

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-511066

(P2024-511066A)

(43)公表日 令和6年3月12日(2024.3.12)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	4 H 0 4 5
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全36頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-557667(P2023-557667)	(71)出願人	523355908
(86)(22)出願日	令和4年3月17日(2022.3.17)		コルティーン インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年11月16日(2023.11.16)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
(86)国際出願番号	PCT/US2022/071209		0 1 0 パーリングゲーム ヒルサイド ド
(87)国際公開番号	WO2022/198230		ライヴ 2 8 1 1
(87)国際公開日	令和4年9月22日(2022.9.22)	(74)代理人	100094569
(31)優先権主張番号	63/200,609		弁理士 田中 伸一郎
(32)優先日	令和3年3月17日(2021.3.17)	(74)代理人	100103610
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 吉 田 和彦
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100109070
			弁理士 須田 洋之
		(74)代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫
		(74)代理人	100123777
			弁理士 市川 さつき

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 不適応ストレス応答から生じる疾患を治療する改善された方法

(57)【要約】

本開示は、コルチコトロピン放出因子受容体サブタイプ2(CRFR2)が関与する不適応ストレス応答、例えば、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群又は筋骨格若しくは神経系の機能障害を治療し、測定可能な症状の改善を生じさせるための組成物及び方法に関する。

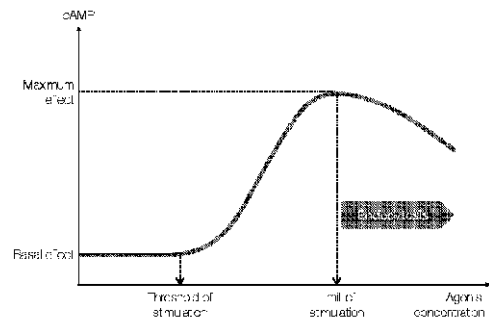


FIG. 1A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象におけるコルチコトロピン放出因子受容体 2 (C R F R 2) アゴニストの血漿濃度を C R F R 2 アゴニストの刺激閾値濃度 (C T) 未満に維持する量で C R F R 2 アゴニストを対象に投与するステップを含む、それを必要とする対象における C R F R 2 適応不全を治療する方法。

【請求項 2】

C R F R 2 適応不全と関連する少なくとも 1 種の症状の持続的改善が、C R F R 2 アゴニストの併用投与を行わない場合に生じる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

持続的改善が、C R F R 2 アゴニストの投与休止後少なくとも 1 週間以上継続する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

C R F R 2 アゴニストが、ウロコルチンペプチド (U C N 1、U C N 2 又は U C N 3)、ストレスコピン関連ペプチド、ストレスコピン (s t r e s c o p i n)、C T 3 8、C T 3 7 又はこれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物のうちの 1 種である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

C R F R 2 アゴニストが、C T 3 8 の酢酸塩 (C T 3 8 s) を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

C T 3 8 s を対象に投与して約 5 n g · h / m l の血漿濃度時間曲線下面積 (A U C) を達成する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

C T 3 8 s を投与し、C T 3 8 s 血漿濃度を約 0 . 2 5 n g / m l 未満に維持して、C R F R 2 適応不全と関連する少なくとも 1 種の症状の持続的改善を誘導する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

C T 3 8 s を少なくとも約 0 . 0 0 0 1 μ g / k g / h の速度で投与する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

C R F R 2 適応不全が、the Fukuda Research Case Definition for CFS、the Revised Canadian Consensus Criteria for ME/CFS 又は the National Academy of Medicine Clinical Diagnostic Criteria for ME により判定される筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群 (M E / C F S) である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

C R F R 2 適応不全が、S A R S - C o V - 2 感染急性期後後遺症である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

制御放出用量の C R F R 2 アゴニストを対象に投与するステップを含む、それを必要とする対象における C R F R 2 適応不全を治療する方法であって、制御放出用量の C R F R 2 アゴニストが、血漿濃度を C R F R 2 アゴニストの刺激閾値 (C T) 未満に維持し、C R F R 2 適応不全と関連する少なくとも 1 種の症状の持続的改善を誘導するのに有効である、方法。

【請求項 12】

C R F R 2 適応不全と関連する少なくとも 1 種の症状が、疲労、疼痛、睡眠の問題、認知の問題、起立性不耐症、体温知覚、インフルエンザ様症状、頭痛若しくは知覚過敏、息切れ、胃腸の問題、泌尿器の問題、筋骨格の問題、神経系の問題、不安、鬱又は前述の他の特性若しくは徴候である、請求項 11 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

持続的改善が、CRFR2アゴニストの投与休止後少なくとも1週間以上のCRFR2適応不全と関連する少なくとも1種の症状の改善を含む、請求項11～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 14】

CRFR2適応不全が、機能性身体症候群である、請求項11に記載の方法。

【請求項 15】

機能性身体症候群が、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群である、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

CRFR2適応不全が、SARS-CoV-2感染急性期後後遺症である、請求項11に記載の方法。

【請求項 17】

CRFR2アゴニストが、UCN1、UCN2、UCN3、SRP、SCP、CT38、CT37又はこれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物のうちの1種又は複数である、請求項11～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 18】

CRFR2アゴニストが、CT38の酢酸塩(CT38s)を含む、請求項11～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 19】

制御放出用量のCT38sを約0.03µg/kg/h以下の速度で投与する、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

CT38sを投与し、CT38s血漿濃度を約0.25ng/ml未満に維持して、CRFR2適応不全と関連する少なくとも1種の症状の持続的改善を誘導する、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願では、2021年3月17日申請の米国特許仮出願第63/200,609号に対する利点及び優先権を主張し、これにより、その全体を参照によって本明細書に組み込む。

本開示は、不適応ストレス応答から生じる疾患を治療する製剤及び方法に関する。本開示の特定の態様は、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群を治療する製剤及び方法を対象とする。

【背景技術】

【0002】

これまでの研究では、機能性身体症候群(FSS)と呼ばれることが多い疾患群と症状及び異常がかなり重複する病因未知の疾患である、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)(全身性労作不耐疾患、ウイルス感染後疲労症候群、又は慢性疲労免疫機能障害症候群としても公知)は、縫線核及び辺縁系の神経細胞におけるコルチコトロピン放出因子受容体(CRFR及び特には、CRFR2)の上方制御と関連すると考える。

受容体又はクラスリン媒介エンドサイトーシスとも呼ばれるGタンパク質共役受容体(GPCR)の内部移行は、CRF受容体のバリエーションを用いて*in vitro*で広く研究されている。このような*in vitro*での試験では、受容体アゴニスト(例えば、CRFR2の場合、内因性ウロコルチン1、2及び3又はUCN1、UCN2、UCN3)により、用量依存的細胞内シグナル伝達が誘導されることが示されており(CRFR2の場合、環状アデノシンリン酸又はcAMPを介して測定)、これはアゴニストへの前曝露によって、アゴニストの効力、アゴニストの濃度、及び前曝露の期間に依存して減弱

10

20

30

40

50

及び / 又は消失する。

【発明の概要】

【0003】

出願人は、ME / CFSを含む不適応ストレス応答から生じる疾患を治療する必要性が満たされておらず、緊急を要することを認識した。出願人は、受容体の内部移行又はエンドサイトーシスからの結果への前曝露後にCRF受容体を刺激する能力が消失することを同定した。したがって、特異的CRF受容体に対してこの機構に方向づけるME / CFSの治療製剤及び治療の方法を開発した。

実施形態は、それを必要とする対象におけるコルチコトロピン放出因子受容体2 (CRFR2) 適応不全を治療する方法を含む。このような一方法は、対象におけるCRFR2アゴニストの血漿濃度をCRFR2アゴニストの刺激閾値濃度 (CT) 未満に維持する量でCRFR2アゴニストを対象に投与するステップを含む。特定の実施形態では、CRFR2適応不全と関連する少なくとも1種の症状の持続的改善は、CRFR2アゴニストの併用投与を行わない場合に生じる。CRFR2適応不全と関連する症状の例としては、疲労、疼痛、睡眠の問題、認知の問題、起立性不耐症、体温知覚、インフルエンザ様症状、頭痛若しくは知覚過敏、息切れ、胃腸の問題、泌尿器の問題、筋骨格の問題、神経系の問題、不安、鬱又は前述の他の特性若しくは徴候の1種又は複数が挙げられる。ある例では、患者は極度の疲労を経験し、又は麻痺として特徴づけられる。別の例では、骨格筋又は神経系の機能障害が、振戦、運動失調又はジスキネジアとして現れる。このような症状の1種又は複数の持続的改善は、CRFR2アゴニストの投与休止後少なくとも1週間以上継続し得る。CRFR2アゴニストは、UCN1、UCN2、UCN3、ストレスコピン (stresscopin) 関連ペプチド (SRP)、ストレスコピン (Stresscopin) (SCP)、CT38、CT37又はこれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物のうちの1種又は複数であり得る。特定の実施形態では、CRFR2アゴニストは、CT38の酢酸塩 (CT38s) を含む。特定の実施形態では、CT38sを投与し、CT38血漿濃度を約0.25 ng/ml (ナノグラム毎ミリリットル) 未満に維持して、CRFR2適応不全と関連する少なくとも1種の症状の持続的改善を誘導する。特定の実施形態では、CT38sを対象に投与して約5 ng·h/mlのAUCを達成することができ、これは、CT38s用量の投与後のCT38への実際の身体曝露を反映する。特定の実施形態では、CT38sを少なくとも約0.0001 µg/kg/hの速度で投与することができる。

【0004】

特定の実施形態では、CRFR2適応不全は、the Fukuda Research Case Definition for CFS、the Revised Canadian Consensus Criteria for ME/CFS又はthe National Academy of Medicine Clinical Diagnostic Criteria for MEにより判定される筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群 (ME / CFS) である。CRFR2適応不全は、SARS-CoV-2感染急性期後後遺症であり得る。CRFR2適応不全は、筋骨格又は神経系の機能障害、例えば、パーキンソン病であり得る。

【0005】

それを必要とする対象におけるCRFR2適応不全を治療する特定の実施形態は、制御放出用量のCRFR2アゴニストを対象に投与するステップを含む。この制御放出用量のCRFR2アゴニストは、血漿濃度をCRFR2アゴニストの刺激閾値 (CT) 未満に維持し、CRFR2適応不全と関連する少なくとも1種の症状の持続的改善を誘導するのに有効である。CRFR2適応不全と関連する症状の例としては、疲労、疼痛、睡眠の問題、認知の問題、起立性不耐症、体温知覚、インフルエンザ様症状、頭痛若しくは知覚過敏、息切れ、胃腸の問題、泌尿器の問題、筋骨格の問題、神経系の問題、不安、鬱又は前述の他の特性若しくは徴候の1種又は複数が挙げられる。特定の実施形態では、CRFR2適応不全は、機能性身体症候群である。特定の実施形態では、機能性身体症候群は、筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群である。CRFR2適応不全は、SARS-CoV-2感染急性期後後遺症であり得る。特定の実施形態では、持続的改善は、CRFR2アゴニスト

の投与休止後少なくとも1週間以上のME / CFSと関連する少なくとも1種の症状の改善を含む。特定の実施形態では、CRFR2アゴニストは、UCN1、UCN2、UCN3、SRP、SCP、CT38、CT37又はこれらの薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物のうちの1種又は複数である。CRFR2アゴニストは、CT38の酢酸塩(CT38s)を含み得る。特定の実施形態では、制御放出用量のCT38sは、約0.03 µg / kg / h以下の速度で投与する。特定の実施形態では、CT38sを投与し、CT38血漿濃度を約0.25 ng / ml未満に維持して、CRFR2適応不全と関連する少なくとも1種の症状の持続的改善を誘導する。

本開示の多数の他の態様、特徴及び利点は、図面とともに次の詳細な説明から明らかとなり得る。前述の概要及び次の詳細な説明の両方は、例示的かつ説明的であり、主張する本発明のさらなる説明を提供することを意図することがさらに理解されるはずである。 10

種々の例を例示目的のために添付の図面に示す。これは、実施形態の範囲を制限するものとして解釈すべきではない。その上、開示する種々の実施形態の種々の特徴を組み合わせてさらなる実施形態を形成してもよく、これは、本開示の一部である。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1A - 1B】GPCRに対するGPCRアゴニストの典型的挙動の定型図である。アゴニスト濃度の上昇により、GPCRにより引き起こされる産出量が上昇し、CTに開始してCLまで継続する。この後、GPCRにより引き起こされる産出量は低下し、これは受容体エンドサイトーシスを介して生じると推定される。図1Aは、in vitroでのGPCRからのcAMP産生の文脈において、この応答を例示し、一方、図1Bは、CT38(CRFR2選択的アゴニスト)投与からのin vivoでのラットの心拍数に関する応答(例えば、CRFR2受容体産出量)を例示する。 20

【図2A - 2B】ME / CFS患者(黒色の線)及び健常対象(灰色の線)における平均最大心拍数(HRmax)の変化に対する平均CT38最高血漿濃度(Cmax)(図2A)又は血漿濃度時間曲線下平均面積(AUC)(図2B)の作用の図示である。平均心拍数変化(bpm)対CT38Cmax(ng / ml)又はAUC(ng · h / ml)のプロットを示す。

【図3A - 3B】ME / CFS患者(黒色の線)及び健常対象(灰色の線)における平均最小拡張期血圧(dBpmin)の変化に対する平均CT38Cmax(図3A)又は平均AUC(図3B)の作用の図示である。平均拡張期血圧変化(mmHg)対CT38Cmax(ng / ml)又はAUC(ng · h / ml)のプロットを示す。 30

【図4】ME / CFS患者における用量群による毎日の総症状スコア(TDSS)及び毎日の個々の症状スコアの平均における治療前/後の変化に対するCT38sの作用を示す図である(関連するp値を示す)。各用量コホート(D01、D03、D06及びD20)におけるTDSS及び各症状の相対変化を示す棒グラフを示す。これらにおいて、TDSS又は症状の改善(淡灰色)及び悪化(黒色)を強調する。

【図5A - 5B】TDSS及び個々の症状スコアの28日の平均における治療前/後の変化に対するCT38sの作用(棒)を標準偏差(エラーバー)とともに示す図である。これらはCT38 : Cmax < 0.25 ng / ml(図5A)又はCmax > 0.25 ng / ml(図5B)に対するものであり、改善する(緑色)か又は悪化する(紫色)かのいずれかを関連するp値(イタリック体)とともに示す。TDSS及び個々の症状の尺度が異なることに注意されたい。 40

【図6A - 6B】毎日の平均総症状スコア(TDSS)における患者特異的な治療前/後の変化に対する平均CT38曝露(総AUC)の作用の図示であり、これらは、治療前症状重症度及び達成したCmaxが、ヒトにおけるCT38のCT(0.25 ng / ml)未満に維持された(図6A)か又は超えた(図6B)かにより層別化した。平均TDSS変化対総CT38AUC(ng · h / ml)のプロットを示し、これらは、0.25 ng / ml未満(図6A、緑色)か又は0.25 ng / mlを超える(図6B、紫色)かいずれかのCT38Cmaxにより層別化し、軽度(図6A、白抜き丸)又は中等度(図5 50

A、塗りつぶしの丸)のいずれかの治療前TDS Sによりさらに層別化した。

【図7A - 7B】ME / CFS患者における用量群によるSF - 36身体的要素スコア(図7A)及びSF - 36精神的要素スコア(図7B)に対するCT38s投与の作用の図示である。各用量コホートに対するSF - 36スコアを示す棒グラフを示し、エラーバーは標準偏差を示す。

【図8A - 8B】SF - 36身体的要素スコア(PC S)(図8A及び8B、上のパネル)及びSF - 36精神的要素スコア(MC S)(図8A及び8B、下のパネル)の治療前(紫色の棒)及び治療後(緑色の棒)の平均に対するCT38の作用を標準偏差(エラーバー)とともに図示する。これらは $C_{max} < 0.25 \text{ ng/ml}$ (図8A)及び $C_{max} > 0.25 \text{ ng/ml}$ (図8B)におけるCT38sに対するものである。

10

【発明を実施するための形態】

【0007】

ここで、図面に示す例示的实施形態を参照し、本明細書において特定の専門用語を使用して、これを記載する。それにもかかわらず、これにより本発明の範囲を制限することは意図しないことが理解される。本開示の所有権を有する関連する技術分野の当業者に見い出される、本明細書に示す本発明の特徴の変更及びさらなる修正、並びに本明細書に示す本発明の原理のさらなる適用は、本開示の範囲内であると考えべきである。他に定義しない限り、本明細書において使用する全ての技術的及び科学的用語は、本開示が属する技術分野の当業者により一般に理解されるもの同一の意味を有する。本明細書において言及する全ての特許及び公表文献は、参照により本明細書に組み込む。

20

【0008】

本明細書及び特許請求の範囲において使用する場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上明らかに他に指示しない限り複数の参照を含む。

本明細書において使用する場合、「治療(treatment若しくはtreating)」又は「緩和」は、互換的に使用する。このような用語は、制限されないが、治療的利点を含む有利な又は所望の結果を得るための手法を指す。治療的利点は、治療する基礎的障害の症状又は特性又は徴候の根絶又は緩和を意味する。また、患者が基礎的障害になお苦しめられ得るものの、患者における改善が観察されるように、治療的利点は、基礎的障害と関連する生理学的症状の少なくとも1種の根絶又は緩和により達成される。

「治療作用」の用語は、本明細書において使用する場合、上記のような治療の治療的利点を包含する。

30

【0009】

「アンタゴニスト」の用語は、本明細書において使用する場合、本明細書に開示の天然ポリペプチド(例えば、CRFR2)の生物学的活性を部分的又は完全に遮断、阻害又は中和する任意の分子を含む。ポリペプチドのアンタゴニストを同定するための方法は、天然ポリペプチドを候補アンタゴニスト分子と接触させるステップと、天然ポリペプチドにおいてアゴニスト活性と通常関連する1種又は複数の生物学的活性を低下させるステップとを含み得る。

「アゴニスト」の用語は、最も広い一般的意味において使用し、天然の低分子及びペプチドの両方、並びに本明細書に開示の天然ポリペプチド(例えば、CRFR2)の生物学的活性を部分的又は完全に誘導する合成の低分子を含む。適するアゴニスト分子は、詳細には、天然ポリペプチド、天然ポリペプチドのバリエーション、ペプチド、有機低分子等を含む。天然ポリペプチドのアゴニストを同定するための方法は、天然ポリペプチドを候補アゴニスト分子と接触させるステップと、天然ポリペプチドと通常関連する1種又は複数の生物学的活性における検出可能な変化を測定するステップとを含み得る。

40

【0010】

「リガンド」の用語は、最も広い意味において使用し、別の分子に結合するあらゆる分子を含む。例えば、本明細書に開示の天然ポリペプチド(例えば、CRFR2)のアゴニスト及びアンタゴニストの両方は、天然ポリペプチドのリガンドである。

「活性」は、本明細書の目的では、対応する天然の生物学的に活性なタンパク質のそれ

50

と一致してポリペプチド又はポリペプチドを模倣する合成分子の働き又は作用を指し、この場合、「生物学的活性」は、制限されないが、受容体結合、アンタゴニスト活性、アゴニスト活性又は細胞、生物化学的若しくは生理学的応答を含む *in vitro*、*in vivo* 又はヒトにおける生物学的機能又は作用を指す。

あらゆるアゴニストでは、 C_T (刺激閾値) 及び C_L (刺激限界) の用語は、図 1 A 及び 1 B により定義する。図 1 B に示すように *in vivo* では、 C_T 及び C_L は、受容体における作用をもたらす血漿濃度を表し、したがって、 C_L は、アゴニストを投与する速度とともに特に変動し得る (そのためボラス及び注入投与では異なる)。 C_{max} (薬物及び AUC (薬物血漿濃度時間曲線下面積) により達成される最高血漿濃度) は、薬理学におけるこれらの標準的使用量を指す。

10

【0011】

「安全かつ有効な量」は、治療する症状における著しく良好な修正を誘導するのに十分であるが、それを必要とする動物、好ましくは、哺乳動物、より好ましくは、ヒト対象において重大な副作用 (例えば、毒性又は刺激) を回避するのに十分に低く、本開示の方法により使用する場合に合理的なベネフィット/リスク比に釣り合う、本開示による化合物 (例えば、CRFR2 アゴニスト) の量を意味する。特定の「安全かつ有効な量」は、治療する特定の症状、対象の健康状態、治療期間、併用療法の性質 (必要に応じて)、使用する特定の剤形、使用する特定の送達経路、利用する担体、液体中の化合物の溶解度、及び組成物の投与計画のような因子によって明白に変動する。当業者は、次の教示を使用して、本開示による「安全かつ有効な量」を判定し得る。

20

「薬学的に許容される塩」の用語は本明細書において、多様な有機及び無機の対イオンに由来する塩を指し、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム等、及び分子が塩基性官能基を含む場合、有機又は無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩等を含む。

【0012】

本明細書において使用する場合、「作用剤」又は「生物学的に活性な作用剤」は本明細書において、生物学的、薬学的又は化学的化合物又は別の部分を指す。非制限的な例としては、単一の又は複合した有機又は無機分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体誘導體、抗体断片、ビタミン誘導體、炭水化物、トキシン又は化学療法化合物が挙げられる。種々の化合物、例えば、低分子及びオリゴマー (例えば、オリゴペプチド及びオリゴヌクレオチド) 並びに種々のコア構造に基づく合成有機化合物を合成することができる。加えて、種々の天然源、例えば、植物又は動物抽出物等により、スクリーニングのための化合物がもたらされ得る。当業者は、本開示の作用剤の構造的性質に関して制限が存在しないことを容易に認識することができる。

30

【0013】

「約」の用語は、指示値のプラス又はマイナス 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19% 又は 20% を一般に指す。例えば、約 50 は、40 ~ 60、43.5 ~ 57.5 又は 45 ~ 55 として解釈することができる。

40

本明細書において使用する場合、「対象」は、動物、例えば、哺乳動物、好ましくは、ヒトを指す。

【0014】

本明細書に記載のように、「制御放出」は、哺乳動物における作用剤の濃度を、所与の治療作用を達成するのに十分な治療的レベルで、一定の周期又は期間にわたって、制限範囲内に維持することを意図する、ヒトを含む哺乳動物に作用剤又は治療薬 (例えば、CRFR2 アゴニスト) を投与するためのあらゆる送達方法を指す。制御放出は、連続放出、時限放出、延長放出、持続放出、遅延放出、長期放出、間欠放出又はこれらのあらゆる組合せであり得る。制御放出では、プライミングボラス投与を連続注入と組み合わせる利用することができる。制御放出では、一連の即時放出又はボラス投与を利用することが

50

できるが、ただし、作用剤の濃度を制限範囲内に維持する。制御放出は、対象に対する薬物の溶解、吸収又は投与を維持又は延長して、安全かつ有効な治療のための特定のパラメータ（例えば、作用剤による濃度及び投与期間の維持）を満たすのに有効である。物質又は治療薬は、本明細書に記載のペプチド、薬物又はプロドラッグであり得る。例えば、ペプチド、薬物又はプロドラッグは、静脈内注入、皮下注入、移植可能な浸透圧ポンプ、皮下デポ、経皮パッチ、リポソーム、生物分解性材料を含む皮下デポ注射又は他の投与方法を使用する制御放出を介して投与することができる。一部の場合では、ポンプを使用する。一部の場合では、ポリマー材料を使用する。一部の場合では、ペプチド、薬物又はプロドラッグの流量は、制御放出系又は装置を介する圧力により制御する。一部の場合では、ポリマーベースの薬物送達系において、薬物はポリマー又は脂質系から送達される。このような系では、3種の一般的機構：（1）系による又はこれを通じた薬物種の拡散、（2）系の分解又は系からの薬物の切断を引き起こす化学的又は酵素的反応、及び（3）いずれも系の浸透又は膨張を通じた溶剤活性化により、薬物を送達する。適する系は、総説記事：Langer, Robert, "Drug delivery and targeting," *Nature*: 392 (Supp):5-10 (1996)、Kumar, Majeti N. V., "Nano and Microparticles as Controlled Drug Delivery Devices," *J Pharm Pharmaceut Sci*, 3(2):234-258 (2000)、Brannon-Peppas, "Polymers in Controlled Drug Delivery," *Medical Plastics and Biomaterials*, (November 1997)に記載されている。また、Langer, 1990上記参照、Treat et al., in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989)、Langer, *Science*, 249:1527-1533 (1990)を参照されたい。適する系としては、Atrix Labs社のAtrigel（商標）薬物送達系、SkyPharma社のDepoFoam（商標）、Infimed Therapeutics, Inc.社のポリエチレングリコールベースのヒドロゲル、MacroMed社のReGel（商標）、経口SQZGel（商標）、HySolv（商標）及びResolv（商標）可溶化薬物送達系、ProGelz' Products社のProGelz（商標）並びにAlkermes社の注射用ProRelease（商標）が挙げられ得る。

10

20

30

40

50

【0015】

「連続放出」、「持続放出（sustained release、sustained release）」及び「延長放出」の句を本明細書において使用して、ヒト若しくは他の哺乳動物の身体に導入する物質又は治療薬又は1種若しくは複数の治療剤を投与し、所定の期間を通じて所与の治療作用を達成するのに十分な治療的レベルで、所定の期間にわたって、1種又は複数の治療剤の量を連続的又は絶えず放出又は注入するための送達方法を指す。連続的又は絶えない放出を言及する場合、薬物デポ又はマトリックス若しくはこの成分のin vivoでの生物分解の結果として、或いは治療剤又は治療剤のコンジュゲートの代謝的変換又は溶解の結果として生じる放出を包含することを意図する。

ポラス投与は、相対的に大量の1種又は複数の治療剤を、単回の急速投与を介して対象の身体に導入するための送達方法である。特定の実施形態では、治療的に有効な用量は、単回ポラス投与又は一連のポラス投与の形態で送達することができる。ある実施形態では、治療剤のポラス投与では、投与する部位において急速に溶解するか又は吸収させることができる。特定の実施形態では、治療剤の単回ポラスでは、経時的に治療剤を放出して所定の範囲内に治療剤の濃度を維持する制御放出製剤を送達する。このような実施形態では、ポラス投与は、単一の時点でなお投与し、対象の身体への治療剤の導入、溶解又は吸収を遅延、遷延又は持続させるように製剤化する。

【0016】

「機能性身体症候群」又は「FSS」は、本明細書において使用する場合、1種又は複数の特定の脳領域におけるCRFR2適応不全と関連する不適応ストレス応答（例えば、CRFR2の上方制御）から生じるストレス関連（又はストレス誘導）疾患を示すことを意図する。FSSの例としては、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）、線維筋痛症候群（FMS）、外傷後ストレス障害（PTSD）、過敏性腸症候群（IBS）

、非定型鬱病、多種化学物質過敏症（MCS）、SARS-CoV-2感染急性期後後遺症、慢性ライム病（CLD）、小児急性発症精神神経症候群（PANS）、連鎖球菌（Streptococcal）感染症と関連する小児自己免疫性精神神経障害（PANDAS）、湾岸戦争病（GWI、湾岸戦争症候群とも呼ぶことがある）、非潰瘍性消化不良、月経前症候群、慢性骨盤痛、間質性膀胱炎、下背部痛、反復性緊張外傷、非定型胸痛、非心臓性胸痛、過換気症候群、片頭痛、緊張性頭痛、顎関節障害、非定型顔面痛、咽喉頭症候群、食品過敏症及びシックハウス症候群のような疾患が挙げられるが、これらに制限されない。機能性身体症候群に対する用語及び治療への従来への取組みの概要は、例えば、Henningsen et al. (Lancet 369(2007): 946-55)に見出すことができる。

【0017】

「自律神経障害」は、本明細書において使用する場合、自律神経系の障害を示すことを意図し、心拍数変動異常、安静時の高心拍数、運動による心拍数変更不能及び運動不耐症、起立性不耐症/低血圧、体温調節不耐症、消化又は泌尿器異常により一般に特徴づけられる。原発性自律神経障害は、遺伝要因又は神経変性疾患のいずれかにより生じると一般に考えられるが、続発性自律神経障害は、後天性障害による自律神経系の外傷又は調節不全のために生じ得る。

本明細書において使用する場合、CRFR2アゴニストCT38は、遊離塩基（CT38）又は酢酸塩（CT38s）の形態を含み得る。本明細書において薬物動態を報告する場合、薬物動態は、CT38（遊離塩基）に関して測定及び報告する。

第1の約 μg から第2の約 μg までのCRFR2アゴニストの量を含む組成物、医薬組成物又は投与量を参照する場合、「第1の μg 」の用語は、第1の μg の値を含んでもよく、「第2の μg 」の用語は、第2の μg の値を含み得る。

CRFR2を上方制御する症状の調節又は治療により、多様な対象に利益をもたらすことができる。対象は、哺乳動物であり得る。好ましい実施形態では、対象は、ヒトであり得る。一部の実施形態では、対象は、成人である。他の実施形態では、対象は、子供である。

【0018】

これまでの研究では、コルチコトロピン放出因子（CRF）系及びセロトニン（5HT）系の間のストレス誘導性相互作用を記載しており、これによって5HTの下流調節及び脳における他の神経伝達物質（例えば、ガンマアミノ酪酸又はGABA、グルタミン酸、ドーパミン、ノルエピネフリン、アセチルコリン、ヒスタミン）とのこの相互作用が引き起こされて、殆どの身体系が調節される。これにより、ME/CFS及び他のFSSが、脳の縫線核及び辺縁系の神経細胞におけるCRFR2の上方制御から生じると仮定する。このようなCRFR2の上方制御又は適応不全下では、通常はCRFR1が刺激されてGABAが放出され5HTが阻害される低レベルのストレスにより、代わりにCRFR2が刺激され5HTの放出が上昇して、重大なストレスであるかのように軽微なストレスに効率的に応答する。

【0019】

5HT、ノルエピネフリン/エピネフリン、コルチゾール（他の媒介物質の中でも）を介するこのようなCRFR2適応不全及びストレス応答に対するこれらの作用によって、疲労（縫線核 - 脊髄経路における5HTの上昇により5HT1Aを介して神経細胞シグナルが阻害される）、疼痛（5HTの上昇により下行路において5HT3Aを介して後角が感作し、皮質及び辺縁領域において痛覚が上昇する）、睡眠の問題（5HTの上昇及びノルエピネフリンにより覚醒が促進される）、認知機能障害（ノルエピネフリンの上昇により反射的前頭前皮質機能を上回る再帰的扁桃機能促進される）、自律神経障害（ノルエピネフリンの上昇により自律神経障害が引き起こされ、これは心拍数変動、安静時の高心拍数、運動による心拍数変更不能及び運動不耐症、起立性不耐症/低血圧、体温調節不耐症、消化又は泌尿器異常として現れ得る）、体温不安定（5HTの上昇により視床下部前部の視索前野において5HT2又は5HT1Aを介して温度が制御される）、頭痛（5HTは片頭痛に関係づけられる）、知覚過敏（5HTにより視覚、聴覚、嗅覚、味覚及び

10

20

30

40

50

触覚が調節される)、息切れ(延髄呼吸神経細胞における5HTの上昇により呼吸が阻害される)、離人症(5HTの上昇により5HT_{2A}又は5HT_{2C}を介して一過性離人症が誘導される)、免疫機能障害(血小板又はリンパ組織を神経支配する交感神経細胞のいずれかに由来する5HTにより、炎症部位における免疫応答が調節され、感染症、アレルギー及び自己免疫障害に対する全身的感受性が上昇し得る)、代謝機能障害(5HTにより視床下部エネルギーバランスが調節されてインスリン、グレリン及びレプチンの循環レベルが影響され、コルチゾール機能障害により血漿インスリンの上昇並びにインスリン抵抗性及びメタボリックシンドロームの発症が促進される)、労作後倦怠又はPEM(運動及び認知的労作中に5HTが上昇し、これにより症状が増悪する)等を含む実質的に全てのME/CFS症状が説明される。重要なことには、このようなCRFR₂適応不全は、神経特異的であり、特定の神経細胞に存在し得るが、その他には存在しない場合もある。これによりME/CFS患者間で症状の多様性が生じる。

10

【0020】

また、CRFR₂-5HT適応不全により、突然の発症(高ストレス)又は緩徐な発症(累積的低ストレス曝露)、多様な引き金(全てCRFの放出を誘発し、したがって縫線核、辺縁系及び/又は皮質内のCRFR₂に影響するため)、思春期後性差(男性に対して女性は主に、思春期に現れるCRFR₁及びCRFR₂関連機構によりストレス応答が増大し得るため)、様々な症状提示/重症度(個々の症状及びそれらの重症度はそれぞれ、CRFR₂の上方制御が存在する精密な神経細胞及びこのようなCRFR₂の上方制御の程度から生じる)、若年期のストレス又は累積的精神的苦痛を含むリスク因子(CRFR₂の上方制御が上昇する)、家族性関連(遺伝的であるか又は類似のストレス曝露であり得る)等を含むME/CFSの他の特性が説明される。

20

例えば、ストレス応答の慢性的遮断又はマスキング(例えば、CRF/UCN1/5HT抗体又は5HT_{1A}/GABAアゴニストを介する)又はCRFR₂の異常発現の無効化(例えば、CRFR₂アンタゴニストの慢性的投与を介する)による、このようなCRFR₂適応不全の回復方法は、このような系の高度に動的な性質を考慮すると適切ではない。殆どのGタンパク質共役受容体(GPCR)と同様に、CRFR₂は細胞内機構に影響されやすく、これによりシグナル伝達の産出量が急速に低下して細胞の高刺激が防止される。このプロセスには、Gタンパク質活性化及び後続のGPCRキナーゼ(GRK)調節が関与することが示されており、これにより受容体がリン酸化され、アレクチン及びクラスリンが形質膜に動員されて、アゴニストの効力、アゴニストの濃度及び曝露期間に応じた速度で受容体エンドサイトーシスが引き起こされる。

30

【0021】

リガンド誘導Gタンパク質共役受容体(GPCR)エンドサイトーシスにより、CRFR関連及び特には、脳におけるCRFR₂関連シグナル伝達機能障害を緩和するための機構がもたらされる。図1A及び1Bは、GPCRに対するGPCRアゴニストの典型的挙動の定型図である。図1Aは、アゴニスト濃度を漸増させるとcAMPが刺激閾値(「C_T」)未満で上昇せず、次いで、cAMPが用量依存的に上昇することにより最終的に刺激限界(「C_L」)において最大限の作用を達成し、その後cAMP応答が低下する現象の図示である。投与計画/リガンドの組合せによりCRFR、例えば、CRFR₂のリガンド誘導エンドサイトーシスが達成されて、治療的利点がもたらされ得る。アゴニスト濃度の上昇により、GPCRにより引き起こされる産出量が上昇し、C_Tに開始してC_Lまで継続する。この後、GPCRにより引き起こされる産出量は低下し、これは受容体エンドサイトーシスを介して生じると推定される。

40

【0022】

これまでの試験では、CRFR₂アゴニストの特定の投与計画により、エンドサイトーシス機構によってCRFR₂産出量を低下させることが可能であることを実証している。例えば、国際公開第2018075973号では、専有されているCRFR₂アゴニストCT38(その酢酸塩、CT38sとして投与)の濃度の上昇により、ラットの生理学的パラメータ(例えば、心拍数、平均動脈圧及び深部体温)のC_L(約1.5ng/ml)

50

を超える用量曲線が示され、このような生理学的パラメータの変化を誘導するCT38の能力が低下することを実証した(図1Bとして定型化し、図1Aに示すスキームと一致)。その上、ストレス下の心拍数変化が辺縁系における(詳細には、分界条床核すなわちBNST)CRFR1及びCRFR2活性化に起因しているため、CRFR2エンドサイトーシスを示すこのようなデータは、ME/CFS(及びFSS)機能障害が起こる脳の部分において生じ得る。

このようなこれまでの実験では、*in vitro*又は*in vivo*にかかわらず、作用の非存在によりエンドサイトーシスを測定し、 C_L を超える明白なエンドサイトーシスが生じることが推定される。例えば、UCN2では、*in vitro*で100nmolの最大CRFR2エンドサイトーシスを達成し、これは4.3nmolのこのEC50よりも実質的に高く、CT38では、*in vivo*で C_L よりも高い血漿濃度のCRFR2エンドサイトーシスを達成することが実証されている[国際公開第2018075973号、実施例7を参照]。即ち、このような研究では、用量曲線の上端においてエンドサイトーシス作用が実証される。しかし、 C_T 未満のリガンド濃度における受容体内部移行に対して、このような情報は報告されていない。

【0023】

これまでの研究では、詳細には、 C_L を超える高濃度のCRFR2アゴニストを利用することによる、CRFR2エンドサイトーシスの誘導を提唱した(図1B)。対照的に、本開示では、アゴニストについて種々の濃度計画、特に、予想外に低濃度、例えば、 C_T 未満におけるエンドサイトーシスを実証する(例えば、実施例1)。

健常ストレス応答では、脳の適切な中枢における一部のレベルのCRFの放出により、所与のレベルのストレス応答が生じる。ストレス要因の休止では、この進行中のストレス応答の終止は、おそらくは、CRFを競合的に置換するUCN1により媒介される、CRFR2エンドサイトーシスに依存すると思われる(CRFR2におけるUCN1及びCRFの阻害定数はそれぞれ0.4及び44.5nmolである)。しかし、CRFR2の刺激を回避し、これにより非常なストレス応答の上昇を停止させるために、UCN1のレベルを、CRFR2を刺激する閾値(即ち、UCN1の C_T)未満に維持しなければならない。したがって、実施形態は、CRFR2が上方制御されている(又は不適応である)と思われる症状においてCRFR2アゴニストを投与するステップを含む。特定の実施形態では、CRFR2アゴニストをCRFR2上方制御部位(即ち、縫線核及び辺縁系)に到達させ、CRFを置換し(即ち、CRFR2に対する結合親和性がCRFのそれよりも高い)、 C_T (CRFR2アゴニストの)未満のCRFR2アゴニストの血漿濃度を維持する用量で投与して、CRFR2エンドサイトーシスを誘導し得る。理論により制限することは望まないが、このような治療スキームは、Gタンパク質(及び/又はGRK)活性化は含まずにアレスチンの動員を含み得る。CRFR2エンドサイトーシスの従来報告では、Gタンパク質(及び/又はGRK)活性化後にアレスチンを含む文脈に制限している。このような報告では、用量曲線に対して C_T を超え、優先的には、 C_L を超える濃度を必要とする。

【0024】

実施形態は、CRFR2アゴニストを投与することによる、縫線核及び/又は辺縁系におけるCRFR2適応不全が関与するあらゆる症状の治療を含むが、ただし、CRFR2アゴニストは、(i)縫線核/辺縁系に到達することが可能であり、(ii)CRFR2アゴニストがCRFR2を刺激する最小閾値(「 C_T 」)未満の濃度に維持され、(iii)特定の全体的曝露(即ち、血漿濃度時間曲線下面積AUC)をもたらすために投与する。

ある実施形態では、所与の患者におけるCRFR2上方制御(又は適応不全)の存在及び程度は、CRFR2アゴニストの濃度に対する対象の生理学的パラメータの応答性を評価する方法により決定する。このような一方法は、生理学的パラメータ(例えば、心拍数、拡張期血圧、深部体温、呼吸数)の変化を誘導可能な所与の患者における所与のCRFR2アゴニストのポラス用量閾値の判定、及び健常対象におけるこの生理学的パラメー

10

20

30

40

50

タの対応する値に対するこの生理学的パラメータの比較を含み（以下参照）、この差は、CRFR2適応不全の存在及び程度を示す。

【0025】

特定の態様では、本明細書において開示の組成物及び方法を使用して、ME/CFS、線維筋痛症候群、外傷後ストレス障害、多種化学物質過敏症、慢性ライム病、ウイルス感染急性期後後遺症（例えば、SARS-CoV-2感染後）、過敏性腸症候群、非定型鬱病、小児急性発症精神神経症候群、連鎖球菌感染症と関連する小児自己免疫性精神神経障害、湾岸戦争病及びその他（例えば、非潰瘍性消化不良、月経前症候群、慢性骨盤痛、間質性膀胱炎、下背部痛、反復性緊張外傷、非定型又は非心臓性胸痛、過換気症候群、片頭痛、緊張性頭痛、顎関節障害、非定型顔面痛、咽喉頭症候群、食品過敏症、シックハウス症候群等）を含む多様な状態において現れるストレス応答のCRFR2適応不全を治療し、これらの症状は、根底にある一般に基本的な単一の症候群（FSS、身体苦痛症候群とも呼ばれる）を表すことが理解されている。

10

【0026】

他の態様では、本明細書に開示の組成物及び方法を使用して、自律神経障害（体位性起立性頻拍症候群、神経心臓性失神、多系統萎縮症、遺伝性感覚性自律神経性ニューロパシー、ホルムズ・アディ症候群を含む）、免疫機能障害（アレルギー及び自己免疫疾患、例えば、ループス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、関節リウマチ、1型糖尿病、セリアック病及びシェーグレン症候群を含む）、パーキンソン病及び他の運動障害、代謝機能障害（インスリン抵抗性、2型糖尿病、メタボリックシンドロームを含む）、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を治療する。他の態様では、本明細書に開示の組成物及び方法を使用して、慢性疼痛、不安及び嗜癖のような症状を治療し、これらはまた、少なくとも部分的に、辺縁系におけるCRFR2適応から生じる。他の態様では、本明細書に開示の組成物及び方法を使用して、振戦、運動失調又はジスキネジアとして現れる筋骨格又は神経系の機能障害を治療する。

20

あらゆるCRFR2アゴニストでは、受容体におけるこの結合親和性を決定することができ、これをCRFR2におけるCRFの結合親和性と比較して（阻害定数 = 44.5 nmol ）CRFR2アゴニストがCRFR2におけるCRFを置換可能であるかどうかを判定することができる。例えば、CRFR2におけるCT38の結合親和性は（UCN2のそれに類似すると推定され、この場合、阻害定数 = 1.1 nmol である）、CRFを置換するようなものである。

30

【0027】

特定の実施形態では、CRFR2アゴニストは、辺縁系に到達することが可能であり、これは、例えば、*in vivo*で放射性標識アゴニストを利用するイメージング技術により検査することができる。或いは、ストレス応答がCRFR2により媒介され得るため、健常動物へのCRFR2アゴニストの投与と並行して、辺縁系CRFR2を介して調節されることが公知である生理学的機能（例えば、深部体温又は呼吸数）の著しい変化の所見を用いて、適するCRFR2アゴニストを同定することができる。例えば、CT38sの皮下ボラス投与により、辺縁系の到達と一致して、実験動物における深部体温及び呼吸数の用量依存的変化が誘導される。

40

一部の実施形態では、上の判断基準を満たすCRFR2アゴニストは、CRFR2及びCRFR1の両方に対して部分的なアゴニスト又は選択的なアゴニスト（例えば、UCN1）であり、*in vivo*でこの受容体由来のCRFを置換することが可能である。

【0028】

本開示の別の態様では、種々のCRFR2アゴニストを利用し、この場合、CT38よりも効力が高いアゴニストは CT が低く、標的AUCへの調整をも必要とし得る。特定のアゴニストとしては、CT38（CT38s）、CT37、UCN1、UCN2、UCN3、ストレスコピン（UCN3の推定前駆ペプチド）、ストレスコピン関連ペプチド（SRP）又は表1に記載の配列のいずれかが挙げられる。本明細書に記載の実施形態は、エンドサイトーシスの天然プロセスに関し、したがって、優先的には、少なくともCRF（

50

C R F R 2 の) のそれよりも高い C R F R 2 に対する結合親和性を有する、全ての C R F R 2 アゴニストに関連する。したがって、特定の実施形態では、C R F R 2 アゴニストは、表 1 に示す作用剤の 1 種又は複数である。一部の実施形態では、C R F R 2 アゴニストは、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7 及び配列番号 8 のアミノ酸配列の 1 種若しくは複数又はこれらの組合せを含む。一部の実施形態では、C R F R 2 アゴニストは、配列番号 1 ~ 8 の配列に対する 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又は 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、C R F R 2 アゴニストは、式：Z G P P I S I D L P X 1 1 X 1 2 L L R K X 1 7 I E I E K Q E K E K Q Q A X 3 1 X 3 2 N A X 3 5 X 3 6 L X 3 8 X 3 9 X 4 0 (配列番号 8) によるアミノ酸配列

を含み、式中、X 1 1 は、F、Y、L、I 及び T から選択され、X 1 2 は、Q、W 及び Y から選択され、X 1 7 は、V 及び M から選択され、X 3 1 は、T 及び A から選択され、X 3 2 は、N 及び T から選択され、X 3 5 は、R 及び L から選択され、X 3 6 は、L 及び I から選択され、X 3 8 は、D 及び A から選択され、X 3 9 は、T 及び R から選択され、X 4 0 は、I 及び V から選択され、式中、Z (即ち、G l x 又はピロリドンカルボン酸) を使用して、内部ラクタム環を任意に形成した N 末端グルタミン酸又はグルタミンを示す。他の実施形態では、C R F R 2 アゴニストの酢酸塩を使用する。

10

【 0 0 2 9 】

20

30

40

50

【表 1】

表 1: 本開示による例となるペプチド配列

配列番号	ペプチド	アミノ酸配列
配列番号 1	CT38	ZGPPISIDLP FQLLRKVEI EKQEKEKQQA ANNARLLDTI-NH2
配列番号 2	CT37	ZGPPISIDLP FQLLRKVEI EKQEKEKQQA ANNARLLARI-NH2
配列番号 3	ヒトウロコルチン 1 (hUCN1)	DNPSLSIDLT FHLLRTLLEL ARTQSQRERA EQNRIIFDSV-NH2
配列番号 4	ヒトウロコルチン 2 (hUCN2)	IVLSLDVPIG LLQILLEQAR ARAAREQATT NARILARV-NH2
配列番号 5	ストレスコピン関連ペプチド (SRP)	HPGSRIVLSLDVPIG LLQILLEQAR ARAAREQATT NARILARV-NH2
配列番号 6	ヒトウロコルチン 3 (hUCN3)	FTLSLDVPTN IMNLLFNIAK AKNLRAQAAA NAHLMAQI-NH2
配列番号 7	ストレスコピン(Strescopin) (SCP)	TKFTLSLDVPTN IMNLLFNIAK AKNLRAQAAA NAHLMAQI-NH2
配列番号 8		ZGPPISIDL $P_{X_{11}X_{12}}$ LLRK X_{17} IEIEKQEKEKQQA $X_{31}X_{32}$ N A $X_{35}X_{36}$ L $X_{38}X_{39}$ X_{40} (式中、 X_{11} は、F、Y、L、I及びTから 選択され、 X_{12} は、Q、W及びYから選択され、 X_{17} は、V及びMから選択され、 X_{31} は、T及びAから選 択され、 X_{32} は、N及びTから選択され、 X_{35} は、R及 びLから選択され、 X_{36} は、L及びIから選択され、 X_{38} は、D及びAから選択され、 X_{39} は、T及びRから 選択され、 X_{40} は、I及びVから選択される)

10

20

30

40

50

【0030】

一部の実施形態では、CRFR2アンタゴニストを投与してCRFを置換し、次いで、ある期間維持する。このようなアンタゴニストとしては、CRFR2選択的アストレシン2-B及び非選択的アストレシン-Bが挙げられるが、これらに制限されない。

あらゆるCRFR2アゴニストでは、 C_T は、健全なヒトを含む健全動物において決定することができる。第1相臨床試験では、受容体におけるアゴニストのプロファイルを通常どおりに同定する。CRFR2アゴニストの場合では、CRFR2におけるこの C_T の決定は、健全動物又は対象に漸増ポース用量のCRFR2アゴニストを投与するステップと、CRFR2刺激と関連する生理学的パラメータ（例えば、心拍数、血圧、深部体温、呼吸数）の誘導された変化を測定するステップと、生理学的パラメータの著しい変化を刺激する最低用量のCRFR2アゴニストを同定するステップとを含む。

【0031】

例えば、生理学的パラメータ、例えば、心拍数又は拡張期血圧の測定による、健常ヒト対象において投与したCT38sにより、健常対象のCRFR2における閾値ボーラス用量のCT38sが、0.033（心拍数変化なし）及び0.083 $\mu\text{g}/\text{kg}$ （8bpmの平均心拍数上昇）の間として同定され、これはそれぞれ約0.095及び約0.250 ng/ml のCT38（遊離塩基）の血漿濃度と等価である。0.083 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の心拍数の上昇が小さかったことを考慮すると、CRFR2におけるCT38sの C_T は、0.25 ng/ml であるか又はこれに近いと推定される。また、個々の薬物動態も C_T の推定に影響するが、あらゆる実際的目的としては、集団について代表的範囲を決定し得る。

10

【0032】

実施例1では、CT38sを0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の速度で皮下注入により投与し（0.18 \pm 0.03 ng/ml のCT38平均最高血漿濃度を達成；範囲：0.14 ~ 0.24 ng/ml 、表5）、3回の別々の治療にわたって3.5時間維持し（平均総AUC 2.46 \pm 0.51 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ を達成；範囲：1.94 ~ 3.44 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ）、-7.52の平均TDS改善が生じた（範囲：-0.3 ~ -16.0）。注目すべきことには、 C_{max} に関する耐容性によって用量が制限された一方、AUCによっては制限されなかった。特定の実施形態では、CT38について、 C_{max} は、0.25 ng/ml （ C_T ）以下である可能性を有し、総AUCは、軽度の症状では約5 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ となり、中等度の症状ではより低く、重度の症状ではさらにより低くなるはずである。しかし、幾分重度の症状及び幾分軽度の症状を有する患者ではこれが正常であるため、特に、さらに高いAUCがもたらされる安全性の問題が存在しないように、全ての患者は、約5 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ のAUCを受けるべきである。あらゆるアゴニストに一般化すると、 C_{max} 限界は、 C_T （上のあらゆるアゴニストについて得られる）により決定し、必要とされるAUCは、アゴニストの効力に直接関連する（即ち、強力なアゴニストほどAUCを必要としない）。次いで、正確な投与計画を標準的薬物動態・薬力学方法により決定する。

20

【0033】

特定の実施形態では、方法は、0.25 ng/ml 以下のCT38血漿濃度を確実にするのに十分な0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の用量レベルにおける皮下注入による、CRFR2 30 適応不全、例えば、ME/CFSを有する対象にCT38sを投与するステップと、次いで、12時間の期間維持して約2.5 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ のAUCを送達するステップと、総AUC約5.0 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ の2回目の治療を反復するステップとを含む。或いは、同一用量レベルを6時間の期間維持して、総AUC約6.0 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ の治療5回のそれぞれにおいて約1.2 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ のAUCを送達し得る。

30

一部の実施形態では、CT38sは、最初に皮下プライミングボーラス、その後皮下注入を介して送達し、この場合、プライミングボーラスは、標的AUCを達成するのにさもなければ必要とされる注入期間を短縮すると同時に、CT38血漿濃度を0.25 ng/ml 未満に維持することを意図する。例えば、0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のCT38sのプライミングボーラス後、0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の用量レベルでの注入により、総AUC約5 40 .1 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ の治療4回のそれぞれにおいて1.28 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ のAUCが送達され得る。CT38s投与計画は、プライミングボーラスの使用、注入速度、注入期間及びこのような治療の数の1種又は複数を考慮することにより設計する。CT38s投与計画を設計して標的AUC（少なくとも約5 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ）を送達すると同時に、 C_T （約0.25 ng/ml ）未満のCT38血漿濃度を維持する。

40

【0034】

特定の実施形態では、CRFR2アゴニストの一連の皮下ボーラスを使用して標的曝露を達成し、このようにして、投与のレベル及び速度の複合作用により C_T 未満の C_{max} の達成が維持される。特定のクリアランス率を有するあらゆるアゴニストに関しては、注入速度により C_{max} が決定し、この注入速度は、プライミングボーラスの使用にさら 50

50

に影響される。本開示の組成物は単回の制御放出用量により投与することができるが、この全投与期間は発症時の患者の機能障害の重症度により管理し、これは逆相関を有する（重症度が軽度であるほど長期間が必要とされる）。

本開示の組成物は、複数回の制御放出用量により投与することができる。このような場合では、全投与期間は、なお発症時の患者の機能障害の重症度により管理し、投与数及び投与間隔は、次の用量の開始前に患者の機能障害レベルを再評価するための都合及び/又は要望により設定する。

例示的には、有効量の本発明の組成物は、幼児及び成人に対してナノグラム / k g からマイクログラム / k g の量の範囲に及ぶ。軽いか又は重い体重に対して、当量は容易に決定することができる。用量は、調整して、組成物を投与する個体に適合させるべきであり、個体の年齢、体重及び代謝状態に応じて変動し得る。必要とされる組成物の正確な量は、対象の種、年齢、体重及び全身状態、使用する特定のペプチド又はポリペプチド、投与方法等に応じて対象毎に変動する。適切な量は、本明細書の教示を考慮し通常の実験のみを使用して当業者により決定することができる。投与する最適用量は、当業者により容易に決定することができ、使用する特定の化合物、投与方法、調製物の強度、投与方法、制限期間内における連続的投与数、及び病状の進度に応じて変動する。

【 0 0 3 5 】

本開示の別の態様は、所与の患者における治療を止める時期を決定する方法である。この実施形態では、C R F R 2 適応不全を有する所与の患者において心拍数上昇を誘導するC R F R 2 アゴニストの最初に決定した閾値ポース用量を、上記の治療後に上昇させる。次いで、閾値ポース用量を再決定し、患者の閾値ポース用量が健常対象のそれ（例えば、それまでの第1相において決定された健常な若い男性で体重の約 $0.083 \mu\text{g} / \text{kg}$ のC T 3 8 s）に近づく場合、これは、C R F R 2 がB N S Tにおいてもはや上方制御されないことを示す。したがって、一部の実施形態では、心拍数上昇を誘導するC R F R 2 アゴニストの閾値ポース用量を治療後に患者において測定し、患者の閾値ポース用量が健常対象のそれに近づく場合、治療を中止する。C R F R 2 が他の脳領域において上方制御を維持することが可能であり、心拍数に影響しないため、心拍数が、C R F R 2 発現が健常対象のそれに類似のレベルに復帰したことを示唆した後であっても、治療を継続することはなお適切であり得る。

【 0 0 3 6 】

加えて、C R F R 2 の神経細胞特異的発現又は5 H T の放出は、現在、ストレスを与えた生きている脳において測定することはできないため、包括的尺度（この例としては、the Fatigue Severity Scale、Multidimensional Fatigue Inventory、Patient Global Impression of Change scale、Clinical Global Impression of Change scale、Karnofsky Performance Scale、Fibromyalgia Impact Questionnaire、Short Form-36又はSF-36、Mental Health Inventory、Clinical-Administered PTSD、Inventory of Depression Symptomology、Hamilton Depression Scale、Activities of Daily Living Index、病院 / 救急室への訪問等が挙げられるが、これらに制限されない）又は個々の症候の尺度（この例としては、Modified Fatigue Impact Scale、疼痛視覚的アナログ尺度、Pittsburgh Sleep Quality Index、睡眠満足度及び日中機能改善のためのAmerican Academy of Sleep Medicineにより認可された尺度、認知機能障害のためのPerceived Deficits Questionnaire、起立性不耐症のための傾斜テーブル検査、併用薬の使用等が挙げられるが、これらに制限されない）を介して治療作用を測定し、このような尺度が健常対象のスコアに近づく場合に治療を中止し得る。

【 0 0 3 7 】

特定の実施形態では、C R F R 2 アゴニストをこのように投与して、縫線核 / 辺縁系における上方制御された受容体に到達させ、C_T未満のアゴニストレベルで存在させると、C R F R 2 エンドサイトーシスが生じる。しかし、縫線核及び辺縁系におけるC R F R 2 適応不全の程度は、可変であることがあり、したがって、一部の実施形態では、投与量は

、個々の患者の機能障害の重症度に対して調整する。治療の調整が有用である場合の例は、実施例 1 において部分的に実証し（表 3 及び 5）、この場合、患者 I D 3 5 では、相対的低濃度の 0.12 ng/ml において耐容困難であることが見出された。個々の患者における治療耐容性を向上させるために、用量を低減して十分に C_T未満の標的血漿濃度を確実とし、投与の長さをそれに応じて延長して適切な AUC をもたらし得る。

一部の実施形態では、患者が少なくとも 1 種の重度の症状（例えば、疼痛、知覚過敏、ブレインフォグ）を呈する場合、このような C_T 3 8 標的血漿濃度の低下を使用する。

【0038】

他の実施形態では、C_T 3 8 又は本明細書に記載の C R F R 2 アゴニストのいずれか（例えば、表 1 に記載のもの）は、あらゆる投与経路、例えば、皮下、静脈内、経皮、経粘膜、鼻腔内、吸入、胃腸管等の経路により送達して、C R F R 2 適応不全と関連する症状を調節又は低減させる標的血漿濃度を達成することができる。C_T 3 8 又は本明細書に記載の C R F R 2 アゴニストのいずれかの投与方法は、直腸、経口、頬側、動脈内注射、腹腔内、非経口、筋肉内、くも膜下腔内又は他の適切な経路を含み得る。

他の実施形態では、それを必要とする対象における F S S の重症度の治療及び / 又は評価における使用のための剤形を製剤化する。一部の実施形態では、皮下投与のための剤形を製剤化する。他の実施形態では、C R F R 2 アゴニストは、表 1 のアミノ酸配列の 1 種又は複数を含む。一部の実施形態では、C R F R 2 アゴニストは、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8 のアミノ酸配列又はこれらの組合せを含む。一部の場では、このポリペプチドは、表 1 に示す配列番号 1 ~ 8 の配列に対する少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又は 100% の配列同一性を有する配列を有する。特定の実施形態では、制御放出又はポラス用量又は剤形は、表 1 に記載の配列（例えば、配列番号 1）を有するタンパク質及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

【0039】

有効量の C R F R 2 アゴニスト又はこのあらゆる類似体若しくは誘導体は、種々の投与計画に従って対象に投与し得る。有効量の C R F R 2 アゴニスト又はこのあらゆる類似体若しくは誘導体を含む組成物は、単回用量又は 2 回以上の用量により投与し得る。有効量の C R F R 2 アゴニスト又はこのあらゆる類似体若しくは誘導体は、約 1 回用量 ~ 約 2 8 回用量、1 回用量 ~ 約 5 回用量又は 1 回用量 ~ 約 1 0 回用量により投与し得る。

投与は、障害発症時又は障害発症後の時点で開始することができる。C R F R 2 アゴニスト又はこのあらゆる類似体若しくは誘導体を含む組成物は、C R F R 2 適応不全又は F S S であると診断された対象に投与することができる。一部の実施形態では、F S S は、筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群（M E / C F S）である。他の実施形態では、F S S は、線維筋痛症候群（F M S）、外傷後ストレス障害（P T S D）、過敏性腸症候群（I B S）、非定型鬱病、多種化学物質過敏症（M C S）、慢性ライム病（C L D）、小児急性発症精神神経症候群（P A N S）、連鎖球菌感染症と関連する小児自己免疫性精神神経障害（P A N D A S）又は湾岸戦争病（G W I、湾岸戦争症候群とも呼ぶ）である。

【0040】

他の実施形態では、F S S は、感染性疾患の結果であり、一領域の急性感染症後の症状を含む。このようなウイルス後症状は、コロナウイルス疾患 2 0 1 9 後症候群又はロング C O V I D と呼ばれる S A R S - C o V - 2 感染急性期後後遺症（P A S C）を含むことがあり、この症状は、M E / C F S の症状とかなり重複する。1 9 3 4 年以来、7 6 種の「アウトブレイク」が世界的に存在しており、ここでは患者は、病原体感染（ウイルス、細菌、カビを含む）後に M E / C F S 様症状を発症し、非定型灰白髄炎（及び不稔性灰白髄炎、急性前角灰白髄炎、類似の灰白髄炎、ポリオウイルスと関連する脳脊髄炎）、脳炎、流行性脳炎、持続性筋肉痛、流行性神経筋無力症、流行性筋炎、良性筋痛性脳脊髄炎、リンパ球性髄膜脳炎、流行性倦怠、流行性脳脊髄炎（epidemic diencephalomyelitis）、乾癬性細静脈炎、脳症を有する多系ステルスウイルス感染症、S A R S により生

10

20

30

40

50

じる慢性疲労症候群、ジアルジア属 (Giardia) により生じる慢性疲労症候群等として多様に記載された。

組成物は、ある期間にわたって対象に投与することができる。一例として、組成物は、約 1.0 時間～約 12 時間、24 時間又は 48 時間の期間対象に投与することができる。一部の実施形態では、組成物は、約 0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の CT38 ポーラス用量又は当量として、約 24 時間の総投与時間に適する約 0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ / 時の連続注入用量と組み合わせて投与する。一部の実施形態では、連続注入用量は細分し、例えば、約 5 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ の AUC 当量 (CT38) をともにもたらず複数回の連続注入用量を含む。一部の実施形態では、このような用量の組合せは、患者の症状の重症度に対してさらに調整する。

10

【0041】

組成物は、別々の治療期間にわたって制御放出により患者に投与することができる。例えば、治療剤に対する C_T 限界 (CT38 では 0.25 ng/ml) 及び必要とされる AUC (CT38 では 5 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$) を決定した場合、投与計画により治療期間を決定する。ある実施形態では、別々の治療期間のそれぞれを、所望の AUC を達成する特定の時間間隔により分離する。

【0042】

当業者は、本開示に特定するアゴニスト濃度、投与期間及び投与間隔は、患者特異的であり、また、利用する特定の CRFR2 アゴニストの投与経路並びに薬物動態学的及び薬力学的パラメータ (例えば、効力、半減期) により影響されることを理解する。例えば、達成した血漿濃度及び AUC は相関し、したがって、達成した最高血漿濃度を低下させるためには、曝露を上昇させて、例えばさらなるポーラス又はより長期の注入により標的 AUC を達成することを必要とすることが容易に明らかとなる。達成した血漿濃度及び AUC は、CRFR2 アゴニストの用量レベル及び投与経路の両方に依存することも明らかであり、これにより受容体における CRFR2 アゴニストのレベルが変化する。通常の実験を利用して、特定の投与経路を介して投与した CRFR2 アゴニストの薬物動態及び薬力学について特徴づけることがあり、このようなデータにより、投与パラメータ (例えば、用量濃度、治療の長さ、間隔) の変換が種々の投与経路間で可能となる。特定の CRFR2 アゴニストの効力及び投与経路に対する薬物動態の知識を考慮すれば、投与モデルを構築して標的血漿濃度を達成することができる。投与経路、投与モデル及び算出方法に関する例となる情報は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Ninth Edition (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) に見出すことができる。

20

30

【0043】

一部の実施形態では、症状重症度及び化合物薬物動態の両方における患者間の可変性のため、投与計画の個別化を実施する。本開示の化合物の投与については、本開示を考慮して通常の実験により見出すことができる。

40

別の態様では、本明細書に記載の CRFR2 アゴニストの剤形を含む医薬組成物を本開示により提供する。医薬組成物は、医薬担体又は賦形剤をさらに含み得る。

組成物は、CRFR2 アゴニストを含む有効量の組成物をもたらず医薬組成物として製剤化することができる。CRFR2 アゴニストは、製剤化した医薬組成物中の活性成分であり得る。

本開示では、(a) CRFR2 適応不全の治療、低減及び/又は緩和において安全かつ有効な、ある量の提示の CRFR2 アゴニスト、並びに (b) 薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0044】

50

注射による投与のための本開示の組成物を組み込み得る形態としては、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油又はピーナツ油、並びにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース又は滅菌水溶液及び類似の医薬媒体による水性若しくは油性懸濁液又は乳濁液が挙げられる。

注射用に製剤化した組成物は、滅菌した水性又は非水性の溶液、懸濁液及び乳濁液を含み得る。非水性溶剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えば、オリーブ油及び注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルである。

また、食塩水中の水溶液も従来の方法で注射に使用する。水性担体としては、水、アルコール性/水性の溶液、乳濁液又は懸濁液が挙げられ、食塩水及び緩衝培地を含む。また、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等（及び適するこれらの混合物）、トロメタミン、シクロデキストリン誘導體及び植物油を利用し得る。例えば、分散する場合に必要とされる粒子サイズの維持のためのコーティング、例えば、レシチンの使用、及び界面活性物質の使用により、適切な流動性を維持することができる。種々の抗細菌及び抗真菌物質、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等により微生物活動の防止をもたらすことができる。

10

【0045】

注射用に製剤化した組成物は、非経口媒体、保存料及び他の添加物を含み得る。非経口媒体は、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸リンゲル又は固定油を含む。例えば、抗菌物質、抗酸化物質、キレート物質及び不活性ガス等のような保存料及び他の添加物も存在し得る。

20

滅菌注射液は、上に列挙する種々の他の成分を加えた適切な溶剤中に必要とされる量の本開示の化合物を、必要に応じて加えた後、濾過滅菌することにより調製する。一般には、分散液は、基礎分散培地及び本明細書に記載のものから必要とされる他の成分を含む滅菌媒体中に種々の滅菌活性成分を加えることにより調製する。

また、本開示では、キットを提供する。キットは、適するパッケージ内の本明細書に記載の本開示の化合物又は組成物、及び使用指示書、臨床試験の考察、副作用のリスト等を含み得る文書を含む。また、このようなキットは、科学参考文献、添付文書、臨床試験結果及び/又はこれらの要約等のような情報を含むことがあり、これは、組成物の活性及び/若しくは利点を示すか若しくは確立し、並びに/又は用量、投与、副作用、薬物相互作用若しくは患者及び医療提供者に対して有用な他の情報を記載する（このような情報は、有効量のCRFR2アゴニストを投与して、CRFR2適応不全、例えば、FSSを治療又は緩和するための指示を含み得る）。このような情報は、種々の試験、例えば、in vivoでのモデルを含む実験動物を使用する試験及びヒト臨床試験に基づく試験の結果に基づき得る。

30

【0046】

また、このようなキットの実施形態は、心拍数、血圧又は本明細書に記載の他の生理学的応答によりCRFR2適応不全を検出するために、患者への投与に適するCRFR2アゴニストの第1の剤形を含む。キットは、本明細書に記載の方法に従ってCRFR2適応不全を治療するのに適切なCRFR2アゴニストの治療製剤を加えて含み得る。キットは、一定のレベルの治療後の心拍数、血圧応答又は他の生理学的応答によりCRFR2適応不全の低減を検出するための患者への投与に適するCRFR2アゴニストの剤形を加えて含み得る。

40

【0047】

別の態様では、本明細書に記載の方法による疾患（例えば、FSS）の治療及び/又は診断に有用な材料を含むキット及び製品も本開示により提供する。別の実施形態では、パッケージング材料と、例えば、CRFR2アゴニストの剤形又は医薬組成物並びに剤形又は医薬組成物及び保存取扱い条件を同定するラベルを含む少なくとも第1の容器と、剤形又は医薬組成物の再構成及び/又は対象への投与のための指示書のシートとを含む、キットを本開示により提供する。他の一実施形態では、キットは、容器、及び容器上に配置されるか又は容器に付随し得るラベルを含む。容器は、瓶、バイアル、シリンジ、カートリ

50

ッジ（自動注入カートリッジを含む）又は他の適するあらゆる容器であることがあり、種々の材料、例えば、ガラス又はプラスチックから形成され得る。容器は、CRFR2アゴニスト、この類似体又は誘導体を有する組成物を保持し、滅菌した接続ポートを有し得る。容器の例としては、皮下注射針により穴を開けることが可能な栓を有するバイアルが挙げられる。キットは、種々の試薬、例えば、希釈液、保存料及び緩衝液を保持する、さらなる容器を有し得る。ラベルにより、組成物の説明並びに意図する使用のための指示が提供され得る。

【0048】

一態様では、CRFR2アゴニストを含む、ヒト患者への投与のための医薬組成物を保持する容器を含む、キットを本開示により提供する。一実施形態では、CRFR2アゴニストは、表1に記載の配列のうち1種に対する少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%又は少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。別の実施形態では、キットは、このような容器に付随する添付文書をさらに含む。他の一実施形態では、添付文書は、このような組成物が、少なくとも1回用量の組成物の投与によるME/CFS又はFSSの治療用であることを示す。

10

以下に含む実施例では、CRFR2アゴニストの送達の治療的可能性を実証する。

【実施例】

【0049】

（実施例1）

特定のCRFR2アゴニストCT38のME/CFS患者における安全性、耐容性及び有効性の治験

20

単一施設、概念実証、非盲検の第1/2相臨床試験を行って、用量レベル4のうち1の皮下注入により酢酸塩（CT38s）として投与したCT38の安全性、耐容性及び有効性を、ME/CFS患者17人において評価した。試験は、米国食品医薬品局（FDA）に提出し、関連する機関審査委員会（IRB）により認可された、医師主催による新薬治験（IND）開始申請下で行った。

CT38は、非常に高濃度のCRFR1を除いて、既知のオフターゲット活性を有しない選択的CRFR2アゴニストである。これは、CRFR2に対して高度に強力であり（EmaxのEC50nmol/%：17.1/100）、CRFR2に対してUCN2と類似の結合親和性を有する（阻害定数1.1nmol）。これまでの第1相試験のデータ（例えば、CT38薬物動態の目的のために本明細書に詳細に組み込む国際公開第2018075973号を参照）は、CT38が約1.5時間の半減期を有することを示す。

30

第1/2相試験は、採用及び検診期間の後、登録、少なくとも4週間の治療前評価期間、2週間の介入治療期間（3回の薬物注入を含む）及び少なくとも4週間の治療後評価期間を含み、終了に至った。

【0050】

この試験の主な目的は、制限用量のCT38sにより、持続的CRFR2エンドサイトーシスが誘導可能かどうかを検査することであった。これは、症状の低減（又は除去）が、身体からCT38sが排除された後に長く維持されることとして現れる。したがって、試験では、(i)CT38s投与後の安全性、耐容性及び薬物動態データ、(ii)毎日の患者報告症状13種（詳細には、疲労、疼痛、睡眠の問題、認知の問題、起立性不耐症、体温知覚異常、インフルエンザ様症状、頭痛又は知覚過敏、息切れ、胃腸の問題、泌尿器の問題、不安及び鬱）のそれぞれに対して合計し、0~5の尺度（0=無、1=非常に軽度、2=軽度、3=中等度、4=重度、5=非常に重度）についてそれぞれ評価し、治療前の28日（治療前TDS）及び試験終了前の28日（治療後TDS）にわたって平均した、毎日の平均総症状スコア（TDS）の変化として測定する第1の有効性、並びに(iii)SF-36身体的及び精神的要素スコア（それぞれPCS及びMCS）により評価し、0（能力障害最大）~100（能力障害無）の尺度についてそれぞれ測定した、全身健康状態による第2の有効性を評価しようとした。

40

【0051】

50

ME/CFSの症例定義3種(即ち、Fukuda Research Case Definition for CFS, 1994、Revised Canadian Consensus Criteria for ME/CFS, 2010及びthe National Academy of Medicine Clinical Diagnostic Criteria for ME/CFS, 2015)を満たし、それまでの3カ月間相対的に安定していた18~60歳の、試験により選択された男性/女性ME/CFS患者は、試験手順に自発的に従い、インフォームドコンセントに応じた。特定の除外には、活動性又は制御不能の併存症、妊娠/授乳、体型指数 >35 、喫煙、薬物乱用、特定の服薬(抗ウイルス物質、抗レトロウイルス剤、抗生物質及び5HT、ノルエピネフリン、ドーパミン若しくはコルチゾール経路と相互作用するもの、又は重度の頻拍(心拍数 >100 bpm)、徐脈(心拍数 45 bpm)、低血圧(安静時の座位収縮期/拡張期血圧 <100 mmHg若しくは 60 mmHg)の病歴をそれぞれ含む)又は腎機能障害を含んだ。運動に関連するものを含む他の小規模な除外も存在した。

10

【0052】

用量評価及び選択

国際公開第2018075973号では、ラットにおける C_L (注入による)を約 1.5 ng/ml及び総AUCを約 40 ng·h/mlとして定義し、これは健常なヒトにおける約 1.4 ng/ml及び約 7.0 ng·h/mlと当量であり、それまでの第1相試験におけるボラス投与の薬物動態-薬力学モデルに基づいた。

最初の治療計画では、2種の別々の皮下治療が提唱され、それぞれ 0.15 µg/kgの初回プライミングボラスの後、 0.20 µg/kg/時の注入(0.24 µg/kg/時に漸増)を3時間にわたって含んだ。これは 0.825 µg/kgの全用量となり、それまでの第1相試験において決定した 0.833 µg/kgの健常なヒトにおける最大耐容ボラス用量未満であり、 1.4 ng/mlの C_{max} 及び 5.6 ng·h/mlのAUCを達成するように計画し(1治療あたり)、これによって、ラットにより決定した理論上の標的が満たされた。これは、in vivoでの試験に基づいて最適であると考えられ、この試験では、注入により投与した場合、用量曲線の上端において、心拍数及び血圧におけるCRFR2に関連する変化の最小化を示した。

20

【0053】

計画した初回用量 D_{20pb} (表2を参照)により第1の患者において心拍数が上昇し、拡張期血圧が(収縮期よりもさらに)低下した。これは耐容性であった(即ち、プロトコル用量中止判断基準を満たさなかった)が、変化レベルによりプライミングボラスが危険となり、これは、さらに30分間の注入延長を支持することにより除外された。したがって、第1の患者における第2の治療及び第2の患者における両治療では、 D_{20} 用量を利用した。後続の薬物動態データでは、 D_{20pb} 及び D_{20} (全用量は本質的に同一)により血行動態変化のレベルが誘導されていることが確認され、これは、それまでの第1相の健常対象において、かなり高い濃度及びAUCでのみ観察された。これは、健常対象と比較して、ME/CFS患者におけるCRFR2作用に対する感受性上昇の第1の兆候であった(以下参照)。このような知見により、注入速度 0.03 µg/kg/時への用量削減(D_{03})、投与期間3.5時間への延長、及び第3の注入の追加に発展した(その上、プライミングボラス及び投与速度漸増の除外も)。用量応答曲線についてさらに特徴づけるために、さらなる2種の注入速度 0.06 及び 0.01 µg/kg/時についても調査した(それぞれ D_{06} 及び D_{01})。全ての投与変更は、IRB及びFDAにより認可された。認可された投与スケジュールは、表2に示す。

30

40

【0054】

50

【表 2】

表2: 最終利用投与計画				
用量群	プライミング ポース ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	注入速度($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) / 期間(h)		
		初回	漸増1	漸増2
D20 _{pb}	0.15	0.20 / 0.75	0.22 / 0.75	0.24 / 1.50
D20	n/a	0.20 / 0.75	0.22 / 0.75	0.24 / 2.00
D06	n/a	0.06 / 3.50	n/a	n/a
D03	n/a	0.03 / 3.50	n/a	n/a
D01	n/a	0.01 / 3.50	n/a	n/a

10

【0055】

患者の内訳及び人口動態

試験では、患者合計17人を検診し、14人が登録した。この中でも患者2人(ID 23及び24)は、D20(又はこの修正)を受け、患者2人(ID 34及び36)は、D06を受け、患者7人(ID 27、29、30、31、32、33及び46)は、D03を受け、患者3人(ID 35、38及び45)は、D01を受けた。試験中、表2に示す認可された投与スケジュールにわずかな予期しない変化が生じた。これらは、説明とともに表3に列挙する。投与スケジュールにより破綻した人口動態を含む患者の人口動態を表4に示す。

20

【0056】

【表 3】

表3: 患者の内訳					
患者ID	治療1	治療2	治療3	全用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	コメント
35	D01			0.035	症状悪化のため治療2及び3を回避
38, 45	D01	D01	D01	0.105	
29	D03	D03	D03	0.285	治療1において2.5時間受け(夏時間調整エラー)、治療2においてカニューレが漏出したため、4回目の注入を受けた
27, 30, 31, 32, 33, 46	D03	D03	D03	0.315	
34	D06	D06		0.420	静脈アクセスの欠如のため治療3を回避
36	D06	D06	D06	0.630	
23	D20	D20	n/a	0.795	治療1においてカニューレ漏出
24	D20 _{pb}	D20	n/a	1.620	
*注入漏出は無視する					

30

40

【0057】

50

【表 4】

表4: 患者の人口動態					
	全て	D0.01 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$)	D0.03 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$)	D0.06 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$)	D0.20 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$)
N	14	3	7	2	2
性別(男性/女性)	6 / 8	2 / 1	2 / 5	0 / 2	2 / 0
人種_白人	12	3	5	2	2
人種_その他	2	0	2	0	0
年齢	43.7	46.0	39.7	53.6	44.6
年齢_発症	30.8	31.0	28.6	41.5	27.5
年齢_診断	34.6	33.7	32.4	46.0	32.5
発症(漸進/突発)	8 / 6	2 / 1	3 / 4	1 / 1	2 / 0

10

【0058】

それまでの第1相試験の健常ヒト対象と比較して、ME/CFS患者は、CRFR2アゴニスト投与の急性作用に対する感受性の上昇（即ち、心拍数の上昇及び拡張期血圧の低下）を呈した。この現象の例は、図2A～2B及び3A～3Bに見ることができ、これは、客観的に測定した急性心拍数（図2A～2B）及び拡張期血圧（図3A～3B）の変化が、ME/CFS患者において（ 0.10 ng/ml ）健常対象（ 0.25 ng/ml ）よりも低濃度で開始したことを示し、これはME/CFSにおけるCRFR2上方制御と一致する。図4では、TDS（毎日の総症状スコア）及び個々の症状の治療前/後の変化を、治療開始前28日の期間におけるものと試験終了前28日の期間におけるものとで、用量群により比較する。症候の変化が、用量に応じて二相性であったことが示される。TDSは、D03において持続的に上昇し（前： 29.2 ± 3.7 ；後： 21.7 ± 4.1 ； $p = 0.009$ ；変化： -25.7% ）、D01（前： 28.7 ± 3.4 ；後： 25.5 ± 4.1 ； $p = 0.136$ ；変化： -11.1% ）及びD06（前： 31.3 ± 2.4 ；後： 29.5 ± 2.1 ； $p = 0.451$ ；変化： -5.6% ）においてより良い傾向を示したが、D20（前： 30.1 ± 5.1 ；後： 33.0 ± 2.5 ； $p = 0.240$ ；変化： $+9.6\%$ ）において悪化した。殆どの個々の症状は、この二相性の用量応答を反映するように持続的に変化した。例えば、D03では、治療応答はME/CFSの主要症状の殆どに対して強力であり、一方、D20では、症状は主に悪化した。個々の患者の薬物動態及びTDSは、表5に示す。

20

30

【0059】

40

50

【表 5】

表 5: 患者 ID による患者により報告された症状の変化

ID	用量群	平均C _{max} (ng/ml)	総AUC (ng·h/ml)	平均TDSS ± σ		変化	p値
				Rx前	Rx後		
35	D01	0.12	0.59	32.4 ± 3.9	30.2 ± 3.4	-2.2 ± 1.0	0.038
38	D01	0.09	1.29	38.6 ± 3.3	32.8 ± 5.4	-5.8 ± 1.2	<0.001
45	D01	0.11	1.02	15.0 ± 2.9	13.5 ± 3.1	-1.6 ± 0.8	0.031
27	D03	0.24	3.44	24.9 ± 3.6	14.2 ± 3.9	-10.8 ± 1.1	<0.001
29	D03	0.16	2.23*	43.2 ± 2.8	27.2 ± 1.6	-16.0 ± 0.6	<0.001
30	D03	0.20	2.83	13.8 ± 4.2	7.4 ± 3.8	-6.3 ± 1.1	<0.001
31	D03	0.17	2.19	44.7 ± 3.3	40.2 ± 2.2	-4.4 ± 0.8	<0.001
32	D03	0.16	2.30	23.8 ± 3.8	19.4 ± 4.6	-4.4 ± 1.1	0.003
33	D03	0.17	2.29	21.9 ± 4.8	21.6 ± 6.5	-0.3 ± 1.5	0.871
46	D03	0.15	1.94	32.5 ± 2.8	22.1 ± 4.1	-10.4 ± 0.9	<0.001
34	D06	0.31	2.94	30.3 ± 2.5	27.1 ± 2.4	-3.3 ± 0.7	<0.001
36	D06	0.27	3.10	32.3 ± 2.3	32.0 ± 1.8	-0.3 ± 0.6	0.694
23	D20	1.03	3.91*	24.5 ± 5.3	26.3 ± 3.4	1.8 ± 1.5	0.351
24	D20	0.77	6.24	35.8 ± 4.9	39.8 ± 2.1	4.0 ± 1.0	0.001

*注入漏出は無視する; TDSS=毎日の総症状スコア(患者報告)

10

20

【0060】

30

C_L(ラットでは1.5 ng/ml; ヒト当量約1.4 ng/ml)よりも高い濃度
 供したラットにおける心拍数の上昇を刺激するCT38の能力の減弱に基づいて、CRFR
 R2エンドサイトーシスを治療的手法として記載するこれまでの研究では、その範囲内
 で主にCRFR2エンドサイトーシスが生じると推察した(図1Bとして定型化)。この試
 験では、ラット試験をヒトにおいて再現することを意図したが、約0.7 ng/mlを超
 える濃度には耐えられないことが見出された。

しかし驚くべきことには、それまでの第1相試験の健常ヒト対象においてCT38sの
 C_Tとして同定された0.25 ng/ml未満にC_{max}が維持されたD01及びD03
 において、ME/CFS患者における持続性の症状改善が生じた(図4)。その上、CT
 38のみがCRFR2に結合するため、及び半減期が約1.5時間であり、長時間除去さ
 れていたペプチドによる最後の治療後少なくとも28日に観察された症状が明らかであ
 ったため、これは、CRFR2エンドサイトーシスが生じた可能性を示唆する。これは、上
 に考察したように、低濃度でCRFR2エンドサイトーシスをもたらすことによりスト
 レス応答を終止させるUCN1と一致する。これは、そのC_T(約0.25 ng/ml)未
 満のCT38の両濃度を含む縫線核/辺縁系において最適なCT38誘導エンドサイ
 トーシスが生じる機構とも一致する。

40

【0061】

したがって、0.25 ng/mlのC_{max}閾値(これを超えて症状の改善が減退する
)について層別化すると、28日の平均TDSSは、C_{max}<0.25 ng/mlでは
 有意に上昇して(n=10、TDSS前:29.1±3.6、TDSS後:22.9±4

50

・ 1、 $p = 0.003$ 、変化： -6.2 ± 1.6 又は -21.4% ）、個々の全ての症状が改善し、いくつかは有意性を達成した（図5A）。28日の平均TDS Sの上昇は、AUCとは直接的に、治療前症状重症度とは間接的に相関した（図6A、中等度の症状を有する患者について、それぞれのピアソン相関係数： -0.67 及び -0.80 、TDS S前 $=32 \sim 45$ 、又は軽度の症状、TDS S前 $=14 \sim 25$ ）。 $C_{max} > 0.25 \text{ ng/ml}$ では、28日の平均TDS Sは、有意ではないが悪化した（図5B、 $n = 4$ 、TDS S前： 30.7 ± 4.0 、TDS S後： 31.3 ± 2.3 、 $p = 0.740$ 、変化： $+0.6 \pm 2.0$ 又は $+1.8\%$ ）、28日の平均TDS S変化とAUCとの間に強力な直接的相関が存在したため、この有意性の欠如は、種々のAUCに起因した（図6B、ピアソン相関係数： $+0.88$ ）。

10

【0062】

図6A及び6Bは、CT38曝露により用量依存的となる患者特異的TDS Sの持続的变化を示す（総AUC）。しかし、 0.25 未満の ng/ml C_{max} では（D01及びD03）、症状は改善し、治療前症状重症度と逆相関した（図6A、軽度の症状では、ピアソン相関係数は -0.80 、TDS S前 $=14 \sim 25$ 及び中等度の症状では、 -0.67 、TDS S前 $=32 \sim 45$ を有する）。これは、 0.25 ng/ml 未満で生じるエンドサイトーシスと一致し、治療前症状重症度との逆相関は、高刺激に対する保護としてのエンドサイトーシスの見解と一致する。即ち、軽度刺激受容体による前治療のみを有する軽度の患者は、高刺激を達成するのに、中等度刺激受容体による前治療を有する中等度の患者よりも相対的に多くの薬物を必要とする。 0.25 ng/ml を超える C_{max} では（D06及びD20）、CRFR2刺激が生じ、症状は悪化した（図6B、ピアソン相関係数 $=+0.88$ ）。D06では、 $0.27 \sim 0.31 \text{ ng/ml}$ の範囲に及ぶ平均 C_{max} が、 0.25 ng/ml を超えるものの、殆どの注入ではこれ未満であり、したがって、TDS Sが上昇したが、D03ほど上昇しなかったことに注意されたい。図6Aの外挿では、 0.25 ng/ml 未満、軽度の症状（最大TDS S25）及び中等度の症状（最大TDS S45）を維持する対象が、約 4.9 及び $3.7 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ の総AUCによりそれぞれ除外されることを示唆する。

20

CT38により、健常対象において C_T （ 0.25 ng/ml ）未満の心拍数が上昇せず、したがって、Gタンパク質及びセカンドメッセンジャーが活性化されず、また、ME/CFS患者の 0.10 ng/ml においても同様であると思われるという所見は（図2A）、構成的（即ち、アゴニスト依存的）活性の上昇と一致し、CRFR2発現レベルの上昇に起因すると推定される。また、観察されたCRFR2感受性は（図2A～2B及び図3A～3B）、ME/CFSの診断法としての使用可能性を有することにも注意されたく、この場合、所与の用量のCT38により心拍数又は血圧（又は他の生理学的パラメータ）の変化が誘導され、これによって、健常対象における参照標準と比較して所与のME/CFS患者におけるCRFR2上方制御の程度を決定することができる）。

30

【0063】

結果 - 患者評価による調査手段

図7A～7Bは、治療前（前）及び試験終了前（後）4週間の期間におけるSF-36身体的（図7A）及び精神的（図7B）要素スコアを示す。患者の治療前の全身的健康は（PCS： $25.9 \sim 30.6$ ；MCS： $25.7 \sim 38.1$ ）、がん（PCS $=45.1$ ；MCS $=48.8$ ）、うつ血性心不全（PCS $=31.0$ ；MCS $=45.7$ ）又は糖尿病（PCS $=39.3$ ；MCS $=47.9$ ）の全国平均よりも健康が損なわれていたことを示した。SF-36スコアの傾向は、同一の二相性の特性を示し、D03（PCSでは有意、 $p = 0.016$ ）及びD01では上昇し、D20では悪化し、D06では中間の値を呈する。検証されていないTDS Sと高度に検証されたSF-36エンドポイント（ME/CFSに特異的ではないが）とが同時に生じることにより、前者が支持されることに注意されたい。このデータを調べる別の方法として、図8A及び8Bでは、 $C_{max} < 0.25 \text{ ng/ml}$ （図8A）及び $C_{max} > 0.25 \text{ ng/ml}$ （図8B）におけるCT38sに対するSF-36身体的要素スコア（PCS）（図8A及び8B、上のパネ

40

50

ル)及びSF-36精神的要素スコア(MCS)(図8A及び8B、下のパネル)の治療前(紫色の棒)及び治療後(緑色の棒)の平均に対するCT38sの作用のグラフを標準偏差(エラーバー)とともに表示する。

【0064】

0.25 ng/mlを超える濃度において悪化する耐容性及び症状では、注入速度の低下を必要としたため、割り当てられた時間枠内に送達され得るAUCが制限された。しかし、Cmaxが0.25 ng/ml未満に維持されれば、安全性の懸念は存在せず、したがって、曝露をさらに標的へ近づけるより長期の/さらなる注入(中等度及び軽度の症状に対して外挿により、それぞれ3.7及び4.9 ng·h/ml、図6A)によって有効性が向上するはずである。この態様は、各治療の作用を評価するのに十分に分離した3~4回の治療を受けた患者5人(D03)において検証され、複合した治療1及び2(近すぎて分離不能)、3並びに4の後、平均TDSの低下が生じた(ID29)。全体的に見て、このデータにより、AUCが単回又は複数回の治療として送達可能であり、AUCの上昇により作用が向上するという考えが支持される。

10

【0065】

結果 - 安全性評価

治療により発生した有害事象(TEAE)の殆どは、軽度であり(軽度79.0%;中等度18.5%;重度2.5%)、発症が主に急性であり(投与開始から10時間以内)、介入の必要なく回復した(表6)。患者1人における頻拍及び低血圧(食塩水の静脈内投与により治療)を含む唯一の重度のTEAEは、最も高い用量(D20)において生じ、投与中止判断基準を満たしていたにもかかわらず投与中止をし損なった不慮のプロトコール偏差と部分的に関連した。注入中に生じる急性の心血管変化及び潮紅(CRF2により誘導される末梢性血管拡張が関与することが知られる)を除いて、TEAEは、提唱された作用機構と一致して、治療前のものと類似し、一般には、ME/CFSの症状と大部分は識別不能であった。

20

【0066】

30

40

50

【表 6】

表6: 用量群による治療により発生した有害事象(TEAE)										
TEAE		D0.01 E=7		D0.03 E=22		D0.06 E=5		D=0.20 E=4		
		軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度	重度
合計		30	6	69	6	16	7	9	10	4
治療日										
	潮紅	7		20	1	1	4	2	2	
	心血管			4	1	2		2	1	2
TDSS関連										
	頭痛/感受性	5	2	7	1	2	1	1		
	疲労			7		2		1	2	2
	インフルエンザ様症状	2		8	1	1			1	
	体温感覚異常	5		3	1	1		1		
	GI症状		1	4	1	2		1		
	睡眠の問題	1		5					1	
	OI症状	2	1	2					1	
	筋肉/関節痛	1		2			1			
	認知症状	2		1						
	息切れ	1	1	1						
	鬱								2	
	不安							1		
他										
	心血管		1			2	1			
	心理学的	2		1		2				
	神経学的	2		1		1				
	疼痛			2						
	代謝/栄養的			1						
データは記録した事象の実際の数を示す; E=用量群による薬物曝露の総数										

10

20

30

40

【0067】

治験責任医師の正規の患者である患者9人(14人中)の長期経過観察では、作用は、治療から1年にわたって(及び早期治療患者において2年近く)保持されると思われる。患者の話によれば、睡眠、認知、食欲及び活動のわずかな改善が認められた。彼らは、それほど頻繁にクラッシュせず、クラッシュからより迅速に回復するという点において労作後倦怠の特性が変化したことを観察したが、最終用量後数週間/1カ月までこのような改善を認識していなかった。これは、摂動系と、不均衡な多数のエフェクタータンパク質(例えば、サイトカイン、ホルモン等)及び下流作用とに一致し、この場合、CRFR2下方制御により、代謝に長く時間が掛かるエフェクタータンパク質ではなく、摂動に対する

50

根底にある感受性が除去される。

【 0 0 6 8 】

表 7 では、この長期データを捉える。これにより、治験責任医師の診療所において使用して機能を計測する基準である「立位活動時間」(HUA)を追跡する。数人の患者が、この測定基準における改善を示す。加えて、治験責任医師は、患者の評価を提供し、おそらくCT38治療のために患者6人が改善したことを示した。その上、送達されたAUCが(表7)、図6Aにおいて決定した約5 ng・h/mlの標的と比較して相対的に低かったが、上に述べたように、AUCの上昇を防止するものはなかったことに注意すべきである(ただし、アゴニストの濃度は、CRFR2を刺激する閾値未満に維持される)。このようなデータにより、本質的に「1回限りの」用量による長期の作用、即ち、潜在的には、治癒が支持される。

10

【 0 0 6 9 】

20

30

40

50

【表 7】

表 7: 患者のサブセットにおける長期経過観察

ID	用量群	総AUC (ng·h/ml)	Rx前	Rx後	改善	PI評価
38	D01	1.29	11/2018 HUA 10-14、作用するが運動耐容性なし	3/2019 HUA 10-14 7/2019 HUA 10	軽度認知症	
45	D01	1.02	8/2018 HUA 2-4	4/2019 HUA 2-4 10/2019 HUA 4 1/2020ピリドスチグミン、デスモプレシン、パラシクロビルに対してHUA 5、なお制限があり、PEMを容易に引き起こし得る	より良い日常、活動耐容性、疲労、睡眠、食欲	改善したが、他の治療のために多くの可変性
27	D03	3.44			睡眠、認知、OI、躁/鬱衝動の減少、安静時HR低下	改善
29	D03	2.23*	6/2018 HUA 5	4/2019 HUA 12-14	「小規模な改善」、OI	改善: CNA訓練を完了し、2019年秋に働き始める
30	D03	2.83	7/2018 HUA 3-6	3/2019 HUA 6 7/2019パラシクロビル及びヒドロキシクロロキン後HUA 12 9/2019 HUA 6パートタイムの仕事+学校が過剰 1/2020 HUA 7 PTの仕事&旅行	「もう少しのエネルギー」、活動耐容性、OI、主に最初の数カ月においてPEM	
32	D03	2.30	3/2018 HUA 6-8	7/2019 HUA 11	活動耐容性、睡眠、QOL、認知、緩徐/着実な改善	改善
33	D03	2.29	7/2018 HUA 6	2/2019 HUA 6 8/2019 HUA 6	OI、回復に睡眠はそれほど必要ではない、生活ストレスとより良く付き合っている	改善

10

20

30

40

50

X2H-1110

46	D03	1.94	7/2018 HUA 1 (1回)	3/2019 HUA 7 8/2019 HUA 10ハイキン グができる	活動耐容性、 OI、頭痛、運動 耐容性、認知	改善
36	D06	3.10	8/2018 HUA 9-13	5/2019 HUA 11 新たな乳がんdx-しこり+ XRT 1/2020 HUA 11	活動耐容性及び 認知が確実に改 善し、これが、彼 女ががん診断を 乗り切るのに役 立つ、「新たなプ ラトー」	改善
*注入漏出は無視する; HUA=毎日の立位活動平均時間(患者報告)						

10

【 0 0 7 0 】

さらに簡潔な説明を提供するために、本明細書における定量的表現の一部を約 X の量 ~ 約 Y の量の範囲として列挙する。範囲を列挙する場合、範囲は、列挙した上及び下限に制限されないが、約 X の量 ~ 約 Y の量の全範囲又はこの中のあらゆる量若しくは範囲をむしろ含むことが理解される。さらに簡潔な説明を提供するために、本明細書に定める定量的表現の一部を「約」の用語で限定しない。「約」の用語を明示的に使用するか否かにかかわらず、本明細書に定める全ての量は、実際の所与の値を指すことを意図し、このような所与の値に対する近似を指すことをも意図し、これは、このような所与の値に対する実験及び / 又は測定条件による近似を含む当技術分野における通常の技術に基づいて合理的に推測されることが理解される。

20

【 0 0 7 1 】

使用した単語は、制限ではなく、説明のための単語であり、そのより広範な態様における実施形態の真の範囲及び趣旨から逸脱することなく添付の特許請求の範囲内において変更し得ることが理解される。実施形態は、特定の態様に関して一定の長さ及び一定の特殊性により記載しているが、本開示をこのようなあらゆる特徴若しくは実施形態又は特定のあらゆる実施形態に制限すべきことは意図しないが、このような特許請求の範囲の最も広範な可能な解釈を、先行技術を考慮して提供し、したがって、本発明の意図する範囲を効果的に包含するものとして、添付の特許請求の範囲を参照して解釈すべきである。

30

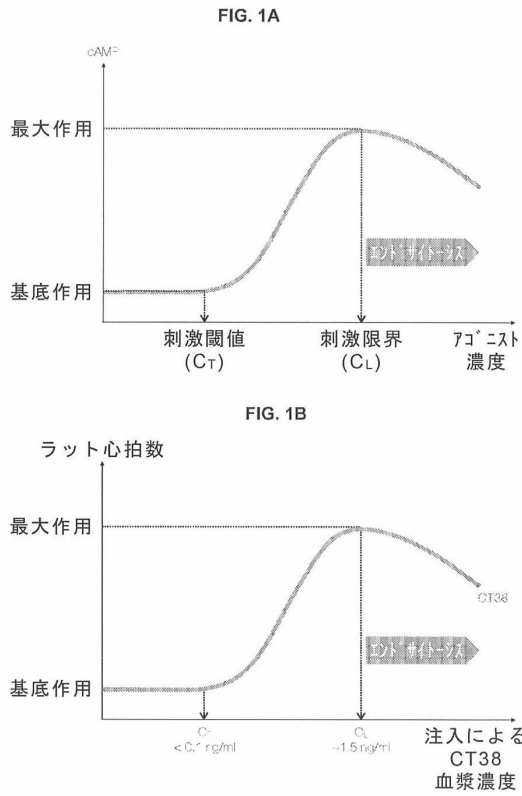
本明細書において言及する全ての公表文献、特許出願、特許及び他の参考文献は、この全体を参照により本明細書に組み込む。矛盾する場合、定義を含む本明細書により規制する。加えて、節の見出し、材料、方法及び例は、単なる例示であり、制限することは意図しない。

40

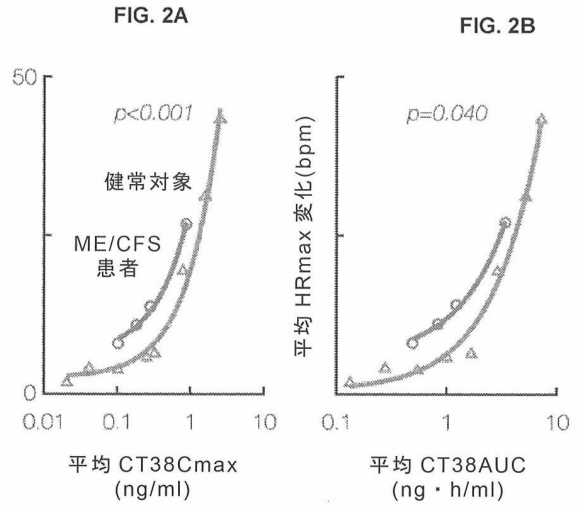
50

【 図 面 】

【 図 1 】



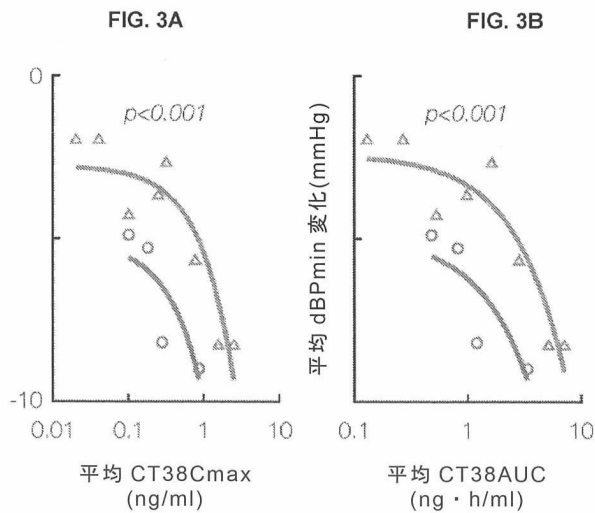
【 図 2 】



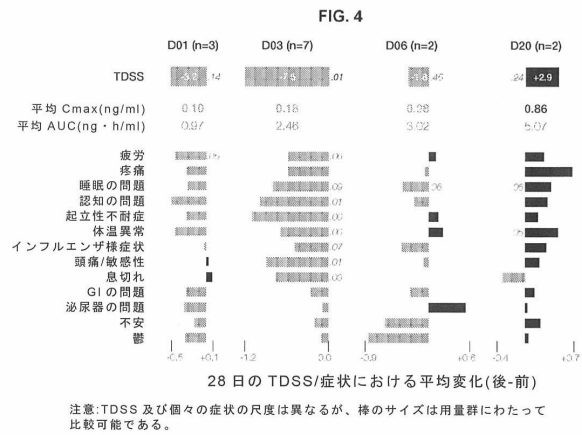
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

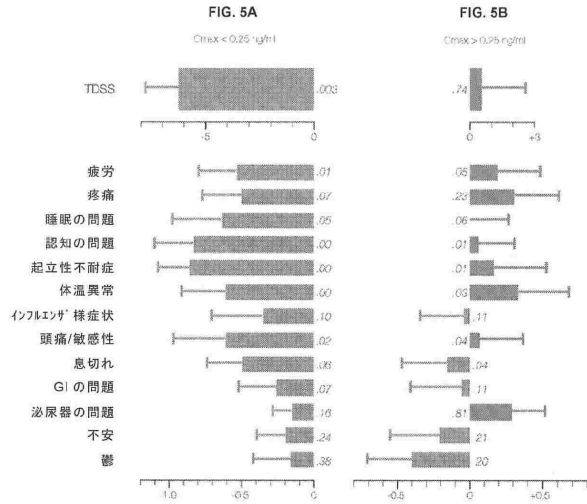


30

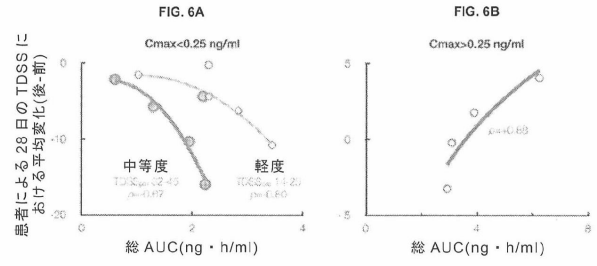
40

50

【 図 5 】

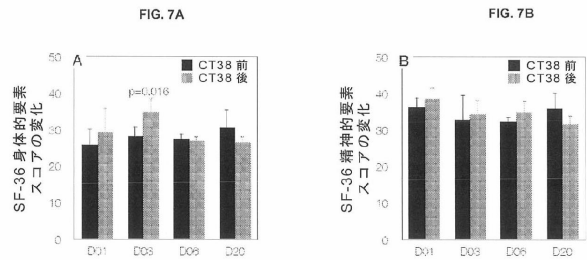


【 図 6 】

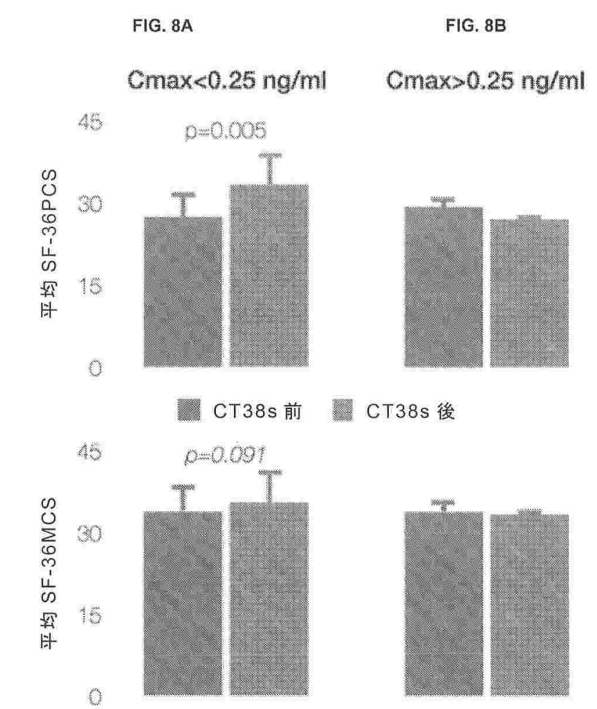


10

【 図 7 】



【 図 8 】



20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/1209

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - A61K 38/17; A61P 25/00; A61K 38/16 (2022.01)
 CPC - A61K 38/1796; A61P 25/00; A61K 38/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

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.
A	US 2019/0307844 A1 (CORTENE INC) 10 October 2019; paragraph [0004], [0080], [0087]	1-8, 11-17
A	JP 2013510167 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 21 March 2013; page 13, 29	1-8, 11-17
A	FUNK, "A CRF2 agonist administered into the central nucleus of the amygdala decreases ethanol self-administration in ethanol dependent rats" 172-178. Brain Res. . 25 June 2007; Abstract, Page 4; DOI: 10.1016/j.brainres.2007.04.009	1-8, 11-17

20

30

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
03 June 2022 (03.06.2022)

Date of mailing of the international search report
JUL 28 2022

40

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
 Shane Thomas
 Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/71209

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 9-10, 18-20
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***-Please See Supplemental Page-***-

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I+, Claims 1-8, 11-17; UCN1 (CRFR2 agonist)

20

30

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US22/71209

-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+, Claims 1-3, 11-17; UCN1 (CRFR2 agonist) are directed towards methods for treating a maladapted stress response involving the corticotropin-releasing factor receptor subtype 2 (CRFR2), resulting in measurable symptom improvement.

10

The methods of Claims 1-3, 4 (in-part), 5-8, 11-16, and 17 (in-part) are believed to encompass the first named invention of Group I+ and are the claims that will be searched without fee to the extent that they encompass UCN1 (first exemplary CRFR2 agonist).

Applicant is invited to elect additional CRFR2 agonist(s), and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional CRFR2 agonist(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected CRFR2 agonist(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be UCN2 (CRFR2 agonist).

No technical features are shared between the CRFR2 agonists of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features including: a method of treating a corticotropin-releasing factor receptor 2 (CRFR2) maladaptation in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a CRFR2 agonist in an amount to maintain plasma concentration of the CRFR2 agonist in the subject below a threshold concentration of stimulation (CT) of CRFR2 agonist; a method of treating a CRFR2 maladaptation in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a controlled-release dose of a CRFR2 agonist, wherein the controlled-release dose of the CRFR2 agonist is effective to maintain plasma concentrations below a threshold of stimulation of the CRFR2 agonist (CT) and to induce persistent improvement of at least one symptom associated with the CRFR2 maladaptation; these shared technical features are previously disclosed by US 2019/0307844 A1 to Cortene Inc. (hereinafter "Cortene").

20

Cortene discloses a method of treating a corticotropin-releasing factor receptor 2 (CRFR2) maladaptation in a subject in need thereof (a method of treating a corticotropin-releasing factor receptor 2 (CRFR2) maladaptation in a subject in need thereof; abstract; claim 1), comprising administering to the subject a CRFR2 agonist in an amount to maintain plasma concentration of the CRFR2 agonist (comprising administering to the subject a CRFR2 agonist in an amount to maintain plasma concentration of the CRFR2 agonist; claim 1); a method of treating a CRFR2 maladaptation in a subject in need thereof (a method of treating a CRFR2 maladaptation in a subject in need thereof; abstract; claim 1), comprising administering to the subject a controlled-release dose of a CRFR2 agonist (comprising administering to the subject a controlled-release dose of a CRFR2 agonist; claims 1-2, 54), wherein the controlled-release dose of the CRFR2 agonist is effective to maintain plasma concentrations (wherein the controlled-release dose of the CRFR2 agonist is effective to maintain plasma concentrations; paragraphs [0007], [0076]; claims 1-2, 54) and to induce persistent improvement of at least one symptom associated with the CRFR2 maladaptation (to induce persistent improvement of at least one symptom associated with the CRFR2 maladaptation; abstract).

Cortene does not disclose to maintain plasma concentration of the CRFR2 agonist in the subject below a threshold of stimulation of the CRFR2 agonist (CT).

However, it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have included to maintain plasma concentration of the CRFR2 agonist in the subject below a threshold of stimulation of the CRFR2 agonist, as the disclosure of Cortene provides guidance for administering the CRFR2 agonist, wherein the minimum plasma concentration is maintained (paragraphs [0007], [0046]), and a plasma concentration of the CRFR2 agonist in the subject below a threshold of stimulation of the CRFR2 agonist, could have been readily achieved and implemented through routine experimentation and testing, in order to safely and effectively treat a maladapted stress response.

30

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Cortene reference, unity of invention is lacking.

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)

F I

A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 31/14
 C 0 7 K 14/47

テーマコード (参考)

Z N A

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,N
 E,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,JM,JO,J
 P,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,N
 A,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

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 ペレイラ ジェラード

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 1 0 バーリングゲーム ヒルサイド ドライヴ 2 8 1 1

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA03 AA17 BA01 BA08 BA19 BA23 CA18 DC50 NA14

ZA02 ZA08 ZA12 ZA66 ZA81 ZA94 ZA96 ZB33

4H045 AA30 CA40 EA20