



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0062361
(43) 공개일자 2022년05월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/445 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7011859
- (22) 출원일자(국제) 2022년09월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년04월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2020/058482
- (87) 국제공개번호 WO 2021/048821
국제공개일자 2021년03월18일
- (30) 우선권주장
62/900,310 2019년09월13일 미국(US)
63/031,687 2020년05월29일 미국(US)

- (71) 출원인
다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
- (72) 발명자
하트먼 데보라
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오
에반스 레베카
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

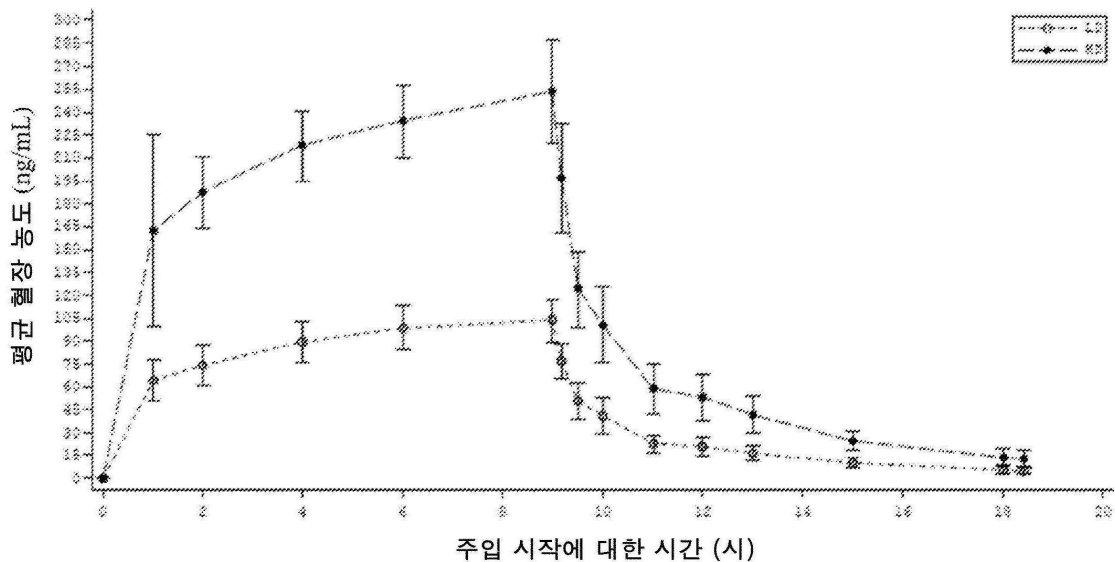
전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 과도한 졸림의 치료를 위한 오렉신 2 수용체 효능제의 용도

(57) 요약

메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)-피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 화합물 (I)을 포함하는 조성물, 및 치료가 필요한 대상체에서 과도한 졸림의 치료를 위한 화합물 (I)의 용도가 본원에 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

페슬 헬렌

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오

루벤스 로버트

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오

다나카 신이치로

일본 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

과도한 졸림의 감소 또는 치료가 필요한 대상체에서 과도한 졸림을 감소시키거나 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하며,

상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 대상체는 과도한 졸림과 연관된 질환 또는 장애 또는 증상을 겪고 있는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 대상체는 수면 부족 대상체, 과도한 졸림이 있는 대상체, 붕괴적 규칙 수면 주기가 있는 대상체, 또는 졸림 감소가 필요한 대상체인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 과도한 졸림은 2형 기면증 또는 특발성 과면증에 의해 유발되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 과도한 졸림은 2형 기면증에 의해 유발되는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 과도한 졸림은 과도한 주간 졸림인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 과도한 주간 졸림은 지속적 기도 양압 (CPAP)의 사용에도 불구하고 폐쇄성 수면 무호흡에 의해 유발되는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 60.54 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 4시간 이상 동안 약 60.54 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 4시간 이상 동안 약 150 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}의 약 절반 이하인, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}의 약 1/4 이하인, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 50.90 ng/mL의 약 절반 이하인, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 50.90 ng/mL의 약 1/4 이하인, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 약 94.66 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 약 829 ng*h/mL 이상인, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 과도한 졸림은 과도한 주간 졸림 또는 업무시간 동안의 과도한 졸림인, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 투여는 비경구 투여인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 비경구 투여는 정맥내 투여, 피하 투여, 경피 투여, 진피내 투여 또는 경점막 투여인, 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 투여는 단일 매일 투여 또는 다중 매일 투여인, 방법.

청구항 22

2형 기면증 또는 특발성 과면증의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고,

상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 23

교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차증 증후군의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고,

상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 약 94.66 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 약 829 ng*h/mL 이상인, 방법.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 투여는 비경구 투여인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 비경구 투여는 정맥내 투여, 피하 투여, 경피 투여, 진피내 투여 또는 경점막 투여인, 방법.

청구항 28

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 투여는 단일 매일 투여 또는 다중 매일 투여인, 방법.

청구항 29

각성의 증가가 필요한 대상체에서 각성을 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고,

상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않는, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 대상체는 수면 부족 대상체, 과도한 졸림이 있는 대상체, 붕괴적 규칙 수면 주기가 있는 대상체, 또는 졸림 감소가 필요한 대상체인, 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 비경구 투여인, 방법.

청구항 33

각성 유지 테스트 (MWT)에서 수면 잠복기의 증가가 필요한 대상체에서 각성 유지 테스트에서 수면 잠복기를 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고,

상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않는, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 대상체는 수면 부족 대상체, 과도한 졸림이 있는 대상체, 붕괴적 규칙 수면 주기가 있는 대상체, 또는 졸림 감소가 필요한 대상체인, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 비경구 투여인, 방법.

청구항 37

EEG에 의해 측정된 졸림 또는 객관적인 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 EEG에 의해 측정된 졸림 또는 객관적인 졸림을 감소시키거나 개선하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고,

상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않는, 방법.

청구항 39

카롤린스카 졸림 척도 (KSS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고,

상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않는, 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 대상체는 수면 부족 대상체, 과도한 졸림이 있는 대상체, 붕괴적 규칙 수면 주기가 있는 대상체, 또는 졸림 감소가 필요한 대상체인, 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 비경구 투여인, 방법.

청구항 43

주관적인 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 주관적인 졸림을 감소시키거나 개선하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않는, 방법.

청구항 45

각성의 증가 또는 과도한 졸림의 감소가 필요한 대상체에서 약 4 시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고,

상기 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않고; 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 50.90 ng/mL 이상으로 유지되는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 대상체는 수면 부족 대상체, 과도한 졸림이 있는 대상체, 붕괴적 규칙 수면 주기가 있는 대상체, 또는 졸림 감소가 필요한 대상체인, 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 약 6시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는, 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 약 8시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는, 방법.

청구항 49

제45항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 150 ng/mL 이상으로 유지되는, 방법.

청구항 50

제45항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}의 약 절반 이하인, 방법.

청구항 51

제45항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}의 약 1/4 이하인, 방법.

청구항 52

제45항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 50.90 ng/mL의 약 절반 이하인, 방법.

청구항 53

제45항에 있어서, 상기 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 50.90 ng/mL의 약 1/4 이하인, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 약 20 mg 내지 약 500 mg인, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 유효량은 약 30 mg 내지 약 300 mg인, 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 유효량은 약 40 mg 내지 약 300 mg인, 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 상기 유효량은 약 40 mg 내지 약 200 mg인, 방법.

청구항 58

제54항에 있어서, 상기 유효량은 약 20 mg 내지 약 500 mg 범위 내에서 점진적으로 증가되는, 방법.

청구항 59

제54항에 있어서, 상기 유효량은 약 40 mg 내지 약 200 mg 범위 내에서 점진적으로 증가되는, 방법.

청구항 60

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)은 1일당 적어도 1회 투여되는, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 요법은 자극제, 항우울제, 중추신경계 강화제, 및 히스타민 3(H3) 수용체 길항제로부터 선택되는, 방법.

청구항 63

엡워스 졸림 척도 (ESS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 엡워스 졸림 척도 등급을 개선하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트

트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 64

2형 기면증의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 65

과도한 주간 졸림의 감소 또는 치료를 필요로 하는, 지속적 기도 양압 (CPAP)을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡이 있는 대상체에서 과도한 주간 졸림을 감소시키거나 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 42.08 ng/mL 이상인, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)은 광학적 활성 화합물인, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)은 메틸 (2R,3S)-3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((시스-4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 A)인, 방법.

청구항 68

약제학적 조성물로서, (a) 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염; 및 (b) 그의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 혈장 농도를 제공하는, 약제학적 조성물.

청구항 69

제68항에 있어서, 약 94.66 ng/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 C_{max}를 제공하는, 약제학적 조성물.

청구항 70

제68항에 있어서, 약 829 ng*h/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 AUC_∞를 제공하는, 약제학적 조성물.

청구항 71

제68항에 있어서, 비경구 투여용으로 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 72

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)은 광학적 활성 화합물인, 약제학적 조성물.

청구항 73

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 (I)은 메틸 (2R,3S)-3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((시스-4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 A)인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2019년 9월 13일자로 출원된 미국 임시 출원 번호 62/900,310 및 2020년 5월 29일자로 출원된 63/031,687에 대한 우선권을 주장하며, 이 둘 모두의 전체 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0003] 과도한 졸림 또는 과도한 주간 졸림(EDS)은 명백하게 적절하거나 심지어 연장된 야간 수면 후에도 주간 동안에도 지속적인 졸림과 종종 전반적인 에너지 부족을 특징으로 한다. 과도한 졸림은 가족, 사회, 직업 또는 기타 환경에서 기능하는 능력에 영향을 줄 수 있다. 현재 요법은 임상 실시에서 과도한 졸림의 전체 범위와 스펙트럼을 적절하게 다루지 않는다.
- [0004] 본 개시내용은 이러한 요구를 충족시키고, 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 및 화합물 (I)을 포함하는 조성물을 사용하는 치료를 포함한다. 본 개시내용은 또한 화합물 (I)이 특정 화합물 메틸 (2R,3S)-3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((시스-4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 A)인 구현예를 포함한다.

발명의 내용

- [0005] 본 발명의 구현예는 과도한 졸림의 감소 또는 치료가 필요한 대상체에서 과도한 졸림을 감소하거나 치료하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0006] 또 다른 구현예는 치료가 필요한 대상체에서 2형 기면증 또는 특발성 과면증을 치료하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0007] 또 다른 구현예는 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차증 증후군의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0008] 또 다른 구현예는 각성 증가가 필요한 대상체에서 각성을 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0009] 또 다른 구현예는 각성 유지 테스트 (MWT)에서 수면 잠복기의 증가가 필요한 대상체에서 각성 유지 테스트에서 수면 잠복기를 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0010] 또 다른 구현예는 EEG에 의해 측정된 졸림 또는 객관적인 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 이를 감소시키거나 개선하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0011] 또 다른 구현예는 카를린스카 졸림 척도 (KSS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0012] 또 다른 구현예는 주관적인 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 주관적인 졸림을 감소시키거나 개선하는 방법이고, 상기 방법은, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0013] 또 다른 구현예는 각성의 증가 또는 과도한 졸림의 감소가 필요한 대상체에서 약 4 시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않고; 그리고 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 50.90 ng/mL 이상으로 유지된다.
- [0014] 또 다른 구현예는 엠피스 졸림 척도 (ESS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상이다.
- [0015] 또 다른 구현예는 2형 기면증 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게

유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1 시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상이다.

[0016] 또 다른 필요로 하는 지속적 기도 양압 (CPAP)을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡이 있는 대상체에서 과도한 주간 졸림을 감소시키거나 치료하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 42.08 ng/mL 이상이다.

[0017] 또 다른 구현예는 (a) 화합물 (I), 또는 그의 염; 및 (b) 그의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이고, 이 조성물은 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 혈장 농도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 건강한 남성 대상체에게 9시간의 단일 주입을 통해 투여된 화합물 A의 평균 혈장 농도-시간 프로파일을 나타낸다. HD: 고용량, 화합물 A 112 mg. LD: 저용량, 화합물 A 44 mg.

도 2는 수면 개시까지의 잠복기 시간 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다. HD: 고용량, 화합물 A 112 mg. LD: 저용량, 화합물 A 44 mg. LS: 최소 제곱. M: 모다피닐. P: 위약.

도 3은 전체 미세수면의 기간(초) 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다. HD: 고용량, 화합물 A 112 mg. LD: 저용량, 화합물 A 44 mg. LS: 최소 제곱. M: 모다피닐 300 mg. P: 위약.

도 4는 전체 미세수면 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다. HD: 고용량, 화합물 A 112 mg. LD: 저용량, 화합물 A 44 mg. LS: 최소 제곱. M: 모다피닐 300 mg. P: 위약.

도 5는 전체 수면 시간(분) 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다. HD: 고용량, 화합물 A 112 mg. LD: 저용량, 화합물 A 44 mg. LS: 최소 제곱. M: 모다피닐 300 mg. P: 위약.

도 6은 전체 각성 시간(분) 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다. HD: 고용량, 화합물 A 112 mg. LD: 저용량, 화합물 A 44 mg. LS: 최소 제곱. M: 모다피닐 300 mg. P: 위약.

도 7은 수면 잠복기 대 화합물 A 혈장 농도의 산점도를 나타낸다. HD: 고용량, 화합물 A 112 mg. LD: 저용량, 화합물 A 44 mg. P: 위약.

도 8은 계획된 시간에 따른 수면 잠복기 대 화합물 A 혈장 농도의 산점도를 나타낸다.

도 9는 연구 일정(NT2 환자)의 개요를 나타낸다.

도 10은 연구 절차 일정(NT2 환자)의 개요를 나타낸다.

도 11a는 NT2 환자(코호트 C1, C2)(PK 세트)에서 1일차에 9-시간 IV 주입으로서 제공된 화합물 A의 혈장 농도의 평균 및 표준 편차 플롯을 나타낸다.

도 11b는 NT2 환자(코호트 C1, C2)(PK 세트)에서 7일차에 9-시간 IV 주입으로서 제공된 화합물 A의 혈장 농도의 평균 및 표준 편차 플롯을 나타낸다.

도 12a는 NT2 환자(코호트 C1, C2)에서 MWT의 평균 수면 잠복기를 보여준다.

도 12b는 NT2 환자(코호트 C1, C2)에서 방문에 의한 기준선으로부터의 변화를 보여준다.

도 13은 NT2 환자(코호트 C1, C2)의 방문에 의한 MWT의 각 세션에서 수면 잠복기의 평균 및 표준 편차 플롯을 보여준다.

도 14는 NT2 환자(코호트 C1, C2)에서 KSS의 시간 일치 기준선으로부터 변화의 평균 및 표준 편차 플롯을 보여준다.

도 15는 각각의 화합물 A 처리에 대한 평균(±SE) 화합물 A 혈장 농도-시간 프로파일을 보여준다.

도 16a는 시간 경과에 따른 각성 유지 테스트를 위한 수면 잠복기의 그래프를 보여준다.

도 16b는 시간 경과에 따른 위약으로부터의 수면 잠복기의 최소 제곱 평균 차이의 그래프를 보여준다.

도 17은 시간 경과에 따른 위약으로부터의 카롤린스카 졸립 척도의 최소 제곱 평균 차이의 그래프를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 본원에 개시된 방법, 조성물 및 용도는 필요로 하는 대상체에서 과도한 졸림과 연관된 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하는 것 뿐만 아니라 임의의 질환 또는 장애로 진단되지 않은 과도한 졸림을 겪고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 과도한 졸림에는 여러 가지 원인이 있다. 여기에는 비정상적인 수면 양이나 수면의 질, 뿐만 아니라 신경학적, 심리적, 심장 및 폐 질환이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0020] 한 구현예에서, 본 개시내용의 방법, 조성물 및 용도는 감소된 수준의 오렉신, 각성, 각성 및 식욕을 조절하는 신경펩티드에 의해 유발되는 과도한 졸림을 치료하는 것에 관한 것일 수 있다. 과도한 졸림은 오렉신이 결핍되지 않은 개인에게도 발생할 수 있다. 본 개시내용은 감소된 오렉신 수준과 연관되지 않은 과도한 졸림의 질환, 장애 및/또는 증상의 치료에 관한 것이다.
- [0021] 본 발명의 구현예는 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염, 화합물 (I), 또는 그의 염을 포함하는 조성물 및 키트, 및 화합물 (I), 또는 그의 염을 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0022] 또 다른 구현예는 과도한 졸림의 감소 또는 치료가 필요한 대상체에서 과도한 졸림을 감소하거나 치료하는 방법이고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0023] 또한 과도한 졸림을 감소시키거나 치료가 필요한 대상체에서 과도한 졸림을 감소하거나 치료하는 데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐-사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0024] 감소 또는 치료가 필요한 대상체에서 과도한 졸림을 감소시키거나 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시된다.
- [0025] 2형 기면증 또는 특발성 과면증의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있고, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0026] 2형 기면증 또는 특발성 과면증의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0027] 2형 기면증 또는 특발성 과면증의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0028] 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차증 증후군의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있고, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0029] 또한 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차증 증후군의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐-사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0030] 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차증 증후군의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다.

- [0031] 각성의 증가가 필요한 대상체에서 각성을 증가시키는 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0032] 또한 각성의 증가가 필요한 대상체에서 각성을 증가시키는 데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐-사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0033] 또한 각성의 증가가 필요한 대상체에서 각성을 증가시키기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다.
- [0034] 각성 유지 테스트 (MWT)에서 수면 잠복기의 증가가 필요한 대상체에서 이를 증가시키는 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0035] 또한 각성 유지 테스트 (MWT)에서 수면 잠복기의 증가가 필요한 대상체에서 이를 증가시키는 데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0036] 각성 유지 테스트 (MWT)에서 수면 잠복기의 증가가 필요한 대상체에서 이를 증가시키기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다.
- [0037] 뇌파도 (EEG)에 의해 측정된 졸림 또는 객관적인 졸림을 감소시키거나 개선이 필요한 대상체에서 이를 감소시키거나 개선하기 위한 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0038] 또한 EEG에 의해 측정된 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 이를 감소시키거나 개선하는데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐-사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0039] 뇌파도 (EEG)에 의해 측정된 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 이를 감소시키거나 개선하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐-사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다.
- [0040] 카롤린스카 졸림 척도 (KSS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하는 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0041] 또한 카롤린스카 졸림 척도 (KSS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하는 데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0042] 카롤린스카 졸림 척도 (KSS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다.
- [0043] 주관적인 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 이를 감소시키거나 개선하는 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.

- [0044] 또한 주관적인 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 이를 감소시키거나 개선하는 데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0045] 주관적인 졸림의 감소 또는 개선이 필요한 대상체에서 이를 감소시키거나 개선하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다.
- [0046] 각성의 증가 또는 과도한 졸림의 감소가 필요한 대상체에서 약 4 시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않고; 그리고 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 50.90 ng/mL 이상으로 유지된다.
- [0047] 각성의 증가 또는 과도한 졸림의 감소가 필요한 대상체에서 약 4시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0048] 각성의 증가 또는 과도한 졸림의 감소가 필요한 대상체에서 약 4시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 약제의 제조를 위한 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다.
- [0049] 오렉신 결핍과 연관되지 않은 과도한 졸림의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다.
- [0050] 또한 오렉신 결핍과 연관되지 않은 과도한 졸림의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다.
- [0051] 오렉신 결핍과 연관되지 않은 과도한 졸림의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다.
- [0052] 엡워스(Epworth) 졸림 척도 (ESS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하는 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 대상체는 2형 기면증으로 고통받거나 진단된다.
- [0053] 또한 엡워스 졸림 척도 (ESS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하는 데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 대상체는 2형 기면증으로 고통받거나 진단된다.
- [0054] 엡워스 졸림 척도 (ESS) 등급의 개선이 필요한 대상체에서 이를 개선하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 대상체는 2형 기면증으로 고통받거나 진단된다.
- [0055] 2형 기면증의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있고, 이 방법은 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안

약 38.21 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 7일 이상 동안 반복적으로 투여된다.

- [0056] 2형 기면증의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 7일 이상 동안 반복적으로 투여된다.
- [0057] 2형 기면증의 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 7일 이상 동안 반복적으로 투여된다.
- [0058] 과도한 주간 졸림의 감소 또는 치료를 필요로 하는, 지속적 기도 양압 (CPAP)을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡이 있는 대상체에서 과도한 주간 졸림을 감소시키거나 치료하는 방법이 본원에 개시되고, 상기 대상체에게 유효량의 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하고, 상기 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 42.08 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 43.98 ng/mL 이상이다.
- [0059] 과도한 주간 졸림의 감소 또는 치료를 필요로 하는, 지속적 기도 양압 (CPAP)을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡이 있는 대상체에서 과도한 주간 졸림을 감소시키거나 치료하는데 사용하기 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염이 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 42.08 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 43.98 ng/mL 이상이다.
- [0060] 과도한 주간 졸림의 감소 또는 치료를 필요로 하는, 지속적 기도 양압 (CPAP)을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡이 있는 대상체에서 과도한 주간 졸림을 감소시키거나 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염의 용도가 본원에 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 42.08 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 43.98 ng/mL 이상이다.
- [0061] 본원에 개시된 구현예 중 임의의 것에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1 시간 이상 약 38.21 ng/mL 이고, 그리고 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 바람직하게는 약 1 시간 이상 약 50.90 ng/mL 이상, 및 더 바람직하게는 약 1 시간 이상 약 60.54 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 4시간 이상 동안 약 60.54 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 4시간 이상 동안 약 150 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 또한 수면 시간 약 1시간 전에 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}의 약 절반 이하이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 또한 수면 시간 약 1시간 전에 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}의 약 1/4 이하이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 또한 수면 시간 약 1시간 전에 50.90 ng/mL의 약 절반 이하이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 또한 수면 시간 약 1시간 전에 50.90 ng/mL의 약 1/4 이하이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 약 94.66 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 약 829 ng*h/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 과도한 졸림과 연관된 질환 또는 장애 또는 증상을 겪고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 수면 부족 대상체, 과도한 졸림이 있는 대상체, 붕괴적 규칙 수면 주기가 있는 대상체, 또는 졸림 감소가 필요한 대상체이다.
- [0062] 방법 및 용도
- [0063] 본 명세서에서 사용되는 과도한 졸림은 과도한 주간 졸림(EDS) 또는 과도한 수면 필요(ENS)로도 알려져 있다. 본원에 개시된 방법 및 용도는 필요로 하는 대상체에서 과도한 졸림과 연관된 질환 또는 장애 또는 증상을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 과도한 졸림은 다음 중 임의의 하나에 의해 유발된다: 야간 수면 불충분한 질 또

는 양; 신체의 일주기 심장조율기의 환경과의 정렬불량 (예를 들어, 고용 예컨대 교대 근무 또는 개인적인 의무 예컨대 병든, 젊은이 또는 노인 가족 구성원을 위한 돌보는 사람을 위한 밤새 자각할 필요에 의해 유발됨), 예컨대 시차증, 교대 근무 및 다른 일주기 리듬 수면 장애; 또 다른 기저 수면 장애, 예컨대 기면증 (예를 들어, 기면증 유형 2, 정황적 기면증), 수면 무호흡 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡, 지속적 기도 양압을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡), 특발성 과면증, 특발성 과도한 졸림, 및 하지 불안 증후군; 장애, 예컨대 임상 우울증 또는 비전형 우울증; 종양; 두부 외상; 빈혈; 신부전; 갑상선기능저하증; 중추신경계에 대한 손상; 약물 남용; 유전적 비타민 결핍, 예컨대 바이오틴 결핍; 및 특정 부류의 처방 및 일반의약품 약물. 일부 구현예에서, 본원의 방법 및 용도는 하기 중 어느 하나를 치료하는 데 사용된다: 교대 근무 장애; 교대 근무 수면 장애; 및 시차 증후군. 일부 구현예에서, 본원의 방법 및 용도는 다음 중 어느 하나를 치료하는 데 사용된다: 2형 기면증, 정황적 기면증, 특발성 과면증, 특발성 과도한 졸림, 과면증, 과다수면, 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡, 지속적 기도 양압을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡); 또는 의식 예컨대 코마 등의 방해; 및 기면증 유사 증상을 동반하는 기면 증후군; 주간 과면증을 동반하는 과다수면 또는 과면증 증후군 (예를 들어, 파킨슨병, 길랑-바레 증후군 및 클라인 레빈 증후군); 파킨슨병, 프라다-윌리 증후군, 우울증 (우울증, 비전형 우울증, 주요 우울 장애, 치료 내성 우울증), ADHD, 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡, 지속적 기도 양압을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡) 및 다른 경계 장애에서 과도한 주간 졸림; 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡, 지속적 기도 양압을 사용하는 폐쇄성 수면 무호흡)에서 잔류 과도한 주간 졸림; 등. 기면증(예를 들어, 2형 기면증, 정황적 기면증)은 해당 분야, 예를 들어 문헌[The third edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) and the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)]에서 일반적으로 사용되는 진단 기준에 의해 진단될 수 있다. 일부 구현예에서, 과도한 졸림은 고용 (예를 들어, 교대 근무) 또는 개인적인 의무 (예를 들어, 병든, 젊은이 또는 노인 가족 구성원을 위한 돌보는 사람)를 위해 밤새 자각할 필요에 의해 유발된 과도한 주간 졸림 또는 업무시간 동안 과도한 졸림, 또는 과도한 졸림 또는 감소된 양의 수면이다.

- [0064] 일부 구현예에서, 과도한 졸림을 치료하는 것은 과도한 졸림의 하나 이상의 증상을 감소 또는 완화시키는 것을 포함할 수 있다. 과도한 주간 졸림의 하나 이상의 증상은 졸림, 나른함, 기력없음, 피로, 나태로부터 선택될 수 있다.
- [0065] 일부 구현예에서, 대상체는 과도한 졸림과 연관된 질환 또는 장애 또는 증상을 겪고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 수면 부족 대상체, 과도한 졸림이 있는 대상체, 붕괴적 규칙 수면 주기가 있는 대상체, 또는 졸림 감소가 필요한 대상체이다.
- [0066] 오렉신 또는 하이포크레틴은 각성(arousal), 각성(wakefulness), 및 식욕을 조절하는 신경펩티드(neuropeptide)이다. 일부 구현예에서, 과도한 졸림은 오렉신 결핍과 연관될 수 있다. 일부 구현예에서, 과도한 졸림은 감소된 오렉신 수준과 연관이 없다. 일부 구현예에서, 대상체의 오렉신 수준은 손상되지 않거나 부분적으로 손상되지 않는다. 일부 구현예에서, 필요로 하는 대상체의 오렉신 수준은, 면역반응성으로 측정된 뇌척수액(CSF) 하이포크레틴 1(오렉신 A) 농도는 약 200 pg/mL 또는 약 111 내지 200 pg/mL 초과 또는 동일한 검정을 사용하여 테스트한 건강한 대상체에서 얻은 값의 약 1/3 이상인 것이다.
- [0067] 본원에 개시된 방법 및 용도는 각성을 증가시키고/시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 각성을 증가시키고/시키거나 과도한 졸림을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 각성 및/또는 과도한 졸림의 감소는 뇌파도 (EEG) 및/또는 근전도 (EMG)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 각성 및/또는 졸림의 감소는 유지 각성 테스트(MWT)를 사용하여 결정된다. MWT는 EEG에 의해 정량화될 수 있다. 뇌파도 (EEG)는 예를 들어 두피에 부착된 작은 금속 디스크 또는 전극을 사용하여 뇌의 전기적 활동을 감지하는 테스트이다.
- [0068] 일부 구현예에서, 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 방법. 일부 구현예에서, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 방법. 일부 구현예에서, 약 6시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 방법. 일부 구현예에서, 약 8시간 이상 동안 각성을 증가시키거나 과도한 졸림을 감소시키는 방법.
- [0069] 본원에 개시된 방법 및 용도는 필요로 하는 대상체에서 각성 테스트(MWT)의 유지에서 수면 잠복기를 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, MWT의 수면 잠복기는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 또는 200% 또는 그 초과까지 증가된다. 일부 구현예에서, MWT의 수면 잠복기는 약 5%, 10%, 15%,

20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 또는 200% 또는 그 초과까지 증가된다. 일부 구현예에서, MWT의 수면 잠복기는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 또는 그 초과 분까지 증가된다. 일부 구현예에서, MWT의 수면 잠복기는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 또는 그 초과 분까지 증가된다.

[0070] 본원에 개시된 방법 및 용도는 필요로 하는 대상체에서 과도한 졸림을 감소시키거나 카롤린스카 졸림 척도 (KSS) 등급을 개선할 수 있다. 일부 구현예에서, KSS 등급은 1, 2, 3, 4, 또는 5 또는 그 초과 등급으로 개선된다. 일부 구현예에서, 대상체는 화합물 (I)로 치료한 후 1, 2, 3, 4, 또는 5의 KSS 등급을 갖는다.

[0071] 본원에 개시된 방법 및 용도는 대상체의 졸림을 정량화하기 위해 하나 이상의 테스트를 수행하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 테스트는 다중 수면 잠복 테스트 (MSLT), 각성 유지 테스트 (MWT), 및 옥스포드 수면 저항 (OSLER) 테스트로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 테스트는 MWT이다. 일부 구현예에서, 테스트는 카롤린스카 졸림 척도 (KSS), 엡워스 졸림 척도 (ESS), 스탠퍼드 졸림 척도, 울란리나 기면증 척도 (UNS), 작업 한계 설문지 (WLQ), SF-8 (SF-36 설문지의 하위세트) 또는 이들의 조합이다.

[0072] 투여 방식

[0073] 본원에 개시된 방법 및 용도는 필요로 하는 대상체에게 화합물 (I)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 비경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 비경구 투여는 정맥내 투여, 피하 투여, 경피 투여, 진피내 투여 또는 경점막 투여이다. 일부 구현예에서, 비경구 투여는 정맥내 투여이다. 일부 구현예에서, 비경구 투여는 피하 투여이다. 일부 구현예에서, 비경구 투여는 경피 투여이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 정맥내 투여된다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 화합물 (I)은 주입으로서 투여될 수 있다. 화합물 (I)을 주입으로 투여하는 것은 바늘 또는 카테터를 통해 화합물 (I)을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0074] 화합물 (I)은 각 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용되는 종래의 무독성 담체, 아췌반트 및 비히클을 함유하는 적합한 단위 복용 형태로 경구로 및 비경구로 예컨대 근육내, 복강내, 정맥내, 동맥내, 뇌실내, 낭내 주사 또는 주입; 피하 주사; 또는 임플란트; 또는 흡입 스프레이, 기관내, 비강, 질, 직장, 피하, 경피, 진피내, 경막외, 압구 삼입물 또는 안구 점적주입으로 투여될 수 있다.

[0075] 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 또는 180 또는 그 초과분 동안 주입으로서 투여된다. 화합물 (I)은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 또는 그 초과시간 동안 주입으로서 투여될 수 있다. 화합물 (I)은 적어도 2시간 동안 주입으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)을 투여하기 위한 전체 시간은 연속적이다(예를 들어, 화합물 (I)은 적어도 연속 2시간 동안 주입으로서 투여된다). 대안적으로, 화합물 (I)을 투여하기 위한 전체 시간은 간헐적이다(예를 들어, 화합물 (I)을 1시간 동안 주입으로서 투여한 다음, 일정 기간 동안 주입을 중단하고, 또 다른시간 동안 주입을 재개함).

[0076] 대안적으로, 또는 추가적으로, 화합물 (I)을 투여하는 것은 유효량의 화합물 (I)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)을 투여하는 것은 치료적 유효량의 화합물 (I)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 3 mg 내지 약 500 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 5 mg 내지 약 400 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 5 mg 내지 약 300 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 15 mg 내지 약 500 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 15 mg 내지 약 400 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 15 mg 내지 약 300 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 20 mg 내지 약 500 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 20 mg 내지 약 400 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 20 mg 내지 약 300 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 30 mg 내지 약 500 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 30 mg 내지 약 400 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 30 mg 내지 약 300 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 40 mg 내지 약 500 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 40 mg 내지 약 400 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 40 mg 내지 약 300 mg의 화합물 (I)일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 40 mg 내지 약 200 mg의 화합물 (I)일 수 있다.

[0077] 화합물 (I)의 유효량은 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47,

점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 40 mg 내지 약 100 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다.

[0094] 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 50 mg 내지 약 500 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 50 mg 내지 약 400 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 50 mg 내지 약 300 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 50 mg 내지 약 200 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 50 mg 내지 약 100 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다.

[0095] 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 60 mg 내지 약 500 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 60 mg 내지 약 400 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 60 mg 내지 약 300 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 60 mg 내지 약 200 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 60 mg 내지 약 100 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다.

[0096] 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 70 mg 내지 약 500 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 70 mg 내지 약 400 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 70 mg 내지 약 300 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 70 mg 내지 약 200 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 70 mg 내지 약 100 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다.

[0097] 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 80 mg 내지 약 500 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 80 mg 내지 약 400 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 80 mg 내지 약 300 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 80 mg 내지 약 200 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 80 mg 내지 약 100 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다.

[0098] 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 90 mg 내지 약 500 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 90 mg 내지 약 400 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 90 mg 내지 약 300 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 90 mg 내지 약 200 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 90 mg 내지 약 100 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다.

[0099] 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 100 mg 내지 약 500 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 100 mg 내지 약 400 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 100 mg 내지 약 300 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 약 100 mg 내지 약 200 mg 범위의 화합물 (I) 내에서 점진적으로 증가된다.

[0100] PK 파라미터

[0101] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 50.90 ng/mL 이상일 수 있다.

[0102] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 1시간 이상 동안 약 38.21 ng/mL 이상일 수 있다.

[0103] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1시간 동안 적어도 38.21, 42.08, 43.98, 50.76, 50.90, 60.54, 64.43, 74.04, 75.67, 77.96, 85.03, 87.54, 89.17, 89.28, 98.66, 99.99, 102.89, 103.38, 112.29, 117.59, 162.56, 163.57, 187.06, 194.71, 210.06, 210.55, 217.61, 219.04, 225.13, 234.06, 240.51, 253.39, 258.06 또는 287.74 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 2시간 동안 적어도 38.21, 42.08, 43.98, 50.76, 50.90, 60.54, 64.43, 74.04, 75.67, 77.96, 85.03, 87.54, 89.17, 89.28, 98.66, 99.99, 102.89, 103.38, 112.29, 117.59, 162.56, 163.57, 187.06, 194.71, 210.06, 210.55, 217.61, 219.04, 225.13, 234.06, 240.51, 253.39, 258.06 또는 287.74 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 4시간

(I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 74.04 내지 200 ng/mL일 수 있다.

- [0110] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 77.96 내지 500 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 77.96 내지 400 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 77.96 내지 300 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 77.96 내지 200 ng/mL일 수 있다.
- [0111] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 87.54 내지 500 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 87.54 내지 400 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 87.54 내지 300 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 87.54 내지 200 ng/mL일 수 있다.
- [0112] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 89.28 내지 500 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 89.28 내지 400 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 89.28 내지 300 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 89.28 내지 200 ng/mL일 수 있다.
- [0113] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 98.66 내지 500 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 98.66 내지 400 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 98.66 내지 300 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 98.66 내지 200 ng/mL일 수 있다.
- [0114] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 103.38 내지 500 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 103.38 내지 400 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 103.38 내지 300 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 103.38 내지 200 ng/mL일 수 있다.
- [0115] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 150 내지 500 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 150 내지 400 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 150 내지 300 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 150 내지 200 ng/mL일 수 있다.
- [0116] 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 162.56 내지 500 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 162.56 내지 400 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 162.56 내지 300 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 적어도 1, 2, 4, 6, 8 또는 12시간 동안 162.56 내지 200 ng/mL일 수 있다.
- [0117] 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 치료된 대상체의 그룹에 대한 평균 혈장 농도 수준을 나타내고 1시간 이상의 기간은 투여 후 임의의 시점에서 시작된다. 일부 구현예에서, 약 1시간 이상의 기간 동안 약 50.90 ng/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 치료된 대상체의 그룹에 대한 평균 혈장 농도 수준을 나타내고 1시간 이상의 기간은 투여 후 임의의 시점에서 시작된다. 치료 대상체 그룹에 대한 평균 혈장 농도는 "약 1시간 이상의 기간 동안 약 50.90 ng/mL 이상" 조건을 충족하는 한, 개별 치료 대상체에 대한 혈장 농도는 조건에서 벗어날 수 있다. 이러한 편차는 여전히 첨부된 청구항의 범위 내에 있다.
- [0118] 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 개별적으로 치료된 대상체에 대한 혈장 농도 수준을 나타내고 1시간 이상의 기간은 대상체에게 투여 후 임의의 시점에서 시작된다. 일부 구현예에서, 약 1시간 이상의 기간 동안 약 50.90 ng/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 개별적으로 치료된 대상체에 대한 혈장 농도 수준을 나타내고 1시간 이상의 기간은 대상체에게 투여 후 임의의 시점에서 시작된다.
- [0119] 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 약 94.66 ng/mL 이상일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 94.66, 95, 100, 105, 106.4, 110, 115, 118.1, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 228.3, 230, 240, 250, 260, 268.4, 270, 280, 290, 300, 308.5, 310, 320, 330, 340 또는 350 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 적어도 106.4 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 적어도 118.1 ng/mL일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 적어도 268.4 ng/mL일 수 있다.
- [0120] 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 약 600 ng/mL 이하일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}는 최대 600,

550, 500, 450 또는 400 ng/mL일 수 있다.

- [0121] 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 혈장 농도는 약 150 ng/mL 이상으로 유지된다.
- [0122] 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}의 약 절반 이하이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 화합물 (I)의 투여에 대한 C_{max}의 약 1/4 이하이다.
- [0123] 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 50.90 ng/mL의 약 절반 이하이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)에 대한 추가 혈장 농도는 수면 시간 약 1시간 전에 50.90 ng/mL의 약 1/4 이하이다.
- [0124] 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 약 829 ng*h/mL 이상일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 적어도 600, 650, 700, 750, 800, 829, 850, 900, 950, 963.7, 1000, 1098.4, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2183.7, 200, 2300, 2368.7, 2400, 2500, 2553.7, 2600, 2700, 2800, 2900 또는 3000 ng*h/mL일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 적어도 963.7 ng*h/mL일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 적어도 1098.4 ng*h/mL일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 적어도 2368.7 ng*h/mL일 수 있다.
- [0125] 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 약 5000 ng*h/mL 이하일 수 있다. 화합물 (I)의 투여에 대한 AUC_∞는 최대 6000, 5500, 5000, 4500, 4000 또는 3500, ng*h/mL일 수 있다.
- [0126] 투여 빈도
- [0127] 화합물 (I)은 1일당 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 초과 회로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 1일당 적어도 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 1일당 적어도 2회 투여된다.
- [0128] 화합물 (I)은 주당 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14 또는 그 초과 회로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 주당 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 주당 적어도 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 주당 적어도 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 주당 적어도 4회 투여된다.
- [0129] 화합물 (I)은 주당 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 또는 그 초과 회로 투여될 수 있다. 화합물 (I)은 개월당 적어도 4회 투여될 수 있다.
- [0130] 조합 요법
- [0131] 본원에 개시된 방법은 하나 이상의 추가 요법을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 본원에 개시된 키트 및 조성물은 하나 이상의 추가 요법을 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 요법은 자극제, 항우울제, 중추신경계 강화제, 히스타민 3 (H3) 수용체 길항제, 및 하기에 기술되는 동반 약물 중 임의의 하나로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 자극제는 모다피닐이다. 일부 구현예에서, 항우울제는 클로미프라민이다. 일부 구현예에서, 중추신경계 강화제는 나트륨 옥시베이트이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 요법은 벤라팍신 또는 데스벤라팍신이다. 일부 구현예에서, H3 수용체 길항제는 피톨릴산트이다.
- [0132] 동반 약물의 예는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 기면증을 위한 치료 약물 (예를 들어, 메틸페니데이트, 암페타민, 페몰린, 페넨진, 프로트립틸린, 나트륨 옥시베이트, 모다피닐, 카페인, 피톨릴산트, 솔리알페르톨), 항비만 약물 (암페타민, 벤즈페타민, 브로모크립틴, 부프로피온, 디에틸프로피온, 액세나타이드, 펜플루라민, 리오티로닌, 리라글루타이드, 마진돌, 메트암페타민, 옥트레오타이드, 옥트레오타이드, 오를리스타트, 펜디메트라진, 펜디메트라진, 펜메트라진, 펜테르민, Qnexa (등록상표), 페닐프로판올아민, 프람린타이드, 프로필헥세드린, 재조합 렙틴, 시부트라민, 토피라메이트, 지멜리딘, 조니사마이드, 로카세린, 메트포르민), 아세틸콜린 에스테라제 억제제 (예를 들어, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 자나페질, 이데베논, 타크린), 안타이드멘티아 제제 (예를 들어, 메만틴), β-아밀로이드 단백질 생산, 분비, 축적, 응집 및/또는 침착의 억제제, β-세크레타제 억제제 (예를 들어, 6-(4-바이페닐릴) 메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 6-(4-바이페닐릴)메톡시-2-(N,N-디메틸 아미노)메틸-테트라린, 6-(4-바이페닐릴)메톡시-2-(N,N-디프로필아미노) 메틸테트라린, 2-(N,N-디메틸아미노)메틸-6-(4'-메톡시바이페닐-4-일)메톡시테트라린, 6-(4-바이페닐릴) 메톡시-2-[2-(N,N-디에틸아미노)에틸]테트라린, 2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]-6-(4'-메틸바이페닐-4-일)메톡시테트라린, 2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]-6-(4'-메톡시 바이페닐-4-일)메톡시테트라린, 6-(2',4'-디메톡시바이페닐-4-일)메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 6-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)페닐]메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린,

노)에틸]테트라린, 6-(3',4'-디메톡시바이페닐-4-일)메톡시-2-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]테트라린, 그의 광학 활성 형태, 그의 염 및 그의 수화물, OM99-2 (W001/00663)), γ -세크레타제 억제제, β -아밀로이드 단백질 응집 억제제 (예를 들어, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (국제 특허 출원의 국내 공보 번호 11-514333), PPI-558 (국제 특허 출원의 국내 공보 번호 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), β -아밀로이드 백신, β -아밀로이드-분해 효소 등, 뇌 기능 인핸서 (예를 들어, 아니라세탐, 니세르골린), 파킨슨병을 위한 치료 약물 [(예를 들어, 도파민 수용체 효능제 (예를 들어, L-DOPA, 브로모크립틴, 페르골라이드, 탈리팍솔, 프라미팍솔, 카베르골린, 아만타딘), 모노아민 산화효소 효소 (MAO) 억제제 (예를 들어, 데프레닐, 셀레길린, 레마세마이드, 릴루졸), 항콜린성 제제 (예를 들어, 트리헥시페니딜, 바이페리덴), COMT 억제제 (예를 들어, 엔타카폰)], 근위축 측삭 경화증을 위한 치료 약물 (예를 들어, 릴루졸 등, 신경친화성 인자), 치매, 방랑 등의 진행을 수반하는 이상 행동을 위한 치료 약물 (예를 들어, 진정제, 항-불안 약물), 세포자멸사 억제제 (예를 들어, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), 뉴런 분화/재생 프로모터 (예를 들어, 레테프리닙, 크살리프로텐; SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, 프로사프티드, 5,6-디메톡시-2-[2,2,4,6,7-펜타메틸-3-(4-메틸페닐)-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일]이소인돌린, 5,6-디메톡시-2-[3-(4-이소프로필페닐)-2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일]이소인돌린, 6-[3-(4-이소프로필페닐)-2,2,4,6,7-펜타메틸-2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일]-6,7-디하이드로-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]이소인돌 및 그의 광학 활성 형태, 염 또는 수화물), 비-스테로이드 항염증 제제 (멜록시카ם, 테녹시카ם, 인도메타신, 이부프로펜, 셀레코싯, 로페코싯, 아스피린, 인도메타신 등), 스테로이드 약물 (덱사메타손, 헥세스트롤, 코르티손 아세테이트 등), 질환-변형 항-류마티스성 약물 (DMARD), 항-사이토카인 약물 (예를 들어, TNF 억제제, MAP 키나제 억제제), 실금, 빈번한 배뇨를 위한 치료제 (예를 들어, 플라복세이트 하이드로클로라이드, 옥시부티닌 하이드로클로라이드, 프로피베린 하이드로클로라이드), 포스포디에스테라제 억제제 (예를 들어, 실테나필(시트레이트)), 도파민 효능제 (예를 들어, 아포모르핀), 항부정맥 약물 (예를 들어, 맥실레틴), 성 호르몬 또는 이의 유도체 (예를 들어, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트라디올 벤조에이트), 골다공증을 위한 치료제 (예를 들어, 알파칼시톨, 칼시트리올, 엘카토닌, 칼시토닌 연어, 에스트리올, 이프리플라본, 파미드로네이트 디나트륨, 알렌드로네이트 나트륨 수화물, 인카드로네이트 디나트륨), 부갑상선 호르몬 (PTH), 칼슘 수용체 길항제, 불면증을 위한 치료 약물 (예를 들어, 벤조디아제핀 약제, 비벤조디아제핀 약제, 멜라토닌 효능제, 오렉신 수용체 길항제), 정신분열증을 위한 치료 약물 (예를 들어, 전형적인 항정신병제 예컨대 할로페리돌 등; 비전형 항정신병제 예컨대 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 아리피프라졸 등; 대사지향성 글루타메이트 수용체 또는 이온 통로 집합된-유형 글루타메이트 수용체에 작용하는 약제; 포스포디에스테라제 억제제), 벤조디아제핀 약제 (클로르디아제폭시드, 디아제팜, 갈륨 클로라아제페이트, 로라제팜, 클로나제팜, 알프라졸람 등), L-유형 칼슘 채널 억제제 (프레가발린 등), 삼환형 또는 테트라사이클릭 항우울제 (이미프라민 하이드로클로라이드, 아미트립틸린 하이드로클로라이드, 데시프라민 하이드로클로라이드, 클로미프라민 하이드로클로라이드 등), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (플루복스아민 말레에이트, 플루옥세틴 하이드로클로라이드, 시탈로프람 하이드로브로마이드, 세르트알린 하이드로클로라이드, 파록세틴 하이드로클로라이드, 에스시탈로프람 옥살레이트 등), 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제 (벤라팍신 하이드로클로라이드, 둘록세틴 하이드로클로라이드, 데스벤라팍신 하이드로클로라이드 등), 노르아드레날린 재흡수 억제제 (레복세틴 메실레이트 등), 미타자핀, 트라조돈 하이드로클로라이드, 네파조돈 하이드로클로라이드, 부프로피온 하이드로클로라이드, 세틸틸린 말레에이트, 5-HT_{1A} 효능제, (부스피론 하이드로클로라이드, 탄도스피론 시트레이트, 오세모조탄 하이드로클로라이드 등), 5-HT_{2A} 길항제, 5-HT_{2A} 역효능제, 5-HT₃ 길항제 (시아메마진 등), 심장 비-선택적 β 억제제 (프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드 등), 히스타민 H₁ 길항제 (하이드록시진 하이드로클로라이드 등), CRF 길항제, 다른 항불안 약물 (메프로바메이트 등), 타키닌 길항제 (MK-869, 사레두탄트 등), 대사지향성 글루타메이트 수용체, CCK 길항제, β 3 아드레날린 길항제에 작용하는 약제 (암비베그론 하이드로클로라이드 등), GAT-1 억제제 (티아가빈 하이드로클로라이드 등), N-형 칼슘 채널 억제제, 탄산탈수효소 II 억제제, NMDA 글리신 모이티 효능제, NMDA 길항제 (메만틴 등), 주변 벤조디아제핀 수용체 효능제, 바소프레신 길항제, 바소프레신 VIb 길항제, 바소프레신 VIa 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 오피오이드 길항제, 오피오이드 효능제, 우리딘, 니코틴산 산 수용체 효능제, 갑상선 호르몬 (T3, T4), TSH, TRH, MAO 억제제 (페닐진 설페이트, 트라닐사이프로민 설페이트, 모클로베마이드 등), COMT 억제제 (엔타카폰 등)을 위한 치료 약물, 양극성 장애 (리튬 카보네이트, 나트륨 발프로에이트, 라모트리진, 릴루졸, 펠바메이트 등), 칸나비노이드 CB1 길항제 (리모나반트 등), FAAH 억제제, 나트륨 통로 억제제, 항-ADHD 약물 (메틸페니데이트 하이드로클로라이드, 메트암페타민 하이드로클로라이드 등), 알코올중독을 위한 치료 약물, 자폐증을 위한 치료 약물, 만성 피로 증후군을 위한 치료 약물, 경련을 위한 치료 약물, 섬유근육통 증후군을 위한 치료 약물, 두통을 위한 치료 약물, 흡연을 중단하기 위한 치료 약물, 중증 근육력증을

위한 치료 약물, 대뇌 경색을 위한 치료 약물, 조병을 위한 치료 약물을 위한 치료 약물, 과면증을 위한 치료 약물, 통증을 위한 치료 약물, 기분저하증을 위한 치료 약물, 자율신경 운동실조증을 위한 치료 약물, 남성 및 여성 성기능장애를 위한 치료 약물, 편두통을 위한 치료 약물, 병적 도박꾼을 위한 치료 약물, 하지 불안 증후군을 위한 치료 약물, 물질 중독을 위한 치료 약물, 알코올-관련된 증후군을 위한 치료 약물, 과민성 장 증후군을 위한 치료 약물, ALS를 위한 치료 약물 (틸루졸 등, 신경친화성 인자 등)을 위한 치료 약물, 지질 비정상을 위한 치료 약물 예컨대 콜레스테롤-저하 약물 (스타틴 시리즈 (프라바스타틴 나트륨, 아토바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴 등), 피브레이트 (클로파이브레이트 등), 스쿠알렌 합성효소 억제제), 이상 행동을 위한 치료 약물 또는 치매로 인한 방향력의 억제제 (진정제, 항불안 약물 등), 항비만 약물을 위한 치료 약물, 당뇨병을 위한 치료 약물, 당뇨병성 합병증을 위한 치료 약물, 고혈압을 위한 치료 약물, 저혈압, 이뇨제, 화학요법제, 면역치료제, 항혈전제, 항암제 등

- [0133] 상기 동반 약물은 2종 이상을 적절한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0134] 화합물 (I)은 또한 생물체제(예를 들어, 항체 약물, 핵산 또는 핵산 유도체, 앵타머 약물, 백신 제제)와 조합하여 사용될 수 있거나, 유전자 요법 방법 등과 조합되어 조합 요법으로 적용될 수 있거나, 또는 약물을 사용하지 않고 정신과 분야의 치료와 함께 사용할 수도 있다.
- [0135] 약물을 사용하지 않는 정신과 분야의 치료 방법의 예는 변형된 전기경련 요법, 뇌심부 자극 요법, 반복적인 경두개 자성 자극 요법, 인지 행동 요법을 포함하는 정신요법 등을 포함한다.
- [0136] *약제학적 조성물*
- [0137] 화합물 (I)을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 (a) 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염; 및 (b) 그의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0138] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50.90 ng/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 혈장 농도를 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 94.66 ng/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 C_{max}를 제공한다. 일부 구현예에서, 약 829 ng*h/mL 이상의 화합물 (I)에 대한 약제학적 조성물 AUC_∞. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 유효량의 화합물 (I)이다. 유효량의 예는 약 3 mg 내지 약 500 mg, 약 5 mg 내지 약 300 mg, 및 약 5 mg 내지 약 100 mg 을 포함한다. 유효량은 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 50 mg이다.
- [0139] 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 메틸 (2R,3S)-3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((시스-4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 A)이다.
- [0140] 약제학적으로 허용되는 담체는 사이클로텍스트린일 수 있다. 사이클로텍스트린은 베타텍스 설포부틸 에테르 나트륨일 수 있다.
- [0141] 약제학적으로 허용되는 담체로서, 통상적으로 제제 물질로 사용되는 다양한 유기 또는 무기 담체 물질을 사용할 수 있다. 이들은 고형 제제를 위한 부형제, 윤활제, 결합제 및 붕해제; 또는 액상 제제를 위한 용매, 가용화제, 현탁화제, 등장성 제제, 완충액 및 슈딩제(soothing agent) 등으로 혼입되고; 그리고 제제 첨가제 예컨대 보존제, 향산화제, 착색제, 감미제 등이 필요에 따라 첨가될 수 있다.
- [0142] 상기 약제학적 조성물의 복용 형태의 예는 정제 (당-코팅 정제, 필름-코팅 정제, 경구 붕해 정제 포함), 캡슐 (연질 캡슐, 마이크로캡슐 포함), 과립, 분말, 트로키, 시럽, 에멀전, 현탁액, 필름 (예를 들어, 경구로 붕해성 필름), 주사 (예를 들어, 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 점적 주입), 외용 제제 (예를 들어, 진피 제제, 연고), 좌약 (예를 들어, 직장 좌약, 질 좌약), 펠렛, 비강 제제, 폐 제제 (흡입제), 점안액 등, 이는 각각 투여된 경구로 또는 비경구로 안전하게 투여될 수 있는 있음 (예를 들어, 국소, 직장, 정맥내 투여)를 포함한다. 이러한 제제는 방출 조절 제제 (예를 들어, 지속 방출 마이크로캡슐) 예컨대 즉시-방출 제제, 지속 방출 제제 등일 수 있다.
- [0143] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 비경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여, 피하 투여, 경피 투여, 진피내 투여 또는 경점막 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 피하 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경피 투여용으로 제형화된다.

- [0144] 광학적 활성 화합물
- [0145] 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 광학적 활성 화합물이다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 본원에 개시된 방법, 용도 및 약제학적 조성물 중 임의의 것에서의 메틸 (2R,3S)-3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((시스-4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 A)이다. 그의 염 및 그의 광학적 활성 화합물을 포함하는 화합물 (I)은 WO2017/135306에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0146] 키트
- [0147] 화합물 (I)을 포함하는 키트가 본원에 추가로 개시된다. 일부 구현예에서, 키트는 (a) 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염을 포함하는 용기; 및 (b) 화합물 (I)을 투여하기 위한 지침을 포함한다.
- [0148] 본원에 개시된 키트는 염수를 포함하는 추가 용기를 추가로 포함할 수 있다.
- [0149] 용기는 유리 바이알일 수 있다. 대안적으로, 용기는 주사기일 수 있다.
- [0150] 본 개시내용은 본 개시내용의 개별 양태의 단일 예로서 의도된 본 출원에 기재된 특정 구현예의 관점에서 제한되어서는 안 된다. 본 개시내용의 모든 다양한 구현예는 본원에 기재되지 않을 것이다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 본 개시내용의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 많은 수정 및 변형이 이루어질 수 있다. 본 명세서에 열거된 것에 더하여, 본 개시내용의 범위 내에서 기능적으로 등가인 방법 및 장치는 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 수정 및 변형은 첨부된 청구범위에 속하는 것으로 의도된다. 본 개시내용은 첨부된 청구범위의 조건에 의해서만 제한되어야 하며, 그러한 청구범위가 부여되는 등가물의 전체 범위와 함께 제한된다.
- [0151] 본 개시내용은 물론 변할 수 있는 특정 용도, 방법, 시약, 화합물, 조성물 또는 생물학적 시스템으로 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 기재하기 위한 것이며, 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.
- [0152] 또한, 본 개시내용의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹의 관점에서 기재되는 경우, 당업자는 본 개시내용이 마쿠쉬 그룹의 멤버의 임의의 개별 구성원 또는 하위 그룹의 관점에서 설명된다는 것을 인식할 것이다.
- [0153] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 임의의 모든 목적을 위해, 특히 서면 설명을 제공하는 관점에서, 본원에 개시된 모든 범위는 또한 임의의 및 모든 가능한 하위 범위 및 이들의 하위 범위의 조합을 포함한다. 임의의 열거된 범위는 충분히 설명되고 동일한 범위가 적어도 동일한 절반, 1/3, 1/4, 1/5, 1/10 등으로 분해되는 것을 가능하게 하는 것으로 용이하게 인식될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본원에 논의된 각각의 범위는 하부 1/3, 중간 1/3 및 상부 1/3 등으로 용이하게 분류될 수 있다. 또한 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, "최대", "적어도", "초과", "미만" 등과 같은 모든 언어는 언급된 수를 포함하고, 이후에 상기 논의된 바와 같은 하위범위로 분류될 수 있는 범위를 지칭한다. 마지막으로, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 범위는 각각의 개별 구성원을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1-3개의 셀을 갖는 그룹은 1, 2 또는 3개의 셀을 갖는 그룹을 의미한다. 유사하게, 1-5개의 세포를 갖는 그룹은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 셀을 갖는 그룹 등을 의미한다.
- [0154] 정의
- [0155] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 다음 참고 문헌은 본 발명에 사용된 많은 용어에 대한 일반적인 정의를 당업자에게 제공한다. 문헌[Singleton 등, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger 등 (eds.), Springer Verlag (1991); 및 Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]. 본원에 사용된 바와 같이, 다음 용어는 달리 명시되지 않는 한 아래에 부여된 의미를 갖는다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 기재하기 위한 것이며, 개시내용을 제한하려는 의도가 아니다.
- [0156] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수 형태도 포함하는 것으로 의도된다.
- [0157] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대략"은 당해 분야의 숙련가에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하며, 이는 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 한계에 부분적으로

의존할 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계의 관행에 따라 3개 이내 또는 3개 이상의 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 20%, 바람직하게는 최대 10%, 더 바람직하게는 최대 5%, 및 더 바람직하게는 최대 1%의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 상기 용어는 값의 한 자릿수 이내, 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다.

[0158] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체에 대한 제제의 "투여"라는 용어는 의도된 기능을 수행하기 위해 대상체에게 제제를 도입하거나 전달하는 임의의 경로를 포함한다. 투여는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 및 본원에 기재된 기타 적합한 경로를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 비경구 경로에 의해 수행될 수 있다. 투여는 자가 투여 및 다른 것에 의한 투여를 포함한다.

[0159] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 원하는 효과 또는 원하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 화합물 (I)의 양을 지칭한다. 치료적 적용의 맥락에서, 대상체에게 투여되는 화합물 (I)의 양은 질환 또는 증상의 유형 및 중증도 및 개인의 특성, 예컨대 일반적인 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물에 대한 내성에 의존할 수 있다. 당업자는 이러한 요인 및 기타 요인에 따라 적절한 복용량을 결정할 수 있을 것이다.

[0160] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조절하다"는 긍정적으로 또는 부정적으로 변경을 의미한다. 예시적인 조절은 약 1%, 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 50%, 약 75%, 또는 약 100% 변화를 포함한다.

[0161] 본원에 사용된 용어 "증가한다"는 긍정적으로 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75%, 또는 약 100% 까지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 약 5%까지의 긍정적 변화를 의미한다.

[0162] 본원에 사용된 용어 "감소한다"는 부정적으로 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75%, 또는 약 100% 까지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 약 5%까지의 부정적 변화를 의미한다.

[0163] 본원에 사용된 용어 "OX2R 효능제"는 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 ("화합물 (I)"), 또는 그의 염을 의미한다. 일부 구현예에서, 화합물 (I)은 메틸 (2R,3S)-3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((시스-4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (화합물 A)이다.

[0164] **실시에**

[0165] 하기 비제한적 실시예는 본 발명의 조성물, 검정, 스크리닝 및 치료 방법의 제조 및 사용 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되며, 발명자가 그들의 발명으로 간주하는 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0166] **실시예 I-1: 수면 부족 건강한 성인에서 단일 용량의 오피신 2 수용체(OX2R) 효능제의 안전성/내약성, 약동학 및 약력학에 대한 인간 연구**

[0167] **일차 목적**

[0168] 이 연구의 일차 목적은 수면 부족 건강한 지원자에서 MWT (오전 1:00 및 그 다음 대략 오전 3:00, 5:00, 및 7:00에 시작하는 투약 대략 2, 4, 6, 및 8 시간 후에 수행됨) 상에서 수면 잠복기에 의해 측정 시 각성 촉진에 대해 단일 IV 용량 (위약과 비교하여) 후 화합물 A (메틸 (2R,3S)-3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((시스-4-페닐사이클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트), 44 mg (저용량 [LD]) 및 112 mg (고용량 [HD])의 효과를 결정하는 것이었다.

[0169] **이차 목적**

[0170] 연구의 이차 목적은 다음과 같다.

- [0171] 1. 수면 부족 건강한 지원자에서 화합물 A의 단일 IV 주입의 안전성/내약성 및 약동학(PK) 파라미터를 평가하기 위함.
- [0172] 2. 검정 민감성을 확인하기 위해 MWT에서 수면 잠복기로 측정 시, 각성 촉진에 대한 모다피닐 단일 용량(300 mg)의 효과를 결정하기 위함.
- [0173] 3. 위약과 비교하여 졸림 측정에 대한 화합물 A의 효과를 평가하기 위함.

[0174] **탐색 목적**

[0175] 수면 부족 건강한 지원자의 탐구 목적은 다음과 같다:

- [0176] 1. MWT로 측정 시, 각성 촉진에 대한 화합물 A(LD 및 HD) 및 모다피닐(300 mg)의 효과를 비교하기 위함.

- [0177] 2. 선택된 PD 측정에 대한 PK-PD 관계를 결정하기 위함.
- [0178] 3. 화합물 A 투여 후 BP 변화에서 PK-BP 관계를 평가하기 위함.
- [0179] 4. -1일차(투약 전)과 2일차(회복 수면) 사이의 다양한 수면다원검사(PSG) 파라미터를 비교하기 위함.
- [0180] 5. 화합물 A와 위약 또는 모다피닐 사이에 2일차(회복 수면)에 PSG 파라미터에 차이가 있는지 여부를 결정하기 위함.
- [0181] 6. 화합물 A(LD 및 HD) 대 위약, 화합물 A(LD 및 HD) 대 모다피닐, 모다피닐 대 위약에 대한 전력 스펙트럼 변화에 대해 MWT 동안 얻은 연속 뇌파도 (EEG)를 평가하기 위함.

[0182] *전반적인 연구 설계 및 계획

[0183] 이것은 수면 부족 건강한 지원자에서 화합물 A의 PK, PD 및 안전성을 평가하기 위한 1b 상, 단일 센터, 무작위, 이중맹검, 이중 더미, 위약- 및 활성-제어, 4기간 윌리엄스(Williams) 디자인 교차 연구였다. 화합물 A를 9-시간 IV 주입으로 투여하였다.

[0184] 포함 및 제외 기준을 만족하는 18세 내지 40세의 건강한 성인 남성 대상체가 시험에 등록되었다. 치료 기간 1의 1일차에, 적격 대상체는 화합물 A LD, 화합물 A HD(둘 모두 9-시간 IV 주입으로 전달됨), 모다피닐 300 mg 및 위약에 대한 투여 순서를 정의하는 4개의 치료 시퀀스 그룹(순서 1 내지 4)으로 동등하게 무작위화되었다.

[0185] 연구 약물 할당 및 순서에 대한 요약이 표 1에 제시된다.

표 1. 연구 약물 할당 및 치료 시퀀스의 요약(위약에 대한 이중 더미)

순서	N	기간 1	기간 2	기간 3	기간 4
1	5	화합물 A 44 mg (LD)	위약	화합물 A 112 mg (HD)	모다피닐 300 mg
2	5	화합물 A 112 mg (HD)	화합물 A 44 mg (LD)	모다피닐 300 mg	위약
3	5	모다피닐 300 mg	화합물 A 112 mg (HD)	위약	화합물 A 44 mg (LD)
4	5	위약	모다피닐 300 mg	화합물 A 44 mg (LD)	화합물 A 112 mg (HD)

[0186] HD: 고용량, 화합물 A, 112 mg; LD: 저용량, 화합물 A, 44 mg.

[0187] 스크리닝 방문에서 대상체는 건강 검진, 심전도 (ECG) 및 임상 실험실 테스트를 완료하였다. 스크리닝 방문 후, 적격 참가자는 -6일차부터 -1일차까지 액티그래프를 착용하였다. 액티그래피 결과가 정상적인 수면-각성 주기를 보여주고 대상체가 약물 스크린에서 음성임을 검증한 후, 대상체는 기존의 수면 장애를 배제하기 위해 8시간 야간 수면다원검사(NPSG)를 받았다. 모든 치료 기간 동안 -1일차(-6일차 내지 -1일차) 전의 5-박 기간 동안 액티그래피 결과를 수집하여, 다음에 정의된 바와 같이 정상적인 야간 시간 내에 수면이 이루어지도록 하였다: 대상체가 조사자 인터뷰에 의해 결정되고 5-일 액티그래피 기록에서 확인되는 바와 같이 규칙적 수면-각성 습관 (예를 들어, 통상적으로 밤새 수면 6.5-8시간에 소요되고, 3시간 초과만큼 과수면하지 않음 [총 수면 11시간 이하])을 가졌고, 이들은 규칙적으로 9:30 PM 내지 12:00 AM의 수면하였다.

[0188] 1일차 투여 전 날 동안, 참가자들은 계획된 시점에 KSS를 투여받았다. 대상체들이 절차에 익숙해지도록 1일차 치료 기간 1(전체 연구 동안 한 번만)에 연습 MWT 세션을 수행하였다. 연구 약물은 각 치료 기간의 1일차 저녁에 임상에서 투여되었다. 대상체는 주입 시작 후 지정된 시점에서 MWT 및 KSS를 받았다. 대상체는 MWT 테스트 사이에 자각할 필요가 있었다. 2일차에 IV 주입을 완료한 후, 대상체는 추가 MWT 테스트를 받았다. 최종 MWT 테스트 및 인지 테스트가 완료되면 대상체는 약 6시간 동안 수면(회복 수면)을 허용하였다. 이 기간 동안 PSG 기록이 수집되었다. 대상체는 퇴원 시 액티그래피를 계속하면서 2일차 완료 후 유닛에서 퇴원하였다(다음 치료 기간 전 -6일차에 시작됨). 각 후속 치료 기간 사이의 간격은 대상체의 일주기 리듬이 정상 주기로 돌아갔는지 확인하기 위해 최소 7일이었다. BP를 포함한 대상체의 활력 징후는 투약 및 테스트 기간 동안 모니터링되었다. 화합물 A 혈장 농도의 측정을 위한 혈액 샘플을 각 치료 기간의 1일차 및 2일차에 특정 시점에 수집하였다. 대상체는 스크리닝 동안, 연구 약물 투여 전, 및 각 치료 기간의 2일차 퇴원 전에 컬럼비아-자살 심각도 평가 척도(C-SSRS)를 완료하였다.

- [0189] 이것은 4-기간의 교차 연구였다. 각 대상체는 치료 기간의 -1일차 오후 또는 이른 저녁에 임상 현장에 체크인하고 2일차에 모든 연구 관련 절차를 완료한 후 떠났다. 조사자의 재량에 따라 대상체는 임상 현장에 더 오래 머물 수 있었다.
- [0190] 연구는 마지막 대상체가 계획된 방문(전화 연락일 수 있음)과 연관된 마지막 계획 또는 후속 방문/상호작용을 완료하거나, 연구를 중단하거나, 추적에 실패했을 때 종료되었다(즉, 조사자가 대상체에 연락할 수 없음).
- [0191] 연구 일정의 개요는 표 2에 제공된다.

표 2. 연구 일정의 개요

스크리닝 기간	체크인 및 기준선	치료 기간		후속 치료 기간 사이의 시간 간격
		용량/샘플 수집	샘플 수집	
-28 일차 내지 -2 일차	-1 일차 NPSG/BP 측정 ^a	1 일차 수면 부족/연구 약물 투여/연구 평가	2 일차 수면 부족/ 연구 약물 계속 주입/ 연구 평가/ 회복 수면	5 일 동안 액티그래피로 7 일 최소
X-----규정-----X				

BP: 혈압; NPSG: 야간 수면다원검사

^a 치료 기간 1의 -1 일차에만 NPSG 및 시간 일치 BP. 기간 2, 3 및 4 동안, 대상체는 유닛에 입원하고 NPSG 또는 시간 일치 BP 측정 없이 정상적으로 수면을 취하도록 허용된다. 1 기간 종료에서 다음 기간 시작까지의 시간 간격은 적어도 7일일 것이다.

- [0192]
- [0193] 식단 및 유체(Diet and Fluids)
- [0194] 1일차에, 연구 약물은 각 치료 기간 동안 정제(모다피닐 또는 위약)의 경우 대략 9:45 PM 및 IV 주입(화합물 A 또는 위약)의 경우 대략 10:45 PM에 시작하여 투여되었다. 모다피닐 또는 매칭 위약은 경구(PO) 투여를 위해 240 mL의 물과 함께 제공되었다. 대상체는 PO 모다피닐/위약 투여 후 2시간 동안 음식 또는 음료(NPO)를 섭취하지 않았다.
- [0195] 연구 약물 투여는 저녁까지 시작되지 않았기 때문에, 대상체는 1일차에 표준 아침식사, 점심 및 저녁식사를 하였다. 간식은 투약 당일(1일차) 대략 8:30 PM까지 제공되었다. 2일차 아침식사 전까지 다른 음식은 섭취하지 않았다. 대상체는 식사와 간식 사이에 물을 제외한 모든 음식과 음료를 금식하였다. 칼로리 함량과 식사 구성은 각 치료 기간의 모든 대상체에서 동일하였다. 2일차에는, 4차 MWT, KSS 및 인지 테스트를 마친 후 아침식사를 제공하였다. 투여 후 절차가 완료된 후, 후속 식사 및 간식은 칼로리 함량, 구성 및 시간에 제한이 없었다.
- [0196] 대상체는 연구 약물의 제1 용량의 투여 7일 전, 연구 내내 (치료 기간 사이의 휴약 간격 포함) 및 후속 방문까지 머스타드 그린 (즉, 케일, 브로콜리, 워터크레스, 칼라드 그린, 콜라비, 브루셀 스프라우트, 및 머스터드) 및 차르브로일드 육류를 소비하는 것을 자제하였다.
- [0197] 활동
- [0198] 대상체는 스크리닝 방문으로부터 연구 약물의 초기 용량의 투여까지, 연구 전반에 걸쳐 (치료 기간 사이의 휴약 간격 포함), 및 추적 방문까지 익숙하지 않은 힘들 신체 활동 (즉, 역도, 달리기, 자전거타기 등)을 피하였다.
- [0199] 대략 8:30 PM부터 시작하는 각 기간의 첫째 날, 대상체의 활동을 제한하여 과도하게 자극을 받거나 화를 내지 않도록 하였다. 휴대폰 사용은 대략 8:30 PM부터 다음날 회복 수면까지 제한되었다. 대략 8:30 PM으로부터 회복 수면 개시까지 허용되는 활동은 보드 게임, 퍼즐, 성인 칼러링 북, 작도, 독서, 음악에 대한 권수 (휴대 전화가 아님), 텔레비전 보기 또는 비폭력 영화, 및 보행 및 다른 참여자/스텝과의 보행 및 말하기였다. 대상체는 관심이 있거나 작업 중인 소규모 공예 프로젝트를 가져올 수 있다.
- [0200] 평가를 위한 평가변수 및 기준
- [0201] 일차 평가변수: 각 MWT에 대한 잠복기로, 수면 시작까지의 시간으로 정의된다.
- [0202] 이차 평가변수

- [0203] ● 화합물 A의 혈장 농도로부터 계산된 PK 파라미터.
- [0204] ● 카롤린스카 졸립 척도 (KSS)에 대한 졸립 점수.
- [0205] 안전 평가변수: 유해 사례(AE), 신체 검사, 활력 징후, 12-리드 심전도 (ECG), 임상 실험실 평가(혈액학, 혈액 화학 및 소변 검사), 약물을 좋아하는 시각적 아날로그 척도 및 기분 상태 프로파일.
- [0206] 연구 집단
- [0207] 포함 기준:
- [0208] ● 연구 약물의 초기 용량의 연구 약물 투여 전 적어도 6 개월 동안 담배 또는 니코틴 함유 제품(예, 니코틴 패치)을 사용하지 않은 비흡연자여야 한다.
- [0209] ● 조사자 인터뷰에 의해 결정된 바와 같이 규칙적인 수면-각성 습관 (예, 일상적으로 밤새 6.5 내지 8시간 수면, 주말에 3시간 초과만큼 과수면, 즉, 11시간 이하의 전체 수면)을 담당하고, 5-일 액티그래피 기록에서 확인하였고, 이들은 규칙적으로 9:30 PM 내지 12:00 AM의 수면을 하였다.
- [0210] ● 무작위배정 전 주 및 각 간격에 기꺼이 액티그래피 모니터링을 한다.
- [0211] 제외 기준:
- [0212] ● 알코올 또는 약물 스크린에서 양성 반응을 보인다.
- [0213] ● 하루 평균 2잔을 초과하는 알코올 소비 이력이 있음(1잔은 하루에 맥주[354 밀리리터/(mL/)]12 온스], 와인(118 mL/4 온스) 또는 증류주(29.5 mL)/1온스])와 동일함).
- [0214] ● 스크리닝시 10 초과의 자가-보고된 엽위스 졸립 척도 점수; 불규칙한 업무 시간; 또는 무작위화 전 1개월 이내에 일상적인 야간-교대 근무에 의해 정의되는 과도한 졸림.
- [0215] ● 현재 임의의 공지된/의심되는 수면 장애, 과도한 주간 졸림(EDS)과 연관된 임의의 장애, 또는 졸림의 평가를 방해하는 임의의 진단을 경험하거나 이의 병력을 갖는다.
- [0216] ● 연구 매뉴얼에 명시된 대로 -1일차(체크인)에 수행된 초기 수면다원검사(PSG)에 대한 비정상적인 발견.
- [0217] ● 스크리닝 전 2주 이내에 2개 이상의 시간대를 여행함.
- [0218] ● 스크리닝 전 2주 동안 하루 400 mg(mg/일) 초과 카페인 섭취(커피 1인분은 카페인 120 mg에 해당).
- [0219] **실시예 I-2: 수면 부족 건강한 성인에서 오렉신 2 수용체(OX2R) 효능제의 안전성/내약성에 대한 인간 연구**
- [0220] **안전성 결론**
- [0221] 화합물 A 치료에서 AE의 발생률은 일반적으로 위약 치료에서보다 높았지만, 대부분의 AE는 경미했고 SAE는 관찰되지 않았다.
- [0222] ● 임상 실험실 평가, 활력 징후, 신체 검사 또는 심전도에서 기준선으로부터 임상적으로 유의한 변화는 연구 기간 동안 모든 대상에 대해 보고되지 않았다. 간 기능 테스트의 약물 관련 TEAE 증가가 화합물 A 112 mg 치료에서 1명의 대상체 및 모다피닐 치료에서 1명의 대상체에서 보고되었고; 이벤트의 강도는 각각 경미하고 중등도였다.
- [0223] ● DBP의 변화는 화합물 A의 농도는 증가함에 따라 증가하는 것으로 나타났다. 화합물 A 혈장 농도와 비교할 때 HR 또는 SBP의 시간 일치 기준선으로부터의 변화에 명백한 경향이 없었다. BP와 맥박에 대한 효과는 화합물 A 112 mg과 모다피닐 사이에서 유사하였다.
- [0224] ● 건강한 지원자에서 9시간에 걸쳐 느린 주입으로 화합물 A 44 mg 또는 화합물 A 112 mg의 전체 단일 용량 투여는 주요 안전성 문제 없이 내약성이 우수하였다.
- [0225] *AE의 간략한 요약*
- [0226] 사망 또는 SAE는 없었고 AE로 인해 연구 약물에서 중단된 대상체도 없었다.
- [0227] 전반적으로, 18명의 대상체(90.0%)가 위약, 화합물 A(44 및 112 mg) 및 모다피닐(300 mg) 치료에서 TEAE를 경험하였다. 대부분의 대상체는 연구 약물과 관련이 있는 것으로 간주되고(15명의 대상체[75.0%]) 약한 강도 (15

명의 대상체[75.0%])인 TEAE를 경험하였다.

[0228] 실시예 I-3: 건강한 대상체에서 화합물 A 단일 용량 PK

[0229] 혈장 농도를 표로 작성하고, 각 화합물 A 용량 수준에 대해 기술 통계를 계산하고 화합물 A에 대해 표 3-6에 나열하였다. 화합물 A에 대한 평균 혈장 농도 대 시간 플롯을 도 1에 나타낸다.

표 3. 주입 시작 후 화합물 A(44 mg)의 기술 통계

		약동학 세트					
레지멘: 화합물 A 44 mg							
피분석물: 화합물 A (ng/mL)		각 계획된 수집 시간의 혈장 농도 (ng/mL)					
		주입 시작 후 (시간)					
		투약 전	1	2	4	6	9
요약 통계							
N		18	18	18	18	18	18
평균		0.00	64.43	74.04	89.28	98.66	103.38
SD		0.000	13.531	13.498	13.609	13.632	14.214
%CV			21.0	18.2	15.2	13.8	13.7
중앙		0.00	65.55	72.60	88.25	97.40	101.00
최소		0	41	50.4	65	74.2	75.5
최대		0	95.6	100	113	127	132
GM			63.09	72.88	88.29	97.76	102.46

표 4. 주입 종료 후 화합물 A(44 mg)의 기술 통계

		약동학 세트									
레지멘: 화합물 A 44 mg											
피분석물: 화합물 A (ng/mL)		각 계획된 수집 시간의 혈장 농도 (ng/mL)									
		주입 종료 후(시간)									
		0.17	0.5	1	2	3	4	6	9	배출	
요약 통계											
N		18	18	18	18	18	18	18	18	18	
평균		76.86	50.78	40.73	22.23	20.67	16.28	10.32	5.56	4.95	
SD		11.913	11.796	12.227	6.228	6.231	4.688	2.997	2.651	2.015	
%CV		15.5	23.2	30.0	28.0	30.2	28.8	29.1	47.7	40.7	
중앙		74.80	49.10	38.15	21.00	20.35	17.25	10.75	5.06	4.78	
최소		62.4	31.6	21.9	12	11.1	7.94	4.92	2.13	1.98	
최대		110	72.6	62.4	36.9	34.3	23.7	16.7	11.9	10.8	
GM		76.07	49.49	39.05	21.44	19.74	15.56	9.85	5.06	4.60	

표 5. 주입 시작 후 화합물 A(112 mg)의 기술 통계

[0230]

약동학 세트

레지멘: 화합물 A 112 mg
 피분석물: 화합물 A (ng/mL)

	각 계획된 수집 시간의 혈장 농도 (ng/mL) 주입 시작 후 (시간)					
	투약 전	1	2	4	6	9
요약 통계						
N	18	18	18	18	18	18
평균	0.00	162.56	187.06	217.61	234.06	253.39
SD	0.000	62.568	23.493	99.902	24.004	34.346
%CV		38.5	12.6	10.5	10.3	13.6
중앙값	0.00	151.00	179.50	210.00	229.50	252.50
최소	0	115	156	190	200	159
최대	0	397	233	273	283	319
GM		155.56	185.71	216.56	232.92	250.96

표 6. 주입 종료 후 화합물 A(112 mg)의 기술 통계

약동학 세트

레지멘: 화합물 A 112 mg
 피분석물: 화합물 A (ng/mL)

	각 계획된 수집 시간의 혈장 농도 (ng/mL) 주입 종료 후(시간)								
	0.17	0.5	1	2	3	4	6	9	배출
요약 통계									
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
평균	196.83	124.21	100.48	58.92	53.01	41.98	24.24	13.78	13.01
SD	35.384	24.742	24.484	16.068	14.923	12.427	6.110	4.968	5.117
%CV	18.0	19.9	24.4	27.3	28.2	29.6	25.2	36.0	39.3
중앙	197.50	121.50	96.90	61.40	54.00	44.70	23.40	11.95	11.50
최소	128	69.8	53.1	30	28.1	26.4	17.1	7.01	6.29
최대	258	160	140	94.4	78.2	73.1	36.9	24.1	23.8
GM	193.73	121.68	97.47	56.70	50.80	40.36	23.57	13.02	12.09

[0231]

[0232]

화합물 A 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 LD(44 mg) 및 HD(112 mg) 그룹에서 유사하게 나타났다. 화합물 A의 평균 혈장 농도는 IV 주입 동안 점진적으로 증가하여, 주입 시작 후 4시간까지 관찰된 최대 농도의 80% 초과에 도달하였다. 건강한 대상체에게 단일 9-시간 IV 주입 후, 평균 화합물 A 혈장 농도는 두 용량 그룹에서 주입 종료 후 약 9.5시간(투여 후 18.5시간)에 발생한 마지막 샘플링 시점인 대상체 퇴원까지 정량화할 수 있었고, 화합물 A 용량에 따라 대략 용량 비례적으로 증가하였다. 용량이 2.55배 증가하면 C_{max} , C_{eoi} , AUC_{last} , 및 AUC_{∞} 가 각각 2.52배, 2.45배, 2.45배 및 2.46배 증가하였다. IV 주입이 종료된 후, 화합물 A 혈장 농도는 약 3시간의 평균 말단 반감기로 2상 방식으로 빠르게 감소하였다.

[0233] 화합물 A의 혈장 PK 파라미터 추정치에 대한 기술 통계는 표 7에 요약되어 있다.

표 7. 건강한 남성 대상체에서 44 또는 112 mg 화합물 A의 단일 9-시간 IV 주입의 투여 후 화합물 A 혈장 PK 파라미터 추정치의 요약

		t_{max}	C_{max}	C_{eoi}	AUC_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2z}$	CL	V_z	V_{ss}
		(h)	(ng/mL)	(ng/mL)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	(h)	(L/h)	(L)	(L)
용량										
44 mg [LD]	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	평균	8.154	106.4	103.4	940.4	963.7	3.134	46.4	207.4	106.7
	SD	1.4247	11.74	14.21	127.26	134.70	0.7064	5.98	41.51	18.90
	최소	5.92	90.7	75.5	770	779	2.29	34.4	140	81.1
	중앙	9.000	102.0	101.0	887.5	911.0	3.020	48.3	211.0	99.2
	최대	9.03	132	132	1233	1280	4.71	56.5	298	149
	CV%	17.5	11.0	13.7	13.5	14.0	22.5	12.9	20.0	17.7
	GM		105.8	102.5	932.7	955.3				
112 mg [HD]	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	평균	7.880	268.4	253.4	2303.7	2368.7	3.252	47.6	223.1	112.5
	SD	2.1430	40.10	34.35	174.23	185.04	0.8597	3.56	61.20	25.33
	최소	1.07	222	159	2065	2109	2.19	39.1	145	57.9
	중앙	9.000	260.00	252.5	2297.5	2377.5	3.165	47.1	216.5	111.5
	최대	9.02	397	319	2732	2867	4.87	53.1	329	162
	CV%	27.2	14.9	13.6	7.6	7.8	26.4	7.5	27.4	22.5
	GM		266.0	251.0	2297.6	2362.1				

AUC_{last} : 0에서 마지막 정량화가능 농도 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적; AUC_{∞} : 시간 0에서 무한대까지의 1차 모멘트 농도-시간 곡선 아래의 면적; C_{eoi} : 주입 종료 시 혈장 농도; CL: 정맥내 투여 후 전체 청소율; C_{max} : 관찰된 최대 혈장 농도; GM: 기하 평균; HD: 고용량, 화합물 A 112 mg; IV: 정맥내; LD: 저용량, 화합물 A 44 mg; PK: 약동학; $t_{1/2z}$: 말단 배치 단계 반감기; t_{max} : C_{max} 의 첫 번째 발생 시간; V_{ss} : 정맥내 투여 후 정상 상태에서의 분포의 부피; V_z : 정맥내 투여 후 말단 배치 단계 동안의 분포의 부피.

[0234]

[0235] 실시예 I-4: 각성 유지 테스트(MWT) 시 수면 잠복기

[0236] 일차 효능 평가변수 - MWT

[0237] 수면 개시까지의 평균 잠복기에 대한 통계 분석은 표 8에 제공된다.

표 8. 주입 동안 MWT의 수면 잠복기에 대한 통계 분석 - 수면 시작까지의 잠복기

약리학 세트

파라미터: 수면 시작까지의 잠복기(분)

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
전체 평균								
HD	P	38.82 (1.955)	(34.92, 42.72)	8.61 (1.836)	(4.95, 12.28)	30.21 (2.682)	(24.85, 35.56)	<.001***
LD		25.40 (1.955)	(21.50, 29.31)			16.79 (2.682)	(11.44, 22.15)	<.001***
M		30.87 (1.888)	(27.10, 34.64)			22.62 (2.634)	(17.00, 27.52)	<.001***
주입 시작 후 2 시간								
HD (18)	P (20)	40.02 (2.445)	(35.14, 44.90)	15.68 (2.305)	(11.07, 20.28)	24.35 (3.360)	(17.64, 31.06)	<.001***
LD (18)		35.74 (2.445)	(30.86, 40.62)			20.06 (3.360)	(13.35, 26.77)	<.001***
M (19)		35.57 (2.368)	(30.84, 40.30)			19.89 (3.304)	(13.30, 26.49)	<.001***
주입 시작 후 4 시간								
HD (18)	P (20)	40.05 (2.320)	(35.42, 44.68)	9.10 (2.186)	(4.74, 13.46)	30.95 (3.187)	(24.59, 37.31)	<.001***
LD (18)		32.04 (2.320)	(27.41, 36.67)			22.94 (3.187)	(16.58, 29.30)	<.001***
M (19)		35.60 (2.246)	(31.11, 40.08)			26.50 (3.134)	(20.24, 32.75)	<.001***
주입 시작 후 6 시간								
HD (18)	P (20)	38.36 (2.742)	(32.89, 43.83)	6.15 (2.589)	(0.99, 11.31)	32.21 (3.771)	(24.68, 39.73)	<.001***
LD (18)		20.71 (2.742)	(15.24, 26.18)			14.56 (3.771)	(7.04, 22.08)	<.001**
M (19)		31.89 (2.659)	(26.58, 37.19)			25.74 (3.711)	(18.33, 33.14)	<.001***
주입 시작 후 8 시간								
HD (18)	P (20)	36.86 (2.279)	(32.31, 41.41)	3.53 (2.146)	(-0.76, 7.81)	33.33 (3.131)	(27.08, 39.58)	<.001***
LD (18)		13.13 (2.279)	(8.58, 17.68)			9.60 (3.131)	(3.35, 15.85)	0.003*
M (19)		20.44 (2.206)	(16.03, 24.84)			16.91 (3.078)	(10.77, 23.06)	<.001***

[0238]

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: 수면 잠복기는 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른
 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합
 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T BIOMWT1.sas (PRAHS SAS V9.4)

[0239]

[0240] 표 9에 나타난 바와 같이, 모다피닐 300 mg 용량 후 4개 MWT 세션으로부터의 평균 수면 잠복기에서 위약으로부터의 LS 평균 차이(95% CI)는 22.26(17.00, 27.52)분이었다. 0.05 수준에서 통계적으로 유의하다. 4개의 MWT 세션 각각에서 위약으로부터의 수면 잠복기의 LS 평균의 차이에 대해서도 통계적 유의성이 관찰되었다(표 8). 임상적으로 의미 있는 PD 효과에 대한 검정 민감성은 이 연구에서 확립되었다.

[0241] 주입 시작 후 4개의 MWT 세션으로부터 평균 수면 잠복기에서 위약으로부터의 LS 평균 차이(95% CI)는 화합물 A 44 mg 및 화합물 A 112 mg에 대해 각각 16.79 (11.44, 22.15) 및 30.21 (24.85, 35.56)분이었다. 두 차이 모두 통계적으로 유의하였다. 두 치료 모두 주입 시작 후 각각 2, 4, 6 및 8시간에 위약으로부터 통계적으로 유의하게 상이하였다.

표 9. 주입 시작 후 MWT 에 대한 수면 잠복기

테스트	N	테스트		LS 평균 차이	
		LS 평균 (SE)	추정 (SE)	95% CI	p-값
전체 평균					
위약	20	8.61 (1.836)			
화합물 A 44 mg	18	25.40 (1.955)	16.79 (2.682)	(11.44, 22.15)	<0.001***
화합물 A 112 mg	18	38.82 (1.955)	30.21 (2.682)	(24.85, 35.56)	<0.001***
모다피닐 300 mg	19	30.87 (1.888)	22.26 (2.634)	(17.00, 27.52)	<0.001***

CI: 신뢰 구간; LS: 최소 제곱; MWT: 각성 유지 테스트; SE: 표준 오차.

***는 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.

[0242]

[0243] 주입 종료 후 MWT에서 수면 개시까지의 잠복 데이터가 표 10에 요약되어 있다. 표에서 알 수 있듯이, 모다피닐 300 mg은 위약과 비교하여 주입 종료 1시간 후 수면 개시까지 16분 지연이 있다(p-값<0.001). 그러나, 수면 잠복기에 대한 화합물 A의 효과는 주입 종료 후 1시간에 감소하였다.

표 10. 주입 종료 후 MWT 에서 수면 개시까지의 잠복기

테스트	N	테스트		LS 평균 차이	
		LS 평균 (SE)	추정 (SE)	95% CI	p-값
위약	20	4.65 (2.109)			
화합물 A 44 mg	18	2.49 (2.241)	-2.16 (2.752)	(-7.68, 3.36)	0.436
화합물 A 112 mg	18	2.36 (2.241)	-2.29 (2.752)	(-7.81, 3.23)	0.409
모다피닐 300 mg	19	21.42 (2.168)	16.77 (2.692)	(11.37, 22.18)	<.001***

CI: 신뢰 구간; MWT: 각성 유지 테스트; LS: 최소 제곱; SE: 표준 오차.

***는 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.

[0244]

[0245] 수면 개시까지의 잠복기 대 시간의 LS 평균(±SE)의 수면 개시까지의 잠복기 데이터의 그래픽 표현이 도 2에 제시되어 있다.

[0246] 추가 MWT 평가변수

[0247]

추가 MWT 평가변수의 통계 분석은 표 11-16에 제공된다. 이 결과는 다중 비교에 대해 조정되지 않는다.

표 11. 주입 동안 추가 MWT 평가변수의 통계 분석 - 전체 미세수면 기간

약력학 세트

파라미터: 전체 미세수면의 기간 (초)

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		p-값
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	
전체 평균								
HD	P	1.40 (2.476)	(-3.54, 6.34)	9.08 (2.331)	(4.42, 13.73)	-7.68 (3.400)	(-14.5, - 0.89)	0.027*
LD		8.89 (2.476)	(3.95, 13.83)			-0.18 (3.400)	(-6.97, 6.61)	0.957
M		9.00 (2.396)	(4.21, 13.78)			-0.08 (3.342)	(-6.75, 6.60)	0.982
주입 시작 후 2 시간								
HD (18)	P (20)	-0.02 (2.540)	(-5.09, 5.05)	8.80 (2.393)	(4.02, 13.58)	-8.82 (3.490)	(-15.8, - 1.85)	0.014*
LD (18)		1.61 (2.540)	(-3.46, 6.68)			-7.19 (3.490)	(-14.2, - 0.22)	0.043*
M (19)		5.75 (2.459)	(0.84, 10.66)			-3.05 (3.431)	(-9.90, 3.80)	0.377
주입 시작 후 4 시간								
HD (18)	P (20)	-0.02 (3.846)	(-7.69, 7.66)	12.30 (3.637)	(5.04, 19.56)	-12.3 (5.293)	(-22.9, - 1.75)	0.023*
LD (18)		10.39 (3.846)	(2.72, 18.06)			-1.91 (5.293)	(-12.5, 8.65)	0.720
M (19)		7.91 (3.734)	(0.45, 15.36)			-4.39 (5.213)	(-14.8, 6.01)	0.402
주입 시작 후 6 시간								
HD (18)	P (20)	0.43 (3.351)	(-6.26, 7.11)	7.40 (3.166)	(1.08, 13.72)	-6.97 (4.610)	(-16.2, 2.23)	0.135
LD (18)		11.84 (3.351)	(5.15, 18.52)			4.44 (4.610)	(-4.76, 13.63)	0.339
M (19)		9.70 (3.251)	(3.21, 16.18)			2.30 (4.538)	(-6.76, 11.35)	0.615
주입 시작 후 8 시간								
HD (18)	P (20)	5.21 (4.097)	(-2.97, 13.38)	7.80 (3.876)	(0.07, 15.53)	-2.59 (5.640)	(-13.9, 8.66)	0.647

[0248]

LD (18)	11.72 (4.097)	(3.55, 19.90)	3.92 (5.640)	(-7.33, 15.18)	0.489
M (19)	12.64 (3.979)	(4.70, 20.58)	4.84 (5.555)	(-6.24, 15.92)	0.386

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: MWT 파라미터는 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 주석: N3 단계 기간 및 REM 단계 기간은 측정의 변동성이 없기 때문에 통계 분석에 포함되지 않았다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOMWT2.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 12. 주입 동안 추가 MWT 평가변수의 통계 분석 - 단계 N1 기간

약력학 세트

파라미터: 단계 N1 기간(분)

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
전체 평균								
HD	P	0.04 (0.177)	(-0.31, 0.40)	1.28 (0.166)	(0.94, 1.61)	-1.23 (0.243)	(-1.72, - 0.75)	<.001***
LD		1.01 (0.177)	(0.65, 1.36)			-0.27 (0.243)	(-0.75, 0.22)	0.271
M		0.79 (0.171)	(0.44, 1.13)			-0.49 (0.239)	(-0.97, - 0.01)	0.044*
주입 시작 후 2 시간								
HD (18)	P (20)	-0.04 (0.238)	(-0.51, 0.44)	1.15 (0.225)	(0.70, 1.60)	-1.19 (0.327)	(-1.84, - 0.53)	<.001**
LD (18)		0.13 (0.238)	(-0.35, 0.61)			-1.02 (0.327)	(-1.67, - 0.36)	0.003*
M (19)		0.47 (0.231)	(0.01, 0.93)			-0.68 (0.322)	(-1.32, - 0.04)	0.039*
주입 시작 후 4 시간								
HD (18)	P (20)	-0.04 (0.273)	(-0.58, 0.51)	1.65 (0.258)	(1.14, 2.16)	-1.69 (0.375)	(-2.44, - 0.94)	<.001***
LD (18)		0.52 (0.231)	(-0.02, 0.93)			-1.13 (0.322)	(-1.88, - 0.04)	0.004*

[0249]

M (19)	(0.273) 0.68 (0.265)	1.06 (0.15, 1.21)			(0.375) -0.97 (0.370)	0.38 (-1.71, - 0.23)	0.011*
주입 시작 후 6 시간							
HD (18) P (20)	0.07 (0.324)	(-0.57, 0.72)	1.15 (0.307)	(0.54, 1.76)	-1.08 (0.446)	(-1.97, - 0.19)	0.018*
LD (18)	1.80 (0.324)	(1.15, 2.44)			0.65 (0.446)	(-0.24, 1.54)	0.151
M (19)	0.84 (0.315)	(0.21, 1.47)			-0.31 (0.439)	(-1.19, 0.56)	0.480
주입 시작 후 8 시간							
HD (18) P (20)	0.18 (0.275)	(-0.37, 0.73)	1.15 (0.260)	(0.63, 1.67)	-0.97 (0.378)	(-1.72, - 0.21)	0.013*
LD (18)	1.57 (0.275)	(1.03, 2.12)			0.42 (0.378)	(-0.33, 1.18)	0.265
M (19)	1.15 (0.267)	(0.62, 1.69)			0.00 (0.372)	(-0.74, 0.75)	0.992

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: MWT 파라미터는 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 주석: N3 단계 기간 및 REM 단계 기간은 측정의 변동성이 없기 때문에 통계 분석에 포함되지 않았다. LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.

Program Source\T_BIOMWT2.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 13. 주입 동안 추가 MWT 평가변수의 통계 분석 - 단계 N2 기간

약리학 세트

파라미터: 단계 N2 기간(분)

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		p-값
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	
전체 평균								
HD	P	0.09 (0.441)	(-0.80, 0.97)	0.90 (0.418)	(0.07, 1.73)	-0.81 (0.608)	(-2.03, 0.40)	0.184
LD		1.78 (0.441)	(0.90, 2.66)			0.88 (0.608)	(-0.33, 2.09)	0.153
M		0.41 (0.441)	(-0.44, 0.62)			-0.49 (0.608)	(-1.68, 0.70)	0.419

[0250]

		(0.429)	1.27)		(0.599)	0.71)	
주입 시작 후 2 시간							
HD (18) P (20)	0.00	(-0.37,	0.85	(0.50,	-0.85	(-1.36, -	0.001*
	(0.186)	0.37)	(0.175)	1.20)	(0.255)	0.34)	
LD (18)	0.24	(-0.13,			-0.61	(-1.12, -	0.019*
	(0.186)	0.61)			(0.255)	0.10)	
M (19)	0.36	(0.00,			-0.49	(-0.99, -	0.055
	(0.180)	0.72)			(0.251)	0.01)	
주입 시작 후 4 시간							
HD (18) P (20)	0.00	(-0.43,	1.15	(0.74,	-1.15	(-1.74, -	<.001**
	(0.216)	0.43)	(0.204)	1.56)	(0.297)	0.56)	
LD (18)	0.51	(0.08,			-0.64	(-1.23, -	0.036*
	(0.216)	0.95)			(0.297)	0.04)	
M (19)	0.20	(-0.21,			-0.95	(-1.53, -	0.002*
	(0.209)	0.62)			(0.292)	0.36)	
주입 시작 후 6 시간							
HD (18) P (20)	0.06	(-1.39,	0.50	(-0.87,	-0.44	(-2.44,	0.659
	(0.726)	1.50)	(0.688)	1.87)	(1.000)	1.55)	
LD (18)	2.63	(1.18,			2.13	(0.13,	0.037*
	(0.726)	4.07)			(1.000)	4.12)	
M (19)	0.20	(-1.21,			-0.30	(-2.26,	0.764
	(0.706)	1.61)			(0.986)	1.67)	
주입 시작 후 8 시간							
HD (18) P (20)	0.28	(-1.70,	1.10	(-0.78,	-0.82	(-3.55,	0.550
	(0.992)	2.26)	(0.941)	2.98)	(1.367)	1.91)	
LD (18)	3.74	(1.76,			2.64	(-0.09,	0.058
	(0.992)	5.71)			(1.367)	5.36)	
M (19)	0.89	(-1.04,			-0.21	(-2.90,	0.875
	(0.965)	2.81)			(1.348)	2.47)	

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: MWT 파라미터는 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 주석: N3 단계 기간 및 REM 단계 기간은 측정의 변동성이 없기 때문에 통계 분석에 포함되지 않았다. LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.

Program Source\T_BIOMWT2.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 14. 주입 동안 추가 MWT 평가변수의 통계 분석 - 전체 미세수면

[0251]

약력학 세트

파라미터: 전체 미세수면

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		p-값
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	
전체 평균								
HD	P	0.31 (0.429)	(-0.55, 1.16)	1.68 (0.404)	(0.87, 2.48)	-1.37 (0.590)	(-2.55, - 0.19)	0.023*
LD		1.75 (0.429)	(0.89, 2.61)			0.08 (0.590)	(-1.10, 1.25)	0.899
M		1.60 (0.416)	(0.77, 2.43)			-0.08 (0.580)	(-1.23, 1.08)	0.894
주입 시작 후 2 시간								
HD (18)	P (20)	0.00 (0.435)	(-0.87, 0.87)	1.80 (0.410)	(0.98, 2.62)	-1.80 (0.598)	(-2.99, - 0.61)	0.004*
LD (18)		0.38 (0.435)	(-0.49, 1.24)			-1.42 (0.598)	(-2.62, - 0.23)	0.020*
M (19)		1.06 (0.421)	(0.22, 1.90)			-0.74 (0.588)	(-1.91, 0.43)	0.211
주입 시작 후 4 시간								
HD (18)	P (20)	0.00 (0.704)	(-1.40, 1.40)	2.35 (0.666)	(1.02, 3.68)	-2.35 (0.969)	(-4.28, - 0.42)	0.018*
LD (18)		2.21 (0.704)	(0.80, 3.61)			-0.14 (0.969)	(-2.07, 1.79)	0.884
M (19)		1.27 (0.684)	(-0.10, 2.63)			-1.08 (0.954)	(-2.99, 0.82)	0.261
주입 시작 후 6 시간								
HD (18)	P (20)	0.11 (0.596)	(-1.08, 1.30)	1.25 (0.564)	(0.13, 2.37)	-1.14 (0.821)	(-2.78, 0.50)	0.170
LD (18)		2.32 (0.596)	(1.13, 3.51)			1.07 (0.821)	(-0.57, 2.71)	0.197
M (19)		1.85 (0.579)	(0.69, 3.00)			0.60 (0.808)	(-1.01, 2.21)	0.462
주입 시작 후 8 시간								
HD (18)	P (20)	1.11 (0.661)	(-0.21, 2.43)	1.30 (0.625)	(0.05, 2.55)	-0.19 (0.910)	(-2.00, 1.63)	0.836
LD (18)		2.10 (0.661)	(0.78, 3.42)			0.80 (0.910)	(-1.02, 2.61)	0.384
M (19)		2.22 (0.94,				0.92 (-0.87,		0.310

[0252]

(0.642) 3.50) (0.896) 2.70)

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.

주석: MWT 파라미터는 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.

주석: N3 단계 기간 및 REM 단계 기간은 측정의 변동성이 없기 때문에 통계 분석에 포함되지 않았다. LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.

Program Source\T_BIOMWT2.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 15. 주입 동안 추가 MWT 평가변수의 통계 분석 - 전체 수면 시간

약리학 세트

파라미터: 전체 수면 시간(분)

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
전체 평균								
HD	P	0.20 (0.505)	(-0.81, 1.20)	2.76 (0.477)	(1.80, 3.71)	-2.56 (0.694)	(-3.94, -1.17)	<.001**
LD		3.02 (0.505)	(2.01, 4.02)			0.26 (0.694)	(-1.13, 1.65)	0.709
M		1.36 (0.490)	(0.38, 2.34)			-1.40 (0.684)	(-2.76, 0.03)	0.045*
주입 시작 후 2 시간								
HD (18)	P (20)	0.02 (0.384)	(-0.75, 0.78)	2.73 (0.362)	(2.00, 3.45)	-2.71 (0.527)	(-3.76, -1.66)	<.001***
LD (18)		0.47 (0.384)	(-0.30, 1.23)			-2.26 (0.527)	(-3.31, -1.20)	<.001***
M (19)		0.88 (0.372)	(0.14, 1.62)			-1.85 (0.519)	(-2.88, -0.81)	<.001**
주입 시작 후 4 시간								
HD (18)	P (20)	-0.01 (0.413)	(-0.83, 0.81)	3.15 (0.389)	(2.37, 3.93)	-3.16 (0.567)	(-4.29, -2.03)	<.001***
LD (18)		1.27 (0.413)	(0.45, 2.10)			-1.88 (0.567)	(-3.01, -0.74)	0.001*
M (19)		0.96 (0.400)	(0.16, 1.75)			-2.19 (0.558)	(-3.31, -1.08)	<.001**

[0253]

주입 시작 후 6 시간								
HD (18)	P (20)	0.21 (0.884)	(-1.55, 1.97)	2.23 (0.837)	(0.56, 3.89)	-2.01 (1.217)	(-4.44, 0.41)	0.103
LD (18)		4.69 (0.884)	(2.93, 6.45)			2.47 (1.217)	(0.04, 4.89)	0.047*
M (19)		1.25 (0.859)	(-0.47, 2.96)			-0.98 (1.200)	(-3.37, 1.41)	0.417
주입 시작 후 8 시간								
HD (18)	P (20)	0.57 (1.054)	(-1.53, 2.67)	2.93 (0.999)	(0.93, 4.92)	-2.35 (1.452)	(-5.25, 0.54)	0.110
LD (18)		5.63 (1.054)	(3.53, 7.74)			2.71 (1.452)	(-0.19, 5.61)	0.066
M (19)		2.35 (1.025)	(0.31, 4.40)			-0.57 (1.432)	(-3.43, 2.28)	0.690

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: MWT 파라미터는 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 주석: N3 단계 기간 및 REM 단계 기간은 측정의 변동성이 없기 때문에 통계 분석에 포함되지 않았다. LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOMWT2.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 16. 주입 동안 추가 MWT 평가변수의 통계 분석 - 전체 각성 시간

약력학 세트

파라미터: 전체 각성 시간(분)

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
전체 평균								
HD	P	39.05 (1.965)	(35.13, 42.97)	9.46 (1.845)	(5.78, 13.15)	29.59 (2.696)	(24.21, 34.97)	<.001** *
LD		25.83 (1.965)	(21.90, 29.75)			16.36 (2.696)	(10.98, 21.75)	<.001***
M		31.69 (1.898)	(27.90, 35.48)			22.23 (2.647)	(16.94, 27.51)	<.001***
주입 시작 후 2 시간								
HD (18)	P (20)	39.89	(34.84,	17.73	(12.96,	22.17	(15.22,	<.001***

[0254]

	(2.529)	44.94)	(2.385)	22.49)	(3.476)	29.11)	
LD (18)	35.73	(30.68,			18.00	(11.06,	<.001***
	(2.529)	40.78)			(3.476)	24.95)	
M (19)	34.87	(29.98,			17.15	(10.32,	<.001***
	(2.450)	39.77)			(3.419)	23.98)	
주입 시작 후 4 시간							
HD (18) P (20)	40.08	(35.41,	10.05	(5.65,	30.03	(23.62,	<.001***
	(2.340)	44.76)	(2.205)	14.45)	(3.215)	36.45)	
LD (18)	32.42	(27.75,			22.37	(15.96,	<.001***
	(2.340)	37.09)			(3.215)	28.79)	
M (19)	36.45	(31.93,			26.40	(20.09,	<.001***
	(2.265)	40.97)			(3.161)	32.71)	
주입 시작 후 6 시간							
HD (18) P (20)	38.86	(33.45,	6.43	(1.32,	32.44	(25.00,	<.001***
	(2.712)	44.27)	(2.559)	11.53)	(3.729)	39.88)	
LD (18)	21.78	(16.37,			15.36	(7.92,	<.001**
	(2.712)	27.19)			(3.729)	22.80)	
M (19)	33.11	(27.87,			26.69	(19.37,	<.001***
	(2.629)	38.36)			(3.669)	34.01)	
주입 시작 후 8 시간							
HD (18) P (20)	37.36	(32.71,	3.65	(-0.74,	33.71	(27.31,	<.001***
	(2.332)	42.02)	(2.197)	8.04)	(3.204)	40.11)	
LD (18)	13.37	(8.71,			9.72	(3.32,	0.003*
	(2.332)	18.02)			(3.204)	16.12)	
M (19)	22.32	(17.81,			18.67	(12.38,	<.001***
	(2.257)	26.83)			(3.150)	24.96)	

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.

주석: MWT 파라미터는 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.

주석: N3 단계 기간 및 REM 단계 기간은 측정의 변동성이 없기 때문에 통계 분석에 포함되지 않았다. LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.

Program Source\T_BIOMWT2.sas (PRAHS SAS V9.4)

[0255]

[0256]

추가 MWT 평가변수의 LS 평균(±SE)의 플롯이 도 3-6에 제시되어 있다. 도 3은 전체 미세수면의 기간(초) 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다. 도 4는 전체 미세수면 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다. 도 5는 전체 수면 시간(분) 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다. 도 6은 전체 각성 시간(분) 대 시간의 LS 평균(±SE)을 나타낸다.

[0257]

평균 전체 각성 시간 결과는 MWT의 잠복기 결과와 유사하다. 모든 3가지 활성 치료에 대해, 투여 후 평균 전체 각성 시간은 위약보다 유의하게 더 길었다. 화합물 A 44 mg에 대해, 평균 전체 각성 시간의 LS 평균 차이는 16.36분(95% CI 10.98, 21.75)이었다. 화합물 A 112 mg에 대해, 평균 전체 각성 시간의 LS 평균 차이는 29.59분(95% CI 24.21, 34.97)이었다. 참조 화합물인 모다피닐 300 mg에 대해, 평균 전체 각성 시간의 LS 평균 차이는 22.23분(95% CI 16.94, 27.51)이었다.

[0258]

화합물 A 44 mg의 전체 수면 시간은 위약과 크게 다르지 않았다. 화합물 A 112 mg에 대해, 전체 수면 시간은 위약과 비교할 때 통계적으로 유의하게 더 짧았다(LS 평균 차이 -2.56분[95% CI -3.94, -1.17]). 모다피닐 300 mg에 대해, 전체 수면 시간도 위약과 비교할 때 통계적으로 유의하게 짧았다(LS 평균 차이 -1.40분[95% CI -2.76, -0.03]).

[0259]

전체 미세수면 기간의 전체 평균은 위약과 비교하여 화합물 A 44 mg 및 모다피닐 300 mg에 대해 상이하지 않았고; 그러나 화합물 A 112 mg은 둘 다에 대해 위약과 비교할 때 통계적으로 유의차를 보여주었다 (LS 평균 차이 -7.68초[95% CI -14.5, -0.89] 미세수면 기간 및 미세수면의 전체 횟수(LS 평균 차이 -1.37 [95% CI -2.55, -0.19]).

- [0260] 약물 용량, 약물 농도 및 반응과의 관계
- [0261] 화합물 A 112 mg을 투여받은 대부분의 대상체는 MWT 세션 동안 자각하고 있는 반면, 화합물 A 44 mg을 투여받은 대상체는 점진적으로 잠드는 경향이 있다는 관찰과 일관되게, 도 7은 화합물 A의 더 높은 혈장 농도가 일반적으로 더 큰 각성 유지를 초래함을 보여주었다. 그러나, 화합물 A 각성 촉진 효과는 가장 낮은 용량인 44 mg과 연관된 농도 범위에 걸쳐 눈에 띄게 변한 반면, 가파른 농도-효과 관계는 가장 높은 용량인 112 mg에서 관찰되었다. 농도-효과 관계가 도 8에서 시간 의존적이라는 것을 계획된 MWT 세션에 의한 화합물 A 농도 대 수면 개시의 잠복기를 플롯팅함으로써 알 수 있다. 기상 촉진 효과의 척도는 200 ng/mL 미만의 화합물 A 농도에서 시간이 지남에 따라 감소하는 것으로 나타났지만, 각성은 마지막 MWT 세션(주입 시작 후 8-시간)까지 더 높은 화합물 A 농도로 유지될 수 있었다. 그러나 화합물 A 주입 종료 1시간 후인 10-시간 시점에서, 자각할 능력은 낮은 잔류 약물 농도로 인해 위약의 능력으로 감소하였다.
- [0262] 실시예 I-5: 카롤린스카 졸립 척도 (KSS)에 의해 평가된 졸립/경각
- [0263] 이차 효능 평가변수 - KSS
- [0264] 이차 효능 평가변수는 투여 전 14, 10, 6 및 2시간(대략 7:45AM 내지 7:45PM)에; 주입 시작 후 2, 2.75, 4.75, 6.75 및 8.75시간(대략 자정 내지 내지 아침 7AM); 및 주입 종료 후 1.75시간에 KSS에 의해 평가된 졸립/각성이었다. 값이 높을수록 졸립이 많고, 값이 낮을수록 경각이 있음을 나타낸다. 주입 전, 위약과 비교할 때 화합물 A 44 및 112 mg 치료에 대한 KSS 점수의 관찰 시점에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 주입 시작 후, 화합물 A 112 mg 및 모다피닐 300 mg에 대한 주입 동안 모든 시점에서 통계적으로 유의한 KSS 점수 차이가 관찰되었으며; 그러나, 화합물 A 44 mg 치료는 주입 시작 후 2.75 및 4.75 시간에서만 통계적으로 유의하게 상이하였다. 평균적으로, 모다피닐 및 화합물 A 44 및 112 mg에 대해, 주간 투여 전과 비교하여 투약후/주입 시작에서 KSS가 약 1.6 내지 3.7 포인트 증가하였다. 그러나 위약의 경우, 평균 KSS의 증가는 4.9이다. 주입 전에서 주입 후까지의 KSS 점수 변화의 위약 조정 LS 평균(95% CI)은 모다피닐 300 mg, 화합물 A 44 및 112 mg에 대해 각각 -2.53(-3.43, -1.63), -1.22(-2.13, -0.301) 및 -3.26(-4.17, - 2.34)이었고, 이는 KSS에서 위약 변화와 유이하게 상이하였다.
- [0265] 주입 종료 후(주입 종료 후 1.75시간) 모다피닐 300 mg만이 위약보다 KSS 점수가 낮다(7.16 vs. 8.15, $p < 0.05$).
- [0266] 투약 전 14, 10, 6 및 2시간에; 주입 시작 후 2, 2.75, 4.75, 6.75 및 8.75시간; 주입 종료 후 1.75시간에 KSS에 의해 평가된 졸립/경각의 요약은 표 17 및 18에 제시되어 있다. KSS에 의해 평가된 졸립의 통계적 분석은 표 19-21에 제시되어 있다.

[0267] 표 22는 주입 시작 후와 전의 평균 KSS 점수의 차이를 보여준다.

표 17. 카롤린스카 졸림 척도 (KSS)에 의해 평가된 졸림의 요약

약리학 세트

시점	통계	약리학 세트			
		위약 (N=20)	화합물 A 44 mg (N=18)	화합물 A 112 mg (N=18)	모다피닐 300 mg (N=19)
투약 14 시간 전	N	20	18	18	19
	평균 (SD)	3.1 (1.43)	2.8 (1.15)	3.3 (1.74)	2.8 (1.08)
	중앙	3.0	3.0	3.0	3.0
	최소, 최대	1, 6	1, 6	1, 7	1, 5
투약 10 시간 전	N	20	18	18	19
	평균 (SD)	2.5 (1.10)	2.8 (1.40)	2.5 (1.47)	2.3 (1.11)
	중앙	2.5	3.0	2.0	2.0
	최소, 최대	1, 5	1, 7	1, 7	1, 5
투약 6 시간 전	N	20	18	18	19
	평균 (SD)	2.8 (1.32)	2.8 (1.59)	2.5 (0.92)	2.6 (1.35)
	중앙	2.5	2.5	3.0	2.0
	최소, 최대	1, 5	1, 7	1, 4	1, 7
투약 2 시간 전	N	20	18	18	19
	평균 (SD)	3.9 (2.02)	4.0 (2.30)	3.4 (1.76)	3.3 (1.20)
	중앙	3.5	3.5	3.0	3.0
	최소, 최대	1, 8	1, 9	1, 6	1, 6
주입 시작 후 2.75 시간	N	20	18	18	19
	평균 (SD)	6.9 (1.81)	4.8 (1.92)	3.2 (2.02)	3.7 (1.63)
	중앙	7.0	4.5	2.0	4.0
	최소, 최대	3, 9	1, 8	1, 8	1, 6

LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 주석: KSS는 주관적인 졸림을 평가하기 위한 9-항목 리커트 (Likert) 유형 등급 척도이다. 1 = 매우 경각함, 3 = 경각함, 5 = 경각 또는 수면 없음, 7 = 졸림 (그러나 졸림과 싸우지는 않음), 9 = 매우 졸림 (졸림과 싸우는 것)
 Program Source\T_KSS.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 18. 카롤린스카 졸림 척도 (KSS)에 의해 평가된 졸림의 요약

[0268]

약력학 세트

시점	통계	화합물 A 44 화합물 A 112모다피닐 300			
		위약 (N=20)	mg (N=18)	mg (N=18)	mg (N=19)
주입 시작 후 4.75 시간	N	20	18	18	19
	평균 (SD)	8.2 (0.99)	6.4 (2.12)	3.8 (1.82)	4.3 (1.89)
	중앙	8.5	6.5	3.0	4.0
	최소, 최대	6, 9	2, 9	1, 9	1, 7
주입 시작 후 6.75 시간	N	20	18	18	19
	평균 (SD)	8.5 (0.69)	7.8 (0.94)	5.2 (1.72)	5.8 (2.12)
	중앙	9.0	8.0	5.0	6.0
	최소, 최대	7, 9	6, 9	2, 9	2, 8
주입 시작 후 8.75 시간	N	19	18	18	19
	평균 (SD)	8.3 (0.95)	8.1 (1.00)	6.1 (1.95)	6.7 (1.92)
	중앙	9.0	8.0	6.0	7.0
	최소, 최대	6, 9	5, 9	3, 9	3, 9
주입 종료 후 1.75 시간	N	20	18	18	19
	평균 (SD)	8.2 (0.88)	8.4 (0.86)	8.0 (1.57)	7.2 (1.80)
	중앙	8.0	9.0	8.5	8.0
	최소, 최대	6, 9	6, 9	3, 9	3, 9

LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 주석: KSS 는 주관적인 졸림을 평가하기 위한 9-항목 리커트 (Likert) 유형 등급 척도이다. 1 = 매우 경각함, 3 = 경각함, 5 = 경각 또는 수면 없음, 7 = 졸림 (그러나 졸림과 싸우지는 않음), 9 = 매우 졸림 (졸림과 싸우는 것)
 Program Source\T_KSS.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 19. 카롤린스카 졸림 척도 (KSS)에 의해 평가된 졸림의 요약 - 졸림/경각

약력학 세트

파라미터: 졸림/경각

[0269]

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
투약 14 시간 전								
HD (18)	P (20)	3.29 (0.339)	(2.62, 3.97)	3.05 (0.320)	(2.41, 3.69)	0.24 (0.466)	(-0.69, 1.17)	0.605
LD (18)		2.85 (0.339)	(2.17, 3.52)			-0.20 (0.466)	(-1.13, 0.73)	0.664
M (19)		2.79 (0.328)	(2.14, 3.45)			-0.26 (0.458)	(-1.17, 0.66)	0.574
투약 10 시간 전								
HD (18)	P (20)	2.51 (0.300)	(1.92, 3.11)	2.50 (0.283)	(1.94, 3.06)	0.01 (0.412)	(-0.81, 0.84)	0.972
LD (18)		2.79 (0.300)	(2.19, 3.39)			0.29 (0.412)	(-0.53, 1.11)	0.483
M (19)		2.32 (0.291)	(1.74, 2.90)			-0.18 (0.406)	(-0.99, 0.63)	0.654
투약 6 시간 전								
HD (18)	P (20)	2.51 (0.312)	(1.89, 3.14)	2.80 (0.294)	(2.21, 3.39)	-0.29 (0.429)	(-1.14, 0.57)	0.508
LD (18)		2.79 (0.312)	(2.17, 3.41)			-0.01 (0.429)	(-0.86, 0.85)	0.984
M (19)		2.58 (0.302)	(1.98, 3.18)			-0.22 (0.422)	(-1.06, 0.62)	0.605
투약 2 시간 전								
HD (18)	P (20)	3.46 (0.426)	(2.61, 4.31)	3.90 (0.403)	(3.09, 4.71)	-0.44 (0.587)	(-1.61, 0.73)	0.455
LD (18)		4.01 (0.426)	(3.16, 4.87)			0.11 (0.587)	(-1.06, 1.29)	0.847
M (19)		3.32 (0.414)	(2.49, 4.14)			-0.58 (0.578)	(-1.74, 0.57)	0.317

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.

주석: KSS는 주관적인 졸림을 평가하기 위한 9-항목 리커트 (Likert) 유형 등급 척도이다. 1 = 매우 경각함, 3 = 경각함, 5 = 경각 또는 수면 없음, 7 = 졸림 (그러나 졸림과 싸우지는 않음), 9 = 매우 졸림 (졸림과 싸우는 것)

주석: 졸림은 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.

LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.

Program Source\T_BIOKSS.sas (PRAHS SAS V9.4)

[0270]

표 20. 카롤린스카 졸림 척도 (KSS)에 의해 평가된 졸림의 요약 - 졸림/경각

약리학 세트

파라미터: 졸림/경각

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
주입 시작 후 2.75 시간								
HD (18)	P (20)	3.24 (0.429)	(2.38, 4.09)	6.85 (0.405)	(6.04, 7.66)	-3.61 (0.590)	(-4.79, - 2.44)	<.001***
LD (18)		4.85 (0.429)	(3.99, 5.70)			-2.00 (0.590)	(-3.18, - 0.83)	0.001*
M (19)		3.69 (0.416)	(2.86, 4.52)			-3.16 (0.581)	(-4.32, - 2.01)	<.001***
주입 시작 후 4.75 시간								
HD (18)	P (20)	3.85 (0.397)	(3.05, 4.64)	8.15 (0.376)	(7.40, 8.90)	-4.30 (0.547)	(-5.39, - 3.21)	<.001***
LD (18)		6.46 (0.397)	(5.66, 7.25)			-1.69 (0.547)	(-2.78, - 0.60)	0.003*
M (19)		4.32 (0.386)	(3.55, 5.09)			-3.83 (0.538)	(-4.91, - 2.76)	<.001***
주입 시작 후 6.75 시간								
HD (18)	P (20)	5.18 (0.336)	(4.51, 5.85)	8.50 (0.317)	(7.87, 9.13)	-3.32 (0.462)	(-4.24, - 2.40)	<.001***
LD (18)		7.79 (0.336)	(7.12, 8.46)			-0.71 (0.462)	(-1.63, - 0.21)	0.130
M (19)		5.79 (0.326)	(5.14, 6.44)			-2.71 (0.455)	(-3.62, - 1.80)	<.001***
주입 시작 후 8.75 시간								
HD (18)	P (19)	6.07 (0.340)	(5.39, 6.75)	8.33 (0.325)	(7.68, 8.98)	-2.26 (0.471)	(-3.20, - 1.32)	<.001***
LD (18)		8.07 (0.340)	(7.39, 8.75)			-0.26 (0.471)	(-1.20, - 0.68)	0.577
M (19)		6.69 (0.330)	(6.03, 7.35)			-1.65 (0.464)	(-2.57, - 0.72)	<.001**
주입 종료 후 1.75 시간								
HD (18)	P (20)	8.01 (0.312)	(7.39, 8.64)	8.15 (0.294)	(7.56, 8.74)	-0.14 (0.429)	(-0.99, - 0.72)	0.753

[0271]

LD (18)	8.46 (0.312)	(7.84, 9.08)	0.31 (0.429)	(-0.55, 1.16)	0.475
M (19)	7.16 (0.302)	(6.56, 7.76)	-0.99 (0.422)	(-1.83, - 0.15)	0.022*

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: KSS는 주관적인 졸림을 평가하기 위한 9-항목 리커트 (Likert) 유형 등급 척도이다. 1= 매우 경각함, 3= 경각함, 5= 경각 또는 수면 없음, 7= 졸림 (그러나 졸림과 싸우지는 않음), 9= 매우 졸림 (졸림과 싸우는 것)
 주석: 졸림은 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOKSS.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 21. 카롤린스카 졸림 척도 (KSS)에 의해 평가된 졸림의 요약 - 졸림/경각

약리학 세트

파라미터: 졸림/경각

테스트	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
주입 시작 전 평균 (투약 14, 10, 6, 2 시간 전)								
HD	P	2.95 (0.277)	(2.39, 3.50)	3.06 (0.261)	(2.54, 3.58)			
LD		3.11 (0.277)	(2.56, 3.66)					
M		2.75 (0.268)	(2.22, 3.29)					
주입 시작 후 평균 (2.75, 4.75, 6.75 및 8.75 시간)								
HD	P	4.58 (0.286)	(4.01, 5.15)	7.96 (0.269)	(7.42, 8.50)			
LD		6.79 (0.286)	(6.22, 7.36)					
M		5.12 (0.276)	(4.57, 5.67)					
델타: 평균 후 - 평균 전								
HD	P	1.64 (0.332)	(0.98, 2.30)	4.90 (0.315)	(4.27, 5.52)	-3.26 (0.458)	(-4.17, - 2.34)	<.001***

[0272]

LD	3.68 (0.332)	(3.02, 4.34)	-1.22 (0.458)	(-2.13, -0.30)	0.010*
M	2.37 (0.323)	(1.72, 3.01)	-2.53 (0.451)	(-3.43, -1.63)	<.001***

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: KSS는 주관적인 졸림을 평가하기 위한 9-항목 리커트 (Likert) 유형 등급 척도이다. 1 = 매우 경각함, 3 = 경각함, 5 = 경각 또는 수면 없음, 7 = 졸림 (그러나 졸림과 싸우지는 않음), 9 = 매우 졸림 (졸림과 싸우는 것)
 주석: 졸림은 시퀀스, 기간, 치료, 시간(카테고리형 변수) 및 시간에 따른 치료 상호작용에 대한 고정 효과 및 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOKSS.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 22. 평균 KSS 점수 후 및 주입 시작 전 사이의 차이

테스트	N	테스트		LS 평균 차이	
		LS 평균 (SE)	추정 (SE)	95% CI	p-값
위약	20	4.90 (0.315)		(4.27, 5.52)	
화합물 A 44 mg	18	3.68 (0.332)	-1.22 (0.458)	(-2.13, -0.30)	0.010*
화합물 A 112 mg	18	1.64 (0.332)	-3.26 (0.458)	(-4.17, -2.34)	<0.001***
모다피닐 300 mg	19	2.37 (0.323)	-2.53 (0.451)	(-3.43, -1.63)	<0.001***

CI: 신뢰 구간; KSS: 카롤린스카 졸림 척도; LS: 최소 제곱; SE: 표준 오차.
 주석: *, ***는 각각 0.05 및 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.

[0273]

[0274]

[0275]

[0276]

실시예 I-6: 추가 탐구 PD 평가변수

PSG

PSG는 수면 부족 기간이 끝난 후 주간 동안 회복 수면을 평가한다. PSG 파라미터의 통계적 분석은 표 23-29에 제공된다. 다중 비교에 대한 수정 사항이 없다. PSG는 수면 부족 기간이 끝난 후 주간 동안 회복 수면을 평가한다.

표 23. PSG 파라미터의 통계 분석

약리학 세트								
테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
자각								
HD (18)	P (20)	5.71 (0.635)	(4.43, 6.98)	4.49 (0.598)	(3.29, 5.69)	1.22 (0.774)	(-0.34, 2.77)	0.122
LD (18)		4.74 (0.635)	(3.47, 6.01)			0.25 (0.774)	(-1.31, 1.80)	0.749
M (19)		5.38 (0.614)	(4.15, 6.61)			0.89 (0.757)	(-0.63, 2.41)	0.245
N1 잠복기(분)								
HD (18)	P (20)	2.89 (1.151)	(0.59, 5.19)	5.37 (1.078)	(3.21, 7.52)	-2.47 (1.521)	(-5.53, 0.58)	0.11
LD (18)		3.60 (1.151)	(1.30, 5.90)			-1.76 (1.521)	(-4.82, 1.29)	0.252
M (19)		6.07 (1.110)	(3.85, 8.29)			0.71 (1.490)	(-2.28, 3.70)	0.637
N2 잠복기(분)								
HD (18)	P (20)	4.72 (0.909)	(2.90, 6.53)	6.64 (0.852)	(4.94, 8.35)	-1.93 (1.172)	(-4.28, 0.43)	0.107
LD (18)		3.91 (0.909)	(2.09, 5.72)			-2.74 (1.172)	(-5.09, - 0.38)	0.024*
M (19)		8.62 (0.877)	(6.87, 10.38)			1.98 (1.148)	(-0.33, 4.29)	0.091
N3 잠복기(분)								
HD (18)	P (20)	15.83 (5.098)	(5.63, 26.02)	27.27 (4.779)	(17.72, 36.83)	-11.45 (6.689)	(-24.87, 1.98)	0.093
LD (18)		21.94 (5.098)	(11.75, 32.14)			-5.33 (6.689)	(-18.75, 8.09)	0.429
M (19)		38.00 (4.917)	(28.17, 47.83)			10.73 (6.553)	(-2.43, 23.88)	0.108
Per. Slp(분)								
HD (18)	P (20)	4.50 (4.450)	(-4.39, 13.39)	6.87 (4.169)	(-1.45, 15.20)	-2.37 (6.094)	(-14.60, 9.86)	0.699
LD (18)		5.96	(-2.93,			-0.91	(-13.14,	0.882

[0277]

	(4.450)	14.85)		(6.094)	11.32)	
M (19)	26.19	(17.62,		19.32	(7.32,	0.002*
	(4.290)	34.77)		(5.980)	31.32)	

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: PSG 파라미터는 시퀀스, 기간 및 치료에 대한 고정 효과와 순서에 중첩된 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다. 기준선 PSG는 모델에 고정 효과 연속 변수로서 포함되었다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOPSG.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 24. PSG 파라미터의 통계 분석

약력학 세트

테스트	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
REM 잠복기(분)								
HD (18)	P (20)	84.57 (10.91)	(62.59, 106.56)	54.93 (10.35)	(34.02, 75.85)	29.64 (12.05)	(5.44, 53.84)	0.017*
LD (18)		75.10 (10.91)	(53.11, 97.08)			20.16 (12.05)	(-4.03, 44.36)	0.100
M (19)		71.67 (10.61)	(50.25, 93.08)			16.73 (11.77)	(-6.92, 40.38)	0.162
수면 효율(%)								
HD (18)	P (20)	84.65 (2.863)	(78.91, 90.40)	86.72 (2.698)	(81.30, 92.14)	-2.06 (3.421)	(-8.93, 4.81)	0.549
LD (18)		84.95 (2.863)	(79.21, 90.70)			-1.77 (3.421)	(-8.64, 5.10)	0.608
M (19)		68.28 (2.773)	(62.71, 73.85)			-18.44 (3.347)	(-25.16, - 11.72)	<.001***
수면 개시(분)								
HD (18)	P (20)	2.94 (0.826)	(1.29, 4.60)	3.99 (0.774)	(2.44, 5.54)	-1.04 (1.081)	(-3.21, 1.13)	0.339
LD (18)		2.71 (0.826)	(1.05, 4.36)			-1.28 (1.081)	(-3.45, 0.89)	0.241
M (19)		5.99 (0.797)	(4.40, 7.59)			2.00 (1.058)	(-0.12, 4.13)	0.064

[0278]

자발적 각성								
HD (18)	P (20)	41.46 (3.963)	(33.50, 49.42)	45.07 (3.745)	(37.54, 52.61)	-3.61 (4.604)	(-12.85, 5.63)	0.437
LD (18)		40.21 (3.963)	(32.25, 48.17)			-4.86 (4.604)	(-14.10, 4.38)	0.296
M (19)		42.14 (3.847)	(34.41, 49.88)			-2.93 (4.502)	(-11.97, 6.11)	0.518
자발적 각성 지수								
HD (18)	P (20)	8.26 (0.902)	(6.46, 10.07)	8.93 (0.848)	(7.23, 10.63)	-0.67 (1.124)	(-2.93, 1.58)	0.553
LD (18)		8.58 (0.902)	(6.77, 10.38)			-0.36 (1.124)	(-2.61, 1.90)	0.751
M (19)		11.91 (0.873)	(10.16, 13.66)			2.98 (1.100)	(0.77, 5.19)	0.009*

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: PSG 파라미터는 시퀀스, 기간 및 치료에 대한 고정 효과와 순서에 증첩된 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 기준선 PSG는 모델에 고정 효과 연속 변수로서 포함되었다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOPSG.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 25. PSG 파라미터의 통계 분석

약력학 세트

테스트	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
단계 N1 %								
HD (18)	P (20)	6.08 (1.083)	(3.91, 8.26)	6.08 (1.023)	(4.02, 8.14)	0.00 (1.257)	(-2.52, 2.52)	1.000
LD (18)		5.69 (1.083)	(3.52, 7.87)			-0.39 (1.257)	(-2.91, 2.13)	0.759
M (19)		10.14 (1.051)	(8.02, 12.25)			4.05 (1.229)	(1.58, 6.52)	0.002*
단계 N1 기간(분)								
HD (18)	P (20)	18.05	(13.75,	18.41	(14.28,	-0.35	(-4.68,	0.870

[0279]

	(2.126)	22.36)	(2.030)	22.53)	(2.156)	3.98)	
LD (18)	16.29	(11.98,			-2.12	(-6.45,	0.330
	(2.126)	20.59)			(2.156)	2.21)	
M (19)	19.12	(14.91,			0.72	(-3.51,	0.735
	(2.076)	23.34)			(2.107)	4.95)	
단계 N2 %							
HD (18) P (20)	48.93	(45.03,	46.70	(43.02,	2.22	(-2.46,	0.346
	(1.942)	52.82)	(1.835)	50.39)	(2.335)	6.91)	
LD (18)	46.04	(42.15,			-0.66	(-5.35,	0.778
	(1.942)	49.94)			(2.335)	4.03)	
M (19)	50.94	(47.17,			4.24	(-0.35,	0.069
	(1.882)	54.72)			(2.284)	8.83)	
단계 N2 기간(분)							
HD (18) P (20)	147.83	(132.04,	144.07	(129.12,	3.76	(-15.07,	0.690
	(7.868)	163.62)	(7.441)	159.03)	(9.380)	22.59)	
LD (18)	134.21	(118.42,			-9.86	(-28.69,	0.298
	(7.868)	150.00)			(9.380)	8.97)	
M (19)	111.09	(95.74,			-32.99	(-51.40,	<.001**
	(7.639)	126.43)			(9.170)	14.57)	
단계 N3 %							
HD (18) P (20)	29.36	(25.89,	25.83	(22.55,	3.53	(-0.49,	0.084
	(1.726)	32.82)	(1.632)	29.11)	(2.000)	7.54)	
LD (18)	27.65	(24.18,			1.82	(-2.19,	0.367
	(1.726)	31.12)			(2.000)	5.84)	
M (19)	21.61	(18.24,			-4.22	(-8.15,	0.036*
	(1.674)	24.98)			(1.956)	0.29)	

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: PSG 파라미터는 시퀀스, 기간 및 치료에 대한 고정 효과와 순서에 중첩된 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 기준선 PSG는 모델에 고정 효과 연속 변수로서 포함되었다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOPSG.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 26. PSG 파라미터의 통계 분석

[0280]

약력학 세트

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
단계 N3 기간(분)								
HD (18)	P (20)	87.23 (6.189)	(74.76, 99.71)	81.39 (5.876)	(69.51, 93.26)	5.85 (6.780)	(-7.77, 19.46)	0.393
LD (18)		81.05 (6.189)	(68.57, 93.52)			-0.34 (6.780)	(-13.95, 13.28)	0.960
M (19)		51.61 (6.016)	(39.47, 63.75)			-29.78 (6.629)	(-43.09, 16.46)	<.001***
단계 REM %								
HD (18)	P (20)	15.72 (1.714)	(12.26, 19.18)	21.37 (1.631)	(18.08, 24.67)	-5.66 (1.841)	(-9.36, 1.96)	0.003*
LD (18)		20.70 (1.714)	(17.24, 24.16)			-0.68 (1.841)	(-4.38, 3.02)	0.714
M (19)		17.46 (1.670)	(14.08, 20.83)			-3.92 (1.799)	(-7.53, 0.30)	0.034*
단계 REM 기간(분)								
HD (18)	P (20)	46.83 (5.522)	(35.72, 57.94)	66.56 (5.230)	(56.02, 77.11)	-19.73 (6.252)	(-32.29, 7.18)	0.003*
LD (18)		60.76 (5.522)	(49.65, 71.87)			-5.80 (6.252)	(-18.35, 6.75)	0.358
M (19)		41.38 (5.372)	(30.58, 52.18)			-25.18 (6.112)	(-37.46, 12.91)	<.001**
단계 각성 %								
HD (18)	P (20)	11.14 (2.412)	(6.30, 15.98)	10.30 (2.270)	(5.74, 14.86)	0.84 (2.933)	(-5.05, 6.73)	0.776
LD (18)		10.65 (2.509)	(5.63, 15.68)			0.35 (3.013)	(-5.70, 6.41)	0.907
M (19)		23.01 (2.336)	(18.32, 27.70)			12.71 (2.870)	(6.94, 18.48)	<.001***
단계 각성 기간(분)								
HD (18)	P (20)	36.46 (6.961)	(22.51, 50.41)	35.53 (6.552)	(22.39, 48.68)	0.93 (8.493)	(-16.12, 17.97)	0.913
LD (18)		35.55 (6.961)	(21.60, 49.50)			0.02 (8.493)	(-17.03, 17.06)	0.999
M (19)		60.92 (6.737)	(47.41, 74.43)			25.39 (8.313)	(8.70, 42.08)	0.004*

[0281]

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: PSG 파라미터는 시퀀스, 기간 및 치료에 대한 고정 효과와 순서에 증첩된 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 기준선 PSG는 모델에 고정 효과 연속 변수로서 포함되었다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOPSG.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 27. PSG 파라미터의 통계 분석

약리학 세트

테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
전체 각성								
HD (18)	P (20)	46.54 (5.618)	(35.23, 57.85)	50.41 (5.327)	(39.66, 61.15)	-3.87 (6.248)	(-16.41, 8.67)	0.538
LD (18)		47.56 (5.618)	(36.25, 58.86)			-2.85 (6.248)	(-15.39, 9.69)	0.650
M (19)		51.11 (5.467)	(40.09, 62.13)			0.70 (6.108)	(-11.56, 12.96)	0.909
전체 각성 지수								
HD (18)	P (20)	9.18 (1.257)	(6.66, 11.71)	10.00 (1.189)	(7.60, 12.39)	-0.81 (1.449)	(-3.72, 2.10)	0.577
LD (18)		10.07 (1.257)	(7.55, 12.60)			0.08 (1.449)	(-2.83, 2.99)	0.957
M (19)		14.28 (1.222)	(11.82, 16.73)			4.28 (1.417)	(1.43, 7.12)	0.004*
전체 다리 움직임								
HD (18)	P (20)	16.94 (4.301)	(8.31, 25.57)	18.94 (4.057)	(10.79, 27.09)	-2.01 (5.103)	(-12.25, 8.24)	0.696
LD (18)		12.59 (4.301)	(3.96, 21.22)			-6.35 (5.103)	(-16.59, 3.89)	0.219
M (19)		23.91 (4.167)	(15.54, 32.28)			4.97 (4.989)	(-5.05, 14.99)	0.324
전체 다리 움직임 N1								
HD (18)	P (20)	1.41 (0.540)	(0.33, 2.49)	1.26 (0.509)	(0.24, 2.28)	0.15 (0.646)	(-1.15, 1.45)	0.818
LD (18)		1.60	(0.52,			0.34	(-0.96,	0.605

[0282]

		(0.540)	2.68)			(0.646)	1.63)	
M (19)		2.19	(1.14,			0.93	(-0.34,	0.148
		(0.523)	3.24)			(0.632)	2.20)	
전체 다리 움직임 N2								
HD (18)	P (20)	7.59	(2.30,	8.54	(3.56,	-0.95	(-7.56,	0.774
		(2.643)	12.89)	(2.485)	13.52)	(3.293)	5.66)	
LD (18)		6.04	(0.75,			-2.51	(-9.11,	0.450
		(2.643)	11.33)			(3.293)	4.10)	
M (19)		10.10	(4.98,			1.56	(-4.91,	0.630
		(2.555)	15.22)			(3.223)	8.03)	

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.

주석: PSG 파라미터는 시퀀스, 기간 및 치료에 대한 고정 효과와 순서에 증첩된 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.

기준선 PSG는 모델에 고정 효과 연속 변수로서 포함되었다.

LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.

Program Source\T_BIOPSG.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 28. PSG 파라미터의 통계 분석

약리학 세트

테스트	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		p-값
		LS 평균	95% CI	LS 평균	95% CI	추정	95% CI	
(N)		(SE)		(SE)		(SE)		
전체 다리 움직임 N3								
HD (18)	P (20)	2.72	(0.29,	1.62	(-0.68,	1.09	(-1.58,	0.415
		(1.204)	5.14)	(1.142)	3.93)	(1.333)	3.77)	
LD (18)		0.65	(-1.77,			-0.97	(-3.64,	0.471
		(1.204)	3.08)			(1.333)	1.71)	
M (19)		2.61	(0.25,			0.99	(-1.63,	0.451
		(1.171)	4.97)			(1.302)	3.60)	
전체 다리 움직임 REM								
HD (18)	P (20)	4.18	(1.39,	5.75	(3.11,	-1.57	(-4.76,	0.329
		(1.390)	6.98)	(1.314)	8.40)	(1.592)	1.63)	
LD (18)		3.44	(0.65,			-2.31	(-5.51,	0.153
		(1.390)	6.24)			(1.592)	0.88)	
M (19)		5.75	(3.04,			0.00	(-3.12,	1.000
		(1.349)	8.47)			(1.556)	3.12)	

자각이 있는 전체 다리 움직임

[0283]

HD (18)	P (20)	0.84 (1.038)	(-1.23, 2.92)	1.75 (0.973)	(-0.20, 3.70)	-0.91 (1.347)	(-3.61, 1.80)	0.504
LD (18)		0.68 (1.038)	(-1.40, 2.75)			-1.07 (1.347)	(-3.78, 1.63)	0.429
M (19)		3.14 (1.002)	(1.14, 5.15)			1.39 (1.319)	(-1.26, 4.04)	0.296
미세각성이 있는 전체 다리 움직임								
HD (18)	P (20)	2.14 (0.650)	(0.84, 3.44)	2.01 (0.610)	(0.79, 3.23)	0.13 (0.839)	(-1.55, 1.82)	0.876
LD (18)		2.35 (0.650)	(1.05, 3.66)			0.34 (0.839)	(-1.34, 2.03)	0.684
M (19)		3.44 (0.628)	(2.19, 4.70)			1.43 (0.822)	(-0.22, 3.08)	0.087
랩스(Resp) 이벤트가 있는 전체 다리 움직임								
HD (18)	P (20)	0.06 (0.095)	(-0.13, 0.25)	0.05 (0.089)	(-0.13, 0.23)	0.01 (0.123)	(-0.24, 0.25)	0.952
LD (18)		0.16 (0.095)	(-0.03, 0.35)			0.11 (0.123)	(-0.14, 0.35)	0.388
M (19)		0.04 (0.091)	(-0.14, 0.23)			-0.01 (0.121)	(-0.25, 0.24)	0.965

주석: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.

주석: PSG 파라미터는 시퀀스, 기간 및 치료에 대한 고정 효과와 순서에 중첩된 대상체에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.

기준선 PSG는 모델에 고정 효과 연속 변수로서 포함되었다.

LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.

Program Source\T_BIOPSG.sas (PRAHS SAS V9.4)

표 29. PSG 파라미터의 통계 분석

약리학 세트								
테스트 (N)	참조(N)	테스트		참조(위약)		LS 평균 차이		
		LS 평균 (SE)	95% CI	LS 평균 (SE)	95% CI	추정 (SE)	95% CI	p-값
각성 없는 전체 다리 움직임								
HD (18)	P (20)	14.77 (4.017)	(6.71, 22.82)	16.92 (3.787)	(9.31, 24.53)	-2.15 (4.799)	(-11.79, 7.48)	0.655
LD (18)		10.21 (4.017)	(2.15, 18.27)			-6.71 (4.799)	(-16.34, 2.92)	0.168
M (19)		20.42	(12.61,			3.50	(-5.92,	0.459

[0284]

		(3.891)	28.24)		(4.693)	12.92)			
전체 기록 시간(분)									
HD (18) P (20)	351.06	(329.77, 10.56)	356.91	(336.68, 10.01)	377.13)	-5.85	(-29.35, 17.65)	0.619	
LD (18)	342.50	(321.22, 10.56)	363.78)			-14.40	(-37.91, 9.10)	0.224	
M (19)	321.98	(301.26, 10.26)	342.70)			-34.92	(-57.90, -11.95)	0.004*	
전체 수면 시간(분)									
HD (18) P (20)	298.98	(271.50, 13.65)	309.47	(283.38, 12.93)	335.56)	-10.49	(-41.18, 20.21)	0.496	
LD (18)	291.34	(263.86, 13.65)	318.83)			-18.13	(-48.82, 12.57)	0.241	
M (19)	224.54	(197.79, 13.27)	251.29)			-84.93	(-115.0, -54.91)	<0.001***	
지속 수면 후 각성(분)									
HD (18) P (20)	35.95	(23.33, 6.290)	48.58)	34.63	(22.69, 5.936)	46.56)	1.33	(-13.52, 16.17)	0.858
LD (18)	33.78	(21.15, 6.290)	46.40)			-0.85	(-15.69, 13.99)	0.909	
M (19)	47.63	(35.38, 6.099)	59.88)			13.00	(-1.52, 27.53)	0.078	
수면 개시 후 각성(분)									
HD (18) P (20)	36.46	(22.51, 6.961)	50.41)	35.53	(22.39, 6.552)	48.68)	0.93	(-16.12, 17.97)	0.913
LD (18)	35.55	(21.60, 6.961)	49.50)			0.02	(-17.03, 17.06)	0.999	
M (19)	60.92	(47.41, 6.737)	74.43)			25.39	(8.70, 42.08)	0.004*	

참고: *, **, ***는 각각 0.05, 0.001, 0.0001 수준에서 유의성을 나타낸다.
 주석: PSG 파라미터는 시퀀스, 기간 및 치료에 대한 고정 효과와 순서에 중첩된 대상에 대한 무작위 효과가 있는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다.
 기준선 PSG는 모델에 고정 효과 연속 변수로 포함되었다.
 LD: 화합물 A 44 mg; HD: 화합물 A 112 mg; M: 모다피닐 300 mg; P: 위약.
 Program Source\T_BIOPSG.sas (PRAHS SAS V9.4)

[0285]

[0286]

모다피닐 300 mg 치료에서, 위약과 유의하게 상이한 하기 PSG 파라미터에서 언급된 바와 같이 지속적인 수면 (per. slp), 더 적은 전체 수면, 훨씬 더 낮은 수면 효율 및 더 많은 각성과 일치하는 위약군으로부터의 다중 차이가 있었다: per. slp까지의 시간 (LS 평균 차이 19.32분 [95% CI 7.32, 31.32]), 수면 효율 (LS 평균 차이 -18.44% [95% CI -25.16, -11.72]), 자발적인 각성 지수 (LS 평균 차이 2.98 [95% CI 0.77, 5.19]), 단계 N1 % (LS 평균 차이 4.05 [95% CI 1.58, 6.52]), 단계 N2 기간 (LS 평균 차이 -32.99분 [95% CI -51.40, -14.57]), 단계 N3 % (LS 평균 차이 -4.22 [95% CI -8.15, -0.29]), 단계 N3 기간 (LS 평균 차이 -29.78 [95% CI -43.09, -16.46]), 단계 REM % (LS 평균 차이 -3.92 [95% CI -7.53, -0.30]), 단계 REM 기간 (LS 평균 차이 -25.18분 [95% CI -37.46, -12.91]), 단계 각성 % (LS 평균 차이 12.71 [95% CI 6.94, 18.48]), 단계 각성 기간 (LS 평균 차이 25.39분 [95% CI 8.70, 42.08]), 전체 각성 지수 (LS 평균 차이 4.28 [95% CI 1.43, 7.12]), 전체 기록 시간 (LS 평균 차이 -34.92분 [95% CI -57.90, -11.95]), 전체 수면 시간 (LS 평균 차이 -84.93분 [95% CI -115.0, -54.91]), 및 수면 개시 후 각성 (LS 평균 차이 25.39분 [95% CI 8.70, 42.08]).

[0287]

N2 잠복기를 제외하고 화합물 A 44 mg에 대한 대부분의 수면 파라미터에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (LS 평균 차이 -2.74분 [95% CI -5.09, -0.38]).

[0288]

화합물 A 112 mg 치료에서, REM 잠복기 (LS 평균 차이 29.64분 [95% CI 5.44, 53.84]), 단계 REM % (LS 평균 차이 -5.66 [95% CI -9.36, -1.96]), 및 단계 REM 기간 (LS 평균 차이 -19.73분 [95% CI -32.29, -7.18])은 위약과 비교할 때 통계적으로 유의하게 다르다. 단계 REM % 및 단계 REM 기간 변화는 모다피닐에서 관찰된 것과 유사하였다.

[0289]

그러나 모다피닐의 회복 수면에 대한 효과와 대조적으로 두 화합물 A 그룹의 수면 효율, 각성 및 전체 수면은 위약과 다르지 않았다.

[0290] **실시에 I-7: PK/PD 결론**

[0291] *PD 결론*

[0292] ● 주입 시작 후 평균 MWT 수면 잠복기는 위약 치료의 8.61분과 비교하여 화합물 A 44 mg, 화합물 A 112 mg 및 모다피닐 치료에서 각각 25.40, 38.82 및 30.87분이었다.

[0293] ● 주간에서 야간으로의 KSS의 평균 증가는 위약과 비교하여 화합물 A 44 및 112 mg 및 모다피닐에 대해 더 낮았다.

[0294] ● 112 mg 화합물 A에 대한 대상체의 경우, 주입 동안 MWT에 대한 수면 잠복기는 여러 세션에 걸쳐 40분으로 유지되었지만, 44 mg의 화합물 A에 대한 대상체의 경우, MWT에 대한 수면 잠복기는 주입 동안 4개 세션에 걸쳐 감소하였다.

[0295] *PK 결론*

[0296] ● 화합물 A 전신 노출은 44 내지 112 mg 용량 수준에서 비례하여 용량을 대략적으로 증가시켰다.

[0297] ● IV 주입이 종료된 후, 화합물 A 혈장 농도는 약 3시간의 평균 말단 배치 단계 $t_{1/2z}$ 와 함께 2상 방식으로 빠르게 감소하였다.

[0298] **결론**

[0299] 모다피닐 300 mg이 MWT에서 각성 연장 (위약 조정 평균 효과는 22.3분 [p <0.001]이었음) 및 KSS에서 졸림 감소 (위약 조정 평균 효과는 -2.5 [p <0.001]이었음)에 대해 위약보다 통계적으로 유의하게 더 우수한 효과를 나타내었기 때문에, 검정 민감성을 입증하였다.

[0300] 화합물 A 44 mg 및 112 mg 둘 다는 MWT에서 각성 연장 (위약 조정 평균 효과는 각각 16.8 및 30.2분 이었음, p-값 <0.001) 및 KSS에서 졸림 감소 (위약 조정 평균 효과는 각각 -1.2 [p <0.001] 및 -3.3 [p <0.05]이었음)에 대해 위약보다 통계적으로 유의하게 더 우수한 효과를 나타내었다.

[0301] 화합물 A 전신 노출은 44 내지 112 mg 용량 수준에서 비례하여 용량을 대략적으로 증가시켰다.

[0302] 화합물 A 44 및 112 mg 레지멘은 전반적으로 잘 용인되었다.

[0303] 화합물 A 치료에서 AE의 발병률은 일반적으로 위약 치료에서보다 높았지만, 대부분의 AE는 경미했고 SAE는 관찰되지 않았다.

[0304] BP 및 맥박에 대한 최소 효과는 화합물 A 44 mg에서 관찰되었다. BP와 맥박에 대한 효과는 화합물 A 112 mg과 모다피닐 사이에서 유사하였다.

[0305] 여기에 인용된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0306] **실시에 II-1: NT2 환자에서 다중 용량의 오피신 유형-2 수용체(OX2R) 효능제의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 인간 다중 용량 연구**

[0307] 연구의 목적은 NT2 환자에서 수일 간의 IV 투여 후 화합물 A의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하는 것이었다. NT2 환자는 코호트 C1 및 C2에서 평가되었다(표 30). 화합물 A 또는 위약을 7일 동안 1일 1회 9시간에 걸쳐 IV 주입을 통해 투여하였다. 전체 14명의 NT2 환자가 화합물 A 또는 위약으로 치료되었다(위약, 화합물 A 44 mg 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 각각 5명, 4명 및 5명 대상체). 이 파트에서, 화합물 A의 잠재적 효능은 탐구적 PD 평가로서 MWT, ESS, KSS, 야간 PSG(NPSG) 및 PGI-C로 평가되었다.

표 30. 연구 파트 및 투여 코호트의 개요

대상체	코호트/패널	매일 용량 수준	투약 레지멘
NT2 환자	C1	44 mg	7일 동안 9시간 동안 IV 주입
	C2	112 mg	

약어: IV, 정맥내; NT2, 2형 기면증

[0308]

[0309] 주요 연구 절차의 개요

[0310] NT2 환자에서 연구 일정 및 PD 테스트의 개요는 도 9에 예시되어 있다. 스크리닝 후, 이 파트에 적격한 환자는

EDS 또는 탈력발작에 사용되는 약물을 포함하여 기면증에 대한 모든 약물을 중단해야 하였다. 약물은 투약 첫날 (1일차) 전에 각 약물의 최소 7일 또는 최소 5회 반감기 중 더 긴 기간 동안 중단되어야 하였다. 이 파트의 모든 코호트에서, 대상체는 -2일차에 NPSG를 받았고 -1일차에 4회 기준 MWT 세션을 받았다(약 10:00, 12:00, 14:00 및 16:00). IV 주입을 통한 연구 약물 투여는 1-7일차에 약 08:00에 시작되었다. MWT는 1일차에 약 10:00, 12:00, 14:00 및 16:00에 수행되었다. 대상체는 MWT 평가가 없는 날 낮잠을 자도록 허용되었다. 6일차의 밤에, 대상체는 야간 수면 구조에 대한 다중 주간 투여의 효과를 평가하기 위해 다시 한 번 NPSG를 받았다. 7일차에, 대상체는 -1일차와 동일한 시간에 MWT를 받았다. 대상체는 8일차에 연구 장소에서 퇴원하였다.

[0311]

연구 집단 선택의 주요 기준

[0312]

다음 기준에 따라 대상 적격이 확인되었다.

[0313]

포함 기준:

[0314]

● 환자는 고지에 의한 동의 시점에서 18세 내지 80세(포함)여야 한다.

[0315]

● 스크리닝 시 환자의 체중은 적어도 40 kg(포함)이다.

[0316]

● 환자는 국제 수면 장애 분류, 제3판(ICSD-3)에 정의된 NT2 진단을 받아야 한다.

[0317]

● 환자의 엡워스 졸림 척도 (ESS)는 기준선에서 ≥ 10 이다.

[0318]

제외 기준:

[0319]

● 환자는 하루에 커피, 차, 콜라, 에너지 드링크 또는 기타 카페인 음료를 6인분(1인분은 약 카페인 120 mg에 해당) 초과로 정의되는 과도한 양을 섭취한다.

[0320]

● 환자는 중등도에서 중증의 물질 사용 장애가 있다.

[0321]

● 환자는 스크리닝/기준선 방문 C-SSRS를 통해 항목 4 또는 5의 승인에 따라 자살 위험이 있거나 이전 6개월 동안 자살 시도를 한 적이 있다.

[0322]

● 환자는 양극성 장애 또는 정신 분열증과 같은 주요 정신 장애의 수명 이력이 있다. 주요 우울 장애(MDD)의 이력이 있는 대상체가 포함될 수 있지만 현재 또는 지난 6개월 동안 활동적인 MDD가 있는 대상체는 제외된다.

[0323]

● 환자들은 불규칙한 업무 시간과 같은 외적 요인으로 수면 각성 주기 장애를 경험하였다.

[0324]

실시예 II-2: NT2 환자에서 정맥내 화합물 A의 다중 용량 PK

[0325]

화합물 A의 PK 분석에 사용된 혈액 샘플을 표 31에 따라 수집하였다. 연구 절차의 전체 일정은 또한 도 10을 참조한다.

표 31. 약동학 분석을 위한 혈액 샘플링(NT2 환자)

분석 물질	샘플	연구 날짜	혈액 샘플링 시간
화합물 A	혈장	1 내지 8일차	C1 및 C2 • 1일차 및 7일차: 투약 전, 주입 시작 후 1, 2, 4, 6, 9시간, 주입 종료 후 0.17, 0.5, 2, 6, 10, 15시간.
			C1 및 C2 • 5일차 및 6일차: 투약 전, 주입 시작 후 9시간

[0326]

[0327]

화합물 A의 혈장 농도의 요약은 표 32에 제시되어 있다. 1일차 및 7일차에 혈장 화합물 A 농도의 평균 및 표준 편차 플롯은 각각 도 11a 및 b에 제시되어 있다. 1일차 및 7일차에 화합물 A의 PK 파라미터의 요약은 각각 표 33 및 표 34에 제시되어 있다. 약 1의 $R_{ac(AUC)}$ 및 $R_{ac(C_{max})}$ 값에 기초하여, 7일 동안 매일 9-시간 IV 주입 후 QD 투여 시 약물 축적이 관찰되지 않았다.

[0328] 표 32: 치료 그룹(코호트 C1, C2)에 의한 방문에 의한 혈장 농도의 요약 (PK 세트)

[0329]

피분석물/치료	방문												
	1일차에 투약 전	1일차에 투약 후 1시간 후	1일차에 투약 후 2시간 후	1일차에 투약 후 4시간 후	1일차에 투약 후 6시간 후	1일차에 투약 후 9시간 후	1일차에 투약 후 0.17시간	1일차에 투약 후 0.5시간	1일차에 투약 후 1시간	1일차에 투약 후 2시간	1일차에 투약 후 4시간	1일차에 투약 후 6시간	1일차에 투약 후 10시간
화합물 A (ng/mL)													
피분석물/치료													
통계													
평균	4	47.40	59.05	74.13	58.95	69.05	45.48	33.98	15.33	4	4	4	4
SD	0.0000	9.1917	6.2399	6.6445	12.490	7.3623	6.4717	6.4419	2.9307	4	4	4	4
화합물 A 44 mg													
평균	5	122.8	142.6	170.4	138.2	158.2	81.83	78.26	33.46	5	5	5	5
SD	0.0000	13.293	32.114	25.755	27.878	29.210	12.578	20.870	11.337	5	5	5	5
화합물 A 112 mg													
평균	5	101.0	82.90	32.16	11.67	5.440	122.8	137.8	172.4	5	5	5	5
SD	35.025	37.476	10.696	5.5454	2.6071	1.0423	25.412	18.992	20.305	5	5	5	5

피분석물/치료	방문												
	1일차에 투약 전 15시간	5일차에 투약 전 9시간 후	5일차에 투약 후 9시간 후	6일차에 투약 전 9시간 후	6일차에 투약 후 9시간 후	7일차에 투약 전 9시간 후	7일차에 투약 후 1시간 후	7일차에 투약 후 2시간 후	7일차에 투약 후 4시간 후	7일차에 투약 후 6시간 후	7일차에 투약 후 9시간 후		
화합물 A (ng/mL)													
피분석물/치료													
통계													
평균	4	0.7018	73.15	0.7163	65.80	0.5635	45.63	59.00	76.70	4	4	4	
SD	0.18688	0.40395	7.3686	0.47250	6.3156	0.29104	7.1723	8.2369	7.2310	4	4	4	
화합물 A 44 mg													
평균	5	1.514	162.4	1.684	162.2	1.681	122.8	137.8	172.4	5	5	5	
SD	1.0115	1.2586	31.911	1.3258	34.325	1.2829	25.412	18.992	20.305	5	5	5	
화합물 A 112 mg													
평균	5	101.0	82.90	32.16	11.67	5.440	122.8	137.8	172.4	5	5	5	
SD	35.025	37.476	10.696	5.5454	2.6071	1.0423	25.412	18.992	20.305	5	5	5	

피분석물/치료	방문												
	7일차에 투약 후 0.17시간	7일차에 투약 후 0.5시간	7일차에 투약 후 1시간	7일차에 투약 후 2시간	7일차에 투약 후 4시간	7일차에 투약 후 6시간	7일차에 투약 후 10시간						
화합물 A (ng/mL)													
피분석물/치료													
통계													
평균	4	47.73	37.00	15.65	4.440	1.783	0.5318						
SD	8.8703	6.9943	2.3345	0.69152	0.74038	0.27555	0.27555						
화합물 A 44 mg													
평균	5	101.0	82.90	32.16	11.67	5.440	1.663						
SD	35.025	37.476	10.696	5.5454	2.6071	1.0423	1.0423						
화합물 A 112 mg													

각주: 112 mg이 투약된 한 대상체의 1일차의 0.17시간 투약 후 데이터는 오류의 의심 때문에 제외되었다.

[0330] 표 33: 제1일차에 화합물 A(코호트 C1, C2)의 약동학적 파라미터의 요약 (PK 세트)

변수	치료	N	평균	Geo의 N 평균	기하 평균	SD	CV
AUClast (h*ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	652.0	4	648.1	80.519	12.3
	화합물 A 112 mg	5	1516	5	1496	279.16	18.4
AUCinf (h*ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	655.0	4	651.2	79.796	12.2
	화합물 A 112 mg	5	1520	5	1500	283.99	18.7
AUCtau (h*ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	652.3	4	648.3	80.748	12.4
	화합물 A 112 mg	5	1516	5	1496	279.16	18.4
Cmax (ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	74.13	4	73.89	6.6445	9.0
	화합물 A 112 mg	5	172.2	5	171.0	22.610	13.1
Ceoi (ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	69.05	4	68.74	7.3623	10.7
	화합물 A 112 mg	5	158.2	5	156.1	29.210	18.5

변수	치료	N	평균	SD
tmax (h)	화합물 A 44 mg	4	3.875	0.1443
	화합물 A 112 mg	5	4.926	2.2130

변수	치료	N	평균	SD	CV
t1/2z (h)	화합물 A 44 mg	4	2.708	0.2133	7.9
	화합물 A 112 mg	5	2.800	0.6642	23.7
Vss (L)	화합물 A 44 mg	4	122.2	25.564	20.9
	화합물 A 112 mg	5	121.3	32.950	27.2
Vz (L)	화합물 A 44 mg	4	267.5	56.783	21.2
	화합물 A 112 mg	5	298.8	46.997	15.7
CL (L/h)	화합물 A 44 mg	4	68.00	8.9870	13.2
	화합물 A 112 mg	5	75.66	13.241	17.5
Cmax D (ng/mL/mg)	화합물 A 44 mg	4	1.685	0.14799	8.8
	화합물 A 112 mg	5	1.540	0.20224	13.1
AUCtau D (h*ng/mL/mg)	화합물 A 44 mg	4	14.83	1.8464	12.5
	화합물 A 112 mg	5	13.52	2.5054	18.5

[0331]

[0332] 표 34: 제7일차에 화합물 A(코호트 C1, C2)의 약동학적 파라미터의 요약 (PK 세트)

변수	치료	N	평균	Geo의 N 평균	기하 평균	SD	CV
AUClast (h*ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	660.0	4	657.1	72.833	11.0
	화합물 A 112 mg	5	1534	5	1519	248.46	16.2
UCtau (h*ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	660.0	4	657.1	72.833	11.0
	화합물 A 112 mg	5	1534	5	1519	248.46	16.2
Cmax (ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	76.70	4	76.44	7.2310	9.4
	화합물 A 112 mg	5	173.4	5	172.3	21.244	12.3
Cmin (ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	0.5233	4	0.4542	0.30402	58.1
	화합물 A 112 mg	5	1.523	5	1.192	1.0535	69.2
Ceoi (ng/mL)	화합물 A 44 mg	4	71.15	4	70.87	7.4375	10.5
	화합물 A 112 mg	5	155.4	5	153.9	24.876	16.0

변수	치료	N	평균	SD	CV
PTR	화합물 A 44 mg	4	202.0	130.03	64.4
	화합물 A 112 mg	5	201.1	210.74	104.8
Rac AUC	화합물 A 44 mg	4	1.017	0.098127	9.7
	화합물 A 112 mg	5	1.018	0.030760	3.0
Rac Cmax	화합물 A 44 mg	4	1.035	0.050169	4.8
	화합물 A 112 mg	5	1.009	0.032784	3.3

변수	치료	N	평균	SD
tmax (h)	화합물 A 44 mg	4	3.908	0.1312
	화합물 A 112 mg	5	4.924	2.2085

변수	치료	N	평균	SD	CV
t1/2z (h)	화합물 A 44 mg	4	2.643	0.3625	13.7
	화합물 A 112 mg	5	3.136	0.7548	24.1
Vss (L)	화합물 A 44 mg	4	114.5	30.506	26.6
	화합물 A 112 mg	5	123.5	25.163	20.4
Vz (L)	화합물 A 44 mg	4	258.3	56.346	21.8
	화합물 A 112 mg	5	338.0	93.683	27.7
CL (L/h)	화합물 A 44 mg	4	67.25	6.8927	10.2
	화합물 A 112 mg	5	74.46	11.332	15.2
Cmax D (ng/mL/mg)	화합물 A 44 mg	4	1.745	0.16422	9.4
	화합물 A 112 mg	5	1.550	0.18960	12.2
AUCtau D (h*ng/mL/mg)	화합물 A 44 mg	4	15.00	1.6269	10.8
	화합물 A 112 mg	5	13.68	2.2163	16.2

[0333]

[0334] 실시예 II-3: MWT

[0335] MWT는 정의된 기간 동안 최면성 조건에서 자각 있는 사람의 능력을 평가하는 검증된 객관적 측정이다. 각성에 대한 생물학적 측정이 없기 때문에 잠이 오지 않거나 지연되는 경향으로 간접적으로 측정되었다. 잠들기 위한 이러한 경향은 MWT에서 EEG 파생 수면 잠복기를 통해 측정되었다.

[0336] -1일차, 1일차 및 7일차에는, MWT의 40-분 세션(1세션)을 하루에 4번(대략 10:00, 12:00, 14:00 및 16:00)에 수행하였다. 각 세션의 수면 잠복기가 기록되었다. 대상체는 세션 사이의 간격 동안 깨어 있어야 하였다.

[0337] MWT의 평균 수면 잠복기 및 방문에 의한 기준선으로부터의 변화가 각각 12a 및 12b에 표시된다. 방문에 의한 MWT의 각 세션에서 수면 잠복기의 평균 및 표준 편차 플롯은 도 13에 제시된다.

[0338] NT2 환자에서, MWT의 평균 수면 잠복기는 위약군과 비교하여 화합물 A 44 mg 그룹 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 증가하였다. 1일차에, 평균 수면 잠복기는 위약군의 6.70분과 비교하여 화합물 A 44 mg 그룹 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 각각 33.03분 및 38.48분이었다. 7일차에, 평균 수면 잠복기는 위약군의 6.48분과 비교하여 화합물 A 44 mg 그룹 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 각각 34.47분 및 35.60분이었다. MWT(분)의 평균 수면 잠복기의 기준선으로부터의 평균 변화는 각각 위약, 화합물 A 44 mg 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 1일차에 2.58, 23.88, 31.15, 7일차에 2.35, 25.79, 28.28이었다.

[0339] 화합물 A의 9-시간 IV 주입 동안, 위약과 비교하여 모든 활성 그룹에서 수면 잠복기의 상당한 증가가 관찰되었다. 40분의 최대 수면 잠복기는 1일차에 2 및 8시간에서 및 7일차에 4시간 및 8시간에서 화합물 A 44 mg 그룹에

서, 그리고 1일차와 7일차 모두에서 2, 4 및 8시간에서 화합물 A 112 mg 그룹에서 달성되었다.

[0340] **실시예 II-4: ESS**

[0341] ESS 요약 및 기준선 변경 내용은 표 35에 제시된다.

[0342] NT2 환자에서, 위약군과 비교하여 화합물 A 44 mg 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 ESS가 개선되었다. 7일차에, 평균 ESS 점수는 위약군의 16.2와 비교하여 화합물 A 44 mg 그룹 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 각각 13.3 및 6.0이었다. ESS에서 기준선으로부터의 평균 변화는 위약, 화합물 A 44 mg 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 7일차에 각각 -1.4, -3.8 및 -12.2이었다.

표 35: 방문에 의한 기준선으로부터의 ESS 및 변화의 요약 (코호트 C1, C2) (PD 세트)

	위약 (N=5)		화합물 A 44 mg (N=4)		화합물 A 112 mg (N=5)	
	관찰 값	기준선으로부터의 변화	관찰 값	기준선으로부터의 변화	관찰 값	기준선으로부터의 변화
-1 일차						
N	5		4		5	
평균	17.6		17.0		18.2	
SD	3.05		2.16		2.17	
중앙	17.0		17.5		18.0	
최소	14, 22		14, 19		15, 21	
최대						
7일차						
N	5	5	4	4	5	5
평균	16.2	-1.4	13.3	-3.8	6.0	-12.2
SD	3.96	2.51	5.62	3.50	5.83	6.30
중앙	16.0	0.0	14.0	-3.5	4.0	-13.0
최소	11, 22	-5, 1	6, 19	-8, 0	0, 14	-21, -4
최대						

[0343] 약어: ESS, 엡워스 졸림 척도

[0344] **실시예 II-5: KSS**

[0345] KSS에서 시간 일치 기준선으로부터의 변화의 평균 및 표준 편차 플롯이 도 14에 제공된다.

[0346] NT2 환자에서, 주입 동안 활성 그룹에서 더 낮은 KSS 값이 관찰되었다. 투여 후 9시간에 KSS의 기준선으로부터의 평균 변화는 각각 위약, 화합물 A 44 mg 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 1일차에 -0.4, -0.5 및 -1.0이었고 7일차에 0.8, 0.0 및 -0.8이었다.

[0347] **결론**

[0348] 화합물 A는 NT2 환자에 대해 최대 112 mg의 다중 IV 투여에서 안전하고 잘 용인되었다. SAE가 없었고 연구 약물 중단으로 이어지는 TEAE도 없었다. TEAE 및 약물 관련 TEAE 빈도의 용량 의존적 증가가 일반적으로 관찰되었다.

[0349] 화합물 A 혈장 노출이 증가함에 따라 관찰된 BP 및 PR 증가 경향이 NT2 환자 집단에서 관찰되었다. BP와 관련된 1개의 TEAE(화합물 A 112 mg 그룹에서 혈압 증가)가 있었는데, 이는 강도가 약하고 약물 중단으로 이어지지 않았다.

[0350] 매일 9-시간 IV 주입 후, 건강한 성인과 NT2 환자 간에 유사한 화합물 A의 평균 혈장 전신 노출은 일반적으로 연구된 용량 범위에 걸쳐 용량 비례 방식으로 증가하였다. 짧은 $t_{1/2}$ 와 일치하게, 9-시간 IV 주입의 QD 투여에서 약물 축적이 관찰되지 않았다.

[0351] NT2 환자에서, 7일차 MWT의 평균 수면 잠복기(분)는 위약군의 6.48과 비교하여 화합물 A 44 mg 그룹 및 화합물 A 112 mg 그룹에서 각각 34.47 및 35.60이었다. 최대 수면 잠복기, 즉 40분의 각성은 1일차에 IV 주입의 시작 후 2 및 8시간에서 및 7일차에 4시간 및 8시간에서 화합물 A 44 mg 그룹에서, 그리고 1일차와 7일차 모두에서 2, 4 및 8시간에서 화합물 A 112 mg 그룹에서 달성되었다.

[0352] ESS/KSS, PGI-C 및 낮잠 횟수의 결과는 일반적으로 MWT에서 관찰된 각성 PD 효과를 지지하였다.

[0353] *실시예 III-1: 지속적 기도 양압 (CPAP)의 적절한 사용에도 불구하고 과도한 주간 졸림을 경험한 폐쇄성 수면

- [0364] ● 무작위화 전 약 1개월 동안 적어도 70%로 CPAP 사용/밤 적어도 4 시간으로 기계 추적 시간으로 정의된 CPAP의 "일관된 사용"에도 불구하고 EDS에 대한 불만이 있다.
- [0365] ● 과도한 주간 졸림의 치료를 위해 자극제 약물을 복용하는 경우, 연구에 무작위화하기 전에 약물을 기꺼이 중단해야 한다.
- [0366] ● 연구 -2일차 전 적어도 1주에 완료되는, 수면 다이어리에 의해 지지되는 대략 7일의 액티그래피에 의해 정의되는 바와 같이, 평균 7.5 내지 9.0시간/야의 이력 및 침대 내 규칙적 시간에 의해 입증된 바와 같이 21:00 내지 24:00의 규칙적 취침 시간이 흐르며 평균 수면시 적어도 6.5시간/밤이 된다.
- [0367] ● 스크리닝 및 연구 -2일차에서 엡워스 졸림 척도 (ESS) 점수가 ≥ 10 이고, 자극제를 포함하거나 포함하지 않는다.
- [0368] ● 야간 수면다원검사(NPSG)는 참가자에게 다른 동반이환 수면 장애나 임상적으로 유의한 야간 저산소혈증(전체 수면 시간의 $\geq 5\%$ 동안 O_2 포화도 $\leq 80\%$)이 없고 무호흡-저호흡 지수(AHI)가 ≤ 10 임을 입증한다.
- [0369] 평균(4개 세션의) 기준 MWT 수면 잠복기가 20분 이하이고 단일 세션이 현장 조사자가 결정한 대로 30분 초과 수면 잠복기가 없다.
- [0370] 포함의 주요 기준
- [0371] ● 스크리닝 또는 연구 -2일차에 양와위 또는 서 있는 평균 수축기 혈압(SBP) ≥ 140 mm 수은(mm Hg) 또는 평균 확장기 혈압(DBP) ≥ 90 mmHg을 가지며; 혈압은 10분(min) 간격으로 3회 측정하여 평균을 낸다.
- [0372] ● 스크리닝 심전도 (ECG)는 Fridericia 보정 방법이 >450 밀리초(ms)(남성) 또는 >470 ms(여성)인 QT 간격을 나타낸다.
- [0373] ● 평소 취침 시간이 01:00 이후이거나 지난 6개월 이내에 야간 교대 근무 또는 가변 교대 근무를 요하는 직업이 있거나 연구 -2일차 전 14일 이내에 상당한 시차로 인해 여행하는 경우.
- [0374] ● 대략 1주의 야간 액티그래피 테스트에 의해 정의되고 수면 다이어리에 의해 지지되는 바와 같이 평균적으로 침대에서 밤새 7.5시간 미만 및/또는 밤새 6.5시간 미만의 수면을 얻는 만성 수면 부족을 갖는 짧은 슬리퍼는 둘 다 연구 -2일차가 임상 유닛에 승인되기 적어도 1주 전에 완료된다.
- [0375] ● 스크리닝 방문 시 인터뷰에 기초하여 EDS와 연관된 OSA 이외의 수면 장애의 이력, 예를 들어, 하지 불안 증후군이 수면 동안 주기적 사지 운동 (PLMS) >15 를 입증하는 선행 사전치료 수면다원검사 (PSG) 데이터에 의해 확인된다.
- [0376] ● EDS 평가 또는 스크리닝 후 3개월 이내에 옥시빈산나트륨 사용에 영향을 미칠 수 있는 투약 전 7일 이내 또는 5회 반감기(둘 중 더 긴 것) 내에 모든 일반의약품(OTC) 또는 자극 특성이 있는 처방 약물을 사용한 적이 있다.
- [0377] ● 수면 (예를 들어, 흡연하기 위해 밤에 일상적으로 깨어있는 참가자)에 영향을 미칠 가능성이 있는 니코틴 의존을 갖거나 본 연구의 수행 (흡연 ≥ 10 개 담배/일)을 도전하고/거나 참여자는 연구 동안 모든 흡연 및 니코틴 사용을 중단하기 위해 꺼린다.
- [0378] ● 연구 -1일차 전 7일 동안 600 mg/일 초과 카페인 소비가 있다(1회분의 커피는 대략 120 mg의 카페인과 동일하다).
- [0379] ● 대상체의 안전성에 영향을 미치거나 연구 효능, 안전성, PK 평가 또는 대상체의 능력을 방해할 수 있는 급성 불안정한 의학적 상태, 행동 또는 정신 장애(적극적인 자살 생각 포함)의 이력 또는 존재, 또는 조사자의 판단에 따라 연구를 완료하는 대상체의 능력.
- [0380] 실시예 III-2: OSA가 있는 대상체에서 화합물 A 단일 용량 PK

[0381] 화합물 A의 PK 분석에 사용된 혈액 샘플을 표 38에 따라 수집하였다.

표 38. 약동학 분석을 위한 혈액 샘플링

분석 물질	샘플	연구 날짜	혈액 샘플링 시간
화합물 A	혈장	각 치료 기간의 1 내지 2 일차	1 일차: 투여 전, 주입 시작 후 1, 3, 5, 7 및 9 시간 및 각 종료 시점 후 0.17, 1, 4 및 15 시간.

[0382]

[0383] 화합물 A의 혈장 농도의 요약은 표 39에 제시되어 있다. 혈장 화합물 A 농도의 평균 및 표준 편차 플롯이 도 15에 제시되어 있다. 화합물 A의 PK 파라미터의 요약은 표 40에 제시되어 있다.

표 39. 치료 그룹에 의한 방문에 의한 혈장 농도 요약(PK 세트)

치료/통계	공칭 시간(h)									
	주입 시작 후						주입 종료부터			
	0	1	3	5	7	9	0.17	1	4	15[a]
화합물 A (ng/mL) 44 mg (N=25)										
n	25	24	25	25	25	22	18	24	24	25
평균	BLQ	59.80	92.43	101.7	86.37	90.42	53.69	29.90	15.22	2.462
SD	ND	17.72	48.45	40.63	17.42	22.86	12.38	8.039	6.229	1.502
화합물 A (ng/mL) 112 mg (N=24)										
n	23	24	24	23	24	18	15	21	22	24
평균	BLQ	162.9	208.7	222.3	208.9	211.6	139.3	77.87	34.12	5.962
SD	ND	35.32	45.55	37.80	43.12	52.40	40.27	33.75	13.77	3.746

주석: CV%= 변동 계수; ND=결정되지 않음; SD = 표준편차; BLQ=정량의 하한(LLOQ: 0.200ng/mL) 미만의 값은 기술 통계의 계산을 위해 0으로 설정되었다.

[a] 주입 종료 후 15 시간은 주입 시작 후 24 시간이다.

[0384]

표 40. 화합물 A(PK 세트)의 약동학적 파라미터 요약

치료/통계	AUC _{inf} (ng*h/ mL)	AUC _{last} (ng*h/ mL)	C _{ei} (ng/m L)	C _{max} (ng/m L)	t _{max} (h)	t _{1/2, z} (h)	CL (L/h)	V _z (L)	대 (L)
화합물 A 44 mg (N=25)									
n	23	23	22	24	24	23	23	23	23
평균	898.9	884.5	90.42	101.9	ND	3.794	51.62	277.7	128.6
SD	186.6	179.1	22.86	20.48	ND	0.7553	11.03	58.10	30.21
화합물 A 112 mg (N=24)									
n	18	19	18	24	24	18	18	18	18
평균	2055	2036	211.6	230.1	ND	3.927	57.21	318.7	139.1
SD	399.3	371.4	52.4	41.92	ND	0.8209	9.321	65.32	30.46

주석: CV%=변동 계수; ND=결정되지 않음; SD=표준편차.

t_{max}에 대해 최소, 최대 및 중앙값이 표시된다.

[0385]

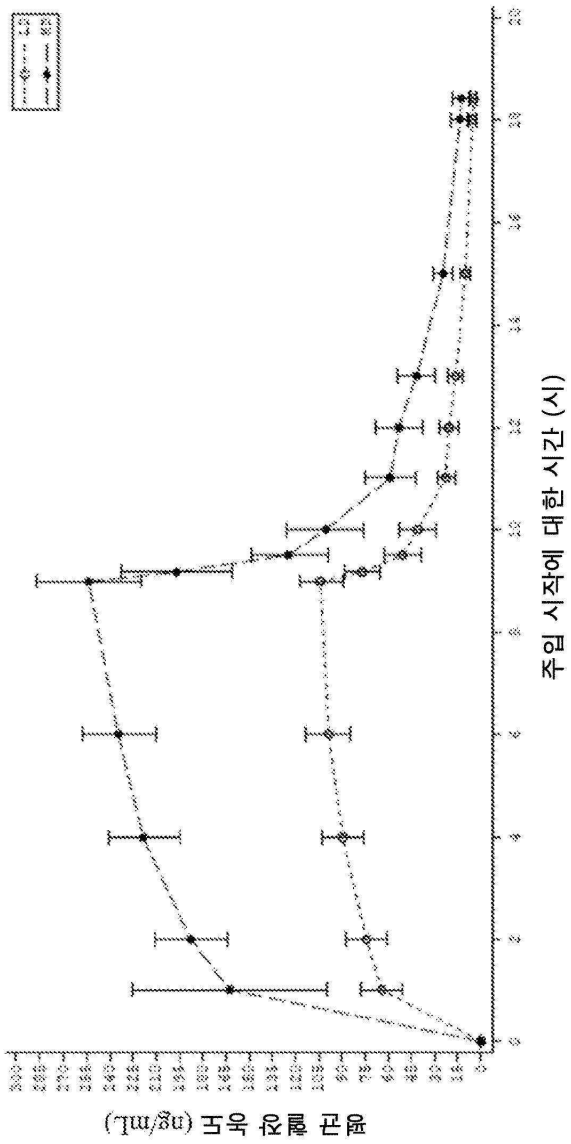
[0386] 실시예 III-3: MWT

[0387] 각 투약 일에, 수면 잠복기에 대한 화합물 A의 효과를 평가하기 위해 주입 시작 후 2, 4, 6 및 8시간에 40-분 각성 유지 테스트(MWT) 세션을 4회 수행하였다. MWT는 최면성 조건에서 자각 있는 사람의 능력을 평가하는 검증

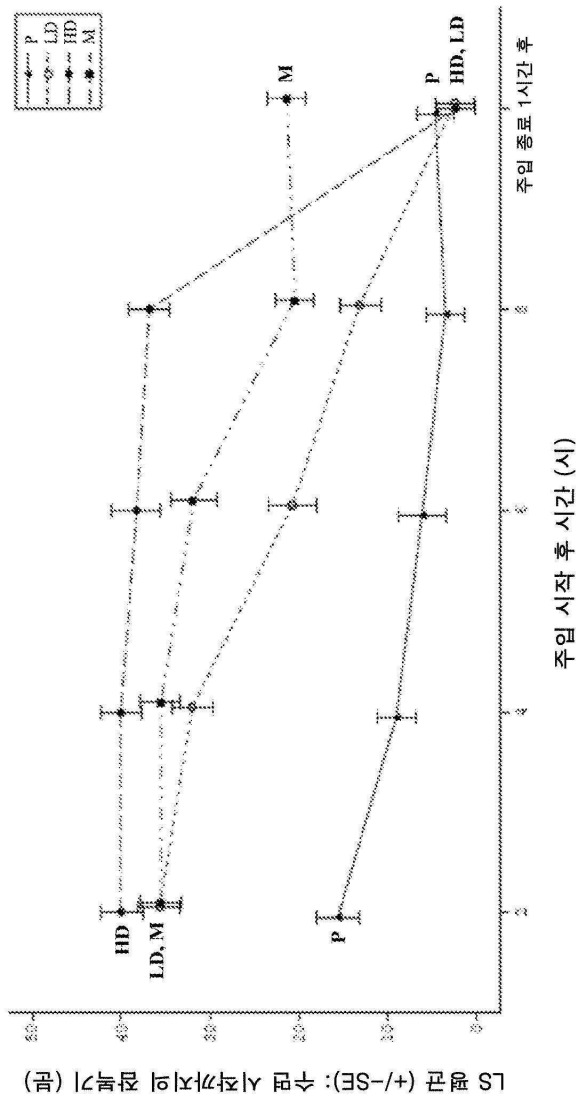
된 객관적 측정이다.

- [0388] 시간 경과에 따른 MWT의 수면 잠복기의 최소 제공 평균(\pm SE)이 도 16a에 도시되어 있다. 시간 경과에 따른 위약으로부터의 MWT의 수면 잠복기의 최소 제공 평균 차이(\pm SE)가 도 16b에 도시되어 있다.
- [0389] 기준선에서, MWT의 평균 수면 개시 잠복기는 모든 대상체에 걸쳐 8.2분이었다. MWT의 평균 수면 잠복기의 큰 증가는 주입 후 2시간에 관찰되었고 주입 시작 후 8시간 동안 지속되었으며, 화합물 A 44 및 화합물 A 112 mg 용량 그룹에서 평균 위약 조정된 증가는 각각 22분 및 28분이었다.
- [0390] **실시예 III-4: KSS**
- [0391] 시간 경과에 따른 위약과의 KSS의 최소 제공 평균 차이가 도 17에 제시된다.
- [0392] KSS 데이터는 MWT 결과를 지원하였다. 기준선에서, 모든 대상체의 평균 KSS 점수는 6.3이었다. KSS의 평균 위약 조정된 감소는 각각 -1.6 및 -2.4에서 화합물 A 44 mg 및 화합물 A 112 mg 용량 수준 모두에 대해 통계적으로 유의하였다.
- [0393] **결론**
- [0394] 9시간에 걸쳐 주입으로 투여된 화합물 A 44 mg 및 112 mg의 단일 용량은 안전하고 잘 용인되고, CPAP의 적절한 사용에도 불구하고 잔류 과도한 주간 졸림을 경험한 OSA 환자에서 주간 각성의 객관적 및 주관적 측정에 대해 현저한 긍정적인 효과를 입증하였다.

도면
도면1

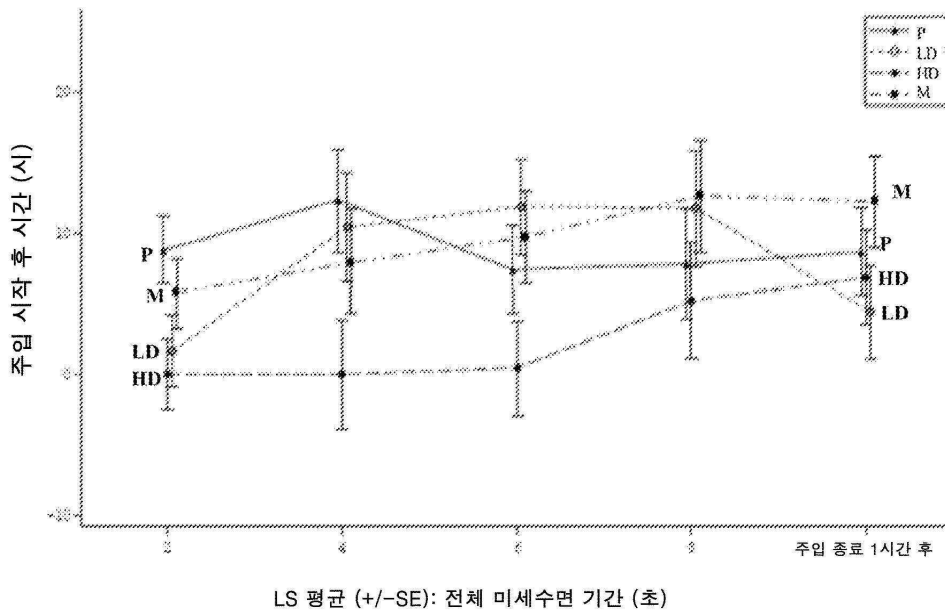


도면2



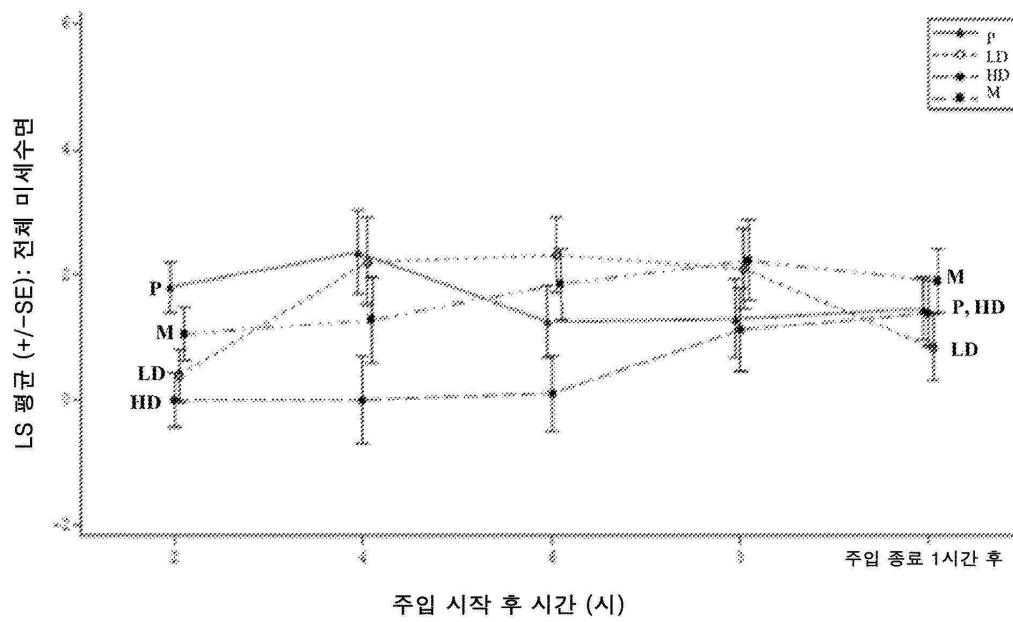
도면3

전체 미세수면 기간 (초)



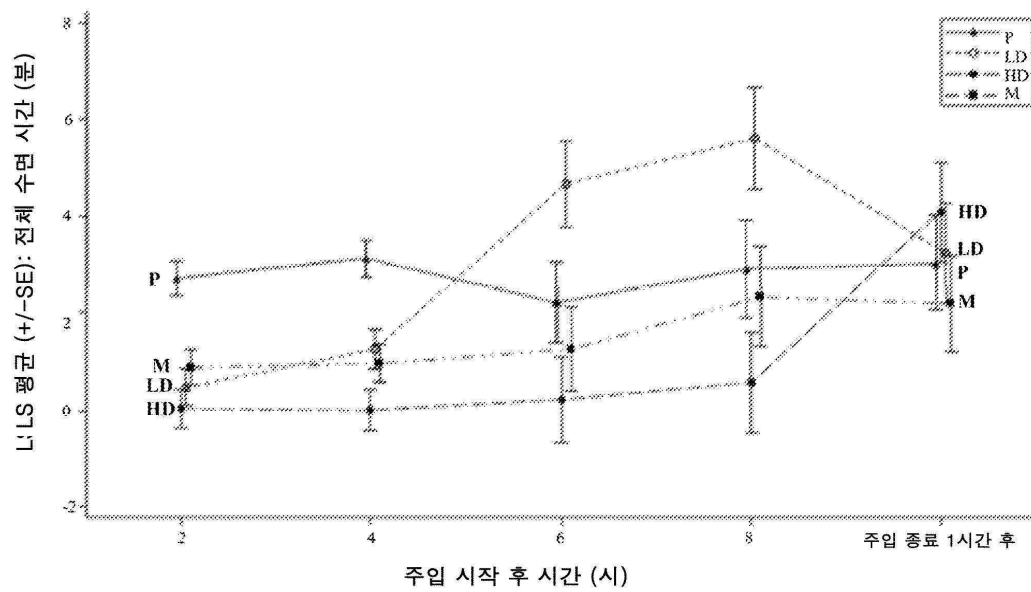
도면4

전체 미세수면



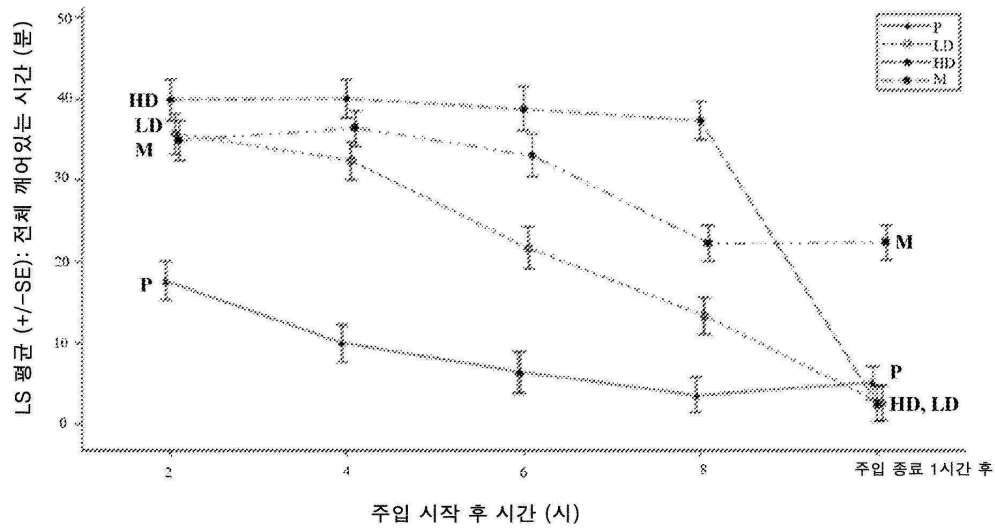
도면5

전체 수면 시간 (분)

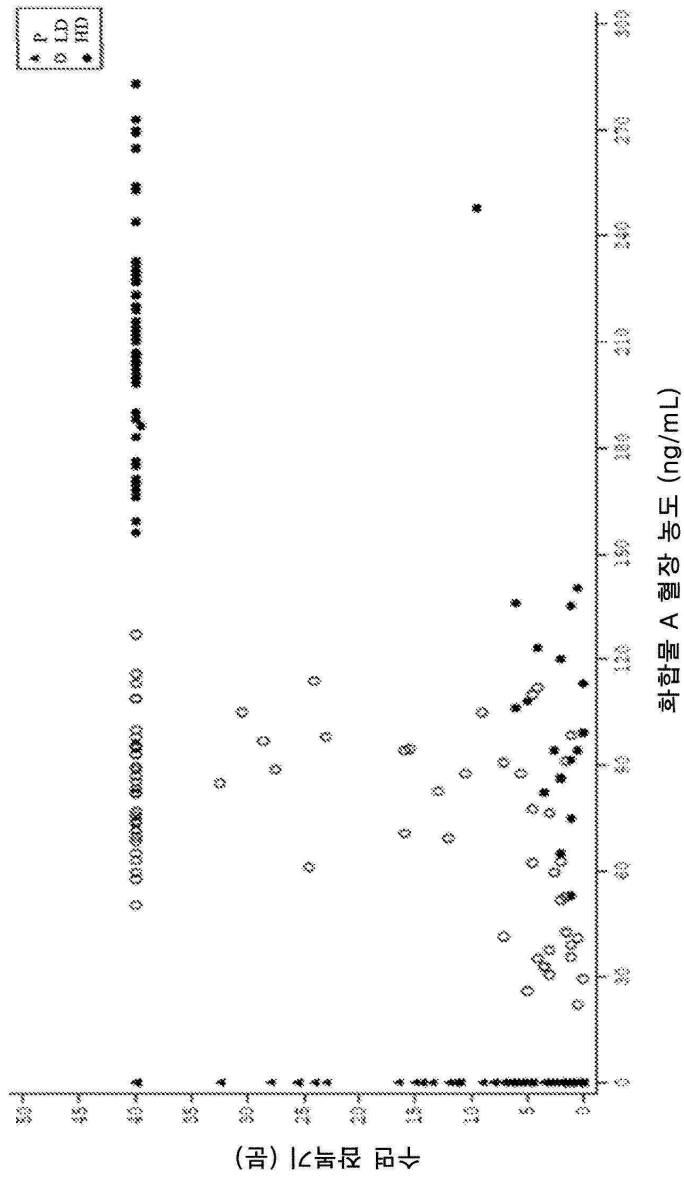


도면6

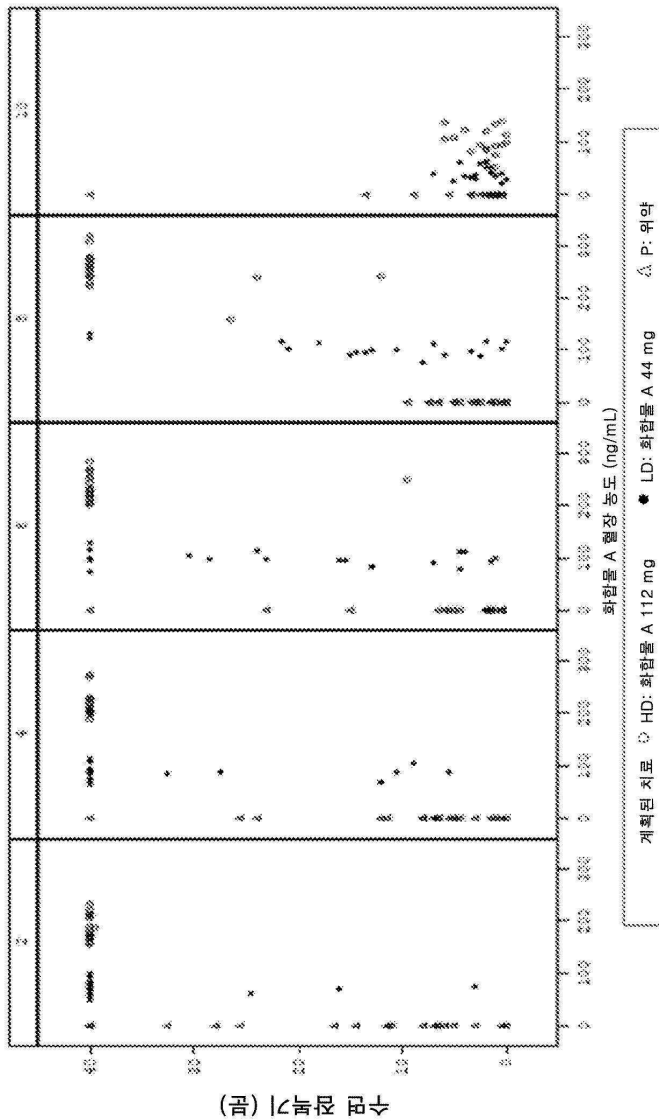
전체 깨어있는 시간 (분)



도면7



도면8



도면9

스크리닝 기간	체크인 및 기준선	치료 기간		추적 방문
		용량/샘플 수집	샘플 수집	
-42일차 내지 -3일차	연구 -2일차 및 -1일차 NPSG/기준선 MWT/ 연속 BP 및 PR 모니터링*	1일차 내지 7일차 연구 약물 투여/연구 평가	8일차 연구 평가	조기 종료 후 15일차 내지 7일차
← 규정 →				

약어: BP, 혈압; MWT: 각성 유지 테스트; NPSG, 야간 수면다원검사; PR, 맥박수

* 1일차와 시간 일치한 BP 및 PR 데이터 수집은 -1일차의 아침으로부터 수행되었다.
기준선 MWT 및 NPSG는 모든 코호트에서 수행되었다.

도면10a

	1일차 계획 시간															
	일차		시간										주간 종료 후			
	-42 내지 -3	-2	투약 전		투약 후				투약 후				아간 투약 후			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	
PK 평가																
화합물 A 검정에 대한 활성 실험 ^b			X ^b													X ^b
PD 평가																
MWT ^c			X				X				X					
NPSG ^d																
ESS		X														
KSS ^e			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PVT ^e			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
수면 다이어리 ^f		X														X
PGI-C																
기타																
규정																X

약어: ESS, 엡워스 졸림 척도; ET, 조기 종결; KSS, 카롤린스카 졸림 척도; MRD, 다중 상승 용량; MWT, 각성 유지 테스트; NPSG, 야간 수면다원검사; NT2, 2형 기면증; PGI-C, 환자 진반정 변화 인상; PK, 약동학; PVT, 정신운동 경계 테스트

a. 이진에 확인된 HLA 의료 기록 데이터를 갖는 환자는 필요하지 않다.

b. 혈장 화합물 A 농도에 대한 혈액 수집이 수행되었다.

c. MWT는 -1일차 및 7일차에 대략 10, 12, 14 및 16시에서 수행되었다.

d. NPSG는 -2일차 및 6일차 밤에 수행되었다.

e. KSS 및 PVT는 KSS 및 PVT의 순서에 따라 수행되었다.
 -1일차: 1일차와 시간 일치
 1일차 및 7일차: 투약 전, 주입 시작 후 1, 3, 5, 7 및 9시간, 주입 종료 후 2 및 4시간 (환자가 깨어있는 경우).
 주입 시작 후 9 시간에 PVT는 평가가 시간 윈도우 내에서 시작될 수 없는 경우 생략될 수 있다.
 추가로, KSS를 주입 종료 후 1, 3 및 6시간에 취하였다 (환자가 깨어있는 경우).

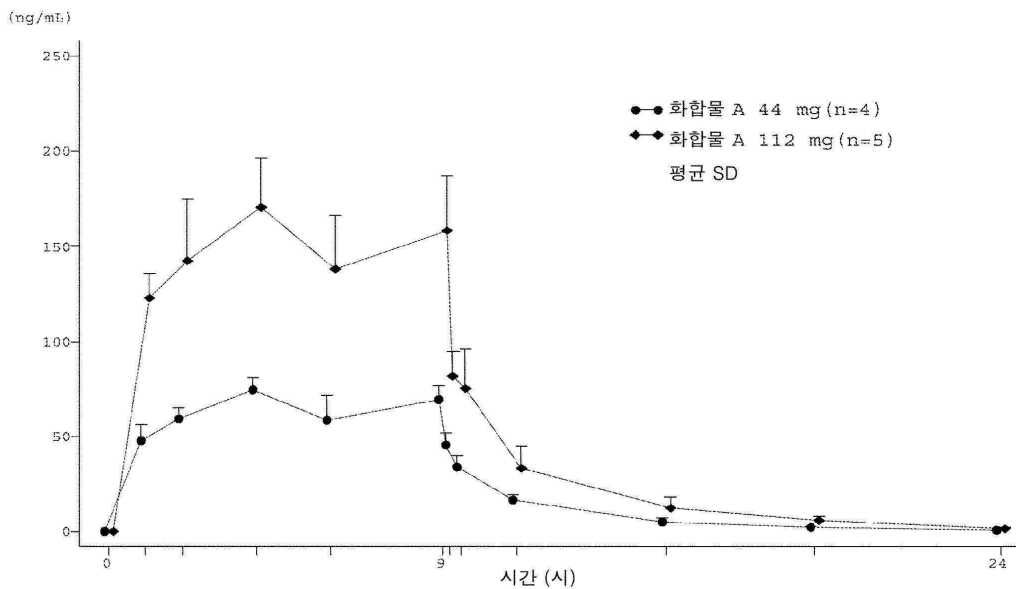
f. 수면 다이어리는 -7일차와 밤의 배출 사이에 의무적이었다.

도면10b

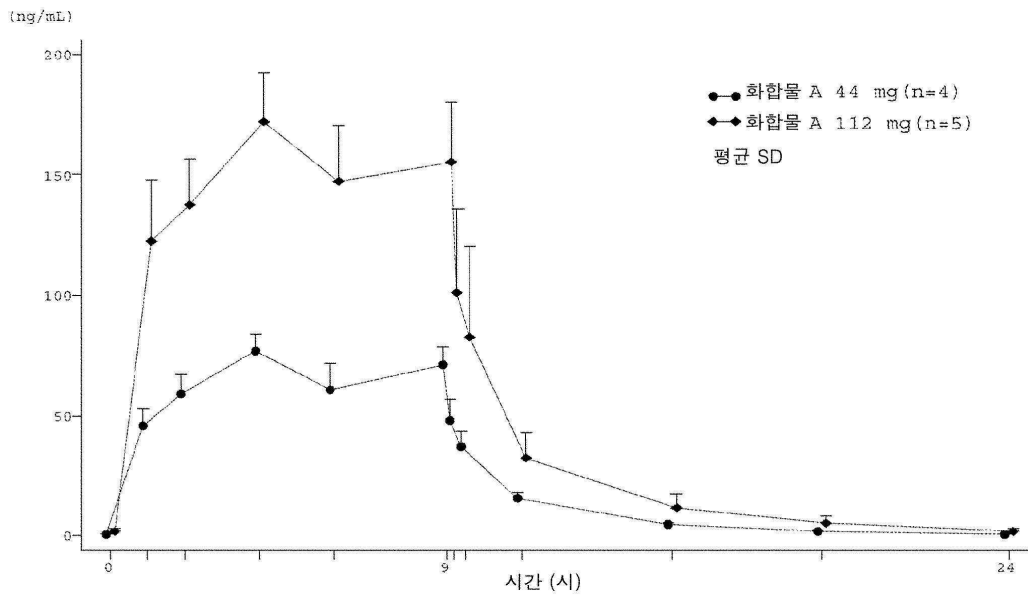
	일차					7일차 계획 시간													일차			
	2	3	4	5	6	시간													8	-	15	
						주입 시작 후									주입 종료 후							
						투약 전	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	야간 투약 후	ET	후속 조치 ^a
PK 평가																						
화합물 A 검정에 대한 혈장 샘플 ^b				X ^b	X ^b	X ^b	X ^b												X ^b	X ^b	X ^b	
PD 평가																						
MWT ^c							X		X		X		X									
NPSG ^d					X																	
ESS													X									
KSS ^e						X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X		
PVT ^e		X		X		X	X		X		X		X	X	X	X	X	X	X			
수면 다이어리 ^f				X																X		
PGI-C														X						X		
기타																						
규정				X																X		

- 약어: ESS, 웨일스 졸림 척도; ET, 조기 종결; KSS, 카롤린스카 졸림 척도; MRD, 다중 상승 용량; MWT, 각성 유지 테스트; NPSG, 야간 수면다원검사; NT2, 2형 기면증; PGI-C, 환자 전반적 변화 인상; PK, 약동학; PVT, 정신운동 경계 테스트
- 이전에 확인된 HLA 의료 기록 데이터를 갖는 환자는 필요하지 않다.
 - 혈장 화합물 A 농도에 대한 혈액 수집이 수행되었다.
 - MWT는 -1일차 및 7일차에 대략 10, 12, 14 및 16시에서 수행되었다.
 - NPSG는 -2일차 및 6일차 밤에 수행되었다.
 - KSS 및 PVT는 KSS 및 PVT의 순서에 따라 수행되었다:
 - 1일차: 1일차와 시간 일치
 - 1일차 및 7일차: 투약 전, 주입 시작 후 1, 3, 5, 7 및 9시간, 주입 종료 후 2 및 4시간 (환자가 깨어있는 경우).
 - 주입 시작 후 9 시간에 PVT는 평가가 시간 윈도우 내에서 시작될 수 없는 경우 생략될 수 있다.
 - 추가로, KSS를 주입 종료 후 1, 3 및 6시간에 취하였다 (환자가 깨어있는 경우).
 - 3일차 및 5일차: 1일당 5회, 즉, 아침에, 점심 이전, 점심 이후, 저녁에, 및 저녁 후.
 - 수면 다이어리는 -7일차와 밤의 배출 사이에 의무적이었다.

도면11a

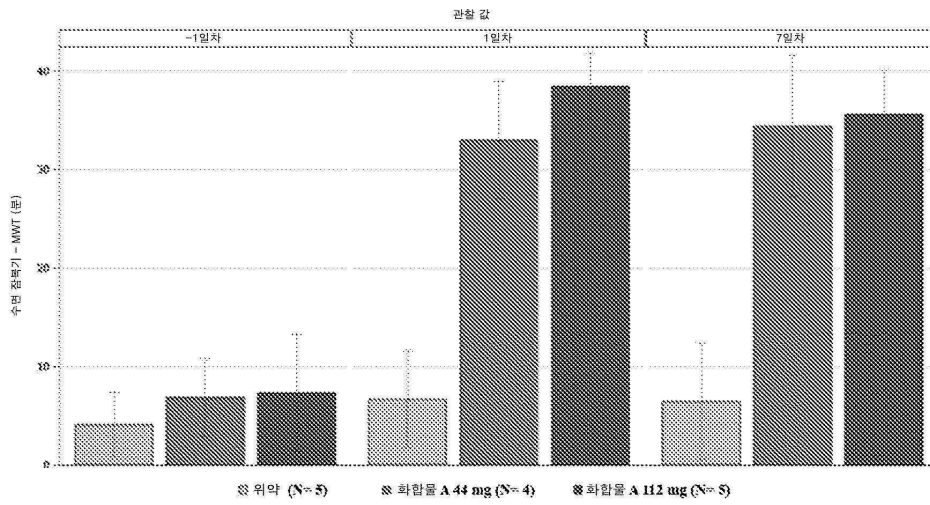


도면11b

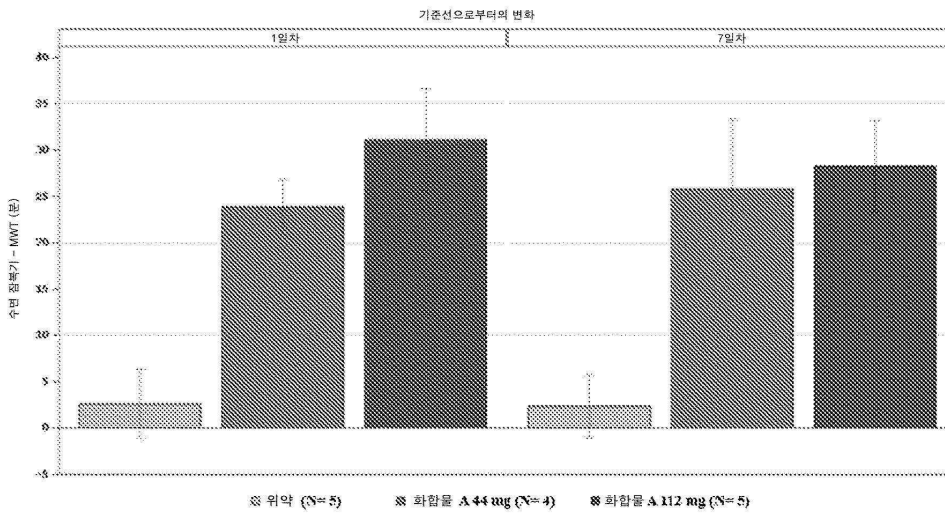


도면12

도 12a



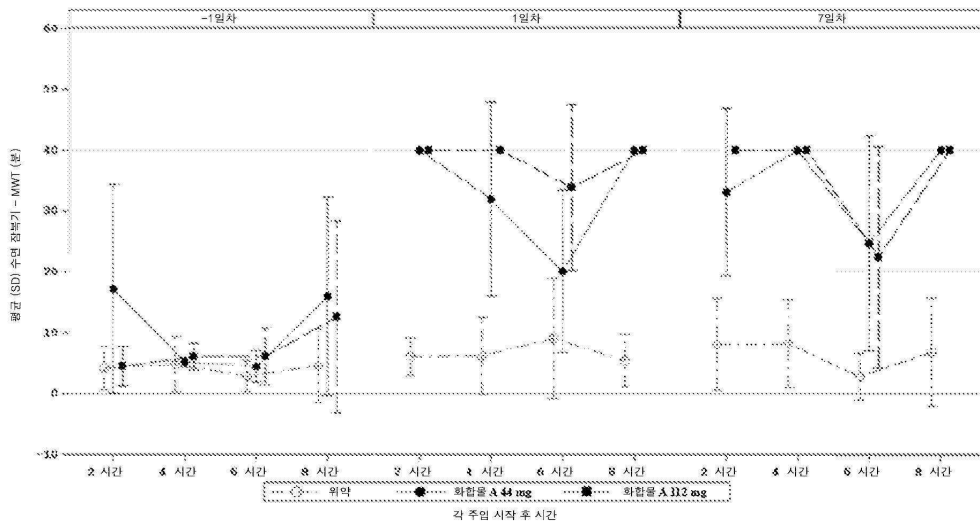
도 12b



12a-12b에 대해: 관찰 값: -1일차에서 화합물 A 44 mg의 데이터의 수는 3이다.
 기준선으로부터의 변화: 1일차 및 7일차에서 화합물의 데이터의 수는 3이다.

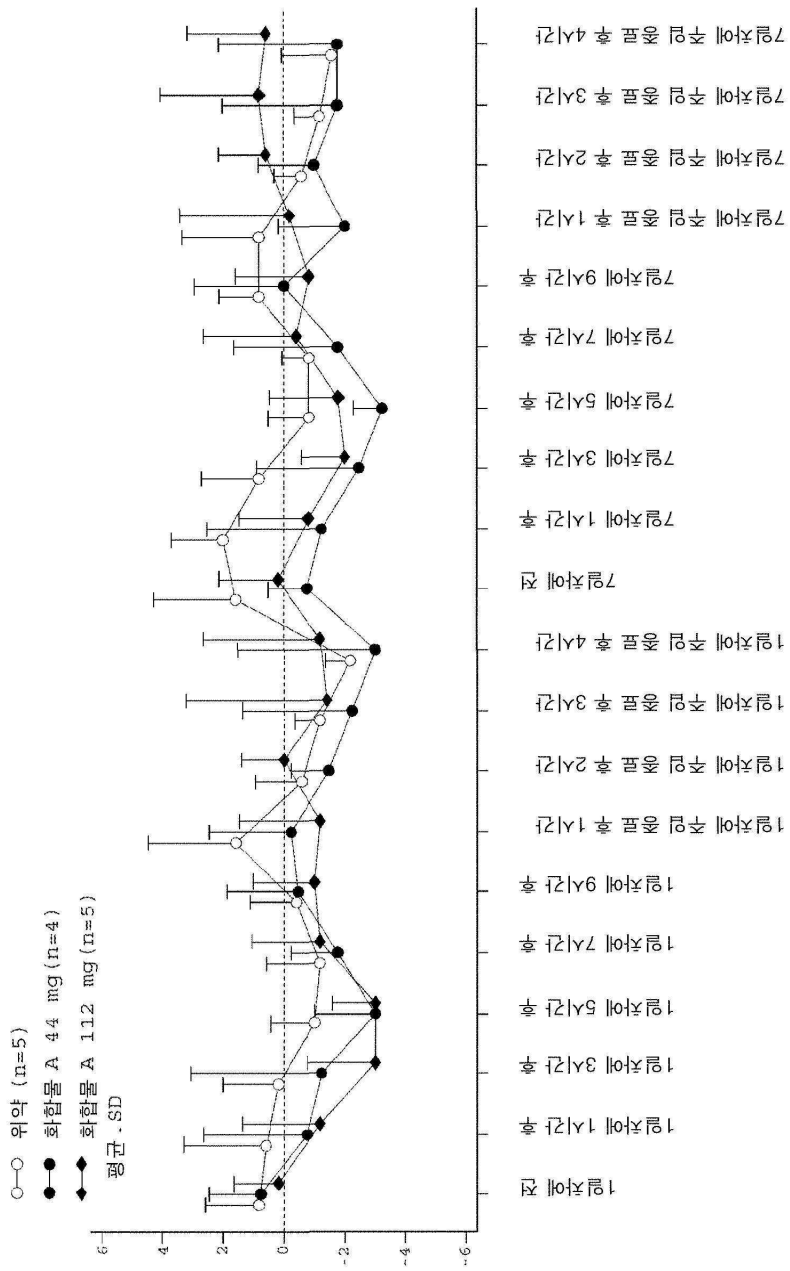
약어: MMT, 각성 유지 테스트

도면13

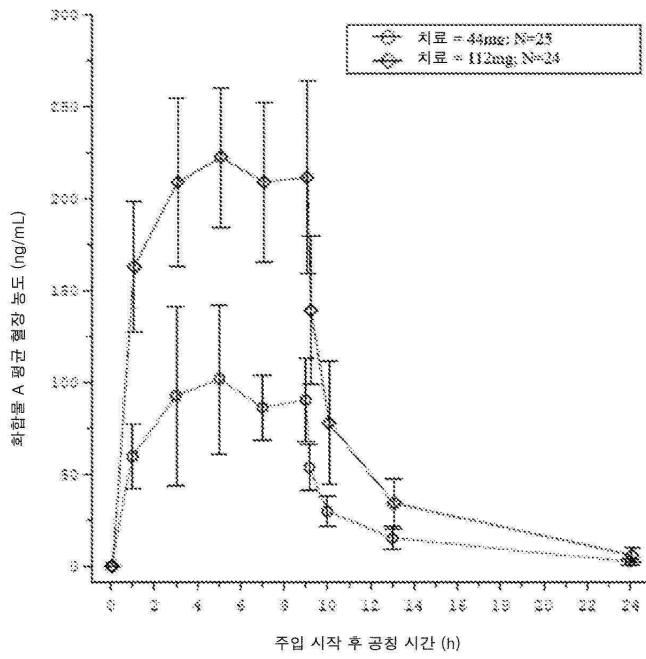


약어: MWT, 각성 유지 테스트

도면14

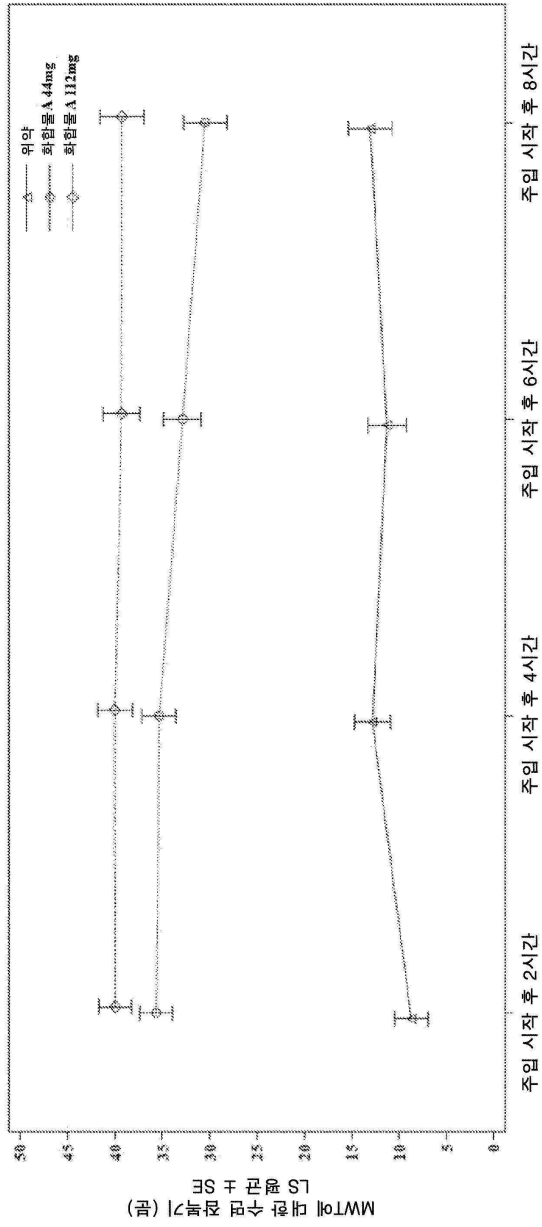


도면15



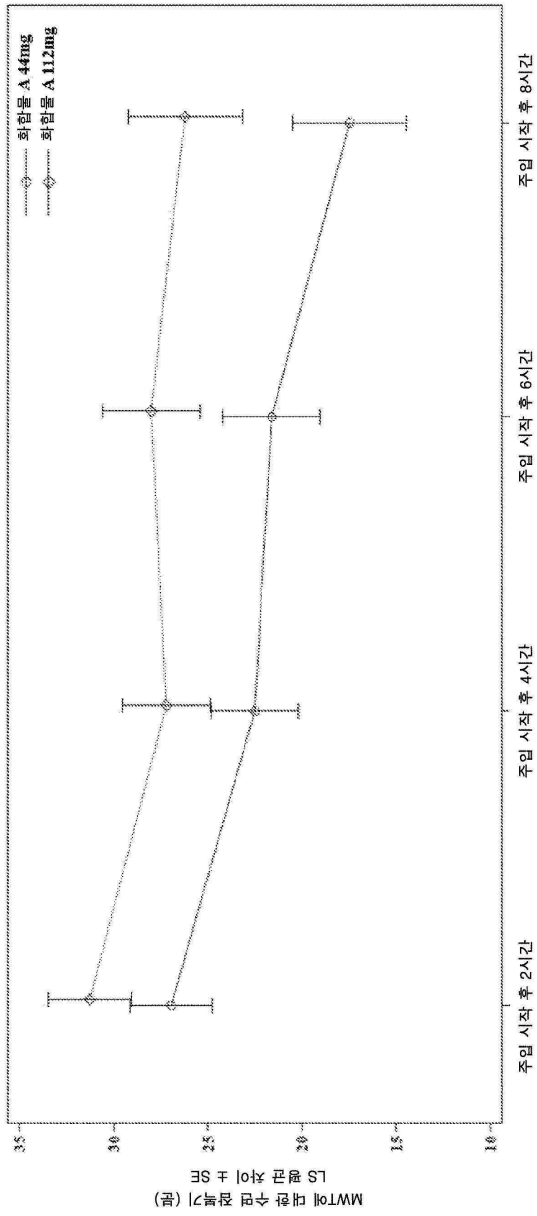
도면16a

시간 경과에 따른 각성 유지 테스트에 대한 수면 잠복기
 약동학적 분석 세트



도면16b

시간 경과에 따른 위약으로부터 수면 장애기에서 최소 제곱 평균 차이
 약동학적 분석 세트



도면17

시간 경과에 따른 위아므로부터 카롤린스카 중립 최대의 최소 제곱 평균 차이
 약동학적 분석 세트

