



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I851224 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：112118953

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K31/454 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/25 美國

62/341,590

(71)申請人：日商田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：盧思林格 雷米 LUTHRINGER, REMY (US)；大衛森 麥可 DAVIDSON, MICHAEL (IL)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

審查人員：簡正芳

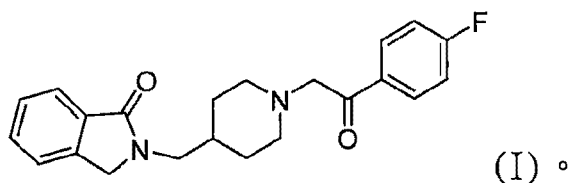
申請專利範圍項數：8 項 圖式數：7 共 93 頁

(54)名稱

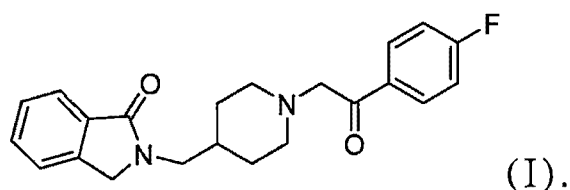
非思覺失調症病患之負性症狀治療用醫藥組成物

(57)摘要

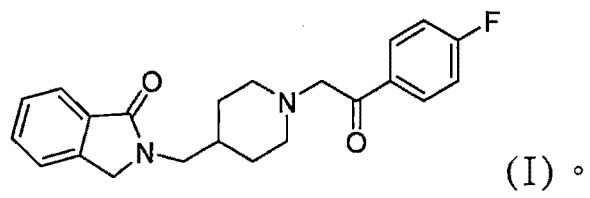
本揭示內容用來治療不具有思覺失調症之臨床診斷的人類受試者之至少一種負性症狀的組成物及方法。該組成物及方法採用治療有效量的式(I)化合物，或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體



The present disclosure describes compositions and methods for treating at least one negative symptom in a human subject who does not have a clinical diagnosis of schizophrenia. The compositions and methods employ a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or polymorph thereof



特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

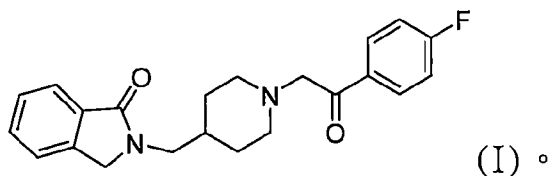
【發明名稱】(中文/英文)

非思覺失調症病患之負性症狀治療用醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING
NEGATIVE SYMPTOMS IN NON-SCHIZOPHRENIC
PATIENTS

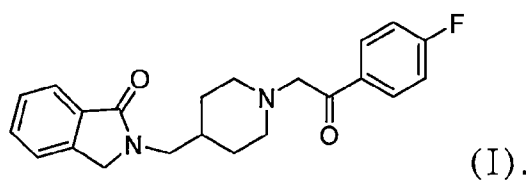
【中文】

本揭示內容用來治療不具有思覺失調症之臨床診斷的人類受試者之至少一種負性症狀的組成物及方法。該組成物及方法採用治療有效量的式(I)化合物，或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體



【英文】

The present disclosure describes compositions and methods for treating at least one negative symptom in a human subject who does not have a clinical diagnosis of schizophrenia. The compositions and methods employ a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or polymorph thereof



【代表圖】

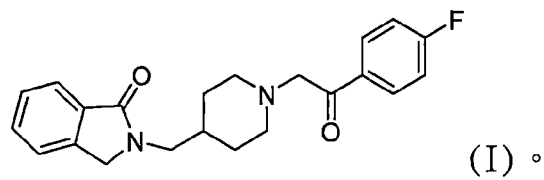
【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為實驗數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

非思覺失調症病患之負性症狀治療用醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING
NEGATIVE SYMPTOMS IN NON-SCHIZOPHRENIC
PATIENTS

相關申請案

【0001】 本申請主張 2016 年 5 月 25 日提交的美國臨時申請案第 62/341,590 號的優先權及利益，其係於本文中通過引用方式將其全部內容併入本文中。

【技術領域】

【0002】 在一些具體例中本揭示內容概括地涉及治療負性症狀的組成物及方法，更具體地，治療不具有思覺失調症之臨床診斷患者，即，非思覺失調症患者之負性症狀。

【先前技術】

【0003】 負性症狀概括地涉及正常功能的降低，包括 5 個主要次領域：情感遲鈍(情感淡漠、表達遲鈍)、失語症(言語貧乏)、無動機(喪失意願)、快感缺乏(體驗或預想樂趣的能力降低)及無社會性(社交退縮)。雖然負性症狀是思覺失調症充分記載及深入研究的一個方面，但在其他精神性和神經性障礙患者中已經確認到這一類症狀，包含，例如，阿滋海默症及其他失智症，特別是額顳葉失智

症(FTD)、泛自閉症障礙(ASD)、雙極性障礙(BPD)、重度憂鬱症(MDD)、帕金森氏症、顳葉癲癇、中風、創傷性腦損傷(TBI)(參見，如，Boone et al, J. of Internat. Neuropsychol. Soc., 2003, Vol 9, pages 698-709; Bastiaansen, J. et al., J. Autism Dev. Disord. 2011, Vol 41:1256-1266; Getz, K. et al., Am. J. Psychiatry 2002, Vol 159:644-651; Winograd-Gurvich, C. et al., Brain Res. Bulletin, 2006, Vol. 70:312-321; Galynker et al., Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2000, Vol 13:171-176; Galynker I, et al., J. Nerv. Ment. Dis 1997, Vol 185:616-621; Chaudhury, S., et al., Indian J. of Neurotrauma 2005, Vol 2:13-21; Ameen, S et al., German J. of Psychiatry 2007)。事實上，早在 2001 年，已提出負性症狀是一般常見精神疾病(Herbener and Harrow, Schizophrenia Bulletin 2001, Vol. 27:527-537)。再者，幾個人口群體研究報告的結論是 20 至 22%間的一般人口有 1 個或多個的負性症狀，且有負性症狀的大多數受試者未展現臨床診斷的精神性障礙(Werbeloff, N. et al., PLoS ONE 2015, Vol 10:e0119852; Barrantes-Vidal, N., et al., Schizophr. Res. 2010, Vol 122:219-225)。

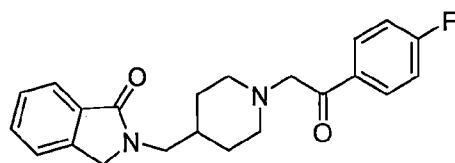
【0004】 目前，尚無經批准治療思覺失調症或任何其他精神障礙或神經病狀之負性症狀的有效治療方法。

【發明內容】

【0005】 本揭示內容係基於前瞻性 IIb 期、12 星期、隨機、雙盲、安慰劑對照的平行臨床試驗結果，其顯示 32mg

和 64mg 劑量的 MIN-101 在改善有負性症狀的 244 例思覺失調症患者群組的負性症狀上有超越安慰劑的統計學上顯著的效益。在這個 12 星期的試驗期間，正性症狀保持穩定及沒有錐體外症候群(EPS)，與 MIN-101 具有對負性症狀的直接及特定的效果而不是改善其他症狀的概念一致。MIN-101 是經由 Minerva Neurosciences(Waltham, MA)的臨床發展而用於治療思覺失調症的負性症狀。

【0006】 MIN-101(先前已知為 CYR-101 及 MT-210)的活性化合物具有化學名稱 2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]哌啶-4-基甲基}-2,3-二氫異吲哚-1-酮單鹽酸鹽二水合物。游離鹼的結構為式 I 化合物(化合物 I)：



(I)。

【0007】 化合物 I 對 σ_2 、5-羥色胺-2A(5-HT_{2A})具有特定親合力且對 α_1 -腎上腺素受體具有較低親合力水平。MIN-101 對包含多巴胺、毒蕈鹼、膽鹼及組織胺受體的其他受體展現很低的親合力或無親合力。體內功能研究中已證實 MIN-101 是 5-HT_{2A} 及 σ_2 受體的拮抗劑。已辨識化合物 I 的 2 個主要代謝物並命名為 BFB-520 及 BFB-999。BFB-520 代謝物與超治療水平的 QT 間期延長有關。

【0008】 一方面，本揭示內容提供包括式(I)化合物(化合物 I)，或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或

同素異形體的組成物，該組成物在治療非思覺失調症人類受試者之至少一種負性症狀的方法中使用，其中該方法包括將治療有效量的組成物口服投與受試者。具體例中，將組成物調配成口服遞送用且治療有效量為約 1 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。具體例中，治療有效量為約 10 mg 至約 64 mg、約 20 mg 至約 64 mg 或約 30 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。具體例中，治療有效量為約 8 mg、約 16 mg、約 32 mg 或約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0009】 另一方面，本揭示內容提供治療非思覺失調症人類受試者之至少一種負性症狀的方法，其中該方法包括將治療有效量的化合物 I，或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體投與受試者。具體例中，該方法包括口服投與約 1 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。具體例中，化合物 I 每日總劑量為約 10 mg 至約 64 mg、約 20 mg 至約 64 mg 或約 30 mg 至約 64 mg。具體例中，化合物 I 每日總劑量為約 8 mg、約 16 mg、約 32 mg 或約 64 mg。

【0010】 在本揭示內容的兩方面，預治療的負性症狀為原發性負性症狀而不是繼發性負性症狀。具體例中，原發性負性症狀係選自由下列者所組成之群組：情感遲鈍、失語症、無動機、快感缺乏及無社會性。具體例中，原發性負性症狀係選自由下列者所組成之群組：情感遲鈍、情感退縮、關係不佳、被動/冷漠社交退縮、抽象思維困難、缺乏自發性和滔滔不絕的談話、及刻板思維。

【0011】 本揭示內容的任一上述方面的一些具體例中，非思覺失調症患者經診斷患有精神障礙或神經病狀。具體例中，精神障礙或神經病狀係選自由下列者所組成之群組：失智症、額顳葉失智症(FTD)、阿滋海默症、泛自閉症障礙(ASD)、雙極性障礙(BPD)、重度憂鬱症(MDD)、邊緣性人格障礙、帕金森氏症、顳葉癲癇、腦血管病變後(CVA)、創傷性腦損傷(TBI)、腦創傷後症候群、輕度至中度智能遲緩、病毒性腦炎及藥物成癮。具體例中，該障礙或病狀為 FTD 或阿滋海默症。具體例中，該障礙或病狀為 MDD 或 BPD。具體例中，該障礙或病狀為帕金森氏症。

【0012】 本揭示內容任一上述方面的一些具體例中，在足夠長的第一治療期將化合物 I 或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體投與受試者而達到至少一種負性症狀的改善。具體例中，第一治療期為至少 2 星期、至少 4 星期、至少 6 星期、至少 8 星期、至少 10 星期或至少 12 星期。

【0013】 本揭示內容任一上述方面的一些具體例中，如果受試者在第一治療期期間經歷至少一種負性症狀的改善，則在至少 12 星期、至少 24 星期、至少 48 星期或直至受試者經判定從負性症狀緩解的第二治療期繼續投與治療有效量的化合物 I 或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體。

【0014】 本揭示內容任一上述方面的一些具體例中，在早上或晚上按單劑量投與化合物 I 或其藥學上可接

受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體。具體例中，化合物 I 或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體在飯前至少 2 小時給藥。

【0015】 本揭示內容任一上述方面的一些具體例中，將化合物 I 的同素異形體投與受試者。具體例中，該同素異形體稱為(A)型化合物(I)· HCl· 2H₂O(本文中亦稱為(A)型)及具有國際專利申請案 PCT/US2015/062985(公開為 WO 2016/089766)及美國專利申請案 US 14/954,264 (公開為 US 2016-0152597 A1)所描述的特徵，兩案各於 2015 年 11 月 30 日提交，其內容係以引用方式全部併入本文。

【0016】 本揭示內容的任一上述方面的一些具體例中，將化合物 I 或同素異形體(A)型作為醫藥組成物的一部分而給藥，而該組成物包括將約 1 mg 至約 64 mg 劑量的製劑投與人時提供低於 50 ng/mL 之化合物(I)或同素異形體(A)型最大血漿濃度(C_{max})的釋放改良劑。具體例中，醫藥組成物提供低於 10.0 ng/mL、低於 5.0 ng/mL、低於 4.5 ng/mL、低於 4.0 ng/mL、低於 3.5 ng/mL、低於 3.0 ng/mL、低於 2.5 ng/mL、低於 2.0 ng/mL、低於 1.5 ng/mL 或低於 1.0 ng/mL 之 BFB-520 代謝物的最大血漿濃度(C_{max})及低於 40 hr*ng/mL、低於 35 hr*ng/mL、低於 30 hr*ng/mL、低於 25 hr*ng/mL、低於 20 hr*ng/mL、低於 15 hr*ng/mL 或低於 10 hr*ng/mL 之 BFB-520 的曲線下面積(AUC)。

【0017】 本揭示內容的任一上述方面的一些具體例中，人類受試者年齡至少是 18 歲，而本揭示內容任一上述

方面的其他具體例中，人類受試者年齡在 18 歲以下。

【0018】 本揭示內容任一上述方面的一些具體例中，該人類受試者先前從未接受抗精神病藥物治療。本揭示內容任一上述方面的其他具體例中，人類受試者由於經歷不足的反應及/或不能忍受副作用而已停止抗精神病藥物的先前治療。

【圖式簡單說明】

【0019】 與附圖一起研讀時，將更瞭解本公開之前述發明內容以及下列的詳細說明。

【0020】 第 1 圖是顯示經 12 星期以每日劑量的安慰劑(實線)、32 mg MIN-101(長虛線)或 64 mg MIN-101(短虛線)而治療的五邊形模型(pentagonal model)的正性及負性症狀量表(PANSS)的負性次級量表得分中相對於基線的平均變化(y-軸)圖。

【0021】 第 2 圖是顯示經 12 星期以每日劑量的安慰劑(實線)、32 mg MIN-101(長虛線)或 64 mg MIN-101(短虛線)而治療的 PANSS 3 因素負性症狀分量表中相對於基線的平均變化圖。

【0022】 第 3 圖是顯示經 12 星期以每日劑量的安慰劑(實線)、32 mg MIN-101(長虛線)或 64 mg MIN-101(短虛線)而治療的 BNSS 總得分中相對於基線的平均變化(Y 軸)圖。

【0023】 第 4 圖是(A)型化合物(I)· HCl· 2H₂O 的粉末 X-射線繞射圖。

【0024】 第 5 圖是(A)型化合物(I)· HCl· 2H₂O 的 IR 光譜。

【0025】 第 6 圖是(A)型化合物(I)· HCl· 2H₂O 的 ¹H-NMR 光譜。

【0026】 第 7 圖是(A)型化合物(I)· HCl· 2H₂O 的 ¹³C-NMR 光譜。

【實施方式】

【0027】 如下列實施例所述，顯示 32 mg 及 64 mg 的化合物 I 每日劑量相較於安慰劑在思覺失調症患者的負性症狀上產生統計學上顯著的改善。基於這些數據及化合物 I 拮抗 σ_2 活性的事實，本揭示內容預料將在非思覺失調症人類受試者中達到類似之負性症狀的改善。本文所使用，非思覺失調症受試者意指該受試者展現至少一種負性症狀，但是尚未被診斷患有思覺失調症。

【0028】 因此，本揭示內容的目的是提供治療非思覺失調症人類受試者之至少一種負性症狀的方法，而該方法包括將治療有效量的包括化合物 I 或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體的組成物投與受試者。

【0029】 本揭示內容的目的也提供包括化合物 I 或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體的組成物，經由包括將治療有效量之該組成物投與受試者的方法而使用於治療非思覺失調症人類受試者之至少一種負性症狀。

【0030】 本揭示內容的進一步目的為採用本公開的

組成物及方法來治療經診斷患有精神障礙或神經病狀之人類非思覺失調症受試者的至少一種負性症狀。

【0031】 具體例中，負性症狀為負性症狀的 5 個主要次領域之一：情感遲鈍、失語症、無動機、快感缺乏及無社會性。以下說明各次領域的核心特徵。

【0032】 情感遲鈍(情感淡漠、表達遲鈍)的特徵是減少情感表達的強度及範圍，而情感表達的表現為通過聲音及非語言方式的溝通，包括語調(韻律)、面部表情、手勢和身體動作。

【0033】 失語症(言語貧乏)的特徵是言語量減少，自發言語減少及流利會話喪失。

【0034】 無動機(喪失意願)的特徵是目標導向的行為像工作、學習、運動、個人衛生和日常任務的啟動及維持的不足，尤其是當需要努力(認知或身體)及有意義的組織時，以及從事此種活動的慾望不足。這個次領域與冷漠及缺乏能量有關。

【0035】 快感缺乏(體驗或預想樂趣的能力降低)的特點是期待回報、娛樂或其他愉快的體驗("想要")比欣賞("喜歡")經驗本身(消費快感缺失)更明顯及持續受損(預期快感缺失)。

【0036】 無社會性(社交退縮)的特徵是減少了與他人社會互動的興趣、動機及欣賞，像家庭及朋友，獨立於任何身體的問題而喪失對親密關係(性)的興趣，對於一個孩子來說，可包括喪失與其他小孩玩耍的興趣。

【0037】 除非另有指明，本文所使用術語"治療(treat)"、"治療(treating)"、"治療(treatment)"等，應包含為了改善負性症狀的目的而管理及照顧非思覺失調症受試者，及包含以足夠的量及治療期給藥化合物 I 而防止一種或多種負性症狀的發作、降低一種或多種負性症狀的頻率、強度或嚴重性、延遲或避免額外負性症狀的發展，或這些治療目的的任何組合。具體例中，經由比較基礎線(如，用化合物 I 治療前)與至少一個治療期後之受試者的負性症狀嚴重性而評估用化合物 I 治療的效果。具體例中，治療期為至少 1 星期、至少 2 星期、至少 4 星期、至少 6 星期、至少 8 星期、至少 10 星期或至少 12 星期。

【0038】 本文所使用術語"受試者"及"患者"可相互替代使用，且指任何年齡的人。具體例中，非思覺失調症受試者年齡是 6 歲或以上。一些具體例中，受試者年齡至少是 18、19、20 或 21 歲。非思覺失調症受試者展現一種或多種負性症狀，但是不具有思覺失調症的診斷。一些具體例中，非思覺失調症受試者不被診斷患有精神障礙或神經病狀。其他具體例中，非思覺失調症受試者被診斷患有精神障礙或神經病狀。

【0039】 一些具體例中，使用本揭示內容的組成物或方法來治療初次接受抗精神病藥物治療的非思覺失調症受試者。本文所使用，抗精神病藥物為不含有化合物 I 且經監管機構批准用於治療精神病的任何藥物。非典型抗精神病劑的實例包含，但不限於，氟奮乃靜(fluphenazine)、

利培酮 (risperidone)、奧氮平 (olanzapine)、氯氮平 (clozapine)、喹硫平 (quetiapine)、齊拉西酮 (ziprasidone)、阿立哌唑 (aripiprazole)、舍吲哚 (sertindole)、佐替平 (zotepine) 及哌羅匹隆 (perospirone)。

【0040】 其他具體例中，使用本揭示內容的組成物或方法來治療非思覺失調症受試者而該受試者先前接受抗精神病藥物治療但已停止這種治療，如，因為該藥物未提供對受試者之負性症狀的足夠改善及/或因為受試者不能忍受該藥物的副作用。

【0041】 一些具體例中，使用本揭示內容的組成物或方法來治療初次接受抗憂鬱藥物治療的非思覺失調症受試者。本文所使用，抗憂鬱藥物為不含有化合物 I 且經監管機構批准用於治療重鬱症的任何藥物。抗憂鬱藥物的實例包含，但不限於，氟西汀 (fluoxetine)、西酞普蘭 (citalopram)、右旋西酞普蘭 (escitalopram)、文拉法辛 (venlafaxine)、度洛西汀 (duloxetine) 及安非他酮 (bupropion)。

【0042】 其他具體例中，使用本公開組成物或方法來治療非思覺失調症受試者而該受試者先前接受抗憂鬱藥物治療，但已停止這種治療，如，因為該藥物未提供對受試者之負性症狀的足夠改善及/或因為受試者不能忍受該藥物的副作用。

【0043】 為本文所包含之公開的目的，應瞭解術語"負性症狀"或"多個負性症狀"包含通常與思覺失調症相關的原發性負性症狀、PANSS 負性次級量表得分測量的負性

症狀及 BNSS 測量的負性症狀。

【0044】 本揭示內容的方法採用投與受試者治療有效量的化合物 I，或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體。本文所使用，術語"治療有效量"意指相較於基線有效降低至少一種負性症狀的嚴重性至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%或至少 60%的量。可使用任何一般所屬領域接受的測量工具來測量受試者症狀的改善，其包含，但不限於，如本文所述的五邊形模型的 PANSS 負性次級量表得分或簡要負性症狀量表(BNSS)。具體例中，治療有效量在 2 星期、4 星期或 8 星期的治療後導致相對於基線的 PANSS 負性次級量表 $\geq 20\%$ 的降低。

【0045】 在本揭示內容的再另一方面，調配本揭示內容的組成物並以提供實質上相當於本文具體說明的任何口服給藥每日總劑量之化合物 I 劑量的方式投與受試者。熟練技術人員可以很容易地選擇配方及給藥途徑而提供這種功能等同。

【0046】 本公開也提供化合物 I 或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體的用途，用於製造治療非思覺失調症人類受試者之至少一種負性症狀的藥物。例如，該藥物適合口服給藥。例如，該藥物具有治療有效量的化合物 I，其相當於約 1 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0047】 熟練技術人員將瞭解，治療的醫師可以根據預治療患者的健康狀況以及理想的治療結果，在上述指

南中選擇他或她所認為適當的一種劑量和劑量方案。例如，治療的醫師可以選擇比化合物 I 的治療有效量較低的劑量來開始治療並向上調整至目標治療有效劑量。例如，可按單劑量或多劑量投與化合物 I 的每日總劑量。

【0048】 本文所使用，所述約 X 值至約 Y 值之範圍的定量表達包含任何 10%高於或低於各 X 及 Y 的值，及亦包含落在 X 及 Y 之間的任何數值。因此，例如，約 32 mg 的劑量包含 30 至 34 mg 間的劑量。

【0049】 除非另有說明，本文所有對化合物 I 的引用包含其所有藥學上可接受的鹽及所有溶劑合物及替代的物理形式。除非另有說明，本文所列的所有劑量均基於化合物 I 之游離鹼的重量，而不是其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物或組成物中的任何賦形劑的重量。再者，除非另有說明，本文所列化合物 I 的所有劑量均為固定劑量 (flat doses)(如，不取決於患者重量)。

【0050】 根據本揭示內容的治療給藥，可採用化合物 I 的游離鹼形式，但較佳是使用藥學上可接受的鹽形式。具體例中，本公開組成物及方法中使用的化合物 I 形式為 2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]哌啶-4-基甲基}-2,3-二氫異吲哚-1-酮單鹽酸鹽二水合物，其具有分子式 $C_{22}H_{23}FN_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ 及分子量 438.92。

【0051】 可使用製備有機分子和官能基團轉化及操控的標準合成方法及製程來合成化合物(I)，包含使用保護基，可從相關的科學文獻或所屬領域標準參考教材中獲

得。雖然不限於任何一種或數種來源，公認的有機合成參考教材包含：Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001;及 Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999。美國專利號 7,166,617 中說明製備化合物(I)的方法。

【0052】 本揭示內容的組成物及方法可採用(A)型化合物(I)。可如國際專利申請案 PCT/US2015/062985(公開為 WO 2016/089766)中所說明來製備包括(A)型化合物(I)的醫藥組成物。

【0053】 具體例中，也可在治療給藥上使用與藥學上可接受的酸所成之化合物 I 之替代鹽類，例如衍生自官能游離鹼及酸類的鹽，而酸類包含，但不限於，棕櫚酸、氫溴酸、磷酸、乙酸、富馬酸、馬來酸、水楊酸、檸檬酸、草酸、乳酸、蘋果酸、甲烷磺酸及對甲苯磺酸。

【0054】 本文說明的化合物 I 或其藥學上可接受的衍生物的所有溶劑合物及所有替代的物理形式，其包含，但不限於，替代的結晶形式、非晶質形式及同素異形體，也包含在本揭示內容的範疇內，及本文對式 I 化合物(或化合物 I)的所有引用包含其所有藥學上可接受的鹽，及所有溶劑合物及替代的物理形式。

【0055】 至於治療給藥，可將化合物 I 或其藥學上可接受的鹽，例如，HCl 鹽，以純的形式投與，但較佳為調

配成任何適當之藥學上可接受及有效之組成物而在體內提供有效水平的活性成分。

【0056】 關於化合物或組成物，本文所使用術語"藥學上可接受的"意指能增加或加強化合物在受試者體內的溶解性或可用性的化合物或組成物的形式，而用於促進或加強化合物或組成物的生物可用性。具體例中，本揭示內容在此也包含本文所述之化合物及組成物之藥學上可接受的水合物、溶劑合物、立體異構物或非晶質固體。例如，術語"藥學上可接受的鹽"是描述一種或多種本文組成物的鹽形式而其存在是用以增加化合物的溶解性，例如，在患者胃腸道的胃液中，以促進化合物及/或組成物的溶解和生物可用性。具體例中，藥學上可接受的鹽包含衍生自藥學上可接受的無機或有機鹼及酸的鹽。在製藥領域中廣為人知的許多其他酸類中，適合的鹽包含衍生自鹼金屬諸如鉀及鈉，鹼土金屬諸如鈣、鎂及鋁之鹽類。鈉鹽及鉀鹽是本揭示內容所涵蓋組成物所含有的羧酸中和鹽及游離酸磷酸鹽的特別優選。術語"鹽"應指符合本揭示內容所涵蓋化合物之用途的任何鹽。在化合物係使用於藥物適應症的情況，包含治療憂鬱症，術語"鹽"應指藥學上可接受的鹽，符合化合物作為藥劑的用途。

【0057】 本文所使用術語"藥學上可接受的衍生物"或"衍生物"說明任何藥學上可接受的前藥形式(諸如酯或醚或其他前藥基團)，在投與患者時，直接或間接提供本化合物或本化合物的活性代謝物。

【0058】 如以上所述，組成物包含在組成物中的化合物之藥學上可接受的鹽。其他具體例中，使用於製備上述化合物之藥學上可接受的酸加成鹽的酸為形成無毒性酸加成鹽的那些酸，而無毒性酸加成鹽含有藥理上可接受之陰離子的鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]等鹽類。

【0059】 具體例中，組成物包括本化合物之鹼加成鹽。可用來作為製備本化合物藥學上可接受之鹼鹽之試劑的化學鹼類本質上是酸性的，而與這種化合物形成無毒的鹼鹽。這種無毒的鹼鹽包含，但不限於，那些衍生自這種藥理上可接受的陽離子諸如鹼金屬陽離子(如，鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(如，鈣及鎂)、銨或水溶性胺加成鹽諸如N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)，及低級烷醇銨(lower alkanolammonium)及其他藥學上可接受的有機胺之鹼鹽，等。

【0060】 本文所使用術語藥學上可接受的鹽或複合物意指保有親體化合物之所需生物活性及，如果有，呈現最小的不良毒理效應的鹽或複合物(如，溶劑合物、同素異形體)。這種鹽的非限制實例為(a)與無機酸(例如，鹽酸、

氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)所形成的酸加成鹽，及與有機酸諸如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、單寧酸、撲酸、海藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、萘二磺酸及聚半乳糖醛酸所形成的鹽；(b) 與多價金屬陽離子諸如鋅、鈣、銻、鋇、鎂、鋁、銅、鈷、鎳、鎘、鈉、鉀等所形成的鹼加成鹽，或與有機陽離子 N,N-二甲基乙二胺、鉍或乙二胺所形成的鹼加成鹽；或(c) (a)及(b)的組合；如，單寧酸鋅鹽等。

【0061】 修改化合物可影響活性物種的溶解性、生物可用性及代謝率，因此提供對活性物種的傳遞控制。再者，修改可影響化合物的抗焦慮活性，在一些實例中增加了超過親體化合物的活性。可根據本文涵蓋的方法或其他所屬領域熟練技術人員習知的方法來製備衍生物並測試其活性而很容易地評估。

【0062】 具體例中，可按慣用的方式使用一種或多種藥學上可接受的載體來調配組成物及也可以控制釋放製劑給藥。可這些醫藥組成物中使用的藥學上可接受的載體包含，但不限於，離子交換劑、礬土、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白諸如人血清白蛋白、緩衝物質諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、矽酸膠、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯烷酮、纖維素系物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二

醇及羊毛脂。

【0063】 本文涵蓋的組成物可口服給藥。其他具體例中，組成物可腸外給藥，經由吸入噴霧劑、局部、直腸、鼻、口腔、陰道或通過植入型藥盒。本文所使用術語"腸外"包含皮下、經皮、靜脈、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。熟練技術人員應瞭解，考慮到本文所涵蓋的具體例，可基於選定的給藥途徑而向上或向下調整活性成分或成分(如，式 I 化合物)的劑量。再者，應瞭解，對於任何選定的劑型，活性成分的劑量是可最優化的，可經由使用本文所述方法或所屬領域習知的方法來評估抗焦慮化合物的功效而實現。

【0064】 本文所述醫藥組成物可按任何可接受的口服劑型來口服給藥，包含，但不限於，膠囊、錠劑、水性懸浮液或水溶液。在口服用錠劑的情況，普遍使用的載體包含乳糖及玉米澱粉。具體例中，也添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。於膠囊形式的口服給藥，適用的稀釋劑包含乳糖及/或乾燥玉米澱粉作為 2 個非限制實例。當口服使用需要水性懸浮液時，則將活性成分與乳化劑及懸浮劑相結合。如需要，也可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0065】 本揭示內容涵蓋的醫藥組成物也可經由鼻噴霧劑及吸入劑而給藥。可根據藥物製劑領域熟知的技術來製備這種組成物且可製備成鹽水溶液，採用苯甲醇或其他適當的防腐劑、加強生物可用性的吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他慣用的助溶劑或分散劑。

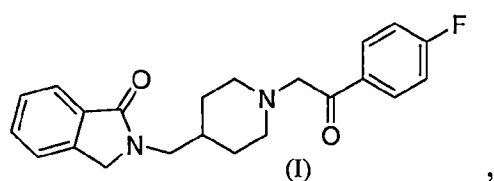
【0066】 具體例中，獨立於指明用於治療精神障礙或神經病狀的任何其他藥物而投與治療有效量的化合物 I。

【0067】 另一個具體例中，將治療有效量的化合物 I 與一種或多種其他藥物配合而給藥來治療共病醫療病狀，包含精神障礙或神經病狀。這種其他藥物可按所屬領域習知的形式或劑量給藥或共同給藥，或替代地，如上述用於化合物 I 之給藥。其他藥物可在所需治療期間，在化合物 I 之前、之後或同時給藥。

(示例性具體例)

【0068】 本公開包含，但不限於，下列具體例。

【0069】 具體例 1：包括式 I 化合物(化合物 I)；



或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體，在治療非思覺失調症人類受試者之至少一種負性症狀的方法中使用的組成物，其中該方法包括將治療有效量的組成物口服投與受試者，其中該治療有效量為約 1 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0070】 具體例 2：具體例 1 的組成物，其中治療有效量為約 10 mg 至約 64 mg、約 20 mg 至約 64 mg 或約 30 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0071】 具體例 3：具體例 2 的組成物，其中治療有效量為 30 mg 至 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0072】 具體例 4：具體例 1 的組成物，其中治療有效量為約 8 mg、約 16 mg、約 32 mg 或約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0073】 具體例 5：具體例 4 的組成物，其中治療有效量為 32 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0074】 具體例 6：具體例 4 的組成物，其中治療有效量為 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0075】 具體例 7：治療非思覺失調症人類受試者之至少一種負性症狀的方法，其中該方法包括將治療有效量的化合物 I，或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體口服投與受試者，其中治療有效量為約 1 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0076】 具體例 8：具體例 7 的方法，其中化合物 I 每日總劑量為約 10 mg 至約 64 mg、約 20 mg 至約 64 mg 或約 30 mg 至約 64 mg。

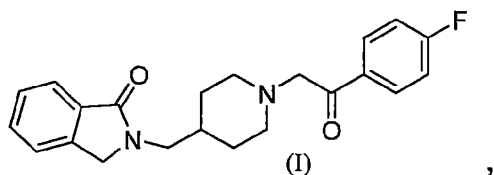
【0077】 具體例 9：具體例 8 的方法，其中治療有效量為 30 mg 至 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0078】 具體例 10：具體例 7 的方法，其中化合物 I 每日總劑量為約 8 mg、約 16 mg、約 32 mg 或約 64 mg。

【0079】 具體例 11：具體例 10 的方法，其中治療有效量為 32 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0080】 具體例 12：具體例 10 的方法，其中治療有效量為 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0081】 具體例 13：式 I 化合物(化合物 I)；



或其藥學上可接受的鹽、水合物、溶劑合物或同素異形體的用途，用於製造治療非思覺失調症人類受試者之至少一種負性症狀的藥物，其中該方法包括將治療有效量的組成物口服投與受試者，其中治療有效量為約 1 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0082】 具體例 14：具體例 13 的用途，其中治療有效量為約 10 mg 至約 64 mg、約 20 mg 至約 64 mg 或約 30 mg 至約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0083】 具體例 15：具體例 13 的用途，其中治療有效量為 30 mg 至 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0084】 具體例 16：具體例 13 的用途，其中治療有效量為約 8 mg、約 16 mg、約 32 mg 或約 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0085】 具體例 17：具體例 16 的用途，其中治療有效量為 32 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0086】 具體例 18：具體例 16 的用途，其中治療有效量為 64 mg 的化合物 I 每日總劑量。

【0087】 具體例 19：任何一個具體例 1 至 18 的組成物、方法或用途，其中該負性症狀係選自由下列者所組成之群組：情感遲鈍、失語症、無動機、快感缺乏及無社會性。

【0088】 具體例 20：任何一個具體例 1 至 18 的組成物、方法或用途，其中該負性症狀係選自由下列者所組成之群組：情感遲鈍、情感退縮、關係不佳、被動/冷漠社交退縮、抽象思維困難、缺乏自發性及滔滔不絕的談話，及刻板思維。

【0089】 具體例 21：任何一個具體例 1 至 20 的組成物、方法或用途，其中非思覺失調症患者經診斷患有精神障礙或神經病狀。

【0090】 具體例 22：具體例 21 的組成物、方法或用途，其中該精神障礙或神經病狀係選自由下列者所組成之群組：失智症、額顳葉失智症(FTD)、阿滋海默症、泛自閉症障礙(ASD)、雙極性障礙(BPD)、重度憂鬱症(MDD)、帕金森氏症、顳葉癲癇、腦血管病變後(CVA)、創傷性腦損傷(TBI)、腦創傷後症候群、輕度至中度智能遲緩、病毒性腦炎及藥物成癮。

【0091】 具體例 23：具體例 22 的組成物、方法或用途，其中該精神障礙或神經病狀為 FTD 或阿滋海默症。

【0092】 具體例 24：具體例 22 的組成物、方法或用途，其中該精神障礙或神經病狀為 MDD 或 BPD。

【0093】 具體例 25：具體例 22 的組成物、方法或用途，其中該精神障礙或神經病狀為帕金森氏症。

【0094】 具體例 26：任何一個具體例 1 至 25 的組成物、方法或用途，其中在至少 2 星期、至少 4 星期、至少 6 星期、至少 8 星期、至少 10 星期或至少 12 星期的第一

治療期將化合物 I 投與受試者。

【0095】 具體例 27：具體例 26 的組成物、方法或用途，其中，如果受試者在第一治療期期間經歷至少一種負性症狀的改善，則在至少 12 星期、至少 24 星期、至少 48 星期或直至受試者經判定從負性症狀緩解的第二治療期繼續投與治療有效量的化合物 I。

【0096】 具體例 28：任何一個具體例 1 至 27 的組成物、方法或用途，其中化合物 I 是以單劑量在早晨空腹的狀態且在飯前至少 2 小時給藥。

【0097】 具體例 29：任何一個具體例 1 至 28 的組成物、方法或用途，其中將化合物 I 的同素異形體(A)型投與受試者。

【0098】 具體例 30：任何一個具體例 1 至 29 的組成物、方法或用途，其中將化合物 I 或化合物 I 的同素異形體(A)型作為醫藥組成物的一部分而給藥，而該組成物包括將約 1 mg 至約 64 mg 劑量的製劑投與人類時提供低於 50 ng/mL 之化合物(I)最大血漿濃度(C_{max})的釋放改良劑。

【0099】 具體例 31：任何一個具體例 29 至 30 的組成物、方法或用途，其中該醫藥組成物提供低於 5.0 ng/mL、低於 4.5 ng/mL、低於 4.0 ng/mL、低於 3.5 ng/mL、低於 3.0 ng/mL、低於 2.5 ng/mL、低於 2.0 ng/mL、低於 1.5 ng/mL 或低於 1.0 ng/mL 之 BFB-520 代謝物的最大血漿濃度(C_{max})及低於 40 hr*ng/mL、低於 35 hr*ng/mL、低於 30 hr*ng/mL、低於 25 hr*ng/mL、低於 20 hr*ng/mL、低於 15

hr*ng/mL 或低於 10 hr*ng/mL 之 BFB-520 的曲線下面積 (AUC)。

【0100】 具體例 32：任何一個具體例 1 至 31 的組成物、方法或用途，其中非思覺失調症受試者先前尚未接受抗精神病藥物治療。

【0101】 具體例 33：任何一個具體例 1 至 31 的組成物、方法或用途，其中該非思覺失調症受試者由於經歷不足的反应及/或不能忍受副作用而已停止抗精神病藥物的先前治療。

【0102】 具體例 34：任何一個具體例 1 至 33 的組成物、方法或用途，其中該非思覺失調症受試者先前尚未接受抗憂鬱藥物治療。

【0103】 具體例 35：任何一個具體例 1 至 33 的組成物、方法或用途，其中該非思覺失調症受試者由於經歷不足的反应及/或不能忍受副作用而已停止抗憂鬱藥物的先前治療。

【0104】 具體例 36：任何一個具體例 1 至 35 的組成物、方法或用途，其中所投與之化合物 I 的形式為 2-{1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]哌啶-4-基甲基}-2,3-二氫異吲哚-1-酮單鹽酸鹽二水合物。

【0105】 具體例 37：任何一個具體例 1 至 36 的組成物、方法或用途，其中以單劑量投與化合物 I 每日總劑量。

【0106】 具體例 38：任何一個具體例 1 至 36 的組成物、方法或用途，其中以多劑量投與化合物 I 每日總劑量，

如，每日 2 次或每日 3 或 4 次。

正性及負性症狀量表(PANSS)

【0107】 以下為實施例中所描述在臨床研究中使用的正性及負性症狀量表(PANSS)的說明。

正性及負性症狀量表(PANSS)評級標準

一般評級指示

採用從這個評估程序收集的資料來進行 PANSS 評級。30 個項目各有一個特定的定義，以及所有七個評分點的詳細錨定標準。這七點代表精神病理學的增加級別，如下所示：

- 1 - 無
- 2 - 輕微
- 3 - 輕度
- 4 - 中度
- 5 - 中重度
- 6 - 重度
- 7 - 極嚴重

在分配評級時，首先考慮項目是否完全存在，按其定義來判斷。如果該項目是不存在的，它的得分為 1，而如果它是存在的，必須參考錨固點的特定標準來確定其嚴重程度。即使患者符合低分標準，也總是分配最高適用的評分點。因此在判斷嚴重程度時，評分者必須利用整體的角度決定最佳描繪患者的功能和速率特徵的錨固點，無論是否所有說明的元素都是觀察到的。

2 至 7 的評分點對應症狀嚴重性的遞增程度：

- 評級 2(輕微)指示有疑問或微妙或可疑的病理，或它也可能暗示在正常範圍的最末端。
- 3 級(輕度)是指症狀確定存在但不明顯且對日常運作影響不大。
- 4 級(中度)症狀的特徵為，雖然代表嚴重的問題，但是只偶爾發生或只有中等程度地干擾日常生活。
- 5 級(中重度)指示顯著的表現，明顯影響一個人的運作，但並非全部是強烈的，通常可以隨意克制。
- 6 級(嚴重)表示經常存在的嚴重病理，顯示對人的生活有高度破壞性，並且經常需要直接監管。
- 7 級(極嚴重)意指最嚴重的精神病理學程度，這種表現極大地干擾了大部分或所有主要的生活功能，通常需要在許多方面密切監管和協助。

每個項目都按本手冊所提供的定義和標準之協商下來評級。經由圈選各維度後的數目而在 PANSS 評分表背面呈現評級。

PANSS 評分表

		無	輕微	輕度	中度	中重度	重度	極嚴重
--	--	---	----	----	----	-----	----	-----

P1	妄想	1	2	3	4	5	6	7
P2	思考欠組織	1	2	3	4	5	6	7
P3	幻覺行為	1	2	3	4	5	6	7
P4	激動	1	2	3	4	5	6	7
P5	自大	1	2	3	4	5	6	7
P6	多疑/迫害妄想	1	2	3	4	5	6	7
P7	敵意	1	2	3	4	5	6	7

N1	情感遲鈍	1	2	3	4	5	6	7
N2	情感退縮	1	2	3	4	5	6	7
N3	關係不佳	1	2	3	4	5	6	7
N4	被動/冷漠社交退縮	1	2	3	4	5	6	7
N5	抽象思維困難	1	2	3	4	5	6	7
N6	缺乏自發性&滔滔 不絕的談話	1	2	3	4	5	6	7
N7	刻板思維	1	2	3	4	5	6	7

G1	軀體關注	1	2	3	4	5	6	7
G2	焦慮	1	2	3	4	5	6	7
G3	罪惡感	1	2	3	4	5	6	7
G4	緊張	1	2	3	4	5	6	7
G5	作態及姿勢化	1	2	3	4	5	6	7
G6	憂鬱	1	2	3	4	5	6	7
G7	運動遲緩	1	2	3	4	5	6	7
G8	不合作	1	2	3	4	5	6	7

G9	不尋常的思想內容	1	2	3	4	5	6	7
G10	迷向	1	2	3	4	5	6	7
G11	注意力不足	1	2	3	4	5	6	7
G12	缺乏判斷力和見解	1	2	3	4	5	6	7
G13	意志紊亂	1	2	3	4	5	6	7
G14	衝動控制不良	1	2	3	4	5	6	7
G15	成見	1	2	3	4	5	6	7
G16	積極的社會迴避	1	2	3	4	5	6	7

評分指示

包含在 PANSS 中的 30 個項目中，7 個是正性量表，7 個是負性量表，而剩下的 16 個是一般精神病理量表。這些量表的分數是通過各組件項目的評級匯總而得到的。因此，正性及負性量表的潛在範圍是 7 到 49，一般精神病理量表的範圍是 16 到 112。除了這些量度外，綜合量表是從正性得分中減去負性得分而評分。這將產生從 -42 到 +42 範圍的雙相指數，其實質上是反映一個症候群相對於另一個症候群的優勢程度的差異分數。

正性量表 (P)

P1. 妄想 - 信念是無稽的、不實在的及獨特的。

評級基礎 - 在訪談中表達的思想內容及其對社會關係及行為的影響。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 存在一個或兩個妄想，是模糊的、不明確和不頑強地維持的。妄想不干擾思維、社會關係或行為。
- 4 中度 - 存在五花八門的不良形式、不穩定的妄想或幾個良好形成的妄想，偶爾干擾思維、社會關係或行為。
- 5 中重度 - 存在許多良好形成的妄想，頑強地維持著及偶爾干擾思維、社會關係和行為。
- 6 重度 - 存在一組穩定的妄想，是明確的、可能是系統化的、頑強地維持著及明顯地干擾思維、社會關係和行為。
- 7 極嚴重 - 存在一組穩定的妄想，是高度系統化或數目眾多，及主導患者生活的主要方面。這經常導致不適當的及不負責任的行為，甚至可能危及患者或其他人的安全。

P2. 思考欠組織 - 混亂的思維過程，特徵為目標導向排序的破壞，如，贅述、聯想散漫、言不及義、嚴重不合邏輯或思維中斷。

評級基礎 - 訪談過程中所觀察到的的認知-語言過程。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 思維是瑣碎的、不及義的或謬誤的。在引導思維朝向目標上有些困難，在壓力下一些聯想的散漫可能明顯。
- 4 中度 - 能夠在簡短及有條理的溝通上集中思維，但處理更複雜的溝通或在輕微壓力下則散漫或不對題。
- 5 中重度 - 即使在沒有壓力下，一般在組織思維上有困難，如經由頻繁的不對題、脫節或聯想散漫而證明。
- 6 重度 - 思維嚴重脫軌及內部不一致，造成嚴重不對題及思維過程的破壞，幾乎不斷發生。
- 7 極嚴重 - 思維被破壞到患者是語無倫次的地步。有明顯的聯想散漫，導致溝通完全失敗，如，"語詞雜亂"或緘默。

P3. 幻覺行為 - 指明非外界刺激產生之知覺的口頭報告或行為。這些可能發生在聽覺，視覺，嗅覺或軀體領域。

評級基礎 - 訪談過程中的口頭報告和身體表現以及經由基層醫護人員或家屬的行為報告。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 一個或兩個明確形成但不常發生的幻覺，或其

他一些不導致思維和行為扭曲的模糊異常知覺。

- 4 中度 - 幻覺經常發生但不連續，只影響了一小部分患者的思維和行為。
- 5 中重度 - 幻覺經常發生，可能涉及一個以上的感官種類，並傾向於扭曲思維及/或破壞行為。患者可能對這些經驗有妄想性解釋並在情緒上回應，有時，也在言語上回應。
- 6 重度 - 幻覺幾乎持續的存在，造成思想和行為的重大破壞。患者當這些是真實的知覺而對待，且由於對這些的頻繁情緒和言語反應而阻礙了功能。
- 7 極嚴重 - 患者幾乎完全專注於幻覺，這無形中主導思想和行為。幻覺提供一個嚴厲的解釋而招致言語及行為反應，包含服從命令性幻覺。

P4. 激動 - 如表現在加速運動行為的活動過度，對刺激回應的提高，過度警覺或過度情緒不穩。

評級基礎 - 訪談過程中的行為表現以及經由基層醫護人員或家屬的行為報告。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 在整個訪談中傾向於稍微地激動、過度警覺或輕微過度喚起，但沒有明顯的激動發作或明顯的情緒不穩。言語可能略有壓力。

- 4 中度 - 訪談中激動或過度喚起清楚地顯而易見，影響言語和一般的移動性，或零星發生意外的爆發。
- 5 中重度 - 觀察到明顯的過度活動或頻繁的活動能力爆發，使患者在任何特定時間內靜坐超過幾分鐘都很困難。
- 6 重度 - 明顯的激動支配訪談，限定了注意力，並在一定程度上影響個人功能如飲食或睡眠。
- 7 極嚴重 - 明顯的激動嚴重干擾了飲食和睡眠且造成人際互動幾乎是不可能的。言語和活動能力的加速可能導致語無倫次及疲憊。

P5. 自大 - 誇大的自我觀點和不實在的優越感確信，包括非凡能力、財富、知識、名望、權力和道德正義的妄想。
評級基礎 - 訪談中思想內容的表達及對行為的影響。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 一些誇張或吹噓是顯而易見的，但沒有明確的浮誇妄想。
- 4 中度 - 感覺顯然及不切實際地比別人優越。一些不良形成有關特殊地位或能力的妄想可能存在但未採取行動。
- 5 中重度 - 表達對非凡的能力、地位或權力的明確幻想並影響態度但不在行為。

- 6 重度 - 表達包括一個以上的參數(財富、知識、名望等)之非凡優越感的明顯妄想，尤其是影響互動，並可能採取行動。
- 7 極嚴重 - 由驚人的能力、財富、知識、名望、權力及/或道德聲望等多重妄想支配思維的互動及行為，它們可能展現怪異的品質。

P6. 多疑/迫害妄想 - 不切實際的或誇張的受迫害想法，反映在謹慎和不信任的態度、懷疑性的過度警覺或明顯地妄想別人意圖傷害。

評級基礎 - 訪談中思想內容的表達及對行為的影響。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 顯示出謹慎甚至公然不信任的態度，但只輕微影響思維、互動和行為。
- 4 中度 - 不信任是顯而易見的，並侵入訪談及/或行為，但沒有明顯被害妄想。另外，可能有鬆散形成的被害妄想的跡象，但這些似乎並不影響患者的態度或人際關係。
- 5 中重度 - 患者顯示明顯的不信任，導致人際關係的重大破壞，或者有明確的被害妄想，具有對人際關係及行為的有限影響。
- 6 重度 - 明確的普遍性迫害妄想，可能是系統化的及

嚴重干擾人際關係。

- 7 極嚴重 - 廣泛分佈的系統化被害妄想支配患者的思維、社會關係和行為。

P7. 敵意 - 憤怒及不滿的言語和非言語表達，包括諷刺、被動的攻擊行為、辱罵和喜好攻擊。

評級基礎 - 訪談過程中所觀察到的人際行為及經由基層醫護人員或家屬的報告。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 間接或克制的憤怒溝通，如諷刺、不敬、敵對的表達和偶爾的易怒。
- 4 中度 - 表現出公然的敵對態度，顯示頻繁的易怒及憤怒或不滿的直接表達。
- 5 中重度 - 患者高度易怒，偶爾會口頭辱罵或威脅。
- 6 重度 - 不合作、辱罵或威脅明顯影響訪談及嚴重影響社會關係。患者對人可能是暴力及破壞但不是身體攻擊。
- 7 極嚴重 - 明顯的憤怒導致極端不合作，排除其他的互動，或發作對他人的身體攻擊。

負性量表 (N)

N1. 情感遲鈍 - 以減少的面部表情、情緒調節及溝通的姿態為特徵的情緒反應減弱。

評級基礎 - 訪談過程中觀察到情感語調和情緒反應的身體表現。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 面部表情和溝通姿態的變化似乎生硬、強迫、矯揉造作或缺乏調節。
- 4 中度 - 縮小範圍的面部表情及很少的表達姿態而造成遲鈍的外表。
- 5 中重度 - 情感通常是"單調的"，只是面部表情偶爾變化，缺乏溝通的姿態。
- 6 重度 - 大部分時間表現明顯的單調及情感的缺乏。可能有未調節的極端情感放出，如激動、憤怒或不適當的無節制笑聲。
- 7 極嚴重 - 面部表情的變化及明顯的溝通姿態實際上是不存在的。患者似乎總是顯示出貧瘠或"僵硬"的表情。

N2. 情感退縮 - 缺乏對生活事件的興趣、參與及情感承諾。

評級基礎 - 來自基層醫護人員或家屬的功能報告及訪談過程中觀察到的人際行為。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 通常缺乏主動性及偶爾可能顯示對周圍事件的興趣缺乏。
- 4 中度 - 患者通常在情感上遠離環境及其挑戰，但在鼓勵下，可以參與。
- 5 中重度 - 患者顯然情感上與環境中的人及事分離，抗拒一切參與的努力。患者表現隔閡、溫順及無目的，但可以參與至少簡短及傾向個人需要的溝通，有時要加上協助。
- 6 重度 - 興趣和情感承諾的明顯不足導致與他人的有限對話及個人功能的頻繁忽視，而患者需要監督。
- 7 極嚴重 - 因為深刻的缺乏興趣及情感承諾的結果，患者幾乎完全地退縮、沉默寡言及忽視個人的需要。

N3. 關係不佳 - 缺乏人際同理心、談話的開放性及親密感、對訪談員的興趣或參與。這經由人際的疏離及減少的語言及非語言溝通而顯然可見。

評級基礎 - 訪談過程中的人際行為。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 對話的特徵是生硬的、緊繃或矯揉造作的語調。它可能缺乏情感的深度或傾向於保持在客觀

的、知識性層面。

- 4 中度 - 患者通常是冷漠，人際距離很明顯。患者可能機械地回答問題，行為無聊或表達不感興趣。
- 5 中重度 - 清楚的無參與感及明顯地阻礙訪談的產生率。患者可能傾向避免眼睛或面部的接觸。
- 6 重度 - 患者高度冷漠，人際距離顯著。答案是敷衍的，只有少許非語言的參與顯示。經常回避眼睛和面部的接觸。
- 7 極嚴重 - 患者完全不參與訪談員。採訪過程中患者表現完全無動於衷及堅持地避免言語和非言語的互動。

N4. 被動/冷漠社交退縮 - 由於被動、冷漠、無能或無意願而減弱在社會互動中的興趣和主動性。這導致人際參與的減少且忽視活動或日常生活。

評級基礎 - 來自基層醫護人員或家屬的社會行為報告。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 偶爾顯示在社會活動中的興趣但主動性不佳。通常只有別人先接觸時才會與他們交往。
- 4 中度 - 被動地去參與社會活動，但以沒興趣或死板的方式。傾向於退縮至次要地位。
- 5 中重度 - 只有被動參與少數活動並顯示幾乎沒有興

趣或主動性。一般很少和別人在一起。

- 6 重度 - 傾向於冷漠及孤立，很少參加社會活動及偶爾忽視個人需求。很少有自發的社會接觸。
- 7 極嚴重 - 極度地冷漠、社交孤立及個人怠慢。

N5. 抽象思維困難 - 使用抽象符號思維方式的障礙，經由在解決問題的任務中之分類、形成歸納及越過具體的或自我中心的思維而進行的困難度所證明。

評級基礎 - 對相似性及諺語解釋之問題的回答，及訪談過程中使用具體對抽象的模式。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 傾向於給更難的諺語提供文字的或個性化的解釋，並且可能對相當抽象的或遠端相關的概念有一些問題。
- 4 中度 - 經常使用具體模式。對大多數諺語和某些類別有困難。傾向於經由功能方面及顯著的特徵而分心。
- 5 中重度 - 主要以具體的方式進行交往，對大多數諺語及許多類別表現出困難。
- 6 重度 - 不能理解任何諺語或比喻表達的抽象意義，只能對最簡單的相似性制定分類。思維是空洞的或鎖定在功能方面、顯著特徵及特異解釋。

- 7 極嚴重 - 只能用具體的思維方式。不能理解諺語、常用的隱喻或明喻，及簡單的分類。即使是突出及功能特性也不能作為分類的基礎。這種評級可能適用於那些由於明顯認知障礙而一點也不能與訪談員互動的人。

N6. 缺乏自發性及滔滔不絕的談話 - 與冷漠、無意願、防禦性或認知缺陷有關連的溝通正常流量的減少。這表現在言語互動過程中流動性和產生率的降低。

評級基礎 - 訪談過程中觀察到的認知言語過程。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 談話顯示不多的主動性。患者的回答傾向短暫的及未修飾的，需要訪談員的直接及引導的問題。
- 4 中度 - 談話缺乏自由流暢，顯得不平順或停頓。經常需要引導問題來引起足夠的反應並進行交談。
- 5 中重度 - 患者表現出明顯的缺乏自發性和開放性，只用一兩句簡短的句子回答訪談員的問題。
- 6 重度 - 患者的回答大部分限於幾個字或短句而意圖避免或縮短溝通。(如，"我不知道"，"我不能隨便說")。結果談話嚴重受損，而訪談是非常徒勞的。
- 7 極嚴重 - 言語輸出僅限於最多是偶爾的說話，使談話不可能。

N7. 刻板思維 - 降低的流動性、自發性及思維的靈活性，體現在剛硬的、重複的或貧瘠的思想內容。

評級基礎 - 訪談中觀察到的認知言語過程。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 在態度或信念上顯示出的一些剛硬。患者可能拒絕考慮替代的狀態或難以從一個想法轉到另一個。
- 4 中度 - 談話圍繞著反復出現的主題，導致難以轉換到新話題。
- 5 中重度 - 思維僵化及重複到儘管訪談員的努力，對話僅限於兩或三個主導話題的程度。
- 6 重度 - 不加克制的要求、陳述、想法或問題的重複，嚴重損害談話。
- 7 極嚴重 - 思維、行為和對話是由固定的想法或有限的語詞的不斷重複所主導，導致嚴重剛硬、不當及限制患者的溝通。

一般精神病理量表 (G)

G1. 軀體關注 - 身體疾病或故障的身體抱怨或信念。這可能從模糊的病態感到明確的慘重身體疾病妄想。

評級基礎 - 訪談中表達的思想內容。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 明顯關注健康或身體上的故障，但沒有妄想信念且經由安心保證可以減輕過度擔心。
- 4 中度 - 關於健康欠佳或身體的故障的抱怨，但沒有妄想信念，且經由安心保證可以減輕過度擔心。
- 5 中重度 - 患者表示對身體疾病或身體故障的大量或頻繁抱怨，或是患者顯示出一兩個涉及這些主題的明確妄想但不是專注於它們。
- 6 重度 - 患者專注於一個或一些關於身體疾病或器官失調的明確妄想，但情感並沒有完全沉浸在這些主題中，而訪談員可以透過一些努力來轉移他的思維。
- 7 極嚴重 - 大量及頻繁地報告身體妄想，或只有一些悲慘性質的軀體妄想，其完全主導患者的情感或思維。

G2. 焦慮 - 緊張、憂慮、憂懼或不安的主觀體驗，從對現在或將來的過度憂慮到恐慌的感覺。

評級基礎 - 訪談過程中的口頭報告及相應的身體表現。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 表現有些憂慮、過度擔心或主觀的不安，但沒有軀體和行為後果的報告或證明。
- 4 中度 - 患者報告明顯的緊張症狀，反映在輕微的身體表現諸如輕微的手震顫和過度出汗。
- 5 中重度 - 患者報告嚴重的焦慮問題，具有明顯的身體及行為後果，諸如明顯的緊張、注意力不集中、心悸或睡眠不足。
- 6 重度 - 與恐懼、明顯的不安或許多軀體表現有關聯的幾乎持續懼怕的主觀狀態。
- 7 極嚴重 - 患者的生活受到焦慮的嚴重干擾，這種焦慮幾乎是經常存在的，有時會達到恐慌的程度，或者表現在實際的恐慌發作中。

G3. 罪惡感 - 對過去的真实或想像的罪行感到懊悔或自責。

評級基礎 - 訪談過程中的罪惡感口頭報告及對態度及思維的影響。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 提問引發了對小事件的模糊罪惡感或自責，但患者顯然並不過分擔心。

- 4 中度 - 患者對自己生活中真實事件的責任表現明確的關注，但並沒有專注在此，態度和行為基本上沒有受到影響。
- 5 中重度 - 患者表現出強烈的罪惡感，與自我貶低或認為他應受懲罰有關。罪惡感可能具有妄想的基礎，可能是自願自發的，可能是成見及/或憂鬱情緒的來源，並不能容易地經由訪談員而減輕。
- 6 重度 - 有妄想品質的強烈罪惡感想法導致絕望或毫無價值的態度。患者相信他應該受到嚴厲的制裁諸如懲罰。
- 7 極嚴重 - 患者的生活受不可動搖的妄想或罪惡感主導，為此他感到應受到嚴厲的處罰，諸如終身監禁、酷刑或死亡。把別人的問題歸因於自己過去的罪行而可能有相關聯的自殺想法。

G4. 緊張 - 懼怕、焦慮及激動的明顯身體表現，諸如僵硬、震顫、多汗及不安。

評級基礎 - 訪談中所表達的思想內容。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 姿勢和動作顯示輕微的憂懼，諸如輕微的僵硬、偶爾地不安、轉換位置或輕微快速手震顫。
- 4 中度 - 從各種表現顯出的明顯緊張外觀，諸如煩躁

不安的行為、明顯的手震顫、出汗過多或緊張的舉止。

- 5 中重度 - 經由許多表現，諸如緊張的顫抖、多汗及不安，顯而易見明顯的緊張，但訪談中的行為舉止並沒有受到顯著的影響。
- 6 重度 - 明顯的緊張到破壞人際互動的程度。例如患者，可能經常坐立不安、無法長時間靜坐或顯示過度換氣。
- 7 極嚴重 - 恐慌或粗大運動加速的跡象表現明顯的緊張，諸如快速不安的踱步和不能超過一分鐘的坐姿維持，這使得談話不可能持續。

G5. 作態及姿勢化 - 特徵為笨拙、生硬、混亂或怪異的外觀的不自然動作或姿勢。

評級基礎 - 訪談過程中的口頭報告及相應的身體表現。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 動作輕微笨拙或姿勢輕微剛硬。
- 4 中度 - 動作明顯笨拙或不連貫，或短暫時間保持不自然的姿勢。
- 5 中重度 - 偶爾觀察到怪異的儀式或扭曲的姿勢，或長時間持續異常的姿態。
- 6 重度 - 經常充滿怪異的儀式、作態或刻板的動作，

或長時間持續克制的姿勢。

- 7 極嚴重 - 經由幾乎不斷的涉及儀式性的，矯揉造作或刻板的動作，或持續大部分時間的不自然固定姿勢，而嚴重損害功能。

G6. 憂鬱 - 悲傷、沮喪、無助及悲觀的情緒。

評級基礎 - 訪談過程中憂鬱情緒的口頭報告及其對態度及行為的影響。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 只是在詢問時表達一些悲傷或沮喪，但在一般的態度或舉止中沒有憂鬱的跡象。
- 4 中度 - 悲傷或絕望的明顯情緒，這可能是自發的洩露，但憂鬱情緒對行為或社會功能沒有大影響，患者通常可以振作起來。
- 5 中重度 - 伴隨明顯的悲傷、悲觀、社交興趣減退、精神運動遲緩及對食慾和睡眠的一些干擾的明顯憂鬱情緒。患者不容易振作起來。
- 6 重度 - 伴隨持續的痛苦感受、偶爾的哭泣、絕望及無價值感的明顯憂鬱情緒。此外，在食慾及/或睡眠以及正常的運動和社會功能上有很大的干擾，可能有自我忽視的跡象。
- 7 極嚴重 - 憂鬱情緒嚴重干擾大部分主要功能。其表

現包含經常哭叫、明顯的軀體症狀、注意力不集中、精神運動遲緩、社會不感興趣、自我忽視、可能的憂鬱或虛無妄想及/或可能的自殺想法或行動。

G7. 運動遲緩 - 運動活動的減少，反映在運動及語言的減慢或減少、對刺激反應的減弱及身體緊張度(body tone)的降低。

評級基礎 - 訪談過程中的表現以及經由基層醫護人員及家屬的報告。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 運動和說話速度輕微但明顯下降。患者可能在談話及姿態有些產生不足。
- 4 中度 - 患者的動作明顯遲緩，言語的特徵可能是不佳的產生率包括長時間的反應延遲、延長的停頓或緩慢的節奏。
- 5 中重度 - 運動活動的明顯降低使得溝通高度沒有效益或限制社會及職業狀況下的功能。經常可發現患者坐著或躺著。
- 6 重度 - 動作極為緩慢，導致最少量的活動及言語。基本上，整天是無所事事的坐著或躺著。
- 7 極嚴重 - 患者幾乎完全靜止不動，對外界刺激幾乎無反應。

G8. 不合作 - 拒絕順從重要他人意志的行為，包括訪談員、醫院工作人員或家屬，這可能伴隨不信任、防禦性、固執、消極、拒絕權威、敵意或好鬥。

評級基礎 - 訪談過程中的口頭報告及相應的身體表現。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 以不滿、不耐煩或諷刺的態度來依從。可能在訪談時攻擊性地反對敏感的探測。
- 4 中度 - 偶爾斷然拒絕遵守正常的社會要求，諸如自己整理床鋪、參加預定的計畫等。患者可能展現敵意、防禦或消極的態度，但通常可以一起工作。
- 5 中重度 - 患者常常是不符合他所在環境的需求及可能被他人描述為"被排斥者"或有"嚴重態度問題"。不合作反映在對訪談員的明顯防禦或易怒，及可能不情願去解決很多問題。
- 6 重度 - 患者高度不合作、抗拒性及也可能好戰。拒絕遵守大部分的社會需求及可能不願意開始或結束完整的訪談。
- 7 極嚴重 - 積極的抵抗嚴重影響到幾乎所有主要的功能範圍。患者可能會拒絕參加任何社會活動、傾向於個人衛生、與家屬或工作人員逆行及甚至短暫參與訪談。

G9. 不尋常的思維內容 - 思維的特徵是奇怪的、奇幻的或怪異的想法，從那些遙遠的或不典型的到那些扭曲的、不合邏輯的及顯然荒謬的。

評級基礎 - 訪談過程中所表達的思維內容。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 思維內容有點古怪或特異，或熟悉的想法被框架在奇怪的語境中。
- 4 中度 - 想法經常是扭曲的，偶爾看起來相當怪異。
- 5 中重度 - 患者表示許多奇怪及奇幻的想法，(如，是國王的養子，是從死囚室逃脫的犯人)，或一些明顯荒謬的(例如，有數百個小孩，沒有從補牙收到來自外太空的無線電信息)。
- 6 重度 - 患者表達了許多不合邏輯的或荒謬的想法，或一些具有明顯怪異的品質(例如，有三個頭，是從另一個星球來的訪客)。
- 7 極嚴重 - 思維中充斥著荒謬、怪異、荒誕的想法。

G10. 迷向 - 沒有意識到自己與環境的關係，包括人、地點及時間，這可能是由於混亂或退縮。

評級基礎 - 對定向訪談問題的回答。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限

- 3 輕度 - 一般的定向是適當的，但對細節有一些困難。例如，患者知道自已的位置，但不知道街道地址，知道醫院的工作人員的名字但不知道他們的職責，知道月份但把一星期的某天和相鄰的一天搞混，或是誤將日期超過兩天。可能是由於直接但不是延伸環境的熟悉度而顯見縮小的興趣範圍，諸如識別工作人員，但不識別市長、州長或總統的能力。
- 4 中度 - 只有部分成功地認識人、地點及時間。例如，患者知道他在醫院，但不知道醫院的名字，知道城市的名稱，但不知道市鎮或區，知道他的主要治療醫師的名字，但不知道許多其他直接護理人員的名字，知道年份或季節，但不確定月份。
- 5 中重度 - 認識人、地點及時間的相當失敗。患者對自已的位置只有模糊的概念，對自己周圍的大多數人似乎並不熟悉。他可以正確地或接近地確定年份，但不知道當前月份、星期幾或甚至季節。
- 6 重度 - 認識人、地點及時間的明顯失敗。例如，患者不知道自己所在之處，混淆日期超過一年，在目前的生活只能說出一兩個人的名字。
- 7 極嚴重 - 患者對人、地點及時間方面顯得完全迷失無法判斷。對自已的位置、當前這一年，甚至是最熟悉的人，諸如父母、配偶、朋友及主要治療醫師，都有嚴重的混亂或全然無知。

G11. 注意力不足 - 由於注意力不集中、對內部及外部刺激的注意渙散，及管理、維持或轉移注意力到新刺激上的困難而表現的集中警覺性的失敗。

評級基礎 - 訪談過程中的表現。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 到訪談結束時偶爾的注意力分散脆弱性及不集中的注意力證明了有限的專注。
- 4 中度 - 談話因傾向於容易分心而受影響，難以長期持續專注於某一話題，或有將注意力轉移到新話題上的問題。
- 5 中重度 - 談話因注意力不集中、易分心及適當轉移焦點的困難而受到嚴重阻礙。
- 6 重度 - 由於內部或外部刺激顯著地分散注意力，患者只能短暫地或很努力地用到注意力。
- 7 極嚴重 - 注意力被攪亂到甚至連簡短的談話也不可能。

G12. 缺乏判斷力和見解 - 對自己的精神性病狀和生活狀況的認識或理解能力受損。由無法認識到過去或現在的精神性疾病或症狀、否認精神病住院或治療的必要性、以不佳預期或後果為特點的決定以及不實在的短期和長期規劃而證明了這一點。

評級基礎 - 訪談中所表達的思想內容。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 認識到有精神性障礙，但顯然低估了它的嚴重性、治療的含義或採取措施避免復發的重要性。未來的規劃可能構思不周。
- 4 中度 - 患者只對疾病有一種模糊或淺薄的認識。承認生病可能會有躊躇或對目前存在的主要症狀知道甚少，諸如妄想、思維混亂、多疑及社會退縮。患者可以從減輕症狀諸如焦慮、緊張和睡眠困難而合理化治療的必要性。
- 5 中重度 - 承認過去但不是現在的精神性障礙。如果受到挑戰，患者可能會承認存在一些不相關或不重要的症狀，這些症狀往往被嚴重曲解或妄想思維所解釋。同樣地，不能確認精神病治療的需求。
- 6 重度 - 患者否認曾患有精神性障礙。他不承認任何過去或現在的精神病症狀的存在，且雖然是依從的，但拒絕治療及住院的需要。
- 7 極嚴重 - 堅決否認過去及現在的精神性疾病。對目前的住院及治療投與妄想性解釋(如，作為罪行的懲罰、被折磨者迫害等)，因此患者拒絕配合治療醫師、藥物或其他方面的治療。

G13. 意志紊亂 - 對人的思維、行為、運動及言語的有意啟動、維持及控制的干擾。

評級基礎 - 訪談過程中表現的思想內容及行為。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 在談話及思維上的一些猶豫不決的證據，可能會微小程度地阻礙言語及認知過程。
- 4 中度 - 患者常常是矛盾的，在作出決定方面表現出明顯的困難。談話可能被思維改變所破壞，結果語言及認知功能明顯受損。
- 5 中重度 - 意志紊亂干擾思維以及行為。患者表現出明顯的猶豫不決而阻礙了社會及運動活動的啟動及延續，這也可以在遲疑的講話中得到證實。
- 6 重度 - 意志紊亂干擾簡單自動運動功能的執行，諸如穿衣或梳洗，並顯著影響言語。
- 7 極嚴重 - 由運動及言語的嚴重抑制所表現的幾乎完全失敗的意志而導致不動及/或緘默。

G14. 衝動控制不良 - 對內在衝動行為的無序監管及控制，導致突然的、未調整的、任意的或誤導的不關心後果的緊張及情感放出。

評級基礎 - 訪談過程中的行為以及經由基層醫護人員或家屬的報告。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 患者面對壓力或不滿足時往往容易發怒及沮喪，但很少衝動行事。
- 4 中度 - 患者受到輕微挑釁則憤怒及口頭辱罵。可能偶爾會有威脅性、破壞性，或者有一兩次情節涉及肢體衝突或輕微的爭吵。
- 5 中重度 - 患者表現出反復的衝動性發作，包括辱罵、財產破壞或身體威脅。可能有一個或兩個發作涉及嚴重攻擊，因而該患者需要隔離、身體約束或PRN鎮靜。
- 6 重度 - 患者經常衝動地侵犯、威脅、要求及破壞，沒有任何明顯的後果考慮。顯示攻擊行為且也可能是性冒犯及可能是對幻覺命令的行為回應。
- 7 極嚴重 - 患者表現出殺人、性侵犯、重複的暴行或自我毀滅的行為。因為無力控制危險的衝動需要不斷的直接監督或外部約束。

G15. 成見 - 專注內心產生的思想感情及自我中心的經歷，而損害現實取向及適應行為。

評級基礎 - 訪談過程中觀察到的人際行為。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限

- 3 輕度 - 過度涉及個人的需求或問題，以致談話回到以自我為中心的主題，而表現出對他人關心的減少。
- 4 中度 - 患者有時會顯得自我專注，彷彿在做白日夢或專心於內在經歷，這會輕微程度干擾溝通。
- 5 中重度 - 患者常常表現有自我中心的經歷，由嚴重侵犯社交及交際功能的行為而證實，諸如出現茫然的凝視、喃喃自語或自言自語或涉及刻板的運動模式。
- 6 重度 - 自我中心經驗的明顯成見，嚴重限定專注、交談的能力及對環境的判定。常常可以看到患者微笑、大笑、喃喃自語、說話或大聲自言自語。
- 7 極嚴重 - 嚴重專注於自我中心經驗，深刻影響到所有主要行為領域。患者可能不斷地對幻覺有口頭或行為的回應且顯示很少覺察到他人或外部環境。

G16. 積極的社會迴避 - 與無端的恐懼、敵意或不信任相關之減少的社會參與。

評級基礎 - 來自基層醫護人員或家屬的社會功能報告。

- 1 無 - 定義不適用
- 2 輕微 - 有疑問的病理學；可在正常限度的上極限
- 3 輕度 - 患者在別人面前似乎很不自在，喜歡獨處，

	儘管需要時他會參加社交功能。
4	中度 - 患者勉強出席所有或大多數社交活動，但可能由於焦慮、多疑或敵意而需要被說服或提前終止。
5	中重度 - 患者恐懼或憤怒地遠離許多社會互動儘管別人努力鼓舞他。傾向獨自度過休閒時間。
6	重度 - 患者由於害怕、敵意或不信任而參加極少的社交活動。接近時，患者表現出破壞互動的強烈傾向，通常他會把自己與他人隔離開來。
7	極嚴重 - 因為明顯的害怕、敵意或被迫害妄想，患者不能從事社會活動。在盡可能的情況下，他避免所有的互動，並且與其他人保持隔離。

簡要負性症狀量表

【0108】 以下是實施例中所描述的臨床研究使用簡要負性症狀量表(BNSS)的說明。

簡要負性症狀量表

← 正常 受損 →

I. 快感缺乏

1. 活動中的樂趣強度	0	1	2	3	4	5	6
2. 活動中的樂趣頻率	0	1	2	3	4	5	6
3. 對未來活動之預期樂趣的強度	0	1	2	3	4	5	6

II. 窘迫

4. 窘迫	0	1	2	3	4	5	6
-------	---	---	---	---	---	---	---

III. 無社會性

- 5. 無社會性：行為 0 1 2 3 4 5 6
- 6. 無社會性：內在經驗 0 1 2 3 4 5 6

IV. 無意願

- 7. 無意願：行為 0 1 2 3 4 5 6 9
- 8. 無意願：內在經驗 0 1 2 3 4 5 6

V. 情感遲鈍

- 9. 面部表情 0 1 2 3 4 5 6
- 10. 聲音表情 0 1 2 3 4 5 6
- 11. 表達的姿態 0 1 2 3 4 5 6

VI. 失語症

- 12. 言語量 0 1 2 3 4 5 6 9
- 13. 自發的闡述 0 1 2 3 4 5 6 9

簡要負性症狀量表：手冊

這個評級工具是設計用來測量思覺失調症及情感思覺失調症負性症狀目前的嚴重程度。負性症狀是通常存在於來自同一文化及一般年齡群組的人之行為及主觀經驗的缺失或減少。負性症狀包括快感缺乏、無社會性、無意願、情感遲鈍及失語症。其他症狀也可能屬於本組。負性症狀不同於思覺失調症及其他相關疾病的其他特徵，包括精神病、混亂、情緒及焦慮症狀以及，認知缺陷。

手冊是為訓練目的而設計的，包括對項目，以及探索及錨點的說明。該工作簿在進行評級時使用，只包括探索

和錨點。評分表是單獨的文件。

該量表設計於治療試驗中使用，但也可能有其他應用，包括非研究性臨床評估及追蹤變化。沒有試圖在這量表內定義負性症狀亞型或症候群。包括五個分量表，各針對以上所列出的每個負性症狀。還有一個項目不屬於這些分量表中之一，即窘迫項目。

所有的評級是基於提供提示及問題的半結構式訪談。重要的是最低限度要包含半結構式訪談內容。然而，應該詢問任何需要用來評級項目的額外問題。

在 7 點 (0-6) 的量表評級項目，錨點通常從症狀缺如 (0) 到重度 (6)。應根據錨點來評級，而不試圖基於對精神性障礙患者通常如何表現的任何期望來調整評級。評級的時限是一個星期；避免基於受試者整個一生的評級。也許有必要常提醒受試者這個時間表。儘管在量表的這部分中許多評級要求自我報告，在產生這些評級時，訪談受試者中的觀察以及評級期間由外部觀察員所提供的那些也應投與適當的權重。

對於某一特定項目，受試者可能在某些方面表現正常，但在其他方面則明顯受損。在這種情況下，受試者的評級不應該是最不正常或最少不正常的，而是該項目整體表現的綜合；也就是說，受試者應該得到一個最能代表他或她在此方面整體表現的分數。此外，每當量表上的兩個分數出現平局時，如 3 或 4，則選擇較低的分數。

在整個評量中，評分員應盡最大努力，不要在一個分

量表中，將評級從一個項目"攜帶"到另一個項目，或從一個分量表帶到另一個分量表。例如，減少聲音表情(在情感遲鈍分量表中)不應影響降低言語輸出(言語貧乏)的評級。

一般，評級快感缺乏、無社會性及無意願應以什麼是受試者合理可行的為基礎。在大多數情況下，應該有某種形式的樂趣、社會化，並有主動性的機會。

I. 快感缺乏次級量表

這個分量表測量兩個不同方面的樂趣：活動中的樂趣(強度和頻率分別評級)，及預期或預想未來活動的樂趣。在這個量表的三個項目中，考慮受試者所有可能的樂趣來源，包括社會活動、身體感覺、娛樂活動及工作/學校。強度的評價是基於受試者在這個方面擁有(或期望)的最強烈的樂趣，並基於受試者的描述。

評分者應在快感缺乏分量表中考慮與社會活動相關的樂趣，而社會活動中的啟動及持續應在無意願分量表中考慮。

探索性問題：項目 1 & 2

社交：上星期你和誰在一起？你最近在做什麼呢？你和他/她在一起的感覺如何？你多久花時間和他們在一起？

身體：在過去的一星期裡，是否有其他東西讓你身體上感覺良好——一些你聞到、嘗到或感覺到的？如果是的話：你做那件事的感覺如何？你多久做一次？

娛樂：在過去的一星期裡，你做了什麼有趣的事？你那樣

做的感覺如何？你多久享受一次？

工作及學校：你喜歡工作(或學校)嗎？如果是的話：你多喜歡？你工作(或學習)時喜歡的頻率是多少？

項目 1：活動中的樂趣強度

0. 正常：能夠充分享受各種各樣的活動；沒有減弱樂趣的強度。
1. 有疑問的：比起許多人沒那麼強烈喜歡活動，但可能仍在正常範圍內。
2. 輕度：在正常範圍以外的活動中樂趣強度的輕微下降。
3. 中度：在大部分活動中樂趣強度的輕微下降，或在一些活動中的中度下降。
4. 中重度：大部分活動中的樂趣強度至少有中度的下降；可能在一個方面有嚴重的下降。
5. 重度：在大部分活動中的樂趣強度嚴重下降；一些體驗樂趣的能力依然存在；可能只經歷輕微的樂趣，即使是在面對應該是愉快的經驗時。
6. 極嚴重：沒有樂趣的經驗，不論在什麼情況下。

項目 2：活動中的樂趣頻率

0. 正常：能夠經常喜歡活動；樂趣的頻率沒有降低。
1. 有疑問的：比起許多人較不常喜歡活動，但可能仍在正常範圍內。
2. 輕度：在正常範圍以外的活動中樂趣頻率的輕微下降。
3. 中度：在大部分活動中樂趣頻率的輕微下降，或在一些

活動中的中度下降。

4. 中重度：大部分活動中的樂趣頻率至少有中度的下降；可能是一個方面有嚴重的下降。
5. 重度：在大部分活動中的樂趣頻率嚴重下降；一些體驗樂趣的能力依然存在；但很少經歷樂趣，即使是在面對應該是非常愉快的經驗時。
6. 極嚴重：上星期沒有樂趣的經驗。

項目 3：預期未來活動樂趣的強度

探索性問題

如果受試者在過去的一星期享受一些活動：你說你喜歡(列出上面的活動)。你希望不久再做一次任何其中之一嗎？

如果是的話：你認為你這樣做會有什麼感覺？你期待著嗎？

如果不是的話：你想再做一次嗎？你還喜歡做什麼別的事情嗎？(如果是的話：你認為你那樣做會有什麼感覺？)

如果受試者在過去的一星期沒有享受任何活動：你有什麼期待的活動嗎？你還有任何期待要做的嗎？

一些受試者可能有困難去理解預期的樂趣是本項目之基礎的概念。這可能是由於認知缺損，全面地缺乏樂趣，或其他原因。如果受試者不能理解該概念，得分為 6，並在此項目下面的複選框中打勾。

0. 正常：能夠在思及未來的活動時感受樂趣；對未來活動的樂趣預期沒有減損。

1. 有疑問的：思及未來活動時比許多人較少樂趣，但仍在正常範圍內。
2. 輕度：思及未來活動時樂趣輕微減少，超出正常範圍。
3. 中度：思及未來的活動時，明確地比正常的樂趣要少，但確實經歷一些樂趣。
4. 中重度：可能會在思及一些未來的活動時感受明顯快樂，但通常不會。
5. 重度：思及未來的活動時，很少感受到快樂，即使是思及應該是很愉快的活動。
6. 極嚴重：不管未來的活動是什麼，思及未來的活動都沒有快樂。

II. 窘迫

這個項目評級受試者之任何類型的不愉快或窘迫情緒的體驗：悲傷、憂鬱、焦慮、悲哀、憤怒等。不考慮窘迫的來源；例如，此處考慮的是與精神性症狀相關的不愉快情緒。

項目 4：窘迫

探索性問題

上個星期什麼事讓你覺得不舒服？發生任何你不喜歡的事情嗎？有任何事讓你感到悲傷或憂鬱嗎？憂慮或是焦慮？生氣或是激怒？

如果沒有不愉快的事情發生：過去發生過什麼讓你感覺不好的事情？你現在覺得怎麼樣？

0. 正常：感受窘迫及不愉快情緒的正常能力。

1. 有疑問的：面對煩亂的事情時比許多人有較少的窘迫，但仍在正常範圍內。
2. 輕度：面對令人煩亂的事情時，比正常些微不那麼窘迫。
3. 中度：面對令人煩亂的事情時，明確比正常較少煩亂，但感受一些窘迫。
4. 中重度：可能感受明顯窘迫，但通常必須是由一個嚴重的問題所引起。
5. 重度：只感受輕微的窘迫，即使在面對一個嚴重的問題時。
6. 極嚴重：沒有感受到窘迫，不管遇到什麼問題。

III. 無社會性分量表

無社會性是伴隨與他人形成親密關係的興趣下降之減少的社交活動。本量表的目的是抓取冷漠無社會性。

項目評級是基於兩者對內在經驗的報告，包括受試者重視及希望接近的程度、社會聯繫及可觀察的行為，即，受試者與他人實際互動的程度。這些項目的是避免評級可疑的退縮。

無社會性行為可包括：

- a) 在一個社會環境中時，只有從事膚淺的或短暫的交流，保持冷漠或退縮至次要地位。
- b) 沒有一個可與他/她討論個人問題的人。
- c) 缺乏與其他人在事件或活動中的參與。

無社會性內在經驗包括：

- a) 相信密切、親密的關係不重要或沒有價值。

- b) 缺乏相互關心及與他人分享的興趣。
- c) 偏愛非社交活動。
- d) 即使單獨，也沒有孤獨感。
- e) 缺乏與他人配合及工作的興趣。

然而，行為及內在經驗的分數可能完全不同；即，行為可能與內在經驗不一致。例如，一個受試者可能是由於不良的社交技巧或被害妄想而遭隔離一而導致項目 5 的高得分(即，受損)一但可能感覺很孤單，想到別人很多，希望作伴，導致項目 6 的正常得分。

應該在家庭關係、親密關係及友誼方面做出評級，如果受試者沒有在這些關係的各個中提到任何人，訪談員應該各個詢問。評分這個項目時還應考慮與評分者的相互作用。如果受試者因為是不可能有關聯(因為他們已去世，或他們拒絕與受試者接觸)而沒有與家庭或其他社會接觸的機會，這種缺乏接觸不應作為無社會性的評級考量。

對患者生活上不可避免的現實的一些允許可能是必要的。例如，長期住院或住院的患者可能無法與家人或朋友接觸。在這種情況下，評級應當基於什麼是受試者可行的，包括其他患者及工作人員。即使在這樣的環境中，也可以與他人建立聯繫，或者選擇不這樣做，及感到孤單或不孤單。

項目 5：無社會性：行為

探索性問題

(請參考項目 1 至 3 所鑑定者)當你花時間跟他們一起時，

你與他們聯繫，或者他們與你聯繫？你多常跟他們談論私密的、個人的事情？你有沒有嘗試去聯繫其他人呢？

0. 沒有受損：經常與他人交往，與一個或多個人公開討論個人問題；恰當地在正常範圍內。

1. 非常輕微的缺陷：具有可討論大部分個人問題的密切關係，積極地與他人合作，並與他人有一些個人問題的討論。

2. 輕度缺陷：社會互動並不罕見，但他/她不像大多數人那樣活躍；只有討論一些個人問題；人際關係不是密切及親密的。

3. 中度缺陷：與他人沒有密切的親密關係，人際關係及參與活動是隨意的，但通常不回避別人。

4. 中重度缺陷：與他人的接觸及參與往往是罕見而膚淺的，傾向於回避別人。一般不與別人討論個人問題。

5. 明顯缺陷：與他人的接觸幾乎都是膚淺的，很少自願花時間與他人一起。

6. 重度缺陷：與別人很少互動，可能大部分時間積極地避開他人。

項目 6：無社會性：內在經驗

探索性問題

如果參與社交活動：有些人喜歡獨自一人；其他人喜歡和別人在一起。你比較喜歡什麼？

你覺得和(上面所討論的人)關係密切嗎？你很關心(上面討論的人)嗎？你希望你們更密切嗎？你有時感到孤獨

嗎？

如果沒有參與社交活動：你希望你與人有更多的接觸嗎？你有很關心這個嗎？你對大部分時間的獨處感覺如何？這些關係對你重要嗎？

0. 沒有受損：受試者對關係非常感興趣，認為與他人的關係是生活中最重要的部分之一；如果是孤立，往往感到孤單，並希望他或她不孤單。
1. 非常輕微的缺陷：受試者認為關係是重要的；對其他人感興趣；如果是孤立的，有時會感到孤單，並希望他或她不孤單。
2. 輕度缺陷：受試者認為與家庭成員的親密關係有點重要，對他人有適度的興趣；與他人不親近、不親密；有時考慮到人際關係。
3. 中度缺陷：受試者認為親密關係不怎麼重要；他/她很少想要接近別人。
4. 中重度缺陷：當涉及到與他人的親密關係時，可以"要麼接受，要麼放棄"。一般不願意與他人討論個人問題，很少思念密切的關係或希望有更密切的關係。
5. 明顯的缺陷：受試者認為關係是幾乎沒有任何重要性，在與他人的密切關係中感受很少的興趣，不感到孤單。
6. 重度缺陷：受試者在與他人的關係上不感興趣，不想有任何密切的關係。

IV. 無意願分量表

無意願是活動中的啟動及持續的減少。兩項目評級行

為及內在經驗，活動中啟動及持續的失敗可能是由於幾個不反映核心負性症狀的來源，如，減少的機會或偏執的信念。受試者可能有目標導向行為的減少，但如果他或她想從事這種行為，仍得到相對較低的無意願評級。例如，憂鬱的患者可能難以啟動及維持目標導向的行為，並會得到項目 7 的高(受損)評分。同樣的受試者可能，然而，感到罪惡感或羞愧他或她成就不夠，經常思考他或她的義務，而可能獲得項目 8 的較低(較正常)評分。

評級應根據工作、學校、愛好/娛樂/休閒及自我照護的評估。社交活動在無社會性分量表評級，而不在這個分量表。自我照護包括梳洗、洗衣服、獲得住的地方、維持家庭及去赴健康有關的約會；其他活動也可能是自我照護的一部分。受試者不應該因為缺乏機會而受懲罰。例如，如果沒有接近出院時，就不合適對住院的患者進行住房尋求失敗的懲罰。

在下面的探索中，工作應該定義廣泛，包括家務、照顧孩子、照顧生病的家人，等。同樣地，如果患者收入微薄，或有身體缺陷，可能很難參與娛樂活動，而缺乏這方面的啟動及持續的重要性可以不予考慮。

在評估這方面的行為及內在經驗時，很強的動力及在一個方面的興趣可能導致相對正常的評級，如果這是佔掉受試者大部分可能的時間及努力的興趣。例如，有人照顧幼小的孩子就可能沒有時間做其他的事情，如果專注於該任務則可能在無意願分量表項目有正常分數。

在無社會性中，對患者生活中不可避免的現實的一些允許可能是必要的；提供給人的機會應該考慮。例如，長期住院或住院的患者不能從事競爭性的工作或教育。評級應該基於什麼是受試者可行的，包括，例如，在醫院的病房裡可行的活動。即使在這樣的環境下，有可能找到事情做，或選擇不這樣做，並感到無聊或不無聊。

項目 7：無意願：行為

探索性問題

一般：告訴我你如何花你的時間。你花很多時間只是坐著，沒有做什麼特別的事情嗎？

工作及學校：

如果目前在工作或上學：

這星期你花多少時間工作(或在學校學習)？你自己去那裏的嗎？你等別人告訴你去做什麼，或者你自己開始工作(或學校作業)嗎？

(如果在治療計畫中，而問題是合適的)：你參加你的治療計畫的小組活動嗎？如果是的話：有人鼓勵你去做，還是你自願去做的？

如果目前不在工作或上學：

在過去的一星期裡，你找過工作或考慮過上課嗎？有人建議，還是你自願的？你的目標是什麼？

如果是的話：你做了什麼？

如果不是的話：為什麼不呢？[要求區分機會與動機]

娛樂/愛好/休閒：(考慮項目 1 至 3 娛樂活動的資訊)你花很

多時間看電視嗎？(如果是的話，到最後一個問題：你對你所看的有興趣，或者你只是在排遣時間？)

自我照護：過去一星期你淋浴/沐浴多少次？你多久清理一次你的{公寓、房間、房子}？需要有人提醒你這樣做嗎？有其他人提醒你去完成那些事嗎？(如果適用)：你是否需要找一個住的地方？你對此做了什麼？

0. 沒有受損：受試者啟動及持續工作或上學、娛樂/愛好/休閒及自我照護；恰當地在正常範圍內。

1. 非常輕微的缺陷：與許多人相比，在啟動及持續活動上有點不一致，但有疑問的臨床相關性。

2. 輕度缺陷：在啟動及持續活動上有輕微的缺陷，例如，可能在過去一星期適當地起始活動，但有中度的持續性；或者其他人可能像受試者一樣常提供活動的起始。

3. 中度缺陷：在啟動及持續活動上有顯著的缺陷；不能頻繁地啟動活動，或者不能長時間持續活動；其他人可能經常為任何活動提供動力。

4. 中重度缺陷：顯著的啟動缺陷；可能啟動一些活動，但不會持續很長時間。其他人經常為任何活動提供動力。

5. 明顯的缺陷：缺乏明顯的啟動及持續；偶爾會啟動活動，並很少持續。其他人提供幾乎所有的受試者活動的動力。

6. 重度缺陷：幾乎完全缺乏活動的啟動。

項目 8：無意願：內在經驗

探索性問題

工作及學校：

如果目前在工作或上學：你的工作(或學校)對你很重要嗎？你對此考慮很多嗎？你對此感到有動機嗎？

如果目前不在工作或上學：你想找份工作或去上學嗎？你想念有工作(或上學)嗎？

如果是的話：你做了甚麼？

如果不是的話：為什麼不呢？[要求區分機會和動機]

娛樂/愛好/休閒：你在休閒時間做什麼？你有什麼愛好？這個星期你在想這些嗎？

自我照護：本星期你感到照顧自己的動機嗎？(如果需要解釋的話，那就是：洗澡、清潔家裡、照顧好自己的健康等的動機)。

如果是的話：這怎麼說呢？

0. 沒有受損：受試者對學校或工作、娛樂活動及自我照護是有動機的並且感興趣；經常思考這些事情，並報告他/她關心這些。顯然在這方面是正常的。

1. 非常輕微的缺陷：與許多人相比，對這些事情的興趣和動機稍差，但有疑問的臨床相關性。

2. 輕度缺陷：受試者通常在這些方面是有動機的，但偶爾表現出缺乏興趣或動機；考慮這些事情，並報告說關心他們略低於正常。

3. 中度缺陷：受試者在這些方面有些動機，但也在動機或興趣上表現出一些明顯的缺陷；可以待在工作環境中但對做任何改進不感興趣，或花很少的時間去思考關係或

休閒。

4. 中重度缺陷：在這些方面，受試者只有輕微的動機，只是偶爾想到這些。
5. 明顯的缺陷：在這些方面明顯缺乏興趣及動機；很少考慮及關心這些。
6. 重度缺陷：在這些方面本質上是沒有興趣；不會去想或關心這些。

V. 情感遲鈍分量表

情感遲鈍意指情感的外在表達的減少，而訪談的提示是為了誘發情感。如果受試者對詢問情感經驗的提示沒有回答，則該項目可以根據訪談中對其他問題的回答進行評級。

可以根據訪談中對其他問題的回答進行項目的評級。

面部表情

評級面部表情時，考慮所有面部部分的面部運動，包括眼睛(如，挑眉)，嘴巴(微笑或做鬼臉)及臉部中央(如，厭煩時皺鼻子)。

項目 9：面部表情

0. 沒有受損：恰當地在正常範圍內；說到情感經驗時生動活潑，在面部表情有許多適當的變化。
1. 非常輕微的缺陷：在敘述情感經驗時，面部表情的頻率及強度有非常輕微降低的有疑問臨床相關性。
2. 輕度缺陷：輕微減少面部表情的頻率或強度；在敘述每段感情經驗時，臉上至少有兩種變化。

3. 中度缺陷：面部表情的頻率及強度顯著下降，諸如在回答每個問題時只表現一種面部表情的變化。
4. 中重度缺陷：在敘述情感經驗時明顯缺乏面部表情，只在一兩個問題顯示面部表情；在整個對話中可能只顯示三或四個表情變化。
5. 明顯的缺陷：對所有問題的回答明顯缺乏正面及負面的面部表情；在整個對話中只能表現出一兩個細微的面部表情變化。
6. 重度缺陷：整個對話過程中面部表情全部或幾乎全部缺乏。

聲音表情

情感遲鈍的一個組分是聲音的調節，其中包括說話速度、音量和音調的變化。說話的內容及量不在此評級。

項目 10：聲音表情

0. 沒有受損：所有三個維度的正常變化：說話的速度、音量及音調。
1. 非常輕微的缺陷：三個維度中一個的微小減少。
2. 輕度缺陷：兩維度的輕度下降，或一維度的中度下降。
3. 中度缺陷：一維度的中度下降。
4. 中重度缺陷：兩個或更多個維度的中度下降，或在一方面的重度下降。
5. 明顯的缺陷：至少一維度的重度下降，及至少另一維度的中度下降。
6. 重度缺陷：兩個或更多個維度(說話的速度、音量及音

調)的重度下降。

9. 未評級：受試者不說話。

表達的姿態

表達的姿態不僅包括手的姿態，但也包括頭(如點頭)、肩(聳肩)，及軀幹(如前傾)做出來的姿態。運動困難的運動不應在此評級。

項目 11：表達的姿態

0. 沒有受損：姿態恰當地在正常範圍內；在敘述情感經驗時使用手臂、手、肩、頭及/或身體的許多姿勢。
1. 非常輕微的缺陷：表達姿勢的頻率輕微下降；有疑問的臨床相關性，手臂、手、頭或身體的使用略有減少。
2. 輕度缺陷：表達姿態的頻率輕微下降；在敘述每個情感經驗時至少展現出兩種表達的姿態。
3. 中度缺陷：表達姿態的頻率顯著減少；在回答每個問題時可能顯示輕微的姿態。
4. 中重度缺陷：只在回答一個或兩個問題時的展現姿態上有顯著表達姿態的缺乏；在整個對話過程中只能顯示三或四個姿態。
5. 明顯的缺陷：明顯缺乏表達的姿態。在所有問題上發生的姿態量都減少；整個對話過程中只能顯示一到兩個輕微的姿態。
6. 重度缺陷：幾乎完全缺乏表達的姿態；在敘述所有情感經驗時幾乎沒有手臂、手、頭或身體的動作。

VI. 失語症分量表

對失語症分量表沒有特異性探索；是基於採訪中對所有問題的回答而評級。

言語量

這個項目意指說話的量。其他言語異常，諸如混亂、新語或精神性的內容，不在此評級。例如，一個混亂的受試者可能會產生大量的言語，並在這個項目上有低(正常)得分。

項目 12：言語量

- 0. 沒有受損：正常量的說話或受試者過度講話。
- 1. 非常輕微的缺陷：言語量上有疑問的減少；答案通常是簡單扼要。
- 2. 輕度缺陷：回答經常是簡短的。
- 3. 中度缺陷：許多回答是由一兩個字所組成。
- 4. 中重度缺陷：至少一半的答覆是一兩個字。
- 5. 明顯的缺陷：大部分的回答是一兩個字。
- 6. 重度缺陷：所有或幾乎所有的答覆是一兩個字。
- 9. 未評級：受試者不說話。

自發的闡述

這個項目評級超過回答訪談者問題之嚴格要求的信息量。受試者的回覆是否恰當並不被考慮，因此在這個意義上的闡述可包括適當的背景資訊，以澄清答案、不相干的或不必要的材料、妄想或思想紊亂的反應。

項目 13：自發的闡述

0. 沒有受損：受試者通常提供超出所需的資訊以回答問題；這些資訊可能恰當或可能不恰當；受試者甚至可能過於健談或有說話的壓力。
1. 非常輕微的缺陷：受試者常常投與超出所需要回答問題的資訊，儘管有時更多的資訊可能是適當的。
2. 輕度缺陷：受試者數次提供了額外的資訊，但回答通常限於所需要的資訊。
3. 中度缺陷：受試者偶爾會提供額外的資訊；訪談員偶爾可能會要求更多的細節。
4. 中重度缺陷：受試者很少投與超出所需要回答問題的資訊。訪談員可能數次要求更多細節。
5. 明顯的缺陷：幾乎所有的回答只是提供所需的資訊，或少於所需的；訪談員可能經常要求更多的資訊。
6. 重度缺陷：在訪談的任何時候都不會有自發的闡述。
9. 未評級：受試者不說話。

【0109】 現在參照以下實施例來說明本文所包含的具體例。提供這些實施例只用於說明目的，而本文所包含之本揭示內容不得被解釋為限制在這些實施例中，而應解釋為涵蓋由於本文所提供之教導的結果而變得顯而易見的任何及所有的變化。

[實施例]

【0110】 實施例 1. MIN-101 改善有負性症狀之思覺失調症病患的負性症狀

【0111】 進行前瞻性 IIb 期、12 星期、隨機、雙盲、

安慰劑對照的平行臨床試驗來評估 MIN-101 在有負性症狀之思覺失調症病患中的效能、安全性及耐受度。本研究旨在評估使用正性及負性症狀量表(PANSS)的五邊形結構模型(PSM)作為主要終點的 MIN-101 單一藥物療法對負性症狀的效能。在俄羅斯及歐洲五個國家的 32 個臨床基地共有 244 例患者以相等組別隨機接受每日劑量的 MIN-101 32 mg、MIN-101 64 mg 或安慰劑。

【0112】 為了參加試驗，患者需要在進入前三個月有穩定的正性及負性症狀，PANSS 負性子分數大於或等於 20，及在下列 PANSS 項目得分 < 4：激動、過度活動、敵意、多疑、不合作及衝動控制不良。下面列出實驗計畫(protocol)中所載的全部納入和排除標準。

納入標準

每一個潛在的患者在研究藥物給藥之前必須滿足以下所有標準而納入研究：

1. 患者或患者的法定代理人已提供知情同意。
2. 男性或女性患者，18 至 60 歲，包含 18 歲及 60 歲。
3. 患者符合由與小型國際神經精神醫學訪談(MINI)協辦的全面精神訪談所建立的精神障礙的診斷及統計手冊-第五版(DSM-5)所定義的思覺失調症診斷標準。
4. 根據他或她的治療精神病醫生，在過去的 3 個月患者的思覺失調症正性症狀是穩定的。
5. 根據他或她的治療精神病醫生，在過去的 3 個月患者的思覺失調症負性症狀是穩定的。

6. 患者至少有 20 的 PANSS 負性子分數。
7. 患者在下列的 PANSS 項目得分 <4：
 - P4 激動、過度活動
 - P7 敵意
 - P6 多疑
 - G8 不合作
 - G14 衝動控制不良
8. 只要精神藥物可以在沖洗期停止，而不危及患者的安全，患者可以服用任何精神藥物。
9. 上個月精神藥物沒有改變(如因給藥原因或經主辦單位負責的醫務人員許可則可允許改變)。
10. 沒有暴力侵害自己、他人或財產的病史。
11. 根據調查者的觀點，指明患者轉向另一種抗精神病藥物或開始服用抗精神病藥物。
12. 女性患者如果有生育潛力，妊娠檢查必須是陰性，及必須使用雙屏障避孕法。
13. 患者必須是 P450 CYP2D6 廣泛代謝者，在第一次藥物的劑量給藥前經由基因分型試驗先測定。
14. 患者必須能夠理解研究的性質。
15. 調查員認為患者是可靠的，並有可能配合評估程序而合作。

排除標準

任何一個在研究藥物給藥之前符合任何下列標準的潛在患者將被排除參與研究：

1. 目前的雙極性障礙、恐慌症、強迫症或智能遲緩的跡象。
2. 患者的病狀是由於對物質的直接生理效應(如，濫用藥物或藥物治療)或一般的醫療條件。
3. 自殺或企圖自殺，或對自己或他人有危險的明顯風險。
4. 患者在篩選訪問的 3 個月內有藥物濫用史(不包括咖啡因及吸煙)。
5. 除了與近年來規定用於急性疼痛發作(如，拔牙)的規定藥物苯并二氮平類(benzodiazepines)及鴉片類(opiates)有關的之外的陽性尿液藥物篩選。
6. 患者不能停止那些被允許的藥物之外的精神藥物。
7. 在篩選訪問 6 個月內接受氯氮平(clozapine)治療的患者。[國家特定的例外：在俄羅斯，允許治療失眠症的每天< 100 毫克的劑量。]
8. 接受長效抗精神病藥物治療的患者在最後一次注射後 4 星期可納入本研究。
9. 有顯著的其他主要的或不穩定的神經系統、神經外科(如，頭部創傷)、代謝、肝、腎、血液、肺、心血管、代謝、胃腸或泌尿系統障礙病史的患者。
10. 有癲癇發作症病史的患者(有小兒熱性痙攣病史的患者可納入本研究)。
11. 在篩選訪問前 3 個月內有接受電擊痙攣休克療法(ECT)、迷走神經刺激(VNS)或重複性經顱磁刺激療法(r-TMS)的患者，或預定在研究期間的任何時間接受

ECT、VNS 或 r-YMS 的患者。

12. 在血液學、血液化學、ECG 或身體檢查上有嚴重臨床異常而基線訪視未解決的患者。
13. 身體質量指數(BMI) > 35。
14. 目前的全身性感染(如，B 型肝炎病毒[HBV]、C 型肝炎病毒[HCV]、人類免疫缺陷病毒[HIV]、結核病[TB])。陽性 B 型肝炎核心抗體試驗及陰性 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)的患者如果轉胺酶水平(丙胺酸轉胺酶/血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶(ALT/SGPT)及天門冬胺酸轉胺酶/血清麩胺草醋酸轉胺酶(AST/SGOT))不超過 2 倍正常值上限(ULN)則可納入研究。
15. 需要或可能需要用任何可能增加 QT 間期的其他藥物(如帕羅西汀、氟西汀、度洛西汀，胺碘酮)合併治療的患者。
16. 需要用藥物抑制 CYP2D6 的患者。
17. 有臨床上顯著的心電圖(ECG)異常的患者，可能是研究中的安全問題，包含使用 Fridericia 公式心率校正的 QT 間期值(QTcF)> 430 毫秒的男性及 > 450 毫秒的女性。
18. 在篩選時根據病史或心電圖發現有心肌梗塞的患者。
19. 家庭或個人的長 QT 症候群病史或有尖端扭轉型室性心搏過速(如，低鉀血症、低鎂血症)的額外風險因素。
20. 有生育潛力的女性或男性，不願意或無法使用公認的避孕方法。
21. 懷孕檢驗陽性、正在哺乳或計畫在研究期間懷孕的婦

女。

22. 在篩查前 3 個月內參加另一個臨床研究的患者。

【0113】 在人口統計學及基線疾病特徵方面比較所有三個群組，如下表所示。

人口統計學/基線 特徵 統計類別	MIN-101				全部 (N = 244)
	安慰劑 (N = 83)	32 mg (N = 78)	64 mg (N = 83)	總數 (N = 161)	
年齡 (歲)					
n	83	78	83	161	244
平均值	40.0	39.8	40.6	40.2	40.2
標準差(標準誤)	10.2 (1.1)	10.2 (1.2)	10.6 (1.2)	10.4 (0.8)	10.3 (0.7)
中位數	40.6	40.8	42.0	41.0	41.0
最小, 最大	21, 59.7	18, 59.3	19.5, 59.7	18, 59.7	18, 59.7
性別					
男性	48 (57.8%)	41 (52.6%)	48 (57.8%)	89 (55.3%)	137 (56.1%)
女性	35 (42.2%)	37 (47.4%)	35 (42.2%)	72 (44.7%)	107 (43.9%)
種族					
白人	83 (100.0%)	78 (100.0%)	83 (100.0%)	161 (100.0%)	244 (100.0%)
其他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
身高 (cm)					
n	83	78	83	161	244
平均值	172.5	170.9	171.5	171.3	171.7
標準差(標準誤)	8.6 (0.9)	9.7 (1.1)	8.2 (0.9)	8.9 (0.7)	8.8 (0.6)
中位數	172.0	170.0	170.0	170.0	171.0
最小, 最大	153, 190	150, 205	156, 196	150, 205	150, 205
體重 (kg)					
n	83	78	83	161	244
平均值	77.42	74.16	75.25	74.72	75.64
標準差(標準誤)	14.21 (1.56)	16.60 (1.88)	13.70 (1.50)	15.14 (1.19)	14.86 (0.95)
中位數	78.00	73.40	75.00	74.00	75.20
最小, 最大	45.8, 107.5	45, 145	47.8, 120.5	45, 145	45, 145
BMI (kg/m^2)					
n	83	78	83	161	244
平均值	26.0389	25.2967	25.5814	25.4435	25.6460
標準差(標準誤)	4.4749 (0.4912)	4.4992 (0.5094)	4.3349 (0.4758)	4.4037 (0.3471)	4.4279 (0.2835)
中位數	26.1710	24.9965	25.1590	25.1590	25.3760
最小, 最大	17.856, 37.341	16.366, 34.938	17.414, 35.062	16.366, 35.062	16.366, 37.341

【0114】 第 1 圖顯示經 12 星期治療之安慰劑及治療方式在 PANNS 負性分量表評分中相對於基線的平均變化。兩種試驗劑量均顯示統計學上的明顯改善：32 mg：p≤0.023，效應大小 0.45，及 64 mg：p≤0.003，效應大小 0.57。

【0115】 如第 2 圖說明，該研究亦顯示兩種試驗劑量的 MIN-101，在 PANSS 3 因素負性症狀分量表中均顯示相較於安慰劑之顯著統計學上效益：32 mg：p≤0.006，效應大小 0.55，64 mg：p≤0.001，效應大小 0.70。

【0116】 再者，相較安慰劑之 MIN-101 統計學上顯著效益也顯示在 PANSS 總分(32 mg 劑量不顯著；64mg 劑

量 $p \leq 0.003$), 效應大小分別是 0.35 及 0.59。

【0117】 如第 3 圖所示, 使用 BNSS 總分測量效果時也觀察到 MIN-101 的兩種劑量所獲得的負性症狀之改善。

【0118】 MIN-101 一般報導是有很好的耐受性, 而副作用的發生率及類型在 MIN-101 組及安慰劑組之間沒有顯著的差異。根據以前的非臨床及臨床經驗, 密切監測測量心功能的 QTcF。實驗計劃中納入基於 QTcF 期間延長的中止標準。基於這些標準, 162 患者中的兩例停止接受 MIN-101; 兩例患者均接受較高劑量(64 mg)。不同於許多目前市售的抗精神病藥物, 沒有觀察到代謝性不良作用、增加體重、錐體外症候群及乳泌素升高。

(等價物及引用合併)

【0119】 本發明已在此經由引用某些較佳具體例而說明。然而, 基於此處所述的本揭示內容, 因為對所屬領域熟練技術人員來說在其上的特定變異將變得顯見, 所以不應認為本發明是被限制於此。

【0120】 除非另有定義, 本文使用之所有技術及科學術語具有本發明所屬領域普通熟練技術人員通常所瞭解的相同意義。在說明書及申請專利範圍中, 除非上下文另有明確規定, 單數形式也包括複數。

【0121】 應瞭解, 至少一些本發明的說明已簡化而聚焦於與明確瞭解本發明相關的元素, 同時為了清楚的目的而消除所屬領域普通熟練技術人員瞭解也包括本發明一部分的其他元素。然而, 由於這些元素在所屬領域中是眾

所周知的，並且由於它們不一定有助於更佳瞭解本發明，因此本文不提供對這些元素的說明。

【0122】 再者，在方法不依賴本文所述步驟的特定順序的限度內時，步驟的特定順序不應被解釋為對申請專利範圍的限制。針對本揭示內容的方法的申請專利範圍不應只限於按所寫順序執行步驟，所屬領域熟練技術人員可以很容易地瞭解步驟可能是多種的並且仍在本揭示內容的精神及範疇內。

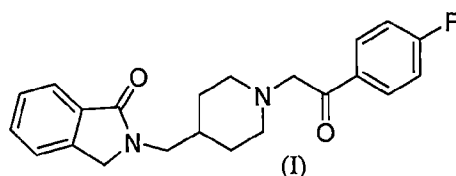
【0123】 本文所有引用的專利、專利申請、參考文獻及出版物都被完全及完整地引用，如同其全部內容在本文中闡述。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種醫藥組成物，包括式 I 之化合物(化合物 I)：



或其藥學上可接受的鹽或此等之水合物，該醫藥組成物係用於治療非思覺失調症人類患者之至少一種負性症狀，其中，

該非思覺失調症人類患者為展現至少一種負性症狀但是尚未被診斷患有思覺失調症的人類受試者，

該醫藥組成物係以治療有效量藉由口服方式投與該患者，其中該治療有效量為約 1 mg 至約 64 mg 的化合物 I 之每日總劑量，

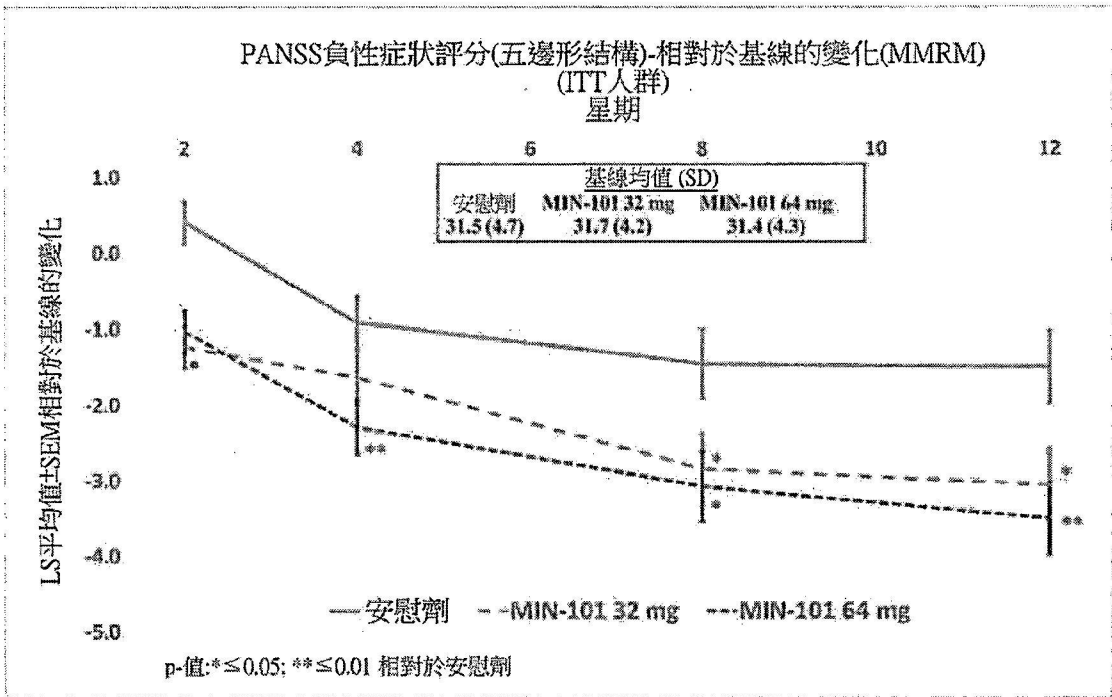
該非思覺失調症人類患者係經診斷患有精神障礙或神經病狀，該精神障礙或神經病狀係選自由下列者所組成之群組：泛自閉症障礙(ASD)、雙極性障礙(BPD)、創傷性腦損傷(TBI)、腦創傷後症候群、輕度至中度智能遲緩、病毒性腦炎及藥物成癮。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組成物，其中該治療有效量為約 10 mg 至約 64 mg、20 mg 至約 64 mg 或約 30 mg 至約 64 mg 的化合物 I 之每日總劑量。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥組成物，其中該治療有效量為 32 mg 或 64 mg 的化合物 I 之每日總劑量。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥組成物，其中該

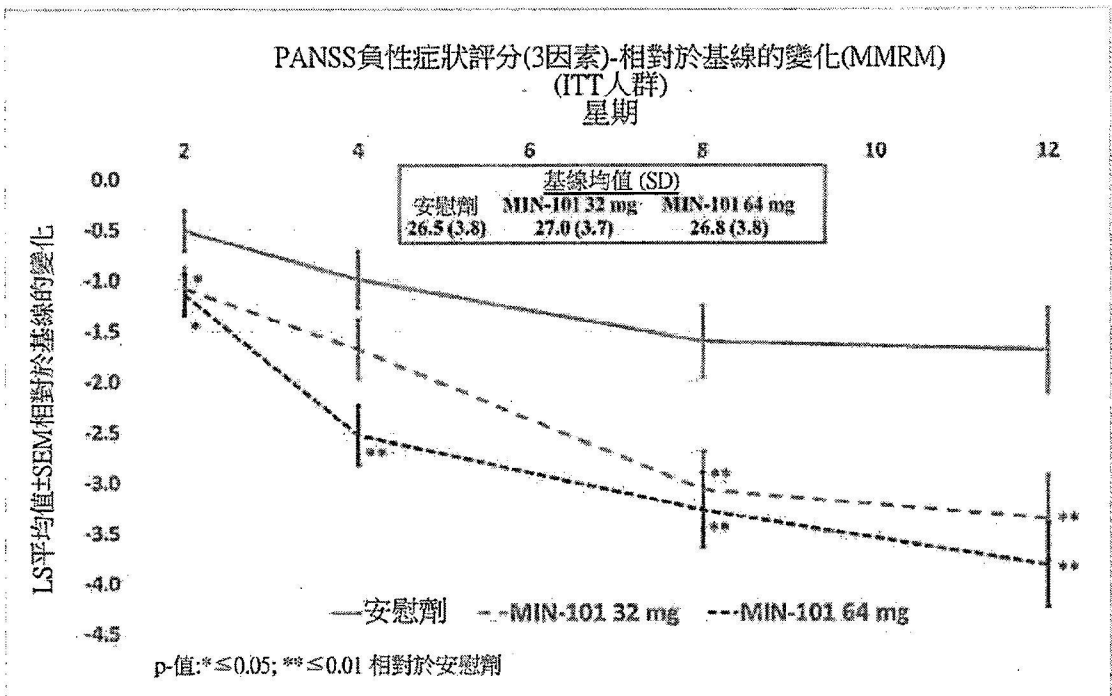
負性症狀係選自由下列者所組成之群組：情感遲鈍、失語症、無動機、快感缺乏及無社會性。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥組成物，其中該負性症狀係選自由下列者所組成之群組：情感遲鈍、情感退縮、關係不佳、被動/冷漠社交退縮、抽象思維困難、缺乏自發性和滔滔不絕的談話、及刻板思維。
6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥組成物，其中該精神障礙或神經病狀為 BPD。
7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥組成物，其中在至少 2 星期、至少 4 星期、至少 6 星期、至少 8 星期、至少 10 星期或至少 12 星期的第一治療期將化合物 I 投與該患者，及如果該患者在該第一治療期期間經歷至少一種負性症狀的改善，則在至少 12 星期、至少 24 星期、至少 48 星期或直至該患者經判定從該負性症狀緩解的第二治療期繼續投與該治療有效量的化合物 I。
8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之醫藥組成物，其中該非思覺失調症患者先前尚未接受抗憂鬱藥物之治療、或由於經歷不足的反應及/或不能忍受副作用而已停止抗憂鬱藥物的先前治療。

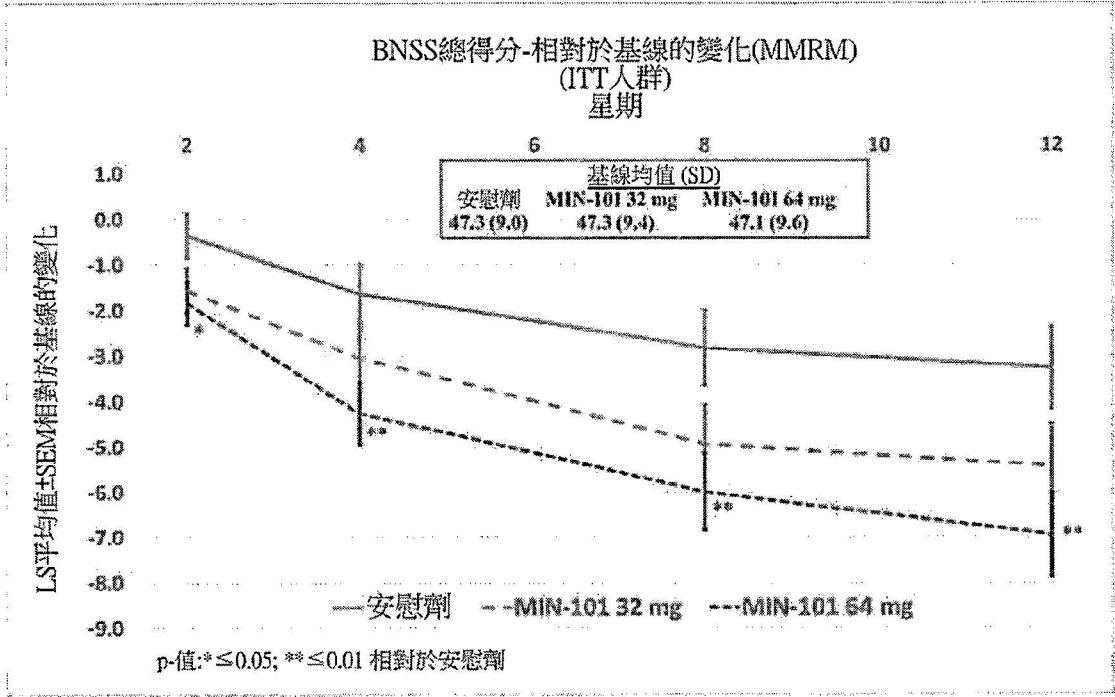
圖式



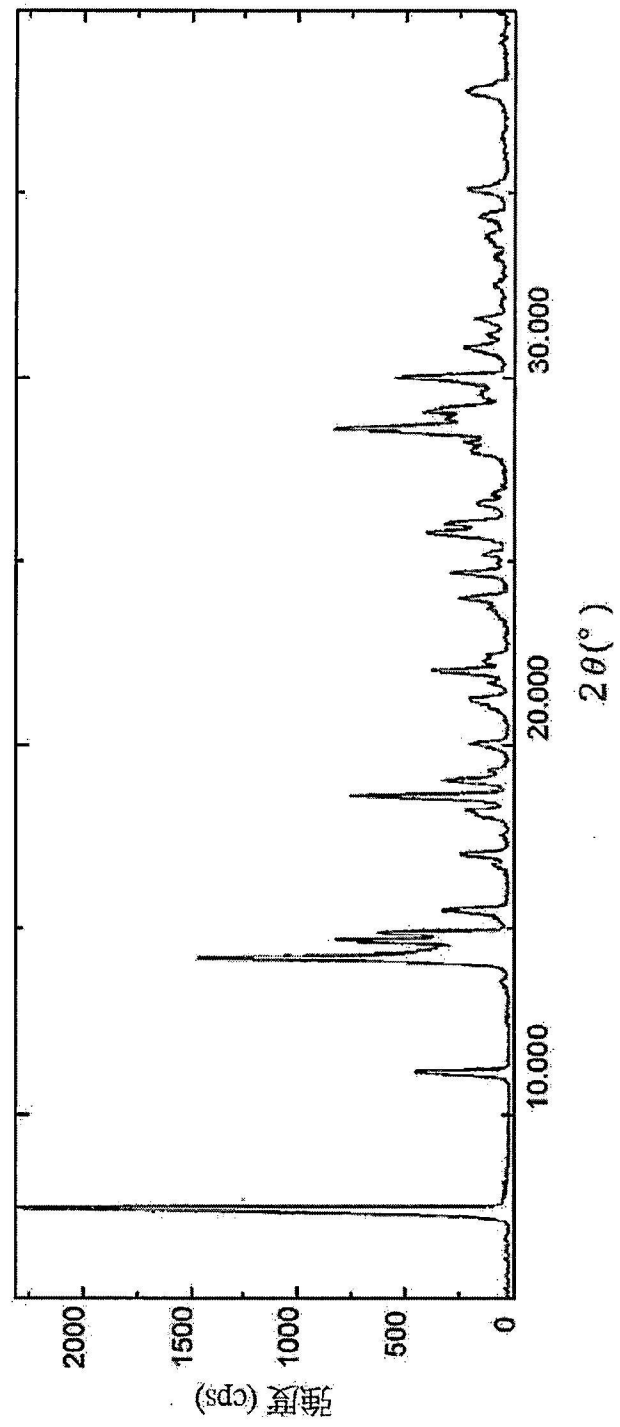
第1圖



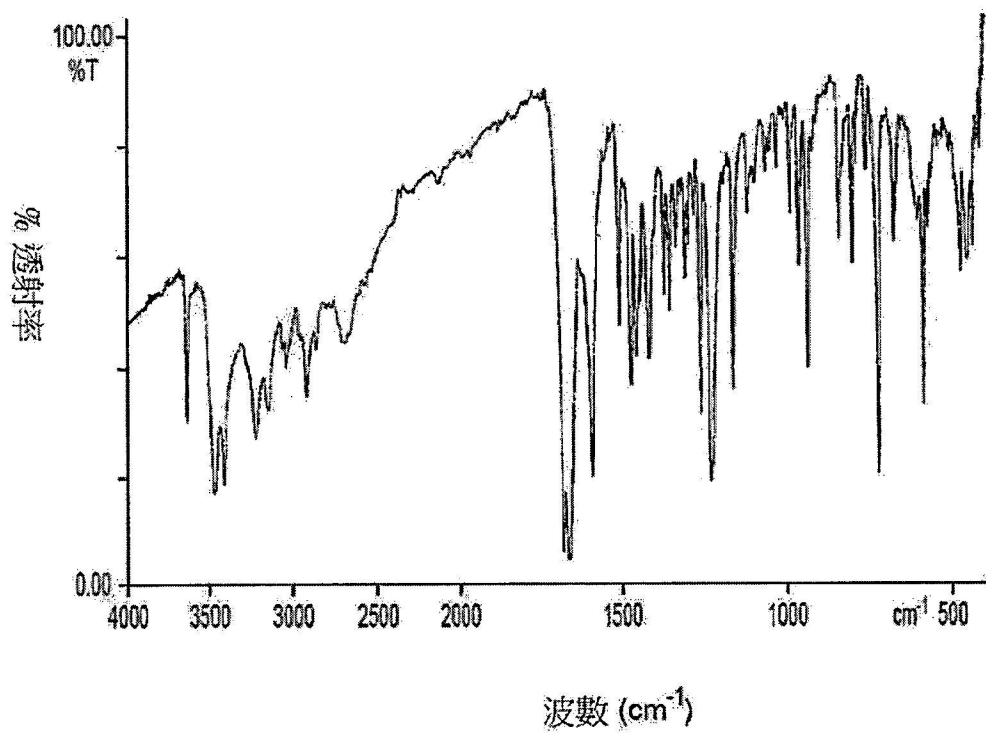
第2圖



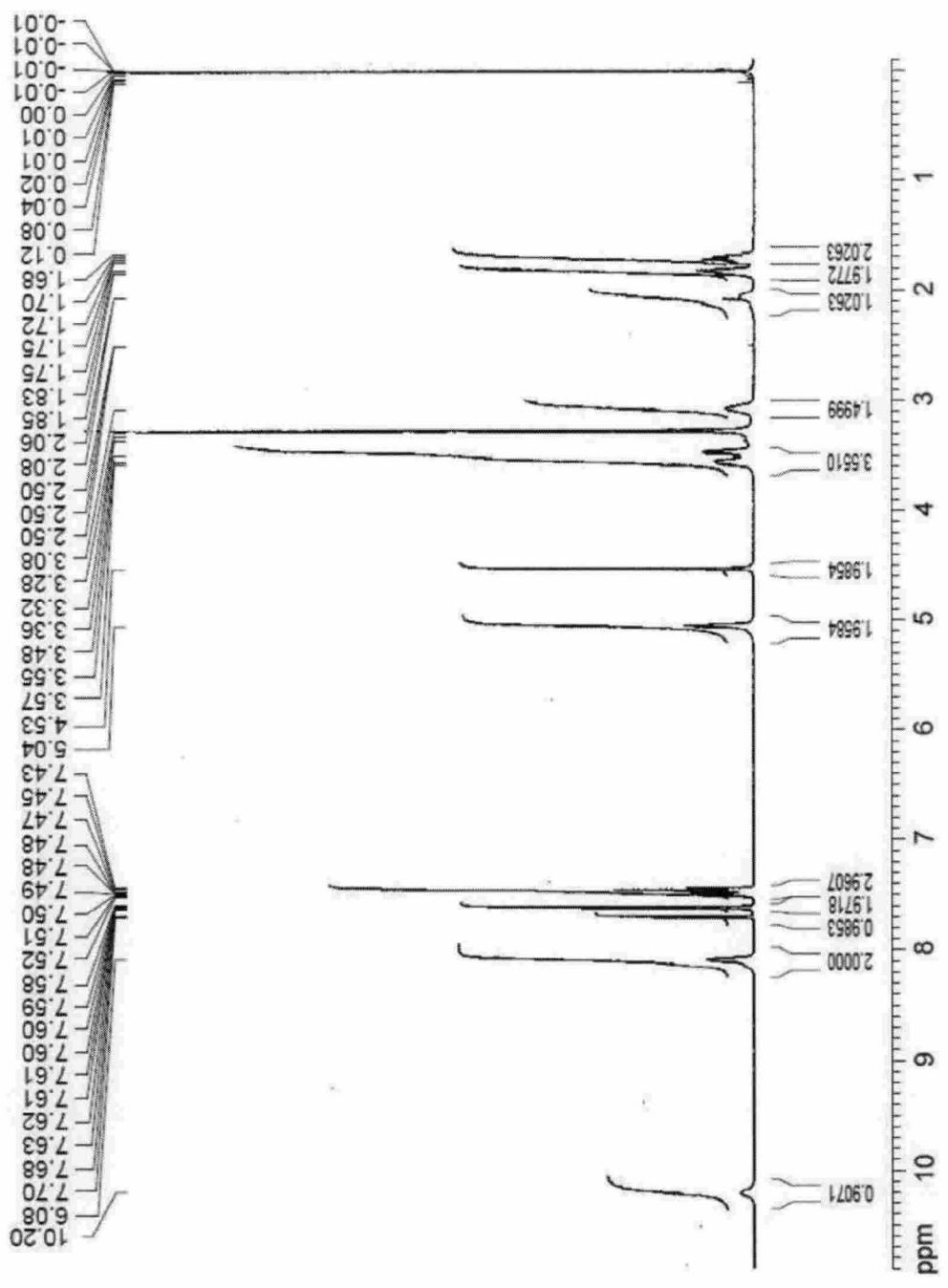
第3圖



第4圖

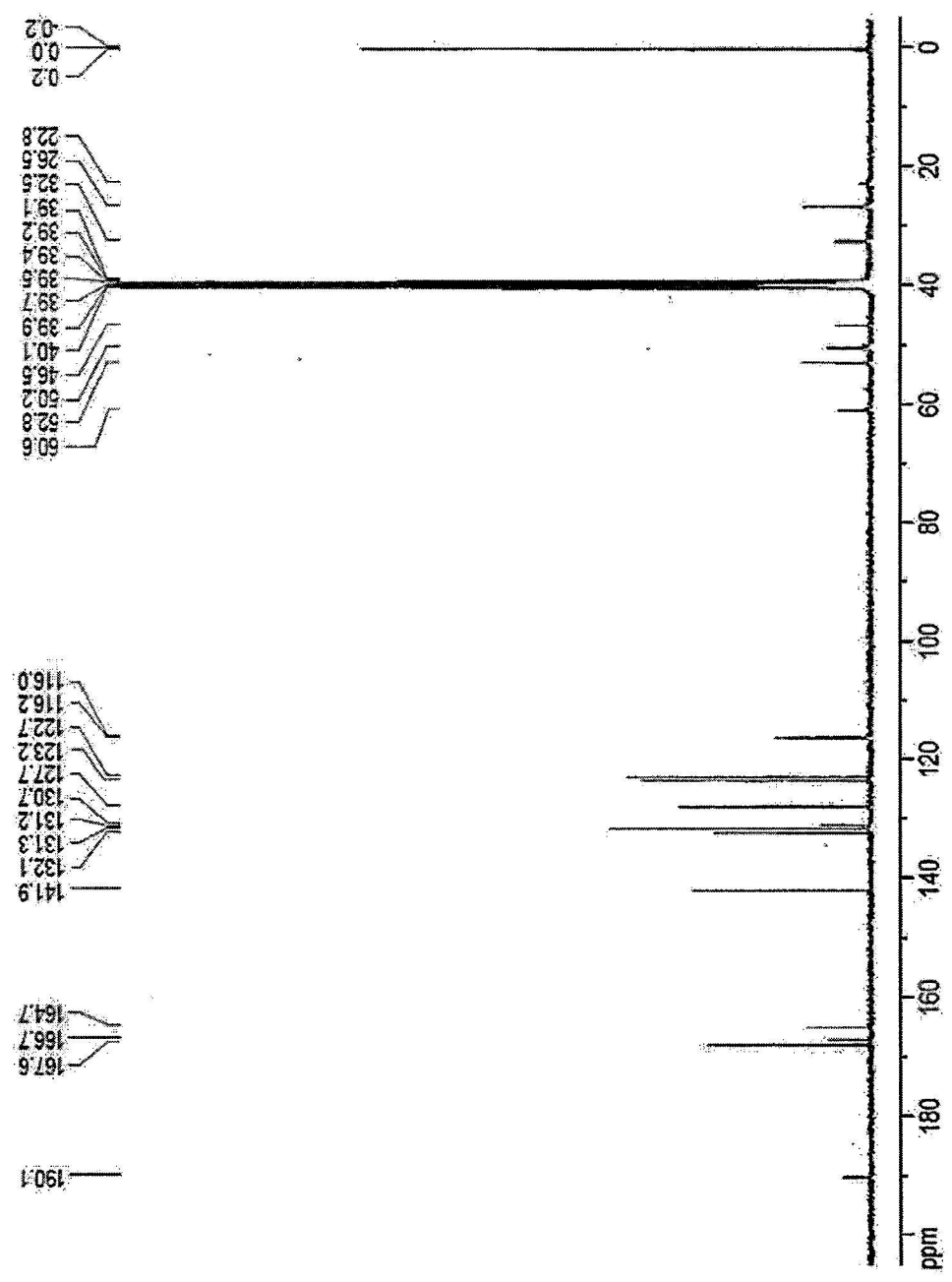


第5圖



第6圖

2 1 0 0 0



第7圖