 (99)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]
16	2 (<1)	[427 (94)]	0	[109 (99)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]
17	12 (<3)	[439 (97)]	1 (<1)	[110 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]
18	2 (<1)	[441 (97)]	0	[110 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]
19	1 (<1)	[442 (97)]	0	[110 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]
20	12 (<3)	[454 (100)]	0	[110 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]	0	[16 (100)]

備註1：表中事件中的數字為基於事件總數計之百分比，中事件中的數字為基於事件總數計之百分比。若在第*n*劑量之後但在第(*n*+1)劑量之前，則事件在第*n*劑量中計數。

備註2：SCS 6 mg/kg和11之ARIA事件通常若在10 mg/kg和11中進行分析。

[(0208)] 雖然研究1及研究2之方案針對於某些放射線攝影ARIA發現結果指定劑量暫停，且因此沒有系統數據關於在檢測到放射線攝影中度或重度ARIA (或症狀性ARIA)後繼續給與ADUCHELM，但在研究期間產生的關於給與輕度無症狀性ARIA、或中度或重度放射線攝影ARIA的患者中之臨床結果之數據指示，劑量暫停可能不會降低嚴重臨床結果風險。此外，應認識到，劑量暫停可延遲達成類澱粉β持續衰退及伴隨臨床反應之時間。因此，考慮到給與ADUCHELM之效益風險及表3及4中之數據，在第7及第12劑量期間進行的症狀觸發MRI及兩次例行MRI之組合使得能夠識別症狀性及無症狀性ARIA事件。

[(0209)] 在ADUCHELM治療之前8個劑量期間，特別是在滴定期
第45頁(發明說明書)

間，建議對ARIA提高臨床警惕，因為此係在研究1及2中觀測到大多數ARIA之時間。若患者經歷可表明ARIA之症狀，則應進行臨床評估，包括MRI測試(若指示)。若在存在臨床症狀下基於MRI觀測到ARIA，則應在繼續治療之前進行仔細臨床評估。

【0210】 在ADUHELM之第7輸注(10 mg/kg之第一劑量)及第12輸注(10 mg/kg之第六劑量)之前獲得腦MRI以評估無症狀性ARIA之存在。對於具有ARIA之放射線攝影發現結果之患者，建議提高臨床警惕。若臨床上指示，則可考慮另外MRI。若觀測到放射線攝影重度ARIA-H，則僅在臨床評估及追蹤MRI證實放射線攝影穩定(亦即ARIA-H之尺寸或數量沒有增加)後才可繼續謹慎治療。對於ARIA-E或輕度/中度ARIA-H，可繼續謹慎治療。若暫時暫停給藥，則可以該相同劑量及滴定方案恢復給藥。沒有系統數據關於在檢測到放射線攝影中度或重度ARIA後繼續給與ADUHELM。在研究1及2中，放射線攝影中度或重度ARIA-E及放射線攝影中度ARIA-H需要暫時劑量暫停。在研究1及2中，放射線攝影重度ARIA-H需要永久中止給藥。在評估潛在劑量暫停時，應考慮達到及維持10 mg/kg劑量之益處。

過敏反應

【0211】 在研究1及2之安慰劑對照期中，一名患者中報告血管性水腫及蕁麻疹，且在ADUHELM輸注期間發生。

實例4：給藥說明

【0212】 在初始滴定之後，ADUHELM之建議劑量為10 mg/kg (參見表5)。ADUHELM每四週且間隔至少21天歷時約一小時以靜脈內(IV)輸注投與。

【0213】 在一個實施例中，ADUHELM歷時約一小時以靜脈內輸注投與。在另一個實施例中，ADUHELM經由0.2或0.22微米管線過濾器投與。

【0214】 表5：給藥時間表

IV輸注(每4週)	ADUHELM劑量(歷時約一小時投與)
輸注1及2	1 mg/kg
輸注3及4	3 mg/kg
輸注5及6	6 mg/kg
輸注7及以上	10 mg/kg

類澱粉相關成像異常之監測

【0215】 在啟動治療之前，獲得最近(在一年內)腦磁共振成像(MRI)。在第7次輸注(10 mg/kg之第一劑量)及第12次輸注(10 mg/kg之第六劑量)之前獲得MRI。若觀測到10例或更多例新發生的微出血或> 2個淺表鐵質沉著病灶區域(放射線攝影重度ARIA-H)，則僅在臨床評估及追蹤MRI證實放射線攝影穩定(亦即ARIA-H之尺寸及數量沒有增加)之後才可繼續謹慎治療。

在錯過劑量之後，恢復ADUHELM

【0216】 若錯過輸注，則應儘可能快地以相同劑量恢復投與。每4週及間隔至少隔21天投與該等輸注。

過敏反應

【0217】 一名患者中報告血管性水腫及蕁麻疹。在首次觀測到與過敏反應一致之任何徵兆或症狀後，迅速中止輸液，且啟動適宜療法。

在具有ARIA的患者中建議給藥中斷

【0218】 若在暫時暫停之後恢復給藥，則可在給藥暫停之前以該系統劑量及滴定時間間隔恢復給藥。在評估潛在劑量暫停時，應考慮達到及

維持10 mg/kg劑量之益處。

【0219】 具有ARIA-E的患者之給藥中斷提供於表6中。

表6：具有ARIA-E的患者之給藥建議

臨床症狀嚴重度	基於MRI之ARIA-E嚴重度		
	輕度	中度	重度
無症狀性	可以目前劑量及時間表繼續給藥	暫停給藥 ¹	暫停給藥 ¹
輕度	可基於臨床評估繼續	暫停給藥 ¹	
中度或重度	暫停給藥 ¹		

【0220】 1. 暫停直至症狀消除且MRI證實放射線攝影解像

ARIA-H

具有ARIA-H的患者之給藥中斷提供於表7中。

表7：具有ARIA-H的患者之給藥建議

臨床症狀嚴重度	基於MRI之ARIA-H嚴重度		
	輕度	中度	重度
無症狀性	可基於臨床評估繼續	暫停給藥 ¹	暫停給藥 ²
症狀性	暫停給藥 ¹	暫停給藥 ¹	

【0221】 1. 暫停直至症狀消除且MRI證實放射線攝影解像。2. 暫停直至症狀消除且MRI證實放射線攝影穩定。

【0222】 在用抗類澱粉-β抗體(例如ADUHELM)治療期間發生直徑大於1 cm的腦出血的患者應永久中止治療。或者，在用抗類澱粉-β抗體(例如ADUHELM)治療期間發生直徑大於1 cm的腦內出血的患者中，暫停給藥直至MRI證實放射線攝影穩定及症狀(若存在的話)消除。

其他實施例

【0223】 儘管已結合本發明之詳細描述描述本發明，但前述描述意欲說明而非限制本發明之範疇，該範疇由隨附申請專利範圍之範疇限定。其他態樣、優點及修改在隨後申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，其包括：

對該人類個體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體，

藉由在用該抗 β -類澱粉抗體治療期間獲得腦磁共振成像(MRI)來監測ARIA，及

若在該人類個體中檢測到ARIA：

若所檢測到的ARIA為(i)具有輕度臨床症狀或無臨床症狀之放射線攝影輕度ARIA-E或(ii)無臨床症狀之放射線攝影輕度ARIA-H，則繼續投與該抗體，或

若所檢測到的ARIA為(i)放射線攝影中度或重度ARIA-E、(ii)具有臨床症狀之放射線攝影輕度ARIA-H、或(iii)放射線攝影中度或重度ARIA-H，則暫停投與該抗體。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中ARIA之監測包括在6 mg/kg之第一劑量之前、在10 mg/kg之第一劑量之前、在10 mg/kg之第三劑量之前、及/或在10 mg/kg之第六劑量之前獲得腦MRI。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中該投與暫停且該方法進一步包括進行追蹤腦磁共振成像(MRI)。

【請求項4】

如請求項3之方法，其中該追蹤腦MRI證實放射線攝影穩定及/或放射線攝影解像且以與在檢測到ARIA之前所投與相比之相同劑量或更高劑量

恢復投與。

【請求項5】

一種治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，該方法包括：

對該人類個體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體，其中該人類個體在用該抗 β -類澱粉抗體治療期間發生類澱粉相關成像異常-H (ARIA-H)，如藉由腦磁共振成像(MRI)所檢測到，其中該ARIA-H包含十個或更多個新發生的微出血或大於兩個病灶區域之淺表鐵質沉著，及

僅在臨床評估及追蹤腦MRI證實放射線攝影穩定(如由ARIA-H之尺寸或數量無增加所指示)之後，以與檢測到ARIA-H之前所投與的最後劑量相比未減少之劑量將另外劑量之抗 β -類澱粉抗體投與至該人類個體。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體之多個劑量經靜脈內投與至該人類個體。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體之多個劑量以每四週一次之間隔投與至該人類個體。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以1 mg/kg人類個體體重之量投與至少兩個劑量該抗體。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以3 mg/kg人類個體體重之量投與至少兩個劑量該抗體。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以6 mg/kg人類個體體重之量投與至少兩個劑量該抗體。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以10 mg/kg人類個體體重之量投與至少兩個劑量該抗體。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中ARIA之監測包括在6 mg/kg之第一劑量之前、在10 mg/kg之第一劑量之前、在10 mg/kg之第三劑量之前、及/或在10 mg/kg之第六劑量之前獲得腦MRI。

【請求項13】

如請求項11之方法，其中ARIA之監測包括在10 mg/kg之第一劑量之前及在10 mg/kg之第六劑量之前獲得腦MRI。

【請求項14】

如請求項11之方法，其中ARIA之監測包括在以下各者之前獲得腦MRI：6 mg/kg之第一劑量、10 mg/kg之第一劑量、10 mg/kg之第三劑量、及10 mg/kg之第六劑量。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括以四週間隔地：

該抗體之劑量1及2，其量為1 mg抗體/kg人類個體體重；

該抗體之劑量3及4，其量為3 mg抗體/kg人類個體體重；

該抗體之劑量5及6，其量為6 mg抗體/kg人類個體體重；

該抗體之劑量7、8、9、10、11及12，其量為10 mg抗體/kg人類個

體體重；及

該抗體之維持劑量，其量為10 mg抗體/kg人類個體體重。

【請求項16】

一種治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，其包括：

以1 mg抗體/kg人類個體體重之量投與第一劑量之抗 β -類澱粉抗體至人類個體，接著在該第一劑量後四週以1 mg抗體/kg人類個體體重之量投與第二劑量；

在該第二劑量後以四週間隔地，以3 mg抗體/kg人類個體體重之量投與劑量3及4至人類個體；

在投與劑量4後以四週間隔地，以6 mg抗體/kg人類個體體重之量投與抗體劑量5及6至人類個體；

在投與劑量6後以四週間隔地，以10 mg抗體/kg人類個體體重之量投與抗體劑量7、8、9、10、11及12至人類個體；及

在投與劑量12後以四週時間間隔地，以10 mg抗體/kg人類個體體重之量投與該抗體之維持劑量至人類個體；

其中，在投與該抗體之劑量1的前一年內，對該人類個體進行腦MRI，

其中，在投與該抗體之劑量6之後且在投與該抗體之劑量7之前，對該人類個體進行腦MRI，且

其中，在投與該抗體之劑量11之後且在投與該抗體之劑量12之前，對該人類個體進行腦MRI。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該人類個體在用抗 β -類澱粉抗體治療期間

發生ARIA-H，如藉由腦MRI檢測到，其中該ARIA-H包括十個或更多個新發生的微出血或大於兩個病灶區域之淺表鐵質沉著，且其中該方法包括僅在臨床評估及追蹤腦MRI證實放射線攝影穩定(如由ARIA-H之尺寸或數量無增加所指示)之後，以與檢測到ARIA-H之前所投與的最後劑量相比未減少之劑量將另外劑量之抗 β -類澱粉抗體投與至該人類個體。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該ARIA-H係藉由在投與該抗體之劑量5、該抗體之劑量7、該抗體之劑量9、及/或該抗體之劑量12之前對該人類個體進行的腦MRI檢測到。

【請求項19】

如請求項17之方法，其中該ARIA-H係藉由在投與該抗體之劑量6之後且在投與該抗體之劑量7之前對該人類個體進行的腦MRI檢測到。

【請求項20】

如請求項17之方法，其中該ARIA-H係藉由在投與該抗體之劑量11之後且在投與該抗體之劑量12之前對該人類個體進行的腦MRI檢測到。

【請求項21】

一種治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，該方法包括：
對該人類個體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體；及
在抗 β -類澱粉抗體之前8個劑量期間，監測該人類個體之ARIA。

【請求項22】

如請求項21之方法，其中該ARIA為ARIA-H。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中ARIA-H係藉由在投與該抗體之劑量4之後

且在投與該抗體之劑量5之前對該人類個體進行的腦MRI檢測到。

【請求項24】

如請求項22之方法，其中ARIA-H係藉由在投與該抗體之劑量6之後且在投與該抗體之劑量7之前對該人類個體進行的腦MRI檢測到。

【請求項25】

如請求項22之方法，其中在用抗 β -類澱粉抗體治療期間檢測到直徑大於1 cm的腦出血且永久停止投與抗 β -類澱粉抗體。

【請求項26】

如請求項22至25中任一項之方法，其進一步包括在追蹤MRI證實放射線攝影穩定之後投與另外劑量之該抗 β -類澱粉抗體至該人類個體。

【請求項27】

如請求項26之方法，其中投與的各另外劑量的抗體之量與在檢測到ARIA-H之前投與的最後劑量所投與的抗體之量相同或更大。

【請求項28】

一種治療有需要人類個體之阿茲海默症之方法，該方法包括：

對該人類個體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體，其中該人類個體發生過敏反應；且

在首次觀測到與過敏反應一致之任何徵兆或症狀之時停止治療。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中該過敏反應包括血管性水腫、蕁麻疹，或血管性水腫及蕁麻疹。

【請求項30】

如請求項28或29之方法，其中進一步包括投與治療該過敏反應之治

療劑。

【請求項31】

如前述請求項中任一項之方法，其中在投與之前，該人類個體具有確認的類澱粉 β 病理。

【請求項32】

一種用於治療阿茲海默症的方法，該方法包括：

對人類個體群體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體，

其中，在治療期間發生類澱粉相關成像異常-H (ARIA-H)的該等人類個體(其放射線攝影為(i)有症狀之輕度ARIA-H或(ii)有或無症狀之中度或重度ARIA-H)中，暫停治療直至追蹤MRI證實放射線攝影穩定及/或任何症狀消除為止。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該方法包括在沒有發生ARIA-H或發生無症狀之放射線攝影輕度ARIA-H的該等個體中繼續投與。

【請求項34】

一種治療阿茲海默症之方法，該方法包括：

對人類個體群體投與多個劑量之抗 β -類澱粉抗體，

其中，在治療期間發生類澱粉相關成像異常-E (ARIA-E)的該等人類個體(其放射線攝影為中度或重度ARIA-E)中，暫停治療直至追蹤MRI證實放射線攝影穩定及/或任何症狀消除。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該方法包括在沒有發生ARIA-E或發生無症狀之放射線攝影輕度ARIA-E或具有輕度症狀之輕度ARIA-E的該等個體中

繼續投與。

【請求項36】

如請求項32至35中任一項之方法，其中在投與該抗 β -類澱粉抗體之前，該人類個體群體具有確認的類澱粉 β 病理。

【請求項37】

如請求項32至35中任一項之方法，其中該方法包括：

在投與該抗 β -類澱粉抗體之前，獲得該群體中各個體之腦MRI。

【請求項38】

如請求項32至37中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體之多個劑量包括：

- (i) 1 mg/kg之劑量1及劑量2，
- (ii) 3 mg/kg之劑量3及劑量4，
- (iii) 6 mg/kg之劑量5及劑量6，及
- (iv) 10 mg/kg之劑量7及以上。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該方法進一步包括：

在投與多個劑量之該抗 β -類澱粉抗體之後，且在投與選自該抗體之劑量5、劑量7、劑量9及劑量12之抗體劑量中之一者或多者之前，對該群體之該等人類個體進行腦MRI。

【請求項40】

如請求項38之方法，其中該方法進一步包括：

在投與多個劑量之該抗 β -類澱粉抗體之後，且在投與6 mg/kg之第一劑量、10 mg/kg之第一劑量、10 mg/kg之第三劑量及10 mg/kg之第六劑

量中之一者或多者之前，對該群體之該等人類個體進行腦MRI。

【請求項41】

如請求項38或39之方法，其中該方法進一步包括：

在投與多個劑量之該抗 β -類澱粉抗體之後，且在投與該抗體之劑量5、劑量7、劑量9及劑量12各者之前，對該群體之該等人類個體進行腦MRI。

【請求項42】

如請求項38或39之方法，其中該方法進一步包括：

在投與多個劑量之該抗 β -類澱粉抗體之後，且在投與6 mg/kg之第一劑量、10 mg/kg之第一劑量、10 mg/kg之第三劑量及10 mg/kg之第六劑量各者之前，對該群體之該等人類個體進行腦MRI。

【請求項43】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含具有SEQ ID NO:3的胺基酸序列之第一互補決定區(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的胺基酸序列之VHCDR2及具有SEQ ID NO:5的胺基酸序列之VHCDR3，且

其中該VL包含具有SEQ ID NO:6的胺基酸序列之VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的胺基酸序列之VLCDR2及具有SEQ ID NO:8的胺基酸序列之VLCDR3。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該VH包含SEQ ID NO:1的胺基酸序列及該VL包含SEQ ID NO:2的胺基酸序列。

【請求項45】

如請求項43之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體包括包含SEQ ID NO:10的胺基酸序列之重鏈及包含SEQ ID NO:11的胺基酸序列之輕鏈。

【請求項46】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體經由0.2或0.22微米管線過濾器歷時約一小時經靜脈內輸注投與。

【請求項47】

如前述請求項中任一項之方法，其中該阿茲海默症為輕度阿茲海默症、早期阿茲海默症、前期阿茲海默症、輕度阿茲海默症癡呆、由於阿茲海默症所致之輕度認知受損、中期阿茲海默症，或晚期阿茲海默症。

【請求項48】

如前述請求項中任一項之方法，其進一步包括在治療之前、期間及/或之後測量該人類個體之CSF中p-tau及/或t-tau之含量。

【請求項49】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體以50 mg/ml至250 mg/ml之濃度調配於醫藥組合物中，該醫藥組合物包含：

在50 mM至200 mM之濃度之Arg.HCl；

在5 mM至20 mM之濃度之甲硫胺酸；

在10 mM至30 mM之濃度之緩衝劑，其中該緩衝劑選自由組胺酸、乙酸鹽、琥珀酸鹽及檸檬酸鹽組成之群；及

在0.01%至0.1%之濃度之PS80，且

其中該組合物具有5.2至6.0之pH。

【請求項50】

如前述請求項中任一項之方法，其中該抗 β -類澱粉抗體以100 mg/ml之濃度調配於醫藥組合物中，該醫藥組合物包含：

在150 mM之濃度之Arg.HCl；

在10 mM之濃度之甲硫胺酸；

在20 mM之濃度之組胺酸；及

在0.05%之濃度之PS80，

其中該組合物具有5.5之pH。