(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114599393 A
(43)申请公布日 2022.06.07

(21)申请号 202080073830.0

(22)申请日 2020.10.21

(30)优先权数据
62/924,633 2019.10.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/056676 2020.10.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/081101 EN 2021.04.29

(71)申请人 比奥根MA公司
地址 美国马萨诸塞州
申请人 生物有限公司

(72)发明人 S.布德海伯莱因 Y.田
L.尼森鲍姆 R.拉加戈文丹
G.登特 J.比弗 E.普洛维
T.布西埃尔 R.尼奇

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 张文辉

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/18(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

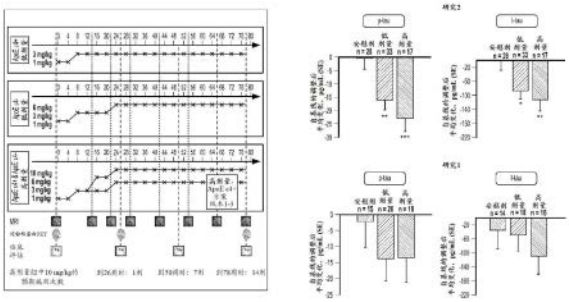
权利要求书6页 说明书30页
序列表7页 附图19页

(54)发明名称

治疗阿尔茨海默病的抗β-淀粉样蛋白抗体

(57)摘要

提供了治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法，其包括向所述受试者施用多剂抗β-淀粉样蛋白抗体(例如，阿度奴单抗)。



CN 114599393 A

1.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向所述人受试者施用多剂抗β-淀粉样蛋白抗体,其中所述多剂如下那样施用:

(a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;

(b)在步骤(a)后4周,以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

(c)在步骤(b)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

(d)在步骤(c)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

(e)在步骤(d)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

(f)在步骤(e)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

(g)在步骤(f)后以连续的4周间隔,以10mg/kg所述受试者体重的量施用至少15剂所述抗体,

其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),

其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且

其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

2.如权利要求1所述的方法,其中步骤(g)包括以连续的4周间隔施用至少18剂所述抗体,每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

3.如权利要求1所述的方法,其中步骤(g)包括以连续的4周间隔施用至少20剂所述抗体,每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中步骤(a)-(g)中所有指明的剂量均被不间断地施用,即使所述人受试者在治疗过程中出现淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)。

5.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述人受试者在治疗过程中发生ARIA,并且步骤(a)-(g)中所有指明的剂量均被不间断地施用。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。

7.一种用于治疗有需要的人受试者的轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损的方法,所述方法包括向所述人受试者施用多剂抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述方法包括以连续的4周间隔施用至少6剂所述抗体,其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用,

其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),

其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且

其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

8.如权利要求7所述的方法,其中所述方法包括以连续的4周间隔施用至少8剂所述抗体,其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

9.如权利要求7所述的方法,其中所述方法包括以连续的4周间隔施用至少10剂所述抗体,其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

10.如权利要求7所述的方法,其中所述方法包括以连续的4周间隔施用至少15剂所述抗体,其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

11.如权利要求7至10中任一项所述的方法,其中所有指明的剂量均被不间断地施用,即使所述人受试者在治疗过程中发生ARIA。

12.如权利要求7至10中任一项所述的方法,其中所述人受试者在治疗过程中发生ARIA,并且所有指明的剂量均被不间断地施用。

13.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向所述人受试者施用多剂抗β-淀粉样蛋白抗体,其中所述多剂如下那样施用:

(a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;

(b)在步骤(a)后4周,以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

(c)在步骤(b)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

(d)在步骤(c)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

(e)在步骤(d)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;

(f)在步骤(e)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及

(g)在步骤(f)后以连续的4周间隔,以10mg/kg所述人受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体,

其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),

其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,

其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3,并且

其中所有指明的剂量均被不中断地施用,即使所述人受试者在治疗过程中发生ARIA。

14.如权利要求13所述的方法,其中所述人受试者在治疗过程中发生ARIA,并且所有指明的剂量均被不间断地施用。

15.如权利要求13或14所述的方法,其中步骤(g)包括以连续的4周间隔施用至少6剂所述抗体,每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

16.如权利要求13或14所述的方法,其中步骤(g)包括以连续的4周间隔施用至少8剂所述抗体,每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

17.如权利要求13或14所述的方法,其中步骤(g)包括以连续的4周间隔施用至少10剂所述抗体,每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

18.如权利要求13至17中任一项所述的方法,其中所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。

19.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中每次施用都是通过静脉内执行的。

20.一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向所述人受试者施用多剂抗β-淀粉样蛋白抗体,其中所述多剂如下那样施用:

(a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;

(b)在步骤(a)后4周,以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗

体；

(c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；

(d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；

(e)在步骤(d)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；

(f)在步骤(e)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；以及

(g)在步骤(f)后以连续的4周间隔，以10mg/kg所述受试者体重的量静脉内施用至少6剂所述抗体，

其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，

其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且

其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

21.如权利要求20所述的方法，其中步骤(g)包括以连续的4周间隔静脉内施用至少8剂所述抗体，每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

22.如权利要求20所述的方法，其中步骤(g)包括以连续的4周间隔静脉内施用至少10剂所述抗体，每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

23.如权利要求20至22中任一项所述的方法，其中步骤(a)-(g)中所有指明的剂量均被不间断地施用，即使所述人受试者在治疗过程中发生ARIA。

24.如权利要求20至22中任一项所述的方法，其中所述人受试者在治疗过程中发生ARIA，并且步骤(a)-(g)中所有指明的剂量均被不间断地施用。

25.如权利要求20至24中任一项所述的方法，其中所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。

26.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述人受试者在开始治疗之前被确认具有脑β淀粉样蛋白病理形态。

27.如权利要求26所述的方法，其中所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过正电子发射断层摄影(PET)成像确定的。

28.如权利要求1至27中任一项所述的方法，其中：

所述VH包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列；并且

所述VL包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

29.如权利要求1至28中任一项所述的方法，其中所述抗体包含人IgG1恒定区。

30.如权利要求1至27中任一项所述的方法，其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链和轻链，其中：

所述重链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列；并且

所述轻链包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。

31.一种治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法，所述方法包括向所述人受试者施用治疗有效量的包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的抗β-淀粉样蛋白抗体，其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH互补决定区1(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3，其中所述人受试者具有p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块，任选地其中所述人受试者具有新皮质p-tau缠结、新皮质p-tau线和/或新皮质p-tau神经炎斑块。

32.如权利要求31所述的方法，其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体的施用减少所述人受试者的脑中的p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块或者所述人受试者的脑脊液(CSF)中的磷酸化tau(p-tau)和/或总tau(t-tau)的量。

33.如权利要求31或32所述的方法，其中在施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体之前，通过所述人受试者的脑的正电子发射断层摄影(PET)扫描或通过所述人受试者的CSF中p-tau和/或t-tau的量的分析来检测p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块。

34.如权利要求31至33中任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括在治疗期间通过所述人受试者的脑的PET扫描或通过所述人受试者的CSF中p-tau和/或t-tau的量的分析监测p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块。

35.如权利要求31至33中任一项所述的方法，其中施用的所述抗β-淀粉样蛋白抗体的量和/或所述抗β-淀粉样蛋白抗体的施用频率是在治疗期间通过使用PET扫描监测所述人受试者的脑中的p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经突斑块，或者通过分析所述人受试者的CSF中p-tau和/或t-tau的量来调整的。

36.如权利要求35所述的方法，其中所述治疗导致(i)p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块的SUVR、密度和/或分布相对于先前的PET扫描降低，或者(ii)CSF分析中p-tau和/或t-tau的量相对于先前的CSF分析减少。

37.一种减少患有阿尔茨海默病的人受试者中的tau的方法，所述方法包括向所述人受试者施用有效量的包含VH和VL的抗β-淀粉样蛋白抗体，其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

38.一种通过减少有需要的人受试者中的tau的量治疗阿尔茨海默病的方法，所述方法包括向所述人受试者施用有效量的包含VH和VL的抗β-淀粉样蛋白抗体，其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

39.如权利要求37或38所述的方法，其中所述人受试者被诊断为或以前已被诊断为脑中具有p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块并且/或者所述人受试者的CSF中的p-tau和/或t-tau的量相对于未患有阿尔茨海默病的人受试者增加。

40.如权利要求37至39中任一项所述的方法，其中所述人受试者的脑和/或CSF中的tau

的量减少。

41.如权利要求37至40中任一项所述的方法，其中所述人受试者中的p-tau和/或t-tau的量减少。

42.如权利要求37至41中任一项所述的方法，其中所述人受试者在施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体之前具有如在CSF中测量的或通过PET扫描在脑中测量的升高的tau水平。

43.如权利要求31至42中任一项所述的方法，其中所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆、由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损、中期阿尔茨海默病或晚期阿尔茨海默病，任选地其中中期阿尔茨海默病的特征在于具有约10-20的简易精神状态检查表(MMSE)得分或其他量表上的等效得分，并且晚期阿尔茨海默病的特征在于具有9或更低的MMSE得分或其他量表上的等效得分。

44.如权利要求31至42中任一项所述的方法，其中所述阿尔茨海默病是由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。

45.如权利要求31至42中任一项所述的方法，其中所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病痴呆。

46.如权利要求31至45中任一项所述的方法，其中所述VH包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列，并且所述VL包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

47.如权利要求31至45中任一项所述的方法，其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的轻链。

48.如权利要求31至47中任一项所述的方法，其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体是通过静脉内施用的。

49.如权利要求31至48中任一项所述的方法，其包括以3mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体。

50.如权利要求31至48中任一项所述的方法，其包括以6mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体。

51.如权利要求31至48中任一项所述的方法，其包括以10mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体。

52.如权利要求31至48中任一项所述的方法，其包括以多剂如下那样施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体：

(a)以1mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

(b)在步骤(a)后4周，以1mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；

(c)在步骤(b)后4周，以3mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；

(d)在步骤(c)后4周，以3mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；

(e)在步骤(d)后4周，以6mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；

(f)在步骤(e)后4周，以6mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述

抗体;以及

(g)在步骤(f)后以连续的4周间隔,以10mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体。

53.如权利要求31至48中任一项所述的方法,其包括以至少150mg抗体/kg所述人受试者体重的累积剂量施用所述抗体。

54.如权利要求31至48中任一项所述的方法,其包括以至少200mg抗体/kg所述人受试者体重的累积剂量施用所述抗体。

55.如权利要求31至48中任一项所述的方法,其包括在至少52周内每4周以10mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗体。

56.如权利要求31至48中任一项所述的方法,其包括在至少112周内每4周以6mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗体。

57.如权利要求31至48中任一项所述的方法,其包括以多剂向所述人受试者施用所述抗体,并且其中所述多剂包括:

(a)每4周至少两剂3mg抗体/kg所述人受试者体重;以及

(b)每4周至少30剂6mg抗体/kg所述人受试者体重。

58.如权利要求31至57中任一项所述的方法,其中所述人受试者是ApoE3携带者。

59.如权利要求31至58中任一项所述的方法,其中所述人受试者在治疗过程中未发生需要暂停治疗的淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)。

治疗阿尔茨海默病的抗β-淀粉样蛋白抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年10月22日提交的美国临时专利申请号62/924,633的优先权权益,所述申请的内容通过引用方式整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已经以电子方式以ASCII格式提交并且特此以引用的方式整体并入的序列表。所述ASCII副本创建于2020年10月16日,命名为13751-0323WO1_SL.txt,大小为10,440字节。

技术领域

[0005] 本公开总体上涉及治疗阿尔茨海默病的方法。

背景技术

[0006] 阿尔茨海默病(AD)是一种进展性神经退化性疾病,其临床特征在于认知受损、行为障碍、精神症状和日常生活活动中的无能。这些临床表现构成AD痴呆。

[0007] AD国际估计,到2050年,全球痴呆症人数将从目前的4700万增加到1.31亿。作为痴呆症的最常见原因,AD占痴呆病例的60%至80%。在美国,估计有520万美国人患有由AD引起的痴呆症,并且到2050年,除非找到有效的治疗,否则患病率将翻倍或变成三倍。

[0008] 由于AD引起的痴呆的临床研究标准最近已周转并符合当前的疾病概念,因此开发了一个诊断框架以涵盖AD的痴呆前阶段(例如,前驱期AD)。该疾病的主要神经病理学标志是(i)含有聚集的β-淀粉样蛋白(Aβ)肽的细胞外老年(神经炎)斑块以及(ii)由异常的过度磷酸化的Tau蛋白构成的神经元内神经原纤维缠结(NFT)。"淀粉样蛋白级联"假设提出,疾病过程背后的驱动力是脑中Aβ产生和Aβ清除失衡引起的Aβ积累。

[0009] Aβ是由淀粉样蛋白前体蛋白代谢产生的肽。存在几种Aβ肽同种异型(alloform)(例如,Aβ40、Aβ42)。这些单体肽具有聚集成更高级的二聚体和低聚体的可变趋势。通过原纤维生成过程,可溶性低聚体可能转变为具有β折叠片结构的不溶性沉积物。这些沉积物也被称为淀粉样蛋白斑块,并且主要由纤维状淀粉样蛋白构成。Aβ的可溶性和纤维状形式似乎都促进疾病过程。

[0010] 生物标志物、临床病理和队列研究表明疾病过程在症状临床发作前10至20年开始,并且一些早期病理发现包括新皮质神经炎斑块的沉积和颞叶内侧NFT以及数年后出现的新皮质NFT。

[0011] 因此,对治疗阿尔茨海默病患者的方法存在需求。

发明内容

[0012] 本公开满足对治疗阿尔茨海默病(AD)患者的方法的需要。

[0013] 在一个方面,本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法。所述方法涉及向所述人受试者施用多剂抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述多剂如下

那样施用：(a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；(b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；(c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；(d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；(e)在步骤(d)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；(f)在步骤(e)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体；以及(g)在步骤(f)后以连续的4周间隔，以10mg/kg所述受试者体重的量施用至少15剂所述抗体，其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2以及具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

[0014] 在一些实施方案中，步骤(g)包括以连续的4周间隔施用至少16剂，至少17剂，至少18剂，至少19剂，或至少20剂所述抗体，每一次均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

[0015] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，步骤(a)-(g)中所有指明的剂量均被不间断地施用，即使所述人受试者在治疗过程中发展出淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)。

[0016] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，所述人受试者在治疗过程中发生ARIA，并且步骤(a)-(g)中所有指明的剂量均被不间断地施用。

[0017] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。

[0018] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，每次施用都是静脉内执行的。

[0019] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，所述人受试者在开始治疗之前被证实具有脑β淀粉样蛋白病理形态(pathology)。在一些实施方案中，所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过正电子发射断层摄影(PET)成像确定的。在一些实施方案中，所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过刚果红染色和偏光显微镜下的双折射确定的。在一些实施方案中，所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过免疫组织化学确定的。在一些实施方案中，所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过电子显微镜或质谱法确定的。在一些实施方案中，所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过CSF分析确定的。在一些实施方案中，所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过血液分析确定的。

[0020] 在另一个方面，本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损的方法。所述方法涉及向所述人受试者施用多剂抗β-淀粉样蛋白抗体，其中所述方法包括以连续的4周间隔施用至少6剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用，其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2以及具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

[0021] 在一些实施方案中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少8剂，至少9剂，至少

10剂,至少11剂,至少12剂,至少13剂,至少14剂,至少15剂,至少16剂,至少17剂,至少18剂,至少19剂,或至少20剂所述抗体,其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

[0022] 在前述方法中任一项的一些实施方案中,所有指明的剂量均被不间断地施用,即使所述人受试者在治疗过程中发生ARIA。

[0023] 在前述方法中任一项的一些实施方案中,所述人受试者在治疗过程中发生ARIA,并且所有指明的剂量均被不间断地施用。

[0024] 在前述方法中任一项的一些实施方案中,每次施用都是静脉内执行的。

[0025] 在前述方法中任一项的一些实施方案中,所述人受试者在开始治疗之前被证实具有脑β淀粉样蛋白病理形态。在一些实施方案中,所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过PET成像确定的。

[0026] 在另一个方面,本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法。所述方法涉及向所述人受试者施用多剂抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述多剂如下那样施用:(a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体;(b)在步骤(a)后4周,以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;(c)在步骤(b)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;(d)在步骤(c)后4周,以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;(e)在步骤(d)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;(f)在步骤(e)后4周,以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体;以及(g)在步骤(f)后以连续的4周间隔,以10mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者施用所述抗体,其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2以及具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3,并且其中所有指明的剂量均被不间断地施用,即使所述人受试者在治疗过程中发生ARIA。

[0027] 在一些实施方案中,所述人受试者在治疗过程中发生ARIA,并且所有指明的剂量均被不间断地施用。

[0028] 在前述方法中任一项的一些实施方案中,步骤(g)包括以连续的4周间隔施用至少6剂,至少7剂,至少8剂,至少9剂,至少10剂,至少11剂,至少12剂,至少13剂,至少14剂,至少15剂,至少16剂,至少17剂,至少18剂,至少19剂,或至少20剂所述抗体,每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

[0029] 在前述方法中任一项的一些实施方案中,所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。

[0030] 在前述方法中任一项的一些实施方案中,每次施用都是静脉内执行的。

[0031] 在前述方法中任一项的一些实施方案中,所述人受试者在开始治疗之前被证实具有脑β淀粉样蛋白病理形态。在一些实施方案中,所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过PET成像确定的。

[0032] 在另一个方面,本公开的特征在于一种用于治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法。所述方法涉及向所述人受试者施用多剂抗-β-淀粉样蛋白抗体,其中所述多剂如

下那样施用：(a)以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；(b)在步骤(a)后4周，以1mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；(c)在步骤(b)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；(d)在步骤(c)后4周，以3mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；(e)在步骤(d)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；(f)在步骤(e)后4周，以6mg/kg所述受试者体重的量向所述受试者静脉内施用所述抗体；以及(g)在步骤(f)后以连续的4周间隔，以10mg/kg所述受试者体重的量静脉内施用至少6剂所述抗体，其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中所述VH包含具有SEQ IDNO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2以及具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

[0033] 在一些实施方案中，步骤(g)包括以连续的4周间隔静脉内施用至少7剂，至少8剂，至少9剂，至少10剂，至少11剂，至少12剂，至少13剂，至少14剂，至少15剂，至少16剂，至少17剂，至少18剂，至少19剂，或至少20剂所述抗体，每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。

[0034] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，步骤(a)-(g)中所有指明的剂量均被不间断地施用，即使所述人受试者在治疗过程中发生ARIA。

[0035] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，所述人受试者在治疗过程中发生ARIA，并且步骤(a)-(g)中所有指明的剂量均被不间断地施用。

[0036] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。

[0037] 在前述方法中任一项的一些实施方案中，所述人受试者在开始治疗之前被证实具有脑β淀粉样蛋白病理形态。在一些实施方案中，所述脑β淀粉样蛋白病理形态是通过PET成像确定的。

[0038] 在本文所述方法中任一项的一些实施方案中，所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的VH包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列，并且所述抗-β-淀粉样蛋白抗体的VL包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

[0039] 在本文所述方法中任一项的一些实施方案中，所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含人IgG1恒定区。

[0040] 在本文所述方法中任一项的一些实施方案中，所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链和轻链，其中所述重链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列，并且所述轻链包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。

[0041] 在另一个方面，本公开的特征在于一种用于减少有需要的人受试者的Aβ淀粉样蛋白(Aβ)，特别是Aβ斑块和tau的方法。所述方法涉及向所述人受试者施用多剂抗β-淀粉样蛋白抗体，其中所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3，并且其中所述VL包含具有SEQ

ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。在特别优选的实施方案中，所述抗体是BIIB037，也被称为阿度奴单抗;参见下文。

[0042] 在这个方面，本发明尤其基于对阿度奴单抗(aducanumab)诱导的淀粉样蛋白去除的观察，以及先前未认识到的阿度奴单抗对人患者的病理性tau变体的多效性活性。

[0043] 如实施例14中所例示，一名在PRIME试验中随后接受了30次6mg/kg剂量的阿度奴单抗的人患者(LTE患者)，除了表现出由PET数据指示的淀粉样蛋白去除(图10B和10C)和不同寻常的“虫蛀”淀粉样蛋白斑块结构(图11D和12B)以及小神经胶质斑块接合(图12C和12D)外，还令人惊讶地表现出pTau神经病理形态与一系列未经治疗的HIGH AD病例相比减少，如由LTE患者中新皮质pTau密度较低所证明的(图13)。

[0044] 令人惊讶的是，治疗效果并没有按照“反向Braak模式”逆转tau病理形态出现的特殊顺序，而是降低了所有Braak V-VI区域中的tau染色的强度。此类降低所有Braak V-VI区域中tau染色强度的模式只能由此前已根据疾病的已知特有进展建立了tau病理形态的所有Braak区域中病理性tau的量的减少来解释。换言之:预计针对作为治疗靶点的tau的治疗会减少所有受影响的Braak区域中的tau病理形态，但不会使Braak分期模式“逆转”到更早期，例如从VI期回到II期。

[0045] 阿度奴单抗治疗显示出了这种减少所有先前受影响的Braak区域中病理性tau染色的量的模式。该机制是令人惊讶的，因为被广泛引用的“淀粉样蛋白级联假设”将淀粉样蛋白假定为tau病理形态的触发因素。按照这个逻辑，阿度奴单抗诱导的淀粉样蛋白去除将停止或降低“新”tau病理形态的形成。

[0046] 考虑到该数据和背后的可能理论，已经针对阿度奴单抗治疗对患者的tau病理形态和临床获益的影响评估了3期研究(研究1和研究2)。因此，如实施例12中所例示和图9中所示，PET和CSF生物标志物研究表明，阿度奴单抗降低了患有早期阿尔茨海默病的参与者的Aβtau病理形态和神经变性。

[0047] 然而，所观察到的效应指示不仅消除了“新的”tau病理形态，更重要的是预先存在的tau病理形态经由没有被淀粉样蛋白级联假设的逻辑所覆盖的新治疗机制得以减少。旨在不受理论束缚，这种新机制可能包括受影响神经元内蛋白酶体介导的细胞内病理性tau的降解、小胶质细胞或巨噬细胞的病理性tau病毒吞噬作用的细胞外物质的去除，这可能解释了在经阿度奴单抗治疗过的患者中观察到的病理性磷酸化tau的CSF水平降低。

[0048] 如果病理性tau发生自然周转，那么阻断其产生也可能会导致在经阿度奴单抗治疗过的患者中观察到的染色强度降低。病理形态形成的此类减少可以这样来解释:阿度奴单抗诱导了中和以及神经毒性低聚β淀粉样蛋白物质从突触前轴突末端被去除，从而保护轴突免受淀粉样蛋白损伤，导致在它的生理轴突定位内保留了未磷酸化的微管结合tau，从而防止tau从轴突异常再定位到受淀粉样蛋白影响的神经元中的体树突区室，在这里tau被异常磷酸化并变得易于聚集。tau周转的自然机制包括泛素化后的蛋白酶体降解、小胶质细胞吞噬作用和血管周围引流到CSF和血液中。

[0049] 另一个令人惊讶和意想不到的可能性是阿度奴单抗作为小胶质细胞吞噬作用的刺激物的多效性。此类多效作用可以通过以前未知的阿度奴单抗对靶向这些小胶质细胞吞噬作用和降解的tau的病理性聚集物质的活性来解释。它可能还涉及以前未知的β淀粉样蛋

白低聚体与病理性tau聚集体的共聚集体的摄取和降解。β淀粉样蛋白聚集体与其他无关蛋白质的此类共聚集是已知的。作为一个例子,β淀粉样蛋白与胰岛淀粉样蛋白多肽IAPP(胰淀素)共聚集,所述IAPP是由分泌胰岛素的胰腺β细胞产生的自聚集多肽。

[0050] 总而言之,根据本发明执行的临床试验的数据得出这样的结论:阿度奴单抗诱导的淀粉样蛋白去除不仅导致与疾病相关的tau增加的减弱,而且导致阿尔茨海默病患者脑中病理形式的tau的减少,这与经治疗过的患者的认知改善相关联。

[0051] 由于阿度奴单抗结合淀粉样蛋白而不是结合tau的先前知识,因此这是完全出乎意料的发现。

[0052] 事实上,迄今为止,当在阿尔茨海默病的免疫疗法中靶向Aβ时,tau仅被认为是脑脊液(CSF)中的生物标志物,并且在过去数年中,作为用于AD诊断、监测临床分期和对认知下降类型进行子分类的正电子发射断层摄影(PET)成像中的生物标志物;关于综述参见例如,Ga belli,J.Lab.Precis.Med.15(2020)|http://dx.doi.org/10.21037/jlpm.2019.12.04 and Nguyen et al.,Diagnostics 2020,10,326;doi:1 0.3390/diagnostics10050326。

[0053] 因此,在一个实施方案中,本发明的特征在于一种治疗有需要的人受试者的阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向所述人受试者施用治疗有效量的包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的抗β-淀粉样蛋白抗体,其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VH互补决定区1(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3,其中所述人受试者具有p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块。在一些例子中,所述人受试者具有新皮质p-tau缠结、新皮质p-tau线和/或新皮质p-tau神经炎斑块。

[0054] 在一些实施方案中,所述抗β-淀粉样蛋白抗体的施用减少所述人受试者脑中的p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块或者所述人受试者的脑脊液(CSF)中的磷酸化tau(p-tau)和/或总tau(t-tau)的量。在某些例子中,在所述抗β-淀粉样蛋白抗体施用之前,通过所述人受试者的脑正电子发射断层摄影(PET)扫描或通过所述人受试者CSF中p-tau和/或t-tau的量的分析来检测p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块。

[0055] 在一些情况下,所述方法进一步包括在治疗期间通过所述人受试者的脑PET扫描或通过所述人受试者CSF中p-tau和/或t-tau的量的分析监测p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块。

[0056] 在某些情况下,施用的所述抗β-淀粉样蛋白抗体的量和/或所述抗β-淀粉样蛋白抗体的施用频率是在治疗期间通过使用PET扫描监测所述人受试者的脑中的p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经突斑块,或者通过分析所述人受试者的CSF中p-tau和/或t-tau的量来调整的。

[0057] 在一些情况下,所述治疗导致(i)p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块的SUVR、密度和/或分布相对于先前的PET扫描降低,或者(ii)CSF分析中p-tau和/或t-tau的量相对于先前的CSF分析减少。

[0058] 在另一个方面,本公开的特征在于一种减少有需要的人受试者中的tau的方法。所述方法包括向所述人受试者施用有效量的包含VH和VL的抗β-淀粉样蛋白抗体,其中所述VH

包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。在一些情况下,所述人受试者患有阿尔茨海默病。

[0059] 在又一个方面,本公开的特征在于一种减少有需要的人受试者的β淀粉样蛋白和tau的方法。所述方法包括向所述人受试者施用有效量的包含VH和VL的抗β-淀粉样蛋白抗体,其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。在一些情况下,所述人受试者患有阿尔茨海默病。

[0060] 在另一个方面,本公开提供了一种通过减少有需要的人受试者中的tau的量治疗阿尔茨海默病的方法。所述方法包括向所述人受试者施用有效量的包含VH和VL的抗β-淀粉样蛋白抗体,其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的VHCDR1、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。

[0061] 在一些例子中,所述人受试者被诊断为或以前已被诊断为脑中具有p-tau缠结、p-tau线和/或p-tau神经炎斑块并且/或者所述人受试者的CSF中的p-tau和/或t-tau的量相对于没有阿尔茨海默病的人受试者增加。

[0062] 在一些情况下,所述人受试者的脑和/或CSF中的tau的量减少。在某些情况下,所述人受试者中p-tau和/或t-tau的量减少。

[0063] 在某些情况下,所述人受试者在施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体之前具有如在CSF中测量的或通过PET扫描在脑中测量的升高的tau水平。AD中的Tau水平升高(参见例如,Blennow和Zetterberg,J.Int.Med 2018,Biomarkers for Alzheimer's disease:current status and prospects for the future)。p-Tau和t-Tau水平可在CSF(例如,通过腰椎穿刺收集)中或通过基于血液的测试来测量。

[0064] 在一些情况下,所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆、由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损、中期阿尔茨海默病或晚期阿尔茨海默病,任选地其中中期阿尔茨海默病的特征在于具有约10-20的简易精神状态检查表(MMSE)得分或在其他量表上的等效得分,并且晚期阿尔茨海默病的特征在于具有9或更低的MMSE得分或其他量表上的等效得分。在一些情况下,所述阿尔茨海默病是由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。在某些情况下,所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病痴呆。

[0065] 在一些实施方案中,所述VH包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,并且所述VL包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。在某些例子中,所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。

[0066] 在一些情况下,所述抗β-淀粉样蛋白抗体是通过静脉内施用的。

[0067] 在某些实施方案中,所述方法包括以3mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体。在某些实施方案中,所述方法包括以6mg抗体/kg所述人受试者体重

的量施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体。在其他实施方案中，所述方法包括以10mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗β-淀粉样蛋白抗体。

[0068] 在某些实施方案中，所述方法包括以多剂如下那样施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体：

[0069] (a)以1mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0070] (b)在步骤(a)后4周，以1mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；

[0071] (c)在步骤(b)后4周，以3mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；

[0072] (d)在步骤(c)后4周，以3mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；

[0073] (e)在步骤(d)后4周，以6mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；

[0074] (f)在步骤(e)后4周，以6mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体；以及

[0075] (g)在步骤(f)后以连续的4周间隔，以10mg抗体/kg所述人受试者体重的量向所述人受试者施用所述抗体。

[0076] 在一些实施方案中，所述方法包括以至少150mg抗体/kg所述人受试者体重的累积剂量施用所述抗体。在某些实施方案中，所述方法包括以至少200mg抗体/kg所述人受试者体重的累积剂量施用所述抗体。

[0077] 在某些实施方案中，所述方法包括在至少52周内每4周以10mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗体。在其他实施方案中，所述方法包括在至少112周内时间每4周以6mg抗体/kg所述人受试者体重的量施用所述抗体。

[0078] 在一些实施方案中，所述方法包括以多剂向所述人受试者施用所述抗体，并且其中所述多剂包括：

[0079] (a)每4周至少两剂3mg抗体/kg所述人受试者体重；以及

[0080] (b)每4周至少30剂6mg抗体/kg所述人受试者体重。

[0081] 在某些实施方案中，所述人受试者是ApoE3携带者。

[0082] 在一些实施方案中，所述人受试者在治疗过程中未发生需要暂停治疗的淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)。

[0083] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料可用于本发明的实践或测试，但是以下描述示例性方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都通过引用方式以其整体并入本文。在发生冲突的情况下，以本申请(包括定义)为准。所述材料、方法以及实施例仅是说明性的并且不意图是限制性的。

[0084] 根据以下详细说明和权利要求，本发明的其他特征和优点将显而易见。

[0085] 为避免任何疑问，需强调的是使用了表达“在一些实施方案中”、“在某些实施方案

中”、“在某些例子中”、“在一些例子中”、“在进一步的实施方案中”、“在一个实施方案中”和“在进一步的实施方案中”等，其意味着其中描述的任何实施方案都应以将那些实施方案的每个特征相组合的思维来阅读并且所述公开内容必须以相同方式被对待，如同那些实施方案的特征的组合将在一个实施方案中被阐明一样。对于所附权利要求的在实施例中举例说明的实施方案和特征的任何组合也是如此，它们也旨在与来自说明书中公开的相应实施方案的特征组合，其中仅为了一致性和简洁起见，所述实施方案的特征在于依赖关系，而实际上可能被解读为是由于(多个)依赖关系而产生的每个实施方案及特征组合必须被视为字面上公开的，而不是被认为是从不同选择中的选择。在此上下文中，本领域技术人员将理解实施例中公开的实施方案和特征旨在被概括为具有与其中所示例的那些实施方案和特征相同的功能的等同物。

附图说明

[0086] 图1示出了包括阿度奴单抗剂量的研究设计的示意图。

[0087] 图2示出了通过MMRM获得的AβPET复合SUVR(参考区域＝小脑)自基线的变化——18F-florbetapir AβPET分析人群——研究2。

[0088] 图3示出了通过MMRM获得的AβPET复合SUVR(参考区域＝小脑)自基线的变化——18F-florbetapir AβPET分析人群——研究1。

[0089] 图4示出了使用ANCOVA，CSF改变的分析人群的研究1和2中18个月时的CSF p-Tau变化。

[0090] 图5示出了使用ANCOVA，CSF改变的分析人群的研究1和2中18个月时的CSF t-Tau变化。

[0091] 图6示出了在稳态下以10/mg/kg施用≥10剂的患者的平均AβPET复合SUVR时间曲线。

[0092] 图7示出了来自研究1和2的属于10mg/kg下≥6SS给药间隔、10mg/kg下≥8SS给药间隔和10mg/kg下≥10SS给药间隔的组的个体的平均CDR-SB时间曲线。

[0093] 图8A包含散点图，其示出了研究2和研究1中脑脊液(CSF)p-tau水平与截至第78周的累积阿度奴单抗剂量的相关性。正方形代表低剂量阿度奴单抗。三角形代表高剂量阿度奴单抗(参见图1)。

[0094] 图8B包含散点图，其示出了研究2和研究1中CSF总tau水平与截至第78周的累积阿度奴单抗剂量的相关性。正方形代表低剂量阿度奴单抗。三角形代表高剂量阿度奴单抗(参见图1)。

[0095] 图9A和9B检查了研究受试者脑的中部颞叶复合物中的tau沉积。图9A是示出在tau PET研究中通过18F-MK-6240评估的tau正电子发射断层摄影(PET)平均标准化摄取值比率(SUVR)自基线的调整后平均变化的图表。值基于第78周时的协方差分析(ANCOVA)模型，以自基线的变化作为因变量并以分类治疗、基线tau PET值和实验室APOEε4状态(携带者和非携带者)作为自变量来拟合。P值：与安慰剂(标称值)相比***P＜0.001。由于研究提前终止，所有基线后tau PET评估均在安慰剂对照期期间的基线后9至20个月范围内执行。图9B是与到第78周的累积剂量相关的中部颞叶复合SUVR自基线的变化的散点图。SE，标准误差。

[0096] 图10A、10B和10C检查了一名在1b期试验(研究221-AD-103)期间接受安慰剂治疗

并在长期延长(LTE)研究期间接受阿度奴单抗治疗的AD患者(受试者218-110)的认知进展和淀粉样蛋白PET生物标志物数据。图10A是从初始患者筛选到1b期(安慰剂)和LTE(阿度奴单抗)的CDR-SB(暗线)和MMSE(灰线)数据进展的图形描述。筛选数据被显示在y轴的左侧。以红色突出显示的认知数据点是紧接在阿度奴单抗临施用之前的那些测量值,并且与在录入LTE中之前的轻度至中度痴呆一致。图10B显示了1b期试验的安慰剂组中基线时(顶行)、第26周时和第54周时(第2行和第3行)以及LTE的第110周时和第166周时(第4行和第5行)的轴向切片淀粉样蛋白PET(florbetapir)图像。这些图像证明施用阿度奴单抗后淀粉样蛋白PET标准化摄取值比率(SUVR)降低,这指示Aβ斑块减少。图10C是复合和区域SUVR值的图形表示。取0周时的图表,最下方的图表是纹状体SUVR;下一个是复合SUVR;下一个是额叶SUVR,最上面是枕叶SUVR。它们证明额叶皮质、枕叶皮质和纹状体的淀粉样蛋白斑块减少。

[0097] 图11A-11F提供了Aβ免疫组织化学染色(6E10抗体),其证明稀疏的残留Aβ斑块主要由阿度奴单抗治疗后的致密核心构成。图11A-11D示出了耶鲁大学ADRC研究队列(11A,11C)的未经治疗的HIGH AD神经病理形态病例的额叶新皮质的低倍和高倍放大图像,其展示出频繁的皮质Aβ斑块和淀粉样蛋白血管病。来自LTE受试者的图像显示出主要由被反应性小胶质细胞包围的致密核心构成的稀疏的皮质Aβ斑块(11B,11D)。被非致密Aβ的虫蛀的外围晕包围的致密核心在枕叶新皮质中最为普遍(插图11D)。还鉴定出了淀粉样蛋白血管病。图11E示出了由中额叶(左列)、中颞叶(mesiotemporal)(中列)和纹旁区皮质(右列)的6E10免疫染色切片产生的热图,该图表明我们的PRIME LTE受试者(下排)的Aβ斑块免疫反应性与未经治疗的HIGH AD神经病理形态对照(上排)相比较低。图11F示出了PRIME LTE受试者的颞叶新皮质Aβ斑块的非常低的密度与一组9个未经治疗的HIGH AD对照的更高范围的颞叶新皮质Aβ斑块密度的图形比较。

[0098] 图12A-12D例示了围绕残留致密核心Aβ斑块并展现出阿米巴样反应性形态的小胶质细胞。图12A和12B是来自利用双重IBA1/6E10免疫组织化学染色方案反应的未经治疗的HIGH AD病例对照(图12A)和LTE患者(图12B)的切片的低倍图像。在LTE患者的残留斑块周围观察到高反应性的阿米巴样小胶质细胞形态。图12C以图形方式示出了5微米的Aβ斑块内IBA1免疫反应过程的量化,并证明LTE患者中小胶质细胞与斑块的接合与未经治疗的HIGH AD病例对照队列相比增加。图12D示出了围绕残留致密核心Aβ斑块的小胶质细胞(IBA1),其显示出与Aβ吞噬作用一致的反应性阿米巴样形态和细胞质染色。

[0099] 图13A-13E是展现出LTE受试者的稀疏的新皮质神经炎斑块(NP)的磷酸化TAU(pTAU;40E8)免疫组织化学研究。图13A示出了来自耶鲁大学ADRC研究队列的未经治疗的HIGH AD神经病理形态对照(顶行)、来自荷兰脑库(NBB,中间行)的未经治疗的HIGHAD神经病理形态对照和LTE受试者(底行)的额中叶新皮质切片。左列:示出与LTE受试者相比来自耶鲁大学和NBB的HIGH AD切片中的致密的pTAU免疫组织化学反应性的低倍图像(原始放大倍数2.5x)。中列:由左列中方框标识的区域的中倍图像,其展示了来自耶鲁大学和NBB的HIGH AD切片中具有频繁的NP(箭头),但LTE受试者切片中没有NP。右列:展示出来自耶鲁大学和NBB的HIGH AD切片中的NP(箭头)、频繁的NFT和致密的NT的高倍图像。来自LTE患者的切片显示出了相对较少的NFT和NT。图13B示出了来自耶鲁大学的HIGH AD神经病理形态病例(上排)和PRIME LTE受试者(下排)的包括海马、海马旁回和枕颞回在内的中颞叶的切片。左列:示出了与LTE受试者相比来自耶鲁大学的HIGH AD病例的枕颞新皮质中的致密的pTAU

免疫组织化学反应性的低倍图像(原始放大倍数2.5倍)。海马旁回的反应性在这2个病例中更具可比性。中列:由左列中方框标识的枕颞新皮质区域的中倍图像,其展示了来自耶鲁大学的HIGH AD切片中具有频繁的NP(箭头),但LTE受试者切片中没有NP。右列:展示出来自耶鲁大学和NBB的HIGH AD切片中的NP(箭头)、频繁的NFT和致密的NT的高倍图像。来自LTE患者的切片显示出了相对较少的NFT和NT。图13C示出了PRIME LTE受试者的非常低的密度的颞叶新皮质pTau神经病理形态与一组9个未经治疗的HIGH AD对照中的更高范围的颞叶新皮质pTau神经病理形态的图形比较。图13D示出了NP中双重Aβ/pTAU免疫反应性的代表性图像。上图:HIGH AD患者中的NP展示了常见的pTAU免疫反应性营养不良神经突(NP Tau)。下图:PRIME LTE受试者的残留致密核心淀粉样蛋白斑块周围的少量pTAU免疫反应性营养不良神经突。图13E示出了PRIME LTE受试者的非常低的密度的NP Tau神经病理形态与一组9个未经治疗的HIGH AD对照的更高范围的颞叶新皮质NP Tau神经病理形态的图形比较。

[0100] 图14A-14D示出了在78周内CDR-SB、MMSE、ADAS-Cog13和ADCS-ADL-MCI得分自基线的平均变化。这里列出了ITT人群中的临床量度(measures)自基线的纵向变化。图14A示出了CDR-SB得分自基线的平均变化;得分范围为从0至18,得分越高指示受损越大。图14B示出了MMSE得分自基线的平均变化;得分范围为从0至30,得分越低指示受损越大。图14C示出了ADAS-Cog 13得分自基线的平均变化;得分范围为从0至85,得分越高指示受损越大。图14D示出了ADCS-ADL-MCI得分自基线的平均变化;得分范围为从0至53,得分越低指示受损越大。每个时间点的值均基于MMRM模型,以CDR-SB、MMSE、ADAS-Cog 13或ADCS-ADL-MCI得分自基线的变化为因变量,并利用治疗组、分类访视、治疗-访视互作(treatment-by-visit interaction)、基线测量、基线测量-访视互作、基线MMSE得分(与MMSE模型中的基线得分相同)、基线时阿尔茨海默病对症药物使用、地区和实验室ApoEε4状态的固定效应。P值:†P<0.1和≥0.05,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。误差棒表示标准误差。ADAS-Cog13,阿尔茨海默病评估量表,13项;ADCS-ADL-MCI,阿尔茨海默病合作研究——日常生活活动量表,轻度认知受损版;adu,阿度奴单抗;ApoE,载脂蛋白E;CDR-SB,临床痴呆评定量表——盒总和;MMRM,针对重复测量的混合模型;MMSE,简易精神状态检查;SE,标准误差。

[0101] 图15示出了淀粉样蛋白PET子研究中通过18F-florbetapir评估的淀粉样蛋白PET平均标准化摄取值比率(SUVR)自基线的纵向变化。复合SUVR是由额叶、顶叶、外侧颞叶和感觉运动、前部和后部扣带皮质计算,并使用小脑作为参考区域进行归一化。淀粉样蛋白PET SUVR自基线的变化是使用MMRM模型利用治疗、分类访视、治疗-访视互作、基线SUVR、基线SUVR-访视互作、基线MMSE、实验室ApoEε4状态(携带者和非携带者)和基线年龄的固定效应进行分析的。安慰剂(菱形)值表示第78周时自基线的调整后平均变化。低剂量(正方形)和高剂量(三角形)阿度奴单抗值表示第78周时与安慰剂的差异。***P<0.001。误差棒表示SE。adu,阿度奴单抗;ApoE,载脂蛋白E;MMRM,重复测量的混合模型;MMSE,简易精神状态检查;PET,正电子发射断层摄影;SE,标准误差。

[0102] 图16示出了第78周时的CSF Aβ1-42。该图示出了CSF子研究中CSF Aβ1-42值自基线的调整后平均变化。值基于第78周时的ANCOVA模型,以自基线的变化作为因变量并以以治疗、基线CSFAβ1-42值、基线年龄和实验室ApoEε4状态(携带者和非携带者)作为自变量。P值:***P<0.001。ANCOVA,协方差分析;ApoE,载脂蛋白E;CSF,脑脊液;SE,标准误差。

[0103] 图17示出了第78周时的CSF p-tau和t-tau。CSF子研究中的CSF中p-tau和t-tau的

水平自基线的调整后平均变化。值基于第78周时的ANCOVA模型，以自基线的变化作为因变量并以治疗、基线生物标志物值、基线年龄和实验室ApoEε4状态(携带者和非携带者)作为自变量来拟合。P值：*P＜0.05、**P＜0.01和***P＜0.001。ANCOVA，协方差分析；ApoE，载脂蛋白E；CSF，脑脊液；p-tau，磷酸化tau181；SE，标准误差；t-tau，总tau。

[0104] 图18示出了中部颞叶复合体中的tau沉积。在tauPET子研究中通过18F-MK-6240评估的tau PET平均SUVR自基线的调整后平均变化。值基于第78周时的ANCOVA模型，以自基线的变化作为因变量并以分类治疗、基线tau PET值和实验室APOEε4状态(携带者和非携带者)作为自变量来拟合。P值：*P＜0.05、**P＜0.01和***P＜0.001。ANCOVA，协方差分析；PET，正电子发射断层摄影；SE，标准误差；SUVR，标准化摄取值比率。

具体实施方式

[0105] 阿尔茨海默病

[0106] 阿尔茨海默病(在本文中缩写为AD)是一种主要通过临床诊断鉴定并通过疾病的标志物确定的痴呆症。

[0107] AD是具有某些操作上定义的疾病进展阶段的连续体。AD病理形态在临床症状发作之前开始。例如，淀粉样斑块是AD病理形态的一种标志物，在AD痴呆发作前10-20年形成。目前公认的AD阶段包括临床前、前驱期、轻度、中度和重度。基于症状的严重程度和AD进展的量度，这些阶段可以进一步划分为子类别。

[0108] 因为AD不是以离散阶段发生，所以本领域技术人员将认识到患者组之间的差异在特定的临床环境中可能不是不同的。然而，临床疾病阶段可以通过量度以及这些量度随时间的变化来表征，所述的这些量度为诸如Aβ积聚(CSF/PET)、突触功能障碍(FDG-PET/fMRI)、tau介导的神经元损伤(CSF)、脑结构(体积MRI)、认知和临床功能。(Jack CR等人。Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade.Lancet Neurol.,2010;9(1):119-28)。

[0109] 所有痴呆的目前核心临床标准(称为NINCDS-ADRDA标准(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))是本领域已知的，并且可以用于实施本发明。它们包括涉及以下的认知或行为受损：采集和记忆新信息的能力受损、复杂任务的推理和处理能力受损、视觉空间能力受损、语言功能(口语、阅读、写作)受损以及性格、行为或举止的变化。阿尔茨海默病目前使用核心标准诊断，并且通常以在数月至数年内逐渐发作而不是数小时或数天突发(起病隐袭)的症状为特征。根据对阿尔茨海默病受试者的报告或观察，通常有明确的认知恶化史。

[0110] 随着有关AD的新信息的出现，其他诊断分类系统也在不断发展。这些系统包括国际工作组(IWG)诊断AD的新研究标准(Dubois B等人，Lancet Neurol.,2007;6(8):734-736)、IWG研究标准(Dubois等人，Lancet Neurol.,2010;9(11):1118-27)、NIA/AA标准(JackCR等人，Alzheimer's Dement.,2011;7(3):257-62)以及DSM-5标准(American Psychiatric Association,DSM-5,2013)。这些分类系统也可以被用于诊断AD受试者以根据本公开的方法进行治疗。

[0111] 患者

[0112] 术语“患者”意在包括需要对阿尔茨海默病进行诊断、预后、预防或治疗的任何人受试者，并且包括需要治疗的人受试者。需要治疗的患者包括已经患有AD的患者，以及易患AD的患者，或者需要预防AD表现的患者。典型的患者将是40至90岁(例如，45至90岁、50至90岁、55至90岁、60至90岁)的男性或女性。在一个实施方案中，本公开提供一种治疗患有AD的患者(包括但不限于患有临床前、前驱期、轻度、中度或重度AD的患者)的方法。在某些例子中，本公开提供了一种治疗患有前驱期阿尔茨海默病的患者的方法。在一些例子中，本公开提供了一种治疗患有早期阿尔茨海默病的患者的方法。在一些例子中，本公开提供了一种治疗患者以减少阿尔茨海默病临床衰退的方法。在一些例子中，本公开提供了一种治疗由于阿尔茨海默病而具有轻度认知受损的患者的方法。在其他例子中，本公开提供了一种治疗患有轻度阿尔茨海默病痴呆的患者的方法。在进一步的实施方案中，患者具有例如通过正电子发射断层摄影(PET)成像证实的淀粉样蛋白病理形态。在一些情况下，β淀粉样蛋白病理形态是通过[^{18}F]-florbetapir PET成像证实的。在一些情况下，β淀粉样蛋白病理形态是通过[^{18}F]-flutemetomol PET成像证实的。在一些情况下，β淀粉样蛋白病理形态是通过[^{18}F]-florbetaben PET成像证实的。在一些情况下，β淀粉样蛋白病理形态是通过CSFβ淀粉样蛋白分析证实的。在一些情况下，β淀粉样蛋白病理形态是通过血液β淀粉样蛋白分析证实的。在一些情况下，β淀粉样蛋白病理形态是通过刚果红染色和偏光显微镜下的双折射证实的。在一些情况下，β淀粉样蛋白病理形态是通过免疫组织化学(IHC)、电子显微镜或质谱法证实的。在一些情况下，β淀粉样蛋白病理形态是通过任何评估β淀粉样蛋白水平的方法证实的。

[0113] 在某些例子中，待治疗的患者的MMSE得分在24-30之间(含端值)。在一些例子中，待治疗的患者的CDR总得分为0.5。在一些例子中，待治疗的患者的RBANS得分(基于延缓记忆指数得分)小于或等于85。在一些例子中，待治疗的患者具有至少6年的工作经验。在一些情况下，待治疗的患者的MMSE得分在24-30之间(含端值)；CDR总得分为0.5；并且RBANS得分(基于延缓记忆指数得分)小于或等于85。在某些例子中，患者是ApoE4携带者(ApoE4阳性)。在某些例子中，患者是ApoE4非携带者(ApoE4阴性)。

[0114] 需要治疗的AD患者的范围为从具有淀粉样蛋白病理形态和早期神经元退化的受试者到具有广泛神经退化和不可逆神经元丧失伴进展性认知和功能受损的受试者，再到患有痴呆的受试者。

[0115] 患有临床前AD的患者可以通过有或没有记忆抱怨和新出现的情景记忆和执行功能缺陷的无症状阶段来鉴定。这种阶段的特征通常在于AD的体内分子生物标志物的出现和临床症状的缺乏。

[0116] 前驱期AD患者是痴呆前阶段，特征主要在于认知缺陷和新出现的功能受损伴疾病进展。前驱期AD患者通常具有以下特点：简明精神状态检查(MMSE)得分在24-30之间(含端值)、自发记忆抱怨、客观记忆丧失(被界定为自由和提示选择性提醒测试(FCSRT)的自由回忆得分＜27)、全球临床痴呆评定(CDR)得分为0.5分、其他认知领域没有显著水平的受损、基本上保留了日常生活活动、没有痴呆症。

[0117] 轻度AD患者通常具有以下特点：MMSE得分在20-26之间(含端值)、总CDR为0.5或1.0、符合国家老龄化-阿尔茨海默病协会关于很可能AD的核心临床标准(见第22节)。

[0118] 基于临床症状的AD诊断，轻度AD患者将在工作中表现出明显的行为，并将表现出健忘、情绪波动和注意力紊乱。中度AD患者将表现出认知缺陷、日常活动受限、定向障碍、失用症、失认症、失语症和行为异常。重度AD患者的特征在于丧失独立性、记忆和言语衰退以及失禁。

[0119] 在某些实施方案中，治疗是对如通过^{18}F-florbetapir PET扫描评估的淀粉样蛋白阳性的早期患者进行。在某些实施方案中，治疗是对如通过^{18}F-flutemetomol PET扫描评估的淀粉样蛋白阳性的早期患者进行。在某些实施方案中，治疗是对如通过18F-florbetaben PET扫描评估的淀粉样蛋白阳性的早期患者进行。在某些例子中，人受试者在开始治疗之前被证实具有脑β淀粉样蛋白病理形态。患者可能无症状，或仅表现出头痛、精神错乱、步态困难或视力障碍的短暂症状。如通过ApoE基因分型所确定，患者可能是或可能不是ApoE4携带者。

[0120] 在其他实施方案中，治疗是对患有任何可能是受试者认知受损的促成因素的医学或神经疾患(除AD以外)的患者进行，这些医学或神经疾患为诸如中风或其他脑血管疾患、其他神经退化性疾病、临床上显著的精神病史、急性或亚急性微出血或大出血、既往大出血或表面铁沉积症。这些患者可以在合格的临床医生筛选和选择后接受治疗。

[0121] 抗β淀粉祥蛋白抗体

[0122] 抗体BIIB037(也被称为阿度奴单抗)是阿尔茨海默病的生物学治疗剂。它是识别包括斑块在内的聚集形式的Aβ的抗Aβ抗体。BIIB037含有人κ轻链。BIIB037由通过链间二硫键连接的2条重链和2条人κ轻链组成。“BIIB037”或“阿度奴单抗”意指包含SEQ ID NO:10和11中所示的氨基酸序列的抗Aβ抗体。

[0123] 体外表征研究已经确定抗体BIIB037识别Aβ聚集体中存在的构象表位，其积聚被认为是AD发展和进展的基础。

[0124] 体内药理学研究指示，具有相似特性的鼠IgG2a嵌合形式的抗体(ch 12F6A)显著降低老年Tg2576小鼠(一种AD小鼠模型)的脑中的淀粉样蛋白斑块负荷。正如已经对于某些抗Aβ抗体所报告的(Wilco ck OM,Colton CA.Immunotherapy,vascular pathology,and micro hemorrhages in transgenic mice.CNS&Neurological Disorders Dru g Targets,2009 Mar;8(1):50-64)，实质淀粉样蛋白的减少不伴随血管淀粉样蛋白的变化。

[0125] 抗体BIIB037的VH和VL具有与美国专利号8,906,367中描述的抗体NI-101.12F6A的VH和VL的氨基酸序列(参见表2-4;通过引用方式整体并入本文)同一的氨基酸序列。具体地讲，抗体BIIB037具有抗原结合结构域，其包含描绘在表A(VH)和表B(VL)中的VH和VL可变区、表C中描绘的相应互补决定区(CDR)以及表D(H)和表E(L)中描绘的重链和轻链。

[0126] 表A:抗Aβ抗体BIIB037的VH区的氨基酸序列(加下划线的VH CDR(Kabat定义)加有下划线)。

[0127]

可变重链序列
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFAFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWFDGTKKYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDR GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSS **(SEQ ID NO:1)**

[0128] 表B:抗Aβ抗体BIIB037的V_L区的氨基酸序列(VL CDR(Kabat定义)加有下划线)。

[0129]

可变轻链序列(κ或λ)
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG GTKVEIKR **(SEQ ID NO:2)**

[0130] 表C:抗Aβ抗体BIIB037的V_H和V_L区的Kabat命名法中CDR蛋白序列的命名。

[0131]

CDR	可变重链	可变轻链
CDR 1	SYGMH **(SEQ ID NO:3)**	RASQSISSYLN **(SEQ ID NO: 6)**
CDR 2	VIWFDGTKKYYTDSVKG **(SEQ ID NO:4)**	AASSLQS **(SEQ ID NO:7)**
CDR 3	DRGIGARRGPYYMDV **(SEQ ID NO:5)**	QQSYSTPLT **(SEQ ID NO:8)**

[0132]

[0133] 下表D中提供BIIB037的成熟重链的氨基酸序列。

[0134] 表D:抗Aβ抗体BIIB037重链的氨基酸序列(重链CDR(Kabat定义)加有下划线)。

[0135]

重链序列
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFAFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWFDGTKKYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDR GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG (**SEQ ID NO:10**)

[0136] 下表E中提供BIIB037的成熟轻链的氨基酸序列。

[0137] 表E:抗Aβ抗体BIIB037轻链的氨基酸序列(轻链CDR(Kabat定义)加有下划线)。

[0138]

轻链序列
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC(**SEQ ID NO:11**)

[0139] 除了抗体BIIB037之外,本公开还考虑了使用其他抗β-淀粉样蛋白抗体,诸如包含包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成的VH区或包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成的VL区的抗体,或包含包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成的VH区和包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成的VL区的抗体,其中所述VH区和/或VL区具有一处或多处取代、缺失和/或插入。在一些实施方案中,这些VH和VL区可以具有至多25、至多20、至多15、至多10、至多5、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20处氨基酸取代,并且仍然结合β-淀粉样蛋白。在具体实施方案中,这些氨基酸取代仅发生在框架区中。在一些实施方案中,所述一处或多处氨基酸取代是保守氨基酸取代。在某些实施方案中,所述VH和VL区

可以包括1至5(1、2、3、4、5)处氨基酸缺失和/或添加，并且仍然结合β-淀粉样蛋白。在某些实施方案中，这些缺失和/或添加是在所述VH区和/或VL区的N末端和/或C末端进行的。在一个实施方案中，所述VH区的N末端和/或C末端缺失了和/或添加了一个氨基酸。在一个实施方案中，所述VL区的N末端和/或C末端缺失了和/或添加了一个氨基酸。

[0140] 被考虑用于本公开的其他抗体包括包含表C中的可变重链(VH)CDR和可变轻链(VL)CDR的抗体。因此，抗β淀粉样蛋白抗体包含包含SEQ ID NO:3-8的氨基酸序列或由SEQ ID NO:3-8的氨基酸序列组成的CDR。在一个实施方案中，所述抗β淀粉样蛋白抗体包含包含SEQ ID NO:4-8的氨基酸序列或由SEQ ID NO:4-8的氨基酸序列组成的CDR，并且包含包含GFAFSSYGMH(SEQ ID NO:9)或由GFAFSSYGMH(SEQ ID NO:9)组成的氨基酸序列作为VH CDR1。在一些例子中，本公开涵盖包含基于任何CDR定义(例如，Kab at、Chothia、增强的Chothia、AbM或接触定义)的BIIB037的VH和VL CDR的抗β-淀粉样蛋白抗体。参见，例如，http://www.bioinf.org.uk/abs/index.html。在一个实施方案中，本公开涵盖包含基于Chothia定义的BIIB037的VH和VL CDR的抗β-淀粉样蛋白抗体。在一个实施方案中，本公开涵盖包含基于增强的Chothia定义的BIIB037的VH和VL CDR的抗β-淀粉样蛋白抗体。在另一个实施方案中，本公开涵盖包含基于AbM定义的BIIB037的VH和VL CDR的抗β-淀粉样蛋白抗体。在又一个实施方案中，本公开涵盖包含基于接触定义的BIIB037的VH和VL CDR的抗β-淀粉样蛋白抗体。

[0141] 抗体BIIB037和本发明中采用的其他抗体可以使用已知方法制备。在一些实施方案中，所述抗体在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中表达。

[0142] 抗Aβ抗体的最大耐受量是将在治疗阿尔茨海默病中产生临床上显著的响应且符合安全性的抗体量。根据本发明的方法治疗患者的主要安全问题是ARIA，尤其是ARIA-E或ARIA-H的发生。本发明的方法使得使用比使用先前已知方案可行的更高剂量的抗体BIIB037来治疗AD患者成为可能。

[0143] 应当理解，可以在治疗方案期间实施剂量调整。例如，出于安全性或功效的原因，可以增加剂量以使抗Aβ抗体对AD的效果可以增强，或者可以减少剂量以使ARIA的发生率和严重程度可以减轻。如果漏掉剂量，患者应优选通过接受漏掉的剂量并且然后根据描述的方案继续给药来恢复给药。

[0144] 在某些实施方案中，所述抗Aβ抗体在稀释到生理盐水中后通过静脉输注施用给患者。当使用这种施用模式时，本发明的滴定方案中的每个输注步骤通常将需要大约1小时。

[0145] 本文中的剂量范围和其他数值包括这样的量，所述量具有与如通过患者的阿尔茨海默病的治疗所指示的用数值表示的量相同的效果，并且使患者ARIA的发生率或易感性与未通过本发明的方法治疗的个体相比较降低。至少，每个数值参数应该根据有效数字的数量，应用普通的四舍五入技术来解释。此外，任何数值都固有地含有来自它的测量的标准偏差的某些误差，并且这些值在本发明的范围内。

[0146] 治疗

[0147] 如本文所用，术语“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”通常意指在正被施用抗β淀粉样蛋白抗体的受试者中获得期望的药理学和/或生理学效果。因此，如本文使用的术语“治疗”包括：(a)抑制AD，例如遏制其发展；(b)缓解AD，例如使AD消退；或(c)与不接受治疗情况下的预期生存期相比延长生存期。

[0148] 在一个实施方案中，治疗是治疗性的。在另一个实施方案中，治疗具有疾病调修效果。这意指治疗减缓或延缓潜在的病理性或病理生理性疾病过程，并且相对于安慰剂而言，AD的临床体征和症状有所改善。

[0149] 在进一步的实施方案中，治疗引起症状改善。这可能由认知增强、自主权更多和/或神经精神和行为功能障碍改善(即使只是有限的持续时间)组成。

[0150] 在另一个实施方案中，本公开涉及用于延缓疾病的临床衰退或进展或者缓解症状的方法。延缓临床衰退或疾病进展直接影响患者和护理人员。它可以延缓残疾，保持独立性，并使患者在更长的时间内过上正常的生活。尽可能最大程度地缓解症状到可以逐渐改善认知、功能和行为症状以及情绪。

[0151] 本公开的特征在于用于治疗阿尔茨海默病的滴定方案(循序施用逐渐增加的剂量的抗β淀粉样蛋白抗体)。在一些例子中，所述阿尔茨海默病是轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损。

[0152] 在一种治疗阿尔茨海默病的方法中，所述抗β淀粉样蛋白抗体在一段时间内以逐渐增加的量被施用给人患者。这种将所述抗体循序地施用给患者的程序在本文中被称为“滴定”，因为它涉及以精心测量的量施用已知浓度的标准化药物，直至程序完成。

[0153] 本发明的滴定方案的一个优点在于它使得可以向AD患者施用更高剂量的所述单克隆抗体，而不会诱发与在标准剂量方案情况下观察到的ARIA相同程度的ARIA。在某些实施方案中，所述较高剂量包括一剂或多剂10mg抗Aβ抗体/kg所述受试者体重。旨在不受限于任何具体机制，据认为滴定引起较低的初始淀粉样蛋白去除和在整个治疗期间较慢的去除。

[0154] 抗Aβ抗体(例如，BIIB037)的滴定以多剂进行。例如，可以以每剂小于最小治疗量的量给患者施用两剂抗体，然后以每剂大致等于最小治疗量的量施用4剂抗体。然后，所述方案之后可以接着以每剂大于最小治疗量但小于最大耐受量的量施用多剂，直到患者的AD存在可接受的变化。例如，可以在约52周内以大约4周间隔施用各剂药(总共14剂)。可以通过定期评估来监测进展。

[0155] 在一些例子中，本公开的特征在于一种减少tau或通过减少有需要的人患者中的Aβ和/或tau来治疗阿尔茨海默病的方法，所述方法包括在一段时间内以逐渐增加的量给所述人患者循序施用多剂抗Aβ抗体(例如，BIIB037)，其中多剂1mg抗体/kg所述人患者体重是以约4周的间隔被施用给人患者；多剂3mg抗体/kg所述人患者体重是以约4周的间隔被施用给人患者；多剂6mg抗体/kg所述人患者体重是以约4周的间隔被施用给人患者；以及多剂10mg抗体/kg所述人患者体重是以约4周的间隔被施用给人患者。多剂意指至少两(例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、123、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30)剂。

[0156] 根据本公开的一个方案(称为方案A)包括：

[0157] (A)以1mg/kg所述患者体重的量向患者施用所述抗β淀粉样蛋白抗体；

[0158] (B)在步骤(A)后4周，以1mg抗体/kg所述患者体重的量向所述患者施用所述抗β淀粉样蛋白抗体；

[0159] (C)在步骤(B)后4周，以3mg抗体/kg所述患者体重的量向所述患者施用所述抗β淀

粉样蛋白抗体；

[0160] (D)在步骤(C)后4周，以3mg抗体/kg所述患者体重的量向所述患者施用所述抗β淀粉样蛋白抗体；

[0161] (E)在步骤(D)后4周，以6mg抗体/kg所述患者体重的量向所述患者施用所述抗β淀粉样蛋白抗体；

[0162] (F)在步骤(E)后4周，以6mg抗体/kg所述患者体重的量向所述患者施用所述抗β淀粉样蛋白抗体；以及

[0163] (G)在步骤(F)之后以连续的4周间隔，以10mg/kg所述患者体重的量向所述患者施用所述抗β淀粉样蛋白抗体。

[0164] 换言之，方案A包括以1mg/kg所述患者体重的量向患者施用第一剂抗β淀粉样蛋白抗体，然后在第一剂后四周以1mg/kg体重的量施用第二剂。在第二剂后以四周间隔，以3mg/kg体重的量向患者施用第3和4剂抗体。在施用第4剂后以四周间隔，以6mg/kg体重的量向患者施用第5和6剂抗体。然后，在施用第6剂后四周，以10mg/kg体重的量向患者施用第7剂抗体。

[0165] 在一些例子中，在方案A的第7剂之后，以10mg/kg体重的量向患者施用第5、6、7、8、9或10剂所述抗β淀粉样蛋白抗体。在某些例子中，将至少10、至少11、至少12、至少13或至少14剂所述抗β淀粉样蛋白抗体以10mg/kg所述受试者体重的量施用给所述患者。在某些例子中，将至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20剂所述抗β淀粉样蛋白抗体以10mg/kg所述受试者体重的量施用给所述患者。在某些例子中，将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剂所述抗β淀粉样蛋白抗体以10mg/kg所述受试者体重的量施用给所述患者。在某些例子中，上面提到的剂次是以连续的4周间隔施用的。在某些例子中，上面提到的剂次是通过静脉内施用给所述患者的。

[0166] 在一些例子中，在方案A的第7剂后，将至少10剂所述抗β淀粉样蛋白抗体以10mg/kg所述受试者体重的量以不中断的4周间隔施用(例如，静脉内施用)给患者。

[0167] 根据本公开的另一个方案(称为方案B)包括：

[0168] (a)以1mg抗体/kg所述受试者体重的量向受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0169] (b)在步骤(a)后4周，以3mg抗体/kg所述受试者体重的量向受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；

[0170] (c)在步骤(b)后4周，以6mg抗体/kg所述受试者体重的量向受试者施用所述抗-β-淀粉样蛋白抗体；以及

[0171] (d)在步骤(c)之后以连续的4周间隔，以10mg/kg所述受试者体重的量施用至少10剂所述抗β-淀粉样蛋白抗体。

[0172] 在一些例子中，在方案B的步骤(d)之后，以10mg/kg体重的量向患者施用额外剂次的所述抗β淀粉样蛋白抗体。在某些例子中，将至少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剂所述抗β淀粉样蛋白抗体以10mg/kg所述受试者体重的量施用给患者。在某些例子中，将至少21、至少22、至少23、至少24、至少24或至少25剂所述抗β淀粉样蛋白抗体以10mg/kg所述受试者体重的量施用给患者。在某些情况下，将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剂所述抗β淀粉样蛋白抗体以10mg/kg所述受试者体重的量施用给患者。在某些例子中，额外的剂次是

以连续的4周间隔施用。在某些例子中，上面提到的剂次是通过静脉内施用给患者的。

[0173] 在某些例子中，当患者在治疗过程中出现淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)-例如ARIA-E时，会暂停治疗直到ARIA消退。在某些例子中，治疗会暂停1至15周(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15)周以便ARIA消退，然后重新开始治疗。在某些情况下，如果受试者出现ARIA-E和/或ARIA-H并伴有严重的临床症状，或出现ARIA-H伴大于或等于10处微出血和/或大于或等于两个浅表铁质沉积病灶区域，或任何新的偶发大出血，则永久停止治疗。

[0174] 在某些例子中，当患者在根据方案A或B治疗的过程中出现淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)时，继续在不减少剂量的情况下给患者施用上述剂次。在一些例子中，可以在ARIA消退后施用所述剂量。

[0175] 如果由于一些原因导致治疗中断(例如，由于ARIA或其他副作用而错过医生访视或医生建议)，患者在恢复治疗后应继续使用相同或更高的剂量。例如，如果患者在中断前已接受两次3mg/kg剂量的抗β淀粉样蛋白抗体，则在恢复治疗后，应给患者施用6mg/kg剂量。如果患者在中断前已接受两次6mg/kg剂量的抗β淀粉样蛋白抗体，则在恢复治疗后，应给患者施用10mg/kg剂量。如果患者在中断前已接受两次10mg/kg剂量的抗β淀粉样蛋白抗体，在恢复治疗后，应给患者施用10mg/kg剂量，并继续施用10mg/kg剂量尽可能长时间。

[0176] 本公开的特征还在于一种用于治疗有需要的人受试者的轻度阿尔茨海默病、早期阿尔茨海默病、前驱期阿尔茨海默病、轻度阿尔茨海默病痴呆或由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损的方法。该方法涉及向人受试者施用多剂抗β-淀粉样蛋白抗体，其中所述方法包括以连续的4周间隔施用至少6剂所述抗体，其中每剂均以10 mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少7剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少8剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少9剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少10剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少11剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少12剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少13剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少14剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在一些例子中，所述方法包括以连续的4周间隔施用至少15剂所述抗体，其中每剂均以10mg/kg所述受试者体重的量施用。在某些例子中，所有指明的剂量均为不中断地施用，即使所述人受试者在治疗过程中发生ARIA。在某些例子中，即使剂次因ARIA或其他副作用而被中断，治疗仍以相同剂量或更高剂量的所述抗体继续进行。如果患者处于方案A的最高剂量(10mg/kg)，在中断后恢复治疗后，患者将继续被施用10mg/kg剂量的所述抗体。

[0177] 在一些例子中，上文方案和方法的抗β淀粉样蛋白抗体包含BIIB037的含有六个CDR的VH和VL。在某些例子中，所述抗β淀粉样蛋白抗体包含BIIB037的VH和VL。在其他例子中，所述抗β淀粉样蛋白抗体包含BIIB037的重链和轻链。在一些例子中，所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)，其中所述VH包含具有SEQ ID NO:3的氨基

酸序列的互补决定区(VHCDR1)、具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的VHCDR2和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的VHCDR3,并且其中所述VL包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VLCDR1、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VLCDR2和具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VLCDR3。在一些例子中,所述抗β淀粉样蛋白抗体包含包含SEQ ID NO:1或由SEQ ID NO:1组成的VH;以及包含SEQ ID NO:2或由SEQ ID NO:2组成的VL。在一些情况下,所述抗β-淀粉样蛋白抗体包含重链和轻链,其中:所述重链包含SEQ ID NO:10或由SEQ ID NO:10组成;并且所述轻链包含SEQ ID NO:11或由SEQ ID NO:11组成。

[0178] 实施例

[0179] 实施例1:3期研究的概述

[0180] 在2个同样设计的3期研究(研究1和研究2)中对阿度奴单抗在患有由阿尔茨海默病引起的轻度认知受损(MCI)或轻度阿尔茨海默病痴呆的受试者中的功效和安全性进行了评价。这些研究是基于对阿度奴单抗作用机制的理解、早期研究的结局以及当前对疾病过程和潜在病理形态的理解来设计的。表1提供了研究设计的概述。

[0181] 表1:3期研究设计的概述

[0182]

人群	1. 由 AD 引起的 MCI (约 75-80%) + 轻度 AD (约 25-20%) 2. MMSE 24-30，CDR 总得分为 0.5 分，可重复的成套神经心理状态测量(RBANS)延缓记忆指数≤85 3. 淀粉样蛋白阳性(通过 Aβ PET 测定) 4. 年龄 50-85 岁 5. ≥6 年的教育或工作经验 6. 允许录入时使用稳定的阿尔茨海默病对症药物
研究持续时间	18 个月的安慰剂对照期+最长 5 年的长期延长(LTE)期
样本量	每项研究大约 N=1605 (n=535/组) 将受试者按 1:1:1 比例随机分配到安慰剂组、低剂量组、高剂量组按地点和载脂蛋白(ApoE) ε4 状态(携带者或非携带者)进行分层随机化
剂量	两个阿度奴单抗剂量水平(低和高)。基于 ApoE ε4 状态的差异给药。

[0183] 这些3期研究招募了如通过AβPET扫描(通过视觉读取)评估为Aβ阳性,并且满足由阿尔茨海默病引起的MCI或轻度阿尔茨海默病痴呆的临床标准(如由NIA-AA标准所定义)的早期患者。对录入进行监测,使得约80%的3期研究人群将包括处于由阿尔茨海默病引起的MCI的基线临床阶段的受试者(根据研究者的临床评估)。还要求受试者:CDR整体得分为0.5,RBANS得分≤85(基于延缓记忆指数得分),MMSE得分在24到30之间(含端值),并且他们必须具有至少6年的教育或工作经验受试者在筛选时需为50至85岁。患有除阿尔茨海默病以外的可能造成参与者认知受损的的医学或神经系统疾患的患者被排除在外。参与者除了患有阿尔茨海默病外,身体状况良好。

[0184] 值得注意的是,鉴于ε4等位基因是阿尔茨海默病的主要风险因素,因此3期方案还要求受试者接受ApoE基因分型。ApoEε4携带者和非携带者二者都被录入了这两项3期研究;然而,基于携带者状态的差异给药仅限于阿度奴单抗“低”剂量。参见图1。

[0185] 实施例2:研究2的主要功效终点

[0186] 有机会完成第78周访视的调修意向治疗(mITT)受试者和有机会完成(OTC)受试者的主要终点结果总结在表2中。

[0187] • 在高剂量组中,在CDR-SB的平均变化上,阿度奴单抗相对于安慰剂的优势为-0.40(下降减少23%,名义p=0.0101)。

[0188] • 低剂量组在CDR-SB上也具有相对于安慰剂组的较低下降;然而该差异小于高剂量组,且没有达到统计学意义。

[0189] 表2:第78周时的CDR-SB自基线的变化:mITT人群和OTC人群

[0190]

	mITT人群			OTC人群		
		与安慰剂相比的差异[a] (%) p值			与安慰剂相比的差异[a] (%) p值	
	PBO下降 (N=548)	低剂量 (N=543)	高剂量 (N=547)	PBO下降 (N=313)	低剂量 (N=329)	高剂量 (N=340)
CDR-SB	1.74	-0.25 (-14%) 0.1171	-0.40 (-23%) 0.0101	1.61	-0.26 (-16%) 0.1342	-0.3 (-23% 0.030

[0191] [a]·第78周时与安慰剂相比的差异。负百分比意指经治疗的组的进展较少。

[0192] N:分析中包括的被随机分配和给药的受试者的数量。

[0193] 数据来源:t-cdr-mmrn-pc-new/Output 6、t-cdr-mmrn-cpli-new/Output 7

[0194] 实施例3:研究2的次要终点

[0195] 表3中总结了mITT数据集和OTC数据集的次要功效终点结果。

[0196] 对于高剂量组,除mITT数据集中的MMSE外,对这两个数据集中的所有次要终点均观察到与安慰剂的统计学显著差异(名义p值<0.05)。低剂量组在mITT数据集或OTC数据集中的3个次要终点中的任何一个上均未显示出统计学意义。然而,在除MMSE之外的所有终点上,都观察到低剂量相对于安慰剂的小的数值优势。

[0197] 表3:第78周时的MMSE、ADAs-Cog13和ADCS-ADL-MCI自基线的变化:mITT人群和OTC人群

[0198]

	mITT人群			OTC人群		
		与安慰剂相比的差异[a] (%) p值			与安慰剂相比的差异[a] (%) p值	
	PBO下降 (N=548)	低剂量 (N=543)	高剂量 (N=547)	PBO下降 (N=313)	低剂量 (N=329)	高剂量 (N=340)
MMSE	-3.3	-0.1 (3%) 0.6900	0.5 (-15%) 0.0620	-3.0	-0.1 (3%) 0.8719	0.7 (-23%) 0.0324
ADAS-Cog13	5.171	0.747 (-14%) 0.1672	-1.395 (-27%) 0.0098	4.835	-0.484 (-10%) 0.4103	-1.219 (-25%) 0.0379
ADCS-ADL-MCI	-4.3	0.7 (-16%) 0.1556	1.7 (-40%) 0.0009	-4.6	0.9 (-20%) 0.1171	2.1 (-46%) 0.0002

[0199] a:第78周时与安慰剂相比的差异。负百分比意指经治疗的组的进展较少。

[0200] N:分析中包括的所有被随机分配和给药的受试者的数量。

[0201] 数据来源:t-mmse-mmrn-pc-new/Output 12,t-sdas-mmrn-pc-new/Output 13,t-sdk-mmrn-pc-new/Output 14,t-mmse-mmrn-cplt-new/Output 15、t-adas-mmrn-pc-new/Output 16,t-adl-mmrn-cplt-new/Output 17

[0202] 实施例4:研究2的三级终点——如在PET上测量并量化为标准摄取值比率(SUVR)的脑Aβ

[0203] 如通过AβPET测量并量化为SUVR的脑Aβ斑块水平的系列评估是在参与纵向AβPET子研究的受试者子集中进行的。纵向子研究中的PET扫描是使用^{18}F-florbetapir AβPET示踪剂执行(但是少数受试者使用另一种示踪剂)。此处总结了^{18}F-florbetapir PET扫描的参与者的结果。

[0204] 为分析阿度奴单抗对通过PET测量的脑Aβ斑块水平的影响,计算了包含脑的主皮质区(额叶、顶叶、侧颞叶、感觉运动、前部和后部扣带回的部分)的感兴趣复合区的标准摄取值比率(SUVR;预期具有Aβ病理形态的区域与具有最小或没有Aβ病理形态的参考区域的放射性示踪剂摄取比率),以整个小脑作为参考区域[Ostrowitzki等人,Alzheimers Res.Ther.8;9(1):95(2017);Chiao等人,J Nucl Med.60(1):100-106(2019);Sevigny,Nature 537(7618):50-6(2016)]。区域复合体上的这个SUVR被用作AβPET分析的主要终点。复合SUVR自基线的负变化指示Aβ斑块水平降低,负治疗差异(阿度奴单抗减去安慰剂)有利于阿度奴单抗。

[0205] 图2描绘了脑Aβ水平的时间和剂量依赖性的降低。在第26周,与滴定阶段结束时间同时,低剂量组和高剂量组的AβPET复合SUVR自基线的调整后平均变化分别为-0.070和-0.076,而安慰剂组为0.007。由于滴定阶段间给药的相似性,预计低剂量组和高剂量组之间无法分开。在第78周,低剂量组和高剂量组中AβPET复合SUVR自基线的调整后平均变化分别为-0.165和-0.272,而安慰剂组为0.019。

[0206] 实施例5:研究1的主要功效终点

[0207] 主要终点的mITT和OTC分析结果显示,与安慰剂相比,阿度奴单抗高剂量未减少下降(表4)。低剂量组在主要终点上没有显示出名义上的统计学意义。然而,观察到低剂量相对于安慰剂的小的数值优势。该差异在幅度上与实施例1中低剂量和安慰剂之间的差异相似。

[0208] 表4:第78周时的CDR-SB自基线的变化:mITT人群和OTC人群,四月数据集

[0209]

	mITT人群			OTC人群		
		与安慰剂相比的差异[a] (%) p值			与安慰剂相比的差异[a] (%) p值	
	PBO下降 (N=545)	低剂量 (N=547)	高剂量 (N=555)	PBO下降 (N=369)	低剂量 (N=370)	高剂量 (N=345
CDR-SB	1.55	-0.18 (-12%) 0.2362	0.03 (2%) 0.8252	1.45	-0.11 (-8%) 0.4887	0.08 (6%) 0.6266

[0210] [a]:第78周时与安慰剂相比的差异。负百分比意指经治疗的组的进展较少。

[0211] N:分析中包括的所有被随机分配和给药的受试者的数量。

[0212] 数据来源:t-cdr-mmrn-pc-new/Output 6,t-cdr-mmrn-cpli-new/Output 7

[0213] 实施例6:研究1的次要功效终点

[0214] 次要终点的mITT和OTC分析结果显示,MMSE、ADAS-Cog13或ADCS-ADL-MCI的下降与安慰剂相比没有统计学显著差异(表5)。然而,在这些终点上观察到低剂量相对于安慰剂的小的数值优势。对于ADAS-Cog13或ADCS-ADL-MCI,高剂量组的结果与低剂量组相似。

[0215] 表5:第78周时的MMSE、ADAS-Cog13和ADCS-ADL-MCI自基线的变化:研究301,mITT人群和OTC人群,4月数据集

[0216]

	mITT人群			OTC人群		
		与安慰剂相比的差异[a] (%) p值			与安慰剂相比的差异[a] (%) p值	
	PBO下降 (N=545)	低剂量 (N=547)	高剂量 (N=555)	PBO下降 (N=369)	低剂量 (N=370)	高剂量 (N=345)
MMSE	-3.5	0.2 (-6%) 0.4875	-0.1 (3%) 0.7961	-3.2	0.1 (-3%) 0.7406	-0.4 (13%) 0.2367
ADAS-Cog13	5.171	-0.590 (-11%) 0.2475	-0.605 (-12%) 0.2446	4.813	-0.035 (-1%) 0.9495	-0.091 (-2%) 0.8735
ADCS-ADL-MCI	-3.8	0.7 (-18%) 0.1345	0.7 (-18%) 0.1520	-3.3	0.4 (-12%) 0.4343	0.4 (-12%) 0.4051

[0217] [a]:第78周时与安慰剂相比的差异。负百分比意指经治疗的组的进展较少。

[0218] N:分析中包括的所有被随机分配和给药的受试者的数量。

[0219] 数据来源:t-mmse-mmrn-pc-new/Output 12,t-sdas-mmrn-pc-new/Output 13,t-sdk-mmrn-pc-new/Output 14,t-mmse-mmrn-cplt-new/Output 15、t-adas-mmrn-pc-new/Output 16,t-adl-mmrn-cplt-new/Output 17

[0220] 实施例7:研究1的三级终点——如在PET上测量并量化为标准摄取值比率(SUVR)的脑Aβ

[0221] 如实施例3的研究中一样,纵向AβPET子研究是使用^{18}F-florbetapir AβPET示踪剂进行。

[0222] 如图3中所见,阿度奴单抗引起脑Aβ水平的时间和剂量依赖性的降低。在第26周,与滴定阶段结束时间同时,阿度奴单抗低剂量组和高剂量组中AβPET复合SUVR自基线的调整后平均变化为-0.066,而安慰剂组为-0.002。由于滴定阶段期间的给药相似性,预期低剂量组和高剂量组之间没有分离。在第78周,阿度奴单抗低剂量组和高剂量组中AβPET复合SUVR自基线的调整后平均变化分别为-0.168和-0.238,而安慰剂组为-0.005。

[0223] 实施例8:研究1和2中CSF中的p-Tau水平

[0224] 在基线和第78周时在选定地点的参与者亚组中采集脑脊液(CSF)。使用Lumipulse®G免疫测定法(Fujirebio,Malvern,PA,USA)测量CSF中的p-Tau$_{181P}$和总tau的水平。

[0225] CSF中的p-Tau水平与新皮质神经原纤维缠结[Buerger,Brain,129(Pt 11):3035-41(2006)]以及Tau PET成像[Gordon,Brain 139(Pt8):2249-60(2016)]相关。CSF中p-Tau水平升高被报道为是阿尔茨海默病所特有的[Olsson,Lancer Neurol.,15(7):673-684

(2016)]。公开可用的阿尔茨海默病神经影像学倡议(ADNI)数据分析指示CSF p-Tau的预期年增长约为2%。

[0226] 与阿度奴单抗对Tau PET的影响一致,在研究1和2中观察到CSF p-Tau水平的统计学显著降低,在研究2中具有剂量比例反应(参见图4和8A)。

[0227] 实施例9:研究1和2中的t-Tau水平

[0228] 与p-Tau相比,CSF t-Tau水平升高已在多种神经退行性疾病以及创伤性脑损伤和中风中被报道[Jack等人,Alzheimers Dement,14(4):535-562(2018)],并且被认为反映了脑中的非特异性神经元和轴突退化[Blennow等人,Nat.Rev.Neurol.,6(3):131-44(2010)]。如图5和8B中所见,阿度奴单抗在研究1和研究2中引起CSF t-Tau水平的数值降低,在研究2中具有剂量比例反应。

[0229] 实施例10:在稳态下以10ma/kg被施用≥10剂的患者的平均AβPET复合SUVR时间曲线

[0230] 图6呈现了来自研究1和2的属于在10mg/kg剂量下采用≥10个稳态给药间隔的组的受试者的平均脑AβPET复合SUVR时间曲线及相应的安慰剂组AβPET复合SUVR曲线。来自研究1和2的两个感兴趣组的平均AβPET复合SUVR曲线具有非常相似的形状,并且第78周的平均值是同一的。

[0231] 实施例11:来自研究1和2的那些个体的平均CDR-SB时间曲线

[0232] 图7呈现了研究1和2中在10mg/kg剂量下采用≥6个稳态给药间隔(样本量:研究1:n=241和研究2:n=257)、在10mg/kg剂量下采用≥8个稳态给药间隔(样本量:研究1:n=186和研究2:n=194)、在10mg/kg剂量下采用≥10个稳态给药间隔(样本量:研究1:n=116和研究2:n=147)的患者的平均CDR-SB时间曲线。还显示了相应的安慰剂组CDR-SB曲线。

[0233] 在研究2中,各给药组具有相似的CDR-SB反应。在研究1中,与安慰剂的差异随着不间断10mg/kg剂量次数的增加而增加。这一结果意味着研究之间的许多差异可能是由于具有<10次10mg/kg不间断剂量的次优给药的受试者引起。

[0234] 实施例12:Tau PET研究

[0235] 使用^{18}F-MK-6240配体的Tau PET成像是在筛选时和第78周时在选定地点的参与者亚组中执行的。中部颞叶、颞叶和额叶区域的复合标准化摄取值比率(SUVR)是使用小脑皮质作为参考区域计算。由于样本量小,所有分析均使用来自两项研究的汇总数据进行。

[0236] tauPET研究汇总了来自两项研究的数据(n=37),并使用^{18}F_MK-6240作为tau配体分析了tau沉积。接受阿度奴单抗治疗的参与者与安慰剂组相比显示出中部颞叶复合脑区的tau SUVR水平的统计学显著且剂量依赖性的降低(低剂量P=0.0012,高剂量P=0.0005)(图9A)。将Tau PET中部颞叶复合SUVR自基线的变化与到78周时的累积剂量关联(图9B)。^{18}F-MK-6240已被证明是阿尔茨海默病中神经原纤维tau缠结和聚集体的体内成像以及表征和量化的合适PET tau示踪剂;参见,例如,Pascoal等人.Alzheimer's Research&Therapy(2018)10:74和Betthauser等人,J.Nucl.Res.Med.60(2019),93-99。因此,连同下文实施例14中例示的PRIME研究中的发现,tau PET研究的结果明确地证明了阿度奴单抗,特别是在高剂量下和在本文公开的剂量方案中,能够减少阿尔茨海默病患者脑中tau缠结的数量。

[0237] 总之,PET和CSF生物标志物研究表明,阿度奴单抗降低了患有早期阿尔茨海默病的参与者的AB以及tau病理形态和神经退化。这是在3期试验中首次证明潜在疾病病理形态

的调修与统计学显著的临床衰退减缓相关联。因此，研究1和研究2的结果提供了Aβ清除可导致临床受益的重要验证。

[0238] 实施例13：安全性

[0239] 安慰剂对照研究期期间不良事件的发生率在两项研究中的安慰剂组和阿度奴单抗组之间是可比的。在研究2中，高剂量组中93.1％的参与者、低剂量组中89.5％的参与者和安慰剂组中87.4％的参与者发生了不良事件；在研究1中，高剂量组中90.1％的参与者、低剂量组中90.0％的参与者和安慰剂组中86.5％的参与者发生了不良事件。除淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)外，不良事件的发生率和性质与阿尔茨海默病的诊断和针对研究人群年龄(中位年龄：研究2中70.7岁和研究1中70.1岁)预期的合并症一致。在两项研究之间的安慰剂对照期间共有16起致命事件，其中11起发生在阿度奴单抗治疗参与者中，5起发生在安慰剂治疗参与者中。报告的死亡原因与阿尔茨海默病或诸如心血管疾病的潜在合并症一致。

[0240] 如表6中所示，任何治疗组中发生率高于10％的最常见不良事件是ARIA-水肿(ARIA-E)、脑微出血(在研究中称为ARIA-H微出血)、头痛、鼻咽炎、跌倒、局部表面铁沉积症(在研究中称为ARIA-H表面铁沉积症)和头晕。ARIA-E是阿度奴单抗治疗参与者中最常见的不良事件。与安慰剂相比，在阿度奴单抗治疗参与者中观察到脑微出血和局部表面铁沉积症的发生率增加。在这些参与者中，微出血和局部表面铁沉积症经常与ARIA-E并发。在没有ARIA-E的情况下，阿度奴单抗组和安慰剂组之间的脑微出血和局部表面铁沉积症的发生率相当。

[0241] 表6：不良事件总结

[0242]

事件，n(%)	研究2			研究1		
	安慰剂	低剂量	高剂量	安慰剂	低剂量	高剂量
安全性MRI人群	n=544	n=537	n=541	n=532	n=545	n=5
ARIA-水肿	13 (2.4)	140 (26.1)	188 (34.8)	16 (3.0)	141 (25.9)	199 (39)
脑微出血	37 (6.8)	87 (16.2)	108 (20.0)	34 (6.4)	89 (16.3)	104 (18)
无ARIA-E的参与者中的脑微出血	35 (6.6)	30 (7.6)	32 (9.1)	32 (6.2)	24 (5.9)	21 (3)
局部表面铁沉积症	14 (2.6)	52 (9.7)	73 (13.5)	10 (1.9)	51 (9.4)	89 (11)
无ARIA-E的参与者中的局部表面铁沉积症	9 (1.7)	9 (2.3)	7 (2.0)	6 (1.2)	7 (1.7)	5 (1)
安全性人群	n=547	n=544	n=547	n=540	n=549	n=5
头痛	84 (15.4)	110 (20.2)	107 (19.6)	81 (15.0)	99 (18.0)	115 (16)
鼻咽炎	91 (16.6)	71 (13.1)	89 (16.3)	64 (11.9)	65 (11.8)	68 (12)
跌倒	71 (13.0)	68 (12.5)	76 (13.9)	57 (10.6)	80 (14.6)	86 (14)
头晕	44 (8.0)	42 (7.7)	55 (10.1)	54 (10.0)	49 (8.9)	54 (9)

[0243] 大多数具有ARIA的参与者在ARIA期间没有表现出症状(研究2：高剂量组80.3％，低剂量组78.7％，安慰剂组96.4％；研究1：高剂量组71.2％，低剂量组83.6％，安慰剂组94.5％)。在ARIA环境中报告的症状是短暂的，包括头痛、意识模糊和头晕。大多数ARIA-E发作在12周内消退，大多数具有ARIA的参与者要么继续治疗而不中断，要么在暂时停药后恢复治疗。具体而言，研究2中总共65名参与者(高剂量组7.0％，低剂量组4.8％，安慰剂组0.2％)和研究1中总共73名参与者(高剂量组7.2％，低剂量组5.1％，安慰剂组0.9％)因ARIA永久停止研究治疗。

[0244] 如果受试者出现以下任何一种情况，则具有ARIA的参与者可能需要永久停止治疗：

[0245] ○除“其他医学上重要的事件”外*，发生ARIA-E伴有严重的临床症状。

[0246] ○除“其他医学上重要的事件”外*，发生症状性ARIA-H(微出血)伴有严重临床症

状。

[0247] ○除“其他医学上重要的事件”外*,发生症状性ARIA-H(表面铁沉积症)伴有严重的临床症状。

[0248] ○ARIA-H伴≥10个微出血和/或>2个表面铁沉积症病灶区域。

[0249] ○任何新的偶发大出血(被定义为在T2*序列上直径>1cm)。

[0250] ○受试者怀孕。必须立即停止研究治疗,并且必须报告妊娠情况。

[0251] ○受试者撤回继续研究治疗的同意。

[0252] ○受试者经历需要永久停止研究治疗或者需要对受试者治疗分配进行揭盲的医疗紧急情况。

[0253] ○受试者经历符合排除标准的不能消退或需要持续治疗的AE。

[0254] ○受试者经历严重的输液反应。

[0255] ○研究者出于医疗原因自行决定。

[0256] ○研究者或申办者因非依从性自行决定。

[0257] 停止治疗的受试者留在研究中,并在最后一剂后18周参加FU访视,并立即在临床访视亚组中继续进行方案要求的测试和评估,直到根据事件时间表研究结束或直到受试者撤回同意。

[0258] *=“其他医学上重要的事件”包括危及生命的事件(研究者认为)、需要住院治疗或延长现有住院时间和/或导致持续或严重残疾/失能或先天性异常/出生缺陷。

[0259] 总之,最常见的不良事件是ARIA-E和头痛。大多数ARIA发作是短暂且无症状的。

[0260] 实施例14:用阿度奴单抗治疗的患者的阿尔茨海默病神经病理形态

[0261] 病例展示

[0262] 患者为84岁女性,其在2013年被诊断为患有轻度的可能AD。她的APOE基因型是E3/E3。她过去的病史与冠状动脉疾病(冠状动脉支架病史)、高血压、高脂血症和抑郁症有关。她的药物包括Exelon贴剂和Namenda。筛选该试验的认知数据显示CDR-SB得分为3.5分且MMSE得分为23分,对应于轻度认知受损(图10A)。淀粉样蛋白-PET(florbetapir)扫描证明Aβ斑块遍布大脑皮质和纹状体(图10B-C)。她被随机分配到1b期PRIME试验的安慰剂组,在该试验期间她从2013年5月1日至2014年4月30日接受了14次安慰剂静脉输注。患者表现出其认知受损快速进展,54周时CDR-SB得分为6分且MMSE得分为15,对应于轻度至中度痴呆(图10A)。

[0263] 患者随后被录入了长期延长(LTE)研究,在此期间她接受了2剂每月静脉注射的阿度奴单抗3mg/kg,随后在2014年6月2日至2016年11月10日期间接受30剂每月静脉注射的6mg/kg。在此期间,针对淀粉样蛋白相关成像异常(ARIA)的所有监测MRI均呈阴性。在阿度奴单抗给药开始后的110周和166周、56周和112周时的淀粉样蛋白PET扫描研究分别证明了稳健的额叶、颞叶和顶叶皮质和纹状体的标准化摄取值比率(SUVR)降低(图10B-C)。在阿度奴单抗给药期间,枕叶皮质的SUVR信号下降,但与其他区域相比升高。尽管存在稳健的Aβ斑块减少,但患者的认知能力继续下降,伴有中度至重度痴呆(CDR-SB为11;MMSE为5/30)。她于2016年11月进入专业护理机构,当时她停用了阿度奴单抗。患者在4个月后于2017年3月去世。在17小时的尸检间隔后,耶鲁大学进行了脑捐献尸检。

[0264] 神经病理检查

[0265] 大体脑检查显示脑重为1,000克。软脑膜未显示出血或含铁血黄素。存在涉及额叶、颞叶、顶叶的对称性皮质萎缩。冠状切片显示处海马萎缩。黑质通常是有色素的。未见近期和远期的梗塞或实质出血。根据NIA/AA共识指南,耶鲁大学检查的组织切片证实了阿尔茨海默病神经病理变化的存在:在新皮质和海马(Thal 2期)中观察到Aβ斑块,在联合新皮质(Braak V期)的切片中观察到NFT,以及在改良Bielschowsky染色切片(CERAD得分1)上观察到稀疏的新皮质NP。复合NIA/AA ABC得分为A1、B3、C1,与"低AD神经病理形态变化"一致。没有明显的神经胶质tau病变,没有气球样神经元或其他非阿尔茨海默氏tau病变的神经病理迹象。路易体和TDP-43蛋白病、海马硬化(LATE)和微梗塞的神经病理检查也呈阴性。

[0266] Aβ免疫组织化学染色(抗体6E10)揭示未经治疗的HIGH AD病例的切片中有频繁的Aβ斑块(图11A、11C)。相比之下,LTE患者的皮质切片(图11B、11D)显示出稀疏的Aβ斑块。LTE患者的切片中的残留斑块主要由缺乏非致密Aβ的外围晕的致密核心组成(图11D)。在非致密Aβ的外围晕持续存在的情况下,特别是在纹旁皮质的切片中,它们表现出具有明显反应性小胶质细胞的虫蛀外观(图11D,插图)。在Visiopharm中生成的皮质Aβ斑块全切片图像(WSI)热图证明LTE患者的额叶、颞叶和枕叶皮质的切片中的Aβ斑块与未经治疗的HIGH AD病例的切片中的高斑块密度相比经历了清除(图11E)。残留Aβ斑块免疫反应性的最高水平存在于枕叶的纹旁皮质中(图11E,右图),与淀粉样蛋白-PET SUVR数据一致。基底节和中脑的切片没有Aβ斑块。比较了LTE患者和未接受阿度奴单抗的HIGH AD患者队列的颞叶新皮质Aβ斑块密度(图11F),结果显示LTE患者的Aβ斑块明显较低。总之,这些离体神经病理发现确认了用florbetapir-PET证明的LTE患者中稳健的Aβ斑块清除。

[0267] 采用双重6E10/IBA1免疫组织化学测定来检查小胶质细胞对残留Aβ斑块的反应性。与未经治疗的HIGH AD病例的切片相比(图12A),LTE患者中的残留和虫蛀斑块似乎证明小胶质细胞与高反应性阿米巴样形态具有更大的关联性(图12B)。被设计用于在距Aβ斑块边缘5-μm半径范围内分割小胶质细胞IBA1免疫反应性的WSI分析算法证明LTE患者的小胶质细胞斑块参与度与未经治疗的HIGH AD患者队列相比更高(图12C)。LTE患者中Aβ斑块的高倍视图证明Aβ斑块被小胶质细胞突起包围,并且Aβ在阿米巴样小胶质细胞的质膜边界内(图12D)。

[0268] 对LTE患者的切片执行的磷酸化$TAU^{Ser202,Thr205}$(pTau,40E8)免疫组织化学染色(图13)显示联合新皮质切片中存在指示Braak V/VI期(NIA/AAB3期)神经原纤维退化的神经原纤维缠结。然而,与未经治疗的HIGH AD病例的切片相比,LTE患者的额叶和枕颞新皮质切片中的pTau免疫反应性密度明显较低(图13A,图13B)。被设计用于分割和量化体细胞和神经纤维丝pTau免疫反应性的全切片图像分析算法证明LTE患者的新皮质pTau密度与一系列未经治疗的HIGHAD病例相比较低(图13C)。用于分割神经炎斑块pTau(NP Tau)(即在AD中传播蛋白病性Tau种子的Aβ斑块周围的pTau免疫反应性营养不良性神经突)的双重Aβ,pTau(40E8)免疫组织化学测定证明未经治疗的HIGH AD患者的切片中有丰富的NP Tau(图13D,上图),但LTE患者的切片中有残留斑块但没有NPTau(图13D,下图)。LTE患者中NP Tau的平均密度低于对照HIGH AD样本中的NP Tau密度范围(图13E)。

[0269] 总之,这些是首次从接受阿度奴单抗治疗的AD患者获得的神经病理数据。神经病理发现证实了证明Aβ斑块去除的florbetapir-PET数据,证明了小胶质细胞参与和Aβ斑块的吞噬作用,并提供了与研究1和研究2中的Tau-PET和CSF pTau生物标志物测定数据一致

的pTau神经病理形态减少的证据。

[0270] 实施例15:研究1和研究2的安慰剂对照期的最终分析

[0271] 研究2达到主要终点。高剂量阿度奴单抗与安慰剂的对比显示第78周时CDR-SB得分自基线变化的平均差异为-0.39(95%置信区间,-0.69至-0.09;P=0.012),降低了22%(表7,图14A-D)。高剂量阿度奴单抗还表现出与安慰剂相比在MMSE(-18%)、ADAS-Cog13(-27%)和ADCS-ADL-MCI(-40%)得分上的下降速度较慢(P<0.05)。低剂量阿度奴单抗组与安慰剂相比没有产生统计学显著的差异。

[0272] 研究1没有达到主要终点。在对高剂量阿度奴单抗与安慰剂进行对比时,发现第78周时CDR-SB得分自基线的变化的平均差异为0.03(95%置信区间,-0.26至0.33;P=0.833),增加了2%(表7,图14A-D)。MMSE(3%)、ADAS-Cog(-11%)和ADCS-ADL-MCI(-18%)得分与安慰剂相比的变化没有统计学意义。低剂量组的结果与研究2的结果一致。

[0273] 表7.第78周时的主要终点和次要终点

[0274]

	研究2			研究1		
		与安慰剂相比的差异(%)* 95% CI; P值			与安慰剂相比的差异(%)* 95% CI; P值	
终点	安慰剂 下降±SE (n=548)	低剂量 (n=543)	高剂量 (n=547)	安慰剂 下降±SE (n=545)	低剂量 (n=547)	高剂量 (n=555)
CDR-SB†	1.74±0.11	-0.26 (-15%) -0.57, 0.04; 0.090	-0.39 (-22%) -0.69, -0.09; 0.012	1.56±0.11	-0.18 (-12%) -0.47, 0.11; 0.225	0.03 (2%) -0.26, 0.33; 0.833
MMSE‡	-3.3±0.2	-0.1 (3%) -0.7, 0.5; 0.758	0.6 (-18%) 0.0, 1.1; 0.049	-3.5±0.2	0.2 (-6%) -0.3, 0.7; 0.479	-0.1 (3%) -0.6, 0.5; 0.811
ADAS-Cog 13§	5.16±0.40	-0.70 (-14%) -1.76, 0.36; 0.196	-1.40 (-27%) -2.46, -0.34; 0.010	5.14±0.38	-0.58 (-11%) -1.58, 0.42; 0.254	-0.59 (-11%) -1.61, 0.43; 0.258
ADCS-ADL-MCI¶	-4.3±0.4	0.7 (-16%) -0.3, 1.7; 0.151	1.7 (-40%) 0.7, 2.7; <0.001	-3.8±0.3	0.7 (-18%) -0.2, 1.6; 0.123	0.7 (-18%) -0.2, 1.6; 0.151

[0275] 分析是在意向治疗人群中执行的。针对重复测量的混合模型被用于利用治疗、分类访视、治疗-访视互作(treatment-by-visit interaction)、基线得分、基线得分-访视互作、基线MMSE得分(与MMSE模型中的基线得分相同)、基线时阿尔茨海默病对症药物使用、地区和ApoEε4状态(携带者和非携带者)的固定效应评估CDR-SB、MMSE、ADAS-Cog13或ADCS-ADL-MCI得分的变化。

[0276] *第78周时与安慰剂的差异。负百分比意味着经治疗的组的进展较少。

[0277] †CDR-SB得分范围为从0至18,得分越高指示受损越大。

[0278] ‡MMSE得分范围为从0至30,得分越低指示受损越大。

[0279] §ADAS-Cog13得分范围为从0至85,得分越高指示受损越大。

[0280] ¶ADCS-ADL-MCI得分范围为从0至53,得分越低指示受损越大。

[0281] ADAS-Cog13,阿尔茨海默病评估量表,13项;ADCS-ADL-MCI,阿尔茨海默病合作研究——日常生活活动量表,轻度认知受损版;ApoE,载脂蛋白E;CDR-SB,临床痴呆评定量表——盒总和;CI,置信区间;MMSE,简易精神状态检查;SE,标准误差。

[0282] 在淀粉样蛋白PET子研究中,在第78周观察到淀粉样蛋白PET SUVR呈剂量和时间

依赖性降低。高剂量阿度奴单抗组和安慰剂组之间自基线的调整后平均变化的差异在研究2中为-0.28(95％置信区间,-0.31至-0.25;P＜0.001),在研究1中为-0.23(95％置信区间,-0.26至-0.21;P＜0.001)(图15)。

[0283] 在CSF子研究中,接受高剂量阿度奴单抗的患者的CSF $A\beta_{1-42水平}$(靶参与的量度)与接受安慰剂的患者相比呈剂量依赖性增加(图16)。第78周时CSF $A\beta_{1-42}$水平自基线的调整后平均变化与安慰剂相比的差异对于研究2和研究1分别为318.88(95％置信区间,247.18至390.58;P＜0.001)和198.73(95％置信区间91.02至306.43;P＜0.001)。正如所料,治疗组之间的CSF $A\beta_{1-40}$没有显著差异(数据未显示)。在研究2中,CSF p-tau(疾病生物标志物)和t-tau(神经退化的非特异性标志物)的水平呈剂量依赖性且显著的降低(图17)。在研究1中,CSF p-tau和t-tau水平存在未达到统计学意义的数值下降。

[0284] tau PET子研究包括两项研究中汇总的患者。阿度奴单抗治疗的患者在中部颞叶、颞叶和额叶中的tau PET SUVR上与安慰剂治疗的患者相比具有统计学显著的剂量依赖性降低(图18)。顶叶、扣带回叶和枕叶的结果没有统计学意义(数据未显示)。

[0285] 为了评估研究2和研究1的结果为何不同,制定了包括多线研究的分析计划。导致研究1与研究2的高剂量组结果不一致的两个主要因素是快速进展者(被定义为在第78周时CDR-SB得分自基线的变化＞8的那些患者)和较低剂量的影响。

[0286] 分析了在第16周或在第16周之前同意PV4(或此后的方案版本)的患者亚组(表示为PV4后亚组)。该亚组中被随机分配接受高剂量阿度奴单抗的患者有机会接受14次10-mg/kg剂量的阿度奴单抗的完整疗程。该亚组中ARIA的方案管理还规定了较少的给药中断以及在给药中断后恢复滴定的能力。因此,研究1PV4前亚组的高剂量组的平均累积剂量低于PV4后亚组(表8)。此外,研究1中18名快速进展者中有15名属于PV4前亚组。

[0287] 因此,研究1PV4后亚组的分析阐明了不存在较低剂量和快速进展患者的影响的结果。对于研究1的PV4后组中接受高剂量阿度奴单抗的患者,第78周时CDR-SB得分自基线的调整后平均变化与安慰剂的差异为-0.49(95％置信区间,-1.02至0.04),代表减少27％(表8)。

[0288] 表8.第78周时研究1的PV4后亚组的结果

[0289]

		与安慰剂相比的差异(%)*	
	安慰剂	95% CI	
	下降±SE	低剂量	高剂量
终点	(n=251)	(n=270)	(n=288)
CDR-SB†	1.84±0.20	-0.42 (-23%)	-0.49 (-27%)
		-0.94, 0.10	-1.02, 0.04
MMSE‡	-3.8±0.4	0.9 (-24%)	0.5 (-13%)
		0.0, 1.9	-0.4, 1.5
ADAS-Cog 13§	4.85±0.69	-0.14 (-3%)	-0.98 (-20%)
		-1.93, 1.66	-2.83, 0.87
ADCS-ADL-MCI¶	-5.0±0.7	1.5 (-30%)	3.0 (-60%)
		-0.2, 3.2	1.2, 4.7

[0290] -研究1PV4前亚组的高剂量组的平均累积剂量为104mg/kg,10mg/kg剂量的平均次数为6.5,而在PV4后亚组中,所述平均累积剂量和10 mg/kg剂量的平均次数分别为130mg/kg和10.8。累积剂量被定义为在安慰剂对照期期间每名患者接受的所有剂量的总和。

[0291] -*第78周时与安慰剂的差异。负百分比意味着经治疗的组的进展较少。

[0292] –†CDR-SB得分范围为从0至18,得分越高指示受损越大。

[0293] –‡MMSE得分范围为从0至30,得分越低指示受损越大。

[0294] -§ADAS-Cog13得分范围为从0至85,得分越高指示受损越大。

[0295] –¶ADCS-ADL-MCI得分范围为从0至53,得分越低指示受损越大。

[0296] ADAS-Cog13,阿尔茨海默病评估量表,13项;ADCS-ADL-MCI,阿尔茨海默病合作研究——日常生活活动量表,轻度认知受损版;ApoE,载脂蛋白E;CDR-SB,临床痴呆评定量表——盒总和;CI,置信区间;MMSE,简易精神状态检查;PV4,方案版本4;SE,标准误差。

[0297] 结论

[0298] 研究2中最终数据集的分析证明,第78周时在预先指定的主要终点CDR-SB上,高剂量阿度奴单抗与安慰剂相比具有统计学显著的优势。在三个次要终点中检测到统计学显著的临床衰退减缓,从而使用评估早期AD患者的认知和功能变化的结局量度证明阿度奴单抗具有相对于安慰剂的一致的临床优势。

[0299] 在研究1中,未达到主要终点。对以10mg/kg阿度奴单抗作为目标剂量的患者亚组(PV4后亚组)的事后分析表明,研究1的结果是剂量不足和一组疾病进展迅速的患者所致。

[0300] 近端药效学生物标志物(AβCSF和PET)以及阿尔茨海默病(tau PET和CSF p-tau)和神经退化(CSF t-tau)特有的下游生物标志物的子研究结果进一步支持了该临床发现。这是在3期试验中首次证明潜在疾病病理形态的生物标志物的调修与统计学显著的临床衰退减缓相关联。重要的是要考虑tau PET和CSF子研究中的少数患者。然而,与研究1中较低的累积剂量一致,对研究1的高剂量组中生物标志物的影响与研究2相比较小。

[0301] 与阿度奴单抗相关的最常见不良事件是ARIA-E,即在两项试验中通过脑MRI检测到的成像异常。正如在抗淀粉样蛋白单克隆抗体的其他研究中所观察到的,ARIA大多是无症状的,并且大多数具有ARIA的患者能够继续治疗。总体而言,研究2和研究1中阿度奴单抗的安全性和耐受性概况与之前的研究一致。

[0302] 总之,研究2证明了阿度奴单抗相对于安慰剂的临床优势,这反映出了相对于早期阿尔茨海默病患者的当前护理标准的优势。研究1中暴露于高剂量阿度奴单抗的患者亚组的结果支持这些发现。

[0303] 其它实施方案

[0304] 尽管本发明已经结合其具体实施方式进行了描述,但前述具体实施方式旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在以下权利要求的范围内。

序列表

<110> 比奥根MA公司(BIOGEN MA INC.)

生物有限公司(NEURIMMUNE AG)

<120> 治疗阿尔茨海默病的抗β-淀粉样蛋白抗体

<130> 13751-0323WO1

<140>

<141>

<150> 62/924,633

<151> 2019-10-22

<160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述:合成

多肽"

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"
<400> 2

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"
<400> 3

```
Ser Tyr Gly Met His
1               5
```

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成

肽″
<400> 4
Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述:合成
肽″
<400> 5
Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述:合成
肽″
<400> 6
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释=″人工序列的描述:合成
肽″
<400> 7
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 8

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"
<400> 8
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成
肽"
<400> 9
Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10
<210> 10
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成
多肽"
<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 11
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述:合成多肽"
<400> 11

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

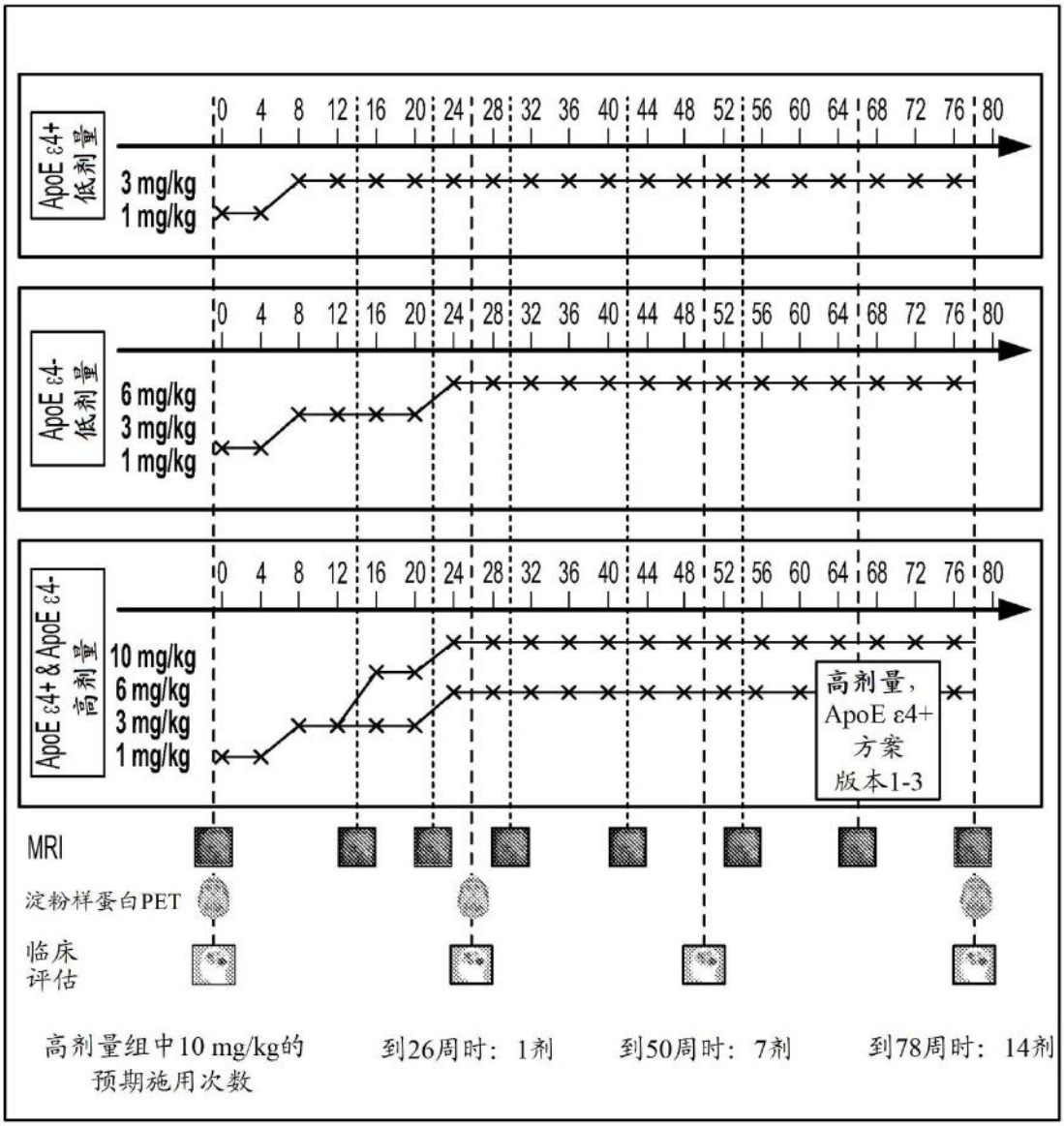
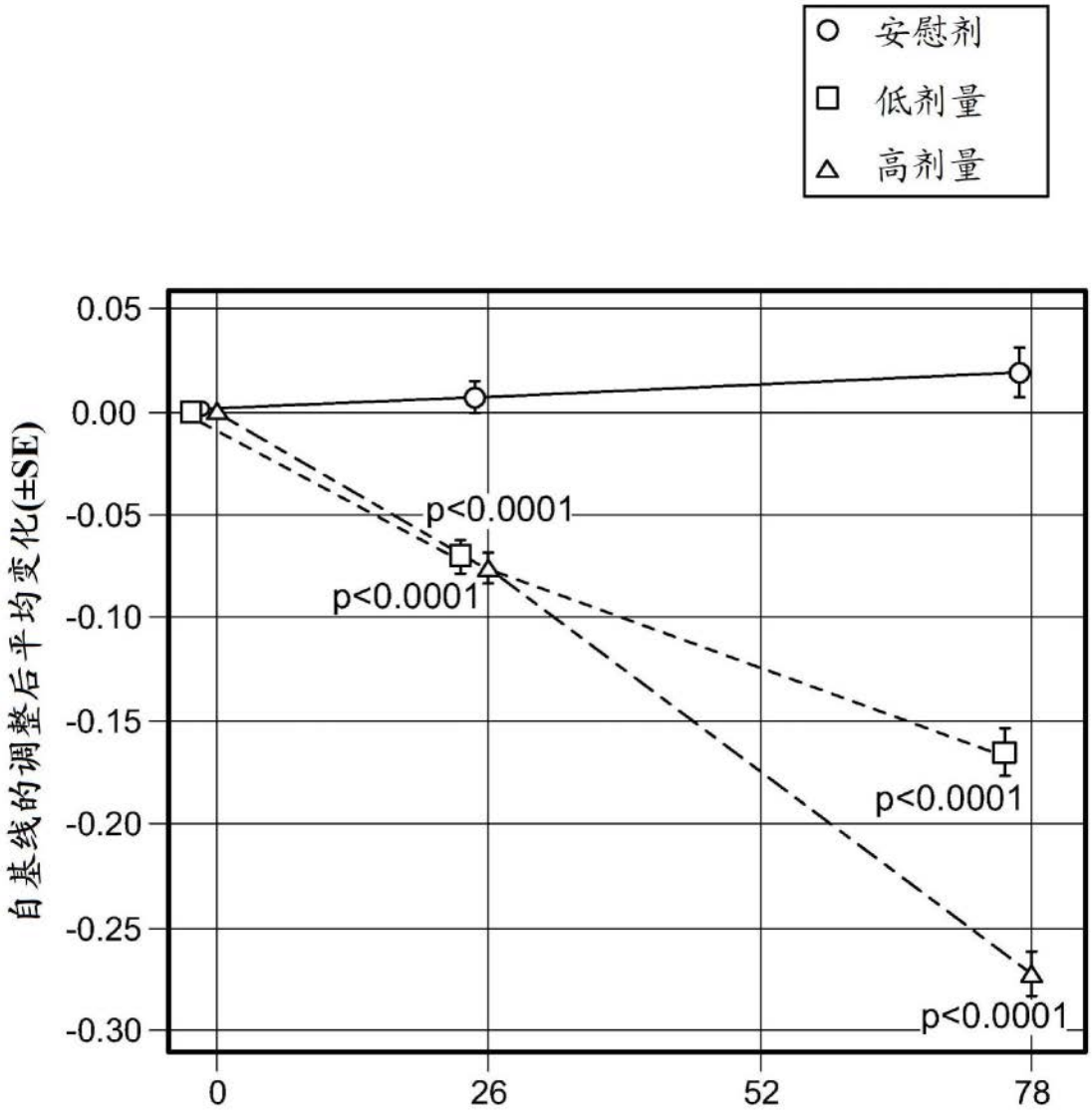
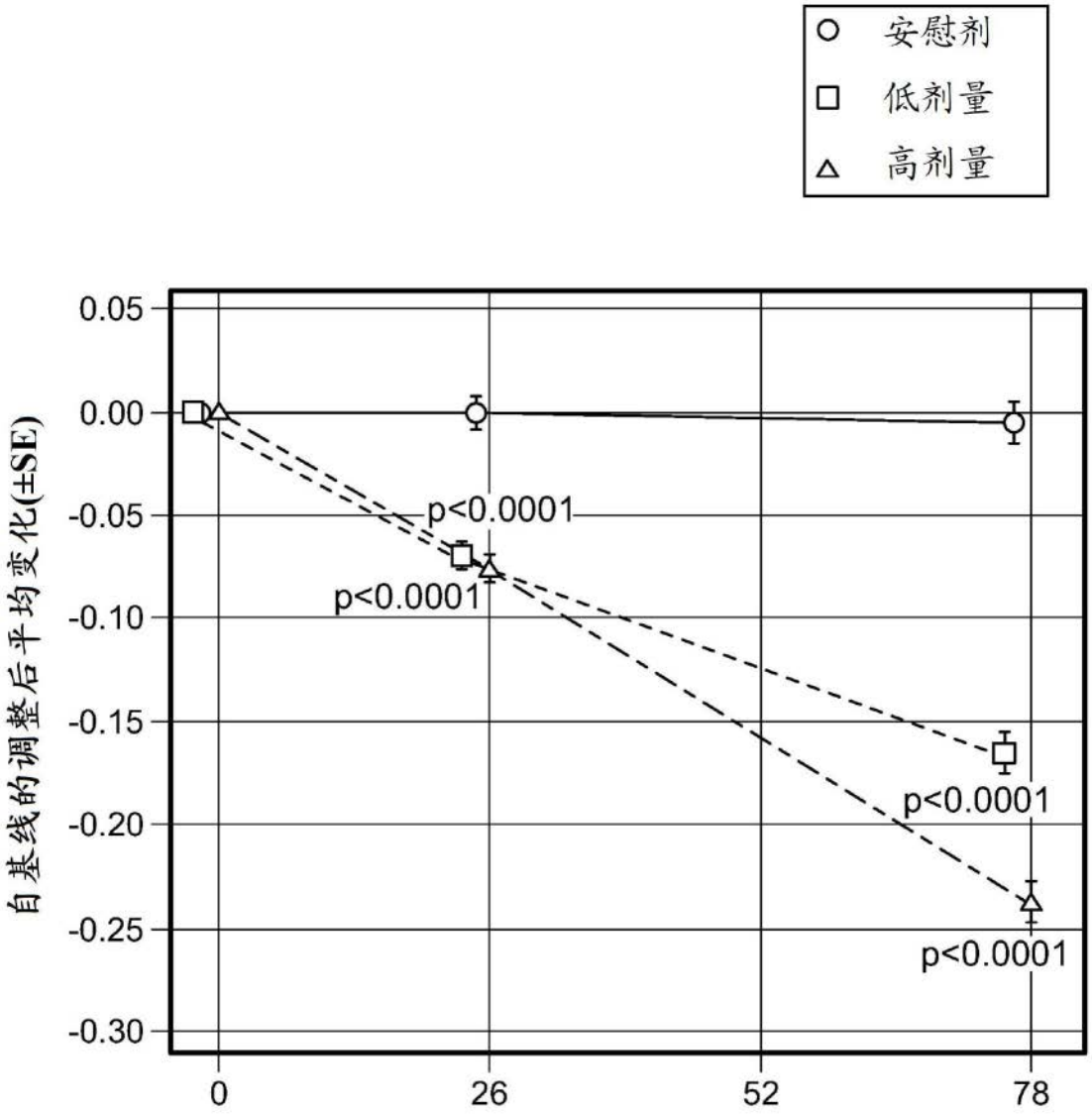

ApoE ε4+ 低剂量
3 mg/kg
1 mg/kg
ApoE ε4- 低剂量
6 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg
ApoE ε4+ & ApoE ε4- 高剂量
10 mg/kg
6 mg/kg
3 mg/kg
1 mg/kg
高剂量，ApoE ε4+ 方案 版本1-3
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 80
MRI
淀粉样蛋白PET
临床评估
高剂量组中10 mg/kg的预期施用次数
到26周时：1剂
到50周时：7剂
到78周时：14剂

图1



安慰剂	157	128	74
低剂量	157	125	79
高剂量	171	136	87

图2



安慰剂	203	164	104
低剂量	198	166	116
高剂量	181	149	97

图3

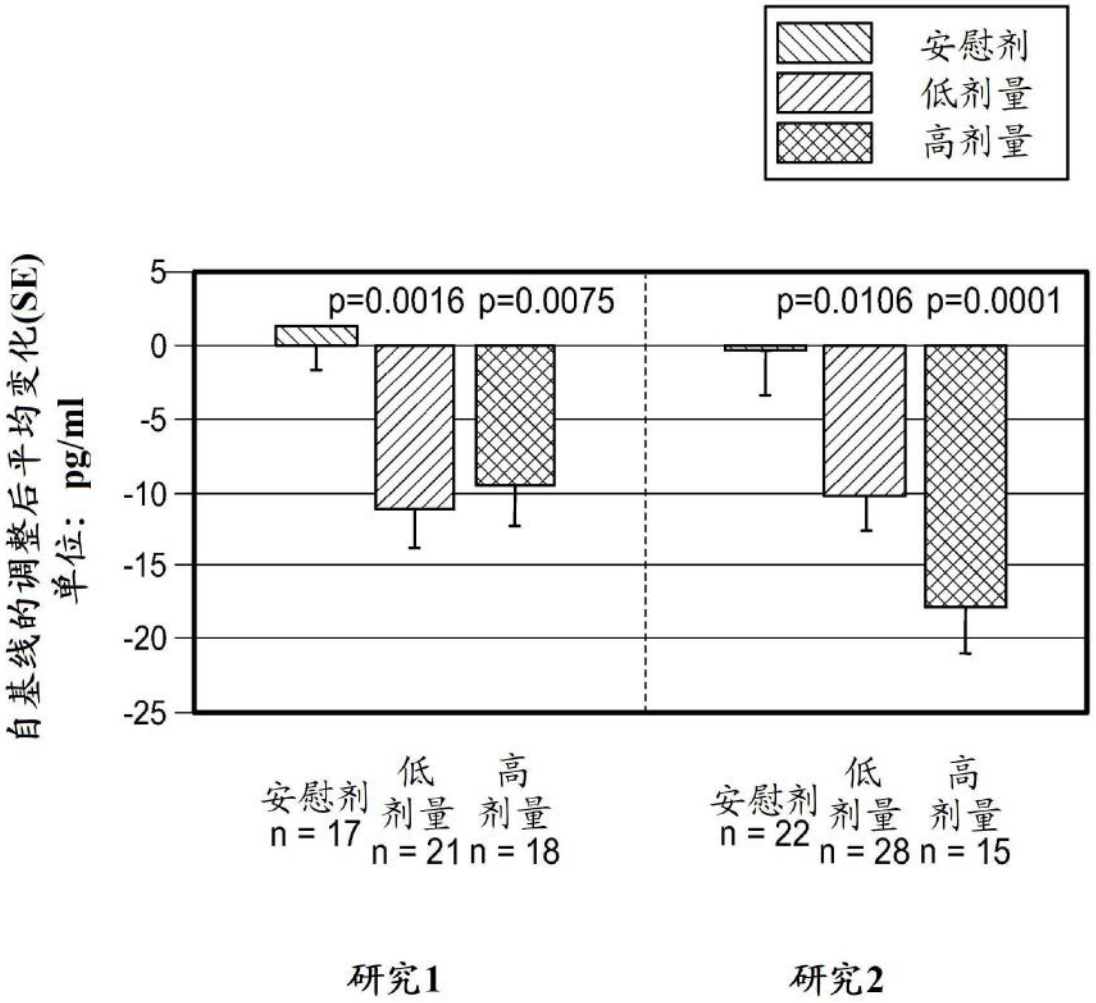

安慰剂
低剂量
高剂量
自基线的调整后平均变化(SE)
单位：pg/ml
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
p=0.0016 p=0.0075
p=0.0106 p=0.0001
安慰剂 n = 17
低剂量 n = 21
高剂量 n = 18
安慰剂 n = 22
低剂量 n = 28
高剂量 n = 15
研究1
研究2

图4

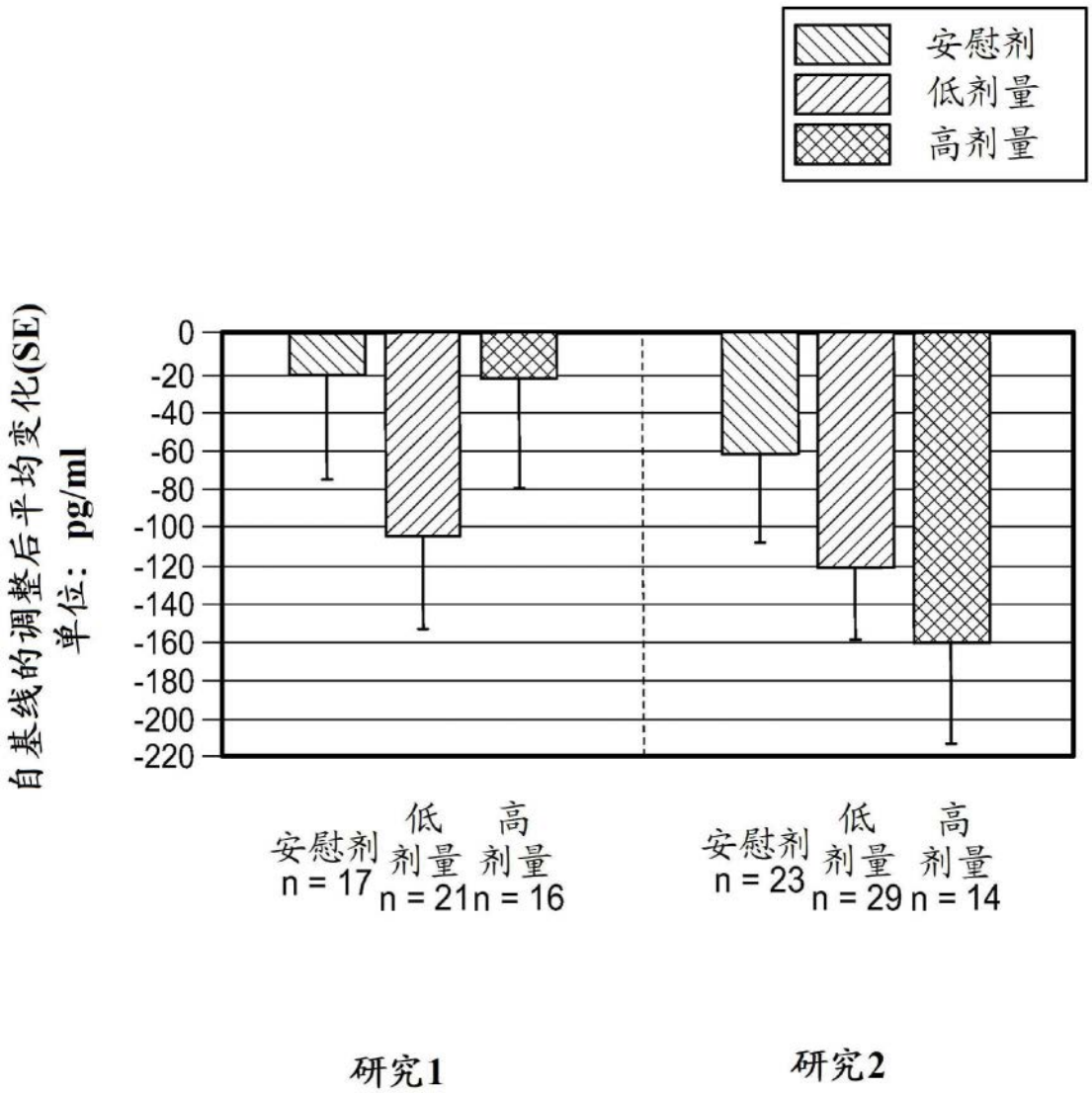

安慰剂
低剂量
高剂量
自基线的调整后平均变化(SE)
单位：pg/ml
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
-160
-180
-200
-220
安慰剂
n = 17
低剂量
n = 21
高剂量
n = 16
安慰剂
n = 23
低剂量
n = 29
高剂量
n = 14
研究1
研究2

图5

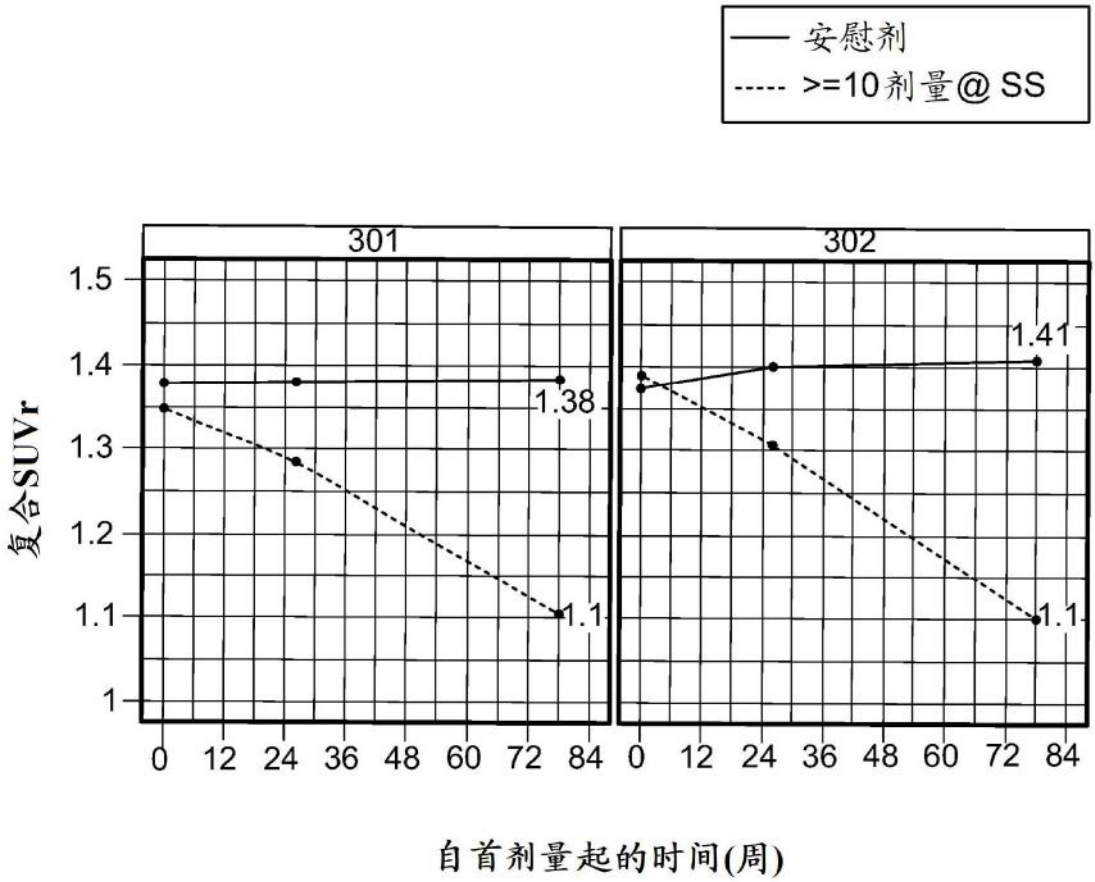

安慰剂
>=10剂量@ SS
301
302
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
复合SUVr
1.38
1.1
1.41
1.1
0 12 24 36 48 60 72 84
0 12 24 36 48 60 72 84
自首剂量起的时间(周)

图6

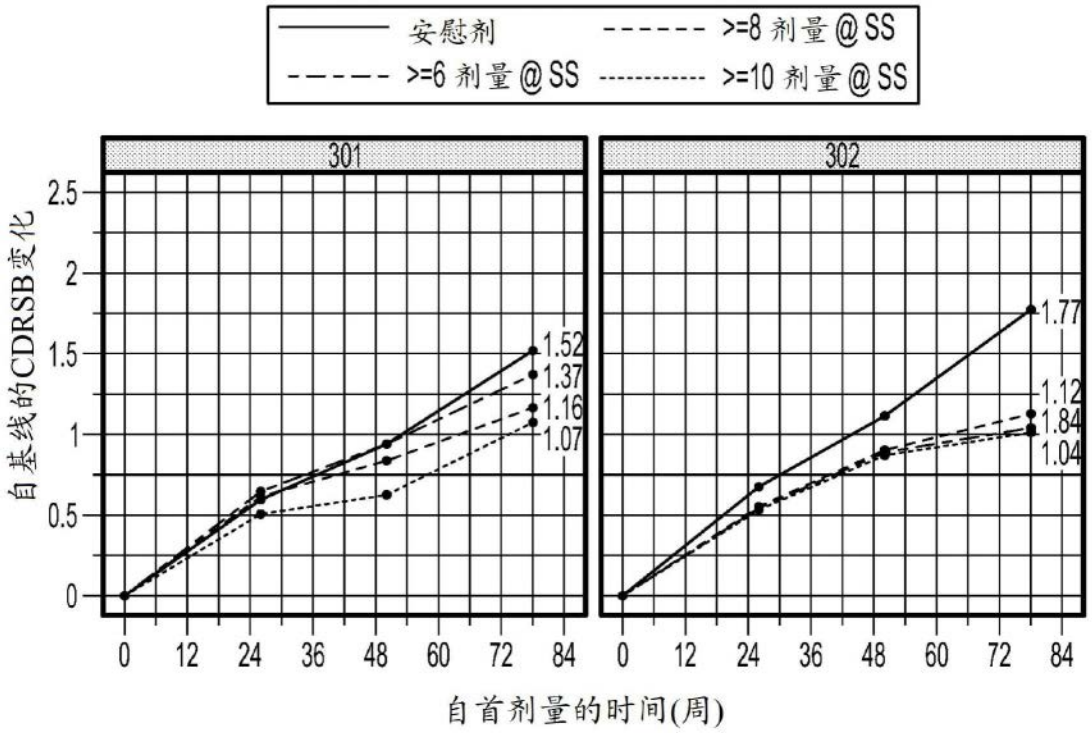

安慰剂
>=8 剂量@SS
>=6 剂量@SS
>=10 剂量@SS
301
302
自基线的CDRSB变化
2.5
2
1.5
1
0.5
0
1.52
1.37
1.16
1.07
1.77
1.12
1.84
1.04
0 12 24 36 48 60 72 84
自首剂量的时间(周)

图7

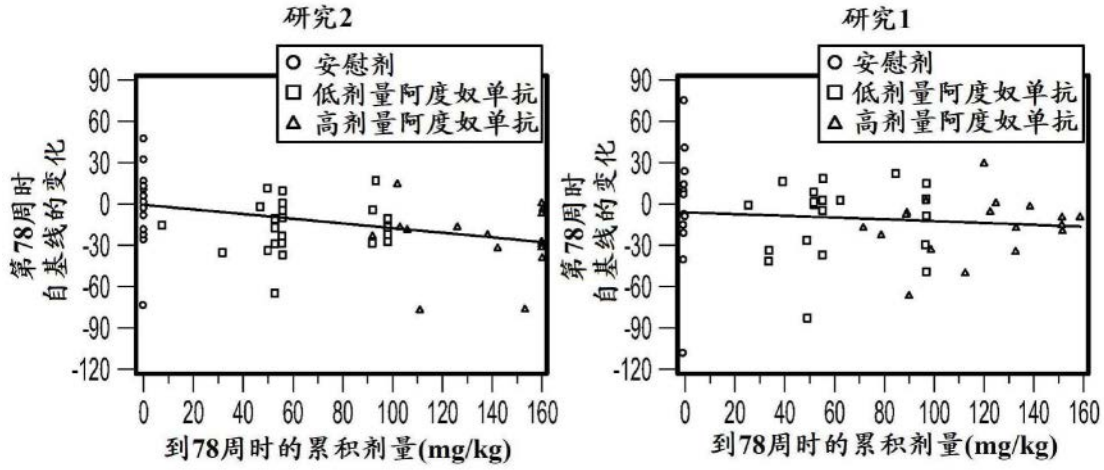

研究2
研究1
安慰剂
低剂量阿度奴单抗
高剂量阿度奴单抗
第78周时
自基线的变化
90
60
30
0
-30
-60
-90
-120
0 20 40 60 80 100 120 140 160
到78周时的累积剂量(mg/kg)

图8A

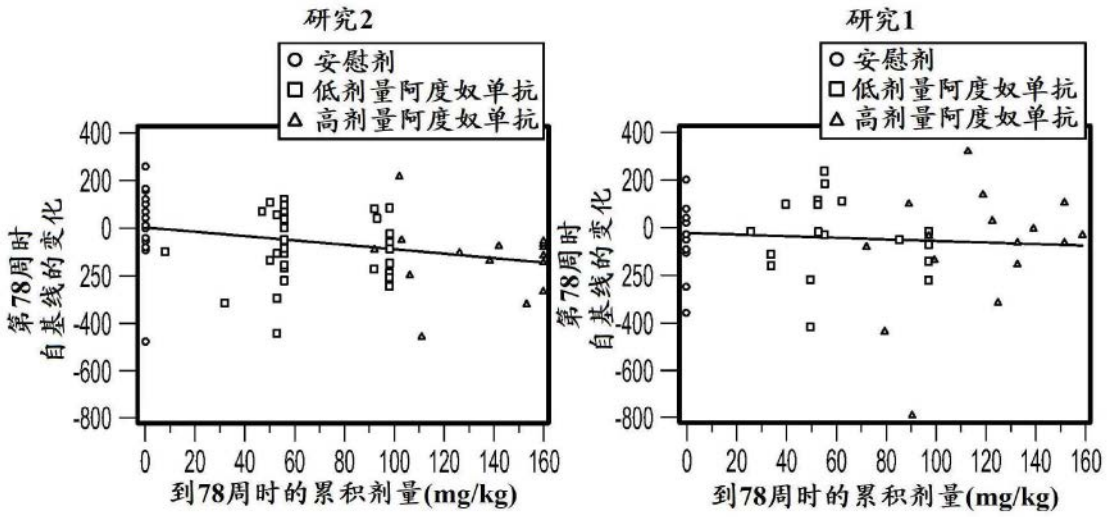

研究2
安慰剂
低剂量阿度奴单抗
高剂量阿度奴单抗
第78周时自基线的变化
到78周时的累积剂量(mg/kg)
研究1
安慰剂
低剂量阿度奴单抗
高剂量阿度奴单抗
第78周时自基线的变化
到78周时的累积剂量(mg/kg)

图8B

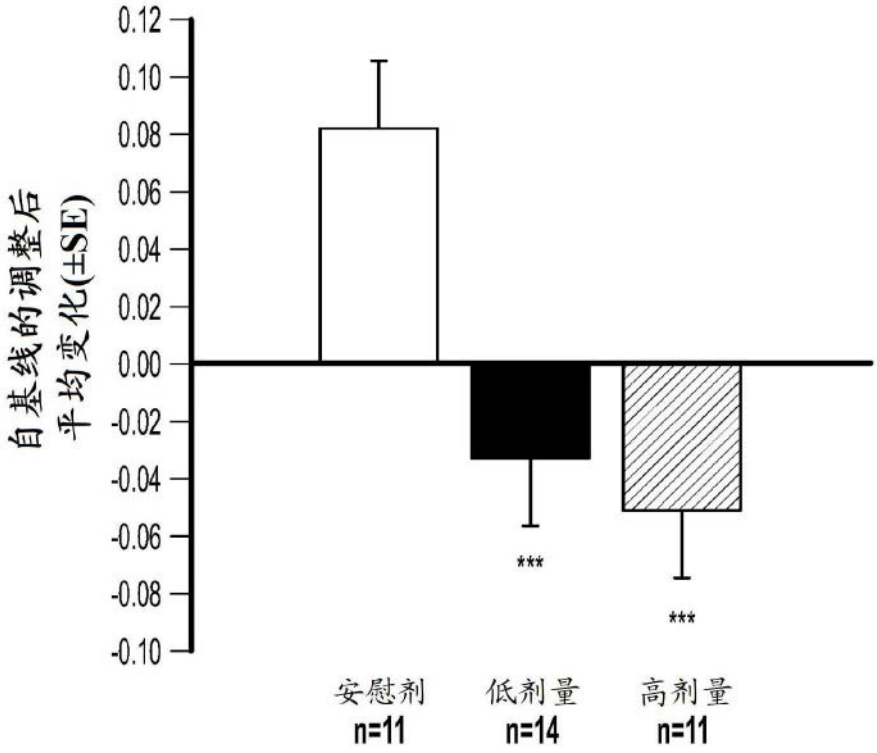

自基线的调整后平均变化(±SE)
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
***
***
安慰剂
n=11
低剂量
n=14
高剂量
n=11

图9A

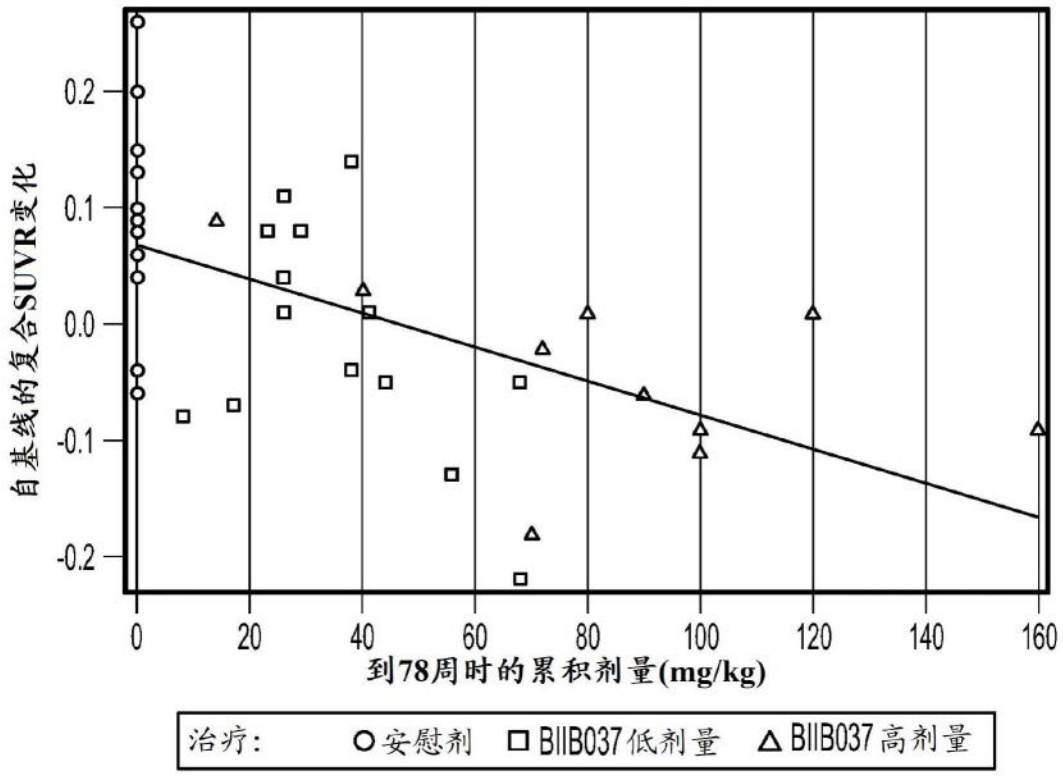

自基线的复合SUVR变化
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
0
20
40
60
80
100
120
140
160
到78周时的累积剂量(mg/kg)
治疗:
安慰剂
BIIB037低剂量
BIIB037高剂量

图9B

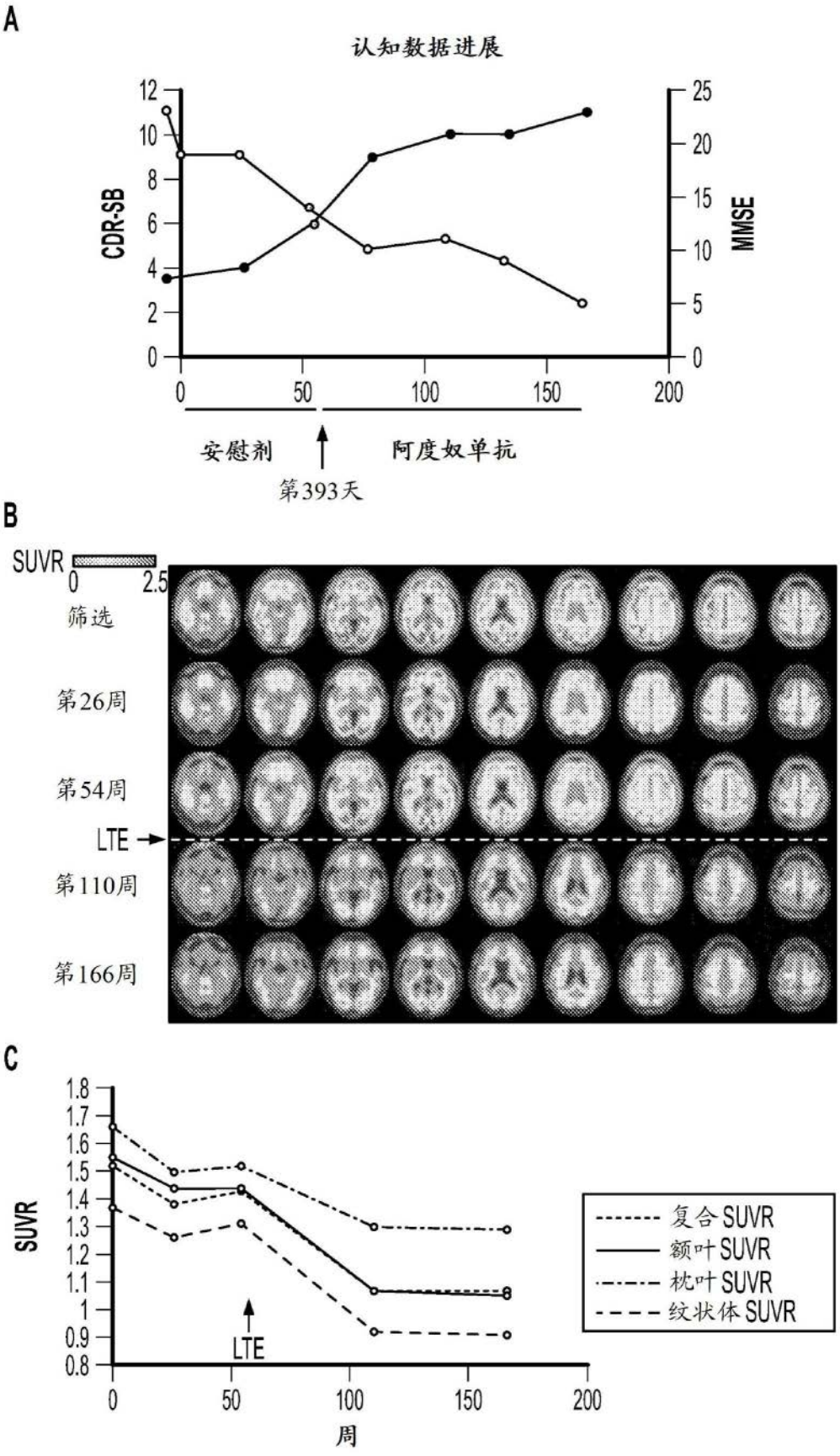

A
认知数据进展
CDR-SB
MMSE
安慰剂
阿度奴单抗
第393天
B
SUVR
0
2.5
筛选
第26周
第54周
LTE
第110周
第166周
C
SUVR
LTE
周
复合 SUVR
额叶 SUVR
枕叶 SUVR
纹状体 SUVR

图10

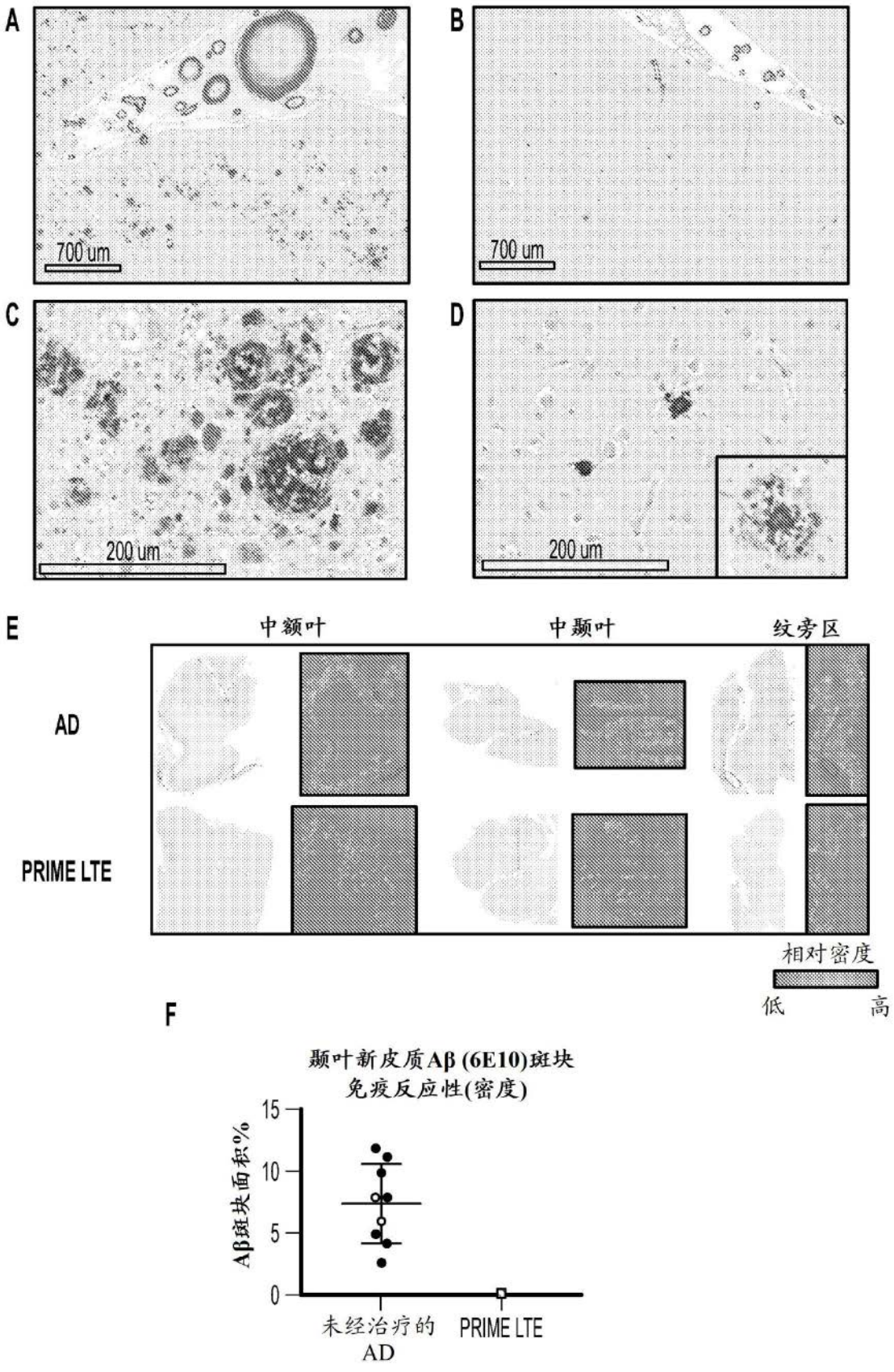

A
700 um
B
700 um
C
200 um
D
200 um
E
中额叶
中颞叶
纹旁区
AD
PRIME LTE
相对密度
低
高
F
颞叶新皮质Aβ (6E10)斑块
免疫反应性(密度)
Aβ斑块面积%
15
10
5
0
未经治疗的
AD
PRIME LTE

图11

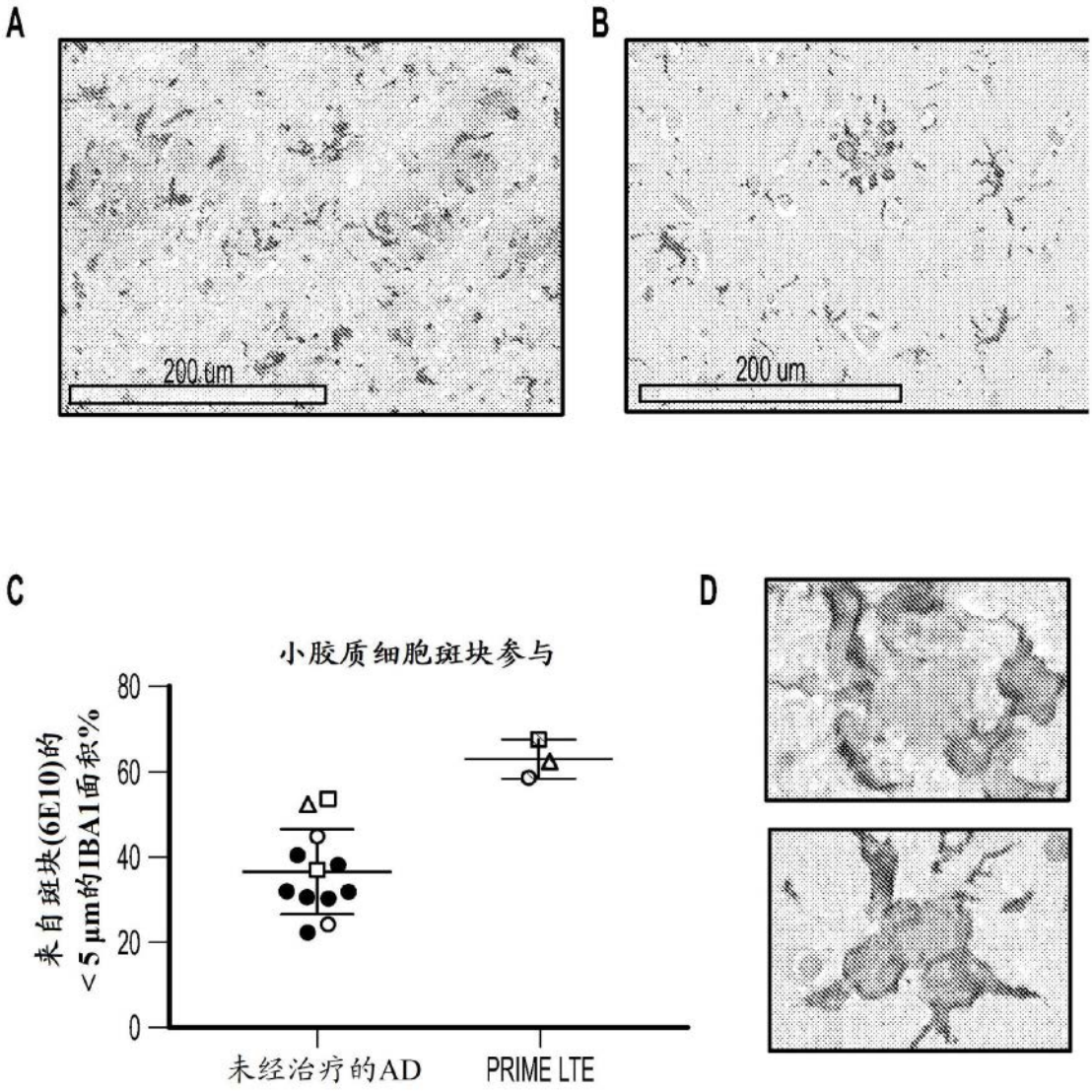

A
200 um
B
200 um
C
小胶质细胞斑块参与
来自斑块(6E10)的
< 5 μm的IBA1面积%
80
60
40
20
0
未经治疗的AD
PRIME LTE
D

图12

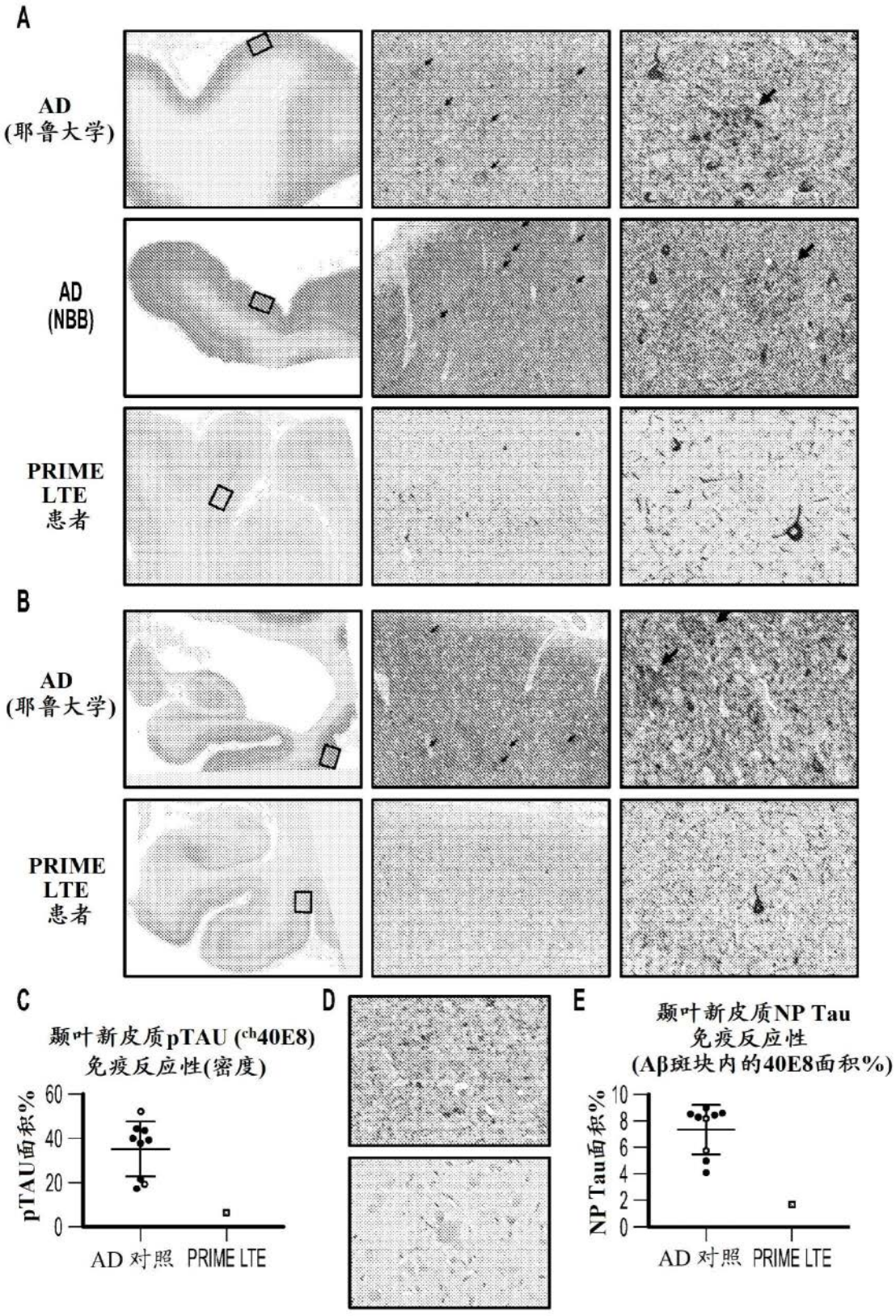

A
AD
(耶鲁大学)
AD
(NBB)
PRIME
LTE
患者
B
AD
(耶鲁大学)
PRIME
LTE
患者
C
颞叶新皮质pTAU (ch40E8)
免疫反应性(密度)
pTAU面积%
60
40
20
0
AD 对照
PRIME LTE
D
E
颞叶新皮质NP Tau
免疫反应性
(Aβ斑块内的40E8面积%)
NP Tau面积%
10
8
6
4
2
0
AD 对照
PRIME LTE

图13

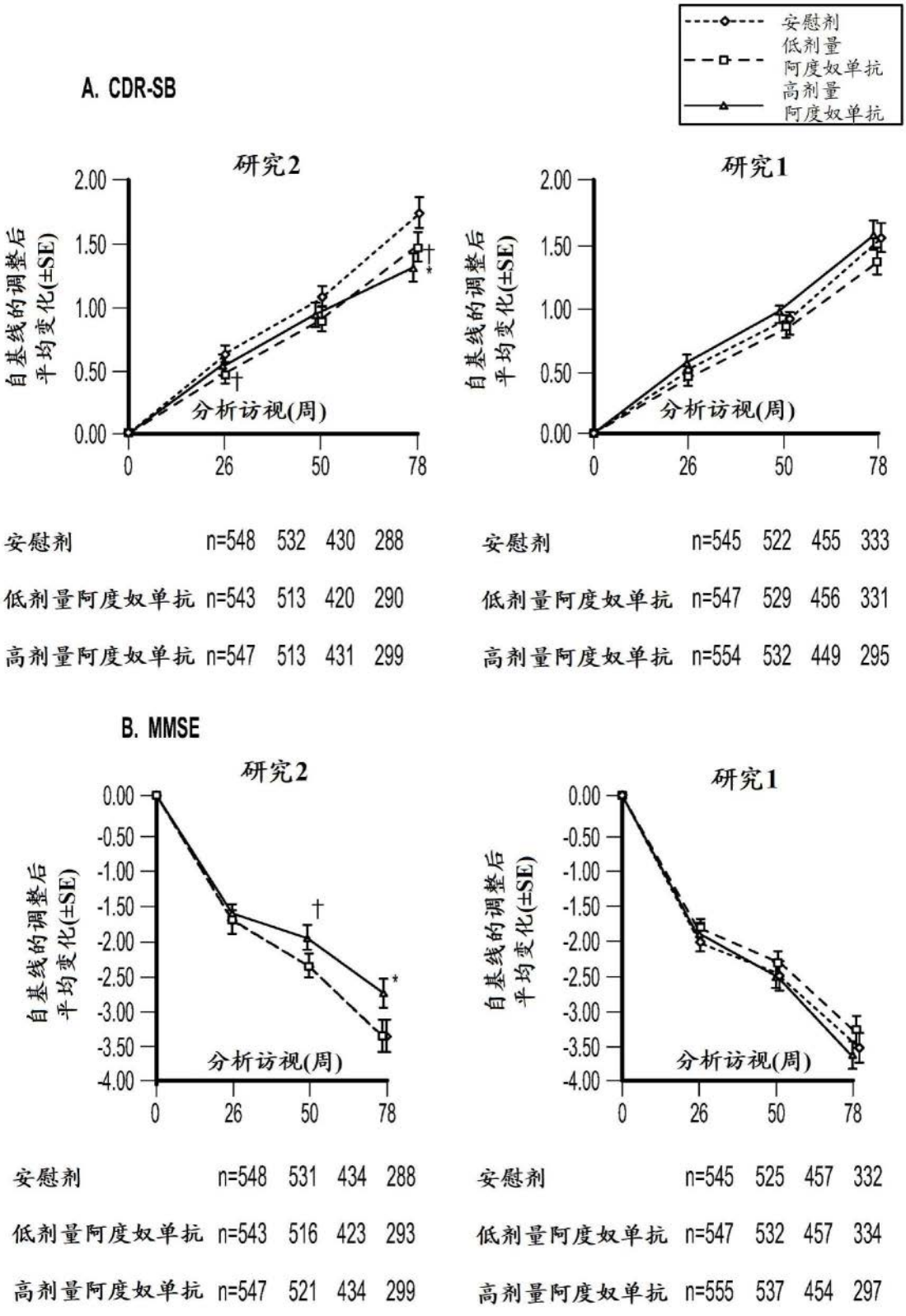
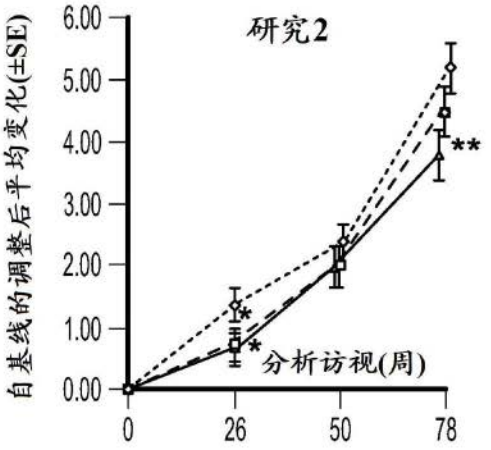
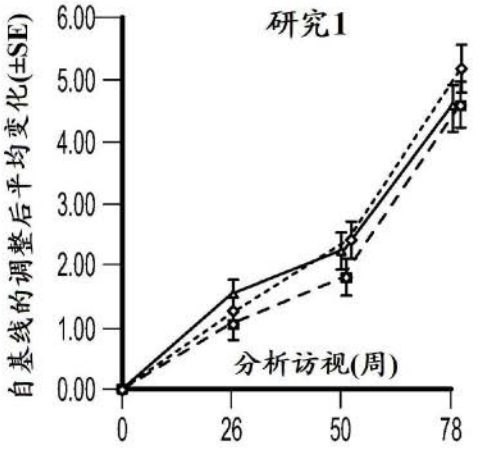

安慰剂
低剂量阿度奴单抗
高剂量阿度奴单抗
A. CDR-SB
研究2
自基线的调整后平均变化(±SE)
分析访视(周)
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
26
50
78
安慰剂 n=548 532 430 288
低剂量阿度奴单抗 n=543 513 420 290
高剂量阿度奴单抗 n=547 513 431 299
研究1
安慰剂 n=545 522 455 333
低剂量阿度奴单抗 n=547 529 456 331
高剂量阿度奴单抗 n=554 532 449 295
B. MMSE
研究2
-0.00
-0.50
-1.00
-1.50
-2.00
-2.50
-3.00
-3.50
-4.00
安慰剂 n=548 531 434 288
低剂量阿度奴单抗 n=543 516 423 293
高剂量阿度奴单抗 n=547 521 434 299
研究1
安慰剂 n=545 525 457 332
低剂量阿度奴单抗 n=547 532 457 334
高剂量阿度奴单抗 n=555 537 454 297

图14

C. ADAS-Cog 13

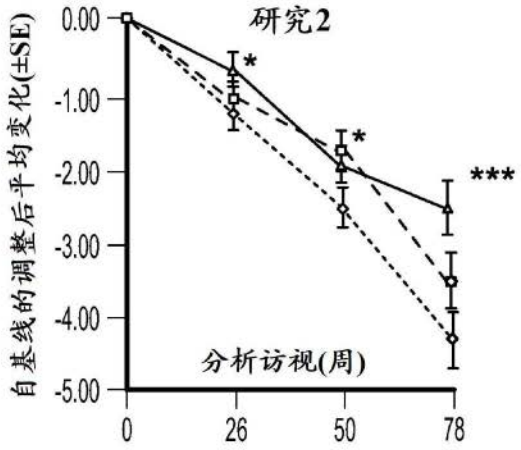


安慰剂	n=545	529	431	287
低剂量阿度奴单抗	n=542	514	419	289
高剂量阿度奴单抗	n=546	519	431	293

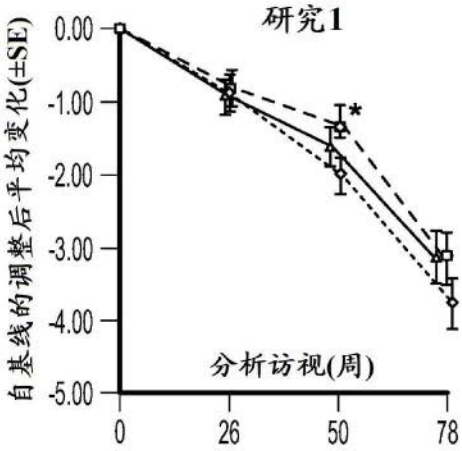


安慰剂	n=542	521	454	331
低剂量阿度奴单抗	n=547	531	457	332
高剂量阿度奴单抗	n=553	533	453	294

D. ADCS-ADL-MCI



安慰剂	n=545	529	430	283
低剂量阿度奴单抗	n=540	509	416	286
高剂量阿度奴单抗	n=545	514	429	295



安慰剂	n=541	517	451	331
低剂量阿度奴单抗	n=546	531	455	330
高剂量阿度奴单抗	n=553	532	450	298

图14(续)

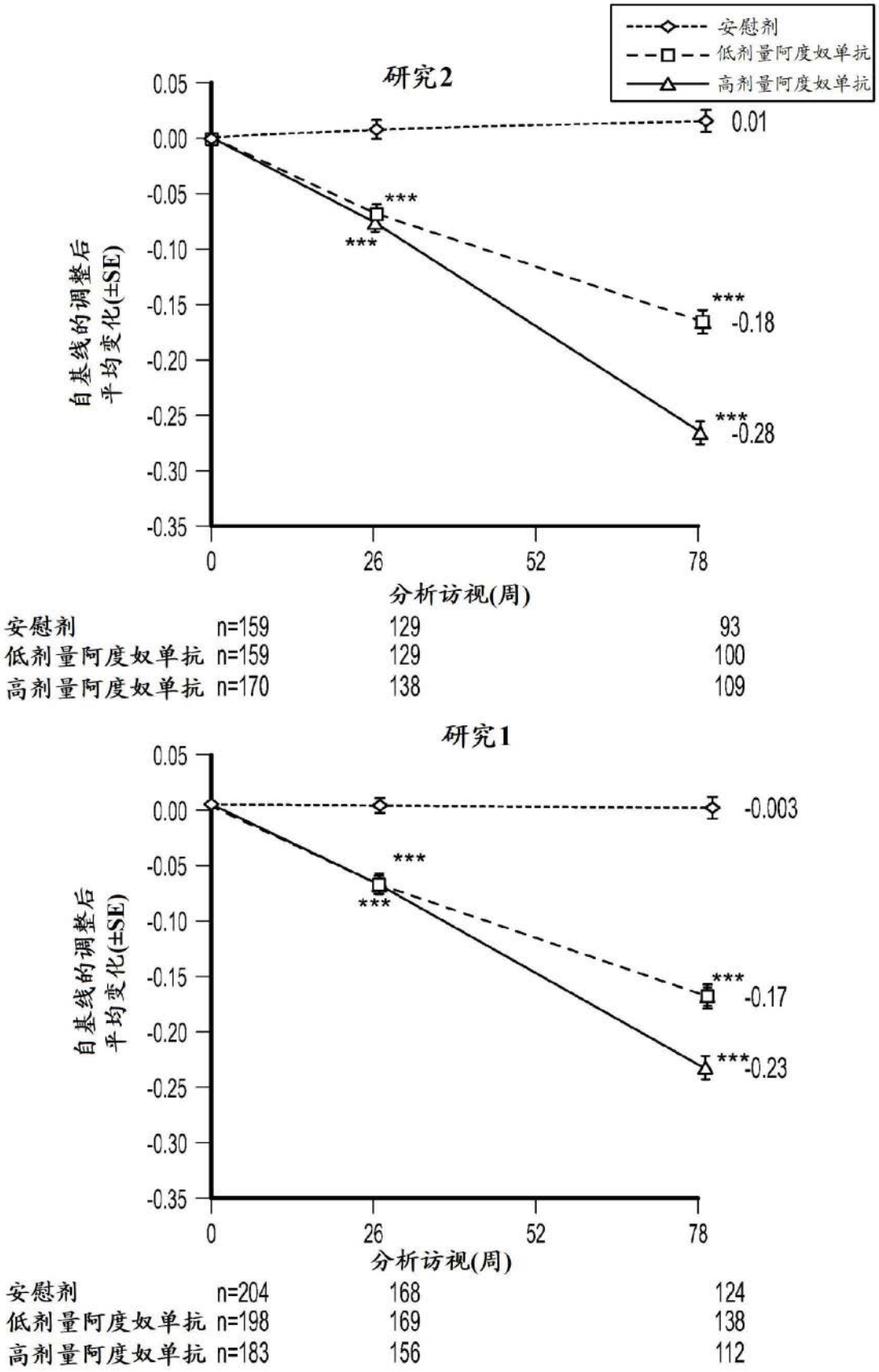

安慰剂
低剂量阿度奴单抗
高剂量阿度奴单抗
研究2
自基线的调整后平均变化(±SE)
0.05
0.00
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
-0.25
-0.30
-0.35
0.01
-0.18
-0.28
***
0
26
52
78
分析访视(周)
安慰剂 n=159 129 93
低剂量阿度奴单抗 n=159 129 100
高剂量阿度奴单抗 n=170 138 109
研究1
自基线的调整后平均变化(±SE)
-0.003
-0.17
-0.23
安慰剂 n=204 168 124
低剂量阿度奴单抗 n=198 169 138
高剂量阿度奴单抗 n=183 156 112

图15

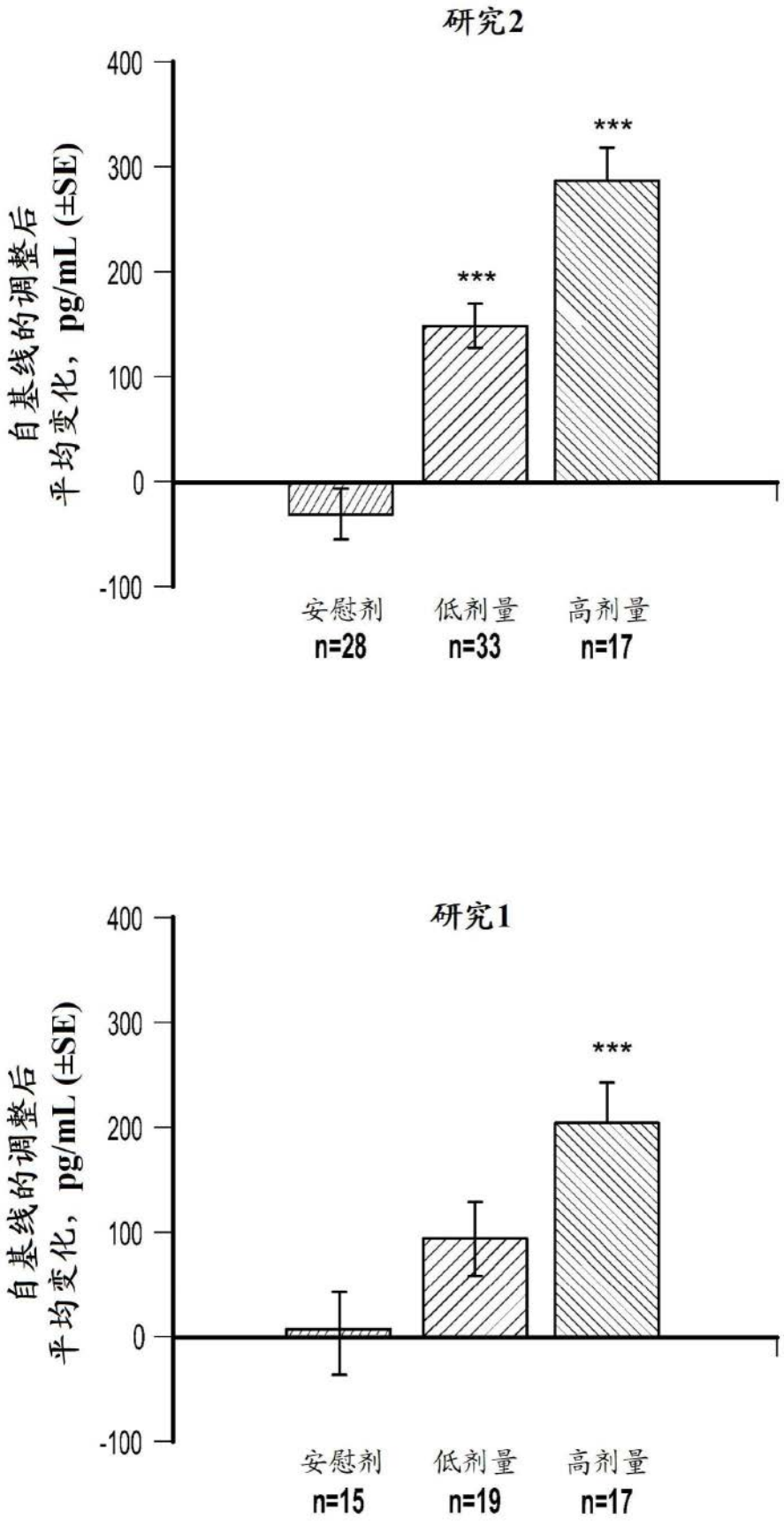

研究2
自基线的调整后
平均变化，pg/mL (±SE)
400
300
200
100
0
-100
***
***
安慰剂
低剂量
高剂量
n=28
n=33
n=17
研究1
自基线的调整后
平均变化，pg/mL (±SE)
400
300
200
100
0
-100
***
安慰剂
低剂量
高剂量
n=15
n=19
n=17

图16

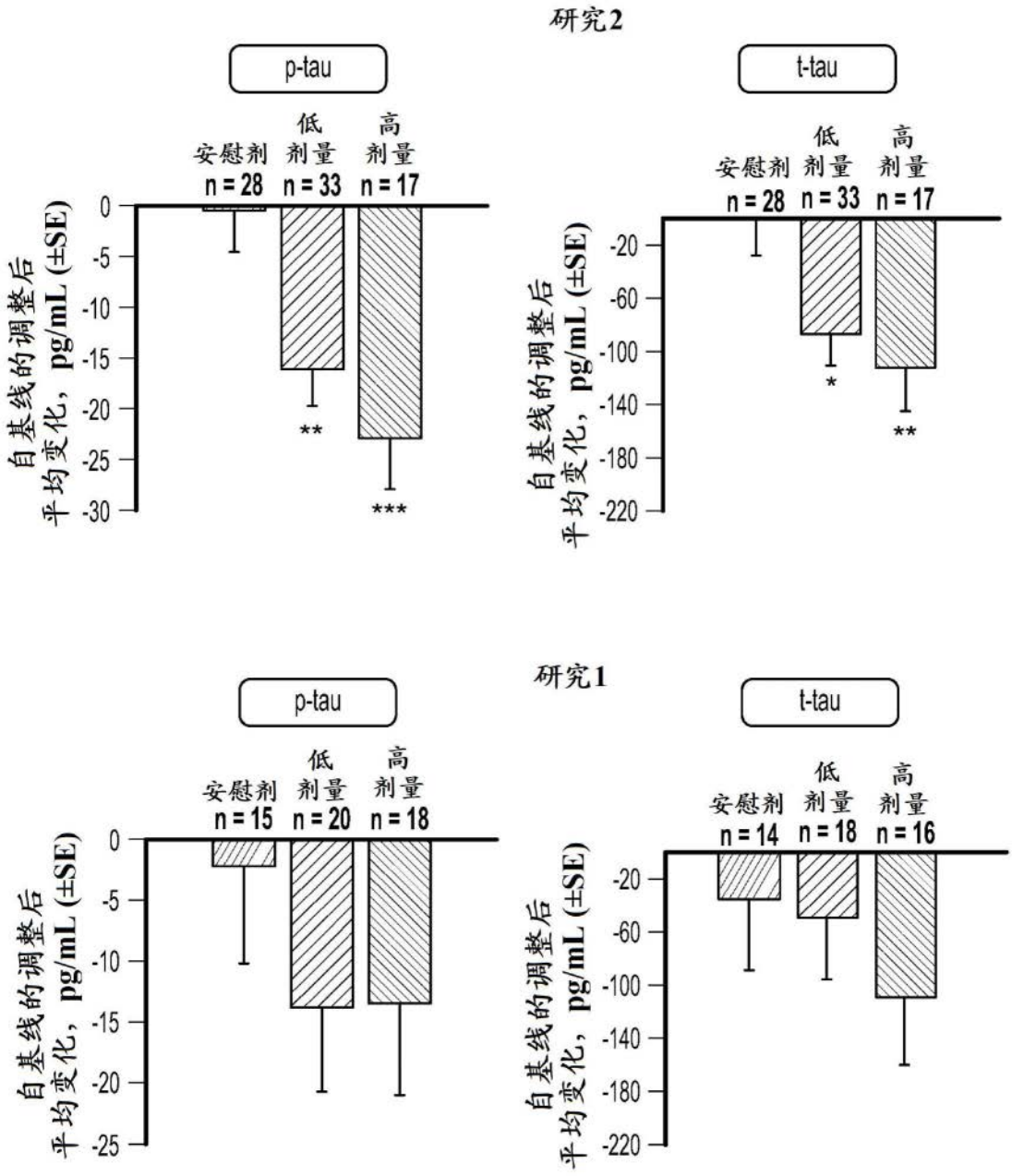

研究2
p-tau
t-tau
安慰剂
低剂量
高剂量
n = 28
n = 33
n = 17
自基线的调整后平均变化，pg/mL (±SE)
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-20
-60
-100
-140
-180
-220
**
***
*
**
研究1
n = 15
n = 20
n = 18
n = 14
n = 18
n = 16

图17

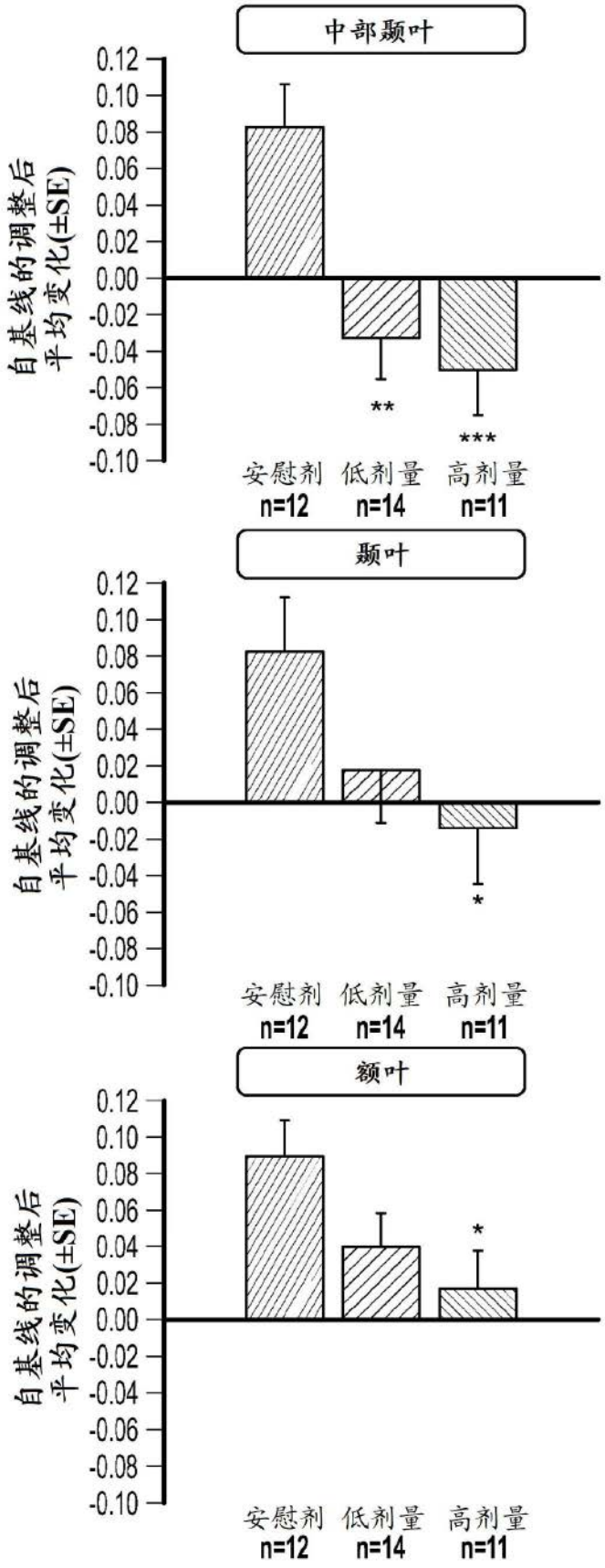

中部颞叶
自基线的调整后
平均变化(±SE)
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
-0.08
-0.10
**
***
安慰剂 低剂量 高剂量
n=12 n=14 n=11
颞叶
自基线的调整后
平均变化(±SE)
*
安慰剂 低剂量 高剂量
n=12 n=14 n=11
额叶
自基线的调整后
平均变化(±SE)
*
安慰剂 低剂量 高剂量
n=12 n=14 n=11

图18