



(21)申請案號：107110248

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 26 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2017/03/28美國62/477,535

2017/07/14美國62/532,696

2017/10/26美國62/577,559

2017/11/01美國62/580,359

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：可屈納傑佛瑞 KERCHNER, GEOFFREY (US)；鄧華同 TENG, EDMOND (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO2016/196726A1

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：35 項圖式數：7共 96 頁

(54)名稱

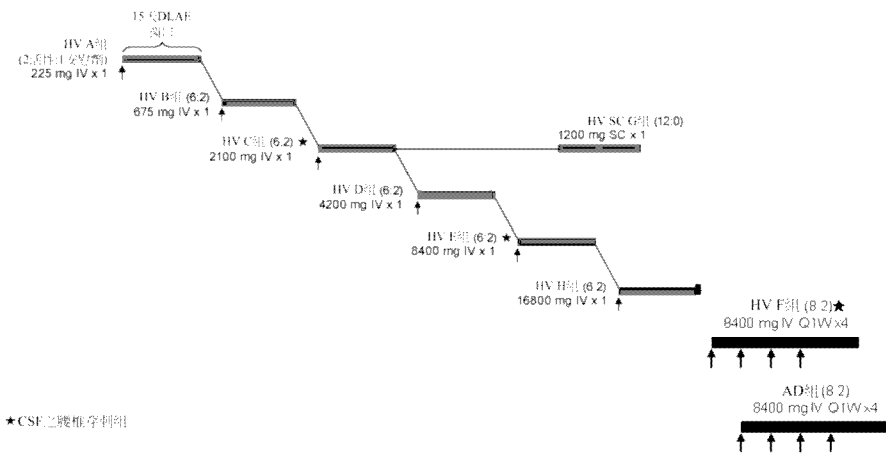
治療神經退化性疾病之方法

(57)摘要

本發明提供使用抗 Tau 抗體治療 Tau 蛋白病之方法。

The invention provides methods of treating tauopathies with anti-Tau antibodies.

指定代表圖：



【圖 1】



公告本

I848907

【發明摘要】

【中文發明名稱】治療神經退化性疾病之方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING NEURODEGENERATIVE
DISEASES

【中文】

本發明提供使用抗 Tau 抗體治療 Tau 蛋白病之方法。

【英文】

The invention provides methods of treating tauopathies with anti-Tau antibodies.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】治療神經退化性疾病之方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING NEURODEGENERATIVE DISEASES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於使用抗 Tau 抗體治療神經退化性疾病之方法。

【先前技術】

【0002】 神經原纖維纏結及神經纖維網線(NT)為阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease; AD)之主要神經病理學標誌。NT 由已進行轉譯後修飾(包括磷酸化)之微管相關 Tau 蛋白構成，且藉由過磷酸化之 Tau 構象異構體的聚集而發展。AD 與許多神經退化性 tau 蛋白病，尤其與某些類型之額顳葉型癡呆(FTD)共用此病理學。Tau 蛋白似乎為 AD 及相關神經退化性 tau 蛋白病中認知喪失中的主要參與者。

【0003】 靶向 Tau 蛋白之治療方法極少，且主要包含被認為使 Tau 磷酸化提高至病理性水準之激酶的抑制劑及阻斷過磷酸化 Tau 蛋白之細胞質聚集的化合物。此等方法受到各種特異性及功效缺點影響。需要靶向已知或推測造成神經退化性病徵之病理性蛋白質構象異構體的額外治療劑。

【0004】 發現適合治療劑之額外挑戰為對接近位於大腦內之神經原纖維纏結及其他神經病理學形式之 Tau 的治療劑之需要。當治療劑為蛋白質時，僅極少部分周邊投與之治療劑能夠穿過血腦障壁且到達藥劑意欲靶向之病理性蛋白質構象異構體之經推測位置。因此，需要能夠遞送治療有效量之藥劑而不會造成任何有害影響之治療方案。

【0005】 已在 AD 治療之情況下出現之一特定問題為據信表示腦血管源性水腫及微量出血之成像異常的發生。據報道此等異常與靶向澱粉樣蛋白 β 肽之免

疫療法的調查性使用相關，這可能藉由與沉積於血管內或周圍之澱粉樣蛋白 β 相互作用並引發免疫反應來進行。已觀察到此等異常具有劑量依賴性，所投與之抗體之劑量越高，發生越頻繁。參見例如 Sevigny 等人, 2016, *Nature*. 537:50-6。據報道當與此等成像異常相關時症狀包括頭痛、認知功能惡化、意識變化、癲癇型發作、不穩定性及嘔吐(Salloway 等人 2009, *Neurology* 73:2061-70；Sperling 等人 2011, *Alzheimers Dement* 7:367-85)。Tau 病理學主要發生於患病神經元之細胞質中(Braak 等人 2006)且可溶性細胞外 Tau 可見於腦脊髓液中(Blennow 及 Zetterberg 2009)。與 $A\beta$ 不同，並不認為 Tau 沉積於血管結構內，然而，也不認為靶向人類腦內之 Tau 是否可引發在一些抗澱粉樣蛋白 β 免疫療法之情況下，尤其在投與高劑量 Tau 免疫療法時觀察到之劑量依賴性副作用類型。

【發明內容】

【0006】 本發明提供使用抗 Tau 抗體治療神經退化性疾病之方法。如本文所描述，申請人已發現，使用結合 Tau 之抗體進行之免疫療法為安全的及耐受的，甚至在以高劑量向健康志願者及罹患 AD 之患者投與時亦然。

【0007】 在一些實施例中，一種治療神經退化性疾病之方法包含投與結合於人類 Tau 之經分離抗體，其中該抗體結合於單體 Tau、寡聚 Tau、非磷酸化 Tau 及磷酸化 Tau。在一些實施例中，抗體結合成熟人類 Tau 之胺基酸 2 至 24 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體、人源化抗體或嵌合抗體。在一些實施例中，抗體為結合人類 Tau 之抗體片段。在一些實施例中，該人類 Tau 包含 SEQ ID NO: 2 之序列。

【0008】 在一些實施例中，抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20 之 HVR-H1；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H2；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H3；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-L1；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-L2；及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L3。

【0009】 在一些實施例中，抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20 之 HVR-H1；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H2；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H3；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-L1；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-L2；及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L3。

【0010】 在一些實施例中，抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO:18 之重鏈可變區及包含胺基酸序列 SEQ ID NO:19 之輕鏈可變區。

【0011】 在一些實施例中，抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 或 SEQ ID NO: 27 之重鏈及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之輕鏈。在一些實施例中，本文所描述之 hMTAU 抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之重鏈及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之輕鏈。

【0012】 在一些實施例中，提供結合於人類 Tau 之經分離抗體，其中該抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 或 SEQ ID NO: 27 之重鏈及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類 Tau 之經分離抗體，其中該抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之重鏈及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類 Tau 之經分離抗體，其中該抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之重鏈及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類 Tau 的經分離之抗體，其中該抗體包含有由 SEQ ID NO: 26 或 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列組成的輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類 Tau 的經分離之抗體，其中該抗體包含有由 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列組成的輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類 Tau 的經分離之抗體，其中該抗體包含有由 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列組成的輕鏈。本文所描述之經分離抗體可用於治療 Tau 蛋白相關疾病之方法中。本文所描述之經分離之抗體

可用於在個體中減緩記憶喪失或保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能之方法中。本文所描述之經分離抗體可用於降低 Tau 蛋白之水準之方法中。

【0013】 在本文所描述之任一實施例中，抗體可為 IgG1 或 IgG4 抗體。在本文所描述之任一實施例中，抗體可為 IgG4 抗體。在一些此類實施例中，抗體包含 M252Y、S254T 及 T256E 突變。在本文所描述之任一實施例中，抗體可包含 S228P 突變。在本文所描述之任一實施例中，抗體可包含 S228P、M252Y、S254T 及 T256E 突變。在本文所描述之任一實施例中，抗體可為包含 S228P、M252Y、S254T 及 T256E 突變之 IgG4 抗體。在一些實施例中，抗體為抗體片段。在本文所描述之任一實施例中，抗體可為包含 S228P、M252Y、S254T 及 T256E 突變且缺乏重鏈恆定區之 C 端離胺酸的 IgG4 抗體。重鏈恆定區之 C 端離胺酸可例如在抗體純化期間移除，或藉由對編碼該抗體之核酸進行重組工程改造以使得不編碼 C 端離胺酸來移除。

【0014】 在一些實施例中，提供一種結合人類 Tau 的經分離之抗體，其中該抗體以小於 100 nM、小於 75 nM 或小於 50 nM 之 K_D 結合單體 Tau、磷酸化 Tau、非磷酸化 Tau 及寡聚 Tau 中之每一者。在一些實施例中，抗體結合食蟹獼猴 Tau (SEQ ID NO: 4)。

【0015】 在一些實施例中，提供一種治療 Tau 蛋白相關疾病之方法，其包含向患有 Tau 蛋白相關疾病之個體投與本文所描述之抗體或包含本文所描述之抗體的醫藥組成物。在一些實施例中，Tau 蛋白相關疾病為 tau 蛋白病。在一些實施例中，tau 蛋白病為神經退化性 tau 蛋白病。在一些實施例中，該 tau 蛋白病係選自阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、

具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體 17 相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C 型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，tau 蛋白病為阿茲海默氏病(AD)或進行性核上麻痹。在一些實施例中，該 AD 為早期、前驅性、前驅性至輕度、輕度、輕度至中度或中度的。

【0016】 在一些實施例中，治療 Tau 蛋白相關疾病包含在個體中減緩記憶喪失或保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能。

【0017】 在一些實施例中，提供一種在個體中減緩記憶喪失或保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能之方法，其包含投與本文所描述之抗體或包含本文所描述之抗體的醫藥組成物。

【0018】 在一些實施例中，記憶能力、記憶功能、認知功能或記憶喪失使用以下之一或多者來評定：臨床癡呆等級—盒總和(CDR-SB)、用於評定神經心理學狀態之可重複測驗組合(RBANS)及阿茲海默氏病評定量表—認知子量表(ADAS-Cog)。在一些實施例中，ADAS-Cog 為 ADAS-Cog 13。

【0019】 在一些實施例中，投與一或多個劑量之該抗體後的 CDR-SB 評分之降低、或 RBANS 評分之增加、或 ADAS-Cog 評分之降低指示該個體中增加的認知記憶能力。在一些實施例中，投與一或多個劑量之該抗體後的穩定 CDR-SB 評分、RBANS 評分或 ADAS-Cog 評分指示個體中保持的記憶能力、記憶功能、認知功能或減緩的記憶喪失。在一些實施例中，投與一或多個劑量之該抗體後的 CDR-SB 評分或 ADAS-Cog 評分的增加速度之減緩、或 RBANS 評分的降低速率之減緩指示個體中保持的記憶能力、記憶功能、認知功能或減緩的記憶喪失。

【0020】 在一些實施例中，該 CDR-SB 評分、RBANS 評分或 ADS-Cog 評分係與基線處的相應評分進行比較。在一些實施例中，基線係在投與該抗體之前。在一些實施例中，該記憶能力、記憶功能、認知功能或記憶喪失係在用該抗體進行的治療開始之後至少 13 週、至少 24 週、至少 25 週、至少 37 週、至少 49 週、至少 61 週、至少 69 週、至少 73 週、至少 85 週、至少 97 週、至少 109 週、至少 121 週、至少 133 週、至少 145 週、至少 157 週或至少 169 週評定。

【0021】 在一些實施例中，提供一種降低個體中 Tau 蛋白、非磷酸化 Tau 蛋白、磷酸化 Tau 蛋白或過磷酸化 Tau 蛋白之水準的方法，其包含投與本文所描述之抗體或包含本文所描述之抗體的醫藥組成物。

【0022】 在一些實施例中，提供本文所描述的經分離之抗體以用作藥劑。在一些實施例中，提供本文所描述的經分離之抗體以用於在個體中治療 tau 蛋白病。在一些實施例中，tau 蛋白病為神經退化性 tau 蛋白病。在一些實施例中，該 tau 蛋白病係選自阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體 17 相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C 型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，tau 蛋白病為阿茲海默氏病(AD)或進行性核上麻痹。在一些實施例中，該 AD 為早期、前驅性、前驅性至輕度、輕度、輕度至中度或中度的。

【0023】 在一些實施例中，提供一種本文所描述之經分離之抗體，其用於在個體中減緩記憶喪失或保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能。在一些實施例中，提供本文所描述的經分離之抗體以用於降低個體中 Tau 蛋白、磷酸化 Tau 蛋白、非磷酸化 Tau 蛋白或過磷酸化 Tau 蛋白之水準。

【0024】 在一些實施例中，提供本文所描述之抗體用於製造用於在個體中治療 Tau 蛋白相關疾病之藥劑的用途。在一些實施例中，Tau 蛋白相關疾病為 tau 蛋白病。在一些實施例中，tau 蛋白病為神經退化性 tau 蛋白病。在一些實施例中，該 tau 蛋白病係選自阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白、大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體 17 相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C 型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，tau 蛋白病為阿茲海默氏病或進行性核上麻痹。在一些實施例中，該 AD 為早期、前驅性、前驅性至輕度、輕度、輕度至中度或中度的。

【0025】 在一些實施例中，提供本文所描述之經分離之抗體用於製造用於在個體中減緩記憶喪失或保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能之藥劑的用途。

【0026】 在一些實施例中，提供一種偵測神經原纖維纏結、神經纖維網線 (neurofilament thread) 或營養不良性神經炎之方法，其包含使樣品與本文所描述之抗體接觸。在一些實施例中，樣品為大腦樣品、腦脊髓液樣品或血液樣品。

【0027】 在本文所描述之任一實施例中，方法或用途可包含與至少一種額外療法組合投與本文所描述之抗體。額外療法之非限制性實例包括神經藥物、皮質類固醇、抗生素、抗病毒劑及其他治療劑。此類其他治療劑包括(但不限於)其他抗 Tau 抗體；針對澱粉樣蛋白- β 之抗體；針對 β -分泌酶(「BACE」)之抗體，諸如針對 β -分泌酶 1(「BACE1」)之抗體或針對 β -分泌酶 2(「BACE2」)之抗體；及 β -分泌酶之抑制劑，諸如 β -分泌酶 1 之抑制劑或 β -分泌酶 2 之抑制劑。

【0028】 在一些實施例中，抗體係以 225 mg、675 mg、1200 mg、1500 mg、2100 mg、4200 mg、4500 mg、8100 mg、8400 mg 或 16800 mg 之劑量投與。在一些實施例中，抗體係以介於 225 mg 與 1000 mg 之間之劑量投與。在一些實施例中，抗體係以介於 225 mg 與 600 mg 之間之劑量投與。在一些實施例中，抗體係以介於 600 mg 與 1000 mg 之間之劑量投與。在一些實施例中，抗體係以介於 1000 mg 與 2000 mg 之間之劑量投與。在一些實施例中，抗體係以介於 2000 mg 與 3000 mg 之間之劑量投與。在一些實施例中，抗體係以介於 3000 mg 與 4000 mg 之間之劑量投與。在一些實施例中，抗體係以介於 4000 mg 與 16800 mg 之間之劑量投與。在一些情況下，抗體可以介於 4000 mg 與 8500 mg 之間之劑量投與。在一些實施例中，抗體係以介於 4000 mg 與 4500 mg 之間、介於 4000 mg 與 5000 mg 之間、介於 4500 mg 與 5000 mg 之間、介於 5000 mg 與 5500 mg 之間、介於 5500 mg 與 6000 mg 之間、介於 6000 mg 與 6500 mg 之間、介於 6500 mg 與 7000 mg 之間、介於 7000 mg 與 7500 mg 之間、介於 7500 mg 與 8000 mg 之間或介於 8000 mg 與 8500 mg 之劑量投與。

【0029】 在一些實施例中，抗體係以介於 2.5 mg/kg 與 5 mg/kg 之間、介於 5 mg/kg 與 10 mg/kg 之間、介於 10 mg/kg 與 15 mg/kg 之間、介於 15 mg/kg 與 20 mg/kg 之間、介於 20 mg/kg 與 30 mg/kg 之間、介於 30 mg/kg 與 40 mg/kg 之間、介於 40 mg/kg 與 50 mg/kg 之間、介於 50 mg/kg 與 60 mg/kg 之間、介於 50 mg/kg

與 240 mg/kg 之間之劑量投與。在一些情況下，抗體係以介於 60 mg/kg 與 120 mg/kg 之間之劑量投與。在一些實施例中，該抗體以介於 60 mg/kg 與 70 mg/kg 之間、介於 70 mg/kg 與 80 mg/kg 之間、介於 80 mg/kg 與 90 mg/kg 之間、介於 90 mg/kg 與 100 mg/kg 之間、介於 100 mg/kg 與 110 mg/kg 之間或介於 110 mg/kg 與 120 mg/kg 之間之劑量投與。

【0030】 在一些實施例中，本文所描述之方法及用途包含每 2、4、5、6、7 或 8 週投與抗體一次。在一些情況下，抗體係每 2、4、5、6、7 或 8 週投與兩次。

【0031】 在一些實施例中，本文所描述之方法及用途包含皮下投與抗體。在一些情況下，方法及用途包含靜脈內投與抗體。

【圖式簡單說明】

【0032】 圖 1 繪示總體研究設計，包括單劑量遞增階段及多劑量階段。圖中所用縮寫如下：DLAE，劑量限制性不利事件；HV，健康志願者；AD，阿茲海默氏病；IV，靜脈內；SC，皮下；CSF，腦脊髓液。

【0033】 圖 2 提供單劑量 IV 或 SC 投與之後血漿內之 hMTAU 的平均($\pm$ SD)濃度-時間概況。

【0034】 圖 3 提供單劑量 2100 及 8400 mg IV 投與之後 CSF 內之 hMTAU 的平均($\pm$ SD)濃度-時間概況。

【0035】 圖 4 提供單劑量或多劑量 IV 或 SC 投與之後血漿內之 hMTAU 的平均($\pm$ SD)濃度-時間概況。

【0036】 圖 5 提供單劑量 2100 及 8400 mg IV 投與及多劑量 8400 mg IV 投與之後 CSF 內之 hMTAU 的平均($\pm$ SD)濃度-時間概況。

【0037】 圖 6 提供每四週以 8400 mg IV 給藥 hMTAU 之後血漿內之 hMTAU 的平均($\pm$ SD)濃度-時間概況(左軸)及血漿內之 TAU 的平均($\pm$ SD)濃度-時間概況

(右軸)。繪示 PK (藥物動力學)及 PD (藥效動力學)濃度-時間概況。AD =患有阿茲海默氏病之患者；HV =健康志願者。

【0038】 圖 7 繪示前驅性至輕度阿茲海默氏病患者中之 hMTAU 臨床研究之設計。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0039】 本申請案主張 2017 年 3 月 28 日申請之美國臨時申請案第 62/477,535 號；2017 年 7 月 14 日申請之美國臨時申請案第 62/532,696 號；2017 年 10 月 26 日申請之美國臨時申請案第 62/577,559 號；及 2017 年 11 月 1 日申請之美國臨時申請案第 62/580,359 號之優先權權益，該等臨時申請案各自出於任何目的以全文引用之方式併入本文中。

I. 定義

【0040】 出於本文之目的，「接受體人類構架」為包含來源於如下文所定義之人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之輕鏈可變域(VL)構架或重鏈可變域(VH)構架之胺基酸序列的構架。「來源於」人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之接受體人類構架可包含人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化之數目為 10 個或更少、9 個或更少、8 個或更少、7 個或更少、6 個或更少、5 個或更少、4 個或更少、3 個或更少或 2 個或更少。在一些實施例中，VL 接受體人類構架之序列與 VL 人類免疫球蛋白構架序列或人類共同構架序列一致。

【0041】 「親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和之強度。除非另外指示，否則如本文所用之「結合親和力」係指反映結合對(例如抗體與抗原)成員之間 1:1 相互作用的固有結合親和力。分子 X 對其搭配物 Y 之親和力一般可由解離常數(K_D)表示。親

和力可藉由此項技術中已知之常用方法(包括本文所述者)加以量測。用於量測結合親和力之特定說明性及示範性實施例描述於下文中。

【0042】 「親和力成熟」抗體係指相較於在一或多個高變區(HVR)中不具有一或多個改變之親本抗體，具有此類改變之抗體，此等改變使抗體對抗原之親和力得到改良。

【0043】 術語「抗 Tau 抗體」及「結合於 Tau 之抗體」係指能夠以足夠親和力結合 Tau 之抗體，使得該抗體適用作靶向 Tau 之診斷劑及/或治療劑。在一些實施例中，抗 Tau 抗體與無關之非 Tau 蛋白結合的程度小於該抗體與 Tau 之結合的約 10%，如藉由例如放射免疫檢定(RIA)所量測。在某些實施例中，結合於 Tau 之抗體的解離常數(K_D) $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如， 10^{-8} M 或更少，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，抗 Tau 抗體結合於 Tau 之抗原決定基，該抗原決定基在來自不同物種之 Tau 中具保守性。除非另外特別指示，否則如本文所用，術語「抗 Tau 抗體」及「結合於 Tau 之抗體」係指結合單體 Tau、寡聚 Tau 及/或磷酸化 Tau 之抗體。在一些此類實施例中，抗 Tau 抗體以類似之親和力，諸如以彼此相差不多於 50 倍之親和力結合於單體 Tau、寡聚 Tau、非磷酸化 Tau 及磷酸化 Tau。在一些實施例中，結合單體 Tau、寡聚 Tau、非磷酸化 Tau 及磷酸化 Tau 之抗體稱為「泛 Tau 抗體」。

【0044】 術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所需抗原結合活性即可。

【0045】 「抗體片段」係指除完整抗體之外的分子，其包含完整抗體中結合該完整抗體所結合之抗原的部分。抗體片段之實例包括(但不限於) Fv、Fab、Fab'、

Fab'-SH、F(ab')₂；雙功能抗體；線抗體；單鏈抗體分子(例如 scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0046】 與參考抗體「結合於相同抗原決定基之抗體」係指在競爭檢定中，阻斷參考抗體與其抗原之結合達 50%或更多的抗體，且相反地，在競爭檢定中，參考抗體阻斷該抗體與其抗原之結合達 50%或更多。本文提供一種示範性競爭檢定。

【0047】 術語「嵌合」抗體係指重鏈及/或輕鏈之一部分來源於特定來源或物種，同時該重鏈及/或輕鏈之其餘部分來源於不同來源或物種的抗體。

【0048】 抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區的類型。存在五種主要類別之抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且此等類別中之若干者可進一步分成子類(同型)，例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁ 及 IgA₂。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0049】 如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或妨礙細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如 At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹² 及 Lu 之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如甲胺喋呤(methotrexate)、阿德力黴素(adriamycin)、長春花生物鹼(長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、依託泊苷(etoposide))、小紅莓(doxorubicin)、美法侖(melphalan)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、道諾黴素(daunorubicin)或其他插入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如溶核酶；抗生素；毒素，諸如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素，包括其片段及/或變異體；以及以下所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

【0050】 「效應功能」係指可歸因於抗體之 Fc 區之彼等生物活性，其隨抗體同型變化。抗體效應功能之實例包括：C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；

Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如 B 細胞受體)之下調；及 B 細胞活化。

【0051】 藥劑(例如醫藥調配物)之「有效量」係指以必要劑量及持續必要時間段有效達成所需治療或預防結果之量。

【0052】 本文之術語「Fc 區」用於定義含有恆定區之至少一部分的免疫球蛋白重鏈 C 端區。該術語包括原生序列 Fc 區及變異體 Fc 區。在一些實施例中，人類 IgG 重鏈 Fc 區自 Cys226 或自 Pro230 延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc 區之 C 端離胺酸(Lys447)可存在或可不存在。除非本文另外說明，否則 Fc 區或恆定區中胺基酸殘基之編號係根據 EU 編號系統，亦稱為 EU 索引，如 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版. 公共衛生署(Public Health Service), 美國國家衛生研究院(National Institutes of Health), Bethesda, MD, 1991 中所描述。

【0053】 「構架」或「FR」係指除高變區(HVR)殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 一般由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3 及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列一般以以下序列出現在 VH (或 VL) 中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0054】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用且係指結構基本上類似於原生抗體結構或具有含有如本文所定義之 Fc 區之重鏈的抗體。

【0055】 術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已引入有外源性核酸之細胞，包括此類細胞之子代。宿主細胞包括「轉型體」及「轉型細胞」，其包括初級轉型細胞及源於其之子代而不考慮繼代數目。子代在核酸內含物方面可能與親本細胞不完全相同，而可能含有突變。

本文包括具有與針對原始轉型細胞所篩選或選擇相同的功能或生物活性之突變後代。

【0056】 「人類抗體」為胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或來源於利用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列之非人類來源之抗體的胺基酸序列之抗體。人類抗體之此定義特定排除包含非人類抗原結合殘基之人源化抗體。

【0057】 術語「可變區」或「可變域」係指抗體結合於抗原所涉及之抗體重鏈或輕鏈域。原生抗體之重鏈可變域及輕鏈可變域(分別為 VH 及 VL)通常具有類似結構，其中各結構域包含四個保守構架區(FR)及三個高變區(HVR)。(參見例如 Kindt 等人, *Kuby Immunology*, 第 6 版, W.H. Freeman 及 Co., 第 91 頁 (2007)。) 單一 VH 或 VL 域可足以賦予抗原結合特異性。此外，可分別使用來自結合特定抗原之抗體之 VH 或 VL 域篩檢互補 VL 或 VH 域之文庫來分離結合該抗原之抗體。參見例如 Portolano 等人, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson 等人, *Nature* 352:624-628 (1991)。

【0058】 「人類共同構架」為表示所選人類免疫球蛋白 VL 或 VH 構架序列中最常出現之胺基酸殘基的構架。一般而言，人類免疫球蛋白 VL 或 VH 序列係選自可變域序列之子組。一般而言，序列子組為如 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第 1-3 卷中之子組。在一些實施例中，對於 VL，子組為如 Kabat 等人, 同前文獻中之子組 κ I。在一些實施例中，對於 VH，子組為如 Kabat 等人, 同前文獻中之子組 III。

【0059】 「人源化」抗體係指包含來自非人類 HVR 之胺基酸殘基及來自人類 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人源化抗體將包含至少一個且通常兩個可變域之基本上全部，其中全部或基本上全部 HVR (例如 CDR)皆對應於非人類抗體之 HVR，且全部或基本上全部 FR 皆對應於人類抗體之 FR。人源

化抗體視情況可包含來源於人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。抗體(例如非人類抗體)之「人源化形式」係指已經歷人源化之抗體。

【0060】 如本文所用之術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變域中序列高變(「互補決定區」或「CDR」)及/或形成結構上定義之環(「高變環」)及/或含有抗原接觸性殘基(「抗原觸點」)的每個區域。一般而言,抗體包含六個 HVR:三個在 VH (H1、H2、H3)中,且三個在 VL (L1、L2、L3)中。本文之示範性 HVR 包括:

(a) 在胺基酸殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2) 及 96-101 (H3)處存在之高變環(Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.*196:901-917 (1987));

(b) 出現在胺基酸殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2) 及 95-102 (H3)處之 CDR (Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版. 公共衛生署, 美國國家衛生研究院, Bethesda, MD (1991));

(c) 出現在胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)及 93-101 (H3)處之抗原觸點(MacCallum 等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 及

(d) (a)、(b)及/或(c)之組合,包括 HVR 胺基酸殘基 46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)及 94-102 (H3)。

【0061】 除非另外指示,否則在本文中,根據 Kabat 等人,同前文獻對可變域中之 HVR 殘基及其他殘基(例如 FR 殘基)進行編號。

【0062】 「免疫結合物」為與一或多個異源分子,包括(但不限於)細胞毒性劑結合之抗體。

【0063】 「個體」或「受試者」或「患者」為哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)家養動物(例如牛、羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如人類及非人類靈長

類動物，諸如猴)、家兔及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個體或受試者為人類。

【0064】 「經分離之」抗體為已與其天然環境之組分分離的抗體。在一些實施例中，抗體純化達到大於 95%或 99%之純度，如藉由例如電泳(例如 SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細電泳法)或層析(例如離子交換或逆相 HPLC)所測定。用於評估抗體純度之方法的綜述參見例如 Flatman 等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

【0065】 「經分離之」核酸係指已與其天然環境之組分分離的核酸分子。經分離之核酸包括通常含有核酸分子之細胞中所含有的核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或在不同於其天然染色體位置之染色體位置處。

【0066】 「編碼抗 Tau 抗體的經分離之核酸」係指編碼抗體重鏈及輕鏈(或其片段)之一或多種核酸分子，包括單一載體或各別載體中之此類核酸分子及存在於宿主細胞中之一或多個位置處的此類核酸分子。

【0067】 如本文所用之術語「單株抗體」係指自基本上同質之抗體的群體獲得的抗體，亦即，除可能之變異抗體(例如含有天然存在之突變或在產生單株抗體製劑期間出現之突變的抗體，此類變異體一般以少量存在)以外，構成該群體之個別抗體相同及/或結合相同抗原決定基。相比於通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑，單株抗體製劑之各單株抗體係針對抗原上之單一決定子。因此，修飾語「單株」指示抗體之特徵為自基本上同質之抗體群體獲得，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術製得，包括(但不限於)融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體呈現方法及利用含有全部或部分人類免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物的方法、用於製造本文所描述之單株抗體的此類方法及其他示範性方法。

【0068】 「裸抗體」係指未與異源部分(例如，細胞毒性部分)或放射性標記結合之抗體。裸抗體可以醫藥調配物形式存在。

【0069】 「原生抗體」係指具有不同結構之天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，原生 IgG 抗體為約 150,000 道爾頓(dalton)之雜四聚體醣蛋白，其由二硫鍵鍵結之兩條相同輕鏈及兩條相同重鏈構成。自 N 端至 C 端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，繼而為三個恆定域(CH1、CH2 及 CH3)。類似地，自 N 端至 C 端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，繼而為恆定輕鏈(CL)域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列指定為稱為 κ 及 λ 之兩種類型中之一者。

【0070】 術語「藥品說明書」用於指慣常包括在治療性產品之商業包裝中之說明書，其含有關於與使用此類治療性產品相關之適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌症及/或警告的資訊。

【0071】 相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對參考多肽序列與候選序列且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，且在不將保守性取代視為序列一致性之一部分之情況下，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。可以此項技術中之技能範圍內之多種方式，例如使用可公開獲得之電腦軟體 諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR)軟體來比對以便測定胺基酸序列一致性百分比。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較之序列之全長範圍內達成最大比對所需之任何演算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生胺基酸序列一致性%值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由 Genentech, Inc.創作，且原始程式碼已隨使用者文件一起提交於美國版權局(U.S.Copyright Office), Washington D.C., 20559，其在美國版權局以美國版權登記號 TXU510087 登記。ALIGN-2 程式可公開自 Genentech, Inc., South San Francisco,

California 獲得，或可自原始程式碼編譯。ALIGN-2 程序經編寫可用於 UNIX 操作系統，包括數位 UNIX V4.0D。所有序列比較參數皆由 ALIGN-2 程序設定且不變化。

【0072】 在採用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較之情形下，給定胺基酸序列 A 相對於、與或針對給定胺基酸序列 B 之胺基酸序列一致性% (或者，其可表述為與給定胺基酸序列 B 具有或包含一定胺基酸序列一致性%的給定胺基酸序列 A) 如下計算：

$$100 \text{ 乘以分率 } X/Y$$

其中 X 為在 A 與 B 之程式比對中藉由序列比對程式 ALIGN-2 評為一致匹配的胺基酸殘基之數目，且其中 Y 為 B 中之胺基酸殘基的總數目。應瞭解，在胺基酸序列 A 之長度與胺基酸序列 B 之長度不相等的情况下，A 相對於 B 之胺基酸序列一致性%與 B 相對於 A 之胺基酸序列一致性%將不相等。除非另有具體申明，否則本文所用之所有胺基酸序列一致性百分比值如前一段所述使用 ALIGN-2 電腦程式來獲得。

【0073】 術語「醫藥調配物」係指所呈形式允許其中所含活性成分之生物活性有效發揮，且不含對調配物將投與之個體具有不可接受毒性之額外組分的製劑。

【0074】 「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分以外之對受試者無毒的成分。醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0075】 除非另外指示，否則如本文所用，術語「Tau」係指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)的任何原生 Tau 蛋白。該術語涵蓋「全長」未經處理之 Tau 以及由在該細胞

中處理產生之任何形式之 Tau。該術語亦涵蓋天然存在之 Tau 變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。

【0076】 如本文所用，術語「pTau」係指其中絲胺酸、蘇胺酸或酪胺酸殘基由蛋白激酶藉由加成共價鍵結之磷酸根基團而磷酸化的 Tau。在一些實施例中，pTau 在絲胺酸上或在蘇胺酸殘基上磷酸化。在一些實施例中，pTau 在位置 409 處之絲胺酸及/或位置 404 處之絲胺酸上磷酸化。在一些實施例中，pTau 在位置 409 處之絲胺酸上磷酸化。

【0077】 如本文所用，術語「可溶性 Tau」或「可溶性 Tau 蛋白」係指由以下組成的蛋白質：皆完全溶解的 Tau 蛋白/肽單體或 Tau 樣肽/蛋白質、或經修飾或截短之 Tau 肽/蛋白質或 Tau 肽/蛋白質單體之其他衍生物及 Tau 蛋白寡聚物。「可溶性 Tau」特別排除神經原纖維纏結(NFT)。

【0078】 如本文所用，術語「不可溶 Tau」係指多個聚集的 Tau 肽或蛋白質單體、或 Tau 樣肽/蛋白質、或經修飾或截短之 Tau 肽/蛋白質或 Tau 肽/蛋白質之其他衍生物，其形成活體外在水性介質中及活體內在哺乳動物或人體中(更特定而言在大腦中)不可溶的寡聚或聚合結構；但尤其係指多個聚集的 Tau 單體或經修飾或截短之 Tau 肽/蛋白質或其衍生物，其分別在哺乳動物或人體中(更特定而言在大腦中)不可溶。特定言之，「不可溶 Tau」包括神經原纖維纏結(NFT)。

【0079】 如本文所用，術語「單體 Tau」或「Tau 單體」係指在水性介質中完全溶解而無聚集複合物之 Tau 蛋白。

【0080】 如本文所用，術語「聚集 Tau」、「寡聚 Tau」及「Tau 寡聚物」係指多個聚集的 Tau 肽或蛋白質單體、或 Tau 樣肽/蛋白質、或經修飾或截短之 Tau 肽/蛋白質或 Tau 肽/蛋白質之其他衍生物，其形成活體外在水性介質中及活體內在哺乳動物或人體中(更特定而言在大腦中)不可溶或可溶的寡聚或聚合結構；但

尤其係指多個聚集的 Tau 單體或經修飾或截短之 Tau 肽/蛋白質或其衍生物，其分別在哺乳動物或人體中(更特定而言在大腦中)不可溶或可溶。

【0081】 術語「pTau PHF」、「PHF」及「成對螺旋纖維」在本文中同義地使用且係指以在電子顯微鏡檢查上可見之 160 nm 週期性纏繞成螺旋的纖維對。寬度在 10 與 22 nm 之間變化。PHF 為阿茲海默氏病(AD)之神經原纖維纏結及神經纖維網線中之優勢結構。PHF 亦可見於一些但並非所有的與神經炎斑塊相關聯之營養不良神經突。PHF 之主要組分為過磷酸化形式之微管相關蛋白質 tau。PHF 可部分地由二硫鍵連接的反平行過磷酸化之 Tau 蛋白構成。PHF Tau 可截去其 C 端 20 個胺基酸殘基。PHF 形成之潛在機制不確定，但 Tau 之過磷酸化可使其與微管分離，從而增加自其中可在神經元內側形成 PHF 的可溶性 Tau 集合。

【0082】 如本文所用，「治療(treatment)」(及其語法變化形式，諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指臨床介入以試圖改變所治療個體之自然病程，且可為實現預防或在臨床病理學病程中進行。合乎需要之治療作用包括但不限於防止疾病發生或復發、減輕症狀、減弱疾病之任何直接或間接病理學結果、阻止轉移、降低疾病進展速率、改善或緩解疾病狀態及緩和或改善預後。在一些實施例中，本發明之抗體用於延遲疾病產生或減緩疾病進展。

【0083】 治療劑之「固定」或「平直」劑量係指不管患者之體重(WT)或體表面積(BSA)而向人類患者投與之劑量。因此，固定或平直劑量不呈 mg/kg 劑量或 mg/m² 劑量提供，而是呈治療劑之絕對量提供。

【0084】 如本文所用之術語「早期阿茲海默氏病」或「早期 AD」(例如「診斷為患有早期 AD 之患者」或「罹患早期 AD 之患者」)包括患有歸因於 AD 之輕度認知障礙(諸如記憶缺損)的患者及具有 AD 生物標記物之患者，例如澱粉樣蛋白陽性患者、具有陽性 florbetapir PET 掃描之患者或具有陽性 Tau PET 掃描之患者。

【0085】術語「MMSE」係指小型精神狀態檢查(Mini Mental State Examination)，其提供介於 1 與 30 之間的評分。參見 Folstein 等人, 1975, *J. Psychiatr. Res.* 12:189-98。26 及 26 以下之評分一般視為指示缺損。相對於另一個具有較低評分之個體，MMSE 上數值評分愈低，所測試之患者的缺損或障礙愈大。MMSE 評分之增加可指示患者病狀之改善，而 MMSE 評分之減少可指示患者病狀之惡化。

【0086】術語「CDR-SB」係指臨床癡呆等級—盒總和(CDR-SB)，其提供介於 0 與 18 之間之評分。參見例如 O'Bryant 等人, 2008, *Arch Neurol* 65: 1091-1095。CDR-SB 評分係基於患者及照顧者之半結構化訪談，且對以下六個類別的基於認知之功能之每一者產生五種程度的性能障礙：記憶、定向、判斷及解決問題、社區事務、家庭及愛好以及個人護理。每個類別之評分為 0 至 3 (五個度為 0、0.5、1、2 及 3)。這六個類別之評分總和為 CDR-SB 記分。CDR-SB 評分之下降可指示患者病狀之改善，而 CDR-SB 評分之增加可指示患者病狀之惡化。在一些實施例中，穩定 CDR-SB 評分可指示 AD 進展之減緩、延遲或中止、或新的臨床、功能或認知症狀或障礙出現之缺乏、或疾病活動之總體穩定。

【0087】術語「RBANS」係指用於評定神經心理學狀態之可重複測驗組合，其由十二個子測試組成，該等子測試經組合以提供五個指標，一個指標用於五個經測試域(立即性記憶、視覺空間/結構、語言、注意力及延遲記憶)之每一者。參見例如 Randolph 等人, 1998, *J Clin Exp Neuropsychol* 20: 310-319。廣泛規範值提供於測試手冊中。RBANS 評分之增加可指示患者病狀之改善，而 RBANS 評分之降低可指示患者病狀之惡化。在一些實施例中，穩定 RBANS 評分可指示 AD 進展之減緩、延遲或中止、或臨床或認知下降之減少。

【0088】術語「ADAS-Cog 13」係指包括 13 個項目之阿茲海默氏病評定量表—認知子量表之版本。參見例如 Rosen 等人, 1984, *Amer. J. Psych.* 141: 1356-1364；

Mohs 等人, 1997, *Alzheimer's Disease Assoc. Disorders*, 11(2): S13-S21。ADAS-Cog 13 為評定多個認知域之多部分認知評定，該等認知域包括記憶、命名、字詞發現、理解、實踐、注意力、定向及自發性演講。ADAS-Cog 13 係基於 ADAS-Cog，且另外包括延遲字詞回憶及數字取消任務。ADAS-Cog 13 產生至多 85 點之評分。ADAS-Cog 13 評分之下降可指示患者病狀之改善，而 ADAS-Cog 13 評分之增加可指示患者病狀之惡化。在一些實施例中，穩定 ADAS-Cog 13 評分可指示 AD 進展之減緩、延遲或中止、或臨床或認知下降之減少。

【0089】 如本文所用，術語「載體」係指一種核酸分子，其能夠傳播其所連接之另一種核酸分子。該術語包括呈自主複製核酸結構之載體以及併入其中已引入其的宿主細胞之基因組中之載體。某些載體能夠指導其可操作性連接之核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

II. 組成物及方法

【0090】 提供使用結合 Tau 之抗體治療 Tau 蛋白病之方法。特定言之，已發現使用結合 Tau 之抗體治療 Tau 蛋白病之方法為安全的及耐受的，甚至在以高劑量投與時亦然。因而，提供使用劑量範圍為 225 mg 至 16800 mg 之結合 Tau 之抗體治療 Tau 蛋白病之方法。在一些實施例中，抗體結合單體 Tau、寡聚 Tau、非磷酸化 Tau 及磷酸化 Tau。在一些實施例中，抗體結合於成熟人類 Tau 之胺基酸 2 至 24 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗體結合於 Tau 胺基酸 2 至 24 內之抗原決定基，且結合單體 Tau、寡聚 Tau、非磷酸化 Tau 及磷酸化 Tau。在一些實施例中，抗體結合具有序列 AEPRQEFVMDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 2)或由其組成之人類 Tau 的抗原決定基。在一些實施例中，抗體結合具有序列 AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 4)或由其組成之食蟹獼猴 Tau 的抗原決定基。

A. 示範性抗 Tau 抗體

【0091】 在一些實施例中，抗 Tau 抗體包含(a)包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 20 之 HVR-H1；(b)包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H2；及(c)包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H3。在一些實施例中，抗 Tau 抗體包含至少一、二或三個選自以下之 HVR：(a)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:20 之 HVR-H1；(b)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:21 之 HVR-H2；及(c)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:22 之 HVR-H3。在一些實施例中，抗 Tau 抗體包含(a)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:20 之 HVR-H1；(b)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:21 之 HVR-H2；(c)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:22 之 HVR-H3；(d)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:23 之 HVR-L1；(e)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:24 之 HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:25 之 HVR-L3。

【0092】 在一些實施例中，抗 Tau 抗體包含(a)包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 12 之 HVR-H1；(b)包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 13 之 HVR-H2；及(c)包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 14 之 HVR-H3。在一些實施例中，抗 Tau 抗體包含至少一、二或三個選自以下之 HVR：(a)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:12 之 HVR-H1；(b)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:13 之 HVR-H2；及(c)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:14 之 HVR-H3。在一些實施例中，抗 Tau 抗體包含(a)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:12 之 HVR-H1；(b)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:13 之 HVR-H2；(c)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:14 之 HVR-H3；(d)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:15 之 HVR-L1；(e)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:16 之 HVR-L2；及(f)包含胺基酸序列 SEQ ID NO:17 之 HVR-L3。

【0093】 在一些實施例中，抗 Tau 抗體為人源化抗體。在一些實施例中，抗 Tau 抗體包含如上述實施例中之 HVR 且進一步包含接受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

【0094】 在一些實施例中，抗體包含分別 SEQ ID NO: 18 及 SEQ ID NO: 19 中之 VH 序列及 VL 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾(若存在)。

【0095】 在一些實施例中，抗體包含分別 SEQ ID NO: 10 及 SEQ ID NO: 11 中之 VH 序列及 VL 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾(若存在)。

【0096】 在一些實施例中，提供抗 Tau 抗體，其中該抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 或 SEQ ID NO: 27 之重鏈及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之輕鏈。在一些實施例中，提供抗 Tau 抗體，其中該抗體包含由胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 或 SEQ ID NO: 27 組成之重鏈及由胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 組成之輕鏈。在一些實施例中，提供抗 Tau 抗體，其中該抗體包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之重鏈及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之輕鏈。在一些實施例中，提供抗 Tau 抗體，其中該抗體由包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 之重鏈及由胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 組成之輕鏈組成。在一些實施例中，提供抗 Tau 抗體，其中該抗體由包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 之重鏈及由胺基酸序列 SEQ ID NO: 27 組成之輕鏈組成。在本發明之另一態樣中，根據任一上述實施例之抗 Tau 抗體為單株抗體，包括嵌合抗體、人源化抗體或人類抗體。在一個實施例中，抗 Tau 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或 F(ab')₂ 片段。在另一個實施例中，抗體為全長抗體，例如完整 IgG1 或 IgG4 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0097】 在另一態樣中，根據任一上述實施例之抗 Tau 抗體可合併如以下部分 1 至 5 中所描述之單一或組合之特徵中任一者：

1. 抗體親和力

【0098】 在某些實施例中，本文所提供之抗體的解離常數(K_D) $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{ nM}$ 、 $\leq 10\text{ nM}$ 、 $\leq 1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.1\text{ nM}$ 、 $\leq 0.01\text{ nM}$ 或 $\leq 0.001\text{ nM}$ (例如， 10^{-8} M 或更少，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M ，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。

【0099】 在一些實施例中，藉由放射性標記之抗原結合檢定(RIA)量測 K_D 。在一些實施例中，RIA 用 Fab 型式之所關注抗體及其抗原進行。舉例而言，Fab 對抗原之溶液結合親和力藉由以下來量測：在未標記抗原之滴定系列存在下使 Fab 與最低濃度之(^{125}I)標記抗原平衡，隨後用經抗 Fab 抗體塗佈之培養盤捕捉結合抗原(參見例如，Chen 等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為了確立檢定條件，將 MICROTITER[®] 多孔培養盤(Thermo Scientific)用含 5 $\mu\text{g/ml}$ 捕捉抗 Fab 抗體(Cappel Labs)之 50 mM 碳酸鈉(pH 9.6)塗佈隔夜，且隨後在室溫(約 23°C)下用含 2% (w/v)牛血清白蛋白之 PBS 阻斷兩小時至五小時。在非吸附盤(Nunc #269620)中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與相關 Fab 之連續稀釋液混合(例如與 Presta 等人, *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)中對抗 VEGF 抗體 Fab-12 之評定一致)。隨後培育所關注 Fab 隔夜；然而，培育可持續較長時間段(例如 65 小時)以確保達至平衡。此後，在室溫下將混合物轉移至捕捉培養盤中以用於培育(例如持續一小時)。隨後移除溶液且用含 0.1% 聚山梨醇酯 20(TWEEN-20[®])之 PBS 將盤洗滌八次。當培養盤已乾燥時，添加 150 微升/孔之閃爍體(MICROSCINT-20TM; Packard)，且在 TOPCOUNTTM γ 計數器(Packard)上對培養盤計數 10 分鐘。選擇提供小於或等於 20% 最大結合之各 Fab 的濃度用於競爭性結合檢定。

【0100】 根據另一個實施例，使用 BIACORE[®] 表面電漿子共振檢定來量測 K_D 。舉例而言，使用 BIACORE[®]-2000 或 BIACORE[®]-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)之檢定在 25°C 下使用約 10 共振單位(RU)之固定抗原 CM5 晶片來進行。在一些實施例中，根據供應商之說明書，用 *N*-乙基-*N'*-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及 *N*-羥基丁二醯亞胺(NHS)來活化羧基甲基化葡聚糖生物感測器晶片(CM5, BIACORE, Inc.)。用 10 mM 乙酸鈉(pH 4.8)將抗原稀釋至 5 $\mu\text{g/ml}$ (約 0.2 μM)，隨後以 5 微升/分鐘之流動速率注射以得到大約 10 共振單位(RU)之偶

合蛋白質。在注射抗原後，注射 1 M 乙醇胺以阻斷未反應之基團。對於動力學量測，在 25°C 下，以約 25 $\mu\text{l}/\text{min}$ 之流動速率注射 Fab 於含 0.05 % 聚山梨醇酯 20 (TWEEN-20™) 界面活性劑之 PBS (PBST) 中的兩倍連續稀釋液 (0.78 nM 至 500 nM)。使用簡單的一比一朗格繆爾結合模型 (one-to-one Langmuir binding model) (BIAcore® 評估軟體 3.2 版)，藉由同時擬合締合及解離感測圖譜來計算締合速率 (kon) 及解離速率 (koff)。平衡解離常數 (K_D) 以比率 koff/kon 來計算。參見例如，Chen 等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若由以上表面電漿子共振檢定獲得之締合速率超過 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ，則可藉由使用螢光淬滅技術來測定締合速率，該技術量測在如在分光計 (諸如停流配備分光光度計 (Aviv Instruments) 或具有攪拌比色皿之 8000 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計 (ThermoSpectronic)) 中量測之遞增濃度之抗原存在下，在 25°C 下於 PBS (pH 7.2) 中之 20 nM 抗抗原抗體 (Fab 形式) 之螢光發射強度 (激發 = 295 nm；發射 = 340 nm，16 nm 帶通) 的增加或降低。

2. 抗體片段

【0101】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為抗體片段。抗體片段包括 (但不限於) Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv 及 scFv 片段，及下文所描述之其他片段。對於某些抗體片段之評述，參見 Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。對於 scFv 片段之評述，參見例如 Pluckthün, 於 *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenberg 及 Moore 編, (Springer-Verlag, New York), 第 269-315 頁 (1994)；亦參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含救助受體結合抗原決定基殘基及具有延長之活體內半衰期之 Fab 及 F(ab')₂ 片段的論述，參見美國專利第 5,869,046 號。

【0102】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或雙特異性抗體片段。參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448

(1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於 Hudson 等人, *Nat. Med.*9:129-134 (2003)中。

【0103】 單域抗體為包含抗體之重鏈可變域全部或一部分或輕鏈可變域全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第 6,248,516 B1 號)。

【0104】 抗體片段可藉由各種技術製備，包括(但不限於)蛋白水解消化完整抗體以及如本文所述，藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌(*E. coli*)或噬菌體)產生。

3. 嵌合及人源化抗體

【0105】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第 4,816,567 號；及 Morrison 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(諸如猴)之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類別已自親本抗體之類別或子類別改變。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0106】 在某些實施例中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，對非人類抗體進行人源化以降低對人類之免疫原性，同時保持親本非人類抗體之特異性及親和力。一般而言，人源化抗體包含一或多個可變域，其中 HVR，例如 CDR (或其部分)來源於非人類抗體，且 FR (或其部分)來源於人類抗體序列。人源化抗體視情況亦包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中之一些 FR 殘基經來自非人類抗體(例如，HVR 殘基所來源之抗體)之相應殘基取代以例如恢復或提高抗體特異性或親和力。

【0107】 人源化抗體及其製備方法評述於例如 Almagro 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)中，且進一步描述於例如 Riechmann 等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033

(1989)；美國專利第 5, 821,337 號、第 7,527,791 號、第 6,982,321 號及第 7,087,409 號；Kashmiri 等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區(SDR)移植)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述「表面重整」)；Dall'Acqua 等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR 改組」)；及 Osbourn 等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及 Klimka 等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述 FR 改組之「引導選擇」法)中。

【0108】 可用於人類化之人類構架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合(best-fit)」法選擇之構架區(參見例如 Sims 等人, *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於具有輕鏈或重鏈可變區特定子組之人類抗體的共同序列之構架區(參見例如 Carter 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及 Presta 等人, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如 Almagro 及 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及來源於篩選 FR 文庫之構架區(參見例如 Baca 等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及 Rosok 等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 多特異性抗體

【0109】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在某些實施例中，結合特異性中之一者係針對 Tau 且另一者係針對任何其他抗原。在某些實施例中，結合特異性中之一者係針對 Tau 且另一者係針對澱粉樣蛋白 β 。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合於 Tau 之兩個不同抗原決定基。雙特異性抗體亦可用於使細胞毒性劑定位於表現 Tau 之細胞上。雙特異性抗體可製備成全長抗體或抗體片段。

【0110】 製備多特異性抗體之技術包括(但不限於)重組共表現具有不同特異性之兩對免疫球蛋白重鏈-輕鏈(參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)),

WO 93/08829 及 Traunecker 等人 *EMBO J.* 10: 3655 (1991)) 及「孔中結 (knob-in-hole)」工程改造(參見例如美國專利第 5,731,168 號)。多特異性抗體亦可藉由工程改造針對製造抗體 Fc- 雜二聚體分子之靜電轉向效應(WO 2009/089004A1)；使二或更多種抗體或片段交聯(參見例如美國專利第 4,676,980 號，及 Brennan 等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鍊來製造雙特異性抗體(參見例如 Kostelny 等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用用於製造雙特異性抗體片段的「雙功能抗體」技術(參見例如 Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈 Fv (sFv) 二聚體(參見例如 Gruber 等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；及如例如 Tutt 等人 *J. Immunol.* 147: 60 (1991) 中所述製備三特異性抗體而製得。

【0111】 本文中亦包括具有三或更多個功能性抗原結合位點的經工程改造之抗體，包括「章魚抗體(Octopus antibodies)」(參見例如 US 2006/0025576A1)。

【0112】 本文之抗體或片段亦包括「雙效 FAb」或「DAF」，其包含結合於 Tau 以及另一個不同抗原之抗原結合位點(參見例如 US 2008/0069820)。

5. 抗體變異體

【0113】 在某些實施例中，涵蓋本文所提供之抗體之胺基酸序列變異體。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物特性。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入至編碼該抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如在抗體之胺基酸序列內的殘基之缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為最終構築體具有所需特徵，例如抗原結合。

a) 取代、插入及缺失變異體

【0114】 在某些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。用於取代型突變誘發之所關注位點包括 HVR 及 FR。保守性取代示於表 1 中「較

佳取代」標題下。更實質性變化提供於表 1 中標題「示範性取代」下，且如下文參考胺基酸側鏈類別進一步描述。胺基酸取代可引入至所關注抗體中，且針對如下所需活性篩選產物：例如保留/改良之抗原結合、降低之免疫原性或改良之 ADCC 或 CDC。

表 1

原始殘基	示範性取代	較佳取代
Ala (A)	Val ; Leu ; Ile	Val
Arg (R)	Lys ; Gln ; Asn	Lys
Asn (N)	Gln ; His ; Asp 、 Lys ; Arg	Gln
Asp (D)	Glu ; Asn	Glu
Cys (C)	Ser ; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn ; Glu	Asn
Glu (E)	Asp ; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn ; Gln ; Lys ; Arg	Arg
Ile (I)	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe	Ile
Lys (K)	Arg ; Gln ; Asn	Arg
Met (M)	Leu ; Phe ; Ile	Leu
Phe (F)	Trp ; Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val ; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser	Phe
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正白胺酸	Leu

胺基酸可根據共有側鏈特性進行分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；

(4) 鹼性：His、Lys、Arg；

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0115】 非保守性取代將必然伴有將此等類別中之一者之成員換成另一個類別。

【0116】 一種類型之取代型變異體涉及取代親本抗體(例如人源化抗體或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，選用於進一步研究之所得變異體相對於親本抗體將在某些生物特性方面具有修飾(例如改良)(例如親和力提高、免疫原性降低)及/或將基本上保留親本抗體之某些生物特性。一種示範性取代型變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體呈現之親和力成熟技術(諸如本文所描述之彼等技術)便利地產生。簡言之，使一或多個 HVR 殘基突變，且在噬菌體上呈現變異抗體且針對特定生物活性(例如結合親和力)進行篩選。

【0117】 改變(例如取代)可在 HVR 中進行以例如改良抗體親和力。可在 HVR 「熱點」(亦即由在體細胞成熟過程期間以高頻率經受突變之密碼子編碼之殘基(參見例如 Chowdhury, *Methods Mol.Biol.*207:179-196 (2008)及/或接觸抗原之殘基)中進行此等改變，且測試所得變異型 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構建且自二級文庫重新選擇之親和力成熟已描述於例如 Hoogenboom 等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))中。在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法(例如易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸引導之突變誘發)中之任一者將多樣性引入至所選用於成熟之可變基因中。隨後產生二級文庫。隨後篩選該文庫以鑒別具有所需親和力之任何抗體變異體。另一種引入多樣性之方法涉及 HVR 引導方法，其中將若干 HVR 殘基(例如，一次 4-6 個殘基)隨機分組。可特異性地鑒別抗原結合所涉及之 HVR 殘基，例如使

用丙胺酸掃描突變誘發或模型化來鑒別。特定言之，常常靶向 CDR-H3 及 CDR-L3。

【0118】 在某些實施例中，取代、插入或缺失可發生在一或多個 HVR 內，只要此類改變不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在 HVR 中進行不實質上降低結合親和力之保守性改變(例如，如本文所提供之保守性取代)。此類改變可例如在 HVR 中接觸抗原之殘基的外側。在上文所提供之變異體 VH 及 VL 序列之某些實施例中，各 HVR 未改變或含有不多於一、二或三個胺基酸取代。

【0119】 一種適用於鑒別突變誘發可靶向之抗體殘基或區的方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如 Cunningham 及 Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085 所描述。在此方法中，鑒別某一殘基或一組標靶殘基(例如帶電荷殘基，諸如 arg、asp、his、lys 及 glu)且置換為中性或帶負電荷胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在對初始取代展現功能敏感性之胺基酸位置處引入其他取代。或者或另外，利用抗原-抗體複合物之晶體結構來鑒別抗體與抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及鄰近殘基可作為取代候選物之標靶或排除在取代候選物之外。可篩選變異體以確定其是否含有所需特性。

【0120】 胺基酸序列插入包括長度介於一個殘基至含有一百或更多個殘基之多肽範圍內的胺基端及/或羧基端融合體，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入型變異體包括抗體之 N 端或 C 端與酶(例如對於 ADEPT 而言)或延長抗體之血清半衰期之多肽的融合體。

b) 糖基化變異體

【0121】 在某些實施例中，對本文所提供之抗體進行改變以增加或降低抗體糖基化之程度。向抗體中添加糖基化位點或使抗體缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列以便產生或移除一或多個糖基化位點來便利地實現。

【0122】 在抗體包含 Fc 區之情況下，可改變附接於其上之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之原生抗體通常包含分支鏈雙觸角寡醣，其一般藉由 N 鍵附接於 Fc 區之 CH2 域的 Asn297 上。參見例如 Wright 等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接於雙觸角寡醣結構之「主幹」中之 GlcNAc 上的海藻糖。在一些實施例中，可對本發明之抗體中的寡醣進行修飾以便產生具有某些改良之特性的抗體變異體。

【0123】 在一些實施例中，提供具有缺乏附接(直接或間接)於 Fc 區上之海藻糖之碳水化合物結構的抗體變異體。舉例而言，此類抗體中之海藻糖的量可為 1%至 80%、1%至 65%、5%至 65%或 20%至 40%。海藻糖之量藉由計算糖鏈內 Asn297 處之海藻糖相對於如藉由 MALDI-TOF 質譜分析所量測的附接於 Asn 297 上之所有醣結構(例如複合、雜交及高甘露糖結構)之總和的平均量來確定，如例如 WO 2008/077546 中所描述。Asn297 係指位於 Fc 區中約位置 297 處之天冬醯胺殘基(Fc 區殘基之 Eu 編號)；然而，歸因於抗體中微小序列變化，Asn297 亦可位於位置 297 之上游或下游約 ± 3 個胺基酸處，亦即位於位置 294 與 300 之間。此類海藻糖基化變異體可具有改良之 ADCC 功能。參見例如美國專利公開案第 US 2003/0157108 號(Presta, L.)；第 US 2004/0093621 號(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去海藻糖基化」或「海藻糖缺乏」抗體變異體相關之公開案之實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO

2005/035586 ; WO 2005/035778 ; WO2005/053742 ; WO2002/031140 ; Okazaki 等人 .J. Mol.Biol.336:1239-1249 (2004) ; Yamane-Ohnuki 等人 .*Biotech.Bioeng.*87:614 (2004) 。能夠產生脫海藻糖基化抗體之細胞株之實例包括缺乏蛋白質海藻糖基化之 Lec13 CHO 細胞(Ripka 等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986) ; 美國專利申請案第 US 2003/0157108 A1 號 , Presta, L ; 及 WO 2004/056312 A1 , Adams 等人 , 尤其實例 11) , 及基因剔除細胞株 , 諸如 α -1,6-海藻糖基轉移酶基因(*FUT8*)基因剔除 CHO 細胞(參見例如 Yamane-Ohnuki 等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004) ; Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006) ; 及 WO2003/085107) 。

【0124】 抗體變異體進一步具有平分寡醣，例如其中附接於抗體之 Fc 區上的雙觸角寡醣藉由 GlcNAc 平分。此類抗體變異體可具有減少之海藻糖基化及/或改良之 ADCC 功能。此類抗體變異體之實例描述於例如 WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國專利第 6,602,684 號 (Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人)。亦提供寡醣中之至少一個半乳糖殘基附接於 Fc 區上的抗體變異體。此類抗體變異體可具有改良之 CDC 功能。此類抗體變異體描述於例如 WO 1997/30087 (Patel 等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

c) Fc 區變異體

【0125】 在某些實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入至本文所提供之抗體的 Fc 區中，從而產生 Fc 區變異體。Fc 區變異體可包含人類 Fc 區序列(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)，其在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如取代)。

【0126】 在某些實施例中，本發明涵蓋具有一些而非所有效應功能之抗體變異體，此使得該抗體成為對於其中活體內抗體半衰期至關重要，而某些效應功

能(諸如補體及 ADCC)為不必要或有害的應用合乎需要之候選物。可進行活體外及/或活體內細胞毒性檢定以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之降低/消耗。舉例而言，可進行 Fc 受體(Fc R)結合檢定以確保抗體缺乏 FcγR 結合(因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保持 FcRn 結合能力。用於介導 ADCC 之初代細胞 NK 細胞僅表現 FcγRIII，而單核球表現 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。FcR 在造血細胞上之表現概述於 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第 464 頁上之表 3 中。活體外檢定以評定相關分子之 ADCC 活性之非限制性實例描述於美國專利第 5,500,362 號中(參見例如 Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 及 Hellstrom, I 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985) ; 5,821,337 (參見 Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。或者，可採用非放射性檢定方法(參見例如流動式細胞量測術之 ACTITM 非放射性細胞毒性檢定(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA)；及 CytoTox 96® 非放射性細胞毒性檢定(Promega, Madison, WI))。適用於此類檢定之效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及天然殺手(NK)細胞。或者或另外，可活體內評定所關注分子之 ADCC 活性，例如在動物模型中，諸如 Clynes 等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型。亦可進行 C1q 結合檢定以確認抗體不能結合 C1q 且因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中之 C1q 及 C3c 結合 ELISA。為評定補體活化，可進行 CDC 檢定(參見例如 Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996) ; Cragg, M.S.等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003) ; 及 Cragg, M.S. 及 M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知之方法對 FcRn 結合及活體內清除率/半衰期進行測定(參見例如 Petkova, S.B.等人, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0127】 效應功能減小之抗體包括具有 Fc 區殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中之一或多者之取代的彼等抗體(美國專利第 6,737,056 號)。此類 Fc

突變體包括具有胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中之二或更多者之取代的 Fc 突變體，包括殘基 265 及 297 取代為丙胺酸的所謂「DANA」Fc 突變體(美國專利第 7,332,581 號)。

【0128】 描述具有改良或減弱之與 FcR 之結合的某些抗體變異體。(參見例如美國專利第 6,737,056 號；WO 2004/056312 及 Shields 等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001))。

【0129】 在某些實施例中，抗體變異體包含具有一或多個改良 ADCC 之胺基酸取代，例如 Fc 區之位置 298、333 及/或 334 處(殘基之 EU 編號)之取代的 Fc 區。

【0130】 在一些實施例中，在 Fc 區中進行改變，引起 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)改變(亦即改良或減弱)，例如，如美國專利第 6,194,551 號、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所描述。

【0131】 半衰期增加且與負責將母體 IgG 轉移至胎兒之新生兒 Fc 受體 (FcRn)(Guyer 等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及 Kim 等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))之結合改良的抗體描述於 US2005/0014934A1(Hinton 等人)中。彼等抗體包含其中具有一或多個取代之 Fc 區，該等取代改良 Fc 區與 FcRn 之結合。此類 Fc 變異體包括在以下 Fc 區殘基中之一或多者處具有取代之彼等變異體：238、252、254、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如 Fc 區殘基 434 之取代(例如美國專利第 7,371,826 號)。

【0132】 關於 Fc 區變異體之其他實例，亦參見 Duncan 及 Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第 5,648,260 號；美國專利第 5,624,821 號；及 WO 94/29351。

d) 半胱胺酸工程改造抗體變異體

【0133】 在某些實施例中，可能需要產生經半胱胺酸工程改造之抗體，例如「thioMAb」，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，經取代之殘基存在於抗體之可達位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基從而定位於抗體之可達位點處且可用於使抗體與其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)結合以產生如本文中進一步描述之免疫結合物。在某些實施例中，以下殘基中之任一或多者可經半胱胺酸取代：輕鏈之 V205 (Kabat 編號)；重鏈之 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區之 S400 (EU 編號)。可如例如美國專利第 7,521,541 號中所描述產生經半胱胺酸工程改造之抗體。

e) 抗體衍生物

【0134】 在某些實施例中，可對本文中所提供之抗體進行進一步修飾以含有此項技術中已知且可易於獲得之額外非蛋白質部分。適合於抗體衍生作用之部分包括(但不限於)水可溶聚合物。水可溶聚合物之非限制性實例包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及葡聚糖或聚(n-乙烯吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯多元醇(例如，甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛因其於水中之穩定性而可在製造中具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為分支或未分支的。附接於抗體上之聚合物的數目可變化，且若附接多於一個聚合物，則其可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生作用之聚合物的數目及/或類型可基於包括(但不限於)待改良抗體之特殊特性或功能，抗體衍生物是否將用於指定條件下之療法等考慮因素來確定。

【0135】 在另一個實施例中，提供抗體與可藉由暴露於輻射中而選擇性地加熱之非蛋白質部分的結合物。在一些實施例中，非蛋白質部分為碳奈米管(Kam

等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，且包括(但不限於)不損害普通細胞但將非蛋白質部分加熱至殺死抗體-非蛋白質部分近側之細胞之溫度的波長。

B. 重組方法及組成物

【0136】 可使用例如如美國專利第 4,816,567 號中所描述之重組方法及組成物產生抗體。在一些實施例中，提供一種編碼本文所描述之抗 **Tau** 抗體的經分離之核酸。此類核酸可編碼包含抗體之 **VL** 之胺基酸序列及/或包含抗體之 **VH** 之胺基酸序列(例如抗體之輕鏈及/或重鏈)。在另一個實施例中，提供一或多種包含此類核酸之載體(例如表現載體)。在另一個實施例中，提供包含此類核酸之宿主細胞。在一個此實施例中，宿主細胞包含(例如已用以下轉型)：(1)包含編碼包含抗體之 **VL** 之胺基酸序列及包含抗體之 **VH** 之胺基酸序列的核酸之載體，或(2)包含編碼包含抗體之 **VL** 之胺基酸序列的核酸之第一載體及包含編碼包含抗體之 **VH** 之胺基酸序列的核酸之第二載體。在一些實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴細胞(例如 **YO**、**NS0**、**Sp20** 細胞)。在一些實施例中，提供一種製造抗 **Tau** 抗體之方法，其中該方法包含在適合於表現抗體之條件下培養如上文所提供的包含編碼該抗體之核酸的宿主細胞，及視情況自該宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

【0137】 對於抗 **Tau** 抗體之重組產生，分離編碼例如如上文所描述之抗體的核酸，且將其插入至一或多種載體中以用於在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此類核酸可易於使用習知程序(例如，藉由使用能夠特異性地結合於編碼抗體重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)分離及定序。

【0138】 適合用於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所描述之原核或真核細胞。舉例而言，抗體可於細菌中產生，在不需要糖基化及 **Fc** 效應功能時尤其如此。關於抗體片段及多肽在細菌中之表現，參見例如美國專利第

5,648,237 號、第 5,789,199 號及第 5,840,523 號。(亦參見 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 第 248 卷 (B.K.C.Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第 245-254 頁, 描述抗體片段在大腸桿菌中之表現。)在表現之後, 可以可溶性級分自細菌細胞糊狀物分離抗體且其可進一步經純化。

【0139】 除原核生物外, 諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物為適合用於編碼抗體之載體的選殖或表現宿主, 包括糖基化路徑已經「人源化」, 從而使得所產生之抗體具有部分或完全人類糖基化型態的真菌及酵母菌株。參見 Gerngross, *Nat. Biotech.*22:1409-1414 (2004)及 Li 等人, *Nat. Biotech.*24:210-215 (2006)。

【0140】 適合用於表現糖基化抗體之宿主細胞亦來源於多細胞生物體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑒別出眾多可與昆蟲細胞聯合使用, 尤其用於轉染草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)細胞之桿狀病毒株。

【0141】 植物細胞培養物亦可用作宿主。參見, 例如, 美國專利第 5,959,177 號、第 6,040,498 號、第 6,420,548 號、第 7,125,978 號及第 6,417,429 號(描述用於在轉殖基因植物中產生抗體之 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0142】 脊椎動物細胞亦可用作宿主。舉例而言, 適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株可為適用的。適用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為藉由 SV40(COS-7)轉型之猴腎 CV1 細胞株; 人胚胎腎細胞株(293 或 293 細胞, 如例如 Graham 等人 *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)所描述); 幼倉鼠腎細胞(BHK); 小鼠塞爾托利細胞(TM4 細胞, 如例如 Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)所描述); 猴腎細胞(CV1); 非洲綠猴腎細胞(VERO-76); 人宮頸癌細胞(HELA); 犬腎細胞(MDCK; 布法羅大鼠肝臟細胞(BRL3A); 人肺細胞(W138); 人肝細胞(HepG2); 小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562); TRI 細胞, 如例如 Mather 等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)所描述; MRC5 細胞; 及 FS4 細胞。其他適用哺

乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR⁻ CHO 細胞(Urlaub 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如 Y0、NS0 及 Sp2/0。對於適於抗體製造之某些哺乳動物宿主細胞株之評述，參見例如 Yazaki 及 Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第248 卷(B.K.C. Lo 編, Humana Press, Totowa, NJ), 第 255-268 頁 (2003)。

C. 檢定

【0143】 可藉由此項技術中已知之各種檢定對本文所提供之抗 Tau 抗體針對其物理/化學特性及/或生物活性進行鑒別、篩選或表徵。

1. 結合檢定及其他檢定

【0144】 在一個態樣中，測試本發明之抗體的抗原結合活性，例如藉由已知方法，諸如 ELISA、西方墨點法等。

【0145】 在另一態樣中，可使用競爭檢定來鑒別與本文所描述之抗體競爭結合於 Tau 的抗體。在某些實施例中，該種競爭性抗體結合由 MTAU 或 hMTAU 所結合之同一抗原決定基(例如線性或構形抗原決定基)。用於對抗體所結合之抗原決定基進行定位的詳細示範性方法提供於 Morris (1996) 「Epitope Mapping Protocols」, 於 *Methods in Molecular Biology* 第 66 卷 (Humana Press, Totowa, NJ) 中。

【0146】 在示範性競爭檢定中，在包含結合於 Tau 之第一標記抗體(例如本文所描述之任何抗體，諸如 MTAU 或 hMTAU)及正測試與該第一抗體競爭結合於 Tau 之能力之第二未標記抗體的溶液中培育固定化 Tau (諸如單體 Tau)。第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為對照組，在包含第一標記抗體但無第二未標記抗體之溶液中培育固定化 Tau。在允許第一抗體結合於 Tau 之條件下培育之後，移除過量未結合抗體，且量測與固定化 Tau 締合之標記的量。若測試樣品中與固定化 Tau 締合之標記的量相對於對照樣品中實質上減少，則其指示第二抗體

與第一抗體競爭結合於 Tau。參見 Harlow 及 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 第 14 章(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

2. 活性檢定

【0147】 在一個態樣中，提供用於鑒別具有生物活性之抗 Tau (例如泛 Tau) 抗體的檢定。生物活性可包括例如此類抗體與多種形式之 Tau (例如單體 Tau、寡聚 Tau、非磷酸化 Tau 及磷酸化 Tau) 的結合及降低 Tau 蛋白(例如，大腦中，例如大腦皮質及/或海馬區中之總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性非磷酸化 Tau、可溶性磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、不可溶非磷酸化 Tau、不可溶磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準。亦提供在活體內及/或活體外具有此類生物活性之抗體。

【0148】 在某些實施例中，測試本發明之抗體的此類生物活性。舉例而言，tau 蛋白病之動物模型，諸如 Tau 轉殖基因小鼠(例如 P301L)可用於偵測抗 Tau 抗體與大腦切片之結合，及例如與轉殖基因小鼠大腦中神經原纖維纏結之結合。此外，tau 蛋白病之動物模型，諸如 Tau 轉殖基因小鼠(例如 P301L)可用抗 Tau 抗體進行處理，且此項技術中已知實驗技術可用於評定此類治療是否降低小鼠大腦中(例如大腦皮質及/或海馬區中)Tau 蛋白(例如總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性磷酸化 Tau、可溶性非磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、不可溶磷酸化 Tau、不可溶非磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準。

D. 免疫結合物

【0149】 本發明亦提供包含本文之抗 Tau 抗體與一或多種其他治療劑或放射性同位素結合的免疫結合物。

【0150】 在另一個實施例中，免疫結合物包含與放射性原子結合以形成放射性結合物的如本文所描述之抗體。多種放射性同位素可供用於產生放射性結合物。實例包括 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 及

Lu 之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，其可包含用於閃爍攝影研究之放射性原子，例如 tc99m 或 I123；或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱磁共振成像，mri)之自旋標記，又諸如碘-123、碘-131、銥-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

【0151】 可使用多種雙官能蛋白質偶合劑製得抗體之結合物，該等雙官能蛋白質偶合劑為諸如 N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、醯亞胺酯之雙官能衍生物(諸如二亞胺代己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯(諸如二丁二醯亞胺基辛二酸酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯 2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒素免疫毒素可如 Vitetta 等人, *Science* 238:1098 (1987)中所描述來製備。碳 14 標記之 1-異硫氰基苯甲基-3-甲基二伸乙三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於使放射性核苷酸與抗體結合之例示性螯合劑。參見 WO94/11026。連接子可為促進細胞毒性藥物在細胞中釋放之「可裂解連接子」。舉例而言，可使用酸不穩定連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩定連接子、二甲基連接子或含有二硫鍵之連接子(Chari 等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第 5,208,020 號)。

【0152】 本文之免疫結合物或 ADC 明確涵蓋(但不限於)用交聯試劑製備之此類結合物，該等交聯試劑包括(但不限於) BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 及磺基-SMPB，及 SVSB(丁二醯亞胺基-(4-乙基碇)苯甲酸酯)，該等交聯試劑可商購(例如購自 Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A.)。

E. 醫藥調配物

【0153】 如本文所描述之抗 Tau 抗體的醫藥調配物藉由將具有所需純度之此類抗體與一或多種視情況選用的醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑以凍乾調配物或水溶液之形式混合來製備(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A.編 (1980))。醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑在所採用之劑量及濃度下一般對接受者無毒，且包括(但不限於)：無菌水；緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨；苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物(例如 Zn-蛋白質複合物)；及/或非離子型表面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。本文的示範性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑，諸如可溶性中性活性玻尿酸酶醣蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性 PH-20 玻尿酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP (包括 rHuPH20) 及使用方法描述於美國專利公開案第 2005/0260186 號及第 2006/0104968 號中。在一個態樣中，sHASEGP 與一或多種額外葡萄糖胺聚糖酶(諸如軟骨素酶)組合。

【0154】 示範性凍乾抗體調配物描述於美國專利第 6,267,958 號中。水性抗體調配物包括美國專利第 6,171,586 號及 WO2006/044908 中所描述之彼等水性抗體調配物，WO2006/044908 中所描述之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

【0155】 本文之調配物亦可含有多於一種為所治療之特定適應症所必需之活性成分，較佳為具有不會對彼此產生不利影響之互補活性的彼等活性成分。此類活性成分適合地以對預期目的有效之量組合存在。

【0156】 活性成分可截留於微膠囊中，例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合法所製備之微膠囊，例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊；截留於膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此類技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A.編(1980)中。

【0157】 可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適實例包括含有抗體之固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質呈成形物件例如膜、或微膠囊之形式。

【0158】 用於活體內投與之調配物一般為無菌的。無菌性可容易地藉由例如經由無菌過濾膜過濾來實現。

F. 治療方法及組成物

【0159】 本文所提供之抗 Tau 抗體中的任一者可用於治療方法中。

【0160】 在一個態樣中，提供一種抗 Tau 抗體，其用作藥劑。在其他態樣中，提供一種抗 Tau 抗體，其用於治療 Tau 蛋白相關疾病或病症。在一些實施例中，提供一種抗 Tau 抗體，其用於治療由神經原纖維纏結或神經纖維網線之形成造成或與其相關聯的疾病或病症。在特定實施例中，提供一種抗 Tau 抗體，其用於治療 tau 蛋白病，諸如神經退化性 tau 蛋白病。可用抗 Tau 抗體治療之示範性 Tau 蛋白相關疾病或病症包括(但不限於)阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳

葉型癡呆、具有染色體 17 相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C 型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，本文提供用於治療阿茲海默氏病(AD)之抗 Tau 抗體。在一些實施例中，本文提供用於治療中度 AD、輕度至中度 AD、輕度 AD、早期 AD、前驅性至中度或前驅性 AD 之抗 Tau 抗體。此外，可用抗 Tau 抗體治療之 Tau 蛋白相關疾病或病症包括在認知功能之障礙或喪失中顯現出之疾病或病症，該認知功能諸如推理、形勢判斷、記憶能力、學習及/或特殊導航。在某些實施例中，提供一種用於治療方法中之抗 Tau 抗體。在某些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於治療患有上文所描述的 Tau 相關疾病或病症中之任一者的個體的方法中，該方法包含向該個體投與有效量之該抗 Tau 抗體。在一個此類實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量的至少一種例如如下文所描述之額外治療劑。

【0161】 在一些實施例中，本發明之抗體用於治療 MMSE 評分介於 16 與 28 之間、介於 16 與 18 之間、介於 16 與 20 之間、介於 20 與 30 之間、介於 20 與 26 之間、介於 24 與 30 之間、介於 21 與 26 之間、介於 22 與 26 之間、介於 22 與 28 之間、介於 23 與 26 之間、介於 24 與 26 之間或介於 25 與 26 之間的個體。在一些實施例中，患者之 MMSE 評分介於 22 與 26 之間。如本文所用，介於兩個數字之間的 MMSE 評分包括範圍各端點處之數字。舉例而言，介於 22 與 26 之間的 MMSE 評分包括 22 及 26 之 MMSE 評分。

【0162】 在一些實施例中，本發明之抗體用於治療『tau 陽性』個體，例如具有 Tau 蛋白相關病症中典型之大腦 tau 沈積物的患者，例如具有陽性 Tau 正電子發射斷層攝影(PET)掃描之患者。

【0163】 在其他實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於降低個體中 Tau 蛋白(總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、聚集 Tau、不可溶磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準。在一些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於降低個體中 Tau 蛋白(總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、聚集 Tau、不可溶磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準，如藉由 Tau PET 掃描所量測。舉例而言，此類降低可發生在大腦中(例如在大腦皮質及/或海馬區中)。在一些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於降低不可溶 Tau (例如磷酸化 Tau，包括不可溶磷酸化 Tau)之水準。在一些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於降低聚集 Tau 之水準。在一些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於降低不可溶 Tau (例如不可溶磷酸化 Tau)之水準。在一些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於降低過磷酸化 Tau 之水準。在一些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於降低大腦組織中(例如大腦皮質及/或海馬區中)成對螺旋纖維(例如含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準。在某些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於降低個體大腦中(例如大腦皮質及/或海馬區中) Tau 蛋白(例如總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、不可溶磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準的方法中，該方法包含向該個體投與有效量之該抗 Tau 抗體以降低 Tau 蛋白之水準。根據任一上述實施例之「個體」為哺乳動物，較佳為人類。在一些實施例中，Tau 蛋白水準之降低係藉由量測 Tau 病理學及/或聚集 Tau 之密度及/或程度來確定。因而，認為 Tau 病理學及/或聚集 Tau 之密度或程度降低(例如藉由正電子發射斷層攝影所量測)指示 Tau 水準降低。Tau 蛋白、非磷酸化 Tau 蛋白、磷酸化 Tau 蛋白或過磷酸化 Tau 蛋白之水準可藉由正電子發射斷層攝影(PET)或藉由腦脊髓液(諸如經由腰椎穿刺獲得之腦脊髓液)之分析

來量測。在一些實施例中，Tau 蛋白水準之降低係藉由量測 Tau 片段之水準來確定。

【0164】 在一些實施例中，本發明提供一種抗 Tau 抗體，其用於調節個體大腦中(例如大腦皮質及/或海馬區中) Tau 蛋白(例如總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、聚集 Tau、不可溶磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準。

【0165】 在另一態樣中，本發明提供抗 Tau 抗體在製造或製備藥劑中之用途。在一些實施例中，藥劑用於治療 Tau 蛋白相關疾病或病症。Tau 蛋白相關疾病或病症可為由神經原纖維纏結或神經纖維網線之形成造成或與其相關聯的疾病或病症。在一些實施例中，藥劑用於治療 tau 蛋白病，諸如神經退化性 tau 蛋白病。在一些實施例中，tau 蛋白病係選自由以下所組成之群組：阿茲海默氏病(AD)、庫-賈氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、拳擊員癡呆、唐氏症候群(Down's Syndrome)、格施謝三氏症(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、包涵體肌炎、朊病毒蛋白、大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體 17 相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病(Hallewvorden-Spatz disease)、多發性系統萎縮症、C 型尼-皮二氏病(Niemann-Pick disease type C)、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病(Pick's disease)、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，藥劑用於治療 AD。在一些實施例中，藥劑用於治療在認知功能之障礙或喪失中顯現出之 Tau 相關疾病或病症，該認知功能諸如推理、形勢判斷、記憶能力、學習或特殊導航。在另一個實施例中，藥劑用於治療上文所列疾病中之一者(例如 tau 蛋白病，諸如 AD)的方法中，該方法

包含向患有此類疾病之個體投與有效量之該藥劑。在一個此類實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量的至少一種例如如下文所描述之額外治療劑。

【0166】 在另一個實施例中，藥劑用於降低 Tau 蛋白(例如總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性非磷酸化 Tau、可溶性磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、聚集 Tau、不可溶磷酸化 Tau、不可溶非磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準。舉例而言，Tau 蛋白之此類降低可在個體之大腦中(例如大腦皮質及/或海馬區中)或腦脊髓液中觀測到。在一些實施例中，藥劑用於降低成對螺旋纖維之水準。在另一個實施例中，藥劑用於降低個體中 Tau 蛋白(例如總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、聚集 Tau、不可溶磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準的方法中，該方法包含向該個體投與有效量之該藥劑以降低 Tau 蛋白之水準。根據任一上述實施例之「個體」為哺乳動物，較佳為人類。

【0167】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療 Tau 蛋白相關疾病或病症之方法。可根據本文所提供之方法治療的 Tau 蛋白相關疾病或病症包括由神經原纖維纏結或神經纖維網線之形成造成或與其相關聯的疾病或病症。在特定實施例中，本發明提供一種用於治療 tau 蛋白病，諸如神經退化性 tau 蛋白病之方法。在具體實施例中，本發明提供一種用於治療選自由以下所組成之群組之疾病或病症之方法：阿茲海默氏病、庫-賈氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、拳擊員癡呆、唐氏症候群(Down's Syndrome)、格施謝三氏症(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體 17 相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病(Halleworden-Spatz disease)、多發性系

統萎縮症、C 型尼-皮二氏病(Niemann-Pick disease type C)、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病(Pick's disease)、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療阿茲海默氏病(AD)之方法。在特定實施例中，本發明提供一種用於治療在認知功能之障礙或喪失中顯現出之 Tau 相關疾病或病症的方法，該認知功能諸如推理、形勢判斷、記憶能力、學習或特殊導航。在一些實施例中，該方法包含向患有上文所描述的疾病或病症中之任一者的個體投與有效量之抗 Tau 抗體。在一個此類實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量的至少一種例如如下文所描述之額外治療劑。在一些實施例中，該方法包含向患有本文所描述之疾病中之一者的個體投與有效量之抗 Tau 抗體。在一個此類實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量的至少一種如下文所描述之額外治療劑。根據任一上述實施例之「個體」可為人類。

【0168】 在另一態樣中，本發明提供一種用於降低個體中 Tau 蛋白(例如總 Tau、總可溶性 Tau、可溶性磷酸化 Tau、總不可溶 Tau、聚集 Tau、不可溶磷酸化 Tau、過磷酸化 Tau 或含有過磷酸化 Tau 之成對螺旋纖維)之水準的方法。舉例而言，Tau 蛋白水準之此類降低可在個體之大腦(例如大腦皮質及/或海馬區)或腦脊髓液中觀測到。在一些實施例中，本發明提供一種用於降低成對螺旋纖維之水準的方法。在一些實施例中，該方法包含向個體投與有效量之抗 Tau 抗體以降低 Tau 蛋白之水準。根據任一上述實施例之「個體」可為人類。

【0169】 在一些態樣中，本發明提供一種用於減輕 Tau 蛋白相關疾病或病症之一或多種症狀的方法；或用於減輕 Tau 蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如 AD)之一或多種症狀的抗 Tau 抗體或包含抗 Tau 抗體之藥劑。在一些態樣中，本發明提供一種用於減少 Tau 蛋白相關疾病或病症之症狀數目或降低其一或多種症狀之嚴重性的方法；或用於減少 Tau 蛋白相

關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如 AD)之症狀數目或降低其一或多種症狀之嚴重性的抗 Tau 抗體或包含抗 Tau 抗體之藥劑。在一特定實施例中，Tau 蛋白相關疾病或病症之症狀為認知障礙。在一具體實施例中，Tau 蛋白相關疾病或病症之症狀為學習及/或記憶障礙。在一具體實施例中，Tau 蛋白相關疾病或病症之症狀為長期記憶喪失。在一具體實施例中，Tau 蛋白相關疾病或病症之症狀為癡呆。在一些實施例中，Tau 蛋白相關疾病或病症之症狀為混亂、煩躁、攻擊性、情緒波動或語言障礙。在一些實施例中，Tau 蛋白相關疾病或病症之症狀為一或多種認知功能之障礙或喪失，該等認知功能諸如推理、形勢判斷記憶能力及/或學習。本文所提供之方法包含向個體(例如，其顯示 Tau 蛋白相關疾病或病症之一或多種症狀)投與一定量(例如治療有效量)之抗 Tau 抗體。

【0170】 在具體態樣中，本發明提供一種用於保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能或用於減緩與 Tau 蛋白相關疾病或病症相關聯之記憶喪失的方法；或用於保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能或用於減緩與 Tau 蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如 AD)相關聯之記憶喪失的抗 Tau 抗體或包含抗 Tau 抗體之藥劑。本文所提供之方法包含向個體(例如，其顯示記憶喪失之一或多種症狀或記憶能力降低)投與一定量(例如治療有效量)之抗 Tau 抗體。

【0171】 在一些態樣中，本發明提供一種用於降低 Tau 蛋白相關疾病或病症之進程速率的方法；或用於降低 Tau 蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如 AD)之進程速率的抗 Tau 抗體或包含抗 Tau 抗體之藥劑。本文所提供之方法包含向個體(例如，其顯示 Tau 蛋白相關疾病或病症之一或多種症狀)投與一定量(例如治療有效量)之抗 Tau 抗體。

【0172】 在一些態樣中，本發明提供一種用於預防 Tau 蛋白相關疾病或病症發展之方法；或用於預防 Tau 蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如 AD)發展的抗 Tau 抗體或包含抗 Tau 抗體之藥劑。本文所提供之方法包含向個體(例如，其具有患 Tau 蛋白相關疾病或病症之風險)投與一定量(例如治療有效量)之抗 Tau 抗體。

【0173】 在一些態樣中，本發明提供一種用於延遲 Tau 蛋白相關疾病或病症發展之方法；或用於延遲 Tau 蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如 AD)發展的抗 Tau 抗體或包含抗 Tau 抗體之藥劑。本文所提供之方法包含向個體(例如，其顯示 Tau 蛋白相關疾病或病症之一或多種症狀)投與一定量(例如治療有效量)之抗 Tau 抗體。

【0174】 在另一態樣中，本發明提供包含本文所提供之抗 Tau 抗體中之任一者的醫藥調配物，其例如用於任一上述治療方法中。在一些實施例中，醫藥調配物包含本文所提供之抗 Tau 抗體中之任一者及醫藥學上可接受之載劑。在另一個實施例中，醫藥調配物包含本文所提供之抗 Tau 抗體中之任一者及至少一種例如如下文所描述之額外治療劑。

【0175】 本發明之抗體可單獨或與其他藥劑組合用於療法中。舉例而言，本發明之抗體可與至少一種額外治療劑共投與。

【0176】 舉例而言，根據本發明之組成物可與包含額外治療劑之其他組成物組合投與，該額外治療劑諸如生物學上活性物質或化合物，諸如在 tau 蛋白病及/或澱粉樣變性(與阿茲海默氏病中所涉及之澱粉樣蛋白或澱粉樣蛋白樣蛋白質(諸如澱粉樣蛋白 β 蛋白質)相關聯的一組疾病及病症)之藥物治療中所用的已知化合物。

【0177】 一般而言，其他生物學上活性化合物可包括神經元傳輸增強劑；精神治療藥物；乙醯膽鹼酯酶抑制劑；鈣通道阻斷劑；生物胺；苯二氮鎮靜劑；

乙醯膽鹼合成、儲存或釋放增強劑；乙醯膽鹼突觸後受體促效劑；單胺氧化酶-A 或-B 抑制劑；N-甲基-D-天冬胺酸酯羧胺酸酯受體拮抗劑；非類固醇消炎藥物；抗氧化劑；血清素激導性受體拮抗劑或其他治療劑。特定言之，生物學上活性劑或化合物可包含至少一種選自以下之化合物：針對氧化應激之化合物、抗凋亡化合物、金屬螯合劑、DNA 修復抑制劑(諸如哌仑西平(pirenzepine)及代謝物)、3-胺基-1-丙磺酸(3APS)、1,3-丙烷二磺酸酯(1,3PDS)、分泌酵素活化劑、 β -及 γ -分泌酵素抑制劑、tau 蛋白、抗 Tau 抗體(包括(但不限於)WO2012049570、WO2014028777、WO2014165271、WO2014100600、WO2015200806、US8980270 及 US8980271 中所揭示之抗體)、神經傳遞素、 β -片層阻斷劑(beta-sheet breaker)、消炎劑分子、「非典型抗精神病劑」(諸如氯氮平(clozapine)、齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)或奧氮平(olanzapine))或膽鹼酯酶抑制劑(ChEI) (諸如他克林(tacrine)、雷斯替明(rivastigmine)、多奈哌齊(donepezil)及/或加蘭他敏(galantamine))及其他藥物及營養補充品(諸如維生素 B 12、半胱胺酸、乙醯膽鹼前驅物、卵磷脂、膽鹼、銀杏(Ginkgo biloba)、乙醯基-L-肉鹼、艾地苯醌(idebenone)、丙戊茶鹼(propentofylline)或黃嘌呤衍生物)，與根據本發明之結合肽(包括抗體，尤其單株抗體及其活性片段)一起，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或賦形劑，及用於疾病治療之說明書。

【0178】 在一些實施例中，本發明之抗體可與神經藥物組合投與。此類神經藥物包括(但不限於)特異性結合於選自以下之標靶的抗體或其他結合分子(包括(但不限於)小分子、肽、適體或其他蛋白質結合子)： β 分泌酵素、早老素、澱粉樣蛋白前驅蛋白或其部分、澱粉樣蛋白 β 肽或其寡聚物或小纖維、死亡受體 6 (DR6)、高級糖基化終產物受體(RAGE)、帕金森蛋白(parkin)及亨廷頓蛋白(huntingtin)；NMDA 受體拮抗劑(亦即美金剛(memantine))、單胺消耗劑(亦即四苯納嗪(四苯納嗪))；甲磺醯雙氫麥角毒(ergoloid mesylate)；抗膽鹼激導性抗帕金森

森病藥劑(亦即丙環定(procyclidine)、苯海拉明(diphenhydramine)、苯海索(trihexylphenidyl)、苯紮托品(benztropine)、比哌立登(biperiden)及三己芬迪(trihexyphenidyl));多巴胺激導性抗帕金森病藥劑(亦即恩他卡朋(entacapone)、司來吉蘭(selegiline)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、羅替戈汀(rotigotine)、司來吉蘭(selegiline)、羅匹尼洛(ropinirole)、雷沙吉蘭(rasagiline)、阿撲嗎啡(apomorphine)、卡比多巴(carbidopa)、左旋多巴(levodopa)、培高利特(pergolide)、托卡朋(tolcapone)及金剛胺);四苯納嗪;消炎劑(包括(但不限於)非類固醇消炎藥物(亦即吲哚美辛(indomethicin)及上文所列之其他化合物);激素(亦即雌激素、孕酮及亮丙瑞林(leuprolide));維生素(亦即葉酸鹽及菸鹼醯胺);地美波林(dimebolin);高牛磺酸(homotaurine)(亦即 3-胺基丙烷磺酸; 3APS);血清素受體活性調節劑(亦即紮利羅登(xaliproden));干擾素及糖皮質激素或皮質類固醇。術語「皮質類固醇」包括(但不限於)氟替卡松(fluticasone)(包括丙酸氟替卡松(FP))、倍氯米松(beclometasone)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、莫米松(mometasone)、氟尼縮松(flunisolide)、倍他米松(betamethasone)及曲安西龍(triamcinolone)。「可吸入皮質類固醇」意謂適合於藉由吸入傳遞之皮質類固醇。示範性可吸入皮質類固醇為氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布替耐德、糠酸莫米松、環索奈德、氟尼縮松及曲安奈德。

【0179】 在一些實施例中，一或多種抗澱粉樣蛋白 β (抗-A β)抗體可與本文所提供之抗 Tau 抗體一起投與。此類抗 A β 抗體之非限制性實例包括克林珠單抗(crenezumab)、索拉珠單抗(solanezumab)、貝頻珠單抗(bapineuzumab)、阿杜坎單抗(aducanumab)、gantenerumab 及 BAN-2401 (Biogen, Eisai Co., Ltd.)。在一些實施例中，一或多種 β -澱粉樣蛋白聚集抑制劑可與本文所提供之抗 Tau 抗體一起投與。非限制性示範性 β -澱粉樣蛋白聚集抑制劑包括 ELND-005 (亦稱作 AZD-103 或鯊肌醇)、特拉米特(tramiprosate)及 PTI-80 (Exebryl-1[®]; ProteoTech)。

在一些實施例中，一或多種 BACE 抑制劑可與本文所提供之抗 Tau 抗體一起投與。此類 BACE 抑制劑之非限制性實例包括 E-2609 (Biogen, Eisai Co., Ltd.)、AZD3293 (亦稱為 LY3314814；AstraZeneca, Eli Lilly & Co.)、MK-8931 (韋魯貝沙(verubecestat))及 JNJ-54861911 (Janssen, Shionogi Pharma)。在一些實施例中，一或多種 Tau 抑制劑可與本文所提供之抗 Tau 抗體一起投與。此類 Tau 抑制劑之非限制性實例包括亞甲藍、LMTX (亦稱為隱色亞甲藍或 Trx-0237；TauRx Therapeutics Ltd.)、Rember™ (亞甲基藍或氯化亞甲藍[MTC]；Trx-0014；TauRx Therapeutics Ltd.)、PBT2 (Prana Biotechnology) 及 PTI-51-CH3 (TauPro™；ProteoTech)。在一些實施例中，一或多種其他抗 Tau 抗體可與本文所提供之抗 Tau 抗體一起投與。此類其他抗 Tau 抗體之非限制性實例包括 BIIB092 或 BMS-986168 (Biogen, Bristol-Myers Squibb)及 ABBV-8E12 或 C2N-8E12 (AbbVie, C2N Diagnostics, LLC)。在一些實施例中，通用錯誤摺疊抑制劑(諸如 NPT088 (NeuroPhage Pharmaceuticals))可與本文所提供之抗 Tau 抗體一起投與。

【0180】 在一些實施例中，根據本發明之組成物可包含菸鹼酸或美金剛與根據本發明之嵌合抗體或人源化抗體(包括抗體，尤其單株抗體及其活性片段)一起，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或賦形劑。

【0181】 在一些實施例中，提供包含「非典型抗精神病劑」(諸如氯氮平、齊拉西酮、利培酮、阿立哌唑或奧氮平)與根據本發明之嵌合抗體或人源化抗體或其活性片段一起且視情況包含醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或賦形劑的組成物，該等非典型抗精神病劑用於治療陽性及陰性精神病性症狀，包括幻覺、妄想、思維病症(由明顯不連貫、脫軌、離題顯現)及古怪或雜亂行為，以及快感缺乏、情感冷漠(flattened affect)、神氣呆滯及社交退縮。

【0182】 除根據本發明之嵌合抗體或人源化抗體以外，可適合地用於組成物中之其他化合物為例如 WO 2004/058258 (尤其參見第 16 及 17 頁)中所揭示之彼

等化合物，包括治療藥物標靶(第 36-39 頁)、烷磺酸及烷醇磺酸(第 39-51 頁)、膽鹼酯酶抑制劑(第 51-56 頁)、NMDA 受體拮抗劑(第 56-58 頁)、雌激素(第 58-59 頁)、非類固醇消炎藥物(第 60-61 頁)、抗氧化劑(第 61-62 頁)、過氧化體增殖劑活化受體(PPAR)促效劑(第 63-67 頁)、膽固醇降低劑(第 68-75 頁)、澱粉樣蛋白抑制劑(第 75-77 頁)、澱粉樣蛋白形成抑制劑(第 77-78 頁)、金屬螯合劑(第 78-79 頁)、抗精神病劑及抗抑鬱劑(第 80-82 頁)、營養補充品(第 83-89 頁)及在大腦中增加生物學上活性物質之可獲得性的化合物(參見第 89-93 頁)及前藥(第 93 及 94 頁)，該文件以引用之方式併入本文中，但尤其在上文所指示之頁數提及的化合物。

【0183】 上文所提及之此類組合療法涵蓋組合投與(其中二或更多種治療劑包括在同一或單獨調配物中)及單獨投與，在此情況下，本發明抗體之投與可在投與額外治療劑之前、同時及/或之後進行。在一些實施例中，抗 Tau 抗體之投與及額外治療劑之投與彼此在約一個月內；或在約一週、兩週或三週內；或在約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內進行。

【0184】 本發明之抗體(及任何額外治療劑)可藉由任何適合之手段投與，包括非經腸、肺內及鼻內投與，且必要時對於局部治療，包括病灶內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。部分地視投與之短期或長期性而定，可藉由任何適合之途徑(例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射)給藥。本文涵蓋各種給藥時程，包括(但不限於)單次投與或歷經各個時間點多次投與、快速投與及脈衝式輸注。

【0185】 在一些實施例中，投與一劑量之 MTAU 或 hMTAU。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 225 mg 與 16800 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量為 225 mg、675 mg、1200 mg、1500 mg、2100 mg、4200 mg、4500 mg、8100 mg、8400 mg 或 16800 mg。

【0186】 在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量為 4000 mg、4100 mg、4200 mg、4300 mg、4400 mg、4500 mg、4600 mg、4700 mg、4800 mg、4900 mg、5000 mg、5100 mg、5200 mg、5300 mg、5400 mg、5500 mg、5600 mg、5700 mg、5800 mg、5900 mg、6000 mg、6100 mg、6200 mg、6300 mg、6400 mg、6500 mg、6600 mg、6700 mg、6800 mg、6900 mg、7000 mg、7100 mg、7200 mg、7300 mg、7400 mg、7500 mg、7600 mg、7700 mg、7800 mg、7900 mg、8000 mg、8100 mg、8200 mg、8300 mg、8400 mg 或 8500 mg。

【0187】 在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量為 200 mg、700 mg、1200 mg、1500 mg、1700 mg、2200 mg、2700 mg、3200 mg、3700 mg、9000 mg、9500 mg、10000 mg、10500 mg、11000 mg、11500mg、12000 mg、12500 mg、13000 mg、13500 mg、14000 mg、14500 mg、15000 mg、15500 mg、16000 mg 或 16500 mg。

【0188】 在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量為 225 mg、725 mg、1225 mg、1725 mg、2225mg、2725 mg、3225 mg、3725 mg、4225 mg、4725 mg、5225 mg、5725 mg、6225 mg、6725 mg、7225 mg、7725 mg、8225 mg、8725 mg、9225 mg、9725 mg、10225 mg、10725 mg、11225 mg、11725 mg、12225 mg、12725 mg、13225 mg、13725 mg、14225 mg、14725 mg、15225 mg、15725 mg、16225 mg 或 16725 mg。

【0189】 在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 1000 mg 與 2000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 4000 mg 與 16800 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 4000 mg 與 5000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 4000 mg 與 4500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 4500 mg 與 5000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或

hMTAU 之劑量介於 5000 mg 與 5500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 5500 mg 與 6000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 6000 mg 與 6500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 6500 mg 與 7000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 7000 mg 與 7500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 7500 mg 與 8000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 8000 mg 與 8500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 8500 mg 與 9000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 9000 mg 與 9500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 9500 mg 與 10000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 10000 mg 與 10500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 10500 mg 與 11000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 11000 mg 與 11500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 11500 mg 與 12000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 12000 mg 與 12500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 12500 mg 與 13000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 13000 mg 與 13500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 13500 mg 與 14000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 14000 mg 與 14500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 14500 mg 與 15000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 15000 mg 與 15500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 15500 mg 與 16000 mg 之間。在一些實施例中，經投與之

MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 16000 mg 與 16500 mg 之間。在一些實施例中，經投與之 MTAU 或 hMTAU 之劑量介於 16500 mg 與 17000 mg 之間。

【0190】 在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 50 mg/kg 與 240 mg/kg 之間。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 60 mg/kg 與 120 mg/kg 之間。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 60 mg/kg 與 70 mg/kg 之間。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 70 mg/kg 與 80 mg/kg 之間。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 80 mg/kg 與 90 mg/kg 之間。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 90 mg/kg 與 100 mg/kg 之間。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 100 mg/kg 與 110 mg/kg 之間。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 110 mg/kg 與 120 mg/kg 之間。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量介於 2.5 mg/kg 與 5 mg/kg 之間、介於 5 mg/kg 與 10 mg/kg 之間、介於 10 mg/kg 與 15 mg/kg 之間、介於 15 mg/kg 與 20 mg/kg 之間、介於 20 mg/kg 與 30 mg/kg 之間、介於 30 mg/kg 與 40 mg/kg 之間、介於 40 mg/kg 與 50 mg/kg 之間或介於 50 mg/kg 與 60 mg/kg 之間。

【0191】 在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量為 60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、110 mg/kg、120 mg/kg、130 mg/kg、140 mg/kg、150 mg/kg、160 mg/kg、170 mg/kg 或 180 mg/kg。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量為 150 mg/kg。在一些實施例中，經投與之 hMTAU 之劑量為 180 mg/kg。

【0192】 本發明之抗體將以與良好醫療實踐一致之方式調配、給藥及投與。在此情形下考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑傳遞位點、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知之其他因素。如本文所用，「分次劑量」係將單一單位劑量或總每日劑

量分成二或更多個劑量，例如二或更多次單一單位劑量投與。抗體可呈「分次劑量」投與。

【0193】 抗體並非必須，而是視情況與一或多種當前用於預防或治療所述病症之藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量視存在於調配物中之抗體的量、病症或治療之類型及上文所論述之其他因素而定。此等藥劑一般以與本文所描述相同之劑量且用如本文所描述之投藥途徑使用，或以本文所描述之劑量的約 1% 至 99% 使用，或以憑經驗/臨床上確定為適當之任何劑量及任何途徑使用。在一些實施例中，抗體係提供於用於立即釋放之調配物中且其他藥劑經調配用於延長釋放，或反之亦然。

【0194】 一次性或歷經一系列治療向患者適當投與抗體。在一些實施例中，hMTAU 係每 4 週投與一次。在一些情況下，hMTAU 係每 1、2、4、5、6、7 或 8 週投與一次。在一些實施例中，hMTAU 係每 1、2、4、5、6、7 或 8 週投與 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 次。

【0195】 在一些實施例中，hMTAU 係靜脈內投與。在一些實施例中，hMTAU 係皮下投與。在一些實施例中，hMTAU 係以 1200 mg 之劑量皮下投與。在一些實施例中，hMTAU 係以 225 mg、675 mg、1500 mg、2100 mg、4200 mg、4500 mg、8100 mg、8400 mg 或 16800 mg 之劑量靜脈內投與。

G. 監測/評定對治療性治療之反應

【0196】 在一些實施例中，監測或評定用本文所描述之抗體治療之患者以確定患者是否受益於治療。在一些實施例中，治療性益處為 AD 進展之減緩、延遲或中止、或臨床、功能或認知下降之減少。例如，益處可包括(但不限於)：(1)在某種程度上抑制疾病進展，包括減緩進展及完全停滯；(2)減少斑塊量或減少腦澱粉樣蛋白積累及/或減少神經原纖維纏結及/或減少腦 tau 積累；(3)改善一或多個評定指標，包括但不限於 CDR-SB、RBANS 及/或 ADAS-Cog 13 評分；(4)

改善患者之日常功能；(5)降低指示 AD 之生物標記物，諸如腦脊髓液中之 A β 或 tau；及(6)增加指示 AD 改善之生物標記物。患者可使用任何可偵測患者之益處的措施來評定。

【0197】 在一些實施例中，在用本文所描述之抗體進行的療法過程之前、期間及/或之後評定患者之認知能力及/或日常功能。各種認知及功能評定工具為此項技術中已知的，且可用於評定、診斷及/或評分心理功能、認知及/或神經學缺損。示範性工具包括(但不限於)ADAS-Cog (包括 ADAS-Cog 12、ADAS-Cog 13 及 ADAS-Cog 14)、CDR-SB、MMSE、工具性日常生活活動(iADL)、阿茲海默氏病合作研究組—日常生活活動目錄(ADCS-ADL)及 RBANS。

【0198】 在一些實施例中，已經用本文所描述之抗體治療之患者顯示相較於基線(例如，在治療之前或在治療期間的較早時間點時)的患者 CDR-SB 評分之改善(亦即降低)。在一些實施例中，患者 CDR-SB 評分減少至少 15%、或至少 20%、或至少 25%、或至少 30%、或至少 35%、或至少 40%、或至少 45%或至少 50%。在一些實施例中，在一些實施例中，已經用本文所描述之抗體治療之患者顯示其 CDR-SB 評分之增加速率減緩至少 15%、或至少 20%、或至少 25%、或至少 30%、或至少 35%、或至少 40%、或至少 45%或至少 50%。在一些實施例中，相較於基線(例如，在治療之前或在治療期間的較早時間點時)的穩定 CDR-SB 評分可指示 AD 進展之減緩、延遲或中止、或新的臨床、功能或認知症狀或障礙出現之缺乏、或疾病活動之總體穩定。

【0199】 在一些實施例中，已經用本文所描述之抗體治療之患者顯示相較於基線(例如，在治療之前或在治療期間的較早時間點時)的患者 RBANS 評分之改善(亦即增加)。在一些實施例中，患者 RBANS 評分增加至少 15%、或至少 20%、或至少 25%、或至少 30%、或至少 35%、或至少 40%、或至少 45%或至少 50%。在一些實施例中，在一些實施例中，已經用本文所描述之抗體治療之患者顯示

其 RBANS 評分之降低速率減緩至少 15%、至少 20%、或至少 25%、或至少 30%、或至少 35%、或至少 40%、或至少 45%或至少 50%。在一些實施例中，相較於基線(例如，在治療之前或在治療期間的較早時間點時)的穩定 RBANS 評分可指示 AD 進展之減緩、延遲或中止、或臨床或認知下降之減少。

【0200】 在一些實施例中，已經用本文所描述之抗體治療之患者顯示相較於基線(例如，在治療之前或在治療期間的較早時間點時)的患者 ADAS-Cog 評分(諸如 ADAS-Cog 13)之改善(亦即降低)。在一些實施例中，患者 ADAS-Cog 評分減少至少 15%、或至少 20%、或至少 25%、或至少 30%、或至少 35%、或至少 40%、或至少 45%或至少 50%。在一些實施例中，在一些實施例中，已經用本文所描述之抗體治療之患者顯示其 ADAS-Cog 13 評分之增加速率減緩至少 15%、或至少 20%、或至少 25%、或至少 30%、或至少 35%、或至少 40%、或至少 45%或至少 50%。在一些實施例中，相較於基線(例如，在治療之前或在治療期間的較早時間點時)的穩定 ADAS-Cog 13 評分可指示 AD 進展之減緩、延遲或中止、或臨床或認知下降之減少。

【0201】 在各種實施例中，患者係在用本文所描述之抗體進行的治療開始之後至少 13 週、至少 24 週、至少 25 週、至少 37 週、至少 49 週、至少 61 週、至少 69 週、至少 73 週、至少 85 週、至少 97 週、至少 109 週、至少 121 週、至少 133 週、至少 145 週、至少 157 週或至少 169 週評定。在各種實施例中，基線評分係在本文所提供之治療之前。如本文所用之「在治療之前」意指在自診斷疾病(諸如 AD)至投與本文所提供之治療的任何時間。在一些實施例中，在治療之前係在治療前 12 個月、6 個月、3 個月、2 個月、1 個月、3 週、2 週或 1 週內。在一些實施例中，基線係在本文所提供之治療期間的較早時間點時。在一些實施例中，評定患者之治療性益處的基線及時間點相隔至少 13 週、至少 24 週、至少 25 週、至少 37 週、至少 49 週、至少 61 週、至少 69 週、至少 73 週、至少

85 週、至少 97 週、至少 109 週、至少 121 週、至少 133 週、至少 145 週、至少 157 週或至少 169 週。

H. 製品

【0202】 在本發明之另一態樣中，提供含有適用於治療、預防及/或診斷上文所描述之病症之材料的製品。該製品包含容器及在容器上或隨容器附上之標籤或藥品說明書。適合之容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。該等容器可由多種材料，諸如玻璃或塑膠形成。容器容納單獨組成物或與有效治療、預防及/或診斷病狀之另一種組成物組合的組成物，且可具有無菌接取口(例如容器可為具有可由皮下注射針刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶)。組成物中之至少一種活性劑為本發明之抗體。標籤或藥品說明書指示組成物用於治療所選病狀。此外，製品可包含(a)其中含有組成物之第一容器，其中該組成物包含本發明之抗體；及(b)其中含有組成物之第二容器，其中該組成物包含另一種細胞毒性劑或其他治療劑。本發明之此實施例中的製品可進一步包含指示組成物可用於治療特定病狀之藥品說明書。或者或另外，該製品可進一步包含第二(或第三)容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言所需之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0203】 應理解，代替抗 Tau 抗體或除抗 Tau 抗體之外，上述製品中之任一者可包括本發明之免疫結合物。

III. 實例

【0204】 以下為本發明之方法及組成物的實例。應理解，鑒於上文所提供之一般描述，可實施各種其他實施例。

實例 1：評估人源化抗 Tau 單株抗體於健康志願者及患有輕度至中度阿茲海默氏病之患者中之安全性及耐受性的臨床研究

【0205】 設計 I 期隨機化、安慰劑對照、雙盲研究，以評估人源化抗 Tau 單株抗體(hMTAU)於健康志願者及患有輕度至中度阿茲海默氏病(AD)之患者中之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效動力學。健康志願者為 18-80 歲且無症狀性認知下降。AD 患者為 50-80 歲，且具有可能的 AD (藉由 NIA-AA 標準)之診斷，其小型精神狀態檢查(MMSE；Folstein 等人, 1975, J Psychiatr. Res. 12:189–98)評分為 16-28、臨床癡呆等級(CDR；Morris, 1993, Neurology 43:2412–4)總體評分為 0.5、1 或 2 且具有根據目視讀數為腦澱粉樣蛋白陽性之 ^{18}F -florbetapir PET 掃描。

【0206】 研究包括健康志願者中之單劑量遞增(SD)階段，繼而為健康志願者及 AD 患者中之多劑量階段(MD)。研究包括靜脈內(IV)或皮下(SC)投與 hMTAU 之健康志願者之約七個 SD 組、每週靜脈內投與 hMTAU ((Q1W) × 4)之健康志願者之一或多個 MD 組、及靜脈內投與 hMTAU ((Q1W) × 4)之患有 AD 之參與者之一或多個 MD 組。單一上升劑量研究之健康志願者靜脈內(IV；劑量範圍為 225 mg 至 16,800 mg)或皮下(SC；1,200 mg)接受單劑量 hMTAU。各 SD IV 組包括用活性 hMTAU 治療之 6 位健康志願者及用單劑量水準之匹配安慰劑治療之 2 位參與者。設計 SD SC 組以評定生體可用率及 SC 耐受性。SD SC 組包括使用活性 hMTAU 治療之 12 位健康志願者參與者；無安慰劑組。圖 1 描繪 SD 階段之設計。

【0207】 在 MD 組(IV 投與)中招募約 10 位健康志願者，且在 MD 組(IV 投與)中招募約 10 位患有 AD 之參與者。MD 組由健康志願者或患有 AD 之參與者組成。各 MD IV 組包括用活性 hMTAU 治療之 8 位參與者及用匹配安慰劑治療之 2 位參與者。以交錯、平行方式招募健康志願者及患有 AD 之參與者之 MD 組。表 2 提供治療組之細節。

【0208】 表 2

	A 組	B 組 675	C 組 2100	D 組 4200	E 組 8400	H 組	G 組 1200	F 組 8400	AD 組
	225 mg	mg IV x1	mg IV x1	mg IV x1	mg IV x1	16800 mg	mg SC	mg IV	8400 mg
	IV x1					IV x1	x1	QW x4	IV QW
									x4
數目	3 (2:1)	8 (6:2)	8 (6:2)	8 (6:2)	8 (6:2)	8 (6:2)	12 (12:0)	10 (8:2)	10 (8:2)
(活性:安慰劑)									

【0209】 如下進行評定。在研究期間在篩選時及在預先規定時間點時之臨床及安全性評定包括生命徵象、身體及神經學檢查、實驗室測試、ECG、血清及(在一些組中)腦脊髓液(CSF)藥物動力學、血漿及(在一些組中) CSF tau 水準。安全性監測委員會在進行中之基礎上評述安全性資料，且根據停止規則及劑量限制性不利事件進行劑量遞增決定，如方案中所定義。對於視為劑量限制性不利事件(DLAE)之事件，其必須在 DLAE 窗口期間發生，除研究藥物之外不具有其他明確可歸屬原因，且為以下至少一者：嚴重；3 級或更高；神經學類別中之 2 級；或 2 級及輸注/注射相關。

【0210】 在單劑量組中招募五十五(55)位健康志願者。在單一上升劑量階段，來自早期評定之初步資料顯示經最頻繁報道之不利事件(AE，無論原因如何)係頭痛(n=6)、噁心(n=3)、輸注部位瘀傷(n=2)及血腫(n=1)以及尿路感染(n=3)。歸因於研究治療之 AE 係注射部位反應(注射部位瘀傷(n=2)及注射部位疼痛(n=1))。存在一位患者中報道之額外相關 AE (ALT/AST 增加；噁心；感覺異常；疲勞；頭痛；腹瀉；關節痛)。在具有其他時間點之單劑量組之評定中，資料顯示在>1 位參與者中報道不利事件，包括頭痛(n=6)、注射/輸注部位反應(n=6)、上呼吸道感染(n=3)、噁心(n=3)、嘔吐(n=2)及 GI 病毒感染(n=2)。在多劑量組中，>1 位參與者中報道之不利事件包括血管穿刺部位併發症(n=2)及姿勢性眩暈(n=2)。九位(12%)參與者(單劑量組中之全部所有)經歷關於藥物研究報道之不利事件：1 級注射部位反應為>1 位參與者中之唯一相關不利事件(n=3，包括 2 位報道瘀傷之受試者及 1 位報道注射部位疼痛之受試者；所有三位皆在未治療之情況下消退)。

在資料評定時，三十二位(43%)參與者經歷不利事件，無論經研究者評定之因果關係如何：單劑量組中之 23/55 (42%)；多劑量組中之 9/20 (45%) (40% HV 及 50% AD 患者)。

【0211】 總之，研究顯示 hMTAU 為良好耐受的。在研究期間之初步評定中，AE 為非嚴重級別 1-2；未報道 ≥ 3 級之 AE。不存在劑量限制性不利事件(DLAE)或導致從治療中退出或劑量改變或中斷之 AE。D 組(4200 mg IV)中之一位受試者在第 57 研究日由於個人決定從研究中退出。在研究中未報道嚴重 AE 或死亡，甚至在所測試之最高劑量下亦然。總之，初步資料顯示至多 16,800 mg 之 hMTAU 之單一 IV 及 SC 劑量在健康志願者中為安全的及良好耐受的。

【0212】 hMTAU 在血清中在所研究之劑量範圍(225 mg – 16,800 mg)內展現與劑量成比例及 2-隔間藥物動力學。hMTAU 之終末半衰期為約 30 天；中值 hMTAU 終末 $t_{1/2}$ 為 32.3 天(範圍為 23-46 天；在單一 IV 劑量之後)。圖 4.皮下調配物(1200 mg)之生體可用率估值為約 70%。hMTAU 在 CSF 中為可偵測的且 CSF/血清%為 0.15-0.2%。圖 2-5 繪示在所指示之劑量下且經由所指示之途徑進行單劑量投與之後血漿(圖 2 及圖 4)及 CSF (圖 3 及圖 5)中 hMTAU 之平均濃度。總之，hMTAU 之藥物動力學特性展現劑量比例性，不具有標靶介導之藥物沉積之證據。另外，hMTAU 在 CSF 中為可偵測的，從而建立對抗體之 CNS 暴露。

【0213】 因此，hMTAU 在至多 16,800 mg IV 之單劑量下在人類志願者中以及在 8,400 mg Q1W x 4 之多劑量下在人類志願者及患有 AD 之患者中為安全的及良好耐受的。hMTAU 展現與劑量成比例之 PK、及 32.3 天之中值 $t_{1/2}$ 、及約 70% 之 SC 生體可用率。hMTAU 在 CSF 中為可偵測的，從而指示 CNS 暴露。

【0214】 在每四週以 8,400 mg IV 給藥 hMTAU 之後在八(8)位阿茲海默氏病(AD)患者及七(7)位健康志願者(HV)中評定藥物動力學(PK)及藥效動力學(PD)概況。向一位健康志願者投與錯誤劑量之 4200 mg hMTAU 且將其從暴露分析中移

除。如圖 6 所示，初步結果指示，儘管對 hMTAU 之暴露類似，相較於健康志願者(HV)，在阿茲海默氏病(AD)患者中可觀察到更穩健之 PD 反應。相較於 HV，AD 患者在 hMTAU 投與之後展現兩倍大的血漿 tau 水準。PK 反應在 AD 患者與 HV 之間為類似的。初步研究顯示，相較於 HV (平均值= 16.4181 pg/mL；中值= 15.0045 pg/mL)，基線血漿 Tau 水準在 AD 患者(平均值= 26.3536 pg/mL；中值= 24.806 pg/mL)中更高。

實例 2：在患有前驅性至輕度阿茲海默氏病之患者中評估人源化抗 Tau 單株抗體之三個不同劑量的臨床研究

【0215】 圖 7 繪示在前驅性至輕度阿茲海默氏病患者中評估人源化抗 Tau 單株抗體(hMTAU)之三個不同劑量的臨床研究之臨床設計。利用以下招募標準招募 360 位患者：以下一或多者：(1)小型精神狀態檢查(MMSE)評分為 20-30；(2)臨床癡呆等級—總體評分(CDR-GS)為 0.5 或 1；(3)用於評定神經心理學狀態之可重複測驗組合(RBANS)延遲回憶評分≤ 85；及/或(4)澱粉樣蛋白-PET 陽性或 CSF Aβ 陽性。在第 1 週、第 3 週及第 5 週投與 hMTAU，且隨後在此後約每 4 週投與。在研究過程期間，患者經歷以下一或多者：MRI、[¹⁸F]GTP1 Tau PET 成像、MMSE、CDR-GS、RBANS 及 CSF Aβ 篩選。

【0216】 儘管上述本發明已出於清楚理解之目的藉由說明及實例方式相當詳細地加以描述，但描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。除非另外明確指示，否則本文所描述之所有範圍(例如「介於 4000 mg 與 16800 mg 之間」)涵蓋範圍之端點。本文所引用的所有專利及科學文獻之揭示內容皆以全文引用之方式明確併入。

序列表

SEQ ID NO	描述	序列
2	人類 Tau 抗原決定基	AEPRQFEFVMEHDHAGTYGLGDRK

	(2-24)	
4	食蟹獼猴 Tau 抗原決定基(2-24)	AEPRQEFDV MEDHAGTYGLGDRK
10	MTAU 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
11	MTAU 輕鏈可變區(VL)	DDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVS NRFS SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLG VYYCFQGS LVP WTFGGG TKLE IK
12	MTAU HVR-H1	SYGMS
13	MTAU HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
14	MTAU HVR-H3	SYSGAMDY
15	MTAU HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
16	MTAU HVR-L2	KVSNRFS
17	MTAU HVR-L3	FQGSLVPWT
18	hMTAU 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
19	hMTAU 輕鏈可變區(VL)	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVS NRFS SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYYCFQGS LVP WTFGQG TKVE IK
20	hMTAU HVR-H1	SYGMS
21	hMTAU HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
22	hMTAU HVR-H3	SYSGAMDY
23	hMTAU HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
24	hMTAU HVR-L2	KVSNRFS
25	hMTAU HVR-L3	FQGSLVPWT
26	hMTAU 重鏈型式 1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNATKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
27	hMTAU 重鏈型式 2	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV

		QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG
28	hMTAU 輕鏈	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTYS SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

【序列表】

<110> 美商建南德克公司 (GENENTECH, INC.)

<120> 治療神經退化性疾病之方法

<130> 01146-0069-00PCT

<140> TW 107110248

<141> 2018-03-26

<150> US 62/477,535

<151> 2017-03-28

<150> US 62/532,696

<151> 2017-07-14

<150> US 62/577,559

<151> 2017-10-26

<150> US 62/580,359

<151> 2017-11-01

<160> 28

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<400> 1
000

<210> 2

<211> 23

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr

1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys

20

<210> 3

<400> 3
000

<210> 4
<211> 23
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 4

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Asp Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 5

<400> 5
000

<210> 6

<400> 6
000

<210> 7

<400> 7
000

<210> 8

<400> 8
000

<210> 9

<400> 9
000

<210> 10
<211> 117
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 鼠科物種

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Ala Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 11
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> 未知

- <220>
- <223> 鼠科物種

<400> 11

Asp Asp Leu Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

111年08月08日 所提修正

30

Gly

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 鼠科物種

<400> 14

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 鼠科物種

<400> 15

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 鼠科物種

<400> 16

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 鼠科物種

<400> 17

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> hMTAU重鏈可變區(VH)

<400> 18

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 19
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU輕鏈可變區(VL)

<400> 19

Asp Asp Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU HVR-H1

<400> 20

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU HVR-H2

<400> 21

Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU HVR-H3

<400> 22

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 23
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU HVR-L1

<400> 23

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU HVR-L2

<400> 24

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU HVR-L3

<400> 25

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 26
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU重鏈型式1

<400> 26

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

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

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

Ala	Thr	Ile	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	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	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85					90					95					
Ala	Asn	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
100					105					110					
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
115					120					125					
Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
130					135					140					
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145					150					155					160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
165					170					175					
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
180					185					190					
Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
195					200					205					
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
210					215					220					
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
225					230					235					240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val

245

250

255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260265270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275280285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290295300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305310315320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325330335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340345350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355360365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370375380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385390395400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405410415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420425430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435440

<210> 27
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hMTAU重鏈型式2

<400> 27

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	
				165					170					175		
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	
			180					185					190			
Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	
		195					200					205				
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	
	210					215					220					
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
225					230					235					240	
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	
				245					250					255		
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	
		260						265				270				
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
		275					280					285				
Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
	290					295					300					
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
305					310					315					320	
Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
				325					330				335			
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	
			340					345					350			
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	

355

360

365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370375380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385390395400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405410415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420425430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435440

<210> 28

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> hMTAU輕鏈

<400> 28

Asp Asp Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

151015

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

202530

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

354045

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

505560

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

111年08月08日 所提修正

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

一種以 4500 mg 之單位劑量之結合人類 Tau 之單株抗體的用途，其係用於製備治療有需要之個體之阿茲海默氏病(AD)的藥物，其中該抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO:20 之 HVR-H1；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H2；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H3；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-L1；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-L2；及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L3，其中該抗體係在第 1 週、第 3 週及第 5 週投與，且接著在此後每 4 週投與。

【請求項 2】

如請求項 1 之用途，其中該用途包含皮下投與該抗體。

【請求項 3】

如請求項 1 之用途，其中該用途包含靜脈內投與該抗體。

【請求項 4】

如請求項 1 之用途，其中該 AD 為早期、前驅性、前驅性至輕度、輕度、輕度至中度或中度的。

【請求項 5】

如請求項 4 之用途，其中該 AD 為輕度至中度的。

【請求項 6】

如請求項 1 之用途，其中該治療包含在該個體中減緩記憶喪失或保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能。

【請求項 7】

如請求項 6 之用途，其中記憶能力、記憶功能、認知功能或記憶喪失使用以下之一或多者來評定：臨床癡呆等級一盒總和(CDR-SB)、用於評定神經心理學

狀態之可重複測驗組合(RBANS)及阿茲海默氏病評定量表—認知子量表(ADAS-Cog)。

【請求項 8】

如請求項 7 之用途，其中該 ADAS-Cog 為 ADAS-Cog 13。

【請求項 9】

如請求項 8 之用途，其中投與一或多個劑量之該抗體後的 CDR-SB 評分之降低、或 RBANS 評分之增加、或 ADS-Cog 評分之降低指示該個體中增加的記憶能力、記憶功能或認知功能之一或多者。

【請求項 10】

如請求項 7 之用途，其中投與一或多個劑量之該抗體後的穩定 CDR-SB 評分、RBANS 評分或 ADAS-Cog 評分；CDR-SB 評分或 ADAS-Cog 評分的增加速度之減緩；或 RBANS 評分的降低速率之減緩指示個體中減緩的記憶喪失或保持的記憶能力、記憶功能或認知功能之一或多者。

【請求項 11】

如請求項 7 之用途，其中該 CDR-SB 評分、RBANS 評分或 ADAS-Cog 評分係與基線處的相應評分進行比較。

【請求項 12】

如請求項 11 之用途，其中基線係在投與該抗體之前。

【請求項 13】

如請求項 7 之用途，其中該記憶能力、記憶功能、認知功能或記憶喪失係在用該抗體進行的治療開始之後至少 13 週、至少 24 週、至少 25 週、至少 37 週、至少 49 週、至少 61 週、至少 69 週、至少 73 週、至少 85 週、至少 97 週、至少 109 週、至少 121 週、至少 133 週、至少 145 週、至少 157 週或至少 169 週評定。

【請求項 14】

一種以 4500 mg 之單位劑量之結合人類 Tau 之單株抗體的用途，其係用於製備在患有阿茲海默氏病(AD)之個體中保持或增加記憶能力、記憶功能或認知功能之一或多者或減緩記憶喪失之藥物，其中該抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO:20 之 HVR-H1；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 21 之 HVR-H2；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 22 之 HVR-H3；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 23 之 HVR-L1；包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 24 之 HVR-L2；及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 25 之 HVR-L3，其中該抗體係在第 1 週、第 3 週及第 5 週投與，且接著在此後每 4 週投與。

【請求項 15】

如請求項 14 之用途，其中記憶能力、記憶功能、認知功能或記憶喪失使用以下之一或多者來評定：臨床癡呆等級—盒總和(CDR-SB)、用於評定神經心理學狀態之可重複測驗組合(RBANS)及阿茲海默氏病評定量表—認知子量表(ADAS-Cog)。

【請求項 16】

如請求項 15 之用途，其中該 ADAS-Cog 為 ADAS-Cog 13。

【請求項 17】

如請求項 15 之用途，其中投與一或多個劑量之該抗體後的 CDR-SB 評分之降低、或 RBANS 評分之增加、或 ADS-Cog 評分之降低指示該個體中增加的記憶能力、記憶功能或認知功能。

【請求項 18】

如請求項 15 之用途，其中投與一或多個劑量之該抗體後的穩定 CDR-SB 評分、RBANS 評分或 ADS-Cog 評分；CDR-SB 評分或 ADAS-Cog 評分的增加速度之減緩；或 RBANS 評分的降低速率之減緩指示個體中減緩的記憶喪失或保持的記憶能力、記憶功能或認知功能之一或多者。

【請求項 19】

如請求項 15 之用途，其中該 CDR-SB 評分、RBANS 評分或 ADS-Cog 評分係與基線處的相應評分進行比較。

【請求項 20】

如請求項 19 之用途，其中基線係在投與該抗體之前。

【請求項 21】

如請求項 15 之用途，其中該記憶能力、記憶功能、認知功能或記憶喪失係在用該抗體進行的治療開始之後至少 13 週、至少 24 週、至少 25 週、至少 37 週、至少 49 週、至少 61 週、至少 69 週、至少 73 週、至少 85 週、至少 97 週、至少 109 週、至少 121 週、至少 133 週、至少 145 週、至少 157 週或至少 169 週評定。

【請求項 22】

如請求項 1 或 14 之用途，其中該藥物係用於與至少一種額外療法投與。

【請求項 23】

如請求項 22 之用途，其中該額外療法係選自神經藥物、皮質類固醇、抗生素、抗病毒劑、抗 Tau 抗體、Tau 抑制劑、抗澱粉樣蛋白 β 抗體、 β -澱粉樣蛋白聚集抑制劑、抗 BACE1 抗體及 BACE1 抑制劑。

【請求項 24】

如請求項 23 之用途，其中該額外療法為抗澱粉樣蛋白 β 抗體，其中該抗澱粉樣蛋白 β 抗體為 gantenerumab。

【請求項 25】

如請求項 23 之用途，其中該額外療法為抗澱粉樣蛋白 β 抗體，其中該抗澱粉樣蛋白 β 抗體為克林珠單抗(crenezumab)。

【請求項 26】

如請求項 1 或 14 之用途，其中該抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO:18 之重鏈可變區及包含胺基酸序列 SEQ ID NO:19 之輕鏈可變區。

【請求項 27】

如請求項 1 或 14 之用途，其中該抗體包含：包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 或 SEQ ID NO: 27 之重鏈及包含胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 之輕鏈。

【請求項 28】

如請求項 1 或 14 之用途，其中該抗體包含：胺基酸序列 SEQ ID NO: 26 或 SEQ ID NO: 27 組成之重鏈及由胺基酸序列 SEQ ID NO: 28 組成之輕鏈。

【請求項 29】

如請求項 1 或 14 之用途，其中該抗體為 IgG1 或 IgG4 抗體。

【請求項 30】

如請求項 29 之用途，其中該抗體為 IgG4 抗體。

【請求項 31】

如請求項 30 之用途，其中該抗體包含 M252Y、S254T 及 T256E 突變。

【請求項 32】

如請求項 30 之用途，其中該抗體包含 S228P 突變。

【請求項 33】

如請求項 1 或 14 之用途，其中該抗體為抗體片段。

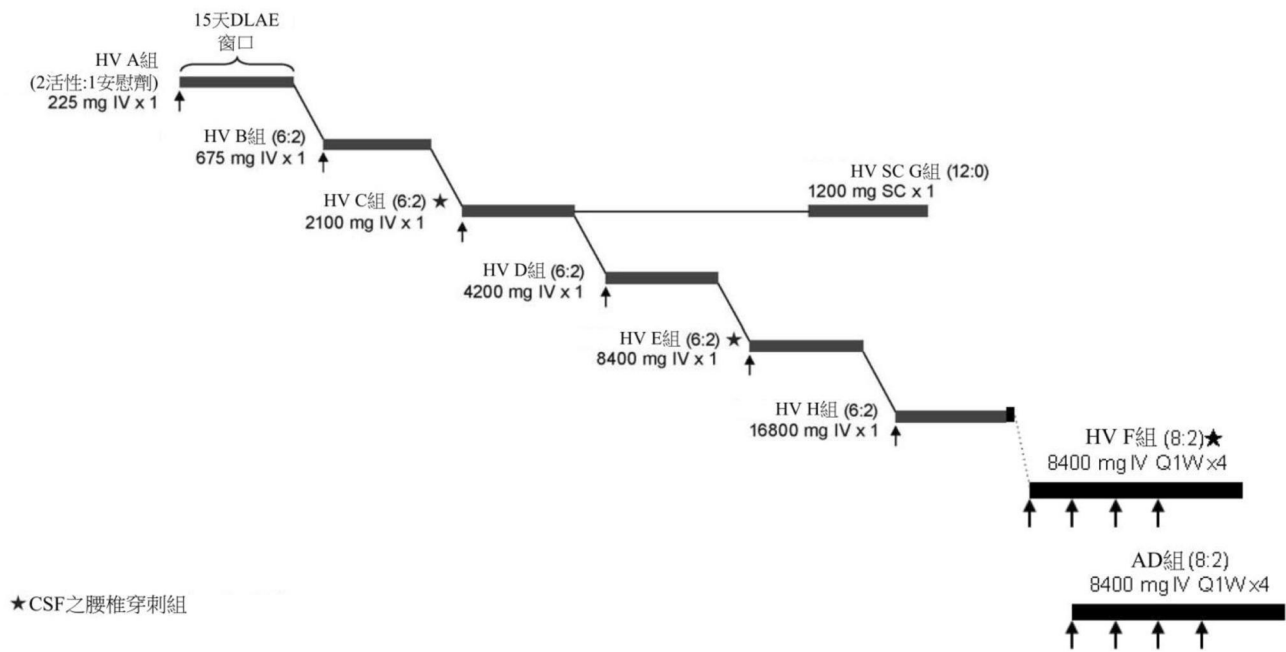
【請求項 34】

如請求項 1 或 14 之用途，其中該抗體以小於 100 nM、小於 75 nM 或小於 50 nM 之 K_D 結合單體 Tau、磷酸化 Tau、非磷酸化 Tau 及寡聚 Tau 中之每一者。

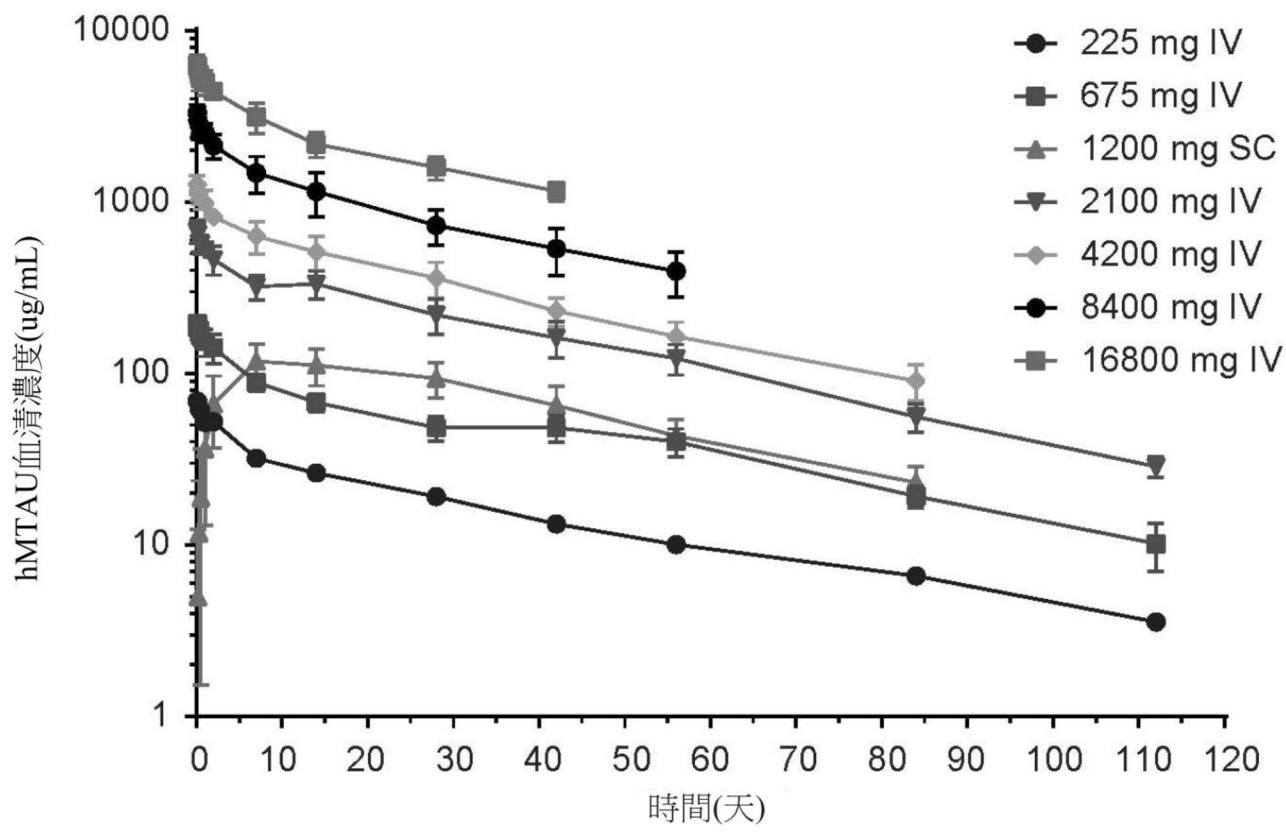
【請求項 35】

如請求項 1 或 14 之用途，其中該抗體結合食蟹獼猴 Tau (SEQ ID NO: 4)。

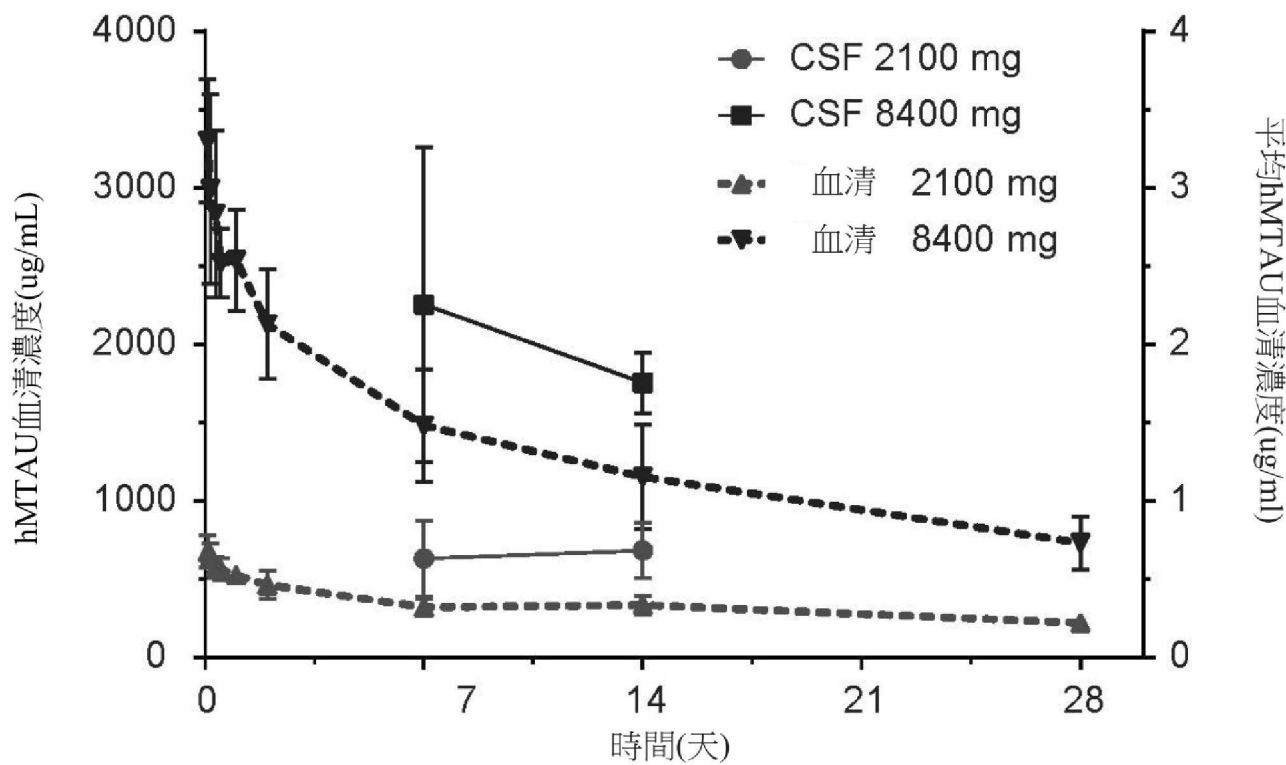
【發明圖式】



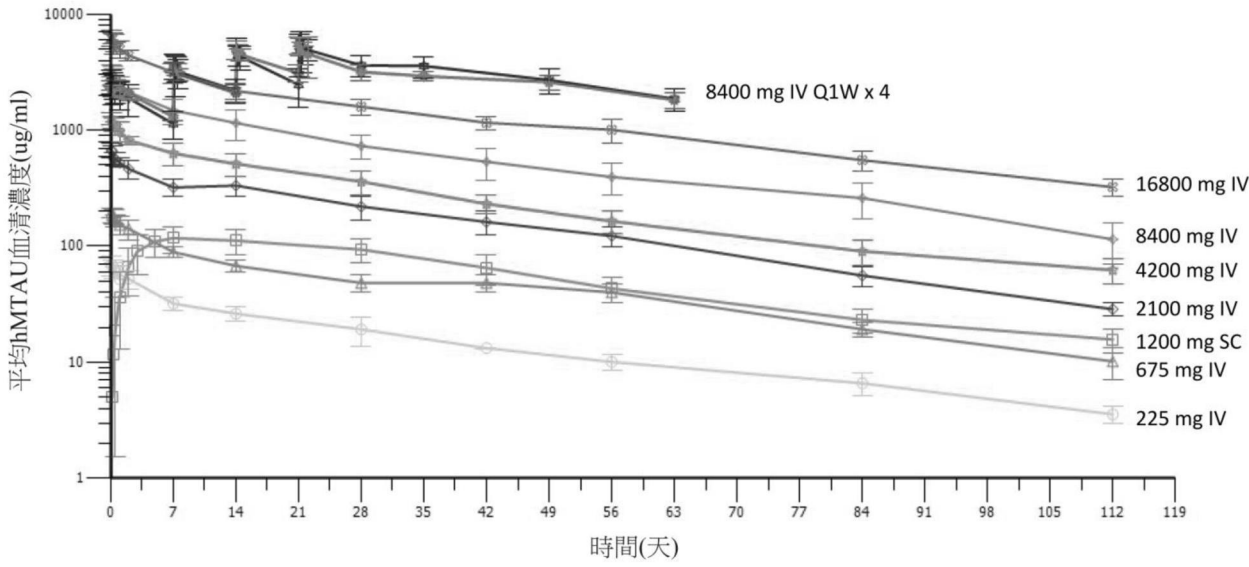
【圖 1】



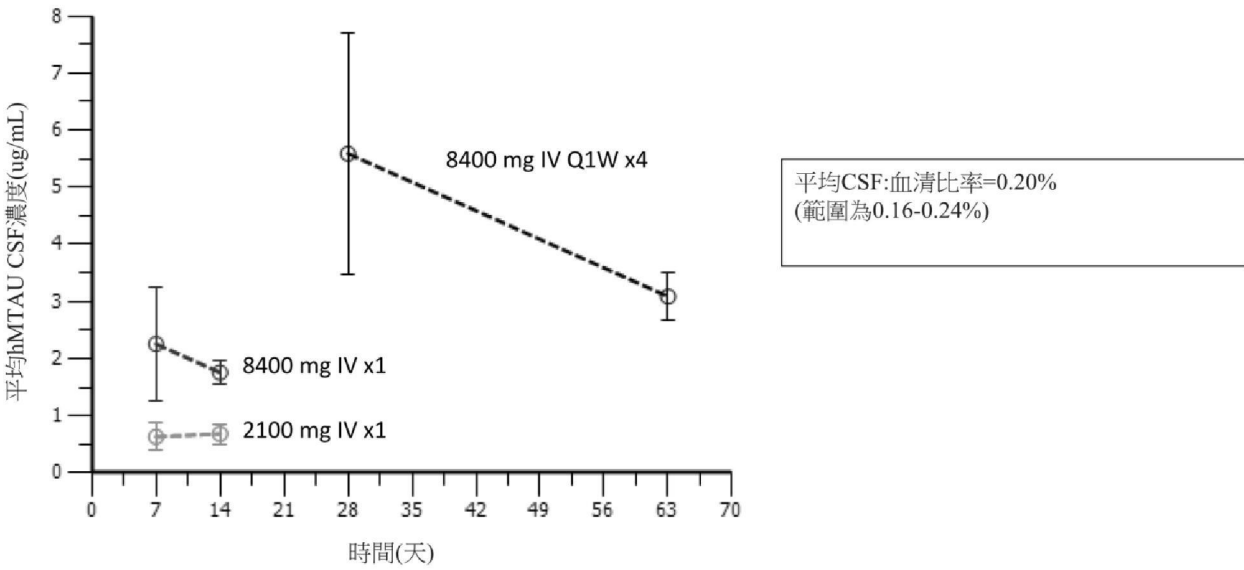
【圖 2】



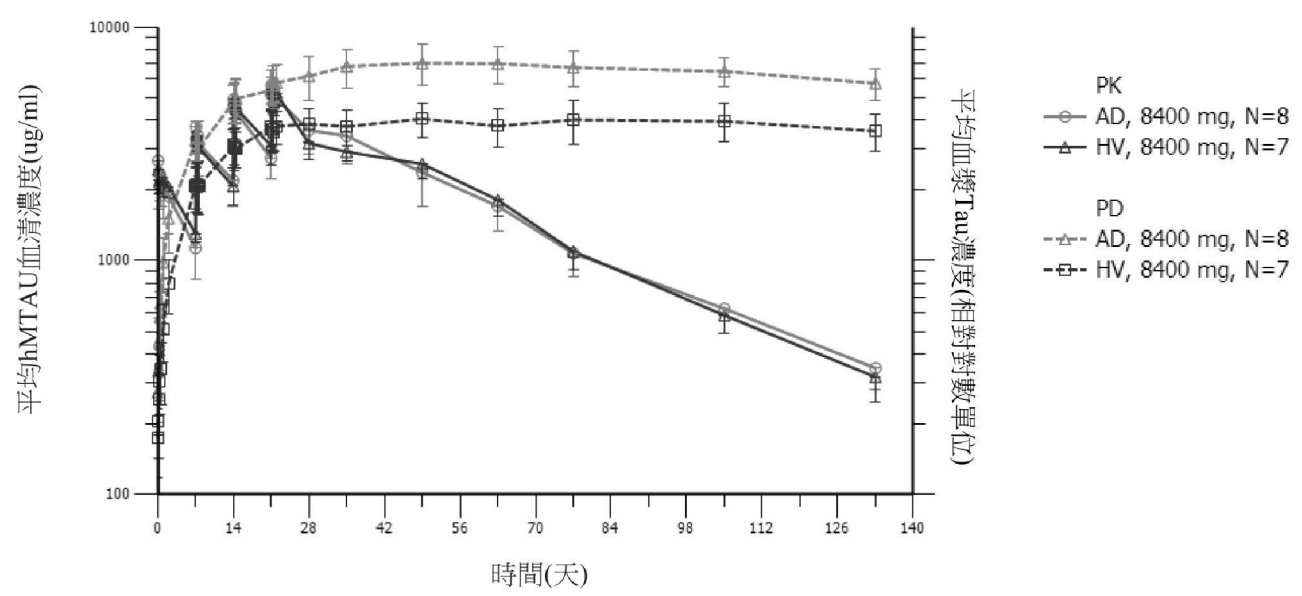
【圖 3】



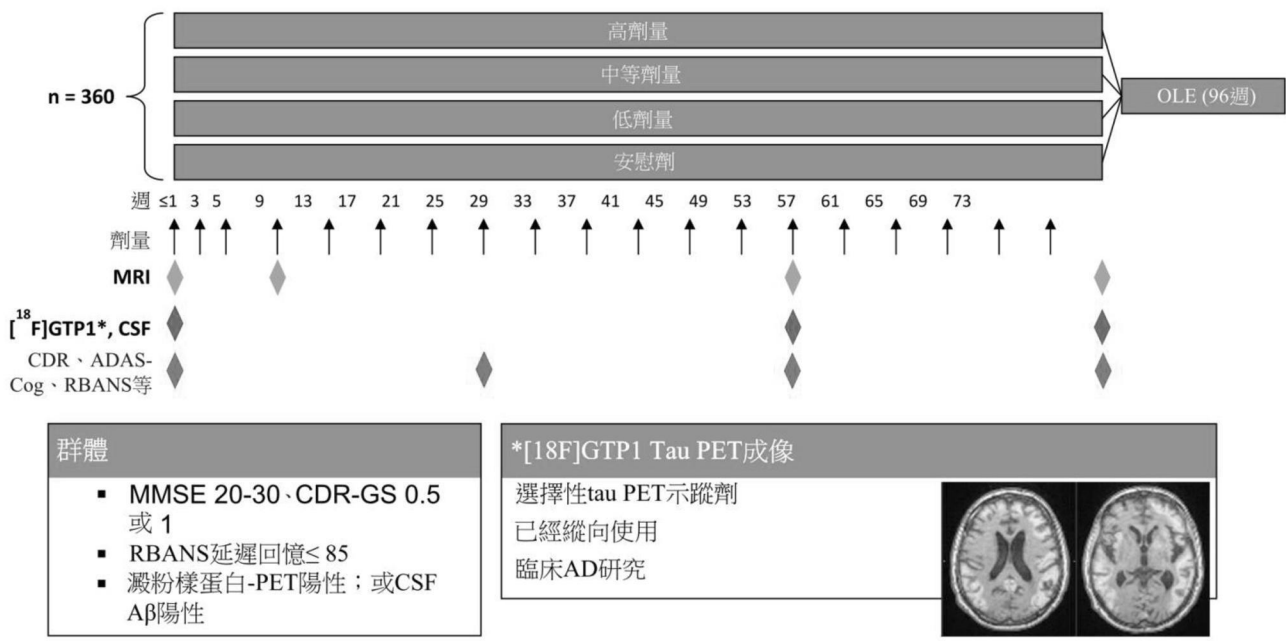
【圖 4】



【圖 5】



【圖 6】



【圖 7】