(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-509484
(P2023-509484A)
(43)公表日　令和5年3月8日(2023.3.8)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/135(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/135	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/40 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/40	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/4015(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4015	
Ａ６１Ｐ	*25/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22	
Ａ６１Ｐ	*25/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全213頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-541634(P2022-541634)
(86)(22)出願日　令和2年12月30日(2020.12.30)
(85)翻訳文提出日　令和4年9月2日(2022.9.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/067498
(87)国際公開番号　WO2021/138443
(87)国際公開日　令和3年7月8日(2021.7.8)
(31)優先権主張番号　63/010,391
(32)優先日　令和2年4月15日(2020.4.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/993,188
(32)優先日　令和2年3月23日(2020.3.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/031,785
最終頁に続く

(71)出願人　516195454
ユニバーシティ オブ パドヴァ
イタリア国，パドヴァ ３５１２２，ヴィア エイト フェッブラーイオ ２
(71)出願人　511017287
インスティテュート・フォー・リサーチ・イン・バイオメディシン
ＩＮＳＴＩＴＵＴＥ ＦＯＲ ＲＥＳＥＡＲＣＨ ＩＮ ＢＩＯＭＥＤＩＣＩＮＥ
スイス連邦 ６５００ ベッリンツォーナ ヴィア フランチェスコ キエーザ ５
(71)出願人　519278516
パオロ エル マンフレディ
アメリカ合衆国・フロリダ・３３１３９・マイアミ・ビーチ・アイランド・アベ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　神経精神障害及び疾患のための疾患修飾処置としてのデキストロメサドン

(57)【要約】
神経精神障害の経過及び重症度を修飾するための方法及び組成物。該方法は、神経精神障害を患う対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-セチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程を含む。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
神経精神障害の経過及び重症度を修飾する方法であって、
神経精神障害を患う対象に組成物を投与する工程であって、神経精神障害が、大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、過活動膀胱障害及び物質使用障害から選択される工程を含み;
組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む方法。
【請求項２】
物質が、前記神経精神障害の処置のための組成物中の唯一の活性剤である、請求項1に記載の方法。
【請求項３】
物質が、そのエナンチオマーから単離されるか、又は新規に合成される、請求項1に記載の方法。
【請求項４】
組成物を投与する工程が、物質が対象のＮＭＤＡ受容体に結合するのに有効な条件下で行われ、前記神経精神障害の経過及び重症度を修飾することにより対象に緩和をもたらす、請求項1に記載の方法。
【請求項５】
緩和が、前記神経精神障害の治癒、前記神経精神障害の予防、前記神経精神障害の重症度の減少、及び前記神経精神障害の持続期間の減少から選択される、請求項4に記載の方法。
【請求項６】
組成物を投与する工程が単剤療法として行われる、請求項1に記載の方法。
【請求項７】
組成物を投与する工程が、第2の物質に対する補助処置の一部として行われる、請求項1に記載の方法。
【請求項８】
組成物を投与する工程が、イオンチャネル、神経伝達物質系、神経伝達物質経路、又はイオンチャネル型グルタミン酸受容体、5-HT2A受容体、5-HT2C受容体、オピオイド受容体、AChR、SERT、NET、シグマ1受容体、Kチャネル、Naチャネル及びCaチャネルから選択される受容体での作用に有効な条件下で行われる、請求項1に記載の方法。
【請求項９】
組成物を投与する工程が、イオンチャネル型グルタミン酸受容体での作用に有効な条件下で行われ、イオンチャネル型グルタミン酸受容体がＮＭＤＡＲである、請求項8に記載の方法。
【請求項１０】
イオンチャネル型グルタミン酸受容体での作用が、細胞の膜により発現されるＮＭＤＡＲの電位依存性のチャネル遮断を含む、請求項9に記載の方法。
【請求項１１】
イオンチャネル型グルタミン酸受容体での作用が、NR2C及びNR2Dサブユニットを含有するＮＭＤＡＲに対する優先的な効果を有する、細胞の膜により発現されるＮＭＤＡＲの電位依存性のチャネル遮断を含む、請求項10に記載の方法。
【請求項１２】
イオンチャネル型グルタミン酸受容体での作用が、ＮＭＤＡＲサブユニット、又は神経可塑性に寄与する他のシナプスタンパク質の合成の誘導を含み、前記シナプスタンパク質の膜発現に寄与する、請求項9に記載の方法。

【請求項１３】
対象が脊椎動物である、請求項1に記載の方法。
【請求項１４】
脊椎動物がヒトである、請求項13に記載の方法。
【請求項１５】
物質がデキストロメサドンである、請求項1に記載の方法。
【請求項１６】
デキストロメサドンが薬学的に許容される塩の形態である、請求項15に記載の方法。
【請求項１７】
デキストロメサドンが0.1ｍｇ～5,000ｍｇの総1日投薬量で送達される、請求項15に記載の方法。
【請求項１８】
組成物を投与する工程が、対象における前記神経精神障害の経過及び重症度を修飾し、緩和が、物質の初回投与後2週間以下、物質の初回投与後7日以下、物質の初回投与後4日以下、及び物質の初回投与後2日以下から選択される期間内に始まる、請求項1に記載の方法。
【請求項１９】
組成物を投与する工程から生じるデキストロメサドンの治療効果が、フェーズ2臨床試験において0.3よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量、又はフェーズ2臨床試験において0.5よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量、又はフェーズ2臨床試験において0.7よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量に達する、請求項15に記載の方法。
【請求項２０】
治療効果が、処置の中止後少なくとも1週間持続する、請求項19に記載の方法。
【請求項２１】
処置の中止後の治療効果の持続期間が、処置の持続期間と等しいか又はそれよりも大きい、請求項19に記載の方法。
【請求項２２】
組成物を投与する工程が、対象への1つ又は複数の抗うつ薬の投与に加えて、又はそれと組み合わせて行われる、請求項1に記載の方法。
【請求項２３】
組成物を投与する工程が、対象へのマグネシウム、亜鉛又はリチウムのうちの1つ又は複数の投与に加えて、又はそれと組み合わせて行われる、請求項1に記載の方法。
【請求項２４】
組成物を投与する工程が、前記神経精神障害の疾患修飾をもたらす、請求項15に記載の方法。
【請求項２５】
前記対象が、35と等しいか又はそれ未満の肥満指数を有する、請求項24に記載の方法。
【請求項２６】
組成物を投与する工程が、認知機能を改善するため、社会的機能を改善するため、睡眠を改善するため、性的機能を改善するため、仕事をするための能力を改善するため、又は社会的活動の意欲を改善するために使用される、請求項1に記載の方法。
【請求項２７】
組成物を投与する工程が、経口、口腔内、舌下、直腸内、膣内、経鼻、エアロゾルを介して、経皮、非経口、静脈内、皮下、硬膜外、髄腔内、耳介内、眼内又は局所で行われる、請求項1に記載の方法。
【請求項２８】
組成物を投与する工程が、1日あたり25ｍｇの用量で行われる、請求項1に記載の方法。
【請求項２９】
組成物の投与が、組成物の負荷用量を投与する工程を含み、その後に組成物の1日用量

の投与が続く、請求項1に記載の方法。
【請求項３０】
組成物の負荷用量が、組成物の各1日用量中に存在する物質の量よりも大きい物質の量を含む、請求項29に記載の方法。
【請求項３１】
組成物の投与の第1日目に、定常状態の、又はそれよりも高い血漿レベルに達する、請求項30に記載の方法。
【請求項３２】
組成物の投与の4時間以内に、定常状態の、又はそれよりも高い血漿レベルに達する、請求項30に記載の方法。
【請求項３３】
組成物を投与する工程の後、対象中の物質の総血漿レベルが5ng/ml～3000ng/mlの範囲内である、請求項1に記載の方法。
【請求項３４】
組成物を投与する工程の後、対象中の物質の非結合レベルが0.1nM～1,500nMの範囲内である、請求項1に記載の方法。
【請求項３５】
組成物を投与する工程が、隔日、3日毎に1回、週1回、隔週、2週間毎、月毎に1週、隔月、2カ月毎、3カ月毎、1年毎に1週、及び1年毎に1カ月から選択される間欠的な処置スケジュールとして行われる、請求項1に記載の方法。
【請求項３６】
選択された間欠的処置スケジュール中、組成物の投与がプラセボと交互に行われる、請求項35に記載の方法。
【請求項３７】
プラセボの代わりに又はそれに加えて、マグネシウム、亜鉛又はリチウムの1つ又は複数を含む、請求項36に記載の方法。
【請求項３８】
症状及び徴候、並びに機能及び能力不全の転帰のデジタルモニタリングを含む、障害の経過をモニタリングするためのデジタルアプリケーションに更に関連する、請求項1に記載の方法。
【請求項３９】
受容体がオピオイド受容体であり、MOR、KOR及びDORから選択される、請求項8に記載の方法。
【請求項４０】
神経精神障害を処置するための方法であって、
個体を、大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害及び物質使用障害から選択される神経精神障害と診断する工程;
前記個体の神経精神障害を処置するコースを開発する工程;並びに
前記個体に、前記個体のMDDを処置する前記コースの少なくとも一部として物質を投与する工程であって、物質が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される工程を含む方法。
【請求項４１】
MDDを処置するための方法であって、
個体をMDDと診断する工程;前記個体のMDDを処置するコースを開発する工程;並びに
前記個体に、前記個体のMDDを処置する前記コースの少なくとも一部として、デキストロメサドンを投与する工程を含む方法。
【請求項４２】

神経精神障害を処置する方法であって、
対象中の、ＮＭＤＡＲサブユニット、ＡＭＰＡＲサブユニット又は神経可塑性及び組織化ＮＭＤＡＲチャネルに寄与する他のシナプスタンパク質の転写、合成及び膜発現を誘導する工程を含み;
対象が神経精神障害を患っており、神経精神障害が、大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、過活動膀胱障害及び物質使用障害から選択され;
ＮＭＤＡＲサブユニット、ＡＭＰＡＲサブユニット又は神経可塑性に寄与する他のシナプスタンパク質の転写、合成及び膜発現の誘導が、対象に、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を投与することにより遂行される方法。
【請求項４３】
前記神経精神障害の処置が前記神経精神障害の緩和をもたらし、前記緩和が、前記神経精神障害の治癒、前記神経精神障害の予防、前記神経精神障害の重症度の減少、及び前記神経精神障害の発生率の減少から選択される、請求項42に記載の方法。
【請求項４４】
対象が脊椎動物である、請求項42に記載の方法。
【請求項４５】
脊椎動物がヒトである、請求項42に記載の方法。
【請求項４６】
物質がデキストロメサドンである、請求項42に記載の方法。
【請求項４７】
デキストロメサドンが薬学的に許容される塩の形態である、請求項42に記載の方法。
【請求項４８】
デキストロメサドンが0.1ｍｇ～5,000ｍｇの総1日投薬量で送達される、請求項42に記載の方法。
【請求項４９】
対象の前記神経精神障害からの緩和が、物質の初回投与後2週間以下で始まる、請求項42に記載の方法。
【請求項５０】
対象の前記神経精神障害からの緩和が、物質の初回投与後7日以下で始まる、請求項42に記載の方法。
【請求項５１】
デキストロメサドンの治療効果が、フェーズ2臨床試験において0.3よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量、又はフェーズ2臨床試験において0.5よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量、又はフェーズ2臨床試験において0.7よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量に達する、請求項42に記載の方法。
【請求項５２】
治療効果が、処置の中止後少なくとも1週間持続する、請求項51に記載の方法。
【請求項５３】
処置の中止後の治療効果の持続期間が、処置の持続期間と等しいか又はそれよりも大きい、請求項51に記載の方法。
【請求項５４】
組成物を投与する工程が、対象への抗うつ薬の投与と組み合わせて行われる、請求項42に記載の方法。
【請求項５５】
組成物を投与する工程が、対象へのマグネシウム、亜鉛又はリチウムのうちの1つ又は

複数の投与と組み合わせて行われる、請求項42に記載の方法。
【請求項５６】
デキストロメサドンが、ＭＤＤ及び関連する神経精神障害の診断を有し、35と等しいか又はそれ未満の肥満指数を有する患者のための疾患修飾剤として又は治癒として使用される、請求項46に記載の方法。
【請求項５７】
組成物を投与する工程が、認知機能を改善するため、社会的機能を改善するため、睡眠を改善するため、性的機能を改善するため、仕事をするための能力を改善するために使用される、請求項42に記載の方法。
【請求項５８】
組成物を投与する工程が、経口、口腔内、舌下、直腸内、膣内、経鼻、エアロゾルを介して、経皮、非経口、静脈内、皮下、硬膜外、髄腔内、耳介内、眼内又は局所で行われる、請求項42に記載の方法。
【請求項５９】
組成物を投与する工程が、1日あたり0.01～1000mgの用量で行われる、請求項42に記載の方法。
【請求項６０】
組成物の投与が、組成物の負荷用量を投与する工程を含み、その後に組成物の1日用量の投与が続く、請求項42に記載の方法。
【請求項６１】
組成物の負荷用量が、組成物の各1日用量中に存在する物質の量の2倍以上である物質の量を含む、請求項60に記載の方法。
【請求項６２】
組成物の投与の第1日目に定常状態に達する、請求項42に記載の方法。
【請求項６３】
組成物の投与の4時間以内に定常状態に達する、請求項42に記載の方法。
【請求項６４】
組成物の投与後、対象中の物質の非結合レベルが5ng/ml～3000ng/mlである、請求項42に記載の方法。
【請求項６５】
組成物の投与後、対象中の物質の非結合レベルが0.5nM～1,500nMである、請求項42に記載の方法。
【請求項６６】
組成物を投与する工程が、週1回、隔日、3日毎に1回、毎週1回、隔週、2日毎、3日毎、2週間毎及び隔月から選択される間欠的な処置スケジュールとして行われる、請求項42に記載の方法。
【請求項６７】
選択された間欠的処置スケジュール中、組成物の投与がプラセボと交互に行われる、請求項66に記載の方法。
【請求項６８】
プラセボの代わりに又はプラセボに加えて、マグネシウム、亜鉛又はリチウムの1つ又は複数を含む、請求項67に記載の方法。
【請求項６９】
症状及び徴候、並びに機能及び能力不全の転帰を含む障害の経過をモニタリングするためのデジタルアプリケーションに更に関連する、請求項42に記載の方法。
【請求項７０】
イオンチャネルの機能不全を特徴とする疾患又は障害を処置するための方法であって、
個体を、イオンチャネルの機能不全を特徴とする疾患又は障害と診断する工程;
前記個体の疾患又は障害を処置するコースを開発する工程であって、疾患又は障害を処置するコースがイオンチャネルの機能不全の回復を伴う工程;及び

前記個体に、イオンチャネルの機能不全を回復する前記コースの少なくとも一部として物質を投与する工程であって、物質が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される工程
を含む方法。
【請求項７１】
イオンチャネルが、1つ又は複数のＮＭＤＡＲに不可欠である、請求項70に記載の方法。
【請求項７２】
イオンチャネルが、Glun2Cサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である、請求項70に記載の方法。
【請求項７３】
イオンチャネルが、Glun2Dサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である、請求項70に記載の方法。
【請求項７４】
イオンチャネルが、Glun2Bサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である、請求項70に記載の方法。
【請求項７５】
イオンチャネルが、Glun2Aサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である、請求項70に記載の方法。
【請求項７６】
イオンチャネルが、Glun3Aサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である、請求項70に記載の方法。
【請求項７７】
障害を、病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲチャネルにより引き起こされるか、悪化するか又は維持される障害として診断するための方法であって、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含み、前記対象が、神経障害、神経精神障害、眼科障害、耳科障害、代謝障害、骨粗鬆症、泌尿生殖器障害、腎機能障害、不妊症、早発卵巣不全、肝障害、免疫学的障害、腫瘍学的障害、心血管障害から選択される、病態生理が不明な少なくとも1つの障害と診断されている工程;
組成物の投与前後に、各障害に特異的なエンドポイントを測定することにより、前記少なくとも1つの障害における前記組成物の有効性を決定する工程;並びに
特定のエンドポイントの改善を示す対象を、病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲチャネルにより引き起こされるか、悪化するか又は維持される障害と診断する工程
を含む方法。
【請求項７８】
イオンチャネルが、GluN3Bサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である、請求項70に記載の方法。
【請求項７９】
COVID-19を含む感染症からの、ARDS、DIC、並びに腎臓、GI及び神経系の合併症を含む急性及び慢性の合併症を予防するための方法であって、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファアセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程
を含む方法。
【請求項８０】
COVID-19を含む感染症からの、ARDS、DIC、並びに腎臓、GI及び神経系の合併症

を含む急性及び慢性の合併症を処置及び診断するための方法であって、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファアセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程
を含む方法。
【請求項８１】
GluN1-GluN2Dサブタイプの NMDARを含むNMDARの過剰活性化により引き起こされる肺疾患、障害及び状態を処置及び診断するための方法であって、肺疾患、障害、又は状態が、喘息、ARDS、COPD、肺線維症及び肺感染症並びにそれらの後遺症を含み、方法が、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファアセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程
を含む方法。
【請求項８２】
潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、NAFLD、NASH及び代謝性疾患を含む、肝及び膵疾患を含むGI疾患、障害及び状態を処置するための方法であって、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファアセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程
を含む方法。
【請求項８３】
腎不全、不妊症、早発卵巣不全、月経前症候群及び子宮内膜症を含む、腎及び尿生殖器疾患、障害及び状態を処置するための方法であって、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファアセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程
を含む方法。
【請求項８４】
虚血性心疾患及びうっ血性心不全を含む心血管障害及び状態を処置するための方法であって、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファアセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程
を含む方法。
【請求項８５】
キノリン酸及び他の炎症性分子を含む、SARS-CoV-2ウイルス感染を含む病原体に応答性の内因性炎症性分子によるNMDARの過剰活性化により引き起こされる、急性及び慢性の疾患、障害及び状態を診断するか、又は予防するか、又は処置するための方法であって、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファアセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程
を含む方法。

【請求項８６】
ＮＭＤＡＲ ＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｄサブタイプの過剰活性化を含む、内因性炎症性因子によるＮＭＤＡＲの過剰活性化により引き起こされる、喘息を含む急性及び慢性の肺疾患を診断するか、又は予防するか、又は処置する方法であって、
対象に組成物を投与する工程であって、組成物が、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、ｄ-メタドール、ｄ-アルファアセチルメタドール、ｄ-アルファ-ノルメタドール、ｌ-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む工程
を含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、その全ての開示がそれらの全体を参照により本明細書に組み込まれる、２０２０年5月29日付で提出された米国特許出願第63/031,785号、２０２０年4月15日付で提出された米国特許出願第63/010,391号、２０２０年3月23日付で提出された米国特許出願第62/993,188号、２０２０年1月21日付で提出された米国特許出願第62/963,874号及び２０２０年1月3日付で提出された米国特許出願第62/956,839号の提出日の利益を主張するものである。
【０００２】
本発明は、様々な障害及び疾患の処置、並びにそのような処置のための化合物及び/又は組成物に関する。
【背景技術】
【０００３】
この項は、以下に記載及び/又は特許請求される本発明の様々な態様に関連し得る分野の様々な態様を読者に紹介することを意図する。この議論は、本発明の様々な態様のより良い理解を容易にするための背景の情報を読者に提供するのに役立つと考えられる。したがって、これらの記述は、先行技術を承認するものとしてではなく、この観点において読まれるべきでることを理解されたい。
【０００４】
多くの神経精神障害は、個体の人生の様々な態様に負の影響を与える重大な臨床状態である。例えば、大うつ病性障害(ＭＤＤ)は、気分、挙動、認知、意欲、エネルギー、社会化及び仕事の能力並びに基本的な機能、例えば食欲、性的活動及び睡眠に影響する、重大な臨床状態である。これは、一般的に、大半の状況にわたり存在する少なくとも2週間の気分の落ち込みを特徴とする精神疾患である。これは多くの場合、低い自尊心、食事及び性的活動を含む通常ならば楽しい活動への興味の低下、認知機能の低減、低いエネルギー、並びに明らかな原因のない疼痛及び/又は苦痛を伴う。ＭＤＤは、個人の家族及び社会生活、職業生活及び/又は教育、並びに睡眠、食事、性的習慣及び健康全般に負の影響を与えることがあり、自殺に至ることがある。
【０００５】
ＭＤＤは、遺伝因子と環境因子との組合せにより引き起こされると考えられている。リスク因子には、状態の家族歴、大きな生活の変化、健康問題、ある特定の医学的状態、ある特定の薬物及び物質乱用が挙げられる。相当のリスクが、遺伝に関連すると考えられている。ＭＤＤの診断は、個人の報告した経験、及び訓練を受けた医療提供者による検査に基づく。試験は、類似の症状を引き起こすことのある健康状態を除外するために行われ得る。ＭＤＤは、自己完結的且つ一時的であり得、一般的に認知機能及びエネルギーレベルに影響を与えず、仕事又は社会化の能力を実質的に障害しない、悲しいか又は抑うつ的な気持ちであるうつ病(抑うつ気分)の単独の症状よりも、重度であり、長く持続する。
【０００６】
抑うつ病性障害及び疾患を診断するための最も広く使用される基準は、米国及び非西欧

諸国において典型的に使用される、アメリカ精神医学会のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-5)、並びに西欧諸国において典型的に使用される、世界保健機関のInternational Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems(ICD-10)中に見出される。

【０００７】

MDDは、DSM-5において気分障害として分類される。診断は、単一の又は反復性の大うつ病性エピソードの存在次第で決定する。エピソード自体及び障害の経過の両方を分類するために、更なる修飾語句が使用される。ICD-10システムは、抑うつエピソード(軽度、中等度又は重度)の診断のための類似の基準を列挙する。

【０００８】

より具体的には、DSM-5でMDDと診断されるためには、対象は以下の症状のうちの5つ以上を有し、これらを2週間を超える期間で少なくとも1日1回経験しなければならない:(1)ほぼ毎日、1日の大半で悲しみ又はいらいらした気持ちになる;(2)以前は楽しめた大半の活動への興味が低下する;(3)突然の体重増加若しくは減少、又は食欲の変化;(4)寝付きが悪いか、又は普段よりも多く睡眠を取りたいと思う;(5)落ち着かない気持ち;(6)異常な疲労感又はエネルギーの喪失;(7)多くの場合、通常は対象にそのような感覚を抱かせないような物事についての無価値感又は罪悪感;(8)集中、思考又は判断を行うことが困難である;及び(9)自傷又は自殺についての考え。

【０００９】

MDD及び他の神経精神障害の1つの新たな特徴は、神経回路(すなわち、シナプスにより相互接続する複数のニューロン、例えばエンドルフィン系の一部である細胞)の機能不全を生じる、ある特定の脳細胞(例えばニューロン及び星状細胞)の分子機能の機能不全である。本出願に照らしたこの神経回路の機能不全は、イオンチャネル[例えばN-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)に不可欠なイオンチャネル]の機能不全を特に特徴とするか、又はそれにより引き起こされることがある。

【００１０】

MDDを有する患者は、典型的に標準的な抗うつ薬及び/又はカウンセリングで処置され、かかりつけ医により行われる最初の工程は、多くの場合、抗うつ薬の処方である。そのような薬物には、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)[周知の薬物、例えばフルオキセチン(Prozac)及びシタロプラム(Celexa)を含む]、セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)並びにブプロピオンが挙げられる。セロトニンは、気分の調節のために重要であると考えられている脳の化学物質である。MDDを有する患者は、低レベルのセロトニンを有すると思われる。したがって、利用可能なセロトニンの量を増大させることは、これらの患者の処置において有用であると広く考えられている。

【００１１】

SSRI及びSNRIの正確な作用機序は不明であるが、仮定される機序は、シナプス接合部での選択された神経伝達物質(セロトニン及び/又はノルエピネフリン)の増大を伴う、内向きのトランスポーターの阻害である。これらの薬物の急性及び慢性の有効性は、非常に予測不能である。応答における同様の予測不能性は、異なる受容体及び/又は経路で作用する非定型抗うつ剤にも共通する。MDDの場合では、これらの処置の効果量は低い傾向にあり(0.3前後)、SSRI(MDDのための現在の標準処置)の場合では、治療効果は、存在する場合には(50%を超える患者は第一選択の抗うつ剤に応答しない)通常4～8週間遅延し、一般的に数カ月にわたる持続的な処置を必要とする。要約すると、MDD、並びに慢性の障害、例えば慢性疼痛障害、不安障害及び他の神経精神障害(統合失調症を含む)における神経伝達物質受容体及び経路の直接的なモジュレーションの試みは期待に沿わないものであり、現在の処置は大半が不首尾となり、対症的な手法(気分を制御すると考えられる化学物質であるセロトニンの増大を生じる薬物)に基づいている。

【００１２】

例えば、一部の精神的症状は、特定の症状(複数可)のために選択した神経伝達物質経路をモジュレートすること(例えば、うつ病のためのSSRI薬物によるセロトニン経路のモジ

ュレーション)により一時的に改善し得るが、このモジュレーションは、少なくとも部分的に同じ神経伝達物質経路で機能するが機能不全ではあり得なかった脳の他の回路又は領域(又は更には他の組織、例えばCNS外組織(extra CNS tissue))における、他のニューロンの機能も妨害する可能性がある。加えて、シナプス間隙における薬理学的に誘導された神経伝達物質濃度の急性の変化は、予測不能な長期の結果を伴う代償性のバイオフィードバック機構を誘発する可能性がある。そのため、これらの現在使用されている薬物は、特に慢性的に使用される場合、分子のフィードバック機構のために、不良且つ予測不能な長期の転帰を生じる可能性がある。これらの作用機序における非選択性のために、一部の神経伝達物質経路のモジュレーション薬(例えばSSRI)も、神経系外の経路に対する影響を有し、更なる副作用、例えば性的機能不全及び代謝性副作用、例えば体重増加、耐糖能の障害、糖尿病及び脂質代謝機能不全を引き起こすであろう。

【００１３】

更に、数々の異なる内因性神経伝達物質/受容体系があるので、1つの神経伝達物質系(又は幾つかの神経伝達物質系)の操作は、選択された標的の症状を改善し得るがその回路についての機能不全の主な原因(例えばNMDARの活動亢進)に対しては作用しない(又は作用する可能性が低い)方法で、機能不全の回路の機能をモジュレートし得る。よって、そのような薬物は、生理学的な細胞及び回路の機能を復元する可能性が低い。結果として、障害を誘発しそれを維持した機能不全の細胞は、神経伝達物質の周囲のレベルにおける薬理学的に誘導された変化にもかかわらず(及び多くの場合これらが理由で)機能不全であり続けるであろう。MDDのためのSSRIとして分類されるフルオキセチン及び他の薬物は、セロトニン/5-HT受容体系についてのそのような神経伝達物質経路モジュレーション薬の一例である。臨床試験では、これらは典型的に弱い効果量を示し、並びに遅延し、予測不能であり、多くの場合非持続的な有効性を示した。

【００１４】

更にSSRIの中止の際に、患者は、神経伝達物質及びこれらの経路に影響する大半の薬物で起こるような離脱症状を経験する可能性がある。また、対症薬の突然の中止は、症状の増強(処置前のベースラインと比較した症状の悪化)の現象さえも生じることがある。一部の例では、対症薬が中止されるのではなく続けられる場合でさえも、ある特定の時間の後に増強がみられることがある(例えばドーパミンアゴニストの場合)。

【００１５】

現在の薬物療法のこれらの欠点が周知であるが、抗うつ剤療法に対する不十分な応答を管理するための有効な代替の選択肢を(あったとしても)ほぼ有しないため、臨床医はこれらの薬物を使用し続けている。更に、現在までのところ、MDD及び関連する神経精神障害の根底にある分子の機構の理解は限られている。そのため、第一選択の抗うつ剤がMDDの徴候を緩和できない場合、臨床医は、これらの治療に関連する全ての欠点を考慮してさえも、最初の標準的な抗うつ剤の用量を最大化するか、異なる抗うつ剤へと変更するか、電気痙攣療法に頼るか、又は保険適用でない薬物を用いて処置を増強することがある。一部の患者は、その後の又は増強された処置手法を用いて症状改善を経験するが、追加の処置工程を用いると寛解の可能性は低減し、無症状となる前により多くの処置工程を受けた者は、再発する可能性がより高い。第1の又は第2の処置手法が成功する場合には最も大きな患者の利益が実現されるが、そのような成功は多くの場合、現在の処置手法では得られない。

【００１６】

加えて、現在利用可能な処置の遅い作用開始及び副作用も、不良な患者のアドヒアランスの原因となる。現在までに、米国食品医薬品局(FDA)は3種のみの薬物をMDDの処置のための抗うつ剤に対する補助療法として承認している。3種は全て第2世代の非定型抗精神病薬(アリピプラゾール、徐放性クエチアピン及びブレクスピプラゾール)であり、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、並びに糖尿病、脂質異常症及び体重増加を含む代謝性副作用についてのリスクの増大を有する。更に、標準的な抗うつ剤の作用開始の遅延は自殺のリスクにつながる。

【００１７】
ＭＤＤ(及び他の障害)を処置するための現在の方法及び組成物の更なる問題は、ある特定の個体が処置に抵抗性であり得るということである。処置抵抗性うつ病(Treatment-resistant depression)(ＴＲＤ)は、精神科において、ＭＤＤ(又は他の類似の障害)を有し、ある特定の時間内に適切な抗うつ薬のコースに適切に応答しない人々に影響を与える状態を説明するために使用される用語である。ＴＲＤの標準的な定義は様々である。規制目的(ＦＤＡ)では、ＴＲＤは現在、現在の大うつエピソードにおいて標準的な抗うつ剤を用いた少なくとも2つの適切な試みに応答しないこととして定義されている。不十分な応答は、従来、臨床応答が全くない(例えば抑うつ症状が改善しない)こととして定義されていた。しかし、多数の臨床医は、個人が症状の完全な寛解を達成しない場合、応答が不十分であると考える。ＴＲＤを有し、抗うつ剤処置に適切に応答しない人々は、偽抵抗性(pseudoresistant)と称される場合がある。不十分な処置の原因となる幾つかの因子は、処置の早期中止、薬物の不十分な投薬量、患者の服薬非遵守、誤診、及び同時に発症している神経精神障害である。ＴＲＤの事例は、患者が抵抗性である薬物に基づいて分類されることもある(例えばＳＳＲＩ抵抗性)。ＴＲＤでは、更なる処置、例えば心理療法、リチウム又は非定型抗精神病薬の追加により達成される臨床的利益及び生活の質の改善は、２０２０年の時点でわずかに支持されている。

【００１８】
よって、現在のところ、障害、例えばＭＤＤ及びＴＲＤ(及びＭＤＤに類似した他の障害、例えばとりわけ持続性抑うつ障害、分娩後うつ病障害及び社会不安障害)のための処置は最適ではない。近年、気分に影響を与える単独の症状(例えばうつ病の単独の症状)を処置するために、処置(上記のもの以外)が提案されている。

【００１９】
例えば、本発明者らは、オピオイドクラス及びそれらの誘導体中に現在含まれる選択された分子のエナンチオマーが、臨床的に意味のあるオピオイド受容体効果を有しない用量又は濃度でＮＭＤＡＲをモジュレートし、これらの選択されたエナンチオマーが疼痛及び単独の精神的症状について治療的であり得るという点において、デキストロメサドンを疼痛及び依存症を処置するために使用することができること(米国特許第6,008,258号を参照されたい)、及び選択された単独の心理学的及び/又は精神的症状を処置するために使用することができること(米国特許第9,468,611号を参照されたい)を以前に開示している。

【００２０】
しかし、ＭＤＤは、単独の精神的症状(例えばうつ病の単独の症状)よりも複雑で重度な、病理学的な実体として定義された障害である。上記で指摘するように、単独の精神的症状は神経精神障害を定義せず、単独の症状の処置が臨床的な神経精神障害の経過への影響へと転換しないという、専門家の間での合意が存在する。よって、うつ病の単独の症状についての処置(例えば米国特許第9,468,611号におけるもの)は、ＭＤＤの処置には転換不可能であると考えられ、そのため、ＭＤＤを処置するためには使用されてこなかった。更に、障害を改善しない気分の改善は、意欲、認知、社会的及び仕事の能力、又は睡眠の改善には影響を与えないであろう。

【００２１】
この観点から、ＤＳＭ-5は、神経精神障害を「精神的機能の根底にある心理学的、生物学的又は発達過程における機能不全を反映する個人の認知、情動調節又は挙動における臨床的に有意な障害を特徴とする症候群」と定義する。ＩＣＤ-11の最終版(ＩＣＤ-10の次の版)は、非常に類似した定義を含有する。単独の精神的症状は、ＤＳＭ5及びＩＣＤ-11により定義されるような神経精神障害を定義しないという、専門家の間での合意が存在する。精神的症状は、例えば、疾患又は障害の実質的な部分よりもむしろ、個体の単独の特性であり得る。更に、精神的症状は、他の主な障害に起因するもの、例えばがん若しくは貧血を有する患者における疲労、又は褐色細胞腫を有する患者における不安、又は甲状腺機能低下症を有する患者における抑うつ気分であり得る。加えて、単独の症状の処置は、必ずし

も神経精神障害の経過に影響するとは予測されない。そのため、現在のところ、単独の精神的症状のための処置(例えばうつ病の単独の症状のための処置)は、そのような処置が症状(例えばうつ病の症状)を緩和することができるが、定義された神経精神障害の経過に対する治療効果を有するとはみなされないため、神経精神障害(例えばMDD)へと転換可能であるとはみなされたことはなかった。現在のところ、MDDの経過に対する治療効果を有することが示されているMDDのための処置は存在しない。

【００２２】

上述のように、MDDは、遺伝因子と環境因子との組合せにより引き起こされると考えられている。遺伝+環境パラダイム(G+E)は、神経精神障害についてはますます複雑になってきている。現在までに、100種を超える独立した遺伝バリアントが、MDDの発症についてのリスクの増大に関係している[Howard DM、Adams MJ、Clarke TK、Hafferty JD、Gibson J、Shirali Mら(2019年3月)、「Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions」、Nature Neuroscience、22巻(3号):343～352頁]。これらのバリアントの一部は、NMDARを含むイオンチャネルの遺伝的異常を含み得る。MDDは、(1)正中前頭皮質(mesial prefrontal cortex)(mPFC)及び海馬を含む選択された脳領域におけるニューロン喪失及び萎縮[Kempton MJ、Salvador Z、Munafo MR、Geddes JR、Simmons A、Frangou S、Williams SC(2011年)、「Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder」、Archives of General Psychiatry、68巻(7号): 675～690頁]、及び(2)神経回路の変化(Korgaonkar MS、Goldstein-Piekarski AN、Fornito A、Williams LM、Intrinsic connectomes are a predictive biomarker of remission in major depressive disorder、Mol Psychiatry、2019年11月6日)に関係している。更に、MDDは、心血管リスクの増大、がん及び肥満に関連する(Howardら、2019年)。上記に引用したこれらの関連する及び/又は関係する疾患、全身炎症の実験室指標及び構造的な脳の変化(神経萎縮及びアポトーシス)を示唆する画像は、個別の症状の範囲を十分に超える障害の一部であり、この障害は純粋な対症的処置を用いても実質的に改善する可能性が低い。SSRI、SNRI、ブプロピオン、非定型抗精神病薬を含む利用可能な処置は、疾患の経過に影響するとは示されていない。SSRI、SNRI、ブプロピオン及び非定型抗精神病薬は、疾患の経過の早期又は後期に投与される場合に類似の効果を示すが、これは対症的な処置を特徴的に示すものである(一方、その病理学的機構を整えることにより疾患の経過を好ましく変化させる潜在性を有する処置である、疾患修飾処置は、代わりに疾患の経過の初期に投与される場合により有効である)。

【００２３】

よって、MDD及びTRD及び他の神経精神障害は、症状、例えばうつ病、不安、疲労及び気分の不安定性の存在のみによっては定義されない。うつ病、不安、疲労及び気分の不安定性の症状はMDD及びTRDの診断に不可欠であり得るが、抑うつ気分単独では、MDDの診断に十分ではない。そのため、抑うつ気分を対症的に改善し、他の効果を有しない薬物は、MDD、TRD又は他の神経精神障害の経過に有意に影響しないであろう。MDD並びに他の疾患及び障害を含む神経精神障害の有効な疾患修飾処置は、1つ又は複数の精神的症状の対症的な処置の範囲を超える効果を有する薬物を必要とする。そのような疾患修飾処置は非常に望ましいであろうが、現在ではそのような処置は不明である。近年承認された薬物であるエスケタミンでさえも、認知及び他の副作用に起因してTRDに限られ、疾患修飾効果は実証されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００２４】

【特許文献１】米国特許第6,008,258号
【特許文献２】米国特許第9,468,611号

【非特許文献】
【００２５】
【非特許文献１】Howard DM、Adams MJ、Clarke TK、Hafferty JD、Gibson J、Shirali Mら(2019年3月)、「Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions」、Nature Neuroscience、22巻(3号):343～352頁
【非特許文献２】Kempton MJ、Salvador Z、Munafo MR、Geddes JR、Simmons A、Frangou S、Williams SC(2011年)、「Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder」、Archives of General Psychiatry、68巻(7号): 675～690頁
【非特許文献３】Korgaonkar MS、Goldstein-Piekarski AN、Fornito A、Williams LM、Intrinsic connectomes are a predictive biomarker of remission in major depressive disorder、Mol Psychiatry、2019年11月6日
【非特許文献４】Bernstein G、Davis K、Mills C、Wang L、McDonnell M、Oldenhof Jら、Characterization of the safety and pharmacokinetic profile of D-methadone, a novel N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in healthy, opioid-naive subjects: results of two phase 1 studies. J Clin Psychopharmacol. 2019年;39巻:226～37頁
【非特許文献５】Fogaca MV、Fukumoto K、Franklin Tら、N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist d-methadone produces rapid, mTORC1-dependent antidepressant effects. Neuropsychopharmacology. 2019年;44巻(13号):2230～2238頁
【非特許文献６】Milenkovic VM、Stanton EH、Nothdurfter C、Rupprecht R、Wetzel CH、The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder, Int J Mol Sci. 2019年;20巻(9号):2283頁
【非特許文献７】De Martin S、Vitolo O、Bernstein G、Alimonti A、Traversa S、Inturrisi CE、Manfredi PL、The NMDAR Antagonist Dextromethadone Increases Plasma BDNF Levels in Healthy Volunteers Undergoing a 14-Day In-Patient Phase 1 Study、ACNP 57th Annual Meeting: Poster Session II. ACNP 57th Annual Meeting: Poster Session II. Neuropsychopharmacol. 43巻、228～382頁(2018年)
【非特許文献８】Guillemin GJ、Quinolinic acid: neurotoxicity、FEBS J. 2012年;279巻(8号):1355頁
【非特許文献９】Maes Mら、Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. Life Sci. 2002年;71巻:1837～1848頁
【非特許文献１０】Capuron Lら、Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment, Biol. Psychiatry. 2003年、54巻:906～914頁
【非特許文献１１】Raison CLら、CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression, Mol. Psychiatry. 2010年、15巻:393～403頁
【非特許文献１２】Du J、Li XH、Li YJ. Glutamate in peripheral organs: Biology and pharmacology, Eur J Pharmacol. 2016年;784巻:42～48頁
【非特許文献１３】Halperin JJ、Heyes MP. Neuroactive kynurenines in Lyme borreliosis、Neurology. 1992年;42巻(1号):43～50頁
【非特許文献１４】Ramirez LA、Perez-Padilla EA、Garcia-Oscos F、Salgado H、Atzori M、Pineda JC. A new theory of depression based on the serot

onin/kynurenine relationship and the hypothalamic-pituitary- adrenal axis、Biomedica. 2018年;38巻(3号):437～450頁. 2018年9月1日刊行
【非特許文献１５】Berretta N、Jones RS. Tonic facilitation of glutamate release by presynaptic N-methyl-D-aspartate autoreceptors in the entorhinal cortex. Neuroscience 1996年;75巻:339～344頁
【非特許文献１６】Bannai H、Niwa F、Sherwood MW、Shrivastava AN、Arizono M、Miyamoto A、Sugiura K、Levi S、Triller A、Mikoshiba K. Bidirectional control of synaptic GABAAR clustering by glutamate and calcium. Cell reports. 2015年12月29日;13巻(12号):2768～80頁
【非特許文献１７】Bouvier G、Bidoret C、Casado M、Paoletti P. Presynaptic NMDA receptors: Roles and rules. Neuroscience. 2015年;311巻:322～340頁
【非特許文献１８】Leach K、Sexton PM and Christopoulos A、Allosteric GPCR modulators: taking advantage of permissive receptor pharmacology, Trends Pharmacol. Sci. 28巻: 382～389頁、2007年
【非特許文献１９】Kenakin TP、Overview of receptor interaction of agonists and antagonists、Curr. Protoc. Pharmacol. 第4章:単元4.1、2008年
【非特許文献２０】Kenakin TP、Biased signalling and allosteric machines: new vistas and challenges for drug discovery、Br. J. Pharmacol. 165巻: 1659～1669頁、2012年
【非特許文献２１】Paoletti P、Bellone C及びZhou Q、NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease、Nat. Rev. Neurosci、14巻: 383～400頁、2013年
【非特許文献２２】Kotermanski SE、Johnson JW. Mg2+ imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. J Neurosci. 2009年;29巻(9号):2774～2779頁
【非特許文献２３】Sava A、Formaggio E、Carignani C、Andreetta F、Bettini E、Griffante C. NMDA-induced ERK signalling is mediated by NR2B subunit in rat cortical neurons and switches from positive to negative depending on stage of development. Neuropharmacology. 2012年;62巻(2号):925～932頁
【非特許文献２４】Kuner T、Schoepfer R. Multiple structural elements determine subunit specificity of Mg2+ block in NMDA receptor channels. J Neurosci. 1996年;16巻(11号):3549～3558頁
【非特許文献２５】Mealing GA、Lanthorn TH、Small DLら、Structural modifications to an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist result in large differences in trapping block. J Pharmacol Exp Ther. 2001年;297巻(3号):906～914頁
【非特許文献２６】Cacabelos R、Takeda M、Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 1999年1月;14巻(1号):3～47頁
【非特許文献２７】Zott B、Simon MM、Hong Wら、A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation. Science. 2019年;365巻(6453号):559～565頁
【非特許文献２８】Pontius、A. A.、Overwhelming Remembrance of Things Past: Proust Portrays Limbic Kindling by External Stimulus-Literary Genius Can Presage Neurobiological Patterns of Puzzling Behavior. Psychological Reports、73巻(2号)、1993年、p615～621頁
【非特許文献２９】Inturrisi CE、Colburn WA、Kaiko RF、Houde RW、Foley KM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. Clin Pharmacol Ther. 1987年;41巻(4号):392～401頁

【非特許文献３０】Wissel PS、Denke M、Inturrisi CE. A comparison of the effects of a macrobiotic diet and a Western diet on drug metabolism and plasma lipids in man. Eur J Clin Pharmacol. 1987年;33巻(4号):403～407頁
【非特許文献３１】Jolliet-Riant P、Boukef MF、Duche JC、Simon N、Tillement JP. The genetic variant A of human alpha 1-acid glycoprotein limits the blood to brain transfer of drugs it binds. Life Sci. 1998年;62巻(14号):PL219～PL226頁
【非特許文献３２】Eap CB、Cuendet C、Baumann P. Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein. Clin Pharmacol Ther. 1990年3月;47巻(3号):338～46頁
【非特許文献３３】Herve F、Duche JC、d'Athis P、Marche C、Barre J、Tillement JP、Binding of disopyramide, methadone, dipyridamole, chlorpromazine, lignocaine and progesterone to the two main genetic variants of human alpha 1-acid glycoprotein: evidence for drug-binding differences between the variants and for the presence of two separate drug-binding sites on alpha 1-acid glycoprotein. Pharmacogenetics. 1996年;6巻(5号):403～415頁
【非特許文献３４】Garrido MJ、Jiminez R、Gomez E、Calvo R. Influence of plasma-protein binding on analgesic effect of methadone in rats with spontaneous withdrawal. J Pharm Pharmacol. 1996年;48巻(3号):281～284頁
【非特許文献３５】Garrido MJ、Aguirre C、Troconiz IF、Marot M、Valle M、Zamacona MK、Calvo R. Alpha 1-acid glycoprotein (AAG) and serum protein binding of methadone in heroin addicts with abstinence syndrome. Int J Clin Pharmacol Ther. 2000年1月;38巻(1号):35～40頁
【非特許文献３６】Benedek IH、Blouin RA、McNamara PJ. Serum protein binding and the role of increased alpha 1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. Br J Clin Pharmacol. 1984年;18巻(6号):941～946頁
【非特許文献３７】Abramson FP. Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. Clin Pharmacol Ther. 1982年;32巻(5号):652～658頁
【非特許文献３８】Henssler J、Heinz A、Brandt L、Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. Dtsch Arztebl Int. 2019年;116巻(20号):355～361頁
【非特許文献３９】Teng H、Cai W、Zhou L、Zhang J、Liu Q、Wang Yら、(2010年) Evolutionary Mode and Functional Divergence of Vertebrate NMDA Receptor Subunit 2 Genes. PLoS ONE 5巻(10号)
【非特許文献４０】Olney JW、Labruyere J、Price MT (1989年) "Pathological Changes Induced in Cerebrocortical Neurons by Phencyclidine and Related Drugs". Science. 244巻: 1360～1362頁
【非特許文献４１】Hashimoto、K; Tomitaka、S; Narita、N; Minabe、Y; Iyo、M; Fukui、S (1996年) "Induction of heat shock protein Hsp70 in rat retrosplenial cortex following administration of dextromethorphan". Environmental Toxicology and Pharmacology. 1巻(4号): 235～239頁
【非特許文献４２】Fava M、Freeman MP、Flynn Mら、Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD) Mol Psychiatry. 2018年
【非特許文献４３】Papakostas GI、Fava M. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. Dialogues Clin Neurosci. 2008年;10巻(4号):439～451頁

【非特許文献４４】Kermanら、1999年; Broglio K. Randomization in Clinical Trials: Permuted Blocks and Stratification. JAMA. 2018年;319巻(21号):2223～2224頁
【非特許文献４５】Saint-Mont U. Randomization Does Not Help Much, Comparability Does. PLoS One. 2015年;10巻(7号):e0132102. 2015年7月20日刊行
【非特許文献４６】Leung JC、Marphis T、Craver RD、Silverstein DM. Altered NMDA receptor expression in renal toxicity: Protection with a receptor antagonist. Kidney Int. 2004年;66巻(1号):167～176頁
【非特許文献４７】Schwarcz R、Bruno JP、Muchowski PJ、Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. Nat Rev Neurosci. 2012年;13巻(7号):465～477頁
【非特許文献４８】Lovelace MD、Varney B、Sundaram Gら、Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. Neuropharmacology. 2017年;112巻(Pt B):373～388頁
【非特許文献４９】Moser T、Starr A. Auditory neuropathy--neural and synaptic mechanisms. Nat Rev Neurol. 2016年;12巻(3号):135～149頁
【非特許文献５０】Sheets L. Excessive activation of ionotropic glutamate receptors induces apoptotic hair-cell death independent of afferent and efferent innervation. Sci Rep. 2017年;7巻:41102. 2017年1月23日刊行
【非特許文献５１】Banke TG、Traynelis SF. Activation of NR1/NR2B NMDA receptors. Nat Neurosci. 2003年;6巻(2号):144～152頁
【非特許文献５２】Blanke ML、VanDongen AM. Constitutive activation of the N-methyl-D-aspartate receptor via cleft-spanning disulfide bonds. J Biol Chem. 2008年;283巻(31号):21519～21529頁
【非特許文献５３】De Carvalho LP、Bochet P、Rossier J. The endogenous agonist quinolinic acid and the non endogenous homoquinolinic acid discriminate between NMDAR2 receptor subunit. Neurochem. Int. 1996年; 28巻:445～452頁
【非特許文献５４】Kenakin T、Strachan RT. PAM-Antagonists: A Better Way to Block Pathological Receptor Signaling? Trends Pharmacol Sci. 2018年;39巻(8号):748～765頁
【非特許文献５５】Braidy N、Grant R、Adams S、Brew BJ、Guillemin GJ. Mechanism for quinolinic acid cytotoxicity in human astrocytes and neurons. Neurotox Res. 2009年;16巻(1号):77～86頁
【非特許文献５６】Skowronska K、Obara-Michlewska M、Zielinska M、Albrecht J. NMDA Receptors in Astrocytes: In Search for Roles in Neurotransmission and Astrocytic Homeostasis. Int J Mol Sci. 2019年;20巻(2号):309頁
【非特許文献５７】Beal MF、Kowall NW、Ellison DW、Mazurek MF、Swartz KJ、Martin JB. Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. Nature. 1986年;321巻(6066号):168～171頁
【非特許文献５８】Mackay JP、Nassrallah WB、Raymond LA. Cause or compensation?-Altered neuronal Ca2+ handling in Huntington's disease. CNS Neurosci Ther. 2018年;24巻(4号):301～310頁
【非特許文献５９】Marco S、Giralt A、Petrovic MMら、Suppressing aberrant GluN3A expression rescues synaptic and behavioral impairments in Huntington's disease models. Nat Med. 2013年;19巻(8号):1030～1038頁
【非特許文献６０】Koch A、Bonus M、Gohlke H、Klocker N. Isoform-specific Inhibition of N-methyl-D-aspartate Receptors by Bile Salts. Sci Rep. 2

019年7月11日;9(1号):10068頁
【非特許文献６１】Grand T、Abi Gerges S、David M、Diana MA、Paoletti P. Unmasking GluN1/GluN3A excitatory glycine NMDA receptors. Nat Commun. 2018年;9巻(1号):4769頁
【非特許文献６２】Kang J、Jiang L、Goldman SA、Nedergaard M. Astrocyte-mediated potentiation of inhibitory synaptic transmission. Nat Neurosci. 1998年;1巻(8号):683～692頁
【非特許文献６３】Fellin T、Pascual O、Gobbo S、Pozzan T、Haydon PG、Carmignoto G. Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors [訂正の公開はNeuron. 2005年1月6日;45巻(1号):177頁にみられる]. Neuron. 2004年;43巻(5号):729～743頁
【非特許文献６４】Mealing GA、Lanthorn TH、Murray CL、Small DL、Morley P. Differences in degree of trapping of low-affinity uncompetitive N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists with similar kinetics of block. J Pharmacol Exp Ther. 1999年;288巻(1号):204～210頁
【非特許文献６５】Maneckjee R、Minna JD. Characterization of methadone receptor subtypes present in human brain and lung tissues. Life Sci. 1997年;61巻(22号)
【非特許文献６６】Rickli A、Liakoni E、Hoener MC、Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. Br J Pharmacol. 2018年;175巻(3号):532～543頁
【非特許文献６７】Coddら、1995年; Kristensen K、Christensen CB、Christrup LL. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. Life Sci. 1995年;56巻(2号):PL45～PL50頁
【非特許文献６８】Forcelli PA、Turner JR、Lee BGら、Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the methadone metabolite 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline (EMDP). Neuropharmacology. 2016年; 2015.09.012
【非特許文献６９】Halberstadt AL、Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. Neuropharmacology. 2011年;61巻(3号): 364～381頁
【非特許文献７０】Matsui A、Williams JT. Activation of μ-opioid receptors and block of Kir3 potassium channels and NMDA receptor conductance by L- and D-methadone in rat locus coeruleus. Br J Pharmacol. 2010年;161巻(6号):1403～1413頁
【非特許文献７１】McGee MA、Abdel-Rahman AA. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Signaling and Function in Cardiovascular Tissues. J Cardiovasc Pharmacol. 2016年;68巻(2号):97～105頁
【非特許文献７２】Miglio G、Varsaldi F、Lombardi G. Human T lymphocytes express N-methyl-D-aspartate receptors functionally active in controlling T cell activation. Biochem Biophys Res Commun. 2005年;338巻(4号):1875～1883頁
【非特許文献７３】Kalev-Zylinska ML、Green TN、Morel-Kopp MCら、N-methyl-D-aspartate receptors amplify activation and aggregation of human platelets. Thromb Res. 2014年;133巻(5号):837～847頁
【非特許文献７４】Maら、Excessive activation of NMDA receptors in the pathogenesis of multiple peripheral organs via mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and inflammation. SN Comprehensive Clinical Medicin

e (2020年) 2巻:551～569頁
【非特許文献７５】Hutchinson MR、Somogyi AA. (S)-(+)-methadone is more immunosuppressive than the potent analgesic (R)-(--)-methadone. Int Immunopharmacol. 2004年;4巻(12号):1525～1530頁
【非特許文献７６】Toskulkao T、Pornchai R、Akkarapatumwong V、Vatanatunyakum S、Govitrapong P. Alteration of lymphocyte opioid receptors in methadone maintenance subjects. Neurochem Int. 2010年;56巻(2号):285～290頁
【非特許文献７７】He L、Kim J、Ou C、McFadden W、van Rijn RM、Whistler JL. Methadone antinociception is dependent on peripheral opioid receptors. J Pain. 2009年;10巻(4号):369～379頁
【非特許文献７８】Narita M、Hashimoto K、Amano Tら、Post-synaptic action of morphine on glutamatergic neuronal transmission related to the descending antinociceptive pathway in the rat thalamus. J Neurochem. 2008年;104巻(2号):469～478頁
【非特許文献７９】Rodriguez-Munoz M、Sanchez-Blazquez P、Vicente-Sanchez A、Berrocoso E、Garzon J. The mu-opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. Neuropsychopharmacology. 2012年;37巻(2号):338～349頁
【非特許文献８０】Wang J、Hajizadeh N、Moore EEら、Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series [印刷前にオンラインで公開、2020年4月8日] J Thromb Haemost. 2020年;10.1111/jth.14828. doi:10.1111/jth.14828
【非特許文献８１】Dickman KG、Youssef JG、Mathew SM、Said SI. Ionotropic glutamate receptors in lungs and airways: molecular basis for glutamate toxicity. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004年;30巻(2号):139～144頁
【非特許文献８２】Welters A、Lammert E、Mayatepek E、Meissner T. Need for Better Diabetes Treatment: The Therapeutic Potential of NMDA Receptor Antagonists. Bessere Diabetesmedikamente sind erforderlich: therapeutisches Potenzial von NMDAR Antagonisten. Klin Padiatr. 2017年;229巻(1号):14～20頁
【非特許文献８３】Swanger SA and Traynelis SF. Synaptic Receptor Diversity Revealed Across Space and Time. Trends in Neurosciences、August 2018年、41巻、8号: 763～765頁
【非特許文献８４】Hama R、Bennett CL. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. Acta Neurol Scand. 2017年;135巻(2号):148～160頁
【非特許文献８５】Winter CA、Flataker L. Antitussive action of d-isomethadone and d-methadone in dogs. Proc Soc Exp Biol Med. 1952年;81巻(2号):463～465頁
【非特許文献８６】Noel、Peter R et General Practitioner Research Panel.「The sulphone analogue of d-methadone: Assessment of antitussive activity in general practice」、British Journal of Diseases of the Chest. 1963年、57巻1号、48～52頁
【非特許文献８７】Toskulkao T、Pornchai R、Akkarapatumwong V、Vatanatunyakum S、Govitrapong P. Alteration of lymphocyte opioid receptors in methadone maintenance subjects. Neurochem Int. 2010年;56巻(2号):285～290頁
【非特許文献８８】Hiratsuka M1、Takekuma Y、Endo N、Narahara K、Hamd

y SI、Kishikawa Y、Matsuura M、Agatsuma Y、Inoue T、Mizugaki M. Allele and genotype frequencies of CYP2B6 and CYP3A5 in the Japanese population. Eur J Clin Pharmacol. 2002年9月;58巻(6号):417～21頁
【非特許文献８９】Takagi Y、Aruga E.New Opioid Options in Japan - Methadone, Tapentadol and Hydromorphone]. Gan To Kagaku Ryoho. 2018年2月;45巻(2号):205～211頁
【非特許文献９０】Gerber JG、Rhodes RJ、Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. Chirality. 2004年;16巻: 36～44頁
【非特許文献９１】Fernandez CA、Smith C、Yang Wら、Concordance of DMET plus genotyping results with those of orthogonal genotyping methods. Clin Pharmacol Ther. 2012年;92巻:360～365頁
【非特許文献９２】Pasternak GW、Pan YX. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. Pharmacol Rev. 2013年;65巻(4号):1257～1317頁. 2013年9月27日刊行
【非特許文献９３】Lutz PE、Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. Trends Neurosci. 2013年;36巻(3号):195～206頁
【非特許文献９４】Trujillo KA、Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. Science. 1991年;251巻(4989号):85～87頁
【非特許文献９５】Trujillo KA. Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? A review of preclinical studies. Psychopharmacology (Berl). 2000年;151巻(2～3号):121～141頁
【非特許文献９６】Kubryak OV、Umriukhin AE、Emeljanova INら、Increased β-endorphin level in blood plasma as an indicator of positive response to depression treatment. Bull Exp Biol Med. 2012年;153巻(5号):758～760頁
【非特許文献９７】Kishi T、Matsunaga S、Iwata N. A Meta-Analysis of Memantine for Depression. J Alzheimers Dis. 2017年;57巻(1号):113～121頁
【非特許文献９８】Ragguett RM、Rong C、Rosenblat JD、Ho RC、McIntyre RS. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of buprenorphine + samidorphan for the treatment of major depressive disorder. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018年;14巻(4号):475～482頁
【非特許文献９９】Zajecka JM、Stanford AD、Memisoglu A、Martin WF、Pathak S. Buprenorphine/samidorphan combination for the adjunctive treatment of major depressive disorder: results of a phase III clinical trial (FORWARD-3). Neuropsychiatr Dis Treat. 2019年;15巻:795～808頁. 2019年4月4日刊行
【非特許文献１００】Scott CC、Robbins EB、Chen KK: Pharmacologic comparison of the optical isomers of methadone. J Pharm Exp Ther. 1948年; 93巻: 282～286頁
【非特許文献１０１】Elnagar MR、Walls AB、Helal GK、Hamada FM、Thomsen MS、Jensen AA. Probing the putative α7 nAChR/NMDAR complex in human and murine cortex and hippocampus: Different degrees of complex formation in healthy and Alzheimer brain tissue. PLoS One. 2017年;12巻(12号):e0189513. 2017年12月20日刊行
【非特許文献１０２】Peeters M、Romieu P、Maurice T、Su TP、Maloteaux JM、Hermans E. Involvement of the sigma 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine". The European Journal of Neuroscience 2004年. 19巻(8号): 2212～20頁
【非特許文献１０３】Nardelli P、Powers R、Cope TC、Rich MM. Increasing

motor neuron excitability to treat weakness in sepsis. Ann Neurol. 2017年;82巻(6号):961～971頁
【非特許文献１０４】Williams NR、Heifets BD、Blasey Cら、Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. Am J Psychiatry. 2018年;175巻(12号):1205～1215頁
【非特許文献１０５】Olsen, G.D.、Wendel, H.A.、Livermore, J.D.、Leger, R.M.、Lynn, R.K. and Gerber, N.、Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers、Clin. Pharmacol. Ther.、21巻(1976号) 147～157頁
【非特許文献１０６】Drug Enforcement Administration. Diversion Control Division. Drug & Chemical Evaluation Section. Methadone. 7月19日、2019年
【非特許文献１０７】Zhang H、Largent-Milnes TM、Vanderah TW. Glial neuroimmune signaling in opioid reward. Brain Res Bull. 2020年;155巻:102～111頁
【非特許文献１０８】Fellinら、2004年; Navarrete M、Cuartero MI、Palenzuela Rら、Astrocytic p38α MAPK drives NMDA receptor-dependent long-term depression and modulates long-term memory. Nat Commun. 2019年;10巻(1号):2968頁
【非特許文献１０９】Zhu X、Ye G、Wang Z、Luo J、Hao X. Sub-anesthetic doses of ketamine exert antidepressant-like effects and upregulate the expression of glutamate transporters in the hippocampus of rats. Neurosci Lett. 2017年;639巻:132～137頁
【非特許文献１１０】Council Directive of the European Economic Community 86/609, OJ L 358, 1, 12月12日、1987年
【非特許文献１１１】NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH公開番号85～23、1985年

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００２６】
ある特定の代表的な本発明の一態様を以下に記載する。これらの態様は、本発明がとり得る特定の形態の簡単な概要を読者に提供するためにのみ提示されること、及びこれらの態様は本発明の範囲を限定するようには意図されていないことが理解されるべきである。事実、本発明は、下記に明白に記載されていない場合がある様々な態様を包含することができる。
【００２７】
上記のように、MDD及び他の神経精神障害のための現在の処置は不十分である。現在の薬物レジメンの有効性は非常に予測不能であり、MDD、並びに他の慢性の障害、例えば慢性疼痛障害、不安障害及び統合失調症を含む他の神経精神障害における神経伝達物質受容体及び経路の直接的なモジュレーションの試みは期待に沿わないものである。指摘された課題は、(1)神経回路機能不全を標的とする為に使用される現在の薬物が、神経精神症状及び障害を引き起こすか又は増悪させるフィードバック分子作用を誘発し得ること;(2)これらの薬物が、同じ神経伝達物質経路内の機能不全でない神経回路も妨害し得ること;(3)現在の薬物の作用の非選択性が、神経系外の組織に対する効果を生じ、更なる副作用を引き起こすこと;(4)現在の薬物が、症状を改善する方法で機能不全の回路の機能を変化させることができるが、機能不全の主な原因に作用しないこと;(5)患者が現在使用している薬物の中止の際に離脱を経験することがあること;並びに(6)患者が現在使用している薬物の中止の際に実際に症状の悪化を経験することがあることである。
【００２８】
更に、上記のように、個別の症状(例えばうつ病の単独の症状)のための処置が存在するが、そのような処置(例えば対症的な処置のための化合物及び/又は組成物)は、障害、例

えばMDDの処置のために有用とは考えられない。例えば、うつ病の単独の症状に対する正の効果を有するある特定の薬物は好ましい安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを有すると示されているが(Bernstein G、Davis K、Mills C、Wang L、McDonnell M、Oldenhof Jら、Characterization of the safety and pharmacokinetic profile of D-methadone, a novel N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in healthy, opioid-naive subjects: results of two phase 1 studies. J Clin Psychopharmacol. 2019年;39巻:226～37頁を参照されたい)、そのような薬物のMDD又は任意の神経精神障害についての有効性の教示も示唆も存在せず、認知的副作用を有しないMDDについての有効性についての教示も示唆も存在しない。

【００２９】

またなお更なる試験では、うつ病様の挙動の動物モデルにおいて、デキストロメサドンのような薬物がケタミンと類似したmPFCにおけるmTORC1媒介性のシナプス可塑性を通した急速な抗うつ剤作用を誘導することが示されているが(例えばFogaca MV、Fukumoto K、Franklin Tら、N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist d-methadone produces rapid, mTORC1-dependent antidepressant effects. Neuropsychopharmacology. 2019年;44巻(13号):2230～2238頁を参照されたい)、これらの知見は、マウスモデルにおける実験的に誘導されたうつ病様挙動の改善を説明する試みに限定されている。しかし、これらのうつ病様挙動のマウスモデルは、ヒトにおける抗うつ剤効果へと潜在的に転換され得、うつ病の単独の症状(上記の通り、MDDの臨床的障害とは別であり、処置は2つの間で転換可能とはみなされない)に有用である薬物を示すのみであろう挙動改善を化学物質が生じる潜在性を決定するために使用されたため、これはMDDのような神経精神障害へと転換可能とはみなされたことはない。

【００３０】

しかし、本発明の態様は、本処置を用いてMDD及び他のそのような障害についての課題を減少する及び/又は取り除く。一般的に、本発明の包括的な態様は、MDD及び他の障害のための疾患修飾処置を提供する。「疾患修飾」処置、又は「疾患修飾」の潜在性を有する処置は、本明細書で使用される場合、その病理学的機構を整えることによりその疾患の経過を好ましく変化させる潜在性を有する薬物処置を含む。疾患修飾処置は、したがって、潜在的に治癒的なものである。対照的に、対症的な処置は、一般的には一時緩和のみであり、これらは症状を緩和するが、疾患の分子的な原因に直接対処しない。

【００３１】

本明細書では、本発明者らにより開発された新規の疾患修飾処置の議論において、「疾患」及び「障害」という両方の用語が使用されることがある。一般的に、「疾患」は定義された(又はより良好に定義された)病態生理を有し、一方で「障害」では、病態生理の説明が不足しているか又は欠けている。MDD(及び本明細書において議論されている他の障害)は、病態生理の明らかな説明が欠けているため、当業者により「障害(複数可)」と定義される。しかし、本発明者らの取り組み(本明細書において開示されている)は、MDDの病態生理(一般的に、ある特定の回路(例えばエンドルフィン回路)の一部であるニューロンにおけるNMDAR(例えば、GluN2C及びGluN2Dサブユニットを含有する持続的に活性なNMDAR)を介する過剰なCa2+が流入すること、及びこの過剰な流入が神経結合(例えば病理学的な情動記憶を置き換えることができる「健康な」情動記憶)を形成するために必要な神経可塑性(例えばシナプスタンパク質、例えばGluN1サブユニット及び他のNMDARサブユニットの産生)を直接障害すること)を初めて明らかにした。本出願に示される実施例を通して、本発明者らによりこの病態生理が明らかになったことで、MDD(及び類似の病態生理を共有する他の障害)は、今では障害よりもむしろ疾患として考えることができるようになった。そのため、「疾患」及び「障害」の両方の用語は、これらの病気を議論する場合に、本明細書において互換的に使用することができる。

【００３２】

そのため、本発明の一態様は、神経精神障害を処置する方法であって、神経精神障害を患う対象に組成物を投与する工程を含み、組成物が(疾患修飾効果を示す方法で)障害を処

置するための物質を含む方法を対象とする。この態様では、物質は、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択することができる。処置される神経精神障害は、(限定されるものではないが)大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害(Bereavement Depressive Disorder)、適応障害(Adjustment Depressive Disorder)、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、物質使用障害及び過活動膀胱障害から選択することができる。

【００３３】

本発明の別の態様は、神経精神障害を処置するための方法であって、(1)個体を神経精神障害と診断する工程、(2)個体の神経精神障害を処置するコースを開発する工程;並びに(3)個体に、個体の神経精神障害を処置する前記コースの少なくとも一部として、物質を投与する工程を含む方法を対象とする。この態様では、物質は、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択することができる。処置される神経精神障害は、(限定されるものではないが)大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、物質使用障害及び過活動膀胱障害から選択することができる。

【００３４】

本発明のこの態様の一実施形態は、MDDを処置するための方法であって、(1)個体をMDDと診断する工程、(2)個体のMDDを処置するコースを開発する工程;並びに(3)個体に、個体のMDDを処置するコースの少なくとも一部として、デキストロメサドンを投与する工程を含む方法を挙げることができる。

【００３５】

本発明の別の態様は、神経精神障害を処置する方法であって、対象中の、NMDARサブユニット、AMPARサブユニット又は神経可塑性及び組織化NMDARチャネルに寄与する他のシナプスタンパク質の合成及び膜発現を誘導する工程を含む方法を対象とする。対象は、この態様では、神経精神障害(そのような神経精神障害の例には、大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、物質使用障害及び過活動膀胱障害が挙げられる)を患っている。本発明のこの態様では、NMDARサブユニット、AMPARサブユニット又は神経可塑性に寄与する他のシナプスタンパク質の合成を誘導することは、対象に、d-メサドン、d-メサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を投与することにより遂行される。

【００３６】

本発明の別の態様は、イオンチャネルの機能不全を特徴とする疾患又は障害を処置するための方法であって、(1)個体を、イオンチャネルの機能不全を特徴とする疾患又は障害と診断する工程;(2)個体の疾患又は障害を処置するコースを開発する工程であって、疾患又は障害を処置するコースがイオンチャネルの機能不全の回復を伴う工程;及び(3)個体に、イオンチャネルの機能不全を回復するコースの少なくとも一部として、物質を投与する工程を含む方法を対象とする。使用される物質は、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択することができる。

【００３７】

本発明の別の態様は、障害を、病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲチャネルにより引き起こされるか、悪化するか又は維持される疾患として診断するための方法を対象とする。この態様の方法は、神経障害、神経精神障害、眼科障害、耳科障害、代謝障害、骨粗鬆症、泌尿生殖器障害、腎機能障害、不妊症、早発卵巣不全、肝障害、免疫学的障害、腫瘍学的障害、心血管障害から選択される病態生理が不明な少なくとも1つの障害と診断されている対象に、組成物を投与する工程を含む。組成物は、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む。これは次に、組成物の投与前後に、各障害に特異的なエンドポイントを測定することにより、少なくとも1つの障害における組成物の有効性を決定し、対象が特定のエンドポイントの改善を示す場合に、対象を、病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲチャネルにより引き起こされるか、悪化するか又は維持される障害と診断する。エンドポイントは特定の障害に特異的であり得るため、組成物の投与に続くエンドポイントの測定は、診断されることとなる特定の障害を決定することを可能とする。

【００３８】

上記の決定に基づき、障害を、ある特定の脳細胞におけるＮＭＤＡＲを介する過剰なCa^{2+}の流入により引き起こされるものとして診断することが可能である。障害は、病理学的に活動亢進したＮＭＤＡＲにより誘発されるか、維持されるか又は悪化する神経障害、神経精神障害、眼科障害、耳科障害、代謝障害、骨粗鬆症、過活動膀胱障害を含む泌尿生殖器障害、腎機能障害、不妊症、早発卵巣不全、肝障害、免疫学的障害、腫瘍学的障害、不整脈、心不全及び狭心症を含む心血管障害、炎症性障害並びに他の疾患及び障害から選択することができる。

【００３９】

本発明のこれらの及び他の態様を支持して、本発明者らは、ここで、デキストロメサドンがＭＤＤのために(よって、潜在的には他の神経精神障害及びＴＲＤのために)、ＭＤＤ有効用量では認知的副作用を有することなく、急速、ロバスト、持続的且つ統計学的に有意な有効性を大きな効果量で有することを初めて開示する。これを実証する議論及びデータを以下の実施例(特に実施例3)に示し、本出願の実施例におけるデータのみが、デキストロメサドンが神経精神障害、例えばＭＤＤに対する疾患修飾効果を有し得るという結論を可能とする。本発明者らは、デキストロメサドンが副作用を有することなく、離脱又はリバウンドのエビデンスを有することなく、この持続的な治療応答を誘導することも決定した、これは以前認識されていなかった特定の疾患修飾作用機序を示すものである。

【００４０】

デキストロメサドンが、ＭＤＤ及び/又はＴＲＤの診断を有する患者のために、急速、ロバスト、持続的且つ統計学的に有意な有効性を大きな効果量で有するという本発明者らのこの新規の発見及び開示を考慮して:以下でより詳細に説明するように、発明者らは、デキストロメサドンが、プラセボへと無作為化された患者における5％の寛解率と比較して、以前の抗うつ剤処置が奏効しなかった30％を超える患者において疾患の寛解を誘導することができることを示す(10以下のＭＡＤＲＳスコアとして定義された疾患の寛解;ＭＡＤＲＳ評定尺度は抑うつ気分を測定するだけでなく、意欲、集中のための認知能力、睡眠、食欲、社会的能力及び自殺のリスクのための評価基準も提供する)、二重盲検化プラセボ対照前向き無作為化臨床試験を開示する。更に、この寛解は処置の第1週以内に起こり、改善は早くも2日目にみられ、統計学的な有意性は4日目までに達成された。注目すべきことに、寛解は処置の中止後少なくとも1週間持続し、一部の患者についてはより長い可能性があった。実施例3において特別尺度(ad hoc scale)を用いて正確に測定した場合、離脱もリバウンドの徴候又は症状さえも存在しなかった。

【００４１】

一般則(上記のような)として、慢性の状態のための対症薬の効果は、薬物の中止後(特に突然の中止後)に急速に低減するか又は突然に消失し、対症薬の突然の中止は、離脱症状及び徴候の現象、更には症状の増強(すなわち、処置前のベースラインと比較した症状

の悪化)を生じることさえもある。これと対照的に、本発明者らはここで、デキストロメサドンによる改善が処置サイクルの完了の際に持続することを発見し、これはデキストロメサドンの疾患修飾効果を初めて示すものである。MDDを有する患者においてデキストロメサドンにより誘導された寛解が処置の中止後に持続するという事実は、デキストロメサドンの作用が純粋に対症的ではないこと、すなわちデキストロメサドンは、薬物の中止の際に消失し得る効果である(例えばオピオイド又はアルコールの使用に伴って、更には全ての現在承認されている標準的な抗うつ剤処置の使用に伴って起こるような)患者の気分の向上を単純にもたらすものではないことを示す。よって、この疾患寛解の持続性は、デキストロメサドンについての、単なる対症的処置ではなく、以前認識されていなかった疾患修飾作用機序(例えば、処置の中止を超えて持続する、神経可塑性のモジュレーションに対する主な効果)を示唆する。

【００４２】

発明者らによるこの発見は、MDD並びに他の神経精神疾患の(対症的処置と相対するような)治療的な疾患修飾処置のためのデキストロメサドンの使用を対象とする本発明の態様を創出する。上記のように、単独の症状の処置は、必ずしも神経精神障害の経過に影響するとは予測されない。遺伝+環境パラダイム(G+E)は、神経精神障害についてはますます複雑になってきている。これまでのところ、100種を超える独立した遺伝バリアントが、MDDの発症についてのリスクの増大に関係している(Howard DMら、2019年)。これらのバリアントの一部は、NMDARを含むイオンチャネルの遺伝的異常を含み得る。更に、MDD及びTRDは、炎症状態に関係することが判明している[Milenkovic VM、Stanton EH、Nothdurfter C、Rupprecht R、Wetzel CH、The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder、Int J Mol Sci. 2019年;20巻(9号):2283頁;Hoら、2017年]。炎症をモジュレートすることにより、デキストロメサドンは障害の経過に影響を与えることができる(すなわち、本発明者らによりここで初めて明らかとなった疾患/障害修飾効果を示す)。

【００４３】

MDDは、正中前頭皮質(mPFC)及び海馬を含む選択された脳領域におけるニューロン喪失及び萎縮に関係し(Kemptonら、2011年)、神経回路の変化に関係している(Korgaonkarら、2019年)。更に、MDDは、心血管リスクの増大、がん及び肥満に関連する(Howardら、2019年)。上記に引用したこれらの関連する及び/又は関係する疾患、全身炎症の実験室指標及び構造的な脳の変化(神経萎縮及びアポトーシス)を示唆する画像は、純粋な対症的処置を用いても改善する可能性が低い。ここで以下の実施例において(特に実施例3において示され議論されるデータにおいて)示すデータにより強力に示されるように、関係する疾患、免疫学的異常及び構造的なCNSの欠損(両方とも、可逆的な神経回路不全のレベルであるか、又は不可逆的な神経アポトーシスのレベルである)を含め、上記のもの全ては、デキストロメサドンのような疾患修飾処置により、代わりに改善又は治癒することができる。

【００４４】

更に、数々の異なる内因性神経伝達物質/受容体系を用いて、1つの神経伝達物質系(又は幾つかの神経伝達物質系でさえ)の操作は、機能不全の回路の機能をモジュレートすることができ、このモジュレーションは、現在臨床で使用されている薬物の一部について仮定されているような標的の症状を改善することができる。しかし、薬物はその回路についての機能不全(例えばNMDARの活動亢進)の主な原因に対して作用する可能性が低く、よって、生理学的な細胞及び回路の機能を復元する可能性が低い。換言すると、障害を誘発し維持した機能不全の細胞は、神経伝達物質の周囲のレベルにおける変化にもかかわらず機能不全であり続けるであろう(これは神経伝達物質レベルの増大により誘発されるバイオフィードバック機構に起因し、そのため、これらの対症的処置は、最初は見かけ上有益であるが、代わりにこれらが改善しようとしていた疾患又は障害を最終的に悪化させることがある)。上記のように、MDDのためのSSRIとして分類されるフルオキセチン及び他の薬物は、セロトニン/5-HT受容体系についてのそのような神経伝達物質経路モジュレ

ーション薬の例である。臨床試験では、これらは典型的に弱い効果量を示し、遅延し多くの場合不完全及び/又は非持続的な有効性を示した(更にSSRIの中止の際に、患者は、神経伝達物質濃度及びこれらの神経伝達物質によりモジュレートされる経路に直接影響する大半の薬物で起こるような離脱症状を経験する可能性がある)。そのため、記載したように、これらの現在の処置は疾患修飾効果を示さない。しかし現在のところ、より有効な処置が発見も開示もされていないため、当業者はそのような薬物を使用し続けている。

【００４５】

しかし、本明細書において開示されている新たなデータに基づき、本発明者らはここで、補助処置又は単剤療法の両方としてのデキストロメサドンの潜在的な治癒的効果を開示することが可能である。この観点から、本発明者らは、デキストロメサドンの効果がMDD及び抗うつ剤処置を併用している患者において非常にロバストであったことを開示し、これは、MDDに関連するCNS異常のためだけでなくMDD処置に潜在的に関連するCNS異常に対するデキストロメサドンの潜在的に治癒的な作用を示すものである。換言すると、病理学的に活動亢進性のNMDARを有する選択されたニューロンにおける過剰なCa^{2+}流入に対してデキストロメサドンが発揮する下方調節は、併用神経薬理学的な処置の有無にかかわらず、NMDARの活動亢進が抗うつ剤での処置を含む様々な誘発要因に対して一次的又は二次的なものである障害又は疾患において、生じる可能性がある。

【００４６】

以下の実施例において示される本発明者らの研究の結果に照らして、本発明者らは、デキストロメサドンを抗うつ剤処置を受けている(及びこれらの処置に対する不十分な応答を有する)患者におけるMDDのための疾患修飾処置として使用することができることを開示し、また、過剰なCa^{2+}流入に対するデキストロメサドンの選択的な調節作用が、潜在的にCNS神経伝達物質経路を変化させ得る処置(神経精神障害のための最初の疾患修飾治療剤としてのデキストロメサドン、すなわちデキストロメサドン単剤療法)をいまだ受けていない患者にとって有用であり得ることを開示する。更に、発明者らは、デキストロメサドン及び行動心理療法(behavioral psychotherapy)が、MDD及び関連する障害の処置において首尾良く組み合わせることができ、例えばある特定の患者は、過剰なNMDAR活性の下方調節の後(すなわち、過剰なCa^{2+}流入を有する病理学的に開いたNMDARチャネルの下方調節の後)のみ心理療法を受容可能であることを開示する。

【００４７】

本発明者らがNMDARイオンチャネルモジュレーターとしてのデキストロメサドン療法の完全な潜在性を明らかにしたことは、MDDを含む数々の神経精神疾患及び障害の分子的な理解におけるパラダイムシフトを表し、よって、数々の障害及び疾患の処置のために、現在利用可能な対症的な精神神経薬を超えて分子病態生理に対処する疾患修飾薬へと、治療、予防、診断の臨床及び研究の設備を拡大する。選択されたCNS回路(又はCNS外組織)の一部である細胞(ニューロン又は他の細胞)における過剰なCa^{2+}流入の下方調節は、細胞が、機能を回復し、神経伝達物質合成(及び他のシナプス及びシナプス外タンパク質)の量及びこれらの膜発現(シナプスの足場及びフレームワークを含む)及び/又は放出(例えばBDNFを含むNGF)を自己調節することを可能とするであろう。

【００４８】

よって、選択された受容体についての神経伝達物質又はアゴニスト/アンタゴニスト薬物(例えばドーパミン、GABA、オピオイド受容体での薬物アゴニスト)が薬物により直接モジュレートされる場合、この微調節は実際不可能である。受容体を直接標的とする薬物は、多くの症状の急性の処置のために非常に有効であり得(例えば急性疼痛のためのオピオイド、パニック発作のためのベンゾジアゼピン及び精神病の事象のためのドーパミン遮断薬)、これらの短期の副作用は十分に理解され受け入れられているが、これらの同じ薬物は有効性がより低く、これらの長期の効果はあまり理解されておらず予測可能性がより低く、よって、これらの使用は疾患を治癒することができないだけでなく、処置が慢性である場合には有害なこともある。慢性疼痛のためのオピオイドでの、又は不安が顕著である慢性障害(例えばGAD、PTSD、OCD)のためのベンゾジアゼピンでの、又は精神病状

態の慢性の管理のためのドーパミン遮断薬での慢性処置は、一般的に、原発性障害の悪化を含む重度且つ時には不可逆的な副作用を生じる。本明細書において発明者らにより開示されているデキストロメサドンに関する新たなデータ、並びに本明細書において新たに明らかとなったデキストロメサドンの作用機序は、障害、例えばMDD、MDD関連障害、他の神経精神疾患、及び更にはCNS外疾患のより良好な標的化処置を可能とする。

【００４９】

本出願のこれらの及び他の利点は、以下の図面及び詳細な説明を参照して、当業者に明らかとなるであろう。

【００５０】

本明細書に組み込まれ、その一部を成す添付の図面は、本発明の実施形態を例証し、上で示されている本発明の一般的説明及び下で示されている実施形態の詳細な説明と共に、本発明の原理を説明するのに役立つ。

【図面の簡単な説明】

【００５１】

【図１】１０μＭグリシンの存在下での、細胞株GluN2A、GluN2B、GluN2C、及びGluN2Cに対するL-グルタミン酸CRCを示すグラフである。データは、平均±SEM、n=5として報告されている。

【図２Ａ】GluN2Aに対する１００nm L-グルタミン酸の効果を示すグラフである。

【図２Ｂ】GluN2Bに対する１００nm L-グルタミン酸の効果を示すグラフである。

【図２Ｃ】GluN2Cに対する１００nm L-グルタミン酸の効果を示すグラフである。

【図２Ｄ】GluN2Dに対する１００nm L-グルタミン酸の効果を示すグラフである。

【図２Ｅ】GluN2Cに対する１００nm L-グルタミン酸の効果を示すグラフである(発現レベルが低い細胞)。

【図３Ａ】受容体タイプGluN1-GluN2AにおけるL-グルタミン酸濃度応答曲線(CRC)に対するデキストロメサドンの効果を示すグラフである。

【図３Ｂ】受容体タイプGluN1-GluN2BにおけるL-グルタミン酸CRCに対するデキストロメサドンの効果を示すグラフである。

【図３Ｃ】受容体タイプGluN1-GluN2CにおけるL-グルタミン酸CRCに対するデキストロメサドンの効果を示すグラフである。

【図３Ｄ】受容体タイプGluN1-GluN2DにおけるL-グルタミン酸CRCに対するデキストロメサドンの効果を示すグラフである。

【図４Ａ】受容体タイプGluN1-GluN2AにおけるL-グルタミン酸CRCに対するメマンチンの効果を示すグラフである。

【図４Ｂ】受容体タイプGluN1-GluN2BにおけるL-グルタミン酸CRCに対するメマンチンの効果を示すグラフである。

【図４Ｃ】受容体タイプGluN1-GluN2CにおけるL-グルタミン酸CRCに対するメマンチンの効果を示すグラフである。

【図４Ｄ】受容体タイプGluN1-GluN2DにおけるL-グルタミン酸CRCに対するメマンチンの効果を示すグラフである。

【図５Ａ】受容体タイプGluN1-GluN2AにおけるL-グルタミン酸CRCに対する(±)-ケタミンの効果を示すグラフである。

【図５Ｂ】受容体タイプGluN1-GluN2BにおけるL-グルタミン酸CRCに対する(±)-ケタミンの効果を示すグラフである。

【図５Ｃ】受容体タイプGluN1-GluN2CにおけるL-グルタミン酸CRCに対する(±)-ケタミンの効果を示すグラフである。

【図５Ｄ】受容体タイプGluN1-GluN2DにおけるL-グルタミン酸CRCに対する(±)-ケタミンの効果を示すグラフである。

【図６Ａ】受容体タイプGluN1-GluN2AにおけるL-グルタミン酸CRCに対する(±)-MK801の効果を示すグラフである。

【図６Ｂ】受容体タイプGluN1-GluN2BにおけるL-グルタミン酸CRCに対する(±)-MK

801の効果を示すグラフである。
【図６Ｃ】受容体タイプGluN1-GluN2CにおけるL-グルタミン酸CRCに対する(±)-MK801の効果を示すグラフである。
【図６Ｄ】受容体タイプGluN1-GluN2DにおけるL-グルタミン酸CRCに対する(±)-MK801の効果を示すグラフである。
【図７Ａ】受容体タイプGluN1-GluN2AにおけるL-グルタミン酸CRCに対するデキストロメトルファンの効果を示すグラフである。
【図７Ｂ】受容体タイプGluN1-GluN2BにおけるL-グルタミン酸CRCに対するデキストロメトルファンの効果を示すグラフである。
【図７Ｃ】受容体タイプGluN1-GluN2CにおけるL-グルタミン酸CRCに対するデキストロメトルファンの効果を示すグラフである。
【図７Ｄ】受容体タイプGluN1-GluN2DにおけるL-グルタミン酸CRCに対するデキストロメトルファンの効果を示すグラフである。
【図８Ａ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、4.6nM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｂ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、14nM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｃ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、41nM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｄ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、123nM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｅ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、370nM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｆ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、1.1μM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｇ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、3.3μM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｈ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、10μM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｉ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、100μM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図８Ｊ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの1mM L-グルタミン酸に対するデキストロメサドンの％効果を示すグラフである。
【図９Ａ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、4.6nM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの％効果を示すグラフである。
【図９Ｂ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、14nM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの％効果を示すグラフである。
【図９Ｃ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、41nM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの％効果を示すグラフである。
【図９Ｄ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、123nM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの％効果を示すグラフである。
【図９Ｅ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、370nM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの％効果を示すグラフである。
【図９Ｆ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、1.1μM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの％効果を示すグラフである。
【図９Ｇ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、3.3μM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの％効果を示すグラフである。
【図９Ｈ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、10μM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの％効果を示すグラフである。
【図９Ｉ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、100μM

L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの%効果を示すグラフである。
【図９Ｊ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、1mM L-グルタミン酸に対する(±)-ケタミンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ａ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、14nM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ｂ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、41nM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ｃ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、123nM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ｄ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、370nM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ｅ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、1.1μM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ｆ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、3.3μM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ｇ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、10μM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ｈ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、100μM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１０Ｉ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、1mM L-グルタミン酸に対するメマンチンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ａ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、4.6nM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｂ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、14nM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｃ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、41nM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｄ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、123nM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｅ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、370nM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｆ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、1.1μM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｇ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、3.3μM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｈ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、10μM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｉ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、100μM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１１Ｊ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、1mM L-グルタミン酸に対するデキストロメトルファンの%効果を示すグラフである。
【図１２Ａ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、4.6nM L-グルタミン酸に対する(±)-MK801の%効果を示すグラフである。
【図１２Ｂ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、14nM L-グルタミン酸に対する(±)-MK801の%効果を示すグラフである。
【図１２Ｃ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、41nM L-グルタミン酸に対する(±)-MK801の%効果を示すグラフである。
【図１２Ｄ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、123nM L-グルタミン酸に対する(±)-MK801の%効果を示すグラフである。
【図１２Ｅ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、370n

ＭＬ-グルタミン酸に対する(±)-ＭＫ８０１の％効果を示すグラフである。
【図１２Ｆ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、1.1μＭＬ-グルタミン酸に対する(±)-ＭＫ８０１の％効果を示すグラフである。
【図１２Ｇ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、3.3μＭＬ-グルタミン酸に対する(±)-ＭＫ８０１の％効果を示すグラフである。
【図１２Ｈ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、１０μＭＬ-グルタミン酸に対する(±)-ＭＫ８０１の％効果を示すグラフである。
【図１２Ｉ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、１００μＭ L-グルタミン酸に対する(±)-ＭＫ８０１の％効果を示すグラフである。
【図１２Ｊ】受容体サブタイプGluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dでの、１ｍＭ L-グルタミン酸に対する、(±)-ＭＫ８０１の％効果を示すグラフである。
【図１３Ａ】ARPE-19細胞におけるＮＭＤＡＲ1サブユニットの発現を示す写真である。
【図１３Ｂ】ARPE-19細胞におけるＮＭＤＡＲ2Aサブユニットの発現を示す写真である。
【図１３Ｃ】ARPE-19細胞におけるＮＭＤＡＲ2Bサブユニットの発現を示す写真である。
【図１４】ＮＭＤＡＲアゴニストL-グルタミン酸単体(１０ｍＭ L-Glu)での、又はそれをデキストロメサドンと組み合わせた処理後におけるARPE-19細胞の細胞生存能力を示すグラフである。ビヒクルで処理した対照細胞に対して***P〈0.001(一元ＡＮＯＶＡ、続いてTukeyポストホック検定)。
【図１５Ａ】ＮＭＤＡＲ1サブユニットのタンパク質発現を示すグラフである(対照=未処理細胞、急性=２４時間の処理、慢性=6日間の処理)。データは、平均±ＳＥＭとして表現される。
【図１５Ｂ】ＮＭＤＡＲ2Aサブユニット(対照=未処理細胞、急性=２４時間の処理、慢性=6日間の処理)のタンパク質発現を示すグラフである。データは、平均±ＳＥＭとして表現される。
【図１５Ｃ】ＮＭＤＡＲ2Bサブユニット(対照=未処理細胞、急性=２４時間の処理、慢性=6日間の処理)のタンパク質発現を示すグラフである。データは、平均±ＳＥＭとして表現される。
【図１６】様々なグルタミン酸濃度におけるＮＲ1サブユニットでの仮説の値を示すグラフである。
【図１７】ＭＤＤを有する患者におけるデキストロメサドンの2回投与のフェーズ2研究において、患者のスクリーニング及び投与スケジュールを示す概略図である。
【図１８】治療下で発現した有害事象の表 － 総括安全性集団である。
【図１９Ａ】図19Bと合わせて、器官別大分類及び基本語、安全性集団により(by system organ class and preferred term safety population)、治療下で発現した有害事象の表を示す図である。
【図１９Ｂ】図19Aと合わせて、器官別大分類及び基本語、安全性集団により、治療下で発現した有害事象の表を示す図である。
【図２０】器官別大分類及び基本語、安全性集団による、特に注目すべき有害事象(ＡＥＳＩ)の表である。
【図２１】臨床医管理解離状態スケールスコア(clinician administered dissociative states scale scores)の表である。
【図２２】1日目の用量レベル(25mg及び50mg)により、デキストロメサドンの血漿中濃度を示すグラフである。
【図２３】用量レベル(25mg及び50mg)により、デキストロメサドンのトラフ血漿中濃度レベルを示すグラフである。
【図２４】4日目から14日目のプラセボに対する統計的有意差を導いた、フェーズ2研究の処置群におけるＭＡＤＲＳスコアを示すグラフである。
【図２５】ＭＡＤＲＳ〈10点の寛解者の割合を示すグラフである。
【図２６】ベースラインからＭＡＤＲＳ〉５０％減少の応答者の割合を示すグラフである。
【図２７Ａ】GluN1とGluN2Aを含有するジヘテロマー組換えヒトＮＭＤＡＲを発現する

細胞株での、0.04μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２７Ｂ】GluN1とGluN2Bを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、0.04μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２７Ｃ】GluN1とGluN2Cを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、0.04μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２７Ｄ】GluN1とGluN2Dを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、0.04μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２８Ａ】GluN1とGluN2Aを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、0.2μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２８Ｂ】GluN1とGluN2Bを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、0.2μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２８Ｃ】GluN1とGluN2Cを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、0.2μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２８Ｄ】GluN1とGluN2Dを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、0.2μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２９Ａ】GluN1とGluN2Aを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、10μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２９Ｂ】GluN1とGluN2Bを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、10μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２９Ｃ】GluN1とGluN2Cを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、10μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図２９Ｄ】GluN1とGluN2Dを含有するジヘテロマー組換えヒトNMDARを発現する細胞株での、10μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果を示すグラフである。
【図３０】4種のNMDA受容体サブタイプ(GluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2D)のそれぞれでのキノリン酸CRCプロットを示すグラフである。
【図３１】4種のNMDA受容体サブタイプ(GluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2D)のそれぞれでのゲンタマイシンCRCプロットを示すグラフである。
【図３２Ａ】GluN2Aを使用した、10μMグリシンの存在下での、100μM～1,000μMのキノリン酸、及び10μMデキストロメサドンを添加したキノリン酸の効果を示すグラフである。
【図３２Ｂ】GluN2Bを使用した、10μMグリシンの存在下での、100μM～1,000μMのキノリン酸、及び10μMデキストロメサドンを添加したキノリン酸の効果を示すグラフである。
【図３２Ｃ】GluN2Cを使用した、10μMグリシンの存在下での、100μM～1,000μMのキノリン酸、及び10μMデキストロメサドンを添加したキノリン酸の効果を示すグラフである。
【図３２Ｄ】GluN2Dを使用した、10μMグリシンの存在下での、100μM～1,000μMのキノリン酸、及び10μMデキストロメサドンを添加したキノリン酸の効果を示すグ

ラフである。
【図３３Ａ】GluN2Aを使用した、10μMグリシンの存在下での、40nM L-グルタミン酸、並びに100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３３Ｂ】GluN2Bを使用した、10μMグリシンの存在下での、40nM L-グルタミン酸、並びに100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３３Ｃ】GluN2Cを使用した、10μMグリシンの存在下での、40nM L-グルタミン酸、並びに100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３３Ｄ】GluN2Dを使用した、10μMグリシンの存在下での、40nM L-グルタミン酸、並びに100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３４Ａ】GluN2Aを使用した、10μMグリシンの存在下での、40nM L-グルタミン酸、並びに1,000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミンの効果を示すグラフである。
【図３４Ｂ】GluN2Bを使用した、10μMグリシンの存在下での、40nM L-グルタミン酸、並びに1,000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミンの効果を示すグラフである。
【図３４Ｃ】GluN2Cを使用した、10μMグリシンの存在下での、40nM L-グルタミン酸、並びに1,000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミンの効果を示すグラフである。
【図３４Ｄ】GluN2Dを使用した、10μMグリシンの存在下での、40nM L-グルタミン酸、並びに1,000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミンの効果を示すグラフである。
【図３５Ａ】GluN2Aを使用した、10μMグリシンの存在下での、200nM L-グルタミン酸、並びに100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３５Ｂ】GluN2Bを使用した、10μMグリシンの存在下での、200nM L-グルタミン酸、並びに100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３５Ｃ】GluN2Cを使用した、10μMグリシンの存在下での、200nM L-グルタミン酸、並びに100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３５Ｄ】GluN2Dを使用した、10μMグリシンの存在下での、200nM L-グルタミン酸、並びに100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３６Ａ】GluN2Aを使用した、10μMグリシンの存在下での、200nM L-グルタミン酸、並びに1,000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３６Ｂ】GluN2Bを使用した、10μMグリシンの存在下での、200nM L-グルタミン酸、並びに1,000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３６Ｃ】GluN2Cを使用した、10μMグリシンの存在下での、200nM L-グルタミン酸、並びに1,000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３６Ｄ】GluN2Dを使用した、10μMグリシンの存在下での、200nM L-グルタミン酸、並びに1,000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したL-グルタミン酸の効果を示すグラフである。
【図３７Ａ】GluN2Aを使用した、10μMグリシンの存在下での、1,000μMキノリン

酸、並びに10g/mlゲンタマイシン及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したキノリン酸の効果を示すグラフである。
【図３７Ｂ】GluN2Bを使用した、10μMグリシンの存在下での、1,000μMキノリン酸、並びに10g/mlゲンタマイシン及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したキノリン酸の効果を示すグラフである。
【図３７Ｃ】GluN2Cを使用した、10μMグリシンの存在下での、1,000μMキノリン酸、並びに10g/mlゲンタマイシン及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したキノリン酸の効果を示すグラフである。
【図３７Ｄ】GluN2Dを使用した、10μMグリシンの存在下での、1,000μMキノリン酸、並びに10g/mlゲンタマイシン及び/又は10μMデキストロメサドンを添加したキノリン酸の効果を示すグラフである。
【図３８Ａ】MDARS CFBの散乱ドットプロットであり、図38A～Dは、プラセボ又は25mgのデキストロメサドン(REL-1017)で処置した患者の、7日目及び14日目におけるMDARS CFBの散乱ドットプロットである(横棒は中央値を指し示す)。
【図３８Ｂ】MDARS CFBの散乱ドットプロットであり、図38A～Dは、プラセボ又は25mgのデキストロメサドン(REL-1017)で処置した患者の、7日目及び14日目におけるMDARS CFBの散乱ドットプロットである(横棒は中央値を指し示す)。
【図３８Ｃ】MDARS CFBの散乱ドットプロットであり、図38A～Dは、プラセボ又は25mgのデキストロメサドン(REL-1017)で処置した患者の、7日目及び14日目におけるMDARS CFBの散乱ドットプロットである(横棒は中央値を指し示す)。
【図３８Ｄ】MDARS CFBの散乱ドットプロットであり、図38A～Dは、プラセボ又は25mgのデキストロメサドン(REL-1017)で処置した患者の、7日目及び14日目におけるMDARS CFBの散乱ドットプロットである(横棒は中央値を指し示す)。
【図３８Ｅ】MDARS CFBの散乱ドットプロットであり、図38E～Hは、プラセボ又は50mgのデキストロメサドン(REL-1017)で処置した患者の7日目及び14日目におけるMDARS CFBの散乱ドットプロットである(横棒は中央値を指し示す)。
【図３８Ｆ】MDARS CFBの散乱ドットプロットであり、図38E～Hは、プラセボ又は50mgのデキストロメサドン(REL-1017)で処置した患者の7日目及び14日目におけるMDARS CFBの散乱ドットプロットである(横棒は中央値を指し示す)。
【図３８Ｇ】MDARS CFBの散乱ドットプロットであり、図38E～Hは、プラセボ又は50mgのデキストロメサドン(REL-1017)で処置した患者の7日目及び14日目におけるMDARS CFBの散乱ドットプロットである(横棒は中央値を指し示す)。
【図３８Ｈ】MDARS CFBの散乱ドットプロットであり、図38E～Hは、プラセボ又は50mgのデキストロメサドン(REL-1017)で処置した患者の7日目及び14日目におけるMDARS CFBの散乱ドットプロットである(横棒は中央値を指し示す)。
【図３９】テスト項目の適用プロトコール図を示すチャートである。
【図４０】hGluN1/hGluN2C NMDAR中のL-グルタミン酸/グリシンに誘発された電流に対するテスト項目の効果を示すグラフである。
【図４１】hGluN1/hGluN2C-CHO細胞において記録された試料電流を示す図であり、これは、10μMデキストロメサドン(左)又は1μM(±)-ケタミン(右)の非存在下又は存在下で、10/10μM L-グルタミン酸/グリシンを添加した2種の異なる細胞から記録された代表的な電流トレースを示す。
【図４２】10μMデキストロメサドンで処理した細胞(左)、又は1μM(±)-ケタミンで処理した細胞(右)でのテスト項目のオンセット及びオフセット動態実験の試料トレースを示すグラフを含む図である。
【図４３】トレースが、10μMデキストロメサドン(中央の線;灰色陰影)、10μM(±)-ケタミン(下の線;黒色陰影)及び1μM(±)-ケタミン(上の線;明灰色陰影)で記録された%電流を表す一方、内部の黒線が、相対フィッティングである、テスト項目のオンセット動態実験の要約を示すグラフである。
【図４４】実施例6パートIの10μMデキストロメサドン(左カラム)及び1μM(±)-ケタ

ミン(右カラム)実験のタウオンの比較を示すグラフである。
【図４５】トレースが、１０μＭデキストロメサドン(灰色陰影)、１μＭ(±)-ケタミン(黒色陰影)及び１０μＭ(±)-ケタミン(明灰色陰影)で記録された％電流を表す一方、内部の黒線が、相対フィッティングである、テスト項目のオフセット動態実験の要約を示すグラフである。
【図４６】１０μＭデキストロメサドン(左カラム)及び１μＭ(±)-ケタミン(右カラム)実験のタウオフの比較を示すグラフである。
【図４７】細胞内のデキストロメサドンは、１０/１０μＭ Ｌ-グルタミン酸/グリシンが誘導する電流を修飾しなかったことを実証するグラフである。
【図４８】細胞内のデキストロメサドンは、細胞外のデキストロメサドンによる電流遮断を増加させなかったことを実証するグラフである。
【図４９】テスト項目の適用プロトコール図を示すチャートである。
【図５０】トラッピングアッセイにおけるテスト項目試料トレースの効果を示すチャートである。
【図５１Ａ】１０μＭデキストロメサドン(５１Ａ～Ｃにおける左カラム)又は１μＭ(±)-ケタミン(５１Ａ～Ｃにおける右カラム)により生じる遮断(図５１Ａ)を示すグラフである。値は、平均±ｓｅｍとして報告されている(デキストロメサドンでｎ＝１３及び(±)-ケタミンでｎ＝１１)。対応のないｔ-検定を行った。
【図５１Ｂ】１０μＭデキストロメサドン(５１Ａ～Ｃにおける左カラム)又は１μＭ(±)-ケタミン(５１Ａ～Ｃにおける右カラム)により生じる残留遮断(ｒｅｓｉｄｕａｌ ｂｌｏｃｋ)(図５１Ｂ)を示すグラフである。値は、平均±ｓｅｍとして報告されている(デキストロメサドンでｎ＝１３及び(±)-ケタミンでｎ＝１１)。対応のないｔ-検定を行った。
【図５１Ｃ】１０μＭデキストロメサドン(５１Ａ～Ｃにおける左カラム)又は１μＭ(±)-ケタミン(５１Ａ～Ｃにおける右カラム)により生じるトラップされた遮断(ｂｌｏｃｋ ｔｒａｐｐｅｄ)(図５１Ｃ)を示すグラフである。値は、平均±ｓｅｍとして報告されている(デキストロメサドンでｎ＝１３及び(±)-ケタミンでｎ＝１１)。対応のないｔ-検定を行った。
【図５２Ａ】標準的食餌、西洋型食餌及び西洋型食餌+ｄ-メタドンを経たラット肝臓において、ｑＲＴ-ＰＣＲにより測定された炎症に関与するサイトカイン[ＩＬ-６(図５２Ａ)]の遺伝子発現を示すグラフである。**ｐ〈０.０１、***ｐ〈０.００１及び****ｐ〈０.０００１、一元ＡＮＯＶＡ、続いてＴｕｋｅｙのポストホック検定。
【図５２Ｂ】標準的食餌、西洋型食餌及び西洋型食餌+ｄ-メタドンを経たラット肝臓において、ｑＲＴ-ＰＣＲにより測定された炎症に関与するサイトカイン[ＩＬ-１０(図５２Ｂ)]の遺伝子発現を示すグラフである。**ｐ〈０.０１、***ｐ〈０.００１及び****ｐ〈０.０００１、一元ＡＮＯＶＡ、続いてＴｕｋｅｙのポストホック検定。
【図５２Ｃ】標準的食餌、西洋型食餌及び西洋型食餌+ｄ-メタドンを経たラット肝臓において、ｑＲＴ-ＰＣＲにより測定された炎症に関与するサイトカイン[ＣＣＬ２(図５２Ｃ)]の遺伝子発現を示すグラフである。**ｐ〈０.０１、***ｐ〈０.００１及び****ｐ〈０.０００１、一元ＡＮＯＶＡ、続いてＴｕｋｅｙのポストホック検定。
【図５３Ａ－Ｃ】標準的食餌を供給されたラットが、通常の肝臓の構造を示し(図５３Ａ)、一方で、肝脂肪症を典型的な膨らみを伴って引き起こす脂質蓄積が、西洋型食餌を供給されたラットで観察された(図５３Ｂ、矢印)が、脂肪症の減少は、ｄ-メタドンで処置したラットで観察され得る(図５３Ｃ)ことを実証するパラフィン包埋肝臓の薄片のヘマトキシリン-エオシン染色による肝臓組織の組織学的分析から生じる写真である。１０×倍率の写真。
【図５４Ａ－Ｂ】ｑＲＴ-ＰＣＲにより脂質代謝に関与し、ＧＰＡＴ４及びＳＲＥＰＢ２の両方の遺伝子発現が、西洋型食餌の投与により著しく増加したこと、及びｄ-メタドン処置は、その発現の著しい下落を引き起こすことができたことを実証する２種の遺伝子[ＧＰＡＴ４(図５４Ａ)及びＳＲＥＰＢ２(図５４Ｂ)]の発現を示すグラフである。*ｐ〈０.０５、**ｐ〈０.０１、***ｐ〈０.００１及び****ｐ〈０.０００１、一元ＡＮＯＶＡ、続いてＴｕｋｅｙのポストホック検定。
【発明を実施するための形態】

【００５２】
本発明の1つ又は複数の特定の実施形態を下記に説明する。これらの実施形態の簡潔な理解を提供するために、実際の実施態様の全ての特徴が本明細書に記載されているとは限らない。工学的又は設計プロジェクトにおけるものとしての、任意のこのような実際の実施態様の開発において、開発者の特定の目標、例えばシステム関連及びビジネス関連の制約の遵守のような多数の実施態様特有の決定が為されなければならず、これは実施態様毎に変わり得ることが認識されるべきである。その上、このような開発努力は複雑且つ時間のかかるものであり得るが、それにもかかわらず、本開示の利益を得る当業者にとっては日常的な設計、製造及び生産の作業であろうことが認識されるべきである。
【００５３】
本明細書で使用される場合、デキストロメサドン;エスメサドン;REL-1017;S-メサドン;d-メサドン;及び(+)-メサドンという用語は、同じ化学分子を定義し、互換的である。
【００５４】
「疾患修飾」処置、又は「疾患修飾」の潜在性を有する処置は、本明細書で使用される場合、その病理学的分子の機構を整えることによりその疾患の経過を好ましく変化させる潜在性を有する薬物処置を含む。疾患修飾処置は、したがって、潜在的に治癒的なものである。対照的に、対症的な処置は、一般的には一時緩和のみであり、これらは症状を緩和するが、疾患の分子の原因に対処しない。
【００５５】
デキストロメサドン及びMDDの場合、少なくとも患者のサブセットについて、MDDは、ある特定のCNS細胞、例えばエンドルフィン経路の一部であるニューロン又は星状細胞におけるNMDARを介した過剰なCa^{2+}流入により引き起こされることが、本発明者らにより仮定される。これらのCNS細胞におけるこの過剰なCa^{2+}流入は、様々なシナプスタンパク質の産生を障害する細胞内の下流のシグナルを活性化する。これらのシナプスタンパク質が利用不可能であることは、MDDを有するヒトにおいて、神経結合(例えば情動記憶の形成に必要な神経結合)の形成を妨害し、うつ病の表現型を引き起こす。この過剰なCa^{2+}侵入は、静止膜電位の間はNR2c及びNR2Dサブユニットを含有するNMDARチャネル(GluN2C及びGluN2Dサブユニットを含有する持続的且つ病理学的に活動亢進性のNMDAR)を優先的に介する。
【００５６】
発明者らにより開示されているようなデキストロメサドンは、その電位依存性NMDARチャネル遮断においてそれをMg^{2+}と同様とする正の電荷を有し、自身をNMDARの孔内に(Mg^{2+}と同様に)挿入し、過剰なCa^{2+}流入を下方調節する。以前の過剰なCa^{2+}流入の、生理学的な量への減少は、選択された脳の回路において新たな「健康な」情動記憶を構築するために適切な量のシナプスタンパク質の産生を生じる下流のシグナル伝達を活性化する。よって、MDDは治癒的な分子の機構を通して回復し、これはうつ病の単独の症状に対する効果を有する大半の薬物について以前に仮定したような、例えばオピオイド受容体又は更にはセロトニン受容体に単純に直接作用することにより症状を和らげることによるものではない。
【００５７】
そのため、デキストロメサドンは、MDD及び関連する障害、例えば選択された回路の一部である細胞を含む選択されたCNS細胞集団における過剰なCa^{2+}により引き起こされる障害について、潜在的に治癒的であり、よって疾患修飾的である。MDDの場合、発明者らは、エンドルフィン回路が関連すること、及びデキストロメサドンのオピオイド親和性が、エンドルフィン回路の一部であるニューロンにより発現された、NMDARに構造的に関連するオピオイド受容体(二重受容体(dual receptor)、ヘテロ受容体)に向けて分子を移動させ得ることを開示する。発明者らにより開示されるこのオピオイド受容体への結合は、今日まで当業者により考えられてきたような典型的なオピオイド効果を生じない。以前は知られていなかったMDD有効用量でのこの典型的なオピオイド効果の欠落は、以下の実施例において詳述するようなこれらのオピオイド受容体のNMDARとの構造的な

関連に関する。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「記憶」は、認知記憶、情動記憶、社会的記憶及び運動記憶を含む。「記憶」、「学習」、「(LTP)+(LTD)」、「神経可塑性」(「スパイン拡大」+「スパイン形成」+「シナプス強化」+「神経突起成長」+シナプス刈り込み)及び「コネクトーム」という用語は本明細書において互換的に使用することができる。個性及び自己認識は記憶の形態である。MDD及び関連する障害は、病理学的な情動記憶の兆候として考えることができる。

【００５９】

本明細書で使用される場合、「シナプスフレームワーク」は、イオンチャネル型及び代謝調節型受容体を含む興奮性及び阻害性受容体を含む全ての受容体を含む、ニューロンのシナプスに存在する全ての要素を含み得る。また、シナプス前ニューロン中のシナプス小胞を含む。また、シナプス後肥厚部の全ての要素を含む。また、接着タンパク質を含むシナプス間隙分子を含む。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「NMDARフレームワーク」は、NMDARサブタイプの相対密度及び絶対密度並びに位置を含む、グルタミン酸作動系(glutamateregic system)の全ての要素を含み得る。これは、シナプスの「ホットスポット」(グルタミン酸放出細胞のグルタミン酸放出領域に最も近い、グルタミン酸受容細胞(glutamate receiving cell)の膜上の100～200ナノモルの直径の領域)のフレームワークを含む。NMDARサブタイプは、NR1-2A-Dジヘテロマー及びNR1-NR2A-Dを含むトリヘテロマー(例えばNR1-2A-2B)及びトリヘテロマーNR1-2A-D-3 A-B(例えばNR1-2D-3A又はNR1-NR3A-NR2C)及びジヘテロマーNR1-NR3A-Bを含み得る。NMDAR膜の位置は、シナプス(シナプス前及びシナプス後)、シナプス周囲、シナプス外及び例えば星状細胞上又はCNS外細胞集団上の非ニューロン膜を含み得る。位置は、微小回路(microcircuit)及び/又は特定の受容体系(例えばエンドルフィン系)を含む、脳内及び/又は特定の神経回路内の特定の領域を指すことができる。一部の態様では、NMDARフレームワークは、他のグルタミン酸受容体(例えばAMPAR及びカイニン酸受容体及び代謝調節型NMDAR)を含むことを意図する。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「正のアロステリックモジュレーター(PAM)」及び「負のアロステリックモジュレーター(NAM)」は、特にNMDARの開閉を含むイオンチャネルの開口に影響を与えることが可能な、内因性及び外因性のイオン及び分子(内因性及び外因性毒素、ペプチド、ステロイド(ホルモンを含む)を含む)、並びに薬物及び物理的及び化学的刺激を指す。ゲンタマイシンは、NMDARのアロステリックモジュレーターの中に含まれる。PAM及びNAMは、アゴニスト部位ではないが近接して結合する場合に非競合的であることができる。また、これらは、本明細書において記載されているデキストロメサドン及び他のチャネル孔遮断薬の場合のように、アゴニスト部位から離れた部位に結合する場合に非競合的であることができる。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「アゴニスト物質」は、NMDARのアゴニスト部位(NMDA部位を含む)に結合することにより、NMDARの開閉を含むイオンチャネルの開口に影響を与えることが可能な内因性及び外因性分子を指す。そのような分子には、毒素及び薬物、並びに内因性物質、例えばキノリン酸が挙げられる。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「エピジェネティックコード」は、NMDARを介する正確に調節されたCa^{2+}流入の差次的パターンにより表され、次に、神経細胞のコネクトームの一定の再形成を含み、NMDARフレームワーク自体の調節(リアルタイムの一定の自己学習パラダイムにおける調節因子の調節)を含む、細胞の選択された翻訳、合成、タンパク質の集合及び分化、遊走及び神経可塑性を調節する、エピジェネティックな指示(その

一部はCam-CaMKII、CREB、及びm-ToR経路を介して媒介され得る)についてのコードを指す。NMDARを介する正確且つ絶えず変化する(その後の刺激がCa2+流入の差次的パターンを決定する)Ca^{2+}流入の量からなるこのエピジェネティックコードは、NMDAR及びNMDARフレームワークを有する全ての種に共通する。Ca^{2+}流入のこれらの差次的パターンは、NMDARフレームワークを調節し、次にそれにより調節される。コード(すなわち、Ca^{2+}流入の差次的パターン)は、同じNMDARサブユニットGluN1、GluN2A-D及びGluN3A-B、並びに関連するアイソフォーム及び潜在的なサブタイプを有する種内で共通する。GluN3A-Bサブユニットは、グルタミン酸結合を可能とせず、Ca^{2+}に対して不透過性又は比較的不透過性であるNMDARサブタイプを形成することにより、LTPに対する阻害として機能することができる。シナプスフレームワークの一部の場合、これらのサブタイプはCa^{2+}流入の下方調節因子として機能する。細胞(神経細胞及び非神経細胞)の活動は、よって、特にNMDARチャネルを含む異なるイオンチャネル全体にわたる、正味のCa^{2+}流入により調節される。

【００６４】

NMDARが媒介するCa^{2+}侵入は、下流シグナル伝達経路、例えば(1)Cam-CaMKII-GIT1-βPIX-RAC1-PAK1、(アクチンリモデリング経路)、(2)RAS-MEK-ERK1-2-CREB(サイクリックAMP応答性エレメント結合タンパク質(CREB)媒介性転写遺伝子発現経路)、(3)PI3K-AKT-REHB-mTOR[可塑性関連タンパク質(PRP)のラパマイシンの機械的標的(mTOR)依存性のmRNA翻訳]及び(4)PRP経路を活性化する。これらの経路のうちの1つ又は複数の活性化は、他の下流の効果の中でも、シナプス維持及びスパイン拡大及び記憶統合を含むシナプスのモジュレーションを媒介する。

【００６５】

上記のように、単独の精神的症状(例えばうつ病の単独の精神的症状)の処置は以前に説明されているが、これまでのところ神経精神障害(例えばMDD及び関連する障害)のための有効な疾患修飾処置は存在しない。疾患修飾処置は、1つ又は複数の精神的症状の対症的な処置の範囲を超える薬物(複数可)を必要とする。本発明者らはここで、背景技術において記載されている課題を解決した。この観点から、発明者らは、デキストロメサドンが意外にもMDDを有する患者において急速、ロバスト且つ持続的な潜在的に治癒的な治療効果を誘導することを開示する。更に、これらの効果は、認知副作用を有さない用量で達成される。これは、精神的症状の対症的処置よりもむしろ、以前認識されていなかった特定の疾患修飾作用機序を示す。

【００６６】

そのため、本発明の態様は、本処置を用いてMDD及び他のそのような障害についての課題を減少する及び/又は取り除く。一般的に、本発明の包括的な態様は、MDD及び他の障害のための疾患修飾処置を提供する。「疾患修飾」処置、又は「疾患修飾」の潜在性を有する処置は、本明細書で使用される場合、その病理学的機構を整えることによりその疾患の経過を好ましく変化させる潜在性を有する薬物処置を含む。疾患修飾処置は、したがって、潜在的に治癒的なものである。対照的に、対症的な処置は、一般的には一時緩和のみであり、これらは症状を緩和するが、疾患の分子の原因に対処しない。

【００６７】

そのため、本発明の一態様は、神経精神障害を処置する方法であって、神経精神障害を患う対象に組成物を投与する工程を含み、組成物が、d-メサドン、d-メサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む方法を対象とする。神経精神障害は、(限定されるものではないが)大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、物質使用障害、過活動膀胱障害から選択することができる。

【００６８】

本発明の別の態様は、神経精神障害を処置するための方法であって、(1)個体を神経精神障害と診断する工程、(2)個体の神経精神障害を処置するコースを開発する工程;並びに(3)個体に、個体の神経精神障害を処置する前記コースの少なくとも一部として、物質を投与する工程を含む方法を対象とする。この態様では、物質は、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択することができる。処置される神経精神障害は、(限定されるものではないが)大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、物質使用障害及び過活動膀胱障害から選択することができる。

【００６９】

本発明のこの態様の一実施形態は、ＭＤＤを処置するための方法であって、(1)個体をＭＤＤと診断する工程、(2)個体のＭＤＤを処置するコースを開発する工程、並びに(3)個体に、個体のＭＤＤを処置するコースの少なくとも一部として、デキストロメサドンを投与する工程を含む方法を挙げることができる。

【００７０】

本発明の別の態様は、神経精神障害を処置する方法であって、対象中の、ＮＭＤＡＲサブユニット、ＡＭＰＡＲサブユニット又は神経可塑性並びに組織化及び発現したＮＭＤＡＲチャネルに寄与する他のシナプスタンパク質の合成を誘導する工程を含む方法を対象とする。対象は、この態様では、神経精神障害(そのような神経精神障害の例には、大うつ病性障害、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、物質使用障害及び過活動膀胱障害が挙げられる)を患っている。本発明のこの態様では、ＮＭＤＡＲサブユニット、ＡＭＰＡＲサブユニット又は神経可塑性に寄与する他のシナプスタンパク質の合成を誘導することは、対象に、d-メサドン、d-メサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を投与することにより遂行される。

【００７１】

本発明の別の態様は、イオンチャネルの機能不全を特徴とする疾患又は障害を処置するための方法であって、(1)個体を、イオンチャネルの機能不全を特徴とする疾患又は障害と診断する工程、(2)個体の疾患又は障害を処置するコースを開発する工程であって、疾患又は障害を処置するコースがイオンチャネルの機能不全の回復を伴う工程、及び(3)個体に、イオンチャネルの機能不全を回復するコースの少なくとも一部として、物質を投与する工程を含む方法を対象とする。使用される物質は、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択することができる。ある特定の実施形態では、イオンチャネルは、１つ又は複数のＮＭＤＡＲに不可欠である。ある特定の実施形態では、イオンチャネルは、Ｇｌｕｎ２Ｃサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である。ある特定の実施形態では、イオンチャネルは、Ｇｌｕｎ２Ｄサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である。ある特定の実施形態では、イオンチャネルは、Ｇｌｕｎ２Ｂサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である。ある特定の実施形態では、イオンチャネルは、Ｇｌｕｎ２Ａサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である。ある特定の実施形態では、イオンチャネルは、Ｇｌｕｎ３Ａサブユニットを含むＮＭＤＡＲに不可欠である。

【００７２】

本発明の別の態様は、障害を、病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲチャネルにより引き起こされるか、悪化するか又は維持される障害として診断するための方法を対象とする。この態様の方法は、神経障害、神経精神障害、眼科障害、耳科障害、代謝障害、骨粗鬆症、

泌尿生殖器障害、腎機能障害、不妊症、早発卵巣不全、肝障害、免疫学的障害、腫瘍学的障害、心血管障害から選択される病態生理が不明な少なくとも1つの障害と診断されている対象に、組成物を投与する工程を含む。組成物は、デキストロメサドン、デキストロメサドン代謝産物、d-メタドール、d-アルファ-アセチルメタドール、d-アルファ-ノルメタドール、l-アルファ-ノルメタドール及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される物質を含む。これは次に、組成物の投与前後に、各障害に特異的なエンドポイントを測定することにより、少なくとも1つの障害における組成物の有効性を決定し、対象が特定のエンドポイントの改善を示す場合に、対象を、病理学的に活動亢進性のNMDARチャネルにより引き起こされるか、悪化するか又は維持される障害と診断する。エンドポイントは特定の障害に特異的であり得るため、組成物の投与に続くエンドポイントの測定は、診断されることとなる特定の障害を決定することを可能とする。

【００７３】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、物質は、前記神経精神障害の処置のための組成物中の唯一の活性剤である。

【００７４】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、物質は、そのエナンチオマーから単離されるか、又は新規に合成される。

【００７５】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、物質が対象のNMDA受容体に結合するのに有効な条件下で行われ、前記神経精神障害の経過及び重症度を修飾することにより対象に緩和をもたらす。ある特定の実施形態では、緩和は、前記神経精神障害の治癒、前記神経精神障害の予防、前記神経精神障害の重症度の減少、及び前記神経精神障害の持続期間の減少から選択される。

【００７６】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、単剤療法として行われる。

【００７７】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、第2の物質に対する補助処置の一部として行われる。

【００７８】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、イオンチャネル、神経伝達物質系、神経伝達物質経路、又はイオンチャネル型グルタミン酸受容体、5-HT2A受容体、5-HT2C受容体、オピオイド受容体、AChR、SERT、NET、シグマ1受容体、Kチャネル、Naチャネル及びCaチャネルから選択される受容体での作用に有効な条件下で行われる。ある特定の実施形態では、受容体はオピオイド受容体であり、MOR、KOR及びDORから選択される。他の実施形態では、組成物を投与する工程は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体での作用に有効な条件下で行われ、イオンチャネル型グルタミン酸受容体はNMDARである。他の実施形態では、イオンチャネル型グルタミン酸受容体での作用は、細胞の膜により発現されるNMDARの電位依存性のチャネル遮断を含む。他の実施形態では、イオンチャネル型グルタミン酸受容体での作用は、NR2C及びNR2Dサブユニットを含有するNMDARに対する優先的な効果を有する、細胞の膜により発現されるNMDARの電位依存性のチャネル遮断を含む。また、他の実施形態では、イオンチャネル型グルタミン酸受容体での作用は、NMDARサブユニット、又は神経可塑性に寄与する他のシナプスタンパク質の合成の誘導を含み、前記シナプスタンパク質の膜発現に寄与する。

【００７９】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、対象は脊椎動物である。また、ある特定の実施形態では、脊椎動物はヒトである。

【００８０】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、物質はデキストロメ

サドンである。ある特定の実施形態では、デキストロメサドンは薬学的に許容される塩の形態である。ある特定の実施形態では、デキストロメサドンは0.1ｍｇ～5,000ｍｇの総1日投薬量で送達される。

【００８１】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、対象における前記神経精神障害の経過及び重症度を修飾し、緩和は、物質の初回投与後2週間以下、物質の初回投与後7日以下、物質の初回投与後4日以下、及び物質の初回投与後2日以下から選択される期間内に始まる。

【００８２】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程から生じるデキストロメサドンの治療効果は、フェーズ2臨床試験において0.3よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量、又はフェーズ2臨床試験において0.5よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量、又はフェーズ2臨床試験において0.7よりも大きいか若しくはそれと等しい効果量に達する。ある特定の実施形態では、治療効果は、処置の中止後少なくとも1週間持続する。ある特定の実施形態では、処置の中止後の治療効果の持続期間は、処置の持続期間と等しいか又はそれよりも大きい。

【００８３】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、対象への1つ又は複数の抗うつ薬の投与に加えて、又はそれと組み合わせて行われる。

【００８４】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、対象へのマグネシウム、亜鉛又はリチウムのうちの1つ又は複数の投与に加えて、又はそれと組み合わせて行われる。

【００８５】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、対象は、35と等しいか又はそれ未満の肥満指数を有する。

【００８６】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、認知機能を改善するため、社会的機能を改善するため、睡眠を改善するため、性的機能を改善するため、仕事をするための能力を改善するため、又は社会的活動の意欲を改善するために使用される。

【００８７】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、経口、口腔内、舌下、直腸内、膣内、経鼻、エアロゾルを介して、経皮、非経口、静脈内、皮下、硬膜外、髄腔内、耳介内、眼内又は局所で行われる。

【００８８】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、1日あたり0.01～1000ｍｇの用量で行われる。

【００８９】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、1日あたり25ｍｇの用量で行われる。上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、1日あたり50ｍｇの用量で行われる。

【００９０】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物の投与は、組成物の負荷用量を投与する工程を含み、その後に組成物の1日用量の投与が続く。

【００９１】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物の負荷用量は、組成物の各1日用量中に存在する物質の量よりも大きい物質の量を含む。

【００９２】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物の投与の第1日目に、定常状態の、又はそれよりも高い血漿レベルに達する。ある特定の実施形態では、組成物の投与の4時間以内に、定常状態の、又はそれよりも高い血漿レベルに達する。

【００９３】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程の後、対象中の物質の総血漿レベルは5ng/ml～3000ng/mlの範囲内である。

【００９４】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物の投与後、対象中の物質の非結合レベルは0.5nM～1,500nMである。

【００９５】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物の投与に続けて、対象中の物質の非結合レベルは0.1nM～1,500nMの範囲内である。

【００９６】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、組成物を投与する工程は、隔日、3日毎に1回、週1回、隔週、2週間毎、月毎に1週、隔月、2カ月毎、3カ月毎、1年毎に1週、及び1年毎に1カ月から選択される間欠的な処置スケジュールとして行われる。

【００９７】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、選択された間欠的処置スケジュール中、組成物の投与はプラセボと交互に行われる。

【００９８】

上記で列挙される本発明の態様に基づくある特定の実施形態では、方法は、プラセボの代わりに又はそれに加えて、マグネシウム、亜鉛又はリチウムのうちの1つ又は複数を含む。

【００９９】

ある特定の実施形態では、本発明の一態様は、症状及び徴候、並びに機能及び能力不全の転帰のデジタルモニタリングを含む、障害の経過をモニタリングするためのデジタルアプリケーションに更に関連し得る。

【０１００】

加えて、発明者らはまた、本出願において、(以下の実施例11に示すように)デキストロメサドンが「西洋食」のラットにおいてNAFLD及び潜在的にNASHを低減し、炎症性マーカーをモジュレートしたことを初めて開示した。発明者らはまた、本出願において、(以下の実施例7に示すように)デキストロメサドンが患者においてMDD及びTRDに関連するバイオマーカーをモジュレートする潜在性を有することを初めて開示した。

【０１０１】

デキストロメサドンが、MDD及び/又はTRDの診断を有する患者のために、急速、ロバスト、持続的且つ統計学的に有意な有効性を大きな効果量で有するという本発明者らの発見(本明細書において開示されている)を考慮して:以下でより詳細に説明するように、発明者らは、デキストロメサドンが、プラセボへと無作為化された患者における5%の寛解率と比較して、処置の第1週以内に30%を超える患者において疾患の寛解(10以下のMADRSスコアとして定義)を誘導することができることを示す二重盲検化プラセボ対照前向き無作為化臨床試験を開示する。注目すべきことに、寛解は処置の中止後少なくとも1週間持続し、一部の患者についてはより長く持続した。MADRS評定尺度は抑うつ気分を測定するだけでなく、意欲、集中のための認知能力、睡眠、食欲、社会的能力及び自殺のリスクのための評価基準も提供する。

【０１０２】

一般則(上記のような)として、薬物の中止後(特に、発明者らにより開示される臨床試験の場合におけるような突然の中止後)の慢性の状態のための対症薬の効果は、急速に低減するか又は突然に消失する傾向にあり、対症薬の突然の中止は、離脱症状だけでなく、症状の増強の現象(すなわち、処置前のベースラインと比較した症状の悪化)を生じること

さえもある。これと対照的に、本発明者らはここで、疾患修飾処置(例えば本明細書において開示されているもの)に起因する改善が、処置サイクルの完了の際に持続する傾向にあることを発見した。MDDを有する患者においてデキストロメサドンにより誘導された寛解が処置の中止後に持続するという事実は、デキストロメサドンの作用が純粋に対症的ではないこと(すなわち、デキストロメサドンは、例えばMDDのためのオピオイド又はアルコールの使用に伴い起こるような薬物の中止の際に消失し得る効果である患者の気分の向上を単純にもたらすものではないこと)を示す。よって、この疾患寛解の持続性は、デキストロメサドンについての、(以前に考えられていたような)単なる対症的処置ではなく、以前認識されていなかった疾患修飾作用機序(例えば、処置の中止を超えて持続する、神経可塑性のモジュレーション)を示唆する。

【０１０３】

更に、発明者らは、デキストロメサドンのこれらの疾患修飾効果を説明する新規の分子の機構を開示する。これらの機構を、以下の実施例１～１１においてより詳細に説明する。

【０１０４】

本発明者らは、2つの異なるサブユニットである2A及び2Bを含有するNMDARサブタイプの差次的遮断を記載した。本発明者らはここで、(1)NMDARの差次的遮断が全ての試験されたNMDARサブタイプ(サブタイプA、B、C及びD)、特にサブタイプC及びDに及ぶこと、並びに(2)遮断がグルタミン酸の濃度に依存し、非常に低いグルタミン酸の濃度でさえも活性である(シナプス領域のグルタミン酸の濃度は、刺激の強度及びタイミング、グルタミン酸のクリアランス等を含む幾つかの可変要素により影響される)ことを決定した。非常に低いグルタミン酸の濃度でさえも、特に長期間細胞外の空間に存在する場合には(持続性周囲グルタミン酸(tonic ambient glutamate))下流の結果を生じることがある。この観点における発明者らの取り組みを、以下の実施例1に詳述する。

【０１０５】

実施例1は、公知のNMDAR遮断活性を有する全ての試験化合物(試験構成成分は、FDAにより承認された他のNMDARチャネル遮断薬、及び実験薬、例えばMK-801を含んだ)の中で、デキストロメサドンが、本発明者らが副作用なしにその有効性を説明することができると考える特徴である、最も低い効力及び最も少ないサブタイプの選好性を有すことも開示する。更に、発明者らは、MK-801(その重度の認知副作用に起因して臨床的に使用されないより高い親和性のNMDAR遮断薬)を例外とする全ての試験化合物についての臨床的使用におけるGluN2Cへの選好性を指摘した。選択されたNMDAR非競合的チャネル遮断薬に共通し、デキストロメサドンについては以前に開示されていないこのGluN2C選好性を、差次的パターンのCa^{2+}流入の下流の効果及び病理学的状態におけるこの新たなクラスの薬物の潜在的な治療効果の理解のためにここで提供する。

【０１０６】

実施例2(以下)は、デキストロメサドンがARPE-19網膜色素細胞においてGluN1 mRNAを誘導することを実証し、デキストロメサドンがNMDARを形成する選択されたタンパク質サブユニット(NMDARの膜発現に必要であるGluN1を含む)の合成及び発現を誘導することも開示する。更に、デキストロメサドンがGluN2C及び2D mRNAの転写、並びに関連するタンパク質であるサブユニット2C及び2Dの合成にも影響することを(本発明者らにより)ここで示す。

【０１０７】

実施例2において詳述する本発明者らの取り組みは、ここで、デキストロメサドンがNMDARサブユニットの合成を差次的にモジュレートする(例えば、GluN2Aサブユニットの合成をモジュレートするがGluN2Bサブユニットは合成しない)ことも実証する。実施例2において試験細胞株(ARPE-19)において示されるこの選択性は、デキストロメサドンの調節効果(よって、デキストロメサドンによりモジュレートされる差次的パターンのCa^{2+}流入の調節効果)を示すだけでなく、NMDARを形成するタンパク質の合成に対するサブユニットの選択的効果も示す。これらの本発明者らの知見は、MDD(及び類似の病態生理学的を基盤とする他の障害)との関連を含む、生理学的及び病理学的な記憶形成につ

いての基盤である新規の態様を明らかにする。

【０１０８】

この観点から、ＮＭＤＡＲは脊椎動物における記憶形成に重要且つ必須であると認識され、４つの異なるサブタイプ(ＧｌｕＮ２Ａ～Ｄ)は５億年を超えて全ての脊椎動物種にわたり存在してきた。これは、ＮＭＤＡＲのサブタイプの分化によりもたらされるコーディング能力の拡大(エピジェネティックコードを形成する差次的Ca^{2+}流入パターンの微調節)の進化的な重要性を強調するものである。ＡＲＰＥ-１９細胞におけるデキストロメサドンのＮＭＤＡＲ遮断効果、及び結果として生じる、タンパク質転写及び合成のモジュレーションをもたらすCa^{2+}流入の下方調節は、(１)ＮＭＤＡＲタンパク質を含み、(２)ＮＭＤＡＲサブタイプ、例えばＧｌｕＮ１及びＧｌｕＮ２Ａサブユニット対Ｇｌｕｎ２Ｂサブユニットについて選択的であり、よって(実施例２に概説するように)この細胞株においてＮＭＤＡＲサブタイプの集合及び発現について選択的である。これらの機構は、新たなＮＭＤＡＲの選択されたサブユニットの合成の導入(よって新たなＮＭＤＡＲの選択されたサブタイプの集合及び発現)をもたらし、デキストロメサドンについてのシナプスモジュレーション/強化効果(例えばシナプス後ＮＭＤＡＲのモジュレーション)についての潜在性を示す。

【０１０９】

(本発明者らにより開示されている)これらの新たに認識された機構は、発明者らにより開示されているヒト対象におけるＢＤＮＦの産生(ＢＤＮＦはシナプス前強化及び神経突起成長効果を逆行させることが可能である)に対する効果[De Martin S、Vitolo O、Bernstein G、Alimonti A、Traversa S、Inturrisi CE、Manfredi PL、The NMDAR Antagonist Dextromethadone Increases Plasma BDNF Levels in Healthy Volunteers Undergoing a 14-Day In-Patient Phase 1 Study、ACNP 57th Annual Meeting: Poster Session II. ACNP 57th Annual Meeting: Poster Session II. Neuropsychopharmacol. 43巻、228～382頁(2018年)]とは別であり、それに追加されるものである。この試験は、健康な志願者におけるデキストロメサドンからのＢＤＮＦの血漿レベルの強化を示し得るが、対象はＭＤＤの診断を有さず、そのためデキストロメサドンを用いたＭＤＤの処置の教示も示唆も存在しなかった。事実、ＭＤＤを有する患者におけるＢＤＮＦの強化がデキストロメサドンを用いると一貫して存在することは示されておらず、そのため、De Martinのような試験の教示は、ＭＤＤに適用されたことはなかった(背景技術において上記に記載したように、デキストロメサドンを使用した処置は、単独の症状の処置に限定され、この処置は神経精神障害、例えばＭＤＤへと転換可能であるとみなされたことはなかった)。しかし、実施例２の開示(選択されたＮＭＤＡＲサブユニットの合成の誘導により明らかとなる、デキストロメサドンによるシナプス後のＮＭＤＡＲモジュレーション)は、ＢＤＮＦからのデキストロメサドン誘導性の神経可塑性についての補完的な機構を提供し、ＢＤＮＦのニューロン転写、産生及び放出の機構に対する新たなレベルの理解を提供する。

【０１１０】

実施例３では、発明者らは、ＭＤＤを有する患者におけるデキストロメサドンのフェーズ２ａ試験の意外な結果も開示している。本発明者らの取り組みにより開示されている(及び実施例全体を通して記載されている)シナプス強化についての分子の機構は、ＭＤＤを有する患者におけるデキストロメサドンの意外な疾患修飾効果を潜在的に説明し、ＭＤＤ及びＴＲＤを含む関連する障害、並びに数々の神経精神障害及び他の障害のための疾患修飾処置としてのデキストロメサドンの使用についての本出願の新規の開示を支持する。

【０１１１】

以前は不明であったデキストロメサドンについての分子効果及び作用機序の本明細書における開示は、数々の神経精神、代謝及び心血管の疾患及び障害のための、その潜在的な有効性を更に示す。本発明者らはここで、(ある特定の患者のサブセットにおいて)疾患及び障害が、病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲを通した過剰なCa^{2+}流入により誘発されるか、又は維持されることを開示することが可能である。本明細書において開示されている本発明の取り組み以前は、デキストロメサドンの主要な作用様式は、ＮＭＤＡＲの膜内ドメ

インのPCP部位での活動亢進性のNMDARチャネルの遮断であり、デキストロメサドンによる受容体占有は、単独の心理学的症状(例えば疼痛、依存症、うつ病及び不安の単独の症状)の対症的な処置についてのみ治療的であると、当業者により考えられていた。しかし、実施例1～11に概説される発明者らの取り組み及び発見は、デキストロメサドンがMDD及び関連する障害、睡眠障害、不安障害及び認知障害を含む数々の疾患及び障害について(疾患修飾剤として)治療的であり得、受容体占有を十分に超え(持続的な神経可塑性効果のため)、よって単に以前考えられていたような対症剤ではないことを示す。

【０１１２】

ここで開示されているように、デキストロメサドンは、新規且つ機能性のNMDARの産生及び膜発現をモジュレートし、それによりある特定の細胞の機能性を潜在的に再平衡化し(例えばシナプス強度の生成、よって記憶の生成)、回路及び組織内でのこれらの役割(例えば結合性)を再開させることにより、その疾患修飾治療効果を生じる。GluN1サブユニットは、受容体発現のために必須である。したがって、デキストロメサドンは、病理学的に活動亢進性のNMDARをモジュレートすることができるだけでなく、次にある特定の回路の一部であるある特定の神経細胞の適正な機能(すなわち、シナプスのシナプス前後の強化、及び情動記憶の形成及びモジュレーションを含む記憶形成)を可能とする新たな機能性のNMDARの合成及び発現を誘導することもできる。デキストロメサドン、及び潜在的に他のNMDAR遮断剤は、NMDARの孔チャネルを遮断することによりCa^{2+}侵入のパターンを変化させる(対症的な効果を潜在的に説明する作用)だけでなく、細胞膜上のNMDAR発現も変化させる(特に以下の実施例3において例示されている臨床試験の結果により実証される、その意外な疾患修飾のロバスト、急速、持続的な効果を説明する、本発明者らにより開示されている新規の作用機序)。

【０１１３】

上記のように、発明者らは、デキストロメサドンがGluN1のmRNAを誘導するだけでなく、GluN1タンパク質サブユニット及び他のGluN2Aタンパク質サブユニットの産生もモジュレートすることを(実施例2において)示す。本発明者らは、これらの効果が低い濃度のデキストロメサドンに1週間曝露した細胞(患者を比較的低い薬物用量で1週間処置する実施例3の臨床プロトコールに合致する)においてより明白であることも発見した。いかなる理論にも拘束されるものではないが、本発明者らは、(高濃度のグルタミン酸によるか、又は例えば過剰な光により)過剰な刺激に曝露したARPE-19細胞の膜上に発現したNMDARは病理学的に(例えば過剰に)開口し、過剰なCa^{2+}流入は、NMDARサブユニットの産生を含むシナプスタンパク質の産生についての遺伝子の活動停止を含み、NMDAR1及びNMDAR2A-Dの差次的モジュレーションを含む、細胞活性の活動停止を引き起こす(図16及び実施例2を参照されたい)と考える。

【０１１４】

過剰な刺激及び/又はCa^{2+}流入により障害された細胞がデキストロメサドンに曝露される場合、過剰なCa^{2+}侵入が下方調節され、シナプスタンパク質の産生が再開する。ARPE-19細胞の場合、NMDAR1サブユニット(NMDARの膜発現のために必要である)及び例えばGluN2Aサブユニットが誘導される(しかしGluN2Bサブユニットはそうではない)。ある量の刺激、例えば光に曝露された場合、この選択性はおそらく偶然ではなく、ARPE-19細胞株の機能性/特殊化に潜在的に関連する。異なる機能性を有し異なるNMDARの膜発現のフレームワークを有し、異なる回路又は異なる組織の一部である異なる細胞株に刺激を適用する場合、又は同じ細胞株においてさえも差次的刺激(異なるグルタミン酸濃度又は異なる強度若しくは質の光曝露、異なる実験設定)を適用する場合、このNMDARサブユニットの選択的なモジュレーションは刺激を適用すると異なるであろう。

【０１１５】

上記に加えて、本発明者らは(実施例5において)、発明者らにより本明細書においてNMDARの正のアロステリックモジュレーター(PAM)であると示される、ゲンタマイシンに曝露された細胞におけるデキストロメサドンによるCa^{2+}流入の下方調節も、本明細書において実証する。ゲンタマイシンは、音を電気化学的シグナル伝達へと変換する細胞で

ある耳の有毛細胞に毒性である。そのため、実施例5は、過剰なCa^{2+}流入による興奮毒性が過剰なシナプス前グルタミン酸放出(例えば長期の心理学的ストレスの間)により引き起こされる場合だけでなく、過剰なCa^{2+}流入が毒性のPAMにより引き起こされる場合の非常に低いグルタミン酸濃度(生理学的濃度でさえ)にもおける、デキストロメサドンの潜在的な疾患修飾効果を記載している。

【０１１６】

毒性のPAMは、数々の異なる化学物質のうちの1つであり、2つの主要な機構:(1)グルタミン酸に対する最大の応答を増大させること(aPAM)、及び/又は(2)グルタミン酸のED50を左に移動させること(bPAM)を介して作用し得る。実施例5では、ゲンタマイシンは、GluN2Bに対して機構(1)を介するaPAMとして、及びGluN2A、GluN2C及びGluN2Dに対して機構(2)を介するbPAMとして、作用するようである。GluNC及びGluNDサブユニットを含有するNMDARサブタイプに対するbPAMの機構は、開示されているデキストロメサドンの作用機序が理由で、本開示に関係するものである。実施例1(GluN1-GluN2Cについての選好性及びGluN2Dサブタイプでの活性)、並びに実施例2、5及び6により示唆されるように、デキストロメサドンは、持続的なCa^{2+}透過性のGluN1-GluN2C及びGluN1-GluN2Dサブタイプ(及びGluN3サブユニットを含有するサブタイプ)を介するCa^{2+}流入を優先的に(選択的に)遮断することができる。

【０１１７】

デキストロメサドンは、原因(過剰なグルタミン酸、又は抗体を含む外因性又は内因性化学物質を含む、アゴニスト部位で又はPAMとして作用する数々の分子のうちのいずれか)にかかわらず、持続的且つ病理学的に活動亢進性のGluN1-GluN2C(及びGluN1-GluN2Dサブタイプ及びおそらくGluN3サブユニットを含有するサブタイプ)を含有するNMDARについての選択性を有するその作用機序(過剰な内向きのCa^{2+}電流の遮断)に起因して、ここで本発明者らにより、病理学的且つ持続的な過剰なCa^{2+}透過性NMDARにより誘発されるか又は維持される数々の疾患について潜在的に予防的、治療的及び/又は診断的であると決定される。MDDの場合、NMDARアゴニスト(例えばキノリン酸)は、異なる機構により細胞外グルタミン酸も増大させ[Guillemin GJ、Quinolinic acid: neurotoxicity、FEBS J. 2012年;279巻(8号):1355頁]、よってNMDARを更に活動亢進させる。デキストロメサドンは、実施例5においてみられるように、キノリン酸の相加的な神経毒性効果に拮抗する。よって、実施例1及び2の結果、並びに実施例5のNMDAR PAMであるゲンタマイシン及びアゴニストであるキノリン酸についての結果、並びに実施例3に詳述する急速、ロバスト且つ持続的な有効性を示すMDD患者におけるフェーズ2の結果、並びに実施例6～11において詳述する結果及び開示は、MDD及びNMDARの過剰活性化を特徴とする他の疾患を有する患者のためのデキストロメサドンの疾患修飾効果を強く示す。したがって、MDDに関連する障害、例えばPPD(Maes Mら、Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. Life Sci. 2002年;71巻:1837～1848頁)及び炎症状態[Capuron Lら、Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment、Biol. Psychiatry. 2003年、54巻:906～914頁;Raison CLら、CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression、Mol. Psychiatry. 2010年、15巻:393～403頁;Du J、Li XH、Li YJ. Glutamate in peripheral organs: Biology and pharmacology、Eur J Pharmacol. 2016年;784巻:42～48頁]も、デキストロメサドンでの処置のための候補であり得る。

【０１１８】

ライム病を有する患者により例示されるような[Halperin JJ、Heyes MP. Neuroactive kynurenines in Lyme borreliosis、Neurology. 1992年;42巻(1号):43～50頁]、血清及び/又はCSF中のキノリン酸レベルの増大に関連する脳症を含むCNS障

害を有する患者も、デキストロメサドンにより改善する可能性がある。加えて、(本発明者らのフェーズ1MAD試験におけるデキストロメサドンのBP低下効果により示されるような)視床下部-下垂体-副腎系の変化を引き起こす感染に対する免疫学的応答及びうつ病は全て、デキストロメサドン及び例えばキノリン酸により過刺激されたNMDARを介する過剰なCa^{2+}流入のその下方調節により、正の影響を受ける[Ramirez LA、Perez-Padilla EA、Garcia-Oscos F、Salgado H、Atzori M、Pineda JC. A new theory of depression based on the serotonin/kynurenine relationship and the hypothalamic-pituitary- adrenal axis、Biomedica. 2018年;38巻(3号):437～450頁. 2018年9月1日刊行]。視床下部-下垂体-副腎系のモジュレーションは、本発明者らのフェーズ1MAD試験において、デキストロメサドンのBP低下効果によっても示される。

【0119】

正常な(生理学的な)脳活性の間、シナプス前ニューロンの刺激及び脱分極は、AMPARの開口を伴い(Na^{+}流入、シナプス後脱分極及びNMDAR電位依存性Mg^{2+}遮断の放出を伴う)、NMDARの開口及びCa^{2+}流入を伴う、その軸索によるシナプス間隙中のグルタミン酸の放出をもたらす。Ca^{2+}流入は、生理学的な量では、シナプス後レベルでのCaMKIIの活性化を介した神経可塑性を促進する[シナプス後細胞における、またシナプス後及びシナプス前のレベルでの、シナプス強化並びに神経炎に対する栄養(スパインの生成と成長)及び向性の(成長の方向)効果を伴う、細胞外空間におけるBDNFの合成及び放出を介するシナプスタンパク質の合成の導入及びシナプスの強化]。シナプス前細胞に対するNMDARの直接の活性化も、シナプス前レベルで、例えばグルタミン酸貯蔵物をモジュレートすることにより、神経可塑性に寄与し得る(Berretta N、Jones RS. Tonic facilitation of glutamate release by presynaptic N-methyl-D-aspartate autoreceptors in the entorhinal cortex. Neuroscience 1996年;75巻:339～344頁)。

【0120】

実施例1～11において示す本発明者らの実験結果は、NMDARを介するCa^{2+}流入が過剰な場合、細胞がシナプスタンパク質及び神経栄養因子の産生を停止すること(アポトーシスへと潜在的に進行し得る興奮毒性における最初の工程)を示唆する。デキストロメサドンは、過剰なCa^{2+}流入を下方調節することにより、神経可塑性機構を回復する(シナプスタンパク質及びBDNFを含む神経栄養因子の産生)。これは、細胞機能障害及びアポトーシスの進行を潜在的に予防し、よって、MDD[並びにMDDに関連する障害、及び潜在的にはCNS及びCNS外組織における選択された細胞集団、組織、回路の一部である選択された細胞におけるNMDARを介する過剰なCa^{2+}流入により誘発されるか又は維持されるか又は悪化する数々の疾患(Duら、2016年)]のための疾患修飾処置を生じる。

【0121】

LTP機構に対するCa^{2+}の下流の効果は逆U字曲線を伴う:Ca^{2+}流入はある特定の量のCa^{2+}流入まではLTPに有利であり、次に、Ca^{2+}流入が過剰になる場合、細胞は機能不全となり(興奮毒性)、LTPは阻害される。この過剰なCa^{2+}流入が進行する場合、細胞は永続的に損傷を受けるであろう。過刺激されたNMDARを有するニューロン(ここでLTPは興奮毒性のために妨害される)が数々の機能的な回路又は組織のうちの1つ(又は複数)の一部である場合、障害された回路又は組織に特異的な障害及び疾患が生じることがある。

【0122】

よって、実施例において提示されるデキストロメサドンの分子効果は、MDDに関して実施例3においてみられる結果についての潜在的な機構:すなわち、実施例3において詳述されるフェーズ2試験においてみられる、意外にも強力な正の(大きな効果量を有する非常に統計学的に有意なp値)、急速な(25mgの用量で意外なことに2日目に有効性の最初のシグナルが開始し、4日目に25 mg及び50mgの両方の用量で統計学的に有意であった)、且つ持続的/長く続く/絶え間ない(1週間の処置コースの突然の中止後少なくとも1週間続く統計学的に有意な臨床的に意味のある治療効果及び大きな効果量)有効性の結果を提供する。NMDAR媒介性LTPを含むこれらの神経可塑性効果は、50mgの用量を受けて

いる患者(600nM前後の、対応するより高いデキストロメサドン血漿濃度を有する)と比較して、25mgの用量(300nM前後の、対応するより低いデキストロメサドン血漿濃度を有する)へと無作為化された患者においてみられるより良好な意外なシグナル(実施例3においてみられる)も説明することができる。デキストロメサドンの治療効果は、他のNMDAR開口チャネル遮断薬、例えばケタミンについて記載したものと類似した逆U字曲線を潜在的に伴う。最終的に、デキストロメサドンについての安全濃度域(safety window)は広いものであり得るが(実施例3)、治療濃度域は、少なくともMDDについては、5～100mgの間及び/又は12.5～75mgの1日用量、及び50～900ng/mlの間の血漿濃度及び/又は5～90の遊離レベルへと個別化することができる(実施例3を参照されたい)。BMIがフェーズ2a試験の結果のサブ解析において考慮される場合のこの態様を、以下に詳述する。

【０１２３】

これらのロバストな有効性の結果(薬物の中止後の持続的な有効性を含む)から、デキストロメサドンが単独の症状を単に改善するわけではないことが、ここで初めて明白となる。むしろ、デキストロメサドンは、MDD、MDDに関連する障害を有する患者のための、並びに潜在的には他の神経精神及び代謝障害、及び選択された細胞におけるNMDARの過剰活性化(視床下部下垂体軸の障害、例えば高血圧、並びに潜在的には心血管及び代謝障害、及び参照により本明細書に組み込まれるDuら、2016年により記載される他の障害)及び過剰なCa^{2+}流入に潜在的に関連する他の障害を患う患者のための、疾患/障害修飾効果を生じることについての強力なシグナルを示す。

【０１２４】

これらの意外にも強力な正の且つ持続的な効果は、精神異常発現性の副作用を引き起こさない薬物を用いたMDDについての試験においては前例のないものである。更に、以下で詳述するように、デキストロメサドンの極度の忍容性及び安全性(非常に有効な25mgの経口1日用量での、プラセボと類似した有害事象プロファイルを有する)は、病理学的に活動亢進性のチャネル(活動亢進したNMDAR)についてのデキストロメサドンの活性が非常に選択的である(生理学的に働くチャネルの選択的節約(select sparing)を伴う)ことを示す。したがって、デキストロメサドンの有効性は、潜在的に、活動亢進したNMDAR(例えばグルタミン酸又は他のアゴニスト又はPAMによるNMDAR過刺激)に起因する細胞/回路の機能不全により誘発されるか又は維持される数々の疾患及び障害へと及び得る。

【０１２５】

そのため、デキストロメサドンは単独の症状、例えば疼痛及びうつ病の処置に有用であるが(米国特許第6,008,258号及び米国特許第9,468,611号において発明者らにより開示されている)、本発明者らはここで、これが疾患修飾効果を生じることが可能であり、そのため、選択された部分集団、組織及び/又は回路の一部である選択された細胞における過剰なCa^{2+}流入により引き起こされる生理学的な神経可塑性の停止及び/又は他の生理学的な細胞機能の停止により誘発されるか、維持されるか又は悪化する数々の疾患及び障害のための疾患修飾処置としても有用である(これは以前には認識されていなかった)ことを初めて決定した。

【０１２６】

活動亢進したNMDARが、特定の構造的及び機能的回路の一部である選択された細胞の膜上の選択された部位で発現する場合、NMDARは、選択された細胞及び細胞株及び集団及び組織及び回路における過剰なCa^{2+}流入を可能とし、細胞機能障害を引き起こす(興奮毒性とも呼ばれる)。神経系(NS)では、CNS細胞(ニューロン、星状細胞、乏突起膠細胞及び小膠細胞を含む他の神経膠細胞)の機能不全は、時間空間的な因子(発達年齢及びNS内の位置)及びNS細胞サブタイプに依存して、選択された回路における脳の結合性の変化を引き起こす。患者は、この回路の障害を、症候群、障害又は疾患、例えば数々の神経精神障害のうちの1つとして呈することがある。

【０１２７】

そのような症候群、障害、又は疾患には、MDD(DMS5及びICD11中に列挙されている)又は、アルツハイマー病;初老期認知症;老人性認知症;血管性認知症;レビー小体型認知症;認知障害[老化に関連し、慢性疾患及びその処置に関連する軽度認知障害(MCI)を含む]、パーキンソン病、及び限定されるものではないがパーキンソン認知症を含むパーキンソニズムに関連する障害;ベータアミロイドタンパク質の蓄積に関連する障害(限定されるものではないが前頭側頭型認知症及びそのバリアント、前頭葉バリアント、原発性進行性失語症(意味性認知症及び進行性非流暢性失語症)を含む、脳血管又はタウタンパク質及びその代謝産物の混乱を含むがこれらには限定されない)、大脳皮質基底核変性症、核上性麻痺;てんかん;NS外傷;NS感染;NS炎症[自己免疫障害(例えばNMDAR脳炎)からの炎症及び毒素(微生物の毒素、重金属、殺虫剤等を含む)からの細胞病理を含む];脳卒中;多発性硬化症;ハンチントン病;ミトコンドリア障害;Fragile X症候群;アンジェルマン症候群;遺伝性運動失調症;神経耳科及び眼球運動障害;緑内障、糖尿病性網膜症及び加齢黄斑変性症のような網膜の神経変性疾患;筋萎縮性側索硬化症;遅発性ジスキネジア;活動過多症;注意欠陥多動性障害(「ADHD」)及び注意欠陥障害;むずむず脚症候群;トゥレット症候群;統合失調症;自閉スペクトラム障害;結節性硬化症;レット症候群;プラダー・ウィリ症候群;脳性小児麻痺;限定されるものではないが、摂食障害[神経性食欲不振症(「AN」)、神経性過食症(「BN」)及びむちゃ食い障害(「BED」)を含む]、抜毛症を含む報酬系の障害;自傷性皮膚症;咬爪癖;物質及びアルコール乱用及び依存症;片頭痛;線維筋痛症;並びに任意の病因の末梢性ニューロパチーのうちの1つ若しくは複数を挙げることができる。

【０１２８】

本発明者らは、DMS5及びICD11に列挙されている神経精神障害と診断された患者のサブセットを、ちょうど実施例3において記載されているMDD患者のように、活動亢進したNMDARにより誘発される及び/又は維持される障害を患っているとみなす。実施例1～7において開示されている分子の作用及び実施例3において提示されている臨床的効果(有効性及び安全性)を有するデキストロメサドンのような薬物は、NMDAR脳炎及びNMDARを侵す他の免疫学的障害、並びにDuら、2016年により記載されている疾患及び障害(参照により本明細書に組み込まれるDuらにおいて記載されている疾患及び障害)を含むDMS5及びICD11に列挙されている神経精神障害と診断された選択された患者について、潜在的に安全且つ有効である。

【０１２９】

よって、デキストロメサドンは、予防及び/又は治療薬として使用できるだけでなく、活動亢進性のNMDARにより誘発される及び/又は維持される障害を患っているであろう、DMS5及びICD11に列挙されている神経精神障害と診断された患者を選択するための安全且つ有効な診断ツールとしても使用することができる。よって、本発明者らはまた、デキストロメサドンを、予防又は治療薬としてだけでなく、神経学、神経精神学、眼科(視力障害を含む)、耳科(聴力障害、平衡障害、眩暈、耳鳴を含む)、代謝(耐糖能の障害及び糖尿病、NAFLD及びNASHを含む肝障害、骨粗鬆症)、免疫学、腫瘍学及び心血管(CAD、CHF、HTNを含む)、並びに他の疾患及び障害、例えば上記に列挙されているもの及びDuら、2016年により記載されているものを含む数々の疾患及び障害における、NMDAR機能不全の診断のための診断ツールとしても開示する。本明細書において開示されている経路のいずれかによるデキストロメサドンの投与は、脊椎動物、哺乳動物及びヒトにおける、活動亢進性のNMDARにより誘発されるか又は維持される疾患及び障害の診断において役立つであろう。

【０１３０】

本明細書において開示されている新たな実験データに基づき、本発明者らはまた、デキストロメサドンがある特定の病理学的に活動亢進性のNMDAR(例えば、持続的な活動亢進性のNMDARのサブセット、例えばサブタイプNR1-GluN2C及び/若しくはNR1-GluN2D、並びに/又は3A及び/若しくは3Bサブユニットを含有するサブタイプ)を選択的に標的とし、細胞を機能的及び構造的に障害している活動亢進性のNMDARチャネルにおいてのみ過剰なCa^{2+}流入を下方調節することができることを開示する。実施例1のFLIPR

実験により示されるように、NMDARでのデキストロメサドンの作用は、シナプス前刺激の強度に応じて異なり(デキストロメサドンの遮断作用は、グルタミン酸刺激の増大に伴い増大する)、NMDARサブタイプにより異なる。この実験はMg^{2+}を含まず、したがってこれはシナプス前グルタミン酸放出により誘導されたAMPAR脱分極がNMDARからシナプス間隙内へMg^{2+}を既に放出した状況に類似する。in vivoでのMg^{2+}の存在は、デキストロメサドンをあまり関連しないようにする可能性がある(すなわち、デキストロメサドンは不活性化したMg^{2+}で遮断されたチャネルに対する遮断効果を有する可能性が低く、なぜならこれらは既に遮断され不活性な、例えばMg^{2+}により遮断されている間はCa^{2+}に不透過性であるサブタイプGluN2A及びBであるためである)。しかし、デキストロメサドンによる受容体サブタイプA～Dでのこれらの異なる作用は、持続的且つ病理学的に活動亢進性のチャネル、例えばNR1-NR2C(及びNR1-NR2Dサブタイプ又は3A-Bサブユニット含有サブタイプ)について選択的なその作用を解明するために重要である。デキストロメサドンによりもたらされる開口孔チャネルを通したCa^{2+}流入の下方調節は、ヒトにおけるNR1、NR2A-D及びNR3A-Bサブユニットを含むシナプスタンパク質の産生の誘導(実施例2)、並びに他のシナプスタンパク質及び神経栄養因子の産生を含む神経可塑性活性をモジュレートする。神経栄養因子は、シナプス後及びシナプス前の両方の神経可塑性に作用することが公知である。

【０１３１】

本発明者らは、非競合的な開口チャネル遮断薬であるデキストロメサドンが、病理学的に活動亢進性のチャネルでCa+流入を調節するように直接且つ選択的に作用し、よって選択された細胞においてシナプス前及びシナプス後で生理学的な神経可塑性を再活性化することを、本明細書において開示する。病理学的に活動亢進性のチャネルの遮断は、神経可塑性のための鍵となる因子、例えばGLUN1及び2Aサブユニットを含むシナプスタンパク質(実施例2)及びBDNFを含む神経栄養因子の合成のための遺伝子の活性化を含む正の下流の結果を伴い、過剰なCa^{2+}流入を調節する。ニューロンの合成についての神経可塑性活性のこの活性化は、細胞に神経可塑性ペプチドの産生の停止を引き起こす異常な過剰なCa^{2+}侵入の修正を示し、よって生理学的な神経可塑性の再開をもたらす。

【０１３２】

本発明者らの開示した作用機序を支持して、この細胞機能の再活性化(過剰なCa+流入により障害された細胞について選択的である)、よって障害されたCNS回路の再活性化は、MDDを有する患者における(処置の中止後の)急速に開始するロバスト且つ持続的な効果についての本発明者らの意外な知見により臨床的に顕在化する。この知見(実施例3を参照されたい)は、NMDARの活動亢進(及び選択されたニューロンにおける過剰なCa^{2+}流入)が本発明者らの試験に登録されたMDDについての原因(誘発及び/又は維持因子)であったこと(MDD及び関連する障害についての新規の病理学的機構)を支持するだけでなく、デキストロメサドンがMDDについて、MDDに関連する障害について、及び病理学的に活動亢進性のNMDAR及び過剰なCa^{2+}流入及び神経可塑性の阻害又は他の細胞機能の障害により誘発される及び/又は維持される視床下部-下垂体系の障害を含む他の神経精神障害について潜在的に治癒的でもあることを示す(例えば、ゲンタマイシンがPAMとして作用する実施例5、よってDuら、2016年により記載されている疾患及び障害を参照されたい)。

【０１３３】

CNS障害の場合、興奮毒性の開始前の選択されたニューロンにおける過剰なCa^{2+}侵入は、過剰な阻害活性、例えば内側前頭皮質(mPFC)ニューロンへと突出する阻害性介在ニューロンも生じることがある。病理学的に活動亢進性のNMDARチャネル、例えば選択された持続的な活動亢進性のNMDARを遮断することにより、デキストロメサドンは介在ニューロンによる過剰な阻害活性を減少するか又は停止し、mPFCニューロンの過剰な阻害を和らげることができる。1)GABAaRの分散又は2)GABAaRのクラスター形成の相反作用を用いた阻害活性の制御は、刺激により誘導されたNMDAR活性の結果である[Bannai H、Niwa F、Sherwood MW、Shrivastava AN、Arizono M、Miyamoto A、Su

giura K、Levi S、Triller A、Mikoshiba K. Bidirectional control of synaptic GABAAR clustering by glutamate and calcium. Cell reports. 2015年12月29日;13巻(12号):2768～80頁]。よって、脳のネットワークの恒常性リズムについて存在する阻害活性は、NMDARにより決定されたCa^{2+}流入により制御される。過剰な場合、これらのCa^{2+}の内向き電流は、デキストロメサドンにより潜在的にモジュレートすることができる。よって、興奮活性だけでなく阻害活性も、NMDAR及びCa^{2+}シグナル伝達により調節される。NMDARフレームワークは、したがって、Ca^{2+}シグナル伝達を介して、阻害性受容体、例えばGABAaRを含む全ての他の受容体のフレームワークを調節することにより、興奮作用だけでなく阻害作用によっても制御されている。

【０１３４】

NMDARは、したがって、環境入力を受け取り、Ca^{2+}シグナル伝達及びその下流の効果を介して全てのシナプスのフレームワークを制御及びモジュレートすることにより、この入力を微調節された神経可塑性に変換する中心的な調節ポジションを仮定する。そのような下流の効果には、AMPAR、NMDAR、GABAaR及び実質的に全ての他のCNS受容体についての受容体サブユニットの転写を含む、NGF及びシナプスタンパク質の転写、合成、輸送及び集合が挙げられる。NMDARは、よって、環境刺激により形成されるため、NMDARを含むシナプスフレームワークの寿命進化(lifetime evolution)を制御する。

【０１３５】

よって、疾患及び障害は、数々の異なる回路のうちの1つに必須である選択されたニューロンにより発現された1つ又は複数のNMDARサブタイプの過剰な活性化(例えば、生活ストレスによるか、又は他の刺激によるか、又は内因性若しくは外因性アゴニスト及び/又は毒素を含む内因性若しくは外因性PAMによるものを含むグルタミン酸媒介性刺激により誘発される活性化)により誘発されるか、維持されるか又は悪化することがある。この過剰なNMDAR活性化は、NMDARを介したシナプス後ニューロン中への過剰なCa^{2+}流入をもたらす。シナプス前グルタミン酸受容体は、神経可塑性における役割も有し(Baretta及びJones、1996年;Bouvier G、Bidoret C、Casado M、Paoletti P. Presynaptic NMDA receptors: Roles and rules. Neuroscience. 2015年;311巻:322～340頁)、よってデキストロメサドンにより調節され得る。選択されたニューロンにおけるCa^{2+}の流入が過剰である場合、これは、その神経回路の神経可塑性活動を下方調節し、その結合性を減少させるか又は妨げ、機能性を変化(シナプスの仕組み及び強度を低減)させる(過剰なCa^{2+}流入は、興奮毒性が細胞のアポトーシスに向けて進行する場合、ニューロンの重要な構造及び機能にさえ影響を与えることがある)。デキストロメサドンのような薬物は、NMDAR遮断薬としてのその独自の分子作用を有し(実施例1及び5)、生理学的に機能しているNMDARに対する効果を有することなく、病理学的に活動亢進性のNMDARにおける過剰なCa^{2+}細胞流入を下方調節する(これは、治療量での認知副作用がないことを示すフェーズ2a試験、実施例3において初めて実証された)。よって、細胞(以前興奮毒性により障害された)は神経可塑性機能を再開し、回路の不全の回復を伴いNS回路を復元する(神経精神症状の回復だけでなく、神経精神障害の回復:この疾患修飾効果は、実施例3において示す処置の突然の中止の後の、並びにデキストロメサドンの血漿濃度の低減及び結果として生じる受容体占有の低減を伴う持続的な有効性の結果により示されるように、神経可塑性に起因し、単に受容体占有及びCa^{2+}流入の下方調節からの一時的な効果に起因するものではない)。

【０１３６】

疾患修飾有効用量で忍容性良好であるデキストロメサドンのような薬物は、本出願(実施例3)において提示されるフェーズ2aの結果により患者において初めて確認されたように、PAM及び他のアゴニストの存在下(実施例5)及びNMDARサブタイプでの異なる独自の作用(実施例1、5)、独自の「オン」-「オフ」NMDAR動力学(実施例6、第I部)及び「捕捉」プロファイル(実施例6、第II部)及び静止膜電位での生理学的濃度のMg^{2+}の存在下での独自の効果(実施例6、第III部)を含む、異なる濃度のグルタミン酸刺激(非常に低いレベルのグルタミン酸を含む)について開示されている異なるCa^{2+}の下方調節作用を有

し、数々の疾患及び障害のための潜在的な疾患修飾処置である。重要なことに、NMDARチャネルでのデキストロメサドンの遮断活性は、実施例1～11に記載されている結果により示されるように、(実施例3、治療量で副作用がないことにより実証されるように)有効用量では生理学的活性を妨害しない。よって、デキストロメサドンは、生理学的操作の間及び病理学的状況下の両方で脳の機能性を探るための新規のツールである。加えて、調査者及び実務家は、数々の疾患及び障害のうちの1つを引き起こすか又は維持するか又は悪化させるNMDAR機能亢進を有する患者のサブセットを選択するために新規の診断ツールを用いるであろう。

【０１３７】

健康な対象及びMDDを有する患者におけるin vitro及びin vivoでのデキストロメサドンを用いた実験の知見に基づき、発明者らはここで、G+Eパラダイムの基盤である共有されたエビジェネティックコードが、NMDARフレームワークにより決定される動力学を有する異なるCa^{2+}細胞流入のパターンを決定する、アゴニスト、PAM及びNAMにより統合された、刺激(細胞に達する環境刺激)により誘導されたグルタミン酸のシナプス前放出(例えば、他のNMDARモジュレーター又は毒素による、NMDARのポリアミン部位又は他のアロステリック若しくはアゴニスト部位の活性化)により決定されると仮定することが可能である。これらの異なるCa^{2+}流入のパターンは、健康及び疾患状態で、脳内で(他の細胞/組織における他の効果が存在するであろう)、シナプス後及びシナプス前の神経可塑性モジュレーションを決定し:例えば過剰なCa^{2+}流入は神経可塑性を下方調節し、例えば非競合的なチャネル遮断薬であるデキストロメサドンによる過剰なCa^{2+}流入の減少は、本出願全体で示される実験的試験においてみられるように、生理学的な神経可塑性の再開を潜在的にもたらす。Ca^{2+}流入の差次的パターンである脳の活性について共有されたコードは、発明者らにより、NMDAR発現(NMDARフレームワーク)を調節することが示された(実施例2)。シナプス前のグルタミン酸の放出後のシナプス後のCa^{2+}流入のパターンは、シナプス後のAMPAR及びNMDARの発現(及びBerretta及びJones、1996年により示されるようなシナプス前NMDAR発現)により調節され、このシナプス後のAMPAR及びNMDAR受容体発現(及びシナプス前のグルタミン酸放出)は、次にCa^{2+}流入により調節される。よって、NMDARは調節因子であると共にCa^{2+}流入により調節される。刺激により誘発される、NMDAR全体にわたり流れる差次的パターンのCa^{2+}流入によるこのNMDAR発現の調節(NMDARフレームワーク)は、神経可塑性の基盤であり、各個体の独自のコネクト-ムについての基盤である。個体との各環境相互作用は、よって、異なるNMDARフレームワークに影響を与え、異なる下流の結果を伴う異なる量のCa^{2+}流入をもたらすであろう。デキストロメサドンは、NMDARを介する過剰な(病理学的な)Ca^{2+}流入を修正することができる。

【実施例】

【０１３８】

(実施例1) - GluN1-GluN2A、-2B、-2C、-2D細胞株を使用した蛍光イメージングプレートリーダー(FLIPR)カルシウムアッセイの、ヒトNMDA受容体に対する作用様式

以下は、本実施例及び本出願に使用される略語のリストである。

【０１３９】

【表１】

略語	定義または拡張用語
AUC	曲線下面積
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
CRC	濃度応答曲線
DMSO	ジメチルスルホキシド
FLIPR	蛍光イメージングプレートリーダー
Gly	グリシン
GLP	優良実験室規範
K_B	見積もられたテスト項目の平衡解離定数
Log	基底10の対数
L-glu	L-グルタミン酸
MW	分子量
NA	利用不可
NMDA	N-メチル-D-アスパラギン酸
NMDAR	N-メチル-D-アスパラギン酸受容体
QC	品質管理
SEM	平均の標準誤差
SOP	標準操作手順
α	見積もられたテスト項目の共同性項(cooperativity term)
τ	アゴニスト効力の値

【０１４０】

A.導入

本実施例1は、NMDARサブタイプでのデキストロメサドンの作用機序及び各チャネルサブタイプでの相対的効力を実証し、他のチャネル遮断薬と比較する。実施例は、周囲のきわめて少ないグルタミン酸により誘発されるCa^{2+}流入にデキストロメサドンが影響を与える能力についても情報提供する。これは、本明細書で開示されている他の証拠と共に、本発明者らにより開示されているMDDの新規な病態生理(持続性に、及び病理学的に活性化されたNMDARを経た過剰Ca^{2+}流入)を確証する。

【０１４１】

本明細書に記載されているFLIPR-カルシウムアッセイの作用様式は、4種のヒト組換えNMDA受容体タイプ:GluN1-GluN2A、GluN1-GluN2B、GluN1-GluN2C、GluN1-GluN2Dにおいて、選択された6種の濃度で、L-グルタミン酸濃度応答曲線のフィッティングパラメーターに対するテスト項目の効果を立証するように設計した。

【０１４２】

B.テスト及び対照項目

この研究では5種のテスト項目が選択された:デキストロメサドン塩酸塩(CAS#15284-15-8、Padova Universityにより供給された)、メマンチン塩酸塩(CAS#41100-52-1、Bio-Techne Tocris社により供給された)、(±)-ケタミン塩酸塩(CAS#1867-66-9、Merck Sigma-Aldrich社により供給された)、(+)-MK801マレイン酸塩(CAS#77086-22-7、Bio-Techne Tocris社により供給された)、及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩一水和物(CAS#6700-34-1、Merck Sigma-Aldrich社により供給された)。

【０１４３】

使用されたビヒクルはDMSO(CAS#67-68-5;Merck Sigma-Aldrich社により供給された)であった。

【０１４４】

テスト項目の製剤化は、以下のTable 1(表2)で示されている。

【０１４５】

【表２】

Table 1

製剤の性質	DMSO溶液
濃度(DMSO中400×)	20 mM 5 mM 1.25 mM 312 μM 78 μM 19.5 μM
保存条件 溶解前(個体として): 溶解後:	 デキストロメサドン塩酸塩では-20℃;室温/残りのテスト項目では光から保護する -20° C

【０１４６】

C.試験系

テスト項目は、ジヘテロマーヒトNMDA受容体(NMDAR)を発現する4種のCHO細胞株:GluN-/GluN2A-CHO、GluN1-GluN2B-CHO、GluN1-GluN2C-CHO、GluN1-GluN2D-CHOにおいて、L-グルタミン酸及びグリシンに誘導されるカルシウム侵入を調節するための能力についてのFLIPRで評定された。

【０１４７】

D.実験計画

研究は、固定した10μMグリシン濃度の存在下で、L-グルタミン酸CRCに対する5種のテスト項目の効果をモニタリングすることを狙いとした。

【０１４８】

6種の濃度:50μM、12.5μM、3.13μM、0.781μM、0.195μM及び0.049μMを、各テスト項目についてテストした。

【０１４９】

L-グルタミン酸11点CRCは、以下の最終濃度を含んでいた:100mM、1mM、100μM、10μM、3.3μM、1.1μM、370nM、123nM、41nM、13.7nM及び4.6nM。

【０１５０】

細胞内カルシウムレベルのFLIPR決定は、NMDAR活性化に対するリードアウトとして使用した。

【０１５１】

E.方法及び手順

400×化合物プレートは、すべてのウェルにおいて:H_2O中400×L-グルタミン酸/グリシン溶液300nl/ウェル、及びDMSO中400×テスト項目溶液300nl/ウェルを含有するLabcyte社Echoシステムにより調製した。400×化合物プレートを-20℃にてFLIPR実験日まで保存した。

【０１５２】
４×化合物プレートは、FLIPR実験日に化合物緩衝液を30μl/ウェルまで添加することにより、400×化合物プレートから生成した。4×L-グルタミン酸溶液を400mM濃度でのみ直接調製し、4×化合物プレートのカラム1及び12に分けた。
【０１５３】
FLIPRシステムを使用して、Fluo-4を1時間予め負荷し、NMDAR細胞株における細胞内カルシウムレベルをモニタリングし、次いでアッセイ緩衝液で洗浄した。細胞内カルシウムレベルは、L-グルタミン酸及びグリシンの存在下で、テスト項目を添加する10秒前及び5分後にモニタリングした。
【０１５４】
F.データ取扱い及び分析
蛍光性のAUC値をScreenWorks 4.1(Molecular Devices社)FLIPRソフトウェアにより測定して、テスト項目を添加した後5分の間に、カルシウムレベルをモニタリングした。次いで、高対照として10μM L-グルタミン酸と10μMグリシンを添加したウェル(カラム23)、及び低対照としてアッセイ緩衝液のみを添加したウェル(カラム24)を使用して、データをExcel 2013(Microsoft社Office)ソフトウェアにより標準化した。
【０１５５】
プレートの質Z'を評価するために、計算をExcelで行った。Z'は、以下の方程式に従って計算した:
$Z' = 1 - 3(\sigma_h + \sigma_l) / |\mu_h - \mu_l|$
式中、μ及びσはそれぞれ、高(h)対照及び低(l)対照の平均及び平均の標準偏差である。
【０１５６】
4種のパラメーターロジスティック方程式をPrism 8(GraphPad社)ソフトウェアで使用して、異なる実験条件でL-グルタミン酸EC_{50}及び最大効果を計算した:
Y=ボトム+(トップ-ボトム)/(1+10^((LogEC_{50}-Log[A])*ヒルスロープ))
式中、Yは、L-グルタミン酸の%効果であり、[A]は、L-グルタミン酸モル濃度である。
【０１５７】
アロステリックモジュレーターでの演算式(Leach K、Sexton PM及びChristopoulos A、Allosteric GPCR modulators:taking advantage of permissive receptor pharmacology、Trends Pharmacol. Sci. 28: 382～389頁、2007年;Kenakin TP、Overview of receptor interaction of agonists and antagonists、Curr. Protoc. Pharmacol. チャプター4:ユニット4.1、2008年、Kenakin TP、Biased signalling and allosteric machines:new vistas and challenges for drug discovery、Br. J. Pharmacol. 165:1659～1669頁、2012年)をPrism 8(GraphPad社)ソフトウェアで作り出して、すべてのテスト項目でのK_B及びαパラメーターを見積もり、細孔遮断薬のように、すべてのテスト項目は、十分に高い濃度でアゴニスト応答の競合的遮断を生成できると仮定した:
【０１５８】
【数１】

$$Y = E_{MAX} \frac{\frac{\tau[A]}{EC_{50}(\tau+1)}}{\left(\left(\left(\frac{[A]}{EC_{50}(\tau+1)}\right)+\left(\frac{\tau[A]}{EC_{50}(\tau+1)}\right)\right)*\left(1+\frac{\alpha[B]}{K_B}\right)\right)+\frac{[B]}{K_B}+1}$$

【０１５９】

式中、Yは、L-グルタミン酸の%効果であり;[A]は、L-グルタミン酸モル濃度であり;E_{MAX}は、4種のパラメーターロジスティック方程式から見積もられた、考えられる最大のL-グルタミン酸の効果である;EC_{50}は、4種のパラメーターロジスティック方程式から見積もられた、L-グルタミン酸の最大有効濃度の半分である;τは、NMDARでの任意のL-グルタミン酸の効能値である(固定τ=ヒトジヘテロマーNMDARにおけるL-グルタミン酸解離平衡定数での一貫した値の非存在下で、すべての受容体で100、EC_{50}からのτを見積もるために必要とされることがある);[B]は、テスト項目のモル濃度であり;K_Bは、見積もられたテスト項目の平衡解離定数であり;αは、受容体でのL-グルタミン酸平衡解離定数に対するテスト項目の効果を指し示す、見積もられた協同性項である(すなわち、αは、テスト項目の非存在下及び存在下でのL-グルタミン酸平衡解離定数の間で見積もられた比であり、アゴニストの平衡解離定数に影響を与えるネガティブアロステリックモジュレーターでは0〈α≦1と予想される)。

【０１６０】

%親和率は、見積もられた親和性から算出し、これは、K_Bの逆数であり、及びNMDARサブタイプでの最高親和性を100%とする。

【０１６１】

G.プロトコール逸脱

L-グルタミン酸及びグリシンの400×濃縮溶液の調製は、DMSO中でのL-グルタミン酸の溶解度が低いため、DMSOではなくH_2O中で行った。このプロトコール逸脱は、全体の解釈に影響を与えず、研究の完成度も損なわない。

【０１６２】

H.結果

1 プレートZ'値

すべての細胞株(GluN1-GluN2A、GluN1-GluN2B、GluN1-GluN2C、GluN1-GluN2D)に対する5種の細胞プレートを、すべてのテスト項目を含有する同一の化合物プレートとテストした。

【０１６３】

すべての細胞プレートで、Z'値〉0.4となり、これを受け入れた。

プレート1から5でのGluN1-GluN2AのZ'値は、0.82、0.80、0.83、0.83、0.83であり、

プレート1から5でのGluN1-GluN2BのZ'値は、0.80、0.77、0.77、0.81、0.83であり、

プレート1から5でのGluN1-GluN2CのZ'値は、0.73、0.53、0.74、0.71、0.76であり、

プレート1から5でのGluN1-GluN2DのZ'値は、0.70、0.74、0.65、0.44、0.64であった。

【０１６４】

GluN1-GluN2C細胞を用いた追加の5種の細胞プレートは、この細胞バッチにおいて受容体発現が少ないため蛍光値が低いので、廃棄した。

【０１６５】

2 L-グルタミン酸CRC

10μMグリシンの存在下で、すべての細胞株でのL-グルタミン酸CRCが得られ、GraphPad社Prismの相対プロットは、図1に示されている。データは、平均±SEM、n=5として報告されている。

【０１６６】

100mM L-グルタミン酸で、%蛍光値は、GluN2Dを除きすべての細胞株で目立って低下し、蛍光性の時間経過は、他のすべての濃度とは異なっており、最初に一時的ピークが約90秒続く。この一時的ピークは、すべての細胞株、とりわけGluN2C及びGluN2D細胞株で視認でき、これは、NMDARの発現レベルがそれらの細胞において低く、また、NMDARを低いレベルで発現する細胞のGluN2Cバッチにおいてより一層低いためと考え

られる(図2A～2Eにおけるトレースを参照されたい)。したがって、100mM L-グルタミン酸は、グラフで報告されているが、データ分析から除去された。

【0167】

4種の細胞株でのベストフィット値は、Table 2(表3)で以下のようになった:

【0168】

【表3】

Table 2

	GluN2A	GluN2B	GluN2C	GluN2D
$LogEC_{50}$	-6.6	-6.9	-7.1	-7.5
EC_{50} (M)	2.5e-007	1.3e-007	8.7e-008	3.4e-008
ヒルスロープ	1.0	1.3	1.5	1.6
ボトム	-0.62	1.7	0.88	5.3
トップ	106	111	106	105
スパン	107	109	105	99

【0169】

3 デキストロメサドン

4種のNMDA受容体タイプにおける、L-グルタミン酸CRCに対するデキストロメサドンの効果は、図3A～3Dで示されている。100mM L-グルタミン酸値は、フィッティングに使用されなかった。データは、平均±SEM、n=5として報告されている。

【0170】

デキストロメサドンの4種のパラメーターロジスティック方程式のベストフィット値は、以下のTable 3～6(表4～7)に示されているように、GraphPad社Prismデータ分析で得られた。

【0171】

【表4】

Table 3

GluN2A	50 μM	12.5 μM	3.1 μM	781nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	-1.4	-3.1	-2.0	-0.087	0.37	-0.13	-0.62
トップ	35	84	98	103	98	103	106
$LogEC_{50}$	-6.4	-6.4	-6.6	-6.6	-6.6	-6.7	-6.6
ヒルスロープ	1.4	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0
EC_{50} (M)	4.1e-7	3.8e-7	2.8e-7	2.6e-7	2.3e-7	2.1e-7	2.5e-7

【0172】

【表5】

Table 4

GluN2B	50 μM	12.5 μM	3.1 μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	-0.34	-2.3	-3.6	0.52	0.68	0.43	1.7
トップ	35	72	89	93	96	96	111
$LogEC_{50}$	-6.4	-6.7	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-6.9
ヒルスロープ	1.1	1.3	1.1	1.2	1.2	1.2	1.3
EC_{50} (M)	3.7e-7	1.8e-7	1.3e-7	1.4e-7	1.4e-7	1.1e-7	1.3e-7

【０１７３】
【表６】

Table 5

GluN2C	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	4.5	1.7	1.2	5.3	2.9	4.3	0.88
トップ	30	75	94	95	100	99	106
$LogEC_{50}$	-6.6	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-7.1
ヒルスロープ	1.7	1.5	1.4	2.2	1.4	1.3	1.5
EC_{50} (M)	2.5e-7	2.1e-7	1.5e-7	1.4e-7	1.5e-7	1.5e-7	8.7e-8

【０１７４】
【表７】

Table 6

GluN2D	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	-0.55	-5.6	1.1	2.6	5.3	5.1	5.3
トップ	41	82	97	101	97	101	105
$LogEC_{50}$	-6.9	-7.1	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5
ヒルスロープ	0.49	1.1	1.5	1.7	1.3	1.3	1.6
EC_{50} (M)	1.1e-7	7.1e-8	4.2e-8	3.4e-8	3.0e-8	2.9e-8	3.4e-8

【０１７５】
アロステリックモジュレーターでの演算分析により、Table 7(表8)に示されているK_B、%親和率及びα値が得られた。
【０１７６】
【表８】

Table 7

細胞株	K_B (M)	%親和率	α	
GluN2A	8.9e-6	51		0.22
GluN2B	6.1e-6	74		0.26
GluN2C	4.5e-6	100		0.17
GluN2D	7.8e-6	58		0.22

【０１７７】
4 メマンチン
4種のNMDA受容体タイプにおける、L-グルタミン酸CRCに対するメマンチンの効果は、図4A～4Dで示されている。100mM L-グルタミン酸値は、フィッティングに使用されなかった。データは、平均±SEM、n=5として報告されている。
【０１７８】
メマンチンの4種のパラメーターロジスティック方程式のベストフィット値は、Table 8～11(表9～12)において以下で示されているように、GraphPad社Prismデータ分析で得られた(信頼性が高いフィットと考えられない値は、太字でタイプされ、下線が引かれている)。
【０１７９】

【表９】

Table 8

GluN2A	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	1.5	-0.14	-0.58	1.1	1.3	0.84	-0.62
トップ	36	68	83	96	92	95	106
$LogEC_{50}$	-6.1	-6.3	-6.4	-6.3	-6.5	-6.6	-6.6
ヒルスロープ	1.6	1.3	1.1	1.2	1.2	1.1	1.0
EC_{50} (M)	8.0e-7	5.2e-7	4.0e-7	4.7e-7	3.4e-7	2.6e-7	2.5e-7

【０１８０】
【表１０】

Table 9

GluN2B	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	1.5	-0.073	-0.85	1.6	1.3	0.24	1.7
トップ	19	43	64	79	84	88	111
$LogEC_{50}$	-6.4	-6.6	-6.6	-6.6	-6.7	-6.8	-6.9
ヒルスロープ	2.1	1.5	1.1	1.7	1.4	1.1	1.3
EC_{50} (M)	4.3e-7	2.5e-7	2.3e-7	2.5e-7	1.8e-7	1.6e-7	1.3e-7

【０１８１】
【表１１】

Table 10

GluN2C	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	7.4	2.5	1.3	0.92	2.0	2.2	0.88
トップ	11	20	49	76	85	92	106
$LogEC_{50}$	-6.3	-6.4	-6.5	-6.6	-6.9	-6.8	-7.1
ヒルスロープ	6.1	1.1	1.2	1.4	1.5	1.4	1.5
EC_{50} (M)	5.5e-7	3.8e-7	3.0e-7	2.4e-7	1.3e-7	1.5e-7	8.7e-8

【０１８２】

【表１２】

Table 11

GluN2D	50 μM	12.5 μM	3.1 μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	-97133	1.4	-1.3	1.1	-0.19	5.1	5.3
トップ	19	26	59	87	89	94	105
$LogEC_{50}$	-37	-6.7	-7.1	-7.2	-7.3	-7.3	-7.5
ヒルスロープ	0.14	1.5	1.3	1.4	1.3	1.4	1.6
EC_{50} (M)	1.6e-37	1.8e-7	8.0e-8	6.8e-8	4.8e-8	4.8e-8	3.4e-8

【０１８３】

アロステリックモジュレーターでの演算分析により、Table 12(表13)に示されている以下のK_B、%親和率及びα値が得られた。

【０１８４】

【表１３】

Table 12

細胞株	K_B (M)	%親和率	α	
GluN2A	3.6e-6	8		0.15
GluN2B	5.8e-7	48		0.094
GluN2C	2.8e-7	100		0.10
GluN2D	5.9e-7	47		0.13

【０１８５】

5 (±)-ケタミン

4種のNMDA受容体タイプにおける、L-グルタミン酸CRCに対する(±)-ケタミンの効果は、図5A～5Dで示されている。100mM L-グルタミン酸値は、フィッティングに使用されなかった。データは、平均±SEM、n=5として報告されている。

【０１８６】

(±)-ケタミンの4種のパラメーターロジスティック方程式のベストフィット値は、Table 13～16(表14～17)において以下で示されているように、GraphPad社Prismデータ分析で得られた。

【０１８７】

【表１４】

Table 13

GluN2A	50 μM	12.5 μM	3.1 μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	0.99	0.48	-0.090	-0.20	0.62	0.98	-0.62
トップ	38	66	87	97	96	100	106
$LogEC_{50}$	-6.2	-6.4	-6.4	-6.4	-6.5	-6.5	-6.6
ヒルスロープ	1.9	1.3	1.1	1.0	1.2	1.2	1.0
EC_{50} (M)	6.7e-7	4.4e-7	4.0e-7	4.2e-7	2.8e-7	3.1e-7	2.5e-7

【０１８８】

【表１５】

Table 14

GluN2B	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	1.4	0.50	-0.64	-0.79	1.7	0.90	1.7
トップ	24	44	70	80	92	98	111
$LogEC_{50}$	-6.3	-6.6	-6.6	-6.7	-6.8	-6.7	-6.9
ヒルスロープ	2.0	1.4	1.1	1.2	1.4	1.4	1.3
EC_{50} (M)	4.7e-7	2.3e-7	2.3e-7	2.0e-7	1.8e-7	1.8e-7	1.3e-7

【０１８９】
【表１６】

Table 15

GluN2C	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	3.0	2.8	2.1	0.59	2.5	3.2	0.88
トップ	6.2	20	65	80	95	97	106
$LogEC_{50}$	-6.4	-6.7	-6.6	-6.6	-6.8	-6.9	-7.1
ヒルスロープ	2.5	2.0	1.2	1.3	1.5	1.5	1.5
EC_{50} (M)	4.1e-7	2.1e-7	2.3e-7	2.3e-7	1.6e-7	1.2e-7	8.7e-8

【０１９０】
【表１７】

Table 16

GluN2D	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	1.5	2.1	3.6	1.7	4.9	5.4	5.3
トップ	7.1	45	81	93	97	98	105
$LogEC_{50}$	-6.7	-6.9	-7.1	-7.2	-7.3	-7.4	-7.5
ヒルスロープ	2.0	1.6	1.8	1.4	1.5	1.6	1.6
EC_{50} (M)	1.9e-7	1.2e-7	7.5e-8	6.3e-8	4.7e-8	4.4e-8	3.4e-8

【０１９１】
アロステリックモジュレーターでの演算分析により、Table 17(表18)に示されている以下のK_B、%親和率及びα値が得られた。
【０１９２】
【表１８】

Table 17

細胞株	K_B (M)	%親和率	α
GluN2A	4.3e-6	11	0.17
GluN2B	1.1e-6	42	0.14
GluN2C	4.6e-7	100	0.13
GluN2D	1.4e-6	33	0.15

【０１９３】

6(+)-ＭＫ８０１

４種のＮＭＤＡ受容体タイプにおける、Ｌ-グルタミン酸ＣＲＣに対する(+)-ＭＫ８０１の効果は、図6Ａ～6Ｄで示されている。１００ｍＭ Ｌ-グルタミン酸値は、フィッティングに使用されなかった。データは、平均±ＳＥＭ、ｎ=5として報告されている。

【０１９４】

(+)-ＭＫ８０１の4種のパラメーターロジスティック方程式のベストフィット値は、Ｔａｂｌｅ １８～２１(表１９～２２)において以下で示されているように、ＧｒａｐｈＰａｄ社Ｐｒｉｓｍデータ分析で得られた(信頼性が高いフィットと考えられない値は、太字でタイプされ、下線が引かれている):

【０１９５】

【表１９】

Table 18

GluN2A	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	N.A.	-1.3	-1.5	-4.5	-7.4	-3.0	-0.62
トップ	N.A.	0.21	6.1	35	53	67	106
$LogEC_{50}$	N.A.	-5.5	-5.6	-5.9	-6.4	-6.7	-6.6
ヒルスロープ	N.A.	30	0.81	0.46	0.52	0.91	1.0
EC_{50} (M)	N.A.	3.4e-6	2.6e-6	1.3e-6	3.6e-7	2.0e-7	2.5e-7

【０１９６】

【表２０】

Table 19

GluN2B	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	1.7	-0.37	-1.3	-7.4	-0.47	-0.35	1.7
トップ	1.6	0.88	1.1	9.5	22	47	111
$LogEC_{50}$	**44**	-4.9	-5.8	-7.2	-7.0	-7.0	-6.9
ヒルスロープ	**805**	0.94	0.48	0.24	1.5	1.3	1.3
EC_{50} (M)	**1.3e+44**	1.2e-5	1.7e-6	6.6e-8	1.0e-7	9.5e-8	1.3e-7

【０１９７】

【表２１】

Table 20

GluN2C	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	8.4	4.9	-2.9	-1.6	2.2	2.8	0.88
トップ	11	2.5	12	33	67	83	106
$LogEC_{50}$	**-7.3**	**-6.9**	-7.0	-6.9	-6.9	-6.9	-7.1
ヒルスロープ	**1.7**	**-18**	0.36	0.97	1.9	1.6	1.5
EC_{50} (M)	**5.0e-8**	**1.2e-7**	1.0e-7	1.3e-7	1.2e-7	1.1e-7	8.7e-8

【０１９８】

【表２２】

Table 21

GluN2D	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	13	-1.0	-11	-20	1.1	1.5	5.3
トップ	116593	1.3	5.5	40	74	87	105
$LogEC_{50}$	-23	-5.0	-7.7	-7.5	-7.3	-7.5	-7.5
ヒルスロープ	-0.30	30	0.56	0.54	1.4	1.5	1.6
EC_{50} (M)	4.8e-24	9.6e-6	1.8e-8	3.4e-8	5.3e-8	3.1e-8	3.4e-8

【０１９９】

アロステリックモジュレーターでの演算分析により、Table 22(表23)に示されている以下のK_B、％親和率及びα値が得られた。

【０２００】

【表２３】

Table 22

細胞株	K_B (M)	%親和率	α		
GluN2A	1.1e-7	44		0.87	
GluN2B	4.8e-8	100		1.0	
GluN2C	1.4e-7	34		0.39	
GluN2D	1.5e-7	32		0.36	

【０２０１】

7 デキストロメトルファン

4種のNMDA受容体タイプにおける、L-グルタミン酸CRCに対するデキストロメトルファンの効果は、図7A～7Dで示されている。100mM L-グルタミン酸値は、フィッティングに使用されなかった。データは、平均±SEM、n=5として報告されている。

【０２０２】

デキストロメトルファンの4種のパラメーターロジスティック方程式のベストフィット値は、Table 23～26(表24～27)において以下で示されているように、GraphPad社Prismデータ分析で得られた(信頼性が高いフィットと考えられない値は、太字でタイプされ、下線が引かれている)。

【０２０３】

【表２４】

Table 23

GluN2A	50μM	12.5μM	3.1μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	2.2	0.20	2.5	2.4	2.7	2.3	-0.62
トップ	44	79	88	99	92	98	106
$LogEC_{50}$	-6.2	-6.4	-6.5	-6.4	-6.6	-6.6	-6.6
ヒルスロープ	1.3	1.1	1.3	1.3	1.2	1.0	1.0
EC_{50} (M)	7.0e-7	3.8e-7	3.4e-7	3.8e-7	2.4e-7	2.6e-7	2.5e-7

【０２０４】
【表２５】

Table 24

GluN2B	50 μM	12.5 μM	3.1 μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	0.49	-0.38	1.1	1.7	1.5	2.4	1.7
トップ	32	57	74	88	92	95	111
$LogEC_{50}$	-6.2	-6.7	-6.7	-6.6	-6.7	-6.7	-6.9
ヒルスロープ	0.83	1.2	1.3	1.3	1.1	1.2	1.3
EC_{50} (M)	5.9e-7	2.0e-7	2.1e-7	2.5e-7	2.1e-7	2.0e-7	1.3e-7

【０２０５】
【表２６】

Table 25

GluN2C	50 μM	12.5 μM	3.1 μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	9.6	4.9	3.9	3.9	3.1	3.2	0.88
トップ	13	26	67	86	97	95	106
$LogEC_{50}$	-6.8	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-7.0	-7.1
ヒルスロープ	3.0	1.5	1.6	1.6	1.4	1.3	1.5
EC_{50} (M)	1.6e-7	2.1e-7	1.9e-7	1.7e-7	1.5e-7	1.1e-7	8.7e-8

【０２０６】
【表２７】

Table 26

GluN2D	50μM	12.5 μM	3.1 μM	781 nM	195 nM	49 nM	0 nM
ボトム	23	8.8	6.6	2.4	6.3	15	5.3
トップ	31	59	87	99	91	93	105
$LogEC_{50}$	-6.8	-7.1	-7.3	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5
ヒルスロープ	1.9	1.7	1.9	1.7	1.4	1.7	1.6
EC_{50} (M)	1.6e-7	8.6e-8	5.6e-8	4.2e-8	3.1e-8	3.1e-8	3.4e-8

【０２０７】
アロステリックモジュレーターでの演算分析により、Table 27(表28)に示されている以下のK_B、％親和率及びα値が得られた。
【０２０８】

【表２８】

Table 27

細胞株	K_B (M)	%親和率	α
GluN2A	9.6e-6	13	0.25
GluN2B	1.9e-6	63	0.13
GluN2C	1.2e-6	100	0.24
GluN2D	6.7e-6	18	0.34

【０２０９】

I.考察

カルシウム動員に対するL-グルタミン酸の効果は、ＮＭＤＡＲヘテロダイマー受容体の差次的活性化を示し、EC_{50}の順位は、GluN2A〉GluN2B≧GluN2C〉GluN2Dであり、それぞれ2.5e-7、1.3e-7、8.7e-8及び3.4e-8のEC_{50}値であった。得られた効力の順位は、様々な方法論について文献に記載されているものと一致する(Paoletti P、Bellone C及びZhou Q、NMDA receptor subunit diversity:impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease、Nat. Rev. Neurosci、14:383～400頁、2013年)。

【０２１０】

100mM L-グルタミン酸は、すべての細胞株において、約90秒持続するカルシウムの一時的ピークを示し、低レベルのＮＭＤＡＲを発現する細胞のGluN2Cバッチにおいてより明白であった。細胞内カルシウムレベルに対する100mM L-グルタミン酸の効果は、ＮＭＤＡＲによって媒介されず、むしろに浸透圧に関する細胞反応により、代謝産物がそのような高濃度になるまで媒介される可能性があると仮定され得る。100mM L-グルタミン酸に誘導される細胞内カルシウムの増加に関与する経路は、未だに調査されていない。

【０２１１】

5種のテスト項目:デキストロメサドン、メマンチン、(±)-ケタミン、(+)-ＭＫ８０１及びデキストロメトルファンは、選択された6種の濃度で、L-グルタミン酸CRCに対するそれらの効果について調査された。全5種のテスト項目は、持続的なプロファイルを示し、これは、FLIPRカルシウムアッセイにおけるＮＭＤＡＲ細孔遮断薬の典型であった。(+)-ＭＫ８０１は、すべてのＮＭＤＡＲサブタイプで見積もられた親和性が最高となり、他のテスト項目と比較して、781nMで既にすべてのＮＭＤＡＲサブタイプに対してL-グルタミン酸の%効果を50%未満に低下させることができた。(+)-ＭＫ８０１の見積もられたK_Bは、ＮＭＤＡＲサブタイプのいずれでも≦150nMであった。メマンチン及び(±)-ケタミンは、マイクロモル範囲内のK_Bとなり、GluN2B、GluN2C、GluN2Dに対するメマンチン、及びGluN2Cに対する(±)-ケタミンではマイクロモル未満であった。デキストロメサドン及びデキストロメトルファンは、ＮＭＤＡＲサブタイプのいずれに対してもマイクロモル範囲内の見積もられたK_Bとなった。

【０２１２】

特定のGluN2サブユニットを含有するＮＭＤＡＲでは、化合物のいずれも選択的ではなかったが、化合物の大半は、GluN2サブユニットの選好性を多少示した。すべてのテストされた化合物のうち、デキストロメサドンは、最も低いサブタイプの選好性を示した。(+)-ＭＫ８０１を除くすべての化合物は、サブユニットGluN2A、B又はDを含有する他のサブタイプと比較して、GluN2Cを含有するサブタイプの選好性を示した(例えば、100%を、GluN2Cを含有するＮＭＤＡＲでの見積もられた%親和性とし、次いでGluN2Aを含有するＮＭＤＡＲでの見積もられた%親和性は、デキストロメサドン、デキストロメトルファン、(±)-ケタミン、メマンチンでそれぞれ51、13、11及び8%となった。(+)-ＭＫ８０１のみが、GluN2Bを含有するＮＭＤＡＲで若干の選好性を示した。

【０２１３】
【表２９】

Table 28 -- K_B表

	K_B (μM)			
テスト項目	GluN1/2A	GluN1/2B	GluN1/2C	GluN1/2D
デキストロメサドン	8.9	6.1	4.5	7.8
デキストロメトルファン	9.6	1.9	1.2	6.7
(±)-ケタミン	4.3	1.1	0.46	1.4
メマンチン	3.6	0.58	0.28	0.59
(+)-MK 801 K_B	0.11	0.048	0.14	0.15

【０２１４】
蛍光イメージングプレートリーダー(FLIPR)Ca^{2+}アッセイ:カルシウム動員に対するL-グルタミン酸の効果。本発明者らは、10種の濃度:1mM、100μM、10μM、3.3μM、1.1μM、370nM、123nM、41nm、14nm及び4.6nMでL-グルタミン酸の効果を検査した。本発明者らは、上で列挙されている(0の濃度に加えて)10種の濃度のグルタミン酸に対する、6種の濃度(50μM、12.5μM、3.1μM、781nM、195nM及び49nM;0の濃度も示される)での5種の化合物(MK-801、メマンチン、ケタミン、デキストロメトルファン及びデキストロメサドン)の効果を検査した。図8A～図12Jは、L-グルタミン酸に対する、様々な濃度での様々な化合物の%効果を示す。
【０２１５】
カルシウム動員に対するL-グルタミン酸の効果は、NMDAヘテロダイマー受容体サブタイプの差次的活性化を示し、EC_{50}順位は、GluN2A〉GluN2B≧GluN2C〉GluN2Dであった。EC_{50}は、GluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2Dを含有するNMDARで、それぞれ2.5μM、1.3μM、870nM及び340nMであった。効力の順位は、様々な方法論について文献(Paolettiら、2013年)に記載されているものと一致する。
【０２１６】
EC_{50} eヒルスロープ(H)についての値を算出して、本発明者らは、以下の式を使用して、ECF(式中0〈F〈100、例えば、5、10、20、30、40、90、95、99)も計算した。
【０２１７】
【数２】

$$EC_F = \left(\frac{F}{100 - F}\right)^{\sqrt{H}} EC_{50}$$

【０２１８】
本発明者らは、実施例1においてNMDARについて報告されているEC$_{50}$ eヒルスロープ値を適用し、Table 29(表30)に示されている以下のECF値を得た。
【０２１９】
【表３０】

Table 29 -- ECF表

F	R	ECF	H	Sub	ECF	H	Sub	ECF	H	Sub	ECF	H
5	2A	160nM	1	2B	140nM	1.3	2C	120nM	1.5	2D	54nM	1.6
10	2A	280nM	1	2B	240nM	1.3	2C	200nM	1.5	2D	86nM	1.6
20	2A	630nM	1	2B	450nM	1.3	2C	350nM	1.5	2D	140nM	1.6
30	2A	1.07μM	1	2B	680nM	1.3	2C	500nM	1.5	2D	200nM	1.6
40	2A	1.67μM	1	2B	950nM	1.3	2C	660nM	1.5	2D	260nM	1.6
50	2A	2.5μM	1	2B	1.3μM	1.3	2C	870nM	1.5	2D	340nM	1.6
90	2A	23μM	1	2B	7.05μM	1.3	2C	3.76μM	1.5	2D	1.34μM	1.6
95	2A	48μM	1	2B	13μM	1.3	2C	6.19μM	1.5	2D	2.14μM	1.6
99	2A	250μM	1	2B	45μM	1.3	2C	19μM	1.5	2D	6.01μM	1.6

【０２２０】
生理学的状況下で、興奮性刺激に続く細胞への合計Ca^{2+}流入は、グルタミン酸により活性化された、異なるNMDARサブタイプを経たCa^{2+}流入の総計である。また、Ca^{2+}流入は一般的に、本実施例1で見られるように、最大効果までのL-グルタミン酸の濃度に応じて増加する。本発明者らの実験では、Ca^{2+}流入に対するグルタミン酸濃度の最大(99%)効果は、250μM、45μM、19μM及び6μMでの、GluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2D異種細胞をそれぞれ発現するNMDARサブタイプで見られる:最大効果濃度よりも高いL-グルタミン酸濃度で、Ca^{2+}流入は増加せず、文献(Paolettiら、2013年)とも一致した。
【０２２１】
ECF表(Table 29(表30))から、より低いグルタミン酸濃度は、GluN2A及びGluN2Bサブタイプと比較して、GluN2C及びGluN2Dサブタイプを優先的に活性化することがわかる。GluN2Cに対するデキストロメサドンの優先的な活性(K_B表 - Table 28(表29))及び脳におけるGluN2Cサブタイプの発生分布(Hansenら、2019年)は、持続性に活性化された(低濃度グルタミン酸の存在下での、及びMg^{2+}遮断の存在下での静止膜電位で)、病理学的に高活性(認知の副作用がないことにより明らかになる、実施例3を参照されたい)のGluN2Cチャネル(又はGluN2Dチャネル)の遮断の仮説を潜在的に裏付ける。グルタミン酸/グルタミンサイクルにおける損傷、及び過剰に残留した細胞外シナプスのグ

ルタミン酸(きわめて低濃度でさえも)を伴う機能不全星状細胞(又は機能する星状細胞数の減少)は、過剰Ca^{2+}流入(詳細には、上で開示されているように、GluN2C及びGluN2Dサブタイプにおける)を決定し得、これは、ニューロンの損傷を引き起こし、MDD及び関連障害を誘発させ得る、及び又は維持し得る神経可塑性を低下させる(PAM及びアゴニストの有無を問わず)。エンドルフィン経路の、持続性に、また病理学的に活性化されるニューロン部分を優先的に標的化することにより(シェパーディング親和性(shepherding affinity)、実施例10)、デキストロメサドンは、選択NMDARにおける過剰Ca^{2+}流入を下方調節し、細胞機能性はエンドルフィン経路において回復し、実施例3で見られるようにMDDが改善する。

【０２２２】

蛍光イメージングプレートリーダー(FLIPR)Ca^{2+}アッセイにおいて、カルシウム動員に対するL-グルタミン酸の効果は、生理学的Mg^{2+}遮断の効果の主因ではないこと、並びに、in vivoでのオープンチャネル遮断薬のGluN2C及びGluN2Dに対する選好性は、1mMのMg^{2+}の生理学的存在下で、数倍向上することが改めて指摘されるべきである(Kotermanski SE、Johnson JW. Mg2+ imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. J Neurosci. 2009年;29(9):2774～2779頁。)。また、NMDARトリ-エテロマー(例えば、NR1-NR2A-NR2B)、並びにNR3A-Bサブユニットを含有するトリ及びジ-エテロマーはテストされなかった。NR1の異なるスプライスバリアントもテストされなかった。これらの追加のNMDARの潜在的サブタイプ及びアイソフォームにより、幾重にも複雑さが増すが、Ca^{2+}流入を微調節する可能性ももたらし、下流の結果がますます正確になる[環境に誘導される(刺激に誘導される)Ca^{2+}の細胞流入の差次的パターンとして上で定義され、動力学がNMDARフレームワークにより決定されるエピジェネティックコード]。

【０２２３】

以下は、このFLIPR Ca^{2+}アッセイ及び実施例2～7から推測され得る9つのポイントである

【０２２４】

(1)Ca^{2+}動員に対するL-グルタミン酸濃度依存(M)効果は、サブタイプの依存順位に応じて、テストされるNMDARの各サブタイプ、A～Dで異なる。他のNMDARサブタイプ及びアイソフォーム、例えばトリ-エテロマー(例えば、NR1-NR2A-NR2B)、並びにジ及びトリ-エテロマーを含有するNR3A-Bサブユニット、並びにNR1の異なるスプライスバリアントも、Ca^{2+}動員効果について差次的な順位を示しやすい。以下は、公知かつ有望な四量体NMDARサブタイプの例である(考えられるNMDARサブタイプは、四量体構造及び少なくとも2種のNR1サブユニットを必須とし;考えられる各サブタイプは、潜在的に独特な機能特性、並びに発現及び領域分布を有する):

(NR1-NR1テトラホモマー)
NR1-NR2Aジヘテロマー
NR1-NR2A-NR2Bトリヘテロマー
NR1-NR2A-NR2Cトリヘテロマー
NR1-NR2A-NR2Dトリヘテロマー
NR1-NR2Bジエテロマー
NR1-NR2B-NR2Cトリヘテロマー
NR1-NR2B-NR2Dトリヘテロマー
NR1-NR2Cジヘテロマー
NR1-NR2C-NR2Dトリヘテロマー
NR1-NR2Dジヘテロマー
NR1-NR3Aジヘテロマー
NR1-NR2A-NR3Aトリヘテロマー
NR1-NR2B-NR3Aトリヘテロマー
NR1-NR2C-NR3Aトリヘテロマー

NR1-NR2D-NR3Aトリヘテロマー
NR1-NR3Bジヘテロマー
NR1-NR2A-NR3Bトリヘテロマー
NR1-NR2B-NR3Bトリヘテロマー
NR1-NR2C-NR3Bトリヘテロマー
NR1-NR2D-NR3Bトリヘテロマー
NR1-NR3A-NR3Bトリヘテロマー

【０２２５】

(2)所定のシナプスにおける合計のシナプス後Ca^{2+}流入は、シナプス間隙におけるL-グルタミン酸(M)の濃度/時間の関数、すなわち、シナプス前軸索末端(及びEAATによるそのクリアランス)により放出されたグルタミン酸の量(刺激依存性)である。

【０２２６】

(3)シナプス前グルタミン酸放出の量を除いて、シナプス後細胞におけるCa^{2+}流入も、シナプス間隙におけるシナプス後細胞膜により発現したNMDAR(及び生理学的状況下でのAMPAR)のNMDARフレームワーク(NMDARフレームワークは、シナプス後密度に密接に関係している)(シナプス「ホットスポット」内のNMDAR密度及びサブタイプを含む、シナプス後グルタミン酸受容体の密度、サブタイプ及び場所、シナプス前グルタミン酸放出に最も近いおよそ100nm面積)の関数である。AMPARの発現は、NMDARの電位依存性活性化を決定する(Mg^{2+}遮断の解除):この実験では、Mg^{2+}の非存在は、電位ゲーティングが超えている(the voltage gating has been surpassed)、又は必要とされないと仮定される(Mg^{2+}遮断に依存しない、又はさほど依存しないNMDARサブタイプ、例えばGluN2C、GluN2D及びGluN3サブユニットを含有するサブタイプが存在する:デキストロメサドンは、静止膜電位におけるNMDARチャネル細孔の不完全なMg^{2+}遮断のため、これらのサブタイプにおいて活性になりやすい)。NMDARフレームワークは、シナプス前で放出された、及びシナプス間隙に存在する所定量のグルタミン酸(例えば、残りの周囲のグルタミン酸並びに星状細胞及びEAATの潜在的な欠陥)での、所定の時間量にわたる、合計Ca^{2+}流入(エピジェネティックコード)を決定する(特定のCa^{2+}流入量の微調整)。

【０２２７】

(4)より一般的には、合計のCa^{2+}流入は、NMDARフレームワークに達するL-グルタミン酸の濃度、及びEAATによるシナプス間隙からのグルタミン酸クリアランスの時定数に関連する。

【０２２８】

(5)Ca^{2+}流入のシナプス後パターンは、神経可塑性に対する効果、すなわち、AMPAR、より重要にはNMDAR(実施例2を参照されたい)を含むグルタミン酸受容体の集合に必須のものを含む、シナプスタンパク質の相対的発現に対する合計のCa^{2+}流入の効果を含むLTP及び又はLTDを決定する:合計のCa^{2+}流入はしたがって、NMDARにより調節され、NMDARを調節する。この作業仮説は、神経可塑性(LTP/LTD、記憶、コネクトーム、個性、自己認識)にバックボーンを与え、より広い観点からは、受胎から死亡まで継続中のプロセスとして微調整されるCa^{2+}流入を経て、遺伝コードのエピジェネティックな調節の中心であるNMDARにバックボーンを与える。

【０２２９】

(6)Ca^{2+}流入が過剰(高濃度/延長されたグルタミン酸曝露若しくはグルタミン酸+PAM若しくはグルタミン酸+アゴニスト又はグルタミン酸クリアランスの欠陥)な場合、細胞の機能は損なわれ(シナプスタンパク質の生成、ひいては神経可塑性を含む)、この過剰なCa^{2+}流入があるレベルに達する場合、細胞は、アポトーシス(興奮毒性)を受けることがある。

【０２３０】

(7)Ca^{2+}流入の差次的パターン(Ca^{2+}の総計は、所定のシナプスにおいて、異なるNMDARを経由して侵入する)は、下流効果を調節する。一部のニューロンでは、シナプス後

(及びシナプス前)ニューロンへのx mEqのCa^{2+}流入[例えば、x=mEq量のCa^{2+}流入は、相動性(phasic)グルタミン酸でのEC100により決定される(例えば、シナプス前細胞により放出された生理学的量1mM、又は更に本発明者らの、GluN2Dサブタイプについての上記ECF表(Table 29(表30)に示されているわずか6μMの量でさえ、十分な活性化を決定し得る)]は、LTP、すなわちシナプス増強を決定する。同ニューロンでは、x mEqのCa^{2+}を上回るCa^{2+}流入[例えば、x=mEq量のCa^{2+}流入は、長期間にわたって維持されるEC100グルタミン酸(例えば生理学的1mM又は更に上記ECF表 - Table 29(表30)のようにわずか6μMでさえ)により決定される]は、代わりにLTD及びシナプスの脆弱化を決定し得る。脳の異なるニューロン及び異なる領域において可変性の、また、異なる発現フェーズ(例えば、発現のスイッチ)によるNMDARフレームワークは、LTP又はLTDを判定するのに重要である(Sava A、Formaggio E、Carignani C、Andreetta F、Bettini E、Griffante C. NMDA-induced ERK signalling is mediated by NR2B subunit in rat cortical neurons and switches from positive to negative depending on stage of development. Neuropharmacology. 2012年;62(2):925～932頁)。

【0231】

(8)FLIPRアッセイにおいてテストされた各細胞株は、1種のNMDARサブタイプを過剰発現する。異なる細胞株、例えば全4種のサブタイプ(A～D)(及び場合により他のサブタイプ及び異なるアイソフォーム)を差次的密度(NMDARフレームワーク)で発現するARPE-19は、同様のCa^{2+}動員効果及び下流効果のためには、差次的濃度(EC100)のL-グルタミン酸を必要とする(実施例2を参照されたい)。

【0232】

(9)最後に、シナプス前NMDAR受容体は、刺激に応答するシナプス前グルタミン酸放出の量に対するそれらの制御効果にも重要である。

【0233】

デキストロメサドン及び他の4種のテスト化合物は、L-グルタミン酸濃度応答曲線(CRC)において、選択された6種の濃度(50μM、12.5μM、3.1μM、781nM、195nM及び49nM;0も示されている)での、異なる4種のNMDARサブタイプA～Dの1種を発現する各異種細胞株では11種の濃度でのCa^{2+}流入に対するそれらの効果を調査した。デキストロメサドンを含むテストしたすべての化合物、テストされたNMDARサブタイプ(A～D)のすべてに対してデキストロメサドンで、低マイクロモル範囲でK_B(M)(受容体親和性の計算された見積もり)を用いる、FLIPRカルシウムアッセイにおけるNMDAR細孔遮断薬の典型である、持続的なプロファイルを示した。

【0234】

同FLIPR Ca^{2+}アッセイでは、本発明者らは、現在FDAに承認されているNMDAR細孔遮断薬メマンチン、ケタミン及びデキストロメトルファンをテストし、実験のNMDAR細孔遮断薬では+)-MK-801の親和性が高かった。K_B表(Table 28(表29))は、細胞外Mg^{2+}なしのNMDAR結合親和性の計算された見積もりを報告する。

【0235】

テストされた化合物のうち、特定のGluN2サブユニットを含有するNMDARに選択的なものはなかったが、デキストロメサドンを含むすべての化合物は、一部のNMDARサブタイプの選好性を示した。

【0236】

本発明者らは、テストされたすべてのFDA承認NMDAR遮断薬及びデキストロメサドンが、2Cサブユニットを含有するサブタイプに相対的な選好性を示したことを開示する。親和性が高く耐容性が低いNMDAR遮断薬であるMK-801は、その代わり、2Bサブユニットを含有するサブタイプに選好性を示す。最初に、本発明者らは、デキストロメサドンが、2Cサブユニットを含有するサブタイプに選好性を示す(K_B表 -- Table 28(表29))ことを開示する。同表では、本発明者らは、デキストロメサドンが、テストされたサブタイプ全体で最小のばらつきを有することも示し、これは、実施例3によりほのめかされ

る安全性に対しても重要な特徴であり得る(MDD有効用量にて、プラセボと同様の副作用プロファイル)。上記ECF表(Table 29(表30))に示されているように、2C及び2Dサブユニットを含有するサブタイプの持続性の活性化に必要とされるグルタミン酸の濃度は、きわめて低いので、これらのサブタイプにおけるデキストロメサドン作用の潜在的な重要性をほのめかす。

【０２３７】

臨床的に優れた耐容性のNMDARチャネル遮断薬、デキストロメサドン及びデキストロメトルファンは、すべてのサブタイプで、MDDに治療的な用量にて、低マイクロモル範囲でK_Bを示すが、MDDに治療的なケタミンも、GluN2CでナノモルのK_B(並びに、GluN2Dで、デキストロメサドン及びデキストロメトルファンと比較してよりおよそ5倍高い親和性)を示し、Glu2NC及び又はGluN2Dの過剰な遮断は、MDDに対してエスケタミンで処置した患者の70%超で見られる解離効果により示唆されているように、認知的副作用を引き起こし得ることが示唆される。

【０２３８】

GluN2Cを含有するNMDARで、100%を見積もられた%親和性とすると、GluN2A含有NMDARで見積もられた%親和性は、デキストロメサドン、デキストロメトルファン、(±)-ケタミン、メマンチンで、それぞれ51%、13%、11%及び8%となった。

【０２３９】

MDDに効果がないメマンチンは、GluN2B、GluN2C及びGluN2DでナノモルK_Bを示す。

【０２４０】

注目すべき、承認されたすべてのNMDAR遮断薬は、GluN2AサブタイプでマイクロモルK_Bを示すが、臨床的に耐容性が低いMK-801ではそうではなく、これは、このサブタイプが、認知機能に特に重要であり得ることを示唆している。同様の論拠が、GluN2Bサブタイプに対するMK-801の高い親和性に適用され得る。これらのサブタイプGluN2a及びGluN2Bの両方が、GluN2C及びGluN2Dサブタイプと比較して生理学的Mg^{2+}遮断に高度に感受性であり、このことが、GluN2C及びGluN2Dサブタイプをチャネル細孔遮断薬の標的にしにくくする: チャネルがMg^{2+}により既に完全に遮断されている場合、他の細孔遮断薬の効果は、関連性がない可能性がある。

【０２４１】

MDDに有効な3種のNMDAR遮断薬は、GluN2BでマイクロモルのK_Bを示すが、MDDに効果がないメマンチンは、GluNBでナノモルのK_Bを示し、臨床的耐容性が乏しいMK-801も、同サブタイプでナノモルの低いK_Bを示す。

【０２４２】

これらのデータをまとめると、MDDに有効な、臨床的耐容性を示したNMDAR遮断薬は、GluN2C及び/又はGluN2Dサブタイプに対して優先的に作用し得ることが示唆されるが、これらはGluN2A及びGluN2Bを比較的節約する。注目すべきことに、MDDに有効な、臨床的耐容性を示したNMDAR遮断薬のこの節約効果は、生理学的Mg^{2+}遮断のため、in vivoでより一層関連しやすい。

【０２４３】

予想通り、高い効力のチャネル遮断薬+)-MK-801は、すべてのNMDARサブタイプで見積もられた最高の親和性を示し、既に781nMにて、すべてのNMDARサブタイプでL-グルタミン酸の%効果を50%未満に低下させた。(+)-MK801の見積もられたK_Bは、テストされたNMDARサブタイプのすべてで≦150nMとなった。

【０２４４】

他のテストされたNMDAR細孔遮断薬と比較して、デキストロメサドンは、K_Bが最少のNMDARサブタイプ選好性を示した。NMDARサブタイプ選択性のこの相対的欠如は、GluN2Cに対して、2Aを上回る多少の選好性を維持しながら(デキストロメトルファン、ケタミン及びメマンチンに共通する特性)、MDDの治療用量にて、プラセボと区別ができない優れた耐容性及び安全性プロファイルの説明にも寄与し得る(実施例3を参照された

い)。MDDの治療用量にて、プラセボと区別ができないこの優れた耐容性及び安全性プロファイルは、テストされたMDD患者において[実施例3、SAFERでスクリーニングされた患者(Desseillesら、Massachusetts General Hospital SAFER Criteria for Clinical Trials and Research. Harvard Review of Psychiatry. Psychopharmacology、2013年9月～10月;21(5)1～6頁)]、デキストロメサドンが、生理学的に作用するNMDARへの干渉なしで、したがって、NMDAR遮断薬に典型的な認知的副作用なしを含む副作用なしで、高活性(病理学的に高活性)NMDARによってのみ選択的に遮断され得る(治療用量のエスケタミンで処置したMDD患者の70%超は、「分裂性の」認知的副作用をきたし、これは、その代わりこの薬物が、生理学的に作用するNMDARに対して実際に作用することを示唆する)とほのめかす。GluN2C及び2Dサブタイプは、(本発明者らのECF表、Table 29(表30)で見られるように、GluN2A及びGluN2Bと比較して)低濃度のグルタミン酸で持続性に高活性であり得る。これらの2種のサブタイプ2A及び2Bはその代わり、高濃度グルタミン酸の刺激依存性シナプス前放出により誘発される相動性刺激(脱分極)に更に左右され、一定のCa^{2+}流入を可能にする前にMg^{2+}遮断の解除を必要とする(Kuner T、Schoepfer R. Multiple structural elements determine subunit specificity of Mg2+ block in NMDA receptor channels. J Neurosci. 1996年;16(11):3549～3558頁)。Mg^{2+}遮断の存在下でのGluN2C及びGluN2Dの持続性Ca^{2+}透過性(低レベル)は、ケタミン、デキストロメトルファン、メマンチン(すべてFDAに承認された薬物)では、本発明者らのFLIPRアッセイ(Mg^{2+}なし)により開示されているこれらのサブタイプ(詳細にはGluN2Cタイプ)での相対的選好性を数倍向上させ(Kotermanskiら、2009年)、デキストロメサドンでは、疾患修飾効果について本発明者らの開示した作用機序を裏付ける。

【0245】

より高いグルタミン酸濃度で見られる、デキストロメサドンによりもたらされるGluN2A サブタイプに対する相対的に弱い遮断は、より低い濃度でGluN2C(及びGluN2D)サブタイプに対してもたらされる遮断と比較して、生理学的に相動性の活性なNMDARと比較して、持続性に病理学的活性のNMDARに対して優先的な効果をほのめかす(上記の表及び実施例5を参照されたい)。

【0246】

デキストロメサドンの優れた安全性及び耐容性についての他の考えられる説明は、デキストロメサドンとNMDARの相互作用の「オン」及び「オフ」及び「トラッピング」態様に関与し得る(実施例6を参照されたい):デキストロメサドンは、これらの実験において本発明者らにより開示されているように、ケタミンと比較して10分の1のGluN-GluN2C NMDARサブタイプ効力を示す(実施例1、Table 28(表29)及び実施例6、パートI:1/10ケタミン濃度について、デキストロメサドンと比較して同様の「オンセット」(実施例6、パートI)。デキストロメサドンは、「トラッピング」でケタミンと一致する(実施例6、パートII))。この知見をメマンチンのより低い「トラッピング」と比較した場合、相対的に高い「トラッピング」、及び相対的に低いマイクロモル親和性が、いずれも、MDDに臨床的に有効な薬物、及び安全なNMDARチャネル遮断薬に望ましい特徴であることが示唆される。「トラッピング」が相対的に低いメマンチン(Mealing GA、Lanthorn TH、Small DLら、Structural modifications to an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist result in large differences in trapping block. J Pharmacol Exp Ther. 2001年;297(3):906～914頁)は、MDDでは作用しないが、これは、同様の親和性を有するが、メマンチンと比較してトラッピングがより高い薬物であるケタミンと比較して、相対的に忍容性が良好と思われる。高い効力及び高い「トラッピング」の両方を有するケタミンは、解離効果を有する。ケタミンと同様に「トラッピング」を有するが、効力がより低いデキストロメサドンは、その代わり、治療用量で認知的副作用なしで忍容性が良好である。

【0247】

更に、治療用量で認知的副作用がないこと(実施例3を参照されたい)は、生理学的NM

DAR官能価、例えば、相動性Glu2A-D活性は、デキストロメサドンにより影響を受けないことをほのめかす。実施例6、パートIIIでは、本発明者らは、Mg^{2+}及び低グルタミン酸濃度の存在下で、デキストロメサドンの効果は、Mg^{2+}によりもたらされる遮断と同様に、膜極性にどのように関連するかを示す。この新規な開示も、生理学的なMg^{2+}デキストロメサドンが静止電位付近で最もよく作用し、NMDAR活性化の電位依存性フェーズ中にまさにMg^{2+}のように、細孔から排出される等、デキストロメサドンでは認知的副作用がないことを説明する。

【０２４８】

また、デキストロメサドンは、PAM及び又はアゴニストの有無を問わず、きわめて低濃度のグルタミン酸でCa^{2+}流入を減少させ(実施例5)、これにより、Mg2+の存在下で高濃度のグルタミン酸が存在する場合、その作用が、生理学的に相動性のNMDAR機能に関与しないことがあることがやはり示される。きわめて低濃度のグルタミン酸は、AMPARを活性化せず、ひいてはMg^{2+}遮断を軽減しないため、In vivoで、このCa^{2+}流入減少は、したがってGluN2A及びGluN2Bサブタイプに関係しないことがあり、これらのサブタイプは、Ca^{2+}に対して不浸透性である一方、Mg^{2+}により遮断されるが、Mg^{2+}遮断からは相対的に独立しているため、GluN2C及びGlun2Dに関連性があり得る(低レベルのCa^{2+}透過性)ためである(Kunerら、1996年;Kotermanskiら、2009年)。まとめると、これらの知見及び観察から、デキストロメサドンの効果は、低濃度のグルタミン酸により持続性に、及び病理学的に活性化された、GluN2C及びGluN2D(実施例6、パートIII)を含むNMDAR、並びに、又はMg^{2+}遮断によりさほど影響を受けない、若しくは影響を受けない(例えば、Glun3サブユニットを含有するサブタイプ)他のNMDARサブタイプで優先的になり得ることが示唆される。

【０２４９】

更なる単純化として、生理学的な相動性の高いグルタミン酸濃度に指示される、様々な刺激に応答して生理学的に開閉する電位依存性NMDARは、デキストロメサドンのチャネル遮断により比較的影響を受けないことがある。更に、デキストロメサドンの「オン」動態(数秒)は、刺激に誘発されるCa^{2+}流を遮断するのに十分な速さではないことがあり(この「オン」のデキストロメサドンに対するタイミング仮説は、実施例6パートI、及びNMDAR GluN2D〉GluN2C〉GluN2B〉GluN2Aの公知の動力学に従う異なるNMDARサブタイプでの、デキストロメサドンによるCa^{2+}流入遮断の順位付けにより裏付けられるが、刺激後により長く開き続けるサブタイプは、より有効に遮断され得るので、これらのチャネルを経たCa^{2+}流入は、デキストロメサドンでより有効に減少する)(実施例1)、デキストロメサドンの遮断活性の原因は、静止膜電位である可能性がより高い。したがって、デキストロメサドンは、持続性、及び病理学的に高活性のNMDAR、すなわち、PAM及び他のアゴニストの存在下又は非存在下で、実施例5で見られるように、0.04及び0.2マイクロM L-グルタミン酸で、ゲンタマイシン及び又はキノリン酸の存在下又は非存在下で、並びにMG^{2+}遮断の非存在下で、慢性的低濃度のグルタミン酸により持続性に活性化されたNMDARに潜在的に選択的である。

【０２５０】

短時間でのL-グルタミン酸の生理学的濃度(例えば、相動性のグルタミン酸 1mM)(グルタミン酸での生理学的減衰時定数は、1msである)は、その代わり、MDDの処置に有効な用量にて、デキストロメサドンの認知的副作用がないこと(実施例3)、及びデキストロメサドンの作用に必要とされる長い「オンセット」(実施例6)によりほのめかされるように、デキストロメサドンにより影響を受けないことがある。ケタミンで見られるGluN2Cサブタイプの選好性は、ナノモル範囲内であり、いずれもマイクロモルのデキストロメサドン及びデキストロメトルファンと比較してこの差は、MDDに対する治療用量でのケタミンの解離効果を説明し得る。デキストロメサドンの効果は、PAM及び又はアゴニストを添加した場合にも明白であった(実施例5を参照されたい)。Ca^{2+}流入の下方調節に対するデキストロメサドンの効果は、原因が、PAM(例えばゲンタマイシン、実施例5)の存在下若しくは非存在下、又はアゴニスト物質、例えばキノリン酸の存在下又は非存在

下の両方で、繰り返しのグルタミン酸のシナプス前放出である場合だけでなく、興奮毒性によっても媒介され得るので、デキストロメサドンで潜在的に防止できるアポトーシスを含む、星状細胞の機能不全又は死亡を含むいくつかの理由のため、慢性的に低いグルタミン酸細胞外濃度が、クリアランス不良による(例えば、EAAT活性不良による)場合にも明白になりやすい。本明細書で示されているデキストロメサドンの効果は、以下を含む。

【０２５１】

(1)デキストロメサドンは、FDAに承認されたNMDAチャネル遮断薬であるケタミン、デキストロメトルファン及びメマンチンと同様の、NMDARの持続的な遮断をもたらす(実施例1)。

【０２５２】

(2)デキストロメサドンは、MDDを有する患者において、プラセボと比較可能な副作用を有する用量にて、迅速かつロバストな治療効果をもたらし(実施例3を参照されたい)、病理学的に高活性のNMDARに対する選択性をほのめかす。

【０２５３】

(3)MDDに対するデキストロメサドンの治療有効性は、受容体占有率を超えて治療の中止後に持続し(実施例3を参照されたい)、これは受容体占有率を超えて(NMDAR以外の受容体の任意の占有率を超えて、を含む)持続する神経可塑性効果をほのめかす。

【０２５４】

上記のポイントから、本発明者らは、少なくともMDDと診断された患者のサブセットで、障害が、高活性NMDARを経た過剰Ca^{2+}流入により潜在的に引き起こされるとの結論を得る。この過剰Ca^{2+}流入は、感情状態の記憶に関与する選択回路の選択ニューロン部分における、シナプス可塑性を含むニューロンの機能を害する(恒常性生成、及びシナプスタンパク質の集合、及びBDNFの放出が損なわれる)(感情状態の新たな記憶の形成におけるこの損害は、気分障害の決定因子になり得る)。競合しないチャネル遮断薬(デキストロメサドン、ケタミン、デキストロメトルファン)によりもたらされる過剰Ca^{2+}流入の遮断は、過剰Ca^{2+}流入を下方調節し、NMDARタンパク質の合成を含むニューロンの可塑性を回復する(実施例2)。環境刺激が、シナプス能力の回復したエンドルフィン経路内のニューロンに達する場合(シナプスタンパク質は、機能的受容体として集合及び発現の準備ができており、BDNFは放出の準備ができている)、新たな情動記憶が生成され、MDD表現型は弱まる。NMDARの過剰な開口は、過剰な刺激に誘導されるシナプス前グルタミン酸の放出(例えば心理学的ストレス要因)、及び/又はグルタミン酸クリアランスの低下(EEAT欠陥、星状細胞病理)により引き起こされ得、又はNMDAR高活性は、実施例5においてゲンタマイシンで示されているように、PAM若しくはアゴニスト、又は過剰なグルタミン酸及びPAM若しくはアゴニスト、例えばキノリン酸の組合せにより引き起こされ得る。「過剰な」グルタミン酸の概念は、したがって、生理学的及び相動性の作業中に短時間(例えば1ms)で達する濃度(例えば1mM)ではなく曝露時間(病理学的な、及び持続性の活性化)に更に関連していることがある。デキストロメサドンは、公知の聴覚毒性及び腎毒性剤であるPAMゲンタマイシンにより引き起こされるCa^{2+}流入(実施例5)を有効に低下させ、したがってこれらの毒性、及びPAMによりもたらされる同様の毒性を、CNS細胞を含む様々な細胞において潜在的に防止し得る。したがって同様に、MDD(又は他の障害及び疾患)を有する患者のサブセットにおいて、情動記憶の可塑性に結び付けられるニューロンに選択的であり得る(例えば、オピオイド)NMDARの1つ若しくは複数の公知のPAM(例えばモ
ルヒネ)、又は更に未知のPAM(又はアゴニスト)は、障害又は疾患の誘発又は維持に結び付けられ得る。過剰Ca^{2+}の侵入を有効に抑制するデキストロメサドンは、NMDARのPAM及びアゴニストにより決定される(実施例5)。

【０２５５】

更に、デキストロメトルファンは、PBAを処置するためにFDAに承認されており(キニジンと組み合わせて)、少なくとも仮性球麻痺症候群を患う患者のサブセットでは、高活性NMDARを経たCa^{2+}の過剰な流入は、情動「記憶」回路の不可欠な部分である、感情

表現を調節する(影響を与える)回路の選択ニューロン部分において、神経機能(神経可塑性を含む)を害することが示唆される。

【０２５６】

最後に、本発明者らのFLIPR Ca^{2+}アッセイでテストされたメマンチンも、競合しない(持続的な)NMDARチャネル遮断薬作用を、デキストロメサドンと同様に発揮する(本実施例1に示されているように)。メマンチンは、中等度から重度の認知症の処置についてFDAに承認されており、これらの患者における高活性グルタミン酸作動性経路を選択的に調節すると考えられる[Cacabelos R、Takeda M、Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 1999年1月;14(1):3～47頁]。本発明者らは、少なくともアルツハイマー病を患う患者のサブセットで、高活性NMDARを経たCa^{2+}の過剰な流入は、認知記憶の態様に関与する選択回路の選択ニューロン部分において、神経機能(神経可塑性を含む)を害すると仮定できる。アルツハイマー病における高グルタミン酸作動性状態も、これらの患者で見られるベータ-アミロイドの増加と適合する(Zott B、Simon MM、Hong Wら、A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation. Science. 2019年;365(6453):559～565頁)。

【０２５７】

上記の証拠のすべては、臨床的に耐容性を示したNMDARの競合しないチャネル遮断薬が、NMDAR機能不全により誘発され、又は維持される非常に多数の疾患及び障害に潜在的に治療的であり得ることを示唆する。すべての公知の作用剤のうち、デキストロメサドンは、実施例3に示されているように、治療用量での好都合なPK及びPDプロファイルのため、かなり有用なことがある。本発明者らは初めて、デキストロメサドンの疾患修飾効果を開示し、これらの新規な効果を説明する新規な機構を提供する(実施例1～11)。本発明者らにより開示されているように、NMDARチャネル遮断薬のすべてによりもたらされる共通の治療作用は、高活性NMDARを経たCa^{2+}の過剰な流入の下方調節である。過剰Ca^{2+}流入は、選択回路の選択ニューロン部分における神経可塑性機構を害する。NMDARチャネルの開口及び後続のCa^{2+}流入は、グルタミン酸濃度に左右される(本実施例1に示されているように)が、生理学的状況下で、高濃度のグルタミン酸は、短時間(例えば1ms)で、過剰な(病理学的な)Ca^{2+}流入を引き起こさない。一方、慢性的な(持続性の)低濃度のグルタミン酸は、その代わり、とりわけ、完全に電位依存性ではない、例えば、Mg^{2+}遮断に100%依存性ではない(チャネル細孔内で、Mg^{2+}の存在下での低レベルのCa^{2+}透過性)NMDARを経て、過剰な(病理学的)Ca^{2+}流入を長期間にわたって引き起こし得る。デキストロメサドンは、1つ又は複数のPAM又はアゴニストの存在下又は非存在下を含む(実施例5)、持続性に高活性のNMDAR、とりわけNR1-GluN2C及びNR-1GluN2D、又はNR1-GluN3サブタイプに対して選択的に作用しやすい(実施例3、治療用量での副作用なし)。

【０２５８】

更に、デキストロメサドンのケースでは、本発明者らは初めて、レスキューされたニューロンの可塑性の機構の1つが、選択NMDARサブユニットの調節であることを示す(NR1及びNR2Aサブユニットの転写及び合成の向上、実施例2)。この知見は、非常に多数の疾患及び障害を処置、防止及び診断するためのデキストロメサドンの潜在的な治療効果の説明に寄与するだけではなく、神経可塑性の根底を成す原理機構もはっきりさせる:Ca^{2+}流入のパターンは、NMDARによって調節されるだけではなく、続いてNMDAR合成及び発現によっても調節され、進行中(受胎から死亡まで)の、環境(エピジェネティック)刺激に指示される(G+E パラダイム)、神経可塑性を含む発達可塑性の概念に基づく分子が得られる。

【０２５９】

上記の証拠に基づいて、本発明者らは、神経可塑性(LTP/LTD、記憶、コネクトーム、個性、自己認識)での共通コードが、NMDARによって調節されるだけではなく、続い

てNMDARを調節もするCa^{2+}の差次的パターンにより表されると仮定する。後続の各刺激(シナプス前ニューロンによるグルタミン酸放出)は、シナプス後ニューロンに別々に受容される(これにより、様々なパターンのCa^{2+}侵入が生じる)ので、刺激は神経可塑性に対して固有の効果を有する。こうしたこれまでのCa^{2+}のパターンの差次的(固有)効果は、個体のライフスパン中に(多くの様々な刺激がニューロンに達する任意の所定の瞬間)絶えず行われ(Ca^{2+}流入の各パターンは、NMDARフレームワークに対する影響のため、先述のもの及び後続のものと異なる)、個体の常に作り替えられるコネクトーム(記憶)を決定し、したがって個性及び意識を決定する。

【０２６０】

J.結論

(1)FLIPRカルシウムアッセイは、GluN1と、GluN2A、GluN2B、GluN2C又はGluN2Dサブユニットのうち1つを含有するジヘテロマーヒト組換えNMDARに対する、デキストロメサドン、メマンチン、(±)-ケタミン、(+)-MK 801、デキストロメトルファンの持続的なプロファイルを示した。特定のGluN2サブユニットでの差次的選好性も示されている。

【０２６１】

(2)デキストロメサドンは、実施例1で見られるように、低親和性(計算されたK$_B$により指し示されている低マイクロモル)の競合しない遮断薬(持続的な)として作用する。この知見は、実施例2～11における結果と共に、高刺激、病理学的に高活性のNMDARに対するデキストロメサドンの選択性をほのめかす。

【０２６２】

(3)デキストロメサドンの、グルタミン酸(実施例1)の濃度に応じてNMDARを経たCa^{2+}流入の差次的調節は、高刺激NMDAR(過剰Ca^{2+}流入で病理学的に高活性)は生理学的に活性なNMDARよりも有効に遮断されるという実施例5で概説されている知見により確認されているように、PAMを含む、毒素を含む、他のアゴニストを含むNMDARを潜在的に活性化する他の刺激に対して同様の機構を示唆する。デキストロメサドン(及び本発明者らにより開示されている潜在的に他のNAM)は、様々な刺激(グルタミン酸及びPAM及び毒素)の総和からのCa^{2+}流入に対する正味の効果が過剰な場合、延長した(持続性の)開口のケースでのみ細孔を遮断し得る。

【０２６３】

(4)他のテストされたNMDAR細孔遮断薬と比較して、デキストロメサドンは、より低い効力、最少K$_B$のNMDARサブタイプの変動性(本実施例1における)を示した。これは、おそらく高活性(持続性に、及び病理学的に高活性)NMDARのサブセットのみ選択的に遮断することにより、MDDを有効に処置する用量(実施例3、MDD)にて、優れた耐容性及び安全性プロファイル(プラセボと区別ができない)を説明するのに潜在的に寄与し得るデキストロメサドン細孔チャネル遮断のNMDAR選択性を相対的に欠いている(上記のポイント1～2と共に)。

【０２６４】

(5)ポイント3にもかかわらず、2Cが相対的に選好される。サブタイプ2C選好性は、デキストロメサドンの活性は、病理学的及び持続性に高活性の2Cサブタイプに対して選好性を有するとほのめかし得る[生理学的に機能する受容体の開口/閉鎖は、脱分極及びMg^{2+}遮断が、秒(例えば、NR1-NR2Dサブタイプ)と比較してはるかに速いミリ秒(例えば、NR1-NR2Aサブタイプ)で測定されることにより調節されるため、デキストロメサドン(実施例6)でのオン/オフ動力学は、分子を持続性に高活性のチャネルに制約し得る(Hansenら、2018年)]。2C及び2Dサブユニットを含有するサブタイプでの選好性は、これらのサブタイプにおいて、比較的弱いMg^{2+}遮断の存在によりin vivoで向上し(Kotermanski及びJohnson、2009年;実施例6)。更に、デキストロメサドンでの「オン」/「オフ」動力学(実施例6)は、相動性に作用するNMDARのはるかに速い活性化/不活化に影響を与えられないことがあると示唆する。GluN1-GluN2A、GluN1-GluN2B、GluN1-GluN2C、GluN1-GluN2Dサブタイプの相動性の開口は、それぞれ50msec、400m

sec、290msec、及び2秒超であった(Hansenら、2018年)。デキストロメサドンでの「オンセット」は、数十秒で(実施例6)測定され、この分子が、刺激に誘発される相動性開口中に、開口チャネルに侵入しにくくする。しかし、GluN1-GluN2C及びGluN1-GluN2Dサブタイプ(又はN3サブユニットを含有するサブタイプ)、NMDARチャネル内において、Mg^{2+}の存在下で、静止膜電位で過剰内向きのCa^{2+}流を生じる場合、デキストロメサドンは、この過剰Ca^{2+}流入を潜在的に遮断し得る(実施例6)。

【０２６５】

(実施例2)

A.概要

本実施例の実験研究では、本発明者らは、(1)ヒト網膜の色素上皮細胞(細胞株ARPE-19)の膜は、NMDAR受容体サブタイプ(GluN1、GluN2A、GluN2B、GluN2C及びGluN2D)を発現するか、(2)デキストロメサドンは、L-グルタミン酸に誘導される細胞毒性を和らげるか、(3)デキストロメサドンは、選択NMDARタンパク質サブユニットの転写及び合成を調節するか、また、(4)デキストロメサドンは、NMDARの発現を増加させるかどうかを決定するよう求められている。以下で詳述されている実験は、デキストロメサドンが、NMDARの膜発現、ひいては神経可塑性に必須のNR1サブユニットを上方調節することを実証する。

【０２６６】

B.方法及び結果

1.ARPE-19細胞におけるNMDARサブタイプの発現

まず、本発明者らは、共焦点顕微鏡と合わせた免疫蛍光により、5種のNMDARサブユニット(GluN1、GluN2A、GluN2B、GluN2C、GluN2D)の発現を評価した。

【０２６７】

7,500細胞/ウェルを、24ウェルプレート中で、無菌ガラスカバースリップ上に播種した。翌日、免疫蛍光分析を行った。以下の一次抗体を使用した:抗NMDAR1A(Abcam社、ab68144)、抗NMDAR2A(Bioss社、bs-3507R-TR)、抗NMDAR2B(Bioss社、bs-0222R-TR)、抗NMDAR2C(Invitrogen社、PA5-77423)及び抗NMDAR2D(Invitrogen社、PA5-77425)及び二次抗体ヤギ抗ウサギIgG(GeneTex社、GTX213110-04)。免疫染色した細胞の画像(図13A～Cを参照されたい)を、63×倍率を使用して共焦点顕微鏡Zeiss社LSM800によって取得した。ImageJソフトウェアを使用して、蛍光性シグナルの強度を定量化した。

【０２６８】

2.グルタミン酸に誘導される細胞毒性に対するデキストロメサドンの効果

ARPE-19細胞において、L-グルタミン酸に誘導される細胞毒性に対するデキストロメサドンの効果を確かめるために、本発明者らは、細胞生存能力アッセイを行った。この実験では、ARPE-19細胞を96ウェルプレート中にシードした(7000細胞/ウェル)。これらを、5%CO_2を有する37℃インキュベーターにおいて終夜放置した。次の日、細胞をデキストロメサドン溶液で前処理した。6時間後、すべてのウェル(対照細胞を除く)を、トリス緩衝対照塩溶液(CSS)に溶解した10mM濃度のL-グルタミン酸で置き換えた。5分後、曝露溶液を徹底的に洗い落とし、標準培地で置き換えた。24時間の休止期間後、細胞生存能力をクリスタルバイオレットアッセイにより評価した。本発明者らは、30マイクロMでテストされたデキストロメサドンが、図14に示されているように、L-グルタミン酸処理により誘導される細胞生存能力の観察される低下を抑制したことを観察した[これは、NMDARアゴニストL-グルタミン酸単体(10mM L-Glu)での、又はそれをデキストロメサドンと組み合わせての処理後におけるARPE-19細胞の細胞生存能力を示す。$^{***}P$〈0.001 vsビヒクルで処理した対照細胞(一元ANOVA、続いてTukeyポストホック検定)]。

【０２６９】

3.NMDARサブユニットのタンパク質発現に対するデキストロメサドンの効果

本発明者らは、追加の免疫細胞化学的研究を行って、デキストロメサドンが、NMDAR

を形成する選択タンパク質の合成を誘導するかどうかを確かめた。

【０２７０】

これらの追加の研究では、7,500細胞/ウェルを、24ウェルプレート中において、無菌ガラスカバースリップ上で播種した。翌日、細胞を10μMデキストロメサドンで24時間処理し、続いて標準培地で5日間、又は0.05μMのデキストロメサドンで6日間連続してレスキューした。6日後、上記の第1及び第2抗体を用いて、共焦点顕微鏡と合わせて免疫蛍光分析を行った。

【０２７１】

結果は、図15A～Cで示されている。デキストロメサドン0.05μMに6日間曝露したARPE-19細胞は、NMDAR1及びNMDAR2Aサブユニットにおいて劇的な増加を示した一方、本発明者らは、NMDAR2B発現の著しい下落を観察した。デキストロメサドン10μMに24時間曝露したARPE-19細胞は、NMDAR1及びNMDAR2Aの著しい増加も示したが、この増加は、習慣的インキュベーションで観察された増加と比較してさほど顕著ではなかった。NMDAR2Bサブユニットは、急性処置では変化しなかった。

【０２７２】

C.考察及び結論

本研究の実験作業に基づき、ARPE-19細胞は、すべてのテストされたNMDARサブユニット(NMDAR1、NMDAR2A、NMDAR2B、NMDAR2C及びNMDAR2D)を発現することが示され、デキストロメサドンは、ARPE-19細胞におけるグルタミン酸興奮毒性を防止し、テストされた濃度(10μM及び0.05μM)でのデキストロメサドンは、NR1及びNR2Aサブユニットを劇的に上方調節するが、効果を有さない(10μM)、又はNR2Bサブユニットを下方調節する(0.05μM)。

【０２７３】

NMDARサブユニットに対する観察された修飾作用は、デキストロメサドンの競合しないNMDAR遮断及び過剰Ca^{2+}流入の下方調節(実施例1を参照されたい)により潜在的に決定される。グルタミン酸の刺激なしで、本発明者らは、デキストロメサドンにより抑制される過剰Ca^{2+}流入は、ARPE-19細胞の膜に発現するNMDARが不足するアゴニスト効果により媒介されると仮定する。

【０２７４】

高濃度グルタミン酸(10mM)により過剰に刺激された、病理学的に高活性のNMDARを経た更なる過剰Ca^{2+}侵入は、ARPE-19細胞生存能力の低下により現れる興奮毒性を引き起こす(図14に示されているように)。

【０２７５】

迅速な、持続性かつロバストな抗うつ効果を、MDDと診断された患者にもたらすことを見出した(以下の実施例3を参照されたい)デキストロメサドンが、本出願でここに初めて開示される。MDDにおける治療効果は、デキストロメサドンの突然の中止後に(実施例3に示されているように)、血漿レベルの急落が長く続くとみられ、これは、神経可塑性に基づく作用機序を示唆する。

【０２７６】

また、GluN2C及びGluN2Dサブユニットを含むARPE-19細胞におけるサブユニットを示差的に調節することが示されているデキストロメサドンが、本出願でここに初めて開示される。

【０２７７】

NMDAR発現(NR1サブユニットが、細胞膜におけるNMDAR発現に必要である)を潜在的に調節するNMDARサブユニットの転写及び合成の調節は、デキストロメサドン及び他の競合しないNMDARチャネル遮断薬のMDDにおける治療効果に対する作用機序を説明するのに寄与するだけではなく、NMDARの生理学的な及び病理学的な役割への重要な洞察も提供し得る。本発明者らは、Ca^{2+}流入の差次的パターンが、グルタミン酸(PAM又は他のグルタミン酸アゴニストの有無を問わず)又は他の刺激(例えば、光)により活性化されるNMDARにより調節されること、及びCa^{2+}流入のこれらのパターンは、続いて細

胞膜におけるNMDAR発現(NMDARフレームワーク)を調節することを示唆する。神経可塑性は、調節し、また、NMDARを経たCa^{2+}流入の差次的パターンにより調節される(コードされる)(神経可塑性に対する共通のエピジェネティックコード)。

【０２７８】

ARPE-19におけるこれらの実験結果に基づき、本発明者らは、異なるグルタミン酸濃度は、図16に示されているように作用し得ると仮定する。

【０２７９】

NR1は、このサブユニットが、すべてのNMDARサブタイプ NR1-NR2A、NR1-NR2B、NR1-NR2C及びNR1-NR2Dの発現に必要であるため、神経可塑性の測定として選択された。

【０２８０】

図16のY軸は、仮説の値を示し、式中、「例えば暗室で光への曝露がない」最小環境刺激(仮定)、及び、0又はきわめて低いnMのグルタミン酸濃度で8000=NR1;0.37μMグルタミン酸濃度で10000=NR1、1.1等1～10mMで12000:このグルタミン酸濃度付近、とりわけ延長した場合、NR1(神経可塑性の測定として)は、ベースラインレベルへと低下し始める(グルタミン酸なし)及びより低い。

【０２８１】

図16のX軸は、異なる濃度(M)0.001、0.37μM、1.1μM、3.3μM、10μM、50μM、100μM、300μM、1mM、5mM、10mM、50mM、100mMのグルタミン酸を示す。

【０２８２】

異なるグルタミン酸濃度でのX値(グルタミン酸μM)及びY値(仮定)NR1サブユニットは、図16の凡例で示されている。

【０２８３】

in vivoでCa^{2+}流入の量は、シナプス間隙における細胞外グルタミン酸濃度は、比較的低く、例えば、低いnMは、Mg^{2+}遮断に対して比較的非感受性のGluN2Cの持続性に、及び病理学的に活性化されたNMDARを経る場合でさえ 、「過剰」(興奮毒性及び神経可塑性の機構の停止を引き起こす)になり得ると考えられるはずである。

【０２８４】

したがって、要約すれば、(1)デキストロメサドンは、グルタミン酸に誘導される興奮毒性を示差的に防止し、(2)デキストロメサドンは、mRNA及びNMDAR受容体サブユニットの合成を示差的に調節し、並びに(3)mRNAのデキストロメサドン誘導及びNMDAR受容体サブユニットの合成は、異なるサブタイプ及び刺激の程度で差次的である。

【０２８５】

(実施例3)

A.概要

本実施例は、SAFERによってスクリーニングされたMDD患者におけるデキストロメサドンの2つの用量のフェーズ2試験について記載する。この試験により、本発明者らは、デキストロメサドンがMDDの疾患修飾処置として有効であることを実証する。特に、本発明者らは、以下を決定した:(1)デキストロメサドンは、MDD患者において安全且つ忍容性が良好であり、疾患修飾用量においてプラセボと区別できない副作用プロファイルを有し、生理学的に活性なNMDARを温存して、過剰刺激されたNMDAR(病理学的に活動亢進性、過剰なCa^{2+}流入を伴う)に対する選択的な作用を示唆する;及び(2)デキストロメサドンは、処置中止後少なくとも7日間持続的な(持続的な)治療効果を示し、その治療効果は、デキストロメサドンがNMDAR又は他の受容体の孔チャネル部位を占有することを超えて持続する神経可塑性に起因することが示す。

【０２８６】

したがって、(1)LTP、LTD及び情動記憶(本実施例3に照らして目的の記憶のサブセット)を含む記憶の形成におけるNMDARの公知の役割(Baezら、2018);(2)GluN2Cサブユニットを含むシナプスタンパク質の産生のための遺伝子の活性化(実施例2)に対するデ

キストロメサドン、特にNMDAR GluN1-GluN2Cサブタイプ(実施例1)の効果(NMDARを介する過剰なCa^{2+}流入の低減によって媒介される);(3)ヒトにおいて及び実験的にの両方で、デキストロメサドンによって誘導されるBDNFを含む神経栄養因子の増加;(4)実験的うつ病表現型の改善;及び(5)本実施例3のフェーズ2a試験の結果、に照らして、本発明者らは、デキストロメサドンがMDDに対して疾患修飾性、ひいては潜在的に治癒性であることを初めて決定した。

【０２８７】

また、デキストロメサドンがNMDARを介してCa^{2+}流入を下方調節し(実施例1を参照されたい)、その結果NMDARを調節する(実施例2を参照されたい)ことから、本発明者らは、健康及び疾患における、神経可塑性に関するエピジェネティックコードとしてのCa^{2+}流入の差次的パターンの役割について重大な影響を観察する。

【０２８８】

更に、これらの新たな決定を考慮して、本発明者らは、細胞の生理学的活性の障害に対する過剰なCa^{2+}流入の影響を逆転させることにより、細胞膜上にNMDARを発現する選択細胞(CNS外細胞を含む)におけるNMDARの過剰刺激/過剰活性及び過剰なCa^{2+}流入により誘発される、維持される又は悪化する多数の疾患及び障害にこれを適用できることも開示する。ニューロンの場合、神経可塑性(LTP+LTD)に関連する細胞機能が、in vitroで分子レベルで再開することが本発明者らによって示された。これは、MDD患者に見られる治療有効用量のプラセボと同等の副作用プロファイルによって示されるように(本実施例3の通り)、正常に(生理学的に)機能するニューロンに影響を与えることなく、実験モデル(実施例2を参照されたい)及び患者(本実施例3を参照されたい)の両方で示された。

【０２８９】

B.健康及び疾患におけるデキストロメサドンからの教訓

上記に概説したデキストロメサドンの分子作用は、病理学的状態だけでなく健康時でも脳活動を説明するのに役立ち、活動亢進性NMDARによって潜在的に誘発される、維持される、又は悪化する不均衡な状態により、健康と疾患の間の連続体という概念を支持することができる。

【０２９０】

本開示は、デキストロメサドンが、病理学的に活動亢進性のNMDARサブタイプであるGluN1-GluN2Cの優先的な遮断により、強い心理的ストレスによって引き起こされる潜在的なCNS損傷から「正常な」健康対象を保護し得ることを明らかにする(実施例1)。十分な数のNMDARが、離散的なCNS回路の一部として十分な数のニューロンにおいて、十分な時間(例えば、ストレス状態に起因し得るような特定のGluN2Cサブタイプの病理学的な持続性活性化の間)、病理学的に活動亢進性である場合、それらのニューロン及びその回路が障害され、障害回路に特有の症状(疾患又は障害)のクラスターが現れる。

【０２９１】

「精神健康」(アロステリックモジュレーターを含む、過剰又は異常な刺激によって変化しない平衡した精神状態)の間、刺激(シナプス前グルタミン酸放出)の強度及び頻度により誘発されるCa^{2+}流入の差次的パターンは、「通常の」シナプス後グルタミン酸フレームワークによって調節される。このフレームワークは、受胎から存在する遺伝的決定因子[7種の遺伝子:GRIN1(8つのスプライスバリアントを有する)Grin2A、2B、2C、2D、3A及び3B]に依存し、同時にエピジェネティックな決定因子に依存し、受胎で開始して絶えずフレームワークを形成する。7種の遺伝子によってコードされる異なるサブユニットは、必須のNR1サブユニット(NMDARの膜発現に必要)、並びに2A～D及び又は3A～Bサブユニットと四量体に組み立てられる。グルタミン酸アゴニスト部位を有さない3A及び3Bサブユニットも、四量体構造において潜在的にNR1サブユニットの代替になる可能性がある。

【０２９２】

NMDARを含むCa^{2+}チャネルを介するCa^{2+}流入の示差量は、自己学習パラダイムにおいて、シナプスのフレームワーク自体の形成を含む細胞の翻訳及び合成活動を指示するエ

ピジェネティックな決定因子である(実施例2を参照されたい)。環境刺激は、グルタミン酸によって媒介される興奮性刺激を介して、Ca^{2+}流入の示差量に変換される。環境刺激は受胎で開始し(NMDARチャネルはガメトサイト及び接合体に存在する)、その後個体の寿命の間続き、NMDARシナプスのフレームワークを指示する(発生を指示する他のエピジェネティックな指示のうち、実施例2に見られるように、7種のNMDAR遺伝子の転写も指示する)。子宮内の胚曝露を含む、受胎で開始するこの連続的な環境刺激への曝露(細胞におけるNMDARによって調節される正確な量のCa^{2+}流入に常に翻訳される)は、常に細胞機能を調節し、同時にNMDARのフレームワークを自動調節する。同じ(同一の)刺激でさえも、NMDARの発現を含むシナプスのフレームワークに対する差次的なCa^{2+}パターンの調節作用のために、差次的効果を及ぼす。(差次的効果は、一般に種内での個性の広範な変動によって顕在化される生理学的パラメーター内に入る:NMDARのサブタイプ及びそれらの組合せで可能な変動が大きいほど、所与の同様のNMDARのフレームワークを共有する種内で大きな個体差が可能である。)このイオンチャネル(NMDAR)によって調節されるコード(Ca^{2+}流入のパターン)は、受胎から遺伝子の活性化を指令し、環境との絶え間ない相互作用に基づいて個体を形成する(どの遺伝子を活性化するかを選択することによって)。このことは、ヒト(及び他の種)は環境によって形成されるだけでなく、環境と一体である(各個体はその一体に対してわずかな貢献しか表さないが)という長年の仮定を裏付ける。

【０２９３】

(1)環境刺激(シナプス前軸索グルタミン酸放出をもたらすシナプス前ニューロンへのインパルスに翻訳される)と(2)シナプス後(及びシナプス前、Baretta and Jones 1996)受信シナプスグルタミン酸フレームワークの間の一定の継続的な相互作用(グリシンの存在下でグルタミン酸によって媒介され、多数のPAM及びNAM、並びに潜在的に他のアゴニストによってモジュレートされる)は、Ca^{2+}流入の差次的パターンを調節する。同時に(つまり次いで)、NMDARの同じフレームワークがこれらのCa^{2+}流入の差次的パターンによって調節されるため、Ca^{2+}のパターンは、現在の刺激[グルタミン酸+メディエーター(アゴニスト)+モジュレーター(PAM及びNAM)]だけでなく直前の刺激を含む過去の環境刺激に基づいて細胞活性を正確にモジュレートする。情動記憶及び予測(同様に過去の経験に基づいて過去を作る回想とは対照的に、過去の経験に基づいて未来を作る学習/記憶の形態)を含む学習/記憶は、Ca^{2+}流入パターンに変換された環境刺激によって正確に刻まれた構造(シナプス)神経の可塑性の形態である。これらの同じCa^{2+}流入パターンが、NMDARのフレームワークを常に形成することによって環境入力の効果(各刺激の効果)を調節する。デキストロメサドンは、病理学的に活動亢進性のNMDARのCa^{2+}流入パターンを下方調節することにより(実施例1、3)、NMDARフレームワークの長期修正、例えば、MDDの治療薬としてそれら自体を現す神経可塑性効果(シナプスタンパク質及び神経栄養因子の誘導)(本実施例3で示される通り)を含む神経可塑性(実施例2)を決定する。

【０２９４】

in vitro(実施例1、2、5、6)及びデキストロメサドンで処置したMDD患者(実施例3)における本発明者らの実験知見に基づいて、本発明者らは、Ca^{2+}流入の差次的パターンがNMDARフレームワークによって調節されるだけでなく、ひいてはこれらの同じパターンが、NMDARフレームワークを経時的に調節及び決定することをここで仮定することができる[受胎から死亡までの個体の寿命にわたって起こる神経可塑性(LTP及びLTD)]。選択NMDARを介するCa^{2+}流入(実施例1)及び下流の神経可塑性(実施例2)に対するデキストロメサドンのこの調節効果は、細胞が神経可塑性機構(シナプスタンパク質の合成及び集合、神経栄養因子の合成及び放出)を再開することを可能にすることにより、並びに新しい情動記憶の層の形成を可能にし、中和し、又は以前の病理学的情動記憶及びその影響を逆転することにより、MDD(実施例3)に治癒をもたらす可能性がある。

【０２９５】

睡眠の特定の相の間に起こる生理学的LTD(刈込み)もまた、同じ機序で説明すること

ができる。睡眠の特定の相の間に起こるCa^{2+}の差次的パターンは、NMDARの発現によって調節され、NMDARの発現を調節する。デキストロメサドンの作用は、睡眠中にも治療的である可能性がある。

【０２９６】

NMDAR依存性LTP及びLTDによって説明される、作られた記憶[予測/期待のために、及び回想の間に構築された記憶(学習、LTP)]を含む認知、運動、情動、社会記憶を含む記憶形成は、NMDARによって調節されるCa^{2+}流入の差次的パターンによって開始する。これらのCa^{2+}流入の差次的パターンは、生理学的状況下では、刺激誘導性(環境)グルタミン酸前シナプス放出によって決定され、シナプスタンパク質並びに神経栄養因子の転写-合成及び集合-発現(例えば、AMPAR及びNMDAR)及び放出(神経栄養因子)につながる。この生理学的な記憶形成(LTP及びLTD)は、コネクトーム(シナプスを通じてのニューロンの配線と配線解除)を形成し、個性と意識の基盤である(以下を参照されたい)。

【０２９７】

情動記憶は意識的であってもよい:現在の気分、すなわち任意の所与の瞬間の気分は、既存の記憶(コネクトーム)+身体感覚を含む脳に到達する現在の環境刺激(外部及び内部の)により決定され、一般に種の保存欲求(危険の認識-ストレス;食物及び性に関する思考)によって支配される。情動記憶はまた、潜在意識(促されて取り出せる気分)又は無意識[構造化されておらず(未熟な)、所与の時点では意識に到達できないが、進行中の(加算-LTP又は減算-LTD)神経可塑性及びシナプスの成熟によって異なる時点で出現することがあるシナプス]であってもよい。これらの情動記憶の構築物の予想、並びに気分及び行動を決定する上でのそれらの重要性は、Pontius, A. A.、Overwhelming Remembrance of Things Past: Proust Portrays Limbic Kindling by External Stimulus -Literary Genius Can Presage Neurobiological Patterns of Puzzling Behavior. Psychological Reports、73(2)、1993、615～621頁によって良好に記載される。この研究は、病理学的且つ持続性活動亢進性のチャネルサブタイプに対するデキストロメサドン及び特定のオープンチャネル遮断薬の選択性(実施例1、3、5)並びに又はエンドルフィン系のNMDARチャネル部分に対する選択孔遮断薬のさらなる選択性(実施例10)を含む、本発明者らによって提示された開示に照らしてここで再検討することができる。MDD及び関連障害を含む選択神経精神障害として現れる場合がある機能不全情動記憶(意識、潜在意識及び無意識、これらは相互交換する連続体を表す)は、本開示にとって興味深い。

【０２９８】

LTP、LTD、及びしたがって記憶形成におけるNMDARの公知の役割は、実施例１～１１のNMDARにおけるデキストロメサドンの開示される作用によって確認される:デキストロメサドンの作用は、刺激の強度及び頻度並びに受信NMDARフレームワーク(アゴニスト+モジュレーターの影響を含む)に相対して選択的かつ差次的であり、これには持続的且つ病理学的に活動亢進性のNMDAR孔チャネルの選択的遮断、及び神経可塑性に対するCa^{2+}流入の差次的パターンの下流の結果が含まれる。特に、本明細書に開示されるMDD患者における認知的副作用のないデキストロメサドンの開示される治療効果は、過剰なCa^{2+}流入により機能不全となった(新しい情動記憶の生成:シナプスタンパク質の転写-合成及び集合-膜発現、並びに神経栄養因子の転写-合成及び放出のために機能できない)細胞によって発現される過剰活性化NMDARに対してデキストロメサドンにより発揮される選択的再平衡化作用(細胞における過剰なCa^{2+}侵入の下方調節)についての本発明者らの仮説を裏付ける。過剰活性化NMDARを介する過剰なCa^{2+}流入により機能不全となったこれらのCNS細胞は、ニューロン回路[同じ患者で経時的に生理学的に絶えず進化する(継続的な刺激誘導性のLTP-LTD)回路]の一部であり、デキストロメサドンの標的であり、MDDに対するその有効性、特にMDD関連障害に対するその有効性を含む多数の神経精神障害に対するその潜在的な有効性を説明する。

【０２９９】

いかなる理論にも束縛されることなく、本発明者らは、MDD患者における迅速な治療

効果の理由の1つは、例えばBDNF等の神経栄養因子による、mPFCにおけるニューロンの活性化であり得ると考える。MDD患者における迅速な効果の別の可能な説明は、mPFCに投射する抑制性介在ニューロンの持続性刺激の中断(NMDAR遮断)である。活動亢進性NMDARは、シナプス後ニューロンの樹状突起での神経可塑性機構の停止を引き起こすが、それらはまた、脱分極及びmPFCニューロンへ投射する抑制性介在ニューロンに到達する、シナプス後ニューロンの軸索に沿った電気化学的伝達も可能にする可能性がある。デキストロメサドンは、Ca^{2+}流入を下方調節することにより、これらの持続的に過剰刺激されたニューロンにおける神経可塑性機構の再開を可能にするだけでなく、電気化学的伝達を減少させ、それによってmPFCニューロンへ投射する抑制性介在ニューロンを静止する可能性がある。更に、NMDARの過剰活性化により、選択ニューロン、例えば、mPFCのニューロンに到達する過剰な抑制活性を持つGABAaRのクラスター化が生じる可能性がある。一般に、慢性的なストレス条件下では、mPFCを抑制する介在ニューロンの活性化は、長期のストレスの間に能動的な意思決定を減少させることにより、進化的(種の保存的)な目的を果たすと考えられる。MDDでは、抑制性介在ニューロンの慢性的な過剰活性化が、それに代わってデキストロメサドンによって潜在的に修正される病理学的プロセスの一部になる可能性がある。

【０３００】

C.デキストロメサドンはNMDAR及び神経可塑性を調節する

上記の観察及び実験結果に照らして、本発明者らは、健康及び疾患において、情動(例えば満足、幸福、悲しみ、不安等)は、意識的又は潜在的、若しくは無意識的な情動記憶(情動回路の一部であるニューロンにおけるLTP及びLTD)に由来すると仮定する。これらの情動記憶は、NMDARを介して細胞に侵入し、構造的なLTP及びLTDを決定するグルタミン酸により誘発されるCa^{2+}流入パターンを介して「学習」される(これらの細胞は、神経回路の一部であるニューロンを含む)。これらの回路は、NMDARを介するCa^{2+}流入の差次的パターンよって調節される継続的な神経可塑性により、寿命の間に進化する。学習された情動(情動は、認知、運動、及び社会的記憶回路等の他の学習ニューロン回路のような学習回路である)は、刺激駆動型、NMDAR調節型のCa^{2+}流入の差次的パターン(上に示したように、これらのCa^{2+}流入の差次的パターンは調節因子も調節する、すなわち実施例2に示されるように、NMDARサブユニット及び神経成長因子の生成を誘導することによってNMDARフレームワークを調節する)を介してコード化される。光及び音、並びに他の刺激等の感覚器官を介して入る刺激を含む外部環境からの事実上すべての刺激は、NMDARを活性化するグルタミン酸放出に翻訳され、Ca^{2+}流入の差次的パターンを誘発する。pHを含む他の外部環境刺激は、個体の血流に入るか、又は代謝経路によって形成される分子であってもよく、NMDARアゴニスト若しくはPAMとして、及び/又はNAMとして機能することができる。情動及びその顕在化(感情状態)を制御する学習(神経可塑性)回路は、NMDARが過度に刺激され、細胞及びそれらの回路の機能性及び構造を変化させる過剰なCa^{2+}流入パターンを引き起こすことによって損なわれることがある(例えば、過剰なCa^{2+}流入は、NMDARサブユニット及びBDNFを含むシナプスタンパク質の転写及び産生の減少等の神経可塑性の低下をもたらす)。

【０３０１】

またここで、本発明者らは、選択ニューロンの病理学的に活動亢進性(過剰なCa^{2+}流入)のNMDARチャネルをデキストロメサドンによって遮断し、Ca^{2+}流入(内向きCa^{2+}電流)を下方調節すると(実施例1に見られるように)、神経可塑性機構[NMDARサブユニットを含むシナプスタンパク質(実施例2)及びBDNF等の神経栄養因子の合成]が再開し、MDD表現型が修正される(実施例3)ことを示している。

【０３０２】

NMDARの過剰刺激の中断は、薬理学的なNMDAR遮断なしで起こり得る。例えば、うつ病又は不安の軽度の症例では、引き金となるストレス性の心理的刺激の除去は、それ自体シナプス前グルタミン酸放出の急激な減少をもたらし、この「過剰な」グルタミン酸放出の減少は、デキストロメサドンのNMDARチャネル遮断によって発揮されるCa^{2+}流入

の減少と同様の神経可塑性に対する効果により、それまで過剰だったCa^{2+}流入を下方調節する。その結果、細胞は神経可塑性活動を再開し、新しいチャネルが形成され、BDNFが生成及び放出され、新しい「健康な」情動記憶が形成され、それ以前の「病理学的な」情動記憶が中和される。このことは、MDD及び関連する神経精神障害(例えば、GAD)の患者の自然回復、並びにプラセボで処置された患者の15%及び5%がそれぞれ7日目及び14日目に寛解を達成した、この実施例3で示される試験(及び他の臨床試験)で一般に見られる高いプラセボ応答を説明する。本発明者らのフェーズ2a試験におけるSAFERの使用(臨床試験結果を交絡させる可能性のある患者のサブセットを除外するため)は、プラセボに応答する可能性が高い患者の一部を除外することができたが、それらのすべては除外しなかった。

【0303】

神経可塑性の絶え間ないエピジェネティックな再形成(記憶形成)は、シナプス前グルタミン酸放出によって媒介される経験[多種の手段(感覚器官に制限されない)を介して個体に到達する環境刺激(受胎で開始する)]によって決定され、ニューロンの可塑性を調節する、結果として生じるCa^{2+}流入の差次的パターン(シナプス後ニューロンへのCa^{2+}流入の差次的速度論)は、寿命にわたって常に変化する差次的なNMDARフレームワークを通じてニューロンの可塑性によって調節される。NMDARフレームワークの膜発現におけるこの多年にわたる変化には、NMDARの発生スイッチ(Hansenら、2018)が含まれ、あらゆる形態の学習(認知、運動、情動、及び社会的記憶/学習)の基礎である。認知(例えば、言語学習)、運動(例えば、歩行)、情動(例えば、満足感)、社会(例えば、コミュニケーションツールとしての非言語的「模倣」から開始する)記憶は、構造的及び機能的に、より多く(強く)又はより少なく(弱く)接続されたニューロン回路内のより強い又はより弱いシナプスとして現れる。これらの回路はより強く又はより弱くてもよく、より多く又はより少なく相互接続されてもよい(コネクトームの個性)。したがって、これらに限定されないが、情動記憶(情動回路は本発明者らの実験知見でより詳細に検討されているが)を含む記憶(個性の基礎)は、意識から潜在意識、無意識へと絶えず変化している(個性及び意識は、継続的なLTP及びLTDによって調節され、寿命にわたって変化する)。

【0304】

グルタミン酸及び/又はPAM若しくはNAMを介してNMDARによって調節されるCa^{2+}流入の特定の差次的パターンを決定し、ひいてはNMDARフレームワークを調節する特定の刺激への曝露は、構造的及び機能的に(例えば、シナプスタンパク質の合成及び膜発現、並びにBDNFを含むNGFの合成及び放出を介して)シナプスを絶えず再形成する。

【0305】

NMDARを介してのCa^{2+}流入の差次的パターンは、最終的に同じ種の個体間の差及び類似性を決定する共有コードである(同じ種の個体は類似のNMDARフレームワークを有し、同じ社会の個体は、類似の行動の模倣を含む文化的刺激を含む、類似の環境刺激に曝露される)。Ca^{2+}流入の差次的パターンは、以下で更に考察されるように、個性、意識、学習記憶、情動等、並びに種内及び種間両方の優先的なコミュニケーションを決定し説明するためのエピジェネティックコードを表す。

【0306】

(1)個性:同一のNMDAR遺伝子並びにサブタイプ及びアイソフォームを有する一卵性双生児であっても、接合子が2つの別々の胚に分裂するときに差次的な経験(環境影響への曝露、すなわちエピジェネティック影響への曝露)が異なり始める。環境影響(接合子及び胚の外にある任意のもの)への差次的曝露は、NMDARを介するCa^{2+}流入の差次的パターンを決定し、神経可塑性を含む発達を差次的に調節し、一卵性双生児のCNSの個性を決定する(ヒトにおいてCNSの構造的差異を証明することは困難であり得るが、一卵性双生児が出生時に異なる指紋を持つことは公知の事実であり、差次的な環境曝露(及びそれらのエピジェネティック影響)は、接合子の分裂直後に開始することが示される)。突然変異も、胚発生に差次的に影響を及ぼし、一卵性双生児の間のいくつかの差異を説明することができる。

【０３０７】
(2)意識:学習及び学習記憶の回想、並びに回想する能力だけでなく、学習記憶に基づいて「推論する」、作る、投影する、及び予測する能力。
【０３０８】
(3)学習記憶:これらの記憶は、認知、運動、情動(個体)、及び社会的(集団的)回路を含む。
【０３０９】
(4)個人的及び社会的な情動、並びに行動、信念、宗教、政治的及び文化的な運動。
【０３１０】
(5)種内の優先的コミュニケーション:細胞の膜上に発現する類似のＮＭＤＡＲフレームワーク(遺伝的及びエピジェネティック)は、互いに接触して生活する同じ種の個体(例えば、部族、地方及び地域コミュニティ、並びに国家)間で認識可能且つ予測可能になる学習記憶を生成する、類似の環境刺激(エピジェネティック)によって発生するCa^{2+}流入の類似のパターンに翻訳される。
【０３１１】
(6)異なる種間の優先的コミュニケーション:親密さ(例えば、人間とイヌ)によって育まれる同様の環境刺激(エピジェネティック)は、異なる種の個体間で認識可能且つ予測可能になる学習記憶を生成するＮＭＤＡＲ(遺伝的及びエピジェネティック)をわたってCa^{2+}流入のパターンに翻訳される。
【０３１２】
上記は全て、遺伝子発現と神経可塑性を調節するCa^{2+}流入の差次的パターンによって決定される分子レベルでの学習及び記憶形成の例である。構造的(シナプス/コネクトーム)及び機能的(作用中のＮＭＤＡＲフレームワーク)神経可塑性(記憶形成)は、個体の神経系に対する外部環境の継続的なリアルタイム効果であり、ＮＭＤＡＲをわたってCa^{2+}流入の差次的パターンによってコード化される。同じパターンのCa^{2+}流入は、ＮＭＤＡＲフレームワークをモジュレートすることによってそれら自体を調節する。Ca^{2+}流入のパターンは、エピジェネティックコードとして機能する。また、ＣＮＳでは、エピジェネティックコードは、ＮＭＤＡＲの孔を介するCa^{2+}流入の差次的パターンによって表わされる。
【０３１３】
最後に、任意の個体の寿命の間の複雑な(しかし、見かけ上は単に無秩序な)一定の脳活動は、グルタミン酸/グリシン(アゴニスト、メディエーター)を介して、及びＮＭＤＡＲをゲートするＰＡＭ-ＮＡＭ(アロステリックモジュレーター)を介して環境刺激(エピジェネティック刺激)により引き出されるCa^{2+}流入の差次的パターンの下流効果の残響(複数の神経伝達物質を介する)として最も良好に理解することができる。ＡＭＰＡ受容体を介するNa^{+}流入によるＮＭＤＡＲの電圧ゲーティングは、ＮＭＤＡＲチャネルの孔からMg^{2+}の遮断を解放するために重要であるが、遺伝子調節を含む細胞活動は、Ca^{2+}流入の差次的パターンによって制御される。ＮＭＤＡＲフレームワークは、これらのCa^{2+}流入の差次的パターンの調節因子である(またそれによって調節される)。これらのCa^{2+}流入の差次的パターンは、環境刺激を微調整された神経可塑性(シナプス前及びシナプス後性)に翻訳するための共有コードとして機能し、したがってヒト及び他の種におけるコネクトーム(構造記憶)を絶えず再形成する役割を担う。
【０３１４】
グルタミン酸放出に翻訳される環境刺激は、まずMg^{2+}によって完全に閉じられない持続的に活性なＮＭＤＡＲチャネルに影響を与える可能性があり(例えば、Ｃ及びＤ)、低濃度グルタミン酸(ＡＭＰＡ活性化を介してMg^{2+}遮断を解放することはできないが、持続性Ca^{2+}流入を生じる/増強するには十分高い、例えば４０～２００ｎＭ)による持続性ＮＭＤＡＲ活性化(非常に低いグルタミン酸濃度での本発明者らの実施例１で見られる)のこの生理学的な増強は、ＬＴＰの生成によって神経可塑性機構をモジュレートする可能性がある(シナプスの成熟:シナプスタンパク質及び神経栄養因子の生成、スパインの生成/増強による)。しかし、Ca^{2+}流入が過剰になると、神経可塑性の生理学的機序が中断される可能性があ

る。本発明者らによる実施例1～10の新規データの開示は、デキストロメサドン及び本発明者らが開示する関連化合物の潜在的な治療、予防及び診断用途とともに、過剰活性化NMDARを通じての過剰なCa^{2+}流入により誘発される、維持される及び悪化する多数の疾患及び障害に対するデキストロメサドンの疾患修飾作用を示す。

【０３１５】

したがって、持続的且つ病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲチャネルを選択的に標的化する用量で非常に忍容性の高い薬物であるデキストロメサドンは、健康及び疾患における脳機能を理解し、ヒト並びに他の種の組織、器官及び回路に不可欠な選択細胞における、病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲ及び過剰なCa^{2+}流入によって引き起こされる多数の疾患及び障害を予防する、処置する、及び診断するための強力な研究及び臨床ツールとして、ここで本発明者らによって開示される(以下の「デキストロメサドンからの教訓」セクションで考察される通り)。

【０３１６】

Ｄ.「疾患」におけるデキストロメサドンからの教訓:ＭＤＤ患者フェーズ2a試験

フェーズ2a試験では、入院中のＭＤＤ患者(ＳＡＦＥＲで診断確定)に対して毎日投与される、25mg及び50mgのデキストロメサドンの経口用量を検討した。

【０３１７】

1.方法

フェーズ2a、多施設、ＲＤＢＰＣ　3アーム試験により、デキストロメサドンの安全性、忍容性及びＰＫを評価し、ＭＤＤ患者における治療としてのデキストロメサドン(本実施例ではＲＥＬ-1017とも称する)の2つの経口用量の有効性を探求した。患者は、1(87.1%)、2(11.3%)又は3(1.6%)の適切な抗うつ薬処置に応答しない18～65歳の成人であった。試験に入れられる患者は、ＴＲＤの基準を満たす患者を含んだ。スクリーニング期間後、62名の患者($\bar{x}$年齢=49.2歳、$\bar{x}$ＨＡＭＤスコア=25.3、$\bar{x}$ＭＡＤＲＳスコア=34.0)が、ＳＳＲＩ、ＳＮＲＩ、又はブプロピオンによる進行中の処置(特に、62名の患者は、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム、シタロプラム、ブプロピオン、ボルチオキセチン、ベンラファキシン、及びデュロキセチンのうちの1種又は複数を服用していた)に加えて、プラセボ又はデキストロメサドン25mg　ＱＤａｙ若しくはデキストロメサドン50mg　ＱＤａｙのいずれかに1:1:1の比で無作為化された。デキストロメサドン群の患者は、75mg(25mg群)又は100mg(50mg群)の負荷用量が1回投与された。すべての患者は7日間の入院処置を完了し、2日後に退院して14日目及び21日目にフォローアップのために再来院した。2日目、4日目、7日目及び14日目にＭＡＤＲＳ、ＳＤＱ、ＣＧＩ尺度で潜在的な有効性が評価された。安全性尺度は、精神異常症状について4-ＰＳＲＳ、解離症状についてＣＡＤＳＳ、離脱徴候についてＣＯＷＳ、及び自殺傾向についてＣＳＳＲＳを含んだ。無作為化された62名の患者全員がＩＴＴ集団解析の一部であった。

【０３１８】

本試験の患者におけるスクリーニング及び投薬の概略を図17に示す。患者の性質、人口統計学的特性、及びＭＤＤ重症度は、以下のＴａｂｌｅ 30(表31)に示すように、アーム間で均質に分布していた。

【０３１９】

【表３１】

Table 30

	プラセボ	REL-1017 25 mg	REL-1017 50 mg	すべての対象
無作為化された対象	22	19	21	62
すべての来院を完了した(21日目)	20	18	19	57
すべての用量を受けた	21	19	21	61
年齢:平均年齢(SD)	49.7 (11.1)	49.4 (12.4)	48.6 (10.9)	49.2 (11.3)
女性	11 (50%)	8 (42.1%)	9 (42.9%)	28 (45.2%)
ITT対象	22	19	21	62
PPP対象	21	19	21	61
スクリーニングHAMD - 平均(SD)	25.6 (3.5)	25.1 (3.5)	25.0 (3.8)	25.3 (3.6)
ベースラインMADRS - 平均(SD)	33.8 (4.0)	32.9 (6.0)	35.2 (3.9)	34.0 (4.7)

【０３２０】

更に、フェーズ2試験の患者は、以前の抗うつ薬処置で失敗を経験していた。各群あたりの以前の失敗した抗うつ薬処置の数を、以下のTable 31(表32)に示す。

【０３２１】

【表３２】

Table 31

	プラセボ (N=22)	REL-1017 25mg (N=19)	REL-1017 50mg (N=21)	すべての対象 (N=62)
ATRQによる対象%	22 (100%)	19 (100%)	21 (100%)	62 (100%)
失敗した以前の処置の全体数				
1	21 (95.5%)	17 (89.5%)	16 (76.2%)	54 (87.1%)
2	1 (4.5%)	2 (10.5%)	4 (19.0%)	7 (11.3%)
3	0	0	1 (4.8%)	1 (1.6%)

【０３２２】

治療下で発現した有害事象の表(安全性解析対象集団の全体の要約)を図18に示す。器官別大分類及び基本語による、安全性解析対象集団の治療下で発現した有害事象の表を図19A及び図19Bに示す。器官別大分類及び基本語による、安全性解析対象集団の特に注

目すべき有害事象(AESI)の表を図20に示す。

【０３２３】

2.結果

このフェーズ2a試験からのデータは、行われたすべてのうつ病尺度のp値が非常に統計的に有意であり、大きな効果量、迅速な有効性(25mg用量で意外なことに2日目に有効性の最初のシグナルが開始し、4日目に25mg及び50mgの両方の用量で統計的に有意であった)、並びに1週間の処置コースを突然中止した後に少なくとも1週間持続する持続的な有効性(長期にわたる/持続的であり、統計的に有意な臨床的に意義のある治療効果及び大きな効果量)を伴う非常に肯定的な有効性の結果を示した。

【０３２４】

本試験はまた、フェーズ1試験で観察されたデキストロメサドンの良好な安全性、忍容性及びPKプロファイルを確認した。患者は、軽度及び中等度のAEを経験し、SAEはなく、REL-1017(デキストロメサドン)群対プラセボ群で関連器官群のAEのより高い有病率はなかった。処置誘導性の精神異常及び解離性AE、又は麻薬作用若しくは離脱徴候及び症状のエビデンスはなかった。≧500msec又はベースラインに対して60msecの増加として定義される、臨床的に意義のあるQTc延長のエビデンスはなかった。デキストロメサドン25mg及び50mg群の患者は、MADRS、CGI-S尺度、CGI-I尺度、及びSDQを含むすべての有効性評価項目において、プラセボ群の患者に比べて迅速な(2日目に開始)、持続的な(14日目、最終有効性評価まで)、且つ大きなtの効果量を伴う統計的に有意な改善を経験した。MADRSにおける改善は、25mg群で2日目に現れ、4日目にはデキストロメサドンの両用量群で統計的に有意であり、P値〈0.03、及び効果量0.7～1.0で7日目と14日目(処置中止から7日後)まで継続した。CGI及びSDQ尺度から同様の知見が現れた。

【０３２５】

本試験中の臨床医投与解離状態尺度スコアの表を図21に示す。また、図22及び図23は、1日目の用量レベル(25mg又は50mg)別のデキストロメサドンの血漿中濃度(図22)、並びに2つの用量レベルのデキストロメサドンのトラフ血漿中濃度レベル(図23)を示す。これらの図の両方に示された知見は、フェーズ1試験の結果と一致する。

【０３２６】

更に、50mgの用量と比較して、25mgの用量からより良好な有効性のシグナルが存在した。薬物は有効用量において忍容性が高く、25mgの用量でプラセボ処置患者と同等の副作用を伴い、プラセボと比較して、また25mgの用量と比較して50mgの用量で副作用の発生率が高いというシグナルを伴った。MDDと診断され、その後SAFERでスクリーニングされた患者におけるプラセボ応答は、特徴的に見られるプラセボ応答(通常MARDSで-9～12点)よりも低かった(MADRSで-7.4点)。更に、その応答の大きさは、プラセボ効果との関係とは無関係に、特徴的に見られるもの(通常-12～14)よりも大きかった(-17.8)。図24は、4日目から14日目まで、処置群のMADRSスコアがプラセボに対して統計的に有意な差を達成したことを示す。図25は、ベースラインからのMADRSの減少が〈50%である寛解者のパーセントを示す。

【０３２７】

E.安全性及び忍容性の知見

試験結果は、フェーズ1SAD及びMAD試験で観察された良好な忍容性及び安全性プロファイルを確認する。これらには以下が含まれる:(1)軽度及び中等度のAEのみ-SAEなし;(2)処置群対プラセボにおける特に関連する器官群のAEの有病率の増加はない;(3)処置群対プラセボにおける処置誘導性解離症状のエビデンスはない;(4)処置群対プラセボにおける処置誘導性精神異常症状のエビデンスはない;及び(5)処置群対プラセボにおけるアヘン離脱症状のエビデンスはない。

【０３２８】

F.有効性の知見

デキストロメサドン25mg及び50mgは、MDD患者において、すべての有効性評価項

目でプラセボと比較して統計的に有意な差を伴い、迅速な発現及び持続する抗うつ有効性を示す。これらには以下が含まれる:(1)MADRSにおける、4日目から14日目までP値〈0.03及び大きな効果量(0.7～1.0)で確かな有効性の結果;(2)同様の大きさのP値及び効果量でMADRSの結果と一致するCGI-S及びCGI-Iの確かな知見;(3) 4日目から7日目までの中等度の効果量の差(d=0.4及び0.5)と14日目に25mgアーム(P=0.0066、d=0.9)及び50mgアーム(P=0.0014、d=1.1)の両方で統計的に有意な差及び大きな効果量を有するSDQスコア;(4)迅速な発現及び長期にわたる抗うつ有効性;並びに(5)デキストロメサドンのMDDの単剤療法としての継続的な臨床開発を支持し、有効性を強く示す知見。

【0329】

G.考察及び結論

REL-1017(デキストロメサドン)25mg及び50mgは、非常に良好な安全性、忍容性及びPKプロファイルを確認した。予想外なことに、REL-1017(デキストロメサドン)25mg及び50mgによって誘導されたMDD患者の応答及び寛解は、迅速であり、大きな効果量で統計的に有意であり、臨床的に意義があり、治療中止後も持続した。NMDARの有効な占有をもたらさないデキストロメサドンの血漿中レベルで14日目(最終処置用量から1週間後)に見られるMADRS、CGI-S尺度、CGI-I尺度、及びSDQの複数の側面における持続的な改善は、以前には示されなかった疾患修飾効果及び作用機序を示す。したがって、本試験の知見は、デキストロメサドンが、MDD及び関連障害(例えば、選択細胞における過剰なCa^{2+}流入に起因する他の障害)に対する疾患修飾処置を表し、単に受容体結合に限定した対症的処置を表さないことを初めて示す。MDDの補助処置としてのデキストロメサドンの疾患修飾効果に加え、結果は、MDD及び関連障害におけるデキストロメサドンの単剤療法としての同様の効果を強く示す。

【0330】

作用機序及びその下流効果に関する知見(本明細書の実施例1～11に本発明者らが開示する)によって裏付けられたこのフェーズ2a試験の予想外の有効性の結果は、本出願を通じて提示された他のエビデンスと一緒に解釈され、以下のことを示唆する。

【0331】

(1)少なくとも患者のサブセット(MDDの診断を受け、更にSAFER基準でスクリーニングされた)において、情動処理に関与する選択回路の一部である選択ニューロンにおける過剰なCa^{2+}流入によって障害が引き起こされ、及び/又は維持される。

【0332】

(2)デキストロメサドンの臨床効果は受容体占有期間よりも長いため、シナプスタンパク質及び神経栄養因子の合成を含む神経機能の再開、並びに神経可塑性の再開及びニューロン回路の回復による可能性がある。

【0333】

(3)デキストロメサドンの血漿中レベルがおよそ50～150ng/ml又はおよそ150～500nMの濃度となる25mgの用量は、50mgの用量、150～450ng/ml又はおよそ500～1300nMの濃度で得られる血漿中レベルからもたらされる治療効果と比較して、潜在的により強力且つより迅速な発現で治療効果をもたらす。このシグナルは、平均的な患者にとって、デキストロメサドンのより低い濃度が、過剰なCa^{2+}流入及びMDDを引き起こす病理学的に活動亢進性のNMDARチャネルを遮断するのに十分であり、MDD患者の大部分で、治療効果の達成のために25mgより高い1日経口用量は必要でない場合があることを示唆する。

【0334】

(4)本発明者らは、フェーズ2a試験データの追加のサブ解析を行った。このサブ解析は、BMI、用量、応答[以下のTable 32(表33)]、及び血漿中レベルを相関させた。興味深いことに、それらのBMIに従ってCDCによって正常又は過体重と定義された患者は、デキストロメサドン25mgに非常に良好に応答したが、肥満(BMI30以上)と定義された患者は、十分に応答しなかった。しかし、25mgと50mgの両投薬量群では、予想外なことに、血漿中レベルはBMIによって変化しなかった。デキストロメサドンの高用量であ

る50mgを投与された正常及び過体重の患者は、25mgを投与された同じBMIの患者より応答が不十分であった。更に、50mgを投与された肥満患者は、25mgを投与された肥満患者よりもはるかに良好に応答した。しかし、上記のように、50mgの用量の場合でも、血漿中レベルはBMIによって変化しなかった。以下のTables 32～34(表33～35)は、BMIが臨床結果及び血漿中レベルに及ぼす影響を示す。

【0335】

【表33】

Table 32: CDC BMI定義:正常(NL 18.5～24.9)、過体重(OW 25～29.9)、肥満(OB 30以上); DM ng/ml=デキストロメサドン血漿中レベル

25 mg	BMI	MADRS CFB 7日目	DM ng/ml 7/14日目	MADRS CFB 14日目
N=4	NL	21.75	77/5	15.6
N=12	OW	16.91	115/14	17.8
N=3	OB	8.6	113/14	7.6
50 mg	BMI	CFB 7日目	ng ml 7/14	CFB 14日目
N=6	NL	19.5	205/22	24.75
N=7	OW	15.3	120/7	12
N=8	OB	15.7	194/18	21.1

【0336】

【表34】

Table 33：すべての患者のBMI中央値28.6

25 mg	BMI	MADRS CFB 7日目	DM ng/ml 7/14日目	MADRS CFB 14日目
N=12	中央値未満	19.6	113/15	17.6
N=7	中央値より上	13.3	101/9.4	13.4
50 mg	BMI	CFB 7日目	ng ml 7/14	CFB 14日目
N=10	中央値未満	16.6	209/17	15.4
N= 11	中央値より上	16.7	200/22	20.8

【0337】

【表３５】

Table 34

7日目(25mg) 中央値未満のBMI: プラセボ対25 mg * (p値=0.0464) 中央値より上のBMI: プラセボ対25 mg NS (p値=0.5234)
14日目(25mg) 中央値未満のBMI: プラセボ対25 mg * (p値=0.0460) 中央値より上のBMI: プラセボ対25 mg NS (p値=0.3786)
7日目(50mg) 中央値未満のBMI: プラセボ対50 mg NS (p値=0.1171) 中央値より上のBMI: プラセボ対50 mg NS (p値=0.1357)
14日目(50mg) 中央値未満のBMI: プラセボ対50 mg NS (p値=0.1675) 中央値より上のBMI: プラセボ対50 mg * (p値=0.0143)

【０３３８】

本発明者らは、数十年にわたってデキストロメサドン及びその異性体に関する研究を実施してきた。特に、本発明者らの1人であるCharles Inturrisiは、メサドン及びその異性体の薬理学における血漿タンパク質の役割を以前に定義し[Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF, Houde RW, Foley KM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. Clin Pharmacol Ther. 1987;41(4):392～401]、メサドンの代謝に対する食事の影響を研究しており、マクロビオティック食と比較して、西洋食の患者ではメサドンのクリアランスがより迅速であった[Wissel PS, Denke M, Inturrisi CE. A comparison of the effects of a macrobiotic diet and a Western diet on drug metabolism and plasma lipids in man. Eur J Clin Pharmacol.1987;33(4):403～407]。

【０３３９】

メサドンを含む特定の薬物のCNS透過は、アルファ-1-糖タンパク質(AAG)のレベルによって決定される[Jolliet-Riant P, Boukef MF, Duche JC, Simon N, Tillement JP. The genetic variant A of human alpha 1-acid glycoprotein limits the blood to brain transfer of drugs it binds.Life Sci. 1998;62(14):PL219～PL226]。ラセミ体メサドン及びその異性体は、主にAAG、特にオロソムコイド2 Aバリアントに結合する[Eap CB, Cuendet C, Baumann P. Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein.Clin Pharmacol Ther.1990 Mar;47(3):338～46; Herve F, Duche JC, d'Athis P, Marche C, Barre J, Tillement JP, Binding of disopyramide, methadone, dipyridamole, chlorpromazine, lignocaine and progesterone to the two main genetic variants of human alpha 1-acid glycoprotein: evidence for drug-binding differences between the variants and for presence of two separate drugs-binding sites on alpha 1-acid glycoprotein. Pharmacogenetics.1996;6(5):403～415]。AAGレベルは、前臨床実験環境においてメサドンの効果に影響を与える[Garrido MJ, Jiminez R, Gomez E, Calvo R. Influence of plasma-protein binding on analgesic effect of methadone in rats with spontaneous withdrawal.J Pharm Pharmacol.1996;48(3):281～284]。離脱症状を有する患者では、AAGが増加し、遊離メサドンが減少する[Garrido MJ, Aguirre C, Troconiz IF,

Marot M, Valle M, Zamacona MK, Calvo R. Alpha 1-acid glycoprotein (AAG) and serum protein binding of methadone in heroin addicts with abstinence syndrome.Int J Clin Pharmacol Ther.2000 Jan;38(1):35～40]。最後に、アルファ-1-糖タンパク質のレベルは肥満で増加する、すなわちアルファ-1-糖タンパク質のレベルは食事の影響を受け[Benedek IH, Blouin RA, McNamara PJ. Serum protein binding and the role of increased alpha 1-acid glycoprotein in moderately obese male subjects. Br J Clin Pharmacol.1984;18(6):941～946]、食事はメサドンのPKに影響を与える(Wisselら、1987)。更に、メサドンの遊離画分は、メサドン濃度の上昇、又は同様にAAGにも結合する他の薬物による置換によって有意な影響を受けない[Abramson FP.Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein.Clin Pharmacol Ther.1982;32(5):652～658]。

【０３４０】

上記(3)及び(4)の点、並びに本出願を通じて開示された他のデータ、並びにメサドン及びその異性体、特にデキストロメサドンに関する本発明者らの共有知識に基づき、本発明者らは、デキストロメサドンの治療域がその安全域よりも狭いことを開示するが、これは本発明者らのフェーズ2a試験及びその後のフェーズ2aデータの詳細解析前には未知の事実である。更に、この治療域は、全血漿中レベルの測定(この予期せぬ発見まで行われていたように)ではなく、遊離デキストロメサドンレベルの測定並びに又はAAG及び若しくはそのバリアントの測定によってより良好に定義することができる。更に、MDD及び関連障害、並びにおそらく他の神経精神疾患に対するデキストロメサドンの治療遊離レベル(全血漿中レベルのおよそ10%)は、5～30ng/ml又はおよそ15～100nMの範囲内に定義される。更に、本発明者らは、MDDにおけるデキストロメサドンの潜在的な治療効果が、その代謝物、特にEDDPに起因する可能性があることを開示する。本発明者らは、さらなる研究により、遊離デキストロメサドンレベル及びEDDPレベルと治療応答との間に直接的な相関が見出され、AAGレベルと治療応答との間に逆相関が見出されると考える(本明細書のデータに基づいて)。

【０３４１】

本発明者らの研究から得られた結論の、上記の点(1)～(4)のリストから続けて--フェーズ2試験の結果、並びに本明細書に提示される他の実施例及びエビデンスにより、以下のことも示唆される。

【０３４２】

(5)選択回路の一部の選択ニューロンにおける過剰なCa^{2+}流入を遮断する薬物に応答しにくい、MDDと診断された患者が存在する可能性がある。本発明者らのフェーズ2試験における低いプラセボ応答及びロバストな有効性の結果に基づき、SAFERスクリーニングツールは、デキストロメサドン等の過剰なCa^{2+}流入を選択的に下方調節する薬物に応答しにくいMDD患者の選別に有用である可能性がある。SAFERスクリーニングのこの効果は、研究者及び臨床医が、情動処理回路(情動記憶回路)の一部であるニューロンへの過剰なCa^{2+}流入により誘発される及び/又は維持される障害を伴うMDDのサブセットをより良好に定義するのに役立つ可能性がある。

【０３４３】

(6)デキストロメサドンで処置した対象及び患者の結果は、研究者及び医師が、神経精神障害のサブセットだけでなく、グルタミン酸並びに/又はPAM及び若しくはアゴニストによるNMDARの過剰活性化によって決定される、選択ニューロン又は他の細胞集団における過剰なCa^{2+}流入により誘発される、維持される又は悪化する代謝障害(例えば、糖尿病、NAFLD-NASH、骨粗鬆症)、心血管障害(例えば、狭心症、CHF、HTN)、免疫障害、炎症性障害、感染障害、腫瘍学的障害、耳科障害及び腎障害も定義するのに役立つ可能性がある。

【０３４４】

(7)有効用量において副作用が存在しないことを別として、病理学的に活動亢進性のN

MDARに対するデキストロメサドンの選択性は、フェーズ2a試験で見られる離脱(徴候及び症状)の欠如によっても示される。オピオイド、ベンゾジアゼピン、ドーパミン作動薬若しくは抗ドーパミン作動薬、又はSSRI等の受容体又は受容体経路に直接作用することによって臨床効果を発揮する薬物[Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena.Dtsch Arztebl Int. 2019;116(20):355～361]は、一般に突然の中止によって臨床的に意義のある離脱徴候及び症状を生じる。

【０３４５】

NMDARが脊椎動物間で共有されているという事実[Teng H, Cai W, Zhou L, Zhang J, Liu Q, Wang Yら. (2010) Evolutionary Mode and Functional Divergence of Vertebrate NMDA Receptor Subunit 2 Genes.PLoS ONE 5(10)]は、NMDARの過剰活性化により誘発される、悪化する、又は維持される多数の獣医学的疾患及び障害の処置のためのデキストロメサドンの潜在的な治療用途も示唆する。

【０３４６】

更に、本発明者らの研究は、デキストロメサドンが、MDD及びTRDを含む神経精神疾患及び障害、並びにアルツハイマー病を含む認知症等の神経変性疾患、並びにパーキンソン病及び自閉症スペクトラム障害等の神経発達疾患、並びに統合失調症等の他の神経精神疾患及び障害等において異常である炎症バイオマーカーを潜在的にモジュレートできることを示す、in vitroでの結果も開示する。デキストロメサドンのこれらの潜在的な抗炎症作用は、デキストロメサドンによるNMDARの遮断(グリア免疫細胞を含む免疫細胞によって発現されるNMDARの潜在的なNMDAR遮断を示す)に起因する可能性があり、また多数の神経精神、代謝、心血管障害、炎症、免疫障害及び新生物障害に対するその有効性の説明にも役立つ可能性がある。非競合的NMDARチャネル遮断薬としてのデキストロメサドンの公知の作用機序に照らして、デキストロメサドンのこれらの抗炎症作用は、免疫を調節する細胞における過剰なCa^{2+}流入の下方調節の効果である可能性がある。

【０３４７】

本発明者らは、実施例11で詳述される抗炎症性in vitro作用を、MDDに罹患しデキストロメサドンで処置された患者におけるマーカーの一連の臨床測定で確認した(下記の実施例7も参照されたい)。本発明者らは、炎症マーカーに対するこれらの作用が、選択ニューロン及びグリア細胞を含む免疫細胞の細胞膜上に発現されるNMDARのデキストロメサドンによるモジュレーションによって引き起こされると仮定する。デキストロメサドンで処置された神経精神障害を有する患者における炎症マーカーのモジュレーションは、異なるタイプの記憶(認知、情動、運動記憶)に対してニューロンで観察され、BDNF及びシナプスタンパク質の増加によって媒介される効果を反映する、免疫細胞効果に対するデキストロメサドンの効果(免疫学的記憶のモジュレーション)からもたらされる可能性がある。デキストロメサドンが免疫細胞の機能性(例えば、免疫学的記憶及び炎症応答)を改善することができれば、とりわけ炎症性障害、自己免疫障害、及び腫瘍障害を含む、免疫系の調節不全が影響する疾患及び障害に対して適切な用量で治療薬になり得る。

【０３４８】

MDD患者における補助処置としてのデキストロメサドンに関する本実施例3で提示された結果に加えて、本発明者らは、MDD患者におけるデキストロメサドン単剤療法も開示する。デキストロメサドンの効果は、MDD処置及び抗うつ薬処置を併用している患者において非常にロバストであり、MDDに関連するCNS異常だけでなく、MDD処置に潜在的に関連するCNS異常に対するデキストロメサドンの潜在的に治癒的な作用を示す(本実施例3で示される通り)。言い換えると、病理学的に活動亢進性のNMDARを有する選択ニューロンにおける過剰なCa^{2+}流入に対してデキストロメサドンが発揮する下方調節は、併用神経薬理学的処置の有無にかかわらず生じる可能性がある。

【０３４９】

本発明者らは、過剰なCa^{2+}流入に対するデキストロメサドンの選択的な調節作用が、潜在的にCNS神経伝達物質経路を変化させ得る処置を未だに受けていない患者にとって

特に有用であり得ると推測する。更に、本発明者らは、デキストロメサドンと行動心理療法を首尾良く組み合わせることができることを開示する。

【０３５０】

以前開示されたように、デキストロメサドンは、乱用責任に関する懸念、並びにＱＴｃ延長及び不整脈に関する懸念のために、潜在的な安全且つ有効な薬物として考慮されていなかった。この実施例3において、本発明者らは、これらの懸念に対抗する追加のデータをここで提供する。特に、実施例3のデータは、認知及び呼吸機能に対するオピオイド効果(麻薬効果)の欠如、並びにＭＫ-８０１、ＰＣＰ、及びケタミン等のいくつかのＮＭＤＡＲチャネル遮断薬に典型的な解離及び/又はサイケデリック効果の欠如を示す。更に、突然の中止時に、オピオイド離脱の臨床的に意義のある徴候及び症状(ＣＯＷＳで測定)はなかった。実施例3のデータは、デキストロメサドンによる全体的な心臓安全性及び臨床的に意義のあるＱＴｃ延長の欠如も確認した。

【０３５１】

以下の実施例6(「オン」及び「オフ」速度並びに「トラッピング」を確立するための電気生理学的試験)及び実施例3(治療用量での麻薬副作用の欠如に加え、精神異常及びサイケデリック副作用の欠如)は、選択された活動亢進性のＮＭＤＡＲチャネルの膜内ＭＫ-８０１部位におけるデキストロメサドンによってもたらされる非競合的遮断が、細胞が生理学的脳機能に必要な生理学的ＬＴＰ細胞活動(例えば、シナプスタンパク質の生成及び集合、並びにＢＤＮＦの生成及び放出)を再開することを可能にすることを示唆する。

【０３５２】

本発明者らの臨床及び実験データの本開示は、ＭＤＤ、関連障害、及び他の障害に対する新規の病態生理学的理解に向けて強くシグナルを発している。この新規の病態生理学的理解は、治療、予防及び診断戦略、更には新規の処置剤の開発に、深遠かつ直接的な影響を及ぼす可能性がある。生理学的に活性なＮＭＤＡＲに干渉することなく、過剰活性化イオンチャネル(例えば、ＮＭＤＡＲ)を選択的に標的化し、治療用量で、精神異常副作用の欠如及び非常に良好な忍容性プロファイル、並びに迅速、ロバスト且つ持続的な有効性、並びに実施例1～11に概説される作用機序によって強調されるように、デキストロメサドンは、神経精神障害及び他の障害を引き起こし、誘発し、維持し、及び/又は悪化させるニューロン及び回路に対して機能性を回復する可能性がある。

【０３５３】

同様の作用機序(ＮＭＤＡＲ遮断)が、ＴＲＤのために最近ＦＤＡによって承認されたエスケタミンについて開示されている。しかしながら、エスケタミン(及びケタミン)によって提供される遮断は、ＭＤＤ/ＴＲＤの処置に有効であるが、過剰活性化ＮＭＤＡＲに対して選択的ではないように思われ(又は選択的な場合、遮断は、実施例6に開示されるように実質的に有用な「オン」/「オフ」及び/又は関連する「トラッピング」特性を有さない)、これはエスケタミン及びケタミンがより高親和性の非競合的チャネル遮断薬に典型的であり、競合的ＮＭＤＡＲチャネル遮断薬にも見られる激しい精神異常症状(解離効果)を引き起こすためであり、ケタミン及びエスケタミンによる生理学的なＮＭＤＡＲ活性への干渉が示される。

【０３５４】

ＮＭＤＡＲにおけるデキストロメサドンの固有の作用[例えば、ＧｌｕＮ1-ＧｌｕＮ2Ｃサブタイプへの優先性を伴う、異なるＮＭＤＡＲサブタイプＡ～Ｄに対するより均質な効果(実施例1)]、チャネル孔におけるその特異的な「オン」-「オフ」速度論及び「トラッピング」特性、並びに生理学的な量のMg^{2+}の存在下でのＧｌｕＮ1-ＧｌｕＮ2Ｃサブタイプへの優先性(実施例6)、又は他の受容体に対するその親和性(実施例１０)は、選択ＣＮＳ回路において病理学的に活動亢進性のＮＭＤＡＲ及び他の受容体を選択的に標的化して遮断するのに「ちょうどよい」可能性があり、重要なことに、その特徴は、生理学的活動(例えば、相動性グルタミン酸作動性神経伝達)中にＮＭＤＡＲチャネルを遮断解除するために「ちょうどよい」可能性がある。

【０３５５】

行動心理療法とデキストロメサドンとの結合は、神経精神疾患及び障害の処置のための非常に有効な戦略であり得る:デキストロメサドンは、その段階的な選択的遮断により、デキストロメサドンによる治療前に病理学的に活動亢進性のNMDARチャネルを示した細胞、及びそうでなければ治療的神経可塑性効果を潜在的にもたらすことができた心理療法の陽性刺激を含む刺激に不応性であった回路(MDDの場合、情動記憶回路)に、心理療法によって誘導される「健康な」神経可塑性が生じるようにさせる。言い換えると、病理学的に活動亢進性のチャネルを持つニューロンによって損なわれる情動記憶回路は、心理療法に不応性である[また、MDDの場合のように、ストレスを取り除く(すなわち、好ましい)人生経験にも不応性である可能性もある]。一方、現在はデキストロメサドンによって遮断されている(過剰なCa^{2+}流入の遮断によって)、以前に活動亢進性であったNMDARを現在示している細胞を有する同じ回路は、心理療法によって誘導される「健康な」神経可塑性(LTP)にとって肥沃な土地(シナプスタンパク質及びBDNFの生成)をもたらす可能性がある。

【０３５６】

細胞膜上のNMDARサブタイプ2A～D(NMDARフレームワークの一部)の差次的な細胞発現は、シナプス前細胞からのグルタミン酸の経験駆動型の放出(PAM又は他のアゴニストの作用の有無にかかわらず)がCa^{2+}の特定のパターンの流入を決定し、これがその後シナプスの活性及び強度を調節する転写(mRNAの誘導)並びにタンパク質合成及びタンパク質集合(学習及び記憶形成のためのLTP及びLTDの基礎)に対する、他の神経伝達物質による残響効果も含む下流効果(例えば、CaMKII媒介性)をもたらす方法を説明する。これらの効果はすべて、最終的に個体の寿命の間の絶え間ないコネクトームの進化/退縮(再形成)を決定する。本発明者らの前臨床in vitro及びin vivoデータ並びに臨床データに基づき、NMDARは、Ca^{2+}流入の差次的パターンを調節し、それによって調節される。

【０３５７】

コネクトームの絶え間ない再形成に不可欠なニューロン間のコミュニケーションは、シナプス前作用(興奮したシナプス前ニューロンによる経験駆動型のシナプス前グルタミン酸放出-内因性又は外因性PAM、例えばポリアミン、ゲンタマイシン、又はアゴニスト、例えばキノリン酸によるNMDARモジュレーションを含む)及びシナプス後作用により決定される:差次的に発現されるNMDARサブタイプのNMDARチャネル開口は、CaMKII媒介性効果を含む、NMDARフレームワークの効果を含む神経可塑性効果を含む下流効果を伴うCa^{2+}流入の差次的パターンを生じる。

【０３５８】

したがって、シナプス前細胞からのグルタミン酸放出は、差次的なシナプス後NMDARフレームワーク(例えば、NR1-2A-D、NR1-3A-B及びそれらの潜在的なトリヘテロマーの変動)に依存する、厳密に調節されたCa^{2+}流入を一定時間にわたってもたらす。(1)非活性化速度論(GuN2Dは最も遅く、2D受容体が活性化されるときにカルシウムの流入を許す時間が長く、GluN2Aは最も速く、これらのチャネルがグルタミン酸によって活性化されるときにカルシウムの流入を許す時間が短い)、及び(2)4種のGluN2サブユニットすべての間の電圧依存性のMg^{2+}遮断の強さ[2D及び2Cは最も強くないMg^{2+}遮断を有するため、ごくわずかな脱分極によって開口が誘発される可能性があるか、又は膜の脱分極の非存在下で、シナプス間隙において低周囲濃度のアゴニスト(例えば、グルタミン酸又はキノリン酸)により誘発され、自然に起こる可能性すらある]にサブタイプ依存性の差が存在する。NR1サブユニットのスプライスバリアント(アイソフォーム)を含むサブタイプ、又はtr-ヘテロマー(例えば、NR1-NR2A-NR2B)である、及び/若しくはNR3A-Bサブユニットを含むサブタイプを含む他のサブタイプは、PAM、Mg^{2+}遮断及びCa^{2+}透過性に対する耐性が異なる。

【０３５９】

デキストロメサドンは、生理学的な細胞活動の再開を可能にする方法で病理学的に活動亢進性のNMDARチャネルと選択的に相互作用し、モジュレートすることにより[デキストロメサドンの「オン」速度は、チャネルが病理学的に活動亢進性であるときのみそのチ

ャネル遮断を可能にするが、「オフ」速度(及び受容体相互作用「トラッピング」特性)は、デキストロメサドンを排出し(MG^{2+}の排出と同様に)、生理学的条件下で、例えば、環境刺激下で細胞のイオン電流及び関連細胞活動を再開させる]。

【０３６０】

固有の差次的な受容体サブタイプの遮断特性(実施例1)並びにちょうどよい「オン」/「オフ」及び「トラッピング」速度論(実施例6)、並びにPAM及びアゴニストの有無を問わない作用(実施例5)、並びにシナプスタンパク質誘導、集合及び放出に対する効果(実施例2)、並びに過剰活性化した病理学的に活動亢進性のNMDARに対する選択性(実施例3)、並びにしたがって過剰なCa^{2+}流入の選択的な下方調節を伴う非常に忍容性の高いNMDARチャネル遮断薬であるデキストロメサドンが、患者の処置、健康な対象における研究ツールとしての使用(記憶の生理学)、及びNMDAR過剰活性化に関連する多数の障害を患う患者の予防、処置及び診断のための「ベストインクラス」(非競合的NMDAR遮断薬の新規の新興クラス)としてここで(本明細書に開示される本発明者らの研究により)明らかにされる。

【０３６１】

デキストロメサドンは、Ca^{2+}流入の厳密に調節されたパターン(シナプス前細胞の差次的刺激及びシナプス後細胞のNMDAR 2A～Dの差次的細胞発現によって調節される)の役割の理解の進歩を促進する可能性がある。これらのCa^{2+}流入のパターンは、コネクトームが常に自己再形成する(シナプスの進化及び退縮、LTP及びLTD)ことを可能にするための共有(種間の)コードを表す場合がある。シナプスの強化及び形成は、情動の学習及び社会的相互作用の学習、出来事及び対人関係への情動的関与、又は宗教及び政治運動への関与を含む記憶及び学習の基礎であり、自我親和的/社会親和的(「精神的に健康」)から自我異和的/社会異和的(「精神的に不健康」)な混乱した病理学的行動及び活動、並びに気分、個人や社会の苦痛の源に至る行動及び活動及び気分の原因となる。したがって、グルタミン酸により誘発されるCa^{2+}侵入のパターンは、シナプス前に放出されるグルタミン酸の量[同じ種の個体間(同様のNMDARのフレームワークを有する)では、同様の環境刺激に対して潜在的に同様である]によって調節されるだけでなく、シナプス後細胞のNMDARフレームワークによっても正確に調節される。

【０３６２】

このシナプスタンパク質(NMDARフレームワーク)の発現は、同じ種の個体間では同様であるが、個体のNMDARの遺伝子、及び環境因子(G+E)に応じて異なる。エピジェネティック(環境影響)は、NMDARによるCa^{2+}流入のパターンを介して神経可塑性に変換される。同じ種類の組織分布的に互いに近い細胞間でも、NMDAR(NMDARフレームワークの一部)の差次的発現により、刺激及びシナプス前グルタミン酸放出後に固有のCa^{2+}流入パターンが生じる。デキストロメサドンの選択性は、病理学的に活動亢進性のNMDARに向けられるように思われるが、異なるサブタイプに対するその親和性が異なるため、病理学的に活動亢進性の異なる受容体サブタイプを差次的に遮断する可能性がある。

【０３６３】

更に、デキストロメサドンの異なる用量(血漿中レベル、実施例3、並びに図22及び図23も参照されたい)は、異なるサブタイプに対して差次的効果を及ぼす可能性がある。これらの差次的効果は、完全に解明された場合、選択された障害及び疾患の処置に対するデキストロメサドン及び関連化合物の完全な潜在能力を明らかにする可能性がある。

【０３６４】

実験モデルにおいて、NMDARチャネル遮断薬は、ニューロンの空胞化及び他の細胞毒性変化(「オルニーの病変」)と関連付けられている。これらの神経毒性変化を生じる上での薬物の効力は、NMDAアンタゴニストとしての効力に関連する:すなわち、MK-801〉PCP〉チレタミン〉ケタミンである[Olney JW, Labruyere J, Price MT (1989)「Pathological Changes Induced in Cerebrocortical Neurons by Phencyclidine and Related Drugs」. Science. 244: 1360～1362]。デキストロメトルファンは、75mg/kgの用量で投与した場合にラットの脳に空胞化を引き起こすことが示さ

れている[Hashimoto, K; Tomitaka, S; Narita, N; Minabe, Y; Iyo, M; Fukui, S (1996) 「Induction of heat shock protein Hsp70 in rat retrosplenial cortex after administration of dextromethorphan」. Environmental Toxicology and Pharmacology. 1 (4): 235～239]。NMDARアンタゴニストの永久的な脳病変を引き起こす可能性のために、治療剤としてのNMDARアンタゴニスト剤の開発は抑制されていた。本発明者らは、デキストロメサドンの慢性的なCNS毒性の可能性を調査するために、ラットにおける試験を初めて実施した。デキストロメサドンの用量は、オスで0、31.25、62.5及び110mg/kg/日、メスで0、20、40及び80mg/kg/日であった。比較対照として、メサドンラセミ体をオス31.25mg/kg/日、メス20mg/kg/日で含んだ。陽性対照剤として、MK-801を5mg/kg(オス)及び2mg/kg(メス)で試験した。注目すべきことに、デキストロメサドンの最小試験用量(32.25mg/kg/日)は、同等のヒト治療用量の10倍を上回った。毎日投薬を行い、初回用量の8、48及び96時間後に剖検を実施した。脳は、オルニーの病変の識別(ヘマトキシリン&エオジン+Fluoro Jade B染色)に精通した神経病理学者によって評価された。デキストロメサドンは、いずれの試験用量においてもオルニーの病変を生じなかったが、活性対照であるMK-801は、すべての試験動物においてオルニーの病変を生じた(Relmada 社内資料)。これらのデータは、デキストロメサドンが、デキストロメトルファンを含むMDD用に開発中の他のNMDARチャネル遮断薬で潜在的に見られるCNS損傷への懸念なしに、ヒトで安全に使用できることを示す。

【０３６５】

更に、遺伝学的[異なるサブユニットをコードする7種の遺伝子及び多数のスプライスバリアント(アイソフォーム)及び膨大な突然変異の可能性]とエピジェネティック(胚形成からの環境影響)の両方で決定される、個体の選択ニューロンの細胞膜上のNMDARフレームワークは、その個体の「精神特質」(環境刺激に対する個体の反応)を決定する。継続的な経験駆動型の神経可塑性(シナプス前グルタミン酸放出により誘発される、シナプス後NMDARを介したシナプス後細胞におけるCa^{2+}流入の差次的パターンによって調節される)及びNMDARに対する他の環境効果(例えば、モジュレート部位、例えばポリアミン部位におけるPAM及びNAM、又はアゴニスト部位におけるアゴニスト、例えばNMDA/グルタミン酸部位におけるキノリン酸)は、個体の「精神状態」の決定に寄与し(「特質」及び「状態」は、Desseillesら、2013による定義を含む)、本発明者らの現在及び過去の開示を考慮して、学習(記憶形成、LTP、LTD)及び各個体の固有のコネクトームの根本にあるG+Eパラダイムを反映する。

【０３６６】

異なるNMDARサブタイプに対して差次的であり、特定の回路を優先的に標的化するNMDARでの作用を有する、耐容性が高く、安全且つ有効なNMDAR遮断薬の新しいクラス(例えば、デキストロメサドン並びに本発明者らによって以前及び現在開示されている化合物及び方法)の利用可能性は、精神障害を処置及び予防及び診断できる可能性があり、また選択回路の一部である選択細胞に病理学的に活動亢進性のNMDARチャネルをもたらす、機能不全NMDARによる好ましくない「精神特質」(例えば、あるレベルの精神集中を必要とするタスクの実行能力の低下)の一部であり得る社会機能及び作業能力を改善する可能性がある。

【０３６７】

NMDARは、学習(記憶形成、LTP、LTD)において中心的な役割を有する。特定の学習障害は、NMDARのG+Eによって決定される機能不全に続発する可能性がある。特定の学習障害(例えば、ADHD)を誘発及び/又は維持する環境因子に対処及び修正することと併せて、デキストロメサドンのような忍容性が高く安全な薬物は、認知、社会及び運動技能を学習するよう割り当てられたニューロン回路の一部であるニューロンによって発現される、病理学的に活動亢進性のNMDARを有効に調節することができる。例えば、認知及び運動スキルの学習及び記憶形成に関与する特定のニューロン回路を破壊する機能亢進NMDARを調節することを別にして、デキストロメサドンによるNR1及びNR2Aサブユニッ

トの合成の優先的な誘導(ARPE-19細胞について実施例2で見られるように、また異なる細胞株を試験する場合は差次的である可能性がある)は、CNS成熟(例えばNMDAR発生スイッチ)に有利な影響を与え、ADHDに対してさらなる疾患修飾作用をもたらす場合がある。

【０３６８】

正常及び病理学的な精神発達並びに認知、社会、情動、感覚及び運動機能並びに技能を包含するスペクトルは、NMDARフレームワーク及びその作動状態、すなわち生理学的活性対脱調節された病理学的活性、例えば、前記NMDARフレームワークの病理学的に活動亢進性のNMDARに依存する。回路(又は組織若しくは器官)の一部であるニューロン(又はアストロサイト若しくはCNS外細胞)により発現される過剰活性化NMDARチャネルの特定の閾値が、その細胞(又は組織、器官若しくは回路が影響を受ける前に1つより多くの細胞が機能不全になる必要があると思われるため、複数の細胞)に対して超過されると、回路(器官又は組織)が機能しなくなる可能性があり、疾患又は障害が現れる場合がある。学業成績に関わる特定の認知回路に関わるニューロンの場合、ADHDが現れる場合がある。内耳の有毛細胞の場合、難聴が現れる場合がある(実施例5)、等である。

【０３６９】

特定の神経発達及び神経変性疾患並びに加齢脳で説明されるCNSの異常な背景電気活動及び異常な接続性は、異常に機能するNMDARに続発する可能性があり、少なくとも初期(ニューロンの損失が起こる前)は、デキストロメサドン等の薬物によって修正可能である場合がある。

【０３７０】

本発明者らのフェーズ2a試験の結果(迅速な発現、ロバスト且つ持続的な疾患修飾効果)は、NMDARの過剰活性化が、患者の有意なサブセットにおけるMDDの原因であることを初めて確証するだけでなく、MDDに関連する障害の病態生理についても明らかにする可能性がある。例えば、本発明者らはここで、双極性障害において、躁病相は、最初はある程度の機能をもたらす過剰量のカルシウムの流入を可能にする、病理学的に活動亢進性のチャネルによって引き起こされることを開示することができる(いくつかのより軽度の症例、非常に軽度の軽躁病では、個人及び社会の幸福に関する回路の機能性が軽躁病によって「改善」され、おそらく生理学的レベルを超えて非常にわずかに増加するCa^{2+}流入によって引き起こされる場合がある)。

【０３７１】

しかしながら、グルタミン酸のシナプス前放出の増加(経験駆動型放出)、又はアストロサイトによる再取込みの障害、又はPAM若しくはアゴニストの作用、若しくはNMDARの絶対数又は相対的なサブタイプの細胞発現のシナプス後変化のいずれかにより、「過剰」Ca^{2+}流入が特定の限界を超えて増加し、今度は細胞機能不全(LTPシグナル伝達の変化)及び機能不全躁病エピソードとして現れる回路破壊に至る場合がある。更に過剰なCa^{2+}流入が進行し、LTP機構(シナプスタンパク質の転写、合成、集合、輸送)を含む細胞機能が徐々に損なわれると、双極性障害の場合、躁病エピソードの後に双極性障害のうつ病相(MDE)が続く。過剰なCa^{2+}流入によって引き起こされる細胞機能不全は、更にアポトーシス及び細胞死へと進行し、MDD患者及び双極性障害患者における脳の萎縮という神経画像処理及び死後の知見を説明する可能性がある。デキストロメサドン等の薬物は、過剰なCa^{2+}流入、機能不全の躁病相及びうつ病相、並びにニューロン死を防ぎ、障害の経過を改変する可能性がある。

【０３７２】

デキストロメサドンによって改善される可能性のある関連障害の別の例は、PTSDである。MDDといくつかの表現型の特色を共有するこの障害では、原因は、情動回路の一部である選択ニューロンにおける過剰なCa^{2+}流入をもたらすNMDARのイベント駆動型の活性化であり得る。関連障害の別の例は、全般性不安障害(GAD)及び社会不安障害(SAD)によって表される。これらの関連障害では、列挙したすべてのMDD関連障害と同様に、患者(素因のあるNMDARフレームワークを持つ対象)における治療標的は、情動回路の一

部である選択ニューロンにおけるイベント駆動型の(PAM又はアゴニストの有無を問わず)過剰なCa^{2+}流入である可能性がある。

【０３７３】

本発明者らのMDDの臨床結果及び他の研究で示された同じ機序である、病理学的に活動亢進性のNMDARを通過する過剰なCa^{2+}流入は、持続性抑うつ障害、重篤気分調節症、月経前不快気分障害、分娩後うつ病障害、双極性障害、軽躁及び躁病、全般性不安障害、社会不安障害、身体症状症、死別による抑うつ病性障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、慢性疼痛障害、及び物質使用障害を含むMDDに関連する神経精神障害に対して治療的である可能性がある。

【０３７４】

更に別の潜在的な病理学的機序は、アストロサイトの主要な機能不全によって表される。アストロサイトは、細胞外グルタミン酸濃度を非常に低く(低nMの範囲)維持し、したがってNMDARの過剰な開口及び興奮毒性を防止する上で非常に重要な役割を発揮する。

【０３７５】

アストロサイトは、シナプス前ニューロンによって放出される細胞外グルタミン酸を取り込み、グルタミン合成酵素経路を介してグルタミン酸をグルタミンに変換し、1つの細胞から別の細胞に刺激を伝達及び伝導する際にグルタミンを細胞外空間に放出し、ここでグルタミンがニューロンに取り込まれてグルタミン酸に変換され、将来の放出を含む将来の用途のために貯蔵される。アストロサイトが何らかの理由で機能不全である場合(アストロサイトNMDARの過剰な活性化、及び例えばキノリン酸によって引き起こされるアストロサイトへの過剰なCa^{2+}侵入によるものを含む)、この重要な機能(グルタミン酸-グルタミンサイクルの一部)が損なわれる場合があり、過剰なグルタミン酸が細胞外空間に蓄積し、自己維持型の悪循環において興奮毒性及びニューロン機能不全、更にはアストロサイト機能不全を引き起こす可能性がある。アストロサイトの膜によって発現されるNMDARが過剰活性化(例えば、PAM又はアゴニストによって病理学的に活動亢進性)すると、アストロサイトに過剰なCa^{2+}が侵入し、アストロサイトNMDARの機能不全によってグルタミン酸-グルタミンサイクルが損なわれる可能性がある。

【０３７６】

NMDARチャネル遮断薬として作用するデキストロメサドンは、ニューロンを興奮毒性から防ぐことができるだけでなく、その活動亢進性NMDARを遮断することによってアストロサイトの機能を回復させることもできる。アストロサイトは、そのようにして生理学的機能を取り戻し、グルタミン酸のシナプス前放出からm秒以内に、細胞外のグルタミン酸を生理学的な低いナノモルレベルに下げることが再び可能になる(シナプス前放出後のシナプス間隙のグルタミン酸濃度は1mMに到達する)。したがって、興奮性アミノ酸トランスポーター(EAAT)及び機能的アストロサイトにより、生理学的環境下で興奮毒性が防止される。アストロサイトは血液脳関門の不可欠な部分であり、その伸長部はCNSの毛細血管と接触することが留意される。したがって、NMDARの過剰活性化によるアストロサイトの機能不全はBBBを破壊し、CNS細胞及び回路に病理学的な影響を与える可能性がある。このアストロサイト仮説は、デキストロメサドンが副作用なくMDDに有効であるためのさらなる潜在的な機序を提供する。

【０３７７】

所与のニューロンの膜上に発現する1種又は複数の所与のサブタイプのNMDARの特定のパーセンテージ(例えば、〉30%)が過剰活性化する(過剰なCa^{2+}流入を許容する)と、ニューロンは効率的な作業を中止する、例えば、ニューロンはBDNFの生成を減速させ、新しいチャネルの継続的な生成(例えば、NMDAR、AMPA、カイニン酸サブユニットの転写、合成及び集合)を減速させ、並びに/又は他のニューロンとの効率的なコミュニケーションを中止する。ニューロンは、シナプスタンパク質の生理学的な合成、集合、輸送、膜発現、及びシナプスの強さをモジュレートするのに必要な成長因子の合成、輸送並びに放出を常に維持する必要がある。これらのニューロンの機能は、NMDARのカルシウム流入のパターンによって調節され、そのパターンが変化すると(NMDARの過剰活性)、こ

れらのニューロンの機能が損なわれる。

【０３７８】

更に明確にするために、シナプスタンパク質の合成及び集合の調節を別にして、神経伝達物質の厳密に調節された合成及び輸送は、細胞膜を通過する同じパターンのカルシウム電流によっても制御される。選択ニューロンによって発現されるイオンチャネルの特定のパーセンテージ(例えば、３０％超)が過剰活性化すると、ニューロンは非効率的になる(過剰なCa^{2+}流入)。同じ回路の一部であるニューロンの十分な数が非効率的であると、情報の流れや回路自体が非効率的になり、実質的なニューロン間コミュニケーション経路(回路)が破壊される。特定の脳回路が十分な程度まで損傷されると、症状のクラスターが出現する(神経精神状態、障害、疾患)。上述の病態生理学的機序(病理学的に活動亢進性のNMDARチャネル)が、特定の視床下部ニューロン(血圧変化及び代謝障害)、肝細胞(NAFLD、NASH)、ランゲルハンス細胞(耐糖能異常及び糖尿病)、泌尿生殖器(不妊、早期卵巣不全、過活性膀胱障害を含む膀胱障害、腎不全)、又はリンパ球及びマクロファージ(炎症性状態、免疫系障害、がん)、又は血管及び心臓の細胞(CAD、心不全、不整脈)、又は血小板(DIC)で発生すると、これらに限定されないが、CNS疾患及び障害を含み、これらに限定されないが上記で挙げられた疾患及び障害を含む対応する障害又は疾患が出現する。

【０３７９】

ニューロン回路の損傷によって引き起こされる症状及び徴候のクラスターは、DSM5によって定義される神経精神障害、例えばMDD、MDD関連障害及び本出願で開示される他の神経精神障害を表してもよい。したがって、デキストロメサドンは単なる対症処置ではなく、ニューロンにおける欠陥イオンチャネルの置換をモジュレートし、ニューロン(及び他の細胞)の機能性を回復し、ニューロン回路(並びに他の回路、組織、及び器官)の機能性を回復する薬物である。

【０３８０】

臨床的に意義のある副作用の非存在下でのデキストロメサドンの治療作用は、過剰活性化NMDARの選択的標的化とその機能のモジュレーション、すなわち過剰活性化NMDARの病理学的に開口したチャネルを遮断し、新しい機能的NMDARの合成、集合、輸送及び発現の生理学的な誘導を取り戻すことにより、ニューロン機能を回復してニューロン回路を回復し、障害及び疾患を修正及び予防する結果である。デキストロメサドンによるこれらの作用は、臨床的に意義のある副作用の非存在下で起こるため、過剰活性化した病理学的に開口したNMDARの選択的な標的化が強調され、より一層顕著である。本発明者らは、デキストロメサドンがNMDARを形成するタンパク質の合成を誘導し(実施例2)、したがって機能的なニューロン回路に不可欠なニューロン機能及び接続性を潜在的に回復させることを開示する。NMDARの機能不全は、主に神経系だけでなく神経系外における多数の疾患及び障害の原因であるが、NMDAR受容体を安全且つ有効にモジュレートできる薬物は不足している。

【０３８１】

デキストロメサドン及び同様の推定作用機序を有する他の薬物は、今や多数の疾患及び障害に対する潜在的な疾患修飾処置とみなすこともできる。デキストロメサドン及びその誘導体、並びに臨床的に意義のあるオピオイド作用を生じないが、シェパード作用(実施例10を参照されたい)を有する可能性のあるオピオイド薬の他のエナンチオマーの安全及び効力は、生理学的に働くチャネルを温存しながら、過剰活性化した、病理学的に活動亢進性のイオンチャネルを選択的に標的化するそれらの能力に関連する。好都合なチャネル内結合の「オン」及び「オフ」、並びに好都合な「トラッピング」特性を伴う(実施例6)デキストロメサドンの受容体結合速度論は、例えば日常的な外来患者環境で安全に使用するには「発現」が迅速すぎる可能性があり、医療従事者の監視下でしか投与できない薬物であるケタミンと比較して好都合である。

【０３８２】

更に、本出願人により開示された薬物が、NMDAR機能不全により引き起こされる疾患

の経過の初期に、重度の又は不可逆的なニューロン損傷が生じる前に投与される場合、疾患の顕在化及び疾患進行を予防する可能性がある。G+E間の絶え間ない複雑な相互作用(例えば、NMDARチャネロパチーを含むイオンチャネロパチーに対する遺伝的素因、並びに化学的及び物理的毒素並びに心理的外傷を含むチャネルに対する環境的侵襲)により、細胞は、タンパク質の合成及び集合を含む細胞の生理学的機能を導く、NMDARを含む特定のパーセンテージの持続的に開口したイオンチャネルによって特徴付けられる恒常性の維持に向けて絶えず働く。特に、ニューロンは、環境刺激(例えば、身体器官又は外部環境からニューロンに到達する刺激)に基づき、その結合を絶えず変化させている。可塑性を可能にする膜受容体を迅速に発現できるようにするには、構成ブロック、例えばシナプスタンパク質が常に集合及び発現する準備ができた状態でなければならない。正確な量の持続性Ca^{2+}流入(静止膜電位で不完全なブロックを含むNMDAR(GluN2C、GluN2D、及び場合によってはGluN3サブユニットを含むNMDAR)によってモジュレートされる)は、シナプス後肥厚に準備されたシナプスタンパク質の合成及び集合を指示する可能性があり、したがってシナプス前ニューロンによるグルタミン酸放出によって刺激が伝導されると、シナプス後ニューロンは適時に反応して記憶を構築することができる(膜受容体の迅速な集合及び発現並びに他のシナプス強化作用、例えばBDNFの放出、接着タンパク質の放出等)。持続性Ca^{2+}流入が過剰である場合、準備作業は生産的でなく(シナプスタンパク質の生成に障害が生じる)、リアルタイムで絶えず入る刺激は有効に記憶に変換されない。デキストロメサドンは、過剰な持続性Ca^{2+}流入を下方調節し、神経可塑性を回復させ、潜在的にMDDを治癒する可能性がある。

【０３８３】

デキストロメサドン及び潜在的に他の薬物、例えばオピオイドの他の異性体及びデキストロメサドンの誘導体は、NMDARチャネルの恒常性を含むイオンチャネルを維持及び回復するため、これらの疾患及び障害のすべてに対する潜在的な疾患修飾処置を表す以外に、NMDAR機能不全の経過のごく初期、NMDAR機能不全がニューロンの機能障害をもたらす閾値に達する前に投与されると、有効な予防処置となり得る。多種の疾患及び障害に対するこれらの一次及び二次予防作用は、予想されるよりも低い用量で、又は本出願に開示されるような間欠的な投薬量の使用によって発揮される可能性がある。

【０３８４】

したがって、本発明者らは、デキストロメサドンが、MDD及び潜在的にTRDに対してロバストで迅速かつ持続的であり、大きな効果量を伴う統計的に有意な有効性を有することを今般開示する。この実験的臨床試験は、本実施例3に詳述される。この予想外の結果は、0.5～1mg/Kgでのケタミンの天井と同様に、25～50mgでの潜在的な有効性の天井効果を示す[Fava M, Freeman MP, Flynn Mら. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD) Mol Psychiatry. 2018]。更に、連続処置とは対照的に、週1回の「パルス」処置に対するシグナルが存在する:25mg群の2週目の終わりには、処置再開の必要性に対するシグナルが存在する。このPDシグナル(25mg群:MADRAS -17.4 7日目対MADRAS -16.8 14日目)は、PKの結果(実施例3 MDD、PK、25mg群:14日目までにデキストロメサドンの血漿中レベルは非常に低いng/ml範囲にある)とともに解釈され、更に連続処置よりもパルス処置で有効性が証明されている、NMDARチャネル遮断薬であるケタミンの文献データで補完して、デキストロメサドンにも同様の用法用量(連続治療とは対照的に、週1回のパルス治療)が適応される可能性があることを示唆する。

【０３８５】

更に、本発明者らは、デキストロメサドンが活動亢進性NMDARを遮断するだけでなく、ARPE-19細胞において新しいNMDAR、特に2Aサブタイプの発現を潜在的に誘導し、MDDのヒト試験で見られる、予想外の長期にわたる臨床効果を潜在的に説明することを初めて開示する。

【０３８６】

本発明者らはまた、デキストロメサドンが「西洋食」のラットにおいてNAFLDを減少させ、炎症マーカーをモジュレートすることも開示する(実施例11に示す通り)。

【０３８７】

本発明者らはまた、デキストロメサドンが、特定の炎症バイオマーカーが変化する場合にも有効であり、したがってデキストロメサドンが、炎症状態及び神経精神障害と関連する炎症状態を潜在的にモジュレートすることも開示する。

【０３８８】

本発明者らは、デキストロメサドンを1週間毎日経口投与することにより、MDD及び/又はTRDと診断された患者に対して、迅速、ロバスト、持続的かつ大きな効果量を伴う統計的に有意な有効性が得られることを初めて示す。MDDの適切な診断を確実にするために、本発明者らは、患者をスクリーニングし、MDDの適切な診断の確率を向上させる検証済みのツールであるSAFERを利用した。SAFERは、臨床試験に登録された患者が正確に診断され、したがって試験結果について適切に評価され得る確率を向上させ、したがって処置とは無関係の要因が患者の病気の経過を決定し、それにより試験結果を交絡させるリスクを最小限に抑える(Desseillesら、2013)。SAFERによって強化されたこの二重盲検プラセボ対照前向き無作為化臨床試験は、デキストロメサドンが、処置の初週以内に、プラセボに無作為化された患者における5%の寛解率と比較して、SAFERを利用して診断されたMDD患者の30%超で疾患の寛解(MADRS〈10)を誘導できることを示す(図25を参照されたい)。更に、デキストロメサドンの血漿中レベルが、臨床的に意義のある薬理作用を発揮することが期待されないレベル(1桁ng/mlの範囲)まで激減したにもかかわらず、処置中止後少なくとも1週間にわたって寛解が持続した。デキストロメサドンによって誘導される改善は、これらの患者の一部で14日目をはるかに超えて持続した可能性がある。MADRS評価尺度は、抑うつ気分だけでなく一連の他の症状も測定し、それらをまとめてSAFERを含む他の診断パラメーターと統合し、MDDの重症度を診断することができる。また、本試験で使用した様々な尺度で測定される一連の症状は、DMS5によって定義され、下記の特許請求の範囲に列挙される他の神経精神障害の診断にも寄与する可能性がある。この処置中止後の疾患寛解の持続は、孤立した精神症状の改善ではなく、デキストロメサドンの疾患修飾作用機序(例えば、神経可塑性のモジュレーション)を示す。

【０３８９】

(実施例4)

A. 概要

本発明者らは、実施例3に記載されるフェーズ2研究からのデータのサブ分析(下記、並びに下記のTable 35(表36)、並びに図38A～図38D及び図38E～図38Hに詳述)を実施した。このサブ分析は、デキストロメサドン(REL-1017)が、MDDの経過の後期に処置された患者と比較して、MDDの経過の早期に処置された患者において、より有効であることを実証した。この予想外の知見(他の抗うつ薬ではこれまでに実証されたことがない)は、デキストロメサドンが、MDD及び関連障害及び潜在的に他の神経精神障害のための潜在的な疾患修飾処置であることを示す。対症療法はMDDの早期及び後期に等しく有効であるが、特定の疾患修飾処置は、永久的な損傷が生じる前、障害の経過の早期に投与された場合に、より良好な結果を有する。一般集団におけるMDDの流行、並びに患者及び社会に対するその重大な被害を考慮し、現在の対症療法の情勢内での第1の十分耐容される潜在的な疾患修飾処置の導入は、神経薬理学分野に革命を起こし得る。

【０３９０】

したがって、この研究において、本発明者らは、MDDの開始からの生存年数の百分率に対するデキストロメサドンの効果を調査した。この点に関して、抑うつの慢性度は、標準抗うつ処置(SAT)への応答又はプラセボへの応答の信頼性の高い予測因子ではないことが証明されている(Papakostas GI、Fava M、Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(4):439～451)。

【０３９１】

SAT及び非定型抗精神病薬とは対照的に、デキストロメサドンは、MDDの開始からの生存年数の百分率がより低いMDD患者において、より有効であり得る。

【０３９２】

B．方法

本発明者らは、1～3種の適切なSATに失敗したMDDを有する患者における補助処置としてのデキストロメサドンのフェーズ2a研究の無作為化集団について、MDDの開始日での病歴データを検討した(実施例3に上記)。抑うつの開始から過ぎた生存年数の百分率を、年齢で除算し、100を乗算した、MDDの開始日からの年数を演算することにより計算した。次いで、患者を、中央値未満及び中央値超に分けた。処置群における患者のMADRS CFBを、図38A～図38D及び図38E～図38Hの各々に示される比較を用い、独立データについてのスチューデントt検定により、プラセボ群におけるMADRS CFBと比較した。分析は、ソフトウェアGraphPad Prism ver．8.0により実施した。

【０３９３】

C．結果

62名の無作為化患者についてのMDDの開始日からの生存年数の中央百分率は、23％であった。デキストロメサドンのフェーズ2研究において、両方の試験用量25mg及び50mgで、MDDの開始からの生存年数の中央百分率未満の患者は、プラセボ群と比較してデキストロメサドン活性処置に対して大幅に応答性であった。同じデキストロメサドンフェーズ2研究において、両方の試験用量(25mg及び50mg)で、プラセボ群と比較した活性処置への応答は、MDDの開始からの生存年数の中央百分率超の患者については統計的に有意ではなかった。(Table 35(表36);図38A～図38Hを参照されたい)。

【０３９４】

図38A～図38Dを参照すると、25mgのデキストロメサドンで処置した患者のうちMDDの開始日からの生存年数の中央百分率未満(23％未満)であった患者は、プラゼボ患者のうちやはりMDDの開始日からの生存年数の中央百分率未満(23％未満)であった患者と比較した場合、7日目(p=0.0277)(図38A)及び14日目(p=0.0217)(図38B)においてMADRS平均スコアの有意な改善を示した。処置効果は、MDDの開始からの生存年数の中央百分率超の患者において同じ分析を実施した場合、統計的に有意ではなかった(すべての記録した時点においてp〉0.5)(図38C及び(図38D)。

【０３９５】

図38E～図38Hを参照すると、50mgのデキストロメサドンで処置した患者のうちMDDの開始日からの生存年数の中央百分率未満(23％未満)であった患者は、プラゼボ患者のうちやはりMDDの開始日からの生存年数の中央百分率未満(23％未満)であった患者と比較した場合、7日目(p=0.0075)(図38E)及び14日目(p=0.0483)(図38F)においてMADRS平均スコアの有意な改善を示した。処置効果は、MDDの開始からの生存年数の中央百分率超の患者において同じ分析を実施した場合、統計的に有意ではなかった(すべての記録した時点においてp〉0.1)(図38G及び図38F)。

【０３９６】

D．結論

フェーズ2試験からのデータのこのサブ分析において、25及び50mgの1日用量のデキストロメサドンは、MDDの開始からの生存年数の百分率が中央値(23％)未満である患者において、プラセボと比較して、MADRSスコアの低減に有意に有効であった。同じデータをMDDの開始からの生存年数の百分率が中央値(23％)超である患者について分析した場合、結果は、いずれの試験用量においても統計的有意性に達しなかった。MDDの慢性度に関するこの差次的な治療効果は、モノアミン作動薬についても、非定型抗うつ薬についてもこれまでに報告されておらず、ケタミン又はエスケタミンについて記載されていない。疾患修飾処置、例えば、細菌感染症のための抗生物質、甲状腺機能低下症のための甲状腺ホルモンは、典型的には、疾患の経過の早期に投与された場合、最良の結果を達成する。対症療法、例えば、抑うつのためのSSRI及び不安のためのベンゾジアゼピンは、疾患の経過中の任意の時点で対症効果を生じる。MDDの経過の後期と比較して早期に投与

された場合、デキストロメサドンの統計的に有意な治療効果は、実施例3により予想されるその疾患修飾効果を確認する。更に、この知見は、デキストロメサドン治療及び精神療法を含む他の治療への応答の可能性のより高い患者を選択するのを助け得る。

【０３９７】

最後に、臨床変数が処置応答に大きな効果を有する場合、階層化により第I種誤りを防ぎ、とりわけ、中間分析が計画される場合、小規模試験(400名未満の患者)の力を改善することができる[Kermanら、1999;Broglio K. Randomization in Clinical Trials: Permuted Blocks and Stratification. JAMA. 2018;319(21):2223～2224;Saint-Mont U. Randomization Does Not Help Much, Comparability Does. PLoS One. 2015;10(7):e0132102. 2015年7月20日公開]。計画された臨床試験の文脈において、MDDの開始からの生存年数についての中央値超又は中央値未満の患者の階層化は、群間の比較性を改善し得るだけでなく、潜在的な疾患修飾効果を有する処置を示し得る。更に、MDD臨床試験の文脈において、MDDの開始からの生存年数についての中央値超又は中央値未満の患者の階層化は、潜在的な疾患修飾効果を有する処置を示し得る。本発明者らによるこれらの知見の結果として、デキストロメサドン及び潜在的に他の安全かつ十分耐容される経口NMDARチャネル遮断薬はすぐにでも、MDD及び関連障害の第1選択処置になり得る。

【０３９８】

【表３６】

Table 35: CFB=ベースラインからの変化

処置	MDDの開始からの%生存年数: 23%=中央値	MADRS 平均 CFB 7日目	MADRS 平均 CFB 14日目
25 mg			
N=12	23%以下 平均: 12.93%	-18.91	-18.54
N=7	23%超 平均: 42%	-13.14	-11.4
50mg			
N=8	23%以下 平均: 12.89%	-20	-21.5
N=13	23%超 平均: 47%	-14.46	-15.9
25+50 mg			
N=20	23%以下 平均:12.91	-19.35	-19.78
N=20	23%超 平均: 46%	-14	-14.4
プラセボ			
N=11	23%以下 平均: 8.25%	-8	-6.8
N=11	23%超 平均: 49%	-9.5	-7.5

【０３９９】

(実施例5)

概要:この実施例5は、ゲンタマイシンキノリン酸が、内因性物質(例えば、炎症性中間体)及び外因性物質(例えば、薬物及び他の毒素)により病理学的に活性化されたNMDARチャネルを調節するのに有効であることを実証する。

【０４００】

パートI:NMDARにおける正のアロステリック調節剤(PAM)

A. 背景

聴覚毒性及び腎毒性薬物であるゲンタマイシンは、GluN1、及びGluN2A、GluN2B、GluN2C又はGluN2Dサブユニットのうちの1種を含有するジヘテロメリック組換えヒトNMDARを発現する安定な細胞株においてNMDARの正のアロステリック調節剤(PAM)として作用する。

【０４０１】

デキストロメサドンは、過剰活性化されたNMDARを介したCa^{2+}流入を減少させることによりゲンタマイシン(及びNMDARの他のPAM)の毒性効果に対抗する。特に、デキストロメサドンは、PAM腎毒性及び聴覚毒性薬物であるゲンタマイシンにより過剰活性化されたNMDARを介した過剰なCa^{2+}流入に対抗する。

【０４０２】

選択障害及び疾患は、PAM及び/又はNMDARのアゴニストにより引き起こされ得、例えば、障害及び疾患は、NMDARのNMDA部位におけるアロステリック調節を介して及び/又はアゴニスト作用を介して選択組織又は回路の選択細胞部分中の選択NMDARの毒素誘導過剰活性化により引き起こされ得る。

【０４０３】

感音性難聴は、蝸牛神経節ニューロン(SGN)の損傷により引き起こされ得る。SGNは、聴覚情報を耳から脳に伝達する双極ニューロンである。生理学的に機能性のSGNは、遺伝及び環境相互作用に応じて正常な聴覚並びにそれらの機能及び生存の保持に必要不可欠である。

【０４０４】

MK-801とのNMDAアンタゴニズムは、実験条件において短期間のゲンタマイシンへの曝露後の腎損傷を改善した(Leung JC、Marphis T、Craver RD、Silverstein DM. Altered NMDA receptor expression in renal toxicity: Protection with a receptor antagonist. Kidney Int. 2004;66(1):167～176)。

【０４０５】

また、NMDARは、CNSにおいてだけでなく、末梢的にも発現される(Duら、2016)。

【０４０６】

ゲンタマイシンなどの腎毒性及び/又は聴覚毒性薬品は、SGN及び腎細胞により発現されるNMDARのPAMとして作用することにより感音性難聴及び腎毒性を生じることがある。PAMは、細胞における過剰なCa^{2+}流入及び興奮毒性(Cam-CaMKII、RAS及びPI3Kシグナル伝達の後成的調節不全)を引き起こし得る。NMDAR不拮抗チャネル遮断薬作用を有することが示され(実施例1)、MDDを有する患者において急速でロバストな持続した臨床効果をもたらすことが示され(実施例3)、神経可塑性効果を発揮することが示された(実施例2)、新規の潜在的に有効な薬物であるデキストロメサドンは、ゲンタマイシン又は同じ細胞若しくは他の細胞に影響を及ぼす他のPAMと同時投与された場合、聴覚毒性及び腎毒性効果を潜在的に予防し得る。

【０４０７】

更に、NMDARアゴニスト(例えば、グルタミン酸又はグリシン又はグルタミン酸アゴニストであるキノリン酸)による過剰な刺激により、及び/又はPAMの多重度により過剰活性化された選択組織又は回路中の選択細胞部分における過剰なCa^{2+}流入の下方調節という同じ機序により、デキストロメサドンは、PAM及び/又はNMDAアゴニストにより引き起こされるMDDの選択例を含む過剰なCa^{2+}流入により誘発されるか、維持されるか又は悪化する障害を予防、処置又は診断し得る。MDDの誘発、悪化又は維持におけるグ

ルタミン酸アゴニストとして、及び他の機序による神経毒性剤としてのキノリン酸の役割が周知である[Guilleminら、2012;Schwarcz R、Bruno JP、Muchowski PJ、uHQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. Nat Rev Neurosci. 2012;13(7):465～477;Lovelace MD、Varney B、Sundaram Gら、Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. Neuropharmacology. 2017;112(Pt B):373～388]。

【０４０８】

B. 研究のフレームワーク

FLIPRカルシウムアッセイを使用して、GluN1、及びGluN2A、GluN2B、GluN2C又はGluN2Dサブユニットのうちの1種を含有するジヘテロメリック組換えヒトNMDARを発現する安定な細胞株を使用し、ゲンタマイシンのプロファイルを決定した。10μMゲンタマイシンの効果は、4種のNMDAR細胞株を使用し、3つの異なるL-グルタミン酸濃度:0.04、0.2及び10μMに対して評価した。また、10μMデキストロメサドン添加を、10μMゲンタマイシンあり及びなしで、3つのL-グルタミン酸濃度に対して評価した。

【０４０９】

C. 結果

0.04μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果(データは平均±SEMであり、各群につきn=30)を、異なる細胞株について図27A～図27Dに示す。図において見られるように、非常に低濃度のグルタミン酸(0.04μM)は、すべての細胞株においてカルシウム侵入を誘導した[GluN2D〉GluN2C〉GluN2B〉GluN2A]。更に、10μMゲンタマイシンは、0.04μM L-グルタミン酸により誘導されたカルシウム侵入を、GluN2A及びGluN2B細胞株についてはP〈0.0001で有意に増加させたが、GluN2C及びGluN2D細胞株についてはたったP〈0.05であった。また、10μMデキストロメサドンは、10μMゲンタマイシンの存在下及び非存在下で0.04μM L-グルタミン酸により誘発されたカルシウム侵入を、すべての細胞株についてP〈0.0001で有意に減少させた。

【０４１０】

次に、0.2μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果(データは平均±SEMであり、各群につきn=30)を、異なる細胞株について図28A～図28Dに示す。図においてみられるように、低濃度のグルタミン酸0.2μMは、すべての細胞株においてカルシウム侵入を誘導した[GluN2D〉GluN2C〉GluN2B〉GluN2A]。更に、10μMゲンタマイシンは、0.2μM L-グルタミン酸により誘導されたカルシウム侵入を、GluN2A(P〈0.0001)及びGluN2B(P〈0.05)細胞株についてのみ有意に増加させたが、GluN2D細胞株においてはカルシウム侵入を減少させ(P〈X,X)、したがって、この株については負のアロステリック調節剤(NAM)として作用した。また、10μMデキストロメサドンは、10μMゲンタマイシンの存在下及び非存在下で0.2μM L-グルタミン酸により誘発されたカルシウム侵入を、GluN2A、GluN2B、GluN2C細胞株についてはP〈0.0001で有意に減少させたが、ゲンタマイシンの存在下でのGluN2D細胞株についてはP〈0.05であった。

【０４１１】

最後に、10μM L-グルタミン酸に対する10μMゲンタマイシンの効果(データは平均±SEM、デキストロメサドンなしの群についてはn=30、残りの群についてはn=20)を、異なる細胞株について図29A～図29Dに示す。図において見られるように、グルタミン酸10μMは、Glu2Dを除くすべての細胞株においてCa^{2+}流入を最大限に誘導した。更に、10μMゲンタマイシンは、GluN2B及びGluN2D細胞株について10μM L-グルタミン酸により誘導されたカルシウム侵入を変更しなかった一方、10μMゲンタマイシンは、GluN2A(P〈0.0001)及びGluN2C(P〈0.05)細胞株においてカルシウム侵入を有意に減少させた。したがって、非常に低濃度のグルタミン酸の存在下でのその効果とは対照的に、グルタミン酸がCa^{2+}流入を誘導するその最大の効果を発揮した場合、ゲンタ

マイシンは、4種の試験株のうち2種(Glu2A及びGlu2C)においてのみではあるが、NAMとして作用した。また、10μMデキストロメサドンは、10μMゲンタマイシンの存在下及び非存在下で10μM L-グルタミン酸により誘発されたカルシウム侵入を、すべての細胞株についてP〈0.0001で、再度有意に減少させた。

【0412】

D. 考察

上述の通り、低濃度のグルタミン酸(0.04μM及び0.02μM)は、すべての細胞株GluN2D〉GluN2C〉GluN2B〉GluN2Aにおいてカルシウム侵入を誘導した。グルタミン酸10μMは、すべての細胞株においてCa^{2+}侵入を最大限に誘導した。10μMゲンタマイシンは、0.04μM L-グルタミン酸により誘導されたカルシウム侵入を、GluN2A及びGluN2B細胞株についてはP〈0.0001で、並びにGluN2C及びGluN2D細胞株についてはP〈0.05で有意に増加させた。また、10μMデキストロメサドンは、10μMゲンタマイシンの存在下及び非存在下で0.04μM L-グルタミン酸により誘発されたカルシウム侵入を、すべての細胞株についてP〈0.0001で有意に減少させた。

【0413】

NMDARに対する10μg/mlゲンタマイシンの効果は、L-グルタミン酸濃度に依存するようであった。0.04μM L-グルタミン酸ではすべての試験細胞株において正の調節が検出され、GluN2A及びGluN2B細胞株についてP〈0.0001、並びにGluN2C及びGluN2D細胞株についてP〈0.05であり、0.2μM L-グルタミン酸ではGluN2A(P〈0.0001)及びGluN2B(P〈0.05)細胞株についてのみ正の調節が検出され、Glu2D株については負の調節が検出された。10μM L-グルタミン酸ではすべての試験細胞株において正の調節は存在せず、Glu2A及びGlu2Cについては負の調節が検出された。

【0414】

10μMデキストロメサドンは、すべての試験細胞株において10μM ゲンタマイシンあり又はなしで0.04、0.2又は10μM L-グルタミン酸により誘導された細胞内カルシウムレベルを低下させることができた。

【0415】

過剰なCa^{2+}流入により引き起こされる疾患及び障害の処置のためのデキストロメサドンの有効性は、上記の結果及び実施例1により示される通り、グルタミン酸の濃度、又はPAM若しくはNAMの存在に関わらず、過剰に開いたままであるNMDARを選択的に遮断するその能力により決定され得る。NMDAR媒介聴覚毒性及び腎毒性効果を有するゲンタマイシンのような薬物についてのこれらの結果は、過剰なCa^{2+}流入により誘発されるか又は維持される疾患及び障害の主要な原因が、NMDARの長期(持続性及び病理学的)活性化により引き起こされ得ることを示す。興奮毒性を潜在的に誘導する持続性活性化は、シナプス後NMDARにおいてPAMあり若しくはPAMの存在下で非常に低濃度であってさえシナプス前グルタミン酸放出により、又はシナプス間隙においてEAATによる不完全なグルタミン酸除去により引き起こされ得る。

【0416】

E. 結論

ゲンタマイシンによるNMDAR活性(Ca^{2+}流入)の正の調節は、L-グルタミン酸濃度及びNMDARサブタイプ(異なる濃度のグルタミン酸による差次的な調節及び差次的なNMDARサブタイプによる差次的な調節)の両方に依存するようであった。

【0417】

NMDARの調節剤としてのゲンタマイシンの効果は、異なる濃度のグルタミン酸により発揮されるNMDARの差次的な活性化に依存するようである。

【0418】

興味深いことに、非常に低濃度及び低濃度のグルタミン酸(0.04及び0.2マイクロM)のCa^{2+}侵入の誘導は、公知のNMDARチャネルサブタイプ動態に従った[GluN2D〉GluN2C〉GluN2B〉GluN2A]。グルタミン酸10μMは、Glu2Dを除くすべての細胞株においてCa^{2+}流入を最大限に誘導した。

【０４１９】
ゲンタマイシン10μg/mlは、0.04などの非常に低いL-グルタミン酸濃度で細胞内カルシウムレベルの正の調節効果を示した。この非常に低いグルタミン酸濃度は、聴覚路を形成する神経細胞と有毛細胞のシナプスで持続性に存在し得、グルタミン酸又はアロステリックNMDAR強化の病理学的な増加は、有毛細胞損失につながり得る(Moser T、Starr A、Auditory neuropathy--neural and synaptic mechanisms. Nat Rev Neurol. 2016;12(3):135～149; Sheets L. Excessive activation of ionotropic glutamate receptors induces apoptotic hair-cell death independent of afferent and efferent innervation. Sci Rep. 2017;7:41102. 2017年1月23日公開)。

【０４２０】
10μMデキストロメサドンは、すべての試験細胞株においてゲンタマイシンあり又はなしで0.04、0.2又は10μM L-グルタミン酸により誘導された細胞内カルシウムレベルを低下させることができた。

【０４２１】
ゲンタマイシンが、非常に低い及び低いL-グルタミン酸濃度でNMDARを介してCa^{2+}を増加させることの実証は、ゲンタマイシン聴覚毒性(腎毒性)についての機序としてのSGN(腎細胞)中のNMDARのPAMを支持する。したがって、特定の細胞に選択的な毒素(PAM)によるNMDARの過剰活性化は、障害及び疾患の多重度を誘発及び/又は維持する過剰なCa^{2+}流入の原因である可能性がある。例えば、実施例3に提示した患者の一部では、MDDは、NMDARのNMDA部位又はグリシン部位においてPAM及び/又はアゴニストにより引き起こされる場合があった。実施例3に提示したMDDを有する患者では、選択ニューロンにおけるCa^{2+}流入の下方調節は、障害の消散を引き起こした。これらの患者についての過剰なCa^{2+}の正確な個々の原因は不明であるが、潜在的な原因は、過剰なシナプス前グルタミン酸放出、シナプス後ドメインにおけるPAM、NMDARにおけるアゴニスト、シナプス間隙からのEAATによる不完全なグルタミン酸除去、又は上記の原因の任意の組合せである。

【０４２２】
障害及び疾患、とりわけ、精神神経疾患及び障害だけでなく、眼科、耳鼻科、代謝、心血管、呼吸器、腎臓、肝臓、膵臓、肺、骨、凝固障害のサブセットが、PAM(例えば、ゲンタマイシン又は他の毒素)及び/又はアゴニスト(例えば、キノリン酸又は他の毒素)により活性化されたNMDARを介したCa^{2+}流入の異常なパターンにより引き起こされ得、種々のレベルの興奮毒性、細胞損傷及び更には細胞死を伴う過剰なCa^{2+}流入につながる。特に、実施例3における本発明者らの知見は、少なくとも、MDDを有する患者のサブセットについて、障害の原因が選択細胞、選択回路の一部における過剰なCa^{2+}流入であったことを強く示唆する。次に、過剰なCa^{2+}流入がMDDの原因であるというこの強い示唆、及び実施例1～11における知見は、CNS及びCNS外障害の多重度が、選択組織及び/又は回路の選択細胞部分における過剰なCa^{2+}流入により潜在的に引き起こされること、並びに過剰活性化された(グルタミン酸、他の内因性若しくは外因性アゴニスト及び/又は内因性若しくは外因性PAMによる)イオンチャネルを介したこの過剰なCa^{2+}流入が、デキストロメサドンなどのNMDAR遮断薬により選択的に下方調節され得ることを示唆する。デキストロメサドンにより発揮されるような病理学的に過剰活性化されたチャネルに対するNMDARチャネル遮断薬の選択的作用は、副作用を最小にするために重要である。

【０４２３】
聴覚毒性薬物であるゲンタマイシンによるCa^{2+}流入の正の調節が、非常に低いグルタミン酸濃度で明らかであったという知見は、注目に値する。これは、特定の細胞について、毒性PAM及び/又はアゴニストの効果を受けやすい可能性のある生理学的に持続性の低レベルのCa^{2+}流入状態が存在することを示唆する。

【０４２４】
すべての試験細胞株における0.04、0.2及び10μM L-グルタミン酸により誘導され

た細胞内カルシウムレベルに対するデキストロメサドンの下方調節効果は、ＰＡＭ及び/又はアゴニストの存在下又は非存在下での選択細胞におけるCa^{2+}の過剰な流入により引き起こされる疾患及び障害の多重度への潜在的な予防又は治癒効果を示唆する。

【０４２５】

実施例１～１１に提示される結果(この実施例５における結果を含む)は、過剰なCa^{2+}流入により誘発又は維持される選択疾患に特異的な選択細胞における、グルタミン酸(非常に低濃度であっても)及び/又はＰＡＭ及び/又はアゴニストによる過剰なＮＭＤＡＲ活性化により引き起こされる疾患及び障害へのデキストロメサドンの疾患修飾効果を示す。過剰活性化されたＮＭＤＡＲへの選択活性を有するデキストロメサドンのような十分耐容される薬物の利用可能性は、過剰なCa^{2+}侵入により引き起こされる疾患を同定、分類、診断、予防及び処置するのを助ける。

【０４２６】

更に、デキストロメサドンは、ゲンタマイシン及び他のＰＡＭにより引き起こされる難聴及び腎機能障害だけでなく、毒性ＰＡＭにより引き起こされる疾患及び障害の多重度への潜在的に非常に有効な予防及び疾患修飾効果を示して、ゲンタマイシンの潜在的な毒性効果を常に克服することができ、かつ選択障害に特異的なＰＡＭを同定するのを助け得る。

【０４２７】

パートII:ＮＭＤＡＲにおけるアゴニスト及びＰＡＭ

実施例５のこのパートは、ＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ａ、-２Ｂ、-２Ｃ及び-２Ｄ細胞株を使用するＦＬＩＰＲカルシウムアッセイの作用モードを介してデキストロメサドン、キノリン酸及びゲンタマイシンを考察する。

【０４２８】

以下は、実施例５のこのパートIIで使用される略号のリストである。

【０４２９】

【表３７】

略号	定義又は拡張用語
AUC	曲線下面積
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
CRC	濃度応答曲線
DMSO	ジメチルスルホキシド
EC_{50}	最大半数応答をもたらす薬物濃度
FLIPR	蛍光イメージングプレートリーダー
Gly	グリシン
GLP	優良実験室基準
IC_{50}	薬物の最大半数阻害濃度
Log	常用対数
L-glu	L-グルタミン酸
MW	分子量
NA	該当なし
NMDA	N-メチル-D-アスパルテート
NMDAR	N-メチル-D-アスパルテート受容体
MOR	μ-オピオイド受容体
pEC_{50}	モルEC_{50}値の負対数
LTP LTD	長期増強 長期抑制
SEM	平均の標準誤差

【０４３０】
A．導入
FLIPR-カルシウムアッセイを使用して、4種のヒト組換えNMDA受容体型:GluN1-GluN2A、GluN1-GluN2、GluN1-GluN2C、GluN1-GluN2Dにおいて40若しくは200nMグルタミン酸又は10μMゲンタマイシンあり又はなしで10μMグリシンの存在下、デキストロメサドン又はキノリン酸の効果を評価した。キノリン酸又はゲンタマイシンCRCもまた、10μMグリシンの存在下で生成した。
【０４３１】
B．試験品目
2.1 試験品目を以下のTable 36(表38)(下記)に示す。
【０４３２】
【表３８】

Table 36

名称	MW	供給元	コード	CAS
デキストロメサドン塩酸塩	345.91	Padova University		5653-80-5 (塩基)
キノリン酸	167.12	Merck Sigma-Aldrick社	P63204-100G	89-00-9
ゲンタマイシン硫酸塩	~681.58	Merck Sigma-Aldrick社	G1264-250MG	1405-41-0
グルタミン酸	187.1	Merck Sigma-Aldrick社	G1626	142-47-2 (無水)
グリシン	75.07	Merck Sigma-Aldrick社	G7403	56-40-6

【０４３３】
試験品目をH_2O(ゲンタマイシン、L-グルタミン酸、グリシン)、又は化合物バッファー(キノリン酸)に好適な濃度で溶解し、次いで、直ちに使用したか、又は使用まで-20℃で保存した。
【０４３４】
ストック濃度は、キノリン酸について50x=50mM;ゲンタマイシンについて400x=40又は4mg/ml;L-グルタミン酸及びグリシンについて400x=4mM;デキストロメサドンについて2.000x=20mMであった。
【０４３５】
C．試験系
試験品目を、ジヘテロメリックヒトNMDA受容体(NMDAR)を発現する4種のCHO細胞株:GluN-/GluN2A-CHO、GluN1-GluN2B-CHO、GluN1-GluN2C-CHO、GluN1-GluN2D-CHOを使用し、10Mグリシンの存在下、単独で又は組み合わせてカルシウム侵入を調節するそれらの能力についてFLIPRで評価した。
【０４３６】
D．実験設計
研究の第1の目的は、10μMグリシンの存在下でのキノリン酸又はゲンタマイシンのCRC効果を評価することであった。11種の濃度:1,000μM、333μM、111μM、37μM、12μM、4.1μM、1.4μM、457nM、152nM、51nM及び17nmのキノリン酸を評価した。また、11種の濃度:100μM、33μM、11μM、3.7μM、1.2μM、412nM、137nM、46nM、15nM、5.1nM及び1.7nMのゲンタマイシンを評価した。
【０４３７】
10μMデキストロメサドンあり又はなしで10μMグリシンの存在下、キノリン酸(0.1

、1、10、100、1000μM)の効果を評価するためのアドホック試験も設計した。

【0438】

10μMデキストロメサドンあり又はなしで、キノリン酸(0.1-1-10-100-1000μM)及び10μMグリシンに加えて、40若しくは200nMグルタミン酸、又は10μMゲンタマイシンの組み合わせた効果もまた評価した。

【0439】

細胞内カルシウムレベルのFLIPR決定を、NMDAR活性化の読取りとして使用した。

【0440】

E. 方法及び手順

ウェル毎に300nl/ウェルのH_2O中400x L-グルタミン酸/グリシン溶液及び300nl/ウェルのDMSO中400x試験品目溶液を含有する400x化合物プレートを、Echo Labcyteシステムにより調製した。400x化合物プレートは、FLIPR実験日まで-20℃で保存した。

【0441】

4x化合物プレートを、FLIPR実験日に、最大30μl/ウェルの化合物バッファーを添加することにより、400x化合物プレートから生成した。

【0442】

Fluo-4を1時間予備充填し、次いでアッセイバッファーで洗浄したNMDAR細胞株中の細胞内カルシウムレベルを、FLIPRシステムを使用してモニタリングした。細胞内カルシウムレベルは、L-グルタミン酸及びグリシンの存在下、試験品目の添加前10秒間及び添加後5分間モニタリングした。

【0443】

F. データの取り扱い及び分析

蛍光のAUC値を、ScreenWorks 4.1(Molecular Devices社)FLIPRソフトウェアにより測定して、試験品目の添加後5分間、カルシウムレベルをモニタリングした(AUC 10～310秒)。次いで、高対照として10μM L-グルタミン酸+10μMグリシンを添加したウェル(カラム23)及び低対照としてアッセイバッファーのみを添加したウェル(カラム24)を使用して、データをExcel 2013(Microsoft Office社)ソフトウェアにより標準化した。

【0444】

プレート品質を評価するため、Z'計算をExcelで実施した。Z'は、以下の式に従って計算した:

$$Z' = 1 - 3(\sigma_h + \sigma_l) / |\mu_h - \mu_l|$$

(式中、μ及びσは、それぞれ、高(h)及び低(l)対照の平均及び平均の標準偏差である)。

【0445】

試験品目のIC_{50}値を、NMDA受容体型毎に、XLfitにより4パラメーターロジスティック方程式を使用して計算し、最小応答が50%未満となったときに、最大阻害は50%超となった:

Y=ボトム+(トップ-ボトム)/(1+10^((LogEC50-X)*ヒルスロープ))

(式中、Yは10μM L-グルタミン酸+10μMグリシンに関する%効果であり、Xは試験品目のモル濃度である)。

【0446】

試験品目のCRCデータは、異なる実験条件でPrism 8 GraphPadソフトウェアによりプロットした。また、Prism 8 GraphPadソフトウェアにより実施したカラム分析は、一元ANOVA、続いて、単一のプールした分散を用いたTukey多重比較検定であった。

【0447】

G. プロトコール逸脱

2000x濃度溶液(20mM)のデキストロメサドンの調製は、DMSOではなくH_2O中で行った。このプロトコール逸脱は、研究の全体的解釈に影響せず、研究の完全性を損ないもしなかった。

【０４４８】
H．結果
1．プレートZ'値
細胞株(GluN1-GluN2A、GluN1-GluN2B、GluN1-GluN2C、GluN1-GluN2D)毎に6つの細胞プレートを、すべて試験品目を含有する同じ化合物プレートを用いて試験した。すべての細胞プレートは、0.5超のZ'値をもたらし、許容された。
【０４４９】
GluN1-GluN2AプレートについてのZ'値は以下の通りであった:0.78 - 0.81 - 0.78 - 0.82 - 0.87 - 0.80。
【０４５０】
GluN1-GluN2BプレートについてのZ'値は以下の通りであった:0.72 - 0.63 - 0.68 - 0.71 - 0.75 - 0.69。
【０４５１】
GluN1-GluN2CプレートについてのZ'値は以下の通りであった:0.57 - 0.62 - 0.57 - 0.61 - 0.70 - 0.63。
【０４５２】
GluN1-GluN2DプレートについてのZ'値は以下の通りであった:0.74 - 0.81 - 0.83 - 0.80 - 0.80 - 0.81。
【０４５３】
2．キノリン酸
GraphPad Prismによる4種のNMDA受容体型におけるキノリン酸のCRCプロットを、図30に提示する。キノリン酸のCRCは、10μMグリシンの存在下で得た。また、データは、平均±SEM、n=6として報告する。
【０４５４】
4種のNMDA受容体型におけるキノリン酸の最良フィット値を、GraphPad Prismにより計算し、以下のTable 37(表39)の通りの結果となった。
【０４５５】
【表３９】

Table 37

	2A	2B	2C	2D
pEC_{50}	3.1	3.8	<3	3.3
EC_{50} (μM)	850 *	170	>1000	520
最小応答(%)	-1.9	-2.1	-4.0	-1.3
最大濃度における応答(%)	40	25	-4.0	50

* GluN1-GluN2Aフィットは、最大応答を75%で拘束することにより得た。

【０４５６】
3．ゲンタマイシン
GraphPad Prismによる4種のNMDAレセプター型におけるゲンタマイシンのCRCプロットを、図31に提示する。ゲンタマイシンのCRCは、10μMグリシンの存在下で得た。データは、平均±SEM、n=6として報告する。
【０４５７】
4種のNMDAレセプター型におけるゲンタマイシンの最良フィット値を、GraphPad Prismにより計算し、以下のTable 38(表40)の通りの結果となった。
【０４５８】

【表４０】

Table 38

	2A	2B	2C	2D
pEC_{50}	<4	<4	<4	<4
EC_{50} (μg/ml)	>100	>100	>100	>100
最小応答(%)	-3.3	-3.7	-8.2	-3.2
最大濃度における応答 (%)	0.1	0.7	0.03	1.0

【０４５９】

４．１０μＭグリシンの存在下でのキノリン酸の効果及びデキストロメサドンとの相互作用

１００～１０００μＭキノリン酸(ＱＡ)の効果を、４種のＮＭＤＡＲ細胞株を使用し、１０μＭグリシンの存在下で評価した。結果を図３２Ａ～図３２Ｄに示す。１０μＭデキストロメサドン(ＤＸＴ)の添加もまた、評価した。示されるデータは、平均±ＳＥＭ、各群につきｎ=４２である。

【０４６０】

デキストロメサドンの統計的な結果を含む、図３２Ａ～図３２Ｄに示される同じデータを、下記のＴａｂｌｅ ３９(表４１)に作表する。

【０４６１】

【表４１】

Table 39

	100 QA	100 QA + 10 DXT	1000 QA	1000 QA + 10 DXT
GluN2A	2.5±0.3	-0.2±0.2 (*)	41±1.2	34±0.6 (****)
GluN2B	0.9±0.7	-1.0 ±0.8 (ns)	37±1.3	12±0.7 (****)
GluN2C	-2.8±0.6	-3.3±0.5 (ns)	-5.5±0.4	-8.0±0.4 (*)
GluN2D	-0.1±0.4	-2.4±0.2 (ns)	55±1.1	32±0.9 (****)

【０４６２】

作表したデータは、平均±ＳＥＭ(Ｐ値)、各群につきｎ=４２である。表題濃度は、単位マイクロモルである。凡例:ｎｓ、有意ではない;*はＰ〈０.０５であり;****はＰ〈０.０００１である。ＱＡはキノリン酸である。ＤＸＴはデキストロメサドン塩酸塩である。

【０４６３】

５．４０ｎＭ Ｌ-グルタミン酸及び１０μＭグリシン:１００μＭキノリン酸及び/又は１０μＭデキストロメサドンの効果

１０μＭ:グリシンの存在下での４０ｎＭ Ｌ-グルタミン酸の効果を評価した。４種のＮＭＤＡＲ細胞株を使用し、１００μＭキノリン酸(ＱＡ)及び/又は１０μＭデキストロメサドン(ＤＸＴ)の添加もまた評価した。結果を図３３Ａ～図３３Ｄに示す。

【０４６４】

デキストロメサドン統計的な結果を含む、図３３Ａ～図３３Ｄに示される同じデータを、下記のＴａｂｌｅ ４０(表４２)に作表する。

【０４６５】

【表４２】

Table 40

	0.04 L-Glu	0.04 L-Glu + 10 DXT	0.04 L-Glu + 100 QA	0.04 L-Glu + 100 QA + 10 DXT
GluN2A	1.7±0.3	0.5±0.2 (ns)	7.5±0.4	3.4±0.2 (****)
GluN2B	-0.9±0.6	0.2 ±0.4 (ns)	3.7±1.3	1.6±0.3 (ns)
GluN2C	-1.2±0.6	1.6±0.4 (ns)	-2.0±1.1	-2.5±0.7 (ns)
GluN2D	18±1.2	3.5±0.2 (****)	26±1.2	7.1±0.4 (****)

【０４６６】

データは、平均±SEM(P値)、各群につきn=42である。表題濃度は、単位マイクロモルである。凡例:ns、有意ではない;****はP〈0.0001である。L-GluはL-グルタミン酸である。QAはキノリン酸である。DXTはデキストロメサドン塩酸塩である。

【０４６７】

6．40nM L-グルタミン酸及び10μMグリシン:1000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンの効果

10μM:グリシンの存在下での40nM L-グルタミン酸の効果を評価した。4種のNMDAR細胞株を使用し、1000μMキノリン酸(QA)及び/又は10μMデキストロメサドン(DXT)の添加もまた評価した。結果を図34A～図34Dに示す。

【０４６８】

デキストロメサドン統計的な結果を含む図34A～図34Dに示される同じデータを、下記のTable 41(表43)に作表する。

【０４６９】

【表４３】

Table 41

	0.04 L-Glu	0.04 L-Glu + 10 DXT	0.04 L-Glu + 1000 QA	0.04 L-Glu + 1000 QA + 10 DXT
GluN2A	1.7±0.3	0.5±0.2 (ns)	41±1.0	32±0.7 (****)
GluN2B	0.9±0.6	0.2 ±0.4 (ns)	27±2.2	13±1.0 (****)
GluN2C	-1.2±0.6	1.6±0.4 (ns)	-4.1±0.9	-8.6±1.5 (**)
GluN2D	18±1.2	3.5±0.2 (****)	53±2.3	33±1.6 (****)

【０４７０】

データは、平均±SEM(P値)、各群につきn=42である。表題濃度は、単位マイクロモルである。凡例:ns、有意ではない;**はP〈0.01であり;****はP〈0.0001である。QAはキノリン酸である。DXTはデキストロメサドン塩酸塩である。

【０４７１】

7．200nM L-グルタミン酸及び10μMグリシン:100μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンの効果

10μM:グリシンの存在下での200nM L-グルタミン酸の効果を評価した。4種のNMDAR細胞株を使用し、100μMキノリン酸(QA)及び/又は10μMデキストロメサドン(DXT)の添加もまた評価した。結果を図35A～図35Dに示す。

【０４７２】

デキストロメサドン統計的な結果を含む、図35A～図35Dに示される同じデータを、下記のTable 42(表44)に作表する。

【０４７３】
【表４４】

Table 42

	0.2 L-Glu	0.2 L-Glu + 10 DXT	0.2 L-Glu + 100 QA	0.2 L-Glu + 100 QA + 10 DXT
GluN2A	22±0.7	14±0.4 (****)	26±0.6	15±0.5 (****)
GluN2B	18±1.2	8.0±0.5 (****)	27±0.8	9.9±0.8 (****)
GluN2C	30±1.7	13±0.7 (****)	27±1.1	7.7±0.6 (****)
GluN2D	92±2.0	71±2.3 (****)	93±1.0	69±1.4 (****)

【０４７４】
データは、平均±SEM(P値)、各群につきn=42である。表題濃度は、単位マイクロモルである。凡例:****はP〈0.0001である。QAはキノリン酸である。DXTはデキストロメサドン塩酸塩である。
【０４７５】
8. 200nM L-グルタミン酸及び10μMグリシン:1000μMキノリン酸及び/又は10μMデキストロメサドンの効果
10μM:グリシンの存在下での200nM L-グルタミン酸の効果を評価した。4種のNMDAR細胞株を使用し、1000μMキノリン酸(QA)及び/又は10μMデキストロメサドン(DXT)の添加もまた評価した。結果を図36A～図36Dに示す。
【０４７６】
デキストロメサドン統計的な結果を含む、図36A～図36Dに示される同じデータを、下記のTable 43(表45)に作表する。
【０４７７】
【表４５】

Table 43

	0.2 L-Glu	0.2 L-Glu + 10 DXT	0.2 L-Glu + 1000 QA	0.2 L-Glu + 1000 QA + 10 DXT
GluN2A	22±0.7	14±0.4 (****)	46±0.9	35±1.0 (****)
GluN2B	18±1.2	8.0±0.5 (****)	27±1.5	13±1.0 (****)
GluN2C	30±1.7	13±0.7 (****)	6.6±0.8	-3.8±0.9 (****)
GluN2D	92±2.0	71±2.3 (****)	58±1.6	43±1.1 (****)

【０４７８】
データは、平均±SEM(P値)、各群につきn=42である。表題濃度は、単位マイクロモルである。凡例:****はP〈0.0001である。QAはキノリン酸である。DXTはデキストロメサドン塩酸塩である。
【０４７９】
9. 1000μMキノリン酸及び10μMグリシン:10μg/mlゲンタマイシン及び/又は10μMデキストロメサドンの効果
10μMグリシンの存在下での1000μMキノリン酸(QA)の効果を評価した。4種のNMDAR細胞株を使用し、10g/mlゲンタマイシン及び/又は10μMデキストロメサドン(DXT)の添加もまた評価した。結果を図37A～図37Dに示す。
【０４８０】
DXT統計学を含む、図37A～図37Dに示される同じデータを、下記のTable 44(表46)に作表する。

【０４８１】
【表４６】

Table 44

	1000 QA	1000 QA + 10 DXT	1000 QA + 10 GENT	1000 QA + 10 GENT + 10 DXT
GluN2A	41±1.2	34±0.6 (****)	47±1.1	34±0.6 (****)
GluN2B	37±1.3	12±0.7 (****)	37±1.4	21±0.9 (****)
GluN2C	-5.5±0.4	-8.0±0.4 (*)	5.6±0.4	-11±0.9 (****)
GluN2D	55±1.1	32±0.9 (****)	53±1.7	36±0.8 (****)

【０４８２】
データは、平均±SEM(P値)、各群につきn=42である。表題濃度は、単位μM(QA及びDXT)又はμg/ml(GENT)である。凡例:*はP〈0.05であり;****はP〈0.0001である。QAはキノリン酸である。DXTはデキストロメサドン塩酸塩であり、GENTはゲンタマイシン硫酸塩である。
【０４８３】
I. 考察
FLIPRカルシウムアッセイを使用して、GluN1、及びGluN2A、GluN2B、GluN2C又はGluN2Dサブユニットのうちの1種を含有するジヘテロメリック組換えヒトNMDARを発現する安定な細胞株を使用し、試験品目のプロファイルを決定した。
【０４８４】
10μMデキストロメサドンは、グルタミン酸、キノリン酸又はそれらの組合せ及びキノリン酸+ゲンタマイシンにより誘導されたNMDAR媒介カルシウム侵入を阻害した。
【０４８５】
キノリン酸は、FLIPRカルシウムアッセイにおいて、ジヘテロメリックNMDARを含有するGluN2A、GluN2B、GluN2Dに対する部分的なアゴニストモードの作用を示した。キノリン酸のEC_{50}は、GluN2A、GluN2B及びGluN2D細胞株において、それぞれ、850、170及び520μMとなった。キノリン酸1000μMは、GluN2C細胞株において0.2μM L-グルタミン酸により誘発された細胞内カルシウム増加をむしろ減少させた。
【０４８６】
10μMグリシンの存在下で、キノリン酸は、およそ100μMで開始し、1000μMまで、GluN2A、GluN2B及びGluN2D細胞株においてカルシウム侵入の増加を誘導した。より低いキノリン酸濃度は、GluN2A、GluN2B及びGluN2D細胞株において有効ではなかった。キノリン酸は、試験濃度でGluN2C細胞株において細胞内カルシウムを増加させなかったが、この細胞株に対してNAMとして作用するようであった。
【０４８７】
カルシウム侵入に対するキノリン酸最大%効果(平均±SEM)は、10μMグリシンの存在下、1000μMで、10μM L-グルタミン酸+10μMグリシンにより誘発された100%の効果と比較して、GluN2A、GluN2B及びGluN2D細胞株に対して、それぞれ、41±1.1%、37±1.3%及び55±1.1%となった。
【０４８８】
GluN2B細胞株におけるキノリン酸のCRCは、333μM及び1000μMキノリン酸が同様の準最大カルシウム侵入(それぞれ、23±3.0及び25±2.1%)を誘発したため、部分的なアゴニスト挙動を示唆する。
【０４８９】
部分的なアゴニズム挙動はまた、アゴニスト濃度及びNMDARサブユニットに依存するL-グルタミン酸とのキノリン酸複合体相互作用により支持される。100μMキノリン酸は、GluN2A、GluN2B及びGluN2Dサブユニットで0.04μM L-グルタミン酸との正の

相互作用を示したが、1000μMキノリン酸は、GluN2Dサブユニットで0.2μM L-グルタミン酸との負の相互作用を示し、0.2μM L-グルタミン酸単独ではほぼ最大効用(92±2.0%)に達した。

【０４９０】

更に、1000μMキノリン酸は、GluN2C細胞株において0.2μM L-グルタミン酸により誘発された細胞内カルシウム増加を減少させ(30±1.7%から6.6±0.8%への低下、P〈0.0001)、驚くべきことに、アンタゴニストとして作用した。以下を参照されたい。0.1、1、10μMなどの低濃度のキノリン酸は、いずれの細胞株においてもどのような応答も誘発せず、0.04μM又は0.2μM L-グルタミン酸への細胞株応答も10μMゲンタマイシンへの細胞株応答も修飾しなかった。

【０４９１】

FLIPRにおいて効果が観察されたキノリン酸は、電気生理学技術を使用し、ジヘテロメリックNMDA受容体を含有するGluN2A又はGluN2Bに関する以前の文献論文(Banke TG、Traynelis SF. Activation of NR1/NR2B NMDA receptors. Nat Neurosci. 2003;6(2):144～152;Blanke ML、VanDongen AM. Constitutive activation of the N-methyl-D-aspartate receptor via cleft-spanning disulfide bonds. J Biol Chem. 2008;283(31):21519～21529;Kussius及びPopescu、2009)と一致して、GluN2A、GluN2B、GluN2Dジヘテロメリック NMDA受容体に対する部分的なアゴニスト作用と適合性である。Banke及びTraynelis、2003は、本発明者らの報告値と良好に一致する、ラットGluN1-GluN2B受容体に対するアウトサイドアウト電気生理学測定による518±35μMのキノリン酸効力を報告した。キノリン酸がFLIPRにおいてGluN1-GluN2C受容体を活性化することができないことは、De Carvalhoら(De Carvalho LP、Bochet P、Rossier J. The endogenous agonist quinolinic acid and the non endogenous homoquinolinic acid discriminate between NMDAR2 receptor subunit. Neurochem. Int. 1996; 28:445～452)からのデータと一致し、ラットGluN1及びGluN2Cサブユニットを注射された卵母細胞において100又は1000μMキノリン酸への電気生理学的応答がないことを示す。FLIPRによるGluN2C細胞株における0.2μM L-グルタミン酸により誘発された細胞内カルシウム増加を減少させることができる1000μM キノリン酸の能力は、それが、ゼロ効用であるが、GluN2Cサブユニットのグルタミン酸結合部位に結合する能力をある程度保持し、したがって、GluN2Cサブユニットにおいて、単純な低効力アゴニストとしてではなく、アンタゴニストとして挙動しすることを示唆する。

【０４９２】

10μMグリシンの存在下であるが、グルタミン酸の非存在下で試験したゲンタマイシンは、すべての試験細胞株のいずれの試験濃度(1.7nM～100μM)においてもカルシウム侵入を誘発しなかった。したがって、PAMであるゲンタマイシン(実施例5、パートI)は、NMDARグルタミン酸結合部位におけるアゴニスト活性を有さないようである。

【０４９３】

10μg/mlゲンタマイシンは、GluN2A細胞株においてのみ1000μMキノリン酸をわずかに増強した(41±1.2%から47±1.1%まで、P〈0.0001)。これは、アゴニスト+PAMの組合せの同時適用からの増強が存在し得ること、並びにデキストロメサドンが、少なくともGluN2Aサブタイプにおいて、アゴニスト及びPAMの組合せにより誘発された強化Ca^{2+}電流を有効に遮断し得ることを確認する。

【０４９４】

アロステリック調節剤の場合、親和性は、有効なK_Bの大きさが組み合わせたアゴニストの種類とその濃度に依存する(Kenakin T、Strachan RT. PAM-Antagonists: A Better Way to Block Pathological Receptor Signaling? Trends Pharmacol Sci. 2018;39(8):748～765により報告される通り)という条件付きであり得るため、NMDARに対するゲンタマイシンの正の調節効果がアゴニストに依存することは驚くべきことではない。

【０４９５】
10μMデキストロメサドンは、4種すべての細胞株において200nM L-グルタミン酸により、及びGluN2D細胞株において40nM L-グルタミン酸により誘導された細胞内Ca^{2+}流入を大幅に減少させるその能力を確認した(この実施例5のパートIも参照されたい)。
【０４９６】
10μMデキストロメサドンはまた、GluN2A、GluN2B及びGluN2D細胞株において333及び1000μMキノリン酸により、並びに十分高い細胞内カルシウムレベルを誘発したキノリン酸及びグルタミン酸又はゲンタマイシンの組合せにより増加された細胞内Ca^{2+}流入を減少させた。デキストロメサドンの活性のこのパターンは、十分な量のCa^{2+}流入が誘発された場合、グルタミン酸部位及びPAM並びにそれらの組合せにおける他のアゴニストであるl-グルタミン酸により誘発されたCa^{2+}流入を減少させるのに有効な不拮抗チャネル遮断薬としてのその活性を確認する。
【０４９７】
Braidyら(Braidy N、Grant R、Adams S、Brew BJ、Guillemin GJ. Mechanism for quinolinic acid cytotoxicity in human astrocytes and neurons. Neurotox Res. 2009;16(1):77～86)は、星状細胞及びニューロンの種々のパラメーター:それぞれ星状細胞及びニューロンにおける細胞内ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD^+)及びポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)レベル;細胞外乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)レベル;iNOS及びnNOS発現レベルに対するキノリン酸[デキストロメサドンと比較して同様であるがより強力な不拮抗活性を有する開放チャネル遮断薬であるMK-801により阻害される(実施例1を参照されたい)]のマイクロモル濃度以下の効果を記載している。
【０４９８】
GluN2A、GluN2B、GluN2D及びGluN2C細胞株を試験する本発明者らの結果は、100μM未満の濃度におけるキノリン酸の効果を示していない。本発明者らは、Braidyら、2009により研究されたマイクロモル濃度以下のキノリン酸に感受性である培養ヒト星状細胞及びニューロンが、キノリン酸により感受性であり得るサブユニットの組合せを有するNMDARサブタイプ、例えば、GluN3A及びGluN3Bサブユニットを含有するサブタイプ(例えば、トリ-ヘテロマーNR1-NR2A又はB又はC又はD-NR2A又はB)を発現するという仮説を立てる。GluN3A及びGluN3Bサブユニットを含有するNMDARは、星状細胞中に存在することが示されている(Skowronska K、Obara-Michlewska M、Zielinska M、Albrecht J. NMDA Receptors in Astrocytes: In Search for Roles in Neurotransmission and Astrocytic Homeostasis. Int J Mol Sci. 2019;20(2):309)。
【０４９９】
興味深いことに、GluN3Aサブユニットは、ハンチントン病(HD)病態生理の鍵であると考えられ、これはまた、キノリン酸脳注射により模倣される。キノリン酸神経毒性は、HDの神経科学特徴を複製することが周知である(Beal MF、Kowall NW、Ellison DW、Mazurek MF、Swartz KJ、Martin JB. Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. Nature. 1986;321(6066):168～171)。GluN3A-受容体発現は、ハンチントン病(HD)動物モデルにおいて(変異ハンチントンによるPACSINアダプタータンパク質隔離に起因)、及びヒトHD患者線条体組織において(Mackay JP, Nassrallah WB、Raymond LA. Cause or compensation?-Altered neuronal Ca2+ handling in Huntington's disease. CNS Neurosci Ther. 2018;24(4):301～310)強化され、異常なGluN3A発現の抑制はHDモデルにおいてシナプス性及び行動性障害をレスキューした(Marco S、Giralt A、Petrovic MMら、Suppressing aberrant GluN3A expression rescues synaptic and behavioral impairments in Huntington's disease models. Nat Med. 2013;19(8):1030～1038)。したがって、本発明者らの結果に基づいて、キノリン酸は、GluN3A含有NMDARを優先的に標的とし得る。

【０５００】
Kochら、２０１９は、７.２mMキノリン酸が、卵母細胞においてGluN１-GluN３Bサブタイプを活性化できたことを報告した(Koch A、Bonus M、Gohlke H、Klocker N. Isoform-specific Inhibition of N-methyl-D-aspartate Receptors by Bile Salts. Sci Rep. ２０１９年７月１１日;９(１):１００６８)。キノリン酸は、本発明者らのFLIPR研究により確認される通り、グルタミン酸結合部位におけるNMDAR部分的アゴニストと考えられ、したがって、Kochらによる結果は、GluN１-GluN３Bサブタイプ中に存在する両方のサブユニットのみがグリシン結合部位を含有するという仮定とは対照的である。
【０５０１】
GluN３含有NMDARの薬理学は、古典的なグリシン部位アンタゴニスト(例えば、７-CKA又はCGP-７８６０８)がGluN１-GluN３A受容体におけるグリシン興奮性の役割を代わりにアンマスクし得ることを示す最近の論文により例証される通り、その初期にある(Grand T、Abi Gerges S、David M、Diana MA、Paoletti P. Unmasking GluN１/GluN３A excitatory glycine NMDA receptors. Nat Commun. ２０１８;９(１):４７６９)。
【０５０２】
実施例１０(下記)に関連して、MORを高度に発現する選択星状細胞集団(例えば、CA１海馬領域におけるもの)に注目することは興味深い(Namら、２０１８)。これらのMORは、星状細胞のグルタミン酸放出及び記憶形成において中心的役割を果たすと考えられる(Namら、２０１９)。細胞外グルタミン酸恒常性における星状細胞の役割は、十分認識されており、星状細胞由来のグルタミン酸は、阻害性シナプス伝達のNMDAR媒介増強への鍵であり(Kang J、Jiang L、Goldman SA、Nedergaard M. Astrocyte-mediated potentiation of inhibitory synaptic transmission. Nat Neurosci. １９９８;１(８):６８３～６９２)、NMDAR媒介神経性緩徐内向き電流(SIC)及びLTDへの鍵である(Fellin T、Pascual O、Gobbo S、Pozzan T、Haydon PG、Carmignoto G. Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors [Neuron. ２００５年１月６日;４５(１):１７７に公開された訂正が見られる]. Neuron. ２００４;４３(５):７２９～７４３;Navarreteら、２０１９)。
【０５０３】
実施例１０の開示を確証して、構造的に関連する、物理的に連結した、選択星状細胞集団の膜で発現されたNMDAR-MORへのデキストロメサドンによる優先的標的化(誘導親和性)は、細胞外グルタミン酸レベルのバランスの取れた制御を媒介することによりデキストロメサドンの抗うつ機序に寄与し得る。
【０５０４】
J. 実施例５のパートI及びIIに基づく結論
この実施例５における本発明者らの研究に基づく結論は以下の通りである:第１に、大量(mM濃度)のシナプス前性グルタミン酸放出(生理学的刺激により誘導された放出)は、機能性EAAT系により迅速に除去された場合、興奮毒性(生理学的神経伝達)ではなく、一方、少量(低nM範囲)では、NMDARの持続性過剰活性化(持続性及び病理学的)をもたらし、過剰なCa^{2+}流入並びにLTPの停止及び細胞損傷及び細胞損失を伴う選択細胞における慢性の低グレード興奮毒性を引き起こし得る。
【０５０５】
第２に、デキストロメサドンは、毒性PAM(この場合、ゲンタマイシン)の存在下及び非存在下の両方で、すべてのレベルのグルタミン酸濃度で、４０nMもの低さの濃度でさえ、Ca^{2+}流入を下方調節することができた。
【０５０６】
第３に、試験した非常に低濃度のグルタミン酸は、選択細胞における持続性及び病理学的濃度を代表し得、経時的に延長された場合、選択細胞について過剰であるCa^{2+}流入を引き起こし得る。
【０５０７】
第４に、試験した非常に低濃度のグルタミン酸は、介在ニューロン、例えば、MDDの

病因に関与するmPFCに突き出る阻害性介在ニューロン又は他の神経精神障害の病因に関与する他の介在ニューロンの持続性刺激を決定し得る持続性濃度を代表し得る。

【０５０８】

第5に、Ca^{2+}流入に対するグルタミン酸の持続性低濃度の効果は、ゲンタマイシンで見られるように、PAMにより強化され得る。

【０５０９】

第6に、低濃度(低nM範囲)のシナプス前性グルタミン酸への過剰な(病理学的)曝露は、連続シナプス前性脱分極事象(例えば、eEPSC)により引き起こされ得、若しくは自然発生的でさえあり得(例えば、mEPSC)、及び/又はシナプス間隙からの除去における欠陥、例えば、EAATの欠陥により引き起こされ得る。

【０５１０】

第7に、デキストロメサドンの疾患修飾効果は、過剰なCa^{2+}流入の原因: 1)過剰なシナプス前性放出(持続性の過剰な「低濃度」グルタミン酸)、2)シナプス後強化(非常に低濃度の周囲シナプス性グルタミン酸の効果を強化するNMDARにおける毒性PAM又はアゴニスト)、3)グルタミン酸のシナプス間隙不完全除去(EAAT欠陥)とは独立して発揮され得る。

【０５１１】

第8に、第1から第7の結論(上記)と共に実施例1、2、3、6、7、9及び10は、デキストロメサドンが、それらの動態が異常である:デキストロメサドンが、選択細胞に対するNMDARの開放が長すぎる又は広すぎるままであり(活動亢進性)、過剰なCa^{2+}流入を生じる場合にのみチャネルを遮断する(実施例6、デキストロメサドン作用についての「オン」動態)場合、選択NMDARチャネルを選択的に標的化し得ることを示す。

【０５１２】

第9に、メサドンのNMDARチャネル遮断の実質的に有用な「オン」、「オフ」動態:MDDのための有効用量におけるプラセボに匹敵するデキストロメサドンの副作用プロファイル(実施例3、MDD)は、病理学的に過剰活性化された(長すぎる時間過剰活性化された)NMDARのみを遮断するのに選択的なデキストロメサドンの「オン」動態(上記のポイント8)が有用であるだけでなく、その「オフ」動態は、生理学的NMDAR活性を妨げ、副作用(例えば、より強力なNMDARチャネル遮断薬であるケタミンで見られるような離人症/解離効果)を引き起こす長期間の完全遮断を引き起こすことなく、NMDAR活性の取り戻しを可能にするようなものであることを示唆する。

【０５１３】

デキストロメサドンについての「オン」、「オフ」及び「トラッピング」の特徴は、実施例6、パートI及びパートIIに詳細に記載される。

【０５１４】

電気生理学的オン/オフ速度アッセイを、GluN1/GluN2C NMDAR細胞株における10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導全細胞電流の遮断に対する試験品目のオンセット及びオフセット動態を確立するために設計した。10μMデキストロメサドンオンセット及びオフセット動態パラメーターであるタウオン及びタウオフは、それぞれ、46.4及び174秒であった。1μM(±)-ケタミン(デキストロメサドンの濃度の1/10)のタウオン及びタウオフは、それぞれ、47.1及び151秒であり、実施例1の結果により確証されるデキストロメサドンと比較した効力x10を示す。

【０５１５】

電気生理学的アッセイを、GluN1/GluN2C NMDAR細胞株における10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導全細胞電流の遮断に対する試験品目の「トラッピング」を確立するために設計した。デキストロメサドン及び(±)-ケタミンを、試験品目として選択した。デキストロメサドンの「トラッピング」は、85.9%となった。(±)-ケタミンの「トラッピング」は86.7%となった。

【０５１６】

上記の新規かつ予想外の知見、並びに実施例1の結果、特に、K_B表(Table 28(表29)

)に例示される結果、より具体的には、Table 28(表29)のGluN1-GluN2C列に例示される結果とのそれらの相関、並びにアッセイで試験された様々な薬物についての文献で利用可能なMDD効用及び安全性及びPKパラメーターとの相関に基づいて、本発明者らは、静止膜電位状態において生理的Mg^{2+}濃度の存在下でさえCa^{2+}浸透性を減少させることができる、臨床的に耐容され、MDD有効なNMDARチャネル遮断薬が、以下の特徴を有するべきであることを開示する:1)GluN1-GluN2Cサブタイプにおける低効力(低マイクロモル濃度)[デキストロメサドンの効力は、ケタミン(ナノモル濃度)と比較して1/10である:実施例1(K_B表、Table 28(表29))及び実施例6A(「オン」及び「オフ」]。2)比較的高い「トラッピング」: MK-801未満及びPCP未満であるが、ケタミンには匹敵し、かつメマンチン超である(メマンチンは、MDDに有効ではない)。

【0517】

まとめると、MDD適応のための実質的に有用なNMDARチャネル遮断薬の特徴は、GluN1-GluN2C及びGluN2Dサブタイプについて低マイクロモル濃度の優先的親和性を有する小分子(1～12マイクロモル濃度);並びに80～90%「トラッピング」;並びに以下の「オンセット」及び「オフセット」動態パラメーター:タウオン及びタウオフ: それぞれ40～50秒及び145～180秒;並びにミューオピオイド受容体への低親和性(実施例10)(例えば、モルヒネと比較して1/10以下)である。

【0518】

(実施例6)

概要:この実施例6は、MDD-有効なNMDARチャネル遮断薬の特徴を実証する:(1)緩徐オンセット(低効力):そのため、非常に急速であり、したがって、緩徐オンセットにより影響されない位相性生理学的NMDAR活性化と干渉しない;並びに(2)比較的高いトラッピング:そのため、薬物は、チャネルに取り付き、持続性かつ病理学的に開放チャネルの定常遮断を発揮する。

【0519】

パートI:GluN1/Glu2C NMDARに対する電気生理学オン/オフ速度アッセイ

A. 概要

実施例6のこのパートIでは、デキストロメサドン及び(±)-ケタミンを、手動パッチクランプで評価して、GluN2Cサブユニットを含有する組換えジヘテロメリックヒトNMDARに対するそれらのオンセット及びオフセット動態を評価した。

【0520】

1. 方法

手動パッチクランプ記録は-70mVで行った。細胞を、Mg^{2+}の非存在下、10/10μM L-グルタミン酸/グリシンに5秒間曝露し、続いて、L-グルタミン酸/グリシン+試験品目を30秒、同時適用し、L-グルタミン酸/グリシンに50秒、再曝露した。タウオン及びタウオフを、一次指数方程式への曲線フィッティングにより推定した。

【0521】

2. 結果

10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンは、同様の74.6%±1.9%(n=12)及び74.6%±2.2%(n=3)NMDAR電流遮断を生じた一方、10μM(±)-ケタミンは、97.2%±0.3%(n=3)の遮断をもたらした。

【0522】

タウオンは、10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンについて、それぞれ、46.4(n=11)及び47.1秒(n=10)となった。10μM(±)-ケタミンのタウオンは、9.9秒(n=4)に低下した。

【0523】

10μMデキストロメサドンのオフセット動態(173.5秒、n=11)は、1及び10μM(±)-ケタミンの両方(それぞれ、151.0、n=10及び163.2秒、n=4)と同様となった。

【0524】

3. 結論

(±)-ケタミンに関するデキストロメサドンのより低い効力は、デキストロメサドンのより緩徐なオンセット動態に起因し、これは、NMDARにおけるデキストロメサドンの作用が、周囲L-グルタミン酸及び位相性に活性化されたNMDARの潜在的な節約により活性化されることを示唆する。

【０５２５】

B. 概要

電気生理学的オン/オフ速度アッセイを、GluN1/GluN2C NMDAR細胞株における10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導全細胞電流の遮断に対する試験品目のオンセット及びオフセット動態を確立するために設計した。

【０５２６】

デキストロメサドン及び(±)-ケタミンを、試験品目として選択した。10μMデキストロメサドンは、GluN1/GluN2C媒介電流の75%阻害を生じた一方、10、3、1及び0.3μM(±)-ケタミンは、それぞれ、97%、90%、75%及び44%阻害を生じた。また、2種の品目の動態パラメーターは、同様の効果を誘発する濃度の試験品目、つまり、デキストロメサドン及び(±)-ケタミンについて、それぞれ、10及び1μMを使用して、評価した。

【０５２７】

10μMデキストロメサドンオンセット及びオフセット動態パラメーターであるタウオン及びタウオフは、それぞれ、46.4及び174秒となった。1μM(±)-ケタミンのタウオン及びタウオフは、それぞれ、47.1及び151秒となった。

【０５２８】

最後に、細胞外溶液ではなく細胞内に添加した10μMデキストロメサドンは、10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導電流を阻害することが可能ではなかった。

【０５２９】

この実施例では、以下のリストのデータに対する略号を使用する。

【０５３０】

【表４７】

略号	定義又は拡張用語
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
Gly	グリシン
GLP	優良実験室基準
L-glu	L-グルタミン酸
MW	分子量
NA	該当なし
NMDA	N-メチル-D-アスパルテート
NMDAR	N-メチル-D-アスパルテート受容体
OECD	経済協力開発機構
QC	品質制御
s	秒
SEM	標準の平均誤差
SOP	標準操作手順

【０５３１】

電気生理学手動パッチクランプ方法論を使用して、デキストロメサドン及び(±)-ケタミンについてのオン/オフ速度アッセイを設定した。試験品目のオンセット及びオフセット動態を、GluN1/GluN2C NMDAR細胞株における10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導全細胞電流の遮断に関して調査した。

【０５３２】

デキストロメサドン細胞内適用効果もまた評価した。

【０５３３】
試験品目を下記のTable 45(表48)に示す。
【０５３４】
【表４８】

Table 45

名称	MW	供給元	コード	CAS
デキストロメサドン塩酸塩	345.91	Padova University	NA	5653-80-5 (塩基)
(±)-ケタミン塩酸塩	274.19	Merck Sigma-Aldrich社	K2753	1867-66-9
L-グルタメート	187.1	Merck Sigma-Aldrich社	G1626	142-47-2 (無水)
グリシン	75.07	Merck Sigma-Aldrich社	G7403	56-40-6

【０５３５】
試験品目を、好適な濃度でH_2Oに溶解し、次いで、使用まで-20℃で保存した。
【０５３６】
ストック濃度は、デキストロメサドンについて100mM=10mg/289μl;(±)-ケタミンについて100mM=10mg/365μl;L-グルタミン酸について1M=100mg/534μl;グリシンについて1M=100mg/1332μlであった。
【０５３７】
C. 試験系
試験品目を、手動パッチクランプ全細胞記録方法論を使用し、BioLogic RSC-160灌流デバイス(BioLogic社、Seyssinet-Pariset、France)と連結したHEKA Elektronik Patchmasterシステムを使用して、評価した。ジヘテロメリックヒトGluN1/GluN2C NMDA受容体を発現するCHO細胞株を、この研究で使用した。
【０５３８】
D. 実験設計
デキストロメサドン及び(±)-ケタミンのオン/オフ速度を、hGluN1/hGluN2Cジヘテロメリック受容体を発現するNMDAR細胞株を使用して、Mealing GAら、2001に記載される通りの電気生理学手動パッチ手順により測定した。
【０５３９】
細胞内添加した場合、デキストロメサドンがhGluN1/hGluN2C受容体を遮断する能力もまた、評価した。
【０５４０】
E. 方法及び手順
ポリ-D-リシンコーティングカバーガラスで増殖させたhGluN1/hGluN2C-CHO細胞を、手動パッチクランプ全細胞記録により研究した。パッチクランプ記録用の細胞外及び細胞内溶液は、以下の組成を有した:
(1)細胞内溶液(mM):80 CsF、50 CsCl、0.5 $CaCl_2$、10 HEPES、11 EGTA、CsOHでpH7.25に調整;及び
(2)細胞外溶液(mM):155 NaCl、3 KCl、1.5 $CaCl_2$、10 HEPES、10 D-グルコース、NaOHでpH7.4に調整。
【０５４１】
記録は、保持電位に等しい-70mV固定電圧で行った。
【０５４２】
hGluN1/hGluN2C-CHO細胞を、図39に概略的に示されるように、10/10μM L-グルタミン酸/グリシンに5秒間曝露し、続いて、L-グルタミン酸/グリシン+試験品目を

30秒、同時適用し、L-グルタミン酸/グリシンに50秒、再曝露した。

【０５４３】

試験品目オン/オフ速度を、それらの誘導電流遮断の進展又はそれからの緩和に対して曲線フィッティングすることより測定した。

【０５４４】

F. データの取り扱い及び分析

少なくともn=10の独立した細胞を分析した。各細胞について、10μMグリシンのみの存在下での電流を0%とした一方、10μM L-グルタミン酸及び10μMグリシンにより5秒の適用後誘導された定常状態電流を100%とした。グルタミン酸誘導電流の試験品目阻害のオンセット(タウオン、秒)及びオフセット(タウオフ、秒)の時間定数を、下記に示される通りの一次指数方程式を使用して計算した:

試験品目オンセットについての一次方程式:

【０５４５】

【数３】

$$I(t) = I_1 + (I_0 - I_1) \times e^{-t/\tau on}$$

【０５４６】

試験品目オフセットについての一次方程式:

【０５４７】

【数４】

$$I(t) = I_1 + (I_2 - I_1) \times (1 - e^{-t/\tau off})$$

【０５４８】

(式中、I(t)は、時間tにおける電流であり;tは、それぞれ、オンセット又はオフセット方程式における試験品目適用又は除去後の時間(秒)であり;I_0は、10μM L-グルタミン酸及び10μMグリシン適用の5秒後、かつ試験品目の適用前の電流であり;I_1は、10μM L-グルタミン酸及び10μMグリシンの存在下、試験品目の適用30秒後の電流であり;I_2は、10μM L-グルタミン酸及び10μMグリシンの連続存在下、試験品目の除去50秒後の電流であり;τon(すなわち、タウオン)は、オンセットの時間定数(秒)であり;τoff(すなわち、タウオフ)は、オフセットの時間定数(秒)である)。

【０５４９】

G. 結果

1. 試験品目の%電流遮断

10μMデキストロメサドンにより生じた遮断を、最初に決定した。10μMデキストロメサドンは、74.6%±1.9%(n=12)のhGluN1/hGluN2C-CHO細胞における10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導電流の遮断を生じた。次いで、(±)-ケタミン効果を研究し、10、3、1及び0.3μMでそれぞれ97.2%±0.3%(n=3)、89.7%±0.6%(n=3)、74.6%±2.2%(n=3)及び44.2%±3.0%(n=7)の遮断となった。10μMデキストロメサドン又は種々の濃度の(±)-ケタミンの存在下での残留%電流及び相対データ表のグラフを、図40に報告する。図40のグラフに報告された同じデータを、下記のTable 46(表4

9)に作表する。

【０５５０】

【表４９】

Table 46

試験品目		%電流(平均 ± SEM)	N
対照		100	28
10 μM デキストロメサドン		74.6 ± 1.9	12
10 μM (±)-ケタミン		97.2 ± 0.3	3
3 μM (±)-ケタミン		89.7 ± 0.6	3
1 μM (±)-ケタミン		74.6 ± 2.2	3
0.3 μM (±)-ケタミン		44.2 ± 3.0	7

【０５５１】

対照電流(100%)は、10/10μM L-グルタミン酸/グリシンにより誘導し、-594.2±103.7pA(平均±SEM、n=28)となった。

【０５５２】

10/10μM L-グルタミン酸/グリシンを単独で、又は10μM デキストロメサドン若しくは1μM(±)-ケタミンと組み合わせて添加したhGluN1/hGluN2C-CHO細胞のサンプルトレースを図41に報告する。

【０５５３】

2. 試験品目オンセット及びオフセット動態

比較可能な動態データを生成するために同様の%遮断を誘発する試験品目の濃度を使用するべきであるため(Mealingら、2001)、次いで、10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンをタウオン及びタウオフ実験で試験した。

【０５５４】

動態実験で試験品目により得られた典型的トレースを、図42に報告する。10μMデキストロメサドンは、それぞれ、46.4及び173.5秒のタウオン及びタウオフとなった。1μM(±)-ケタミンは、それぞれ、47.1及び151.0秒のタウオン及びタウオフとなった。単一のトレースフィッティングから導出した平均タウ値(10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンについて、それぞれ、46.7±2.1秒及び47.3±1.4秒)に対して実施した10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンの効果の比較及び統計分析と一緒に、オンセットパラメーターの推定のために使用した、10/10μM L-グルタミン酸/グリシンの連続存在下での試験品目添加後の平均%電流の時間経過を図43に報告する。

【０５５５】

図43では、トレースは、10μMデキストロメサドン(中央の線;灰色の網掛け)、10μM(±)-ケタミン(下部の線;黒色の網掛け)、及び1μM(±)-ケタミン(上部の線;明灰色の網掛け)について記録した%電流を表す一方、内側の黒色の線は、相対フィッティングである。

【０５５６】

以下の式をフィッティングに使用した:

【０５５７】

【数５】

$$I(t) = I_1 + (I_0 - I_1) \times e^{-t/\tau on}$$

【０５５８】
フィッティングデータの結果を、下記のTable 47(表50)に報告する:
【０５５９】
【表５０】

Table 47

試験品目	タウオン (秒)	I_0 (%電流)	I_1 (%電流)	N
10 μMデキストロメサドン	6.4	100 (拘束)	20.4	11
1 μM (±)-ケタミン	47.1	100 (拘束)	28.7	10
10 μM (±)-ケタミン	9.9	100 (拘束)	3.6	4

【０５６０】
次いで、図44は、１０μＭデキストロメサドン(左柱)及び１μＭ(±)-ケタミン(右柱)の実験のタウオンの比較を示す。オフセットパラメーターの推定のために使用した、１０/１０μＭ L-グルタミン酸/グリシンの連続存在下での試験品目の除去後の平均%電流の時間経過を、単一トレースフィッティングから導出した平均タウ値(１０μＭデキストロメサドン及び１μＭ(±)-ケタミンについて、それぞれ、１７６.５±１０.５秒及び１５１.７±６.３秒)に対して実施した１０μＭデキストロメサドン及び１μＭ(±)-ケタミン効果の比較及び統計分析と一緒に、図45に報告する。図45では、トレースは、１０μＭデキストロメサドン(灰色の網掛け)、１μＭ(±)-ケタミン(黒色の網掛け)、及び１０μＭ(±)-ケタミン(明灰色の網掛け)について記録した%電流を表す一方、内側の黒色の線は、相対フィッティングである。
【０５６１】
以下の式をフィッティングに使用し、
【０５６２】
【数６】

$$I(t) = I_1 + (I_2 - I_1) \times (1 - e^{-t/\tau off})$$

【０５６３】
フィッティングデータの結果を、下記のTable 48(表51)に報告する。
【０５６４】

【表５１】

Table 48

試験品目	タウオフ(秒)	I_1 (%電流)	I_2 (%電流)	N
10 μM デキストロメサドン	173.5	21.7	98.5	11
1 μM (±)-ケタミン	151.0	28.5	95.5	10
10 μM (±)-ケタミン	163.2	4.9	102.9	4

【０５６５】

１０μＭデキストロメサドン(図４６の左柱)及び１μＭ(±)-ケタミン(図４６の右柱)の実験のタウオフの比較を図４６に示す。

【０５６６】

記録された緩徐試験品目動態の効果は、実験的制約に起因したものではないことを証明するために、オンセット動態に対する１０μＭ(±)-ケタミンの効果も試験した。１０μＭ(±)-ケタミンは、９.９秒のタウオンとなり、急速動態が実験設定により記録され得、このときタウオフが１６３.２秒となったことを示す。

【０５６７】

３．デキストロメサドンの細胞内適用

デキストロメサドンの可能性のある細胞内効果を評価する目的で、１０μＭ試験品目を細胞内溶液に添加し、そのような条件での１０/１０μＭ Ｌ-グルタミン酸/グリシン誘導電流を、対照と比較した。細胞内１０μＭデキストロメサドンの存在下での電流の振幅は、対照条件における６４７.５±２１５.５(ｎ=１２)ｐＡと比較して、-７５２.１±２４０.５(ｎ=７)ｐＡであった。これら２つの値の差は、有意ではない(Ｐ〉０.０５、独立ｔ検定)。更なる証拠として、１０μＭデキストロメサドンによる１０/１０μＭ Ｌ-グルタミン酸/グリシン誘導電流の阻害量は、細胞内１０μＭ試験品目の存在下で増加しない。両方の実験を図４７及び図４８に報告し、図４７は、細胞内デキストロメサドンが１０/１０μＭ Ｌ-グルタミン酸/グリシン誘導電流を変更しなかったことを示し、図４８は、細胞内デキストロメサドンが細胞外デキストロメサドンによる電流遮断を増加させなかったことを示す。より具体的には、図４７は、対照条件(左柱、ｎ=１２)及び１０μＭ細胞内デキストロメサドンの存在下(右柱、ｎ=７)での１０/１０μＭ Ｌ-グルタミン酸/グリシン誘導電流のグラフである。また、図４８は、１０μＭ細胞内デキストロメサドンの存在下(中央柱、ｎ=１２)及び非存在下(右柱、ｎ=７)での１０/１０μＭ Ｌ-グルタミン酸/グリシン誘導電流に関して標準化した１０μＭデキストロメサドンの効果のグラフである。

【０５６８】

Ｈ．考察

１０μＭデキストロメサドン及び１μＭ(±)-ケタミンは、ｈＧｌｕＮ１/ｈＧｌｕＮ２Ｃ-ＣＨＯ細胞において１０/１０μＭ Ｌ-グルタミン酸/グリシン誘発電流の同様の％阻害を誘発した。この結果は、ｈＧｌｕＮ１/ｈＧｌｕＮ２Ｃ ＮＭＤＡＲに対する、デキストロメサドンに関してほぼ１０倍高い(±)-ケタミンの効力を示す以前のＦＬＩＰＲ研究(実施例１)と一致する。

【０５６９】

２種の試験品目のオンセット動態は、デキストロメサドン及び(±)-ケタミンについて、それぞれ、１０及び１μＭであった同様の％遮断を誘導する試験品目の濃度と比較した場合、非常に同様の結果を生じた。実際、タウオンは、１０μＭデキストロメサドン及び１μＭ(±)-ケタミンについて、それぞれ、４６.４及び４７.１秒であった。タウオンは、タウオフとは異なり、濃度依存性であるため、予想通り、１０μＭ(±)-ケタミンのタウオンは９.９秒であった。

【０５７０】

また、10μMデキストロメサドンのオフセット動態(173.5秒)は、1及び10μM(±)-ケタミン(それぞれ、151.0及び163.2秒)と同様の結果を生じた。

【0571】

記録したデータは、デキストロメサドンに関して10倍高い(±)-ケタミンの効力は、同じデキストロメサドン濃度で試験した場合の(±)-ケタミンのより急速なオンセット動態に起因し、オフセット動態に有意差はなかったことを示唆する。

【0572】

I. 結論

10μMデキストロメサドン及び10μM(±)-ケタミンは、hGluN1/hGluN2C受容体のそれぞれ74.6%及び97.2%の遮断を誘導した。3、1及び0.3μM(±)-ケタミンは、それぞれ、89.7、74.6及び44.2%遮断した。

【0573】

10μMデキストロメサドン遮断及び非遮断タウオン及びタウオフパラメーターは、それぞれ、46.4秒及び173.5秒となった。同様に、1μM(±)-ケタミン遮断及び非遮断タウオン及びタウオフパラメーターは、それぞれ、47.1秒及び151.0秒となった。

【0574】

10μM(±)-ケタミンのタウオン及びタウオフパラメーターは、それぞれ、9.9及び163.2秒となった。

【0575】

細胞内10μMデキストロメサドンは、10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導電流の妨害を示さなかった。

【0576】

パートII:GluN1-Glu-2C NMDARに対する電気生理学トラッピングアッセイ

A. 概要

実施例6のこのパートIIでは、デキストロメサドン及び(±)ケタミンを、手動パッチクランプで評価して、GluN2Cサブユニットを含有する組換えジヘテロメリックヒトNMDARに対するそれらのトラッピングレベルを評価した。

【0577】

1. 方法

手動パッチクランプ記録は-70mVで行った。試験品目のトラッピングを、hGluN1/hGluN2C-CHO細胞を10/10μM L-グルタミン酸/グリシンに5秒間曝露し、続いて、L-グルタミン酸/グリシン+試験品目を30秒、同時適用し、次いで、グリシンのみを85秒適用し、最後に、L-グルタミン酸/グリシンに50秒、再曝露することにより決定した。

【0578】

2. 結果

デキストロメサドン及び(±)-ケタミンは、それぞれ、GluN1/GluN2C受容体に対して85.9%±1.9%(n=13)及び86.7%±1.8%(n=11)のトラッピングを示した。

【0579】

3. 結論

デキストロメサドン及びケタミンは、本発明者らの実験条件で同様のトラッピングを示し、これは、(抑うつの単独症状のための)抗うつ薬としてのそれらの報告される効用と関連し得る。興味深いことに、ケタミン及びデキストロメサドンよりも強力であるが、低トラッピングが報告されている別のNMDARアンタゴニストであるメマンチンは、後期段階の痴呆症の処置に関してFDA認可されているが、抗うつ病効果を欠くことが報告された。本発明者らの結果は、高トラッピングがMDDにおけるNMDARチャネル遮断薬の治療効用に望ましい場合があることを示唆する。

【0580】

B. 概要

電気生理学的アッセイを、GluN1/GluN2C NMDAR細胞株における10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導全細胞電流の遮断に関する試験品目のトラッピングを確立する

ために設計した。
【０５８１】
デキストロメサドン及び(±)-ケタミンを、試験品目として選択した。
【０５８２】
デキストロメサドンのトラッピング結果は、85.9%であった。
【０５８３】
(±)-ケタミンのトラッピング結果は、86.7%であった。
【０５８４】
電気生理学手動パッチクランプ方法論を使用して、デキストロメサドン及び(±)-ケタミンについてのトラッピングアッセイを設定した。試験品目のトラッピングを、GluN1/GluN2C NMDAR細胞株における10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘導全細胞電流の遮断に関して調査した。
【０５８５】
試験品目を下記のTable 49(表52)に示す。
【０５８６】
【表５２】

Table 49

名称	MW	供給元	コード	CAS
デキストロメサドン塩酸塩	345.91	Padova University		5653-80-5 (塩基)
(±)-ケタミン塩酸塩	274.19	Merck Sigma-Aldrich社	K2753	1867-66-9
L-グルタミン酸	187.1	Merck Sigma-Aldrich社	G1626	142-47-2 (無水)
グリシン	75.07	Merck Sigma-Aldrich社	G7403	56-40-6

【０５８７】
試験品目を、好適な濃度でH_2Oに溶解し、次いで、使用まで-20℃で保存した。
【０５８８】
ストック濃度は、デキストロメサドンについて100mM=10mg/289μl;(±)-ケタミンについて100mM=10mg/365μl;L-グルタミン酸について1M=100mg/534μl;グリシンについて1M=100mg/1332μlであった。
【０５８９】
C. 試験系
この実施例1のパートIのプロトコールで詳述される通り、試験品目を、手動パッチクランプ全細胞記録方法論を使用し、BioLogic RSC-160灌流デバイス(BioLogic社、Seyssinet-Pariset、France)と連結したHEKA Elektronik Patchmasterシステムを使用して、評価した。ジヘテロメリックヒトGluN1-GluN2C NMDA受容体を発現するCHO細胞株を、この研究で使用した。
【０５９０】
D. 実験設計
この実施例6のパートIIの目的は、GluN1-GluN2C受容体に対する同様の%電流妨害を誘発する濃度における、デキストロメサドン及び(±)-ケタミンのトラッピングを評価することであった。
【０５９１】
10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンを、この実施例6のパートIで報告される結果に基づいて、試験品目の濃度として選択した。
【０５９２】

E. 方法及び手順

ポリ-D-リシンコーティングカバーガラスで増殖させたhGluN1/hGluN2C-CHO細胞を、手動パッチクランプ全細胞記録により研究した。パッチクランプ記録用の細胞外及び細胞内溶液は、以下の組成を有した:(1)細胞内溶液(mM):80 CsF、50 CsCl、0.5 $CaCl_2$、10 HEPES、11 EGTA、CsOHでpH7.25に調整;及び(2)細胞外溶液(mM):155 NaCl、3 KCl、1.5 $CaCl_2$、10 HEPES、10 D-グルコース、NaOHでpH7.4に調整。

【0593】

記録は、保持電位に等しい-70mV固定電圧で行った。

【0594】

初期遮断のトラッピングを、Mealingら、2001に記載される通り、適切な濃度の試験品目を使用して測定した。試験品目のトラッピングを、hGluN1/hGluN2C-CHO細胞を10/10μM L-グルタミン酸/グリシンに5秒間曝露し、続いて、L-グルタミン酸/グリシン+試験品目を30秒、同時適用し、次いで、グリシンのみを85秒適用し、最後に、L-グルタミン酸/グリシンに50秒、再曝露することにより決定した。試験品目の適用プロトコールの図を図49に概略的に示す。

【0595】

F. データの取り扱い及び分析

10/10μM L-グルタミン酸/グリシン-誘起電流の遮断を、式:

$$B=[I-I_B)/I]\times 100 \quad (1)$$

(式中、Iは、L-グルタミン酸アンタゴニスト同時適用の終了時への線形外挿から導出した電流値として決定し、I_Bは、L-グルタミン酸/遮断薬の同時適用の終了時に測定した電流であった)

に従って計算した。

【0596】

L-グルタミン酸誘起電流の残留遮断を、式:

$$B_R=[I_{1st}-I_{2nd})/I_{1st}]\times 100 \quad (2)$$

(式中、I_{1st}は、最初のL-グルタミン酸曝露の開始後1秒間に測定した最大電流であり、I_{2nd}は、浴からの遮断薬の洗い流し後の後発の2回目のL-グルタミン酸曝露の開始後1秒間に測定した最大電流であった)

に従って計算した。

【0597】

トラップされた遮断(B_T)又は前のL-グルタミン酸/アンタゴニスト同時適用の終了時に生じた初期遮断のパーセントとしての2回目のL-グルタミン酸適用の開始時に残留する遮断量は、以下の式:

$$B_T=B_R/B\times 100 \quad (3)$$

(式中、B及びB_Rは、上記の通り定義した)

に従って計算した。

【0598】

データは、平均±S.E.Mとして表した(n≧10細胞数)。

【0599】

G. プロトコール逸脱

式(1)のI値は、L-グルタミン酸アンタゴニストの同時適用の終了時への一次指数曲線ではなく線形外挿から決定した。

【0600】

培養ラット皮質ニューロンにおける、L-グルタミン酸への本発明者らのhGluN1-hGluN2C応答開始が、Mealingら、2001により報告された応答開始よりもかなり遅かったため、式(2)のI_{1st}及びI_{2nd}は、実施例6のプロトコールで報告される通り、初回又は2回目のL-グルタミン酸曝露の開始後200±25ミリ秒ではなく1000±100ミリ秒測定した。

【0601】

H. 結果

図50は、試験品目の示した適用への応答におけるトラッピングアッセイ実験で得られた代表的トレースを示す。

【０６０２】

図51A～図51C(左)に示される通り、10μMデキストロメサドンにより生じた10/10μM L-グルタミン酸/グリシン誘起電流の遮断は、アンタゴニストとのL-グルタミン酸同時投与の終了時に外挿した対照電流[式(1)]に関して83.8%±1.2%であった。1μM(±)-ケタミンの存在下で観察された遮断は74.0%±1.2%であった。2つの図は、統計的に差があった。

【０６０３】

統計的有意差はまた、図51Bに示される通り、10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンについてそれぞれ71.8%±1.1%及び64.1%±1.3%となる、式(2)を使用して計算された残留遮断についても得られた。

【０６０４】

式(3)から得られたトラップされた遮断は、10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンについて、それぞれ、85.9%±1.9%及び86.7%±1.8%であった(右)。この効果の量は、2種の試験品目について等価と考えなくてはならない。

【０６０５】

I. 考察

(±)-ケタミンは、GluN1/GluN2C受容体に対して本発明者らの実験条件において86.7%のトラッピングを示し、培養ラット皮質ニューロンを使用してMealing GA、Lanthorn TH、Murray CL、Small DL、Morley P. Differences in degree of trapping of low-affinity uncompetitive N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists with similar kinetics of block. J Pharmacol Exp Ther. 1999;288(1):204～210により報告された86.0%値と最適一致した。

【０６０６】

本発明者らはまた、GluN1/GluN2C受容体に対するデキストロメサドンについて同様の85.9%トラップされた遮断値を得た。

【０６０７】

トラップされたアンタゴニストは、NMDAR持続性遮断を生じることが示唆されている(Mealingら、2001)。NMDAR持続性遮断は、周囲グルタミン酸阻害に機能性であり得、これは次に、NMDAR遮断薬抗うつ効果と関連し得る。

【０６０８】

ケタミンに関してより安全なデキストロメサドンプロファイルは、GluN1/GluN2C受容体に対する差次的なトラッピングの点では説明できない。代わりに、GluN2C及びGluN2Dを含む様々なサブタイプにおける、より低いデキストロメサドン効力は、同様の遊離脳濃度においてケタミンよりも低いNMDAR持続性遮断レベルを決定し得、両方の遮断薬は、同様のレベルでNMDAR中にトラップされると考えられる。

【０６０９】

J. 結論

10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンは、それぞれ、hGluN1/hGluN2C受容体の83.8及び74.0%の遮断を誘導した。

【０６１０】

残留遮断は、10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンについて、それぞれ、71.8及び64.1%であった。

【０６１１】

結果として、トラップされた遮断は、10μMデキストロメサドン及び1μM(±)-ケタミンについて、それぞれ、85.9及び86.7%であった。

【０６１２】

パートIII:マグネシウムの存在下でのデキストロメサドン自動化電気生理学研究

A．背景

生理学的条件において、NMDAR細孔は、細胞外マグネシウムにより遮断される。したがって、本発明者らは、細胞外マグネシウムの存在下及び様々な膜電位において、ジヘテロメリックヒトNMDARのデキストロメサドン妨害を特徴付けることを試みた。

【０６１３】

B．方法

自動化パッチクランプ実験を、組換えジヘテロメリックヒトNMDARを安定して発現するCHO細胞を使用し、QPatch HTX(Sophion Bioscience A/S社、Ballerup、Denmark)で実施した。細胞を、1mM細胞外マグネシウムの存在下、-80mV保持電位でクランプした。電圧プロトコールは、+60mVにパルス印加して、シールの品質及び細胞NMDAR発現レベルを確認し、続いて、保持電力に2秒で戻す、2秒間脱分極工程を含んだ。L-グルタミン酸誘導電流は、10μMデキストロメサドンの非存在下又は存在下で、プロトコール中、様々な電圧で測定した。

【０６１４】

C．結果

10μMデキストロメサドン効果は、10μM又は1μM L-グルタミン酸誘導電流で研究した。GluN1/GluN2D受容体は、デキストロメサドン妨害により感受性であるヒトジヘテロメリックNMDARとなった:10μM又は1μM L-グルタミン酸誘発電流は、-30mV～-80mVの範囲のすべての測定した負電圧においてデキストロメサドンにより大幅に低減された。特に、デキストロメサドン適用後の-80mVにおける1μM L-グルタミン酸の存在下での残留電流は、適用前レベルの62.5±4.1%(n=4)となった一方、対照細胞では、値は102.5±3.9%(n=4)であった。デキストロメサドンにより発揮された遮断は、マグネシウムにより発揮される遮断と同様に、電圧依存性であった。

【０６１５】

D．結論

デキストロメサドンは、1mM細胞外マグネシウムの存在下、GluN1/GluN2D受容体においてL-グルタミン酸電流を優先的に減少させ、これは、周囲L-グルタミン酸により活性化されたNMDARにおけるデキストロメサドン作用及び位相性に活性化されたNMDARの電位の節約を示唆する。

【０６１６】

(実施例7)

バイオマーカー

A．背景

上で考察した通り、デキストロメサドンは、健康な対象においてBDNFを増加させる。この実施例7では、本発明者らは、BDNF及び追加のバイオマーカーの分析を、デキストロメサドンを疾患修飾処置として開示する本出願全体を通して概説する結果に加え得ることを仮定する。特に、BDNFは、本明細書で考察されるMDD患者においてデキストロメサドンにより強化されなかったため、BDNF血漿レベルは、MDDにおけるデキストロメサドン効果の信頼性の高いマーカーである可能性は低い。しかしながら、より高いレベルの炎症性バイオマーカーを有する患者におけるより高い効用を示すことにより、デキストロメサドンは、対症的効果だけでなく、これらの患者に対して疾患修飾効果を発揮し得る(対症的効果は、一般に、ある特定の疾患バイオマーカーを有する患者に特異的ではなく、必ずしも同じ疾患ではないが同じ症状、及び前記疾患と同じ病態生理を共有する様々な患者集団にわたって見られる)。

【０６１７】

B．BMI、バイオマーカー及びデキストロメサドンの治療効果

1．方法

この実験では、患者を、患者のBMI(30未満=肥満ではない;30以上=肥満)に従って以下の集団に分けた:集団1:肥満ではない(39名の患者)及び集団2:肥満(21名の患者)。

【０６１８】

2．1日目処置前ベースラインレベルからの結果の概要:

測定したバイオマーカーの全般的な減少傾向が、非肥満患者に対して肥満患者で観察できた(すなわち、MDDの診断を有する患者において、肥満患者と比較して非肥満患者において、より高レベルの炎症マーカーが観察された)。非肥満及び肥満患者の間で統計的有意差が証明でできた:(1)GM-CSF *p-値0.024(非肥満及び肥満患者において、それぞれ、57,129±75,891対4,673±12,943);(2)IL-2 **p-値0.004(非肥満及び肥満患者において、それぞれ、6,882±9,602対2,086±1,932);及び(3)IL-7 **p-値0.004(非肥満及び肥満患者において、それぞれ、1,359±1,382対0,628 ± 0,481)。

【０６１９】

他の炎症性サイトカイン(IL-13、IL-4、IL-6、MIP-1a、TNF-a)は、2つの群で統計的優位に近く、やはり非肥満患者においてより高レベルであった。

【０６２０】

上記の結果は、肥満患者により示された無応答(Tables 32～34(表33～35)を参照されたい)と相関させた場合、より高レベルの炎症性バイオマーカーを有する患者におけるより高い効用を示すことにより、デキストロメサドンが、対症的効果だけでなく、これらの患者に対して疾患修飾効果を発揮し得る(対症的効果は、一般に、ある特定の疾患バイオマーカーを有する患者に特異的ではなく、必ずしも同じ疾患ではないが同じ症状を共有する様々な患者集団にわたって見られる)ことを示す。

【０６２１】

慢性状態の処置のための純粋に対症的な薬物の効果は、薬物の中止後(とりわけ、本発明者らによる本出願、実施例3に開示されるデキストロメサドンのフェーズ2臨床試験における場合のような突然の中止後)、急速に程度が減少するか又は急になくなる傾向があることが、当業者により一般に認識されている。対症的な薬物の突然の中止は、症状の増加又はリバウンドの現象(処置前ベースラインと比較した症状の悪化)を決定さえし得る。対症療法の一例は、疼痛の処置のためのモルヒネ、例えば、術後疼痛の処置のためのモルヒネである。手術後の炎症状態がなお活性である状態でモルヒネが停止されると、疼痛は、数時間以内に再開することになる。

【０６２２】

他方、症状の改善を含む疾患修飾処置により引き起こされる改善は、処置サイクル、例えば、がん、多発性硬化症又はリウマチ性関節炎の免疫療法の完了時、更には処置の中止後に持続する傾向がある。免疫療法サイクルが適切であれば、患者の症状、例えば、疾患部位における疼痛及び炎症、全身の不調などは、実施例3に記載される患者の場合のように、一般に、処置の突然の中止時に再発しない。

【０６２３】

MDDを有する患者においてデキストロメサドンにより誘導された寛解が、処置の中止後も予想外に持続したという事実は、デキストロメサドンの作用が、純粋に対症的ではないこと、つまり、デキストロメサドンが、特定の受容体に結合することにより、薬物の中止及び受容体の結合解除時になくなると考えられる効果である(例えば、抑うつ気分を有する対象におけるオピオイド又は更にはアルコールの使用により起こり得るような)患者の気分の対症的な向上を単純にもたらすものではないことを示している。MDDを有する患者においてデキストロメサドンにより誘導された持続寛解(多次元のMADRS及び他の尺度の改善により決定される、したがって、単独症状として抑うつの改善に限定されない)は、デキストロメサドンの効果が、実施例3において上記で考察したフェーズ2a試験において最初に臨床的に証明された神経可塑性機序を含む疾患修飾効果に副次的であるようである(例えば、新しいNMDARチャネルの合成に関連し得る神経可塑性機序)ことを示している。例えば、実施例2も参照されたい。

【０６２４】

in vivo(ラット)及びin vitro(下記の実施例11)における新しい実験もまた、デキストロメサドンの効果が、MDDにおいて増加し得る炎症性バイオマーカーを調節し得ることを示唆する。デキストロメサドンにより処置されたMDD患者からの血漿分析は、MDD

を含む神経精神疾患におけるその疾患修飾効果を更に確認する。最後に、受容体への結合を介して症状を緩和する対症療法により、当業者であれば、より多くの受容体結合が薬物のより高い血漿レベルで起こるため、より強力な効果を発揮するためのより高い用量を予想する。

【０６２５】

予想外なことに、これは、より低用量(25mg)が、50mgのより高い(2倍)用量と比較してまったく同様又はより良好に作用するようであった本発明者らのフェーズ2a試験の場合には当てはまらなかった。より高用量は、およそ2倍の血漿レベル及びより多くの副作用の傾向となったが、25mgで見られた効用を超えて効用を改善しなかった。MDDにおけるデキストロメサドンについての25mgの「治療天井効果」の予想外の観察は、再度、疾患修飾処置の用量の倍化が、必ずしも個々の患者において改善された効用又は治癒された患者のパーセンテージの増加をもたらさない疾患状態である、例えば、がん、多発性硬化症又はリウマチ性関節炎のための免疫療法で見られるように疾患修飾効果を示す。しかしながら、「天井効果」を超える、より高用量は、薬物の安全性及び耐容性プロファイルに依存して、副作用を増加させ得る。デキストロメサドンの場合、副作用のこの増加が存在したが、デキストロメサドンについての安全ウィンドウが大きいため、その臨床的意義は、存在するとしても低かった。他方、対症療法、例えば、急性疼痛のためのオピオイド処置の場合、モルヒネ用量の倍化は、一般に、より良好な疼痛管理をもたらすが、通常、副作用がより重度になるおそれがある。本明細書において本発明者らは、毎日又は更には間欠的に投与される更により低用量のデキストロメサドン(例えば、1日あたり25mg未満、例えば、0.1～24mg)が、より高用量に応答しない患者のサブセットにおいてMDDを有効に処置し得ることを開示した。更に、デキストロメサドンのより高用量、例えば、1日あたり最大1000mgに用量設定した用量は、25又は50mg群における改善しなかった患者のサブセット(例えば、肥満患者)に有益であり得る可能性がある。

【０６２６】

更に、神経伝達物質受容体、例えば、ベンゾジアゼピン、オピオイド及びドーパミンアンタゴニスト、又は輸送体経路を含むそれらの経路に直接作用する薬物、例えば、SSRIは、特定の神経伝達物質経路に影響を及ぼすことによりその効果を発揮するようであり、これらの薬物が中止された場合、それらの効果は、急になくなるか、又は更にはリバウンドする。処置の中止後丸1週間にわたる、とりわけ離脱効果の非存在下での治療効果の持続は、フェーズ2a研究のデキストロメサドンで処置された患者において見られる通り、神経可塑性機序を介した疾患修飾効果を強く示す。更に、効果の持続はまた、連続する(例えば、毎日の)慢性治療とは反対に、間欠的な慢性治療(例えば、週毎)の潜在的な効果を示す。

【０６２７】

本発明者らは、本発明者らのフェーズ2a研究で見られる予想外の疾患修飾効果が、前記効果及び作用機序の相互作用及び共同作用(アロステリック相互作用を含む)を含む作用機序の多重度に起因すると仮定し、これらの効果は、NMDAR及びそれらのサブタイプ、ニコチン受容体(Talkaら、2015)、シグマ-1(Maneckjee R、Minna JD. Characterization of methadone receptor subtypes present in human brain and lung tissues. Life Sci. 1997;61(22))、SET、NET、MOP、DOP、KOP(Coddら、1995)、とりわけ5-HT2A及び5-HT2C受容体を含むセロトニン受容体及びそれらのサブタイプ(Rickli A、Liakoni E、Hoener MC、Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. Br J Pharmacol. 2018;175(3):532～543)、並びにヒスタミン受容体(Coddら、1995;Kristensen K、Christensen CB、Christrup LL. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. Life Sci. 1995;56(2):PL45～PL50)を含む複数の受容体及び経路におけるデキストロメサドンの作用の多重度により決定され得る。最後に、デキストロメサドンの効果は、直接であるか、又はそ

の代謝産物EDDP及びEMDP並びにそれらの異性体を通したものであり得る。Forcelli ら、2016(Forcelli PA、Turner JR、Lee BGら、Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the methadone metabolite 2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenyl-1-pyrroline (EMDP). Neuropharmacology. 2016; 2015.09.012)は、前臨床モデル及びnAChRチャネルにおける受容体結合データに基づく、並びに不安及び抑うつの症状の軽減に対する、タバコ製品に見出されるようなニコチンの対症的作用に基づく、不安及び抑うつの症状の処置のための、メサドン代謝産物及び特にEMDPを開示している。

【０６２８】

上記で開示される本発明者らのデータ及び下記で実施例8に提示されるNMDARドッキング結果に対するそれらのデータに基づいて、本発明者らは、実施例8に提示されるものを含むメサドンの代謝産物が、症状の処置に有効であり得るだけでなく、神経精神疾患及び障害、並びに本出願で開示され、過剰なCa^{2+}流入により誘発されるか、維持されるか又は悪化する他の疾患及び障害の疾患修飾処置として有効でもあり得ることを開示する。これらの疾患修飾効果は、デキストロメサドンにより誘導された神経可塑性の反映である。

【０６２９】

デキストロメサドンが、好都合なPDプロファイルを有するNMDAR開放チャネル不拮抗遮断薬として主に作用すること(本明細書の実施例で示される通り)、及びNMDARにおけるチャネル遮断作用が、活動亢進性のチャネル(NMDARは、疾患及び障害の多重度において潜在的に病理学的に活動亢進性である)の調節を引き起こすことが、現在理解されている。活動亢進性のNMDA受容体を遮断し、それによってカルシウム流入を調節することにより、デキストロメサドン処置は、デキストロメサドンによるNMDARタンパク質サブユニットの合成の誘導に対する新規のin vitro実験の知見により実証される通り(実施例2)、下流神経可塑性を決定する。NMDAR調節のこれらの下流の効果は、MDDにおける本発明者らのフェーズ2a研究結果により示される通り、急速で持続した潜在的な疾患修飾治療利益をもたらす。

【０６３０】

5-HT2Aセロトニン受容体サブタイプ5-HT2A(及びより低い程度で5-HT2C)は、セロトニン受容体アゴニストの幻覚性/精神異常発現性効果及び潜在的な治療効果を伴う[Halberstadt AL、Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. Neuropharmacology. 2011;61(3): 364～381]。幻覚性薬物は、今や、神経可塑性効果を伴う(Lyら、2018)。Ricklら、2018は、デキストロメサドンが5-HT2Aアゴニスト(Ki 520nM)及び5-HT2Cアゴニスト(Ki 1900nM)であることを報告する。したがって、デキストロメサドンが神経可塑性を誘導し得る新しい機序が存在するか、又は代替的に、2つの機序(NMDARアンタゴニズム及び5-HT2Aアゴニズム)間の共同作用又は更には重複(アロステリック相互作用)が存在し得る。NMDARの細孔内に位置するデキストロメサドン以外に又はそれに加えて、本発明者らにより開示される結合研究により示される通り、PCP部位において、本発明者らは、活性化5-HT受容体2A及び2C、並びにCa^{2+}浸透性NMDARの間のアロステリック相互作用を仮定する:5-HT2A-Cアゴニスト(例えば、デキストロメサドン)がこれらの受容体に結合した場合、それらは構造的に関連するNMDAR病理学的に活動亢進性のチャネルの近接となる。

【０６３１】

NMDARチャネル遮断に必要なラセミl,d-メサドン及びl-メサドンの濃度は、オピオイド受容体を活性化するのに必要な濃度よりも高い[Matsui A、Williams JT. Activation of μ-opioid receptors and block of Kir3 potassium channels and NMDA receptor conductance by L- and D-methadone in rat locus coeruleus. Br J Pharmacol. 2010;161(6):1403～1413]:ラセミメサドン及びレボメサドンの両方は、疼痛の処置のために臨床使用されており、それらの臨床効果は、強力なミューオ

ピオイド効果に左右される。デキストロメサドンは、レボメサドンと比較して、オピオイド受容体への親和性が20分の1未満である(Coddら、1995)。MDDを有する患者において治療に役立つデキストロメサドンの濃度は、NMDAR遮断を発揮するのに十分であり(低マイクロモル濃度範囲、Gormanら、1997)、また、オピオイドアゴニスト作用又はセロトニン受容体アゴニスト効果からの臨床的意義のある副作用なしに、すなわち、オピオイドに典型的な鎮静及び呼吸抑制効果なしに、並びにある特定のNMDARチャネル遮断薬(例えば、PCP及びケタミン)及びある特定の幻覚性5-HT2Aアゴニスト薬(例えば、シロシビン、DOI及びLSD)に典型的な精神異常発現性/幻覚性効果なしに(実施例3は、MDDのためのデキストロメサドン治療薬の用量からの認知副作用が存在しないことを実証する)、5-HT2A及び5-HT2Cアゴニスト作用により誘導された神経可塑性効果を媒介し得る(5-HT2A及び5-HT2C受容体について、それぞれ、高ナノモル濃度及び低マイクロモル濃度範囲、Rickliら、2019)。

【0632】

MDDについて持続した治療利益をもたらす用量における臨床的意義のあるオピオイド関連副作用及び幻覚性/精神異常発現性効果の欠如が、本明細書で提示されるフェーズ2aの結果によりここで示される(実施例3を参照されたい)。フェーズ2a研究からの上記の結果及び観察は、デキストロメサドンの急速で持続した抗うつ効果が、NMDARチャネル遮断薬としてのその付随作用により(Gormanら、1997)、並びに潜在的にまた、5-HT2A及び5-HT2Cアゴニストとしてのその作用により(Ricklら、2018)決定され得ることを示す。これらの作用の両方が、MDDを患っている患者において、潜在的に神経可塑性を誘導し、活動亢進性のNMDARチャネルの活性を調節する一方、NMDARチャネル遮断及びおそらくセロトニンアゴニズム(5-HT2A及び5-HT2C受容体アゴニスト作用)、並びにおそらく他のセロトニン受容体及び経路の両方を介して神経可塑性及び神経接続性を促進する(セロトニン及びNMDA受容体の間の構造関連性の証明を含む、ARPE-19細胞における神経可塑性調節における5-HT2A及び5-HT2C受容体の役割をより良好に定義するための実験が進行中である)。

【0633】

したがって、本発明者らは、MDDを有する患者におけるデキストロメサドンの急速で持続した治療作用についての強い示唆だけでなく、潜在的にその治療効用の基礎にあるデキストロメサドンの高度に有効な神経可塑性効果を説明する新規の作用機序も提供している。特に、本発明者らの臨床及び実験結果は、本明細書で列挙される障害などのMDD及び関連障害におけるデキストロメサドンの持続した疾患修飾効果を示し、本出願で考察する他のMDD関連障害における潜在的に治療に役立つ疾患修飾効果を確認する。

【0634】

本発明者らは、ここでまた、身体症状障害(SSD)の処置のため、適応障害(AD)の処置のため、及び物質使用障害(SUD)の処置のためのデキストロメサドンの使用を開示する。本発明者らが、CNS及び/又はPNSニューロン(神経障害性疼痛)、体性侵害受容器(体性疼痛)、並びに内臓侵害受容器(内臓疼痛)の刺激に由来するがん疼痛を有する患者におけるデキストロメサドンの効果を調べたとき(Morleyら、2016)、疼痛強度に対する測定可能な効果は存在しなかった。

【0635】

本明細書で開示される本発明者らの新規臨床及び実験結果は、デキストロメサドンが、疼痛強度を低減するのにおそらく有効ではない一方、SSD及びADの最も優勢な症状が疼痛である場合を含むこれらの障害について潜在的に疾患修飾性であることを示す。更なる解明のために、疼痛成分を有するSSD及びADのためのデキストロメサドンの効用は、古典的鎮痛剤が最良に作用する(例えば、ラセミメサドン)CNS又はPNSニューロン(神経障害性疼痛)、体性侵害受容器(体性疼痛)及び内臓侵害受容器(内臓疼痛)の進行中の刺激により引き起こされる疼痛に対する直接効果ではない。しかしながら、疼痛成分を有するSSD及びADの両方における場合と同様に、CNS又はPNSニューロン(神経障害性疼痛)、体性侵害受容器(体性疼痛)及び内臓(疼痛)侵害受容器の進行中の刺激が主な原因ではない

場合(例えば、術後疼痛又は更には慢性がん疼痛とは対照的に)、本出願全体を通して定義され、実施例1～11に開示されるデキストロメサドンは、その潜在的な疾患/障害修飾作用及び作用機序により、MDDを有する患者において見られる通り(本明細書の実施例3に見られる通り)、潜在的に治癒的であり得る。

【０６３６】

同じ論法で、本発明者らは、ここで、デキストロメサドンが、潜在的に、とりわけ「麻薬性鎮痛剤への耐容、並びに身体的依存及び/又は身体的欲求」の非存在下での、SUDのための疾患修飾処置であることを開示する。新しい臨床的及び実験的証拠に基づいて、「対象が麻薬性鎮痛剤及び/又は中毒性物質への耐性、並びに身体的依存及び/又は身体的欲求を有する場合」、Isbell H、Eisenman AJ: The addiction liability of some drugs of the methadone series. J Pharmacol Exp Ther. 1948; 93: 305～313;Fraser及び、1962により確認されている通り、オピオイド補充療法、例えば、ラセミメサドン又はレボメサドンが最良に作用し得る。上記に基づいて、本発明者らはここで、デキストロメサドンが、「対象が麻薬性鎮痛剤及び/又は中毒性物質への耐性、並びに身体的依存及び/又は身体的欲求を有する場合」に適応しないことを開示する。本発明者らはここで、対象が中毒性物質への耐性をもはや有さず、中毒性物質への身体的依存をもはや有さず、かつ中毒性物質への身体的欲求をもはや有さないが、それにも関わらず、SUDを患っている場合、デキストロメサドンは、その潜在的な疾患/障害修飾効果により、MDDを有する患者において見られる通り潜在的にSUDを治癒し得ることを開示する。

【０６３７】

低投薬量でより良好な効用の傾向(天井効果)を示す25及び50mg投薬量の間の予想外の同様の効果から、実施例2で詳述される新しいin vitro研究、並びにBernsteinら、2019におけるフェーズ1 PD及びPKの結果の新しい検討を含む以前のデキストロメサドンについてのPD及びPK知見の検討を行った。実施例2における新しいin vitro研究の結果及びPK/PDモデリングの検討はまた、より低用量についての潜在的な効用の傾向を指し示す。更に、本発明者らが、デキストロメサドンで処置した正常なボランティアにおけるBDNF血漿レベルを測定したとき、25mgで処置した対象においてBDNFの強い統計的増加が見られたが、50及び75mgで処置した対象では見られなかった。最後に、非常に低い5mg単回用量のデキストロメサドンのみが、向知性効果の兆候を伴った。まとめると、これらの知見は、非常に低用量、例えば、実施例3において25mg用量について7日目に示される血漿レベルよりも更に低く、同じ患者で14日目に見られる血漿レベルに近く(治療効果がなお存在する場合)、5mg用量についての血漿レベル程度である血漿レベルをもたらす投薬量のデキストロメサドンの治療効果の可能性を示す。本発明者らが実施した研究及び本出願で開示される結果(実施例1～7を参照されたい)に基づいて、MDDのためのデキストロメサドンの治療濃度は、生理学的に機能性のNMDARを節約し得る(NR1-GluN2A及びNR1-GluN2Bチャネルの急速な生理学的開放及び閉鎖により、デキストロメサドンは位相性開放チャネルに進入することができないが、同じ治療濃度は、選択病理学的かつ持続性の活動亢進性チャネル、例えば、NR1-GluN2C及びおそらくNR1-GluN2Dに対して作用するのに十分かつ有効である。

【０６３８】

ラセミメサドン、d-メサドン、l-メサドン、ラセミケタミン及び[S]-ケタミンのNMDARチャネル遮断効果は、HEK293細胞で発現されるヒトクローンニングNMDA NR1/NR2A及びNR1/NR2B受容体の電気生理学的応答を測定してin vitroにおいて実証された。これらの化合物の各々についてほぼ等価な最大半数阻害濃度(IC50)は、低マイクロモル濃度範囲であった(Bernsteinら、2019の表1を参照されたい)。デキストロメサドンのミューオピオイド受容体についてのナノモル親和性は、レボメサドンと比較して、1/10～1/30であり(Gormanら、1997;Kristensenら1994)、一般に処方される用量におけるラセミメサドンのミューオピオイド関連鎮痛効果は、レボメサドンに帰する(オピオイド受容体でのその効力は、ラセミメサドンの効力の2倍として列挙され、したがって、オピオイド効果へのデキストロメサドンの寄与は無視できないと考えられる)。マイク

ロモル(NMDAR)及びナノモル(ミューオピオイド受容体)親和性に起因して、本発明者らの臨床研究で使用されるデキストロメサドンの用量(25及び50mg)(これは、臨床的意義のあるオピオイド効果を有さなかった)は、正常に機能する位相性活性化NMDARチャネルを遮断しないと考えられる。高受容体占有率は、ある特定の疾患及び障害の処置のためのある特定の薬物について望ましい場合がある。デキストロメサドン及び他のNMDAR調節剤の場合、治療標的は、病理学的かつ持続性の活動亢進性NMDAR(例えば、GluN2C又は2D)に限定され、位相性活動亢進性NMDAR(例えば、GluN2A、2B)ではない。したがって、正常に機能する位相性NMDARの受容体占有率は、オピオイド副作用又は他の臨床的意義のある副作用がなく、MDDの処置(実施例3に示される通り)並びに病理学的かつ持続性の活動亢進性NMDARの調節(実施例6に見られる通り、2c及び2dサブユニットを含有する病理学的かつ持続性の活動亢進性NMDARは、デキストロメサドンが「オン」動態で結合することを可能にする)に有効な用量において、非常に低いか、又は更に良好には0であるべきである。この有望な作用モードである、正常に機能する受容体を節約しながら過剰活性化された受容体を選択的に標的化することはまた、患者における本発明者らの臨床結果に見られる通り(実施例3)、より高用量と比較して、より低用量からのより良好な転帰についての兆候により支持される。

【０６３９】

更に、NMDARのイオンチャネル領域は、様々な受容体サブユニットにわたって高度に保存され、これは、実施例1に見られる通り、臨床的に有効な(MDD)試験されたNMDAR遮断薬の低サブタイプ選択性(10倍未満)の理由であるようである。しかしながら、生理学レベルのMg^{2+}は、GluN2A又はGluN2B含有受容体のメマンチン阻害を、20分の1近くにまで減少させ、そのため、GluN2C及びGluN2Dサブユニットを含有するNMDA受容体の選択性は、最大10倍増加することが示されている(Kotermanski及びJohnson、2009)。Mg^{2+}のデキストロメサドンとの組合せは、同じ受容体についてのデキストロメサドンの選択性を増加させ、したがって、その効用を改善し得る。

【０６４０】

本発明者らはまた、デキストロメサドンによるNMDAR遮断が細胞外であること、及びデキストロメサドンが細胞膜を通過した後の細胞内遮断が、実質的な原因である可能性は低いことを決定した(実施例6)。

【０６４１】

結論として、デキストロメサドンは、病理学的開放及び持続性活動亢進性受容体[興奮性及び抑制性ニューロンにおける、並びにおそらく星状細胞及び他の細胞における]に対して作用し、過剰なCa^{2+}流入を下方調節することにより、神経可塑性の取り戻しをもたらし、機能障害記憶(MDDの場合、情緒性抑うつ記憶)並びに他の疾患及び障害の場合、他の機能障害記憶ミクロ回路の上に新しい記憶を形成することを可能にする。過剰活性化された持続性かつ病理学的開放NMDARで見られるような慢性的な過剰なCa^{2+}流入は、生理学的神経可塑性に対する抑制効果を有する過剰なCa^{2+} 流入を決定する(神経可塑性の低減をもたらすシナプス前性グルタミン酸放出及びシナプス後Ca^{2+} 流入の非存在による刺激の完全欠如と同様)。多すぎる及び少なすぎるCa^{2+}流入は、位相性(多すぎる又は少なすぎる刺激、刺激誘起性LTP -eEPSC)及び持続性(多すぎる又は少なすぎるCa^{2+}流入、刺激独立性「維持」LTP -mEPSC)の両方で、神経可塑性に干渉する。更に、過剰なCa^{2+}の下方調節に対するデキストロメサドンの作用は、神経発達障害及び神経変性障害並びに加齢に伴うアポトーシスを含む細胞喪失に関連する疾患及び障害の予防と共に、アポトーシスを含むより重度の細胞機能障害を予防し得る。特に、上で詳述される通り、MDDは神経及び星状細胞喪失にも関連し得るという証拠が存在する。

【０６４２】

(実施例8)

分子モデリング

この研究では、本出願で開示される実施例3(上記)及び他の実施例から導出されるデキストロメサドンの疾患修飾作用に基づいて、本発明者らは、メサドン代謝産物、例えば、

EDDPもまた、疾患修飾性であり得ることを開示する。本開示の作用機序を確認するために、本発明者らは、分子モデリングを使用することにより、デキストロメサドン代謝産物が、in silicoにおいてNMDARチャネル細孔と潜在的に相互作用するという仮説を試験して、その閉鎖状態におけるNMDA受容体GluN1-GluN2Bテトラマーサブタイプの膜貫通部位への結合を調べた。このin silico試験のために構築した演算によるNMDARサブタイプは、2つのGluN1サブユニット及び2つのGluN2Bサブユニットにより構成されたGluN1-GluN2Bテトラマーである。特に、N2Bサブユニットは、NMDARを含む超複合体の形成に不可欠である。計算の演算効率を改善するために、受容体の膜貫通領域のみをモデリングした。これは、受容体の膜貫通領域において、(1)推定PCP結合部位が位置する、(2)試験FDA認可された臨床的に耐容されるNMDAチャネル遮断薬(デキストロメトルファン、ケタミン、メマンチン)もまた作用する可能性がある、並びに(3)本発明者らが、メサドン並びにその異性体及び代謝産物もまた作用し得ると推定するという理由により行った。

【０６４３】

本発明者らは、Protein Data Bank(PDB)コード4TLMにより同定された構造を、下記のTable 50(表53)に示される薬物を調べるための演算研究のための出発点として使用し、そのすべては、公知の親和性及び公知の臨床効果を有する膜貫通ドメインにおけるPCP部位で作用すると推定される公知のNMDAR開放チャネル遮断薬である。PCPは、スケジュールI薬物であり、MK-801は、その臨床使用を妨げる重度の副作用を有する高親和性NMDARチャネル遮断薬である。他の4種の薬物は、本出願全体を通して示される種々の適応症のために臨床使用されている。実施例8に見られる通り、Table 50(表53)に示される通り、試験したデキストロメサドン代謝産物についてのドッキングスコアは、確立されたNMDARチャネル遮断薬のドッキングスコアと同様の範囲である。

【０６４４】

【表５３】

Table 50

分子	予測親和性 (ドッキング) (デルタG, kcal/mol)
MK-801	-6.8
PCP	-6
ケタミン	-5.8
メマンチン	-5.8
アマンタジン	-5.23
デキストロメトルファン	-6.3
デキストロメサドン	-6.5

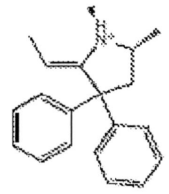
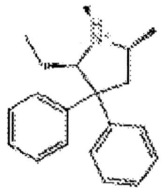
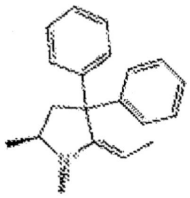
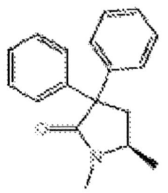
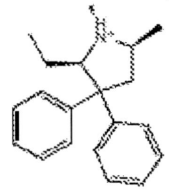
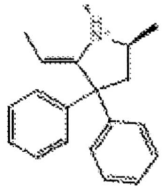
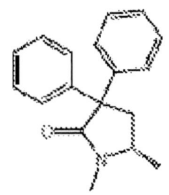
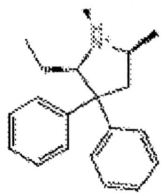
【０６４５】

更に、すべての試験した代謝産物は、公知のNMDAR遮断作用(およそ-5～-7予測親和性、上記のTable 50(表53)に示される)を有する化合物と同様の範囲の予測親和性結果(下記のTable 51(表54)に示される)を示した。これらのin silicoにおける結果は、デキストロメサドン代謝産物の細孔チャネルにおける潜在的なNMDAR遮断効果を示す。

【０６４６】

【表５４】

Table 51

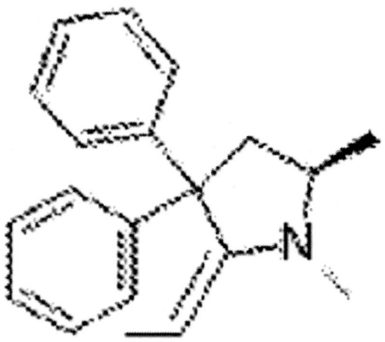
 名称：R-EDDP-トランス glide gスコア：-7.085	 名称：R,S-EMPD glide gスコア：-6.969
 名称：S-EDDP-シス glide gスコア：-6.967	 名称：R-DDPP glide gスコア：-6.853
 名称：S,R-EMPD glide gスコア：-6.783	 名称：S-EDDP-トランス glide gスコア：-6.74
 名称：S-DDPP glide gスコア：-6.56	 名称：S,S-EMPD glide gスコア：-6.445

【０６４７】

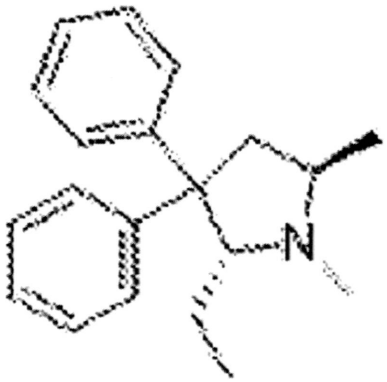
Table 51(表54)(上記)に示される結果を考慮し、Table 50(表53)の他のＮＭＤＡＲチャネル遮断薬について示されたスコアと比較して、本発明者らは、同様の代謝産物が同様の親和性結果を示すと考えられることを示唆する。そのような代謝産物としては、これらに限定されないが、

【０６４８】

【化１】



R-RDDP-シス



R.R-EMPD

【０６４９】
を挙げることができる。
【０６５０】
(実施例9)
実施例3フェーズ2研究からの追加の疾患修飾特徴
この実施例9は、デキストロメサドンの効果が気分の改善に限定されない、したがって、気分などの一症状だけでなく様々な症状の改善を引き起こす可能性がより高い、本発明者らの実証した疾患修飾効果を確証することを示唆する指標のサブ分析を提供する。
【０６５１】
実施例3で提示されるフェーズ2研究からのデータのサブ分析(下記のMADRS及びSDQ個々及び複合指標についての患者データを参照されたい)は、MDD及び関連障害、並びに本明細書に列挙される他の障害などの疾患及び障害を処置するためのデキストロメサドンの潜在能力についての情報をもたらす。このデータは、(1)MDDを有する患者における認知の改善(向知性効果の潜在能力を示す);(2)睡眠障害の治療効果;(3)社会機能の潜在的な治療効用;(4)エネルギー及び意欲の改善を含む仕事をするための能力の治療効用;並びに(5)性的機能不全の潜在的な治療効用を示す。効果(1)～(5)は、単なる対症的ではなく、MDD又は関連障害の一部である可能性が高い(ミニ国際神経精神医学インタビュー(Mini International Neuropsychiatric Interview)は、精神医学症状の医学、有機、薬物原因を具体的に除外しており、SAFERインタビューは、公知の医学原因に続発したものではないMDDの診断を確認している)。対症療法は、一群の症状ではなく一症状に作用する可能性がより高い。標準的な抗うつ薬は、一般に、気分を改善するが、意欲又は性的機能は改善しない。感染症のためのアスピリンは、発熱を改善し得るが、咳又は他の感染症に特異的な症状は改善しないことがある。感染症のための抗生物質は、発熱及び最終的には細菌性肺炎からの咳さえ改善する疾患修飾性処置である。
【０６５２】
A. 概要
1. 背景
REL-1017(デキストロメサドンHCl)は、二重盲検無作為化多施設プラセボ対照3群フェーズ2研究において大うつ病性障害(MDD)を有する患者における25mg及び50mgの経口一日用量で近年試験されたN-メチル-D-アスパルテート受容体(NMDAR)チャネル遮断薬である。両方の試験用量のREL-1017が、それぞれ、1日目の75mg又は100mgに続

いて、2日目～7日目に25mg又は50mgの負荷用量で1日1回経口投与された(実施例3)。両方の試験用量は、すべての試験規模に従って、急速でロバストな持続した効用を有することが見出された。特筆すべきことに、両方の用量が、好都合な耐容性及び安全性プロファイルを示し、認知副作用又は突然の中止時の離脱の証拠はなかった。機能性の転帰の改善の重要性は、とりわけ神経精神障害の分野において、ますます認識されている。

【０６５３】

2．目的

MADRS及びSDQ尺度の一部である選択機能指標に対するREL-1017の効果を分析すること。

【０６５４】

3．方法

本発明者らは、MADRS及びSDQ尺度から項目を選択し、認知及び意欲機能の複合指数を作製した:認知複合指数:[MADRS6(集中困難)、SDQ16(不眠)、SDQ22(感情の緩徐化、SDQ35(集中する能力)、SDQ36(記憶する能力)、SDQ37(言語を見つける能力)、SDQ38(鋭敏)、SDQ39(決断する能力)、SDQ42(働く能力)];意欲-エネルギー複合指数:[MADRS7(倦怠感)、SDQ7(意欲)、SDQ20(エネルギー)];気分複合指数:[MADRS1(悲しみの報告)、SDQ1、2、3(気分)];睡眠複合指数: [MADRS4(睡眠の減少)、SDQ13(入眠する能力)、SDQ14(真夜中に睡眠状態を維持する能力)、SDQ15(起床前の時間帯に睡眠状態である能力)]。本発明者らはまた、SDQの一部である2つの追加の単一機能項目を別途分析した。1)社会機能、単一質問(SDQ41、社会機能性);2)性的機能、単一質問(SDQ40、性的機能性)。

【０６５５】

4．統計分析

処置の開始後の様々な時点におけるベースラインからの変化の分析:適用した稠度に基づく方法は、処置の固定効果期間、訪問(2日目、4日目、7日目、14日目)、並びに処置及び訪問の間の相互作用を用いたMixed-Effect Model Repeated Measures(MMRM)モデルである。LS平均及びLS平均差(LS平均におけるREL-1017及びプラセボの間の差)が、差がないという仮説及びCohenの効果量(LS平均差及びプールした標準偏差に基づいて計算)を試験するためにp値と共に提供される。25mg及び50mg投薬量は、別々及び併用で考える:25mg+50mg、併用処置群(CTG)。

【０６５６】

5．結果

認知複合指数:7日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群-10.23(p値0.1;効果量0.49)、50mg処置群:-11.41(p値0.07;効果量0.53)、CTG、25mg+50mg:-10.85(p値0.05;効果量0.51)。14日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群:-14.71(p値0.01;効果量0.86)、50mg処置群:-20.61(p値0.0008;効果量1.15)、CTG、25mg+50mg:-17.83(p値0.0009;効果量1.02)。意欲複合指数:7日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群-17.37(p値0.02;効果量0.73)、50mg処置群:-17.41(p値0.01;効果量0.74)、CTG、25mg+50mg:-17.39(p値0.006;効果量0.74);14日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群:-26.5(p値0.0003;効果量1.33)、50mg処置群:-26.27(p値0.0002;効果量1.34)、CTG、25mg+50mg:-26.38(p値0.000029;効果量1.35)。気分複合指数、7日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群-12.3(p値0.08;効果量0.51)、50mg処置群:-16.1(p値0.02;効果量0.72)、CTG、25mg+50mg:-14.3(p値0.02;効果量0.62);14日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群:-16.5(p値0.02;効果量0.71)、50mg処置群:-18.0(p値0.01;効果量0.85)、CTG、25mg+50mg:-17.3(p値0.006;効果量0.79)。睡眠複合指数、7日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群-6.6(p値0.44;効果量0.22)、50mg処置群:-9.18(p値0.27;効果量0.38)、CTG、25mg

+50mg:-7.96(p値0.27;効果量0.3);14日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群:-21.7(p値0.001;効果量1.09)、50mg処置群:-21.7(p値0.0009;効果量1.2)、CTG、25mg+50mg:-21.74(p値0.0001;効果量1.17)。社会機能、単一質問(SDQ41、社会機能性)、7日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群:-1.07(p値0.04;効果量0.65)、50mg処置群:-1(p値0.05;効果量0.57)、CTG、25mg+50mg:-1.034(p値0.021;効果量0.61)、14日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった:25mg処置群:-1.246(p値0.003;効果量0.99)、50mg処置群:-1.137(p値0.006;効果量0.98)、CTG、25mg+50mg:-1.19(p値0.0009;効果量0.99)。性的機能、単一質問(SDQ40、性的機能性)25mg処置群:-0.66(p値0.15;効果量0.48)、50mg処置群:-0.28(p値0.52;効果量0.19)、CTG、25mg+50mg:-0.46(p値0.23;効果量0.32);14日目:プラセボ群と比較した最小二乗平均差は、以下の通りであった。25mg処置群:-1.32(p値0.006;効果量0.93)、50mg処置群:-0.4(p値0.35;効果量0.29)、CTG、25mg+50mg:-0.86(p値0.037;効果量0.59)。

【0657】

6. 結論

MDDを有する患者において、すべての試験尺度において、プラセボと比較した全体的CFBの改善のほか、REL-1017(デキストロメサドン)は、認知、意欲、社会的及び性的機能において急速で臨床意義のある持続した、統計的有意な改善をもたらした。MDDについてのREL-1017の急速でロバストな持続した効用は、気分の改善に限定されず、疾患修飾機序に基づく作用機序を確証するほか、意義のある社会経済的関係を有する認知、意欲、社会的及び性的機能にまで潜在的に拡大する。これらの心強い結果は、デキストロメサドンの潜在的な疾患修飾効果を示し、標準抗うつ処置による処置に対する潜在的な利点を示す。

【0658】

B. MDD:デジタルアプリケーションの使用によるNMDARチャネル遮断薬のカスタマイズ薬量学

PK/PD関係及び単一患者応答のサブ分析からのデータを含むフェーズ2試験(実施例3)からのデータは、潜在的に2日目又はそれよりも早く開始する治療効用、並びに効果及び/又は応答の持続性/持続期間の大きさの患者間の大きなばらつきを示唆する。

【0659】

個人の必要性を最良に満たす処置をカスタマイズするために、本発明者らは、デキストロメサドン処置を、患者の症状及び徴候をモニタリングし、介護者及び更には患者又は患者の関係者に個々の患者のための適切な薬量及び処置の持続期間についての情報をリアルタイムでをもたらすデジタルアプリケーションと連携させることを開示する。他の質問及び指示の中でも、デジタルアプリケーションは、フェーズ2研究(実施例3)及び他のデキストロメサドン試験(Bernsteinら、2019;Morylら、2016)中にMDD患者に行われた質問表、特にデキストロメサドンによる処置により影響されることが見出された質問(実施例3及びこの実施例9)に由来する1つ又は複数の質問及びその変形を利用し得る:ATRQ、抗うつ処置応答質問表(Antidepressant Treatment Response Questionnaire);CADSS、臨床投与解離状態尺度(Clinician-Administered Dissociative States Scale);CGI-I、改善の臨床総合所見(Clinical Global Impressions of Improvement);CGI-S、重症度の臨床総合所見(Clinical Global Impressions of Severity);COWS、臨床オピオイド離脱症状尺度(Clinical Opiate Withdrawal Scale);C-SSRS、コロンビア自殺深刻度等級付け尺度(Columbia-Suicide Severity Rating Scale);HAM-D-17、ハミルトン抑うつ等級付け尺度(Hamilton Depression Rating Scale-17);IWRS、双方向ウェブ応答システム(Interactive Web Response System);MADRS、Montgomery-Asberg抑うつ等級付け尺度(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale);MGH、マサチューセッツ総合病院MINI、ミニ国際神経精神医学インタビュー;SDQ、抑うつ症状の質問表(Symptoms of Depression Questionnaire);B

PI、簡易精神症状インタビュー(Brief Psychiatric Interview);ESAS、エドモントン症状評価尺度(Edmonton Symptom Assessment Scale);VAS、視覚的アナログ尺度(visual analogue scale);MGH-CPFQ=マサチューセッツ総合病院 - 認知及び身体機能性質問表(Cognitive and Physical Functioning Questionnaire);数字符号置換検査(Digit Symbol Substitution Test)(DSST);Sheehan能力不全尺度(Sheehan Disability Scale)(SDS);及びBond-Lader尺度。

【０６６０】

C. 診断ツール及び薬物選択ツールとしての放射標識NMDARチャネル遮断薬

病理学的NMDAR受容体活性化(NMDAR活動亢進性)は、ある特定の神経細胞又は神経細胞外集団に選択的であり得、疾患及び障害の多重度を誘発するか、悪化させるか又は維持し得る。NMDAR活動亢進性は、正常レベルよりも高いグルタミン酸及び/又はPAM及び/又はアゴニスト物質により引き起こされ得、NMDARチャネル遮断薬、例えば、デキストロメサドンにより相関し得る(実施例1及び5を参照されたい)。

【０６６１】

放射標識デキストロメサドン及び/又はオピオイド受容体への親和性が低い他のNMDARチャネル遮断薬の分布パターンは、MDD又は他の神経精神障害又は更にはCNS外疾患の診断に役立ち得る。単独で又は更にはオピオイドアゴニスト若しくはアンタゴニストと共に投与された放射標識デキストロメサドン及び/又はオピオイド受容体への親和性が低い他のNMDARチャネル遮断薬の分布パターンは、エンドルフィン系の一部である選択ニューロン(又は非神経細胞を含む他の細胞)の過剰活性化により引き起こされる選択疾患の診断に役立ち得る。デキストロメサドンの場合、ナロキソンの投与により、エンドルフィン経路、並びにオピオイド受容体以外のNMDAR及び受容体が中心となる特定の疾患に関与する様々な系又は経路又は回路の一部の外側での放射標識デキストロメサドンの特定の分布を検出することが可能になり得る。したがって、放射標識デキストロメサドン及び/又は他のNMDARチャネル遮断薬の分布パターンは、患者において疾患及び障害を診断するための診断ツールとして用いられ得る。放射標識デキストロメサドン及び/又はオピオイド受容体への親和性が低い他の放射標識NMDARチャネル遮断薬及び/又は放射標識治験薬の分布パターンもまた、有効な疾患修飾薬を選択するための薬物選択ツールとして用いられ得る。

【０６６２】

D. 診断ツールとして及び薬物選択ツールとしてのNMDARチャネル遮断薬との磁気共鳴分光法及び他の放射線医学技術の連携

磁気共鳴分光法(MRS)は、グルタミン酸の増加及び病理学的なNMDAR受容体活性化と潜在的に関連する疾患機序を理解するために使用されている。NMDAR活動亢進性は、ある特定の神経細胞(又は更には神経細胞外)集団に選択的であり得、疾患及び障害の多重度を誘発するか、悪化させるか又は維持し得る。NMDAR活動亢進性は、正常よりも高いレベルのグルタミン酸及び/又はPAM及び/又はアゴニスト物質により引き起こされ得、NMDARチャネル遮断薬、例えば、デキストロメサドンにより相関し得る(例えば、実施例1及び5)。

【０６６３】

デキストロメサドン及び/又は他のNMDARチャネル遮断薬によるMRS結果の変更は、患者において疾患及び障害を診断するため、及び処置効用に従うための診断ツールとして用いられ得る。デキストロメサドン及び/又は他のNMDARチャネル遮断薬による、並びに特に治験薬によるMRS結果の変更は、有効な疾患修飾薬を選択するための薬物選択ツールとして用いられ得る。

【０６６４】

E. NMDAR及びCNS外疾患及び障害

CNS、PNS及びある特定の特化した受容体のほか、末梢NMDARもまた、呼吸器、心血管及び泌尿生殖系の一部である細胞を含む大部分の細胞の膜で、並びに肝細胞、ランゲルハンス細胞及び免疫系細胞で[Duら、2016;Dickensら、2004;McGee MA、Abdel

-Rahman AA. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Signaling and Function in Cardiovascular Tissues. J Cardiovasc Pharmacol. 2016;68(2):97～105;Miglio G、Varsaldi F、Lombardi G. Human T lymphocytes express N-methyl-D-aspartate receptors functionally active in controlling T cell activation. Biochem Biophys Res Commun. 2005;338(4):1875～1883]、並びに血小板で[Kalev-Zylinska ML、Green TN、Morel-Kopp MCら、N-methyl-D-aspartate receptors amplify activation and aggregation of human platelets. Thromb Res. 2014;133(5):837-847]、実証されている。疾患及び障害は、末梢NMDARの過剰活性化により引き起こされ得る[Duら、2016;Maら、Excessive activation of NMDA receptors in the pathogenesis of multiple peripheral organs via mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and inflammation. SN Comprehensive Clinical Medicine (2020) 2:551～569]。

【０６６５】

本発明者らの開示(実施例1～11を含む)に基づいて、認知副作用及び乱用傾向がなく、NMDAR遮断作用を介してMDDなどの疾患に対して臨床意義のある治療効果を有する、非常によく耐容され、安全な薬物であるデキストロメサドンは、Duら、2016及びMaら、2020(それらの疾患及び障害は、参照により本明細書に組み込まれる)により列挙される疾患及び障害を含む末梢、CNS外、NMDARを含むNMDARの過剰活性化により引き起こされる疾患及び障害を予防、処置及び診断するのに潜在的に有用であり得る。特に、末梢NMDARの過剰活性化により引き起こされる、頭痛を含む身体痛及びウイルス感染を含む感染により引き起こされるGI症状は、デキストロメサドンにより軽減され得る。

【０６６６】

実験用マウスモデルにおいて、デキストロメサドンは、鎮痛性ではないものの(ホットプレート潜伏)、ナロキソン投与による影響を受けない脾細胞増殖を阻害し(レボメサドンを有意に超える)、免疫調節効果の非オピオイド媒介機序を示す[Hutchinson MR、Somogyi AA. (S)-(+)-methadone is more immunosuppressive than the potent analgesic (R)-(--)-methadone. Int Immunopharmacol. 2004;4(12):1525～1530]。更に、レボメサドンの活性は、デキストロメサドンの効果を減少させる。実施例1及び本出願に概説される他の観察に基づいて、本発明者らは、この免疫調節作用が、NMDARにおける意義のあるPAM作用のないデキストロメサドンのNMDAR遮断に起因すると仮定する。

【０６６７】

別の研究[Toskulkao T、Pornchai R、Akkarapatumwong V、Vatanatunyakum S、Govitrapong P. Alteration of lymphocyte opioid receptors in methadone maintenance subjects. Neurochem Int. 2010;56(2):285～290]では、慢性的な鎮静剤への曝露は、ヒトリンパ球におけるG-タンパク質共役オピオイド受容体遺伝子発現の下方調節を伴った。Taskulkaoら、2010の研究によると、鎮静剤がリンパ球に存在するオピオイド受容体の数の変化を誘導する機序は、鎮静剤が標的ニューロンにおける耐性及び依存性を誘導する機序の1つと同様であり得る。本開示に基づいて、本発明者らは、免疫細胞受容体調節の機序もまた、NMDAR遮断に潜在的に関連することを示唆する。

【０６６８】

最後に、He et alら[He L、Kim J、Ou C、McFadden W、van Rijn RM、Whistler JL. Methadone antinociception is dependent on peripheral opioid receptors. J Pain. 2009;10(4):369～379]に基づいて、メサドンの抗侵害受容性効果は、主にCNS中で作用するモルヒネ(レボモルヒネ)とは反対に、主に末梢性である(中枢投与されたナロキソンメチオジドにより遮断されない)。メサドンのこれらの末梢作用は、炎症細胞により発現されるNMDARを含むオピオイド受容体に結合した末梢受容体のNMDAR遮断に潜在的に関連し[Narita M、Hashimoto K、Amano Tら、Post-synaptic action of morphine on glutamatergic neuronal transmission related

to the descending antinociceptive pathway in the rat thalamus. J Neurochem. 2008;104(2):469～478;Rodriguez-Munoz M、Sanchez-Blazquez P、Vicente-Sanchez A、Berrocoso E、Garzon J. The mu-opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. Neuropsychopharmacology. 2012;37(2):338～349]、NMDARにおいて活性ではないレボモルヒネにより共有されない作用である(Gormanら、1997)。したがって、上記で導入され、実施例10で詳細に記載される誘導親和性はまた、デキストロメサドンを、免疫細胞を含むオピオイド受容体を有する標的末梢細胞に方向付け得る。

【０６６９】

更に、グルタミン酸は、血小板密顆粒に保存され、血栓形成中に大量に(〉４００μM)放出される。NMDARアゴニストは血小板活性化及び凝集を促進し、NMDARチャネル遮断薬は、阻害する。血小板中のNMDAR転写の存在(Kalev-Zylinskaら、2014)は、NMDAR発現を調節する血小板の能力を含意している。フローサイトメトリー及び電子顕微鏡により、非活性化血小板において、NMDARサブユニットは血小板内に含有されるが、血小板活性化後は血小板泡、糸状仮足及び微小粒子上に転移することが実証された(Kalev-Zylinskaら、2014)。

【０６７０】

播種性血管内凝固(DIC)は、身体全体を通して血餅が形成し、微小血管を遮断し、心臓、肺、肝臓、腎臓、脳等の臓器及び系に影響を及ぼす状態である。症状としては、胸部痛、息切れ、下肢痛、会話の問題又は身体の可動部の問題を挙げることができる。凝固因子及び血小板が使い果たされるにつれて、出血が起こり得る。これには、血尿、血便又は皮膚への出血が含まれ得る。合併症としては、多臓器不全が挙げられる。比較的一般的な原因として感染症、手術、大きな外傷、火傷、がん及び妊娠合併症が挙げられる。2つの主な種類として急性(急速な発症)及び慢性(緩徐な発症)が存在する。診断は、典型的には血液試験に基づく。所見としては、低血小板、低フィブリノーゲン、高INR又は高D-ダイマーを挙げることができる。処置は、主に元となる状態に対して向けられる。他の測定としては、血小板、クリオプレシピテート又は新鮮凍結血漿の投与を挙げることができる。しかしながら、これらの処置を支持する証拠は十分ではない。ヘパリンは、緩徐発生型に有用であり得る。入院する人の約1%がこの状態を罹患している。敗血症を有する人では、割合は20%～50%の間であり、死亡率が高い。Kalev-Zylinskaら、2014に基づいて、DICは、血小板により発現されるNMDARの過剰活性化により誘発されるか、維持されるか又は悪化し得る。デキストロメサドン及び他のNMDARチャネル遮断薬、並びにそれらの代謝産物は、過剰活性化された血小板NMDARを遮断することにより、DICを予防及び処置するのに潜在的に有用であり得る(実施例1～11)。

【０６７１】

F. COVID19

DICは、COVID-19による死亡の大部分に関係する(Wang J、Hajizadeh N、Moore EEら、Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series [出版に先立ってオンラインで公開、2020年4月8日]、J Thromb Haemost. 2020;10.1111/jth.14828. doi:10.1111/jth.14828)。

【０６７２】

COVID-19を有する患者のサブセットは、命の危険のある合併症を発症する。高齢の患者、男性患者、並びに呼吸器、心血管及び代謝共存症を有する患者で、よりリスクが高い。共存症及び高齢は、COVID-19合併症及び死亡のリスク増加と関連し、高度に可変の個体間転帰を決定する病態生理学的機序は不明である。

【０６７３】

NMDARは、免疫、呼吸器、心血管、腎臓、ニューロン及びまた血小板を含むすべての系からの細胞の膜で発現される。NMDAR活動亢進性は、肺、心血管、腎臓、代謝、CNS及び凝固の病理と関連する。NMDARチャネル遮断薬は、種々の要因により引き起こされ

る急性肺損傷を大幅に弱める(Duら、2016;Dickman KG、Youssef JG、Mathew SM、Said SI. Ionotropic glutamate receptors in lungs and airways: molecular basis for glutamate toxicity. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004;30(2):139～144)。DICは、COVID-19による死亡の大部分に関係し得る(Wangら、2020)。グルタミン酸は、血小板に保存され、血栓形成中に放出される。NMDARアゴニストは血小板活性化及び凝集を促進し、NMDARチャネル遮断薬は、阻害する(Kalev-Zylinskaら、2014)。

【０６７４】

異常な免疫反応は、COVID-19を含む感染症を有する患者における合併症のリスクに関係している。デキストロメサドンは、免疫系の一部の細胞により発現される受容体のNMDAR遮断に潜在的に関連する免疫系調節効果を有する(Heら、2004;Hutchinsonら、2009;Toskulkaoら、2009)。

【０６７５】

NMDARの活動亢進性は、正のアロステリック調節剤により、並びに外因性(例えば、薬物及び/又は毒素)及び/又は感染症により引き起こされる炎症を含む炎症が増加した代謝経路の中間体(例えば、キノリン酸)であるアゴニストにより強化され得る。ウイルス感染(COVID-19を含む)中に生成及び/若しくは放出される物質を含む炎症性物質、又は抗ウイルス薬を含む薬物の多重度は、正のアロステリック調節剤及びNMDARのアゴニストとして潜在的に作用し、合併症を誘発するか、維持するか又は悪化させる。

【０６７６】

患者のサブセットにおいて、COVID-19からの合併症は、細胞集団の多重度及び血小板におけるNMDARの過剰活性化により誘発されるか、維持されるか又は悪化し得る。デキストロメサドン及び他のNMDAR不拮抗チャネル遮断薬は、肝臓、膵臓及びCNS(Duら、2016;Dickensら、2004;Mcgeeら、2016;Welters A、Lammert E、Mayatepek E、Meissner T. Need for Better Diabetes Treatment: The Therapeutic Potential of NMDA Receptor Antagonists. Bessere Diabetesmedikamente sind erforderlich: therapeutisches Potenzial von NMDAR Antagonisten. Klin Padiatr. 2017;229(1):14～20;Miglioら、2005)及び血小板(Kalev-Zylinskaら、2014)を含む、免疫系、呼吸器系、心血管系、腎臓系、並びに胃腸及び代謝系の一部である細胞の膜で発現される活動亢進性のN-メチル-D-アスパルテート受容体(NMDAR)を通してCa^{2+}流入を下方調節することにより、COVID-19を有する患者における炎症性、呼吸器、心血管、胃腸、CNS、代謝及び凝集(例えば、DIC)合併症を軽減し得る。

【０６７７】

最近のオンライン公開は、オピオイド維持施設、Villa Maraini、Rome、Italyにおいて追跡したオピオイド常用集団における少数のCOVID-19合併症を示している("Coronavirus, i tossicodipendenti sembrano immuni: l'ipotesi degli esperti di Villa Maraini-Cri" Il Messaggero、2020年5月4日、Caltagirone Editore)。著者らは、これらの患者における異常な免疫系へのこの知見に寄与するものの、本発明者らの知見及び開示に照らして、本発明者らは、ラセミメサドンにより付与されるCOVID-19合併症に対する保護が、そのNMDARチャネル遮断活性に起因し得ることを開示する。実施例7に開示される通り、デキストロメサドンは、メサドンよりも強化された免疫調節作用を提供し得、より重要なことには、デキストロメサドンは、ラセミメサドンのオピオイド効果を有さないという利点を有する。

【０６７８】

既存の共存症を有する患者は、罹患した系、臓器及び組織の一部である細胞におけるNMDAR活動亢進性のために、より攻撃を受けやすい(Duら、2016)。

【０６７９】

症状の開始及び合併症の発症の間には、合併症の発症を予防し得る薬物療法、例えば、NMDARチャネル遮断薬の介入できる好都合な時間的治療ウィンドウが存在し得る。

【０６８０】

COVID-19合併症に対する相対保護の1つの可能性のある説明は、成人と比較してより若年の対象において見られる発達年齢により差次的なNMDARフレームワークに潜在的にある、まさに若年の患者において見られる(Hansenら、2017;Swanger SA及びTraynelis SF. Synaptic Receptor Diversity Revealed Across Space and Time. Trends in Neurosciences、2018年8月、41巻、8号:763～765)。したがって、より若年の患者は、炎症性メディエーター、PAM及び/又はアゴニスト及び/又はCOVID-19により誘導された過剰なグルタミン酸細胞外濃度によるNMDARの過剰活性化を受けにくい場合がある。特に、グルタミン酸及びグルタミン酸アゴニスト(NMDARのグルタミン酸部位においてアゴニストとして作用する物質)は、若齢GluN3Aサブユニット(これらのサブユニットは、グルタミン酸アゴニスト部位を欠く)においてアゴニストではなく、したがって、これらのサブユニットを有するNMDARサブタイプは、グルタミン酸(例えば、ジ-ヘテロマーGluN1-GluN3)に非感受性であるか、又は、グルタミン酸(例えば、トリ-ヘテロマーGluN1-GluN2-GluN3)及びNMDA部位における他のアゴニストに比較的非感受性である。カルシウム浸透性が低く、及び/又はグルタミン酸に非感受性であるか若しくは感受性が低いNMDARサブタイプは、細胞を、PAM及びグルタミン酸部位におけるアゴニストに起因する興奮毒性を含む興奮毒性を受けにくくし得る。NMDARサブタイプを含有するGluN3Aサブユニットは、Ca^{2+}を浸透しにくいか(トリ-ヘテロマー、例えば、GluN1-GluN2-GluN3)、又は不浸透である(例えば、GluN1-GluN3)(Roberts, A. C.ら、Downregulation of NR3A-containing NMDARs is required for synapse maturation and memory consolidation. Neuron 63、342～356(2009))。したがって、GluN3サブユニットを含有するNMDARの発現がより高い患者、例えば、小児患者は、成人のNMDARフレームワークと比較して、小児のNMDARフレームワークが、Ca^{2+}電流により影響を受けにくいため、NMDARを介したCa^{2+}流入の増加により誘導される合併症(例えば、DIC、呼吸器、心臓、腎臓、代謝合併症)に対して比較的保護され得る。性別に関連して差次的なNMDARフレームワークもまた、男性と比較して、女性患者において見られるCOVID-19合併症の負荷がより低いことを説明し得る。

【０６８１】

開放チャネルNMDARチャネル遮断薬(デキストロメサドン及びオピオイドの他の選択異性体、それらの代謝産物及びそれらの誘導体、ケタミン及びメマンチン及びアマンタジン)、とりわけCa^{2+}を選択的に遮断することによる有効用量におけるその好都合な安全性、耐容性、PKプロファイルを有するデキストロメサドン[活動亢進性NMDARを介した流入(実施例1～11)]は、COVID-19由来及び上記に列挙したDICの他の原因由来のDIC、並びに免疫学的(炎症反応)、呼吸器(咳、肺炎症、ARDS、呼吸不全)、心血管(HTN、虚血性心疾患及び心不全)、代謝(耐糖能障害及び糖尿病)、腎臓(腎機能障害)及び神経系合併症(味覚及び嗅覚欠陥、頭痛、神経精神欠陥、CVA)を含む他のCOVID-19合併症を軽減、処置及び/又は予防し得る。

【０６８２】

更に、デキストロメサドン及び他のNMDAR不拮抗チャネル遮断薬は、NMDARにおける正のアロステリック調節又はアゴニスト作用を有する分子による抗ウイルス又は他の治療薬由来のNMDAR媒介合併症を予防し得る(Hama R、Bennett CL. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. Acta Neurol Scand. 2017;135(2):148～160)。

【０６８３】

PAMであるゲンタマイシンにより潜在的に引き起こされる内耳における有毛細胞に対するNMDAR媒介毒性と同様に(実施例5)、COVID-19に関連する嗅覚及び味覚の喪失は、ウイルス又はNMDARにおけるPAM及び/若しくはアゴニストの存在若しくは非存在下でのその処置により引き起こされる専門感覚である嗅細胞におけるNMDAR媒介毒性を示し得る。

【０６８４】

デキストロメサドン及びそのスルホン誘導体は、咳を対症的に処置し得る(Winter C

A、Flataker L. Antitussive action of d-isomethadone and d-methadone in dogs. Proc Soc Exp Biol Med. 1952;81(2):463～465;Noel、Peter R et General Practitioner Research Panel. 〈〈The sulphone analogue of d-methadone: Assessment of antitussive activity in general practice〉〉、British Journal of Diseases of the Chest. 1963、57巻1号、48～52頁)。本発明者らの開示に基づいて、咳への有効性は、対症的であり得るだけでなく、病原の侵入口に隣接する細胞のNMDARにおける疾患修飾処置効果を示し得る。特に、COVID-19を有する患者のサブセットにおいて、主症状は、呼吸器ではなく胃腸であり、これらの患者について、デキストロメサドンは、胃腸症状(GI)の対症療法を提供し得る。しかしながら、GIの処置は、咳の場合と同様に、単に対症的ではなく、潜在的に、疾患の合併症を引き起こすGI管内のオピオイド受容体に結合した過剰刺激NMDAR受容体を遮断することによる疾患修飾性であり得る。

【０６８５】

デキストロメサドンの作用機序は、なお、任意の臓器、組織及び系の一部である細胞により発現される過剰刺激NMDAR、特に免疫学細胞(炎症反応)、呼吸器系細胞(気道炎症)、心臓及び欠陥細胞(HTN及び心不全)、ランゲルハンス及び肝細胞(耐糖能障害及び糖尿病及び肝不全)、GI細胞、腎臓(腎機能障害)、並びにNS細胞(専門感覚の不全を含む神経精神症状)、視床下部-下垂体-副腎系の一部である細胞(過剰アドレナリン作動状態)、並びに血小板(DIC)の膜で発現される過剰刺激NMDARを介した過剰なCa^{2+}流入の下方調節にある。ケタミンIVは、鎮静目的並びにCOVID-19合併症の処置及び予防のためのNMDARチャネル遮断薬作用の両方のために、人工呼吸患者において鎮静解離性用量で使用され得る。デキストロメサドンは、COVID-19合併症を予防及び処置するために使用され得、更に、鎮咳効果を発揮する。上記で概説し、実施例7の知見で確認される通り、ラセミメサドンについて記載される免疫調節作用(Toskulkao T、Pornchai R、Akkarapatumwong V、Vatanatunyakum S、Govitrapong P. Alteration of lymphocyte opioid receptors in methadone maintenance subjects. Neurochem Int. 2010;56(2):285～290)は、デキストロメサドンについて更により顕著であり得(Hutchinsonら、2004)、実施例3により確認される通り、オピオイド及び精神異常発現性効果がないことから臨床的に有用であり得る。これらの免疫調節効果は、COVID-19合併症を含む、MDD及び神経精神障害、自己免疫障害、感染性障害への治療作用を提供するほか、がん及びその合併症の治療にも役立ち得る。

【０６８６】

デキストロメサドンはまた、アマンタジン及びメマンチンなどの他のNMDAR不拮抗チャネル遮断薬の効果と同様に、例えば、ウイルス細孔チャネルを遮断することにより、抗ウイルス効果を有し得る。

【０６８７】

更に、末梢NMDARにおけるデキストロメサドンの作用は、末梢オピオイド受容体についてのその誘導親和性から利益を受け得(下記の実施例10を参照されたい)、標的末梢受容体に達し得る(Heら、2009)。Duら、2016により列挙される組織及び系のすべては、呼吸器、腎臓、心臓、膵臓、肝臓、GI及び免疫細胞を含む、オピオイド受容体を発現する細胞により構成される。

【０６８８】

G. アジア人系の患者

FDA(USA)及びEMA(欧州)の新しい薬物適用が基づく研究は一般にアジア人/日本人対象からのデータが限られるため、新しい薬物適用の認可を得るために、日本医薬品医療機器総合機構は、補足薬物動態(PK)安全性及び/又は薬力学(PD)効用研究を必要とする。PK及びPDの差は、遺伝的分散に起因する異なる集団間での薬物代謝の差により主に決定され、日本人対象における補足臨床研究のための日本の機構の要件の基本である。追加研究の要件のため、新しい薬物の日本人集団への販売は、日本における開発プログラムのための薬物を支持する新規データの追加に依存し得る。本出願で提示される新規データは、

アジア人系の患者に特異的な効用の仮説を実証し、必要な追加の研究の種類、設計及び範囲を定義する。

【０６８９】

日本人及び白色人種対象の間の公知の遺伝的差異(Hiratsuka M1、Takekuma Y、Endo N、Narahara K、Hamdy SI、Kishikawa Y、Matsuura M、Agatsuma Y、Inoue T、Mizugaki M. Allele and genotype frequencies of CYP2B6 and CYP3A5 in the Japanese population. Eur J Clin Pharmacol. 2002年9月;58(6):417～21)は、異なる集団間でのラセミメサドン及びデキストロメサドンへの差次的なPK及びPD応答を決定する可能性が高い。

【０６９０】

2012年9月、その発見並びに米国及び欧州における広くいきわたった使用後60年を超えて、ラセミメサドンは、日本で疼痛処置のために認可された。

【０６９１】

Takagi及びAruga(Takagi Y、Aruga E.New Opioid Options in Japan - Methadone、Tapentadol and Hydromorphone]. Gan To Kagaku Ryoho. 2018年2月;45(2):205～211)は、個体間での薬物動態の多様性がいかに有害事象の綿密なモニタリングを必要とするかを指摘する。Takagiら、2018により記載されたPK及びPDラセミメサドン多様性は、デキストロメサドンにも潜在的に関係する。ラセミメサドンは、シトクロムP450(CYP)アイソフォームCYP3A4、CYP2B6、CYP2C19により、並びに程度は低いがCYP2C9及びCYP2D6により、肝臓でN-脱メチル化されて、安定なオピオイド不活性代謝産物である2-エチリデン-1,5-ジ-メチル-3,3-ジフェニルピロリジンを生成する。

【０６９２】

CYP2B6、CYP2C19及びCYP3A4によるラセミメサドンの立体選択性代謝は、エナンチオ特異的メサドンアッセイを使用して研究され、CYP2B6は、優先的にデキストロメサドンを代謝し、CYP2C19は、優先的にレボメサドンを代謝し、CYP3A4は、選好を示さなかった(Gerber JG、Rhodes RJ、Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. Chirality. 2004;16: 36～44)。

【０６９３】

典型的には、橋渡し研究を使用して、主に白色人種集団において実施された研究からのPK及びPD結果の結果が解釈され、これらの結果がアジア人系の患者に適用される。

【０６９４】

本発明者らは、デキストロメサドンについての新しいデータ及びデータ分析を提示し、これは、差次的なPK及びPD応答が、アジア人及び/又は日本人患者における治療使用のためのデキストロメサドンの開発を妨げかねない臨床的に有意な負の転帰をもたらし得ないことを示唆している。本発明者らはまた、アジア人患者における効用を含む潜在的な効用を示唆する新しいデータ及び新しいデータ分析も提示する。本出願で提示されるデータは、アジア人及び/又は日本人集団におけるデキストロメサドンの更なる開発が潜在的に有益な治療使用を有し得ることを教示するほか、アジア人及び/又は日本人患者における治療使用のための新しい化学成分としてのデキストロメサドンの更なる開発経路についての情報をもたらす。

【０６９５】

1. 単回用量及び複数回用量漸増研究

本発明者らは、Bernsteinら、2019に示される単回用量及び複数回用量漸増研究(SAD及びMAD研究)からのデータの補足分析を実施し、多様な人種の対象[SAD(42名の対象):白色人種57.1%、アフリカ系アメリカ黒人28.6%、アジア人11.9%、混血人種2.4%;MAD(24名の対象):白色人種62.5%、アフリカ系アメリカ黒人20.8%、アジア人12.5%、混血人種4.1%]において、デキストロメサドンが、大部分の単回用量及び複数回用量パラメーターについて用量比例性を有する線形薬物動態を示すことを開示する。最大15

0mgの単回用量及び10日間にわたる最大75mgの一日用量は、治療下で発現した有害事象の大部分が軽度であり、重度又は深刻な有害事象は存在しなかったことから、十分耐容された。用量に関連して傾眠及び吐き気が生じ、大部分はより高用量レベルで存在した。呼吸抑制、解離及び精神異常発現性効果、又は突然の中止の際の離脱徴候及び症状の証拠はなかった。全体的な用量応答効果が観察され、より高用量でベースラインからのより大きなQTcF(QT間隔はFridericiaの式を使用して補正した)変化となったが、研究者らは、いずれの変化も臨床的に重大であるとは考えなかった。アジア人系の患者を含むこれらの対象において、in vivoでデキストロメサドンからレボメサドンへの検出可能な変換は存在しなかった。具体的には、この適用で、少なくとも1用量のデキストロメサドンを受容するこれらの研究に含まれた6名のアジア人対象において、最大150mgの単回用量及び10日間にわたる最大75mgの一日用量は、治療下で発現した有害事象の大部分が軽度であり、重度又は深刻な有害事象は存在しなかったため、十分耐容された。

【０６９６】

本発明者らはまた、デキストロメサドンで処置した対象(SAD及びMAD研究)において薬理ゲノミクス分析(下記に詳述する)を実施し、本発明者らは、高PK変動性にも関わらず、すべてのパラメーター及び用量レベルについての蓄積比が20%未満であり、したがって、個体間のばらつきはPKパラメーターに影響を及ぼすが、全体的な薬物蓄積には影響しないことを実証していると結論することができた。したがって、これらの薬理ゲノミクス分析の結果は、患者におけるデキストロメサドンPK及びPDの結果が、アジア人系の患者及び/又は日本人患者において再現可能である可能性が高いことを示唆する。

【０６９７】

2. 遺伝薬理学分析

DNA抽出のための血液試料を、各対象から得た。試料は、ゲノミクス研究室(LabCorp Clinical Trials - Genomics Lab [Seattle、Wash])への発送を待って-70℃以下で保存した。盲検分析に基づいて、特定の対象を緩徐又は急速な代謝群のいずれかとして同定した。これらの対象の血液試料からのDNAを抽出し、マイクロアレイ分析にかけて、特定の代謝酵素の特定の発現を決定した(下記を参照されたい)。

【０６９８】

薬理ゲノミクス試験は、DMETマイクロアレイ(Affymetrix社、Santa Clara、Calif)を使用して行った。試験による分析を、異なる代謝群に活性スコアを割当てることにより実施した:不十分な代謝群=0、中代謝群=1、高代謝群(EM)=2及び超迅速代謝群=3、不確定の場合には中間スコア、例えば、中代謝群又はEM=1.5、EM又は超迅速代謝群=2.5とした。SAD及びMAD研究の両方に共通の薬物動態パラメーターをプールした。DMETプロファイリングは、複数の代謝関連遺伝子についての多型性及び表現型についてのそれらの解釈及び関連遺伝子の活性を含んだ。しかしながら、遺伝子多型性の存在に基づく遺伝子活性に対する情報は、必ずしもすべての遺伝子について利用可能ではなかった。薬理ゲノミクスの報告は、文献(Fernandez CA、Smith C、Yang Wら、Concordance of DMET plus genotyping results with those of orthogonal genotyping methods. Clin Pharmacol Ther. 2012;92:360～365)に報告されるデキストロメサドン代謝に関連する代謝酵素、具体的には、CYP酵素であるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5及びCYP3A7のサブセットに限定された。

【０６９９】

合計でSAD研究から9つの試料、及びMAD研究から10個の試料を、薬理ゲノミクス分析のために選択し、両方の研究に共通のPKパラメーターを比較のためにプールした(選択した試料の1つはアジア人対象由来であった)。CYP3A4表現型は、試験したすべての対象について正常な代謝を示し、したがって、デキストロメサドン代謝に影響を及ぼさなかった。分析は、排出半減期及びCYP2B6代謝活性及びおそらくCYP1A2活性の間の仮の相関を示唆する。CYP2B6の高代謝群及び超迅速代謝群(活性スコア1.5～2.5)は、不十分な代謝群及び中代謝群と比較して、著しく短い排出半減期を有した。同様の傾向が、C

YP1A2について観察された。CYP2C19の排出との関係は、予想されるものとは反対であった:活性の増加は、長期デキストロメサドン排出と同時に起こった。CYP1A2及びデキストロメサドンの第1の用量後24時間にわたる曝露について仮の傾向が観察され、ここでは活性の増加は曝露の少なさと相関した。他のCYP酵素はいずれも曝露に対する効果を有さなかった。

【０７００】

デキストロメサドンの用量比例性は、文献においてこれまで十分には特徴付けられていない。PKパラメーターの高い変動性は、統計的有意性の決定を妨げたが、PKの線形性は、単回用量パラメーターについて仮に実証され、複数回用量パラメーターについて結論的に実証された。MAD研究についての用量比例性は、1日目に単回用量Cmax及びAUCtau、並びに10日目に定常状態Cmax、AUCtau及びCssについて実証された。MAD研究について用量比例性が確認されたにも関わらず、50及び75mg処置群の間の濃度及び曝露の比較は、ごくわずかな差を実証した。人口統計学/薬理ゲノミクス特徴に基づく50mg対象内でのより高い変動性、又は用量レベルに基づく血流から末梢分画への薬物の急速な吸収は、体循環に戻る緩徐放出と共に、この観察をおそらく説明し得る。末梢分画における別々の排出もまた、寄与し得た。

【０７０１】

6又は7回の一日用量のデキストロメサドンの後、定常状態に達した。SAD研究において、AUC0-inf対AUC0-24の比は、およそ2.5倍であり、パーセント変動係数は25%であった。これは、線形PKを推測させる定常状態曝露についての予想される蓄積比と考えられた。Cmax、Cmin及びAUCtauを使用して計算した蓄積比は、10日間の投薬にわたるデキストロメサドンの蓄積を実証した。蓄積比は、50mg用量レベルのAUCtauで最も高かったが、概して、2.3～3.4倍の範囲であった。したがって、デキストロメサドンの観察された蓄積は、50mg用量レベルで予想された蓄積に近いか、又はそれをわずかに超えた。高PK変動性にも関わらず、すべてのパラメーター及び用量レベルについての蓄積比は20%未満であり、したがって、個体間のばらつきはPKパラメーターに影響を及ぼすが、全体的な薬物蓄積には影響しないことを実証する。

【０７０２】

シトクロムP450酵素は、ラセミメサドンの場合のように、ラセミ立体異性体の1つへの選好を有する。CYP2B6は、デキストロメサドンの代謝においてL-メサドンよりも大きな役割を果たし、CYP2B6多型性は、デキストロメサドンの曝露に影響を及ぼすことが示された。MAD研究において、CYP2B6の高代謝群及び超迅速代謝群は、著しく短い排出半減期を有した。以前のデータは、CYP1A2がメサドン維持患者におけるラセミメサドン消長に対して何ら効果がないことを示したが、本発明者らは、健康な正常ボランティアにおいてより高い活性が、より短い排出半減期及び曝露の少なさと相関したことを観察した。しかしながら、本発明者らは、喫煙者を研究から除外し、タバコの喫煙はCYP1A2の公知の誘導物質であるため、研究集団の差がこれらの結果に影響を及ぼした可能性がある。

【０７０３】

潜在的な複合機序は、代謝酵素及びABCB1遺伝子によりコードされる、排出薬物輸送体であるP-糖タンパク質などの輸送体の間の相互作用により、デキストロメサドンの分布及び排出に関与する。この遺伝子における多型性は、メサドンのPKに激しく影響を及ぼすことが示唆されているが、しかしながら、一部には、変動する集団頻度を有するコード領域における単一のヌクレオチド多型性が多数であることに起因して、効果は決定的ではない。本発明者らが観察した高PK変動性は、複数のCYP酵素及びCYP2B6多型性の多様性によるデキストロメサドンの複合代謝と一致する。

【０７０４】

まとめると、日本人集団に特異的な遺伝的分散、及びデキストロメサドン曝露への公知の影響(Hiratsukaら、2002)を考慮し、上記に詳述される本発明者らの新規のデータ分析は、アジア人系及び/又は日本人集団におけるデキストロメサドン処置の安全性を示

し(上記で詳述される最大150mgのデキストロメサドン用量で処置した6名のアジア人患者からのSAD及びMADデータ)、アジア人及び/又は日本人患者集団におけるデキストロメサドンの更なる開発を奨励する。

【０７０５】

3．ラットにおけるPK及び安全性実験データ

本発明者らは、ラットにおける新規のPK研究及びラットにおける新規の安全性研究を実施した。これらの研究(下記で簡潔に考察される研究A、B及びC)は、アジア人及び/又は日本人系のヒト対象を含むヒト対象における研究の適切な設計のために必須の新規の情報を提供する。

【０７０６】

研究Aは、ラットへの経口及び/又は皮下投与後の単一の試験物の薬物動態研究であった。研究Aにおいて、合計で255個の研究試料を、メサドン(デキストロ及びレボエナンチオマー)について分析した。較正標準物及び品質管理試料からの結果は、すべての報告された濃度について方法の許容される性能を実証した。

【０７０７】

研究Bは、毒物動態評価によるラットにおける胎芽胎児発生に対するd-メサドンの効果についての研究であった。GD 6～17からd-メサドンを経口投与されたSprague-Dawleyラットにおけるこの胎芽胎児発生研究では、評価したいずれの用量レベルにおいても、母体の生存、臨床知見、卵巣及び子宮パラメーター、又は母体の巨視的知見に対する試験物に関連する効果は観察されなかった。試験物に関連するが、有害ではない、母体の体重減少及び/又は体重変化が10、20及び40mg/kg/日で、並びに母体の食物消費の減少が40mg/kg/日で観察された。評価したいずれの用量レベルにおいても、胎児の生存、性別比、体重、並びに外部、内臓及び骨格検査に基づく発達毒性の証拠は観察されなかった。これらの知見に基づいて、母体及び発達毒性の両方についての無毒性量(NOAEL)は、評価した最高用量レベルの40mg/kg/日(GD17 Cmax=738ng/mL;GD17 AUC0-24hr=9920hr*ng/mL)であると考えられた。

【０７０８】

研究Cは、ラットにおける様々な用量のデキストロメサドンの長期間安全性を記載するラットにおける91日間安全性研究であった。この研究は、新しい長期間安全性データ、特に、ラセミメサドンと比較してCNS効果及び呼吸抑制効果がないことを提供した。

【０７０９】

特に、研究Aは、性別に基づく差を含む、ラットにおける顕著なPK差を示し、これは、女性対象を含むアジア人及び/又は日本人対象からの研究及びデータを含むヒトデータの分析のために考慮される。特に、研究B及びCは、妊娠可能年齢の女性における研究及びデータを含むアジア人及び/又は日本人対象からの研究及びデータを含むヒト研究の設計及びヒトデータの分析を示す新規の安全性データを実証する。

【０７１０】

ラットにおけるこれらの新規のPK及び安全性実験データは、上記で提示したヒトPK、PD及び薬理ゲノミクスデータを考慮し、妊娠可能年齢の女性対象を含む女性対象を含むアジア人及び/又は日本人集団におけるデキストロメサドンの開発に有用な新しい支持及び新しい教示を加える。最後に、研究A、B及びCは、アジア人系、特に日本人系の患者を含む、潜在的により薬理学的に感受性である患者集団におけるデキストロメサドンの開発を奨励し、教示する。

【０７１１】

4．効用実験及び臨床データ

本出願で提示される新しい実験データ(実施例3)は、日本を含むアジアの国において、デキストロメサドンの臨床開発プログラムのための次の工程を更に支持及び教示する。実施例1～9は、すべて、日本人患者を含むアジア人系の対象における開発を含む疾患及び障害の多重度のためのデキストロメサドンの開発を支持する。

【０７１２】

特に、提示されるデータは、とりわけ、抑うつ、不安、情動調節障害、疲労及び強迫性障害;抜毛症、自傷性皮膚症(dermotillomania)及び咬爪から選択される自傷行動;離人症性障害;処方薬、違法薬物又はアルコールへの中毒;並びに行動嗜癖;神経障害性疼痛を含む疼痛;アルコール禁断症;並びに咳を含む神経精神疾患、障害、症状及び状態の神経生物学及び神経病理学に対する最近の発見に照らして、デキストロメサドンが潜在的に臨床関連のCNS可塑性効果及び挙動効果を生じることを示す。本出願で開示される神経可塑性及び挙動実験の結果は、プラセボと比較して試験されたアジア人対象(N=2)の100%においてデキストロメサドン投与により決定される血漿BDNFの増加を考慮し、アジア人及び/又は日本人患者への潜在的な治療効果の支持を提供する。

【0713】

まとめると、上記で開示される新しいデータ及び結果は、デキストロメサドンの安全性及び効用を支持し、白色人種集団と比較したPK及びPDパラメーター及び特徴の差を示す、アジア人及び/又は日本人集団などの集団のためのものを含む治療剤として及び/又は神経可塑性調節剤としてのデキストロメサドンの継続した臨床開発を教示する。

【0714】

(実施例10)

作用機序:エンドルフィン系及びNMDARとのその関係;MOR-NR1二重受容体ヘテロダイマーの選択的標的化;NMDAR誘導親和性;リガンドにより方向づけられるシグナル伝達

この実施例10は、気分を制御する脳回路の一部であるニューロンに対するNMDARのためのNMDARチャネル遮断薬であるデキストロメサドンの選択性を説明する新しい作用機序を提供する誘導を実証する。

【0715】

A. 前提

疼痛/痛覚脱失におけるその中心的役割が周知であるエンドルフィン系(Pasternak GW、Pan YX. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. Pharmacol Rev. 2013;65(4):1257～1317. 2013年9月27日公開)は、経験の感情的成分(例えば、喜び及び苦しみ)を調節する。エンドルフィン系は、恒常的な気分及び健康の主な生理学的調節因子であり、選択、社会的相互作用及び認知能力/興味を方向づける。状態(健康、満足)、及び機能(認知及び意欲機能、例えば、作業に集中する能力及びやる気;学習、記憶形成)、及び神経精神障害(例えば、気分変化、うつ又は躁、不安状態、中毒及び強迫行動)は、エンドルフィン系により高度に調節される。エンドルフィン系の恒常性は、MDD、GAD、OCD、中毒障害及び関連障害などの神経精神障害において変更される(Lutz PE、Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. Trends Neurosci. 2013;36(3):195～206)。

【0716】

エンドルフィン系における受容体-リガンド相互作用の特徴付けにつながる薬物であるオピオイド薬の慢性使用の臨床適用は、耐性、身体的依存及び中毒により制限される。これらの欠点にも関わらず、代替物がないことから、1950年代まで、オピオイドは気分障害及び不安を含む神経精神障害の処置に広く使用された。

【0717】

オピオイド受容体(MOR、DOR及びKORなど)との薬(又は内因性リガンド)の直接相互作用は、オピオイド効果の原因である(Pasternak及びPan.、2013)。エンドルフィン系へのすべてのアゴニストが気分向上剤であるとは限らない:MORの活性化は報酬応答(ベータ-エンドルフィン及びMORアゴニスト)と関連する一方、KORの活性化(ダイノルフィン及びKORアゴニスト)については逆のことが真であり、これは不快感と関連する。

【0718】

経験は、新規であっても又は繰り返されてもよい。特に、新規性はエンドルフィン放出と関連する。

【0719】

B. 新規性経験

新規性経験が好都合な進化/種の保存特徴を有する(例えば、性活動、食物摂取、又は更には普通の身体運動)場合、ベータ-エンドルフィンが放出され、ミューオピオイド受容体(MOR)が、喜び、くつろぎ及び更には多幸感の感覚(MORアゴニスト様感覚)を伴って活性化される。

【０７２０】

新規性経験が望ましくない進化/種の保存特徴を有する(例えば、経験が、疼痛の場合のように、種の保存を潜在的に又は実際に損なう結果を有する)場合、ダイノルフィンが放出され、カッパオピオイド受容体(KOR)が、不快な感覚(KORアゴニスト様感覚)を伴って活性化される。

【０７２１】

反復経験(すなわち、新規経験ではない)後に放出されるエンドルフィンの受容体結合効果は、NMDAR受容体活性化(耐性)により、及び最初の新規経験の結果として起こるNMDAR-媒介神経可塑性(反復刺激後のシナプスフレームワークの変化及びCa^{2+}流入の変化)により下方調節される。新規経験と比較した反復経験の効果へのこの耐性は、各最後の経験が以前の経験に対して「新規」経験になるため、各反復経験について真である。同じことが、例えば、娯楽目的又は鎮痛目的のためのオピオイドアゴニスト薬の反復摂取に当てはまる:反復用量の効果は、前述の「娯楽注射」又は「鎮痛効果」と比較して異なる(例えば、徐々に強度が低くなる)。この周知の現象である耐性は、NMDARの活性化及び先行する経験と比較して異なるCa^{2+}流入の下流の結果により引き起こされる。

【０７２２】

特定の経験に対するシナプスフレームワークの「処女性」(耐性の逆転)は、少なくとも部分的に、経験間の十分な時間がある場合、回復し得る[必要な時間の量は、個体(ベースラインシナプスフレームワーク)、並びに経験の種類及び強度、例えば、食物、性又は娯楽「注射」としてのオピオイド若しくは鎮痛性の「鎮痛剤」としてのオピオイドに依存する]。刺激間の時間(すなわち、選択回路の一部であるその特定のシナプス間隙においてグルタミン酸放出がない時間、及びしたがって、追加のNMDAR活性化のない時間)により、経験に関与する特定の細胞の膜で発現される特定のシナプスフレームワーク、すなわち、エンドルフィン系の一部である選択ニューロン内の機能ベースライン(NMDARチャネルの閉鎖状態)及び新しい構造(LTP+LTD)ベースラインに戻ることが可能になる。

【０７２３】

したがって、十分な時間が経過した場合、経験は、新規経験と比較して、同じ又は非常に同様の効果(感情応答の強度)で繰り返すことができる(耐性の逆転)。経験が進化論的な種の保存を強く含意する、例えば、食物及び性の経験である場合、NMDARが閉鎖状態に戻る、したがって、再度ミュー受容体がエンドルフィンの噴出への強い応答を誘発するのを可能にするのに必要な経験間での経過時間は、短い。これはまた、「注射」間で十分な時間を可能にするオピオイド中毒者、又はオピオイドが手術後疼痛に使用される場合、2回の外科手術が十分な時間分離され、したがって、2回の疼痛事象がオピオイドで処置される場合に真である:十分な時間が、薬物の2用量間で経過させることが可能である場合、オピオイド受容体に関連するNMDARは、そのベースライン活性に戻っているため、反復オピオイド薬の効果は、初回の使用後に経験される効果に近くなる。

【０７２４】

ストレスに曝露されたマウスにおける抑うつの確立された実験モデルは、性への興味の喪失(FUST、雌の尿のスニッフィング試験)、及び新規性食物への興味の喪失(NSFT、新規性抑制摂食試験)に基づく。本発明者らにより開示されるデータにおいて、デキストロメサドンは、これらのモデルにおいて抗うつ様効果発揮したことが示された。実施例2に基づき、実施例3に開示されるデキストロメサドンの持続した治療効果により確認されるこれらの抗うつ様効果について仮定される作用機序は、潜在的な神経可塑性誘導疾患修飾効果を示す。

【０７２５】

オピオイド受容体及びNMDAR(AMPARではない)は、脳の同じ領域に共存し(Narita

ら、2008)、選択ニューロンのシナプス後領域において、構造的に関連する(MOR-NR1はin vivoにおいて受容体ヘテロダイマーを形成する)。特に、AMPARの活性化は、これらのチャネルの開口が脱分極及びMg^{2+}遮断の放出に依存する(Mg^{2+}遮断の存在下で、これらのチャネルサブタイプは完全に遮断される)ため、GluN2A及びGluN2Bチャネルを介して電位依存性カルシウム流入を誘発するのに必要である。他方、GluN2C及びGluN2Dは、静止膜電位においてある程度のCa^{2+}流入を可能にする(Kunerら、1996;Kotermanskiら、2009)。したがって、デキストロメサドンは、GluN2C NMDARサブタイプ及びGlun2Dサブタイプに対して優先的に作用する(実施例1、5及び6)。

【0726】

NMDAR活性化は、エンドルフィンへの耐性についての分子機序であり(これは、生理学的及び進化論的種の保存機序として見ることができ、そのため、個体は無益な快楽主義的挙動にふけるよう動機付けられない)、また、オピオイド薬の特定の効果への耐性及び中毒性の周知の現象についての分子機序でもある(Trujillo KA、Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. Science. 1991;251(4989):85～87)。興味深いことに、耐性のレベル(開始及び強度)は、異なる効果について様々である:呼吸抑制及び多幸感への耐性は迅速かつ強力である一方、鎮痛効果への耐性はいくらか緩徐であり強度が低い。最後に、オピオイドの便秘性の効果への耐性はほとんど又はまったく存在しない。この後者の効果は、主にオピオイドの末梢効果であり、神経可塑性が、多幸感のような中心効果への耐性の機序であり得ることを示唆する。オピオイドの異なる効果へのこの差示的な耐性はまた、オピオイドによる特定のMOR-NR1ヘテロダイマー活性化を示す。本発明者らの実験による知見(実施例1～11)及び他の観察に照らして、これらのオピオイド効果への耐性、身体的依存、及びオピオイドの中毒傾向(身体的依存の解消後、中毒者において持続する不快感を含む、離脱の不快感)、並びに強迫行動は、MORと関連するGluN2C及び/又はGluN2D NMDARサブタイプの優先的な病理的活性化により潜在的に決定される。本発明者らは、同じ機序である選択MOR-NR1ヘテロダイマーの過剰活性化が、MDDの基本にあることを開示する。

【0727】

NMDAR活性化は、反復(新規ではない)刺激により誘導された経験(又はオピオイドの反復投与により誘導された)により引き起こされるエンドルフィン(又はオピオイド)の(耐性)効果を減少させることにより内因性オピオイド系の生理学的な機能性を調節する。定義により、新規経験への耐性は存在しない場合があり、オピオイドアゴニスト薬の初回用量への耐性は存在しない場合がある。学習/記憶の形態である耐性(神経可塑性の結果を有するNMDAR活動亢進性)は、反復経験及びオピオイドアゴニスト薬の反復用量に発展する。耐性の分子機序(反復経験への又はオピオイドの反復用量への)は、オピオイド受容体と構造的に関連する(物理的に連結した)NMDARのPAMである。NMDARチャネル開放の増加(PAM効果)は、Ca^{2+}流入を強化する(Naritaら、2008)。したがって、そのシナプスホットスポットにおいてMOR-NR1ヘテロダイマーを発現するシナプス後ニューロンにおける過剰なCa^{2+}流入は、耐性の分子基盤である(反復経験又は痛覚脱失若しくは娯楽目的のための反復オピオイド用量の効果を減少させる)。

【0728】

「正」の反復経験は、そのMORと構造的に関連する(NR1-MORの物理的な連結)NMDARの活性化を引き起こし、その新規性を失ったそのような「正」の経験を繰り返すことのへの興味の相対的又は更には絶対的喪失によるベータ-エンドルフィンの上昇への耐性を決定する。同時に、「正」の反復経験は、とりわけ、反復経験間に「適当」な量の時間が経過することが可能である場合、満足の状態を決定し得る。この「適当な量の時間」は、個体(及びそのシナプスフレームワーク)及び経験の種類に従って様々である[一般に、生存に必要な食物及び性の経験(種の保存の経験)は、より短い「適当な量の時間」を有する、つまり、反復経験により喜びを経験することが可能になる経過時間が、生存への重要性が低い他の刺激と比較して、より短い]。

【０７２９】
エンドルフィンによるこの生理学的なＮＭＤＡＲの活性化(「正」の経験)及びその下流効果(ＬＴＰ)は、反復経験が何度も繰り返された場合、経時的に減少する。経験間に時間が経過した場合、エンドルフィンのＰＡＭ効果の非存在下でＮＭＤＡＲはベースライン活性に戻る。この経過時間(曝露間の「沈静」)により、生理学的な下流結果、例えばＬＴＰ及び記憶の新しい層を伴うチャネルの閉鎖及びCa^{2+}流入の減少が可能になる。経験が、しばらくの間繰り返される場合、関連するＭＯＲは、再度、生理学的にベータ-エンドルフィンに応答することが可能になり、経験の繰り返しによる報酬が戻り、したがって、経験への興味が戻ることになる。

【０７３０】
本発明者らにより開示される実験モデルで見られる通り、ＭＯＲ-ＮＲ１複合体の一部であるＮＭＤＡＲチャネルが、病理学的に活性である(例えば、慢性的なストレスのために)場合、抑うつの単独症状の実験モデルにおける場合のように、細胞機能障害による過剰なCa^{2+}侵入及びＬＴＰ機構の停止、並びに食物及び性への関心の喪失(及び他の活動:無快感症)が経時的に持続する。患者におけるＭＤＤは、持続方式における低親和性ＮＭＤＡＲチャネル遮断薬であるデキストロメサドンにより成功裡に逆転した(実施例３)。

【０７３１】
素因のある個体[「素因のある」シナプスフレームワーク、特に「素因のある」ＮＭＤＡＲフレームワーク、例えば、刺激後、過剰活性化されたままになりやすい(病理学的に活動亢進性の)ＮＭＤＡＲを有する個体]において、少数の「正」の反復経験、又は更には単一の「正」の報酬のある新規経験は、持続性のＮＲ１-ＭＯＲヘテロダイマーの過剰活性化(例えば、中毒、とりわけオピオイド中毒及び/又は行動嗜癖だけでなく、また、ＯＣＤ及び躁状態、又は更には、例えば、オピオイド「注射」により獲得した、一生に一度の「至福の状態」を再度達成することができないことによる抑うつ)に基づいて、神経精神障害を誘発するか、悪化させるか、又は維持し得る。更に、変動するＮＭＤＡＲ調節不全は、双極性障害の臨床病態の分子基盤であり得る。

【０７３２】
同じ機序(ＮＲ１-ＭＯＲの過剰活性化)により、ミューアゴニストオピオイドの反復用量は、耐性及び依存を引き起こし、薬物又はアンタゴニストの投与の突然の中止の際に身体症状(ＭＯＲに連結した末梢ＮＭＤＡＲの過剰活性化)及び精神症状(ＭＯＲに連結した末梢ＮＭＤＡＲの過剰活性化)を有する離脱を引き起こす(Ｔｒｕｊｉｌｌｏ及びＡｋｉｌ、１９９１)。同じ機序(より低いレベルのＮＭＤＡＲの過剰活性化の持続)は、離脱の身体症状の解消後、ＭＤＤを誘発し得る。強力なミューアゴニストであるオピオイドが、疼痛又は娯楽目的で使用される場合、原則として、疼痛に対する鎮痛効果、又は多幸性「注射」、又は呼吸抑制は、用量の増加により、実用的には常に得ることができ(鎮痛及び多幸性効果に天井はない)、ＮＭＤＡＲの過剰活性化及びその結果としての耐性は、フルアゴニストであるミューオピオイドの十分高い用量により克服され得ることを含意する。この原則は、その極端な例外を有し、例えば、非常に高用量のミューオピオイドアゴニストで処置される慢性疼痛患者において見られる痛覚過敏では、ＮＭＤＡＲの活動亢進性が、慢性用量のミューアゴニスト(又はそれらの代謝産物)の増加によりあまりに強調され、その結果、それはもはやより高いオピオイド用量により克服できず、実際、痛覚過敏は用量の漸増により悪化する。この状況において、痛覚過敏は、一般により低い等鎮痛性用量の、異なるミューアゴニストを交替で使用することにより解消又は改善され得る(Ｐａｓｔｅｒｎａｋ及びＰａｎ、２０１３)。非常に高用量の慢性的なオピオイドにより誘導されるＮＭＤＡＲの激しい過剰活性化のこのモデルと同様のものとして、非常に激しい反復外傷経験、例えば、退役軍人におけるＰＴＳＤを挙げることができる。

【０７３３】
「負」の反復経験(又は負の経験の休止)は、ＫＯＲと構造的に関連するＮＭＤＡＲの過剰活性化を引き起こし、ダイノルフィンの新しい急上昇への耐性及び同様に負の経験に関連する不快感の高さの減少(負の経験の効果への慣れ、苦境へのより高い耐性)を伴うが、また

、低レベルの不快感(MDD、PTSD)の持続又は軽度事象への鋭敏化も決定し得る。興奮及び鋭敏化の両方は、NMDAR媒介現象であることが公知である(Trujillo及びAkil、1991;Trujillo KA. Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? A review of preclinical studies. Psychopharmacology (Berl). 2000;151(2-3):121～141)。重度の抑うつを有する患者は、概して、正の経験への応答性が低くなる(無快感症、抑うつのホールマークとして公知)だけでなく、また、負の経験への応答性も低くなる(喪失への無関心、例えば、死別又は失業への無関心;抑うつのあまり強調されない病態であるこの無関心は、SDQ尺度の質問6により捕捉される)。したがって、一部の経験のある軍人において見られる戦争への相対的「無関心」は、効率的な(恐慌状態ではない)戦闘反応に必要ではあるものの、NMDAR過剰活性化(NR1-KOR)及びダイノルフィン刺激に対するKOR受容体の応答の減少の病態であり得る。

【０７３４】

素因のある個体において、「負」の反復経験又は更には単一の「負」の新規経験(とりわけ、特に「強い」場合)は、神経精神障害(例えば、PTSD及び死別障害を含むMDD関連障害)を誘発するか、悪化させるか又は維持し得る。外傷経験後のこれらの神経心理学的症状の持続は、LTP機構の損傷を引き起こす過剰なCa^{2+}流入によるNR1-KOR過剰活性化により分子レベルで説明できる。

【０７３５】

したがって、MDDは、MOR及び/又はKORと関連する活動亢進性のNMDARにより引き起こされ得る。

【０７３６】

本出願に開示される通り、NMDARの活性化が過剰である場合、例えば、病理学的かつ持続性に活性化されたGluN1-GluN2C及び2Dサブタイプでは、神経精神障害は、過剰なCa^{2+}流入、及び結果として神経可塑性機構の調節不全、すなわち、シナプスタンパク質の転写、合成、アセンブリ及び発現、並びにBDNFを含む神経栄養因子の転写、合成及び放出の下流シグナル伝達の調節不全(実施例2を参照されたい)、並びに結果として、LTP/LTDの変更により誘発されるか、維持されるか又は悪化し得る。NMDARの持続性過剰活性化の臨床病態は、罹患した脳領域、又はより正確には、罹患したニューロン集団及び関連する受容体及び機能性回路に依存する。MDD及び関連障害の場合、オピオイド受容体と物理的に連結した(構造的に関連する)NMDARの持続性過剰活性化(例えば、とりわけGluN2CサブタイプのNR1-MOR及び/又はNR1-KOR)は、エンドルフィン系の生理学的調節機能を破壊し、MDD及び関連障害を引き起こす。

【０７３７】

安全かつ十分に耐容されるNMDARチャネル遮断薬(例えば、デキストロメサドン)の使用が進むことにより教示される知識として、神経精神医学者は、NMDAR活動亢進性(NMDARチャネル遮断薬への応答)又はNMDAR活動低下(NMDARチャネル遮断薬の投与後の悪化)に関連して障害を理解することができるようになる。NMDAR活動亢進に続発性ではない障害は、デキストロメサドンの投与後、改善しないか又は悪化する。

【０７３８】

したがって、受容体(オピオイド受容体をを含む)と関連するNMDARの過剰活性化の臨床病態は、前記NMDARと物理的に連結した選択受容体を発現する罹患したニューロン及びニューロン集団及び回路に関連する。NMDAR過剰活性化のこれらの臨床病態は、個体特有のNMDARフレームワークに依存し、これは、遺伝的に決定され、次いで、環境刺激により後生的に成形され、発達相(すなわち、年齢)、社会文化的変動因子及び更には性差により変化する。

【０７３９】

NMDARは、記憶形成の中心であり(学習、LTP/LTD)、CNS(及びこれらの細胞の主機能に関連する指示、例えば、ランゲルハンス膵臓細胞におけるインスリン生成又はリンパ球における免疫記憶の生成を正確にシグナル伝達するためにそれらが必要であるCNS

外)に遍在する。ＮＭＤＡＲは、特定のニューロン集団及び回路の機能により異なる選択受容体[例えば、エンドルフィン系におけるオピオイド受容体、並びに他のＣＮＳ系及び回路の他の受容体(又は更には他の組織におけるＣＮＳ外受容体)]に構造的に関連する。活動亢進性のＮＭＤＡＲが、エンドルフィン系におけるようにオピオイド受容体と構造的に関連する場合、ＭＤＤ及び関連障害などの神経精神障害が発症し得る。活動亢進性のＮＭＤＡＲが、他の受容体、例えば、ニコチン受容体と構造的に関連する場合、様々な神経精神障害、例えば、認知症が発症し得る。

【０７４０】

ケタミン、デキストロメトルファン及びデキストロメサドンは、オピオイド受容体への低親和性を有する(メマンチンは有さない)。これらのＮＭＤＡＲチャネル不拮抗遮断薬(例えば、ケタミン、デキストロメトルファン及びデキストロメサドンであるが、メマンチンではない)は、オピオイド受容体と構造的に関連する(物理的に連結した)活動亢進性のＮＭＤＡＲを有するニューロンにおいて過剰なCa^{2+}流入を下方調節することにより、潜在的に、これらのオピオイド受容体のエンドルフィンへの生理学的応答を回復させ、エンドルフィン系の調節不全により引き起こされる神経精神障害を寛解させる。

【０７４１】

オピオイド受容体に結合する生理学的神経ペプチドであるエンドルフィンは、健康、報酬機序、ストレス低減及び新規性刺激への応答に関与する。エンドルフィン経路の破壊は、抑うつの単独症状と関連し(Ｌｕｔｚら、２０１５)、エンドルフィンレベルは、抗うつ薬への応答と関連する(Ｋｕｂｒｙａｋ ＯＶ、Ｕｍｒｉｕｋｈｉｎ ＡＥ、Ｅｍｅｌｊａｎｏｖａ ＩＮら、Ｉｎｃｒｅａｓｅｄ β-ｅｎｄｏｒｐｈｉｎ ｌｅｖｅｌ ｉｎ ｂｌｏｏｄ ｐｌａｓｍａ ａｓ ａｎ ｉｎｄｉｃａｔｏｒ ｏｆ ｐｏｓｉｔｉｖｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｔｏ ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ. Ｂｕｌｌ Ｅｘｐ Ｂｉｏｌ Ｍｅｄ. ２０１２;１５３(５):７５８～７６０)。

【０７４２】

本発明者らは、病理学的かつ持続性の活動亢進性ＮＭＤＡＲ、例えばＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｃサブタイプに対する優先的な作用(実施例１、５、６)を含むデキストロメサドンのＮＭＤＡＲチャネル不拮抗遮断作用の証拠を提示し(実施例１)、本発明者らは、デキストロメサドンによるCa^{2+}電流のこの下方調節が、神経可塑性機序を介して動物モデル及びヒトにおいて(実施例３)治療に役立ち得るという証拠を提示した。

【０７４３】

更に、本発明者らは、ＭＤＤ及び関連障害が、オピオイド受容体と構造的に関連する病理学的かつ持続性に活性化されたＮＭＤＡＲの選択過剰活性化により引き起こされ得ることを開示している。ＮＲ１-ＭＯＲ又はＫＯＲ相互作用は、エンドルフィンの生理学的効果を調節する(エンドルフィン又はオピオイドのＭＯＲ及びＫＯＲに対する効果は、構造的に関連するＮＭＤＡＲの状態により調節される)。ＮＭＤＡＲ過剰活性化は、生理学的なエンドルフィン相互作用を破壊し、最終的には、ＮＭＤＡＲ調節神経可塑性(シナプス構造及びしたがって、シナプス機能)と干渉し、これは、個体の生涯のうちの任意の所与の時点でリアルタイムの気分状態、認知機能及び社会的相互作用により示される。

【０７４４】

上記で開示される通り、選択ＮＭＤＡＲ集団、例えば、病理学的かつ持続性の活動亢進性ＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｃ及び/又はＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｄサブタイプを優先的に標的化する一方、生理学的及び位相性開放/閉鎖ＮＭＤＡＲを節約する(例えば、Mg^{2+}遮断により強くゲーティングされたＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ａ及びＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｂサブタイプ)、潜在的な治療薬の能力は、軽度から中等度の強度の解離症状(デキストロメトルファン及びケタミン)からＭＫ-８０１で見られる昏睡までの範囲の認知副作用を回避するために重要である(Ｔｒｕｊｉｌｌｏ、２０００)。これらの副作用は、電位開口型の受容体の機能が遮断される場合に見られるか、又は比較的電圧依存性のＮＭＤＡＲサブタイプの過剰な遮断を含む、その生理学的機能と干渉する任意のＮＭＤＡＲサブタイプの遮断が過剰である場合に見られ得る(例えば、ＮＲ１-ＮＲ２Ｃは、病理学的かつ持続性の活性とは反対に生理学的かつ持続性に開放する)。試験したすべての臨床的に耐容されるＮＭＤＡＲチャネル遮断薬について示されたＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｃ及び/又はＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｄサブタイプの優先的な遮断(実施例１)は、生理学的濃度(１ｍＭ

)の細胞外Mg^{2+}の存在により数倍強調される(Kuner及びSchoepfer、1996;Kotermanski及びJohnson、2009)。

【０７４５】

NMDARは、CNS(及びCNS外)に遍在し、エンドルフィン系の調節不全により潜在的に引き起こされるMDD及び関連神経精神障害などの特定の障害を標的化する場合、オピオイド受容体(例えば、NR1-MOR)と機能的かつ構造的にも関連する(物理的に連結した)病理学的かつ持続性の活動亢進性NMDARを優先的に標的化する薬物に望ましいと考えられる。本出願及び下記全体を通して概説される本発明者らの新規観察に照らして、この更なる薬物の選択性[病理学的かつ持続性の活性GluN1-GluN2C及び2Dサブタイプへの既に記載された選択性(選好性、実施例1)の上のオピオイド受容体と構造的に関連するNMDARへの選択性]は、MDD及び関連障害の処置のためのNMDAR不拮抗遮断薬の有効性についての本質的な特徴であるようである。MDDの場合、Rodriguez-Munozら、2012により記載され、Naritaら、2008により予想されたMOR-NR1ヘテロダイマーの標的化は、「健康」の生理学的状態の維持におけるエンドルフィン系の生理学的役割のために有用であり、これは、MDD及び関連障害において変更され、オピオイド受容体及びNMDARは、選択脳領域(エンドルフィン経路)において構造的に関連して、ニューロのシナプス後領域においてヘテロダイマー(MOR-NR1)を形成する(Naritaら、2008;Rodriguez-Munozら、2012)。

【０７４６】

したがって、エンドルフィン経路の一部であるニューオンでのNMDARの破壊により誘発されるか、維持されるか又は悪化する疾患の場合、オピオイド受容体(エンドルフィンへの受容体)と構造的に関連する(物理的に連結した)NMDARの選択標的化が望ましい。

【０７４７】

誘導親和性仮説;リガンドにより方向づけられるシグナル伝達;二重受容体;偏向性のシグナル伝達:

MDD及び関連障害の有効な処置のために、オピオイド受容体及びNMDARの両方に親和性を有する薬物は、エンドルフィン系の一部であるニューロンの膜で発現されるオピオイド受容体と構造的に関連する(物理的に連結した)NMDARを選択的に標的化する目的に有利であり得る。オピオイド受容体への親和性を有さないNMDARチャネル遮断薬(例えば、メマンチン)は、選択的にエンドルフィン系を標的化/それに到達しない場合があり(ただし、別の系には選択的に到達し、その系の機能不全により誘発される疾患、例えば、別の受容体、例えば、ニコチン受容体と関連するNMDARを選択的に標的化することにより、アルツハイマー病に潜在的に有効であり得る)、したがって、MDD及び関連障害に有効ではない(Zarateら、2006;Kishi T、Matsunaga S、Iwata N. A Meta-Analysis of Memantine for Depression. J Alzheimers Dis. 2017;57(1):113～121)。オピオイド受容体に対してのみ作用する薬物、例えば、ミューフルアゴニストであるモルヒネ[(レボモルヒネは、NMDARチャネル遮断薬活性を有さない(Gormanら、1997)]は、実際に、MDDに対する反対の効果を有する:「多幸性」のMORを標的化することにより、レボモルヒネは、NMDARにおいてPAMとして作用し、MOR-NR1ヘテロダイマーを選択的に標的化する。「不快感性」のKORを選択的に標的化する(アンタゴニスト作用)デザイナーオピオイド組合せ(例えば、ブプレノルフィンとサミドファンの組合せ)でさえ、エンドルフィン系を選択的に標的化し得るが、また、物理的に連結した受容体においてNMDAR活性を誘発する可能性が高く、ブプレノルフィン/サミドファン組合せによるKORアンタゴニズムを介して生成されるMDDに対する治療効果の逆転を伴うKORアンタゴニスト効果への耐性がもたらされる。実際、KORアンタゴニズムを介した不快感の逆転のためのデザイナー組合せ薬は、初期有効性を示した後、抑うつの単独症状の処置のための効用が喪失した(Ragguett RM、Rong C、Rosenblat JD、Ho RC、McIntyre RS. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of buprenorphine +samidorphan for the treatment of major depressive disorder. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018;14(4):475～482;Zajecka JM、Stanfor

d AD、Memisoglu A、Martin WF、Pathak S. Buprenorphine/samidorphan combination for the adjunctive treatment of major depressive disorder: results of a phase III clinical trial (FORWARD-3). Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:795～808.2019年4月4日)。ブプレノルフィンとサミドファンの組合せの効用の喪失は、構造的に関連するNMDAR(KOR-NR1ヘテロダイマー)の活性化(PAM効果)を介したKORアンタゴニスト効果への耐性の機序と一致する。

【０７４８】

強(高親和性)オピオイドのオピオイドアゴニスト効果がNMDAR遮断に対して優勢である、例えば、ラセミメサドン及びレボメサドン又はラセメトルファン及びレボメトルファンの場合、オピオイド効果がNMDARチャネル遮断効果に対して優勢であることから、MDD及び関連障害に有効であるためには、オピオイド及びNMDAR作用の両方を有する薬物は、高親和性オピオイド薬(強オピオイド)であるべきではない。しかしながら、NMDAR遮断活性は、耐性を防止することができ(それは、MOR活性化のPAM効果を防止する)、用量漸増への必要性は低く、レボモルヒネ(NMDARチャネル遮断活性のないMORアゴニスト)と比較して、メサドン(MORアゴニスト+NMDARチャネル遮断薬)で安定用量が維持される傾向がある。

【０７４９】

したがって、強オピオイド[例えば、フルオピオイドアゴニストであるl-モルヒネは、NMDAR遮断活性がない(Gormanら、1997)]は、オピオイド効果を発揮し、耐性を誘導する(すなわち、過剰活性化及び過剰なCa^{2+}流入を引き起こすNMDARにおいてPAMとして作用する)。耐性は、一般に、用量を増加させることにより克服できる:これは、がん疼痛処置の分野において周知であり(Pasternak及びPan、2013)、この場合、疼痛管理の医学的必要性が一部の麻薬副作用のマイナス面に優り、高用量のオピオイドが疼痛管理のために日常的に使用される。強いミューアゴニストとしての活性及びNMDAR遮断作用の両方を有する薬物(例えば、ラセミメサドン及びレボメサドン又はラセメトルファン又はレボメトルファン)は、鎮痛効果への低い耐性(モルヒネと比べて低い用量漸増)を示す。

【０７５０】

他方、一部の高親和性の強オピオイド薬のある特定のデキストロ異性体は、ラセミ混合物と比較して同様のNMDAR遮断作用を維持する一方、オピオイド受容体への低親和性を有する薬物、すなわち、デキストロメトルファン及びデキストロメサドンである(Coddら、1995)。デキストロメサドンは、NMDAR活動亢進性により誘発されるか又は維持される障害の治療に役立ち得る用量で臨床的意義のあるオピオイド効果を有さない(実施例3)。これらの薬物の低オピオイド受容体親和性は、臨床的に明らかなオピオイド効果をもたらさない:用量を増加させることによる、デキストロメサドン及びデキストロメトルファンの用量制限副作用は、オピオイドに典型的な副作用(昏睡、呼吸抑制)ではなく、更に非常に高用量のデキストロメサドンさえ投与される。高用量においてオピオイド効果を欠くことは、げっ歯類研究においても見られる:ラセミメサドン及びl-メサドンで処置した動物においてのみ、死亡の前に昏睡及び呼吸抑制があり、デキストロメサドンで処置した動物においてはなかった(これらの動物では、死亡は、けいれんが先行する「全か無か」の急な現象であった)(Scott CC、Robbins EB、Chen KK: Pharmacologic comparison of the optical isomers of methadone. J Pharm Exp Ther. 1948; 93: 282～286)。

【０７５１】

更に、NMDARチャネル遮断作用を有さないオピオイド、例えば、モルヒネ(l-モルヒネ)は、NMDARにおいてPAMとして作用することにより、NMDARチャネル遮断活性なしに、抑うつを含む、とりわけ、中毒障害の範囲内の抑うつを含む神経精神病症状及び障害を実際に誘発するか、悪化させるか又は維持し得る。

【０７５２】

D. 神経精神障害のための治療及び診断標的化としてのNMDARの再考察:エンドルフ

ィン系の一部である選択ニューロン集団により発現されるNMDARを標的化する戦略としての誘導親和性

実験データ(実施例1～11)から、本発明者らは、MDDのための有用なNMDARチャネル遮断薬の特徴を開示することができる。これらの特徴としては、以下が挙げられる:(1)不拮抗チャネル遮断によるNMDARへの低マイクロモル親和性(実施例1);(2)主受容体サブタイプ(2A～D)にわたる同様の親和性(実施例1);(3)Mg^{2+}遮断を受けにくい(電位開口型の位相性活性化を受けにくい)受容体サブタイプ、例えば、GluN1-GluN2C及びGluN1-GluN2Dへの優先的な親和性(実施例1)[この優先的な親和性は、生理学的濃度のMg^{2+}の存在下で数倍拡大される(Kuner及びSchoepfer、1996;Kotermanski及びJohnson、2009;パッチクランプ研究、実施例6)];(4)NMDARにおける相対的に高い「トラッピング」及び実質的に有用な動態である「オン」及び「オフ」動態(実施例6);(5)PAM及び/又はアゴニストあり又はなしで低グルタミン酸濃度の効果に拮抗する能力(実施例5);(6)覚醒状態に必要な「認知」機能のリアルタイムでの進行に関与するNMDARの節約を示す、MDD有効用量での患者における認知副作用の非存在(実施例3);(7)オピオイド受容体への低親和性:オピオイド受容体と構造的に関連する(物理的に連結した)NMDARへの誘導親和性*、及びしたがって、エンドルフィン系へのトロピズム;(8)NMDARチャネル遮断薬(デキストロメサドン)の脳濃度は、持続性及び位相性の両方で生理学的に作用するチャネルを節約しながら病理学的かつ持続性の活動亢進性NMDARチャネルに対する作用を発揮するのに十分であるべきである。デキストロメサドンは、血漿濃度と比較して脳において3～4倍高い濃度に達する。その特有の化学構造、その低分子量(345.91)及び分配係数(logP=3.30)により、望ましいCNS浸透が可能になる;並びに(9)Mg^{2+}により既に遮断された位相性及び生理学的に作用するチャネルは、脱分極状態の間を除いて、緩徐な開始のためにデキストロメサドンによる影響を受ける可能性が低い。(10)正荷電分子:Mg^{2+}により発揮される遮断と同様に、正電荷によりデキストロメサドンが静止膜電位中に(最も負の電圧において)その遮断を発揮することが可能になる:外部刺激及びシナプス前グルタミン酸放出の文脈で脱分極が起こる場合、MDD治療用量におけるデキストロメサドンによる認知効果の非存在により確認される通り、Mg^{2+}及びデキストロメサドンはいずれもチャネルから排出されて刺激への生理学的応答が可能になる(実施例3)。

【0753】

NMDAR誘導親和性(MDD)は、以下の通り定義される:無視できないオピオイド臨床効果(例えば、非常に弱い部分的オピオイドアゴニスト)をもたらすオピオイド受容体親和性は、NMDAR遮断活性の治療効果を克服することができないが、薬物を標的細胞集団、例えば、シナプス後ホットスポットにおいてヘテロダイマーに構造的に連結したNR1-MORを発現する細胞、例えば、エンドルフィン経路の一部である細胞へと方向づけることができる。

【0754】

NMDAR誘導親和性は、以下の通り定義される:定義:NMDARチャネル遮断薬を標的細胞集団:ヘテロダイマー、例えば、アルツハイマー病及び例えば、薬物がメマンチンの場合、nAChR/NMDAR複合体に構造的に連結したNMDAR受容体を発現する細胞へと方向づける選択受容体(例えば、アルツハイマー病におけるMDD又はnAChR/NMDAR複合体の場合のオピオイド受容体、又は他の神経精神障害の場合の他の選択ヘテロダイマー受容体)への受容体親和性(Elnagar MR、Walls AB、Helal GK、Hamada FM、Thomsen MS、Jensen AA. Probing the putative α7 nAChR/NMDAR complex in human and murine cortex and hippocampus: Different degrees of complex formation in healthy and Alzheimer brain tissue. PLoS One. 2017;12(12):e0189513. 2017年12月20日公開)。

【0755】

NMDARアンタゴニスト治療活性を有する薬物への誘導親和性は、臨床的に耐容されるか、又は無視できない誘導効果(デキストロメトルファン及びデキストロメサドンのオピオイド親和性の場合のように)をもたらすはずであり、病理学的に活動亢進性のチャネル

に対するNMDAR治療遮断効果を克服する(例えば、PAM効果を介して)ことができない:用量を増加させることにより、用量制限副作用は、あるとしても、NMDAR関連であり、誘導親和性受容体効果には関連しない。更に、内因性リガンドは、その受容体親和性及びその生理学的濃度のおかげで、誘導親和性薬物の治療濃度を変位させることができるはずである。この変位は、生理学的リガンド-受容体機序が再開することを可能にし(例えば、オピオイド受容体におけるエンドルフィン)、同時に、変位された薬物分子の構造的に関連するNMDARへの誘導に好都合であり得、過剰なCa^{2+}流入の下方調節によるチャネル閉鎖及びその下流治療結果を決定する。

【０７５６】

NMDAR臨床効果を克服するオピオイド効果の不能性は、デキストロメトルファン、ケタミン及びエスケタミンを含む、MDDに対する効果を有する、すべての臨床的に十分耐容される、FDA認可されたNMDARチャネル遮断薬の共通の特徴であり、また、デキストロメサドンについても真である。

【０７５７】

MDD及び関連障害の場合、誘導親和性は、薬物をオピオイド受容体と構造的に関連する活動亢進性のNMDARへと方向づけ、エンドルフィン回路網におけるNMDAR調節不全を、選択的に修正する(例えば、NR1-MORヘテロダイマー機能関係を修正する)。誘導親和性(この場合、オピオイド受容体への低親和性)は、臨床的意義のあるオピオイド効果を有さないオピオイド受容体に結合する低親和性デキストロメサドンを決定する。低親和性は、Ca^{2+}電流の遮断、並びに生理学的オピオイド受容体-エンドルフィン関係の回復、進行中の神経可塑性の回復及びMDD病態の解消を含む下流効果を伴う、構造的に関連するNMDARに結合するエンドルフィン及びシェファード(shepherd)を循環させることによるデキストロメサドンの変位を可能にする。

【０７５８】

NMDARチャネル遮断薬が、選択細胞集団の膜で他の受容体との複合体を形成する(構造的に連結した)NMDARを選択的に標的化する能力は、MDD及び関連障害について上記で開示される通り、オピオイド受容体に関連する機能不全NMDARにより引き起こされる疾患(エンドルフィン系の損傷に起因した疾患)に加えて、疾患の多重度に選択的な治療(及び診断)に役立ち得る。

【０７５９】

E. NMDARと構造的に関連する特定の受容体への誘導親和性を介したNMDARチャネル遮断薬の標的選択ニューロン集団への方向づけ

したがって、「NMDAR誘導親和性」は、疾患及び障害の多重度について選択細胞による、例えば、パーキンソン病の黒質細胞による、又はハンチントン病の尾状核ニューロンによる、又はALSの運動ニューロンによるなどのように発現される、NMDARの選択的標的化のためのツールであり得る(例えば、NR1-NR2Cサブタイプへの選好を有する低親和性NMDARチャネル遮断薬であるデキストロメサドンの場合のように)。ニューロン集団及び/又は回路のこの選択的標的化は、「NMDAR誘導親和性」:疾患に関与し、NMDARと構造的に関連する(物理的に連結した)回路の一部であるニューロンにより選択的に発現される受容体の低親和性標的化により達成される(MDDの場合、誘導親和性は、気分を調節するエンドルフィン系の一部であるオピオイド受容体への選択的低親和性により表される)。

【０７６０】

活動亢進性のNMDARは、疾患及び障害、例えば、本発明者らにより開示されている通りの疾患及び障害の多重度に関係し、事実上すべての脊椎細胞でのNMDAR発現の周知の遍在を強調する。アルツハイマー病へのメマンチンの使用は、NMDAR誘導親和性の別の例であり得る(これまでそのように記載されていないとしても):ここで、誘導親和性は、nAChR/NMDAR複合体又はシグマ1受容体又はイミダゾリンI1受容体へのものであり得、すべての受容体について、メマンチンは低親和性を有する(Elnagarら、2017)。低親和性NMDARアンタゴニストであるアマンタジンは、例えば、シグマ1受容体へのNMDA

R誘導親和性(Peeters M、Romieu P、Maurice T、Su TP、Maloteaux JM、Hermans E. Involvement of the sigma 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine". The European Journal of Neuroscience 2004. 19 (8): 2212～20)又はこのニューロン集団に更により特異的な別の受容体への誘導親和性を介した、黒質緻密部のニューロンへのある程度の受容体選択性を有し得る。別の低親和性NMDARチャネル遮断薬であるリルゾールは、運動ニューロンの選択受容体への誘導親和性から利益を受け得る。例えばセロトニン受容体を介した、運動ニューロンへの誘導親和性を有するNMDARチャネル遮断薬(Ricklis、2018によりデキストロメサドンについて示される通り)は、ある特定の病理学的な状態における虚弱を改善し得る(Nardelli P、Powers R、Cope T、Rich MM. Increasing motor neuron excitability to treat weakness in sepsis. Ann Neurol. 2017;82(6):961～971)。

【０７６１】

したがって、仮定される誘導親和性は、MDD及び関連障害の場合のオピオイド受容体を含む他の受容体とのNMDARの選択構造関連(物理的連結)の直接機能である。内因性リガンド、例えば、MOR誘導親和性の場合のベータ-エンドルフィン、又はKOR誘導親和性の場合のダイノルフィンは、低親和性デキストロメサドン分子をオピオイド受容体から変位させ(したがって、内因性リガンド-受容体の生理学的相互作用は、低親和性薬により乱されない)、デキストロメサドンは、構造的に関連するNMDARの構造的に関連する活動亢進性の開放チャネルに結合するために利用できる。次に、過剰なCa^{2+}流入の減少を介したNMDARにおける遮断効果は、内因性リガンドであるベータ-エンドルフィン又はダイノルフィンの結合に好都合であり、それによって、「耐性様機序」を逆転させ(Trujillo及びAkil、1991によりオピオイド及び痛覚脱失について記載される)、これは、MDDを引き起こすエンドルフィン回路の破壊の基礎にあり得る。

【０７６２】

NMDAR誘導親和性特性としては、(1)低親和性、及び(2)弱いアゴニスト効果又はその非存在が挙げられる。これらについて下記で考察する。

【０７６３】

低親和性:標的誘導受容体(MDDの場合、オピオイド受容体)へのNMDARチャネル遮断薬の親和性/濃度は、同じ受容体への天然リガンドの親和性/濃度よりも低いべきである(例えば、ベータ-エンドルフィンは、デキストロメサドンと比較して数倍高いミューオピオイド受容体への親和性を有し、したがって、エンドルフィンは、オピオイド受容体への低親和性を有する治療(MDD)濃度の薬物様デキストロメサドンを変位させることができる)。天然リガンドによる薬物の変位は、構造的に関連する、物理的に連結したNMDARへのその結合に潜在的に好都合である。

【０７６４】

弱いアゴニスト効果(及び/又は好都合な副作用)又はその非存在:特定の標的受容体への誘導親和性は、臨床的に重大な有害効果を誘発するべきではない(ただし、一部の好都合な追加の効果は、潜在的に臨床意義があり、これは、NMDAR遮断により決定される好都合な臨床効果を追加し得る)。強いアゴニスト薬は、ラセミ又はレボ-メサドン及びラセミ又はレボ-メトルファンにより生じるような、NMDARチャネル遮断効果を克服する臨床効果を誘発し、したがって、NMDAR効果は、それほど臨床的に有用ではない[それらは、例えば、オピオイド中毒及び疼痛の処置において耐性を低減するために、部分的には依然として有用である(例えば、ラセミメサドン)が、MDD及び関連障害においては有用性が限定される]。

【０７６５】

機能不全回路の一部である選択細胞集団のシナプス後領域で発現されるNMDARに対する誘導NMDARチャネル遮断薬の能力は、ある特定の疾患(例えば、MDD及びエンドルフィン系の機能不全に関連する他の障害)の選択的標的化のために重要であり得、非常に十分耐容されるデキストロメサドンのような薬物(例えば、GluN1-GluN2C及び/又はGlu

N1-GluN2DサブタイプなどのMg^{2+}遮断を受けにくい病理学的かつ持続性に過剰活性化された受容体サブタイプへの優先的親和性のため、したがって、非常に十分耐容され、潜在的に柔軟性の薬物は、位相性活性GluN1-GluN2A及びGluN1-GluN2B又は持続性かつ生理学的に活性なGluN1-GluN2C及び/若しくはGluN1-GluN2Dサブタイプの遮断からの認知副作用を受けにくい)はまた、他の(非オピオイド)受容体と構造的に関連する(物理的に連結した)活動亢進性のNMDARにより引き起こされる疾患に有効であり得る(例えば、MDDに有効な用量よりも高い用量で)。

【０７６６】

様々な受容体におけるデキストロメサドンの作用[ニコチン(Talkaら、２０１５);シグマ-1(Maneckjeeら、１９９７);SET、NET(Coddら、１９９５);とりわけ5-HT2A及び5-HT2C受容体を含むセロトニン受容体及びそれらのサブタイプ(Rickliら、２０１８);並びにヒスタミン受容体(Coddら、１９９５;Kristensenら、１９９５)]は、先に推測した通りの直接受容体媒介作用を潜在的に決定し得るだけでなく、代わりに又はまた、誘導親和性を介した効果を潜在的に発揮し得、すなわちデキストロメサドン分子を、デキストロメサドンによる低親和性で標的化されるこれらの受容体の1つ又は複数を発現する選択集団へと方向づけ、したがって、これらの受容体と関連する病理学的かつ持続性の活動亢進性NMDARを選択的に遮断し、選択回路の一部である選択ニューロンにおいて標的化下流神経可塑性効果を有する。

【０７６７】

本発明者らは、MDD及び関連障害への特定の低親和性NMDARチャネル遮断薬(デキストロメトルファン、ケタミン、デキストロメサドン)の効用が、オピオイド受容体へのそれらの低親和性(NMDAR誘導親和性)に依存するという仮説をたてる:オピオイド受容体へのこの低親和性により、オピオイド受容体と関連する活動亢進性のNMDARの選択的標的化、及びしたがって、機能不全エンドルフィン経路の一部であるニューロンの選択的標的化が可能になる。これは、デキストロメトルファン、ケタミン及びデキストロメサドンと同様の活性を有する(実施例1)が、オピオイド受容体への親和性を有さず、したがって、NR1-MORヘテロダイマー複合体を発現する細胞へのオピオイド誘導親和性がなく、エンドルフィン経路の一部であるニューロンにより発現されるNMDARを選択的に標的化することができない、NMDARチャネル不拮抗遮断薬であるメマンチンが、MDDに有効ではない理由を説明する(Zarateら、２００６;Kishiら、２０１７)。

【０７６８】

更に、ナロキソンは、ケタミンの抗うつ効果を消失させる(Williams NR、Heifets BD、Blasey Cら、ttenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. Am J Psychiatry. 2018;175(12):1205～1215)。オピオイド受容体に結合することにより、オピオイドアンタゴニスト薬であるナロキソンは、ケタミンによるより低親和性オピオイド受容体の結合と干渉し、したがって、オピオイド受容体と構造的に関連するNMDARを優先的に標的化するその誘導親和性と干渉する[オピオイド受容体に結合するナロキソンの高親和性(アンタゴニスト)は、同じ受容体について低親和性誘導親和性を効果的に覆い隠す](これは、本発明者らによるなお別の新規開示である)。ナロキソンがケタミンの弱いオピオイド性効果と干渉し得る、又はエンドルフィンの効果と干渉し得ることが推測されたが、ナロキソンによるMDDにおけるケタミンの有効性の逆転(ケタミン単独での有効性及びケタミン+ナロキソンでの有効性の欠如を記載するWilliansら、２０１８により証明される通り)は、むしろ、オピオイド受容体へのその「誘導親和性」を覆い隠すことに起因する可能性が高い(ケタミンは、オピオイド受容体に物理的に連結したNMDARをもはや標的化し得ない)。

【０７６９】

本発明者らは、ケタミン(及びデキストロメサドン及びデキストロメトルファン)の場合の抗うつ作用への弱いオピオイド性効果の寄与は可能性が低いと考える:もしそうであったなら、これらの弱いオピオイド効果は、臨床的意義があるとしても、ケタミン(及びデキストロメサドン及びデキストロメトルファン)の投与の数時間以内に消えるはずである(

それらの血漿レベル降下として)が、むしろ抗うつ効果は、数日又は数週間続く。更に、これらの薬物のいずれも、漸増用量において臨床的意義のあるオピオイド効果を有さないようである:用量が増加するにつれて、NMDARチャネル遮断薬により典型的である「解離」様効果が現れる傾向があり、オピオイド効果はない。また、オピオイド受容体への結合が、MDD治療作用に重要であるならば、用量の倍化は、有効性を増加させるはずであり、これは、MDDの治療に役立つNMDARチャネル遮断薬の場合に当てはまらない(実施例3)。特に、これらのNMDAR関連認知副作用の投薬治療ウィンドウは、ケタミン及びエスケタミンでは狭い一方、デキストロメトルファン(非処方箋薬)及びデキストロメサドン(実施例3)では広い。MDDの治療に役立つ用量でのデキストロメサドンの臨床的意義のあるオピオイド効果の欠如が示されるほか、より高用量について、呼吸抑制効果の欠如及び乱用傾向の欠如を含む同じ臨床的意義のあるオピオイド効果の欠如が示され(Isbell及びEisenman、1948;Fraser及びIsbell、1962;Olsen, G.D.、Wendel, H.A.、Livermore, J.D.、Leger, R.M.、Lynn, R.K.及びGerber, N.、Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers, Clin. Pharmacol. Ther., 21 (1976) 147～157;Scottら、1948)、最近の発表でDEAにより認識された(Drug Enforcement Administration. Diversion Control Division. Drug & Chemical Evaluation Section. Methadone. 2019年7月19日)。

【０７７０】

MDDの場合、NMDAR遮断作用を有する低親和性オピオイドの誘導親和性は、臨床的意義のあるオピオイド効果の非存在下で、オピオイド受容体への「低親和性」に強く依拠する:オピオイド受容体への高親和性を有する分子は、同じ薬物の低親和性NMDAR遮断作用を弱める(オピオイド効果により)だけでなく、対抗する(関連するNMDARにおける強いオピオイドのPAM作用)オピオイドアゴニスト作用を決定する:例えば、ラセミメサドン及びレボメサドンは、強いオピオイドであり、それらのNMDAR効果は、それらの麻薬効果により弱められる。Trujillo及びAkil、1991により記載され、Naritaら、2008により示される、モルヒネにより発揮されるNMDARにおけるPAMは、モルヒネ耐性及び中毒傾向の分子基盤である。オピオイド耐性のNMDAR機序はまた、本発明者らの1人であるCharles Inturrisi(Gormanら、1997)により以前の研究により示され、他の本発明者らにより臨床的に関連することが公知となった(Manfrediら、1997)。

【０７７１】

他方、例えば、オピオイドアンタゴニストの添加によるオピオイド受容体からのNMDARチャネル遮断薬の解放により、NMDARチャネル遮断薬が、別の細胞集団を標的化することが可能になり得る(薬物はもはや、オピオイド受容体を有する細胞、例えば、エンドルフィン系に関与する細胞に選択的ではなくなる)。オピオイド誘導効果を覆い隠すことによりオピオイドアンタゴニストとの組合せ(例えば、デキストロメサドン/ナロキソン又は別のオピオイドアンタゴニスト、例えば、サミドルファン(sandimorphan))は、もはや、MDDに有効ではない場合があり、別の細胞集団(例えば、ニコチン受容体が豊富な細胞集団)に選択的(優先的)なNMDARチャネル遮断を要する別の疾患又は障害に有効であり得、したがって、異なる疾患、例えば、痴呆症に有効であり得る。様々な疾患及び障害に選択的なNMDARチャネル遮断薬の多重度への満たされない必要性が、本発明者らにより指摘された。例えば、ナロキソン(又は別のオピオイドアンタゴニスト)のケタミン、デキストロメサドン、デキストロメトルファン又は低親和性を有する任意の他のNMDARチャネル遮断薬(又は更にはオピオイド受容体への高親和性を有する、例えば、レボルファノール)への添加は、任意のオピオイド効果に拮抗するだけではなく、誘導オピオイド親和性を覆い隠し、したがって、オピオイド受容体からNMDAR作用を解放し、これらの薬物のMDDへの有効性を潜在的に減少させるが、NMDAR誘導親和性が「次の」低親和性誘導受容体により引き継がれることを「可能に」し得る。デキストロメサドンの場合、「次の」低親和性誘導受容体は、潜在的に、ニコチン(Talkaら、2015);シグマ-1(Maneckjeeら、1997);SET、NET(Coddら、1995);とりわけ5-HT2A及び5-HT2C受容体を含むセロトニン受容体及びそれらのサブタイプ(Rickliら、2018);並びにヒスタ

ミン受容体(Coddら、1995;Kristensenら、1995)であり得る。

【0772】

本発明者らのゲンタマイシンの実験(実施例5)及びゲンタマイシン毒性についての文献から学べる通り、PAMは、選択細胞集団(例えば、PAMゲンタマイシンの場合、内耳又は腎細胞)を標的化し、選択的興奮毒性を引き起こし得る。更に、キノリン酸を含む内因性分子を含むある特定の分子は、NMDARアゴニストとして作用し得、選択ニューロン集団、例えば、キノリン酸の場合、エンドルフィン経路の一部であるニューロンは、このアゴニスト作用により、より影響を受け得る。デキストロメサドンは、PAM及び/又はアゴニストの効果のため、病理学的に活動亢進性のNMDARを介して過剰なCa^{2+}を減少させるのに潜在的に有効である(実施例5)。

【0773】

本発明者らの実験結果(実施例1～11)に照らして、MDDは、エンドルフィン経路の疾患として見ることができ、ここでオピオイド受容体と構造的に関連する選択NMDARは、病理学的に過刺激されている:低濃度のグルタミン酸、例えば、PAM(例えば、モルヒネなど)あり若しくはなしで、並びに毒性アゴニスト(例えば、キノリン酸など)あり若しくはなしで、刺激(例えば、ストレス)により誘導される低レベルの細胞外シナプスグルタミン酸、又は更には、不完全な除去機序、例えば、EAAT欠陥若しくは星状細胞の病理により引き起こされる慢性的に低レベルの過剰なグルタミン酸により病理学的かつ持続性に過剰活性化されている。

【0774】

エンドルフィンは、関連するNMDARが活動亢進性である場合、もはやオピオイド受容体に有効に結合できない(この同じ分子機序は、オピオイド耐性、物質使用障害、慢性疼痛障害、他の中毒障害、衝動性障害、OCD及びMDD並びに関連障害を含む他の病理学的状態により共有される)。オピオイド受容体と構造的に関連するNMDARに選択的な(誘導親和性)NMDARチャネル遮断薬(例えば、ケタミン、デキストロメトルファン、デキストロメサドン)は、Naritaら、2008及びRodriguez-Munozら、2012に記載される構造的に関連する(物理的に連結した)MOR-NMDAR複合体を発現するニューロンにおいて、Ca^{2+}流入を選択的に遮断する。オピオイド受容体と関連する病理学的に活動亢進性のNMDARを有する細胞への過剰なCa^{2+}流入を減少させる下流効果は、エンドルフィンの生理学的結合を回復する[エンドルフィンは、それらのはるかに高い親和性のために低親和オピオイド(例えば、デキストロメサドン)をオピオイド受容体から変位させ、変位薬のMOR-関連NMDARチャネル結合部位への結合に好都合に寄与する]。最後に、NMDAR調節神経可塑性が、エンドルフィン経路内で再開し、シナプスタンパク質の生成及び「新しい健康な情動記憶」の形成及びMDDの解消が起こる。

【0775】

F. MDDへのMOR-NMDAR誘導仮説の証拠

デキストロメサドン及び3種すべてのFDA認可された試験した(実施例1)NMDAR不拮抗チャネル遮断薬は、GluN1-GluN2Cサブタイプについての誘導選好を含むNMDARにおける同様の低マイクロモル活性を有する(実施例1)。これらの4種の薬物のうち、メマンチンのみが唯一、MDDへの有効性を示さなかった。MDDにおいてメマンチンが有効ではないことは、NMDARチャネル遮断薬が、選択ニューロン、例えば、エンドルフィン系の一部であるニューロンの細胞膜により発現されるヘテロダイマーGluN1-MOR構造の一部である選択NMDARに達するのに、オピオイド受容体親和性が必要であり得ることを示す。更に、ケタミンは、オピオイドアンタゴニストが添加された場合、MDDについてのその効用を失う(Williamsら、2018)。まとめると、これらの知見及び観察は、低オピオイド親和性が、MDD有効なNMDAR不拮抗チャネル遮断薬を導き得(誘導)、そのため、それらは、オピオイド受容体と構造的に関連するNMDAR(例えば、MOR-GluN1複合体)を発現するニューロンを選択的に標的化することを示唆する。NMDAR不拮抗チャネル遮断薬は、それらがオピオイド受容体への親和性を有さない場合、抑うつに有効ではなく(例えば、メマンチン、Zaratеら、2006;Kishiら、2017)、又はそれらがオピオ

イド受容体への親和性を有する場合、オピオイドアンタゴニストが添加された場合、それらはMDDに有効ではなくなる(例えば、Williamsら、2018により示される通り、ケタミン)。

【0776】

反対の証拠が積みあがっているにも関わらず、今日、多くの当業者が、依然としてデキストロメサドンの乱用傾向について懸念している。多くの当業者は、デキストロメサドンの気分を上げる効果が、オピオイド受容体との直接相互作用に由来するオピオイド効果(モルヒネ様効果)に起因し得ると推測する。同様の懸念が、ケタミンについてもなお存在する(Sanacoraら、2015):本出願で開示される「誘導親和性」機序は、当技術分野の専門家を含む当業者に知られていない。

【0777】

オピオイドアゴニストは多幸性及び他の受容体媒介効果を有するが、これらの効果は、薬物が受容体に結合している時間に限定され、薬物の中止の際になくなり、リバウンドすることが公知である。本発明者らのフェーズ2の結果は、予想外に、デキストロメサドンの効果が、オピオイド受容体における直接アゴニスト作用により媒介される対症的効果ではなく、神経可塑性を含む下流効果を有する、デキストロメサドンをオピオイド受容体(エンドルフィン系の一部)と関連する選択NMDARへと方向づける誘導親和性を介して選択的に標的化されるNMDAR効果により潜在的に媒介される疾患修飾効果である(実施例1～11)ことを示す2つの強いシグナルを検出した。最初のシグナルは、デキストロメサドンの中止後少なくとも7日間にわたる持続した治療効果(実施例3)であり、これは、オピオイド受容体占有を超える効果を示唆する:受容体占有効果は、ラセミメサドンがオピオイド使用障害の維持のために使用される場合に見られる通り、薬物の中止からおよそ24時間後、又はラセミメサドンが疼痛処置のために使用される場合に見られる通り、6～12時間後になくなる。本発明者らの経験及び観察から、並びにラセミメサドン及びその異性体の使用に対する文献の検討から、並びにラセメトルファン及びその異性体に対する利用可能な科学文献から、オピオイド受容体占有に二次的な効果(疼痛緩和効果又はオピオイド耐性の症状及び徴候の緩和)は、高親和性オピオイドアゴニスト作用を必要とする一方、臨床的意義のあるオピオイド効果のないNMDAR媒介神経可塑性効果、例えば、MDDの治療効果は、オピオイド受容体への低親和性(NMDAR誘導親和性)を必要とすると推論することができる。

【0778】

誘導親和性の第2のシグナル:MDDについて、25mg用量のデキストロメサドンは、50mg用量と比較して、有効又はより有効であり、かつ開始がより速かった(実施例3)。オピオイド受容体の占有により媒介される効果は、ほとんど又はまったく天井効果を有さない(Pasternak及びPan、2013):用量の倍化は、効果の強化をもたらす(例えば、ラセミメサドンがオピオイド乱用障害のため、又は疼痛のために投与される場合、モルヒネのような他の高親和性オピオイドアゴニストの場合のように、用量が増加された場合、その効果が明らかに増加する)。MDDを緩和する用量におけるオピオイド効果の欠如は、MDD有効性の機序がオピオイド受容体占有に関連せず、NMDARチャネル遮断作用に関連することを示す。エンドルフィン系の一部である選択受容体におけるNMDAR作用は、構造的に関連するオピオイド受容体への誘導低親和性により潜在的に方向づけられる。

【0779】

オピオイド受容体への低親和性を有するNMDAR不拮抗チャネル遮断薬(デキストロメトルファン、ケタミン、デキストロメサドン)は、すべて、MDDに有効であり、これらの薬物が、オピオイド受容体(エンドルフィン系)と構造的に関連する、例えば、GluN2Cサブユニット含有サブタイプであるNMDARを発現する選択ニューロンにおけるNMDARチャネル活動亢進性及びCa^{2+}流入を減少させることにより、生理学的なエンドルフィン-オピオイド受容体の相互作用を元に戻し得るという仮説を支持する。この効果は、オピオイド受容体を発現するニューロンの選択的標的化(誘導親和性を介した)を必要とする。

【0780】

ＭＯＲを高度に発現する選択星状集団(例えば、ＣＡ１海馬領域におけるもの)に注目することは興味深い(Namら、２０１８)。これらのＭＯＲは、記憶形成の中心的役割を果たすと考えられる(Namら、２０１９;Zhang H、Largent-Milnes TM、Vanderah TW. Glial neuroimmune signaling in opioid reward. Brain Res Bull. 2020;155:102～111)。細胞外グルタミン酸恒常性における星状細胞の役割は、十分認識されており、星状細胞由来のグルタミン酸は、阻害性シナプス伝達のＮＭＤＡＲ媒介増強への鍵であり(Kangら、１９９８)、ＮＭＤＡＲ媒介神経性緩徐内向き電流及びＬＴＤへの鍵である(Fellinら、２００４;Navarrete M、Cuartero MI、Palenzuela Rら、Astrocytic p38α MAPK drives NMDA receptor-dependent long-term depression and modulates long-term memory. Nat Commun. 2019;10(1):2968)。

【０７８１】

特に、抗うつ様効果を有する麻酔未満用量のケタミンは、ラット海馬において、グルタミン酸輸送体ＥＡＡＴ２及びＥＡＡＴ３の発現を上方調節し(Zhu X、Ye G、Wang Z、Luo J、Hao X. Sub-anesthetic doses of ketamine exert antidepressant-like effects and upregulate the expression of glutamate transporters in the hippocampus of rats. Neurosci Lett. 2017;639:132～137)、ＥＡＡＴ２発現制御における、及びしたがって、持続性のグルタミン酸レベル制御における星状細胞ＮＭＤＡＲの可能性のある役割を示唆する。したがって、低親和性不拮抗ＮＭＤＡＲチャネル遮断薬、例えば、ケタミン、デキストロメトルファン、デキストロメサドン及びメマンチン(実施例１)は、チャネル細孔を通した過剰なCa^{2+}電流を遮断することにより、グルタミン酸輸送体の発現を上方調節し、これが次にグルタミン酸の持続性レベルを下方調節するというなお別機序により興奮毒性を制御し得る。したがって、構造的に関連する、物理的に連結した、選択星状集団の膜で発現されたＮＭＤＡＲ-ＭＯＲへのデキストロメサドンによる優先的標的化(誘導効果)は、細胞外グルタミン酸レベルのバランスの取れた制御を媒介することを含む異なる機序により、デキストロメサドンの抗うつ機序に寄与し得る。

【０７８２】

最後に、デキストロメサドンの抗うつ効果はまた、選択グリア細胞集団の膜で発現される、構造的に関連する、物理的に連結したＮＭＤＡＲ-ＭＯＲを標的化することにより発揮され得る(Zhangら、２０２０)。

【０７８３】

結論として、臨床的に耐容されるＮＭＤＡＲチャネル遮断薬の効果は、生理学的なMg^{2+}遮断の存在下でＮＲ１-ＧｌｕＮ２Ａ及びＮＲ１-ＧｌｕＮ２Ｂチャネルにおいて無関係である可能性が高い。特に、過分極状態では、ＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ａ及びＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｂサブタイプの完全なMg^{2+}遮断が存在し(Kuner及びSchoepfer、１９９６の図１を参照されたい)、過分極状態におけるこれらのサブタイプに対する不拮抗ＮＭＤＡＲチャネル遮断薬の効果の潜在的な余地がないことを示す。生理学的濃度のMg^{2+}は、Ca^{2+}流入に対する１００％有効なゲーティングを発揮し、したがって、非分極化ニューロンからのＬＴＰへのＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ａ及びＧｌｕＮ２Ｂサブタイプの寄与は存在しない。脱分極化事象なしでは、これらのサブタイプは、閉鎖したままである:これらのサブタイプは、記憶形成に寄与できない(例えば、脱分極感覚事象の非存在下における感覚遮断の間)。

【０７８４】

他方、これらの過分極ニューロンは、ＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ａ及びＧｌｕＮ２Ｂサブタイプを介したCa^{2+}流入なしに、代わりに、Ca^{2+}流入を受容することができ、したがって、過分極静止状態においてさえ、ＧｌｕＮ１-ＧｌｕＮ２Ｃ及びＧｌｕＮ２Ｄサブタイプの不完全な遮断が存在するため、一定程度の神経可塑性(すなわち、ある程度のシナプスタンパク質の合成)が維持できる(Kuner及びSchoepfer、１９９６の図１を参照されたい)。したがって、脱分極事象なしであってさえ、これらのサブタイプは、Ca^{2+}流入に対して部分的に開いたままであり、神経可塑性に関連する細胞機能を方向づけることができ、例えば、これらのサブタイプは、脱分極感覚事象の非存在下で、感覚遮断の間でさえ記憶形成を方向づけ得る。

【０７８５】

非脱分極化グルタミン酸量の過剰なシナプス前放出、又はPAM若しくはアゴニスト(グルタミン酸及びグリシン以外の)あり若しくはなしでの不完全な除去、並びにGluN1-GluN2C及びGluN2Dサブタイプの過剰な(病理的)及び慢性の(持続性)活性化により引き起こされる過剰な慢性(持続性)細胞外グルタミン酸濃度の場合、本発明者らのFLIPRにおいて克服可能なプロファイルを有することが示される(実施例1)、不拮抗NMDARチャネル遮断薬のCa^{2+}遮断効果の潜在的な治療余地が存在する。

【０７８６】

すべてまとめると、データは、MDDにおけるデキストロメサドンについての上記で概説した作用機序を支持する:デキストロメサドンは、持続性かつ病理学的に活動亢進性のGluN1-GluN2C(及び潜在的にGluN1-GluN2Dサブタイプ)に、特に、オピオイド受容体(エンドルフィン経路の一部)と物理的に連結した持続性かつ病理学的に活動亢進性のGluN1-GluN2C及びGluN1-GluN2Dサブタイプについて選択的である。まとめると、MDD及び関連障害のための疾患修飾処置としてのデキストロメサドンの作用を開示する証拠は、実施例1～11から導出される。

【０７８７】

デキストロメサドンは、また、5-HT2A-5-HT2Cチャネルへの親和性も有する(Rickliら、2018)。オピオイド受容体への低ナノモル親和性(Coddら、1995)と比較して、この親和性は低いものの[Rickliら、2018は、デキストロメサドンが5-HT2Aアゴニスト(Ki 520nM)及び5-HT2Cアゴニスト(Ki 1900nM)であると報告する]、誘導親和性として潜在的に役立ち得る。5-HT2A及び5-HT2Cチャネルへのこの親和性は、オピオイド受容体について記載されるオピオイド親和性効果の誘導と同様に、セロトニン受容体誘導効果をもたらし得る。したがって、デキストロメサドンは、セロトニン及びオピオイド系の両方と関連するNMDARに選択的であり得る。エンドルフィン及びセロトニン系は、MDDの病態生理の中心である神経伝達物質系及びそのCNS回路であることが公知であり、したがって、セロトニン及び/又はオピオイド受容体と構造的に関連するNMDARの優先的な標的化は、デキストロメサドンの治療有効性に重要であり得る。また、ニコチン受容体への親和性は、同じ誘導機序を介して認知機能の選択指標に対するデキストロメサドンの正の効果潜在的を説明する(実施例3及び実施例9)。

【０７８８】

(実施例11)

A. 西洋食で処置したラットにおけるd-メサドンの選択効果

動物が関与するすべての手順は、国内及び国際法及び政策に関する制度上のガイドラインに遵守して実施した(Council Directive of the European Economic Community 86/609、OJ L 358、1、1987年12月12日;NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals、NIH Publication No. 85-23、1985)。研究設計は、実験動物のケア及び使用についてのパドヴァ大学の倫理委員会(Ethics Committee of the University of Padua)及びイタリア保健省(承認番号721/2017)により認可された。

【０７８９】

雄性Sprague-Dawleyラット(200±50g)を、21℃の温度で1ケージあたり3匹収容し、交互に12時間の明及び12時間の暗とした。馴化期間後、ラットを2つの適切な無作為化群に分けた:対照群は標準食を摂取し続け、もう1つの群は、高脂肪分を含む食餌を与えた(脂肪から60%kcal、高脂肪食、HFD)。この食餌は、飲用水にも果糖を30%(w/V)の濃度で富化した。HFD及び果糖の組合せは、いわゆる「西洋食」のモデルである。26週後、HFD食のラットを、無作為に2つのサブ群に分けた。動物を、毎日、それぞれ:
水性ビヒクル(西洋食サブ群);
d-メサドン(10mg/kg体重)
の胃管栄養により、15日間処置した。

【０７９０】

B. 肝臓の炎症に対するd-メサドンの効果

炎症に関与する3種のサイトカインの遺伝子発現を、ラットの肝臓においてqRT-PCRにより測定した。図52A及び図52Bを参照すると、炎症促進性のインターロイキンIL-6及び抗炎症性のインターロイキンIL-10の遺伝子発現が、西洋食投与により大幅に増加し、おそらく再生のための肝臓の働きに付随した、肝臓の炎症の増加を示している。興味深いことに、d-メサドン処置は、生理学的IL-6及びIL-10発現が回復しなかった場合でさえ、この効果に対抗することができた。更に、肝臓における炎症及び免疫細胞の動員に関与するケモカインであるCCL2の遺伝子発現もまた、標準食に対して西洋食により増加した(図52Cを参照されたい)。D-メサドン処置は、この増加に有意な影響は及ぼさなかったが、西洋食を与えた未処置ラットと比較して、d-メサドン処置動物において減少傾向が観察できた。

【０７９１】

C. 肝臓状態及び肝臓脂質代謝に対するd-メサドンの効果

本発明者らはまた、パラフィン包埋肝切片のヘマトキシリン-エオシン染色により肝臓組織の組織学分析を実施した。組織学では、標準食を与えたラットは、正常な肝臓構造を示した(図53A)が、西洋食を与えたラットでは、典型的には膨張を伴う脂肪肝につながる脂肪蓄積が観察され(図53B、矢印)、一方、d-メサドンで処置したラットでは脂肪肝の減少が観察できた(図53C)。

【０７９２】

脂肪肝の存在を示す組織学データを支持するために、本発明者らは、脂質代謝に関与する2種の遺伝子、すなわちGPAT4及びSREPB2の発現を、qRT-PCRにより測定した。予想通り、GPAT4及びSREPB2の両方の遺伝子発現は、西洋食投与により大幅に増加し、d-メサドン処置は、それらの発現の大幅な減少を、たとえこの減少によりそれらの生理学的レベルに回復しなかったとしても、引き起こすことができた(図54A及び図54Bを参照されたい)。

【０７９３】

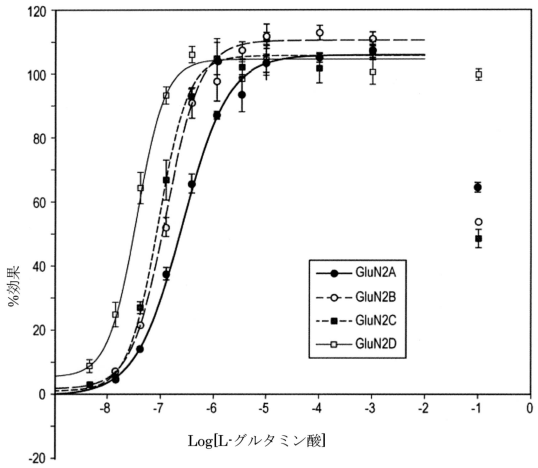
デキストロメサドンの治療スペクトルへの潜在的な指標を追加する(NAFLD及びNASH)ことのほか、これらのデータは、デキストロメサドンの効果が、対症的であるだけでなく、潜在的に疾患修飾性であることを確認する:気分障害のための対症療法は、炎症パラメーターに対する測定可能な効果を発揮しないと予想される。しかしながら、疾患修飾処置は、MDDで示される及び/又はMDDに関連する代謝及び炎症状態を含む生理病理学の様々な側面を潜在的に調節し得る。

【０７９４】

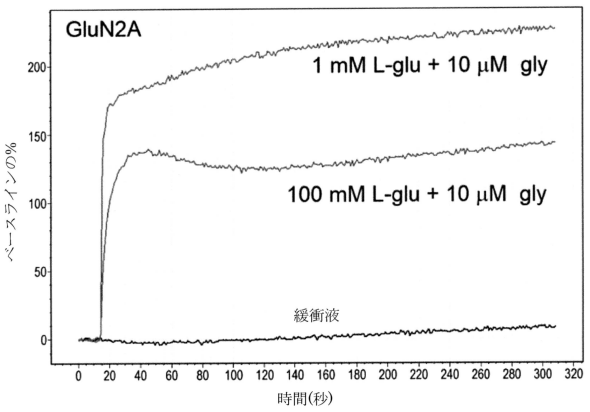
本発明を、本発明の好ましい実施形態の詳細を参照することにより開示してきたが、本開示は、限定する意図ではなく例示を意図され、当業者であれば、本発明の趣旨及び補正特許請求項の範囲内で、容易に変更を行うことが企図されることが理解される。

【図面】

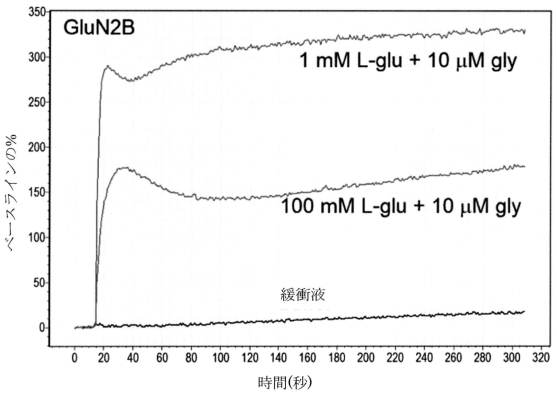
【図１】



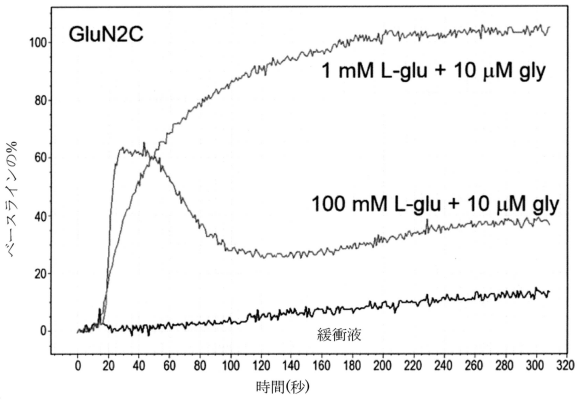
【図２Ａ】



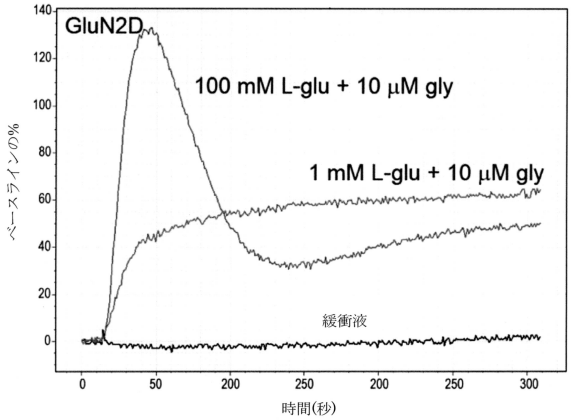
【図２Ｂ】



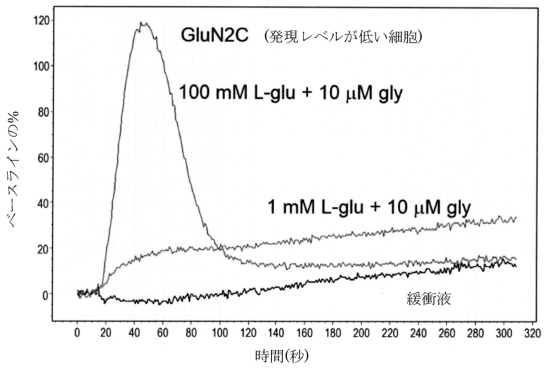
【図２Ｃ】



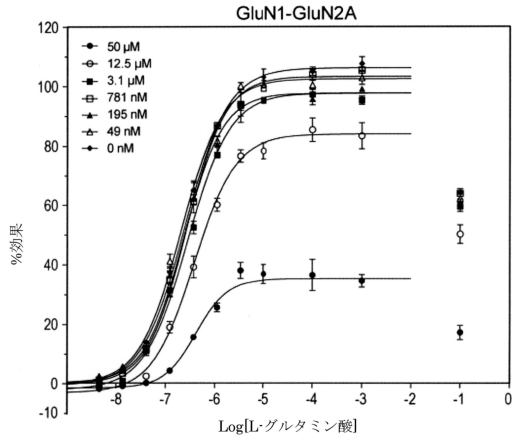
【図２Ｄ】



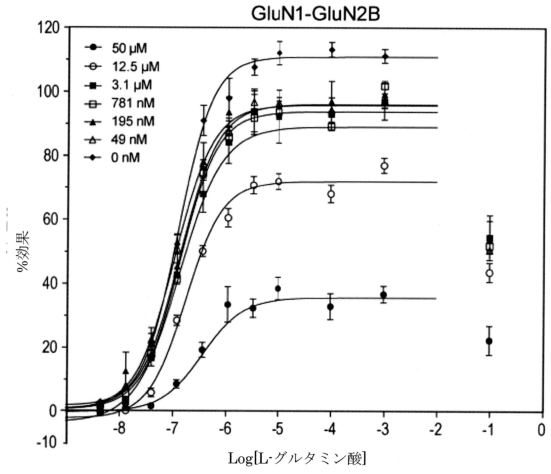
【図２Ｅ】



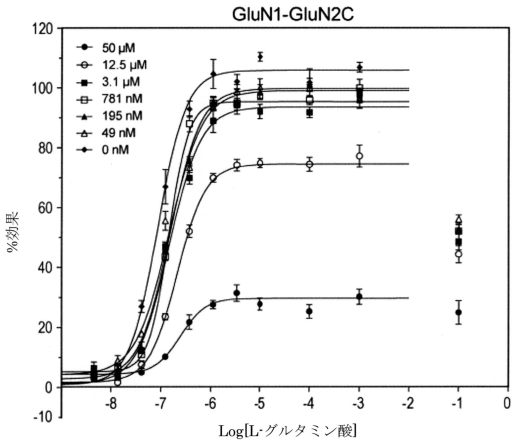
【図３Ａ】



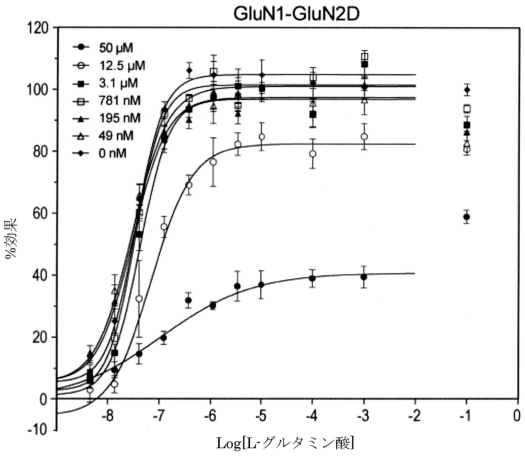
【図３Ｂ】



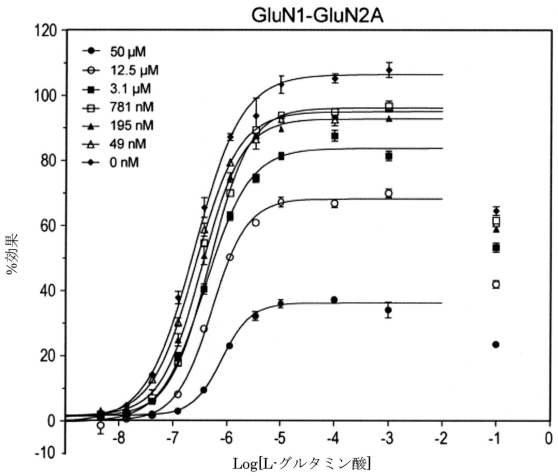
【図３Ｃ】



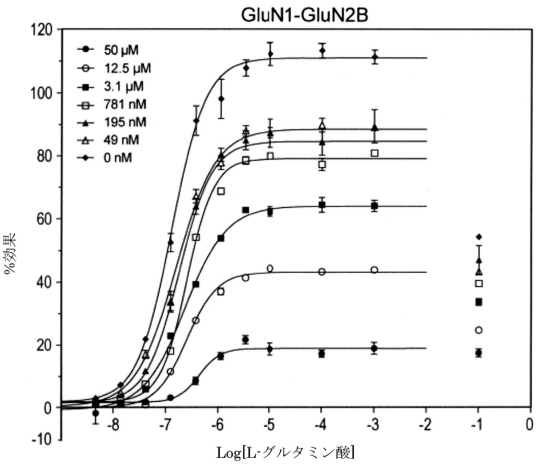
【図３Ｄ】



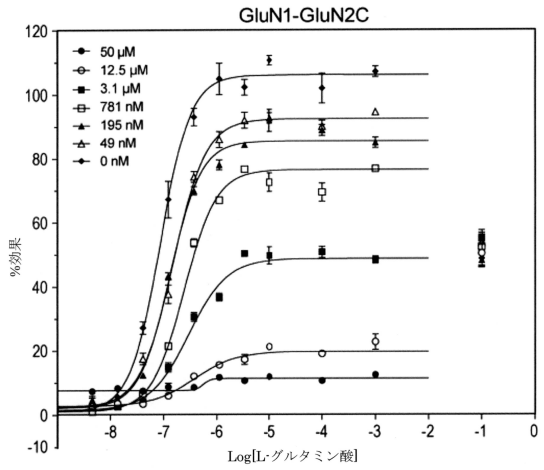
【図４Ａ】



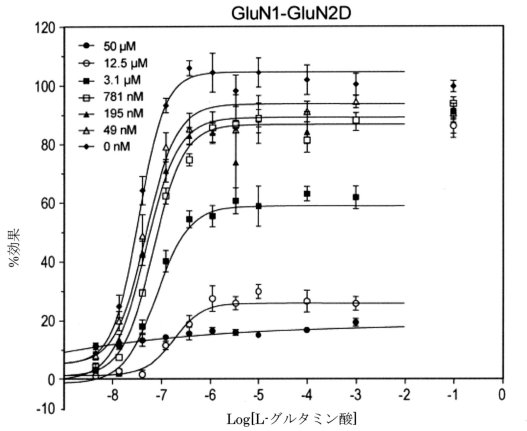
【図４Ｂ】



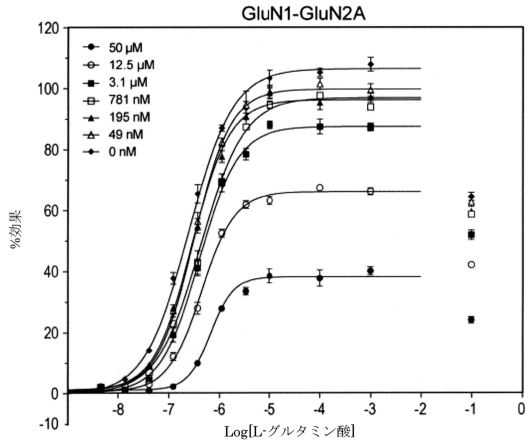
【図４Ｃ】



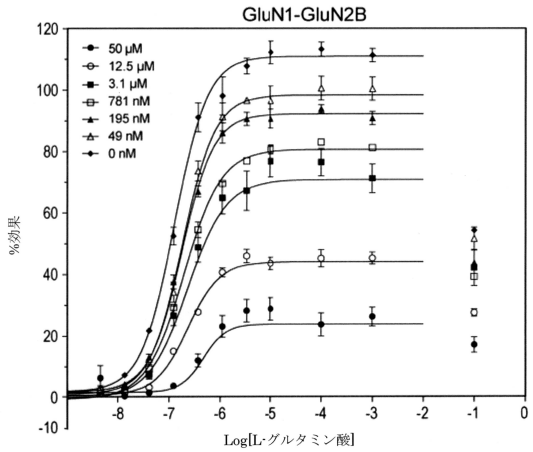
【図４Ｄ】



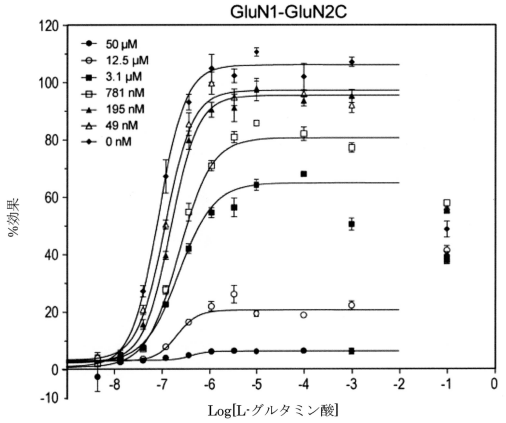
【図５Ａ】



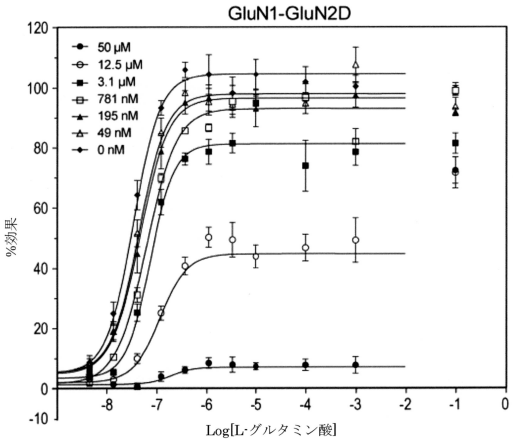
【図５Ｂ】



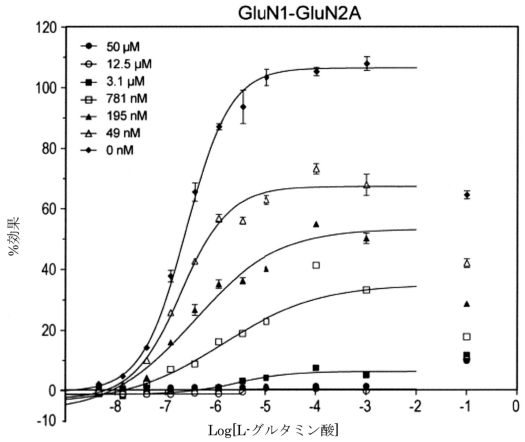
【図５Ｃ】



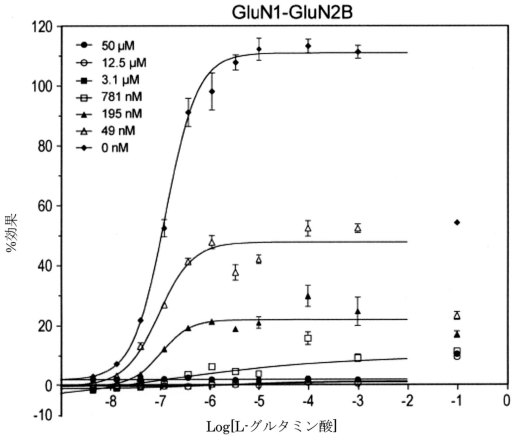
【図５Ｄ】



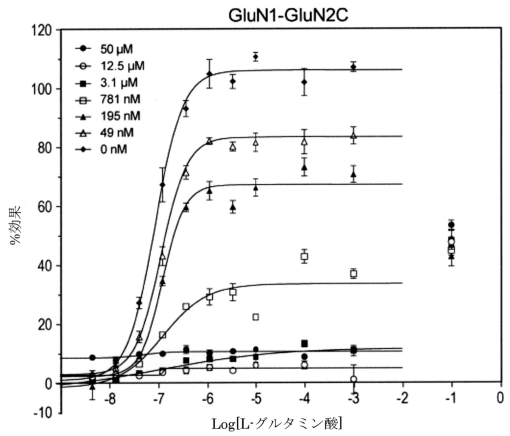
【図６Ａ】



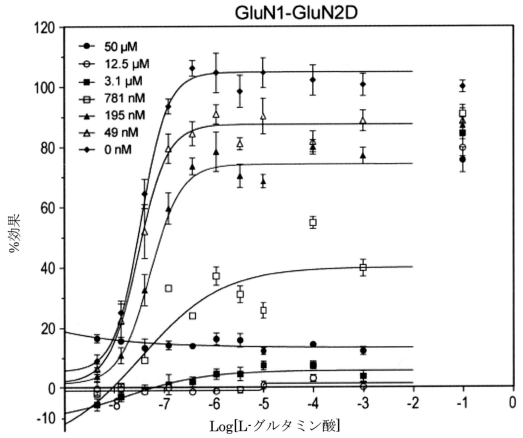
【図６Ｂ】



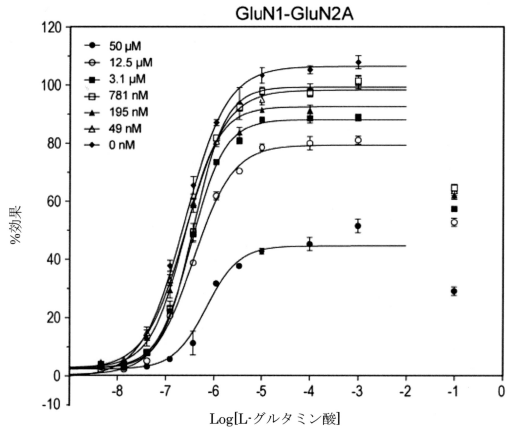
【図６Ｃ】



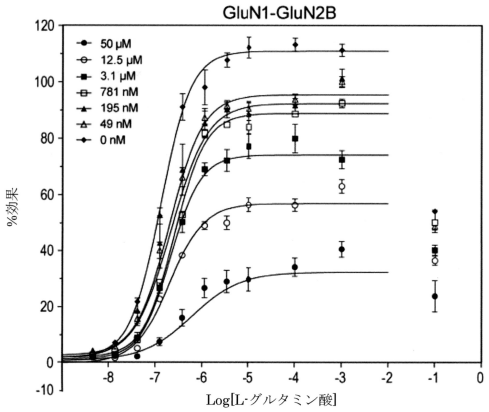
【図６Ｄ】



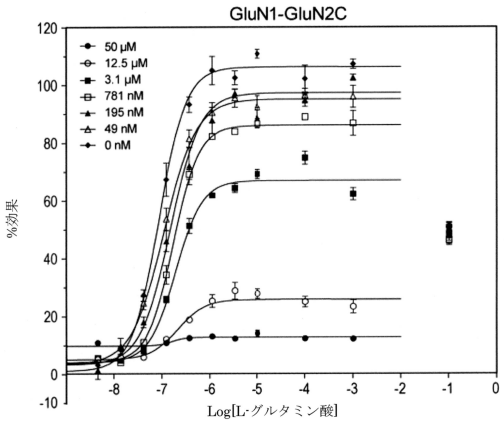
【図７Ａ】



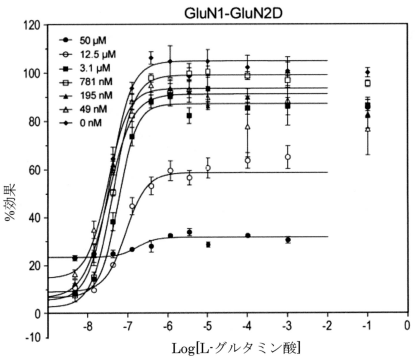
【図７Ｂ】



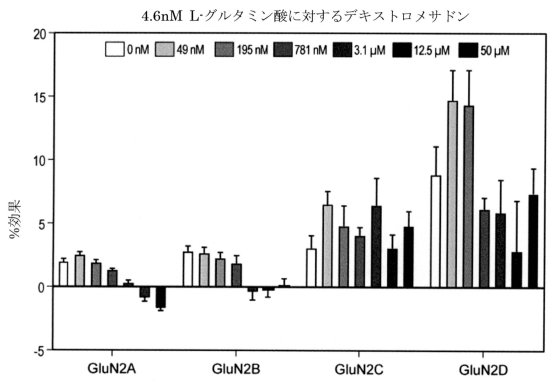
【図７Ｃ】



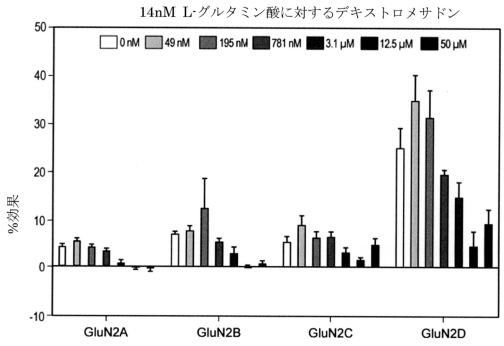
【図７Ｄ】



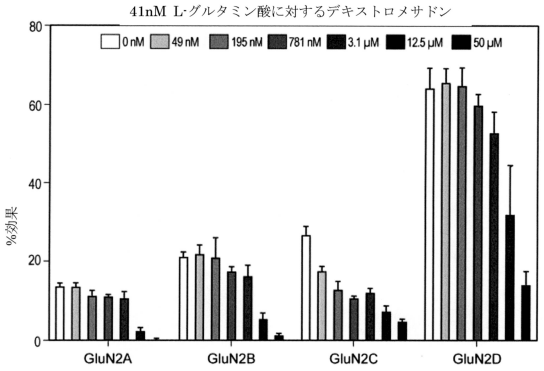
【図８Ａ】



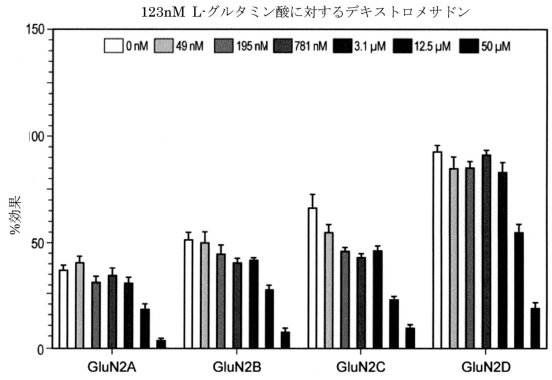
【図８Ｂ】



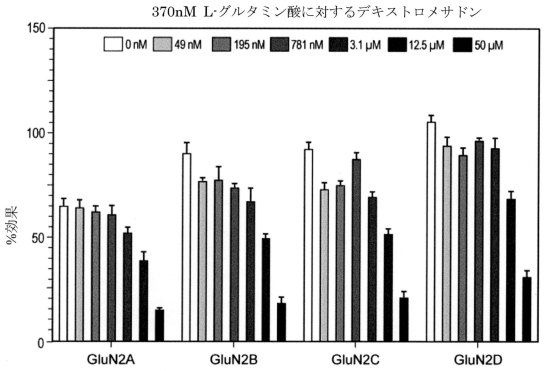
【図８Ｃ】



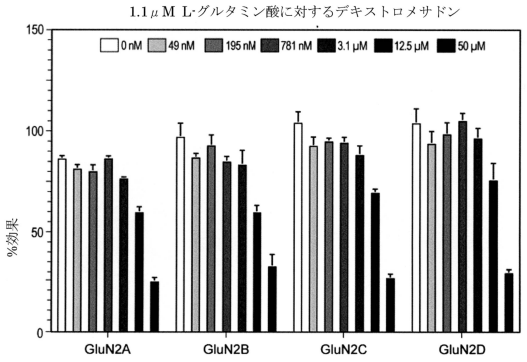
【図８Ｄ】



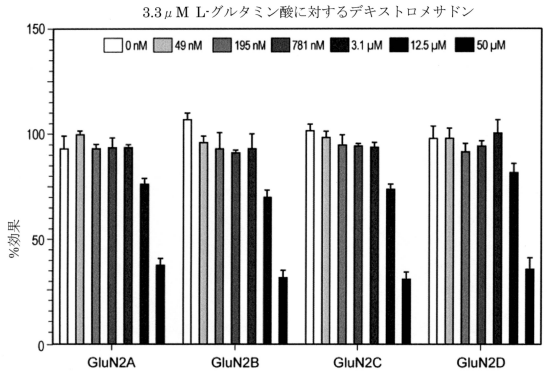
【図８Ｅ】



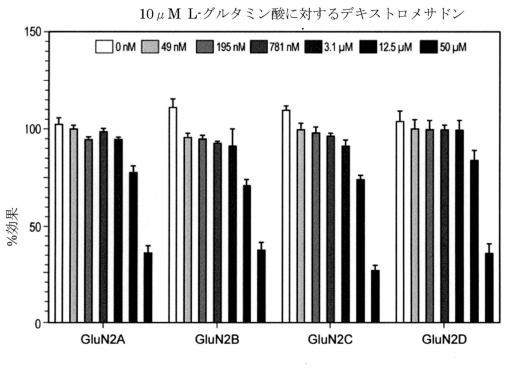
【図８Ｆ】



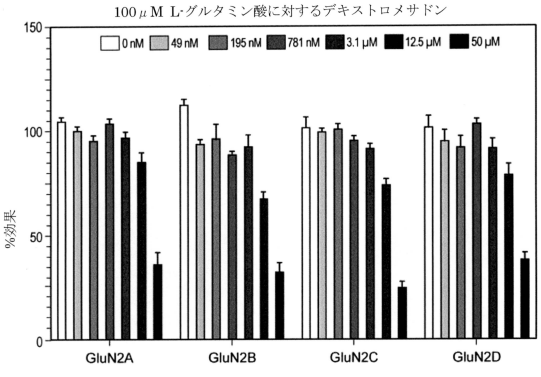
【図８Ｇ】



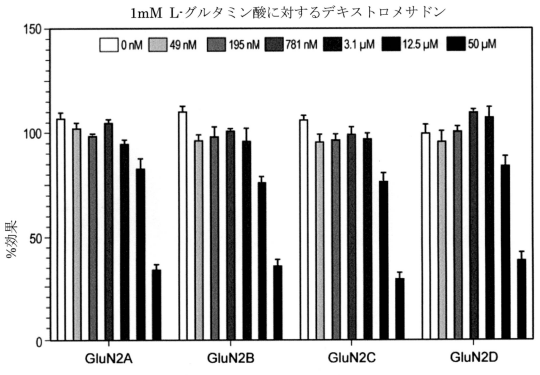
【図８Ｈ】



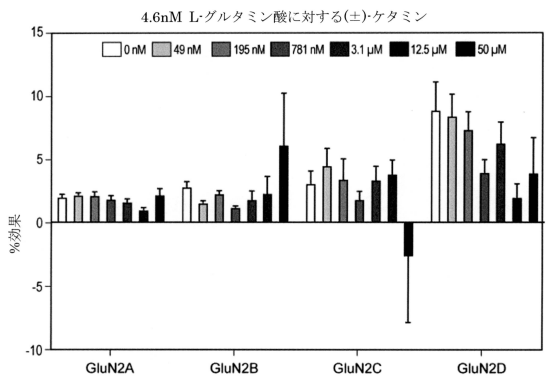
【図８Ｉ】



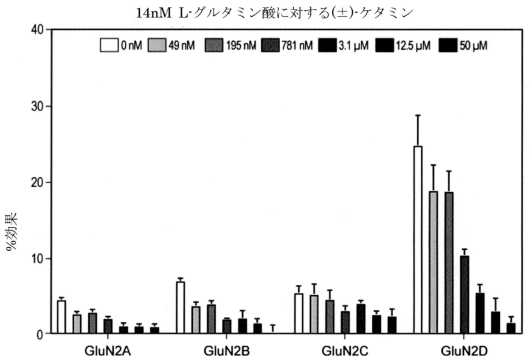
【図８Ｊ】



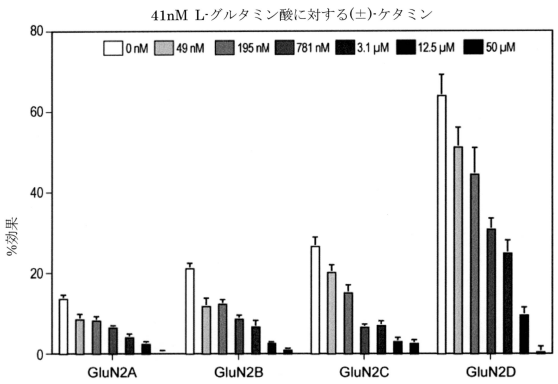
【図９Ａ】



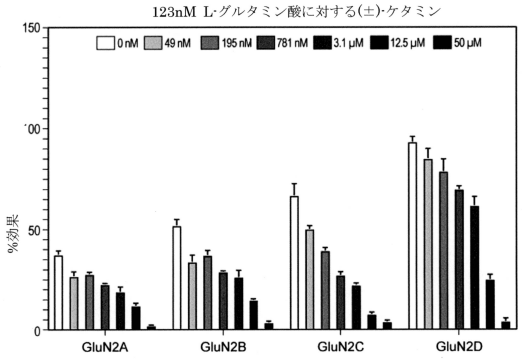
【図９Ｂ】



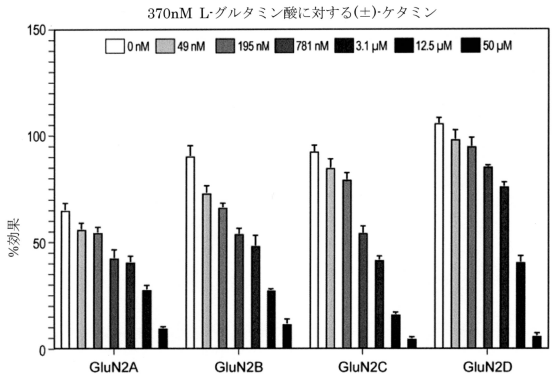
【図９Ｃ】



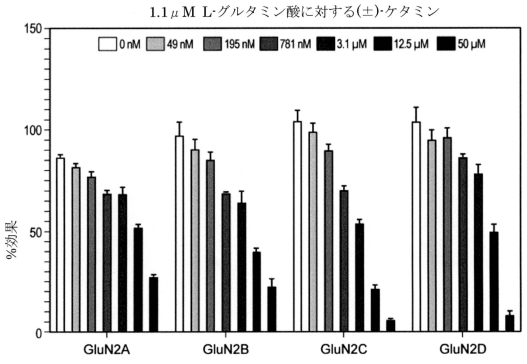
【図９Ｄ】



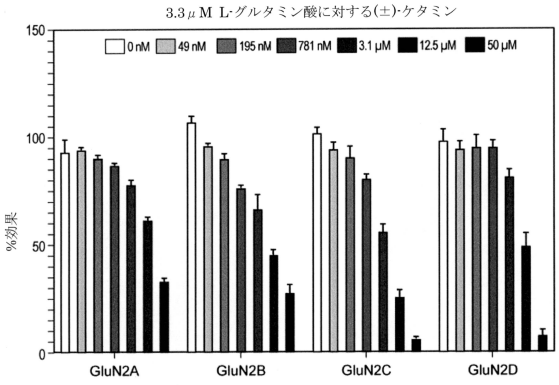
【図９Ｅ】



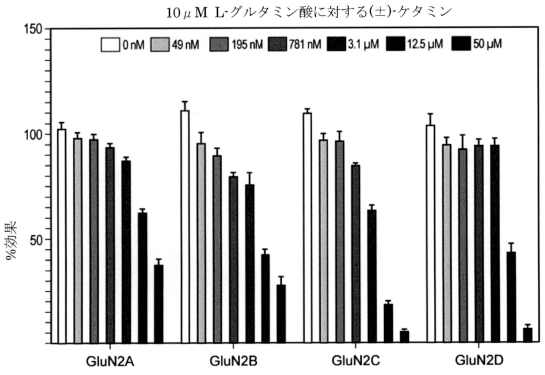
【図９Ｆ】



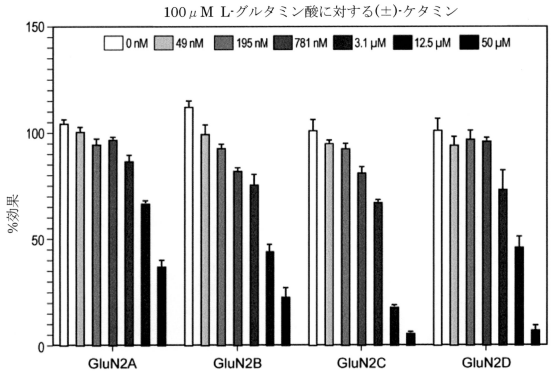
【図９Ｇ】



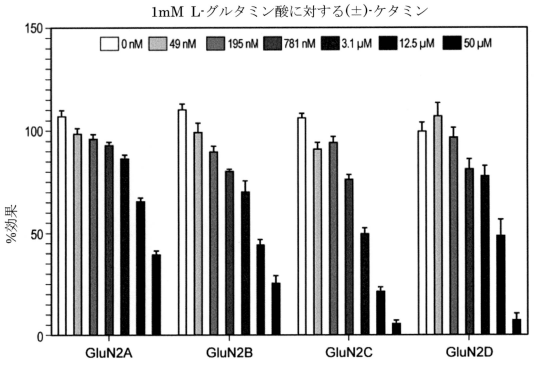
【図９Ｈ】



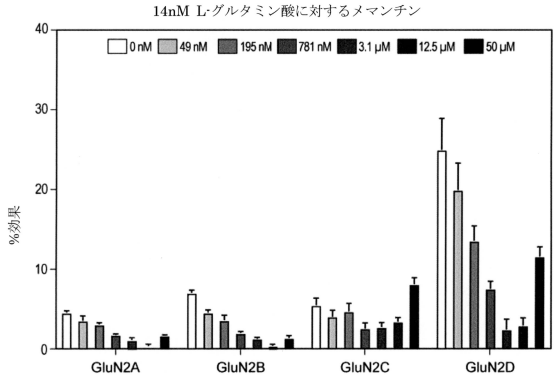
【図９Ｉ】



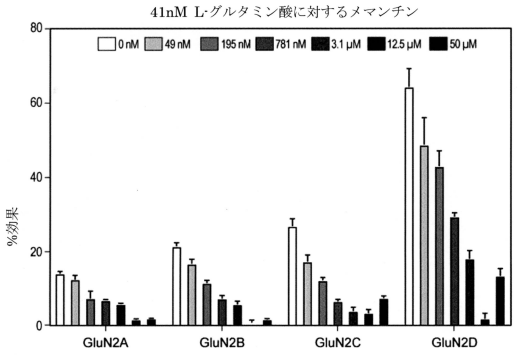
【図９Ｊ】



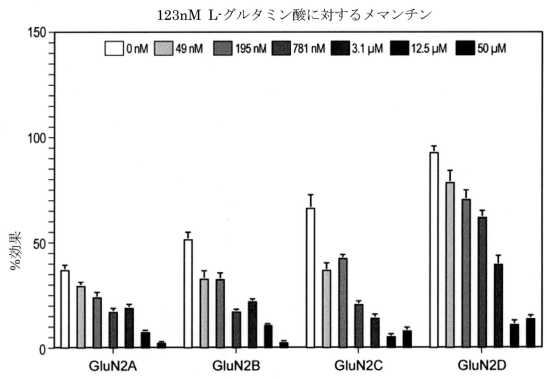
【図１０Ａ】



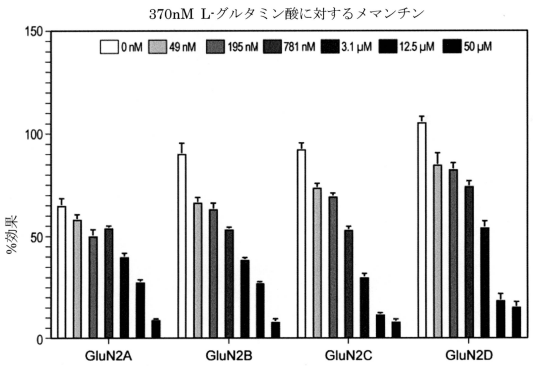
【図１０Ｂ】



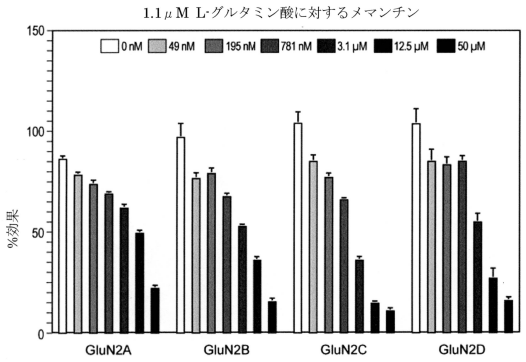
【図１０Ｃ】



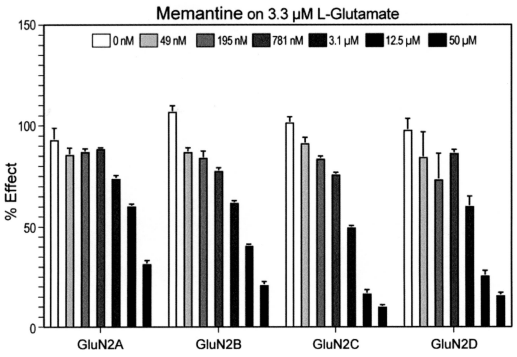
【図１０Ｄ】



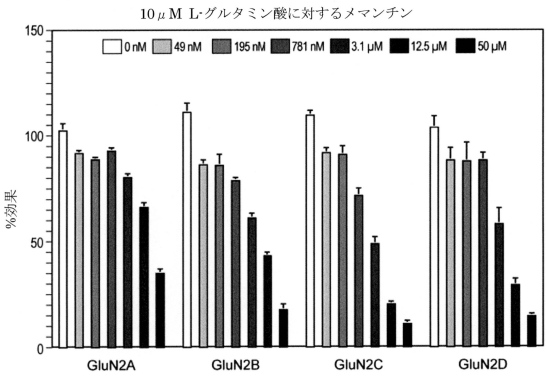
【図１０Ｅ】



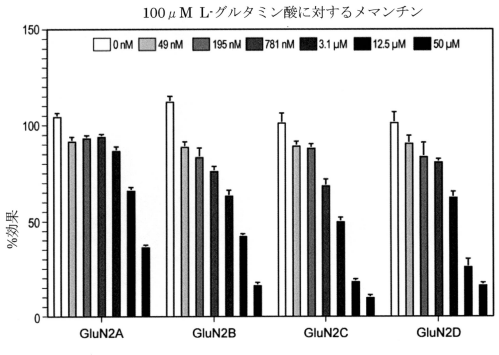
【図１０Ｆ】



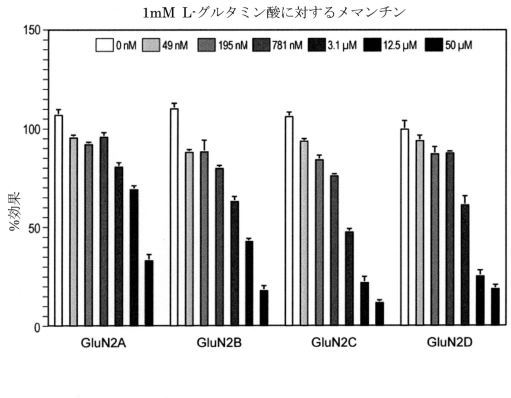
【図１０Ｇ】



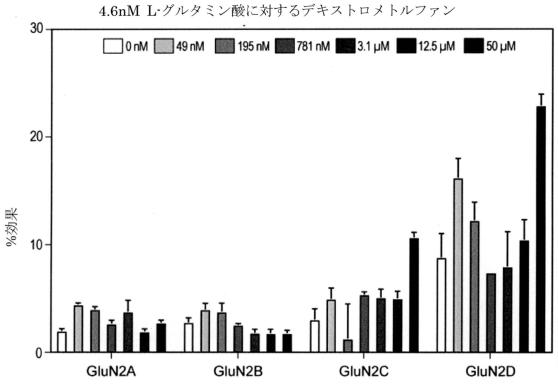
【図１０Ｈ】



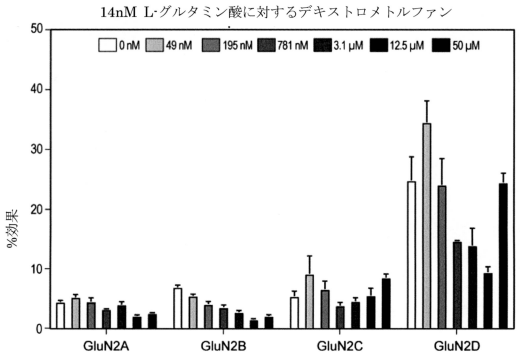
【図１０Ｉ】



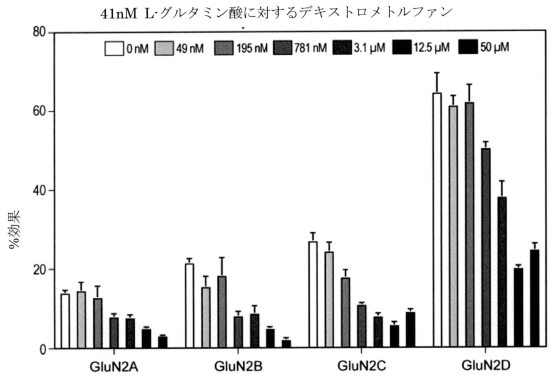
【図１１Ａ】



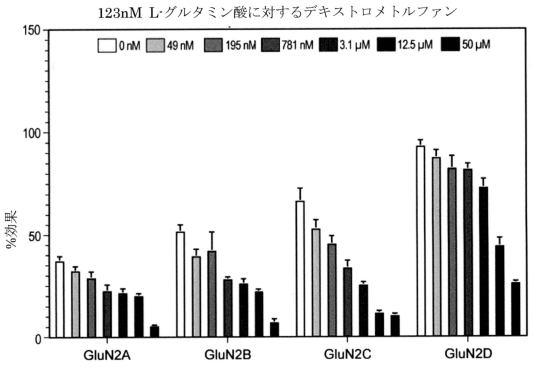
【図１１Ｂ】



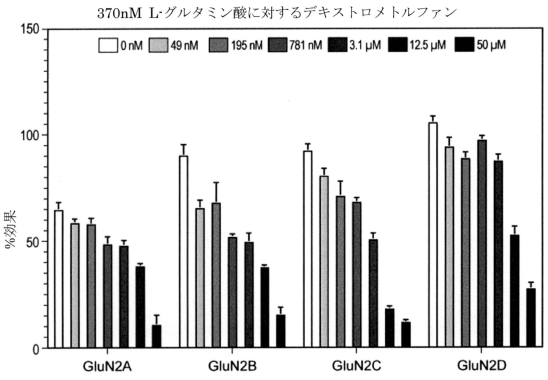
【図１１Ｃ】



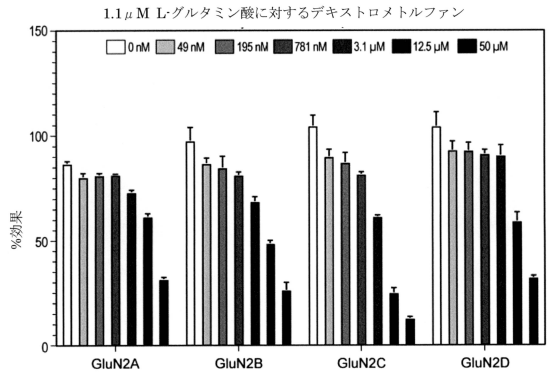
【図１１Ｄ】



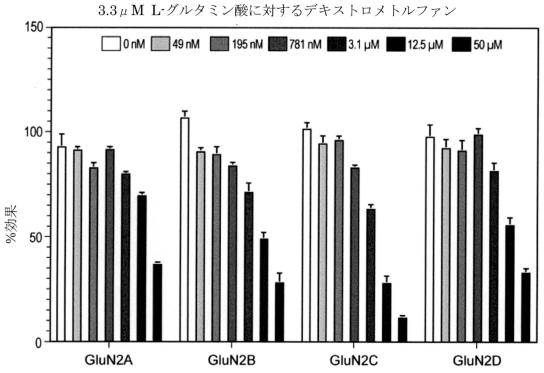
【図１１Ｅ】



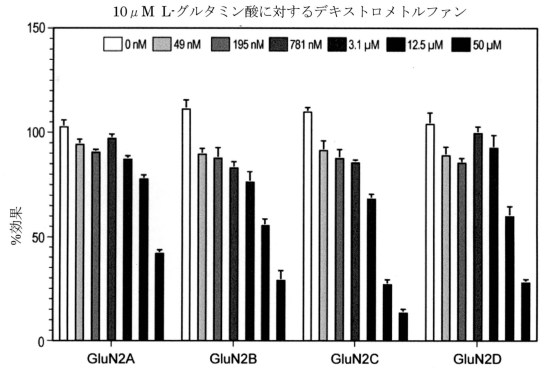
【図１１Ｆ】



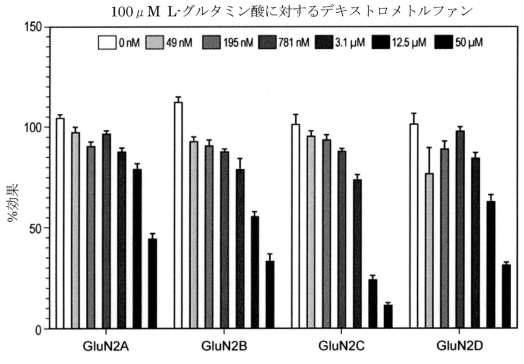
【図１１Ｇ】



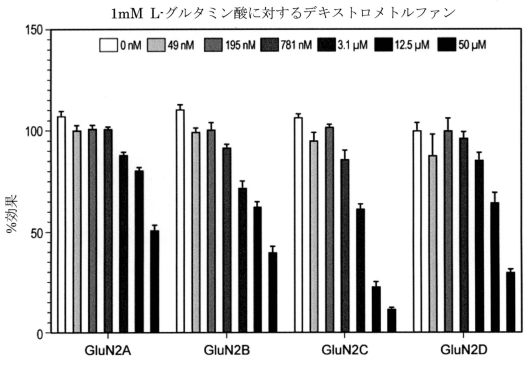
【図１１Ｈ】



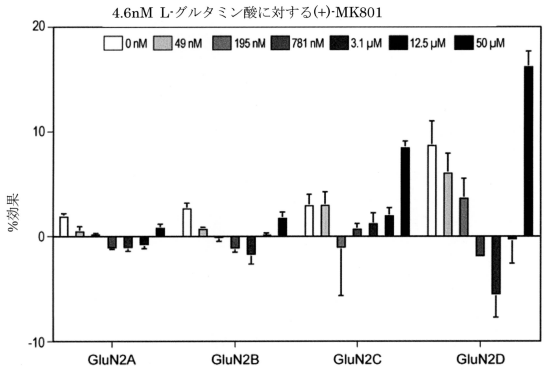
【図１１Ｉ】



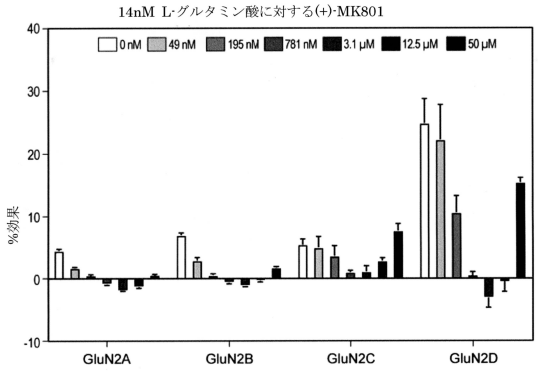
【図１１Ｊ】



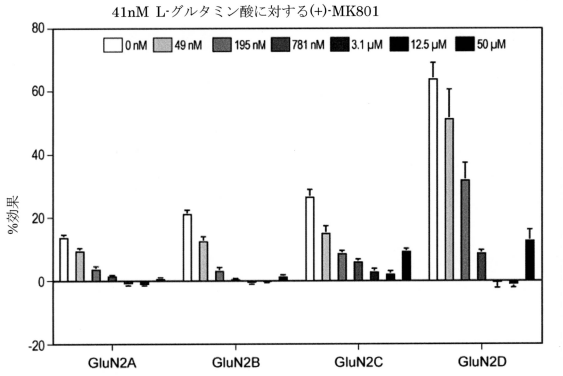
【図１２Ａ】



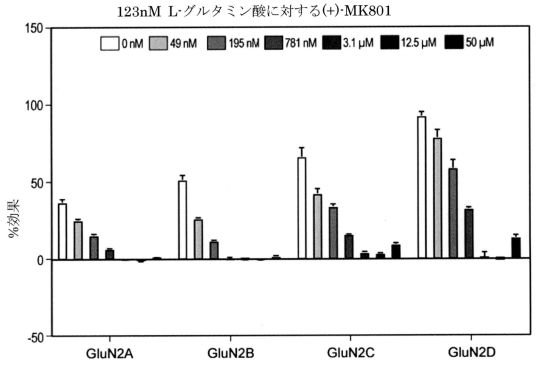
【図１２Ｂ】



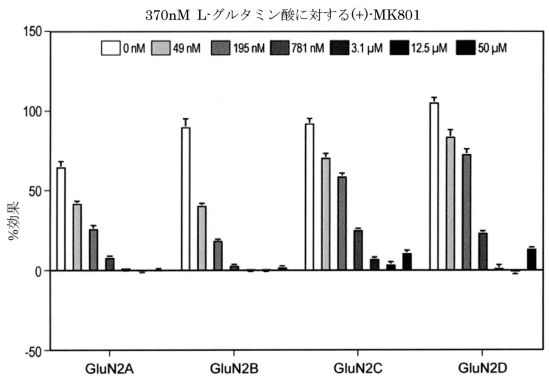
【図１２Ｃ】



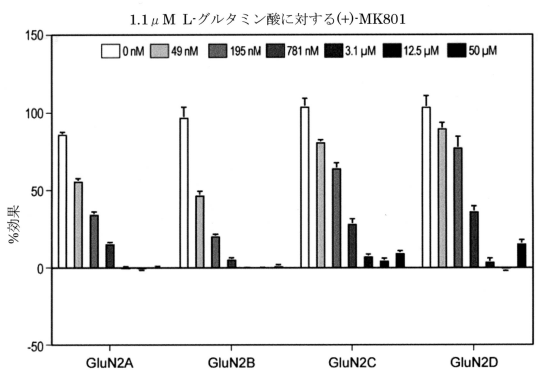
【図１２Ｄ】



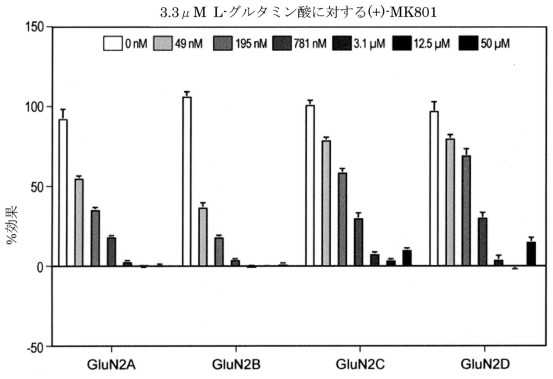
【図１２Ｅ】



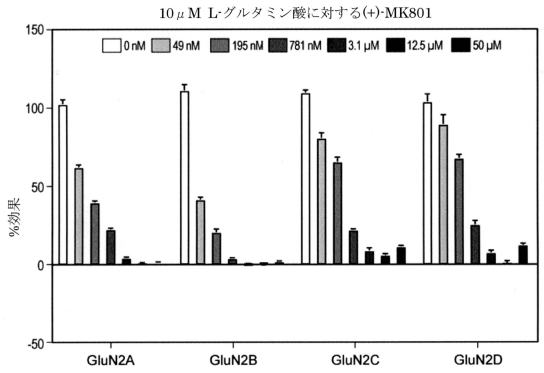
【図１２Ｆ】



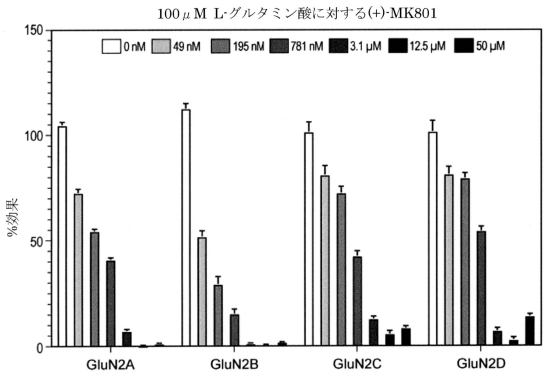
【図１２Ｇ】



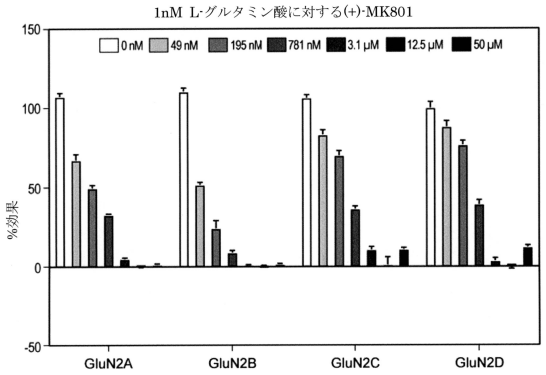
【図１２Ｈ】



【図１２Ｉ】



【図１２Ｊ】



【図１３Ａ】

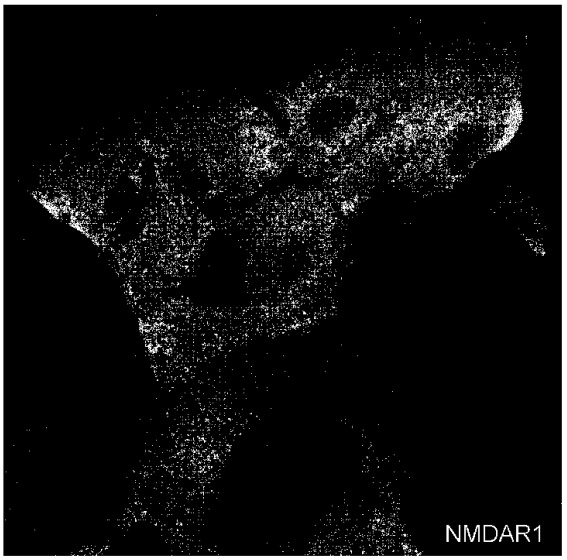


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

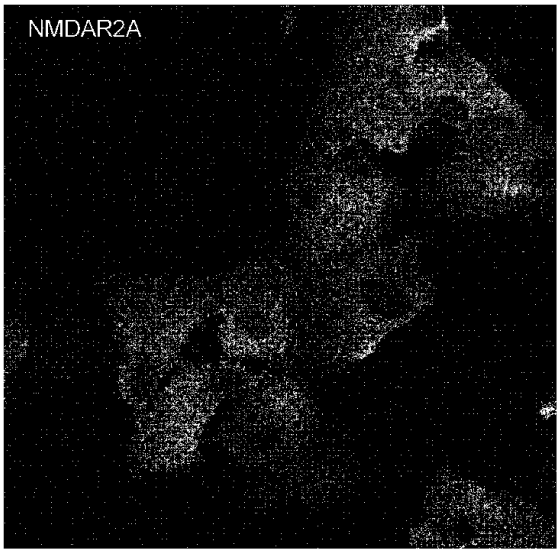


FIG. 13B

【図１３Ｃ】

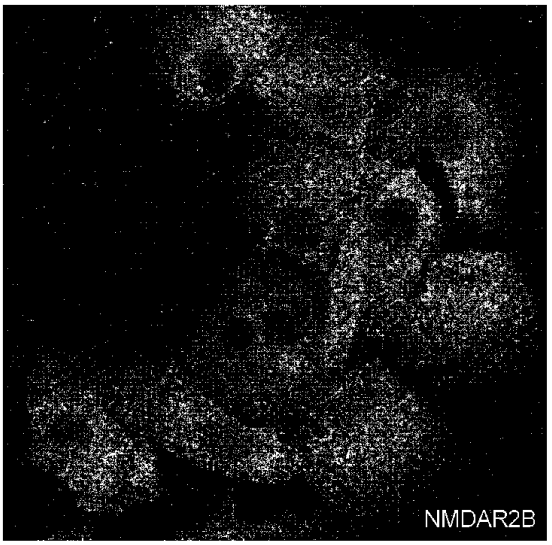
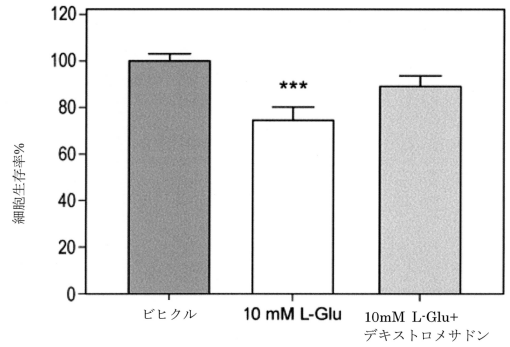
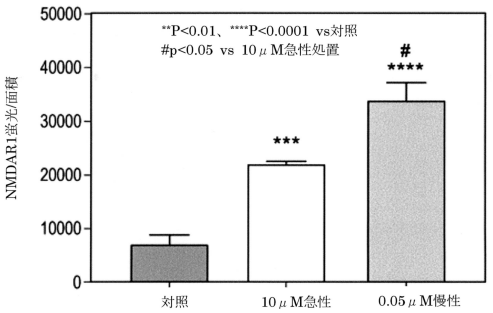


FIG. 13C

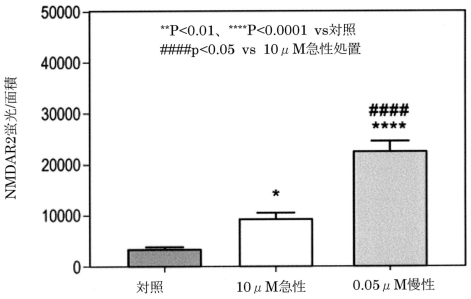
【図１４】



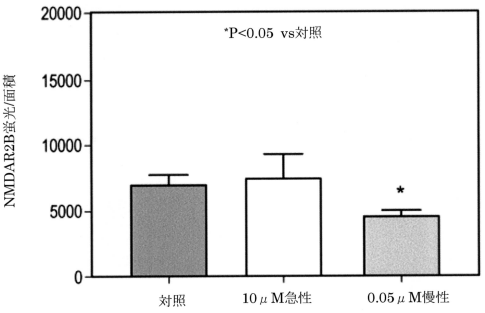
【図１５Ａ】



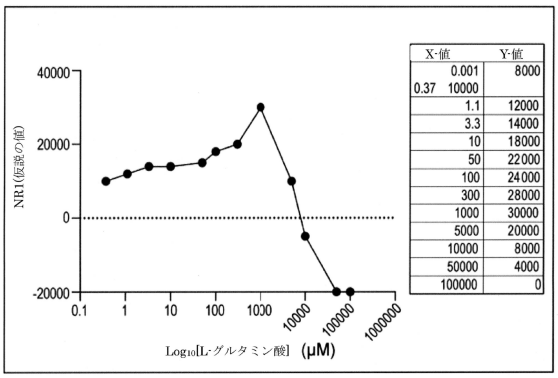
【図１５Ｂ】



【図１５Ｃ】

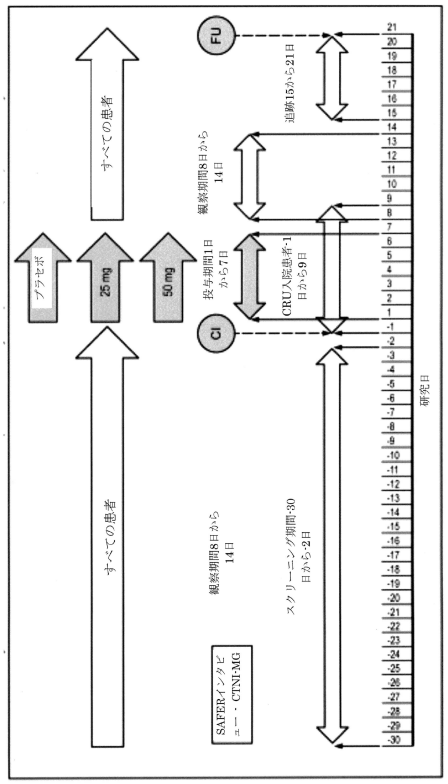


【図１６】



X-値	Y-値
0.001	8000
0.37 10000	
1.1	12000
3.3	14000
10	18000
50	22000
100	24000
300	28000
1000	30000
5000	20000
10000	8000
50000	4000
100000	0

【図１７】



【図１８】

治療下で発現した有害事象 – 総括安全性集団

	有害事象のオンセット時の処置			
	プラセボ (N=22)	REL-1017 25mg (N=19)	REL-1017 50mg (N=21)	すべての対象 (N=62)
TEAEを有する対象の数(%)	12 (54.5%)	9 (47.4%)	15 (71.4%)	36 (58.1%)
深刻なTEAEを有する対象の数(%)	0	0	0	0
重度のTEAEを有する対象の数(%)	0	0	0	0
関連TEAEを有する対象の数(%)	7 (31.8%)	6 (31.6%)	10 (47.6%)	23 (37.1%)
TEAEのため投薬を中断した対象の数(%)	0	0	0	0
TEAEのため研究を中断した対象の数(%)	0	0	0	0
AESIを有する対象の数(%)	2 (9.1%)	4 (21.1%)	2 (9.5%)	8 (12.9%).

【図１９Ａ】

器官別大分類及び基本語、安全性集団による治療下で発現した有害事象

器官別大分類/基本語	プラセボ (N=22)	REL-1017 25mg (N=19)	REL-1017 50mg (N=21)	すべての対象 (N=62)
任意のTEAEを有する対象任意のTEAEを有する対象[1]	12 (54.5%)	9 (47.4%)	15 (71.4%)	36 (58.1%)
胃腸障害	8 (36.4%)	5 (26.3%)	5 (23.8%)	18 (29.0%)
便秘	3 (13.6%)	1 (5.3%)	3 (14.3%)	7 (11.3%)
悪心	2 (9.1%)	1 (5.3%)	2 (9.5%)	5 (8.1%)
下痢	3 (13.6%)	0	0	3 (4.8%)
腹部不快感	2 (9.1%)	0	0	2 (3.2%)
消化不良	0	2 (10.5%)	0	2 (3.2%)
嘔吐	0	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (4.5%)	0	0	1 (1.6%)
嘔吐	0	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)
神経系障害	6 (27.3%)	4 (21.1%)	6 (28.6%)	16 (25.8%)
頭痛	3 (13.6%)	2 (10.5%)	3 (14.3%)	8 (12.9%)
傾眠	2 (9.1%)	1 (5.3%)	1 (4.8%)	4 (6.5%)
めまい	1 (4.5%)	1 (5.3%)	1 (4.8%)	3 (4.8%)
鎮静	1 (4.5%)	1 (5.3%)	0	2 (3.2%)
失神・寸前状態	0	0	1 (4.8%)	1 (1.6%)
振戦	0	0	1 (4.8%)	1 (1.6%)
感染症及び寄生虫	2 (9.1%)	1 (5.3%)	1 (4.8%)	4 (6.5%)
上気道感染症	2 (9.1%)	0	0	2 (3.2%)
インフルエンザ	0	0	1 (4.8%)	1 (1.6%)
尿路感染症	0	1 (5.3%)	0	1 (1.6%)

【図１９Ｂ】

器官別大分類及び基本語、安全性集団による治療下で発現した有害事象

器官別大分類/基本語	プラセボ (N=22)	REL-1017 25mg (N=19)	REL-1017 50mg (N=21)	すべての対象 (N=62)
筋骨格及び結合組織障害	0	1(5.3%)	3(14.3%)	4(6.5%)
背部痛	0	1(5.3%)	2(9.5%)	3(4.8%)
四肢不快感	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
一般的障害及び投与部位の状態	0	1(5.3%)	2(9.5%)	3(4.8%)
適用部位びらん	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
疲労	0	1(5.3%)	0	1(1.6%)
リラックス感	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
調査	0	0	3(14.3%)	3(4.8%)
体重減少	0	0	2(9.5%)	2(3.2%)
血圧上昇	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
精神障害	1(4.5%)	0	1(4.8%)	2(3.2%)
異常な夢	1(4.5%)	0	0	1(1.6%)
落ち着きのなさ	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
心臓疾患	0	1(5.3%)	0	1(1.6%)
動悸	0	1(5.3%)	0	1(1.6%)
肝胆道系障害	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
薬物に誘発された肝障害	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
代謝及び栄養障害	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
低カルシウム血症	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)
腎及び尿路障害	0	1(5.3%)	0	1(1.6%)
頻尿	0	1(5.3%)	0	1(1.6%)
皮膚及び皮下組織障害	0	1(5.3%)	0	1(1.6%)
湿疹症	0	1(5.3%)	0	1(1.6%)

【図２０】

器官別大分類及び基本語、安全性集団による治療下で発現した有害事象

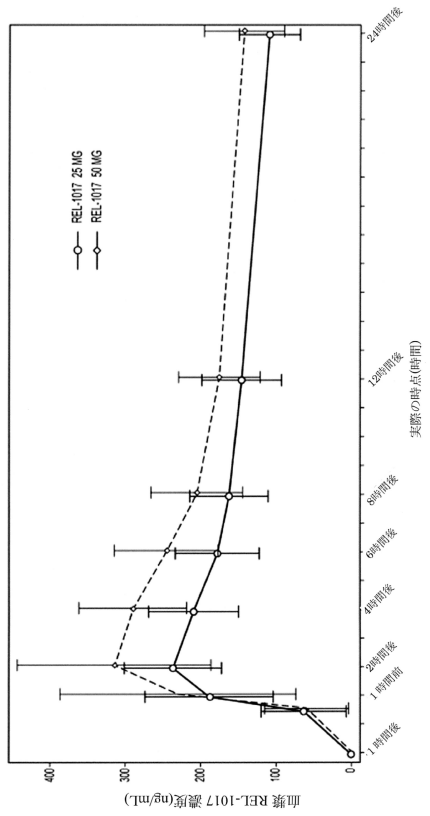
器官別大分類/基本語	プラセボ (N=22)	REL-1017 25mg (N=19)	REL-1017 50mg (N=21)	すべての対象 (N=62)
任意のTEAEを有する対象[1]	2(9.1%)	4(21.1%)	2(9.5%)	8(12.9%)
神経系障害	2(9.1%)	3(15.8%)	1(4.8%)	6(9.7%)
めまい	1(4.5%)	1(5.3%)	0	2(3.2%)
鎮静	1(4.5%)	1(5.3%)	0	2(3.2%)
傾眠	0	1(5.3%)	1(4.8%)	2(3.2%)
一般的障害及び投与部位の状態	0	1(5.3%)	1(4.8%)	2(3.2%)
疲労	0	1(5.3%)	0	1(1.6%)
リラックス感	0	0	1(4.8%)	1(1.6%)

【図２１】

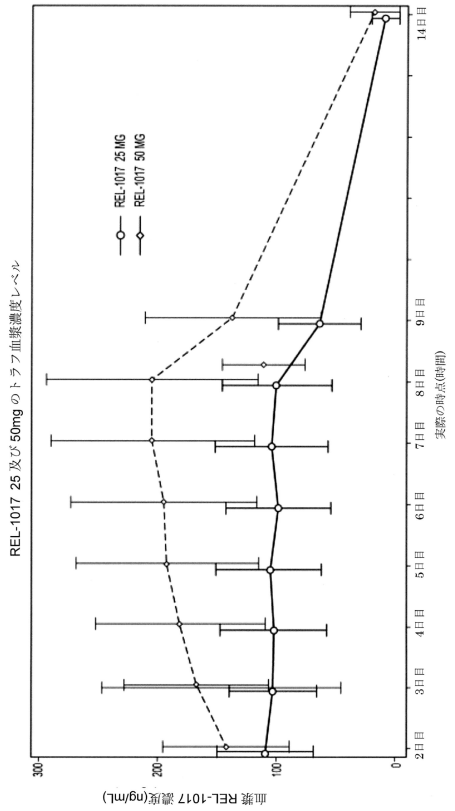
臨床医管理解離状態スケールスコア

試験時点	要約統計量	プラセボ (N=22)	REL-1017 25 mg (N=19)	REL-1017 50 mg (N=21)	すべての対象 (N=62)
1日目、投与前	CADSSトータルスコア、n	22	19	21	62
	平均(SD)	0.5 (1.4)	1.6 (5.1)	1.7 (7.6)	1.2 (5.3)
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小、最大	0, 6	0, 22	0, 35	0, 35
	<4	21(95.5%)	18(94.7%)	20(95.2%)	59(95.2%)
	≥4	1(4.5%)	1(5.3%)	1(4.8%)	3(4.8%)
1日目、投与2時間後	CADSSトータルスコア、n	22	19	21	62
	平均(SD)	0.3 (1.3)	0.2 (0.5)	1.8 (4.3)	0.8 (2.7)
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小、最大	0, 6	0, 2	0, 14	0, 14
	<4	21(95.5%)	19(100%)	18(85.7%)	58(93.5%)
	≥4	1(4.5%)	0	3(14.3%)	4(6.5%)
7日目(EDP)、投与2時間後	CADSSトータルスコア、n	21	19	21	61
	平均(SD)	0.1 (0.7)	0.4 (1.4)	1.4 (3.5)	0.6 (2.3)
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小、最大	0, 3	0, 6	0, 12	0, 12
	<4	21(100%)	18(94.7%)	18(85.7%)	57(93.4%)
	≥4	0	1(5.3%)	3(14.3%)	4(6.6%)
9日目(退院)	CADSSトータルスコア、n	21	19	21	61
	平均(SD)	1.1 (5.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.4 (2.9)
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小、最大	0, 23	0, 0	0, 0	0, 23
	<4	20(95.2%)	19(100%)	21(100%)	60(98.4%)
	≥4	1(4.8%)	0	0	1(1.6%)

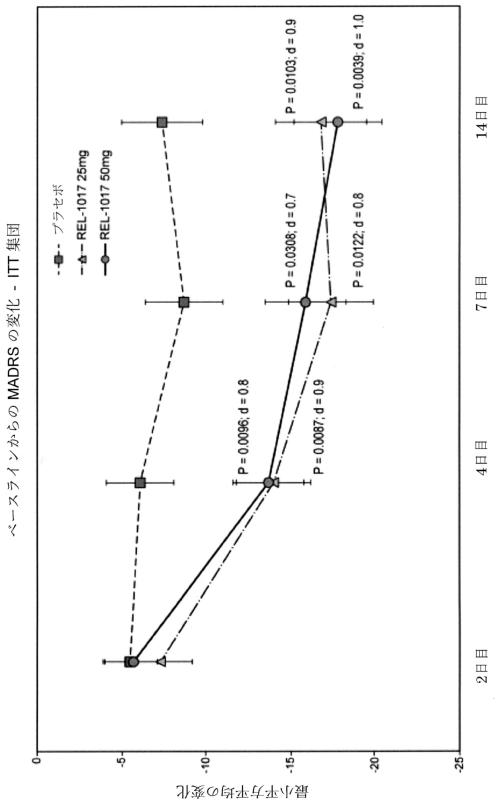
【図２２】



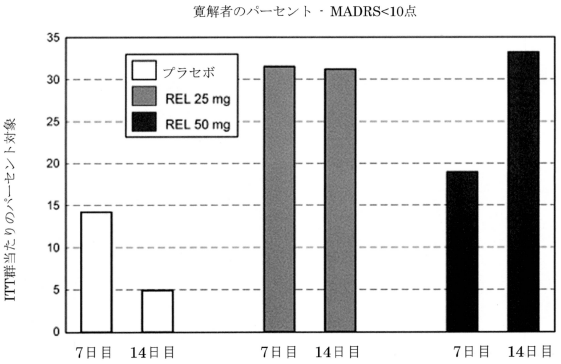
【図２３】



【図２４】

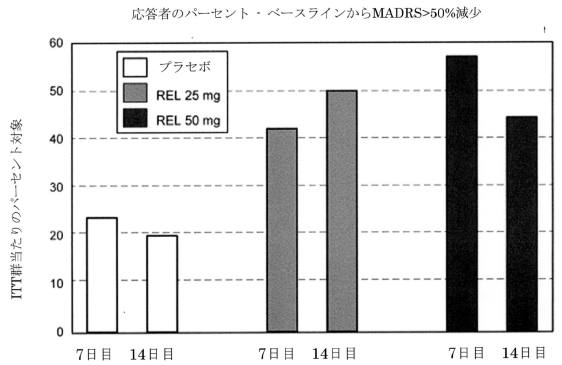


【図２５】



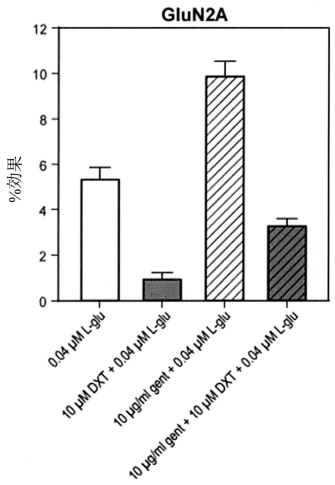
日	Pbo - N (%)	REL 25 mg - N (%)	REL 50 mg - N (%)
7	3 (14.3%)	6 (31.6%)	4 (19.0%)
14	1 (5.0%)	5 (31.3%)	6 (33.3%)

【図２６】

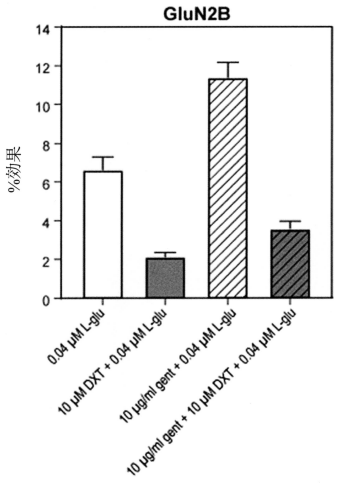


日	Pbo - N (%)	REL 25 mg - N (%)	REL 50 mg - N (%)
7	5 (23.8%)	8 (42.1%)	12 (57.1%)
14	4 (20.0%)	8 (50.0%)	8 (44.4%)

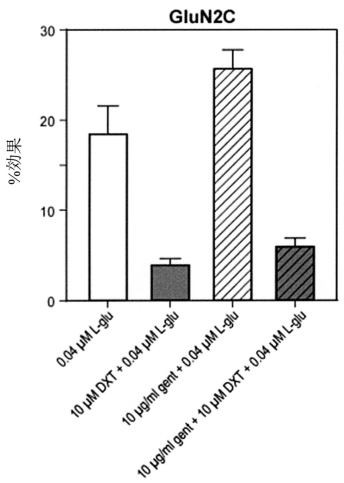
【図２７Ａ】



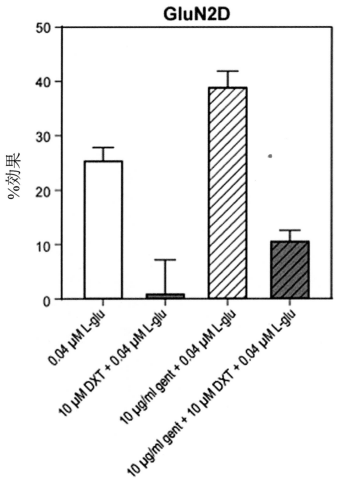
【図２７Ｂ】



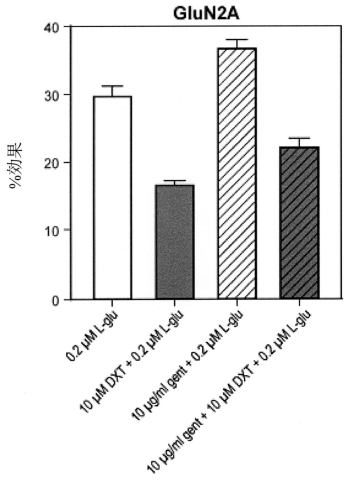
【図２７Ｃ】



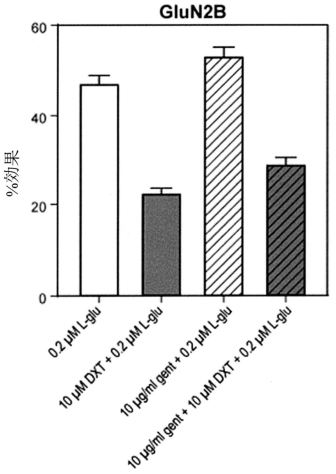
【図２７Ｄ】



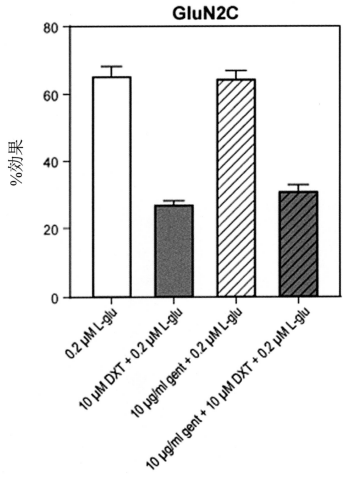
【図２８Ａ】



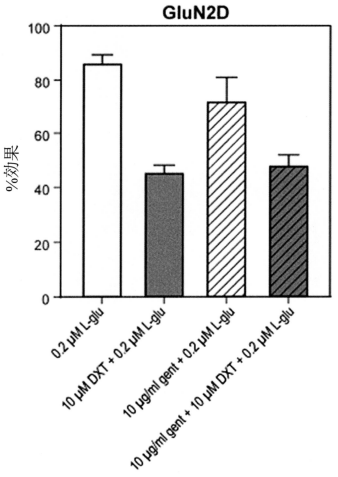
【図２８Ｂ】



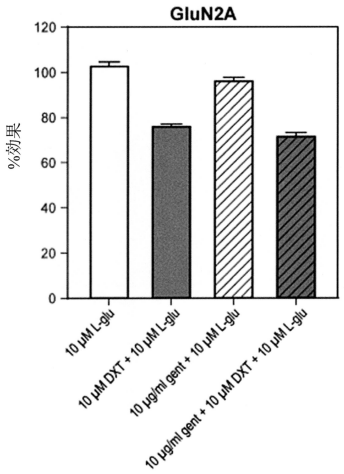
【図２８Ｃ】



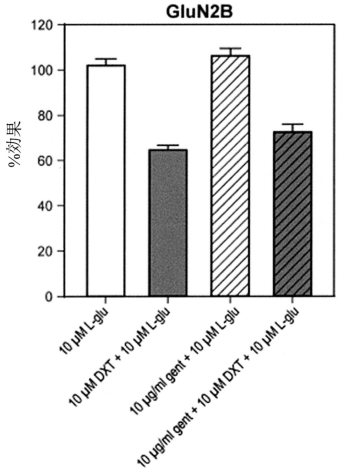
【図２８Ｄ】



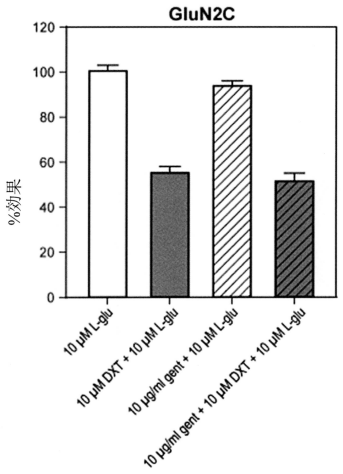
【図２９Ａ】



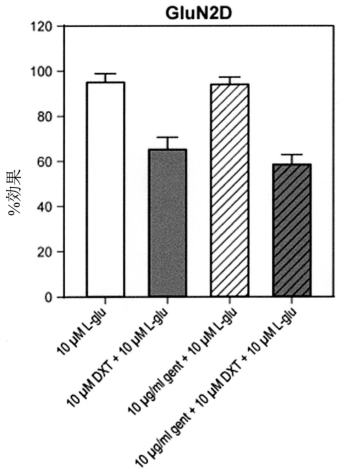
【図２９Ｂ】



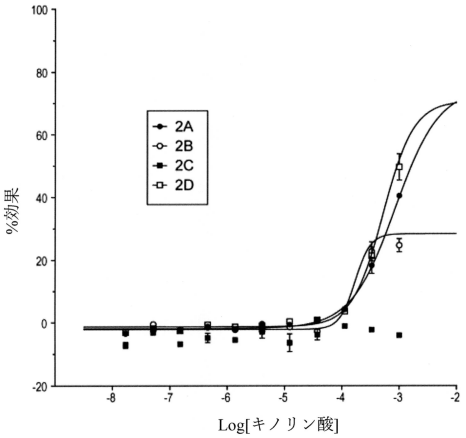
【図２９Ｃ】



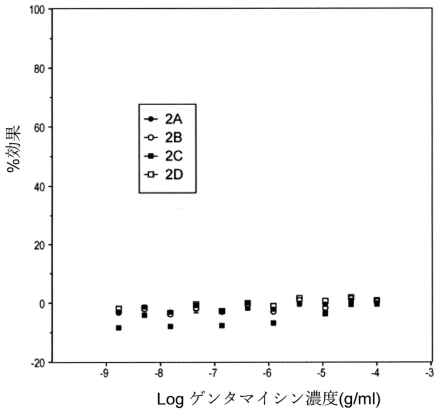
【図２９Ｄ】



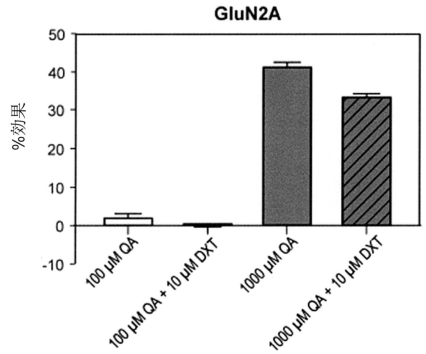
【図３０】



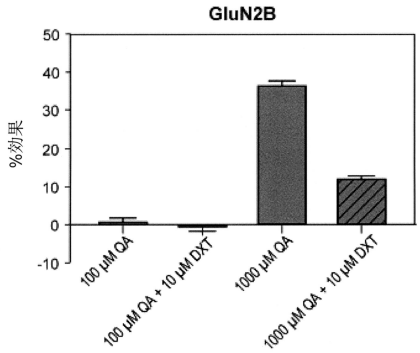
【図３１】



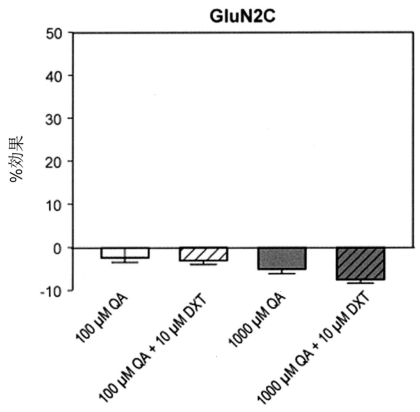
【図３２Ａ】



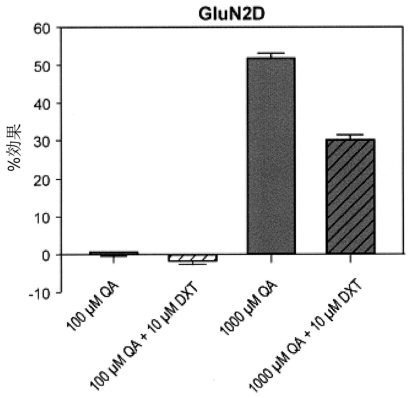
【図３２Ｂ】



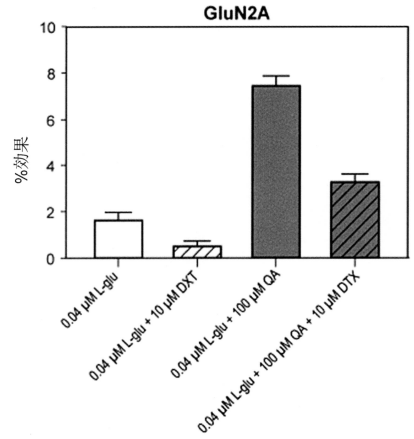
【図３２Ｃ】



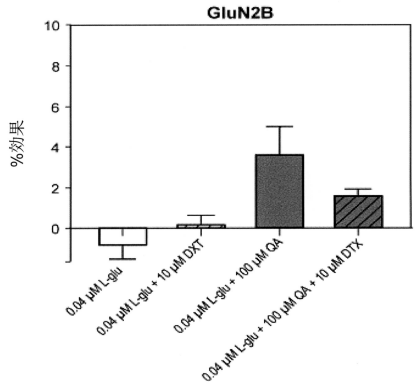
【図３２Ｄ】



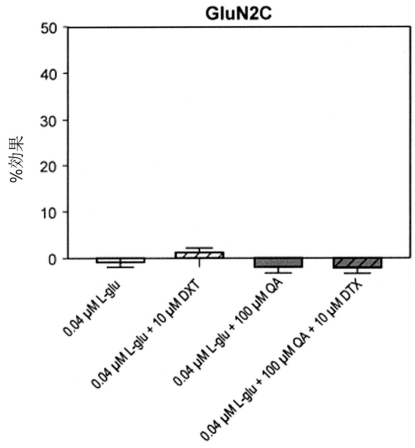
【図３３Ａ】



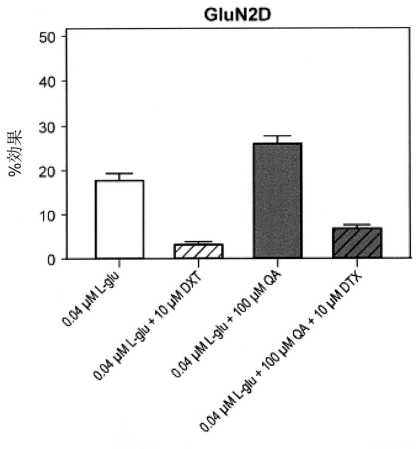
【図３３Ｂ】



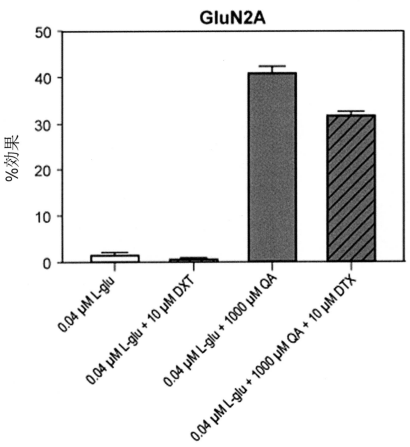
【図３３Ｃ】



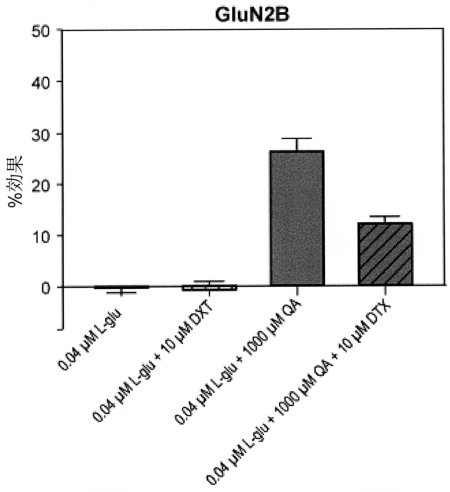
【図３３Ｄ】



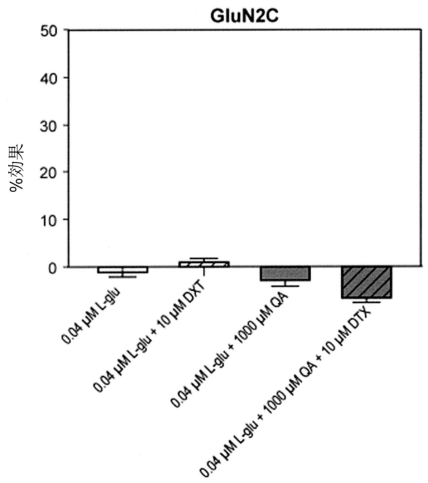
【図３４Ａ】



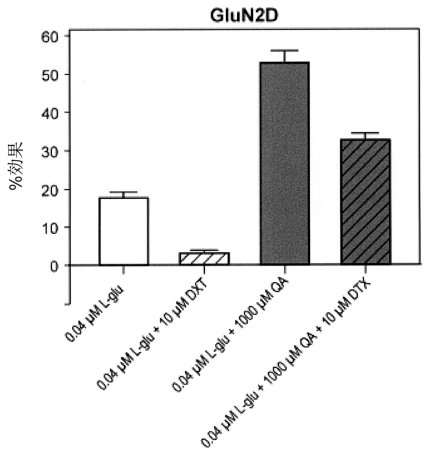
【図３４Ｂ】



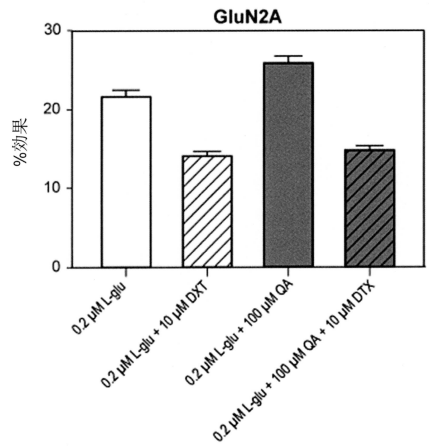
【図３４Ｃ】



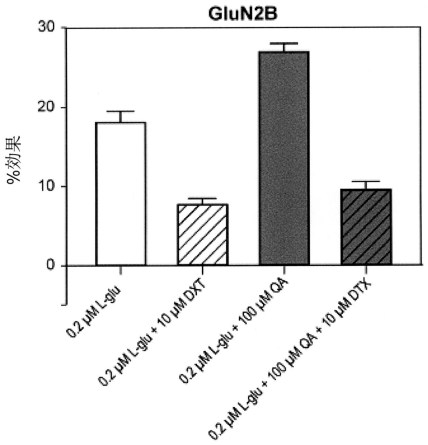
【図３４Ｄ】



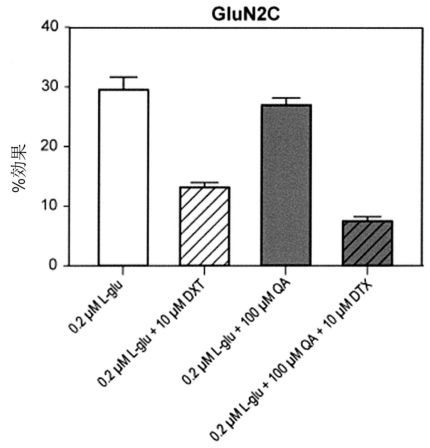
【図３５Ａ】



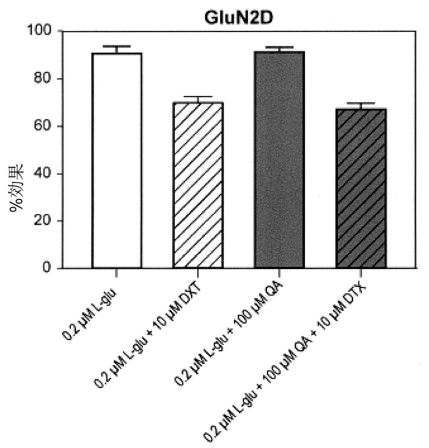
【図３５Ｂ】



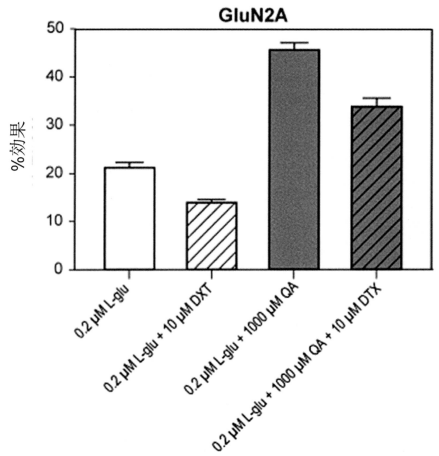
【図３５Ｃ】



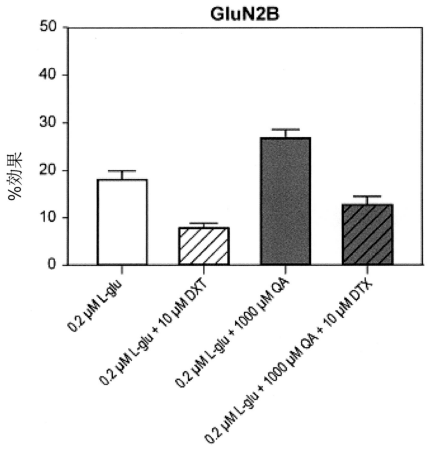
【図３５Ｄ】



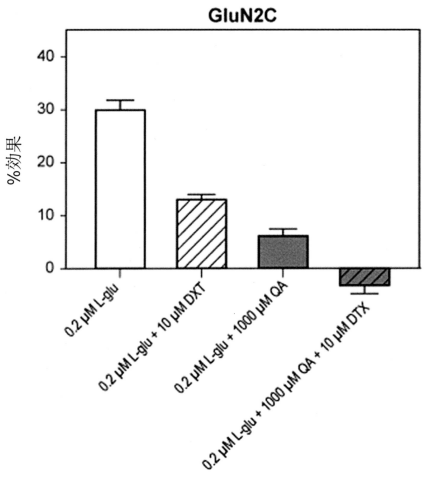
【図３６Ａ】



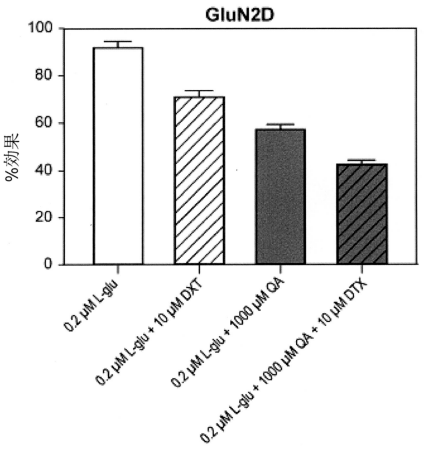
【図３６Ｂ】



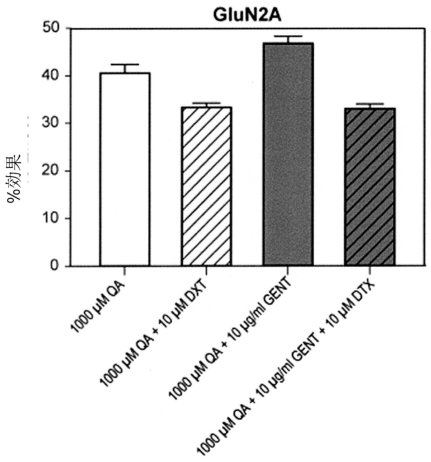
【図３６Ｃ】



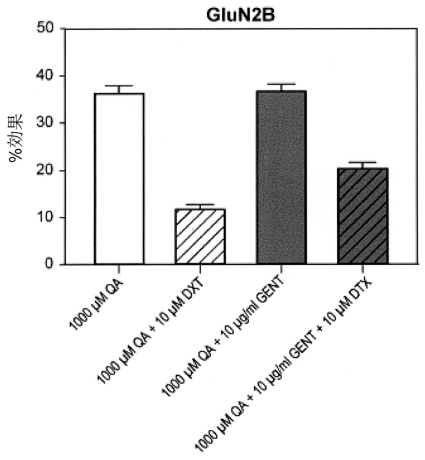
【図３６Ｄ】



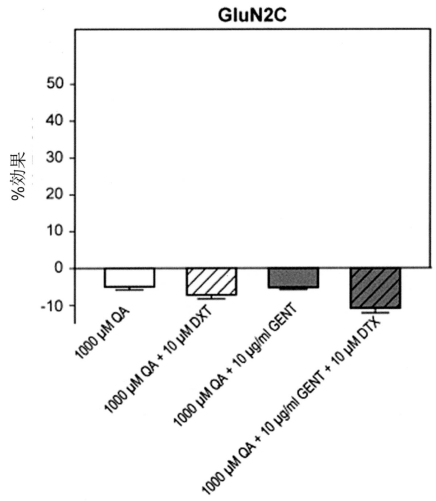
【図３７Ａ】



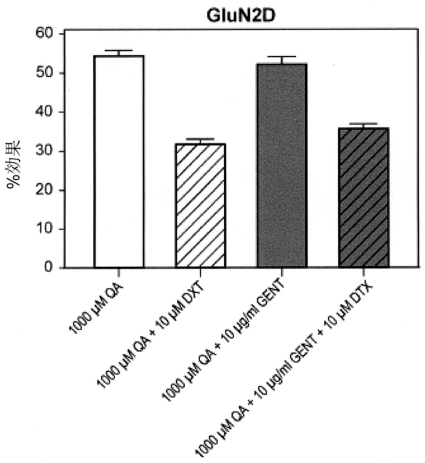
【図３７Ｂ】



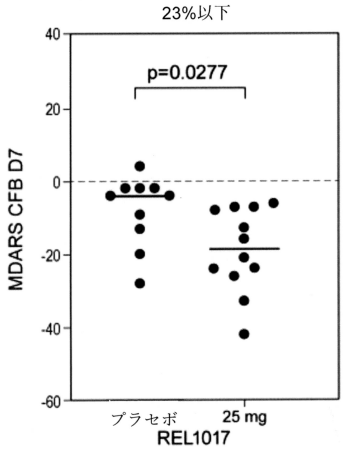
【図３７Ｃ】



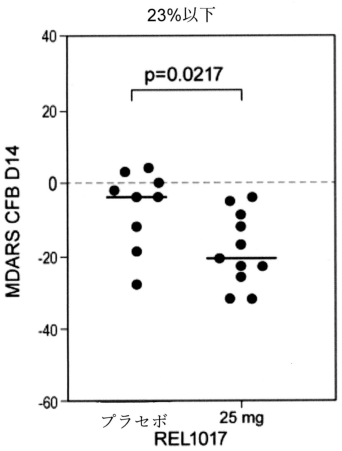
【図３７Ｄ】



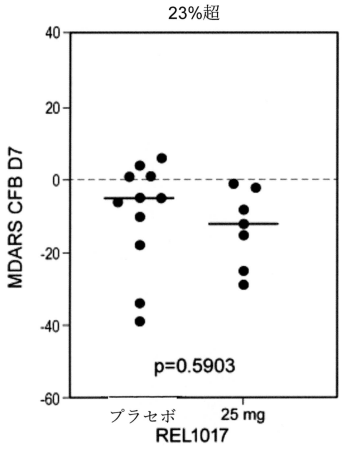
【図３８Ａ】



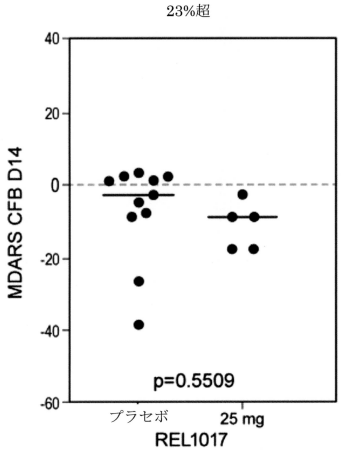
【図３８Ｂ】



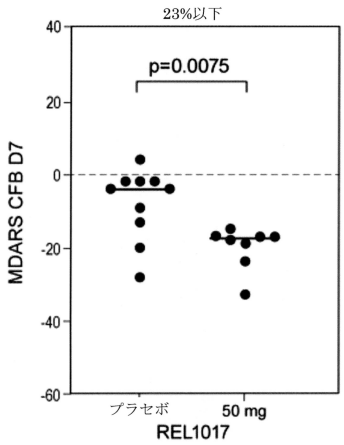
【図３８Ｃ】



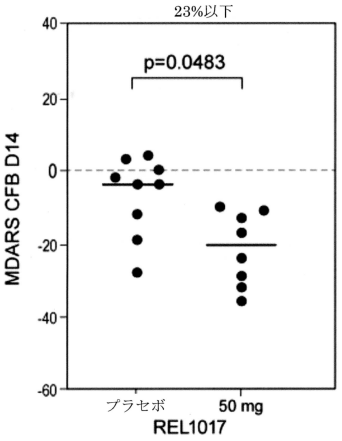
【図３８Ｄ】



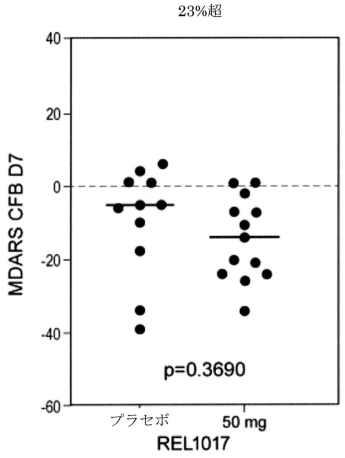
【図３８Ｅ】



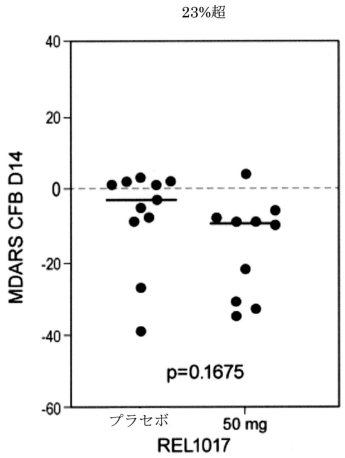
【図３８Ｆ】



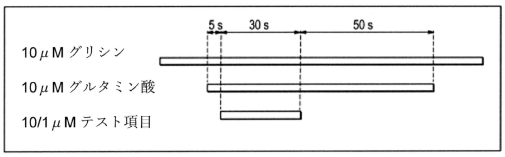
【図３８Ｇ】



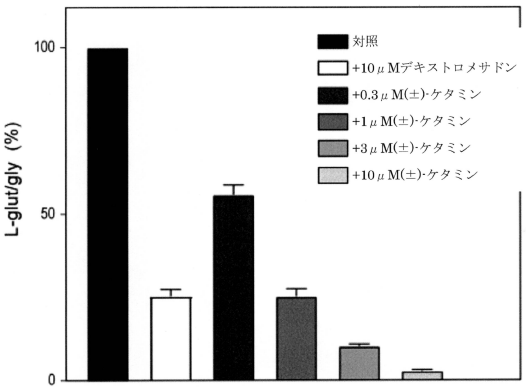
【図３８Ｈ】



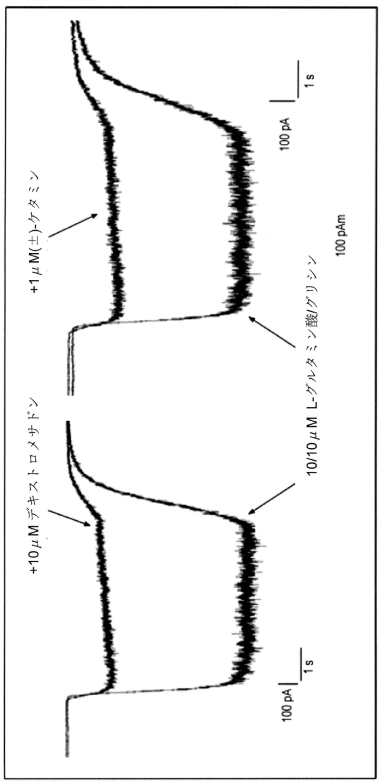
【図３９】



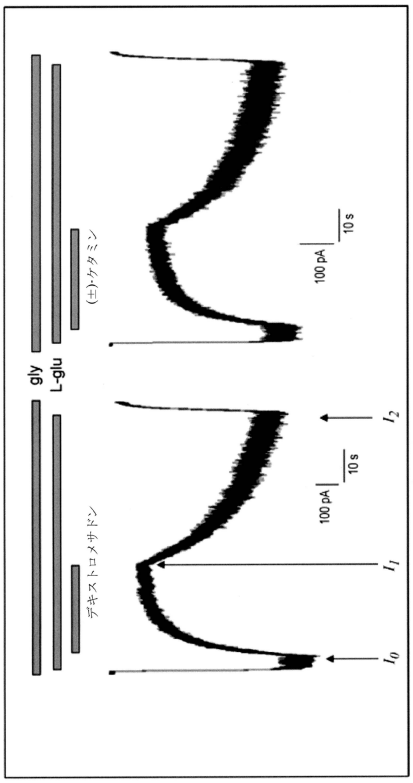
【図４０】



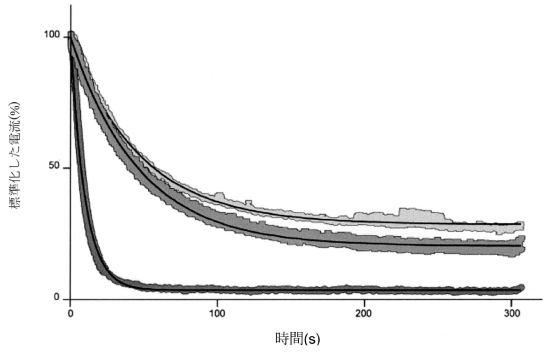
【図４１】



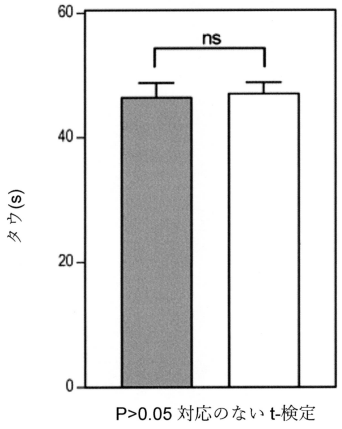
【図４２】



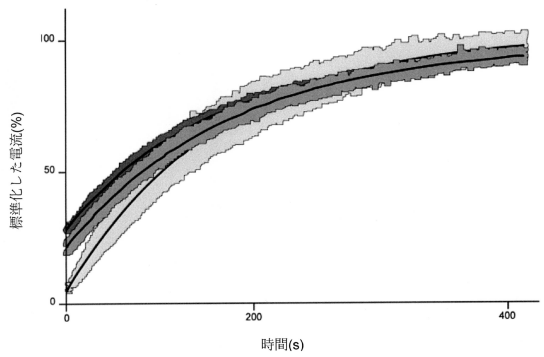
【図４３】



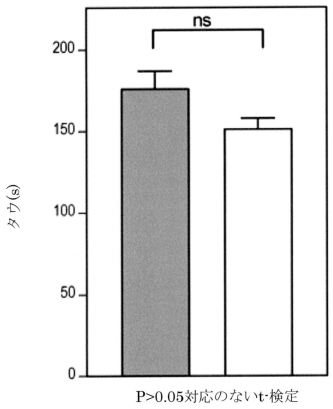
【図４４】



【図４５】

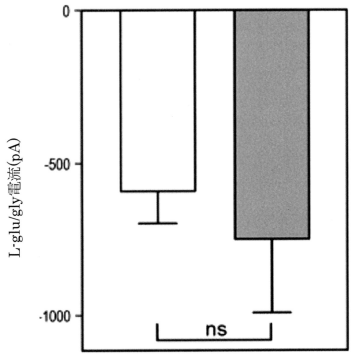


【図４６】



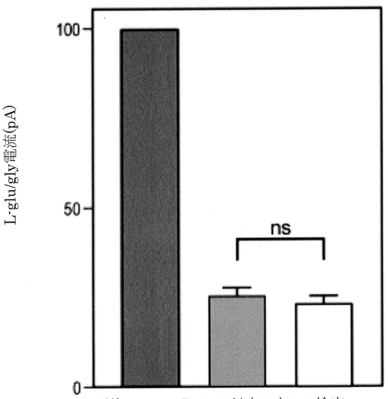
P>0.05対応のないt-検定

【図４７】



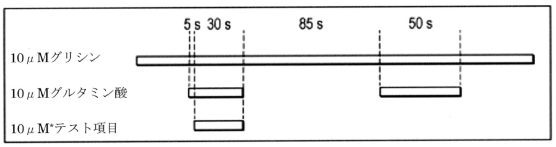
平均±sem、P>0.05対応のないt-検定

【図４８】



平均±sem、P>0.05対応のないt-検定

【図４９】



【図５０】

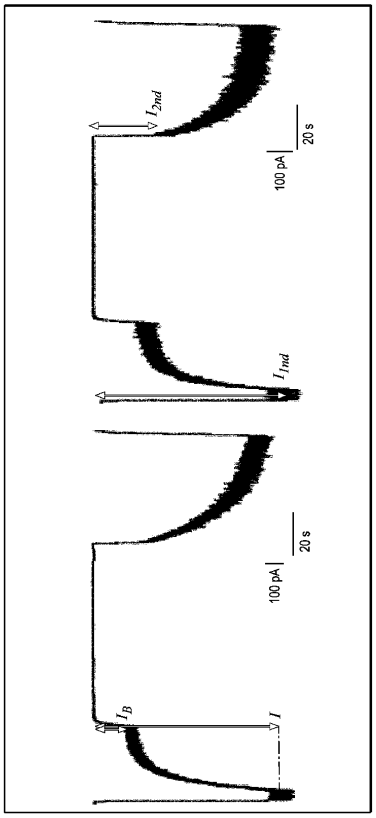
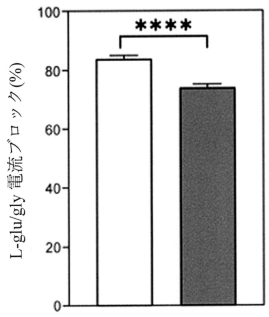
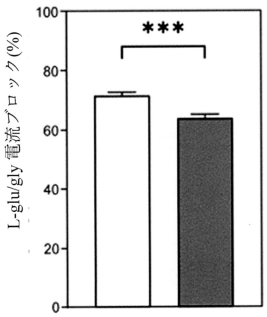


FIG. 50

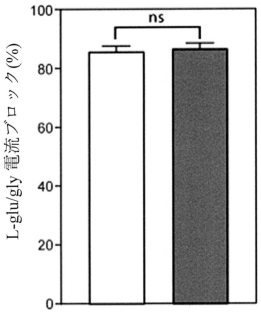
【図５１Ａ】



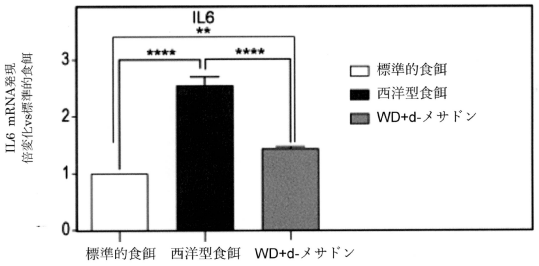
【図５１Ｂ】



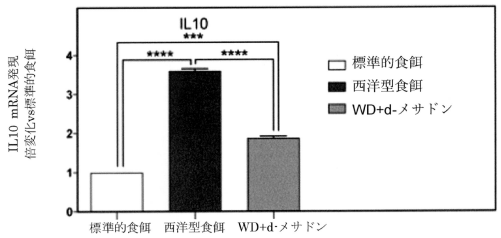
【図５１Ｃ】



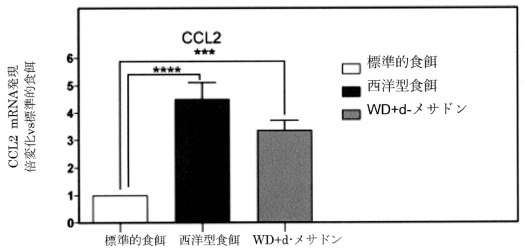
【図５２Ａ】



【図５２Ｂ】



【図５２Ｃ】



【図５３Ａ】

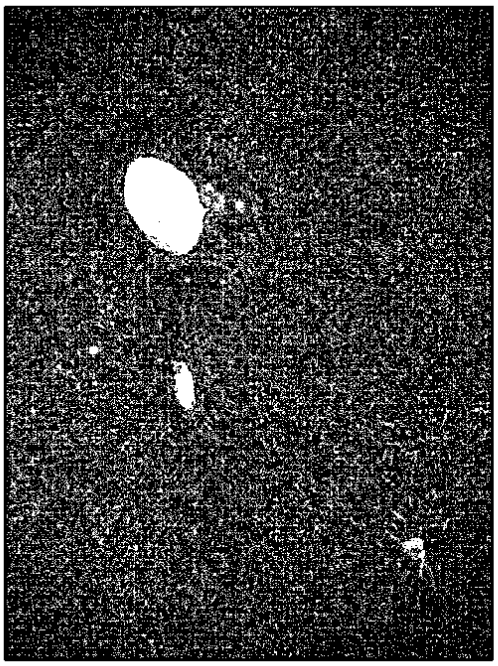


FIG. 53A

【図５３Ｂ】

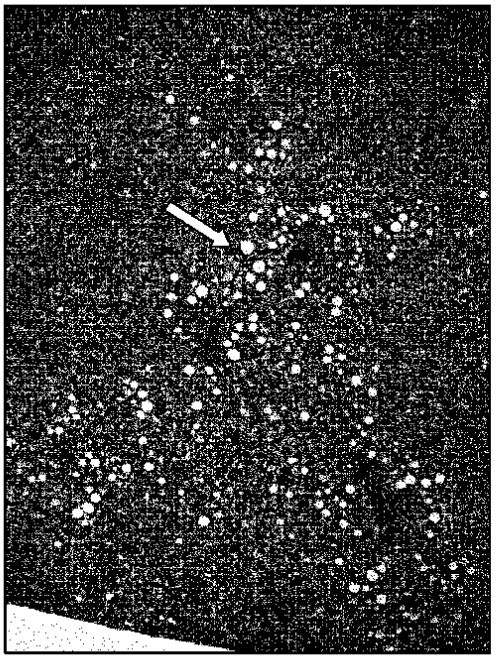


FIG. 53B

【図５３Ｃ】

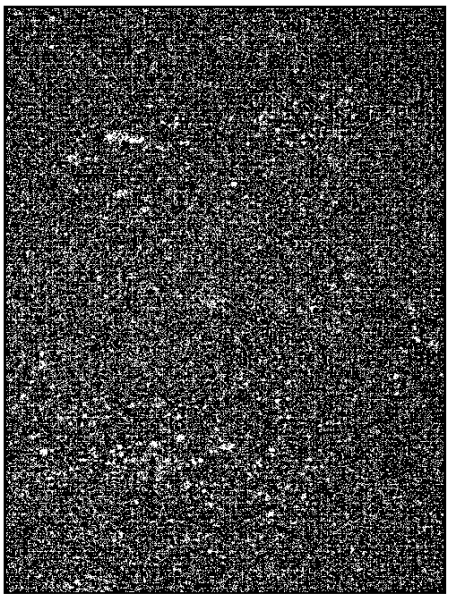
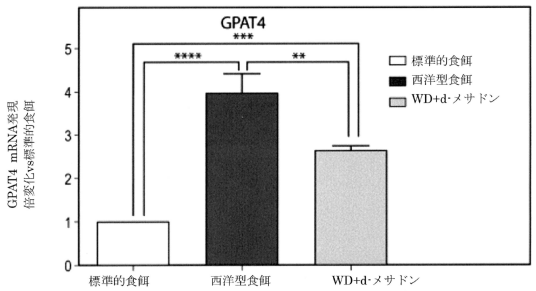
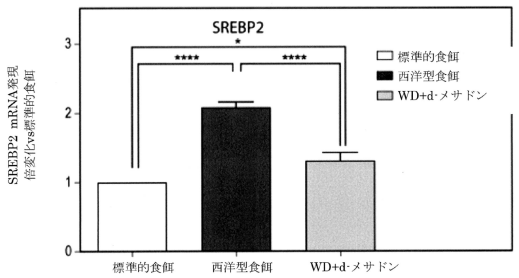


FIG. 53C

【図５４Ａ】



【図５４Ｂ】


SREBP2
SREBP2 mRNA発現
倍変化vs標準的食餌
3
2
1
0
****
*
****
標準的食餌
西洋型食餌
WD+d-メサドン
標準的食餌
西洋型食餌
WD+d-メサドン

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/67498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07C 221/00; C07C 213/00; C07C 225/16 (2021.01)
CPC - A61P 25/04; C07C 213/00; C07C 221/00; C07C 225/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/0214395 A1 (Manfredi et al.) 2 August 2018 (02.08.2018), para[0170], abstract, para[0066], Table 10, para[0165], para[0050], para[0199], para[0167], para[0047], para[0194], Figure 7H, para[0038], para[0060], para[0188], para[0043], para[0186], Table 7, para[0032], para[0068], Figure 3A, para[0052]	1-71, 77 --- 72-76
Y	Fjelldal "Properties of glutamate receptor subunit GluN2B antagonists and effects of prenatal opioid exposure -studies in chicken and rat" September 2019 pgs 1-68, entire document especially pg 6, para 1, Figure 3, pg 24, para 1	72-76
A	WO 2018/216018 A1 (Glytech LLC.) 29 November 2018 (29.11.2018), entire document	1-77
P/X	WO 2020/159587 A1 (University of Padova) 6 August 2020 (06.08.2020), entire document	1-77
A	US 2014/0037721 A1 (Alpharma pharmaceuticals LLC) 6 February 2014 (06.02.2014), entire document	1-77
A	WO 2005/072705 A1 (Neuromolecular Inc) 11 August 2005 (11.08.2005),entire document	1-77
A	US 2014/0088155 A1 (Manfredi et al.) 27 March 2014 (27.03.2014), entire document	1-77

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 February 2021	MAR 30 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*25/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/18	
Ａ６１Ｋ	*33/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	33/00	
Ａ６１Ｋ	*33/30*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	33/30	
Ａ６１Ｋ	*33/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	33/06	
Ａ６１Ｐ	*31/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14	
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	*1/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*15/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*25/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20	

(32)優先日　令和2年5月29日(2020.5.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/956,839
(32)優先日　令和2年1月3日(2020.1.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/963,874
(32)優先日　令和2年1月21日(2020.1.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ニュー・５・１４ジェイ
(71)出願人　519278527
チャールズ・イー・イントゥリッシ
アメリカ合衆国・ニューヨーク・１００２８・ニュー・ヨーク・イースト・エイティーセカンド・ストリート・４４４・アパートメント・２エス
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　パオロ・エル・マンフレーディ
アメリカ合衆国・フロリダ・３３１３９・マイアミ・ビーチ・アイランド・アベニュー・５・１４ジェイ
(72)発明者　チャールズ・イー・イントゥリッシ
アメリカ合衆国・ニューヨーク・１００２８・ニュー・ヨーク・イースト・エイティーセカンド・ストリート・４４４・アパートメント・２－エス
(72)発明者　サラ・デ・マルティン

イタリア・パドヴァ・３５０１０－ヴィゴンツァ・ヴィア・キエーザ・４８／ディ
(72)発明者　アンドレア・マッタレイ
イタリア・パドヴァ・３５０１０－ペラローロ・ディ・ヴィゴンツァ・ヴィア・ビ・バリゾニ・９チ
(72)発明者　ヤコポ・ズグリニャーニ
イタリア・ベルガモ・２４０３１－アルメンノ・サン・サルヴァトーレ・ヴィア・マルティーリ・ディ・チェファロニア・２３
(72)発明者　アンドレア・カヴァリ
スイス・８０４７・チューリッヒ・アルビスリーダーシュトラーセ・１８４ベー

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC04 BC07 BC08 HA02 HA03 HA04 MA01 MA02
MA04 MA13 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA65 MA66
MA67 NA14 ZA01 ZA05 ZA12 ZA15 ZA18 ZA68 ZA75 ZA81 ZB33
4C206　AA01 AA02 FA10 MA01 MA02 MA04 MA33 MA72 MA76 MA77
MA78 MA79 MA80 MA83 MA85 MA86 NA14 ZA01 ZA05 ZA12 ZA15
ZA18 ZA68 ZA75 ZA81 ZB33