(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0158033
(43) 공개일자 2023년11월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/58 (2021.01) *A61P 25/24* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/58 (2013.01)
A61P 25/24 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7034937
(22) 출원일자(국제) 2022년03월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/020716
(87) 국제공개번호 WO 2022/197901
국제공개일자 2022년09월22일
(30) 우선권주장
63/162,501 2021년03월17일 미국(US)
63/284,592 2021년11월30일 미국(US)

(71) 출원인
세이지 테라퓨틱스, 인크.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 퍼스트 스트리트 215
(72) 발명자
라세르, 로베르트, 알폰소
미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 215
도허티, 제임스
미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 215
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

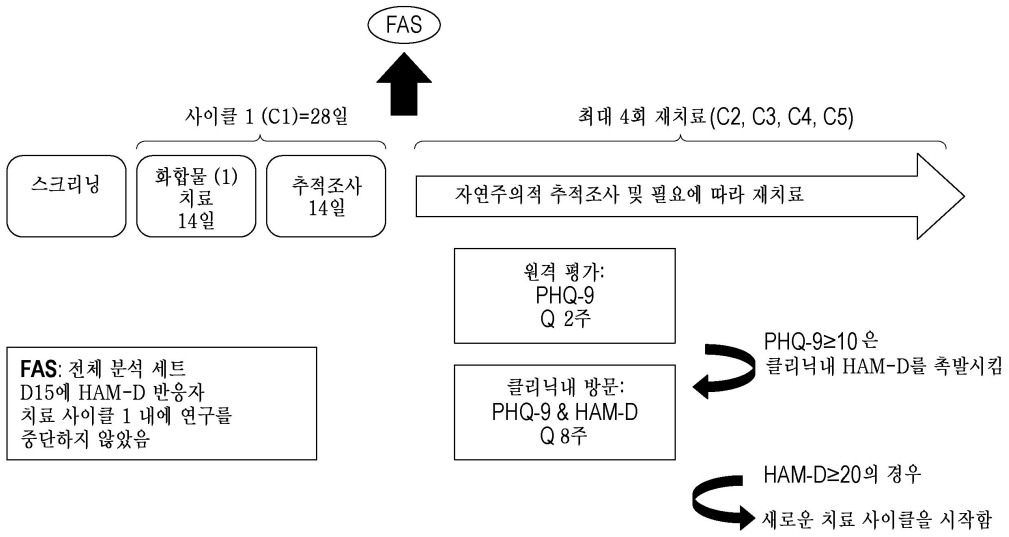
전체 청구항 수 : 총 78 항

(54) 발명의 명칭 **주요 우울 장애의 치료를 위한 19-노르 C3,3-이치환된 C21-N-피라졸릴 스테로이드**

(57) 요 약

본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서: (i) 대상체에 대해 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계, 및 (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법을 포함한다. 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

대 표 도



(72) 발명자

조나스, 제프리, 마틴

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 215

케인스, 스티븐, 제이

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 215

군두즈-브루스, 한단

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 215

던바, 조이, 리사

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 215

아디위자야, 밤방, 세노아지

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 215

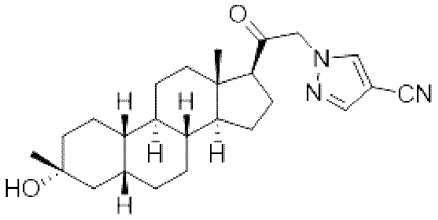
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

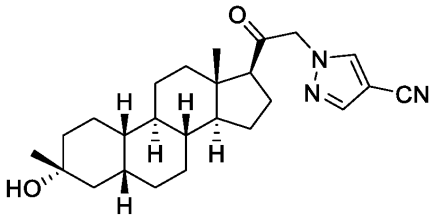
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 2

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 1회의 후속 치료 과정이 수행되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주, 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 8주 간격이 있는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주, 약 6주, 또는 약 8주 간격이 있는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증 증상의 재발이 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어지는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 우울증 증상의 재발이 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어지는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 치료 과정이 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 후속 치료 과정이 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 초기 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 각각의 후속 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 화합물 (1)이 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 화합물 (1)이 약 50 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 화합물 (1)이 약 40 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제2항에 있어서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제2항에 있어서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제2항에 있어서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 음식과 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 밤에 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 화합물 (1)이 9.7 내지 10.1 도 (2Θ), 11.6 내지 12.0 도 (2Θ), 13.2 내지 13.6 도 (2Θ), 14.2 내지 14.6 도 (2Θ), 14.6 내지 15.0 도 (2Θ), 16.8 내지 17.2 도 (2Θ), 20.5 내지 20.9 도 (2Θ), 21.3 내지 21.7 도 (2Θ), 21.4 내지 21.8 도 (2Θ), 및 22.4 내지 22.8 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 화합물 (1)이 9.3 내지 9.7 도 (2Θ), 10.6 내지 11.0 도 (2Θ), 13.0 내지 13.4 도 (2Θ), 14.7 내지 15.1 도 (2Θ), 15.8 내지 16.2 도 (2Θ), 18.1 내지 18.5 도 (2Θ), 18.7 내지 19.1 도 (2Θ), 20.9 내지 21.3 도 (2Θ), 21.4 내지 21.8 도 (2Θ), 및 23.3 내지 23.7 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 화합물 (1)이 9.7 내지 10.1 도 (2Θ), 14.6 내지 15.0 도 (2Θ), 16.8 내지 17.2 도 (2Θ), 20.5 내지 20.9 도 (2Θ), 및 21.3 내지 21.7 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 화합물 (1)이 9.3 내지 9.7 도 (2Θ), 10.6 내지 11.0 도 (2Θ), 13.0 내지 13.4 도 (2Θ), 18.7 내지 19.1 도 (2Θ), 및 21.4 내지 21.8 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 나이브인 방법.

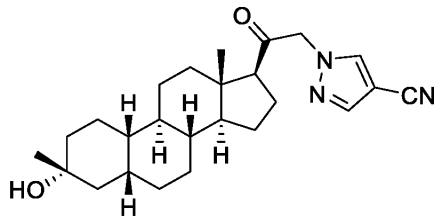
청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 초기 치료 과정의 시작 전 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용한 것인 방법.

청구항 29

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

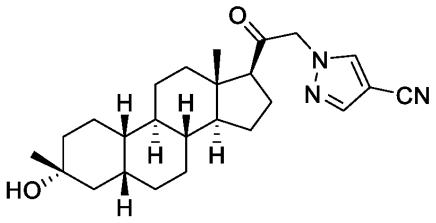
여기서 대상체는 치료 나이브인

방법.

청구항 30

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

여기서 대상체는 치료 나이브인

방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행되는 것인 방법.

청구항 32

제29항 또는 제30항에 있어서, 1회의 후속 치료 과정이 수행되는 것인 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도

약 4주, 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 8주 간격이 있는 것인 방법.

청구항 34

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주, 약 6주, 또는 약 8주 간격이 있는 것인 방법.

청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증 증상의 재발이 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어지는 것인 방법.

청구항 36

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 우울증 증상의 재발이 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어지는 것인 방법.

청구항 37

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 초기 치료 과정이 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 38

제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 후속 치료 과정이 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는 것인 방법.

청구항 39

제29항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 초기 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 40

제29항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 각각의 후속 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 41

제29항에 있어서, 화합물 (1)이 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 42

제29항에 있어서, 화합물 (1)이 약 50 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제29항에 있어서, 화합물 (1)이 약 40 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 44

제30항에 있어서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제30항에 있어서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제30항에 있어서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 47

제29항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제29항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 음식과 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제29항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 밤에 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 51

제29항에 있어서, 화합물 (1)이 9.7 내지 10.1 도 (2Θ), 11.6 내지 12.0 도 (2Θ), 13.2 내지 13.6 도 (2Θ), 14.2 내지 14.6 도 (2Θ), 14.6 내지 15.0 도 (2Θ), 16.8 내지 17.2 도 (2Θ), 20.5 내지 20.9 도 (2Θ), 21.3 내지 21.7 도 (2Θ), 21.4 내지 21.8 도 (2Θ), 및 22.4 내지 22.8 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 방법.

청구항 52

제29항에 있어서, 화합물 (1)이 9.3 내지 9.7 도 (2Θ), 10.6 내지 11.0 도 (2Θ), 13.0 내지 13.4 도 (2Θ), 14.7 내지 15.1 도 (2Θ), 15.8 내지 16.2 도 (2Θ), 18.1 내지 18.5 도 (2Θ), 18.7 내지 19.1 도 (2Θ), 20.9 내지 21.3 도 (2Θ), 21.4 내지 21.8 도 (2Θ), 및 23.3 내지 23.7 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 방법.

청구항 53

제29항에 있어서, 화합물 (1)이 9.7 내지 10.1 도 (2Θ), 14.6 내지 15.0 도 (2Θ), 16.8 내지 17.2 도 (2Θ), 20.5 내지 20.9 도 (2Θ), 및 21.3 내지 21.7 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 방법.

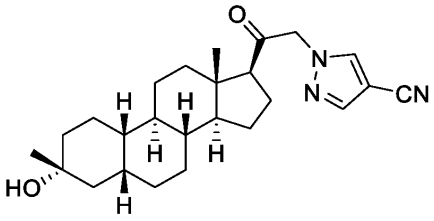
청구항 54

제29항에 있어서, 화합물 (1)이 9.3 내지 9.7 도 (2Θ), 10.6 내지 11.0 도 (2Θ), 13.0 내지 13.4 도 (2Θ), 18.7 내지 19.1 도 (2Θ), 및 21.4 내지 21.8 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 방법.

청구항 55

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

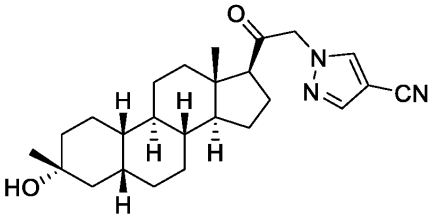
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 56

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

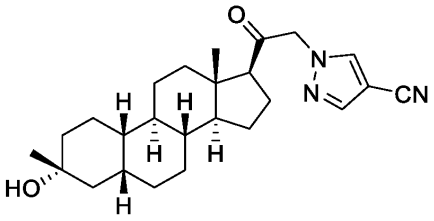
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 57

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을

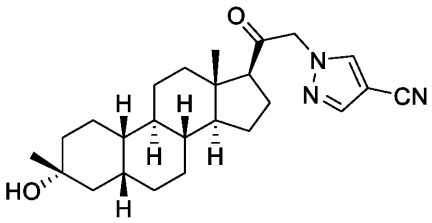
포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 58

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

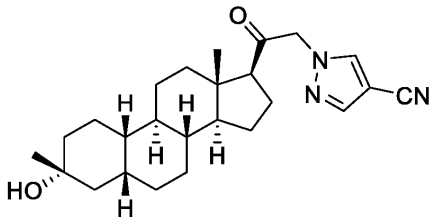
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 59

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

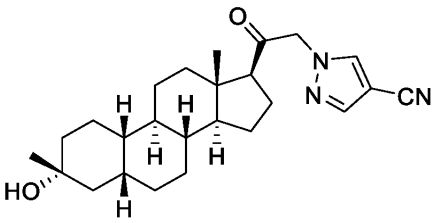
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 60

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

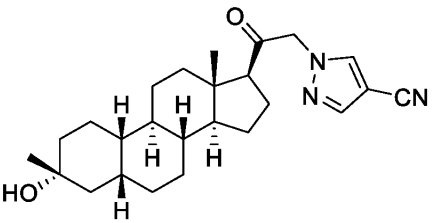
여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

방법.

청구항 61

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

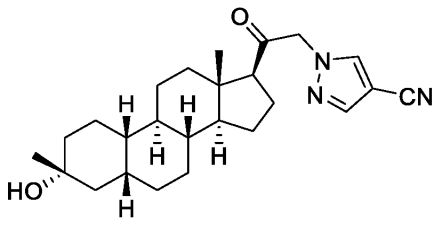
여기서 대상체는 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용한 것인

방법.

청구항 62

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

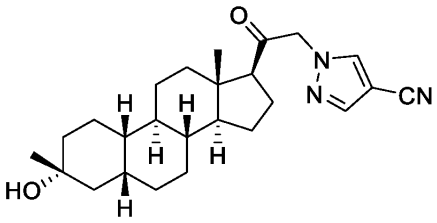
여기서 대상체는 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용한 것인

방법.

청구항 63

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

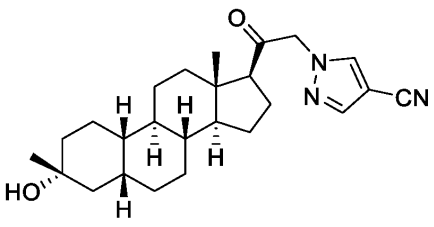
여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

방법.

청구항 64

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

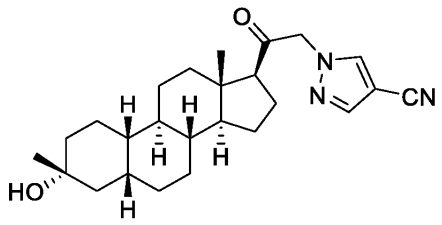
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 65

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

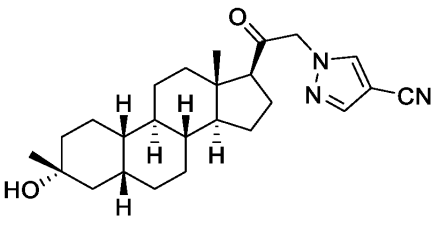
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 66

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

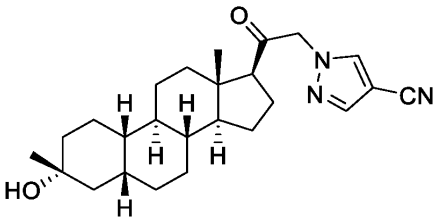
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 67

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

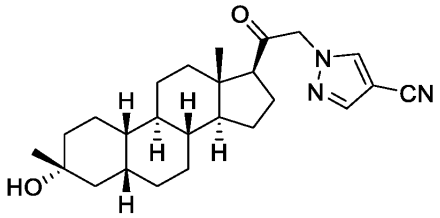
(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 68

하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

(i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

(ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법.

청구항 69

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행되는 것인 방법.

청구항 70

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증 증상의 재발이 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어지는 것인 방법.

청구항 71

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 우울증 증상의 재발이 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20

이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어지는 것인 방법.

청구항 72

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1)이 약 50 mg의 용량으로 투여되거나, 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 73

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1)이 약 40 mg의 용량으로 투여되거나, 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 74

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여되는 것인 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 76

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 음식과 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 77

제55항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염이 밤에 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 78

제55항 내지 제60항 및 제63항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 나이브인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호참조**

[0002] 본 출원은 2021년 3월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 63/162,501, 및 2021년 11월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 63/284,592를 우선권으로 주장한다. 상기 언급된 출원의 전체 내용은 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서: (i) 대상체에 대해 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계, 및 (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] GABA, γ-아미노부티르산은 뇌 내의 뉴런 중 최대 40%가 신경전달물질로서 GABA를 사용하기 때문에 전반적인 뇌 흥분성에 현저한 영향을 미친다. GABA는 GRC (GABA 수용체 복합체) 상에서 그의 인식 부위와 상호작용하여, 클로라이드 이온이 GRC의 전기 화학 구배를 따라 세포 내로 흐르는 것을 용이하게 한다. 이 음이온의 수준에서

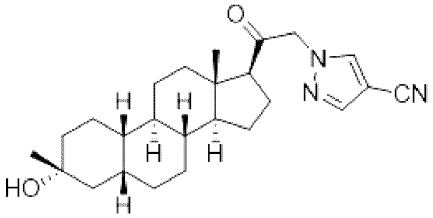
세포내 증가는 막횡단 전위의 과분극을 유발하여, 뉴런이 흥분성 입력에 덜 민감하게 만든다 (즉, 감소된 뉴런 흥분성). 달리 말하면, 뉴런에서 클로라이드 이온 농도가 더 높을수록, 뇌 흥분성 (각성 수준)이 낮아진다. GRC가 불안, 발작 활동 및 진정의 중재를 담당하는 것으로 널리 문서화되어 있다. 따라서, GABA 및 GABA처럼 작용하는 약물 (예를 들어, 치료적으로 유용한 바르비투레이트 및 벤조디아제핀 (BZ), 예컨대 발리움(Valium)®)은 GRC 상의 특이적 조절 부위와 상호작용함으로써 그들의 치료적으로 유용한 효과를 생성한다.

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

발명의 내용

[0007] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0008] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0009]

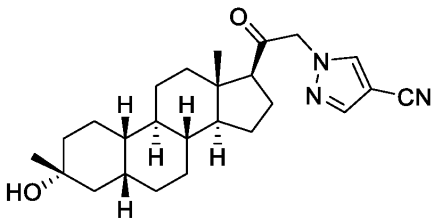
[0010] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0011] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0012] 방법을 포함한다.

[0013] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0014] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0015]

[0016] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0017] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0018] 방법을 포함한다.

[0019] 이들 측면의 일부 실시양태에서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 1회의 후속 치료 과정이 수행된다.

[0020] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주, 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 8주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주, 약 6주, 또는 약 8주 간격이 있다.

[0021] 일부 실시양태에서, 우울증 증상의 재발은 해밀턴(Hamilton) 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 (Montgomery - Asberg) 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다.

[0022] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 초기 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 각각의 후속 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다.

[0024] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 밤에 1일 1회 투여된다.

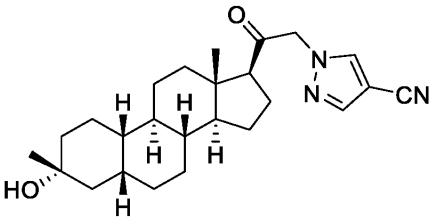
[0025] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.7 내지 10.1 도 (2Θ), 11.6 내지 12.0 도 (2Θ), 13.2 내지 13.6 도 (2Θ), 14.2 내지 14.6 도 (2Θ), 14.6 내지 15.0 도 (2Θ), 16.8 내지 17.2 도 (2Θ), 20.5 내지 20.9 도 (2Θ), 21.3 내지 21.7 도 (2Θ), 21.4 내지 21.8 도 (2Θ), 및 22.4 내지 22.8 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.3 내지 9.7 도 (2Θ), 10.6 내지 11.0 도 (2Θ), 13.0 내지 13.4 도 (2Θ), 14.7 내지 15.1 도 (2Θ), 15.8 내지 16.2 도 (2Θ), 18.1 내지 18.5 도 (2Θ), 18.7 내지 19.1 도 (2Θ), 20.9 내지 21.3 도 (2Θ), 21.4 내지 21.8 도 (2Θ), 및 23.3 내지 23.7 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.7 내지 10.1 도 (2Θ), 14.6 내지 15.0 도 (2Θ), 16.8 내지 17.2 도 (2Θ), 20.5 내지 20.9 도 (2Θ), 및 21.3 내지 21.7 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.3 내지 9.7 도 (2Θ), 10.6 내지 11.0 도 (2Θ), 13.0 내지 13.4 도 (2Θ), 18.7 내지 19.1 도 (2Θ), 및 21.4 내지 21.8 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다.

[0026] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 나이브이다.

[0027] 일부 실시양태에서, 대상체는 초기 치료 과정의 시작 전 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용하였다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0029] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0030]

[0031] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

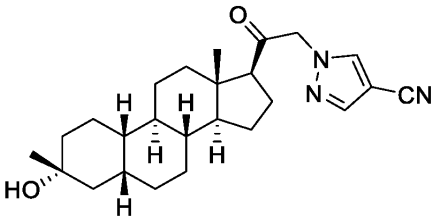
[0032] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

[0033] 여기서 대상체는 치료 나이브인

[0034] 방법을 포함한다.

[0035] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0036] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0037]

[0038] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0039] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

[0040] 여기서 대상체는 치료 나이브인

[0041] 방법을 포함한다.

[0042] 이들 측면의 일부 실시양태에서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 1회의 후속 치료 과정이 수행된다.

[0043] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주, 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 8주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주, 약 6주, 또는 약 8주 간격이 있다.

[0044] 일부 실시양태에서, 우울증 증상의 재발은 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다.

[0045] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 초기 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 각각의 후속 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회

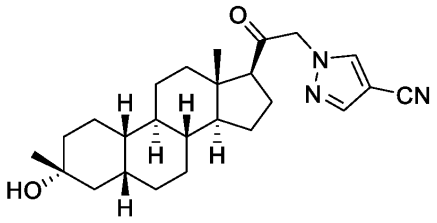
투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다.

[0046] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 밤에 1일 1회 투여된다.

[0047] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.7 내지 10.1 도 (2θ), 11.6 내지 12.0 도 (2θ), 13.2 내지 13.6 도 (2θ), 14.2 내지 14.6 도 (2θ), 14.6 내지 15.0 도 (2θ), 16.8 내지 17.2 도 (2θ), 20.5 내지 20.9 도 (2θ), 21.3 내지 21.7 도 (2θ), 21.4 내지 21.8 도 (2θ), 및 22.4 내지 22.8 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.3 내지 9.7 도 (2θ), 10.6 내지 11.0 도 (2θ), 13.0 내지 13.4 도 (2θ), 14.7 내지 15.1 도 (2θ), 15.8 내지 16.2 도 (2θ), 18.1 내지 18.5 도 (2θ), 18.7 내지 19.1 도 (2θ), 20.9 내지 21.3 도 (2θ), 21.4 내지 21.8 도 (2θ), 및 23.3 내지 23.7 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.7 내지 10.1 도 (2θ), 14.6 내지 15.0 도 (2θ), 16.8 내지 17.2 도 (2θ), 20.5 내지 20.9 도 (2θ), 및 21.3 내지 21.7 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.3 내지 9.7 도 (2θ), 10.6 내지 11.0 도 (2θ), 13.0 내지 13.4 도 (2θ), 18.7 내지 19.1 도 (2θ), 및 21.4 내지 21.8 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다.

[0048] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0049] (i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0050]

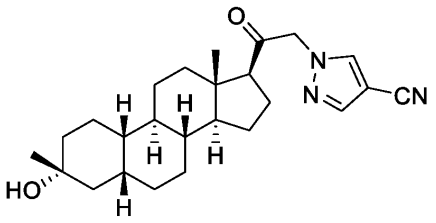
[0051] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0052] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0053] 방법을 포함한다.

[0054] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0055] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0056]

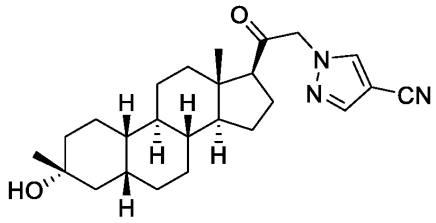
[0057] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0058] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0059] 방법을 포함한다.

[0060] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0061] (i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0062]

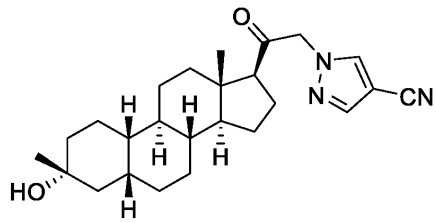
[0063] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0064] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0065] 방법을 포함한다.

[0066] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0067] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0068]

[0069] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화

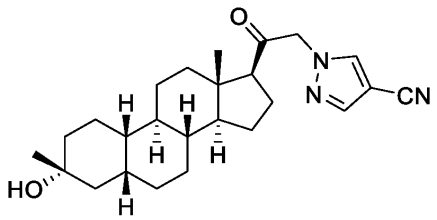
합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0070] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0071] 방법을 포함한다.

[0072] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0073] (i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0074]

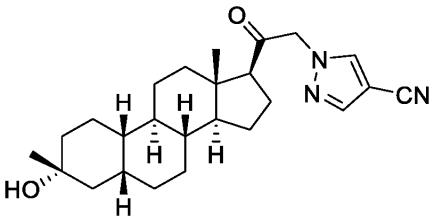
[0075] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

[0076] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0077] 방법을 포함한다.

[0078] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0079] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0080]

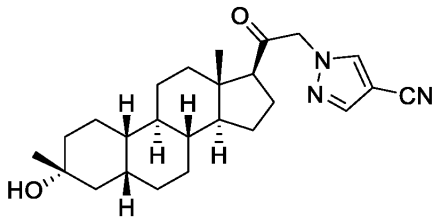
[0081] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

[0082] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0083] 방법을 포함한다.

[0084] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0085] (i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0086]

[0087] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

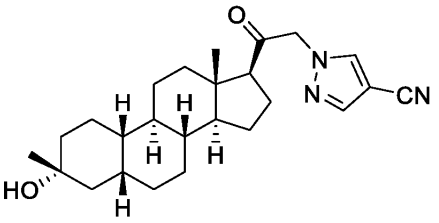
[0088] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

[0089] 여기서 대상체는 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용한 것인

[0090] 방법을 포함한다.

[0091] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0092] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0093]

[0094] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

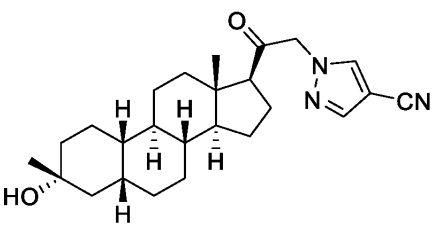
[0095] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

[0096] 여기서 대상체는 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용한 것인

[0097] 방법을 포함한다.

[0098] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0099] (i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0100]

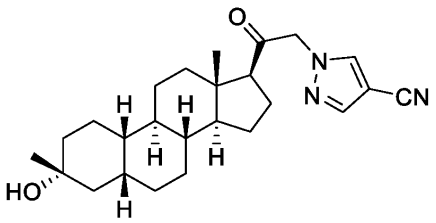
[0101] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0102] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0103] 방법을 포함한다.

[0104] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0105] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0106]

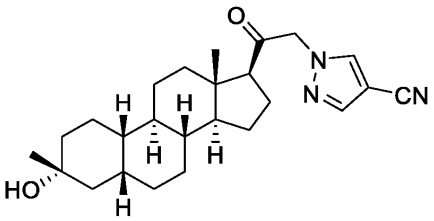
[0107] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0108] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0109] 방법을 포함한다.

[0110] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0111] (i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0112]

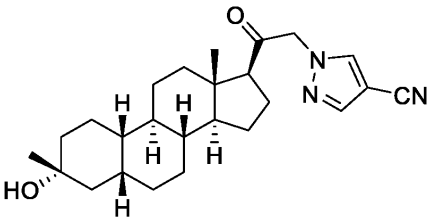
[0113] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0114] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0115] 방법을 포함한다.

[0116] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0117] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0118]

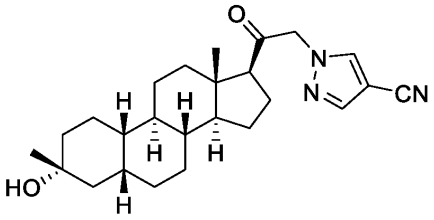
[0119] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0120] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0121] 방법을 포함한다.

[0122] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0123] (i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0124]

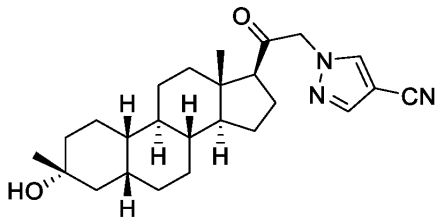
[0125] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

[0126] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0127] 방법을 포함한다.

[0128] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0129] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0130]

[0131] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화

합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

[0132] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0133] 방법을 포함한다.

[0134] 이들 측면의 일부 실시양태에서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행된다.

[0135] 일부 실시양태에서, 우울증 증상의 재발은 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다.

[0136] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 투여되거나, 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 투여되거나, 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다.

[0137] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 밤에 1일 1회 투여된다.

[0138] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 나이브이다.

도면의 간단한 설명

[0139] **도 1**은 실시예 1의 임상 연구의 개요이다.

도 2는 실시예 1의 임상 연구에 대한 적격성 기준의 설명이다.

도 3은 투약 코호트의 흐름 차트이다.

도 4a는 대상체의 흐름의 개요 (30 mg 코호트)이다.

도 4b는 대상체의 흐름의 개요 (50 mg 코호트)이다.

도 5는 30 mg 및 50 mg 코호트에 대해 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 HAM-D 총 점수 LS 평균 변화를 제시한다.

도 6a는 30 mg 및 50 mg 코호트에 대해 구체적인 시점에서 HAMD-17 반응의 막대 그래프이다.

도 6b는 30 mg 및 50 mg 코호트에 대해 구체적인 시점에서 HAMD-17 관해의 막대 그래프이다.

도 7은 연구 기간 1에서 시간 경과에 따른 HAM-D 총 점수 변화의 막대 그래프이다 (안전성 세트).

도 8은 저용량 코호트에서 기간별 기준선에서 항우울제 사용별로 (예/아니오) 각각의 치료 사이클에서 15일차에 HAM-D 총 점수에서 기간별 기준선으로부터의 변화의 박스 플롯이다 (사이클 1의 경우 안전성 세트, C2-5의 경우 전체 분석 세트).

도 9는 각각의 치료 사이클에서 15일차에 기준선 HAM-D 총 점수로부터의 변화의 박스 플롯을 제시한다 (치료 사이클 1의 경우 안전성 세트, C2-C5의 경우 FAS).

도 10은 저용량 코호트에서 기간별 기준선에서 항우울제 사용별로 (예/아니오) 각각의 치료 사이클에서 15일차에 HAM-D 총 점수에서 기간별 기준선으로부터의 변화의 박스 플롯이다 (치료 사이클 1의 경우 안전성 세트, C2-C5의 경우 FAS).

도 11은 연구 기간 1에서 시간 경과에 따른 HAM-D 반응의 막대 차트이다 (안전성 세트).

도 12는 기준선에서 항우울제 사용별로 연구 기간 1에서 시간 경과에 따른 HAM-D 반응의 막대 차트를 제시한다 (안전성 세트).

도 13은 저용량 코호트에서 기간별 기준선에서 항우울제 사용별로 각각의 치료 사이클에서 15일차에 HAM-D 반응의 막대 차트이다 (안전성 세트).

도 14는 연구 기간 1에서 시간 경과에 따른 HAM-D 관해의 막대 차트이다 (안전성 세트).

도 15는 연구 기간 1에서 기준선에서 항우울제 사용별로 시간 경과에 따른 HAM-D 관해의 막대 차트를 제시한다 (안전성 세트).

도 16은 저용량 코호트에서 기간별 기준선에서 항우울제 사용별로 각각의 치료 사이클에서 15일차에 HAM-D 관해의 막대 차트를 제시한다.

도 17은 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체에 대해 기준선으로부터의 LS 평균 (±SE) 변화의 라인 플롯을 제시한다 (안전성 세트).

도 18은 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체에 대해 시간 경과에 따른 HAM-D 반응의 막대 차트이다 (안전성 세트).

도 19는 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체에 대해 시간 경과에 따른 HAM-D 관해의 막대 차트이다 (안전성 세트).

도 20은 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D ≥ 26을 갖는 대상체에 대해 기준선으로부터의 LS 평균 (±SE) 변화의 라인 플롯을 제시한다 (안전성 세트).

도 21은 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥ 26을 갖는 대상체에 대해 연구 기간 1에서 시간 경과에 따른 HAM-D 반응의 막대 차트이다 (안전성 세트).

도 22는 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥26을 갖는 대상체에 대해 시간 경과에 따른 HAM-D 관해의 막대 차트이다 (안전성 세트).

도 23은 치료 사이클별로 각각의 재치료까지의 시간의 박스 플롯을 제공한다.

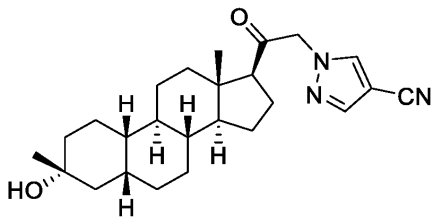
도 24는 저용량 코호트에서 이전 사이클에서의 반응자의 퍼센트와 함께 HAM-D 반응/비반응자의 막대 차트이다 (FAS).

도 25는 저용량 코호트에서 이전 사이클에서의 비반응자의 퍼센트와 함께 HAM-D 반응/비반응자의 막대 차트이다 (FAS).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0140] **I. 정의**

[0141] 본원에서 사용된 바와 같이, "화합물 (1)"은 하기 화학식 (또는 구조식)의 화합물을 지칭한다:



화합물 **(1)**.

[0142]

[0143] 화합물 (1)은 주라놀론, 3α-히드록시-3β-메틸-21-(4-시아노피라졸-1-일)-5β-19-노르프레그난-20-온, 및 그의 IUPAC 명칭: 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-히드록시-3,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸)-1H-피라졸-4-카르보니트릴 (CAS 등록 번호 1632051-40-1)로도 공지되어 있다. 화합물 (1)을 화학적으로 합성하는 방법은 미국 특허 번호 9,512,165 및 PCT 출원 공개 번호 WO 2014/169833에 기재되어 있으며; 상기 언급된 출원의 전체 내용은 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 화합물 (1)의 몇몇 결정질 형태 및 상기 형태의 제조 방법은 미국 특허 번호 11,236,121; 미국 특허 출원 공개 번호 US 2019/0177359; 및 PCT 출원 공개 번호 WO 2018/039378에 기재되어 있으며; 상기 언급된 출원의 전체 내용은 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 화합물 (1)의 제약 조성물 및 상기 조성물의 제조 방법은 PCT 출원 공개

번호 WO 2022/020363 및 미국 출원 번호 17/579,541에 기재되어 있으며; 상기 언급된 출원의 전체 내용은 각각 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0144] 화합물 (1)은 시냅스 및 시냅스외 $GABA_A$ 수용체를 표적으로 하는 $GABA_A$ 수용체의 양성 알로스테릭 조절제인 것으로 밝혀진 신경활성 스테로이드이다. $GABA_A$ 수용체의 양성 알로스테릭 조절제인 화합물 (1)은 CNS 관련 장애, 예를 들어 우울증, 산후 우울증 및 주요 우울 장애를 치료하고, 신경학적 병태, 예를 들어 본태성 떨림, 간질, 및 파킨슨 질환을 치료하는 치료제로서 작용한다.

[0145] 본원에서 사용된 바와 같이, "결정질"은 널리 정의된 3차원 구조 순서를 갖는 주어진 화학적 개체의 고체상을 지칭한다. 원자, 이온 및/또는 분자는 반복되는 3차원 격자 내에서 규칙적이고 사이클적인 방식으로 배열된다. 다양한 실시양태에서, 결정질 물질은 하나 이상의 별개의 결정질 형태를 포함할 수 있다.

[0146] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "결정질 형태", "결정질 고체 형태", "결정 형태", "고체 형태", 및 관련 용어는 다형체, 용매화물, 수화물 및 염을 비롯하여 이로 제한되지 않는 단일-성분 결정 형태 및 다중-성분 결정 형태를 비롯하여 주어진 물질 (예를 들어, 화합물 (1))을 포함하는 결정질 변형을 지칭한다.

[0147] 용어 "실질적으로 결정질"은 적어도 특정한 중량 퍼센트 결정질일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정한 중량 백분율에는 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 70% 내지 100%의 임의의 백분율이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 결정도의 특정한 중량 퍼센트는 적어도 90%이다. 일부 실시양태에서, 결정도의 특정한 중량 퍼센트는 적어도 95%이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 본원 및/또는 PCT 출원 공개 번호 WO 2018/039378에 기재된 임의의 결정질 형태 (예를 들어, 결정질 형태 A 및 C)의 실질적으로 결정질인 샘플일 수 있으며; 상기 언급된 출원의 전체 내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0148] 용어 "실질적으로 순수한"은 적어도 특정한 중량 퍼센트의 불순물 및/또는 다른 고체 형태가 없을 수 있는 구체적인 결정질 형태 (예를 들어, 화합물 (1)의 결정질 형태)의 조성을 지칭한다. 특정한 중량 백분율에는 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 70% 내지 100%의 임의의 백분율이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 본원에 기재된 임의의 결정질 형태 (예를 들어, 결정질 형태 A 및 C)의 실질적으로 순수한 샘플일 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 실질적으로 순수한 형태 A일 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 실질적으로 순수한 형태 C일 수 있다.

[0149] 본원에서 사용된 바와 같이, "XRPD"는 X-선 분말 회절을 지칭한다. XRPD 패턴은 x-축 상에 플롯팅된 2Q (회절각) 및 y-축 상에 플롯팅된 강도를 갖는 x-y 그래프이다. 이들은 결정질 물질을 특징분석하기 위해 사용될 수 있는 회절 피크이다. 회절 피크 강도가 샘플 배향에 특히 민감하기 때문에, 회절 피크는 일반적으로 y-축 상의 회절 피크 강도가 아니라 x-축 상의 그들의 위치로 표시되고 지칭된다 (문헌 [Pharmaceutical Analysis, Lee & Web, pp. 255- 257 (2003)] 참조). 따라서, 강도는 결정질 물질을 특징분석하기 위해 관련 기술분야의 기술자에 의해 전형적으로 사용되지 않는다. 임의의 데이터 측정과 마찬가지로, XRPD 데이터에 변동성이 있을 수 있다. 회절 피크 강도에서의 변동성 외에도, x-축 상의 회절 피크 위치에도 변동성이 있을 수 있다. 그러나, 이러한 변동성은 전형적으로 특징분석의 목적으로 회절 피크의 위치를 보고할 때 설명될 수 있다. x-축을 따라 회절 피크 위치에서 이러한 변동성은 몇몇 소스로부터 유래될 수 있다. 이러한 한 소스는 샘플 제조일 수 있다. 상이한 조건 하에 제조된 동일한 결정질 물질의 샘플은 약간 상이한 회절도를 생성할 수 있다. 입자 크기, 수분 함량, 용매 함량, 온도 및 배향과 같은 인자는 모두 샘플이 X-선을 어떻게 회절시키는지에 영향을 미칠 수 있다. 또 다른 변동성 소스는 장비 파라미터로부터 비롯된다. 상이한 X-선 분말 회절계는 상이한 파라미터를 사용하여 작동하고, 동일한 결정질 물질로부터 약간 상이한 회절 패턴을 유발할 수 있다. 마찬가지로, 상이한 소프트웨어 패키지는 XRPD 데이터를 상이하게 프로세싱하고, 이 또한 변동성을 유발할 수 있다. 이들 및 다른 변동성 소스는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 이러한 변동성 소스로 인해, 각각의 X-선 회절 피크의 값 앞에 용어 "약"이 있을 수 있거나 또는 실험적 변동성을 정의하는 적절한 범위 (예를 들어, ± 0.1° , ± 0.2° , ± 0.3° , ± 0.4° , ± 0.5° 등)가 있을 수 있다.

[0150] 주어진 화학적 개체의 결정질 형태 (예를 들어, 화합물 (1)의 결정질 형태)의 XRPD 패턴에서 피크를 지칭할 때 용어 "특징적인 피크"는 전체적으로 해당 구체적인 결정질 형태에 고유한 2Θ 값의 범위 (예를 들어, 0° 내지 40°)에 값이 걸쳐 있는 구체적인 회절 피크의 집합을 지칭한다.

[0151] "제약상 허용가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관, 또는 미국 이외의 국가의 상응하는 기관에 의해 승인된 또는 승인가능한 것을 의미하거나, 또는 동물, 더욱 특별하게는 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 다른

일반적으로 인정되는 약전에 등재된 것을 의미한다.

[0152] "제약상 허용가능한 염"은 제약상 허용가능하고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 무독성이며, 무기 또는 유기 산 부가 염 및 염기 부가 염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염에는 다음이 포함된다: (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 형성되거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등으로 형성된 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 암모늄 이온으로 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위될 때 형성되는 염. 염에는 추가로 단지 예시적으로 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에는 무독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등이 포함된다. 용어 "제약상 허용가능한 양이온"은 산성 관능기의 허용가능한 양이온성 반대이온을 지칭한다. 이러한 양이온으로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등이 예시된다. 예를 들어, 문헌 [Berge, et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-79]을 참조한다.

[0153] 화학 원소는 원소 사이클율표 CAS 버전 [Handbook of Chemistry and Physics, 75ili Ed.]의 안쪽 표지에 따라 확인되며, 구체적인 관능기는 일반적으로 그 안에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적인 원리 뿐만 아니라 구체적인 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March' s Advanced Organic Chemistry, 5ili Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0154] 용어 "약"이 정량적인 값 앞에 사용될 때, 본 교시내용은 달리 구체적으로 명시되지 않는다면 구체적인 정량적인 값 자체를 또한 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 달리 나타내거나 또는 추론되지 않는다면 공칭 값으로부터 ±10% 변동을 지칭한다.

[0155] 용어 "질환", "장애" 및 "병태"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0156] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "동등한 용량"은 생물학적으로 동등한 용량을 의미한다. 예를 들어, 50 mg 용량의 화합물 (1)에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 동등한 용량은 50 mg 용량의 화합물 (1)의 유리 염기과 생물학적으로 동등한 용량을 제공하기 위해 필요한 제약상 허용가능한 염의 양 (중량 기준)이다.

[0157] 본원에서 사용된 바와 같이, 화합물 (또는 그의 제약상 허용가능한 염)의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유도하는데, 예를 들어 우울증, 예를 들어 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는데 충분한 양을 지칭한다. 이 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물 (또는 그의 제약상 허용가능한 염)의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료할 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 체중, 건강 및 상태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다.

[0158] 본원에서 사용된 바와 같이, "에피소드성 투약 레지멘"은 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물이 장애 또는 그의 증상의 진단, 예를 들어 우울증 또는 주요 우울 장애의 에피소드의 진단 또는 증상에 반응하여 한정된 기간 동안 대상체에게 투여되는 것인 투약 레지멘이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 개별 투여량 단위로서 제형화되고, 각각의 단위는 화합물 (1) 및 하나 이상의 적합한 제약 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 수주, 예를 들어 약 8주의 지속기간을 갖는다. 본원에서 정의된 만성 투여와는 대조적으로, 화합물의 에피소드성 투약은 장애, 예를 들어 우울증 또는 그의 증상의 진단 또는 재발에 반응하여 한정된 기간에 걸쳐, 예를 들어 약 2주 내지 약 8주에 걸쳐 발생한다. 일부 실시양태에서, 에피소드성 투약은 수주, 예를 들어 약 2주 내지 약 6주에 걸쳐 1일 1회 발생한다. 한 실시양태에서, 에피소드성 투약은 2주의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 1회 초과의 에피소드성 투약 레지멘, 그러나 3회 이하의 에피소드성 투약 레지멘, 예를 들어 12개월의 기간에 걸쳐 2회 이상의 에피소드성 레지멘이 대상체에게 투여된

다.

[0159] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절"은 $GABA_A$ 수용체 기능의 억제 또는 강화를 지칭한다. "조절제" (예를 들어, $GABA_A$ 수용체 기능을 조절하는 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염)은 예를 들어 $GABA_A$ 수용체의 효능제, 부분 효능제, 길항제 또는 부분 길항제일 수 있다.

[0160] 본원에서 사용된 바와 같이, 초기 및/또는 후속 치료 과정의 "수행"은 치료 과정을 수행하는 행위이다. 일부 실시양태에서, 초기 및/또는 후속 치료 과정의 수행은 대상체에게 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 투여를 시작하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 초기 및/또는 후속 치료 과정의 수행은 치료 과정을 완료하는, 예를 들어 특정한 기간 (예를 들어, 약 2주 또는 약 14일) 동안 대상체에게 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 지칭한다.

[0161] 본원에서 사용된 바와 같이, "안전성 세트"는 실시예 1의 임상 연구에서 화합물 (1)을 투여받은 모든 대상체를 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "전체 분석 세트"는 치료 사이클 1 (예를 들어, 초기 치료 과정)에서 15일차에 HAM-D 반응을 갖는 안전성 세트의 모든 대상체를 지칭하며, 연구 중단 날짜 (존재하는 경우)는 치료 사이클 1 (예를 들어, 초기 치료 과정)의 종료 후이다. 반응자는 치료 사이클에서 15일차 HAM-D 총 점수가 기준선으로부터 적어도 50% 감소를 나타내는 대상체이다. 치료 사이클에서 15일차 HAM-D 총 점수가 누락된 경우, 대상체는 비반응자로 간주된다.

[0162] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는다면, 화합물 (또는 그의 제약상 허용가능한 염)의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이익을 제공하거나, 또는 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 또는 최소화시키는데 충분한 양이다. 화합물 (또는 그의 제약상 허용가능한 염)의 치료 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 이익을 제공하는, 단독으로 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전반적인 요법을 개선시키거나, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소시키거나 또는 피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료적 효능을 증강시키는 양을 포함할 수 있다.

[0163] 대안적인 실시양태에서, 본 발명은 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓기 시작하기 전에 예방제로서 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 제약상 허용가능한 조성물의 투여를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는다면, 화합물의 "예방 유효량"은 질환, 장애 또는 병태, 또는 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나, 또는 그의 재발을 예방하는데 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 예방에서 예방적 이익을 제공하는, 단독으로 또는 다른 작용제와의 조합으로 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방적 효능을 증강시키는 양을 포함할 수 있다.

[0164] 본원에서 사용된 바와 같이, "고체 투여량 형태"는 고체 형태, 예를 들어 정제, 캡슐, 과립, 분말, 사쉐, 재구성 가능한 분말, 건조 분말 흡입기 및 츄어블의 제약학적 용량(들)을 의미한다.

[0165] "대상체" 또는 "환자"는 인간 (예를 들어, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 또는 노년 성인))이다.

[0166] 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는다면, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 동안에 발생하는 작용을 고려하고 (이는 질환, 장애 또는 병태 (또는 그의 임의의 증상)의 중증도를 감소시키거나, 또는 질환, 장애 또는 병태의 진행을 지연시키거나 또는 늦춤) ("치료적 치료"), 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓기 시작하기 전에 발생하는 예방적 작용 또한 고려한다.

[0167] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료 과정"은 특정 기간 동안 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하기 위해 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일 동안 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여할 수 있다. "치료 과정"은 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 첫번째 용량이 투여된 날짜에 시작하고, 마지막 용량이 투여된 날까지 진행된다. 12개월 내에 처음으로 치료 과정을 제공받는 대상체는 "초기 치료 과정"을 제공받는 것이다.

[0168] "치료 과정"이 반복될 수 있지만, 단 각각의 치료 과정 사이에 화합물 (1) 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 투여되지 않는 시간 간격 (예를 들어, 초기 치료 과정의 종료로부터 적어도 4주, 적어도 6주, 또는 적어도 8주)이 있다. "후속 치료 과정"은 대상체가 초기 치료 과정을 제공받은 후에 대상체에 대해 수행되는 치료 과정을 지칭한다 (예를 들어, 치료 과정의 반복). 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기

간에 걸쳐 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정이 수행된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 대상체에 대해 1, 2 또는 3회의 치료 과정을 수행할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 치료 과정 (예를 들어, 후속 치료 과정)은 우울증 증상의 재발에 반응하여 반복될 수 있다. 우울증 증상의 재발은 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어질 수 있다. 예를 들어, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수 및/또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 우울증 증상의 평가는 초기 치료 과정의 종료로부터 12개월의 기간에 걸쳐 14일마다 수행될 수 있다.

[0169] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료 나이브"는 현재의 우울 에피소드 내에서 추가 항우울제에 의해 이전에 치료받은 적이 없는 대상체를 지칭한다. "치료 나이브"는 또한 초기 치료 과정 전 적어도 60일 내에 임의의 항우울제를 복용한 적이 없는 대상체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 "나이브 환자"이다. 용어 "나이브 환자"는 2가지 구체적인 카테고리를 지칭한다: i) 우울증 치료용 의약의 유형 또는 카테고리에 이전에 치료적으로 노출되지 않은 환자 ("일차 나이브"), 및 ii) 우울증 치료용 의약에 이전에 노출되었지만, 의사의 판단을 기반으로 하여 적절하게 긴 휴약 기간을 가진 환자 ("이차 나이브").

[0170] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단위 투여량 형태"는 화합물 (1)이 대상체에게 투여되는 형태를 지칭하기 위해 정의된다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 예를 들어 환제, 캡슐 또는 정제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량 형태는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에서 유용한 단위 투여량 형태에서 화합물 (1)의 전형적인 양은 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 55 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약, 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 또는 약 55 mg)이다.

[0171] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 투여는 인지 기능을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 인지 기능은 기억 (예를 들어, 의미론적, 에피소드성, 절차적, 프라이밍, 또는 작업); 정위; 언어; 문제 해결; 시각적 인식, 구성 및 통합; 계획; 조직적인 기술; 선택적인 주의력; 억제성 제어; 및 정보를 정신적으로 조작하는 능력을 비롯하여 이로 제한되지 않는 정신적인 일 및 기능의 집합을 지칭한다. 한 실시양태에서, 인지 기능은 기억 (예를 들어, 의미론적, 에피소드성, 절차적, 프라이밍, 또는 작업); 정위; 언어; 문제 해결; 시각적 인식, 구성 및 통합; 계획; 조직적인 기술; 선택적인 주의력; 억제성 제어; 및 정보를 정신적으로 조작하는 능력으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이다. 인지 기능의 척도에는 예를 들어 (a) 일반 지능, (b) 비언어적 지능, (c) 성취, (d) 주의력/실행 기능, (e) 기억 및 학습, (f) 시각 운동 및 운동 기능 및 (g) 언어를 측정하도록 설계된 평가 도구가 포함된다.

[0172] 인지 기능에서 예를 들어 시간 경과에 따른 또는 치료를 통한 임의의 변화는 2개 이상의 시점에서 이들 널리 확립된 시험 중 하나 이상을 이용하고, 결과를 비교함으로써 모니터링될 수 있다. 본원에서 언급된 문구 "인지 기능을 개선시키다"는 대상체가 상징적인 작업을 수행하는, 예를 들어 인지하거나, 기억하거나, 정신적 이미지를 생성하거나, 사고의 명확성을 갖거나, 알아차리거나, 추론하거나, 생각하거나 또는 판단하는 능력에서의 긍정적인 변화를 의미한다. 긍정적인 변화는 2가지 이상의 경우에 대해 임의의 상기 언급된 시험을 이용하여 측정될 수 있으며, 예를 들어 첫번째 경우는 기준선 인지 기능을 측정하고, 두번째 경우는 소정 기간 후에 (치료가 투여되었을 수 있음) 인지 기능을 측정한다.

[0173] **II. 치료 방법**

[0174] 본 개시내용은 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 방법에 의해 치료되는 주요 우울 장애의 진단 및 중증도는 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 제5판 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5)에 의해 정의된 바와 같이 특징분석될 수 있다.

[0175] 우울 장애

[0176] 우울 장애에는 파괴적 기분 조절장애 장애, 주요 우울 장애 (주요 우울 에피소드 포함), 지속적인 우울 장애 (기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물-유도된 우울 장애, 또 다른 의학적 병태로 인한 우울 장애, 다른 특정한 우울 장애, 및 상세불명의 우울 장애가 포함된다. 이들 모든 장애의 공통적인 특색은 개인이 기능하는 능력에 상당한 영향을 미치는 신체적 및 인지적 변화를 동반하는, 슬프거나, 공허하거나 또는 짜증나는 기분의 존재이다. 이들 사이의 차이점은 지속기간, 시기, 또는 추정되는 병인의 문제이다.

[0177] 주요 우울 장애는 이 장애 그룹에서 전형적인 병태를 나타낸다. 이는 정서, 인지, 및 신경영양 기능 및 에피소

드간 관해에서 명확한 변화를 수반하는 적어도 2주의 지속기간의 별개의 에피소드를 특징으로 한다 (그러나 대부분의 에피소드는 훨씬 더 오래 지속됨). 주요 우울 장애의 별개의 에피소드는 "주요 우울 에피소드" 또는 "우울 에피소드"로 지칭될 수 있다.

[0178] ***주요 우울 장애 (MDD)***

[0179] 주요 우울 장애는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0180] 일부 실시양태에서, MDD는 우울증 또는 임상적 우울증으로도 공지되어 있으며, 이는 지속적으로 슬픈 감정 및 관심 상실을 일으키는 기분 장애이다. MDD는 대상체가 느끼고, 생각하고, 행동할 수 있는 방식에 대해 영향을 미치고, 다양한 감정적 및 신체적 문제를 유발할 수 있다.

[0181] 일부 실시양태에서, MDD는 DSM-5에 따라 정의되고 진단되며, 예를 들어 MDD는 하기 기재된 바와 같이 기준 A에 따라 진단된다.

[0182] **기준 A**. 하기 증상 중 5가지 (또는 그 초과)가 동일한 2주 기간 동안 나타났으며, 이전 기능으로부터의 변화를 나타내고; 증상 중 적어도 하나는 (1) 우울한 기분 또는 (2) 관심 또는 즐거움의 상실이다.

[0183] 1. 주관적인 보고 (예를 들어, 슬픔, 공허함, 절망감을 느낌) 또는 타인에 의해 이루어지는 관찰 (예를 들어, 울먹이는 것으로 보임)에 의해 나타내어지는 바와 같이, 하루의 대부분, 거의 매일 우울한 기분. (참고: 어린이 및 청소년의 경우에는, 짜증나는 기분일 수 있음.)

[0184] 2. 하루의 대부분, 거의 매일, 모든 또는 거의 모든 활동에 대해 현저히 감소된 관심 또는 즐거움 (주관적인 설명 또는 관찰에 의해 나타내어짐).

[0185] 3. 다이어트를 하지 않을 때 상당한 체중 감소, 또는 체중 증가 (예를 들어, 한달 내에 체중의 5% 초과의 변화), 또는 거의 매일 식욕의 감소 또는 증가 (참고: 어린이 경우에는, 예상 체중 증가에 도달하지 못하는 것을 고려함.)

[0186] 4. 거의 매일 불면증 또는 수면과다증.

[0187] 5. 거의 매일 정신운동 초조 또는 지체 (단순히 안절부절하거나 둔화되는 주관적인 느낌이 아니라, 타인에 의해 관찰될 수 있음).

[0188] 6. 거의 매일 피로 또는 에너지 상실.

[0189] 7. 거의 매일 무가치함 또는 과도하거나 부적절한 죄책감 (망상일 수 있음)의 감정 (단순한 자기 비난 또는 아픈 것에 대한 죄책감이 아님).

[0190] 8. 거의 매일 사고력 또는 집중력의 저하, 또는 우유부단함 (주관적인 설명 또는 타인에 의한 관찰에 의해).

[0191] 9. 죽음에 대한 반복적인 생각 (단순히 죽음에 대한 두려움이 아님), 구체적인 계획없이 반복되는 자살 관념, 또는 자살 시도 또는 자살을 위한 구체적인 계획.

[0192] 하기 기재된 기준 B-E는 MDD에 대한 추가의 설명이며, MDD를 설명하거나 또는 진단하기 위해 고려될 수 있지만, 필수적인 것은 아니다.

[0193] **기준 B**. 증상은 사회적, 직업적, 또는 다른 중요한 기능 영역에서 임상적으로 유의한 고충 또는 손상을 유발한다.

[0194] **기준 C**. 에피소드는 물질의 생리학적 효과 또는 또 다른 의학적 병태로 인한 것이 아니다.

[0195] 기준 A-C는 주요 우울 에피소드를 나타낼 수 있다.

[0196] **기준 D**. 주요 우울 에피소드의 발생은 조현정동 장애, 조현병, 조현형 장애, 망상 장애, 또는 다른 특정한 및 상세불명의 조현병 스펙트럼 및 다른 정신병적 장애에 의해 더 잘 설명되지 않는다.

[0197] **기준 E**. 조증 에피소드 또는 경조증 에피소드가 전혀 없었다.

[0198] 일부 실시양태에서, 주요 우울 에피소드 (MDE)는 상기 기재된 MDD의 증상을 특징으로 하는 기간이다.

[0199] 일부 실시양태에서, MDD는 대상체에서 하나 이상의 주요 우울 에피소드 (MDE)를 특징으로 하는 임상적 과정이다.

[0200] 일부 실시양태에서, MDD는 상기 기재된 바와 같이 기준 A-C에 따라 진단된다. 일부 실시양태에서, MDD는 상기 기재된 바와 같이 기준 A-E에 따라 진단된다.

[0201] 진단 특색

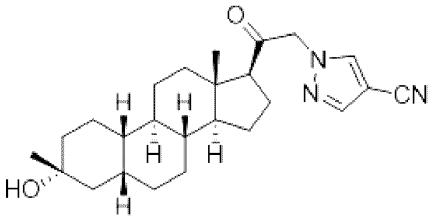
[0202] 주요 우울 장애에 대한 기준 증상은 체중 변화 및 자살 관념을 제외하고 거의 매일 나타나야 존재하는 것으로 간주된다. 우울한 기분은 거의 매일 존재하는 것 외에도 하루의 대부분 동안 존재해야 한다. 종종 불면증 또는 피로를 호소하며, 동반 우울 증상을 증명하지 못하면 과소진단하게 될 것이다. 슬픔은 처음에는 부정할 수 있지만, 인터뷰를 통해 유도될 수 있거나, 또는 표정 및 태도로부터 추론될 수 있다. 신체적 불만에 초점을 둔 개인의 경우, 임상의는 해당 불만으로 인한 고충이 특정한 우울 증상과 연관이 있는지 여부를 결정해야 한다. 피로 및 수면 장애가 높은 비율의 사례로 나타나며; 정신운동 장애는 훨씬 덜 흔하긴 하지만, 망상 또는 망상에 가까운 죄책감의 존재와 마찬가지로 전반적인 중등도가 더 크다는 것을 나타낸다.

[0203] 주요 우울 에피소드의 본질적인 특색은 우울한 기분, 또는 거의 모든 활동에서 관심 또는 즐거움의 상실이 있는 (상기 기준 A) 적어도 2주의 기간이다. 어린이 및 청소년의 경우, 기분이 슬픔이 아니라 짜증나는 것일 수 있다. 개인은 또한 식욕 또는 체중, 수면, 및 정신운동 활동에서의 변화; 감소된 에너지; 무가치함 또는 죄책감의 감정; 생각하거나, 집중하거나 또는 결정하는 것에 대한 어려움; 또는 죽음에 대한 반복된 생각 또는 자살 관념 또는 자살 계획 또는 시도를 포함하는 목록으로부터 도출된 적어도 4가지 추가 증상을 경험해야 한다. 주요 우울 에피소드에 포함되려면, 증상이 새로 나타나야 하거나 또는 에피소드가 나타나기 전에 개인의 상태와 비교하여 확실히 악화되어야 한다. 증상은 하루의 대부분 동안, 거의 매일, 적어도 연속 2주 동안 지속되어야 한다. 에피소드는 사회적, 직업적, 또는 다른 중요한 기능 영역에서 임상적으로 유의한 고충 또는 손상을 동반해야 한다. 경증 에피소드를 갖는 일부 개인의 경우, 정상적으로 기능하는 것으로 보일 수 있지만, 현저하게 증가된 노력을 필요로 한다.

[0204] 수면 장애는 수면에 대한 어려움 또는 과도한 수면의 형태를 가질 수 있다 (기준 A4). 불면증이 존재하는 경우, 이는 전형적으로 중기 불면증 (즉, 밤에 잠에서 깬 후, 다시 잠들기 어려움) 또는 말기 불면증 (즉, 너무 일찍 깨고, 다시 잠들 수 없음)의 형태를 가질 수 있다. 초기 불면증 (즉, 잠들기 어려움) 또한 발생할 수 있다. 과도한 수면 (수면과다증)을 나타내는 개인은 밤에 연장된 수면 에피소드 또는 증가된 주간 수면을 경험할 수 있다. 때때로, 개인이 치료를 요청하는 이유는 수면 장애에 대한 것이다.

[0205] 따라서, 본 발명의 한 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0206] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0207]

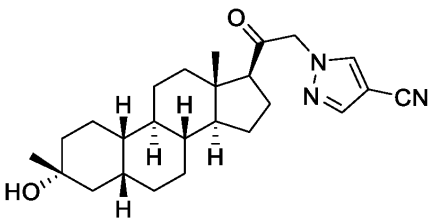
[0208] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0209] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0210] 방법을 제시한다.

[0211] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0212] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0213]

[0214] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0215] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0216] 방법을 제시한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다.

[0218] 일부 실시양태에서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 후속 치료 과정이 수행되지 않는다 (예를 들어, 0회). 일부 실시양태에서, 1회의 후속 치료 과정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 2회의 후속 치료 과정이 수행된다.

[0219] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 12개월의 기간에 걸쳐 총 1, 2 또는 3회의 치료 과정을 수행한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 (제1) 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 총 2회의 치료 과정을 수행한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 (제1) 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 총 3회의 치료 과정을 수행한다.

[0220] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주, 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 8주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 8주 간격이 있다.

[0221] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주, 약 6주, 또는 약 8주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 6주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 8주 간격이 있다.

[0222] 2회의 후속 치료 과정이 수행되는 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정 사이의 시간 간격은 초기 치료 과정과 후속 치료 과정 사이의 상기 언급된 시간 간격과 동일하며, 예를 들어, 제1 후속 치료 과정의 종료와 제2 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주, 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 8주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 제1 후속 치료 과정의 종료와 제2 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주, 약 6주, 또는 약 8주 간격이 있다.

[0223] 일부 실시양태에서, 우울증 증상의 재발은 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다.

[0224] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 약 2주의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는다.

[0225] 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 약 2주의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 약 14일

의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는다.

[0226] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 초기 치료 과정에서 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 초기 치료 과정에서 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 초기 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0227] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 각각의 후속 치료 과정에서 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 치료된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 각각의 후속 치료 과정에서 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 각각의 후속 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0228] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 투여된다.

[0229] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다.

[0230] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 2주 미만 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 2주 미만 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0231] 다른 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다.

[0232] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 15 mg 내지 약

75 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다.

[0233] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 2주 미만 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 2주 미만 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0234] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로 투여된다.

[0235] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 만성적으로 투여된다.

[0236] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 1개 이상의 캡슐로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 2개의 캡슐에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 3개의 캡슐에 걸쳐 투여된다.

[0237] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 지방-함유 음식과 함께 투여된다. 지방-함유 음식의 예에는 견과류, 땅콩 버터, 아보카도, 계란 및 치즈가 포함된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 지방-함유 음식과 함께 (예를 들어, 지방을 함유하는 저녁 식사 후 1시간 내에, 또는 지방-함유 간식과 함께) 밤에 투여된다.

[0238] 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 밤에 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 1시간 내에 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 15분 내에 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 밤에 1일 1회 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 1시간 내에 1일 1회 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 15분 내에 1일 1회 투여받는다.

[0239] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 결정질 형태는 PCT 출원 공개 번호 WO 2018/039378에 개시된 임의의 결정질 형태이며; 상기 언급된 출원의 전체 내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0240] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.7 내지 10.1 도 (2θ), 11.6 내지 12.0 도 (2θ), 13.2 내지 13.6 도 (2θ), 14.2 내지 14.6 도 (2θ), 14.6 내지 15.0 도 (2θ), 16.8 내지 17.2 도 (2θ), 20.5 내지 20.9 도 (2

θ), 21.3 내지 21.7 도 (2θ), 21.4 내지 21.8 도 (2θ), 및 22.4 내지 22.8 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.7 내지 10.1 도 (2θ), 14.6 내지 15.0 도 (2θ), 16.8 내지 17.2 도 (2θ), 20.5 내지 20.9 도 (2θ), 및 21.3 내지 21.7 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다.

[0241] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.3 내지 9.7 도 (2θ), 10.6 내지 11.0 도 (2θ), 13.0 내지 13.4 도 (2θ), 14.7 내지 15.1 도 (2θ), 15.8 내지 16.2 도 (2θ), 18.1 내지 18.5 도 (2θ), 18.7 내지 19.1 도 (2θ), 20.9 내지 21.3 도 (2θ), 21.4 내지 21.8 도 (2θ), 및 23.3 내지 23.7 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.3 내지 9.7 도 (2θ), 10.6 내지 11.0 도 (2θ), 13.0 내지 13.4 도 (2θ), 18.7 내지 19.1 도 (2θ), 및 21.4 내지 21.8 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다.

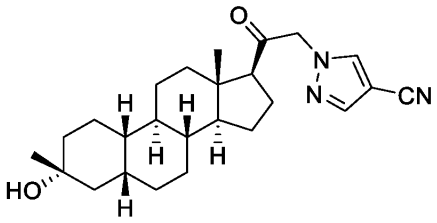
[0242] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 결정질 형태는 2가지 이상의 결정질 형태의 혼합물을 포함한다.

[0243] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 나이브이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 초기 치료 과정의 시작 전 적어도 30일 내에 임의의 항우울제 치료를 제공받은 적이 없다. 일부 실시양태에서, 대상체는 초기 치료 과정의 시작 전 적어도 60일 내에 임의의 항우울제 치료를 제공받은 적이 없다.

[0244] 일부 실시양태에서, 대상체는 초기 치료 과정의 시작 전 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용하였다.

[0245] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0246] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0247]

[0248] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

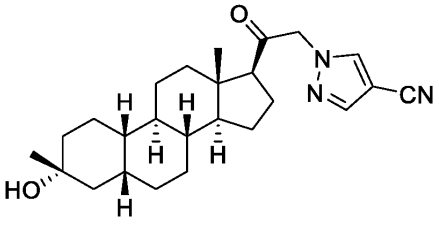
[0249] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

[0250] 여기서 대상체는 치료 나이브인

[0251] 방법을 포함한다.

[0252] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0253] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0254]

[0255] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0256] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

[0257] 여기서 대상체는 치료 나이브인

[0258] 방법을 포함한다.

[0259] 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다.

[0260] 일부 실시양태에서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 후속 치료 과정이 수행되지 않는다 (예를 들어, 0회). 일부 실시양태에서, 1회의 후속 치료 과정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 2회의 후속 치료 과정이 수행된다.

[0261] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 12개월의 기간에 걸쳐 총 1, 2 또는 3회의 치료 과정을 수행한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 (제1) 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 총 2회의 치료 과정을 수행한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 (제1) 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 총 3회의 치료 과정을 수행한다.

[0262] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주, 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 8주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 8주 간격이 있다.

[0263] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주, 약 6주, 또는 약 8주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 6주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 8주 간격이 있다.

[0264] 2회의 후속 치료 과정이 수행되는 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정 사이의 시간 간격은 초기 치료 과정과 후속 치료 과정 사이의 상기 언급된 시간 간격과 동일하며, 예를 들어, 제1 후속 치료 과정의 종료와 제2 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 4주, 적어도 약 6주, 또는 적어도 약 8주 간격이 있다. 일부 실시양태에서, 제1 후속 치료 과정의 종료와 제2 후속 치료 과정의 시작 사이에 약 4주, 약 6주, 또는 약 8주 간격이 있다.

[0265] 일부 실시양태에서, 우울증 증상의 재발은 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다.

[0266] 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 약 2주의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 초기 치료 과정은 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는다.

[0267] 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 약 2주 또는 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 약 2주의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 약 14일의 지속기간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 후속 치료 과정은 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는다.

[0268] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 초기 치료 과정에서 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 초기 치료 과정에서 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 초기 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0269] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 각각의 후속 치료 과정에서 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 치료된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한

염은 각각의 후속 치료 과정에서 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 각각의 후속 치료 과정에서 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0270] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 투여된다.

[0271] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다.

[0272] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 2주 미만 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 2주 미만 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0273] 다른 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다.

[0274] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물

(1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 1일 1회 투여된다.

[0275] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 2주 또는 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 2주 미만 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 2주 미만 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 2주 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여된다.

[0276] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로 투여된다.

[0277] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 만성적으로 투여된다.

[0278] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 1개 이상의 캡슐로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 2개의 캡슐에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 3개의 캡슐에 걸쳐 투여된다.

[0279] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 지방-함유 음식과 함께 투여된다. 지방-함유 음식의 예에는 견과류, 땅콩 버터, 아보카도, 계란 및 치즈가 포함된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 지방-함유 음식과 함께 (예를 들어, 지방을 함유하는 저녁 식사 후 1시간 내에, 또는 지방-함유 간식과 함께) 밤에 투여된다.

[0280] 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 밤에 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 1시간 내에 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 15분 내에 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 밤에 1일 1회 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 1시간 내에 1일 1회 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 15분 내에 1일 1회 투여받는다.

[0281] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 화합물 (1)은 PCT 출원 공개 번호 WO 2018/039378에 개시된 임의의 결정질 형태이며; 상기 언급된 출원의 전체 내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0282] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.7 내지 10.1 도 (2θ), 11.6 내지 12.0 도 (2θ), 13.2 내지 13.6 도 (2θ), 14.2 내지 14.6 도 (2θ), 14.6 내지 15.0 도 (2θ), 16.8 내지 17.2 도 (2θ), 20.5 내지 20.9 도 (2θ), 21.3 내지 21.7 도 (2θ), 21.4 내지 21.8 도 (2θ), 및 22.4 내지 22.8 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.7 내지 10.1 도 (2θ), 14.6 내지 15.0 도 (2θ), 16.8 내지 17.2 도 (2θ), 20.5 내지 20.9 도 (2θ), 및 21.3 내지 21.7 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다.

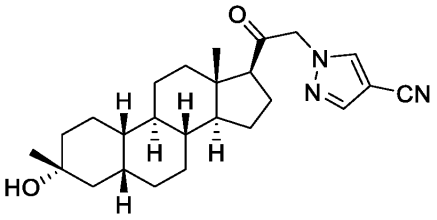
[0283] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.3 내지 9.7 도 (2θ), 10.6 내지 11.0 도 (2θ), 13.0 내지 13.4 도 (2θ), 14.7 내지 15.1 도 (2θ), 15.8 내지 16.2 도 (2θ), 18.1 내지 18.5 도 (2θ), 18.7 내지 19.1 도 (2θ), 20.9 내지 21.3 도 (2θ), 21.4 내지 21.8 도 (2θ), 및 23.3 내지 23.7 도 (2θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 9.3 내지 9.7 도 (2θ), 10.6 내지 11.0

도 (2Θ), 13.0 내지 13.4 도 (2Θ), 18.7 내지 19.1 도 (2Θ), 및 21.4 내지 21.8 도 (2Θ)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태이다.

[0284] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 결정질 형태는 2가지 이상의 결정질 형태의 혼합물을 포함한다.

[0285] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0286] (i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0287]

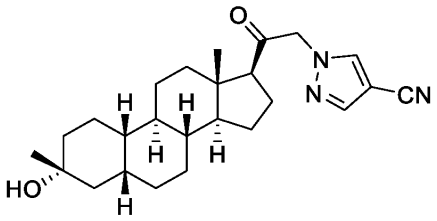
[0288] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0289] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0290] 방법을 포함한다.

[0291] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0292] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0293]

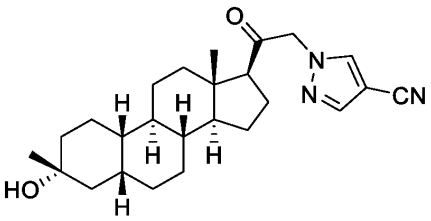
[0294] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0295] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0296] 방법을 포함한다.

[0297] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0298] (i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0299]

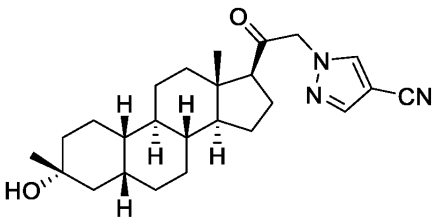
[0300] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0301] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0302] 방법을 포함한다.

[0303] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0304] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0305]

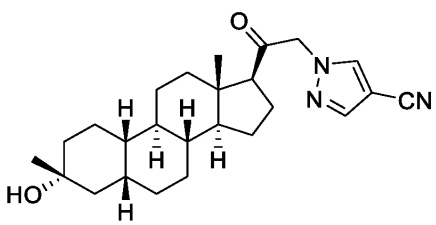
[0306] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0307] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0308] 방법을 포함한다.

[0309] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0310] (i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0311]

[0312] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을

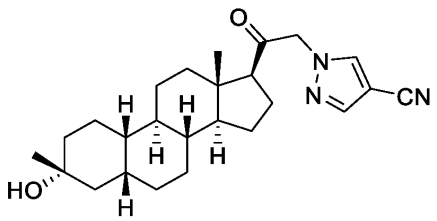
포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

[0313] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0314] 방법을 포함한다.

[0315] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0316] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0317]

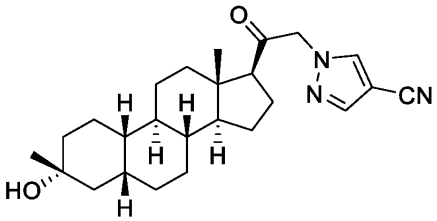
[0318] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

[0319] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0320] 방법을 포함한다.

[0321] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0322] (i) 대상체에 대해 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0323]

[0324] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 30 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

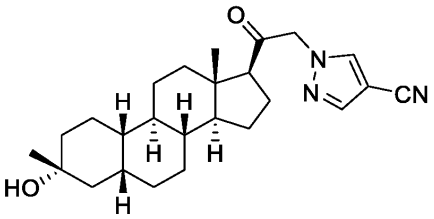
[0325] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

[0326] 여기서 대상체는 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용한 것인

[0327] 방법을 포함한다.

[0328] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0329] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0330]

[0331] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

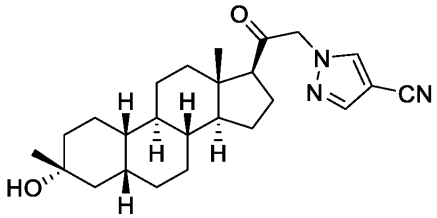
[0332] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되고,

[0333] 여기서 대상체는 적어도 60일 동안 추가 항우울제의 안정한 용량을 복용한 것인

[0334] 방법을 포함한다.

[0335] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0336] (i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0337]

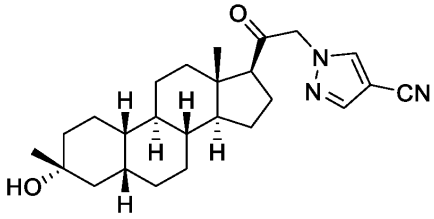
[0338] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0339] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0340] 방법을 포함한다.

[0341] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0342] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0343]

[0344] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화

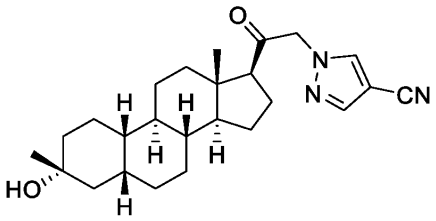
합물과 동등한 용량으로 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0345] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0346] 방법을 포함한다.

[0347] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0348] (i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0349]

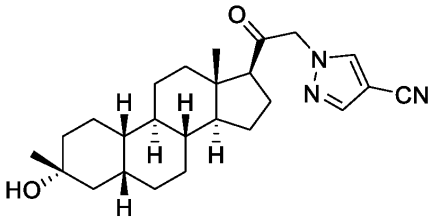
[0350] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0351] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0352] 방법을 포함한다.

[0353] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0354] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0355]

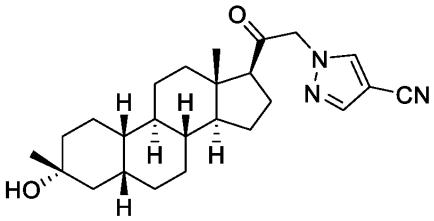
[0356] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

[0357] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0358] 방법을 포함한다.

[0359] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0360] (i) 대상체에 대해 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0361]

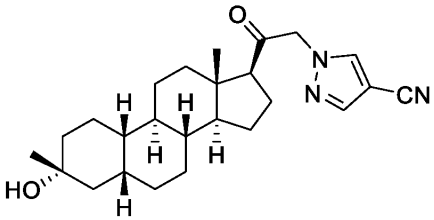
[0362] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 약 45 mg 내지 약 55 mg의 화합물 (1)을 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

[0363] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0364] 방법을 포함한다.

[0365] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애 (MDD)를 치료하는 방법으로서:

[0366] (i) 대상체에 대해 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 초기 치료 과정을 수행하는 단계:



화합물 **(1)**; 및

[0367]

[0368] (ii) 대상체에 대해 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정을 수행하며, 여기서 각각의 후속 치료 과정은 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 약 14일 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하며, 단 초기 치료 과정의 종료와 후속 치료 과정의 시작 사이에 적어도 약 6주 간격이 있고,

[0369] 여기서 0, 1 또는 2회의 후속 치료 과정은 초기 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 수행되는 것인

[0370] 방법을 포함한다.

[0371] 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다.

[0372] 일부 실시양태에서, 0 또는 1회의 후속 치료 과정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 후속 치료 과정이 수행되지 않는다 (예를 들어, 0회). 일부 실시양태에서, 1회의 후속 치료 과정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 2회의 후속 치료 과정이 수행된다.

[0373] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 12개월의 기간에 걸쳐 총 1, 2 또는 3회의 치료 과정을 수행한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 (제1) 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 총 2회의 치료 과정을 수행한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 초기 (제1) 치료 과정의 시작으로부터 12개월의 기간에 걸쳐 총 3회의 치료 과정을 수행한다.

[0374] 일부 실시양태에서, 우울증 증상의 재발은 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 우울증 증상의 재발은 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서,

대상체에서 우울증 증상의 재발은 10 이상의 PHQ-9 점수 또는 20 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타내어진다.

[0375] 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 50 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)은 약 40 mg의 용량으로 투여된다.

[0376] 다른 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 15 mg 내지 약 75 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 30 mg 내지 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 45 mg 내지 약 55 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 50 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 약 40 mg의 유리 염기 화합물과 동등한 용량으로 투여된다.

[0377] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로, 비경구로, 피내로, 척수강내로, 근육내로, 피하로, 질로, 협측으로, 설하로, 직장으로, 국소적으로, 흡입으로, 비강내로, 또는 경피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 경구로 투여된다.

[0378] 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 음식과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 지방-함유 음식과 함께 투여된다. 지방-함유 음식의 예에는 견과류, 땅콩 버터, 아보카도, 계란 및 치즈가 포함된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염은 지방-함유 음식과 함께 (예를 들어, 지방을 함유하는 저녁 식사 후 1시간 내에, 또는 지방-함유 간식과 함께) 밤에 투여된다.

[0379] 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 밤에 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 1시간 내에 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 화합물 (1), 또는 화합물 (1)의 제약상 허용가능한 염을 환자가 잠들기 전 늦어도 15분 내에 투여받는다.

[0380] 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 나이브이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 초기 치료 과정의 시작 전 적어도 30일 내에 임의의 항우울제 치료를 제공받은 적이 없다. 일부 실시양태에서, 대상체는 초기 치료 과정의 시작 전 적어도 60일 내에 임의의 항우울제 치료를 제공받은 적이 없다.

[0381] **III. 제약 조성물**

[0382] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위해 화합물 (1) ("활성 성분"으로도 지칭됨) 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 방법에서 사용하기 위해 활성 성분의 제약상 허용가능한 염 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 활성 성분 또는 활성 성분의 제약상 허용가능한 염의 유효량을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 활성 성분 또는 활성 성분의 제약상 허용가능한 염의 치료 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 (1)의 제약 조성물은 PCT 출원 공개 번호 WO 2022/020363에 개시된 임의의 제약 조성물이며; 상기 언급된 출원의 전체 내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0383] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구 (장내) 투여, 비경구 (주사에 의해) 투여, 직장 투여, 경피 투여, 피내 투여, 척수강내 투여, 피하 (SC) 투여, 정맥내 (IV) 투여, 근육내 (IM) 투여, 및 비강내 투여를 비롯하여 이로

제한되지 않는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경구로 투여된다.

[0384] 본 발명의 제약 조성물은 다양한 투약 방법을 이용하여 추가로 전달될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예를 들어 화합물의 혈중 농도를 효과적인 수준으로 상승하기키 위해 볼루스로서 제공될 수 있다. 볼루스 용량의 배치는 신체 전반에 걸쳐 원하는 활성 성분의 전신 수준에 따라 좌우되며, 예를 들어 근육내 또는 피하 볼루스 용량은 활성 성분의 느린 방출을 가능하게 하는 반면에, (예를 들어, IV 드립을 통해) 정맥으로 직접적으로 전달되는 볼루스는 훨씬 더 빠른 전달을 가능하게 하여 활성 성분의 혈중 농도를 효과적인 수준으로 신속하게 상승시킨다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 대상체의 신체에서 활성 성분의 정상 상태 농도를 유지하기 위해 예를 들어 IV 드립에 의해 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 추가로, 여전히 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 볼루스 용량으로서 먼저 투여된 후, 연속 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0385] 경구 투여용 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액, 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 더욱 일반적으로, 조성물은 정확한 투약을 용이하게 하기 위해 단위 투여량 형태로 제시된다. 용어 "단위 투여량 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 물질의 미리 결정된 양을 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여량 형태에는 액체 조성물의 미리 충전되고 미리 측정된 앰풀 또는 시린지, 또는 고체 조성물의 경우 환제, 정제, 캡슐 등이 포함된다. 이러한 조성물에서, 화합물은 일반적으로 미량 성분(약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이고, 나머지는 원하는 투약 형태를 형성하는데 도움이 되는 다양한 비히클 또는 부형제 및 가공 보조제이다.

[0386] 경구로 투여가능한, 주사가능한, 또는 국소적으로 투여가능한 조성물에 대해 상기 기재된 성분은 단지 대표적인 것이다. 다른 물질 뿐만 아니라 가공 기술 등은 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]의 파트 8에 제시되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0387] 본 발명의 조성물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질에 대한 설명은 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Science*]에서 확인할 수 있다.

[0388] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명이 주로 인간으로의 투여에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 숙련된 기술자라면 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물로의 투여 적합하다는 것을 이해할 것이다. 조성물이 다양한 동물로의 투여에 적합하도록 인간으로의 투여에 적합한 제약 조성물을 변형시키는 것은 널리 이해되어 있으며, 통상의 숙련된 수의 약리학자는 통상의 실험에 의해 이러한 변형을 설계하고/거나 수행할 수 있다. 제약 조성물의 제형 및/또는 제조에 있어서 일방적인 고려사항은 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 확인할 수 있다.

[0389] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법으로서, 주요 우울 장애를 치료하기 위해 에피소드성 투약 레지멘을 이용하여 45 mg 내지 55 mg의 화합물 (1)을 포함하는 1일 용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

[0390] 이 측면의 한 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는다. 여전히 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 2주의 지속기간을 갖는다.

[0391] 한 실시양태에서, 대상체는 에피소드성 투약 레지멘에 대한 반응을 나타내고, 반응은 기준선으로부터의 HAM-D 점수에서 약 50% 이상의 감소에 의해 나타내어진다. 한 실시양태에서, 대상체는 우울증 증상의 재발 또는 재현에 대해 평가된다.

[0392] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 복수개의 에피소드성 투약 레지멘을 포함한다. 한 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 적어도 8주 간격으로 떨어져 있다. 또 다른 실시양태에서, 1일 용량은 45 mg 내지 55 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 1일 용량은 48 mg 내지 52 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 1일 용량은 50 mg의 화합물 (1)을 포함한다.

[0393] 한 실시양태에서, 1일 용량은 대상체에게 저녁에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 1일 용량은 음식 섭취와 동시에 또는 섭취 직후에 대상체에게 투여된다.

[0394] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 포함한다:

[0395] (i) 대상체에게 45 mg 내지 55 mg의 화합물 (1)을 포함하는 1일 용량을 약 2주 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및

[0396] (ii) 우울증 증상의 재발에 반응하여 대상체에게 45 mg 내지 55 mg의 화합물 (1)을 포함하는 1일 용량을 약 2주 동안 1일 1회 재투여하며, 단 대상체에게 화합물 (1)의 투여와 대상체에게 화합물 (1)의 재투여 사이에 적어도 8주 간격이 있는 것인 단계.

[0397] 이 측면의 한 실시양태에서, 화합물 (1)은 대상체에게 2주 동안 재투여된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 화합물 (1)의 투여와 대상체에게 화합물 (1)의 재투여 사이의 간격은 8주이다. 추가의 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 한 실시양태에서, 대상체는 주요 우울 에피소드를 약 1년의 기간에 걸쳐 경험하고 있었다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 75세이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 65세이다. 한 실시양태에서, 1일 용량은 48 mg 내지 52 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 1일 용량은 50 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 1일 용량은 대상체에게 저녁에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 1일 용량은 음식 섭취와 동시에 또는 섭취 직후에 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 (1)을 포함하는 1일 용량은 캡슐의 형태이다. 한 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0398] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 키트를 사용하여 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 포함한다:

[0399] 각각 45 mg 내지 55 mg의 화합물 (1)을 포함하는 복수개의 개별 투여량 단위, 및

[0400] 에피소드성 투약 레지멘을 이용하여 대상체에게 투여량 단위를 투여하는 방법을 설명하는 지침서 세트.

[0401] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 키트를 사용하여 치료를 필요로 하는 대상체에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 포함한다:

[0402] 각각 30 mg 내지 50 mg의 화합물 (1)을 포함하는 복수개의 개별 투여량 단위, 및

[0403] 에피소드성 투약 레지멘을 이용하여 대상체에게 투여량 단위를 투여하는 방법을 설명하는 지침서 세트.

[0404] 이들 측면의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 갖는다. 한 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2주의 지속기간을 갖는다. 여전히 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 2주의 지속기간을 갖는다. 한 실시양태에서, 대상체는 주요 우울 장애로 진단받은 적이 있다. 추가의 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 한 실시양태에서, 각각의 투여량 단위는 45 mg 내지 55 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 한 실시양태에서, 각각의 투여량 단위는 48 mg 내지 52 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 각각의 투여량 단위는 50 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 각각의 투여량 단위는 40 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 한 실시양태에서, 지침서 세트에 설명된 방법은 투여량 단위를 저녁에 투여하라는 지침을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 지침서 세트에 설명된 방법은 음식 섭취와 동시에 또는 섭취 직후에 투여량 단위를 투여하라는 지침을 포함한다.

[0405] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 45 mg 내지 55 mg의 화합물 (1)을 포함하는 복수개의 투여량, 및 주요 우울 장애를 치료하기 위해 에피소드성 투약 레지멘을 이용하여 투여량을 투여하는 방법을 설명하는 지침서 세트를 포함하는 키트를 포함한다. 이 측면의 한 실시양태에서, 투여량은 화합물 (1)의 개별 투여량 단위를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 48 mg 내지 52 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 여전히 추가의 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 50 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 한 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 갖는다. 여전히 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는다. 더욱 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 2주의 지속기간을 갖는다. 한 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 한 실시

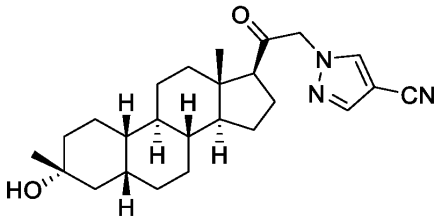
양태에서, 지침서 세트는 적합한 물질 상에 인쇄된다. 또 다른 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 캡슐 또는 정제이다. 추가의 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 크기 1, 2, 3 또는 4의 캡슐이다. 한 실시양태에서, 캡슐은 크기 1이다.

[0406] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 각각 30 mg 내지 50 mg의 화합물 (1)을 포함하는 복수개의 투여량, 및 주요 우울 장애를 치료하기 위해 에피소드성 투약 레지멘을 이용하여 투여량을 투여하는 방법을 설명하는 지침서 세트를 포함하는 키트를 포함한다. 이 측면의 한 실시양태에서, 투여량은 화합물 (1)의 개별 투여량 단위를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 45 mg 내지 55 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 48 mg 내지 52 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 여전히 추가의 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 50 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 여전히 추가의 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 40 mg의 화합물 (1)을 포함한다. 한 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 8주의 지속기간을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 6주의 지속기간을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2 내지 약 4주의 지속기간을 갖는다. 여전히 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 약 2주 또는 14일의 지속기간을 갖는다. 더욱 추가의 실시양태에서, 에피소드성 투약 레지멘은 2주의 지속기간을 갖는다. 한 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 한 실시양태에서, 지침서 세트는 적합한 물질 상에 인쇄된다. 또 다른 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 캡슐 또는 정제이다. 추가의 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 개별 투여량 단위는 크기 1, 2, 3 또는 4의 캡슐이다. 한 실시양태에서, 캡슐은 크기 1이다.

[0407] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 인지 기능을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 에피소드성 투약 레지멘을 완료한 후에 대상체에서 인지 기능을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 인지 손상을 제공하지 않는다.

[0408] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 대상체에서 주요 우울 장애를 치료하는 방법을 포함한다:

[0409] (i) 대상체에 대해 초기 투여 사이클을 수행하며, 여기서 초기 투여 사이클은 대상체에게 약 30 mg 또는 약 50 mg의 화합물 (1)을 포함하는 1일 용량을 2주의 기간 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 투약 기간에 이어서, 대상체가 화합물 (1)을 투여받지 않는 적어도 8주의 기간을 포함하는 비-투약 기간으로 본질적으로 이루어지는 것인 단계; 및



화합물 **(1)**

[0410]

[0411] (ii) 대상체에 대해 0, 1, 2, 3 또는 4회의 후속 투여 사이클을 수행하며, 여기서 각각의 후속 투여 사이클은 대상체에게 약 30 mg 또는 약 50 mg의 화합물 (1)을 포함하는 1일 용량을 2주의 기간 동안 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 투약 기간에 이어서, 대상체가 화합물 (1)을 투여받지 않는 적어도 8주의 기간을 포함하는 비-투약 기간으로 본질적으로 이루어지는 것인 단계.

[0412] 이 측면의 한 실시양태에서, 초기 투여 사이클 및 모든 후속 투여 사이클에 대한 총 시간은 1년 이하이다. 또 다른 실시양태에서, 1년 내에 4회 이하의 후속 투여 사이클이 있다. 일부 실시양태에서 대상체에게 화합물 (1)의 투여와 대상체에게 화합물 (1)의 재투여 사이에 8주 간격이 있다. 초기 투여 사이클을 제공받은 대상체에게 1회 이상의 후속 투여 사이클의 투여는 화합물 (1)의 재투여와 상호교환적으로 지칭되고, 또한 재치료와 상호교환적으로 지칭된다. 한 실시양태에서, 각각의 후속 투여 사이클은 이전 투여 사이클의 비-투약 기간 후에 우울증 증상의 재발에 반응하여 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 후속 투여 사이클을 필요로 하는 우울증 증상의 재발은 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D), 몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 또는 이들의 조합을 이용하는 대상체의 평가에 의해 결정된다. 또 다른 실시양태에서, 후속 투여 사이클을 필요로 하는 우울증 증상의 재발은 ≥20의 HAM-D 점수에 의해 결정된다. 추가의 실시양태에서, 후속 투여 사이클을 필요로 하는 우울증 증상의 재발은 추가로 ≥10의 PHQ-9 점수에 의해 결정된다. 여전히 추

가의 실시양태에서, 후속 투여 사이클을 필요로 하는 우울증 증상의 재발은 추가로 ≥28의 MADRS 점수에 의해 결정된다. 한 실시양태에서, 비-투약 기간은 적어도 10주이고, 3회 이하의 후속 투여 사이클이 대상체에 대해 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 비-투약 기간은 적어도 12주이고, 2회 이하의 후속 투여 사이클이 대상체에 대해 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 비-투약 기간은 적어도 16주이고, 1회 이하의 후속 투여 사이클이 대상체에 대해 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 비-투약 기간은 적어도 24주이며, 후속 투여 사이클이 대상체에 대해 수행되지 않는다. 일부 실시양태에서, 우울증 증상은 재발하지 않는다. 일부 실시양태에서, 초기 투여 사이클은 30 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 각각의 모든 후속 투여 사이클은 30 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 1회 이상의 후속 투여 사이클은 50 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함하고, 나머지 후속 투여 사이클은 30 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 모든 후속 투여 사이클은 50 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 초기 투여 사이클은 50 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 각각의 모든 후속 투여 사이클은 50 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 1회 이상의 후속 투여 사이클은 30 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함하고, 나머지 후속 투여 사이클은 50 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 모든 후속 투여 사이클은 30 mg의 화합물 (1)의 1일 용량을 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 우울증 치료를 위한 임의의 형태의 의약에 대한 치료 나이브이다. 추가의 실시양태에서, 대상체는 일차 나이브이다. 추가의 실시양태에서, 대상체는 이차 나이브이다. 한 실시양태에서, 대상체는 항우울제 약물을 현재 복용 중이거나 또는 최근에 복용하였다. 추가의 실시양태에서, 대상체는 초기 투여 기간의 시작 전 적어도 60일 동안 항우울제 약물의 안정한 용량을 복용하였다. 한 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 한 실시양태에서, 대상체는 주요 우울 에피소드를 약 1년의 기간에 걸쳐 경험하고 있었다. 한 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 75세이다. 추가의 실시양태에서, 대상체는 약 18 내지 약 65세이다. 한 실시양태에서, 화합물 (1)의 1일 용량은 대상체에게 저녁에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 1일 용량은 음식 섭취와 동시에 또는 섭취 직후에 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 (1)을 포함하는 1일 용량은 캡슐의 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0413] **실시예**

[0414] **실시예 1. 주요 우울 장애를 가진 성인 대상체에서 화합물 (1)을 사용하여 안전성, 내약성, 및 재치료 필요성에 대한 3상, 공개-표지, 1년 연구.**

약어	정의 또는 설명
AE	유해 사건
CGI-I	임상적 전반적 인상 - 개선
CGI-S	임상적 전반적 인상 - 중증도
C1	사이클 1
CI	신뢰 구간
C-SSRS	콜롬비아 자살 중증도 평가 척도
ECG	심전도검사
FAS	전체 분석 세트
HAM-D	해밀턴 우울증 평가 척도
HAM-A	해밀턴 불안 평가 척도
HSV	단순 포진 바이러스
ICF	피험자 동의서
LS 평균	최소 제곱 평균
MADRS	몽고메리 - 아스버그 우울증 평가 척도
MDD	주요 우울 장애
MedDRA	규제 활동에 대한 의학 사전
MMRM	혼합 효과 모델 반복 측정
PT	바람직한 용어
SAE	심각한 유해 사건
SE	표준 오차
SOC	시스템 기관 분류
TEAE	치료 응급 유해 사건

[0415]

[0416] 일차 목적: 1년 기간에 걸쳐 주요 우울 에피소드 (MDE)를 현재 경험하고 있는 주요 우울 장애 (MDD)를 가진 성인에서 화합물 (1)에 의한 초기 치료 및 재치료(들)의 안전성 및 내약성을 결정하기 위해.

[0417] 이차 목적: 1년 기간에 걸쳐 MDE를 현재 경험하고 있는 MDD를 가진 성인에서 초기 치료 후 화합물 (1)에 의한 재치료의 필요성을 평가하고, 1년 기간에 걸쳐 MDE를 현재 경험하고 있는 MDD를 가진 성인에서 초기 2주 치료 기간 후 화합물 (1)에 의한 초기 치료 및 재치료(들)의 반응을 평가하기 위해.

[0418] 일차 종점: 유해 사건/심각한 유해 사건의 발생률 및 중증도에 의해 평가되는 화합물 (1)에 의한 초기 치료 및 화합물 (1)에 의한 재치료의 안전성 및 내약성; 임상 실험실 측정, 바이탈 사인, 및 심전도 (ECG)의 기준선으로부터의 변화; 및 1년에 걸쳐 콜롬비아(Columbia) 자살 중증도 평가 척도 (C-SSRS)를 이용한 자살 관념 및 거동. 유해 사건/심각한 유해 사건의 발생률 및 중증도에 의해 평가되는 화합물 (1)에 의한 초기 치료 및 화합물 (1)에 의한 재치료의 안전성 및 내약성; 임상 실험실 측정, 바이탈 사인, 및 심전도 (ECG)의 기준선으로부터의 변화; 및 콜롬비아 자살 중증도 평가 척도 (C-SSRS)를 이용한 자살 관념 및 거동.

[0419] 이차 종점: 하기에 의해 평가되는 화합물 (1)에 의한 재치료에 대한 필요성: 첫번째 재치료까지의 시간 (카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선), 재치료에 대한 요건을 달성하는 대상체의 수, 각각의 대상체에 대한 재치료 사이클의 수, 하기에 의해 평가되는 초기 치료 및/또는 재치료의 반응: 각각의 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간의 종료 시 17-항목 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D) 총 점수에서 기준선으로부터의 변화, 각각의 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간의 종료 시 기준선으로부터의 HAM-D 점수에서 ≥50% 감소로 정의되는 HAM-D 반응, 각각의 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간의 종료 시 HAM-D 총 점수 ≤7로 정의되는 HAM-D 관해, 각각의 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간의 종료 시 "많이 개선된" 또는 "매우 많이 개선된"으로 정의되는 임상적 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 반응, 각각의 14일 치료 (초기 및/또는 재치료) 기간의 종료 시 임상적 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수에서 기준선으로부터의 변화.

[0420] 연구 집단: 대상체는 스크리닝 시 및 1일차에 (투약 전) 18-75세이고, MADRS 총 점수 ≥28 및 HAM-D 총 점수 ≥20으로 주요 우울 장애 (MDD)로 진단되었다.

[0421] 치료 그룹: 30 mg 및 50 mg 용량 그룹은 등록 시점별로 분리되었다. 연구는 2가지 코호트로 구성된다: 하나는 시작 용량으로서 화합물 (1) 30 mg을 사용하고 (30 mg 코호트; n=725), 초기 코호트는 시작 용량으로서 화합물 (1) 50 mg을 사용함 (50 mg 코호트; n=199). 화합물 (1) 30 mg을 제공받는 환자는 20 mg으로 용량 감소될 수 있고, 화합물 (1) 50 mg을 제공받는 환자는 40 mg으로 용량 감소될 수 있다 (내약성을 기반으로 하여). 모든 코호트에서, 화합물 (1)은 경구 요법으로서 환자에 의해 14일 동안 음식과 함께 밤에 1회 자가 투여된다.

[0422] 연구 설계

[0423] 연구는 최대 28일의 스크리닝 기간, 14일 치료 기간, 및 최대 1년의 추적조사를 갖는다. 도 1은 연구 개요이다.

[0424] 스크리닝 기간은 스크리닝 방문 시 피험자 동의서 (ICF)에 서명하는 것으로 시작되고; ICF는 임의의 스크리닝 활동을 시작하기 전에 서명되어야 한다. MDD의 진단은 자격을 갖춘 의료 전문가에 의해 수행되는 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼에 대해 구조화된 임상 인터뷰, 제5판 (Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) 임상 실험 버전 (SCID-5-CT)에 따라 이루어져야 한다. 대상체는 MADRS, HAM-D, 및 CGI-S의 완료를 비롯하여 적격성을 결정하기 위해 스크리닝 방문 시에 예비 스크리닝 절차를 거칠 것이다.

[0425] 대상체가 1일차 전 적어도 60일 동안 안정한 용량을 복용하고, 추적조사 기간에 걸쳐 (42일차) 안정한 용량을 계속 복용하는데 동의한 경우에는 항우울제가 허용되었다. 잠재적으로 효능 또는 안전성 종점에 영향을 미칠 수 있는 새로운 항우울제 또는 임의의 다른 약물의 시작이 스크리닝과 42일차 평가 완료 사이에는 허용되지 않았다.

[0426] 적격한 대상체는 집에서 식사와 함께 저녁에 복용되는 화합물 (1)을 제공받았다. 치료 사이클 1에서 15일차에 HAM-D 총 점수에서 적어도 50%의 감소를 나타낸 대상체, 즉, 반응자는 연구를 계속하도록 허용되었고; 다른 대상체는 14-일 추적조사 후에 (28일차) 종료되었다.

[0427] 관찰 기간을 계속한 대상체는 2주마다 PHQ-9 평가를 통해 원격으로 모니터링되었다. 임의의 평가에서 PHQ-9 점수가 >=10인 경우에는, 점수가 10 미만으로 떨어질 때까지 또는 대상체가 후속 사이클에서 화합물 (1)을 투약받을 때까지 (둘 중 더 빠를 때까지) PHQ-9 평가가 매주로 전환되었다. 대상체는 PHQ-9 점수 >=10일 때 1주 내에 HAM-D 평가를 위해 현장으로 돌아와야 했고; HAM-D 총 점수가 >=20이고, 화합물 (1)의 마지막 용량 이후로 적어도 56일이 경과한 경우에는, 화합물 (1)의 또 다른 투약 사이클이 시작되었다. 임의의 이들 기준이 충족되지

않았다면, 대상체는 해당 시점에 화합물 (1)로 치료받을 수 없었다. PHQ-9 >=10의 촉발없이 대상체는 8주마다 클리닉에 방문해야 했다. 대상체는 1년 내에 최대 5회 사이클의 치료를 받을 수 있었다. 도 2는 연구의 적격성 기준을 도시한다.

[0428] 도 3은 투약 코호트의 흐름 차트이다.

[0429] 50 mg의 도입 시점에서, 과거 사이클에서 30 mg으로 치료받은 대상체는 다음 치료 사이클에서 50 mg으로 전환되었다.

[0430] 대상체의 안전성 및/또는 내약성이 보증된다면, 임의의 치료 사이클에서 30 mg에서 20 mg으로 또는 50 mg에서 40 mg으로의 용량 감소가 허용되었다. 추가로, 대상체가 임의의 사이클에서 50 mg에서 40 mg으로 용량 감소되었다면, 다음 치료 사이클의 경우에는 연구자는 대상체가 50 mg 또는 40 mg으로 시작하도록 선택하였다. 30 mg에서 20 mg으로 용량 감소된 대상체는 다음 치료 사이클에서 여전히 30 mg으로 시작하였다.

[0431] 항우울제 사용은 프로토콜에서 규정된 특정한 규칙에 따라 치료 사이클 사이에서 수정될 수 있다.

[0432] 주요 포함 기준: 스크리닝 시 및 1일차에 (투약 전) ≥4주 동안 존재하는 증상, 및 HAM-D17 총 점수 ≥20 및 MADRS 총 점수 ≥28으로 MDD로 진단된 18-75세의 여성 및 남성 환자. 항우울제를 복용 중인 환자는 첫번째 치료 사이클에 걸쳐 계속할 의도로 1일차 전 ≥60일 동안 동일한 투여량으로 이들 약물을 복용해야 했다.

[0433] 주요 제외 기준: 활동성 정신병, 자살 시도 또는 현재 MDD 에피소드와 연관된 자살 위험, 양극성 장애, 조현병 및/또는 조현정동 장애의 병력, 또는 치료-내성 우울증 (적어도 4주의 치료 동안에 현재 MDE 내에서 2가지 상이한 부류의 항우울제 (항정신병약 제외)의 적절한 용량에 의한 치료에도 불구하고 지속적인 우울 증상으로 정의됨).

[0434] 샘플 크기의 결정: 샘플 크기는 공식적인 샘플 크기 계산을 기반으로 하지 않았다. 적어도 450명의 대상체가 24주 연구를 완료하고, 적어도 150명의 대상체가 56주에 걸쳐 완료하도록 900명 대상체의 샘플 크기가 선택되었다.

[0435] 대상체가 제공받은 상이한 용량에 속하는 코호트는 다음과 같이 정의되었다:

[0436] **50 mg 코호트**: 이 코호트는 50 mg으로 치료를 시작하였고, 50 mg으로만 재치료를 제공받은 대상체를 포함한다.

[0437] **30 mg 코호트**: 이 코호트는 재치료에서 그들이 제공받은 용량과 무관하게 30 mg으로 치료를 시작한 대상체를 포함한다.

[0438] **저용량 코호트**: 이 코호트는 30 mg으로 치료를 시작하였고, 30 mg으로만 재치료를 제공받은 대상체를 포함한다.

[0439] **용량 전환 코호트**: 이 코호트는 30 mg으로 초기 치료 및 50 mg으로 적어도 1회의 후속적인 재치료를 제공받은 대상체를 포함한다.

[0440] **연구 기간 X**: 사이클 X에서 화합물 (1)의 첫번째 용량 날짜에 시작하고, 다음 사이클에서 첫번째 용량 하루 전까지 진행된다. 일부 실시양태에서, X는 1 내지 5의 임의의 수이다.

[0441] **치료 기간 X**: 사이클 X에서 화합물 (1)의 첫번째 용량 날짜에 시작하고, 사이클 X에서 마지막 용량 후 1일까지 진행된다. 일부 실시양태에서, X는 1 내지 5의 임의의 수이다.

[0442] **치료 사이클 X**: 사이클 X에서 화합물 (1)의 첫번째 용량 날짜에 시작하고, 사이클 X에서 마지막 용량 후 14일까지 진행된다. 치료 사이클은 C1-C5로 표시될 수 있다.

[0443] **관찰 기간 X**: 치료 사이클 X가 종료된 다음 날부터 시작하고, 다음 치료 사이클이 시작되기 하루 전까지 진행된다. 일부 실시양태에서, X는 1 내지 5의 임의의 수이다.

[0444] 상기 언급된 내용을 이용하여, 연구 기간 1의 경우, 30 mg 코호트는 저용량 코호트 및 용량 전환 코호트의 조합 그룹과 본질적으로 동일하였다. 725명의 대상체는 30 mg 코호트에서 투약받았고 (저용량 코호트에서 n=645 및 용량 전환 코호트에서 n=80), 199명의 대상체는 50 mg 코호트에서 투약받았다. 30 mg 코호트는 1년 추적조사를 완료하였다.

[0445] 분석 세트: 안전성 세트는 연구 약물을 투여한 모든 대상체로서 정의되었다. 기간별 안전성 세트는 상응하는 치료 사이클에서 연구 약물을 투여받은 안전성 세트의 대상체를 포함한다. 전체 분석 세트 (FAS)는 치료 사이클 1에서 15일차에 HAM-D 반응을 가진 안전성 세트의 모든 대상체로서 정의되었으며, 연구 중단 날짜 (존재하는

경우)는 치료 사이클 1의 종료 후였다. (치료 사이클 X 반응자는 치료 사이클 X에서 15일차 HAM-D 총 점수가 기준선으로부터 적어도 50% 감소를 나타낸 안전성 세트 대상체였다. 치료 사이클 X에서 15일차 HAM-D 총 점수가 누락된 경우에는, 대상체가 비반응자로 간주되었다.)

[0446] 용량 전환 코호트는 치료 사이클 1에서 1일차에 30 mg을 제공받았고, 후속적인 재치료 사이클에서 1일차에 50 mg을 제공받은 안전성 세트의 모든 대상체로서 정의되었다.

[0447] **통계 분석**

[0448] 가능한 경우에는 언제나, 화합물 (1) 전체 코호트로서 함께 모든 코호트 외에도 데이터를 모든 코호트에 대해 별도로 나타내었다. 용량 전환 코호트의 경우에는, 데이터를 연구 기간, 치료 사이클 X, 특정한 기간에 용량 분배당 제공된 1일차 용량, 뿐만 아니라 화합물 (1) 전체 (제공받은 용량과 무관함)에 대해 나타내었다. 모든 제시는 계획된 치료에 대한 고려없이 제공받은 치료를 기반으로 하여 나타내었다.

[0449] 각각의 사이클에서 투약받은 대상체의 수 및 정확히 X의 치료 사이클을 투약받은 대상체의 수를 비롯하여 대상체의 배치가 제공되었다. 치료 사이클 1에 대한 HAM-D 총 점수, HAM-D 반응 및 관해의 기술 통계는 치료 사이클 1에서 투약받은 대상체에 대해 제공되었다 (안전성 세트). HAM-D 총 점수의 나머지 분석은 각각의 치료 사이클에서 투약받은 대상체에 대해 FAS를 이용한다. 각각의 연구 기간에 대해 HAM-D 총 점수에서 기준선으로부터의 LS 평균 변화의 라인 플롯은 각각의 연구 기간 및 각각의 용량 코호트에 대해 별도로 반복 측정에 대한 혼합 효과 모델 (MMRM)을 기반으로 하여 제공되었고; 상기 모델은 설명 변수로서 각각의 기간별 기준선 점수, 기준선에서 항우울제 사용 (예 또는 아니오), 평가 시점을 포함할 것이다. 각각의 사이클에서 첫번째 용량에 의해 용량 전환 코호트에 대한 HAM-D 요약이 제공되었다. 또한, 현재 및 과거 치료 사이클에 대해 사이클 X에서 투약받은 대상체에 대한 HAM-D 총 점수 요약이 제공된다. 현재 사이클에서 비반응자인 대상체에 대해 과거 사이클에 대한 15일차 반응이 제공된다. 연구 기간별 HAM-D 반응 및 관해에 대한 막대 차트가 제공되었다.

[0450] 안전성 분석을 위해, 적절한 경우 용량 전환 코호트 외에도 기간별 안전성 세트가 사용되었다. 치료 기간은 연구 기간에서 첫번째 용량부터 마지막 용량 날짜 + 1일까지로 정의된다. 치료 사이클은 연구 기간에서 첫번째 용량 날짜부터 마지막 용량 후 14일까지로 정의된다. 유해 사건은 하기에 대해 용량 코호트별로 분석되었다:

[0451] 1. TEAE을 가진 대상체의 수 및 백분율, 치료 사이클 기간, 치료 기간, 치료 후 기간에 대한 TEAE, 최대 중증도에 의한 TEAE, 연구 약물 중단 또는 용량 감소를 유발하는 TEAE, 심각한 TEAE (전체 뿐만 아니라 연구 기간별)를 비롯한 치료 응급 유해 사건의 개요.

[0452] 2. SOC 및 PT에 의한 치료 사이클 기간 AE - 연구 기간별, 및 용량 전환 코호트를 이용하는 연구 기간의 첫번째 용량별.

[0453] 3. SOC/PT 및 최대 중증도에 의한 치료 사이클 기간 AE - 연구 기간별, 및 용량 전환 코호트를 이용하는 연구 기간의 첫번째 용량별.

[0454] 4. SOC/PT에 의한 연구 약물 철회를 유발하는 TEAE.

[0455] 5. SOC/PT에 의한 연구 약물의 용량 감소를 유발하는 TEAE.

[0456] 6. SOC/PT에 의한 치료 사이클 기간 심각한 TEAE - 연구 기간별, 및 용량 전환 코호트를 이용하는 연구 기간의 첫번째 용량별.

[0457] **실시예 2. 실시예 1로부터의 결과 - 탑라인 결과.**

[0458] 이 실시예 2에 사용된 데이터는 30 mg 용량으로 연구를 시작한 마지막 대상체의 연구 완료 날짜인 컷오프 날짜가 있는 데이터였다. 50 mg 코호트의 모든 대상체는 이 컷오프 날짜 시점에서 28일의 치료 사이클 1을 완료하였지만, 일부는 임의의 재치료에 적격하도록 충분히 오랫동안 연구에 참여하지 않았다. 컷오프 날짜인 이 날짜 시점에, 50 mg 코호트에서 1명의 대상체만이 치료 사이클 3 (초기 사이클 포함)에서 투약받았다.

[0459] 도 4a 및 4b의 다이어그램은 대상체의 흐름의 개요를 제공한다.

[0460] **결과**

[0461] *일차 종점-안전성*

[0462] 하기 용량 코호트에서 유사한 비율의 대상체가 치료 응급 유해 사건 (TEAE)을 보고하였다: 50 mg 코호트: 62.8% (125/199); 30 mg 코호트: 68.0% (493/725); 저용량 코호트: 67.6% (436/645); 용량 전환 코호트: 71.3%

(57/80)

[0463] 임의의 용량 코호트에서 대상체의 5% 초과에서 발생한 TEAE가 하기 표에 제공된다.

[0464] **표 1. 대상체의 5% 초과에서 발생한 TEAE**

	50mg 코호트 (N=199)	**저용량 코호트 (N=645)**	**용량 전환 코호트 (N=80)**
두통	20 (10.1%)	90 (14.0%)	13 (16.3%)
졸림	29 (14.6%)	76 (11.8%)	10 (12.5%)
어지럼증	30 (15.1%)	47 (7.3%)	7 (8.8%)
진정	18 (9.0%)	29 (4.5%)	11 (13.8%)
설사	4 (2.0%)	43 (6.7%)	11 (13.8%)
구강 건조	7 (3.5%)	40 (6.2%)	3 (3.8%)
오심	11 (5.5%)	25 (3.9%)	3 (3.8%)
상기도 감염	1 (0.5%)	52 (8.1%)	5 (6.3%)
불면증	10 (5.0%)	31 (4.8%)	5 (6.3%)
요통	0	18 (2.8%)	5 (6.3%)
관절통	1 (0.5%)	14 (2.2%)	5 (6.3%)
피로	5 (2.5%)	27 (4.2%)	8 (10.0%)

[0465]

[0466] 지금까지 화합물 (1) 50 mg을 제공받은 대상체에서 전반적 안전성 관찰은 30 mg에서 관찰된 안전성 결과와 비슷하고, 두 용량 모두 화합물 (1)의 공지된 안전성 프로파일에서 벗어나지 않는다.

[0467] TEAE의 대부분은 모든 용량 코호트에서 경증 내지 중등도였으며, 모든 용량 코호트에 걸쳐 유사한 발생률을 가졌다.

[0468] **표 2. 모든 용량 코호트에서 TEAE 중증도**

		30 mg 코호트		
	50 mg 코호트 (N=199)	**저용량 코호트 (N=645)**	**용량 전환 코호트 (N=80)**	**30 mg 코호트 (N=725)**
경증	45 (22.6%)	187 (29.0%)	13 (16.3%)	200 (27.6%)
중등도	65 (32.7%)	212 (32.9%)	36 (45.0%)	248 (34.2%)
중증	15 (7.5%)	37 (5.7%)	8 (10.0%)	45 (6.2%)

[0469]

[0470] 연구 약물 중단을 유발하는 TEAE를 보고하는 대상체의 퍼센트는 50 mg 코호트에서 6.5% (13/199), 저용량 코호트에서 2.8% (18/645) 및 용량 전환 코호트에서 1.3% (1/80)였다.

[0471] 연구로부터 철회를 유발하는 TEAE를 보고하는 대상체의 퍼센트는 50 mg 코호트에서 7.0% (14/199), 저용량 코호트에서 4.8% (31/645) 및 용량 전환 코호트에서 1.3% (1/80)였다.

[0472] 용량 감소를 유발하는 TEAE를 보고하는 대상체의 퍼센트는 50 mg 코호트에서 17.1% (34/199)였으며, 사이클 1에서는 2명을 제외한 모두, 사이클 2에서는 2/26명이었다. 저용량 코호트에서: 전체 5.0% (32/645): 각각 사이클 1에서 3.4% (22/645), 사이클 2에서 4.4% (9/206), 사이클 3에서 2.3% (2/86), 사이클 4에서 0 (0/43) 및 사이클 5에서 10% (2/20). 용량 전환 코호트에서: 전체 15.0% (12/80): 30 mg을 투여하는 동안 사이클 1 및 사이클 2에서 각각 2.5% (3/80); 50 mg으로 전환하는 동안 사이클 3에서 4.2% (3/71), 사이클 4에서 3.8% (2/53), 사이클 5에서 17.4% (4/23). 졸림, 어지럼증, 진정 및 두통은 용량 감소를 유발하는 가장 일반적인 AE이다.

[0473] *이차 종점-효능*

[0474] **표 3. 15일차에 HAM-D 총 점수에서의 변화 (안전성 세트)**

	모든 안전성 세트*		기준선 HAM-D >=24		기준선 HAM-D >=26	
	50mg 코호트 (N=199)	30mg 코호트	50mg 코호트	30mg 코호트 (N=458)	50mg 코호트 (N=85)	30mg 코호트 (N=327)
15일차에 n	185	687	118	433	80	308
평균 ± SD CFB	-16.0 ± 6.04	-15.2 ± 7.07	-17.4 ± 6.05	-16.9 ± 7.34	-18.2 ± 5.89	-17.6 ± 7.77
평균 ± SD % CFB	- 63.6 ± 22.70	- 60.0 ± 25.61	- 64.1 ± 21.73	- 60.9 ± 25.50	- 64.3 ± 20.17	- 60.6 ± 26.28
반응	149 (80.5%)	505 (73.5%)	94 (79.7%)	319 (73.7%)	64 (80.0%)	220 (71.4%)
관해	80 (43.2%)	276 (40.2%)	44 (37.3%)	164 (37.9%)	27 (33.8%)	113 (36.7%)

[0475]

[0476] * 등록하고 (HAM-D>=20, MADRS>=28) 투약받은 모든 대상체

[0477] 15일차에, 30 mg 코호트의 경우, 기준선으로부터의 평균 변화는 -15.2 ± 7.1 (n=687)였고; 505명 (73.5%) 환자는 반응을 달성하였고, 276명 (40.2%)은 관해를 달성하였다 (HAM-D ≤7). 50 mg 코호트에서 초기 치료 과정의 15일차에, 기준선으로부터의 평균 HAM-D 변화는 -16 ± 6.0였고; 149/185명 (80.5%)은 반응을 달성하였고, 80/185 (43.2%)명은 관해를 달성하였다. 연구 기간 1에서 시간 경과에 따른 HAM-D 총 점수의 변화 (안전성 세트)는 도 5에 제시되어 있다. 초기 HAM-D 반응 및 관해는 각각 도 6a 및 6b에 제시되어 있다.

[0478] 표 4는 안전성 세트에서 재치료의 요약을 제시한다.

[0479] **표 4. 재치료의 요약 (안전성 세트)**

	50mg 코호트 (N=199)	30mg 코호트 (N=725)	저용량 (N=645)
반응자로서 C1을 완료한 대상체의 수 (FAS)	146	489	409
적어도 1 사이클 더 재치료하는데 적격함 [1]	122	472	392
적어도 1 사이클 더 재치료할 자격을 갖춤 [2, 3]	36 (29.5%)	305 (64.6%)	225 (57.4%)
적어도 1 재치료 사이클에서 투약됨 [3]	26 (21.3%)	279 (59.1%)	199 0.8%)

[0480]

[0481] [1] 재치료에 적격하다는 것은 대상체가 치료 사이클 1을 완료하였고, 마지막 용량 날짜 후 56일 내에 연구를 중단하지 않았음을 의미한다.

[0482] [2] 재치료할 자격을 갖췄다는 것은 대상체가 재치료에 적격하고, 재치료 전에 HAM-D 총 점수 >=20을 가졌음을 의미한다.

[0483] [3] 백분율은 재치료에 적격한 대상체 수를 분모로 사용한다.

[0484] **표 5. 재치료 사이클별 대상체의 수 (%)**

		30mg 코호트		
	50mg 코호트 (N=146)	저용량 (N=409)	용량 전환 (N=80)	30mg 코호트 (N=489)
재치료 없음 (사이클 1)	120 (82.2%)	210 (51.3%)	0	210 (42.9%)
단지 1회 재치료 (사이클 2)	25 (17.1%)	116 (28.4%)	9 (11.3%)	125 (25.6%)
단지 2회 재치료 (사이클 3)	1 (0.7%)	40 (9.8%)	18 (22.5%)	58 (11.9%)
단지 3회 재치료 (사이클 4)	NA	23 (5.6%)	30 (37.5%)	53 (10.8%)
단지 4회 재치료 (사이클 5)	NA	20 (4.9%)	23 (28.8%)	43 (8.8%)

[0485]

[0486] 표 5에 제시된 바와 같이, 환자의 대부분 (68.5%)은 30 mg 코호트에서 12개월 추적조사 기간에 걸쳐 화합물 (1)에 의한 단지 1 또는 2회 치료만을 제공받았다.

[0487] 대상체당 1년 추적조사에 걸쳐 평균 (범위) 재치료 횟수는 저용량 코호트의 경우 0.8 (0-4), 용량 전환 코호트의 경우 2.8 (1 - 4)였다. 전체적으로, 30 mg 코호트에서, 평균 재치료 횟수는 1.2 (0-4)였다. 재치료률은 기존 항우울제 요법의 존재 및 부재 시에 유사하였다. 이 보고 시점에서, 50 mg 코호트의 대상체는 6개월이 넘게 연구에 참여하지 않았으며, 대부분 (n=114)은 3개월 미만 동안 추적조사되었고, 1명의 대상체만이 1회 초과의 재치료를 제공받았다.

[0488] **표 6. 재치료 사이의 시간차 (일)**

		각각의 사이클에서 투약받은 대상체의 수	평균 (SD)	중앙값	범위 (Min - Max)
사이클 2	50mg	26	70.5 (18.52)	62.5	58 - 122
	저용량	199	99.5 (52.15)	78	58 - 297
사이클 3	50mg	1	58 (NA)	58	58 - 58
	저용량	83	87.2 (34.97)	72	52 - 217
사이클 4	50mg	NA	NA	NA	NA
	저용량	43	72.1 (17.67)	65	57 - 113
사이클 5	50mg	NA	NA	NA	NA
	저용량	20	63.2 (7.42)	60.5	58 - 86

[0489]

[0490] 이전 치료 사이클의 기준선에서 항우울제 사용별 재치료 사이의 시간차 (일)가 표 7에 제시되어 있다. 항우울제의 사용은 재치료 사이의 시간 길이에 큰 차이를 만들지 않았다.

[0491] **표 7. 이전 사이클의 기준선에서 항우울제 사용 (저용량 코호트)**

사이클 X에서 투약됨, N=	사이클 X -1의 기준선에서 ATD 사용 =			
	예		아니오	
	N	평균 (SD)	N	평균 (SD)
사이클 2, N=199	75	103.3 (56.26)	124	97.2 (49.59)
사이클 3, N=83	38	85.9 (32.14)	45	88.4 (37.52)
사이클 4, N=43	20	71.1 (17.21)	23	73.0 (18.40)
사이클 5, N=20	10	64.5 (10.09)	10	61.9 (3.28)

[0492]

[0493] 저용량 코호트에서 치료 사이클별 반응률은 다음과 같다: 치료 사이클 2: 59.3% (118/199) 총 반응률. 치료 사이클 3: 57.8% (48/83) 총 반응률, 그 중 75% (36/48) 대상체는 치료 사이클 2에서 반응자였고, 치료 사이클 3에서 반응자로 유지되었다. 25% (12/483)는 재치료에 반응한 치료 사이클 2의 비반응자였다. 치료 사이클 4: 51.2% (22/43) 총 반응률, 그 중 81.8% (18/22) 대상체는 치료 사이클 3에서 반응자였고, 63.6% (14/22) 대상체는 치료 사이클 2에서 반응자였으며, 치료 사이클 4에서 반응자로 유지되었다. 18.2% (4/22) 대상체는 치료 사이클 3에서 비반응자였고, 36.4% (8/22)는 치료 사이클 4에서 재치료에 반응한 치료 사이클 2의 비반응자였다. 치료 사이클 5: 50.0% (10/20) 총 반응률, 그 중 치료 사이클 4에서 90% (9/10), 치료 사이클 3에서 80% (8/10) 및 치료 사이클 2에서 70% (7/10) 대상체는 반응자였고, 치료 사이클 5에서 반응자로 유지되었다. 1% (1/10), 20.0% (2/10) 및 30% (3/10) 대상체는 치료 사이클 4, 치료 사이클 3 및 치료 사이클 2에서 각각 비반응자였고, 치료 사이클 5에서 재치료에 반응하였다.

[0494] 도 7은 저용량 코호트에서만 치료 사이클별로 15일차에 HAM-D 반응/비반응의 막대 그래프를 제공한다 (FAS). 내부 막대는 이전 사이클에서의 반응자의 퍼센트를 나타낸다.

[0495] 도 8은 저용량 코호트에서 기간별 기준선에서 항우울제 사용별로 (예/아니오) 각각의 치료 사이클에서 15일차에 HAM-D 총 점수에서 기간별 기준선으로부터의 변화의 박스 플롯을 제공한다 (치료 사이클 1의 경우 안전성 세트, 치료 사이클 2-5의 경우 FAS).

[0496] **실시예 3. 실시예 1로부터의 결과 - 전체 결과 세트**

[0497] *대상체 배치*

[0498] 이 실시예 3에서 사용된 데이터는 30 mg 용량으로 연구를 시작한 마지막 대상체의 연구 완료 날짜인 컷오프 날짜가 있는 실시예 1의 연구로부터의 데이터였다. 이 실시예는 실시예 2로부터의 추가 결과를 제시한다.

[0499] 총 924명의 대상체는 치료 사이클 1 (C1)에서 화합물 (1)로 치료하였고, 725명의 대상체는 30 mg 코호트에서 치료하였고 (저용량 코호트에서 645명의 대상체 및 용량 전환 코호트에서 80명의 대상체), 199명의 대상체는 50 mg 코호트에서 치료하였다.

[0500] 30 mg으로 초기에 치료한 725명의 대상체 중에서, 202명 (31.3%) 대상체는 치료 사이클 1 동안에 연구로부터 조기에 철회되었거나 또는 철회하였다. 202명의 대상체 중에서 146명 (72.3%)은 15일차에 HAM-D에서 50% 감소를

충족시키지 않았기 때문에 연구를 중단하였다. 523명 (72.1%) 대상체는 치료 사이클 1을 완료하였다.

[0501] 표 8에 제시된 바와 같이, 30 mg으로 초기에 치료한 725명의 대상체 중에서, 413명 (57%) 대상체는 1년을 완료하기 전에 30 mg 코호트에서 연구로부터 조기에 철회되었다. 이들 413명의 대상체 중에서, 173명 (41.9%)은 치료 사이클 1에서 반응자 기준을 충족시키지 않았기 때문에 철회하였다. 이들 173명의 대상체 중에서 146명은 프로토콜에 따라 그들이 해야 했던 치료 사이클 1 내에 중단하였고, 추가 27명의 대상체는 치료 사이클 1을 완료한 후 치료 사이클 1에서 비반응자가 되어 연구를 중단하였다 (총 173명이 됨).

[0502] 30 mg으로 초기에 치료한 725명의 대상체 중에서, 725명의 대상체 중 489명 (67.4%) 대상체 (저용량 코호트에서 409명의 대상체 및 용량 전환 코호트에서 80명의 대상체)는 치료 사이클 1에서 반응자였고, 치료 사이클 1을 완료하였으며, 따라서 FAS에 있었다.

[0503] 용량 전환 코호트의 80명의 대상체 중에서, 치료 사이클 2에서 10명, 치료 사이클 3에서 21명, 치료 사이클 4에서 38명, 및 치료 사이클 5에서 11명의 대상체는 50 mg으로 전환하였다. 치료 사이클 3에서 50 mg으로 전환한 대상체 중 2명은 치료 사이클 4를 40 mg의 감소된 용량으로 시작하였다. 이 코호트에서 4명의 대상체는 50 mg으로 전환할 때의 사이클에서 연구로부터 철회하였으며, 여기서 1명은 치료 사이클 2 동안에 연구 치료를 중단하고, 의사의 결정으로 철회하였고; 1명은 치료 사이클 5 동안에 치료를 중단하고, 유해 사건으로 인해 철회하였고; 1명은 치료 사이클 4 동안에 동의를 철회하였고, 1명은 치료 사이클 5를 완료한 후에 철회하였지만, 스케쥴 상충으로 인해 연구 종료 방문을 완료할 수 없었다.

[0504] 50 mg 코호트에서 투약받은 199명의 대상체 중에서, 64명 (32.2%) 대상체는 데이터 컷오프 날짜까지 연구로부터 철회하였다. 연구로부터 철회한 64명의 대상체 중에서, 35명 (54.7%)은 15일차에 HAM-D에서 50% 감소를 충족하지 못하여 철회하였고, 14명 (21.9%)은 유해 사건으로 인해 철회하였다. 50 mg으로 초기에 치료한 199명의 대상체 중에서, 146명 (73.4%)은 FAS에서 카운트되었다 (치료 사이클 1에서 반응자이며, 치료 사이클 1에서 연구를 중단하지 않았음).

[0505] **표 8. 배치 - 치료 사이클 1**

	저용량 코호트 (n=645)	**50 mg 코호트 (n=199)**
투약됨 - n	645	199
철회 (치료 사이클 1)	202 (31.3%)	48 (24.1%)
비반응으로 종료*	146 (22.6%)	31 (15.6%)
유해 사건	15 (2.3%)	11 (5.5%)
추적조사에서 소실	15 (2.3%)	2 (1%)
대상체에 의한 철회	13 (2%)	3 (1.5%)
준수하지 않음	3 (0.5%)	1 (0.5%)
프로토콜 편차	4 (0.6%)	-
의사 결정	3 (0.5%)	-
기타	2 (0.3%)	-
후원자 결정	1 (0.2%)	

[0506]

[0507] *인구통계 및 기준선 특징*

[0508] 연구에 참여한 대상체의 인구통계 및 기준선 특징은 30 mg 코호트와 50 mg 코호트 사이에서 균형을 잘 이루었다. 전반적으로, 약 68%는 여성이고, 81%는 백인이고, 평균 연령은 45세 (SD: 14.13세)였다. 대상체의 약 42%는 기준선에서 항우울제를 사용하였다. 82%의 대상체는 기준선 HAMD ≥22를 가졌다.

[0509] **표 9. 인구통계 및 기준선 특징 (안전성 세트)**

	50mg 코호트 (N=199)	**30mg 코호트 (N=725)**
연령 (세), 평균 (SD)	45.0 (14.08)	45.0 (14.16)
성별, n (%)		
여성	137 (68.8%)	489 (67.4%)
남성	62 (31.2%)	236 (32.6%)
인종, n(%)		
백인	175 (87.9%)	571 (78.8%)
흑인 / 아프리카계 미국인	10 (5.0%)	115 (15.9%)
기타	14 (7.0%)	39 (5.4%)
민족		
히스패닉 / 라틴계	44 (22.1%)	176 (24.3%)
히스패닉/라틴계 아님	155 (77.9%)	549 (75.7%)
기준선에서 항우울제 사용, n (%)		
예	81 (40.7%)	304 (41.9%)
아니오	118 (59.3%)	421 (58.1%)
기준선 BMI (kg/m^2), 평균 (SD)	29.3 (5.69)	30.2 (6.75)
기준선 HAM-D 총 점수, 평균 (SD)	25.1 (3.29)	25.3 (4.09)

[0510]

[0511] **표 10. 치료 완료 및 연구 참여**

대상체의 수	**50mg 코호트 (N=199)**	저용량 **(N=645)**	용량 전환 **(N=80)**
최근 치료 사이클의 완료			
사이클 1	139	259	1
사이클 2	12	99	8
사이클 3		43	19
사이클 4		22	30
사이클 5		20	22
연구 참여의 길이			
3개월 미만 동안 연구에서 대상체의 수	114	260	0
3 내지 6개월 동안 연구에서 대상체의 수	85	81	0
6 내지 9개월 동안 연구에서 대상체의 수		41	0
9 내지 12개월 동안 연구에서 대상체의 수		164	45
12개월을 완료한 대상체의 수		99	35

[0512]

[0513] *효능 결과*

[0514] *1. HAM-D 총 점수*

[0515] **표 11. 연구 기간 1에서만 HAM-D 총 점수에서 평균 변화 및 퍼센트 변화 (안전성 세트)**

	50mg 코호트 (N=199)			**30mg 코호트 (N=725)**		
방문	**N**	**평균 CFB ± SD [1]**	**평균 % CFB ± SD**	**N**	**평균 CFB ± SD [1]**	**평균 % CFB ± SD**
기준선	199	25.1 ± 3.29		725	25.3 ± 4.09	
8일차	193	-12.3 ± 5.79	- 49.2 ± 22.41	704	-10.9 ± 6.75	- 42.9 ± 25.68
15일차	185	-16.0 ± 6.04	- 63.6 ± 22.70	687	-15.2 ± 7.07	- 60.0 ± 25.61
28일차	191	-14.6 ± 6.75	- 58.3 ± 26.05	681	-13.3 ± 8.07	- 51.9 ± 29.96
70일차	118	-13.6 ± 7.45	- 53.7 ± 28.40	384	-12.1 ± 9.12	- 46.6 ± 34.25
126일차	30	-16.3 ± 9.06	-65.2 ± 33.96	203	-15.7 ± 8.07	-62.3 ± 30.36

[0516]

[0517] [1] 기준선 행은 HAM-D 총 점수 평균 ± SD를 나타낸다.

[0518] 도 5는 연구 기간 1에 대해 HAM-D 총 점수에서 기준선으로부터의 LS 평균 (±SE) 변화의 라인 플롯을 제공한다.

[0519] 도 9는 각각의 치료 사이클에서 15일차에 기준선 HAM-D 총 점수로부터의 변화의 박스 플롯을 제공한다 (치료 사이클 1의 경우 안전성 세트, C2-C5의 경우 FAS).

[0520] 도 10은 저용량 코호트에서 기간별 기준선에서 항우울제 사용별로 (예/아니오) 각각의 치료 사이클에서 15일차에 HAM-D 총 점수에서 기간별 기준선으로부터의 변화의 박스 플롯을 제공한다 (치료 사이클 1의 경우 안전성 세트, C2-5의 경우 FAS).

[0521] *2. HAM-D 반응*

[0522] **표 12. 연구 기간 1에서만 HAM-D 반응 (안전성 세트)**

[0523]

방문	50mg 코호트 (N=199)	30mg 코호트 (N-725)
8일차	97/193 (50.3%)	295/704 (41.9%)
15일차	149/185 (80.5%)	505/687 (73.5%)
28일차	120/191 (62.8%)	372/681 (54.6%)
70일차	69/118 (58.5%)	193/384 (50.3%)
126일차	22/30 (73.3%)	144/203 (70.9%)

[0524] 도 11은 연구 기간 1에서 시간 경과에 따른 HAM-D 반응의 막대 차트를 제공한다 (안전성 세트). 도 12는 연구 기간 1에서 기준선에서 항우울제 사용별로 시간 경과에 따른 HAM-D 반응의 막대 차트를 제공한다 (안전성 세트). 도 13은 저용량 코호트에서 기간별 기준선에서 항우울제 사용별로 각각의 치료 사이클에서 15일차에 HAM-D 반응의 막대 차트를 제공한다 (안전성 세트).

[0525] *3. HAM-D 관해*

[0526] **표 13. 연구 기간 1에서만 HAM-D 관해 (안전성 세트).**

[0527]

방문	50mg 코호트 (N=199)	30mg 코호트 (N=725)
8일차	37/193 (19.2%)	125/704 (17.8%)
15일차	80/185 (43.2%)	276/687 (40.2%)
28일차	72/191 (37.7%)	222/681 (32.6%)
70일차	41/118 (34.7%)	115/384 (30.0%)
126일차	19/30 (63.3%)	96/203(47.3%)

[0528] 도 14는 연구 기간 1에서 시간 경과에 따른 HAM-D 관해의 막대 차트를 제공한다 (안전성 세트). 도 15는 연구 기간 1에서 기준선에서 항우울제 사용별로 시간 경과에 따른 HAM-D 관해의 막대 차트를 제공한다 (안전성 세트). 도 16은 저용량 코호트에서 기간별 기준선에서 항우울제 사용별로 각각의 치료 사이클에서 15일차에 HAM-D 관해의 막대 차트를 제공한다.

[0529] *4. 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체 (총 점수, 반응 및 관해)*

[0530] 표 14, 15 및 16은 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체의 다양한 시점에서 HAM-D 총 점수, 반응 및 관해를 각각 제시한다. 도 17은 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체에 대해 기준선으로부터의 LS 평균 (±SE) 변화의 라인 플롯을 제공한다 (안전성 세트). 도 18 및 도 19는 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체에 대해 HAM-D 반응 및 관해의 막대 차트를 각각 제공한다 (안전성 세트).

[0531] **표 14. 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체에 대해 HAM-D 총 점수에서의 평균 변화 및 퍼센트 변화 (안전성 세트)**

	50mg 코호트 (N=127)			30mg 코호트 (N=458)		
방문	N	평균 CFB ± SD [1]	평균 % CFB ± SD	N	평균 CFB ± SD [1]	평균 % CFB ± SD
기준선	127	27 ± 2.43		458	27.7 ± 3.08	
8일차	122	-13.3 ± 5.87	-49.3 ± 21.32	446	-12.0 ± 7.17	-43.3 ± 25.63
15일차	118	-17.4 ± 6.05	-64.1 ± 21.73	433	-16.9 ± 7.34	-60.9 ± 25.50
28일차	120	-15.7 ± 7.17	-58.0 ± 25.97	431	-15.0 ± 8.27	-53.9 ± 28.59
70일차	79	-14.4 ± 7.93	-53.0 ± 28.53	247	-13.8 ± 9.39	-49.2 ± 32.86
126일차	17	-19.9 ± 8.10	-74.8 ± 27.94	120	-18.2 ± 7.88	-66.0 ± 28.29

[0532]

[0533] [1] 기준선 행은 HAM-D 총 점수 평균 ± SD을 나타낸다.

[0534] **표 15. 연구 기간 1에서만 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체에 대한 HAM-D 반응 (안전성 세트).**

방문	50mg 코호트 (N=127)	30mg 코호트 (N=458)
8일차	61/122 (50.0%)	192/446 (43.0%)
15일차	94/118 (79.7%)	319/433 (73.7%)
28일차	74/120 (61.7%)	250/431 (58.0%)
70일차	43/79 (54.4%)	125/247 (50.6%)
126일차	14/17 (82.4%)	90/120 (75.0%)

[0535]

[0536] **표 16. 연구 기간 1에서만 기준선 HAM-D 점수 ≥24를 갖는 대상체에 대한 HAM-D 관해 (안전성 세트).**

방문	50mg 코호트 (N=127)	30mg 코호트 (N=458)
8일차	18/122 (14.8%)	70/446 (15.7%)
15일차	44/118 (37.3%)	164/433 (37.9%)
28일차	41/120 (34.2%)	132/431 (30.6%)
70일차	26/79 (32.9%)	70/247 (28.3%)
126일차	13/17 (76.5%)	58/120 (48.3%)

[0537]

[0538] *5. 기준선 HAM-D 점수 ≥26을 갖는 대상체 (총 점수, 반응, 및 관해)*

[0539] 표 17, 18 및 19는 기준선 HAM-D 점수 ≥26을 갖는 대상체에 대해 다양한 시점에서 HAM-D 총 점수, 반응 및 관해를 각각 제시한다. 도 20은 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥26을 갖는 대상체에 대해 기준선으로부터의 LS 평균 (±SE) 변화의 라인 플롯을 제공한다 (안전성 세트). 도 21 및 도 22는 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥26을 갖는 대상체에 대해 HAM-D 반응 및 관해의 막대 차트를 각각 제공한다 (안전성 세트).

[0540] **표 17. 연구 기간 1에서 기준선 HAM-D 점수 ≥26을 갖는 대상체에 대해 HAM-D 총 점수에서의 평균 변화 및 퍼센트 변화 (안전성 세트)**

	50mg 코호트 (N=85)			30mg 코호트 (N=327)		
방문	N	평균 CFB ± SD [1]	평균 % CFB ± SD	N	평균 CFB ± SD [1]	평균 % CFB ± SD
기준선	85	28.3 ± 1.99		327	29.0 ± 2.73	
8일차	82	-14.0 ± 6.05	-49.6 ± 21.15	319	-12.6 ± 7.44	-43.7 ± 25.84
15일차	80	-18.2 ± 5.89	-64.3 ± 20.17	308	-17.6 ± 7.77	-60.6 ± 26.28
28일차	80	-16.6 ± 7.05	-58.5 ± 24.24	305	-16.2 ± 8.48	-55.6 ± 28.46
70일차	56	-15.1 ± 8.23	-52.9 ± 28.48	170	-14.7 ± 9.65	-49.8 ± 32.15
126일차	10	-21.0 ± 10.12	-74.2 ± 34.34	82	-19.1 ± 8.11	-65.6 ± 28.15

[0541]

[0542] [1] 기준선 행은 HAM-D 총 점수 평균 ± SD를 나타낸다.

[0543] **표 18. 연구 기간 1에서만 기준선 HAM-D 점수 ≥26을 갖는 대상체에 대한 HAM-D 반응 (안전성 세트).**

방문	**50mg 코호트 (N=85)**	**30mg 코호트 (N=327)**
8일차	43/82 (52.4%)	138/319 (43.3%)
15일차	64/80 (80.0%)	220/308 (71.4%)
28일차	51/80 (63.8%)	184/305 (60.3%)
70일차	30/56 (53.6%)	87/170 (51.2%)
126일차	8/10 (80%)	60/82 (73.2%)

[0544]

[0545] **표 19. 연구 기간 1에서만 기준선 HAM-D 점수 ≥26을 갖는 대상체에 대한 HAM-D 관해 (안전성 세트).**

방문	**50mg 코호트 (N=85)**	저용량 코호트 **(N=327)**
8일차	13/82 (15.9%)	49/319 (15.4%)
15일차	27/80 (33.8%)	113/308 (36.7%)
28일차	26/80 (32.5%)	94/305 (30.8%)
70일차	18/56 (32.1%)	43/170 (25.3%)
126일차	8/10 (80%)	37/82 (45.1%)

[0546]

[0547] *6. 재치료*

[0548] 대상체당 평균 (범위) 재치료 횟수는 저용량 코호트의 경우 0.8 (0-4) 및 용량 전환 코호트의 경우 2.8 (1-4)이다. 전체적으로, 30 mg 코호트에서, 평균 재치료 횟수는 1.2 (0-4)였다. 이 보고 시점에, 50 mg 코호트의 대상체는 6개월이 넘게 연구에 참여하지 않았으며, 대부분 (n=114)은 3개월 미만 동안 추적조사되었고, 1명의 대상체만이 1회 초과의 재치료를 제공받았다.

[0549] **표 20. 치료 사이클 1 이후로 재치료**

	50mg 코호트 (N=199)	**30mg 코호트 (N=725)**	**저용량 (N=645)**	**용량 전환 (N=80)**
반응자로서 C1을 완료한 대상체의 수 (FAS)	146	489	409	80
적어도 1 사이클 더 재치료하는데 적격함 [1]	122	472	392	80
적어도 1 사이클 더 재치료할 자격을 갖춤 [2, 3]	36 (29.5%)	305 (64.6%)	225 (57.4%)	80 (100%)
적어도 1 재치료 사이클에서 투약됨 [3]	26 (21.3%)	279 (59.1%)	199 (0.8%)	80 (100%)

[0550]

[0551] [1] 재치료에 적격하다는 것은 대상체가 치료 사이클 1을 완료하였고, 마지막 용량 날짜 후 56일 내에 연구를 중단하지 않았음을 의미한다.

[0552] [2] 재치료할 자격을 갖췄다는 것은 대상체가 재치료에 적격하고, 재치료 전에 HAM-D 총 점수 >=20을 가졌음을 의미한다.

[0553] [3] 백분율은 재치료에 적격한 대상체 수를 분모로 사용한다.

[0554] **표 21. 투약 사이클별 집단 (안전성 세트)**

	30mg 코호트			
	저용량 코호트	용량 전환 코호트	전체	50mg 코호트
C1에서 투약받은 대상체의 수	645	80	725	199
C1에서 중단하지 않은 C1의 D15에서 반응자의 수 (%) (FAS) [1]	409 (63.4%)	80 (100%)	489 (67.4%)	146 (73.4%)
C2에서 투약받은 FAS 대상체의 수 (%) [2]	199 (48.7%)	80 (100%)	279 (57.1%)	26 (17.8%)
정확히 1회 재치료에서 투약받은 대상체 [2]	116 (28.4%)	9 (11.3%)	125 (25.6%)	25 (17.1%)
C3에서 투약받은 FAS 대상체의 수 (%) [2]	83 (20.3%)	71 (88.8%)	154 (31.5%)	1 (0.7%)
정확히 2회 재치료에서 투약받은 대상체 [2]	40 (9.7%)	18 (22.5%)	58 (11.9%)	1 (0.7%)
C4에서 투약받은 FAS 대상체의 수 (%) [2]	43 (10.5%)	53 (66.3%)	96 (19.6%)	NA
정확히 3회 재치료에서 투약받은 대상체 [2]	23 (5.6%)	30 (37.5%)	53 (10.8%)	NA
C5에서 투약받은 FAS 대상체의 수 (%) [2]	20 (4.9%)	23 (28.8%)	43 (8.8%)	NA
정확히 4회 재치료에서 투약받은 대상체	20 (4.9%)	23 (28.8%)	43 8.8%)	NA

[0555]

[0556] [1] C1에서 투약받은 대상체의 수를 기반으로 하는 백분율

[0557] [2] FAS에서 대상체의 수를 기반으로 하는 백분율

[0558] **표 22. 연구 기간 1 기준선에서 항우울제 사용별로 치료 사이클별 대상체의 수 (%) (FAS)**

	기준선에서 ATD 사용 = 예		기준선에서 ATD 사용 = 아니오	
	50mg 코호트 (N=60)	30mg 코호트 (N=209)	50mg 코호트 (N=86)	30mg 코호트 (N=280)
재치료 없음 (사이클 1)	48 (80.0%)	96 (45.9%)	72 (83.7%)	114 (40.7%)
단지 1회 재치료 (사이클 2)	12 (20.0%)	45 (21.5%)	13 (15.1%)	80 (28.6%)
단지 2회 재치료 (사이클 3)	0	27 (12.9%)	1 (1.2%)	31 (11.1%)
단지 3회 재치료 (사이클 4)	NA	20 (9.6%)	0	33 (11.8%)
단지 4회 재치료 (사이클 5)	NA	21 (10.0%)	0	22 (7.9%)

[0559]

[0560] **표 23. 치료 사이클별로 이전 치료 사이클에서 마지막 용량 이후로 각각의 재치료까지의 시간 (일)의 요약 (FAS)**

치료 사이클		50mg 코호트 (N=146)	저용량 (N=409)	용량 전환 (N=80)
사이클 2	n/N [1]	26/122	199/392	80/80
	평균 (SD), 중앙값, Min - Max	70.5 (18.52), 62.5, 58-122	99.5 (52.15), 78, 58-297	116.5 (70.26), 91, 58-318
사이클 3	n/N [1]	1/4	83/166	71/76
	평균 (SD), Min - Max	58.0 (NA), 58.0, 58-58	87.2 (34.97), 72, 52-217	92.5 (34.44), 79, 58-214
사이클 4	n/N [1]	NA	43/74	53/63
	평균 (SD), Min - Max		72.1 (17.67), 65, 57-113	69.9 (13.40), 66, 57-120
사이클 5	n/N [1]	NA	20/34	23/45
	평균 (SD), Min - Max		63.2 (7.42) 60.5, 58-86	61.4 (6.24), 58, 57-79

[0561]

[0562] [1] N= 사이클 X에서 투여에 적격한 FAS 대상체의 수; n= 사이클 X에서 적격하고 투약받은 FAS 대상체의 수.

[0563] **표 24. 저용량 코호트에서 이전 치료 사이클에서 기준선에서 항우울제 사용별로 각각의 재치료까지의 시간 (일)의 요약 (FAS)**

사이클 X에서 투약됨, N=	사이클 X -1의 기준선에서 ATD 사용 =			
	예		아니오	
	N	평균 (SD)	N	평균 (SD)
사이클 2, N=199	75	103.3 (56.26)	124	97.2 (49.59)
사이클 3, N=83	38	85.9 (32.14)	45	88.4 (37.52)
사이클 4, N=43	20	71.1 (17.21)	23	73.0 (18.40)
사이클 5, N=20	10	64.5 (10.09)	10	61.9 (3.28)

[0564]

[0565] 도 23은 치료 사이클별로 각각의 재치료까지의 시간의 박스 플롯을 제공한다.

[0566] *7. 반응자 vs 비반응자의 효능*

[0567] **표 25. 저용량 코호트에서 현재의 치료 사이클에서 D15에 반응자에 대해 과거 치료 사이클에서 D15에 비반응자 상태의 요약 (FAS)**

사이클 번호	투약받은 대상체 #	D15+에서 반응 상태	C2에서의 상태		C3에서의 상태		C4에서의 상태	
			반응자*	비반응자*	반응자*	비반응자*	반응자*	비반응자*
C2	199	반응자 (N=118, 59.3%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		비반응자 (N=70, 35.2%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
C3	83	반응자 (N=48, 57.8%)	36 (75.0%)	12 (25.0%)	NA	NA	NA	NA
		비반응자 (N=33, 39.8%)	14 (42.4%)	19 (57.6%)	NA	NA	NA	NA
C4	43	반응자 (N=22, 51.2%)	14 (63.6%)	8 (36.4%)	18 (81.8%)	4 (18.2%)	NA	NA
		비반응자 (N=18, 41.9%)	8 (44.4%)	10 (55.6%)	9 (50.0%)	9 (50.0%)	NA	NA
C5	20	반응자 (N=10, 50%)	7 (70.0%)	3 (30.0%)	8 (80.0%)	2 (20.0%)	9 (90.0%)	1 (10.0%)
		비반응자 (N=7, 35%)	1 (14.3%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	1 (14.4%)	5 (71.4%)

[0568]

[0569] + 백분율에 대한 분모는 현재 사이클에서 투약받은 대상체의 수이다

[0570] * 백분율에 대한 분모는 현재 사이클에서의 반응자 또는 비반응자의 수이다.

[0571] 도 24는 저용량에서 이전 치료 사이클에서의 반응자의 퍼센트와 함께 HAM-D 반응/비반응자의 막대 차트를 제공한다 (FAS) [내부 막대는 이전 사이클에서의 반응자의 퍼센트를 나타냄].

[0572] 도 25는 저용량에서 이전 치료 사이클에서의 비반응자의 퍼센트와 함께 HAM-D 반응/비반응자의 막대 차트를 제공한다 (FAS) [내부 막대는 이전 사이클에서의 비반응자의 퍼센트를 나타냄].

[0573] *8. 현재 및 과거 사이클에서 HAM-D 총 점수*

[0574] *저용량 코호트*

[0575] **표 26. 저용량 코호트에서 치료 사이클에서 투약받은 대상체 사이에서 현재 및 과거 치료 사이클에서 기간별 기준선으로부터 HAM-D 총 점수에서의 평균 변화/퍼센트 변화 (FAS).**

사이클 X에서 투약받은 C1 반응자의 수	연구 일	n*, 평균 변화 / 퍼센트 변화 (n)				
		사이클 5	사이클 4	사이클 3	사이클 2	사이클 1
사이클 2: 199	15일차	NA	NA	NA	188, -12.3/-52.6	199, -17.4/-70.0
	28일차	NA	NA	NA	188, -11.5/-49.1	199, -13.8/-55.2
사이클 3: 83	15일차	NA	NA	81, -12.5/-52.4	83, -12.7/-52.9	83, -17.2/-68.8
	28일차	NA	NA	81, -11.9/-49.8	83, -11.2/-46.5	83, -12.7, -
사이클 4: 43	15일차	NA	40, -11.7/-50.0	43, -12.7/-54.1	43, -12.1/-49.6	43, -17.0/-68.2
	28일차	NA	42, -9.9/-41.9	43, -11.1/-46.9	43, -10.4/-42.4	43, -13.0/-52.0
사이클 5: 20	15일차	17, -11.6/-	18, -11.6/-48.9	20, -11.9/-51.5	20, -11.1/-45.1	20, -16.5/-66.9
	28일차	16, -7.1/-30.6	20, -7.7/-32.6	2, -10.7/-46.1	20, -9.2/-37.8	20, -11.3/-45.7

[0576]

[0577] *n = 계산의 기반이 된 대상체의 수.

[0578] *용량 전환 코호트*

[0579] **표 27. HAM-D 총 점수 - 용량 전환 코호트 (FAS)**

종점	사이클 X에서 첫번째 용량	연구 일	사이클 2	사이클 3	사이클 4	사이클 5
사이클 X에서 50mg으로 전환한 대상체의 수	NA	NA	10	21	38	11
n*, 기간별 기준선으로부터의 평균 변화 / 퍼센트 변화	30 mg	15일차	69, -15.5/-59.1	48, -15.8/-60.0	11, -14.8/-60.0	NA
		28일차	69, -12.8/-	49, -12.2/-	11, -7.1/-28.3	NA
	50 mg	15일차	9, -14.6/-65.5	22, -13.5/-	40, -16.4/-	22, -17.5/-
		28일차	8, -14.8 /-65.3	22, -12.9/-	39, -11.9/-	21, -11.2/-
	40 mg	15일차	NA	0	2, -10.0/-44.1	0
		28일차	NA	0	2, -14.5/-65.3	0
HAM-D 반응	30 mg	15일차	46/69 (66.7%)	34/48	7/11 (63.6%)	NA
		28일차	36/69 (52.2%)	24/49 (49%)	2/11 (18.2%)	NA
	50 mg	15일차	7/9 (77.8%)	14/22	32/40 (80%)	18/22 (81.8%)
		28일차	7/8 (87.5%)	14/22	24/39	11/21 (52.4%)
	40 mg	15일차	NA	0	1/2 (50%)	0
		28일차	NA	0	1/2 (50%)	0
HAM-D 관해	30 mg	15일차	24/69 (34.8%)	19/48	3/11 (27.3%)	NA
		28일차	13/69 (18.8%)	5/49 (10.2%)	1/11 (9.1%)	NA
	50 mg	15일차	5/9 (55.6%)	4/22 (18.2%)	19/40	14/22 (63.6%)
		28일차	3/8 (37.5%)	5/22 (22.7%)	9/39 (23.1%)	5/21 (23.8%)
	40 mg	15일차	NA	0	1/2 (50%)	0
		28일차	NA	0	1/2 (50%)	0

[0580]

[0581] *n = 계산의 기반이 된 대상체의 수.

[0582] 용량 전환 코호트는 30 mg 용량으로 연구를 시작하였지만 후속 치료 사이클에서 50 mg으로 전환한 대상체를 포함한다.

[0583] *안전성 결과 (유해 사건)*

[0584] 유사한 비율의 대상체가 3가지 용량 코호트에 걸쳐 치료 응급 유해 사건 (TEAE)을 보고하였다: 50 mg 코호트에서 60.5% (46/76) 및 저용량 코호트에서 66.6% (451/677) 및 용량 전환 코호트에서 77.1% (37/48) 대상체.

[0585] **표 28. 유해 사건의 전반적인 요약 (안전성 세트)**

		30mg 코호트			
	50mg 코호트 (N=199)	저용량 (N=645)	용량 전환 (N=80)	30mg 코호트 (N=725)	전체 (N=924)
적어도 하나의 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	125 (62.8%)	436 (67.6%)	57 (71.3%)	493 (68.0%)	618 (66.9%)
적어도 하나의 중증 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	15 (7.5%)	37 (5.7%)	8 (10.0%)	45 (6.2%)	60 (6.5%)
연구 약물 중단을 유발하는 적어도 하나의 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	13 (6.5%)	18 (2.8%)	1 (1.3%)	19 (2.6%)	32 (3.5%)
연구 철회를 유발하는 적어도 하나의 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	14 (7.0%)	31 (4.8%)	1 (1.3%)	32 (4.4%)	46 (5.0%)
적어도 하나의 심각한 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	7 (3.5%)	19 (2.9%)	1 (1.3%)	20 (2.8%)	27 (2.9%)
연구 기간 1에서만 – 대상체의 수 (%):					
치료 기간 TEAE	108 (54.3%)	320 (49.6%)	28 (35.0%)	348 (48.0%)	456 (49.4%)
치료 사이클 기간 TEAE	117 (58.8%)	337 (52.2%)	31 (38.8%)	368 (50.8%)	485 (52.5%)

[0586]

[0587] 치료 기간 TEAE는 화합물 (1)의 첫번째 용량와 마지막 용량 + 1일 사이에 시작되는 것들이다. 치료 사이클 기간 TEAE는 화합물 (1)의 첫번째 용량와 마지막 용량 후 14일 사이에 시작하는 것들이다.

[0588] 임의의 용량 코호트에서 대상체의 5% 초과에서 발생한 TEAE는 표 29에 제공된다.

[0589] **표 29. 지금까지 임의의 용량 코호트에서 대상체의 5% 초과에서 발생한 TEAE (안전성 세트)**

	50mg 코호트 (N=199)	저용량 코호트 (N=645)	용량 전환 코호트 (N=80)
두통	20 (10.1%)	90 (14.0%)	13 (16.3%)
졸림	29 (14.6%)	76 (11.8%)	10 (12.5%)
어지럼증	30 (15.1%)	47 (7.3%)	7 (8.8%)
진정	18 (9.0%)	29 (4.5%)	11 (13.8%)
설사	4 (2.0%)	43 (6.7%)	11 (13.8%)
구강 건조	7 (3.5%)	40 (6.2%)	3 (3.8%)
오심	11 (5.5%)	25 (3.9%)	3 (3.8%)
상기도 감염	1 (0.5%)	52 (8.1%)	5 (6.3%)
불면증	10 (5.0%)	31 (4.8%)	5 (6.3%)
요통	0	18 (2.8%)	5 (6.3%)
관절통	1 (0.5%)	14 (2.2%)	5 (6.3%)
피로	5 (2.5%)	27 (4.2%)	8 (10.0%)

[0590]

[0591] TEAE의 대부분은 모든 용량 코호트에서 경증 내지 중등도였고, 모든 용량 코호트에 걸쳐 유사한 발생률을 가졌다.

[0592] **표 30. TEAE의 강도의 개요**

		30 mg 코호트		
	50 mg 코호트 (N=199)	저용량 코호트 (N=645)	용량 전환 코호트 (N=80)	30 mg 코호트 (N=725)
경증	45 (22.6%)	187 (29.0%)	13 (16.3%)	200 (27.6%)
중등도	65 (32.7%)	212 (32.9%)	36 (45.0%)	248 (34.2%)
중증	15 (7.5%)	37 (5.7%)	8 (10.0%)	45 (6.2%)

[0593]

[0594] 화합물 (1) 50 mg을 제공받는 대상체에서 전반적 안전성 관찰은 30 mg에 의해 관찰된 안전성 결과와 비슷하고, 화합물 (1)의 공지된 안전성 프로파일에서 벗어나지 않는다. 기존 항우울제 요법의 존재 또는 부재와 무관하게 유사한 유해 사건이 보고되었다. 컷오프 날짜 시점에서 의식 상실로 인한 사건은 보고되지 않았다.

[0595] 치료 사이클 1 동안에, 50 mg 코호트에서 2.5% (5/199) 대상체 및 저용량 코호트에서 0.9% (6/645)가 SAE를 보고하였다. 50 mg 코호트에서, 5가지 SAE 중 3가지는 아마도 연구 약물와 관련이 있는 것으로 간주되었고; 약물

이 철회되었으며, 대상체는 각각의 경우에 연구를 중단하였다: 한 대상체는 혼란 상태였고, 한 대상체는 무력증이었고, 한 대상체는 섬망이었다. 50 mg 코호트에서, 5가지 SAE 중 연구 약물과 관련이 없는 것으로 간주된 2가지는 자살 시도 및 의도적인 자해였고; 둘 다 7일 내에 해결되었다.

[0596] 저용량 코호트 (30 mg으로만)에서, SAE 중 어느 것도 아마도 또는 가능하게는 연구 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 6가지 SAE 중 5가지는 중증 강도로 간주되었지만, 1가지만이 (두개내 동맥류) 연구 중단을 일으켰다.

[0597] **표 31. 가능하게는 또는 아마도 관련이 있는 SAE**

[0598]

50 mg 코호트	저용량 코호트	용량 전환
혼란 상태 (6일차, 기간 1의 8일차에 해결됨)	자살 관념 (15일차, 기간 3의 20일차에 해결됨)	N/A
무력증 (8일차, 기간 1의 9일차에 해결됨)		
섬망 (9일차, 기간 1의 11일차에 해결됨)		

[0599] 연구로부터 철회를 유발하는 TEAE를 보고하는 대상체의 퍼센트는 50 mg 코호트에서 7.0% (14/199), 저용량 코호트에서 4.8% (31/645) 및 용량 전환 코호트에서 1.3% (1/80)였다.

[0600] 용량 감소를 유발하는 TEAE를 보고하는 대상체의 퍼센트는 50 mg 코호트에서 17.1% (34/199)였고, 사이클 1에서 2명을 제외한 모두, 사이클 2에서 2/26명이었다. 저용량 코호트에서: 전체 5.0% (32/645): 각각 사이클 1에서 3.4% (22/645), 사이클 2에서 4.4% (9/206), 사이클 3에서 2.3% (2/86), 사이클 4에서 0 (0/43), 및 사이클 5에서 10% (2/20). 용량 전환 코호트에서: 전체 15.0% (12/80): 30 mg을 투여하는 동안 사이클 1 및 사이클 2에서 각각 2.5% (3/80); 50 mg으로 전환하는 동안 사이클 3에서 4.2% (3/71), 사이클 4에서 3.8% (2/53), 사이클 5에서 17.4% (4/23). 졸림, 어지럼증, 진정 및 두통은 용량 감소를 유발하는 가장 일반적인 AE이다.

[0601] **표 32. 저용량 코호트에서 연구 기간에 걸쳐 기간별 항우울제 사용별로 유해 사건 개요 (안전성 세트)**

	기준선에서 ATD 사용	연구 기간 1 (N=645)	연구 기간 2 (N=206)	연구 기간 3 (N=86)	연구 기간 4 (N=43)	연구 기간 5 (N=20)
기간별 기준선에서 ATD 사용, N	예	266	88	45	19	11
	아니오	379	118	41	24	9
적어도 하나의 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	예	154 (57.9%)	48 (54.5%)	19 (42.2%)	7 (36.8%)	6 (54.5%)
	아니오	256 (67.5%)	75 (63.6%)	21 (51.2%)	8 (33.3%)	3 (33.3%)
적어도 하나의 치료 사이클 기간 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	예	134 (50.4%)	36 (40.9%)	14 (31.1%)	3 (15.8%)	4 (36.4%)
	아니오	203 (53.6%)	58 (49.2%)	14 (34.1%)	6 (25.0%)	2 (22.2%)
적어도 하나의 치료 기간 AE를 갖는 대상체의 수 (%)	예	126 (47.4%)	29 (33.0%)	12 (26.7%)	3 (15.8%)	4 (36.4%)
	아니오	194 (51.2%)	51 (43.2%)	12 (29.3%)	5 (20.8%)	2 (22.2%)
적어도 하나의 치료 사이클 기간 중증 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	예	6 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0
	아니오	10 (2.6%)	2 (1.7%)	2 (4.9%)	0	0
연구 약물 중단을 유발하는 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	예	4 (1.5%)	1 (1.1%)	0	0	0
	아니오	12 (3.2%)	1 (0.8%)	0	0	0
연구 철회를 유발하는 치료 사이클 기간 AE를 갖는 대상체의 수 (%)	예	5 (1.9%)	1 (1.1%)	0	0	0
	아니오	14 (3.7%)	3 (2.5%)	1 (2.4%)	0	0
적어도 하나의 치료 사이클 기간 심각한 TEAE를 갖는 대상체의 수 (%)	예	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0	0	0
	아니오	5 (1.3%)	0	1 (2.4%)	0	0

[0602]

[0603] 치료 기간은 첫번째 용량 내지 마지막 용량 + 1일로 정의된다. 치료 사이클은 첫번째 용량 내지 마지막 용량 후 14-일 추적조사의 종료로 정의된다.

[0604] **결론**

[0605] 화합물 (1) 30 mg의 첫번째 과정은 일반적으로 이전 연구와 일치하는 안전성 결과로 양호한 내약성을 가졌다. 30 mg 코호트에서, 대상체의 68.5%는 1회 초과의 재치료를 제공받지 않았다. 저용량 코호트 (30 mg으로만 치료받은 것)에서, 대상체는 평균 0.8회 재치료 (또는 총 1.8회 치료)를 제공받았다. 30 mg 코호트에서, 대상체는 평균 1.2회 (또는 총 2.2회 치료)를 제공받았다. 초기 치료 과정에 반응한 30 mg 코호트 환자의 대략 70%는 최대 1회 추가 치료 과정을 이용하였다.

[0606] 초기 반응률은 30 mg 및 50 mg 코호트에서 각각 73.5% vs 80.5%이었다.

[0607] 화합물 (1) 30 mg 및 화합물 (1) 50 mg의 안전성 및 내약성 프로파일은 초기 실험에서 나타난 것과 일치한다. 지금까지 두 그룹에서 어떠한 의식 상실 사건도 보고되지 않았다. 30 mg 코호트 및 50 mg 코호트에서 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등도였다.

[0608] **실시예 4. 50 mg 코호트의 1년 추적조사**

[0609] 도입

[0610] 실시예 4는 실시예 1에 기재된 연구 (주요 우울 장애를 가진 성인 대상체에서 화합물 (1)을 사용하여 안전성, 내약성, 및 재치료 필요성에 대한 3상, 공개-표지, 1년 연구)로부터 추가 데이터를 제공한다. 실시예 2-3은 30 mg 코호트 (n=725)가 1년 추적조사를 완료하였을 때 종료되는 기간에 걸쳐 데이터를 제시한다. 30 mg 코호트가 1년 추적조사를 완료할 당시에 이용가능한 50 mg 코호트에 대한 일부 초기 데이터가 실시예 2-3에서 제공된다. 실시예 4는 50 mg 코호트 (n=199)가 1년 추적조사를 완료할 때 종료되는 이후 기간에 걸쳐 데이터를 제시한다. 실시예 4는 이제 50 mg 코호트에 대해 수집하고 분석한 추가 데이터를 제시하지만, 실시예 2-3에서 30 mg 코호

트에 대해 기재된 데이터, 결과 또는 결론을 변화시키지 않는다.

[0611] 실시예 4에서 사용된 데이터는 50 mg 코호트에서 연구를 시작한 마지막 대상체의 연구 완료 날짜인 컷오프 날짜가 았는 데이터이다 (n=199). 실시예 2-3에서, 50 mg 코호트의 모든 대상체는 치료 사이클 1을 완료하였지만, 일부는 임의의 재치료에 적격하도록 충분히 오랫동안 연구에 참여하지 않았다. 실시예 2-3 데이터 컷오프 날짜 시점에서, 50 mg 코호트에서 1명의 대상체만이 치료 사이클 3에서 투약받았다. 실시예 4 데이터 컷오프 날짜 시점에서, 50 mg 코호트의 모든 대상체는 1년 추적조사를 완료하였다.

[0612] 결과

[0613] 연구 시작 시에 50 mg 코호트에 대한 평균 기준선 HAMD 점수 (± SD)는 25.1 ± 3.29 (n=199)였다. 기준선에서, 81명 (40.7%) 환자는 기존 항우울제 요법 (ADT)을 계속 사용하였지만, 118명 (59.3%)은 ADT를 사용하지 않았다.

[0614] 화합물 (1) 50 mg은 하나 이상의 치료 사이클을 제공받았고 1년 동안 추적조사한 50 mg 코호트 대상체에 대해 실시예 4의 컷오프 날짜 시점에서 이용가능한 데이터에서 확인되는 새로운 안전성 결과 또는 경향이 없이 일반적으로 양호한 내약성을 가졌다. 시간 경과에 따른 내약성을 알리기 위해 안전성은 치료 사이클 동안에 및 치료 사이클 사이에 및 다중 치료 사이클에 걸쳐 평가되었다. 199명 (68.8%) 50 mg 코호트 대상체 중 137명은 적어도 하나의 유해 사건을 보고하였고, 이는 30 mg 코호트 (68.0%)와 유사하였다. 50 mg 코호트 대상체의 대부분은 경증 내지 중등도의 최대 중증도로 치료 응급 유해 사건 (TEAE)을 보고하였다. 가장 일반적인 치료 응급 유해 사건 (TEAE) (적어도 5% 보고됨)은 졸림 (32; 16.1%), 어지럼증 (30; 15.1%), 두통 (25; 12.7%), 진정 (20; 10.1%), 불면증 (14; 7.0%), 오심 (13; 6.5%), 및 떨림 (11; 5.5%)이었다.

[0615] 50 mg 코호트 대상체에 의해 보고된 TEAE 유형은 30 mg 코호트 대상체에 의해 보고된 것과 유사하였다. 졸림, 어지럼증, 진정, 및 떨림과 같은 유해한 약물 반응의 빈도는 50 mg 코호트에서 더 높지만; TEAE의 중증도 및 결과는 30 mg 코호트 및 화합물 (1)의 전반적 안전성 프로파일과 일치하였다. 연구 약물 중단 및 연구 철회를 유발하는 TEAE를 보고하는 50 mg 코호트 대상체의 %는 각각 6.5% (13/199) 및 8.0% (16/199)이었다.

[0616] 콜롬비아-자살 중증도 평가 척도 (C-SSRS)에 의해 측정되는 바와 같이 임의의 연구 기간 또는 용량 코호트에서 기준선과 비교하여 증가된 자살 관념 또는 자살 거동에 대한 신호는 없었다. 50 mg 코호트로부터 전반적 유해 사건 프로파일은 일반적으로 이전에 보고된 데이터와 일치하고, 보고된 TEAE 유형은 화합물 (1) 임상 프로그램에 걸쳐 보고된 것과 유사하다.

[0617] 15일차에 (치료 사이클 1), 50 mg 코호트에 대한 기준선으로부터의 HAM-D 평균 변화는 -16.0 ± 6.04 (n=185)였다. 약 149명의 대상체 (74.9%)가 반응을 달성하였고 (기준선으로부터 HAM-D의 적어도 50% 감소), 80명의 대상체 (40.2%)가 관해를 달성하였다 (7 이하의 HAM-D). 149명의 반응자 중에서 3명의 대상체가 28일차 전에 연구로부터 철회하여, 28일차 이후에 연구에 146명의 대상체가 남았다 (즉, 50 mg 화합물 (1)로 초기에 치료한 199명의 대상체 중에서 146명 또는 약 73.4%가 FAS에 포함되었음). 28일차 이후에 연구에 참여한 146명의 대상체 중에서 79.5%는 최대 1회 추가 화합물 (1) 치료 사이클을 제공받았다. 54.8% (n=80)는 총 1회 치료 과정을 제공받았고; 24.7% (n=36)는 총 2회 치료 과정을 제공받았고; 10.3% (n=15)는 총 3회 치료 과정을 제공받았고; 6.8% (n=10)는 총 4회 치료 과정을 제공받았고; 3.4% (n=5)는 총 5회 치료 과정을 제공받았다. 50 mg 코호트에서 FAS 대상체의 약 79.5%는 1회 초과의 재치료를 제공받지 않았다.

[0618] 0회 또는 최대 1회 추가 화합물 (1) 치료 사이클을 제공받은 50 mg 코호트에서 대상체의 비율은 기준선에서 항우울제 요법의 사용과 무관하게 유사하였다.

[0619] **실시예 5. 실시예 1의 연구에서 환자의 하위집단**

[0620] *실시예 5.1 - MDD 및 대사성 동반질환*

[0621] 실시예 5.1은 실시예 1에 기재된 연구의 대사성 동반질환을 가진 MDD 환자에 대한 데이터를 제공한다.

[0622] 도입

[0623] 대사성 동반질환을 가진 MDD 환자는 항우울제와 연관된 추가 유해 사건 (예를 들어, 체중 증가, 대사 이상)에 직면하고, 종종 불량하게 반응한다. 이 실시예는 MDD 및 대사성 동반질환을 가진 환자에서 실시예 1의 임상 연구의 사후 분석으로부터의 결과를 제시한다.

[0624] 방법

[0625] 2가지 코호트: 30 mg 코호트 및 50 mg 코호트 중 1가지에 대해 HAMD-17 점수 ≥20 및 MADRS 총 점수 ≥28을 갖는 MDD를 가진 18-75세의 환자가 실시예 1의 임상 연구에 등록하였다. 15일차에 HAMD-17 반응자 (기준선으로부터 ≥50% 감소)는 연구를 계속하였고, 재치료 적격성에 대해 평가되었다.

[0626] 대사성 동반질환을 가진 환자는 환자 병력에서 하기 코드 용어로 확인되었다: 비만, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 제2형 진성 당뇨병, 제1형 진성 당뇨병, 내당능 장애, 고트리글리세리드혈증, 이상지질혈증, 대사 증후군 및/또는 당뇨병성 이상지질혈증.

[0627] 결과

[0628] 924명의 환자가 실시예 1의 연구에 등록하였다 (30 mg 코호트 n = 725; 50 mg 코호트 n = 199). 이들 중 253/924명 (27.4%) 환자는 대사성 동반질환을 가졌다 (30 mg 코호트 197/725; 27.2%; 50 mg 코호트 56/199; 28.1%). 기준선 인구통계 vs 전체 집단: 평균 (SD) 연령 52.2세 (12.4) vs 45.0세 (14.1); 히스패닉 30.4% vs 23.8%; 항우울제 사용 54.2% vs 41.8%; 평균 (SD) kg/m^2 BMI 33.4 (6.7) vs 30.0 (6.54).

[0629] 첫번째 치료 사이클의 15일차에 HAMD-17에서 평균 (SD) CFB는 (대사성 동반질환 하위집단 vs 전체 집단) -14.8 (7.10) vs -15.4 (6.9)였고; HAMD-17 반응률은 67.3% vs 75.0%였고; HAMD-17 관해율은 37.1% vs 40.8%였다.

[0630] 첫번째 치료 사이클에 반응하고 그를 완료한 대사성 동반질환 하위집단에서 161/253명의 환자의 경우, 90명 (55.9%)은 그들의 연구 기간 동안에 추가 치료 과정을 필요로 하지 않았고 (vs 43.7% 전체); 평균 (범위) 총 치료 과정 횟수는 1.9 (1-5) vs 1.8 (1-5) 전체였다.

[0631] 연구 지속기간에 걸쳐 ≥1 TEAE를 갖는 대사성 동반질환 하위집단의 환자 수는 167/253 (66.0%)였고; 대부분이 경증/중등도 (148/167; 88.6%)였다. 이 하위집단 vs 전체에서 일반적인 (≥5%) TEAE는 두통 (14.2% vs 13.9%), 졸림 (13.8% vs 12.8%), 어지럼증 (9.1% vs 9.1%), 설사 (6.7% vs 6.3%), 상기도 감염 (5.9% vs 6.3%), 구강 건조 (5.5% vs 5.5%), 및 진정 (5.1% vs 8.7%)이었다. TEAE는 8/253명 (3.2%) 환자에서 연구 약물 중단; 19/253명 (7.5%) 환자에서 용량 감소; 및 11/253명 (4.3%) 환자에서 연구 철회를 유발하였다.

[0632] 결론

[0633] 화합물 (1)은 일반적으로 MDD 및 대사성 동반질환을 가진 환자에서 내약성이 양호하였고, 이는 전체 연구 집단에서와 유사한 안전성 및 효능 결과를 나타내었다. 이들 결과는 대사성 동반질환을 가진 환자를 비롯하여 MDD를 가진 환자에 대해 잠재적으로 필요한 치료로서 화합물 (1)의 추가의 개발을 지원한다.

[0634] *실시예 5.2 - MDD를 가진 폐경 후 여성*

[0635] 실시예 5.2는 실시예 1에 기재된 연구의 MDD를 앓고 있는 폐경 후 여성으로 분류되는 환자의 데이터를 제공한다.

[0636] 도입

[0637] 조기 폐경 동안에 호르몬 변화는 종종 항우울제 (ADT)의 대사에 영향을 미칠 수 있다. 폐경 후/노년 여성은 ADT에 잘 반응하지 않을 수 있다. 이 실시예는 MDD를 가진 폐경 후 여성에서 실시예 1에 기재된 연구의 사후 분석을 제시한다.

[0638] 방법

[0639] 2가지 코호트: 30-mg 코호트 및 50-mg 코호트 중 1가지에 대해 HAMD-17 ≥20 및 MADRS 총 점수 ≥28을 갖는 MDD를 가진 18-75세의 환자가 실시예 1에 기재된 연구에 등록하였다. 15일차에 HAMD-17 반응자 (기준선으로부터 ≥50% 감소)는 연구를 계속하였고, 반복-치료 적격성에 대해 평가되었다. ≥45세의 폐경 후 여성은 기준선에서 여포 자극 호르몬 >40 (중앙 실험실 데이터) 및 병력 코드 용어가 '폐경'을 포함하는지 여부를 기반으로 하여 확인되었다.

[0640] 결과

[0641] 924명의 환자가 실시예 1에 기재된 연구에 등록하였고 (30 mg 코호트 n = 725; 50 mg 코호트 n = 199); 152/924명 (16.5%) 폐경 후 여성은 첫번째 14일 치료 과정에서 화합물 (1) 30 mg (110/725; 15.2%) 또는 화합물 (1) 50 mg (42/199; 21.1%)을 제공받았다. 연령 및 성별 외에, 이 하위집단에서 환자 기준선 인구통계는 일반적으로 각각 전체 연구 집단의 것과 일치하였다: 평균 (SD) 연령, 58.7세 (6.72) vs 45.0세 (14.1); 평균

(SD) HAMD-17, 25.7 (3.92) vs 25.3 (3.9); 항우울제 사용, 52.6% vs 41.7%.

[0642] 폐경 후 환자에서 15일차에 (첫번째 치료 기간의 마지막 날에) HAMD-17에서 평균 (SD) CFB는 -16.0 (7.00) vs 전체 연구 집단에서 -15.4 (6.9)였다. 15일차에 HAMD-17 반응률은 75.7% vs 전체 연구 집단에서 75.0%였다. 15일차에 HAMD-17 관해율은 39.6% vs 전체 연구 집단에서 40.8%였다.

[0643] 치료 사이클 1에 반응하고 그를 완료한 106/152명의 폐경 후 환자의 경우, 45명 (42.5%)은 그들의 연구 기간 동안에 추가 치료 과정을 필요로 하지 않았고; 평균 (범위) 총 치료 과정 횟수는 2.2회 (1-5)였다.

[0644] 연구 지속기간에 걸쳐 적어도 1가지 TEAE를 갖는 폐경 후 환자의 수는 102/152명 (67.1%)이었다. 대부분은 경증 또는 중등도 (90/102; 88.2%)인 TEAE를 경험하였다. 폐경 후 환자 (vs 전체 집단)에서 가장 일반적인 (≥ 5%) TEAE에는 두통 (13.2% vs 13.9%), 졸림 (12.5% vs 12.8%), 어지럼증 (11.8% vs 9.1%), 설사 (7.9% vs 6.3%), 상기도 감염 (7.9% vs 6.3%), 구강 건조 (7.2% vs 5.5%), 진정 (6.6% vs 8.7%), 및 불면증 (6.6% vs 5.4%)이 포함되었다. TEAE는 8/152명 (5.3%) 환자에서 연구 약물 중단; 16/152명 (10.5%) 환자에서 용량 감소; 및 9/152명 (5.9%) 환자에서 연구 철회를 유발하였다.

[0645] 결론

[0646] 화합물 (1)은 일반적으로 폐경 후 여성에서 내약성이 양호하였고, 이는 전체 연구 집단에서와 유사한 안전성 및 효능 결과를 나타내었다. 이들 결과는 치료가 어려운 폐경 후 여성을 비롯하여 MDD를 가진 환자에 대해 잠재적으로 필요한 치료로서 화합물 (1)의 추가의 개발을 지원한다.

[0647] **등가물 및 범위**

[0648] 청구범위에서, 단수형은 달리 나타내지 않거나 또는 문맥상 명백하지 않다면 하나 초과를 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 명세서는 달리 나타내지 않거나 또는 문맥상 명백하지 않다면 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 관련이 있는 경우에 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 관련이 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 관련이 있는 실시양태를 포함한다.

[0649] 추가로, 본 발명은 나열된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항 및 설명 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 또 다른 청구항의 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항의 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 예를 들어 마쿠쉬 그룹 형식으로 목록으로 나열된 경우, 요소의 각각의 하위 그룹 또한 개시되며, 임의의 요소(들)은 그룹으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하고/포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태가 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진다는 것을 이해해야 한다. 간결함을 위해, 이들 실시양태는 본원에서 구체적으로 설명되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"이 개방적인 것으로 의도되고, 추가 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 점을 유의한다. 범위가 주어지는 경우, 종점이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않거나 또는 문맥으로부터 그리고 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않다면, 범위로 표현된 값은 문맥상 명백히 달리 명시되지 않는다면 범위의 하한 단위의 1/10까지 본 발명의 상이한 실시양태에서 명시된 범위 내의 임의의 구체적인 값 또는 하위 범위를 가정할 수 있다.

[0650] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 기사 및 다른 간행물을 언급하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서가 상충되는 경우에는, 본 명세서가 우선되어야 한다. 또한, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 제외된다고 본원에 명시적으로 나타내지 않더라도 이들은 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재 여부와 무관하게 어떠한 이유로든 임의의 청구항으로부터 제외될 수 있다.

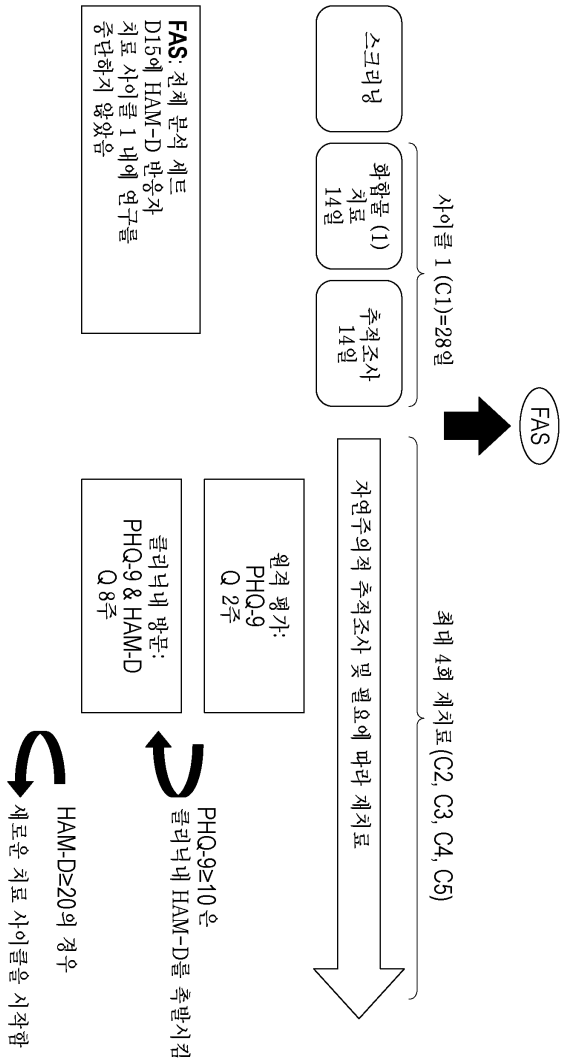
[0651] **다른 실시양태**

[0652] 관련 기술분야의 기술자는 본원에 기재된 구체적인 실시양태에 대한 여러 등가물을 단지 일상적인 실험을 이용하여 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범위는 상기 설명으로 제한되는

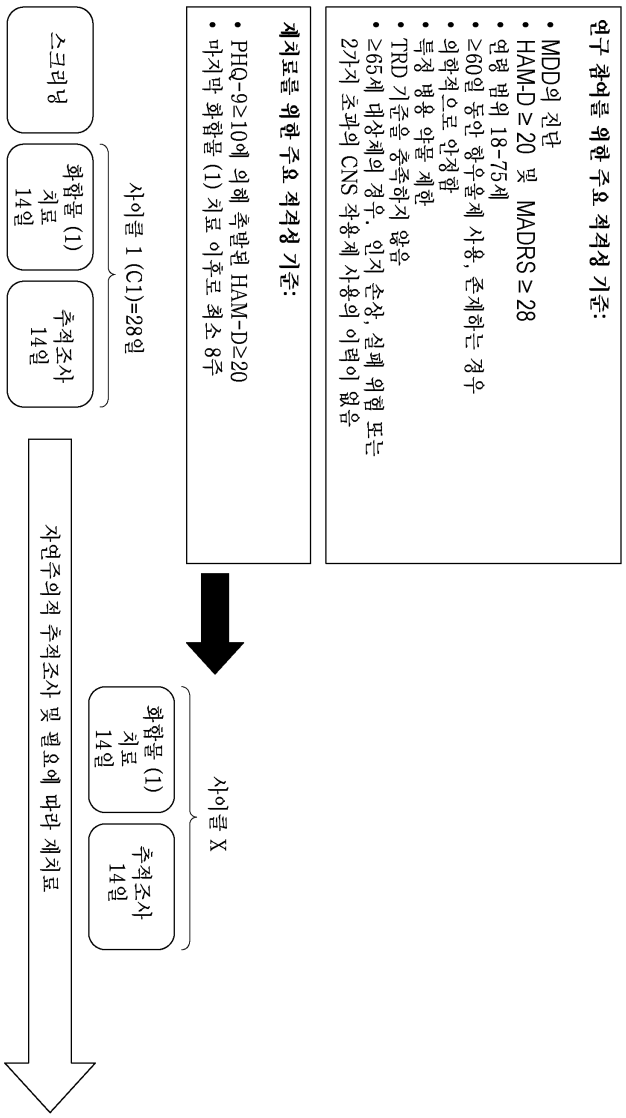
것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 청구범위에 정의된 본 발명의 개념 또는 범위를 벗어나지 않으면서 본 설명에 대해 다양한 변화 및 변형을 이룰 수 있음을 이해할 것이다.

도면

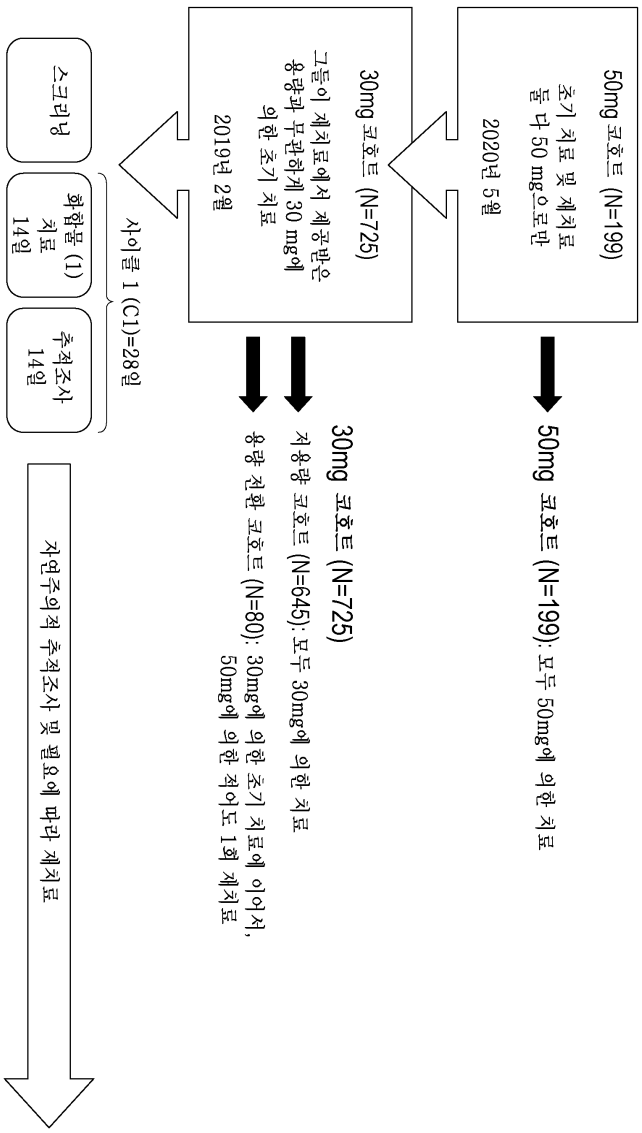
도면1



도면2

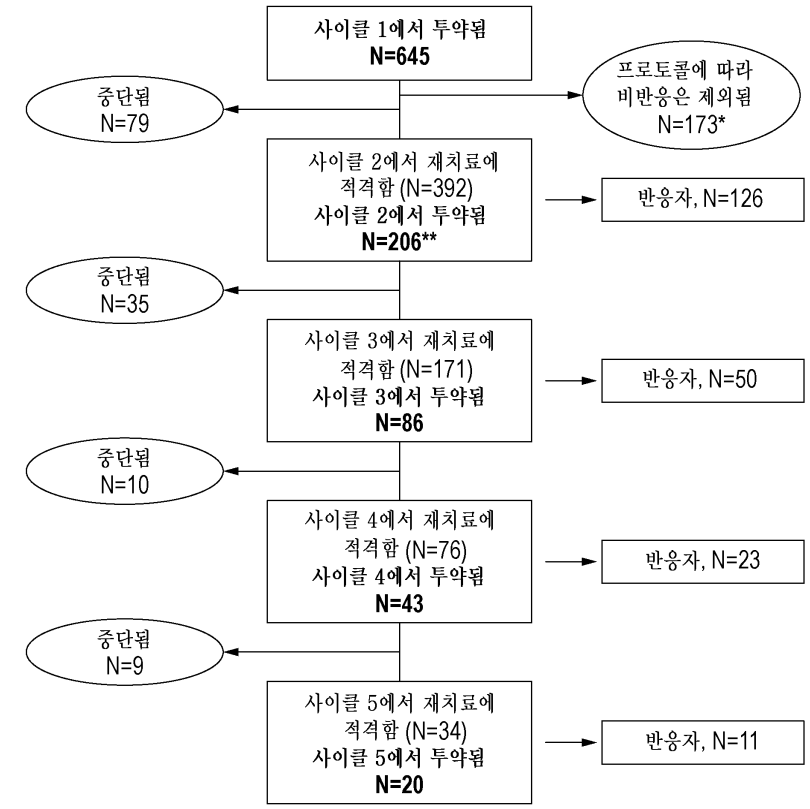

연구 참여를 위한 주요 적격성 기준:
• MDD의 진단
• HAM-D ≥ 20 및 MADRS ≥ 28
• 연령 범위 18-75세
• ≥60일 동안 항우울제 사용, 존재하는 경우
• 의학적으로 안정함
• 특정 병용 약물 제한
• TRD 기준을 충족하지 않음
• ≥65세 대상체의 경우, 인지 손상, 실패 위험 또는 2가지 초과의 CNS 작용제 사용의 이력이 없음
재치료를 위한 주요 적격성 기준:
• PHQ-9≥10에 의해 촉발된 HAM-D≥20
• 마지막 화합물 (1) 치료 이후로 최소 8주
사이클 X
화합물 (1) 치료 14일
추적조사 14일
사이클 1 (C1)=28일
스크리닝
화합물 (1) 치료 14일
추적조사 14일
자연주의적 추적조사 및 필요에 따라 재치료

도면3


50mg 코호트 (N=199)
초기 치료 및 재치료
둘 다 50 mg으로만
2020년 5월
30mg 코호트 (N=725)
그들이 재치료에서 제공받은
용량과 무관하게 30 mg에
의한 초기 치료
2019년 2월
50mg 코호트 (N=199): 모두 50mg에 의한 치료
30mg 코호트 (N=725)
저용량 코호트 (N=645): 모두 30mg에 의한 치료
용량 전환 코호트 (N=80): 30mg에 의한 초기 치료에 이어서,
50mg에 의한 적어도 1회 재치료
사이클 1 (C1)=28일
스크리닝
화합물 (1)
치료
14일
추적조사
14일
차연주의적 추적조사 및 필요에 따라 재치료

도면4a

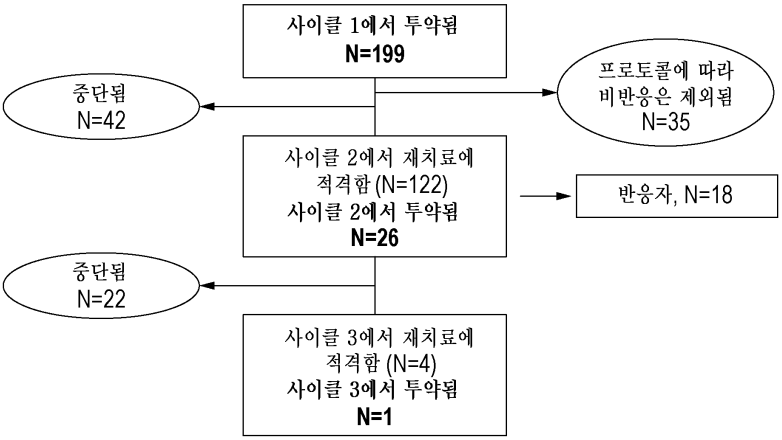
저용량 (30 mg으로만) 코호트 대상체 흐름



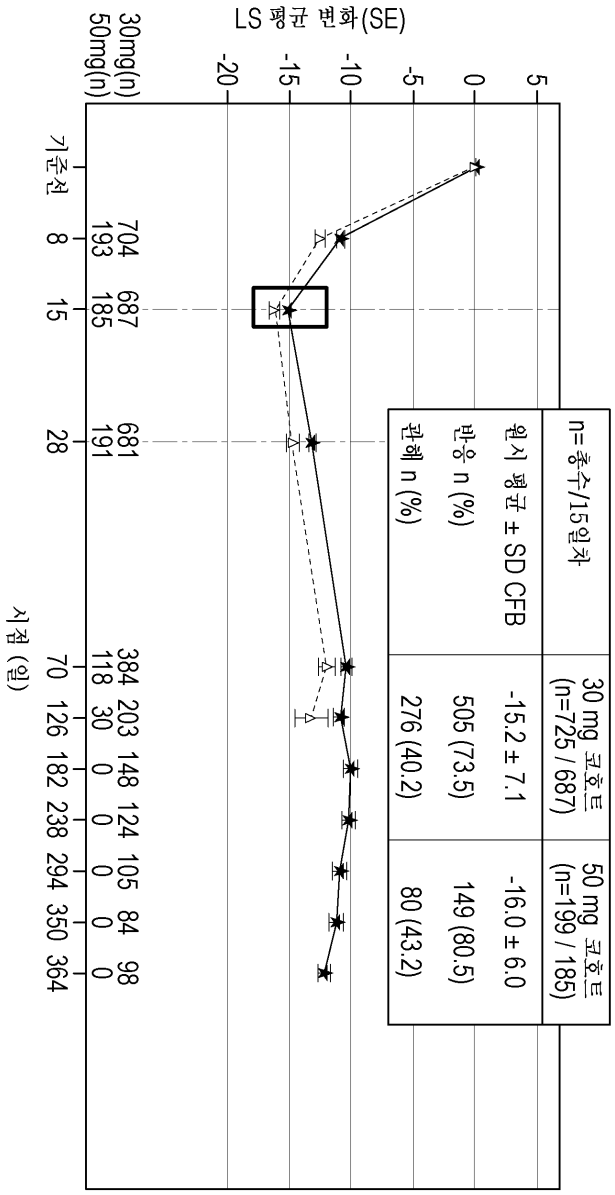
*1명 추가의 대상체는 C1에서 비반응자였지만 연구를 완료하였다.
**비반응자였지만 PD의 일부로서 투약받은 7명의 대상체를 포함한다.
참고: 반응자는 기준선 이후로 D15 HAM-D 총 점수 감소 >=50%를 갖는 대상체로서 정의된다. C1에서 비반응자는 프로토콜에 따라 연구를 종료해야 하지만, C1 후의 비반응자는 연구 종료에 해당되지 않는다.

도면4b

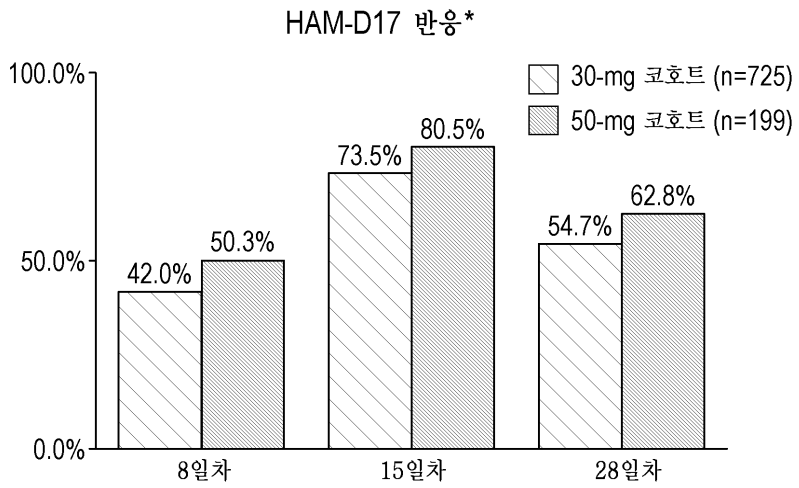
50 mg 코호트 대상체 흐름



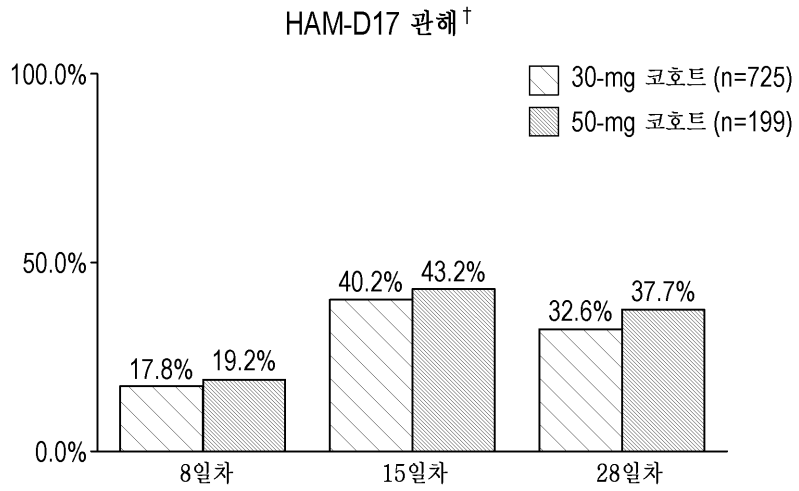
도면5


LS 평균 변화(SE)
5
0
-5
-10
-15
-20
30mg(n)
50mg(n)
기준선
8
15
28
704
193
687
185
681
191
384
118
203
30
148
0
124
0
105
0
84
0
98
0
70
126
182
238
294
350
364
시점 (일)
n= 총수/15일차
30 mg 코호트 (n=725 / 687)
50 mg 코호트 (n=199 / 185)
원시 평균 ± SD CFB
-15.2 ± 7.1
-16.0 ± 6.0
반응 n (%)
505 (73.5)
149 (80.5)
관해 n (%)
276 (40.2)
80 (43.2)

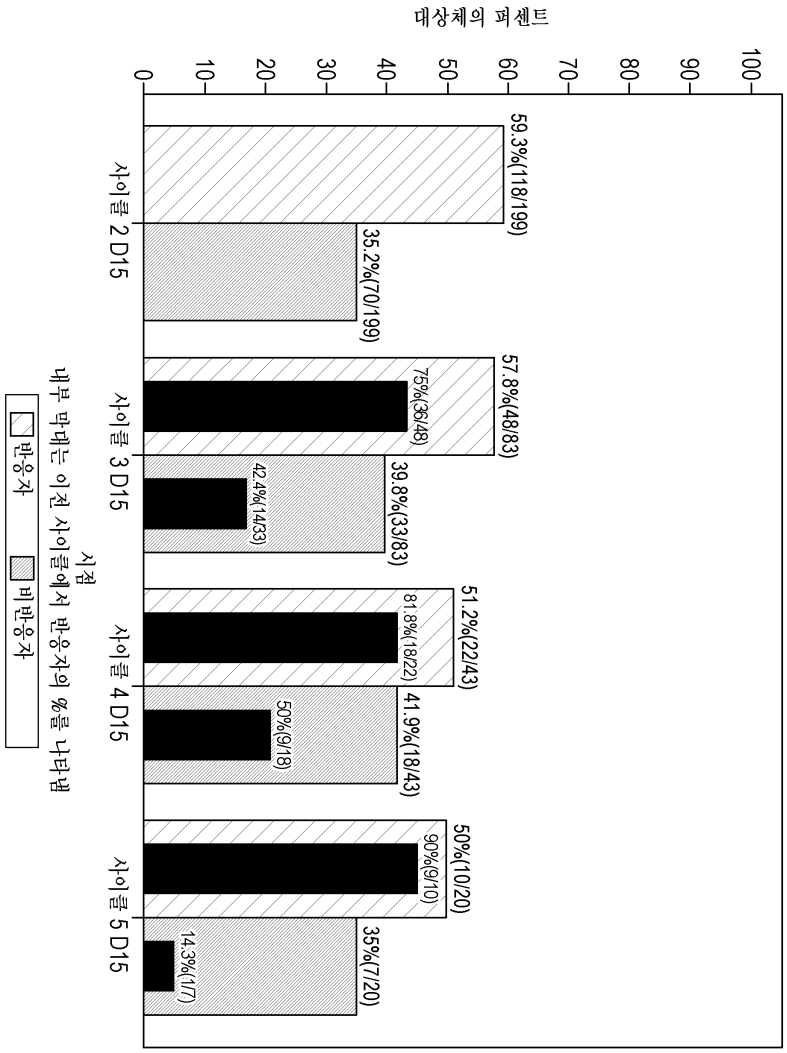
도면6a


HAM-D17 반응*
100.0%
50.0%
0.0%
30-mg 코호트 (n=725)
50-mg 코호트 (n=199)
42.0%
50.3%
73.5%
80.5%
54.7%
62.8%
8일차
15일차
28일차

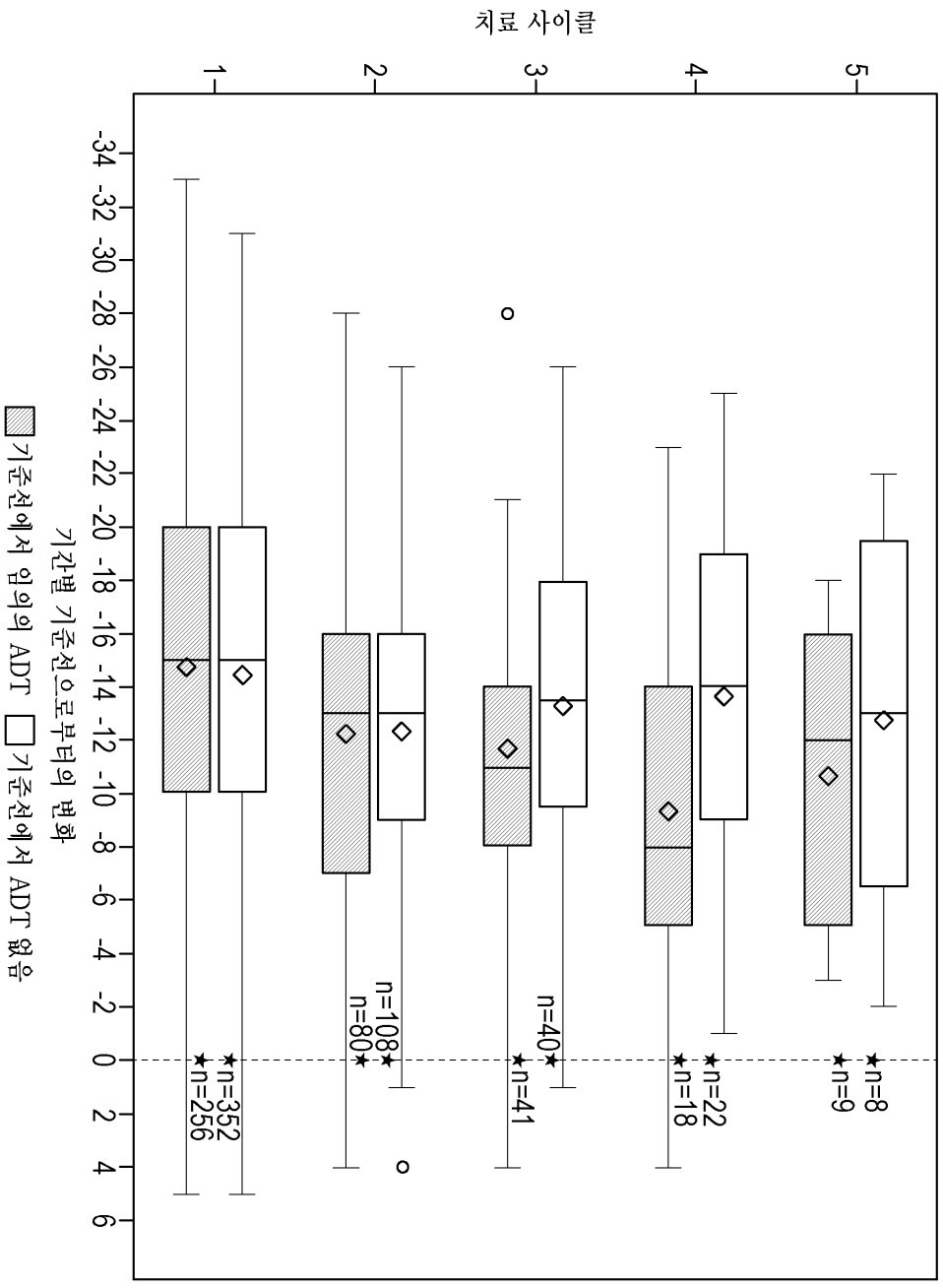
도면6b


HAM-D17 관해†
100.0%
50.0%
0.0%
30-mg 코호트 (n=725)
50-mg 코호트 (n=199)
17.8%
19.2%
40.2%
43.2%
32.6%
37.7%
8일차
15일차
28일차

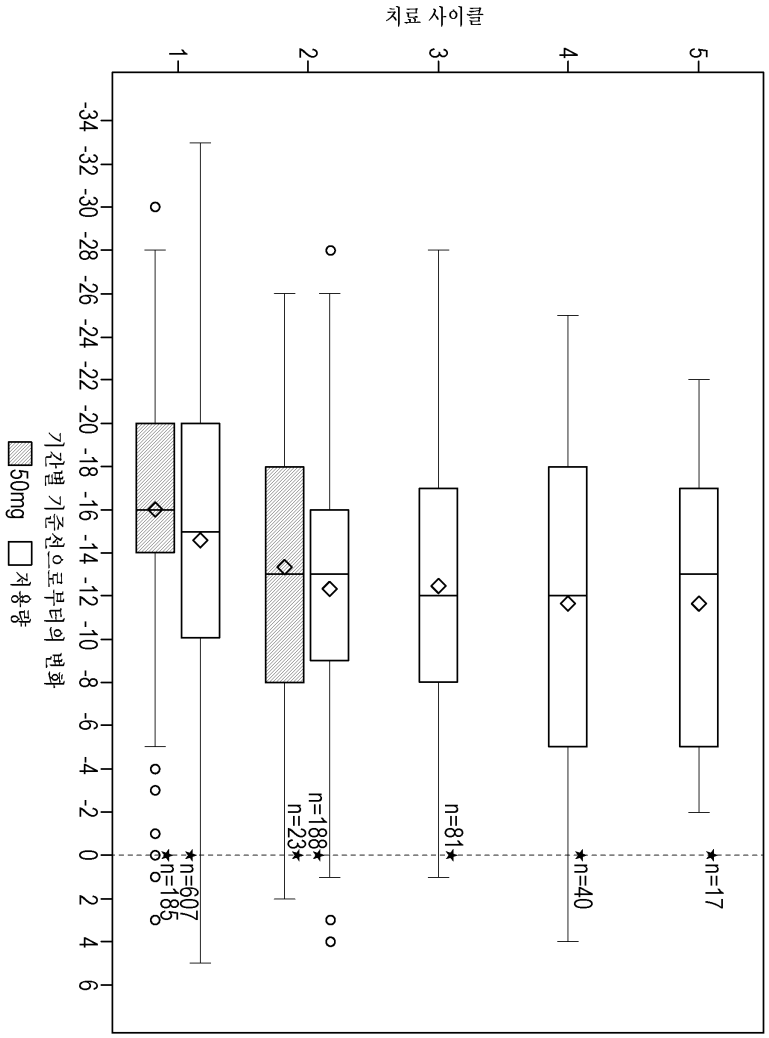
도면7


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
59.3%(118/199)
35.2%(70/199)
57.8%(48/83)
75%(36/48)
39.8%(33/83)
42.4%(14/33)
51.2%(22/43)
81.8%(18/22)
41.9%(18/43)
50%(9/18)
50%(10/20)
90%(9/10)
35%(7/20)
14.3%(1/7)
사이클 2 D15
사이클 3 D15
사이클 4 D15
사이클 5 D15
시점
내부 막대는 이전 사이클에서 반응자의 %를 나타냄
반응자
비반응자

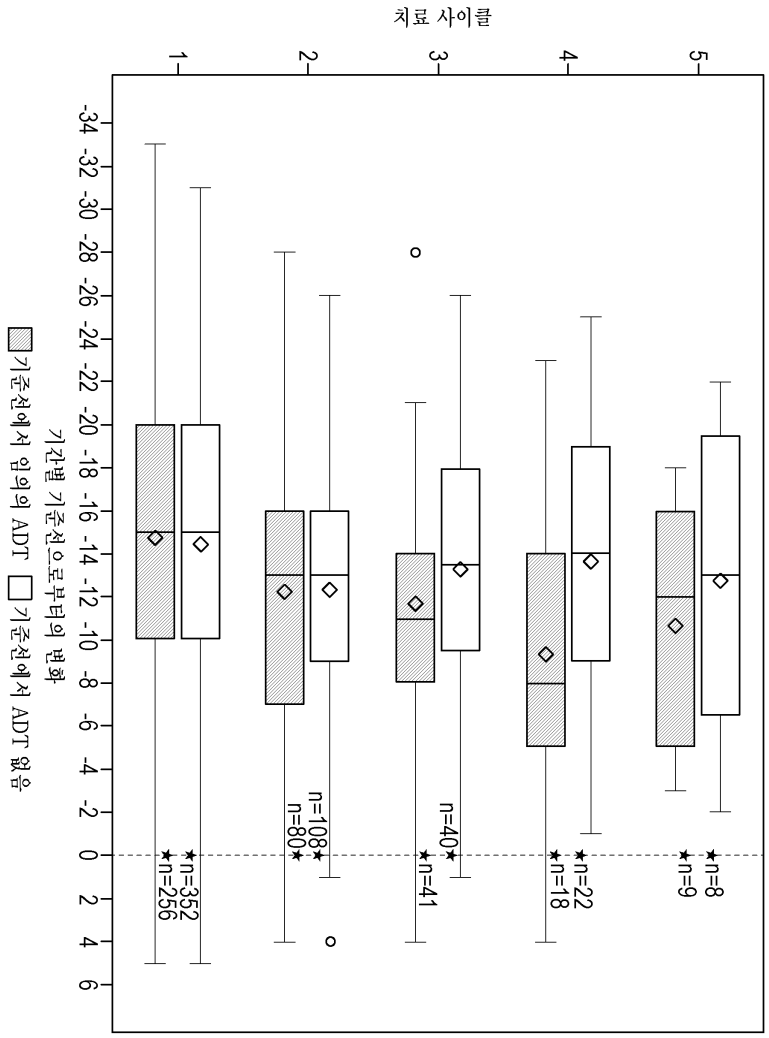
도면8


치료 사이클
1
2
3
4
5
-34 -32 -30 -28 -26 -24 -22 -20 -18 -16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 0 2 4 6
기간별 기준선으로부터의 변화
기준선에서 임의의 ADT
기준선에서 ADT 없음
n=352
n=256
n=108
n=80
n=40
n=41
n=22
n=18
n=8
n=9

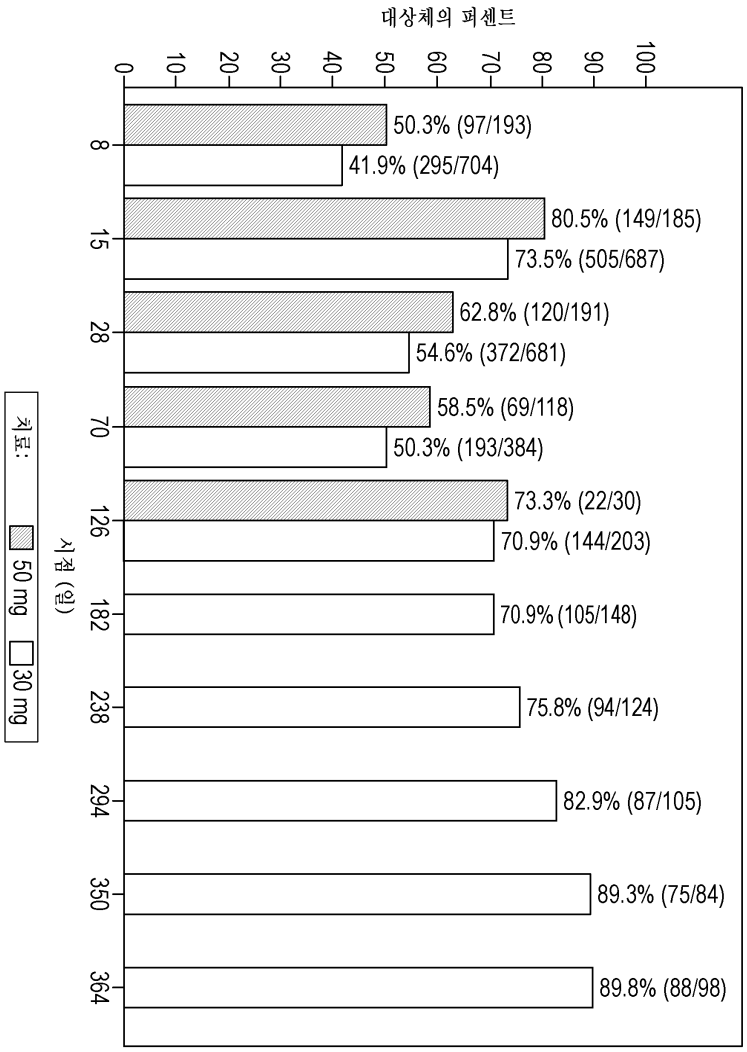
도면9


치료 사이클
1
2
3
4
5
-34 -32 -30 -28 -26 -24 -22 -20 -18 -16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 0 2 4 6
기간별 기준선으로부터의 변화
50mg
저용량
n=607
n=185
n=188
n=23
n=81
n=40
n=17

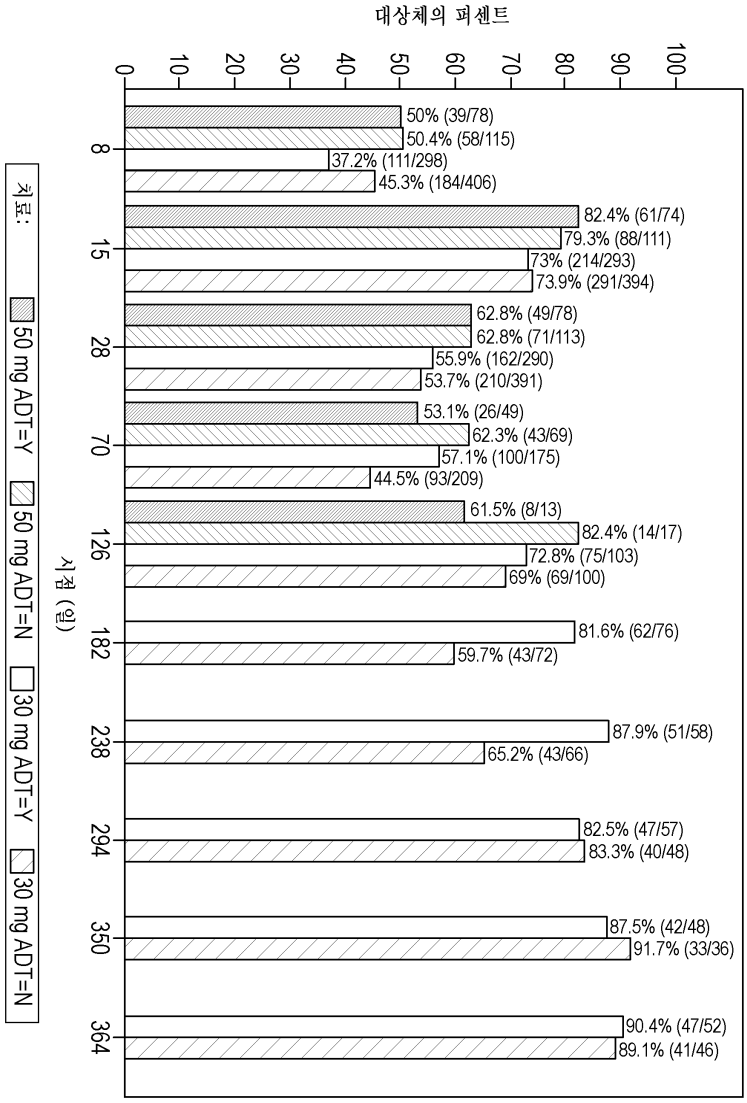
도면10


치료 사이클
1
2
3
4
5
-34 -32 -30 -28 -26 -24 -22 -20 -18 -16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 0 2 4 6
기간별 기준선으로부터의 변화
기준선에서 임의의 ADT
기준선에서 ADT 없음
n=256
n=352
n=80
n=108
n=41
n=40
n=18
n=22
n=9
n=8

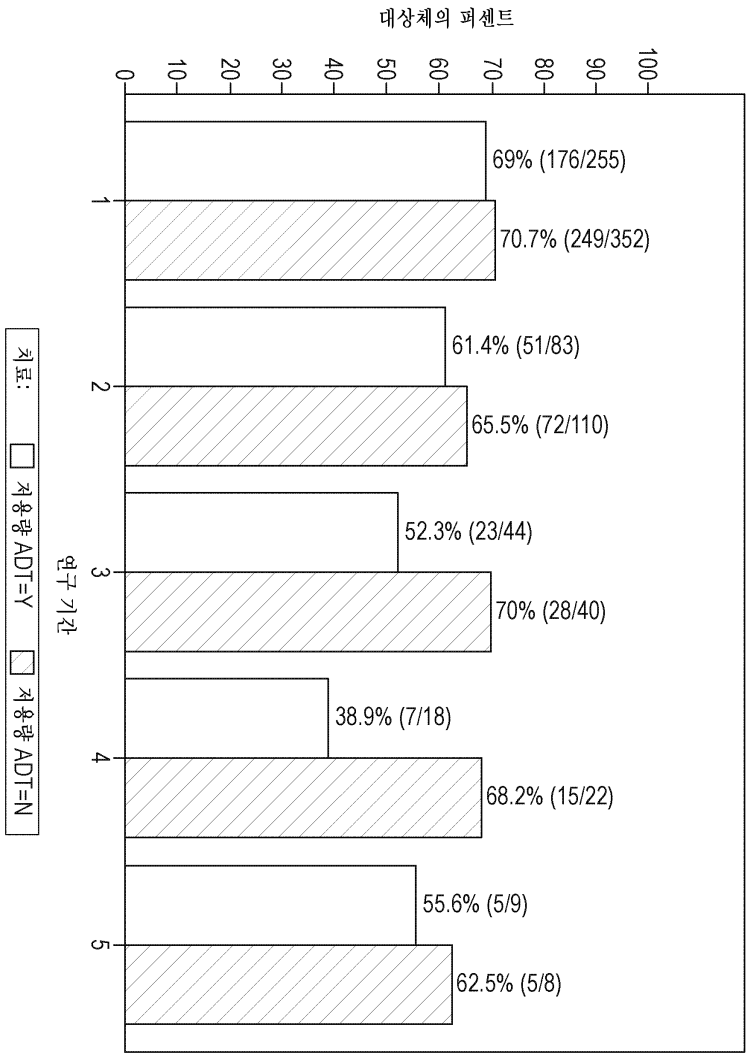
도면11


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
8
15
28
70
126
182
238
294
350
364
시점 (일)
50.3% (97/193)
41.9% (295/704)
80.5% (149/185)
73.5% (505/687)
62.8% (120/191)
54.6% (372/681)
58.5% (69/118)
50.3% (193/384)
73.3% (22/30)
70.9% (144/203)
70.9% (105/148)
75.8% (94/124)
82.9% (87/105)
89.3% (75/84)
89.8% (88/98)
치료:
50 mg
30 mg

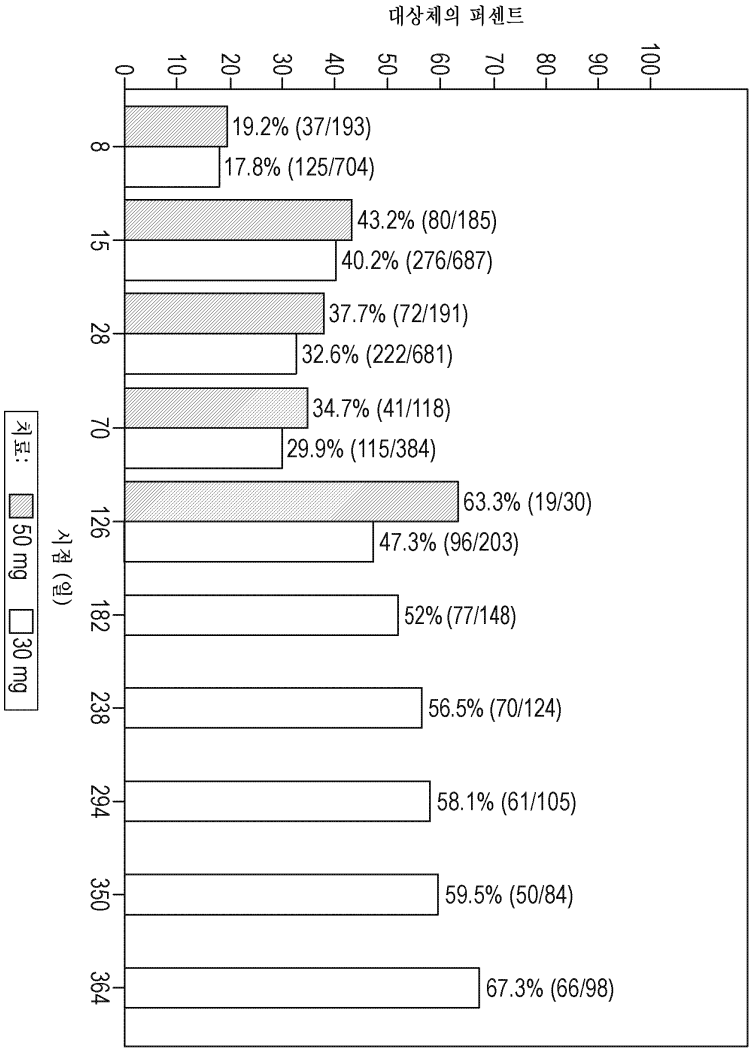
도면12


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
시점 (일)
8
15
28
70
126
182
238
294
350
364
50% (39/78)
50.4% (58/115)
37.2% (111/298)
45.3% (184/406)
82.4% (61/74)
79.3% (88/111)
73% (214/293)
73.9% (291/394)
62.8% (49/78)
62.8% (71/113)
55.9% (162/290)
53.7% (210/391)
53.1% (26/49)
62.3% (43/69)
57.1% (100/175)
44.5% (93/209)
61.5% (8/13)
82.4% (14/17)
72.8% (75/103)
69% (69/100)
81.6% (62/76)
59.7% (43/72)
87.9% (51/58)
65.2% (43/66)
82.5% (47/57)
83.3% (40/48)
87.5% (42/48)
91.7% (33/36)
90.4% (47/52)
89.1% (41/46)
치료:
50 mg ADT=Y
50 mg ADT=N
30 mg ADT=Y
30 mg ADT=N

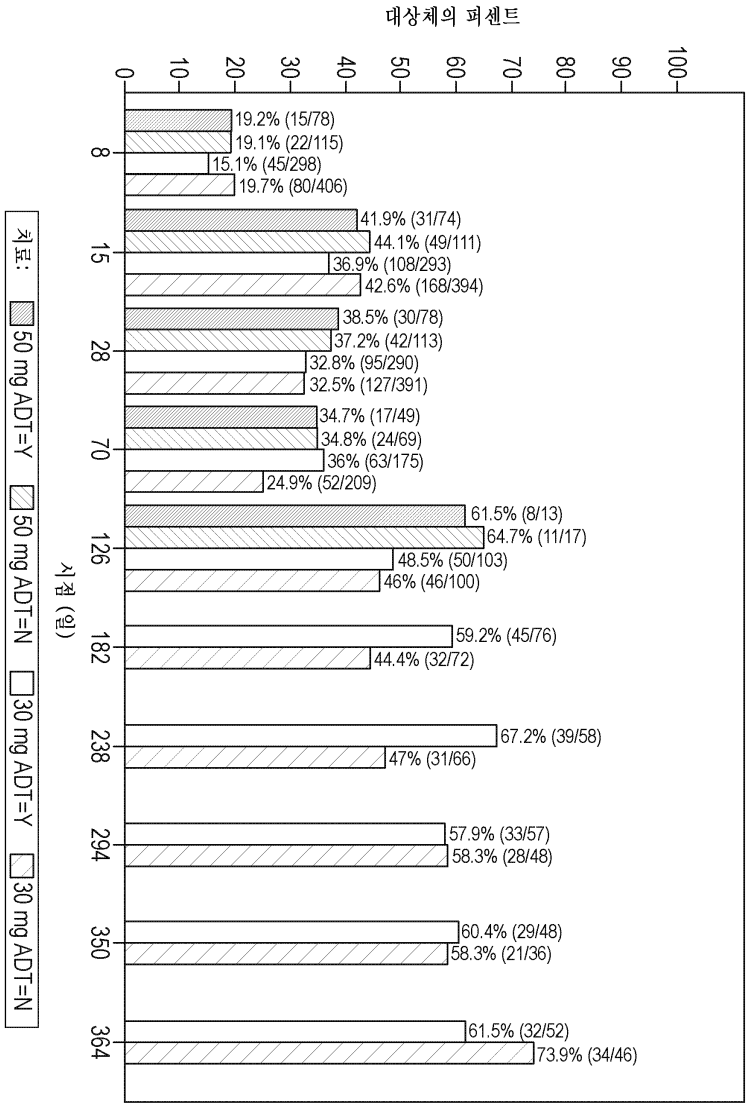
도면13


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
1
2
3
4
5
연구 기간
69% (176/255)
70.7% (249/352)
61.4% (51/83)
65.5% (72/110)
52.3% (23/44)
70% (28/40)
38.9% (7/18)
68.2% (15/22)
55.6% (5/9)
62.5% (5/8)
치료:
저용량 ADT=Y
저용량 ADT=N

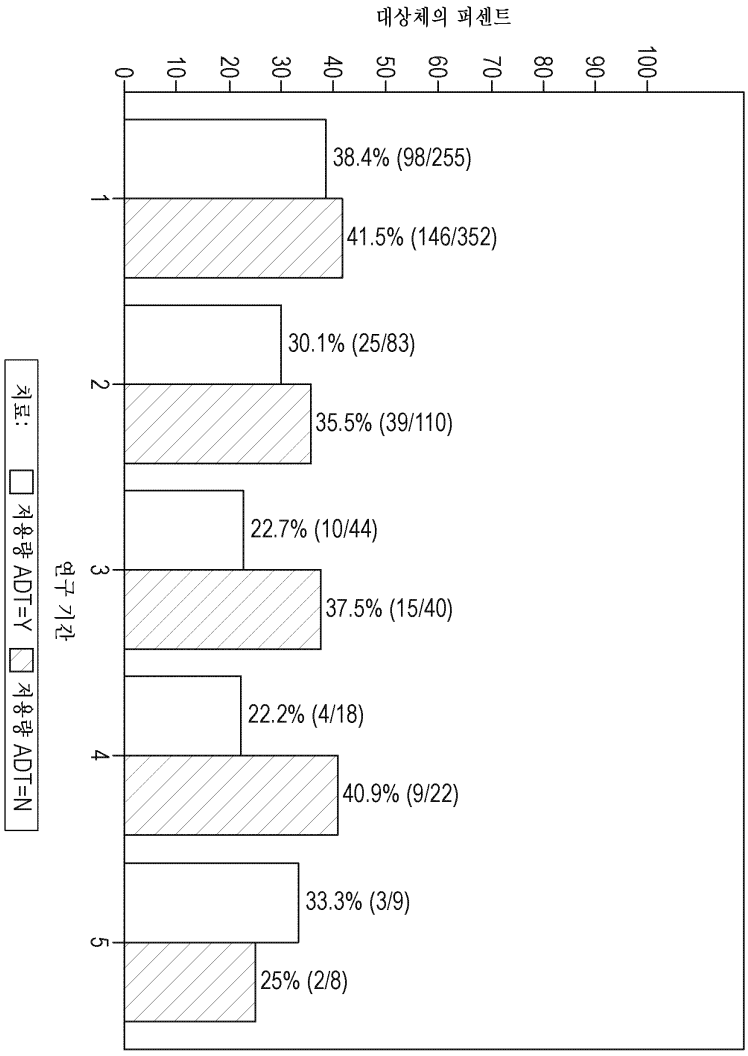
도면14


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
시점 (일)
8
15
28
70
126
182
238
294
350
364
19.2% (37/193)
17.8% (125/704)
43.2% (80/185)
40.2% (276/687)
37.7% (72/191)
32.6% (222/681)
34.7% (41/118)
29.9% (115/384)
63.3% (19/30)
47.3% (96/203)
52% (77/148)
56.5% (70/124)
58.1% (61/105)
59.5% (50/84)
67.3% (66/98)
치료:
50 mg
30 mg

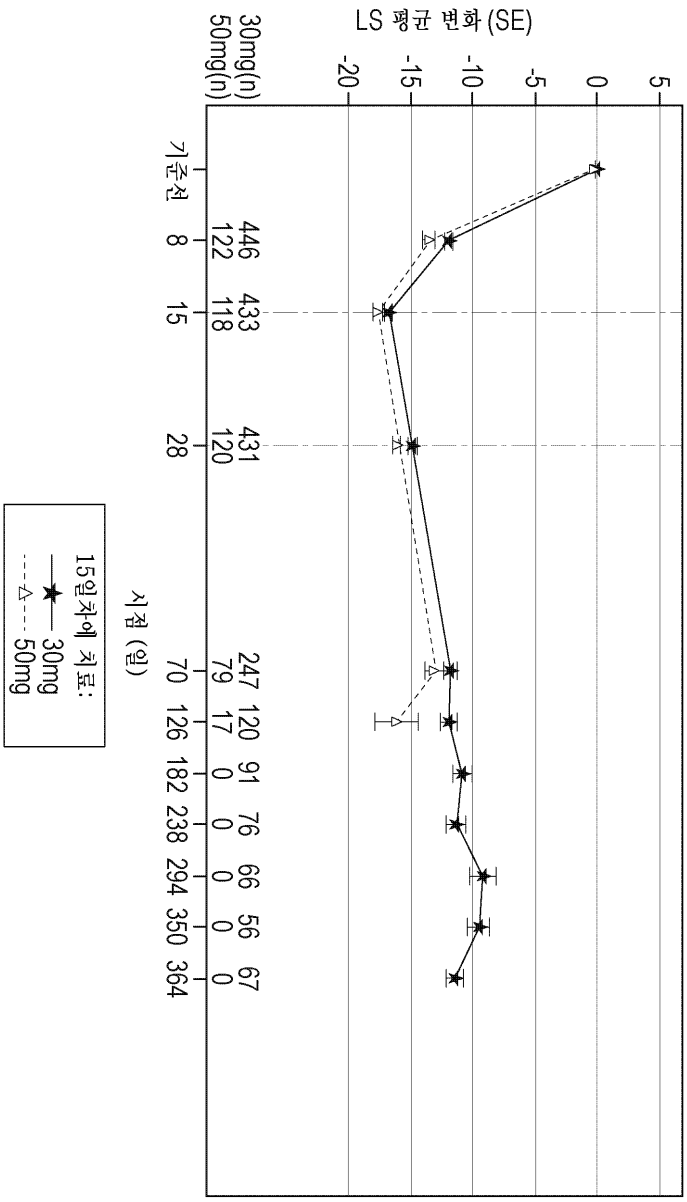
도면15


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
시점 (일)
8
15
28
70
126
182
238
294
350
364
19.2% (15/78)
19.1% (22/115)
15.1% (45/298)
19.7% (80/406)
41.9% (31/74)
44.1% (49/111)
36.9% (108/293)
42.6% (168/394)
38.5% (30/78)
37.2% (42/113)
32.8% (95/290)
32.5% (127/391)
34.7% (17/49)
34.8% (24/69)
36% (63/175)
24.9% (52/209)
61.5% (8/13)
64.7% (11/17)
48.5% (50/103)
46% (46/100)
59.2% (45/76)
44.4% (32/72)
67.2% (39/58)
47% (31/66)
57.9% (33/57)
58.3% (28/48)
60.4% (29/48)
58.3% (21/36)
61.5% (32/52)
73.9% (34/46)
치료:
50 mg ADT=Y
50 mg ADT=N
30 mg ADT=Y
30 mg ADT=N

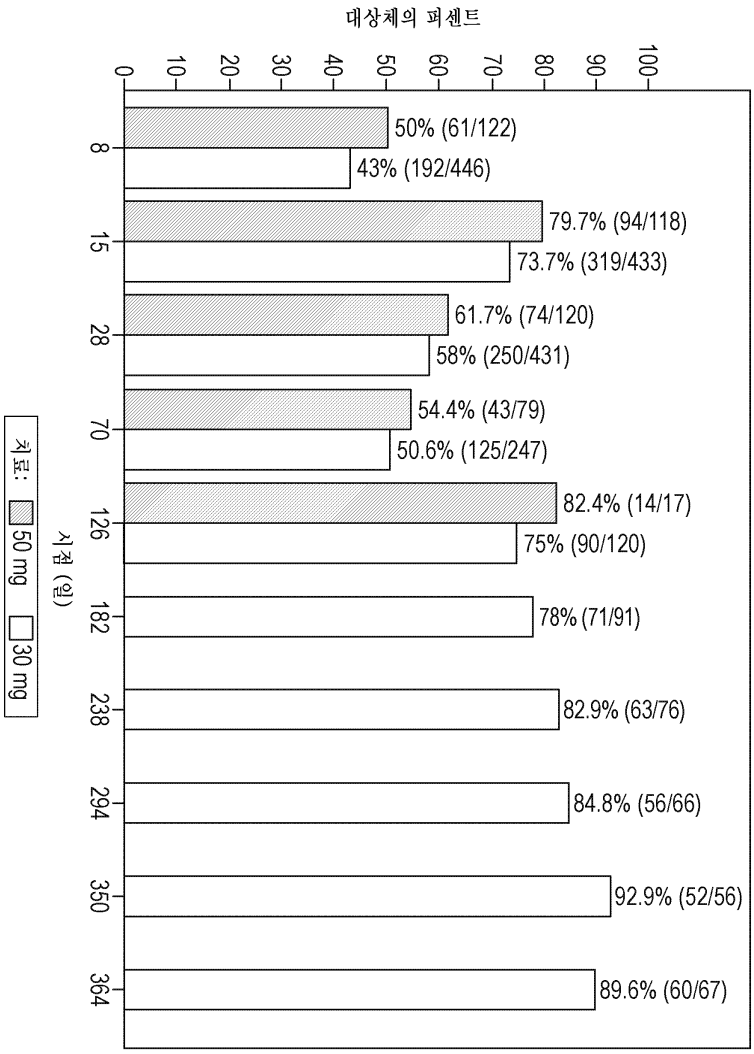
도면16


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
1
2
3
4
5
연구 기간
38.4% (98/255)
41.5% (146/352)
30.1% (25/83)
35.5% (39/110)
22.7% (10/44)
37.5% (15/40)
22.2% (4/18)
40.9% (9/22)
33.3% (3/9)
25% (2/8)
치료:
저용량 ADT=Y
저용량 ADT=N

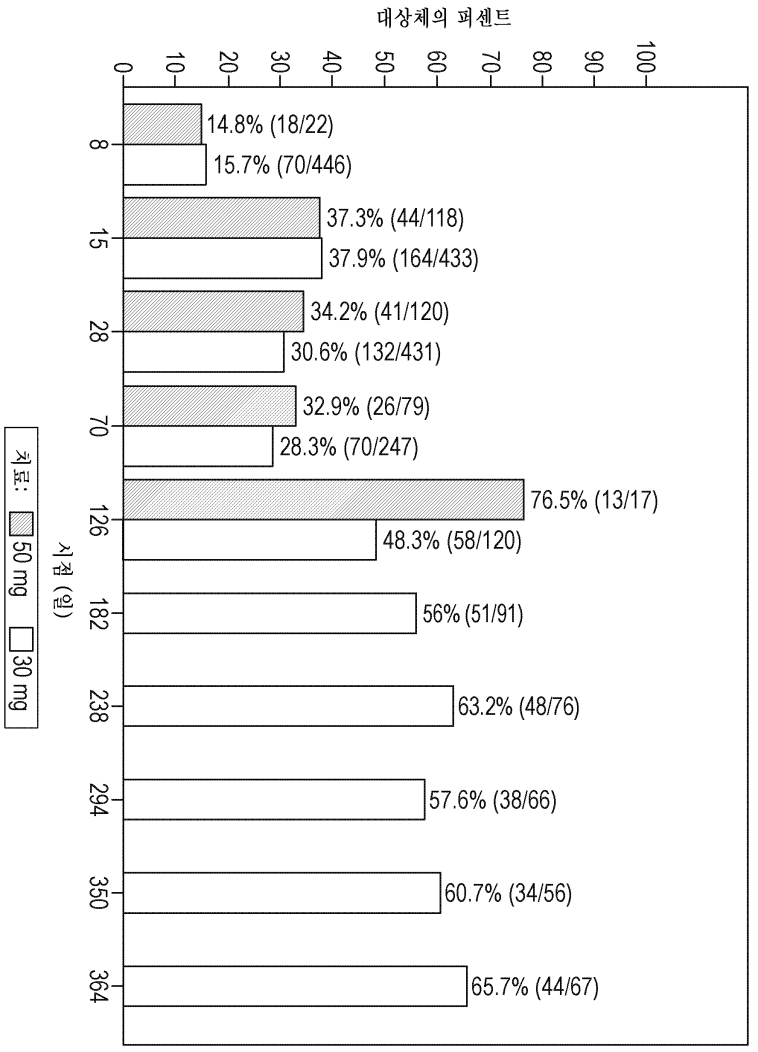
도면17


LS 평균 변화 (SE)
5
0
-5
-10
-15
-20
30mg(n)
50mg(n)
기준선 446 433 431
8 122 118 120
15
28
시점 (일)
70 247 120 91 76 66 56 67
126 79 17 0 0 0 0 0
182
238
294
350
364
15일차에 치료:
30mg
50mg

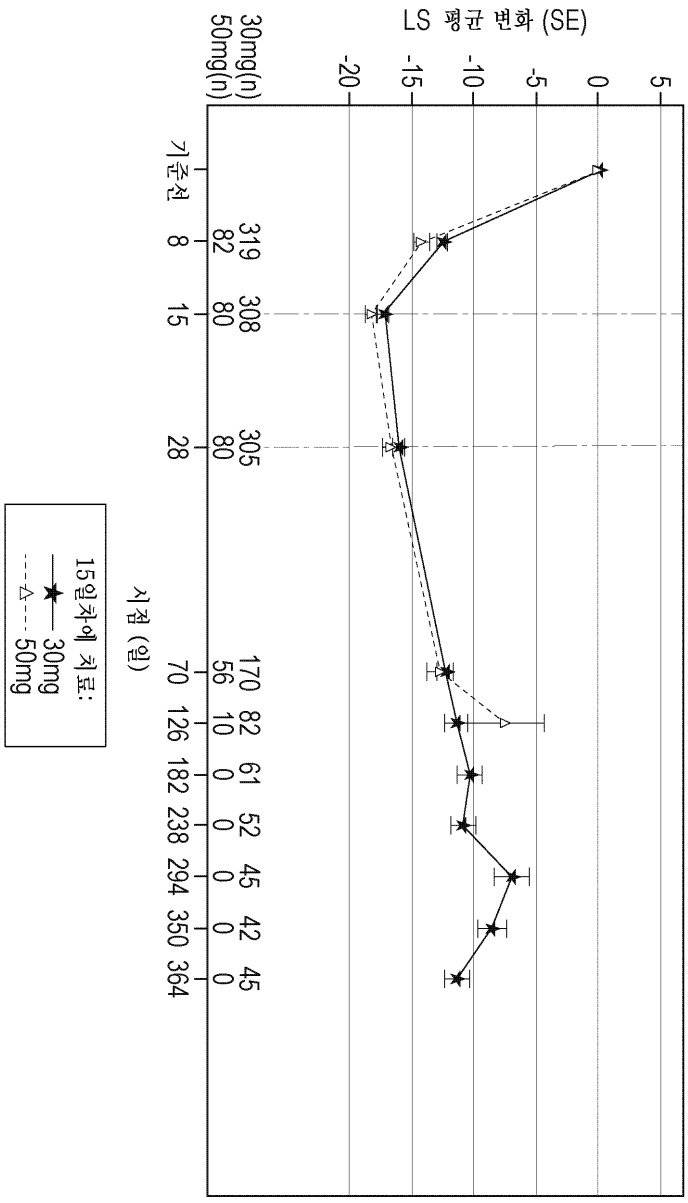
도면18


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
8
15
28
70
126
182
238
294
350
364
시점 (일)
50% (61/122)
43% (192/446)
79.7% (94/118)
73.7% (319/433)
61.7% (74/120)
58% (250/431)
54.4% (43/79)
50.6% (125/247)
82.4% (14/17)
75% (90/120)
78% (71/91)
82.9% (63/76)
84.8% (56/66)
92.9% (52/56)
89.6% (60/67)
치료:
50 mg
30 mg

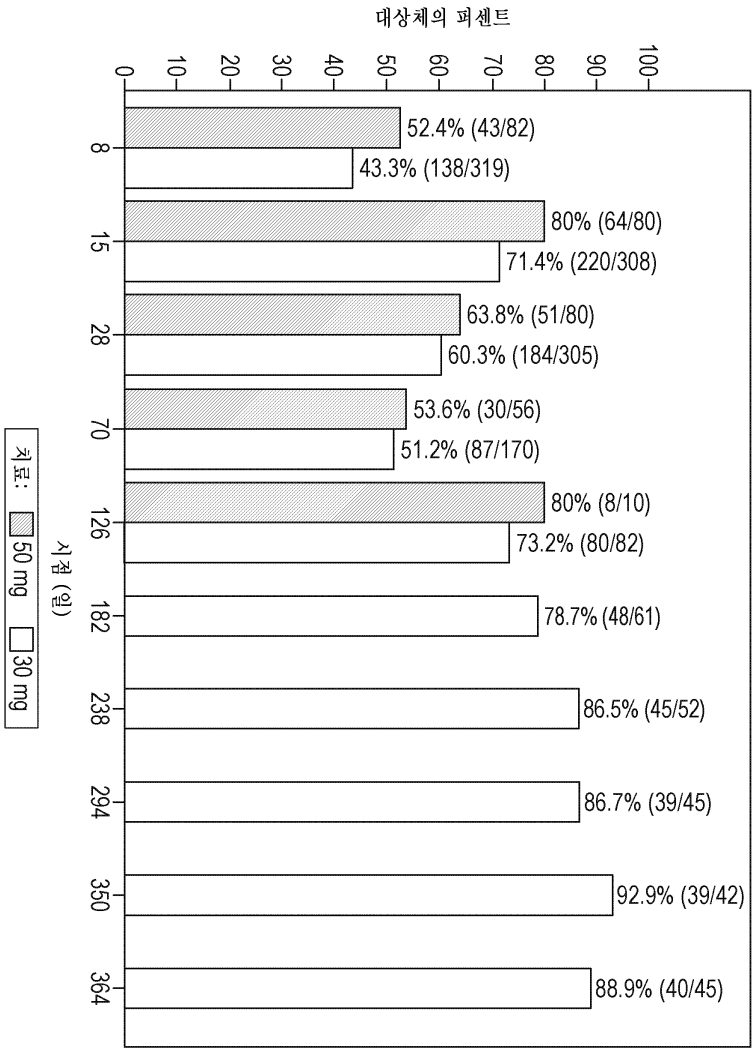
도면19


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
8
15
28
70
126
182
238
294
350
364
시점 (일)
치료:
50 mg
30 mg
14.8% (18/22)
15.7% (70/446)
37.3% (44/118)
37.9% (164/433)
34.2% (41/120)
30.6% (132/431)
32.9% (26/79)
28.3% (70/247)
76.5% (13/17)
48.3% (58/120)
56% (51/91)
63.2% (48/76)
57.6% (38/66)
60.7% (34/56)
65.7% (44/67)

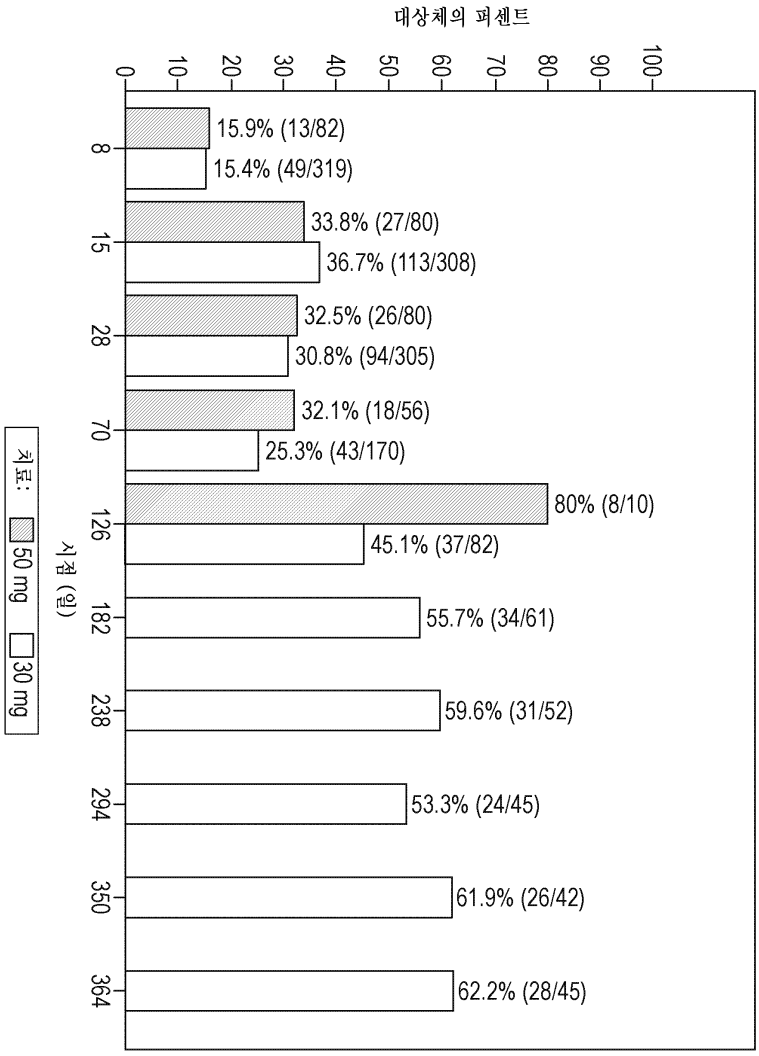
도면20


LS 평균 변화 (SE)
5
0
-5
-10
-15
-20
30mg(n)
50mg(n)
기준선 319 308 305
8 82 80 80
15
28
시점 (일)
70 126 182 238 294 350 364
170 82 61 52 45 42 45
56 10 0 0 0 0 0
15일차에 치료:
30mg
50mg

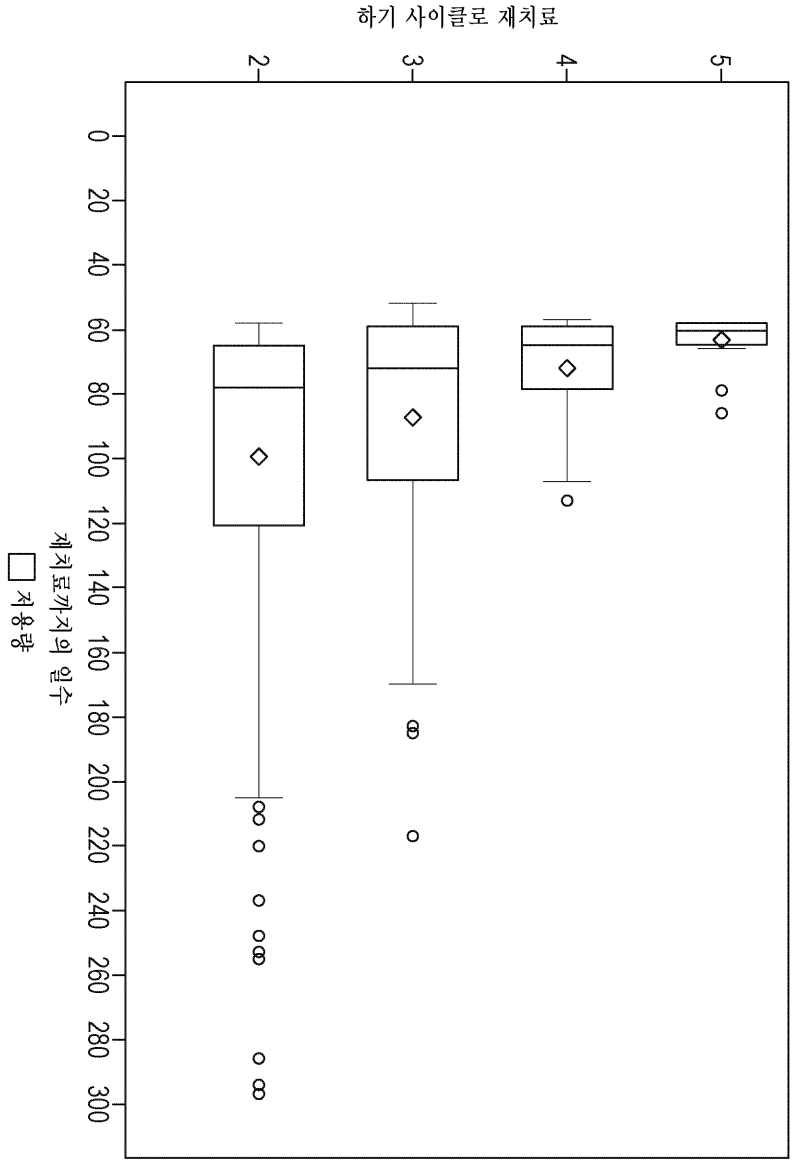
도면21


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
8
15
28
70
126
182
238
294
350
364
시점 (일)
치료:
50 mg
30 mg
52.4% (43/82)
43.3% (138/319)
80% (64/80)
71.4% (220/308)
63.8% (51/80)
60.3% (184/305)
53.6% (30/56)
51.2% (87/170)
80% (8/10)
73.2% (80/82)
78.7% (48/61)
86.5% (45/52)
86.7% (39/45)
92.9% (39/42)
88.9% (40/45)

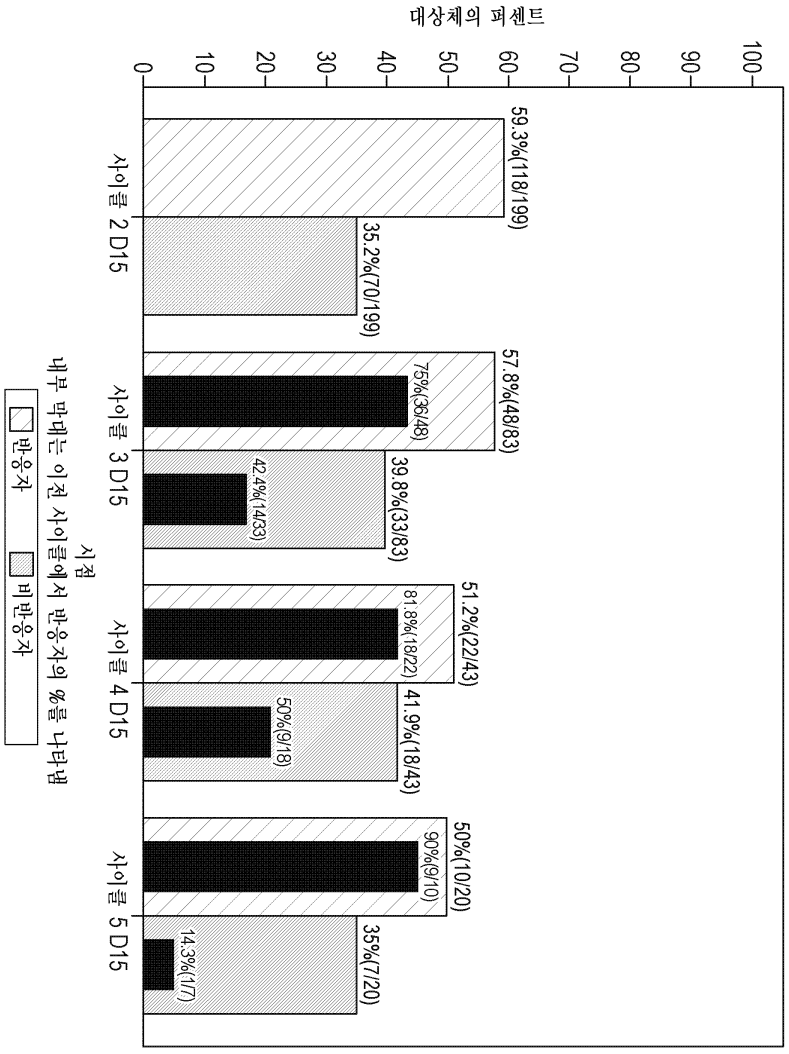
도면22


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
8
15
28
70
126
182
238
294
350
364
시점 (일)
치료:
50 mg
30 mg
15.9% (13/82)
15.4% (49/319)
33.8% (27/80)
36.7% (113/308)
32.5% (26/80)
30.8% (94/305)
32.1% (18/56)
25.3% (43/170)
80% (8/10)
45.1% (37/82)
55.7% (34/61)
59.6% (31/52)
53.3% (24/45)
61.9% (26/42)
62.2% (28/45)

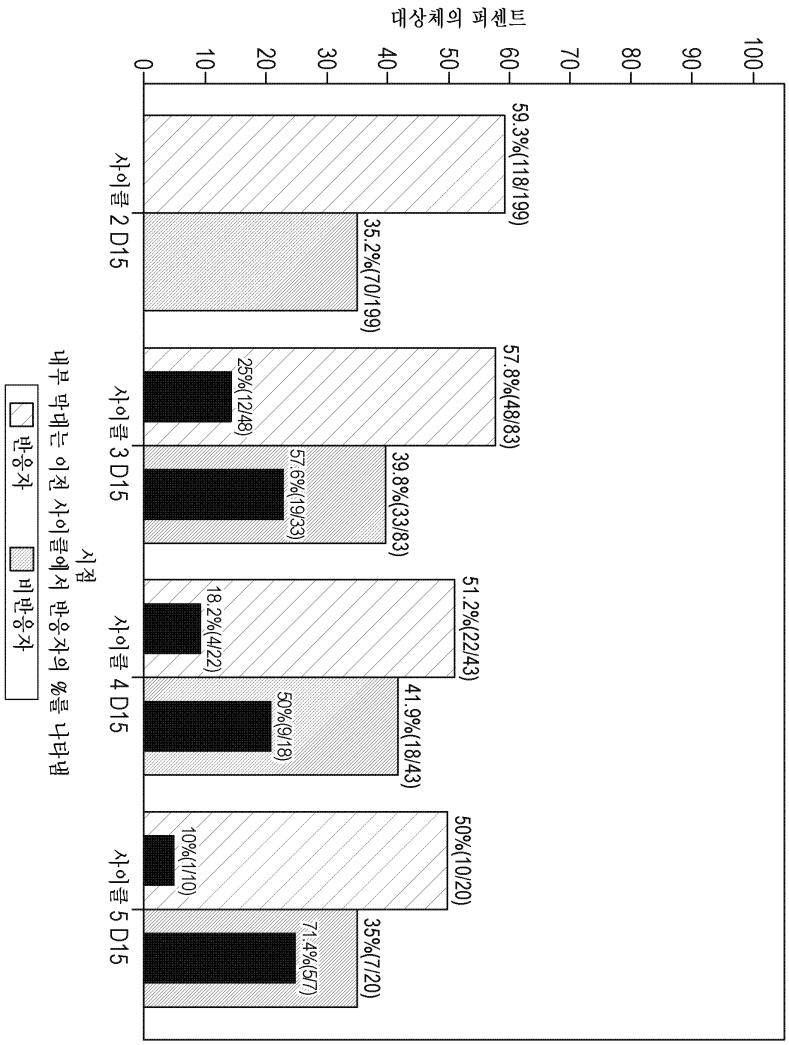
도면23


하기 사이클로 재치료
2
3
4
5
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
제치료까지의 일수
저용량

도면24


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
59.3%(118/199)
35.2%(70/199)
57.8%(48/83)
75%(36/48)
39.8%(33/83)
42.4%(14/33)
51.2%(22/43)
81.8%(18/22)
41.9%(18/43)
50%(9/18)
50%(10/20)
90%(9/10)
35%(7/20)
14.3%(1/7)
사이클 2 D15
사이클 3 D15
사이클 4 D15
사이클 5 D15
시점
내부 막대는 이전 사이클에서 반응자의 %를 나타냄
반응자
비반응자

도면25


대상체의 퍼센트
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
59.3%(118/199)
35.2%(70/199)
57.8%(48/83)
25%(12/48)
57.6%(19/33)
39.8%(33/83)
51.2%(22/43)
18.2%(4/22)
50%(9/18)
41.9%(18/43)
50%(10/20)
10%(1/10)
71.4%(5/7)
35%(7/20)
사이클 2 D15
사이클 3 D15
사이클 4 D15
사이클 5 D15
시점
내부 막대는 이전 사이클에서 반응자의 %를 나타냄
반응자
비반응자