

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年6月8日(2022.6.8)

【国際公開番号】WO2019/241744

【公表番号】特表2021-527712(P2021-527712A)

【公表日】令和3年10月14日(2021.10.14)

【出願番号】特願2021-519529(P2021-519529)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06(2006.01)

10

A 6 1 P 25/28(2006.01)

A 6 1 P 25/24(2006.01)

A 6 1 P 25/16(2006.01)

A 6 1 P 25/14(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 K 31/5375(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 31/404(2006.01)

A 6 1 K 31/136(2006.01)

A 6 1 K 31/137(2006.01)

20

A 6 1 K 31/27(2006.01)

A 6 1 K 31/167(2006.01)

A 6 1 K 31/138(2006.01)

A 6 1 K 31/165(2006.01)

A 6 1 K 31/18(2006.01)

A 6 1 K 31/166(2006.01)

A 6 1 K 49/06(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 25/28

30

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/136

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/27

40

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 49/06

【手続補正書】

【提出日】令和4年5月31日(2022.5.31)

【手続補正1】

50

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

認知機能を判定するために、ならびに / または患者が認知機能の改善および / もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、  
前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

その後、 1 - ADR アゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を前記患者に投与する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

1 - ADR アゴニストおよび / または末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

認知機能を判定するために、ならびに / または患者が認知機能の改善および / もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

前記患者の認知を改善するために、および / または神経変性疾患を治療するために、 1 - ADR アゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善および / または前記神経変性疾患の治療を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

1 - ADR アゴニストおよび / または末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を含む、医薬組成物。

【請求項 3】

患者の認知機能を判定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

1 - ADR アゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

1 - ADR アゴニストおよび / または末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

前記脳画像診断が、フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影 ( F D G - P E T ) スキャン、磁気共鳴画像検査 - 動脈スピン標識 ( M R I - A S L )、または磁気共鳴画像検査 - 血液酸素化レベル依存性コンピュータ断層撮影 ( M R I - B O L D ) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 1 - ADR アゴニストが、キサモテロールまたはピンドロールである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

認知機能を判定するために、ならびに／または患者が認知機能の改善および／もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

その後、2 - ADRアゴニストおよび末梢作用型遮断薬(PABRA)を前記患者に投与する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

2 - ADRアゴニストおよび／または末梢作用型遮断薬(PABRA)を含む、医薬組成物。

10

【請求項7】

認知機能を判定するために、ならびに／または患者が認知機能の改善および／もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

前記患者の認知を改善するために、および／または神経変性疾患を治療するために、2 - ADRアゴニストおよび末梢作用型遮断薬(PABRA)を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善および／または前記神経変性疾患の治療を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

2 - ADRアゴニストおよび／または末梢作用型遮断薬(PABRA)を含む、医薬組成物。

20

【請求項8】

患者の認知機能を判定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

2 - ADRアゴニストおよび末梢作用型遮断薬(PABRA)を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

2 - ADRアゴニストおよび／または末梢作用型遮断薬(PABRA)を含む、医薬組成物。

30

【請求項9】

前記2 - ADRアゴニストが、前記患者の体重に対して約 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 1.5 \text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される、請求項6～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記2 - ADRアゴニストが、前記患者の体重に対して約 $1 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 100 \text{mg}/\text{kg}$ の用量で投与される、請求項6～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項11】

前記2 - ADRアゴニストが、マブテロール、リトドリン、サルメテロール、バンブテロール、ホルモテロール、およびクレンブテロールからなる群から選択される1つ以上である、請求項6～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

認知機能を判定するために、ならびに／または患者が認知機能の改善および／もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階

50

と、

その後、プレナルテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を前記患者に投与する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

プレナルテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

認知機能を判定するために、ならびに / または患者が認知機能の改善および / もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

前記患者の認知を改善するために、および / または神経変性疾患を治療するために、プレナルテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善および / または前記神経変性疾患の治療を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

プレナルテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

患者の認知機能を判定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

プレナルテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

プレナルテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

認知機能を判定するために、ならびに / または患者が認知機能の改善および / もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

その後、ツロブテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を前記患者に投与する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

ツロブテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

認知機能を判定するために、ならびに / または患者が認知機能の改善および / もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

前記患者の認知を改善するために、および / または神経変性疾患を治療するために、ツロブテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を前記患者に投与する段階と

その後、認知機能の任意の改善および / または前記神経変性疾患の治療を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

ツロブテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬（P A B R A）を含む、医薬組成物。

50

ツロブテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

患者の認知機能を判定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、  
前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、  
ツロブテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を前記患者に投与する段階と、  
その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

10

ツロブテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

前記末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、投与される場合、ナドロール、アテノロール、ソタロール、およびラベタロールからなる群から選択される1つ以上である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、ナドロールである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、アテノロールである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 21】

前記プレナルテロール、1 - A D R アゴニスト、2 - A D R アゴニスト、および/または末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、それぞれ経口投与される、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記プレナルテロール、1 - A D R アゴニスト、および/または 2 - A D R アゴニストが、鼻腔内投与される、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記プレナルテロール、1 - A D R アゴニスト、および/または 2 - A D R アゴニストが、鼻腔内投与され、前記末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、末梢に (例えば、経口、静脈内、もしくは吸入によって) 投与される、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 24】

前記神経変性疾患が、M C I、a M C I、血管性認知症、混合型認知症、F T D (前頭側頭型認知症;ピック病)、H D (ハンチントン病)、レット症候群、P S P (進行性核上性麻痺)、C B D (大脳皮質基底核変性症)、S C A (脊髄小脳失調症)、M S A (多系統萎縮症)、S D S (シャイ・ドレーガー症候群)、オリーブ橋小脳萎縮症、T B I (外傷性脳損傷)、C T E (慢性外傷性脳症)、脳卒中、W K S (ウェルニッケ・コルサコフ症候群;アルコール性認知症およびチアミン欠乏症)、正常圧水頭症、過眠症/ナルコレプシー、A S D (自閉症スペクトラム障害)、F X S (脆弱X症候群)、T S C (結節性硬化症複合体)、プリオン関連疾患 (C J D など)、うつ病性障害、D L B (レビー小体型認知症)、P D (パーキンソン病)、P D D (パーキンソン病認知症)、A D H D (注意欠陥多動性障害)、およびダウン症候群からなる群から選択される1つ以上である、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 25】

前記神経変性疾患が、M C I、a M C I、血管性認知症、混合型認知症、F T D (前頭側頭型認知症;ピック病)、H D (ハンチントン病)、レット症候群、P S P (進行性核上性麻痺)、C B D (大脳皮質基底核変性症)、S C A (脊髄小脳失調症)、M S A (多系統萎縮症)、S D S (シャイ・ドレーガー症候群)、オリーブ橋小脳萎縮症、T B I (外

50

傷性脳損傷)、CTE(慢性外傷性脳症)、脳卒中、WKS(ウェルニッケ・コルサコフ症候群;アルコール性認知症およびチアミン欠乏症)、正常圧水頭症、過眠症/ナルコレプシー、ASD(自閉症スペクトラム障害)、FXS(脆弱X症候群)、TSC(結節性硬化症複合体)、プリオン関連疾患(CJDなど)、うつ病性障害、DLB(レビー小体型認知症)、PD(パーキンソン病)、PDD(パーキンソン病認知症)、およびADHD(注意欠陥多動性障害)からなる群から選択される1つ以上である、請求項1~24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記患者がアルツハイマー病を有しない、請求項1~25のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項27】

前記患者がダウン症候群を有しない、請求項1~26のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記患者がパーキンソン病を有しない、請求項1~27のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記患者がレビー小体型認知症を有しない、請求項1~28のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記プレナルテロールが、(R)-プレナルテロールを実質的に含まない(S)-プレナルテロールである、請求項12~14および18~29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項31】

前記プレナルテロールが、(S)-プレナルテロールを実質的に含まない(R)-プレナルテロールである、請求項12~14および18~29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記ツロブテロールが、(R)-ツロブテロールを実質的に含まない(S)-ツロブテロールである、請求項15~29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項33】

前記ツロブテロールが、(S)-ツロブテロールを実質的に含まない(R)-ツロブテロールである、請求項15~29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

認知機能を判定するために、ならびに/または患者が認知機能の改善および/もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を試験に供する段階と、

前記試験結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、その後、1-ADRアゴニスト、2-ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型遮断薬(PABRA)、またはこれらの任意の組み合わせを前記患者に投与する段階とを含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

40

1-ADRアゴニスト、2-ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型遮断薬(PABRA)、またはこれらの任意の組み合わせを含む、医薬組成物。

【請求項35】

認知機能を判定するために、ならびに/または患者が認知機能の改善および/もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を試験に供する段階と、

前記試験結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、前記患者の認知を改善するために、および/または神経変性疾患を治療するために、1-ADRアゴニスト、2-ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型遮断薬(PABR

50

A)、またはこれらの任意の組み合わせを前記患者に投与する段階と、その後、認知機能の任意の改善および/または前記神経変性疾患の治療を判定するために、前記患者を前記試験に再び供する段階とを含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

1 - ADRアゴニスト、 2 - ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 (PABRA)、またはこれらの任意の組み合わせを含む、医薬組成物。

【請求項36】

患者の認知機能を判定するために、前記患者を試験に供する段階と、前記試験結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

1 - ADRアゴニスト、 2 - ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 (PABRA)、またはこれらの任意の組み合わせを前記患者に投与する段階と、 10  
その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を前記試験に再び供する段階と

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

1 - ADRアゴニスト、 2 - ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 (PABRA)、またはこれらの任意の組み合わせを含む、医薬組成物。

【請求項37】

認知機能が低下した、ならびに/または認知機能の改善および/もしくは神経変性疾患の治療を必要としているもしくは望んでいると特定された対象を、 1 - ADRアゴニスト、 2 - ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 (PABRA)、またはこれら 20  
の任意の組み合わせを前記対象に投与することによって治療する段階

を含む、方法に使用するための医薬組成物であって、

1 - ADRアゴニスト、 2 - ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 (PABRA)、またはこれらの任意の組み合わせを含む、医薬組成物。

【請求項38】

前記方法が前記治療の有効性を評価する段階をさらに含む、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記治療が、改善された認知機能または前記神経変性疾患の回復を評価するために前記対象を試験に供することによって評価される、請求項38に記載の医薬組成物。

30

【請求項40】

前記方法が、1 - ADRアゴニスト、 2 - ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 (PABRA)、またはこれらの任意の組み合わせの投与量および/または 1 - ADRアゴニスト、 2 - ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 (PABRA)  
)、またはこれらの任意の組み合わせの投与時期を調整することによって、 1 - ADRアゴニスト、 2 - ADRアゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 (PABRA)、またはこれらの任意の組み合わせの投与を調節する段階  
をさらに含む、請求項39に記載の医薬組成物。

【請求項41】

前記試験が、脳画像診断である、請求項34～40のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項42】

前記試験が、フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影 (FDG-PET) スキャン、磁気共鳴画像検査 - 動脈スピントラッキング (MRI-ASL)、または磁気共鳴画像検査 - 血液酸素化レベル依存性コンピュータ断層撮影 (MRI-BOLD) である、請求項34～41のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項43】

1 - ADRアゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を含む、請求項34～42のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項44】

2 - ADRアゴニストおよびPABRAを含む、請求項34～42のいずれか一項に記載

50

載の医薬組成物。

【請求項 45】

プレナルテロールおよび任意で P A B R A を含む、請求項 34 ~ 42 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

ツロブテロールおよび任意で P A B R A を含む、請求項 34 ~ 42 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

前記 1 - A D R アゴニストが、キサモテロールまたはピンドロールである、34 ~ 43 請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 48】

前記 2 - A D R アゴニストが、前記患者の体重に対して約  $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1.5 \text{g} / \text{kg}$  の用量で投与される、請求項 34 ~ 42 および 44 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

前記 2 - A D R アゴニストが、前記患者の体重に対して約  $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$  の用量で投与される、請求項 34 ~ 42 および 44 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

前記 2 - A D R アゴニストが、マブテロール、リトドリン、サルメテロール、バンブテロール、ホルモテロール、およびクレンブテロールからなる群から選択される 1 つ以上である、請求項 34 ~ 42、44、48、および 49 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 51】

前記プレナルテロールが、( R ) - プレナルテロールを実質的に含まない ( S ) - プレナルテロールである、請求項 45 に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

前記プレナルテロールが、( S ) - プレナルテロールを実質的に含まない ( R ) - プレナルテロールである、請求項 45 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 53】

前記ツロブテロールが、( R ) - ツロブテロールを実質的に含まない ( S ) - ツロブテロールである、請求項 46 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 54】

前記ツロブテロールが、( S ) - ツロブテロールを実質的に含まない ( R ) - ツロブテロールである、請求項 46 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 55】

前記 1 - A D R アゴニスト、2 - A D R アゴニスト、もしくは末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A )、またはこれらの任意の組み合わせの投与量が、前記試験結果に基づいて調整される、請求項 34 ~ 54 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

前記末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、投与される場合、ナドロール、アテノロール、ソタロール、およびラベタロールからなる群から選択される 1 つ以上である、請求項 34 ~ 55 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 57】

前記末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、ナドロールである、請求項 56 に記載の医薬組成物。

【請求項 58】

前記末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、アテノロールである、請求項 56 に記載の医薬組成物。

【請求項 59】

経口投与される、請求項 34 ~ 58 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 6 0】

鼻腔内投与される、請求項 3 4 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6 1】

前記 1 - A D R アゴニスト、もしくは 2 - A D R アゴニスト、またはこれらの任意の組み合わせが鼻腔内投与され、前記末梢作用型 遮断薬 ( P A B R A ) が、末梢に ( 例えば、経口、静脈内、または吸入によって ) 投与される、請求項 3 4 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6 2】

前記神経変性疾患が、M C I、a M C I、血管性認知症、混合型認知症、F T D ( 前頭側頭型認知症 ; ピック病 )、H D ( ハンチントン病 )、レット症候群、P S P ( 進行性核上性麻痺 )、C B D ( 大脳皮質基底核変性症 )、S C A ( 脊髄小脳失調症 )、M S A ( 多系統萎縮症 )、S D S ( シャイ・ドレーガー症候群 )、オリブ橋小脳萎縮症、T B I ( 外傷性脳損傷 )、C T E ( 慢性外傷性脳症 )、脳卒中、W K S ( ウェルニッケ・コルサコフ症候群 ; アルコール性認知症およびチアミン欠乏症 )、正常圧水頭症、過眠症 / ナルコレプシー、A S D ( 自閉症スペクトラム障害 )、F X S ( 脆弱 X 症候群 )、T S C ( 結節性硬化症複合体 )、プリオン関連疾患 ( C J D など )、うつ病性障害、D L B ( レビー小体型認知症 )、P D ( パーキンソン病 )、P D D ( パーキンソン病認知症 )、A D H D ( 注意欠陥多動性障害 )、およびダウン症候群からなる群から選択される 1 つ以上である、請求項 3 4 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 6 3】

前記神経変性疾患が、M C I、a M C I、血管性認知症、混合型認知症、F T D ( 前頭側頭型認知症 ; ピック病 )、H D ( ハンチントン病 )、レット症候群、P S P ( 進行性核上性麻痺 )、C B D ( 大脳皮質基底核変性症 )、S C A ( 脊髄小脳失調症 )、M S A ( 多系統萎縮症 )、S D S ( シャイ・ドレーガー症候群 )、オリブ橋小脳萎縮症、T B I ( 外傷性脳損傷 )、C T E ( 慢性外傷性脳症 )、脳卒中、W K S ( ウェルニッケ・コルサコフ症候群 ; アルコール性認知症およびチアミン欠乏症 )、正常圧水頭症、過眠症 / ナルコレプシー、A S D ( 自閉症スペクトラム障害 )、F X S ( 脆弱 X 症候群 )、T S C ( 結節性硬化症複合体 )、プリオン関連疾患 ( C J D など )、うつ病性障害、D L B ( レビー小体型認知症 )、P D ( パーキンソン病 )、P D D ( パーキンソン病認知症 )、および A D H D ( 注意欠陥多動性障害 ) からなる群から選択される 1 つ以上である、請求項 3 4 ~ 6 2

20

30

## 【請求項 6 4】

前記患者がアルツハイマー病を有しない、請求項 3 4 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6 5】

前記患者がダウン症候群を有しない、請求項 3 4 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6 6】

前記患者がパーキンソン病を有しない、請求項 3 4 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 6 7】

前記患者がレビー小体型認知症を有しない、請求項 3 4 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 5】

いくつかの実施形態では、患者は哺乳類である。いくつかの実施形態では、患者はヒトで

50

ある。いくつかの実施形態では、患者は小児である。いくつかの実施形態では、患者は成人である。本明細書で使用される場合、小児は約 5 ~ 20 歳のヒトを意味する。本明細書で使用される場合、成人は約 21 歳以上のヒトを意味する。

[本発明1001]

認知機能を判定するために、ならびに / または患者が認知機能の改善および / もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

その後、1 - ADR アゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を前記患者に投与する段階と

を含む、方法。

10

[本発明1002]

認知機能を判定するために、ならびに / または患者が認知機能の改善および / もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

前記患者の認知を改善するために、および / または神経変性疾患を治療するために、1 - ADR アゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善および / または前記神経変性疾患の治療を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法。

20

[本発明1003]

患者の認知機能を判定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

1 - ADR アゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法。

30

[本発明1004]

前記脳画像診断が、フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影 (FDG - PET) スキャン、磁気共鳴画像検査 - 動脈スピン標識 (MRI - ASL)、または磁気共鳴画像検査 - 血液酸素化レベル依存性コンピュータ断層撮影 (MRI - BOLD) である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1005]

前記 1 - ADR アゴニストが、キサモテロールまたはピンドロールである、前記本発明のいずれかの方法。

40

[本発明1006]

認知機能を判定するために、ならびに / または患者が認知機能の改善および / もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

その後、2 - ADR アゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を前記患者に投与する段階と

を含む、方法。

50

[本発明1007]

認知機能を判定するために、ならびに／または患者が認知機能の改善および／もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

前記患者の認知を改善するために、および／または神経変性疾患を治療するために、2 - ADRアゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善および／または前記神経変性疾患の治療を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と 10  
を含む、方法。

[本発明1008]

患者の認知機能を判定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

2 - ADRアゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と 20  
を含む、方法。

[本発明1009]

前記 2 - ADRアゴニストが、前記患者の体重に対して約  $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1.5 \text{g} / \text{kg}$  の用量で投与される、本発明1006～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

前記 2 - ADRアゴニストが、前記患者の体重に対して約  $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$  の用量で投与される、本発明1006～1008のいずれかの方法。

[本発明1011]

前記 2 - ADRアゴニストが、マブテロール、リトドリン、サルメテロール、バンブテロール、ホルモテロール、およびクレンブテロールからなる群から選択される1つ以上である、前記本発明のいずれかの方法。 30

[本発明1012]

認知機能を判定するために、ならびに／または患者が認知機能の改善および／もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

その後、プレナルテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を前記患者に投与する段階と 40  
を含む、方法。

[本発明1013]

認知機能を判定するために、ならびに／または患者が認知機能の改善および／もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

前記患者の認知を改善するために、および／または神経変性疾患を治療するために、プレナルテロールおよび任意で末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善および／または前記神経変性疾患の治療を判定するため 50

に、前記患者を脳画像診断に再び供する段階とを含む、方法。

[本発明1014]

患者の認知機能を判定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

プレナルテロールおよび任意で末梢作用型遮断薬(PABRA)を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法。

[本発明1015]

認知機能を判定するために、ならびに/または患者が認知機能の改善および/もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

その後、ツロブテロールおよび任意で末梢作用型遮断薬(PABRA)を前記患者に投与する段階と

を含む、方法。

[本発明1016]

認知機能を判定するために、ならびに/または患者が認知機能の改善および/もしくは神経変性疾患の治療を必要としているかどうかもしくは望んでいるかどうかを特定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

前記患者の認知を改善するために、および/または神経変性疾患を治療するために、ツロブテロールおよび任意で末梢作用型遮断薬(PABRA)を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善および/または前記神経変性疾患の治療を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法。

[本発明1017]

患者の認知機能を判定するために、前記患者を脳画像診断に供する段階と、

前記脳画像診断結果の空間パターンに基づいて神経変性疾患の特定の種別を特定する段階と、

ツロブテロールおよび任意で末梢作用型遮断薬(PABRA)を前記患者に投与する段階と、

その後、認知機能の任意の改善を判定するために、前記患者を脳画像診断に再び供する段階と

を含む、方法。

[本発明1018]

前記末梢作用型遮断薬(PABRA)が、存在する場合、ナドロール、アテノロール、ソタロール、およびラベタロールからなる群から選択される1つ以上である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記末梢作用型遮断薬(PABRA)が、ナドロールである、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1020]

前記末梢作用型遮断薬(PABRA)が、アテノロールである、前記本発明のいずれ

10

20

30

40

50

かの方法。

[本発明1021]

前記プレナルテロール、1-ADRアゴニスト、2-ADRアゴニスト、および/または末梢作用型遮断薬(PABRA)が、それぞれ経口投与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記プレナルテロール、1-ADRアゴニスト、および/または2-ADRアゴニストが、鼻腔内投与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1023]

前記プレナルテロール、1-ADRアゴニスト、および/または2-ADRアゴニストが、鼻腔内投与され、前記末梢作用型遮断薬(PABRA)が、存在する場合、末梢に(例えば、経口、静脈内、もしくは吸入によって)投与される、前記本発明のいずれかの方法。

10

[本発明1024]

前記神経変性疾患が、MCI、aMCI、血管性認知症、混合型認知症、FTD(前頭側頭型認知症;ピック病)、HD(ハンチントン病)、レット症候群、PSP(進行性核上性麻痺)、CBD(大脳皮質基底核変性症)、SCA(脊髄小脳失調症)、MSA(多系統萎縮症)、SDS(シャイ・ドレーガー症候群)、オリーブ橋小脳萎縮症、TBI(外傷性脳損傷)、CTE(慢性外傷性脳症)、脳卒中、WKS(ウェルニッケ・コルサコフ症候群;アルコール性認知症およびチアミン欠乏症)、正常圧水頭症、過眠症/ナルコレプシー、ASD(自閉症スペクトラム障害)、FXS(脆弱X症候群)、TSC(結節性硬化症複合体)、プリオン関連疾患(CJDなど)、うつ病性障害、DLB(レビー小体型認知症)、PD(パーキンソン病)、PDD(パーキンソン病認知症)、ADHD(注意欠陥多動性障害)、およびダウン症候群からなる群から選択される1つ以上である、前記本発明のいずれかの方法。

20

[本発明1025]

前記神経変性疾患が、MCI、aMCI、血管性認知症、混合型認知症、FTD(前頭側頭型認知症;ピック病)、HD(ハンチントン病)、レット症候群、PSP(進行性核上性麻痺)、CBD(大脳皮質基底核変性症)、SCA(脊髄小脳失調症)、MSA(多系統萎縮症)、SDS(シャイ・ドレーガー症候群)、オリーブ橋小脳萎縮症、TBI(外傷性脳損傷)、CTE(慢性外傷性脳症)、脳卒中、WKS(ウェルニッケ・コルサコフ症候群;アルコール性認知症およびチアミン欠乏症)、正常圧水頭症、過眠症/ナルコレプシー、ASD(自閉症スペクトラム障害)、FXS(脆弱X症候群)、TSC(結節性硬化症複合体)、プリオン関連疾患(CJDなど)、うつ病性障害、DLB(レビー小体型認知症)、PD(パーキンソン病)、PDD(パーキンソン病認知症)、およびADHD(注意欠陥多動性障害)からなる群から選択される1つ以上である、前記本発明のいずれかの方法。

30

[本発明1026]

前記患者がアルツハイマー病を有しない、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1027]

前記患者がダウン症候群を有しない、前記本発明のいずれかの方法。

40

[本発明1028]

前記患者がパーキンソン病を有しない、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1029]

前記患者がレビー小体型認知症を有しない、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1030]

前記プレナルテロールが、(R)-プレナルテロールを実質的に含まない(S)-プレナルテロールである、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1031]

前記プレナルテロールが、(S)-プレナルテロールを実質的に含まない(R)-プレ

50



をさらに含む、本発明1039の方法。

[本発明1041]

前記試験が、脳画像診断である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1042]

前記試験が、フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影 (FDG - PET) スキャン、磁気共鳴画像検査 - 動脈スピン標識 (MRI - ASL)、または磁気共鳴画像検査 - 血液酸素化レベル依存性コンピュータ断層撮影 (MRI - BOLD) である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1043]

前記医薬組成物が、1 - ADRアゴニストおよび末梢作用型 遮断薬 (PABRA) を含む、前記本発明のいずれかの方法。

10

[本発明1044]

前記医薬組成物が、2 - ADRアゴニストおよびPABRAを含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1045]

前記医薬組成物が、プレナルテロールおよび任意でPABRAを含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1046]

前記医薬組成物が、ツロブテロールおよび任意でPABRAを含む、前記本発明のいずれかの方法。

20

[本発明1047]

前記 1 - ADRアゴニストが、キサモテロールまたはピンドロールである、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1048]

前記 2 - ADRアゴニストが、前記患者の体重に対して約  $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 1.5 \text{g} / \text{kg}$  の用量で投与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1049]

前記 2 - ADRアゴニストが、前記患者の体重に対して約  $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$  の用量で投与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1050]

前記 2 - ADRアゴニストが、マブテロール、リトドリン、サルメテロール、バンブテロール、ホルモテロール、およびクレンブテロールからなる群から選択される1つ以上である、前記本発明のいずれかの方法。

30

[本発明1051]

前記プレナルテロールが、(R) - プレナルテロールを実質的に含まない(S) - プレナルテロールである、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1052]

前記プレナルテロールが、(S) - プレナルテロールを実質的に含まない(R) - プレナルテロールである、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1053]

前記ツロブテロールが、(R) - ツロブテロールを実質的に含まない(S) - ツロブテロールである、前記本発明のいずれかの方法。

40

[本発明1054]

前記ツロブテロールが、(S) - ツロブテロールを実質的に含まない(R) - ツロブテロールである、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1055]

前記医薬組成物の投与量が、前記試験結果に基づいて調整される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1056]

前記末梢作用型 遮断薬 (PABRA) が、存在する場合、ナドロール、アテノロール

50

ソタロール、およびラベタロールからなる群から選択される1つ以上である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記末梢作用型遮断薬(PABRA)が、ナドロールである、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記末梢作用型遮断薬(PABRA)が、アテノロールである、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1059]

前記医薬組成物が経口投与される、前記本発明のいずれかの方法。

10

[本発明1060]

前記医薬組成物が鼻腔内投与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記医薬組成物が鼻腔内投与され、前記末梢作用型遮断薬(PABRA)が、存在する場合、末梢に(例えば、経口、静脈内、または吸入によって)投与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1062]

前記神経変性疾患が、MCI、aMCI、血管性認知症、混合型認知症、FTD(前頭側頭型認知症;ピック病)、HD(ハンチントン病)、レット症候群、PSP(進行性核上性麻痺)、CBD(大脳皮質基底核変性症)、SCA(脊髄小脳失調症)、MSA(多系統萎縮症)、SDS(シャイ・ドレーガー症候群)、オリブ橋小脳萎縮症、TBI(外傷性脳損傷)、CTE(慢性外傷性脳症)、脳卒中、WKS(ウェルニッケ・コルサコフ症候群;アルコール性認知症およびチアミン欠乏症)、正常圧水頭症、過眠症/ナルコレプシー、ASD(自閉症スペクトラム障害)、FXS(脆弱X症候群)、TSC(結節性硬化症複合体)、プリオン関連疾患(CJDなど)、うつ病性障害、DLB(レビー小体型認知症)、PD(パーキンソン病)、PDD(パーキンソン病認知症)、ADHD(注意欠陥多動性障害)、およびダウン症候群からなる群から選択される1つ以上である、前記本発明のいずれかの方法。

20

[本発明1063]

前記神経変性疾患が、MCI、aMCI、血管性認知症、混合型認知症、FTD(前頭側頭型認知症;ピック病)、HD(ハンチントン病)、レット症候群、PSP(進行性核上性麻痺)、CBD(大脳皮質基底核変性症)、SCA(脊髄小脳失調症)、MSA(多系統萎縮症)、SDS(シャイ・ドレーガー症候群)、オリブ橋小脳萎縮症、TBI(外傷性脳損傷)、CTE(慢性外傷性脳症)、脳卒中、WKS(ウェルニッケ・コルサコフ症候群;アルコール性認知症およびチアミン欠乏症)、正常圧水頭症、過眠症/ナルコレプシー、ASD(自閉症スペクトラム障害)、FXS(脆弱X症候群)、TSC(結節性硬化症複合体)、プリオン関連疾患(CJDなど)、うつ病性障害、DLB(レビー小体型認知症)、PD(パーキンソン病)、PDD(パーキンソン病認知症)、およびADHD(注意欠陥多動性障害)からなる群から選択される1つ以上である、前記本発明のいずれかの方法。

30

40

[本発明1064]

前記患者がアルツハイマー病を有しない、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1065]

前記患者がダウン症候群を有しない、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1066]

前記患者がパーキンソン病を有しない、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1067]

前記患者がレビー小体型認知症を有しない、前記本発明のいずれかの方法。

50