(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0004670
(43) 공개일자 2023년01월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4192 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4192 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7040124
(22) 출원일자(국제) 2021년04월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/059943
(87) 국제공개번호 WO 2021/213923
국제공개일자 2021년10월28일
(30) 우선권주장
PCT/EP2020/060940 2020년04월19일
유럽특허청(EPO)(EP)

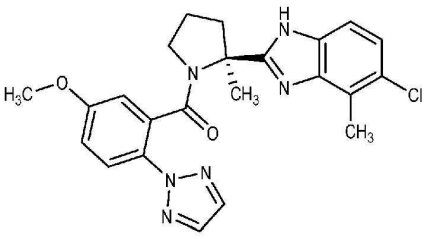
(71) 출원인
이도르시아 파마슈티컬스 리미티드
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트벡 91
(72) 발명자
브라운슈타인 기
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트벡 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
페인 스코트
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트벡 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **다리도렉산트의 의학적 용도**

(57) 요 약

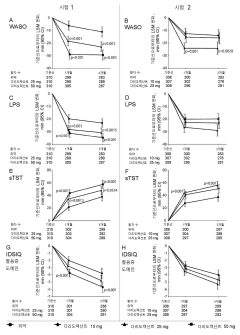
본 발명은 특히 불면증과 같은 수면 장애의 치료 방법에서 사용을 위한, 다리도렉산트:



(I)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 예컨대 특히 염산 염에 관한 것으로, 다리도렉산트는 주간 수행력을 개선하고, 특히 이러한 수면 장애와 연관된 주간 졸림증을 감소시킨다.

대 표 도



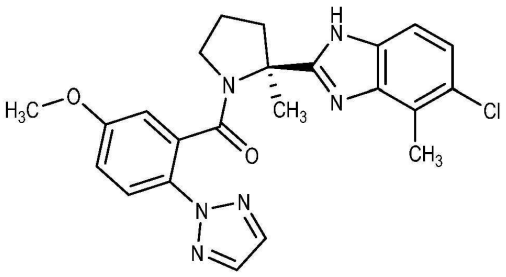
(52) CPC특허분류
A61K 9/2866 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
(72) 발명자
제뵈크-킨터 달마
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트벡 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
바양 세드릭
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트벡 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

명 세 서

청구범위

청구항 1

수면 장애의 치료 방법으로서, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 유효량의 다리도렉산트:



를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하고;

여기서 다리도렉산트는 상기 대상의 주간 수행력을 개선시키는, 치료 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 대상의 상기 주간 수행력의 개선은 다음 중 적어도 하나에 의해 평가되는, 치료 방법:

· IDSIQ 주간 경계/인지 도메인 점수; 및/또는

· IDSIQ 주간 기분 도메인 점수, 및/또는

· IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수.

청구항 3

수면 장애의 치료 방법으로서; 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 유효량의 다리도렉산트를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하고; 여기서 다리도렉산트는 상기 수면 장애과 연관된 주간 임상 징후를 감소시키는, 치료 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 수면 장애와 연관된 상기 주간 임상 징후는 특히 IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수에 의해 평가되는 바와 같은 주간 졸림증의 증상인, 치료 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주간 수행력의 개선 / 상기 수면 장애와 연관된 주간 임상 징후의 감소는 다리도렉산트가 투여된 대상에 의해 표현되고, 여기서 상기 대상은 낮 동안 점증적으로, 덜 육체적으로 피곤하고, 덜 정신적으로 피곤하고, 덜 졸리고 더 활력적으로 느끼는, 치료 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수면 장애가 수면이상증 또는 일반적인 의학적 상태와 연관된 수면 장애인, 치료 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수면 장애가 불면증인, 치료 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수면 장애의 상기 치료가 다음의 치료 효과 중 적어도 하

나, 바람직하게는 모두를 초래하는, 치료 방법:

· 지속적 수면에 대한 잠복기 (LPS) 감소; 및/또는

· 수면 개시 후 기상 시간 (WASO) 감소; 및/또는

· 환자에 의해 매일 평가되는 주관적 총 수면 시간 (sTST) 증가.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상이 수면 개시 및/또는 수면 지속의 어려움을 갖는 것으로 진단된, 치료 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트가 약 25 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로, 또는 약 50 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로 투여되는, 치료 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 다리도렉산트가 염산 염 형태인, 치료 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트가 정제 형태로 투여되고; 상기 정제는 하기:

· 정제 코어: 상기 정제 코어는 하기 부형제 중 적어도 2 개, 바람직하게는 모두를 포함함:

만니톨, 미세결정질 셀룰로오스, 포비돈, 크로스카르멜로스 소듐, 이산화규소, 및/또는 마그네슘 스테아레이트; 및

· 필름 코트: 상기 필름 코트는 하기 부형제 중 적어도 2 개, 바람직하게는 모두를 포함함:

히프로멜로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 글리세린, 활석, 이산화티탄 및/또는 산화철

를 포함하는 필름 코팅된 정제인, 치료 방법.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트가 취침시간 전 1 시간 내에, 특히 취침시간 전 30 분 내에 1 일 1 회 투여되는, 치료 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수면 장애가 만성 수면 장애인, 치료 방법.

청구항 15

대상에서의 주간 졸림증의 치료 방법으로서, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 유효량의 다리도렉산트를 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 대상은 IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수에 의해 평가되는 바와 같이 주간 졸림증에 있어서 감소를 갖고; 특히 상기 대상은 수면 장애를 갖는 것으로 진단된, 치료 방법.

청구항 16

수면 및 주간 기능의 개선을 위한 불면증의 치료 방법으로서, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 유효량의 다리도렉산트를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 특히 상기 대상은 IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수에 의해 평가되는 바와 같이 주간 졸림증에 있어서 감소를 갖는, 치료 방법.

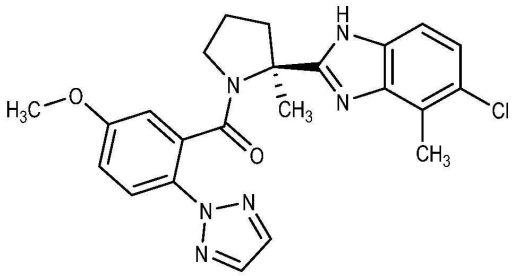
청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 따른 방법에서 사용하기 위한 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 특히 불면증과 같은 수면 장애의 치료에서의, 다리도렉산트, [(S)-2-(5-클로로-4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-메틸-피롤리딘-1-일]-(5-메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메타논 (대안적으로는 ACT-541468로 명명됨):



[0002]

[0003] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 예컨대 특히 염산 염의 용도에 관한 것으로, 다리도렉산트는 주간 수행력을 개선하고, 특히 이러한 수면 장애와 연관된 주간 졸림증을 감소시킨다.

배 경 기 술

[0004] 다리도렉산트의 제조 및 이의 의약 용도는 WO2013/182972 및 WO2015/083094 에 기재되어 있다. 다리도렉산트의 결정질 염 형태는 WO2015/083071 에 개시되어 있고; 유리 염기 형태의 다리도렉산트의 결정질 형태는 WO2015/083070 에 개시되어 있다. 래트에서, 다리도렉산트는 예를 들어 혈액-뇌 장벽을 통과하고 수면을 촉진하는 것으로 나타났는데, 이는 활성 각성 (active wake), 홈 케이지 활성, NREM 수면, 및 REM 수면에 대한 약리학적 효과를 특징으로 한다. 다리도렉산트는 또한 치매에서 일몰증후군 (sundowning)/동요와 관련된 동요의 동물 모델에서 활성인 것으로 보고되었다 (WO2015/083094). 또한, 구조적으로 상이한 오렉신 수용체 길항제는 수면 장애, 불안 장애, 중독 장애, 인지 장애, 기분 장애, 치매의 동요, 또는 식욕 장애와 같은 오렉신 기능장애와 관련된 정신 건강 질환 또는 장애와 잠재적으로 관련된 약리학적 작용에 대해 문헌에 광범위하게 보고되어 왔다.

[0005] 불면증 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5): American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013 에 정의된 바와 같음) 은 흔한 문제이다. 집단-기반 역학 연구는 일반 집단의 30% 이상이 수면 붕괴를 호소하고, 일반 집단의 대략 10% 가 불면증 장애의 진단과 일치하는 고통 또는 주간 기능 장애의 관련 증상과 함께 수면 붕괴의 불편함을 가짐을 제시한다 [NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, 2005 Jun;13-15;22(2):1-30; Roth J Clin Sleep Med. 2007;3 Suppl 5:S7-10]. 불면증 증상 (수면 시작 어려움, 새벽 각성, 및 수면 불만족) 은 연령에 따라 증가한다. 우울한 기분, 호흡기 증상, 나쁜 인지 건강 및 신체 장애와 같은 나이 그 자체가 아닌 노화와 연관된 요인은 수면 능력의 감소와 관련된다 [Ohayon et al., J Am Geriatr Soc. 2001;49(4):360-366]. 불면증 장애는 수면 기간 동안 여러 번 또는 장시간 깨어나거나 이른 아침에 깨는 것이 특징인 잠들기 어려움 또는 수면 유지 곤란을 초래한다. 불면증 환자 중 수면 유지 곤란이 가장 흔한 문제로, 약 2/3 에서 발생한다 [Neubauer, Int Rev Psychiatry. 2014;26(2):214-24]. 연구는 가장 흔한 증상이 잠들기 및 수면 유지 둘 다에 복합적으로 어려움을 가진다는 것을 보여주었다 [Hohagen et al., Sleep. 1994;17(6):551-4]. 노인 환자는 수면 시작의 어려움보다, 수면 유지가 어렵다는 특징을 가진 만성 불면증에 시달릴 확률이 높다 [McCall Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(1):9-20].

[0006] 불면증은 인지 기능의 장애, 주간 피로, 사고 위험 증가, 및 대인 관계의 어려움과 관련이 있다. 불면증은 의학적 관리의 이용을 증가시키고, 만성 건강 문제 및 불량한 건강에 대한 인식과 상관관계가 있고, 노인 대상에서 또한 낙상을 촉발할 수 있다 [예를 들어, Ancoli-Israel and Roth, Sleep. 1999;22 Suppl2:S354-58; Zammit et al., Sleep. 1999;22 Suppl 2:S379-85; Fortier-Brochu and Morin, Sleep. 2014;37(11):1787-98;

McCall Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(1):9-20 참고]. 다수의 연구들은 불면증과 정신 장애, 특히 우울증, 불안, 및 다른 중요한 정신 건강 상태 사이의 연관성을 보여주었다 [Ford and Kamerow, JAMA. 1989;262(11):1479-84; Benca et al., J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 8:26-35].

[0007] 현행의 관리 표준은 비-약리학적 요법 및 약리학적 요법을 포함한다 [Schutte-Rodin et al., J Clin Sleep Med. 2008;4:487-504]. 불면증에 대한 비-약리학적 (심리적 및 행동적) 관리 표준 요법으로는 인지 행동 요법 (CBT), 자극 조절 및 이완 훈련과 같은 다양한 치료 방법을 포함한다. 이러한 치료 양식에 수면 위생 요법이 추가되는 경우가 많다. 불면증의 치료를 위해 지시된 처방 수면 의약 (최면제) 은 벤조디아제핀, 비-벤조디아제핀 벤조디아제핀 수용체 효능제, 멜라토닌 효능제, 오렉신 수용체 길항제 수보렉산트, 및 저-용량 독세핀을 포함한다.

[0008] 벤조디아제핀은 다중 감마-아미노부티르산 (GABA) 타입 A 수용체 서브타입에 결합하는 의약의 부류이다 [Lieberman Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007;9(1):25-31]. 플루라제팜 (flurazepam), 테마제팜 (temazepam), 트리알로잠 (trialozam), 에스타졸람 (estazolam) 및 콰제팜 (quazepam) 을 포함하는 이 부류의 약물은 이전에 불면증에 대해 통상적으로 처방되었다. 이들 의약의 효능이 잘 문서화되어 있지만, 이들의 유용성은 주간 진정 (예를 들어, 아침 또는 익일 숙취), 인지 장애 (선행성 기억상실증을 포함함), 운동 조절장애, 남용 책임, 및 의존성과 같은 부작용에 의해 제한된다 [Holbrook et al., CMAJ 2000;162(2):225-33, Buscemi et al., J Gen Intern Med. 2007;22(9):1335-50]. 벤조디아제핀은 또한 수면 구조를 변경시킨다: 이들은 단계 2 수면을 연장시키고, 빠른 안구 운동 (rapid eye movement, REM) 수면의 상대적인 양을 약간 감소시킬 수 있다 [Drugs for insomnia. Treat Guidel Med Lett. 2009;7:23-6]. 그들의 사용은 약물 중단 시 내성 발달과 반등 불면증과 관련이 있다 [Kales et al., Science. 1978;201(4360):1039-41, Petursson et al., Br J Addict. 1981;76(2):133-45].

[0009] 비-벤조디아제핀 벤조디아제핀 수용체 효능제는 하나 이상의 GABA 타입 A 수용체 서브타입에 대해 보다 표적화된 작용을 갖지만, 이들 치료의 이용가능성은 영역에 따라 매우 다르다. 졸피뎀, 졸피뎀 제어 방출 (CR) 및 잘레플론은 알파-1 수용체 서브타입에 대한 친화성을 나타내는 반면, 에스조피클론은 알파-2 및 -3 수용체 서브타입에 대한 친화성을 나타낸다 [Nutt J Clin Sleep Med. 2006;2(2):Suppl S7-11; 또한 Hair et al., CNS Drugs (2008), 22:975-978 참조]. 이들 약물 모두는 수면 시작에 대한 지연시간을 감소시키지만, 졸피뎀 CR 및 에스조피클론은 또한 수면 유지 개선의 반영인 WASO (Wake After Sleep Onset) 를 감소시키는 것으로 나타났다 [Ambien® USPI, Lunesta® USPI]. 이들이 아마도 이들의 수용체 선택성에 의해 수면 구조 (sleep architecture) 에 덜 영향을 미치지만, 이 그룹의 약물은 벤조디아제핀과 유사한 부작용을 가질 수 있다. 2007 년 미국 식품의약국 (FDA) 은 모든 최면제 의약품 제조업체가 잠재적인 위험과 관련된 보다 강력한 문구를 포함하도록 제품 표기를 강화하도록 요청했다. 이러한 위험은 심각한 알레르기 반응 (즉, 아나필락시스) 및 복잡한 수면 관련 행동을 포함하며, 이는 수면 운전을 포함할 수 있다 [Food and Drug Administration (US) Requests Label Change for All Sleep Disorder Drug Products. Available from: https://www.fdanews.com/articles/91163-fda-requests-label-change-for-sleep-disorder-drugs]. 그럼에도 불구하고, 트리아졸렘, 잘레플론, 졸피뎀 및 에스조피클론을 포함하는 최면성 약물이, 예를 들어 오렉신 수용체 길항제 (수보렉산트) 를 포함하는 다른 부류의 작용제와 비교하여, 수면을 유도하는 약물의 제 1 라인으로서 제안되어 왔다 (Pagel et al., Sleep Science and Practice (2018): 2-5).

[0010] 수면제의 사용은 연령에 따라 증가하며 노년층에서 가장 높다 [Ohayon et al., Sleep Med. 2002;3(2):115-20; Ohayon et al., Sleep Med. 2010;11(10):1010-8]. 낙상의 증가된 위험에도 불구하고, 비-벤조디아제핀 벤조디아제핀 수용체 효능제 및 일반적인 항우울제는 미국에서 노인 환자를 위한 가장 많이 처방된 부류의 약물 중 하나이다.

[0011] GABA 수용체에 작용하지 않는 새로운 최면제가 개발되었다. 멜라토닌 수용체 효능제 라멜테온은 미국 및 일본에서는 불면증에 대해 승인되었지만, 유럽에서는 승인되지 않았다. 라멜테온은 수면 지연을 감소시키고 총 수면 시간 (TST) 을 증가시키지만, WASO 에는 영향을 미치지 않아 [Kuriyama et al., Sleep Med. 2014;15(4):385-92], 수면 유지 문제를 가진 사람들에게 부적절한 치료법이 된다 [Simpson and Curran, Drugs. 2008;68(13):1901-19]. 라멜테온은 일반적으로 다음날 잔류 효과, 금단 또는 반등 불면증이 없는 것으로 간주되며 남용 책임과 관련이 없는 것으로 보인다. 그러나, Mets et al. (Sleep (2011), 34 (10): 1327-1334) 는 라멜테온과 조피클론 모두에 대한 정신운동 수행력, 기억, 수행력, 및 기분에 대한 중요한 다음날 잔류 효과를 발견하는 연구를 개시하였다.

[0012] 수보렉산트는 수면 개시 및/또는 수면 유지와 관련된 어려움을 특징으로 하는 불면증의 치료를 위해 예를 들어 미국, 일본 및 호주에서 승인된 경구 이중 오렉신 수용체 길항제 (DORA) 이다. 수보렉산트는 기면증 환자에서 금기된다. 운전 수행력을 손상시키는 것을 포함한 익일 효과가 20 mg 에서 보고되었다 [Belsomra® USPI]. 다음날 잔류 효과는 수보렉산트의 긴 반감기 (t½ = 12 시간) 와 관련될 수 있다 [Citrome Int J Clin Pract. 2014;68(12):1429-41]. 임상 시험에서는 약물 중단 시 반등 불면증이나 금단 현상이 나타나지 않았다 [Herring et al., Biol Psychiatry. 2016;79(2):136-48]. 미국에서 수보렉산트 (BELSOMRA®) 의 라벨은 불면증의 치료를 위해 표시된 약물에 대한 전형적인 경고 및 주의사항을 포함한다: "CNS 억제 효과 및 주간 장애: 운전 장애를 포함하여 손상된 각성 및 운동 조정의 위험; 투여량에 따라 위험 증가; 20 mg 을 복용하는 환자는 다음 날 운전 및 완전한 정신 각성이 필요한 기타 활동에 대해 주의를 요한다", 및 더 자세하게는: "BELSOMRA® 는 처방된 대로 사용해도 주간 각성력을 손상시킬 수 있는 중추 신경계 (CNS) 억제제이다."

[0013] 유사하게, 렘보렉산트 (DAYVIGO®) 또 다른 DORA 는 유사한 경고 및 주의사항을 포함하는 라벨과 함께 미국에서 승인되었다: "CNS 억제 효과 및 주간 장애: 아침 손상을 포함하여 각성 및 운동 조정을 손상시킨다. 다른 중추 신경계 (CNS) 억제제의 복용 및 사용에 따라 위험이 증가한다. DAYVIGO® 10 mg 복용 환자의 경우, 다음 날 운전 및 완전한 정신 각성이 필요한 기타 활동에 대해 주의한다. WO2016/063995 / US10,188,652 는 "인간 대상에게 투여한 후, 치료 유효량의 [렘보렉산트]를 포함하는 투약 형태를 경구 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 치료 유효량은 약 2.5 mg 내지 약 10 mg 범위의 단일 일일 용량이고, 상기 단일 일일 용량은 [렘보렉산트] 의 각 1 mg 에 대해 약 3.0 ng/㎖ 내지 약 7.2 ng/㎖ 의 평균 Cmax 를 달성하는, 불면증의 치료 방법" 을 청구하고 있다. USPTO 에서의 출원의 심사에서, "[...] 본 출원은 인간에서 경구 투여되는 약 2.5 mg 내지 약 10 mg 범위의 단일 일일 투여량이 다음날 졸림증 또는 손상을 유발하지 않으면서 신속한 수면 개시를 제공한다는 것을 보여주는 데이터를 갖는다" 라고 진술되었다. 실시예 3-5 를 참고한다. 실제로, 2.5 mg 이상의 [렘보렉산트] 의 투여량이 수면 개시를 효과적으로 유도하는데 필요하였고 (단락 [0242] 참조), 10 mg 초과의 투여량에서, 환자는 다음날 졸림증에서 더 큰 증가를 나타내었다 (단락 [0244] 참조)." 따라서, 렘보렉산트의 증가하는 용량은 (10 mg 초과에서) 다음날 졸림증의 더 큰 증가를 초래하는 것으로 추정될 수 있고, 2.5 mg 내지 10 mg 의 단일 용량 사이의 좁은 투약창 (window of dosages) 이 선택될 필요가 있으며, 여기서 화합물은 다음날 졸림증 또는 손상을 초래하지 않으면서 수면 개시를 효과적으로 유도한다.

[0014] CNS 억제 효과 및 주간 장애 경고 및 주의사항은, 일반적으로 건강한 지원자에서의 전용 안전 연구뿐만 아니라 환자에서의 임상 연구의 결과를 고려하여, 각각의 보건 당국의 전체 평가로부터 기인하며; 어느 연구 (예를 들어 임상 단계 2 연구 또는 안전성 연구) 는 초-치료 (supra-therapeutic) 용량 (즉, 치료를 위해 각각의 보건 기관에 의해 최종 승인된 것보다 더 높은 용량) 의 조사를 포함할 수 있다.

[0015] 불면증 환자에서 수보렉산트 (NCT01097616, NCT01097629) 및 렘보렉산트 (NCT02783729, NCT02952820) 의 임상 3 상 연구는 사후 (*post-hoc*) 분석에서 탐색적 기반으로 (즉, 검증된 임상 종료점의 형태가 아닌) 불면증 중증도 점수 (ISI©) 에 대한 화합물 치료의 효과를 관찰하였다 [Herring et al., Sleep Medicine 56 (2019) 219-223: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.010; Rosenberg et al., JAMA Network Open. 2019;2(12):e1918254. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18254]. 불면증 중증도 지수 (ISI©) (Morin et al.; SLEEP 2011;34(5):601-608) 는, 전체적으로, 불면증의 야간 및 주간 구성요소 둘 모두의 중증도를 평가하도록 설계된 검증된 간단한 도구로서, 수면 개시 및 수면 유지 어려움 및 주간 기능과의 임의의 불면증-관련 간섭의 중증도를 점수화함으로써 환자의 불면증의 중증도를 평가한다. 평가는 5점 척도 (0-4) 이며, 여기서 복합 점수는 대상의 불면증에 대한 인식을 측정하는 7개 등급 치수를 합산하여 수득한다. 15-21 의 점수는 적당한 수준의 불면증을 나타내고, 22-28 의 점수는 심각한 불면증을 나타낸다. ISI © 총 점수 < 10 은 피험자의 주관적 평가인 불면증 증상, 주간 장애 및 삶의 질이 최소에서 없음 범위로 개선되었음을 나타낸다 [Morin et al., J Consult Clin Psychol. 1993;61(1):137-46, Scharf et al., Sleep. 2007;30(6):743-52; Morin et al.; SLEEP 2011;34(5):601-608].

[0016] 렘보렉산트는 더 많은 주간 관련 ISI 점수, 즉 단지 항목 4 내지 7 의 서브셋 풀링 점수로 탐구적 기준으로 더 평가되었다 (Roth et al, Poster presented at the 33rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies (APSS); June 8-12, 2019; San Antonio, TX). ISI© 항목 4 - 7 은 다음 질문을

평가한다:

[0017] 4. 현재 수면 패턴에 얼마나 만족/불만족하십니까?

[0018] 5. 당신의 수면 문제가 당신의 삶의 질을 손상시키는 관점에서 다른 사람들에게 얼마나 눈에 띈다고 생각하나요?

[0019] 6. 현재 수면 패턴에 대해서 얼마나 걱정/괴로워 하십니까?

[0020] 7. 당신의 수면 문제가 현재 당신의 일상 기능 (예를 들어, 주간 피로, 기분, 일/일상의 잡일에서 기능할 능력, 집중, 기억, 기분 등) 을 어느 정도까지 방해하는 것으로 간주합니까?

[0021] 렘보렉산트 및 수보렉산트 둘 모두는 불면증 환자에서 주간 장애/주간 졸림증과 관련된 검증된 임상 종점에 대해 평가되지 않았다. 더욱이, ISI© 는 일반적으로 한 달의 리콜 기간을 가지며, 따라서 주간 장애의 일일 변동성의 측정을 허용하지 않으며, 위에서 설명된 바와 같은 ISI© 의 항목 7 만이 구체적으로 주간 기능에 관한 것이다. 그러나, ISI© 도구는 특정 항목 서브-세트에 대해 의미있는 결과를 제공하도록 설계되지 않는다.

예를 들어, 렘보렉산트에 대한 상기 언급된 사후 분석은 서브-세트 ISI© 항목 4 내지 7 에 대한 모집된 결과의 결과를 제시한다. 따라서, ISI© 은 주간 수행력/주간 기능을 평가하기 위한 검증된 도구로서 고려되지 않을 수도 있다.

[0022] 불면증 장애는 만성 질환으로 현재 이용가능한 치료는 일반적으로 에스조피클론, 수보렉산트, 및 렘보렉산트를 제외한 단기 사용으로 제한된다. 고령자의 경우 주의나 용량 감소도 권고되는 경우가 많다. 수면 개시 문제를 단독으로 해결하는 약리학적 치료는 수면 유지 장애가 있는 사람에게 안도를 제공하지 않으며, 수면 유지 문제가 있는 사람에 대해 지시된 치료는 인지 장애, 자세 불안정, 또는 운전을 손상시킬 수 있는 다음날 잔류 진정의 위험과 연관될 수 있다 [Neubauer Int Rev Psychiatry. 2014;26(2):214-24].

[0023] 또한, 벤조디아제핀 및 벤조디아제핀 수용체 효능제의 사용은 낙상의 위험 증가와 관련이 있어 [McCall Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(1):9-20] 엉덩이 및 대퇴골 골절, 장애 증가, 및 의료 자원의 사용으로 이어진다. 2020 년 9 월에 FDA Drug Safety Communication (https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class) 이 발표되었으며, 벤조디아제핀 약물 부류의 안전한 사용을 개선하기 위해 업데이트된 박스형 경고는 남용, 중독 및 기타 심각한 위험을 포함한다:

[0024] "남용, 중독, 신체 의존성 및 금단 반응의 심각한 위험을 해결하기 위해 미국 식품의약국 (FDA) 은 모든 벤조디아제핀 약품에 대해 박스형 경고를 업데이트하도록 요구하고 있다. 벤조디아제핀은 불안, 불면증, 및 발작을 포함하는 많은 증상을 치료하는데 널리 사용된다. 벤조디아제핀에 대한 현재의 처방 정보는 이러한 약물과 관련된 이러한 심각한 위험 및 위해에 대한 적절한 경고를 제공하지 않아서, 이들은 부적절하게 처방 및 사용될 수 있다. 이는 특히 벤조디아제핀이 일부 다른 의약 및 물질과 함께 사용될 때 이러한 심각한 위험을 증가시킨다.

[0025] 벤조디아제핀은 이러한 약물이 지시되는 장애를 치료하기 위한 중요한 치료 옵션일 수 있다. 그러나 권장 복용량으로 복용할 경우에도 그 사용은 오용, 남용 및 중독으로 이어질 수 있다. 남용과 오용은, 특히 벤조디아제핀과 오피오이드 진통제, 알코올, 또는 불법 약물과 같은 다른 약물과 결합했을 때, 과다복용 또는 사망을 초래할 수 있다. 물리적 의존성은 심지어 처방된 대로, 벤조디아제핀을 수일 내지 수주 동안 꾸준히 복용할 때에도 발생할 수 있다. 갑작스럽게 중단하거나 투여량을 너무 빨리 줄이면 발작을 포함한 금단 반응이 일어나 생명을 위협할 수 있다."

[0026] 전반적으로, 다음날 기능에 부정적인 영향을 미치지 않고 불면증의 가장 두드러지고 긴급한 증상/임상적 징후를 해결하는 불면증 장애에 대한 장기간 (만성) 약리학적 치료가 필요하다. 후자는 DSM-5 에 따라 불면증을 규정하는 핵심 기준이며, 즉, 수면 방해는 사회적, 직업적, 교육적, 학업적, 행동적, 또는 기능의 다른 중요한 영역에서 임상적으로 유의한 고통 또는 장애를 야기한다 [American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013].

발명의 내용

해결하려는 과제

[0027] 다리도렉산트는 2 상 임상 시험 (NCT02839200; Dauvilliers et al, Ann Neurol 2020; 87:347-356; Idorsia media release June 13, 2019) 에서 평가되었고, 불면증 장애의 대상에서 수면 개시 후 기상 시간의 용량-의존적 감소를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 다리도렉산트의 인간 시뮬레이션은 높고 빠른 피크 오렉신 수용체 점유율 및 25 mg 의 용량에서 수용체 점유율의 빠른 감소를 시사하였다. 2 상 임상에서, "아침 졸림증, 주간 경계, 및 주간 기능 능력 모두에 대한 시각적 아날로그 스케일 (VAS) 은 4 주째에는 지속되지 않았던 2 주째의 위약에 비해 다리도렉산트의 더 높은 투여량에서 투여량-의존적 방식으로 비유의적인 증가를 나타내었다. 이러한 패턴은 위약과 비교했을 때 졸피뎀에도 해당되었다." 저자들은 "몇 시간의 반감기의 차이는 다음 날 아침 잔류 약물 효과를 유발하는 경향에 중요한 영향을 미칠 수 있으며, 현재 연구에서 최고 용량 (즉, 50 mg) 까지 그러한 효과의 부재에 의해 강조된다" 고 결론지었다. 저자들은 또한 "현재 불면증 제품에 대한 주요 관심사 중 하나는 다음날 잔류 효과에 대한 잠재력이다. 아침 졸림증 평가는 다음 날 졸림증의 관점에서 다리도렉산트와 위약의 임의의 복용량 사이에 차이를 보이지 않았다. 이는 건강한 대상에서의 1 상 임상에서 나타난 바와 같이 다리도렉산트의 짧은 반감기와 관련이 있을 것으로 추정된다. 다리도렉산트의 비교적 짧은 반감기는 또한 더 적은 잔류 효과를 초래할 수 있다. 또한, 모든 DORA 와 공통적으로 다리도렉산트는 수면의 질을 개선하도록 설계되어 있으므로, 다음날 아침 잔류 효과의 부재가 예기치 않게 발생하지 않을 것이고, 객관적인 개선을 보여주는 생성된 데이터를 지원할 것이다." 라고 언급한다.

[0028] 다리도렉산트는 불면증 장애가 있는 성인 및 노인 대상에서 ACT-541468 의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 2 상 3 다중심, 이중 맹검, 무작위화, 위약 대조, 병렬-그룹, 수면다원검사 연구에 들어갔다. (NCT03545191, EudraCT Number: 2017-004642-20 시험 강도 25 mg 및 50 mg; 및 NCT03575104, EudraCT Number: 2017-004643-20 시험 강도 10 mg 및 25 mg). 주간 기능을 평가하기 위해, 상기 3 상 연구는 전용 환자 보고 결과 (PRO) 도구로서 불면증 주간 증상 및 영향 설문지 (IDSIQ) 를 사용하여 IDSIQ 졸림증 도메인 점수를 이차 종점으로서 조사한다 (S. Hudgens et al., The Patient - Patient-Centered Outcomes Research (2021) 14:249-268). 이 도구는 주간 불면증 증상 척도 (DISS) 를 기반으로 하고 (Buysse et al., Sleep Medicine 8 (2007) 198-208; Buysse et al., SLEEP 29(9) (2006) 1155-1173), 불면증에서 주간 증상을 특성화하고 비교하도록 설계되었다. IDSIQ 는 3 개의 도메인 (각성/인지; (부정적) 기분; 피곤함/졸림증) 으로 구성되고, 각각 11 점 수치 평가 척도를 기준으로 하는 총 14 개의 항목을 포함한다. 각 도메인 점수에 대해 모든 연관된 항목의 총 등급 점수가 고려된다.

[0029] 주간 경계/인지 도메인 점수는 6 가지 항목을 포함한다:

[0030] · 오늘은 얼마나 머리가 맑았나요? 11 점 수치 평가 척도 - 머리가 전혀 맑지 않음 - 에서 - 머리가 매우 맑음.

[0031] · 오늘은 얼마나 집중을 잘 할 수 있었나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 집중하지 못함 - 에서 - 매우 잘 집중할 수 있음.

[0032] · 오늘은 얼마나 잘 잊어버렸나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 잊어버리지 않음 - 에서 - 매우 잘 잊어버림.

[0033] · 오늘은 일상 활동 (즉, 독서, 청소, 업무, 학교) 을 수행하는 데 얼마나 많은 노력이 필요했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 노력하지 않음 - 에서 - 많은 노력 필요.

[0034] · 오늘은 얼마나 상쾌함을 느꼈나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 상쾌하지 않음 - 에서 - 매우 상쾌함.

[0035] · 오늘은 얼마나 깨어있었나요? 11 점 수치 등급 척도 - 전혀 깨어있지 않음 - 에서 - 매우 깨어있음.

[0036] 주간 (부정적) 기분 도메인 점수는 4 가지 항목을 포함한다:

[0037] · 오늘은 얼마나 걱정했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 걱정하지 않음 - 에서 - 매우 걱정함.

[0038] · 오늘은 잠이 부족해서 얼마나 속상했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 속상하지 않음 - 에서 - 매우 속상함.

[0039] · 오늘은 얼마나 짜증이 났나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 짜증나지 않음 - 에서 - 매우 짜증남.

[0040] · 오늘은 얼마나 스트레스를 받았나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 스트레스 받지 않음 - 에서 - 매우 스트레스 받음.

[0041] 주간 졸림증 도메인 점수 (예를 들어 대안적으로 주간 졸림증/피곤함 도메인 점수로 명명될 수 있음) 는 4 가지 항목을 포함한다:

[0042] · 오늘은 얼마나 활력적이었나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 활력적이지 않음 - 에서 - 매우 활력적임.

[0043] · 오늘은 얼마나 정신적으로 피곤했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 정신적으로 피곤하지 않음 - 에서 - 매우 정신적으로 피곤함.

[0044] · 오늘은 얼마나 육체적으로 피곤했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 육체적으로 피곤하지 않음 - 에서 - 매우 육체적으로 피곤함.

[0045] · 오늘은 얼마나 졸렸나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 졸리지 않음 - 에서 - 매우 졸림.

과제의 해결 수단

[0046] 임상 3 상 연구 NCT03545191 에서 다리도렉산트가 25 mg 및 50 mg 의 용량에서 이전 임상 2 상 데이터를 확인하였고, 수면 개시 [지속적 수면에 대한 잠복기 (LPS) 의 유의적인 감소와 함께] 및 수면 유지 [수면 개시 후 기상 시간 (WASO) 의 유의적인 감소와 함께] 유의적으로 개선되었으며; 25 mg 및 50 mg 의 용량에서 주관적 총 수면 시간 (sTST) 을 유의적으로 증가시켰다는 것이 이제 밝혀졌다. 임상 3 상 연구 NCT03575104, EudraCT 번호: 2017-004643-20 은, 10 mg 이 아닌 25 mg 의 다리도렉산트가 위약에 비해 1 개월과 3 개월에 WASO 를 유의하게 감소시키고 sTST 를 증가시킨 반면, LPS 에서의 감소는 본 시험에서 통계적 유의성에 도달하지 않는 것으로 나타났다 (로그-변환 후 유의성). 놀랍게도, 다리도렉산트는 밤에서의 임상적 효과 이외에 (즉, WASO, LPS 및/또는 sTST 에 의해 평가되는 바와 같은 수면 개시 및/또는 유지와 같은 수면 파라미터에 직접적으로 미치는), 또한 특히 IDSIQ, 특히 IDSIQ 졸림증 도메인 점수를 사용하여 2 차 임상적 종점으로서 측정되는 바와 같이, 환자의 다음날 수행력을 개선시켰다. 다리도렉산트는 25 mg 의 더 낮은 투여량에서 수치 개선을 나타내면서, 50 mg 의 더 높은 투여량에서 위약에 비해 IDSIQ 졸림증 도메인 점수를 유의하게 개선 (감소) 시켰다. 또한, 다리도렉산트는 IDSIQ 기분 및 경계/인지 도메인 및 1 개월과 3 개월에 총 점수를 개선하였다. 데이터는 수면의 개선 (WASO, LPS, sTST) 이 3 개월에 걸쳐 유지되고, 시간에 따른 주간 기능에서의 점진적인 개선과 연관됨을 보여준다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1: 1차 및 2차 효능 종료점

도 2: 기타 IDSIQ 종료점.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] **본 발명의 상세한 설명**

[0049] 1) 제 1 구현예는 수면 장애 (특히 불면증) 의 치료 방법에 관한 것이며; 상기 방법은 다리도렉산트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약리학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하고; 여기서 다리도렉산트는 상기 대상의 주간 수행력을 향상시킨다.

[0050] 용어 "수면 장애의 치료" 는 특히 수면 개시 [예를 들어, 지속적 수면에 대한 잠복기 (LPS) 에 의해 평가됨] 및/또는 수면 유지 [예를 들어, 수면 개시 후 기상 시간 (WASO) 에 의해 평가됨] 및/또는 주관적 총 수면 시간 (sTST) 의 양상을 포함하는 것으로 이해된다.

[0051] 이러한 주간 수행력의 향상은 불면증 주간 증상 및 영향 설문지 (IDSIQ) 환자가 보고한 결과 도구에 의해 바람직하게 평가될 수 있다. 특히, 총 IDSIQ 점수는 다음을 포함하는 것으로 정의된다:

[0052] · IDSIQ 주간 경계/인지 도메인 점수,

[0053] · IDSIQ 주간 기분 도메인 점수, 및

[0054] · IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수.

[0055] 용어 "주간 수행력" 은 "주간 기능" 과 등가인 것으로 이해되며, 상기 용어들은 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0056] 주간 경계/인지 도메인 점수는 6 가지 항목을 포함한다:

[0057] · 오늘은 얼마나 머리가 맑았나요? 11 점 수치 평가 척도 - 머리가 전혀 맑지 않음 - 에서 - 머리가 매우 맑음.

[0058] · 오늘은 얼마나 집중을 잘 할 수 있었나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 집중하지 못함 - 에서 - 매우 잘 집중할 수 있음.

[0059] · 오늘은 얼마나 잘 잊어버렸나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 잊어버리지 않음 - 에서 - 매우 잘 잊어버림.

[0060] · 오늘은 일상 활동 (즉, 독서, 청소, 업무, 학교) 을 수행하는 데 얼마나 많은 노력이 필요했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 노력하지 않음 - 에서 - 많은 노력 필요.

[0061] · 오늘은 얼마나 상쾌함을 느꼈나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 상쾌하지 않음 - 에서 - 매우 상쾌함.

[0062] · 오늘은 얼마나 깨어있었나요? 11 점 수치 등급 척도 - 전혀 깨어있지 않음 - 에서 - 매우 깨어있음.

[0063] 주간 (부정적) 기분 도메인 점수는 4 가지 항목을 포함한다:

[0064] · 오늘은 얼마나 걱정했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 걱정하지 않음 - 에서 - 매우 걱정함.

[0065] · 오늘은 잠이 부족해서 얼마나 속상했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 속상하지 않음 - 에서 - 매우 속상함.

[0066] · 오늘은 얼마나 짜증이 났나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 짜증나지 않음 - 에서 - 매우 짜증남.

[0067] · 오늘은 얼마나 스트레스를 받았나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 스트레스 받지 않음 - 에서 - 매우 스트레스 받음.

[0068] 주간 졸림증 도메인 점수는 4 가지 항목을 포함한다:

[0069] · 오늘은 얼마나 활력적이었나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 활력적이지 않음 - 에서 - 매우 활력적임.

[0070] · 오늘은 얼마나 정신적으로 피곤했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 정신적으로 피곤하지 않음 - 에서 - 매우 정신적으로 피곤함.

[0071] · 오늘은 얼마나 육체적으로 피곤했나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 육체적으로 피곤하지 않음 - 에서 - 매우 육체적으로 피곤함.

[0072] · 오늘은 얼마나 졸렸나요? 11 점 수치 평가 척도 - 전혀 졸리지 않음 - 에서 - 매우 졸림.

[0073] 의심의 여지를 피하기 위해, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 활성 성분 다리도렉산트에 대한 본원에서의 임의의 참조는 다리도렉산트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 상호교환적으로 지칭되는 것으로 이해되고; 다리도렉산트의 그러한 약학적으로 허용가능한 염 형태는 특히 염산 염 형태이다.

[0074] 2) 추가 구현예는, 따라서, 상기 대상의 주간 성능의 상기 개선은 다음 중 적어도 하나에 의해 평가되는, 구현예 1) 에 따른 방법에 관한 것이다:

[0075] · IDSIQ 주간 경계/인지 도메인 점수; 및/또는

[0076] · IDSIQ 주간 기분 도메인 점수, 및/또는

[0077] · IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수;

[0078] 여기서, 각각의 IDSIQ 주간 도메인 점수, 즉 경계/인지 도메인 점수, 주간 기분 도메인 점수, 및 주간 졸림증 도메인 점수 (각각 이전에 정의됨) 는 각각 별개의 하위 구현예를 형성한다.

[0079] 하위-구현예로서, 본 발명의 특정 양상은 구현예 1) 또는 2) 에 따른, 그리고 준용하여 하기 구현예 3) 내지 54) 중 어느 하나에 따른 주간 수행력의 이러한 개선에 관한 것이며, 여기서 상기 주간 수행력은 시간에 따라 개선되고, 즉 주간 수행력/주간 기능에 미치는 효과의 진폭은 치료 시간에 따라 (예를 들어 적어도 4 주 또는 적어도 12 주 동안, 예컨대 특히 치료 1 주 (4 주 지나) 부터 적어도 12 주 동안) 증가한다.

[0080] 3) 추가 구현예는, 상기 대상의 주간 수행력의 상기 개선은 IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수에 의해 평가되는, 구현예 1) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0081] 4) 본 발명의 또다른 양상은 수면 장애 (특히 불면증) 의 치료 방법으로서; 상기 방법은 다리도렉산트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약리학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하고; 여기서 다리도렉산트는 상기 수면 장애 (특히 불면증) 과 연관된 주간 임상 징후를 감소시키는 치료 방법에 관한 것이다.

[0082] 이러한 주간 임상 징후의 감소는 특히 불면증 주간 증상 및 영향 설문지 (IDSIQ) 환자가 보고한 결과 도구에 의해 평가될 수 있으며; 이는 구현예 2) 및 3) 을 준용하여 적용하는 것으로 이해된다.

[0083] 5) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애와 연관된 상기 주간 임상 징후는 주간 손상의 증상인, 구현예 4) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0084] 6) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애와 연관된 상기 주간 임상 징후는 특히 IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수에 의해 평가되는 바와 같은 주간 졸림증의 증상인, 구현예 4) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0085] 7) 추가의 구현예는, 상기 주간 성능의 개선 / 상기 수면 장애와 연관된 주간 임상 증상의 감소는 다리도렉산트가 투여된 대상에 의해 표현되고, 여기서 상기 대상은 낮 동안 점증적으로, 덜 육체적으로 피곤하고, 덜 정신적으로 피곤하고, 덜 졸리고 더 활력적으로 느끼는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0086] 8) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애가 수면이상증 또는 일반적인 의학적 상태와 연관된 수면 장애인, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0087] 9) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애가 수면이상증인, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0088] 10) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애가 일반적인 의학적 상태와 연관된 수면 장애인, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0089] 11) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애가 기분 장애 (특히 우울 장애) 와 연관된 불면증, 간질과 연관된 불면증, 자폐 스펙트럼 장애와 연관된 불면증, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 와 연관된 불면증, 뇌 신경퇴행성 장애 (특히 알츠하이머병) 와 연관된 불면증; 불안 장애와 연관된 불면증, 중독 장애와 연관된 불면증, 또는 식욕 장애와 연관된 불면증인, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0090] 12) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애가 불면증인, 구현예 1) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0091] 13) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애가 일차성 불면증인, 구현예 1) 내지 9) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0092] 14) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애 (특히 불면증) 의 상기 치료가 적어도 하나, 바람직하게는 다음의 치료 효과 모두를 초래하는 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다:

[0093] · 수면 개시의 개선 / 지속적 수면에 대한 잠복기 (LPS) 감소; 및/또는

[0094] · 수면 지속의 개선 / 수면 개시 후 기상 시간 (WASO) 감소; 및/또는

[0095] · 예를 들어, 환자에 의해 매일 주관적으로 평가되는 바와 같은 총 수면 시간 (sTST) 증가;

[0096] 상기 효과는 특히 기준선으로부터 측정되고 위약과 비교되는 것으로 이해되고; 상기 치료 효과는 특히 통계적으로 유의하다는 것이 이해된다.

[0097] 15) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애 (특히 불면증) 의 상기 치료가 다음의 치료 효과를 초래하는 구현예 1) 내지 13) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다:

[0098] · 수면 개시의 개선 / 지속적 수면에 대한 잠복기 (LPS) 감소; 및

[0099] · 수면 지속의 개선 / 수면 개시 후 기상 시간 (WASO) 감소;

[0100] 상기 효과는 특히 기준선으로부터 측정되고 위약과 비교되는 것으로 이해되고; 상기 치료 효과는 특히 통계적으로 유의하다는 것이 이해된다.

[0101] 16) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애 (특히 불면증) 의 상기 치료가 다음의 치료 효과를 초래하는 구현예 1)

내지 13) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다:

[0102] · 수면 개시의 개선 / 지속적 수면에 대한 잠복기 (LPS) 감소; 및

[0103] · 수면 지속의 개선 / 수면 개시 후 기상 시간 (WASO) 감소; 및

[0104] · 환자에 의해 매일 평가되는 주관적 총 수면 시간 (sTST) 증가;

[0105] 상기 효과는 특히 기준선으로부터 측정되고 위약과 비교되는 것으로 이해되고; 상기 치료 효과는 특히 통계적으로 유의하다는 것이 이해된다.

[0106] 17) 추가의 구현예는, 상기 대상이 성인인, 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0107] 18) 추가의 구현예는, 상기 대상이 노인 (65 세 이상으로 정의됨) 인, 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0108] 19) 추가의 구현예는, 상기 대상이 소아 환자 (18 세 미만으로 정의됨) 인, 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 하기 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태 (구현예 21) 내지 24) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은) 의 다리도렉산트의 용량은 소아 집단에 적응될 필요가 있는 것으로 이해된다.

[0109] 임의의 단위 용량/투여량은 예를 들어 소아 집단에서는 체중에 맞게 적응해야 할 수 있다. 일반적으로, 소아 환자에서, 체중 비례축소 (scaling) 가 요구될 수 있다. 다리도렉산트의 경우, 체중 비례축소는 특히 예를 들어 40 kg 미만의 체중을 갖는 (소아) 환자에서 필요할 수 있다. 이러한 적응된/감소된 용량은 성인 환자 집단에 대한 각각의 용량 (예컨대 유리 염기 등가물 중 약 25 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량, 또는 유리 염기 등가물 중 약 50 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량) 과 동등하고; 각각의 성인 단위 용량/투여량에서 포괄되어야 한다.

[0110] 20) 추가의 구현예는, 상기 대상이 수면 개시 및/또는 수면 지속의 어려움을 갖는 것으로 진단된, 구현예 1) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0111] 21) 본 발명의 또다른 양상은, 다리도렉산트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 약 25 mg 내지 약 50 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로; 특히 약 25 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로 또는 약 50 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로 투여되는, 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다 (여기서 염 형태의 다리도렉산트의 양은 유리 염기 등가물로서 제공되는 것으로 이해된다).

[0112] 구현예 21) [및, 마찬가지로, 하기 구현예 22) 내지 24)] 의 다리도렉산트의 상기 단위 용량 중 다리도렉산트의 양이 유리 염기 등가물로서 제공되는 것으로 이해된다. 약학적으로 허용가능한 염 형태로 투여되는 경우, 그 양은 유리 염기 형태의 다리도렉산트를 지칭하고 (즉, 유리 염기 등가물로서 주어진 다리도렉산트의 양을 지칭함), 이러한 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트 (예를 들어, 특히 염산 염 형태의 다리도렉산트) 의 실제 양은 적응될 필요가 있을 수 있다. 예를 들어, 유리 염기 등가물로서 제공된 약 25 mg 의 다리도렉산트 활성 성분의 단위 용량은 염산 염 형태의 다리도렉산트 약 27 mg 의 단위 용량에 상응하고; 유리 염기 등가물로서 제공된 약 50 mg 의 다리도렉산트 활성 성분의 단위 용량은 염산 염 형태의 다리도렉산트 약 54 mg 에 상응한다. 여기서, 단위 용량에 대한 임의의 언급은 유리 염기 등가물로서 다리도렉산트 활성 성분의 양으로서 주어진다.

[0113] 22) 추가의 구현예는, 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 약 25 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로, 또는 약 50 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로 투여되는, 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다 (여기서 염 형태의 다리도렉산트의 양은 유리 염기 등가물로서 본원에 제공되는 것으로 이해된다).

[0114] 23) 추가의 구현예는, 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 약 25 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로 투여되는, 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다 (여기서 염 형태의 다리도렉산트의 양은 유리 염기 등가물로서 본원에 제공되는 것으로 이해된다).

[0115] 24) 추가의 구현예는, 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 약 50 mg 의 다리도렉산트의 단위 용량으로 투여되는, 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다 (여기서 염 형태의 다리도렉산트의 양은 유리 염기 등가물로서 제공되는 것으로 이해된다).

[0116] 25) 추가의 구현예는, 다리도렉산트가 염산 염 형태인, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한

것이다.

[0117] 26) 추가의 구현예는, 다리도렉산트 (즉, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트, 특히 염산염 형태의 다리도렉산트) 가 정제 형태로 투여되는, 구현예 1) 내지 24), 또는 준용하여 25) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다.

[0118] 27) 추가의 구현예는, 다리도렉산트 (즉, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트, 특히 염산염 형태의 다리도렉산트) 가 정제 형태로 투여되고; 상기 정제는 하기를 포함하는 필름 코팅된 정제인, 구현예 1) 내지 24), 또는 준용하여 25) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다:

[0119] · 정제 코어; 상기 정제 코어는 하기 부형제 중 적어도 2 개, 바람직하게는 모두를 포함함:

[0120] 만니톨, 미세결정질 셀룰로오스, 포비돈, 크로스카르멜로스 소듐, 이산화규소, 및/또는 마그네슘 스테아레이트; 및

[0121] · 필름 코트; 상기 필름 코트는 하기 부형제 중 적어도 2 개, 바람직하게는 모두를 포함함:

[0122] 히프로멜로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 글리세린, 활석, 이산화티탄 및/또는 산화철.

[0123] 28) 추가의 구현예는, 다리도렉산트 (즉, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트, 특히 염산염 형태의 다리도렉산트) 가 1 일 1 회 투여되는, 구현예 1) 내지 27) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다.

[0124] 29) 추가의 구현예는, 다리도렉산트 (즉, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트, 특히 염산염 형태의 다리도렉산트) 가 저녁에 투여되는, 구현예 1) 내지 28) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다.

[0125] 30) 추가의 구현예는, 다리도렉산트 (즉, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트, 특히 염산염 형태의 다리도렉산트) 가 취침시간 전 2 시간 내에, 특히 취침시간 전 1 시간 내에, 특히 취침시간 30 분 내에 투여되는, 구현예 1) 내지 28) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다.

[0126] 31) 추가의 구현예는, 다리도렉산트 (즉, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트, 특히 염산염 형태의 다리도렉산트) 가 취침시간 전 1 시간 내에, 특히 취침시간 30 분 내에 투여되는, 구현예 1) 내지 28) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다. 하위 구현예에서, 다리도렉산트의 상기 단위 용량은 취침시간 직전에 투여된다.

[0127] 32) 추가의 구현예는, 다리도렉산트 (즉, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트, 특히 염산염 형태의 다리도렉산트) 가 취침시간 전 약 0.25 시간 내지 2 시간 사이 (특히 약 0.25 시간 내지 1 시간 사이) 내에 투여되는, 구현예 1) 내지 28) 중 어느 하나의 방법에 관한 것이다. 하위 구현예에서, 다리도렉산트의 상기 단위 용량은 취침시간 직전에 투여된다.

[0128] 33) 추가의 구현예는, 대상이 특히 치료 1 개월 및/또는 3 개월 후, 특히 WASO 에 의해 측정시 수면 유지에서 기준선으로부터 유의적인 감소를 나타내는, 구현예 1) 내지 32) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0129] 34) 추가의 구현예는, 대상이 특히 치료 3 개월 후, 특히 WASO 에 의해 측정시 수면 유지에서 기준선으로부터 유의적인 감소를 나타내는, 구현예 1) 내지 32) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0130] 35) 추가의 구현예는, 대상이 특히 치료 1 개월 및/또는 3 개월 후, 특히 LPS 에 의해 측정시 수면 개시에서 기준선으로부터 유의적인 감소를 나타내는, 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0131] 36) 추가의 구현예는, 대상이 특히 치료 3 개월 후, 특히 LPS 에 의해 측정시 수면 개시에서 기준선으로부터 유의적인 감소를 나타내는, 구현예 1) 내지 34) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0132] 37) 추가의 구현예는, 대상이 특히 치료 1 개월 및/또는 3 개월 후, 특히 sTST 에 의해 측정시 총 수면 시간에서 기준선으로부터 유의적인 증가를 나타내는, 구현예 1) 내지 36) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0133] 38) 추가의 구현예는, 대상이 특히 치료 3 개월 후, 특히 sTST 에 의해 측정시 총 수면 시간에서 기준선으로부터 유의적인 증가를 나타내는, 구현예 1) 내지 36) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0134] 39) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애가 만성 수면 장애인, 구현예 1) 내지 38) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0135] 40) 추가의 구현예는, 치료의 지속기간이 적어도 3 개월인, 구현예 1) 내지 39) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0136] 41) 추가의 구현예는, 치료의 지속기간이 적어도 9 개월인, 구현예 1) 내지 39) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0137] 42) 추가의 구현예는, 상기 수면 장애가 벤조디아제핀 또는 비-벤조디아제핀 벤조디아제핀 수용체 작동제로부터 금단에 의해 또는 이에 대한 결과로서 야기되는, 구현예 1) 내지 41) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0138] 43) 추가의 구현예는, 대상이 불안으로 고통받는 / 불안 장애를 갖는 것으로 진단된, 구현예 1) 내지 42) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0139] 44) 추가의 구현예는, 수면 장애가 수면 개시 및/또는 수면 지속의 어려움을 특징으로 하는 불면증인, 구현예 1) 내지 43) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0140] 45) 추가의 구현예는 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 다리도렉산트가 하루 밤에 1 회 이하, 특히 취침한 지 30 분 이내에, 특히 각성의 계획된 시간 전에 적어도 7 시간 이상 남아 있는 상태에서 복용되는, 구현예 1) 내지 44) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0141] 46) 본 발명의 또다른 양상은, 유효량의 다리도렉산트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 (특히 염산 염 형태의 다리도렉산트) 을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상은 IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수에 의해 평가되는 바와 같이 주간 졸림증에 있어서 감소를 갖고; 특히 상기 대상은 수면 장애를 갖는 것으로 진단된 것인, 대상에서의 주간 졸림증의 치료 방법에 관한 것이다.

[0142] 47) 추가 구현예는, 구현예 7) 내지 32) 중 어느 하나의 특성 중 하나 이상이 준용되는 구현예 46) 의 방법에 관한 것이다.

[0143] 48) 추가 구현예는, 구현예 33) 내지 45) 중 어느 하나의 특성 중 하나 이상이 준용되는 구현예 46) 또는 47) 의 방법에 관한 것이다.

[0144] 49) 본 발명의 또다른 양상은, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 유효량의 다리도렉산트 (특히 염산 염 형태의 다리도렉산트) 를 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 특히 상기 대상은 IDSIQ 주간 졸림증 도메인 점수에 의해 평가되는 바와 같이 주간 졸림증에 있어서 감소를 갖는, 졸림증 및 주간 기능의 개선을 위한 불면증의 치료 방법에 관한 것이다.

[0145] 50) 추가 구현예는, 상기 대상이 수면 발병 및/또는 수면 유지 어려움을 갖는 환자 (특히 상기 대상이 성인 환자임) 인, 구현예 49) 의 방법에 관한 것이다.

[0146] 51) 추가 구현예는, 구현예 1) 내지 32) 중 어느 하나의 특성 중 하나 이상이 준용되는 구현예 49) 또는 50) 의 방법에 관한 것이다.

[0147] 52) 추가 구현예는, 구현예 33) 내지 45) 중 어느 하나의 특성 중 하나 이상이 준용되는 구현예 49) 또는 50) 의 방법에 관한 것이다.

[0148] 53) 추가 구현예는, 구현예 1) 내지 32) 중 어느 하나에 따른 방법에서 사용하기 위한 다리도렉산트, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0149] 54) 추가 구현예는, 구현예 33) 내지 52) 중 어느 하나에 따른 방법에서 사용하기 위한 다리도렉산트, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0150] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명에서 다리도렉산트의 임의의 양 / 단위 투여량은 그러한 양 / 단위 투여량으로 유리 염기 형태의 다리도렉산트의 투여에 적합한 양 / 단위 투여량을 지칭한다. 다리도렉산트가 약학적 조성물에서 무수 유리 염기와 상이한 형태로, 예컨대 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 염산 염; 및/또는 용매화합물 예컨대 수화물의 형태로 존재하는 경우에 약학적 조성물 중의 그러한 양 / 단위 투여량은 조정될 필요가 있을 수 있다.

[0151] 특정 투여량이 mg 단위의 특정 양의 단위 투여량을 지칭할 때마다, 이러한 단위 투여량은 450.93 g/mol 의 분자량을 갖는 유리 염기 형태의 다리도렉산트 활성 성분의 mg 단위의 이러한 양을 지칭하는 것으로 이해된다. 활성 성분이 예를 들어 염산 염 형태와 같은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여되는 경우, 약학 조성물 중 활성 약학 성분 (예를 들어 제약학적으로 허용가능한 염) 의 각각의 양이 그에 따라 조정될 것으로 이해된다 (예를 들어 염산 염에 대해 487.39 g/mol, 따라서, 예를 들어 약 27 mg 의 다리도렉산트 HCl 의 단위 투여량은 약 25 mg 의 다리도렉산트 활성 성분의 단위 투여량에 상응하고; 약 54 mg 의 다리도렉산트 HCl 은 약 50 mg 의

다리도렉산트 활성 성분의 단위 투여량에 상응한다).

[0152] 유효량은 약리학적 유효량으로 이해하는 것이 바람직하다.

[0153] 화합물, 고체, 약학 조성물, 질환 등에 있어서 복수형이 사용되는 경우, 이는 단일 화합물, 고체 등을 또한 의미하는 것으로 의도된다.

[0154] 용어 "~로 본질적으로 이루어지는" 은 본 발명의 맥락에서 특히, 각각의 조성물이, 각각의 구현예에서 명백히 언급된 바와 같은 양의 각각의 조성물의 적어도 90, 특히 적어도 95, 특히 적어도 99, 바람직하게는 100 중량% 의 양으로 이루어진다 (즉, "이것으로 이루어지는" 의 의미로) 는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 용어 " 포함하는" 은 바람직하게는 "본질적으로 이루어진" 이라는 용어의 의미로 이해되어야 한다.

[0155] 용어 "본질적으로" 는, 예를 들어 "본질적으로 순수한" 과 같은 용어에서 사용될 때, 본 발명의 문맥에서 특히 각각의 조성물 / 화합물 등이 적어도 90, 특히 적어도 95, 및 특히 적어도 99 중량% 의 양의 각각의 순수한 조성물 / 화합물 / 결정질 형태 등으로 이루어지는 것을 의미하는 것으로 이해된다.

[0156] 용어 "거울상이성질체적으로 풍부한" 은 본 발명의 맥락상 특히 다리도렉산트의 적어도 90, 바람직하게는 적어도 95, 가장 바람직하게는 적어도 99 중량% 가 하나의 다리도렉산트의 거울상이성질체 형태로 존재하는 것을 의미하는 것으로 여겨진다. 다리도렉산트가 거울상이성질체적으로 풍부한 절대 (S)-배치로 존재하는 것으로 여겨진다.

[0157] 온도와 관련하여 사용되지 않는 한, 본 출원에서 수치 값 "X" 앞에 위치한 용어 "약" 은 X - X 의 10% 내지 X + X 의 10% 로 확장되는 간격, 바람직하게는 X - X 의 5% 내지 X + X 의 5% 로 확장되는 간격을 지칭한다. 온도의 특별한 경우에, 본 출원에서 온도 "Y" 앞에 위치한 용어 "약" 은 온도 Y - 10℃ 내지 Y + 10℃ 로 확장되는 간격, 바람직하게는 Y - 5℃ 내지 Y + 5℃ 로 확장되는 간격, 특히 Y - 3℃ 내지 Y + 3℃ 로 확장되는 간격을 지칭한다. 실온은 약 25℃ 의 온도를 의미한다. 본 출원에서 용어 "n 당량(들)" 이 사용되는 경우 (n 은 숫자임), 이는 본 출원의 범주 내에서, n 은 숫자 n 에 관한 것을 의미하고, 바람직하게는 n 은 정확한 숫자 n 을 의미한다.

[0158] 단어 "사이" 또는 "내지" 가 수치 범위를 기재하는데 사용되는 경우, 지시된 범위의 종말점이 범위에 명확하게 포함된다고 이해된다. 예를 들어: 온도 범위가 40℃ 및 80℃ 사이 (또는 40℃ 내지 80℃) 로 기재되는 경우, 이것은 양 끝점 40℃ 및 80℃ 가 이 범위 내에 포함된다는 것을 의미하고; 또는 변수가 1 및 4 사이 (또는 1 내지 4) 의 정수로서 정의되는 경우, 이는 변수가 정수 1, 2, 3, 또는 4 인 것을 의미한다.

[0159] 다리도렉산트는 본 발명에 따른 약제로서, 예를 들어 특히 장내용 또는 비경구 투여용 약학 조성물의 형태로 사용될 수 있다.

[0160] 의심의 여지를 피하기 위해, 약학적 유효량의 다리도렉산트를 포함하는 임의의 약학 조성물은 추가로 통상적인 부형제 및/또는 첨가제를 추가로 포함할 수 있으며, 이는 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있다 (*적당량*, 즉, 상기 추가의 통상적인 성분 및/또는 첨가제의 최대량은 100 의 총 ww% 를 구성하기 위해 감소될 필요가 있을 수 있음). 특정 조성물의 "ww%" 로 표현된 총 양은 100 인 것으로 이해된다.

[0161] 본원에 언급된 이들 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제 및 절차에 대한 주제에 관한 광범위한 문헌을 참조하고, 예를 들어 R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, Pharmaceutical Press 2006; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins] 를 참고한다.

[0162] 표현 "ww%" (또는 % (w/w)) 는 고려된 조성물의 총 중량에 대한 중량에 의한 백분율을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 고려되는 총 중량은 약학 조성물의 총 중량이다.

[0163] 비에 관련되는 표현 (wt/wt) 은 각각의 성분의 중량에 의한 비를 지칭한다.

[0164] 특정 값이 % 값으로 제공되는 경우, 추가 사양이 없는 경우, 이러한 값은 ww%, 또는 순도의 경우 HPLC 에 의해 측정된 면적% 를 의미한다.

[0165] 장내 투여에 적합한 투여 형태는 유효량의 다리도렉산트를 포함하는 약학 조성물을 포함하는 정제 또는 캡슐 (특히 정제) 일 수 있다.

[0166] "약학 조성물" 이라는 용어는 "제형" 또는 "조성물" 이라는 용어와 상호교환 가능하다.

[0167] 질환과 관련하여 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료" 또는 "치료하기" 는 상기 질환이 환자 또는 동물에서 치유되거나; 동물 또는 환자가 질환에 의해 영향을 받더라도, 일부 또는 모든 상기 질환의 증상이 줄어들거나 부재한다.

[0168] 용어 "대상", 및 마찬가지로 "환자" 는 포유동물, 특히 인간을 지칭한다. 특히, 용어 "대상" 은 인간 환자를 지칭한다.

[0169] 수면 장애는 수면이상증 및 일반적인 의학 상태와 관련된 수면 장애, 뿐 아니라, 사건수면 및 물질-유도성 수면 장애를 포함한다. 수면이상증은 특히 내재성 수면 장애 (특히 불면증, 호흡-관련 수면 장애, 주기적 팔다리 운동 장애, 및 하지 불안 증후군), 외인성 수면 장애, 및 일주기-리듬 수면 장애를 포함한다. 수면 장애는 특히 일차성 불면증 및 특발성 불면증을 포함하는 모든 유형의 불면증; 만성 불면증의 간헐적 치료; 상황적 일시적 불면증 (예를 들어, 새로운 환경 또는 소음과 관련된 불면증); 스트레스, 슬픔, 통증 또는 질병으로 인한 (단기) 불면증; 및 기분 장애 (예컨대, 우울 장애), 간질, 자폐증 스펙트럼 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 및 알츠하이머병 및 다른 신경퇴행성 및/또는 인지 손상 질환 또는 장애를 포함하는 뇌 퇴행성 장애와 관련된 불면증을 포함하는 정신적 또는 신경학적 장애와 관련된 불면증을 지칭한다. 또한, 수면 장애는 (폐쇄성 또는 중추성) 수면 무호흡 증후군; 주기적 사지 운동 장애 (야행성 근절증); 하지불안 다리 증후군; 교대근무 수면 장애를 포함하는 일주기 리듬 수면 장애; 및 시간대 변화 (시차) 증후군을 포함하는 호흡 관련 수면 장애와 같은 불면증을 특히 지칭한다. 수면 장애는 REM 수면 방해를 추가로 지칭한다. 사건수면증은 흥분 장애 및 수면-기상 전이 장애를 포함하고; 특히 사건수면증은 악몽 장애, 수면중 경악장애, 및 몽유병 장애를 포함한다. 일반적인 의학 상태와 관련한 수면 장애는 특히 질환 예컨대 정신 장애, 신경학적 장애, 신경병적 통증 및 심장 및 폐 질환과 관련된 수면 장애이다. 물질-유도성 수면 장애는 특히 아류형 불면증 유형, 사건수면증 유형 및 혼합 유형을 포함하고, 특히 부작용으로서 REM 수면의 감소를 야기하는 약물로 인한 상태를 포함한다. 수면 장애는 특히 이전에 정의된 모든 유형의 불면증 뿐 아니라, 수면-관련 긴장증; 사지 불안 증후군; 수면성 무호흡; 시차 증후군; 교대근무 수면 장애, 지연된 또는 전진된 수면 단계 증후군을 포함한다. 또한, 수면 장애는 노화와 관련된 수면 장애를 더 포함한다.

[0170] 일반적인 의학적 상태와 연관된 수면 장애는 정신 또는 신경학적 장애와 관련된 수면 장애 (특히 불면증); 특히 기분 장애 (예컨대 우울 장애), 간질, 자폐 스펙트럼 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 및 알츠하이머병 및 다른 신경퇴행성 및/또는 인지 손상 질환 또는 장애를 포함하는 뇌 (신경-)퇴행성 장애와 연관된 수면 장애 (특히 불면증); 뿐 아니라 불안 장애, 중독 장애, 또는 식욕 장애와 연관된 수면 장애 (특히 불면증) 를 포함한다.

[0171] 기분 장애는 주요 우울성 에피소드, 조증 에피소드, 혼합 에피소드 및 경조성 에피소드; 우울성 장애 예컨대 주요 우울성 장애, 감정부전 장애; 조울증 장애 예컨대 조울증 I 장애, 조울증 II 장애 (경조성 에피소드와 함께 재발 주요 우울성 에피소드), 순환기질성 장애; 기분 장애 예컨대 일반적 의학적 병상으로 인한 기분 장애 (우울성 특징, 주요 우울형 에피소드, 조증 특징, 및 혼합 특징과 함께 아류형을 포함함), 물질-유도성 기분 장애 (우울성 특징, 조증 특징 및 혼합 특징과 함께 아류를 포함함) 를 포함한다. 상기 기분 장애는 특히 주요 우울성 에피소드, 주요 우울성 장애, 일반적 의학적 병상으로 인한 기분 장애; 및 물질-유도성된 기분 장애이다.

[0172] 불안 장애는 일반화된 불안 장애로서 확산되는 것에서부터, 공포 불안 (PHOB) 또는 외상후 스트레스 장애 (PTSD) 에 포함되는 것과 같이 국한된 것에 이르기까지, 위협의 특수성 또는 1 차 대상에 의해 구별될 수 있다. 불안 장애는 이에 따라 일반화 불안 장애 (GAD), 강박 장애 (OCD), 급성 스트레스 장애, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 공황 발작을 포함하는 공포 불안 장애 (PAD), 공포 불안 (PHOB), 특정 공포증, 사회 공포증 (사회 불안 장애), 회피, 건강염려증을 포함한 신체형 장애, 분리 불안 장애, 일반적 의학적 병상으로 인한 불안 장애, 및 물질-유도성 불안 장애를 포함하는 것으로 정의될 수 있다. 하위-구현예에서, 국한성 위협 유도성 불안 장애의 특정 예는 공포 불안 또는 외상후 스트레스 장애이다. 불안 장애는 특히 외상후 스트레스 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공포 불안 및 회피를 포함한다.

[0173] 중독 장애는 하나 이상의 보상 자극, 특히 하나의 보상 자극에 대한 중독으로서 정의될 수 있다. 상기와 같은 보상 자극은 자연적 또는 합성적 기원의 것일 수 있다. 상기 자극 보상의 예는 단독으로 또는 조합으로 소비될 수 있는, 성분 / 약물 {천연 또는 합성 기원; 예컨대, 코카인, 암페타민, 아편 [천연 또는 (반-)합성 기원, 예컨대 모르핀 또는 헤로인], 대마초, 에탄올, 메스칼린, 니코틴 등}; 또는 기타 자극 보상 {천연 기원 (예컨대, 음식, 당분, 지방, 또는 성 등), 또는 합성 기원 [예컨대 도박 또는 인터넷/IT (예컨대, 과도한 게임 또

는 부적절한 온라인 소셜 네트워킹 사이트 또는 블로깅에의 참여) 등]} 이다. 하위-구현예에서, 정신성 물질의 사용, 남용, 탐색 및 복귀에 관한 중독 장애는 모든 유형의 정신학적 또는 신체적 중독 및 이에 관련된 내성 및 의존 성분으로서 정의된다. 물질-관련 중독 장애는 특히 물질 사용 장애 예컨대 물질 의존, 물질 갈망 및 물질 남용; 물질 유도성 장애 예컨대 물질 도취, 물질 금단, 및 물질-유도성 섬망을 포함한다. 표현 "중독의 예방 또는 치료" (즉, 중독을 갖는 것으로 또는 중독 발현의 위험성이 있는 것으로 진단된 환자의 예방적 또는 치유적 치료) 는 중독을 줄이고, 특히 중독 개시를 줄이고, 이의 유지를 약화시키고, 금단을 용이하게 하고, 자제를 용이하게 하고, 또는 중독의 복귀의 발생을 약화, 감소 또는 예방하는 것 (특히 중독의 개시를 줄이고, 금단을 용이하게 하고, 또는 중독의 복귀의 발생을 약화, 감소 또는 예방하는 것) 을 의미한다.

[0174] 식욕 장애는 식이 장애 및 드링킹 (drinking) 장애를 포함한다. 식이 장애는 과도한 음식 섭취와 관련된 식이 장애 및 이와 관련된 합병증; 거식증; 강박적 식사 장애; 비만 (유전적 또는 환경적인 임의의 원인으로 인함); 비만-관련 장애 예컨대 과식 및 유형 2 (비인슐린-의존성) 당뇨병 환자에서 관찰되는 비만; 폭식증 예컨대 신경성 식욕 항진증; 악액질 (cachexia); 폭식 장애를 포함하는 것으로 정의될 수 있다. 특정한 식이 장애는 대사성 기능장애; 통제되지 않는 식욕 조절; 강박성 비만; 과식증 또는 신경성 거식증을 포함한다. 하위구현예에서, 식이 장애는 특히 신경성 거식증, 과식증, 악액질, 폭식 장애 또는 강박성 비만을 포함하는 것으로 정의될 수 있다. 드링킹 장애에는 정신 장애에서의 다갈증 및 모든 기타 유형의 과도한 유체 섭취가 포함된다. 병리학적으로 변형된 식품 섭취는 방해된 식욕 (식품에 대한 끌림 또는 혐오); 달라진 에너지 균형 (섭취 대 소비); 방해된 식품 품질의 인식 (높은 지방 또는 탄수화물, 높은 감칠맛); 방해된 식품 이용가능성 (비제한된 다이어트 또는 결핍) 또는 방해된 수분 균형으로부터 산출될 수 있다.

[0175] 본원에서 용어 "수면 장애의 치료" 는 특히 불면증의 치료를 지칭하며; 여기서 특히 수면 장애 (특히 불면증) 의 상기 치료는 다음을 초래한다

[0176] · 수면 개시의 개선 / 지속적 수면에 대한 잠복기 (LPS) 감소; 및/또는

[0177] · 수면 지속의 개선 / 수면 개시 후 기상 시간 (WASO) 감소; 및/또는

[0178] · 환자에 의해 매일 평가되는 주관적 수면 시간 (sTST) 증가;

[0179] 여기서 상기 효과는 기준선으로부터 측정되고 위약과 비교되는 것으로 이해된다. 바람직하게는, 상기 치료 결과는 상기 효과 모두에서, 통계적으로 유의하게 발생한다. 더욱 바람직하게는, 치료는 임의의 치료-응급성 부작용 (TEAE) (특히 중증 TEAE 없음) 과 유의하게 연관되지 않으며, 이러한 TEAE 는 잠재적으로 다음날 아침 졸림증 효과 (예를 들어, 매일 아침 시각적 아날로그 스케일 (VAS) 에 의해 평가되는 바와 같음); 반등 불면증, 치료 중단 시 금단 증상; 또는 자살, 자살 생각, 또는 자해를 포함한다.

[0180] 본원에서 사용되는 용어 "주간 임상 징후" 는 특히 DSM-5 에서 특정된 바와 같이, 수면 장애의 잘 알려진 주간 증상, 특히 주간 임상 증상/불면증의 증상을 지칭한다.

[0181] 의심의 여지를 없애기 위해, 본원의 구현예 1) 내지 54) 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 수면 장애와 같은 특정 질환 또는 장애의 치료 방법은 또한 하기를 개시한다:

[0182] · 본원의 구현예 1) 내지 54) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염,

[0183] · 본원의 구현예 1) 내지 54) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도;

[0184] · 본원의 구현예 1) 내지 54) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료의 이러한 방법에 사용하기 위한, 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염;

[0185] · 본원의 구현예 1) 내지 54) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료용 의약; 등.

[0186] 마찬가지로, 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 기재된 바와 같은 수면 장애와 같은 특정 질환 또는 장애의 치료에 유용한 것으로 기재되는 경우, 다리도렉산트, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 마찬가지로:

[0187] · 본원에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위해;

[0188] · 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위해, 상기 방법은 본원에 기재된 다리도렉산트, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함함;

[0189] · 본원에 기재된 상기 질환 또는 장애의 치료용 의약으로서; 등

[0190] 에 적합하다.

[0191] 본 발명의 특정한 구현예를 하기의 실시예에서 기재하며, 이는 본 발명을 어떠한 식으로도 그의 범주를 제한하지 않으면서 보다 상세히 설명하는 것이다.

[0192] **실험 부분**

[0193] 약어 (이전 또는 이후에 사용됨):

[0194] AE 부작용

[0195] DB 이중 맹검

[0196] EOS 연구 종료

[0197] EOT 치료 종료

[0198] IDSIQ 불면증 주간 증상 및 영향 설문지

[0199] h 시간(들)

[0200] LPS 지속적 수면에 대한 잠복기

[0201] min 분(들)

[0202] PSG 수면다원검사

[0203] q.d. (quaque die): 하루에 한 번 (대안적으로는 또한 qd)

[0204] sTST 주관적 총 수면 시간

[0205] VAS 시각적 아날로그 스케일

[0206] WASO 수면 개시 후 기상 시간

[0207] **실시예 1:**

[0208] 다리도렉산트, [(S)-2-(5-클로로-4-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-2-메틸-피롤리딘-1-일]-(5-메톡시-2-[1,2,3]트리아졸-2-일-페닐)-메타논의 합성은 WO2013/182972 및 WO2015/083094 에 기재된다. 다리도렉산트의 결정질 염 형태는 WO2015/083071 에 개시되어 있고; 유리 염기 형태의 다리도렉산트의 결정질 형태는 WO2015/083070 에 개시되어 있다

[0209] 다리도렉산트는 안정한 결정성 염산 염의 형태로 하기 임상 시험 실시예에서 사용되었고, WO2015/083071 및 WO2018/202689 에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0210] 10 mg, 25 mg 및 50 mg 의 강도의 다리도렉산트 HCl 을 함유하는 경구용 필름-코팅된 정제 (및 상응하는 위약 정제) 는 통상적인 방법, 예를 들어 하기 부형제를 사용하여 제조될 수 있다:

[0211] 정제 코어: 만니톨, 미세결정질 셀룰로오스, 포비돈, 크로스카르멜로스 소듐, 이산화규소, 마그네슘 스테아레이트.

[0212] 필름 코트: 히프로멜로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 글리세린, 활석, 이산화티탄, 산화철.

[0213] **실시예 A): 불면증 장애가 있는 성인 및 노인 대상에서 ACT-541468 의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 다중심, 이중 맹검, 무작위화, 위약 대조, 병렬그룹, 수면다원검사 연구.**

[0214] 연구는 스크리닝 단계, 치료 단계, 및 안전 후속 단계인 3 개의 단계로 구성된다. 스크리닝 단계는 방문 1 에서 통지된 동의서의 서명으로 시작하여 대상이 모든 자격 기준을 충족하는 경우 무작위화 (방문 4) 에서 끝난다. 스크리닝 기간과 런-인 기간이 포함된다. 스크리닝 단계는 20 내지 31 일 동안 지속된다. 스크리닝 기간은 방문 1 에서 시작하여 방문 2 에서 종료된다. 스크리닝 기간 동안, 조사자가 자격 기준을 검증하고 적격 대상은 1박2일 수면다원검사 (PSG) 평가를 수행한다. 스크리닝 기간은 방문 1 에서 모든 필요한

절차를 수행하기 위한 시간을 허용하도록 7 일 내지 18 일 지속되고, PSG 는 방문 1 과 방문 2 사이에 최소 수의 eDiary 엔트리 (즉, 7 일) 을 평가하고 수집한다. 런-인 기간은 방문 2 에서 시작하여 무작위화 (즉, 방문 4) 에서 종료된다. 방문 2 에서 적격인 대상은 매일 복용되는 단일-맹검 위약 치료를 할당받는다. 런-인 기간 동안, 대상은 방문 3 을 위해 장소에 오는데, 이는 2 회의 PSG 밤으로 구성되며, 대상이 적어도 7 일 동안 eDiary 를 완료하고 자격이 확인될 때 수행된다. 런-인 기간은 13 내지 24일 지속되어, 최소 수의 eDiary 엔트리 (즉, 7 일) 의 수집을 허용하고, 방문 3 에서 2 회의 PSG 밤을 수행하고, PSG 중앙 판독기로부터 적격성 확인을 수신한다. 이중 맹검 (DB) 치료 단계는 3 개월 동안 지속된다. 이것은 랜덤화에서 시작한다 (방문 4). DB 연구 치료는 매일 수행된다. 방문 5 에서 안전성 전화 통화를 수행하여 부작용 (AE) 및 부수적인 의약에 대한 정보를 수집한다. 각 대상의 수면 파라미터는 방문 6 및 방문 8 에서 2 회의 연속 PSG 밤으로 객관적으로 평가된다. PSG 밤 없는 안전성 방문이 방문 7 에서 수행된다. eDiary 는 치료 기간 동안 매일 작성된다. 방문 8 의 두 번째 아침에 EODBT (End-of-Double-Blind-Treatment: 이중-맹검-치료의 종료) 에 도달한다. 안전성 후속 단계는 EODBT 이후에 시작된다. 이것은 7 일의 단일-맹검 위약 런-아웃 기간과 안전성 추적 기간으로 이루어진다. 런-아웃 기간은 방문 9 일의 저녁부터 시작된다. 방문 9 는 단일-맹검 위약 치료에 대한 하나의 PSG 밤으로 구성된다. 방문 9 후 단일-맹검 위약 치료를 집에서 6 일 동안 진행한다. eDiary 는 런-아웃 기간 동안 매일 작성된다. 방문 10 에서 모든 방문 평가를 수행한 후 런-아웃 기간 (치료 종료 [EOT]) 의 종료에 도달한다. 안전성 추적 기간은 EOT 후에 시작되고, ID-078A303 연장 연구에 등록되지 않은 대상에 대한 DB 연구 치료 섭취의 최종 용량 후 30 일에 종료된다. DB 연구 치료 및 런-아웃 기간을 완료한 대상은 ID-078A303 연장 연구 (국가 보건 당국 및 지역 독립 윤리 위원회/기관 검토 위원회의 승인을 받은 경우) 에 참여할 자격이 있다. 이들 대상에 대해, 안전성 추적 기간은 ID-078A303 으로 등록된 날짜에 끝난다. 개별 대상에 대한 EOS (End-of-Study: 연구 종료) 는 30일 추적 전화 통화 (방문 11) 또는 ID-078A303 연장 연구에 등록한 일자로 정의된다. 대상이 연구 치료로부터 조기에 중단되는 경우, EOS 는 115 일에 계획된 대로 수행된다. 대상이 동의를 철회하고 더 이상 연구 참여를 원하지 않는 경우 EOS 는 이 대상에 대한 동의 철회 일자이다. 대상이 추적 작업에 대해 손실된 것으로 선언된 경우, EOS 는 이 대상에 대한 마지막으로 성공한 연락의 일자이다.

[0215] 연구 치료

[0216] 조사 치료: 25 mg 및 50 mg 의 강도의 ACT-541468 정제를 DB 치료 기간 동안 저녁에 하루에 한번, 경구 투여한다.

[0217] 위약: ACT-541468-매칭 위약은 단일-맹검 런-인 기간, DB 치료 기간 및 단일-맹검 런-아웃 기간 동안 저녁에 하루에 한번 경구로 투여된다.

[0218] 종료점

[0219] 1차 효능 종료점

[0220] 본 연구의 1차 효능 종료점은 다음과 같이 정의된다:

[0221] · WASO 에서 기준선에서 1 개월로 변경 (수면 유지)

[0222] · WASO 에서 기준선에서 3 개월로 변경

[0223] · LPS 에서 기준선에서 1 개월로 변경 (수면 개시)

[0224] · LPS 에서 기준선에서 3 개월로 변경

[0225] 기준선은 방문 3 에서 2 회의 PSG 밤의 평균으로서 정의된다. 1 개월과 3 개월은 각각 방문 6 과 방문 8 에서 2 회의 PSG 밤의 평균으로 정의된다.

[0226] LPS (분) 은 기록 시작으로부터 제 1 연속 20 에포크의 시작까지의 시간 (즉, 10 분) 이 깨지 않음으로서 기록되고, 즉, 에포크는 PSG 에 의해 결정된 바와 같이 수면 단계 1 (S1), 수면 단계 2 (S2), 수면 단계 3 (슬로우 웨이브 수면) 또는 REM 으로서 기록된다.

[0227] WASO 는 PSG 에 의해 결정된 바와 같이, 지속 수면의 개시 후 불이 켜질 때까지 깨어있는 시간 (분) 이다.

[0228] 2차 효능 종결점

[0229] 본 연구의 2차 효능 종료점은 다음과 같이 정의된다:

[0230] · sTST 에서 기준선에서 1 개월로 변경

[0231] · sTST 에서 기준선에서 3 개월로 변경

[0232] · 불면증 주간 증상 및 영향 설문지 (IDSIQ) 졸림증 도메인 점수에서 기준선에서 1 개월로 변경

[0233] · IDSIQ 졸림증 도메인 점수에서 기준선에서 3 개월로 변경.

[0234] 기준선은 방문 3 에서 제 1 PSG 에 바로 선행하는 7 일 내에 집에서 수행된 스크리닝 수면 일기/IDSIQ 항목에 기초한 평균 값이다.

[0235] "1 개월" 은 방문 6 에서 제 1 PSG 에 바로 선행하는 7 일 내에 집에서 수행된 수면 일기/IDSIQ 엔트리에 기초한 평균 값이다.

[0236] "3 개월" 은 방문 8 에서 제 1 PSG 에 바로 선행하는 7 일 내에 집에서 수행된 수면 일기/IDSIQ 엔트리에 기초한 평균 값이다.

[0237] 안전성 종결점:

[0238] AEs 의 표준화된 집합 이외에, 불면증 및 이의 치료에 특이적인 안전성 데이터는 다음과 같이 평가된다:

[0239] · 치료 중단시 금단 효과 (물리적 의존성) 는 DB 치료에 대한 마지막 평가 (방문 8, 2일 아침) 로부터 벤조디아제핀 금단 증상 설문지 (BWSQ) 총 점수 (방문 9 및 방문 10) 의 런-아웃 기간까지의 변화, 관련 AE 의 발생 및 표시된 ECG 이상에 기초하여 평가된다.

[0240] · 방문 3 과 비교하여 방문 9 에서 객관적 수면 파라미터 (WASO, LPS, 및 TST) 에 기초하여 반등 불면증을 평가한다. 이는 또한 기준선과 비교하여 런-아웃 기간으로부터 주관적 수면 파라미터 (주관적 WASO [sWASO], 수면 개시까지의 주관적 잠재력 [sLSO], 및 sTST) 를 사용하여 평가된다.

[0241] · 다음날 잔류 효과는 기준선 (방문 3) 에서 1 개월과 3 개월까지의 변화를 기준으로 평가된다.

[0242] o Coding sub-testⓒ

[0243] o Sheehan Disability Scaleⓒ (SDSⓒ)

[0244] o 시각적 아날로그 스케일 (VAS; mm) 에 대한 점수

[0245] · DB 연구 치료 중단 후 또는 확장 연구 등록까지 최대 30 일까지 심각한 부작용

[0246] · DB 연구 치료 중단 후 또는 확장 연구 등록까지 최대 30 일까지 치료-유발 AE (TEAE)

[0247] · AE 는 DB 연구 치료의 조기 중단을 초래한다.

[0248] · ISB (Independent Safety Board: 독립 안전성 위원회) 의 판정 후 특별 관심의 AE (AESI):

[0249] o 기면증-유사 증상 (즉, 과도한 주간 졸림증 [EDS], 탈력발작 및 환각/수면 마비를 포함하는 복잡한 수면 행동 사건)

[0250] o 자살/자해.

[0251] · 활력 징후 (수축기 및 이완기 혈압 [BP] 및 맥박수에서 2 회의 PSG 밤의 평균) 에서 기준선 (방문 3) 에서 1 개월 (방문 6) 및 3 개월 (방문 8) 로의 변경.

[0252] · 체중의 기준선 (방문 1) 에서 3 개월 (방문 8) 로의 변경.

[0253] · DB 연구 치료에 대한 현저한 ECG 이상.

[0254] · ECG 변수에서 기준선 (방문 3) 에서 3 개월 (방문 8) 및 런-아웃의 종료 (방문 10) 로의 변경.

[0255] · DB 연구 치료에 대한 현저한 실험실 이상.

[0256] · 실험실 변수에서 기준선 (방문 3) 에서 1 개월 (방문 6) 및 3 개월 (방문 8) 로의 변경.

[0257] · C-SSRSⓒ 에 기초한 DB 연구 치료에 대한 자살 생각 및/또는 행동의 발생.

[0258] 통계적 방법론

[0259] 1 차 및 2 차 효능 종료점의 분석:

[0260] 유형 I 오류율은 치료 1 및 3 개월째에 평가된 2 회의 1차 종료점 (LPS 및 WASO) 및 2 회의 다른 종료점 (sTST 및 IDSIQ), 및 본 연구에 포함된 2 개의 용량 수준, 즉 25 mg 및 50 mg 과 관련된 다수의 널 가설의 시험을 위해 조절된다.

[0261] 1차 효능 종료점과 관련된 8 개의 통계적 무효 가설은 다음과 같다:

[0262] 수면 유지:

[0263] $H1_{WASO}$: 고용량 - 위약 = 1 개월에 WASO 의 경우 0

[0264] $H2_{WASO}$: 고용량 - 위약 = 3 개월에 WASO 의 경우 0

[0265] $H3_{WASO}$: 저용량 - 위약 = 1 개월에 WASO 의 경우 0

[0266] $H4_{WASO}$: 저용량 - 위약 = 3 개월에 WASO 의 경우 0

[0267] 수면 개시:

[0268] $H1_{LPS}$: 고용량 - 위약 = 1 개월에 LPS 의 경우 0

[0269] $H2_{LPS}$: 고용량 - 위약 = 3 개월에 LPS 의 경우 0

[0270] $H3_{LPS}$: 저용량 - 위약 = 1 개월에 LPS 의 경우 0

[0271] $H4_{LPS}$: 저용량 - 위약 = 3 개월에 LPS 의 경우 0

[0272] 2 차 효능 종료점과 연관된 8 개의 통계적 무효 가설은 다음과 같다:

[0273] 수면량:

[0274] $H1_{sTST}$: 고용량 - 위약 = 1 개월에 sTST 의 경우 0

[0275] $H2_{sTST}$: 고용량 - 위약 = 3 개월에 sTST 의 경우 0

[0276] $H3_{sTST}$: 저용량 - 위약 = 1 개월에 sTST 의 경우 0

[0277] $H4_{sTST}$: 저용량 - 위약 = 3 개월에 sTST 의 경우 0

[0278] 다음날 수행력:

[0279] $H1_{IDSIQ}$: 고용량 - 위약 = 1 개월에 IDSIQ 졸림증 도메인 점수의 경우 0

[0280] $H2_{IDSIQ}$: 고용량 - 위약 = 3 개월에 IDSIQ 졸림증 도메인 점수의 경우 0

[0281] $H3_{IDSIQ}$: 저용량 - 위약 = 1 개월에 IDSIQ 졸림증 도메인 점수의 경우 0

[0282] $H4_{IDSIQ}$: 저용량 - 위약 = 3 개월에 IDSIQ 졸림증 도메인 점수의 경우 0

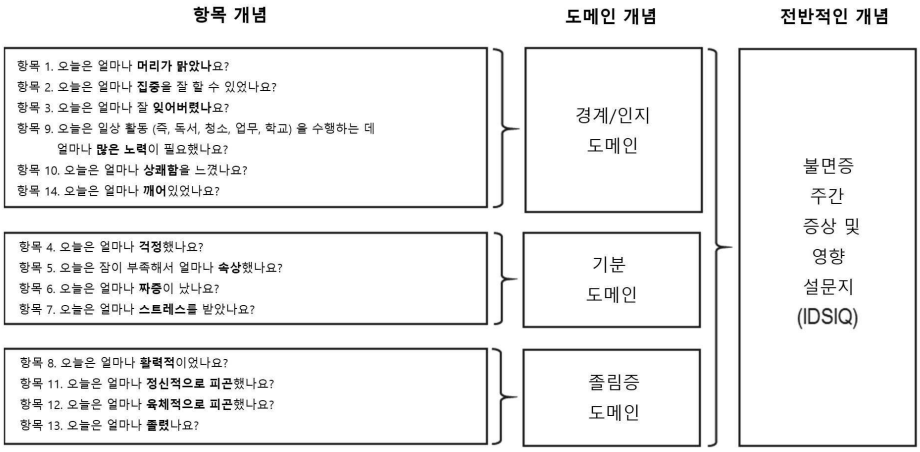
[0283] 여기서, '고용량', '저용량', 및 '위약' 은 각각 50 mg, 25 mg, 및 위약 치료 그룹에 대해 주어진 종료점 (WASO, LPS, sTST 또는 IDSIQ 졸림증 도메인 점수) 및 시점 (1 개월 또는 3 개월) 에 대한 기준선으로부터의 평균 변화를 나타낸다.

[0284] 각각의 귀무가설은 대안적인 가설에 대해 시험된다: ACT-541468 은 위약에 비해 주어진 용량 (25 또는 50 mg) 및 시점 (1 개월 또는 3 개월) 에서 WASO/LPS/sTST/IDSIQ 졸림증 도메인 점수를 개선한다.

[0285] 불면증 주간 증상 및 영향 설문지 (IDSIQ)

[0286] IDSIQ 환자 보고된 결과 (PRO) 도구 (S. Hudgens et al., The Patient - Patient-Centered Outcomes Research (2021) 14:249-268) 는 전자 휴대용 장치에 대상의 언어로 프로그램되어 있으며, 대상이 매일 저녁 수면 일기 전에 스크리닝 (방문 1) 에서 EOT (방문 10) 까지 조사 직원 입력 또는 간섭 없이 완료해야 한다. IDSIQ 는

3 개의 도메인 (즉, 각성/인지; 부정적 기분; 피곤함/졸림증) 으로 구성되고, 각각 11 점 수치 평가 척도를 기준으로 하는 총 14 개의 항목을 포함한다. 각 도메인에 대해 모든 연관된 항목의 총 등급 점수가 고려된다.



[0287]

[0288] 이 도구는 기존 도구인 Daytime Insomnia Symptom Scale [Buysse et al., Sleep Med. 2007 Apr;8(3):198-208] 을 기반으로 한다. IDSIQ 도구의 정신측정학적 검증은 불면증이 있는 대상에서 수행된 2 상 연구 (NCT03056053; ID-078A203) 에서 수행하였다. 도구는 FDA 지침에 따라 검증되었다.

[0289] 결과:

[0290] 연구는 25 mg 및 50 mg 강도 둘 다에 대해, 모든 1차 종료점 및 2차 효능 종료점 sTST 에 대해 통계적으로 유의한 효과를 나타냈다. 따라서, 다리도렉산트는 양 용량에서 WASO 및 LPS 의 유의한 감소와 함께 수면 개시 및 수면 유지를 개선하였고; 양 용량에서 주관적 총 수면 시간 (sTST) 을 유의하게 증가시켰다.

[0291] 2 차 종료점 IDSIQ 졸림증 도메인 점수의 경우 결과가 아래에 요약된다:

[0292] IDSIQ 의 졸림증 도메인 (상기 기재된 바와 같은 항목 8, 11, 12, 13 의 도메인) 은 1 개월과 3 개월에 50 mg 용량에서 다리도렉산트에 의해 유의하게 개선되었고, 양 시점에서 25 mg 용량에서 수치 경향이 관찰되었다.

[0293] IDSIQ 총 점수 및 경계/인지 및 기분 도메인 점수는 또한 위약에 비해 모든 시점에서 다리도렉산트의 양 용량으로 감소하였다. 다리도렉산트 50 mg 은 양 시점에서 IDSIQ 분위기 및 경계/인지 도메인 (감소된 점수) 및 총 점수를 개선하였고, 위약에 대한 비교의 p-값 (다중성에 대해 조정되지 않음) 은 모두 ≤0.0005 이었다.

[0294] 수면의 향상은 3 개월에 걸쳐 유지되었고 시간 경과에 따른 주간 기능의 점진적 향상과 연관되었다.

[0295] 다리도렉산트는 잘 용인되었고 성인 및 노인 환자 모두에서 양호한 안전성 프로파일을 가졌다. 부작용의 비율은 두 치료 용량 모두에서 위약 및 다리도렉산트 사이에서 비교가능하였다. 다음날 아침 졸림증의 부재는 다리도렉산트의 약동학적 프로파일과 일치한다. 졸림증의 발생률은 낮았으며 (위약에 비해 다리도렉산트 50 mg 으로 낮음), 용량 의존적이지 않았다. 가장 빈번한 치료-응급성 부작용 (TEAE) 은 비인후염 및 두통이었다. 심각한 부작용의 수는 다리도렉산트 치료군과 비교하여 위약군에서 더 높았다. 매일 아침 시각적 아날로그 스케일 (VAS) 로 평가한 다음날 아침 졸림증 효과는 없었다. 재발 불면증이나 중단 시 금단 증상은 없었고, 자살, 자살 생각, 또는 자해 등도 관찰되지 않았다. 위약에 비해 50 mg 용량 군에서 더 적은 낙하가 실시예 A) 의 시험에서 관찰되었다.

[0296] 도 1: 1차 및 2차 효능 종료점:

[0297] 시험 1 (실시예 A; 좌측) 및 시험 2 (실시예 B; 우측) 에서의 WASO (패널 A 및 B), LPS (패널 C 및 D), sTST (패널 E 및 F), 및 IDSIQ 졸림증 도메인 점수 (패널 G 및 H) 에 대한 최소 제곱의 평균 변화가 기준선으로부터 1 개월 및 3 개월까지 도시되어 있다. WASO 및 LPS 데이터는 3 개월의 이중 맹검 치료 기간 동안 2 일 연속 밤에 걸친 수면다원검사 기록의 평균이다. sTST 및 IDSIQ 졸림증 도메인 점수에 대한 데이터는 수면다원검사 밤 이전의 7 일 동안의 일일 엔트리의 평균에 기초한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다. 나타낸 양면 p-값은 위약과 대비한 것이며, 유형 I 오차 조절 하에서 통계적으로 유의하다.

[0298] 도 2: 기타 IDSIQ 종료점:

[0299] 시험 1 (실시예 A; 좌측) 및 시험 2 (실시예 B; 우측) 에서의 불면증 주간 증상 및 영향 설문지 (IDSIQ) 의 경계/인지 도메인 (패널 A 및 B), 분위기 도메인 (패널 C 및 D), 및 총 점수 (패널 E 및 F) 에 대한 점수에서의 최소 제곱의 평균 변화가 기준선으로부터 1 개월 및 3 개월까지 제시된다. IDSIQ 점수는 수면다원검사 밤 이전의 7 일 동안의 일일 엔트리의 평균에 기초한다. 오차 막대는 95% 신뢰 구간을 나타낸다.

[0300] **실시예 B): 불면증 장애가 있는 성인 및 노인 대상에서 ACT-541468 의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 다중심, 이중 맹검, 무작위화, 위약 대조, 병렬그룹, 수면다원검사 연구.**

[0301] 10 mg 및 25 mg 의 다리도렉산트 강도를 사용하여, 실시예 A) 의 연구와 유사하게 연구 (NCT03575104) 를 수행한다.

[0302] 결과:

[0303] 도 1 및 도 2 를 참조한다.

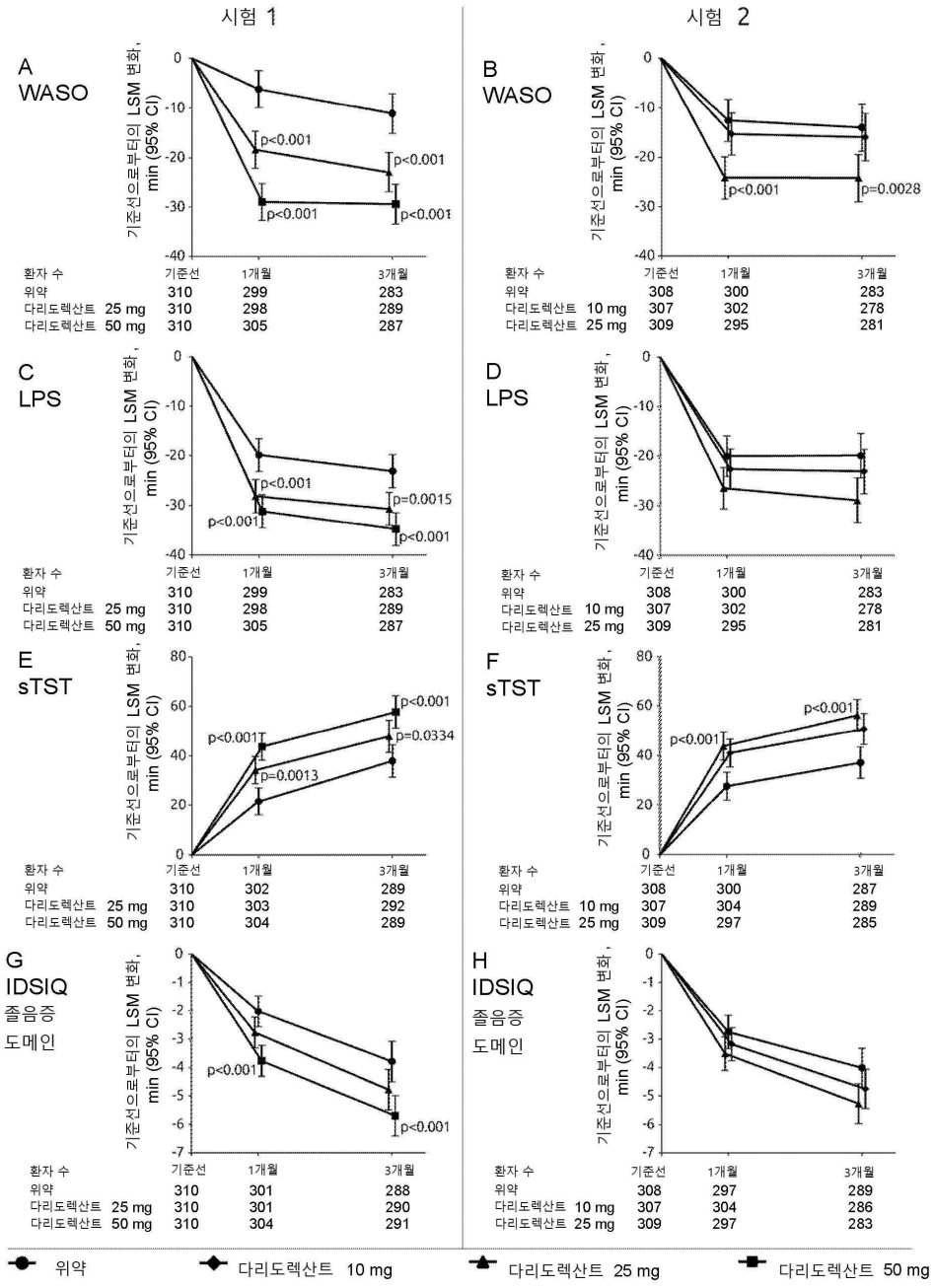
[0304] 10 mg 이 아닌 25 mg 의 다리도렉산트가 위약에 비해 1 개월과 3 개월에 WASO 를 유의하게 감소시키고 sTST 를 증가시킨 반면, LPS 에서의 감소는 통계적 유의성에 도달하지 않는다. 로그-변환 후, 다리도렉산트 25 mg 은 1 개월과 3 개월에 LPS 를 유의하게 감소시켰다. IDSIQ 의 졸림증 도메인에 관하여, 수치 경향은 양 시점에서 25 mg 용량에서 관찰되었다.

[0305] **실시예 C): 불면증 장애가 있는 성인 및 노인 대상에서 장기간 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 연구 ID-078A301 및 ID-078A302 로의 다중심, 이중-맹검, 병렬-그룹, 무작위화, 위약-대조, 3 회 투여, 40주 연장.**

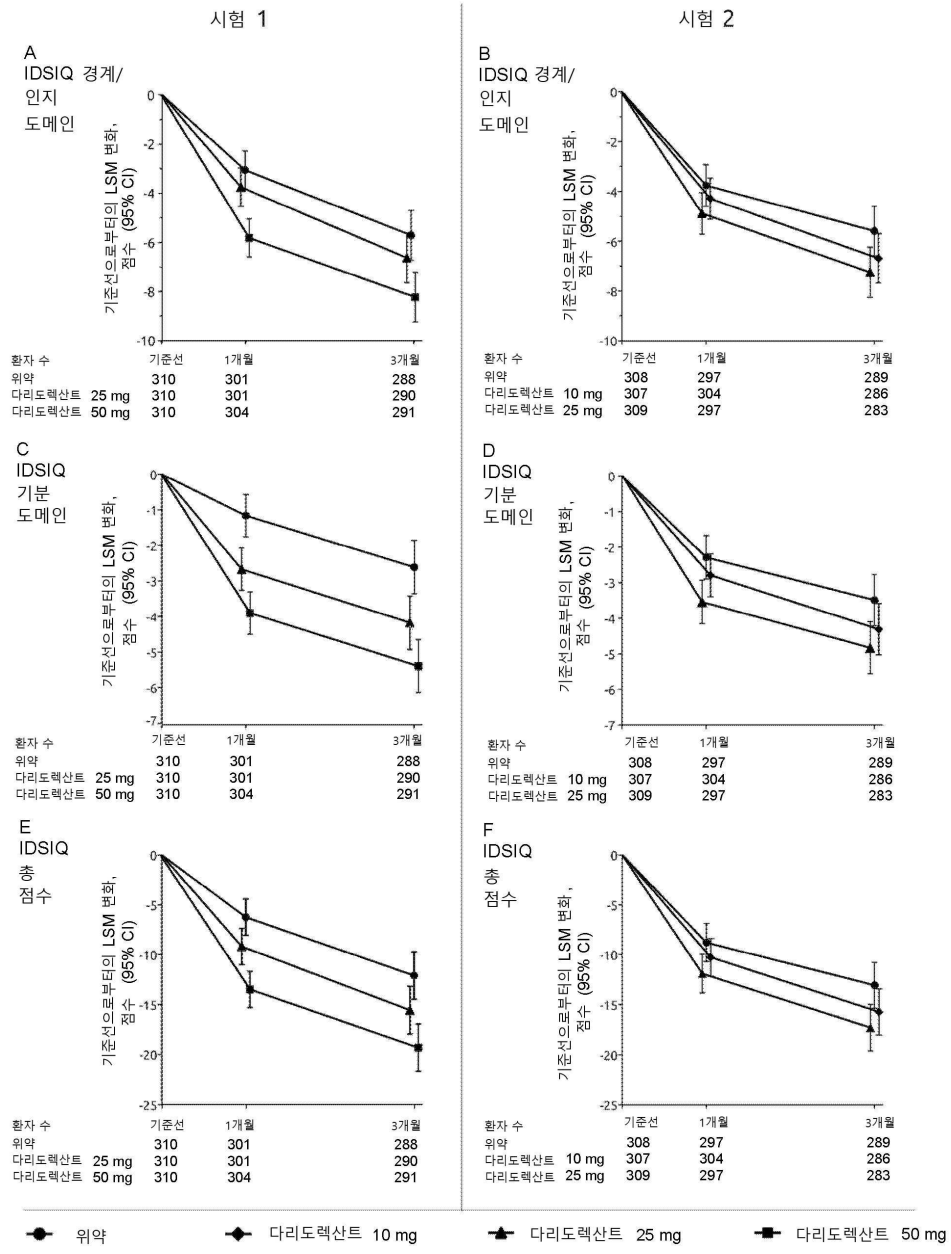
[0306] 연구 (NCT03679884) 는 실시예 A) 및 실시예 B) 의 연구의 확장 연구이고, 특히 3 개월 시점에 실시예 A) 및/또는 B) 에서 관찰된 효과의 확인에서, 보다 장기간의 데이터를 제공할 수 있다.

도면

도면1


시험 1
시험 2
A
WASO
B
WASO
C
LPS
D
LPS
E
sTST
F
sTST
G
IDSIQ
졸음증
도메인
H
IDSIQ
졸음증
도메인
기준선으로부터의 LSM 변화, min (95% CI)
p<0.001
p=0.0028
p=0.0015
p=0.0334
p=0.0013
환자 수
기준선
1개월
3개월
위약 310 299 283
다리도렉산트 25 mg 310 298 289
다리도렉산트 50 mg 310 305 287
위약 308 300 283
다리도렉산트 10 mg 307 302 278
다리도렉산트 25 mg 309 295 281
위약 310 302 289
다리도렉산트 25 mg 310 303 292
다리도렉산트 50 mg 310 304 289
위약 308 300 287
다리도렉산트 10 mg 307 304 289
다리도렉산트 25 mg 309 297 285
위약 310 301 288
다리도렉산트 25 mg 310 301 290
다리도렉산트 50 mg 310 304 291
위약 308 297 289
다리도렉산트 10 mg 307 304 286
다리도렉산트 25 mg 309 297 283
위약
다리도렉산트 10 mg
다리도렉산트 25 mg
다리도렉산트 50 mg

도면2


시험 1
시험 2
A
IDSIQ 경계/인지 도메인
B
IDSIQ 경계/인지 도메인
C
IDSIQ 기분 도메인
D
IDSIQ 기분 도메인
E
IDSIQ 총 점수
F
IDSIQ 총 점수
기준선으로부터의 LSM 변화, 점수 (95% CI)
환자 수 기준선 1개월 3개월
위약 310 301 288
다리도렉산트 25 mg 310 301 290
다리도렉산트 50 mg 310 304 291
위약 308 297 289
다리도렉산트 10 mg 307 304 286
다리도렉산트 25 mg 309 297 283
위약
다리도렉산트 10 mg
다리도렉산트 25 mg
다리도렉산트 50 mg