(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0021005
(43) 공개일자 2021년02월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/58 (2021.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/58 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7000726
(22) 출원일자(국제) 2019년06월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/036848
(87) 국제공개번호 WO 2019/241442
국제공개일자 2019년12월19일
(30) 우선권주장
62/684,155 2018년06월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

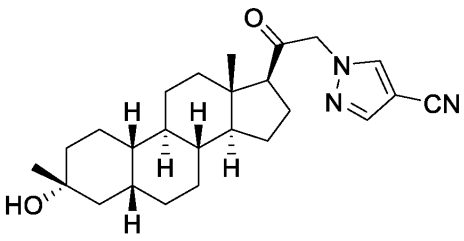
(71) 출원인
세이지 테라퓨틱스, 인크.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 퍼스트 스트리트 215
(72) 발명자
케인즈, 스티븐, 제이
미국 19081 펜실베이니아주 스와드모어 건지 로드 125
도허티, 제임스 제이.
미국 01730 매사추세츠주 베드포드 포스터 로드 7
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 79 항

(54) 발명의 명칭 **19-NOR C3,3-이치환된 C21-N-피라졸릴 스테로이드 및 그의 사용 방법**

(57) 요 약

하기 단계를 포함하는 우울증, 예컨대 산후 우울증 또는 주요 우울 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 우울증, 예컨대 산후 우울증 또는 주요 우울 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다: 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염: (화합물 1)을 대상체에게 투여하는 단계.



(화합물 1)

(52) CPC특허분류
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 25/24 (2018.01)

(72) 발명자
군두즈-브루스, 한단
미국 02420 매사추세츠주 렉싱턴 메이플 스트리트 79
조나스, 제프리 엠.
미국 02116 매사추세츠주 보스턴 스튜어트 스티트 110 유닛 16지
래서, 로버트 알폰소
미국 02446 매사추세츠주 윈체스터 윈체스터 스트리트 30

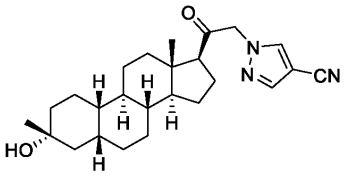
(30) 우선권주장
62/789,329 2019년01월07일 미국(US)
62/841,645 2019년05월01일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는, 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 우울증을 치료하는 방법: 대상체에서 우울증 치료를 위한 삽화적 투여 요법을 사용하여 치료 유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물을 대상체에게 투여하는 단계.



(화합물 1)

청구항 2

제1항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 2주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 삽화적 투여 요법에 반응을 나타내고, 여기서 반응은 HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 약 50% 이상의 감소로 나타내는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 우울증 증상의 재발 또는 재현에 대해 평가되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법.

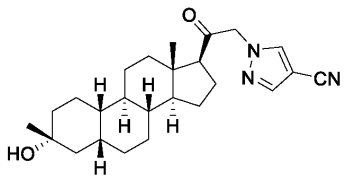
청구항 10

제9항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 적어도 6주 간격으로 이격되는 것인 방법.

청구항 11

하기 단계를 포함하는, 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 우울증을 치료하는 방법:

(i) 치료 유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물을 약 2주 동안 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계; 및



(화합물 1)

(ii) 우울증 증상의 재발에 대응하여 치료 유효량의 화합물 1을 약 2주 동안 대상체에게 1일 1회 재투여하는 단계이며, 단 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이에 적어도 6주 간격이 있는 것인 단계.

청구항 12

제11항에 있어서, 화합물 1이 4주 동안 대상체에게 재투여되는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 화합물 1이 2주 동안 대상체에게 재투여되는 것인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이의 간격이 6주인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이의 간격이 8주인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애 (MDD)인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, MDD가 중등도 주요 우울 장애인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, MDD가 중증 주요 우울 장애인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증이 양극성 우울증인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증이 산후 우울증인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 우울증으로 진단된 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애 또는 양극성 우울증인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 중증 산후 우울증으로 진단된 여성인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 약 1년 기간에 걸쳐 주요 우울 삽화를 경험해왔던 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 약 18 내지 약 75세인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 약 18 내지 약 65세인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 10 mg의 화합물 1이 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 20 mg의 화합물 1이 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 30 mg의 화합물 1이 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 40 mg의 화합물 1이 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 10 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 20 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 30 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 약 40 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 투여되는 화합물 1의 양이 중증 유해 효과의 발생에서 감소되는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 저녁에 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 음식과 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 캡슐에 존재하는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 40

하기를 포함하는 키트를 사용하여, 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 우울증을 치료하는 방법:

화합물 1을 포함하는 복수의 개별 투여량 단위, 및

삽화적 투여 요법을 사용하여 투여량 단위를 대상체에게 투여하는 방법을 기술하는 지침 세트.

청구항 41

제40항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 43

제40항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 44

제40항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 45

제40항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 2주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 46

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 우울증으로 진단된 것인 방법.

청구항 47

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애 (MDD)인 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, MDD가 중등도 주요 우울 장애인 방법.

청구항 49

제47항에 있어서, MDD가 중증 주요 우울 장애인 방법.

청구항 50

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증이 양극성 우울증인 방법.

청구항 51

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증이 산후 우울증인 방법.

청구항 52

복수의 치료적으로 효능있는 투여량의 화합물 1, 및 우울증 치료를 위한 삽화적 투여 요법을 사용하여 투여량을 투여하는 방법을 기술하는 지침 세트를 포함하는 키트.

청구항 53

제52항에 있어서, 투여량이 화합물 1의 개별 투여량 단위인 키트.

청구항 54

제52항에 있어서, 개별 투여량 단위가 10 mg의 화합물 1을 포함하는 것인 키트.

청구항 55

제52항에 있어서, 개별 투여량 단위가 15 mg의 화합물 1을 포함하는 것인 키트.

청구항 56

제52항에 있어서, 개별 투여량 단위가 20 mg의 화합물 1을 포함하는 것인 키트.

청구항 57

제52항에 있어서, 개별 투여량 단위가 25 mg의 화합물 1을 포함하는 것인 키트.

청구항 58

제52항에 있어서, 개별 투여량 단위가 30 mg의 화합물 1을 포함하는 것인 키트.

청구항 59

제52항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 갖는 것인 키트.

청구항 60

제52항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 갖는 것인 키트.

청구항 61

제52항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 갖는 것인 키트.

청구항 62

제52항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 약 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는 것인 키트.

청구항 63

제52항에 있어서, 삽화적 투여 요법이 2주의 지속기간을 갖는 것인 키트.

청구항 64

제52항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애 (MDD)인 키트.

청구항 65

제64항에 있어서, MDD가 중등도 주요 우울 장애인 키트.

청구항 66

제64항에 있어서, MDD가 중증 주요 우울 장애인 키트.

청구항 67

제52항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 지침 세트가 적합한 재료에 인쇄된 것인 키트.

청구항 68

제52항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 개별 투여량 단위가 캡슐 또는 정제인 키트.

청구항 69

제68항에 있어서, 개별 투여량 단위가 캡슐인 키트.

청구항 70

제68항에 있어서, 개별 투여량 단위가 크기 1, 2, 3 또는 4의 캡슐인 키트.

청구항 71

제70항에 있어서, 캡슐이 크기 1인 키트.

청구항 72

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 인지 기능을 개선시키는 방법.

청구항 73

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키는 방법.

청구항 74

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 76

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법이 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 77

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법이 약 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 78

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법이 2주의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 79

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 인지 손상을 제공하지 않는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2018년 6월 12일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/684,155, 2019년 1월 7일에 출원된 62/789,329 및 2019년 5월 1일에 출원된 62/841,645를 우선권 주장하고 그 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] <발명의 기술분야>

[0004] 본 발명은 일반적으로 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1을 투여함으로써 우울증, 예컨대 산후 우울증 및 주요 우울 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] γ-아미노부티르산인 GABA는 뇌에 있는 뉴런의 최대 40%가 GABA를 신경전달물질로 사용하기 때문에 전반적인 뇌 흥분성에 엄청난 영향을 미친다. GABA는 GRC (GABA 수용체 복합체) 상의 그의 인식 부위와 상호작용하여 GRC의 전기화학적 구배를 따라 세포로의 클로라이드 이온의 흐름을 촉진한다. 이 음이온 수준의 세포내 증가는 막횡단 전위의 과분극을 유발하여, 뉴런이 흥분성 입력에 덜 민감하게 만든다 (즉, 감소된 뉴런 흥분성). 다시 말해서, 뉴런에서 클로라이드 이온 농도가 높을수록 뇌 흥분성 (각성 수준)이 낮아진다. GRC가 불안, 발작 활동 및 진정의 매개를 담당한다는 것은 잘 문서화되어 있다. 그러므로, GABA 및 GABA처럼 작용하는 약물 (예를 들어, 치료적으로 유용한 바르비투레이트 및 벤조디아제핀 (BZ), 예컨대 바리움(Valium)®)은 GRC 상의 특정 조절 부위와 상호작용함으로써 치료적으로 유용한 효과를 생성한다.

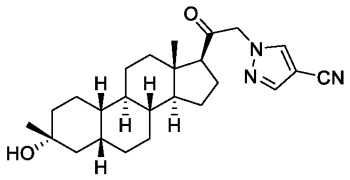
[0006] 축적된 증거는 GRC가 신경활성 스테로이드에 대한 별개의 부위를 함유한다는 것을 나타내었다 (Lan, N. C. et al., Neuwchem. Res. 16:347-356 (1991)). 신경활성 스테로이드는 내인성으로 발생할 수 있다. 가장 강력한 내인성 신경활성 스테로이드는 각각 호르몬 스테로이드 프로게스테론 및 데옥시코르티코스테론의 대사물질인 3α-히드록시-5-환원된 프레그난-20-온 및 3α-21-디히드록시-5-환원된 프레그난-20-온이다. 뇌 흥분성을 변경시키는 이들 스테로이드 대사물질의 능력은 1986년에 인정되었다 (Majewska, M. D. et al., Science 232: 1004-1007 (1986); Harrison, N. L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987)).

[0007] 본원에 기재된 신경활성 스테로이드인 화합물 1은 시냅스 및 시냅스외 $GABA_A$ 수용체를 표적화하는 $GABA_A$ 수용체의 양성 알로스테릭 조정제인 것으로 나타났다. $GABA_A$ 수용체의 양성 알로스테릭 조정제로서, 화합물 1은 CNS 관련 장애, 예를 들어 우울증, 예를 들어 산후 우울증 및 주요 우울 장애를 치료하기 위한 치료제로서 작용한다. CNS 관련 장애에 대한 현재 치료는 전형적으로 연장된, 때로는 만성적 치료를 필요로 하며, 환자 순응도가 주요 문제일 수 있다. CNS 관련 장애를 앓는 사람들은 효과적이고/거나 투여하기 용이하고/거나 더 적은 투여를 필요로 하고 부작용을 회피하거나 최소화하는 새로운 치료 요법으로부터 상당한 혜택을 받을 것이다.

발명의 내용

[0008] <요약>

[0009] 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가 실시양태에서, 화합물 1은 삽화적 투여 요법을 사용하여 투여된다.



(화합물 1)

[0010]

[0011] 일부 측면에서, 화합물 1을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 삽화적 투여 요법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 화합물 1은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 복수의 주 동안, 예를 들어 약 2주 내지 약 6주, 예를 들어 약 2주 내지 약 4주, 예를 들어 약 2주 동안 이를 필요로 하는 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 화합물 1은 복수의 주 동안 이를 필요로 하는 대상체에게 1일 1회 투여된다.

[0012] 바람직한 실시양태에서, 화합물 1은 삽화적 투여 요법을 사용하여 투여되며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 6주 동안 일어난다. 보다 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 4주 동안 일어난다. 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 (또는 약 14일) 동안 일어난다. 또 다른 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 2주, 즉, 14일의 지속기간을 갖는다.

[0013] 일부 측면에서, 화합물 1을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 우울증 치료를 위한 삽화적 투여 요법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 화합물 1이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1이 복수의 주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 화합물 1이 복수의 주 동

안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 6주 동안 일어난다. 보다 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 4주 동안 일어난다. 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 동안 일어난다. 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 14일 동안 일어난다. 또 다른 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 2주, 즉, 14일의 지속기간을 갖는다. 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 (또는 약 14일) 동안 일어나며, 여기서 대상체에게 약 30 mg의 화합물 1이 2주 기간 (또는 약 14일) 동안 1일 1회 투여된다. 대상체가 약 30 mg의 화합물 1의 1일 1회 투여를 용인하지 않는 경우, 대상체에게 약 20 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 대상체는 삽화적 투여 요법에 반응을 나타내며, 여기서 반응은 HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 약 50% 이상의 감소로 나타낸다. 일부 실시양태에서, 반응은 우울증 증상의 관해로 나타낸다.

[0015] 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증 증상의 재발, 즉, 재현에 대해 평가된다. 일부 실시양태에서, 대상체를 치료하는 방법은 복수의 삽화적 투여 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법의 완료 후, 후속 삽화적 투여 요법이 우울증 증상의 재현과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 적어도 6주 간격으로 이격된다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 6주로 이격된다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 7주로 이격된다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 8주로 이격된다.

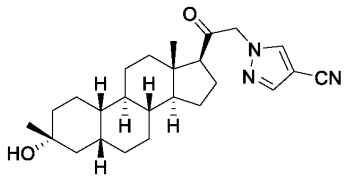
[0016] 일부 측면에서, 화합물 1을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증을 치료하기 위한 삽화적 투여 요법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 화합물 1이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증을 치료하기 위해 복수의 주 동안, 예를 들어 약 2주 내지 약 6주, 예를 들어 약 2주 내지 약 4주, 예를 들어 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 화합물 1은 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증을 치료하기 위해 복수의 주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 6주 동안 일어난다. 보다 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 4주 동안 일어난다. 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 또는 약 14일 동안 일어난다. 또 다른 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 2주의 지속기간을 갖는다.

[0017] 일부 측면에서, 화합물 1의 삽화적 투여 요법을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 측면에서, 2주 (또는 약 14일) 동안 1일 1회 30 mg의 화합물 1의 삽화적 투여 요법을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 산후 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 산후 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체가 30 mg의 화합물 1의 1일 1회 투여를 용인하지 않는 경우, 대상체에게 20 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 중증 산후 우울증으로 진단된 인간 여성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 1년 기간에 걸쳐 주요 우울 삽화를 경험해왔다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 75세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 65세이다.

[0018] 본 발명의 삽화적 투여 요법은 우울증, 예를 들어 주요 우울 장애 (MDD)의 현재 치료법과 달리 만성 투여 요법이 아니라는 장점을 제공한다. 그러므로, 본 발명에 따라, 제약적 유효량의 화합물 1은 증상 발생의 각 삽화에 대응하여 투여된다. 이 삽화적 투여 요법은 만성 투여를 필요로 하지 않으며 그러므로 우울증의 현재 요법의 수많은 손해를 회피한다는 장점을 갖는다.

[0019] 또 다른 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다:

[0020] (i) 치료 유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물을 약 2주 동안 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계: 및



(화합물 1)

[0021]

[0022] (ii) 우울증 증상의 재발에 대응하여 치료 유효량의 화합물 1을 약 2주 동안 대상체에게 1일 1회 재투여하는 단계;

[0023] 단, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이에 간격이 있다.

[0024] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 2주, 즉, 14일 동안 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 2주, 즉, 14일 동안 대상체에게 재투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이의 간격은 2-4주이다. 일부 실시양태에서, 간격은 4주이다. 일부 실시양태에서, 간격은 5주이다. 일부 실시양태에서, 간격은 6주이다. 일부 실시양태에서, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이의 간격은 7주이다. 일부 실시양태에서, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이의 간격은 8주이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애 (MDD)이다. 일부 실시양태에서, MDD는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, MDD는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 양극성 우울증이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 산후 우울증이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증으로 진단되었다. 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애 또는 양극성 우울증이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 중증 산후 우울증으로 진단된 여성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 1년 기간에 걸쳐 주요 우울 삽화를 경험해왔다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 75세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 65세이다.

[0026] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 투여로 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증을 치료하는 방법은 인지 기능을 개선시킨다. 다른 실시양태에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시킨다. 일부 측면에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 가졌다. 추가 측면에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 가졌다. 다른 실시양태에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 가졌다. 추가 실시양태에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2주 또는 14일의 지속기간을 가졌다. 다른 측면에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 2주의 지속기간을 가졌다.

[0027] 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 10 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 20 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 30 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 40 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 10 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 20 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 30 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 40 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화합물 1의 양은 중증 유해 효과의 발생에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 저녁에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 캡슐에 존재한다. 일부 실시양태에서, 방법은 제2 치료제의 투여를 추가로 포함한다.

[0028] 일부 측면에서, 화합물 1을 포함하는 제약 조성물, 및 우울증을 치료하기 위해 삽화적 투여 요법을 사용하는 방법을 기술하는 지침 세트를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 10 mg의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 15 mg의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 20 mg의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 25 mg의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 30 mg의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 6주 동안 일어난다. 보다 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 4주 동안 일어난다. 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 동안 일어난다. 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 2주 동안 일어난다. 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 산후 우울증의 치료를 위해 약 2주 (또는 약 14일) 동안 일어난다. 일부 실시양태에서, 지침 세트는 적합한 재료에 인쇄된다. 일부 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 캡슐 또는 정제이다. 일부 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 크기 1, 2, 3 또는 4의 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 크기 1이다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 치료 그룹별 시간 경과에 따른 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도(Hamilton Rating Scale for Depression)(HAM-D), 총 스코어의 기준선으로부터의 LS 평균 변화를 도시한다.

도 2는 제15일에 1차 종점에 대한 서브그룹 분석의 포레스트 플롯을 도시한다.

도 3은 시점 및 치료 그룹별 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도 (HAM-D) 관해의 막대 차트를 도시한다.

도 4는 시점 및 치료 그룹별 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도 (HAM-D) 관해의 막대 차트를 도시한다.

도 5는 치료 그룹별 시간 경과에 따른 몽고메리-아스버그 우울증 등급 척도(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (MADRS), 총 스코어의 기준선으로부터의 변화를 도시한다.

도 6은 치료 그룹별 시간 경과에 따른 해밀턴 불안 등급 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale)(HAM-A), 총 스코어의 기준선으로부터의 변화를 도시한다.

도 7은 시점 및 치료 그룹별 임상 전반적 인상(clinical global impression)(CGI) 개선 반응의 막대 차트를 도시한다.

도 8은 화합물 1로 MDD를 치료하기 위한 예시적인 연구 설계를 도시한다.

도 9는 화합물 1로 MDD를 치료하기 위한 예시적인 연구 설계를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] <상세한 설명>

[0031] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명은 우울증, 예컨대 산후 우울증 및 주요 우울 장애의 치료에 유용한 화합물 및 조성물을 제공한다.

[0032] <정의>

[0033] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단위 투여량 형태"는 화합물 1이 대상체에게 투여되는 형태를 지칭하도록 정의된다. 구체적으로, 단위 투여량 형태는 예를 들어, 환제, 캡슐 또는 정제일 수 있다. 바람직하게는, 단위 투여량 형태는 캡슐이다. 본 발명에 유용한 단위 투여량 형태 중 화합물 1의 전형적인 양은 약 10 mg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약, 10, 약 15, 약 20, 약 25 mg 또는 약 30 mg)이다.

[0034] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 30 mg의 화합물 1을 포함하고 캡슐 형태이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 45 mg의 화합물 1을 포함하고 캡슐 형태이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 20 mg의 화합물 1을 포함하고 캡슐 형태이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 10 mg의 화합물 1을 포함하고 캡슐 형태이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 15 mg의 화합물 1을 포함하고 캡슐 형태이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 약 25 mg의 화합물 1을 포함하고 캡슐 형태이다. 바람직하게는, 약 30 mg 또는 45 mg의 화합물 1을 포함하는 캡슐은 1일 1회 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 3개의 캡슐은 함께 30 mg의 화합물 1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 3개의 캡슐은 함께 45 mg의 화합물 1을 포함한다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같은 "고체 투여량 형태"는 고체 형태, 예를 들어 정제, 캡슐, 과립, 분말, 사세제, 재구성 가능한 분말, 건조 분말 흡입기 및 츄어블의 제약 용량(들)을 의미한다.

[0036] 용어 "약"의 사용이 정량적 값 앞에 있는 경우, 본 교시내용은 또한 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 특정 정량적 값 자체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 달리 지시되거나 추론되지 않는 한 공칭 값으로부터의 ±10% 변동을 지칭한다.

[0037] 특정 관능기 및 화학적 용어의 정의는 하기 보다 상세히 기재되어 있다. 화학적 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.], 내부 표지에 따라 확인되며, 특정 관능기는 일반적으로 여기에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반 원리, 뿐만 아니라 특정 관능적 모이어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999];

[Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; [Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 [Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0038] "제약상 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외의 국가의 해당 기관에서 승인되었거나 승인가능하거나, 또는 미국 약전 또는 동물 및 보다 특히 인간에 사용에 대해 일반적으로 인정되는 기타 약전에 나열되어 있음을 의미한다.

[0039] "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 보유하는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 무독성이며, 무기 또는 유기 산 부가 염 및 염기 부가 염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 하기를 포함한다: (1) 무기산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 형성된 산 부가 염; 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산, 4-메틸바이시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등으로 형성된 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위할 때 형성되는 염. 염은 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 관능성을 함유하는 경우, 무독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 양이온"은 산성 관능기의 허용되는 양이온성 반대 이온을 지칭한다. 이러한 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등으로 예시된다. 예를 들어, 문헌 [Berge, et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-79]을 참조한다.

[0040] "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인))이다.

[0041] 질환, 장애 및 상태는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체가 특정 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있는 동안 발생하는, 질환, 장애 또는 상태의 중증도를 감소시키거나 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연 또는 늦추는 작용을 고려하며 ("치료적 치료"), 또한 대상체가 특정 질환, 장애 또는 상태를 앓기 시작하기 전에 발생하는 작용을 고려한다 ("예방적 치료").

[0043] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양, 예를 들어 CNS-관련 장애, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 장애 (예를 들어, 진전 (예를 들어, 본태성 진전); 우울증 (예를 들어, 산후 우울증); 또는 불안 장애)를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 인자, 예컨대 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료될 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 체중, 건강 및 상태에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료적 이점을 제공하거나 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과 조합하여 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전반적인 치료를 개선시키거나, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나, 또 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환, 장애 또는 상태, 또는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 단독으로 또는 다른 작용제와 조합하여 질환, 장애 또는 상태의 예방에서 예방적 이점을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선시키거나 또 다른 예방적 작용

제의 예방적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같은 "삽화적 투여 요법(episodic dosing regimen)"은 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물이 장애 또는 그의 증상의 진단, 예를 들어 우울증의 증상, 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증의 삽화의 진단에 대응하여 한정된 시간 기간 동안 대상체에게 투여되는 투여 요법이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 개별 투여량 단위로 제제화되며, 각 단위는 화합물 1 및 하나 이상의 적합한 제약 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 복수의 주, 예를 들어 약 8주의 지속기간을 갖는다. 본원에 정의된 바와 같은 만성 투여와 대조적으로, 화합물의 삽화적 투여는 장애, 예를 들어 우울증 또는 그의 증상의 재발의 진단에 대응하여 한정된 시간 기간, 예를 들어 약 2주 내지 약 8주에 걸쳐 일어난다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여는 복수의 주, 예를 들어 약 2주 내지 약 6주에 걸쳐 1일 1회 일어난다. 한 실시양태에서, 삽화적 투여는 2주의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 하나 초과의 삽화적 투여 요법이 대상체에게 투여되며, 예를 들어 2개 이상의 삽화적 요법이 대상체의 일생에 걸쳐 투여된다.

[0047] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 투여는 인지 기능을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 인지 기능은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 정신 작업 및 기능의 모음을 지칭한다: 기억 (예를 들어, 의미론적, 삽화적, 절차적, 점화 또는 작업); 정위; 언어; 문제 해결; 시각적 인식, 구성 및 통합; 계획; 조직 기술; 선택적 주의; 억제 제어; 및 정보를 정신적으로 조작하는 능력. 한 실시양태에서, 인지 기능은 기억 (예를 들어, 의미론적, 삽화적, 절차적, 점화 또는 작업); 정위; 언어; 문제 해결; 시각적 인식, 구성 및 통합; 계획; 조직 기술; 선택적 주의; 억제 제어; 및 정보를 정신적으로 조작하는 능력으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이다. 인지 기능의 측정은 예를 들어: (a) 일반 지능, (b) 비언어적 지능, (c) 성취, (d) 주의력/실행 기능, (e) 기억 및 학습, (f) 시각-운동 및 운동 기능 및 (g) 언어를 측정하도록 설계된 평가 도구를 포함한다.

[0048] 예를 들어 시간 경과에 따른 또는 치료를 통한 인지 기능의 임의의 변화는 2개 이상의 시점에서 이들 잘-확립된 시험 중 하나 이상을 사용하고 결과를 비교함으로써 모니터링될 수 있다. 본원에서 언급된 바와 같은 문구 "인지 기능 개선"은 상징적 작업을 수행하는, 예를 들어 인식, 기억, 정신적 이미지 생성, 사고의 명확성, 각성, 추론, 사고 또는 판단하는 대상체의 능력의 긍정적 변화를 의미한다. 긍정적 변화는 2개 이상의 경우, 예를 들어 기준선 인지 기능을 측정하는 제1 경우 및 일정 시간 기간 후 인지 기능을 측정하는 제2 경우 (치료가 투여되었을 수 있는 경우)에 대해 상기 언급된 임의의 시험을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 평가 도구는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 본원의 실시예 4에 기재된 바와 같은 평가 도구를 포함한다.

[0049] 제약 조성물

[0050] 한 측면에서, 본 개시내용은 본 발명의 화합물 (또한 "활성 성분"이라고 함), 예를 들어 화합물 1 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 유효량의 활성 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 치료 유효량의 활성 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예방 유효량의 활성 성분을 포함한다.

[0051] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구 (장내) 투여, 비경구 (주사에 의한) 투여, 직장 투여, 경피 투여, 피내 투여, 경막내 투여, 피하 (SC) 투여, 정맥내 (IV) 투여, 근육내 (IM) 투여 및 비강내 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 화합물 1은 대상체에게 경구로 투여된다.

[0052] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물은 유효량으로 투여된다. 실제로 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 상태, 선택되는 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자 증상의 중증도 등을 포함하여 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0053] CNS-장애의 발병을 예방하기 위해 사용되는 경우, 본원에 제공된 화합물은 전형적으로 의사의 조언과 감독하에 상기 기재된 투여량 수준으로 상태를 발병할 위험이 있는 대상체에게 투여될 것이다. 특정 상태를 발병할 위험이 있는 대상체는 일반적으로 상태의 가족력을 갖는 대상체, 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 특히 상태를 발병하기 쉬운 것으로 확인된 대상체를 포함한다.

[0054] 본 발명의 제약 조성물은 다양한 투여 방법을 사용하여 추가로 전달될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예를 들어 혈액 중 화합물의 농도를 효과적인 수준으로 상승시키기 위해 볼루스로서 제공될 수 있다. 볼루스 용량의 배치는 전신에서 원하는 활성 성분의 전신 수준에 따라 달라지며, 예를 들어 근육내 또는 피하 볼루스 용량은 활성 성분의 느린 방출을 허용하는 반면, 정맥으로 직접 전달된 볼루스 (예

를 들어, IV 드립을 통해)는 훨씬 빠른 전달을 허용하여, 혈액 중 활성 성분의 농도를 효과적인 수준으로 신속하게 상승시킨다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 대상체의 신체에서 활성 성분의 정상 상태 농도의 유지를 제공하기 위해, 예를 들어 IV 드립에 의해 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 또한, 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 먼저 볼루스 용량으로서 투여된 후 연속 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0055] 경구 투여용 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액, 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 일반적으로, 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여량 형태로 제공된다. 용어 "단위 투여량 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 구분된 단위를 지칭하며, 각 단위는 적합한 제약 부형제와 함께 원하는 치료적 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다. 전형적인 단위 투여량 형태는 액체 조성물의 사전충전형의 미리측정된 앰플 또는 주사기, 또는 고체 조성물의 경우 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 일반적으로 소량의 구성성분(약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이고, 나머지는 원하는 투여 형태를 형성하는데 도움이 되는 다양한 비히클 또는 부형제 및 가공 보조제이다.

[0056] 경구로 투여가능한, 주사가능한 또는 국소적으로 투여가능한 조성물을 위한 상기 기재된 구성성분은 단지 대표적인 것이다. 다른 물질 뿐만 아니라 처리 기술 등은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]의 파트 8에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0057] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질의 기재는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾을 수 있다.

[0058] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가 염에 관한 것이다. 제약상 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 무독성 산 부가 염, 즉, 약리학적으로 허용되는 음이온, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 술페이트, 바이술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 파라-톨루엔술포네이트 등을 함유하는 염을 형성하는 것이다.

[0059] 사용 방법

[0060] 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 우울증, 예컨대 산후 우울증, 주요 우울 장애, 또는 불안, 예컨대 범불안 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0061] 그러므로, 한 측면에서, 대상체에서 우울증, 예컨대 산후 우울증 또는 주요 우울 장애, 또는 불안, 예컨대 범불안 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18 내지 64세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18 내지 75세이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 10 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 15 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 약 30 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 약 45 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 하나 이상의 캡슐로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 3개의 캡슐에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 기저 상태를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 기저 상태를 갖는다.

[0062] 일부 측면에서, 우울증 또는 불안을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 상기 대상체에서 우울증을 치료하는데 효과적인 삽화적 투여 요법을 사용하여 화합물 1을 포함하는 제약 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 투여 요법은 약 2주 내지 약 8주의 지속기간 동안 수행된다. 일부 다른 측면에서, 투여 요법은 약 2주 내지 약 6주의 지속기간 동안 수행된다. 일부 다른 측면에서, 투여 요법은 약 2주 내지 약 4주의 지속기간 동안 수행된다. 일부 다른 측면에서, 투여 요법은 약 2주의 지속기간 동안 수행된다. 일부 다른 측면에서, 투여 요법은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간 동안 수행된다.

[0063] 일부 실시양태에서, 약 10 mg의 화합물 1이 복수의 주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 15 mg의 화합물 1이 복수의 주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 20 mg의 화합물 1이 복수의 주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서 약 25 mg의 화합물 1이 복수의 주 동안

대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 30 mg의 화합물 1이 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 30 mg의 화합물 1이 대상체에게 1일 1회 투여되고, 대상체가 30 mg의 화합물 1을 용인하지 않는 경우, 대상체에게 20 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 30 mg의 화합물 1이 약 2주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 30 mg의 화합물 1이 약 2주 (또는 약 14일) 동안 대상체에게 1일 1회 투여되고, 대상체가 30 mg의 화합물 1을 용인하지 않는 경우, 20 mg의 화합물 1이 약 2주 (또는 약 14일) 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 30 mg의 화합물 1이 2주 동안 대상체에게 1일 1회 투여되고, 대상체가 30 mg의 화합물 1을 용인하지 않는 경우, 20 mg의 화합물 1이 2주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 30 mg의 화합물 1이 적어도 2주 (또는 약 14일) 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 30 mg의 화합물 1이 2주 (또는 약 14일) 동안 대상체에게 1일 1회 투여되고, 대상체가 30 mg의 화합물 1을 용인하지 않는 경우, 20 mg의 화합물 1이 적어도 2주 (또는 약 14일) 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 30 mg의 화합물 1이 2주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다.

[0064] 일부 측면에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 포함하며, 여기서 방법은 치료될 장애의 삽화, 예를 들어 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 범불안 장애를 포함하는 불안, 또는 산후 우울증의 삽화, 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증의 삽화와 공동으로 대상체에게 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 불안은 범불안 장애이다.

[0065] 일부 실시양태에서, 대상체는 삽화적 투여 요법에 반응을 나타내며, 여기서 반응은 HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 약 50% 이상의 감소로 나타낸다.

[0066] 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증 증상의 재발에 대해 평가된다. 일부 실시양태에서, 치료 방법은 복수의 삽화적 투여 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 적어도 6주 간격으로 이격된다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 6주로 이격된다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 7주로 이격된다. 일부 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 8주로 이격된다.

[0067] 일부 측면에서, 상기 대상체에게 약 2주 (또는 약 14일) 동안 1일 1회 30 mg의 화합물 1의 삽화적 투여 요법을 투여하고, 대상체가 30 mg의 화합물 1의 1일 1회 투여를 용인하지 않는 경우, 대상체에게 20 mg의 화합물 1을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는, 산후 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 산후 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0068] 일부 실시양태에서, 방법은 약 45, 약 21, 약 15, 약 8 또는 약 3일 이내에 치료적 효과 (예를 들어, 해밀턴 우울증 스코어 (HAM-D)의 감소에 의해 측정되는 바와 같음)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료적 효과는 치료 기간 (예를 들어, 투여 또는 삽화적 투여 시작 후 약 45, 약 21, 약 15, 약 8 또는 약 3일)의 종료시 HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 감소이다. 일부 실시양태에서, HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 감소는 중증 (예를 들어, 24 이상의 HAM-D 스코어; 또는 26 이상의 스코어)으로부터 무증상, 즉 우울증의 관해 (예를 들어, 7 이하의 HAM-D 스코어)로이다. 일부 실시양태에서, HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 감소는 중증 (예를 들어, 24 이상의 HAM-D 스코어; 또는 26 이상의 스코어)으로부터 정상 또는 경증 우울증 (예를 들어, 7 이하의 HAM-D 스코어; 또는 18-13의 HAM-D 스코어)으로이다.

[0069] 일부 실시양태에서, 방법은 약 45, 약 21, 약 15, 약 8 또는 약 3일 이하 이내에 치료적 효과 (예를 들어, 몽고메리-아스버그 우울증 등급 척도 (MADRS)의 감소에 의해 측정된 바와 같음)를 제공한다. 몽고메리-아스버그 우울증 등급 척도 (MADRS)는 정신과 의사가 기분 장애를 갖는 환자에서 우울 삽화의 중증도를 측정하는데 사용하는 10개 항목의 진단 설문지 (외견적 슬픔, 보고된 슬픔, 내면의 긴장, 수면 감소, 식욕 감소, 집중 곤란, 권태, 느끼지 못함, 비관적인 생각 및 자살 생각과 관련하여)이다. 0-6은 정상/증상 없음을 나타내고; 7-19는 경증 우울증을 나타내고; 20-34는 중등도 우울증을 나타내고; >34는 중증 우울증을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 치료적 효과는 치료 기간 (예를 들어, 약 45, 약 21, 약 15, 약 8 또는 약 3일 이하)의 종료시 MADRS 스코어의 기준선으로부터의 감소이다. 일부 실시양태에서, MADRS 스코어의 기준선으로부터의 감소는 중증 (예를 들어, 30 이상의 MADRS 스코어)으로부터 무증상 (예를 들어, 20 이하의 MADRS 스코어)으로이다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료로부터 MADRS 총 스코어의 기준선으로부터의 평균 변화는 약 -15, -20, -25, -30인 반면, 위약을 사용한 치료로부터 MADRS 총 스코어의 기준선으로부터의 평균 변화는 약 -15, -10, -5이다.

[0070] 일부 실시양태에서, 방법은 약 45, 약 21, 약 15, 약 8 또는 약 3일 이하 이내에 치료적 효과 (예를 들어, 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI)의 감소에 의해 측정된 바와 같음)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료적 효과

는 2 이하의 CGI 스코어이다.

[0071] 일부 실시양태에서, 방법은 약 45, 약 21, 약 15, 약 8 또는 약 3일 이내에 치료적 효과 (예를 들어, 해밀턴 불안 스코어 (HAM-A)의 감소에 의해 측정된 바와 같음)를 제공한다. HAM-A는 스코어링되며, <17은 경증 중증도, 18-24는 경증 내지 중등도 중증도, 25-30은 중등도 내지 중증을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 치료적 효과는 치료 기간 (예를 들어, 투여 또는 삽화적 투여 시작 후 약 45, 약 21, 약 15, 약 8 또는 약 3일)의 종료시 HAM-A 스코어의 기준선으로부터의 감소이다. 일부 실시양태에서, HAM-A 스코어의 기준선으로부터의 감소는 중증 (예를 들어, 25 이상의 HAM-A 스코어)으로부터 무증상 (예를 들어, 17 이하의 HAM-A 스코어)으로이다. 일부 실시양태에서, HAM-A 스코어의 기준선으로부터의 감소는 중증 (예를 들어, 25 이상의 HAM-A 스코어)으로부터 경증 (예를 들어, 24 이하의 HAM-A 스코어)으로이다.

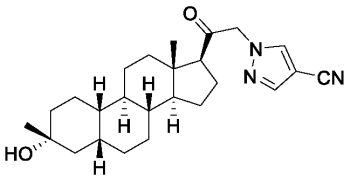
[0072] 일부 실시양태에서, 지침 세트는 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법을 기술하며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 6주 동안 일어난다. 일부 실시양태에서, 지침 세트는 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법을 기술하며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 4주 동안 일어난다. 일부 실시양태에서, 지침 세트는 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법을 기술하며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2주 또는 약 14일 동안 일어난다. 일부 실시양태에서, 지침 세트는 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법을 기술하며, 여기서 삽화적 투여 요법은 2주 동안 일어난다.

[0073] 한 실시양태에서, 지침 세트는 인쇄된 지침 세트이다.

[0074] 추가 실시양태에서, 지침 세트는 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법을 기술하며, 여기서 방법은 치료될 장애의 삽화와 공동으로 대상체에게 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 지침 세트는 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법을 기술하며, 여기서 방법은 치료될 장애의 삽화, 예를 들어 우울증의 삽화와 공동으로 대상체에게 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 지침 세트는 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법을 기술하며, 여기서 방법은 치료될 장애의 삽화, 예를 들어 우울증의 삽화와 공동으로 대상체에게 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 지침 세트는 삽화적 투여 요법을 포함하는 방법을 기술하며, 여기서 방법은 치료될 장애의 삽화, 예를 들어 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증의 삽화와 공동으로 대상체에게 화합물 1을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다.

[0075] 한 측면에서, 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0076] (i) 치료 유효량의 하기 화학식을 갖는 화합물을 약 2주 동안 대상체에게 1일 1회 투여하는 단계; 및



(화합물 1)

[0077]

[0078] (ii) 우울증 증상의 재발에 대응하여 치료 유효량의 화합물 1을 약 2주 동안 대상체에게 1일 1회 재투여하는 단계이며, 단 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이에 적어도 6주 간격이 있는 것인 단계.

[0079] 상기 기재된 바와 같이, 6주 간격은 대상체에게의 화합물 1의 투여의 마지막 용량 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여의 제1 용량 사이의 지속기간인 것으로 이해된다.

[0080] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 2주 동안 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 2주 동안 대상체에게 재투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이의 간격은 6주이다. 일부 실시양태에서, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이의 간격은 7주이다. 일부 실시양태에서, 대상체에게의 화합물 1의 투여 및 대상체에게의 화합물 1의 재투여 사이의 간격은 8주이다.

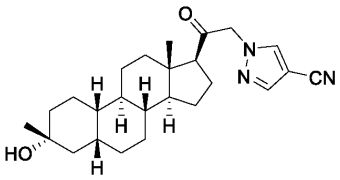
[0081] 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애 (MDD)이다. 일부 실시양태에서, MDD는 중등도 주요 우울 장애이

다. 일부 실시양태에서, MDD는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 양극성 우울증이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 산후 우울증이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증으로 진단되었다. 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애 또는 양극성 우울증이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 중증 산후 우울증으로 진단된 여성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 1년 기간에 걸쳐 주요 우울 삽화를 경험해왔다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 75세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 65세이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 10 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 20 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 30 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 40 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 10 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 20 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 30 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 약 40 mg의 화합물 1이 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 화합물 1의 양은 중증 유해 효과의 발생에서 감소된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 저녁에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 캡슐에 존재한다. 일부 실시양태에서, 방법은 제2 치료제의 투여를 추가로 포함한다.

[0083] 한 측면에서, 주요 우울 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0084] (i) 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물을 14일 동안 대상체에게 1일 1회 첫번째 투여하는 단계; 및



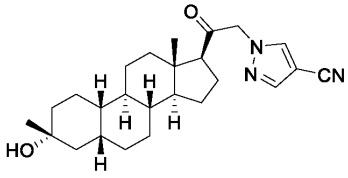
(화합물 1)

[0085]

[0086] (ii) 주요 우울 장애의 증상의 재발에 대응하여 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 1일 1회 두번째 투여하는 단계이며, 단 대상체에게의 화합물 1의 첫번째 투여의 마지막 용량 및 대상체에게의 화합물 1의 두번째 투여의 제1 용량 사이에 적어도 6주 간격이 있는 것인 단계.

[0087] 한 측면에서, 산후 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 산후 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0088] (i) 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물을 14일 동안 대상체에게 1일 1회 첫번째 투여하는 단계; 및



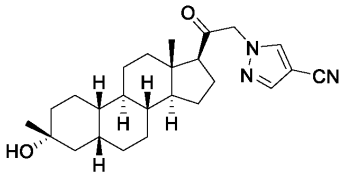
(화합물 1)

[0089]

[0090] (ii) 주요 우울 장애의 증상의 재발에 대응하여 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 1일 1회 두번째 투여하는 단계이며, 단 대상체에게의 화합물 1의 첫번째 투여의 마지막 용량 및 대상체에게의 화합물 1의 두번째 투여의 제1 용량 사이에 적어도 6주 간격이 있는 것인 단계.

[0091] 한 측면에서, 범불안 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 범불안 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0092] (i) 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물을 14일 동안 대상체에게 1일 1회 첫번째 투여하는 단계; 및



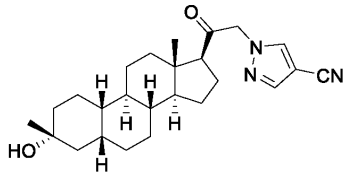
(화합물 1)

[0093]

[0094] (ii) 주요 우울 장애의 증상의 재발에 대응하여 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 1일 1회 두번째 투여하는 단계이며, 단 대상체에게의 화합물 1의 첫번째 투여의 마지막 용량 및 대상체에게의 화합물 1의 두번째 투여의 제1 용량 사이에 적어도 6주 간격이 있는 것인 단계.

[0095] 한 측면에서, 양극성 우울증 치료를 필요로 하는 대상체에서 양극성 우울증을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0096] (i) 치료 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물을 14일 동안 대상체에게 1일 1회 첫번째 투여하는 단계; 및



(화합물 1)

[0097]

[0098] (ii) 주요 우울 장애의 증상의 재발에 대응하여 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 1일 1회 두번째 투여하는 단계이며, 단 대상체에게의 화합물 1의 첫번째 투여의 마지막 용량 및 대상체에게의 화합물 1의 두번째 투여의 제1 용량 사이에 적어도 6주 간격이 있는 것인 단계. 일부 측면에서, 키트가 본원에 제공되며, 여기서 키트는 화합물 1을 투여함으로써 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증을 치료하기 위한 방법을 기술하는 지침 세트를 포함하며, 여기서 방법은 삽화적 투여 요법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 화합물 1이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1이 복수의 주 동안, 예를 들어 약 2주 내지 약 6주, 예를 들어 약 2주 내지 약 4주, 예를 들어 약 2주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 화합물 1이 복수의 주 동안 대상체에게 1일 1회 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 6주 동안 일어난다. 보다 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 내지 약 4주 동안 일어난다. 훨씬 더 바람직한 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 약 2주 또는 약 14일 동안 일어난다. 또 다른 실시양태에서, 삽화적 투여 요법은 2주 동안 일어난다.

[0099] 또한, 대상체에서 불안을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 그러므로, 한 측면에서, 대상체에서 불안을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 치료 유효량의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료 유효량의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18 내지 64세이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 10 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 15 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 약 30 mg이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 약 45 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 하나 이상의 캡슐로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 3개의 캡슐에 걸쳐 투여된다.

[0100] 일부 실시양태에서, 불안은 범불안 장애이다. 범불안 장애 (GAD)는 수많은 다양한 것들에 대해 지속적이고 과도한 걱정을 특징으로 한다. GAD를 갖는 사람들은 재난을 예상할 수 있으며, 돈, 건강, 가족, 직장 또는 기타 문제에 대해 지나치게 염려할 수 있다. GAD를 갖는 개인은 걱정을 제어하기가 어렵다. 그들은 실제 사건에 대해 타당해 보이는 것보다 더 많은 것을 걱정하거나 우려할 만한 명백한 이유가 없더라도 최악의 상황을 예상할

수 있다.

[0101] 다른 실시양태에서, 불안은 강박 장애 (OCD); 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD) 또는 사회적 불안 장애이다. 강박 장애, OCD는 불안 장애이며, 재발적인 원치않는 생각 (강박사고(obsession)) 및/또는 반복적 행동 (강박행위(compulsion))을 특징으로 한다. 반복적 행동, 예컨대 손 씻기, 계수, 점검 또는 청소는 종종 강박적인 생각을 예방하거나 사라지게 만들기 위해 수행된다. 그러나, 이러한 소위 "의식"을 수행하는 것은 일시적인 완화만을 제공하며, 이를 수행하지 않으면 불안이 현저하게 증가한다. 공황 장애는 불안 장애이며, 가슴 통증, 심장 두근거림, 숨가쁨, 어지러움 또는 복부 고통을 포함할 수 있는 신체적 증상을 동반하는 예상치 못한 반복적인 강렬한 공포 삽화를 특징으로 한다. 외상 후 스트레스 장애, PTSD는 심각한 신체적 피해가 발생했거나 위협을 받은 끔찍한 사건 또는 시련에 노출된 후 발생할 수 있는 불안 장애이다. PTSD를 유발할 수 있는 외상성 사건은 폭력적인 개인 폭행, 자연적 또는 인위적 재난, 사고 또는 군사 전투를 포함한다. 사회 공포증 또는 사회적 불안 장애는 일상적인 사회 상황에서 압도적인 불안 및 과도한 자의식을 특징으로 하는 불안 장애이다. 사회 공포증은 한 가지 유형의 상황 (예컨대 공식적 또는 비공식적 상황에서 말하는 것에 대한 두려움, 또는 다른 사람 앞에서 먹거나 마시는 것에 대한 두려움)으로만 제한될 수 있거나, 가장 심한 형태에서는 사람이 다른 사람들 주위에 있을 때 거의 언제나 증상을 경험할 정도로 광범위할 수 있다.

[0102] 화합물 1을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 삽화적 투여 요법을 사용하여 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시킨다. 일부 측면에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 가졌다. 추가 측면에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 가졌다. 다른 실시양태에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 가졌다. 추가 실시양태에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 약 2주 또는 14일의 지속기간을 가졌다. 다른 측면에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능을 개선시키며, 여기서 삽화적 투여 요법은 2주의 지속기간을 가졌다.

[0103] 화합물 1을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 삽화적 투여 요법을 사용하여 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 삽화적 투여 요법을 완료한 후 대상체에서 인지 기능의 변화를 제공하지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 인지 손상을 제공하지 않거나, 인지 기능의 변화를 제공하지 않는다.

[0104] 일부 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1을 포함하는 제약 조성물의 복수의 개별 투여량 단위 및 지침 세트를 포함하는 키트가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 지침 세트는 상기 제약 조성물을 환자에게 투여하는 방법을 기술하며, 여기서 상기 방법은 삽화적 투여 요법을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 키트를 제공한다:

[0105] 1. 화합물 1을 포함하는 제약 조성물의 복수의 개별 투여량 단위; 및

[0106] 2. 삽화적 투여 요법을 사용하여 상기 투여량 단위를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 대한 지침 세트.

[0107] 일부 실시양태에서, 지침 세트는 적합한 재료, 예컨대 종이에 인쇄된다. 일부 실시양태에서, 투여량 단위는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량 또는 투여량 단위는 액체 조성물의 사전충전형의 미리측정된 앰플 또는 주사기, 또는 고체 조성물의 경우 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여량 단위는 크기 1의 캡슐이다. 다른 실시양태에서, 캡슐은 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이 크기가 000, 00, 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0108] <실시예>

[0109] 실시예 1: 화합물 1 및 산후 우울증

[0110] 우울증을 가진 대상체에서 사용하는 것에 대해 화합물 1을 조사하였다. 스크리닝 및 제1일에 26 이상의 HAM-D 총 스코어를 갖는 중증 산후 우울증 (PDD)으로 진단된 여성 대상체 (18-65세)를 조사에 사용하였다. 대상체에게 30 mg의 화합물 1을 함유하는 캡슐을 1일 1회 투여하였다. 30 mg 용량이 용인되지 않은 경우, 20 mg의 화합물 1을 함유하는 캡슐로 용량을 조정할 수 있었다. 화합물 1을 투여받지 않은 대상체에게는 위약을 투여하였다. 전체적으로, 78명의 대상체를 30 mg의 화합물 1로 치료하였고, 73명의 대상체를 위약으로 치료하

였다.

[0111] 통계

[0112] 0.05의 알파 수준에서 양측 검정을 가정하여, 치료 그룹 당 대략 65명의 평가가능한 대상체의 샘플 크기는 90% 검정력을 제공하여, 1차 종점에서 대략 4점의 위약-조절된 치료 차이, 7점의 표준 편차 (SD)를 가정하여 제15일에 HAM-D 총 스코어의 기준선으로부터의 변화를 검출하였다. 반복 측정에 대한 혼합 효과 모델 (MMRM)을 사용하여 HAM-D 총 스코어의 기준선으로부터의 변화를 분석하였다. 모델은 각 방문에서 기준선으로부터의 변화를 종속 변수로 포함하였다. 주요 비교는 15-일 시점에서 화합물 1 캡슐 및 위약 간의 (최소 평균 제곱 [LSMEAN]의 차이)였다.

[0113] 모델-기반 포인트 추정치 (즉, LSMEAN, 95% 신뢰 구간 및 p-값)의 경우, 비구조적 공분산 구조를 사용하여 대상체내 오차를 모델링하였다. 비구조적 공분산 모델, 토플리츠(Toeplitz)와 수렴 문제가 있는 경우, 수렴이 성취될 때까지 이 수열에 따라 복합 대칭 또는 자기회귀 (1) (AR[1]) 공분산 구조를 사용하였다. 모델이 여전히 AR(1) 구조와 수렴하지 않는 경우, 결과를 보고하지 않았다. 공분산 구조가 UN이 아닌 경우, SAS의 PROC 혼합 명령문에서 EMPIRICAL 옵션을 사용하여 분산-공분산 행렬에 대한 샌드위치 추정량을 파생시켰다.

[0114] 유사하게, 하기 변수의 분석에 MMRM을 사용하였다: MADRS 총 스코어 및 HAM-A 총 스코어의 기준선으로부터의 변화, 및 개별 항목의 선택 및 부척도 스코어. 각 모델에 대해, 15-일 시점에서 화합물 1 캡슐 및 매칭 위약 사이에 관심 비교를 수행하였다. 모델-기반 포인트 추정치 (즉, LS 평균), 95% 신뢰 구간 및 p-값을 보고하였다.

[0115] 결과

[0116] 결과는 1차 종점이 충족되었음을 나타낸다. HAM-D 총 스코어의 기준선으로부터의 평균 감소는 제15일에 화합물 1 (30 mg) 치료된 대상체의 경우 28.4 (2.09)의 평균 기준선으로부터 -18.0 (8.36)이고, 위약 치료된 대상체의 경우 28.8 (2.32)의 평균 기준선으로부터 -13.6 (8.31)이었다. 제15일에 모델-기반 치료 그룹간 차이 및 대응 95% 신뢰 구간 (CI)은 화합물 1에 대해 -4.2 (-6.9, -1.5), p-값=0.0029였다. 도 1은 치료 그룹별 시간 경과에 따른 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도(HAM-D), 총 스코어의 기준선으로부터의 LS 평균 변화를 도시한다. 도 2는 제15일에 1차 종점에 대한 서브그룹 분석의 포레스트 플롯을 도시한다. 도 3은 시점 및 치료 그룹별 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도 (HAM-D) 관해의 막대 차트를 도시한다. 도 4는 시점 및 치료 그룹별 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도 (HAM-D) 관해의 막대 차트를 도시한다.

[0117] HAM-D 반응 및 관해의 비율은 위약으로 치료된 대상체에 비해 화합물 1로 치료된 대상체에서 유의하게 더 높았다:

[0118] 반응: 화합물 1 치료된 대상체 (30 mg)의 경우 53/74 (71.6%) vs. 위약 치료된 대상체의 경우 35/73 (47.9%). 모델-기반 승산비 및 대응 (95% CI)은 2.63 (1.34, 5.16), p-값=0.0050이었다.

[0119] 관해: 화합물 1 치료된 대상체 (30 mg)의 경우 33/74 (44.6%) vs. 위약 치료된 대상체의 경우 17/73 (23.3%). 모델-기반 승산비 및 대응 (95% CI)은 2.50 (1.22, 5.11), p-값=0.0122이었다.

[0120] 기준선으로부터 제15일 및 모든 다른 시점에 MADRS 총 스코어의 변화:

[0121] MADRS 총 스코어의 기준선으로부터의 평균 감소는 제15일에 화합물 1 치료된 대상체 (30 mg)의 경우 34.9 (4.41)의 기준선으로부터 -22.0 (11.64)이고, 위약 치료된 대상체의 경우 36.3 (4.68)의 기준선으로부터 -17.7 (11.72)이었다. 모델-기반 치료 그룹간 차이 및 대응 95% 신뢰 구간 (CI)은 화합물 1에 대해 -4.6 (-8.3, -0.8), p-값=0.0182였다. 연구로부터의 결과는 도 5에 나타낸다.

[0122] 기준선으로부터 제15일 및 모든 다른 시점에 HAM-A 총 스코어의 변화:

[0123] HAMA 총 스코어의 기준선으로부터의 평균 감소는 제15일에 화합물 1 (30 mg) 치료된 대상체의 경우 26.1 (5.88)의 평균 기준선으로부터 -16.5 (9.51)이고, 위약 치료된 대상체의 경우 27.2 (5.45)의 기준선으로부터 -12.9 (8.57)이었다. 모델-기반 치료 그룹간 차이 및 대응 95% 신뢰 구간 (CI)은 화합물 1에 대해 -3.90 (-6.7, -1.1), p-값=0.0063이었다. 연구로부터의 결과는 도 6에 나타낸다.

[0124] 제15일에 CGI-I 반응:

[0125] 화합물 1 (30 mg) 치료된 대상체의 경우 53/74 (71.6%) vs. 위약 치료된 대상체의 경우 38/73 (52.1%). 모델-기반 승산비 및 대응 (95% CI)은 화합물 1에 대해 2.15 (1.09, 4.27), p-값=0.0280이었다. 본원에 기재된 연

구로부터의 결과는 도 7에 나타낸다.

[0126] 연구는 15일 동안 1일 1회 30 mg으로 투여된 화합물 1 (예시적인 삽화적 투여 요법)이 위약과 비교하여 산후 우울증을 치료하는데 효과적이었음을 나타내었다.

[0127] 실시예 2: 주요 우울 장애 (MDD)를 갖는 성인 대상체에서 화합물 1을 사용한 안전성, 내약성, 및 재치료 필요성의 3상, 개방-표지, 1-년 연구

[0128] 약어 목록

ADT	항우울제 요법
AE	유해 사건
CGI-I	임상 전반적 인상 - 개선
CGI-S	임상 전반적 인상 - 중증도
CS	임상적으로 유의함
C-SSRS	콜럼비아 자살 중증도 등급 척도
CYP	시토크롬 P450
DSM-5	정신 장애 진단 및 통계 편람, 제5판
ECG	심전도
eCRF	전자 증례 기록지
EOT	치료 종료
ET	조기 종결
FSH	여포 자극 호르몬
GABA	γ-아미노부티르산
HAM-D	우울증에 대한 해밀턴 등급 척도
HCV	C형 간염 바이러스
HIV	인간 면역결핍 바이러스
ICF	사전 동의서
IRB	기관 감사 위원회
IRT	대화형 응답 기술
ISI	불면증 중증도 지수
MADRS	몽고메리-아스버그 우울증 등급 척도
MDD	주요 우울 장애
MDE	주요 우울 삽화
NCS	임상적으로 유의하지 않음
PHQ-9	9-항목 환자 건강 설문지
PK	약동학(들)
PSQ	환자 상태 설문지
QTcF	프리데리시아의 공식에 따라 수정된 QT
SAE	심각한 유해 사건
SAP	통계적 분석 계획

[0129]

SCID-5-CT	진단 및 DSM-5 임상 시험 버전에 대한 구조적 임상 인터뷰
SD	표준 편차
SDS	쉬한 무능력 척도
SUSAR	의심되는, 예상치 못한, 심각한 유해 반응
TEAE	치료-발현성 유해 사건
WHO	세계 보건 기구

[0130]

[0131] 전반적인 연구 설계

[0132] 화합물 1을 주요 우울 삽화 (MDE)를 현재 경험하고 있는 MDD를 가진 성인 대상체에서 개방-표지, 장기간, 종단적 연구에서 조사하였다. 연구 설계의 개략도에 대한 도 8을 참조한다.

[0133] 자격을 갖춘 의료 전문가에 의해 수행된 DSM-5 임상 시험 버전에 대한 구조적 임상 인터뷰 (SCID-5-CT)에 따라 MDD의 진단을 수행하였다. MADRS 및 CGI-S의 완료를 포함하여 적격성을 결정하기 위해 스크리닝 방문에서 예비 스크리닝 절차에서 대상체를 평가하였다.

[0134] 연구의 1차 목적은 1년 기간에 걸쳐 주요 우울 삽화 (MDE)를 현재 경험하고 있는 MDD를 가진 성인에서 화합물 1을 사용한 초기 치료 및 재치료(들)의 안전성 및 내약성을 결정하는 것이었다.

[0135] 연구의 2차 목적은 1년 기간에 걸쳐 MDE를 현재 경험하고 있는 MDD를 가진 성인에서 초기 치료 후 화합물 1을 사용한 재치료 필요성을 평가하고, 1년 기간에 걸쳐 MDE를 현재 경험하고 있는 MDD를 가진 성인에서 화합물 1을 사용한 초기 치료 및 초기 2주 치료 기간 (예시적인 삽화적 투여 요법) 후 재치료(들)의 반응을 평가하는 것이었다.

[0136] 연구의 탐색적 목적은 MDE를 현재 경험하고 있는 MDD를 가진 성인의 디지털 표현형을 재발하고, 임상적 종점과의 잠재적인 상관관계를 평가하고; 수면에 대한 화합물 1의 효과를 평가하고; 대상체의 삶에 대한 우울증의 영향, 대상체 관점의 우울증의 중증도, 기능성, 증상, 및 화합물 1에 대한 대상체 만족과 관련되어 있기 때문에 환자가 보고한 결과 측정치를 평가하는 것이었다.

[0137] 연구의 1차 종점은 AE/SAE의 발생률 및 중증도; 임상 실험실 측정치, 활력 징후 및 심전도 (ECG)의 기준선으로부터의 변화; 및 콜럼비아 자살 중증도 등급 척도 (C-SSRS)를 사용한 자살 관념 및 행동을 포함한 측정에 의해 평가된 바와 같이 화합물 1을 사용한 초기 치료 및 화합물 1을 사용한 재치료의 안전성 및 내약성이었다.

[0138] 이 연구의 2차 종점은 하기와 같았다: 하기에 의해 평가된 바와 같은 화합물 1을 사용한 재치료 필요성: 첫번째 재치료까지의 시간 (카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선); 재치료에 대한 요건을 성취하는 대상체의 수; 및 각 대상체에 대한 재치료 사이클의 수. 각 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간의 종료시 17-항목 HAM-D 총 스코어의 기준선으로부터의 변화에 의해 평가된 바와 같은 초기 치료 및/또는 재치료의 반응; 각 14일 치료 (초기 및/또는 재치료)의 종료시 HAM-D 반응; 기준선으로부터의 HAM-D 스코어의 ≥50% 감소로서 정의된 기간; HAM-D 총 스코어 ≤7로 정의된 각 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간의 종료시 HAM-D 관해; 각 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간의 종료시 "많이 개선됨" 또는 "매우 많이 개선됨"으로 정의된 CGI-I 반응; 및 각 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간 (또한 예시적인 삽화적 투여 요법(들)이라고 함)의 종료시 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 스코어의 기준선으로부터의 변화.

[0139] 이 연구의 탐색적 종점은 하기와 같았다: 휴대전화-지원 소프트웨어 애플리케이션 사용에 대한 동의를 제공한 대상체에서 기본 행동 데이터, 예컨대 GPS, 텍스트/전화 사용, 운동 활동/수면 패턴의 수동 수집에 의해 재발된 바와 같은 디지털 표현형; 불면증 중증도 지수 (ISI)에 의해 평가된 바와 같은 수면에 대한 화합물 1의 효과; 최초의 새로운 ADT 사용까지의 시간 (카플란-마이어 곡선) 및 사용된 새로운 ADT의 수; 9-항목 환자 건강 설문지 (PHQ-9)에 의해 평가된 바와 같은 환자가 보고한 우울 증상; 쉬한(Sheehan) 무능력 척도 (SDS)에 의해 평가된 바와 같은 환자가 보고한 기능성; 및 환자가 보고한 우울증의 영향 및 환자 상태 설문지 (PSQ)에 의해 평가된 바와 같은 환자 관점의 증상 및 만족.

[0140] 대상체 참여의 지속기간은 대략 56주였다: 스크리닝 기간 (28일), 초기 치료 기간 (14일, 또는 예시적인 삽화적 투여 요법), 추적조사 기간 (14일), 및 관찰 기간 (48주). 48주 관찰 기간 동안 화합물 1을 사용한 추가의 14일 재치료 기간 (또는 삽화적 투여 요법)이 발생할 수 있었다.

[0141] 모든 대상체는 제1 치료 사이클의 제1일부터 제14일까지 화합물 1의 일일 경구 용량을 받았다. 우울 증상의 재출현 또는 재발 또는 재현에 따라, 화합물 1을 후속 14일 치료 기간 (재투여 또는 추가 삽화적 투여 요법)에 투여하였다.

[0142] 화합물 1로 반응을 성취한 대상체는 48주 동안 추적함

[0143] 제1일에 시작하여, 자격을 갖춘 대상체는 14일 동안 1일 1회 저녁에 30 mg의 화합물 1을 경구로 자가-투여하였다. 추적조사 방문을 14일 치료 기간의 완료 후 14일 (±1일)에 수행하였다.

[0144] 대상체가 HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 ≥50% 감소로서 정의된 초기 치료의 제15일까지 화합물 1에 반응을 나타내지 않았다면, 대상체는 14일 추적조사 기간의 완료시 연구로부터 종결되었다.

[0145] 초기 치료 기간 후, 대상체를 48주 동안 자연주의적으로 추적하였다. 대상체는 임상적 평가를 위해 48주 관찰 기간 동안 8주마다 (첫번째 추적조사 기간 이후 시작) 사이트로 돌아왔다.

[0146] 화합물 1 치료 사이클

[0147] 화합물 1의 각 14일 치료 기간 및 상응하는 14일 추적조사 기간을 사이클 (제28일)로 간주하였다. 초기 치료는 사이클 1이었고, 재치료는 순차적으로 넘버링하였다. 각 사이클은 제1일에 시작하였다 (예를 들어, 첫번째 재치료 기간의 첫째날은 사이클 2의 제1일이었음). 최대 5회의 치료 사이클이 허용되었으며; 새로운 재치료 사이클은 제48주 후에 시작되지 않았다. 제45주 내지 제48주의 새로운 화합물 1 치료 사이클을 시작한 대상체를 치료 사이클의 종료 (제28일, 치료 사이클의 추적조사 기간의 종료)까지 추적하였다.

[0148] 재치료 필요성은 대상체가 보고한 PHQ-9의 결과에 기초하여 48주 관찰 기간 동안 원격 평가를 통해 14일마다 평가하였으며; PHQ-9 스코어가 ≥10인 경우, 대상체는 임상의가 투여한 HAM-D에 의해 평가받기 위해 사이트로 돌아왔다. PHQ-9 스코어 ≥10으로부터 대략 1주 평가된 HAM-D 스코어 ≥20을 갖는 대상체에 대해 새로운 화합물 1 사이클을 개시하였다.

[0149] 화합물 1 치료 사이클 사이에 최소 8주 (56일)의 기간 또는 간격이 필요하였다. 이는 우울 삽화의 '완전 관해 (full remission)' (미국 정신의학회(American Psychiatric Association) 2013)를 확립하는 8주 기간을 기반으로 하였으며, 임의의 이용가능한 항우울제 (ADT)가 최대 효능을 나타내기 위해 필요한 치료 기간과 일치하였다.

[0150] 이는 화합물 1을 사용한 종단적 재치료가 검사될 최초의 연구이고, 다른 GABA성 약물에 대한 공지된 금단 증상 및 개에서 화합물 1의 9개월 연구에서 비-임상 소견을 기반으로 하기 때문에, 발작을 포함하는 금단-관련 사건에 대한 잠재성을 모니터링하였다.

[0151] 연구 약물 패키징 및 라벨링

[0152] 밀봉된 단위 용량을 함유하는 적절하게 라벨링된 대상체-특이적 키트로 연구 약물을 분배하는 것을 담당하는 임상 약사 및/또는 지정된 사이트 직원에게 화합물 1을 제공하였다. 각 단위 용량은 1개의 캡슐로 이루어졌다.

[0153] 연구 약물 투여

[0154] 화합물 1을 음식과 함께 1일 1회 저녁에 경구로 투여하였다. 실용적인 옵션은 저녁식사 1시간 이내에 화합물 1을 복용하거나 나중에 저녁에 고체 음식과 함께 화합물 1을 복용하는 것을 포함하였다. 대상체가 용량을 놓친 경우, 대상체는 해당 용량을 건너 뛰고 (즉, 아침에 용량을 복용해서는 안됨), 다음날 저녁에 다음 예정된 용량을 복용하였다. 이는 화합물 1을 사용한 종단적 재치료가 검사될 최초의 연구이고, 다른 GABA성 약물에 대한 공지된 금단 증상 및 개에서 화합물 1의 9개월 연구에서 비-임상 소견을 기반으로 하기 때문에 (조사자의 브로셔), 발작을 포함하는 금단-관련 사건에 대한 잠재성을 모니터링하였으며, 이는 연구 약물 중단 또는 용량 감소를 포함하였다.

[0155] 대상체가 언제든지 자살경향성을 나타낸 경우, 조사자에 의한 평가를 위해 가능한 한 빨리 사이트로 돌아왔다.

[0156] 스크리닝 기간 및 치료 및 추적조사 기간에 대한 평가는 표 1에 요약되어 있으며; 관찰 기간 및 임의의 예정되지 않은 방문에 대한 평가는 표 2에 요약되어 있다.

[0157] <표 1>

	스크리닝 기간[a, b]	사이클[c]			
		개방-표지 치료 기간 (초기 및 재치료)			추적조사
일	**D-28 내지 D-1**	**D1**	**D8 (+1d)**	**D15 (±1d)/ EOT[d]**	**D28 (±1d) 및/또는 ET**
연구 절차					
사전 동의서	X				
이중 대상체 체크[e]	X				
포함/제외	X	X			
인구통계	X				
병력/가족력	X				
SCID-5	X				
ICD-10	X				
MGH ATRQ	X				
혈청 FSH 테스트[f]	X				
신체 검사[g]	X	X			
체중/신장	X			X (오직 wt)	
임상 실험실 평가[h]	X	X	X	X	
약물 & 알코올 스크린[i]	X	X	X	X	
임신 테스트[j]	X	X		X[k]	
간염 & HIV 스크린	X				
탐색적 혈액 샘플[l]	O		O	O	
탐색적 유전자 샘플[m]	O				
활력 징후[n]	X	X	X	X	X
12-리드 ECG[o]	X	X		X	
C-SSRS[p]	X	X	X	X	X
MADRS	X	X			
HAM-D[q, r]		X	X	X	X[s]
CGI-S	X	X	X	X	X
CGI-I			X	X	X
PHQ-9		X	X	X	X
SDS		X		X	X
PSQ		X		X	
ISI		X	X	X	X
연구 약물 분배		X	X		
연구 약물 투여			X (제1일 내지 제14일)		

[0158]

연구 약물 책임/반품			X	X	
디지털 표현형분석 (모바일 장치 애플리케이션)[b, t]			O		
유해 사건/SAEsu			X		
선행/병용 약제v			X		

[0159]

[0160] CGI-I = 임상 전반적 인상 - 개선; CGI-S - 임상 전반적 인상 - 중증도; C-SSRS = 콜럼비아 자살 중증도 등급 척도; D = 일; ET = 조기 종결; ECG = 심전도; EOT = 치료 종료; FSH = 여포 자극 호르몬; HAM-D = 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도, 17-항목; HIV = 인간 면역결핍 바이러스; ICD-10 = 질환 및 관련 건강 문제의 국제 통계 분류 버전 10; ISI = 불면증 중증도 지수; MADRS = 몽고메리-아스버그 우울증 등급 척도; MGH ATRQ = 매사추세츠 종합 병원 항우울제 치료 반응 설문지; O = 임의의; SCID-5 = 정신 장애 진단 및 통계 편람, 제5판에 대한 구조적 임상 인터뷰; PHQ-9 = 9-항목 환자 건강 설문지; PSQ = 환자 상태 설문지; SAE = 심각한 유해 사건;

[0161] SDS = 쉬한 무능력 척도; wt = 체중

[0162] [a] 스크리닝 절차를 초기 (사이클 1) 치료 기간 전에만 수행하여야 했다.

[0163] [b] 최소 14일의 스크리닝은 디지털 표현형분석을 위한 휴대전화-지원 소프트웨어 애플리케이션 사용에 대해 동의한 대상체에 필요하였다.

[0164] [c] 각 사이클은 28일 (±1일)이며, 14일 치료 기간 및 14일 추적조사 기간으로 구성되었다. 초기 치료는 사이클 1로 간주하고, 재치료는 순차적으로 넘버링하였다. 각 재치료 사이클은 제1일에 시작하였다 (예를 들어, 첫번째 재치료의 첫째날은 사이클 2의 제1일임).

[0165] [d] 치료를 조기에 중단한 대상체는 가능한 한 빨리, 바람직하게는 치료를 중단한 다음날 치료 종료 (EOT) 방문을 위해 사이트로 사이트로 돌아와야 했다. 추적조사 방문은 치료의 마지막 용량 후 14일에 일어나야 했다. EOT 방문 후 언제든지, 대상체가 연구를 종결하기로 결정한 경우, 대상체는 조기 종결 (ET) 방문을 위해 돌아와야 했다. EOT 및 ET 방문은 대상체가 연구 약물을 중단하고 클리닉 방문 동안 같은 날에 연구를 종결하는 경우 같은 날에 이루어질 수 있으며; 이 경우, EOT 방문을 위해 예정된 모든 사건을 수행하였다.

[0166] [e] 대상체는 또 다른 임상 연구에서 참여에 대한 제외 기준을 충족할 수 있는 대상체를 확인할 의도를 가지고 고유한 대상체 식별자를 레지스트리 (www.subjectregistry.com)에 입력할 권한을 요청받았다.

[0167] [f] 혈청 FSH 테스트는 ≥12개월의 자발적 무월경을 갖는 여성 대상체가 폐경기에 대한 프로토콜-정의 기준을 충족하는지 여부를 확인하기 위해 외과적으로 불임이 아닌 여성 대상체에 대한 스크리닝에서 수행하였다.

[0168] [g] 스크리닝에서 전체 신체 검사를 수행하고, 그 후에 단축 신체 검사를 수행하였다. 전체 신체 검사는 신체 시스템 (예를 들어, 머리, 눈, 귀, 코 및 인후; 심장; 폐; 복부; 및 사지)의 평가를 포함하였다.

[0169] [h] 안전성 실험실 시험은 혈액학, 혈청 화학, 응고 및 소변검사를 포함하였다.

[0170] [i] 선택된 남용 약물에 대한 소변 독성학 (실험실 매뉴얼에 따라) 및 알코올에 대한 호흡 시험.

[0171] [j] 스크리닝에서 혈청 임신 테스트 및 그 후 소변 임신 테스트.

[0172] [k] 조산으로 중단한 여성 대상체는 EOT 방문에서 임신 테스트를 받았다.

[0173] [l] 호르몬 및 탐색적 생화학 시험을 위한 임의의 혈액 샘플 (동의가 있는 경우). [m] 바이오마커 시험을 위한 임의의 유전자 샘플 (동의가 있는 경우).

[0174] [n] 활력 징후는 구강 온도 (℃), 호흡률, 심박수 및 혈압 (앙와위 및 기립)을 포함하였다. 대상체가 5분 동안 휴식을 취한 후 기립 자세를 취한 후 모든 예정된 시점에서 앙와위 자세로 심박수 및 혈압을 수집하였다. 활력 징후는 임상적으로 지시된 바와 같이 조사자의 재량으로 반복하였다.

[0175] [o] 삼중 ECG를 수집하였다.

[0176] [p] "기준선/스크리닝" C-SSRS 양식은 스크리닝에서 완료하였다. "마지막 방문 이후" C-SSRS 양식은 모든 후속 시점에서 하루중 언제든지 완료하였다.

[0177] [q] HAM-D는 가능한 한 빨리 방문 동안 완료하여야 했다.

[0178] [r] HAM-D 척도에 대한 평가 타임프레임은 지난 7일 (1주)을 의미하였다.

[0179] [s] HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 ≥50% 감소로서 정의된 초기 치료의 제15일까지 화합물 1에 반응을 나타내지 않은 대상체는 추적조사 방문의 완료시 연구로부터 종결하였다.

[0180] [t] 동의를 제공한 대상체는 스크리닝 방문에 시작하여 연구의 지속기간에 걸쳐 휴대전화 지원 소프트웨어 애플리케이션을 사용하였다.

[0181] [u] 사전 동의서 시점에 시작하여 연구에서 대상체의 참여 지속기간에 걸쳐 유해 사건을 수집하였다.

[0182] [v] 스크리닝에서 선행 약제를 수집하고, 각 후속 방문에서 병용 약제를 수집하였다.

[0183] <표 2>

	관찰 기간[a] (제29일 내지 제52주)		
	원격 평가 Q2W (±1 d)	**방문 Q8W/ET (± 3 d)**	**예정되지 않은 방문 (필요에 따라)[b]**
연구 절차			
PHQ-9[c]	X[d]	X	X
신체 검사		X	
체중		X	
임상 실험실 평가		X	
약물 & 알코올 스크린		X	
임신 테스트		X	
활력 징후		X	
12-리드 ECG		X	
C-SSRS		X	
HAM-D[e]		X	X
CGI-S		X	
CGI-I		X	
SDS		X	X
ISI		X	X
병용 약제[f]		X	X
디지털 표현형분석 (모바일 장치 애플리케이션)[g]		O	
유해 사건/SAEs[h]		X	

ECG = 심전도; ET = 조기 종결; HAM-D = 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도, 17-항목; ISI = 불면증 중증도 지수; O = 임의의; PHQ-9 = 9-항목 환자 건강 설문지; PSQ = 환자 상태 설문지; Q2W = 2주마다 1회; Q8W = 8주마다 1회; SDS = 쉬한 무능력 척도; SAE = 심각한 유해 사건

[0184]

[0185] [a] 관찰 기간에서 평가 스케줄은 선행 치료 사이클의 마지막 날을 기준으로 하여야 했다 (예를 들어, Q2W 원격 평가의 첫번째는 제42일 (±1일)에 이루어지고, Q8W 방문의 첫번째는 제84일 (±3일)에 이루어짐).

[0186] [b] 대상체는 PHQ-9 스코어가 ≥10인 경우 및/또는 임의의 자살 생각 또는 행동시 Q8W 방문 스케줄을 벗어나 사이트로 돌아왔다.

[0187] [c] 모든 PHQ-9 평가를 휴대전화-지원 소프트웨어 애플리케이션을 통해 수행하였다.

[0188] [d] 대상체는 14일마다 PHQ-9를 취하며; PHQ-9 스코어가 ≥10인 경우, 대상체는 대략 1주 내에 임상의가 투여한 HAM-D에 의해 평가받기 위해 사이트로 돌아왔다. HAM-D 스코어가 <20인 경우, 대상체는 매주 기준으로 PHQ-9를 취하고; 대상체는 PHQ-9 스코어가 ≥10으로 유지되는 매주에 HAM-D에 의해 평가받기 위해 사이트로 돌아왔으며; PHQ-9 스코어가 <10인 경우, 대상체는 그 후 2주마다 PHQ-9를 취하였다.

[0189] [e] HAM-D 스코어가 ≥20이고 (PHQ-9 스코어 ≥10을 갖는 것으로부터 대략 1주에 평가됨), 이전 화합물 1 치료 사이클의 마지막 치료일 이후 적어도 8주가 지난 경우 (즉, 제70일 또는 그 이후), 대상체는 14일 추적조사 방문으로 14일 재치료 기간을 시작하였다 (표 1 참조). HAM-D 스코어가 ≥20이지만, 이전 화합물 1 치료 사이클의 마지막 치료일 이후 8주 미만이 지난 경우 (즉, 제69일 또는 그 이전); 대상체는 대상체가 화합물 1로 재치료 기간을 시작할 수 있는 8주 기간이 경과할 때까지 또는 PHQ-9 스코어가 <10이 될 때까지 매주 기준으로 PHQ-9를 취하였다 (표 1 참조).

[0190] [f] 각 인-클리닉 방문에 병용 약제를 수집하였다.

[0191] [g] 디지털 표현형분석에 대한 동의를 제공한 대상체는 스크리닝 방문에 시작하여 연구의 지속기간에 걸쳐 휴대전

화-지원 소프트웨어 애플리케이션을 사용하였다.

[0192] [h] 사전 동의서 시점에 시작하여 연구에서 대상체의 참여 지속기간에 걸쳐 유해 사건을 수집하였다.

[0193] 용량 판정

[0194] 이 연구에서 1일 당 30 mg의 용량 수준은 MDD를 가진 대상체에서 2상 연구에서 효능있고 잘 용인된 용량 수준이었다. 20-mg의 화합물 1로의 용량 조절이 허용되었으며; 20-mg의 화합물 1은 최대 용인 용량 수준보다 낮기 때문에 잘 용인되는 것으로 예상되었다. 아침에 투여했을 때 이전 임상 시험에서 관찰된 진정/기면상태, 및 저녁에 제공되었을 때 개선된 내약성으로 인해, 이 연구에서 화합물 1을 저녁에 투여하였다.

[0195] DSM-5에 따라, 우울 삽화의 '완전 관해' (미국 정신의학회 2013)를 확립하기 위해 8주의 기간이 필요하다. 또한, 이용가능한 항우울제 요법 (ADT)은 종종 최대 효능을 나타내는데 최대 8주가 걸린다. 그러므로, 14일 치료 기간의 종료와 새로운 화합물 1 치료 사이클의 시작 사이에 최소 8주 (56일)의 기간이 필요하였다.

[0196] 용량 조절 기준

[0197] 조사자가 연구 약물과 관련이 있다고 판단한 중증 AE의 발생에 의해 평가된 바와 같이 언제든지 30 mg의 화합물 1이 용인되지 않는 경우, 용량을 가능한 한 빨리 20 mg으로 감소시키고 나머지 치료 기간 동안 계속하였다. 중등도 AE와 관련된 용량 조절은 조사자에 의해 판단되었다. 조사자에 의해 30 mg으로부터 20 mg으로의 용량 조절이 필요하다고 생각되면, 대상체는 조절된 용량을 분배하기 위해 사이트로 돌아왔다. 임의의 재치료 기간은 대상체가 이전 치료 기간에 용량 조절을 필요로 했는지 여부와 관계없이 30-mg 용량으로 시작되었다. 20-mg 용량을 언제든지 용인하지 못한 대상체는 연구 약물을 중단하고, 후속 14일 추적조사 기간의 완료시 대상체는 연구로부터 종결되었다.

[0198] 대상체 포함 기준

[0199] 자격을 갖춘 대상체는 하기 기준을 모두 충족하였다:

[0200] 1. 대상체는 수행될 임의의 연구-특이적 절차 전에 ICF에 서명하였다.

[0201] 2. 대상체는 18 내지 75세의 남성 또는 여성이었다.

[0202] 3. 대상체는 신체 건강이 양호하였고, 신체 검사, 12-리드 ECG 또는 임상 실험실 시험에서 조사자에 의해 결정된 바와 같은 임상적으로 유의한 소견을 갖지 않았다.

[0203] 4. 대상체는 연구 요건을 준수하기로 동의하였다.

[0204] 5. 대상체는 SCID-5-CT에 의해 진단된 바와 같은 MDD 진단을 가졌으며, 증상은 적어도 4주 기간 동안 존재하였다.

[0205] 6. 대상체는 스크리닝 및 제1일 (투여 전)에 ≥28의 MADRS 총 스코어를 가졌다.

[0206] 7. 주요 우울 장애 치료에 사용되는 항우울제를 복용하는 대상체는 제1일 전에 적어도 60일 동안 동일한 용량으로 이들 약제를 복용하였어야 했다.

[0207] 8. 여성 대상체는 폐경기 (대안적인 의학적 원인 없이 12개월 동안 월경이 없는 것으로 정의되고 여포 자극 호르몬 [FSH] >40 mIU/mL에 의해 확인됨), 외과적으로 불임상태 (자궁절제술 또는 양측 난소절제술)이거나, 또는 임신 위험을 수반하는 성관계에 관여하지 않는 경우를 제외하고, 연구에 참여 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 30일 동안 하기 피임 방법 중 하나를 사용하는데 동의하였다: 배란 억제와 연관된 조합된 (에스트로겐 및 프로게스토겐 함유) 경구, 질내 또는 경피 호르몬 피임; 배란 억제와 연관된 경구, 주사가능한 또는 이식가능한 프로게스토겐-단독 호르몬 피임; 자궁내 장치; 자궁내 호르몬-방출 시스템; 양측 난관 결찰/폐색; 정관절단술을 받은 파트너; 성적 금욕 (성교 없음).

[0208] 9. 남성 대상체는 대상체가 임신 위험을 수반하는 성관계에 관여하지 않는 경우를 제외하고, 연구의 지속기간 동안 및 연구 약물의 마지막 용량을 받은 후 5일 동안 허용되는 효과적인 피임 방법을 사용하는데 동의하였다. 남성에게 허용되는 효과적인 피임 방법은 성적 금욕, 정관절단술, 또는 여성 파트너(들)가 임신가능성이 있는 경우 매우 효과적인 여성 피임 방법과 함께 사용되는 살정제를 갖는 콘돔을 포함한다 (허용되는 피임 방법에 대한 포함 기준 #8 참조).

[0209] 10. 남성 대상체는 연구의 지속기간 동안 및 연구 약물의 마지막 용량을 받은 후 5일 동안 기꺼이 정자 기증을

자제하였다.

[0210] 11. 대상체는 연구의 지속기간 동안 남용 약물 및 알코올을 절제하는데 동의하였다.

[0211] 대상체 제외 기준

[0212] 하기 기준 중 임의의 것을 충족하는 대상체는 이 연구에 참여할 자격이 없었다:

[0213] 1. 대상체는 MDD의 현재 삽화와 연관된 자살을 시도하였다.

[0214] 2. 대상체는 조사자의 의견으로 이 임상 연구를 완료하거나 참여하는 대상체의 능력을 제한하는 대사, 간, 신장, 혈액, 폐, 심혈관, 위장, 근골격, 피부, 비뇨생식, 신경, 또는 눈, 귀, 코 및 인후 장애, 또는 임의의 다른 급성 또는 만성 상태의 최근 병력 또는 활성 임상적으로 유의한 소견을 가졌다.

[0215] 3. 대상체는 적어도 4주의 치료 동안 두 가지 상이한 클래스로부터의 현재 주요 우울 삽화 (항정신병약 제외) 내에서 적절한 용량의 항우울제를 사용한 치료에도 불구하고 지속적인 우울 증상으로 정의된 치료-저항성 우울증을 가졌다. 매사추세츠 종합 병원 항우울제 치료 반응 설문지를 이 목적을 위해 사용하였다.

[0216] 4. 대상체는 미주 신경 자극, 전기경련 요법을 받았거나, 현재 주요 우울 삽화 내에서 케타민을 복용하였다.

[0217] 5. 대상체는 제-28일에 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 또는 $GABA_A$ 조정제 (예를 들어, 에스조피클론, 조피클론, 잘레플론 및 졸피뎀)를 복용하고 있었거나, 대상체는 1년 초과 동안 매일 또는 거의 매일 (주당 ≥4회) 이들 작용제를 사용하고 있었다.

[0218] 6. 대상체는 제-14일에 비-GABA 항불면증 약제 (예를 들어, 멜라토닌, 베나드릴 [항히스타민제], 트라조돈, 저용량 퀘티아핀, 미르타자핀 등) 및/또는 비정형 항정신병약 (예를 들어, 아리피프라졸, 퀘티아핀)을 복용하고 있었다.

[0219] 7. 대상체는 화합물 1, 알로프레그나놀론 또는 관련 화합물에 대해 공지된 알레르기를 가졌다.

[0220] 8. 대상체는 스크리닝에 또는 임의의 치료 사이클에 대해 연구 약물 투여 시작 전 제1일에 양성 임신 테스트를 가졌다.

[0221] 9. 스크리닝에 또는 제1일 (연구 약물의 투여전)에 모유수유 중이던 대상체는 제1일에 연구 약물을 받기 직전부터 각 치료 사이클에서 연구 약물의 마지막 용량 후 7일까지 자녀(들)에게 모유 수유를 일시적으로 중단하는데 동의하지 않았다.

[0222] 10. 대상체는 스크리닝에 검출가능한 간염 B 표면 항원, 항-C형 간염 바이러스 (HCV) 및 양성 HCV 바이러스 로드, 또는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 항체를 가졌다.

[0223] 11. 대상체는 스크리닝 또는 기준선 방문에서 임상적으로 유의한 비정상적인 12-리드 ECG를 가졌다. 참고: 남성에서 >450 msec 또는 여성에서 >470 msec의 프리데리시아(Fridericia) 방법 (QTcF)을 사용하여 계산된 평균 QT 간격은 연구에서 제외되는 기준이었다.

[0224] 12. 대상체는 조사자 평가에 따라 활동성 정신병을 가졌다.

[0225] 13. 대상체는 발작의 병력을 가졌다.

[0226] 14. 대상체는 양극성 장애, 정신분열병 및/또는 분열정동성 장애의 병력을 가졌다.

[0227] 15. 대상체는 스크리닝 전 12개월에 DSM-5 기준을 사용하여 진단된 경증, 중등도 또는 중증 물질 사용 장애 (벤조디아제핀 포함)의 병력을 가졌다.

[0228] 16. 대상체는 제-28일에 만성 또는 필요에 따라 정신자극제 (예를 들어, 메틸페니데이트, 암페타민) 또는 오피오이드를 복용하고 있었다.

[0229] 17. 대상체는 스크리닝 전 30일 이내에 또 다른 조사용 약제 또는 장치에 노출되었다.

[0230] 18. 대상체는 이전에 화합물 1 또는 브렉사놀론 임상 시험에 참여하였다.

[0231] 19. 28일 또는 5회 반감기 (둘 중 더 긴쪽) 이내에 시토크롬 P450 (CYP)3A4의 임의의 공지된 강한 억제제의 사용, 또는 임의의 화합물 1 치료 사이클에 대한 연구 약물의 제1 용량 전 14일 이내에 자몽 주스, 자몽 또는 세비야 오렌지, 또는 이들을 함유하는 제품 섭취.

[0232] 20. 임의의 화합물 1 치료 사이클에 대한 연구 약물의 제1 용량 전 28일 이내에 하기 강한 CYP3A4 유도제의 사용: 리팜핀, 카르바마제핀, 엔잘루타미드, 미토탄, 페니토인, 및 세인트 존스 워트.

[0233] 21. 대상체는 스크리닝에 또는 초기 치료 사이클의 투여 전 제1일에 양성 약물 및/또는 알코올 스크린을 가졌다.

[0234] 22. 대상체는 초기 치료 및 추적조사 기간 동안 대기 수술을 받을 계획이었다.

[0235] 23. 대상체는 스크리닝 전 지난 1년 이내에 임의의 유형의 암 (기저 세포 암종 및 제자리 흑색종 제외)으로 진단 및/또는 치료를 받았다.

[0236] 24. 대상체는 수면 무호흡의 병력을 가졌다.

[0237] 25. 대상체는 위 우회로 수술을 받았거나, 위 소매 또는 무릎 밴드를 가졌거나, 위장 통과를 방해하는 임의의 관련 시술을 받았다.

[0238] 대상체 철회 기준

[0239] 대상체는 임의의 이유로 언제든지 연구 약물을 철회하거나 연구를 종결할 수 있었다. 조사자는 임의의 하기 이유로 대상체를 연구 약물 또는 연구에서 철회할 수 있었다: 대상체는 프로토콜을 준수하기를 꺼리거나 준수할 수 없었으며; 대상체는 용인불가능한 AE; 조사자 및/또는 의학적 모니터의 재량으로 기타 의학적 또는 안전성 사유를 경험하였다.

[0240] 조사자는 대상체가 임의의 이유로 연구 약물을 철회하거나 연구를 종결한 경우 즉시 스폰서 및/또는 의학적 모니터에게 통지하였다. 이유를 대상체의 전자 증례 기록지 (eCRF)에 기록하였다.

[0241] 대상체가 지속적으로 순응하지 않은 경우, 조사자는 대상체의 잠재적인 중단에 대해 스폰서와 논의하였다. 누락된 방문, 연구 약물 투여 스케쥴의 중단, 허용되지 않는 약제를 포함하여 프로토콜을 준수하기를 꺼리거나 준수할 수 없는 임의의 이유를 대상체의 eCRF에 기록하였다.

[0242] 조사자가 결정한 인과관계와 관계없이 AE로 인해 연구를 중단한 대상체는 사건이 해결되거나 안정적으로 간주되거나, 조사자가 사건이 더이상 임상적으로 유의하지 않다고 결정할 때까지 추적하였다.

[0243] 치료 기간 동안 조기에 연구 약물을 중단한 대상체는 가능한 한 빨리, 바람직하게는 치료를 중단한 다음 날에 치료 종료 (EOT) 방문을 위해 사이트로 돌아왔다. 추적조사 전화 통화 및 원격 평가는 치료의 마지막 용량 후 14일에 수행하였다. 그 후, 대상체는 예정된 바와 같이 관찰 기간을 계속하였다 (표 2).

[0244] 추적조사 기간 또는 관찰 기간 동안 언제든지 대상체가 연구를 종결하기로 결정한 경우, 대상체는 사이트에 연락하고, 조기 종결 (ET) 방문으로 원격 평가를 완료하였다. 대상체가 치료 기간 동안 같은 날에 연구 약물을 중단하고 연구를 종결한 경우 ET 방문은 EOT 방문과 같은 날에 이루어졌으며; 이 경우, EOT 방문을 위해 예정된 모든 사건을 수행하였다.

[0245] 대상체와의 접촉 시도가 실패한 후 대상체는 추적조사를 위해 잃어버린 것으로 간주되었다.

[0246] 개별 대상체 중지 기준

[0247] 이는 화합물 1을 사용한 종단적 재치료를 검사한 최초의 연구였다. 다른 GABA성 약물을 사용한 공지된 금단 증상 및 개에서 화합물 1의 9개월 연구에서의 비-임상 소견 (조사자의 브로셔)을 기반으로, 발작을 포함하는 금단-관련 사건에 대한 잠재성이 있었다. 대상체 안전성을 지원하기 위해 연구 약물 중단 또는 용량 감소에 대한 하기 가이드라인을 제공하였다: (1) 언제든지 확인되거나 의심되는 발작을 보고하는 임의의 대상체는 치료를 중단하고, 또 다른 치료 사이클을 받을 자격이 없었지만, 연구에서 계속 추적조사하였으며; (2) 제1 치료 기간 후, 조사자는 동반이환 정신과적 또는 의학적 상태로 설명되지 않은 발작을 시사하는 CNS-기반 징후 및 증상의 경과를 모니터링하였다. 발작에 대한 다가오는 및/또는 증가된 위험을 반영할 수 있는 보고된 심각한 또는 중증 사건의 예는 일시적인 혼돈, 진전, 불수의 근육 섬유속연축 또는 팔 또는 다리의 갑작스러운 움직임 또는 감각이상을 포함하였다. 이러한 증상이 발생하면, 조사자는 Sage 의학적 모니터와 협의하여 연구 약물의 용량을 20 mg으로 감소시키거나, 증상(들)에 대한 효과 (예를 들어, 해결, 개선 등)를 평가하기 위해 치료를 중지하거나, 대상체가 치료를 중단하는 것을 고려하였다. 치료를 중단한 대상체는 연구에 남아서, 연구의 종료까지 프로토콜에 필요한 평가를 계속하였다.

[0248] 이는 개방-표지 연구였기 때문에, 현재 연구의 맥락에서 화합물 1의 이익/위험 프로파일의 평가를 포함하여 임

의의 중증 또는 심각한 사건을 지속적 방식으로 평가하였다. 그 결과, 스폰서는 연구를 변형하거나 중단하였다.

[0249] 이전 및 병용 약제 및/또는 보충제

[0250] 스크리닝 전 30일 이내에 및 연구의 지속기간에 걸쳐 모든 약제 및/또는 보충제의 시작 및 종료 날짜, 경로, 용량/단위, 빈도, 및 적응증을 기록하였다. 또한, 스크리닝 전 3년 동안 복용한 항우울제 요법을 기록하였다.

[0251] 대상체의 복지에 필요한 것으로 결정된 임의의 약제 및/또는 보충제를 연구 동안 언제든지 조사자의 재량으로 제공하였다.

[0252] 대상체가 초기 치료 및 추적조사 기간 (사이클 1의 제28일까지)에 걸쳐 안정적 용량을 계속하고자 하는 경우, 제1일 전 적어도 60일 동안 동일한 용량으로 복용된 항우울제가 허용되었다.

[0253] 각 연구 기간 동안 허용되는 병용 향정신성 약제에 대해서는 표 3을 참조한다.

[0254] 화합물 1 치료 사이클 후 우울 증상 악화를 위한 약제 사용

[0255] 제15일에 관해 또는 반응을 성취한 대상체의 경우 (78.6%), 6.1%는 제42일에 HAM-D ≥22를 가졌고, 또 다른 18.2%는 제42일에 16 내지 21의 HAM-D 스코어를 가졌다. 이는 새로운 MDE를 경험할 수 있는 대부분의 대상체가 새로운 화합물 1 치료 사이클 전 최소 필요 기간 (8주 또는 56일)에 도달한 후 이 경험을 갖게 될 것임을 나타낸다. 이 때문에, 대부분의 대상체는 필요할 때 화합물 1 치료 사이클에 적격하였고 (즉, PHQ-9 ≥10 및 HAM-D ≥20이 2주에 걸쳐 확인됨); 새로운 MDE (DSM-5)를 확립하는데 2주 기간이 필요하였다.

[0256] 제28일 후 악화되는 우울 증상을 경험하였고 아직 새로운 화합물 1 치료 사이클에 적격이 없는 대상체의 경우, 2개의 개입 옵션이 있었다: 필요에 따른 약제 (주당 최대 4일로 제한됨) 및/또는 새로운 ADT의 도입 또는 현재 ADT의 용량의 증가 (표 3). 모든 ADT 사용 (즉, 새로운 화합물 1, 새로운 ADT, 또는 현재 ADT의 용량 증가)에서 임상적 상태에서 등가성을 유지하기 위해, 2주에 걸쳐 확인된 PHQ-9 ≥10 및 HAM-D ≥20에 대한 요건이 모든 ADT 사용 상태에서 필요하였다. 안정적 ADT를 복용하는 대상체가 악화되는 우울 증상 (PHQ-9≥10)을 경험하는 경우, HAM-D 스코어가 <20인 경우 필요에 따른 약제만 사용하는 것이 추천되었고; HAM-D 스코어가 ≥20인 경우, 현재 용량을 증가시키거나 새로운 ADT를 도입하였다. 또한, 임상의는 임의의 새로운 ADT를 시작할 때 화합물 1을 사용한 개별 대상체의 초기 경험을 고려하였는데, 이는 시간이 허용되면 대상체가 새로운 화합물 1 치료 사이클에 적격하게 될 가능성을 실질적으로 감소시킬 수 있기 때문이다 (즉, HAM-D는 <20일 수 있음). 필요에 따른 약제 사용에 대한 PHQ-9 또는 HAM-D 스코어 요건은 없었다.

[0257] 증상 관리를 위해 허용되는 필요에 따른 약제는 벤조디아제핀, 불면증을 위한 GABA-조정제 (예를 들어, 에스조피클론, 조피클론, 잘레플론 및 졸피뎀), 및 불면증을 위한 비-GABA 치료를 포함하며; 이러한 치료의 사용은 주당 최대 4일로 제한되어야 했다.

[0258] 필요에 따른 약제 및/또는 새로운 ADT를 도입하였거나 현재 ADT의 용량을 증가시키고 대상체가 HAM-D ≥20을 계속 나타내는 경우, 새로운 화합물 1 치료 사이클을 제70일 또는 그 이후에 개시할 수 있었다. 새로운 화합물 1 사이클의 완료 후, 이전 관찰 기간 동안 사용된 임의의 개입(들)의 계속 사용은 조사자의 재량에 달려있었다.

[0259] 관찰 기간 동안 임의의 벤조디아제핀 및/또는 GABA-조정 약제 사용은 임의의 새로운 화합물 1 치료 사이클 7일 전에 중지되었다. 필요에 따른 비-GABA 조정 약제 사용은 임의의 새로운 화합물 1 치료 사이클 1일 전에 중단되었다.

[0260] 피임용 약제는 여성 대상체에게 허용되었다.

[0261] <표 3>

기간	타이밍*	허용되는 향정신성 약제	근거
화합물 1 치료 (예를 들어, 삽화적 투여 투약법)	제1일 내지 제14일	• 화합물 1 • 안정적 ADT • 필요에 따른 약제 없음[a] • 새로운 ADT 없음	화합물 1 반응 평가
화합물 1 추적조사	제15일 내지 제28일	• 안정적 ADT • 필요에 따른 약제 없음[a] • 새로운 ADT 없음	추적조사에서 화합물 1 안전성 평가
관찰	제29일 내지 다음 화합물 1 치료 사이클 7일 전, 해당되는 경우	• 벤조디아제핀 ((규칙적 또는 필요에 따라) • 필요에 따른 불면증을 위한 GABA-조정제	• '완전 관해' 확립 • 시간 경과에 따른 증상 과정 평가
	제29일 내지 다음 화합물 1 치료 사이클 1일 전, 해당되는 경우	• 필요에 따른 불면증을 위한 비-GABA-조정 치료	
	제29일 내지 다음 화합물 1 치료 사이클, 해당되는 경우	• 안정적 ADT • 새로운 ADT (벤조디아제핀 제외)[b]	

[0262]

[0263] [a] 필요에 따른 약제 (벤조디아제핀, 불면증을 위한 GABA-조정제 [예를 들어, 에스조피클론, 조피클론, 잘레플론 및 졸피뎀], 및 불면증을 위한 비-GABA 치료 [예를 들어, 멜라토닌, 베나드릴 [항히스타민제], 트라조돈, 미르타자핀 등])는 주당 최대 4일로 제한되어야 했다.

[0264] [b] 안정적 ADT를 복용하는 대상체가 악화되는 우울 증상 (PHQ-9 ≥10)을 경험하는 경우, HAM-D 스코어가 <20인 경우 필요에 따른 약제만 사용하는 것이 추천되고; HAM-D 스코어가 ≥20인 경우, 현재 ADT 용량을 증가시킬 수 있거나 새로운 ADT를 도입할 수 있었다.

[0265] * 화합물 1의 초기/이전 사이클을 기준으로 한 타이밍

[0266] ADT = 항우울제; 안정적 ADT = 연구 전에 시작되어 기준선에 계속된 ADT, 또는 관찰 기간 동안 시작되어 이후 새로운 화합물 1 사이클에 걸쳐 계속된 임의의 새로운 ADT

[0267] 실시예 3: 주요 우울 장애 (MDD)를 가진 성인에서 재발 예방에 대한 고정된 반복 치료 요법을 사용한 화합물 1의 효능 및 안전성에 대한 3상, 무작위화된, 이중-맹검, 위약-대조 연구

[0268] 이는 현재 항우울제를 복용하지 않은 MDD를 가진 성인 대상체 (몽고메리-아스버그 우울증 등급 척도 [MADRS] ≥32, HAM-D ≥22)에서 재발 예방에 대한 위약에 비한 고정된 반복 치료 요법에서 화합물 1 단일요법의 효과를 평가하기 위한 무작위화된, 이중-맹검, 위약-대조 단계 연구에 이은 개방 표지 단계였다. 연구 설계의 개략도에 대한 도 9를 참조한다.

[0269] 대상체 참여의 계획된 지속기간은 스크리닝 기간 (최대 4주), 개방-표지 (OL) 단계 (8주) 및 이중-맹검 (DB) 단계 (40주)를 포함하여 최대 52주였다.

[0270] 스크리닝 기간 (표 4)은 사전 동의서 (ICF)의 서명으로 시작되었으며; ICF는 임의의 스크리닝 활동을 시작하기 전에 서명되었다. MDD의 진단은 자격을 갖춘 의료 전문가가 수행한 정신 장애 진단 및 통계 편람, 제5판 (DSM-5) 임상 시험 버전에 대한 구조적 임상 인터뷰 (SCID-5-CT)에 따라 이루어졌다. 대상체는 MADRS 및 CGI-S의 완료를 포함하여 적격성을 결정하기 위해 스크리닝 방문에서 예비 스크리닝 절차를 거쳤다.

[0271] OL 단계의 제1일에 시작하여, 적격한 대상체는 연속 14일 동안 외래환자 기준으로 음식과 함께 저녁에 1일 1회 연구 약물의 단일 용량을 자가-투여하였다. 실용적인 옵션은 저녁식사 1시간 이내에 화합물 1의 복용 또는 나

중에 저녁에 고체 음식과 함께 화합물 1의 복용을 포함하였다. 대상체는 표 5에 요약된 바와 같이 OL 치료 및 추적조사 기간 동안 연구 센터로 돌아왔다.

[0272] 조사자가 판단한 바와 같은 유의한 내약성 이슈 없이 OL 단계 (제56일까지)를 완료한 대상체 및 방문 4, 6, 7 및 8에서 HAM-D 총 스코어의 기준선으로부터의 ≥50% 감소로서 정의된 HAM-D 반응 (표 5 참조)을 나타낸 대상체는 DB 단계에 적격하였다. 방문 6, 7 또는 8에서 HAM-D 총 스코어의 기준선으로부터의 <50% 감소의 한 번의 이탈은 DB 단계에 대한 적격성을 위해 허용되었다.

[0273] DB 단계의 제1일에 시작하여, 적격한 대상체는 1:1 비율로 30 mg의 화합물 1 또는 매칭 위약을 받도록 무작위화되었다. 40주 DB 단계는 각각 6주 추적조사 기간으로 분리된 5개의 14일 치료 기간으로 이루어졌으며; 각 추적조사 기간의 종료는 다음 치료 기간의 첫번째 방문과 일치하였다. 14일 치료 기간 동안, 대상체는 외래환자 기준으로 음식과 함께 저녁에 1일 1회 연구 약물의 단일 용량을 자가-투여하였다. 대상체는 표 5에 요약된 바와 같이 DB 치료 및 추적조사 기간 동안 연구 센터로 돌아왔다.

[0274] DB 단계의 추적조사 기간 동안, 우울 증상은 원격 PHQ-9를 통해 7일마다 모니터링하였으며; PHQ-9 스코어가 ≥10인 경우, 대상체는 임상의가 투여한 HAM-D에 의해 평가받기 위해 가능한 한 빨리 사이트로 돌아왔다 (표 6). HAM-D가 이번 방문에서 ≥18인 경우, 대상체는 HAM-D에 의해 재평가받기 위해 7 내지 14일에 사이트로 돌아왔으며 (표 6); HAM-D가 ≥18로 유지된 경우, 대상체는 재발된 것으로 간주되었다. 대상체는 입원을 필요로 하는 우울증의 임의의 악화, 조사자가 결정한 임의의 자살 위험, 및/또는 입원을 필요로 하지 않는 임의의 다른 임상적으로-관련된 사건으로 재발한 것으로 간주되었다. 조사자에 의해 결정된 바와 같이 DB 단계 동안 재발한 대상체는 조기 종결 (ET) 방문의 완료시 연구로부터 종결되었으며; 대상체가 치료 기간 동안 재발한 것으로 결정된 경우, 대상체는 가능한 한 빨리 치료 종료 (EOT) 방문 및 EOT 방문 7일 후 ET 방문을 가졌다. 재발의 최종 결정은 독립 재발 판정 위원회(Independent Relapse Adjudication Committee) (IRAC)에 의해 이루어졌다.

[0275] 조사자가 연구 약물과 관련이 있다고 판단한 중증 AE의 발생에 의해 평가된 바와 같이 연구 동안 언제든지 30 mg의 화합물 1이 용인되지 않는 경우, 용량을 20 mg으로 감소시키고 나머지 치료 기간 동안 계속하였다. 중등도 AE와 관련된 용량 조절은 조사자의 재량으로 이루어졌다. 후속 치료 기간은 대상체가 이전 치료 기간에 용량 조절을 필요로 했는지 여부와 관계없이 30-mg 용량으로 시작되었다. 20-mg 용량을 언제든지 용인하지 못한 대상체는 가능한 한 빨리 EOT 방문, 및 7일 후 ET 방문의 완료시 연구로부터 종결되었다.

[0276] 이 연구의 1차 목적은 화합물 1을 사용한 OL 치료에 반응한 주요 우울 장애 (MDD)를 가진 대상체에서 재발 예방에서 고정된 반복 치료 요법으로 화합물 1의 효능을 평가하는 것이었다.

[0277] 이 연구의 2차 목적은 1년까지 화합물 1의 고정된 반복 치료 요법의 장기간 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다.

[0278] 이 연구의 다른 목적은 MDD를 가진 대상체에서 작업 및 활동 장애 및 건강-관련 삶의 질에 대한 고정된 반복 치료 요법으로 위약에 비한 화합물 1의 효능을 평가하고, 집단 PK 접근법을 사용하여 화합물 1의 약동학 (PK)을 평가하는 것이었다.

[0279] 이 연구의 1차 종점은 DB 단계 동안 첫번째 재발까지의 시간이었다 (일; DB 단계에서 연구 약물의 제1 용량으로부터 DB 단계 동안 재발 [날짜]까지).

[0280] 이 연구의 2차 종점은 하기와 같았다: DB 단계 동안 재발한 대상체의 백분율, DB 단계에서 각 14일 치료 기간의 종료시 17-항목 HAM-D 총 스코어의 기준선으로부터의 변화, HAM-D 스코어의 기준선으로부터의 ≥50% 감소로서 정의된 DB 단계에서 각 14일 치료 기간의 종료시 HAM-D 반응, HAM-D 총 스코어 ≤7로 정의된 DB 단계에서 각 14일 치료 기간의 종료시 HAM-D 관해, DB 단계에서 각 14일 치료 기간의 종료시 "많이 개선됨" 또는 "매우 많이 개선됨"으로 정의된 CGI-I 반응, DB 단계에서 각 14일 치료 기간의 종료시 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 스코어의 기준선으로부터의 변화, DB 단계에서 각 14일 치료 기간의 종료시 9-항목 환자 건강 설문지 (PHQ-9) 스코어의 기준선으로부터의 변화, OL 단계에서 HAM-D 관해를 성취한 대상체의 경우 DB 단계 동안 첫번째 재발까지의 시간 (일; DB 단계에서 연구 약물의 제1 용량으로부터 DB 단계 동안 재발 [날짜]까지), 및 치료-발현성 유해 사건 (TEAE)의 발생률 및 중증도.

[0281] 이 연구의 다른 종점은 하기와 같았다: 임상 실험실 측정치, 활력 징후 및 심전도 (ECG)의 기준선으로부터의 변화, 콜럼비아 자살 중증도 등급 척도 (C-SSRS)를 사용한 자살 관념 및 행동의 기준선으로부터의 변화; 의사 금단 체크리스트 (PWC-20)에 의해 측정된 바와 같은 금단 증상 평가; 작업 생산성 및 활동 장애 설문지 (WPAI) 특정 건강 문제 V2.0 (결근증, 출근증, 전반적인 작업 장애 및 전반적인 활동 장애)의 기준선으로부터의 변화에

의해 평가된 바와 같은 작업 및 활동 장애의 PRO 측정; EuroQol 그룹에 의해 개발된 5-관점, 5-레벨 설문지 (EQ-5D-5L)의 기준선으로부터의 변화에 평가된 바와 같은 건강-관련 삶의 질의 PRO 측정; 집단 PK 방법을 통해 평가된 바와 같은 PK 파라미터 (예를 들어, 청소율) 및 노출 추정치 (예를 들어, 투여 간격에 대한 최대 혈장 농도의 곡선하면적).

[0282] 포함 기준:

[0283] 자격을 갖춘 대상체는 하기 기준을 모두 충족하였다:

[0284] 1. 대상체는 수행될 임의의 연구-특이적 절차 전에 ICF에 서명하였다.

[0285] 2. 대상체는 18 내지 65세의 남성 또는 여성이었다.

[0286] 3. 대상체는 신체 건강이 양호하였고, 신체 검사, 12-리드 ECG 또는 임상 실험실 시험에서 조사자에 의해 결정된 바와 같은 임상적으로 유의한 소견을 갖지 않았다.

[0287] 4. 대상체는 연구 요건을 준수하기로 동의하였다.

[0288] 5. 대상체는 SCID-5-CT에 의해 진단된 바와 같은 MDD 진단을 가졌으며, 증상은 적어도 4주 기간 동안 존재하였다.

[0289] 6. 대상체는 스크리닝 전 5년 동안 적어도 1회의 이전 주요 우울 삽화 (MDE)를 가졌다 (현재 삽화 제외).

[0290] 7. 대상체는 스크리닝 및 개방-표지 단계의 제1일 (투여 전)에 ≥32의 MADRS 총 스코어 및 ≥22의 HAM-D 총 스코어를 가졌다.

[0291] 8. 대상체는 연구 완료 후까지 임의의 항우울제, 불안완화제, 불면증, 정신자극제, 또는 처방 오피오이드 요법의 시작을 기꺼이 지연하였다.

[0292] 9. 정신요법을 받은 대상체는 제1일 전에 적어도 60일 동안 규칙적 스케쥴로 요법을 받았어야 했다.

[0293] 10. 여성 대상체는 폐경기 (대안적인 의학적 원인 없이 12개월 동안 월경이 없는 것으로 정의되고 여포 자극 호르몬 [FSH] >40 mIU/mL에 의해 확인됨), 외과적으로 불임상태 (자궁절제술 또는 양측 난소절제술)이거나, 또는 임신 위험을 수반하는 성관계에 관여하지 않는 경우를 제외하고, 연구에 참여 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 30일 동안 하기 매우 효과적인 피임 방법 중 하나를 사용하는데 동의하였다:

[0294] - 배란 억제와 연관된 조합된 (에스트로겐 및 프로게스토겐 함유) 경구, 질내 또는 경피 호르몬 피임

[0295] - 배란 억제와 연관된 경구, 주사가능한 또는 이식가능한 프로게스토겐-단독 호르몬 피임

[0296] - 자궁내 장치

[0297] - 자궁내 호르몬-방출 시스템

[0298] - 양측 난관 결찰/폐색

[0299] - 정관절단술을 받은 파트너.

[0300] 11. 남성 대상체는 대상체가 임신 위험을 수반하는 성관계에 관여하지 않는 경우를 제외하고, 연구의 지속기간 동안 및 연구 약물의 마지막 용량을 받은 후 5일 동안 허용되는 효과적인 피임 방법을 사용하는데 동의하였다. 남성에게 허용되는 효과적인 피임 방법은 정관절단술, 또는 여성 파트너(들)가 임신가능성이 있는 경우 매우 효과적인 여성 피임 방법과 함께 사용되는 살정제를 갖는 콘돔을 포함한다 (허용되는 피임 방법에 대한 포함 기준 #10 참조).

[0301] 12. 남성 대상체는 연구의 지속기간 동안 및 연구 약물의 마지막 용량을 받은 후 5일 동안 기꺼이 정자 기증을 자제하였다.

[0302] 13. 대상체는 연구의 지속기간 동안 남용 약물 및 알코올을 절제하는데 동의하였다.

[0303] 제외 기준:

[0304] 하기 기준 중 임의의 것을 충족하는 대상체는 이 연구에 참여할 자격이 없었다:

[0305] 1. 대상체는 MDD의 현재 삽화와 연관된 자살을 시도하였다.

[0306] 2. 대상체는 조사자의 의견으로 이 임상 연구를 완료하거나 참여하는 대상체의 능력을 제한하는 대사, 간, 신장, 혈액, 폐, 심혈관, 위장, 근골격, 피부, 비뇨생식, 신경, 또는 눈, 귀, 코 및 인후 장애, 또는 임의의 다른 급성 또는 만성 상태의 최근 병력 또는 활성 임상적으로 유의한 소견을 가졌다.

[0307] 3. 스크리닝에 체질량 지수 (BMI) ≤18 또는 ≥50 kg/㎡는 제외되었으며; 스크리닝에 40 내지 49 kg/㎡의 BMI는 의학적 동반이환 (예컨대 수면 무호흡, COPD), 병용 약제, 진정제의 사전 내약성에 대한 광범위한 평가를 받았다.

[0308] 4. 대상체는 적어도 4주의 치료 동안 두 가지 상이한 클래스로부터의 현재 주요 우울 삽화 (항정신병약 제외) 내에서 적절한 용량의 항우울제를 사용한 치료에도 불구하고 지속적인 우울 증상으로 정의된 치료-저항성 우울증을 가졌다. 매사추세츠 종합 병원 항우울제 치료 반응 설문지를 이 목적을 위해 사용하였다.

[0309] 5. 대상체는 미주 신경 자극, 전기경련 요법을 받았거나, 현재 주요 우울 삽화 내에서 케타민을 복용하였다.

[0310] 6. 대상체는 제1일 전 60일 이내에 항우울제를 복용하였다.

[0311] 7. 대상체는 제-28일에 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 또는 $GABA_A$ 조정제 (예를 들어, 에스조피클론, 조피클론, 잘레플론 및 졸피뎀)를 복용하고 있었거나, 대상체는 제-28일에 1년 초과 동안 매일 또는 거의 매일 (주당 ≥4회) 이들 작용제를 사용하고 있었다.

[0312] 8. 대상체는 제1일 전 60일로부터 ≥48시간의 반감기를 갖는 임의의 벤조디아제핀 또는 GABA 조정제 (예를 들어, 디아제팜)를 복용하고 있었다.

[0313] 9. 대상체는 제-14일에 비-GABA 항불면증 약제 (예를 들어, 멜라토닌, 베나드릴 [항히스타민제], 트라조돈) 또는 1세대 또는 2세대 (정형/비정형) 항정신병약을 복용하고 있었다.

[0314] 10. 대상체는 제-28일에 규칙적으로 또는 필요에 따라 정신자극제 (예를 들어, 메틸페니데이트, 암페타민) 또는 오피오이드를 복용하고 있었다.

[0315] 11. 대상체는 화합물 1, 알로프레그나놀론 또는 관련 화합물에 대해 공지된 알레르기를 가졌다.

[0316] 12. 대상체는 스크리닝에 또는 투여전 제1일에 양성 임신 테스트를 가졌다.

[0317] 13. 스크리닝에 또는 제1일 (연구 약물의 투여전)에 모유수유 중이던 대상체는 제1일에 연구 약물을 받기 직전부터 각 치료 기간에서 연구 약물의 마지막 용량 후 7일까지 자녀(들)에게 모유 수유를 일시적으로 중단하는데 동의하지 않았다.

[0318] 14. 대상체는 스크리닝에 검출가능한 간염 B 표면 항원, 항-C형 간염 바이러스 (HCV) 및 양성 HCV 바이러스 로드, 또는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 항체를 가졌다.

[0319] 15. 대상체는 스크리닝 또는 기준선 방문에서 임상적으로 유의한 비정상적인 12-리드 ECG를 가졌다. 참고: 남성에서 >450 msec 또는 여성에서 >470 msec의 프리데리시아 방법 (QTcF)을 사용하여 계산된 평균 QT 간격은 연구에서 제외되는 기준이었다.

[0320] 16. 대상체는 조사자 평가에 따라 활동성 정신병을 가졌다.

[0321] 17. 대상체는 발작의 병력을 가졌다.

[0322] 18. 대상체는 양극성 장애, 정신분열병 및/또는 분열정동성 장애의 병력을 가졌다.

[0323] 19. 대상체는 스크리닝 전 12개월에 DSM-5 기준을 사용하여 진단된 경증, 중등도 또는 중증 물질 사용 장애 (벤조디아제핀 포함)의 병력을 가졌다.

[0324] 20. 대상체는 스크리닝 전 30일 이내에 또 다른 조사용 약제 또는 장치에 노출되었다.

[0325] 21. 대상체는 이전에 화합물 1 또는 브렉사놀론 임상 시험에 참여하였다.

[0326] 22. 대상체는 연구 약물의 제1 용량 전 28일 또는 5회 반감기 (둘 중 더 긴쪽) 이내에 시토크롬 P450 (CYP)3A4의 임의의 공지된 강한 억제제를 사용하였거나 임의의 치료 기간 동안 이들을 사용할 계획을 가졌거나, 임의의 치료 기간에 대한 연구 약물의 제1 용량 전 14일 이내에 자몽 주스, 자몽 또는 세비야 오렌지, 또는 이들을 함유하는 제품을 섭취하였거나, 임의의 치료 기간 동안 이들 제품을 섭취할 계획을 가졌다.

[0327] 23. 임의의 화합물 1 치료 기간에 대한 연구 약물의 제1 용량 전 28일 이내에 하기 강한 CYP3A 유도제의 사용:

리팜핀, 카르바마제핀, 엔잘루타미드, 미토탄, 페니토인, 및 세인트 존스 워트.

[0328] 24. 대상체는 스크리닝에 또는 개방-표지 단계에서 투여 전 제1일에 양성 약물 및/또는 알코올 스크린을 가졌다.

[0329] 25. 대상체는 스크리닝으로부터 연구의 지속기간에 걸쳐 언제든지 전신 마취가 필요한 대기 수술 또는 시술을 받을 계획이었다. 의식적 진정이 필요한 시술 및 국소 마취하에 수행되는 외래 시술은 하기 가이드라인에 따라 계획될 수 있었다:

[0330] · 스크리닝으로부터 연구의 지속기간에 걸쳐 각 치료 기간의 제1 용량의 시작전 늦어도 7일까지 및 각 치료 기간의 마지막 용량 후 빨라도 7일까지 의식적 진정이 필요한 시술 (예를 들어, 대장내시경).

[0331] · 국소 마취하에 수행되는 대기 외래 시술은 연구 동안 언제든지 허용되었다.

[0332] 26. 대상체는 스크리닝 전 지난 1년 이내에 임의의 유형의 암 (기저 세포 암종 및 제자리 흑색종 제외)으로 진단 및/또는 치료를 받았다.

[0333] 27. 대상체는 위 우회로 수술을 받았거나, 위 소매 또는 무릎 밴드를 가졌거나, 위장 통과를 방해하는 임의의 관련 시술을 받았다.

[0334] 28. 대상체는 야간 교대 근무에 규칙적으로 참여하였거나, 임의의 14일 치료 기간 동안 야간 교대 근무를 수행할 것으로 예상되었다 (추적조사 기간 동안 가끔 야간 교대 근무가 허용됨).

[0335] 투여량 및 투여 방식

[0336] 화합물 1은 백색 내지 회백색 분말을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐로 이용가능하였다. 화합물 1 약물 물질 이외에, 화합물 1 캡슐은 부형제로서 크로스카르멜로스 나트륨, 만니톨, 규화 미세결정질 셀룰로스 (SMCC), 콜로이드성 이산화규소 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 함유하였다. 콜로이드성 이산화규소는 SMCC의 구성성분이거나 제형에서 독립형 부형제였다. 화합물 1 캡슐은 30-mg 또는 20-mg 용량으로 경구로 투여되었다.

[0337] 참조 요법, 투여량 및 투여 방식:

[0338] DB 단계에서, 위약을 저녁에 음식과 함께 경구 투여하기 위해 경질 젤라틴 캡슐로 제공하였다.

[0339] 치료의 지속기간:

[0340] 모든 대상체는 OL 단계에서 제1일부터 제14일까지 일일 용량의 화합물 1을 받았다. OL 단계에서 화합물 1에 대한 HAM-D 반응을 나타낸 대상체는 DB 단계에서 40주 동안 6주 추적조사 기간에 의해 분리된 14일 치료 기간에 일일 용량의 화합물 1 또는 위약을 받도록 무작위화되었다 (52주 연구 동안 총 6개의 14일 치료 기간에 대해).

[0341] <표 4>

	스크리닝 기간
연구일	**-28 내지 -1**
방문	**1**
연구 절차	
사전 동의서	X
이중 대상체 체크 (오직 US)[a]	X
포함/제외	X
인구통계	X
병력/가족력	X
SCID-5	X
ICD-10[b]	X
MGH-ATRQ	X
혈청 FSH 테스트[c]	X
전체 신체 검사[d]	X
체중/신장	X
임상 실험실 평가[e]	X
약물 & 알코올 스크린[f]	X
혈청 임신 테스트	X
간염 & HIV 스크린	X
대상체 트레이닝[g]	X
활력 징후[h]	X
12-리드 ECG[i]	X
기준선/스크리닝 C-SSRS	X
HAM-D[j]	X
MADRS	X
CGI-S	X
유해 사건/SAEs[k]	X

[0342]

선행 약제	X

CGI-S - 임상 전반적 인상 - 중증도; C-SSRS = 콜럼비아 자살 중증도 등급 척도; ECG = 심전도; FSH = 여포 자극 호르몬; HAM-D = 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도, 17-항목; HIV = 인간 면역결핍 바이러스; ICD-10 = 질환 및 관련 건강 문제의 국제 통계 분류 버전 10; MADRS = 몽고메리-아스버그 우울증 등급 척도; MGH ATRQ = 매사추세츠 종합 병원 항우울제 치료 반응 설문지; SCID-5 = 정신 장애 진단 및 통계 편람, 제5판에 대한 구조적 임상 인터뷰; SAE = 심각한 유해 사건; US = 미국

[0343]

[0344] [a] US 사이트의 대상체는 또 다른 임상 연구에서 참여에 대한 제외 기준을 충족할 수 있는 대상체를 확인할 의도

를 가지고 고유한 대상체 식별자를 레지스트리에 입력할 권한을 요청받았다.

[0345] [b] 가능한 경우 ICD-10 코드를 수집하였다.

[0346] [c] 혈청 FSH 테스트는 ≥12개월의 자발적 무월경을 갖는 여성 대상체가 폐경기에 대한 프로토콜-정의 기준을 충족하는지 여부를 확인하기 위해 외과적으로 불임이 아닌 여성 대상체에 대한 스크리닝에서 수행하였다.

[0347] [d] 신체 시스템 (예를 들어, 머리, 눈, 귀, 코 및 인후; 심장; 폐; 복부; 및 사지)의 평가를 포함하는 전체 신체 검사를 수행하였다.

[0348] [e] 임상 실험실 시험은 혈액학, 혈청 화학, 응고 및 소변검사를 포함하였다.

[0349] [f] 선택된 남용 약물에 대한 소변 독성학 (실험실 매뉴얼에 따라) 및 알코올에 대한 호흡 시험.

[0350] [g] 대상체는 현장 직원이 연구를 수행하는데 필요한 소프트웨어 애플리케이션 및 장치의 사용에 대해 트레이닝받았다.

[0351] [h] 활력 징후는 구강 온도 (℃), 호흡률, 심박수 및 혈압 (앙와위 및 기립)을 포함하였다. 대상체가 5분 동안 휴식을 취한 후 대략 3분 후 기립 자세를 취한 후 모든 예정된 시점에서 앙와위 자세로 심박수 및 혈압을 수집하였다. 활력 징후는 임상적으로 지시된 바와 같이 조사자의 재량으로 반복하였다.

[0352] [i] 삼중 ECG를 수집하였다.

[0353] [j] HAM-D는 가능한 한 빨리 방문 동안 완료하여야 했다. HAM-D 척도에 대한 평가 타임프레임은 지난 7일 (1주)을 의미하였다.

[0354] [k] 사전 동의서 시점에 시작하여 연구에서 대상체의 참여 지속기간에 걸쳐 유해 사건을 수집하였다.

[0355] <표 5>

	개방-표지						이중-맹검 기간 1				이중-맹검 기간 2				이중-맹검 기간 3				이중-맹검 기간 4				이중-맹검 기간 5				EOS
연구일	1	8 (+1)	15 (+1)	21 (±1)	28 (±1)	42 (±1)	56 (±1)	63 (+1)	70 (+1)	76 (±3)	111 (+3)	118 (+1)	125 (+1)	131 (±3)	166 (+3)	173 (+1)	180 (+1)	186 (±3)	221 (+3)	228 (+1)	235 (+1)	241 (±3)	276 (+3)	283 (+1)	290 (+1)	296 (±3)	331 (±3)
방문	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
치료 기간 일	1	8	15/ EOT[a]	21	28	42	56/ 1[b]	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ ET[a]
연구 절차																											
포함/제외	X																										
MADRS	X																										
대상체 트레이닝[c]	X																										
무작위화							X																				
단축 신체 검사	X			X			X			X	X			X	X			X	X			X	X			X	X
체중	X		X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
임상 실험실 평가[d]	X		X				X		X		X				X		X		X				X		X		X
약물 & 알코올 스크린[e]	X						X				X				X				X				X				
소변 임신 테스트	X		X				X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
활력 징후[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	개방-표지						이중-맹검 기간 1				이중-맹검 기간 2				이중-맹검 기간 3				이중-맹검 기간 4				이중-맹검 기간 5				EOS
연구일	1	8 (+1)	15 (+1)	21 (±1)	28 (±1)	42 (±1)	56 (±1)	63 (+1)	70 (+1)	76 (±3)	111 (+3)	118 (+1)	125 (+1)	131 (±3)	166 (+3)	173 (+1)	180 (+1)	186 (±3)	221 (+3)	228 (+1)	235 (+1)	241 (±3)	276 (+3)	283 (+1)	290 (+1)	296 (±3)	331 (±3)
방문	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
치료 기간 일	1	8	15/ EOT[a]	21	28	42	56/ 1[b]	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ ET[a]
12-리드 ECG[g]	X		X				X		X		X				X		X		X				X		X		X
C-SSRS[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAM-D[i]	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
CGI-S	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
CGI-I		X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
WPAI	X		X			X	X	X			X	X			X	X			X	X			X	X			X (오직 ET)
EQ-5D-5L	X		X				X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X		X
PWC-20			X	X					X	X			X	X			X	X			X	X			X	X	X
혈장 PK[j]		X	X					X	X			X	X			X	X			X	X			X	X		X (오직 ET)
연구 약물 분배	X	X					X	X			X	X			X	X			X	X			X	X			
연구 약물 투여	X (14일 동안 QD)						X (14일 동안 QD)				X (14일 동안 QD)				X (14일 동안 QD)				X (14일 동안 QD)				X (14일 동안 QD)				
연구 약물 회입/반품		X	X					X	X			X	X			X	X			X	X			X	X		
PHQ-9[k]	X (QW)																										

[0356]

	개방-표지						이중-맹검 기간 1				이중-맹검 기간 2				이중-맹검 기간 3				이중-맹검 기간 4				이중-맹검 기간 5				EOS
연구일	1	8 (+1)	15 (+1)	21 (±1)	28 (±1)	42 (±1)	56 (±1)	63 (+1)	70 (+1)	76 (±3)	111 (+3)	118 (+1)	125 (+1)	131 (±3)	166 (+3)	173 (+1)	180 (+1)	186 (±3)	221 (+3)	228 (+1)	235 (+1)	241 (±3)	276 (+3)	283 (+1)	290 (+1)	296 (±3)	331 (±3)
방문	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
치료 기간 일	1	8	15/ EOT[a]	21	28	42	56/ 1[b]	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ 1	8	15/ EOT[a]	21	56/ ET[a]
유해 사건/ SAEs[l]	X																										
병용 약제	X																										

CGI-I = 임상 전반적 인상 - 개선; CGI-S = 임상 전반적 인상 - 중증도; C-SSRS = 콜럼비아 자살 중증도 등급 척도; ECG = 심전도; EOT = 치료 종료; EQ-5D-5L = EuroQol 그룹 5-관점, 5-레벨 설문지; EOS = 연구 종료; ET = 조기 중결; HAM-D = 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도, 17-항목; QD = 1일 1회; QW = 1주 1회; PHQ-9 = 9-항목 환자 건강 설문지; PWC-20 = 20-항목 의사 급단 체크리스트; SAE = 심각한 유해 사건; WPAI = 작업 생산성 및 활동 장애 설문지

[0357]

[0358] [a] 치료를 조기에 중단한 대상체는 가능한 한 빨리, 바람직하게는 치료를 중단한 다음날 치료 종료 (EOT) 방문을 위해 사이트로 사이트로 돌아와야 했다. 추적조사 방문은 치료의 마지막 일에 비해 예정된 바와 같이 일어나야 했다. EOT 방문 후 언제든지, 대상체가 연구를 종결하기로 결정한 경우, 대상체는 조기 종결 (ET) 방문을 위해 돌아와야 했다. EOT 및 ET 방문은 대상체가 연구 약물을 중단하고 클리닉 방문 동안 같은 날에 연구를 종결하는 경우 같은 날에 이루어질 수 있으며; 이 경우, EOT 방문을 위해 예정된 모든 사건을 수행하였다.

[0359] [b] 개방-표지 단계의 완료는 이중-맹검 단계의 첫째날 (연구 제56일, 방문 7)과 일치하였다. 개방-표지 단계에서 SAGE-217 (상기 기준 참조)에 반응을 나타내지 않은 대상체는 이러한 날에 연구를 종결하였다.

[0360] [c] 대상체는 현장 직원이 연구를 수행하는데 필요한 소프트웨어 애플리케이션 및 장치의 사용에 대해 트레이닝받았다.

[0361] [d] 임상 실험실 시험은 혈액학, 혈청 화학, 응고 및 소변검사를 포함하였다.

[0362] [e] 선택된 남용 약물에 대한 소변 독성학 (실험실 매뉴얼에 따라) 및 알코올에 대한 호흡 시험.

[0363] [f] 활력 징후는 구강 온도 (℃), 호흡률, 심박수 및 혈압 (앙와위 및 기립)을 포함하였다. 대상체가 5분 동안 휴식을 취한 후 대략 3분 후 기립 자세를 취한 후 모든 예정된 시점에서 앙와위 자세로 심박수 및 혈압을 수집하였다. 활력 징후는 임상적으로 지시된 바와 같이 조사자의 재량으로 반복하였다.

[0364] [g] 삼중 ECG를 수집하였다. ECG 및 PK 샘플 수집을 같은 날에 수행한 경우, 12-리드 ECG는 PK 샘플 수집 전에 수행하였다.

[0365] [h] "마지막 방문 이후" C-SSRS 양식을 완료하였다.

[0366] [i] HAM-D는 가능한 한 빨리 방문 동안 완료하여야 했다. HAM-D 척도에 대한 평가 타임프레임은 이중-맹검 단계의 제56일/제1일, 개방-표지 단계의 제1일에 대한 "마지막 방문 이후" 및 모든 다른 방문에 지난 7일 (1주)을 의미하였다.

[0367] [j] PK 분석을 위한 혈장 샘플을 클리닉 방문 동안 언제든지 수집하였다. 샘플 수집의 날짜 및 시간 및 마지막 용량 투여의 날짜 및 시간을 기록하여야 했다. ECG 및 PK 샘플 수집을 같은 날에 수행한 경우, 12-리드 ECG는 PK 샘플 수집 전에 수행하였다.

[0368] [k] 모든 PHQ-9 평가를 휴대전화-지원 소프트웨어 애플리케이션을 통해 수행하였다. 대상체는 7일마다 PHQ-9를 취하며; PHQ-9 스코어가 ≥10인 경우, 대상체는 임상의가 투여한 HAM-D에 의해 평가받기 위해 가능한 한 빨리 사이트로 돌아왔다. HAM-D가 이번 방문에서 ≥18인 경우, 대상체는 HAM-D에 의해 재평가받기 위해 7 내지 14일에 사이트로 돌아왔다. 이들 방문에 수행되는 평가에 대해 표 3을 참조한다.

[0369] [l] 사전 동의서 시점에 시작하여 연구에서 대상체의 참여 지속기간에 걸쳐 유해 사건을 수집하였다.

[0370] <표 6>

연구 절차	
단축 신체 검사	X
임상 실험실 평가[a]	X
소변 임신 테스트	X
활력 징후[b]	X
C-SSRS[c]	X
HAM-D[d]	X
CGI-S	X
CGI-I	X
WPAI	X
EQ-5D-5L	X
유해 사건/SAEs[e]	X
병용 약제	X
CGI-I = 임상 전반적 인상 - 개선; CGI-S - 임상 전반적 인상 - 중증도; C- SSRS = 콜럼비아 자살 중증도 등급 척도; ECG = 심전도; EQ-5D-5L = EuroQol 그룹 5-관점, 5-레벨 설문지; HAM-D = 우울증에 대한 해밀턴 등급 척도, 17-항목; SAE = 심각한 유해 사건; WPAI = 작업 생산성 및 활동 장애 설문지	

[0371]

[0372] [a] 임상 실험실 시험은 혈액학, 혈청 화학, 응고 및 소변검사를 포함하였다.

[0373] [b] 활력 징후는 구강 온도 (℃), 호흡률, 심박수 및 혈압 (앙와위 및 기립)을 포함하였다. 대상체가 5분 동안 휴식을 취한 후 대략 3분 후 기립 자세를 취한 후 모든 예정된 시점에서 앙와위 자세로 심박수 및 혈압을 수집하였다. 활력 징후는 임상적으로 지시된 바와 같이 조사자의 재량으로 반복하였다.

[0374] [c] "마지막 방문 이후" C-SSRS 양식을 완료하였다.

[0375] [d] HAM-D는 가능한 한 빨리 방문 동안 완료하여야 했다. HAM-D 척도에 대한 평가 타임프레임은 "마지막 방문 이후"를 의미하였다.

[0376] [e] 사전 동의서 시점에 시작하여 연구에서 대상체의 참여 지속기간에 걸쳐 유해 사건을 수집하였다.

[0377] 실시예 4

[0378] 인지 결핍은 우울증 및 불안, 예를 들어 주요 우울 장애 (MDD)를 가진 개인에서 발생할 수 있다. 화합물 1을 받은 대상체를 인지 시험 또는 있는 경우 인지 변화에 대한 코그스테이트(Cogstate) 시험의 배터리를 사용하여 평가하였다.

[0379] 코그스테이트 시험은 특정 인지 구역을 측정하도록 설계할 수 있으며, 함께 그룹화하여 연구 설계 및 집단의 고유한 요건을 기준으로 주문형 배터리를 형성할 수 있다. 코그스테이트 시험의 예는 다음과 같았다:

[0380] 행동 패턴 분리 물체(Behavioral Pattern Separation Object) 시험은 물체의 사진을 사용하여 인식 기억을 측정하였다. 참가자는 공통 물체의 일련의 사진을 제공받으며, 각 물체가 실내 또는 실외에서 사용되는지 여부를 결정하여야 했다. 그 후, 참가자는 물체의 사진을 제공받으며, 물체가 이미 보여준 사진과 동일한지, 유사한지 또는 상이한지 여부를 회상하여야 했다.

[0381] 연속 쌍별 연합 학습(Continuous Paired Associate Learning) 시험은 쌍별 연합 학습 패러다임을 사용하여 시각적 기억을 측정하였다. 이 시험에서, 참가자는 스크린 상의 상이한 위치 아래에 숨겨진 그림을 학습 및 기억하여야 했다. 시험의 제1 단계에서, 사전-시험 온-스크린 지침은 "이들 그림은 어떤 위치에 속합니까"라고 물

었다. 스크린의 중앙에 그림이 표시되었다. 참가자는 그림의 주변 위치를 탭하고, 그 위치를 기억하여야 했다. 시험의 제2 단계 동안, 동일한 그림이 스크린의 중앙에 표시되었으나, 각 그림의 주변 위치는 숨겨졌다. 참가자는 그림이 이전에 나타난 주변 위치를 탭하여야 했다.

[0382] 검출 시험은 단순한 반응 시간 패러다임을 사용하여 처리 속도를 측정하였다. 온-스크린 지침은 "카드를 뒤집었습니까?"라고 물었다. 플레잉 카드는 스크린의 중앙에 아래를 향하도록 표시되었다. 카드가 뒤집혀서 앞면이 위로 향하게 하였다. 카드를 뒤집자마자 참가자는 "예"를 눌러야 했다. 참가자는 가능한 한 신속하게 작업하고 가능한 한 정확하도록 권장되었다.

[0383] 얼굴 이름 연합 기억 검사는 실제 얼굴의 사진을 사용하여 연합 기억을 측정하였다. 참가자는 일련의 얼굴 사진 및 이름을 제공받았으며, 각 얼굴은 이름과 쌍을 이루었다. 참가자는 얼굴-이름 쌍을 기억하여야 했다.

[0384] 반응-비반응(Go-No Go) 시험은 반응 억제의 척도이며, 플레잉 카드 자극을 사용한 잘-검증된 인식 반응 시간 패러다임을 사용하였다. 이 시험에서, 플레잉 카드는 모두 빨간색 또는 검은색 조커였다. 대상체에게 스크린의 중앙에 표시된 카드가 검은색인지 여부를 물었다. 대상체는 조커 카드가 검은색이면 예(Yes) 키를 누르고, 빨간색이면 응답을 보류하였다 (즉, 응답하지 않음).

[0385] 그로톤(Groton) 미로 학습 시험은 미로 학습 패러다임을 사용하여 실행 기능을 측정하였다. 스크린 상에 10 x 10 그리드의 타일이 참가자에게 제공되었다. 이들 타일 중에 28-단계 경로가 숨겨져 있었다. 청색 타일은 시작을 나타내고, 빨간색 원이 있는 타일은 피니시를 나타내었다. 참가자는 현재 위치 옆에 있는 타일을 터치하여 처음부터 끝까지 한 번에 한 단계씩 이동하여야 했다. 올바르게 이동하면 녹색 체크마크가 나타나고 이동이 잘못되면 빨간색 십자가가 표시되었다. 완료되면 시험을 반복하기 위해 시작 위치로 돌아가고 방금 완료한 경로를 기억하도록 시도하여야 했다.

[0386] 확인 시험은 선택 반응 시간 패러다임을 사용하여 주의력을 측정하였다. 온-스크린 지침은 "카드가 빨간색입니까?"라고 물었다. 플레잉 카드는 스크린의 중앙에 아래를 향하도록 표시되었다. 카드가 뒤집혀서 앞면이 위로 향하게 하였다. 카드를 뒤집자마자 참가자는 카드가 빨간색인지 아닌지 결정하여야 했다. 빨간색이면 참가자는 "예"를 눌러야 하고, 빨간색이 아니면 참가자는 "아니오"를 눌러야 했다. 참가자는 가능한 한 신속하게 작업하고 가능한 한 정확하도록 권장되었다.

[0387] 국제 쇼핑 목록 시험은 단어 목록 학습 패러다임을 사용하여 언어 학습을 측정하였다. 참가자는 쇼핑 목록을 읽고 목록으로부터 가능한 한 많은 항목을 기억하고 회상하여야 했다.

[0388] 원 백(One Back) 시험은 n-백 패러다임을 사용하여 작업 기억을 측정하였다. 온-스크린 지침은 "이전 카드가 동일합니까?"라고 물었다. 플레잉 카드는 스크린의 중앙에 위를 향하도록 표시되었다. 참가자는 카드가 이전 카드와 동일한지 여부를 결정하여야 했다. 카드가 동일하면 참가자는 "예"를 눌러야 하고, 카드가 동일하지 않으면 참가자는 "아니오"를 눌러야 했다. 참가자는 가능한 한 신속하게 작업하고 가능한 한 정확하도록 권장되었다.

[0389] 원 카드 학습 시험은 패턴 분리 패러다임을 사용하여 시각적 기억을 측정하였다. 온-스크린 지침은 "이 시험에서 이 카드를 본 적이 있습니까?"라고 물었다. 플레잉 카드는 스크린의 중앙에 위를 향하도록 표시되었고, 참가자는 이 시험에서 카드를 본 적이 있는지 여부를 결정하여야 했다. 참가자는 가능한 한 신속하게 작업하고 가능한 한 정확하도록 권장되었다.

[0390] 세트-이동(Set-Shifting) 시험은 실행 기능을 측정하기 위해 세트 이동 패러다임을 사용하였다. 온-스크린 지침은 "이것이 표적 카드입니까?"라고 물었다. 플레잉 카드는 스크린의 중앙에 단어 "숫자" 또는 "색상"으로 위를 향하도록 표시되었다. 단어가 "색상"이면 참가자는 표적 카드가 검은색 또는 빨간색인지 추측하여야 했다. 단어가 "숫자"인 경우 참가자는 카드에 표시된 현재 숫자가 올바른지 추측하여야 했다. 시험을 시작할 때, 참가자는 현재 카드가 표적 카드인지 여부를 단순히 추측하기만 하면 되었다. 카드가 표적 카드라고 생각하면 참가자는 "예"를 눌러야 했다. 카드가 표적 카드가 아니라고 생각하면 참가자는 "아니오"를 눌러야 했다. 참가자가 추측을 하면 피드백이 제공되고 올바른 응답이 이루어질 때까지 다음 카드가 표시되지 않았다. 참가자가 카드 세트를 통과하면 숨겨진 규칙이 변경되었다 (예를 들어, 한 색상에서 다른 색상으로 [차원내 이동] 또는 색상에서 숫자로 [차원외 이동]). 참가자는 이들 세트-이동이 발생할 때 알림을 받지 않으며 시험을 진행하려면 새로운 표적 규칙을 학습하여야 했다. 참가자는 가능한 한 신속하게 작업하고 가능한 한 정확하도록 권장되었다.

[0391] 사회-정서 인지 시험은 이상한(odd-man out) 패러다임을 사용하여 정서 인식을 측정하였다. 온-스크린 지침은

"이상한 것(odd one out)을 누르십시오"라고 물었다. 스크린에 4개의 그림이 표시되었다. 이들 그림 중 하나는 다른 그림과 상이하고, 참가자는 어떤 그림이 상이한지 결정하고 해당 그림을 탭하여야 했다. 참가자는 가능한 한 신속하게 작업하고 가능한 한 정확하도록 권장되었다.

[0392] 투 백(Two Back) 시험은 n-백 패러다임을 사용하여 작업 기억을 측정하였다. 온-스크린 지침은 "이 카드가 이전에 두 장의 카드에 표시된 카드와 동일한가요?"라고 물었다. 플레잉 카드는 스크린의 중앙에 위를 향하도록 표시되었다. 참가자는 카드가 이전에 두 장의 카드에 표시된 카드와 동일한지 여부를 결정하여야 했다. 카드가 동일하면 참가자는 "예"를 눌러야 하고, 카드가 동일하지 않으면 참가자는 "아니오"를 눌러야 했다. 참가자는 가능한 한 신속하게 작업하고 가능한 한 정확하도록 권장되었다.

[0393] 화합물 1을 받은 대상체에서 인지 감퇴, 결핍 또는 개선을 평가하기 위해, 시험의 배터리, 예컨대 표 7에 표시된 배터리를 인지를 평가하기 위해 사용할 수 있었다.

[0394] <표 7>

코그스테이트 배터리에서 전산화 인지 시험의 세부사항

코그스테이트 시험	시험 요건	이론적 인지 모델	평가된 주요 인지 도메인	타당성을 입증하는 참고문헌
추천된 시험				
검출 시험	시각적 자극 변화에 대해 가능한 한 신속하게 반응함	단순한 반응 시간	정신운동 기능	1-3
확인 시험	시각적 자극의 물리적 특징에 대해 가능한 한 신속하게 결정함	선택 반응 시간	시각적 주의력	1-3
지연된 회상을 사용한 국제 쇼핑 목록 시험	세 번의 시도에서 12개의 단어 세트를 학습하고 회상한 다음, 지연 후에 이 목록을 회상함	언어 목록 학습 및 지연된 회상	언어 삽화적 기억	2,4-6
그로톤 미로 학습 시험	동일한 타일의 10 x 10 매트릭스 아래에 숨겨진 경로를 찾아서 학습함	숨겨진 경로 미로 학습	실행 기능	2,4-6

[0395]

[0396] 대상체는 화합물 1의 투여 전에, 화합물 1의 투여 동안 및 화합물 1의 투여 후에 코그스테이트 시험의 배터리로 평가할 수 있었다.

[0397] 표 7에 인용된 참고문헌:

[0398] 1. Davis MT, DellaGioia N, Matuskey D, et al. Preliminary evidence concerning the pattern and magnitude of cognitive dysfunction in major depressive disorder using cogstate measures. J Affect Disord. 2017;218. doi:10.1016/j.jad.2017.04.064

[0399] 2. Holmes SE, Scheinost D, Finnema SJ, et al. Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. Nat Commun. 2019;10(1):1529. doi:10.1038/s41467-019-09562-7

[0400] 3. Olver JS, Ignatiadis S, Maruff P, Burrows GD, Norman TR. Quetiapine augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants. Hum Psychopharmacol. 2008;23(8):653-660. doi:10.1002/hup.970

[0401] 4. Galvez V, Li A, Huggins C, et al. Repeated intranasal ketamine for treatment- resistant depression - the way to go ? Results from a pilot randomised controlled trial. 2018. doi:10.1177/0269881118760660

[0402] 5. Hashimoto K, Yoshida T, Ishikawa M, et al. Increased serum levels of serine enantiomers in patients with depression. Acta Neuropsychiatr. 2015;(November):1-6. doi:10.1017/neu.2015.59

[0403] 6. Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, et al. Decreased serum levels of mature brain-derived

neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. PLoS One. 2012;7(8):e42676. doi:10.1371/journal.pone.0042676

[0404] 균등물 및 범위

[0405] 청구범위에서, 단수형태, 예컨대 "하나"는 반대로 나타내거나 문맥에서 달리 명백하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 반대로 나타내거나 문맥에서 달리 명백하지 않는 한 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나 사용되거나 또는 달리 관련이 있는 경우 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나 사용되거나 또는 달리 관련이 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나 사용되거나 또는 달리 관련이 있는 실시양태를 포함한다.

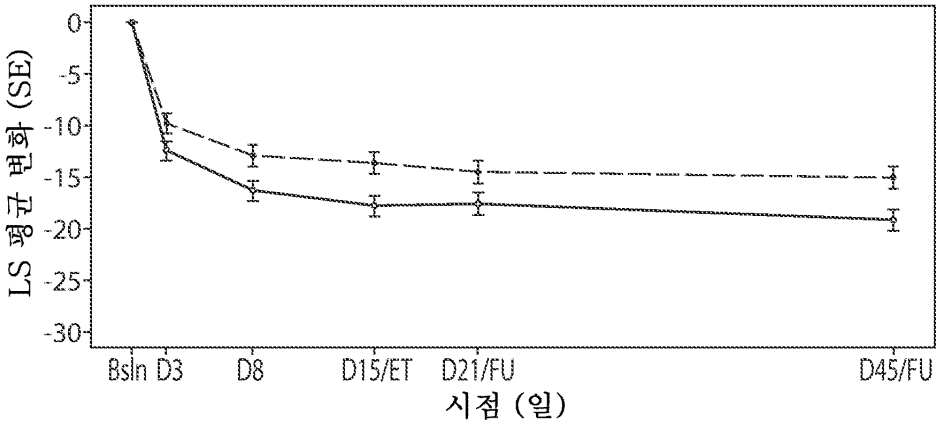
[0406] 또한, 본 발명은 나열된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절 및 설명 용어가 또 다른 청구항으로 도입되는 모든 변동, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 종속된 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속된 임의의 다른 청구항에서 발견된 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 예를 들어 마쿠쉬 그룹 형식으로 요소가 목록에 표시되는 경우, 요소들의 각 서브그룹이 또한 개시되어 있고, 임의의 요소(들)가 그룹으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 특정 실시양태 또는 본 발명의 측면은 이러한 요소 및/또는 특징으로 이루어지거나 본질적으로 이루어진다는 것을 이해해야 한다. 단순화를 위해, 이러한 실시양태는 본원에 이런 말로 구체적으로 기재되어 있지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방형으로 의도되고 추가 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 점에 유의한다. 범위가 제공되는 경우, 종점이 포함된다. 또한, 달리 나타내거나 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해에서 달리 명백하지 않는 한, 범위로 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위범위를 문맥상 달리 명시되지 않는 한 범위 하한 단위의 10 분의 1로 가정할 수 있다.

[0407] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 논문 및 다른 간행물을 언급하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌 및 본 명세서 사이에 충돌이 있는 경우, 본 명세서가 우선한다. 또한, 종래 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정 실시양태는 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 제외가 본원에 명시적으로 기재되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정 실시양태는 종래 기술의 존재와 관련이 있는지 여부에 관계없이 임의의 이유로 임의의 청구항으로부터 제외될 수 있다.

[0408] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 특정 실시양태에 대한 많은 균등물을 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범위는 상기 설명으로 제한되는 것으로 의도되는 것이 아니라 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이 설명에 대한 다양한 변경 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같이 본 발명의 취지 또는 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

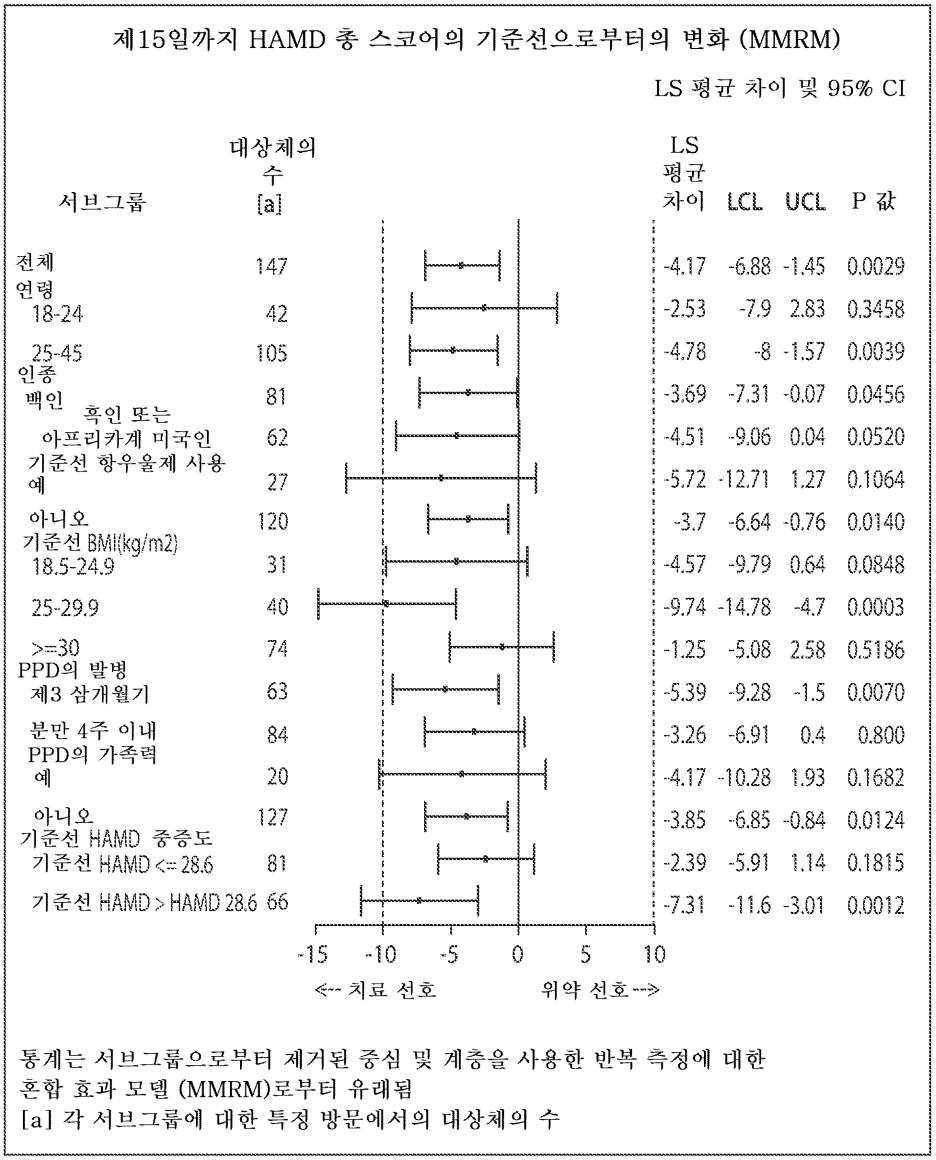
도면

도면1



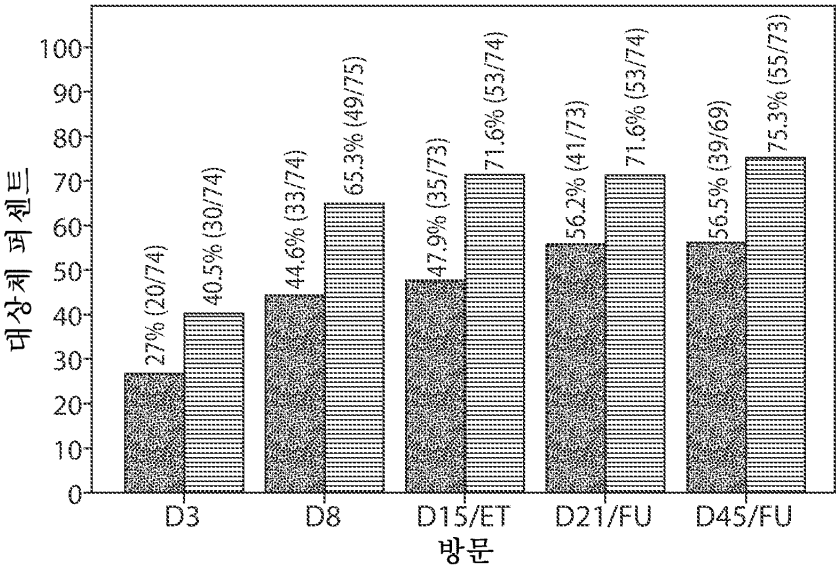
실선은 화합물 1을 나타내고; 점선은 위약을 나타낸다.

도면2



통계는 서브그룹으로부터 제거된 중심 및 계층을 사용한 반복 측정에 대한 혼합 효과 모델 (MMRM)로부터 유래됨
[a] 각 서브그룹에 대한 특정 방문에서의 대상체의 수

도면3

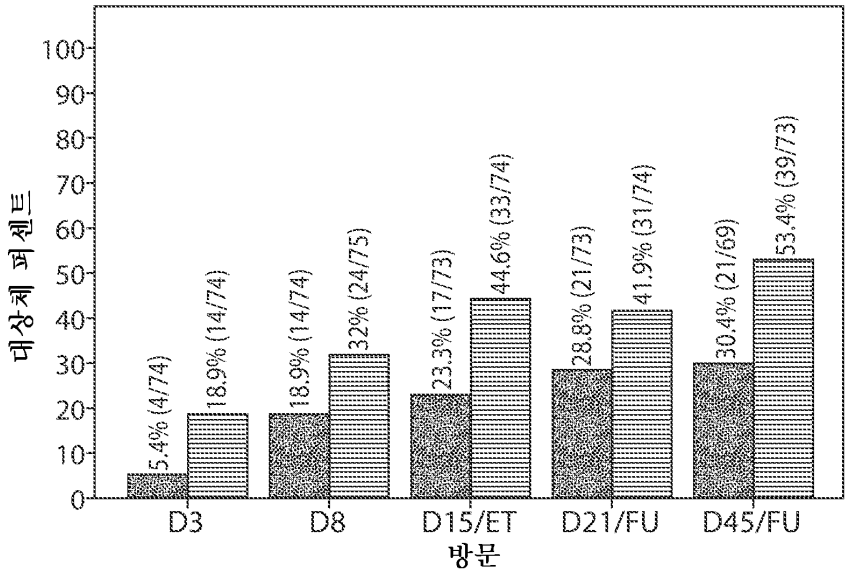


왼쪽 막대는 각 방문 시점에 위약에 해당하고, 오른쪽 막대는 화합물 1에 해당한다.

화합물 1 vs. 위약 (GEE 모델)

1.79	2.31	2.63	1.85	2.28	승산비
(0.89, 3.60)	(1.19, 4.46)	(1.34, 5.16)	(0.94, 3.64)	(1.13, 4.61)	95% CI
0.1017	0.0130	0.0050	0.0771	0.0220	P 값

도면4

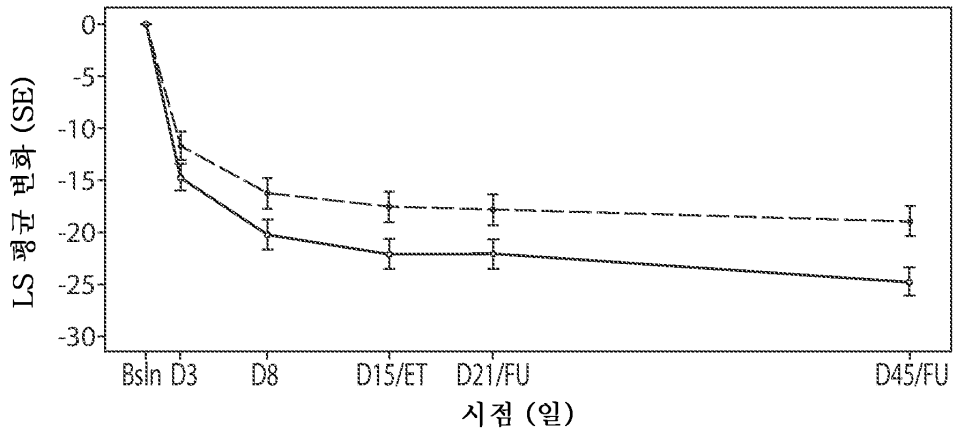


왼쪽 막대는 각 방문 시점에 위약에 해당하고, 오른쪽 막대는 화합물 1에 해당한다.

화합물 1 vs. 위약 (GEE 모델)

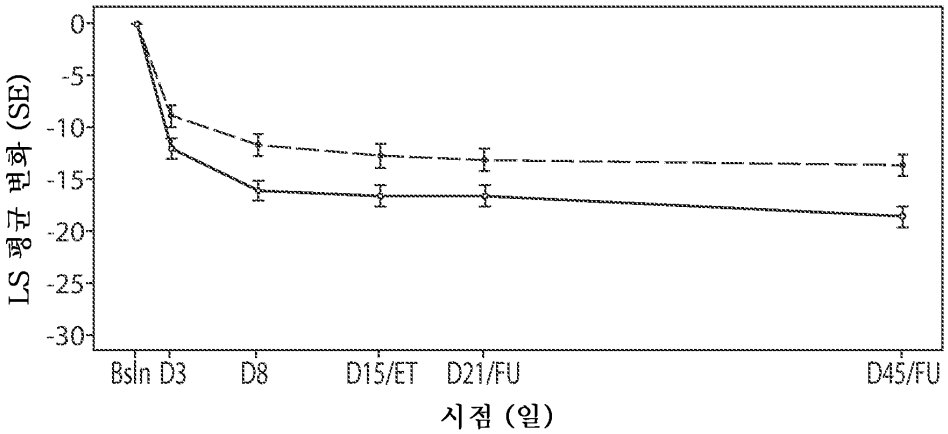
3.85	1.89	2.50	1.56	2.48	승산비
(1.22, 12.10)	(0.87, 4.08)	(1.22, 5.11)	(0.77, 3.15)	(1.24, 4.98)	95% CI
0.0212	0.1067	0.0122	0.2130	0.0102	P 값

도면5



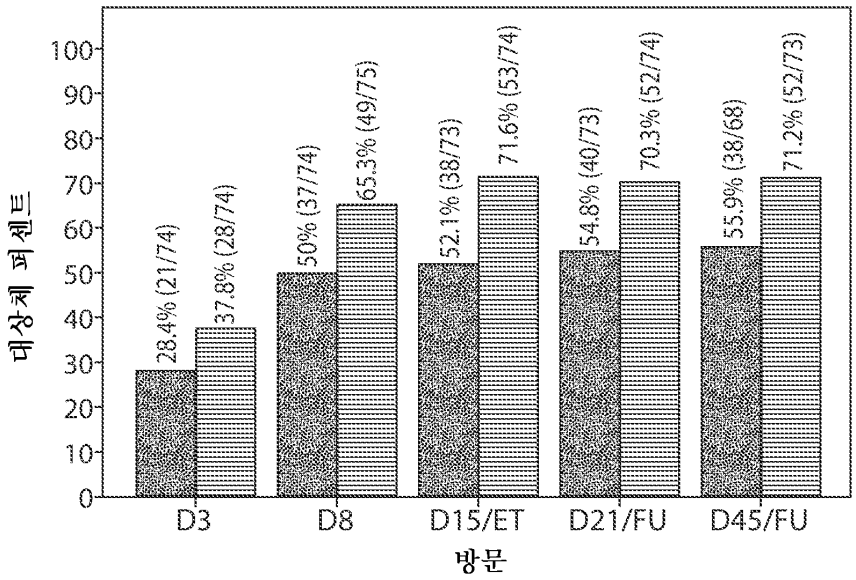
실선은 화합물 1을 나타내고; 점선은 위약을 나타낸다.

도면6



실선은 화합물 1을 나타내고; 점선은 위약을 나타낸다.

도면7

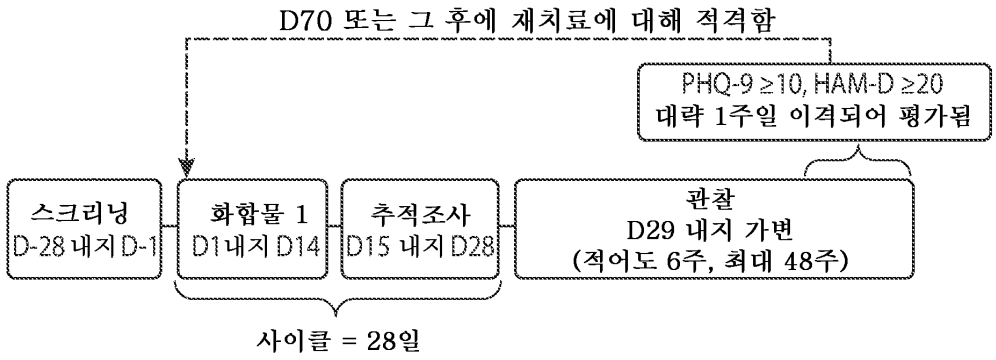


왼쪽 막대는 각 방문 시점에 위약에 해당하고, 오른쪽 막대는 화합물 1에 해당한다.

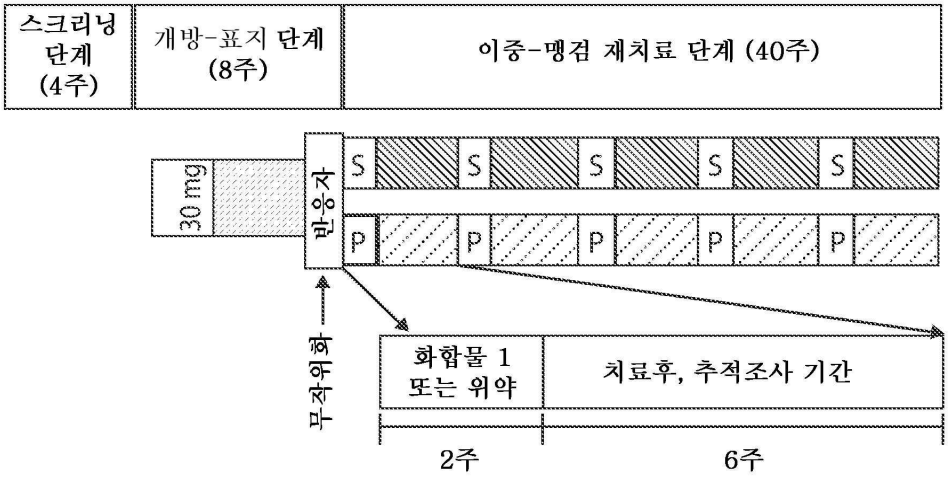
화합물 1 vs. 위약 (GEE 모델)

1.40	1.77	2.15	1.79	1.75	승산비
(0.70, 2.80)	(0.90, 3.45)	(1.09, 4.27)	(0.91, 3.53)	(0.87, 3.49)	95% CI
0.3430	0.0957	0.0280	0.0940	0.1140	P 값

도면8



도면9


스크리닝 단계 (4주)
개방-표지 단계 (8주)
이중-맹검 재치료 단계 (40주)
30 mg
받은 자
S
P
무작위화
화합물 1 또는 위약
치료후, 추적조사 기간
2주
6주