



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0161650
(43) 공개일자 2024년11월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61P 25/18 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7031088
- (22) 출원일자(국제) 2023년02월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년09월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2023/062500
- (87) 국제공개번호 WO 2023/154927
국제공개일자 2023년08월17일
- (30) 우선권주장
63/309,874 2022년02월14일 미국(US)
- (71) 출원인
미네르바 뉴로사이언스즈, 인크.
미국 매사추세츠주 (우편번호 01803) 벌링톤 디스트릭트 애비뉴 1500
- (72) 발명자
루스런거, 레미
스위스, 제네바 1204, 루 두 티르 3
- (74) 대리인
특허법인씨엔에스

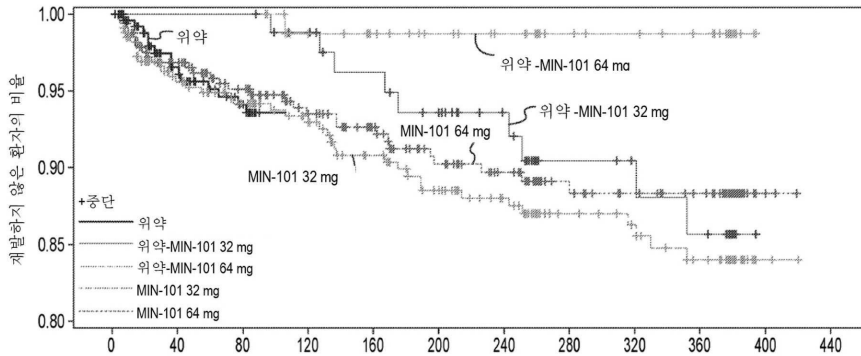
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **조현병 환자에서 재발을 예방하는 데 있어서 롤루페리돈의 용도**

(57) 요약

본 출원은 조현병 환자에서 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 조현병 환자에게 롤루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

대표도



위험한 N(누적 사례)	재발까지 걸린 시간(일)											
	0	40	80	120	160	200	240	280	320	360	400	440
위약	255 (0)	207 (8)	182 (13)	0 (14)								
위약-MIN-101 32 mg	84 (0)	84 (0)	84 (0)	80 (1)	74 (3)	70 (5)	60 (5)	40 (7)	38 (7)	36 (9)	0 (9)	
위약-MIN-101 64 mg	82 (0)	82 (0)	82 (0)	74 (1)	68 (1)	62 (1)	58 (1)	43 (1)	41 (1)	38 (1)	0 (1)	
MIN-101 32 mg	332 (0)	281 (14)	257 (18)	227 (21)	205 (26)	190 (31)	175 (32)	121 (34)	116 (35)	108 (38)	2 (38)	0 (38)
MIN-101 64 mg	336 (0)	289 (10)	265 (15)	224 (19)	202 (21)	179 (26)	165 (27)	111 (29)	104 (29)	98 (29)	3 (29)	0 (29)

명세서

청구범위

청구항 1

조현병 환자에서 재발을 방지하는 방법으로서, 상기 방법은 롤루페리돈의 치료적 유효량을 조현병 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 1일 1회 또는 2회 상기 조현병 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 1일 1회 상기 조현병 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 상기 조현병 환자에게 경구 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 약 1 내지 약 100 mg인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 40 mg, 약 48 mg, 약 56 mg, 약 64 mg, 약 72 mg, 약 80 mg, 약 88 mg, 또는 약 96 mg인, 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 약 32 mg인, 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 약 64 mg인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 (i) 롤루페리돈으로 치료를 시작하기 전에 안정한 양성 증상을 갖거나; (ii) 롤루페리돈으로 치료를 시작하기 전에 양성 증상을 갖지 않는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 (i) 룰루페리돈으로 치료를 시작하기 전 약 1 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖거나; (ii) 룰루페리돈으로 치료를 시작하기 전 약 1 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는:

- (i) 중등도 내지 중증인 음성 증상을 갖거나;
- (ii) 20보다 큰 PANSS 음성 하위점수를 갖는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 조현병 환자의 음성 증상은 일차 음성 증상인, 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 조현병 환자의 음성 증상은 룰루페리돈으로 치료를 시작하기 전 약 1 내지 약 6개월 동안 안정한, 방법.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자의 음성 증상은 룰루페리돈으로 치료를 시작하기 전 약 3 내지 약 6개월 동안 안정한, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 이전에 항정신병제를 투여받은, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 조현병 환자에 대한 상기 항정신병제의 투여는 상기 조현병 환자에게 룰루페리돈을 투여하기 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 전에 중단된, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 재발은 상기 조현병 환자에서 양성 증상의 증가이며, 임의로 여기서 상기 조현병 환자에서 양성 증상의 증가는 1회 이상의 연속 방문 시 상기 환자의 PANSS 양성 하위점수의 증가로 표시되는, 방법.

청구항 21

조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:

- (a) 상기 조현병 환자를, 상기 조현병 환자가 약 3 내지 약 6개월 동안 안정한 중등도 내지 중증 음성 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- (b) 상기 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 조현병 환자는 20보다 큰 PANSS 음성 하위점수를 갖는, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 조현병 환자의 음성 증상은 일차 음성 증상인, 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 몰루페리돈으로 치료를 시작하기 전에 안정한 양성 증상을 가지며; 임의로 여기서 상기 조현병 환자는 몰루페리돈으로 치료를 시작하기 전 약 1 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는, 방법.

청구항 25

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 몰루페리돈으로 치료를 시작하기 전에 양성 증상을 갖지 않으며; 임의로 여기서 상기 조현병 환자는 몰루페리돈으로 치료를 시작하기 전 약 1 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는, 방법.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않고; 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖고/갖거나; 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는, 방법.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조현병 환자는 이전에 항정신병제를 투여받은, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 조현병 환자에 대한 상기 항정신병제의 투여는 상기 조현병 환자에게 몰루페리돈을 투여하기 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 전에 중단된, 방법.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 재발은 상기 조현병 환자에서 양성 증상의 증가이며, 임의로 여기서 상기 조현병 환자에서 양성 증상의 증가는 1회 이상의 연속 방문 시 상기 환자의 PANSS 양성 하위점수의 증가로 표시되는, 방법.

청구항 30

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 몰루페리돈의 상기 치료적 유효량은 1일 1회 또는 2회 상기 조현병 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 몰루페리돈의 상기 치료적 유효량은 1일 1회 상기 조현병 환자에게 투여되는, 방법.

청구항 32

제21항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 몰루페리돈의 상기 치료적 유효량은 상기 조현병 환자에게 경구 투여되는, 방법.

청구항 33

제21항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 몰루페리돈의 상기 치료적 유효량은 약 1 내지 약 100 mg인, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 몰루페리돈의 상기 치료적 유효량은 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 40 mg, 약 48 mg, 약 56 mg, 약 64 mg, 약 72 mg, 약 80 mg, 약 88 mg, 또는 약 96 mg인, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 약 32 mg인, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 롤루페리돈의 상기 치료적 유효량은 약 64 mg인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2022년 2월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/309,874호에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 동 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 개시는 일반적으로 조현병 환자에서 재발을 예방하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 롤루페리돈(“MIN-101”)은 세로토닌성 5-HT_{2A} 수용체, 시그마2 수용체, α_{1A}-아드레날린성 수용체, 및 더 적은 정도로 α_{1B}-아드레날린성 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 신규한 환형 아미도 유도체이다. 롤루페리돈은 도파민(DA) 수용체, 무스카린 수용체, 콜린 수용체, 및 히스타민 수용체에 대해 매우 낮은 친화도를 갖거나 친화도를 갖지 않는다. 상기 분자는 항정신병제라 불리는 현재 이용 가능한 치료제와 달리 뇌의 DA-주도적 보상 시스템을 차단하지 않고도 일차 음성 증상을 개선할 수 있도록 특별히 설계되었다. 또한, 롤루페리돈은 DA 또는 히스타민 수용체에 결합하지 않기 때문에, 파킨슨증 및 진정과 같은 이차 음성 증상을 생성하지 않는다.
- [0006] 조현병은 사고, 지각, 감정, 언어, 자아감, 및 행동의 왜곡을 특징으로 하는 만성, 중증의, 심신을 약화시키는 유형의 정신 질환이다. 세계보건기구에 따르면, 조현병은 전체 인구의 약 1%에 영향을 미친다. 조현병을 앓는 대부분의 개체는 정신병이나 양성 증상, 음성 증상, 및 인지 장애를 겪는다. 양성 증상은 망상 및 환각으로 나타나는 반면, 음성 증상은 둔화정동(blunted affect), 무언어증(alogia), 무의욕증(avolition), 무쾌감증(anhedonia), 및 무사회성(asociality)을 특징으로 한다(Marder 등의 문헌[“The Current Conceptualization of Negative Symptoms in Schizophrenia,” World Psychiatry, 2017, 16(1), 14-24]).
- [0007] 음성 증상은 조현병을 앓고 있는 환자의 기능적 결과가 좋지 않은 주요 원인이며(Harvey 등의 문헌[“Effects of Roluperidone (MIN-101) on Two Dimensions of the Negative Symptoms Factor Score: Reduced Emotional Experience and Reduced Emotional Expression,” Schizophr. Res. 2020, 215, 352-356]), 초고위험 청소년의 경우, 이는 본격적인 조현병으로 이행하는 것과 관련이 있다(Gomes 및 Grace의 문헌[“Adolescent Stress as a Driving Factor for Schizophrenia Development - a Basic Science Perspective” Schizophrenia Bulletin, 2017, 43, 10.1093/schbul/sbx033]). 현재 미국에서 조현병의 음성 증상에 대해 승인된 치료제는 없다.
- [0008] 조현병은 평생 가는 만성 질환으로서, 급성 악화 또는 증상 악화의 기간 및 관해 또는 증상 개선의 기간을 특징으로 한다. 재발은 사회적 및 직업적 기능의 실질적인 악화 및 삶의 질의 전반적인 감소와 관련이 있다(Jorgensen의 문헌[“Predicting time to relapse in patients with schizophrenia according to patients’ relapse history: a historical cohort study using real-world data in Sweden,” BMC Psychiatry, 2021, 21(634), 1-12]).

발명의 내용

- [0009] 일 양태에서, 본 출원은 조현병 환자에서 재발을 예방하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 롤루페리돈의 치료적 유효량을 조현병 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0010] 일 양태에서, 본 출원은 조현병 환자에서 재발을 예방하는 방법에 사용하기 위한 롤루페리돈에 관한 것으로서, 상기 방법은 롤루페리돈의 치료적 유효량을 조현병 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0011] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 1일 1회 또는 2회 투여된다.

- [0012] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 1일 1회 투여된다.
- [0013] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 경구 투여된다.
- [0014] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 약 1 내지 약 100 mg이다.
- [0015] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 1 내지 100 mg이다.
- [0016] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 40 mg, 약 48 mg, 약 56 mg, 약 64 mg, 약 72 mg, 약 80 mg, 약 88 mg, 또는 약 96 mg이다.
- [0017] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg, 48 mg, 56 mg, 64 mg, 72 mg, 80 mg, 88 mg, 또는 96 mg이다.
- [0018] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 약 32 mg이다.
- [0019] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 32 mg이다.
- [0020] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 약 64 mg이다.
- [0021] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 64 mg이다.
- [0022] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는다.
- [0023] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖는다.
- [0024] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는다.
- [0025] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 롤루페리돈 치료를 시작하기 전에 안정한 긍정적 증상을 갖는다.
- [0026] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 롤루페리돈 치료를 시작하기 전에 긍정적 증상을 갖지 않는다.
- [0027] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 롤루페리돈 치료를 시작하기 전 약 1 내지 약 6개월 동안 안정한 긍정적 증상을 갖는다.
- [0028] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 롤루페리돈 치료를 시작하기 전 약 1 내지 약 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0029] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 롤루페리돈 치료를 시작하기 전 약 3 내지 약 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0030] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 롤루페리돈 치료를 시작하기 전 약 3 내지 약 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0031] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 중등도 내지 중증인 음성 증상을 갖는다.
- [0032] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS(양성 및 음성 증후군 척도) 음성 하위점수는 20보다 크다.
- [0033] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 일차 음성 증상이다.
- [0034] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 롤루페리돈 치료를 시작하기 전 약 1 내지 약 6개월 동안 안정하다.
- [0035] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 롤루페리돈 치료를 시작하기 전 약 3 내지 약 6개월 동안 안정하다.
- [0036] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 이전에 항정신병제(antipsychotic)를 투여받았다.
- [0037] 일부 구현예에서, 조현병 환자에 대한 항정신병제의 투여는 조현병 환자에게 롤루페리돈을 투여하기 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 전에 중단되었다.
- [0038] 일부 구현예에서, 재발은 조현병 환자에서 양성 증상의 증가이며, 임의로 여기서 조현병 환자에서 양성 증상의

증가는 1회 이상의 연속 방문 시 환자의 PANSS 양성 하위점수의 증가로 표시된다.

- [0039] 일 양태에서, 본 출원은 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0040] (a) 조현병 환자를, 조현병 환자가 약 3 내지 약 6개월 동안 안정한 중등도 내지 중증 음성 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0041] (b) 조현병 환자에게 롤루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0042] 일 양태에서, 본 출원은 조현병 환자에서 재발을 방지하는 방법에 사용하기 위한 롤루페리돈에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0043] (a) 조현병 환자를, 조현병 환자가 약 3 내지 약 6개월 동안 안정한 중등도 내지 중증 음성 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0044] (b) 조현병 환자에게 롤루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0045] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 20보다 큰 PANSS 음성 하위점수를 갖는다.
- [0046] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 일차 음성 증상이다.
- [0047] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 롤루페리돈으로 치료를 시작하기 전에 안정한 양성 증상을 가지며; 임의로 여기서 조현병 환자는 롤루페리돈으로 치료를 시작하기 전에 약 1 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0048] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 롤루페리돈으로 치료를 시작하기 전에 양성 증상을 갖지 않으며; 임의로 여기서 조현병 환자는 롤루페리돈으로 치료를 시작하기 전에 약 1 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0049] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않고; 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖고/갖거나; 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는다.
- [0050] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 이전에 항정신병제를 투여받았다.
- [0051] 일부 구현예에서, 조현병 환자에 대한 항정신병제의 투여는 조현병 환자에게 롤루페리돈을 투여하기 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 전에 중단되었다.
- [0052] 일부 구현예에서, 재발은 조현병 환자에서 양성 증상의 증가이며, 임의로 여기서 조현병 환자에서 양성 증상의 증가는 1회 이상의 연속 방문 시 환자의 PANSS 양성 하위점수의 증가로 표시된다.
- [0053] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 1일 1회 또는 2회 투여된다.
- [0054] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 1일 1회 투여된다.
- [0055] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 경구 투여된다.
- [0056] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 약 1 내지 약 100 mg이다.
- [0057] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 1 내지 100 mg이다.
- [0058] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 40 mg, 약 48 mg, 약 56 mg, 약 64 mg, 약 72 mg, 약 80 mg, 약 88 mg, 또는 약 96 mg이다.
- [0059] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg, 48 mg, 56 mg, 64 mg, 72 mg, 80 mg, 88 mg, 또는 96 mg이다.
- [0060] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 약 32 mg이다.
- [0061] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 32 mg이다.
- [0062] 일부 구현예에서, 롤루페리돈의 치료적 유효량은 약 64 mg이다.

[0063] 일부 구현예에서, 룰루페리돈의 치료적 유효량은 64 mg이다.

도면의 간단한 설명

[0064] 도 1은 32 mg/일 및 64 mg/일로 경구 투여되는 룰루페리돈이 조현병 환자, ITT 모집단에서 PANSS 양성 증상 하위점수에 미치는 효과를 위약과 비교하여 보여준다(임상시험 #1).

도 2는 32 mg/일 및 64 mg/일로 경구 투여되는 룰루페리돈이 조현병 환자에서 임상 전반적 척도-중증도 척도(CGI-S) 점수에 미치는 효과를 위약과 비교하여 보여준다(임상시험 #2).

도 3은 32 mg/일 및 64 mg/일로 경구 투여되는 룰루페리돈이 조현병 환자에서 PANSS 총 점수에 미치는 효과를 위약과 비교하여 보여준다(임상시험 #2).

도 4는 32 mg/일 및 64 mg/일로 경구 투여되는 룰루페리돈이 조현병 환자, ITT 모집단에서 PANSS 양성 증상 하위점수에 미치는 효과를 위약과 비교하여 보여준다(임상시험 #2).

도 5는 32 mg/일 및 64 mg/일로 경구 투여되는 룰루페리돈이 조현병 환자에서 정서적 경험 점수 감소(Reduced Emotional Experience Score)에 미치는 효과를 위약과 비교하여 보여준다(임상시험 #2).

도 6은 룰루페리돈을 32 mg/일 및 64 mg/일로 경구 투여한 조현병 환자를 대상으로 한 임상시험 #2의 이중 맹검 기간, ITT 모집단에서 재발까지 걸린 시간을 위약과 비교하여 보여준다.

도 7은 DB 기간 중에 위약을 투여한 다음, 룰루페리돈을 32 mg/일 또는 64 mg/일로 경구 투여한 조현병 환자, 또는 DB 기간과 OL 기간 모두 중에 룰루페리돈을 32 mg/일 또는 64 mg/일로 경구 투여한 조현병 환자를 대상으로 한 임상시험 #2의 공개 표지 기간, ITT 모집단에서 재발까지 걸린 시간을 보여준다.

도 8은 임상시험 번호 1("MIN-101C03"), 임상시험 번호 2("MIN-101C07"), 및 합친 ITT 모집단에 대한 통합 임상시험("ISE")에 대한 전반적 통계 검정을 요약한 그래프이다.

도 9는 재발까지 걸린 시간의 카플란-마이어 도표로서(이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단), 다음을 경구 투여한 조현병 환자에서(풀링된 ITT 모집단) 이중 맹검 기간 중 재발까지 걸린 시간을 보여준다: (1) 32 mg/일의 룰루페리돈; (2) 64 mg/일의 룰루페리돈; 또는 (3) 위약.

도 10은 NSFS 점수의 활성 베이스라인 대비 변화도로서(공개 표지 기간, 풀링된 ITT 모집단), 다음 4개의 치료군에서 NSFS 점수의 변화를 보여준다: (1) DB 기간 중 위약 → OL 기간 중 32 mg/일의 경구 룰루페리돈; (2) DB 기간 중 위약 → OL 기간 중 64 mg/일의 경구 룰루페리돈; (3) DB 및 OL 기간 중 32 mg/일의 경구 룰루페리돈; 및 (4) DB 및 OL 기간 중 64 mg/일의 경구 룰루페리돈.

도 11은 PSP 총 점수의 활성 베이스라인 대비 변화도로서(공개 표지 기간, ITT 모집단), 다음 4개의 치료군에서 PSP 점수의 변화를 보여준다: (1) DB 기간 중 위약 → OL 기간 중 32 mg/일의 경구 룰루페리돈; (2) DB 기간 중 위약 → OL 기간 중 64 mg/일의 경구 룰루페리돈; (3) DB 및 OL 기간 중 32 mg/일의 경구 룰루페리돈; 및 (4) DB 및 OL 기간 중 64 mg/일의 경구 룰루페리돈.

도 12는 GSI-S 점수의 활성 베이스라인 대비 변화도로서(공개 표지 기간, 풀링된 ITT 모집단), 다음 4개의 치료군에서 CGI-S 점수의 변화를 보여준다: (1) DB 기간 중 위약 → OL 기간 중 32 mg/일의 경구 룰루페리돈; (2) DB 기간 중 위약 → OL 기간 중 64 mg/일의 경구 룰루페리돈; (3) DB 및 OL 기간 중 32 mg/일의 경구 룰루페리돈; 및 (4) DB 및 OL 기간 중 64 mg/일의 경구 룰루페리돈.

도 13은 GSI-I 점수의 활성 베이스라인 대비 변화도로서(공개 표지 기간, 풀링된 ITT 모집단), 다음 4개의 치료군에서 CGI-I 점수의 변화를 보여준다: (1) DB 기간 중 위약 → OL 기간 중 32 mg/일의 경구 룰루페리돈; (2) DB 기간 중 위약 → OL 기간 중 64 mg/일의 경구 룰루페리돈; (3) DB 및 OL 기간 중 32 mg/일의 경구 룰루페리돈; 및 (4) DB 및 OL 기간 중 64 mg/일의 경구 룰루페리돈.

도 14는 재발까지 걸린 시간에 대한 카플란-마이어 도표(전체 임상시험, 풀링된 ITT 모집단 풀링된)로서, 다음을 투여한 조현병 환자에서 재발까지 걸린 시간을 보여준다(전체 임상시험, 풀링된 ITT 모집단): (1) DB 기간 중 위약, 이어서 OL 기간 중 32 mg/일의 룰루페리돈의 경구 투여; (2) DB 기간 중 위약, 이어서 OL 기간 중 64 mg/일의 룰루페리돈의 경구 투여, (3) 전체 임상시험 기간 동안 32 mg/일의 룰루페리돈(경구); (4) 전체 임상시험 기간 동안 64 mg/일의 룰루페리돈(경구); 및 (5) (DB 기간에만) 위약.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0065] 본원에서 사용되는 용어는 이들의 통상적인 의미를 가지며, 이러한 용어의 의미는 이들이 사용되는 각각의 경우에 독립적이다. 전술한 내용에도 불구하고, 그리고 달리 언급되지 않는 한, 다음의 정의가 본 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐 적용된다.
- [0066] 용어 “약”은 본원에서 대략(approximately), 정도(in the region of), 대충(roughly), 또는 부근(around)을 의미하도록 사용된다. 용어 “약”이 수치 범위와 함께 사용될 때, 이는 제시된 수치 값 위아래로 경계를 연장 시킴으로써 그 범위를 수식한다. 일반적으로, 달리 명시되지 않는 한 또는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 용어 “약”은 수치 값을 언급된 값의 위아래로 20%의 편차만큼 수식하도록 본원에서 사용된다. 일부 구현 예에서, 용어 “약”은 10%의 편차, 5%의 편차, 3%의 편차, 또는 1%의 편차를 지칭한다. 예를 들어, “약 64 mg”은 57.6 mg 내지 70.4의 범위(10% 편차), 또는 60.8 mg 내지 67.2 mg의 범위(5% 편차), 또는 63.36 mg 내지 64.64 mg의 범위(1% 편차)와 동등하다.
- [0067] “투여(administration)”는 롤루페리돈 또는 이의 투여 형태와 같은 제제를 대상체 내로 도입하는 것을 지칭한다. 관련된 용어 “투여하는 것(administering 및 administration of)”(및 이와 문법적으로 동등한 것)은 다음 둘 다를 지칭한다: 대상체에 대한 의학 전문가의 투여 또는 대상체에 대한 대상체의 자가 투여일 수 있는 직접 투여; 및/또는 본원에 기술된 투여 형태와 같은 약물을 처방하는 행위일 수 있는 간접 투여. 예를 들어, 의사 또는 조사원이 환자에게 약물을 자가 투여하도록 지시하고/하거나 환자에게 약물에 대한 처방을 제공하는 것은 환자에게 약물을 투여하는 것이다.
- [0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, 개인적 및 사회적 기능 수행 능력(“PSP”)은 실제 상황을 반영하도록 의도된, 검증된 임상 등급 척도로서, 다음 4가지 영역에서 개인적 및 사회적 기능을 측정한다: (a) 사회적으로 유용한 활동, (b) 개인적 및 사회적 관계, (c) 자기돌봄, 및 (d) 문제 행동 및 공격적 행동. 점수는 4가지 영역에서 환자의 수행 능력에 대한 평가에 기초한다. PSP 총 점수는 기능에 대한 1회 측정치로서, 그 범위는 1 내지 100이며, 점수가 높을수록 기능이 더 양호함을 나타낸다. 91 내지 100의 점수는 4가지 주요 영역 모두에서 우수한 기능을 나타내며; 환자는 본인의 좋은 자질로 인해 높은 평가를 받고, 삶의 문제들을 적절히 극복하고, 광범위한 관심사와 활동에 참여한다. 1 내지 10의 점수는 기본적인 기능에 있어서 자율성이 결여되어 있고 극단적인 행동을 보이지만 생존의 위험이 없는 상태(6 내지 10의 점수) 또는 생존 위험이 있는 상태(1 내지 5의 점수)를 나타낸다. 척도의 증가는 유익한 반응을 나타낸다. PSP 총 점수를 생성할 수 있게하는 관련 과학 문헌의 검토 및 4가지 영역의 심리학적 특성 분석은 조현병의 음성 증상의 적응증을 나타내고 재발을 방지하기 위한 약물 개발에 PSP를 사용하는 것의 적절성 및 비교문화적 적용 가능성을 뒷받침하였다.
- [0069] 본원에서 사용되는 바와 같이, 전반적 임상 인상-중증도 척도(“CGI-S”)는 평가 시점에 환자의 질환의 중증도에 등급을 매기도록 설계된 임상 등급 척도(clinician-rated scale)이며, 여기에는 환자의 병력 파악, 심리사회적 상황, 증상, 거동, 및 동일하게 진단되었고 치료를 통해 유사하게 개선된 환자에 대한 임상가의 과거 경험 대비 상대적으로 증상이 환자가 기능하는 능력에 미치는 영향이 포함된다. 전체 임상 경험을 고려하여, 환자는 등급을 매기는 시점에 정신 질환의 중증도에 대해 평가되며, 여기서 1 = 정상(질환이 있다고 볼 수 없음); 2 = 경계치의 정신 질환; 3 = 약간의 정신 질환; 4 = 보통의 정신 질환; 5 = 뚜렷한 정신 질환; 6 = 중증 정신 질환; 또는 7 = 극심한 정신 질환이다.
- [0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, 전반적 임상 인상-개선 척도(“CGI-I”)는 개입 시작 시점에 환자의 질환이 베이스라인 상태에 비해 얼마나 많이 개선되었거나 악화되었는지를 임상가가 평가해야 하는 7점 척도이며, 1 = 매우 많이 개선됨; 2 = 많이 개선됨; 3 = 약간 개선됨; 4 = 변화 없음; 5 = 약간 악화됨; 6 = 많이 악화됨; 또는 7 = 매우 많이 악화됨으로서 등급이 매겨진다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, “BNSS”는 약식 음성 증상 척도이다. “BNSS”는 음성 증상, 구체적으로는 둔화 정동(blunted affect), 무언어증(alogia), 무사회성(asociality), 무쾌감증(anhedonia), 및 무의욕증(avolition)을 측정하도록 설계된 13-항목 도구이다(Kirkpatrick 등의 문헌[“The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties,” Schizophr. Bull., 2011, 37(2), 300-5]).
- [0072] DB 기간 중 “재발까지 걸린 시간”은 1일차에서부터 재발로 인한 임상시험 조기 종료일까지의 일수로서 정의된다. 환자가 DB 기간 동안 재발하지 않은 경우, DB 기간 종료일 또는 DB 기간 완료일에 환자를 중도절단하였다. DB 기간 중 재발까지 걸린 시간 동안의 치료 차이는, 치료군 및 베이스라인 PANSS 총 점수를 공변량으로 하여 콕스(Cox) 회귀 모델을 사용하여 분석하였다. OL 기간의 분석을 위해, 이 분석을 반복하여 임상시험 중 재발까

지 걸린 시간 동안의 치료 차이를 분석하였다. OL 기간 분석을 위해, 임상시험에서 재발이 관찰되지 않은 환자는 이들이 임상시험을 종료한 날짜에 중도절단하였다. DB 기간, OL 기간, 및 임상시험 동안 재발까지 걸린 시간에 대한 카플란-마이어 도표를 생성하였다.

- [0073] 본원에 기술되거나 청구된 특정 투여 형태, 조성물, 방법, 또는 프로세스에 적용될 때의 “포함하는(comprising 또는 comprises)” 은 투여 형태, 조성물, 또는 방법이 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 또는 청구범위에 인용된 모든 요소를 포함하지만 다른 요소를 배제하지는 않음을 의미한다. “본질적으로 이루어지는(consists essentially of 및 consisting essentially of)” 은 기술되거나 청구된 조성물, 투여 형태, 방법, 또는 프로세스가 조성물, 투여 형태, 방법, 또는 프로세스의 인용된 물리적, 약리학적, 약동학적 특성, 또는 치료 효과에 증대한 영향을 미치지 않는 다른 물질 또는 단계를 배제하지 않음을 의미한다. “이루어지는(consists of 및 consisting of)” 은 다른 성분의 미량 원소 및 실질적인 방법 또는 공정 단계를 초과하는 것은 배제함을 의미한다.
- [0074] “CYP2D6 대립유전자” 는 일반 모집단에 존재하고, 다음 3가지 범주 중 하나로 일반적으로 분류되는 100개가 넘는 CYP2D6 유전자의 명명된 버전 중 하나를 지칭한다: 활성(기능적); 활성 감소(부분적으로 활성 또는 기능 감소), 및 비활성(비기능적).
- [0075] 활성 CYP2D6 대립유전자는 다음을 포함한다: *1, *2, *2A, *33, *35, *39, *48, 및 *53.
- [0076] 감소된 활성 CYP2D6 대립유전자는 다음을 포함한다: *9, *10, *17, *29, *41, *49, *50, *54, *55, *59, *69, 및 *72.
- [0077] 비활성 CYP2D6 대립유전자는 다음을 포함한다: *3, *4, *5 (결실), *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14A, *14B, *15, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42, *44, *56, *56A, *56B, 및 *68.
- [0078] 대상체에 적용될 때의 “CYP2D6 광범위한 대사자(EM) 유전자형” 은 대상체가 CYP2D6 대사 활성이 정상으로 간주 되도록 하는 CYP2D6을 가지고 있음을 의미한다. CYP2D6 EM 유전자형은 다음의 조합을 포함한다: (a) 2개의 활성 CYP2D6 대립유전자, (b) 1개의 활성 및 1개의 활성이 감소된 CYP2D6 대립유전자, 및 (c) 1개의 활성 및 1개의 비활성 CYP2D6 대립유전자.
- [0079] 대상체에 적용될 때의 “CYP2D6 중간 대사자(IM) 유전자형” 은 대상체가 CYP2D6 대사 활성을 감소시키는 CYP2D6 유전자형을 가지고 있음을 의미한다. CYP2D6 IM 유전자형은 다음의 조합을 포함한다: (a) 1개의 비활성 및 1개의 활성이 감소된 CYP2D6 대립유전자; 및 (c) 2개의 활성이 감소된 CYP2D6 대립유전자.
- [0080] 대상체에 적용될 때의 “CYP2D6 PM 유전자형” 은 대상체의 CYP2D6 불량 대사자 유전자형에 대한 검사 결과가 양성이고, 따라서 CYP2D6 활성을 갖지 않을 가능성이 있음을 의미한다. CYP2D6 PM 유전자형은 2개의 비활성 대립유전자이다.
- [0081] 대상체에 적용될 때의 “CYP2D6 UM 유전자형” 은 대상체의 CYP2D6 초고속 대사자 유전자형에 대한 검사 결과가 양성이고, 따라서 평균이 넘는 CYP2D6 활성을 가질 가능성이 있음을 의미한다. CYP2D6 UM 유전자형은 3개 이상의 활성 대립유전자이다.
- [0082] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “환자” 또는 “대상체” 는 상호 교환적으로 사용되고 모든 연령의 인간을 지칭한다.
- [0083] 본원에서 사용되는 바와 같이, “조현병 환자(schizophrenia patient)” 는 조현병으로 이전에 진단된 인간을 지칭한다. 즉, 조현병 환자는, 간이 국제 신경정신과 인터뷰와 함께 전체 정신과 인터뷰에 의해 확립된 것과 같은, 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼(DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)에 정의된 조현병에 대한 진단 기준을 충족시켰다.
- [0084] 본원에서 사용되는 바와 같이, “항정신병제(antipsychotic)” 는 조현병의 증상을 치료하기 위해 투여되는 약물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 항정신병제는 1세대 항정신병제이다. 일부 구현예에서, 항정신병제는 2세대 항정신병제이다. 일부 구현예에서, 항정신병제는 비정형 항정신병제이다. 일부 구현예에서, 항정신병제는 아미של 프리드(amisulpride), 클로자핀(clozapine), 올란자핀(olanzapine), 퀘티아핀(quetiapine), 리스페리돈(risperidone), 세르틴돌(sertindole), 지프라시돈(ziprasidone), 조테핀(zotepine), 할로페리돌(haloperidol), 클로르프로마진(chlorpromazine), 페르페나진(perphenazine), 브렉시프라졸(brexiprazole), 카리프라진(cariprazine), 또는 루메테페론(lumateperone)이다.

- [0085] 정의에 한정되고자 하는 것은 아니지만, 일부 구현예에서, 항정신병제는 임상 문헌, 예를 들어 다음 문헌에 기술되어 있다: BAGNALL 등의 문헌[“A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia,” Health Technology Assessment, 2003, 7(13), 1-214]; BARMAN 등의 문헌[“Newer antipsychotics: Brexpiprazole, cariprazine, and lumateperone: A pledge or another unkept promise?” World J. Psychiatr., December 19, 2021, 11(12), 1228-1238]; BEASLEY, Jr. 등의 문헌[“A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Olanzapine in the Prevention of Psychotic Relapse,” Journal of Clinical Psychopharmacology, December 2003, 23(6), 582-594], 및 KRAUSE 등의 문헌[“Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis,” European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2018, 268, 625-639] (이들 문헌의 내용은 그 전체가 본원에 통합됨).
- [0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, “PANSS”는 조현병 환자에서 증상의 중증도를 측정하기 위해 의사와 임상가가 사용하는 양성 및 음성 증후군 척도를 지칭한다. 척도는 3개의 부분, 즉 “PANSS 양성 하위점수”를 제공하는 양성 척도, “PANSS 음성 하위점수”를 제공하는 음성 척도, 및 일반적인 정신병리학 척도로 나뉜다. 이들 3개 부분의 합은 PANSS 총 점수를 제공하며, 그 범위는 30 내지 210이다(점수가 높을수록 더 중증인 증상을 나타냄). (Kay, S.R. 등의 문헌[“The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia,” Schizophr Bulletin, 13(2), 261-276 (1987)]).
- [0087] 일부 구현예에서, 중등도 음성 증상을 가진 조현병 환자는 20보다 크지만 35보다 적은 PANSS 음성 하위점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 중등도 음성 증상을 가진 조현병 환자는 15보다 크지만 35보다 적은 PANSS 음성 하위점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 중등도 음성 증상을 가진 조현병 환자는 10보다 크지만 35보다 적은 PANSS 음성 하위점수를 갖는다.
- [0088] 일부 구현예에서, 중증 음성 증상을 가진 조현병 환자는 35 이상의 PANSS 음성 하위점수를 갖는다.
- [0089] 본원에서 사용되는 바와 같이, PANSS Marder의 음성 증상 인자 점수(“NSFS”)는 조현병 환자에서 음성 증상의 중증도를 측정하기 위해 의사와 임상가가 사용하는 PANSS 항목 중 선별한 7가지 항목을 지칭한다. (표 5a 및 5b 참조.) NSFS 총 점수는 7 내지 49의 범위이다. (Marder, S. R. 등의 문헌[“The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials,” J Clin Psychiatry. 1997; 58:538-46].)
- [0090] 일부 구현예에서, 중등도 음성 증상을 가진 조현병 환자는 20보다 크지만 35보다 적은 NSFS 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 중등도 음성 증상을 가진 조현병 환자는 15보다 크지만 35보다 적은 NSFS 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 중등도 음성 증상을 가진 조현병 환자는 10보다 크지만 35보다 적은 NSFS 점수를 갖는다.
- [0091] 일부 구현예에서, 중증 음성 증상을 가진 조현병 환자는 35 이상의 NSFS 점수를 갖는다.
- [0092] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 치료 의사 또는 조사원이 판단했을 때 “안정한” 양성 또는 음성 증상을 갖는 것으로 본원에서 지칭될 것이다.
- [0093] 일부 구현예에서, 환자의 하위점수가 2회 연속 PANSS 평가에서 약 ± 4점 이내인 경우, 치료 의사 또는 조사원은 조현병 환자의 PANSS 양성 또는 음성 하위점수가 안정한 것으로 결정할 것이며, 여기서 2회의 연속 평가 사이의 간격은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 2개월, 3개월, 또는 이들 사이의 임의의 기간이다.
- [0094] 일부 구현예에서, 환자의 하위점수가 3회 연속 PANSS 평가 중 2회에서 약 ± 4점 이내인 경우, 치료 의사 또는 조사원은 조현병 환자의 PANSS 양성 또는 음성 하위점수가 안정한 것으로 결정할 것이며, 여기서 2회의 연속 평가 사이의 간격은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 4주, 또는 이들 사이의 임의의 기간이다.
- [0095] 양성 증상은 정상적으로 존재하지 않아야 하는 지각이나 관념 상의 것을 경험하는 것을 일반적으로 포함한다. 예를 들어, 환각 및 망상은 정상적으로 경험해서는 안 될 지각 또는 신념을 나타낸다. 환각 및 망상 이외에, 조현병 환자는 자신의 논리적 사고 과정에서 뚜렷한 장애를 빈번하게 갖는다. 구체적으로, 정신병적 사고 과정은 특징적으로 느슨하거나, 와해되거나, 비논리적이거나, 기이하다. 사고 과정에서 이러한 장애는 관찰 가능한 거동 패턴을 생성하는데, 이러한 거동 패턴도 와해되고 기이하다. 긍정적인 증상을 포함하는 사고 내용 및 과정의 중증 장애는 종종 조현병의 가장 인식 가능하고 눈에 띄는 특징이다. 환각 및 망상과 같은 양성 증상은 조현병과 관련된 급성 곤란의 많은 부분에 원인이 된다.

[0096] 음성 증상은 조현병과 관련된 만성 및 장기 사회적 및 직업적 장애의 많은 부분에 원인이 되는 것으로 보인다. 음성 증상은 정상 기능의 감소를 일반적으로 지칭하며, 다음 5개의 주요 하위 영역을 포함한다: 둔화정동(정동 둔마, 정동 표현, 감정적 반응의 감소), 무언어증(언어 빈곤), 무동기(의지 상실), 무쾌감증(즐거움을 경험하거나 기대하는 능력 감소), 및 무사회성(사회적 위축). 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “음성 증상”은 일반적으로 조현병과 연관된 일차 음성 증상, PANSS 음성 증상 하위척도 점수에서 측정된 음성 증상, 오각형 구조 모델 방법에 기초한 음성 인자 점수(White의 문헌[“Empirical Assessment of the Factorial Structure of Clinical Symptoms in Schizophrenia,” *Psychopathology* 1997, 30(5), 263-74]), Marder 음성 증상 하위점수, 및 BNS에서 측정된 음성 증상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0097] 일부 구현예에서, 음성 증상은 다음 음성 증상의 5개의 주요 하위 영역 중 하나이다: 둔화정동, 무언어증, 무동기, 무쾌감증, 및 무사회성. 둔마정동(정동 둔마, 둔마 표현)은 억양(운율), 얼굴 표정, 손 동작, 및 몸 동작을 포함하는 음성적 및 비언어적 의사소통 모드를 통해 나타났을 때, 감정 표현의 강도 및 범위 감소를 특징으로 한다. 무언어증(언어 빈곤)은 언어량의 감소, 자발적 언어의 감소, 및 대화 유창성의 상실을 특징으로 한다. 무동기(의지 상실)는, 특히 노력(인지적 또는 신체적)과 상당한 조직력이 요구될 때, 업무, 학습, 스포츠, 개인 위생, 및 일상 업무와 같은 목표 지향적 거동의 개시 및 유지에 있어서의 결함 뿐만 아니라, 이러한 활동을 수행하고자 하는 열망의 결함을 특징으로 한다. 이러한 하위 영역은 무관심 및 에너지 부족과 관련이 있다. 무쾌감증(즐거움을 경험하거나 기대하는 능력 감소)은 보상, 오락적 또는 기타 즐거운 경험을 기대하는 것(“원하는 것”)이 경험 자체를 감사하는 것(“좋아하는 것”)(성취 무쾌감증)보다 더 현저하고 지속적으로 손상되는 것(예상 무쾌감증)을 특징으로 한다. 무사회성(사회적 위축)은 가족 및 친구와 같은 타인과의 사회적 상호작용에 대한 관심, 동기 부여, 및 감사의 감소, 임의의 신체적 문제와 무관하게 밀접한(성적) 관계에 대한 관심의 상실을 특징으로 하며, 아동의 경우, 다른 아동과 노는 것에 대한 관심의 상실을 포함할 수 있다.

[0098] 일부 구현예에서, 음성 증상은 일차 음성 증상이며, 여기에는 예를 들어 둔마정동, 무언어증, 무동기, 무쾌감증, 및 무사회성이 포함된다.

[0099] 일부 구현예에서, 음성 증상은 이차 음성 증상이며, 이는 일차 음성 증상과 중첩될 수 있지만 일차 음성 증상과는 대조적으로 동반이환 또는 치료 부작용과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 이차 음성 증상은, 예를 들어 동반 우울증 및/또는 약물 부작용에 의해 야기된다.

[0100] 일부 구현예에서, 이차 음성 증상은 양성 증상과 연관하여 발생한다(Kirkpatrick의 문헌[“Recognizing Primary vs. Secondary Negative Symptoms and Apathy vs. Expression Domains,” *J. Clin. Psychiatry*, 2014, 75(4):e09. (doi: 10.4088/JCP.13049tx3c)].

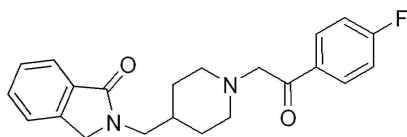
[0101] 일부 구현예에서, 이차 음성 증상은 운동 장애이다.

[0102] 일부 구현예에서, 이차 음성 증상은 좌불안석증(akathisia), 지연발생 운동이상증(tardive dyskinesia), 근긴장 이상(dystonia), 또는 파킨슨증후군(Parkinsonism)과 같은 추체외로 증상(extrapyramidal symptom)이다.

[0103] 일부 구현예에서, 이차 음성 증상은 사기저하(demoralization)이다.

[0104] 롤루페리돈(ROLUPERIDONE)

[0105] 롤루페리돈, 즉, 1H-이소인돌-1-온, 2-[[1-[2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸]-4-피페리디닐]메틸]-2,3-디하이드로-, 염화수소, 수화물(1:1:2)은 다음 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



· HCl · 2H₂O

[0106]

[0107] 롤루페리돈은 관련 과학 문헌으로부터 또는 해당 분야의 표준 참조 교재로부터 취득할 수 있듯이, 보호기의 사용을 포함하여, 유기 분자의 제조 및 작용기의 변환 및 조작을 위한 표준 합성 방법 및 절차를 사용해 합성될 수 있다. 어느 하나 또는 여러 공급원으로 한정하는 것은 아니지만, 유기 합성의 인식된 참조 교재는 다음을 포함한다: Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; 및 Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. *Protective*

Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999. 롤루페리돈을 제조하는 방법은 미국 특허 제7,166,617호에 기술되어 있으며, 그 내용은 그 전체가 본원에 통합된다.

- [0108] 롤루페리돈은 염산염 염의 이수화물이다. 본 개시의 방법에서 지칭되는 롤루페리돈의 “치료적 유효량”은 재발을 방지하기에 충분한 롤루페리돈의 유리 염기 형태의 상응하는 양에 기초하며, 여기서 재발은 본원에서 정의된다. 예를 들어, 32.0 mg의 치료적 유효량은 32.0 mg의 유리 염기를 지칭하는데, 이는 38.4 mg의 롤루페리돈(이수화물 염산염 염)과 동등하고; 64.0 mg의 치료적 유효량은 64.0 mg의 유리 염기를 지칭하는데, 이는 76.8 mg의 롤루페리돈(이수화물 염산염 염)과 동등하다.
- [0109] 롤루페리돈을 포함하는 투여 형태는 미국 특허 제9,458,130호, 제9,730,920호, 제10,258,614호, 제10,799,493호, 및 제11,464,744호에 개시되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 본원에 개시된 투여 형태 중 어느 하나를 사용하여 수행된다.
- [0110] 재발(RELAPSE)
- [0111] 조현병 환자에서의 재발은 되풀이하여 발생하는 질환의 특징이며 경제적으로 및 개인적으로 매우 좋지 않은 결과를 초래할 수 있다. 이는 망상 환각의 재발 및/또는 음성 증상의 발생 또는 악화로서 나타난다. 재발은 양성 및/또는 음성 증상의 급성 증가를 특징으로 할 수 있다. 환자가 본인 또는 타인에게 해를 끼치는 위험을 나타내는 재발에 추가하여, 재발은 개인적 관계, 교육적 활동, 및/또는 고용 상태를 위태롭게 할 수 있다. 또한, 재발로 인해 환자는 질환으로 인한 추가로 비난을 받게 된다(EMSLEY 등의 문헌[“The nature of relapse in schizophrenia,” BMC Psychiatry, 2013, 13(50), 1-8]).
- [0112] 재발은, 환자가 치료를 다시 시작한 후에는 이전의 기능 수준으로 돌아갈 수 없다는 점에서 추가적인 위험을 수반한다. 여러 번의 재발을 경험하는 환자는 더 긴 회복 시간이 필요할 수 있고, 이전 (재발 전) 수준의 건강 및 기능을 회복할 가능성이 감소할 수 있다(Jorgensen 등의 문헌[“Predicting time to relapse in patients with schizophrenia according to patients’ relapse history: a historical cohort study using real-world data in Sweden,” BMC Psychiatry, 2021, 21(634), 1-12]).
- [0113] 조현병 환자의 재발 위험 증가를 초래할 수 있는 한 가지 요인은 재발 위험을 줄이기 위해 현재 이용 가능한 처방된 항정신병 약물치료를 중단하는 것이다. 항정신병제 유지와 항정신병제 중단을 비교한 임상 시험은 약물치료를 중단한 환자가 재발할 가능성이 더 높다는 것을 보여주었다(Leucht S. 등의 문헌[“Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012 Jun 2;379(9831):2063-71. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60239-6. Epub 2012 May 3. PMID: 22560607]).
- [0114] 2세대 항정신병제를 포함하여, 많은 항정신병제는 체중 증가를 야기하며, 일부 “비정형” 항정신병제는 보다 극단적인 체중 증가뿐만 아니라 포도당 및 지질 이상을 야기하거나, 심지어 당뇨병을 야기하여 심혈관 장애의 위험을 증가시킨다. 항정신병제는 성기능 장애 및 다른 원하지 않는 효과를 유발하는 것으로도 보고되어 있다(Moncrieff 등의 문헌[“Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? PLOS Medicine, August 4, 2015, 1-7]). 항정신병제가 재발 위험을 감소시키는 것으로 나타났음에도 불구하고, 항정신병제 약물치료의 이러한 치료 유발성 부작용은 종종 이들의 장기 사용에 대한 제한 인자이다.
- [0115] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 환자의 정신병원 입원, 즉 환자의 조현병 증상의 분해를 위한 비자발적 또는 자발적 정신병원 입원을 지칭한다.
- [0116] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 (예를 들어, 외래환자에서 입원환자로의) 치료 수준의 증가를 지칭한다.
- [0117] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 환자가 자살 관념을 갖는 것을 지칭한다.
- [0118] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 환자가 살인 관념을 갖는 것을 지칭한다.
- [0119] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 환자가 의도적으로 자신에게 자해를 가하는 것을 지칭한다.
- [0120] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 환자가 공격성을 나타내는 것이다.
- [0121] 일부 구현예에서, 재발은 환자가 다른 사람에 대한 공격적인 거동을 나타내는 것이다.
- [0122] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 환자가 자신을 적절히 돌보지 않는 것을 지칭한다. 예

를 들어, 먹지 않거나, 몸을 씻지 않거나, 청소하지 않는 것.

- [0123] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 환자가 초조를 나타내는 것이다.
- [0124] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 PANSS 총 점수의 증가로 표시된다.
- [0125] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수가 약 20%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0126] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 초기에 40을 초과하는 점수를 받은 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 20%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0127] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 초기에 50을 초과하는 점수를 받은 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 20%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0128] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수가 약 25%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0129] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 초기에 40을 초과하는 점수를 받은 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 25%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0130] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 초기에 50을 초과하는 점수를 받은 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 25%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0131] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수가 약 30%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0132] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 초기에 40을 초과하는 점수를 받은 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 30%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0133] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 초기에 50을 초과하는 점수를 받은 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 30%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0134] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수가 약 35%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0135] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 초기에 40을 초과하는 점수를 받은 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 35%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0136] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 초기에 50을 초과하는 점수를 받은 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 35%만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0137] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 약 5점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0138] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 5점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0139] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 5점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0140] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 5점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0141] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 약 10점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0142] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 10점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0143] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 10점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0144] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS

총 점수가 2회 연속 평가에서 10점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.

- [0145] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 약 12점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0146] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 12점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0147] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 12점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0148] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 12점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0149] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 약 15점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0150] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 15점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0151] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 15점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0152] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 15점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0153] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 약 20점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0154] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 20점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0155] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 20점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0156] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 20점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0157] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 약 25점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0158] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 약 25점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0159] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 2회 연속 평가에서 환자의 PANSS 총 점수에서 25점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0160] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 베이스라인 PANSS 총 점수가 40 이하였던 환자의 PANSS 총 점수가 2회 연속 평가에서 25점 이상만큼 증가하는 것으로 표시된다.
- [0161] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회의 연속 방문에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위점수가 증가한 것으로 표시된다.
- [0162] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 3회의 방문 중 2회에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위 점수가 4점 이내(절대차)에 해당하는 경우, 상기 조현병 환자는 재발하지 않은 것이다.
- [0163] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 당업자에게 알려진 재발을 평가하는 방법 중 어느 하나에 의해 결정했을 때 조현병 환자에서 양성 증상이 증가한 것을 지칭한다.
- [0164] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 조현병 환자의 PANSS 양성 하위점수에 의해 결정했을 때 조현병 환자에서 양성 증상이 증가한 것을 지칭한다.

지칭한다.

- [0182] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회의 연속 방문에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위 점수가 21점 이상 증가한 것을 지칭한다.
- [0183] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회의 연속 방문에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위 점수가 22점 이상 증가한 것을 지칭한다.
- [0184] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회의 연속 방문에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위 점수가 23점 이상 증가한 것을 지칭한다.
- [0185] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회의 연속 방문에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위 점수가 24점 이상 증가한 것을 지칭한다.
- [0186] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회의 연속 방문에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위 점수가 25점 이상 증가한 것을 지칭한다.
- [0187] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회의 연속 방문에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위 점수가 26점 이상 증가한 것을 지칭한다.
- [0188] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회의 연속 방문에서 조현병 환자의 PANSS 양성 하위 점수가 27점 이상 증가한 것을 지칭한다.
- [0189] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 환자가 CGI-S에서 6(중증 질환) 또는 7(가장 극도로 아픈 환자 가운데 한 명)로 등급이 매겨지는 것으로 표시된다.
- [0190] 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 재발은 CGI-I에서 환자가 6(베이스라인 방문과 비교해 임상적으로 훨씬 더 나빠짐) 또는 7(베이스라인 방문과 비교해 임상적으로 매우 더 나빠짐)로 등급이 매겨지는 것으로 표시된다.
- [0191] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 재발은 표 1의 정신병 또는 이상사례 또는 전신 증상의 악화로 인해 치료(또는 임상시험) 동안 환자가 초기에 종결되는 것을 지칭한다.

표 1

재발의 용어 정의

[0192]

이상사례 그대로의 예	일반화된 용어
초조 증상을 동반한 편집성 조현병의 악화	불안
사망에 이르는 자살	사망에 이르는 자살
환각 증가	환각
정신 상태의 악화	정신 손상
정신병 악화	정신병적 장애
정신병적 증상 증가	정신병적 증상
조현병 내부의 불안 및 공격성	조현병
악화되는 조현병	조현병
조현병의 악화	조현병
조현병 재발	조현병
증상 재발	양성 증상의 재발

[0193]

조현병 환자의 재발을 방지하는 방법

- [0194] 일 양태에서, 본 개시는 조현병 환자에서 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 조현병 환자에게 콜루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0195] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 1일 1회 또는 2회 투여된다.
- [0196] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 1일 1회 투여된다.
- [0197] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 1일 2회 투여된다.
- [0198] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 조현병 환자에게 경구 투여된다.
- [0199] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 4 mg 내지 약 96 mg, 약 5 mg 내지 약 90 mg, 약 6 mg 내지 약 85 mg, 약 16 mg 내지 약 80 mg, 약 25 mg 내지 약 75 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 70 mg이다.
- [0200] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 1 mg 내지 100 mg, 4 mg 내지 96 mg, 5 mg 내지 90 mg, 6 mg 내지 85 mg, 16 mg 내지 80 mg, 25 mg 내지 75 mg, 또는 30 mg 내지 70 mg이다.
- [0201] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 51 mg, 약 52 mg, 약 53 mg, 약 54 mg, 약 55 mg, 약 56 mg, 약 57 mg, 약 58 mg, 약 59 mg, 약 60 mg, 약 61 mg, 약 62 mg, 약 63 mg, 약 64 mg, 약 65 mg, 약 66 mg, 약 67 mg, 약 68 mg, 약 69 mg, 약 70 mg, 약 71 mg, 약 72 mg, 약 73 mg, 약 74 mg, 약 75 mg, 약 76 mg, 약 77 mg, 약 78 mg, 약 79 mg, 약 80 mg, 약 81 mg, 약 82 mg, 약 83 mg, 약 84 mg, 약 85 mg, 약 86 mg, 약 87 mg, 약 88 mg, 약 89 mg, 약 90 mg, 약 91 mg, 약 92 mg, 약 93 mg, 약 94 mg, 약 95 mg, 약 96 mg, 약 97 mg, 약 98 mg, 약 99 mg, 또는 약 100 mg이다.
- [0202] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 또는 100 mg이다.
- [0203] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 40 mg, 약 48 mg, 약 56 mg, 약 64 mg, 약 72 mg, 약 80 mg, 약 88 mg, 또는 약 96 mg이다.
- [0204] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg, 48 mg, 56 mg, 64 mg, 72 mg, 80 mg, 88 mg, 또는 96 mg이다.
- [0205] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 16 mg이다.
- [0206] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 약 16 mg이다.
- [0207] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 24 mg이다.
- [0208] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 약 24 mg이다.
- [0209] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 32 mg이다.
- [0210] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 약 32 mg이다.
- [0211] 일부 구현예에서, 콜루페리돈의 치료적 유효량은 40 mg이다.

- [0212] 일부 구현예에서, 볼루페리돈의 치료적 유효량은 약 40 mg이다.
- [0213] 일부 구현예에서, 볼루페리돈의 치료적 유효량은 48 mg이다.
- [0214] 일부 구현예에서, 볼루페리돈의 치료적 유효량은 약 48 mg이다.
- [0215] 일부 구현예에서, 볼루페리돈의 치료적 유효량은 56 mg이다.
- [0216] 일부 구현예에서, 볼루페리돈의 치료적 유효량은 약 56 mg이다.
- [0217] 일부 구현예에서, 볼루페리돈의 치료적 유효량은 64 mg이다.
- [0218] 일부 구현예에서, 볼루페리돈의 치료적 유효량은 약 64 mg이다.
- [0219] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위해의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는다.
- [0220] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는다.
- [0221] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 초조와 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는다.
- [0222] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 충동 조절과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는다.
- [0223] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 적개심과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는다.
- [0224] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 의심과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는다.
- [0225] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는다.
- [0226] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는다.
- [0227] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전에는 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0228] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 1 내지 6개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0229] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 3 내지 6개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0230] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1일 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0231] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1주 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0232] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 2주 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0233] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 3주 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0234] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0235] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 2개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0236] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 3개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0237] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 4개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0238] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 5개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.

다.

- [0239] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 6개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0240] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 7개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0241] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 8개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0242] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 9개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0243] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 10개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0244] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 11개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0245] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 12개월 동안은 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0246] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전에 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0247] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 1 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0248] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0249] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1일 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0250] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1주 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0251] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 2주 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0252] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 3주 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0253] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0254] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 2개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0255] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 3개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0256] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 4개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0257] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 5개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0258] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0259] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 7개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0260] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 8개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0261] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 9개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0262] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 10개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0263] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 11개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0264] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 볼루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 12개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0265] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 15 이하의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0266] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 14 이하의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0267] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 13 이하의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지

않는다.

- [0268] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 12 이하의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0269] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 11 이하의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0270] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 10 이하의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0271] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 9 이하의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0272] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 8 이하의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0273] 일부 구현예에서, 조현병 환자가 7의 PANSS 양성 하위점수를 갖는 경우, 조현병 환자는 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0274] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 중등도 내지 중증인 음성 증상을 갖는다. 일부 구현예에서, 조현병 환자는 중등도인 음성 증상을 갖는다. 일부 구현예에서, 조현병 환자는 중증인 음성 증상을 갖는다.
- [0275] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 20~25, 25~30, 30~35, 35~40, 40~45, 또는 45~49이다.
- [0276] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 20~29, 30~39, 또는 40~49이다.
- [0277] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 20~35 또는 35~49이다.
- [0278] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 20보다 크다.
- [0279] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 21보다 크다.
- [0280] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 22보다 크다.
- [0281] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 23보다 크다.
- [0282] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 24보다 크다.
- [0283] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 25보다 크다.
- [0284] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 26보다 크다.
- [0285] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 27보다 크다.
- [0286] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 28보다 크다.
- [0287] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 29보다 크다.
- [0288] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 30보다 크다.
- [0289] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 31보다 크다.
- [0290] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 32보다 크다.
- [0291] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 33보다 크다.
- [0292] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 34보다 크다.
- [0293] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 35보다 크다.
- [0294] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 36보다 크다.
- [0295] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 37보다 크다.
- [0296] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 38보다 크다.
- [0297] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 39보다 크다.

- [0298] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 40보다 크다.
- [0299] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 41보다 크다.
- [0300] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 42보다 크다.
- [0301] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 43보다 크다.
- [0302] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 44보다 크다.
- [0303] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 45보다 크다.
- [0304] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 46보다 크다.
- [0305] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 47보다 크다.
- [0306] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 48보다 크다.
- [0307] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 49이다.
- [0308] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 일차 음성 증상이다.
- [0309] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 이차 음성 증상이 아니다.
- [0310] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전에 안정하다.
- [0311] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 1 내지 6개월 동안 안정하다.
- [0312] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 3 내지 6개월 동안 안정하다.
- [0313] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1일 동안 안정하다.
- [0314] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1주 동안 안정하다.
- [0315] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 2주 동안 안정하다.
- [0316] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 3주 동안 안정하다.
- [0317] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 1개월 동안 안정하다.
- [0318] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 2개월 동안 안정하다.
- [0319] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 3개월 동안 안정하다.
- [0320] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 4개월 동안 안정하다.
- [0321] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 5개월 동안 안정하다.
- [0322] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 6개월 동안 안정하다.
- [0323] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 7개월 동안 안정하다.
- [0324] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 8개월 동안 안정하다.
- [0325] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 9개월 동안 안정하다.
- [0326] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 10개월 동안 안정하다.
- [0327] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 11개월 동안 안정하다.
- [0328] 일부 구현예에서, 조현병 환자의 음성 증상은 몰루페리돈 치료를 시작하기 전 적어도 12개월 동안 안정하다.
- [0329] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 이전에 항정신병제를 투여받았다.
- [0330] 일부 구현예에서, 조현병 환자에 대한 항정신병제의 투여는 조현병 환자에게 몰루페리돈을 투여하는 것과 동시에 중단되었다.
- [0331] 일부 구현예에서, 조현병 환자에 대한 항정신병제의 투여는 조현병 환자에게 몰루페리돈을 투여하기 전에 중단되었다.

개월 전에 중단되었다.

- [0353] 일부 구현예에서, 조현병 환자에 대한 항정신병제의 투여는 조현병 환자에게 몰루페리돈을 투여하기 적어도 12개월 전에 중단되었다.
- [0354] 일부 구현예에서, 조현병 환자는 재발을 방지하기 위해 몰루페리돈으로 치료를 시작할 때에도 항정신병제를 투여받는 중이다.
- [0355] 일부 구현예에서, 재발을 방지하기 위해 몰루페리돈으로 치료를 시작할 때에도 항정신병제를 투여받는 중인 조현병 환자는 일정 기간에 걸쳐 항정신병제의 투여량을 점감한다. 예를 들어, 항정신병제의 점감은 조현병 환자가 몰루페리돈으로만 치료 중일 때까지, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 이루어진다.
- [0356] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
 - [0357] (a) 조현병 환자를,
 - [0358] 조현병 환자가:
 - [0359] 안정한 양성 증상을 갖는 것, 및
 - [0360] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
 - [0361] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0362] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
 - [0363] (a) 조현병 환자를,
 - [0364] 조현병 환자가:
 - [0365] 안정한 양성 증상을 갖는 것,
 - [0366] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
 - [0367] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
 - [0368] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0369] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
 - [0370] (a) 조현병 환자를,
 - [0371] 조현병 환자가:
 - [0372] 안정한 양성 증상을 갖는 것,
 - [0373] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
 - [0374] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
 - [0375] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0376] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
 - [0377] (a) 조현병 환자를,
 - [0378] 조현병 환자가:

- [0379] 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0380] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0381] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0382] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0383] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0384] (a) 조현병 환자를,
- [0385] 조현병 환자가:
- [0386] 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0387] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0388] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것, 및
- [0389] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0390] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0391] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0392] (a) 조현병 환자를,
- [0393] 조현병 환자가:
- [0394] 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0395] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0396] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위해의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것, 및
- [0397] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0398] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0399] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0400] (a) 조현병 환자를,
- [0401] 조현병 환자가:
- [0402] 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0403] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0404] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0405] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0406] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0407] (a) 조현병 환자를,
- [0408] 조현병 환자가:

- [0409] 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0410] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0411] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위해의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것,
- [0412] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖는 것, 및
- [0413] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0414] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0415] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0416] (a) 조현병 환자를,
- [0417] 조현병 환자가:
- [0418] 3 내지 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는 것, 및
- [0419] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0420] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0421] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0422] (a) 조현병 환자를,
- [0423] 조현병 환자가:
- [0424] 3 내지 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0425] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0426] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위해의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0427] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0428] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0429] (a) 조현병 환자를,
- [0430] 조현병 환자가:
- [0431] 3 내지 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0432] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0433] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0434] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0435] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0436] (a) 조현병 환자를,
- [0437] 조현병 환자가:
- [0438] 3 내지 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는 것,

- [0439] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0440] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0441] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0442] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0443] (a) 조현병 환자를,
- [0444] 조현병 환자가:
- [0445] 3 내지 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0446] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0447] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것, 및
- [0448] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0449] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0450] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0451] (a) 조현병 환자를,
- [0452] 조현병 환자가:
- [0453] 3 내지 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0454] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0455] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것, 및
- [0456] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0457] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0458] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0459] (a) 조현병 환자를,
- [0460] 조현병 환자가:
- [0461] 3 내지 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0462] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0463] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것, 및
- [0464] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0465] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0466] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0467] (a) 조현병 환자를,
- [0468] 조현병 환자가:

- [0469] 3 내지 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는 것,
- [0470] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0471] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위해의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것,
- [0472] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖는 것, 및
- [0473] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0474] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0475] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0476] (a) 조현병 환자를,
- [0477] 조현병 환자가:
- [0478] 양성 증상을 갖지 않는 것, 및
- [0479] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0480] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0481] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0482] (a) 조현병 환자를,
- [0483] 조현병 환자가:
- [0484] 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0485] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0486] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위해의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0487] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0488] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0489] (a) 조현병 환자를,
- [0490] 조현병 환자가:
- [0491] 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0492] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0493] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0494] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0495] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0496] (a) 조현병 환자를,
- [0497] 조현병 환자가:
- [0498] 양성 증상을 갖지 않는 것,

- [0499] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0500] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0501] (b) 조현병 환자에게 볼루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0502] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0503] (a) 조현병 환자를,
- [0504] 조현병 환자가:
- [0505] 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0506] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0507] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것, 및
- [0508] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0509] (b) 조현병 환자에게 볼루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0510] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0511] (a) 조현병 환자를,
- [0512] 조현병 환자가:
- [0513] 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0514] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0515] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것, 및
- [0516] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0517] (b) 조현병 환자에게 볼루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0518] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0519] (a) 조현병 환자를,
- [0520] 조현병 환자가:
- [0521] 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0522] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0523] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것, 및
- [0524] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0525] (b) 조현병 환자에게 볼루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0526] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0527] (a) 조현병 환자를,
- [0528] 조현병 환자가:

- [0529] 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0530] 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0531] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위해의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것,
- [0532] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖는 것, 및
- [0533] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0534] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0535] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0536] (a) 조현병 환자를,
- [0537] 조현병 환자가:
- [0538] 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는 것, 및
- [0539] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0540] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0541] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0542] (a) 조현병 환자를,
- [0543] 조현병 환자가:
- [0544] 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0545] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0546] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위해의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0547] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0548] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0549] (a) 조현병 환자를,
- [0550] 조현병 환자가:
- [0551] 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0552] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0553] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0554] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0555] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0556] (a) 조현병 환자를,
- [0557] 조현병 환자가:
- [0558] 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는 것,

- [0559] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것, 및
- [0560] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0561] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0562] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0563] (a) 조현병 환자를,
- [0564] 조현병 환자가:
- [0565] 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0566] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0567] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련하여 낮은 수준의 증상을 갖는 것, 및
- [0568] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0569] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0570] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0571] (a) 조현병 환자를,
- [0572] 조현병 환자가:
- [0573] 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0574] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0575] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것, 및
- [0576] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0577] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0578] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0579] (a) 조현병 환자를,
- [0580] 조현병 환자가:
- [0581] 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0582] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0583] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것, 및
- [0584] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0585] (b) 조현병 환자에게 몰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0586] 또 다른 양태에서, 본 개시는 조현병 환자를 선별하고 조현병 환자의 재발을 방지하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은:
- [0587] (a) 조현병 환자를,
- [0588] 조현병 환자가:

- [0589] 3 내지 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는 것,
- [0590] 3 내지 6개월 동안 안정한 중등증 내지 중증 음성 증상을 갖는 것,
- [0591] 환자 자신 또는 환자 주변인을 신체적 위협의 위험에 빠뜨리는 임의의 거동을 나타내지 않는 것,
- [0592] 초조, 충동 조절, 적대감, 의심, 또는 비협조성과 관련된 낮은 수준의 증상을 갖는 것, 및
- [0593] 높은 수준의 우울증 또는 불안을 경험하지 않는 것을 특징으로 하는 조현병의 형태를 갖는 것으로 선별하는 단계; 및
- [0594] (b) 조현병 환자에게 룰루페리돈의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0595] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 본인을 치료한 정신과 의사에 따르면, 및 임상 차트에 기록된 것에 기초하면 지난 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 동안 안정한 양성 증상을 갖는다.
- [0596] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 본인을 치료한 정신과 의사에 따르면, 및 임상 차트에 기록된 것에 기초하면 지난 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 동안 양성 증상을 갖지 않는다.
- [0597] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 본인을 치료한 정신과 의사에 따르면, 및 임상 차트에 기록된 것에 기초하면 지난 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 동안 안정한 음성 증상을 갖는다.
- [0598] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 본인을 치료한 정신과 의사에 따르면, 및 임상 차트에 기록된 것에 기초하면 지난 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 동안 안정한 양성 및 음성 증상을 갖는다.
- [0599] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 첫 방문(즉, 스크리닝) 시점에 20보다 큰 PANSS 음성 하위점수, 즉 원래 PANSS 척도[N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7의 합])를 갖는다.
- [0600] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회 연속 방문에서 4점 이내(절대차)이다.
- [0601] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 3회 방문 중 2회에서 4점 이내(절대차)이다.
- [0602] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 음성 하위점수는 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 4회 연속 방문 중 2회에서 4점 이내(절대차)이다.
- [0603] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 양성 하위점수는 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 2회 연속 방문에서 4점 이내(절대차)이다.
- [0604] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 양성 하위점수는 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 3회 방문 중 2회에서 4점 이내(절대차)이다.
- [0605] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자의 PANSS 양성 하위점수는 1일, 1주, 1개월, 또는 그 사이의 임의의 기간만큼 간격을 둔 4회 연속 방문 중 2회에서 4점 이내(절대차)이다.
- [0606] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 1차 약물 투여량이 투여되기 전에 임상시험 특이적 유전자형 검정에 의해 결정했을 때, 적어도 하나의 기능적 대립유전자(예: *1 또는 *2)를 갖는 대상체로서 정의된 시토크롬 P450(CYP2D6)에 대한 광범위한 대사자이다.
- [0607] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 주요 우울 장애, 양극성 장애, 공황 장애, 강박 장애, 또는 지적 장애(예를 들어, 14세 이전에 진단된 지적 발달 장애)로 진단되지 않았거나 이를 앓고 있지 않다.
- [0608] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 P4(흥분/과잉행동), P6(의심/피해망상), P7(적대성), G8(비협조성), G14(충동 조절 장애)에서 4를 초과하는PANSS 항목 점수를 갖지 않는다.
- [0609] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 6을 초과하는 조현병에 대한 켈거리 우울증 척도(CDSS) 총 점수를 갖지 않는다.

[0610] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 대한 일부 구현예에서, 조현병 환자는 Barnes 좌불안석증 평가 척도(BARS, Barnes Akathisia Rating Scale)의 항목 1, 2, 또는 3 중 임의의 2개에 대해 ≥ 2 의 점수, 또는 항목 4에 대해 ≥ 3 의 점수를 갖지 않는다.

[0611] 실시예 1 - 임상시험 번호 1 및 2의 요약 - 개요, 평가변수, 및 효능 평가

[0612] 임상시험 번호 1(“MIN-101C03”) 및 2(“MIN-101C07”)의 결과는 조현병의 중등도 내지 중증 음성 증상 및 안정한 양성 증상을 가진 환자의 치료를 위한 단일 요법으로서 1일 1회 투여되는 볼루페리돈 투여량 64 mg의 효과에 대한 실질적인 임상 증거를 제공한다. 이들 임상시험의 개요는 아래 표 2에 제공되어 있다. 이들은 볼루페리돈이 조현병 환자에서 재발을 방지하는 데 효과적이라는 증거도 처음으로 제공한다(아래 참조).

[0613] 조현병의 음성 증상을 치료하는 데 있어서 위약과 비교하여 볼루페리돈의 효능에 대한 일차 통합 분석은 베이스라인에서부터 12주차까지 PANSS Marder 음성 증상 인자 점수(본 문서에서는 NSFS로서 지칭됨)의 변화에 기초한다. 효능은 베이스라인에서부터 12주차까지 PSP 총 점수 및 CGI-S의 변화 분석에 의해서도 뒷받침된다. 전반적으로, MIN-101C03 및 MIN-101C07은 조현병 환자에서 볼루페리돈의 효능을 평가하기 위해 비슷한 평가변수를 사용하였다(표 3).

[0614]

임상시험 번호	환자 모집단	주요 목적 및 임상시험 설계	투여 요법 투여 경로 지속기간; 시험 안제의약품(들)	총 등록/투여 완료된 임상 단계 인원	개요
1 “MIN-101C03”	조현병을 가진 CYP2D6 NM으로서, 18-60세의 남성 및 여성 환자	중등도 내지 중증 음성 증상 및 안정한 양성 증상을 가진 조현병 환자에서 볼루페리돈의 유효성, 내약성, 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, DB, 무작위 배정, 병행군, 위약 대조 임상시험으로서, 24주의 OL 연장이 이어짐	다회 경구 투여; 볼루페리돈 MR 제형; 위약, 32, 및 64 mg 볼루페리돈, QD	244/244 142명이 DB 기간(12주)를 완료하였고 88명이 OL 기간(24주)를 완료함	안료됨
2 “MIN-101C07”	조현병을 가진 CYP2D6 NM으로서, 18-55세의 남성 및 여성 환자	중등도 내지 중증 음성 증상 및 안정한 양성 증상을 가진 조현병 환자에서 볼루페리돈의 유효성, 내약성, 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, DB, 무작위 배정, 병행군, 위약 대조 임상시험으로서, 40주의 OL 연장이 이어짐	다회 경구 투여; 볼루페리돈 GR01/B 제형; 위약, 32, 및 64 mg 볼루페리돈, QD	515/513 333명이 DB 기간(12주)를 완료하였고 202명이 OL 기간(40주)를 완료함	안료됨

CYP2D6 = 시트크롬 P450 2D6; DB = 이중 맹검; NM = 정상 대사자; GR = 위 저항성; MR = 변형 방출형; OL = 개방 표지; QD = 1 일 1 회.

[표 3] 조현병을 가진 환자에서 플루페리돈의 효능을 평가하기 위한 임상시험에 사용된 주요 평가변수의 개요

임상시험 번호	일차	이차 및 탐색적	사후
MIN-101C03	12주차 말까지 PSM의 PANSS 음성 인자 점수의 베이스트라인 대비 변화	<ul style="list-style-type: none"> 12주 동안 PSP 총 점수 및 하위척도 점수의 베이스트라인 대비 변화 12주 동안 CGI-S 점수의 베이스트라인 대비 변화 12주 동안 CGI-I 점수 12주 동안 PANSS 총 점수 및 하위척도 점수의 베이스트라인 대비 변화 	<ul style="list-style-type: none"> 12주차 말까지 NSFS의 베이스트라인 대비 변화 미리 정의된 NSFS 개선을 달성한 환자의 백분율을 보여주는 막대 그래프
MIN-101C07	12주차 말까지 NSFS의 베이스트라인 대비 변화	<ul style="list-style-type: none"> 주요 이차: 12주 동안 PSP 총 점수의 베이스트라인 대비 변화 12주 동안 CGI-S 점수의 베이스트라인 대비 변화 12주 동안 CGI-I 점수 12주 동안 PANSS 총 점수 및 하위척도 점수의 베이스트라인 대비 변화 12주 동안 PSP 하위척도 점수의 베이스트라인 대비 변화 	<ul style="list-style-type: none"> 미리 정의된 NSFS 개선을 달성한 환자의 백분율을 보여주는 막대 그래프

CGI-I = 전반적 임상 인상-개선 척도; CGI-S = 전반적 임상 인상-중증도 척도; NSFS = PANSS Marder의 음성 증상 인자 점수; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; PSM = 오각형 구조 모델; PSP = 개인적 및 사회적 기능 수행 능력.

[0615]

[0616] **효능 평가**

[0617] 후술하는 효능 평가는 임상시험 MIN-101C03 및 MIN-101C07 모두에서 수행하였다. 개별 임상시험들에서만 수행된 다른 효능 평가의 결과는 표 8 및 표 9에 각각 요약되어 있다.

[0618] **PANSS 항목에 기초한 평가변수**

[0619] PANSS는 조현병 증상의 전반적인 중증도를 측정하기 위해 조현병 환자에서 사용하도록 설계되었다. 이 척도는 다양한 문화에서 다양한 언어로 검증되었으며, 규제 보건 당국에게는 조현병에서 개입의 효능을 결정하기 위한 신뢰할 수 있고 허용 가능한 일차 척도이다. 이 명칭은 미국 정신과 협회에 의해 정의된 조현병의 다음 2가지 유형의 증상을 지칭한다: 정상 기능의 과잉 또는 왜곡(예: 환각 및 망상)을 지칭하는 양성 증상, 및 정상 기능의 약화 또는 상실을 나타내는 음성 증상.

[0620] 환자는 면담뿐만 아니라 가족 구성원 또는 일차 진료 병원 직원의 보고에 기초하여 30가지 다른 증상에 대해 1-7점으로 등급이 매겨진다. 원래 PANSS에는 3개의 증상 군과 양성, 음성, 및 일반 정신병리학의 하위척도 점수가 포함되어 있었다. PANSS를 개시한 이후, 조사원들은 Marder 구조(Marder, S.R. 등의 문헌["Issues and

perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia: consensus statements,” Schizophrenia Bulletin Open. 2020;1(1). doi:10.1093/schizbullopen/sgz001)) 및 White 구조(White, L. 등의 문헌[“Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia”. Psychopathology. 1997;30:263-274])와 같은 PANSS의 추가 그룹화(구조)를 제안해왔다. 정서적 표현 및 정서적 소그룹화와 같은, PANSS 항목의 도움으로 평가된 음성 증상의 추가 구조도 제안되었다(Harvey, P. D., 등의 문헌[“Effects of Risperidone (MIN-101) on two dimensions of the negative symptoms factor score: reduced emotional experience and reduced emotional expression” Schizophrenia Res. 2020;215:352-356])).

[0621] PANSS는 표 4에 기술된 시점에 평가하였다. PANSS Marder의 음성 증상 인자 점수(본 문서에서는 NSFS로 지칭됨)가 조현병의 음성 증상의 가장 적절한 측정으로 간주되었기 때문에, NSFS를 사용하여 MIN-101C03 데이터를 재분석하여 본 임상시험과 MIN-101C07의 결과가 비슷하고 통합될 수 있다는 것을 보증하였다.

[표 4] PANSS 평가 시기

	DB 기간	OL 기간
임상시험 MIN-101C03	SCR, BL, 2, 4, 8, 12주차	12주차 +1~2일, 18, 24, 36, 37주차/EOS
임상시험 MIN-101C07	SCR, BL, 2, 4, 8, 12주차	14, 16, 24, 32, 40, 28, 52, 54주차/EOS

BL = 베이스라인; DB = 이중 맹검; EOS = 임상시험 종료; OL = 공개 표지;

PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; SCR = 스크리닝

참고: 두 임상시험에서 평가된 시점은 굵은 글씨체로 표시되어 있다.

[0622]

[0623]

이들 임상시험에 사용된 PANSS-유래 평가변수 및 통합 분석은 표 5A에 기술되어 있고, 조현병 환자에서 증상의 중증도를 측정하기 위해 의사 및 임상가에 의해 사용된 개별 PANSS 항목의 요약은 표 5B에 제공되어 있다. 척도는 3개의 부분, 즉 “PANSS 양성 하위점수”를 제공하는 양성 척도, “PANSS 음성 하위점수”를 제공하는 음성 척도, 및 일반적인 정신병리학 척도로 나누어진다. 이들 3개 부분의 합은 PANSS 총 점수를 제공하며, 그 범위는 30 내지 210이다(점수가 높을수록 더 중증인 증상을 나타냄). (Kay, S.R. 등의 문헌[“The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia,” Schizophr Bulletin, 13(2), 261-276 (1987)] 및 Gopal, S. 등의 문헌[“Improvement of Negative Symptoms in Schizophrenia with Paliperidone Palmitate 1-Month and 3-Month Long-Acting Injectables: Results from a Phase 3 Non-Inferiority Study” Neuropsychiatric Disease and Treatment, 681-690, DOI: 10.2147/NDT.S226296]을 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 통합됨.)

[표 5A] PANSS 항목에 기초한 효능 평가변수

평가변수	PANSS 항목	값의 범위	다음에 포함된 분석:		
			MIN-101C03	MIN-101C07	ISE
NSFS	N1+N2+N3+N4+N6+G7+G16	7 내지 49	X (사후)	X	X
PANSS PSM	N1+N2+N3+N4+N6+G5+G7+G8+G13+G14	10 내지 70	X	ND	ND
PANSS 총계	N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7+P1+P2+P3+P4+P5+P6+P7+G1+G2+G3+G4+G5+G6+G7+G8+G9+G10+G11+G12+G13+G14+G15+G16	30 내지 210	X	X	X
PANSS 양성 증상 하위척도	P1+P2+P3+P4+P5+P6+P7	7 내지 49	X	X	X
PANSS 음성 증상 하위척도	N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7	7 내지 49	X	X	X
PANSS 일반 정신병리학 하위척도	G1+G2+G3+G4+G5+G6+G7+G8+G9+G10+G11+G12+G13+G14+G15+G16	16 내지 112	X	X	X
NSFS 정서적 경험 ^a	N2+N4+G16	3 내지 21	X	X	X
NSFS 정서적 표현 ^a	N1+N3+N6+G7	4 내지 28	X	X	X
Marder 양성 증상	P1+P3+P5+P6+N7+G1+G9+G12	8 내지 56	X	X	X
Marder 와해된 사고	P2+N5+G5+G10+G11+G13+G15	7 내지 49	X	X	X
Marder 통제되지 않은 적대감/흥미	P4+P7+G8+G14	4 내지 28	X	X	X
Marder 불안/우울증	G2+G3+G4+G6	4 내지 28	X	X	X

ND = 미 실시; NSFS = PANSS Marder의 음성 증상 인자 점수; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; PSM = 오각형 구조 모델; ISE = 통합된 효능 요약.

^a NSFS는 대규모 인자 분석(Khan, A. 등의 문헌[“Negative symptom dimensions of the positive and negative syndrome scale across geographical regions: implications for social, linguistic, and cultural consistency” Innov Clin Neurosci. 2017;14(11-12):30-40])을 거쳤고, 정서적 경험의 감소 및 표현의 감소로서 반영된 2-인자 모델이 제안되었고, 이는 본 문서에서 NSFS 정서적 경험 및 NSFS 정서적 표현으로서 각각 지칭되어 있다.

[0624]

[표 5B] 개별 PANSS 항목

PANSS 양성 항목	P1	망상
	P2	개념적 와해
	P3	환각 행동
	P4	흥분/과잉 행동
	P5	과대성
	P6	의심/피해망상
	P7	적개심

PANSS 음성 항목	N1	둔화정동
	N2	감정적 위축
	N3	빈약한 유대감
	N4	수동적/무감동적 사회적 위축
	N5	추상적 사고의 어려움
	N6	대화의 자연스러움과 흐름의 결여
	N7	상동적 사고

PANSS 일반 항목	G1	신체적 관심
	G2	불안
	G3	죄책감
	G4	긴장
	G5	반복적 동작과 자세
	G6	우울증
	G7	운동 지체
	G8	비협조성
	G9	이상한 사고 내용
	G10	지남력 장애
	G11	주의력 장애
	G12	판단과 병식의 결여
	G13	의지의 장애
	G14	충동조절 장애
	G15	몰두행동
	G16	능동적인 사회적 회피

[0625]

[0626]

PSP

[0627]

PSP는 실제 상황을 반영하도록 의도된, 검증된 임상 등급 척도로서, 다음 4가지 영역에서 개인적 및 사회적 기능을 측정한다: (a) 사회적으로 유용한 활동, (b) 개인적 및 사회적 관계, (c) 자기돌봄, 및 (d) 문제 행동 및 공격적 행동. 점수는 4가지 영역에서 환자의 수행 능력에 대한 평가에 기초한다. PSP 총 점수는 기능에 대한 1회 측정치로서, 그 범위는 1 내지 100이며, 점수가 높을수록 기능이 더 양호함을 나타낸다. 91 내지 100의 점수는 4가지 주요 영역 모두에서 우수한 기능을 나타내며; 환자는 본인의 좋은 자질로 인해 높은 평가를 받고, 삶의 문제들을 적절히 극복하고, 광범위한 관심사와 활동에 참여한다. 1 내지 10의 점수는 기본적인 기능에 있어서 자율성이 결여되어 있고 극단적인 행동을 보이지만 생존의 위협이 없는 상태(6 내지 10의 점수) 또는 생존 위협이 있는 상태(1 내지 5의 점수)를 나타낸다. 척도의 증가는 유익한 반응을 나타낸다. PSP 총 점수를 생성할 수 있게하는 관련 과학 문헌의 검토 및 4가지 영역의 심리학적 특성 분석은 조현병의 음성 증상의 적응증을 나타내기 위한 약물 개발에 PSP를 사용하는 것의 적절성 및 비교문화적 적용 가능성을 뒷받침하였다. PSP는 표 6에 기술된 시점에 평가하였다. 12주 치료 후 PSP 총 점수 및 개별 영역 점수의 베이스라인 대비 변화는 임상시험 MIN-101C03에서의 탐색적 효능 평가변수였고, 총 점수는 주요 이차 효능 평가변수였으며, PSP 영역 점수는 임상시험 MIN-101C07의 탐색적 평가변수였다.

[표 6] PSP 평가 시점

	DB 기간	OL 기간
임상시험 MIN-101C03	BL, 4, 12주차	24, 36주차
임상시험 MIN-101C07	BL, 4, 8, 12주차	16, 24, 32, 40, 48, 52주차

BL = 베이스라인; DB = 이중 맹검; OL = 공개; PSP = 개인적 및 사회적 수행 능력. 두 임상시험에서 평가된 시점은 굵은 글씨체로 표시되어 있다.

[0628]

[0629]

CGI-S 및 CGI-I

[0630]

CGI-S는 평가 시점에 환자의 질환의 중증도에 등급을 매기도록 설계된 임상 등급 척도이며, 여기에는 환자의 병력 파악, 심리사회적 상황, 증상, 거동, 및 동일하게 진단되었고 치료를 통해 유사하게 개선된 환자에 대한 임상가의 과거 경험 대비 상대적으로 증상이 환자가 기능하는 능력에 미치는 영향이 포함된다. 전체 임상 경험을 고려하여, 환자는 등급을 매기는 시점에 정신 질환의 중증도에 대해 평가되며, 여기서 1 = 정상(질환이 있다고 볼 수 없음); 2 = 경계치의 정신 질환; 3 = 약간의 정신 질환; 4 = 보통의 정신 질환; 5 = 뚜렷한 정신 질환; 6 = 중증 정신 질환; 또는 7 = 극심한 정신 질환이다.

[0631]

CGI-I는 개입 시작 시점에 환자의 질환이 베이스라인 상태에 비해 얼마나 많이 개선되었거나 악화되었는지를 임상가가 평가해야 하는 7점 척도이며, 1 = 매우 많이 개선됨; 2 = 많이 개선됨; 3 = 약간 개선됨; 4 = 변화 없음; 5 = 약간 악화됨; 6 = 많이 악화됨; 또는 7 = 매우 많이 악화됨으로서 등급이 매겨진다.

[0632]

CGI-S 및 CGI-I는 표 7에 기술된 시점에 평가하였다. CGI-S 및 CGI-I는 임상시험 MIN-101C03 및 MIN-101C07에서 탐색적 평가변수였다.

[표 7] CGI-S 및 CGI-I 평가 시점

	DB 기간	OL 기간
CGI-S		
임상시험 1	SCR, BL, 4, 8, 12주차	18, 24, 36주차
임상시험 2	SCR, BL, 2, 4, 8, 12주차	14, 16, 20, 24, 28, 32, 40, 48, 52주차
CGI-I		
임상시험 1	4, 8, 12주차	18, 24, 36, 37주차/EOS
임상시험 2	2, 4, 8, 12주차	14, 16, 20, 24, 28, 32, 40, 48, 52주차

BL = 베이스라인; CGI-I = 전반적 임상 인상-개선 척도; CGI-S = 전반적 임상 인상-중증도 척도; DB = 이중 맹검; EOS = 임상시험 종료; OL = 공개 표지; SCR = 스크리닝. 두 임상시험 모두에서 평가된 시점은 굵은 글씨체로 표시되어 있다.

[0633]

[0634]

실시예 2 - 2b상 임상시험 #1의 요약

[0635]

2b상 임상시험 #1(본원에서 "MIN-101C03"으로도 지칭됨)은 조현병의 음성 증상을 가진 18세 이상 내지 60세 이하의 환자에서 룰루페리돈의 효능, 안전성, 및 내약성을 평가하기 위한 2b상, 이중 맹검("DB"), 위약 대조, 무작위 배정, 다기관 12주 임상시험으로서, 24주 공개 표지("OL") 연장이 이어졌다. 임상시험의 일차 목적은 12주의 치료 기간 동안 PSM의 PANSS 음성 인자 점수의 베이스라인 대비 변화에 의해 측정했을 때 조현병의 음성 증상을 개선하는 데 있어서 룰루페리돈의 효능을 위약과 비교하여 평가하는 것이었다.

[0636]

본 임상시험은 최대 28일의 치료 전 스크리닝 기간(휴약 포함), 12주 DB, 위약 대조 기간, 및 24주 OL 기간으로 구성되었다. 적격 환자(적어도 3개월 동안 증상적으로 안정하고 PANSS 음성 하위척도 점수에서 적어도 20점의 점수를 가진 환자)를 1:1:1 비율로 무작위 배정하여 경구 룰루페리돈(변형 방출형 ("MR") 제형) 32 mg QD, 룰루페리돈 64 mg QD, 또는 위약을 12주 동안 투여하였다. 환자가 항정신병제를 투여 중인 경우, 복용을 중단하였고, 배정된 임상시험약 치료를 시작하기 전에 2일의 휴약 기간을 가졌다. 24주, OL 치료 연장 기간 동안, 처음에 룰루페리돈 32 mg 또는 64 mg에 무작위 배정된 환자들은 동일한 투여량을 계속 투여받은 반면, 처음에 위약에 무작위 배정된 환자들은 1:1 비율로 룰루페리돈 32 mg 또는 64 mg으로 교체하였다.

[0637]

선정 기준 요약

[0638]

진단/질환 기준/의학적 상태:

[0639]

- 환자가 간이 국제 신경정신과 면담과 함께 완전한 정신과 면담에 의해 확립된 DSM-5에 정의된 것과 같이 조현병에 대한 진단 기준을 충족했어야 함.

- [0640] - 환자의 치료 정신과 전문의에 따르면, 환자는 지난 3개월 동안 조현병의 양성 및 음성 증상 둘 다의 관점에서 안정하였음.
- [0641] - PANSS 음성 하위척도 점수가 적어도 20점인 환자.
- [0642] - 다음에 대해 PANSS 항목 점수가 < 4인 환자: P4 흥분, 과잉행동; P7 적대감; P6 의심; G8 비협조성; 및 G14 충동 조절 장애.
- [0643] 약물치료:
- [0644] - 환자의 안전성을 위협하지 않고도 휴약기 시작 시점에 항정신병제를 중단한 경우, 환자는 임상시험 전에 임의 의 항정신병제를 투여 받았을 수 있다.
- [0645] - 지난 1개월 동안 임의의 항정신병 약물치료에서 변화가 없었을 것(행정적 이유로 또는 의뢰자 담당 의학 책임자의 허가를 받아 이루어진 경우 변화를 허용함).
- [0646] - 조사원이 판단하기에 다른 항정신병 약물치료로의 전환 또는 항정신병 약물치료 개시가 필요한 환자.
- [0647] 신뢰성/순응/동의:
- [0648] - 환자 또는 환자의 법정 대리인은 시험대상자 동의를 제공했어야 하며, 환자는 임상시험의 본질을 이해할 수 있어야 한다.
- [0649] - 환자는 조사원에 의해 신뢰할 수 있고 평가 절차에 협력할 가능성이 있는 것으로 간주되었다.
- [0650] 성별:
- [0651] - 남성 또는 여성.
- [0652] - 가임 여성 환자의 경우, 임신에 대한 검사 결과가 음성이었어야 하고 이중 차단 피임법을 사용했어야 한다.
- [0653] 연령:
- [0654] - 18세 이상 내지 60세 이하.
- [0655] CYP2D6 P450 상태:
- [0656] - 환자는 첫 번째 약물 투여량이 투여되기 전에 유전자형 검사에 의해 결정했을 때 CYP2D6 P450에 대한 광범위한 대사자였어야 한다.
- [0657] 폭력 이력:
- [0658] - 자신, 타인, 또는 기물에 대한 폭력 이력이 없을 것.
- [0659] 제외 기준 요약
- [0660] 진단/질환 기준/의학적 상태:
- [0661] 현재의 양극성 장애, 공황 장애, 강박 장애, 또는 정신 지체의 증거.
- [0662] 약물치료:
- [0663] - 허용된 것 이외의 항정신병제를 중단할 수 없는 환자.
- [0664] - 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 클로자핀을 투여받은 환자(러시아 환자의 경우 국가 특이적 예외: 불면증의 치료를 위해 ≤100 mg/일의 투여량이 허용됨).
- [0665] - 데포 항정신병약으로 치료 중인 환자는 마지막 주사로부터 4주 후에 임상시험에 등록할 수 있음.
- [0666] 기타 의학적 상태:
- [0667] - 환자의 상태는 물질의 직접적인 생리학적 효과(예를 들어, 약물 남용 또는 약물치료) 또는 일반적인 의학적 상태로 인한 것이었다.
- [0668] - 스크리닝 방문 전 3개월 이내에 전기경련 요법, 미주 신경 자극, 또는 반복적인 경두개 자기 자극을 받았거나, 임상시험 기간 동안 임의의 시점에 전기경련 요법, 미주 신경 자극, 또는 반복적인 경두개 자기 자극이 예정되어 있던 환자.

- [0669] - 유의한 다른 주요 또는 불안정한 신경, 신경외과(예: 두부 외상), 대사, 간, 신장, 혈액, 폐, 심혈관, 대사, 위장관, 또는 비노기과적 장애의 병력이 있는 환자.
- [0670] - 간질 발작 장애의 병력이 있는 환자(1회의 아동기 열성 발작의 병력이 있는 환자는 본 임상시험에 등록될 수 있음).
- [0671] - 혈액 검사, 혈액 화학 검사, 심전도 검사, 또는 신체검사에서 임상적으로 유의한 이상이 베이스라인 방문 전 까지 해결되지 않은 환자.
- [0672] - 현재 전신 감염(예: B형 간염, C형 간염, HIV, 결핵).
- [0673] - B형 간염 코어 항체 검사 결과가 양성이고 HBsAg가 음성인 환자는, 아미노전이효소 수치(알라닌 아미노전이효소/혈청 글루탐산 피루브산 아미노전이효소, 및 아스파르테이트 아미노전이효소/혈청 글루탐산 옥살아세트산 아미노전이효소)가 정상 상한치(ULN)의 2배를 초과하지 않는 경우, 임상시험에 포함될 수 있었다.
- [0674] - QT 간격을 증가시킬 가능성이 있는 다른 약물(예: 파록세틴, 플루옥세틴, 돌록세틴, 아미오다론)과의 병용 치료가 요구되거나 요구될 수 있는 환자.
- [0675] - CYP2D6을 억제하는 약물이 필요한 환자.
- [0676] - 남성의 경우 > 430 msec 및 여성의 경우 > 450 msec의 QT 간격 값을 사용하여 심박수에 대해 보정된 QT 간격 값을 포함하여, 임상시험에서 안전성 문제가 될 수 있는 임상적으로 유의한 ECG 이상이 있는 환자.
- [0677] - 스크리닝 시점에 병력 또는 ECG 소견에 기초한 심근경색의 병력이 있는 환자.
- [0678] - 장기 QT 증후군의 가족력 또는 개인력이 있거나 다형 심실빈맥(Torsade de Pointes)에 대한 추가 위험 인자가 있는 경우.
- [0679] **성별:**
- [0680] - 허용되는 피임법을 사용할 의향이 없거나 사용할 수 없는 가임 여성 또는 남성.
- [0681] - 임신 검사 결과가 양성이거나, 모유 수유 중이거나, 임상시험 기간 동안 임신할 계획이 있는 여성.
- [0682] **BMI:**
- [0683] - > 35 kg/m².
- [0684] **물질 사용:**
- [0685] - 스크리닝 방문 전 3개월 이내에 물질 남용 이력[루마니아 환자의 경우 국가 특이적 예외: "또는 DSM 기준에 따른 의존성"]이 있는 환자(카페인 및 흡연은 제외함).
- [0686] - 급성 통증 에피소드(예: 발치)에 대해 최근에 처방된 벤조디아제핀 및 아편제 처방과 관련된 경우를 제외하고, 소변 약물 스크리닝에서 양성인 경우.
- [0687] **자살 거동 이력:**
- [0688] - 자살 또는 자살 시도, 또는 자신 또는 타인을 위험에 처하게 하는 상당한 위험.
- [0689] **기타:**
- [0690] - 스크리닝 전 3개월 이내에 다른 임상시험에 참여한 환자.
- [0691] **이중 맹검(DB) 기간**
- [0692] **DB 기간 중 환자 처분 및 베이스라인 특성.**
- [0693] 총 244명의 환자를 무작위 배정하였고, 모두를 치료하였다(안전성 모집단)(위약군 83명, 32 mg 톨루페리돈군 78명, 및 64 mg 톨루페리돈군 83명). 배정된대로 치료("ITT") 모집단(234명의 환자; 95.9%)은 안전성 모집단의 모든 환자 중 베이스라인 평가 후 PANSS 총 점수가 적어도 1인 환자로 구성하였다. 인구통계학적 특성은 연령, 성별, 인종, 및 BMI에 있어서 3개의 치료군 간에 비슷하였다. 환자의 전체 평균 연령은 40세(범위: 18~60세)였고, 56%는 남성이었고, 모든 환자는 백인이었고, 평균 BMI는 26 kg/m²였다. 임상시험 등록을 목표로 하는 모든 환자는 CYP2D6에 대한 광범위한 대사자여야 했다(톨루페리돈에 무작위 배정된 환자에서 QT 연장의 위험을 최소화하

기 위한 전략으로서).

- [0694] NSFS, PSP 총 점수, CGI-S, 및 PANSS 총 점수 및 하위척도 점수를 포함하여, 베이스라인에서의 모든 질환 특성은 3개의 치료군 간에 비슷하였다. 베이스라인 시점에, 전체 평균 NSFS 점수는 25였고, 평균 PSP 총 점수는 52였고, 평균 CGI-S 점수는 4였고, 평균 PANSS 총 점수는 80이었고, 평균 PANSS 음성 하위척도 점수는 27이었고, 평균 PANSS 양성 하위척도 점수는 14였다.
- [0695] DB 기간의 결과
- [0696] 치료의 12주차까지 임상시험의 DB 기간을 완료한 169명의 환자(69%) 중, 룰루페리돈 치료군에서 더 많은 비율의 환자가 완료하였고: 위약 치료군에서는 56명의 환자(68%)가, 32 mg 치료군에서는 55명의 환자(71%)가, 및 64 mg 치료군에서는 58명의 환자(70%)가 완료하였다. 모든 치료군에 걸쳐 환자가 임상시험을 중단한 가장 빈번한 이유는 만족스럽지 못한 치료 반응(14%) 및 동의 철회(7%)였으며, 둘 다 위약 그룹에서 비율이 가장 높았다.
- [0697] 룰루페리돈은 일반적으로 내약성이 양호하였고, 거의 전적으로 경증 또는 중등도의 치료 유발성 이상사례(TEAE) 및 소수의 중대한 이상사례(SAE)를 수반하였으며, 본 임상시험의 최대 36주의 치료 기간 동안 새로운 안전성 신호는 검출되지 않았다. 룰루페리돈 및 위약 치료 환자에서 중단을 초래한 TEAE의 비율은 유사했으며, 이들은 주로 정신과 장애였다. 룰루페리돈군에서, > 450 msec의 QTcF 연장 및 베이스라인 대비 ≥ 30 msec의 QTcF 증가가 투여량 의존적 방식으로 관찰되었다. 임상시험의 DB 기간 동안, 임상적으로 유의한 > 500 msec의 QTcF 연장 및 베이스라인 대비 > 60 msec의 QTcF 변화가 64 mg 룰루페리돈군의 2명의 환자에서 보고되었고, 32 mg 룰루페리돈군 또는 위약군의 환자에서는 보고되지 않았다. 베이스라인에서부터 임상시험의 DB 기간 중 각각의 임상시험 방문까지, 모든 활력 징후 파라미터에 있어서의 평균 변화는 작았다.

[0698]

임상시험 MIN-101C03의 주요 결과의 요약은 아래 표 8에 제공되어 있다:

[표 8] 위약과 비교하여 플루페리돈의 주요 효능 평가변수 요약, 12 주차, ITT 모집단

	베이스라인 대비 변화 LS 평균(SEM)		p-값		효과 크기*
	플루페리돈		플루페리돈 대 위약		
	32 mg (N = 76)	64 mg (N = 79)	32 mg	64 mg	
일차 평가변수					
PANSS 음성 인자 점수 ^a	-1.53 (0.47)	-3.07 (0.49)	-3.50 (0.48)	0.0036	0.45
사후 분석					
NSFS	-1.6 (0.53)	-3.43 (0.52)	-3.9 (0.53)	0.002	< 0.001
반응자 분석					
12주차에 NSFS가 20% 감소한 환자의 수	9/54 (17%)	15/51 (29%)	18/54 (33%)	0.049	0.06
12주차에 NSFS가 30% 감소한 환자의 수	2/54 (4%)	2/51 (4%)	7/54 (13%)	0.099	0
12주차에 PSP 총 점수가 7점 개선된 환자의 수	16/53 (30%)	17/50 (34%)	26/54 (48%)	0.062	0.05
12주차에 PSP 총 점수가 10점 개선된 환자의 수	16/53 (30%)	17/50 (34%)	26/54 (48%)	0.062	0.05
이차 평가변수					
PANSS 총 점수	-0.56 (1.25)	-3.66 (1.28)	-5.83 (1.26)	0.0031	0.34
3-인자 음성 하위척도 점수	-1.71 (0.41)	-3.35 (0.43)	-3.82 (0.42)	0.0064	0.54
3-인자 양성 하위척도 점수	0.99 (0.44)	0.46 (0.45)	0.36 (0.44)	0.4018	0.16
3-인자 일반 정신병리학 하위척도 점수	-0.05 (0.61)	-1.07 (0.62)	-2.58 (0.62)	0.0034	0.23

[0699]

	베이스라인 대비 변화 LS 평균(SEM)				p-값		효과 크기*	
	틀루페리돈				틀루페리돈 대		틀루페리돈 대	
	위약 (N = 79)	32 mg (N = 76)	64 mg (N = 79)	위약	32 mg	64 mg	32 mg	64 mg
5-인자 양성 점수 ^a	0.29 (0.31)	0.58 (0.32)	-0.25 (0.31)	0.5045	0.2146	-0.13	0.24	
5인자 불패 기본 점수 ^a	-0.07 (0.31)	-0.32 (0.32)	-1.04 (0.32)	0.5644	0.0266	0.11	0.43	
5-인자 활성화 점수 ^a	1.09 (0.35)	-0.05 (0.36)	-0.17 (0.36)	0.0240	0.0118	0.44	0.49	
5-인자 자폐적 물입 점수 ^a	-0.65 (0.34)	-0.85 (0.35)	-1.21 (0.34)	0.6700	0.2408	0.08	0.22	
중증도에 대한 전반적 임상 인상 ^b	-0.10 (0.1)	-0.40 (0.1)	-0.40 (0.1)	0.0982	0.0234	0.35	0.43	
개선에 대한 전반적 임상 인상 ^c	-	-	-	0.2378	0.0032	0.33	0.57	
약식 음성 증상 척도 총 점수	-3.23 (0.90)	-5.44 (0.93)	-6.94 (0.92)	0.0869	0.0040	0.33	0.56	

조현병에서의 인지에 대한 약식 평가

	베이스라인 대비 변화 LS 평균(SEM)			p-값		
	롤루페리돈			롤루페리돈 대 위약		
	위약 (N = 79)	32 mg (N = 76)	64 mg (N = 79)	32 mg	64 mg	64 mg
총 점수	11.5 (3.96)	23.8 (4.04)	14.9 (3.99)	0.0292	0.5446	0.43
총 구어 유창성	0.98 (1.27)	5.76 (1.29)	4.37 (1.29)	0.0076	0.0554	0.51
탐색적 평가변수						
조현병에 대한 웰거리 우울증 척도	0.04 (0.22)	-0.37 (0.22)	-0.71 (0.21)	0.1756	0.0091	0.25
개인적 및 사회적 수행 능력 (PSP)	1.87 (1.62)	1.77 (1.64)	8.52 (1.62)	0.9682	0.0033	-0.01
PSP 총 점수(4개 영역에서 맵핑됨) ^a	-0.32 (0.09)	-0.41 (0.10)	-0.57 (0.10)	0.4775	0.0601	0.14
사회적으로 유용한 활동	-0.21 (0.10)	-0.22 (0.10)	-0.56 (0.10)	0.9174	0.0129	0.02
개인적 및 사회적 관계	-0.21 (0.08)	-0.37 (0.08)	-0.48 (0.08)	0.1736	0.0210	0.27
자기 돌봄	0.06 (0.08)	-0.15 (0.08)	-0.24 (0.08)	0.0532	0.0057	0.36
문제 행동 및 공격적 행동						

ITT = 배정된대로 치료; LS = 최소 제곱; NSFS = PANSS Marder의 음성 증상 인자 점수; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; SEM = 평균의 표준 오차.

- a. 오락형 구조 모델에서.
- b. 순위 데이터를 사용하여 분석됨; 베이스라인 대비 변화 및 효과 크기는 베이스라인 데이터로부터 관찰된 변화에 기초함.
- c. 순위 데이터를 사용하여 분석됨; 효과 크기는 관찰된 데이터에 기초함.
- d. 총 점수는 임상시험 기간 동안 철회하지 않았으며, Morosini P-L 등의 문헌["Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning" Acta Psychiatr Scand. 2000;101:323-329]에 따라 4개 영역 점수로부터 맵핑하였음. LS 평균, 표준 오차, 및 p-값은 치료(위약, MIN-101 32 mg, MIN-101 64 mg), 방문, 불린된 임상시험 기관, 및 방문별 치료 상호작용 조건을 고정 효과로 하고, 무작위 효과모서의 치료에 종결된 대상체와 베이스라인 값을 공변량으로 하여, 혼합 모델 반복 측정(MMRM)으로부터 유래된 것임. 구조화되지 않은 공분산 매트릭스를 사용하였음.
- e. 통계 분석 계획에 기술된 계획된 분석의 사후에, 효과 크기 추정을 사용하여 이중 맹검 기간 동안 롤루페리돈의 효과의 상대 크기를 본 임상시험에 사용된 효능 분석 파라미터별로 측정하였다.

참고: 통계적으로 유의한 p-값은 굵은 글씨체로 표시되어 있다.

[0701]

[0702]

베이스라인에서부터 12주차까지 PANSS PSM의 변화에 대한 일차 효능 분석은, 위약군과 비교하여 64 mg 롤루페리돈군에 대해 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다($p \leq 0.003$). 베이스라인에서부터 12주차까지 NSFS의 변화에 대한 사후 분석 또한, 위약과 비교하여 64 mg 롤루페리돈군에 대해 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다($p \leq 0.001$). 기타 이차/탐색적 유효성 분석은, 12주의 DB 기간 후 PANSS 총 점수, PANSS 불쾌 기분 인자, PANSS 활성화 인자, PANSS 일반 정신병리학 척도, PANSS 음성 척도, CGI-S 점수, CGI-I 점수, BNSS 총 점수, CDSS 총 점수, PSP 총 점수, PSP 개인적 및 사회적 관계, PSP 자기 돌봄, 및 PSP 문제 행동 및 공격적 행동 영역 점수에 대해 64 mg 롤루페리돈군에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보여주었다.

[0703]

64 mg 롤루페리돈의 효과는 NSFS($p \leq 0.002$)의 경우 2주 후, PSP 총 점수($p \leq 0.1007$) 및 CGI-S($p \leq 0.0032$)의 경우 4주 동안 이미 명백해졌고, 12주의 DB 기간 동안 계속 증가하였다. 36주의 OL 기간 동안 PANSS 음성 인자 점수에 대한 추가 증가가 관찰되었다. 반응자 분석은, 위약군의 17%와 비교해 33%의 64 mg 롤루페리돈군에 의해 NSFS의 20% 감소가 보고되었고($p \leq 0.049$; 표 8), 4%의 위약군과 비교해 13%의 64 mg 롤루페리돈군에 의해 30% 감소가 보고되었음을(유의하지 않음) 보여주었다. 마찬가지로, 30%의 위약군과 비교해 48%의 64 mg 롤루페리돈군에 의해 7점 증가 및 10점 증가가 보고되었다(유의하지 않음).

[0704]

재발률(DB 기간 동안, 64 mg의 롤루페리돈군(7명[9%]) 및 32 mg의 롤루페리돈군(5명[7%])에서 가장 낮았으며,

위약군(8명[10%])과 비슷하였음). 이는 64 mg의 롤루페리돈의 PANSS 양성 증상 점수에서 관찰된 변화와 일치했으며, 이는 위약과 유사하게 유지되었다(도 1).

- [0705] 이들 소견은, 롤루페리돈이 두 가지 투여량 모두에서 위약보다 우월했고, 관찰된 치료 효과가 롤루페리돈의 진정한 효과라는 결론을 뒷받침한다.
- [0706] 공개 표지(OL) 기간
- [0707] 12주 DB 기간을 완료한 169명의 환자 중 142명(84%)을 24주 OL 기간에 등록시켰다. DB 기간 동안 롤루페리돈을 투여받은 98명의 환자는 이전에 이들이 투여받았던 롤루페리돈 투여량을 계속 투여받았고(45명의 환자는 32 mg, 및 53명의 환자는 64 mg), 이전에 위약을 투여받았던 환자는 롤루페리돈 32 mg 또는 64 mg을 투여받도록 1:1로 무작위 배정되었다. 24주 OL 기간에 진입한 44명의 위약군 환자 중 25명은 32 mg의 롤루페리돈을 투여받았고 19명은 64 mg의 롤루페리돈을 투여받았다.
- [0708] OL 기간의 결과
- [0709] 총 88명의 환자(32 mg 롤루페리돈 계속 투여군에서 28명, 64 mg 롤루페리돈 계속 투여군에서 32명, 위약에서 32 mg 롤루페리돈군으로 전환한 15명, 및 위약에서 64 mg 롤루페리돈군으로 전환한 13명)가 OL 기간을 완료하였다. PANSS PSM의 경우, 위약군에서 롤루페리돈 치료군으로 전환한 환자의 경우에 OL 기간 동안 개선 추세가 계속되었을 뿐만 아니라, 임상시험을 시작할 때부터 롤루페리돈으로 치료받은 환자의 경우에도 전 임상시험("WS") 기간 동안 개선 추세가 계속되었다.
- [0710] (위약 대조군을 이용할 수 없는) OL 기간 동안, 롤루페리돈의 경우, DB 기간 동안 이전에 개선을 보였던 효능 파라미터들에 대해 지속적인 개선이 관찰되었다.
- [0711] 실시예 3 - 3상 임상시험 #2의 요약
- [0712] 임상시험 #2("MIN101C07"로도 지칭됨)는 조현병의 음성 증상을 가진 18세 이상 내지 55세 이하의 환자에서 롤루페리돈의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 3상, 무작위 배정, DB, 위약 대조, 병행군 12주 임상시험으로서, 40주 OL 연장이 이어졌다. 본 임상시험은 최대 28일의 치료 전 스크리닝 기간(항정신병 약물치료의 휴약 포함), 12주, DB, 위약 대조 기간, 및 40주 OL 기간으로 구성되었다. 적격 환자(조현병의 중등도 내지 중증 음성 증상 및 안정한 양성 증상을 갖지만, 의심, 초조, 적대감, 비협조성, 또는 충동 조절 장애의 중증 증상이 없는 환자)를 1:1:1로 무작위 배정하여 롤루페리돈 32 mg QD, 롤루페리돈 64 mg QD(GR01/B 제형, 미국 특허 제 11,464,744호 참조), 또는 위약을 12주 동안 경구 투여하였다. 환자가 항정신병제를 투여 중인 경우, 복용을 중단하였고, 배정된 임상시험약 치료를 시작하기 전에 2일의 휴약 기간을 가졌다. 40주 OL 치료 연장 동안, 처음에 롤루페리돈 32 mg 또는 64 mg에 무작위 배정된 환자들은 동일한 투여량을 계속 투여받은 반면, 처음에 위약에 무작위 배정된 환자들은 1:1 비율로 롤루페리돈 32 mg 또는 64 mg으로 교체하였다.
- [0713] 선정 기준 요약
- [0714] 진단/질환 기준/의학적 상태:
- [0715] - 환자가 간이 국제 신경정신과 면담과 함께 완전한 정신과 면담에 의해 확립된 DSM-5에 정의된 것과 같이 조현병에 대한 진단 기준을 충족했어야 함.
- [0716] - 임상시험으로의 스크리닝 전 적어도 1년 동안 조현병의 문서화된 진단.
- [0717] - 환자는 본인을 치료한 임상 의에 따르면 및/또는 임상 차트 또는 의료 기록에 기록된 바에 기초하여 지난 6개월 동안 조현병의 양성 및 음성 증상 모두에서 안정하였다. 양성 증상이 있거나 없는 환자는 해당 증상이 지난 6개월 동안 안정한 경우 허용되었다.
- [0718] - 스크리닝(방문 1) 및 베이스라인(방문 3) 시점에 PANSS 음성 하위척도 점수(원래 PANSS 척도[N1 + N2 + N3 + N4 + N5 + N6 + N7의 합])에 대해 점수가 > 20이고, 2회의 방문 사이에 < 4점의 절대 차가 있는 환자.
- [0719] 약물치료:
- [0720] - 환자의 임상 상태 또는 안전성을 위협하지 않고도 휴약기 시작 시점에 항정신병제를 중단한 경우, 환자는 임상시험 전에 임의의 항정신병제를 투여 받았을 수 있다.
- [0721] 신뢰성/순응/동의:

- [0722] - 환자 및 환자의 법정 대리인(해당하는 경우)은, 임의의 임상시험 관련 절차를 개시하기 전에 시험대상자 동의를 제공했어야 하며, 환자는 임상시험 요건을 이해할 수 있는 것으로 시험자에 의해 판단이 이루어졌어야 한다.
- [0723] - 평가를 위한 정보를 제공하고 임상시험계획서 준수 측면에서 환자를 뒷받침할 수 있는 간병인 또는 가족 구성원 또는 돌봄 직원이 있었다. 간병인은 환자와 자주 접촉했어야 하고 임상시험 기간 동안 바뀔 것으로 예상되지 않았다.
- [0724] - 환자와 간병인은 조사원에 의해 신뢰할 수 있고 평가 절차에 협력할 가능성이 있는 것으로 간주되었다.
- [0725] **성별**
- [0726] - 남성 또는 여성.
- [0727] - 폐경 후 상태(적어도 1년 동안 자연 무월경으로서 정의되거나 난포 자극 호르몬 결과 ≥ 40 IU/mL에 의해 확인된 적어도 6개월 동안 자연 무월경으로서 정의됨)이거나 영구 불임 상태(예: 난관 폐쇄, 자궁절제술, 양측 난관절제술)인 여성으로서 정의되는, 가임이 아닌 여성 환자.
- [0728] - 가임 여성 환자의 경우, 임신에 대한 검사 결과가 음성이었어야 하고 이중 차단 피임법을 사용했어야 한다.
- [0729] **연령:**
- [0730] - 18세 이상 내지 55세 이하.
- [0731] **BMI:**
- [0732] - 스크리닝 시 $< 35 \text{ kg/m}^2$.
- [0733] **CYP2D6 P450 상태:**
- [0734] - 환자는, 1차 약물 투여량이 투여되기 전에 임상시험 특이적 유전자형 분석에 의해 결정했을 때, 적어도 1개의 기능적 대립유전자(예: *1 또는 *2)를 가진 환자로서 정의되는, CYP2D6 P450에 대한 광범위한 대사자(정상)였어야 함.
- [0735] **폭력 이력**
- [0736] - 지난 1년 동안 자신 또는 타인에 대한 폭력 이력이 없을 것.
- [0737] **기타:**
- [0738] - 환자는 현재 외래 환자였고, 급성 악화 또는 증상 악화로 인해 지난 6개월 동안 입원한 적이 없었음. 사회적 이유로 지난 6개월 동안 임의의 기간 동안 입원했거나 사회적 이유로 현재 입원 중인 환자는 의뢰자의 담당 의학 책임자의 승인을 받은 경우에만 포함될 수 있음(추가로, 우크라이나에 한해 다음 기준을 반드시 충족했어야 함: 환자가 영구 거주지가 있고, 법적 능력이 있으며, 간병인이 있을 것). 사회적 이유는 전자 사례 보고 양식으로 문서화되어 있어야 함.
- [0739] **제외 기준 요약**
- [0740] **진단/질환 기준/의학적 상태:**
- [0741] - 현재의 주요 우울 장애, 양극성 장애, 공황 장애, 강박 장애, 또는 지적 장애(14세 이전에 진단된 지적 발달 장애).
- [0742] - 다음에 대해 PANSS 항목 점수가 > 4 인 환자: P4 흥분/과잉행동; P6 의심/피해망상; P7 적대감; G8 비협조성; G14 충동 조절 장애.
- [0743] - 조현병에 대한 켈거리 우울증 척도 총 점수 > 6 . #4) 항목 1, 2, 또는 3 중 임의의 2개에서 ≥ 2 의 점수, 또는 Barnes 좌불안석증 평가 척도(BARS)의 항목 4에서 ≥ 3 의 점수.
- [0744] **약물치료:**
- [0745] - 허용된 것 이외의 항정신병제를 중단할 수 없는 환자.
- [0746] - 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 클로자핀을 투여받은 환자 (불면증으로 인해 ≤ 100 mg/일의 투여량으로 사용된 경우를 제외함).

- [0747] - 장기 작용성 또는 데포 항정신병제로 치료 중이었던 환자로서, 임상시험계획서 스크리닝 기간 동안 본인의 예정된 다음 투여량을 투여해야 하고 임상시험약 투여 전에 충분한 휴약을 허용하기 위해 누락되었을 수 있는 경우는 제외됨.
- [0748] 기타 의학적 상태:
- [0749] - 환자의 상태는 물질의 직접적인 생리학적 효과(예를 들어, 약물 남용 또는 약물치료) 또는 일반적인 의학적 상태로 인한 것이었다.
- [0750] - 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 전기경련 요법, 미주 신경 자극, 또는 반복적인 경두개 자기 자극을 받았거나, 임상시험 기간 동안 임의의 시점에 전기경련 요법, 미주 신경 자극, 또는 반복적인 경두개 자기 자극이 예정되어 있던 환자.
- [0751] - 유의한 다른 주요 또는 불안정한 신경, 신경외과(예: 두부 외상), 대사, 간, 신장, 혈액, 폐, 심혈관, 대사, 위장관, 또는 비노기과적 장애의 병력이 있는 환자.
- [0752] - 발작의 병력이 있는 환자(1회의 아동기 열성 발작의 병력이 있는 환자는 본 임상시험에 등록될 수 있음).
- [0753] - 혈액 검사, 혈액 화학 검사, 심전도 검사, 또는 신체검사에서 임상적으로 유의한 이상이 베이스라인 방문 전 까지 해결되지 않았고, 조사원에 따르면 임상시험 참여에 방해가 될 수 있었던 환자.
- [0754] - 현재 전신 감염(예: B형 간염, C형 간염, HIV, 결핵), B형 간염 코어 항체 검사 결과가 양성이고 B형 간염 표면 항원이 음성인 환자는, 아미노전이효소 수치(알라닌 아미노전이효소/혈청 글루탐산 피루브산 아미노전이효소, 및 아스파르테이트 아미노전이효소/혈청 글루탐산 옥살아세트산 아미노전이효소)가 정상 상한치(ULN)의 2배를 초과하지 않는 경우, 임상시험에 포함될 수 있었다.
- [0755] - QT 간격을 증가시킬 가능성이 있는 다른 약물(예: 파록세틴, 플루옥세틴, 돌록세틴, 아미오다론)과의 병용 치료가 요구되거나 요구될 수 있는 환자.
- [0756] - CYP2D6 또는 CYP3A4를 억제하는 약물이 필요한 환자.
- [0757] - 남성의 경우 > 430 msec 및 여성의 경우 > 450 msec의 QTcF를 사용하여 HR에 대해 보정된 QT 간격 값을 포함하여, 임상시험에서 안전성 문제가 될 수 있는 임상적으로 유의한 ECG 이상이 있는 환자.
- [0758] - 스크리닝 시점에 병력 또는 ECG 소견에 기초한 심근경색의 병력이 있는 환자.
- [0759] - 장기 QT 증후군의 가족력 또는 개인력이 있거나 다형 심실빈맥(Torsade de Pointes)에 대한 추가 위험 인자가 있는 경우.
- [0760] - 안전성 실험실 결과가 다음 중 하나 이상을 나타낸 환자: 칼륨 < 3.40 mmol/L, 또는 칼슘 < 2.07 mmol/L, 또는 마그네슘 < 0.70 mmol/L.
- [0761] - 원인불명의 실신을 경험하는 환자.
- [0762] 성별:
- [0763] - 허용되는 피임법을 사용할 의향이 없거나 사용할 수 없는 가임 여성 또는 남성.
- [0764] - 임신 검사 결과가 양성이거나, 모유 수유 중이거나, 임상시험 기간 동안 임신할 계획이 있는 여성.
- [0765] 물질 사용:
- [0766] - 스크리닝 방문 전 3개월 이내에 물질 사용 장애의 이력이 있는 환자(카페인 및 흡연 제외).
- [0767] - 약물 남용(코카인, 메타돈, 암페타민, 카나비노이드, 아편제, 벤조디아제핀, 및 바르비투르산염), 삼환계 항우울제, 및 알코올(처방 벤조디아제핀 제외)에 대한 소변 약물 스크리닝에서 양성인 경우.
- [0768] 자살 거동 이력:
- [0769] - 지난 1년 이내에 심각한 자살 거동의 현재 또는 최근 이력이 있음.
- [0770] 기타:
- [0771] - 스크리닝 전 3개월 이내에 다른 임상시험에 참여했거나, 이전에 톨루페리돈을 투여 받았거나, 지난 2년 이내에 > 2개의 실험 약물을 사용한 임상시험에 이전에 참여한 환자(실험 약물을 사용한 3개의 임상시험에 이전에

참여한 경우, 적격성을 결정하기 전에 의뢰자의 승인을 받았어야 함).

[0772] 환자 배치

[0773] 총 515명의 환자를 무작위 배정하였고, 513명이 DB 기간 동안 치료를 받았다(172명은 위약을 투여받았고, 170명은 32 mg 룰루페리돈을 투여받았고, 171명은 64 mg 룰루페리돈을 투여받음). 이들 513명의 환자를 ITT 모집단에 포함시켰다. 인구통계학적 특성은 연령, 성별, 인종, 및 BMI에 있어서 3개의 치료군 간에 비슷하였다. 환자의 전체 평균 연령은 41세(범위: 18~55세)였고, 61%는 남성이었고, 88%는 백인이었고, 평균 BMI는 26 kg/m²였다. 임상시험 등록을 목표로 하는 모든 환자는 CYP2D6에 대한 광범위한 대사자여야 했다(룰루페리돈을 투여 받는 환자에서 QT 연장의 위험을 최소화하기 위한 전략으로서). NSFS, PSP 총 점수, CGI-S, 및 PANSS 총 점수 및 하위척도 점수를 포함하여, 베이스라인에서의 모든 질환 특성은 3개의 치료군 간에 비슷하였다. 전체 평균 NSFS 점수는 25였고, 평균 PSP 총 점수는 53이었고, 평균 CGI-S 점수는 4였고, 평균 PANSS 총 점수는 79였고, 평균 PANSS 음성 하위척도 점수는 27이었고, 평균 PANSS 양성 하위척도 점수는 14였다.

[0774] DB 기간의 결과

[0775] 515명의 환자 중 총 379명(74%)이 치료 12주차까지 임상시험의 DB 기간을 완료하였는데, 비율은 모든 치료군에서 유사하였다: 위약군에서 172명의 환자 중 130명(76%), 32 mg 룰루페리돈군에서 170명의 환자 중 123명(72%), 및 64 mg 룰루페리돈군에서 171명의 환자 중 126명(74%). 모든 치료군에 걸쳐 환자가 임상시험을 중단한 가장 빈번한 이유는 동의 철회였다(위약군에서 17%의 환자, 32 mg군에서 19%의 환자, 64 mg군에서 23%의 환자). 한 임상시험 실시기관의 데이터에 대한 맹검 검토에 의해 제기된 데이터 무결성 우려로 인해, 이 실시기관의 모든 환자 데이터를 제외하여 수정된-ITT 모집단을 생성하였다. 모집단에는 496명의 환자를 포함시켰다: 167명의 환자에게는 위약 및 32 mg 룰루페리돈을 각각 투여하였고, 162명의 환자에게는 64 mg 룰루페리돈을 투여하였다.

[0776] 룰루페리돈은 일반적으로 내약성이 양호했으며, 새로운 안전성 신호는 검출되지 않았다. DB 기간 동안 TEAE의 발생률은 위약군보다 룰루페리돈군에서 약간 더 높았다(32 mg 룰루페리돈군에서 42%, 64 mg 룰루페리돈군에서 37%, 및 위약군에서 33%). 보고된 TEAE의 대부분은 전신 기관 분류(SOC) 정신 장애에 속했다. 가장 흔히 보고된 TEAE는 불면증, 조현병, 불안, 초조 및 두통이었다. 룰루페리돈은 프로락틴을 포함하여, 안전성 실험실 파라미터에서 유의한 변화를 유도하지 않았다. 이는 체중 및 허리 둘레를 포함하여, 활력 징후에서 유의한 변화를 유도하지 않았다. 투여량 관련 QT 연장이 관찰되었으며, 임상적으로 유의한 QT 연장의 대부분이 64 mg 투여량에서 관찰되었다. 전체적으로, 6명의 환자가 QT 연장으로 인해 중단 기준을 충족하였고, 이들 6명의 환자 중 4명이 이러한 연장으로 인해 임상시험을 중단하였다. 나머지 2명의 환자는 이들의 QT 연장을 확인하기 전에 다른 이유로 중단하였다.

[0777]

본 임상시험의 주요 결과란 아래 표 9에 요약되어 있다.

[표 9] 임상시험 MIN-101C07 -1 차, 주요 및 선별 2 차 평가변수의 요약 및 기준선 대비 변화, 12 주차

	베이스라인 대비 변화 (LS 평균[SEMI])				p-값				
	위약 (N = 172)	톨루페리돈			톨루페리돈 대 위약				
		32 mg (N = 170)	64 mg (N = 171)	32 mg	64 mg	32 mg	64 mg	32 mg	64 mg
일차 평가변수									
NSFS (ITT)	-3.5 (0.34)	-4.0 (0.35)	-4.3 (0.34)	0.259	0.064	0.13	0.21	0.13	0.26
NSFS (mITT)	-3.5 (0.35)	-4.0 (0.35)	-4.5 (0.35)	0.286	0.044	0.13	0.26	0.13	0.26
주요 이차 평가변수									
PSP 총 점수 (ITT)	3.9 (0.73)	4.5 (0.75)	6.1 (0.73)	0.542	0.021	0.07	0.27	0.07	0.27
PSP 총 점수 (mITT)	3.8 (0.75)	4.4 (0.77)	6.2 (0.77)	0.551	0.017	0.07	0.29	0.07	0.29
이차 및 탐색적 평가변수									
중증도에 대한 전반적 임상 인상	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.06)	-0.5 (0.06)	0.221	0.073	0.12	0.24	0.12	0.24
PANSS 각제물 및 하위척도									
총 점수	-5.5 (0.84)	-7.1 (0.87)	-7.4 (0.85)	0.168	0.098	0.17	0.20	0.17	0.20
음성 증상 하위척도	-3.8 (0.35)	-4.2 (0.35)	-4.7 (0.35)	0.392	0.046	0.10	0.23	0.10	0.23
양성 증상 하위척도	-0.2 (0.25)	-0.3 (0.26)	-0.4 (0.25)	0.783	0.478	0.04	0.07	0.04	0.07
일반 정신병리학 하위척도	-1.7 (0.45)	-2.8 (0.47)	-2.3 (0.46)	0.092	0.380	0.22	0.12	0.22	0.12
NSFS 정서적 경험 점수	-1.3 (0.16)	-1.5 (0.16)	-1.8 (0.16)	0.401	0.020	0.11	0.28	0.11	0.28
NSFS 정서적 표현 점수	-2.3 (0.22)	-2.6 (0.22)	-2.6 (0.22)	0.352	0.349	0.17	0.17	0.17	0.17
Marder의 양성 증상 인자 점수	-0.9 (0.26)	-1.3 (0.27)	-1.6 (0.27)	0.190	0.039	0.14	0.24	0.14	0.24
Marder의 불안/우울증 인자 점수	-0.5 (0.20)	-0.6 (0.20)	-0.7 (0.20)	0.622	0.448	0.05	0.09	0.05	0.09
Marder의 와해된 사고 인자 점수	-1.2 (0.24)	-1.6 (0.25)	-1.4 (0.25)	0.279	0.514	0.15	0.07	0.15	0.07
Marder의 통제되지 않은 적대감/흥미 인자 점수	0.2 (0.18)	0.3 (0.18)	0.5 (0.18)	0.684	0.153	-0.05	-0.15	-0.05	-0.15

[0778]

PSP 영역	베이스라인 대비 변화 (LS 평균[SEM])				p-값		효과 크기 ^a		
	위약 (N = 172)	롤루페리돈		32 mg	64 mg	롤루페리돈 대 위약		32 mg	64 mg
		32 mg (N = 170)	64 mg (N = 171)			32 mg	64 mg		
자기 들뜸	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.06)	-0.3 (0.06)	0.261	0.819	0.15	0.04		
사회적으로 유용한 활동	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.05)	0.865	0.047	0.02	0.18		
개인적 및 사회적 관계	-0.3 (0.06)	-0.4 (0.06)	-0.3 (0.06)	0.076	0.501	0.15	0.00		
문제 행동 및 공격적 행동	0.0 (0.05)	0.0 (0.05)	0.0 (0.05)	0.961	0.186	0.00	-0.07		
개선에 대한 전반적 임상 인상 ^b	3.3 (0.08)	3.4 (0.08)	3.3 (0.08)	0.683	0.746	-0.12	0.02		
조현병에 대한 웰거리 우울증 척도	0.1 (0.13)	-0.2 (0.13)	-0.1 (0.13)	0.093	0.139	0.21	0.14		
총 구어 유창성 ^c	2.4 (0.64)	3.9 (0.66)	1.7 (0.63)	0.067	0.327	0.21	-0.10		
반응자 분석 ^d									
12주차에 NSFS가 20% 감소한 환자의 수	30/128 (23%)	32/116 (28%)	48/122 (39%)	0.418	0.006	0.05	0.17		
12주차에 NSFS가 30% 감소한 환자의 수	17/128 (13%)	14/116 (12%)	24/122 (20%)	0.807	0.160	0.04	0.09		
12주차에 PSP 총 점수가 7점 개선된 환자의 수	37/128 (29%)	37/116 (32%)	50/122 (41%)	0.589	0.032	0.03	0.13		
12주차에 PSP 총 점수가 10점 개선된 환자의 수	28/128 (22%)	26/116 (22%)	37/122 (30%)	0.894	0.090	0.01	0.10		

^a Cohen의 d (Cohen, J.의 문헌[(1988). Statistical power analysis (2nd ed.). Hillsdale NJ: Erlbaum].)
^b 관찰된 데이터는 베이스라인 CGI-S 점수를 공변량으로 하여 MMRM 을 사용하여 분석함.
^c 3 회 시험의 합에 기초함
^d Cohen의 w. (Cohen, J.의 문헌[(1988). Statistical power analysis (2nd ed.). Hillsdale NJ: Erlbaum].)

[0779]

[0780]

베이스라인에서 12주차까지, 롤루페리돈의 64 mg 투여량에 대해 NSFS에 있어서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 변화가 mITT 모집단에서 관찰되었다. NSFS에서 예상보다 큰 위약 반응이 나타났음에도 불구하고, NSFS 및 PSP 총 점수에 대해 4주차 및 8주차에 조정되지 않은 통계적 우월성이 또한 관찰되었다.

[0781]

또한, ITT 및 mITT 모집단 모두에 대해, 위약과 비교하여 NSFS의 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선(미조정)이 64 mg 롤루페리돈군의 경우 4주차 및 8주차에 관찰되었고, 32 mg 롤루페리돈군의 경우 4주차에 관찰되었다.

[0782]

주요 이차 유효성 평가변수인, 베이스라인에서부터 12주차까지 PSP 총 점수의 변화는, ITT 모집단을 대상으로 한 64 mg 롤루페리돈군의 명목상 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다(위약 대비 최소 제곱(LS) 평균 차이: 2.2[95% CI: 0.3, 4.1], p ≤ 0.021).

[0783]

다른 이차 및 탐색적 평가변수의 분석 또한, 12주차에 ITT 모집단에서 64 mg 롤루페리돈군이 위약과 비교하여 PANSS 음성 하위척도 점수, NSFS 정서적 경험 점수, Marder의 PANSS 양성 증상 인자 점수, 및 “사회적으로 유용한 활동” PSP 영역 점수 모두의 베이스라인 대비 변화를 통계적으로 유의하게 개선하였음을 입증하였다. 반응자 분석은, 위약군의 23%와 비교해 39%의 64 mg 롤루페리돈군에 의해 NSFS의 20% 감소가 보고되었고(p ≤

0.006), 13%의 위약군과 비교해 20%의 64 mg 롤루페리돈군에 의해 30% 감소가 보고되었음을 보여주었다(표 9).

[0784] 유사하게, PSP 총 점수의 7점 증가가 13%의 위약군과 비교해 20%의 64 mg 롤루페리돈군에 의해 보고되었고($p \leq 0.032$), 10점 증가가 22%의 위약군과 비교해 30%의 64 mg 롤루페리돈군에 의해 보고되었다(유의미하지 않음).

[0785] ITT 모집단에서 재발을 경험한 환자의 백분율은 위약(8명[5%])과 64 mg 롤루페리돈군(9명[5%])에서 유사하였고, 32 mg 롤루페리돈군(18명[11%])에서 더 높았다(표 10 참조).

[표 10] 임상시험 MIN-101C07 - 이중 맹검 기간 중 재발률 요약, ITT 모집단

	위약 (N = 172)	롤루페리돈			전체 (N = 513)
		32 mg (N = 170)	64 mg (N = 171)	합계 (N = 341)	
재발을 경험한 환자	8 (5%)	18 (11%)	9 (5%)	27 (8%)	35 (7%)
로지스틱 회귀 p-값 ^a		0.090	0.929	0.345	
재발까지 걸린 일수(카플란-마이어 추정치)					
n(중단 환자의 수)	172 (164)	170 (152)	171 (162)	341 (314)	513 (478)
평균	79.8	124.9	82.1	127.8	129.1
SE	0.91	2.87	1.13	1.78	1.34
중앙값	NA	137.0	NA	137.0	137.0
95% CI	NA	NA	NA	NA	NA
Q1, Q3	NA	137.0, 137.0	NA	137.0, 137.0	137.0, 137.0
p-값 ^b	0.190				

SAP = 통계 분석 계획; SE = 표준 오차; Q = 사분위.

^a p-값은 치료 인자 및 베이스라인 PANSS 총 점수를 공변량으로 하여 로지스틱 회귀로부터 유래됨.

^b p-값은 치료군에 대한 공변량 및 베이스라인 PANSS 총 점수를 사용해 콕스 비례 위험 모델에 기초한 치료 차이 없음의 검정으로부터 유래된 것이다.

참고: 재발은 판정된 재발 사례 목록에 포함되지 않았을 수 있지만 SAP에 명시된 바와 같이 재발과 관련이 있는 것으로 간주되는 AE로 인해 중단한 환자를 포함한다.

[0786]

[0787] 이는 64 mg 롤루페리돈에서 관찰된 PANSS 양성 증상 점수의 변화와 일치했으며, 이는 위약과 유사하게 유지되었다(도 4). 재발한 환자에서, 재발까지 걸린 평균 일수는 위약군에서 79.8일이었고, 64 mg 및 32 mg 롤루페리돈군에서는 각각 82.1일과 124.9일이었다(표 10(상기) 및 도 6 참조).

[0788] 임상시험 MIN-101C07의 경우, 위에서 제공된 데이터는 64 mg 롤루페리돈이 위약보다 우월하고, 관찰된 치료 효과가 롤루페리돈의 진정한 효과라는 결론을 뒷받침한다.

[0789] 공개 표지 기간

[0790] 환자 배치: 12주 DB 기간을 완료한 379명의 환자 중, 333명의 환자가 40주 OL 기간에 참여했으며, 여기에는 전체 임상시험 기간 동안 32 mg 롤루페리돈을 투여받은 107명의 환자, 전체 임상시험 기간 동안 64 mg 롤루페리돈을 투여받은 104명의 환자, DB 기간 동안 위약을 투여받고 OL 기간에 32 mg 롤루페리돈으로 전환한 59명의 환자, 및 DB 기간 동안 위약을 투여받고 OL 기간에 64 mg으로 전환한 63명의 환자가 포함된다.

[0791] 총 202명의 환자(32 mg 롤루페리돈 계속 투여군에서 72명, 64 mg 롤루페리돈 계속 투여군에서 59명, 위약에서 32 mg 롤루페리돈군으로 전환한 35명, 및 위약에서 64 mg 롤루페리돈군으로 전환한 36명)가 OL 기간을 완료하였다.

[0792] OL 기간의 결과

[0793] NSFS 점수는 OL 기간 동안 모든 치료군에 대해 계속 개선되었고, 치료 효과는 임상시험 약물을 계속 투여한 52주차까지 지속되었다. 유사하게, OL 기간 동안 PSP 총 점수에서 지속적인 개선이 관찰되었다. OL 기간 동안 추가의 이차 및 탐색적 평가변수에 대한 결과는 DB 기간 대비 안정성의 지속적인 개선 또는 유지를 입증하였다.

[0794] ITT 모집단에서 재발을 경험한 환자의 수(백분율)은 전체 3개 치료군에서 낮았다(위약에서 롤루페리돈으로 전환

한 경우 6명[5%], 32 mg 롤루페리돈의 경우 9명[8%], 64 mg 롤루페리돈의 경우 10명[10%])(표 11). 재발한 환자에서, 재발까지 걸린 평균 일수는 위약에서 롤루페리돈으로 전환한 군에서 260.4일, 32 mg 롤루페리돈군에서 232.4일, 및 64 mg 롤루페리돈군에서 186.7일이었다. OL 기간 동안 재발까지 걸린 시간은 표 11 및 도 7에 표시되어 있다.

[표 11] 임상시험 MIN-101C07 - 개방 표지 기간 중 재발률 요약, ITT 모집단

	DB 중 위약에서 OL 중 롤루페리돈으로 전환			전체 임상시험 기간 동안 롤루페리돈			전체 (N = 333)
	32 mg (N = 59)	64 mg (N = 63)	합계 (N = 122)	32 mg (N = 107)	64 mg (N = 104)	합계 (N = 211)	
재발을 경험한 환자	6 (10%)	0	6 (5%)	9 (8%)	10 (10%)	19 (9%)	25 (8%)
재발까지 걸린 일수 (카플란-마이어 추정치) n (중단 환자의 수)	59 (53)	63 (63)	122 (116)	107 (98)	104 (94)	211 (192)	333 (308)
평균	253.6	NA	260.4	232.4	186.7	230.9	254.1
SE	6.98	NA	3.50	4.86	3.67	3.45	2.77
중앙값	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
95% CI	NA – NA	NA – NA	NA – NA	NA – NA	NA – NA	NA – NA	NA – NA
Q1, Q3	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA	NA, NA

AE = 이상사례; CI = 신뢰 구간; DB = 이중 맹검 기간; ITT = 배정된대로 치료; NA = 해당 없음; OL = 공개 표지; SAP = 통계 분석 계획; SE = 표준 오차; Q = 사분위.

참고: 재발은 판정된 재발 사례 목록에 포함되지 않았을 수 있지만 SAP에 명시된 바와 같이 재발과 관련이 있는 것으로 간주되는 AE로 인해 중단한 환자를 포함한다.

[0795]

[0796]

[0797]

실시예 4 - 임상시험 #1 및 #2에 걸친 결과의 비교 및 분석

임상시험 번호 1 및 2의 효능 데이터를 풀링하였다. 풀링된 ITT 모집단의 대부분의 환자는 DB 기간을 완료하였으며(전체 502명, 66.3%), 비율은 각 치료군에서 유사하였다(위약: 69.8%, 32 mg 롤루페리돈: 65.3%, 및 64 mg 롤루페리돈: 63.8%)(표 12). DB 기간을 완료한 환자 대부분(62.7%)은 OL 기간에 진입하였다. 전체 환자들 가운데, DB 기간 동안 중단한 가장 흔한 사유는 동의 철회(15.6%)였고, 그 다음으로 이상사례(7.3%) 및 효능 부족(5.4%)이었다(표 12). 동의를 철회한 환자의 백분율은 치료군 간에 비슷하였다. 위약군의 환자(4.3%)와 비교하여, 롤루페리돈군에서 대략 2배 정도 많은 환자(32 mg: 8.5%; 64 mg: 9.1%)가 이상사례로 인해 중단하였다. 롤루페리돈군에서보다(32 mg: 4.4%; 64 mg: 5.1%) 위약군에서 더 많은 환자(6.7%)가 효능 부족으로 인해 중단하였다. 효능 부족 또는 동의 철회로 인해 중단한 환자의 수가 적다는 것은 양성 증상의 낮은 악화 수준을 반영하는 것일 수 있다.

[표 12] 환자 배치 - 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

	위약 (N = 255) n (%)	롤루페리돈			전체 (N = 757) n (%)
		32 mg (N = 248) n (%)	64 mg (N = 254) n (%)	합계 (N = 502) n (%)	
이중 맹검 기간 완료됨					
예	178 (69.8)	162 (65.3)	162 (63.8)	324 (64.5)	502 (66.3)
아니오	77 (30.2)	86 (34.7)	92 (36.2)	178 (35.5)	255 (33.7)
환자가 이중 맹검 기간에서 철회한 이유					
이상사례	11 (4.3)	21 (8.5)	23 (9.1)	44 (8.8)	55 (7.3)
사망	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
추적관찰 불참자	1 (0.4)	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)	8 (1.1)
치료 비순응	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	6 (0.8)
구역을 벗어난 환자	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)	6 (0.8)
효능 없음	17 (6.7)	11 (4.4)	13 (5.1)	24 (4.8)	41 (5.4)
철회 동의서 제출	35 (13.7)	40 (16.1)	43 (16.9)	83 (16.5)	118 (15.6)
임상시험계획서 위반	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.6)	5 (1.0)	7 (0.9)
의사의 결정	0	2 (0.8)	0	2 (0.4)	2 (0.3)
기타	5 (2.0)	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (1.2)	11 (1.5)

참고: ITT는, 임상시험 약물에 배정되어 임상시험 약물의 적어도 1회 투여량을 모든 환자로써 정의된다.

[0798]

[0799]

각 OL 치료군에서 유사한 비율의 환자가 DB 기간으로부터 OL 기간에 진입하였다(범위: 61.3%-65.6%)(표 13). 환자 가운데, OL 기간 동안 중단한 가장 흔한 중단 사유는 동의 철회(93명, 12.3%)였고, 그 다음으로 이상사례(45명, 5.9%) 및 효능 부족(16명, 2.1%)이었다. 동의를 철회했거나, 이상사례로 인해 중단했거나, 효능 부족으로 인해 중단한 환자의 백분율은 치료군 간에 비슷하였다.

[표 13] 환자 배치 - 개방 표지 기간, 풀링된 ITT 모집단

시점	DB 중 위약에서 OL 중 플루페리돈으로 전환			항상 플루페리돈		
	32 mg (N = 128) n (%)	64 mg (N = 127) n (%)	합계 (N = 255) n (%)	32 mg (N = 376) n (%)	64 mg (N = 381) n (%)	합계 (N = 757) n (%)
DB 기간을 완료함	88 (68.8)	90 (70.9)	178 (69.8)	250 (66.5)	252 (66.1)	502 (66.3)
OL 기간에 진입함	84 (65.6)	82 (64.6)	166 (65.1)	236 (62.8)	239 (62.7)	475 (62.7)
OL 기간을 완료함 예	50 (39.1)	49 (38.6)	99 (38.8)	150 (39.9)	140 (36.7)	290 (38.3)
아니오	34 (26.6)	33 (26.0)	67 (26.3)	86 (22.9)	99 (26.0)	185 (24.4)
환자가 OL 기간에서 철회한 이유						
이상사례	8 (6.3)	5 (3.9)	13 (5.1)	21 (5.6)	24 (6.3)	45 (5.9)
추적관찰 불참자	4 (3.1)	3 (2.4)	7 (2.7)	5 (1.3)	9 (2.4)	14 (1.8)
치료 비순응	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
구역 이탈자	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
효능 없음	4 (3.1)	2 (1.6)	6 (2.4)	8 (2.1)	8 (2.1)	16 (2.1)
철회 동의서 제출	18 (14.1)	17 (13.4)	35 (13.7)	47 (12.5)	46 (12.1)	93 (12.3)
임상시험계획서 위반	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
기타	0	4 (3.1)	4 (1.6)	3 (0.8)	9 (2.4)	12 (1.6)

DB = 이중 맹검; ITT = 배정된대로 치료; OL = 공개 표지.

[0800]

[0801]

인구통계 및 베이스라인 특성은 DB 기간 중 치료군 간에 균형을 잘 이루었다(표 14). 대부분의 환자(전체 85.7%)는 조현병의 음성 증상의 중증도가 중간 정도였다(NSFS에서 20점 내지 30점 미만).

[표 14] 인구통계 및 베이스라인 특성 - 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

	위약 (N = 255)	톨루페리돈		합계 (N = 502)	전체 (N = 757)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)		
시험대상자 동의 시 연령					
N	255	248	254	502	757
평균 (SD)	40.3 (9.16)	40.4 (9.67)	40.7 (9.70)	40.5 (9.68)	40.4 (9.50)
중앙값	41.0	41.5	42.0	42.0	41.0
최소, 최대	18, 59	18, 59	18, 59	18, 59	18, 59
연령 군, n (%)					
≤ 40	124 (48.6)	115 (46.4)	112 (44.1)	227 (45.2)	351 (46.4)
> 40	131 (51.4)	133 (53.6)	142 (55.9)	275 (54.8)	406 (53.6)
성별, n (%)					
남성	154 (60.4)	147 (59.3)	151 (59.4)	298 (59.4)	452 (59.7)
여성	101 (39.6)	101 (40.7)	103 (40.6)	204 (40.6)	305 (40.3)
인종, n (%)					
아메리칸 인디언 또는 알래스카 인디언	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.1)
아시아인	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.3)
흑인 또는 아프리카계 미국인	20 (7.8)	19 (7.7)	18 (7.1)	37 (7.4)	57 (7.5)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	0	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.4)
백인	235 (92.2)	225 (90.7)	234 (92.1)	459 (91.4)	694 (91.7)
민족, n (%)					
히스패닉계 또는 라틴계	3 (1.2)	5 (2.0)	4 (1.6)	9 (1.8)	12 (1.6)
비히스패닉계 또는 비라틴계	169 (66.3)	165 (66.5)	167 (65.7)	332 (66.1)	501 (66.2)
미수집 ^a	83 (32.5)	78 (31.5)	83 (32.7)	161 (32.1)	244 (32.2)
BMI, 평균 (SD) (kg/m ²)	25.9 (4.24)	25.5 (4.36)	25.7 (4.13)	25.6 (4.24)	25.7 (4.24)
BMI 군, n (%)					
< 25	129 (50.6)	121 (48.8)	113 (44.5)	234 (46.6)	363 (48.0)
< 18.5	3 (1.2)	6 (2.4)	5 (2.0)	11 (2.2)	14 (1.8)
18.5 내지 < 25	126 (49.4)	115 (46.4)	108 (42.5)	223 (44.4)	349 (46.1)
25 내지 < 30	74 (29.0)	82 (33.1)	97 (38.2)	179 (35.7)	253 (33.4)
≥ 30	52 (20.4)	45 (18.1)	43 (16.9)	88 (17.5)	140 (18.5)
CYP2D6 대사자 ^b , n (%)					
나쁨	0	0	0	0	0
정상/넓음	246 (96.5)	243 (98.0)	243 (95.7)	486 (96.8)	732 (96.7)
중간	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.4)
매우 빠른	5 (2.0)	5 (2.0)	9 (3.5)	14 (2.8)	19 (2.5)
기타	3 (1.2)	0	0	0	3 (0.4)
평균 (SD) NSFS	24.6 (3.37)	25.3 (3.67)	25.3 (3.51)	25.3 (3.59)	25.0 (3.53)

[0802]

	위약 (N = 255)	롤루페리돈			전체 (N = 757)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	합계 (N = 502)	
베이스라인 NSFS 점수 군, n (%)					
< 20	13 (5.1)	12 (4.8)	8 (3.1)	20 (4.0)	33 (4.4)
≥ 20 내지 < 30	222 (87.1)	206 (83.1)	221 (87.0)	427 (85.1)	649 (85.7)
≥ 30	20 (7.8)	30 (12.1)	25 (9.8)	55 (11.0)	75 (9.9)
≥ 30 내지 < 40	20 (7.8)	30 (12.1)	25 (9.8)	55 (11.0)	75 (9.9)
≥ 40 내지 < 49	0	0	0	0	0
평균 (SD) CGI-S 점수	4.1 (0.63)	4.1 (0.62)	4.1 (0.64)	4.1 (0.63)	4.1 (0.63)
베이스라인 CGI-S 점수 군, n (%)					
< 4	36 (14.1)	29 (11.7)	36 (14.2)	65 (12.9)	101 (13.3)
≥ 4	219 (85.9)	219 (88.3)	218 (85.8)	437 (87.1)	656 (86.7)
4 내지 5	213 (83.5)	211 (85.1)	210 (82.7)	421 (83.9)	634 (83.8)
≥ 6	6 (2.4)	8 (3.2)	8 (3.1)	16 (3.2)	22 (2.9)
이전 항정신병제 ^c , n (%)					
임상시험 전 항정신병제 복용	245 (96.1)	242 (97.6)	242 (95.3)	484 (96.4)	729 (96.3)
임상시험 전 항정신병제 복용하지 않음	10 (3.9)	6 (2.4)	12 (4.7)	18 (3.6)	28 (3.7)

BMI = 체질량 지수; CGI-S = 전반적 임상 인상-중증도 척도; CYP2D6 = 시토크롬 P450 2D6; ITT = 배정된대로 치료; NSFS = PANSS Marder의 음성 증상 인자 점수; SD = 표준 편차.

- a. 민족은 임상시험 #1에서 수집되지 않았음.
- b. 유전자형은 첫 스크리닝 방문 동안 평가되었고, 두 번째 스크리닝 방문 동안에는 재수집되지 않음.
- c. 임상시험 전에 항정신병제를 복용 중이던 환자는, 항정신병약을 복용 중이었고 임상시험계획서에 기술된 바와 같은 전치료 단계의 휴약 기간 동안 이를 중단한 환자로서 정의된다.

[0803]

이전 약물

[0804]

거의 모든 환자가 이전 약물(98.4%)을 투여 중이었는데, 이는 치료군 전반에 걸쳐 나타난 소견이다(각 군에서 환자의 97% 초과). 대부분의 환자는 예상대로 항정신병제를 투여 중이었다. 전체적으로 환자의 > 10%가 복용한 항정신병제는 리스페리돈(40.3%), 올란자핀(19.8%), 아리피프라졸(14.0%), 할로페리돌(13.6%), 및 아미선프리드(10.8%)였고, 그 분포는 치료군 전반에 걸쳐 균일하였다.

[0805]

[0806]

모든 임상시험의 효능 결과 비교

[0807]

성인에서 조현병의 음성 증상에 대한 치료제로서 롤루페리돈의 효능을 뒷받침하는 통합 분석이 아래에 제시되어 있다. 통합된 효능 분석의 결과에 대한 개요는 표 15에 제공되어 있다. 1일 1회 투여되는 64 mg 롤루페리돈의 임상 효능은 NSFS의 일차 효능 평가변수의 결과에 의해 입증되고, PSP 총 점수의 결과뿐만 아니라 CGI-S 및 CGI-I의 결과에 의해서 뒷받침된다.

[표 15] 플루페리돈 통합 효능 분석 개요 - 일차 및 선별된 주요 평가변수의 요약 및 베이스라인 대비 변화, 12 주차(ITT 모집단)

	베이스라인 대비 변화 (LS 평균[SEM])				p-값
	약물 (N = 255)	플루페리돈			
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	32 mg 64 mg	
일차 평가변수					
NSFS	-2.6 (0.25)	-3.5 (0.26)	-3.9 (0.26)	0.023	< 0.001
주요 이차 평가변수					
PSP 총 점수	2.8 (0.69)	3.3 (0.71)	6.4 (0.69)	0.614	< 0.001
이차 및 탐색적 평가변수					
PANSS 작제물 및 하위척도					
총 점수	-3.5 (0.69)	-5.5 (0.71)	-6.3 (0.70)	0.051	0.004
음성 증상 하위척도	-2.8 (0.26)	-3.6 (0.27)	-4.1 (0.27)	0.050	< 0.001
양성 증상 하위척도	0.2 (0.21)	-0.1 (0.21)	-0.2 (0.21)	0.394	0.190
일반 정신병리학 하위척도	-1.1 (0.36)	-2.0 (0.37)	-2.2 (0.37)	0.088	0.038
NSFS 정서적 경험 점수	-1.0 (0.12)	-1.3 (0.13)	-1.6 (0.13)	0.048	< 0.001
NSFS 정서적 표현 점수	-1.7 (0.16)	-2.2 (0.16)	-2.3 (0.16)	0.051	0.011
PSP 영역					
자기 돌봄	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.3 (0.05)	0.112	0.167
사회적으로 유용한 활동	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.4 (0.05)	0.665	0.005
개인적 및 사회적 관계	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.4 (0.05)	0.138	0.024
문제 행동 및 공격적 행동	-0.0 (0.04)	-0.1 (0.04)	-0.0 (0.04)	0.258	0.496
중증도에 대한 전반적 임상 인상	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.4 (0.05)	0.084	0.007
개선에 대한 전반적 임상 인상 ^a	3.6 (0.06)	3.5 (0.07)	3.4 (0.07)	0.760	0.037

[0808]

	베이스라인 대비 변화 (LS 평균[SEM])			p-값	
	위약 (N = 255)	플루페리돈		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)		
반응자 분석 ^c					
12주차에 NSFS가 20% 감소한 환자의 수	43/182 (24%)	51/167 (31%)	68/176 (39%)	0.136	0.002
12주차에 PANSS 총 점수가 20% 감소한 환자의 수	16/182 (9%)	24/167 (14%)	34/176 (19%)	0.100	0.005
12주차에 PSP 총 점수가 7점 개선된 환자의 수	53/180 (29%)	54/166 (33%)	76/176 (43%)	0.442	0.005

CGI-S = 전반적 임상-중증도 척도, LS = 최소 제곱; MMRM = 반복 측정 혼합 모델; NSFS = 음성 증상 인자 점수; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도, PSP = 개인적 및 사회적 수행 능력; SEM = 평균의 표준 오차.
^a Cohen의 d에 기초함.
^b 관찰된 데이터는 베이스라인 CGI-S 점수를 공변량으로 하여 MMRM을 사용하여 분석함.
^c 효과 크기는 Cohen의 W에 기초함.

[0809]

[0810]

[0811]

[0812]

NSFS

일차 유효성 평가변수는 풀링된 ITT 모집단에서 베이스라인에서부터 12주차까지 NSFS의 변화였다. 베이스라인에서, 평균(SD) NSFS 점수는 치료군 간에 유사하였는데, 위약의 경우 24.6(3.37), 32 mg 플루페리돈의 경우 25.3(3.67), 및 64 mg 플루페리돈의 경우 25.3(3.51)이었다. 12주차에, 32 mg 플루페리돈군(-3.5; 95% CI: -4.0, -2.9; p ≤ 0.023) 및 64 mg 플루페리돈군(-3.9; 95% CI: -4.4, -3.4, p < 0.001) 모두에서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 개선이 베이스라인 대비 LS 평균의 감소로서 나타났다(표 16).

2, 4, 및 8주차에 64 mg 플루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값은, 위약과 비교하여 NSFS 점수가 베이스라인 대비 조기에 일관되게 유의하게 상이하게 감소함을 입증하였다(표 16). 32 mg 플루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값에 대해서도 4주차부터 유사한 추세가 관찰되었다. NSFS 점수의 변화에 대한 유사한 결과가 풀링된 mITT 모집단에서 관찰되었다.

[표 16] 방문별 NSFS 점수의 요약 및 베이스라인 대비 변화 - 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

시점	위약 (N = 255)	플루페리돈		합계 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
베이스라인 ^a				
N	255	248	254	502
평균 (SD)	24.6 (3.37)	25.3 (3.67)	25.3 (3.51)	25.3 (3.59)
중앙값	24.0	25.0	25.0	25.0
최소, 최대	17, 35	16, 39	17, 36	16, 39
베이스라인에서부터 2주차까지의 변화				
N	238	233	233	466
평균 (SD)	-0.9 (2.32)	-1.1 (2.15)	-1.4 (2.34)	-1.3 (2.25)
중앙값	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
최소, 최대	-11, 5	-9, 5	-13, 7	-13, 7
LS 평균 (SE)	-1.0 (0.15)	-1.1 (0.15)	-1.4 (0.15)	
LS 평균의 95% CI	-1.2, -0.7	-1.4, -0.8	-1.7, -1.1	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.2 (-0.6, 0.3)	-0.4 (-0.8, -0.0)	
p-값(위약 대비)		0.459	0.033	
베이스라인에서부터 4주차까지의 변화				
N	224	208	212	420
평균 (SD)	-1.4 (2.96)	-2.2 (2.53)	-2.6 (2.73)	-2.4 (2.64)
중앙값	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0
최소, 최대	-14, 8	-15, 3	-12, 4	-15, 4
LS 평균 (SE)	-1.4 (0.18)	-2.0 (0.19)	-2.5 (0.19)	
LS 평균의 95% CI	-1.7, -1.0	-2.4, -1.7	-2.9, -2.1	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.7 (-1.2, -0.2)	-1.1 (-1.6, -0.6)	
p-값(위약 대비)		0.010	< 0.001	
베이스라인에서부터 8주차까지의 변화				
N	194	185	188	373
평균 (SD)	-2.3 (3.46)	-3.2 (3.21)	-3.6 (3.28)	-3.4 (3.25)
중앙값	-2.0	-3.0	-3.0	-3.0
최소, 최대	-16, 8	-20, 4	-15, 5	-20, 5
LS 평균 (SE)	-2.2 (0.23)	-3.0 (0.23)	-3.4 (0.23)	
LS 평균의 95% CI	-2.6, -1.7	-3.4, -2.5	-3.9, -3.0	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.8 (-1.5, -0.2)	-1.2 (-1.9, -0.6)	
p-값(위약 대비)		0.012	< 0.001	
베이스라인에서부터 12주차까지의 변화				

[0813]

시점	위약 (N = 255)	롤루페리돈		합계 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
N	182	167	176	343
평균 (SD)	-2.9 (3.91)	-3.6 (3.08)	-4.1 (3.64)	-3.8 (3.39)
중앙값	-2.0	-4.0	-3.5	-4.0
최소, 최대	-19, 6	-14, 2	-17, 5	-17, 5
LS 평균 (SE)	-2.6 (0.25)	-3.5 (0.26)	-3.9 (0.26)	
LS 평균의 95% CI	-3.1, -2.1	-4.0, -2.9	-4.4, -3.4	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.8 (-1.6, -0.1)	-1.3 (-2.0, -0.6)	
p-값(위약 대비)		0.023	< 0.001	

CI = 신뢰 구간; ITT = 배정된대로 치료; LS = 최소 제곱; NSFS = PANSS Marder의 음성 증상 인자 점수; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차.

^a 베이스라인은 이중 맹검 기간의 1 일차에 임상시험 약물을 투여하기 전에 수행된 마지막 유효한 평가로서 정의됨.

참고: LS 평균, 표준 오차, 및 p-값은 치료(32 mg 롤루페리돈, 64 mg 롤루페리돈, 및 위약), 방문, 및 방문별 치료 상호작용을 인자로 하고, 치료 내 환자에 대한 무작위 효과, 및 베이스라인 값을 공변량으로 하는 혼합 반복 측정 모델에서 유래된 것이다. 구조화되지 않은 공분산 구조가 사용된다.

[0814]

[0815]

12주차에, 32 mg 롤루페리돈군(18%와 5%가 중간 정도 및 높은 개선을 각각 나타냄; 총 23%) 및 위약군(9% 및 8%가 중간 정도 및 높은 개선을 각각 나타냄; 총 17%)와 비교하여 64 mg 롤루페리돈군(19% 및 13%가 중간 정도 (6~8의 변화 크기) 및 높은 개선(>8의 변화 크기)을 각각 나타냄; 총 32%)에 대해 더 큰 정도의 NSFS 변화가 있었다. 이러한 관찰과 일관되게, 반응자 분석은 베이스라인 대비 NSFS 점수가 20%($p \leq 0.002$) 및 30%($p \leq 0.037$) 감소한 환자가 위약군에 비해 64 mg 롤루페리돈군에서 통계적으로 유의하게 더 많았음을 입증하였다.

[0816]

12주차에 관찰된 강력한 NSFS 결과와 일관되게, 64 mg 롤루페리돈군은 PANSS Marder의 양성 증상에 대한 베이스라인에서부터 12주차까지의 변화에서 위약에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다($p \leq 0.004$). 와해된 사고, 조절되지 않은 적대감/홍분, 또는 불안/우울증에 대한 점수의 베이스라인 대비 변화에 있어서 롤루페리돈군 중 하나와 위약과의 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다.

[0817]

PANSS 총 점수

[0818]

베이스라인에서, 평균(SD) PANSS 총 점수는 치료군 전반에 걸쳐 비슷하였다(위약, 32 mg 롤루페리돈, 및 64 mg 롤루페리돈군에 대해 각각 78.1[10.52], 80.3[11.25], 및 79.3[10.67]). 12주차에, 32 mg 롤루페리돈군(-1.9; 95% CI: -3.9, 0.0; $p \leq 0.051$) 및 64 mg 롤루페리돈군(-2.8; 95% CI: -4.7, -0.9; $p \leq 0.004$) 모두에서 위약과 비교하여 베이스라인 대비 더 큰 LS 평균 변화가 있었다(표 17).

[0819]

4 및 8주차에 64 mg 롤루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값은, 위약과 비교하여 PANSS 총 점수가 베이스라인 대비 조기에 일관되게 통계적으로 유의하게 더 크게 개선되었음을 입증하였다(표 17). 32 mg 롤루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값은 4주차에만 통계적으로 유의하였다.

[0820]

반응자 분석은 베이스라인 대비 PANSS 총 점수가 20%($p \leq 0.005$) 감소한 환자가 위약군에 비해 64 mg 롤루페리돈군에서 통계적으로 유의하게 더 많았음을 입증하였다.

[표 17] 방문별 PANSS 총 점수의 요약 및 베이스라인 대비 변화- 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

시점	위약 (N = 255)	롤루페리돈		합계 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
베이스라인*				
N	255	248	254	502
평균 (SD)	78.1 (10.52)	80.3 (11.25)	79.3 (10.67)	79.8 (10.96)
중앙값	78.0	81.0	79.0	80.0
최소, 최대	56, 118	53, 117	56, 109	53, 117
베이스라인에서부터 2주차까지의 변화				
N	238	233	233	466
평균 (SD)	-1.3 (6.20)	-1.8 (6.62)	-2.2 (7.15)	-2.0 (6.89)
중앙값	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
최소, 최대	-20, 28	-23, 33	-29, 35	-29, 35
LS 평균 (SE)	-1.3 (0.43)	-1.7 (0.44)	-2.2 (0.44)	
LS 평균의 95% CI	-2.1, -0.5	-2.6, -0.9	-3.1, -1.4	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.4 (-1.6, 0.8)	-0.9 (-2.1, 0.3)	
p-값(위약 대비)		0.487	0.125	
베이스라인에서부터 4주차까지의 변화				
N	224	208	212	420
평균 (SD)	-2.3 (7.82)	-4.4 (7.09)	-5.1 (7.16)	-4.8 (7.13)
중앙값	-3.0	-4.0	-5.0	-5.0
최소, 최대	-24, 26	-26, 22	-31, 18	-31, 22
LS 평균 (SE)	-2.0 (0.51)	-3.6 (0.53)	-4.5 (0.52)	
LS 평균의 95% CI	-3.0, -1.0	-4.6, -2.6	-5.5, -3.5	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-1.6 (-3.1, -0.2)	-2.5 (-4.0, -1.1)	
p-값(위약 대비)		0.028	< 0.001	
베이스라인에서부터 8주차까지의 변화				
N	194	185	188	373
평균 (SD)	-4.2 (8.85)	-6.2 (7.89)	-6.8 (8.79)	-6.5 (8.35)
중앙값	-5.0	-6.0	-6.0	-6.0
최소, 최대	-31, 27	-37, 18	-34, 36	-37, 36
LS 평균 (SE)	-3.2 (0.64)	-4.9 (0.66)	-5.7 (0.65)	
LS 평균의 95% CI	-4.4, -1.9	-6.2, -3.6	-6.9, -4.4	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-1.7 (-3.5, 0.1)	-2.5 (-4.3, -0.7)	
p-값(위약 대비)		0.061	0.007	

[0821]

시점	롤루페리돈			합계 (N = 502)
	위약 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
베이스라인에서부터 12주차까지의 변화				
N	182	167	176	343
평균 (SD)	-4.9 (8.83)	-6.9 (7.77)	-7.7 (9.43)	-7.3 (8.66)
중앙값	-5.0	-7.0	-7.0	-7.0
최소, 최대	-33, 19	-28, 15	-36, 25	-36, 25
LS 평균 (SE)	-3.5 (0.69)	-5.5 (0.71)	-6.3 (0.70)	
LS 평균의 95% CI	-4.9, -2.2	-6.9, -4.1	-7.7, -5.0	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-1.9 (-3.9, 0.0)	-2.8 (-4.7, -0.9)	
p-값(위약 대비)		0.051	0.004	

CI = 신뢰 구간; ITT = 배정된대로 치료; LS = 최소 제곱; PANSS = 양성 및 음성 증후군
척도; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차.

^a 베이스라인은 이중 맹검 기간의 1 일차에 임상시험 약물을 투여하기 전에
수행된 마지막 유효한 평가로서 정의됨.

참고: LS 평균, 표준 오차, 및 p-값은 치료(32 mg 롤루페리돈, 64 mg 롤루페리돈, 및
위약), 방문, 및 방문별 치료 상호작용을 인자로 하고, 치료 내 환자에 대한 무작위 효과,
및 베이스라인 값을 공변량으로 하는 혼합 반복 측정 모델에서 유래된 것이다.
구조화되지 않은 공분산 구조가 사용된다.

[0822]

[0823]

PANSS 양성 하위척도 점수

[0824]

베이스라인에서, 평균(SD) PANSS 양성 하위척도 점수는 치료군 간에 비슷하였다(위약, 32 mg 롤루페리돈, 및 64 mg 롤루페리돈군에 대해 각각 14.2[3.48], 14.7[3.83], 및 14.1[3.72]).

[0825]

12주차에, 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 32 mg 롤루페리돈군(-0.3; 95% CI: -0.8, 0.3; $p \leq 0.394$) 및 64 mg 롤루페리돈군(-0.4; 95% CI: -1.0, 0.2; $p \leq 0.190$) 모두에서 위약과 비교하여 안정한 PANSS 양성 하위척도 점수 및 개선을 향한 추세를 보여주었다(표 18). 베이스라인 시 및 12주 치료 후의 PANSS 양성 하위척도 점수는 경증이고 안정함(mild and stable)이라는 환자 선별 기준과 일관되었고, 보다 중요하게는 12주차에 이와 같이 유지되었다.

[표 18] 방문별 PANSS 양성 하위척도 점수의 요약 및 베이스라인 대비 변화- 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

시점	위약 (N = 255)	를루페리돈		합계 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
베이스라인 ^a				
N	255	248	254	502
평균 (SD)	14.2 (3.48)	14.7 (3.83)	14.1 (3.72)	14.4 (3.78)
중앙값	14.0	15.0	14.0	14.0
최소, 최대	7, 23	7, 25	7, 27	7, 27
베이스라인(BL)에서부터 2주차까지의 변화				
N	238	233	233	466
평균 (SD)	-0.0 (2.23)	0.2 (2.71)	-0.1 (2.85)	0.1 (2.78)
중앙값	0.0	0.0	0.0	0.0
최소, 최대	-5, 9	-7, 17	-8, 17	-8, 17
LS 평균 (SE)	-0.0 (0.17)	0.3 (0.17)	-0.1 (0.17)	
LS 평균의 95% CI	-0.4, 0.3	-0.1, 0.6	-0.4, 0.2	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		0.3 (-0.2, 0.8)	-0.1 (-0.5, 0.4)	
p-값(위약 대비)		0.202	0.732	
BL에서부터 4주차까지의 변화				
N	224	208	212	420
평균 (SD)	0.1 (2.71)	-0.4 (2.49)	-0.4 (2.49)	-0.4 (2.49)
중앙값	0.0	0.0	-1.0	0.0
최소, 최대	-7, 11	-8, 11	-7, 9	-8, 11
LS 평균 (SE)	0.2 (0.18)	-0.1 (0.18)	-0.2 (0.18)	
LS 평균의 95% CI	-0.1, 0.6	-0.4, 0.3	-0.6, 0.1	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.3 (-0.8, 0.2)	-0.5 (-1.0, 0.0)	
p-값(위약 대비)		0.253	0.070	
BL에서부터 8주차까지의 변화				
N	194	185	188	373
평균 (SD)	-0.1 (2.57)	-0.4 (2.50)	-0.6 (2.61)	-0.5 (2.55)
중앙값	0.0	0.0	-1.0	0.0
최소, 최대	-6, 9	-8, 8	-8, 13	-8, 13
LS 평균 (SE)	0.2 (0.19)	-0.1 (0.20)	-0.3 (0.20)	
LS 평균의 95% CI	-0.2, 0.6	-0.5, 0.3	-0.7, 0.1	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.3 (-0.8, 0.3)	-0.5 (-1.0, 0.0)	
p-값(위약 대비)		0.312	0.070	

[0826]

롤루페리돈

시점	위약 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	합계 (N = 502)
베이스라인에서부터 12주차까지의 변화				
N	182	167	176	343
평균 (SD)	-0.1 (2.60)	-0.6 (2.37)	-0.5 (2.88)	-0.6 (2.64)
중앙값	0.0	0.0	0.0	0.0
최소, 최대	-6, 10	-6, 7	-9, 9	-9, 9
LS 평균 (SE)	0.2 (0.21)	-0.1 (0.21)	-0.2 (0.21)	
LS 평균의 95% CI	-0.2, 0.6	-0.5, 0.3	-0.6, 0.2	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.3 (-0.8, 0.3)	-0.4 (-1.0, 0.2)	
p-값(위약 대비)		0.394	0.190	

CI = 신뢰 구간; ITT = 배정된대로 치료; LS = 최소 제곱; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차.

^a 베이스라인은 이중 맹검 기간의 1 일차에 임상시험 약물을 투여하기 전에 수행된 마지막 유효한 평가로서 정의됨.

참고: LS 평균, 표준 오차, 및 p-값은 치료(32 mg 롤루페리돈, 64 mg 롤루페리돈, 및 위약), 방문, 및 방문별 치료 상호작용을 인자로 하고, 치료 내 환자에 대한 무작위 효과, 및 베이스라인 값을 공변량으로 하는 혼합 반복 측정 모델에서 유래된 것이다. 구조화되지 않은 공분산 구조가 사용된다.

[0827]

[0828]

PANSS 음성 하위척도 점수

[0829]

베이스라인에서, 평균(SD) PANSS 음성 하위척도 점수는 치료군 간에 비슷하였다(위약, 32 mg 롤루페리돈, 및 64 mg 롤루페리돈군에 대해 각각 26.5 [3.51], 27.0 [3.61], 및 27.1 [3.51]). 12주차에, 32 mg 롤루페리돈군(-0.7; 95% CI: -1.5, 0.0; $p \leq 0.05$) 및 64 mg 롤루페리돈군(-1.3; 95% CI: -2.0, -0.6; $p \leq 0.050$) 모두에서 위약과 비교하여 베이스라인 대비 더 큰 LS 평균 변화가 있었으며; 그 차이는 64 mg 롤루페리돈군의 경우 통계적으로 유의하게 우월하였고 32 mg 롤루페리돈군의 경우 통계적 유의성으로 향하는 추세를 나타냈다(표 19).

[0830]

4 및 8주차에 64 mg 롤루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값은, 위약과 비교하여 PANSS 음성 하위척도 점수가 베이스라인 대비 조기에 일관되게 유의하게 상이하게 변화함을 입증하였다(표 19). 32 mg 롤루페리돈군에서의 조정되지 않은 p-값은 4주차 및 8주차에 통계적으로 유의하였다.

[표 19] 방문별 PANSS 음성 하위척도 점수의 요약 및 베이스라인 대비 변화 - 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

시점	위약 (N = 255)	플루페리돈		합계 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
베이스라인 ^a				
N	255	248	254	502
평균 (SD)	26.5 (3.51)	27.0 (3.61)	27.1 (3.51)	27.1 (3.56)
중앙값	26.0	26.5	27.0	27.0
최소, 최대	20, 40	21, 43	21, 39	21, 43
베이스라인에서부터 2주차까지의 변화				
N	238	233	233	466
평균 (SD)	-1.0 (2.23)	-1.2 (2.11)	-1.4 (2.28)	-1.3 (2.20)
중앙값	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
최소, 최대	-12, 5	-11, 4	-13, 8	-13, 8
LS 평균 (SE)	-1.0 (0.14)	-1.2 (0.14)	-1.4 (0.14)	
LS 평균의 95% CI	-1.3, -0.8	-1.4, -0.9	-1.7, -1.1	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.1 (-0.5, 0.3)	-0.4 (-0.8, 0.0)	
p-값(위약 대비)		0.576	0.070	
베이스라인에서부터 4주차까지의 변화				
N	224	208	212	420
평균 (SD)	-1.5 (2.94)	-2.3 (2.67)	-2.8 (2.82)	-2.5 (2.75)
중앙값	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0
최소, 최대	-14, 8	-17, 3	-12, 5	-17, 5
LS 평균 (SE)	-1.5 (0.19)	-2.1 (0.19)	-2.6 (0.19)	
LS 평균의 95% CI	-1.8, -1.1	-2.5, -1.7	-3.0, -2.3	

[0831]

시점	롤루페리돈			합계 (N = 502)
	위약 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.6 (-1.1, -0.1)	-1.2 (-1.7, -0.6)	
p-값(위약 대비)		0.024	< 0.001	
베이스라인에서부터 8주차까지의 변화				
N	194	185	188	373
평균 (SD)	-2.6 (3.45)	-3.2 (3.46)	-3.9 (3.27)	-3.6 (3.38)
중앙값	-2.0	-3.0	-3.0	-3.0
최소, 최대	-19, 9	-25, 3	-20, 5	-25, 5
LS 평균 (SE)	-2.4 (0.23)	-3.1 (0.24)	-3.7 (0.23)	
LS 평균의 95% CI	-2.9, -1.9	-3.5, -2.6	-4.1, -3.2	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.7 (-1.3, -0.0)	-1.3 (-1.9, -0.6)	
p-값(위약 대비)		0.039	< 0.001	
베이스라인에서부터 12주차까지의 변화				
N	182	167	176	343
평균 (SD)	-3.1 (3.85)	-3.6 (3.37)	-4.4 (3.75)	-4.0 (3.59)
중앙값	-3.0	-3.0	-4.0	-3.0
최소, 최대	-22, 6	-16, 3	-21, 2	-21, 3
LS 평균 (SE)	-2.8 (0.26)	-3.6 (0.27)	-4.1 (0.27)	
LS 평균의 95% CI	-3.3, -2.3	-4.1, -3.0	-4.6, -3.6	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.7 (-1.5, 0.0)	-1.3 (-2.0, -0.6)	
p-값(위약 대비)		0.050	< 0.001	

CI = 신뢰 구간; ITT = 배정된대로 치료; LS = 최소 제곱; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차.

^a 베이스라인은 이중 맹검 기간의 1 일차에 임상시험 약물을 투여하기 전에 수행된 마지막 유효한 평가로서 정의됨.

참고: LS 평균, 표준 오차, 및 p-값은 치료(32 mg 롤루페리돈, 64 mg 롤루페리돈, 및 위약), 방문, 및 방문별 치료 상호작용을 인자로 하고, 치료 내 환자에 대한 무작위 효과, 및 베이스라인 값을 공변량으로 하는 혼합 반복 측정 모델에서 유래된 것이다. 구조화되지 않은 공분산 구조가 사용된다.

[0832]

[0833]

PSP 총 점수

[0834]

PSP 총 점수의 베이스라인 대비 변화의 분석 결과는 64 mg 롤루페리돈군에 대한 PANSS Marder NSFS의 베이스라인 대비 변화에 대한 결과와 동일한 추세를 따랐으며, 이는 12주차에 위약과 비교하여 통계적으로 유의하게 개선되었음을 보여준다. 베이스라인에서, 평균(SD) PSP 총 점수는 치료군 간에 비슷하였다(위약, 32 mg 롤루페리돈, 및 64 mg 롤루페리돈군에 대해 각각 52.3 [12.06], 52.7 [12.23], 및 51.9 [11.92]). 12주차에, 32 mg 롤루페리돈군(0.5; 95% CI: -1.4, 2.4; $p \leq 0.614$) 및 64 mg 롤루페리돈군(3.6; 95% CI: 1.7, 5.5; $p \leq 0.001$) 모두에서 위약과 비교하여 베이스라인 대비 더 큰 LS 평균 변화가 있었으며; 그 차이는 64 mg 롤루페리돈군의 경우 통계적으로 유의하게 우월하였도 32 mg 롤루페리돈군의 경우 통계적 유의성에 도달하지 않았다(표 20). 4 및 8주차에 64 mg 롤루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값은, 위약과 비교하여 PSP 총 점수가 베이스라인 대비 조기에 일관되게 통계적으로 유의하게 증가(개선)하였음을 입증하였다(표 20). PSP 총 점수의 변화에 대한 유사한 결과가 풀링된 mITT 모집단에서 관찰되었다.

[표 20] 방문별 PSP 총 점수의 요약 및 베이스라인 대비 변화- 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

시점	위약 (N = 255)	롤루페리돈		합계 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
베이스라인(BL) ^a				
N	254	248	254	502
평균 (SD)	52.3 (12.06)	52.7 (12.23)	51.9 (11.92)	52.3 (12.07)
중앙값	50.0	50.0	50.0	50.0
최소, 최대	21, 80	20, 100	15, 80	15, 100
BL에서부터 4주차까지의 변화				
N	222	208	212	420
평균 (SD)	1.0 (7.23)	1.5 (7.87)	3.1 (8.33)	2.3 (8.14)
중앙값	0.0	0.0	1.0	0.0
최소, 최대	-30, 30	-50, 25	-30, 30	-50, 30
LS 평균 (SE)	0.9 (0.51)	1.6 (0.52)	3.1 (0.52)	
LS 평균의 95% CI	-0.1, 1.9	0.6, 2.7	2.1, 4.1	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		0.7 (-0.7, 2.1)	2.1 (0.7, 3.6)	

[0835]

시점	롤루페리돈			합계 (N = 502)
	위약 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
p-값(위약 대비)		0.328	0.003	
베이스라인에서부터 8주차까지의 변화				
N	131	127	128	255
평균 (SD)	3.2 (7.71)	3.6 (7.04)	4.8 (6.61)	4.2 (6.84)
중앙값	2.0	2.0	3.0	3.0
최소, 최대	-20, 32	-15, 25	-7, 30	-15, 30
LS 평균 (SE)	2.3 (0.60)	2.9 (0.62)	4.9 (0.61)	
LS 평균의 95% CI	1.1, 3.5	1.7, 4.1	3.7, 6.1	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		0.6 (-1.0, 2.3)	2.6 (0.9, 4.3)	
p-값(위약 대비)		0.452	0.003	
베이스라인에서부터 12주차까지의 변화				
N	179	166	176	342
평균 (SD)	3.3 (8.95)	3.5 (10.03)	6.4 (10.32)	5.0 (10.27)
중앙값	2.0	2.0	4.5	3.0
최소, 최대	-40, 22	-40, 26	-50, 40	-50, 40
LS 평균 (SE)	2.8 (0.69)	3.3 (0.71)	6.4 (0.69)	
LS 평균의 95% CI	1.5, 4.2	1.9, 4.7	5.1, 7.8	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		0.5 (-1.4, 2.4)	3.6 (1.7, 5.5)	
p-값(위약 대비)		0.614	< 0.001	

CI = 신뢰 구간; ITT = 배정된대로 치료; LS = 최소 제곱; PSP = 개인적 및 사회적 수행 능력; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차.

a. 베이스라인은 이중 맹검 기간의 1 일차에 임상시험 약물을 투여하기 전에 수행된 마지막 유효한 평가로서 정의됨.

참고: LS 평균, 표준 오차, 및 p-값은 치료(32 mg 롤루페리돈, 64 mg 롤루페리돈, 및 위약), 방문, 및 방문별 치료 상호작용을 인자로 하고, 치료 내 환자에 대한 무작위 효과, 및 베이스라인 값을 공변량으로 하는 혼합 반복 측정 모델에서 유래된 것이다. 구조화되지 않은 공분산 구조가 사용된다.

[0836]

[0837]

64 mg 롤루페리돈군에서는 더 큰 반응이 있었는데, 32 mg 롤루페리돈군(7% 및 26%가 중간 정도 내지 높은 개선을 각각 나타냄; 총 33%) 및 위약군(5% 및 25%가 중간 정도 내지 높은 개선을 나타냄; 총 30%)과 비교하여; 7% 및 36%가 중간 정도의 개선(변화 크기 7-9) 내지 높은 개선(변화 크기 ≥ 10)을 각각 나타냈다(총 43%). 이러한 관찰과 일관되게, 반응자 분석은 PSP 총 점수가 베이스라인 대비 7점 증가한 환자가 위약군과 비교하여 64 mg 롤루페리돈군($p \leq 0.005$)에서 통계적으로 유의하게 더 많았음을 입증하였다.

[0838]

CGI-S

[0839]

베이스라인에서, 평균(SD) CGI-S 점수는 치료군 간에 비슷하였다(위약, 32 mg 롤루페리돈, 및 64 mg 롤루페리돈군에 대해 각각 4.1[0.63], 4.1[0.62], 및 4.1[0.64]). 12주차에, 32 mg 롤루페리돈군(-0.1; 95% CI: -0.2, 0.0; $p \leq 0.084$) 및 64 mg 롤루페리돈군(-0.2; 95% CI: -0.3, -0.0; $p \leq 0.007$) 모두에서 위약과 비교하여 베이스라인 대비 더 큰 LS 평균 변화가 있었으며; 그 차이는 64 mg 롤루페리돈군의 경우 통계적으로 유의하게 우월하였다(표 21).

[0840]

4 및 8주차에 64 mg 롤루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값은, 위약과 비교하여 CGI-S 점수가 베이스라인 대비 조기에 일관되게 유의하게 상이하게 변화함을 입증하였다(표 21).

[표 21] 방문별 CGI-S 점수의 요약 및 베이스라인 대비 변화 - 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

시점	위약 (N = 255)	롤루페리돈		합계 (N = 502)
		32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
베이스라인(BL)^a				
N	255	248	254	502
평균 (SD)	4.1 (0.63)	4.1 (0.62)	4.1 (0.64)	4.1 (0.63)
중앙값	4.0	4.0	4.0	4.0
최소, 최대	2, 6	3, 6	3, 6	3, 6
BL에서부터 2주차까지의 변화				
N	164	168	169	337
평균 (SD)	-0.1 (0.51)	-0.1 (0.47)	-0.1 (0.55)	-0.1 (0.51)
중앙값	0.0	0.0	0.0	0.0
최소, 최대	-2, 2	-2, 2	-3, 1	-3, 2
LS 평균 (SE)	-0.1 (0.04)	-0.1 (0.04)	-0.1 (0.04)	
LS 평균의 95% CI	-0.1, -0.0	-0.1, 0.0	-0.2, -0.0	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		0.0 (-0.1, 0.1)	-0.0 (-0.1, 0.1)	
p-값(위약 대비)		0.752	0.826	
BL에서부터 4주차까지의 변화				
N	224	208	212	420
평균 (SD)	-0.0 (0.49)	-0.1 (0.50)	-0.3 (0.56)	-0.2 (0.54)
중앙값	0.0	0.0	0.0	0.0
최소, 최대	-2, 2	-2, 1	-3, 2	-3, 2
LS 평균 (SE)	-0.0 (0.03)	-0.1 (0.03)	-0.2 (0.03)	
LS 평균의 95% CI	-0.1, 0.0	-0.2, -0.0	-0.3, -0.2	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.1 (-0.2, 0.0)	-0.2 (-0.3, -0.1)	
p-값(위약 대비)		0.151	< 0.001	
BL에서부터 8주차까지의 변화				
N	194	185	188	373
평균 (SD)	-0.2 (0.59)	-0.3 (0.58)	-0.3 (0.66)	-0.3 (0.62)
중앙값	0.0	0.0	0.0	0.0
최소, 최대	-2, 2	-3, 1	-3, 1	-3, 1
LS 평균 (SE)	-0.1 (0.04)	-0.2 (0.04)	-0.3 (0.04)	
LS 평균의 95% CI	-0.2, -0.0	-0.3, -0.1	-0.4, -0.2	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.1 (-0.2, 0.1)	-0.2 (-0.3, -0.1)	
p-값(위약 대비)		0.364	0.003	

[0841]

시점	롤루페리돈			합계 (N = 502)
	위약 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
베이스라인에서부터 12주차까지의 변화				
N	182	167	176	343
평균 (SD)	-0.2 (0.63)	-0.4 (0.65)	-0.4 (0.69)	-0.4 (0.67)
중앙값	0.0	0.0	0.0	0.0
최소, 최대	-3, 2	-3, 1	-3, 1	-3, 1
LS 평균 (SE)	-0.2 (0.05)	-0.3 (0.05)	-0.4 (0.05)	
LS 평균의 95% CI	-0.3, -0.1	-0.4, -0.2	-0.5, -0.3	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.1 (-0.2, 0.0)	-0.2 (-0.3, -0.0)	
p-값(위약 대비)		0.084	0.007	

CGI-S = 전반적 임상 인상-중증도 척도; CI = 신뢰 구간; ITT = 배정된대로 치료; LS = 최소
제공; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차.

^a 베이스라인은 이중 맹검 기간의 1 일차에 임상시험 약물을 투여하기 전에 수행된
마지막 유효한 평가로서 정의됨.

참고: LS 평균, 표준 오차, 및 p-값은 치료(32 mg 롤루페리돈, 64 mg 롤루페리돈, 및 위약),
방문, 및 방문별 치료 상호작용을 인자로 하고, 치료 내 환자에 대한 무작위 효과, 및
베이스라인 값을 공변량으로 하는 혼합 반복 측정 모델에서 유래된 것이다. 구조화되지
않은 공분산 구조가 사용된다.

[0842]

[0843]

[0844]

CGI-I

12주차에 CGI-I 점수의 경우, 32 mg 롤루페리돈군에 대한 LS 평균은 위약과 비교하여 차이가 없었으며(-0.0; 95% CI: -0.2, 0.2; $p \leq 0.760$), 위약과 비교하여 64 mg 롤루페리돈군에 대한 LS 평균은 통계적으로 유의하게 우월했다(-0.2; 95% CI: -0.4, -0.0; $p \leq 0.037$)(표 22). 4 및 8주차 동안 64 mg 롤루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값은, CGI-I 점수가 위약과는 조기에 일관되게 유의하게 상이하게 변화함을 입증하였다(표 22). 32 mg 롤루페리돈군에 대한 조정되지 않은 p-값은 4주차에만 통계적으로 유의하였다.

[표 22] 방문별 CGI-S 점수의 요약- 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

시점	롤루페리돈			합계 (N = 502)
	위약 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	
2주차				
N	162	162	166	328
평균 (SD)	3.8 (0.67)	3.9 (0.68)	3.8 (0.74)	3.9 (0.71)
중앙값	4.0	4.0	4.0	4.0
최소, 최대	2, 6	2, 6	2, 6	2, 6
LS 평균 (SE)	3.8 (0.05)	3.9 (0.05)	3.8 (0.05)	
LS 평균의 95% CI	3.7, 3.9	3.8, 4.0	3.7, 3.9	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		0.0 (-0.1, 0.2)	0.0 (-0.1, 0.2)	
p-값(위약 대비)		0.518	0.841	
4주차				
N	224	208	212	420
평균 (SD)	3.8 (0.73)	3.6 (0.76)	3.5 (0.72)	3.6 (0.74)
중앙값	4.0	4.0	4.0	4.0
최소, 최대	2, 6	2, 6	2, 6	2, 6
LS 평균 (SE)	3.8 (0.05)	3.6 (0.05)	3.6 (0.05)	
LS 평균의 95% CI	3.7, 3.9	3.5, 3.7	3.5, 3.7	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.2 (-0.3, -0.0)	-0.2 (-0.4, -0.1)	
p-값(위약 대비)		0.022	0.003	

[0845]

롤루페리돈

시점	위약 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	합계 (N = 502)
8주차				
N	194	185	188	373
평균 (SD)	3.6 (0.78)	3.4 (0.80)	3.4 (0.81)	3.4 (0.81)
중앙값	4.0	3.0	3.0	3.0
최소, 최대	1, 6	2, 6	2, 6	2, 6
LS 평균 (SE)	3.6 (0.06)	3.5 (0.06)	3.4 (0.06)	
LS 평균의 95% CI	3.5, 3.8	3.4, 3.7	3.3, 3.6	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.1 (-0.3, 0.1)	-0.2 (-0.4, -0.0)	
p-값(위약 대비)		0.205	0.019	
12주차				
N	182	167	176	343
평균 (SD)	3.5 (0.86)	3.4 (0.82)	3.3 (0.85)	3.3 (0.83)
중앙값	3.0	3.0	3.0	3.0
최소, 최대	1, 6	1, 5	1, 5	1, 5
LS 평균 (SE)	3.6 (0.06)	3.5 (0.07)	3.4 (0.07)	
LS 평균의 95% CI	3.4, 3.7	3.4, 3.7	3.2, 3.5	
LS 평균의 차이(95% CI)(위약 대비)		-0.0 (-0.2, 0.2)	-0.2 (-0.4, -0.0)	
p-값(위약 대비)		0.760	0.037	

CGI-I = 전반적 임상 인상-개선 척도; CI = 신뢰 구간; ITT = 배정된대로 치료; LS = 최소 제곱; SD = 표준 편차; SE = 표준 오차.

참고: LS 평균, 표준 오차, 및 p-값은 치료(32 mg 롤루페리돈, 64 mg 롤루페리돈, 및 위약), 방문, 및 방문별 치료 상호작용을 인자로 하고, 치료 내 환자에 대한 무작위 효과, 및 베이스라인 CGI-S 값을 공변량으로 하는 혼합 반복 측정 모델에서 유래된 것이다. 구조화되지 않은 공분산 구조가 사용된다.

[0846]

[0847]

플링된 효능 데이터의 전체 통계 검정(GST)

[0848]

임상시험 MIN-101C07의 mITT 모집단을 사용하여 플링된 데이터의 경우, 두 롤루페리돈 투여량군 모두에 대한 임상시험 MIN-101C03의 일차 및 이차 효능 평가변수와 임상시험 MIN-101C07의 일차 및 주요 이차 효능 평가변수를 합친 GST는 0.0249(32 mg) 및 0.0001(64 mg; 도 8 참조)의 p-값으로 전체적으로 유의한 효능을 달성하였다. 개별 임상시험에 대해 기술된 바와 같이 임상시험 MIN-101C03 및 임상시험 MIN-101C07의 여러 이차 평가변수를 추가한 후의 추가 GST는 롤루페리돈 32 mg 및 64 mg 투여량군 모두가 각각 0.0149 및 0.0001의 p-값으로 전체적으로 유의한 효능을 달성하였음을 보여주었다(도 8). 플링된 데이터에 대한 이들 소견은, 롤루페리돈이 두 가지 투여량 모두에서 위약보다 우월했고, 관찰된 치료 효과가 롤루페리돈의 진정한 효과라는 결론을 뒷받침한다.

[0849]

재발(RELAPSE)

[0850]

플링된 ITT 모집단에서 재발을 경험한 환자의 수(백분율)는 위약(14명[5%])과 64 mg 롤루페리돈군(16명[6%])에서 유사하였고, 32 mg 롤루페리돈군(19명[8%])에서 더 높았다(표 23). 재발한 환자에서, 재발까지 걸린 평균 일수는 위약군의 경우 79.4일이었고, 32 mg 및 64 mg 롤루페리돈군의 경우 각각 128.3일과 81.4일이었다(표 23 및 도 9).

[표 23] 재발률 요약- 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단

	롤루페리돈			
	위약 (N = 255)	32 mg (N = 248)	64 mg (N = 254)	합계 (N = 502)
재발을 경험한 환자	14 (5%)	19 (8%)	16 (6%)	35 (7%)
로지스틱 회귀 p-값 ^a		0.434	0.773	0.546
재발까지 걸린 일수 (카플란-마이어 추정치)				
n (중단 환자의 수)	255 (241)	248 (229)	254 (238)	502 (467)
평균	79.4	128.3	81.4	128.9
SE	0.79	2.04	0.99	1.37
중앙값	NA	137.0	NA	137.0
95% CI	NA, NA	NA, NA	NA, NA	137.0, NA
Q1, Q3	NA, NA	137.0, 137.0	NA, NA	137.0, NA
p-값 ^b				0.618

CI = 신뢰 구간; ITT = 배정된대로 치료; NA = 해당 없음; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; Q = 사분위; SE = 표준 오차.

^a p-값은 치료 인자 및 베이스라인 PANSS 총 점수를 공변량으로 하여 로지스틱 회귀로부터 유래됨.

^b p-값은 치료군에 대한 공변량 및 베이스라인 PANSS 총 점수를 사용해 콕스 비례 위험 모델에 기초한 치료 차이 없음의 검정으로부터 유래된 것이다.

[0851]

[0852] 롤루페리돈 사용 후 항정신병제의 유효성

[0853]

롤루페리돈 투여가 항정신병 약물의 효능에 미치는 잠재적 영향에 대한 분석을 구체적으로 수행하여, 양성 증상의 악화를 나타낸 롤루페리돈 복용 환자가 롤루페리돈을 중단하고 항정신병제 치료를 시작한 후 이익 감소를 경험했는지 여부를 평가하였다. MIN-101C03 및 MIN-101C07에 걸쳐, 57명의 환자가 DB 기간 동안 AE/SAE를 보고하였는데, 이는 롤루페리돈의 중단과 항정신병제 치료를 필요로 하였다. 증상 개선까지 걸린 시간 중앙값은 투여한 치료와 관계없이 비슷하였다(위약 19일, 32 mg 롤루페리돈 12일, 및 64 mg 롤루페리돈 17일). 항정신병제를 투여한 후 증상 개선까지 걸린 시간 중앙값은 롤루페리돈을 투여한 환자와 비교해 위약을 투여한 환자에서 수치적으로 더 컸지만, 그 수가 너무 적어서 임의의 차이를 추론할 수 없었다. 항정신병제에 의한 이러한 증상 개선 기간은 문헌에 보고된 범위와 일치한다(Agid, O. 등의 문헌[“The “delayed onset” of antipsychotic action - an idea whose time has come and gone.” J Psychiatry Neurosci. 2006;31(2):93-100]). 이들 데이터는 항정신병제의 효능이 롤루페리돈에 대한 노출에 의해 감소되거나 영향을 받지 않았음을 입증한다.

[0854]

하위모집단에서의 결과 비교

[0855]

풀링된 ITT 모집단을 대상으로 DB 기간 동안 NSFS, PSP 총 점수, CGI-S, 및 CGI-I에 대한 하위군 분석을 수행하였다. 하위군 분석에는 연령(≤ 40 세, > 40 세), BMI($< 25 \text{ kg/m}^2$, $25 \text{ 내지 } < 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), 성별(남성, 여성), 인종(백인, 기타), 이전 항정신병제의 사용(임상시험 전에만 항정신병 약물을 복용한 환자군), 베이스라인 PANSS Marder NSFS 점수(< 20 , $\geq 20 \text{ 내지 } < 30$, ≥ 30), 베이스라인 CGI-S(< 4 , ≥ 4), 및 CYP2D6(정상/확장군만)을 포함시켰다. 또한, 미국 내 환자를 포함하는 유일한 임상시험인 MIN-101C07의 경우, 미국 내 환자를 세계 다른 지역의 환자와 비교하는 지역별 하위군 분석이 제시되어 있다.

[0856]

연령(≤ 40 세 대 > 40 세) - 전반적으로, 연령 하위군(≤ 40 세 및 > 40 세)별로 32 mg 및 64 mg 롤루페리돈군 대 위약에 대해 다양한 유효성 평가변수에 대해 관찰된 치료 차이는 비슷했다.

[0857]

체질량 지수 - 전반적으로, 위약과 비교하여 64 mg 및 32 mg 롤루페리돈군의 효능은 정상($< 25 \text{ kg/m}^2$) 및 과체중($25 \text{ 내지 } < 30 \text{ kg/m}^2$) BMI 하위군에서 일반적으로 유사하였다. 64 mg 롤루페리돈군에서, 다른 BMI 범주와 비교하여 비만($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) BMI 하위군에서 더 낮은 효능 개선이 관찰되었다. 비만 하위군을 대상으로 한 64 mg 롤루페리돈군에서 관찰된 더 낮은 효능은 샘플 크기가 작기 때문에 신중하게 해석해야 하는데, 이는 롤루페리돈에 대한 노출 감소로 인한 것일 수 있다. 12주차에 NSFS 점수의 베이스라인 대비 변화의 경우, 64 mg 롤루페리돈군은 정상 및 과체중 BMI 하위군 모두에서 위약에 비해 더 큰 개선을 보인 반면(위약과 비교하여 베이스라인

대비 LS 평균 변화는 각각 -1.7 및 -1.4였음), 비만 환자 하위군에 대한 개선은 작았다(위약과 비교하여 베이스라인 대비 LS 평균 변화는 -0.1이었음).

- [0858] **성별** - 전반적으로, 64 mg 롤루페리돈군에서는 위약과 비교하여 성별 차이가 관찰되지 않았다.
- [0859] **인종** - 본 임상시험의 환자들은 주로 백인이었으므로(694/757명[91.7%]의 환자가 백인이었고 63/757명[8.3%]의 환자는 다른 인종이었음), 평가변수 중 어느 하나에 대해 백인과 다른 인종 하위군 간에 의미 있는 비교를 할 수 없었다.
- [0860] **이전 항정신병제의 사용** - 하위군 분석은 이들 환자에서 대부분의 평가변수에 대해 64 mg 롤루페리돈의 위약 대비 우월성을 입증한다.
- [0861] **질환 중증도(중등증 대 중증 대 매우 중증)**
- [0862] - 베이스라인 NSFS 점수: 전반적으로, 베이스라인에서 NSFS가 < 20인 환자(덜 중증인 질환; n=8)에서 관찰된 위약 대비 64 mg 롤루페리돈의 효과는 베이스라인에서 NSFS 점수가 ≥ 20 내지 < 30인 환자(중등도 중증 질환; n=221)에서 관찰된 효과와 유사했지만, 베이스라인에서 NSFS가 ≥ 30인 환자(중증 질환; n=25)에서는 위약 대비 효과가 관찰되지 않았다. 그러나, 중증군에서의 소견은 이 군의 표본 크기가 작고 위약군의 변동성이 크다는 점에 기반하여 신중하게 해석되어야 한다. NSFS 베이스라인 점수별로, 64 mg 롤루페리돈군을 위약과 비교했을 때 PSP 총 점수에 대해 유사한 결과가 관찰되었다. NSFS 베이스라인 점수군별로 32 mg 롤루페리돈을 위약과 비교한 경우뿐만 아니라 베이스라인 점수군별 PSP 총 점수에 대해서도 유사한 패턴이 관찰되었다.
- [0863] - 베이스라인 CGI-S 점수: 전반적으로, 베이스라인에서 중등도 내지 중증 질환을 가진 환자(CGI-S 점수 ≥ 4; n=218)에서 관찰된 위약 대비 64 mg 롤루페리돈의 효과는 베이스라인에서 경증 질환을 가진 환자(CGI-S 점수 < 4; n=36)에서 관찰된 효과와 유사하였다. 베이스라인에서 경증 질환을 가진 환자의 경우, 수가 적어서 결론을 도출할 수 없다. CGI-S 베이스라인 점수별로, 64 mg 롤루페리돈군을 위약과 비교했을 때 PSP 총 점수에 대해 유사한 추세가 관찰되었다. NSFS 베이스라인 점수군별로 32 mg 롤루페리돈을 위약과 비교한 경우뿐만 아니라 베이스라인 점수군별 PSP 총 점수에 대해서도 유사한 패턴이 관찰되었다.
- [0864] **미국 환자 대 미국 외 환자에서의 효능** - 임상시험 MIN-101C07의 베이스라인에서 ITT 모집단 내에는, 미국 내 환자가 81명이었고(위약군 및 롤루페리돈군 각각에 27명의 환자), 이에 비해 미국 외 환자가 432명이었다(위약군에 145명, 32 mg 롤루페리돈군에 143명, 및 64 mg 롤루페리돈군에 144명). 베이스라인에서부터 12주차까지 NSFS의 변화에 대한 이들 2개의 하위그룹의 하위그룹 분석은 두 지역 모두에서 모든 치료군에 걸쳐 일반적으로 유사한 결과를 보여주었다. 64 mg 투여량은 미국 지역과 비-미국 지역 모두에서 강력한 효과를 나타냈으며, 미국에서 위약 반응이 더 컸음에도 불구하고 미국 외 지역(0.20)에 비해 미국 지역(0.32)에서 효과 크기가 더 컸다. 이러한 소견은, 미국 지역 내 샘플 크기가 작으므로 신중하게 해석되어야 한다.
- [0865] **효능 및/또는 내성 효과의 지속성**
- [0866] DB 기간 동안 관찰된 효능 파라미터의 개선은 지속되었고 OL 기간 동안 계속되었다. 전반적으로, NSFS 및 PSP 총 점수의 베이스라인 대비 변화는 32 mg 및 64 mg 롤루페리돈 환자의 경우 OL 기간 내내 모든 군에서 지속되었고, 위약에서 32 mg 및 64 mg 롤루페리돈으로 전환한 환자에 대해 관찰된 효능 파라미터의 변화는 DB 기간 동안 롤루페리돈군과 일치하였다(도 10 및 도 11). 또한, 임상시험 MIN-101C07에 기초하여, 추적 관찰 방문 시, 두 투여량 모두에 대한 NSFS 점수의 개선은, 환자가 더 이상 롤루페리돈을 투여받지 않는 경우의 마지막 투여량 후 적어도 2주 동안 지속되었다(표 24). CGI-S 및 CGI-I 점수의 베이스라인 대비 변화는 OL 기간 동안 지속적으로 개선을 나타냈다(도 12 및 도 13). 종합하면, OL 기간의 결과는 NSFS 점수의 일차 유효성 평가변수에 기초하여 32 mg 또는 64 mg 롤루페리돈으로 치료한 환자에서 지속적이고 강력한 반응을 나타내며, PSP 총 점수(임상시험 MIN-101C07의 주요 이차 평가변수)뿐만 아니라 CGI-S 및 CGI-I에서 관찰된 결과에 의해 뒷받침된다.
- [0867] **공개 표지 통합 효능 결과**
- [0868] NSFS - 32 mg 및 64 mg 롤루페리돈군에 대해 DB 기간 동안 관찰된 평균 NSFS 점수의 개선은 지속되었고, (임상 시험 MIN-101C07 중 54주차의 평가에 기초하여) 임상시험 치료 종료 후 2주 동안을 포함하여 OL 기간 동안 계속되었다. 평균 NSFS 점수의 베이스라인 대비 개선은 위약에서 32 mg 및 64 mg의 롤루페리돈으로 전환한 환자에서도 관찰되었는데, 이는 DB 기간 동안 롤루페리돈 치료군과 일관되었다(표 24 및 도 10). 24주차가 OL 기간 중에 임상시험 MIN-101C03과 MIN-101C07 간에 공유된 유일한 공통 주차였지만, NSFS 점수의 개선이 32 및 64 mg 롤루페리돈군에 대한 OL 기간 동안 유지되었음을 도 10으로부터 알 수 있다.

[표 24] 24, 52, 및 54 주차에 NSFS 점수의 베이스라인 대비 변화 요약 - OL 및 WS, 풀링된 ITT 모집단

시점	DB 중 위약에서 OL 중 톨루페리돈으로 전환				항상 톨루페리돈				
	32 mg (N = 128)	64 mg (N = 127)	합계 (N = 255)	32 mg (N = 376)	64 mg (N = 381)	합계 (N = 502)	32 mg (N = 376)	64 mg (N = 381)	합계 (N = 502)
활성 베이스라인(BL)^a									
N	84	82	166	332	336	502	332	336	502
평균 (SD)	21.6 (4.53)	22.2 (4.04)	21.9 (4.29)	24.3 (4.21)	24.6 (3.88)	25.3 (3.59)	24.3 (4.21)	24.6 (3.88)	25.3 (3.59)
중앙값	22.0	23.0	22.0	24.0	24.0	25.0	24.0	24.0	25.0
최소, 최대	7, 31	11, 31	7, 31	7, 39	11, 36	16, 39	7, 39	11, 36	16, 39
공개 표지 BL									
N	84	82	166	236	239	309	236	239	309
평균 (SD)	21.6 (4.53)	22.2 (4.04)	21.9 (4.29)	21.5 (4.54)	21.3 (4.53)	21.2 (4.64)	21.5 (4.54)	21.3 (4.53)	21.2 (4.64)
중앙값	22.0	23.0	22.0	22.0	21.0	21.0	22.0	21.0	21.0
최소, 최대	7, 31	11, 31	7, 31	7, 35	7, 31	7, 35	7, 35	7, 31	7, 35
임상시험 BL									
N	128	127	255	376	381	502	376	381	502
평균 (SD)	24.3 (3.41)	24.8 (3.32)	24.6 (3.37)	24.9 (3.61)	25.1 (3.45)	25.3 (3.59)	24.9 (3.61)	25.1 (3.45)	25.3 (3.59)
중앙값	24.0	25.0	24.0	24.0	25.0	25.0	24.0	25.0	25.0
최소, 최대	17, 35	17, 34	17, 35	16, 39	17, 36	16, 39	16, 39	17, 36	16, 39
활성 BL에서부터 24주차까지의 변화									
N	72	65	137	195	185	243	195	185	243
평균 (SD)	-2.1 (2.56)	-1.8 (3.55)	-1.9 (3.06)	-3.7 (3.45)	-4.2 (3.92)	-5.1 (3.52)	-3.7 (3.45)	-4.2 (3.92)	-5.1 (3.52)
중앙값	-2.0	-2.0	-2.0	-4.0	-4.0	-5.0	-4.0	-4.0	-5.0
최소, 최대	-8, 5	-11, 11	-11, 11	-15, 7	-16, 11	-16, 7	-15, 7	-16, 11	-16, 7
공개 표지 BL에서부터 24주차까지의 변화									
N	72	65	137	195	185	243	195	185	243
평균 (SD)	-2.1 (2.56)	-1.8 (3.55)	-1.9 (3.06)	-1.4 (2.51)	-1.6 (3.02)	-1.3 (2.56)	-1.4 (2.51)	-1.6 (3.02)	-1.3 (2.56)
중앙값	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0

[0869]

		DB 중 위약에서 OL 중 룰루페리돈으로 전환				항상 룰루페리돈	
시점		32 mg (N = 128)	64 mg (N = 127)	합계 (N = 255)	32 mg (N = 376)	64 mg (N = 381)	합계 (N = 502)
임상시험 BL에서부터 24주차까지의 변화							
N	최소, 최대	-8, 5	-11, 11	-11, 11	-9, 8	-11, 11	-9, 8
	평균 (SD)	72	65	137	195	185	243
	중앙값	-5.3 (3.72)	-4.2 (3.38)	-4.8 (3.60)	-4.9 (3.61)	-5.0 (3.49)	-5.1 (3.52)
	최소, 최대	-5.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0	-5.0
활성 BL에서부터 52주차까지의 변화							
N	최소, 최대	-15, 3	-10, 3	-15, 3	-15, 7	-16, 3	-16, 7
	평균 (SD)	34	34	68	100	89	121
	중앙값	-4.5 (3.60)	-4.9 (4.72)	-4.7 (4.17)	-5.7 (3.95)	-6.7 (4.23)	-7.0 (3.84)
	최소, 최대	-4.0	-6.0	-5.0	-5.0	-7.0	-6.0
	공개 표지 BL에서부터 52주차까지의 변화	-14, 1	-15, 5	-15, 5	-16, 4	-16, 5	-16, 4
N	최소, 최대	34	34	68	100	89	121
	평균 (SD)	-4.5 (3.60)	-4.9 (4.72)	-4.7 (4.17)	-3.3 (3.23)	-4.3 (3.77)	-3.2 (2.99)
	중앙값	-4.0	-6.0	-5.0	-3.0	-4.0	-3.0
	최소, 최대	-14, 1	-15, 5	-15, 5	-14, 6	-15, 5	-10, 6
임상시험 BL에서부터 52주차까지의 변화							
N	최소, 최대	34	34	68	100	89	121
	평균 (SD)	-7.9 (3.69)	-7.0 (3.76)	-7.5 (3.72)	-6.9 (3.95)	-7.5 (3.61)	-7.0 (3.84)
	중앙값	-8.0	-7.5	-8.0	-6.0	-7.0	-6.0
	최소, 최대	-16, -1	-14, 0	-16, 0	-16, 4	-16, 1	-16, 4
활성 BL에서부터 54주차까지의 변화							
N	최소, 최대	35	32	67	105	87	125
	평균 (SD)	-4.7 (3.60)	-4.2 (4.78)	-4.4 (4.18)	-5.7 (3.55)	-6.6 (4.40)	-7.0 (3.56)
	중앙값	-4.0	-5.0	-5.0	-6.0	-7.0	-7.0
	최소, 최대	-11, 1	-14, 7	-14, 7	-14, 1	-16, 7	-16, 0

[0870]

DB = 이중 맹검; ITT = 배정된대로 치료; NSFS = PANSS Marder 의 음성 증상 인자 점수; OL = 공개 표지; PANSS = 양성 및 음성 증후군 척도; SD = 표준 편차.

- a. 활성 베이스라인은 룰루페리돈의 첫 투여량 전에 획득한 마지막 유효 값으로서 정의된다.
- b. OL 베이스라인은 OL 임상시험의 첫 투여량 전에 획득한 마지막 유효 값으로서 정의된다.
- c. 임상시험 베이스라인은 이중 맹검 기간 동안 임상시험의 첫 투여량 전에 획득한 마지막 유효 값으로서 정의된다. 참고: 52 주차 및 54 주차에는 임상시험 MIN-101C03 환자가 포함되어 있지 않으므로 환자의 수가 감소하였다.

[0871]

[0872]

PSP 총 점수

[0873]

임상시험 MIN-101C07에서, 32 mg 및 64 mg 룰루페리돈군에 대한 DB 기간 동안 관찰된 PSP 총 점수의 개선은 지속되었고 OL 기간 동안 계속되었다(도 11)(OL 기간 동안 임상시험 MIN-101C03에서 PSP 총 점수는 포착되지 않았다). 52주차에, 위약에서 64 mg으로 전환한 치료군과 비교해(11.8) 위약에서 32 mg으로 전환한 치료군(11.7)에서 활성 베이스라인 대비 PSP 총 점수의 유사한 평균 변화가 관찰되었다.

[0874]

CGI-S

[0875]

32 mg 및 64 mg 룰루페리돈군에 대해 DB 기간 동안 관찰된 CGI-S 점수의 개선은 유지되었고 OL 기간 동안 계속되었으며, 위약에서 32 mg 및 64 mg 룰루페리돈으로 전환한 환자에 대해 관찰된 CGI-S의 베이스라인 대비 변화는 DB 기간 동안 룰루페리돈 치료군과 일치하였다(도 12).

[0876]

CGI-I

[0877]

32 mg 및 64 mg 룰루페리돈군에 대해 DB 기간 동안 관찰된 CGI-I 점수의 개선은 유지되었고 OL 기간 동안 계속되었으며, 위약에서 32 mg 및 64 mg 룰루페리돈으로 전환한 환자에 대해 관찰된 CGI-I의 개선은 DB 기간 동안

롤루페리돈 치료군과 일치하였다(도 13).

[0878]

재발

[0879]

OL 기간 동안 ITT 모집단에서 재발(증상의 악화)을 경험한 환자의 수(백분율)은 4개 치료군 모두에 대해 문헌 보고에 비해 낮았다(위약에서 32 mg 롤루페리돈을 전환한 경우 9명[11%], 위약에서 64 mg 롤루페리돈으로 전환한 경우 1명[1%], 계속 32 mg 롤루페리돈인 경우 10명[7%], 및 계속 64 mg 롤루페리돈인 경우 12명[8%]). 재발한 환자에서, 재발까지 걸린 평균 일수는 위약에서 롤루페리돈으로 전환한 군에서 총 256.3일, 32 mg 롤루페리돈군에서 234.8일, 및 64 mg 롤루페리돈군에서 188.1일이었다. 전체 기간 동안 재발까지 걸린 시간에 대한 카플란-마이어 도표는 도 14에 도시되어 있다.

[0880]

임상시험 중단률은 상이한 임상시험 간에 및 평가된 항정신병제 간에 매우 다양하지만, 유사한 임상시험 기간에 걸쳐 문헌에 보고된 중단률은 위약 투여 환자의 경우 약 40%이고, 항정신병제 투여 환자의 경우 약 20% 또는 그 이상이다. 예를 들어, Leucht 등의 문헌[“Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis,” www.thelancet.com, June 2, 2012, 379, 2063-2071, (1년 후 약물 27% 재발률 - 6,493명의 환자를 대상으로 한 65회의 임상시험에서 나온 116종의 보고서로부터 데이터를 취함)]; Arato 등의 문헌[“A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study,” International Clinical Psychopharmacology, 2002, 17, 207-215, (1년 후 지프라시돈 40, 80, 및 160 mg/일 치료군의 재발률은 각각 43%, 35%, 및 36%임)]; 및 Durgam 등의 문헌[“Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” Schizophrenia Research, 2016, 176, 264-271, (카리프라진, 재발률 24.8%)]을 참조한다.

[0881]

실시예 5 - 2건의 후기 임상시험 요약

[0882]

임상시험 #1의 36주 및 임상시험 #2의 52주 동안, 양성 증상의 재발 또는 증가는 제한된 수의 환자에서만 발생했다. 이는 양성 증상 PANSS 하위척도 점수와 PANSS 총 점수 모두의 안정성에 의해서, 및 낮은 재발 발생률에 의해 반영된다. 임상시험 #1에서는 15.2%의 대상체 및 임상시험 #2에서는 11.7%의 대상체만이 양성 증상 악화로 인해 임상시험 참여를 중단하였다. (표 25.)

[표 25] 임상시험 단계별 재발 및 전체 재발

단계	임상시험 #1 (n = 244)	임상시험 #2 (n = 513)
이중 맹검 (12주)	11.5%	6.8%
공개 표지	6% (24주 동안)	7.5% (40주 동안)
전체	15.2% (36주 동안)	11.7% (52주 동안)

[0883]

[0884]

대조적으로, 다른 항정신병제에 대해 문헌에서 보고된 재발률은 더 높다(전술한 내용 참조). 문헌에 보고된 비율과 비교하여 출원인의 임상시험에서 관찰된 이러한 낮은 중단률은 일반적으로 조현병 환자에서, 그리고 이들 두 임상시험에 대한 등록 기준별로 선별된 조현병 환자 모집단에서 재발을 방지하는 데 있어서 롤루페리돈의 고유한 특성을 더 강조한다.

[0885]

실시예 6: 롤루페리돈 단일요법은 2년 이상에 걸쳐 재발을 방지한다

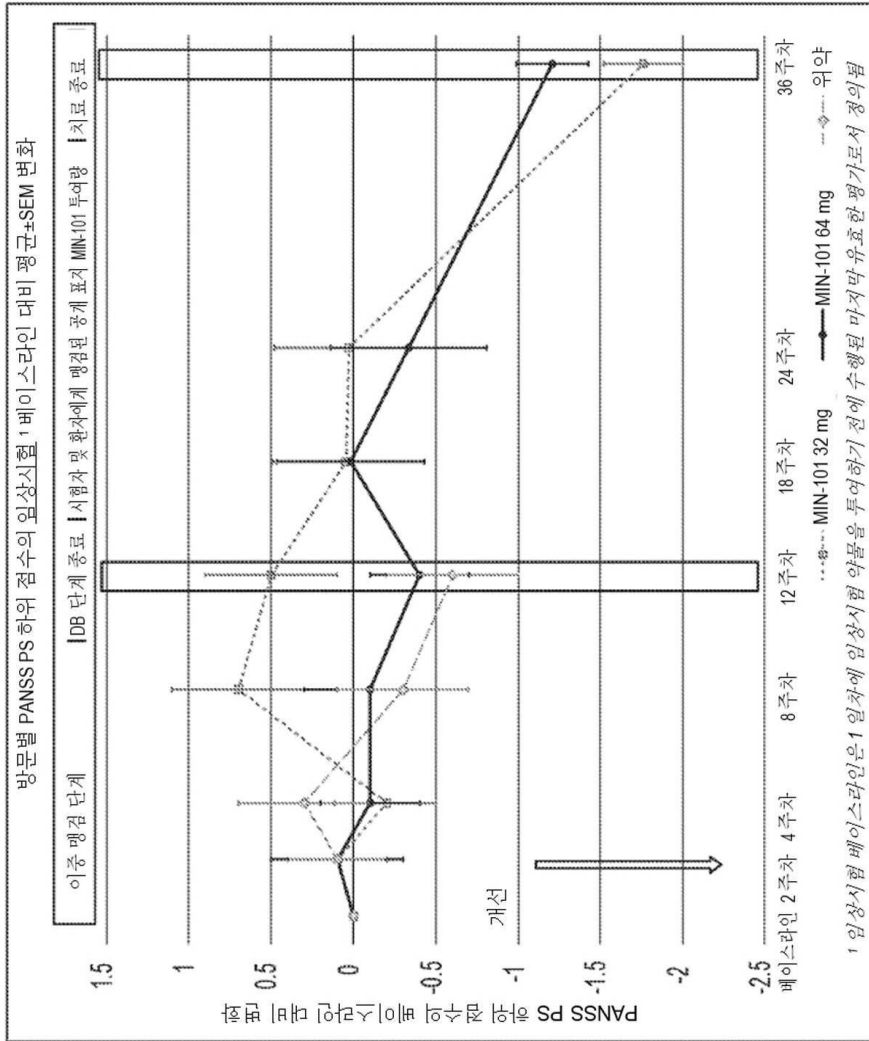
[0886]

환자 X는 둔마정동과 한정된 정서적 표현, 텔레비전 시청 외에 다른 많은 것을 하고자 하는 동기 부족을 나타냈고, 때때로 주당 몇 시간 동안 작업적으로 치료에 참여하였다. 환자는 심지어 독서에도 충분히 온전하게 집중하지 못했다. 롤루페리돈(64 mg/일)을 사용한 단일요법 과정 동안, 환자는 음성 및 인지 증상에 있어서 점진적 개선을 보였다. 이를 통해 환자는 직장을 찾을 수 있었다. 이 환자의 정동은 더 이상 제한되지 않으며, 집중하는 데 어려움 없이 정기적으로 전체 소설을 읽고, 다양한 일상 활동을 즐겁고 고대한다. 이 환자는 2년 동안 단일요법으로서 롤루페리돈(64 mg/일)을 복용한 후 재발하지 않았다.

도면

도면1

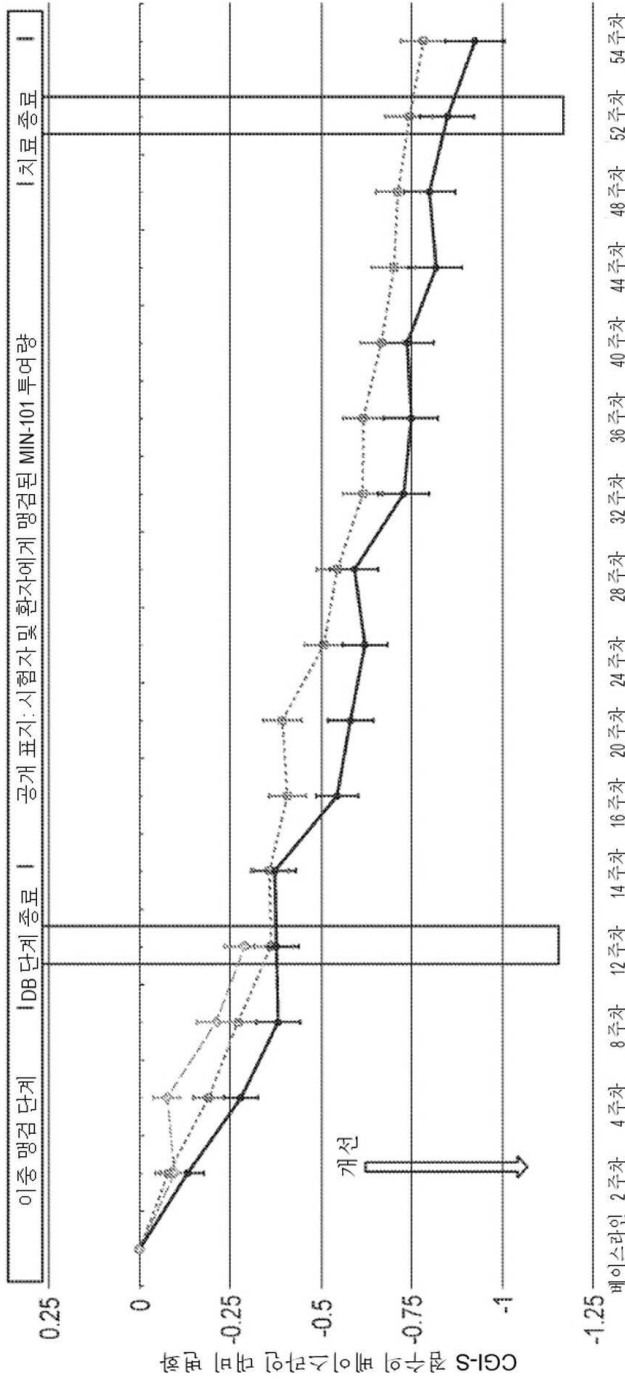
임상시험 1-PANSS 양성 증상 하위점수



도면2

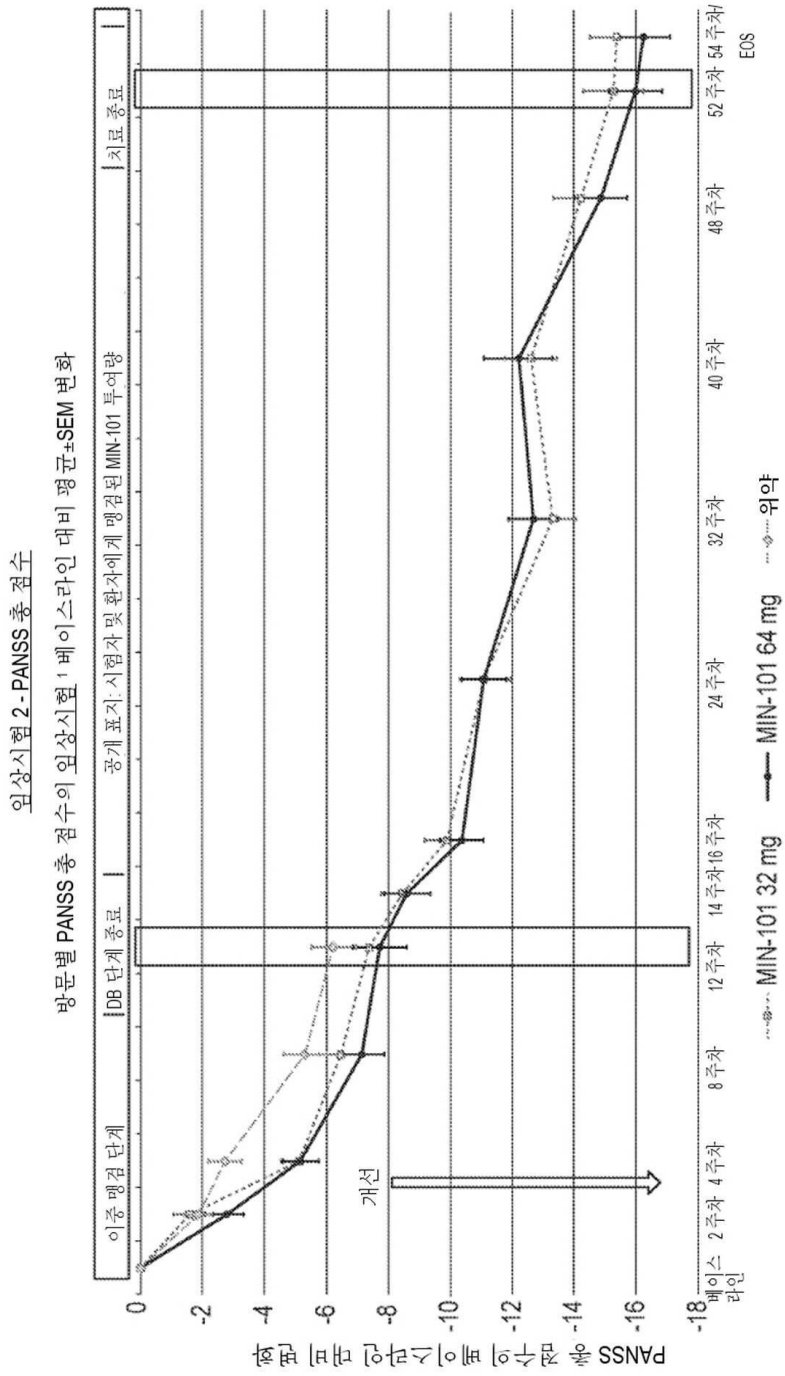
임상시험 2-CGLS

방문별 CGIS 점수의 임상시험 1 베이스트라인 대비 평균±SEM 변화



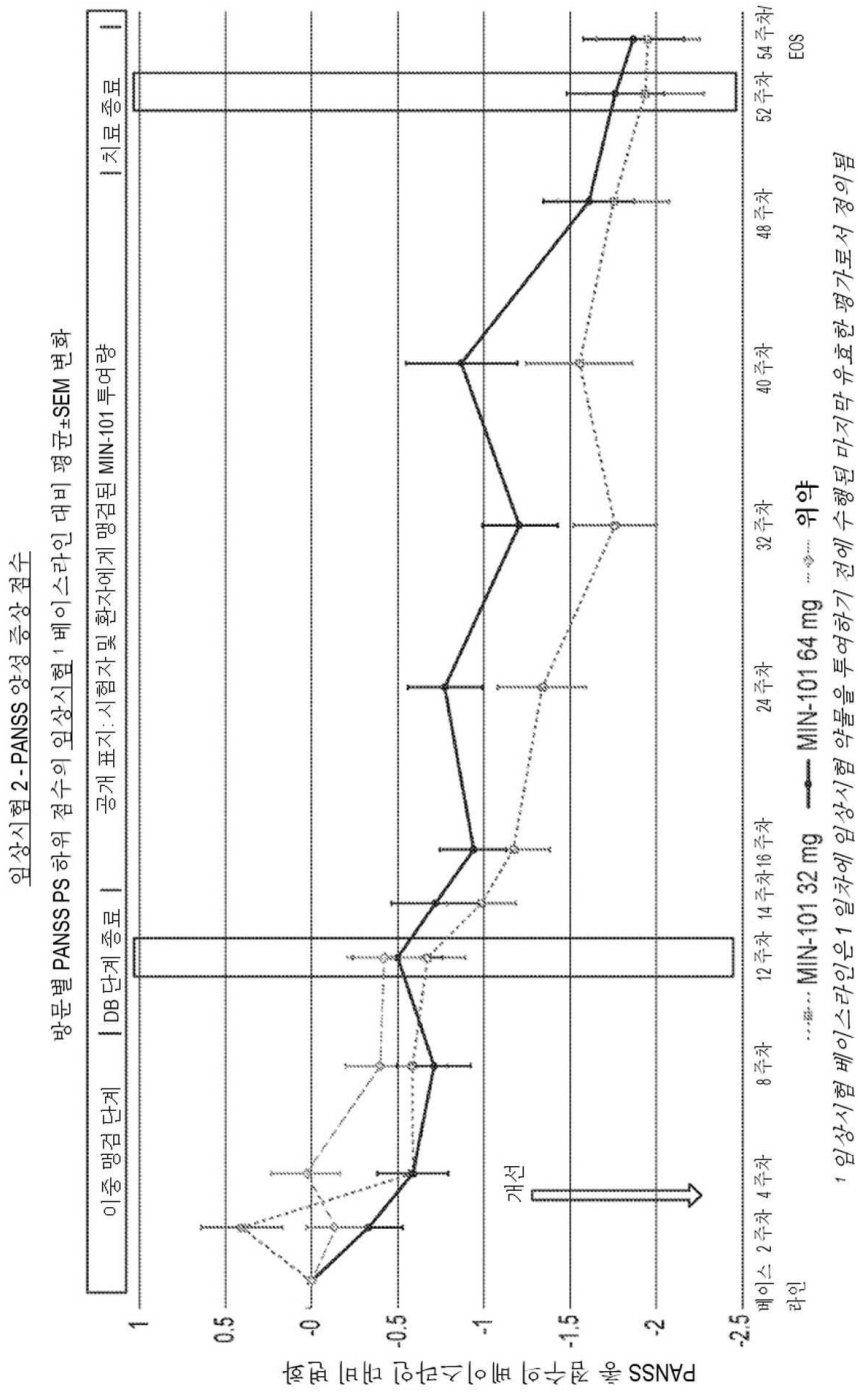
임상시험 베이스트라인은 1 일차에 임상시험 약물을 투여하기 전에 수행된 마지막 유효한 평가로서 정의됨

도면3

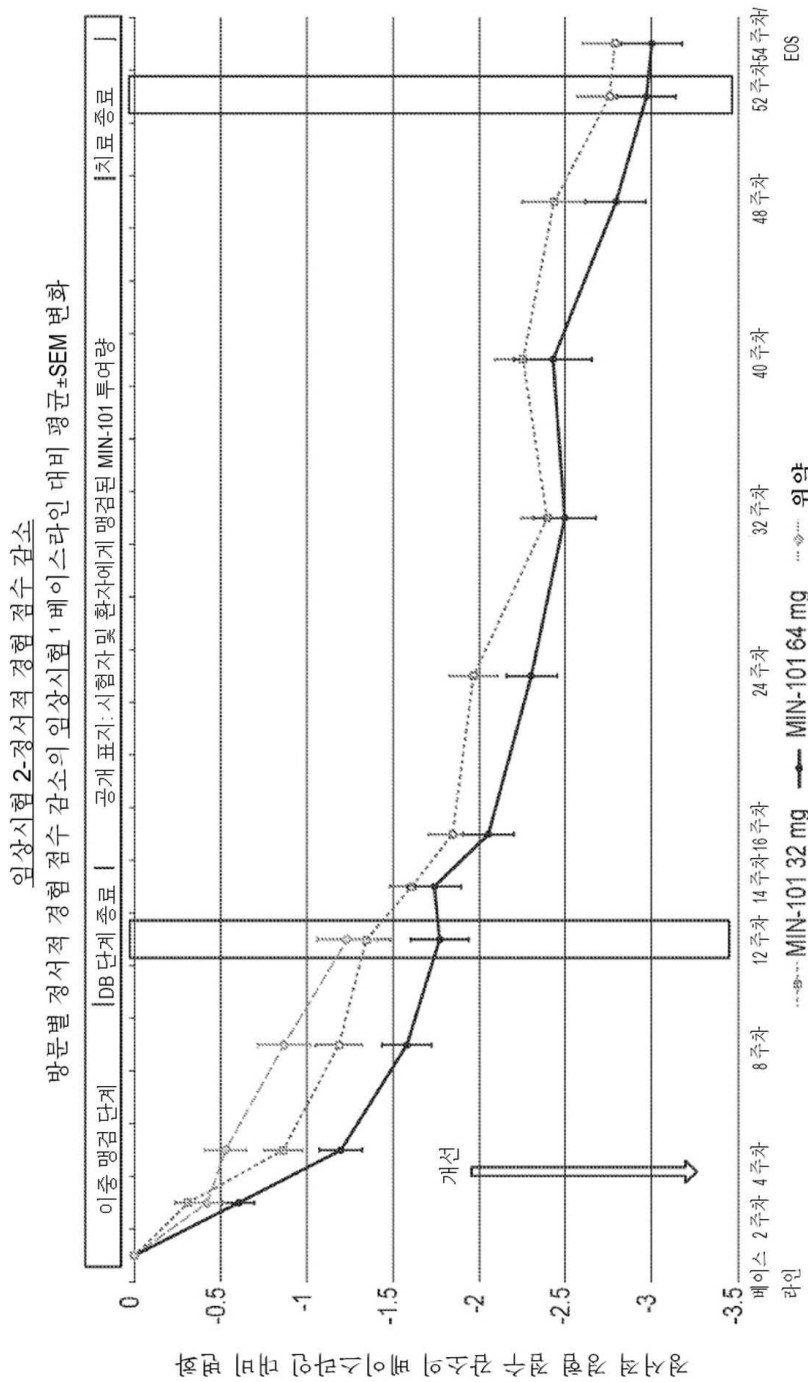


1 임상시험 베이스라인은 1 일차에 임상시험 약물을 투여하기 전에 수행된 마지막 유효한 평가로서 정의됨

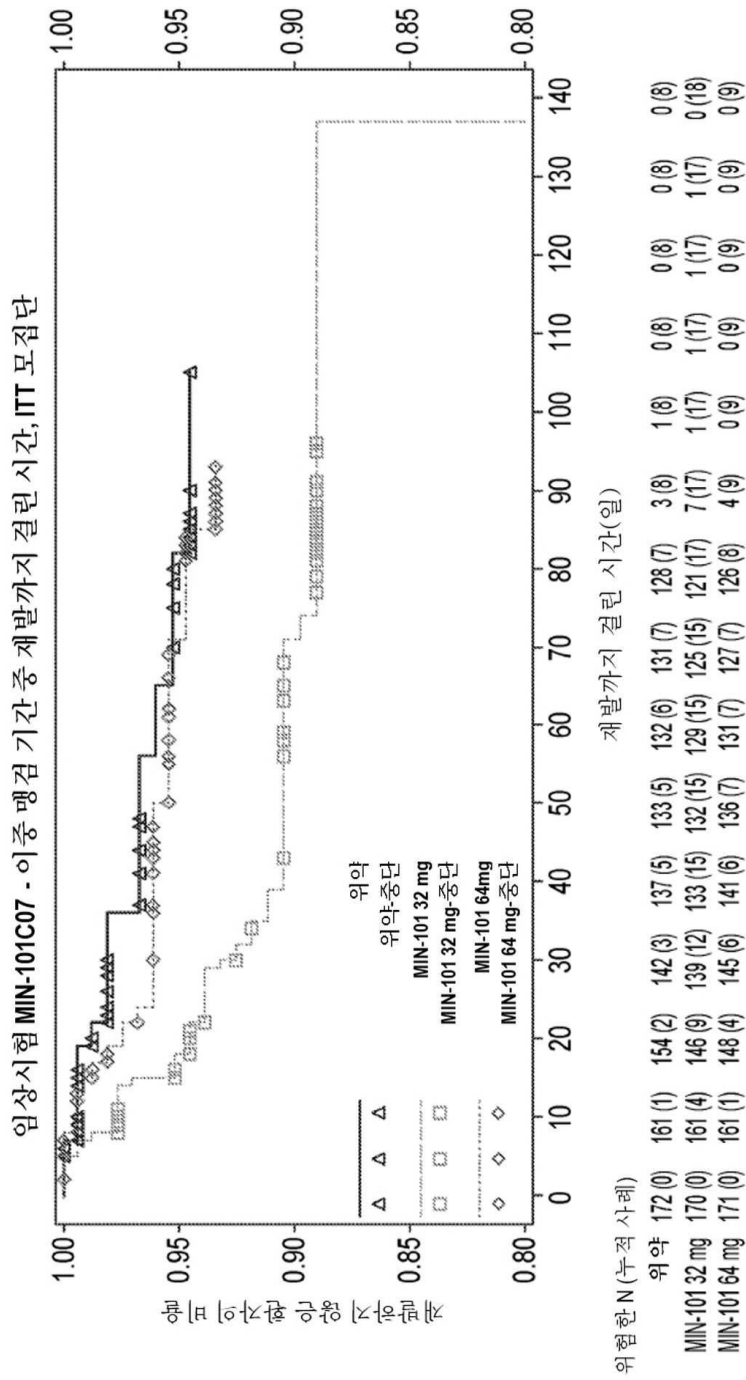
도면4



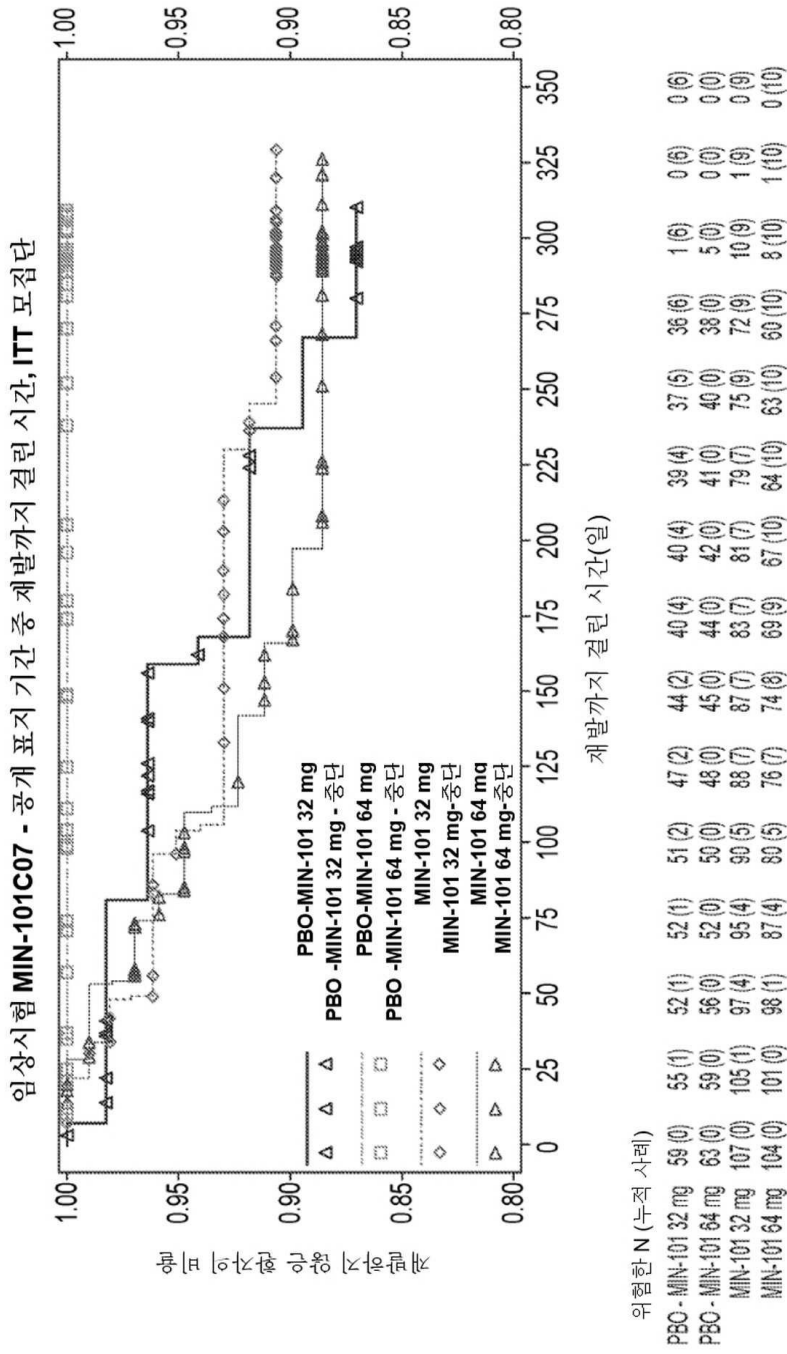
도면5



도면6

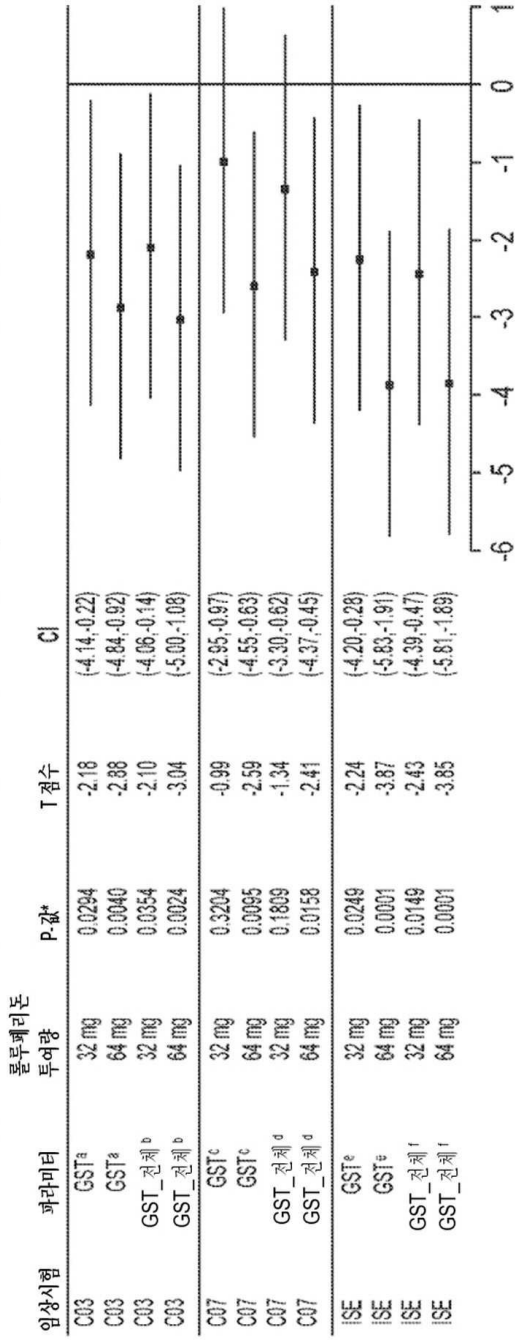


도면7



도면8

임상시험 MIN-101C03, MIN-101C07, 및 복합 IIT 모집단(ISE)에 대한 전반적 통계 검정



T-통계

* 위약 대비

a PSM 및 CGI-S

b PSM, CGI-S 및 PANSS 총 점수

c NSFS 및 PSP 총 점수

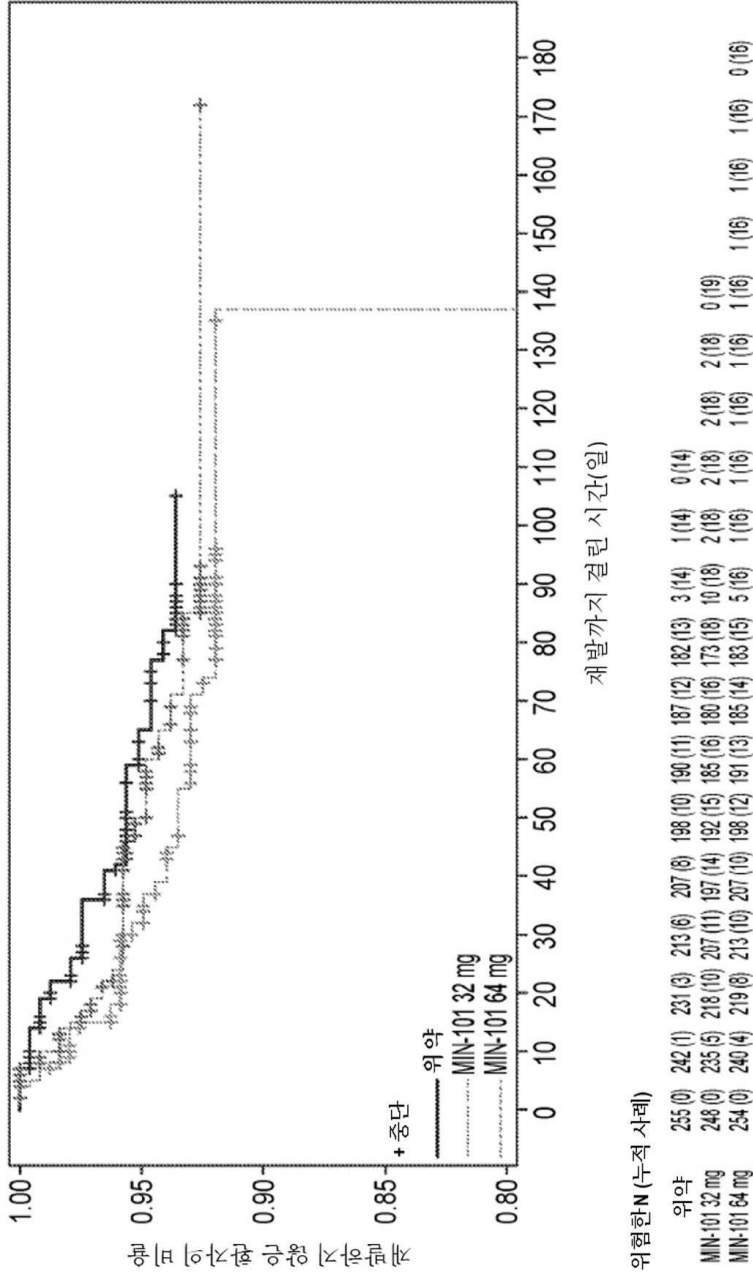
d NSFS, PSP 총 점수, CGI-S, 및 PANSS 총 점수

e C03 임상시험에서의 PSM 및 CGI-S, 및 MIN-101C07 임상시험에서의 NSFS 및 PSP 총 점수

f PSM (MIN-101C03), NSFS (MIN-101C07), PSP 총 점수 (MIN-101C07), CGI-S (MIN-101C03 & MIN-101C07), PANSS 총 점수 (MIN-101C03 & MIN-101C07)

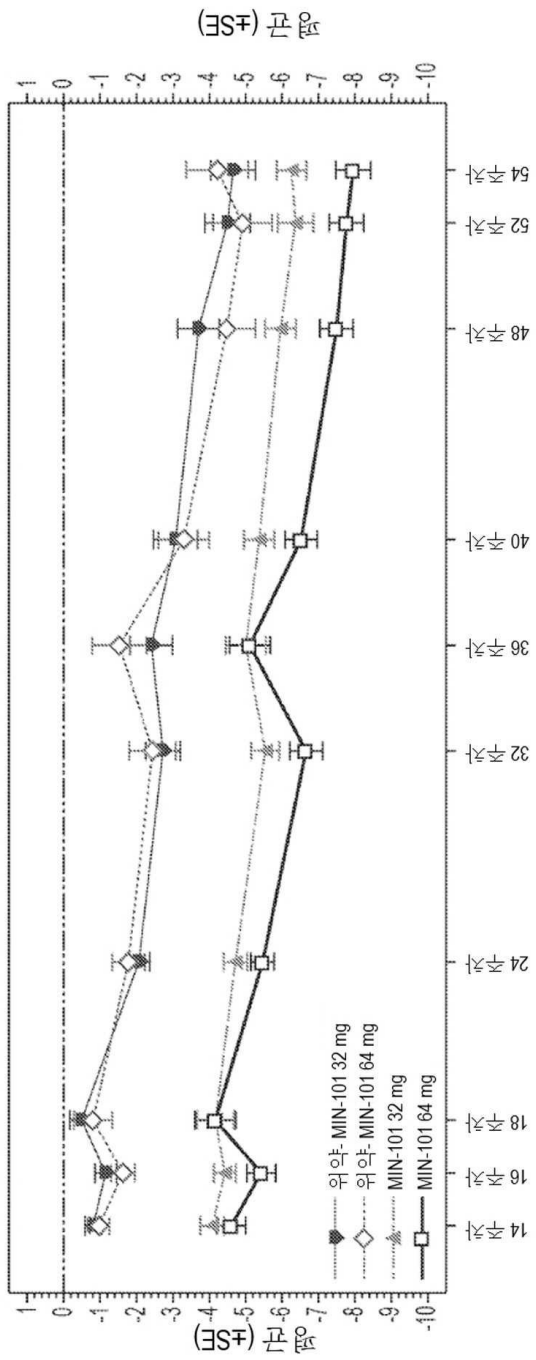
도면9

재발까지 걸린 시간에 대한 카플란-마이어 도표. 이중 맹검 기간, 풀링된 ITT 모집단



도면10

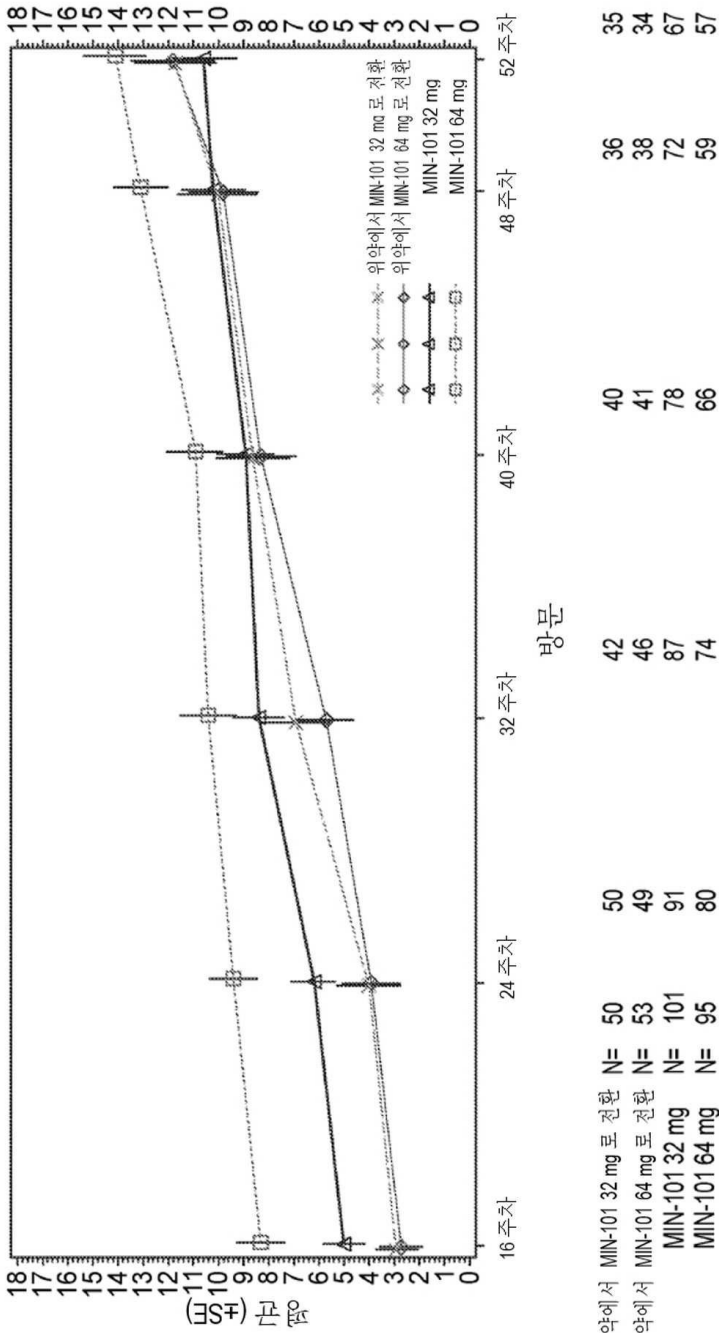
NSFS 점수의 활성 베이스라인 대비 변화도-공개표지기간, 플링된ITT 모집단



구분	14	16	18	24	32	36	40	48	52	54
위약	54	51	24	72	41	17	39	34	34	35
MIN-101 32 mg	60	54	16	65	47	13	43	37	34	32
위약	101	103	47	123	84	32	76	69	66	70
MIN-101 64 mg	90	97	54	120	72	36	62	57	55	56

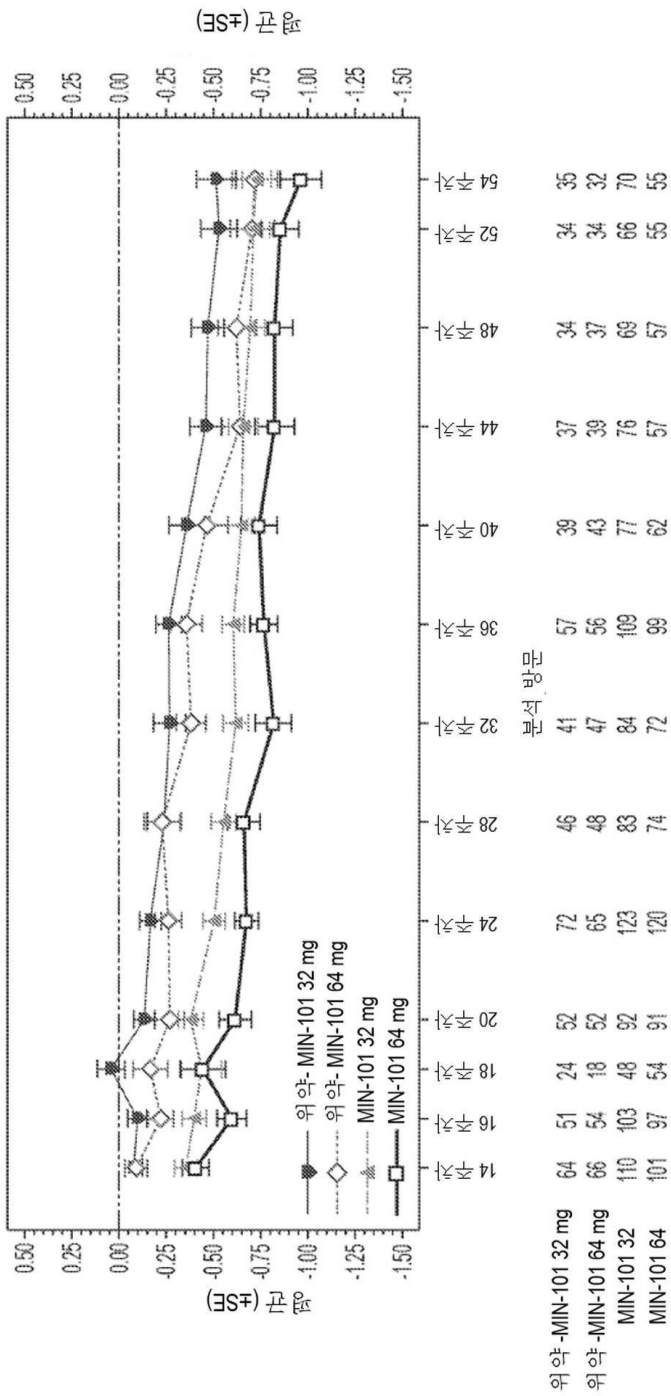
도면11

임상시험 MIN-101C07-PSP 총 점수의 활성 베이스라인 대비 변화도-공개 표지 기간, ITT 모집단

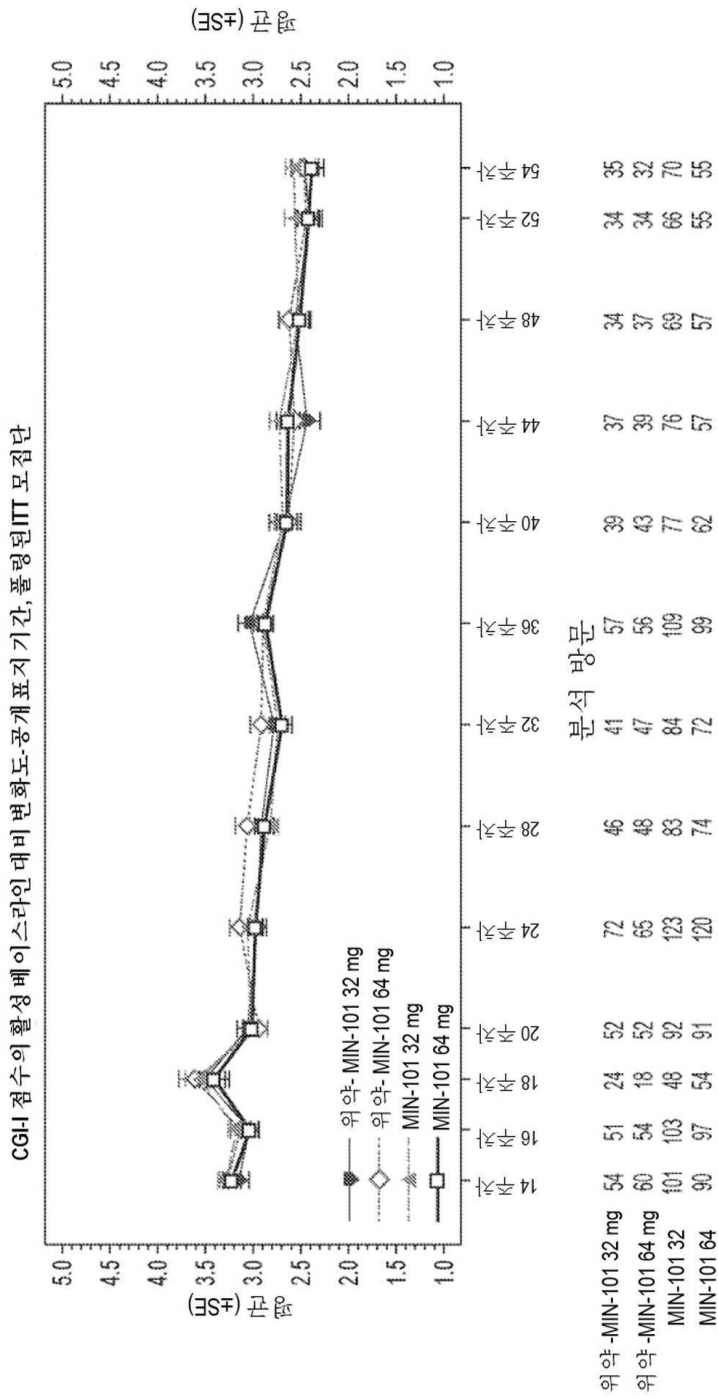


도면12

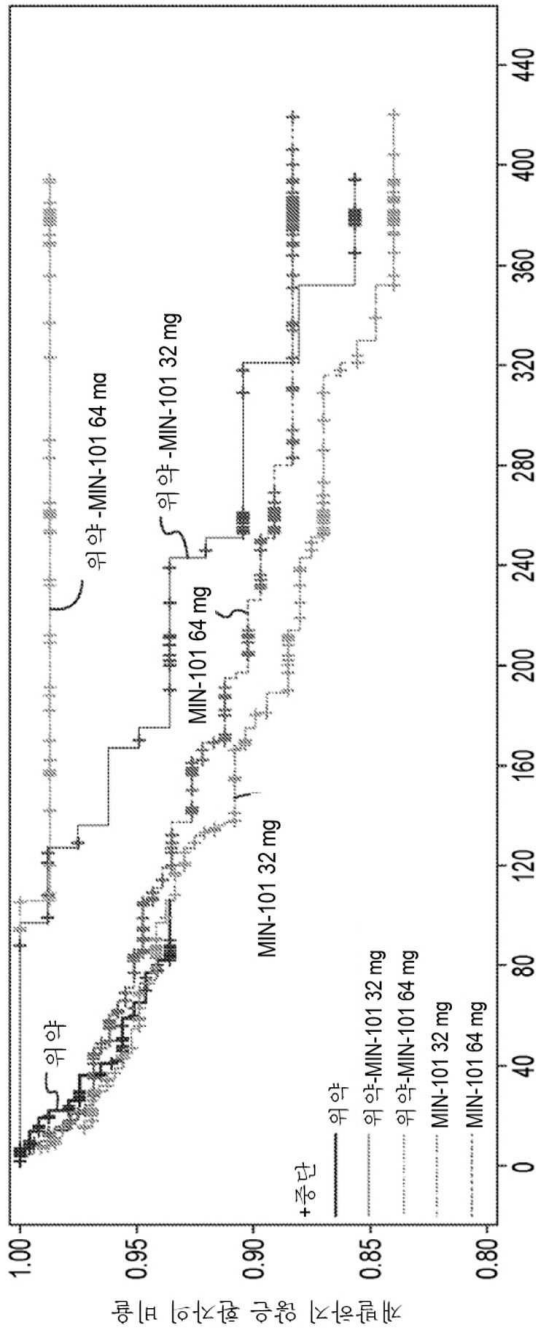
CGI-S 점수의 활성 베이스라인 대비 변화도-공개표지 기간, 풀링된ITT 모집단



도면13



도면14



위험한 N (누적 사례)	위약	255 (0)	182 (13)	0 (14)	74 (3)	70 (5)	60 (5)	40 (7)	38 (7)	36 (9)	0 (9)
위약- MIN-101 32 mg	84 (0)	84 (0)	84 (0)	80 (1)	80 (1)	80 (1)	80 (1)	80 (1)	80 (1)	80 (1)	80 (1)
위약- MIN-101 64 mg	82 (0)	82 (0)	82 (0)	74 (1)	68 (1)	62 (1)	58 (1)	43 (1)	41 (1)	38 (1)	0 (1)
MIN-101 32 mg	332 (0)	281 (14)	257 (18)	227 (21)	205 (26)	190 (31)	175 (32)	121 (34)	116 (35)	108 (38)	2 (38)
MIN-101 64 mg	336 (0)	289 (10)	265 (15)	224 (19)	202 (21)	179 (26)	165 (27)	111 (29)	104 (29)	98 (29)	3 (29)
											0 (38)
											0 (29)