

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6329717号  
(P6329717)

(45) 発行日 平成30年5月23日(2018.5.23)

(24) 登録日 平成30年4月27日(2018.4.27)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/428	(2006.01)	A 61 K 31/428
A 61 K 31/56	(2006.01)	A 61 K 31/56
A 61 K 39/395	(2006.01)	A 61 K 39/395
A 61 P 7/00	(2006.01)	A 61 P 7/00
A 61 P 1/04	(2006.01)	A 61 P 1/04

請求項の数 15 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-525813 (P2016-525813)
(86) (22) 出願日	平成26年7月11日 (2014.7.11)
(65) 公表番号	特表2016-523981 (P2016-523981A)
(43) 公表日	平成28年8月12日 (2016.8.12)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/046380
(87) 國際公開番号	W02015/006708
(87) 國際公開日	平成27年1月15日 (2015.1.15)
審査請求日	平成29年6月9日 (2017.6.9)
(31) 優先権主張番号	61/845, 944
(32) 優先日	平成25年7月12日 (2013.7.12)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/859, 158
(32) 優先日	平成25年7月26日 (2013.7.26)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	514136842 ノップ バイオサイエンシーズ エルエル シー
	アメリカ合衆国、15203 ペンシルバニア州、ピッツバーグ、2100 ワートンストリート、スイート 615
(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(72) 発明者	ボジック、マイケル、イー。 アメリカ合衆国、15090 ペンシルバニア州、ピッツバーグ、401 ウッドヘブン ドライブ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高好酸球値および／または高好塩基球値の治療

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

高好酸球値を特徴とする症状を治療するための組成物であつて、治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を有する、組成物。

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の組成物において、前記薬学的に許容される塩は、(6R)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-N6-プロピル-2, 6-ベンゾチアゾールジアミンジヒドロクロリド-水和物である、組成物。

## 【請求項 3】

請求項 1 記載の組成物において、前記症状は、チャーグ・ストラウス、鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎、好酸球増加症候群、喘息、好酸球性胃腸炎、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、組成物。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の組成物において、前記高好酸球値を特徴とする症状は、末梢血 1 マイクロリットルあたり約 450 細胞を超える好酸球数を特徴とする、組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 記載の組成物において、前記高好酸球値を特徴とする症状は、末梢血 1 マイクロリットルあたり約 1, 000 細胞を超える好酸球数を特徴とする、組成物。

## 【請求項 6】

請求項 1 記載の組成物において、前記治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその

10

20

薬学的に許容される塩は、1日あたり約50mg～約1,500mgである、組成物。

**【請求項7】**

請求項1記載の組成物において、前記治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約50mg～約600mgである、組成物。

**【請求項8】**

請求項1記載の組成物において、前記治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約300mgである、組成物。

**【請求項9】**

請求項1記載の組成物において、前記治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、1日用量の一部が1日に2回またはそれ以上で投与される、組成物。

10

**【請求項10】**

請求項1記載の組成物において、前記治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、1日用量の約半分に相当する1回用量が1日に2回投与される、組成物。

**【請求項11】**

請求項1記載の組成物であって、さらに、第2の治療剤を有し、前記治療剤は、別々に、同時に、または連続して投与される、組成物。

**【請求項12】**

請求項11記載の組成物において、前記第2の治療剤は、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）、チロシンキナーゼ阻害剤、融合タンパク質、1またはそれ以上の炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体、化学療法剤、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、組成物。

20

**【請求項13】**

請求項11記載の組成物において、前記第2の治療剤は、約1週間～約6ヶ月間投与される、組成物。

**【請求項14】**

請求項1記載の組成物において、前記治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、経口、眼内、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、くも膜下腔内、脳室内、経皮、皮下、腹腔内、小胞内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、直腸、吸入、デポー注射、埋め込み、膣クリーム、坐剤、ペッサリー、膣リング、直腸坐剤、子宮内器具、パッチ及びクリームなどの経皮形態、及びそれらの任意の組み合わせから選択される投与経路を介して投与される、組成物。

30

**【請求項15】**

請求項1記載の組成物において、前記治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は、経口、吸入、鼻腔内、静脈内投与、局所的、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される投与経路を介して投与される、組成物。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

40

本出願は、全体として参照により本明細書に組み込まれる、2013年7月12日出願の米国仮特許出願第61/845,944号、2013年7月26日出願の米国仮特許出願第61/859,158号、2013年8月12日出願の米国仮特許出願第61/865,118号、および2014年5月1日出願の米国仮特許出願第61/987,117号に対して優先権を主張する。また、本明細書は、全体として参照により本明細書に組み込まれる、2013年7月12日出願の米国仮特許出願第61/845,944号、2013年7月26日出願の米国仮特許出願第61/859,158号、および2013年8月12日出願の米国仮特許出願第61/865,118号に対して優先権を主張した2013年8月13日出願の国際出願番号第PCT/US2013/054804号の一部継続出願である。また、本明細書は、全体として参照により本明細書に組み込まれる、20

50

13年7月12日出願の米国仮特許出願第61/845,944号、2013年7月26日出願の米国仮特許出願第61/859,158号、2013年8月12日出願の米国仮特許出願第61/865,118号に対して優先権を主張した2013年8月13日出願の米国出願第13/966,229号の一部継続出願である。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

(先行技術文献)

(特許文献)

(特許文献 1 )	米国特許出願公開第2002/0004058号明細書	10
(特許文献 2 )	米国特許出願公開第2002/0103240号明細書	
(特許文献 3 )	米国特許出願公開第2002/0106731号明細書	
(特許文献 4 )	米国特許出願公開第2002/0151526号明細書	
(特許文献 5 )	米国特許出願公開第2002/0177626号明細書	
(特許文献 6 )	米国特許出願公開第2003/0013120号明細書	
(特許文献 7 )	米国特許出願公開第2003/0049318号明細書	
(特許文献 8 )	米国特許出願公開第2003/0166696号明細書	
(特許文献 9 )	米国特許出願公開第2003/0203055号明細書	
(特許文献 10 )	米国特許出願公開第2004/0031667号明細書	
(特許文献 11 )	米国特許出願公開第2004/0033530号明細書	
(特許文献 12 )	米国特許出願公開第2004/0067991号明細書	20
(特許文献 13 )	米国特許出願公開第2004/0097540号明細書	
(特許文献 14 )	米国特許出願公開第2004/0122104号明細書	
(特許文献 15 )	米国特許出願公開第2004/0132826号明細書	
(特許文献 16 )	米国特許出願公開第2004/0219213号明細書	
(特許文献 17 )	米国特許出願公開第2004/0247656号明細書	
(特許文献 18 )	米国特許出願公開第2004/0265370号明細書	
(特許文献 19 )	米国特許出願公開第2005/0031667号明細書	
(特許文献 20 )	米国特許出願公開第2005/0032856号明細書	
(特許文献 21 )	米国特許出願公開第2005/0053649号明細書	
(特許文献 22 )	米国特許出願公開第2005/0059717号明細書	30
(特許文献 23 )	米国特許出願公開第2005/0070715号明細書	
(特許文献 24 )	米国特許出願公開第2005/0074865号明細書	
(特許文献 25 )	米国特許出願公開第2005/0089575号明細書	
(特許文献 26 )	米国特許出願公開第2005/0148026号明細書	
(特許文献 27 )	米国特許出願公開第2005/0220877号明細書	
(特許文献 28 )	米国特許出願公開第2005/0226926号明細書	
(特許文献 29 )	米国特許出願公開第2005/0265379号明細書	
(特許文献 30 )	米国特許出願公開第2006/0009659号明細書	
(特許文献 31 )	米国特許出願公開第2006/0046967号明細書	
(特許文献 32 )	米国特許出願公開第2006/0051419号明細書	40
(特許文献 33 )	米国特許出願公開第2006/0069263号明細書	
(特許文献 34 )	米国特許出願公開第2006/0099257号明細書	
(特許文献 35 )	米国特許出願公開第2006/0106224号明細書	
(特許文献 36 )	米国特許出願公開第2006/0110450号明細書	
(特許文献 37 )	米国特許出願公開第2006/0121619号明細書	
(特許文献 38 )	米国特許出願公開第2006/0128643号明細書	
(特許文献 39 )	米国特許出願公開第2006/0141037号明細書	
(特許文献 40 )	米国特許出願公開第2006/0148866号明細書	
(特許文献 41 )	米国特許出願公開第2006/0281797号明細書	
(特許文献 42 )	米国特許出願公開第2006/0286167号明細書	50

(特許文献 4 3 )	米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 8 7 4 1 0 号明細書	
(特許文献 4 4 )	米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 0 5 9 1 8 号明細書	
(特許文献 4 5 )	米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 0 3 2 0 9 号明細書	
(特許文献 4 6 )	米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 5 9 9 3 0 号明細書	
(特許文献 4 7 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 1 4 2 5 9 号明細書	
(特許文献 4 8 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 2 0 0 2 8 号明細書	
(特許文献 4 9 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 2 6 0 4 3 号明細書	
(特許文献 5 0 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 8 1 0 4 1 号明細書	10
(特許文献 5 1 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 9 6 9 3 9 号明細書	
(特許文献 5 2 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 9 4 8 3 2 号明細書	
(特許文献 5 3 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 0 0 5 0 5 号明細書	
(特許文献 5 4 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 2 7 9 8 5 号明細書	
(特許文献 5 5 )	米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 3 4 3 3 8 号明細書	
(特許文献 5 6 )	米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 4 2 9 5 6 号明細書	
(特許文献 5 7 )	米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 5 4 5 0 4 号明細書	
(特許文献 5 8 )	米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 1 0 5 4 8 3 号明細書	
(特許文献 5 9 )	米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 1 4 9 5 1 8 号明細書	
(特許文献 6 0 )	米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 9 1 0 7 3 号明細書	
(特許文献 6 1 )	米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 9 2 1 4 9 号明細書	
(特許文献 6 2 )	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 0 9 4 6 0 号明細書	20
(特許文献 6 3 )	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 2 0 3 3 9 号明細書	
(特許文献 6 4 )	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 1 9 0 3 5 6 号明細書	
(特許文献 6 5 )	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 1 8 2 2 2 号明細書	
(特許文献 6 6 )	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 2 4 2 6 8 号明細書	
(特許文献 6 7 )	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 9 3 7 1 8 号明細書	
(特許文献 6 8 )	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 3 0 1 2 1 0 号明細書	
(特許文献 6 9 )	米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 3 4 9 2 9 号明細書	
(特許文献 7 0 )	米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 4 2 7 1 5 号明細書	
(特許文献 7 1 )	米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 4 8 5 7 5 号明細書	
(特許文献 7 2 )	米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 2 5 9 1 5 号明細書	30
(特許文献 7 3 )	米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 5 3 0 4 7 号明細書	
(特許文献 7 4 )	米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 5 8 9 9 4 号明細書	
(特許文献 7 5 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 5 9 8 0 1 号明細書	
(特許文献 7 6 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 7 9 5 2 6 号明細書	
(特許文献 7 7 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 1 6 2 9 2 号明細書	
(特許文献 7 8 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 2 3 3 1 2 号明細書	
(特許文献 7 9 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 7 2 3 9 4 号明細書	
(特許文献 8 0 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 3 0 5 6 9 号明細書	
(特許文献 8 1 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 4 5 0 8 1 号明細書	
(特許文献 8 2 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 7 3 5 5 7 号明細書	40
(特許文献 8 3 )	米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 3 1 0 4 3 0 号明細書	
(特許文献 8 4 )	米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 1 8 3 4 3 号明細書	
(特許文献 8 5 )	米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 3 1 4 0 1 号明細書	
(特許文献 8 6 )	米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 0 0 3 7 2 号明細書	
(特許文献 8 7 )	米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 3 2 9 8 6 9 号明細書	
(特許文献 8 8 )	米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 0 1 8 3 9 7 号明細書	
(特許文献 8 9 )	米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 1 2 6 7 4 5 号明細書	
(特許文献 9 0 )	米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 2 2 6 4 7 号明細書	
(特許文献 9 1 )	米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 3 0 3 9 7 号明細書	
(特許文献 9 2 )	米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 1 5 8 2 0 5 号明細書	50

(特許文献 9 3 )	米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 1 9 3 1 8 6 号明細書
(特許文献 9 4 )	米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 1 9 3 1 8 7 号明細書
(特許文献 9 5 )	米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 3 5 4 3 5 0 号明細書
(特許文献 9 6 )	米国特許第 3 , 5 9 8 , 1 2 2 号明細書
(特許文献 9 7 )	米国特許第 3 , 5 9 8 , 1 2 3 号明細書
(特許文献 9 8 )	米国特許第 3 , 7 3 1 , 6 8 3 号明細書
(特許文献 9 9 )	米国特許第 3 , 7 9 7 , 4 9 4 号明細書
(特許文献 1 0 0 )	米国特許第 4 , 0 3 1 , 8 9 4 号明細書
(特許文献 1 0 1 )	米国特許第 4 , 1 4 4 , 3 1 7 号明細書
(特許文献 1 0 2 )	米国特許第 4 , 2 0 1 , 2 1 1 号明細書
(特許文献 1 0 3 )	米国特許第 4 , 2 8 6 , 5 9 2 号明細書
(特許文献 1 0 4 )	米国特許第 4 , 3 1 4 , 5 5 7 号明細書
(特許文献 1 0 5 )	米国特許第 4 , 3 2 7 , 7 2 5 号明細書
(特許文献 1 0 6 )	米国特許第 4 , 3 7 9 , 4 5 4 号明細書
(特許文献 1 0 7 )	米国特許第 4 , 3 9 5 , 8 5 9 号明細書
(特許文献 1 0 8 )	米国特許第 4 , 4 3 5 , 1 8 0 号明細書
(特許文献 1 0 9 )	米国特許第 4 , 5 5 9 , 2 2 2 号明細書
(特許文献 1 1 0 )	米国特許第 4 , 5 6 8 , 3 4 3 号明細書
(特許文献 1 1 1 )	米国特許第 4 , 5 7 3 , 9 9 5 号明細書
(特許文献 1 1 2 )	米国特許第 4 , 5 8 8 , 5 8 0 号明細書
(特許文献 1 1 3 )	米国特許第 4 , 6 1 2 , 0 0 8 号明細書
(特許文献 1 1 4 )	米国特許第 4 , 6 2 6 , 5 3 9 号明細書
(特許文献 1 1 5 )	米国特許第 4 , 6 4 5 , 5 0 2 号明細書
(特許文献 1 1 6 )	米国特許第 4 , 6 9 8 , 0 6 2 号明細書
(特許文献 1 1 7 )	米国特許第 4 , 7 0 4 , 2 8 2 号明細書
(特許文献 1 1 8 )	米国特許第 4 , 7 2 5 , 2 7 2 号明細書
(特許文献 1 1 9 )	米国特許第 4 , 7 3 1 , 3 7 4 号明細書
(特許文献 1 2 0 )	米国特許第 4 , 7 8 1 , 9 2 4 号明細書
(特許文献 1 2 1 )	米国特許第 4 , 7 8 3 , 3 3 7 号明細書
(特許文献 1 2 2 )	米国特許第 4 , 7 8 8 , 0 6 2 号明細書
(特許文献 1 2 3 )	米国特許第 4 , 8 0 6 , 3 4 1 号明細書
(特許文献 1 2 4 )	米国特許第 4 , 8 1 6 , 2 5 8 号明細書
(特許文献 1 2 5 )	米国特許第 4 , 8 4 3 , 0 8 6 号明細書
(特許文献 1 2 6 )	米国特許第 4 , 8 4 9 , 2 2 6 号明細書
(特許文献 1 2 7 )	米国特許第 4 , 8 8 6 , 8 1 2 号明細書
(特許文献 1 2 8 )	米国特許第 4 , 9 0 4 , 4 7 5 号明細書
(特許文献 1 2 9 )	米国特許第 4 , 9 0 8 , 0 2 7 号明細書
(特許文献 1 3 0 )	米国特許第 4 , 9 1 7 , 8 9 5 号明細書
(特許文献 1 3 1 )	米国特許第 4 , 9 3 8 , 7 5 9 号明細書
(特許文献 1 3 2 )	米国特許第 4 , 9 4 3 , 4 3 5 号明細書
(特許文献 1 3 3 )	米国特許第 5 , 0 0 4 , 6 1 0 号明細書
(特許文献 1 3 4 )	米国特許第 5 , 0 2 4 , 8 4 3 号明細書
(特許文献 1 3 5 )	米国特許第 5 , 0 6 9 , 9 0 9 号明細書
(特許文献 1 3 6 )	米国特許第 5 , 0 7 1 , 6 5 6 号明細書
(特許文献 1 3 7 )	米国特許第 5 , 0 8 2 , 6 6 8 号明細書
(特許文献 1 3 8 )	米国特許第 5 , 0 9 1 , 1 9 0 号明細書
(特許文献 1 3 9 )	米国特許第 5 , 1 1 2 , 8 4 2 号明細書
(特許文献 1 4 0 )	米国特許第 5 , 1 2 2 , 3 8 2 号明細書
(特許文献 1 4 1 )	米国特許第 5 , 1 4 1 , 7 5 0 号明細書
(特許文献 1 4 2 )	米国特許第 5 , 2 8 4 , 6 6 0 号明細書

10

20

30

40

50

(特許文献143)	米国特許第5,314,694号明細書	
(特許文献144)	米国特許第5,342,623号明細書	
(特許文献145)	米国特許第5,411,740号明細書	
(特許文献146)	米国特許第5,442,117号明細書	
(特許文献147)	米国特許第5,545,413号明細書	
(特許文献148)	米国特許第5,591,454号明細書	
(特許文献149)	米国特許第5,635,203号明細書	
(特許文献150)	米国特許第5,650,420号明細書	
(特許文献151)	米国特許第5,674,895号明細書	
(特許文献152)	米国特許第5,719,060号明細書	10
(特許文献153)	米国特許第5,792,664号明細書	
(特許文献154)	米国特許第5,804,215号明細書	
(特許文献155)	米国特許第5,830,497号明細書	
(特許文献156)	米国特許第5,840,754号明細書	
(特許文献157)	米国特許第5,912,268号明細書	
(特許文献158)	米国特許第6,043,251号明細書	
(特許文献159)	米国特許第6,156,777号明細書	
(特許文献160)	米国特許第6,187,802号明細書	
(特許文献161)	米国特許第6,197,339号明細書	
(特許文献162)	米国特許第6,228,398号明細書	20
(特許文献163)	米国特許第6,255,329号明細書	
(特許文献164)	米国特許第6,262,115号明細書	
(特許文献165)	米国特許第6,284,774号明細書	
(特許文献166)	米国特許第6,294,790号明細書	
(特許文献167)	米国特許第6,443,976号明細書	
(特許文献168)	米国特許第6,458,820号明細書	
(特許文献169)	米国特許第6,480,820号明細書	
(特許文献170)	米国特許第6,541,486号明細書	
(特許文献171)	米国特許第6,618,138号明細書	
(特許文献172)	米国特許第6,667,329号明細書	30
(特許文献173)	米国特許第6,675,104号明細書	
(特許文献174)	米国特許第6,727,367号明細書	
(特許文献175)	米国特許第6,730,325号明細書	
(特許文献176)	米国特許第6,750,235号明細書	
(特許文献177)	米国特許第6,776,984号明細書	
(特許文献178)	米国特許第6,793,936号明細書	
(特許文献179)	米国特許第6,902,742号明細書	
(特許文献180)	米国特許第6,919,092号明細書	
(特許文献181)	米国特許第6,919,373号明細書	
(特許文献182)	米国特許第6,927,036号明細書	40
(特許文献183)	米国特許第6,929,801号明細書	
(特許文献184)	米国特許第6,930,129号明細書	
(特許文献185)	米国特許第7,005,255号明細書	
(特許文献186)	米国特許第7,157,480号明細書	
(特許文献187)	米国特許第7,344,733号明細書	
(特許文献188)	米国特許第7,572,596号明細書	
(特許文献189)	米国特許第7,741,490号明細書	
(特許文献190)	米国特許第8,017,598号明細書	
(特許文献191)	米国特許第8,186,890号明細書	
(特許文献192)	米国特許第8,192,091号明細書	50

(特許文献 193)	米国特許第 8 , 408 , 815 号明細書	
(特許文献 194)	豪国特許出願公告第 2002360600 号明細書	
(特許文献 195)	豪国特許出願公告第 2006279643 号明細書	
(特許文献 196)	豪国特許出願公告第 2007333050 号明細書	
(特許文献 197)	力ナダ国特許出願公開第 2605078 号明細書	
(特許文献 198)	力ナダ国特許出願公開第 2619217 号明細書	
(特許文献 199)	中国特許出願公開第 101677564 号明細書	
(特許文献 200)	中国特許出願公開第 102160865 号明細書	
(特許文献 201)	中国特許出願公開第 102772404 号明細書	
(特許文献 202)	中国特許出願公開第 1308533 号明細書	10
(特許文献 203)	中国特許出願公開第 1617720 号明細書	
(特許文献 204)	中国特許出願公開第 1735604 号明細書	
(特許文献 205)	欧州特許出願公開第 0186087 号明細書	
(特許文献 206)	欧州特許出願公開第 0558861 号明細書	
(特許文献 207)	欧州特許第 1453505 号明細書	
(特許文献 208)	欧州特許出願公開第 2156833 号明細書	
(特許文献 209)	欧州特許第 2246053 号明細書	
(特許文献 210)	欧州特許出願公開第 2305252 号明細書	
(特許文献 211)	欧州特許出願公開第 2442655 号明細書	
(特許文献 212)	欧州特許出願公開第 2465500 号明細書	20
(特許文献 213)	欧州特許出願公開第 2497472 号明細書	
(特許文献 214)	欧州特許出願公開第 2497473 号明細書	
(特許文献 215)	欧州特許出願公開第 2497474 号明細書	
(特許文献 216)	欧州特許出願公開第 2542541 号明細書	
(特許文献 217)	特表平 10 510809 号公報	
(特許文献 218)	特表 2011 515012 号公報	
(特許文献 219)	特表 2003 511416 号公報	
(特許文献 220)	特表 2005 527540 号公報	
(特許文献 221)	特開 2006 143708 号公報	
(特許文献 222)	特表 2006 502188 号公報	30
(特許文献 223)	特表 2006 516549 号公報	
(特許文献 224)	特表 2008 502609 号公報	
(特許文献 225)	特表 2008 527002 号公報	
(特許文献 226)	特表 2009 504748 号公報	
(特許文献 227)	特開 2010 031059 号公報	
(特許文献 228)	特開 2010 513316 号公報	
(特許文献 229)	特許第 4500543 号公報	
(特許文献 230)	特開昭 61 155377 号公報	
(特許文献 231)	特表平 07 504655 号公報	
(特許文献 232)	口シア国特許出願公開第 2009126742 号明細書	40
(特許文献 233)	国際公開第 1993 / 017683 号	
(特許文献 234)	国際公開第 1993 / 024834 号	
(特許文献 235)	国際公開第 1996 / 018395 号	
(特許文献 236)	国際公開第 1997 / 015304 号	
(特許文献 237)	国際公開第 1998 / 059360 号	
(特許文献 238)	国際公開第 2001 / 013902 号	
(特許文献 239)	国際公開第 2001 / 022820 号	
(特許文献 240)	国際公開第 2001 / 062249 号	
(特許文献 241)	国際公開第 2003 / 049705 号	
(特許文献 242)	国際公開第 2003 / 070188 号	50

(特許文献 243)	国際公開第2004/002520号	
(特許文献 244)	国際公開第2004/010999号	
(特許文献 245)	国際公開第2004/041797号	
(特許文献 246)	国際公開第2004/050034号	
(特許文献 247)	国際公開第2005/011687号	
(特許文献 248)	国際公開第2005/092871号	
(特許文献 249)	国際公開第2006/003471号	
(特許文献 250)	国際公開第2006/012277号	10
(特許文献 251)	国際公開第2006/015943号	
(特許文献 252)	国際公開第2006/015944号	
(特許文献 253)	国際公開第2006/116369号	
(特許文献 254)	国際公開第2006/043532号	
(特許文献 255)	国際公開第2007/022182号	
(特許文献 256)	国際公開第2007/045620号	
(特許文献 257)	国際公開第2007/075095号	
(特許文献 258)	国際公開第2007/076062号	
(特許文献 259)	国際公開第2007/090882号	
(特許文献 260)	国際公開第2007/121188号	
(特許文献 261)	国際公開第2007/137071号	
(特許文献 262)	国際公開第2008/023027号	20
(特許文献 263)	国際公開第2008/041240号	
(特許文献 264)	国際公開第2008/074033号	
(特許文献 265)	国際公開第2008/104847号	
(特許文献 266)	国際公開第2008/113003号	
(特許文献 267)	国際公開第2008/113056号	
(特許文献 268)	国際公開第2008/052953号	
(特許文献 269)	国際公開第2010/022140号	
(特許文献 270)	国際公開第2010/148409号	
(特許文献 271)	国際公開第2011/109596号	
(特許文献 272)	国際公開第2011/150221号	30
(特許文献 273)	国際公開第2012/019015号	
(特許文献 274)	国際公開第2013/096816号	
(特許文献 275)	国際公開第2013/096870号	
(特許文献 276)	国際公開第2014/134569号	
(特許文献 277)	国際公開第2015/023786号	
(特許文献 278)	国際公開第2015/006708号	
(特許文献 279)	国際公開第2015/023790号	
(特許文献 280)	国際公開第2015/018397号	
(特許文献 281)	国際公開第2015/061777号	
(非特許文献)		40
(非特許文献 1)	ABRAHAMSON et al. "Structure and expression of the human cystatin C gene" 1990, Biochem J. 268(2): 287-294.	
(非特許文献 2)	ABRAMOVA et al. "Inhibition by R (+) or S (-) Pramipexole of Caspase Activation and Cell Death Induced by Methylpyridinium Ion or Beta Amyloid Peptide in SH-SY5Y Neuroblastoma" 2002, J. Neuroscience Res. 67(4): 494-500.	
(非特許文献 3)	AGARDH et al. "Expression of a	50

ntioxidant enzymes in rat retinal ischemia followed by reperfusion" July 2006, Metabolism 55(7) : 892 - 898 (Abstract).

(非特許文献4) AGUILA et al. "Prognosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A population based study" 2003, Neurology 60 : 813 - 819.

(非特許文献5) AKINTOLA-OGUNREMI et al., "Chronic lymphocytic leukemia presenting with symptomatic central nervous system involvement," Ann. Hematol. (2002), (81) pp. 402 - 404.

(非特許文献6) ANONYMOUS "Variant of Parkinson's Drug Tested in ALS" July 19, 2006 (printed from www.als-md.org/research/news/060719als\_pramipexole.html on 2/21/08) (Abstract).

(非特許文献7) ANOSOVA et al. "Antigenicity and Immunogenicity of Allogeneic Retinal Transplants" October 2001, J. Clin. Invest. 108(8) : 1175 - 1183.

(非特許文献8) ANSEL et al. "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed." 1995, Williams and Wilkins Media, Baltimore, PA (TOC).

(非特許文献9) ANTHONY et al. "Protective Immune Mechanisms in Helminth Infection" December 2007, Nat Rev Immunol. 7(12) : 975 - 987.

(非特許文献10) ARICO et al., Restless Legs Syndrome as the Presenting Symptom of Multiple Myeloma, Journal of Clinical Sleep Medicine (2013), 9(4) pp. 383 - 385.

(非特許文献11) ARIMAL, et al. "Eosinophilic and ubiquitinated neuronal inclusions in motor and extra-motor cortices in a brain with amyotrophic lateral sclerosis", Brain Pathology (1997), 1074

(非特許文献12) ASGEIRSSON et al. "Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: monitoring the presence of the Leu-68 Gin cystatin C variant in cerebrospinal fluids and monocyte cultures by MS" 1998, Biochem. J., 329(Pt 3) : 497 - 503 (1998).

(非特許文献13) ASHCROFT et al. "An Efficient and Scalable Synthesis of the Endothelin Antagonists UK-350,926 and UK-349,862 Using a Dynamic Resolution Process" 2005, Organic Proc. Res. & Dev. 9 : 663 - 669.

(非特許文献14) BALICKI et al. "A New, Efficient and Economic Method for Preparation o

f Pramipexole"May 16, 2006, Book of Abstracts: The Fifth Multidisciplinary conference on Drug Research, Pielaszek Research (Warszawa, Poland) Poster No. 1-19, pg. 30 (English Abstract).

(非特許文献15) BALICKI et al. "New method for preparing pramipexole dihydrochloride monohydrate" 2006, Przemysl Chemiczny 85(5): 344-346.

(非特許文献16) BANKER et al. "Modern Pharmaceutics" 1979, Marcel Dekker, Inc. (TOC). 10

(非特許文献17) BEAL "Oxidative Metabolism" 2000, Ann. N. Y. Acad. Sci. 924: 164-169.

(非特許文献18) BEATTY et al. "The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration" 2000, Surv. Ophthalmol. 45(2): 115-134.

(非特許文献19) BENSON et al. "Identification of carriers of a variant plasma prealbumin (transthyretin) associated with familial amyloidotic polyneuropathy type J" 1985, J. Clin. Invest. 74: 71-75. 20

(非特許文献20) BERGE et al. "Pharmaceutical Salts" 1977, J. Pharm. Sciences 66(1): 1-19.

(非特許文献21) BERGEN et al. "Identification of transthyretin variants by sequential proteomic and genomic analysis" 2004, Clin. Chem. 50(9): 1544-1552.

(非特許文献22) BERNSTEIN et al. "Transthyretin: Its response to malnutrition and stress injury. Clinical usefulness and economic implications" December 2002, Clin. Chem. Lab. Med. 40(12): 1344-1348. 30

(非特許文献23) BIGLAN et al. "A Review of Pramipexole and its Clinical Utility in Parkinson's Disease" 2002, Expert Opinion Pharmacotherapy 3(2): 197-210.

(非特許文献24) BORCHELT et al. "Superoxide dismutase 1 with mutations linked to familial amyotrophic lateral sclerosis possesses significant activity" 1994, PNAS USA 91(17): 8292-8296. 40

(非特許文献25) BOZIK et al. "Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of KNS-760704 (Dexpramipexole) in Healthy Adult Subjects" 2011, J. Clin. Pharmacol. 51: 1177-1185.

(非特許文献26) BROOKS, "El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis", 1994, Journal of the Neurological Sciences 50

ces, Vol. 124, Suppl., pp. 96 - 107.

(非特許文献 27) BROOKS et al., "El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis", 2000, ALS and other motor neuron disorders, Vol. 1, pp. 293 - 299.

(非特許文献 28) CARVEY, et al. "Attenuation of levodopa-induced toxicity in mesencephalic cultures by pramipexole" 1997, J. Neural Transm. 209 - 228.

(非特許文献 29) CASSARINO et al. "An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration" 1999, Brain Res. Rev. 29: 1 - 25.

(非特許文献 30) CASSARINO et al. "Cyclosporin A increases resting mitochondrial membrane potential in SY5Y cells and reverses the depressed mitochondrial membrane potential of Alzheimer's disease cybrids" May 13, 1998, Biochem. and Biophysical Research Comm. 248: 168 - 173.

(非特許文献 31) CASSARINO et al. "Interaction among mitochondria, mitogen-activated protein kinases, and nuclear factor-kappaB in cellular models of Parkinson's disease" April 2000, J. Neurochem. 74 (4): 1384 - 92. PubMed PMID: 10737593.

(非特許文献 32) CASSARINO et al. "Pramipexole reduces reactive oxygen species production in vivo and in vitro and inhibits the mitochondrial permeability transition produced by the parkinsonian neurotoxin methylpyridinium ion" 1998, J. Neurochem. 71 (1): 295 - 301.

(非特許文献 33) CLEVELAND et al. "From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS" November 2001, Nature 2: 806 - 819.

(非特許文献 34) CORCORAN et al. "Absence of retinoids can induce motoneuron disease in the adult rat and a retinoid defect is present in motoneuron disease patients" 2002, J. Cell. Sci. 115: 4735 - 4741.

(非特許文献 35) CORRIGAN et al. "Comparison of Pramipexole, Fluoxetine, and Placebo in Patients with Major Depression" 2000, Depression and Anxiety 11: 58 - 65.

(非特許文献36) CUDKOWICZ et al. "Dexpramipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised double-blind, phase 3 trial" *Lancet Neurol.* (2013), (12) pp. 1059 - 1067.

(非特許文献37) CUDKOWICZ et al. "Measures and Markers in Amyotrophic Lateral Sclerosis" April 2004, *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 1(2) : 273 - 283.

(非特許文献38) CUDKOWICZ et al., "The effects of dexpramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis", 12/2011, *Nature Medicine*, Vol. 17, No. 12, pp. 1652 - 1656; Supplemental Materials included with total of 27 pages.

(非特許文献39) DANZEISEN et al. "Targeted Antioxidative and Neuroprotective Properties of the Dopamine Agonist Pramipexole and Its Nondopaminergic Enantiomer SND919 CL2x [(+)-2-Amino-4, 5, 6, 7-tetrahydro-6-L-propylamino-benzothiazole Dihydrochloride]" 2006, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 316: 189 - 199.

(非特許文献40) DAVIS et al. "Eosinophils and Cancer" August 20, 2014, *Cancer Immunol Res.* 2(1) : 1 - 8 - p. 5.

(非特許文献41) Declaration of James P. Bennett Under 37 C.F.R. 1.132 dated December 15, 2009.

(非特許文献42) DESIGNER et al. "Apoptosis Modulators in the Therapy of Neurodegenerative Diseases" April 2000, *Ex. Opin. Investigational Drugs* 9(4) : 747 - 764 XP001012423.

(非特許文献43) DENG et al. "Elevation of cystatin C in susceptible neurons in Alzheimer's disease" September 2001, *Am. J. Pathol.* 159(3) : 1061 - 1068.

(非特許文献44) DOOLEY et al. "Pramipexole. A Review of its Use in the Management of Early and Advanced Parkinson's Disease" June 1998, *Drugs Aging* 12(6) : 495 - 514.

(非特許文献45) DROBNY et al. "Possible Extrapyramidal System Degradation in Parkinson's Disease" 2000, *Brain Research Bulletin* 53(4) : 425 - 430.

(非特許文献46) Email correspondence from James P. Bennett to Michael Bozik dated May 11, 2006 with a copy of a presentation e

n t i t l e d " A L S : A n I n v e s t i g a t o r ' s V i e w o f t h e D i s e a s e a n d i t s T r e a t m e n t " .

(非特許文献47) Email correspondence from James P. Bennett to Michael Bozik dated October 9, 2006 with a copy of a draft grant application.

(非特許文献48) Email correspondence from James P. Bennett to Michael Bozik dated April 6, 2007 with a copy of a draft manuscript entitled "R(+) Pramipexole as a Neuroprotectant I: Effects of R(+) Pramipexole Treatment of ALS on ALSFRS<sub>r</sub>, Forced Vital Capacity and Neurophysiological Index".

(非特許文献49) Email correspondence from James P. Bennett to Michael Bozik dated April 6, 2007 with a copy of a draft manuscript entitled "R(+) Pramipexole as a Neuroprotectant II: Tolerability and Pharmacokinetics in ALS of Escalating Doses to 300mg/day".

(非特許文献50) European Search Report and Opinion dated August 1, 2012 for EP 12163888.

(非特許文献51) European Search Report and Opinion dated August 2, 2012 for EP 12164060.

(非特許文献52) European Search Report and Opinion dated May 10, 2012 for EP 11186875.

(非特許文献53) European Search Report dated February 18, 2011 for EP 10009931.

(非特許文献54) European Search Report dated March 2, 2011 for EP 10075571.9 (duplicate of ESR dated 2/18/11 below).

(非特許文献55) European Supplemental Search Report dated April 8, 2010 for EP 08743922 (903).

(非特許文献56) European Supplemental Search Report dated April 9, 2010 for EP 08732306.9 (503).

(非特許文献57) European Supplemental Search Report dated November 23, 2006 for EP 02795869.

(非特許文献58) European Supplemental Search Report dated October 4, 2010 for EP 10008579.4.

(非特許文献59) Extended European Search Report and Written Opinion dated September 11, 2012 for EP 12164067.

(非特許文献 60) Extended European Supplement  
a1 Search Report and Written Opinion dated February 18, 2011 for EP10075571.

(非特許文献 61) FEHER et al. "Mitochondrial alternations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration" June 2006 (Printed from <http://www.neurobiologyofaging.org/article/PIIS0197458005001545> on Dec. 11, 2009) Neurobiology of Aging 27(7) (Abstract, 2 pages). 10

(非特許文献 62) FERGER et al. "The dopamine agonist pramipexole scavenges hydroxyl free radicals induced by striatal application of 6-hydroxydopamine in rats: an in vivo microdialysis study" Aug. 29, 2000, Brain Research 883: 216 - 223.

(非特許文献 63) GENNARO "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed." Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, Ch. 38: 704 - 720. 20

(非特許文献 64) GOLEBIIEWSKI et al. "Application of GC/MS for Identityfication of the Side products in a Process of Preparation of Pramipexole" May 16, 2006, Book of Abstracts: The Fifth Multidisciplinary conference on Drug Research, Pielaszek Research (Warszawa, Poland) Poster No. 1 - 57, pg. 49.

(非特許文献 65) GOODALL et al. "Association of the H63D polymorphism in the hemochromatosis gene with sporadic ALS" 2005, Neurology 65(6): 934 - 937. 30

(非特許文献 66) GOODMAN et al. "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Ed." 1980, MacMillan Publishing Co., New York (TOC). .

(非特許文献 67) GU et al. "Pramipexole protects against apoptotic cell death by non-dopaminergic mechanisms" 2004, J. Neurochem. 91: 1075 - 1081.

(非特許文献 68) GURNEY et al. "Motor Neuron Degeneration in Mice That Express a Human Cu, Zn Superoxide Dismutase Mutation" June 17, 1994, Science 264: 1772 - 1775.

(非特許文献 69) HAGHIKIA et al. "Therapies for multiple sclerosis: translation achievements and outstanding needs" May 2013 Trends in Molecular Medicine 19(5): 309 - 319.

(非特許文献 70) HALEstrap "The Role of Mitochondria in Cell Death" March 24, 2003, End 50

ocrine Abstracts 5:513 (Abstract).

(非特許文献71) HALL et al."Brain hydroxyl radical generation in acute experimental head injury" February 1993, J. Neurochem. 60(2):588-594.

(非特許文献72) HALL et al."Neuroprotective effects of the dopamine D<sub>2</sub> / D<sub>3</sub> agonist pramipexole against postischemic or methamphetamine-induced degeneration of nigrostriatal neurons" Aug. 6, 1996, Brain Research 742:80-88 (abstract). 10

(非特許文献73) HANSEN et al."First Generation Process for the Preparation of the DP P-IV Inhibitor Sitagliptin" 2005, Organic Proc. Res. & Dev. 9:634-639.

(非特許文献74) HARDY et al."Genetic Classification of Primary Neurodegenerative Disease" Nov. 6, 1998, Science 282(5391):1075-1079.

(非特許文献75) HASEGAWA et al."A New Process for Synthesis of the Astrocyte Activation Suppressor, ONO-2506" 2005, Organic Proc. Res. & Dev. 9:774-781. 20

(非特許文献76) HUBBLE Pre-clinical Studies of Pramipexole: Clinical Relevance May 2000 Eur. J. Neurol. 7(Supp 1):15-20.

(非特許文献77) Initial Scientific Discussion for the Approval of Mirapex from the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), 2005, www.emea.europa.eu/humandocs/PDFS/EPAR/Mirapexin/059097en6.pdf. 30

(非特許文献78) International Search Report and Written Opinion for PCT/US2008/057158 dated June 29, 2009.

(非特許文献79) International Search Report and Written Opinion for PCT/US2010/39379 dated August 25, 2010.

(非特許文献80) International Search Report and Written Opinion for PCT/US2013/054804 dated March 21, 2014. 40

(非特許文献81) International Search Report and Written Opinion for PCT/US2014/019668 dated June 9, 2014.

(非特許文献82) International Search Report and Written Opinion for PCT/US2014/050951.

(非特許文献83) International Search Report and Written Opinion for PCT/US2014/05094

3.

(非特許文献 84) International Search Report  
for PCT/US2002/39970 dated July 17, 2003.

(非特許文献 85) International Search Report  
for PCT/US2006/031831 dated December 12,  
2006.

(非特許文献 86) International Search Report  
for PCT/US2007/087639 dated April 4, 2008

.

(非特許文献 87) International Search Report  
for PCT/US2008/057059 dated July 11, 2008

10

.

(非特許文献 88) International Search Report  
for PCT/US2009/54292 dated October 22, 2009.

(非特許文献 89) International Search Report  
for PCT/US2011/38159 dated December 12, 2011.

(非特許文献 90) International Search Report  
for PCT/US2014/046380 dated December 10,  
2014.

20

(非特許文献 91) International Search Report  
and Written Opinion for PCT/US2016/22067  
dated June 3, 2016.

(非特許文献 92) JACQUES et al. "Enantiomers, Racemates and Resolutions" 1981, John Wiley and Sons, Inc., New York (TOC).

(非特許文献 93) JOHNSON et al. (Relationships between drug activity and NCI preclinical in vitro and in vivo models and early clinical trials; British Journal of Cancer; (2001) 84 (10), 1424-1431).

30

(非特許文献 94) KATO et al. "A neurosphere-derived factor, cystatin C, supports differentiation of ES cells into neural stem cells" April 11, 2006, PNAS USA 103(15): 6019-6024.

(非特許文献 95) KHAN et al. "Alzheimer's disease cybrids replicate beta-amyloid abnormalities through cell death pathways" August 2000, Ann Neurol. 48(2): 148-55. PubMed PMID: 10939564.

40

(非特許文献 96) KIEBURTZ "Safety and Efficacy of Pramipexole in Early Parkinson Disease" 1997, JAMA 278(2): 125-130.

(非特許文献 97) KITAMURA et al. "Protective Effects of the Antiparkinsonian Drugs Talipexole and Pramipexole against 1-Methyl-4-phenylpyridinium-Induced Apoptotic Death in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells"

50

" 1998 , Molecular Pharmacology 54 : 1046 - 10  
54 .

(非特許文献98) LAHORTIGA et al. "Activity of imatinib in systemic mastocytosis with chronic basophilic leukemia and a PRKG2-PDGFRB fusion" 2008 , Haematological / The Hematology Journal 93 (1) : 51 - 52 , 55 .

(非特許文献99) LE et al. "Antioxidant property of pramipexole independent of dopamine receptor activation in neuroprotection" 2000 , J. Neural. Transm. 107 (10) : 1165 - 73 .

(非特許文献100) LEE et al. "Carcinogenicity Predictions for a Group of 30 Chemicals Undergoing Rodent Cancer Bioassays Based on Rules Derived from Subchronic Organ Toxicities" October 1996 , Environmental Health Perspectives 104 (5) : 1059 - 1063 .

(非特許文献101) LEVY et al. "Stroke in Icelandic Patients With Hereditary Amyloid Angiopathy is Related to a Mutation in the Cystatin C Gene, An Inhibitor of Cysteine Proteases" May 1989 , J. Exp. Med. 169 (5) : 1771 - 1778 .

(非特許文献102) LIANG et al. "Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration" April 1, 2003 , Exp. Eye Res. 76 (4) : 397 - 403 .

(非特許文献103) LIEBERMAN et al. "Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study" 1997 , Neurology 49 : 162 - 168 .

(非特許文献104) LIEBERMAN et al. "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems" 1996 , Marcel Dekker, Inc. , New York Volume 2 (TOC) .

(非特許文献105) LIEBERMAN et al. "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" 1989 , Marcel Dekker, Inc. , New York Volume 1 (TOC) .

(非特許文献106) LIN et al. "Large-scale protein identification using mass spectrometry" 2003 , Biochimica et Biophysica Acta 16460 (2) : 1 - 10 .

(非特許文献107) LIU et al. , "Eosinophil-Derived Neurotoxin Is Elevated in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis" , 2013 , Mediators of Inflammation , 1 - 7 .

(非特許文献108) LOFBERG , et al. "Immunohistochemical analysis of the distribution of the

10

20

30

40

50

hemical characterization of the amyloid deposits and quantitation of pertinent cerebrospinal fluid proteins in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis"

March - April 1987, Stroke 18(2):431-440.

(非特許文献109) LOMEN-HOERTH "Amyotrophic lateral sclerosis from bench to bedside" 2008, Semin. Neurol. 28(2):205-211.

(非特許文献110) LOVE "Oxidative Stress in Brain Ischemia" April 5, 1999, Brain Pathology 9(1) 119-131 (Abstract).

(非特許文献111) LUCCHINETTI et al., "Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis," The New England Journal of Medicine (2011), (365) pp. 2188-2197

・  
(非特許文献112) MALASPINA et al. "Differential expression of 14 genes in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord detected using gridded eDNA arrays" 2001, J. Neurochemistry 77(1):132-145.

(非特許文献113) MARTENS "Cloning and Sequencing Analysis of Human Pituitary eDNA Encoding the Novel Polypeptide 7B2" July 1988, FEBS Letters 234(1):160-164.

(非特許文献114) MARTENS et al. "The novel pituitary polypeptide 7B2 is a highly-conserved protein coexpressed with proopiomelanocortin" April 1989, Eur. J. Biochem. 181(1):75-79.

(非特許文献115) MATTHEWS et al. "Assessment of the Health Effects of Chemicals in Humans: I. QSAR Estimation of the Maximum Recommended Therapeutic Dose (MRTD) and No Effect Level (NOEL) of Organic Chemicals Based on Clinical Trial Data" 2004, Current Drug Discovery Technologies 1:61-76.

(非特許文献116) MBIKAY et al. "Neuroendocrine secretory protein 7B2: structure, expression and functions" July 15, 2001, Biochem. J. 357(2):329-342.

(非特許文献117) MENZIES et al. "Mitochondrial dysfunction in a cell culture model of familial amyotrophic lateral sclerosis" July 2002, Brain 125(7):1522-1533.

(非特許文献118) Merck Manuals Online Medical Library, Age-Related Macular Degeneration (ARMD), 2005, printed 8/13/2008 from http://www.merck.com/mmppe/print/sec09/ch10

6 / ch106b.html, 2 pages.

(非特許文献119) MEY et al. "Retinoic acid signaling in the nervous system of adult vertebrates" 2004, Neuroscientist 10(5):409-421.

(非特許文献120) MHATRE et al. "Oxidative Stress and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis; Common Links and Potential Therapeutic Targets" April 2004, J. Alzheimers Dis. 6(2):147-157 (abstract only). 10

(非特許文献121) MIERAU et al. "Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub> receptors" 1995, Eur. J. Pharmacol. 290:29-36.

(非特許文献122) MIKLYA et al. "A pharmacological analysis elucidating why, in contrast to (-)-deprenyl (selegiline), -tocopherol was ineffective in the DATATOP study" 2003, Life Sciences 72:2641-2648. 20

(非特許文献123) MIRAPEX(R) Prescribing Information from Boehringer Ingelheim, 2006, <http://www.biopsychiatry.com/pramipexole-mirapex.pdf> (retrieved 5/10/12).

(非特許文献124) MOORE et al. "An Efficient and Operationally Convenient General Synthesis of Tertiary Amines by Direct Alkylation of Secondary Amines with Alkyl Halides in the Presence of Huenig's Base" 2005, ARKIVOC 6:287-292. 30

(非特許文献125) NAGAI et al. "Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: associated mutations develop motor neuron disease" December 1, 2001, J. Neurosci. 21(23):9246-9254.

(非特許文献126) National Institutes of Health / U.S. National Library of Medicine, "Creatine phosphokinase test", Updated 01/09/2015, URL of this page: //www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003503.htm, pp. 1-4. 40

(非特許文献127) NILSEN et al. "Mitochondria as Therapeutic Targets of Estrogen Action in the Central Nervous System" August 2004, Curr. Drug Targets - CNS Neurol. Disord. 3(4):297-313.

(非特許文献128) ONG et al. "An Evaluation of the Use of Two-Dimensional Gel Electrop

h o r e s i s i n P r o t e o m i c s " 2 0 0 1 , B i o m o l e c u l a r E n g i n e e r i n g 1 8 ( 5 ) : 1 9 5 - 2 0 5 .

(非特許文献129) Palliative (n.d.) The American Heritage(R) Stedman's Medical Dictionary, Retrieved June 12, 2009, from Dictionary.com website: <http://dictionary.reference.com/browse/palliative>.

(非特許文献130) PAQUET et al."The neuroendocrine precursor 7B2 is a sulfated protein proteolytically processed by a ubiquitous furin-like convertase" July 29, 1994, J. Biol. Chem. 269(30):19279-19285.

(非特許文献131) PATTEE et al."Reduction of oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis following pramipexole treatment" January 2003, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders 4(2):90-95 (abstract).

(非特許文献132) PAULSON "Protein Fate in Neurodegenerative Proteinopathies: Polyglutamine Diseases Join the (Mis) Fold" 1999, Am. J. Hum. Genet. 64(2):339-345.

(非特許文献133) PETERSEN et al."Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes" 2004, New England Journal of Medicine 350:664-671.

(非特許文献134) PIERCEY et al."Excitation of type II anterior caudate neurons by stimulation of dopamine D3 receptors" 1997, Brain Research 762:19-28.

(非特許文献135) PIERCEY et al."Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a dopamine D3 receptor-preferring agonist: comparison to other dopamine receptor agonists" 1996, European J. of Pharmacol. 312:35-44.

(非特許文献136) Public Statement on Mirapex, Sudden Onset of Sleep from the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), July 19, 1999, [www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/2064299.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/2064299.pdf)

(非特許文献137) RANGANATHAN et al., "Proteomic profiling of cerebrospinal fluid identifies biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis" December 2005, J. Neurochem. 95(5):1461-1471.

(非特許文献138) ROBBERECHT "Oxidative Stress

10

20

30

40

50

s in Amyotrophic Lateral Sclerosis" 2000  
, J. Neurol. 247(1):11-16 (abstract).

(非特許文献139) ROCA-SANTIAGO et al. "Alzheimer's Disease and Age-related Macular Degeneration" Feb. 2006, Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 81(2):73-78.

(非特許文献140) ROTHSTEIN et al. "-Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression" January 6, 2005, Nature 433(7021):73-77. 10

(非特許文献141) ROWLAND et al. "Amyotrophic Lateral Sclerosis" May 2001, N Eng Journa 1 of Medicine, 344:1688-1700.

(非特許文献142) RUDNICKI et al., "Dexpramipexole effects on functional decline and survival in subjects with amyotrophic lateral sclerosis in a Phase II study: Subgroup analysis of demographic and clinical characteristics", 2/1/2013, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, Vol. 14, pp. 44-51. 20

(非特許文献143) RYBERG et al. "Discovery and Verification of Amyotrophic Lateral Sclerosis Biomarkers by Proteomics" July 2010, Muscle & Nerve 42(1):104-111.

(非特許文献144) SANCHEZ et al. "Cystatin C as a potential cerebrospinal fluid marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease" 2004, Proteomics 4(8):2229-2233.

(非特許文献145) SAYEED et al. "Patch Clamp Reveals Powerful Blockade of the Mitochondrial Permeability Transition Pore by the D2-Receptor Agonist Pramipexole" 2006, FASB Journal 20:556-558. 30

(非特許文献146) SCHILLING et al. "Neuroendocrine and side effect profile of pramipexole, a new dopamine receptor agonist, in humans" 1992, Clin. Pharmacol. Ther. 51:541-548.

(非特許文献147) SCHMIDT et al. "Neurodegenerative diseases of the retina and potential for protection and recovery" June 2008 (printed from [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305795?dopt\\_Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305795?dopt_Abstract)) Curr. Neuropharmacol. 6(2) (Abstract, 1 page). 40

(非特許文献148) SCHNEIDER et al. "Dopamine Autoreceptor Agonists: Resolution and Pharmacological Activity of 2,6-Diaminotetrahydrobenzothiazole and an Aminothiazole Analogue of Apomorphine" 1987, J. Med. Chem. 50

m . 3 0 : 4 9 4 - 4 9 8 .

(非特許文献149) SCHUELKE et al. "Myostatin Mutation Associated With Gross Muscle Hypertrophy in a Child" 2004, N. Engl. J. Med. 350: 2682-2688 (Para. 1).

(非特許文献150) SHANNON et al. "Efficacy of Pramipexole, a Novel Dopamine Agonist, as Monotherapy in Mild to Moderate Parkinson's Disease" 1997, Neurology 49(3a); 724-728.

10

(非特許文献151) SOUSA et al. "Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates" December 2001, Am. J. Pathol. 159(6): 1993-2000.

(非特許文献152) SOUSA et al. "Evidence for early cytotoxic aggregates in transgenic mice for human transthyretin Leu55Pro" November 2002, Am. J. of Pathol. 161(5): 1935-1948.

20

(非特許文献153) STEIN et al. "Neutralization of transthyretin reverses the neuroprotective effects of secreted amyloid precursor protein (APP) in APPsw mice resulting in tau phosphorylation and loss of hippocampal neurons: Support for the amyloid hypothesis" September 1, 2004, J. Neurosci. 24(35): 7707-7717.

(非特許文献154) Takahisa et al., "Multiple system 1-14 degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients with FUS mutation," Acta Neuropathologica, Springer, Berlin, December 5, 2009, 119(3): 355-364.

30

(非特許文献155) The Foundation Fighting Blindness "Animal Models for Studying Inherited Degenerative Retinal Disease" 2000 (printed from www.retina-international.org/sci-news/animmod.doc on 1/11/2009) The Foundation Fighting Blindness (23 pages).

40

(非特許文献156) TOMBRAN-TINK et al. "Neuroprotection in Macular Degeneration" 2005, Age-Related Macular Degeneration: A Comprehensive Textbook (Lippincott Williams & Wilkins), 29: 335-336.

(非特許文献157) TSUZUKI et al. "Structure of the Human Prealbumin Gene" October 5, 1984, J. Biol. Chem. 260(22): 12224-12227.

50

(非特許文献158) UEMICHI et al. "A New Mutant Transthyretin (Arg 10) Associated with Familial Amyloid Polyneuropathy" 1992, J. Med. Genet. 29: 888-891.

(非特許文献159) U.S. Dept. of HHS FDA CDER (Guidance for Industry), July 2005, 30 pp.

(非特許文献160) VOSKOGLOU-NOMIKOS et al. (Clinical Predictive Value of the in Vitro Cell Line, Human Xenograft, and Mouse Allograft Preclinical Cancer Models; Clinical Cancer Research; Vol. 9: 4227-4239; September 15, 2003).

(非特許文献161) WANG et al. "R+ pramipexole as a mitochondrially focused neuroprotectant: initial early phase studies in ALS" February 2008, Amyotroph Lateral Scler. 9(1): 50-58. PubMed PMID: 18270879.

(非特許文献162) WEDI et al. "Chronic urticarial serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression-inhibitory effects of anti-inflammatory drugs" Journal of allergy and clinical immunology, March 2000, 105(3): 552-560.

(非特許文献163) WINCKLER et al. "Oxidative damage and age-related macular degeneration" November 3, 1999, Mol. Vis. 5: 32 (Abstract).

(非特許文献164) WONG "A 384-well cell-based phosphor-ERK assay for dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> receptors" 2004, Analytical Biochem. 333: 265-272.

(非特許文献165) WONG et al. "Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase by Dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> Receptors" 2003, Society for Neuroscience Abstracts (retrieved online at [sfn.scholarone.com/itin2003/main.html?new\\_page\\_id=126&abstract\\_id=3866&pnum=363.4&is\\_tech=0](http://sfn.scholarone.com/itin2003/main.html?new_page_id=126&abstract_id=3866&pnum=363.4&is_tech=0) on June 23, 2008).

(非特許文献166) WORKER "Novel Therapeutic Strategies" 1999, IDRUGS, Current Drugs Ltd, GB 2(9): 848-852 XP000972503.

(非特許文献167) WRIGHT et al. "Influence of Probenecid (PR) and Cimetidine (C) on Pramipexole (PX) Pharmacokinetics" February 1995, Clin. Pharmacol. & Ther. 59(2): PII-99 (abstract).

(非特許文献168) Written Opinion of International Search Authority dated August 15, 2003.

10

20

30

40

50

0 0 5 f o r P C T / U S 2 0 0 6 / 0 3 1 8 3 1 .

(非特許文献 169) ZHENG et al. "Purification and identification of an estrogen binding protein from rat brain: oligomycin sensitivity - conferring protein (OSCP), a subunit of mitochondrial FOF1-ATP synthase/ATPase" January 1999, J. Ster. Biochem. Mol. Biol. 68 (1-2) : 65-75.

**【発明の概要】**

**【課題を解決するための手段】**

10

**【0002】**

本発明の実施形態は、治療を必要とする対象において症状を治療する方法であって、デクスプラミペキソール(dexamipexole)またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記対象に投与する工程を有し、前記症状が治療される方法に関する。いくつかの実施形態において、対象における好酸球値、好塩基球値、またはそれらの組み合わせは、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与することにより、低下する。

**【0003】**

本発明の実施形態は、治療を必要とする対象において顆粒球に関連した症状を治療する方法であって、デクスプラミペキソール((6R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-N6-プロピル-2,6-ベンゾチアゾールジアミンとしても知られる)、またはその薬学的に許容される塩、例えば、(6R)-4,5,6,7-テトラヒドロ-N6-プロピル-2,6-ベンゾチアゾールジアミンジヒドロクロリド-水和物などの治療有効量を前記対象に投与する工程を有し、前記対象の顆粒球値が低下する方法に関する。特定の実施形態において、顆粒球は、好酸球、好塩基球、およびそれらの組み合わせから選択される。

20

**【0004】**

いくつかの実施形態は、対象において高好酸球値および/または高好塩基球値を特徴とする症状を治療する方法であって、治療を必要とする前記対象にデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を有し、好酸球値および/または好塩基球値が低下する方法に関する。いくつかの実施形態において、症状は、末梢血、筋肉、またはそれらの組み合わせにおける高好酸球値および/または高好塩基球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、高好酸球値を特徴とする症状は、約300細胞/マイクロリットルを超える末梢血での好酸球値により特徴付けられる。いくつかの実施形態において、高好塩基球値を特徴とする症状は、約100細胞/マイクロリットルを超える、末梢血での好塩基球値により特徴付けられる。

30

**【0005】**

いくつかの実施形態において、症状は、好酸球増加症候群である。

**【0006】**

いくつかの実施形態において、症状は、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎である。

40

**【0007】**

いくつかの実施形態において、症状は、喘息である。いくつかの実施形態において、喘息は、アトピー性喘息、アレルギー性喘息、持続型喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、およびそれらの組み合わせから選択される。

**【0008】**

いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、約50mg/日~約1,500mg/日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、約100mg/日~約1,500mg/日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、約150mg/日~約1,500mg/日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、約300mg/日~約1,500mg/日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、約50mg/日~約300mg/日

50

である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、約 100 mg / 日 ~ 約 600 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、約 150 mg / 日 ~ 約 600 mg / 日である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、約 300 mg / 日 ~ 約 600 mg / 日である。

#### 【0009】

いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、1日用量の一部（本明細書中に記載されるように）を1日に2回以上として1日用量を投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、1日用量の約半分に相当する1回用量を1日に2回投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、前記1回用量は約12時間毎に投与される。いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、約75 mgを1日に2回投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、約25 mgを1日に2回、約75 mgを1日に2回、約150 mgを1日に2回、または約300 mgを1日に2回投与する工程を有する。

10

#### 【0010】

いくつかの実施形態は、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug : NSAID）、チロシンキナーゼ阻害剤、融合タンパク質、1つ以上の炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体、化学療法剤、またはそれらの組み合わせから選択される1つ以上の第2の薬剤の治療有効量を対象に投与する工程をさらに有する。

#### 【0011】

20

様々な実施形態において、導入ステップもまた有する。いくつかの実施形態において、前記導入ステップは、対象において好酸球値および／または好塩基球値を低下させることができ可能な第2の薬剤の治療有効量を、デクスプラミペキソールの治療有効量を投与する前に対象に投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、第2の薬剤は、デクスプラミペキソールである。いくつかの実施形態において、第2の薬剤は、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、チロシンキナーゼ阻害剤、融合タンパク質、1つ以上の炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体、化学療法剤、またはそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、前記導入ステップは、約1日～約6ヶ月の間、第2の薬剤の治療有効量を投与する工程を有する。

#### 【図面の簡単な説明】

30

#### 【0012】

【図1】図1は、ミニブタの好酸球数に対するデクスプラミペキソールの用量依存的および時間依存的な効果を示す。長期毒性試験において、好酸球の減少がミニブタで観察された（n = 5 ~ 9 用量群 / 治療期間）。

【図2】図2は、第2相および第3相臨床試験における好酸球数に対するデクスプラミペキソールの用量依存的および時間依存的な効果を示す。図2 Aは、第2相試験CL201（n = 22 ~ 25 / 群）における効果を示す。図2 Aにおいて、「W」と記された期間は、3ヶ月目の時点に続く4週間のウォッシュアウトの終了時を表す。図2 Bは、第3相試験EMPOWERにおける効果を示す（平均±標準偏差、デクスプラミペキソール群のベースラインはN = 474、12ヶ月目はN = 328、プラセボ群ではそれぞれN = 467、N = 340）。

40

【図3】図3は、第3相臨床試験における好塩基球および好中球に対するデクスプラミペキソールの効果を示す（平均±標準偏差、デクスプラミペキソール群のベースラインはN = 474、プラセボ群のベースラインはN = 468）。図3 Aは、好塩基球に対する時間依存的効果を示す。図3 Bは、好中球に対する効果を示す。

【図4】図4は、ベースラインでの好酸球数が高い場合でも、デクスプラミペキソールは好酸球を減少させることを示す。図4 Aは、ベースラインの好酸球数が高い第2相試験の被験者に対する効果を示す。図4 Bは、ベースラインの好酸球数が高い第3相試験の被験者に対する効果を示す。

【図5】図5は、第3相試験におけるベースラインから6ヶ月目までのデクスプラミペキ

50

ソール群およびプラセボ群の全血球算定 ( complete blood counts : CBC ) を示す。

【図6】図6は、オボアルブミン肺炎マウスモデルにおけるデクスプラミペキソールの効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

顆粒球は、細胞質顆粒を含む白血球であり、骨髄中の前駆細胞から生成される。アレルゲン暴露および感染などの一定の抗原投与を行うと、炎症反応として、顆粒球の產生刺激およびその骨髄からの放出、顆粒球の血流への侵入、対象組織への顆粒球の移行、および細胞毒性顆粒の脱顆粒による顆粒球の放出が生じることがある。顆粒球の補充および活性化は、炎症性抗原投与に対する正常で適切な反応である一方、多くの病理学的状態が、有意に高い血中顆粒球値も含めて、顆粒球と関連している。10

【0014】

様々な種類の顆粒球が進化し、宿主防御機構を提供している。このような細胞タイプとして、好酸球および好塩基球が挙げられる。多くの症状が、高好酸球値および／または高好塩基球値の各々にまたは組み合わせに関連している。

【0015】

デクスプラミペキソールは、最長18ヶ月投与したヒトにおいて良好な忍容性を示したため、高好酸球値および／または高好塩基球値に関連した症状の治療に対して、新規の治療的アプローチを示す可能性がある。20

【0016】

顆粒球の値を低下させる方法および医薬組成物は、アレルギー性および炎症性疾患を含め、重要かつ持続的な満たされていない医療ニーズに対応できる可能性がある。これらの症状は、高好酸球値および／または高好塩基球値に関連している可能性がある。特に高好酸球値は、多くのヒト疾患および獣医疾患に関連してきた。

【0017】

高好酸球値および／または高好塩基球値に関連した炎症性およびアレルギー性症状は、コルチコステロイドで治療される。コルチコステロイドは、症状の兆候および症状の改善に最初は効果的であることが多いが、特に慢性炎症性症状の治療に必要とされる長期間の投与の間に、重大な副作用プロフィールを示す。さらに、多くの対象がコルチコステロイド治療に耐性を示すようになる。30

【0018】

好酸球増加症候群などの高好酸球値および／または高好塩基球値に関連したいくつかの症状では、対象は、ヒドロキシウレアおよびインターフェロン などの毒性の化学療法薬または生物剤による治療を必要とする可能性がある。鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎などの高好酸球値および／または高好塩基球値に関連した他の症状では、対象は、外科的介入を必要とする可能性がある。高好酸球値および／または高好塩基球値に関連した最もよく見られる症状の1つである喘息では、不十分な症状コントロールにより、職場での生産性が大きく失われることや子供の在学期間が失われることに繋がる。

【0019】

多くの生物療法が、高好酸球値および／または高好塩基球値に関連した様々な症状に対して承認され、または開発中である。しかし、これらの治療は、一般に病院内で投薬される必要があり、中和抗体の生成を含めた免疫反応を引き起こしたり、注射部位の痛みを引き起こしたりする可能性がある。40

【0020】

従って、高好酸球値および／または高好塩基球値に関連した症状に対する前臨床および臨床で確立された安全な治療歴を有する小分子剤に対して、大きなニーズが存在する。

【0021】

デクスプラミペキソール ((6R)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6- (プロピルアミノ)ベンゾチアゾール) は、以下の構造を有する合成アミノベンゾチア50

ゾール誘導体である。

【化1】



【0022】

本明細書中で使用されるように、デクスプラミペキソールは、薬学的に許容される塩の遊離塩基として投与される。薬学的に許容される塩としては、これに限定されるものではないが、任意の酸付加塩、好ましくは薬学的に許容される酸付加塩が挙げられ、これに限定されるものではないが、臭化水素酸塩、塩酸塩、フッ化水素酸塩、およびヨウ化水素酸塩などのハロゲン酸塩；例えば、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、およびリン酸塩などの無機酸塩；例えば、スルホン酸塩（メタスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩）、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、粘液酸塩、パモン酸塩、パントテン酸塩、シウ酸塩、およびマレイン酸塩などの有機酸塩；およびアスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩などのアミノ酸塩が挙げられる。酸付加塩は、二ハロゲン化水素酸塩、二硫酸塩、ニリン酸塩、または二有機酸塩などの一酸付加塩または二酸付加塩であってもよい。全ての場合において、酸付加塩はアキラル試薬として使用されるが、これは、本開示の生成物の特定光学異性体と優先的に相互作用することまたはこの特定光学異性体が優先的に沈殿することが、期待されるまたは知られていることを基に選択されるものではない。

10

【0023】

本明細書に記載されるものと同様または同等のいかなる方法および材料も、本発明の実施形態の実施または検証に用いることができるが、例示的な方法、装置、および材料についてここで説明する。

【0024】

本明細書に記載される各実施形態において、方法は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を有する。本明細書で説明される各実施形態において、方法は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程から基本的に成る。本明細書で説明される各実施形態において、方法は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程から成る。用語「を有する（comprising）」は、「含むが、これに限定されるものではない」ことを意味する。用語「から基本的に成る（consisting essentially of）」は、方法または組成物が、具体的に列挙された工程または成分を含み、かつ、本発明の基本的かつ新規な特徴に重大な影響を与えない工程または成分もまた含む。用語「から成る（consisting of）」は、具体的に列挙された工程または成分のみを含む方法または組成物を意味する。

30

【0025】

本明細書に開示される各実施形態において、化合物および方法は、「（治療を）必要とする（in need thereof）」とも称される、そのような治療が必要な対象とともにまたは当該対象に対して使用される。本明細書において、語句「（治療を）を必要とする」は、対象が特別な方法または治療を必要としていることが特定され、治療がその特別な目的で対象に施されたことを意味する。

40

【0026】

本明細書において、用語「患者」および「対象（または被験者）」（subject）は、置き換え可能であり、本発明の化合物で処理される任意の生物を意味するものと考えられる。そのようなものとして、用語「患者」および「対象（または被験者）」には、これに限定されるものではないが、任意の非ヒト哺乳動物、靈長類、またはヒトが含まれる

50

。いくつかの実施形態において、「患者」または「対象（または被験者）」は、大人、子供、幼児、または胎児である。いくつかの実施形態において、「患者」または「対象（または被験者）」は、ヒトである。いくつかの実施形態において、「患者」または「対象（または被験者）」は、マウス、ラット、その他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、靈長類、またはヒトなどの哺乳動物である。

#### 【0027】

本明細書において、用語「好酸球」は、好酸性顆粒球を指す。いくつかの実施形態において、用語「好酸球」は、ヒト好酸球前駆細胞 (*human eosinophil progenitor*: hEoP) を指す。いくつかの実施形態において、用語「好酸球」は、好酸球系にコミットされた前駆細胞 (*eosinophil lineage-committed progenitor*: EoP) を指す。いくつかの実施形態において、用語「好酸球」は、ヒト共通骨髓系前駆細胞 (*human common myeloid progenitor*: hCMP) を指す。いくつかの実施形態において、用語「好酸球」は、好酸性顆粒球、ヒト好酸球前駆細胞 (hEoP)、好酸球系にコミットされた前駆細胞 (EoP)、およびヒト共通骨髓系前駆細胞 (hCMP) の任意の組み合わせを指す。いくつかの実施形態において、用語「好酸球」は、CD34+（陽性）CD125+（陽性）前駆細胞を指す。いくつかの実施形態において、用語「好酸球」は、骨髓、全身循環系、および／または臓器組織に存在する好酸球を指す。いくつかの実施形態において、臓器組織は、肺、皮膚、心臓、脳、眼、消化管、胸腺、脾臓、耳、鼻、またはそれらの組み合わせである。

10

20

#### 【0028】

本明細書において、用語「好塩基球」は、好塩基性顆粒球を指す。いくつかの実施形態において、用語「好塩基球」は、ヒト好塩基球前駆細胞を指す。いくつかの実施形態において、用語「好塩基球」は、好塩基球系にコミットされた前駆細胞を指す。いくつかの実施形態において、用語「好塩基球」は、ヒト共通骨髓系前駆細胞 (hCMP) を指す。いくつかの実施形態において、用語「好塩基球」は、好塩基性顆粒球、ヒト好塩基球前駆細胞、好塩基球系にコミットされた前駆細胞、およびヒト共通骨髓系前駆細胞 (hCMP) の任意の組み合わせを指す。いくつかの実施形態において、用語「好塩基球」は、骨髓、全身循環系、および／または臓器組織に存在する好塩基球を指す。いくつかの実施形態において、臓器組織は、肺、皮膚、心臓、脳、眼、消化管、胸腺、脾臓、耳、鼻、またはそれらの組み合わせである。

30

#### 【0029】

本明細書において、対象における高好酸球値および／または高好塩基球値を特徴とする症状は、好酸球および／または好塩基球の数が、場合により、健常対象と比較して増加または上昇するか、または、同じ症状を有する別の対象と比較して増加または上昇する症状を指す。

#### 【0030】

本明細書において、用語「補助的投与」および「併用して (adjunctively)」は、置き換え可能に使用することができ、同じ投与形態の1つ以上の化合物を同時に投与すること、異なる投与形態のものを同時に投与すること、および単一の治療計画の一部として1つ以上の化合物を別々に投与することを指す。

40

#### 【0031】

本明細書において、用語「抗体」は、抗体および抗体断片を含めて使用され、例えば、Fab、Fab'、F(ab')2、scFv、dsFv、ds-scFv、二量体、小型抗体、ダイアボディ、二重特異性抗体断片、多量体、およびそれらの任意の組み合わせ、並びに、組み換え供給源からおよび／またはトランスジェニック動物で生成された断片が含まれる。抗体または断片は、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター、およびヒトを含む任意の種に由来する。キメラ抗体誘導体、即ち、非ヒト動物可変領域とヒト定常領域とを組み合わせた抗体分子もまた、発明の範囲内と考えられる。キメラ抗体分子は、例えば、マウス、ラット、または他の種の抗体由来の抗原結合ドメインを、ヒト定常領域とともに

50

に有するヒト化抗体を含む。従来の方法を用いてキメラ抗体を作製してもよい。キメラ抗体は、対応する非キメラ抗体と比較して、ヒト対象において免疫原性ではないことが期待される。

#### 【0032】

本明細書において、用語「無毒性量」(no observable adverse effect level: NOAEL)は、投与集団とその適切な対照との間で副作用の頻度または重症度が統計学的、臨床的、または生物学的に有意に増加しない、活性化合物または薬剤の量を指す。いくつかの作用はこの無毒性量で生じるが、これらは有害、または副作用の前兆とは考えられない。投与集団は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医により治療される、系、組織、動物、個体、またはヒトとすることができます。10

#### 【0033】

本組成物および方法について説明する前に、説明される特定の工程、組成物、または方法論は変化する可能性があるため、本発明はこれらに限定されるものではないことが理解されるものとする。さらに、特定の実施形態で説明される工程、組成物、または方法論は、置き換え可能である。従って、例えば、特定の実施形態で説明される組成物、投与計画、投与経路などは、他の特定の実施形態で説明される方法のいずれかで使用してもよい。また、説明の中で用いる専門用語は、特定の変型または実施形態の説明のみを目的とするものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることも理解されるものとする。別段の定義がない限り、本明細書で用いる全ての技術および科学用語は、当業者が一般に理解しているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等のいかなる方法も、本発明の実施形態の実施または検証に用いることができるが、好ましい方法についてここに記載する。本明細書に記載された全ての公開物および参考文献は、参照により本明細書に組み込まれる。本願明細書に記載されたいかなるものも、本発明が先行発明の開示より先行した権利を有しないということを認め得るものとして解釈されるものではない。20

#### 【0034】

本明細書および添付の特許請求の範囲において、単数形の「a」、「an」、および「the」は、文脈上明らかに他に定めていない限り、複数の言及も含むことに注意されたい。

#### 【0035】

本明細書において、用語「約」は、それとともに使用される数値のプラスまたはマイナス10%を意味する。従って、約50%は、45~55%の範囲を意味する。30

#### 【0036】

「選択な」または「選択的に」とは、続いて記載される構造、事象、または環境が生じる可能性もあれば生じない可能性もあることを意味し、事象が起こる場合および起こらない場合を含む。

#### 【0037】

「投与」とは、治療物とともに使用される場合、治療物を患者に投与することにより治療物が目的とする組織に良い影響を与えるように、治療物を直接的または間接的に目的の組織中または組織上に投与することを意味する。組成物を「投与」するとは、経口投与、注射、注入、吸入、吸収により、または他の知られている技術と組み合わせた任意の方法により達成される。「投与」は、自己投与行為、または医療提供者などの他の人による投与行為を含む。40

#### 【0038】

用語「改善」は、本発明が、提供、適用、または投与された組織の外観、形状、特性、構造、機能、および/または物理的属性のいずれかを変化させることを伝えるために使用される。「改善」はまた、活性物質が投与された個人の包括的な物理的状態を指す。例えば、活性物質を投与したことにより疾患、症状、または障害の1つ以上の兆候が軽減した場合に、個人の包括的な物理的状態は「改善」する。

#### 【0039】

10

20

30

40

50

本願明細書において、用語「治療物（therapeutic）」は、患者の望ましくない疾患、症状、または障害を治療、防止、緩和、または予防するために使用される薬剤を意味する。

#### 【0040】

本願明細書において、用語「治療的有効量」または「治療用量」は、置き換え可能であり、研究者、獣医、医師、または他の臨床医により求められた組織、系、動物、個体、またはヒトにおける臨床的、生物学的、または医学的反応を引き起こす活性物質、薬学的化合物、または薬学的組成物の量を指す。臨床的、生物学的、または医学的反応は、例えば、（1）疾患、症状、または障害にかかり易いが、その疾患、症状、または障害の病状または兆候をまだ経験していないかまたは示していない個人において、その疾患、症状、または障害を予防すること、（2）疾患、症状、または障害の病状または兆候を経験しているかまたは示している個人において、その疾患、症状、または障害を抑制すること、或いはその疾患、症状、または障害の病状および／または兆候が更に発症するのを阻止すること、（3）疾患、症状、または障害の病状または兆候を経験しているまたは示している個人において、その疾患、症状、または障害を緩和すること、或いは個人が経験するかまたは示している病状および／または兆候を後退させること、の1つ以上を含む。10

#### 【0041】

用語「治療する」は、特定の障害、疾患、または症状を予防すること、特定の障害、疾患、または症状に関連した兆候を緩和すること、および／または特定の障害、疾患、または症状に関連した兆候を予防することを意味する。いくつかの実施形態において、この用語は、障害、疾患、または症状の進行を遅らせること、または特定の障害、疾患、または症状に関連した兆候を緩和することを指す。いくつかの実施形態において、この用語は、特定の障害、疾患、または症状に関連した兆候を緩和することを指す。いくつかの実施形態において、この用語は、特定の障害、疾患、または症状に関連した兆候を緩和することを指す。いくつかの実施形態において、この用語は、特定の障害、疾患、または症状が原因で損なったかまたは失った機能を回復することを指す。20

#### 【0042】

本願明細書において、用語「鏡像異性体」、「立体異性体」、および「光学異性体」は互換的に使用され、不斉中心またはキラル中心を含み、互いに鏡像である分子を指す。さらに、「鏡像異性体」、「立体異性体」、または「光学異性体」は、特定の配置において、鏡像の上に重ね合わせることができない分子を表す。30

#### 【0043】

本願明細書において、用語「光学的純粹」または「鏡像異性的に純粹」は、化合物の単一の光学異性体を少なくとも99.95%含む組成物を指す。用語「鏡像異性的に濃縮された」は、組成物の少なくとも51%が単一の光学異性体または鏡像異性体であることを示す。本願明細書において、用語「鏡像異性的な濃縮」は、一方の鏡像異性体の量が他方と比べて増加していることを指す。「ラセミ」混合物とは、キラル分子の（6R）および（6S）鏡像異性体がほぼ等量で含まれる混合物である。

#### 【0044】

本開示全体に渡って、「プラミペキソール」の語は、別に特定していない限り、2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-(プロピルアミノ)ベンゾチアゾールの(6S)エナンチオマーを指す。40

#### 【0045】

用語「薬学的組成物」は、少なくとも1つの活性成分を含む組成物を意味し、この組成物は、哺乳動物（例えば、これに限定されるものではないが、ヒト）における特定の有効な結果の調査に従うものである。当業者は、当業者の必要に基づき、活性成分が所望の有効な結果を有するか否かを決定するのに適切な技術を理解および認識するだろう。薬学的組成物は、例えば、活性成分として、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む。或いは、薬学的組成物は、活性成分として、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む。50

## 【0046】

「薬学的に許容される塩」とは、的確な医学的判断の範囲内で、必要以上の毒性、刺激、アレルギー反応などを起こさずに患者の組織と接触させて使用するのに適し、妥当な利益／リスク比に見合った塩を意味する。薬学的に許容される塩は当該技術分野で周知である。例えば、Berge et al. (1977) J. Pharm. Sciences, Vol. 66, 1-19は、薬学的に許容される塩について詳細に記載している。薬学的に許容される「塩」は、任意の酸付加塩、好ましくは薬学的に許容される酸付加塩であり、これに限定されるものではないが、臭化水素酸塩、塩酸塩、フッ化水素酸塩、およびヨウ化水素酸塩などのハロゲン酸塩；例えば、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、およびリン酸塩などの無機酸塩；例えば、スルホン酸塩（メタスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩）、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、粘液酸塩、バモン酸塩、パントテン酸塩、シュウ酸塩、およびマレイン酸塩などの有機酸塩；およびアスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩などのアミノ酸塩が挙げられる。酸付加塩は、二ハロゲン化水素酸塩、二硫酸塩、ニリン酸塩、または二有機酸塩などの一酸付加塩または二酸付加塩であってもよい。全ての場合において、酸付加塩はアキラル試薬として使用されるが、これは、本開示の生成物の特定光学異性体と優先的に相互作用することまたはこの特定光学異性体が優先的に沈殿することが、期待されるまたは知られていることを基に選択されるものではない。

## 【0047】

本願明細書において、用語「1日用量」は、患者に投与または処方される1日当たりのデクスプラミペキソールの量を指す。この量は、複数投与単位または単回投与単位で投与することが可能であり、1日1回、または1日複数回投与することが可能である。

## 【0048】

本発明の実施形態は、治療を必要とする対象において症状を治療する方法であって、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記対象に投与する工程を有し、前記症状が治療される方法に関する。いくつかの実施形態において、対象における好酸球値、好塩基球値、またはそれらの組み合わせは、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与することにより、低下する。

## 【0049】

本発明の実施形態は、治療を必要とする対象において症状を治療する方法であって、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記対象に投与する工程を有し、前記対象の顆粒球値が低下する方法に関する。特定の実施形態において、顆粒球は、好酸球、好塩基球、およびそれらの組み合わせから選択される。

## 【0050】

本明細書に記載される様々な実施形態は、治療を必要とする患者において、正常な好酸球値および／または正常な好塩基球値、または高好酸球値および／または高好塩基球値を特徴とする症状を治療する方法であって、前記対象にデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を有し、好酸球値および／または好塩基球値が低下する方法に関する。いくつかの実施形態において、症状は、高好酸球値および／または高好塩基球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、組織における正常な好酸球値および／または正常な好塩基球値を特徴とし、組織としては、これらに限定されるものではないが、肺組織、皮膚組織、骨髄、心臓組織、脳組織、末梢神経組織、維管束組織、消化管組織、眼組織、耳組織、または鼻組織、およびそれらの組み合わせを含む。さらに他の実施形態において、症状は、末梢血および組織における正常な好酸球値および／または正常な好塩基球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、組織における高好酸球値および／または高好塩基球値を特徴とし、組織としては、これらに限定されるものではないが、肺組織、皮膚組織、骨髄、心臓組織、脳組織、末梢神経組織、維管束組織、消化管組織、眼組織、耳組織、または鼻組織、およびそれらの組み合わせを含む。さらに他の実施形態において、症状は、末梢血および組織における高好酸

10

20

30

40

50

球値および／または高好塩基球値を特徴とする。

【0051】

いくつかの実施形態において、症状は、正常な好酸球値、または高好酸球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、正常な好塩基球値、または高好塩基球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、高好塩基球値および正常な好酸球値を特徴とする。他の実施形態において、症状は、高好酸球値および正常な好塩基球値を特徴とする。他の実施形態において、症状は、高好塩基球値および高好酸球値を特徴とする。他の実施形態において、症状は、正常な好塩基球値および正常な好酸球値を特徴とする。前述の実施形態において、好酸球および／または好塩基球の正常な値または高い値は、(場合により)組織で見られ、組織としては、これらに限定されるものではないが、肺組織、皮膚組織、骨髄、心臓組織、脳組織、末梢神経組織、維管束組織、消化管組織、眼組織、耳組織、または鼻組織、およびそれらの組み合わせを含む。前述の実施形態において、好酸球および／または好塩基球の正常な値または高い値は、(場合により)末梢血および組織で見られる。10

【0052】

いくつかの実施形態において、症状は、末梢血、組織、またはそれらの組み合わせにおける高好酸球値および／または高好塩基球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、組織における高好酸球値および／または高好塩基球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、組織における高好酸球値および／または高好塩基球値を特徴とし、組織としては、これらに限定されるものではないが、肺組織、皮膚組織、骨髄、心臓組織、脳組織、末梢神経組織、維管束組織、消化管組織、眼組織、耳組織、または鼻組織、およびそれらの組み合わせを含む。さらに他の実施形態において、症状は、末梢血および組織における高好酸球値および／または高好塩基球値を特徴とする。20

【0053】

いくつかの実施形態において、症状の治療により、好酸球値および／または好塩基球値が低下する。いくつかの実施形態において、好酸球値および／または好塩基球値の低下は、末梢血、組織、またはそれらの組み合わせにおいて見られる。特定の実施形態において、症状の治療により、組織において好酸球値および／または好塩基球値が低下し、組織としては、これらに限定されるものではないが、肺組織、皮膚組織、骨髄、心臓組織、脳組織、末梢神経組織、維管束組織、消化管組織、眼組織、耳組織、または鼻組織、およびそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態において、値は、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または100%、低下する。特定の実施形態において、値は、正常な値まで低下する。特定の実施形態において、値は、検出レベル内でゼロまで低下する。30

【0054】

いくつかの実施形態において、正常な好酸球値を有する対象は、正常な範囲内であると考えられる好酸球値を有する対象であるか、または特定の対象および／または症状に限定する。いくつかの実施形態において、正常な好酸球値を有する対象は、末梢血における好酸球値が約300細胞／マイクロリットル未満であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、正常な好酸球値を有する対象は、末梢血における好酸球値が約200細胞／マイクロリットル未満であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、正常な好酸球値を有する対象は、末梢血における好酸球値が約150細胞／マイクロリットル未満であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、正常な好酸球値を有する対象は、末梢血における好酸球値が約100細胞／マイクロリットル未満であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、高好酸球値を有する対象は、正常な範囲から外れていると考えられる好酸球値を有する対象であるか、または特定の対象および／または症状に限定する。いくつかの実施形態において、高好酸球値を特徴とする症状は、末梢血にお40  
50

ける好酸球値が約300細胞／マイクロリットルよりも高いことを特徴とする。さらに他の実施形態において、高好酸球値を特徴とする症状は、末梢血において約300細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約350細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約400細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約450細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約500細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約600細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約700細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約800細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約900細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約1,000細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約1,100細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約1,200細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約1,300細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約1,400細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約1,500細胞／マイクロリットルよりも高い値、から選択される好酸球値であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、好酸球増加症候群であり、末梢血における好酸球値が約1,000細胞／マイクロリットル以上であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、好酸球増加症候群であり、末梢血における好酸球値が約1,500細胞／マイクロリットル以上であることを特徴とする。  
【0055】

いくつかの実施形態において、正常な好塩基球値を有する対象は、正常な範囲内であると考えられる好塩基球値を有する対象であるか、または特定の対象および／または症状に限定する。いくつかの実施形態において、正常な好塩基球値を有する対象は、末梢血における好塩基球値が約100細胞／マイクロリットル未満であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、高好塩基球値を有する対象は、正常な範囲から外れていると考えられる好塩基球値を有する対象であるか、または特定の対象および／または症状に限定する。いくつかの実施形態において、高好塩基球値を特徴とする症状は、末梢血において約100細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約200細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約250細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約300細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約400細胞／マイクロリットルよりも高い値、末梢血において約500細胞／マイクロリットルよりも高い値、から選択される好塩基球値であることを特徴とする。

【0056】  
いくつかの実施形態において、症状は、心血管疾患、消化管疾患、線維症、癌、内分泌疾患、耳、鼻、喉、または眼の疾患、呼吸器疾患、肺疾患、皮膚疾患、結合組織疾患、腎疾患、薬物誘導性好酸球増加症、感染誘導性疾患、およびこれらの組み合わせから選択される。

【0057】  
いくつかの実施形態において、症状は、心血管疾患である。いくつかの実施形態において、心血管疾患は、ベーチェット病、不完全型川崎病（incomplete Kawa saki disease : iKd）、好酸球性心内膜心筋疾患（レフラー心内膜炎）、冠動脈再狭窄、コレステロール結晶塞栓症、またはアテローム性動脈硬化症である。

【0058】  
いくつかの実施形態において、症状は、消化管疾患である。いくつかの実施形態において、消化管疾患は、硬化性胆管炎、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、硬化性胆管炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、炎症性腸疾患、好酸球性大腸炎、グルテン過敏症、またはクロンカイト・カナダ症候群である。

【0059】  
いくつかの実施形態において、症状は、結合組織疾患である。いくつかの実施形態において、結合組織疾患は、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス、または関節リウマチである。いくつかの実施形態において、結合組織疾患は、シュルマン症候群（好酸球性筋膜炎）、後腹膜線維化症、好酸球増加筋痛症候群、または好酸球性

多発筋炎である。いくつかの実施形態において、結合組織疾患は、慢性肉芽腫症、ウェゲナ　血管炎、およびA N C A関連血管炎である。

#### 【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態において、症状は、癌である。いくつかの実施形態において、癌は、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、セザリー症候群（皮膚T細胞リンパ腫）、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫、B細胞リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、急性前骨髓球性白血病、急性好酸球性白血病、急性好塩基球性白血病、急性好塩基球性顆粒球性白血病、急性单球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性前骨髓球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性好塩基球性白血病、高ヒスタミン血症を伴う好塩基球性慢性顆粒球性白血病、慢性好塩基球性顆粒球性白血病、慢性单球性白血病、または大細胞リンパ腫である。

10

#### 【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態において、症状は、血液悪性腫瘍を伴う好酸球性皮膚病であり、例えば、これらに限定されるものではないが、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫、B細胞リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、急性前骨髓球性白血病、急性好酸球性白血病、急性好塩基球性白血病、急性好塩基球性顆粒球性白血病、急性单球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性前骨髓球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性好塩基球性白血病、高ヒスタミン血症を伴う好塩基球性慢性顆粒球性白血病、慢性好塩基球性顆粒球性白血病、慢性单球性白血病、大細胞リンパ腫、骨髓線維症、または慢性リンパ性白血病である。

20

#### 【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、症状は、骨髓増殖性疾患である。いくつかの実施形態において、骨髓増殖性疾患は、侵襲的全身性肥満細胞症、好酸球増加症候群、好酸球性肉芽腫（ヒスチオサイトーシスX）、骨髓線維症、本態性血小板血症、または真性赤血球増加症である。

#### 【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態において、症状は、内分泌疾患である。いくつかの実施形態において、内分泌疾患は、好酸球性前立腺炎、リーデル線維性甲状腺炎、または橋本甲状腺炎である。

#### 【 0 0 6 4 】

30

いくつかの実施形態において、症状は、耳、鼻、喉、または眼の疾患である。いくつかの実施形態において、耳、鼻、喉、または眼の疾患は、非アレルギー性鼻炎、鼻ポリープ症またはポリープを伴う慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ症、高IgE症候群、好酸球性中耳炎、春季カタル、ヘルペス間質性角膜炎、グレーブス眼症、眼窩偽腫瘍、木村病、扁桃炎、または頸部腺炎である。

#### 【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態において、症状は、呼吸器疾患である。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、季節性アレルギー、ヒノキ（c y p r e s s）アレルギー、または好酸球性血管中心性線維症である。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、チャーグ・ストラウス症候群である。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、喘息である。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、好酸球性喘息である。いくつかの実施形態において、喘息は、アトピー性喘息、アレルギー性喘息、持続型喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、アルテルナリア増強喘息、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、慢性閉塞性肺疾患である。いくつかの実施形態において、慢性閉塞性肺疾患は、肺気腫または慢性気管支炎である。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、急性気管支炎、好酸球性気管支炎、または気管支拡張症である。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、間質性肺疾患、サルコイドーシス、特発性肺線維症、ハンマン・リッチ症候群、または抗合成酵素症候群である。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、胸膜好酸球増加症、気管支肺アスペルギルス症、好酸球増加症候群を伴う非アレルギー性鼻炎、慢性好酸球性肺炎である。

40

50

## 【0066】

いくつかの実施形態において、症状は、皮膚疾患である。いくつかの実施形態において、皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎、慢性特発性蕁麻疹、ウェルズ症候群（好酸球性蜂巣炎）、好酸球性膿疱性毛嚢炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（アナフィラキシー性紫斑病）、類上皮血管腫、水疱性類天疱瘡、好酸球増加を伴う血管リンパ組織過形成、好酸球性脂肪織炎、好酸球増加を伴う血管性浮腫、グライヒ症候群、またはオーメン症候群である。

## 【0067】

いくつかの実施形態において、症状は、泌尿生殖器疾患である。いくつかの実施形態において、泌尿生殖器疾患は、好酸球尿症、好酸球性前立腺炎、または腎性全身性線維症である。

10

## 【0068】

いくつかの実施形態において、症状は、ランゲルハンス細胞組織球症、エルドハイム・チェスター病、歯周疾患、好酸球性心内膜心筋疾患（レフラー心内膜炎）、または薬物誘導性好酸球増加症である。

## 【0069】

いくつかの実施形態において、症状は、薬物誘導性好酸球増加症である。いくつかの実施形態において、薬物誘導性好酸球増加症は、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（drug rash with eosinophilia and systemic symptoms : D R E S S ）、好酸球性プロバイオティック反応、好酸球増加筋痛症候群、ミノサイクリン誘導好酸球性肺炎、または好酸球増加を伴う慢性肝炎に対するテラプレビル併用3剤療法である。いくつかの実施形態において、症状は、イピリムマブの使用によるD R E S S 、またはイピリムマブの使用による中枢神経系の肉芽腫性炎症である。いくつかの実施形態において、症状は、アトルバスタチン、セフタジム、カルバマゼピン、テラプレビル、またはアロプリノールの使用によるD R E S S である。

20

## 【0070】

いくつかの実施形態において、症状は、感染誘導性疾患である。いくつかの実施形態において、症状は、熱帯感染誘導性疾患である。いくつかの実施形態において、感染誘導性疾患は、オンコセルカ症（河川盲目症）、好酸性髄膜炎、熱帯性スブルー、パラコクシジオイデス症、小脳マラリア、または脳マラリアである。

30

## 【0071】

いくつかの実施形態において、症状は、好酸球性心内膜心筋疾患（レフラー心内膜炎）、冠動脈再狭窄、コレステロール結晶塞栓症、アテローム性動脈硬化症、硬化性胆管炎、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、好酸球性大腸炎、グルテン過敏症、クロロンカイト・カナダ症候群、シュルマン症候群（好酸球性筋膜炎）、後腹膜線維化症、腎性全身性線維症、好酸球性血管中心性線維症、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、セザリー症候群（皮膚T細胞リンパ腫）、血液悪性腫瘍を伴う好酸球性皮膚病、骨髄異形成症候群、好酸球尿症、胸膜好酸球増加症、好酸球性脂肪織炎、好酸球増加を伴う血管性浮腫、木村病、気管支肺アスペルギルス症、好酸球性前立腺炎、リーデル線維性甲状腺炎、橋本甲状腺炎、鼻ポリープ症またはポリープを伴う慢性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎、春季カタル、眼窩偽腫瘍、季節性アレルギー、ヒノキアレルギー、アルテルナリア増強喘息、アトピー性皮膚炎、慢性特発性蕁麻疹、ウェルズ症候群（好酸球性蜂巣炎）、好酸球性膿疱性毛嚢炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（アナフィラキシー性紫斑病）、類上皮血管腫、水疱性類天疱瘡、好酸球増加を伴う血管リンパ組織過形成、腎血管性疾患、ランゲルハンス細胞組織球症、エルドハイム・チェスター病、歯周疾患、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（D R E S S ）、好酸球性プロバイオティック反応、好酸球増加筋痛症候群、ミノサイクリン誘導好酸球性肺炎、好酸球増加を伴う慢性肝炎に対するテラプレビル併用3剤療法、イピリムマブの使用によるD R E S S 、イピリムマブの使用による中枢神経系の肉芽腫性炎症、アトルバスタチン、セフタジム、カルバマゼピン、テラプレビル、またはアロプリノールの使用によるD R E S S 、オンコセルカ症（河川盲目症）、好酸性髄膜炎、熱帯性スブルー、パ

40

50

ラコクシジオイデス症、マラリア、脳マラリア、小脳マラリア、不完全型川崎病（i K d）、ベーチェット病、扁桃炎および頸部腺炎、グレーブス眼症、チャーグ・ストラウス症候群、鼻ポリープ症、好酸球性食道炎、好酸球増加症候群、慢性肉芽腫性疾患、ウェゲナ

血管炎およびA N C A 関連血管炎、喘息、アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、好酸球増加症候群を伴う非アレルギー性鼻炎、好酸球性肉芽腫（ヒスチオサイトーシスX）、好酸球性多発筋炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性胃腸炎、侵襲的全身性肥満細胞症、グライヒ症候群、好酸球増加筋痛症候群、オーメン症候群、高IgE症候群、好酸球性白血病、炎症性腸疾患、ヘルペス間質性角膜炎、およびこれらの任意の組み合わせから選択される。

## 【0072】

10

いくつかの実施形態において、症状は、好酸球性心内膜心筋疾患（レフラー心内膜炎）、コレステロール結晶塞栓症、硬化性胆管炎、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、好酸球性大腸炎、グルテン過敏症、クロンカイト・カナダ症候群、シュルマン症候群（好酸球性筋膜炎）、後腹膜線維化症、腎性全身性線維症、好酸球性血管中心性線維症、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、セザリー症候群（皮膚T細胞リンパ腫）、血液悪性腫瘍を伴う好酸球性皮膚病、骨髄異形成症候群、好酸球尿症、胸膜好酸球増加症、好酸球性脂肪織炎、好酸球増加を伴う血管性浮腫、木村病、気管支肺アスペルギルス症、好酸球性前立腺炎、リードル線維性甲状腺炎、橋本甲状腺炎、鼻ポリープ症またはポリープを伴う慢性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎、春季カタル、眼窩偽腫瘍、季節性アレルギー、ヒノキアレルギー、アルテルナリア増強喘息、アトピー性皮膚炎、慢性特発性蕁麻疹、ウェルズ症候群（好酸球性蜂巣炎）、好酸球性膿疱性毛囊炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（アナフィラキシー性紫斑病）、類上皮血管腫、水疱性類天疱瘡、好酸球増加を伴う血管リンパ組織過形成、腎血管性疾患、ランゲルハンス細胞組織球症、エルドハイム・チェスター病、歯周疾患、好酸球増加と全身症状を伴う蕁痙（D R E S S）、好酸球性プロバイオティック反応、好酸球増加筋痛症候群、ミノサイクリン誘導好酸球性肺炎、好酸球増加を伴う慢性肝炎に対するテラプレビル併用3剤療法、イピリムマブの使用によるD R E S S、イピリムマブの使用による中枢神経系の肉芽腫性炎症、アトルバスタチン、セフタジム、カルバマゼピン、テラプレビル、またはアロプリノールの使用によるD R E S S、オンコセルカ症（河川盲目症）、好酸性髄膜炎、熱帯性スブルー、パラコクシジオイデス症、マラリア、脳マラリア、小脳マラリア、不完全型川崎病（i K d）、ベーチェット病、扁桃炎および頸部腺炎、グレーブス眼症、チャーグ・ストラウス症候群、鼻ポリープ症、好酸球性食道炎、好酸球増加症候群、慢性肉芽腫性疾患、ウェゲナ 血管炎およびA N C A 関連血管炎、喘息、アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、好酸球増加症候群を伴う非アレルギー性鼻炎、好酸球性肉芽腫（ヒスチオサイトーシスX）、好酸球性多発筋炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性胃腸炎、侵襲的全身性肥満細胞症、グライヒ症候群、好酸球増加筋痛症候群、オーメン症候群、高IgE症候群、好酸球性白血病、炎症性腸疾患、ヘルペス間質性角膜炎、およびこれらの任意の組み合わせから選択される。

## 【0073】

20

いくつかの実施形態において、症状は、好酸球または増加した好酸球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、不完全型川崎病（i K d）、ベーチェット病、扁桃炎および頸部腺炎、グレーブス眼症、チャーグ・ストラウス症候群、鼻ポリープ症、アトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球増加症候群を伴う非アレルギー性鼻炎、好酸球性肉芽腫（ヒスチオサイトーシスX）、好酸球性多発筋炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性胃腸炎、侵襲的全身性肥満細胞症、グライヒ症候群、好酸球増加筋痛症候群、オーメン症候群、高IgE症候群、好酸球性白血病、炎症性腸疾患からなる群から選択される。

## 【0074】

30

いくつかの実施形態において、症状は、好塩基球または増加した好塩基球値を特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、ヘルペス間質性角膜炎である。

## 【0075】

40

50

いくつかの実施形態において、症状は、侵襲的全身性肥満細胞症である。

【0076】

いくつかの実施形態において、症状は、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、セザリー症候群（皮膚T細胞リンパ腫）、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫、B細胞リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、急性前骨髓球性白血病、急性好酸球性白血病、急性好塩基球性白血病、急性好塩基球性顆粒球性白血病、急性单球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性前骨髓球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性好塩基球性白血病、高ヒスタミン血症を伴う好塩基球性慢性顆粒球性白血病、慢性好塩基球性顆粒球性白血病、慢性单球性白血病、大細胞リンパ腫、骨髓線維症、または真性赤血球増加症である。

10

【0077】

いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍を伴う好酸球性皮膚病は、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫、B細胞リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、急性前骨髓球性白血病、急性好酸球性白血病、急性好塩基球性白血病、急性好塩基球性顆粒球性白血病、急性单球性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性前骨髓球性白血病、慢性好酸球性白血病、慢性好塩基球性白血病、慢性好塩基球性顆粒球性白血病、高ヒスタミン血症を伴う好塩基球性慢性顆粒球性白血病、慢性好塩基球性顆粒球性白血病、慢性单球性白血病、大細胞リンパ腫、骨髓線維症、慢性リンパ性白血病、またはこれらの組み合わせに関連している。

【0078】

20

いくつかの実施形態において、症状は、好酸球増加症候群である。

【0079】

いくつかの実施形態において、症状は、鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎である。

【0080】

いくつかの実施形態において、症状は、喘息である。いくつかの実施形態において、症状は、好酸球性喘息である。いくつかの実施形態において、喘息は、アトピー性喘息、アレルギー性喘息、持続型喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、およびそれらの組み合わせから選択される。

【0081】

いくつかの実施形態において、症状は、感染誘導性疾患に対する二次反応である。いくつかの実施形態において、症状は、熱帯感染誘導性疾患に対する二次反応である。いくつかの実施形態において、感染誘導性疾患は、オンコセルカ症（河川盲目症）、好酸性髄膜炎、熱帯性スブルー、パラコクシジオイデス症、マラリア、小脳マラリア、または脳マラリアである。

30

【0082】

1つの別の実施形態において、症状は、全身性炎症を含む。全身性炎症は、特定の組織に限定されるものではなく、体を圧倒し、内皮および他の臓器系に影響を及ぼす。感染によるものである場合、用語「敗血症」は、細菌性敗血症を引き起こすものとして具体的に適用される用語「菌血症」、およびウイルス性敗血症を引き起こすものとして具体的に適用される用語「ウイルス血症」とともに適用される。血管拡張および臓器機能不全は、敗血性ショックおよび死の原因となる可能性がある敗血症に関連した重大な問題である。

40

【0083】

1つの別の実施形態において、症状は、関節炎である。関節炎は、体の関節への損傷に関連した一群の症状を含み、これらに限定されるものではないが、変形性関節症、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎などの脊椎関節症、反応性関節炎（ライター症候群）、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患に関連した腸疾患性関節炎、ウィップル病およびベーチェット病、敗血症性関節炎、痛風（痛風性関節炎、結晶性滑膜炎、代謝性関節炎としても知られている）、偽痛風（カルシウム・ピロリン酸沈着症）、およびスティル病を含む滑膜の炎症がしばしば関与する一群の症状を含む。関節炎は、単関節（単関節炎）または2～4つの関節（少関節炎）に作用し、自己免疫疾患または非自己免疫疾患のいずれ

50

かとなる可能性がある。

#### 【0084】

いくつかの実施形態において、症状、疾患、または障害は、神経変性疾患ではない。いくつかの実施形態において、症状は、パーキンソン病、アルツハイマー病、または筋萎縮性側索硬化症ではない。

#### 【0085】

いくつかの実施形態において、症状は、獣医疾患である。いくつかの実施形態において、獣医疾患は、非ヒト動物で発症する疾患である。

#### 【0086】

いくつかの実施形態において、獣医疾患は、皮膚疾患である。いくつかの実施形態において、皮膚疾患は、好酸球性皮膚病、好酸球性肉芽腫群、または蚊刺過敏症である。いくつかの実施形態において、好酸球性肉芽腫群のサブタイプとして、これらに限定されるものではないが、好酸球性ブラーク、好酸球性肉芽腫、および好酸球性潰瘍が挙げられる。いくつかの実施形態において、好酸球性肉芽腫群は、ウマにおける馬好酸球性肉芽腫、またはネコにおける猫好酸球性肉芽腫である。いくつかの実施形態において、皮膚疾患は、猫ヘルペスウイルス性皮膚炎および口腔症、犬顔面好酸球性毛囊炎およびせつ腫症、犬アトピー性皮膚炎、浮腫を伴う犬好酸球性皮膚炎（ウェルズ症候群）、または犬アレルギー性皮膚炎である。

10

#### 【0087】

いくつかの実施形態において、獣医疾患は、消化管疾患である。いくつかの実施形態において、消化管疾患は、好酸球性胃腸炎、猫消化管好酸球性硬化性線維増殖症、または咀嚼筋筋炎である。

20

#### 【0088】

いくつかの実施形態において、獣医疾患は、呼吸器疾患である。いくつかの実施形態において、呼吸器疾患は、猫気管支喘息、好酸球性気管支肺疾患、または鼻真菌性肉芽腫である。

#### 【0089】

いくつかの実施形態において、獣医疾患は、全身性疾患である。いくつかの実施形態において、全身性疾患は、全身性多発性上皮親和性好酸球症 (multisystemic eosinophilic epitheliotrophic disease : ME ED)、好酸球性白血病、好酸球性筋炎、馬結節性疾患、または好酸球性角膜炎である。

30

#### 【0090】

様々な実施形態は、患者の好塩基球、好酸球、および／または好中球が病因であることを特徴とする症状を治療する方法であって、(6R)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-(プロピルアミノ)ベンゾチアゾールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与する工程を有する方法に関する。いくつかの実施形態において、症状は、高好塩基球値、高好酸球値、および／または高好中球値を特徴とする。

#### 【0091】

様々な実施形態は、患者の好塩基球、好酸球、および／または好中球が病因であることを特徴とする症状を治療する方法であって、(6R)-2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-(プロピルアミノ)ベンゾチアゾールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を含む医薬組成物を患者に投与する工程を有する方法に関する。いくつかの実施形態において、症状は、高好塩基球値、高好酸球値、および／または高好中球値を特徴とする。

40

#### 【0092】

いくつかの実施形態において、症状は、アレルギー症状である。さらに他の実施形態において、症状は、炎症症状である。いくつかの実施形態において、症状は、不完全型川崎病 (iKd)、ベーチェット病、扁桃炎および頸部腺炎、グレープス眼症、好酸球性胃腸炎、侵襲的全身性肥満細胞症、グライヒ症候群、好酸球増加筋痛症候群、オーメン症候群、高IgE症候群、チャーグ・ストラウス症候群、鼻ポリープ症、アトピー性皮膚炎、好

50

酸球性食道炎、好酸球増加症候群、アレルギー性鼻炎、好酸球増加症候群を伴う非アレルギー性鼻炎、好酸球性肉芽腫（ヒスチオサイトーシスX）、好酸球性多発性筋炎、アレルギー、薬物誘導性損傷、水疱性類天疱瘡を含む皮膚反応および障害、慢性肉芽腫性疾患、ウェゲナ 血管炎およびA N C A 関連血管炎を含む血管炎、脳内出血、脊髄損傷、外傷性脳損傷、多発性硬化症および他の神経炎症性疾患、視神経脊髄炎、ヘルペス間質性角膜炎、免疫介在性神経疾患、ミクログリア由来の炎症、炎症性腸疾患、喘息およびC O P D を含む呼吸器障害、インスリン依存性糖尿病、全身性エリテマトーデス、および関節リウマチを含む自己免疫障害、非インスリン依存性糖尿病、疱疹状皮膚炎、寄生虫感染、マラリア誘導性小脳損傷、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、全身性自己免疫疾患、コレステロール塞栓症、コクシジオイデス症、卵巣癌、並びに神経変性疾患からなる群から選択される。10  
 いくつかの実施形態において、症状は、不完全型川崎病（i K d）、ベーチェット病、扁桃炎および頸部腺炎、グレーブス眼症、慢性好酸球性肺炎、好酸球性胃腸炎、侵襲的全身性肥満細胞症、グライヒ症候群、好酸球増加筋痛症候群、オーメン症候群、高I g E 症候群、チャーグ・ストラウス症候群、鼻ポリープ症、アトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎、好酸球増加症候群、アレルギー性鼻炎、好酸球増加症候群を伴う非アレルギー性鼻炎、好酸球性肉芽腫（ヒスチオサイトーシスX）、好酸球性多発性筋炎、アレルギー、薬物誘導性損傷、水疱性類天疱瘡を含む皮膚反応および障害、慢性肉芽腫性疾患、ウェゲナ 血管炎およびA N C A 関連血管炎を含む血管炎、脊髄損傷、多発性硬化症および他の神経炎症性疾患、視神経脊髄炎、ヘルペス間質性角膜炎、免疫介在性神経疾患、ミクログリア由来の炎症、炎症性腸疾患、喘息およびC O P D を含む呼吸器障害、インスリン依存性糖尿病、全身性エリテマトーデス、および関節リウマチを含む自己免疫障害、疱疹状皮膚炎、寄生虫感染、マラリア誘導性小脳損傷、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、全身性自己免疫疾患、コレステロール塞栓症、コクシジオイデス症、並びに卵巣癌からなる群から選択される。20

#### 【0093】

いくつかの実施形態において、症状は、高好酸球値または高好酸球値が病因であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、不完全型川崎病（i K d）、ベーチェット病、扁桃炎および頸部腺炎、グレーブス眼症、チャーグ・ストラウス症候群、鼻ポリープ症、アトピー性皮膚炎、好酸球性食道炎、好酸球増加症候群、喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球増加症候群を伴う非アレルギー性鼻炎、好酸球性肉芽腫（ヒスチオサイトーシスX）、好酸球性多発性筋炎、慢性好酸球性肺炎、好酸球性胃腸炎、侵襲的全身性肥満細胞症、グライヒ症候群、好酸球増加筋痛症候群、オーメン症候群、高I g E 症候群、好酸球性白血病、および炎症性腸疾患からなる群から選択される。30

#### 【0094】

いくつかの実施形態において、症状は、好塩基球または高好塩基球値が病因であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、アレルギーおよびヘルペス間質性角膜炎からなる群から選択される。

#### 【0095】

いくつかの実施形態において、症状は、好中球または高好中球値が病因であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、症状は、薬物誘導性損傷、水疱性類天疱瘡を含む皮膚反応および障害、慢性肉芽腫性疾患、ウェゲナ 血管炎およびA N C A 関連血管炎を含む血管炎、脳内出血、脊髄損傷、外傷性脳損傷、多発性硬化症、視神経脊髄炎、免疫介在性神経障害、炎症性腸疾患、喘息およびC O P D を含む呼吸器障害、I D D M およびS L E および関節リウマチを含む自己免疫障害、非インスリン依存性糖尿病、ヘルペス間質性角膜炎、並びに神経変性疾患からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、症状は、薬物誘導性損傷、水疱性類天疱瘡を含む皮膚反応および障害、慢性肉芽腫性疾患、ウェゲナ 血管炎およびA N C A 関連血管炎を含む血管炎、脊髄損傷、多発性硬化症、視神経脊髄炎、免疫介在性神経障害、炎症性腸疾患、喘息およびC O P D を含む呼吸器障害、I D D M およびS L E および関節リウマチを含む自己免疫障害、並びにヘルペス間質性角膜炎からなる群から選択される。4050

**【 0 0 9 6 】**

いくつかの実施形態において、症状は、神経変性疾患ではない。いくつかの実施形態において、症状は、パーキンソン病、アルツハイマー病、または筋萎縮性側索硬化症ではない。

**【 0 0 9 7 】**

いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程は、約 0 . 1 m g 以上、約 1 m g 以上、約 1 0 m g 以上、約 5 0 m g 以上、約 7 5 m g 以上、約 1 0 0 m g 以上、約 1 2 5 m g 以上、約 1 5 0 m g 以上、約 1 7 5 m g 以上、約 2 0 0 m g 以上、約 2 2 5 m g 以上、約 2 5 0 m g 以上、約 2 7 5 m g 以上、約 3 0 0 m g 以上、約 4 0 0 m g 以上、約 4 5 0 m g 以上、約 5 0 0 m g 以上、約 6 0 0 m g 以上、約 7 0 0 m g 以上、約 8 0 0 m g 以上、約 1 , 0 0 0 m g 以上、約 1 , 2 0 0 m g 以上、または約 1 , 5 0 0 m g 以上、の 1 日用量を投与する工程を有する。

10

**【 0 0 9 8 】**

いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、1日当たり約 5 0 m g ~ 約 1 , 5 0 0 m g である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、1日当たり約 1 0 0 m g ~ 約 1 , 5 0 0 m g である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、1日当たり約 1 5 0 m g ~ 約 1 , 5 0 0 m g である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、1日当たり約 3 0 0 m g ~ 約 1 , 5 0 0 m g である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、1日当たり約 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g である。いくつかの実施形態において、治療有効量は、1日当たり約 1 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g である。

20

**【 0 0 9 9 】**

いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、1日用量の一部（本明細書中に記載されるように）を1日に2回以上として1日用量を投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、1日用量の約半分に相当する1回用量を1日に2回投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、前記1回用量は約12時間毎に投与される。いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、約75m gを1日に2回投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、約25m gを1日に2回、約75m gを1日に2回、約150m gを1日に2回、または約300m gを1日に2回投与する工程を有する。

30

**【 0 1 0 0 】**

いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、約 0 . 1 m g 以上、約 1 m g 以上、約 1 0 m g 以上、約 2 5 m g 以上、約 5 0 m g 以上、約 7 5 m g 以上、約 1 0 0 m g 以上、約 1 2 5 m g 以上、約 1 5 0 m g 以上、約 1 7 5 m g 以上、約 2 0 0 m g 以上、約 2 2 5 m g 以上、約 2 5 0 m g 以上、約 2 7 5 m g 以上、約 3 0 0 m g 以上、約 4 0 0 m g 以上、約 4 5 0 m g 以上、約 5 0 0 m g 以上、約 6 0 0 m g 以上、約 7 0 0 m g 以上、約 8 0 0 m g 以上、約 1 , 0 0 0 m g 以上、約 3 , 0 0 0 m g 以上、または約 5 , 0 0 0 m g 以上、のデクスプラミペキソールの単回投与単位を投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、単回投与単位は、約 6 0 0 m g ~ 約 9 0 0 m g のデクスプラミペキソールを含む。

40

**【 0 1 0 1 】**

いくつかの実施形態において、治療有効量を投与する工程は、約 2 5 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 5 0 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 1 0 0 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 1 5 0 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 2 0 0 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 2 5 0 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 3 0 0 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 4 0 0 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 4 5 0 m g ~ 約 5 , 0 0 0 m g 、約 1 0 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、約 1 5 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、約 2 0 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、約 2 5 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、約 3 0 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、約 4 0 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、約 4 5 0 m g ~ 約 3 , 0 0 0 m g 、約 1 0 0 m g ~ 約 1 , 0 0 0 m g 、約 1 5 0 m g ~ 約 1 , 0 0 0 m g 、約 2 0 0 m

50

g～約1,000mg、約250mg～約1,000mg、約300mg～約1,000mg、約400mg～約1,000mg、約450mg～約1,000mg、約500mg～約1,000mg、約600mg～約1,000mg、のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の単回投与単位を投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、単回投与単位は、10mg/日～1,500mg/日、より好ましくは、100mg/日～600mg/日である。いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の単回投与単位は、約600mg～約900mgである。いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の単回投与単位は、約300mg～約1,500mgである。いくつかの実施形態において、そのような単回投与単位は、1日1回または1日複数回、例えば、1日2回または1日3回などで投与される。

#### 【0102】

1つの別の実施形態において、治療有効量を投与する工程は、少なくとも約50mgのデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩および1.5mg以下の(S)-プラミペキソールを含む単回投与単位を投与する工程を有する。本発明は、少なくとも約75mgのデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩および1.5mg以下の(S)-プラミペキソール、または少なくとも約100mgのデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩および1.5mg以下の(S)-プラミペキソールを含む単回投与単位を提供する。いくつかの実施形態において、単回投与単位は、1.0mg以下、0.333mg以下、0.3mg以下、0.2mg以下、0.125mg以下の(S)-プラミペキソールを含む。

#### 【0103】

いくつかの実施形態において、単回投与単位は、さらに、薬学的に許容される担体を含む。いくつかの実施形態において、そのような単回投与単位は、1日1回または1日複数回、例えば、1日2回または1日3回などで投与される。

#### 【0104】

当業者は、投与を必要とする対象に投与すべき投与量および投与時期を理解するであろう。投与量および投与期間は変化し、神経および非神経組織の改善をモニタリングおよび測定することにより、当業者の評価に基づき決定する。この評価は、筋肉制御の向上などの改善の外的な身体徴候、または内面的な生理的徴候またはマーカーに基づき行う。投与量はまた、治療される症状または疾患、治療される症状または疾患の程度、さらに、対象の年齢、体重、体格指数、および体表面積に依存する。

#### 【0105】

いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールの治療有効量、1日用量、または単回投与単位は、1日1回または1日複数回、例えば、1～5用量を1日2回または1日3回で投与される。

#### 【0106】

実施形態はまた、本明細書に開示する症状を治療するためにデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を投与する投与計画に関する。例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載する方法は、1つ以上の投与単位における初回用量としてデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を等量有する複数の1日用量を含む投与計画を有する。別の実施形態において、投与計画は、1つ以上の投与単位においてデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の初回用量を含み、その後、1つ以上の投与単位におけるデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の初回用量よりも少ない量の複数の1日用量を含んでもよい。投与計画は、初回用量の後、1つ以上の維持用量を投与してもよい。初回用量の投与に続く複数の用量は、維持用量であってもよい。

#### 【0107】

そのような実施形態は、初回用量および1日用量の量により限定されるものではない。例えば、特定の実施形態において、初回用量および複数の各1日用量は、約0.1mg以

10

20

30

40

50

上、約1mg以上、約10mg以上、約50mg以上、約75mg以上、約100mg以上、約125mg以上、約150mg以上、約175mg以上、約200mg以上、約225mg以上、約250mg以上、約275mg以上、約300mg以上、約400mg以上、約450mg以上、約500mg以上、約600mg以上、約700mg以上、約800mg以上、約1,000mg以上、約1,200mg以上、または約1,500mg以上からのデクスプラミペキソールである。いくつかの実施形態において、投与計画の1つ以上の投与単位は1～5投与単位であり、そのような実施形態において、1つ以上の各投与単位は実質的に等しい。

#### 【0108】

いくつかの実施形態において、約75mgの2投与単位を毎日投与し、各投与単位は実質的に等しい。いくつかの実施形態において、約75mgの3投与単位を毎日投与し、各投与単位は実質的に等しい。

#### 【0109】

別の実施形態において、維持利用の投薬は、最初の1日用量よりも少ない量を投与する工程を有し、例えば、1日当たり約50mg未満、約75mg未満、約150mg未満、約300mg未満、約600mg未満のデクスプラミペキソールである。最初の投与計画に続けて、対象は、維持投与計画で投与され、例えば、約0.1mg以上、約1mg以上、約10mg以上、約50mg以上、約75mg以上、約100mg以上、約125mg以上、約150mg以上、約175mg以上、約200mg以上、約225mg以上、約250mg以上、約275mg以上、約300mg以上、約400mg以上、約450mg以上、約500mg以上、約600mg以上、約700mg以上、約800mg以上、約1,000mg以上、約1,200mg以上、または約1,500mg以上のデクスプラミペキソールを、例えば、少なくとも12週間以上、少なくとも6カ月以上、または12、3、5、若しくは10年以上の期間投与する。

#### 【0110】

さらなる実施形態において、方法は、最初の投与計画および維持投与計画を含む。特定の実施形態において、最初の投与計画は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を維持投与計画よりも多い用量で投与する工程を有し、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の維持投与計画を始める前に、単回投与するか、または限られた期間の間、增量した用量を投与する。いくつかの実施形態において、維持投与計画を受ける対象は、維持投与計画の間に、1つ以上の高用量治療を1回以上投与される。

#### 【0111】

特定の実施形態において、最初の投与計画および維持投与計画は、約50mg～約150mg以上のデクスプラミペキソール、約150mg～約300mg以上のデクスプラミペキソール、1日当たり約300mg～約500mg以上のデクスプラミペキソール、または1日当たり約300mg～約600mg以上のデクスプラミペキソールである。

#### 【0112】

いくつかの実施形態において、最初の投与計画および維持投与計画は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の1日1回の投与、1日複数回の投与、例えば、1日2回または1日3回などの投与を含む。そのような実施形態において、投与計画は、初期用量を、1、2、3、4、5、6、若しくは7日間、4週間まで、8週間まで、または12週間まで投与し続ける。いくつかの実施形態において、初期用量および／または維持用量を投与する投与計画は、長期間続けてもよい。様々な実施形態が、維持用量が漸増なしで長期間維持されるか、または投与計画を変更する、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の投与計画に関する。そのような実施形態において、長期間は、約12週間以上、約6ヶ月以上、約1年以上、2、3、4、5、若しくは10年以上であってもよく、特定の実施形態において、無期限であってもよい。

#### 【0113】

本明細書に記載されるデクスプラミペキソールの各投与計画は、任意の方法で使用する

10

20

30

40

50

ことができ、投与計画は、本明細書に記載される任意の組成物を用いて行うことができる。

【0114】

いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールの治療有効量での治療は、ドーパミンアゴニズムに関連した有害な副作用がない。

【0115】

いくつかの実施形態は、さらに、1つ以上の第2の薬剤の治療有効量を対象に投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその塩の治療有効量および1つ以上の第2の薬剤の治療有効量を、個別にまたは単一の用量組成物に組み合わせて投与する。いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその塩の治療有効量および1つ以上の第2の薬剤の治療有効量を、同時にまたは連続して投与する。

【0116】

いくつかの実施形態において、1つ以上の第2の薬剤は、抗炎症作用を誘発するか、または対象における好酸球値および/または好塩基球値を低下させることができる任意の薬剤である。いくつかの実施形態において、第2の薬剤は、抗体である。いくつかの実施形態において、第2の薬剤は、デクスプラミペキソールではない。いくつかの実施形態において、第2の薬剤は、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、チロシンキナーゼ阻害剤、融合タンパク質、1つ以上の炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体、化学療法剤、およびそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、第2の薬剤は、グルココルチコイド、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、フェノール系酸化防止剤、抗増殖薬、チロシンキナーゼ阻害剤、抗IL-5モノクローナル抗体またはIL-5受容体モノクローナル抗体、抗IL-13モノクローナル抗体または抗IL-13受容体モノクローナル抗体、IL-4モノクローナル抗体またはIL-4受容体モノクローナル抗体、抗IgEモノクローナル抗体、1つ以上の炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体、TNF-阻害剤、融合タンパク質、化学療法剤、またはこれらの組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態において、第2の薬剤は、抗炎症薬である。いくつかの実施形態において、抗炎症薬としては、これらに限定されるものではないが、アルクロフェナク、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アルゲストンアセトニド、-アミラーゼ、アムシナファル、アムシナファイド、アンフェナクナトリウム、塩酸アミブリロース、アナキンラ、アニロラク、アニトラザフェン、アバゾン、バルサラジドニナトリウム、ベンダザック、ベノキサプロフェン、塩酸ベンジダミン、プロメライン、プロペラモール、ブデソニド、カルプロフェン、シクロプロフェン、シントゾン、クリプロフェン、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾン、クロピラク、プロピオン酸クロチカゾン、酢酸コルメタゾン、コルトドキソン、クルクミン、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、ジプロピオン酸デキサメタゾン、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、酢酸ジフロラゾン、ジフルミドンナトリウム、ジフルニサル、ジフルプレドナート、ジフタロン、ジメチルスルホキシド、ドロシノニド、エンドリソン、エンリモマブ、エノリカムナトリウム、エビリゾール、エトドラク、エトフェナメート、フェルビナク、フェナモール、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェンドサール、フェンピパロン、フェンチアザク、フラザロン、フルアザコルト、フルフェナム酸、フルミゾール、酢酸フルニソリド、フルニキシン、フルニキシンメグルミン、フルオコルチンブチル、酢酸フルオロメトロン、フルクァゾン、フルルビプロフェン、フルレトフェン、プロピオン酸フルチカゾン、フラプロフェン、フロブフェン、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、酢酸ハロブレドン、イブフェナク、イブプロフェン、イブプロフェンアルミニウム、イブプロフェンピコノール、イロニダップ、インドメタシン、インドメタシンナトリウム、インドプロフェン、インドキソール、イントラゾール、酢酸イソフルブレドン、イソキセパク、イソキシカム、ケトプロフェン、塩酸ロフェミゾール、ロモキシカム、エタボン酸ロテブレドノール、リソフィルリン、メクロフェナム酸ナトリウム、メクロフェナム酸、二酯酸メク

10

20

30

40

50

ロリゾン、メフェナム酸、メサラミン、メセクラゾン、スレプタン酸メチルプレドニゾロン、モルニフルメート、ナブメトン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、ナプロキソール、ニマゾン、オルサラジンナトリウム、オルゴテイン、オルパノキシン、オキサブロジン、オキシフェンブタゾン、塩酸パラニリン、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、フェンブタゾングリセリン酸ナトリウム、ピルフェニドン、ピロキシカム、ケイ皮酸ピロキシカム、ピロキシカムオラミン、ピルプロフェン、プレドナザート、プリフェロン、プロドール酸、プロクアゾン、プロキサゾール、クエン酸プロキサゾール、リメキソロン、ロマザリット、サルコレクス、サルナセジン、サルサラート、サングイナリウムクロリド、セクラゾン、セルメタシン、スドキシカム、スリンダク、スプロフェン、タルメタシン、タルニフルマート、タロサラート、テブフェロン、テニダップ、テニダップナトリウム、テノキシカム、テシカム、テシミド、テトリダミン、チオピナク、ピバル酸チキソコルトル、トルメチン、トルメチンナトリウム、トリクロニド、トリフルミダート、ジドメタシン、ゾメピラクナトリウム、アスピリン(アセチルサリチル酸)、サリチル酸、コルチコステロイド、グルココルチコイド、タクロリムス、ピメクロリムス、メボリズマブ、それらのプロドラッグ、およびそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤は、イマチニブである。いくつかの実施形態において、抗IL-5モノクローナル抗体は、メボリズマブまたはレスリズマブである。いくつかの実施形態において、IL-5受容体モノクローナル抗体は、ベンラリズマブである。いくつかの実施形態において、抗IL-13モノクローナル抗体は、レブリキズマブまたはデュピルマブである。いくつかの実施形態において、抗IL-4モノクローナル抗体は、デュピルマブである。いくつかの実施形態において、抗IgEモノクローナル抗体は、オマリズマブである。いくつかの実施形態において、TNF-阻害剤は、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、またはゴリムマブである。いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、エタネルセプトである。  
10

#### 【0117】

様々な実施形態はまた、抗炎症作用を誘発するか、または、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する前に対象における好酸球値および/または好塩基球値を低下させることができる、第2の薬剤の治療有効量を投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、第2の薬剤の投与は、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の投与がひとたび開始されると、継続されるかまたは中止される。  
20

#### 【0118】

いくつかの実施形態において、誘発ステップは、第2の薬剤の治療有効量を約1日～約6ヶ月の間投与する工程を有する。いくつかの実施形態において、第2の薬剤は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約1週間、約2週間、約3週間、約1か月、約2か月、約3か月、約4か月、約5か月、または約6か月の間、投与される。いくつかの実施形態において、誘発ステップは、第2の薬剤の治療有効量を1週間未満、約1～2週間、約2～3週間、約3～4週間、約1～2ヶ月、約2～3ヶ月、約3～4ヶ月の間、投与する工程を有する。さらに別の実施形態において、誘発ステップは、第2の薬剤の治療有効量を、好酸球値および/または好塩基球値が既定の値に達するまで投与する工程を有し、その後、誘発ステップは、中止するか、漸増するか、またはその組み合わせを行う。いくつかの実施形態において、誘発ステップは、本明細書に記載される任意の方法で用いられる。いくつかの実施形態において、誘発ステップの後、本明細書に記載されるデクスプラミペキソールの投与計画および本明細書に記載される任意の組成物の投与が続く。  
30

#### 【0119】

記載する実施形態のいずれにおいても、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量および上記の1つ以上の第2の薬剤の治療有効量は、別個の医薬組成物として併用して、またはデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩および1つ以上の第2の薬剤を組み合わせた単回投与の医薬組成物として提供される。い  
40  
50

くつかの実施形態において、1つ以上の第2の薬剤は、対象において好酸球値および／または好塩基球値を低下させることが可能な治療薬である。

デクスプラミペキソールまたはその塩の特別な投与方法は、症状に依存する。具体的な投与経路および投与計画の選択は、臨床医に知られている方法に従って、最適な臨床反応を得るために、臨床医により調整または漸増される。投与される化合物の量は、治療的に有効な量である。投与される用量は、治療を受ける対象の特性、例えば、治療される特定の動物またはヒト対象、年齢、体重、体格指数、体表面積、健康、もしあれば、現在の治療の種類、および治療頻度に依存し、当業者（例えば、臨床医）であれば容易に決定することができる。

#### 【0120】

10

本明細書に記載される実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、医薬組成物により投与される。本明細書に記載される各医薬組成物は、本明細書に記載される任意の方法または投与計画で用いられる。

#### 【0121】

いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程は、放出制御の形式でデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を投与する工程を有する。

#### 【0122】

20

デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、ソフトカプセル剤、錠剤、カプセル剤、カシェ剤、ペレット剤、丸剤、粉末剤、および顆粒剤を含むがこれらに限定されるものではない固体製剤；液剤、散剤、流動乳剤、流動懸濁剤、半固体剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ゲル剤およびゼリー剤、並びにフォーム剤を含むがこれらに限定されるものではない外用剤；液剤、懸濁剤、乳剤および乾燥粉末剤を含むがこれらに限定されるものではない非経口剤形が挙げられ、有効量の本発明のポリマーまたはコポリマーを含む。

#### 【0123】

30

薬学的に許容される希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性賦形剤、水溶性賦形剤、乳化剤、緩衝剤、湿潤剤、保湿剤、可溶化剤、防腐剤などとともに、活性成分がそのような組成物に含まれてもよいこともまた、当該技術分野で知られている。投与の手段および方法は当該技術分野で知られており、当業者は指針となる様々な薬理学の参考文献を参照することができる。例えば、Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979) およびGoodman & GilmanのThe Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980) を参考にすることができる。

#### 【0124】

40

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、例えば、固体経口剤形またはカプセル剤などの経口投与に適しており、特定の実施形態において、組成物は錠剤である。そのような錠剤は、例えば、1つ以上の結合剤、1つ以上の潤滑剤、1つ以上の希釈剤、1つ以上の界面活性剤、1つ以上の分散剤、1つ以上の着色剤などの追加の薬剤を幾つでも含めることができる。そのような錠剤は、例えば、圧縮または鋳型成形などの当該技術分野で知られている任意の方法により調製することができる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの易流動形状の組成物原料を適切な機械で圧縮することにより調製される。鋳型成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、適切な機械で鋳型成形することにより作られる。いくつかの実施形態の錠剤は、コーティングされていなくてもよく、また、他の実施形態において、錠剤は、周知の技術によりコーティングされていてもよい。

#### 【0125】

他の実施形態において、医薬組成物は、適切なコーティングを有する糖衣錠（dragée）コアで提供される。そのような実施形態において、糖衣錠コアは、濃縮糖溶液を用

50

いて提供され、濃縮糖溶液は、所望によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶剤または溶剤混合物を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、染料または色素は、識別のために、または異なる組み合わせの活性化合物の用量を特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに加えてもよい。さらに他の実施形態において、経口投与用に調製されたデクスプラミペキソールの治療有効量を含む医薬組成物としては、これらに限定されるものではないが、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル剤、並びにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作られたソフトな封入カプセルが挙げられる。押し込み型カプセルは、例えばラクトースなどの充填剤、例えばデンプンなどの結合剤、および／若しくは例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、並びに所望により安定剤と混合された活性成分を含んでいてもよい。ソフトカプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液剤に溶解または懸濁してもよい。また、安定剤を添加してもよい。経口投与用の全ての組成物は、そのような投与に適した用量とする。  
。

#### 【 0 1 2 6 】

錠剤および糖衣錠コアがコーティングされている実施形態において、コーティングは、消化管での崩壊および吸収を遅らせることで、長時間持続的な作用を提供することができる。また、そのようなコーティングは、所定のパターンでデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を放出させるように適合するか（例えば、放出制御製剤を達成するため）、または胃を通過するまで活性化合物を放出させないように適合することができる（腸溶コーティング）。そのような実施形態に包含される適切なコーティングとしては、これらに限定されるものではないが、糖衣、フィルムコーティング（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリレート共重合体、ポリエチレングリコール、および／またはポリビニルピロリドン）、または腸溶コーティング（例えば、メタクリル酸共重合体、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、セラック、および／またはエチルセルロール）が挙げられる。さらに、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの遅延素材を利用してもよい。さらに他の実施形態において、固体錠剤組成物として、望まない化学変化から組成物を保護するように、例えば、活性医薬成分の放出前の化学分解を減らすために、適合されたコーティングが挙げられる。  
。

#### 【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、注射に適した油性または水性賦形剤中の懸濁剤、溶剤、または乳剤として調製してもよい。そのような実施形態において、そのような液体組成物としては、非経口投与用に製剤化された懸濁剤、安定化剤、および／または分散剤などの製剤化剤（formulatory agents）がさらに挙げられる。そのような注射組成物は、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、ボーラス注射、または持続注入などの任意の経路で投与することができる。また、持続注入により注射用組成物が投与される実施形態において、そのような注入は、約15分～約数時間の時間をかけて行われてもよい。特定の実施形態において、注射用組成物は、防腐剤を加え、単位投与量の形態、例えば、アンプルまたは複数回投与用容器で提示することができる。  
。

#### 【 0 1 2 8 】

他の実施形態において、デクスプラミペキソールは、デポー製剤として製剤化してもよい。そのような長時間作用型製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与することができる。デポー注射は、約1～約6ヶ月またはそれ以上の間隔で投与してもよい。いくつかの実施形態において、デポー注射により投与される本明細書に記載のデクスプラミペキソールの投与頻度は、1ヶ月に1回、3ヶ月毎、または1年  
。

に1回とすることができます。化合物は、適切なポリマー材料または疎水性材料（例えば、許容される油中エマルジョンとして）若しくはイオン交換樹脂で、または、例えば難溶性塩などの難溶性誘導体として、製剤化することができる。

#### 【0129】

さらに他の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、口腔または舌下投与することができる。そのような実施形態において、医薬組成物は、従来の方法で製剤化されたチュアブル錠剤、フラッシュメルト（flash melt）、またはトローチ剤として調製することができる。

#### 【0130】

さらに他の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、吸入による投与用に製剤化されてもよい。そのような実施形態において、医薬組成物は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体などの適切な推進剤を使用して、加圧包装または噴霧器からのエアロゾールスプレー製剤の形態で送達される。加圧式エアロゾルの場合、投与単位は、定量を送達するバルブを提供することにより決定することができる。吸入器またはガス注入器に使用される、例えばゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、化合物とラクトースまたはでんぶんなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含むように製剤化することができる。

#### 【0131】

さらなる実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、鼻腔内または吸入により投与されてもよく、これらに限定されるものではないが、適切な担体を用いた鼻腔内スプレーまたは肺吸入が含まれる。1つの適切な投与経路は、分散デクスプラミペキソールを含むマイクロカプセル、微粒剤、またはシリンダー埋め込み型として、例えばポリ-D,L-ラクチド-コグリコリドなどの生分解性の適切なポリマーから製剤されるデポー剤形である。

#### 【0132】

さらなる実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含む坐剤または保持浣腸（retention enemas）などの直腸用組成物に製剤化してもよい。

#### 【0133】

いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、経皮投与用に製剤化してもよい。例えば、そのような医薬組成物は、硬膏剤に適用することができ、または対象に供給される経皮治療システムにより適用されてもよい。他の実施形態において、デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩を含む経皮投与用の医薬組成物は、適切な固相またはゲル相担体または賦形剤を有してもよく、そのような担体または賦形剤としては、これらに限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、でんぶん、セルロース誘導体、ゼラチン、および例えばポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられる。いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールを含む医薬組成物は、単一の治療薬として単独で投与されてもよい。他の実施形態において、デクスプラミペキソールを含む医薬組成物は、例えば、補助剤、プロテアーゼ阻害剤、または他の適合する薬物または化合物などの1つ以上の他の活性成分と併用して投与されてもよく、そのような併用は、本明細書に記載される方法の所望の効果を達成する上で望ましいかまたは有利であるとみられる。

#### 【0134】

本明細書に記載される医薬組成物は、単回投与単位または複数投与単位として、調製、梱包、まとめて販売されてもよく、従来の方法により、活性となる任意の経路で投与することができる。例えば、組成物は、経口、眼内、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、くも膜下腔内、脳室内、経皮、皮下、腹腔内、小胞内、鼻腔内、経腸、局所、舌下、直腸、吸入、デポー注射、若しくは埋め込み、または膣クリーム、坐剤、ペッサリー、膣リング、直

10

20

30

40

50

腸坐剤、子宮内器具、パッチおよびクリームなどの経皮形態の使用により投与することができる。特定の投与方法は、適応症による。特定の投与経路および投与計画の選択は、最適な臨床反応を得るために、周知の方法に従って、臨床医により調整または漸増される。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に記載される任意のそのような経路でデクスプラミペキソールを投与することにより行われる。また、デクスプラミペキソールは、本明細書に記載される全ての投与計画のための任意のそのような投与経路を用いて送達される。そのような組成物の非活性成分の組成および量は、活性成分の量、並びに錠剤またはカプセルのサイズおよび形状による。そのようなパラメータは、当業者が容易に認識および理解することができる。

## 【0135】

10

いくつかの実施形態において、医薬化合物は、これらの化合物を当該技術分野でよく知られている薬学的に許容される担体と組み合わせることで、容易に製剤化される。そのような担体により、化合物を、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ、スラリー、懸濁剤などとして、治療を受ける対象が経口摂取できるように製剤化することができる。経口で使用される医薬製剤は、固体賦形剤を添加し、得られた混合物を所望により粉碎し、必要に応じて適切な補助剤を添加した後に顆粒混合物を加工し、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより得られる。適切な賦形剤としては、これらに限定されるものではないが、ラクトース、スクロース、マンニトール、およびソルビトールを含むがこれらに限定されるものではない糖などの充填剤；トウモロコシでんぶん、小麦でんぶん、米でんぶん、ジャガイモでんぶん、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびポリビニルピロリドン（PVP）などの、これらに限定されるものではないセルロース剤が挙げられる。いくつかの実施形態において、これに限定されるものではないが、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムのようなその塩などの崩壊剤を添加してもよい。

## 【0136】

20

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、前記組成物の約20重量%～約50重量%の量の希釈剤、所望により前記組成物の約10重量%～約30重量%の量の第2の希釈剤、所望により前記組成物の約2重量%～約6重量%の量の崩壊剤、所望により前記組成物の約0.01重量%～約2重量%の量の潤滑剤、およびデクスプラミペキソールを含む。さらなる実施形態において、医薬組成物は、微結晶セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、クロススポビドン、クロスカルメロースステアリン酸マグネシウム、またはこれらの組み合わせの任意の量または組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、微結晶セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはこれらの組み合わせを含む。別の実施形態において、医薬組成物は、前記組成物の約20重量%～約50重量%の量の微結晶セルロース、前記組成物の約10重量%～約30重量%の量のマンニトール、前記組成物の約2重量%～約6重量%の量のクロススポビドン、前記組成物の約0.01重量%～約2重量%の量のステアリン酸マグネシウム、およびデクスプラミペキソールを含む。医薬組成物は、少なくとも99.5%、好ましくは少なくとも99.6%、好ましくは少なくとも99.7%、好ましくは少なくとも99.8%、好ましくは少なくとも99.9%、好ましくは少なくとも99.95%、またはより好ましくは少なくとも99.99%のデクスプラミペキソールのキラル純度を有する。いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールのキラル純度は、100%である。いくつかの実施形態において、組成物は、99.9%以上のデクスプラミペキソールのキラル純度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、99.95%以上のデクスプラミペキソールのキラル純度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、99.99%以上のデクスプラミペキソールのキラル純度を有する。本明細書で使用されるプラミペキソール、デクスプラミペキソールのキラル純度が高いことにより、個別用量および1日用量の範囲が広い治療用組成物が可能となる。

## 【0137】

40

50

実施形態は、医薬組成物におけるデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩の量、キラル純度、および投与形態について、簡潔に表現するために本明細書において別々に記載されているが、任意の適切な組み合わせで合わせてもよい。

#### 【0138】

さらなる実施形態において、医薬組成物は、治療有効量のデクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩およびNOAEL量の(S)-プラミペキソールを含む。医薬組成物は、さらに、薬学的に許容される担体および/または賦形剤を含んでいてもよい。そのような実施形態は、さらに1つ以上の希釈剤、1つ以上の崩壊剤、1つ以上の潤滑剤、1つ以上の染料または色素、1つ以上のゼラチン、1つ以上の可塑剤などを含んでいてもよい。

10

#### 【0139】

いくつかの実施形態において、(S)-プラミペキソールのNOAEL量は、約1.50mg未満である。他の実施形態において、(S)-プラミペキソールのNOAEL量は、約1.0mgを超えない量である。特定の実施形態において、(S)-プラミペキソールのNOAEL量は、約0.75mg、約0.5mg、約0.25mg、約0.125mg、または約0.05mgを超えない量である。いくつかの実施形態において、(S)-プラミペキソールのNOAEL量は、約0.5mg未満、約0.125mg未満、または約0.05mg未満である。いくつかの実施形態において、デクスプラミペキソールの治療有効量および、(S)-プラミペキソールのNOAEL量は、単回投与単位の形態で投与される。

20

#### 【0140】

本発明の実施形態は、上記の薬剤クラスに包含される特定の薬剤のいずれにも限定されるものではなく、これらのカテゴリーのいずれかに含まれる薬剤は、いずれも本発明の実施形態で使用することができる。明確にするために、そのような薬剤の限定されない実施例を提供する。上記の第2の薬剤は、いずれも本発明の実施形態において有用である。

#### 【0141】

本発明の方法のための、病態、対象のタイプ、1日用量、治療有効量、無毒性量、非有効量、医薬組成物、およびキラル純度に関する実施形態は、簡潔に表現するために本明細書において別々に記載されているが、任意の適切な組み合わせで合わせることができる。

#### 【0142】

別段示されない限り、明細書および請求項で使用される成分の量、分子量などの性質、反応条件などを表す全ての数字は、全ての場合において、用語「約」により修飾されるものと理解されるべきである。従って、反対のことが示されない限り、明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、本発明により得ようとしている所望の性質に応じて変化する近似値である。少なくとも、特許請求の範囲に対する均等論の適用を限定しようとするものではなく、各数値パラメータは、少なくとも、報告される有効数字の数値に照らして、通常の丸め技法を適用することにより解釈されるべきである。本発明の広い範囲を説明している数値の範囲およびパラメータは、近似値であるにも関わらず、特定の例において示される数値は、可能な限り正確に報告される。しかしながら、数値はいずれも、各試験測定値に見られる、標準偏差によりやむを得ず生じる特定の誤差を本質的に含む。

30

#### 【0143】

本明細書における値の範囲の記載は、範囲内にある各別個の数値を個々に言及する簡単な方法として機能することを目的としているに過ぎない。本明細書に別段示されない限り、個々の値は、本明細書に個別に記載されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に別段示されない限り、または文脈と明らかに矛盾していない限り、適切な順序で実施することができる。本明細書で提供される任意のおよび全ての例、または例示的表現（例えば、「などの(such as)」）の使用は、本発明をより明らかに示すことを目的としているに過ぎず、他に請求されない限り、本発明の範囲に限定を加えるものではない。本明細書のいかなる表現も、本発明の実施に

40

50

不可欠な非請求要素を示すものと解釈されるべきではない。

**【0144】**

本明細書に開示する本発明の代替要素または実施形態の群分けは、限定と解釈されるべきではない。各群の構成要素は、個別に、またはその群の他の構成要素若しくは本明細書に見られる他の構成要素との任意の組み合わせで言及し、特許請求の範囲に含めることができる。1つの群の1つ以上の構成要素について、便宜上および／または特許性の理由から、ある群に包含されるかまたは削除されることが予想される。任意のそのような包含または削除が起こると、本明細書は、修正された群を含むものと考えられ、添付の特許請求の範囲で使用される全てのマーカッシュ群の記述を実現する。

**【0145】**

本発明を実施する発明者らに知られている最良の形態を含め、本発明の特定の実施形態が本明細書中に記載される。当然ながら、これらの記載された実施形態の変形形態は、前述の説明を読むことで、当業者に明らかになるであろう。発明者は、当業者がこのような変形形態を適宜使用することを期待しており、発明者らは、本明細書に具体的に記載される方法以外の方法で、本発明が実施されることを意図している。従って、本発明は、適用可能な法により許可されるように、添付の特許請求の範囲に列挙された主題のすべての修正および等価物を含む。更に、本明細書中に別段示されない限り、または文脈と明らかに矛盾していない限り、すべての可能な変形形態における上記の要素の任意の組み合わせが、本発明により包含される。

**【0146】**

本明細書に開示される具体的な実施形態は、特許請求の範囲において、「を含む ( comprising )」ではなく、「からなる ( consisting of )」または「から本質的になる ( consisting essentially of )」という表現を用いてさらに限定される可能性がある。特許請求の範囲で用いる場合、出願される場合でも、補正により追加される場合でも、移行句「からなる」は、特許請求の範囲で指定されていない任意の要素、ステップ、または成分を除外する。移行句「から本質的になる」は、特許請求の範囲を、指定される材料またはステップ、および基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を与えない材料またはステップに制限する。そのように請求された本発明の実施形態は、本明細書に本質的にかつ明確に記載され、実現される。

**【0147】**

最後に、本明細書に開示される本発明の実施形態は、本発明の原理を例示するものであることが理解されるべきである。使用可能な他の修正も、本発明の範囲に含まれる。このため、例として、限定ではなく、本発明の代替構成を本明細書中の教示に従って使用することができる。従って、本発明は、示され記載された通りのものに限定されない。

**【実施例1】**

**【0148】**

ミニブタの好酸球に対するデクスプラミペキソールの効果

39週間の反復投与毒性試験において、ミニブタは、試験45日目までは0、7.5、25、および75mg/kgのデクスプラミペキソールを、試験46日目～試験終了までは0、7.5、25、および50mg/kgのデクスプラミペキソールを、毎日強制経口投与された。図1に見られるように、デクスプラミペキソールは、用量依存的にも時間依存的にも好酸球の減少をもたらした。ミニブタの好酸球に対するデクスプラミペキソール治療の効果は、25mg/kg群の39週目、および50/75mg/kg群の全ての時点において統計的に有意であった。安全の点から見て、これらの差は有害ではないと考えられた。

**【実施例2】**

**【0149】**

ALS被験者の第2相試験における好酸球および好塩基球の減少

ALSの第2相試験において、デクスプラミペキソール治療を受けている被験者の間で、好酸球数の用量依存的および時間依存的減少が見られた。この第2相試験は、ALS患

10

20

30

40

50

者におけるデクスプラミペキソールの安全性、忍容性、および臨床効果を評価する2つのパートによる二重盲検試験であった。

#### 【0150】

パート1において、被験者は、12週の間、プラセボ群( $n = 27$ )、デクスプラミペキソール $50\text{ mg}/\text{日}$ 群( $n = 23$ )、デクスプラミペキソール $150\text{ mg}/\text{日}$ 群( $n = 26$ )、またはデクスプラミペキソール $300\text{ mg}/\text{日}$ 群( $n = 26$ )に無作為に分けられた。ベースラインから12週目までにおいて、平均血清好酸球数は、プラセボ群では $29.2\%$ 増加し、 $50\text{ mg}$ 群、 $150\text{ mg}$ 群、 $300\text{ mg}$ 群ではそれぞれ $18.2\%$ ( $p = 0.0370$ )、 $69.9\%$ ( $p < 0.0001$ )、および $42.9\%$ ( $p = 0.0008$ )減少した(図2A)。

10

#### 【0151】

12週目に続く1ヶ月のウォッシュアウトの間、16週目での平均好酸球数は、 $150\text{ mg}/\text{日}$ 群および $300\text{ mg}/\text{日}$ 群で、それぞれベースライン値の $47\%$ および $73\%$ まで回復した。

#### 【0152】

ウォッシュアウトの後、パート2において $150\text{ mg}$ の1日2回投与に再度無作為に分けられた被験者は、 $25\text{ mg}$ の1日2回投与に再度無作為に分けられた被験者と比較して、16週目～40週目において好酸球がより大きく減少した( $78.9\%$ 対 $17.6\%$ 、 $p = 0.011$ )。

20

#### 【実施例3】

#### 【0153】

第3相試験におけるデクスプラミペキソールの好酸球低下効果および好塩基球低下効果

第3相臨床試験は、プラセボ群またはデクスプラミペキソール $300\text{ mg}/\text{日}$ 治療群に1:1に無作為に分けられたALS患者における、デクスプラミペキソールの二重盲検試験であった。血液学的パラメータを、定期的な安全性モニタリングの一部として収集した。好酸球数および好塩基球数は、ビジット毎にレトロスペクティブに分析した。

#### 【0154】

好酸球値を利用可能な時点にわたってまとめ、ANOVA(配置分散分析)により解析して、血清好酸球数のベースラインからの平均変化に対する治療対プラセボの効果を検定した。ベースラインの好酸球数が $0 \sim 0.02 \times 10^9/\text{L}$ である被験者(解析した全ての被験者の2%未満に相当)については、ベースラインからの減少を観察するのに固有の限界があるため、一次解析から削除した。

30

#### 【0155】

好酸球低下効果は徐々に現れ、約4ヶ月目でプラトーに達し、12ヶ月目まで続いた(図2B)。末梢血好酸球数における大きな減少が、デクスプラミペキソールによる治療の8～12週後に観察され、試験の期間中続いた。ベースラインからの変化の統計解析を6ヶ月目で行い、その後の時点で試験を離脱した離脱者の影響を除いた。この時点において、平均好酸球数は、ベースラインから $68.4\%$ 減少していた( $p < 0.0001$ )。

#### 【0156】

デクスプラミペキソールによる好酸球低下効果は、大半の患者で観察され、デクスプラミペキソールの治療を受けた被験者の $77.5\%$ が、治療から6か月後に50%以上の好酸球数の低下を経験した。

40

#### 【0157】

ALSは、通常は全身性炎症反応と関連がないため、デクスプラミペキソール治療群およびプラセボ群それぞれにおけるベースラインの好酸球数、 $0.129 \times 10^9/\text{L}$ および $0.127 \times 10^9/\text{L}$ は、参照範囲内であった。しかしながら、デクスプラミペキソールによる好酸球低下効果は、より高好酸球値(即ち、 $>0.25 \times 10^9/\text{L}$ )を有する被験者( $n = 42$ )においては低下せず、それらの被験者において、治療から6か月後に75%の減少が観察された(データ省略)。

#### 【0158】

50

好塩基球数における変化もまた、第3相試験において解析した。図3Aに見られるように、好塩基球数も、好酸球数と同様に徐々に減少し、約4ヶ月目でプラターに達し、12ヶ月目までの治療期間中、減少した状態が続いた。6ヶ月の解析において、平均好塩基球数は、ベースラインから45.5%減少していた( $p<0.0001$ )。

#### 【実施例4】

##### 【0159】

ベースラインで過好酸球増加症を伴うALS臨床試験被験者に対するデクスプラミペキソールの効果

ALSにおけるデクスプラミペキソールの第2相および第3相試験において、ベースラインパラメータを再検討し、デクスプラミペキソール治療の開始前に好酸球数が著しく増加していた被験者を同定した。図4Aに見られるように、第2相試験のベースラインにおいて過好酸球増加症を伴っていた第2相試験の1被験者において、デクスプラミペキソール治療により好酸球数の減少が見られた。被験者がデクスプラミペキソール治療を受けた12ヶ月目までの間、好酸球数の大幅な減少が続いた。

10

##### 【0160】

図4Bに見られるように、ベースラインにおいて好酸球数が高かった第3相試験の被験者もまた、デクスプラミペキソール治療による好酸球数の減少が見られた。この被験者は、第3相試験のデクスプラミペキソール治療群の中でベースラインの好酸球数が最も高かったが、治療により好酸球数の減少が見られた。被験者がデクスプラミペキソール治療を受けた12ヶ月目までの間、好酸球の大幅な減少が続いた。

20

#### 【実施例5】

##### 【0161】

#### デクスプラミペキソールの血液学的効果

ALSにおけるデクスプラミペキソールの第3相試験において、血液学的パラメータを測定した。第3相試験の被験者も含め、ALS患者の死亡率は高いため、6ヶ月目のビジット時に得た血液学的パラメータを解析用に選択し、その後の時点で試験を離脱した離脱者の影響を除いた。第3相試験の6ヶ月目において、測定した全てのタイプの骨髄細胞およびリンパ細胞で統計的に有意なベースラインからの平均減少が見られたが、効果の程度は、好酸球で最も大きく、ベースラインから68.4%減少し、好塩基球ではベースラインから45.5%減少した(図5)。特に血液学的パラメータの中で、赤血球または血小板には、コントロール群と比較して、デクスプラミペキソールの効果は見られなかった。

30

#### 【実施例6】

##### 【0162】

#### 喘息のマウスモデルにおけるデクスプラミペキソールの効果

アレルギー性喘息は、多種多様なアレルゲンに対する免疫応答により起こる症状であり、気道閉塞、気道過敏性、および肺炎症を呈する。この喘息反応は、実験動物を多くの抗原に曝すことにより、実験動物において似た症状を起こすことができる。ヒトでの喘息反応と同様に、肺炎症の動物モデルは、細胞浸潤物および炎症性サイトカインの局所的な増加も含め、広範な炎症反応を特徴とする。

40

##### 【0163】

このようなモデルにおけるデクスプラミペキソールの効果を評価するために、試験が行われた。6~8週齢のメスのC57BL/6マウスに対し、未治療(unreated:Unt)、オボアルブミン(ovalbumin:OVA)による治療、OVAおよび30mg/kgまたは100mg/kgのデクスプラミペキソールによる治療、またはデクスプラミペキソール単独による治療を行った。0日目(投薬前)、28日目(最初のOVA感作から14日後)、および42日目(最終OVA投与後)において各マウスから全血を採取した。サンプルは、ヘモアナライザー(hemoanalyzer)で、列挙した各サブ集団における細胞数を定量した。

##### 【0164】

図6に見られるように、試験の終了時(42日目)の好酸球の血中濃度は、賦形剤(v

50

ehicle)で治療したコントロール群と比較して、100 mg/kg投与群で顕著に減少した( $p = 0.0041$ )。この結果により、マウスは、ミニブタおよびヒトに類似して血中好酸球がデクスプラミペキソール治療により減少したため、応答性のある動物モデル種であることが示された。

#### 【0165】

Nails and Uddin, Disease Models & Mechanisms 1, 213-220 (2008)によれば、このモデルにおいて、肺への白血球(white blood cells: WBCs)の流入は、好酸球が占めている。OVA治療マウスの実験終了時(42日目)に採取した気管支肺胞洗浄液において、浸潤白血球の顕著な増加が見られた。サンプルにおいて、ヘモアライザーで白血球数を定量した。30 mg/kgおよび100 mg/kgのデクスプラミペキソールで治療することにより、浸潤白血球の用量依存的減少が引き起こされた( $^{***}p < 0.001$ ,  $^{**}$ OVAと比較して $p < 0.01$ 、ダネット事後検定(post-hoc Dunnett's test)を用いる一元ANOVA)

10

【図1】

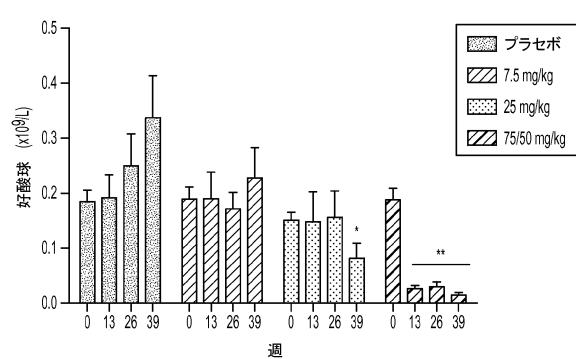


FIG. 1

【図2B】

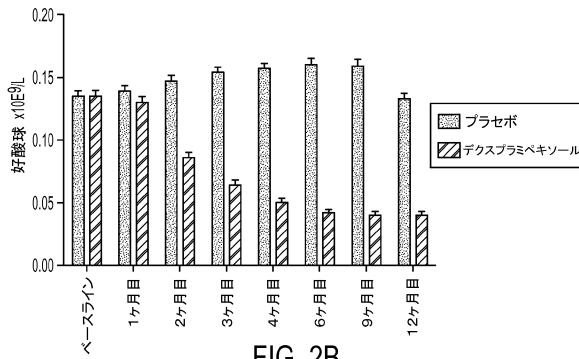


FIG. 2B

【図2A】

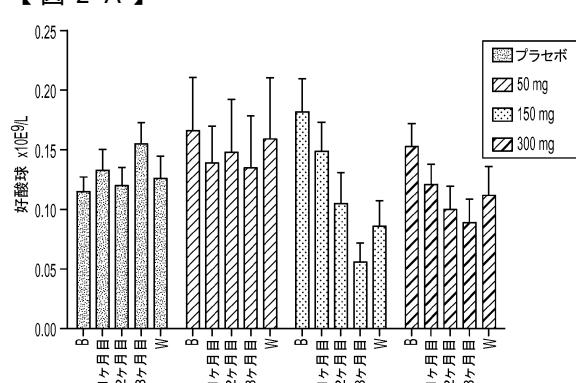


FIG. 2A

【図3A】

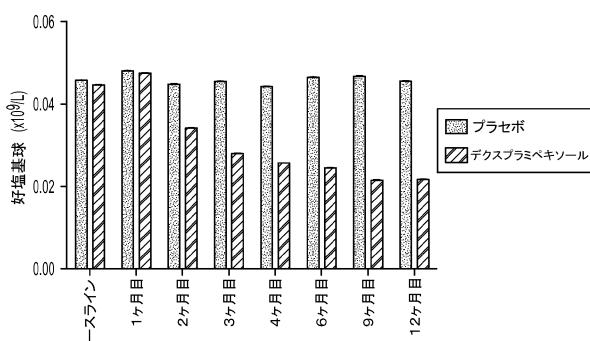


FIG. 3A

【図 3B】

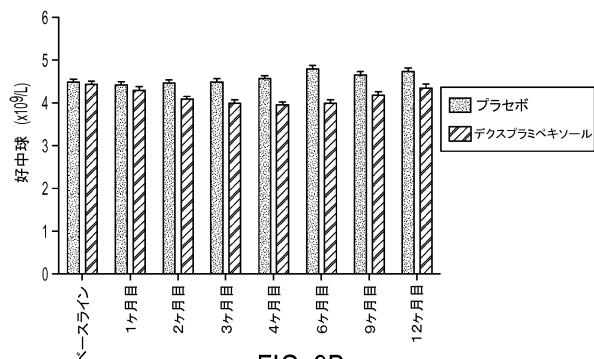


FIG. 3B

【図 4A】

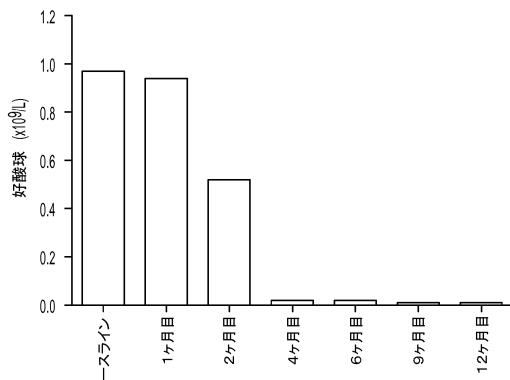


FIG. 4A

【図 4B】

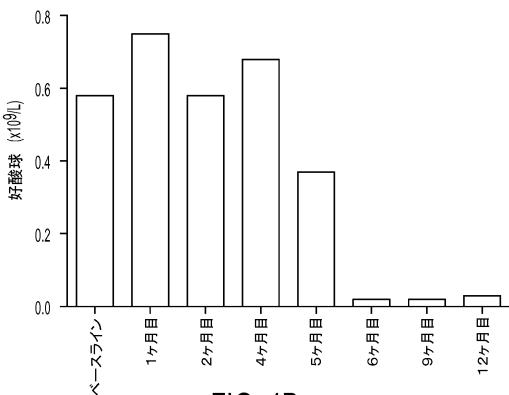


FIG. 4B

【図 5】

パラメータ	群	ベースライン	6ヶ月目	変化	p値
白血球 x10 <sup>9</sup> /L	placebo	6.90	7.2	4.3%	<0.0001
	治療	6.79	6.01	-11.5%	
好酸球 x10 <sup>9</sup> /L	placebo	0.133	0.159	19.5%	<0.0001
	治療	0.133	0.042	-68.4%	
好塩基球 x10 <sup>9</sup> /L	placebo	0.045	0.046	2.2%	<0.0001
	治療	0.044	0.024	-45.5%	
好中球 x10 <sup>9</sup> /L	placebo	4.467	4.794	7.3%	<0.0001
	治療	4.388	4.024	-8.3%	
リンパ球 x10 <sup>9</sup> /L	placebo	1.818	1.782	-2.0%	<0.0001
	治療	1.784	1.54	-13.7%	
単球 x10 <sup>9</sup> /L	placebo	0.437	0.419	-4.1%	<0.0001
	治療	0.433	0.377	-12.9%	
赤血球 x10 <sup>12</sup> /L	placebo	4.69	4.71	0.4%	=0.1123
	治療	4.71	4.77	1.3%	
血小板 x10 <sup>9</sup> /L	placebo	255.9	276.6	8.1%	
	治療	250.3	286.9	6.6%	=0.4925

FIG. 5

【図 6】

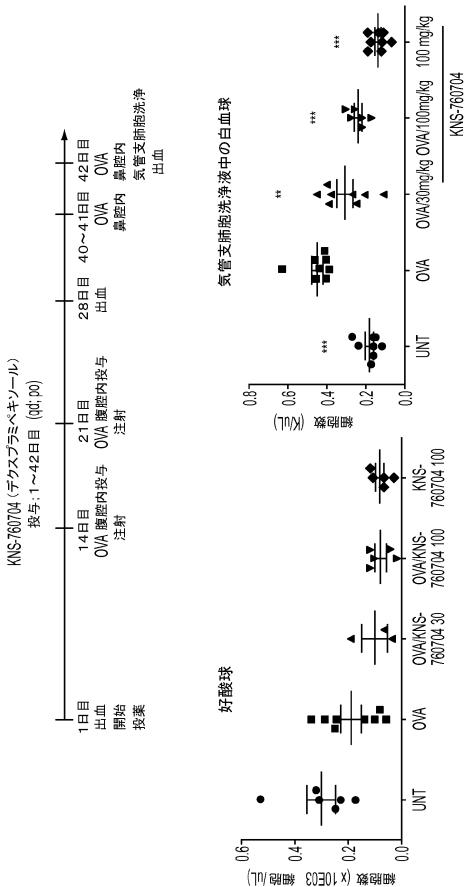


FIG. 6

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00

(31)優先権主張番号 61/865,118  
 (32)優先日 平成25年8月12日(2013.8.12)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 13/966,229  
 (32)優先日 平成25年8月13日(2013.8.13)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US2013/054804  
 (32)優先日 平成25年8月13日(2013.8.13)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/987,117  
 (32)優先日 平成26年5月1日(2014.5.1)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ヘブランク、グレゴリー  
 アメリカ合衆国、15601 ペンシルバニア州、グリーンバーグ、166 ファイアーストン  
 ドライブ  
 (72)発明者 ペットジンガー、ジュニア、トーマス  
 アメリカ合衆国、15217 ペンシルバニア州、ピッツバーグ、5605 マルボーロー ドラ  
 イブ  
 (72)発明者 ドゥウォレツキー、スティーヴン  
 アメリカ合衆国、15205 ペンシルバニア州、ジェファーソン ヒルズ、3053 シェイデ  
 ィ ティンバー レーン  
 (72)発明者 ファーウエル、ウィルドン  
 アメリカ合衆国、01778 マサチューセッツ州、ウェイランド、6 グレーゼン レーン

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表2012-530723 (JP, A)  
 特表2010-513316 (JP, A)  
 特表2009-504748 (JP, A)  
 特表2009-537565 (JP, A)  
 Gribkoff, Valentin K. et al , KNS-760704 [(6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine dihydrochloride monohydrate] for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis , CNS Neuroscience & Therapeutics , 2008年 , 14(3), 215-226  
 Cudkowicz, et al , The effects of dexamipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis , Nature Medicine , 2011年 , 17(12), 1652-1657  
 Guan-Ting Liu, et al , Eosinophil-Derived Neurotoxin Is Elevated in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis , MEDIATORS OF INFLAMMATION , 2013年 2月 , 1-7  
 KILON A D, et al , Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis and imatinib responsiveness , BLOOD , 2003年 , 101,12, 4660-4666

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 K 31 / 00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )