



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118843459 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 25

(21) 申请号 202380026391.1

(22) 申请日 2023.01.09

(30) 优先权数据

63/298060 2022.01.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/050171 2023.01.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/131921 EN 2023.07.13

(71) 申请人 杨森制药公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 W·C·德雷维茨 H·C·科尔布

Z·S·萨阿德

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 罗文锋 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

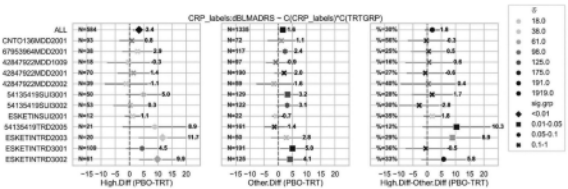
权利要求书2页 说明书91页 附图38页

(54) 发明名称

用于治疗抑郁症的组合物和方法

(57) 摘要

本公开提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍的方法,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。这些方法包括向有需要的该患者施用有效量的抗抑郁药。



1. 一种治疗人类患者的抑郁症的方法,所述方法包括向有需要的所述患者施用有效量的抗抑郁药,其中所述患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,并且其中如果从所述患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则所述患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中如果从所述患者获得的所述生物样本被鉴定为具有以下水平,则所述患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:

a. 大于参考CRP水平的CRP水平,和

b. 以下项中的至少一者:

i. 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和

ii. 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。根据权利要求2所述的方法,其中所述参考CRP水平为约3mg/L。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述参考TNF- α 水平为约4pg/mL。

4. 根据权利要求2所述的方法,其中所述参考sIL6R水平为约25ng/mL。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗抑郁药选自艾司氯胺酮和阿替卡普兰,或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述抗抑郁药是阿替卡普兰或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中在用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐治疗之前,所述患者对其他抗抑郁药疗法的反应不足。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述其他抗抑郁药疗法包括一种或多种第二抗抑郁药。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述一种或多种第二抗抑郁药包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)或它们的组合。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者患有快感缺乏。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述患者在斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)上的总评分 ≥ 32 。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,所述方法还包括使用有效量的一种或多种第二抗抑郁药的辅助治疗。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述一种或多种第二抗抑郁药是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)或它们的组合。

14. 根据权利要求6所述的方法,其中所述阿替卡普兰是S-阿替卡普兰或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求6所述的方法,其中所述有效量的阿替卡普兰为约2mg至约35mg。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述有效量的阿替卡普兰为约10mg。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中所述有效量的阿替卡普兰为约5mg。

18. 根据权利要求6所述的方法,其中所述阿替卡普兰口服施用。

19. 根据权利要求6所述的方法,其中所述阿替卡普兰每日施用一次。

20. 根据权利要求6所述的方法,其中所述抗抑郁药是艾司氯胺酮。

21. 根据权利要求20所述的方法,所述方法具有诱导期和任选的随后维持期,其中所述

诱导期包括给定频率下的诱导期治疗疗程,并且所述维持期包括较不频繁地施用于所述患者的维持期治疗疗程。

22. 根据权利要求21所述的方法,所述方法包括:

a. 每个诱导期治疗疗程向所述患者鼻内施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中所述诱导期治疗疗程在所述诱导期期间以每周两次的频率发生;以及任选地,

b. 每个维持期治疗疗程向所述患者鼻内施用约56mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中所述维持期治疗疗程以每周一次或每隔一周一次的频率发生。

23. 根据权利要求21或22所述的方法,其中所述诱导期具有约4周的持续时间。

24. 根据权利要求21至24中任一项所述的方法,其中每个诱导期治疗疗程施用约56mg或约84mg艾司氯胺酮。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中每个维持期治疗疗程施用约56mg或约84mg艾司氯胺酮。

26. 根据权利要求21至25中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮在所述诱导期和/或所述维持期期间以2次或更多次喷雾从鼻内装置递送。

27. 根据权利要求20至26中任一项所述的方法,所述方法还包括在所述诱导期和/或所述维持期期间向所述患者施用治疗有效量的口服抗抑郁药。

28. 根据权利要求21至27中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮在所述诱导期和/或所述维持期期间作为其对应的盐酸盐来施用。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抑郁症包括重性抑郁障碍。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述重性抑郁障碍是具有自杀意念或行为的重性抑郁障碍。

31. 根据权利要求29所述的方法,其中所述重性抑郁障碍是难治性抑郁症。

用于治疗抑郁症的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年1月10日提交的美国临时申请63/298,060的权益,其全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于使用抗抑郁药治疗抑郁症的方法,其中患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

背景技术

[0004] 重性抑郁障碍(MDD)影响着约7%-15%的一般人群。MDD的发病率和死亡率很高,并且是全世界致残的主要原因。尽管用多种抗抑郁药治疗,约三分之一的患者未能实现缓解,并且被认为患有难治性抑郁症(TRD)。受益于口服AD的此类患者即使在继续治疗的情况下也具有高复发率。

[0005] TRD对患者生活的影响很难充分描述。许多患者有持续数年的抑郁发作。严重抑郁的患者失去了继续生活的意愿,自杀企图增加了7倍。预期寿命降低了10年。在极端情况下,他们甚至不能从事基本的自我护理活动诸如洗澡或吃饭,或照顾自己,更没办法作为父母、配偶等来照顾那些需要由他们照顾的人了。这不仅影响患者本身,而且影响家庭和那些依赖他们的人。他们也失去了在做过去喜欢的事情时体验愉悦的能力,这剥夺了人们对生活本质和生活动力的理解。实际上,TRD夺走了他们的生活。

[0006] 仍然需要用于患有抑郁症的患者——特别是患有TRD的患者的改善的治疗。

发明内容

[0007] 在一些方面中,本公开涉及用于治疗人类患者的抑郁症的方法,该方法包括:向有需要的患者施用有效量的抗抑郁药,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

[0008] 在再另外的方面中,患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在某些方面中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和(b) 以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。

[0009] 在某些方面中,该抗抑郁药选自艾司氯胺酮和阿替卡普兰,或其药学上可接受的盐。

[0010] 在其他方面中,抗抑郁药是阿替卡普兰或其药学上可接受的盐。在某些方面中,在用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐治疗之前,该患者对其他抗抑郁药疗法的反应不足。在其他方面中,其他抗抑郁药疗法包括一种或多种第二抗抑郁药。在某些方面中,一种或多种第二抗抑郁药包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄

取抑制剂 (SNRI) 治疗或其组合。

[0011] 在另外的方面中,患者患有快感缺乏,例如,患者患有高快感缺乏,如通过斯奈思-汉密尔顿快感量表 (SHAPS) 上的总评分 ≥ 32 所测量的。

[0012] 在仍其他方面中,抗抑郁药是艾司氯胺酮。在某些方面中,该方法具有诱导期和任选的随后维持期,其中诱导期包括给定频率下的诱导期治疗疗程,并且维持期包括较不频繁地施用于患者的维持期治疗疗程。

[0013] 在某些方面中,抑郁症包括重性抑郁障碍。在一些方面中,重性抑郁障碍是具有自杀意念或行为的重性抑郁障碍。在其他方面中,重性抑郁障碍是难治性抑郁症。

附图说明

[0014] 图1是实施例1的试验设计。

[0015] 图2是线形图,其示出了MADRS (蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表) 总评分:富集意向治疗 (eITT) 分析集在治疗期期间的最小二乘平均值相对于基线的变化 ($\pm$ SE)。

[0016] 图3是图表,其示出了富集群体和全群体在治疗第6周时的MADRS总评分变化:MMRM 结果—估计LS平均值和与安慰剂的比较。

[0017] 图4是线形图,其示出了SHAPS (斯奈思-汉密尔顿快感量表) 总评分:eITT分析集在治疗期期间的最小二乘平均值相对于基线的变化 ($\pm$ SE)。

[0018] 图5是图表,其示出了富集群体和全群体在治疗第6周时的SHAPS总评分变化:MMRM (重复测量的混合效应模型) 结果—估计LS平均值和与安慰剂的比较。

[0019] 图6是线形图,其示出了MADRS总评分:eITT分析集的随时间变化的平均值 ($\pm$ SE)。

[0020] 图7A是线形图,其示出了MADRS总评分:全意向治疗 (fITT) 分析集的随时间变化的平均值 ($\pm$ SE)。图7B是来自图7A的治疗第0周至第6周的摘录。

[0021] 图8是线形图,其示出了MADRS总评分:eITT分析集在治疗期期间的抑郁症状缓解的受试者 (总评分 ≤ 10) 的百分比。

[0022] 图9是线形图,其示出了MADRS总评分:fITT分析集在治疗期期间的抑郁症状缓解的受试者 (总评分 ≤ 10) 的百分比。

[0023] 图10是线形图,其示出了MADRS总评分:eITT分析集在治疗期期间的有反应者 (相对于基线改善 $\geq 30\%$) 的百分比。

[0024] 图11是线形图,其示出了MADRS总评分:fITT分析集在治疗期期间的有反应者 (相对于基线改善 $\geq 30\%$) 的百分比。

[0025] 图12是线形图,其示出了MADRS总评分:eITT分析集在治疗期期间的有反应者 (相对于基线改善 $\geq 50\%$) 的百分比。

[0026] 图13是线形图,其示出了MADRS总评分:fITT分析集在治疗期期间的有反应者 (相对于基线改善 $\geq 50\%$) 的百分比。

[0027] 图14是线形图,其示出了SHAPS总评分:eITT分析集的随时间变化的平均值 ($\pm$ SE)。

[0028] 图15是线形图,其示出了SHAPS总评分:fITT分析集的随时间变化的平均值 ($\pm$ SE)。

[0029] 图16示出了根据快感缺乏严重程度的MADRS相对于基线的变化。

[0030] 图17A是线形图,其示出了患有高快感缺乏(即SHAPS $\geq$ 38)的患者的MADRS相对于基线的变化。图17B是线形图,其示出了患有低快感缺乏(即SHAPS $<$ 38)的患者的MADRS相对于基线的变化。

[0031] 图18是条形图,其示出了患有低快感缺乏和高快感缺乏的患者的MADRS的比较。

[0032] 图19是线形图,其示出了ASEX总评分平均值相对于基线的变化。

[0033] 图20是条形图,其示出了ASEX项水平变化总评分平均值相对于基线的变化。

[0034] 图21是实施例2的研究方案。在整个研究期间,所有患者将继续口服抗抑郁药SSRI/SNRI。大约另外34名老年参与者将被随机化。

[0035] 图22是实施例3的研究方案。在整个研究期间,所有患者将继续口服抗抑郁药SSRI/SNRI。大约另外68名老年参与者将被随机化。

[0036] 图23条形图,其示出了SHAPS项:fITT分析集在第6周时的根据基线SHAPS总评分的LS平均值相对于基线的变化。在该图中,从上到下,条形交替表示安慰剂或阿替卡普兰。例如,第一条是指阿替卡普兰,第二条是指安慰剂,第三条是指阿替卡普兰,等等。

[0037] 图24是图表,其示出了MADRS总评分:fITT分析集在第6周时的根据不同亚组的LS平均值差(60%)。在该图表中,<17指示轻度严重程度;18至24指示轻度至中度严重程度,并且25至30表示中度至重度。

[0038] 图25示出了生物标志物特征标识对患者对治疗的反应的影响的双面板箱形图。3MM生物标志物特征标识阳性患者(MDD的21%)相对于安慰剂在最终DB处的反应相差6.3MADRS分,与生物标志物特征标识阴性对应物相比改善了4.7分。

[0039] 图26A至图26D是总结了使用仅由强啡肽水平组成的生物标志物特征标识的患者亚型结果的图。图26A是生物标志物特征标识阳性组中的治疗效果以及特征标识优点的图。图26B示出了在19.9pg/mL的水平下的特征标识效应(SigPos=DYN $>$ 19.9,群组的64%)。图26C示出了在30pg/mL的水平下的特征标识效应(SigPos=DYN $>$ 29.5,群组的48%)。图26D示出了在更高水平的强啡肽下,特征标识效应更易变(SigPos=DYN $>$ 48.7,群组的30%)。

[0040] 图27A至图27D是总结了使用使用高强啡肽和3MM亚型的联合的生物标志物特征标识的患者亚型结果的图。图27A是生物特征标识阳性组中的治疗效果以及特征标识优点的图。需要注意的是,由SigPos(特征标识阳性)和SigNeg(特征标识阴性)限定的特征标识优点在较高截止值下不稳定。图27B示出了相互作用效果显著得多,这是由于对于生物标志物特征标识阴性患者(SigPos=3MM或DYN $>$ 19.9,群组的73%),平均阿替卡普兰反应比安慰剂差。图27C和图27D示出了生物标志物特征标识的效果在较高的强啡肽切割点下更稳定。对于图27C,SigPos=3MM或DYN $>$ 29.5,群组的61%。对于图27D,SigPos=3MM或DYN $>$ 48.7,群组的48%。

[0041] 图28A和图28B是示出了使用使用高强啡肽和3MM亚型的联合的生物标志物特征标识的患者亚型结果的图。图28B示出了在生物标志物特征标识阳性患者中的较大治疗效果以及在宽范围的强啡肽水平(SigPos=(CRP $>$ 3&(IL6R $>$ 25|TNFa $>$ 4))&DYN $>$ 11.5)下的较大特征标识优点。

[0042] 图29A至图29C是总结了使用生物标志物特征标识的患者亚型结果的图,该生物标志物特征标识使用高强啡肽(δ 1)或3MM与中等强啡肽(δ 2)亚型的组合,特别是:DYN $>$ 81pg/mL或(DYN $>$ 82pg/mL并且CPR $>$ 3mg/L并且TNFa $>$ 4pg/mL或sIL6R $>$ 25ng/mL)。图29A是对于以

pg/mL计的强啡肽水平在EP处的平均反应(MADRS)的差异的图。对于图29B, SigPos=DYN>24.0或(3MM和DYN>8), 群组的63%。对于图29C, SigPos=DYN>50或(3MM和DYN>8), 群组的38%。

[0043] 图30是实施例1的试验设计。在试验开始时, 转移进入的无反应受试者继续接受ESKETINTRD3005研究中开始的相同口服抗抑郁药。新的口服AD仅用于直接进入受试者。

[0044] 图31示出了基于实施例1的观察到的病例数据, 在IND期和OP/MA期中MADRS总评分随时间推移的平均值。

[0045] 图32示出了具有自基线减小 $\geq 50\%$ 的反应和MADRS ≤ 12 的缓解的患者的反应。

[0046] 图33示出了基于实施例1的观察到的病例数据, 在IND期和OP/MA期中PHQ-9总评分随时间推移的平均值。

[0047] 图34示出了3MM在各种临床试验中的效果。对于ESKETINTRD2003, 仅考虑在双盲的两个阶段具有一致治疗的受试者。每个示例性试验的ClinicalTrials.gov标识符如下: 54135419SUI3001 (NCT03039192); 54135419SUI3002 (NCT03097133); ESKETINSUI2001 (NCT02133001); 54135419TRD2005 (NCT02918318); ESKETINTRD2003 (NCT01998958); ESKETINTRD3001 (NCT02417064); 以及ESKETINTRD3002 (NCT02418585)。

[0048] 图35示出了用于各种临床试验的3MM生物标志物特征标识阳性受试者(TE Sig^{Pos})、生物标志物特征标识阴性受试者(TE Sig^{Neg})以及各亚型之间的差异(特征标识优点)。总体上, 在最终DB处的3MM+患者中的治疗效果为7.8MADRS分, 显著大于($p < 0.01$) 在3MM-患者中的2.0MADRS分的治疗效果。效果在4个TRD研究中的3个中是明显的。在ESKETINTRD2003中, 仅考虑在双盲的两个阶段具有一致治疗的受试者。

[0049] 图36A是示出在ESKETINTRD2003试验中, 安慰剂(PBO)对比治疗(TRT)生物标志物特征标识阳性患者的MADRS变化的图。图36B是示出在ESKETINTRD2003试验中, 安慰剂(PBO)对比治疗(TRT)生物标志物特征标识阴性患者的MADRS变化的图。

[0050] 图37A示出了2MM在各种临床试验中的效果。图37B示出了3MM在各种临床试验中的效果。High.Diff (PBO-TRT) 是指TE SigPos受试者, Other.Diff (PBO-TRT) 是指TE SigNeg受试者, 并且High.Diff-Other.Diff (PBO-TRT) 是指特征标识优点。每个示例性试验的ClinicalTrials.gov标识符如下: CNT0136MDD2001 (NCT02473289); 67953964MDD2001 (NCT03559192); 42847922MDD2001 (NCT03227224); 42847922MDD2002 (NCT03321526); 54135419SUI3001 (NCT03039192); 54135419SUI3002 (NCT03097133); ESKETINSUI2001 (NCT02133001); 54135419TRD2005 (NCT02918318); ESKETINTRD2003 (NCT01998958); ESKETINTRD3001 (NCT02417064); 以及ESKETINTRD3002 (NCT02418585)。

[0051] 图38示出了CRP在各种临床试验中的效果。High.Diff (PBO-TRT) 是指TE SigPos受试者, Other.Diff (PBO-TRT) 是指TE SigNeg受试者, 并且High.Diff-Other.Diff (PBO-TRT) 是指特征标识优点。每个示例性试验的ClinicalTrials.gov标识符如下: CNT0136MDD2001 (NCT02473289); 67953964MDD2001 (NCT03559192); 42847922MDD2001 (NCT03227224); 42847922MDD2002 (NCT03321526); 54135419SUI3001 (NCT03039192); 54135419SUI3002 (NCT03097133); ESKETINSUI2001 (NCT02133001); 54135419TRD2005 (NCT02918318); ESKETINTRD2003 (NCT01998958); ESKETINTRD3001 (NCT02417064); 以及ESKETINTRD3002 (NCT02418585)。

具体实施方式

[0052] 本文提到的所有单个特征(例如,特定实施方案或特定优选特征)可单独考虑或者与本文提到的任何其他特征(包括特定实施方案或优选特征)结合考虑;因此,优选特征可与其他优选特征联合使用,或者独立于它们使用(并且类似地与特定实施方案结合使用)。

[0053] 本公开涉及用于治疗抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的抗抑郁药。例如,如所测量的MADRS评分为18或更大或者CGI量表上的评分为4或更大的患者。在一些实施方案中,该方法用于治疗顽固性抑郁症或难治性抑郁症。在其他实施方案中,该药物用于治疗自杀意念。这些方法有利地允许为患有抑郁症的患者定制有效的方案。此类患者包括已被诊断患有MDD、TRD、会自杀或因其他原因尚未接受抑郁症治疗的患者。例如,这些方法针对的是患有具有自杀意念或行为的重性抑郁障碍的患者。

[0054] 在仍其他方面中,其中抑郁症包括重性抑郁障碍。在某些方面中,重性抑郁障碍是具有自杀意念或行为的重性抑郁障碍。在其他方面中,重性抑郁障碍是难治性抑郁症。

[0055] 在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的抑郁症的方法,该方法包括:向有需要的患者施用有效量的抗抑郁药,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

[0056] 生物标志物特征标识

[0057] 在某些实施方案中,患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

[0058] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是炎性生物标志物特征标识(“3MM”),其中阳性状态由以下定义:CRP>3mg/L并且(TNF α >4pg/mL或sIL6R>25ng/mL)。在所公开的采用3MM生物标志物特征标识的方法中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和(b) 以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出约6.3MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用抗抑郁药并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出约4.7MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。

[0059] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是炎性生物标志物特征标识(“2MM”),其中阳性状态由以下定义:CRP>3mg/mL并且sIL6R>25ng/mL。在所公开的采用2MM生物标志物特征标识的方法中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:大于参考CRP水平的CRP水平,和大于参考sIL6R水平的sIL6R水

平。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。

[0060] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是炎性生物标志物特征标识(“CRP”),其中阳性状态由以下定义:CRP>3mg/L。在所公开的采用CRP生物标志物特征标识的方法中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于参考CRP水平的CRP水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。

[0061] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是强啡肽(“DYN”)生物标志物特征标识,其中阳性状态通过以下来鉴定:DYN>8pg/mL。在所公开的采用强啡肽生物标志物特征标识的方法中,如果从该患者获得的生物样本被鉴定为具有大于参考强啡肽水平的强啡肽水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用抗抑郁药并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者在大于约48pg/mL的强啡肽水平下不表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。

[0062] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是3MM阳性或DYN阳性特征标识。在所公开的采用3MM或DYN生物标志物特征标识的方法中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平;或(b) 大于参考强啡肽水平的强啡肽水平。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用抗抑郁药并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者在大于约48pg/mL的强啡肽水平下不表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于施用艾司氯胺酮并且不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。

[0063] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是3MM阳性和DYN阳性特征标识。在所公开的采用3MM和DYN生物标志物特征标识的方法中,如果从患者获得的生物样本被鉴定为具

有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平;和(b) 大于参考强啡肽水平的强啡肽水平。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于接受不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者在大于约48pg/mL的强啡肽水平下不表现出MADRS分的改善。

[0064] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考强啡肽水平介于约6.2pg/mL和约116.2pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平介于约6pg/mL和约116pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平介于约11.4pg/mL和约116.2pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平介于约11pg/mL和约116pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平介于约24pg/mL和约116pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平介于约19.9pg/mL和约30pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平介于约20pg/mL和约30pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平介于约6.2pg/mL和约19.9pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平介于约6.2pg/mL和约30pg/mL之间。在某些实施方案中,参考强啡肽水平为约11.4pg/mL。在某些实施方案中,参考强啡肽水平为约11pg/mL。在某些实施方案中,参考强啡肽水平为约19.9pg/mL。在某些实施方案中,参考强啡肽水平为约20pg/mL。在某些实施方案中,参考强啡肽水平为约24pg/mL。在某些实施方案中,参考强啡肽水平为约30pg/mL。在某些实施方案中,参考强啡肽水平为约50pg/mL。在某些实施方案中,参考强啡肽水平小于约48.7pg/mL。在某些实施方案中,参考强啡肽水平小于约50pg/mL。

[0065] 在某些实施方案中,生物标志物特征标识是4MM阳性特征标识。在所公开的采用4MM生物标志物特征标识的方法中,如果从该患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:大于第一参考强啡肽水平的强啡肽水平;或(i) 和(ii) 两者,其中(i) 是大于参考CRP水平的CRP水平,和以下项中的至少一者:大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平和大于参考sIL6R水平的sIL6R水平;并且(ii) 是大于第二参考强啡肽水平的强啡肽水平。在某些实施方案中,相对于接受安慰剂治疗的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,相对于接受不是生物标志物特征标识阳性的比较患者群体,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者表现出MADRS分的改善。在某些实施方案中,被鉴定为生物标志物特征标识阳性的患者在大于约48pg/mL的强啡肽水平下不表现出MADRS分的改善。

[0066] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约6.2pg/mL和约116.2pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约6pg/mL和约116pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约11.4pg/mL和约116.2pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约11pg/mL和约116pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约24pg/mL和约116pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约19.9pg/mL和约30pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约20pg/mL和约30pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约6.2pg/mL和约19.9pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平介于约6.2pg/mL和约30pg/mL之间。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平为约11.4pg/mL。在某些实施方案

中,第一参考强啡肽水平为约11pg/mL。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平为约19.9pg/mL。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平为约20pg/mL。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平为约24pg/mL。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平为约30pg/mL。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平为约50pg/mL。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平小于约48.7pg/mL。在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平小于约50pg/mL。

[0067] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,第二参考强啡肽水平为约8pg/mL。

[0068] 在某些实施方案中,第一参考强啡肽水平为约50pg/mL并且第二参考强啡肽水平为约8pg/mL。在另外的实施方案中,第一参考强啡肽水平为约24pg/mL并且第二参考强啡肽水平为约8pg/mL。

[0069] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,可以使用任何生物标志物的生物标志物相关性,例如,CRP、TNF- α 、sIL6R或强啡肽的生物标志物相关性。如本文所用,生物标志物的“生物标志物相关性”是其水平或活性与生物标志物的水平或活性相关的另一种标记。例如,如果生物标志物是X,并且Y的水平与X的水平相关,则Y是X的生物标志物相关性。

[0070] 如本文所用,“CRP”是指C反应蛋白。在某些实施方案中,CRP具有UniProtKB/Swiss-Prot编号P02741。

[0071] 如本文所用,“TNF- α ”是指肿瘤坏死因子 α 。在某些实施方案中,TNF- α 为UniProtKB/Swiss-Prot编号P01375。

[0072] 如本文所用,“IL6R”是指白介素6受体。在某些实施方案中,IL6R具有UniProtKB/Swiss-Prot编号P08887。如本文所用,“sIL6R”是指IL6R的可溶形式。

[0073] 如本文所用,“DYN”是指强啡肽。在某些实施方案中,CYN具有UniProtKB/Swiss-Prot编号P01213。

[0074] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考CRP水平为约3mg/L。

[0075] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考TNF- α 水平为约4pg/mL。

[0076] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考sIL6R水平为约25ng/mL。

[0077] 在所公开的实施方案中的任一实施方案中,参考CRP、TNF- α 、sIL6R和/或强啡肽参考水平可根据实施例中公开的方法来计算。

[0078] 某些术语

[0079] 本文给出的一些数量表述没有用术语“约”修饰。应当理解,无论是否明确地使用了术语“约”,本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值,并且还意在指代由本领域的普通技术人员可合理推测出的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的近似值。

[0080] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“受试者”和“患者”是指已成为治疗、观察或实验对象的人类。优选地,患者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。在一些实施方案中,患者为成人。如本文所用,术语“成人”是指年龄约18岁或以上的人。在某些方面中,患者是老年成人,即大于或等于65岁。

[0081] 在一些实施方案中,受试者或患者为成人。如本文所用,术语“成人”是指年龄约18岁至年龄约65岁的人。

[0082] 在其他实施方案中,受试者或患者是老人或老年人。如本文所用,术语“老人”和“老年人”可互换使用,是指年龄约65岁或以上的人类受试者。年龄 ≥ 65 岁至 ≤ 75 岁的老年

患者似乎比年龄 ≥ 75 岁的患者对治疗更有反应。

[0083] 在另外的实施方案中,受试者或患者是儿童受试者。如本文所用,术语“儿童”是指年龄小于约18岁的人类受试者。

[0084] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“治疗”(treating)、“治疗”(treatment)等应当包括出于对抗疾病、病症、或障碍的目的,对受试者或患者(优选地哺乳动物,更优选地人)的管理和护理,并且包括施用本文所述的化合物以预防症状或并发症的发作、缓解症状或并发症中的一种或多种症状或并发症、或消除疾病、病症或障碍。

[0085] 如本文所用,术语“抑郁症”(也称为抑郁障碍)包括重性抑郁障碍、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍、产后抑郁症、经前焦虑障碍、情境性抑郁症、快感缺乏、忧郁、中年抑郁症、老年抑郁症、双相抑郁症、因可确定的压力源引起的抑郁症、难治性抑郁症或它们的组合。在某些实施方案中,抑郁症是重性抑郁障碍。在其他实施方案中,重性抑郁障碍伴有忧郁特征或焦虑性痛苦。在另外的实施方案中,抑郁症是难治性抑郁症。在其他实施方案中,抑郁症是具有自杀意念的重性抑郁障碍。

[0086] 如本领域已知的,如果患者在相同的两周时间段内表现出与先前功能不同的五个或更多个症状,则认为患者患有重性抑郁障碍;一定存在情绪低落和/或失去兴趣/乐趣;排除明显归因于另一种医学病症的症状。参见例如表A。

表 A

[0087]	1.	情绪低落: 一天中的大部分时间, 几乎每天; 可能是主观的(例如, 感到悲伤、空虚、绝望)或被他人观察到(例如, 流泪); 在儿童和青少年中, 可能是烦躁的情绪
	2.	失去兴趣/乐趣: 几乎每天大部分时间对所有(或几乎所有)活动的兴趣/乐趣明显降低; 可能是主观的或被他人观察到的
	3.	体重减轻或增加: 体重显著减轻(在不节食的情况下)或增加(一个月内体重变化 $>5\%$), 或几乎每天食欲下降或增加; 在儿童中, 可能无法按预期增加体重
	4.	失眠或嗜睡: 几乎每天
	5.	精神运动性激动或迟缓: 几乎每天并且可以被其他人观察到(不仅仅是主观上不安或缓慢)
	6.	疲劳: 几乎每天都会感到疲倦或失去能量
	7.	感到一文不值或过度/不适当的内疚: 几乎每天; 内疚可能是妄想; 不仅仅因生病而自责或内疚
	8.	注意力下降: 几乎每天; 可能优柔寡断; 可能是主观的或被他人观察到的
	9.	“死亡/自杀想法”反复的死亡想法(不仅仅是对死亡的恐惧)、反复的自杀意念但没有具体计划或自杀企图或自杀的具体计划
[0088]	在一些实施方案中,要诊断为MDD,还必须满足以下标准:	
[0089]	1.	症状在社交、职业或其他重要功能领域中引起临床上显著的痛苦或障碍
	2.	不可归因于物质或其他医学病症的生理作用的发作
	3.	不能通过分裂情感障碍、精神分裂症、精神分裂样障碍、妄想障碍或其他特定和未特定的精神分裂症谱系和其他精神病性障碍更好地解释的发作
	4.	没有躁狂或轻躁狂发作史

[0090] 重性抑郁障碍可以分类为轻度、中度或重度。在一些实施方案中,MDD为轻度。在其他实施方案中,MDD为中度。在另外的实施方案中,MDD为重度。如本文所用,“轻度MDD”适用

于几乎没有症状(如果有任何超过做出诊断所需的症状)的患者,症状的强度令人痛苦但可控,并且症状导致社交或职业功能的轻微障碍。轻度MDD可能是单次发作(ICD-10F32.0)或反复发作(ICD-10F33.0)。“中度MDD”适用于具有多种症状、症状强度和/或功能障碍介于指定为“轻度”和“重度”症状之间的患者。中度MDD可能是单次发作(ICD-10F32.1)或反复发作(ICD-10F33.1)。“重度MDD”适用于症状数量大大超过做出诊断所需的数量,症状的强度严重令人痛苦且无法控制,以及症状明显干扰社交和职业功能并且需要紧急症状控制的患者。在一些实施方案中,重度MDD可能是单次发作(ICD-10F32.2)或反复发作(ICD-10F33.2)。在其他实施方案中,根据表B的DSM-5定义对MDD进行分类。

表 B: MDD 的 DSM-5 标准

[0091]	1.	抑郁情绪	至少 1 项
	2.	失去兴趣/快感(快感缺乏)	
	1.	体重减轻或增加	至少 5 项
	2.	睡眠问题	
	3.	精神运动性激动或迟滞	
	4.	内疚或觉得没有价值	
	5.	注意力下降	
	6.	自杀倾向	
	7.	疲劳	
	1.	症状引起显著的痛苦或障碍	必须具有全部 4 个项
	2.	不可归因于医学病症	
	3.	排除精神分裂症障碍	
	4.	无躁狂或轻躁狂病史	

[0092] 现有技术中已知几种可用于诊断或监测MDD患者的量表。这些量表的示例包括但不限于蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)、临床总体印象-严重程度(CGI-S)量表、重性抑郁障碍症状量表(SMDDS)、治疗经历自我评估(SATE)量表和马萨诸塞州总医院(MGH)抗抑郁药治疗反应问卷(ATRQ),即MGH-ATRQ。

[0093] 在一些实施方案中,利用MADRS来诊断和/或监测患者。MADRS是一种用于抗抑郁药研究的10项评定量表。它由临床医师执行,并且被设计成用于MDD患者,以测量抑郁症状的总体严重程度。MADRS量表是经验证的、可靠的并被监管卫生当局接受为确定在重性抑郁症中的疗效的主要量表。在一些实施方案中,使用MADRS的结构化访谈指南(SIGMA)来执行MADRS。该量表由10项组成,其中每一项的评分从0(该项不存在或正常)到6(症状严重或持续存在),总的可能评分为60。更高的评分表示更严重的病症。MADRS对明显的悲伤、报告的悲伤、内心紧张、睡眠、食欲、注意力、倦怠、无法感受(兴趣水平)、悲观想法和自杀想法进行评价。

[0094] 在其他实施方案中,利用CGI-S来诊断和/或监测患者的抑郁症。CGI-S是一种相对于临床医师对具有相同诊断和治疗改善的受试者的过往经验在评估时对受试者疾病的严重程度进行评定的量表。CGI-S提供了由临床医师确定的受试者疾病严重程度的总体概括性度量,其考虑了所有可用信息,包括对受试者的病史、心理社会情况、症状、行为的了解,以及症状对受试者工作能力的影响。CGI-S以0到7的等级对心理病理学的严重程度进行评价。在评定时根据以下评估受试者的精神疾病严重程度:0=未评估;1=正常(完全没有

病);2=边缘性精神病;3=轻度患病;4=中度患病;5=显著患病;6=严重患病;7=在病情最严重的患者中。

[0095] 在另外的实施方案中,利用SMDDS来诊断和/或监测患者的抑郁症。SMDDS是患者的主观评定。SMDDS是一个16项PRO度量。每一项由受试者根据5分李克特量表进行评定。受试者使用0(“一点也不”或“从不”)至4(“非常”或“总是”)之间的评定等级来回答每个问题。总评分的范围为0至60。SMDDS使用为期7天的回忆期和口头评定等级。更高的评分指示更严重的抑郁症状。

[0096] 在又其他实施方案中,利用SATE来诊断和/或监测患者的抑郁症。SATE是在受试者无法完成其他评价(即远离临床环境,诸如在家)时执行的一至三个问卷。SATE有助于对短期内的受试者抑郁症状的改善或恶化进行评价。对于总体抑郁症评定,受试者从改善、无变化或恶化中选出一个选项;对于抑郁症改善,受试者从略有改善、大有改善、极大改善中选出一个选项,而对于抑郁症恶化,受试者可选择略有恶化、严重恶化、极严重恶化。参见表C。

表 C: SATE 问卷

	问题 1: 自开始接受本研究药物以来, 总体而言, 您认为您的抑郁症:
	☐ 有所改善
	☐ 有所恶化
	☐ 无变化
[0097]	如果受试者选择答案 1 (有所改善), 将询问以下问题:
	问题 2: 您的抑郁症改善程度如何?
	☐ 略有改善
	☐ 大有改善
	☐ 极大改善
	如果受试者选择答案 3 (有所恶化), 将询问以下问题:
	问题 3: 您的抑郁症恶化程度如何?
[0098]	☐ 略有恶化
	☐ 严重恶化
	☐ 极严重恶化

[0099] MGH-ATRQ是一种用于确定MDD患者的治疗耐药性的自我评定量表。该问卷调查了抗抑郁药治疗史,使用特定的锚定点来定义每个抗抑郁药试验的剂量和持续时间的充分性以及症状改善的程度。MGH-ATRQ允许确定抑郁症的治疗耐药性,并且是本领域技术人员所已知的。

[0100] 如本文所用,术语“无反应者”意指服用抗抑郁药物后不能完全康复的患者(例如,MADRS总评分自基线的变化为25%或更小)。

[0101] 如本文所用,术语“重性抑郁障碍的发作”意指患者具有足以满足《精神障碍诊断与统计手册》(Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders)第5版:DSM 5中规定的重性抑郁标准的重性抑郁障碍的症状的持续周期(例如,约2周或更长)。

[0102] 如本文所用,“自杀”是指“结束自己生命的行为”。参见http://en.wikipedia.org/wiki/Suicide-cite_note-7。自杀包括自杀未遂或非致命性自杀行为,其为渴望结束生命而未导致死亡自我伤害。自杀企图是个体自我发起的一系列行为,个体在发起时期望这一系列行为将导致他或她自己的死亡。

[0103] 如本文所用,“自杀意念”是指关于自杀的想法或对自杀的异常关注,或者是指结

束生命的想法或不希望继续存活,但不一定采取任何积极的行动去实行。自杀意念的范围涵盖广、差别大,从一闪而过到长期发展,再到详细计划、角色扮演再到尝试不成功,有可能会故意造成失败或被人发现,或也可能完全为了导致死亡。在一些实施方案中,当患者的平均基线MADRS总分为约38或更高时,患者被归类为“会自杀”。在其他实施方案中,当患者的平均基线BBSS评分为22或更高时,患者被归类为“会自杀”。在另外的实施方案中,当患者在使用SIBAT对自杀风险的临床整体判断中的评分为6或更大时,患者被归类为“会自杀”。在又一些实施方案中,患者具有这些评分的一个或多个组合。

[0104] 如本文所用,术语“综合疗法”、“联合疗法”、“辅助治疗”、“辅助疗法”、“联合治疗”和“共同施用”应指通过施用艾司氯胺酮与一种或多种抗抑郁药的组合向有需要的患者进行的治疗,其中艾司氯胺酮和抗抑郁药通过任何合适的方式施用。在一些实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与一种至五种抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与一种、两种、三种、四种或五种抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与一种或两种抗抑郁药一起施用。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与当前被施用于患者的抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与不同的抗抑郁药一起施用。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与先前未向患者施用的抗抑郁药一起施用。在再其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与先前向患者施用的抗抑郁药一起施用。当艾司氯胺酮和抗抑郁药以分开的剂型施用时,每种化合物每天施用的剂量数可相同也可不同,并且更通常地可不同。抗抑郁药可按照主治医生的处方和/或按照其标签给药,并且艾司氯胺酮如本文所述给药。通常,患者同时接受抗抑郁药和艾司氯胺酮两者的治疗,其中两者均通过其处方给药方案施用。

[0105] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“抗抑郁药”是指可用于治疗抑郁症的任何药剂。合适的示例包括但不限于单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物或非典型抗精神病药。其他示例包括但不限于:单胺氧化酶抑制剂,诸如不可逆MAOI(苯乙肼、反苯环丙胺)、可逆MAOI(吗氯贝胺)等;三环药,诸如丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平等;四环药,诸如马普替林等;非环状化合物,诸如诺米芬辛等;三唑并吡啶,诸如曲唑酮等;5-羟色胺再摄取抑制剂,诸如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟伏沙明等;5-羟色胺受体拮抗剂,诸如奈法唑酮、噻奈普汀等;5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂,诸如文拉法辛、米那普仑、去甲文拉法辛、度洛西汀、左旋米那普仑等;去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物,诸如米氮平等;去甲肾上腺素再摄取抑制剂,诸如瑞波西汀、edivoxetine等;抗胆碱能剂,例如,东莨菪碱;锂;三重再摄取抑制剂;非典型抗精神病药,诸如安非他酮等;天然药物诸如卡瓦胡椒、圣约翰草等;膳食补充剂,诸如s-腺苷甲硫氨酸等;以及神经肽,诸如促甲状腺素释放激素等;靶向神经肽受体的化合物,诸如神经激肽受体拮抗剂等;以及激素,诸如三碘甲状腺原氨酸等。在一些实施方案中,抗抑郁药是丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、马普替林、阿莫沙平、曲唑酮、安非他酮、氯米帕明、氟西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、卡瓦胡椒、圣约翰草、s-腺苷甲硫氨酸、促甲状腺素释放激素、神经激肽受体拮抗剂或三碘甲状腺原氨酸。优选地,抗抑郁药选自氟

西汀、丙咪嗪、安非他酮、文拉法辛和舍曲林。优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物、非典型抗精神病药和/或用抗精神病药物(例如,利培酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和齐拉西酮)的辅助疗法。更优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂。更优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂。在其他实施方案中,抗抑郁药是苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、米氮平、安非他酮、促甲状腺素释放激素和三碘甲状腺氨酸。在其他实施方案中,抗抑郁药是锂、利鲁唑、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、左米那普仑、米氮平和安非他酮。更优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和氟伏沙明。更优选地,艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用:氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰和氟伏沙明。

[0106] 本领域普通技术人员可轻松确定用于抗抑郁药(例如,单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、天然药物、膳食补充剂、神经肽、靶向神经肽受体的化合物、激素和本文公开的其他药剂)的治疗有效量/剂量水平和给药方案。例如,获准销售的药用剂的治疗剂量和用药方案已公诸于众,其列于例如包装标签、标准剂量指南、诸如Physician's Desk Reference (Medical Economics Company或网址<http://www.pdrel.com>)的标准剂量参考文献或其他来源中。

[0107] 如本文所用,术语“抗精神病药”包括但不限于:

[0108] (a) 典型的或传统的抗精神病药,诸如吩噻嗪(例如,氯丙嗪、硫利达嗪、氟奋乃静、奋乃静、三氟拉嗪、左美丙嗪)、噻吨(例如,氨砒噻吨、氟哌噻吨)、丁酰苯(例如,氟哌啶醇)、二苯并氧氮卓类(例如,洛沙平)、二氢吲哚酮(例如,吗啉吲酮)、取代的苯甲酰胺(例如,舒必利、氨磺必利)等;并且

[0109] (b) 非典型抗精神病药和情绪稳定剂,诸如帕潘立酮、氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、佐替平、齐拉西酮、伊潘立酮、哌罗匹隆、布南色林、舍吲哚、ORG-5222 (Organon)等;以及其他药物,诸如索奈哌唑、阿立哌唑、奈莫必利、SR-31742 (Sanofi)、CX-516 (Cortex)、SC-111 (Scotia)、NE-100 (Taisho)、二丙戊酸酯(情绪稳定剂)等。

[0110] 在一个实施方案中,“非典型抗精神病药”选自阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、利培酮和帕潘立酮。在另一个实施方案中,非典型抗精神病药选自阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、依匹哌唑、鲁拉西酮和利培酮;优选地,非典型抗精神病药选自阿立哌唑、喹硫平和奥氮平。

[0111] 如本文所用,术语“顽固性或难治性抑郁症”和缩写“TRD”应被定义为当前抑郁发作中对至少两种不同抗抑郁药,优选地介于两种和五种之间的抗抑郁药没有充分反应的患

者的重性抑郁障碍。在其他实施方案中,TRD被定义为在当前抑郁发作中对足够剂量和持续时间的至少两种口服抗抑郁药没有反应的患者的重性抑郁障碍。

[0112] 在其他实施方案中,用于治疗抑郁症的方法可与辅助疗法组合,诸如抗精神病疗法、电惊厥疗法(ECT)、经颅磁刺激(TMS)、或它们的组合。

[0113] 本领域的技术人员将认识到,对足够疗程的给定抗抑郁药反应失败可回顾性或前瞻性地确定。在一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少一次被前瞻性地确定。在另一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少两次被前瞻性地确定。在另一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少一次被回顾性地确定。在另一个实施方案中,在当前抑郁发作中对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少两次被回顾性地确定。

[0114] 已将“至少两种口服抗抑郁药”或“至少两种不同的口服抗抑郁药”以可由主治医生确定的足够剂量施用给患者。类似地,抗抑郁药已施用合适的持续时间,如由主治医生所确定的。

[0115] 本文所用的术语“治疗有效量”意指能在组织系统、动物或人体上引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括所治疗疾病或病症的症状的缓解)的活性化合物或药剂的量。在一些实施方案中,抗抑郁药以主治医生确定的治疗有效量使用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮以治疗有效量使用。在其他实施方案中,阿替卡普兰或其药学上可接受的盐以治疗有效量来使用。

[0116] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0117] 如本文所用,“稳定缓解”是指在诱导期期间患者已实现对艾司氯胺酮的基本完全反应后,患者在过去4周中的至少3周内的MADRS总分为12或更小。在本文的某些例示性实施方案中,“稳定缓解”患者包括在诱导期后第13周或第14周发生MADRS总分大于12的一次偏移或错过一次MADRS评估的患者。在其他实施方案中,“稳定缓解”患者包括在诱导期后第15周和第16周MADRS总分为12或更小的那些患者。

[0118] 如本文所用,“稳定反应”是指在诱导期期间患者已实现对艾司氯胺酮的基本完全反应后,患者在过去2周中的每周内的MADRS总分从基线降低50%或更多(诱导期的第1天;在随机化前/在第一鼻内剂量之前),但不满足稳定缓解的标准。

[0119] 涉及阿替卡普兰的方法和用途

[0120] 在本发明的一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者:(a)患有快感缺乏,或(b)被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者:(a)患有快感缺乏,或(b)被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳

性,并且其中该患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或它们的组合的反应不足。

[0121] 在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者:(a)患有快感缺乏,和(b)被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者:(a)患有快感缺乏,和(b)被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,并且其中该患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或它们的组合的反应不足。

[0122] 在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者:(a)患有快感缺乏,或(b)为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本表现出大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者为生物标志物特征标识阳性。在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者:(a)患有快感缺乏,或(b)为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本表现出具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者为生物标志物特征标识阳性,并且其中该患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或它们的组合的反应不足。

[0123] 本文进一步描述了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,这包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者:(a)患有快感缺乏,或(b)被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。本文进一步描述了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,这包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者:(a)患有快感缺乏,或(b)被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,并且其中该患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或它们的组合的反应不足。

[0124] 在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方

法,该方法包括:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,并且其中该患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或它们的组合的反应不足。

[0125] 在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者为生物标志物特征标识阳性,并且其中如果从患者获得的生物样本表现出大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者为生物标志物特征标识阳性。在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括:向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者为生物标志物特征标识阳性,并且其中如果从患者获得的生物样本表现出具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者为生物标志物特征标识阳性,并且其中该患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或它们的组合的反应不足。

[0126] 在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:评估从患者获得的生物样本是否存在大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平;以及向患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐。在本发明的另一个方面中,提供了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:评估从患者获得的生物样本是否存在大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平;以及向患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或它们的组合的反应不足。

[0127] 本文进一步描述了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,这包括向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,并且其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。本文进一步描述了用于治疗人类患者的重性抑郁障碍(MDD)的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,这包括向有需要的患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,并且其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,并且其中该患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或它们的组合的反应不足。

[0128] 在任一前述治疗方法的实施方案中,在用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐治疗之前,该患者对其他抗抑郁药疗法的反应不足。在某些实施方案中,其他抗抑郁药疗法包括一种或多种抗抑郁药。在某些实施方案中,一种或多种抗抑郁药包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗或其组合。在某些实施方案中,一种或多种抗抑郁药包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)。在某些实施方案中,一种或多种抗抑郁药包括5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗。在某些实施方案中,一种或多种抗抑郁药包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)和5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)治疗。

[0129] 在某些实施方案中,本文描述了在受试者为生物标志物特征标识阳性的情况下将该患者鉴定为用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐治疗的候选者的方法,并且其中如果从该患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。在某些实施方案中,所述方法还包括向所述患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐。

[0130] 对于本文所述的治疗方法中的每种治疗方法,将理解,治疗方法还可被描述为制备用于治疗所描述的适应症的药物的方法,或用于治疗所描述的适应症的阿替卡普兰。

[0131] 单单是MDD便已很难治疗,患有快感缺乏的患者的治疗甚至更成问题,这是因为他们衡量快感的能力受损。因此,这些患者往往会由于无效的药物疗法、重复的和不必要的医疗预约、缺乏患者依从性、患者总体上感到挫折等而得不到适当的治疗。此外,已知抗抑郁药具有多种副作用,诸如体重增加、代谢副作用、锥体外系症状、静坐不能、认知障碍等。因此,患者可能会选择克制或停止服用抗抑郁药,以避免或防止任何副作用。

[0132] 本文所述的方法在使用阿替卡普兰控制患者的抑郁症和快感缺乏方面是有效的。理想地,这些方法成功地允许患者控制他们的抑郁症,同时减少快感缺乏。在特定实施方案中,根据所述方法治疗的患者患有高快感缺乏,如通过斯奈思-汉密尔顿快感量表(Snaith Hamilton Pleasure Scale, SHAPS)上的总评分 ≥ 32 所测量的。如本文所用,术语“快感缺乏”是指在日常活动中体验快感的能力的缺乏或下降。术语快感缺乏包括感官体验(即触觉、味觉、嗅觉)以及社交互动中的快感缺失。在一些实施方案中,快感缺乏和抑郁情绪是作为MDD一部分的重性抑郁发作的诊断标准。快感缺乏还表现为奖赏相关行为(也称为快感循环,诸如想要、喜欢和学习)的一个或多个组成部分的缺陷。快感循环可分为三个阶段:欲望阶段(以想要为主)、完成阶段(以喜欢为主)、满足阶段(以学习为主)。欲望阶段的特征在于获得奖赏的初始能量消耗;完成阶段即为享受奖赏;而满足阶段的特点在于学习和反馈整合。

[0133] 为了评估对快感缺乏的潜在影响,可使用快感缺乏量表。例如,斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)分析是一种有效的测量快感缺乏的量表。SHAPS是受试者完成的量表,其中受试者对他们在进行一系列活动或经历时是否体验到快感进行评分。SHAPS是一个自我报告的14项工具,其被开发成用于评估享乐能力。受试者对他们在进行一系列活动或经历时是否体验到快感进行评分。受试者可将答案评定为1至4,其中1指示“完全同意”,2指示“同意”,3指示“不同意”,而4指示“完全不同意”。将受试者的各项回答相加以提供范围为14至56的总评分。较高的SHAPS总评分指示当前的快感缺乏水平较高。可使用医生/临床判断来单独地或与快感缺乏量表一起评估快感缺乏。

[0134] 在一些实施方案中,患者患有快感缺乏。在一些实施方案中,患者患有中度快感缺乏。在其他实施方案中,患者患有重度快感缺乏。中度或重度快感缺乏的评估通常由医生/临床判断和/或通过可深入了解患者是否患有快感缺乏的一种或多种检测来确定。例如,可使用SHAPS方法确定快感缺乏的严重程度。在一些实施方案中,患有中度或重度快感缺乏的患者被认为患有高水平的快感缺乏。例如,SHAPS评分为38或更高的患者被认为患有中度至重度快感缺乏,其可被认为是高水平的快感缺乏。在一些实施方案中,高水平的快感缺乏反映为至少约40、约42、约44、约46、约48、约50、约52、约54、约56、约58或更高的SHAPS评分。轻度或无快感缺乏的患者被认为患有低水平的快感缺乏,这通过医生/临床判断和/或一种或多种测试评估。例如,SHAPS评分低于38的患者被认为患有低快感缺乏。在某些实施方案中,患有轻度快感缺乏的患者可具有20至低于38的SHAPS评分,例如,20至约36、约22至约36、约24至约36、约26至约36、约26至约34、约26至也32、约26至约30、约26至约28、约28至约36、约28至约36、约30至约36、约32至约36、约34至约36、约20至约34、约22至约34、约24至约34、约26至约32、约26至约30、约26至约28、约28至约36、约28至约34、约28至约32、约28至约30、约30至约36、约30至约34、约30至约32、约32至约36、约32至约34、或约34至约36的SHAPS评分。通常,低于20的SHAPS评分可被认为对应于正常的享乐功能,并且出于本公开的目的,其将归入低类别的快感缺乏,例如,低于38的SHAPS评分。

[0135] 在一些实施方案中,患者的快感缺乏从高水平的快感缺乏减少至低水平的快感缺乏。在又其他实施方案中,在用阿替卡普兰治疗后,患者的快感缺乏减少至少40%,如快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量。在又其他实施方案中,在用阿替卡普兰治疗后,患者的快感缺乏减少了至少约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约95%,如快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量。在再另外的实施方案中,在又其他实施方案中,在用阿替卡普兰治疗后,患者的快感缺乏减少约40%至约90%、约50%至约90%、约60%至约90%、约70%至约90%、约80%至约90%、约40%至约80%、约50%至约80%、约60%至约80%、约70%至约80%、约40%至约70%、约50%至约70%、约60%至约70%、约40%至约60%、约50%至约60%、或约50%至约60%,如快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量。在其他实施方案中,在用阿替卡普兰治疗后,患者的快感缺乏得到改善,即减少了100%,如快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量。

[0136] 在开始用阿替卡普兰治疗后,可相对于用阿替卡普兰治疗前测量的患者的快感缺乏(即基线快感缺乏测量)来测量快感缺乏的减少。这样,治疗的临床医师能够在用阿替卡普兰治疗后的任何时间点计算从基线到实时快感缺乏测量的快感缺乏的变化。因此,可使用测量快感缺乏的标准方法,诸如快感缺乏量表,例如SHAPS。

[0137] 理想地,在开始用阿替卡普兰治疗前不超过约1周获得基线快感缺乏测量。在一些实施方案中,在用阿替卡普兰治疗前约7天、约6天、约5天、约4天、约3天、约2天或约1天获得基线快感缺乏测量。在另外的实施方案中,在开始用阿替卡普兰治疗前约24小时、约18小时、约12小时、约8小时、约4小时、约2小时、约1小时、约30分钟或约15分钟获得基线快感缺乏测量。

[0138] 患者快感缺乏的变化将取决于几个因素,包括但不限于快感缺乏的严重程度、患者对阿替卡普兰的敏感性、正在施用的其他药剂等。在一些实施方案中,患者的快感缺乏在阿替卡普兰治疗约3周后减少。在其他实施方案中,患者的快感缺乏在阿替卡普兰治疗约3

周后减少。在另外的实施方案中,患者的快感缺乏在阿替卡普兰治疗约3周至约6周后减少,并且在某些实施方案中直到阿替卡普兰治疗第6周减少。在某些实施方案中,在用阿替卡普兰治疗约6周后,患者的快感缺乏减少至少40%,如快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量。在另外的实施方案中,患者的快感缺乏在约3周内减少,并且在一些实施方案中在约3周至约6周内减少,如快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化和/或医生/临床判断所测量。

[0139] 经发现,本文所述的方法不仅改善了患者的抑郁症和快感缺乏症状,而且减少了抗抑郁药的副作用。这样可以减少缺席(例如,增加门诊次数或与医生的互动),提高认知功能,改善与健康相关的生活质量,增加对日常活动的兴趣和参与,改善家庭和人际关系,提高在工作场所的工作能力,减少住院等。

[0140] 在某些实施方案中,患者对其他抗抑郁药疗法(即除阿替卡普兰之外的用于治疗抑郁症的抗抑郁药物或治疗)的反应不足。如本文所用,“反应不足”是指从开始治疗起,患者经历的抑郁症状严重程度的减少小于约50%。通常,反应不足发生在抑郁症的当前/活动性发作期间。在一些实施方案中,反应不足是指从开始治疗起,患者经历的抑郁症状严重程度的减少为约26%至小于约50%。在其他实施方案中,反应不足是指从开始治疗起,患者经历的抑郁症状严重程度的减少为约26%至约49%、约26%至约45%、约26%至约40%、约26%至约35%、约26%至约30%、约30%至约49%、约30%至约45%、约30%至约40%、约30%至约35%、约35%至约49%、约35%至约45%、约35%至约40%、约40%至约49%、或约40%至约45%。患者的反应可通过本文描述的一个或多个量表和/或通过医生/临床判断来测量。在一些实施方案中,通过MGH-ATRQ、MADRS或SHAPS来测量反应不足。在另外的实施方案中,通过MGH-ATRQ测量反应不足。

[0141] 就患者被称为对治疗有部分反应而言,这是指自开始治疗以来的一些轻微至中度的症状改善,但初始症状中的一些症状仍然存在并困扰着患者,并且这些持续性的症状仍然会影响行为和功能。例如,患者的动机、生产力和对其惯常活动的兴趣可能仍然受到损害。

[0142] 抗抑郁药疗法是指可用于治疗抑郁症的任何药剂。合适的示例包括但不限于单胺氧化酶抑制剂、三环药、四环药、非环类药、三唑并吡啶、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺受体拮抗剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂或抗精神病药(典型或非典型的抗精神病药)。单胺氧化酶抑制剂的示例包括苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺等。三环药的示例包括丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平等。四环药的示例包括马普替林等。非环类药的示例包括诺米芬辛等。三唑并吡啶的示例包括曲唑酮等。SSRI的示例包括氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟伏沙明等。5-羟色胺受体拮抗剂的示例包括蔡法唑酮等。SNRI的示例包括文拉法辛、米那普仑、去甲文拉法辛、度洛西汀、左米那普仑等。去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物的示例包括米氮平等。去甲肾上腺素再摄取抑制剂的示例包括瑞波西汀、依地沃西汀等。(a)典型的抗精神病药的示例包括吩噻嗪(例如,氯丙嗪、硫利达嗪、氟奋乃静、奋乃静、三氟拉嗪、左美丙嗪)、噻吨(例如,氨砒噻吨、氟哌噻吨)、丁酰苯(例如,氟哌啶醇)、二苯并氧氮卓类(例如,洛沙平)、二氢吲哚酮(例如,吗啉吲酮)、取代的苯甲酰胺(例如,舒必

利、氨磺必利)等。非典型的抗精神病药的示例包括帕利哌酮、氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、佐替平、齐拉西酮、伊潘立酮、哌罗匹隆、布南色林、舍吲哚、ORG-5222、索纳哌唑、阿立哌唑、奈莫必利、SR-31742、CX-516、SC-111、NE-100、双丙戊酸盐(情绪稳定剂)等。在另外的实施方案中,抗抑郁药疗法包括天然产品,诸如卡法椒、圣约翰草等,或膳食补充剂,诸如s-腺苷甲硫氨酸等。在又其他实施方案中,抗抑郁药疗法包括神经肽,诸如促甲状腺素释放激素等,或靶向神经肽受体的化合物,诸如神经激肽受体拮抗剂等。在再另外的实施方案中,抗抑郁药疗法是激素,诸如三碘甲状腺原氨酸等。在其他实施方案中,抗抑郁药疗法是SSRI、SNRI或其组合。优选地,抗抑郁药是SSRI,即艾司西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟西汀或西酞普兰。在其他实施方案中,抗抑郁药是SNRI,即文拉法辛、度洛西汀、沃替西汀或去甲文拉法辛。还存在非药理学治疗,诸如心理疗法和经颅磁刺激,这些也是可用的并且可作为辅助疗法选项。

[0143] 本领域普通技术人员可以容易地确定其他抗抑郁药疗法的治疗有效量/剂量水平和剂量方案。例如,获准销售的药用剂的治疗剂量和用药方案已公诸于众,其列于例如包装标签、标准剂量指南、诸如Physician's Desk Reference(Medical Economics Company或网址<http://www.pdrel.com>)的标准剂量参考文献或其他来源中。

[0144] 在一些实施方案中,其他抗抑郁药疗法可包括一种抗抑郁药物。在其他实施方案中,其他抗抑郁药疗法包括两种或更多种抗抑郁药物。在另外的实施方案中,其他抗抑郁药疗法包括两种抗抑郁药物。在又其他实施方案中,其他抗抑郁药疗法包括三种抗抑郁药物。主治医生将能够选择如本文所述使用的合适的抗抑郁药疗法。

[0145] 在某些实施方案中,患者在接受阿替卡普兰之前正在接受其他抗抑郁药疗法的治疗。在一些实施方案中,患者正在接受其他抗抑郁药疗法,包含SSRI、SNRI或其组合。在其他实施方案中,在开始用阿替卡普兰治疗之前,患者停止了其他抗抑郁药疗法的治疗。

[0146] 也涵盖在本文所述的方法中包括使用有效量的一种或多种抗抑郁药的辅助治疗。如本文所用,术语“辅助治疗”和“辅助疗法”应意指通过施用阿替卡普兰与一种或多种抗抑郁药的组合向有需要的患者进行的治疗,其中阿替卡普兰和抗抑郁药通过任何合适的方式同时地、顺序地、分开地或以单一药物制剂施用。

[0147] 在一些方面中,阿替卡普兰辅助地与当前向患者施用的其他抗抑郁药(包括患者对其反应不足的当前抗抑郁药)一起施用。在其他实施方案中,阿替卡普兰辅助地与先前未向患者施用的抗抑郁药一起施用。在再其他实施方案中,阿替卡普兰在方案中与先前向患者施用的抗抑郁药一起施用。

[0148] 当阿替卡普兰和其他抗抑郁药以分开的剂型施用时,每种活性化合物每天施用的剂量数可相同也可不同,并且更通常地可不同。抗抑郁药可按照主治医生的处方和/或按照其标签给药,并且阿替卡普兰如本文所述给药。通常,患者同时接受抗抑郁药和阿替卡普兰两者的治疗,其中两者均通过其处方给药方案施用。可根据同时或交替方案、在治疗过程中的同一时间或不同时间、同时以分开形式或单一形式施用阿替卡普兰和抗抑郁药。

[0149] 阿替卡普兰和抗抑郁药可经由相同或不同的施用途径施用。合适的施用方法的示例包括但不限于口服给药、静脉内给药(iv)、鼻内给药(in)、肌内给药(im)、皮下给药(sc)、经皮给药、口腔给药和直肠给药。在一些实施方案中,阿替卡普兰口服施用。

[0150] 与现有技术的治疗相比,本文所述的用阿替卡普兰治疗有几个优点。在一些实施

方案中,患者不会经历与其他抗抑郁药(即除阿替卡普兰之外的抗抑郁药)相关的副作用中的多个副作用。在某些方面中,患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历体重增加。如本文所用,术语“体重增加”是指相对于服用阿替卡普兰之前的患者体重或初始施用阿替卡普兰时评估的患者体重,患者体重的增加。在某些实施方案中,相对于服用阿替卡普兰之前的患者体重,患者可能实际上会看到总体体重的减轻。在另外的实施方案中,患者的体重是稳定的,即不增加也不减轻。在某些实施方案中,患者没有经历临床相关的体重增加,其表征为 $\geq 7\%$ 的体重增加。

[0151] 这与许多其他抗抑郁药相反,在其他抗抑郁药的情况下,体重增加(包括临床相关的体重增加)是一种常见但不幸的副作用。

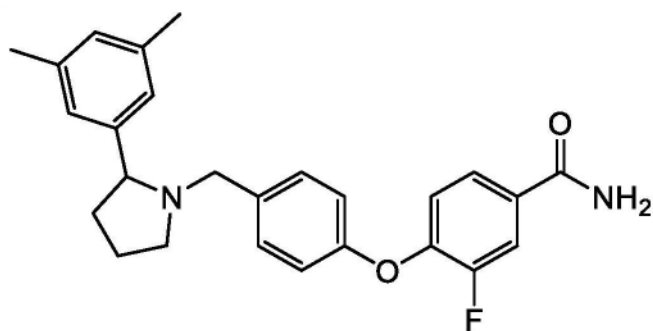
[0152] 在某些实施方案中,阿替卡普兰的施用实现约20ng/mL至约45ng/mL的阿替卡普兰的最大血浆浓度($C_{\max}$)。在另外的实施方案中,阿替卡普兰的施用实现约25ng/mL至约35ng/mL的阿替卡普兰的最大血浆浓度($C_{\max}$)。在再另外的实施方案中,阿替卡普兰的施用实现约30ng/mL至约35ng/mL的阿替卡普兰的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0153] 在另外的方面中,患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历性功能下降。如本文所用,术语“性功能降低”是指人类性驱动(即性功能)的一个或多个组成部分的减少或减弱。在一些实施方案中,性功能包含性驱动、性唤起、阴道润滑、勃起、达到性高潮或性高潮满足中的一种或多种。在其他实施方案中,性功能包含性驱动。在另外的实施方案中,性功能包含阴道润滑满足。在另外的实施方案中,性功能包含达到性高潮。在又其他实施方案中,性功能包含性高潮满足。期望地,在初始施用阿替卡普兰时评估患者的性功能。因此,可将服用阿替卡普兰时患者的性功能与施用阿替卡普兰前患者的性功能进行比较。性功能可通过使用标准量表和技术来评估,诸如亚利桑那性体验量表(ASEX)。使用ASEX来研究阿替卡普兰对性功能是否有进一步的积极或消极影响。ASEX是针对患者执行的5项评定量表,其量化了性驱动、性唤起、阴道润滑或阴茎勃起、达到性高潮的能力和满足。评分范围为5至30,并且有两种不同版本的量表(男性和女性)。

[0154] 可利用其他量表来确定本文所用的方法在治疗患者方面的有效性。示例包括认知和身体功能问卷(CPFQ)、卡罗林斯卡嗜睡量表(KSS)和时间性快感体验量表(TEPS)。CPFQ是一种简短的自我报告量表,其提供了关于辅助治疗对认知和执行功能(包括注意力、记忆力和精神敏锐度)的各方面的影响的额外信息。经报道,患有MDD的受试者在此方面的功能经常有困难。KSS是一种受试者报告的评估,其用于按1到9的等级对嗜睡进行评定,范围从“极度警觉”(1)到“非常困倦,努力保持清醒,与睡眠作斗争”(9)。TEPS包括18项,2个分量表,被设计成用于区分预期快感和完成快感。

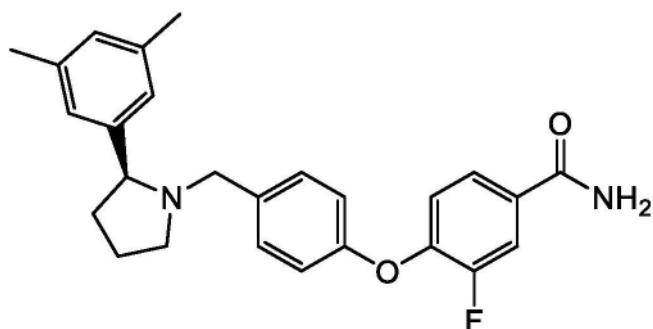
[0155] 除非另有说明,否则如本文所用,术语“阿替卡普兰”是指3-氟-4-4-2-(3,5-二甲基苯基)吡咯烷-1-基-甲基苯氧基苯甲酰胺,即以下化合物:

[0156]



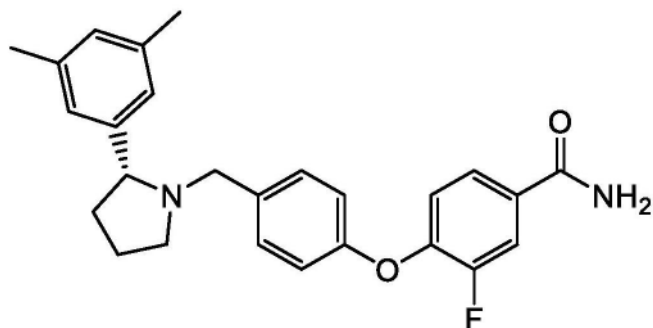
[0157] 并且也称为JNJ-67953964、CERC-501和LY-2456302。在一些实施方案中，“阿替卡普兰”是指阿替卡普兰的(S)-对映体,即以下化合物:

[0158]



[0159] 也称为(S)-阿替卡普兰或(S)-3-氟-4-4'-2-(3,5-二甲基苯基)吡咯烷-1-基-甲基苯氧基苯甲酰胺。在其他实施方案中,本文所述的方法中使用的阿替卡普兰基本上不含(R)-对映体,即具有以下结构的(R)-阿替卡普兰或(R)-3-氟-4-4'-2-(3,5-二甲基苯基)吡咯烷-1-基-甲基苯氧基苯甲酰胺:

[0160]



[0161] 在其他实施方案中,基于阿替卡普兰的重量计,阿替卡普兰含有小于约10重量%的阿替卡普兰的(R)-对映体。在另外的实施方案中,基于阿替卡普兰的重量计,阿替卡普兰含有小于约10重量%、约9重量%、约8重量%、约7重量%、约6重量%、约5重量%、约4重量%、约3重量%、约2重量%、约1重量%、约0.5重量%、约0.1重量%、约0.005重量%、或约0.001重量%的阿替卡普兰的(R)-对映体。在又其他实施方案中,基于阿替卡普兰的重量计,阿替卡普兰含有约0.001重量%至约10重量%的阿替卡普兰的(R)-对映体。在再另外的实施方案中,基于阿替卡普兰的重量计,阿替卡普兰含有约0.001重量%至约10重量%、约0.001重量%至约5重量%、约0.001重量%至约1重量%、约0.001重量%至约0.5重量%、约0.001重量%至约0.1重量%、约0.1重量%至约5重量%、约0.1重量%至约1重量%、约0.1重量%至约5重量%或约0.5重量%至约5重量%的阿替卡普兰的(R)-对映体。

[0162] 本发明还考虑了阿替卡普兰的药学上可接受的盐,这些盐可由本领域技术人员容

易地选择。“药学上可接受的盐”是指阿替卡普兰的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话说讲在生物学上适于施用于受试者。一般地,参见G.S.Paulekuhn,“Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”,J.Med.Chem.,2007,50:6665-72,S.M.Berge,“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.,1977,66:1-19;以及Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection,and Use,Stahl和Wermuth编辑,Wiley-VCH和VHCA,Zurich,2002。药学上可接受的盐的示例是那些药理学有效且适于施用于患者而不会有不当毒性、刺激或过敏反应的盐。

[0163] 药学上可接受的盐的示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、溴酸盐(诸如氢溴酸盐)、碘酸盐(诸如氢碘酸盐)、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0164] 本文所述的方法包括向患者施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐。如本文所用,术语“有效量”意指在人体中引起研究者、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括缓解所治疗的疾病或障碍症状中的一种或多种症状)的活性化合物或药剂的量。在一些实施方案中,阿替卡普兰以主治医师确定的有效量使用。在其他实施方案中,其他抗抑郁药以有效量单独使用或与抗抑郁药组合使用。

[0165] 根据本文所述方法施用的阿替卡普兰的量可由本领域技术人员确定,并且除非另有说明,否则该量基于阿替卡普兰游离碱而陈述。也就是说,该量指示除例如溶剂(诸如在溶剂化物中)或抗衡离子(诸如在药学上可接受的盐中)之外所施用的阿替卡普兰分子的量。在一些实施方案中,阿替卡普兰的有效量小于约60mg。在其他实施方案中,阿替卡普兰的有效量为约0.5mg、约1mg、约2mg、约4mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、或约60mg。在另外的实施方案中,阿替卡普兰的有效量为约1mg至约50mg、约5mg至约50mg、约10mg至约50mg、约20mg至约50mg、约30mg至约50mg、约40mg至约50mg、约1mg至约45mg、约2mg至约45mg、约5mg至约45mg、约10mg至约45mg、约20mg至约45mg、约30mg至约45mg、约30mg至约40mg、约30mg至约35mg、约1mg至约40mg、约5mg至约40mg、约10mg至约40mg、约20mg至约40mg、约30mg至约40mg、约1mg至约35mg、约2mg至约35mg、约5mg至约35mg、约10mg至约35mg、约20mg至约35mg、约25mg至约35mg、约30mg至约35mg、约1mg至约30mg、约2mg至约30mg、约5mg至约30mg、约10mg至约30mg、约20mg至约30mg、约25mg至约30mg、约1mg至约20mg、约2mg至约20mg、约5mg至约20mg、约10mg至约20mg、约15mg至约20mg、约1mg至约15mg、约2mg至约15mg、约5mg至约15mg、约10mg至约15mg、约1mg至约10mg、约2mg至约10mg、或约5mg至约10mg。在又其他实施方案中,阿替卡普兰的有效量为约5mg至约15mg。在再另外的实施方案中,阿替卡普兰的有效量为约10mg。在再另外的实施方案中,阿替卡普兰的有效量为约5mg。

[0166] 有利地,阿替卡普兰可每日施用一次,或总的日剂量可以每日两次、三次或四次的

分次剂量施用。

[0167] 如本文所述,特别地,在用阿替卡普兰治疗之前,患者对其他抗抑郁药疗法的反应不足。因此,在一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其中在用阿替卡普兰治疗前,患者对其他抗抑郁药疗法的反应不足。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及阿替卡普兰或其药学上可接受的盐在制备如本文所述的药物中的用途,其中在用阿替卡普兰治疗之前,患者对其他抗抑郁药疗法的反应不足。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及如本文所述的包装或药物产品,其中在用阿替卡普兰治疗之前,患者对其他抗抑郁药疗法的反应不足。这种抗抑郁药疗法可特别地选自选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)或其组合。

[0168] 如本文所述,阿替卡普兰可用作辅助治疗,或者换句话说,作为附加药或与一种或多种抗抑郁药联合使用,例如,患者可能已经或还施用一种或多种抗抑郁药。因此,在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,包含施用阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,作为使用有效量的一种或多种抗抑郁药的辅助治疗。在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,包含将阿替卡普兰或其药学上可接受的盐与有效量的一种或多种抗抑郁药联合施用。在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,包含将阿替卡普兰或其药学上可接受的盐与有效量的一种或多种抗抑郁药组合施用。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及阿替卡普兰或其药学上可接受的盐在制备如本文所述的药物中的用途,其中治疗包含施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,作为使用有效量的一种或多种抗抑郁药的辅助治疗。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及如本文所述的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐的用途,其中治疗包含将有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐与有效量的一种或多种抗抑郁药联合施用。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及如本文所述的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐的用途,其中治疗包含将有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐与有效量的一种或多种抗抑郁药组合施用。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及如本文所述的包装或药物产品,其中治疗说明书指导施用有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,作为使用有效量的一种或多种抗抑郁药的辅助治疗。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及如本文所述的包装或药物产品,其中治疗说明书指导将有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐与有效量的一种或多种抗抑郁药联合施用。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及如本文所述的包装或药物,其中治疗说明书指导将有效量的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐与有效量的一种或多种抗抑郁药组合施用。该一种或多种抗抑郁药可选自选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)或其组合。

[0169] 如已经描述,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰或其药学上可接受的盐。在一个特定实施方案中,阿替卡普兰是S-阿替卡普兰或其药学上可接受的盐。在本公开的另一个实施方案中,如本文所述使用的阿替卡普兰,特别是S-阿替卡普兰或其药学上可接受的盐的施用量应为约2mg至约35mg,更特别地为约10mg,更特别地为约5mg。在又一个实施方案中,如本文所述使用的阿替卡普兰,特别是S-阿替卡普兰或其药学上可接受的盐口服施用。此外,在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰,特别是S-阿替卡普兰或其药学上可接受的盐,其每日施用一次。本公开还涉及阿替卡普兰或其

药理学上可接受的盐在制备如本文所述的药物中的用途。在一个特定实施方案中,阿替卡普兰是S-阿替卡普兰或其药理学上可接受的盐。在本文所述用途的另一个实施方案中,阿替卡普兰的施用量应为约2mg至约35mg,更特别地为约10mg,更特别地为约5mg。在用途的又一个实施方案中,阿替卡普兰应口服施用。此外,在用途的另一个特定实施方案中,阿替卡普兰,特别是S-阿替卡普兰或其药理学上可接受的盐应每日施用一次。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及如本文所述的包装或药物产品,其中阿替卡普兰特别是S-阿替卡普兰或其药理学上可接受的盐。在如本文所述的包装或药物产品的另一个实施方案中,治疗说明书指导施用约2mg至约35mg阿替卡普兰,更特别地约10mg阿替卡普兰,更特别地约5mg阿替卡普兰。在如本文所述的包装或药物产品的又一个实施方案中,治疗说明书指导阿替卡普兰,特别是S-阿替卡普兰或其药理学上可接受的盐口服施用。此外,在如本文所述的包装或药物产品的另一个特定实施方案中,治疗说明书指导阿替卡普兰,特别是S-阿替卡普兰或其药理学上可接受的盐每日施用一次。

[0170] 有利地,施用阿替卡普兰不会导致治疗期间的体重增加,包括临床相关的体重增加。因此,在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰或其药理学上可接受的盐,其中患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历体重增加。在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所定义的用途,其中患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历体重增加。在另一个特定实施方案中,本公开还涉及如本文所述的包装或药物产品,其中患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历体重增加。特别地,可在初始施用阿替卡普兰时评估患者的体重。

[0171] 还出乎意料地观察到,基于初始施用时的评估,患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历性功能下降。因此,在另外的特定实施方案中,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰或其药理学上可接受的盐,其中患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历性功能下降。在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述的用途,其中患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历性功能下降。在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述的包装或药物产品,其中患者在用阿替卡普兰治疗期间没有经历性功能下降。“性功能”这一术语包含性驱动、性唤起、阴道润滑、勃起、达到性高潮或性高潮满足。性满足可通过技术人员已知的方法来评估,例如,通过应用亚利桑那性体验量表(ASEX)。

[0172] 如已经描述的,患者患有中度或重度快感缺乏。快感缺乏可通过快感缺乏量表来测量,例如斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)。因此,在一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述使用的阿替卡普兰或其药理学上可接受的盐,其中在用阿替卡普兰治疗6周后,患者的快感缺乏减少至少40%,如通过快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量,更特别地,患者的快感缺乏在约3周至约6周内减少,如通过快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量。在另一个特定实施方案中,快感缺乏量表是斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)。因此,在一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述的用途,其中在用阿替卡普兰治疗6周后,患者的快感缺乏减少至少40%,如通过快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量,更特别地,患者的快感缺乏在约3周至约6周内减少,如通过快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量。在另一个特定实施方案中,快感缺乏量表是斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)。在另一个特定实施方案中,本公开涉及如本文所述的包装或药物产品,其中在用阿替卡普兰治疗6周后,患者的快感缺乏减少至少40%,如通过快感缺乏量表

总评分的相对于基线的变化所测量,更特别地,患者的快感缺乏在约3周至约6周内减少,如通过快感缺乏量表总评分的相对于基线的变化所测量。在另一个特定实施方案中,快感缺乏量表是斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)。

[0173] 涉及艾司氯胺酮的方法和用途

[0174] 在本发明的一个方面中,提供了用于治疗抑郁症的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

[0175] 在本发明的又一方面中,提供了用于治疗抑郁症的方法,该方法包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中该患者为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则患者为生物标志物特征标识阳性。

[0176] 本文进一步描述了用于治疗抑郁症的艾司氯胺酮,这包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性。

[0177] 本文进一步描述了用于治疗抑郁症的艾司氯胺酮,这包括以下步骤、由以下步骤组成或基本上由以下步骤组成:向有需要的患者鼻内施用有效量的艾司氯胺酮,其中该患者为生物标志物特征标识阳性,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有大于或小于参考生物标志物水平的至少一种生物标志物的水平,则该患者为生物标志物特征标识阳性。

[0178] 在某些实施方案中,本文描述了在受试者为生物标志物特征标识阳性的情况下将该患者鉴定为用艾司氯胺酮治疗的候选者的方法,其中如果从患者获得的生物样本被鉴定为具有以下水平,则患者被鉴定为生物标志物特征标识阳性:(a) 大于参考CRP水平的CRP水平,和(b) 以下项中的至少一者:(i) 大于参考TNF- α 水平的TNF- α 水平,和(ii) 大于参考sIL6R水平的sIL6R水平。在某些实施方案中,所述方法还包括向所述患者施用有效量的艾司氯胺酮。

[0179] 对于本文所述的治疗方法中的每种治疗方法,将理解,治疗方法还可被描述为制备用于治疗所描述的适应症的药物的方法,或用于治疗所描述的适应症的艾司氯胺酮。

[0180] 还描述了在初始施用期期间,在施用治疗有效量的艾司氯胺酮后,维持由患有抑郁症的患者实现的稳定缓解或稳定反应的方法。此类方法包括在后续施用期期间继续施用治疗有效量的艾司氯胺酮至少五个月。

[0181] 在任何前述治疗方法的实施方案中,该方法具有诱导期和任选的随后维持期,其中诱导期包括给定频率下的诱导期治疗疗程,并且维持期包括较不频繁地施用于患者的维持期治疗疗程。

[0182] 在一些实施方案中,还提供了用于长期治疗患者的抑郁症的方法。这些方法包括

向需要治疗的患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮至少六个月。有利地,在治疗六个月后,基于基线测量,患者的认知表现保持稳定。在一些实施方案中,治疗可持续至少约一年、至少约18个月或至少约两年。例如,长期治疗可包括约六个月至约两年的持续时间范围。治疗也可持续更长的时间段,包括但不限于4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或更长的时间,如由主治医生所确定的。在一些实施方案中,艾司氯胺酮最初在诱导期期间每周两次给药,持续至多四周,并且然后以小于每周两次的频率给药。

[0183] 在其他方面中,该方法包括每个诱导期治疗疗程向所述患者鼻内施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中诱导期治疗疗程在诱导期期间以每周两次的频率发生;并且任选地,每个维持期治疗疗程向所述患者鼻内施用约56mg至约84mg的艾司氯胺酮,其中所述维持期治疗疗程以每周一次或每隔一周一次的频率发生。在某些方面中,诱导期具有约4周的持续时间。

[0184] 在某些方面中,每个诱导期治疗疗程施用约56mg或约84mg艾司氯胺酮。在其他方面中,每个维持期治疗疗程施用约56mg或约84mg艾司氯胺酮。

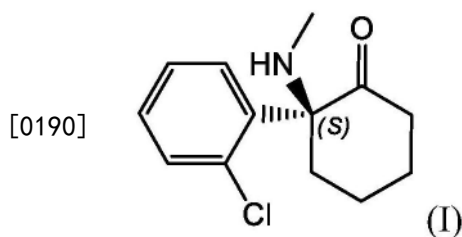
[0185] 在某些实施方案中,艾司氯胺酮可与如本文所述的一种或多种抗抑郁药组合施用,优选地与一种至三种抗抑郁药组合施用,更优选地与一种至两种抗抑郁药组合施用。

[0186] 在某些实施方案中,艾司氯胺酮可与一种或多种抗抑郁药组合施用,并且还可与本文所述的一种或多种非典型抗精神病药组合施用。

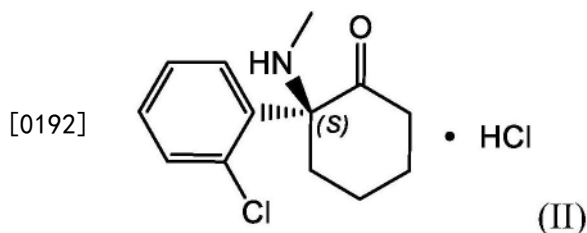
[0187] 在其他实施方案中,本公开涉及包括艾司氯胺酮和一种或多种抗抑郁药的联合疗法;其中艾司氯胺酮作为急性治疗施用。在其他实施方案中,本公开涉及包括艾司氯胺酮和一种或多种抗抑郁药的联合疗法,其中艾司氯胺酮作为急性治疗施用,并且其中一种或多种抗抑郁药作为慢性治疗施用。

[0188] 在其他实施方案中,诸如在诱导期期间,艾司氯胺酮可用作单一疗法,而不与任何其他活性化合物组合。

[0189] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“艾司氯胺酮”应指氯胺酮的(S)-对映体,即式(I)的化合物:

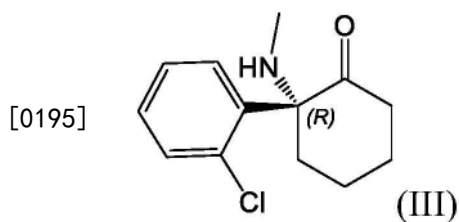


[0191] 也称为(S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己酮。“艾司氯胺酮”还应指氯胺酮的(S)-对映体的盐,例如氯化物盐,诸如盐酸盐,即式(II)的化合物:



[0193] 也称为(S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己酮盐酸盐。

[0194] 在一些实施方案中,艾司氯胺酮基本上不含氯胺酮的(R)-对映体,即,式(III)的化合物:



[0196] 在其他实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计小于约10重量%的氯胺酮的(R)-对映体。在另外的实施方案中,基于艾司氯胺酮样本的重量计,艾司氯胺酮含有小于约10重量%、约9重量%、约8重量%、约7重量%、约6重量%、约5重量%、约4重量%、约3重量%、约2重量%、约1重量%、约0.5重量%、约0.1重量%、约0.005重量%、或约0.001重量%的氯胺酮的(R)-对映体。在又一些实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计约0.001重量%至约10重量%的氯胺酮的(R)-对映体。在另一些实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计约0.001重量%至约10重量%、约0.001重量%至约5重量%、约0.001重量%至约1重量%、约0.001重量%至约0.5重量%、约0.001重量%至约0.1重量%、约0.1重量%至约5重量%、约0.1重量%至约1重量%、约0.1重量%至约5重量%或约0.5重量%至约5重量%的氯胺酮的(R)-对映体。

[0197] 术语“艾司氯胺酮”还可包括它的其他药学上可接受的盐,其可由本领域的技术人员容易地选择。“药学上可接受的盐”旨在表示艾司氯胺酮的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话讲在生物学上适于施用于受试者。一般地,参见G.S.Paulekuhn, “Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”, J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, “Pharmaceutical Salts”, J Pharm Sci., 1977, 66:1-19; 以及 Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl和Wermuth编辑, Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002。药学上可接受的盐的示例是那些药理学有效且适于施用于患者而不会有不当毒性、刺激或过敏反应的盐。

[0198] 其他药学上可接受的盐的示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、溴酸盐(诸如氢溴酸盐)、碘酸盐(诸如氢碘酸盐)、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。具体地讲,艾司氯胺酮的盐为氯化物盐,诸如盐酸盐。

[0199] 在某些实施方案中,艾司氯胺酮为鼻内施用。在其他实施方案中,将艾司氯胺酮作为其对应的盐酸盐在鼻内施用。在另外的实施方案中,将艾司氯胺酮作为其在16.14%重量/体积溶液(等同于14%重量/体积的艾司氯胺酮碱)中的对应盐酸盐在鼻内施用。

[0200] 在一些实施方案中,艾司氯胺酮在诱导期和/或维持期期间以2次或更多次喷雾从

鼻内装置递送。在某些方面中,所述方法还包括在诱导期和/或维持期期间向所述患者施用治疗有效量的口服抗抑郁药。在某些方面中,艾司氯胺酮在诱导期和/或维持期期间作为其对应的盐酸盐来施用。

[0201] 在某些实施方案中,将艾司氯胺酮作为包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于pH 4.5水中的溶液在鼻内施用。在其他实施方案中,鼻内施用艾司氯胺酮,其中鼻内递送施用包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于pH 4.5水中的100 μ L溶液。在某些实施方案中,使用鼻腔喷雾泵鼻内递送艾司氯胺酮,其中该泵递送包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于pH 4.5水中的100 μ L溶液。

[0202] 一般来讲,来自鼻腔喷雾装置的单个泵可被构造向受试者的鼻孔递送约50 μ L至约200 μ L的艾司氯胺酮溶液,包括约60 μ L、约70 μ L、约80 μ L、约90 μ L、约100 μ L、约110 μ L、约120 μ L、约130 μ L、约140 μ L、约150 μ L、约160 μ L、约170 μ L、约180 μ L和约200 μ L。因此,两个泵向受试者递送约100 μ L至约400 μ L。

[0203] 在某些实施方案中,需要用治疗有效量的艾司氯胺酮治疗的患者是患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)发作的患者。在其他实施方案中,对其有需要的患者患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作,其中抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作对用至少两种口服抗抑郁药的治疗没有反应(即,患者对用至少两种口服抗抑郁药的治疗没有反应)。在其他实施方案中,对其有需要的老年患者患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作,其中抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作对用两种口服抗抑郁药的治疗没有反应(即,老年患者对用两种口服抗抑郁药的治疗没有反应)。

[0204] 艾司氯胺酮和抗抑郁药可经由相同或不同的施用途径施用。合适的施用方法的示例包括但不限于口服给药、静脉内给药(iv)、鼻内给药(in)、肌内给药(im)、皮下给药(sc)、经皮给药、口腔给药和直肠给药。在一些实施方案中,艾司氯胺酮鼻内施用。

[0205] 治疗有效量的艾司氯胺酮和/或抗抑郁药可在如本文所述的初始期和/或后续期间施用。在一些实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约20mg至约100mg。在其他实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约30mg至约90mg。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约40mg至约80mg。在其他实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99或约100mg。在另外的实施方案中,治疗有效量为约28mg、约56mg或约84mg。在其他实施方案中,治疗有效量为约56mg或约84mg。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约28mg。在其他实施方案中,艾司

氯胺酮的治疗有效量为约56mg。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约84mg。除非另有说明,否则艾司氯胺酮的量对应于艾司氯胺酮的游离碱。

[0206] 如上所述,描述了治疗患者的抑郁症的方法。这些方法包括在一个、两个或任选地三个时期(即,初始和后续施用期)施用艾司氯胺酮。在一些实施方案中,这些时期包括初始诱导期、延长的诱导期、维持期或它们的任何组合。因此,在每个时期施用有效量的艾司氯胺酮。医生可评估患者的病症,以根据本文指明的剂量范围和给药频率来确定对患者最有益的初始/诱导剂量和维持剂量。艾司氯胺酮的有效量可在每个时期中相同或者可不同。

[0207] 本文所述的方法允许优化艾司氯胺酮的剂量以用于在“优化期”施用给患有抑郁症或易患抑郁症的患者。优化可被认为是诱导期之后的维持期的一部分。在一些实施方案中,本文所述的方法不需要调整艾司氯胺酮的剂量。事实上,艾司氯胺酮可在本文所讨论的时期(例如,诱导和维持)期间以在患者中观察到并维持艾司氯胺酮反应的最低给药频率施用。已发现艾司氯胺酮的有效量为约28mg至约84mg。

[0208] 如本文所用,“诱导期”或“急性给药期”是最初向患者施用艾司氯胺酮的时间段。在一些实施方案中,诱导期足够长以便实现抑郁症状的稳健、稳定的减轻。诱导期可取决于多种因素,包括但不限于特定患者和/或患者的性别、年龄、体重、施用时间、施用频率和伴随的疾病。诱导期可包括初始诱导期和延长的诱导期。诱导期(初始期和延长期一起)的总时间可为约4周至约12周、约4周至约11周、约4周至约10周、约4周至约9周、约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周、约5周至约12周、约5周至约11周、约5周至约10周、约5周至约9周、约5周至约8周、约5周至约7周、约5周至约6周、约6周至约12周、约6周至约11周、约6周至约10周、约6周至约9周、约6周至约8周、约7周至约12周、约7周至约11周、约7周至约10周、约7周至约9周、约8周至约12周、约8周至约11周或约8周至约10周的时间段。在一些实施方案中,整个诱导期为约4周至约8周。

[0209] 在初始诱导期,以每周至少两次的给定频率向患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。在一些实施方案中,以每周至少3次的给定频率向患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。如果每周给药3次,给药在每周±1天的第1天、第3天和第5天。初始诱导期通常为患者表现出对治疗的反应,但尚未准备好进入维持期的时间段。在其中的时间点,由本领域的技术人员评估患者的反应。在一些实施方案中,每天评估患者的反应。在其他实施方案中,每周两次评估患者的反应。在另外的实施方案中,每隔一天评估患者的反应。在又一些实施方案中,在初始诱导期结束时评估患者的反应。通常,可使用本领域技术人员已知的技术和测试来评估患者的反应。在一些实施方案中,确定患者的MADRS评分并将其用作关于初始诱导期是否已结束的确定的确定。初始诱导期有利地较长,以便实现抑郁症状的减轻。在一些实施方案中,初始诱导期为约1周至约4周的时间段。在其他实施方案中,诱导期为至多约1周、至多约2周、至多约3周或至多约4周的时间段。在另外的实施方案中,初始诱导期为约1周至约3周、约1周至约2周、约2周至约4周、约2周至约3周、约3周至约4周、1周、2周、3周、4周、至多1周、至多2周、至多3周或至多4周。在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量可由主治医生确定。在一些实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约28mg。在一些实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约56mg。在其他实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约84mg。

[0210] 如本文所用,术语“每周两次”是指在每周(7天)时间段内两次的频率。例如,“每周

两次”在本文中可指艾司氯胺酮的施用。“每周两次”还可指在本文所讨论的一个或多个时期中监测患者的频率。在一些实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第2天的频率。在其他实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第3天的频率。在另外的实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第4天的频率。在再其他实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第5天的频率。“第1天”可以是一周中的任何一天,包括星期天、星期一、星期二、星期三、星期四、星期五或星期六。通常,关于艾司氯胺酮的施用,每周两次是指一周的第1天和第4天的频率。如果存在漏服剂量,则可在此后尽快服用该剂量,并在此后继续遵循所开处方的方案。

[0211] 在一些患者群体(诸如老年人)中,在初始诱导期期间抑郁症状的减轻不充分,并且需要延长的诱导期。在延长的初始诱导期内,以每周至少两次的给定频率继续施用治疗有效量的艾司氯胺酮。在其中的时间点,再次由本领域的技术人员评估患者的反应。在一些实施方案中,每天评估患者的反应。在其他实施方案中,每周两次评估患者的反应。在另外的实施方案中,每隔一天评估患者的反应。通常,可使用本领域技术人员已知的技术和测试来评估患者的反应。在一些实施方案中,确定患者的MADRS评分并将其用作关于延长的诱导期是否已结束的确定。延长的诱导期有利地较长,以便实现抑郁症状的显著减轻,从而实现对艾司氯胺酮的基本完全反应。

[0212] 如本文所用,术语“对艾司氯胺酮的基本完全反应”是指MADRS评分从基线降低到自基线改善至少50%的患者。在一些实施方案中,对艾司氯胺酮的基本完全反应是指MADRS评分自基线改善至少50%或比患者基线评分低约-20的患者。在其他实施方案中,基本完全反应包括约-20或更小、-19或更小、-18或更小、-17或更小、-16或更小、-15或更小、-14或更小、-13或更小、-12或更小、-11或更小、或-10或更小的MADRS评分降低。在另外的实施方案中,基本完全反应导致患者具有约-15至约-20的MADRS基线评分降低。如果患者的MADRS评分从治疗开始时的MADRS评分降低了约50%,则也可获得对艾司氯胺酮的基本完全反应。这种基本完全反应可在艾司氯胺酮治疗期间的任何时间点观察到。在一些实施方案中,当患者在治疗后4小时的MADRS总分从基线降低时,观察到基本完全反应。在其他实施方案中,当患者在治疗后2天的MADRS总分从基线降低时,观察到基本完全反应。

[0213] 延长的诱导期是导致对艾司氯胺酮的基本完全反应的时间段。在一些实施方案中,延长的诱导期为约1周至约8周。在其他实施方案中,延长的诱导期为至多约1周、至多约2周、至多约3周、至多约4周、至多约5周、至多约6周、至多约7周或至多约8周的时间段。在另外的实施方案中,延长的诱导期为约1周至约8周、约1周至约7周、约1周至约6周、约1周至约5周、约1周至约4周、约1周至约3周、约2周至约8周、约2周至约7周、约2周至约7周、约2周至约6周、约2周至约5周、约2周至约4周、约3周至约8周、约3周至约7周、约3周至约6周、约3周至约5周、约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周、约5周至约8周、约5周至约7周、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周或约8周。在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量可由主治医生确定。在一些实施方案中,在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约56mg。在其他实施方案中,在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约84mg。

[0214] 施用还可包括诱导期之后的优化/维持期,并且其中在患者在诱导期期间实现对艾司氯胺酮的基本完全反应之后,艾司氯胺酮在优化/维持期期间以小于每周两次的频率

施用。在一些实施方案中,优化/维持期期间的施用频率为每周一次、每两周一次、每月一次或它们的组合。

[0215] 在诱导期、优化期或维持期中的一个或多个时期期间的任何阶段,可使用本文所述的技术评估患者对治疗的反应。可执行该评估,直到本领域技术人员认为患者已实现对治疗方案的合适反应。在一些实施方案中,当患者的MADRS评分从基线降低 $\geq 50\%$ 或降低约20至约13时,可以说诱导期已完成。在其他实施方案中,患者的MADRS评分可为约19、约18、约17、约16、约15、约14或约13。MADRS评分 ≤ 12 的患者被认为处于缓解状态,并且如果稳定了四周,则应转入或维持在维持期。

[0216] 在诱导期或延长的诱导期结束时,主治医生应评估患者以优化任何后续施用期(诸如“维持期”或“长期治疗疗程”)的给药量和频率。预期后续施用(诸如维持期)期间的鼻内治疗频率将从诱导期或延长的诱导期(至少每周两次)降低至至少4周内每周一次给药。在一些实施方案中,后续施用诸如维持期为至少约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约17周、约18周、约19周、约20周、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、1年或约2年。在一些实施方案中,在后续施用期期间持续施用艾司氯胺酮至少六个月。在其他实施方案中,在后续施用期期间继续施用艾司氯胺酮至少一年。在另外的实施方案中,后续施用期期间的施用频率为每周一次或每两周一次或它们的组合。在又一些实施方案中,在后续施用期期间艾司氯胺酮的给药频率和有效量是维持稳定缓解或稳定反应的最小频率和量。

[0217] 后续施用(诸如在维持期中)可根据患者的病症包括较长的时间段。在一些实施方案中,那些较长的时间段可为至少约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年或超过约10年,包括无限期。例如,对于诊断为TRD的患者,治疗可能是不确定的。在其他实施方案中,治疗频率降低至每两周一次。在另外的实施方案中,治疗频率降低至每三周一次。在又一些实施方案中,治疗频率降低至每月一次。患者将按计划维持治疗,直到患者实现缓解、维持反应或治疗失败。如果患者通过每周一次的治疗达到缓解或维持反应至少4周,则鼻内治疗疗程的频率可基于抑郁症状的严重程度降低到每隔一周一次的维持剂量,并且对于一些患者群体,治疗的频率可降低到约每三周或四周一次,如上所讨论。

[0218] 本领域技术人员将认识到,本文所述的维持期可持续到不需要进一步治疗为止,并且由例如抑郁症的缓解(包括例如与抑郁症相关的一种或多种症状的缓解)延长、社会和/或职业功能改善到正常水平或发病前水平或者其他已知的抑郁症度量来指示。

[0219] 在维持期期间向患者施用有效量的艾司氯胺酮。如上所述,维持期期间施用的艾司氯胺酮的量是在上文针对诱导期所讨论的组织系统中引起生物或药物反应的量。在某些实施方案中,艾司氯胺酮的有效量是维持诱导期内获得的艾司氯胺酮的药效动力学稳态的量。在其他实施方案中,如果抑郁症状在每隔一周、每三周或每四周治疗时开始恶化,则艾司氯胺酮的剂量将增加以使患者稳定。例如,如果患者每隔一周给药并且其症状开始恶化,则艾司氯胺酮可每周施用一次以在维持期期间维持反应。同样,在维持期期间的任何时间,可重新评估患者的反应。

[0220] 对于老年患者,艾司氯胺酮的推荐剂量为约28mg至约84mg。初始剂量(在第一治疗疗程时)推荐为约28mg艾司氯胺酮。基于约28mg剂量的疗效和耐受性,下一治疗疗程的剂量可保持在约28mg或增加至约56mg。根据约56mg剂量的疗效和耐受性,后续治疗疗程的剂量

可保持在约56mg或增加至约84mg或减少至约28mg。根据约84mg剂量的耐受性,后续治疗疗程的剂量可保持在约84mg或减少至约56mg。

[0221] 对于肝功能受损患者,艾司氯胺酮的推荐剂量为约28mg至约56mg。初始剂量(在第一治疗疗程时)推荐为约28mg艾司氯胺酮。基于约28mg剂量的疗效和耐受性,下一治疗疗程的剂量可保持在约28mg或增加至约56mg。医生应定期监测肝功能受损患者的耐药性,因为艾司氯胺酮在肝脏中广泛代谢。

[0222] 对于有自杀意念和即刻自杀风险的重性抑郁障碍患者的治疗,由于病症的严重程度,给药更为积极。该方法包括在一个或两个时期(即,初始诱导期,以及任选地在某些情况下为维持期)施用艾司氯胺酮。由于患者的生命即将发生风险,所以初始剂量的艾司氯胺酮以患者在诱导期每周可耐受两次的最高有效量的艾司氯胺酮给药。在一些实施方案中,患者在诱导期期间开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,继续用现有的(即,当前开始的)抗抑郁药进行治疗。在其他实施方案中,在诱导期期间,在开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,开始对患者使用新的抗抑郁剂。在另外的实施方案中,患者在诱导期期间开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,继续用先前施用的抗抑郁剂进行治疗。抗抑郁药应按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在诱导期结束时,如果患者对治疗充分反应或处于缓解状态,艾司氯胺酮给药应停止。应监测患者以确保患者仅靠抗抑郁药保持稳定和/或处于缓解状态。如果患者在使用艾司氯胺酮和抗抑郁药的第一组合后无法保持稳定,或者在停止用艾司氯胺酮给药后用艾司氯胺酮开始的抗抑郁药治疗失败,则可开始第二诱导期。

[0223] 在第二诱导期内,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第二新的抗抑郁药同时重新开始。或者,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与先前诱导期期间所用相同的抗抑郁药同时重新开始。艾司氯胺酮每周给药两次。抗抑郁药将按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。第二诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在第二诱导期结束时,如果患者对治疗充分反应或处于缓解状态,则应停止艾司氯胺酮给药,并且应监测患者以确保患者仅靠抗抑郁药即保持稳定/或处于稳定缓解状态。如果患者无法保持稳定,或者在停止用艾司氯胺酮给药后用艾司氯胺酮开始的抗抑郁药治疗失败,则可开始第三诱导期。

[0224] 在第三诱导期内,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第三新的抗抑郁药同时重新开始。或者,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与第二诱导期期间所用相同的抗抑郁药同时重新开始。艾司氯胺酮每周给药两次。抗抑郁药将按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。第三诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在第三诱导期结束时,患者将进入为TRD指定的维持期,因为患者现在符合TRD患者的资格。本文所述的方法允许优化艾司氯胺酮的剂量以用于施用给患有抑郁症或易患抑郁症的患者。在一些实施方案中,本文所述的方法不需要调整艾司氯胺酮的剂量。

[0225] 一般来讲,患者可以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与任一先前诱导期期间所用相同的抗抑郁药(包括患者无法稳定或以其他方式治疗失败的抗抑郁药)同时重新开始。例如,在用于治疗患者的难治性抑郁症的方法中,其中患者在当前抑郁发作中对至少两种口服抗抑郁药没有反应,患者可至少每周两次以仅用艾司氯胺酮或者与第一口服抗抑郁药一

起的方式施用艾司氯胺酮,第一口服抗抑郁药与在第一诱导期内先前无效的口服抗抑郁药相同或不同。如果患者未能实现对艾司氯胺酮的基本完全反应,则患者可单独以最高耐受剂量的艾司氯胺酮或与第二口服抗抑郁药同时重新开始,该第二口服抗抑郁药与在第二诱导期内的第一口服抗抑郁药相同或不同。如果患者在第二诱导期期间实现对艾司氯胺酮的基本完全反应,则可在后续维持期期间向患者施用少于每周两次的治疗有效量的艾司氯胺酮。

[0226] 如果在本文所述的任何时期中漏服了一次或多次(例如,两次)剂量的艾司氯胺酮,则基于给药频率方案在可能时安排下一次剂量。如果漏服超过2次剂量,则根据临床判断,可能需要调整艾司氯胺酮的剂量或频率。

[0227] 有利的是,艾司氯胺酮可以单次日剂量施用,或总的日剂量可以每日两次、三次或四次(优选地,每日两次)的分次剂量施用。通常,应使分次剂量在时间上更接近。在一些实施方案中,分次剂量在彼此的约20分钟内、约15分钟内、约10分钟内、约5分钟内、约4分钟内、约3分钟内、约2分钟内、约1分钟内或更短时间内施用。另外,在灵活的给药方案中,患者可每天给药、每周给药两次、每周给药一次、每隔一周给药一次或每月给药一次。例如,在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第2天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第3天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第4天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第5天施用另一种剂量的艾司氯胺酮。此外,艾司氯胺酮优选地经由局部使用合适的鼻内溶媒(诸如鼻腔喷雾泵)以鼻内形式施用。

[0228] 代表性的鼻腔喷雾装置公开于美国专利6,321,942中,该专利以引用方式并入本文。例如,用于以喷雾形式连续排放部分排放量的一次性雾化器可用于实施本文所公开的方法。通常,此类装置允许在两个连续的冲程中将药物喷射到患者的两个鼻孔中。该装置可为即用型的,其中药物从介质容器中排出。该装置通常能够将第一排出冲程与第二排出冲程分开,以防止介质容器在单次运动中完全排空。该装置可采用双冲程一次性泵的形式,该泵在单次使用后就被丢弃,并且能够以高计量精度和可靠性进行单独的局部排放。

[0229] 在一个实施方案中,鼻腔喷雾装置是单次使用的装置,其以两次喷雾(每鼻孔一次喷雾)递送总共28mg的艾司氯胺酮。该装置可由患者在医护专业人员的监督下操作。关于剂量,一个装置可用于28mg剂量,两个装置可用于56mg剂量,或三个装置可用于84mg剂量。还优选的是在使用每个装置之间具有5分钟的间隔。如在实施例1中所述,时间0被定义为将第一鼻内喷雾从第一鼻内装置施用至一个鼻孔的时间。

[0230] 如本文所用,AD=抗抑郁药;ESK=艾司氯胺酮鼻腔喷雾;PHQ-9=患者依从性问卷;SDS=Sheehan残疾量表;CGI-S=临床总体印象-严重程度;MADRS=蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表;SD=标准偏差;C-SSRS=哥伦比亚自杀严重程度评定量表;MDD=重性抑郁障碍;MGH-ATRQ=马萨诸塞州总医院-抗抑郁治疗史问卷;TRD=难治性抑郁症;

[0231] 药物组合物

[0232] 配制药物组合物的方法描述于多个出版物,诸如Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, 第1-3卷,由Lieberman等人编辑;Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷,由Avis等人编辑;和Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷,由Lieberman等人编辑;以上

出版物由Marcel Dekker, Inc.出版。

[0233] 在一个实施方案中,优选的药物组合物根据常规药物配混技术,含有作为活性成分的阿替卡普兰与药用载体紧密混合,根据期望施用的制剂形式,该载体可采取各种各样的形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。有关这些药学上可接受的载体中的一些的描述可在American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0234] 在另外的实施方案中,优选的药物组合物(作为活性成分的S-盐酸氯胺酮)根据常规药物配混技术与药用载体(优选地为水)紧密混合,该载体可采取各种各样的形式,这取决于期望施用的制剂形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。

[0235] 一种合适的S-氯胺酮水性制剂包含水和S-氯胺酮;其中基于药物组合物的总体积计,S-氯胺酮以约25mg/mL至约250mg/mL,优选地约55mg/mL至约250mg/mL或约100mg/mL至约250mg/mL范围内的量,或其中的任何量或范围存在。优选地,S-氯胺酮以约150mg/mL至约200mg/mL范围内的量,或其中的任何量或范围存在。更优选地,S-氯胺酮以约150mg/mL至约175mg/mL范围内的量,或其中的任何量或范围存在。更优选地,S-氯胺酮以约160mg/mL至约163mg/mL范围内的量,例如以约161.4mg/mL的量存在。

[0236] 另一种合适的S-氯胺酮水性制剂包含水和S-氯胺酮;其中基于药物组合物的总体积计,S-氯胺酮以约100mg/mL当量至约250mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在。优选地,S-氯胺酮以约125mg/mL当量至约180mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在。更优选地,S-氯胺酮以约140mg/mL当量至约160mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在,例如,以约140mg/mL当量。

[0237] 适用于本文的药物组合物优选地为水性制剂。如本文所用,除非另外指明,否则术语“水性”应指制剂的主要液体组分为水。优选地,水占药物组合物的液体组分的大于约80重量%,更优选地大于约90重量%,更优选地大于约95重量%,更优选地为约98重量%。

[0238] 在适用于本文的药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在 85 ± 14 重量%的范围内,更优选地在 85 ± 12 重量%的范围内,还更优选地在 85 ± 10 重量%的范围内,最优选地在 85 ± 7.5 重量%的范围内,并且具体地在 85 ± 5 重量%的范围内。

[0239] 在适用于本文的药物组合物中,基于组合物的总重量计,优选地组合物的水含量在 90 ± 14 重量%的范围内,更优选地在 90 ± 12 重量%的范围内,还更优选地在 90 ± 10 重量%的范围内,最优选地在 80 ± 7.5 重量%的范围内,并且具体地在 90 ± 5 重量%的范围内。

[0240] 在用于本文的另一种药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在 95 ± 4.75 重量%的范围内,更优选地在 95 ± 4.5 重量%的范围内,还更优选地在 95 ± 4 重量%的范围内,还更优选地在 95 ± 3.5 重量%的范围内,最优选地在 95 ± 3 重量%的范围内,并且具体地在 95 ± 2.5 重量%的范围内。

[0241] 在用于本文的另一个药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在75重量%至99.99重量%的范围内,更优选地在80重量%至99.98重量%的范围内,还更优选地在85重量%至99.95重量%的范围内,还更优选地在90重量%至99.9重量%的范围内,最优选地在95重量%至99.7重量%的范围内,并且具体地在96.5重量%至99.5重量%的范围内。

[0242] 在适用于本文的另一种药物组合物中,该组合物还包含一种或多种缓冲剂和/或

缓冲系统(即,共轭酸碱对)。

[0243] 如本文所用,术语“缓冲剂”应指任何固体或液体组合物(优选地为水性液体组合物),其在添加到水性制剂中时调整所述制剂的pH。本领域的技术人员将认识到,缓冲剂可以从任何方向(朝向更强酸性、更强碱性或更加中性的pH)调整水性制剂的pH。优选地,缓冲剂是药学上可接受的。

[0244] 可用于水性制剂中的缓冲剂的合适示例包括但不限于柠檬酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙酸、硼酸、硼酸钠、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、乳酸、富马酸等。优选地,缓冲剂或缓冲系统选自NaOH、柠檬酸、磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。

[0245] 在一个实施方案中,缓冲剂被选择为将S-盐酸氯胺酮药物组合物(例如,本文所述的水性制剂)的pH调整至约pH 3.5至约pH 6.5范围内的pH,或其中的任何量或范围。优选地,缓冲剂被选择为将S-盐酸氯胺酮组合物的pH调整至大约在约pH 4.0至约pH 5.5的范围内,或其中的任何量或范围,更优选地在约pH 4.5至约pH 5.0的范围内,或其中的任何量或范围。

[0246] 优选地,分别优选地为NaOH的缓冲剂和缓冲系统的浓度被调整用于提供足够的缓冲能力。

[0247] 在一个实施方案中,本公开涉及一种药物组合物,该药物组合物包含S-盐酸氯胺酮、水和缓冲剂或缓冲系统,优选地NaOH;其中该缓冲剂或缓冲系统以足以产生pH在约pH 4.0至约pH 6.0范围内或其中的任何量或范围的制剂的量存在。

[0248] 任选地,药物组合物可含有防腐剂。如本文所用,除非另外指明,否则术语“抗菌防腐剂”和“防腐剂”优选地是指通常添加到药物组合物中以保护其免受微生物降解或微生物生长的任何物质。就这一点而言,微生物生长通常起着至关重要的作用,即防腐剂用于避免微生物污染的主要目的。作为另一方面中,可能还期望避免微生物在活性成分和赋形剂中的任何作用,即避免微生物降解。

[0249] 防腐剂的代表性例子包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲酸钠、苄醇、溴硝丙二醇、溴棕三甲铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇、丙酸钠、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸苄酯、山梨酸和山梨酸钾。

[0250] 当S-盐酸氯胺酮的含量足够高以使得由于其防腐特性,所需保质期或使用稳定性可通过药物本身的存在而实现时,用于本文的药物组合物中完全不存在防腐剂是优选的。优选地,在这些情况下,S-盐酸氯胺酮的浓度为至少120mg/mL当量,优选地在约120mg/mL当量至约175mg/mL当量的范围内,或者为其中的任何量或范围,更优选地为在约125mg/mL当量至约150mg/mL当量范围内的量,或者为其中的任何量或范围,例如,为约126mg/mL当量,或约140mg/mL当量。

[0251] 如本文所用,术语“渗透剂”、“渗透促进剂”和“浸透剂”是指增加或促进药物组合物的活性成分(例如,S-盐酸氯胺酮)的吸收率和/或生物利用率的任何物质。优选地,渗透剂增加或促进药物组合物的活性成分(例如,S-盐酸氯胺酮)的吸收率和/或生物利用率,随后是鼻腔施用(即,增加或促进活性成分透过粘膜的吸收率和/或生物利用率)。

[0252] 合适的示例包括但不限于十四烷基麦芽糖苷、甘胆酸钠、牛磺熊去氧胆酸

(TUDCA)、卵磷脂等;和脱乙酰壳多糖(以及盐),以及表面活性成分,诸如苯扎氯铵、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、聚山梨醇酯、月桂基聚氧乙烯醚-9、oxtoxynol、脱氧胆酸钠、聚精氨酸等。优选地,渗透剂为牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)。

[0253] 渗透剂可经由任何机制工作,包括例如增加膜流动性,在上皮细胞中形成瞬时亲水性孔,减小粘液层的粘度或开放紧密连接。一些渗透剂(例如,胆汁盐和梭链孢酸衍生物)还可抑制膜中的酶活性,从而改善活性成分的生物利用率。

[0254] 优选地,渗透剂被选择为满足以下一般要求中的一个或多个要求:

- [0255]
- | |
|--|
| (a)其在增加阿替卡普兰的吸收率方面是有效的, 优选地采用暂时和/或可逆的方式; |
| (b)其为药理学惰性的; |
| (c)其为非过敏性、无毒性和/或非刺激性的; |
| (d)其为高度有效的(少量有效); |
| (e)其可与药物组合物的其他组分相容; |
| (f)其为无嗅、无色和/或无味的; |
| (g)其为监管机构所接受的; 并且 |
| (h)其为低成本的并且可以高纯度使用。 |

[0256] 在一个实施方案中,渗透剂被选择为增加渗透率(S-盐酸氯胺酮的吸收率和/或生物利用率),而不具有鼻腔刺激。在另一个实施方案中,渗透剂被选择为改善S-盐酸氯胺酮的吸收率和/或生物利用率;并且被进一步选择以增强均匀的给药疗效。

[0257] 在一个实施方案中,本公开涉及包含S-氯胺酮和水的药物组合物;其中该药物组合物不含有抗菌防腐剂;并且其中该药物组合物还包含渗透促进剂,优选地TUDCA。

[0258] 在另一个实施方案中,本公开涉及包含S-氯胺酮和水的药物组合物;其中该药物组合物不含有抗菌防腐剂;并且其中该药物组合物还包含牛磺熊去氧胆酸(TUDCA);其中该TUDCA以约1.0mg/mL至约25.0mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围,优选地以约2.5mg/mL至约15mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围,优选地以约5mg/mL至约10mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围存在。在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其中TUDCA以约5mg/mL的浓度存在。在另一个实施方案中,本公开涉及药物组合物,其中TUDCA以约10mg/mL的浓度存在。

[0259] 用于本文的药物组合物还可包含一种或多种另外的赋形剂,例如润湿剂、表面活性剂组分、增溶剂、增稠剂、着色剂、抗氧化剂组分等。

[0260] 合适的抗氧化剂组分(如果使用的话)的示例包括但不限于以下中的一种或多种:亚硫酸盐;抗坏血酸;抗坏血酸盐,诸如抗坏血酸钠、抗坏血酸钙或抗坏血酸钾;抗坏血酸棕榈酸酯;富马酸;乙二胺四乙酸(EDTA)或其钠盐或钙盐;生育酚;没食子酸酯,诸如没食子酸丙酯、没食子酸辛酯或没食子酸十二烷基酯;维生素E;以及它们的混合物。抗氧化剂组分向液体组合物提供长期稳定性。抗氧化剂组分的添加可有助于增强并确保组合物的稳定性,并且甚至在40°C下六个月后仍使组合物稳定。如果存在的话,抗氧化剂组分的合适量为组合物总重量的约0.01重量%至约3重量%,优选地约0.05重量%至约2重量%。

[0261] 增溶剂和乳化剂可包括在内,以有利于活性成分或通常不溶于液体载体中的其他赋形剂更均匀地分散。如果使用,合适的乳化剂的示例包括但不限于例如明胶、胆固醇、阿拉伯树胶、黄蓍胶、果胶、甲基纤维素、卡波姆以及它们的混合物。合适的增溶剂的例子包括聚乙二醇、甘油、D-甘露糖醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳

酸钠、柠檬酸钠、水杨酸钠、醋酸钠以及它们的混合物。

[0262] 优选地,增溶剂包括甘油。增溶剂或乳化剂通常以足以在载体中溶解或分散活性成分(即,S-氯胺酮)的量存在。当增溶剂或乳化剂包括在内时,典型的量为组合物总重量的约1重量%至约80重量%,优选地为约20重量%至约65重量%,并且更优选地为约25重量%至约55重量%。

[0263] 如果使用,合适的等渗剂包括氯化钠、甘油、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、葡萄糖以及它们的混合物。当包括在内时,等渗剂的合适量通常为组合物总重量的约0.01重量%至约15重量%,更优选地为约0.3重量%至约4重量%,并且更优选地为约0.5重量%至约3重量%。

[0264] 可在药物组合物中添加混悬剂或增粘剂,以例如增加在鼻中的停留时间。合适的例子包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、卡波姆、果胶、藻酸钠、脱乙酰壳多糖盐、结冷胶、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶等。

[0265] 以下实施例是为了帮助理解本发明而示出的,并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制实施例之后的权利要求书中所示出的本发明。

缩写	
AE	不良事件
AESI	特别感兴趣的不良事件
ALKS	阿尔凯默斯
ALT	丙氨酸转氨酶
Anti-HEV (IgM)	抗戊型肝炎病毒(免疫球蛋白 M)
ASEX	亚利桑那性体验量表
AST	天冬氨酸转氨酶
ATRQ	抗抑郁药治疗史问卷
[0266] BMI	身体质量指数
CBD	大麻二酚
CERC	赛瑞科
CGI-S	临床总体印象-严重程度
CI	置信区间
CPFQ	认知和身体功能问卷
C-SSRS	哥伦比亚自杀严重程度评定量表
DCS	直流电刺激
DSM-IV/5	精神障碍诊断与统计手册第 4 版/第 5 版
ECG	心电图

[0267]

EQ-5D-5L	欧洲 5 维 5 水平生存质量
eITT	富集意向治疗 (群体)
EOT	治疗结束
FAS	全安全性分析集
FDA	美国食品与药品监督管理局
fiTT	全意向治疗 (群体)
FSH	促卵泡激素
FT4	游离甲状腺素
G17	胃泌素-17
GAD	广泛性焦虑障碍
GAD-7	广泛性焦虑障碍 7 项量表
GI	胃肠
HAM-A HDRS-17	汉密尔顿抑郁评定量表
HAM-A6	来自 HAM-A 的 6 项分量表
HPA	下丘脑垂体肾上腺
Hp IgG	螺杆菌 IgG 抗体
KOR	κ 阿片受体
KSS	卡罗林斯卡嗜睡量表
LS	最小二乘
MADRS	蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表
MAOI	单胺氧化酶抑制剂
MDMA	亚甲基二氧甲基苯丙胺
MCI	轻度认知障碍
MDD	重性抑郁障碍
MDE	最大期望平均暴露量
MedDRA	监管活动医学词典
MINI	简明国际神经精神访谈
MMRM	重复测量的混合效应模型
NSAID	非甾体抗炎药
PCP	苯环利定
PGI	胃蛋白酶原 I
PGII	胃蛋白酶原 II
PGI-S	患者严重程度的总体印象
PK	药代动力学
©PPI	质子泵抑制剂
PRO	患者报告的结果
PWC-20	20 项医生戒断检查表
QD	每日一次
SAMe	S-腺苷甲硫氨酸
SCID-CT	DSM-5 轴 I 障碍临床访谈的结构化临床访谈
SATE	治疗经历自我评估

[0268]	SD	标准偏差
	SDS	希恩残疾量表
	SHAPS	斯奈思-汉密尔顿快感量表
	SIGH-A	汉密尔顿焦虑量表的结构化访谈指南
	SIGMA	MADRS 的结构化访谈指南
	SMDDS	重性抑郁障碍症状量表
	SNRI	5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂
	SSRI	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂
	T3	甲状腺素/三碘甲状腺原氨酸
	TEAE	治疗引发的不良事件
	TMS	经颅磁刺激
	TSH	促甲状腺激素
	ULN	正常上限
	WOCBP	有生育潜力的女性

[0269] 实施例1

[0270] 这是一项多中心、安慰剂对照、随机化、双盲研究,该研究针对对SSRI/SNRI治疗的反应不足的MDD受试者。将阿替卡普兰作为辅助疗法进行评价;因此,在整个研究过程中,符合条件的受试者保持其SSRI/SNRI治疗,无任何变化。至少50%的招募受试者必须患快感缺乏(如通过SHAPS总评分 ≥ 20 所测量)。

[0271] A. 目的

[0272] 主要目的是评价阿替卡普兰在作为辅助治疗施用于对SSRI/SNRI治疗有部分反应的MDD受试者时,在减轻抑郁症状方面与安慰剂相比的疗效,如通过安慰剂导入期期间的无反应者的MADRS相对于基线的变化所评估。

[0273] 次要目标是:

[0274] i. 评价阿替卡普兰在作为辅助治疗施用于对SSRI/SNRI治疗有部分反应的MDD受试者时,在减轻抑郁症状方面与安慰剂相比的疗效,如通过安慰剂导入期期间的有反应者和无反应者的MADRS相对于基线的变化所评估。

[0275] ii. 研究辅助阿替卡普兰治疗在与SSRI或SNRI组合使用时,在MDD受试者中的总体安全性和耐受性。

[0276] iii. 研究阿替卡普兰与安慰剂对抑郁症相关的快感缺乏的效应,如通过SHAPS所评估。

[0277] iv. 使用临床总体印象-严重程度(CGI-S)、患者报告的重性抑郁障碍症状量表(SMDDS)和治疗经历自我评估(SATE)研究阿替卡普兰对抑郁症状的效应。

[0278] v. 使用HAM-A研究阿替卡普兰对焦虑症状的效应,并且使用HAM-

[0279] A₆分量表研究阿替卡普兰对焦虑核心症状的效应。

[0280] vi. 评估MDD受试者中阿替卡普兰的血浆PK,并且探索其与疗效和安全性参数的关系。

[0281] 次要探索性目的包括:

[0282] i. 使用CPFQ探索阿替卡普兰对认知和执行功能的各方面的效应。

[0283] ii. 探索与情绪相关的生物标志物(包括但不限于生长因子、HPA轴标志物、免疫系统激活、代谢标志物)以及可能与阿替卡普兰的临床反应、无反应或安全性和耐受性参数相

关的遗传/表观遗传变异。

[0284] B. 研究设计

[0285] 对于每个受试者,研究由两个阶段组成:至多5周的筛选阶段和持续11周的双盲治疗阶段。参见图1。

[0286] 筛选了接受过许可的SSRI/SNRI治疗且对该治疗反应不足或仅有部分反应的MDD受试者。评估包括MINI、抗抑郁药治疗史问卷 (TRQ) 和MADRS。

[0287] 治疗阶段由3个时间段组成。持续时间不公开的安慰剂导入期,之后受试者进入双盲治疗期,在此期间,他们被随机分配到10mg阿替卡普兰(两粒5mg胶囊)或继续服用安慰剂6周。每粒胶囊在硬明胶胶囊中含有阿替卡普兰(5mg)、微晶纤维素(94.95mg)和硬脂酸镁(0.05mg)。完成治疗期、进入停药期并在治疗阶段剩余时间内用安慰剂治疗的受试者。每名受试者的总持续时间为大约16周。包括筛选在内,共安排了11次访诊。图1中示出了总体流程图。

[0288] 在第1天之前的35至2天内对受试者进行筛选,以确定他们是否符合纳入和排除标准。使用MADRS的结构化访谈指南评估抑郁症的症状。

[0289] 双盲治疗阶段

[0290] 双盲治疗阶段的持续时间为11周,分为3个时间段。受试者在第1天完成访诊后接受药物。第一剂在第2天在家服用。所有药物都在空腹状态下服用。在第3次、第4次和第5次访诊时,将受试者重新随机化以在安慰剂导入期内设盲受试者。在双盲阶段期间,受试者每1周至2周到门诊中心访诊一次。参见表1。

[0291]

表 1: 时间和事件计划表 (TES)											
相位	筛 查	a 双盲治疗阶段									
访视次数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	b1 1 或 E W
周数 (结束)	-5 至 0	0	1	2	3	4	6	7	8	9	11
天数	-3.5 至 -2	1	8	15	22	29	43	50	57	64	78
安全性评估											
身体和神经检查	X	X				X					X
ASEX		X			X	X	X			X	X
KSS		X			X	X	X			X	X
自杀倾向, 通过 C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
给药											
随机化		X	X	X	X						
提供新药物		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
口服给药 d		第 2 天至第 78 天 (包括第 78 天) e									
餐前给药		X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l
临床评估											
结构化访谈指南 MADRS	X ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
结构化访谈指南 SIGH-A		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SMDDs		X			X	X	X			X	
CPFQ		X			X	X	X			X	
SHAPS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SATE ^k		在家时, 每周一次									
正在进行的受试者审查											
受试者参与度的评估	X	至多在家 3 次									
不良事件	继续										
伴随药物	继续										
EW=提前退出; a. 访视应在预定日±3 天进行 (基于第 2 次访视, 而非基于前一次访视)。b. 如果受试者在双盲治疗阶段结束前中断治疗, 则应完成 EW 访视。d. 在家时: 空腹状态。在门诊访视日: 使用前一次访视时配发的泡罩药品 (blister)。在完成给药前评估后, 空腹状态。e. 当第 11 次访视计划在 3 天后进行时, 继续用药。j. 在第一次筛选访视期间, 并且如果筛选时的 MADRS 评定与第 2 次访视之间相隔 2 周或更长时间, 则在第 2 次访视前至多 4 天, 通过电话进行。k. 在受试者的智能手机上使用 Q1.6-app。l. 服药后, 当场吃早餐、午餐或晚餐。											

[0292] 导入期: 在临床场所/单位成功完成基线检查访视的受试者在整个导入期的持续时间内用安慰剂治疗。

[0293] 治疗期: 在导入期结束时, 安慰剂导入有反应者和安慰剂导入无反应者被随机化, 以接受安慰剂或 10mg 阿替卡普兰, 比例为 1:1, 持续 6 周。受试者对每个受试者的随机化的确切时间、反应标准和药物治疗分配仍不知情。

[0294] 停药期: 在第 11 周结束前完成双盲治疗期的受试者进入停药期, 在停药期期间, 他们在治疗阶段的剩余时间内用安慰剂治疗。

[0295] C. 剂量和施用

[0296] 阿替卡普兰以 5mg 胶囊的形式提供。安慰剂以匹配的胶囊的形式提供。所有受试者服用 2 粒胶囊, QD。从第 2 天到第 78 天, 每日在空腹状态下用一些水服用胶囊 (给药前禁食至少 4 小时)。早餐前服药。如果受试者忘记在早餐前服药, 则应在下一餐之前服药, 最迟在当天晚餐时服药。如果受试者在晚餐后才想起, 则免去当天的剂量, 受试者在第二天早餐前服用该剂量。

[0297] 当第 11 次访视计划在 3 天后进行时, 受试者继续用药直至第 11 次访视。

[0298] 胶囊整粒吞服,并且无需咀嚼、拆分、溶解或碾碎。服药后,受试者在至少30分钟内不吃不喝。

[0299] 第一剂在双盲阶段的第2天在空腹状态下服用。药物的剂量为:

[0300] • 10mg阿替卡普兰:2粒5mg阿替卡普兰胶囊

[0301] • 安慰剂:2粒安慰剂胶囊。

[0302] 基于安全性数据的盲法审查结果,根据需要将药物剂量调整为5mg QD。当决定减少剂量时,这仅适用于新受试者,并且药物的剂量为:

[0303] • 5mg阿替卡普兰:1粒5mg阿替卡普兰胶囊

[0304] • 安慰剂:1粒安慰剂胶囊。

[0305] 如本文所用,富集ITT分析集(eITT)被定义为被随机化进入治疗期,在治疗期内接受至少一剂研究药物并且在治疗期期间进行至少一次基线后MADRS评估的所有参与的导入安慰剂无反应者。类似地,全ITT分析集(fITT)被定义为被随机化进入治疗期、在治疗期内接受至少一剂研究药物并且在治疗期期间进行至少一次MADRS的治疗后基线评估的所有参与的受试者。

[0306] D. 临床评估

[0307] (i) 抑郁症:蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)、临床总体印象-严重程度(CGI-S)、重性抑郁障碍症状量表(SMDDS)

[0308] 和治疗经历自我评估(SATE)

[0309] (ii) 快感缺乏:斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)

[0310] (iii) 焦虑:汉密尔顿焦虑量表的结构化访谈指南(SIGH-A)和HAM-A6

[0311] (iv) 对认知的影响:认知和身体功能问卷(CPFQ)

[0312] (v) 安全性评估:进行标准的安全性评估,包括身体和神经检查、生命体征、12导联ECG、临床化学、血液学和尿液分析。基于先前研究中对GI疾病的观察,向临床实验室检测组套中添加包括PGI、PGII、G17和Hp IgG的组套,以检测胃粘膜状态。

[0313] (vi) 自杀意念:C-SSRS

[0314] (vii) 探索性:CPFQ

[0315] (viii) 中枢镇静效应:卡罗林斯卡嗜睡量表

[0316] (ix) 性功能障碍:ASEX

[0317] E. 患者群体

[0318] 在184名受试者中,169名受试者被随机化进入治疗期并纳入安全性群体,而166名受试者被视为全ITT群体。在全ITT群体中的166名受试者中,121名受试者(73%)为导入安慰剂无反应者(富集ITT群体),其余45名受试者(27%)为导入安慰剂有反应者。在富集群体中的121名受试者中,112名受试者(92.6%)为白人,84名受试者(69.4%)为女性。平均年龄为41.6岁,范围为19岁至64岁。所有受试者在治疗基线时患有快感缺乏(定义为SHAPS总评分 ≥ 20)。在43.8%的受试者中观察到高快感缺乏水平(定义为SHAPS总评分 ≥ 38)。一般来讲,治疗组在基线特征方面相似。在表2和表3中提供了eITT的受试者人口统计特征和安全性分析。

[0319]

表 2: 人口统计特征和基线特征的汇总: 全安全性分析			
	安慰剂 (N=84)	阿替卡普兰 10mg (N=85)	总计 (N=169)
年龄 (岁)			
否	84	85	169
平均值 (SD)	42.1 (12.54)	43.0 (12.81)	42.6 (12.65)
中值	43.5	43.0	43.0

[0320]

范围	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
性别			
否	84	85	169
女性	62 (73.8%)	60 (70.6%)	122 (72.2%)
男性	22 (26.2%)	25 (29.4%)	47 (27.8%)
种族			
否	84	85	169
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
亚洲人	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
黑人或美籍非裔	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)
白人	79 (94.0%)	78 (91.8%)	157 (92.9%)
族群			
否	84	85	169
西班牙裔或拉丁裔	10 (11.9%)	13 (15.3%)	23 (13.6%)
非西班牙裔或拉丁裔	74 (88.1%)	72 (84.7%)	146 (86.4%)
国家			
否	84	85	169
德国	4 (4.8%)	5 (5.9%)	9 (5.3%)
摩尔多瓦	15 (17.9%)	14 (16.5%)	29 (17.2%)
俄罗斯	25 (29.8%)	21 (24.7%)	46 (27.2%)
乌克兰	9 (10.7%)	7 (8.2%)	16 (9.5%)
英国	10 (11.9%)	15 (17.6%)	25 (14.8%)
美国	21 (25.0%)	23 (27.1%)	44 (26.0%)
基线身高 (cm)			
否	84	85	169
平均值 (SD)	167.4 (7.91)	168.2 (8.64)	167.8 (8.27)
中值	167.5	167.6	167.6
范围	(150; 183)	(152; 195)	(150; 195)
基线体重 (kg)			
否	84	85	169
平均值 (SD)	76.2 (14.73)	78.7 (15.23)	77.4 (14.99)
中值	75.3	78.9	77.1
范围	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
基线 BMI (kg/m ²)			
否	84	85	169
平均值 (SD)	27.2 (4.92)	27.7 (4.56)	27.5 (4.73)
中值	26.6	28.1	27.6
范围	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
在基线时存在快感缺乏			
否	84	85	169
否	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
是	84 (100.0%)	84 (98.8%)	168 (99.4%)
导入反应状态			
否	84	85	169
否	62 (73.8%)	62 (72.9%)	124 (73.4%)
是	22 (26.2%)	23 (27.1%)	45 (26.6%)

[0321]

表 3: 人口统计特征和基线特征的汇总; eITT			
	安慰剂	阿替卡普兰	总计
	(N=61)	10mg (N=60)	(N=121)
年龄 (岁)			
否	61	60	121
平均值 (SD)	41.6 (12.34)	41.6 (12.78)	41.6 (12.51)
中值	43.0	40.5	42.0
范围	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
性别			
否	61	60	121
女性	42 (68.9%)	42 (70.0%)	84 (69.4%)
男性	19 (31.1%)	18 (30.0%)	37 (30.6%)
种族			
否	61	60	121
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
亚洲人	2 (3.3%)	1 (1.7%)	3 (2.5%)
黑人或美籍非裔	2 (3.3%)	3 (5.0%)	5 (4.1%)
白人	56 (91.8%)	56 (93.3%)	112 (92.6%)
族群			
否	61	60	121
西班牙裔或拉丁裔	3 (4.9%)	7 (11.7%)	10 (8.3%)
非西班牙裔或拉丁裔	58 (95.1%)	53 (88.3%)	111 (91.7%)
国家			
否	61	60	121
德国	4 (6.6%)	4 (6.7%)	8 (6.6%)
摩尔多瓦	15 (24.6%)	14 (23.3%)	29 (24.0%)
俄罗斯	19 (31.1%)	18 (30.0%)	37 (30.6%)
乌克兰	7 (11.5%)	5 (8.3%)	12 (9.9%)
英国	6 (9.8%)	10 (16.7%)	16 (13.2%)
美国	10 (16.4%)	9 (15.0%)	19 (15.7%)
基线身高 (cm)			
否	61	60	121
平均值 (SD)	168.1 (8.19)	167.3 (8.10)	167.7 (8.13)
中值	168.0	166.3	167.0
范围	(151; 183)	(152; 186)	(151; 186)
基线体重 (kg)			
否	61	60	121
平均值 (SD)	74.7 (14.19)	76.8 (15.12)	75.7 (14.63)
中值	74.2	77.1	75.6
范围	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
基线 BMI (kg/m ²)			
否	61	60	121
平均值 (SD)	26.4 (4.67)	27.3 (4.36)	26.9 (4.52)
中值	25.7	27.8	26.7
范围	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
在基线时存在快感缺乏			
否	61	60	121
否	0	0	0
是	61 (100.0%)	60 (100.0%)	121 (100.0%)
导入反应状态			
否	61	60	121

[0322]

[0323]	否	61 (100.0%)	60 (100.0%)	121 (100.0%)
	是	0	0	0

[0324] E. 功效评价

[0325] 在导入期结束时,根据基于相对于导入基线的MADRS减少的双盲反应标准评估受试者的反应状态。在治疗期中,以1:1的比例将导入安慰剂有反应者和导入安慰剂无反应者随机分配到阿替卡普兰或安慰剂。随机化根据导入反应状态(无反应者在导入期结束时MADRS总评分相对于基线减少<30%,而有反应者在导入期结束时相对于基线减少 $\geq$ 30%)和存在/不存在快感缺乏(存在定义为SHAPS总评分 $\geq$ 20)进行分层。

[0326] 治疗持续时间:该研究由两个时间段组成:至多5周的筛选阶段和为期11周的双盲治疗阶段。试验的双盲治疗阶段由3个时间段组成。第一时间段是为期3周的安慰剂导入,之后受试者进入治疗期,在此期间,他们被随机分配到阿替卡普兰或继续服用安慰剂6周。成功完成治疗期的受试者在2周的停药期(即第3时间段)期间用安慰剂治疗。每名受试者的总持续时间为大约16周。

[0327] 疗效的主要分析集:疗效分析基于eITT集,该eITT集被定义为被随机化进入治疗期,接受至少一剂药物并且在治疗期期间进行至少一次基线后MADRS评估的所有参与的导入安慰剂无反应者。将主要分析集用于所有疗效终点。

[0328] 疗效的次要分析集:次要分析集是fITT集,该fITT集被定义为被随机化进入治疗期,接受至少一剂药物并且在治疗期期间进行至少一次基线后MADRS评估的所有参与的受试者。将次要分析集用于所有疗效终点,以检查在一般群体中的效应,这可能有助于设计开发计划中的后续研究。

[0329] 安全性分析集:安全性分析基于全安全性分析集,该全安全性分析集被定义为在治疗期内接受至少一剂药物的所有参与的受试者。

[0330] 呈现eITT和fITT的疗效终点。

[0331] 显著性水平:主要疗效终点的分析以0.20的显著性水平(单侧)进行。次要疗效终点的分析以0.20的显著性水平(双侧)进行。未对多重比较进行调整。

[0332] F. 结果

[0333] (i) 主要终点:安慰剂导入期无反应者在治疗第6周的MADRS总评分相对于治疗基线的变化

[0334] 富集ITT分析集

[0335] 治疗基线时的平均(SD)MADRS总评分为29.0(4.61),范围为19至41。参见图2。阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周时的MADRS总评分相对于治疗基线的平均变化(SD)分别为-10.2(8.44)和-8.2(8.53)。观察到的效应量为0.23。参见表4至表6和图6。

表 4: 导入期和治疗期开始时的基线精神病学评定量表的汇总; eITT 分析集

	MADRS 总分			SHAPS 总分		
	否	平均值 (SD)	中值 (范围)	否	平均值 (SD)	中值 范围:
导入基线						
安慰剂	61	33.4 (4.25)	34.0 (26; 42)	61	38.0 (6.28)	38.0 (22; 55)
阿替卡普兰	60	32.5 (4.18)	32.0 (25; 45)	60	38.3 (5.66)	38.0 (21; 53)
总计	121	32.9 (4.22)	33.0 (25; 45)	121	38.1 (5.96)	38.0 (21; 55)
治疗基线						
安慰剂	61	29.2 (5.47)	29.0 (19; 41)	61	36.8 (5.75)	37.0 (23; 50)
阿替卡普兰	60	28.7 (3.58)	28.5 (21; 36)	60	36.4 (5.16)	36.5 (20; 49)
总计	121	29.0 (4.61)	29.0 (19; 41)	121	36.6 (5.45)	37.0 (20; 50)

表 5: MADRS 总评分: 治疗期期间的相对于安慰剂的平均变化; eITT 分析集

分析访问 治疗	否	相对于基线的平 均变化 (SD)	安慰剂的平均 变化 (SD 合并)	相对于 安慰剂的平均 变化的 90% CI	效应 量
治疗第 1 周					
安慰剂	61	-2.2 (3.73)			
阿替卡普兰	60	-3.3 (5.21)	-1.1 (4.52)	[-2.4,0.3]	-0.24
治疗第 3 周					
安慰剂	59	-4.3 (5.99)			
阿替卡普兰	59	-5.7 (6.38)	-1.4 (6.18)	[-3.3,0.5]	-0.22
治疗第 4 周					
安慰剂	60	-6.4 (6.66)			
阿替卡普兰	57	-7.3 (7.35)	-0.9 (7.00)	[-3.1,1.2]	-0.14
治疗第 5 周					
安慰剂	60	-7.4 (7.15)			
阿替卡普兰	55	-8.4 (7.36)	-1.1 (7.25)	[-3.3,1.2]	-0.14
治疗第 6 周					
安慰剂	59	-8.2 (8.53)			
阿替卡普兰	59	-10.2 (8.44)	-2.0 (8.49)	[-4.6,0.6]	-0.23
相对于基线的负变化指示改善。相对于安慰剂的负变化指示阿替卡普兰效应有利。负效应量偏向阿替卡普兰; 正效应量偏向安慰剂。					

表 6: MADRS 总评分: MMRM 结果—估计 LS 平均值和与安慰剂的比较: eITT 分析集

分析访问 治疗	否	平均值 (SD)	平均值 (SD)	LS 平均值 (SE)	LS 平均值差 (SE) \ 治疗安慰剂	差的 60%置 信区间	p 值 ^a
治疗第 1 周							
安慰剂	61	26.9 (6.77)	-2.2 (3.73)	-2.0 (0.92)			
阿替卡普兰	60	25.4 (5.93)	-3.3 (5.21)	-3.2 (0.93)	-1.2 (1.24)	[-2.28,-0.19]	0.16 04
治疗第 3 周							
安慰剂	59	24.8 (8.25)	-4.3 (5.99)	-4.2 (0.92)			
阿替卡普兰	59	23.1 (6.58)	-5.7 (6.38)	-5.6 (0.93)	-1.5 (1.25)	[-2.55,-0.44]	0.11 59
治疗第 4 周							
安慰剂	60	22.7 (9.10)	-6.4 (6.66)	-6.2 (0.92)			
阿替卡普兰	57	21.5 (7.49)	-7.3 (7.35)	-7.3 (0.93)	-1.1 (1.25)	[-2.19,-0.09]	0.18 11
治疗第 5 周							
安慰剂	60	21.7 (9.54)	-7.4 (7.15)	-7.2 (0.92)			
阿替卡普兰	55	20.5 (7.44)	-8.4 (7.36)	-8.7 (0.94)	-1.5 (1.25)	[-2.60,-0.48]	0.11 03
治疗第 6 周							
安慰剂	59	20.9 (10.54)	-8.2 (8.53)	-8.0 (0.92)			
阿替卡普兰	59	18.6 (8.14)	-10.2 (8.44)	-10.1 (0.93)	-2.1 (1.25)	[-3.20,-1.09]	0.04 43

^a对于治疗间无差异的情况，通过以受试者为随机效应；以国家、治疗、时间、时间/治疗相互作用为因子；并以基线 MADRS 总评分为连续协变量的 MMRM 模型进行双侧检测。采用 AR(1)方差-协方差矩阵

[0339] 基于以受试者为随机效应；以国家、治疗、时间、时间/治疗相互作用为因子；并以基线MADRS总评分作为连续协变量的MMRM模型的结果，以单侧0.20显著性水平检测到阿替卡普兰相对于安慰剂的显著正疗效信号。治疗第6周时的阿替卡普兰和安慰剂之间的估计LS平均值差为-2.1,80%单侧CI上限为-1.09。相对应的p值为0.044。fITT群体的治疗效应大于eITT群体：-3.1,80%单侧CI上限为-2.2(p=0.002)。效应量分别为0.36和0.23。参见图2和图3。

[0340] 全ITT分析集

[0341] 治疗基线时的平均(SD)基线MADRS总评分为25.3(7.86),范围为0至41。参见图7A和图7B。fITT的阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周时的MADRS总评分相对于治疗基线的平均变化小于eITT,分别为-9.7(8.02)和-6.6(8.57)。观察到的效应量为0.36。这些结果说明了相对于安慰剂的统计学优势,其效应持久性在第6周时观察到最大差异。参见表7。

表 7: 导入期和治疗期开始时的基线精神病学评定量表的汇总; fITT 分析集

	MADRS 总分			SHAPS 总分		
	否	平均值 (SD)	中值 (范围)	否	平均值 (SD)	中值 (范围)
导入基线						
安慰剂	83	32.8 (4.25)	33.0 (26; 42)	83	37.8 (6.01)	38.0 (22; 55)
阿替卡普兰	83	32.4 (4.27)	32.0 (21; 45)	83	37.3 (6.23)	38.0 (14; 53)
总计	166	32.6 (4.25)	32.0 (21; 45)	166	37.6 (6.11)	38.0 (14; 55)
治疗基线						
安慰剂	83	25.7 (7.73)	26.0 (10; 41)	83	36.3 (5.44)	36.0 (23; 50)
阿替卡普兰	83	24.8 (8.02)	27.0 (0; 36)	83	35.0 (5.85)	36.0 (14; 49)
总计	166	25.3 (7.86)	26.5 (0; 41)	166	35.6 (5.67)	36.0 (14; 50)

[0342]

[0343] 在fITT群体中也检测到阿替卡普兰相对于安慰剂的显著效应。治疗第6周时的阿替卡普兰和安慰剂之间的估计LS平均值差为-3.1, 80%单侧CI上限为-2.21。相对应的p值为0.002。参见表8至表9和图3。

表 8: MADRS 总评分: MMRM 结果—估计 LS 平均值和与安慰剂的比较; fITT 分析集

表 8: MADRS 总评分: MMRM 结果—估计 LS 平均值和与安慰剂的比较; fITT 分析集							
			自基线的变化				
分析访问 治疗	否	平均值 (SD)	平均值 (SD)	LS 平均值 (SE)	LS 平均值差 (SE) \ 治疗安慰剂	差的 60% 置信区间	p 值 ^a
治疗第 1 周							
安慰剂	83	24.0 (8.12)	-1.8 (4.00)	-1.7 (0.78)			
阿替卡普兰	83	21.7 (8.78)	-3.1 (4.81)	-3.2 (0.77)	-1.6 (1.03)	[-2.44,- 0.70]	0.0653
治疗第 3 周							
安慰剂	81	22.2 (9.28)	-3.4 (6.50)	-3.4 (0.78)			
阿替卡普兰	80	20.0 (8.53)	-5.1 (6.74)	-5.2 (0.78)	-1.9 (1.04)	[-2.74,- 0.99]	0.0368
治疗第 4 周							
安慰剂	82	20.8 (9.24)	-4.9 (7.02)	-4.8 (0.78)			
阿替卡普兰	78	17.9 (9.32)	-7.2 (7.02)	-7.3 (0.78)	-2.5 (1.04)	[-3.34,- 1.59]	0.0093
治疗第 5 周							
安慰剂	82	19.2 (9.89)	-6.4 (7.16)	-6.3 (0.78)			
阿替卡普兰	76	16.7 (9.47)	-8.3 (7.48)	-8.7 (0.78)	-2.4 (1.05)	[-3.24,- 1.47]	0.0125
治疗第 6 周							
安慰剂	81	19.0 (10.35)	-6.6 (8.57)	-6.5 (0.78)			
阿替卡普兰	77	15.9 (9.09)	-9.7 (8.02)	-9.6 (0.79)	-3.1 (1.05)	[-3.97,- 2.21]	0.0017
^a 对于治疗间无差异的情况, 通过以受试者为随机效应; 以国家、治疗、时间、时间/治疗相互作用为因子; 并以基线 MADRS 总评分为连续协变量的 MMRM 模型进行双侧检测。采用 AR(1)方差-协方差矩阵							

[0344]

[0345]

[0346]

表 9: MADRS (蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表) 总评分: 治疗期期间的相对于安慰剂的平均变化; fITT 分析集				
分析访问 治疗	否	安慰剂的平均 变化 (SD 合并)	相对于 安慰剂的平均变化 的 90% CI	效应量
治疗第 1 周				
安慰剂	83			
阿替卡普兰	83	-1.3 (4.43)	[-2.4,-0.2]	-0.29
治疗第 3 周				
安慰剂	81			
阿替卡普兰	80	-1.7 (6.62)	[-3.4,0.0]	-0.26
治疗第 4 周				
安慰剂	82			
阿替卡普兰	78	-2.3 (7.02)	[-4.1,-0.4]	-0.32
治疗第 5 周				
安慰剂	82			
阿替卡普兰	76	-1.9 (7.31)	[-3.9,-0.0]	-0.26
治疗第 6 周				
安慰剂	81			
阿替卡普兰	77	-3.0 (8.31)	[-5.2,-0.8]	-0.36
相对于基线的负变化指示改善。相对于安慰剂的负变化指示阿替卡普兰效应有利。负效应量偏向阿替卡普兰; 正效应量偏向安慰剂。				

[0347] COVID-19对主要疗效评估的影响

[0348] 对2020年3月15日(参与试验的大多数国家的COVID-19封控的估计日期)之前收集的所有数据,使用与主要分析所述相同的MMRM模型进行补充分析。由于COVID-19的影响,fITT群体中17%的受试者和eITT群体中19%的受试者有至少一项MADRS评估被排除在模型之外。分析结果证实了eITT群体和fITT群体中的主要疗效分析结果。eITT和fITT的LS平均值差的估计值分别为-3.0(80%单侧CI上限为-1.88)和-3.4(80%单侧CI上限为-2.51)。

[0349] (ii) 次要终点

[0350] 治疗期内的MADRS缓解率

[0351] 在治疗第6周时,eITT群体中的阿替卡普兰和安慰剂的MADRS缓解(MADRS总评分 $\leq$ 10)的受试者的百分比分别为16.9%和16.9%。fITT群体中的阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周的缓解率分别为31.2%和22.2%。对于两个群体(eITT和fITT),使用卡方检验,在治疗第6周时均未检测到显著的治疗差异(分别为双侧 $p=0.999$ 和 $p=0.203$)。参见图8和图9。

[0352] 治疗期内的MADRS反应率(至少30%的改善)

[0353] 在eITT群体中,阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周时的MADRS总评分改善 $\geq 30\%$ 的受试者百分比分别为57.6%和45.8%。在fITT群体中,阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周的反应率分别为61.8%和44.4%。对于两个群体,治疗第6周时的治疗差异在20%双侧显著性水平上均具有显著性(卡方检验:eITT的 $p=0.197$,并且fITT的 $p=0.029$)。

[0354] 治疗期内的MADRS反应率(至少50%的改善)

[0355] 在eITT群体中,阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周时的MADRS总评分改善 $\geq 50\%$ 的受试者百分比分别为35.6%和22.0%。在fITT群体中,阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周的反应率分别为38.2%和23.5%。对于两个群体,治疗第6周时的治疗差异在20%双侧显著性水平上均具有显著性(卡方检验:eITT的 $p=0.104$,并且fITT的 $p=0.046$)。参见表10和图10至图13。

[0356]

表 10: 安慰剂导入期期间的有反应者和无反应者的治疗第 6 周时的 MADRS 总评分相对于治疗基线的变化		
终点值	安慰剂	阿替卡普兰 10 毫克 (mg)
分析的受试者数量	81	77
单位: 量表上的评分		
度量类型: 最小二乘平均值 (标准误差)	-6.5±0.78	-9.6±0.79
P 值	=0.0017	
参数类型	最小二乘平均值差	
点估计值	-3.1	
置信区间		
水平	80%	
侧	单侧	

[0357]

下限	-
上限	-2.21
可变性估计值	平均值标准误差
分散值	1.05

[0358] 从治疗基线到治疗第6周的SHAPS总评分的变化

[0359] 富集ITT分析集

[0360] 在eITT群体中,在高快感缺乏水平(基线SHAPS总评分 ≥ 38)的受试者亚组中,观察到相较于低快感缺乏水平($20 \leq$ 基线SHAPS总评分 < 38)的受试者的更大的治疗第6周时的阿替卡普兰和安慰剂之间的差异。效应量分别为0.38和0.11。

[0361] 治疗基线时的平均(SD)SHAPS总评分为36.6(5.45),范围为20至50。阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周时的SHAPS总评分相对于治疗基线的平均变化(SD)分别为-4.6(6.23)和-4.2(5.04)。观察到的效应量为0.07。参见表11以及图14和图23。

[0362]

表 11: SHAPS 总评分: 治疗期期间的相对于安慰剂的平均变化; eITT 分析集					
分析访问 治疗	否	相对于基线的 平均变化 (SD)	安慰剂的平均 变化 (SD 合并)	相对于 安慰剂的平 均变化的 90% CI	效应 量
治疗第 1 周					
安慰剂	61	-1.3 (3.17)			
阿替卡普兰	60	-1.9 (4.30)	-0.6 (3.77)	[-1.7,0.6]	-0.15
治疗第 3 周					
安慰剂	59	-2.2 (4.65)			
阿替卡普兰	59	-3.4 (5.25)	-1.2 (4.96)	[-2.8,0.3]	-0.25
治疗第 4 周					
安慰剂	60	-3.3 (4.47)			
阿替卡普兰	57	-4.5 (5.89)	-1.2 (5.21)	[-2.8,0.4]	-0.23
治疗第 5 周					
安慰剂	60	-3.9 (4.88)			
阿替卡普兰	56	-4.3 (6.07)	-0.4 (5.49)	[-2.1,1.3]	-0.08
治疗第 6 周					
安慰剂	59	-4.2 (5.04)			
阿替卡普兰	59	-4.6 (6.23)	-0.4 (5.66)	[-2.1,1.3]	-0.07
相对于基线的负变化指示改善。相对于安慰剂的负变化指示阿替卡普兰效应有利。负效应量偏向阿替卡普兰; 正效应量偏向安慰剂。					

[0363] SHAPS总评分的变化用与MADRS总评分相同的MMRM模型进行分析。在治疗第6周时,阿替卡普兰和安慰剂之间的80%双侧CI的估计LS平均值差为-0.7[-1.81,0.41]。参见图4和表12和表13以及图15。相对应的p值为0.419。

表 12: SHAPS 总评分: MMRM 结果—估计 LS 平均值和与安慰剂的比较; eITT 分析集

			自基线的变化				
分析访问 治疗	否	平均值 (SD)	平均值 (SD)	LS 平均值 (SE)	LS 平均值差 (SE) \ 治疗安慰剂	差的 60%置 信区间	p 值 ^a
治疗第 1 周							
安慰剂	61	35.5 (6.00)	-1.3 (3.17)	-0.9 (0.63)			
阿替卡普兰	60	34.5 (5.63)	-1.9 (4.30)	-1.7 (0.64)	-0.8 (0.86)	[-1.90,0.31]	0.3542
治疗第 3 周							
安慰剂	59	34.9 (6.09)	-2.2 (4.65)	-1.8 (0.64)			
阿替卡普兰	59	33.0 (6.39)	-3.4 (5.25)	-3.2 (0.64)	-1.4 (0.86)	[-2.53,-0.31]	0.1005
治疗第 4 周							
安慰剂	60	33.7 (5.89)	-3.3 (4.47)	-2.9 (0.63)			
阿替卡普兰	57	32.0 (6.24)	-4.5 (5.89)	-4.3 (0.64)	-1.4 (0.86)	[-2.48,-0.26]	0.1131
治疗第 5 周							
安慰剂	60	33.1 (5.88)	-3.9 (4.88)	-3.5 (0.64)			
阿替卡普兰	56	32.4 (6.61)	-4.3 (6.07)	-4.0 (0.64)	-0.5 (0.87)	[-1.65,0.57]	0.53 32
治疗第 6 周							
安慰剂	59	32.9 (6.04)	-4.2 (5.04)	-3.7 (0.64)			
阿替卡普兰	59	31.9 (6.60)	-4.6 (6.23)	-4.4 (0.64)	-0.7 (0.87)	[-1.81,0.41]	0.41 88
^a 对于治疗间无差异的情况, 通过以受试者为随机效应; 以国家、治疗、时间、时间/治疗相互作用为因子; 并以基线 SHAPS 总评分为连续协变量的 MMRM 模型进行双侧检测。采用 AR(1)方差-协方差矩阵。							

表 13: SHAPS 总评分: MMRM 结果—估计 LS 平均值和与安慰剂的比较; fITT 分析集

			自基线的变化				
分析访问 治疗	否	平均值 (SD)	平均值 (SD)	LS 平均值 (SE)	LS 平均值 差 (SE) \ 治疗安慰剂	差的 60%置 信区间	p 值 ^a
治疗第 1 周							
安慰剂	83	34.8 (5.86)	-1.5 (3.57)	-1.0 (0.54)			
阿替卡普兰	83	32.9 (6.09)	-2.0 (4.05)	-1.9 (0.54)	-1.0 (0.72)	[-1.88,-0.02]	0.18 88
治疗第 3 周							
安慰剂	81	34.3 (6.36)	-2.2 (5.11)	-1.7 (0.54)			

[0366]

阿替卡普兰	80	31.9 (6.54)	-3.2 (5.07)	-3.1 (0.54)	-1.4 (0.73)	[-2.32,-0.45]	0.05 80
治疗第4周							
安慰剂	82	33.4 (5.70)	-3.0 (4.41)	-2.5 (0.54)			
阿替卡普兰	78	30.8 (6.37)	-4.2 (5.70)	-4.1 (0.55)	-1.6 (0.73)	[-2.51,-0.63]	0.03 21
治疗第5周							
安慰剂	82	32.6 (5.63)	-3.8 (4.76)	-3.3 (0.55)			
阿替卡普兰	77	30.9 (6.76)	-4.3 (5.70)	-4.1 (0.55)	-0.8 (0.73)	[-1.71, 0.17]	0.29 12
治疗第6周							
安慰剂	81	32.2 (5.81)	-4.2 (4.98)	-3.7 (0.55)			
阿替卡普兰	77	30.5 (6.98)	-4.7 (5.91)	-4.5 (0.55)	-0.8 (0.73)	[-1.79, 0.10]	0.25 03
^a 对于治疗间无差异的情况,通过以受试者为随机效应;以国家、治疗、时间、时间/治疗相互作用为因子;并以基线 SHAPS 总评分为连续协变量的 MMRM 模型进行双侧检测。采用 AR(1)方差-协方差矩阵							

[0367] 在治疗第6周时,阿替卡普兰和安慰剂之间的80%双侧CI的估计LS平均值差为-0.8[-1.79,0.10]。相对应的p值为0.250。参见图4和图5。

[0368] 全ITT分析集

[0369] 在fITT群体中观察到类似的趋势,并且与在eITT群体中所观察到的相比,差异的幅度更大。效应量分别为0.51和0.29。治疗基线时的平均(SD)基线SHAPS总评分为35.6(5.67),范围为14至50。fITT群体的阿替卡普兰和安慰剂的治疗第6周时的SHAPS总评分相对于治疗基线的平均变化与eITT中的变化类似,分别为-4.7(5.91)和-4.2(4.98)。观察到的效应量为0.08。参见表14。

[0370]

表 14: SHAPS 总评分: 治疗期期间的相对于安慰剂的平均变化; fITT 分析集					
分析访问 治疗	否	相对于基线的平均 变化 (SD)	安慰剂的平均 变化 (SD 合并)	相对于 安慰剂的平 均变化的 90% CI	效应 量
治疗第1周					
安慰剂	83	-1.5 (3.57)			
阿替卡普兰	83	-2.0 (4.05)	-0.6 (3.82)	[-1.5,0.4]	-0.15
治疗第3周					
安慰剂	81	-2.2 (5.11)			
阿替卡普兰	80	-3.2 (5.07)	-1.0 (5.09)	[-2.4,0.3]	-0.20
治疗第4周					
安慰剂	82	-3.0 (4.41)			
阿替卡普兰	78	-4.2 (5.70)	-1.2 (5.08)	[-2.5,0.1]	-0.23
治疗第5周					
安慰剂	82	-3.8 (4.76)			
阿替卡普兰	77	-4.3 (5.70)	-0.5 (5.24)	[-1.8,0.9]	-0.09
治疗第6周					
安慰剂	81	-4.2 (4.98)			
阿替卡普兰	77	-4.7 (5.91)	-0.5 (5.45)	[-1.9,1.0]	-0.08
相对于基线的负变化指示改善。相对于安慰剂的负变化指示阿替卡普兰效应有利。负效应量偏向阿替卡普兰;正效应量偏向安慰剂。					

[0371]

[0372] 根据基线时的快感缺乏水平,从治疗基线到治疗第6周的MADRS总评分变化

[0373] 富集ITT分析集

[0374] 在治疗基线时具有高快感缺乏水平 (SHAPS总评分 ≥ 38) 的受试者亚组 (n=53) 中, 观察到相较于低快感缺乏水平 ($20 \leq$ 基线SHAPS总评分 < 38) 的受试者 (n=65) 的更大的治疗第6周时的阿替卡普兰和安慰剂之间的差异, 分别为: $[-7.5, 0.7]$ 90% 双侧CI条件下的-3.4 以及 $[-4.2, 2.5]$ 90% 双侧CI条件下的-0.9 (表15)。观察到的效应量分别为0.38和0.11。

[0375]

表 15: MADRS (蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表) 总评分: 根据治疗基线时的快感缺乏水平的治疗期期间的相对于安慰剂的平均变化; eITT 分析集					
分析访问 治疗	否	平均值变化 来自基线 (SD)	安慰剂的平均 变化 (SD 合并)	相对于 安慰剂的平均 变化的 90% CI	效应 量
<u>低快感缺乏</u>					
治疗第 1 周					
安慰剂	34	-1.8 (3.43)			
阿替卡普兰	34	-2.3 (5.03)	-0.5 (4.30)	$[-2.2, 1.2]$	-0.12
治疗第 3 周					
安慰剂	32	-4.8 (5.70)			
阿替卡普兰	33	-4.9 (5.99)	-0.1 (5.85)	$[-2.5, 2.4]$	-0.01
治疗第 4 周					
安慰剂	33	-6.5 (6.16)			
阿替卡普兰	32	-6.4 (7.40)	0.0 (6.80)	$[-2.8, 2.9]$	0.01
治疗第 5 周					
安慰剂	33	-7.6 (6.80)			
阿替卡普兰	29	-7.2 (6.46)	0.3 (6.65)	$[-2.5, 3.2]$	0.05
治疗第 6 周					
安慰剂	32	-8.3 (8.25)			
阿替卡普兰	33	-9.2 (8.01)	-0.9 (8.13)	$[-4.2, 2.5]$	-0.11
<u>高快感缺乏</u>					
治疗第 1 周					
安慰剂	27	-2.7 (4.08)			
阿替卡普兰	26	-4.6 (5.25)	-1.8 (4.69)	$[-4.0, 0.3]$	-0.39
治疗第 3 周					
安慰剂	27	-3.6 (6.35)			
阿替卡普兰	26	-6.7 (6.83)	-3.0 (6.59)	$[-6.1, 0.0]$	-0.46
治疗第 4 周					
安慰剂	27	-6.3 (7.34)			
阿替卡普兰	25	-8.5 (7.26)	-2.2 (7.30)	$[-5.6, 1.2]$	-0.30
治疗第 5 周					
安慰剂	27	-7.1 (7.67)			
阿替卡普兰	26	-9.7 (8.18)	-2.6 (7.93)	$[-6.3, 1.0]$	-0.33
治疗第 6 周					
安慰剂	27	-8.1 (9.01)			
阿替卡普兰	26	-11.5 (8.95)	-3.4 (8.98)	$[-7.5, 0.7]$	-0.38
低快感缺乏水平 (治疗基线时的 SHAPS 总评分 ≥ 20 且 < 38) , 高快感缺乏水平 (治疗基线时的 SHAPS 总评分 ≥ 38) 。 MADRS 总评分在 0 至 60 的范围内, 评分越高指示抑郁症的严重程度越高。					

[0376]

[0377] 全ITT分析集

[0378] 在fITT群体中观察到类似的趋势。与在eITT群体中相比, 差异的幅度更大: 对于高快感缺乏水平受试者 (n=63) , 在 $[-8.4, -0.8]$ 90% 双侧CI条件下为-4.6, 并且对于低快感缺乏水平受试者 (n=94) , 在 $[-5.0, 0.4]$ 90% 双侧CI条件下为-2.3。参见表16。观察到的效应量分别为0.51和0.29。

[0379]

表 16: MADRS (蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表) 总评分: 根据治疗基线时的快感缺乏水平的治疗期期间的相对于安慰剂的平均变化; ITT 分析集					
分析访问 治疗	否	相对于基线的平 均变化 (SD)	安慰剂的平均变化 (SD 合并)	相对于安慰剂的 平均变化的 90% CI	效应 量
<u>低快感缺乏</u>					
治疗第 1 周					
安慰剂	49	-1.3 (4.17)			
阿替卡普兰	52	-2.4 (4.59)	-1.0 (4.39)	[-2.5,0.4]	-0.24
治疗第 3 周					
安慰剂	47	-3.6 (6.04)			
阿替卡普兰	49	-4.1 (6.67)	-0.5 (6.37)	[-2.7,1.7]	-0.08
治疗第 4 周					
安慰剂	48	-4.9 (6.53)			
阿替卡普兰	48	-6.4 (6.77)	-1.5 (6.65)	[-3.8,0.8]	-0.23
治疗第 5 周					
安慰剂	48	-6.6 (6.82)			
阿替卡普兰	45	-7.3 (6.90)	-0.7 (6.86)	[-3.1,1.7]	-0.10
治疗第 6 周					
安慰剂	47	-6.5 (8.11)			
阿替卡普兰	47	-8.8 (7.48)	-2.3 (7.80)	[-5.0,0.4]	-0.29
<u>高快感缺乏</u>					
治疗第 1 周					
安慰剂	34	-2.4 (3.71)			
阿替卡普兰	30	-4.4 (5.04)	-2.0 (4.38)	[-3.8,-0.1]	-0.45
治疗第 3 周					
安慰剂	34	-3.1 (7.17)			
阿替卡普兰	30	-6.9 (6.66)	-3.8 (6.94)	[-6.7,-0.9]	-0.54
治疗第 4 周					
安慰剂	34	-4.8 (7.75)			
阿替卡普兰	29	-8.6 (7.32)	-3.8 (7.56)	[-7.0,-0.6]	-0.50
治疗第 5 周					
安慰剂	34	-6.2 (7.72)			
阿替卡普兰	30	-10.2 (8.04)	-4.0 (7.87)	[-7.3,-0.7]	-0.51
治疗第 6 周					
安慰剂	34	-6.8 (9.30)			
阿替卡普兰	29	-11.3 (8.69)	-4.6 (9.03)	[-8.4,-0.8]	-0.51
低快感缺乏水平 (治疗基线时的 SHAPS 总评分 $\geq$ 20 且 $<$ 38), 高快感缺乏水平 (治疗基线时的 SHAPS 总评分 $\geq$ 38)。MADRS 总评分在 0 至 60 的范围内, 评分越高指示抑郁症的严重程度越高。					

[0380]

[0381] 该数据说明,划分为高快感缺乏及低快感缺乏对治疗MDD有益处:阿替卡普兰有更高的治疗效应。此外,与低快感缺乏相比,高快感缺乏患者的安慰剂反应更低。

[0382] 治疗时的CGI-S总评分相对于治疗基线的变化

[0383]

表 17: 治疗时的 CGI-S 总评分相对于治疗基线的变化		
终点值	安慰剂	阿替卡普兰 10 毫克 (mg)
分析的受试者数量	59	59
单位: 量表上的评分		
度量类型: 算术平均值 (SD)	-0.76 $\pm$ 0.858	-0.92 $\pm$ 1.039

[0384] 治疗第6周时的SMDDs总评分相对于治疗基线的变化

表 18: 治疗周时的 SMDDS 总评分相对于治疗基线的变化

终点值	安慰剂	阿替卡普兰 10 毫克 (mg)
分析的受试者数量	59	59
单位: 量表上的评分		
度量类型: 算术平均值 (SD)	-8.49±9.567	-8.03±9.957

[0386] 在治疗第6周时具有SATE评分的受试者数量

表 19: 在治疗第 6 周时具有 SATE 评分的受试者数量

终点值	安慰剂	阿替卡普兰 10 毫克 (mg)
分析的受试者数量	61	60
单位: 受试者		

[0388]

总体抑郁症 (恶化) (n= 40, 30)	1	0
总体抑郁症 (无变化) (n= 40, 30)	12	9
总体抑郁症 (改善) (n= 40, 30)	27	21
抑郁症恶化 (略有恶化) (n= 1, 0)	1	0
抑郁症恶化 (严重恶化) (n= 1, 0)	0	0
抑郁症恶化 (极严重恶化) (n=1,0)	0	0
抑郁症略有改善 (n=27, 21)	13	15
抑郁症大有改善 (n=27, 21)	11	6
抑郁症极大改善 (n=27, 21)	3	0

[0389] 治疗第6周时的HAM-A6总评分相对于治疗基线的变化

表 20: 治疗第 6 周时的 HAM-A6 总评分相对于治疗基线的变化

终点值	安慰剂	阿替卡普兰 10 毫克 (mg)
分析的受试者数量	59	59
单位: 量表上的评分		
度量类型: 算术平均值 (SD)	-2.19±2.837	-2.73±2.651

[0391] 这些数据表明,与安慰剂相比,阿替卡普兰治疗患者的HAMA6评分有更大的改善。

[0392] 治疗第6周时的SIGH-A结构化访谈指南评分相对于治疗基线的变化

表 21: 治疗第 6 周时的 SIGH-A 结构化访谈指南评分相对于治疗基线的变化

终点值	安慰剂	阿替卡普兰 10 毫克 (mg)
分析的受试者数量	59	59
单位: 量表上的评分		
度量类型: 算术平均值 (SD)	-5.37±6.549	-5.85±5.369

[0394] 阿替卡普兰的最大血浆浓度 ($C_{\max}$)

[0395] $C_{\max}$ 被定义为阿替卡普兰的最大血浆浓度。eITT群体包括被随机化进入治疗期,接受至少一剂研究药物并且在治疗期期间进行至少一次基线后MADRS评估的所有参与的导入安慰剂无反应者。此处的“N” (分析的受试者数量) 包括该终点可评价的受试者数量。此处的“n” (分析的数量) 包括指定时间点类别可评价的所有受试者。

表 22: 阿替卡普兰 (10mg) 的 $C_{\max}$

[0396]	分析的受试者数量	58
	单位: 纳克每毫升 (ng/mL)	
	度量类型: 算术平均值 (SD)	
	第 1 周 (n = 56)	32.7±10.9
	第 3 周 (n = 56)	33.5±11.1
	第 6 周 (n = 56)	34.3±11.1
	该终点没有统计分析。	

[0397] (iii) 安全性终点

[0398] 总的来说,在全安全性分析集中,阿替卡普兰组中40/85(47.1%)的受试者和安慰剂组中30/84(35.7%)的受试者在治疗期期间经历了至少一次TEAE。参见表23。

表 23: 治疗期期间的治疗突发不良事件的总体汇总; 全安全性分析集

[0399]		安慰剂 (N=84) n (%)	阿替卡普兰 10mg (N=85) n (%)	总计 (N=169) n (%)
	发生 1 个或多个 TEAE 的受试者	30 (35.7)	40 (47.1)	70 (41.4)
	受非严重不良事件影响的受试者总数	9 (10.7%)	23 (27.1%)	
	发生药物相关 TEAE 的受试者 ^a	13 (15.5)	20 (23.5)	33 (19.5)
	发生导致死亡的 TEAE 的受试者	0	0	0
	发生 1 次或多次严重 TEAE 的受试者	1 (1.2)	0	1 (0.6)
	发生导致中断药剂的 TEAE 的受试者	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)

^a该类别中包括了可能、很可能、非常可能的药物关系。受试者由在治疗期期间接受的治疗表示。

[0400] 治疗期期间最常见的TEAE为头痛(在阿替卡普兰组中,10/85(即11.8%)的受试者有过经历,并且在安慰剂组中,6/84(即7.1%)的受试者有过经历)和腹泻(在阿替卡普兰组中,7/85(即8.2%)的受试者有过经历,并且在安慰剂组中,2/84(即2.4%)的受试者有过经历)。参见表24。

表 24: 根据身体系统或器官分类和字典衍生术语的治疗期间的任一治疗组中≥5%的受试者发生的治疗突发不良事件; 全安全性分析集

[0401]		安慰剂 (N=84) n (%)	阿替卡普兰 10mg (N=85) n (%)	总计 (N=169) n (%)
	身体系统 优选术语			
	发生不良事件的受试者总数	30 (36)	40 (47)	70 (41)
	感染和侵染	9 (11)	13 (15)	22 (13)
[0402]	鼻咽炎	2 (2)	5 (6)	7 (4)
	神经系统疾病	9 (11)	13 (15)	22 (13)
	头痛	6 (7)	10 (12)	16 (10)
	胃肠道疾病	9 (11)	12 (14)	21 (12)
	腹泻	2 (2)	7 (8)	9 (5)
	皮肤及皮下组织异常	3 (4)	6 (7)	9 (5)
	瘙痒	0	5 (6)	5 (3)

以每组中的受试者数量作为分母来计算百分比。报道的字典版本: MedDRA 22.1。受试者由在治疗期期间接受的治疗表示。

[0403] 共有2名受试者在治疗期期间因治疗突发不良事件而中断治疗:阿替卡普兰10组的1名受试者因腹泻、恶心、呕吐和头痛而中断治疗,安慰剂组的另一名受试者因急性结石

性胆囊炎而中断治疗。

[0404] 总的来说,17/169的受试者在治疗期期间发生了特别感兴趣的TEAE:阿替卡普兰组中有13/85 (15.3%)的受试者,而安慰剂组中有4/84 (4.8%)的受试者。在治疗阶段期间最常见的治疗突发不良事件是头痛和腹泻。在治疗期期间最常见的特别感兴趣的TEAE是腹泻和瘙痒(在阿替卡普兰组中,5/85(即5.9%)的受试者有过经历,并且在安慰剂组中,0/84的受试者有过经历)。安慰剂组还有1名患者(1.19%)经历了急性胆囊炎,相比之下,接受阿替卡普兰治疗的患者中经历急性胆囊炎的数量为0。参见表25。

表 25: 治疗期期间的特别感兴趣的治疗突发不良事件; 全安全性分析集			
	安慰剂 (N=84)	阿替卡普兰 10mg (N=85)	总计 (N=169)
身体系统 优选术语	n (%)	n (%)	n (%)
发生特别感兴趣的不良事件的受试者 总数	4 (4.8)	13 (15.3)	17 (10.1)
胃肠道疾病	4 (4.8)	9 (10.6)	13 (7.7)
[0405] 与治疗因果相关的死亡/所有死亡			
腹泻	2 (2.4)	7 (8.2)	9 (5.3)
上腹痛	2 (2.4)	0	2 (1.2)
消化不良	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
腹痛	0	1 (1.2)	1 (0.6)
皮肤及皮下组织异常	0	5 (5.9)	5 (3.0)
瘙痒	0	5 (5.9)	5 (3.0)
以每组中的受试者数量作为分母来计算百分比。报道的字典版本: MedDRA 22.1。受试者由在治疗期期间接受的治疗表示。			

[0406] 发生两个严重不良事件。安慰剂组的一名受试者在治疗期期间经历了急性结石性胆囊炎,另一名受试者在导入期期间产生自杀意念。两名受试者因这些AE而中断治疗。

[0407] 未报告死亡。

[0408] (iv) 快感缺乏分析

[0409] 较大的fITT组中的患者保持了与eITT组一致的基线水平的抑郁症和快感缺乏严重程度。参见表26至表28。

表 26: 受试者在治疗基线时发生快感缺乏的频率; ITT 分析集			
	否	无快感缺乏 (SHAPS 总评分<20)	快感缺乏 (SHAPS 总评分≥20)
基线/第 22 天			
[0410] 安慰剂	83	0	83 (100%)
阿替卡普兰	83	1 (1.2%)	82 (98.8%)
总计	166	1 (0.6%)	165 (99.4%)
快感缺乏的分类基于第 22 天访诊时计算的 SHAPS 总评分			

[0411] 结果说明,基线时快感缺乏越多的患者,治疗效应越好。参见图16。

[0412]

表 27: 受试者在治疗基线时和治疗第 6 周时发生不同水平的快感缺乏的频率; eITT 分析集				
	否	无快感缺乏 (SHAPS 总评分<20)	低水平的快感缺乏 (20<=SHAPS 总评分<38)	高水平的快感缺乏 (SHAPS 总评分>=38)
治疗基线				
安慰剂	61	0	34 (55.74%)	27 (44.26%)
阿替卡普兰	60	0	34 (56.67%)	26 (43.33%)
总计	121	0	68 (56.2%)	53 (43.8%)
治疗第 6 周				
安慰剂	59	0	46 (77.97%)	13 (22.03%)
阿替卡普兰	59	3 (5.08%)	48 (81.36%)	8 (13.56%)
总计	118	3 (2.54%)	94 (79.66%)	21 (17.8%)
快感缺乏的分类基于治疗基线和治疗第 6 周分析访诊时重新计算的 SHAPS 总评分。				

[0413]

表 28: 受试者在治疗基线时和治疗第 6 周时发生不同水平的快感缺乏的频率; fITT 分析集				
	否	无快感缺乏 (SHAPS 总评分<20)	低水平的快感缺乏 (20>=SHAPS 总评分<38)	高水平的快感缺乏 (SHAPS 总评分>=38)
治疗基线				
安慰剂	83	0	49 (59.04%)	34 (40.96%)
阿替卡普兰	83	1 (1.2%)	52 (62.65%)	30 (36.14%)
总计	166	1 (0.6%)	101 (60.84%)	64 (38.55%)
治疗第 6 周				
安慰剂	81	0	66 (81.48%)	15 (18.52%)
阿替卡普兰	77	7 (9.09%)	62 (80.52%)	8 (10.39%)
总计	158	7 (4.43%)	128 (81.01%)	23 (14.56%)
快感缺乏的分类基于治疗基线和治疗第 6 周分析访诊时重新计算的 SHAPS 总评分。				

[0414] 结果说明,基线时快感缺乏越多的患者,治疗效应越好。参见图17A和图17B。在图17A(即高快感缺乏组)中,安慰剂+口服抗抑郁药组表现出比图17B中的低快感缺乏组更少的安慰剂反应。类似地,与低快感缺乏组相比,阿替卡普兰+口服抗抑郁药组在高快感缺乏组中的治疗效应更高。总的来说,在高快感缺乏组中,每单个时间点(从第1周开始)的效应量都更大。在第6周时,高快感缺乏组的LSMD是低快感缺乏组的两倍以上。此外,当观察症状水平时,与低快感缺乏亚组相比,高快感缺乏亚组中与快感缺乏和焦虑相关的各项的改善更大。参见图18。

[0415] (v) 体重变化

[0416] 在导入基线时间点,安慰剂组受试者的平均体重为76.17kg,而阿替卡普兰组受试者的平均体重为78.66kg。在双盲治疗阶段6周后,安慰剂组的平均体重为75.75kg,而阿替卡普兰组的平均体重为78.57kg。这表明,在为期6周的双盲治疗期内,两组的体重保持相对稳定。这是出乎意料的,因为MDD的其他辅助治疗会导致平均体重增加。参见Thase M等人J Clin Psych.2015;76(9),1224-1231;Thase,J Clin Psych.2015,76(9):1232-1240;El Khalili,Int J Neuropsychopharmacol.2010,13,917-932;Marcus,J.Clin.Psychopharmacol.2008,28:156-165;Berman,J.Clin.Psychiatry 2007;68:843-853;Berman,American College of Neuropsychopharmacology,2008,Annual Meeting Abstracts(亚利桑那州斯科茨代尔,2008年12月7日至11日)。田纳西州纳什维尔,ACNP,2008;Earley,American College of Neuropsychopharmacology,2007,Annual Meeting Abstracts(佛罗里达州博卡拉顿,2007年12月9日至13日)。田纳西州纳什维尔,ACNP,2007。参见表29。

表 29: 治疗组的平均体重 (kg)			
[0417]		安慰剂 n=84	阿替卡普兰 n=85
	筛选, 平均值 (SE)	76.39 (1.61)	78.42 (1.65)
	导入基线, 平均值 (SE)	76.17 (1.61)	78.66 (1.65)
	停药基线, 平均值 (SE)	75.75 (1.62)	78.57 (1.71)
	绝对变化 (停药-导入)	-0.42	-0.09
	相对变化%	-0.55%	-0.11%

[0418] (vi) 完成率

[0419] 通过筛选阶段的患者进入导入阶段,随后进入双盲阶段。在导入阶段期间对安慰剂有反应的患者被标记为无反应者。对安慰剂没有反应的患者被标记为无反应者。双盲治疗阶段再持续6周,之后患者进入停药期。

[0420] 在富集群体的121名受试者中(阿替卡普兰组60名,安慰剂组61名),117名(96.7%)完成了研究。全ITT分析集的总体完成率为95%。相比之下,辅助阿立哌唑研究的完成率为大约85%(Pae,CNSDrugs,2011;25,109-127),辅助喹硫平的完成率为45%至62%(El Khalili如上引用)。共有4名受试者(3.3%)中断了研究:2名安慰剂治疗组受试者和2名阿替卡普兰治疗组受试者。参见表30和表31。

表 30: 完成/提前退出信息; eITT 分析集			
[0421]	安慰剂 (N=61)	阿替卡普兰 10mg (N=60)	总计 (N=121)
	受试者完成治疗/试验		

[0422]	完成	59 (96.7%)	58 (96.7%)	117 (96.7%)
	退出	2 (3.3%)	2 (3.3%)	4 (3.3%)
	退出/终止的原因			
	没有疗效	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
	不依从药物用药	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
	受试者撤回	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
	其他	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
以每组中的受试者数量作为分母来计算百分比。				

表 31: 完成/提前退出信息; 全安全性分析集			
	安慰剂 (N=84)	阿替卡普兰 10mg (N=85)	总计 (N=169)
受试者完成治疗/试验			
完成	81 (96.4%)	79 (92.9%)	160 (94.7%)
退出	3 (3.6%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)
退出/终止的原因			
不良事件	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
没有疗效	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
不依从药物用药	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
方案偏差	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
受试者撤回	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
其他	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
以每组中的受试者数量作为分母来计算百分比。			

[0424] (vii) 性功能

[0425] 性功能障碍是抗抑郁药治疗的常见副作用,并且可能会令患者及其性伴侣非常烦恼。重性抑郁症本身与性功能障碍的增加有关,并且已知药物治疗中的多种药物治疗会使性功能进一步恶化。在一项对法国近5000名患者的大型调查中,估计在未经治疗的MDD患者中,性功能障碍的患病率为65%。在用抗抑郁药治疗的患者中,性功能障碍的患病率增加到71%。

[0426] 性快感是享乐情调的重要组成部分。大脑奖赏回路由几个区域控制:伏隔核、腹侧被盖区和杏仁核。假设用κ阿片受体治疗可恢复过度激活患者的正常稳态平衡。用阿替卡普兰治疗可能会改善快感缺乏的症状。与奖赏回路相关的其他症状包括:性快感、缺乏兴趣和缺乏享受感。

[0427] 患者的性功能使用标准的、广为接受的评定量表ASEX来衡量。参见

[0428] 表32。

表 32: 根据治疗组的 ASEX 评分		
	安慰剂 n=84	阿替卡普兰 n=85
[0429] 基线	22.04	21.26
终点	21.36	19.79
绝对变化	-0.68	-1.47
相对变化%	-3.09%	-6.91%

[0430] 阿替卡普兰和安慰剂的第6周的ASEX总评分相对于治疗基线的平均变化(SD)分别为-1.5(4.02)分和-0.7(2.98)分。ASEX上的较低评分指示改善。与安慰剂相比,阿替卡普兰组在第6周时的评分下降更大。这是出乎意料的,因为使用其他药剂的辅助治疗预计会使性功能恶化,即ASEX评分随时间而增加。参见图19。

[0431] 接受阿替卡普兰治疗的患者在性功能方面有显著的改善。还对个别项水平的变化进行了检查,发现最大的变化出现在与完成快感相关的各项中:性高潮满足、达到性高潮和阴道润滑/勃起。大多数的改善可见于图20的第3项、第4项和第5项。

[0432] (viii) 起效

[0433] 从研究中可估计出阿替卡普兰的起效。图7B描绘了相对于基线的最小二乘平均值变化。早至第3周便可观察到偏向阿替卡普兰的显著治疗效应。在这一点上,阿替卡普兰在统计学上表现出比安慰剂更好的效应。

[0434] 实施例2:作为辅助抗抑郁药疗法的单剂量阿替卡普兰

[0435] 研究设计:一项为期6周、多中心、双盲、随机化、安慰剂对照的研究,其旨在评估阿替卡普兰在患有MDD及显著的快感缺乏(MDD ANH+)并且在当前抑郁发作中对SSRI或5-羟色胺和SNRI的反应不足的成年受试者和老年受试者(18岁至74岁)中的疗效、安全性和耐受性。参见图21。

[0436] 对于所有受试者,本研究将由3个阶段组成:资格筛选阶段(第一剂施用前至多4周)、为期6周的双盲治疗阶段和为期1周至2周的随访。完成双盲阶段的受试者可参与开放标签长期安全性研究。

[0437] 样本量和随机化:大约544名患有显著的快感缺乏(MDD ANH+)和无显著的快感缺乏(MDD ANH-)的MDD受试者将按照1:1的比例随机化到辅助安慰剂或阿替卡普兰,以获得至少314名满足MDD ANH+的预定义标准以符合纳入主要分析的条件条件的成年受试者。随机化将根据研究场所、年龄组(成人[<65岁]、老年人[≥65岁])、基线快感缺乏和基线MADRS总评分进行分层。在整个研究期间,所有受试者将继续服用基线抗抑郁药(SSRI/SNRI)。

[0438] 剂量和施用除了将在整个研究期间继续服用的基线SSRI/SNRI外,所有符合条件的受试者将接受阿替卡普兰或安慰剂。研究药物将每日服用。

[0439] 纳入标准:

- [0440]
1. 年龄为 18 岁至 74 岁（含 18 岁和 74 岁）。
 2. 基于在筛选和基线时进行的身体检查（包括简短的神经系统检查）、病史、生命体征（包括血压）以及 12 导联 ECG，病情稳定。如果存在纳入和排除标准中未指定的任何异常情况，则必须确定其显著性。
 3. 基于在筛选时进行的临床实验室检测，病情稳定。如果血清化学组套、血液学或尿液分析的结果超出正常参考范围，则在筛选阶段允许对可能导致排除的异常实验室值进行一次重新检测。
 4. 基于临床评估和 SCID-CT，满足无精神病性特征的复发性或单次发作 MDD 的 DSM-5 诊断标准（DSM-5 296.22、296.23、296.32 或 296.33）。65 岁或以上的受试者必须在 55 岁之前经历过首次抑郁症发作。当前抑郁发作的持续时间必须 ≤18 个月。
 5. 对至少 1 种但不超过 2 种抗抑郁药（SSRI/SNRI）的反应不足，该抗抑郁药在当前抑郁症发作中以足够的剂量和持续时间施用。反应不足被定义为抑郁症状严重程度降低 26% 至 <50% 并且总体耐受性良好，如通过 MGH-ATRQ 所评估。足量试验被定义为持续至少 6 周（并且在当前发作中不超过 12 个月）的抗抑郁药治疗（其剂量为 MGH-ATRQ 中规定的稳定治疗剂量或高于该稳定治疗剂量），必须包括受试者当前的抗抑郁药治疗。如果受试者在当前发作中接受了 2 种剂量和持续时间足够的 SSRI/SNRI 治疗，并且两者均表现出 ≤25% 的改善，则基于排除标准（第一项排除标准），受试者不合格。
 6. 必须确认当前重性抑郁发作、抑郁症状严重程度、是否存在快感缺乏以及当前抑郁发作中的抗抑郁药治疗反应。在筛选时，正在接受以下任何一种用于治疗抑郁症状的 SSRI 或 SNRI：西酞普兰、度洛西汀、艾司西酞普兰、氟伏沙明、氟西汀、米那普仑、左米那普仑、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛、去甲文拉法辛，该药剂可为任何剂型并在参与国可用，其以稳定剂量（治疗剂量水平）持续至少 6 周并且在当前发作中持续不超过 12 个月。上述 SSRI/SNRI 需要被批准用于 MDD 的治疗。接受使用氟伏沙明作为基线 SSRI 并且肾功能和肝功能正常的受试者。

7. 在筛选开始时, HDRS-17 总评分 ≥ 22 , 并且从筛选开始到筛选结束(从第一次独立的 HDRS-17 评定到最后一次独立的 HDRS-17 评定), 不得表现出临床显著的改善(其被定义为 HDRS-17 总评分改善 $>20\%$)。
8. 基于临床评估的快感缺乏症状, 并且在筛选时和基线时(随机化前第 1 天)通过 SCID-CT 上的快感缺乏阳性反应(MDE 症状第 2 项)得到确认。
9. BMI 在 18kg/m^2 和 40kg/m^2 之间(含 18kg/m^2 和 40kg/m^2)。
10. 在筛选时是门诊患者。
11. 有生育潜力的女性在筛选时必须进行阴性高敏血清($\beta\text{-hCG}$)妊娠检测, 并且必须在随机化前的双盲阶段第 1 天给药前进行阴性尿妊娠检测。
12. 男性或女性采用避孕措施应符合当地有关临床研究的受试者使用避孕方法的规定。
- [0441] 13. 女性必须符合以下任一条件:
- 绝经后
 - 永久性不育
 - 有生育潜力并采取高度有效的避孕方法(当持续且正确地使用时, 每年失败率 $<1\%$)
14. 女性在研究期间以及在接受最后一剂研究药物之后至少 1 个月内不得以辅助生殖为目的捐献卵子(卵细胞、卵母细胞)或冷冻卵子以供未来使用。
15. 在研究期间以及接受最后一剂研究药物之后至少 1 个精子发生周期(定义为大约 3 个月)内, 男性:
- 与有生育潜力的女性发生性行为时必须使用屏障避孕法(例如, 含杀精子泡沫/凝胶/膜/乳膏/栓剂的安全套), 并且其女性伴侣必须使用高度有效的避孕方法。
 - 与怀孕女性发生性行为时必须使用安全套。
 - 不得捐献精子。
- [0442] 排除标准:
1. 难治性 MDD 病史, 其被定义为在当前发作中对 2 种或更多种足够的抗抑郁药治疗没有反应, 如在用足够剂量(根据 MGH-ATRQ)和持续时间(至少 6 周)的抗抑郁药治疗时无改善或改善极小($\leq 25\%$ 改善)所指示。
- [0443] 2. 当前或先前的 DSM-5 诊断为精神病性障碍或具有精神病特征的 MDD、双相或相关障碍(经 SCID-CT 确认)、智力残疾(DSM-5 诊断代码 317、318.0、318.1、318.2、315.8 和 319)、自闭症谱系障碍、边缘型人格障碍、反社会型人格障碍、表演型人格障碍、自恋型人格障碍或躯体形式障碍。
3. 当前有效 DSM-5 诊断为强迫性障碍、创伤后应激障碍、神经性厌食症或神经性暴食症。
4. 主要 DSM-5 诊断为惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍或特定恐惧症, 在过去 2 年中, 这些疾病一直是精神病治疗的主要焦点。如果 MDD 是治疗的主要焦点, 则这些可作为次要诊断。
5. 有临床意义的不依从当前抗抑郁药疗法的既往史或迹象。

[0444]

6. 根据 DSM-5 标准, 在筛选前 6 个月内有中度至重度物质使用障碍 (包括酒精使用障碍) 史, 或者在筛选时或基线时, 对酒精和/或滥用药物 (例如, 阿片类药物[包括美沙酮]、可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、大麻类、CBD、巴比妥类药物、MDMA) 的检测结果显示阳性。在筛选期间允许进行一次重新检测。烟草和咖啡因的使用不在排除范围之内。
7. 在过去 5 年内接受过氯胺酮/艾司氯胺酮、电惊厥治疗、迷走神经刺激或深部脑刺激装置的先前抗抑郁治疗。可以考虑招募先前服用过至多 2 剂氯胺酮/艾司氯胺酮并未继续服用 (例如, 没有从治疗中受益或有耐受性问题) 的受试者。
8. 具有杀人意念/意图, 或者根据临床判断或基于 C-SSRS, 具有自杀意念, 并具有在筛选阶段开始前 3 个月内行动的一些意图, 对应于对 C-SSRS 上自杀意念的第 4 项 (主动自杀意念, 有行动的一些意图, 没有特定计划) 或第 5 项 (主动自杀意念, 并有特定计划和意图) 为 “是” 的回答, 或者在筛选阶段开始前一年内有自杀行为史。应排除在双盲治疗阶段开始之前报告有自杀意念并有行动意图或报告有自杀行为的受试者。
9. 会使知情同意书无效或限制受试者符合研究要求的能力的认知障碍。受试者患有神经退行性疾病 (例如, 阿尔茨海默病、血管性痴呆、帕金森病并有认知障碍的临床迹象) 或有 MCI 的迹象。年龄 ≥ 65 岁的受试者: 对于高中同等教育程度以下的受试者, MMSE < 25 或 < 23 。
10. 当前患有癫痫或有癫痫病史 (没有后遗症的无并发症儿童发热惊厥不在排除范围之内)。
11. 在筛选时或随机化前第 1 天出现临床上显著的 ECG 异常, 这可能危及受试者的安全性或研究的完整性, 这些异常被定义为:
 - 在筛选和/或第 1 天期间, 根据 Fridericia 公式 ($QTcF$) 校正的 QT 间期: ≥ 450 毫秒 (男性); ≥ 470 毫秒 (女性)。
 - 二度和三度房室传导阻滞的迹象。
 - 新缺血的特征。
 - 其他临床上重要的心律失常或心脏异常。
12. 具有表明肝硬化 (例如, 食管静脉曲张、腹水和增加的凝血酶原时间) 的病史或症状和体征, 或者在筛选阶段, ALT 或 AST 值 $\geq$ ULN 的 3 倍或总胆红素 $>$ ULN 的 1.5 倍。在筛选期间, 如果超出范围的值有另一种解释, 则允许针对 ALT 和 AST 异常重复进行筛选检测。
13. 对于胆红素升高, 如果胆红素升高与吉尔伯特病一致, 则受试者可参与。
14. 在筛选阶段开始时或随机化前的双盲治疗阶段第 1 天, 对滥用药物 (例如, 巴比妥类药物、美沙酮、阿片类药物、可卡因、PCP、MDMA 和苯丙胺/甲基苯丙胺) 的检测结果显示阳性。
15. 因服用任何适应症的处方精神兴奋剂而导致筛选时的检测结果呈阳性的受试者必须在双盲治疗阶段第 1 天 (随机化前) 之前至少 2 周中断药物。对滥用药物的第 1 天 (随机化前) 检测结果必须是阴性的, 受试者才能被随机化。如果药物中断至少 1 周或 5 个半衰期 (以较长时间为准), 则在双盲治疗阶段第 1 天 (随机化前) 之前, 可允许因处方/非处方阿片类药物、巴比妥类药物而导致筛选时的检测结果呈阳性的受试者在筛选阶段继续。对滥用药物的第 1 天 (随机化前) 检测结果必须是阴性的, 受试者才能被随机化。

- 只要受试者不满足物质使用障碍的标准, 筛选阶段开始之前的大麻素的间歇性使用不在排除范围之内。
 - 筛选阶段开始时的大麻素检测呈阳性不在排除范围之内; 然而, 双盲治疗阶段第 1 天给药前的大麻素检测结果呈阳性是排除性的。
16. 在筛选阶段开始时服用的苯二氮卓类药物的总日剂量大于 6mg/天的劳拉西泮的当量。
17. 以下疾病的近期(最近 3 个月)病史或当前体征和症状:
- 严重肾功能不全(肌酐清除率<30mL/分)
 - 临床上显著的或不稳定的心血管、呼吸、胃肠、神经、血液、风湿、免疫或内分泌疾病。
 - 未控制的 1 型或 2 型糖尿病。如果身体健康并且在筛选前至少 2 个月执行了稳定的降糖药物治疗方案, 则保持克制的 1 型或 2 型糖尿病受试者(在筛选时, 血红蛋白 A1c≤8.0%, 并且葡萄糖≤150mg/dL)可符合参与条件。
18. 甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的当前体征/症状。对于有甲状腺疾病史的受试者和 TSH 值超出范围的受试者(无论其是否有甲状腺病病史), 将进行 FT₄ 检测。如果 FT₄ 值异常并且被认为具有临床显著性, 则受试者不符合条件。
19. 在筛选阶段开始前, 用甲状腺激素治疗的有甲状腺疾病/障碍既往史的受试者需要服用稳定剂量 3 个月。不允许受试者为抗抑郁目的服用甲状腺补充剂。患有库欣病、阿狄森病、原发性闭经或有显著的下丘脑-垂体-肾上腺轴疾病的其他迹象。
- [0445] 20. 显著的病疾, 特别是不稳定的医学问题。
21. 在筛选开始前 6 周内开始的正在进行的心理治疗(例如, 认知行为疗法、人际心理疗法、心理动力心理疗法等)。如果心理治疗的持续时间和频率稳定, 则接受正在进行的心理治疗超过 6 周的受试者符合条件。
22. 显著的病疾, 特别是不稳定的医学问题。
23. 根据筛选或基线时的临床判断的临床相关 GI 疾病(除非轴 I 障碍的症状)或记录在案的胃病史(包括但不限于记录在案的消化性溃疡病、胃炎[包括萎缩性胃炎]、上 GI 出血、巴雷特食管、克罗恩病、溃疡性结肠炎、GI 癌前病症或任何其他临床相关的 GI 疾病肠易激综合征)。
24. 需要长期使用 PPI。长期使用 NSAID 或阿司匹林的既往史。(例如在心血管疾病预防中的低剂量阿司匹林是允许的)。
25. 在筛选阶段开始前 5 年内具有恶性肿瘤病史(例外情况为皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌、子宫颈原位癌、或被认为已治愈并具有最小复发风险的恶性肿瘤)。
26. 已知对阿替卡普兰和/或其赋形剂过敏、超敏、不耐受或禁忌。
27. 接受了不允许在第 1 天给药的任何违禁疗法。
28. 在筛选阶段开始前的 60 天内接受了研究药物(包括研究疫苗)或使用了侵入性研究医疗装置, 或在筛选阶段开始前的一年内已参与 2 项或更多项 MDD 或其他精神病症临床干预研究, 或当前正在参与调查性干预研究。
29. 孕期或哺乳期女性、或计划在参与期间或在最后一剂研究药物后 6 周内怀孕的女性。
30. 计划在参与期间或在研究干预的最后一次给药后 90 天内成为孩子父亲。
31. 诊断为获得性免疫缺陷综合征。不需要进行人体免疫缺陷病毒检测。
- [0446] 32. 参与会不符合受试者最佳利益(例如, 损害健康)或可能阻止、限制或混淆方案指定的评估的任何病症或状况/情况。

[0447] A.疗效目的和终点

[0448] 主要和次要(关键和其他)终点的评估将针对FAS进行,该FAS包括服用至少1剂研究药物的MDD ANH+成年(非老年)受试者。

[0449] 主要终点:评价阿替卡普兰作为抗抑郁药(SSRI或SNRI)的辅助疗法在改善患有MDD ANH+并且对当前抗抑郁药反应不足的成年受试者的抑郁症状方面与安慰剂相比的疗效,如通过从第1天(随机化前)到6周双盲治疗阶段结束(第43天)的MADRS总评分相对于基线的变化所评估:

[0450] • MADRS总评分从基线到第43天的变化

[0451] 关键次要终点:基于以下患者报告的快感缺乏评估结果,评估阿替卡普兰作为抗抑郁药的辅助疗法在MDD ANH+成年受试者中的与安慰剂相比的疗效:

[0452] • 维度快感缺乏评定量表(DARS)总评分从基线到第43天的变化。

[0453] 其他次要终点:基于以下,评估阿替卡普兰作为辅助疗法在MDD ANH+成年受试者中的与安慰剂相比的疗效:

[0454] • 第43天时的有反应者(MADRS总评分降低 $\geq 50\%$)的比例。

[0455] • 抑郁症状缓解(定义为第43天时的MADRS总评分 ≤ 12)的受试者的比例。

[0456] • MADRS 6从基线到第43天的变化。

[0457] • PHQ-9总评分从基线到第43天的变化。

[0458] • SHAPS总评分从基线到第43天的变化。

[0459] • 使用GAD-7的焦虑症状从基线到第43天的变化。

[0460] 探索性:基于以下,评估阿替卡普兰作为辅助疗法在MDD ANH+成年受试者中以及所有MDD受试者(患有MDD ANH+和MDD ANH-的成年受试者和老年受试者)中的与安慰剂相比的疗效:

[0461] • MADRS总评分随时间相对于基线的变化。

[0462] • MADRS快感缺乏项因子评分随时间相对于基线的变化。

[0463] • 患者报告的快感缺乏结果(SHAPS,DARS)随时间相对于基线的变化。

[0464] • PHQ-9总评分随时间相对于基线的变化。

[0465] • 健康相关生存质量和健康状况从基线到第43天的变化,如EQ-5D-5L问卷所评估。

[0466] • SDS总评分从基线到第43天的变化

[0467] • CGI-S评分随时间相对于基线的变化。

[0468] • 使用GAD-7的焦虑症状随时间相对于基线的变化。

[0469] • 使用PGI-S的抑郁症状随时间相对于基线的变化。

[0470] • 使用ASEX的患者报告的性功能从基线到第43天的变化。

[0471] 基于以下,评估阿替卡普兰作为辅助疗法在MDD ANH-成年受试者中的与安慰剂相比的疗效:

[0472] • MADRS总评分随时间相对于基线的变化。

[0473] • DARS总评分随时间相对于基线的变化。

[0474] 安全性目的(所有):将对成年受试者和老年受试者分别评估以下安全性终点;每个年龄组的安全性分析集将包括接受至少一剂研究药物的所有随机化受试者:

- [0475] • 包括AESI在内的AE。AE可为与使用药物(研究性或非研究性)
- [0476] 产品暂时相关的任何不利且非预期的病征(包括异常发现)、症状或疾病,无论是否与该药物(研究性或非研究性)产品相关。
- [0477] TEAE是自基线后恶化的在治疗阶段期间发生的AE。全安全性分析集包括在治疗期内接受至少1剂研究药物的所有参与的受试者。
- [0478] • 生命体征
- [0479] • ECG, 实验室数值
- [0480] • 重量/BMI
- [0481] • 使用C-SSRS的自杀倾向评估
- [0482] • 使用PWC-20的戒断症状评估
- [0483] B. 伴随疗法和违禁疗法
- [0484] 背景疗法: 在整个研究期间, 所有受试者将继续服用基线抗抑郁药(SSRI/SNRI)。允许以下抗抑郁药: 西酞普兰、度洛西汀、艾司西酞普兰、氟伏沙明、氟西汀、米那普仑、左米那普仑、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛和去甲文拉法辛。在研究期间, 受试者将以足够的耐受剂量继续服用这些允许的抗抑郁药物中的仅一种抗抑郁药物(即单一疗法)。从筛选直至研究结束前, 不允许改变抗抑郁药或剂量。
- [0485] 违禁疗法: 如所指示, 受试者不得在研究前或研究期间使用以下药物或食物补充剂, 除非是为了治疗AE或突破性症状, 优选在EOT访诊后:
- [0486] • 在筛选前4周内直至第一次随访前, MAOI。
- [0487] • 从第1天前至少14天直至第一次随访前, 抗精神病药物。
- [0488] • 催眠药物或食物补充剂(从第1天前至少7天直至第一次随访前), 包括但不限于苯二氮卓类药物、非苯二氮卓类安眠药(例如, 唑吡坦、佐匹克隆、扎来普隆、艾司佐匹克隆、苏沃雷生和拉米替隆)、镇静性抗组胺药, 包括非处方安眠药(例如, 苯海拉明、多西拉敏和羟嗪)、和褪黑素/阿戈美拉汀。
- [0489] 在筛选阶段服用苯二氮卓类药物和/或允许的非苯二氮卓类睡眠药物的受试者可在双盲治疗阶段期间继续服用这些药物(其剂量等于或小于6mg/天的劳拉西泮的当量)。在双盲治疗阶段期间, 不允许剂量增加超过6mg/天的劳拉西泮的当量, 也不允许新的苯二氮卓类药物。
- [0490] • 从第1天前至少7天直至第一次随访前, 非SSRI/SNRI抗抑郁药(例如, 多塞平、曲唑酮、米氮平、安非他酮、三环类抗抑郁药、阿戈美拉汀和SAmE)。
- [0491] • 在筛选和双盲阶段期间, 禁止任何形式的新心理疗法或当前心理疗法的改变。
- [0492] • 从第1天前至少7天直至第一次随访前, 阿片类药物和情绪稳定剂(例如, 锂和抗惊厥药)。
- [0493] • 从第1天前至少7天直至EOT前, 兴奋剂(例如, 右苯丙胺、哌醋甲酯、右哌醋甲酯)、口服全身性类固醇、和食欲抑制剂(麻黄碱)和异舒普林。
- [0494] • 磁刺激和电刺激疗法: 从筛选到研究结束访诊, 电惊厥疗法、迷走神经刺激、深部脑刺激、任何类型的TMS、或DCS或电刺激。
- [0495] 筛选前的TMS或DCS或电刺激使用不在排除范围之内。
- [0496] • T3、甲状腺激素或用于治疗抑郁症的其他甲状腺功能补充剂。

- [0497] 这些药物在用于控制先前存在的甲状腺疾病/障碍时是允许的。
- [0498] • 在研究前5年内和研究期间,氯胺酮或艾司氯胺酮(筛选前终生允许至多2剂)。
- [0499] • 迷幻药(例如,赛洛西宾)。
- [0500] • 美金刚。
- [0501] • 在研究前30天内和研究期间,其他研究药物。
- [0502] 实施例3:一项随机化、双盲、多中心、安慰剂对照研究,其旨在评价作为辅助疗法的固定剂量的阿替卡普兰5mg和10mg在患有MDD及显著的快感缺乏并且对当前抗抑郁药疗法的反应不足的成年受试者和老年受试者中的疗效、安全性和耐受性
- [0503] 研究设计:一项为期8周、多中心、双盲、随机化、安慰剂对照的研究,其旨在评估阿替卡普兰在患有MDD及显著的快感缺乏并且在当前抑郁发作中对SSRI或SNRI的反应不足的成年受试者和老年受试者(18岁至74岁)中的疗效、安全性和耐受性。参见图22。
- [0504] 对于所有受试者,本研究将由3个阶段组成:
- [0505] • 资格筛选阶段(第一剂施用前至多4周),
- [0506] • 为期8周的双盲治疗阶段,
- [0507] • 和为期1周至2周的随访阶段。
- [0508] 大约624名受试者(按照2:1:1的比例随机化到安慰剂、阿替卡普兰5mg和阿替卡普兰10mg)将参与本研究。本次招募的目标是达到至少556名患有MDD及显著的快感缺乏的成年受试者和大约68名患有MDD及显著的快感缺乏的老年受试者(≥ 65 岁)。
- [0509] 完成双盲治疗阶段的受试者可参与开放标签长期安全性研究。
- [0510] 样本量和随机化:大约624名患有MDD及显著的快感缺乏的成年受试者(< 65 岁)和老年受试者(≥ 65 岁)将按照2:1:1的比例随机化到辅助安慰剂、5mg阿替卡普兰或10mg阿替卡普兰,以获得至少556名满足MDD及显著的快感缺乏的预定义标准以符合纳入主要疗效分析集的条件成年受试者。随机化将根据研究场所、年龄组(成人、老年人)和基线MADRS总评分进行分层。在整个研究期间,所有受试者将继续服用基线抗抑郁药(SSRI/SNRI)。
- [0511] 剂量和施用:除了将在整个研究期间继续服用的基线SSRI/SNRI外,所有符合条件的受试者将接受阿替卡普兰5mg、阿替卡普兰10mg或安慰剂。研究药物将每日服用。
- [0512] 纳入标准:

[0513]

1. 年龄为 18 岁至 74 岁（含 18 岁和 74 岁）。
2. 基于在筛选和基线时进行的身体检查（包括简短的神经系统检查）、病史、生命体征（包括血压）以及 12 导联 ECG，病情稳定。
3. 基于在筛选时进行的临床实验室检测，病情稳定。如果血清化学组套、血液学或尿液分析的结果超出正常参考范围，则在筛选阶段允许对可能导致排除的异常实验室值进行一次重新检测。
4. 基于临床评估并通过 SCID-CT 确认，满足无精神病性特征的复发性或单次发作 MDD 的 DSM-5 诊断标准（DSM-5 296.22、296.23、296.32 或 296.33）。65 岁或以上的受试者必须在 55 岁之前经历过首次抑郁症发作。当前抑郁发作的持续时间必须≤18 个月。
5. 基于临床评估的快感缺乏症状，并且在筛选时和基线时（随机化前第 1 天）通过 SCID-CT 上的快感缺乏阳性反应（MDE 症状第 2 项）得到确认。
6. 筛选和基线（随机化前第 1 天）时的 SHAPS 总评分≥38 对应于显著（高水平）的快感缺乏。
7. 对至少 1 种但不超过 2 种抗抑郁药（SSRI/SNRI）的反应不足，该抗抑郁药在当前抑郁症发作中以足够的剂量和持续时间施用。反应不足被定义为抑郁症状严重程度降低 26% 至 <50% 并且总体耐受性良好，如通过 MGH-ATRQ 所评估。足量试验被定义为持续至少 6 周（并且在当前发作中不超过 12 个月）的抗抑郁药治疗（其剂量为 MGH-ATRQ 中规定的稳定治疗剂量或高于该稳定治疗剂量），必须包括受试者当前的抗抑郁药治疗。如果受试者在当前发作中接受了 2 种剂量和持续时间足够的 SSRI/SNRI 治疗，并且两者均表现出≤25% 的改善，则基于排除标准（第一项排除标准），受试者不合格。
8. 必须确认当前重性抑郁发作、抑郁症状严重程度、是否存在快感缺乏以及当前抑郁发作中的抗抑郁药治疗反应。在筛选时，正在接受以下任何一种用于治疗抑郁症状的 SSRI 或 SNRI：西酞普兰、度洛西汀、艾司西酞普兰、氟伏沙明、氟西汀、米那普仑、左米那普仑、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛、去甲文拉法辛，该药剂可为任何剂型并在参与国可用，其以稳定剂量（治疗剂量水平）持续至少 6 周并且在当前发作中持续不超过 12 个月。SSRI/SNRI 需要被批准用于 MDD 的治疗。
9. 在筛选开始时，HDRS-17 总评分≥22，并且从筛选开始到筛选结束（从第一次独立的 HDRS-17 评定到最后一次独立的 HDRS-17 评定），不得表现出临床显著的改善（其被定义为 HDRS-17 总评分改善>20%）。
10. BMI 在 18kg/m² 和 40kg/m² 之间（含 18kg/m² 和 40kg/m²）。
11. 在筛选时是门诊患者。

-
12. 有生育潜力的女性在筛选时必须进行阴性高敏血清 (β 人绒毛膜促性腺激素 [β -hCG]) 妊娠检测, 并且必须在随机化前的双盲阶段第 1 天给药前进行阴性妊娠检测。
-
13. 男性或女性采用避孕措施应符合当地有关临床研究的受试者使用避孕方法的规定。
-
14. 女性必须符合以下任一条件:
- 绝经后: 绝经后状态被定义为在没有其他医学原因的情况下 12 个月内无月经。基于中心实验室的参考范围的绝经后范围内的高 FSH 水平可用于确认未使用激素避孕或激素替代疗法的女性的绝经后状态, 然而, 在不存在闭经 12 个月的情况下, 单次 FSH 测量是不够的。
 - 永久性不育
 - 有生育潜力并采取高度有效的避孕方法 (当持续且正确地使用时, 每年失败率 <1%)
 - 在最后一剂研究药物后的至少 1 个月内继续使用高度有效的方法。
 - 女性在研究期间以及在接受最后一剂研究药物之后至少 1 个月内不得以辅助生殖为目的捐献卵子 (卵细胞、卵母细胞) 或冷冻卵子以供未来使用。
 - 在研究期间以及接受最后一剂研究药物之后至少 1 个精子发生周期 (定义为大约 3 个月) 内, 男性: (a) 与有生育潜力的女性发生性行为时必须使用屏障避孕法, 并且其女性伴侣必须使用高度有效的避孕方法; (b) 与怀孕女性发生性行为时必须使用安全套; (c) 不得捐献精子。
-
- [0514]
-
- [0515] 排除标准:
-
1. 难治性 MDD 病史, 其被定义为在当前发作中对 2 种或更多种足够的抗抑郁药治疗没有反应, 如在用足够剂量 (根据 MGH-ATRQ) 和持续时间 (至少 6 周) 的抗抑郁药治疗时无改善或改善极小 ($\leq 25\%$ 改善) 所指示。
-
2. 当前或先前的 DSM-5 诊断为精神病性障碍或具有精神病特征的 MDD、双相或相关障碍 (经 SCID-CT 确认)、智力残疾 (DSM-5 诊断代码 317、318.0、318.1、318.2、315.8 和 319)、自闭症谱系障碍、边缘型人格障碍、反社会型人格障碍、表演型人格障碍、自恋型人格障碍或躯体形式障碍。
-
- [0516]
-
3. 当前有效 DSM-5 诊断为强迫性障碍、创伤后应激障碍、神经性厌食症或神经性暴食症。
-
4. 主要 DSM-5 诊断为惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍或特定恐惧症, 在过去 2 年中, 这些疾病一直是精神病治疗的主要焦点。如果 MDD 是治疗的主要焦点, 则这些可作为次要诊断。
-
5. 有临床意义的不依从当前抗抑郁药疗法的既往史或迹象。
-
6. 根据 DSM-5 标准, 在筛选前 6 个月内有中度至重度物质使用障碍 (包括酒精使用障碍) 史, 或者在筛选时或基线时, 对酒精和/或滥用药物 (例如, 阿片类药物 [包括美沙酮]、可卡因、苯丙胺、甲基苯丙胺、大麻类、

[0517]

- CBD、巴比妥类药物、MDMA) 的检测结果呈阳性。在筛选期间允许进行一次重新检测。烟草和咖啡因的使用不在排除范围之内。
7. 在过去 5 年内接受过氯胺酮/艾司氯胺酮、电惊厥治疗、迷走神经刺激或深部脑刺激装置的先前抗抑郁治疗。可以考虑招募先前服用过至多 2 剂氯胺酮/艾司氯胺酮并未继续服用(例如, 没有从治疗中受益或有耐受性问题) 的受试者。
 8. 具有杀人意念/意图, 或者根据临床判断或基于 C-SSRS, 具有自杀意念, 并具有在筛选阶段开始前 3 个月内行动的一些意图, 对应于对 C-SSRS 上自杀意念的第 4 项(主动自杀意念, 有行动的一些意图, 没有特定计划) 或第 5 项(主动自杀意念, 并有特定计划和意图) 为“是”的回答, 或者在筛选阶段开始前一年内有自杀行为史。应排除在双盲治疗阶段开始之前报告有自杀意念并有行动意图或报告有自杀行为的受试者。
 9. 会使知情同意书无效或限制受试者符合研究要求的能力的认知障碍。受试者患有神经退行性疾病(例如, 阿尔茨海默病、血管性痴呆、帕金森病并有认知障碍的临床迹象) 或有 MCI 的迹象。年龄 ≥ 65 岁的受试者: 对于高中同等教育程度以下的受试者, MMSE < 25 或 < 23 。
 10. 当前患有癫痫或有癫痫病史(没有后遗症的无并发症儿童发热惊厥不在排除范围之内)。
 11. 在筛选时或随机化前第 1 天出现临床上显著的心电图(ECG) 异常, 这可能危及受试者的安全性或研究的完整性, 这些异常被定义为:
 - 在筛选和/或第 1 天期间, 根据 Fridericia 公式(QTcF) 校正的 QT 间期: ≥ 450 毫秒(男性); ≥ 470 毫秒(女性)。
 - 二度和三度房室传导阻滞的迹象。
 - 新缺血的特征。
 - 其他临床上重要的心律失常或心脏异常。
 12. 具有表明肝硬化(例如, 食管静脉曲张、腹水和增加的凝血酶原时间) 的病史或症状和体征, 或者在筛选阶段, ALT 或 AST 值 $\geq$ ULN 的 3 倍或总胆红素 $>$ ULN 的 1.5 倍。在筛选期期间, 如果超出范围的值有另一种解释, 则允许针对 ALT 和 AST 异常重复进行筛选检测。
 13. 对于胆红素升高, 如果胆红素升高与吉尔伯特病一致, 则受试者可参与研究。
 14. 在筛选阶段开始时或随机化前的双盲治疗阶段第 1 天, 对滥用药物(例如, 巴比妥类药物、美沙酮、阿片类药物、可卡因、PCP、MDMA 和苯丙胺/甲基苯丙胺) 的检测结果呈阳性。
 15. 因服用任何适应症的处方精神兴奋剂而导致筛选时的检测结果呈阳性的受试者必须在双盲治疗阶段第 1 天(随机化前) 之前至少 2 周中断药物。对滥用药物的第 1 天(随机化前) 检测结果必须是阴性的, 受试者才能被随机化。否则, 如果药物中断至少 1 周或 5 个半衰期(以较长时间为准), 则在双盲治疗阶段第 1 天(随机化前) 之前, 可允许因处方/非处方阿片类药物、巴比妥类药物而导致筛选时的检测结果呈阳性的受试者在筛选阶段继续。对滥用药物的第 1 天(随机化前) 检测结果必须是阴性的, 受试者才能被随机化。

16. 只要受试者不满足物质使用障碍的标准, 筛选阶段开始之前的大麻素的间歇性使用不在排除范围之内。筛选阶段开始时的大麻素检测呈阳性不在排除范围之内; 然而, 双盲治疗阶段第 1 天给药前的大麻素检测结果呈阳性是排除性的。
17. 在筛选阶段开始时服用的苯二氮卓类药物的总日剂量大于 6mg/天的劳拉西泮的当量。
18. 以下疾病的近期(最近 3 个月)病史或当前体征和症状:
- 严重肾功能不全(肌酐清除率 $<30\text{mL}/\text{分}$)
 - 临床上显著的或不稳定的心血管、呼吸、胃肠、神经、血液、风湿、免疫或内分泌疾病。
 - 未控制的 1 型或 2 型糖尿病。如果身体健康并且在筛选前至少 2 个月执行了稳定的降糖药物治疗方案, 则保持克制的 1 型或 2 型糖尿病受试者(在筛选时, 血红蛋白 A1c $\leq 8.0\%$, 并且葡萄糖 $\leq 150\text{mg}/\text{dL}$)可符合参与条件。
19. 甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的当前体征/症状。对于有甲状腺疾病史的受试者和 TSH 值超出范围的受试者(无论其是否有甲状腺病病史), 将进行 FT₄ 检测。如果 FT₄ 值异常并且被认为具有临床显著性, 则受试者不符合条件。
20. 在筛选阶段开始前, 用甲状腺激素治疗的有甲状腺疾病/障碍既往史的受试者需要服用稳定剂量 3 个月。不允许受试者为抗抑郁目的服用甲状腺补充剂。
- [0518] 21. 库欣病、阿狄森病、原发性闭经或有显著的下丘脑-垂体-肾上腺轴疾病的其他迹象。
22. 显著的病疾, 特别是不稳定的医学问题。
23. 在筛选开始前 6 周内开始的正在进行的心理治疗(例如, 认知行为疗法、人际心理疗法、心理动力心理疗法等)。接受正在进行的心理治疗超过 6 周的受试者符合条件。
24. 显著的病疾, 特别是不稳定的医学问题。
25. 筛选或基线时的临床相关 GI 疾病(除非轴 I 障碍的症状)或胃病史(包括但不限于记录在案的消化性溃疡病、胃炎[包括萎缩性胃炎]、上 GI 出血、巴雷特食管、克罗恩病、溃疡性结肠炎、GI 癌前病症或任何其他临床相关的 GI 疾病肠易激综合征)。
26. 需要长期使用 PPI。长期使用 NSAID 或阿司匹林的既往史。(例如在心血管疾病预防中的低剂量阿司匹林是允许的)。
27. 在筛选阶段开始前 5 年内具有恶性肿瘤病史(例外情况为皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌、子宫颈原位癌、或被认为已治愈并具有最小复发风险的恶性肿瘤)。
28. 已知对阿替卡普兰和/或其赋形剂过敏、超敏、不耐受或禁忌。
29. 接受了不允许在第 1 天给药的任何违禁疗法。
30. 在筛选阶段开始时服用的苯二氮卓类药物的总日剂量大于 6mg/天的劳拉西泮的当量。
31. 在筛选阶段开始前的 60 天内接受了研究药物(包括研究疫苗)或使用了侵入性研究医疗装置, 或在筛选阶段开始前的一年内已参与 2 项或更多

- 项 MDD 或其他精神病症临床干预研究, 或当前正在参与调查性干预研究。
- [0519] 32. 孕期或哺乳期女性、或计划在参与本研究期间或在最后一剂研究药物后 6 周内怀孕的女性。
33. 计划在参与本研究期间或在研究干预的最后一次给药后 90 天内成为孩子父亲。
34. 诊断为获得性免疫缺陷综合征。本研究不需要进行人体免疫缺陷病毒检测。
35. 参与会不符合受试者最佳利益(例如, 损害健康)或可能阻止、限制或混淆方案指定的评估的任何病症或状况/情况。
- [0520] A. 疗效目的和终点
- [0521] 主要和次要(关键和其他)终点的评估将针对全分析集(FAS)进行, 该全分析集包括服用至少1剂研究药物的患有MDD及显著的快感缺乏的成年(非老年)受试者。
- [0522] 主要终点: 评价2种固定剂量的阿替卡普兰(5mg和10mg)作为抗抑郁药(SSRI或SNRI)的辅助疗法在改善患有MDD及显著的快感缺乏并且对当前抗抑郁药反应不足的成年受试者(18岁至64岁)的抑郁症状方面与安慰剂相比的疗效
- [0523] • MADRS总评分从基线到第43天的变化
- [0524] 关键次要终点: 基于以下患者报告的快感缺乏评估结果, 评估阿替卡普兰10mg作为抗抑郁药的辅助疗法在患有MDD及显著的快感缺乏的成年受试者中的与安慰剂相比的疗效:
- [0525] • 维度快感缺乏评定量表(DARS)总评分从基线到第43天的变化。
- [0526] 其他次要终点: 评估阿替卡普兰作为抗抑郁药(SSRI或SNRI)的辅助疗法在患有MDD及显著的快感缺乏的成年受试者中的与安慰剂相比的疗效:
- [0527] • 第43天和第57天时的有反应者(MADRS总评分降低 $\geq 50\%$)的比例。
- [0528] • 抑郁症状缓解(定义为第43天和第57天时的MADRS总评分 ≤ 12)的受试者的比例。
- [0529] • MADRS-6从基线到第43天和第57天的变化。
- [0530] • 9项患者健康问卷(PHQ-9)总评分从基线到第43天和第57天的变化。
- [0531] 探索性: 基于以下, 评估阿替卡普兰作为辅助疗法在患有MDD及显著的快感缺乏的成年受试者中的与安慰剂相比的疗效:
- [0532] • MADRS总评分随时间相对于基线的变化。
- [0533] • MADRS快感缺乏项因子评分随时间相对于基线的变化。
- [0534] • 患者报告的快感缺乏结果(SHAPS, DARS)随时间相对于基线的变化。
- [0535] • PHQ-9总评分随时间相对于基线的变化。
- [0536] • 健康相关生存质量和健康状况从基线到第43天的变化, 如EQ-5D-5L问卷所评估。
- [0537] • 希恩残疾量表(SDS)总评分从基线到第43天的变化。
- [0538] • CGI-S评分随时间相对于基线的变化。
- [0539] • 使用GAD-7的焦虑症状随时间相对于基线的变化。
- [0540] • 使用PGI-S的抑郁症状随时间相对于基线的变化。

- [0541] • 使用ASEX的患者报告的性功能从基线到第43天的变化。
- [0542] 安全性目的(所有):将对成年受试者和老年受试者分别评估以下安全性终点;每个年龄组的安全性分析集将包括接受至少一剂研究药物的所有随机化受试者:
- [0543] • 包括AESI在内的AE
- [0544] • 生命体征
- [0545] • ECG
- [0546] • 实验室数值
- [0547] • 重量/BMI
- [0548] • 使用C-SSRS的自杀倾向评估
- [0549] • 使用PWC-20的戒断症状评估
- [0550] 其他目的(探索性):
- [0551] • 标识诊断生物标志物,并研究MDD相关生物标志物在阿替卡普兰单一疗法时与抑郁症状和快感缺乏的临床反应相关的变化。
- [0552] • 标识可能影响阿替卡普兰的药代动力学(PK)、安全性或耐受性的遗传和其他因子。
- [0553] B. 伴随疗法和违禁疗法
- [0554] 背景疗法:在整个研究期间,所有受试者将继续服用基线抗抑郁药(SSRI/SNRI)。允许以下抗抑郁药:西酞普兰、度洛西汀、艾司西酞普兰、氟伏沙明、氟西汀、米那普仑、左米那普仑、帕罗西汀、舍曲林、文拉法辛和去甲文拉法辛。在研究期间,受试者将以足够的耐受剂量继续服用这些允许的抗抑郁药物中的仅一种抗抑郁药物(即单一疗法)。从筛选直至研究结束前,不允许改变抗抑郁药或剂量。
- [0555] 违禁疗法:如所指示,受试者不得在研究前或研究期间使用以下药物或食物补充剂,除非是为了治疗AE或突破性症状,优选在EOT访诊后:
- [0556] • 在筛选前4周内直至第一次随访前,MAOI。
- [0557] • 从第1天前至少14天直至第一次随访前,抗精神病药物。
- [0558] • 催眠药物或食物补充剂(从第1天前至少7天直至第一次随访前),包括但不限于苯二氮卓类药物、非苯二氮卓类安眠药(例如,唑吡坦、佐匹克隆、扎来普隆、艾司佐匹克隆、苏沃雷生和拉米替隆)、镇静性抗组胺药,包括非处方安眠药(例如,苯海拉明、多西拉敏和羟嗪)、和褪黑素。在筛选阶段服用苯二氮卓类药物和/或允许的非苯二氮卓类睡眠药物的受试者可在双盲治疗阶段期间继续服用这些药物(其剂量等于或小于6mg/天的劳拉西泮的当量)。在双盲治疗阶段期间,不允许剂量增加超过6mg/天的劳拉西泮的当量,也不允许新的苯二氮卓类药物。
- [0559] • 从第1天前至少7天直至第一次随访前,非SSRI/SNRI抗抑郁药(例如,多塞平、曲唑酮、米氮平、安非他酮、三环类抗抑郁药、阿戈美拉汀和SAmE)。
- [0560] • 在本研究的筛选和双盲阶段期间,禁止任何形式的新心理疗法或当前心理疗法的改变。
- [0561] • 从第1天前至少7天直至第一次随访前,阿片类药物和情绪稳定剂
- [0562] (例如,锂和抗惊厥药)。
- [0563] • 从第1天前至少7天直至EOT前,兴奋剂(例如,右苯丙胺、哌醋甲酯、右哌醋甲

酯)、口服全身性类固醇、和食欲抑制剂(麻黄碱)和异舒普林。

[0564] • 磁刺激和电刺激疗法:从筛选到研究结束访诊,电惊厥疗法、迷走神经刺激、深部脑刺激、任何类型的TMS、或DCS或电刺激。

[0565] 筛选前的TMS或DCS或电刺激使用不在排除范围之内。

[0566] • T3、甲状腺激素或用于治疗抑郁症的其他甲状腺功能补充剂。这些药物在用于控制先前存在的甲状腺疾病/障碍时是允许的。

[0567] • 在研究前5年内和研究期间,氯胺酮或艾司氯胺酮(筛选前终生允许至多2剂)。

[0568] • 迷幻药(例如,赛洛西宾)。

[0569] • 美金刚。

[0570] • 在研究前30天内和研究期间,其他研究药物。

[0571] 实施例4:生物标志物测定

[0572] 从多中心、安慰剂对照、随机、双盲研究的患者和健康对照受试者获得静脉血样本,该研究的对象为对实施例1中所描述的SSRI/SNRI治疗反应不足的MDD受试者。从静脉血样本制备血清或血浆。使用MSD Sector6000和试剂盒#K151STD和K151ALC (MesoScale Discovery, Rockville, MD) 在血清中进行人CRP和IL-6-R的测量。使用Simoa HD-1分析仪和试剂盒#143 (Quanterix, Lexington, MA) 在血清中对人TNF α 进行定量。使用SpectraMax M板读取器 (Molecular devices, San Jose, CA) 和试剂盒#CSB-E09128h (Cusabio, Wuhan, China) 在血浆中测定人强啡肽。所有测量均根据试剂盒制造商的推荐进行。

[0573] 如在以下生物标志物测定分析中所使用的,治疗(TRT)是指用SSRI/SNRI加上阿替卡普兰的治疗,并且安慰剂(PBO)是指用SSRI/SNRI加上安慰剂的治疗。

[0574] 采用以下生物标志物特征标识:

[0575] 治疗结果:双期结束时临床量表的变化。负值表明抑郁症水平相对于基线水平的改善。变化越负,改善越大。

[0576] Sig^{Pos}:患者满足由生物标志物的特征标识和/或临床量表定义的标准。

[0577] 3MM:阳性状态由以下定义的炎性生物标志物特征标识:CRP>3mg/L并且(TNF α >4pg/mL或sIL6R>25ng/mL)。

[0578] 4MM:阳性状态由以下定义的炎性生物标志物特征标识:高强啡肽($\delta 1$)或3MM与中等强啡肽($\delta 2$)亚型,特别是:DYN>81pg/mL或(DYN>82pg/mL并且CPR>3mg/L并且TNF α >4pg/mL或sIL6R>25ng/mL)。在某些实施方案中,4MM DYN截止值如下:Dyn>50或(3MM和Dyn>8);Dyn>24或(3MM和Dyn>8),或Dyn>11.4和3MM。

[0579] TE Sig^{Pos}:特征标识阳性组中的治疗效果:Sig^{Pos}组中(安慰剂中的平均MADRS平均值变化-治疗中的平均MADRS平均值变化)。

[0580] TE Sig^{Neg}:特征标识阴性组中的治疗效果。

[0581] Sig Adv:特征标识组之间的TE的特征标识优点(相互作用)差异:Sig Adv=TE Sig^{Pos}-TE Sig^{Neg}。

[0582] 在图25中使用双面板箱形图以图形形式总结了生物标志物特征标识对患者对治疗的反应的影响。图25左侧的面板示出了生物标志物特征标识阳性组中相对于基线的治疗结果,该生物标志物特征标识阳性组在此定义为生物标志物谱符合3标记模型(3MM)(MDD的21%)的受试者。除了由圆点标记的个体患者结果之外,图25右侧的面板使用tukey箱形图

示出了生物标志物特征标识阴性组中的治疗结果。红色代表安慰剂,而青色代表阿替卡普兰。矩形箱横跨菱形,并且误差条代表治疗组和生物标志物特征标识状态的治疗结果的平均值和95%置信区间(CI)。在特征标识阳性组中,治疗效果(治疗组之间平均治疗结果的差异)为6.29MADRS分(单侧 $p=0.07$,效应量=0.75)。而在特征标识阴性组中,治疗效果为1.59MADRS分。换句话说,与生物标志物特征标识阴性的受试者相比,当用阿替卡普兰治疗时,生物标志物特征标识阳性的受试者相对于安慰剂改善了另外4.7分(6.29-4.7)。该4.7MADRS分的特征标识优点表示生物标志物特征标识状态与治疗效果的相互作用。使用用于治疗结果的线性回归模型来评估治疗效果、特征标识优点和对应的 p 值,该线性回归模型具有用于治疗结果的独立变量、生物标志物特征标识状态和它们的相互作用。所有 p 值都是单侧的。显著被定义为标称单侧 p 值 <0.05 。

[0583] 图26A至图26D展示了使用仅由强啡肽水平组成的生物标志物特征标识的患者亚型结果,即: $\text{DYN}>\delta\text{pg/mL}$ 。在从6.2pg/mL至116.2pg/mL的值范围内示出了生物标志物特征标识效应。在每个测试值下,计算生物标志物特征标识阳性组中的治疗效果以及特征标识优点并且在图26A中绘图。沿着该图的顶部示出的百分比示出了在特定阈值下为生物标志物特征标识阳性的受试者的分数。治疗效果(SigPos:PBO-TRT)和特征标识优点(SigPos.DIFF-SigNeg.DIFF)均随着增加而升高,在 $\delta=19.9\text{pg/mL}$ 附近达到峰值。图26B和图26C分别示出了在19.9pg/mL和30pg/mL的 δ 水平下的特征标识效应。然而,在更高水平的强啡肽下(图26D),特征标识效应更易变。

[0584] 图27A至图27D总结了使用生物标志物特征标识的患者亚型的结果,生物标志物特征标识使用高强啡肽和3MM亚型的联合,特别是: $\text{DYN}>\delta\text{pg/mL}$ 或 $\text{CPR}>3\text{mg/L}$ (并且 $\text{TNF}\alpha>4\text{pg/mL}$ 或 $\text{sIL6R}>25\text{ng/mL}$)。如在图26A至图26D中,在一定范围的强啡肽分割点(δ)处评价生物标志物特征标识的效果。与单独使用强啡肽的特征标识一样,治疗效果随着 δ 增加而增加,然而相互作用效果明显更为显著(图26B),这是由于对于生物标志物特征标识阴性患者而言,平均阿替卡普兰反应比安慰剂更差。更重要的是,与SOC独自相比,生物标志物特征标识的效果在更高的强啡肽分割点处更稳定(图27C和图27D),使得该生物标志物特征标识成为最可能受益于使用阿替卡普兰作为辅助治疗的患者的更可靠的标识符。靶向高DYN和3MM亚型两者在超过60%的患者中产生3-8分的特征标识优点。

[0585] 图28A和图28B展示了捕获既是3MM阳性也具有高强啡肽的患者的生物标志物特征标识的效果: $\text{DYN}>\delta\text{pg/mL}$ 并且 $\text{CPR}>3\text{mg/L}$ 并且($\text{TNF}\alpha>4\text{pg/mL}$ 或 $\text{sIL6R}>25\text{ng/mL}$)。观察到生物标志物特征标识阳性患者中的非常大的治疗效果以及在宽范围的强啡肽水平下的较大特征标识优点(图28B,对应于 $\delta=11.5$)。在强啡肽和高炎症的患者中,阿替卡普兰的这种显著改善表明两种鉴定的亚型反映了不同的病因,这两种病因都对阿替卡普兰有反应。

[0586] 图29A至图29C总结了使用生物标志物特征标识的患者亚型结果,该生物标志物特征标识使用高强啡肽($\delta 1$)或3MM与中等强啡肽($\delta 2$)亚型的组合,特别是: $\text{DYN}>\delta 1\text{pg/mL}$ 或($\text{DYN}>\delta 2\text{pg/mL}$ 并且 $\text{CPR}>3\text{mg/L}$ 并且 $\text{TNF}\alpha>4\text{pg/mL}$ 或 $\text{sIL6R}>25\text{ng/mL}$)。在 $\delta 1$ 的一系列强啡肽切割点(δ)处评价生物标志物特征标识的效应,但与3MM组合的 $\delta 2$ 切割点保持恒定。这些特征标识显示出4.5MADRS分或更高的治疗效果,并且在38%至63%的患者中产生 >5 分的特征标识优点。图29B对应于SigPos= $\text{DYN}>24.0$ 或(3MM和 $\text{DYN}>8$),群组的63%。图29C对应于SigPos= $\text{DYN}>50$ 或(3MM和 $\text{DYN}>8$),群组的38%。如图29A至图29C所示,4MM生物标志物特征

标识阳性患者 (MDD的63%) 相对于安慰剂在最终DB处的反应相差4.6MADRS分, 与生物标志物特征标识阴性对应物相比改善了6分。

[0587] 实施例5

[0588] 这是一项开放标签的多中心长期研究, 用于评估鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药在患有TRD (ESKETINTRD3002/NCT02418585) 的受试者中的疗效。

[0589] 研究药物信息

[0590] 艾司氯胺酮以鼻腔喷雾泵中的盐酸艾司氯胺酮 (16.14% 重量/体积 [w/v]; 等同于 14% w/v 的艾司氯胺酮碱) 的透明无色鼻内溶液的形式提供。该溶液由在 0.12mg/mL 乙二胺四乙酸 (EDTA) 和 1.5mg/mL 柠檬酸的 pH 为 4.5 的注射用水中配制的 161.4mg/mL 盐酸艾司氯胺酮 (等同于 140mg 艾司氯胺酮碱) 组成。其在鼻腔喷雾泵中提供, 每 100- μ L 喷雾递送 16.14mg 盐酸艾司氯胺酮 (14mg 艾司氯胺酮碱)。每个单独的鼻腔喷雾泵 (装置) 总共含有 28mg (即, 2 次喷雾)。

[0591] 安慰剂溶液以注射用水的透明无色鼻内溶液的形式提供, 其中加入苦味剂 (苯甲地那铵 [Bitrex[®]], 最终浓度为 0.001mg/mL) 以模拟含有活性药物的鼻内溶液的味道。安慰剂溶液在匹配的鼻腔喷雾泵装置中提供。加入苯扎氯铵作为防腐剂, 浓度为 0.3mg/mL。每个单独的鼻腔喷雾泵 (装置) 含有 2 次喷雾。

[0592] 鼻内研究药物

[0593] 表 33 描述了如何施用每个鼻内治疗疗程。

表 33: 双盲诱导期期间的鼻内治疗施用			
鼻内治疗	鼻内装置施用时间		
	0 ^a	5 分钟	10 分钟
鼻内装置 ^b	第 1	第 2	第 3
[0594] 安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂
艾司氯胺酮 56mg	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂
艾司氯胺酮 84mg	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮

表 33: 双盲诱导期期间的鼻内治疗施用	
[0595]	^a 时间 0 被定义为将第一鼻内喷雾从第一鼻内装置施用至一个鼻孔的时间。 ^b 每个时间点使用一个装置。每个单独的鼻内装置含有 2 次喷雾。包含艾司氯胺酮的鼻内装置每次喷雾递送 14mg, 每个单独装置递送总共 28mg (即, 2 次喷雾)。

[0596] 在第 1 天, 随机鼻内施用艾司氯胺酮的受试者的开始剂量为 56mg。在第 4 天, 剂量增加至 84mg 或保持在 56mg。在第 8 天, 剂量增加至 84mg (如果第 4 天的剂量为 56mg 的话), 保持不变, 或减少至 56mg (如果第 4 天的剂量为 84mg 的话)。在第 11 天, 剂量增加至 84mg (如果第 8 天的剂量为 56mg 的话), 保持相同, 或减少至 56mg (如果第 8 天的剂量为 84mg 的话)。在第 15 天, 如果耐受性需要, 允许剂量从 84mg 减少至 56mg; 在第 15 天不允许剂量增加。在第 15 天后, 剂量保持稳定 (未改变)。

[0597] 口服抗抑郁药物

[0598] 从商业储备中获得度洛西汀 30mg、依他普仑 10mg、舍曲林 50mg 和 25mg 以及文拉法

辛75mg和37.5mg。

[0599] 治疗持续时间/试验持续时间

[0600] 每个受试者参与至多4个时期:至多4周的筛选期(仅直接进入受试者)、4周的开放标签诱导(IND)期(直接进入受试者和转移进入的无反应受试者)、48周开放标签优化/维持(OP/MA)期(来自当前研究的开放标签IND期的所有反应受试者,以及转移进入反应受试者),以及4周随访期。受试者参与ESKETINTRD3004研究的最大持续时间,对于直接进入受试者为60周;对于转移进入无反应受试者为56周,并且对于转移进入反应受试者为52周。对于750的样本量,估计至少有300名受试者接受鼻内艾司氯胺酮治疗6个月,并且至少有100名受试者接受鼻内艾司氯胺酮治疗12个月。此外,从3005研究登记了转移进入受试者,以使100名老年受试者服用艾司氯胺酮。试验设计参见图30。

[0601] 功效的分析集

[0602] 疗效分析基于完整(IND)分析集和完整(OP/MA)分析集。完整(IND)分析集被定义为在开放标签IND期内接受至少1剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁药的所有受试者(对于直接进入和转移进入的无反应受试者)。完整(OP/MA)分析被定义为在OP/MA期内接受至少1剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁药的所有受试者。功效变量包括MADRS,该MADRS由涵盖所有核心抑郁症状的10个项组成,其中每个项评分从0(症状不存在或正常)到6(症状的严重或持续存在)。通过对所有10个项的评分求和来计算总分(0至60)。更高的评分表示更严重的病症。

[0603] 受试者和治疗信息

[0604] 登记了802名DSM-5(《精神障碍诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders),第5版)诊断为MDD的受试者。在802名登记的受试者中,691名是直接进入的受试者并且111名是来自研究ESKETINTRD3005的转移进入的受试者。在完整(IND)分析集中,来自TRD3005研究的779名直接进入或转移进入的无反应受试者中,580名(74.5%)完成了IND期。在进入OP/MA期的603名受试者中,150名(24.9%)完成了OP/MA期。总共357名受试者进入了随访期,并且326名(91.3%)完成了随访期。

[0605] 在802名登记的受试者中,一名受试者不接受鼻内研究药物但接受口服AD,并且1名受试者接受鼻内研究药物但不接受口服AD。将这些受试者包括在所有登记的分析集中。参见表34和表35。

[0606]

表 34: 从研究 ESKETINTRD3005 (按反应者状态) 进入的受试者和直接进入受试者 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 的数量	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
研究中的直接进入受试者	
ESKETINTRD3004	691 (86.2%)
来自研究	
ESKETINTRD3005:	111 (13.8%)
无反应受试者	88 (11.0%)
鼻内 esk 28mg+口服 AD	3 (0.4%)
鼻内 esk 56mg+口服 AD	9 (1.1%)
鼻内 esk 84mg+口服 AD	28 (3.5%)
口服 AD+安慰剂	48 (6.0%)
反应受试者	23 (2.9%)
鼻内 esk 28mg+口服 AD	1 (0.1%)
鼻内 esk 56mg+口服 AD	5 (0.6%)
鼻内 esk 84mg+口服 AD	9 (1.1%)
口服 AD+安慰剂	8 (1.0%)
TRD3005 研究中的最终剂量被提供用于转移进入受试者。	

[0607]

表 35: 每个分析集中的受试者数量 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
诱导期	
完整 (IND)	779 (97.1%)
优化期/维持期	
完整 (OP/MA)	603 (75.2%)
随访期	
随访	357 (4.5%)

[0608] 受试者在头2周接受灵活剂量的鼻内ESK,随后接受固定剂量(仅在老年受试者中为28mg,在所有年龄组中为56mg或84mg)+新开始的口服抗抑郁药(舍曲林、艾司西酞普兰、文拉法辛XR或氟西汀)。艾司氯胺酮在IND期间每周给药两次。在OP/MA期中,第5周至第8周每周施用一次。在OP/MA期的第9周至第52周,艾司氯胺酮基于MADRS评分每周或每隔一周给药一次,目的是达到维持缓解的最低频率。从第8周开始,可以从每隔4周切换到每隔一周治疗一次(如果MADRS总分 ≤ 12)或切换回每周治疗一次(如果MADRS总分 > 12)。从第15天(患者 < 65 岁)或第18天(患者 ≥ 65 岁),艾司氯胺酮鼻腔喷雾的剂量保持相同。在最初的剂量上调期后,口服抗抑郁药的剂量保持不变。两种药物都允许基于耐受性减少剂量。所有登记的分析集的基线精神病史示于表36中。

[0609]

表 36: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
诊断为患有 MDD 的年龄 (岁)	
否	802
平均值 (SD)	35.7 (13.75)
中值	35.0
范围	(8; 72)
基线 MADRS 总分	
否	802
平均值 (SD)	31.4 (5.39)
中值	31.0
范围	(19; 49)
基线 CGI-S	
否	802
平均值 (SD)	4.8 (0.77)
中值	5.0

[0610]

表 36: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
范围	(1; 7)
基线 CGI-S 类别, n (%)	
否	802
正常, 完全没有病	1 (0.1%)
边缘性精神病	3 (0.4%)
轻度患病	18 (2.2%)
中度患病	235 (29.3%)
显著患病	409 (51.0%)
严重患病	130 (16.2%)
在病情最严重的患者中	6 (0.7%)
基线 PHQ-9 总分	
否	802
平均值 (SD)	17.3 (5.01)
中值	18.0
范围	(0; 27)
终生筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
否	800
无事件	474 (59.3%)
自杀意念	203 (25.4%)
自杀行为	123 (15.4%)
在过去 6 个月或 12 个月筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
否	800
无事件	583 (72.9%)
自杀意念 (过去 6 个月)	215 (26.9%)
自杀行为 (过去 12 个月)	2 (0.3%)
当前发作的持续时间 (周)	
否	802
平均值 (SD)	160.5 (261.80)
中值	66.5
范围	(6; 2184)
先前抗抑郁药物的数量 ^{b,c} , n (%)	
否	802
1	17 (2.1%)
2	465 (58.0%)
3	187 (23.3%)
4	84 (10.5%)
5	23 (2.9%)
6	17 (2.1%)
7	4 (0.5%)

[0611]

表 36: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
8	5 (0.6%)
抑郁症家族史, n (%)	
否	802
是	346 (43.1%)
否	456 (56.9%)
焦虑障碍家族史, n (%)	
否	802
是	61 (7.6%)
否	741 (92.4%)
双相性精神障碍家族史, n (%)	
否	802
是	35 (4.4%)
否	767 (95.6%)
精神分裂症家族史, n (%)	
否	802
是	38 (4.7%)
否	764 (95.3%)
酒精滥用家族史, n (%)	
否	802
是	61 (7.6%)
否	741 (92.4%)
物质滥用家族史, n (%)	
否	802
是	24 (3.0%)
否	778 (97.0%)
先前 AD 受试者中无反应的数量	1 = 2.1% ^d 3 = 23.3% 2 = 58.0% ≥ 4 = 16.6%
基线 (IND) 是直接进入和转移进入的非反应者受试者的诱导期开始日之前或开始日的最后观察, 并且是来自转移进入反应者受试者的研究 3005 的基线 (IND)。 ^a C-SSRS 类别: 无事件=0; 自杀意念=1,2,3,4,5; 自杀行为=6,7,8,9,10。 ^b 在第一次筛选访视时从 MGH-ATRQ 获得的当前发作期间服用至少 6 周的无反应抗抑郁药物的数量 (对于直接进入受试者被定义为≤25%的改善或 26%-<50%的改善, 并且对于转移进入受试者被定义为≤25%的改善)。 ^c 直接进入受试者必须在抑郁症的当前发作中进行≥2 次口服抗抑郁药治疗, 并且转移进入受试者必须在当前发作中进行≥1 次口服抗抑郁药治疗。 ^d 来自 3005 的受试者, 其对 1 AD 无反应并且在 3005 研究的筛选期间显示对第 2 次 AD 的预期无反应。	

[0612] 暴露程度

[0613] IND期期间鼻内研究药物的剂量数汇总于表37中。

[0614]

表 37: 鼻内研究药物的给药天数; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)	
鼻内 Esk+口服 AD (N=779)	
给药天数	
1	29 (3.7%)
2	24 (3.1%)
3	12 (1.5%)
4	11 (1.4%)
5	6 (0.8%)
6	22 (2.8%)
7	52 (6.7%)
8	622 (79.8%)

[0615] IND期期间鼻内研究药物的平均、模式和最终剂量的总结汇总于表38中。在IND期的第25天, 28/675 (4.1%) 的受试者接受28mg剂量的艾司氯胺酮, 298/675 (44.1%) 的受试者接受56mg剂量的艾司氯胺酮, 并且349/675 (51.7%) 的受试者接受84mg剂量的艾司氯胺酮。

[0616]

表 38: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)	
鼻内 Esk+口服 AD (N=779)	
平均日剂量 (mg)	
否	778
平均值 (SD)	64.4 (13.15)
中值	63.0
范围	(28; 81)
模式日剂量 (mg)	
否	741
平均值 (SD)	68.5 (16.51)
中值	56.0
范围	(28; 84)
最终日剂量 (mg)	
否	778
平均值 (SD)	68.2 (16.61)
中值	56.0
范围	(28; 84)
平均、模式和最终日剂量的计算排除施用鼻内研究药物以外的天数。最终剂量是在诱导期期间接收的最后一个非零剂量。	

[0617] 在合并的IND期和OP/MA期期间暴露于鼻内研究药物的程度汇总于表39中。

表 39: 暴露于鼻内研究药物的程度; 诱导期和优化期/维持期 (研究
ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD	
	总持续时间 (N=802)	累积持续时间 (N=802)
持续时间, 周		
否	801	801
类别, n (%)		
≤4 周 (≤28 天)	202 (25.2%)	202 (25.2%)
第 4-8 周 (第 29-56 天)	35 (4.4%)	237 (29.6%)
第 8-12 周 (第 57-84 天)	23 (2.9%)	260 (32.4%)
第 12-16 周 (第 85-112 天)	48 (6.0%)	308 (38.4%)
第 16-20 周 (第 113-140 天)	52 (6.5%)	360 (44.9%)
第 20-24 周 (第 141-168 天)	50 (6.2%)	410 (51.1%)
第 24-28 周 (第 169-196 天)	52 (6.5%)	462 (57.6%)
第 28-32 周 (第 197-224 天)	34 (4.2%)	496 (61.8%)
第 32-36 周 (第 225-252 天)	30 (3.7%)	526 (65.6%)
第 36-40 周 (第 253-280 天)	32 (4.0%)	558 (69.6%)
第 40-44 周 (第 281-308 天)	45 (5.6%)	603 (75.2%)
第 44-48 周 (第 309-336 天)	35 (4.4%)	638 (79.6%)
第 48-52 周 (第 337-364 天)	155 (19.4%)	793 (98.9%)
>第 52 周 (>第 364 天)	8 (1.0%)	801 (99.9%)
平均值 (SD)	24.9 (18.54)	
中值	22.9	
范围	(0; 56)	
暴露的持续时间被定义为暴露于鼻内研究药物的第一次暴露的日期与最后一次暴露的日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用鼻内研究药物的天数。		

[0618]

[0619] 暴露于艾司氯胺酮6个月和12个月的受试者的频率示于表40中。

表 40: 暴露于鼻内研究药物 6 个月和 12 个月的受试者的频率分布 (研究
ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)	
	暴露 6 个月的受试者	暴露 12 个月的受试者
暴露 6 个月的受试者	364 (45.4%)	
暴露 12 个月的受试者	136 (17.0%)	
6 个月被定义为≥180 天, 并且 12 个月被定义为≥350 天。		

[0620]

[0621] OP/MA期期间鼻内研究药物的平均、模式和最终剂量的总结汇总于表41中。

[0622]

表 41: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
鼻内 Esk+口服 AD (N=603)	
平均日剂量 (mg)	
否	603
平均值 (SD)	68.8 (15.74)
中值	68.3
范围	(25; 84)
模式日剂量 (mg)	
否	596
平均值 (SD)	69.1 (15.75)
中值	70.0
范围	(28; 84)
最终日剂量 (mg)	
否	603
平均值 (SD)	69.0 (16.05)
中值	84.0
范围	(28; 84)
平均、模式和最终日剂量的计算排除施用鼻内研究药物以外的天数。最终剂量是在优化期/维持期期间接收的最后一个非零剂量。	

[0623] 在OP/MA期的第48周, 7/143 (4.9%)、69/143 (48.3%)、1/143 (0.7%) 和66/143 (46.2%) 的受试者分别接受28mg剂量、56mg剂量、70mg剂量和84mg剂量的艾司氯胺酮。从第4周 (OP/MA) 开始, 可以固定的4周间隔调整鼻内治疗疗程频率 (如果适用)。在OP/MA期期间用鼻内艾司氯胺酮治疗的603名受试者中, 275名 (47.6%) 受试者在第4周 (OP/MA) 从每周给药一次切换到每隔一周给药一次。参见表42。

[0624]

表 42: 在从该时期的第4周 (OP/MA) 开始随时间改变给药频率 (从每周一次到每隔一周一次或从每隔一周一次到每周一次) 的受试者频率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
鼻内 Esk+口服 AD (N=603)	
第4周 (OP/MA)	
否	578
从每周一次到每隔一周一次	275 (47.6%)

表 42: 在从该时期的第 4 周 (OP/MA) 开始随时间改变给药频率 (从每周一次到每隔一周一次或从每隔一周一次到每周一次) 的受试者频率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

鼻内 Esk+口服 AD (N=603)	
从每隔一周一次到每周一次	0
没有切换	303 (52.4%)
第 8 周 (OP/MA)	
否	548
从每周一次到每隔一周一次	80 (14.6%)
从每隔一周一次到每周一次	65 (11.9%)
没有切换	403 (73.5%)
第 12 周 (OP/MA)	
否	502
从每周一次到每隔一周一次	76 (15.1%)
从每隔一周一次到每周一次	52 (10.4%)
没有切换	374 (74.5%)
第 16 周 (OP/MA)	
否	463
从每周一次到每隔一周一次	58 (12.5%)
从每隔一周一次到每周一次	43 (9.3%)
没有切换	362 (78.2%)
第 20 周 (OP/MA)	
否	405
从每周一次到每隔一周一次	34 (8.4%)
从每隔一周一次到每周一次	29 (7.2%)
没有切换	342 (84.4%)
第 24 周 (OP/MA)	
否	357
从每周一次到每隔一周一次	23 (6.4%)
从每隔一周一次到每周一次	42 (11.8%)
没有切换	292 (81.8%)
第 28 周 (OP/MA)	
否	309
从每周一次到每隔一周一次	28 (9.1%)
从每隔一周一次到每周一次	22 (7.1%)
没有切换	259 (83.8%)
第 32 周 (OP/MA)	
否	287
从每周一次到每隔一周一次	30 (10.5%)
从每隔一周一次到每周一次	21 (7.3%)
没有切换	236 (82.2%)
第 36 周 (OP/MA)	

[0625]

[0626]

表 42: 在从该时期的第 4 周 (OP/MA) 开始随时间改变给药频率 (从每周一次到每隔一周一次或从每隔一周一次到每周一次) 的受试者频率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
否	254
从每周一次到每隔一周一次	13 (5.1%)
从每隔一周一次到每周一次	17 (6.7%)
没有切换	224 (88.2%)
第 40 周 (OP/MA)	
否	211
从每周一次到每隔一周一次	13 (6.2%)
从每隔一周一次到每周一次	14 (6.6%)
没有切换	184 (87.2%)
第 44 周 (OP/MA)	
否	173
从每周一次到每隔一周一次	9 (5.2%)
从每隔一周一次到每周一次	6 (3.5%)
没有切换	158 (91.3%)

[0627] 表43示出了OP/MA期期间的给药方案改变。

[0628]

表 43: 给药方案改变; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
每个受试者的给药方案改变总数	
否	603
0	145 (24.0%)
1	230 (38.1%)
2	85 (14.1%)
3	70 (11.6%)
4	35 (5.8%)
5	28 (4.6%)
6	10 (1.7%) ^a
给药方案	
否	603
整个 OP/MA 期内的每周剂量	145 (24.0%)
仅一次从每周一次到每隔一周一次的改变	230 (38.1%)
从每周一次到每隔一周一次来回改变	228 (37.8%)
分母是给药≥4 周 (OP/MA) 的受试者数量	
方案: 每周给药艾司氯胺酮或每隔一周给药艾司氯胺酮。	

[0629]

改变次数: 0=在整个 OP/MA 期内每周一次给药; 1=从每周一次到每隔一周一次 (EOW) 的 1 次改变; 2=从 EOW 回到每周一次的改变; 3=从每周一次到 EOW 的 2 次改变, 保持在 EOW; 4=从每周一次到 EOW 的 2 次改变, 然后回到每周一次; 5=从每周一次到 EOW 的 3 次改变, 保持在 EOW; 6=从每周一次到 EOW 的 3 次改变, 然后回到每周一次。^a 大约 22% 回到每周一次 (原有总共 46% 为每周一次), 大约 16% 回到每隔一周一次 (原有总共 54% 为每隔一周一次)。

[0630] 疗效分析

[0631] 对 IND 期和 OP/MA 期的完整分析集进行疗效分析, 其包括在相应时期内接受至少 1

剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁研究药物的所有登记的受试者。

[0632] 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS)

[0633] 对于艾司氯胺酮+口服AD, MADRS总分从基线 (IND) 到终点 (IND) 的平均值变化 (SD) 为-16.4 (8.76)。对于艾司氯胺酮+口服AD, MADRS总分从基线 (OP/MA) 到终点 (OP/MA) 的平均值变化 (SD) 为0.3 (8.12)。参见图31。

[0634] IND期和OP/MA期的反应率 (MADRS总评分自基线 (IND) 改善 $\geq 50\%$) 和缓解率 (MADRS总评分 ≤ 12) 分别示于表44和表45中。

[0635] 在IND期的终点, 反应率为78.4%并且缓解率为47.2%; 在进行到OP/MA期的反应者中, 76.5%为反应者, 并且58.2%在终点处为缓解者。通过SDS测量的功能恢复后, 情绪改善后会有一定的滞后时间。在IND的终点, 通过SDS在IND期的终点时测量的缓解率 (21.1%, 观察到的病例)。在整个OP/MA期, 缓解率加倍 (第4周的25.2%至第48周的51.1%, 观察到的病例)。参见图32。

表 44: 基于 MADRS 的反应率和缓解率; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)

	反应	缓解
	鼻内 Esk+口服 AD	鼻内 Esk+口服 AD
[0636] 第 8 天	86/739 (11.6%)	54/739 (7.3%)
第 15 天	185/702 (26.4%)	115/702 (16.4%)
第 22 天	312/683 (45.7%)	199/683 (29.1%)
第 28 天	581/688 (84.4%)	349/688 (50.7%)
终点 (IND)	593/756 (78.4%)	357/756 (47.2%)

[0637] 如果 MADRS 总分自基线 (IND) 的改善百分比为至少 50%, 则受试者被定义为在给定时间点的反应者。如果 MADRS 总分 ≤ 12 , 则受试者在给定时间点处于缓解状态。

表 45: 基于 MADRS 的反应率和缓解率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

	反应	缓解
	鼻内 Esk+口服 AD	鼻内 Esk+口服 AD
[0638] 第 1 周	513/583 (88.0%)	325/583 (55.7%)
第 8 周	408/530 (77.0%)	277/530 (52.3%)
第 16 周	355/446 (79.6%)	273/446 (61.2%)
第 24 周	278/346 (80.3%)	203/346 (58.7%)
第 32 周	226/284 (79.6%)	178/284 (62.7%)
第 40 周	171/210 (81.4%)	127/210 (60.5%)
第 48 周	124/139 (89.2%)	95/139 (68.3%)
终点 (OP/MA)	461/603 (76.5%)	351/603 (58.2%)
如果 MADRS 总分自基线 (IND) 的改善百分比为至少 50%, 则受试者被定义为在给定时间点的反应者。如果 MADRS 总分 ≤ 12 , 则受试者在给定时间点处于缓解状态。		

[0639] 患者健康问卷 (PHQ-9) 总分

[0640] 对于艾司氯胺酮+口服AD, PHQ-9总分从基线 (IND) 到终点 (IND) 的平均值变化 (SD) 为-8.9 (6.67)。对于艾司氯胺酮+口服AD, PHQ-9总分从基线 (OP/MA) 到终点 (OP/MA) 的平均值变化 (SD) 为-0.2 (5.65)。参见图33。

[0641] 实施例6

[0642] 从患者和来自实施例5中描述的受试者的健康对照受试者以及从本文引用的其他临床试验获得静脉血样本。从静脉血样本制备血清或血浆。使用MSD Sector 6000和试剂盒#K151STD和K151ALC (MesoScale Discovery, Rockville, MD) 在血清中进行人CRP和IL-6-R的测量。使用Simoa HD-1分析仪和试剂盒#143 (Quanterix, Lexington, MA) 在血清中对人TNF α 进行定量。所有测量均根据试剂盒制造商的推荐进行。

[0643] 如在以下生物标志物测定分析中所使用的, 治疗 (TRT) 是指用鼻内艾司氯胺酮加上任选的口服抗抑郁药的治疗, 并且安慰剂 (PBO) 是指用安慰剂加上任选的口服抗抑郁药的治疗。

[0644] 采用以下生物标志物特征标识:

[0645] 3MM: 阳性状态由以下定义的炎性生物标志物特征标识: CRP > 3mg/L 并且 (TNF α > 4pg/mL 或 sIL6R > 25ng/mL)。

[0646] 2MM: 阳性状态由以下定义的炎性生物标志物特征标识: CRP > 3mg/L 并且 sIL6R > 25ng/mL。

[0647] CRP: 阳性状态由以下定义的炎性生物标志物特征标识: CRP > 3mg/L/

[0648] 在辅助MDD的临床试验中测试了3MM特征标识, 包括难治性MDD (TRD) 和具有自杀意念 (SUI) 的MDD。在图34中示出了3MM在全部临床试验中的效果。显著性受到艾司氯胺酮 (ESK) TRD试验的推动。艾司氯胺酮TRD对高炎症生物型表现出最强的效果 (“CRP” > 3mg/L 并且 (TNF α > 4pg/mL 或 sIL6R > 25ng/mL))。在具有自杀意念 (SUI) 的艾司氯胺酮试验中, 基线处的3MM状态不能预测治疗效果。在艾司氯胺酮TRD试验中观察到名义上显著的 (事后推理, 对于多重测试没有校正) 分化 (参见图35)。颜色表示n个受试者的范围, 并且形状表示p值, 灰色阴影区域表示低于3分的MADRS变化。

[0649] 在整个艾司氯胺酮TRD试验中, 在4个研究中的3个中, 生物标志物特征标识阳性受试者中的显著更大的治疗效果是明显的: 3MM生物标志物特征标识阳性受试者 (TE Sig^{Pos}, 图35的左图) 在双盲治疗结束时比安慰剂改善了7.8MADRS分, 与生物标志物特征标识阴性受试者 (TE Sig^{Neg}, 图35的中图) 相比, 治疗效果显著更大 ($p < 0.01$), 该生物标志物特征标识阴性受试者仅改善了2MADRS分, 导致各亚型之间差异为5.8分 (特征标识优点, 图35的右图)。在TRD2003中, 在生物标志物特征标识阳性的日本患者中也观察到MADRS的变化为11.69分的大治疗效果 (虽然n较小, 图36A), 相比之下, 生物标志物特征标识阴性的日本患者中为2.83分 (图36B)。

[0650] 如果通过去除TNF α 并仅考虑CRP和sIL6R来将3MM减少至2MM, 则在试验中观察到相同的趋势。在下面的2MM分析和CRP分析中还包括临床试验CNT0136MDD2001、67953964MDD2001、42847922MDD2001和42847922MDD2002, 它们涉及Sirukumab (CNT0136MDD2001)、阿替卡普兰 (67953964MDD2001) 和seltorexant (42847922MDD2001和NCT03321526) 的施用。生物标志物特征标识阳性组 (图37A和图37B的左图) 中的总体效果是在所有试验中使用2MM时MADRS改善为4.2分 (图37A) 并且使用3MM时改善为4.6分 (图37B), 相比之下, 生物标志物特征标识阴性组 (图37A和图37B的中图) 中的总体效果是使用2MM时改善为1.1分并且使用3MM时改善为1.0分, 从而导致特征标识优点在使用2MM时为3分并且在使用3MM时为3.6分 (图37A和图37B的右图)。因此, 在模型中包括TNF α 优化了生物标志物特征标识效果并且还捕获了更多的n个患者。在图37A中, TRD2003和TRD2003是趋势的而不

是显著的,这是由于在每个研究中翻转了一个个体的身份。

[0651] 当模型仅降低至CRP水平时,用3MM或2MM观察到的治疗效果更弱且更易变。生物标志物特征标识阳性组(图38的左图)中的总体效果是在所有试验中仅CRP时MADRS改善为3.5分(图38)并且使用3MM时改善为4.6分(图37B),相比之下,生物标志物特征标识阴性组(图38的中图)中的总体改善是仅CRP时改善为1.2分并且使用3MM时改善为1.0分,从而导致特征标识优点在使用仅CRP时为2.3分并且在使用3MM时为3.6分(图38的右图)。因此,单一标记(CRP)不如使用标记的组合那么稳健。在图38中,由于20个受试者相对于3MM的成员差异,所以TRD3002是趋势的。

[0652] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理,但应当理解,本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式的范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

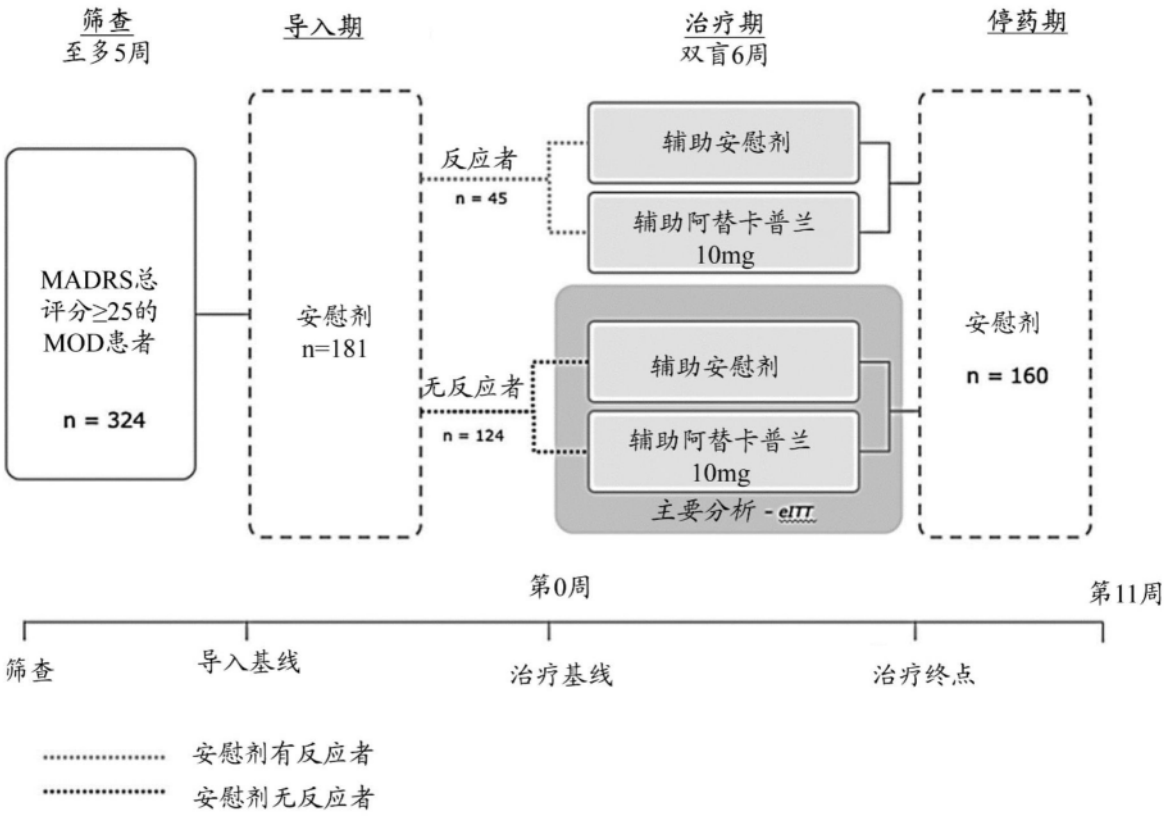


图1

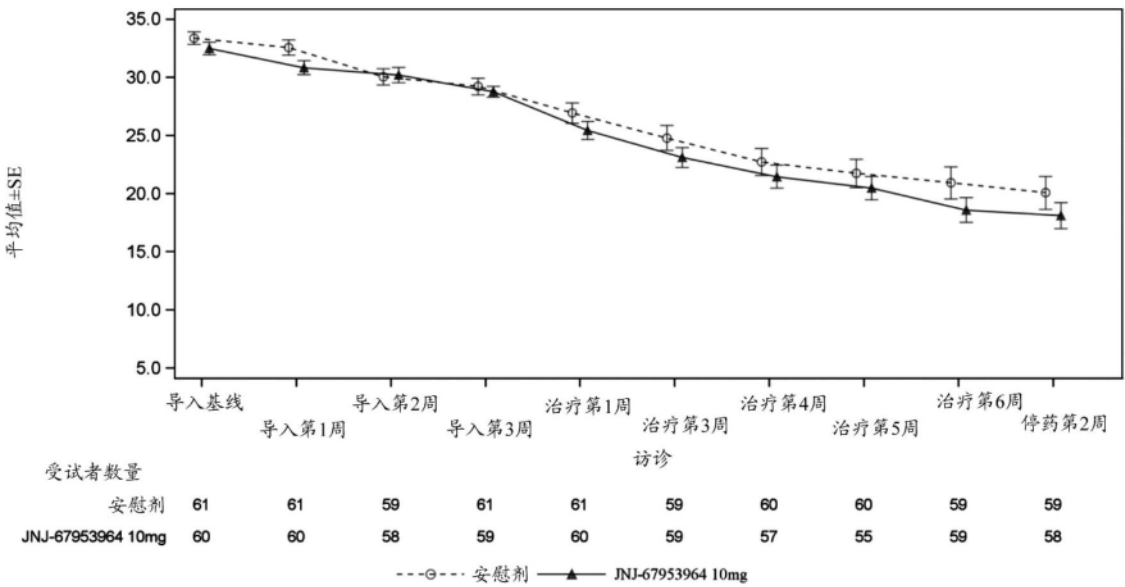


图2

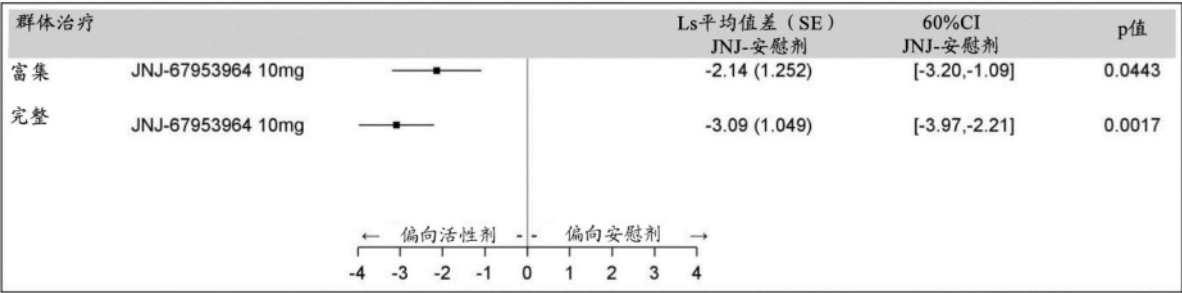


图3

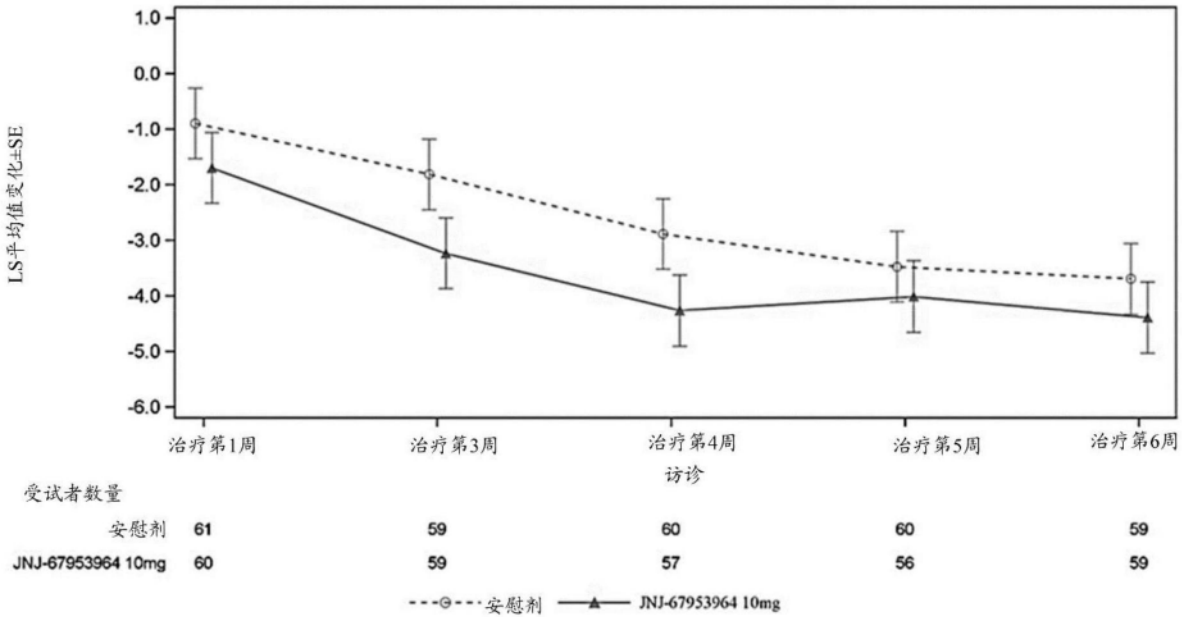


图4

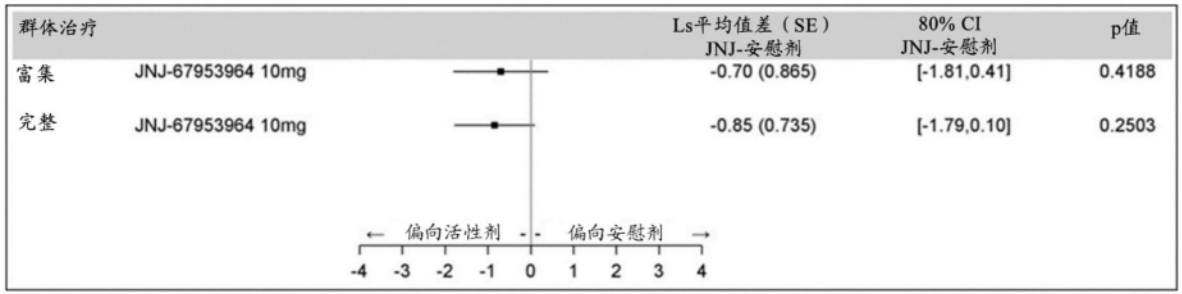


图5

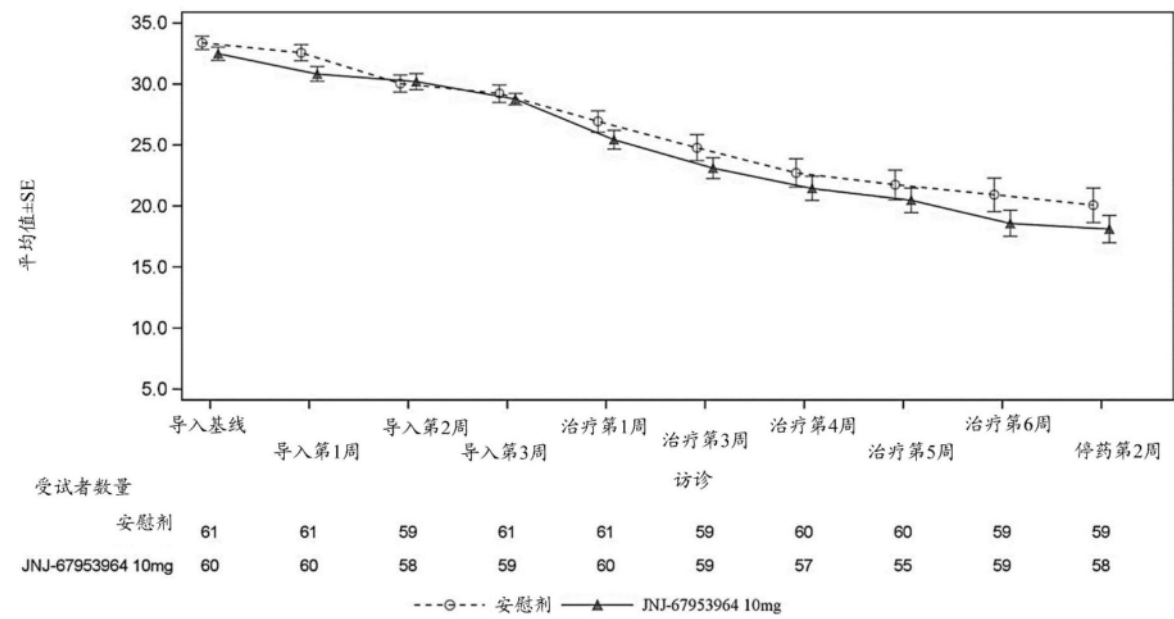


图6

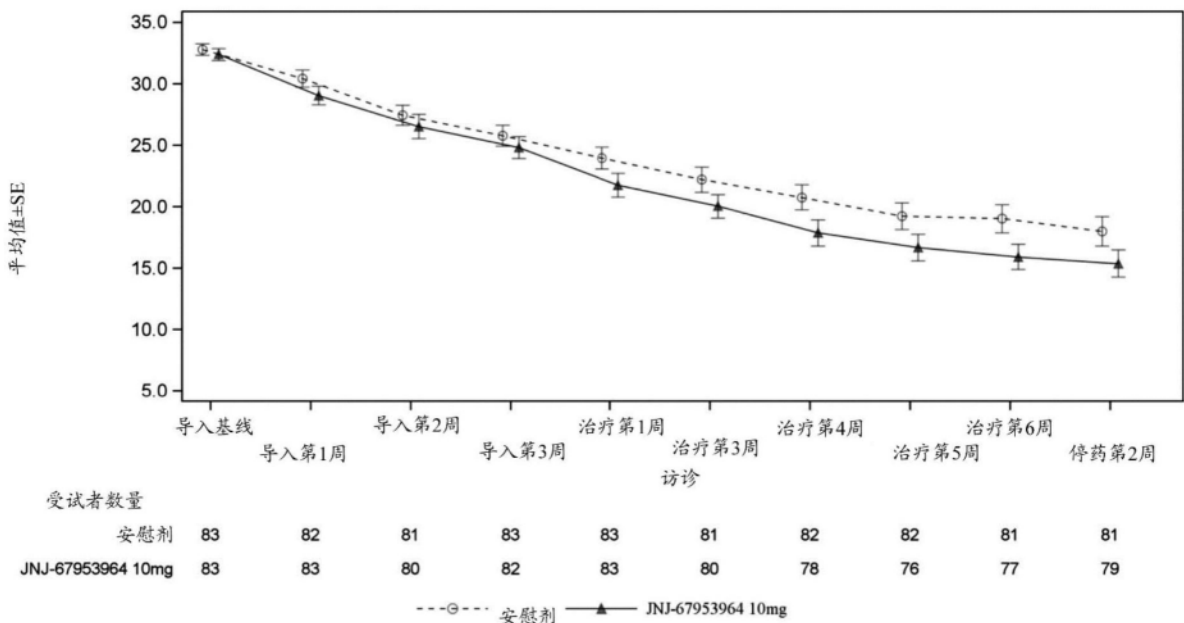


图7A

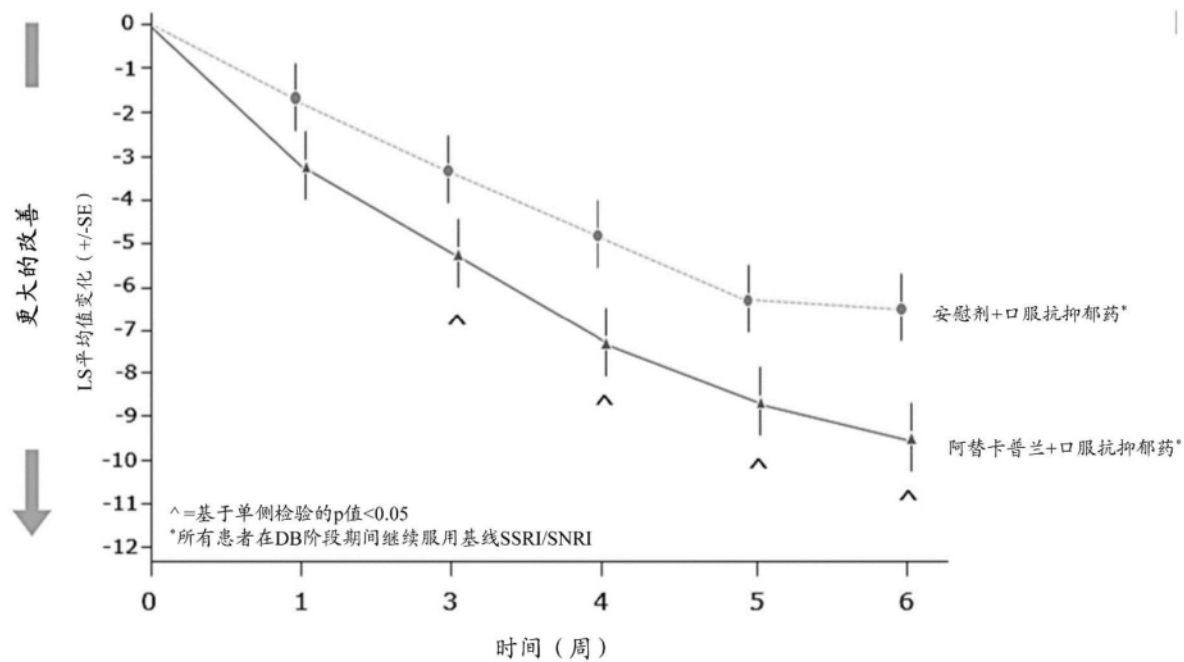


图7B

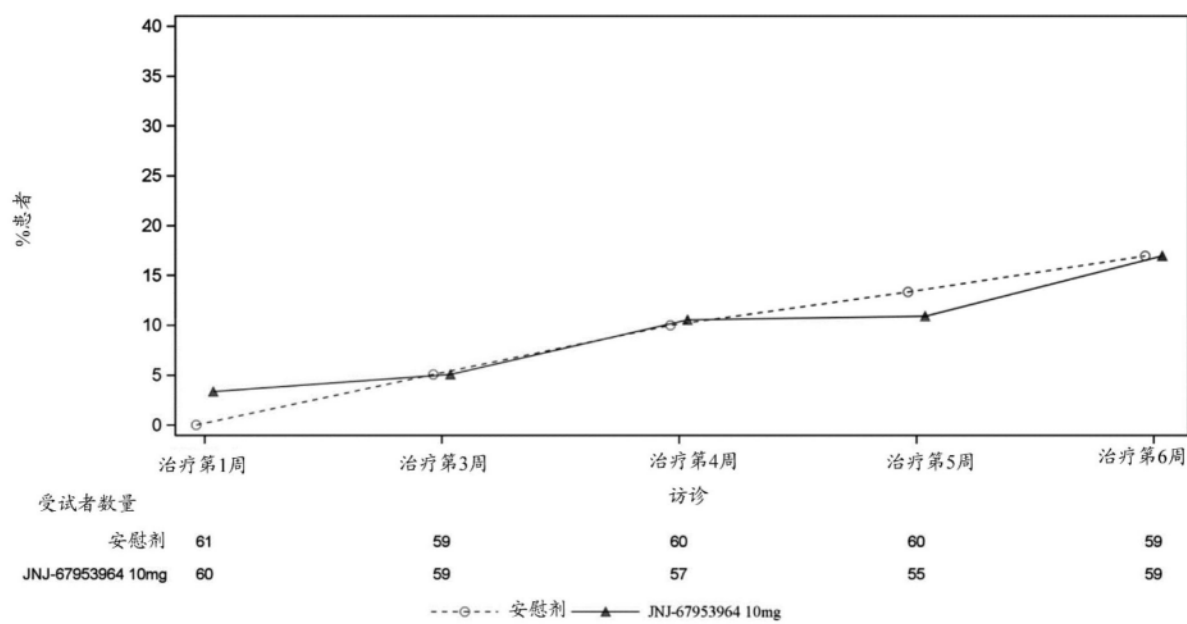


图8

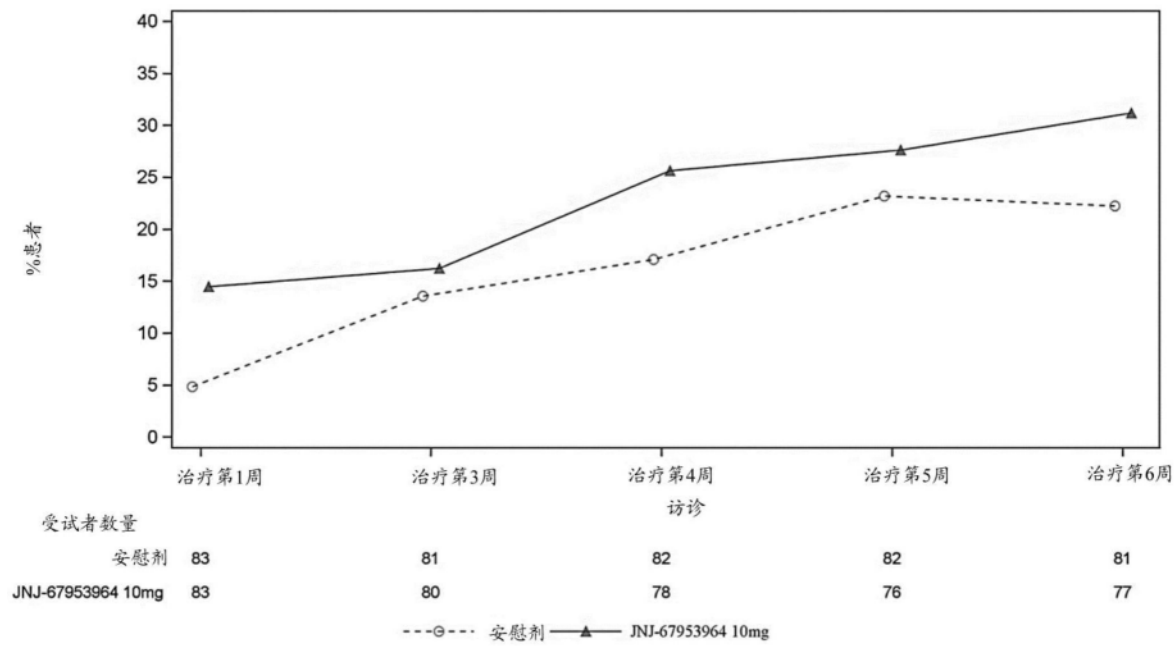


图9

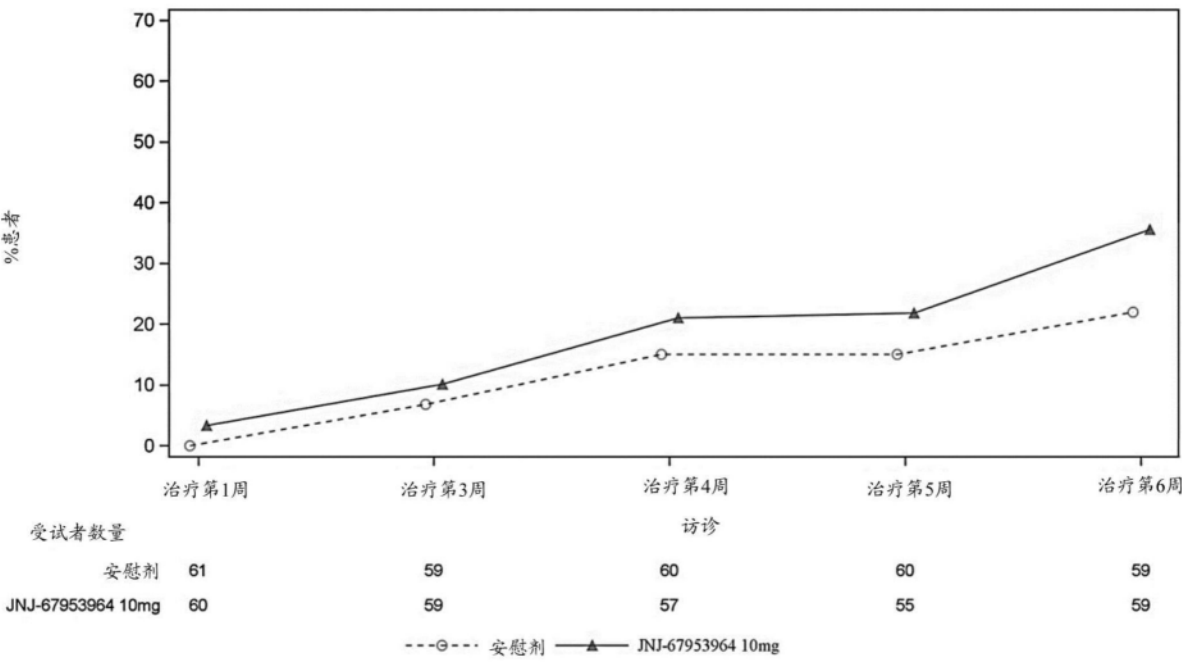


图10

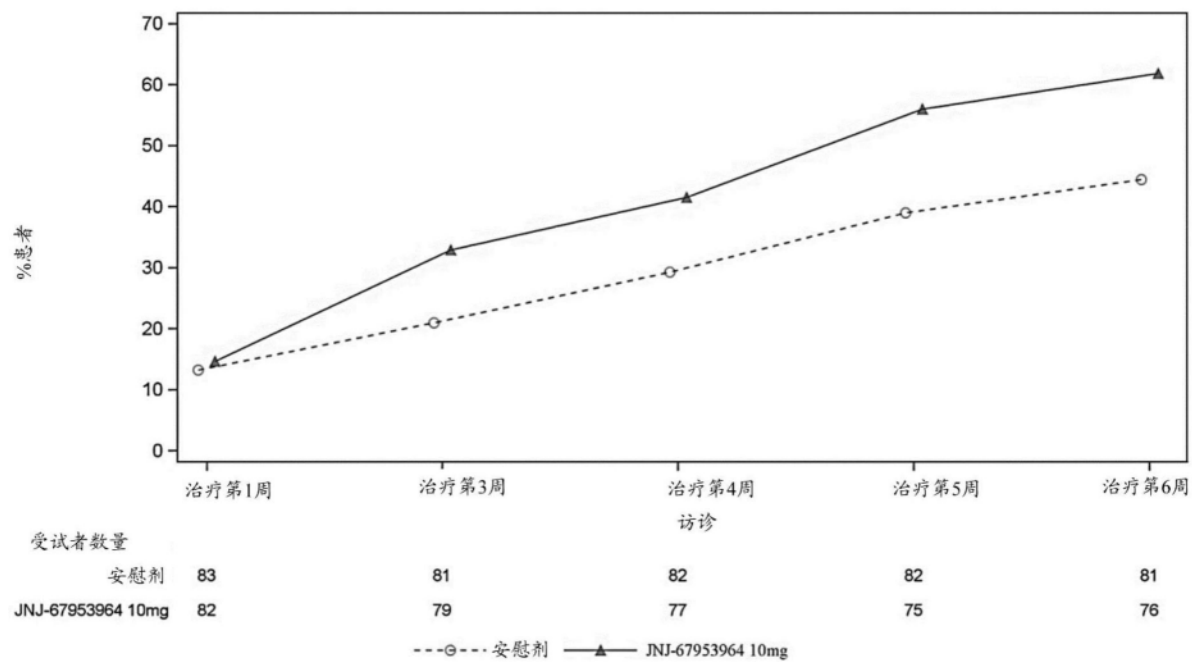


图11

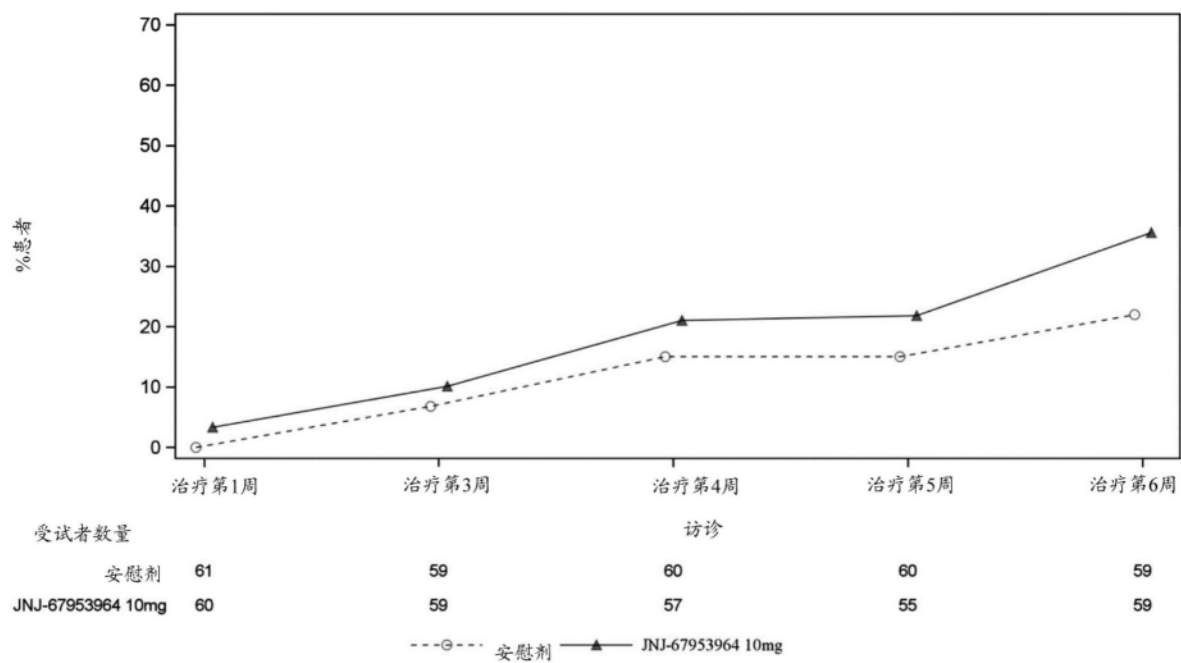


图12

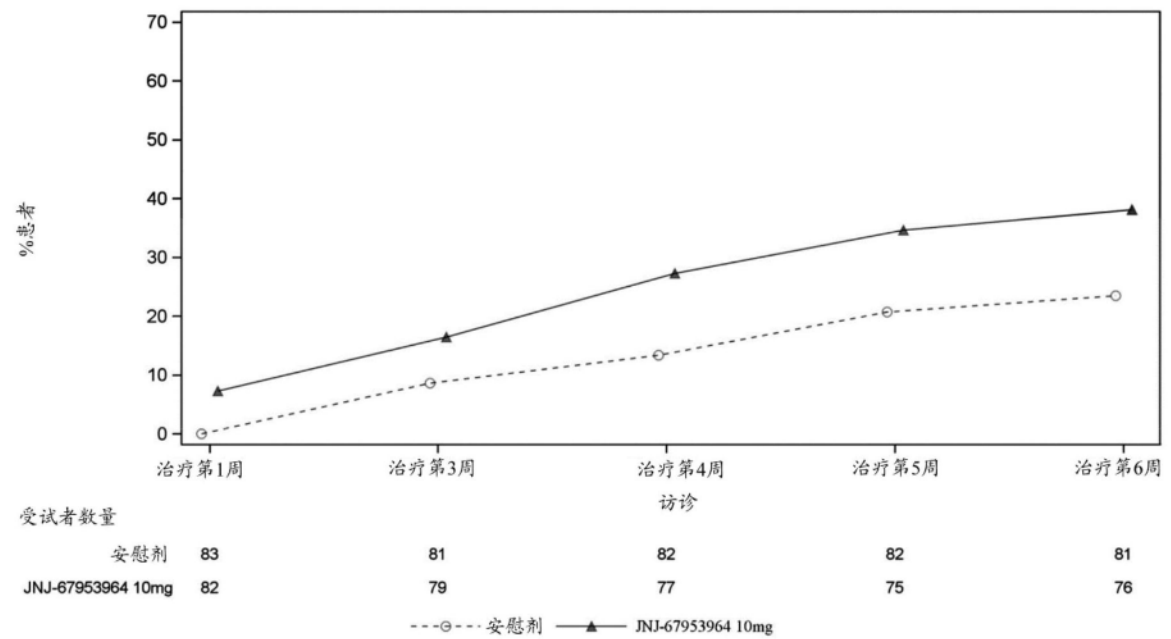


图13

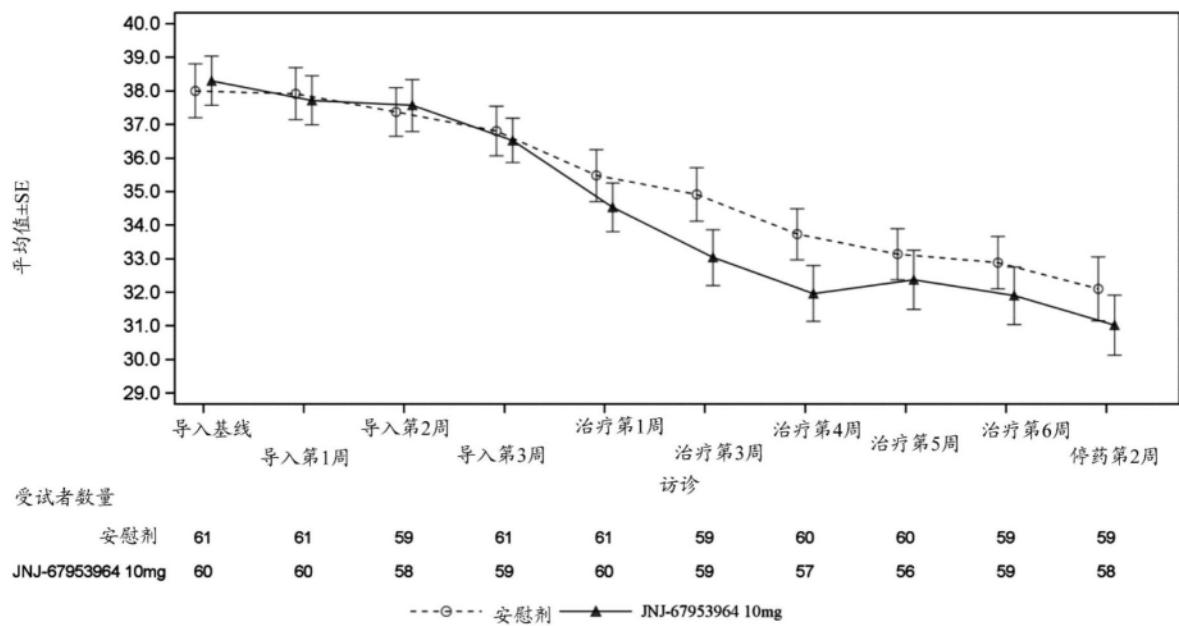


图14

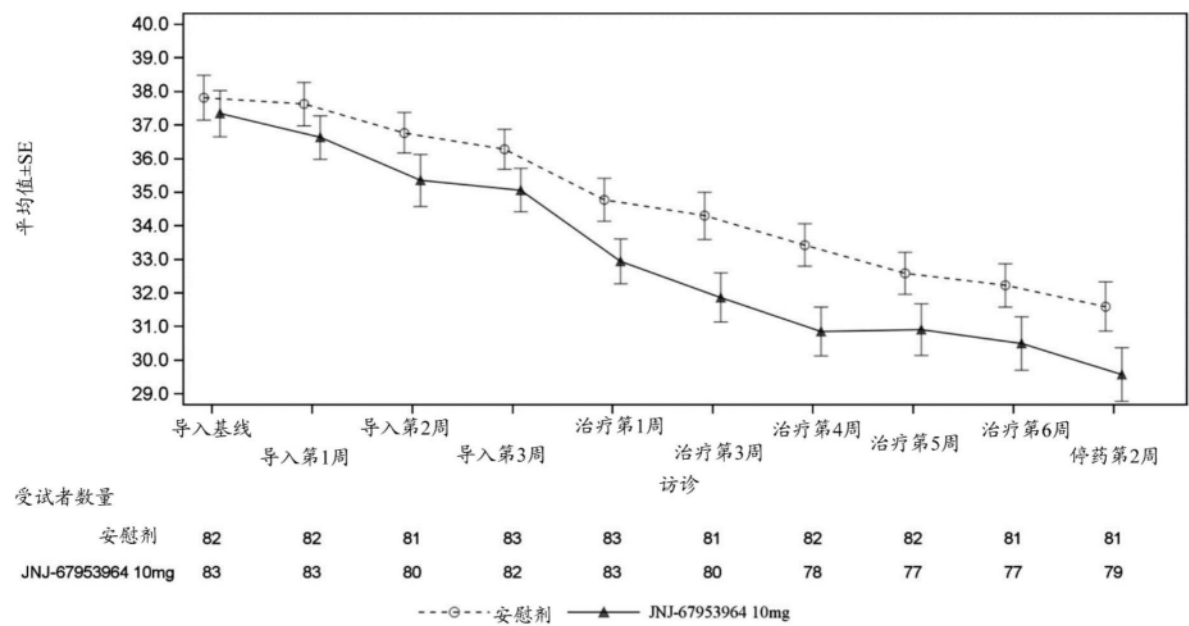


图15

SHAPS总评分临界值

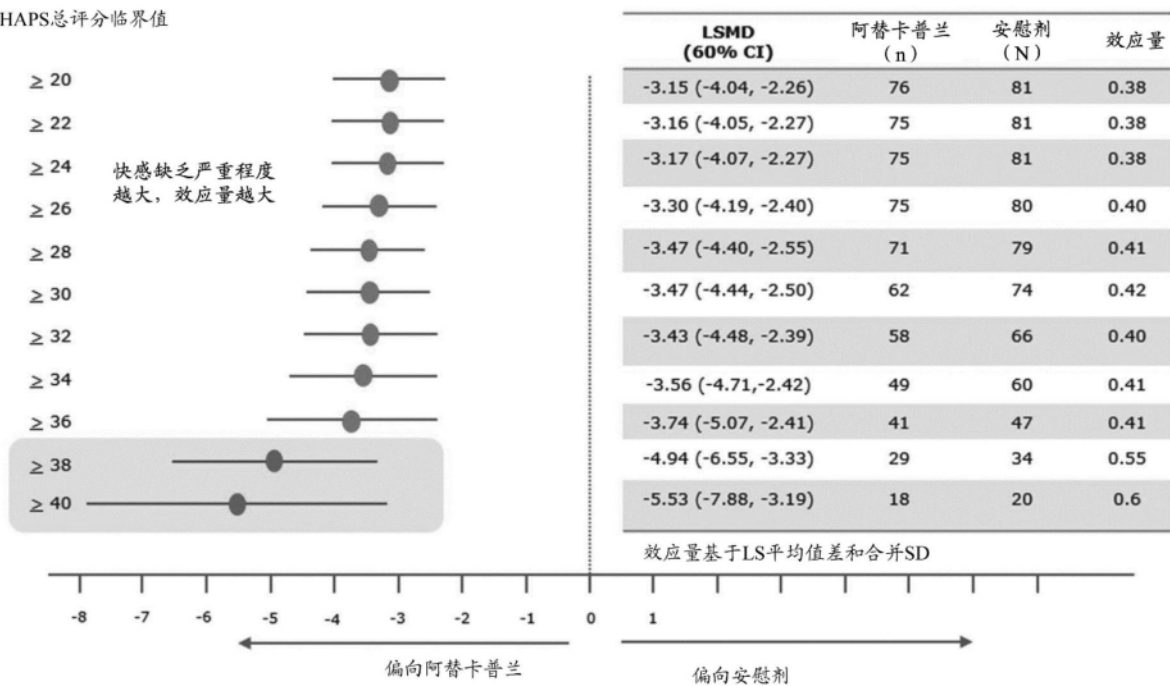


图16

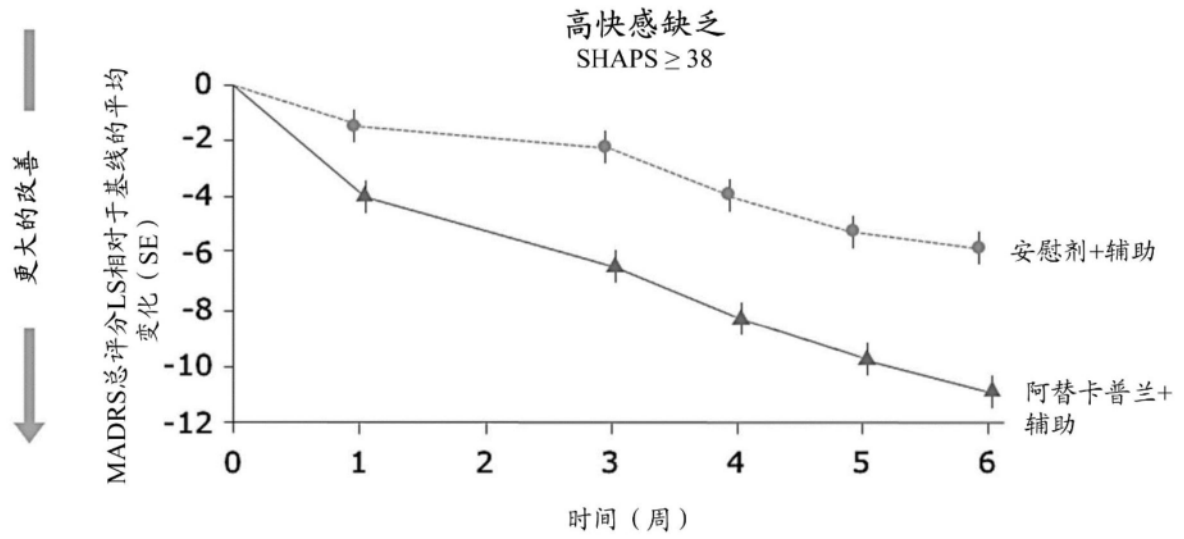


图17A

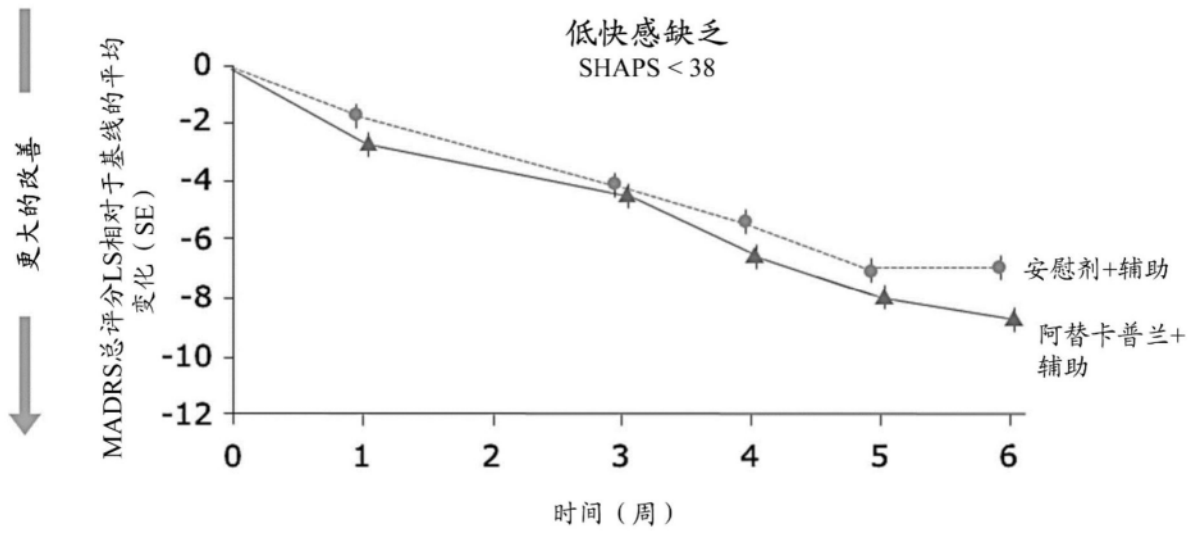


图17B

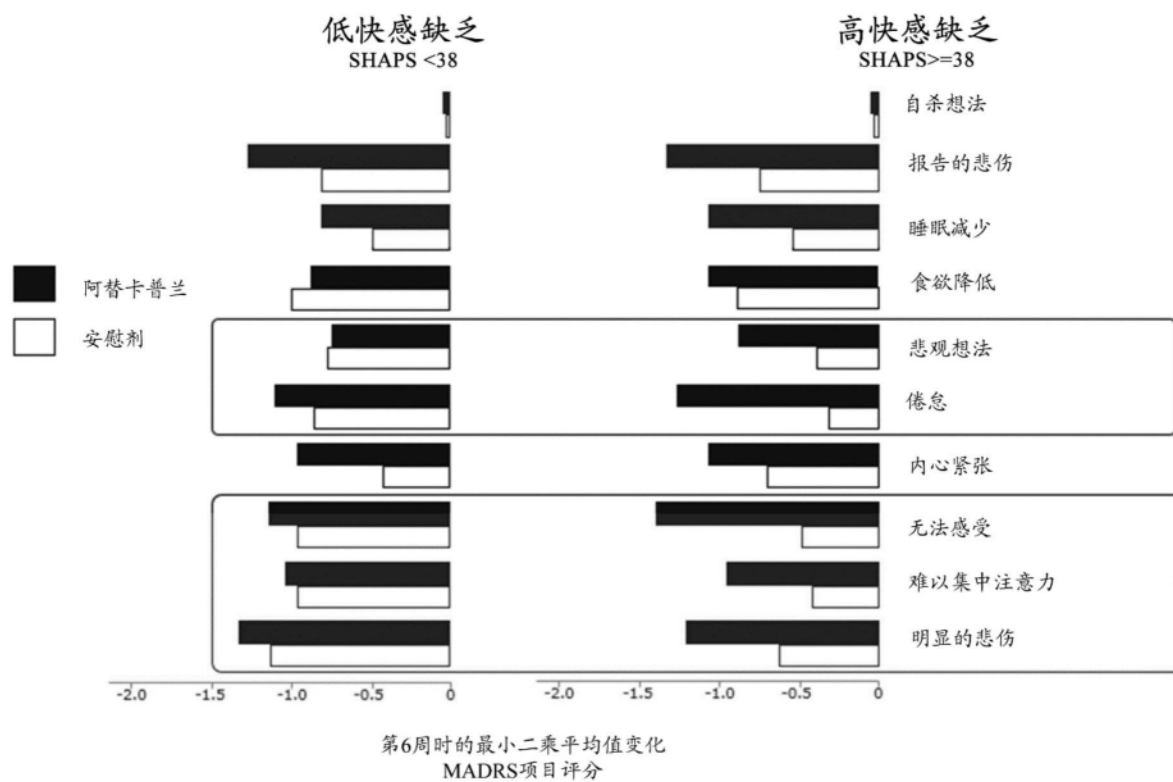


图18

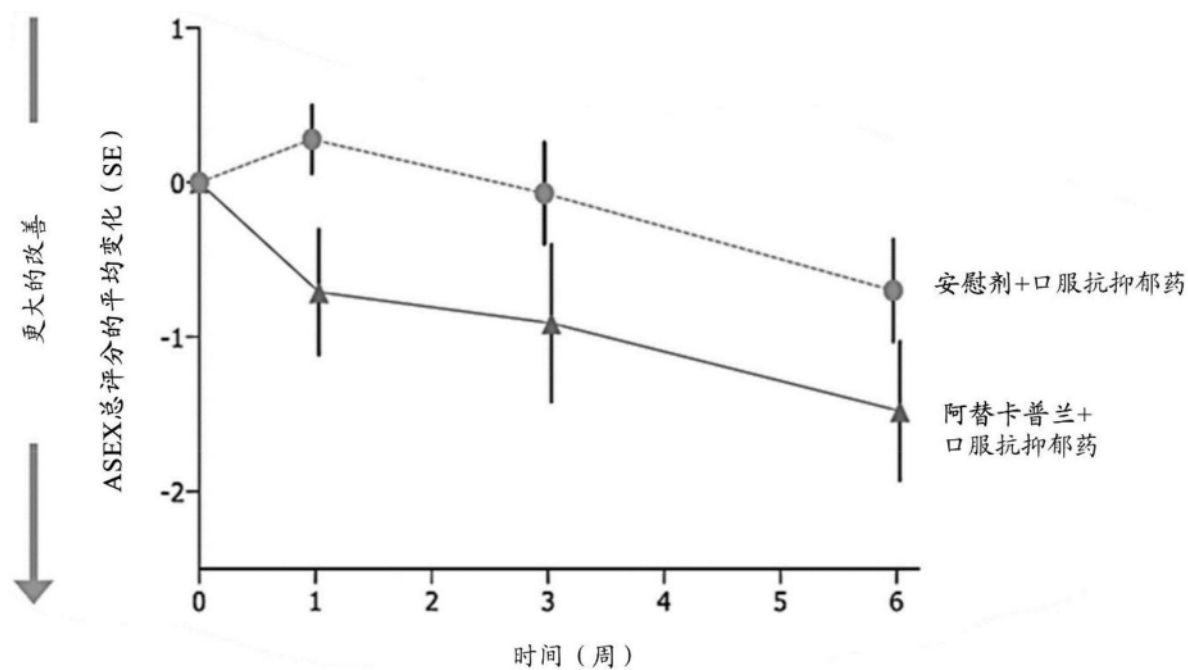


图19

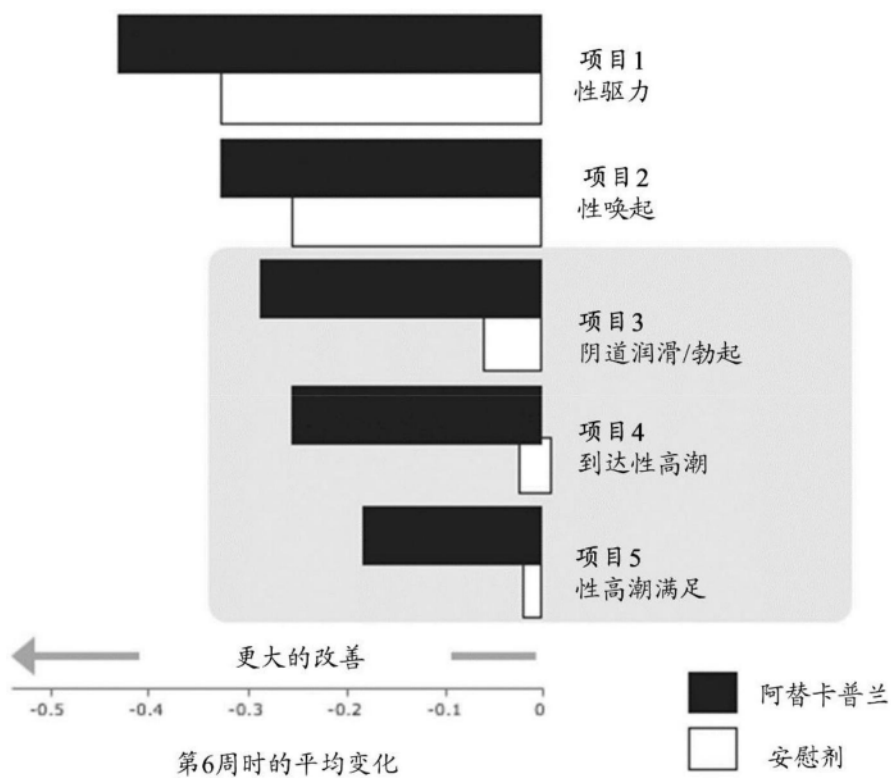


图20

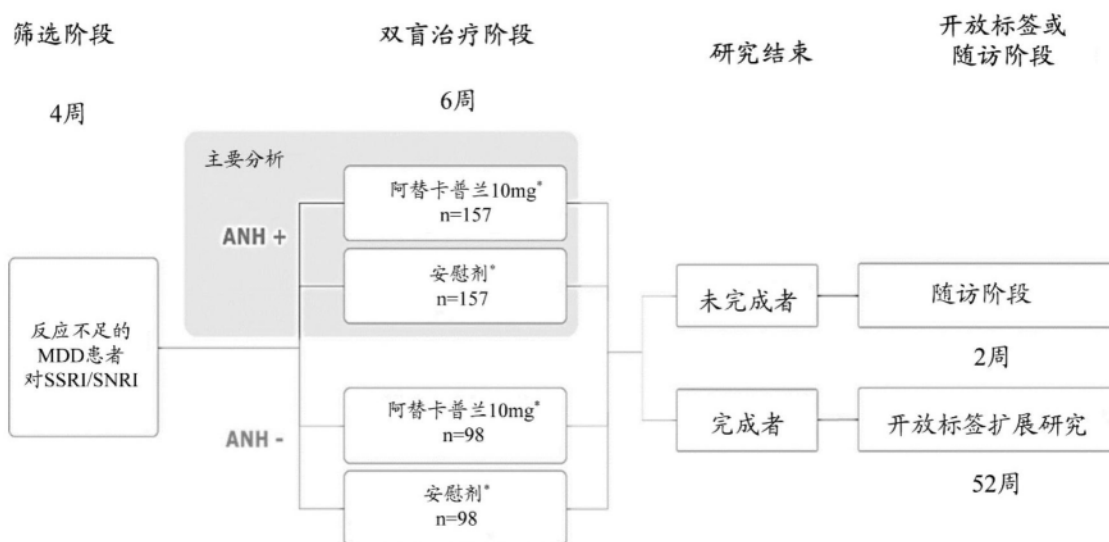


图21

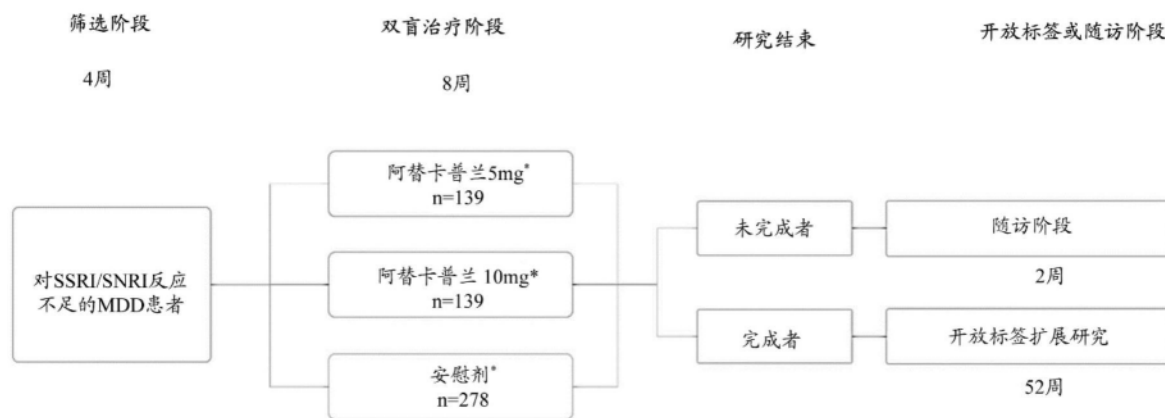


图22

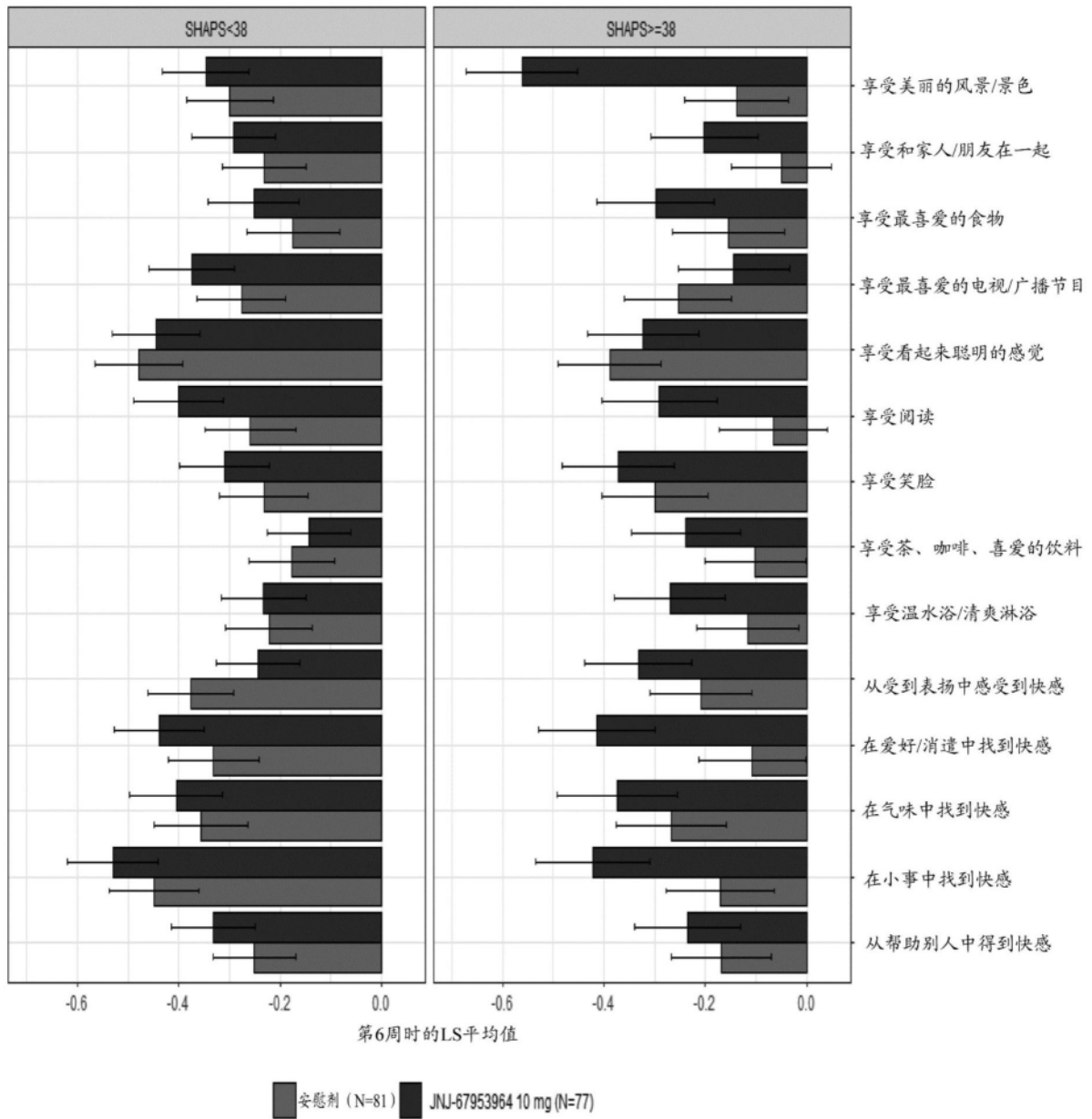


图23

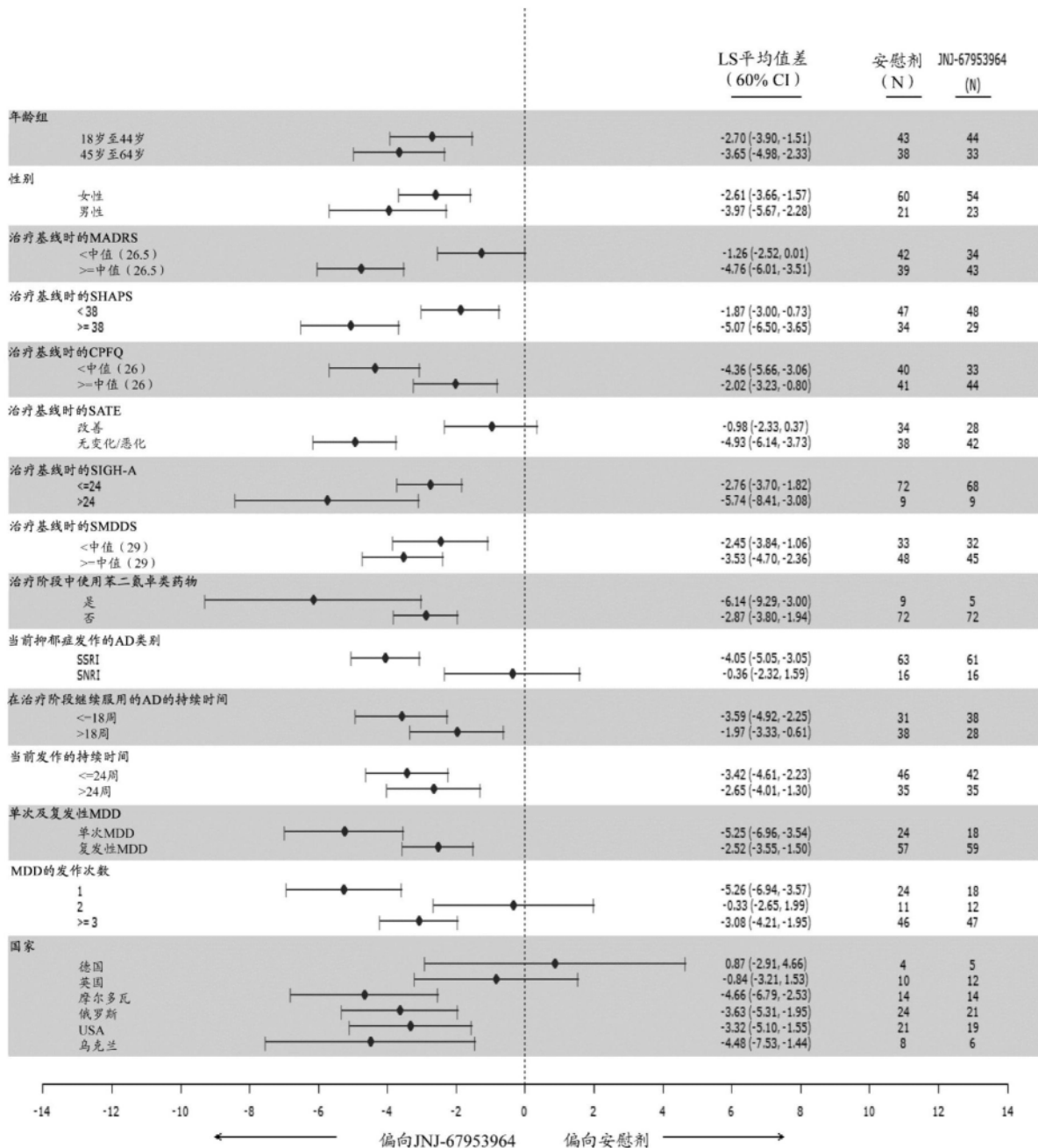


图24

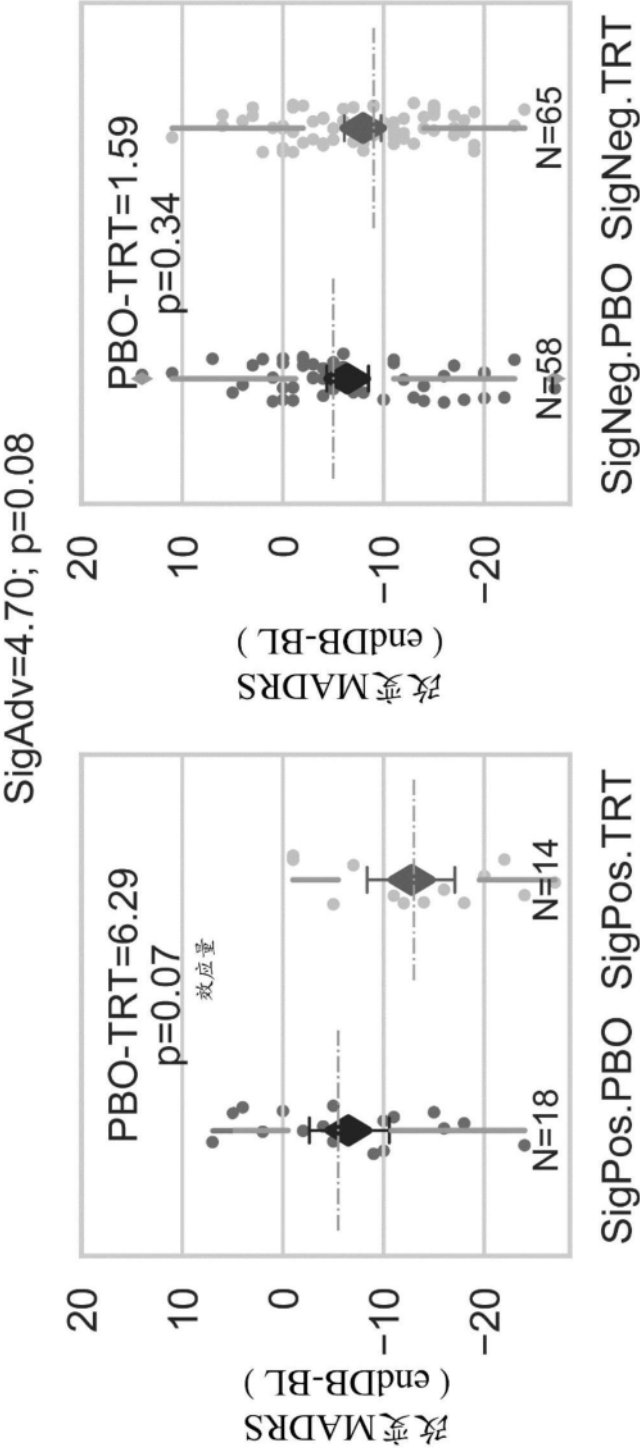


图25

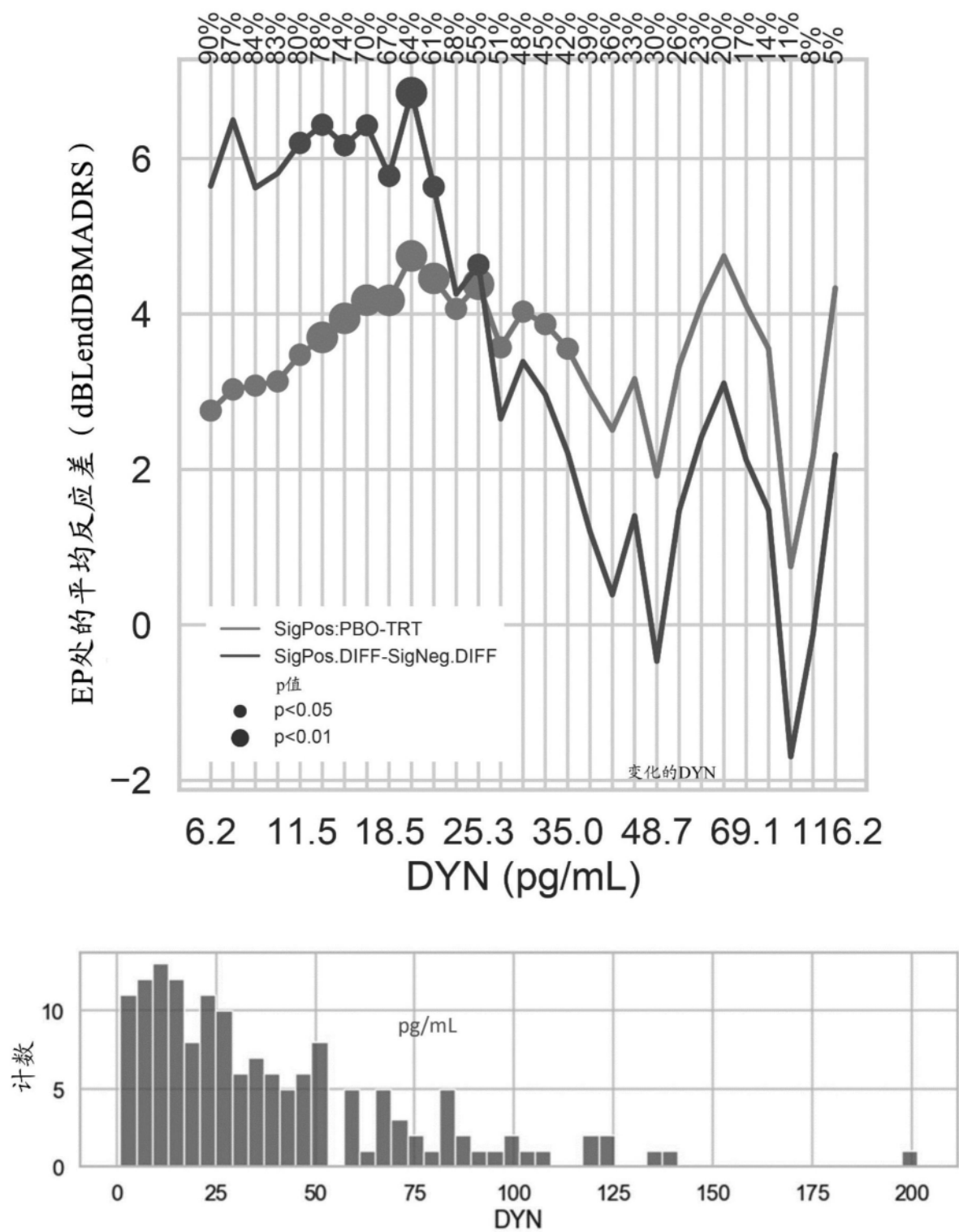


图26A

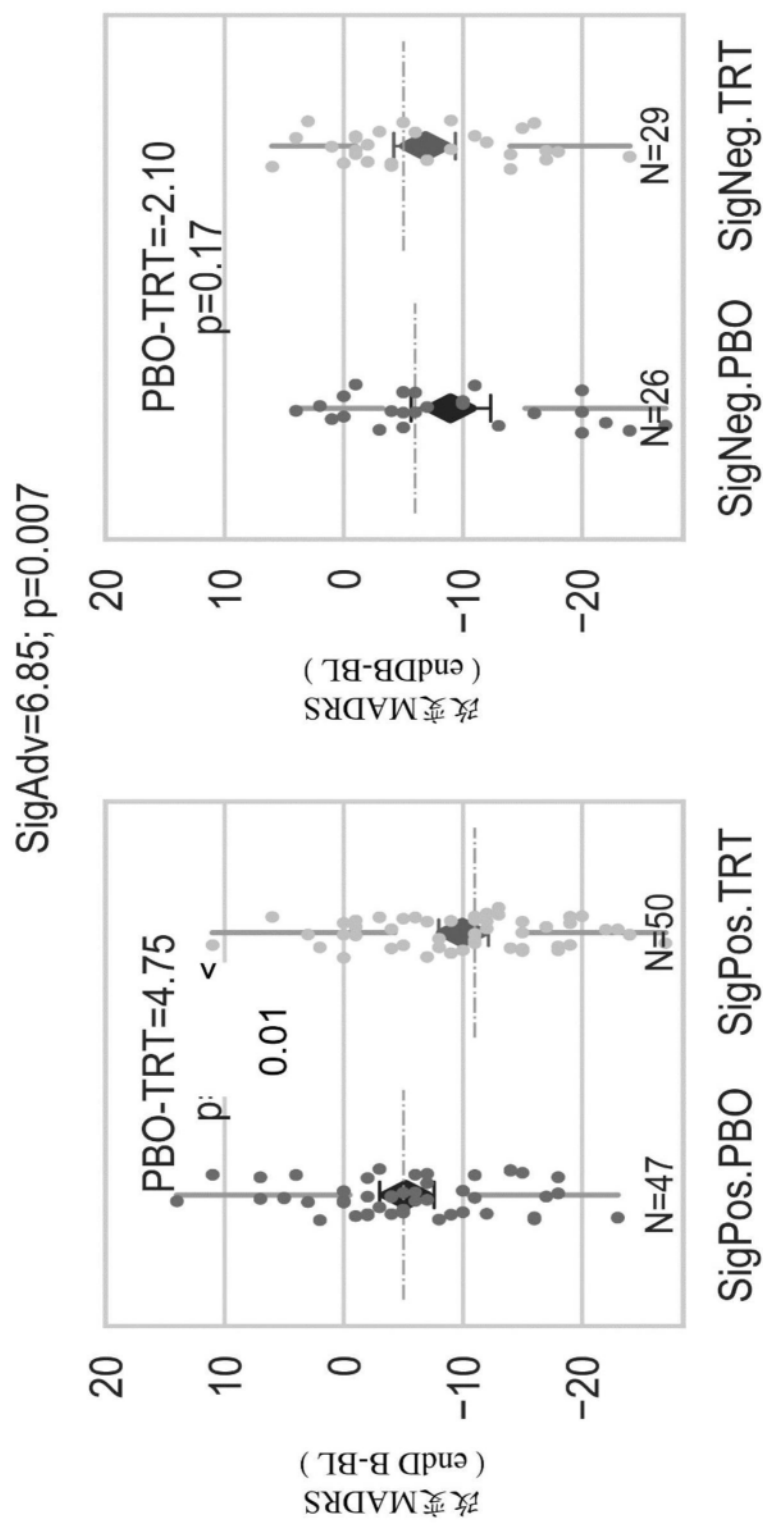


图26B

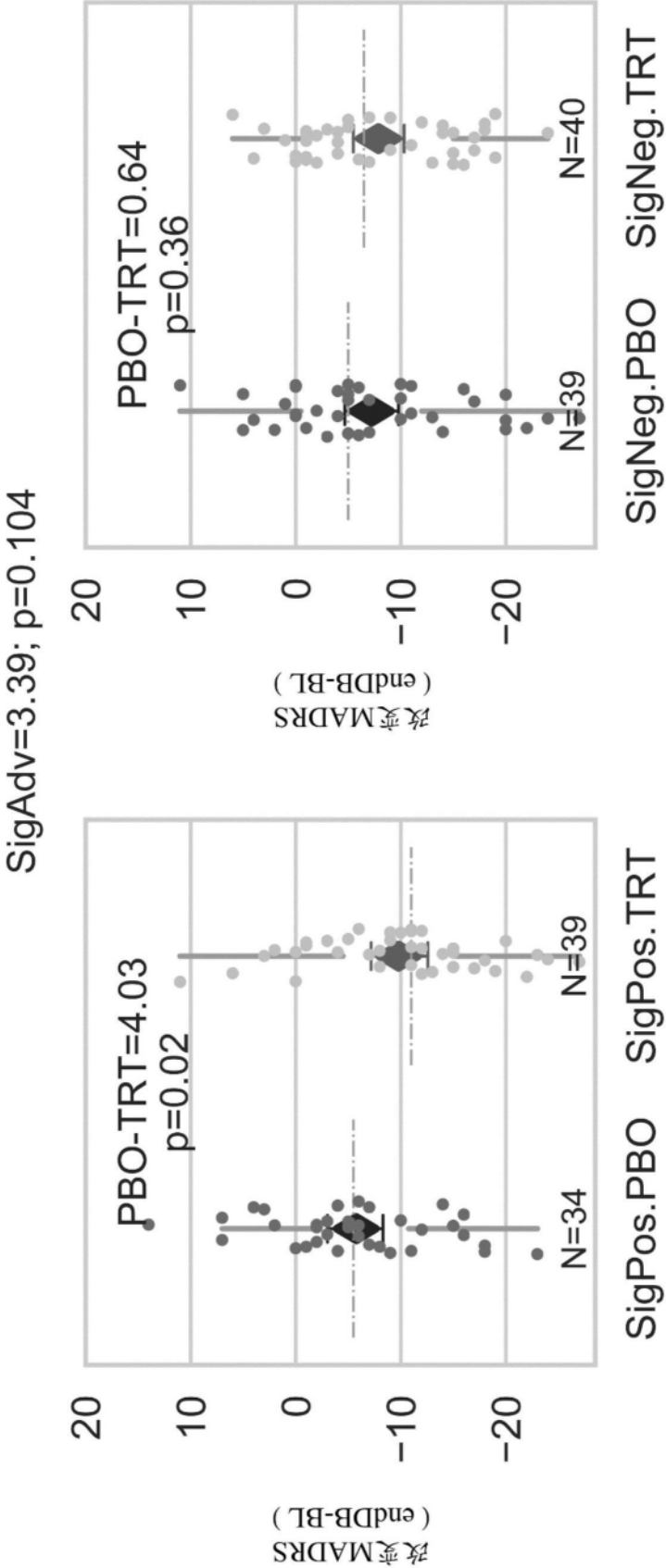


图26C

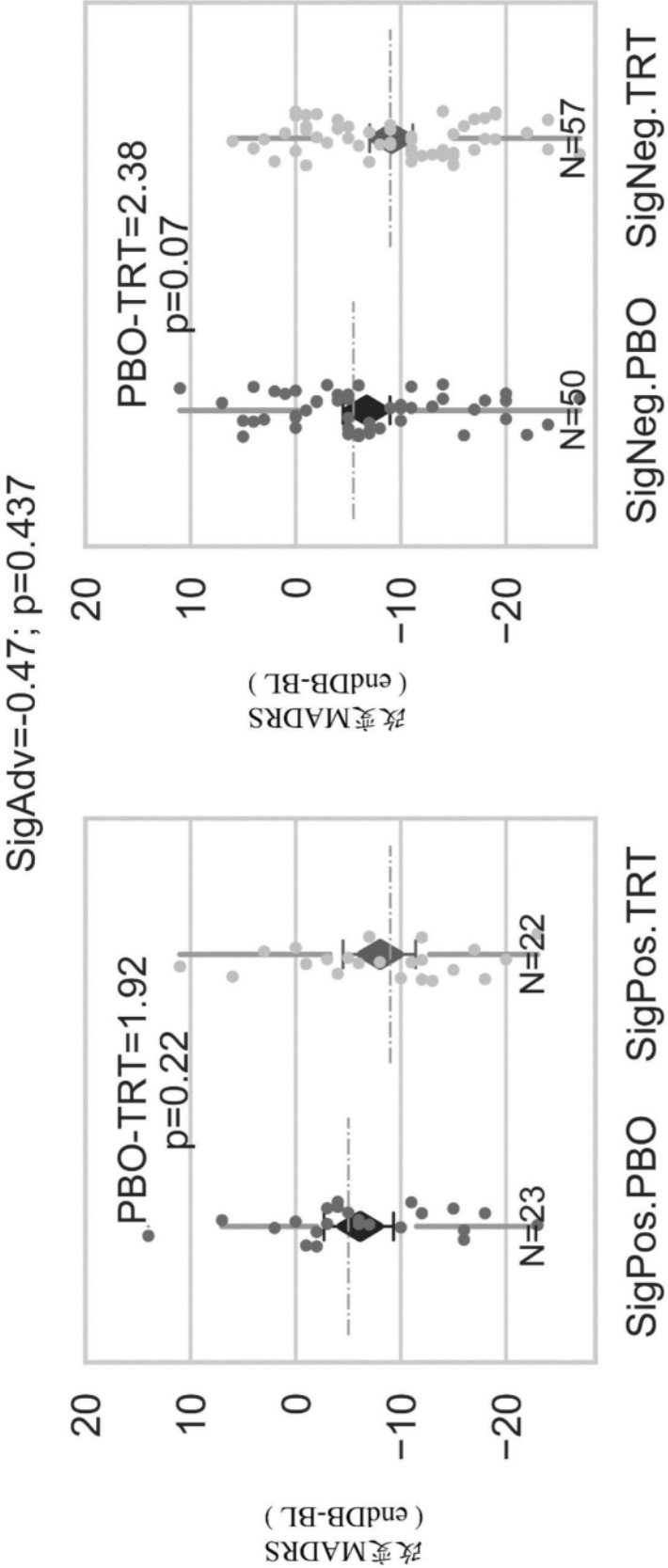


图26D

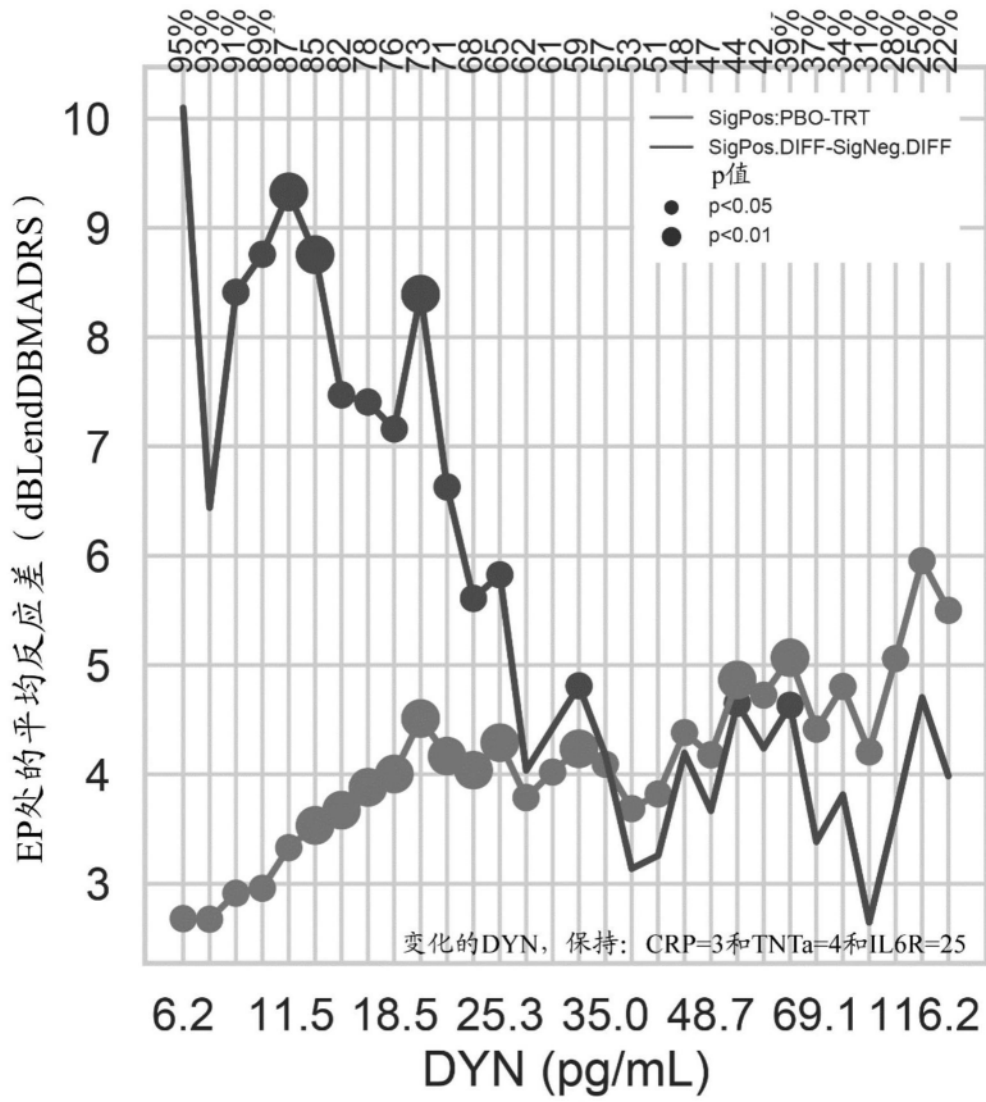


图27A

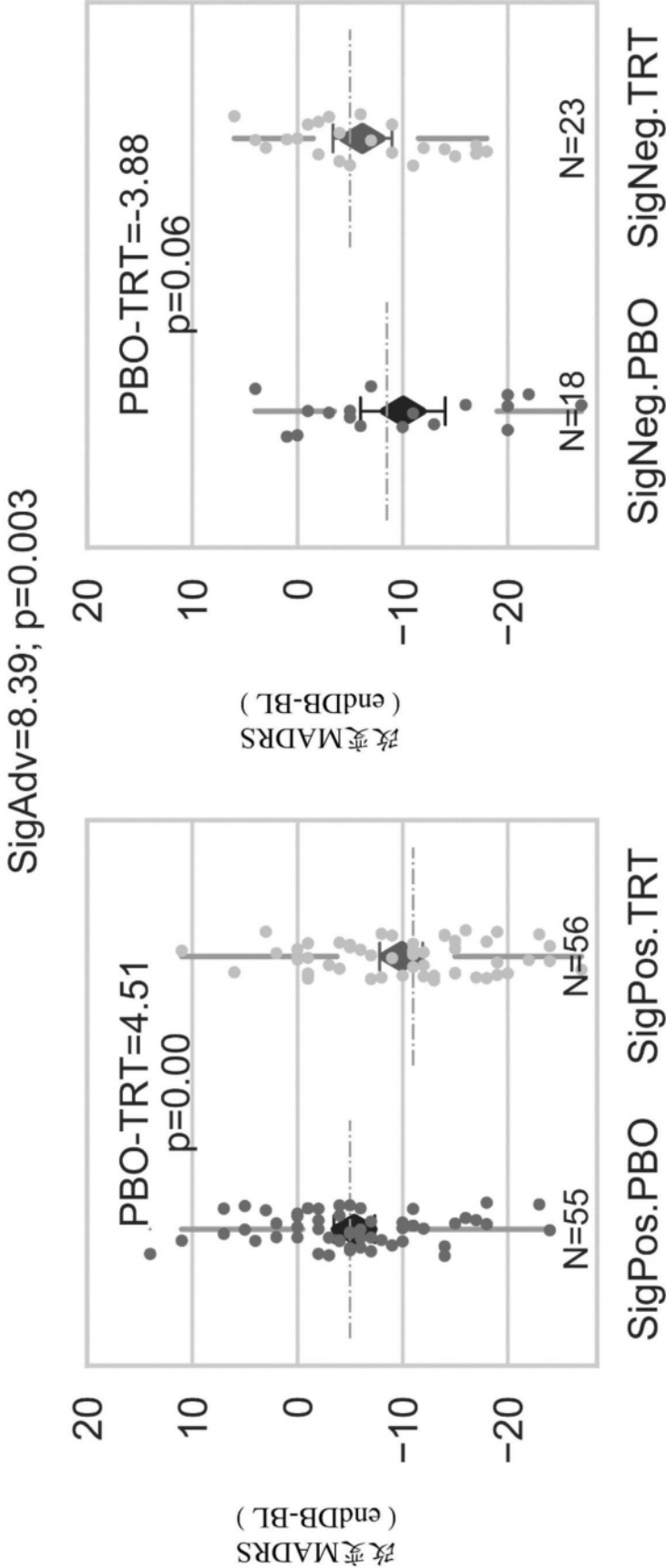


图27B

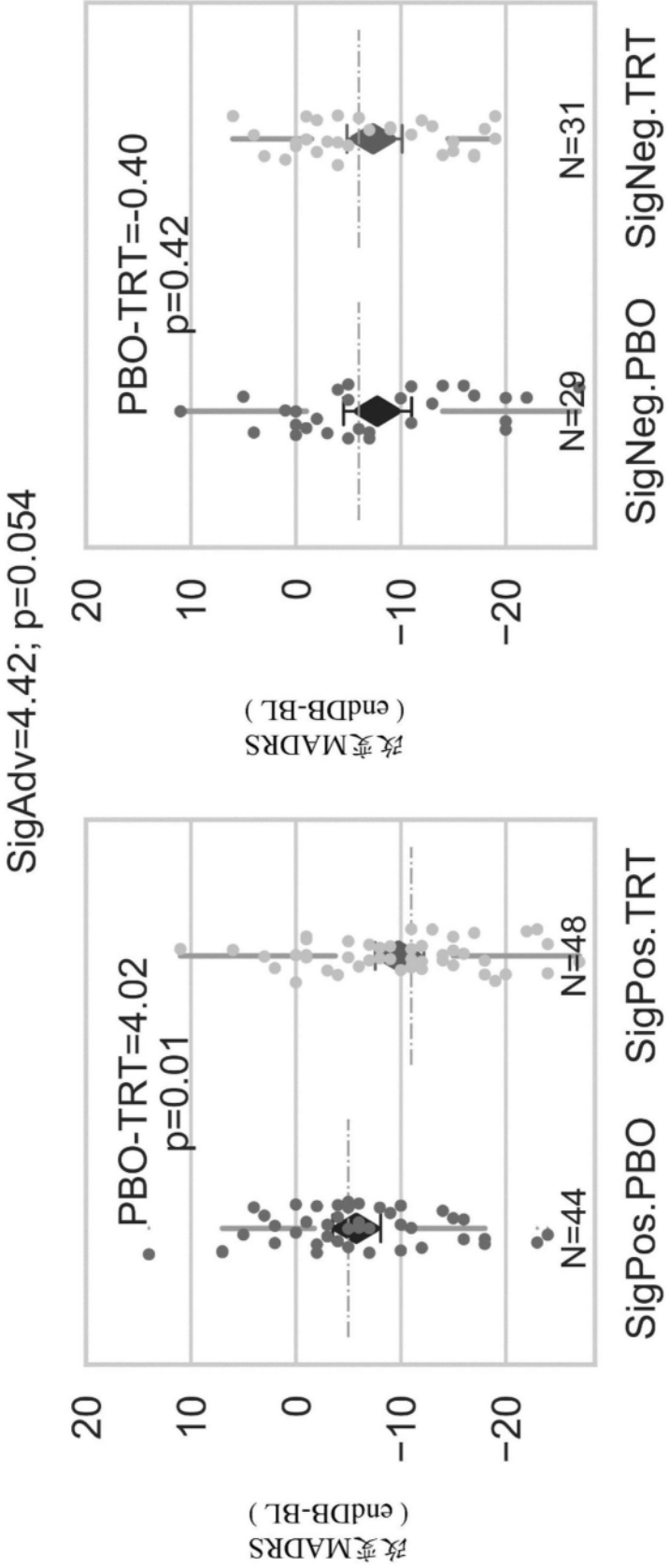


图27C

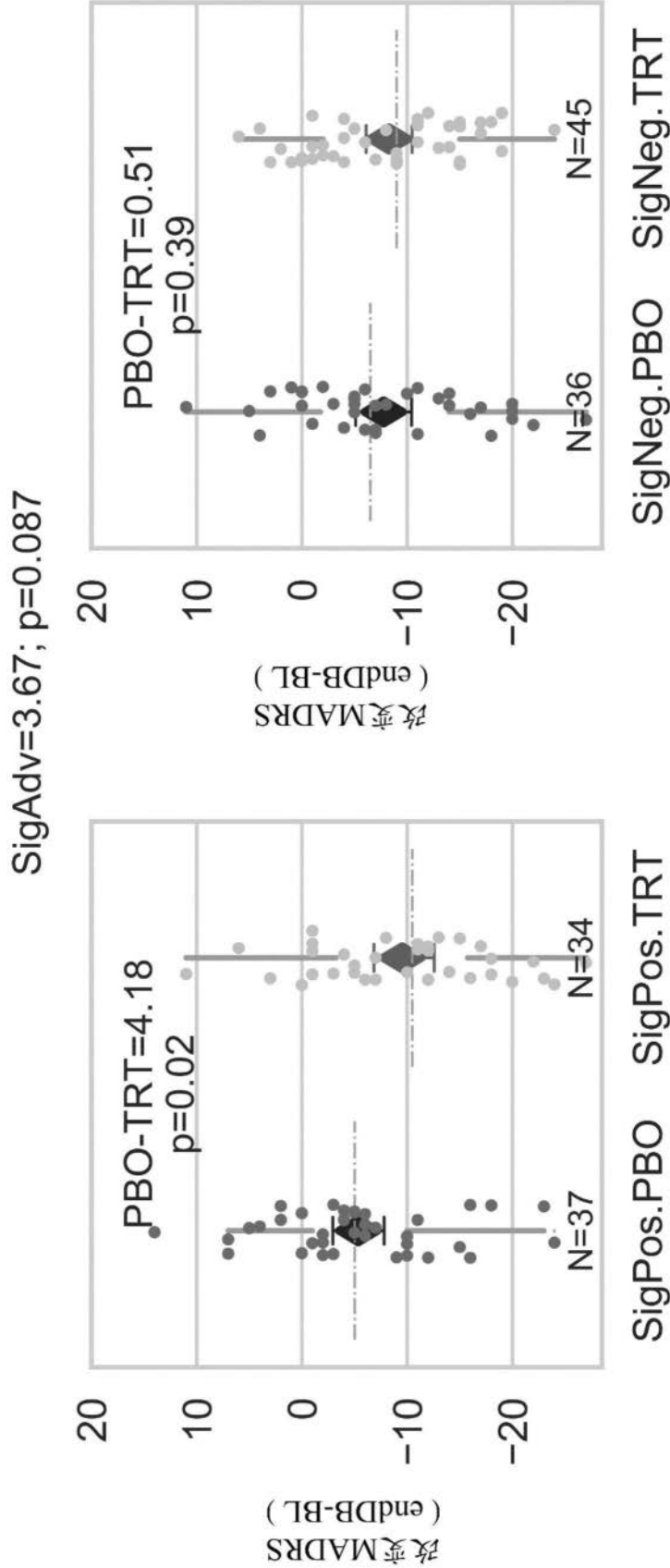


图27D

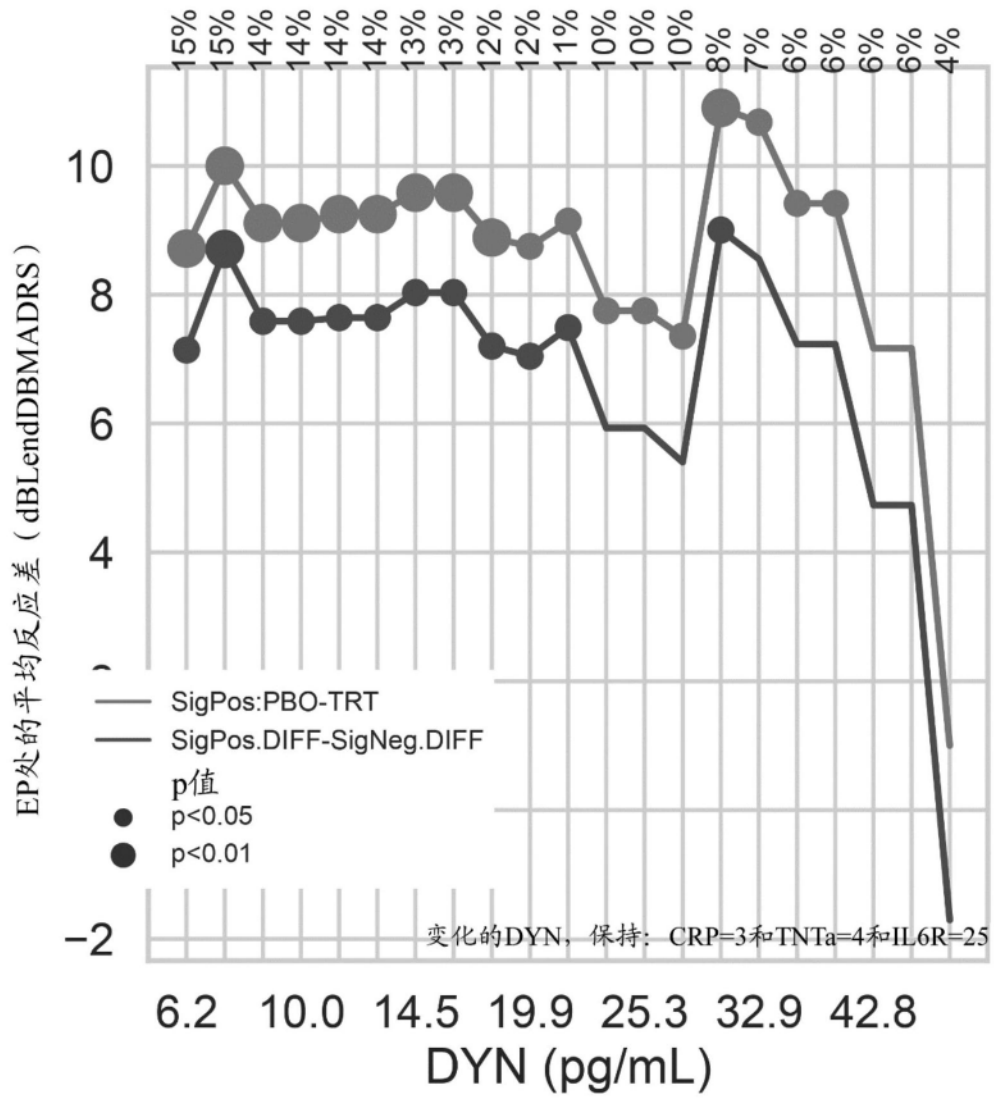


图28A

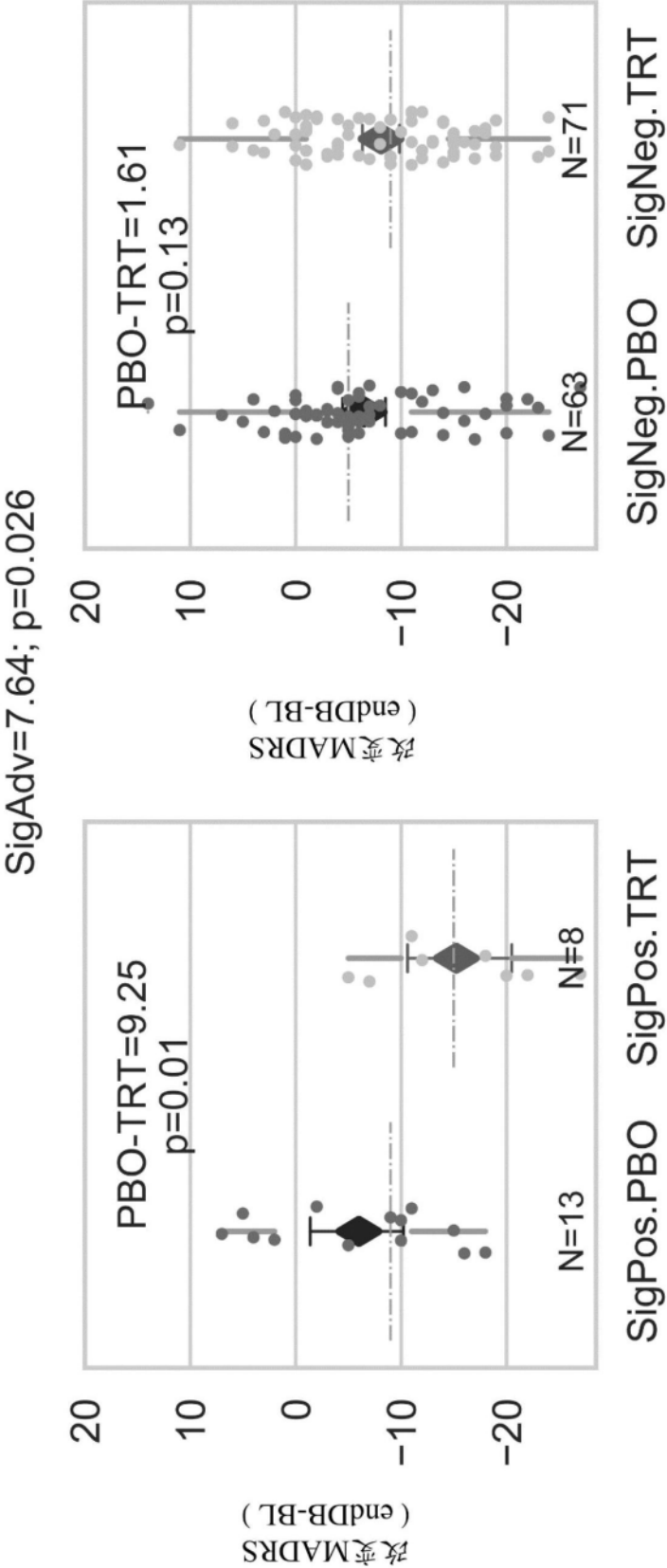


图28B

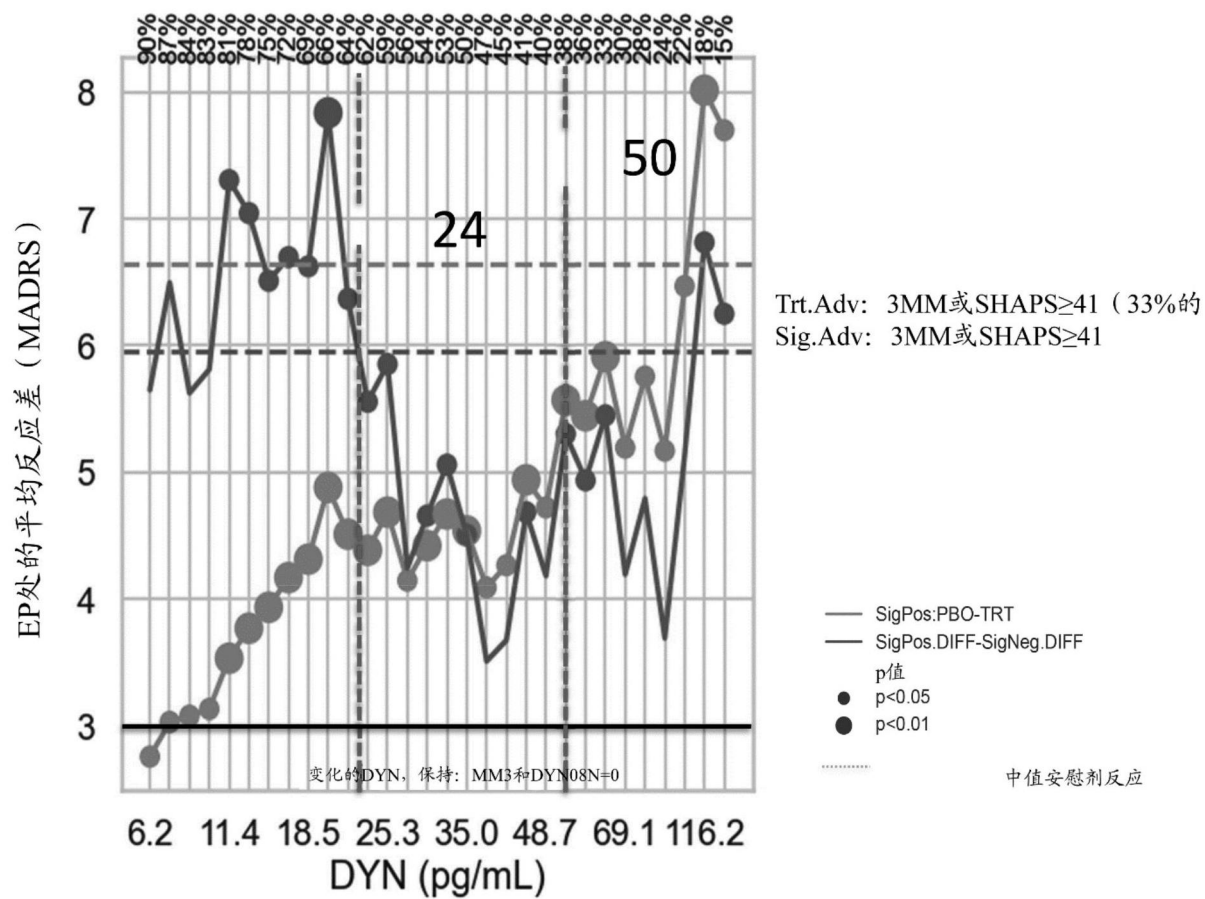


图29A

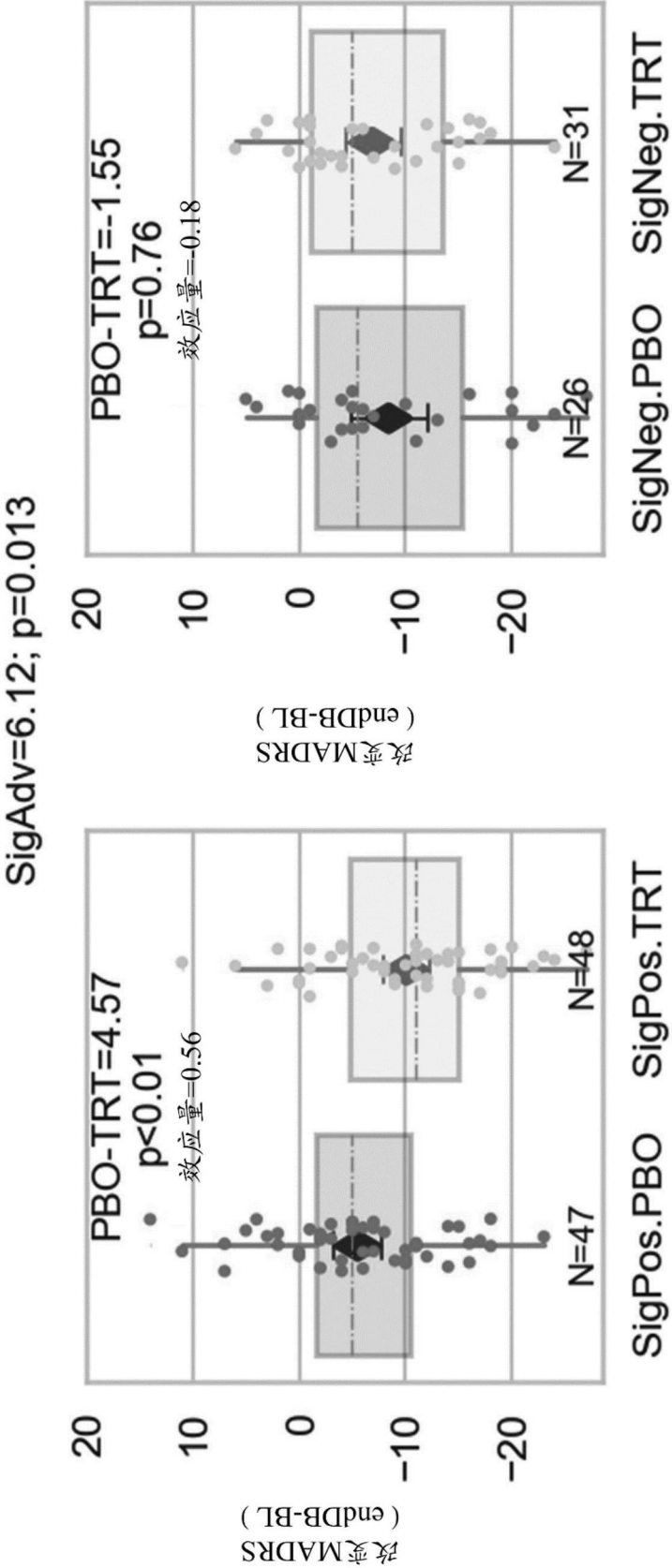


图29B

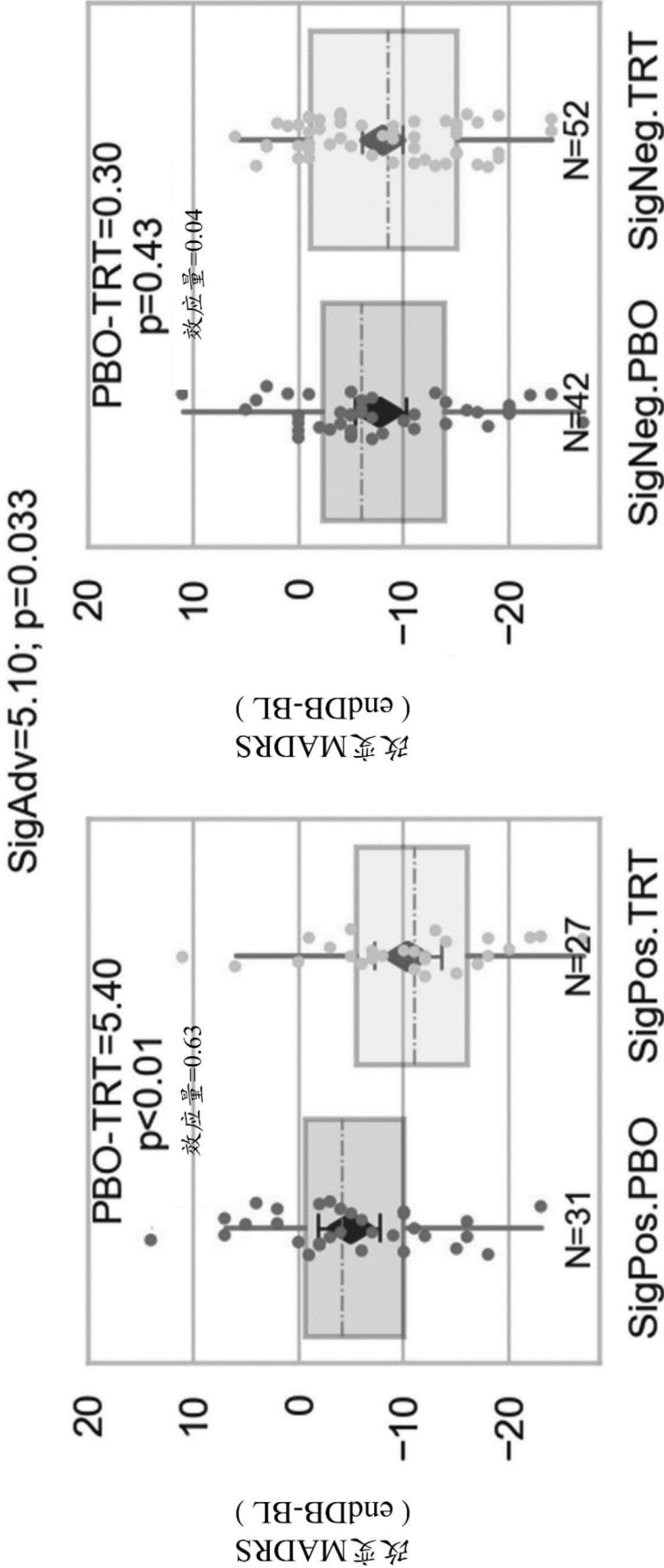


图29C

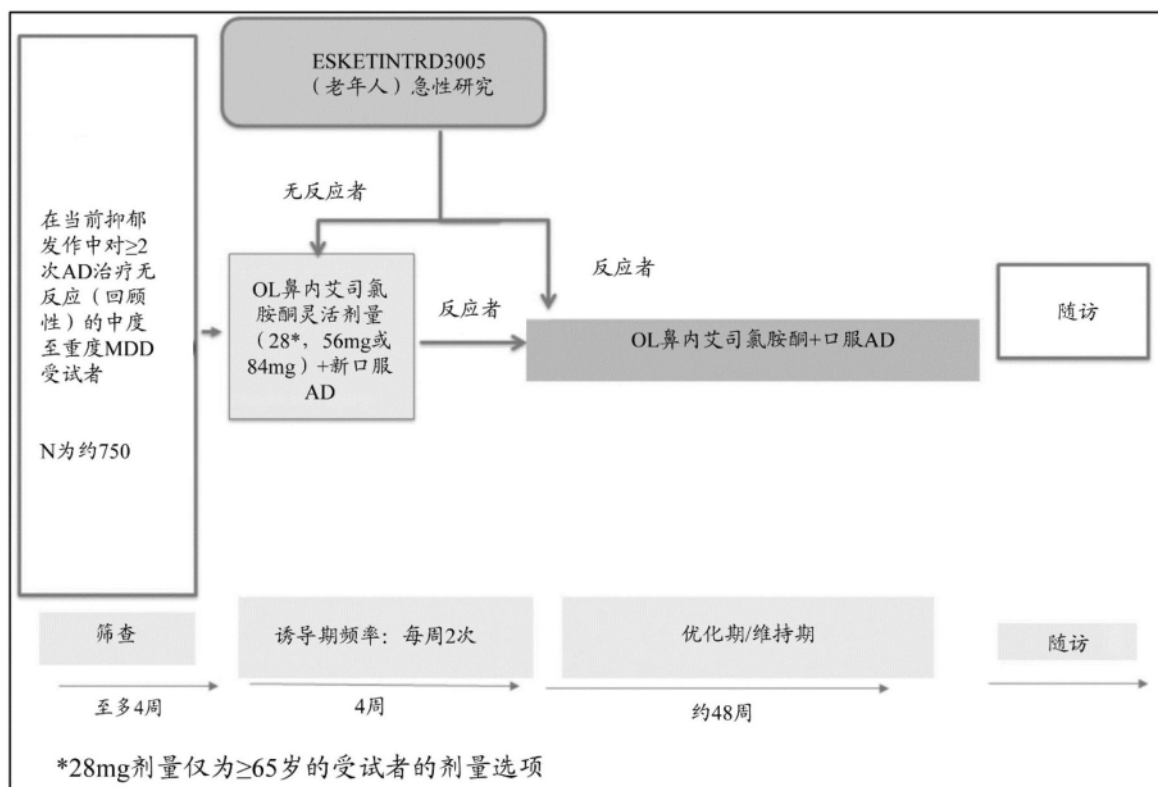


图30

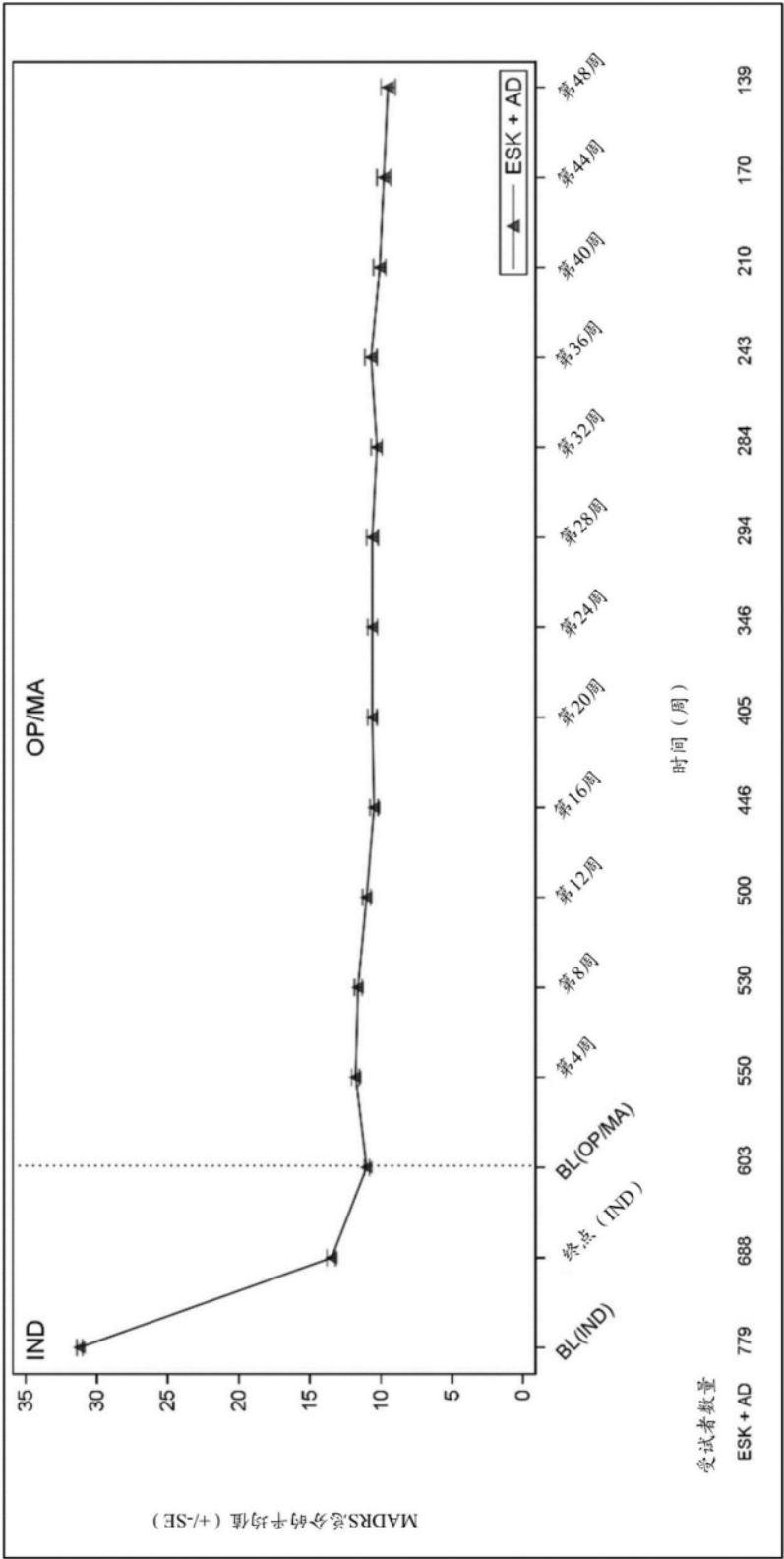


图31

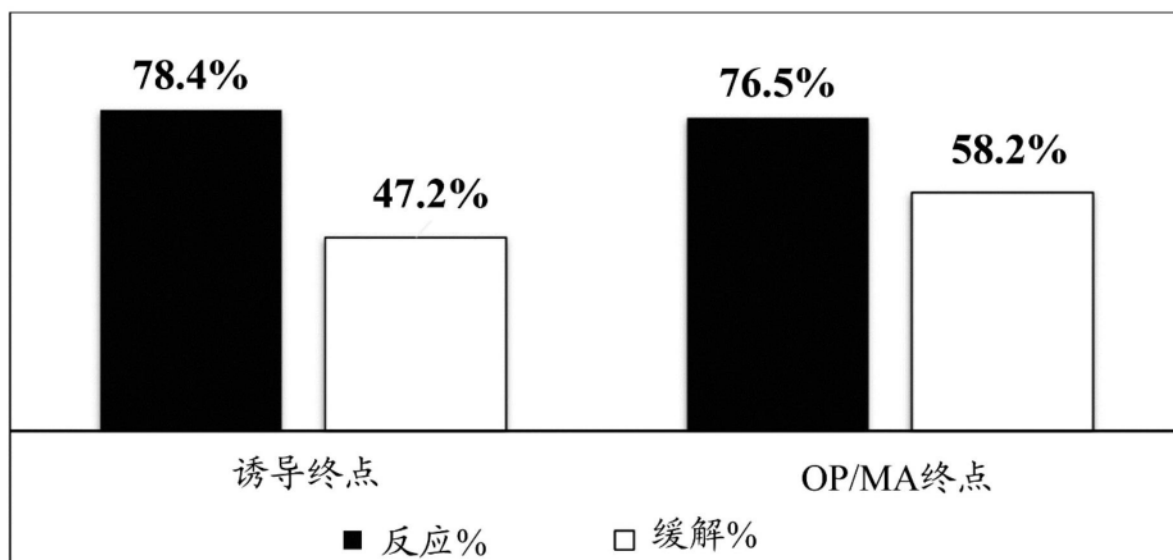


图32

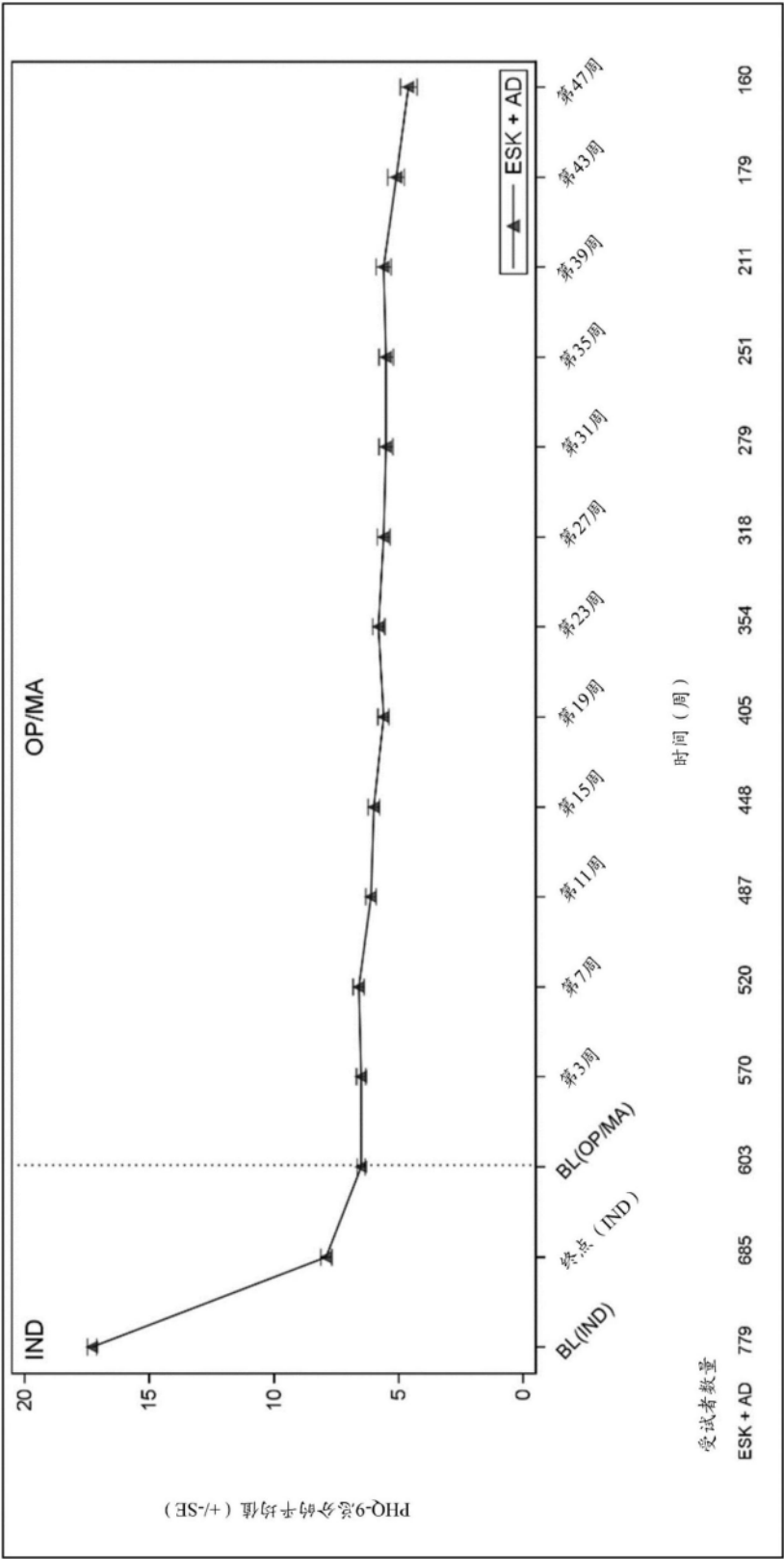


图33

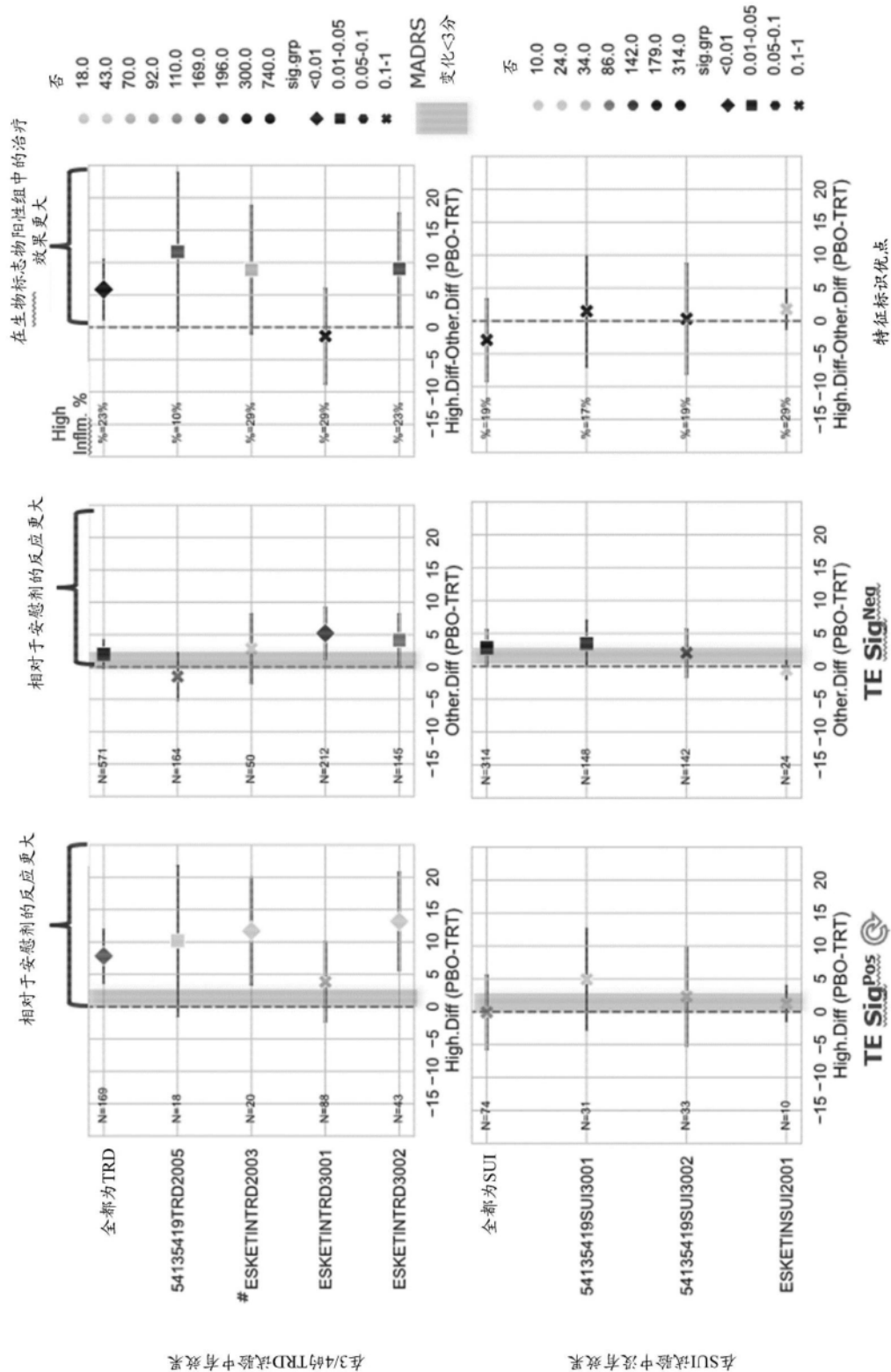


图34

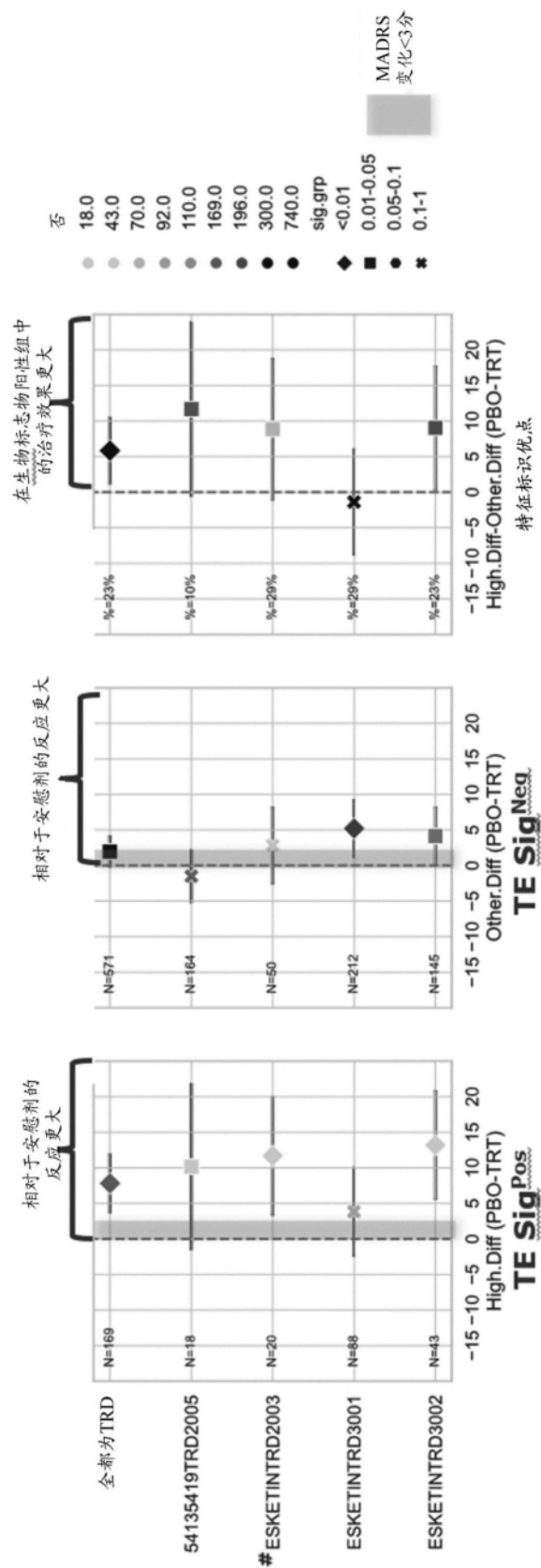
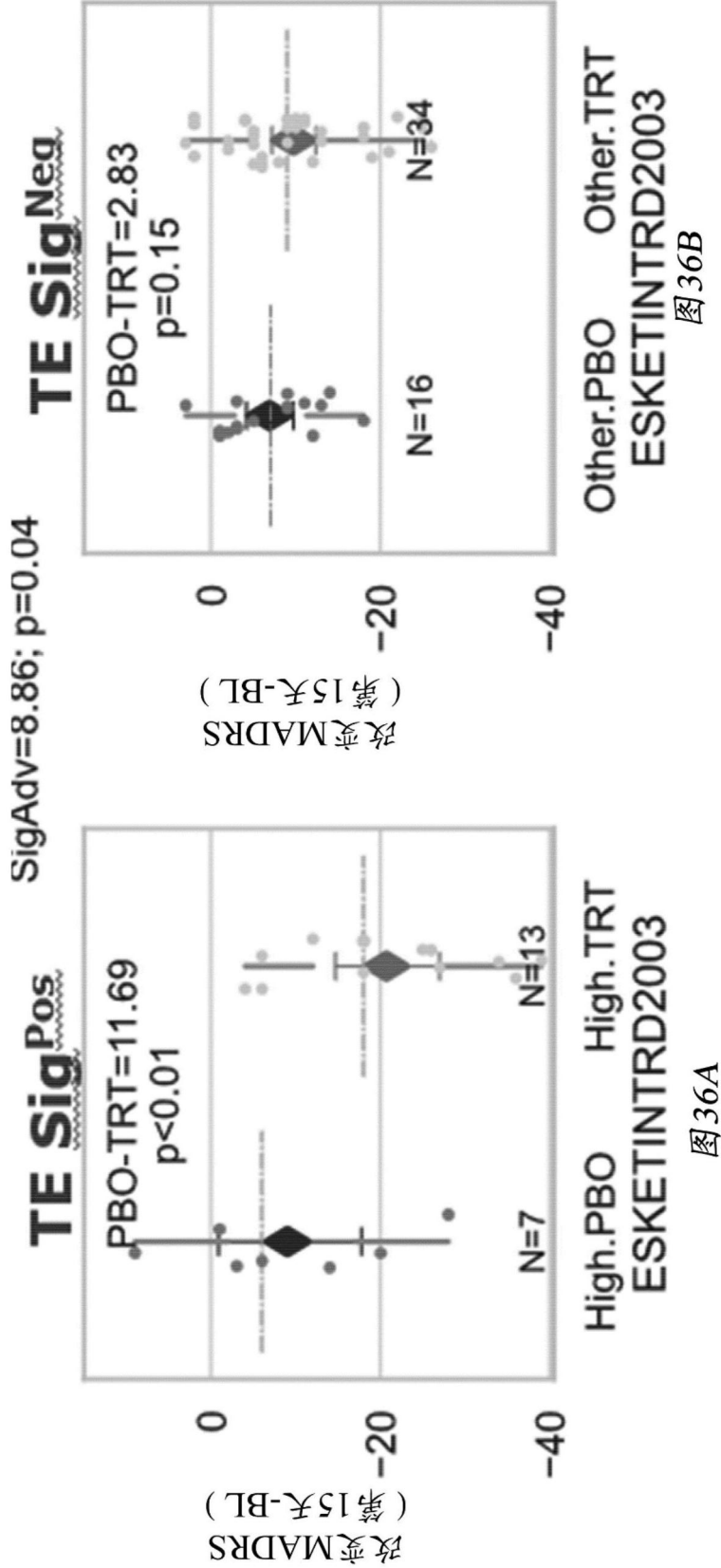


图35



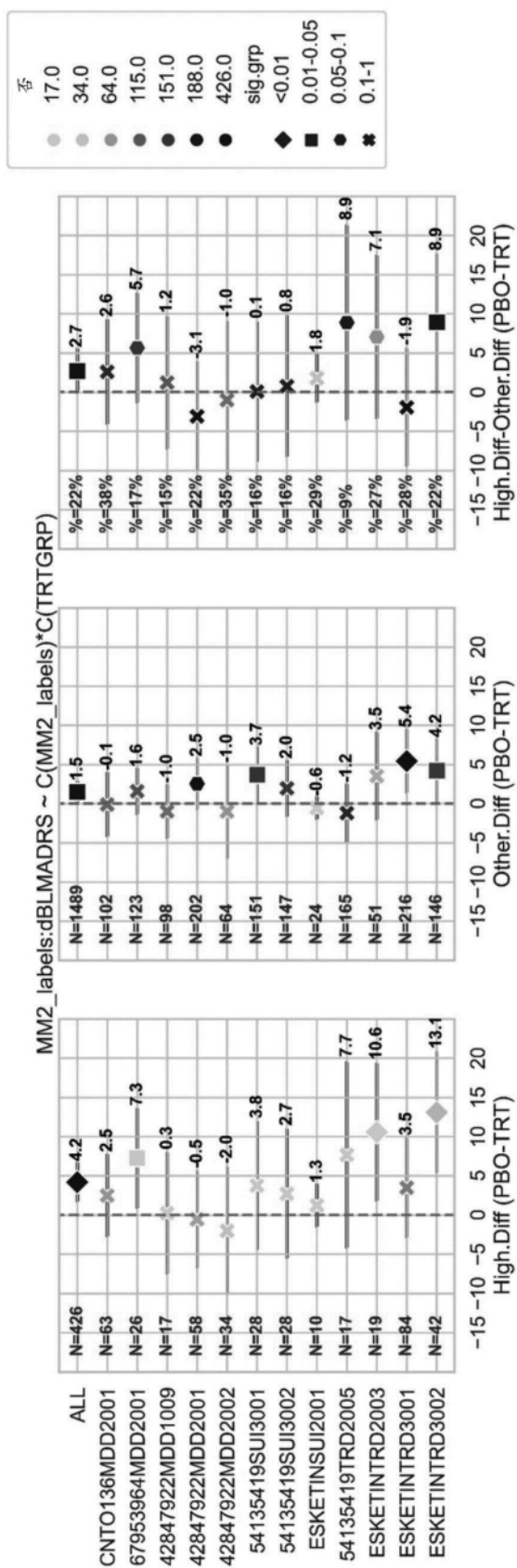


图37A

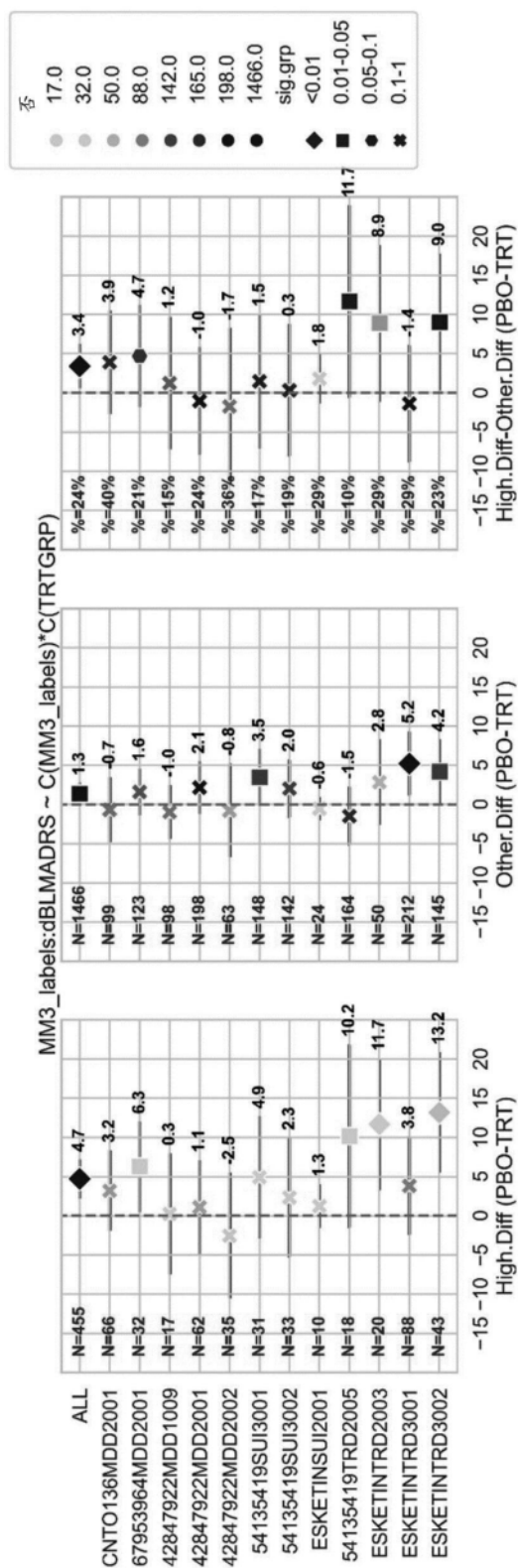


图37B

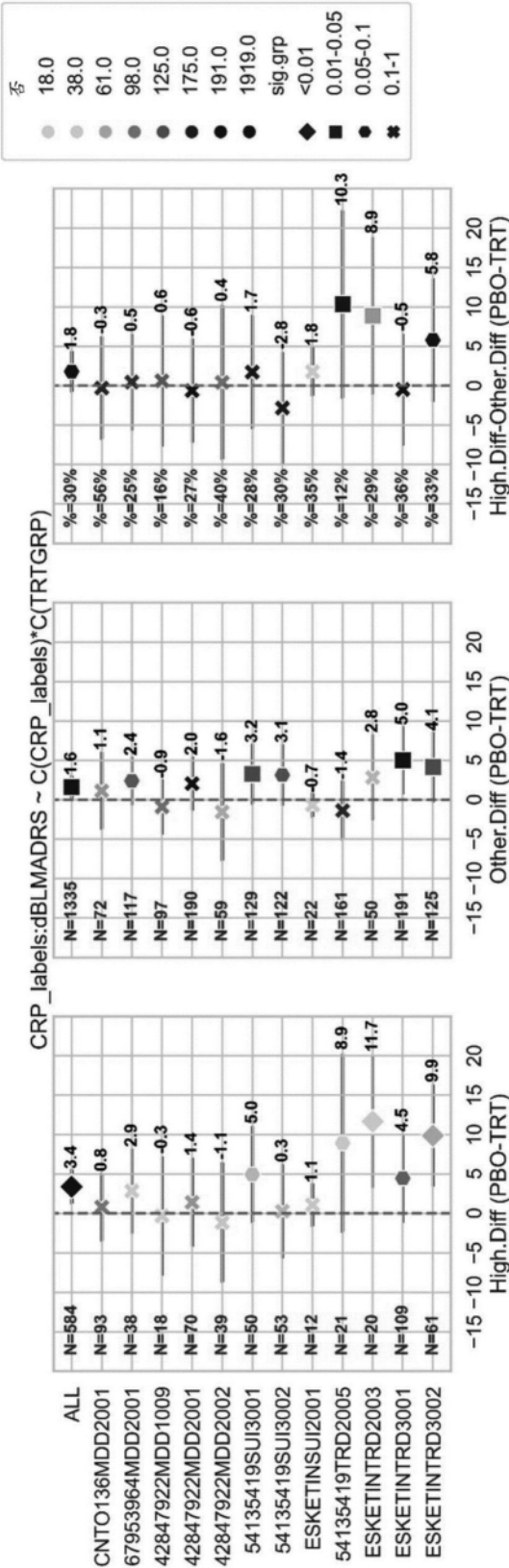


图38