



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0021311
(43) 공개일자 2019년03월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7000443
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월06일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년01월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/063711
- (87) 국제공개번호 WO 2017/211827
국제공개일자 2017년12월14일
- (30) 우선권주장
62/346,818 2016년06월07일 미국(US)
62/435,531 2016년12월16일 미국(US)

- (71) 출원인
바이오젠 인터내셔널 뉴로사이언스 게엠베하
스위스 6340 바르 노이호프슈트라쎄 30
- (72) 발명자
부트 브랜든 필립
미국 02143 매사추세츠주 서머빌 헨슨 애비뉴 9
세비니 제프리 조지프
스위스 4102 비닝엔 라임그루벤백 1
윌리엄스 레슬리 루진
미국 01770 매사추세츠주 서번 웨스턴 애비뉴 244
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

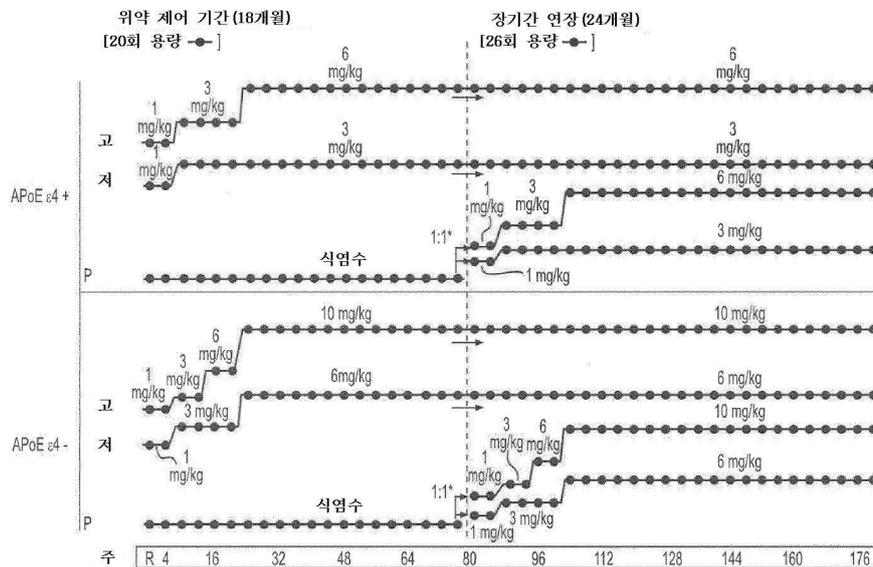
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 알츠하이머병의 치료 방법

(57) 요약

항-베타-아밀로이드 항체(예를 들어, BIIB037)의 다회 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 요법 동안 상기 대상체에서 아밀로이드 관련 영상화 이상(ARIA)이 발생하는 경우 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서,

상기 인간 대상체에게 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계로서, 상기 대상체는 항-베타-아밀로이드 항체로의 치료 동안 아밀로이드 관련 영상화 이상(Amyloid Related Imaging Abnormality: ARIA)이 발생하고, 상기 ARIA는 (i) 중등도 또는 중증이고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-E, (ii) 경증, 중등도 또는 중증이고, 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상이 동반된 ARIA-E, (iii) 5 내지 9건의 누적 미세출혈을 갖고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-H, (iv) 1 내지 9건의 누적 미세출혈을 갖고, 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상이 동반된 ARIA-H, (v) 2건의 표재성 철침착증(superficial siderosis)의 누적 면적을 갖고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-H, 또는 (vi) 1 또는 2건의 표재성 철침착증의 누적 면적을 갖고, 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상이 동반된 ARIA-H인, 상기 투여하는 단계;

상기 대상체에 대한 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를, 상기 ARIA의 발병 후에, 상기 ARIA가 해결될 때까지 연기하는 단계; 및

상기 대상체가 상기 ARIA가 발생하기 직전에 투여되었던 동일한 용량의 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를 상기 대상체에게 재개하는 단계를 포함하되,

상기 항-베타-아밀로이드 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고,

상기 VH는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 제1 상보성 결정 영역(VHCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR2, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하고, 그리고

상기 VL은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR1, 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR3을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 상기 다회 용량은 동일한 양의 용량인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 상기 다회 용량은 상이한 양의 용량을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 다회 용량은 1mg/대상체의 체중 kg인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 다회 용량은 3mg/대상체의 체중 kg인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 다회 용량은 6mg/대상체의 체중 kg인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 다회 용량은 10mg/대상체의 체중 kg인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 다회 용량은 15mg/대상체의 체중 kg인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 다회 용량은 30mg/대상체의 체중 kg인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 다회 용량은 1mg/kg 및 3mg/대상체의 체중 kg을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 11

제3항에 있어서, 상기 다회 용량은 1mg/kg, 3mg/kg, 및 6mg/대상체의 체중 kg을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 12

제3항에 있어서, 상기 다회 용량은 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 및 10mg/대상체의 체중 kg을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 13

제3항에 있어서, 상기 대상체는 ApoE4 보유자(carrier)이고, 상기 다회 용량은 용량 1mg/kg, 3mg/kg, 또는 6mg/대상체의 체중 kg 중 둘 이상을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 14

제3항에 있어서, 상기 대상체는 ApoE4 비보유자이고, 상기 다회 용량은 용량 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 또는 30mg/대상체의 체중 kg 중 둘 이상을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 15

제1항, 제3항, 또는 제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-베타-아밀로이드 항체를, 상기 ARIA를 해결한 후 투여를 재개할 때 투여되는 용량보다 더 높은 용량으로 후속으로 투여하는 단계를 더 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다회 용량은 4주 간격으로 투여되는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ARIA의 상기 발병 이전에 상기 대상체에게 투여된 다회 용량의 횟수는 2 내지 14회인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ARIA의 상기 발병 이전에 상기 대상체에게 투여된 다회 용량의 횟수는 2 내지 5회인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계는, 상기 ARIA의 상기 발병 이전에 단계 (a)에서 시작하는 순서로 하기 투여 단계들 중 둘 이상을 수행하는 것을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법:

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

- (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (e) 단계 (d) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (f) 단계 (e) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (g) 단계 (f) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (h) 단계 (g) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 방법은 상기 ARIA의 해결 이후에, 상기 ARIA의 상기 발병 이전에 수행되지 않았던 단계들을 하기 투여 단계로부터 순서대로 수행하는 것을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법:

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (e) 단계 (d) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (f) 단계 (e) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (g) 단계 (f) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (h) 단계 (g) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계는, 상기 ARIA의 상기 발병 이전에 단계 (a)에서 시작하는 순서로 하기 투여 단계들 중 둘 이상을 수행하는 것을 포함하되:

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (e) 단계 (d) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (f) 단계 (e) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (g) 단계 (f) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계,

상기 대상체는 ApoE4 비보유자인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 방법은 상기 ARIA의 해결 이후에, 상기 ARIA의 상기 발병 이전에 수행되지 않았던 단계들을 하기 투여 단계로부터 순서대로 수행하는 것을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법:

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

- (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (e) 단계 (d) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (f) 단계 (e) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (g) 단계 (f) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계는,

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (c) 단계 (b) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함하되,

상기 대상체는 ApoE4 보유자인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를 재개한 후, 상기 인간 대상체는 (i) 중등도 또는 중증이고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-E, (ii) 경증, 중등도 또는 중증이고, 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상이 동반된 ARIA-E, (iii) 5 내지 9건의 누적 미세출혈을 갖고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-H, (iv) 1 내지 9건의 누적 미세출혈을 갖고, 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상이 동반된 ARIA-H, (v) 2건의 표재성 철침착증의 누적 면적을 갖고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-H, 또는 (vi) 1 또는 2건의 표재성 철침착증의 누적 면적을 갖고, 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상이 동반된 ARIA-H인 제2 ARIA가 발생하되,

상기 대상체에 대한 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를, 상기 제2 ARIA가 해결될 때까지 연기하는 단계; 및

상기 대상체가 상기 제2 ARIA가 발생하기 직전에 상기 대상체에게 투여되었던 용량보다 더 낮은 용량으로 상기 대상체에 대한 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를 재개하는 단계를 더 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ARIA는 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ARIA는 경증 임상 증상이 동반된, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ARIA는 중등도 임상 증상이 동반된, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ARIA는 중증 임상 증상이 동반된, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 정맥내로 수행되는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH는 서열번호 1로 이루어지고; 그리고

상기 VL은 서열번호 2로 이루어진, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하되,

상기 중쇄는 서열번호 10으로 이루어지고; 그리고

상기 경쇄는 서열번호 11로 이루어진, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 33

알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 상기 인간 대상체에 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 다회 용량은 하기와 같이 투여되는, 알츠하이머병을 치료하는 방법:

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (e) 단계 (d) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (f) 단계 (e) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (g) 단계 (f) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (h) 단계 (g) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (i) 단계 (h) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (j) 단계 (i) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (k) 단계 (j) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (l) 단계 (k) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 34

알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 상기 인간 대상체에 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 다회 용량은 하기와 같이 투여되는, 알츠하이머병을 치료하는 방법:

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

- (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (e) 단계 (d) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (f) 단계 (e) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (g) 단계 (f) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (h) 단계 (g) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (i) 단계 (h) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (j) 단계 (i) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 35

알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 다회 용량은 하기와 같이 투여되는, 알츠하이머병을 치료하는 방법:

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (e) 단계 (d) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (f) 단계 (e) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (g) 단계 (f) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 36

알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 다회 용량은 하기와 같이 투여되는, 알츠하이머병을 치료하는 방법:

- (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- (e) 단계 (d) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 ApoE4 보유자인, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 정맥내로 수행되는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-베타-아밀로이드 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변

영역(VL)을 포함하되,

상기 VH는 서열번호 1로 이루어지고; 그리고

상기 VL은 서열번호 2로 이루어진, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함하는, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-베타-아밀로이드 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하되,

상기 중쇄는 서열번호 10으로 이루어지고; 그리고

상기 경쇄는 서열번호 11로 이루어진, 알츠하이머병을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2016년 6월 7일자로 출원된 미국 가출원 제62/346,818호, 및 2016년 12월 16일자로 출원된 제 62/435,531호의 우선권 이익을 주장하며, 이들 둘 모두의 내용은 이들의 전문이 참고로 포함된다.

[0002] 기술 분야

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 알츠하이머병(AD)은 임상적으로 인지 장애, 행동 장애, 정신의학적 증상 및 일상 생활 활동 장애를 특징으로 하는 진행성 신경변성 장애이다. 이러한 임상적 발현은 AD 치매를 구성한다.

[0005] AD 인터내셔널(AD International)은 전세계에서 치매를 갖는 살아있는 사람의 수가 현재 3560만명에서 2050년까지 11540만명으로 증가할 것이라고 추정한다. 치매의 가장 흔한 원인인 AD는 치매 경우의 60 내지 80%를 차지한다. 미국에서는 530만명의 미국인이 AD로 인한 치매를 앓고 있고, 유효한 치료가 발견되지 않는 한 2050년까지 이환율(prevalence)은 2배 또는 3배가 될 것으로 추산된다.

[0006] AD로 인한 치매에 대한 임상적 연구 기준은 최신 개정되어 질환의 현재 개념에 부합하고, 진단 프레임워크가 AD의 치매 전단계(예를 들어, 전구증상 AD)를 수용하기 위해 개발되었다. 이 질환의 주요 신경병리학적 특징은 (i) 응집된 β -아밀로이드($A\beta$) 펩타이드를 함유하는 세포외 노인성(신경염성) 플라크 및 (ii) 비정상적 과인산화 타우 단백질로 구성된 신경내 신경원섬유 엉킴(NFT)이다. 이러한 플라크와 엉킴의 병인 및 이것이 임상 증후군에 기여하는 방법이 완전히 설명되었지만, 선도적 가설 "아밀로이드 캐스케이드"는 질환 과정 배후의 원동력이 뇌에서 $A\beta$ 생산과 $A\beta$ 클리어런스 사이의 불균형으로부터 초래하는 $A\beta$ 의 축적이라고 제안한다.

[0007] $A\beta$ 는 아밀로이드 전구체 단백질의 대사로부터 생성된 펩타이드이다. 몇몇 $A\beta$ 펩타이드 알로폼(alloform)이 존재한다(예를 들어, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$). 이러한 단량체 펩타이드는 고차 이량체 및 올리고머로 응집되는 가변적인 경향을 갖는다. 원섬유형성의 과정을 통해서, 가용성 올리고머는 β 주름 시트 구조를 갖는 불용성 침착물로 전이될 수 있다. 이러한 침착물은 또한 아밀로이드 플라크로서 지칭되고, 따라서 주로 원섬유 아밀로이드로 구성된다. $A\beta$ 의 가용성 및 원섬유 형태 모두가 질환 과정에 기여하는 것으로 보인다.

[0008] 바이오마커, 임상병리학 및 코호트 연구는, 질환 과정이 증상의 임상적 발병 10 내지 20년 전에 시작되고, 초기 병리학적 소견의 일부는 수년 후에 신경피질 NFT에 의한 신경피질의 신경염 플라크 및 중심 측두부 NFT의 침착을 포함한다는 것을 시사한다.

[0009] 현재 알츠하이머병의 과정을 변형시키는 요법은 존재하지 않는다. 현재 승인된 요법은 보통의 증상적 이점만을 제공하고, 질환의 과정을 악화시키지 않는다. 몇몇의 잠재적인 질환-변경 약물 후보물질이 현재 조사 중이다. 이러한 후보물질은 $A\beta$ 경로를 표적으로 하는 소분자 및 면역요법(능동 및 수동)을 포함하고, 뇌 및 뇌척수액

(CSF)에서 A β 의 가용성 또는 불용성 형태를 감소시킴으로써 치료적 이점을 제공하는 것을 목표로 한다.

- [0010] AD의 치료를 위한 아밀로이드-변형체의 임상 시험 수행에 대해 다양한 후원자들에게 미국 식품 의약국(FDA)에 의해 허여된 지침에 따라서, 알츠하이머 협회 연구 원탁회의(Alzheimer's Association Research Roundtable)가 2010년 7월 작업그룹을 소집하였다. 작업그룹은 이 분야에 대한 전문 지식 및 관심을 기초로 식별된 학계 및 업계 대표로 구성되었다. 이는 혈관성 부종(VE) 및 미세출혈(mH)을 나타내는 것으로 생각되는 신호 변화를 비롯하여 자기 공명 영상화(MRI) 이상과 관련된 FDA의 우려에 관한 전문적인 조언을 제공하는 목적으로 임무를 부여받았다. MRI 신호 변화는 β -아밀로이드에 대한 단클론성 항체의 시험에서 처음으로 관찰되었고, 이후 다른 아밀로이드-변형 요법과 관련이 있었다.
- [0011] 이러한 MRI 이상의 정확한 병리생리학적 기전은 결정되지 않았지만, VE 및 mH는 전형적으로 상이한 MRI 서열에서 검출된다. 그들은 AD의 자연사 및 아밀로이드-변형 치료적 접근법의 설정 둘 모두에서 일부 공통적인 기본 병리생리학적 기전을 공유할 수 있는 영상 이상의 스펙트럼을 나타내는 것으로 보인다. 작업그룹은 이의 스펙트럼을 아밀로이드 관련 영상화 이상(Amyloid Related Imaging Abnormality: ARIA)으로 지칭할 것을 제안하였다.
- [0012] 기본 기전이 공유될 가능성에도 불구하고, 특정 현상을 기술하는 데 유용한 경우가 존재할 수 있다. 따라서, 작업그룹은 그 용어를 더 개선하였다: ARIA-E는 VE 및 관련된 분출 유체 현상을 나타내는 것으로 생각되는 MR 신호 변화를 지칭한다. ARIA-H는 mH 및 혈철증에 기인하는 MR 신호 변화를 지칭한다.
- [0013] ARIA-E는 대부분 정수리, 후두엽 및 전두엽의 실질 및/또는 연수막에서 FLAIR 또는 다른 T2-가중 서열 상의 증가된 MR 신호 강도로서 나타나지만, 소뇌 및 뇌간에서도 관찰되었다. 아포지질단백질 E ϵ 4 대립유전자, ApoE ϵ 4의 존재는 ARIA-E의 발달에 중요한 위험 인자인 것으로 밝혀져 있다.
- [0014] 현재 아밀로이드 변형 요법의 임상 시험 설정에서 발생하는 ARIA-E와 연관된 임상 과정에 관한 공개적으로 입수 가능한 데이터는 매우 제한된다. 작업 그룹은 바피뉴주맘 시험으로부터 데이터를 검토하였지만, 다른 아밀로이드-변형 요법에서 인지되는 ARIA가 유사한 임상 경과를 가질 것인지의 여부는 공지되지 않았다는 것이 주목된다. 아무튼, 혈관성 부종에 근본적인 병리생리학적 기전은 밝혀지지 않았다.
- [0015] mH는 일반적으로 두 개의 병인 중의 하나에 기인한다: 소혈관 혈관병증 및 뇌 아밀로이드 혈관병증(CAA). mH의 유병률은 심혈관 위험 인자 및/또는 이전의 뇌혈관 사례의 증거를 갖는 고령자에서 유의하게 증가된다. AD에서, mH 및 표재성 철침착증(superficial siderosis)은 CAA 혈관으로부터 혈액의 누출에 기인한다. CAA는 혈관벽을 약화시켜 혈액의 인접 뇌로의 미소 누출 위험을 증가시켜 mH를 형성하는 것으로 여겨진다. 또한, 아밀로이드-변형 요법과 연관된 ARIA-E의 설정에서 사건 mH에 대한 공개적으로 입수 가능한 데이터는 제한적이다.
- [0016] 특정 A β 펩타이드의 생산을 감소시키는 것을 목표로 하는 치료적 전략에서 ARIA 발생의 예비 보고는, A β 1-42를 감소시키거나 다양한 A β 종의 비를 변경시키면 아밀로이드 생산 및 클리어런스의 동역학을 변화시켜 ARIA를 유도할 수 있다는 것을 시사한다. 혈관 벽으로부터 아밀로이드를 직접 제거하는 것은 혈관 온전성의 손상과 연관될 것이라는 것이 가능하다. 대안적으로, 아밀로이드 관련 내피 세포 기능장애가 존재하여 증가된 투과성에 대한 유사성을 설명할 수 있는 증가된 혈관 투과성을 초래할 수 있다. 또한 CAA를 갖는 환자로부터의 병리학 보고서에 의해 시사된 바와 같이, ARIA-E 및 ARIA-H 둘 모두를 초래하는 병소 염증 성분이 존재할 수도 있다. 정상 CSF는 또한 염증성 CAA에서 보고되었고, 병소 아밀로이드 관련 혈관 염증은 ARIA의 일부 경우에서 역할을 할 수 있다. 또한, 상이한 형태의 면역요법 또는 특정 항체가 ARIA와 다소 관련이 있을 수 있는지의 여부는 공지되어 있지 않다.
- [0017] 알츠하이머병에 대한 치료를 받은 환자의 ARIA 발생률은 계속해서 지속적인 문제가 된다. 표적에 대한 다수의 잠재적인 작용 기전이 존재하지만, 문제에 대한 해결책은 밝혀지지 않았다.
- [0018] 따라서, AD 치료 프로토콜 동안 민감성 알츠하이머병 환자에서 ARIA의 발생률을 감소시키는 방법이 관련 기술 분야에서 필요하다.

발명의 내용

- [0019] 본 개시내용은 알츠하이머병(AD) 치료 프로토콜 동안 알츠하이머병 환자에서 ARIA의 발생률을 감소시키는 방법에 대한 관련 기술 분야에서의 필요성을 충족시킨다.
- [0020] 일 양상에서, 본 개시내용은 AD의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 인간 대상체에게 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체

는 항-베타-아밀로이드 항체의 치료 동안 아밀로이드 관련 영상화 이상(ARIA)이 발생한다. ARIA는 예를 들어, (i) 중등도 또는 중증이고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-E; (ii) 경증, 중등도 또는 중증이고, 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상, 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상이 동반된 ARIA-E, (iii) 5 내지 9건의 누적 미세출혈을 갖고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-H, (iv) 1 내지 9건의 누적 미세출혈을 갖고, 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상이 동반된 ARIA-H, (v) 2건의 표재성 철침착증의 누적 면적을 갖고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-H, 또는 (vi) 1 또는 2건의 표재성 철침착증의 누적 면적을 갖고, 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상이 동반된 ARIA-H일 수 있다. 대상체에서 ARIA의 발병 이후, 대상체에 대한 항-베타-아밀로이드 항체의 투여는 ARIA가 해결될 때까지(그리고 임상 증상이 존재하는 경우, 그것이 해결될 때까지) 연기된다. 방법은 상기 대상체가 상기 ARIA가 발생하기 직전에 투여되었던 동일한 용량의 상기 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를 상기 대상체에게 재개하는 단계를 추가로 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량은 동일한 양의 용량이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 1mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 3mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 6mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 10mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 12mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 15mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 18mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 20mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 24mg/대상체의 체중 kg이다. 특정 예에서, 다회 용량은 각각 30mg/대상체의 체중 kg이다.

[0022] 다른 실시형태에서, 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량은 상이한 양의 용량을 포함한다. 특정 예에서, 다회 용량은 1mg/kg 및 3mg/대상체의 체중 kg을 포함한다. 특정 예에서, 다회 용량은 1mg/kg, 3mg/kg, 및 6mg/대상체의 체중 kg을 포함한다. 특정 예에서, 다회 용량은 3mg/kg 및 6mg/대상체의 체중 kg을 포함한다. 특정 예에서, 다회 용량은 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 및 10mg/대상체의 체중 kg을 포함한다. 특정 예에서, 다회 용량은 3mg/kg, 6mg/kg, 및 10mg/대상체의 체중 kg을 포함한다. 특정 예에서, 다회 용량은 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg 및 12mg/대상체의 체중 kg을 포함한다. 특정 예에서, 다회 용량은 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg 및 15mg/대상체의 체중 kg을 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 여기서 대상체는 ApoE4 보유자(carrier)이고, 다회 용량은 용량 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 또는 10mg/대상체의 체중 kg 중 둘 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 여기서 대상체는 ApoE4 비보유자이고, 다회 용량은 용량 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 또는 30mg/대상체의 체중 kg 중 둘 이상을 포함한다.

[0024] 특정 실시형태에서, 방법은 항-베타-아밀로이드 항체를, ARIA를 해결한 후 투여를 재개할 때 투여되는 용량보다 더 높은 용량으로 후속으로 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 다회 용량은 4주 간격으로 투여된다.

[0026] 일부 실시형태에서, ARIA의 발병 이전에 대상체에게 투여된 다회 용량의 횟수는 2 내지 14회(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14회 용량)이다. 다른 실시형태에서, ARIA의 발병 이전에 대상체에게 투여된 다회 용량의 횟수는 2 내지 5회이다. 일 실시형태에서, ARIA의 발병 이전에 대상체에게 투여된 다회 용량의 횟수는 2회이다. 일 실시형태에서, ARIA의 발병 이전에 대상체에게 투여된 다회 용량의 횟수는 3회이다. 일 실시형태에서, ARIA의 발병 이전에 대상체에게 투여된 다회 용량의 횟수는 4회이다. 일 실시형태에서, ARIA의 발병 이전에 대상체에게 투여된 다회 용량의 횟수는 5회이다.

[0027] 특정 실시형태에서, 인간 대상체에게 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계는, ARIA의 발병 이전에 단계 (a)에서 시작하는 순서로 하기 투여 단계들 중 둘 이상을 수행하는 것을 포함한다:

[0028] (a) 항-베타-아밀로이드 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0029] (b) 단계 (a) 4주 후, 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0030] (c) 단계 (b) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0031] (d) 단계 (c) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

- [0032] (e) 단계 (d) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0033] (f) 단계 (e) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0034] (g) 단계 (f) 4주 후, 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0035] (h) 단계 (g) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0036] 특정 실시형태에서, 방법은 ARIA의 해결 이후에, ARIA의 발병 이전에 수행되지 않았던 단계들을 하기 투여 단계로부터 순서대로 수행하는 것을 포함한다:
- [0037] (a) 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0038] (b) 단계 (a) 4주 후, 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0039] (c) 단계 (b) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0040] (d) 단계 (c) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0041] (e) 단계 (d) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0042] (f) 단계 (e) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0043] (g) 단계 (f) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0044] (h) 단계 (g) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0045] 특정 실시형태에서, 방법은 인간 대상체(여기서 대상체는 ApoE4 비보유자 또는 ApoE4 보유자임)에게 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을, ARIA의 발병 이전에 단계 (a)에서 시작하는 순서로 하기 투여 단계들 중 둘 이상을 수행하여 투여하는 단계를 포함한다:
- [0046] (a) 항-베타-아밀로이드 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0047] (b) 단계 (a) 4주 후, 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0048] (c) 단계 (b) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0049] (d) 단계 (c) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0050] (e) 단계 (d) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0051] (f) 단계 (e) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0052] (g) 단계 (f) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0053] 특정 실시형태에서, 방법은 ARIA의 해결 이후에, ARIA의 발병 이전에 수행되지 않았던 단계들을 하기 투여 단계로부터 순서대로 수행한다:
- [0054] (a) 항-베타-아밀로이드 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0055] (b) 단계 (a) 4주 후, 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0056] (c) 단계 (b) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0057] (d) 단계 (c) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0058] (e) 단계 (d) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0059] (f) 단계 (e) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0060] (g) 단계 (f) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0061] 특정 실시형태에서, 인간 대상체(여기서 대상체는 ApoE4 보유자임)에게, 항-베타-아밀로이드 항체의 다회 용량을 투여하는 단계는 하기를 포함한다:
- [0062] (a) 항-베타-아밀로이드 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0063] (b) 단계 (a) 4주 후, 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및

- [0064] (c) 단계 (b) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0065] 일부 실시형태에서, 여기서, 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를 재개한 후, 인간 대상체는 제2 ARIA가 발생한다. 제2 ARIA는 예를 들어, (i) 중등도 또는 중증이고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-E; (ii) 경증, 중등도 또는 중증이고, 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상, 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상이 동반된 ARIA-E, (iii) 5 내지 9건의 누적 미세출혈을 갖고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-H, (iv) 1 내지 9건의 누적 미세출혈을 갖고, 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상이 동반된 ARIA-H, (v) 2건의 표재성 철침착증의 누적 면적을 갖고, 어떠한 임상 증상도 동반되지 않은 ARIA-H, 또는 (vi) 1 또는 2건의 표재성 철침착증의 누적 면적을 갖고, 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상이 동반된 ARIA-H일 수 있다. 방법은 대상체에 대한 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를, 제2 ARIA가 해결될 때까지(그리고 존재하는 경우, 임상 증상이 해결될 때까지) 연기하는 단계를 추가로 포함한다. 방법은 대상체에게 제2 ARIA가 발생하기 직전에 대상체에게 투여되었던 용량보다 더 낮은 용량으로 대상체에 대한 항-베타-아밀로이드 항체의 투여를 재개하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0066] 일부 실시형태에서, ARIA는 어떠한 임상 증상도 동반되지 않는다. 다른 실시형태에서, ARIA는 경증 임상 증상이 동반된다. 추가의 다른 실시형태에서, ARIA는 중등도 임상 증상이 동반된다. 추가로 다른 실시형태에서, ARIA는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상이 동반된다.
- [0067] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 AD의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 방법은 인간 대상체(여기서 대상체는 ApoE4 보유자이거나 또는 ApoE4 비보유자임)에게, 항-베타-아밀로이드 항체(예를 들어, 아두카누맙의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 방법은 하기를 포함한다:
- [0068] (a) 항-베타-아밀로이드 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0069] (b) 단계 (a) 4주 후, 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0070] (c) 단계 (b) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0071] (d) 단계 (c) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0072] (e) 단계 (d) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0073] (f) 단계 (e) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0074] (g) 단계 (f) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0075] (h) 단계 (g) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0076] (i) 단계 (h) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0077] (j) 단계 (i) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0078] (k) 단계 (j) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0079] (l) 단계 (k) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0080] 특정 실시형태에서, 대상체는 항체가 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 연속 4주 간격으로 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8회 투여된다.
- [0081] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 AD의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 방법은 인간 대상체(여기서 대상체는 ApoE4 보유자이거나 또는 ApoE4 비보유자임)에게, 항-베타-아밀로이드 항체(예를 들어, 아두카누맙의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 방법은 하기를 포함한다:
- [0082] (a) 항-베타-아밀로이드 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0083] (b) 단계 (a) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0084] (c) 단계 (b) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0085] (d) 단계 (c) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

- [0086] (e) 단계 (d) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0087] (f) 단계 (e) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0088] (g) 단계 (f) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0089] (h) 단계 (g) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0090] (i) 단계 (h) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0091] (j) 단계 (i) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0092] 특정 실시형태에서, 대상체는 항체가 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 연속 4주 간격으로 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8회 투여된다.
- [0093] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 AD의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 방법은 인간 대상체(여기서 대상체는 ApoE4 보유자이거나 또는 ApoE4 비보유자임)에게, 항-베타-아밀로이드 항체(예를 들어, 아두카누맙의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 방법은 하기를 포함한다:
- [0094] (a) 항-베타-아밀로이드 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0095] (b) 단계 (a) 4주 후, 항체를 대상체에게 1mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0096] (c) 단계 (b) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0097] (d) 단계 (c) 4주 후, 항체를 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0098] (e) 단계 (d) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0099] (f) 단계 (e) 4주 후, 항체를 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0100] (g) 단계 (f) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0101] 특정 실시형태에서, 대상체는 항체가 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 연속 4주 간격으로 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8회 투여된다.
- [0102] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 AD의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 AD를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 방법은 인간 대상체(여기서 대상체는 ApoE4 보유자이거나 또는 ApoE4 비보유자임)에게, 항-베타-아밀로이드 항체(예를 들어, 아두카누맙의 다회 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 방법은 하기를 포함한다:
- [0103] (a) 상기 항-베타-아밀로이드 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0104] (b) 단계 (a) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 3mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0105] (c) 단계 (b) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0106] (d) 단계 (c) 4주 후, 상기 항체를 상기 대상체에게 6mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0107] (e) 단계 (d) 이후에 연속 4주 간격으로, 상기 항체를 상기 대상체에게 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0108] 특정 실시형태에서, 대상체는 항체가 10mg/대상체의 체중 kg의 양으로 연속 4주 간격으로 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8회 투여된다.
- [0109] 하기 실시형태가 상기 양상 모두에 적용된다:
- [0110] 특정 실시형태에서, 항-베타-아밀로이드 항체는 인간 대상체에게 정맥내로 투여된다.
- [0111] 일부 실시형태에서, 항-베타-아밀로이드 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 제1 상보성 결정 영역(VHCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR2, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하고, 여기서 VL은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR1, 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR3을 포함한다. 특정 예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다.
- [0112] 일부 실시형태에서, 항-베타-아밀로이드 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 1로 이루어지고, VL은 서열번호 2로 이루어진다. 특정 예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포

함한다.

- [0113] 특정 실시형태에서, 항-베타-아밀로이드 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 10으로 이루어지고, 경쇄는 서열번호 11로 이루어진다.
- [0114] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속한 기술 분야의 통상의 기술자에 의해서 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질이 하기에 기술되어 있다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고 문헌은 이의 전문이 참고로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 비롯하여 본 출원이 우선시될 것이다. 물질, 방법 및 실시에는 단지 예시이며, 제한으로 의도되지 않는다.
- [0115] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0116] **도 1**은 항체 BIIB037로 치료된 대상체의 연구에서 PET 스캔에 의해서 결정된 바와 같은 시점까지 평균 양전자 방출 단층촬영(PET) 복합 표준화 흡수비 값(SUVr)을 나타낸 도면.
- 도 2**는 기준 임상 단계, 즉 전구증상 또는 경증 AD에 의해서 대상체의 기준 PET 복합 SUVr로부터 조정된 평균 변화를 나타낸 도면.
- 도 3**은 대상체의 기준치 ApoE4 상태에 의해서 기준 PET 복합 SUVr로부터 조정된 평균 변화를 나타낸 도면.
- 도 4**는 항체 BIIB037로 치료된 AD 대상체의 연구에서 ARIA-E 및/또는 ARIA-H의 추정 발생률을 보고한 도면.
- 도 5**는 54주 동안 4주마다 위약, 또는 1mg/kg, 3mg/kg 또는 10mg/kg의 항체 BIIB037이 투여된 환자에 대한 기준 임상 치매 등급 박스 합(Clinical Dementia Rating Sum of Boxes: CDR-SB)으로부터 조정된 평균 변화를 나타낸 도면.
- 도 6**은 54주 동안 4주마다 위약, 또는 1mg/kg, 3mg/kg 또는 10mg/kg의 항체 BIIB037이 투여된 환자에 대한 기준치 간이 정신 상태 검사(mini-mental state examination: MMSE) + 표준 오차(SE)로부터 조정된 평균 변화를 나타낸 도면.
- 도 7a** 내지 **7f**는 아두카누맙에 의한 아밀로이드 플라크 감소를 나타낸 도면. **도 7a**는 PD 분석 집단에 대한 시간에 따른 평균 복합 SUVr을 나타낸 도면. 점선은 플로르베타피르에 대한 SUVr 절단점을 나타낸다. **도 7b** 내지 **7f**는 (**도 7b**) 전체 PD 분석 집단, (**도 7c**) ApoE ε4 보유자, (**도 7d**) 비보유자, 및 (**도 7e**) 전구증상을 갖는 환자 및 (**도 7f**) 경증 AD를 갖는 환자에서 26주 및 54주에 복합 SUVr의 기준치로부터 조정된 평균(±SE) 변화를 나타낸 도면.
- 도 8**은 MMSE에 대한 아두카누맙의 효과를 나타낸 도면.
- 도 9**는 CDR-SB에 대한 아두카누맙의 효과를 나타낸 도면.
- 도 10**은 ApoE4 보유자 및 비보유자를 위한 선택된 투여 스케줄을 도시한 도면.
- 도 11**은 아밀로이드 플라크를 감소시키는 아두카누맙의 능력을 입증한 도면.
- 도 12**는 아두카누맙에 의한 CDR-SB에 대한 약화의 둔화를 입증한 도면.
- 도 13**은 아두카누맙에 의한 MMSE에 대한 약화의 둔화를 입증한 도면.
- 도 14**는 다기관 무작위화 이중 맹검 위약 제어된 다회용량 연구인 PRIME에 대한 연구 설계를 도시한 도면. 환자(계획된 N=188)는 3:1 활성물 대 위약의 비율로 시차를 둔 상승 용량 설계로 9개의 치료 아암 중 1개(표적 등록: 활성 치료 아암당 n=30)로 무작위화했다.
- 도 15**는 PRIME 연구를 위한 1차 및 2차 종점을 도시한 도면.
- 도 16**은 PRIME 평가 타임라인을 제공한 도면. 데이터는 1, 3 및 10mg/kg 아암에 대해서는 54주까지, 6mg/kg 아암에 대해서는 30주까지 분석하였다.
- 도 17**은 PRIME 연구에서 환자 소인을 도시한 도면. 무작위화된 166명의 환자 중에서, 165명에게 투여되었는데;

107명(65%)은 ApoE ε 4 보유자였고, 68명(41%)은 전구증상 AD를 가졌다.

도 18은 PRIME 연구를 위한 기준치 인구통계학적 및 질환 특징을 도시한 도면.

도 19는 ARIA-E 이후의 ARIA 소견 및 환자 소인의 요약을 제공한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0117] 알츠하이머병
- [0118] 본 명세서에서 "AD"라고 약칭되는 "알츠하이머병"은 임상 진단에 의해 주로 식별되고, 질환의 마커에 의해 확립되는 치매이다.
- [0119] AD는 질환 진행의 특정 조작적으로 정의되는 단계를 갖는 연속체이다. AD 병리학은 임상 증상의 발병 전에 시작한다. 예를 들어, AD 병리학의 하나의 마커인 아밀로이드 플라크는 AD 치매의 발병 10 내지 20년 전에 형성된다. AD의 현재 인식 단계는 전임상, 전구증상, 경증, 중등도 및 중증을 포함한다. 이러한 단계는 증상의 중증도 및 AD 진행의 척도를 기초로 하위 범주로 추가로 나눌 수 있다.
- [0120] AD는 별개의 단계에서 발생하지 않기 때문에, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 환자군 간의 차이는 특정 임상 설정에서 명확하지 않을 수 있다는 것을 인식할 것이다. 그럼에도 불구하고, 임상 질환 단계는 조치 및 시간에 따른 이들 조치의 변화, 예컨대, Aβ 축적(CSF/PET), 시냅스 기능장애(FDG-PET/fMRI), 타우-매개된 신경 손상(CSF), 뇌 구조(체적 MRI), 인지 및 임상 기능에 의해서 특징구명될 수 있다(Jack CR, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.*, 2010; 9(1):119-28).
- [0121] NINCDS-ADRDA 기준(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)이라고 지칭되는, 모든 치매에 대한 현재 핵심 임상 기준은 관련 기술 분야에 공지되어 있고, 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있다. 이것은 새로운 정보를 습득 및 기억하는 능력의 손상, 복잡한 업무의 추론 및 처리 장애, 시각 공간 능력의 손상, 언어 기능(말하기, 읽기, 쓰기)의 손상 및 성격, 행동 또는 외모의 변화를 포함하는 인지 및 행동 장애를 포함한다. 알츠하이머병은 현재 핵심 기준을 사용하여 진단되고, 전형적으로 수 시간 또는 수 일에 걸쳐 갑자기가 아니라 수 개월 내지 수 년에 걸쳐 점차적으로 발병하는(잠행성 발병) 증상을 특징으로 한다. 통상적으로 알츠하이머병 대상체에서 보고 또는 관찰에 의해 인지 능력이 악화되는 명확한 병력이 존재한다.
- [0122] 다른 진단 분류 시스템은 AD에 대한 새로운 정보가 입수 가능해짐에 따라 진화해 왔다 이러한 시스템은 AD의 진단을 위한 국제 작업 그룹(IWG) 신규 연구 기준(Dubois B et al., *Lancet Neurol.*, 2007; 6(8):734-736), IWG 연구 기준(Dubois et al., *Lancet Neurol.*, 2010;9(11):1118-27), NIA/AA 기준(Jack CR et al. *Alzheimer's Dement.*, 2011;7(3):257-62), 및 DSM-5 기준(American Psychiatric Association, DSM-5, 2013)을 포함한다. 이러한 분류 시스템은 또한 본 개시내용의 방법에 따른 치료를 위해서 AD 대상체를 진단하는데 사용될 수 있다.
- [0123] 환자
- [0124] 용어 "환자"는 알츠하이머병에 대한 진단, 예후, 예방 또는 요법이 바람직한 임의의 인간 대상체를 포함하는 것을 의미하고, 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 포함한다. 치료를 필요로 하는 환자는 이미 AD를 갖는 환자뿐만 아니라 AD를 가질 경향이 있는 환자 또는 AD의 발현이 예방되려는 환자를 포함한다. 전형적인 환자는 40 내지 90세(예를 들어, 45 내지 90세, 50 내지 90세, 55 내지 90세, 60 내지 90세)의 남성 또는 여성일 것이다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 AD를 갖는 환자(비제한적으로 전임상, 전구증상, 경증, 중등도 또는 중증 AD 환자를 포함함)를 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 바람직한 실시형태에서, 환자는, 예를 들어, 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상화에 의해 확인된 아밀로이드 병리학을 갖는다.
- [0125] 치료를 필요로 하는 AD 환자는 아밀로이드 병리학 및 초기 신경원 변성을 갖는 대상체로부터 치매를 갖는 대상체로의 점진적인 인지 및 기능 손상과 함께 광범위한 신경퇴행성 및 비가역적 신경원 손실을 갖는 대상체의 범위이다.
- [0126] 전임상 AD를 갖는 환자는 기억 불만 및 발병하는 에피소드 기억 및 실행 기능 결손이 있거나 없는 무증상 단계로 식별될 수 있다. 이 단계는 전형적으로 AD의 생체내 분자 바이오마커의 출현 및 임상 증상의 부재를 특징으로 한다.

- [0127] 전구증상 AD 환자는 주로 인지 장애 및 질환 진행과 함께 발병하는 기능 장애를 특징으로 하는 치매전 단계이다. 전구증상 AD 환자는 전형적으로 24 내지 30(이들 수치 포함)의 간이 정신 상태 평가(MMSE) 스코어, 자발적 기억 불만, 자유 및 단서 선택적 기억 시험(Free and Cued Selective Reminding Test: FCSRT)에서 27 미만의 자유 회상 스코어로서 정의된 객관적인 기억 상실, 0.5의 글로벌 임상 치매 등급(CDR) 스코어, 다른 인지 도메인에서 유의한 수준의 장애의 부재, 및 본질적으로 보존된 일상 생활 활동 및 치매의 부재를 갖는다.
- [0128] 경증 AD 환자는 전형적으로 20 내지 26(이들 수치 포함)의 MMSE 스코어, 0.5 또는 1.0의 글로벌 CDR을 갖고, 추정 AD를 위한 국립 노화-알츠하이머 협회(National Institute on Aging-Alzheimer's Association) 핵심 임상 기준을 충족시킨다(섹션 22 참고).
- [0129] 임상 증상에 대한 AD 진단을 기초로, 경증 단계 AD 환자는 직장에서 눈에 띄는 행동, 건망증, 기분 변화 및 주의력 장애를 나타낼 것이다. 중등도 단계 AD 환자는 인지 기능 결핍, 일상 활동 제한, 방향 장애, 실행증, 실인증, 실어증 및 행동 이상을 나타낼 것이다. 중증 단계 AD 환자는 독립성 상실, 기억력 및 언어 능력의 쇠퇴, 및 요실금을 특징으로 한다.
- [0130] 특정 실시형태에서, 치료는 18F-AV-45 PET 스캔에 의해서 평가되는 경우 아밀로이드 양성인 초기 단계 환자에 대한 것이다. 환자는 두통, 혼란, 보행곤란 또는 시각 장애에 대해 증상이 없을 수 있거나 또는 일시적인 증상만을 나타낼 수 있다. 환자는 ApoE 유전자형결정(genotyping)에 의해 결정되는 경우 ApoE4 보유자일 수 있거나 또는 아닐 수 있다.
- [0131] 다른 실시형태에서, 치료는 대상체의 인지 장애의 기여 원인일 수 있는 임의의 의학적 또는 신경학적 상태(AD 이외), 예컨대, 뇌졸중 또는 다른 뇌혈관 병태, 다른 신경퇴행성 질환, 임상적으로 유의한 정신병 병력, 급성 또는 아급성 미세- 또는 거대 출혈, 이전 거대 출혈, 또는 표재성 철침착증을 갖는 환자에 대해서이다. 이들 환자는 자격을 갖춘 임상외에 의한 스크리닝 및 선택에 따라 치료될 수 있다.
- [0132] 치료
- [0133] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 일반적으로 목적하는 약물학적 및/또는 생리학적인 효과를 얻는 것을 의미한다. 효과는 AD 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 관점에서 예방적일 수 있고/있거나 AD 및/또는 AD에 기인하는 하나 이상의 부작용을 부분적으로 또는 완전히 치료하는 관점에서 치료적일 수 있다. 따라서, 용어 "치료"는 본 명세서에 사용되는 바와 같이 (a) AD에 취약할 수 있지만, 그것을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 AD가 발생하는 것을 예방하거나; (b) AD를 저해하거나, 예를 들어, 이의 발생을 막거나; (c) AD를 경감시키거나, 예를 들어, AD의 퇴행을 초래하거나; (d) 치료를 받지 않은 경우의 예상 생존율과 비교하여 생존율을 연장시킴을 포함한다.
- [0134] 일 실시형태에서, 치료는 환자에서 AD 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하기 위해 예방적이거나, 치료는 환자에서 AD 또는 AD에 기인한 증상을 부분적으로 또는 완전히 치료하기 위해 치료적일 수 있다.
- [0135] 또 다른 실시형태에서, 치료는 질환 변형 효과를 갖는다. 이는, 치료가 기본 병리학적 또는 병리생리학적인 질환 과정을 둔화시키거나 지연시키고, 위약에 비해서 AD의 임상 신호 및 증상을 개선시킨다는 것을 의미한다.
- [0136] 추가 실시형태에서, 치료는 증상의 개선을 초래한다. 이는 제한된 기간 동안이라 할지라도, 향상된 인지, 보다 양호한 자율성 및/또는 신경정신병 및 행동 장애의 개선으로 이루어질 수 있다.
- [0137] 임의의 요법의 목표가 질환의 예방 또는 치유이지만, 본 개시내용이 임상적 악화 또는 질환 진행의 지연 또는 증상의 경감을 고려한다는 것이 이해될 것이다. 임상적 악화 또는 질환 진행의 지연은 환자 및 간병인에게 직접 영향을 미친다. 이는 장애를 지연시키고, 독립성을 유지시키고, 환자가 더 오랜 시간 기간 동안 정상적인 삶을 사는 것을 가능하게 한다. 가능한 최선의 정도로의 증상의 경감은 인지, 기능 및 행동 증상뿐만 아니라 기분을 점차적으로 개선시킬 수 있다.
- [0138] 본 개시내용에 따른 AD의 치료 방법에서, 항-베타 아밀로이드 항체가 인간 환자에게 투여된다. 일 실시형태에서, 항-베타 아밀로이드 항체는 단클론성 항체이다. 또 다른 실시형태에서, 항-베타 아밀로이드 항체는 완전 인간 항체이다. 추가 실시형태에서, 항-베타 아밀로이드 항체는 재조합 항체이다. 또 다른 실시형태에서, 항-베타 아밀로이드 항체는 재조합, 완전 인간, 단클론성 항체이다. 특정 실시형태에서, 항-베타 아밀로이드 항체는 실질적인 단량체 결합 없이 가용성 A β 올리고머 및 피브릴 결합에 대해서 선택적이다. 이러한 특성은 약물동태학(PK)을 개선시키고, 항체 싱크를 감소시키고, APP-발현 조직과의 오프-타겟 교차-반응성을 최소화시킨다. 이러한 기준을 충족시키는 예시적인 단클론성 항체는 항체 BIIB037이다.

[0139] 아두카누맙이라고도 공지된 항체 BIIB037은 알츠하이머병을 위한 생물학적 치료제이다. 그것은 플라크를 비롯한, Aβ의 응집된 형태를 인식하는 항-Aβ 항체이다. BIIB037은 인간 카파 경쇄를 함유한다. BIIB037은 쇠간 다이설파이드 결합에 의해 연결된 2개의 중쇄 및 2개의 카파 경쇄로 이루어진다. "BIIB037" 또는 "아두카누맙"은 서열번호 10 및 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 항-Aβ 항체를 의미한다.

[0140] 시험관내 특징규명 연구는 항체 BIIB037이 Aβ 응집체에 존재하는 입체형태 에피토프를 인식하고, 이의 축적은 AD의 발생 및 진행의 기초가 되는 것으로 여겨진다는 것을 확립했다.

[0141] 생체내 약리학 연구는, 유사한 특성을 갖는 항체(ch 12F6A)의 뮤린 IgG2a 키메라 버전이 AD의 마우스 모델인 노화된 Tg2576 마우스의 뇌에서 아밀로이드 플라크 부담을 상당히 감소시킨다는 것을 나타낸다. 실질성 아밀로이드의 감소는 특정 항-Aβ 항체에 대해 보고된 바와 같이, 혈관 아밀로이드의 변화가 동반되지 않았다(Wilcock OM, Colton CA. Immunotherapy, vascular pathology, and microhemorrhages in transgenic mice. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 2009 Mar;8(1):50-64).

[0142] 항체 BIIB037의 VH 및 VL은 미국 특허 제8,906,367호(표 2 내지 4; 본 명세서에 이의 전문이 참고로 포함됨)에 기술된 항체 NI-101.12F6A의 VH 및 VL의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 구체적으로, 항체 BIIB037은 표 1(VH) 및 표 2(VL)에 나타난 VH 및 VL 가변 영역, 표 3에 나타난 상응하는 상보성 결정 영역(CDR), 및 표 4(H) 및 표 5(L)에 나타난 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항원 결합 도메인을 갖는다.

표 1

항-Aβ 항체 BIIB037의 VH 영역의 아미노산 서열(VH CDR(카밧 정의) 밑줄)

가변 중쇄 서열
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGF AFS <u>SYGMHWVRQA</u> PGKGLEWVAV IWF FDG TKKYY TDSVKGRFTI SRD NSK N T LY LQMN T LRAED TAVYYCARD R GIGARRGPYY MDVW GK TTV TVSS (서열번호 1)

[0143]

표 2

항-Aβ 항체 BIIB037의 VL 영역의 아미노산 서열(VL CDR(카밧 정의) 밑줄)

가변 경쇄 서열 (카파 또는 람다)
DIQMTQSPSS LSASV G DRVT ITCRASQ S IS <u>SYLNWYQQKP</u> GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFS G SGSGTD FTLT S SLQP EDFATYYCQ Q <u>SYSTPLTFGG</u> GTKVEIKR (서열번호 2)

[0144]

표 3

항-Aβ 항체 BIIB037의 VH 영역 및 VL 영역의 카밧 명명법에서의 CDR 단백질 서열의 명칭.

CDR	가변 중쇄	가변 경쇄
CDR1	SYGMH (서열번호 3)	RASQSISSYLN (서열번호 6)
CDR2	VIWFDGTKKYYTDSVKG (서열번호 4)	AASSLQS (서열번호 7)
CDR3	DRGIGARRGPYYMDV (서열번호 5)	QQSYSTPLT (서열번호 8)

[0145]

[0146] BIIB037의 성숙 중쇄의 아미노산 서열을 하기 표 4에 제공한다.

표 4

항-Aβ 항체 BIIB037의 중쇄의 아미노산 서열(중쇄 CDR(카뱃 정의) 밑줄)

중쇄 서열				
<u>QVQLVESGGG</u>	<u>VVQPGRSLRL</u>	<u>SCAASGF</u> AFS	<u>SYGMHW</u> VRQA	<u>PGKGLEW</u> VAY
<u>IWF</u> DGTKKYY	<u>TDSV</u> KGRFTI	<u>SRD</u> NSKNTLY	<u>LQ</u> MNTLRAED	<u>TAVYY</u> CARDR
<u>GIGARR</u> GPYY	<u>MDV</u> WGKTTV	<u>TVSS</u> ASTKGP	<u>SVF</u> PLAPSSK	<u>STSGG</u> TAAALG
<u>CLVKD</u> YFPEP	<u>VTV</u> SWNSGAL	<u>TSGV</u> HTFPAV	<u>LQSS</u> GLYSL	<u>SVVT</u> VPSSSL
<u>GTQ</u> TYICNVN	<u>HKPS</u> NTKVDK	<u>RVE</u> PKSCDKT	<u>HTC</u> PPCPAPE	<u>LLGG</u> PSVFLF
<u>PPK</u> PKDTLMI	<u>SRT</u> PEVTCVV	<u>VDV</u> SHEDPEV	<u>KFN</u> WYVDGVE	<u>VHNA</u> KTTPRE
<u>EQY</u> NSTYRVV	<u>SVL</u> TVLHQDW	<u>LNG</u> KEYKCKV	<u>SNK</u> ALPAPIE	<u>KTIS</u> KAKGQP
<u>REP</u> QVYTLPP	<u>SRE</u> EMTKNQV	<u>SLT</u> CLVKGFY	<u>PSD</u> IAVEWES	<u>NGQ</u> PENNYKT
<u>TPP</u> VLDSDGS	<u>FFL</u> YSKLTVD	<u>KSR</u> WQQGNVF	<u>SCS</u> VMHEALH	<u>NHY</u> TQKSLSL
SPG (서열번호 10)				

[0147]

[0148]

BIIB037의 성숙 경쇄의 아미노산 서열을 하기 표 5에 제공한다.

표 5

항-Aβ 항체 BIIB037의 경쇄의 아미노산 서열(경쇄 CDR(카뱃 정의) 밑줄).

경쇄 서열				
<u>DIQ</u> MTQSPSS	<u>LSA</u> SVGDRVT	<u>ITC</u> RASQSI	<u>SYLN</u> WYQQK	<u>GKAP</u> KLLIYA
<u>ASS</u> LQSGVPS	<u>RFSG</u> SGSGTD	<u>FTL</u> TISSLQ	<u>EDF</u> ATYYCQ	<u>SYST</u> PLTFFG
<u>GTK</u> VEIKRTV	<u>AAP</u> SVFI	<u>SDE</u> QLKSGTA	<u>SVV</u> CLLNNFY	<u>PREA</u> KVQWKV
<u>DNAL</u> QSGNSQ	<u>ESV</u> TEQDSKD	<u>STY</u> LSSTLT	<u>LSK</u> ADYEKHK	<u>VYACE</u> VTHQG
LSSPVTKSFN RGEK (서열번호 11)				

[0149]

[0150]

항체 BIIB037에 더하여, 본 개시내용은 다른 항-베타-아밀로이드 항체, 예컨대, 서열번호 1을 포함하거나 이것으로 이루어진 VH 영역 또는 서열번호 2를 포함하거나 이것으로 이루어진 VL 영역을 포함하는 항체, 또는 서열번호 1을 포함하거나 이것으로 이루어진 VH 영역 및 서열번호 2를 포함하거나 이것으로 이루어진 VL 영역을 포함하는 항체의 사용을 고려하고, 여기서 VH 및/또는 VL 영역은 하나 이상의 치환, 결실 및/또는 삽입을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 VH 및 VL 영역은 최대 25, 최대 20, 최대 15, 최대 10, 최대 5개, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 아미노산 치환을 가질 수 있고, 여전히 베타-아밀로이드에 결합한다. 구체적인 실시형태에서, 이러한 아미노산 치환은 프레임워크 영역 내에서만 일어난다. 일부 실시형태에서, 아미노산 치환(들)은 보존적 아미노산 치환이다. 특정 실시형태에서, VH 및 VL 영역은 1 내지 5(1, 2, 3, 4, 5)개의 아미노산 결실 및/또는 부가를 포함할 수 있고, 여전히 베타-아밀로이드에 결합한다. 특정 실시형태에서, 이러한 결실 및/또는 부가는 VH 및/또는 VL 영역의 N- 및/또는 C-말단에서 행해진다. 일 실시형태에서, 하나의 아미노산이 VH 영역의 N 및/또는 C-말단에서 결실 및/또는 부가된다. 일 실시형태에서, 하나의 아미노산이 VL 영역의 N 및/또는 C-말단에서 결실 및/또는 부가된다.

[0151]

본 개시내용에서의 사용이 고려되는 다른 항체는 표 3에서 가변 중쇄(VH) CDR 및 가변 경쇄(VL) CDR을 포함하는 항체를 포함한다. 따라서, 항-베타 아밀로이드 항체는 서열번호 3 내지 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 CDR을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-베타 아밀로이드 항체는 서열번호 4 내지 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이것으로 이루어진 CDR을 포함하고, VH CDR1로서 GFAFSSYGMH(서열번호 9)를 포함하거나 이것으로 이루어진 아미노산 서열을 포함한다. 일부 예에서, 본 개시내용은 임의의 CDR 정의(예를 들어, 카뱃, 코티아, 개선된 코티아, AbM, 또는 접촉 정의)를 기초로 하는 BIIB037의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항-베타-아밀로이드 항체를 포함한다(예를 들어, <http://www.bioinf.org.uk/abs/index.html> 참고). 일 실시형태에서, 본 개시내용은 코티아 정의를 기초로 하는 BIIB037의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항-베타-아밀로이드 항체를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 개선된 코티아 정의를 기초로 하는 BIIB037의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항-베타-아밀로이드 항체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 AbM 정의를 기초로 하는 BIIB037의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항-베타-아밀로이드 항체를 포함한다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 접촉 정의를 기초로 하는 BIIB037의 VH 및 VL CDR을 포함하는 항-베타-아밀로이드 항체를 포함한다.

[0152]

본 발명에서 사용되는 항체 BIIB037 및 다른 항체는 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 실시형태에

서, 항체는 적합한 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주에서 발현된다.

- [0153] 본 발명에 따른 치료에 대한 환자의 반응은 일반적으로 용량 의존적이다. 본 발명의 다른 실시형태는 항-Aβ 항체의 적어도 하나의 용량을 환자를 AD에 대해서 치료하기 위해 필요한 최소 치료량 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이것 이후에 항-Aβ 항체의 적어도 하나의 용량을 환자를 AD에 대해서 치료하기 위해 필요한 최소 치료량과 대략 동일한 양으로 환자에게 투여하는 단계가 이어진다. 그리고 이어서 항-Aβ 항체의 적어도 하나의 용량을 환자를 AD에 대해서 치료하기 위해 최소 치료량을 초과하지만 필요한 최대 허용량 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 뇌 아밀로이드 부담이 감소된다. 추가로 바람직한 실시형태에서, ARIA에 대한 환자의 민감성이 감소된다.
- [0154] 치료적 유효량은 알츠하이머병과 연관된 증상 또는 병태를 완화시키기에 충분한 항-Aβ 항체의 양을 지칭한다. 항-Aβ 항체의 치료적 효능 및 독성은 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 이상적으로, 항-Aβ 항체는 알츠하이머병의 경우에 정상적인 행동 및/또는 인지 특성을 회복시키거나, 환자에서 AD의 진행을 적어도 지연시키거나 예방하기에 충분한 양으로 사용된다.
- [0155] Tg2576 마우스에서, 단클론성 항체 BIIB037(0.3mg/kg 내지 30mg/kg)의 만성 투여 후 대뇌 아밀로이드의 용량의 존적 감소가 관찰되었다. 상당한 아밀로이드 감소는 이 동물 모델에서 항체 BIIB037에 대한 최소 치료적 용량으로서 간주되는, 3mg/kg에서 관찰되었다.
- [0156] 항-Aβ 항체의 유효량은 알츠하이머병의 치료에서 임상적으로 유의한 반응을 생성하는 항체의 양이다. 한달에 약 1 내지 30mg/kg(예를 들어, 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg, 12mg/kg, 15mg/kg, 18mg/kg, 20mg/kg, 24mg/kg, 25mg/kg, 28mg/kg, 30mg/kg)이 사용될 수 있다. 항체 BIIB037의 효능은 안전성과 일치하여 약 10mg/kg 내지 약 30mg/kg/환자의 체중 kg의 유효량에서 정제기에 도달할 수 있다. 특정 실시형태에서, 약 3mg/kg 내지 약 10mg/kg/환자의 체중 kg의 유효량이 고려된다. 다른 실시형태에서, 유효량은 약 3mg/kg, 약 6mg/kg, 및 약 10mg/kg/환자의 체중 kg이다.
- [0157] 항-Aβ 항체의 최대 용인되는 양은 안정성과 일치하여 알츠하이머병의 치료에서 임상적으로 유의한 반응을 생성하는 항체의 양이다. 본 발명의 방법에 따라서 환자를 치료하는데 있어서 주요 안전 우려는 ARIA, 특히 ARIA-E 또는 ARIA-H의 발생이다. 본 발명의 방법은 환자를 AD에 대해서 치료하는데 이전에 공지된 프로토콜을 사용하여 실행 가능했던 것보다 더 많은 용량의 항체 BIIB037을 사용하는 것을 가능하게 한다.
- [0158] 용량 조정이 치료 프로토콜 동안 수행될 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 안전성 또는 효능의 이유로, 용량은 AD에 대한 항-Aβ 항체의 효과가 향상될 수 있도록 증가될 수 있거나, 용량은 ARIA 비율 및 중증도가 완화될 수 있도록 감소될 수 있다. 용량이 손실되는 경우, 환자는 바람직하게는 손실된 용량을 수용하고, 이후 기재된 치료요법에 따라 계속함으로써 투여를 재개해야 한다.
- [0159] 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 식염수로의 희석 후 정맥내 주입에 의해서 환자에게 투여된다. 이 투여 모드를 사용하는 경우, 본 발명의 적정(titration) 치료요법에서 각각의 주입 단계는 전형적으로 약 1시간이 걸릴 것이다.
- [0160] 본 명세서에서 용량 범위 및 다른 수치는 환자에서 알츠하이머병의 치료에 의해 지시된 바와 같은 수치적으로 기재된 양과 동일한 효과를 갖는 양 및 본 발명의 방법에 의해서 치료되지 않은 개인과 비교할 때 ARIA에 대한 환자의 발생률 또는 민감성의 감소를 포함한다. 적어도, 각각의 수치 파라미터는 일반적인 반응립 기술을 적용하여 유효 자릿수에 비추어 해석되어야 한다. 또한, 임의의 수치 값은 본래 이의 측정의 표준 편차로부터 특정 오차를 포함하고, 이러한 값은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0161] 조성물
- [0162] 본 명세서에 기술된 항-Aβ 항체(예를 들어, BIIB037)는 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 약제학적 조성물은 관련 기술 분야에서 널리 공지된 방법에 따라서 제형화될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) by the University of Sciences in Philadelphia, ISBN 683-306472] 참고). 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 보유자를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 담체의 예는 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있고, 인산염 완충 식염수 용액, 물, 에멀션, 예컨대, 오일/물 에멀션, 다양한 유형의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한다.
- [0163] 추가로, 약제학적 조성물은 추가적인 작용제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 알츠하이머병의 치료에서의 사용을 위해서, 추가적인 작용제는 유기 소분자, 또 다른 항-Aβ 항체, 항-타우 항체, 및 이들의 조합물로 이루어진 군

으로부터 선택될 수 있다. 항-Aβ 항체의 비제한적인 예는 미국 특허 제8,906,367호에서 찾아볼 수 있다. 항-타우 항체의 비제한적인 예는 미국 특허 제8,940,272호 및 미국 특허 출원 공개 제US 2015/0344553호에서 찾아볼 수 있다.

- [0164] 조성물의 투여는 상이한 방식으로, 예를 들어, 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 국소 또는 피내 투여에 의해서 달성될 수 있다.
- [0165] *표준 용량*
- [0166] 알츠하이머병의 치료의 한 방법에서, 항-베타 아밀로이드 항체(예를 들어, BIIB037)는 인간 환자에게 동일한 양의 항체(즉, 표준 용량)의 다회 용량(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회)으로 일정 시간 기간에 걸쳐서 투여된다.
- [0167] 예를 들어, 인간 환자는 3mg/환자의 체중 kg의 항-베타 아밀로이드 항체가 다회 경우로 일정 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.
- [0168] 또 다른 예에서, 인간 환자는 6mg/환자의 체중 kg의 항-베타 아밀로이드 항체가 다회 경우로 일정 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.
- [0169] 또 다른 예에서, 인간 환자는 10mg/환자의 체중 kg의 항-베타 아밀로이드 항체가 다회 경우로 일정 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.
- [0170] 추가의 또 다른 예에서, 인간 환자는 15mg/환자의 체중 kg의 항-베타 아밀로이드 항체가 다회 경우로 일정 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.
- [0171] 추가 예에서, 인간 환자는 20mg/환자의 체중 kg의 항-베타 아밀로이드 항체가 다회 경우로 일정 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.
- [0172] 또 다른 예에서, 인간 환자는 30mg/환자의 체중 kg의 항-베타 아밀로이드 항체가 다회 경우로 일정 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.
- [0173] 이들 방법 각각에 대한 시간 기간은 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주마다 1회일 수 있다. 치료는 헬스 케어 종사자에 의해서 이롭다고 간주되는 바와 같은 이러한 시간까지 진행될 수 있다.
- [0174] 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 식염수로의 희석 후 정맥내 주입에 의해서 환자에게 투여된다.
- [0175] 상기 실시형태 중 임의의 것에서, 항-Aβ 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 3 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 제1 상보성 결정 영역(VHCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR2, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하고, 여기서 VL은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR1, 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR3을 포함할 수 있다.
- [0176] 일부 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 서열번호 1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하고; 그리고 여기서 VL은 서열번호 2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VLCDR3을 포함하고, 여기서 CDR은 코티아, 개선된 코티아, AbM 또는 접촉 정의를 기반으로 정의된다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 1을 포함하거나 이것으로 이루어지고, VL은 서열번호 2를 포함하거나 이것으로 이루어진다.
- [0178] 특정 실시형태에서, 상기에 기술된 항-Aβ 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 추가로 포함한다.
- [0179] 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 서열번호 10을 포함하거나 이것으로 이루어진 중쇄 및 서열번호 11을 포함하거나 이것으로 이루어진 경쇄를 포함한다.
- [0180] *적정(증가 용량의 순차적 투여)*
- [0181] 항-베타-아밀로이드 항체(예를 들어, BIIB037)로 처리된 AD 환자에서 ARIA의 발생은 용량-의존적이다. ARIA는 세 번째 및 다섯 번째 용량 후, 항체 1mg/kg 및 3mg/kg이 제공된 환자에서 관찰되었다. 6mg/kg 및 10mg/체중 kg의 용량에서, ARIA가 두 번째 용량 후에 관찰되었다. 본 개시내용의 방법은 ARIA의 발생률을 감소시키기 위해서 선택된 치료 요법을 포함한다.
- [0182] 알츠하이머병의 일 치료 방법에서, 항-베타 아밀로이드 항체는 일정 시간 기간에 걸쳐서 인간 환자에게 증가하

는 양으로 투여된다. 항체를 환자에게 순차적으로 투여하는 이 절차는, 특정 중점에 의해 입증된 바와 같이 절차의 완결까지 주의 깊게 측정된 양으로 공지된 농도의 표준화 약제를 투여하는 것을 포함하기 때문에, 본 명세서에서 "적정"으로서 지칭된다. 본 발명에서, 중점은 환자에서의 알츠하이머병에 대한 치료 효과 및 치료된 환자 집단에서 ARIA, 특히 ARIA-E 또는 ARIA-H의 발생률을 감소시키는 데 있어서의 치료 효과를 포함한다.

[0183] 본 발명의 적정 치료요법의 이점 중의 하나는 AD 환자, 특히 아포지질단백질 E4(ApoE4) 보유자에게 보다 높은 용량의 단클론성 항체를, 표준 용량 치료요법에서 관찰된 동일한 정도의 ARIA를 유발하지 않고, 투여하는 것을 가능하게 한다는 것이다. 특정 실시형태에서, 더 높은 용량은 10mg/대상체의 체중 kg의 항-Aβ 항체의 용량 또는 용량들을 포함한다. 임의의 특정 기전에 제한하고자 함은 아니지만, 적정이 보다 낮은 초기 아밀로이드 제거 및 전체 치료 동안 더 느린 제거를 초래한다고 여겨진다.

[0184] 항-Aβ 항체(예를 들어, BIIB037)의 적정은 다회 용량으로 수행된다. 예를 들어, 항체의 2회 용량은 환자에게 최소 치료량 미만인 용량당 양으로 투여될 수 있고, 이어서 최소 치료량과 거의 동일한 용량당 양으로 항체의 4회 용량이 투여될 수 있다. 이어서, 이 투여요법은 환자에서 AD의 허용 가능한 변화가 존재할 때까지 최소 치료량을 초과하지만 최대 용인되는 양 미만인 용량당 양으로 다회 용량이 이어질 수 있다. 예를 들어, 용량은 대략 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여될 수 있다(총 14회 용량). 진행은 주기적인 평가로 모니터링할 수 있다.

[0185] 프로토콜 (1)로 지정된 본 개시내용에 따른 한 프로토콜은 하기를 포함한다:

[0186] (A) 항-베타 아밀로이드 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0187] (B) 단계 (A) 4주 후, 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0188] (C) 단계 (B) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0189] (D) 단계 (C) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0190] (E) 단계 (D) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0191] (F) 단계 (E) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0192] (G) 단계 (F) 4주 후, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및

[0193] (H) 단계 (G) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

[0194] 즉, 프로토콜 (1)은 항-베타 아밀로이드 항체의 제1 용량을 환자에게 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여한 후, 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 제2 용량 후 4주 간격으로, 항체의 용량 3, 4, 5 및 6이 환자에게 3mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 그리고 이어서, 용량 6의 투여 후 4주 간격으로, 항체의 용량 7 및 8이 환자에게 6mg/체중 kg의 양으로 투여된다.

[0195] 프로토콜 (1)은 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함하고, 임의로 이후 약 4주마다 투여를 계속하여 ARIA에 대한 환자의 감소된 민감성으로 AD를 치료할 수 있다. 즉, 용량 8의 투여 4주 후에 용량 9 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 6mg/체중 kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 적어도 76주까지 4주마다 6mg/체중 kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 즉, 일부 실시형태에서, 방법은 용량 8 이후 4주 간격으로 용량 9 내지 20을 6mg/체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용량 8 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주마다 6mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 6mg/체중 kg의 최종 용량 후 12주 간격으로 환자에게 투여된 항체의 양은 3mg/체중 kg이다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 12주(즉, 용량 14 이후 12주)에 환자에게 처음으로 투여되고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 12주(즉, 용량 20 후 12주)에 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 6mg/체중 kg의 최종 용량 후 4주 간격으로 환자에게 투여된 항체의 양은 1mg/체중 kg이다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 4주)에 환자에게 처음으로 투여되고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 환자에게 처음으로 투여된다.

[0196] 프로토콜 (1)은, ApoE 유전자형결정에 의해서 결정되는 경우, ApoE4 보유자 또는 ApoE4 비보유자로서 지정된 환자에서 사용될 수 있다. 프로토콜 (1)의 대안적인 실시형태 중 임의의 것에서, 항-Aβ 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 3 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 제1 상보성 결정 영역(VHCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR2, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하고, 여기서 VL은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR1, 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR3을 포함할 수 있다. 프로토콜 (1)의 일부 실시형태에

서, 항-A β 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 서열번호 1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하고; 그리고 여기서 VL은 서열번호 2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VLCDR3을 포함하고, 여기서 CDR은 코티아, 개선된 코티아, AbM 또는 접촉 정의를 기반으로 정의된다. 프로토콜 (1)의 일부 실시형태에서, 항-A β 항체는 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 1을 포함하거나 이것으로 이루어지고, VL은 서열번호 2를 포함하거나 이것으로 이루어진다. 프로토콜 (1)의 특정 실시형태에서, 항-A β 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-A β 항체는 서열번호 10을 포함하거나 이것으로 이루어진 중쇄 및 서열번호 11을 포함하거나 이것으로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0197] 프로토콜 (2)로 지정된 본 개시내용에 따른 또 다른 프로토콜은 하기를 포함한다:

[0198] (A) 항-베타 아밀로이드 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0199] (B) 단계 (A) 4주 후, 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0200] (C) 단계 (B) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0201] (D) 단계 (C) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0202] (E) 단계 (D) 4주 후, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0203] (F) 단계 (E) 4주 후, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및

[0204] (G) 단계 (F) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 10mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

[0205] 즉, 프로토콜 (2)는 항-베타 아밀로이드 항체의 제1 용량을 환자에게 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여한 후, 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 제2 용량 후 4주 간격으로, 항체 용량 3 및 4가 환자에게 3mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 용량 4의 투여 후 4주 간격으로, 항체의 용량 5 및 6이 환자에게 6mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 그리고 이어서, 용량 6의 투여 후 4주에, 항체 용량 7이 환자에게 10mg/체중 kg의 양으로 투여된다.

[0206] 프로토콜 (2)는 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함하고, 임의로 이후 약 4주마다 투여를 계속하여 ARIA에 대한 환자의 감소된 민감성으로 AD를 치료할 수 있다. 즉, 용량 7의 투여 4주 후에 용량 8 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 10mg/체중 kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-A β 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 10mg/체중 kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 즉, 일부 실시형태에서, 방법은 용량 7 이후 4주 간격으로 용량 8 내지 20을 10mg/체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용량 7 이후, 항-A β 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 10mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 10mg/체중 kg의 최종 용량 후, 항-A β 항체의 양은 3mg/체중 kg까지 감소되고, 12주 간격으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 12주(즉, 용량 14 이후 12주)에 환자에게 처음으로 투여되고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 12주(즉, 용량 20 후 12주)에 환자에게 처음으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 10mg/체중 kg의 최종 용량 후 4주에, 환자에게 투여되는 항체의 양은 4주마다 1mg/체중 kg까지 감소된다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 4주)에 시작하고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 시작된다.

[0207] 프로토콜 (2)는 ApoE4 보유자 및 ApoE4 비보유자 둘 모두의 치료를 위해서 사용될 수 있다. 프로토콜 (2)의 대안적인 실시형태 중 임의의 것에서, 항-A β 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 3 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 제1 상보성 결정 영역(VHCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR2, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하고, 여기서 VL은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR1, 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR3을 포함할 수 있다. 프로토콜 (2)의 일부 실시형태에서, 항-A β 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 서열번호 1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하고; 그리고 여기서 VL은 서열번호 2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VLCDR3을 포함하고, 여기서 CDR은 코티아, 개선된 코티아, AbM 또는 접촉 정의를 기반으로 정의된다. 프로토콜 (2)의 특정 실시형태에서, 항-A β 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 1을 포함하거나 이것으로 이루어지고, VL은 서열번호 2를 포함하거나 이것으로 이루어진다. 프로토콜 (2)의 일부 실시형태에서, 항-A β 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-A β 항체는 서열번호 10을 포함하거나 이것으로 이루어진 중쇄 및 서열번호 11을 포함하거나 이것으로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0208] 본 개시내용은 ApoE4 보유자의 치료를 위한 프로토콜 (3)으로 지정된 또 다른 프로토콜을 제공한다. 이 실시형

태는 하기를 포함한다:

- [0209] (A) 항-베타 아밀로이드 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0210] (B) 단계 (A) 4주 후, 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0211] (C) 단계 (B) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0212] 즉, 프로토콜 (3)은 항-베타 아밀로이드 항체의 제1 용량을 환자에게 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 제1 용량 4주 후에, 항체의 제2 용량이 환자에게 1mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 그리고 이어서, 제2 용량 4주 후에, 항체의 용량 3이 환자에게 3mg/체중 kg의 양으로 투여된다.
- [0213] 프로토콜 (3)은 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함하고, 임의로 이후 약 4주마다 투여를 계속하여 ARIA에 대한 환자의 감소된 민감성으로 AD를 치료할 수 있다. 즉, 용량 3의 투여 4주 후에 용량 4 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 3mg/체중 kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 3mg/체중 kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 즉, 일부 실시형태에서, 방법은 용량 3 이후 4주 간격으로 용량 4 내지 20을 3mg/체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용량 3 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 3mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 처방된 기간 후 환자에게 투여되는 항체의 양은 12주마다 3mg/체중 kg까지 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 12주 투여 간격은 52주 후(즉, 용량 14 후)에 시작하고; 다른 실시형태에서, 12주 투여 간격은 76주 후(즉, 용량 20 후)에 시작한다. 일부 실시형태에서, 처방된 기간 후 환자에게 투여되는 항체의 양은 4주마다 1mg/체중 kg까지 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 4주)에 시작하고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 시작된다.
- [0214] 프로토콜 (3)은 ApoE 유전자형결정에 의해서 결정되는 경우 ApoE4 보유자에서 사용될 수 있다. 프로토콜 (3)의 대안적인 실시형태 중 임의의 것에서, 항-Aβ 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 3 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 제1 상보성 결정 영역(VHCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR2, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하고, 여기서 VL은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR1, 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR3을 포함할 수 있다. 프로토콜 (3)의 일부 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 서열번호 1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하고; 그리고 여기서 VL은 서열번호 2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VLCDR3을 포함하고, 여기서 CDR은 코티아, 개선된 코티아, AbM 또는 접촉 정의를 기반으로 정의된다. 프로토콜 (3)의 일부 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 1을 포함하거나 이것으로 이루어지고, VL은 서열번호 2를 포함하거나 이것으로 이루어진다. 프로토콜 (3)의 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 서열번호 10을 포함하거나 이것으로 이루어진 중쇄 및 서열번호 11을 포함하거나 이것으로 이루어진 경쇄를 포함한다.
- [0215] 프로토콜 (4)로 지정된 본 개시내용에 따른 또 다른 프로토콜은 하기를 포함한다:
- [0216] (A) 항-베타 아밀로이드 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0217] (B) 단계 (A) 4주 후, 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0218] (C) 단계 (B) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;
- [0219] (D) 단계 (C) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및
- [0220] (E) 단계 (D) 4주 후, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.
- [0221] 즉, 프로토콜 (4)는 항-베타 아밀로이드 항체의 제1 용량을 환자에게 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여한 후, 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 제2 용량 후 4주 간격으로, 용량 3 및 4가 환자에게 3mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 그리고 이어서, 용량 4의 투여 후 4주 후, 항체의 용량 5가 환자에게 6mg/체중 kg의 양으로 투여된다.
- [0222] 프로토콜 (4)는 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함하고, 임의로 이후 약 4주마다 투여를 계속하여 ARIA에 대한 환자의 감소된 민감성으로 AD를 치료할 수 있다. 즉, 용량 5의 투여 4주 후에 용량 6 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 6mg/체중 kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 6mg/체중 kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 즉, 일부 실시형태에서, 방법은 용량 5 이후

4주 간격으로 용량 6 내지 20을 6mg/체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용량 5 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 6mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 6mg/체중 kg의 최종 용량 후, 환자에게 투여되는 항체의 양은 12주마다 3mg/체중 kg까지 감소된다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 12주(즉, 용량 14 이후 12주)에 환자에게 처음으로 투여되고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 12주(즉, 용량 20 후 12주)에 환자에게 처음으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 10mg/체중 kg의 최종 용량 후, 환자에게 투여되는 항체의 양은 4주마다 1mg/체중 kg까지 감소된다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 4주)에 시작하고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 시작된다.

[0223] 프로토콜 (4)의 대안적인 실시형태 중 임의의 것에서, 항-Aβ 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 3 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 제1 상보성 결정 영역(VHCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR2, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하고, 여기서 VL은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR1, 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR3을 포함할 수 있다. 프로토콜 (4)의 일부 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 서열번호 1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하고; 그리고 여기서 VL은 서열번호 2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VLCDR3을 포함하고, 여기서 CDR은 코티아, 개선된 코티아, AbM 또는 접촉 정의를 기반으로 정의된다. 프로토콜 (4)의 일부 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 1을 포함하거나 이것으로 이루어지고, VL은 서열번호 2를 포함하거나 이것으로 이루어진다. 프로토콜 (4)의 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 서열번호 10을 포함하거나 이것으로 이루어진 중쇄 및 서열번호 11을 포함하거나 이것으로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0224] 프로토콜 (5)로 지정된 본 개시내용의 추가의 또 다른 프로토콜은 하기를 포함한다:

[0225] (A) 항-베타 아밀로이드 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0226] (B) 단계 (A) 4주 후, 항체를 환자에게 1mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0227] (C) 단계 (B) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0228] (D) 단계 (C) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0229] (E) 단계 (D) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0230] (F) 단계 (E) 4주 후, 항체를 환자에게 3mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0231] (G) 단계 (F) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0232] (H) 단계 (G) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0233] (I) 단계 (H) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0234] (J) 단계 (I) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계;

[0235] (K) 단계 (J) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 6mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계; 및

[0236] (L) 단계 (K) 이후에 연속 4주 간격으로, 항체를 환자에게 10mg/환자의 체중 kg의 양으로 투여하는 단계.

[0237] 즉, 프로토콜 (5)는 항-베타 아밀로이드 항체의 제1 용량을 환자에게 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여한 후, 제1 용량 4주 후에 제2 용량을 1mg/환자 체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 제2 용량 후 4주 간격으로, 항체 용량 3, 4, 5 및 6이 환자에게 3mg/kg 체중의 양으로 투여된다. 용량 6의 투여 후 4주 간격으로, 용량 7, 8, 9, 10 및 11이 환자에게 6mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 그리고 이어서, 용량 11 투여 후 4주 후, 항체의 용량 12가 환자에게 10mg/체중 kg의 양으로 투여된다.

[0238] 프로토콜 (5)는 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여된 총 14회 용량을 포함하고, 임의로 이후 약 4주마다 투여를 계속하여 ARIA에 대한 환자의 감소된 민감성으로 AD를 치료할 수 있다. 즉, 용량 12의 투여 4주 후에 용량 13 내지 14가 4주 간격으로 환자에게 10mg/체중 kg의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 적어도 76주까지 4주 마다 10mg/체중 kg의 양으로 환자에게 계속 투여된다. 즉, 일부 실시형태에서, 방법은 용량 12 이후 4주 간격으로 용량 13 내지 20을 6mg/체중 kg의 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용량 12 이후, 항체는 환자에게 무기한으로 4주 마다 10mg/체중 kg의 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 10mg/

체중 kg의 최종 용량 후, 환자에게 투여되는 항체의 양은 12주마다 3mg/체중 kg까지 감소된다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 12주(즉, 용량 14 이후 12주)에 환자에게 처음으로 투여되고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 12주(즉, 용량 20 후 12주)에 환자에게 처음으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 10mg/체중 kg의 최종 용량 후, 환자에게 투여되는 항체의 양은 4주마다 1mg/체중 kg까지 감소된다. 일부 실시형태에서, 이 감소된 용량은 52주 후 4주(즉, 용량 14 이후 4주)에 시작하고; 다른 실시형태에서, 이 감소된 용량은 76주 후 4주(즉, 용량 20 후 4주)에 시작된다. 특정 실시형태에서, 프로토콜 (5) 하에서 투여될 대상체는 ApoE4 보유자이다. 더 높은 용량(예컨대, 10mg/kg)의 아두카누맙은 고정-용량 치료요법에서 관찰된 동일한 정도의 ARIA를 초래하지 않으면서 ApoE4 보유자에서 적정 치료요법으로 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 프로토콜 (5) 하에서 투여될 대상체는 ApoE4 비보유자이다.

[0239] 프로토콜 (5)의 대안적인 실시형태 중 임의의 것에서, 항-Aβ 항체는 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 3 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 제1 상보성 결정 영역(VHCDR1), 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR2, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VHCDR3을 포함하고, 여기서 VL은 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR1, 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR2, 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VLCDR3을 포함할 수 있다. 프로토콜 (5)의 일부 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 VH 및 VL을 포함하며, 여기서 VH는 서열번호 1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하고; 그리고 여기서 VL은 서열번호 2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VLCDR3을 포함하고, 여기서 CDR은 코티아, 개선된 코티아, AbM 또는 접촉 정의를 기반으로 정의된다. 프로토콜 (5)의 일부 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 VH 및 VL을 포함하고, 여기서 VH는 서열번호 1을 포함하거나 이것으로 이루어지고, VL은 서열번호 2를 포함하거나 이것으로 이루어진다. 프로토콜 (5)의 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-Aβ 항체는 서열번호 10을 포함하거나 이것으로 이루어진 중쇄 및 서열번호 11을 포함하거나 이것으로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0240] ApoE4 보유자 및 ApoE4 비보유자에 대한 예시적인 투여 계획을 하기 표 6에 기술한다:

표 6

치료요법에 의한 항-Aβ 항체에 대한 투여 계획

용량(개월)		1	2	3	4	5	6	7 내지 20
치료요법		용량 (mg/kg)						
ApoE ε4 (+)	저용량	1	1	3	3	3	3	3
	고용량 1	1	1	3	3	3	3	6
	고용량 2	1	1	3	3	6	6	10
	위약	식염수						
ApoE ε4 (-)	저용량	1	1	3	3	3	3	6
	고용량	1	1	3	3	6	6	10
	위약	식염수						

[0241]

[0242] 상기에 논의된 예시적인 프로토콜은 안전성 요건과 함께 효능을 최적화한다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 혈관성 부종(VE)에 대한 환자의 민감성이 감소되거나, 뇌 미세출혈(mH)에 대한 환자의 민감성이 감소되거나, VE 및 mH 및 둘 모두가 환자에서 감소된다.

[0243] 이들 바람직한 프로토콜의 변형도 또한 가능하다. 용량들 사이에 주기적 간격으로 항-Aβ 항체의 1mg/환자 체중 kg의 다회 용량, 그 다음 용량들 사이에 주기적 간격으로 3mg/kg의 다회 용량의 투여 계획이 사용될 수 있다. 예를 들어, 투여 계획은 용량들 사이에 4주 간격으로 1mg/환자 체중 kg의 2회 용량, 그 다음 용량들 사이에 4주 간격으로 3mg/kg의 4회 용량을 포함한다. 이 투여 계획의 또 다른 예는 용량들 사이에 4주 간격으로 1mg/환자 체중 kg의 2회 용량, 그 다음 치료가 종결될 때까지 용량들 사이에 4주 간격으로 3mg/kg의 다회 용량을 포함한다. 이 투여 계획의 또 다른 예는 용량들 사이에 4주 간격으로 1mg/환자 체중 kg의 4회 용량, 그 다음 치료가

종결될 때까지 용량들 사이에 4주 간격으로 3mg/kg의 다회 용량을 포함한다. ARIA가 일반적으로 용량 2와 5 사이에 발생하는 것을 고려하여, 이 단축 프로토콜은 안전성의 추가의 여유를 제공할 수 있다. 따라서, 환자를 6 mg/kg으로 계속 적정할 필요는 없고, 오히려 용량의 상승은 약 3mg/환자 체중 kg에서 중단될 수 있다.

[0244] 이들 바람직한 프로토콜의 또 다른 변형은 용량들 사이에 주기적 간격으로 항-Aβ 항체의 1mg/환자 체중 kg의 다회 용량을 포함하고, 그 다음 용량들 사이에 주기적 간격으로 3mg/kg의 다회 용량, 최종적으로 치료가 종료될 때까지 용량들 사이의 주기적 간격으로 환자 체중의 6mg/환자의 체중 kg의 다회 용량의 투여 계획을 포함한다. 이러한 투여 계획의 예는 용량들 사이에 4주 간격으로 1mg/환자의 체중 kg의 2회 용량을 포함하고, 그 다음 용량들 사이에 4주 간격으로 3mg/kg의 4회 용량이 사용될 수 있고, 최종적으로 치료가 종료될 때까지 6mg/환자의 체중 kg의 다회 용량을 포함한다.

[0245] 또 다른 실시형태에서, 예시적인 투여 계획은 용량들(예를 들어, 2 용량, 4 용량, 5 용량) 사이에 4주 간격으로 3mg/환자의 체중 kg에서 시작하고, 그 다음 용량들 사이에서 4주 간격으로 6mg/환자의 체중 kg의 다회 용량 (예를 들어, 2회 용량, 4회 용량, 5회 용량, 6회 용량, 10회 용량), 그 다음 치료가 종료될 때까지 용량들 사이에 4주 간격으로 10mg/환자의 체중 kg의 다회 용량(예를 들어, 2회 용량, 4회 용량, 5회 용량, 6회 용량, 10회 용량, 15회 용량, 20회 용량)이다. 용량들(예를 들어, 2회 용량, 4회 용량, 5회 용량) 사이에 4주 간격으로 1mg/환자의 체중 kg에서의 임의적인 용량이 바람직한 경우 3mg/kg의 투여 전에 투여될 수 있다. 대상체는 ApoE4 보유자이거나 ApoE4 비보유자일 수 있다.

[0246] 본 발명의 추가의 실시형태에서, 환자에게 단클론성 항체의 적정은, 환자가 적정 단계 없이 적절한 반응을 나타내는 경우 생략될 수 있다. 이러한 경우, 예를 들어, ApoE4 보유자는 항-Aβ 항체의 1mg/kg, 또는 3mg/kg, 6mg/kg, 또는 10mg/환자의 체중 kg의 단클론성 항체의 용량이 투여될 수 있고, ApoE4 비보유자는 항-Aβ 항체의 3mg/kg, 또는 6mg/kg, 또는 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 또는 30mg/환자의 체중 kg의 용량이 투여될 수 있다. 총 14회 용량이 약 52주에 걸쳐 약 4주 간격으로 투여될 수 있고, 이후에 임의로 약 4주 마다 투여를 계속하여 ARIA에 대한 환자의 감소된 민감성으로 AD를 치료할 수 있다.

[0247] 항-Aβ 항체로의 치료 동안 ARIA의 관리

[0248] ARIA의 발생 가능성을 예방 또는 감소시키기 위한 상기에 기술된 방법에도 불구하고, 일부 예에서, 환자는 ARIA(ARIA-E 및/또는 ARIA-H)가 발생할 수 있다. 본 개시내용은 또한 이러한 환자의 치료를 변형시키는 방법을 제공한다. 방법은 항-Aβ 항체로의 치료의 용량 연기, 및/또는 용량 변형, 및/또는 중단을 포함할 수 있다.

[0249] (1) ARIA-E 케이스의 소인

[0250] 하기 표 7은 상기에 기술된 치료 요법 동안 일어날 수 있는 ARIA-E 케이스에 대한 소인 계획을 제공한다.

표 7

ARIA-E 케이스에 대한 소인 계획

임상 증상 중증도	MRI 상에서의 ARIA-E 중증도		
	경증	중등도	중증
무증상	현재 용량 및 스케줄에서 투여를 계속함	투여 연기. ARIA-E가 해결된 후 대상체는 동일한 용량으로 투여가 재개될 수 있음. 대상체가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 대상체는 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것임.	
경증	투여 연기. ARIA-E 및 임상 증상이 해결된 후, 대상체는 동일한 용량으로 투여가 재개될 수 있음. 대상체가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 대상체는 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것임.		
중등도			
중증			
심각함 “다른 의학적으로 중요한 사례” 단독 ¹			
심각함, “다른 의학적으로 중요한 사례” 제외 ²	투여를 중단함		

¹ 용량 연기가 필요한 “다른 의학적으로 중요한 사례”는 (연구자의 판단으로) 생명을 위협하지 않고, 입원환자 입원 또는 또는 기존의 입원기간의 연장이 필요하지 않고, 상당한/영구적인 장애 또는 선천적 기형/태아 결함을 유발하지 않지만, (조사자의 판단으로) 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 또는 상기에 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해서 중재가 필요할 수 있는 심각한 부작용(SAE)을 포함함.

² 연구 치료의 영구적인 중지가 필요한 SAE는 (조사자의 판단으로) 생명을 위협하고/하거나, 입원환자 입원 또는 기존의 입원기간의 연장이 필요하고/하거나 지속적인 또는 상당한 장애/무능 또는 선천적 기형/선천성 결함을 유발하는 것을 포함함.

[0251]

[0252] 임상 증상의 중증도는 하기와 같이 정의된다:

[0253] 경증: 대상체에게 거의 인지 가능하지 않는 증상(들) 또는 대상체를 불편하게 만들지 않음; 수행 또는 기능에 영향을 주지 않음; 증상(들)의 경감을 위해서 본래 필요하지 않지만 대상체의 성격으로 인해서 처방약이 제공될 수 있음.

[0254] 중등도: 대상체를 불편하게 만드는 충분한 중증도의 증상(들); 일상 활동의 수행에 영향을 받음; 대상체가 계속 연구될 수 있음; 증상(들)의 치료가 필요할 수 있음.

[0255] 중증: 증상(들)이 중증 불편을 유발함; 증상이 대상체의 일상 생활에 대한 무력화 또는 상당한 영향을 유발함; 중증도는 연구 치료로의 치료의 중단을 유발할 수 있음; 증상(들)에 대한 치료가 제공될 수 있고/있거나 대상체는 입원치료될 수 있음.

[0256] ARIA-E의 중증도는 하기와 같이 정의된다:

[0257] 경증 ARIA-E: 단일 최대 면적으로 5cm 미만의 면적에서 발생한 열구(sulcus) 및/또는 피질 또는 피질하 백질(대뇌 회전 팽윤(gyral swelling) 및 열구 소실 동반 또는 비동반)에 제한된 경증 유체-감쇠 역전 회복(Fluid-attenuated inversion recovery: FLAIR) 과도-강도. 단일 관여 영역 만이 검출됨.

[0258] 중등도 ARIA-E: 단일 최대 면적에서 5 내지 10cm로 측정된 FLAIR 과도-강도의 중등도 관여 면적 또는 각각 단일 최대 면적에서 10cm 미만으로 측정된 하나 초과와 관여 부위.

[0259] 중증 ARIA-E: 중증 관여(단일 최대 치수에서 10cm 초과로 측정된 FLAIR 과도-강도의 면적), 종종 상당한 피질하

백질 및/또는 열구 관여가 동반됨(연관된 대뇌 회전 팽윤 및 열구 소실 동반). 하나 이상의 개별/독립적인 관여 부위가 주목될 수 있음.

- [0260] 표 7에 따라서, 항-A β 항체(예를 들어, BIIB037)로의 치료 동안 어느 시간에서도 임상 증상이 없이, MRI 관독에 따라서 경증 ARIA-E가 발생한 환자는 항-A β 항체로의 치료를 이의 현재 용량에서 계속할 수 있다. 환자는 ARIA-E이 MRI 관독에 따라서 해결될 때까지 대략 4주마다 MRI가 수행되어야 한다. 환자는 또한 ARIA-E가 해결될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다. 헬스 케어 종사자는 안전성 및 MRI 데이터의 검토를 기반으로, 환자에게 투여를 중단하거나 또는 더 낮은 용량 수준으로 투여를 계속할지를 요구할 수 있다.
- [0261] 항-A β 항체로의 치료 동안 어떠한 시간에서도 임상 증상 없이 MRI 관독에 따라서 중등도 또는 중증 ARIA-E이 발생한 환자는 일시적으로 치료를 연기해야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 ARIA-E가 MRI에 따라서 해결될 때까지 대략 4주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 한다. 이러한 환자는 또한 ARIA-E가 해결될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다. ARIA-E가 해결되고, 대상체가 무증상으로 유지되면, 환자는 항-A β 항체의 동일한 용량에서 치료가 재개될 수 있다. 환자가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 환자는 항-A β 항체의 다음으로 더 낮은 용량이 재개되어야 한다.
- [0262] 항-A β 항체로의 치료 동안 임의의 시간에서 경증, 중등도, 중증 또는 심각한("다른 의학적으로 중요한 사례" 단독) 임상 증상이 동반된, MRI 관독에 따라서 중등도 또는 중증 ARIA-E이 발생한 환자는 일시적으로 치료를 연기해야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 ARIA-E가 MRI에 따라서 해결될 때까지 대략 4주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 한다. 환자는 또한 ARIA-E가 해결될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다. ARIA-E가 해결되고, 임상 증상이 해결되면, 환자는 항-A β 항체의 동일한 용량에서 치료가 재개될 수 있다. 환자가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 환자는 항-A β 항체의 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것이다.
- [0263] 항-A β 항체로의 치료 동안 임의의 시간에서 심각한("다른 의학적으로 중요한 사례" 제외) 임상 증상이 동반된, MRI 관독에 따라서 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생한 환자는 항-A β 항체로의 치료를 중단해야 한다. 환자는 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 ARIA-E가 중심 관독 MRI에 따라서 해결될 때까지 대략 4주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 한다. 환자는 또한 ARIA-E가 해결될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행될 것이다.
- [0264] 환자가 용량 연기를 필요로 하는 ARIA의 제3 에피소드를 가지면, 환자는 항-A β 항체로의 치료가 중단된다.
- [0265] (2) ARIA-H (미세출혈) 케이스의 소인
- [0266] 하기 표 8은 상기에 기술된 치료 요법 동안 발생할 수 있는 ARIA-H(미세출혈)에 대한 소인 계획을 제공한다.

표 8

ARIA-H(미세출혈) 케이스에 대한 소인 계획

임상 증상 중증도	누적미세출혈 ¹		
	1-4	5-9	≥10
무증상	현재 용량 및 스케줄에서 투여를 계속함	투여 연기. ARIA-H가 안정적이면 대상체는 동일한 용량으로 투여가 재개될 수 있음. 대상체가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 대상체는 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것임.	투여를 중단함
경증	투여 연기. ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결된 후, 대상체는 동일한 용량으로 투여가 재개될 수 있음. 대상체가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 대상체는 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것임.		
중등도			
중증			
심각한 “다른 의학적으로 중요한 사례” 단독 ²			
심각한, “다른 의학적으로 중요한 사례” 제외 ³	투여를 중단함		

¹누적 미세출혈 = 치료 시 누적 미세출혈; 기준치에서 미세출혈을 포함하지 않음.

²용량 연기가 필요한 “다른 의학적으로 중요한 사례”는 (연구자의 판단으로) 생명을 위협하지 않고, 입원환자 입원 또는 또는 기존의 입원기간의 연장이 필요하지 않고, 상당한/영구적인 장애 또는 선천적 기형/태아 결함을 유발하지 않지만, (조사자의 판단으로) 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 또는 상기에 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해서 중재가 필요할 수 있는 SAE를 포함함.

³연구 치료의 영구적인 중지가 필요한 SAE는 (조사자의 판단으로) 생명을 위협하고/하거나, 입원환자 입원 또는 기존의 입원기간의 연장이 필요하고/하거나 지속적인 또는 상당한 장애/무능 또는 선천적 기형/선천성 결함을 유발하는 것을 포함함.

[0267]

[0268]

임상 증상의 중증도는 하기와 같이 정의된다:

[0269]

경증: 대상체에게 거의 인지 가능하지 않는 증상(들) 또는 대상체를 불편하게 만들지 않음; 수행 또는 기능에 영향을 주지 않음; 증상(들)의 경감을 위해서 본래 필요하지 않지만 대상체의 성격으로 인해서 처방약이 제공될 수 있음.

[0270]

중등도: 대상체를 불편하게 만드는 충분한 중증도의 증상(들); 일상 활동의 수행에 영향을 받음; 대상체가 계속 연구될 수 있음; 증상(들)의 치료가 필요할 수 있음.

[0271]

중증: 증상(들)이 중증 불편을 유발함; 증상이 대상체의 일상 생활에 대한 무력화 또는 상당한 영향을 유발함; 중증도는 연구 치료로의 치료의 중단을 유발할 수 있음; 증상(들)에 대한 치료가 제공될 수 있고/있거나 대상체는 입원치료될 수 있음.

[0272]

ARIA-H(미세출혈)의 중증도는 하기와 같이 정의된다:

[0273]

경증: 1 내지 4건의 미세출혈

[0274]

중등도: 5 내지 9건의 미세출혈

[0275]

중증: 10건 이상의 미세출혈

[0276]

항- $\alpha\beta$ 항체로의 치료 동안 임상 증상 없이 1건 이상 내지 4건 이하의 누적 미세출혈(들)이 발생한 환자는 현재 용량으로 치료를 계속할 수 있지만, 미세출혈이 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 미세출혈은, 그것이 초기 검출 MRI를 포함하여 2회의 연속적인 MRI와 2주

후에 수행되는 MRI 간에 변화가 없는 경우 안정적인 것으로 간주된다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적이 될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다.

[0277] 항-Aβ 항체로의 치료 동안 임상 증상 없이 5건 이상 내지 9건 이하의 누적 미세출혈이 발생한 환자는 치료가 일시적으로 연기되어야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 미세출혈이 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 미세출혈은, 그것이 초기 검출 MRI를 포함하여 2회의 연속적인 MRI와 2주 후에 수행되는 MRI 간에 변화가 없는 경우 안정적인 것으로 간주된다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적일 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행될 것이다. 미세출혈이 안정적이라고 여겨지면, 환자는 동일한 용량에서 치료가 재개될 수 있다. 대상체가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 대상체는 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것이다.

[0278] 9건 이하의 누적 미세출혈(들) 및 경증, 중등도, 중증 또는 심각한("다른 의학적으로 중요한 사례") 임상 증상이 발생한 환자는 항-Aβ 항체로의 치료가 일시적으로 연기되어야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 미세출혈이 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 미세출혈은, 그것이 초기 검출 MRI를 포함하여 2회의 연속적인 MRI와 2주 후에 수행되는 MRI 간에 변화가 없는 경우 안정적인 것으로 간주된다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적이 될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다. 미세출혈(들)이 안정적이라고 여겨지고, 임상 증상이 해결되면, 환자는 항-Aβ 항체의 동일한 용량에서 치료가 재개될 수 있다. 대상체가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 환자는 항-Aβ 항체의 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것이다.

[0279] 미세출혈(들)과 연관된 심각한("다른 의학적으로 중요한 사례" 제외) 임상 증상을 경험한 환자는 치료가 중단되어야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 미세출혈이 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적일 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행될 것이다.

[0280] 항-Aβ 항체로의 치료 동안, 증상 중증도에 관계없이, 10건 이상의 누적 미세출혈이 발생한 환자는 치료가 중단되어야 한다. 환자는 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 미세출혈이 MRI에 따라서 안정적인 것으로 여겨질 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 한다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적일 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행될 것이다.

[0281] 환자가 용량 연기를 필요로 하는 ARIA의 제3 에피소드를 가지면, 대상체는 치료가 중단된다.

[0282] (3) ARIA-H(표재성 철침착증) 케이스의 소인

[0283] 하기 표 9는 상기에 기술된 치료 요법 동안 발생할 수 있는 ARIA-H(표재성 철침착증)에 대한 소인 계획을 제공한다.

[0284] 임상 증상의 중증도는 하기와 같이 정의된다:

[0285] 경증: 대상체에게 거의 인지 가능하지 않은 증상(들) 또는 대상체를 불편하게 만들지 않음; 수행 또는 기능에 영향을 주지 않음; 증상(들)의 경감을 위해서 본래 필요하지 않지만 대상체의 성격으로 인해서 처방약이 제공될 수 있음.

[0286] 중등도: 대상체를 불편하게 만드는 충분한 중증도의 증상(들); 일상 활동의 수행에 영향을 받음; 대상체가 계속 연구될 수 있음; 증상(들)의 치료가 필요할 수 있음.

[0287] 중증: 증상(들)이 중증 불편을 유발함; 증상이 대상체의 일상 생활에 대한 무력화 또는 상당한 영향을 유발함; 중증도는 연구 치료로의 치료의 중단을 유발할 수 있음; 증상(들)에 대한 치료가 제공될 수 있고/있거나 대상체는 입원치료될 수 있음.

[0288] ARIA-H(표재성 철침착증)의 중증도는 하기와 같이 정의된다:

[0289] 표재성 철침착증의 경증 면적: 1개의 새로운 병소 영역

[0290] 표재성 철침착증의 중등도 면적: 2개의 새로운 병소 영역

[0291] 표재성 철침착증의 중증 면적: 2개 초과된 새로운 병소 영역.

표 9

ARIA-H (표재성 철침착증) 케이스에 대한 소인 계획

임상 증상 중증도	표재성 철침착증의 누적 면적 ¹		
	1	2	>2
무증상	현재 용량 및 스케줄에서 투여를 계속함	투여 연기. ARIA-H가 안정적이면 대상체는 동일한 용량으로 투여가 재개될 수 있음. 대상체가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 대상체는 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것임.	투여를 중단함
경증	투여 연기. ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결된 후, 대상체는 동일한 용량으로 투여가 재개될 수 있음. 대상체가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 대상체는 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것임.		
중등도			
중증			
심각함 “다른 의학적으로 중요한 사례” 단독 ²			
심각함, “다른 의학적으로 중요한 사례” 제외 ³	투여를 중단함		

¹ 누적 표재성 철침착증 = 치료에 대한 누적 표재성 철침착증.

² 용량 연기가 필요한 “다른 의학적으로 중요한 사례”는 (연구자의 판단으로) 생명을 위협하지 않고, 입원환자 입원 또는 또는 기존의 입원기간의 연장이 필요하지 않고, 상당한/영구적인 장애 또는 선천적 기형/태아 결함을 유발하지 않지만, (조사자의 판단으로) 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 또는 상기에 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해서 중재가 필요할 수 있는 SAE를 포함함.

³ 연구 치료의 영구적인 중지가 필요한 SAE는 (조사자의 판단으로) 생명을 위협하고/하거나, 입원환자 입원 또는 기존의 입원기간의 연장이 필요하고/하거나 지속적인 또는 상당한 장애/무능 또는 선천적 기형/선천성 결함을 유발하는 것을 포함함.

[0292]

[0293]

임상 증상 없이 표재성 철침착증의 단일 병소 면적이 발생한 환자는 현재 용량으로 항- $A\beta$ 항체로의 치료가 계속될 수 있지만, 표재성 철침착증이 중심 판독 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 표재성 철침착증은, 그것이 초기 검출 MRI를 포함하여 2회의 연속적인 MRI와 2주 후에 수행되는 MRI 간에 변화가 없는 경우 안정적인 것으로 간주된다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적인 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행될 것이다.

[0294]

임상 증상 없이 항- $A\beta$ 항체로의 치료 동안 발생한 2개의 표재성 철침착증의 누적 병소 면적이 발생한 환자는 치료가 일시적으로 연기되어야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 표재성 철침착증이 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 표재성 철침착증은, 그것이 초기 검출 MRI를 포함하여 2회의 연속적인 MRI와 2주 후에 수행되는 MRI 간에 변화가 없는 경우 안정적인 것으로 간주된다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적이 될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다. 표재성 철침착증이 안정적이라고 여겨지면, 환자는 동일한 용량에서 치료가 재개될 수 있다. 환자가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 대상체는 다음으로 더 낮은 용량이 재개될 것임.

[0295]

2개 이하의 누적 표재성 철침착증의 병소 면적 및 경증, 중등도, 중증 또는 심각한(“다른 의학적으로 중요한 사

례" 단독) 임상 증상이 발생한 환자는 항-Aβ 항체로의 치료가 일시적으로 연기되어야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 표재성 철침착증이 중심 판독 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인 될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 표재성 철침착증은, 그것이 초기 검출 MRI를 포함하여 2회의 연속적인 MRI와 2주 후에 수행되는 MRI 간에 변화가 없는 경우 안정적인 것으로 간주된다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적일 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행될 것이다. 표재성 철침착증(들)이 안정적이라고 여겨지고, 임상 증상이 해결되면, 환자는 동일한 용량에서 치료가 재개될 수 있다. 환자가 이미 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 갖는 경우, 환자는 항-Aβ 항체의 다음으로 더 낮은 용량이 재개되어야 한다.

[0296] 표재성 철침착증과 연관된 심각한("다른 의학적으로 중요한 사례" 제외) 임상 증상을 경험한 환자는 항-Aβ 항체로의 치료가 중단될 것이지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 표재성 철침착증이 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적이 될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다.

[0297] 임상 증상 중증도에 관계 없이, 2개 초과 표재성 철침착증의 누적 병소 면적이 발생한 환자는 항-Aβ 항체로의 치료가 중단되어야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 표재성 철침착증이 중심 판독 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 환자는 또한 ARIA-H가 안정적이 될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다.

[0298] 환자가 용량 연기를 필요로 하는 ARIA의 제3 에피소드를 가지면, 환자는 치료가 중단된다.

[0299] (4) ARIA-H가 ARIA-E와 일치하는 케이스의 소인

[0300] 항-Aβ 항체로의 치료 동안 임의의 시간에서 ARIA-E와 일치하는 ARIA-H가 발생한 환자는 상기에 논의된 가이드라인의 가장 제한적인 가이드라인을 따라야 한다. 치료를 재개하기 전에, 적용 가능한 경우, ARIA-E가 해결되어야 하고, ARIA-H는 안정적인 것으로 여겨져야 하고, 대상체는 무증상이어야 한다.

[0301] (5) ARIA-H(거대출혈) 케이스의 소인

[0302] 연구 동안 증상 중증도에 관계 없이, 임의의 사건의 거대출혈이 발생한 환자는 항-Aβ 항체로의 치료가 중단되어야 하지만, 평가를 위해서 모든 예정된 임상 방문을 완결해야 하고, 또한 거대출혈이 MRI에 따라서 안정적인 것이 확인될 때까지 대략 2주마다 MRI를 위해서 비예정된 방문을 해야 한다. 환자는 또한 거대출혈이 안정적이 될 때까지 예정된 방문시마다 MMSE가 수행되어야 한다.

[0303] ARIA-H(거대출혈)의 중증도는 하기와 같이 정의된다:

[0304] 경증: 최대 직경 1 내지 2cm

[0305] 중등도: 최대 직경 2 내지 4cm

[0306] 중증: 최대 직경 4cm 초과

[0307] (6) 표준 용량 치료요법에서 ARIA가 발생한 환자를 치료하는 예시적인 방법

[0308] 항-Aβ 항체의 표준 용량 하에 있는 환자가 임상 증상 없이 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-E가 해결될 때까지 필요하다. ARIA-E가 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 가장 최근의 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 항-Aβ 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 6mg/kg의 항-Aβ 항체의 표준 용량이 제공된 환자가 임상 증상 없이 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생하면, 항-Aβ 항체로의 환자의 치료는 ARIA-E가 해결될 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 6mg/kg의 항-Aβ 항체로 치료가 계속될 수 있다. 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA가 해결된 후에, 그 환자는 더 낮은 용량(예를 들어, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg)의 항-Aβ 항체가 투여되어야 한다.

[0309] 항-Aβ 항체의 표준 용량 하에 있는 환자가 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-E가 해결될 때까지 필요하다. ARIA-E가 해결되고, 임상 증상이 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께, 가장 최근의 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 항-Aβ 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 6mg/kg의 항-Aβ 항체의 표준 용량이 제공된 환자가

경증, 중등도 또는 중증 임상 증상과 함께, 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생하면, 항-A β 항체로의 환자의 치료는 ARIA-E가 해결되고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 6mg/kg의 항-A β 항체로 치료가 계속될 수 있다. 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA가 해결되고, 임상 증상이 해결된 후에, 그 환자는 더 낮은 용량(예를 들어, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg)의 항-A β 항체가 투여되어야 한다.

[0310] 항-A β 항체의 표준 용량 하에 있는 환자가 임상 증상 없이 5 내지 9건의 누적 미세출혈이 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-H가 안정적일 때까지 필요하다. ARIA-H가 안정적이 된 후, 환자는 그녀/그에게 5 내지 9건의 누적 미세출혈의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 5 내지 9건의 누적 미세출혈의 발생 직전에 투여되었던 항-A β 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 6mg/kg의 항-A β 항체의 표준 용량이 제공된 환자가 임상 증상 없이 5 내지 9건의 누적 미세출혈이 발생하면, 항-A β 항체로의 환자의 치료는 ARIA-H가 안정적일 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 6mg/kg의 항-A β 항체로 치료가 계속될 수 있다. 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA-H가 안정화된 후에, 그 환자는 더 낮은 용량(예를 들어, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg)의 항-A β 항체가 투여되어야 한다.

[0311] 항-A β 항체의 표준 용량 하에 있는 환자가 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 1 내지 9건의 누적 미세출혈이 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-H가 안정적일 때까지 필요하다. ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 1 내지 9건의 누적 미세출혈의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 1 내지 9건의 누적 미세출혈의 발생 직전에 투여되었던 항-A β 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 6mg/kg의 항-A β 항체의 표준 용량이 제공된 환자가 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 1 내지 9건의 누적 미세출혈이 발생하면, 항-A β 항체로의 환자의 치료는 ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 6mg/kg의 항-A β 항체로 치료가 계속될 수 있다. 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA-H가 안정화되고, 임상 증상이 해결된 후에, 그 환자는 더 낮은 용량(예를 들어, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg)의 항-A β 항체가 투여되어야 한다.

[0312] 항-A β 항체의 표준 용량 하에 있는 환자가 임상 증상 없이 2개 이상의 표재성 철침착증의 누적 면적이 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-H가 안정적일 때까지 필요하다. ARIA-H가 안정적이 된 후, 환자는 그녀/그에게 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적의 발생 직전에 투여되었던 항-A β 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 6mg/kg의 항-A β 항체의 표준 용량이 제공된 환자가 임상 증상 없이 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적이 발생하면, 항-A β 항체로의 환자의 치료는 ARIA-H가 안정적일 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 6mg/kg의 항-A β 항체로 치료가 계속될 수 있다. 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA-H가 안정화된 후에, 그 환자는 더 낮은 용량(예를 들어, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg)의 항-A β 항체가 투여되어야 한다.

[0313] 항-A β 항체의 표준 용량 하에 있는 환자가 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 1 또는 2개 이상의 표재성 철침착증의 누적 면적이 발생한 경우, 용량 연기는 ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결될 때까지 필요하다. ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 1 또는 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적의 발생 직전에 투여되었던 항-A β 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 6mg/kg의 항-A β 항체의 표준 용량이 제공된 환자가 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 1 또는 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적이 발생하면, 항-A β 항체로의 환자의 치료는 ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 6mg/kg의 항-A β 항체로 치료가 계속될 수 있다. 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA-H가 안정화되고, 임상 증상이 해결된 후에, 그 환자는 더 낮은 용량(예를 들어, 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 4mg/kg, 5mg/kg)의 항-A β 항체가 투여되어야 한다.

[0314] (7) 적정 치료요법에서 ARIA가 발생한 환자를 치료하는 예시적인 방법

[0315] 항-A β 항체의 적정 치료요법 하에 있는 환자가 임상 증상 없이 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생한 예에서, 용

량 연기는 ARIA-E가 해결될 때까지 필요하다. ARIA-E가 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 용량 연기가 필요한 가장 최근의 ARIA의 발생 직전에 투여되었던 항-Aβ 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 환자에게 상기에 기술된 프로토콜 (5) 치료요법 하에 있고, 단계 (C) 이후에 임상 증상 없이 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생하면, 항-Aβ 항체로의 치료는 ARIA-E가 해결될 때까지 연기되어야 한다. ARIA-E가 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량(즉, 3mg/환자 체중 kg)이 투여되어야 한다. 항-Aβ 항체로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량(즉, 3mg/kg의 적어도 2회 용량)을 가져야 한다. MRI가 재시작 용량의 제2 투여 후 그리고 각각의 용량 증가의 제2 투여 후에 수행되어야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (D) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0316] 그러나, 단계 (C) 후에 임상 증상 없이 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생한 프로토콜 (5) 치료요법에 따라서 치료될 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 항-Aβ 항체로의 치료는 ARIA-E가 해결될 때까지 연기되어야 하고, ARIA-E가 해결된 후, 이 환자는 그녀/그에게 용량 연기가 필요한 가장 최근의 중등도 또는 중증 ARIA의 발생 직전에 투여되었던 것보다 더 낮은 용량의 항-Aβ 항체(이 경우 1mg/환자 체중 kg)가 투여되어야 한다. 항-Aβ 항체로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량(즉, 1mg/kg의 적어도 2회 용량)을 가져야 한다. MRI가 재시작 용량의 제2 투여 후 그리고 각각의 용량 증가의 제2 투여 후에 수행되어야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (D) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0317] 항-Aβ 항체의 적정 치료요법 하에 있는 환자가 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상, 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상과 함께, 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-E가 해결될 때까지 필요하다. ARIA-E가 해결되고, 임상 증상이 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 용량 연기가 필요한 가장 최근의 ARIA의 발생 직전에 투여되었던 항-Aβ 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 환자가 상기에 기술된 프로토콜 (5) 치료요법 하에 있고, 단계 (E) 이후에 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상, 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상과 함께 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생하면, 항-Aβ 항체로의 치료는 ARIA-E가 해결되고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 한다. ARIA-E 및 임상 증상이 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량(즉, 3mg/환자 체중 kg)이 투여되어야 한다. 항-Aβ 항체로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량(즉, 3mg/kg의 적어도 2회 용량)을 가져야 한다. MRI가 재시작 용량의 제2 투여 후 그리고 각각의 용량 증가의 제2 투여 후에 수행되어야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (F) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0318] 그러나, 단계 (E) 후에 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상, 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상과 함께 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생한 프로토콜 (5) 치료요법에 따라서 치료될 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 항-Aβ 항체로의 치료는 ARIA-E가 해결되고/되거나 ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 하고, 그것이 해결된 후, 이 환자는 그녀/그에게 대부분의 ARIA의 발생 직전에 투여되었던 것보다 더 낮은 용량의 항-Aβ 항체(이 경우 1mg/환자 체중 kg)가 투여되어야 한다. 항-Aβ 항체로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량(즉, 1mg/kg의 적어도 2회 용량)을 가져야 한다. MRI가 재시작 용량의 제2 투여 후 그리고 각각의 용량 증가의 제2 투여 후에 수행되어야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (F) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0319] 예를 들어, 환자가 상기에 기술된 프로토콜 (5) 치료요법 하에 있고, 단계 (G) 이후에 경증, 중등도, 중증, 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상과 함께 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생하면, 항-Aβ 항체로의 치료는 ARIA-E가 해결되고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 한다. ARIA-E 및 임상 증상이 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량(즉, 6mg/환자 체중 kg)이 투여되어야 한다. 항-Aβ 항체로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량(즉, 6mg/kg의 적어도 2회 용량)을 가져야 한다. MRI가 재시작 용량의 제2 투여 후 그리고 각각의 용량 증가의 제2 투여 후에 수행되어야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (H) 내지 (L))가 계속될 수 있다. 그러나, 단계 (G) 후에 경증, 중등도, 중증, 또는 심각한 임상 증상과

함께 경증, 중등도 또는 중증 ARIA-E가 발생한 프로토콜 (5) 치료요법에 따라서 치료될 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 항-Aβ 항체로의 치료는 ARIA-E가 해결되고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 하고, 그것이 해결된 후, 이 환자는 그녀/그에게 가장 최근의 중등도 또는 중증 ARIA-E의 발생 직전에 투여되었던 것보다 더 낮은 용량의 항-Aβ 항체(이 경우 3mg/환자 체중 kg)가 투여되어야 한다. 항-Aβ 항체로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량(즉, 3mg/kg의 적어도 2회 용량)을 가져야 한다. MRI가 재시작 용량의 제2 투여 후 그리고 각각의 용량 증가의 제2 투여 후에 수행되어야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (F) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0320] 항-Aβ 항체의 적정 치료요법 하에 있는 환자가 임상 증상 없이 5 내지 9건의 누적 미세출혈이 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-H가 안정적일 때까지 필요하다. ARIA-H가 안정적이 된 후, 환자는 그녀/그에게 5 내지 9건의 누적 미세출혈의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 5 내지 9건의 누적 미세출혈의 발생 직전에 투여되었던 항-Aβ 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 항-Aβ 항체의 프로토콜 (5) 치료 요법 하에 있는 환자가 단계 (D) 후에 임상 증상 없이 5 내지 9건의 누적 미세출혈이 발생하면, 항-Aβ 항체로의 환자의 치료는 ARIA-H가 안정적일 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 단계 (D)의 동일한 양의 항-Aβ 항체(즉, 3mg/환자 체중 kg)로 치료가 계속될 수 있다. 항-Aβ 항체로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량(즉, 3mg/kg의 적어도 2회 용량)을 가져야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (E) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0321] 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA-H가 안정화된 후에, 그 환자는 프로토콜 (5)의 더 낮은 용량(즉, 1mg/환자의 체중 kg)의 항-Aβ 항체가 투여되어야 한다. 환자는 1mg/환자의 체중 kg의 항-Aβ 항체의 최소 2회 용량이 투여된다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (E) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0322] 항-Aβ 항체의 적정 치료요법 하에 있는 환자가 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 1 내지 9건의 누적 미세출혈이 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결될 때까지 필요하다. ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 1 내지 9건의 누적 미세출혈의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상, 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상과 함께 1 내지 9건의 누적 미세출혈의 발생 직전에 투여되었던 항-Aβ 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 프로토콜 (5) 하에 있는 환자가 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 1 내지 9건의 누적 미세출혈이 발생하면, 단계 (E) 후에, 항-Aβ 항체로의 환자의 치료는 ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 단계 (E)에서 사용된 것과 동일한 양의 항-Aβ 항체(즉, 3mg/환자의 체중 kg)로의 치료가 계속될 수 있다. 항-Aβ 항체로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량(즉, 3mg/kg의 적어도 2회 용량)을 가져야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (F) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0323] 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA-H가 안정화되고, 임상 증상이 해결된 후에, 그 환자는 더 낮은 용량(즉, 1mg/환자의 체중 kg)의 항-Aβ 항체가 투여되어야 한다. 환자는 1mg/환자의 체중 kg의 항-Aβ 항체의 최소 2회 용량이 투여된다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (F) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0324] 항-Aβ 항체의 적정 치료요법 하에 있는 환자가 임상 증상 없이 2개 이상의 표재성 철침착증의 누적 면적이 발생한 예에서, 용량 연기는 ARIA-H가 안정적일 때까지 필요하다. ARIA-H가 안정적이 된 후, 환자는 그녀/그에게 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적의 발생 직전에 투여되었던 항-Aβ 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 프로토콜 (5) 하에 있는 환자가 임상 증상 없이 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적이 발생하면, 단계 (E) 후에, 항-Aβ 항체로의 환자의 치료는 ARIA-H가 안정적이 될 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 단계 (E)에서와 동일한 양의 항체(즉, 3mg/환자의 체중 kg)로의 치료가 계속될 수 있다. 환자는 3mg/환자의 체중 kg의 항-Aβ 항체의 최소 2회 용량이 투여된다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (F) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0325] 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA-H가 안정화된 후에, 그 환자는 그 프로토콜의 다음으로 더 낮은 용량(즉, 1mg/환자의 체중 kg)의 항-Aβ 항체의 최소 2회 용량이 투여되

어야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (F) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0326] 항-A β 항체의 적정 치료요법 하에 있는 환자가 경증, 중등도 또는 중증 임상 증상, 또는 "다른 의학적으로 중요한" 심각한 기준을 충족시키는 임상 증상과 함께, 1 또는 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적이 발생한 경우, 용량 연기는 ARIA-H가 안정적이고 임상 증상이 해결될 때까지 필요하다. ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결된 후, 환자는 그녀/그에게 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적의 발생 직전에 투여되었던 동일한 용량이 투여될 수 있다. 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H를 이미 가졌으면, 그 환자는 그녀/그에게 1 또는 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적의 발생 직전에 투여되었던 항-A β 항체의 더 낮은 용량이 투여되어야 한다. 예를 들어, 단계 (C) 후에 프로토콜 (5) 하에 있는 환자가 경증, 중등도, 중증 또는 심각한 임상 증상과 함께 1 또는 2개의 표재성 철침착증의 누적 면적이 발생하면, 항-A β 항체로의 환자의 치료는 ARIA-H가 안정적이고, 임상 증상이 해결될 때까지 연기되어야 하고, 그 후 환자는 프로토콜 (5)의 단계 (C)와 동일한 양의 항-A β 항체(즉, 3mg/환자의 체중 kg)의 최소 2회 용량으로의 치료가 계속될 수 있다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (D) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0327] 그러나, 이 환자가 용량 연기가 필요한 ARIA-E 또는 ARIA-H가 이미 발생했으면, ARIA-H가 안정화되고 임상 증상이 해결된 후에, 그 환자는 프로토콜 (5)의 다음으로 더 낮은 양(즉, 1mg/환자의 체중 kg)의 항-A β 항체의 최소 2회 용량이 투여되어야 한다. 그 후, 환자는 프로토콜 (5)의 남아있는 단계(즉, 단계 (D) 내지 (L))가 계속될 수 있다.

[0328] (8) ARIA로 인한 용량 연기 후 치료의 재시작

[0329] 상기 경우 모두에서 항-A β 항체(예를 들어, BIIB037)로의 치료가 용량 연기 후에 재개된 경우, 환자는 재시작 용량에서 최소 2회 용량을 가져야 한다. MRI가 재시작 용량의 제2 투여 후 그리고 각각의 용량 증가의 제2 투여 후에 수행되어야 한다.

[0330] *AD의 증상의 측정 및 감소*

[0331] AD의 위험, 존재, 중증도 및 진행의 측정은 시간 경과에 따른 임상 진단; 환자의 전반적인 기능 수준의 평가; 일상 생활 능력 또는 행동 장애의 평가; 뇌 구조의 체적 분석; 뇌 내의 이상 단백질의 병리학적 침착물(예를 들어, PET 베타-아밀로이드 영상화) 또는 체액 중의 생화학적 변수(예를 들어, 타우 단백질 또는 A β 펩타이드)의 생체내 측정; 및 질환의 자연 경과/병력과의 비교에 의해서 결정될 수 있다.

[0332] 환자에서 AD의 단계를 결정하는 데 하기 임상 평가가 사용될 수 있다: CDR, FCSRT, 신경정신적 재고 조사-설문지(Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire: NPI-Q), 및 레이 언어 기억 검사(Rey Auditory Verbal Learning Test: RA VLT) 즉각 및 지연 회상(Immediate and Delayed Recall), 웨슬러 기억 검사(Wechsler Memory Scale: WMS) 언어 쌍 연상 학습 검사 즉각 및 지연 회상(Verbal Pair Associate Learning Test Immediate and Delayed Recall), 델리스-카플란 실행 기능 시스템 언어 유창 조건(Delis-Kaplan Executive Function System Verbal Fluency Conditions) 1 및 2, 및 웨슬러 성인 지능 검사 제4 판 상징 연구 및 코딩 하위세트(Wechsler Adult Intelligence Scale Fourth Edition Symbol Search and Coding Subsets); 및 인지 약물 연구 컴퓨터화 시험 배터리(Cognitive Drug Research computerized test battery)를 포함하는 신경심리학적 시험 배터리.

[0333] 일 실시형태에서, 진단 치료요법은 임상 치매 등급(CDR) 스케일, 신경심리학적 시험 배터리, 인지 약물 연구 컴퓨터화 시험 배터리, 자유 및 단서 선택적 기억 시험(Free and Cued Selective Reminding Test: FCSRT), 간이 정신 상태 검사(Mini Mental State Examination: MMSE), 콜롬비아 자살 심각도 등급 스케일(Columbia Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS), 및 신경정신적 재고 조사-설문지(NPI-Q)에 대한 기준으로부터의 변화를 결정하는 단계를 포함한다.

[0334] 바이오마커는 AD를 정의하고 이의 스펙트럼에 따라 질환의 단계화에 필수적인 것으로 나타났다. 바이오마커 표현형은 아밀로이드 플라크, 신경원섬유 엉킴, 염증 및 신경퇴행과 같은 신경병리학 표현형과 임상 표현형 사이의 겹을 연결할 수 있다. AD의 바이오마커는 ApoE 아이소타입, CSF A β 42, 아밀로이드 PET, CSF 타우, 및 해마 체적(HCV) MRI를 포함한다.

[0335] 뇌의 특정 영역에서의 아밀로이드 플라크 부담은 18F-AV-45 PET에 의해 측정될 수 있다. 18F-AV-45는 아비드 라디오파마슈티칼스(Avid Radiopharmaceuticals)(미국 펜실베이니아주 필라델피아 소재)에 의해 개발된 아밀로이드 리간드이다. 그것은 높은 친화도(Kd = 3.1nM)로 원섬유 A β 에 결합한다 18F-AV-45 PET 영상화에 의한 결과는, AD를 갖는 환자가 아밀로이드 침착이 높을 것으로 예상되는 대뇌 피질 영역에서 트레이서의 선택적인 보유를 갖

는다는 것을 나타낸 반면, 건강한 대조군은 단지 최소한의 대뇌 피질 트레이서 보유로 이들 면적으로부터 급속한 약효세척을 나타냈다. AD와 연령 일치 대조군 대상체 사이에서 18F-AV-45의 평균 흡수량의 유의한 차이가 관찰되었다. 18F-AV-45 PET 영상화의 검사-재검 편차는 AD 환자 및 인지적으로 건강한 대조군 모두에서 낮다(5% 미만). 18F-AV-45 PET 영상의 시각적인 해석과 대뇌 피질 흡수량의 평균 정량적 추정치는 면역조직화학 및 은염색 신경플라크 스코어에 의해 측정된 부검에서의 아밀로이드 병리의 존재 및 양과 상관관계가 있다(Clark CM, et al. Use of florbetapir-PET for imaging β -amyloid pathology. *JAMA*, 2011 Jan; 305(3):275-283).

- [0336] 18F-AV-45의 방사선량 측정은 전형적인 PET 리간드의 범위 내에 있다. 평균 인간의 전신 유효 용량은 0.019mSv/MBq인 것으로 추정된다. 주사당 370MBq의 용량이 또한 우수한 영상화 결과를 산출하는 것으로 나타났다.
- [0337] AD를 갖는 환자는 인지 기능의 점진적인 손상과 관련된 국지적 글루코스 대사의 FDG PET 측정에서 특징적인 감소를 갖는다(Landau SM, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*, 2011 Jul;32(7):1207-18; Mielke R, et al. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med.*, 1994 Oct;21(10):1052-60). 글루코스 대사 장애의 진행을 중단하는 항-A β 의 효과는 FDG PET 측정을 사용하여 주기적으로 평가할 수 있다 FDG의 방사선량 측정은 전형적인 PET 리간드의 범위 내에 있다. 평균 인간의 전신 유효 선량은 0.019mSv/MBq인 것으로 추정된다. 표준 FDG 영상화 프로토콜은 주사당 185MBq의 용량을 사용한다. 환자는 전형적으로 각각의 스캔에서 최대 185MBq를 수용할 수 있다.
- [0338] CSF 중의 A β 1-42 및 T-타우 또는 P-타우 수준의 측정은 AD의 예측 바이오마커로서 허용되고 있다. 증거는 타우 응집 병리학이 병인에서 매우 초기 사례임을 시사한다(Duyckaerts (2011) *Lancet Neurol.* 10, 774-775, 및 Braak et al., (2013), *Acta Neuropath.*, 126:631-41).
- [0339] AD-관련 바이오마커가 또한 사용될 수 있다. 이들은 혈액 중의 피로글루타메이트-A β , A β 40 및 A β 42, 및 CSF 중의 총 타우, 포스포-타우, 피로글루타메이트-A β A β 40 및 A β 42를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0340] 형태측정 MRI 측정이 또한 AD의 평가를 도울 수 있다. 이것은 전뇌 체적, 해마 체적, 심실 체적 및 대뇌 피질 회백질 체적을 포함한다. ASL-MRI에 의해 측정된 바와 같은 대뇌 피질 혈류 및 tf-fMRI에 의해 측정된 바와 같은 기능적 연결성이 평가 프로토콜에 포함될 수 있다.
- [0341] 본 개시내용에 따른 AD 환자를 치료하기 위한 항-A β 항체(예를 들어, BIIB037)의 사용은 기준 측정치보다 이들 파라미터 중 하나 이상에서 개선을 초래하거나 하나의 단계로부터 다음 단계로 AD의 진행을 적어도 예방하거나 둔화시킨다.
- [0342] *ARIA*의 측정
- [0343] AD 환자는 일반적으로 항-A β 항체(예를 들어, BIIB037)에 용량 의존 방식으로 반응한다. 따라서, 최대 효과를 위해 고용량을 사용하는 것이 유리하다. 그러나, *ARIA*의 발생률 또는 비율은 항-A β 항체의 용량이 증가될 경우 특정 환자 집단에서 증가할 수 있다. 본 개시내용은 알츠하이머병에 대해서 치료를 받은 민감성 환자, 특히 고용량의 항-A β 항체가 제공된 환자뿐만 아니라 ApoE4 보유자에서 *ARIA*의 발생률을 감소시키는 것을 가능하게 한다. 특히, 본 개시내용은 아밀로이드 관련 영상화 이상-부종(*ARIA-E*)의 발생률을 감소시키거나 아밀로이드 관련 영상화 이상-출혈 또는 혈철증(*ARIA-H*)의 발생률을 감소시키거나, *ARIA-E* 및 *ARIA-H* 둘 모두를 감소시키는 것을 가능하게 한다.
- [0344] 부종(*ARIA-E*) 및 미세출혈 또는 혈철증(*ARIA-H*)을 포함하는 *ARIA*는 MRI(즉, 유체 감쇠 반전 회복(*ARIA-E*)의 경우 FLAIR/T2 및 *ARIA-H*의 경우 T2*/구배 에코)에 의해 용이하게 검출 가능하다(Sperling R, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.*, 2012;11(3):241-9). *ARIA-H* 검출하는데 있어서 T2*/구배 에코보다 잠재적으로 더 민감성인 MRI 기술인 민감성 가중 영상화(SWI)(Sperling RA, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, 2011;7(4):367-85)가 또한 사용될 수 있다.
- [0345] 혈관성 부종의 징후는 일반적으로 백질에 한정되고 흔히 대뇌 회전 팽윤과 연관된 T2-가중 및 FLAIR 서열 상의 초강력(hyperintense) 신호를 포함한다. 존재하는 경우, 혈관성 부종의 증상은 두통, 인지 기능 악화, 의식 변

화, 발작, 불안정 및 구토를 포함한다.

[0346] ARIA-H는 MRI에 의해 모니터링될 수 있고, 임상 상관관계가 없이 영상화 소견인 것으로 간주된다(즉, 환자는 무증상임)(Sperling RA, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's and Dementia*, 2011;7(4):367-85). 구체적으로, 출혈은 구배 에코, T1-가중, T2-가중, 및 FLAIR의 MRI 서열을 사용하여 검출 가능하다. 미세출혈은 일반적으로 무증상성인 반면, 거대출혈은 전형적으로 영향을 받는 뇌 영역을 반영하는 병소 징후 및 증상뿐만 아니라 혈관성 부종에 대한 것을 포함하는 비특이적 증상을 갖는다. MRI 획득 빈도는 안전성 모니터링 요구에 의해 결정된다.

[0347] 하기는 본 발명의 실시의 실시예이다. 이것은 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 이해되지 않아야 한다.

[0348] 실시예

[0349] 실시예 1: 생체내에서 BIIB037의 독성 연구

[0350] Tg2576 마우스 및 시노물거스 원숭이를 BIIB037 독성 평가를 위해서 사용하였다. 2종 중에서, Tg2576 마우스는 이 마우스가 뇌 실질 및 혈관계에서 아밀로이드 플라크를 축적한다는 것을 고려하여 주요 약리학적 관련 종으로 간주된다.

[0351] 마우스의 표준 조직병리학적 평가에 더하여, 미세출혈을 정량하기 위해서 헤모시테린(헤모글로빈의 분해 생성물)의 펄스 염색(Perls staining)을 수행하였다. Tg2576 마우스(Kumar-Singh S, et al. Dense-core plaques in Tg2576 and PSAPP mouse models of Alzheimer's disease are centered on vessel walls. *American Journal of Pathology*, 2005 Aug;167(2):527-43)를 포함하여 AD의 트랜스제닉 마우스 모델(Winkler DT, et al. Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *J. Neurosci.*, 2001 Mar 1;21(5):1619-27)에서 배경 소견으로서 그리고 일부 항-Aβ 항체로 치료된 트랜스제닉 마우스에서 약물 관련 소견(Pfeifer M, et al. Cerebral hemorrhage after passive anti-Aβ immunotherapy. *Science* 2002 Nov 15;298(5597):1379; Racke MM, et al. Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy - associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid beta. *J Neurosci.*, 2005 Jan 19;25(3):629-36.; Wilcock OM, Colton CA. Immunotherapy, vascular pathology, and microhemorrhages in transgenic mice. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 2009 Mar;8(1):50-64) 둘 다로서 미세출혈을 관찰하였다.

[0352] 실시예 2: 생체내에서 BIIB037의 단기간 연구

[0353] 13-주 연구에서, Tg2576 마우스에게 10 또는 70mg/kg의 ch12F6A, 또는 500mg/kg의 ch12F6A 또는 BIIB037의 IV 용량을 매주 투여하였다. 표준 조직병리학적 염색에 의해 평가된 바와 같이 최소 내지 경증 급성 출혈이 70mg/kg/주 이상으로 투여된 2마리 마우스에서 관찰되었다. 추가적인 소견은, 대조군 동물과 비교하여 70mg/kg/주 초과로 치료된 마우스에서 뇌막 혈관 염증의 발생률 및/또는 중증도 및 500mg/kg/주로 투여된 2마리 동물에서 혈전증의 발생의 약간의 증가를 포함한다. 6-주 약물-무함유 회복 기간의 마지막에, ch12F6A 및 BIIB037-처리된 마우스에서 관찰된 소견의 발생률 및 중증도는 연구 전체에 걸쳐 대조군에서 관찰된 범위 내였다.

[0354] 뇌의 표준 조직병리학에 더하여, 미세출혈의 존재를 펄스 염색에 의해서 평가하였고; 13주의 투여 후에 ch12F6A/BIIB037 처리군과 대조군 처리군 사이에서 미세출혈의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

[0355] 70mg/kg/주 이상에서 관찰된 뇌막 혈관 염증 및 급성 출혈의 증가된 발생률 및/또는 중증도는 10mg/kg/주의 최대 무독성량(no observed adverse effect level; NOAEL) 결정에 기여하였다.

[0356] 실시예 3: 생체내에서 BIIB037의 장기간 연구

[0357] 6-개월 연구에서, Tg2576 마우스는 10 또는 40mg/kg의 ch12F6A, 또는 250mg/kg의 ch12F6A 또는 BIIB037의 IV 용량을 매주 투여하였다. 40mg/kg 초과 용량으로 무린 불변 도메인을 포함하는 키메라 12F6A(ch12F6A)로 치료된 주요 및 조기 사망 동물의 뇌에서 뇌막/뇌 혈관 염증 및 혈관 비후의 조합된 발생률 및/또는 중증도의 약간의 증가 및 250mg/kg ch12F6A-치료된 동물의 하위세트에서 미세 출혈 면적의 증가를 제외하고는, 주요 및 회복 기간 동안 평가된 파라미터 중 어느 것에서도 치료 관련 변화는 존재하지 않았다.

[0358] 250mg/kg BIIB037의 매주 정맥내 주사 투여가 제공된 Tg2576 마우스에서 치료 관련 소견도 그리고 뇌막/뇌 혈관

염증 및/또는 혈관 비후의 발생률 및/또는 중증도의 증가도 없었고, ch12F6A 또는 BIIB037가 제공된 동물의 뇌에서 미세출혈의 병소의 수 및/또는 면적 백분율에서 통계적으로 유의한 차이도 존재하지 않았다.

[0359] 6-주 회복 기간 후에, 혈관 염증 또는 비후의 발생률 및/또는 중증도는 치료군과 대조군 사이에 유사하였다. 이러한 변화의 잠재적인 치료-관련 악화는 완전히 배제될 수 없지만, 뇌에서 혈관 염증, 비후 및 가능한 악성 미세출혈은 치료에 대한 모호한 관계로서 간주되었고, 잠재적으로 질환 모델에만 내재된 노화-관련 퇴행성 변화로 인한 것으로 간주되었다. 결론적으로, NOAEL은 본 연구의 경우 250mg/kg/주이다.

[0360] 4-주 원숭이 연구에서 어떠한 치료 관련 소견도 관찰되지 않았고, NOAEL은 300mg/kg/주였다.

[0361] 요약하면, BIIB037에 대한 독성 평가는 침착된 Aβ에 대한 항체의 결합과 일치하는 독성 프로파일을 식별하였다.

[0362] 실시예 4: 생체내에서 아밀로이드 베타의 감소

[0363] Tg2576 마우스에서, ch12F6A(0.3mg/kg 내지 30mg/kg)의 만성 투여 후 대뇌 아밀로이드의 용량 의존적 감소가 관찰되었다. 상당한 아밀로이드 감소가 최소 유효 용량으로 간주되는 3mg/kg에서 관찰되었고, 효능은 10mg/kg와 30mg/kg 사이에서 정체가 도달하는 것으로 보였다. 13-주 Tg2576 마우스 독성 연구(10mg/kg/주)로부터 수득된 최대 무독성량(NOAEL)을 안전성 여유 결정 목적을 위해서 사용하였다.

[0364] 1 및 3mg/kg에서 인간에서 BIIB037 평균 정상 상태 노출(AUC_{0-4wk}로서 계산됨)은 13-주 마우스 독성 연구에서 관찰된 비임상 NOAEL 용량 노출(AUC_{0-4wk}로서 계산됨)의 약 1/12 및 1/4인 것으로 예측된다. 10mg/kg 용량 후 BIIB037 평균 정상 상태 노출은 NOAEL 용량 노출과 유사한 것으로 예측된다. 최고 용량 30mg/kg은 NOAEL 노출의 2 내지 3배 및 뇌막 혈관 염증의 중증도 및 뇌 출혈의 발생률에서 약간의 증가가 관찰된 70mg/kg 용량에서의 노출의 1/3인 평균 정상 상태 노출을 달성하는 것으로 예측된다.

[0365] 실시예 5: BIIB037에 의한 임상 경험

[0366] 제1 임상 연구는 경증 내지 중등도 AD를 갖는 대상체에서 BIIB037의 안전성, 내성 및 약물동태학(PK)의 1상 무작위화 맹검 위약-제어된 단일 상승 용량(SAD) 연구이다. 53명의 대상체가 SAD 연구에 등록되었다.

[0367] BIIB037의 출발 용량은 0.3mg/kg이었고, 500mg/kg이 제공된 Tg2576 마우스에서 평균 노출(AUCTAU = 402000μg *hr/ml)을 초과하지 않는 평균 노출(AUC_{inf})을 제공하는 것으로 예측된 용량인 60mg/kg까지 증가한다. 최대 30 mg/kg의 용량(0.3, 1, 3, 10, 20 및 30mg/kg)이 일반적으로 충분히 용인된다.

[0368] 증상성 아밀로이드 관련 영상화 이상-부중(ARIA-E)의 두 가지 심각한 부작용(SAE) 및 무증상 ARIA-E 중 하나의 부작용(AE)이 60mg/kg 코호트에서 보고되었다. 60mg/kg 코호트의 추가 등록은 연구 프로토콜당 종결되었다. AE로 인한 사망 또는 철회는 SAD 연구에서 보고되지 않았다. BIIB037의 혈청 노출은 30mg/kg까지의 용량에 대해서 선형성을 입증하였다.

[0369] 실시예 6: BIIB037의 임상 연구

[0370] *A. 인간 AD 대상체에서 BIIB037의 1b상 임상 연구*

[0371] 1b상 임상 시험을 수행하였다. 시험은 전구증상 내지 경증 AD 대상체 및 양성 아밀로이드 스캔에서 BIIB037의 무작위화 맹검 위약-제어된 상승 용량 연구였다. 시험의 1차 종점은 안전성이었다. 2차 종점은 18F-AV-45 PET 영상화에 의해 측정된 바와 같은 뇌 아밀로이드 플라크 함량에 대한 효과의 평가를 포함하였다. 18F-AV-45 PET 신호에서의 기준선으로부터 변화를 특정 뇌 영역에서 평가하였다. 탐색적 종점은 대상체에서 인지 능력을 평가하였다. 대상체는 환자의 체중을 기초로 1, 3, 6, 또는 10mg/kg의 BIB037 또는 위약이 제공되었다.

[0372] *B. 사전-명시된 중간 분석 #1*

[0373] 사전-명시된 중간 분석 #1은 1, 3 및 10mg/kg 군 및 위약군에 대한 26주 데이터를 제공하였다.

[0374] AD 대상체를 위약, 1mg/환자 체중 kg으로 BIIB037을 제공된 군, 3mg/환자 체중 kg으로 BIIB037이 제공된 군 및 10mg/환자 체중 kg으로 BIIB037을 제공된 군인 4개 군으로 무작위화하였다. 각각의 군에는 31명의 대상체가 존재하였다. 대상체의 평균 연령은 약 72세(평균)였다. Apo E4 보유자는 각각 군의 63%, 61%, 66% 및 63%를 차지하였다.

[0375] 대상체에서 AD의 임상 단계를 평가하였다. 전구증상 AD를 갖는 대상체는 각각 군의 47%, 32%, 44% 및 41%를 차

지하였다. 경증 AD를 갖는 대상체는 각각 군의 53%, 68%, 56% 및 59%를 차지하였다.

- [0376] 정적 PET 획득 프로토콜을 사용하였다. 트레이서를 각 대상체에게 주사하고, 단일 스캔을 수행했다. 트레이서는 원섬유 Aβ 플라크를 표적으로 하는 PET 리간드인 AV45였다.
- [0377] 아밀로이드 PET 영상화 프로토콜의 결과는 PET 영상화에 사용된 β-아밀로이드 리간드의 흡수의 척도이고, 존재하는 β-아밀로이드의 양에 반응하는 표준 업데이트 값 비로서 표현되었다. 표준화된 흡수값 비는 기준 영역에 대한 표적 영역의 비를 취함으로써 PET 신호를 정상화한다. 표적 영역에서, 특이적 결합 및 결합 신호의 변화는 약리학의 치료 유도 조절을 반영한다. 기준 영역에서, 비특이적 결합은 치료 효과가 없음을 나타낸다.
- [0378] 아밀로이드의 용량-의존적 감소가 관찰되었다. 26주에 3mg/kg 및 10mg/kg에서 통계학적으로 유의한 감소가 관찰되었다. 효과는 대상체의 작은 하위세트를 기반으로 54주까지 계속되는 것으로 나타났다. 관찰된 효과의 명백한 ApoE 변형은 존재하지 않았다. 보다 큰 효과는 더 높은 기준치 표준 업데이트 값 비를 갖는 대상체에서 관찰되었다.
- [0379] 치료의 안전성 및 내성을 평가하였다. 부작용은 일반적으로 경증 또는 중등도였다. 두통은 가장 일반적인 부작용이었고, 용량-의존적인 것으로 나타났다. 화학, 혈액학, 소변 검사, ECG 또는 바이탈 사인에서 유의한 변화가 없었다. 27명의 대상체가 ARIA-E 또는 ARIA-E/H를 나타냈다.
- [0380] ARIA의 발생률이 높을수록 더 높은 BIIB037 용량 및 Apo E4 보유가 관찰되었다. 동형접합성 및 이형접합성 E4-보유자는 ARIA에 대해서 유사한 위험이 있는 것으로 나타났다.
- [0381] ARIA-E의 발병은 일반적으로 치료 과정에서 초기에 발생된다. ARIA-E는 3 내지 5회 용량(18주 또는 10주) 후 1 및 3mg/kg의 용량에서 발생되었다. 다섯 번째 용량 후, 어떤 사례도 검출되지 않았다. ARIA-E는 2회 용량(6주) 및 30주에 6 및 10mg/kg의 용량에서 발생되었다. 영상화 소견은 일반적으로 4 내지 12주에 해결되었는데, 이는 ARIA-E가 가역적이었음을 나타낸다.
- [0382] ARIA-H 사례를 갖는 모든 대상체는 또한 ARIA-E 사례를 가졌다. ARIA-E의 발생률은 3mg/kg 및 10mg/kg 치료군 각각에서 ARIA-H의 발생률보다 더 높았다. 1mg/kg 용량이 제공된 군에서 각각의 사례의 발생률은 동일하였다.
- [0383] *C. 사전-명시된 중간 분석 #2*
- [0384] 사전-명시된 중간 분석 #2는 1, 3 및 10mg/kg 군 및 위약군에 대한 54주 데이터뿐만 아니라 6mg/kg 군에 대한 26주 데이터를 제공하였다.
- [0385] 도 1은 치료군 각각에 대해서 관찰된 데이터를 기초로 시점까지 평균 PET 복합 표준화된 흡수 비 값(SUVr)을 나타낸다. 도 1은 기준치로부터 26주까지 항체 BIIB037이 제공된 치료군 각각에서 아밀로이드 부담이 감소되었음을 나타낸다. 26주와 54주 사이에 BIIB037이 제공된 치료군 각각에서 아밀로이드 부담이 추가로 감소되었다. 위약군은 아밀로이드 부담에서 반응하는 감소를 나타내지 않았다.
- [0386] 도 1은 또한 BIIB037의 투여에 의한 아밀로이드 부담의 감소가 용량 의존적이었음을 나타낸다. 더 높은 용량의 BIIB037은 아밀로이드 스캔을 사용하여 뇌에서 보다 큰 아밀로이드 감소에 의해 달성되었다. 위약군에서는 유사한 효과가 관찰되지 않았다.
- [0387] 도 2는 기준 임상 단계, 즉 전구증상 또는 경증 AD에 의한 26주에서의 기준 PET 복합 SUVr로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다. 도 2는 관찰된 데이터에 기초한다. 도 2는 아밀로이드 감소가 아밀로이드 스캔에서 용량 의존적이었음을 나타낸다.
- [0388] 도 3은 대상체의 ApoE4 상태에 의한 아밀로이드 부담의 감소를 나타낸다. 보유자군 및 비보유자군 둘 모두가 위약과 비교하여 아밀로이드 부담의 감소를 나타냈다. 감소는 각각의 경우에 용량-의존적이었다.
- [0389] 연구에서 ARIA-E 및/또는 ARIA-H의 발생률을 추정하였다. 결과를 도 4에 나타낸다. ApoE4 보유자 및 ApoE4 비보유자에서 ARIA의 발생률을 또한 도 4에 보고한다. 발생률은 용량-의존적이었고, ApoE4 보유는 6 및 10mg/kg에서 의존적이다. ARIA-E의 발병은 일반적으로 치료 과정에서 초기였다. ARIA-E는 일반적으로 가역적이었다. ARIA-H는 안정적이었다. 영상화 소견은 일반적으로 4 내지 12주에 해결되었다.
- [0390] *D. 환자 인지의 임상 평가*
- [0391] 임상 평가를 치료된 환자의 알츠하이머병의 증상 변화의 지표로서 사용하였다. 구체적으로, 기준치로부터의 변화를 임상 치매 등급(CDR) 스케일 및 간이 정신 상태 검사(MMSE)에서 결정하였다. 관찰된 데이터를 기초로 하는

이러한 평가의 결과를 도 5 및 6에 요약한다.

- [0392] 도 5는 1mg/kg, 3mg/kg 또는 10mg/kg의 항체 BIIB037이 제공된 환자 집단과 비교하여 위약이 제공된 환자에 대한 기준 CDR-SB로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다. 측정은 특정 용량으로의 치료 54주에 수행되었다.
- [0393] 도 6은 1mg/kg, 3mg/kg 또는 10mg/kg의 항체 BIIB037이 제공된 환자 집단과 비교하여 위약이 제공된 환자에 대한 기준 MMSE로부터 조정된 평균 변화를 나타낸다. 측정은 특정 용량으로의 치료 54주에 수행되었다.
- [0394] 실시에 7: 전구증상 또는 경증 알츠하이머병을 갖는 환자에서, 항-A β 단클론성 항체인 아두카누맙(BIIB037)의 무작위화 이중 맹검 위약-제어된 1b상 연구: 질환 단계 및 ApoE ϵ 4 상태에 의한 중간 결과
- [0395] 아두카누맙(BIIB037)은 가용성 올리고머 및 불용성 원섬유를 비롯한 베타-아밀로이드(A β) 펩타이드의 응집 형태에 대해 선택적인 인간 단클론성 항체이다. 아두카누맙의 단일 상승 연구는 최대 30mg/kg의 용량에서 경증 내지 중등도 AD 환자에서 허용가능한 안전성을 입증하였다. 이 1b상 연구는 전구증상 또는 경증 AD 환자에서 아두카누맙의 안전성, 내성, 약물동태학(PK) 및 약력학을 평가하였다.
- [0396] 목적은 질환 단계 및 ApoE ϵ 4 상태에 의한 아두카누맙의 중간 안전성 및 A β 제거(플로르베타피르[18-AV-45] 양전자 방출 단층 촬영[PET] 결과의 변화)를 제시하는 것이었다.
- [0397] 연구 설계
- [0398] PRIME는 다기관 무작위화 이중 맹검 위약-제어된 다회 용량 연구[NCT01677572]이다.
- [0399] 환자는 50 내지 90세였고, 안정한 병용 의약을 가졌고, 최소-정신 상태 검사(MMSE) 스코어는 20 이상이었고, 하기와 같은 임상 및 방사선학적 기준을 충족시켰다:
 - 전구증상 AD: MMSE 24 내지 30 자발적 기억 불만; 자유 및 단서 선택적 기억 시험의 총 자유 회상 스코어 27 이하; 글로벌 임상 치매 등급(CDR) 스코어 0.5; 다른 인지 도메인에서 유의한 수준의 장애의 부재; 본질적으로 보존된 일상 생활 활동 및 치매의 부재; 시각적 평가에 의한 양성 플로르베타피르 PET 스캔을 가졌다.
 - 경증 AD: MMSE 20 내지 26; 글로벌 CDR 0.5 또는 1.0; 추정 AD를 위한 국립 노화-알츠하이머 협회 핵심 임상 기준 충족; 시각적 평가에 의한 양성 플로르베타피르 PET 스캔을 가졌다.
- [0402] PRIME 연구 설계를 도 14에 나타낸다. 환자(계획된 N=188)는 3:1 활성물 대 위약의 비율로 시차를 둔 상승 용량 설계로 9개의 치료 아암 중 1개(표적 등록: 활성 치료 아암당 n=30)로 무작위화했다. 1차 및 2차 종점을 도 15에 제시한다. PRIME 평가 타임라인을 도 16에 도시한다. PRIME은 진행중이다. 중간 분석을 위해서, 데이터는 1, 3 및 10mg/kg 아암에 대해서는 54주까지, 6mg/kg 아암에 대해서는 30주까지 분석하였다.
- [0403] 환자
- [0404] 무작위화된 166명의 환자 중에서, 165명에게 투여되었는데; 107명(65%)은 ApoE ϵ 4 보유자였고, 68명(41%)은 전구증상 AD를 가졌다. 환자 소인율도 17에 도시한다. 기준 인구통계학적 및 질환 특징은 일반적으로 도 18에 도시된 치료군에 걸쳐 양호하게 균형을 이루었다.
- [0405] 안전성
- [0406] 부작용(AE)은 치료군에 걸쳐서 환자의 84% 내지 98%에서 보고되었다. 가장 흔한 AE 및 심각한 AE(SAE)는 아밀로이드 관련 영상화 이상(ARIA; MRI 기반)이었고(표 9); 다른 AE/SAE는 환자 집단과 일치했다. 도 19는 ARIE-E 이후의 ARIA 소견 및 환자 소인의 요약을 제공한다.
- [0407] 3명의 사망자가 보고되었고(위약에서 2명, 아두카누맙 10mg/kg에서 1명); 어느 것도 치료 관련되었다고 간주되지 않았다(2명은 연구 중단 후 발생).
- [0408] 단리된 ARIA-부종(ARIA-E)의 발생률은 용량- 및 ApoE ϵ 4-상태 의존적이었다(도 19):
- [0409] ApoE ϵ 4 보유자 중 ARIA-E의 전체 발생률은 1, 3, 6 및 10mg/kg 아두카누맙 각각에 대해서 5%, 5%, 43% 및 55% 대 위약에 대해서 0%였다.
- [0410] ApoE ϵ 4 비보유자 중에서 상응하는 발생률은 0%, 9%, 11%, 및 17% 대 0%였다.
- [0411] 단리된 ARIA-미세출혈/혈철증(ARIA-H)의 발생률은 용량 및 ApoE ϵ 4 상태에 걸쳐서 유사했다(데이터 나타내

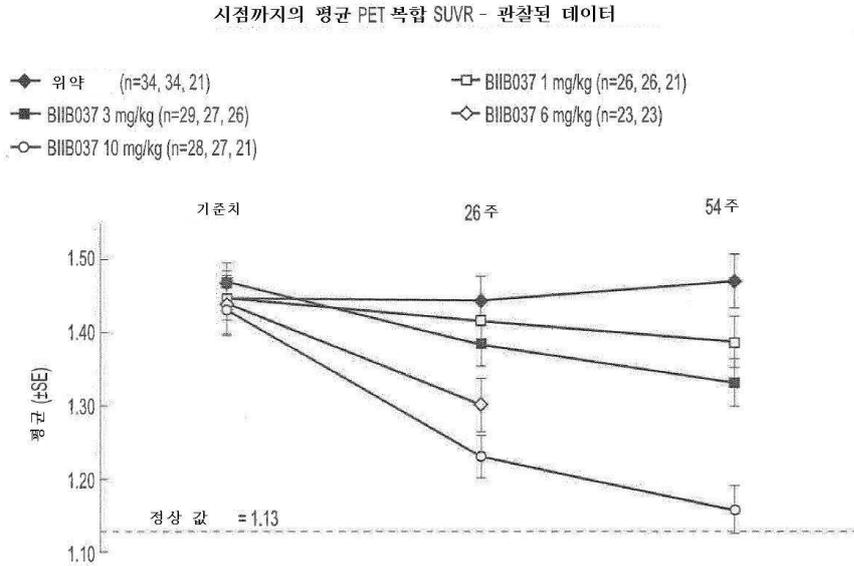
지 않음).

- [0412] 작은 샘플 크기를 기초로, ApoE ε 4 상태를 고려할 때 전구증상 또는 경증 AD 대상체 간에는 ARIA-E의 발생률의 명백한 차이가 존재하지 않았다(도 19).
- [0413] 대부분(92%)의 ARIA-E 사례는 처음 5회 용량 내에서 관찰되었고; ARIA-E 사례의 65%는 무증상이었다.
- [0414]  존재하는 경우, 증상은 전형적으로 4주 이내에 해결되었다.
- [0415]  MRI 소견은 전형적으로 4 내지 12주 이내에 해결되었다.
- [0416] ARIA-E가 발생한 환자의 대부분(54%)은 치료를 계속했고(계속한 환자 중 93%는 감소된 용량으로 계속하였음); 재발성 ARIA-E가 발생된 환자는 존재하지 않았다. ARIA-E를 갖는 환자에서 치료 중단은 경증 및 전구증상 하위군에 걸쳐서 일치했다(데이터 나타내지 않음).
- [0417] 화학, 혈액학, 소변 검사, 심전도 또는 바이탈 사인에서 유의한 변화가 없었다.
- [0418] 뇌 Aβ 플라크 감소
- [0419] 뇌 Aβ 플라크 감소는 하기 6개 영역의 체적으로부터 복합 SUVR에 의해 평가하였다: 전두엽, 정수리, 측면 측두엽, 감각 운동근, 전방 대상회 및 후방 대상회.
- [0420] 26주 및 54주에 뇌 Aβ 플라크에서 용량- 및 시간-의존적 감소(SUVR 감소에 의해 입증됨)는 일반적으로 경증 및 전구증상 AD 하위군에 걸쳐서 그리고 도 7에 도시된 바와 같이 시험된 용량 내에서 ApoE ε 4 보유자 및 비보유자에 걸쳐서 일관되었다.
- [0421] 임상 중점
- [0422] 1년제에 탐색적 중점, MMSE(도 8) 및 CDR-sb(도 9)에 대한 약화의 통계학적으로 유의한 용량-의존적 둔화가 존재하였다.
- [0423] 결론
- [0424] PET 영상화 대 위약에 의해 측정된 바와 같이 뇌 Aβ 플라크의 유의한 용량- 및 시간-의존적 감소가 존재하였다. 이 효과는 치료 6개월 및 1년제에 명백하였다.
- [0425] Aβ 플라크 감소에 대한 아두카누맙 효과 대 위약의 패턴은 일반적으로 질환 단계 및 ApoE ε 4 상태에 걸쳐서 일관되었다.
- [0426] MMSE 및 CDR-sb에 대한 약화의 통계학적으로 유의한 용량-의존적 둔화가 1년제에 관찰되었다.
- [0427] 아두카누맙은 54주에 걸쳐서 허용 가능한 안전성 프로파일을 입증하였다. ARIA는 주요 안전성 및 내성 소견이었고, 모니터링되고 관리될 수 있었다. ARIA의 발생률은 용량- 및 ApoE-ε 4-상태 의존적이었다. ARIA는 통상적으로 치료 과정에서 조기에 관찰되었고, 무증상이거나 경증의 일시적 증상을 나타냈다.
- [0428] 중간 분석 #3
- [0429] 중간 분석 #3은 6mg/kg 아암 및 (분석을 위해서 플링된 위약 집단에 도입된) 상응하는 위약 아암에 대해 54주까지의 데이터를 포함한다.
- [0430] 뇌 Aβ 플라크 감소
- [0431] 뇌 Aβ 플라크 감소는 하기 6개 영역의 체적으로부터 복합 SUVR에 의해 평가하였다: 전두엽, 정수리, 측면 측두엽, 감각 운동근, 전방 대상회 및 후방 대상회. 도 11에 도시된 바와 같이, 54주에 뇌 Aβ 플라크에서 용량-의존적 감소(SUVR 감소에 의해 입증됨)가 존재하였다.
- [0432] 임상 중점
- [0433] 1년제에 탐색적 중점, MMSE(도 13) 및 CDR-sb(도 12)에 대한 약화의 통계학적으로 유의한 용량-의존적 둔화가 존재하였다.
- [0434] 다른 실시형태
- [0435] 본 발명은 이의 상세한 설명과 함께 기술되어 있지만, 상기 설명은 예시의 의도이지 첨부된 청구범위에 의해서

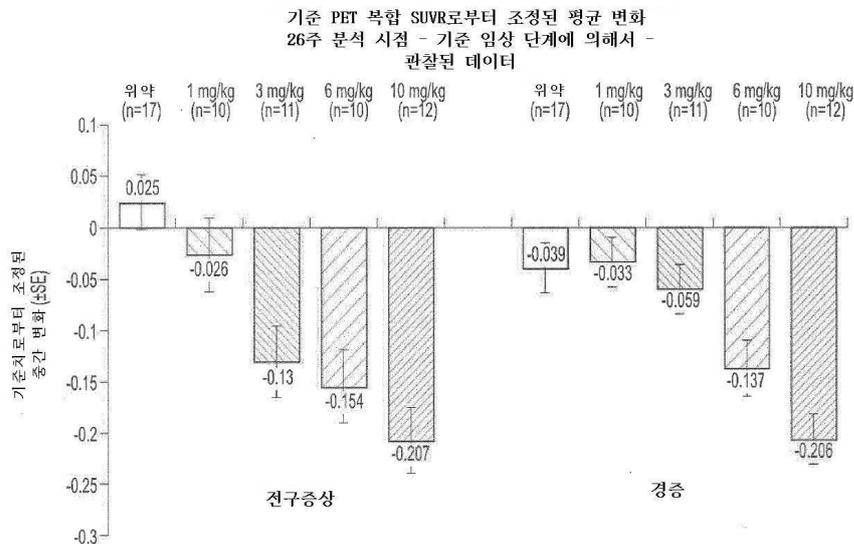
한정된 본 발명의 범주를 제한하도록 의도되지 않는다. 다른 양상, 이점 및 변형이 하기 청구범위의 범주 내이다.

도면

도면1

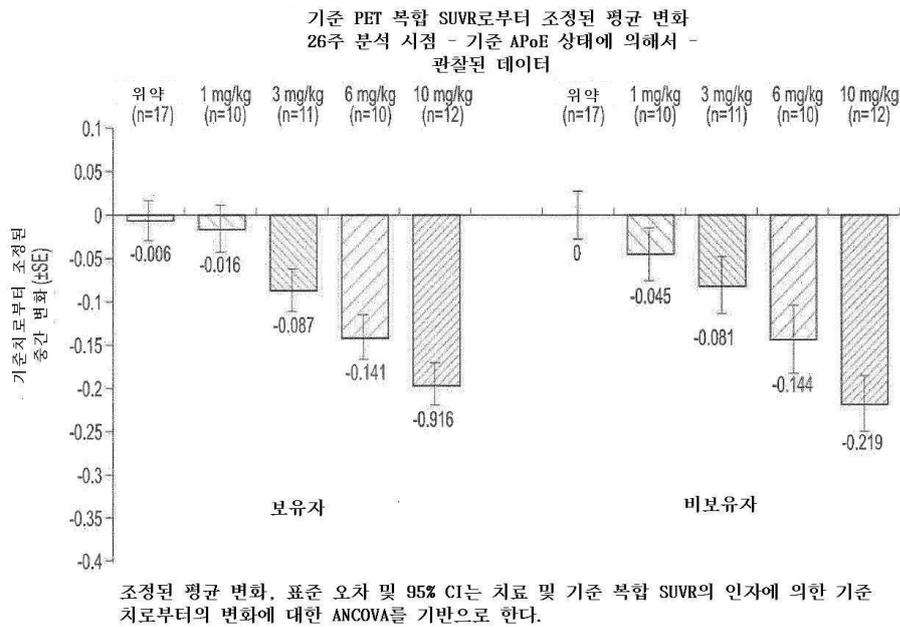


도면2



조정된 평균 변화, 표준 오차 및 95% CI는 치료, 실험 APoE 상태 (보유자 및 비보유자) 및 기준 복합 SUVR의 인자에 의한 기준치로부터의 변화에 대한 ANCOVA를 기반으로 한다.

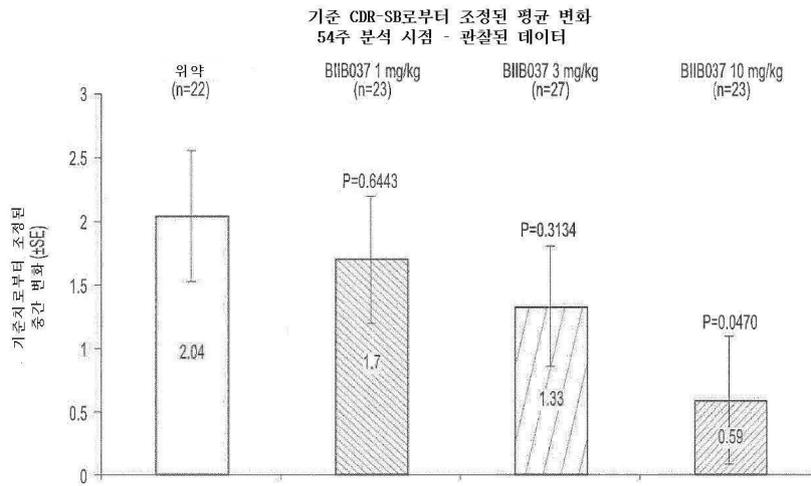
도면3



도면4

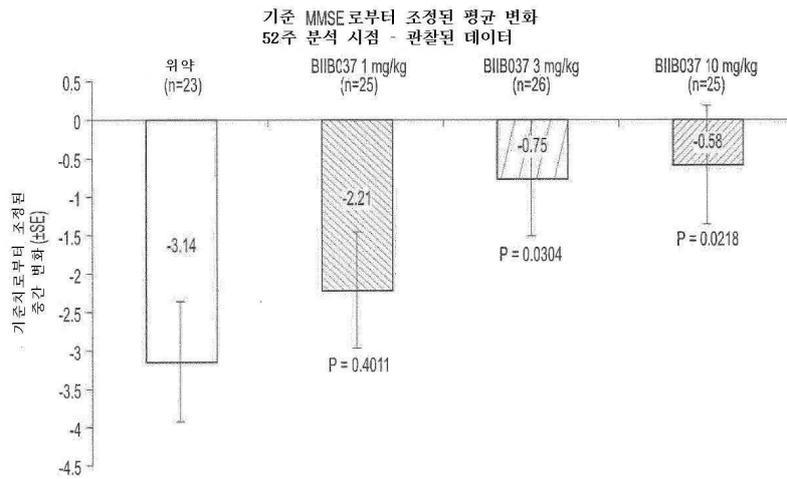
	1 mg/kg DB 단독	3 mg/kg DB 단독	3 mg/kg DB + LTE	1 mg/kg DB → 3 mg/kg - LTE	3-6 mg/kg 적정 LTE	6 mg/kg ⁺ DB	10 mg/kg DB
총 ARIA	1/31 (3%)	2/32 (6%)	5/42 (12%)	2/17 (12%)	1/11 (9%)	10/30 (33%)	13/32 (41%)
APoE4 보유자**	1/19 (5%)	1/21 (5%)	3/25 (12%)	2/11 (18%)	1/7 (14%)	9/21 (43%)	11/20 (55%)
APoE4 비보유자	0/12 (0%)	1/11 (9%)	2/17 (12%)	0/6 (0%)	0/4 (0%)	1/9 (11%)	2/11 (17%)
총 증상 ARIA	1/1 (100%)	0/2 (0%)	2/5 (40%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	4/10 (40%)	4/13 (31%)
보유자	1	0	1	1	1	3	3
비보유자	0	0	1	0	0	1	1

도면5



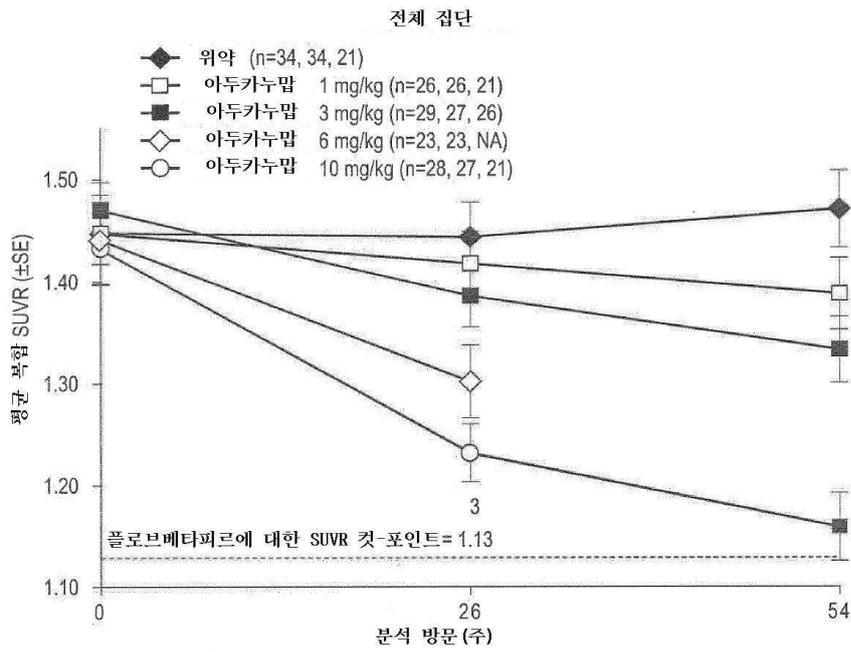
조정된 평균 변화, 표준 오차 및 P-값 (위약에 대한 것임)은 치료, 실험 APoE 상태 (보유자 및 비보유자) 및 기준 CDR-SB의 인자에 의한 기준치로부터의 변화에 대한 ANCOVA를 기반으로 한다.

도면6

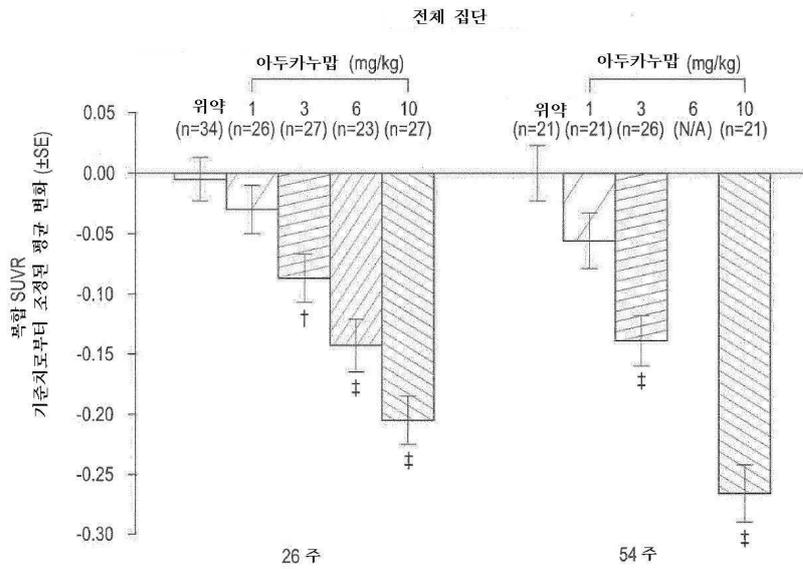


조정된 평균 변화, 표준 오차 및 P-값 (위약에 대한 것임)은 치료, 실험 APoE 상태 (보유자 및 비보유자) 및 기준 MMSE의 인자에 의한 기준치로부터의 변화에 대한 ANCOVA를 기반으로 한다.

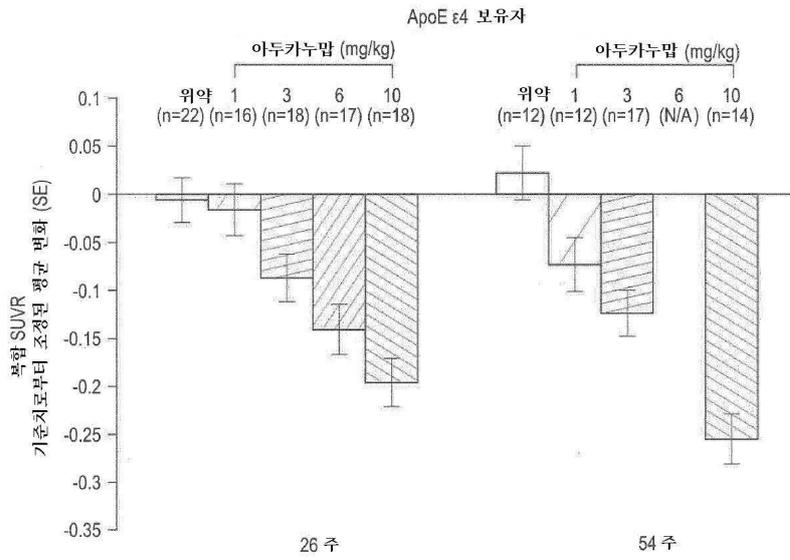
도면7a



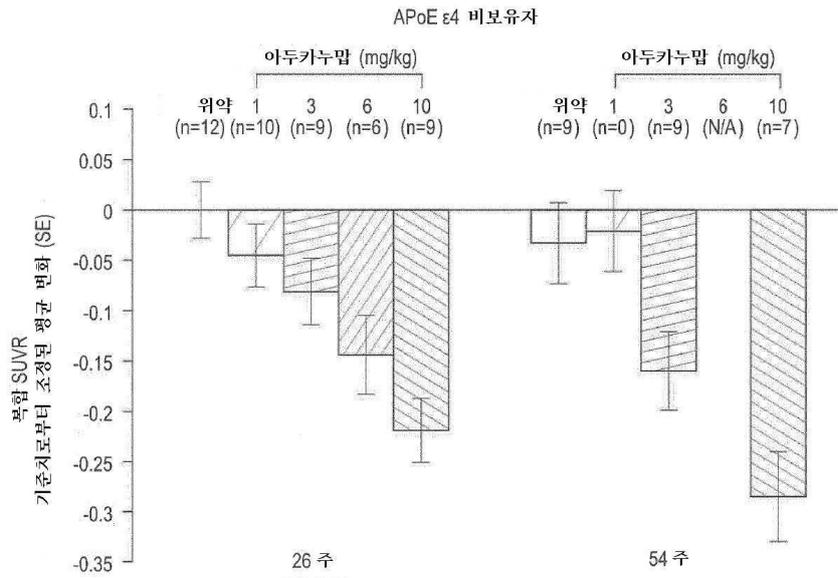
도면7b



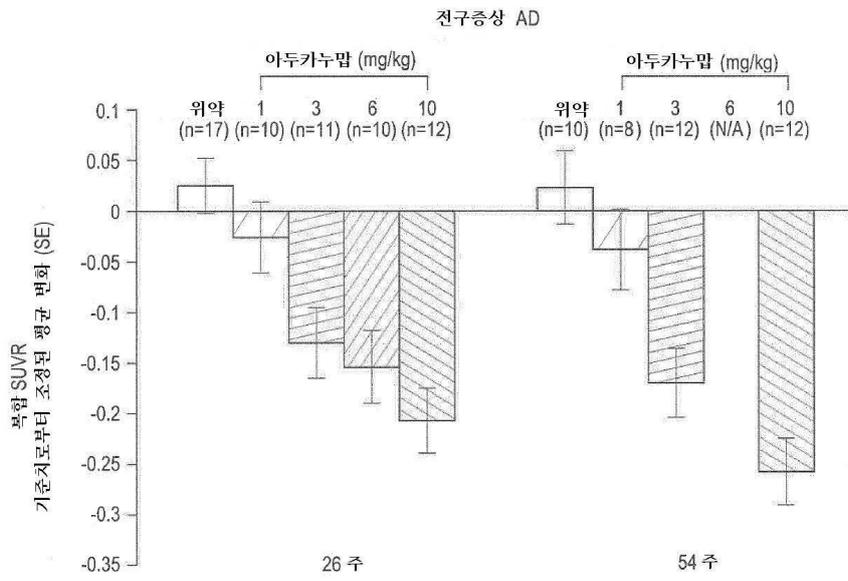
도면7c



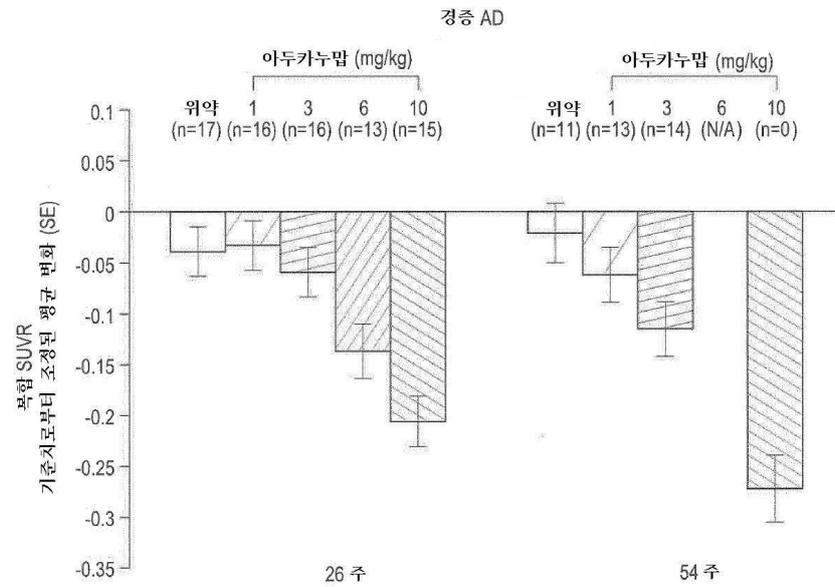
도면7d



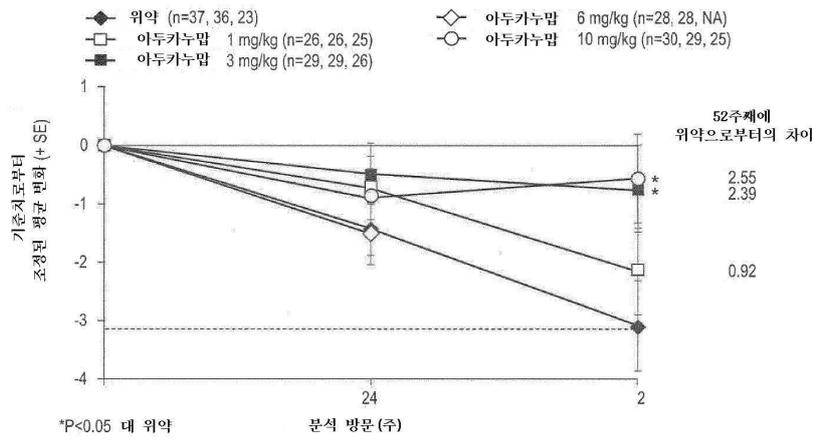
도면7e



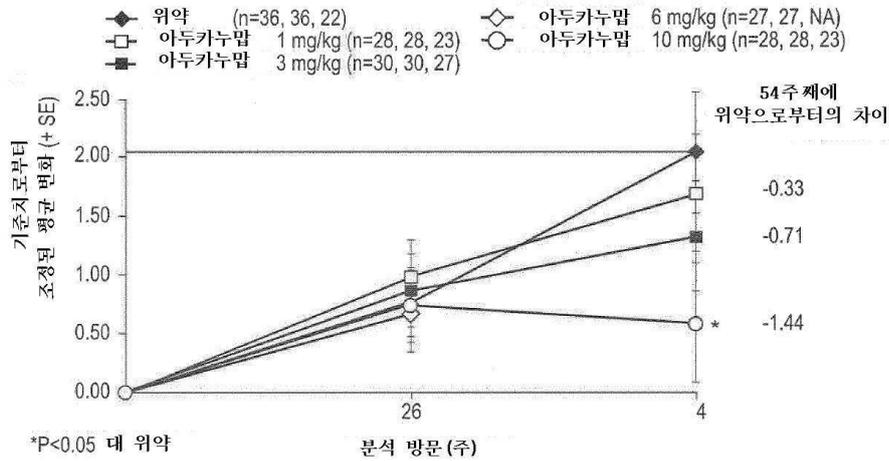
도면7f



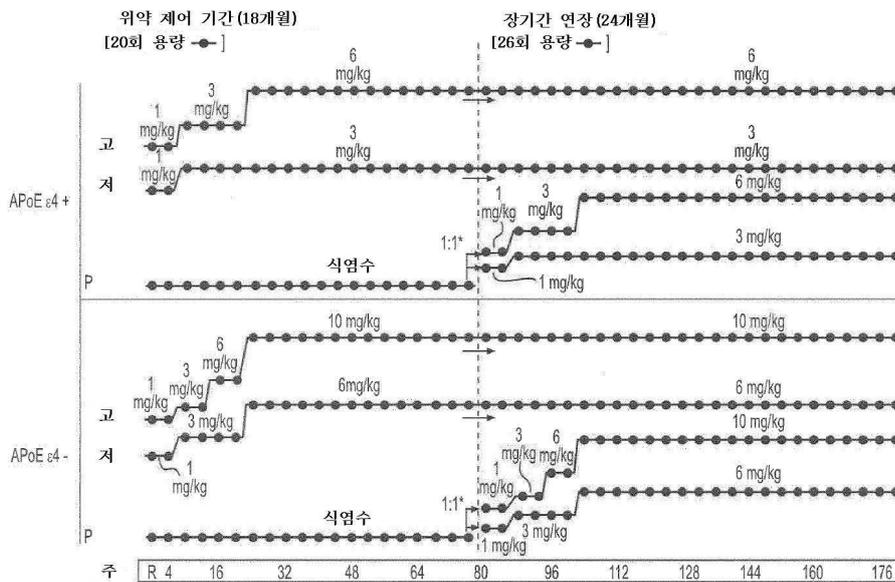
도면8



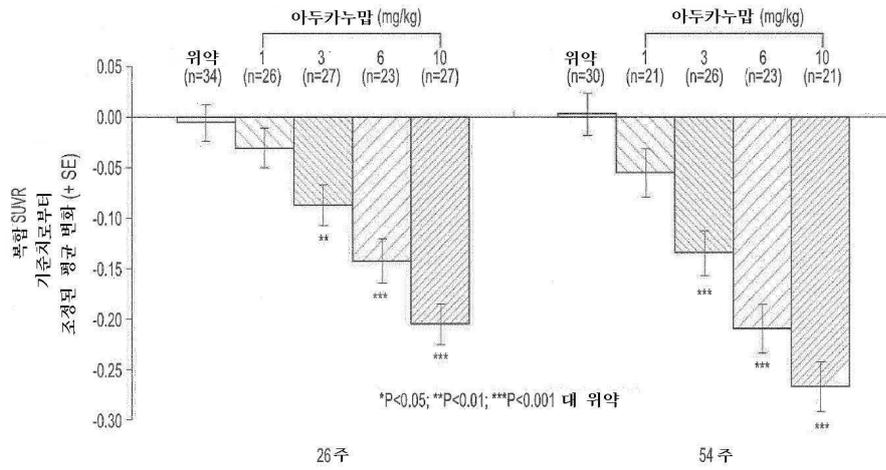
도면9



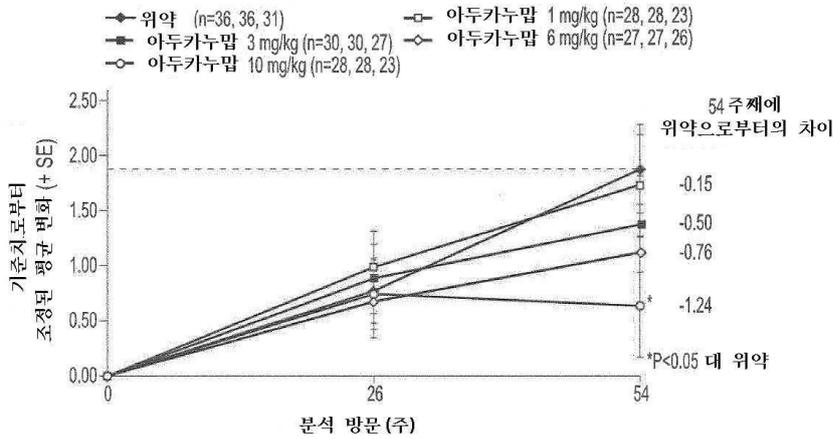
도면10



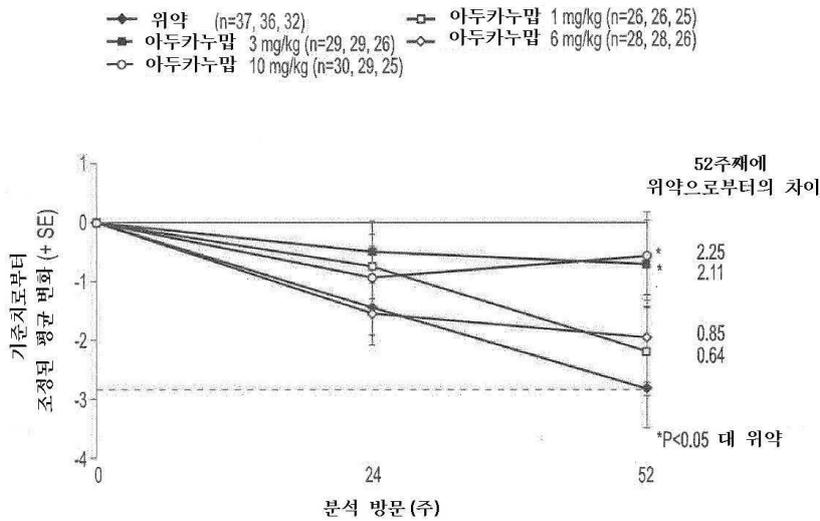
도면11



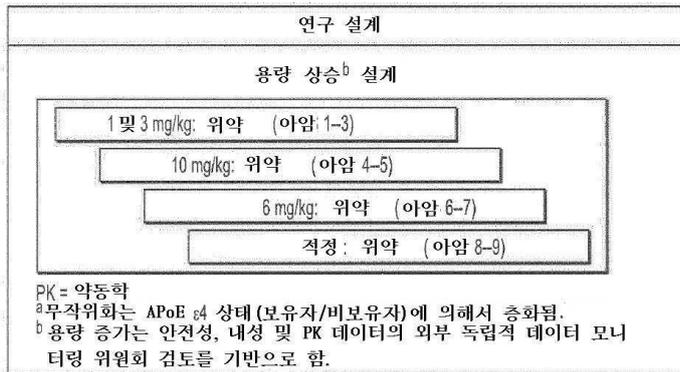
도면12



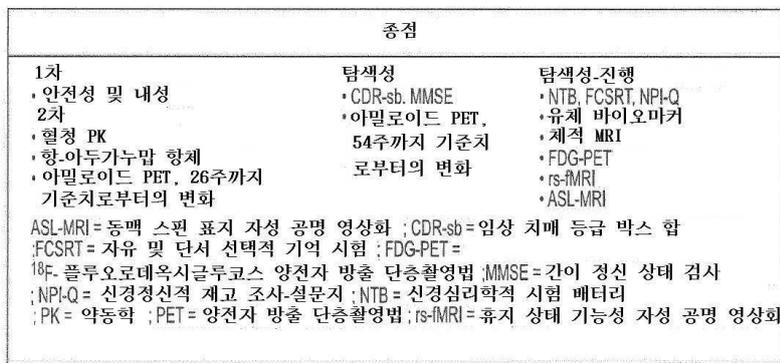
도면13



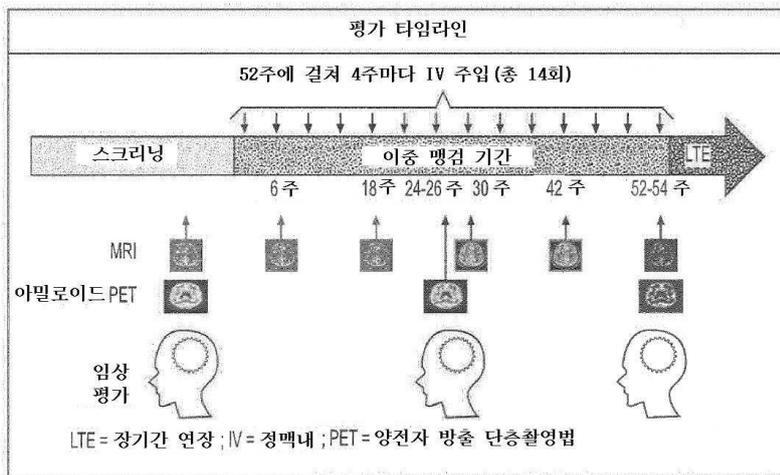
도면14



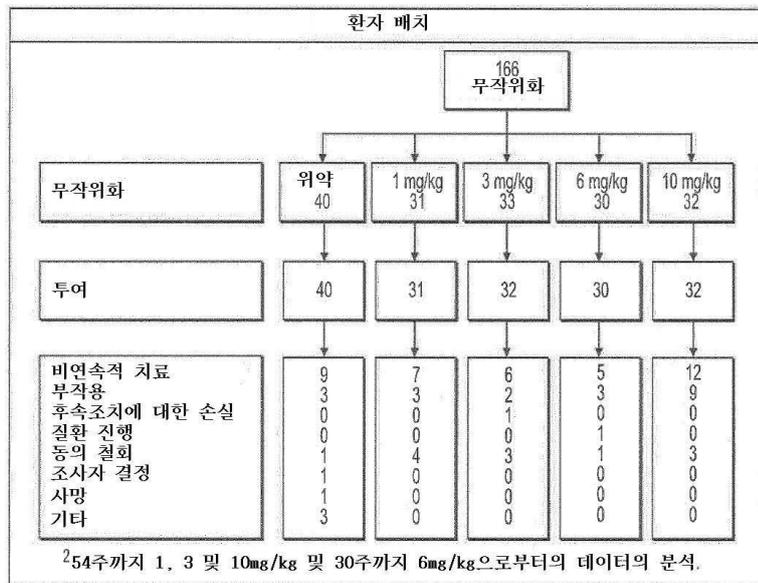
도면15



도면16



도면17



도면18

기준 인구통계학적 및 질환 특징					
	아두카누말				
	위약 (n=40)	1 mg/kg (n=31)	3 mg/kg (n=32)	6 mg/kg (n=30)	10 mg/kg (n=32)
연령, 평균 ± SD	72.8 ± 7.2	72.6 ± 7.8	70.5 ± 8.2	73.3 ± 9.3	73.7 ± 8.3
여성, n (%)	23 (58)	13 (42)	17 (53)	15 (50)	15 (47)
인종, n (%) 백인	40 (100)	31 (100)	31 (97)	28 (93)	30 (94)
체중 (kg), 평균 ± SD	70.2 ± 15.1	73.0 ± 11.9	73.0 ± 16.7	73.3 ± 15.4	75.4 ± 18.1
APoE ε4, n (%)					
보유자	26 (65)	19 (61)	21 (66)	21 (70)	20 (63)
비보유자	14 (35)	12 (39)	11 (34)	9 (30)	12 (38)
임상 단계, n (%)					
전구증상	19 (48)	10 (32)	14 (44)	12 (40)	13 (41)
경증	21 (53)	21 (68)	18 (56)	18 (60)	19 (59)
MMS, 평균 ± SD	24.7 ± 3.6	23.6 ± 3.3	23.2 ± 4.2	24.4 ± 2.9	24.8 ± 3.1
글로벌 CDR, n (%)					
0.5	34 (85)	22 (71)	22 (69)	25 (83)	24 (75)
1	6 (15)	9 (29)	10 (31)	5 (17)	8 (25)
CDR-sb, 평균 ± SD	2.66 ± 1.50	3.40 ± 1.76	3.50 ± 2.06	3.32 ± 1.54	3.14 ± 1.71
PET SUVR, 평균 복합 ± SD	1.441 ± 0.173	1.441 ± 0.146	1.464 ± 0.149	1.429 ± 0.199	1.441 ± 0.192
AD 의약 사용, ^a n (%)	24 (60)	19 (61)	28 (88)	20 (67)	17 (53)

AD = 알츠하이머병; CDR=임상 치매 등급; CDR-sb=임상 치매 등급 박스 합;
MMSE = 간이 정신 상태 검사; PET = 양전자 방출 단층촬영; SD = 표준 편차;
SUVR = 표준 흡수값 비 ^a콜린에스트라제 저해제 및/또는 메만틴

도면19

ARIA-E 이후 ARIA ^a 소견 및 환자 소인의 요약					
위약	아두카누맙				
	1 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	10 mg/kg	
1 이상의 사후-기준 MRI를 갖는 환자	38	31	32	30	32
단리된 ARIA-H, n/N (%)	2/38 (5)	2/31 (6)	3/32 (9)	0/30	2/32 (6)
ARIA-E, n/N (%)	0/38	1/31 (3)	2/32 (6)	10/30 (33)	13/32 (41)
BYAPoE _{ε4}					
APoE _{ε4} 보유자	0/24	1/19 (5)	1/21 (5)	9/21 (43)	11/20 (55)
APoE _{ε4} 비보유자	0/14	0/12	1/11 (9)	1/9 (11)	2/12 (17)
기준 임상 단계에 의해서					
전구증상	0/18	0/10	2/12 (14)	3/12 (25)	5/13 (38)
APoE _{ε4} 보유자	0/10	0/7	1/11 (9)	2/8 (25)	4/8 (50)
APoE _{ε4} 비보유자	0/8	0/3	1/3 (33)	1/4 (25)	1/5 (20)
MILD	0/20	1/21 (5)	0/18	7/18 (39)	8/19 (42)
APoE _{ε4} 보유자	0/14	1/12 (8)	0/10	7/13 (54)	7/12 (58)
APoE _{ε4} 비보유자	0/6	0/9	0/8	0/5	1/7 (14)
AD = 알츠하이머병; ARIA (-E) (-H) = 아밀로이드 관련 영상화 이상 (-EDEMA) (- 누적 미세출혈/혈철증) ^a 뉴리문 (Neurimmune) MRI를 기반으로 하는 ARIA ^b 한 명의 환자가 동의를 철회하였지만 투여를 계속할 대상이 되었음.					

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BIOGEN INTERNATIONAL NEUROSCIENCE GMBH

<120> METHODS FOR TREATING ALZHEIMER'S DISEASE

<130> WO/2017/211827

<140> PCT/EP2017/063711

<141> 2017-06-06

<150> US 62/435,531

<151> 2016-12-16

<150> US 62/346,818

<151> 2016-06-07

<160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <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> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 6
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 7
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 7
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 9

Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 10

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<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

