



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월30일  
(11) 등록번호 10-2171965  
(24) 등록일자 2020년10월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 33/74 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)  
G01N 30/72 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
G01N 33/74 (2013.01)  
A61K 31/343 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7016680(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년01월25일  
심사청구일자 2019년07월10일
- (85) 번역문제출일자 2019년06월11일
- (65) 공개번호 10-2019-0069617
- (43) 공개일자 2019년06월19일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7024907  
원출원일자(국제) 2013년01월25일  
심사청구일자 2018년09월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/023315
- (87) 국제공개번호 WO 2013/112951  
국제공개일자 2013년08월01일
- (30) 우선권주장  
61/590,974 2012년01월26일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
S. W. LOCKLEY 외., "Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects", Journal of endocrinology, 2000, Vol. 164, pp. R1-R6.\*  
Current Opinion in Investigational Drugs, 2009, Vol. 10, No. 7, pp. 691-701  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
만다 파마슈티칼즈, 인코퍼레이티드.  
미국 워싱턴 디씨 20037 펜실베니아 예비뉴 언더블유 2200 수트 300-이
- (72) 발명자  
드레스맨, 마를렌, 미셸  
미국 메릴랜드 20874 저먼타운 레드 록스 드라이브 18005  
리카멜레, 루이스, 윌리엄  
미국 메릴랜드 20854 포토맥 던스터 레인 2270  
폴리메로포올로스, 미하엘, 에이치.  
미국 메릴랜드 20854 포토맥 리지 미스트 테라스 11300
- (74) 대리인  
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 3 항

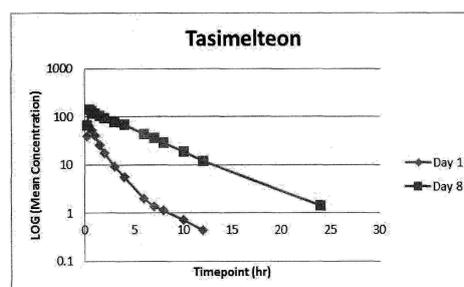
심사관 : 양경식

(54) 발명의 명칭 일주기 리듬 장애의 치료

(57) 요약

본 발명의 실시형태는, 손상된 광 감수 환자(light perception impaired patients), 예를 들어, 맹인 환자를 포함하는 환자에 프리 러닝 일주기 리듬(free running circadian rhythms)의 치료에서 멜라토닌 작용제의 용도, 및 일주기 리듬을 측정하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

*G01N 30/7233* (2013.01)  
*G01N 33/6896* (2013.01)  
*G01N 2800/2864* (2013.01)

(30) 우선권주장

61/640,067	2012년04월30일	미국(US)
61/650,458	2012년05월22일	미국(US)
61/650,455	2012년05월22일	미국(US)
61/714,149	2012년10월15일	미국(US)
61/738,985	2012년12월18일	미국(US)
61/738,987	2012년12월18일	미국(US)
61/755,896	2013년01월23일	미국(US)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

프리 러닝 일주기 리듬(free running circadian rhythms) 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 타시멜테온을 포함하는 조성물로서,

상기 타시멜테온은, 수면 시간 전에 매일 1회 20 - 50mg/d의 투여량으로 환자의 체내에 투여되어 상기 환자의 일주기 주기 리듬을 24 시간 일주기 리듬으로 동조시키고, 상기 24 시간 일주기 리듬을 유지시키는, 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 타시멜테온의 투여량은 20mg/d인, 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 치료는, 상기 환자의 소변 aMT6s 아크로페이즈가 타겟 깨어있는 시간(target wake time) 전 5.5 시간 내 및 타겟 깨어있는 시간 후 2.5 시간 내에 있는 것으로 예측되는 날에 개시하는 것인, 조성물.

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

- 청구항 12
- 삭제
- 청구항 13
- 삭제
- 청구항 14
- 삭제
- 청구항 15
- 삭제
- 청구항 16
- 삭제
- 청구항 17
- 삭제
- 청구항 18
- 삭제
- 청구항 19
- 삭제
- 청구항 20
- 삭제
- 청구항 21
- 삭제
- 청구항 22
- 삭제
- 청구항 23
- 삭제
- 청구항 24
- 삭제
- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제

- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제
- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제
- 청구항 41
- 삭제
- 청구항 42
- 삭제
- 청구항 43
- 삭제

- 청구항 44
- 삭제
- 청구항 45
- 삭제
- 청구항 46
- 삭제
- 청구항 47
- 삭제
- 청구항 48
- 삭제
- 청구항 49
- 삭제
- 청구항 50
- 삭제
- 청구항 51
- 삭제
- 청구항 52
- 삭제
- 청구항 53
- 삭제
- 청구항 54
- 삭제
- 청구항 55
- 삭제
- 청구항 56
- 삭제
- 청구항 57
- 삭제
- 청구항 58
- 삭제
- 청구항 59
- 삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련된 출원의 교차-참조

[0002] \*본 출원은, 이의 각각의 전체가 본원의 참고문헌으로 포함되는, 공동-계류중인 US 가출원 번호, 2012년 1월 26일에 출원된 제61/590,974호, 2012년 4월 30일에 출원된 제61/640,067호, 2012년 5월 22일에 출원된 제61/650,455호, 2012년 5월 22일에 출원된 제61/650,458호, 2012년 10월 15일에 출원된 제61/714,149호, 2012년 12월 18일에 출원된 제61/738,985호, 2012년 12월 18일에 출원된 제61/738,987호, 및 2013년 1월 23일에 출원된 제61/755,896호의 이익을 청구한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명의 실시형태는, 일주기 리듬 장애(circadian rhythm disorders, CRDs)의 분야, 및 보다 특히 Non-24 시간 장애(Non-24 Hour Disorder, Non-24)로 고통받는 사람에게, 일주기 리듬의 동조(entrainment)에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0006] 본 발명의 배경

[0007] 주요한 생체 시계(master body clock)는, 일주기 변화를 나타내는, 특정한 호르몬 및 물질 대사의 리듬, 수면-각성 주기(sleep-wake cycles), 체온, 각성(alertness) 및 실행을 포함하는, 매일의 리듬(daily rhythms)을 나타내는 생리학(physiology), 행동(behavior) 및 신진대사의 많은 측면의 시기(timing)를 조절한다. 시교차 상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)으로부터의 생산량은, 시상하부, 뇌하수체 및 부신에서 효과를 통해 코르티솔 분비(cortisol secretion)의 조절 뿐만 아니라, 송방울샘(pineal gland)에 의한 멜라토닌 분비를 포함하는 많은 내분비 리듬(endocrine rhythms)을 조절한다. SCN에 위치한 이러한 주요한 생체 시계는, 대략 24.5 시간의 리듬이 자발적으로 발생한다. 이러한 비-24-시간 리듬은, 망막-시상하부의 관을 통해 상기 SCN에 전달하고, 망막에서 특성화된 세포에 의해 검출되는, 최초의 환경의 시간 신호, 빛에 의한 24 시간 주-야 주기로 각각의 날과 일치된다(These non-24-hour rhythms are synchronized each day to the 24-hour day-night cycle by light, the primary environmental time cue which is detected by specialized cells in the retina and

transmitted to the SCN via the retino-hypothalamic tract). 대부분 완전하게 설명된 개인에서 발생하는 바와 같이, 이러한 광 신호를 감지하는 것에 대한 불능은, 매일 다시 맞춰지고, 24 시간으로 동조(entrainment)를 유지하는, 상기 주요한 생체 시계의 불능을 유도한다.

[0009] Non-24-시간 장애

[0010] Non-24-시간 수면-각성 장애(Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder, N24HSWD) 또는 Non-24-시간 장애로서 또한 언급된, Non-24는, 미국에서 대략 65,000 내지 95,000 명의 사람들 및 유럽에서 대략 140,000 명의 사람에게 영향을 미치는 재정적 지원이 없는 징후(orphan indication)이다. Non-24는, 개인, 어떠한 광 감수(light perception)도 갖지 않는 초기의 맹인이, 상기 24 시간 주/야 주기로 이들의 내인성 일주기 페이스메이커(endogenous circadian pacemaker)를 일치시킬 수 없는 경우에 발생한다. 표준 시계(synchronizer)로서의 빛이 없고, 생체 시계의 주기가 일반적으로 24 시간보다 더 오래 걸리고, Non-24 를 갖는 개인은, 각각의 날의 뒤로 이동하는 잠을 개시하도록 만드는 이들의 일주기를 경험한다. Non-24를 갖는 개인은, 하루 동안에 깨있는 것을 유지하는 것이 어려움을 동반하고, 비정상적인 수면 패턴을 갖는다. Non-24는, 이러한 개인의 사회적 및 직업적 상관관계에 영향을 주는 만성 효과를 갖는, 중요한 장애를 유도한다.

[0012] 원하는 시간에서의 수면 문제에 더하여, Non-24을 갖는 개인은, 주로 낮잠을 결과적으로 야기하는, 과도한 주간 졸음을 경험한다.

[0014] 밤시간 수면 불편(nighttime sleep complaints) 및/또는 낮시간 수면 불편의 심각성은, 상기 주기에서, 상기 개인적인 생체 시간이 이들의 사회적, 작업, 또는 수면 스케줄에 대한 것인 경우에 따라 다양하다. 상기 시계의 "프리 러닝(free running)"은, 24 시간 주기(circadian)가, 잠을 개시하도록 유도하는 일주기가, 상기 주기가 이 자체로 반복될 때까지 조금씩(평균 약 15 분) 각각의 날을 지속적으로 이동하는, 대략 1 내지 4 달의 반복 주기, 일주기 주기를 결과적으로 야기한다. 처음에, 상기 일주기 사이클(circadian cycle)이 24 h 주-야 주기와 일치하지 않는(desynchronous) 경우에, Non-24를 갖는 개인은, 잠드는데 어려움을 갖는다(individuals with Non-24 have difficulty initiating sleep). 시간이 진행됨에 따라, 이러한 개인의 내부의 일주기 리듬은, 서서히 밤에 잠드는 것이 실질적으로 불가능하고, 주간 시간 동안에 극도로의 졸림을 유도하는, 24 h 주-야 사이클과 함께 동시성의 범위 외의 180 도가 된다(As time progresses, the internal circadian rhythms of these individuals becomes 180 degrees out of synchrony with the 24h day-night cycle, which gradually makes sleeping at night virtually impossible, and leads to extreme sleepiness during daytime hours).

[0016] 결국에, 상기 개인의 수면-각성 주기는 밤과 함께 조절되고, "프리-러닝" 개인은, 통상적인 또는 사회적으로 용인가능한 시간 동안에 잠을 잘 잘 수 있다. 그러나, 상기 내부의 일주기 리듬과 24 시간 주-야 주기 사이의 정렬은 오직 일시적이다.

[0018] 주기적인 야간 잠 및 주간 잠에 더하여, 이러한 증상은 체온 및 호르몬 분비에서 해로운 하루의 이동(deleterious daily shifts)을 야기할 수 있고, 물질대사의 붕괴(metabolic disruption)를 야기할 수도 있고, 때때로 우울 증상 및 기분 장애(mood disorder)와 연관된다.

[0020] 미국에서 완전하게 설명된 사람의 50 내지 75 %(대략 65,000 내지 95,000 명)가 Non-24를 가지는 것으로 추정된다. 이러한 증상은 눈이 보이는 사람에게 또한 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 케이스는 이러한 인구(population)에서 보기 드물게 보고되어 있고, 일반적인 인구에서의 Non-24의 진정한 비율은 알려지지 않았다.

[0022] Non-24를 갖는 인구를 위한 궁극적인 치료 목표는, 이들이 주간 동안에 각성을 증가시키고, 밤 동안에 잠을 증가시키도록, 24-시간 하루와 함께 적절한 페이즈 관계 내로 이들을 동조시키거나 일치시키는 것이다(The ultimate treatment goal for individuals with Non-24 is to entrain or synchronize their circadian rhythms into an appropriate phase relationship with the 24-hour day so that they will have increased sleepiness during the night and increased wakefulness during the daytime).

[0024] 타시멜테온

[0025] 타시멜테온은, 두 가지의 높은 친화도 멜라토닌 수용체, Mel1a (MT1R) 및 Mel1b (MT2R)에 특이적으로 결합하는 일주기의 조절자(circadian regulator)이다. 이러한 수용체는, 우리의 수면/각성 주기를 맞추는데 책임이 있고, 상기 뇌의 시신경교차상핵(suprachiasmatic nucleus)에서 높은 밀도로 발견되었다. 타시멜테온은, 일주기 시계의 불일치(desynchronization)를 모의 실험하는, 사전의 임상 실험에서 잠 파라미터를 개선하는 것으로 나타났다. 타시멜테온은, 수백의 개인에게 지금까지 연구되어 왔고, 좋은 내성 프로파일(tolerability

profile)을 나타내었다.

**발명의 내용**

- [0027] 발명의 요약
- [0028] 본 발명의 실시형태는, 타시멜테온이, 이러한 프리 러닝 일주기 리듬이 Non-24와 같이 이 자체로 나타내는, 광 감수 손상된 환자(light perception impaired patients), 예를 들어, 실명 환자를 포함하는, 환자에서, 프리 러닝 일주기 리듬을 치료하는데 사용될 수 있는 발견에 관한 것이다.
- [0030] 이러한 본 발명의 실시형태는 추가적으로, 사람의 일주기 리듬( $\tau$ )을 결정(determining)하기 위한 방법의 발명 및 프리 러닝 일주기 리듬의 치료에 대한 이러한 방법론의 적용에 관한 것이다.
- [0032] 이러한 본 발명의 실시형태는 추가적으로, 만성 조정불량(chronic misalignment)의 가능한 부정적인 건강 효과 뿐만 아니라, 이러한 개인의 사회적 및 직업적 상관관계에 영향을 미치는 만성적인 영향을 갖는, 현저한 장애를 많은 경우에서 유도하는, Non-24의 증상, 특히 예를 들어, 각각의 날의 후에 나중으로 이동하는 잠(sleep drifting later each day), 비정상적인 밤 잠 패턴, 및/또는 하루 동안에 각성을 유지하는 것의 어려움을 갖는 피검자의 치료에 관한 것이다.
- [0034] 따라서, 설명적인 실시형태에서, 본 발명은, 하기를 포함하는, 인간 피검자에게 일주기 기간(circadian period)( $\tau$ )를 결정하는 방법을 포함한다 :
- [0035] a) 적어도 두 번의 수집 기간 동안에 각각의 다수의 규칙적인 수집 간격(collection intervals, CIs) 동안에 상기 환자로부터 적어도 하나의 생물학적 샘플을 수집하는 단계로서, 각각의 수집 기간은 기간 동안에 적어도 48 시간에 있는 것인, 단계;
- [0036] b) 다수의 생물학적 샘플이 각각의 CI 동안에 수집된다면, 주어진 CI 내에서 수집된 모든 샘플을 임의적으로 물리적으로 모으고, 이러한 경우에, 각각의 CI에 대한 수집 시점을 배정하는 단계;
- [0037] c) 상기 각각의 샘플 또는 모여진 샘플에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물(melatonin surrogate)의 양[절대(absolute) 또는 농도]을 측정하는(measuring) 단계;
- [0038] d) 각각의 수집 시점에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 양을 생산의 속도로 임의적으로 전환하는 단계 (optionally converting the amount of melatonin or melatonin surrogate at each Collection Time Point to a rate of production);
- [0039] e) 각각의 날에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 양 또는 생산의, 상기 아크로페이즈를 포함하는, 상기 환자의 사이클을 모형화하기 위해, 각각의 수집 시점에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 생산의 속도 또는 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 양을 분석하는 단계;
- [0040] f)  $\tau$  [이 식에서,  $\tau = 24 + \text{기울기(slope)}$ ]를 결정하기 위해, 연속의 아크로페이즈 결정을 가중 선형 회귀 모델로 맞추는 단계(fitting serial acrophase determinations to a weighted linear regression model in order to determine  $\tau$ , wherein  $\tau = 24 + \text{slope}$ ).
- [0042] 추가적인 설명적인 실시형태에서, Non-24의 증후군을 나타내는 인간 환자를 치료하는 방법이고, 상기 방법은 상기 방법에 의해 상기 환자의  $\tau$ 을 결정하는(determining) 것으로 포함하고, 추가로 하기에 기재된, 만약 상기 환자의  $\tau$ 가 24 시간보다 더 길다면, 멜라토닌 작용제의 유효량을 상기 환자에게 매일 체내 투여함으로써 상기 환자를 치료한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0044] 도 1은, aMT6s 분석을 기초로 프리-러닝 일주기 리듬을 갖지 않도록 결정된 환자에 대한 환자 보고의 예(an example of a patient report for a patient determined not to have a free-running circadian rhythm based on aMT6s analyses)이다.
- 도 2는, aMT6s 분석을 기초로 프리-러닝 일주기 리듬을 갖도록 측정된 환자에 대한 환자 보고의 예이다.
- 도 3은, 코르티솔 분석(cortisol analyses)을 기초로 프리-러닝 일주기 리듬을 갖지 않도록 결정된 환자에 대한 환자 보고의 예이다.

도 4는, 코르티솔 분석을 기초로 프리-러닝 일주기 리듬을 갖도록 결정된 환자에 대한 환자 보고의 예이다.

도 5는, 타시멜테온의 대사 경로 및 몇몇의 이의 대사물질을 나타내는 것이다.

도 6 내지 11은, 타시멜테온, 상기 M9 대사물질, 상기 M11 대사물질, 상기 M12 대사물질, 상기 M13 대사물질, 및 상기 M14 대사물질 각각의 농도에서 타시멜테온 및 플루복사민(flvoxamine)의 공동-투여의 효과를 도표로 나타낸 것이다.

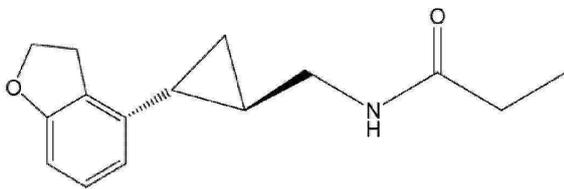
도 12 내지 17은, 타시멜테온, 상기 M9 대사물질, 상기 M11 대사물질, 상기 M12 대사물질, 상기 M13 대사물질, 및 상기 M14 대사물질 각각의 농도에서 흡연(smoking)의 효과를 도표로 나타낸 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0045] 본 발명의 상세한 설명

[0046] 타시멜테온은, 둘 다 본원의 참고문헌으로 포함되는, US 제5856529호 및 US 제20090105333호에 기재되고: 화학식 I의 구조를 갖고, 화학명 : 트랜스-N-[[2-(2,3-디히드로벤조푸란-4-일)시클로프로프-1일]메틸]프로판아미드를 갖는다.

[0047] [화학식 I]



Formula I

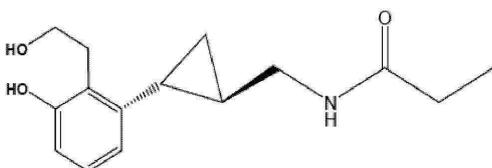
[0048]

[0050] 타시멜테온은 약 78 °C(DSC)의 녹는점을 갖는 백색 내지 황백색의 분말이고, 95 %의 에탄올, 메탄올, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 이소프로판올(isopropanol), 폴리에틸렌 글리콜(PEG-300 및 PEG-400)에서 매우 잘 녹거나 잘 녹고(very soluble or freely soluble), 물에서만 매우 용해되기 어렵다. 물에서 타시멜테온의 포화 용액의 본래의 pH는 8.5이고, 이의 수성 용해도는 pH에 의해 사실상 영향을 받지 않는다. 타시멜테온은 MT1R에 상대적으로 MT2R에 대해 2 내지 4 배의 더 큰 친화도를 갖는다. MT1R에 대한 이의 친화도(K<sub>i</sub>)는 0.3 내지 0.4 이고, MT2R에 대해서는 0.1 내지 0.2이다. 타시멜테온은, 이는 Non-24로 고통받는 환자를 동조시키기 위해, 그 밖의 활성도 중에, 입증되고 있는, 멜라토닌 작용제이기 때문에, 이러한 본 발명의 실행(practice)에서 유용하다.

[0052] 관련된 측면에서, 본 발명은, 상기 멜라토닌 작용제로서 타시멜테온 대사물질의 사용(use)에 관한 것이다. 타시멜테온 대사물질은, 예를 들어, 페놀-카르복실산 유사체(M9) 및 히드록시프로필-페놀 유사체(M11)를 포함한다. 각각은, 타시멜테온의 경구 투여 후에 인간에게 형성된다.

[0054] 명확하게, 본 발명의 측면은, 무정형 또는 결정질 형태에서, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물의 또는 타시멜테온의 염, 용매화합물(solvate), 및 수화물(hydrate)을 포함하는, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물의 또는 타시멜테온의 사용을 포함한다.

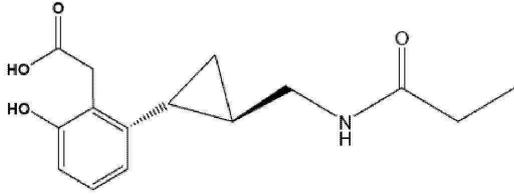
[0055] [화학식 II]



Formula II (M11)

[0056]

[0058] [화학식 III]



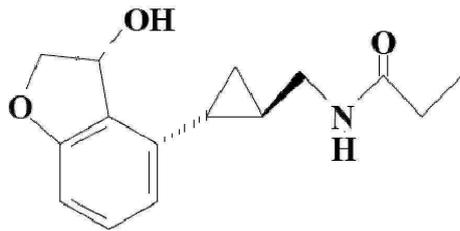
Formula III (M9)

[0059]

[0061] R-트랜스 배열(R-trans configuration)로 본원에 나타내면서도, 본 발명은, 그림에도 불구하고, 이의 입체이성질체, 즉, R-시스(R-cis), S-트랜스(S-trans), 및 S-시스의 사용을 포함한다. 게다가, 본 발명은, 예를 들어, 이러한 화합물의 에스테르를 포함하는, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 또는 타시멜테온의 프로드러그(prodru)의 사용(use)을 포함한다. 하기는 타시멜테온에 대해서 언급할 것이지만, 화학식 II 및 화학식 III의 화합물이 본 발명의 측면의 실습에서 또한 유용한 것으로 이해될 것이다.

[0063] 타시멜테온의 대사물질은, 예를 들어, 본원의 참고문헌으로 포함되는, "Preclinical Pharmacokinetics and Metabolism of BMS-214778, a Novel Melatonin Receptor Agonist" by Vachharajani et al., J. Pharmaceutical Sci., 92(4):760-772에 기재된 것들을 포함한다. 타시멜테온의 활성 대사물질은, 타시멜테온 또는 이의 활성 대사물질의 약제학적으로 허용가능한 염일 수도 있는 바와 같이, 이러한 본 발명의 방법에서 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기의, 화학식 II 및 III의 대사물질에 더하여, 타시멜테온의 대사물질은, 단일수산화된 유사체(monohydroxylated analogs) 화학식 IV의 M13, 화학식 V의 M12, 및 화학식 VI의 M14를 또한 포함한다.

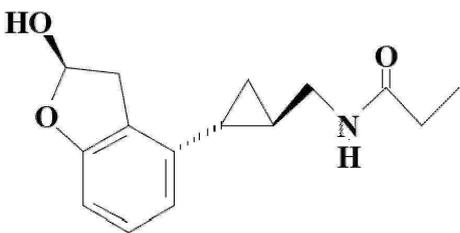
[0064] [화학식 IV]



Formula IV

[0065]

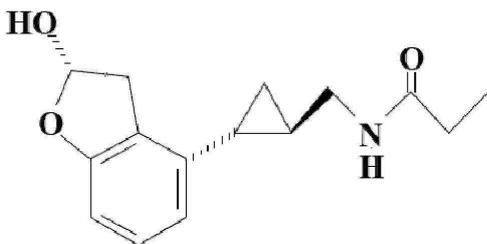
[0067] [화학식 V]



Formula V

[0068]

[0070] [화학식 VI]



Formula VI

[0071]

[0073] 따라서, 본 발명은, 멜라토닌 작용제 유사 타시멜테온 또는 타시멜테온의 활성 대사물질 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 유사, 타시멜테온과 같은 일주기 리듬을 동조시키고 및/또는 페이스 어드밴싱을 할 수 있는

(capable of phase advancing and/or entraining circadian rhythms), 일주기 리듬 조절자[즉, 일주기 리듬 변형자(circadian rhythm modifier)]의 투여에 의해 24 시간 일주기 리듬으로 프리 러닝 일주기 리듬으로 고통받는 환자의 동조를 포함하는 것이, 분명하다.

[0075] 그 밖의 MT1R 및 MT2R 작용제, 즉 멜라토닌 작용제는, 주요한 생체 시계에 유사한 영향을 가질 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 발명은, US 제6,211,225호에 기재된 바와 같은, 멜라토닌, N-[1-(2,3-디히드로벤조푸란-4-일)-피롤리딘-3-일]-N-에틸우레아 및 구조적으로 관련된 화합물, LY-156735 ((R)-N-(2-(6-클로로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)프로필)아세트아미드) (U.S. 특허 제4,997,845호에 나타냄), 아고멜라틴(agomelatine)(N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드)(U.S. 특허 제5,225,442호에 나타냄), 라멜테온(ramelteon)((S)-N-[2-(1,6,7,8-테트라히드로-2H-인데노-[5,4-b] 푸란-8-일)에틸]프로피온아미드), 2-페닐멜라토닌, 8-M-PDOT, 2-아이오도멜라토닌(2-iodomelatonin), 및 6-클로로멜라토닌을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 이러한 것과 같은 멜라토닌의 사용을 추가로 포함한다.

[0077] 추가적인 멜라토닌 작용제는, 참고문헌으로 본원에 포함되는, U.S. 특허 출원 공개 제20050164987호에 기재된 것, 특허: TAK-375 (Kato, K. et al. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000, 3 (Suppl. 1)를 참고하라: Abst P.03.130; 또한 개요 P.03.125 and P.03.127를 참고하라), CGP 52608 (1-(3-알릴-4-옥소티아졸리딘-2-일리덴(ylidene))-4-메트(met)-히로티오세미카르바존(hylthiosemicarbazone))(Missbach et al., J. Biol. Chem. 1996, 271, 13515-22를 참고하라), GR196429(N-[2-[2,3,7,8-테트라히드로-1H-fur-o(2,3-g)인돌-1-일]에틸]아세트아미드)(Beresford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 285, 1239-1245를 참고하라), S20242(N-[2-(7-메톡시 나프(naph)-1-일)에틸]프로피온아미드)(Depres-Brummer et al., Eur. J. Pharmacol. 1998, 347, 57-66를 참고하라), S-23478(Neuropharmacology July 2000를 참고하라), S24268(Naunyn Schmiedeberg's Arch. June 2003를 참고하라), S25150(Naunyn Schmiedeberg's Arch. June 2003를 참고하라), GW-290569, 루진돌(luzindole)(2-벤질-N-아세틸트립타민)(U.S. 특허 제5,093,352호), GR135531(5-메톡시카르보닐아미노-N-아세틸트립트(acetyltrypt)-아민)(U.S. 특허 출원 공개 제20010047016호), Melatonin Research Compound A, 멜라토닌 작용제 A (IMSWorld R&D Focus August 2002를 참고하라), 멜라토닌 유사체 B(Melatonin Analogue B)(Pharmaprojects August 1998를 참고하라), 멜라토닌 유사체 C(Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) January 2002를 참고하라), 멜라토닌 작용제 D (J. Pineal Research November 2000를 참고하라), 멜라토닌 작용제 E (Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) February 2002를 참고하라), 멜라토닌 작용제 F (Reprod. Nutr. Dev. May 1999를 참고하라), 멜라토닌 작용제 G (J. Med. Chem. October 1993를 참고하라), Melatonin Agonist H (Famaco March 2000를 참고하라), 멜라토닌 작용제 I (J. Med. Chem. March 2000를 참고하라), 멜라토닌 유사체 J (Bioorg. Med. Chem. Lett. March 2003를 참고하라), 멜라토닌 유사체 K (MedAd News September 2001를 참고하라), 멜라토닌 유사체 L, AH-001(2-아세트아미도-8-메톡시에트라린(methoxytetralin))(U.S. Patent No. 5,151,446를 참고하라), GG-012 (4-메톡시-2-(메틸렌 프로필아미드)인단)(Drijfhout et al., Eur. J. Pharmacol. 1999, 382, 157-66를 참고하라), Enol-3-IPA, ML-23(N-2,4-디니트로페닐(dinitrophenyl)-5-메톡시-트립타민)(U.S. Patent No. 4,880,826를 참고하라), SL-18.1616, IP-100-9 (US 5580878), 수면 유도 펩티드 A(Sleep Inducing Peptide A), AH-017(U.S. 특허 제5,151,446호를 참고하라), AH-002(8-메톡시-2-프로피온아미도-테트라린(tetralin))(U.S. 특허 제5,151,446호를 참고하라), 및 IP-101을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 직접적으로 또는 간접적으로 활성인 상기 화합물의 대사물질, 프로드러그(prodrugs), 입체이성질체, 다형체, 수화물, 용매 화합물 및 염도 물론 본 발명의 실행에서 사용될 수도 있다.

[0079] MT2R에 대해 2 내지 4 배의 더 큰 특이성을 갖는, 타시멜테온과 비슷한 MT1R 및 MT2R 결합 프로파일을 갖는 멜라토닌 작용제가 바람직하다.

[0081] 타시멜테온은 본 분야에서 알려진 절차에 의해 합성될 수 있다. 4-비닐-2,3-디히드로벤조푸란 시클로프로필 중간물질(intermediate)의 제조는, 이의 전체가 본원의 참고문헌으로 포함된, US7754902에 기재된 바와 같이 실행될 수 있다.

[0083] 프로-드러그, 예를 들어, 에스테르, 및 약제학적으로 허용가능한 염은, 본 분야의 일상적인 기술의 실시에 의해 제조될 수 있다.

[0085] Non-24로 고통받는 환자에게, 상기 멜라토닌 및 코르티솔 일주기 리듬 및 자연적인 주/야 사이클(day/night cycle)은 동시에 일어나지 않게 된다(desynchronized). 예를 들어, 프리-러닝 일주기 리듬으로 고통받는 환자에게, 멜라토닌 및 코르티솔 아크로페이즈(cortisol acrophases)는, 상기 멜라토닌, 코르티솔, 및 주/야 주기가 일시적으로 또 다시 일치하기 전에, 환자의 일주기 리듬의 길이에 따라, 몇 일, 몇 주일, 또는 심지어 몇 달 동

안의 불일치를 결과적으로 나타내는, 각각의, 이전의 하루의 멜라토닌 및 코르티솔 아크로페이즈 전에, 24 시간 초과, 예를 들어, > 24.1 시간으로 발생한다(melatonin and cortisol acrophases occur more than 24 hours, e.g., >24.1 hours, prior to each previous day's melatonin and cortisol acrophase, respectively, resulting in desynchronization for days, weeks, or even months, depending upon the length of a patient's circadian rhythm, before the melatonin, cortisol, and day/night cycles are again temporarily synchronized).

- [0087] 코르티솔의 만성 조정 불량(Chronic misalignment)은, 물질 대사의, 심장병의, 인식의(cognitive), 신경계의, 및 호르몬의 질병과 연관되어 있다. 이러한 장애는 예를 들어, 비만, 우울증, 신경학적 장애를 포함한다.
- [0088]
- [0089] 본 발명은, 상기 멜라토닌 일주기 리듬의 동조가 상기 코르티솔 일주기 리듬의 동조와 연관되어 있음을 보여준다.
- [0091] 따라서, 하나의 측면에서, 본 발명의 설명적인 실시형태는, 멜라토닌 작용제, 특히 타시멜테온 또는 이의 활성 대사물질의 유효량을 환자에게 체내 투여함으로써, 비정상적인 멜라토닌 일주기 리듬 또는 비정상적인 코르티솔 일주기 리듬으로 고통받는 환자를 24 시간 일주기 리듬으로 동조시키는 방법을 제공한다.
- [0093] 관련된 측면에서, 본 발명은, 일치하지 않는 멜라토닌(desynchronous melatonin) 또는 코르티솔 일주기 리듬, 즉, 자연의 주/야 사이클과 일치하지 않는 일주기 리듬과 연관된 질병을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 멜라토닌 작용제, 특히 타시멜테온 또는 이의 활성 대사물질의 유효량을, 비동시적 멜라토닌 또는 코르티솔 일주기 리듬을 갖는 환자에게 체내에 투여하는 것을 포함한다.
- [0095] 본 명세서에 기재된 바와 같이 타시멜테온의 유효량을 체내에 투여함으로써 이로 고통받는 환자에서의 Non-24를 치료하는 방법[멜라토닌 및/또는 코르티솔 일주기 리듬을 동조시키고 및/또는 페이즈 어드밴싱(phase advancing)을 포함함]은, 내인성 멜라토닌의 더 높은 양을 갖는 환자에게 자주 더 효과적인 경향이 있다. 다시 말해서, 치료의 효능의 가능성은, 환자의 몸에 자연적으로 존재하는 멜라토닌의 양과 관련되어 있다.
- [0097] 본 명세서에 기재된 바와 같이 타시멜테온의 유효량을 체내에 투여함으로써 이로부터 고통받는 환자에서의 Non-24를 치료하는 방법(멜라토닌 및/또는 코르티솔 일주기 리듬을 동조시키고 및/또는 페이즈 어드밴싱을 포함함)은, 예비-치료 일주기 리듬(즉,  $\tau$ )이 특정한 한계치(threshold) 이하에 있는 환자에게 자주 더 효과적인 경향이 있다. 이러한 한계치는, 치료의 효능의 가능성이 타우( $\tau$ )가 상기 한계치 이하인 환자의 경우에서 더 크도록, 예를 들어, 25.0 시간, 24.9 시간, 24.8 시간, 24.7 시간, 24.65 시간, 또는 24.6 시간일 수도 있다.
- [0099] 이러한 본 발명에 따라, 조절 에이전시(regulatory agency), 환자, 건강관리 제공자, 또는 보험 제공자, 또는 이러한 독립체(entities) 또는 사람의 하나 또는 그 이상이, 멜라토닌 작용제, 특히 타시멜테온과의 치료의 개시를 지원하는데 충분한, 효능의 가능성을 선택할 수 있다. 예를 들어, 만약 효능의 가능성이 선택된 한계점 가능성(threshold probability)보다 작은 경우에, 상기 환자는 상기 멜라토닌 작용제로 치료되지 않아야 함을 결정할 수도 있다.
- [0101] 대체적으로, 이러한 한계점 가능성은, 효능 및/또는 부작용에 대해 모니터링의 두드러진 기준(heightened standard)을 적용할지 여부를 결정하는 요인으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 만약 효능의 가능성이 선택된 한계점 가능성보다 낮다면, 상기 환자는 치료 개시 후에 약 6 내지 9 주 내에 효능 및/또는 부작용의 신호에 대해 조사될 것임을 결정할 수도 있다. 이러한 두드러진 모니터링(Such heightened monitoring)은 또한, 부작용의 발생에 대한 또는 분명한 효능의 기여에 대한 보다 빈번한 모니터링 및/또는 감소된 내성을 포함할 수 있다. 예를 들어, 효능의 증거가 부족하거나 없거나, 또는 부작용의 징후, 어쩌면 심지어 가벼운 또는 이른 증후가 있다면, 상기 멜라토닌 작용제 치료가 중단되거나 변형될 수도 있다. 두드러진 모니터링은, 환자에게, 예를 들어, 수면 및 각성 시간의 기록, 낮잠의 빈도 및 지속시간, 수면 잠복기(sleep latency), 야간 수면(nighttime sleep)의 지속시간 등의 환자의 기록, 예를 들어, 서면으로, 디지털방식으로, 또는 전화에 의한 기록을 포함할 수도 있는, 수면 다이어리를 기록하는 것을 요구하는 것을 포함할 수도 있다.
- [0103] 이러한 목적을 위한 효능은, 예를 들어, 치료의 개시 후 및 환자가 치료의 개시 후에 예를 들어, 6 내지 9 주 치료하는 동안의 적어도 하나의 완전한 일주기 의 사이클 후의 환자의  $\tau$ ( $\tau$ )를 결정하거나, 또는, 수면 패턴, 부작용, 주간시간 낮잠, 일반적인 웰빙(well-being) 등에 대한 문의 또는 상기 환자를 물리적인 검사를 함으로써와 같은 환자의 물리적 또는 감정적 건강을 측정하는 것을 포함하는 수많은 방법으로 측정될 수 있다.

- [0105] 치료를 종료하는 것 외에(Short of terminating treatment), 예를 들어, 상기 환자는, 상기 멜라토닌 작용제 또는 상이한 멜라토닌 작용제, 예를 들어, 약물학적 활성도, 즉 타시멜테온의  $t_{1/2}$ , 및 MT1R 및 MT2R 결합 및 상대적인 결합 친화도를 갖는 상이한 멜라토닌 작용제의 상이한 투여량을 받아야 함을 결정할 수도 있다.
- [0107] 상기에 기재된 한계점 가능성은, 환자로부터 채취한 생물학적 샘플에서 멜라토닌의 한계점 농도와 연관성이 있을 수 있다. 예를 들어, 멜라토닌 레벨은 혈액, 혈청, 소변, 침(saliva) 등의 샘플에서 직접적으로 측정될 수 있고, 선택된 한계점 가능성에 연관된 상기 멜라토닌 농도는 확인될 수 있다. 상기 선택된 한계점 가능성에 연관된 멜라토닌의 농도가 상기 한계점 농도로서 언급될 수 있다.
- [0109] 멜라토닌 레벨은, (1) 24 내지 48 시간의 기간 동안에 선택된 2 내지 8 시간마다, 멜라토닌, 6-술포톡시멜라토닌(6-sulphatoxymelatonin)(aMT6s)의 최초의 소변의 대사물질의 양을 측정함으로써, (2) 희미한 빛(dim light) 하의 매 30 내지 60 분에 채취된 샘플에서의 멜라토닌의 레벨을 측정함으로써, 또는 (3) 예를 들어 20 내지 30 분마다 자주 채취된 혈액의 샘플에서 멜라토닌의 레벨을 측정함으로써, 일반적으로 결정된다. 이러한 방법은, 예를 들어 Benloucif et al., J Clin Sleep Med, 4(1): 66-69 (2008)에 요약되어 있다.
- [0111] 이는 분야의 기술 내에 있고, 따라서 멜라토닌의 리듬, 즉 타우(tau)의 길이를 결정하기 위해 생산의 속도 또는 멜라토닌의 농도에 대한 어떠한 대용물을 사용하는 것은, 이러한 발명에 의해 포함된다(It is within the skill of the art, and therefore encompassed by this invention, to use any surrogate for melatonin concentrations or rates of production for determining the length of the melatonin rhythm, i.e., tau). 예를 들어, 본원에 특정하게 기재된 바와 같이, 하나는 멜라토닌의 양에 대한 대용물로서 aMT6s의 양으로 사용될 수도 있고, 하나는, 멜라토닌의 일주기 리듬의 대용물로서 코르티솔 일주기 리듬 또는 상기 aMT6s 일주기 리듬을 사용할 수도 있고, 즉, 코르티솔의 상기 일주기 리듬의 길이가, 상기 멜라토닌 일주기 리듬(즉, 타우(tau))의 길이에 대한 대용물일 수도 있는 aMT6s의 일주기 리듬의 길이에 대한 대용물일 수 있다. 대체적으로 또는 추가적으로, 하나는 이러한 멜라토닌 대용물로서 코르티솔을 사용할 수도 있다.
- [0113] 설명적인 실시형태에서, 멜라토닌의 양은, 소변 샘플(urine samples)에서 멜라토닌의 대용물, 특히 aMT6s의 양을 측정하고, 혈액에서 아크로페이즈 및 내인성 aMT6s 양 또는 농도의 평균 및 피크를 측정하기 위한, 이러한 양을 사용하는 것과 같이 간접적으로 측정되었다.
- [0115] 설명적인 실시형태에서, 상기 멜라토닌 대용물은, 소변 샘플에서 aMT6s를 측정에 의해 확인된 바와 같은 aMT6s 생산의 속도(rate)이다. 이러한 경우에서, 한계점 농도는, 실질적으로 예를 들어, ng/hr의 단위로, 표현된 배출의 속도일 것이다. 이러한 속도는, 소변의 엘리쿼트에서 aMT6s의 농도를 측정하고, 하기에 보다 완전하게 설명된 바와 같이, 이를, 엘리쿼트가 유도된 것으로부터 전체 소변 배출의 부피/시간(ml/hr)으로 곱함으로써 측정될 수 있다(Such rate can be determined by measuring the concentration of aMT6s in an aliquot of urine (ng/ml) and multiplying it by volume/time (ml/hr) of the total urinary void from which the aliquot was derived, as more fully explained below). 이러한 대용물은 오직 편의를 위한 이러한 설명적인 실시형태에서 사용되고, 이는, 예를 들어, ng 또는 mg 단위로 표현되고, 소변에서 aMT6s의 절대 양으로서 또는 예를 들어, ng/ml 단위로 표현되고, 소변에서 aMT6s의 농도로서 쉽게 재-계산될 수 있다. 배출 속도, 농도 또는 무게로서 표현되는지 여부, 이러한 양은 또한, 멜라토닌의 유사하게 표현된 양으로 전환될 수 있다.
- [0117] 예를 들어, 피크 aMT6s 생산 속도, 즉 소변에서 1500 ng/hr의, 배출 속도를 갖는 환자는 타시멜테온에 반응할 가능성이 있다. 따라서, 상기 한계점 농도는 1500 ng/hr aMT6s으로 설정될 수 있다. 대체적으로, 상기 한계점 농도는, 소변의 aMT6s의 2000 ng/hr(야간 수면 기간 동안 및 4 시간의 간격(intervals)으로 수집된 소변 샘플) 또는 어떠한 통상적인 이들 사이의 숫자, 예를 들어 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 또는 1950 ng/hr으로 또한 설정될 수 있다. 대체적으로, 상기 한계점 농도는, 소변 aMT6s의 2000 ng/hr보다 더 크게, 예를 들어, 2100, 2200, 2300, 2400 또는 2500 ng/hr로 설정될 수 있다.
- [0119] 1500 ng/hr aMT6s의 한계점 농도는, 주어진 환자가, 치료에 반응할 것으로 예측되고, 즉, 소변(또는 또 다른 생물학적 샘플에서 이에 대한 등가인 상기 멜라토닌 농도)에서 피크 aMT6s 농도를 갖는 환자의 개체군의 50 % 초과로 치료에 반응할 것인, 50 % 초과 확률(probability)을 나타낸다. 상기에 보고된 본 연구의 결과를 기초로, 만약 이들이 1500 ng/hr 또는 2000 ng/hr의 소변(또는 생물학적 샘플에서 이에 대응하는 멜라토닌 농도)에서의 피크 aMT6s 생산 속도를 가진다면, 약 75 % 초과 또는 약 80 % 또는 90 % 초과 환자가 반응할 것임을 예측되었다.
- [0121] 내인성 멜라토닌 레벨이, 타우(tau) 결정에 대해서 사용되지 않고, 환자의 반응의 가능성을 예측하는데 사용된

다면, 이는, 하루에 걸쳐서, 시점의 기간(spans) 또는 시점에서 aMT6s 배출의 속도를 결정하는 것이 필요는 없다. 대신에, 예를 들어, 소변에서 aMT6s로부터 추론된 바와 같이, 멜라토닌의 양은, 24 시간 이상의 기간 또는 보다 짧은 기간 동안에 단일 배치(single batch)에서 수집되고, 모아진 소변에서 측정될 수 있다. 실제로, 설명적인 실시형태에서, 예를 들어, 혈액 또는 침에서 멜라토닌으로서 직접적으로 또는 소변에서 aMT6s에 의해 나타낸 바와 같은 멜라토닌 레벨은, 하루에 한 번 주어진 시점 또는 다수의 시간에서 측정될 수 있다.

[0123] 약물에 대한 반응의 가능성을 예측하기 위한 능력은, 건강관리 제공자, 예를 들어 의사 및 환자, 뿐만 아니라 건강관리 상환 제공자(healthcare reimbursement providers), 예를 들어, 약물 보험의 처방의 제공자에게 매우 중요하다. 따라서, 하나의 실시형태에서, 멜라토닌 작용제, 예를 들어 타시멜테온으로 Non-24의 치료의 개시 전에, 상기 환자는, 그 또는 그녀의 내인성 멜라토닌 농도, 특히, 그 또는 그녀의 피크 멜라토닌 레벨을 측정하는데 테스트된다. 이러한 테스트는, 상기에 기재된 방법론 또는 어떠한 그 밖의 방법론을 사용하여 생물학적 샘플, 예를 들어, 소변, 혈액, 혈청 또는 침을 이용하여 실행될 수 있다. 본 발명의 방법은 반응의 개연성(probability)을 제공하기 때문에, 피크 멜라토닌 농도를 결정하는 방법은 정확성을 요구하지 않는다. 상기 한계점 농도가 2000 ng/hr의 소변 aMT6s으로 설정되는 경우에, 만약 소변에서 환자의 피크 aMT6s 배출물이 1600 ng/hr 또는 그보다 높은 것으로 측정된 경우에, 환자는 가능성 있는 응답자로서 간주될 것이고, 이는 예를 들어 20 % 내에 추정치를 제공할 것임을 충분히 알 수 있다. 보다 더 적은 정확성, 예를 들어, 25 % 또는 30 % 내는 허용가능할 수도 있다. 타우(tau)를 결정하는 경우에, 내인성 멜라토닌 레벨에 대한 그 밖의 대응물이 또한 사용될 수 있다.

[0125] 이러한 본 발명의 추가적인 측면은, 특정한 치료학적 제제가 멜라토닌의 내인성 레벨을 감소하는 것으로 알려진 것인 사실로부터 발생한다. 이러한 제제 중에서 심장의 부정맥, 심근경색증, 출혈성 심부전 및 고혈압의 치료를 위해 보통 처방되는, "베타 차단제(beta blockers)"로서 보통 언급되는 베타-아드레날린 작용성 수용체 길항제(beta-adrenergic receptor antagonists)가 가장 두드러진다. 베타 차단제는, 두서너 가지만 예만 들면, 예를 들어 알프레놀롤(alprenolol), 알테놀롤(altenolol), 카르베디롤(carvedilol), 메토프롤롤(metoprolol), 및 프로판롤롤(propranolol)을 포함한다.

[0127] 따라서, 하나의 측면에서, 본 발명은, 멜라토닌 작용제 치료에 대한 좋지 못한 반응체로서 베타 차단제 치료를 받은 Non-24 환자를 분류하는 것을 포함한다. 이러한 설명적인 실시형태에서, 이러한 환자는 피크 멜라토닌 농도의 결정을 받지 않을 수도 있지만, 그 대신에 이들의 멜라토닌 농도가 한계점 농도 이하인 것처럼 치료될 수도 있다(such patients may not be subjected to a determination of peak melatonin concentration but, instead, may be treated as if their melatonin concentrations are below a Threshold Concentration). 효능에서 부작용을 가질 수도 있는 그 밖의 요소는 NSAIDs 및 빛이다.

[0129] 관련된 설명적인 실시형태에서, Non-24 환자는, 상기 베타 차단제 치료가 한계점 농도 이하로 떨어지도록 환자의 피크 멜라토닌 레벨을 야기하는 사실이 있는지 여부를 확인하기 위해, 그 또는 그녀가 베타 차단제 치료로 처리되기 때문에, 멜라토닌 농도의 결정에 대해 제출하는 것이 직접적일 수도 있다(a Non-24 patient may be directed to submit to a determination of melatonin concentration because he or she is being treated with beta blocker therapy to ascertain whether or not the beta blocker therapy is in fact causing the patient's peak melatonin level to drop below a Threshold Concentration).

[0131] 본 발명의 관련된 측면에서, 혈장 멜라토닌 레벨 또는 베타 차단제 치료, 또는 둘 다는, 효능 또는 부작용의 그 밖의 마커와 함께 효능 예측 변수(efficacy predictor)로서 사용된다. 그래서, 예를 들어, 본 발명의 설명적인 실시형태는, 만약 환자가 하나 또는 그 이상의 추가적인 효능 마커에 대해 양성이고, 만약 상기 환자가 4 시간 기간 또는 야간 수면 기간 동안에 수집된 소변에서 aMT6s의 1500 ng/hr(또는 2000 ng/hr)에 상응하는 피크 멜라토닌 레벨을 갖는다면, 타시멜테온으로 Non-24로부터 고통받는 환자를 치료하는 것을 포함한다. 이러한 추가적인 효능 마커 또는 마커들의 포함은, non-24 시간 일주기 리듬으로 고통받는 환자가 이러한 타시멜테온과 같은 멜라토닌 작용제와의 치료로부터 이익을 얻을 가능성을 측정하기 위해 건강관리 제공자의 능력을 증진시킬 수 있다.

[0133] 관련된 실시형태에서, 컴퓨터-기초된 시스템은 타시멜테온에 대한 처방전에 대한 정보를 받고, 효능의 가능성을 나타내는 보고를 생산하거나, 더 높은 또는 더 낮은 투여량의 타시멜테온, 예를 들어 < 20 mg/d 또는 >20 mg/d 가 나타내는 것으로 나타낸 보고를 생산하도록, 상기 환자의 내인성 멜라토닌 레벨에 대한 정보와 함께 이러한 정보와 연관되도록 작동한다.

[0135] 환자가 각각의 환자의 일주기의 기간(타우(tau))를 측정함으로써 Non-24로 고통받는 것으로서 진단될 수 있다.

타우(*tau*)가 24 시간을 초과하는 환자가 Non-24를 갖는 것으로 진단되었다. 따라서, 일반적으로, 타시멜테온으로 치료로부터의 혜택을 받을 수 있는 Non-24 환자는 타우(*tau*)를 가지고, 이러한 것은, 24 시간 초과, 예를 들어 24 시간보다 더 긴 약 0.1 시간 초과(greater than about 0.1 hours longer than 24 hours) 및 몇몇의 경우에, 24 시간보다 더 긴 적어도 약 0.2, 0.3, 0.4 및 약 1.4 시간 더 긴 것인, aMT6s 또는 코르티솔 일주기 리듬을 분석함으로써 결정될 수도 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 코르티솔 일주기 리듬 계산이, 환자의 집단의 분석으로부터 편집된 이러한 데이터가 더 높은 표준 편차를 나타낼 수도 있는 의미에서 약간 보다 적게 정확할 수도 있을지라도, 상기 aMT6s 리듬에 추가적으로 또는 대신에 상기 코르티솔 일주기 리듬이 사용될 수 있다.

- [0137] 피검자에서 순환하는 멜라토닌 주기를 모니터링하기 위해, 생산의 이의 패턴이 순환하는 멜라토닌 레벨과 밀접하게 연관되어 있는 바와 같이, 소변에서 6-술폰옥시멜라토닌(aMT6s)인, 멜라토닌의 주요한 대사물질의 레벨에 대해 측정하는 것이 편하다. 그러나, 본 발명은, 혈액, 예를 들어 혈장 또는 침과 같은 그 밖의 신체의 샘플에서 aMT6s 레벨의 측정을 고려하고, 이는 멜라토닌 레벨에 대한 멜라토닌 또는 그 밖의 대용물의 직접적인 측정을 또한 포함한다. 순환하는 멜라토닌 레벨과 함께 그 밖의 신체의 샘플(즉, 소변에서 aMT6s 외에)에서 타시멜테온 또는 타시멜테온 대사물질의 레벨을 연관성이 있는 것은, 본 분야의 기술 내에 있다. 예를 들어, 혈액 또는 소변에서 코르티솔의 양은, 타우(*tau*)를 결정하기 위해 aMT6s의 사용과 유사한 방식으로 사용될 수 있다.
- [0139] 방법이 주어진 환자에서 Non-24의 진단에 적용될 수 있는, Non-24의 치료를 위한 임상적인 테스트를 위한 후보 물질(candidate)에서 타우(*tau*)를 평가하기 위한 유용한 프로토콜은 하기와 같다:
- [0140] 각각의 피검자는, 명시적인 7 일, 14 일, 21 일 및 28 일에서 48-시간 소변 수집 기간을 받게 될 것이다. 각각의 기간 동안에, 상기 기간의 시작 및 각각의 배출(void)의 시간이 기록될 것이다. 수면 동안의 약 8 시간 또는 4 시간 초과[예정된 깨어있는 시간에서 시작하는 일의 첫 번째 4 시간 수집 기간과 함께(with the first 4 hour collection period of the day beginning at scheduled wake time)]의 기간 동안에 수집된 소변은, ["수집 간격(the collection interval)"]으로 모아질 것이다; 따라서, 피검자는 각각의 48 시간 기간 동안에 전체 10 개의 소변 수집 간격을 가질 것이다. 연구 간호사는, 각각의 간격 동안에 수집된 소변의 부피를 결정할 것이고(소변은 메스 실린더로 이동할 것이다), 앨리퀴트는 aMT6s에 대해 측정될 것이다.
- [0142] 각각의 수집 간격에 대해, 상기 간격의 출발 및 종료 시간은, 상기 간격의 지속시간(duration) 및 중간 지점을 측정하기 위해 사용될 것이다. 제공된 간격의 출발 시간은, 사전의 4 시간(또는 8 시간) 수집 간격으로부터 마지막 배출 시간으로서 정의된다(The start time of a given interval is defined as the last void time from the prior 4 hour (or 8 hour) collection interval); 제공된 간격의 각각의 종료 시간은, 수집 간격 내의 마지막 배출 시간으로서 정의된다.
- [0144] 상기 간격 동안에 배출된 일차 멜라토닌 대사물질(aMT6s)의 질량은, 소변의 부피 및 aMT6s 농도의 생산물로서 결정될 것이다. aMT6s 배출의 속도는, 배출된 aMT6s의 질량을 상기 간격의 기간으로 나눔으로써 결정될 것이다(Rate of aMT6s excretion will be determined as the mass of aMT6s excreted divided by the duration of the interval). 이러한 속도는, 그러한 기간에서 첫 번째 간격의 출발의 이전의 자정에 관련된, 상기 간격의 중간 지점과 연관될 것이다(This rate will be associated with the midpoint of the interval, referenced to the midnight preceding the start of the first interval in that session).
- [0146] 예를 들어, 만약 27 일에서 수집 간격은 9 AM 내지 1 PM이라면(및, 상기 환자가 정확하게 9 AM 및 정확하게 1 PM에 배출한다면), 그러한 간격의 중간 지점은 수치 11.0으로 배정될 것이다. 기간의 그 다음날에서 비교가능한 간격은 수치 35.0으로 배정될 것이다.
- [0148] 일광 절약 시간 변화로 인하여 상기 시계에서의 변화를 제공하기 위해, 어떠한 소변 수집도, 상기 시계가 변하는 날에 발생하지 않을 것이다(To accommodate changes in the clock time due to Daylight Savings Time changes, no urine collections will occur on a day that the clock changes). 선별하는 동안에, 소변 수집이 실행되는 상이한 4 주가 상기 시계 시간에서의 변화를 돌리는 경우일 것이다(For screening there will be occasions when the 4 different weeks that urine collections are conducted will span a change in the clock time). 따라서, 모든 소변 수집 시간은, 보고하는 목적을 위해, 적절하다면, 계산을 위해 자동으로 지역의 표준 시간으로 바뀔 것이고, 그리고 난 다음에 DST로 다시 바뀔 것이다(translated back to DST).
- [0150] 특정한 상황에서, 소변 수집 또는 이들의 기록은 불완전할 것이다. 하기의 절차는 이러한 것을 다루기 위해 적용될 것이다:
- [0152] 1. 만약 피검자가 배출 타임스탬프에 실패한 경우에, 하나의 간격 내의 타임스탬프와 다수의 배설이 있다면, 어

떠한 행동도 취해지지 않을 것이다(If a subject fails to timestamp a void, no action will be taken if there are multiple voids with timestamps within one interval).

- [0154] 2. 만약 수집 간격에서 오직 하나의 배출만 있고, 상기 환자가 배출의 시간을 기억하지 못한다면, 상기 전체 48 시간 수집 기간이 분석으로부터 제외될 것이고, 상기 피검자는 28 일 후에 추가적인 48 시간의 소변을 수집하는 것이 요청될 것이다. 이는 표시되지 않은 소변 소유물을 수집 간격으로 정확하게 결정하는 것을 가능하게 하지 않을 가능성이 있다(It would not be possible to accurately determine to which collection interval the unmarked urine belongs). 따라서, 모든 수집 간격에 대한 개시 및 중단 시간의 적절한 배정은 의심스러운 것이다(the appropriate assignment of start and stop times to all of the collection intervals would be questionable).
- [0156] 3. 만약 배출물이 환자에 의해 버려졌지만, 배출의 시간이 알려져 있다면, 그러한 배출과 관련된 기간[상기 배출 시간 마이너스 이전의 배출 시간(time of the void minus the time of the previous void)]은, 그런 간격과 연관된 전체 기간으로부터 빼질 것이다. 이러한 변형된 기간은, aMT6s 배출의 속도를 계산하기 위해 사용될 것이다. 만약 버려진 샘플이 간격에서 샘플의 첫 번째 또는 마지막인 경우에, 그러한 간격의 중간 지점은 그러한 샘플 고려 없이 계산될 것이다.
- [0158] 4. 만약 4 개 이하의 샘플이 하나의 48-시간 수집 기간 동안에 가능하다면, 코사인을 맞추는 것이 타협될 것이다[프리티드의 불충분한 정도(inadequate degrees of freedom)]. 따라서, 아크로페이즈는 4 개 이하의 샘플이 이용가능한 경우에 측정되지 않을 것이다.
- [0160] 각각의 기간 동안에, 아크로페이즈는, 비가중치 비-선형 회귀를 사용하는 그러한 기간으로부터 상기 데이터에 코사인을 고정시킴으로써 측정될 것이다(acrophase will be determined by fitting a cosine to the data from that session using unweighted non-linear regression). 고정시키는 것은, 비-선형 최소 제곱 피팅 알고리즘(non-linear least squares fitting algorithm)을 사용하여 실행될 것이다. 상기 피팅 과정은, 페이즈 이동(phase shift), 메서(mesor), 및 진폭 및 이들의 각각의 표준 오차를 측정할 것이다; 코사인의 기간은 24 시간으로 고정될 것이다\*. [\*이러한 주제가  $\tau > 24$  시간을 가지는 것으로 추정될지라도,  $\tau$ 를 추정하기 위한 시도는 다수의 테스트 데이터세트와 관련하여 좋지 못한 결과를 유도하였다. 본 분야에서의 전문가, Steven Lockley, Ph.D.가 이러한 접근을 사용한다.]
- [0162] 아크로페이즈가 페이즈 이동 모듈 24 시간(phase shift modulus 24 hours)으로서 측정될 것이다.
- [0164] 아크로페이즈의 수치는 세 번 또는 그 이상의 기간 동안에 이용할 수 있다면,  $\tau$ 는 하기의 절차를 사용하여 계산될 것이다:
- [0166] 1. 아크로페이즈는 0 일에 상대적으로 계산될 것이다( $24 \cdot$  각각의 기간 동안의 출발 일 + 아크로페이즈).
- [0168] 2. 이러한 수치는 가중 선형 회귀(weighted linear regression)를 사용하여 각각의 기간에 대한 출발일에 대해 회귀될 것이다. 가중치(Weighting)가, 각각의 기간 동안의 아크로페이즈에 대한 상기 추정치와 연관된 표준 편차의 역제곱(inverse square)에 의할 것이다.
- [0170] 따라서, 본 발명의 관련된 것은, 환자의 일주기 리듬( $\tau$ )를 결정하기 위한, 및 멜라토닌 작용제, 특히 환자의  $\tau$ 에 기초된, 타시멜테온으로 환자를 치료하기 위한 방법이다. 설명적인 실시형태에서,  $\tau$ 를 결정하고, 환자의  $\tau$ 를 기초로, 특히 aMT6s 아크로페이즈의 시간을 기초로, 환자를 치료하는 방법은, 하기와 같은 단계 (a) 내지 (f)를 포함한다:
- [0172] a) 적어도 두 번의 수집 기간 동안에 각각의 다수의 규칙적인 수집 간격(collection intervals, CIs) 동안에 상기 환자로부터 적어도 하나의 생물학적 샘플을 수집하는 단계로서, 각각의 수집 기간은 기간 동안에 적어도 48 시간에 있는 것인, 단계;
- [0174] b) 다수의 생물학적 샘플(즉, 상기 동일한 타입의 샘플)이 각각의 CI 동안에 수집된다면, 주어진 CI 내에서 수집된 모든 샘플을 임의적으로 물리적으로 모으고, 이러한 경우에, 각각의 CI에 대한 수집 시점을 배정하는 단계 (if multiple biological samples are collected during each CI, then optionally physically pooling all samples collected within a given CI and, in such case, assigning a Collection Time Point for each CI);
- [0176] c) 상기 각각의 샘플 또는 모여진 샘플(pooled samples)에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대응물의 양[절대 또는 농도(absolute or concentration)]을 측정하는 단계;

- [0178] d) 각각의 수집 시점에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 양을 생산의 속도로 임의적으로 전환하는 단계;
- [0180] e) 각각의 수집 시점에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물 생산의 속도 또는 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 양이, 각각의 날에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 양 또는 생산의, 상기 아크로페이즈를 포함하는, 환자의 사이클을 모형화하기 위해, 코시노 분석을 받는 단계(subjecting the amount of melatonin or melatonin surrogate or the rate of melatonin or melatonin surrogate production at each Collection Time Point to cosinor analysis to model the patient's melatonin cycle, including the acrophase, of melatonin or melatonin surrogate amount or production on each day);
- [0182] f)  $\tau$  (타우( $\tau$ )) [이 식에서,  $\tau = 24 + \text{기울기(slope)}$ ]를 측정하기 위해, 연속의 아크로페이즈 측정을 가중 선형 회귀 모델로 맞추는 단계(fitting serial acrophase determinations to a weighted linear regression model in order to determine  $\tau$  ( $\tau = 24 + \text{slope}$ )).
- [0184] 코시노 분석은 상기에 언급되어 있고, 특히, 코르티솔 리듬 분석(cortisol rhythm analysis)을 위해, 그 밖의 방법은, 예를 들어, 2-하모닉 피트 분석(2-harmonic fit analysis)이 사용될 수 있음이 예측될 것이다.
- [0186]  $\tau$ 의 이러한 측정 후에, 환자는, 하기와 같이, 단계 (g)에서 기재된 바와 같이, 멜라토닌 작용제, 예를 들어 타시멜테온으로 치료될 수 있다:
- [0188] g) 만약 상기 환자의  $\tau$ 가 24 시간보다 길다면,:
- [0189] (i) 상기 최종의 2 일의 상기 아크로페이즈에 및 그 이후의 각각의 날에  $\tau$ 를 더함으로써 상기 최종의 수집 기간의 2 일에 이어지는 적어도 30 일의 각각을 위한 상기 환자의 아크로페이즈를 예상하고(projecting the patient's acrophase for each of at least 30 days following Day 2 of the final Collection Session by adding  $\tau$  to the acrophase of said final Day 2 and to each day thereafter), 그 다음에
- [0190] (ii) 연속적인 일주기 사이클 동안에, 최적의 치료 개시 날의 밤에, 또는 최적의 치료 개시 윈도우(Optimal Treatment Initiation Window) 내의 밤에 시작하는, 수면 시간 전에 상기 멜라토닌 작용제의 유효량을 환자에게 체내에 매일 투여함으로써 환자를 치료한다.
- [0192] 상기 최적의 치료 개시일은, 만약 상기 환자가 정상, 즉 24 시간, 즉  $< 24.1$  hr, 타우( $\tau$ )를 갖는다면, 상기 환자의 수면 시간이 이에 가까운 것으로 예상되는 날이다(The Optimal Treatment Initiation Day is the day on which the patient's sleep time is expected to be closest to what it would be if the patient had a normal, i.e., 24 hour, i.e.,  $< 24.1$  hr,  $\tau$ ). 이러한 날은 일반적으로, 환자의 멜라토닌(또는 멜라토닌 대용물) 아크로페이즈가, 상기 최적의 아크로페이즈가 있는 것, 즉, 만약 환자가 정상의 일주기 리듬을 갖는다면, 아크로페이즈가 발생하는 시간일 것으로 예상되는 밤의 하루이다. 상기 최적의 치료 개시 일에서 정확하게 치료를 개시하는 것을 필요하지 않지만, 치료는, 이러한 날의 어느 쪽에서의 날(days)의 범위, 상기 최적의 치료 개시 윈도우로서 본원에 언급된 상기 범위 내 또는 이러한 날에서 개시되는 것을 권장한다. 상기 윈도우는 일반적으로 최적의 치료 개시 날 및 (a) 상기 멜라토닌(또는 대용물) 아크로페이즈가 최적의 멜라토닌(또는 대용물) 아크로페이즈보다, 늦어도 약 3.5 시간까지(예를 들어, 3 시간, 3.5 시간 또는 4 시간) 발생하도록 예상된 날 후에 즉시 및 (b) 멜라토닌(또는 대용물) 아크로페이즈가, 상기 최적의 멜라토닌(또는 대용물) 아크로페이즈보다 빨라도 5 시간까지 발생하는 것으로 예상된 날 전에 즉시를 포함한다[Said window generally comprises the Optimal Treatment Initiation Day and (a) the immediately following days on which the melatonin (or surrogate) acrophase is projected to occur no later than about 3.5 hours (e.g., 3 hours, 3.5 hours or 4 hours) later than the optimal melatonin (or surrogate) acrophase and (b) the immediately preceding days on which melatonin (or surrogate) acrophase is projected to occur no earlier than 5 hours earlier than the optimal melatonin (or surrogate) acrophase].
- [0194] 편의를 위한 목적을 위해, 상기 최적의 치료 개시 윈도우는, 전체의 5 일을 포함하는 정의된 최적의 치료 개시 윈도우에 대한, 상기 예상된 최적 치료 개시 날의 전과 후, 예를 들어 2 일전 및 2 일 후의 집합 숫자의 일(set number of days)로서 편리하게 정의될 수 있다. 이러한 윈도우는 도 2에 설명되어 있고, 상기 첫 번째 최적의 치료 개시일은 2010년 12월 4일이고, 상기 최적의 치료 개시 윈도우는 2010년 12월 2일 내지 2010년 12월 6일로서 편리하게 정의된다.
- [0196] 그러나, 상대적으로 빠르게 움직이는 일주기 리듬을 갖는 환자가 상대적으로 느리게 움직이는 일주기 리듬을 갖는 환자보다 보다 좁은 최적화된 윈도우를 가지도록, 상기 윈도우가, 주어진 환자의 타우( $\tau$ )를 기초로, 즉,

환자의 일주기 리듬이 얼마나 빠르게 운영되느냐에 따라, 상기에 요약된 바와 같이 사용자의 사정에 맞춰질 수 있음이 예측될 것이다.

- [0198]        정상 모니터링은, 하기한 바와 같이 단계 (h)를 포함할 수 있다:
- [0199]        h) 적어도 하나의 완전한 일주기 사이클의 치료 기간 후에, 하기한 바와 같이 동조를 평가(환자의 예비-치료 타우(tau)를 기초로 함)하는 단계:
- [0200]               (i) 만약  $\tau$ 가 24.0 시간을 가로지르는 95 %의 신뢰구간을 갖는 < 24.1 시간인 경우에, 상기 환자는 24 시간 일로 동조된 것으로 고려된다.
- [0201]               (ii) 상기 마지막 두 개의 아크로페이즈 추정치가 타겟 범위 내, 즉 최적의 아크로페이즈로부터 - 2 내지 + 6 시간 내에 있고, 이러한 두 개의 아크로페이즈의 표준 편차가 중복된다면, 추가적인 생물학적 샘플 수집을 채취하고, 마지막 세 개(원래의 2 개 + 추가적인)의 아크로페이즈 추정치를 기초로  $\tau$  를 재-순환시키고, 만약 타우(tau)가 24.0 시간을 가로질러 95 %의 신뢰구간을 갖는 < 24.1이라면, 상기 환자는 24 시간의 일로 동조된 것으로 고려된다.
- [0202]               (iii) 만약  $\tau \geq 24.1$  시간 또는 95 %의 신뢰 구간이 24.0 시간을 가로지르지 않다면, 상기 환자는 재 테스트된다.
- [0204]        완전한 일주기 사이클의 기간은, 주어진 환자가 프리 러닝인 경우에서 상기 속도에 따라 매우 다를 것이다. 예를 들어, 도 2에 관하여, 24.6 시간의 타우(tau)를 갖는 환자는, 대략 39 일(예를 들어, 2010년 12월 4일 내지 2011년 1월 13일)에서 일주기 사이클이 완료될 것이다. 보다 느린 리듬, 예를 들어 타우(tau) = 24.5를 갖는 환자는 보다 긴 사이클을 가질 것이고, 정반대로, 보다 빠른 리듬, 예를 들어 타우(tau) = 24.7을 갖는 환자는 보다 짧은 사이클을 가질 것이다.
- [0206]        상기에 일반적으로 기재된 상기 타우(tau) 측정 및 치료 방법은, 하기의 한정의 어떠한 둘 또는 그 이상의 어떠한 하나 또는 어떠한 조합을 포함할 수 있다:
- [0208]        1. 멜라토닌의 양은, 멜라토닌 대용물의 양을 측정함으로써 간접적으로 측정되고, 상기 대용물은 aMT6s이다.
- [0210]        2. 상기 생물학적 샘플이 소변이고, 주어진 CI 동안 수집된 모든 소변은 물리적으로 모아지고, 상기 CI의 중간 지점(mid-point)은 그러한 CI에 대한 상기 수집 시점으로서 배정된다.
- [0212]        3. 샘플이 각각의 수집 기간의 첫 번째 4 시간의 기간 동안에 수집되지 않는 경우, 깨어있는 시간 동안 각각의 CI 는 4 시간이고, 수면 시간은 단일 CI 이거나, 만약 수집된다면 타우(tau)의 결정에 사용되지 않는다(each CI during wake time is 4 hours and sleep time is a single CI, provided that samples are not collected during the first four hour period of each Collection Session or, if collected, are not used in the determination of tau).
- [0214]        4. 각각의 CI에 대해 상기 수집 시점은, 주어진 CI 바로 직전의 상기 CI에서 마지막 소변 배출의 시간(the time of the last urine void in the CI immediately preceding a given CI)과 주어진 CI에서 마지막 소변 배출 사이의 중간 지점으로서 정의된다.
- [0216]        5. 4 번의 수집 기간이 있다.
- [0218]        6. 각각의 수집 기간은 48 시간이다.
- [0220]        7. 수집 기간은 매주 1회 진행된다.
- [0222]        8. 상기 최적의 치료 개시 일은, 상기 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물 아크로페이즈가 상기 최적의 아크로페이즈인 것으로 예상되는 밤의 날이다.
- [0224]        9. 상기 최적의 아크로페이즈는, aMT6s 아크로페이즈가 상기 환자의 타겟 깨어있는 시간 전에 늦어도 약 3.5 시간까지 및 이에 가까스로 예상되는 시간이다(the optimal acrophase is the time at which aMT6s acrophase is projected to be closest to and no later than about 3.5 hours prior to the patient's target wake time).
- [0226]        10. 상기 최적의 치료 개시 윈도우는, 상기 최적의 치료 개시 일 및 (a) 상기 멜라토닌 아크로페이즈가 최적의 멜라토닌 아크로페이즈보다, 늦어도 약 3 시간까지 발생하는 것으로 예상된 날 다음에 즉시 및 (b) 멜라토닌(또는 대용물) 아크로페이즈가, 상기 최적의 멜라토닌 아크로페이즈보다 빨라도 5 시간까지 발생하는 것으로 예상된 날 전에 즉시를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 코르티솔은, 상기 코르티솔 일주기 리듬 및 상기 aMT6s의

일주기 리듬 사이의 차이점에 대해 설명하기 위해, 조정과 함께 aMT6s를 대신해서 사용될 수 있다(the Optimal Treatment Initiation Window comprises the Optimal Treatment Initiation Day and (a) the immediately following days on which the melatonin acrophase is projected to occur no later than 3 hours later than the optimal acrophase and (b) the immediately preceding days on which melatonin acrophase is projected to occur no earlier than 5 hours earlier than the optimal acrophase. In such embodiments, cortisol can be used in place of aMT6s with adjustment to account for the difference between the cortisol circadian rhythm and the aMT6s circadian rhythm).

- [0228] 11. 치료는, 하루에 한번 타시멜테온의 유효량의 체내 투여를 포함하고, 상기 투여의 시간은 상기 최적의 aMT6s 아크로페이즈의 시간 전에 약 5 시간이고, 치료는 적어도 하나의 완전한 일주기 사이클을 위해 매일 지속된다. 이러한 실시형태에서, 코르티솔은, 상기 코르티솔 일주기 리듬 및 상기 aMT6s 일주기 리듬 사이의 차이점을 설명하기 위해 조절과 함께 aMT6s 대신에 사용될 수 있다.
- [0230] 12. 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 양은, 절대 단위(absolute units) 또는 농도 단위(concentration units)로 측정된다.
- [0232] 13. 상기 생물학적 샘플에서 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 양은, 상기 생물학적 샘플의 부피 및 상기 aMT6s 농도(질량/부피)의 생산물로서 결정된다.
- [0234] 14. 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물 생산의 속도는, 각각의 CI 동안에 수집되고 생산된 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 질량이 상기 CI의 기간으로 나누어짐으로써 결정된다.
- [0236] 15. 상기 생산의 속도는 g/hr로서 표현된다.
- [0238] 16. 어떠한 샘플도, 상기 시계가 주간 절약 시간(Daylight Savings Time, DST)으로부터 변하거나 또는 DST로부터 변화하는 날에 수집되지 않았고, 만약 수집 기간이 상기 시계 시간에서 변화를 돌린다면, 모든 수집 시점은, 보고하는 목적을 위해, 적절하다면, 계산을 위해 지방 표준 시간으로 바꾸고, 그 다음에 DST 또는 표준 시간으로 다시 바꾼다(no samples are collected on a day that the clock changes to or from Daylight Savings Time (DST) and, if the Collection Sessions span a change in the clock time, all Collection Time Points are translated into local standard time for calculations and then translated back to DST or standard time, as appropriate, for reporting purposes).
- [0240] 17. 샘플은 상기 환자에 의해 샘플 수집 용기에 수집되고, 분석을 위한 실험실, 예를 들어, 진단상의 실험실에 제공된다.
- [0242] 18. 상기 환자는, 상기 수집 용기로 이전에 고정되거나 상기 환자에 의해 수집 용기에 적용된 레벨 상에 각각의 샘플 수집의 시간 및 일자를 기록한다.
- [0244] 19. 각각의 수집의 일자 및 시간은 타임스탬프 시계에 의해 라벨(label) 상에 프린트된다.
- [0246] 20. 상기 생물학적 샘플이 소변이고, 멜라토닌 양은 aMT6s의 양을 측정함으로써 간접적으로 측정되고,
- [0247] 만약 상기 소변 수집 또는 이의 기록이 불완전하다면,:
- [0248] (i) 만약 환자가 배출의 타임스탬프에 실패한 경우에, 하나의 CI 내의 타임스탬프를 갖는 다수의 배출이 있다면 어떠한 행동도 취하지 않는다(if a patient fails to timestamp a void, no action is taken if there are multiple voids with timestamps within one CI);
- [0249] (ii) 만약 CI에서 오직 하나의 배출만 있고, 환자가 배출의 시간을 기억하지 못한다면, 상기 전체 48 시간 수집 기간은 분석으로부터 제외되고, 추가적인 수집 기간이 실행된다;
- [0250] (iii) 만약 배출물(void)이 환자에 의해 버려졌지만, 배출의 시간이 알려져 있다면, 그러한 배출과 관련된 기간 [상기 배출 시간 마이너스 이전의 배출 시간(time of the void minus the time of the previous void)]은, 그런 CI와 연관된 전체 기간으로부터 빼고, 이러한 변형된 기간은, aMT6s 배출의 속도를 계산하기 위해 사용되지만, 만약 버려진 샘플이 주어진 CI에서 샘플의 첫 번째 또는 마지막인 경우에, CI의 중간 지점은 그러한 샘플 고려 없이 계산될 것이다;
- [0251] 만약 4 개 이하의 샘플이 어떠한 하나의 수집 기간 동안에 입수가가능하다면, 아크로페이즈는 그러한 수집 기간 동안에 측정되지 않을 것이다(provided that, if fewer than 4 samples are available for any one Collection

Session, acrophase will not be determined for that Collection Session).

- [0253] 21. 단계 (h)에서, 만약  $\tau \geq 24.1$  시간이거나 상기 95 %의 신뢰 구간이 24.0 시간을 가로지르지 않는다면, 치료는 계속되고, 상기 환자는 두 번째 완전한 일주기 사이클의 기간 후에 재테스트된다.
- [0255] 22. 단계 (g)에서, 만약 환자의  $\tau$ 가 24 시간보다 긴, 예를 들어  $\tau \geq 24.1$  시간이라면, 상기 환자의 아크로페이즈는 상기 최종의 수집 기간의 2 일 후의 90 일의 각각에 예상된다(the patient's acrophase is projected for each of the 90 days following Day 2 of the final Collection Session).
- [0257] 23. aMT6s 또는 코르티솔은 고체상 배출에 의해 모여진 소변 샘플로부터 추출되고, 상기 추출물은 건조를 위해 증발되고, 그리고 난 다음에 잔여물은 용매와 재구성되고(the residue is then reconstituted with solvent), 상기 용액은 HPLC-MS, 항체 결합 검정, 또는 그 밖의 분석적인 기술에 의해 분석된다.
- [0259] 따라서, 타우(tau)를 측정하고, 그 후에 프리-러닝 일주기 리듬을 갖는 것으로 이에 의해 결정된 환자를 치료하는 방법의 특정한 설명적인 실시형태는 하기와 같다:
- [0260] a) 4 주 매주 48 시간 수집 기간 동안에 각각의 9 번의 수집 간격(CIs) 동안에 환자로부터 수집되고, 만약 하나 이상의, 생물학적 샘플을 물리적으로 수집하고 모으는 단계로서, 상기 9 번의 CIs는, 하기와 같이 CI2, CI3, CI4, CI5, CI6, CI7, CI8, CI9, 및 CI10인 것인, 단계:
  - [0261] CI1: 상기 첫 번째 수집 기간의 Day 1의 깨어 있는 시간의 개시에서 대략 시작하는 4 시간 기간(4 hour period beginning approximately on initiation of wake time of Day 1 of the first Collection Session);
  - [0262] CI2: CI1의 말단에서 시작하는 4 시간 기간;
  - [0263] CI3: CI2의 말단에서 시작하는 4 시간 기간;
  - [0264] CI4: CI3의 말단에서 시작하는 4 시간 기간;
  - [0265] CI5: 밤, 즉 수면 시간(대략 8 시간),
  - [0266] CI6: 상기 수집 기간의 Day 2의 깨어있는 시간의 개시에서 대략 시작하는 4 시간 기간;
  - [0267] CI7: CI6의 말단에서 시작하는 4 시간 기간;
  - [0268] CI8: CI7의 말단에서 시작하는 4 시간 기간;
  - [0269] CI9: CI8의 말단에서 시작하는 4 시간 기간;
  - [0271] \*CI10: 밤, 즉, 수면 시간(대략 8 시간);
- [0273] b) (i) CI1 동안에 샘플을 임의적으로 수집하고 버리고(discarding), (ii)주어진 그 다음의 CI 바로 직전의 CI 각각의 마지막 배출과 CI2, CI3, CI4, CI5, CI6, CI7, CI8, CI9, 및 CI10 각각 동안에 상기 수집 시점으로서 주어진 그 다음의 CI의 마지막 배출 사이의 중간 지점을 배정하는 단계;
- [0275] c) 상기 10 개의 샘플의 각각에서 aMT6s 또는 코르티솔의 양을 측정하는 단계;
- [0277] d) 각각의 수집 시점에서 aMT6s 또는 코르티솔의 측정된 양을 생산의 속도로 전환하는 단계;
- [0279] e) 각각의 날에서 aMT6s 또는 코르티솔 생산의, 상기 아크로페이즈를 포함하는, 상기 사이클을 모형화하기 위해, 각각의 수집 시점에서 aMT6s 또는 코르티솔 생산 속도의 속도(rate)를 코시노 분석하는 단계;
- [0281] f) 일주기의 기간( $\tau$ )[이 식에서,  $\tau = 24 + \text{기울기}(p \leq 0.05)$ ]를 결정하기 위해, 연속의 아크로페이즈 결정을 가중 선형 회귀 모델로 맞추는 단계;
- [0283] g) 만약 상기 환자의  $\tau$ 가 24 시간보다 더 길다면,:
  - [0284] (i) 상기 최종의 2일(Day 2)의 아크로페이즈 및 이후의 각각의 일에  $\tau$ 를 더함으로써 최종의 수집 기간의 2일에 이어지는 90 일의 각각을 위한 환자의 아크로페이즈를 예상하고,
  - [0285] (ii) 그 다음의 연속적인 일주기 사이클 동안에, 최적의 치료 개시 날의 밤에, 또는 최적의 치료 개시 윈도우 내의 다른 밤(different night)에 시작하는, 수면 시간 전에 타시멜테온의 유효량을 환자에게 매일 체내에 투여함으로써 상기 환자를 치료한다

- [0287] h) 하기와 같이 동조를 측정하는, 하나의 완전한 일주기 사이클의 치료 기간 후에:
- [0288] (i) 만약  $\tau$ 가 24.0 시간을 가로질러 95 %의 신뢰 구간을 갖는 < 24.1 시간인 경우에, 상기 환자는 24 시간 일 (24 hour day)로 동조된 것으로 고려된다;
- [0289] (ii) 만약 상기 마지막 두 개의 아크로페이즈 추정치가 상기 타겟 범위 내, 즉 최적의 아크로페이즈로부터의 -2 내지 + 6 시간 내에 있고, 이러한 두 개의 아크로페이즈의 표준편차가 중복된다면, 추가적인 48-시간 소변 수집을 채취하고, 마지막 세 개의 아크로페이즈 추정치(상기 원래의 2 개 + 추가적인)를 기초로  $\tau$ 를 재계산하고, 만약  $\tau$ 가 24.0 시간을 가로질러 95 %의 신뢰 구간을 갖는 < 24.1 시간이라면, 상기 환자는 24 시간 일로 동조된 것으로 고려된다;
- [0290] (iii) 만약  $\tau \geq 24.1$  시간이거나 95 %의 신뢰 구간이 24.0 시간을 가로지르지 않는다면, 상기 환자는, 첫 번째 수집으로부터 1 일주기 사이클을 시작하는 계획된 추가적인 4 번의 48-시간 소변 수집(four 48-hour urine collection)으로 재테스트된다.
- [0292] 본 발명의 측면의 실행에서 사용될 수도 있는 상기 소변 수집 및 분석 방법에서, 각각의 수집 간격 동안에 수집된 소변의 전체 부피를 사용하도록 하는 것을 필수적인 것이 아님은 명백할 것이다.
- [0294] 멜라토닌 작용제, 특히 타시멜테온의 유효량을 체내에 투여함으로써 Non-24의 치료의 방법은, 환자를 진단하거나 모니터링하기 위한 방법에 의존하지 않는다. 대신에, 상기 치료의 방법은, 어떻게 진단하느냐에 상관하지 않고 Non-24 환자를 치료하는데 유용하다. 유사하게, 그 밖의 마커는 소변의 aMT6s 또는 코르티솔 아크로페이즈를 예측하는데 사용될 수도 있다.
- [0296] 비-동조된 사람(Non-entrained persons), 즉 non-24 시간 일주기 리듬을 갖는 사람은, 인공적으로 방해함에도 불구하고, 수면 및 각성 시간의 개시가 각각의 연속적인 날보다 늦게 시작되도록, 명확하게 non-24 시간 수면 기간과 함께 Non-24의 증상을 나타낼 수도 있다. 그 밖의 환자는 수면 기간에서 보다 적은 심각한 이동을 나타낼 수도 있고, 중요한 숫자(significant number)는 수면 기간에서 이동하지 않음을 나타낼 수도 있다. 이러한 환자들, 특히 수면 기간에서 이동을 나타내지 않는 이러한 환자들은, 상기 진단이 수면 및 각성 시간에서만 기초한다면, 정상의  $\tau$ 를 갖도록 오진될 수 있다. 수면 기간에서 가벼운 또는 어떠한 이동도 나타내지 않은 몇몇의 환자는, 하나 또는 그 이상의 수면 잠복기(sleep latency), 야간 수면 기간 및 주간 시간 낮잠의 주기적인 패턴을 가질 수도 있다. 상기 수면 문제에도 불구하고, non-24 시간 일주기 리듬을 갖는 환자는, 그 밖의 일주기와 관련된 장애, 예를 들어 대사성 장애에 대한 위험이 있을 수도 있다.
- [0298] Non-24를 포함하는, non-24 시간 일주기 리듬으로부터 고통받는 것으로 진단된 환자의 동조는, 타시멜테온 또는 타시멜테온의 활성 대사물질 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 같은 멜라토닌 작용제의 체내 투여를 개시함으로써 영향을 받을 수 있고, 상기 환자의 멜라토닌 아크로페이즈(예를 들어, 소변의 aMT6s 아크로페이즈를 기초로)가 주어진 환자에 의해 또는 주어진 환자로부터 선택된 타겟 깨어있는 시간 전에, 약 3 내지 4 시간, 또는 약 3.5 시간, 예를 들어 3.25 hrs 내지 3.75 hrs에 발생하도록 예측되는, 날에 또는 날 쭉에 개시될 수 있다. 치료의 개시를 위한 "이상적인(ideal)" 날은, 상기 피검자의 예측된 아크로페이즈가 1) 타겟 깨어있는 시간 전에 3.5 시간에 가까이 및 2) 그러한 시간보다 일찍인 둘 다의 경우에, 상기 날(day)로서 보다 명쾌하게 정의될 수 있다. 상기 후자의 자격을 부여하는 사람은, 이를 아마도 치료의 개시가 상기 페이즈 반응 곡선의 페이즈-직전의 부분에서 발생할 것으로 만든다(The latter qualifier makes it more likely than not that treatment initiation will occur in a phase-advance part of the phase response curve).
- [0300] 예를 들어, 10:00 p.m.의 타겟 취침시간 및 7:00 a.m.의 타겟 깨어있는 시간을 갖는 환자의 치료, 치료 개시는 소변의 aMT6s 아크로페이즈가 3:30 am에서 발생하는 것으로 예상되는 날일 수 있다. 그러나, 타시멜테온으로의 치료는, 멜라토닌 아크로페이즈, 예를 들어, 계산된 소변의 aMT6s 아크로페이즈를 사용하여, 타겟 깨어있는 시간 전 약 5.5 시간과 타겟 깨어있는 시간 후 2.5 시간 사이에 있을 것으로 예상되는 날에 알맞게 개시될 수 있다. 특정한 이론에 얽매이지 않고, 이러한 유연성(flexibility)은 명백하게, 치료의 개시에서 일주기 리듬에서 이러한 활성 성분의 특이적인 표시된 효과(unusually marked effects) 때문이다[예를 들어, 개시 치료에서 약 5 시간 만큼에 의한 페이즈 어드밴스(phase advance by as much as about 5 hours on initial treatment)].
- [0302] 소변의 aMT6s이외에 순환하는 멜라토닌 레벨에 대한 마커, 예를 들어 혈장에서 aMT6s가 사용된다면, 상기 시간은 이에 따라 조절될 것이지만, 그럼에도 불구하고, 소변의 aMT6s의 레벨을 간접적으로 나타낼 것이다.
- [0304] Non-24로 고통받는 환자에서, 역일(calendar day)은 아크로페이즈와 연관되지 않을 수도 있다. 예를 들어, 만

약 피검자의  $\tau$ ( $\tau$ )가 24.5 시간이고, 아크로페이즈가 8월 28일에서 23:45 (11:45 pm)에서 발생한다면, 그 다음 아크로페이즈는 8월 30일에서 00:15 (12:15 am)에 발생하는 것을 예측된다.

- [0306] Non-24 환자의  $\tau$ ( $\tau$ )를 24 시간, 예를 들어 < 24.1 시간으로 동조시키는 것에 더하여, 멜라토닌 작용제, 특히 타시멜테온은 또한, 하루 당 전체 수면 시간을 증가시키고, 하루 당 전체 낮잠 시간을 감소시킬 수 있다.
- [0308] 환자의 동조는, 상기에 기재된 또는 상이한 방법에 의해 상기 환자의  $\tau$ ( $\tau$ )를 결정하는 것을 포함하는, 다양한 방법에 의해 결정될 수 있다. 게다가, 또는 대체적으로, 개선의 환자의 또는 건강관리 노동자의 인식은, 설문지의 사용에 의한 것과 같이 평가될 수 있다. 이러한 인식은, 예를 들어, 전반적인 임상 인상의 변화 (Clinical Global Impression, CGI-C)를 이용할 수 있었다,
- [0310] 상기 CGI-C는, 일상 활동에서 작용하도록 웰-빙 및 능력의 의미로서 정의된, 매일의 전반적인 임상 상태에서의 변화의 건강관리 노동자-관련된 측정이다. 예를 들어, Lehmann E., Pharmacopsychiatry 1984,17:71-75를 참고하라. 임상적, 의사 또는 그 밖의 건강관리 노동자가 상기 연구의 시작과 관련된 증상에서의 환자의 개선을 평가함으로써 7 점의 평가 점수가 있다. 이는, 1, 매우 많이 개선됨; 2, 많이 개선됨; 3, 최소로 개선됨; 4, 변화 없음; 5, 최소로 나빠짐; 6, 많이 나빠짐; 또는 7 매우 많이 나빠짐;으로 평가된다.
- [0312] 상기 설문지는, 치료의 개시 전에 또는 치료의 개시 후에, 예를 들어 Day 1 전에, 또는 예를 들어 Day 56(치료의 첫 번째 일로부터 계산됨)에 투여될 수 있고, 이는 치료의 개시 후에, 예를 들어, Day 112 및/또는 Day 183, 나중에 재-투여될 수 있다(it can be re-administered later following initiation of treatment, e.g., Day 112 and/or Day 183).
- [0314] Non-24의 주기(cyclical)로 인하여, 환자의 전체적인 개선은, 하나의 시점/방문(time-point/visit)에서 측정되지 않아야 한다. 따라서, 마지막 두 번의 계획된 측정에서 CGI-C의 평균 점수(예를 들어, Day 112 and Day 183)는, 상기 환자의 전체적인 개선을 평가하기 위해 사용될 수 있다.
- [0316] 치료의 기간 후에 환자의  $\tau$ ( $\tau$ )를 측정하고, 및/또는 상기 CGI-C의 사용에 의한 것과 같이 환자 또는 건강관리 노동자의 측정을 이용에 대한 대안으로서 또는 이에 더해, 다양한 수면 파라미터가 치료의 효능, 즉 동조를 측정하기 위해 또한 사용될 수 있다.
- [0318] 예를 들어, 측정될 수 있는 수면 파라미터는, nTST의 밤의 보다 낮은 사분위수(Lower Quartile of Nights of nTST, LQ-nTST), dTSD의 낮의 보다 높은 사분위수(Upper Quartile of Days of dTSD, UQ-dTSD), 및 수면 시간의 중간 지점(Midpoint of Sleep Timing, MoST)의 하나 또는 그 이상을 포함한다.
- [0320] nTST의 밤의 보다 낮은 사분위수(Lower Quartile of Nights of nTST, LQ-nTST)
- [0321] Non-24로부터 고통받는 환자는, 24 시간 시계와 동시성을 갖지 않는 이들의 수면 주기의 결과로서 수면의 문제를 가질 수도 있다(Patients suffering from Non-24 may have trouble sleeping as a result of their sleep cycle being out of synchrony with the 24 hour clock). 이는, 좋은 수면의 간격 후에 좋지 못한 수면의 간격을 유도한다(This leads to intervals of poor sleep followed by intervals of good sleep). 따라서, Non-24와 연관된 증상의 심각성은, 가장 많은 낮잠을 갖는 날과 수면의 가장 나쁜 밤을 분리하는 경우에 최적으로 설명된다(the severity of symptoms associated with Non-24 is best illustrated when isolating the worst nights of sleep and the days with the most naps). 개인의 잠의 25 %의 가장 나쁜 밤을 평가하는 것은, 개인이 어떻게 야간의 전체 수면 시간(nTST)에 대한 관계에서 이러한 일주기 질병(circadian disease)으로부터 고통받는지의 좋은 측정으로서 역할을 한다.
- [0323] LQ-nTST를 계산하기 위한 방법은, 하기에 기재되어 있다. 주어진 개인을 위해, 야간의 전체 수면 시간의 모든 놓치지 않는 수치(all non-missing values)(베이스라인 및 임의적인 데이터 둘 다에 대한 하나의 일주기 사이클의 > 70 %를 포함해야 함)는 가장 작은 것으로부터 가장 큰 것으로 순서대로 정리된다. 상기 기록의 상기 첫 번째 25 % [ $\lceil$  최대 한계(놓치지 않는 기록의 수)/4( $\lceil$ ceiling(number of non-missing records)/4)]는, 야간의 전체 수면 시간의 보다 낮은 사분위수에 속하는 바와 같이 표시된다. 이러한 수치의 평균은 계산되고, 이러한 결과는 LQ-nTST를 나타낸다.
- [0325] 예를 들어, 피검자가 21 nTST 베이스라인 기록을 갖는 것으로 추정한다 : 6.75, 6.75, 1, 1, 6.75, 1.083, 7.167, 0.833, 7.083, 7.983, 7, 7, 7.833, 7, 7.667, 7.183, 7, 7.067, 7, 7.183, 및 7.
- [0327] 이러한 것들은 순서대로 매겨지고, 기록의 첫 번째 25 %는 [(21/4) = 6]로부터 선택된다: 0.833, 1, 1, 1.083,

6.75, 및 6.75.

[0329] 이러한 수치는 상기 피검자의 LQ-nTST를 획득하기 위해 평균을 낸다 :  $(0.833 + 1 + 1 + 1.083 + 6.75 + 6.75) / 6 = 2.91$ .

[0331] dTSD의 낮의 보다 높은 사분위수(Upper Quartile of Days of dTSD, UQ-dTSD)

[0332] Non-24로부터 고통받는 환자는, 주간 낮잠을 포함하는 24 시간 시계와 동시성을 갖지 않는(being out of synchrony with a 24 hour clock) 이들의 수면 사이클의 결과로서 상기 하루 동안의 잠에 대한 성향을 갖는다. 이와 대조적으로, 그들은, 이들의 일주기 리듬이 24 시간 하루로 조정된 경우에 조금의 또는 어떠한 낮잠도 갖지 않을 수도 있다. 주간 낮잠에서 이러한 역동적인 일주기 장애의 효과를 측정하기 위해, 상기 주간 낮잠의 가장 나쁜 것을 측정하기 위한 확고한 평가로 25 % 가장 안좋은 날은 LQ-nTST에 대한 것과 유사한 방식으로 이러한 계산을 위해 사용될 것이다(In order to measure the effect of this dynamic circadian disorder on daytime napping a robust assessment for measuring the worst of the daytime napping, the 25% worst days will be used for this calculation in a similar fashion as for LQ-nTST).

[0334] LQ-nTST를 계산하기 위한 방법은 하기와 같이 기재되어 있다. 주어진 개인을 위해, 야간 전체 수면 시간의 모든 놓치지 않은 수치(all non-missing values)(베이스라인 및 임의적인 데이터 둘 다에 대한 > 70 %의 하나의 일주기 사이클을 포함해야 함)는 가장 작은 것부터 가장 큰 순서로 배열되었다. 상기 기록의 상기 첫 번째 25 % [ 최대 한계(놓치지 않은 기록의 수)/4(ceiling(number of non-missing records)/4)]는, 야간의 전체 수면 시간의 보다 낮은 사분위수에 속하는 바와 같이 표시된다. 이러한 수치의 평균은 계산되고, 이러한 결과는 LQ-nTST를 나타낸다.

[0336] 예를 들어, 상기 피검자가 26 dTSD 베이스라인 기록을 가지는 것으로 추정한다: 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 0, 1.083, 1.667, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 및 1.083.

[0338] 이러한 것들은 순서대로 매겨지고(가장 큰 것에서부터 가장 작은 것으로) 및 기록의 첫 번째 25 %, 즉 최대 한계(26/4) = 확인된 7 개의 기록 : 1.667, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 및 1.083.

[0340] 이러한 수치는 상기 피검자의 UQ-dTSD를 획득하기 위해 평균을 내었다:  $(1.667 + 1.083 + 1.083 + 1.083 + 1.083 + 1.083 + 1.083) / 7 = 1.17$ .

[0342] 수면 시간의 중간 지점(Midpoint of Sleep Timing, MoST)

[0343] Non-24를 포함하는, 일주기 리듬 장애는, 상기 24-시간 주-야 사이클에 대한 상기 일주기 리듬의 시간의 불량 및 이런 이유로 개인의 실행에서의 활동(예를 들어, 일주기 리듬이 뇌가 깨어나도록 신호를 받는 밤에 수면을 시도함)에 의해 특징지어진다. 수면 시간의 중간 지점은, 예비- 및 포스트-수면(pre- and post-sleep) 설문지 둘 다에서 보고된 수면의 조합으로부터 유도된다. 24 시간의 기간 동안(취침시간 전 -12 시간으로부터 취침시간 후 +12 시간까지 상대적으로 조절됨)에 수면 시간의 중간 지점은, 각각의 날에 대해 계산될 수 있다. 상기 중간 지점을 계산하는 첫 번째 단계는, 각각의 수면 에피소드(each sleep episode)를 위한, 중간 지점 및 가중치(weight), 예를 들어 지속 기간(duration)을 계산하는 것이다. 상기 전체 24-시간 수면 시간은, 이러한 24 시간 기간에서 모든 수면 에피소드의 요약이다. 개인적인 수면 에피소드의 각각은, 이를 포함하는 24 시간의 수면의 부분(fraction)에 상대적인 가중치가 부여된다(Each of the individual sleep episodes is then assigned a weight relative to the fraction of 24 hour sleep that it contains).

[0345] 유용한 MoST 알고리즘은 하기와 같이 요약될 수 있다:

[0346] 1. 주어진 24 시간 기간에서 각각의 수면 에피소드를 위한, 상기 중간 지점 및 가중치, 즉 기간을 계산한다;

[0347] 2. 각각의 수면의 에피소드에 대한 가중치를 부여한다;

[0348] 3. 상기 가중된 수면 에피소드의 평균을 측정한다; 및

[0349] 4. 타겟 수면시간에 대한 상기 가중된 수면 에피소드의 평균을 정정한다(correct).

[0351] 보다 특이적으로, 이러한 유용한 알고리즘은 하기와 같이 추가적으로 정의될 수도 있다:

[0352] 24 시간의 기간에서 각각의 수면 에피소드에 대한 상기 중간 지점이 하기와 같이 계산되었다:

- [0353] 수면 시작 시간 + [(수면 종료 시간 - 수면 시작 시간)/2] - 24 ;
- [0355] 각각의 수면 에피소드의 가중치는 수면의 기간과 동일하다(인지되거나 객관적으로 측정되는 바와 같음):
- [0357] 각각의 수면 에피소드의 가중치는 하기와 같이 계산되었다:
- [0358] 중간 지점 \* (가중치(weight)/TST)
- [0359] 이 식에서, TST는 상기 24 시간의 기간에서 모든 잠의 기간의 합계이다;
- [0361] 상기 가중된 수면 에피소드의 평균은, 모든 수면 에피소드의 가중된 수치의 합을 수면 에피소드의 수로 나눈 것이다(the average of the weighted sleep episodes is the sum of the weighted values of all sleep episodes divided by the number of sleep episodes); 및
- [0363] 상기 타겟 취침시간에 대한 정정(correction)은 하기와 같이 계산되었다;
- [0364] 24 - 타겟 취침시간 + 가중된 수면 에피소드의 평균.
- [0366] 예를 들어, 10:30 PM의 타겟 수면시간을 갖는 개인을 가정한다면, 10:30 PM에 잠에 들러가고, 6:30 AM에서 일어난다[5 시간의 자기-보고된 전체 수면 시간과 함께(with a self-reported total sleep time of 5 hours)]. 가정하면, 또한 그/그녀는 2 시간 및 5 분 지속되는 8:05 PM에 낮잠을 잤다. 그러한 날에 대한 수면 시간의 중간 지점(MoST)은, 하기와 같이 계산된, 1.959559일 것이다[타겟 취침시간과 관련됨(relative to the target bedtime)].
- [0368] 야간 수면 중간 지점(Nighttime Sleep Midpoint):
- [0369] 수면 시작 시간(Sleep Start Time) = 타겟 취침시간 = 타겟BT = 10:30 PM = 22.5
- [0370] 수면 종료 시간(Sleep End Time) = 깨어있는 시간(Wake Time) = 6:30 AM = 6.5
- [0371] 수면 종료 시간(24 시간 주기로 조절됨) = 24 + 6.5 = 30.5
- [0372] 야간 시간 취침 중간 지점 = [(30.5 - 22.5)/2] 모듈 24 = 2.5[자정(midnight)과 관련됨]
- [0373] 가중치(weight) = nTST = 5 시간 = 5.0
- [0375] 낮잠 중간 지점(Nap Midpoint):
- [0376] 수면 시작 시간 = NapStart = 08:05PM = 20.08333
- [0377] 낮잠기간(NapDuration) = 02h05m = 2.083333
- [0378] 수면 종료 시간(Sleep End Time) = NapEnd = 수면 시작 + 낮잠기간 = 20.08333 + 2.083333 = 22.16667 (10:10PM)
- [0379] 낮잠 중간 지점 = NapStart + (NapEnd - NapStart)/2 = 20.08333 + [(22.16667 - 20.08333 )/2] - 24 = -2.875 (자정과 관련됨)
- [0380] 가중치(weight) = 낮잠기간 = 2.083333
- [0382] 수면 에피소드의 가중치(Weighting of Sleep Episodes)
- [0383] TST = sum(모든 수면 에피소드) = sum(5.0, 2.083333) = 7.083333
- [0384] 가중치 야간 수면(Weighted Nighttime Sleep) = mid\*(weight/TST) = 2.5 \*(5/7.083333) = 1.7647059
- [0385] 가중치 낮잠 수면(Weighted Nap Sleep) = mid\*(weight/TST) = -2.875 \*(2.083333/7.083333) = -0.8455882
- [0387] 가중치 수면 에피소드의 평균(Average of Weighted Sleep Episodes)
- [0388] Mean of (1.7647059, -0.8455882) = 0.4595588
- [0390] 타겟 취침시간에 대한 정정(Correction for Target Bedtime)
- [0391] 정정 양(Correction Amount) = 24 - targetBT = 24 - 22.5 = 1.5
- [0392] MoST = 0.4595588 + 1.5 = 1.959559 (타겟 취침시간과 관련됨).

[0394] 개인이 7-8 시간 동안 이들의 원하는 시간에 잠에 들고, 어떠한 주간 시간에도 낮잠을 자지 않는, 이상적인 환경 하에서, 상기 MoST 는 약 3.5 내지 4.0일 것이다. 상기 가상적인 예에서, 이러한 개인은, 1.96으로 이러한 원하는 범위 이하로 상기 중간 지점을 당기는 늦은 오후 또는 밤 낮잠을 갖는다(this individual had a late afternoon or night nap which pulls the midpoint below this desired range to 1.96). 그 대신에, 만약 환자가 보다 아침잠을 갖는다면, 이는 잠재적으로 보다 큰 숫자를 유도할 것이다. 만약 상기 실례가, 상기 가상적인 환자가 어떠한 낮잠도 없이, 10:30 pm 내지 6:30 am으로 잠들도록 변한다면, 상기 환자의 MoST는 4.0일 것이다. 이러한 알고리즘은, 주간 낮잠 뿐만 아니라 야간 수면 둘 다로부터의 정보를 동력학적으로 고려한다. 추가적으로, 상기 가중된 수면 에피소드가 24 시간 기간 내에 수면 에피소드의 전체의 수로 나뉘지기 때문에, 수면 시간의 상기 유도된 중간 지점은, 개인의 수면이 보다 세분화되는 바와 같이, 0 (및 3.5 내지 4.0의 최적의 수치에서 떠남)으로 밀어질 것이다. MoST에서의 개선은 상기 MoST 범위에서의 증가로서 정의된다.

[0396] 유용한 임상적인 반응 규모(CRS 또는 N24CRS)는, LQ-nTST, UQ-dTSD, MoST 및 CGI-C의 모두의 결과를 결합함으로써 형성될 수 있다. 설명적인 실시형태에서, 상기 규모에서의 각각의 평가는, 하기한 표에서 정의된 바와 같이, 예비-명시된 한계점이 달성되는지 달성되지 않는지 여부에 따라 1 또는 0으로서 점수를 받는다. 각각의 평가에 대한 점수는, 0 내지 4의 범위로 합계된다.  $\geq 3$ 의 N24CRS 점수를 갖는 개인은, 치료에 대한 반응된 것을 갖는 것으로서 분류된다.

[0398] 임상 반응의 Non-24 점수(Non-24 Scale of Clinical Response)

평가	반응의 한계치(Threshold of response)
LQ-nTST	평균 야간 수면 기간에서 >30, >40 또는 >45 분 증가
UQ-dTSD	평균 주간 수면 기간에서 >30, >40, 또는 >45 분 감소
MoST	>20, >25 또는 >30 분 증가
CGI-C	베이스라인으로부터 <1 또는 <2 (<1 or <2 from baseline)

[0399]

[0401] 또는 이의 어떠한 조합 또는 순열(permutation). 기간에서의 증가 및 감소, 및 상기 N24CRS에서의 그 밖의 점수는, 둘 또는 그 이상의 치료 후 평가의 평균일 수도 있는, 치료-후에 대한, 둘 또는 그 이상의 평가의 평균일 수도 있는 베이스라인을 비교함으로써 결정될 수도 있다. 예를 들어,  $\leq 1$  (또는  $\leq 2$ )의 CGI-C 점수는, 치료의 개시 전 또는 개시 후 바로 취해진 평가로부터 둘(또는 그 이상의) 점수의 평균 또는 단일 데이터 포인트일 수도 있는 베이스라인 점수와, 치료 후 평가로부터의 두 개(또는 그 이상의)의 점수의 평균 또는 단일 데이터 포인트와 비교할 수 있다[For example, the CGI-C scoring of  $\leq 1$  (or  $\leq 2$ ) can be a comparison of baseline score, which may be a single data point or an average of two (or more) scores from assessments taken prior to or shortly after initiation of treatment, to single data point or to an average of two (or more) scores from post-treatment assessments].

[0403] 설명적인 실시형태에서, 개선, 즉 치료에 대한 반응은 하기의 일치하는 설명으로서 정의된다:

- [0404] 1. 24 시간에 대한  $\tau$ (*tau*)의 이동 및
- [0405] 2. 상기에 기재된 N24CRS에서의  $\geq 3$ 의 점수.

[0407] 이러한 실시형태에서,  $\tau$ (*tau*)는, 상기에 실질적으로 기재된 바와 같은, 혈액 또는 침 등에서 소변, 코르티솔, 멜라토닌에서의 aMT6을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 어떠한 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0409]  $\geq 2$ 의 점수는, 개선, 즉 치료에 대한 환자의 반응을 또한 나타낼 수 있다.

[0411] LQ-nTST, UQ-dTSD, 및 MoST와 같은 파라미터를 계산하는데 요구된 상기 데이터는 수면 연구에서의 객관적으로 수량화될 수 있거나, 또는 보다 사실적으로, 이는, 환자에게 예를 들어, 환자의 수면, 그 또는 그녀가 잠자리에 든 시간, 깊은 잠에 드는데 걸린 시간 등을 자가-평가하도록 요청하는 환자 설문지의 방식으로 수집될 수 있다. 특정한 임상적인 연구에서, 피검자는, 모든 선별 측정이 완료되고, 2.5 일주기 사이클 또는 6 개월 이하 동안 상기 무작위 단계를 통해 유지된 후의 날에 시작하는 하루에 두 번 상호적인 보이스 반응 시스템(IVRS)으로 통

화하는 것을 필요로 할 것이다(subjects will be required to call an Interactive Voice Response System (IVRS) twice a day starting the day after all screening assessments are completed and continue through the randomization phase for 2.5 circadian cycles or 6 months whichever is less). 피검자는, 주간 수면 파라미터(PSQ)를 보고하기 위해 예정된 깨어난 후의 늦어도 1 시간까지의 아침에 한번 및 어떠한 주간 수면 에피소드의 기간 및 길이를 보고하기 위해(PresQ) 피검자의 매일 복용 시간 후에 늦어도 15 분까지 저녁에 또 다시 한 번, IVRS로 두 번 통화를 할 것이다. 상기 IVRS는, 할당된 기간(allocated timeframe) 내에 요구된 통화를 수행하는데 실패한 어떠한 피검자에게 자동적으로 다시 통화할 것이다. 본 분야의 숙련자는, 상기 치료 설정에 대한 이러한 또는 유사한 방법을 쉽게 이동할 수 있다.

- [0413] 그 밖의 방법이 치료의 개시 후의 개선을 확인하는데 사용될 수 있거나, 상기에 기재된 방법에서의 변형이, 예를 들어, 그 밖의 *타우(tau)* 결정 방법을 사용하고, 및/또는 상이한 또는 추가적인 수면 파라미터를 측정함으로써 사용될 수 있음이, 물론 예상될 것이다.
- [0415] 상기를 기초로 설명적인 효능 표시자는, 예를 들어 하기를 포함한다:
- [0416] 1. 결합된 수면/각성 반응[LQ-nTST에서  $\geq 90$  분 증가 플러스 UQ-dTSD에서 90 분 감소( $\geq 90$  minute increase in LQ-nTST plus a 90 minute decrease in UQ-dTSD)];
- [0417] 2. 코르티솔 배출의 동조(Entrainment of cortisol secretion);
- [0418] 3. 동조 + LQ-nTST에서 45 분 증가;
- [0419] 4. 동조 + UQ-dTSD에서 45 분 감소;
- [0420] 5. 동조 + MoST에서  $\geq 30$  분 증가;
- [0421] 6. 동조 + CGI-C 점수에서 보다 개선된 또는 보다 나은 점수;
- [0422] 7. LQ-nTST에서의 증가;
- [0423] 8. UQ-dTSD에서의 감소;
- [0424] 9. MoST에서의 개선;
- [0425] 10. CGI-C에서의 개선;
- [0426] 11. N24CRS = 4;
- [0427] 12. 결합된 수면/각성 반응[LQ-nTST에서의  $\geq 45$  분 증가 플러스 UQ-dTSD에서 45 분 감소( $\geq 45$  minute increase in LQ-nTST plus a 45 minute decrease in UQ-dTSD)].
- [0429] 본 발명의 이러한 방법을 실행하는데 있어서, 다수의 예비-치료 및 후-치료 평가의 평균은, 테스트에 대한 테스트 및/또는 하루에 대한 하루의 가변성을 제거하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 베이스라인 MoST는 두 개의 치료-후 개시 MoSTs의 평균과 비교될 수 있다; 이러한 경우에, 바람직하게, 상기 두 개의 치료-후 MoSTs 사이의 차이점은 2 시간 이하이다. 만약, 상기 차이가 약 2 시간 보다 큰 경우에, 하나 또는 그 이상의 추가적인 MoST 평가가 실행될 수 있다.
- [0431] 만약 효능이 나타내었다면, 즉, 만약 환자가 정상의 일주기 리듬(즉, 24 시간 또는 24.1 시간까지)의 방향으로 움직이도록 또는 달성된 것으로 측정되었다면, 치료는 유지될 수 있다. 만약 효능이 나타내지 않았다면, 의사 또는 그 밖의 건강관리 노동자는, 상기 멜라토닌 작용제의 투여량을 변화시키거나 또는 치료를 중단하거나, 또는 그 밖의 치료 방법으로 변경하는 것을 원할 수도 있다.
- [0433] 상기에 기재된 반응 평가 방법은, 진단적인 목적을 위해 또한 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 약 3.5 이하, 또는 약 3.0 이하, 또는 약 2.5 이하의 MoST는, 상기 환자가 프리 러닝 일주기 리듬으로부터 고통을 받고 있음을 나타내는 표시일 수 있다. 이러한 진단은, 또한 측정되는 그 밖의 진단적인 마커와 임의적으로 상기에 기재된 파라미터의 하나 또는 그 이상을 사용할 수 있다. 예를 들어, 타우(tau) 결정과 함께 상기 환자의 MoST 점수는, 프리 러닝 일주기 리듬에 대한 유용한 진단 또는 상기 진단의 일부일 수 있다.
- [0435] 따라서, 이러한 발명의 측면을 포함하는 치료의 하나의 방법에서, 수면 장애의 증상, 예를 들어 밤에 잠들기 어려움, 잦은 주간시간 낮잠 등과 함께 의사 또는 그 밖의 건강관리 전문가에게 그 또는 그녀의 자신을 나타내는 환자가, 그 밖의 진단학적 평가와 함께 또는 상기 평가 없이, 환자의 MoST의 평가에 의해 처음으로 진단된다.

낮은, 예를 들어 3.5 이하의 MoST를 갖는 이러한 환자는, 멜라토닌 작용제, 예를 들어 타시멜테온으로 치료된다.

[0437] 페이스 III 임상 실험, 즉 인간에서 안정성 및 효능 연구, (SET Study)에서, 타시멜테온은, 24 시간 일주기 리듬으로 Non-24 환자를 동조시키는데 유용한 것으로 나타내었다. 명확하게, 환자는, 재-평가  $\tau$ 우( $\tau$ 우) 전에 적어도 12 주 동안 하루에 20 mg의 타시멜테온을 경구적으로 투여되었다. 환자는, 무작위 추출 또는 베이스라인 타우( $\tau$ 우) 평가를 기초로 오픈 라벨로 선택되었다. 약물은, 9 시간의 야간 수면 기간을 기초로 환자에 의해 결정된 바와 같은, 타겟 수면 시간 전 약 1 시간에 투여되었다.

[0439] 상기 SET 연구는, Non-24를 갖는 환자에서 84 명의 환자 무작위 추출된, 이중-은폐된, 플라세보-조절된 연구이다(The SET study was an 84 patient randomized, double-masked, placebo-controlled study in patients with Non-24). 이러한 연구를 위한 최초의 중점은, 하기의 N24CRS에서 3과 동일하거나 그 보다 큰 점수 플러스 동조에 의해 측정된 바와 같은, 상기 24 시간 시계 및 임상적인 반응에 대한 상기 멜라토닌의 (aMT6s) 리듬의 동조이다 :

[0441] 임상적인 반응의 Non-24 규모(Non-24 Scale of Clinical Response):

평가	반응의 한계치(Threshold of response)
LQ-nTST	평균 야간 수면 기간에서 $\geq 45$ 분 증가
UQ-dTSD	평균 주간 수면 기간에서 $\geq 45$ 분 감소
MoST	이중-은폐된 페이스 동안에 표준 편차 $\leq 2$ 시간 및 $> 20$ , $> 25$ 분 또는 $> 30$ 분 증가 ( $> 20$ , $> 25$ or $> 30$ minutes increase and a standard deviation $\leq 2$ hours during double-masked phase)
CGI-C	베이스라인과 비교된 Day 112 및 Day 183 의 평균으로부터의 $\leq 2.0$ ( $\leq 2.0$ from the average of Day 112 and Day 183 compared to baseline)

[0442]

[0444] 두 번째 연구(RESET 연구)는, Non-24를 갖는 실명된 개인의 치료에서 20 mg/day의 타시멜테온의 유지 효과를 나타내기 위해 계획된 20 명의 환자의 임의추출된 취소 연구(20 patient randomized withdrawal study)이다. 환자는, 상기 SET 연구 동안에 오픈-라벨 런-인 페이스(open-label run-in phase) 동안에 적어도 12 주 동안에 타시멜테온으로 치료되었다. 상기 런-인 페이스 동안에 타시멜테온 치료에 반응하는 환자가 2 달 동안 플라세보 또는 타시멜테온(20 mg/day)을 받도록 임의적으로 추출되었다.

[0446] 상기 SET 연구의 최초의 말단과 관련된 결과는 표 1a에 요약되어있다.

[0448] [표 1a]

SET 연구 - 최초의 종점의 결과(Primary Endpoints Results):

	타시멜테온(%)	플라세보(%)	p-수치
동조(Entrainment)(aMT6s)	20.0	2.6	0.0171
임상 반응 (동조 <sup>1</sup> + N24CRS >=3)	23.7	0.0	0.0028
임상 반응 2 (동조 <sup>1</sup> + N24CRS >=2)	28.9	0.0	0.0006
N24CRS >=3 <sup>2</sup>	28.9	2.9	0.0031
N24CRS >=2 <sup>2</sup>	57.9	20.6	0.0014

참고:

- 1) 상기 SET 연구의 임의로 추출된 일부 및/또는 상기 RESET 연구의 상기 선별의 일부로부터의 동조의 상태(Entrainment status from the randomized portion of the SET study and/or the screening portion of the RESET study)
- 2) 민감도 분석(Sensitivity Analysis)

[0449]

[0451]

상기 SET 연구는 또한, 코르티솔의 리듬의 동조 및 임상적인 수면 및 각성 파라미터의 넓은 범위를 포함하는 이차적인 종점의 수를 평가하였다. 이러한 파라미터는, 밤의 가장 나쁜 25 %(LQ-nTST)에서의 전체 야간시간 수면에서의 개선, 주간 및 야간 둘 다 동안에 보고된 상기 수면의 조합으로부터 유도된 수면 시간의 중간 지점(MoST) 및 하루의 가장 나쁜 25 %(UQ-dTSD)에서의 전체 주간시간 수면 기간에서의 감소를 포함한다. CGI-C는, 보다 큰 개선을 나타내는 보다 낮은 점수를 갖는 전체적인 기능의 7가지-포인트 평가 척도(seven-point rating scale)이다.

[0453]

[표 1b]

SET 연구 - 이차적인 종점 결과

	타시멜테온	플라세보	p-수치
동조(코르티솔) (%)	17.5	2.6	0.0313
N24CRS (LS 평균 분(LS mean minutes))	1.77	0.67	0.0004
CGI-C <sup>1</sup> (LS 평균 분)	2.6	3.4	0.0093
LQ-nTST and UQ-dTSD >=90 min <sup>2</sup> (%)	23.8	4.5	0.0767
LQ-nTST and UQ-dTSD >= 45 min <sup>3</sup> (%)	31.6	8.8	0.0177
LQ-nTST (LS 평균 분)	57.0	16.8	0.0055
UQ-dTSD <sup>1</sup> (LS 평균 분)	-46.2	-18.0	0.0050
MoST (LS 평균 분)	34.8	14.4	0.0123

참고:

- 1) CGI-C 및 UQ-dTSD에 대한 더 작은 숫자는 개선을 나타낸다.
- 2) 이러한 종점에 대해, 베이스라인에서 현저한 잠 및 낮잠 문제를 갖는 피검자만이 포함되었다.
- 3) 민감도 분석(Sensitivity Analysis)

[0454]

[0456] 동조된 환자의 퍼센트는, 두 번의 완전한 일주기 사이클 동안에 약물에서 환자 중에서 보다 높았다. 이는, 환자 중에 보다 높은 것은 베타 차단제를 취하지 않고, 보다 긴 타우(tau), 예를 들어,  $\tau \geq 24.7$ 을 갖는 환자 중에 보다 낮았다(It was also higher among patients not taking a beta blocker and lower among patients with very long tau, e.g.,  $\tau \geq 24.7$ ). 적어도 두 번의 일주기 사이클 동안에 약물에서 환자 중에서, 베타 차단제에 있지 않고,  $\tau < 24.7$  시간이고, 동조된 환자의 퍼센트는 대략 85 %이다(Among patients on drug for at least two circadian cycles, not on beta blockers, and  $\tau < 24.7$  hours, the percentage of entrained patients was approximately 85 %).

[0458] 상기 SET 연구의 결과는 상기 타시멜테온 Non-24 페이즈 III 개발 프로그램으로부터의 초기의 데이터를 나타내고, 이러한 드문 일주기 리듬 장애로부터 고통받는 환자를 치료하는데 있어서 이러한 신규한 치료의 다수의 이익을 나타낸다. SET 연구에서, 타시멜테온은 안전하고 보다 내성이 있는 것으로 나타내었다.

[0460] 상기 RESET 연구의 최초의 증점은, 상기 멜라토닌 (aMT6s) 리듬의 동조에 의해 측정된 바와 같은 효과의 유지이었다. 상기 RESET 연구의 최초의 증점과 관련된 결과는 표 2a에 요약되어 있다.

[0462] [표 2a]

RESET 연구 - 최초의 증점 결과:

	타시멜테온	플라세보	p-수치
동조의 유지(aMT6s) (%)	90.0	20.0	0.0026

[0463]

[0465] 상기 RESET 연구는 또한, LQ-nTST (가장 나쁜 25 %의 밤에 전체 야간시간 수면), UQ-dTSD (가장 나쁜 25 %의 날에서 전체 주간시간 수면 기간) 및 MoST (야간 및 주간 수면 둘 다로부터 수면 시간의 중간 지점)을 포함하는 수면 및 각성의 파라미터의 범위 및 상기 코르티솔 리듬의 동조의 유지를 포함하는 이차적인 증점의 수를 평가하였다. 상기 RESET 연구의 이차적인 증점과 관련된 결과는 표 2b에 요약되어 있다.

[0467] [표 2b]

RESET 연구 - 이차적인 증점 결과:

	타시멜테온	플라세보	차이	p-수치
동조의 유지(코르티솔) (%)	80.0	20.0	60.0	0.0118
LQ-nTST (LS 평균 분) <sup>1</sup>	-6.6	-73.8	67.2	0.0233
UQ-dTSD (LS 평균 분) <sup>2</sup>	-9.6	49.8	-59.4	0.0266
MoST (LS 평균 분) <sup>1</sup>	19.8	-16.2	36.0	0.0108

참고:

- 1) 더 높은 숫자는 개선을 나타낸다.
- 2) 더 낮은 숫자는 개선을 나타낸다.

[0468]

[0470] 상기 연구의 런-인 페이즈(run-in phase)로부터, 타시멜테온 치료된 환자 중에, 동조의 비율은, 개인적인 환자의 특성을 기초로 50 % 내지 85 %의 범위에 있다. 분석을 원상태로 돌리는 시간(주간 평균 야간시간 수면의 45 min 감소)에서, 플라세보 치료된 환자는, 타시멜테온 치료된 환자보다 더 큰 숫자 및 더 이른 시간으로 돌아갔다(P = 0.0907).

[0472] 상기 RESET 연구는 Non-24에서 타시멜테온과 함께 만성 치료의 효능을 나타내고, 상기 주요한 생체 시계를 동조되게 하고, Non-24의 임상적인 증상을 현저하게 개선하기 위한 타시멜테온의 능력을 확립하는, 상기 SET 연구의 결과를 추가적으로 뒷받침한다.

[0474] 동조된 일주기 리듬의 유지, 즉, 만성 치료를 위해, 본원에 기재된 치료 요법은, 무기한으로 매일 계속될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 타시멜테온은, 예를 들어, 취침시간의 약 1/2 내지 약 1 시간 전에, 예를 들어, 20

mg/day의 투여량으로, 경구적으로 투여될 수 있다.

[0476] 임상적인 연구의 결과는 또한, 24 시간 일주기 리듬으로 환자를 동조시키는데 있어서 타시멜테온의 효능 및 내인성 멜라토닌 사이의 강한 연관관계를 나타낸다. 하기의 표(표 3a)는, 24 동조된 및 23 비-동조된 환자에서 피크 aMT6s 레벨을 비교한 것이다.

[0478] [표 3a]

피크 aMT6s (ng/hr) 동조된 환자 (Entrained Patients)	피크 aMT6s (ng/hr) 동조되지 않은 환자 (Non-entrained Patients)
291.05	261.68
302.40	334.34
350.92	409.12
362.07	472.99
510.60	514.14
786.85	552.77
811.80	552.90
958.89	581.95
1102.76	810.43
1205.45	846.55
1329.08	862.91
1442.48	1155.66
1502.80	1284.35
2106.44	1295.37
2211.81	1397.71
2226.06	1444.94
2287.07	1451.43
2566.27	1622.23
2706.67	1637.45
2801.31	1719.94
2891.17	1749.32
3391.00	2329.65
3867.45	2671.17
5547.22	

[0479] 상기에 나타난 방법을 사용하여 결정된 바와 같은, 오줌에서 평균 베이스라인 aMT6s 배출 속도는, 타시멜테온 치료에 반응하여 동조되지 않은 피검자에서 1128.65 ng/hr이고, 타시멜테온 치료에 반응하여 동조된 피검자에서 1814.98 ng/hr이었다. 베이스라인 aMT6s 배출 속도 > 2000 ng/hr를 갖는 13명의 환자 중에 11명은 치료에 반응하였다. 표 3b를 참고하라.

[0481]

[0483] [표 3b]

피크 aMT6s (ng/hr)	All	< 1500	≥ 1500	< 2000	≥ 2000
전체	47	29	18	34	13
동조됨 (Entrained)	24 (51%)	12 (41%)	12 (67%)	13 (38%)	11 (85%)
동조되지 않음 (Non-entrained)	23 (49%)	17 (59%)	6 (33%)	21 (62%)	2 (15%)

[0484]

[0486] 이러한 연구로부터의 데이터는 또한, 베타 차단제 치료가 타시멜테온의 효능과 간접적으로 관련됨, 즉, 베타 차단제 치료를 받은 환자가 이를 받지 않는 환자보다 동조될 가능성이 더 적음을 현재 이용가능하게 나타낸다.

[0488] [표 4]

베타 차단제를 복용 (Taking Beta Blocker)	상태	
	동조됨 (Entrained)	동조되지 않음 (Non-entrained)
No	24	19
Yes	0	4

[0489]

[0491] 게다가, 현재 이용가능한 데이터는, 표 5에 나타낸 바와 같이, 상기에 기재된 바와 같이 실질적으로 소변에서 aMT6s 레벨에 대해 검정하고, 상기에 기재된 바와 같이 실질적으로 소변에서 코르티솔에 대해 검정함으로써 결정되는 바와 같은 타우(tau) 사이의 연관성을 나타낸다.

[0493] [표 5]

Site #	Subject #	Tau (aMT6s)	CI Low	CI High	Cycle Length (Days)	Tau (Cortisol)	CI Low	CI High	Cycle Length (Days)	P Value
405	3001	23.92	23.71	24.13	N/A	23.88	23.49	24.27	n/a	0.32
410	3002	24.02	23.86	24.19	N/A	23.92	23.64	24.21	N/A	0.37
409	3003	23.97	23.77	24.17	N/A	23.94	23.75	24.12	N/A	0.37
405	3002	23.98	23.86	24.1	N/A	23.96	23.8	24.13	n/a	0.46
405	3003	23.95	23.87	24.04	N/A	23.97	23.78	24.15	n/a	0.51
424	3003	23.96	23.8	24.12	N/A	23.99	23.92	24.05	N/A	0.46
411	3001	24.02	23.77	24.26	1482	24.01	23.48	24.54	2728	0.95
426	3002	24.01	23.87	24.15	3959	24.01	23.54	24.48	3111	0.95
410	3001	24.02	23.99	24.05	N/A	24.02	23.89	24.15	1176	0.57
412	3002	23.99	23.88	24.09	N/A	24.05	23.09	25.02	468	0.84
412	3003	23.98	23.88	24.08	N/A	24.05	23.84	24.26	460	0.4
409	3002	24.08	23.99	24.17	290	24.08	23.95	24.21	287	0.11
424	3001	23.97	23.68	24.26	N/A	24.17	24.02	24.32	140	0.04
407	3003	24.33	24.21	24.44	74	24.11	23.97	24.24	225	0.08
410	3006	24.29	23.57	25.02	83	24.12	23.65	24.58	205	0.39
407	3001	24.56	24.37	24.75	43	24.13	22.89	25.37	179	0.69
401	3002	24.31	24.22	24.4	77	24.15	24.08	24.23	158	0.01
406	3002	24.41	22.66	26.16	59	24.3	24	24.6	81	0.05
421	3001	24.86	22.57	27.14	29	24.37	21.83	26.92	65	0.31
406	3003	24.48	24.07	24.9	50	24.42	24.25	24.59	58	0.01
410	3004	24.39	24.27	24.51	62	24.43	24.4	24.47	56	0.01
403	3001	24.76	23.42	26.1	32	24.44	24.06	24.82	55	0.04
419	3001	25.28	25.04	25.51	19	24.54	24.07	25.02	45	0.04
409	3001	24.52	24.41	24.63	47	24.58	24.47	24.68	42	0.01
411	3003	24.5	24.13	24.87	49	24.61	24.28	24.94	40	0.02
411	3004	24.92	24.46	25.38	27	24.74	24.15	25.34	33	0.03
403	3002	24.8	24.59	25.01	31	24.77	23.94	25.6	32	0.06
425	3003	24.77	23.67	25.88	32	24.86	23.91	25.81	29	0.06
425	3002	25.01	24.63	25.4	24	25.1	24.65	25.55	22	0.01

[0494]

[0496]

임상적인 연구로부터의 데이터는 또한, CYP1A2 저해제 및 흡연 둘 다가 약물에 대해 상기 환자의 노출에 영향을 미치는 것으로 나타낸다.

[0498]

플루복사민은 강한 CYP1A2 저해제이다. 타시멜테온에 대한  $AUC_{0-inf}$ 는 대략 7 배로 증가되고, 상기  $C_{max}$ 는 타시멜테온만 투여된 것과 비교된, 플루복사민 및 타시멜테온의 공동-투여 상에서 대략 2-배 증가되었다.

[0500]

하기의 표 6 은, 타시멜테온의 약물동태학에서 타시멜테온 및 플루복사민의 공동-투여의 효과를 나타낸 것이다.  $\geq 18$  및  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup>의 체질량 지수(BMI)을 갖는 비-흡연자인, (포괄적인) 18 세와 55 세 사이의 24 명의 건강한 남자 또는 여자 피검자가, 하나의 위치(one site)에서 실시된, 이러한 오픈-레벨, 단일-서열 연구에 참여되었다. Day 1에, 피검자에게 5.667 mg의 타시멜테온이 투여되었다. Day 2 내지 7에, 피검자에게 50 mg의 플루복사민이 투여되었다. Day 8에, 피검자에게 5.667 mg의 타시멜테온 및 50 mg의 플루복사민이 공동-투여되었다.

[0502] [ 표 6 ]

Analyte	Day	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUC (inf) (h×ng/mL)	t1/2(h)	CL/F (mL/min)
타시멜테온	1	68.0 ± 28.9	0.50	102 ± 61.5	1.20 ± 0.22	107 ± 555
타시멜테온	8	155 ± 51.1	0.50	701 ± 402	2.59 ± 0.71	189 ± 155
기하 평균 비율*(%) (Geometric Mean Ratio)		232.74	N/A	653.36	211.82	15.31
M12	1	31.0 ± 7.23	0.88	189 ± 90.8	3.03 ± 1.02	N/A
M12	8	30.8 ± 17.6	3.00	435 ± 109.3	7.03 ± 3.27	N/A
기하 평균 비율 (%)		92.74	N/A	274.81	241.02	N/A
M13	1	87.5 ± 24.4	0.50	106 ± 32.6	1.00 ± 0.30	N/A
M13	8	63.6 ± 24.6	0.50	133 ± 32.9	3.51 ± 1.18	
기하 평균 비율 (%)*		69.31	N/A	125.05	349.81	N/A
M9	1	67.6 ± 19.1	0.50	104 ± 30.0	1.14 ± 0.29	N/A
M9	8	47.4 ± 24.2	0.75	126 ± 29.6	3.83 ± 1.34	N/A
기하 평균 비율 (%)*		64.94	N/A	122.56	328.02	N/A
M11	1	15.8 ± 5.40	1.00	44.5 ± 17.2	1.61 ± 0.55	N/A
M11	8	11.0 ± 3.94	1.00	55.8 ± 18.3	4.14 ± 1.44	N/A
기하 평균 비율 (%)*		68.71	N/A	126.03	248.35	N/A
M14	1	1.20 ± 0.40	0.75	4.54 ± 2.39	2.18 ± 0.97	N/A
M14	8	3.20 ± 1.49	4.00	42.6 ± 27.3	4.98 ± 1.89	N/A
기하 평균 비율 (%)*		264.58	N/A	944.73	243.34	N/A

[0503]

[0505]

도 5 는, 타시멜테온의 대사적인 경로의 도표를 나타낸다. 도 6 내지 11은, 타시멜테온, 상기 M9 대사물질, 상기 M11 대사물질, 상기 M12 대사물질, 상기 M13 대사물질, 및 상기 M14 대사물질 각각의 농도에서 타시멜테온 및 플루복사민의 공동-투여의 효과의 도표를 나타낸 것이다. 도 6 내지 11로부터 나타낼 수 있는 바와 같이, 플루복사민 공동-투여에 기인하는 농도에서의 증가는, 이의 이차적인 대사물질(M9, M11)보다 타시멜테온 및 이의 일차적인 대사물질(M12, M13, M14)에 대해서 보다 나은 것으로 선언되었다(pronounced).

[0507]

하기의 표 7은, 타시멜테온 및 몇몇의 이의 대사물질의 농도에서 흡연의 효과를 나타낸 것이다. 흡연자는 하루에 10 개피 또는 그 이상의 담배를 피우는 사람들로써 정의되었다. 비-흡연자는 하루에 어떠한 담배도 피우지 않는 사람으로서 정의되었다.

[0509] [표 7]

Analyte	Group	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUC (inf) (h×ng/mL)	t1/2(h)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
타시멜테온	흡연자	136 ± 59.5	0.75	205 ± 152	0.99 ± 0.18	2,290 ± 1,232	189 ± 94.2
타시멜테온	비-흡연자	239 ± 177	0.50	389 ± 429	1.18 ± 0.46	1,482 ± 1,008	133 ± 83.0
기하 평균 비율* (%)		63.98	N/A	60.14	86.84	166.27	144.39
M12	흡연자	123 ± 28	1.00	526 ± 193	2.11 ± 0.67	N/A	N/A
M12	비-흡연자	108 ± 29	1.00	679 ± 433	3.05 ± 1.73	N/A	N/A
기하 평균 비율(%)		115.53	N/A	84.87	73.31	N/A	N/A
M13	흡연자	272 ± 86	0.75	329 ± 99	0.89 ± 0.26	N/A	N/A
M13	비-흡연자	270 ± 71	0.50	337 ± 94	1.18 ± 0.50	N/A	N/A
기하 평균 비율(%)*		99.49	N/A	97.31	77.51	N/A	N/A
M9	흡연자	230 ± 118	0.75	315 ± 112	1.15 ± 0.17	N/A	N/A
M9	비-흡연자	279 ± 82.8	0.75	406 ± 75	1.38 ± 0.45	N/A	N/A
기하 평균 비율(%)*		77.18	N/A	74.36	85.40	N/A	N/A
M11	흡연자	46.17 ± 11.9	1.00	124 ± 42	1.99 ± 0.85	N/A	N/A
M11	비-흡연자	54.9 ± 15.1	1.00	154 ± 58	2.14 ± 0.94	N/A	N/A
기하 평균 비율(%)*		84.50	N/A	81.84	94.13	N/A	N/A
M14	흡연자	3.72 ± 1.86	0.75	9.45 ± 11.88	1.13 ± 0.54	N/A	N/A
M14	비-흡연자	6.18 ± 3.15	0.75	22.0 ± 24.2	1.84 ± 1.22	N/A	N/A
기하 평균 비율(%)*		60.17	N/A	42.98	65.09	N/A	N/A
M3	흡연자	177 ± 71.6	0.50	239 ± 44.4	3.48 ± 2.53	N/A	N/A
M3	비-흡연자	135 ± 49.5	0.63	194 ± 64.6	4.00 ± 2.48	N/A	N/A
기하 평균 비율(%)*		131.27	N/A	129.43	89.16	N/A	N/A

[0510]

[0512]

도 12 내지 17은, 타시멜테온, 상기 M9 대사물질, 상기 M11 대사물질, 상기 M12 대사물질, 상기 M13 대사물질 및 상기 M14 대사물질, 각각의, 농도에서의 흡연의 농도의 도표를 나타낸 것이다.

[0514]

본 발명의 관련된 측면은, 치료-관련된 건강 정보와 관한 데이터를 수신하고, 임의적으로 이러한 정보를 일시적으로 또는 무기한으로 저장하고, 이러한 건강관리 전문가 또는 환자에게 이러한 정보를 직접적으로 또는 간접적으로 전송하기 위한 수단을 포함하는 컴퓨터-기초된 시스템을 포함한다. 이러한 건강 정보는, 환자가 즉, CYP1A2 저해제로 치료된, 치료를 받았는지 여부(whether or not a patient is receiving, i.e., being treated with, a CYP1A2 inhibitor), 환자의 내인성 멜라토닌 레벨과 관련된 정보, 환자의 내인성 코르티솔 레벨과 관련된 정보, 환자의 타우(tau)와 관련된 정보, 환자가 즉, 베타 차단제로 치료된, 치료를 받았는지 여부와 관련된 정보, 및 환자가 흡연자인지와 관련된 정보를 포함할 수 있다.

[0516]

이에 따라서, 본원에 기재된 방법을 사용한 방법 및 컴퓨터 시행된 시스템이 제공되어 있다.

[0518]

예를 들어, 본 발명에 관련된 것은, 멜라토닌 레벨을 결정하기 위해 환자의 테스트 샘플을 선별하는 것, 상기 데이터를 수집하는 것, 및 상기 데이터의 검토 또는 분석에 기초된 결론을 내기 위해, 환자, 건강관리 제공자 또는 건강관리 관리자에게 데이터를 제공하는 것을 포함하는 방법이다. 하나의 실시형태에서, 상기 결론은 환자에게 제공되고, 건강 관리 제공자 또는 건강 관리 관리자는 네트워크 상에서 상기 데이터의 전달을 포함한다.

- [0520] 상기에 인용되고 본원에 기재된 바와 같은, 멜라토닌 레벨 및 일주기 리듬 정보 또는 그 밖의 환자의 특정한 정보는, 컴퓨터 관독가능한 형태에서 저장될 수도 있다. 이러한 정보는 또한, 예를 들어, 환자가 CYP1A2 저해제로 치료되었는지 여부, 환자의 내인성 멜라토닌 레벨에 관한 정보, 환자의 내인성 코르티솔 레벨에 관한 정보, 환자의 타우(tau)에 관한 정보, 환자가, 즉, 베타 차단제로 치료되었는지, 받았는지 여부에 관한 정보, 상기 환자가 흡연자 인지 여부에 관한 정보 등의 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 이러한 컴퓨터 시스템은 일반적으로, 중앙 프로세서(central processor)와 같은 주요한 서브시스템(major subsystems), 시스템 메모리(일반적으로 RAM), 입력/출력(I/O) 조절기, 디스플레이 어댑터(display adapter)를 통한 디스플레이 스크린과 같은 외부의 디바이스, 직렬포트, 키보드, 저장 인터페이스를 통한 고정된 디스크 드라이브, 및 임의적으로 플로피 디스크, CD 또는 DVD, 또는 그 밖의 다른 데이터 저장 매체를 받아 작용하는 디스크 드라이브를 포함한다. 많은 그 밖의 디바이스는, 폐쇄된 또는 오픈 네트워크 인터페이스(closed or open network interface)와 같이 연결될 수 있다.
- [0522] 상기 컴퓨터 시스템은, 케이블, 전화선, ISDN 선, 무선 네트워크, 광섬유, 또는 그 밖의 적절한 신호 전달 매체와 같은, 데이터 선을 통해 연결된 복수의 컴퓨팅 디바이스(computing devices)를 포함하는, 네트워크에 연결될 수도 있고, 이에 의해, 적어도 하나의 네트워크 디바이스(예를 들어, 컴퓨터, 디스크 배열 등)가 본 발명의 검정으로부터 획득된 비트 패턴 코딩 데이터를 구성하는 전하 도메인(charge domains)[예를 들어, DRAM 셀의 배열(array of DRAM cells)] 및/또는 자성의 도메인(magnetic domains)(예를 들어, 자성의 디스크)의 패턴을 포함한다.
- [0524] 상기 컴퓨터 시스템은, 본원에 기재된 바와 같은 타우(tau) 분석의 결과를 해석하기 위한 코드(code)를 포함할 수도 있다. 따라서, 예시적인 실시형태에서, 피크 멜라토닌 레벨(또는 대용물) 및 타우(tau) 결과의 결정은, 중앙의 프로세서가 예를 들어, 치료 시간의 최적의 개시, 치료에 대한 반응의 가능성 등을 결정하기 위한 컴퓨터 프로그램을 실행하는 컴퓨터에 제공된다.
- [0526] 본 발명과 관련된 것은, 하기를 포함하는, 상기에 기재된 것과 같은, 컴퓨터 시스템의 사용(use)이다: (1) 컴퓨터 프로세서를 포함하는 컴퓨터; (2) 상기 컴퓨터에 저장할 수도 있는, 본 발명의 상기 멜라토닌 분석에 의해 취득된 결과를 인코딩하는(encoding) 저장된 비트 패턴; (3) 및, 임의적으로, (4) 치료 반응의 가능성을 결정하기 위한 프로그램.
- [0528] 본원에 기재된 방법에서의 사용을 위한 컴퓨터-기초된 시스템은 일반적으로, 적어도 하나의 컴퓨터 프로세서[예를 들어, 상기 방법이 단일 사이트에서 이의 전체로 실행되는 곳(where the method is carried out in its entirety at a single site)] 또는 적어도 두 개의 네트워크된 컴퓨터 프로세서를 포함한다[예를 들어, 데이터가 사용자("클라이언트(client)"로서 본원에 언급됨)에 의해 입력되고, 리모트 사이트(remote site)를 분석을 위해 제2 컴퓨터 프로세서로 전송되고, 상기 제1 및 제2 컴퓨터 프로세서는 네트워크, 예를 들어 인터넷을 통해 또는 인터넷에 의해 연결된다]. 상기 시스템은, 입력을 위한 사용자 구성요소(들)[component(s)]; 및 데이터, 발생된 리포터, 및 수동의 조정(manual intervention)의 검토를 위한 검토자 구성요소(들)(reviewer component(s))을 또한 포함할 수 있다. 상기 시스템의 추가적인 구성요소는 서버 구성요소(들); 및 데이터 저장을 위한 데이터베이스[예를 들어, 데이터의 출력 및 사용자에게 의한 데이터 입력을 포함할 수 있는, 상관적인 데이터베이스(RDB), 또는 보고 요소, 예를 들어, 해석 구성요소의 데이터베이스에서와 같이]를 포함할 수 있다 [Additional components of the system can include a server component(s); and a database(s) for storing data (e.g., as in a database of report elements, e.g., interpretive report elements, or a relational database (RDB) which can include data input by the user and data output]. 상기 컴퓨터 프로세서는, 개인 데스크톱 컴퓨터(예를 들어, IBM, Dell, Macintosh), 휴대가능한 컴퓨터, 메인프레임(mainframes), 미니컴퓨터 또는 그 밖의 컴퓨팅 디바이스에서 일반적으로 발견되는 프로세서일 수 있다.
- [0530] 나타내거나, 계획되거나, 또는 프린트될 수 있는 설명적인 보고는 도 1, 2, 3, 및 4 에 제공되어 있다.
- [0532] 네트워크된 클라이언트/서버 구조는 원하는 바와 같이 선택될 수 있고, 예를 들어, 대표적인 둘 또는 세 가지의 tier 클라이언트 서버 모델일 수 있다. 관계형 데이터베이스 관리 시스템(relational database management system, RDMS), 적용 서버 구성요소의 일부 또는 분리된 구성요소(RDB 기계)는 상기 데이터베이스에 대한 인터페이스를 제공한다.
- [0534] 하나의 예에서, 상기 구조는 데이터베이스-중앙 클라이언트/서버 구조로서 제공되고, 상기 클라이언트 적용은 일반적으로, 특히, 텍스트 이해 및 알람, 특히, 제공하는 상기 해석 요소, 필요로 하는 바와 같은 다양한 보고 요소와 함께 상기 보고를 차지하도록, 상기 데이터베이스(또는 상기 데이터베이스 서버)에 대한 요청을 제공하

는, 적용 서버로부터의 서비스를 일반적으로 요청한다[In one example, the architecture is provided as a database-centric client/server architecture, in which the client application generally requests services from the application server which makes requests to the database (or the database server) to populate the report with the various report elements as required, particularly the interpretive report elements, especially the interpretation text and alerts]. 상기 서버(들)(예를 들어, 상기 적용 서버 기계의 일부 또는 분리 RDB/상관적인 데이터베이스 기계)는 상기 클라이언트의 요구에 반응한다.

- [0536] 상기 입력 클라이언트 구성요소는, 적용을 운영하기 위한 전력 및 특성의 완전한 변화를 제공하는, 완전한, 독립형(stand-alone) 개인 컴퓨터일 수 있다. 상기 클라이언트 구성요소는 어떠한 원하는 작동 시스템 하에 일반적으로 작용하고, 의사소통 요소(예를 들어, 네트워크에 연결하기 위한 모뎀 또는 그 밖의 하드웨어), 하나 또는 그 이상의 입력 디바이스(예를 들어, 키보드, 마우스, 키패드, 또는 정보 또는 명령을 전달하기 위해 사용되는 그 밖의 디바이스), 저장 요소(예를 들어, 하드 드라이브 또는 그 밖의 컴퓨터-판독가능한, 컴퓨터-기록 가능 저장 매체) 및 디스플레이 요소(예를 들어, 모니터, 텔레비전, LCD, LED, 또는 사용자에게 정보를 전달하는 그 밖의 디스플레이 디바이스)를 포함한다. 상기 사용자는, 입력 디바이스를 통해 상기 컴퓨터 프로세서 내에 입력 명령이 입력한다. 일반적으로, 상기 사용자 인터페이스는, 웹 브라우저 적용을 위해 기재된 그래픽 사용자 인터페이스(graphical user interface, GUI)이다.
- [0538] 상기 서버 구성요소(들)은 개인 컴퓨터, 미니컴퓨터, 또는 메인 프레임일 수도 있고, 데이터 관리, 클라이언트 사이에 공유하는 정보(information sharing between clients), 네트워크 관리 및 보안을 제공한다. 사용된 상기 적용 및 어떠한 데이터베이스는 동일한 또는 상이한 서버에 있을 수 있다.
- [0540] 메인프레임, 기계의 수집, 또는 그 밖의 적절한 배열(configuration)과 같은 단일 기계에서의 프로세싱을 포함하는, 상기 클라이언트 및 서버를 위한 그 밖의 컴퓨터 사용 배열이 고려된다. 일반적으로, 상기 클라이언트 및 서버 기계는, 본 발명의 프로세싱을 수행하기 위해 함께 작용한다.
- [0542] 사용된 경우에, 상기 데이터베이스(들)은 상기 데이터베이스 서버 구성요소에 일반적으로 연결되고, 데이터를 유지할 것인 어떠한 디바이스일 수 있다. 예를 들어, 상기 데이터베이스는, 컴퓨터(예를 들어, CDROM, 내부의 하드 드라이브, 테이프 드라이브)를 위한 어떠한 자성의 또는 광학적 저장 디바이스일 수 있다. 상기 데이터베이스는, 상기 서버 구성요소(네트워크, 모뎀 등을 통한 접근과 함께)에 멀리, 또는 상기 서버 구성요소에 국소적으로 위치할 수 있다[The database can be located remote to the server component (with access via a network, modem, etc.) or locally to the server component].
- [0544] 상기 시스템 및 방법에서 사용된 경우에, 상기 데이터베이스는, 데이터항목 사이의 관계에 따라 접근하고, 조직화되는 관련적인 데이터베이스일 수 있다. 상기 상관적인 데이터베이스는 다수의 표[독립체(entities)]로 일반적으로 구성된다. 표 표시 기록의 열(rows)(분리된 항목에 대한 정보의 수집) 및 컬럼은, 분야(fields)(기록의 특정한 결과)를 나타낸다. 이의 가장 간단한 개념에서, 상기 상관적인 데이터베이스는 적어도 하나의 공통의 분야를 통해 각각과 "관련된" 데이터 독립체의 집합이다(the relational database is a collection of data entries that "relate" to each other through at least one common field).
- [0546] 컴퓨터 및 프린터가 갖춰진 추가적인 워크스테이션은, 데이터를 입력하기 위한, 몇몇의 실시형태에서 원한다면, 적절한 보고를 생성하기 위한 서비스의 포인트(point of service)에서 사용될 수도 있다. 상기 컴퓨터(들)은, 원하는 바와 같이, 데이터 입력의 개시, 전송, 분석, 보고 인수 등을 용이하게 하기 위한 적용을 개시하기 위한 숏컷(shortcut)(예를 들어, 데스크톱에서)을 가질 수 있다.
- [0548] 본 발명은, 그것에 대해 저장된 것을 갖는, 컴퓨터-판독가능한 저장 매체(예를 들어, CD-ROM, 메모리 키, 플래쉬 메모리 카드, 디스켓 등)를 또한 포함하고, 컴퓨터 환경에서 실행한 경우에, 프로그램은, 본원에 기재된 바와 같이 반응 가능성 측정의 결과의 모두 또는 일부를 실행하기 위한 알고리즘의 이행을 제공한다(The present invention also contemplates a computer-readable storage medium having stored thereon a program which, when executed in a computing environment, provides for implementation of algorithms to carry out all or a portion of the results of a response likelihood assessment as described herein). 상기 컴퓨터-판독가능한 매체가 본원에 기재된 방법을 실행하기 위한 완전한 프로그램을 포함한 경우에, 상기 프로그램은 수집하고, 분석하고 발생한 출력을 위한 프로그램 지시를 포함하고, 본원에 기재된 바와 같은 사용자와의 상호작용을 하고, 분석적인 정보와 함께 데이터를 프로세싱하고, 사용자를 위한 유일한 인쇄된 또는 전자 매체를 발생하기 위한 컴퓨터 판독가능한 코드 디바이스를 일반적으로 포함한다.

- [0550] 상기 저장 매체가 본원에 기재된 방법[예를 들어, 상기 방법의 사용자-사이드 측면(예를 들어, 데이터 입력, 보고 수용 능력 등)]의 일부의 실행을 위해 제공하는 프로그램을 제공한 경우에, 상기 프로그램은, 리모트 사이트(remote site)에서 컴퓨팅 환경에 대한 상기 사용자에게 의한 데이터 입력의 전달(예를 들어, 인터넷을 통해 또는 인트라넷을 통해 등)을 위해 제공된다. 상기 데이터의 프로세싱의 프로세싱 또는 완성은, 보고를 생산하기 위해 상기 리모트 사이트에서 실행된다. 완전한 보고를 제공하기 위한, 어떠한 필요한 수동의 개입의 완료 및 상기 보고의 리뷰 후, 상기 완료된 보고는, 그리고 난 다음에 전기 문서 또는 프린트된 서류(예를 들어, 팩스 또는 메일된 종이 보고서)로서 사용자에게 다시 전달된다. 상기 본 발명에 따른 프로그램을 포함하는 상기 저장 매체는, 설명서가 수득될 수도 있는 웹사이트 주소 또는 적절한 기관에 기록된 설명서(예를 들어, 프로그램 설치를 위한, 사용 등)와 함께 포장될 수 있다.
- [0552] 상기 컴퓨터-관독가능한 저장 매체는 또한, 반응 가능성 평가를 실행하기 위한 하나 또는 그 이상의 시약(reagents)과 함께 제공될 수 있다.
- [0554] 또한, 본 발명과 관련된 것은, Non-24로부터 고통받는 환자에게 멜라토닌 레벨의 분석을 기초로 한 보고를 생산하는 방법이다. 일반적으로, 이러한 방법은, 생물학적 샘플에서, 내인성 멜라토닌의 레벨을 나타내는 정보를 결정하고; 추가적인 정보와 함께 또는 없이, 환자가 CYP1A2 저해제로 치료되었는지 여부와 같은, 상기 정보를 요약하는 보고를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 본 방법의 하나의 설명적인 실시형태에서, 상기 보고는, 환자의 멜라토닌 레벨이 한계점 농도를 달성하였는지의 여부의 표시, 환자의 코르티솔 레벨의 표시, 환자의 타우(tau)의 표시, 환자가 CYP1A2 저해제로 치료되었는지 여부에 대한 표시, 환자가 흡연자인지 여부와 관련된 정보, 및 환자가 베타 차단제와 같은 내인성 멜라토닌을 감소시키는 제제로 치료되었는지 여부에 대한 표시의 하나 또는 그 이상을 포함한다.
- [0556] 몇몇 실시형태에서, 상기 보고는 상기 환자의 생물학적 샘플에서, 한계점 농도, 및 임의적으로 피크 멜라토닌 농도(peak melatonin concentration)를 포함한다. 몇몇의 실시형태에서, 상기 보고는, 뒤따를 수도 있는, 타시멜테온에 대한 증가된 노출과 관련된 정보, 타시멜테온 또는 상기 CYP1A2 저해제의 투여량을 감소시키는 것과 관련된 정보, 강조된 모니터링(heightened monitoring)과 관련된 정보 등과 같은, 타시멜테온 및 CYP1A2 저해제의 공동-투여와 관련된 정보를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 보고는, 뒤따를 수도 있는, 타시멜테온에 대한 감소된 노출과 관련된 정보, 타시멜테온의 투여량을 증가시키는 것과 관련된 정보, 혈액에서 타시멜테온의 레벨에 대해 모니터링과 관련된 정도 등과 같은, 타시멜테온의 투여와 흡연과 관련된 정보를 포함한다.
- [0558] 이러한 보고는, 1) 상기 테스트 시설과 관련된 정보; 2) 서비스 제공자 정보; 3) 환자 데이터; 4) 샘플 데이터; 5) a) 표시; b) 테스트 데이터를 포함하는 다양한 정보를 포함할 수 있는, 해석 보고(interpretive report), 및 6) 그 밖의 특성의 하나 또는 그 이상을 더 포함할 수 있다.
- [0560] 몇몇의 실시형태에서, 상기 보고는 상기 환자를 위한 치료 양식에 대한 추천서(recommendation)를 더 포함한다. 이러한 측면에서, 상기 보고는, 상기 환자를 위한 치료 추천서, 예를 들어, 강조된 모니터링(heightened monitoring)에 대한 또는 멜라토닌 작용제와 비-치료에 대한 추천서를 뒷받침하는 정보를 포함할 수도 있다. 모든 측면에서, 상기 보고는, 피검자를 그룹으로의 분류, 예를 들어 비-반응자의 가능성 또는 반응자의 가능성으로의 분류를 포함할 수도 있다.
- [0562] 몇몇의 실시형태에서, 상기 보고는, 예를 들어, 전자 디스플레이(예를 들어, 컴퓨터 모니터)에 나타내는, 전자적인 형태에 있다.
- [0564] 몇몇 실시형태에서, 상기 보고는 하기를 포함하는 시각적인 보고이다:
- [0565] 1) 설명적인 제목(descriptive title)
- [0566] 2) 환자 식별명(patient identifier)
- [0567] 3) 상기 환자의 수면 시간의 타겟 개시 및
- [0568] 하나 또는 그 이상의:
- [0569] (i) 각각의 수집 기간 동안 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 생산의 속도 대 시간의 그래프로서, 상기 그래프는 아크로페이즈를 포함하는 상기 계산된 일주기 사이클 및 데이터 포인트(data points)를 보여주고, 각각의 그래프는 계획된 아크로페이즈 및 표준 편차로 주석이 달아진 것인, 그래프,
- [0570] (ii) 각각의 수집 기간 동안에 결정된 예상된 아크로페이즈 및 상기 예상된 아크로페이즈 시간의 선형 회귀 분

석에 의해 결정된 기울기를 나타내는 Day 대 아크로페이즈(time of day)의 그래프로서, 상기 그래프는, p 값 및 시간의 범위 둘 모두 표현된 신뢰구간, 표준 편차 및 환자의 타우(tau)의 길이로 주석이 달린 것인, 그래프[a graph of acrophase (time of day) vs. Day showing the projected acrophase determined for each Collection Session and the slope determined by linear regression analysis of the projected acrophase times, said graph being annotated with the length of the patient's tau, the Standard Error and the Confidence Interval expressed both as a p value and as a range of hours], 및

- [0571] (iii) 마지막 수집 기간의 말단 이후의 90 일 동안에 아크로페이즈의 예상된 시간을 나타내는 아크로페이즈 표로서, 상기 표는, 상기 타겟 아크로페이즈, 치료의 개시를 위한 최적의 날 및 치료의 개시를 위한 추정된 윈도우에 가장 가까운 상기 예상된 아크로페이즈의 일자 및 시간을 별도로 강조하는 것인, 표(an acrophase table showing the projected time of acrophase for 90 days following the end of the last Collection Session, said table differentially highlighting the date and time of the projected acrophase closest to the target acrophase, the optimal day for initiation of treatment and an estimated window for initiation of treatment).
- [0573] 이러한 설명적인 보고는, Non-24로 고통받지 않는 피검자를 위한 도 1 및 N24SWD로 고통받는 환자를 위한 도 2에 제공되어 있다.
- [0575] 보고를 준비하는 사람 또는 독립체["보고 생산자(report generator)"]는 또는, 가능성 측정을 수행할 수도 있다. 상기 보고 생산자는 샘플 모으는 것(sample gathering), 샘플 프로세싱(sample processing) 및 데이터 생산(data generation)의 하나 또는 그 이상을 또한 수행할 수도 있고, 예를 들어, 상기 보고 생산자는 또한, a) 샘플 모으는 것; b) 샘플 프로세싱; c) 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물 레벨을 측정하는 것의 하나 또는 그 이상을 실행할 수도 있다. 대체적으로, 보고 생산자 이외의 독립체는, 샘플 모으는 것, 샘플 프로세싱 및 데이터 발생의 하나 또는 그 이상을 실행할 수 있다.
- [0577] 명료성을 위해, "클라이언트(client)"로 교환가능하게 사용된, 용어 "사용자"는, 보고가 전달되는 사람 또는 독립체를 언급하는 의미이고, 하기의 하나 또는 그 이상을 하는 동일한 사람 또는 독립체일 수도 있음을 인지해야 한다 : a) 샘플을 수집하고; b) 샘플을 프로세싱하고; c) 샘플 또는 프로세싱된 샘플을 제공하고; 및 d) 측정 가능성에서 사용을 위한 데이터를 생산한다. 몇몇의 경우에, 상기 샘플 수집 및/또는 샘플 프로세싱 및/또는 샘플 생산을 제공하는 사람(들) 또는 독립체(들), 및 결과 및/또는 보고를 받는 사람은 다른 사람일 수도 있지만, 혼란을 피하기 위해서 본원에서 "사용자" 또는 "클라이언트"로서 둘 다 언급되었다. 특정한 실시형태에서, 예를 들어, 상기 방법은 단일 컴퓨터에서 완전하게 실행되는 경우에, 상기 사용자 또는 클라이언트는 데이터 입력 및 데이터 출력의 검토를 위해 제공된다. "사용자"는 건강 전문가(예를 들어, 임상의, 실험실 기술자, 의사 등)일 수 있다.
- [0579] 실시형태에서, 사용자가 상기 방법의 일부만을 실행한 경우에, 본 발명의 방법에 따라 컴퓨터화된 데이터 프로세싱 후에, 데이터 출력을 검토하는(예를 들어, 완전한 보고를 제공하기 위한 공개 전의 결과, 완전한, 또는 "불완전한" 보고를 검토하고, 수동적인 조작 및 해석하는 보고의 완료를 위해 제공하는 것) 개인은 "검토자(reviewer)"로서 본원에 인용되었다. 상기 검토자는 상기 사용자에게 대해 위치 리모트에 위치할 수도 있다(예를 들어, 제공된 서비스에서 사용자가 위치할 수도 있는 곳에서 건강관리 시설로부터 분리된다)[The reviewer may be located at a location remote to the user (e.g., at a service provided separate from a healthcare facility where a user may be located)].
- [0581] 정부 규제 또는 그 밖의 제한이 적용되는 경우(예를 들어, 건강, 의료 과실 또는 책임 보험, 또는 정책에 의해 요건)에, 완전하게 또는 부분적으로 전기공학적으로 발생하는지 여부의 결과가 사용자에게 공개되기 전에 특성 조절 경로(quality control routine)를 받는다.
- [0583] 또 다른 측면에서, 본 내용은, a) 내인성 멜라토닌 또는 멜라토닌 대용물의 환자의 레벨을 결정하고; 및 b) 상기 데이터를 요약하는 보고를 생성하고, 및/또는 환자의 특정한 약리학적 특성 및 조건을 이해하기 위해 관련된 그 밖의 데이터와 함께 이러한 데이터를 편집함으로써, 환자를 위한 개인화된 약리학적 프로파일을 준비하는 방법에 관련되어 있다.
- [0585] 본 발명의 방법에 따라, 투여될 타시멜테온의 투여량은, 치료될 피검자의 특성, 예를 들어, 장애의 심각성, 멜라토닌 작용제의 민감성, 나이, 몸무게, 건강, 병행 치료의 유형 등과 같은 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0587] 상기에 기재된 컴퓨터-시행된 방법, 시스템, 보고 등은 또한, 이로 제한되지 않는 상기에 기재된 효능 결정 방

법과 같은, 치료의 효능을 측정하는데 적용될 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터-기초된 시스템은, MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD 및 CGI-C 의 하나 또는 그 이상 및/또는 치료의 시작 전 또는 시작 후 즉시 제공된 타우(tau) 결정 뿐만 아니라 그 다음의 타우(tau) 결정과 연관된 정보를 보고하기 위해 사용될 수 있다.

- [0589] 추가적인 설명을 거쳐, 본 발명의 관련된 측면은, MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD 및 CGI-C의 하나 또는 그 이상 및/또는 치료의 시작 전 또는 시작 후 즉시 제공된 타우(tau) 결정 뿐만 아니라 그 다음의 타우(tau) 결정에 관한 수단을 포함하는 컴퓨터-기초된 시스템을 포함한다;
- [0591] MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD 및 CGI-C 중 하나 또는 그 이상, 치료의 개시 전 또는 후에 제조된 타우(tau) 결정 뿐만 아니라 그 다음의 타우(tau) 결정과 관련된 데이터를 수집하고, 상기 데이터의 검토 또는 분석을 기초로 결론을 내기 위한 환자, 건강 관리 제공자 또는 건강 관리 관리자에게 데이터를 제공하는 것을 포함하는 방법. 하나의 실시형태에서, 환자, 건강 관리 제공자 또는 건강 관리 관리자에게 제공된 상기 결론은 네트워크 상에 상기 데이터의 전달을 포함한다;
- [0593] 컴퓨터 판독가능한 형태로 저장된, MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD 및 CGI-C 중 하나 또는 그 이상, 및/또는 치료의 개시 전 또는 후에 제조된 타우(tau) 결정 뿐만 아니라 그 다음의 타우(tau) 결정과 관련된 정보;
- [0595] 네트워크에 임의적으로 연결된, 이러한 정보를 수신하고, 저장하고, 출력하고, 본원에 기재된 바와 같이 효능 평가(들)의 결과를 설명하기 위한 코드를 임의적으로 포함하는, 상기에 기재된 바와 같은 컴퓨터 시스템;
- [0597] 컴퓨터 환경에서 실행된 경우에, 본원에 기재된 바와 같이 효능 평가의 분석의 모두 또는 일부를 실행하기 위한 알고리즘의 이행을 위해 제공되는 프로그램에 저장된 것을 갖는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체(예를 들어, CD-ROM, 메모리 키(memory key), 플래쉬 메모리 카드, 디스켓 등);
- [0599] 본원에 기재된 바와 같이 효능 평가를 기초로 보고, 예를 들어, 환자가 치료에 반응하는지 여부를 나타내는 하나 또는 그 이상을 포함하는 보고를 생산하는 방법.
- [0601] 이러한 정보, 데이터베이스, 시스템, 방법, 분석, 보고, 프로파일, 출력(outputs), 추천서(recommendation) 등은, 이러한 다른 파라미터의 몇몇 또는 모두와 관련된 정보와 함께 또는 상기 정보 없이, 그 밖의 파라미터, 예를 들어, 멜라토닌 레벨, 일주기 리듬, 코르티솔 레벨, 타우(tau), CYP1A2 저해제와의 공동-치료, 베타 차단제와의 공동-치료, 및 흡연에 관하여, 본원의 상기에 기재된 바와 같은, 저장 매체, 컴퓨터 시스템, 및 네트워크 내에 포함될 수 있다.
- [0603] 예를 들어, 1 일 또는 복수의 주일(multiple weeks)일 수도 있는, 치료의 기간 상에 효과적인 투여량은, 24 시간 일주기 리듬으로 환자의 동조를 야기한다. 24.0을 포함하는 95 %의 신뢰 구간을 갖는, 타우(tau)가 24 시간, 예를 들어 < 24.1 hrs로 감소된 환자는, 그 밖의 수치가 성공적인 동조를 정의하는데 또한 사용될 수 있을지라도, 동조된 것으로 고려될 수 있다.
- [0605] Non-24를 갖는 환자를 24 시간 일주기 리듬으로 동조시키는데 유용한 타시멜테온의 하루 투여량은, 일반적으로, 약 1 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 10 내지 약 100 또는 약 20 내지 약 50의 범위에 있을 것이다. 20 mg의 투여량은, 특히 CYP1A2 저해제 또는 베타 차단제를 투여하지 않거나 또는 흡연자가 아닌 개인에게 일반적으로 충분하다.
- [0607] 유사한 투여량은 환자의 코르티솔 일주기 리듬을 동조시키는 경우에 사용될 수도 있다.
- [0609] 상기에 기재된 바와 같이, 타시멜테온과 CYP1A2 저해제의 공동-투여는, 타시멜테온의 농도를 예상외로 증가시키는 것으로 발견되었다. 이는 타시멜테온을 대사물질로의 CYP1A2-매개된 전환의 저해의 결과일 것이다(This is likely a consequence of inhibition of CYP1A2-mediated conversion of tasimelteon to a metabolite).
- [0611] CYP1A2 저해제는, 예를 들어, 시프로플록사신과 같은 플루오로퀴놀론 항생물질, 플루복사민과 같은 SSRIs 및 베라파밀과 같은 칼슘 채널 차단제를 포함한다. 이에 따라서, 환자를 24-시간 일주기 리듬으로 동조시키는 것에 대한 시도의 일부로서 타시멜테온의 투여량이 투여될 것이고, 상기 환자가 CYP1A2 저해제로 또한 치료되는 (treated) 경우에, 이는 타시멜테온의 투여량, 상기 CYP1A2 저해제의 투여량 또는 이들 둘다를 감소시키는 것이 필수적이거나 바람직할 수도 있다. 대체적으로, 또는 추가적으로, 이는, 타시멜테온의 상기 환자의 혈장 농도를 모니터하거나 타시멜테온과 연관된 부작용을 위한 환자를 모니터하는 것이 필수적이거나 또는 바람직할 수도 있다.
- [0613] 예를 들어, CYP1A2 저해제로 또한 처리된 환자에게 투여된 타시멜테온의 투여량은, 하루에 20 mg 미만, 예를 들

어 하루에 약 15 내지 19 mg, 약 하루에 약 10 내지 약 mg, 또는 하루에 약 5 내지 약 10 mg, 예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 19 mg/day으로 감소될 수도 있다. 몇몇의 경우에서, 타시멜테온의 투여량 또는 상기 CYP1A2 저해제의 투여량은 제로로 감소될 수도 있다. 본 발명의 실시형태에서, 타시멜테온은 플루복사민과 함께 사용될 수 없다. 그 밖의 보다 덜 강한 CYP1A2 저해제(Other less strong CYP1A2 inhibitors)는 충분하게 연구되지 못하고 있다. 타시멜테온은, 보다 덜 강한 CYP1A2 저해제를 복용하는 환자에게 주의와 함께 투여되어야 한다.

- [0615] 이들이 타시멜테온의 노출에서 CYP1A2 저해제의 효과와 관련된 바와 같은, 본 발명의 측면은 하기를 포함하지만 이로 제한되지 않는다:
- [0617] 타시멜테온으로 환자를 치료하는 것, 상기 환자는 또한 CYP1A2 저해제로 또한 처리되고, 상기 방법은 하기의 하나 또는 그 이상을 포함한다 : 타시멜테온의 투여량의 감소, 상기 CYP1A2 저해제의 투여량의 감소, 타시멜테온의 환자의 혈장 농도의 모니터링, 타시멜테온과 연관된 부작용에 대한 환자의 모니터링;
- [0619] 타시멜테온으로 환자를 치료하는 것, 상기 환자는 CYP1A2의 알려진 저해제인 물질로 또한 처리되고, 상기 방법은, 상기 환자가 타시멜테온 및 상기 CYP1A2 저해제와 공동 투여되면서, 타시멜테온의 증가된 혈장 농도와 연관된 잠재적인 또는 실질적인 부작용에 대한 상기 환자를 모니터링하는 것을 포함한다;
- [0621] 수면 장애로부터 고통받는 환자를 치료하는 것, 이러한 환자는 CYP1A2 저해제로 처리되고, 상기 방법은 하기를 포함한다: 수면 장애로 고통받는 환자에게 투여되지만, CYP1A2 저해제로 처리되지 않을 수도 있는 양에 상대적으로 감소된 양으로 환자에게 타시멜테온을 체내에 투여된다;
- [0623] 프로세서(processor)를 갖는 컴퓨팅 디바이스(computing device); 상기 환자가 CYP1A2 저해제로 처리된 정보를 포함하는 저장 디바이스; 상기 환자가 타시멜테온의 투여량을 처방받을 것인, 상기 컴퓨팅 디바이스 또는 저장 디바이스 정보의 하나 또는 둘 다에 입력하기 위한 입력 디바이스(input device); 상기 환자가 타시멜테온의 투여량을 처방받을 것인 정보를 입력하면서, 상기 환자가 CYP1A2 저해제로 처리되는 정보를 저장 디바이스로부터 작동가능하게 회수하는 컴퓨터 프로그램; 및 상기 환자가 CYP1A2 저해제로 처리되는 정보를 사용자에게 출력하기 위한 출력 디바이스;
- [0625] 수면 장애로부터 고통받는 환자를 치료하는 컴퓨터-실행된 방법으로서, 상기 방법은 하기를 포함한다: 타시멜테온으로 환자의 치료와 관련된 전기적인 데이터베이스 정보 내로 들어가고; 컴퓨팅 디바이스를 사용하여, 타시멜테온 이외의 제제로 상기 환자의 현재 치료에 관한 정보에 대한 상기 환자의 의료 기록을 검색하고; 타시멜테온 이외의 제제가 CYP1A2 저해제인지 여부를, 상기 컴퓨팅 디바이스를 사용하여, 결정한다;
- [0627] CYP1A2 저해제로 처리된 개인에게 수면 장애의 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 하기를 포함한다 : 약제학적으로 허용가능한 담체; 및 20 mg 미만의 하루 투여량에 상응하는 타시멜테온의 양.
- [0629] 다른 실시형태에서, CYP1A2 저해제, 예를 들어 플루복사민(flvoxamine)을 받은 환자는 타시멜테온으로 처리되지 않는다. 관련된 실시형태에서, 만약 환자가 CYP1A2 저해제, 예를 들어 플루복사민(flvoxamine)을 이미 받았다면, 환자는 타시멜테온을 받지 않는 것으로 지시되고, 건강관리 제공자는 타시멜테온을 처방하지 않는 것으로 지시된다.
- [0631] 반면에, 흡연은 타시멜테온의 제거를 증가시키는 것으로 발견되고 있고, 이로 인하여 환자의 노출을 감소시킨다. 이에 따라서, 몇몇의 경우에서, 흡연을 하는 개인에게 타시멜테온 또는 타시멜테온 대사물질의 투여는, 타시멜테온 또는 타시멜테온 대사물질의 투여량을 증가시키고, 및/또는 개인의 흡연을 감소시키거나 제거하는 것을 필요로 한다.
- [0633] 이에 따라서, 환자가 또한 흡연자이고, 상기 환자를 24 시간 일주기 리듬으로 동조시키는 시도의 일부로서, 환자가 타시멜테온의 투여량이 투여될 수 있는 경우에, 타시멜테온의 투여량을 증가시키는 것이 필수적이거나 바람직할 수도 있다. 대체적으로, 또는 추가적으로, 타시멜테온의 환자의 혈장의 농도를 모니터링하는 것을 필수적이거나 바람직할 수도 있다.
- [0635] 예를 들어, 또한 흡연자인 환자에게 투여될 타시멜테온의 투여량은, 하루에 20 mg 초과, 예를 들어 하루에 25 mg, 하루에 30 mg, 하루에 40 mg, 하루에 50 mg 또는 하루에 100 mg으로 증가될 수도 있다.
- [0637] 이들이 타시멜테온 노출에서의 흡연의 효과와 관련된 바와 같이, 본 발명의 측면은, 이로 제한되지 않는 하기를 포함한다:

- [0639] 타시멜테온으로 환자를 치료하고, 상기 환자는 흡연자이고, 상기 방법은 하기의 하나 또는 그 이상을 포함한다: 타시멜테온의 투여량을 증가시키고, 타시멜테온의 상기 환자의 혈액 레벨을 모니터링하고, 상기 환자에게 흡연을 줄이거나 하지 않도록 지시한다;
- [0641] 수면 장애로부터 고통받는 환자를 치료하고, 이러한 환자가 흡연자이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: 흡연자가 아닌 수면 장애로 고통받는 환자에게 투여될 양에 상대적으로 증가된 양으로 상기 환자에게 타시멜테온을 체내에 투여한다;
- [0643] 하기를 포함하는 시스템: 프로세서를 갖는 적어도 하나의 컴퓨팅 디바이스; 상기 환자가 흡연자인 정보를 포함하는 저장 디바이스; 상기 환자에게 타시멜테온의 투여량을 처방할 것인 정보를 상기 컴퓨팅 디바이스 또는 상기 저장 디바이스의 하나 또는 둘 다에 입력하기 위한 입력 디바이스; 상기 환자가 타시멜테온의 투여를 처방할 것인 정보를 입력하면서 환자가 흡연자인 정보를 상기 저장 디바이스로부터 작동가능하게 회수하는 컴퓨터 프로그램; 및 상기 환자가 흡연자인 정보를 사용자에게 출력하기 위한 출력 디바이스;
- [0645] 수면 장애로부터 고통받는 환자를 치료하는 컴퓨터-실행된 방법으로서, 상기 방법은 하기를 포함한다: 타시멜테온으로 환자의 치료와 관련된 정보를 전기적인 데이터베이스 내로 입력하고; 상기 환자가 흡연자인지 여부와 관련된 정보에 대한 상기 환자의 의료 기록을, 컴퓨팅 디바이스를 사용하여, 검색하고; 상기 환자가 흡연자 인지 여부를, 상기 컴퓨팅 디바이스를 사용하여 결정한다;
- [0647] 흡연자인 개인에게 수면 장애의 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 약제학적으로 허용가능한 담체; 및 20 mg 초과와 하루 투여량에 상응하는 타시멜테온의 양.
- [0649] 일반적으로, 상기 멜라토닌 (MT1 및 MT2 수용체) 작용제, 예를 들어 타시멜테온이, 상기 타겟 수면 시간의 시작 전에 약제학적 제형 q.d.으로 투여된다. Non-24를 치료하는데 있어서, 상기 약물이 상기 타겟 수면 시간의 시작 전에 약 1 시간 이상으로 상기 약물을 투여하는 것을 필요로 하지 않아, 상기 약물이 예를 들어, 수면 시간 전 약 0.5 내지 약 1.5 시간에 투여될 수 있도록 함을 발견하였다(It has been found that in treating Non-24, it is not necessary to administer the drug more than about 1 hour prior to the start of the target sleep time such that the drug can be administered, e.g., at about 0.5 to about 1.5 hours prior to sleep time). 수면 시간 전 약 1 시간 투여가 편리하고 유용하다. 그러나, 본 발명은, 타겟 수면 시간 전에 하루에 보다 이른 시간, 예를 들어, 약 2 시간, 또는 약 3 시간, 또는 심지어 약 4 시간에 투여하는 것을 또한 포함한다.
- [0651] 수면 시간 전 약 1 시간 안에 타시멜테온을 투여하는 능력은, 예비-수면 시간 최면성 효과(pre-sleep time soporific effects)의 회피를 가능하게 하기 때문에, 보다 높은 최면성 효과일 수도 있는, 보다 높은 투여량의 투여를 가능하게 하기 때문에, 및 만약 이를 보다 빨리 투여한 경우보다 상기 수면 사이클의 상이한 페이즈(different phase)에서 약리학적 조정(pharmacologic intervention)을 가능하게 하기 때문에, 유리하다. 어떠한 특정한 이론에 얽매이지 않고, 수면 시간에 가까이 타시멜테온을 투여하는 능력이 대략 30 분인, 이의  $t_{max}$ 의 작용인 것이 명백하다(it appears that the ability to administer tasimelteon so close to sleep time is a function of its  $t_{max}$ , which is approximately one-half hour). 반면에, 대략 2 시간 또는 그 이상의  $t_{max}$ 를 갖는 멜라토닌은, 이러한 최면성 효과를 피하기 위해, 이른 수면을 일으킬 수 있는, 수면 시간 전 몇몇 시간에 투여되고(Melatonin is administered several hours before sleep time, which can cause premature sleepiness; to avoid this soporific effect), 멜라토닌은 때때로 차선의 투여량(sub-optimal doses)으로 투여된다.
- [0653] 따라서, 관련된 측면에서, 본 발명은, 타시멜테온 예를 들어, 약 1.5 시간 미만, 또는 심지어 약 1 시간-반 시간과 같은 약 1 시간 미만, 약 2 시간 미만의  $t_{max}$ 를 갖는 타시멜테온 또는 다른 타시멜테온 작용제의 유효량을 체내에 투여함으로써 Non-24 환자를 치료하는, 즉, 이러한 환자를 24 시간 일주기 리듬으로 동조시키는 방법을 포함한다. 약제학적 조성물은  $t_{max}$ 를 변경하기 위해 제형화될 수 있다. 따라서, 예를 들어, Non-24를 치료하기 위해, 예를 들어 이의  $t_{max}$ 가 두 시간 미만, 예를 들어 약 1.5 시간 미만, 또는 심지어 약 1 시간 미만이라도 제형화되는, 멜라토닌과 같은 활성 약제학적 성분의 사용(use)은 본 발명의 측면이다.
- [0655] 사용될 약제학적 조성물은, 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 타시멜테온 또는 타시멜테온의 활성 대사물질, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 그 밖의 형태(예를 들어, 용매화합물)를 포함한다. 상기 구절 "약제학적 조성물"은 의료의 용도에서 투여에 적합한 조성물을 나타낸다. 특정

한 환자를 위한 적절한 투여 형태, 투여량 및 투여의 경로의 결정은, 약제학적 및 의료 분야에서 기술 내에 있음이 예측되어야 한다.

[0657] 투여는 일반적인 경로이지만, 투여의 다른 경로는 유용한, 예를 들어, 비경구, 코의, 구강(buccal), 경피(transdermal), 혀밑의(sublingual), 근육내, 정맥내, 직장의, 질의 등이 있다. 경구 투여를 위한 고형의 투여 형태는, 캡슐, 정제, 알약(pills), 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고형의 투여 형태에서, 상기 화합물은, (a) 예를 들어, 녹말, 락토오스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산으로서의 충전제 또는 증량제(extendors), (b) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산염(alginates), 알긴산염(alginates), 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아로서의 결합제, (c) 예를 들어, 글리세롤로서, 보습제(humectant), (d) 예를 들어, 아가-아가(agar-agar), 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 녹말, 알긴산, 특정한 복합체 실리케이트, 탄산 나트륨으로서 붕해제, (e) 예를 들어 파라핀으로서 용액 억제제(solution retarders), (f) 예를 들어, 사차암모늄 화합물로서 흡수 촉진제(absorption accelerator), (g) 예를 들어, 세틸 알코올, 및 글리세롤 모노스테아레이트(glycerol monostearate)로서 습윤제, (h) 예를 들어, 고령토 및 벤토나이트로서 흡착제, 및 (i) 예를 들어, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 또는 이의 혼합물로서의 윤활유와 같은 적어도 하나의 비활성 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 상기 투여량 형태는 완충제를 또한 포함할 수도 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 상기 투여량 형태는 완충제를 또한 포함할 수도 있다. 정제, 사탕, 캡슐, 알약 및 과립과 같은 고형의 투여 형태는 또한, 장용성 코팅(enteric coatings)과 같은, 코팅 및 껍질 및 본 분야에서 널리 알려진 물질로 제조될 수 있다. 상기 고형의 투여 형태는 불투명화제(opacifying agent)를 또한 함유할 수도 있고, 또한 이들이 지연된 방식으로(in a delayed manner), 장내 경로의 특정한 일부에서 상기 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는, 이러한 조성물의 일부일 수도 있다. 사용될 수 있는 조성물에 끼워진 예는, 중합체 물질(polymeric substances) 및 왁스이다. 상기 활성 화합물은 또한, 만약 적절하다면, 하나 또는 그 이상의 상기-언급된 부형제와 함께, 마이크로-캡슐화된 형태에 있을 수도 있다. 이러한 고형의 투여 형태는 1 % 내지 95 % (w/w)의 상기 활성 화합물을 일반적으로 포함할 수도 있다. 특정 실시형태에서, 상기 활성 화합물은 5 % 내지 70 % (w/w)의 범위에 있다.

[0659] 경구 투여를 위한 고형의 조성물은 단위 투여 형태(unit dosage form)로 제형화될 수 있고, 각각의 투여량은 약 1 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 상기 용어 "단위 투여 형태"는, 인간 피검자 및 그 밖의 포유동물을 위한 통합된 투여량(unitary dosages)으로 적절한 물리적으로 분리된 단위를 나타내고, 각각의 단위는, 필요로 하는 약제학적 담체와 관련하여, 치료의 기간의 코스 상에서 원하는 예방학적 또는 치료학적 효과를 생산하기 위해 계산된 활성 물질의 미리 결정된 양을 함유한다. 타시멜테온은, 예를 들어, 부형제를 더한 20 mg의 활성물질을 갖는 캡슐인 단위 투여 형태로, 제형화될 수 있다.

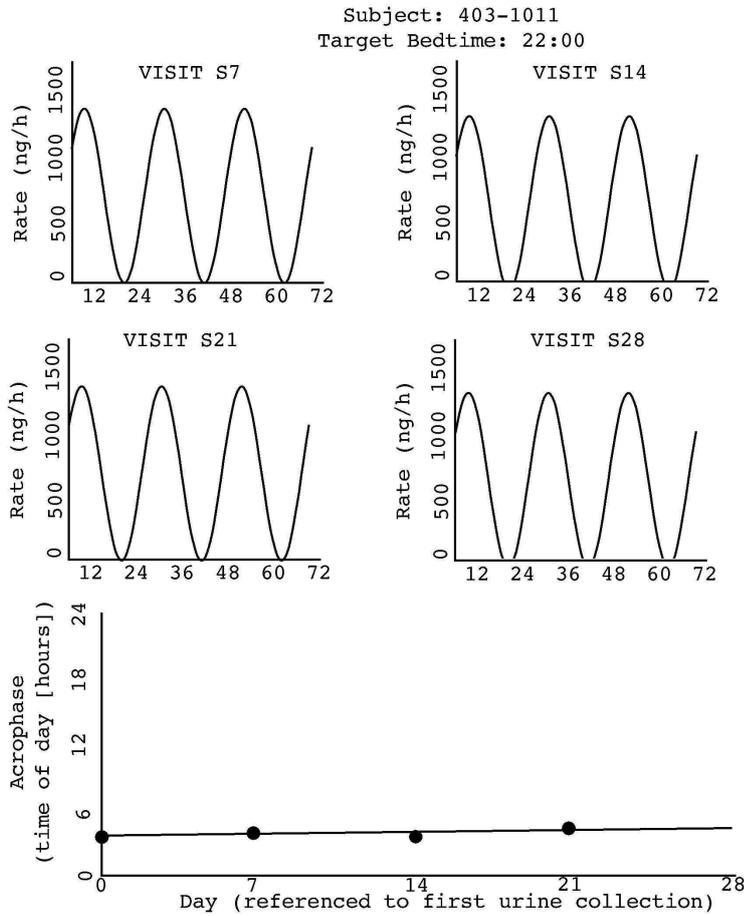
[0661] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는, 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르(elixirs)를 함유한다. 상기 화합물 또는 조성물에 더하여, 상기 액체 투여 형태는, 물 또는 그 밖의 용매, 가용화제 및 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히, 면실유, 땅콩 오일, 옥수수 배아 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참기름으로서의 유화제, 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올(tetrahydrofurfuryl alcohol), 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 또는 이러한 물질의 혼합물과 같은 본 분야에서 공통적으로 사용된 비활성 희석제를 함유할 수도 있다. 이러한 비활성 희석제 외에, 상기 조성물은, 습윤제, 가용화제 및 현탁제, 감미제(sweetening), 향미제(flavoring) 및 퍼퓨밍 제제(perfuming agents)와 같은, 아췌반트를 또한 함유할 수 있다.

[0663] 본 발명은, 불면증, 수면-각성 패턴, 각성(vigilance), 우울증 또는 정신병 에피소드(psychotic episodes)에 영향을 미치는 그 밖의 제제를 포함하지만 이로 제한되지 않는, 예를 들어 둘 또는 그 이상의 그 밖의 활성 약제학적 제제와 함께, 그 밖의 치료 접근과 함께 실행될 수 있다.

[0665] 본 발명은 상기에 기재된 특정한 실시형태와 함께 기재되어 있으면서, 많은 대체, 변형 및 변화는, 본 분야의 숙련자에게 명백하거나 또는 그렇지 않으면 포함됨을 의도함이 명백하다. 이에 따라서, 상기에 나타난 바와 같은 본 발명의 실시형태는, 이로 제한되지 않는 설명적인 것임을 의도한다. 다양한 변화는, 하기의 청구항에 정의된 바와 같이 본 발명의 본질 및 범위로 부터 벗어남이 없이 제조될 수 있다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허출원, 과학 논문 및 그 밖의 공개된 문서는, 이에 의해 이의 내용의 본질을 위한 이의 전체에 포함된다.

도면

도면1

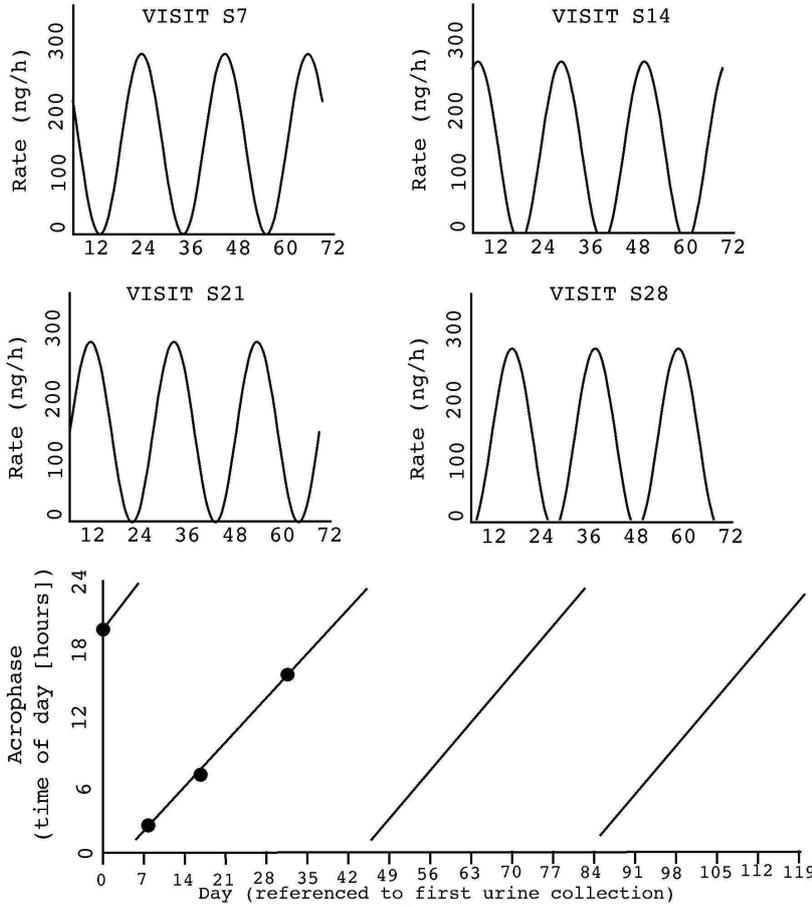


Acrophase  
Target Acrophase: 3:00

November 27, 2010 03:37	December 15, 2010 03:31	January 02, 2011 03:26	January 20, 2011 03:20	February 07, 2011 03:15
November 28, 2010 03:37	December 16, 2010 03:31	January 03, 2011 03:25	January 21, 2011 03:20	February 08, 2011 03:14
November 29, 2010 03:36	December 17, 2010 03:31	January 04, 2011 03:25	January 22, 2011 03:20	February 09, 2011 03:14
November 30, 2010 03:36	December 18, 2010 03:30	January 05, 2011 03:25	January 23, 2011 03:19	February 10, 2011 03:14
December 01, 2010 03:36	December 19, 2010 03:30	January 06, 2011 03:25	January 24, 2011 03:19	February 11, 2011 03:13
December 02, 2010 03:35	December 20, 2010 03:30	January 07, 2011 03:24	January 25, 2011 03:19	February 12, 2011 03:13
December 03, 2010 03:35	December 21, 2010 03:29	January 08, 2011 03:24	January 26, 2011 03:18	February 13, 2011 03:13
December 04, 2010 03:35	December 22, 2010 03:29	January 09, 2011 03:24	January 27, 2011 03:18	February 14, 2011 03:13
December 05, 2010 03:34	December 23, 2010 03:29	January 10, 2011 03:23	January 28, 2011 03:18	February 15, 2011 03:12
December 06, 2010 03:34	December 24, 2010 03:29	January 11, 2011 03:23	January 29, 2011 03:18	February 16, 2011 03:12
December 07, 2010 03:34	December 25, 2010 03:28	January 12, 2011 03:23	January 30, 2011 03:17	February 17, 2011 03:12
December 08, 2010 03:33	December 26, 2010 03:28	January 13, 2011 03:22	January 31, 2011 03:17	February 18, 2011 03:11
December 09, 2010 03:33	December 27, 2010 03:28	January 14, 2011 03:22	February 01, 2011 03:17	February 19, 2011 03:11
December 10, 2010 03:33	December 28, 2010 03:27	January 15, 2011 03:22	February 02, 2011 03:16	February 20, 2011 03:11
December 11, 2010 03:32	December 29, 2010 03:27	January 16, 2011 03:22	February 03, 2011 03:16	February 21, 2011 03:10
December 12, 2010 03:32	December 30, 2010 03:27	January 17, 2011 03:21	February 04, 2011 03:16	February 22, 2011 03:10
December 13, 2010 03:32	December 31, 2010 03:26	January 18, 2011 03:21	February 05, 2011 03:15	February 23, 2011 03:10
December 14, 2010 03:32	January 01, 2011 03:26	January 19, 2011 03:21	February 06, 2011 03:15	February 24, 2011 03:10

도면2

Subject: 411-1001  
Target Bedtime: 22:00

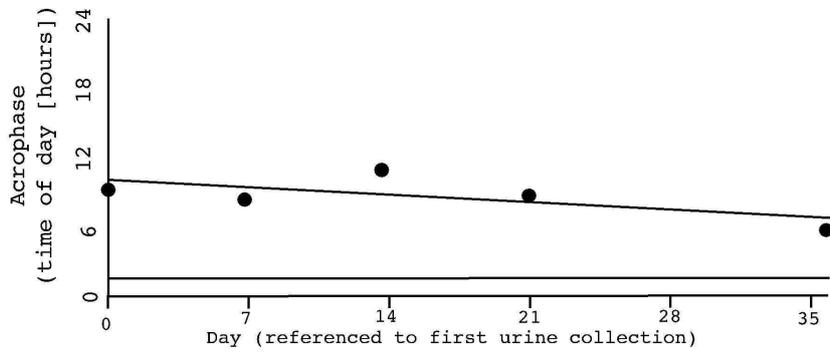
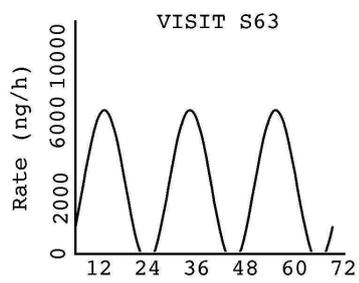
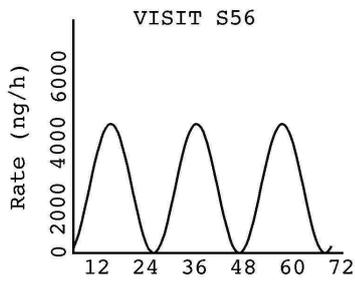
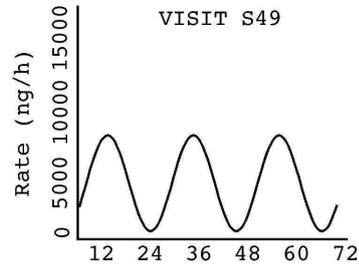
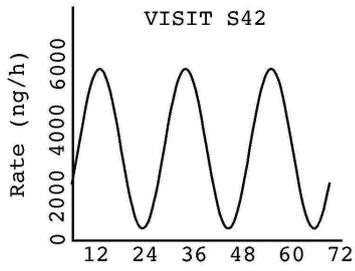


Target Acrophase: 3:00

November 24, 2010 20:52	December 13, 2010 07:58	December 31, 10 19:03	January 19, 2011 06:08	February 06, 2011 17:14
November 25, 2010 21:29	December 14, 2010 08:35	January 01, 2011 19:40	January 20, 2011 06:45	February 07, 2011 17:51
November 26, 2010 22:06	December 15, 2010 09:11	January 02, 2011 20:17	January 21, 2011 07:22	February 08, 2011 18:28
November 27, 2010 22:43	December 16, 2010 09:48	January 03, 2011 20:54	January 22, 2011 07:59	February 09, 2011 19:05
November 28, 2010 23:20	December 17, 2010 10:25	January 04, 2011 21:31	January 23, 2011 08:36	February 10, 2011 19:41
November 29, 2010 23:57	December 18, 2010 11:02	January 05, 2011 22:08	January 24, 2011 09:13	February 11, 2011 20:18
December 01, 2010 00:34	December 19, 2010 11:39	January 06, 2011 22:45	January 25, 2011 09:50	February 12, 2011 20:55
<u>December 02, 2010 01:11</u>	December 20, 2010 12:16	January 07, 2011 23:22	January 26, 2011 10:27	February 13, 2011 21:32
<u>December 03, 2010 01:48</u>	December 21, 2010 12:53	January 08, 2011 23:59	January 27, 2011 11:04	February 14, 2011 22:09
<u>December 04, 2010 02:25</u>	December 22, 2010 13:30	January 10, 2011 00:36	January 28, 2011 11:41	February 15, 2011 22:46
<u>December 05, 2010 03:02</u>	December 23, 2010 14:07	<u>January 11, 2011 01:13</u>	January 29, 2011 12:18	February 16, 2011 23:23
<u>December 06, 2010 03:39</u>	December 24, 2010 14:44	<u>January 12, 2011 01:50</u>	January 30, 2011 12:55	February 18, 2011 00:00
December 07, 2010 04:16	December 25, 2010 15:21	<u>January 13, 2011 02:27</u>	January 31, 2011 13:32	February 19, 2011 00:37
December 08, 2010 04:53	December 26, 2010 15:58	<u>January 14, 2011 03:03</u>	February 01, 2011 14:09	<u>February 20, 2011 01:14</u>
December 09, 2010 05:30	December 27, 2010 16:35	<u>January 15, 2011 03:40</u>	February 02, 2011 14:46	<u>February 21, 2011 01:51</u>
December 10, 2010 06:07	December 28, 2010 17:12	January 16, 2011 04:17	February 03, 2011 15:23	<u>February 22, 2011 02:28</u>
December 11, 2010 06:44	December 29, 2010 17:49	January 17, 2011 04:54	February 04, 2011 16:00	<u>February 23, 2011 03:05</u>
December 12, 2010 07:21	December 30, 2010 18:26	January 18, 2011 05:31	February 05, 2011 16:37	<u>February 24, 2011 03:42</u>

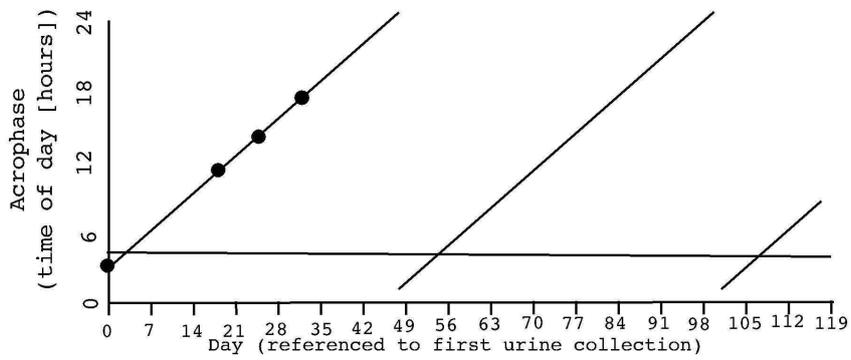
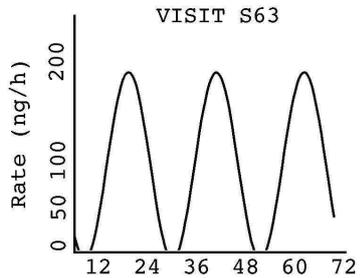
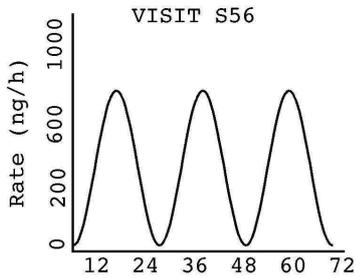
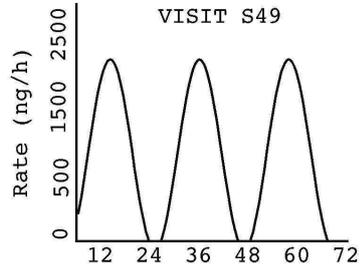
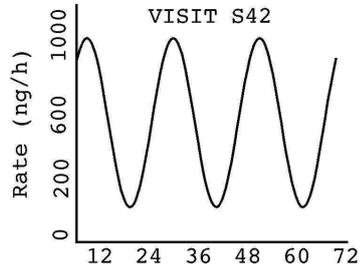
도면3

Subject: 409-3003  
Target Bedtime: 21:00

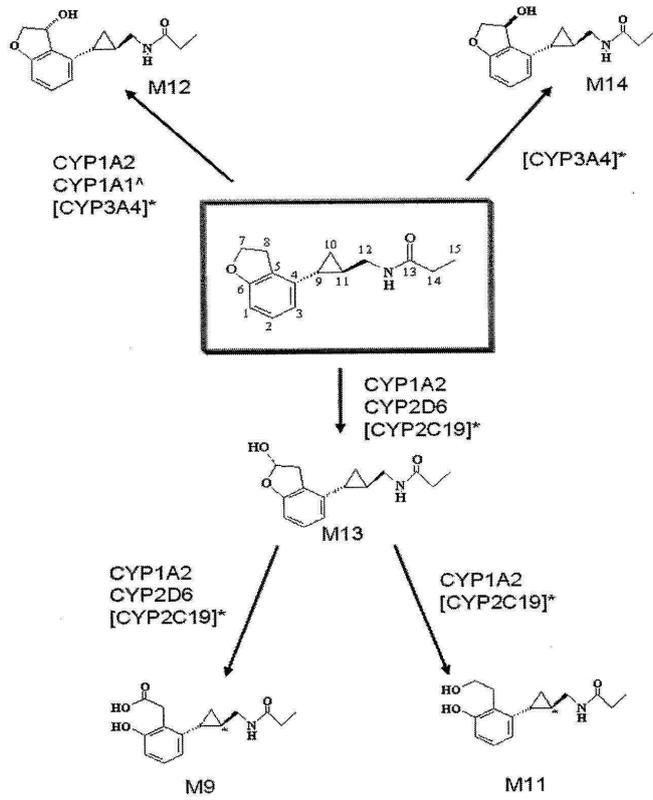


도면4

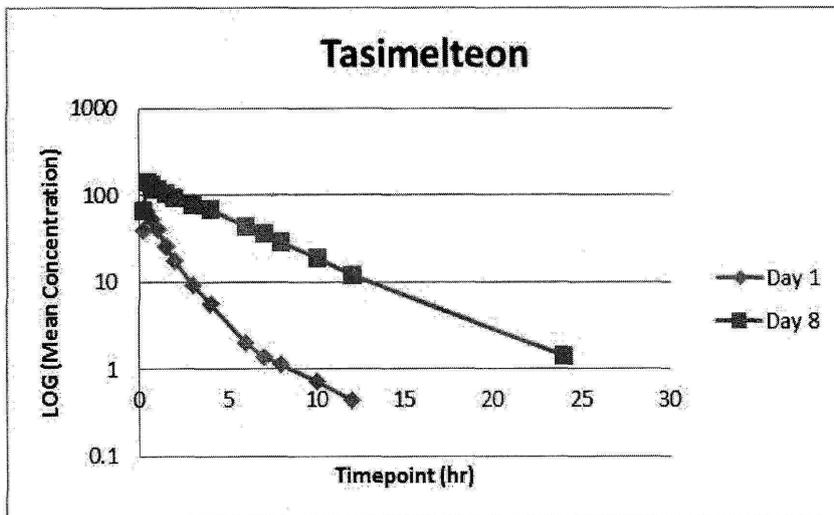
Subject: 410-3004  
Target Bedtime: 23:00



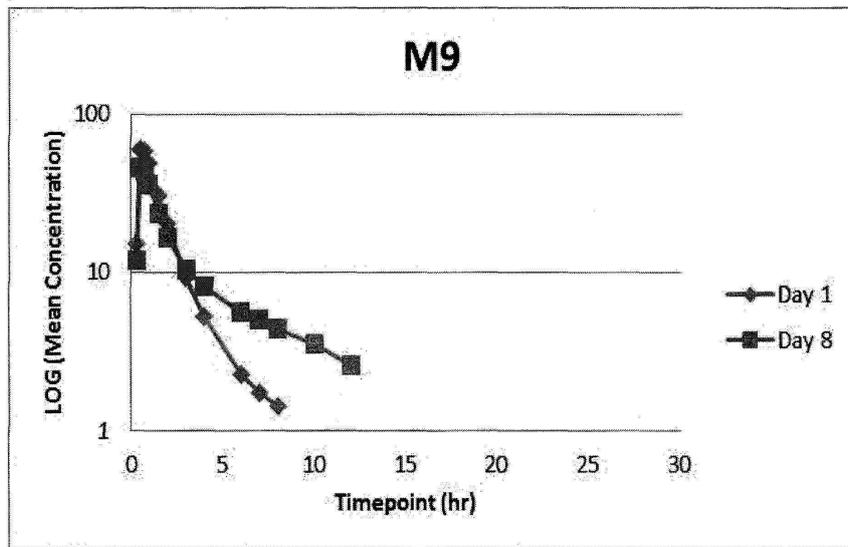
도면5



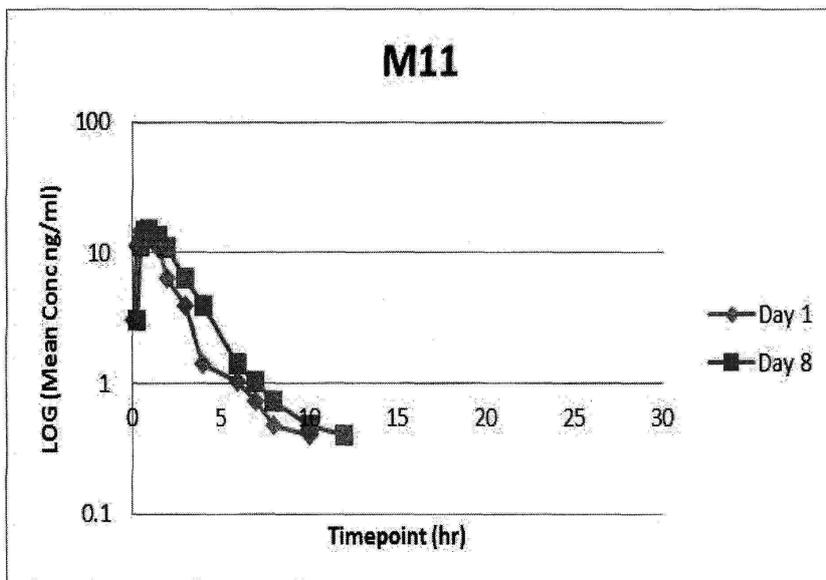
도면6



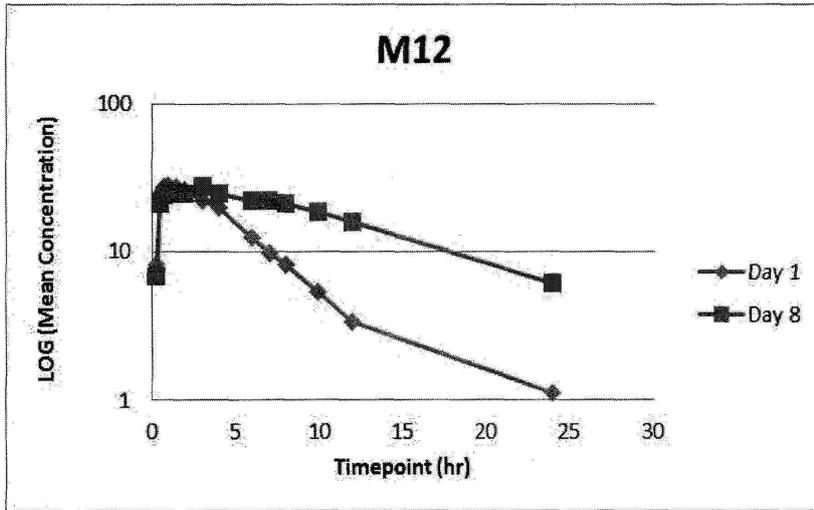
도면7



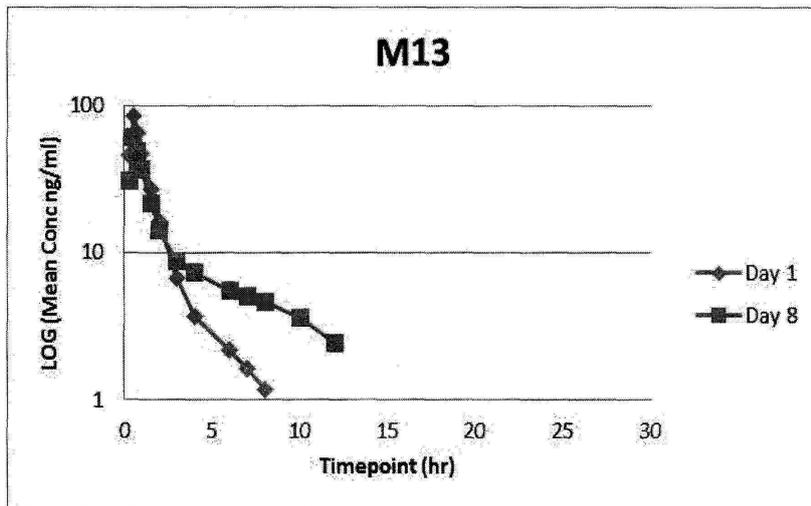
도면8



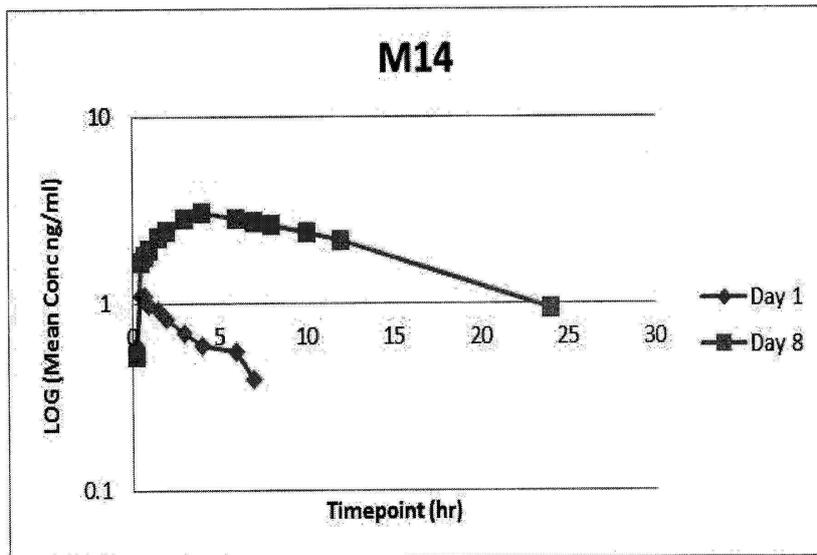
도면9



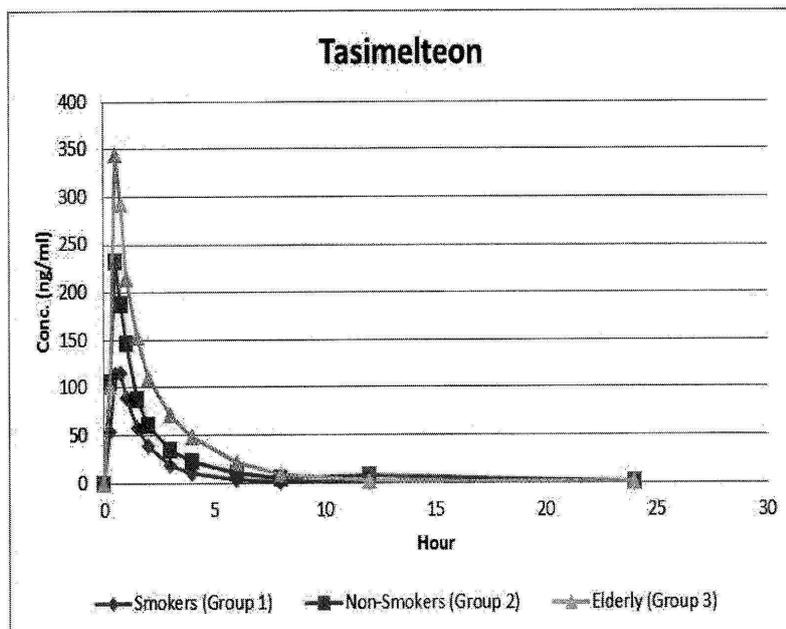
도면10



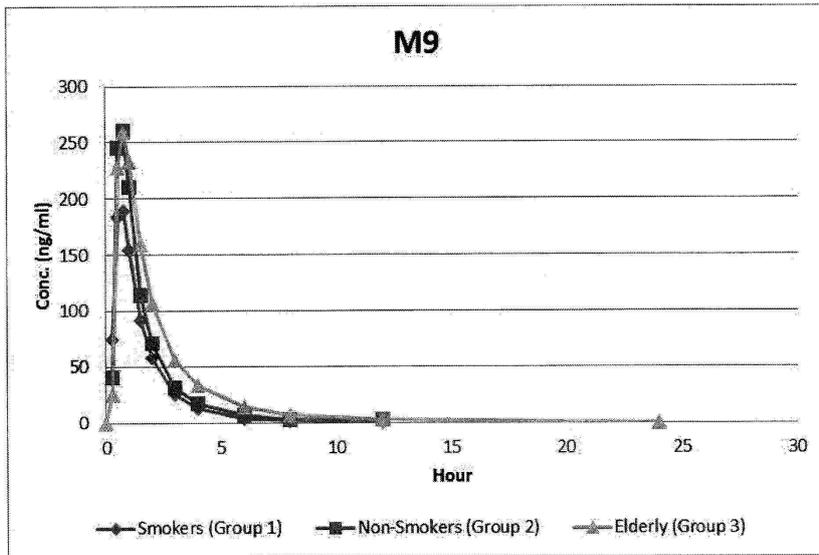
도면11



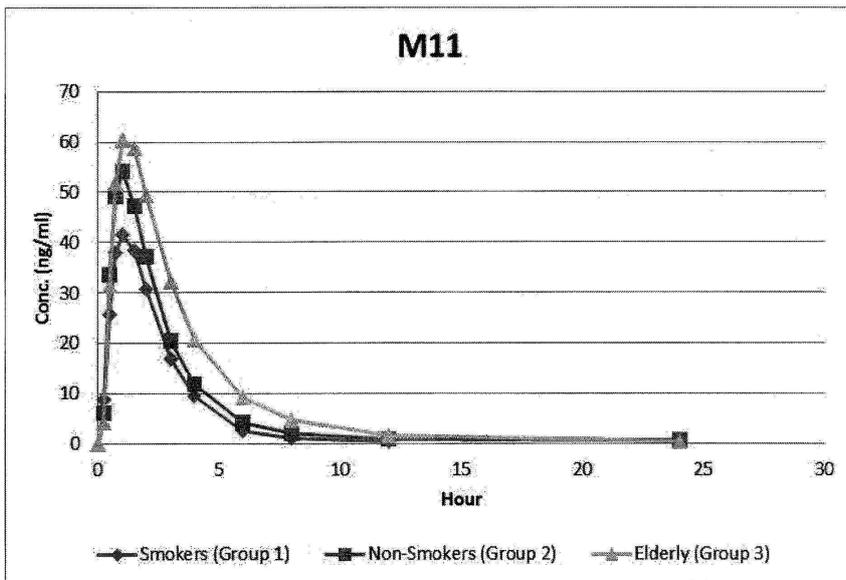
도면12



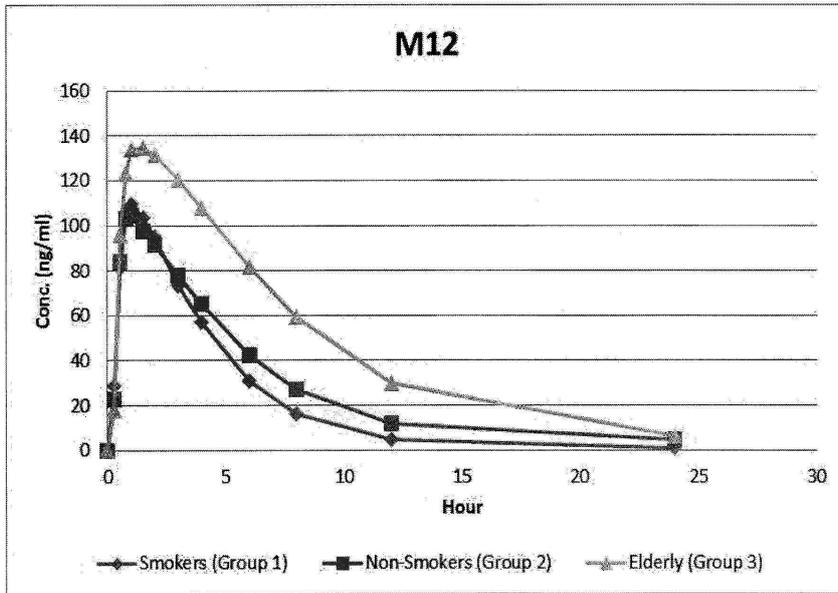
도면13



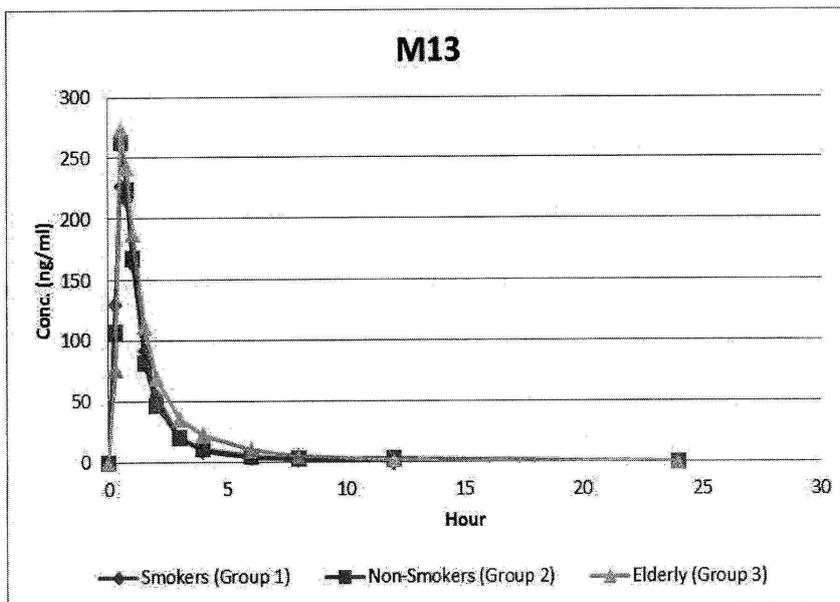
도면14



도면15



도면16



도면17

