

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391244** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.27

(22) Дата подачи заявки
2021.10.25

(51) Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ БЕЗОПАСНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИТЕЛА К ТАУ-БЕЛКУ

(31) **63/105,810; 63/250,114**

(32) **2020.10.26; 2021.09.29**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/079566**

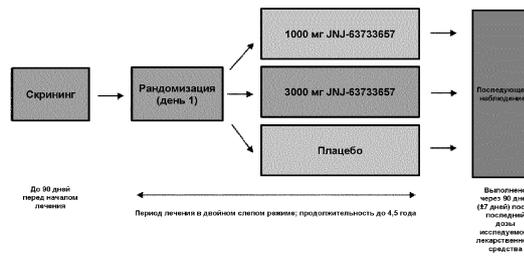
(87) **WO 2022/090169 2022.05.05**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Хенли Дэвид, Нанди Партха (US),
Руишо Карлос Перес (ES), Ли
Линцзюэ (US)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Описаны способы безопасного введения нуждающемуся в этом субъекту антитела к тау-белку, которое связывается с тау-белком, в частности, которое связывается с фосфорилированным эпитопом тау-белка. Способы включают введение фармацевтической композиции, содержащей антитело к тау-белку, причем антитело к тау-белку вводят в количестве от около 500 до 5000 мг на дозу.



202391244

A1

A1

202391244

СПОСОБ БЕЗОПАСНОГО ВВЕДЕНИЯ АНТИТЕЛА К ТАУ-БЕЛКУ

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001] Рассматриваемая в данный момент заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде в формате ASCII и в полном объеме включенный в настоящий документ путем ссылки. Копия указанного перечня в формате ASCII, созданная 6 октября 2021 г., называется JAB7081WOPCT1_SL.txt и имеет размер 14 402 байта.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к области медицины. В частности, настоящее изобретение относится к антителам к тау-белкам и их введению человеческим индивидам.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Болезнь Альцгеймера представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нарушением когнитивных функций и потерей памяти, а также поведенческими и психиатрическими симптомами, включающими тревогу, депрессию и эмоциональное возбуждение. Это заболевание связано со старением и считается четвертой по распространенности медицинской причиной смерти в Соединенных Штатах.

[0004] Характерными патологическими признаками болезни Альцгеймера являются амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки. Амилоидные бляшки в основном состоят из бета-амилоида (Ab). Многие разрабатываемые в настоящее время виды терапии, направленные на изменение или замедление прогрессирования болезни Альцгеймера, нацелены на Ab. Такие виды терапии включают применение соланезумаба компании Eli Lilly, адуканумаба компании Biogen и кренезумаба компании Roche, все из которых представляют собой гуманизированные моноклональные антитела к бета-амилоиду (A β).

[0005] Нейрофибриллярные клубки состоят из агрегатов гиперфосфорилированного тау-белка и обычно обнаруживаются у человеческих пациентов с болезнью Альцгеймера в

нескольких областях мозга, которые важны для памяти и когнитивных функций. Главной физиологической функцией тау-белка является полимеризация и стабилизация микротрубочек. Связывание тау-белка с микротрубочками происходит за счет ионных взаимодействий между положительными зарядами в области связывания тау-белка с микротрубочками и отрицательными зарядами на сетке микротрубочек (Butner and Kirschner 1991) Тау-белок содержит 85 возможных сайтов фосфорилирования, а фосфорилирование по многим из этих сайтов препятствует основной функции тау-белка. Тау-белок, который связан с сеткой из аксональных микротрубочек, находится в состоянии гипофосфорилирования, в то время как агрегированный тау-белок при болезни Альцгеймера гиперфосфорилирован.

[0006] В настоящее время разрабатывают несколько потенциальных лекарственных средств, которые предотвращают или устраняют агрегацию тау-белка (Brunden *et al.* 2009). Исследования на моделях трансгенных мышей показали, что положительный терапевтический эффект может иметь как активная, так и пассивная тау-иммунизация (Asuni *et al.* 2007; Boutajangout *et al.* 2011). Кроме того, сообщалось об активности как фосфонаправленных, так и нефосфонаправленных антител (Schroeder *et al.* 2016).

[0007] Однако исследования безопасности видов тау-иммунотерапии все еще продолжаются, и полное механистическое понимание эффективности и безопасности различных подходов все еще не достигнуто (Sigurdsson 2016). Таким образом, для лечения таупатий, таких как болезнь Альцгеймера, сохраняется потребность в безопасных терапевтических средствах, которые предотвращают агрегацию тау-белка и прогрессирование таупатии.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Ниже изложены некоторые из основных аспектов настоящего изобретения. Дополнительные аспекты описаны в разделах «Подробное описание изобретения», «Пример» и «Формула изобретения» настоящего документа. Описание в каждом разделе настоящего документа предназначено для чтения вместе с другими разделами. Кроме того, различные варианты осуществления, описанные в каждом разделе настоящего документа, можно комбинировать различными способами, и предполагается, что все такие комбинации входят в объем настоящего изобретения.

[0009] Соответственно, в настоящем описании предложены способы введения субъекту моноклонального антитела, которое связывается с тау-белком, предпочтительно с фосфорилированным тау-белком.

[0010] Один аспект изобретения относится к способу введения моноклонального антитела нуждающемуся в этом субъекту, при этом способ включает в себя этапы, на которых: вводят субъекту фармацевтическую композицию, содержащую моноклональное антитело и фармацевтически приемлемый носитель, причем моноклональное антитело вводят в количестве от около 500 мг до около 5000 мг на дозу.

[0011] Другой аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей моноклональное антитело и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в введении моноклонального антитела нуждающемуся в этом субъекту, причем моноклональное антитело вводят в количестве от около 500 мг до около 5000 мг на дозу.

[0012] Используемое в способах настоящего изобретения моноклональное антитело и фармацевтические композиции настоящего изобретения могут содержать: определяющую комплементарность область (CDR) 1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 варибельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 варибельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO: 14, и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

[0013] Моноклональное антитело может содержать варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26. В определенных вариантах осуществления моноклональное антитело содержит варибельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и варибельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

[0014] Кроме того, моноклональное антитело может содержать тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В определенных вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

[0015] В дополнение к моноклональному антителу композиция может содержать гистидин, сахарозу, полисорбат 20 и этилендиаминтетрауксусную кислоту. Композиция может иметь pH около 5–6.

[0016] Согласно способам или фармацевтическим композициям настоящего изобретения моноклональное антитело можно вводить в количестве от около 1000 мг до около 3000 мг, или от около 2000 мг до около 5000 мг, или от около 3000 мг до около 5000 мг на дозу. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить в количестве около 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1750 мг, 1800 мг, 2000 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2750 мг, 2800 мг, 3000 мг, 3200 мг, 3250 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3750 мг, 3800 мг, 4000 мг, 4200 мг, 4250 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4750 мг, 4800 мг или 5000 мг или в любом промежуточном количестве на дозу.

[0017] Композицию можно вводить подкожно или путем внутривенной (в/в) инфузии. Кроме того, композицию можно вводить в более чем одной дозе, например в более чем одной дозе, когда каждое введение дозы отделено периодом в около 4 недель.

[0018] Согласно способам или фармацевтическим композициям настоящего изобретения субъект может нуждаться в лечении болезни Альцгеймера. В конкретных вариантах осуществления изобретения субъект может нуждаться в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера, продромальной стадии болезни Альцгеймера или легкой формы болезни Альцгеймера.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0019] На Фиг. 1 показан схематический обзор дизайна исследования из примера 3.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0020] В практике применения настоящего изобретения будут использоваться, если не указано иное, общепринятые методики иммунологии, фармацевтики, рецептурной науки, клеточной биологии, молекулярной биологии, клинической фармакологии и клинической практики, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области.

[0021] Для более полного понимания настоящего изобретения сначала приведены определения конкретных терминов. Дополнительные определения представлены в описании. Все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, если не дано иное их определение, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в данной области техники, к которой имеет отношение настоящее изобретение.

[0022] Любые заголовки, представленные в настоящем документе, не ограничивают различные аспекты или варианты осуществления изобретения, которые могут существовать в виде ссылок на описание в целом. Соответственно, термины, определения которых даны непосредственно ниже, более полно определены путем ссылки на описание в целом.

[0023] Каждая из процитированных в настоящем документе публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки. Кроме того, любые инструкции или каталоги производителей для любых продуктов, цитируемые или упомянутые в настоящем документе, включены в него путем ссылки. Документы, включенные в данный текст путем ссылки, или любые содержащиеся в нем идеи могут быть использованы при практическом применении настоящего изобретения. Документы, включенные путем

ссылки в данный текст, не считаются материалами, описывающими предшествующий уровень техники.

Определения

[0024] Фразеология или терминология в данном описании предназначена для описания, а не ограничения, так что специалист в данной области должен интерпретировать терминологию или фразеологию настоящего описания в свете представленных идей и указаний.

[0025] В настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают обозначения множественного числа, если иное четко не следует из контекста. Термины в форме единственного числа, а также термины «один или более» и «по меньшей мере один» могут использоваться взаимозаменяемо.

[0026] Кроме того, выражение «и/или» предназначено для описания каждого из двух указанных элементов или компонентов вместе с другим или без него. Таким образом, термин «и/или» при использовании в такой фразе как «А и/или В» предполагает включение «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогичным образом термин «и/или» при использовании в такой фразе как «А, В и/или С» подразумевает включение А, В и С; А, В или С; А или В; А или С; В или С; А и В; А и С; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0027] Везде, где варианты осуществления описаны с использованием формулировки «содержащий», также включены иные аналогичные варианты осуществления, описанные с использованием терминов «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[0028] Единицы измерения, префиксы и символы указаны в форме, принятой в Международной системе единиц (СИ). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон, и любое отдельное значение, представленное в настоящем документе, может служить конечной точкой для диапазона, который включает другие отдельные значения, представленные в настоящем документе. Например, набор значений, таких как 1, 2, 3, 8, 9 и 10, также является описанием диапазона чисел от 1 до 10, от 1 до 8, от 3 до 9 и так далее. Аналогичным образом описанный диапазон представляет собой описание каждого отдельного значения, охватываемого данным диапазоном. Например, заявленный диапазон от 5 до 10 также представляет собой описание значений 5, 6, 7, 8, 9 и

10. Если числовому обозначению предшествует слово «около», данное обозначение включает заявленное число и значения в диапазоне $\pm 10\%$ от заявленного числа.

[0029] Используемый в настоящем документе термин «антитело» или «иммуноглобулин» используется в широком значении и относится к молекулам иммуноглобулинов или антител, включая поликлональные антитела, моноклональные антитела, включая мышинные, человеческие, адаптированные для человека, гуманизированные и химерные моноклональные антитела и фрагменты антитела. В целом антитела представляют собой белки или пептидные цепи, которые демонстрируют специфичность связывания с конкретным антигеном. Структуры антител хорошо известны. Иммуноглобулины могут относиться к пяти основным классам, а именно IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изоформы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных можно относить в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов к одному из двух четко отличающихся типов, а именно, каппа и лямбда.

[0029] В дополнение к константным доменам тяжелой и легкой цепей антитела содержат переменные области легкой и тяжелой цепей. Переменная область легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина состоит из «каркасной» области, прерываемой «антигенсвязывающими сайтами». Антигенсвязывающие сайты определяют с использованием различных терминов и схем нумерации, описанных ниже.

- (i) Схема нумерации по Кабату: «определяющие комплементарность области» или «CDR» основаны на изменчивости последовательности (Wu and Kabat 1970). Антигенсвязывающий участок по существу имеет три CDR в каждой переменной области (например, HCDR1, HCDR2 и HCDR3 в переменной области тяжелой цепи (VH) и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 в переменной области легкой цепи (VL)).
- (ii) Схема нумерации по Чотиа: термин «гиперпеременная область», «HVR» или «HV» относится к областям переменного домена антитела, которые гиперпеременны по структуре согласно определению Chothia и Lesk (Chothia and Lesk 1987). Антигенсвязывающий сайт по существу имеет по три гиперпеременные области в каждой из переменных областей тяжелой цепи VH (H1, H2, H3) и легкой цепи VL (L1, L2, L3). Системы нумерации, а также

аннотации CDR и HV были пересмотрены Abhinandan и Martin (Abhinandan and Martin 2008).

- (iii) Схема нумерации IMGT: по предложению Лефранка (Lefranc et al. 2003), области, которые формируют антигенсвязывающий сайт, определяются на основе сравнения V-доменов иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов. В международной базе данных ImMunoGeneTics (IMGT) представлены стандартизированная нумерация и определение этих областей. Соответствие между разграничениями областей CDR, HV и IMGT описано в Lefranc et al.
- (iv) Схема нумерации по Мартину (также известная как схема нумерации АВМ): компромисс между схемами нумерации по Кабату и Чотиа, описанный Марином (Martin 2010).
- (v) Антигенсвязывающий сайт может быть выделен на основе применения «определяющих специфичность остатков» (SDRU) (Almagro 2004), причем термин «SDR» относится к тем аминокислотным остаткам иммуноглобулина, которые непосредственно участвуют в контакте с антигеном.

[0030] Термин «фармацевтическая композиция» относится к препарату, который находится в таком виде, в котором он обеспечивает биологическую активность активного ингредиента, чтобы он проявлял эффективность, и который не содержит каких-либо дополнительных компонентов, являющихся неприемлемо токсичными для субъекта, которому будут вводить композицию. Такая композиция может быть стерильной и может содержать фармацевтически приемлемый носитель, такой как физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемый носитель может содержать смесь, например смесь физиологического раствора и буферного раствора и т. д. Приемлемые фармацевтические композиции могут содержать один или более буферов (например, ацетатный, фосфатный или цитратный буфер), поверхностно-активное вещество (например, полисорбат), стабилизатор (например, полиол или аминокислоту), консервант (например, бензоат натрия) и/или другие общепринятые солюбилизирующие или диспергирующие агенты.

[0031] Используемые в настоящем документе термины «tau» («тау») или «тау-белок», также известный как ассоциированный с микротрубочками тау-белок, МАРТ, белок нейрофибриллярных клубков, парный спиральный филамент (PHF)-тау, МАРТЛ или

MTBT1, относятся к многочисленным белкам центральной и периферической нервных систем, имеющим множество изоформ. В центральной нервной системе (ЦНС) человека существует шесть основных изоформ тау-белка, имеющих длину от 352 до 441 аминокислот, обусловленных альтернативным сплайсингом (Hanger *et al.* 2009). Примеры тау-белков включают, без ограничений, изоформы тау-белков в ЦНС, такие как самая длинная изоформа тау-белка из 441 аминокислоты (4R2N), также называемая изоформой 2 ассоциированного с микротрубочками тау-белка, которая имеет четыре повтора и две вставки, например изоформа 2 человеческого тау-белка, имеющая аминокислотную последовательность, представленную в GenBank под номером доступа NP_005901.2. Другие примеры тау-белков включают самую короткую (фетальную) изоформу длиной в 352 аминокислоты (3R0N), также называемую изоформой 4 ассоциированного с микротрубочками тау-белка, которая имеет три повтора и не содержит вставок, например изоформа 4 человеческого тау-белка, имеющая аминокислотную последовательность представленную в GenBank под номером доступа NP_058525.1. Примеры тау-белков также включают изоформу «большой тау», экспрессируемую в периферических нервах, которая содержит 300 дополнительных остатков (экзон 4a) (Friedhoff *et al.* 2000). Примеры тау-белков включают человеческий большой тау-белок, который представляет собой белок длиной в 758 аминокислотных остатков, кодируемый транскриптом мРНК длиной в 6762 нуклеотида (NM_016835.4), или его изоформы. Аминокислотная последовательность приведенного в качестве примера человеческого большого тау-белка представлена в GenBank под номером доступа NP_058519.3. Используемый в настоящем документе термин «тау-белок» включает гомологи тау-белка видов, отличных от человека, таких как *Macaca Fascicularis* (яванский макак), макак-резус или *Pan troglodytes* (шимпанзе). Используемый в настоящем документе термин «тау-белок» включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного тау-белка дикого типа. Термин «тау-белок» включает также пост-трансляционные модификации аминокислотной последовательности тау-белка. К пост-транскрипционной модификации относится, без ограничений, фосфорилирование.

[0032] Используемый в настоящем документе термин «фосфорилированный тау-белок» относится к тау-белку, в котором был фосфорилирован аминокислотный остаток в одном или более местах аминокислотной последовательности тау-белка. Фосфорилированными

аминокислотными остатками могут быть, например, серин (Ser), треонин (Thr) или тирозин (Tyr). Фосфорилируемый сайт тау-белка предпочтительно представляет собой сайт, который специфически фосфорилируется при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (БА). Примеры сайтов фосфорилированного тау-белка, с которыми связывается антитело к фосфорилированному тау-белку, включают, например, Tyr18, Thr181, Ser199, Ser202, Thr205, Thr212, Ser214, Thr217, Ser396, Ser404, Ser409, Ser422, Thr427. При использовании в тексте настоящей заявки положения аминокислот приведены со ссылкой на последовательность изоформы 2 человеческого ассоциированного с микротрубочками тау-белка, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в GenBank под номером доступа NP_005901.2. Аномальный фосфорилированный тау-белок легко агрегирует в нерастворимые олигомеры, которые нейротоксичны и способствуют нейродегенерации (Goedert *et al.* 1991). Олигомеры превращаются в клубки так называемых парных спиральных филаментов (PHF) (Alonso *et al.* 2001). Было убедительно доказано, что степень патологии нейрофибриллярных клубков коррелирует со степенью деменции у субъектов с БА (Bierger *et al.*, 1995; Braak and Braak 1991; Delacourte 2001).

[0033] Используемые в настоящем документе термины «p181tau», «p181 + tau» и «p-tau181» используются взаимозаменяемо и относятся к тау-белку, фосфорилированному по Thr181. Точно так же термины «p217tau», «p217 + tau» и «p-tau217» используются взаимозаменяемо и относятся к тау-белку, фосфорилированному по Thr217. Тот же номенклатурный формат может быть использован для обозначения тау-белка, который фосфорилирован по другим аминокислотным остаткам.

[0034] Термины «субъект», или «индивид», или «пациент» обозначают любой субъект, а именно субъект, принадлежащий к млекопитающим, которому требуется диагноз, прогноз или терапия. Субъекты-млекопитающие включают людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, спортивных животных и лабораторных животных, включая, например, человекообразных и нечеловекообразных приматов, псовых, кошачьих, свиней, крупный рогатый скот, лошадей, грызунов, включая крыс и мышей, кроликов и т. д.

[0035] «Эффективное количество» терапевтического средства представляет собой количество, достаточное для достижения конкретно заявленной цели, такой как получение требуемого биологического или лекарственного ответа у субъекта.

[0036] Термины «снижать», «ингибировать», «блокировать» и «подавлять» используются взаимозаменяемо и относятся к любому статистически значимому уменьшению случаев возникновения, или активности, или степени выраженности, или объема, включая полную блокировку или полное устранение возникновения, или активности, или степени выраженности, или объема. Например, «ингибирование» может обозначать снижение активности или случаев возникновения на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. В качестве другого примера «снижение» может обозначать уменьшение степени выраженности или объема на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[0037] «Нежелательное явление» (НЯ) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление у субъекта, которому вводили лекарственный (исследуемый или неисследуемый) препарат. НЯ не обязательно имеет причинную связь с лечебным вмешательством. Таким образом, НЯ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальный результат), симптом или заболевание, связанные по времени с применением лекарственного (исследуемого или не исследуемого) препарата, независимо от того, связаны они с данным лекарственным (исследуемым или не исследуемым) препаратом или нет. Это определение включает любое событие, которое является новым с точки зрения наступления или усугубляется с точки зрения тяжести или частоты относительно исходного состояния или представляет собой аномальные результаты диагностических процедур, включая аномалии в лабораторных тестах. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления изобретения НЯ могут быть классифицированы на основе их тяжести с использованием следующих определений: легкое (степень 1) — относится к НЯ, при котором ощущаются симптомы, которые легко переносятся, вызывают минимальный дискомфорт и не мешают повседневной активности; умеренное (степень 2) — относится к НЯ, при котором присутствует достаточно сильный дискомфорт, который мешает нормальной активности; и тяжелое (степень 3) — относится к НЯ, при котором наблюдается сильный дистресс,

вызывающий значительное нарушение функционирования или недееспособность и препятствующий нормальной повседневной активности.

[0038] «Серьезное нежелательное явление» (СНЯ) — это любое неблагоприятное медицинское явление, которое при любой дозе:

- приводит к летальному исходу;
- является опасным для жизни (субъект подвергается риску летального исхода во время развития этого явления);
- требует стационарной госпитализации или продления текущей госпитализации;
- приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности/недееспособности;
- представляет собой врожденную аномалию/дефект при рождении;
- позволяет предполагать, что посредством лекарственного препарата переносится какой-либо инфекционный агент; или
- имеет важное значение с медицинской точки зрения (на основании медицинского и научного заключения, например, важное медицинское событие, которое может не представлять непосредственной угрозы для жизни или не приводить к летальному исходу или госпитализации, но может поставить субъект под угрозу или может потребовать вмешательства для предотвращения одного из других вышеперечисленных исходов).

Антитела к тау-белку

[0039] Настоящее изобретение относится к введению моноклонального антитела, которое связывается с тау-белком. Антитело к тау-белку может связываться с фосфорилированным эпитопом тау-белка или связываться с нефосфорилированным эпитопом тау-белка.

[0040] В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку может связываться с фосфорилированным тау-белком в эпитопе богатого пролином домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку может связываться с фосфорилированным тау-белком в эпитопе, содержащем фосфорилированные остатки Thr181, Thr212 и/или Thr217.

[0041] В вариантах осуществления антитело к тау-белку может содержать CDR варибельной области тяжелой цепи и CDR варибельной области легкой цепи, как показано в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи и CDR варибельной области легкой цепи антитела к тау-белку

Схема нумерации по Кабату			
Варибельная область	CDR1	CDR2	CDR3
Тяжелая цепь	SYAMS (SEQ ID NO: 1)	SISKGGNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2)	GWGDYGWFA Y (SEQ ID NO: 3)
Легкая цепь	KASQDINRYLN (SEQ ID NO: 13)	RANRLLD (SEQ ID NO: 14)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO: 15)
Схема нумерации по Чотиа			
Варибельная область	CDR1	CDR2	CDR3
Тяжелая цепь	GFTFSSY (SEQ ID NO: 4)	SKGGN (SEQ ID NO: 5)	GWGDYGWFA Y (SEQ ID NO: 6)
Легкая цепь	KASQDINRYLN (SEQ ID NO: 16)	RANRLLD (SEQ ID NO: 17)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO: 18)
Схема нумерации IMGT			
Варибельная область	CDR1	CDR2	CDR3
Тяжелая цепь	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 7)	ISKGGNT (SEQ ID NO: 8)	ARGWGDYGWFA YW (SEQ ID NO: 9)
Легкая цепь	QDINRY (SEQ ID NO: 19)	RAN (SEQ ID NO: 20)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO: 21)
Схема нумерации ABM			
Варибельная область	CDR1	CDR2	CDR3
Тяжелая цепь	GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 10)	SISKGGNTY (SEQ ID NO: 11)	GWGDYGWFA Y (SEQ ID NO: 12)
Легкая цепь	KASQDINRYLN (SEQ ID NO: 22)	RANRLLD (SEQ ID NO: 23)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO: 24)

[0042] Таким образом, согласно вариантам осуществления изобретения, антитело к тау-белку содержит:

- (a) CDR1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 4, 7 или 10;
- (b) CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, 5, 8 или 11;

- (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, 6, 9 или 12;
- (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, 16, 19 или 22
- (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, 17, 20 или 23; и
- (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, 18, 21 или 24.

[0043] В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит:

- (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 4, 7 или 10;
- (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, 5, 8 или 11;
- (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, 6, 9 или 12;
- (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, 16, 19 или 22
- (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, 17, 20 или 23; и
- (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, 18, 21 или 24.

[0044] В определенных вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15. В конкретных вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит CDR1 вариабельной области

тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 переменной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 переменной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 переменной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

[0045] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку содержит переменную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и переменную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26. В определенных вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку содержит переменную тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и переменную легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

[0046] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку представляет собой иммуноглобулин G (IgG). В определенных вариантах осуществления антитело к тау-белку представляет собой IgG1. Альтернативно антитело к тау-белку представляет собой IgG2, IgG3 или IgG4. В других вариантах осуществления антитело к тау-белку представляет собой IgA, IgD, IgE или IgM.

[0047] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку содержит константную область легкой каппа-цепи. В других вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит константную область легкой дельта-цепи.

[0048] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку представляет собой IgG1, имеющий константную область легкой каппа-цепи.

[0049] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

[0050] В предпочтительных вариантах осуществления антитело к тау-белку представляет собой гуманизированное моноклональное антитело

[0051] Антитела к тау-белку настоящего изобретения могут быть получены с помощью различных методик, например с помощью метода гибридомы (Köhler and Milstein 1975). Химерные моноклональные антитела, содержащие переменные области легкой цепи и тяжелой цепи, полученные из донорского антитела (как правило, мышиноного) в комбинации с константными областями легкой и тяжелой цепей, полученными из акцепторного антитела (как правило, другого вида млекопитающих, такого как человек), могут быть получены способом, описанным в патенте США № 4,816,567.

Моноклональные антитела с привитой областью CDR, имеющие CDR из донорского иммуноглобулина, не относящегося к человеку (как правило, мышиноного), и оставшиеся производные от иммуноглобулина части молекулы, происходящие от одного или более иммуноглобулинов человека, могут быть получены методиками, известными специалистам в данной области, такими как описанные в патенте США № 5,225,539.

Полностью человеческие моноклональные антитела, в которых отсутствуют какие-либо нечеловеческие последовательности, могут быть получены из трансгенных по человеческим иммуноглобулинам мышей методиками, описанными в (Lonberg *et al.* 1994; Fishwild *et al.* 1996; Mendez *et al.* 1997). Моноклональные человеческие антитела также могут быть получены и оптимизированы из библиотек фагового дисплея (Knappik *et al.* 2000; Krebs *et al.* 2001; Shi *et al.* 2010).

[0052] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку может быть включено в состав композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель. Композиция может также содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые хорошо известны в данной области (см. Remington's Pharmaceutical Science 1980). Предпочтительный состав фармацевтической композиции зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения.

Фармацевтически приемлемые носители могут быть носителями, обычно используемыми для составления фармацевтических композиций для введения животным или людям.

Кроме того, фармацевтическая композиция может также включать другие разбавители, адъюванты или нетоксичные, нетерапевтические, неиммуногенные стабилизаторы и т. п.

Следует понимать, что характеристики носителя, эксципиента или разбавителя будут зависеть от способа введения для конкретного применения.

[0053] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может содержать один или более стабилизирующих агентов (например, декстран 40, сахарозу, глицин, лактозу, маннит, трегалозу, мальтозу), один или более буферов (например, ацетатный, цитратный, гистидиновый, лактатный, фосфатный, Трис), одно или более поверхностно-активных веществ (например, полисорбат, лаурилсульфат натрия, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, лецитины), один или более хелатов (например, этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), эдетат натрия) и носитель (например, вода для инъекций, физиологический фосфатно-солевой буферный раствор, растворы Рингера, раствор декстрозы, раствор Хенкса). В предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиция содержит воду для инъекций, гистидин, сахарозу, полисорбат 20 и ЭДТА. Композиция может иметь рН от около 4 до около 7 или от около 5 до около 6, предпочтительно около 5,5.

Способы применения

[0054] Общий аспект настоящего изобретения относится к способам введения субъекту композиции, содержащей антитело к тау-белку, в соответствии с вариантами осуществления изобретения. Эти способы могут обеспечивать доставку субъекту эффективного и безопасного количества антитела к тау-белку.

[0055] В соответствии с вариантами осуществления изобретения композицию можно вводить в количестве от около 50 мг до около 5000 мг на дозу антитела к тау-белку. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить в количестве от около 500 мг до около 5000 мг на дозу или от около 1000 мг до около 3000 мг на дозу, или от около 2000 мг до около 5000 мг на дозу, или от около 3000 мг до около 5000 мг на дозу антитела к тау-белку. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить в количестве около 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1750 мг, 1800 мг, 2000 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2750 мг, 2800 мг, 3000 мг, 3200 мг, 3250 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3750 мг, 3800 мг, 4000 мг, 4200 мг, 4250 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4750 мг, 4800 мг или 5000 мг или в любом промежуточном количестве на дозу антитела к тау-белку.

[0056] В соответствии с вариантами осуществления изобретения композицию можно вводить в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу антитела к тау-белку. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить в количестве от около 10 мг/кг до около 40 мг/кг на дозу, или от около 20 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу, или от около 40 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу антитела к тау-белку. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить в количестве около 1 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 12,5 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 37,5 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг или в любом промежуточном количестве на дозу антитела к тау-белку.

[0057] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию можно вводить в более чем одной дозе. В определенных вариантах осуществления введение каждой дозы может быть отделено периодом времени, например, около 4 недель.

[0058] Для профилактики и/или терапевтического лечения композицию, содержащую антитело к тау-белку, можно вводить парентеральным, местным, пероральным, интраартериальным, интракраниальным, внутривенным, внутримышечным, интраназальным или внутримышечным способами. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить подкожно. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить путем внутривенной инфузии.

[0059] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой человеческого индивида. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой человеческого индивида, нуждающегося в лечении нейродегенеративного заболевания, расстройства или состояния.

[0060] Используемый в настоящем документе термин «нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние» включает любое нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние, известное специалистам в области, связанной с настоящим описанием. Примеры нейродегенеративных заболеваний, расстройств или состояний включают нейродегенеративные заболевания или расстройства, вызванные или связанные с образованием нейрофибриллярных поражений, такие как ассоциированные с тау-белком заболевания, расстройства или состояния, называемые таупатиями. В соответствии с конкретными вариантами осуществления нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние включает любое из заболеваний или

расстройств, которые демонстрируют одновременное наличие тау- и/или амилоидных патологий, включая, без ограничений, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Крейтцфельдта — Якоба, хроническую травматическую энцефалопатию, синдром Дауна, болезнь Герстманна — Штреусслера — Шейнкера, миозит с тельцами включений, ассоциированную с прионным белком церебральную амилоидную ангиопатию, черепно-мозговую травму, комплекс Гуам (боковой амиотрофический склероз-паркинсонизм-деменция), заболевание двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками негуамского происхождения, аргирофильную зернистую деменцию, кортикобазальную дегенерацию, деменцию при боковом амиотрофическом склерозе, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, лобно-височную деменцию, предпочтительно лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с 17-й хромосомой (FTDP-17), лобно-височную лобарную деменцию, болезнь Галлевордена — Шпатца, множественную системную атрофию, болезнь Ниманна — Пика типа С, болезнь Пика, прогрессирующий субкортикальный глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию с преобладанием нейрофибриллярных клубков, постэнцефалитический паркинсонизм, миотоническую дистрофию, хроническую травматическую энцефалопатию (ХТЭ), первичную возрастную таупатию (PART), церебральную ангиопатию или деменцию с тельцами Леви (ДТЛ). В соответствии с конкретными вариантами осуществления нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера или другую таупатию. В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0061] Клиническое течение болезни Альцгеймера можно разделить на стадии с прогрессирующими паттернами когнитивных и функциональных нарушений. Данные стадии можно определить с использованием оценочных шкал, известных в данной области, включая, например, NIA-AA Research Framework (см., например, Dubois *et al.* 2016; Tsuchisaka *et al.* 2014; Jack *et al.* 2018) и шкалу оценки клинической деменции (см., например, Berg 1988); содержание каждой из этих шкал полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

[0062] Например, рамочная программа научных исследований Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера (NIA-AA) определяет болезнь Альцгеймера биологически, по нейропатологическим изменениям или биомаркерам, и рассматривает когнитивные нарушения как симптом/признак заболевания, а не определение болезни (см., например, Jack *et al.* 2018, содержание которого включено в настоящий документ путем ссылки). В соответствии с определением NIA-AA, субъекту с наличием биомаркеров, свидетельствующих об отложении только А β (ненормальный результат сканирования на амилоиды с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или низкое соотношение А β 42 или А β 42/А β 40 в спинно-мозговой жидкости (CSF)), с биомаркером патологической нормальной формы тау-белка будет дан диагноз «патологическое изменение по типу болезни Альцгеймера», а термин «болезнь Альцгеймера» будет применяться, если присутствуют биомаркеры как А β , так и патологической формы тау-белка. NIA-AA также разработали систему определения степени тяжести болезни Альцгеймера. В частности, в соответствии с определением NIA-AA (воспроизведено из Text Box 2 Jack *et al.* 2018, см. выше):

Определение:

A: биомаркеры А β определяют, находится ли человек в континууме болезни Альцгеймера.

T: биомаркеры патологических форм тау-белка определяют, есть ли болезнь Альцгеймера у человека, находящегося в континууме болезни Альцгеймера.

Стадии тяжести развития заболевания:

(N): биомаркеры нейродегенеративного/нейронального повреждения

(C): когнитивные симптомы

A и T указывают на специфические нейропатологические изменения, которые определяют болезнь Альцгеймера, тогда как значения (N) и (C) не являются специфическими для болезни Альцгеймера и поэтому заключены в скобки.

[0063] В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления нейродегенеративное заболевание, нарушение или состояние представляет собой раннюю

форму болезни Альцгеймера, продромальную стадию болезни Альцгеймера (болезнь Альцгеймера с легкими когнитивными нарушениями (MCI)) или легкую форму болезни Альцгеймера (также называемую легкой деменцией при болезни Альцгеймера).

[0064] В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера от легкой до умеренной степени тяжести.

[0065] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, обнаружены амилоиды в головном мозге, но субъект еще не демонстрирует значительных когнитивных нарушений. Отложение амилоидов в головном мозге можно обнаружить с помощью способов, известных в данной области, таких как ПЭТ-сканирование, иммунопреципитация в комбинации с масс-спектрометрией или других способов (например, с использованием биомаркеров CSF) (Jack et al. 2018).

[0066] В других вариантах осуществления человеческий индивид, нуждающийся в лечении, имеет аномальный уровень Ab-амилоида 42 (A β 42) в CSF, соответствующий патологическому состоянию болезни Альцгеймера. Например, у субъекта может быть низкий уровень A β 42 в CSF или низкое соотношение A β 42/A β 40, соответствующее патологическому состоянию болезни Альцгеймера (см., например, Jack *et al.* 2018, см. выше).

[0067] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдалось постепенное и прогрессирующее субъективное ухудшение когнитивных функций в течение по меньшей мере предыдущих 6 месяцев, которое оценивалось по шкале клинической оценки деменции CDR-Global Score (CDR-GS) как 0,5 балла и по шкале памяти как $\geq 0,5$ балла. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается патологически повышенный уровень тау-белка (T+) в плазме. В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдаются признаки наличия патологического тау-белка при скрининге с помощью ПЭТ-сканирования на тау-белок.

[0068] В некоторых вариантах осуществления человеческий индивид нуждается в лечении продромальной стадии или легкой формы болезни Альцгеймера. В определенных вариантах осуществления субъекты имели оценку по шкале CDR-GS 0,5 или 1,0 балла. В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдались признаки отложения

амилоидов и/или таупатии (что показано аномальным уровнем A β 1-42 в CSF и повышенным уровнем p-tau181 или общего тау-белка в CSF).

[0069] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить, не вызывая серьезных нежелательных явлений у субъекта. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить, не вызывая тяжелых нежелательных явлений у субъекта.

[0070] В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку вводят в количестве, эффективном для снижения уровня фосфорилированного тау-белка в CSF у субъекта, включая p181tau в CSF и p217 + tau в CSF. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку вводят в количестве, эффективном для снижения уровня общего тау-белка, включая общий фосфорилированного тау-белка (например, общий p181tau, общий p217 + tau и т. д.). В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку вводят в количестве, эффективном для уменьшения уровня свободного тау-белка, включая свободный фосфорилированный тау-белок (например, свободный p181tau, свободный p217 + tau и т. д.). Используемый в настоящем документе термин «свободный» в контексте тау-белка относится к тау-белку, который не связан с антителом, таким как антитело к тау-белку настоящего изобретения.

ПРИМЕР

[0071] Варианты осуществления настоящего описания могут быть дополнительно определены путем ссылки на следующие не имеющие ограничительного характера примеры. Специалистам в данной области будет очевидно, что многие модификации как материалов, так и способов могут быть реализованы на практике без выхода за рамки настоящего описания.

Пример 1. Фармакология безопасности и токсикология в доклинических исследованиях

[0072] Исследования проводили на крысах, карликовых свиньях и обезьянах для оценки токсикологических рисков и безопасности антитела к тау-белку настоящего изобретения.

[0073] Антитело к тау-белку, использованное в этих исследованиях, представляло собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, содержащее переменную область

тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

Крысы

[0074] Токсичность и токсикокинетический профиль антитела к тау-белку были охарактеризованы в исследовании на крысах Спрег-Доули (основное исследование: 15/пол/группа; токсикокинетическое исследование: 4/пол/группа). Животным в течение двух месяцев вводили один раз в неделю внутривенно (в/в) болюсные инъекции антитела к тау-белку в количестве 0 (фосфатно-солевой буферный раствор (PBS)), 20, 65 или 200 мг/кг (всего девять доз). Десять крыс/пол/группа были подвергнуты эвтаназии на 64-й день, при этом группа с пятью животными/пол/основная экспериментальная группа продолжала принимать участие в исследовании в течение шестинедельного восстановительного периода. Животных оценивали по летальным исходам, клиническим признакам, массе тела, потреблению пищи, офтальмоскопическим данным, параметрам клинической патологии (гематология, коагуляция, клиническая биохимия), данным макроскопического исследования при вскрытии, массе органов и параметрам гистопатологии. Кроме того, во время исследования проводили оценку токсикокинетики, антител к лекарственному средству (ADA) и CSF (концентрации антител к тау-белку). Результаты показали, что никаких эффектов, связанных с антителами к тау-белку, не наблюдалось вплоть до использования самой высокой дозы в 200 мг/кг, которая считалась количеством введенного антитела, при котором отсутствует видимый эффект (NOEL). Доза 200 мг/кг была связана со средними значениями C_{\max} на 57-й день и ППК_{день57-64}, равными 7612,21 мкг/мл и 17 571,73 мкг·день/мл соответственно у самцов; а у самок средние значения C_{\max} на 57-й день и ППК_{день57-64} составляли 5737,42 мкг/мл и 10 869,84 мкг·день/мл соответственно.

[0075] В отдельном исследовании крысам Спрег-Доули (основное исследование: 15/пол/группа; токсикокинетическое исследование: 5/пол/группа) в течение шести месяцев вводили один раз в неделю внутривенно болюсные инъекции антитела к тау-белку в количестве 0 (PBS), 65, 200 или 300 мг/кг. Все выжившие животные были подвергнуты эвтаназии на 183-й день, при этом группа с пятью животными/пол/основная исследуемая группа продолжала принимать участие в исследовании в течение

четырёхнедельного восстановительного периода. Во время исследования проводилась оценка летальных исходов, клинических признаков, массы тела, потребления пищи, офтальмоскопических данных, параметров клинической патологии (гематология, коагуляция, клиническая биохимия), данных макроскопического исследования при вскрытии, массы органов и параметров гистопатологии; токсикокинетики, ADA и CSF (концентрации антител к тау-белку). Никаких отрицательных эффектов, связанных с антителами к тау-белку, не наблюдалось вплоть до использования самой высокой дозы в 300 мг/кг. Наблюдаемые клинические симптомы ограничивались неблагоприятным увеличением частоты обесцвечивания рыжих или коричневых волос по сравнению с контрольной группой. Один самец из контрольной группы был обнаружен мертвым на 74-й день, а один самец, получавший дозу 300 мг/кг/в неделю, был найден мертвым на 170-й день. Хотя причина смерти не была установлена, было решено, что смертность не связана с антителом к тау-белку, поскольку частота летальных случаев была сравнима в группе лечения и в контрольной группе животных, а токсический эффект на орган-мишень не был очевидным. Введение антитела к тау-белку путем в/в болюсной инъекции один раз в неделю в течение 26 недель хорошо переносилось крысами в дозах ≤ 300 мг/кг. В результате доза 300 мг/кг считалась NOEL и была ассоциирована со средними значениями C_{\max} на 176-й день испытания исследуемого препарата и ППК_{день176-183}, равными 8 416,45 мкг/мл и 14 723,91 мкг·день/мл соответственно (самцы и самки вместе взятые).

Карликовые свиньи

[0076] Токсичность и токсикокинетический профиль антитела к тау-белку были охарактеризованы в исследовании на Геттингенских[®] карликовых свиньях (всего 5/пол/группа). Этим карликовым свиньям вводили один раз в неделю медленные в/в болюсные инъекции антитела к тау-белку в количестве 0 (PBS), 20, 65 или 200 мг/кг один раз в неделю в течение шести недель (всего шесть доз), причем два животных/пол/группа продолжали прохождение исследования в течение шестинедельного периода восстановления. Перед введением животным проводили седацию путем введения Telazol (5 мг/кг внутримышечно) Во время исследования были проведены оценки смертности, клинических признаков, массы тела, качественного потребления пищи, проверка физических, офтальмоскопических и электрокардиографических (ЭКГ) параметров, проверка артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания,

параметров клинической патологии (гематология, коагуляция, клиническая биохимия и анализ мочи), токсикокинетических параметров, ADA-анализ, анализ CSF, макроскопическое исследование при вскрытии, оценка массы органов и оценка гистопатологии. Никаких неблагоприятных эффектов, связанных с антителами к тау-белку, не наблюдалось, что указывает на то, что введение антител к тау-белку посредством медленной в/в болюсной инъекции самцам и самкам карликовых свиней в течение шести недель хорошо переносилось в дозах ≤ 200 мг/кг. На основании этих результатов величина NOEL в этом исследовании считалась равной 200 мг/кг, причем эта доза была ассоциирована со средними комбинированными значениями C_{\max} на 36-й день и ППК_{день36-43} у самцов и самок, равными 3980,97 мкг/мл и 10 017,24 мкг·день/мл соответственно.

Яванские макаки

[0077] В исследовании без соблюдения надлежащей лабораторной практики (НЛП) переносимость и токсикокинетический профиль антитела к тау-белку были охарактеризованы у самок яванских макак (3/группа), которым один раз в неделю вводили в/в инъекции антитела к тау-белку в количестве 0 (PBS), 20, 65 или 200 мг/кг в течение четырех недель (всего четыре дозы). Во время исследования были проведены оценки смертности, клинических признаков, массы тела, качественного потребления пищи, ветеринарная проверка физических параметров, проверка артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, параметров клинической патологии (гематология, коагуляция, клиническая биохимия, анализ мочи), токсикокинетических параметров, макроскопическое исследование при вскрытии и оценка массы органов. Никаких изменений, связанных с антителом к тау-белку, не наблюдалось, что указывает на то, что еженедельные в/в дозы до 200 мг/кг хорошо переносились яванскими макаками. На основании этих результатов величину NOEL в этом исследовании определили равной 200 мг/кг; соответствующие средние значения C_{\max} на 22-й день и ППК_{день22-29} составляли 4627,77 мкг/мл и 13 303,89 мкг·день/мл соответственно.

Пример 2. Безопасность использования антитела к тау-белку при его применении для лечения людей

[0078] Было проведено рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, состоящее из двух частей, с введением однократной и многократных нарастающих доз исследование для изучения безопасности и переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики антитела к тау-белку настоящего изобретения у здоровых субъектов и субъектов с болезнью Альцгеймера. В настоящем документе обсуждение будет фокусироваться на результатах исследования по безопасности и переносимости.

[0079] Антитело к тау-белку, использованное в данном исследовании, представляло собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26. Антитело к тау-белку поставлялось в виде стерильной жидкости без консервантов с концентрацией 50 мг/мл антитела в растворе, состоящем из 10 мМ гистидина, 8,5% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) полисорбата 20 и 20 мкг/мл ЭДТА при pH = 5,5.

Методика

[0080] Исследование состояло из двух частей с девятью когортами в общей сумме и до восьми субъектов в каждой. Часть 1 включала когорты 1–5, а часть 2 — когорты А, В, D и E.

[0081] Часть 1 представляла собой изучение эффекта от однократных нарастающих доз (SAD) у здоровых субъектов. Однократные нарастающие в/в дозы в диапазоне от 1 до 60 мг/кг антитела к тау-белку или плацебо последовательно вводили когортам здоровых субъектов. Введение доз для каждой когорты в части 1 исследования проводили в течение по меньшей мере двух дней, причем два субъекта получали дозу в первый день (один получал плацебо, один получал антитело к тау-белку), а шесть субъектов на следующий (-ие) день (дни) (один получал плацебо, пятеро получали антитело к тау-белку).

[0082] Часть 2 исследования представляла собой изучение эффекта от многократных нарастающих доз (MAD) у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера. Влияние двух дозировок (5 мг/кг или 50 мг/кг) антитела к тау-белку или плацебо оценивали у здоровых субъектов, а влияние двух дозировок (15 мг/кг или 30 мг/кг) антитела к тау-белку или плацебо оценивали у

субъектов с продромальной стадией или с легкой формой болезни Альцгеймера, причем вводили многократные нарастающие в/в дозы в течение восьми недель (введение в/в доз происходило в день 1, день 29 и день 57). Если два или более субъектов были доступны для начального введения доз в любой MAD-когорте во 2-й части исследования, проводили сигнальное дозирование (как описано для части 1), при котором одному субъекту вводили плацебо и одному субъекту вводили до того, как другим субъектам вводили дозы.

[0083] В части 1 субъектами были здоровые мужчины и женщины в возрасте от 55 до 75 лет включительно. Во части 2 субъектами были мужчины и женщины в возрасте от 55 до 80 лет включительно, в том числе здоровые субъекты и субъекты с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера. По шкале CDR-GS субъекты с болезнью Альцгеймера имели общий показатель 0,5 или 1,0, что соответствует легкому когнитивному нарушению (MCI; продромальная стадия болезни Альцгеймера) или легкой форме болезни Альцгеймера соответственно, а также признаки отложения амилоидов и таупатии, о чем свидетельствует аномальный уровень A β 1–42 в CSF и повышенный уровень p181tau в CSF.

[0084] В части 1 в различных группах лечения вводили дозы 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг. В части 2 исследования в различных группах лечения вводили дозы 5 мг/кг, 15 мг/кг, 30 мг/кг и 50 мг/кг. В обеих частях плацебо давали в виде 0,9%-го раствора хлорида натрия.

[0085] После введения дозы и после завершения стационарной фазы субъекты в части 1 исследования возвращались в исследовательский центр, совершая регулярные контрольные визиты в течение 13 недель после введения дозы для оценки безопасности и переносимости, а также эффективности (в настоящем документе не обсуждается). Субъекты в части 2 возвращались для последующих введений доз в день 29 и 57, а также совершали регулярные контрольные визиты в течение 13 недель после последней дозы для оценки безопасности и переносимости, а также эффективности (в настоящем документе не обсуждается)

[0086] Чтобы охарактеризовать фармакокинетический профиль антитела к тау-белку и оценить биомаркерный ответ, схемы выборки варьировались в зависимости от когорты и были скоординированы между группами лечения.

[0087] Завершение визита на день 92 (неделя 13) в части 1 и на день 148 (неделя 21) в части 2 означало окончание участия в исследовании, кроме случаев, когда во время этого визита была взята проба CSF. В этом случае субъект совершал дополнительный контрольный визит на день 106 (неделя 15) в части 1 или на день 162 (неделя 23) в части 2.

[0088] Оценки безопасности и переносимости включали показатели жизнедеятельности, лабораторные показатели, связанные с безопасностью, результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, ЭКГ в 12 отведениях и телеметрии (только в части 1 исследования).

Результаты для безопасности и переносимости

[0089] Во время исследования не было зарегистрировано случаев смерти и досрочного прекращения из-за связанных с лечением нежелательных явлений (TEAE). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у двух субъектов: в части 1 у здорового субъекта, получавшего плацебо, развился постпункционный синдром / появилось подозрение на постспинальную головную боль и гипертензию; и в части 2 у субъекта с болезнью Альцгеймера, получавшего дозу 15 мг/кг антитела к тау-белку, возникло почечное новообразование, хотя это нежелательное явление не считалось связанным с лечением антителом к тау-белку.

[0090] Все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, были включены в группу для анализа безопасности. В части 1 исследования 24 (80%) из 30 субъектов, получавших лечение антителом к тау-белку, сообщали об одном или более нежелательных явлениях (AE); 50% субъектов, получавших лечение с дозой 1 мг/кг, 66,7% субъектов, получавших лечение с дозой 3 мг/кг, 100% субъектов, получавших лечение с дозой 10 мг/кг, 83,3% субъектов, получавших лечение с дозой 30 мг/кг, и 100% субъектов, получавших лечение с дозой 60 мг/кг. Из десяти субъектов, получавших плацебо, восемь (80%) сообщали об одном или более AE.

[0091] В части 1 исследования TEAE, о котором чаще всего сообщали (> 20% субъектов) представлял собой постпункционный синдром у субъектов, получавших дозу 1 мг/кг антитела к тау-белку; постпункционный синдром, гиперхолестеринемию, головную боль, тошноту и приливы жара у субъектов, получавших дозу 10 мг/кг антитела к тау-белку; повышение уровня печеночных ферментов у субъектов, получавших дозу 30 мг/кг антитела к тау-белку; головную боль, гиперхолестеринемию, постпункционный синдром,

боли во время процедур, мышечные спазмы и боль в шее у субъектов, получавших дозу 60 мг/кг антитела к тау-белку; головную боль и боль в спине у субъектов, получавших плацебо. О ТЕАЕ не сообщали более одного субъекта из тех, кто получал дозу 3 мг/кг антитела к тау-белку.

[0092] В части 2 исследования 20 (87%) из 23 субъектов, получавших лечение антителом к тау-белку, сообщали об одном или более АЕ; 66,7% субъектов, получавших лечение с дозой 5 мг/кг, 83,3% субъектов, получавших лечение с дозой 15 мг/кг, 100% субъектов, получавших лечение с дозой 30 мг/кг, и 100% субъектов, получавших лечение с дозой 50 мг/кг. Из шести субъектов, получавших плацебо, пятеро (83,3%) сообщали об одном или более АЕ.

[0093] В части 2 исследования ТЕАЕ, о котором чаще всего сообщали (> 20% субъектов) представлял собой боль в спине и головную боль у субъектов, получавших дозу 15 мг/кг антитела к тау-белку; головную боль и постпункционный синдром у субъектов, получавших дозу 50 мг/кг антитела к тау-белку; и головную боль и утомляемость у субъектов, получавших плацебо. О ТЕАЕ не сообщали более одного субъекта из тех, кто получал дозу 5 или 30 мг/кг антитела к тау-белку.

[0094] Никаких клинически значимых отклонений не наблюдалось ни в одном из лабораторных показателей, параметров показателей жизнедеятельности или результатов МРТ головного мозга.

[0095] Таким образом, эти результаты показывают, что антитело к тау-белку было по существу безопасным и хорошо переносилось здоровыми взрослыми и субъектами с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера.

Пример 3. Эффективность и безопасность антитела к тау-белку у людей с ранней стадией болезни Альцгеймера

[0096] Для оценки эффективности и безопасности антитела к тау-белку настоящего изобретения у субъектов с ранней стадией болезни Альцгеймера выполняли рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование с параллельными группами.

Цели

[0097] Главная цель: оценить влияние антитела к тау-белку по сравнению с плацебо на снижение когнитивных функций, измеряемое по интегрированной шкале оценки тяжести болезни Альцгеймера (iADRS), сочетающей оценку когнитивного и функционального компонентов.

[0098] Ключевые второстепенные цели, касающиеся когнитивного и функционального компонентов: оценить влияние антитела к тау-белку по сравнению с плацебо на снижение когнитивных функций, измеряемое с помощью когнитивной версии подшкалы оценки болезни Альцгеймера из 13 пунктов (ADAS-Cog13); и оценить изменения в функциональном статусе между субъектами, получавшими антитело к тау-белку или плацебо, по результатам совместного исследования деятельности повседневной жизни при болезни Альцгеймера с легкими когнитивными нарушениями (ADCS-ADL-MCI).

[0099] Второстепенные цели, касающиеся когнитивного и функционального компонентов: оценить влияние антитела к тау-белку по сравнению с плацебо на снижение когнитивных функций, измеренное с помощью повторяемой батареи тестов для оценки нейропсихологического состояния (RBANS) по общему индексу шкалы; оценить влияние антитела к тау-белку по сравнению с плацебо, измеренное с помощью 5 индексов RBANS и 12 подтестов, составляющих RBANS; оценить, замедляет ли лечение с помощью антитела к тау-белку клиническое прогрессирование болезни по сравнению с плацебо, что измеряется по сумме квадратов шкалы CDR (CDR-SB); оценить изменения в нейропсихиатрическом/поведенческом статусе у субъектов, получавших лечение антителом к тау-белку или плацебо, измеренные с помощью нейропсихиатрического опросника (NPI); и оценить влияние антитела к тау-белку по сравнению с плацебо на количество субъектов, у которых показатели по шкале CDR-GS прогрессируют от 0 до 0,5 или выше, от 0,5 до 1 или выше, или от 1 до 2 или выше от исходного уровня до уровня после исходного.

[00100] Второстепенные цели, относящиеся к отслеживанию биомаркеров, фармакокинетики и иммуногенности: оценить влияние антитела к тау-белку на усиление и/или распространение тау-патологии по сравнению с плацебо, измеренное с помощью тау-ПЭТ сканирования; оценить влияние антитела к тау-белку на уровни общего, свободного и связанного фрагментов p217 + тау в CSF; оценить периферическое и центральное воздействие (фармакокинетику) антитела к тау-белку после

продолжительного лечения и оценить иммуногенность (наличие антител к лекарственному средству (ADA) в сыворотке) антитела к тау-белку после лечения на постоянной основе.

[00101] Второстепенные цели, связанные с показателями безопасности: исследовать безопасность и переносимость антитела к тау-белку у субъектов с ранней стадией болезни Альцгеймера путем оценки количества НЯ, СНЯ, случаев раннего прекращения приема препарата из-за НЯ, результатов ЭКГ, данных лабораторных исследований, результатов физикального и неврологического обследований, оценки показателей жизнедеятельности, а также для оценки безопасности используют шкалу Колумбийского университета для оценки выраженности суицидальных тенденций (C-SSRS) и MPT головного мозга.

[00102] Исследовательские цели: оценить изменения в функциональном состоянии у субъектов, получавших антитела к тау-белку, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо, с помощью Амстердамского опросника по инструментальной деятельности повседневной жизни (IADL); оценить изменения в качестве жизни у субъектов, получавших антитело к тау-белку, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо, с помощью опросника по качеству жизни при болезни Альцгеймера (QOL-AD); оценить взаимосвязь между дозой и фармакокинетикой антитела к тау-белку при оценке клинической эффективности, безопасности и биомаркеров; оценить взаимосвязь между тау-нагрузкой, определенной с помощью тау-ПЭТ, и уровнями фосфорилированного тау-белка в CSF и в плазме крови (p181tau и p217 + tau); оценить взаимосвязь между уровнями амилоидов в CSF и в плазме; оценить влияние антитела к тау-белку на изменения объема головного мозга, измеренные посредством объемной MPT; оценить влияние антитела к тау-белку на маркеры A β -патологии (например, A β 42, A β 40 и соотношение A β 42/A β 40) и маркеры последующего повреждения нейронов, нейродегенерации (например, легкая цепь нейрофиламента (NfL), нейрогранин) и воспаления (например, хитиназо-3-подобный белок 1 (YKL40), растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2) и т. д.) в CSF и/или плазме/сыворотке по сравнению с субъектами, получавшими плацебо; изучить потенциальную взаимосвязь биомаркеров тау-белка и нейродегенерации (измерение уровня фосфорилированного тау-белка в CSF, общего тау-белка, NfL, нейрогранина, тау-ПЭТ, объемная MPT) с изменением клинического ухудшения; и оценить различия в

использовании ресурсов (время ухода за больным, госпитализации, смена жилья и т. д.) между субъектами, получавшими антитело к тау-белку, и субъектами, получавшими плацебо, с помощью сокращенного вопросника «Использование ресурсов при деменции» (RUD-Lite).

Дизайн исследования

[00103] Схематический обзор исследования представлен на Фиг. 1. Для всех включенных субъектов исследование состоит из:

- (a) 13-недельного (90-дневного) периода скрининга (может быть продлен до 120 дней при предварительном одобрении медицинского наблюдателя);
- (b) переменного периода лечения в двойном слепом режиме: до 232 недель (4,5 года); и
- (c) периода последующего наблюдения: приблизительно 13 недель (90 дней).

[00104] Это исследование является амбулаторным исследованием. Период лечения в двойном слепом режиме имеет разную продолжительность и длится до тех пор, пока все субъекты не получают возможность пройти лечение в двойном слепом режиме продолжительностью до 128 недель. Субъекты исследования наблюдаются в период двойного слепого испытания максимальной продолжительностью до 232 недель (4,5 года), причем наиболее длительное наблюдение осуществляется за теми субъектами, которые были включены самыми первыми.

Исследуемая популяция

[00105] Скрининг на наличие подходящих субъектов для исследования выполняют в течение 90 дней до введения исследуемого вмешательства (т. е. антитела к тау-белку или плацебо).

[00106] В исследовании принимают участие около 420 субъектов, приблизительно по 140 субъектов в группе лечения. Целевая популяция состоит из субъектов в возрасте от 55 до 80 лет включительно на момент первоначального согласия на прохождение исследования со спорадическими проявлениями ранней стадии болезни Альцгеймера, с биомаркерами, свидетельствующими о наличии патологического фосфорилированного тау-белка (оценивается сначала предварительным скринингом плазмы и подтверждается с помощью тау-ПЭТ на наличие патологического тау-белка) (Т+).

[00107] Критерии для включения в исследование следующие:

- (1) Возраст от 55 до 80 лет включительно на момент первоначального согласия на прохождение исследования.
- (2) Начальная стадия болезни Альцгеймера: постепенное и прогрессирующее снижение когнитивных функций субъекта в течение по меньшей мере последних 6 месяцев, по субъективной оценке субъекта и информанта (партнер по исследованию), а также при скрининге оценка по шкале CDR-GS должна быть 0,5 и по шкале памяти $\geq 0,5$.
- (3) Свидетельство наличия патологически повышенного уровня тау-белка (T+), обнаруженного вначале в плазме. Только субъекты со статусом плазмы T+ будут подвергаться при скрининге ПЭТ-сканированию на наличие тау-белка для подтверждения статуса T+.
- (4) Свидетельство наличия патологического тау-белка, полученное во время скрининга на изображении при тау-ПЭТ-сканировании, рассмотренном в центральной лаборатории квалифицированным специалистом.
- (5) Умение читать и писать и не менее 5 лет формального образования, что указано субъектом и партнером по исследованию во время скрининга.
- (6) Желание участвовать в данном исследовании (письменное подписанное информированное согласие) и соблюдать протокол исследования.
- (7) Наличие назначенного партнера по исследованию, который обладает достаточной грамотностью для участия в нем и имеет высокую степень вероятности завершения данного исследования вместе с субъектом.
- (8) Субъекты женского пола не должны обладать репродуктивным потенциалом; то есть они должны быть либо:
 - (a) в постменопаузальной фазе (отсутствие менструаций в течение 1 года без альтернативной медицинской причины); высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (> 40 МЕ/л или мМЕ/мл) в постменопаузальном диапазоне может быть использован для подтверждения состояния постменопаузы у женщин, не использующих гормональные контрацептивы или заместительную гормональную терапию, однако при отсутствии 1 года аменореи однократного измерения уровня ФСГ недостаточно); или

- (b) с необратимой стерильностью (например, окклюзия маточных труб, гистерэктомия, двусторонняя сальпингэктомия); или
- (c) без возможности забеременеть по другим причинам.
- (9) Субъекты мужского пола, находящиеся в сексуальных отношениях с женщинами с репродуктивным потенциалом, должны согласиться на использование барьерного метода контрацепции (например, презерватив со спермицидной пеной/гелем/пленкой/кремом/суппозиторием или их партнерши должны использовать окклюзионные колпачки (диафрагму или цервикальный/сводчатый колпачок) со спермицидной пеной/гелем/пленкой/кремом/суппозиторием) во время исследования и до 16 недель после введения последней дозы исследуемого вмешательства; кроме того, их партнерши также должны использовать высокоэффективный метод контроля над беременностью (например, гормональную контрацепцию) в течение как минимум такой же продолжительности времени; участвующий в исследовании субъект мужского пола, партнерша которого беременна, должен использовать презервативы во время проведения исследования и в течение 16 недель после последней дозы исследуемого вмешательства.
10. Субъекты мужского пола также должны согласиться воздерживаться от донорства спермы во время исследования и до 16 недель после последней дозы исследуемого вмешательства.

[00108] Критерии исключения следующие:

1. Субъекты с показателем по CDR-GS ≥ 2 на исходном уровне перед началом введения доз.
2. Субъекты, которые соответствуют диагностическим критериям МСІ или деменции/легкого или выраженного нейрокогнитивного расстройства, предположительно любой этиологии, отличной от болезни Альцгеймера (например, МСІ/деменция из-за лобно-височной дегенерации, болезнь диффузных телец Леви, болезнь Паркинсона, цереброваскулярное заболевание, нормотензивная гидроцефалия, черепно-мозговая травма, злоупотребление/зависимость от наркотиков или алкоголя, аноксическое поражение головного мозга и т. д.).
3. Показатель по гериатрической шкале депрессии (GDS) из 30 пунктов ≥ 12 .
4. Показатель по ишемической шкале Хачинского (HIS) > 4 .

5. Известные носители мутации пресенилина-1 (PSEN1), PSEN2 или белка-предшественника амилоида, связанной с аутосомно-доминантной болезнью Альцгеймера или любым другим нейродегенеративным заболеванием.
6. Субъекты с обширной, широко распространенной тау-патологией, определенной с помощью тау-ПЭТ.
7. Субъект получал ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин и/или другой разрешенный препарат для лечения болезни Альцгеймера в течение менее четырех месяцев или получал стабильную дозу этих препаратов менее двух месяцев до начала скрининга. (Примечание: если субъект недавно прекратил прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или мемантина, он или она должны были прекратить лечение по меньшей мере за два месяца до начала скрининга). Одновременное применение препаратов для лечения болезни Альцгеймера, нацеленных на патофизиологию, лежащую в основе болезни Альцгеймера (например, анти-амилоидные или анти-тау препараты), не допускается.
8. Субъект получал лекарственные средства, влияющие на лечение синдрома поражения центральной нервной системы (ЦНС), за исключением лечения болезни Альцгеймера (этот случай описан в пункте критериев исключения (7)), в течение менее двух месяцев; то есть дозы принимаемых на постоянной основе лекарственных средств, влияющих на ЦНС, должны быть стабильными в течение по меньшей мере двух месяцев до начала скрининга. Применение бензодиазепинов на постоянной основе не допускается.
9. Наличие любых неврологических, психических или медицинских состояний, связанных с долгосрочным риском развития значительного нарушения когнитивных функций или деменции, включая, без ограничений, предварительно выявленную болезнь Гентингтона, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, синдром Дауна, злоупотребление алкоголем/наркотиками или тяжелые психические расстройства, включая, без ограничений, шизофрению, шизоаффективное расстройство или биполярное аффективное расстройство, или текущее наличие большого депрессивного расстройства.
10. Наличие заболевания или дисфункции щитовидной железы, определяемой как наличие уровня тиреотропного гормона (ТТГ) за пределами установленного

центральной лабораторией нормального диапазона ТТГ (т. е. ниже нижней границы нормы или выше верхней границы нормы); или дефицит витамина В12 или фолиевой кислоты, определяемый как уровень витамина В12 или фолатов ниже нижней границы нормы, установленной центральной лабораторией.

Субъекты могут подвергаться повторному скринингу, если они проходят лечение и у них есть подтверждения того, что уровни тиреотропного гормона, витамина В12 и фолиевой кислоты у них находятся в пределах нормы в течение по меньшей мере трех месяцев.

11. Наличие в анамнезе эпилепсии, припадков или необъяснимых провалов в памяти, кроме вазовагальных обмороков, в пределах до десяти лет перед началом скрининга.
12. Наличие в анамнезе аллергий, гиперчувствительности или непереносимости антитела к тау-белку или элементов состава.
13. Наличие в анамнезе расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, в соответствии с критериями самой последней версии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам в период до пяти лет перед началом скрининга или полученный (-е) при скрининге положительный (-е) результат (-ы) теста на другие вызывающие зависимость лекарственные средства (включая барбитураты, опиаты, кокаин, амфетамины и бензодиазепины) (за исключением случаев, связанных с текущим лечением).
14. Любые текущие медицинские состояния, которые, по мнению исследователя, являются клинически значимыми и могут сделать участие субъекта в экспериментальном исследовании небезопасным, например неконтролируемое или нестабильное заболевание любой крупной системы органов; перенесенное в течение последних шести месяцев перед скринингом любое острое заболевание крупной системы органов, требующее неотложной помощи или госпитализации, включая процедуры по реваскуляризации; тяжелая почечная или печеночная недостаточность; нестабильные или плохо контролируемые сахарный диабет, гипертония или сердечная недостаточность; обнаруженные в течение последних трех лет

- злокачественные новообразования (за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи *in situ*, или рака шейки матки у женщин или локализованного рака предстательной железы у мужчин, который, по мнению исследователя, считается излеченным с минимальным риском рецидива); любые клинически значимые отклонения в параметрах крови, включенных в рутинные проверки в местных медицинских учреждениях; тяжелое нарушение зрения, слуха или коммуникативных способностей.
15. Любые условия или запланированные длительные периоды отсутствия (например, отпуск), препятствующие, по мнению исследователя, сотрудничеству или проведению необходимых оценок в исследовании.
 16. Клинически значимые аномалии, обнаруженные при физикальном или неврологическом обследовании, неблагоприятные показатели жизнедеятельности при скрининге или на исходном уровне (в день 1 до введения первой дозы препарата) или по результатам лабораторных исследований при скрининге. Субъекты могут быть подвергнуты повторному скринингу, если после лечения обнаруженных отклонений они соответствуют критериям включения и не соответствуют каким-либо критериям исключения, а также если субъект стабилен с медицинской точки зрения в течение по меньшей мере трех месяцев.
 17. При скрининге обнаружено, что субъект имеет уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≥ 2 верхнюю границу нормы (ВГН), уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥ 3 ВГН, и/или уровень общего билирубина ≥ 2 ВГН. Допускаются субъекты с диагностированным синдромом Жильбера.
 18. Наличие в анамнезе положительного результата теста на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) или положительный результат на ВИЧ при скрининге.
 19. Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений с использованием формулы Базетта (QTcB) > 450 мс (мужчины) или > 470 мс (женщины), по данным ЭКГ в центральной лаборатории при скрининге и по оценке руководителя исследования в день 1, до введения дозы. ЭКГ будут выполнять трижды, и субъекты будут исключены из исследования, если более 1 из 3 измерений QTcB

составляют > 450 мс (мужчины) или > 470 мс (женщины). Примечание. ЭКГ-проверка может быть повторена один раз; при обнаружении любых потенциально клинически значимых результатов субъекту в исследовательском центре будет оказана помощь в соответствии со стандартной клинической практикой.

20. Любые противопоказания к проведению МРТ.
21. Любые признаки внутричерепной патологии, которые, по мнению исследователя или спонсора (как указано в условиях предоставления МРТ-услуг), могут влиять на когнитивные функции, включая, без ограничений, опухоли головного мозга (доброкачественные или злокачественные), аневризмы или артериовенозные мальформации, очаговый инсульт (исключая мелкие цереброваскулярные инсульты, развившиеся в местах, удаленных от главных мозговых артерий), недавно перенесенное кровоизлияние (паренхиматозное или субдуральное) или обструктивная гидроцефалия. Допускаются субъекты, у которых в результате МРТ-сканирования обнаружился маркер заболевания мелких сосудов (например, изменения белого вещества или лакунарные инфаркты), признанного клинически незначимым, а также субъекты с микрокровоизлияниями.
22. Признаки повышенного внутричерепного давления (например, на основании клинического или МРТ-исследования).
23. Если руководителем исследования обнаружено, что субъект на момент скрининга или во время проведения данного исследования участвует в другом клиническом испытании или в другом медицинском исследовании, которое несовместимо с настоящим исследованием с научной или медицинской точки зрения.
24. Субъект получал исследуемое лекарственное средство (включая пассивную иммунизацию) или использовал исследуемое медицинское устройство для лечения болезни Альцгеймера в течение последних трех месяцев или пяти периодов полужизни препарата в зависимости от того, что дольше, до исходного визита (день 1) или ранее завершил данное или другие исследования по антителу к тау-белку или отказался от прохождения данного или других исследований по антителу к тау-белку.
25. Субъект ранее получал активную вакцину против тау-белка.

26. Сниженная способность принимать решения, из-за которой, по мнению руководителя исследования, человек не может дать согласие на прохождение предусмотренных исследованием оценок или завершить исследование.
27. Наличие в анамнезе любой формы суицидального поведения (попытка суицида, прерванный суицид, отказ от суицида или подготовительные действия к осуществлению суицида) за последние шесть месяцев до скрининга.
28. Прохождение в прошлом или планируемое прохождение воздействия ионизирующего излучения, которое в комбинации с планируемым введением исследуемого тау-лиганда при ПЭТ-визуализации может привести к кумулятивному воздействию, превышающему местные рекомендованные пределы воздействия.
29. Субъект является подчиненным сотрудником исследователя или работником исследовательского центра, непосредственно участвующим в намеченном исследовании или в других исследованиях под руководством данного исследователя или исследовательского центра, а также членом семьи исследователя или кого-либо из подчиненных сотрудников данного исследователя.
30. Субъект в настоящее время проживает в учреждении с медицинским уходом. Субъекты, которые должны быть госпитализированы для реабилитации в учреждение с медицинским уходом во время исследования, могут продолжать участие в исследовании, если они в состоянии выполнять процедуры исследования.
31. Субъект не имеет хорошего венозного доступа, что исключает частые заборы крови и в/в инфузии каждые четыре недели.
32. Любые другие факторы, которые, по мнению исследователя и/или спонсора, могут служить противопоказанием для участия в исследовании или указывать на несоответствующий исследованию клинический ярость проявления болезни Альцгеймера (например, несоответствие показателя по CDR-GS и величины индекса задержки памяти (DMI) по RBANS).
33. Субъект планирует или принимает в настоящее время одобренное лечение, направленное на патофизиологию, лежащую в основе болезни Альцгеймера (например, виды антиамилоидной терапии). Если участник прекратил прием одобренного лечения, направленного на патофизиологию, лежащую в основе

болезни Альцгеймера (например, виды антиамилоидной терапии), должно пройти по меньшей мере 3 месяца или 5 периодов полужизни препарата в зависимости от того, что дольше, между введением последней дозы лечения и днем 1 периода лечения в двойном слепом режиме.

Период лечения

[00109] Субъектов случайным образом (центральная рандомизация) распределяют в соотношении 1 : 1 : 1 в одну из следующих трех групп лечения:

- (i) доза антитела к тау-белку 1000 мг;
- (ii) доза антитела к тау-белку 3000 мг; или
- (iii) плацебо.

[00110] Антитело к тау-белку представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26. Антитело к тау-белку поставляется в виде стерильной жидкости без консервантов с концентрацией 50 мг/мл антитела в растворе, состоящем из 10 мМ гистидина, 8,5% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) полисорбата 20 и 20 мкг/мл ЭДТА при pH 5,5.

[00111] Состав плацебо подобен составу препарата с антителом к тау-белку, но без антитела.

[00112] Антитело к тау-белку или плацебо вводят внутривенно каждые 4 недели. Инфузии проводят с постоянной скоростью в течение 60 минут. Субъекты продолжают лечение назначенным исследуемым вмешательством до тех пор, пока все рандомизированные субъекты не получат возможность пройти до 128 недель лечения в двойном слепом режиме, после чего введение исследуемого вмешательства будет прекращено для всех субъектов. Максимальная продолжительность периода двойного слепого исследования по лечению для любого субъекта составит 232 недели (4,5 года).

Предусмотренные исследованием оценки

[00113] Во время исследования определяют следующие показатели:

- iADRS: изменение значения iADRS по сравнению с исходным уровнем является основным конечным показателем для оценки влияния антитела к тау-белку на клиническое ухудшение состояния субъекта по сравнению с плацебо.

- ADAS-Cog13: изменение значения ADAS-Cog13 по сравнению с исходным уровнем является основным конечным показателем для оценки влияния антитела к тау-белку на снижение когнитивных функций по сравнению с плацебо.
- ADCS-ADL-MCI: изменение значения ADCS-ADL-MCI по сравнению с исходным уровнем является ключевым второстепенным конечным показателем для оценки изменений функционального состояния у субъектов, получавших антитело к тау-белку, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.
- оценка общего индекса по шкале RBANS: изменение общего индекса по шкале RBANS по сравнению с исходным уровнем является второстепенным конечным показателем для оценки влияния антитела к тау-белку на снижение когнитивных функций по сравнению с плацебо.
- 5 отдельных индексов RBANS и 12 подтестов, составляющих RBANS: изменение по сравнению с исходным уровнем каждого из 5 отдельных индексов RBANS и каждого из 12 подтестов, составляющих RBANS, является второстепенным конечным показателем для оценки влияния антитела к тау-белку по сравнению с плацебо.
- CDR-SB: изменение значения CDR-SB по сравнению с исходным уровнем является второстепенным конечным показателем для оценки того, замедляет ли лечение антителом к тау-белку клиническое прогрессирование заболевания по сравнению с плацебо.
- NPI: изменение значения NPI по сравнению с исходным уровнем является второстепенным конечным показателем для оценки изменений в нейропсихологическом/поведенческом статусе у субъектов, получавших антитело к тау-белку, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.
- CDR-GS: доля субъектов, у которых значение CDR-GS прогрессирует от 0 до 0,5 или выше, от 0,5 до 1 или выше или от 1 до 2 или выше от исходного до уровня после исходного, является второстепенным конечным параметром для оценки влияния антитела к тау-белку по сравнению с плацебо.
- Тау-ПЭТ: изменение по сравнению с исходным уровнем уровня тау-белка в головном мозге, измеренное с помощью тау-ПЭТ, является второстепенным

конечным показателем для оценки влияния антитела к тау-белку на накопление и/или распространение тау-патологии по сравнению с плацебо.

- Концентрации общих, свободных и связанных фрагментов p217 + tau в CSF: изменение по сравнению с исходным уровнем концентраций общих, свободных и связанных фрагментов p217 + tau в CSF является второстепенным конечным показателем для оценки влияния антитела к тау-белку на уровни общих, свободных и связанных фрагментов p217 + tau в CSF.
- Концентрации антитела к тау-белку в CSF и сыворотке: концентрации антитела в CSF и сыворотке в разные моменты времени (недели 52, 104, 208 для концентраций в CSF; недели 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 52, 76, 104, 128, 156, 180, 208 и 232 для концентраций в сыворотке) является второстепенным конечным показателем для оценки периферического и центрального распределения (фармакокинетика (ФК)) антитела к тау-белку после лечения на постоянной основе.
- ADA в сыворотке: ADA в сыворотке в разные моменты времени (до 245 недель (90 дней \pm 7 дней после введения последней дозы исследуемого вмешательства) является второстепенным конечным показателем для оценки иммуногенности антител к тау-белку после лечения на постоянной основе.
- НЯ, СНЯ, показатели ЭКГ, лабораторные оценки, результаты физикального и неврологического обследования, жизненные показатели, результаты МРТ головного мозга и значение по C-SSRS: характер, частота, тяжесть и время НЯ, прекращение приема препарата из-за возникновения НЯ и СНЯ, а также оценка других параметров безопасности, проводимая с помощью ЭКГ в 12 отведениях (выполняется три раза), лабораторных исследований (включая гематологию, биохимию и анализ мочи), полного физикального и неврологического обследования, оценки показателей жизнедеятельности (включая систолическое и диастолическое артериальное давление в положении лежа и стоя, частоту пульса, температуру и массу тела), МРТ головного мозга, оценки суицидальных наклонностей с помощью C-SSRS, являются второстепенным конечным показателем для исследования безопасности и переносимости антитела к тау-белку у субъектов с ранней стадией БА.

- Амстердамский опросник IADL: изменение значения по сравнению с исходным уровнем по Амстердамскому опроснику IADL является поисковым конечным показателем для оценки изменений функционального состояния у субъектов, получавших антитело к тау-белку, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.
- QOL-AD: изменение значения по QOL-AD по сравнению с исходным уровнем является поисковым конечным показателем для оценки изменений в качестве жизни у субъектов, получавших антитело к тау-белку, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.
- Доза антитела к тау-белку, уровни антитела в сыворотке и CSF и данные об эффективности, безопасности и биомаркерах: корреляция дозы антитела к тау-белку и его уровней в сыворотке и CSF с данными по эффективности, безопасности и биомаркерам является поисковым конечным показателем для оценки взаимосвязи между дозой и ФК антитела к тау-белку и оценками клинической эффективности, безопасности и биомаркеров.
- Концентрации p181tau и p217 + tau и тау-белка в плазме и CSF и результаты тау-ПЭТ: корреляция/соответствие исходного уровня и изменения по сравнению с исходными концентрациями в CSF и в плазме p181tau и p217 + tau, а также результатами тау-ПЭТ является поисковым конечным показателем для оценки взаимосвязи между тау-нагрузкой, определенной посредством тау-ПЭТ и уровнями фосфорилированного тау-белка (p181tau и p217 + tau) в CSF и в плазме.
- Уровни A β в CSF и в плазме: корреляция/соответствие между уровнями A β в CSF и в плазме на исходном уровне и их изменением по сравнению с исходным уровнем является поисковым конечным показателем для оценки взаимосвязи между уровнем амилоида в CSF и в плазме.
- Объемная МРТ: изменение по сравнению с исходным уровнем объема гиппокампа, всего мозга и желудочков мозга с помощью МРТ является поисковым конечным показателем для оценки влияния антитела к тау-белку на изменения объема мозга.
- A β -патофизиология, повреждение нейронов и нейродегенерация, а также биомаркеры воспаления, измеряемые в CSF и/или в плазме/сыворотке: изменение A β -патофизиологии по сравнению с исходным уровнем (уровни A β ₄₂, A β ₄₀ и

соотношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$), повреждения нейронов и нейродегенерации (уровни NfL, нейрогранина) или биомаркеров воспаления (YKL40, растворимый TREM2), измеренное в CSF и/или в плазме/сыворотке, является поисковым конечным показателем для изучения влияния антител к тау-белку на маркеры $A\beta$ -патофизиологии и последующие маркеры повреждения нейронов, нейродегенерации и воспаления в CSF и/или в плазме/сыворотке по сравнению с плацебо.

- Уровни в CSF p-tau, t tau, NfL, нейрогранина, результаты тау-ПЭТ, объемной МРТ, результаты по CDR SB, iADRS, RBANS и/или ADAS Cog13: корреляция между исходными уровнями и изменением уровней в CSF p-tau, t-tau, NfL, нейрогранина, результатов тау-ПЭТ, объемной МРТ и изменением по сравнению с исходным уровнем показателей клинического ухудшения (CDR SB и iADRS) или оценки когнитивной функции (RBANS и ADAS Cog13) является поисковым конечным показателем для изучения потенциальной взаимосвязи биомаркеров тау-белка и нейродегенерации (уровни в CSF p-tau, t-tau, NfL, нейрогранина, результаты тау-ПЭТ, объемной МРТ) с изменением показателей клинического ухудшения.
- Использование ресурсов: изменение по сравнению с исходным уровнем в использовании ресурсов (например, время, затраченное лицами, осуществляющими уход за больным, госпитализации, перемена жилья), определенное с помощью RUD Lite, является поисковым конечным показателем для оценки различий в использовании ресурсов (время, затраченное лицами, осуществляющими уход за больным, госпитализации, перемена жилья и т. д.) между субъектами, получавшими антитело к тау-белку, и субъектами, получавшими плацебо.

Период после лечения

[00114] Приблизительно через 90 дней (± 7 дней) после получения последней дозы исследуемого вмешательства в период лечения в двойном слепом режиме (т. е. после последнего визита в период лечения в двойном слепом режиме) субъекты возвращаются в центр для контрольного визита, если только они не становятся участниками открытого расширенного исследования. Процедуры, завершённые во время контрольного визита, включают физикальное обследование, неврологическое обследование, оценку показателей жизнедеятельности, гематологию, биохимию и анализ мочи. От субъектов, которые

досрочно выходят из исследования в период лечения в двойном слепом режиме, также ожидают, что они завершат оценки периода после лечения (контрольный визит) приблизительно через 90 дней (± 7 дней) после получения последней дозы исследуемого вмешательства или пройдут оценки при визите досрочного прекращения в зависимости от того, что наступит позже.

[00115] Если субъект остается в период лечения в двойном слепом режиме (без исследуемого лекарственного средства) более 90 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства, после завершения периода лечения в двойном слепом режиме ему не нужно совершать контрольный визит для оценки безопасности. Если субъект остается в период лечения в двойном слепом режиме (без исследуемого лекарственного средства) в течение определенного периода времени, но выходит из исследования до достижения 90 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства, ему следует совершить визит досрочного прекращения участия, с последующим контрольным визитом для оценки безопасности приблизительно через 90 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[00116] При последнем визите подробно выясняются причины прекращения использования исследуемого вмешательства и досрочного выхода из исследования.

[00117] Исследователи могут повторно связаться с субъектом или его партнером по исследованию, чтобы получить информацию за долгосрочный период после лечения для определения статуса безопасности или выживаемости. Если субъект умер, определяют и документируют дату и причину смерти.

ССЫЛКИ

- Abhinandan KR and Martin ACR. Analysis and improvements to Kabat and structurally correct numbering of antibody variable domains. *Mol. Immunol.* 45: 3832-3839 (2008).
- Almagro JC. Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires. *J. Mol. Recognit.* 17: 132-143 (2004).
- Alonso A, *et al.* Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 6923-6928 (2001).
- Asuni AA, *et al.* Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements. *J. Neurosci.* 27: 9115-9129 (2007).
- Bierer LM, *et al.* Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 52: 81-88 (1995).
- Boutajangout A, *et al.* Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain. *J. Neurochem.* 118: 658-667 (2011).
- Braak H and Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82: 239-259 (1991).
- Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol. Bull.* 24: 637-639 (1988).
- Brunden KR, *et al.* Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8: 783-793 (2009).
- Butner KA and Kirschner MW. Tau protein binds to microtubules through a flexible array of distributed weak sites. *J. Cell. Biol.* 115: 717-730 (1991).
- Chothia C. and Lesk M. Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987).
- Delacourte A. The molecular parameters of tau pathology. Tau as a killer and a witness. *Adv. Exp. Med. Biol.* 487: 5-19 (2001).
- Fishwild DM, *et al.* High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat. Biotechnol.* 14: 845-51 (1996).
- Friedhoff P, *et al.* Structure of tau protein and assembly into paired helical filaments. *Biochim. Biophys. Acta.* 1502: 122-132 (2000).

- Goedert M, et al. Neurofibrillary tangles and beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1: 441-447 (1991).
- Hanger DP, et al. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol. Med.* 15: 112-119 (2009).
- Knappik A., et al. Fully synthetic human combinatorial antibody libraries (HuCAL) based on modular consensus frameworks and CDRs randomized with trinucleotides. *J. Mol. Biol.* 296: 57-86 (2000).
- Krebs B, et al. High-throughput generation and engineering of recombinant human antibodies. *J. Immunol. Methods.* 254: 67-84 (2001).
- Lefranc MP, et al. IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains. *Dev. Comp. Immunol.* 27: 55-77 (2003).
- Lonberg N, et al. Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature.* 368: 856-859 (1994).
- Martin ACR. *Antibody Engineering*. Kontermann R and Dubel S eds., Springer-Verlag, Berlin, 2: 33-51 (2010).
- Mendez MJ, et al. Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. *Nat. Genet.* 15: 146-56 (1997).
- Remington's Pharmaceutical Sciences*. Osol A and Hoover JE eds., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (15th ed. 1980).
- Schroeder SK, et al. Tau-directed immunotherapy: a promising strategy for treating Alzheimer's disease and other tauopathies. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 11: 9-25 (2016).
- Shi L, et al. De novo selection of high-affinity antibodies from synthetic fab libraries displayed on phage as pIX fusion proteins. *J. Mol. Biol.* 397: 385-396 (2010).
- Sigurdsson EM. Tau immunotherapy. *Neurodegener. Dis.* 16: 34-38 (2016).
- Wu TT and Kabat E. An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. *J. Exp. Med.* 132: 211-250 (1970).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения моноклонального антитела нуждающемуся в этом субъекту, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей моноклональное антитело и фармацевтически приемлемый носитель,

причем моноклональное антитело вводят в количестве от около 500 мг до 5000 мг на дозу, и

при этом моноклональное антитело содержит определяющую комплементарность область (CDR) 1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая моноклональное антитело и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в введении моноклонального антитела нуждающемуся в этом субъекту,

причем моноклональное антитело вводят в количестве от около 500 мг до 5000 мг на дозу, и

при этом моноклональное антитело содержит определяющую комплементарность область (CDR) 1 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 варибельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 варибельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

3. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем моноклональное антитело содержит CDR1 переменной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 переменной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 переменной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 переменной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 переменной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 переменной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

4. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем моноклональное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

5. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем моноклональное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

6. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем моноклональное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

7. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем моноклональное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

8. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит гистидин, сахарозу, полисорбат 20 и этилендиаминтетрауксусную кислоту.
9. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем фармацевтическая композиция имеет рН около 5–6.
10. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем моноклональное антитело вводят в количестве от около 1000 мг до около 3000 мг на дозу.
11. Способ или фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–9, причем моноклональное антитело вводят в количестве от около 2000 мг до около 5000 мг на дозу.
12. Способ или фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–9 и 11, причем моноклональное антитело вводят в количестве от около 3000 мг до около 5000 мг на дозу.
13. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем моноклональное антитело вводят в количестве около 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1750 мг, 1800 мг., 2000 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2750 мг, 2800 мг, 3000 мг, 3200 мг, 3250 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3750 мг, 3800 мг, 4000 мг, 4200 мг, 4250 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4750 мг, 4800 мг или 5000 мг или в любом промежуточном количестве на дозу.
14. Способ или фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–10 и 13, причем моноклональное антитело вводят в количестве около 1000 мг на дозу.
15. Способ или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, причем моноклональное антитело вводят в количестве около 3000 мг на дозу.

16. Способ или фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–10 и 11–13, причем моноклональное антитело вводят в количестве около 4000 мг на дозу.

17. Способ или фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–10 и 11–13, причем моноклональное антитело вводят в количестве около 5000 мг на дозу.

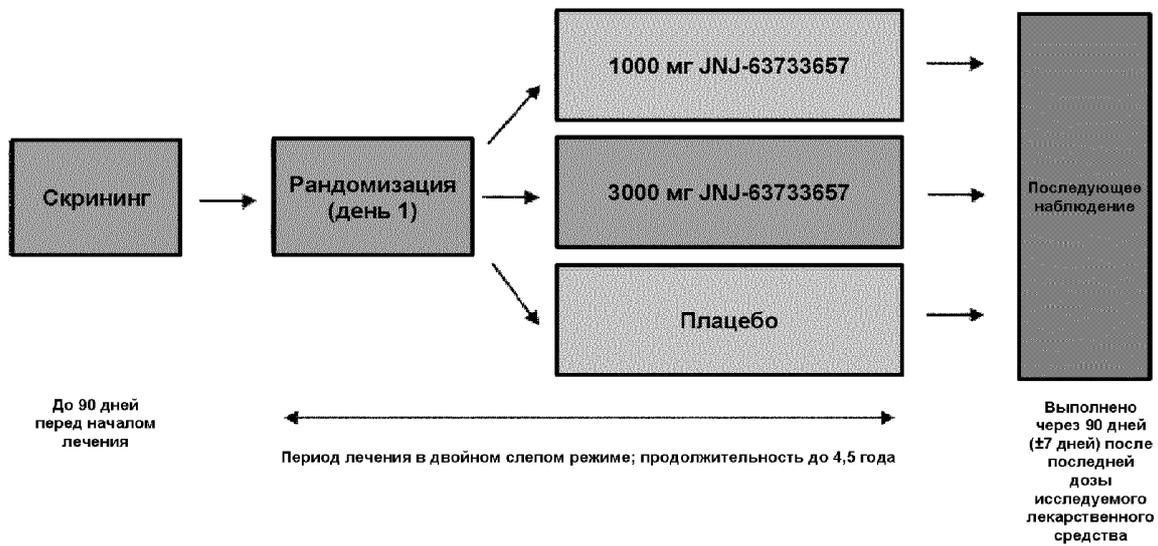
18. Способ или фармацевтическая композиция по любому предшествующему пункту, причем фармацевтическую композицию вводят путем внутривенной инфузии.

19. Способ или фармацевтическая композиция по любому предшествующему пункту, причем фармацевтическую композицию вводят в более чем одной дозе.

20. Способ или фармацевтическая композиция по п. 19, причем введение каждой дозы отделено периодом около 4 недель.

21. Способ или фармацевтическая композиция по любому предшествующему пункту, причем субъект нуждается в лечении болезни Альцгеймера.

22. Способ или фармацевтическая композиция по любому предшествующему пункту, причем субъект нуждается в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера, продромальной стадии болезни Альцгеймера или легкой формы болезни Альцгеймера.



Фиг. 1