



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201733592 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：106107640

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 08 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/57 (2006.01)* *A61K31/565 (2006.01)*
A61K31/58 (2006.01) *A61P25/22 (2006.01)*
A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/08 美國 62/305,279
 2016/06/27 美國 62/355,174
 2016/06/28 美國 62/355,669
 2016/07/11 美國 62/360,758
 2016/07/11 美國 62/360,762

(71)申請人：賽吉醫療公司(美國) SAGE THERAPEUTICS, INC. (US)
 美國

(72)發明人：凱恩思 史帝芬 傑 KANES, STEPHEN JAY (US)；科昆皇 海倫 COLQUHOUN,
 HELEN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：65 項 圖式數：12 共 249 頁

(54)名稱

神經活性類固醇，其組合物及用途

NEUROACTIVE STEROIDS, COMPOSITIONS, AND USES THEREOF CLAIM OF PRIORITY

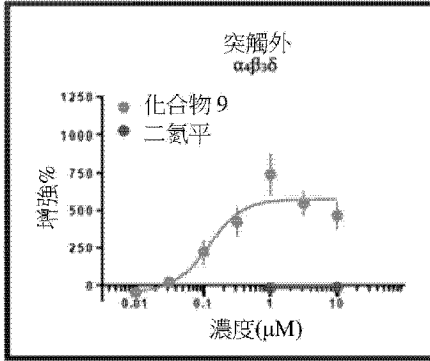
(57)摘要

本文闡述治療病症(例如震顫，例如自發性震顫；抑鬱症，例如生產後抑鬱症；及焦慮症)之方法，該方法包含向患有病症(例如震顫，例如自發性震顫；抑鬱症，例如生產後抑鬱症；焦慮症)之人類個體投與神經活性類固醇(例如孕烷醇酮(pregnanolone)、別孕烷醇酮(allopregnanolone)、阿法達龍(alphadalone)、加奈索酮(ganaxolone)或阿法克龍(alphaxolone))或包含神經活性類固醇之組合物。

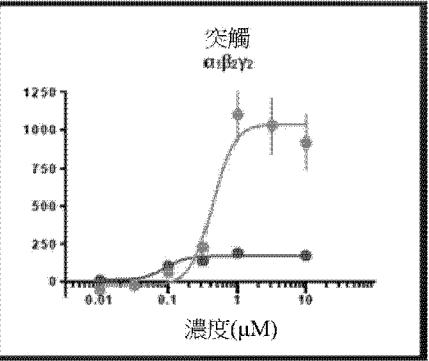
Described herein are methods of treating a disorder, e.g., tremor, e.g., essential tremor; depression, e.g., postpartum depression; and anxiety disorder, the method comprising administering to a human subject suffering from a disorder, e.g., tremor, e.g., essential tremor; depression, e.g., postpartum depression, an anxiety disorder with a neuroactive steroid or a composition comprising a neuroactive steroid (e.g., pregnanolone, allopregnanolone, alphadalone, ganaxolone, or alphaxolone).

指定代表圖：

A/



B/



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

神經活性類固醇，其組合物及用途

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROIDS, COMPOSITIONS, AND USES
THEREOF CLAIM OF PRIORITY

【技術領域】

本發明係關於治療病症之方法。具體而言，本發明係關於用神經活性類固醇治療CNS相關病症之方法。

【先前技術】

已展示助孕酮及其代謝物對腦興奮性具有顯著效應(Backstrom, T.等人，*Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 增刊130:19-24 (1985)；Pfaff, D.W及McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983)；Gyermek等人，*J Med Chem.* 11: 117 (1968)；Lambert, J.等人，*Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227 (1987))。助孕酮及其代謝物之含量隨月經週期之階段而變化。業內已充分記載，助孕酮及其代謝物之含量在月經來潮之前減少。業內亦已充分記載月經來潮之前某些身體症狀之每月復發。已變得與經前症候群(PMS)相關之該等症狀包括壓力、焦慮及偏頭痛(Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*，第2版，Chicago Yearbook, Chicago (1984))。患有PMS之個體具有在經前存在且在經後消失之症狀之每月復發。

亦與低助孕酮含量相關之症候群係產後抑鬱症(PND)或生產後抑鬱症(PPD)。在出生後不久，助孕酮含量顯著減少，從而引起PND發作。PND

之症狀介於輕度抑鬱症至需要住院之精神病範圍內。PND亦與嚴重焦慮及易怒相關。PND相關抑鬱症不適於藉由經典抗抑鬱劑來治療，且經歷PND之女性顯示增加的PMS發病率(Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*，第2版，Chicago Yearbook, Chicago (1984))。

另外，若干證據線索表明，通過小腦-丘腦皮質路徑之小腦功能障礙在自發性震顫(ET)中起關鍵作用(McAuley 2000；Pinto 2003；Elble 2009；Schnitzler 2009；Deuschl 2009)。使用正子斷層造影術(PET)之活化研究指示，在休息及在單側臂伸直引起震顫二者時，在小腦中異常增加的區域性腦血流(Boechker 1994、Wills 1996)。屍檢分析揭露，在ET患者小腦之齒狀核中GABA_A受體減少35%且GABA_B受體減少22%-31%(Paris-Robidas 2012)。

愈來愈多的證據支持使用神經活性類固醇(例如如本文所述之神經活性類固醇，例如助孕酮及其代謝物)來治療及預防震顫(例如自發性震顫)、抑鬱症(例如生產後抑鬱症、重度抑鬱性病)及焦慮症。

【發明內容】

本發明之特徵尤其在於一種方法，該方法包含向個體投與神經活性類固醇(例如如本文所述之神經活性類固醇，例如孕烷醇酮(pregnanolone)、別孕烷醇酮(allopregnanolone)、阿法達龍(alphadalone)、加奈索酮(ganaxolone)、阿法克龍(alphaxolone)或如下文所述之化合物9)或包含神經活性類固醇之醫藥組合物(例如博瑞諾龍(brexanolone))，例如來治療諸如震顫、抑鬱症(例如生產後抑鬱症、重度抑鬱性病)或焦慮症等CNS相關病症。在一些實施例中，神經活性類固

醇經調配用於非經腸遞送(例如靜脈內遞送(IV))。本發明之特徵在於治療患有CNS病症(例如震顫，例如自發性震顫；抑鬱症，例如生產後抑鬱症；及焦慮症)之個體之方法，該等方法包含向該個體投與本文所述之組合物，例如神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍)及視情況環糊精(例如 β -環糊精，例如磺丁基醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。本發明之特徵亦尤其在於組合物，其包含神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍；及視情況環糊精，例如 β -環糊精，例如磺丁基醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。

在態樣中提供治療人類個體之方法，該方法包含：鑑別具有罹患抑鬱症(例如生產後抑鬱症)或焦慮症風險之個體；及向該個體投與(例如經口、靜脈內)治療有效量之治療劑(例如如本文所述之神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮))或包含治療劑之醫藥組合物(例如如本文所述之醫藥組合物，例如博瑞諾龍)。在一些實施例中，治療劑係在分娩嬰兒3天、2天、1天或24小時內(例如在12小時內、在6小時內、在3小時內、在2小時內、在1小時內、在30分鐘內)投與個體。

在一些實施例中，個體經由篩選方法(例如愛丁堡產後抑鬱症量表(Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS)，例如EPDS上之之評分為10或更大、EPDS上之評分為13或更大)鑑別為具有風險。在一些實施例中，個體經由篩選儀器(例如呈多種形式之患者健康問卷(PHQ)或醫院焦慮及抑鬱症量表或老人抑鬱症量表)鑑別為具有風險。

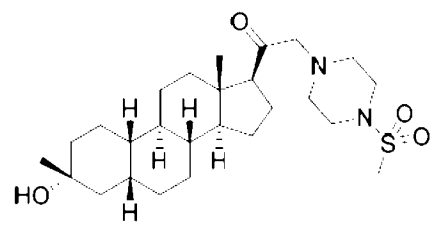
在一些實施例中，個體已生育。在一些實施例中，個體已在3天、2天或1天；24小時、20小時、16小時、12小時、8小時、6小時、4小時、3

小時、2小時或1小時；或60分鐘、45分鐘、30分鐘、15分鐘、10分鐘或5分鐘內生育。在一些實施例中，個體臨近預產期。在一些實施例中，個體之預產期在9個月、8個月、7個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月或1個月；4週、3週、2週或1週；或7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天內。在一些實施例中，個體處於其妊娠晚期。在一些實施例中，個體具有特質、特徵或暴露(其增加罹患如本文所述病症(例如神經活性類固醇缺乏)之可能性)。在一些實施例中，個體患有慢性疾病(例如癌症或心血管疾病)、其他心智健康病症(包括物質誤用)或精神病症家族史。在一些實施例中，個體係殘疾人或因醫學疾病、複雜性悲痛、慢性睡眠障礙、孤獨或抑鬱症史所致而具有較差健康狀況。在一些實施例中，個體具有低自尊、幼兒護理壓力、產前焦慮、生活壓力、社交支持減少、單身/無伴侶關係狀況、抑鬱症史、難養育型嬰兒、先前生產後抑鬱症、較差社會經濟狀況或意外妊娠。在一些實施例中，個體具有妊娠劇吐(例如嚴重形式之孕婦晨吐，例如妨礙充分攝取食物及流體)。在一些實施例中，個體患有妊娠併發症(例如緊急剖腹產、子癇前症、妊娠期間住院、關於胎兒窘迫及入院對嬰兒進行特殊護理(NICU)之問題、嬰兒處於NICU中)。在一些實施例中，個體在妊娠、生產或哺育早期前後具有痛苦或有壓力的情感經歷(例如個體因不孕而經治療，具有先前流產或其他妊娠丟失、多胎分娩、特殊需要、無故哭鬧或難養育型嬰兒，具有撫養困難)。在一些實施例中，個體具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在兒童或成年時被虐待)史。在一些實施例中，個體具有創傷性兒童期(例如失去父母、與父母關係不睦)。在一些實施例中，個體具有壓力(例如失去親密之人、失業、經濟困難、離婚、關係緊張、搬家)。在一些實施例中，個體缺少社交支

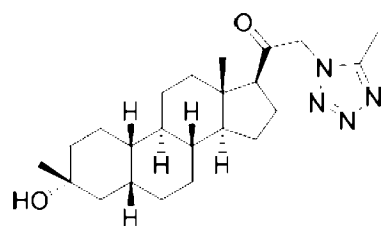
持。在一些實施例中，個體具有完美主義或控制型人格。

在一些實施例中，治療劑係選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)。

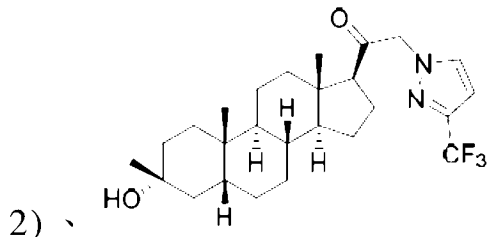
在一些實施例中，治療劑係本文所述之神經活性類固醇(例如選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法達龍、阿法沙龍(alphaxalone)及別孕烷醇酮之神經活性類固醇)或其醫藥上可接受之鹽或同位素體(isotopologue))。在一些實施例中，治療劑係：



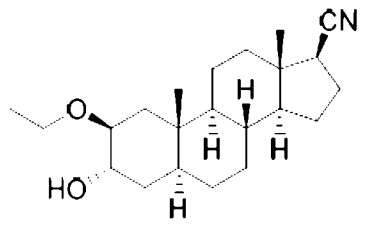
(化合物1)、



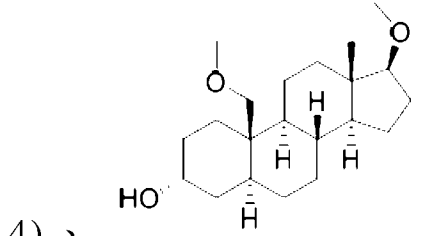
(化合物



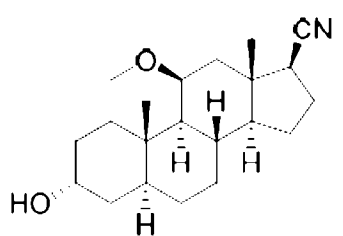
(化合物3)、



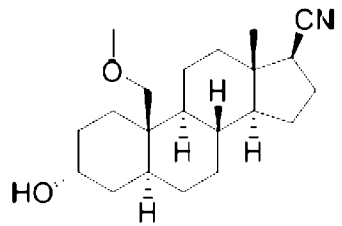
(化合物



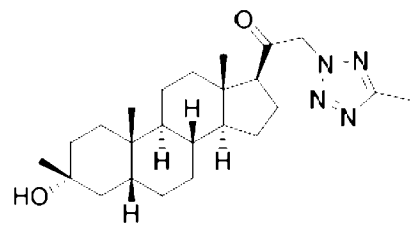
(化合物5)、



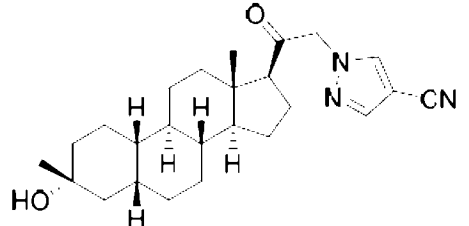
(化合物6)、



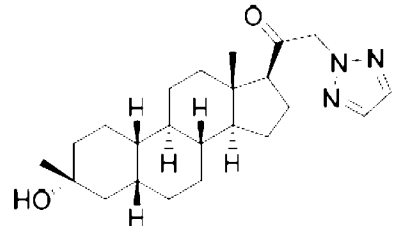
(化合物7)、



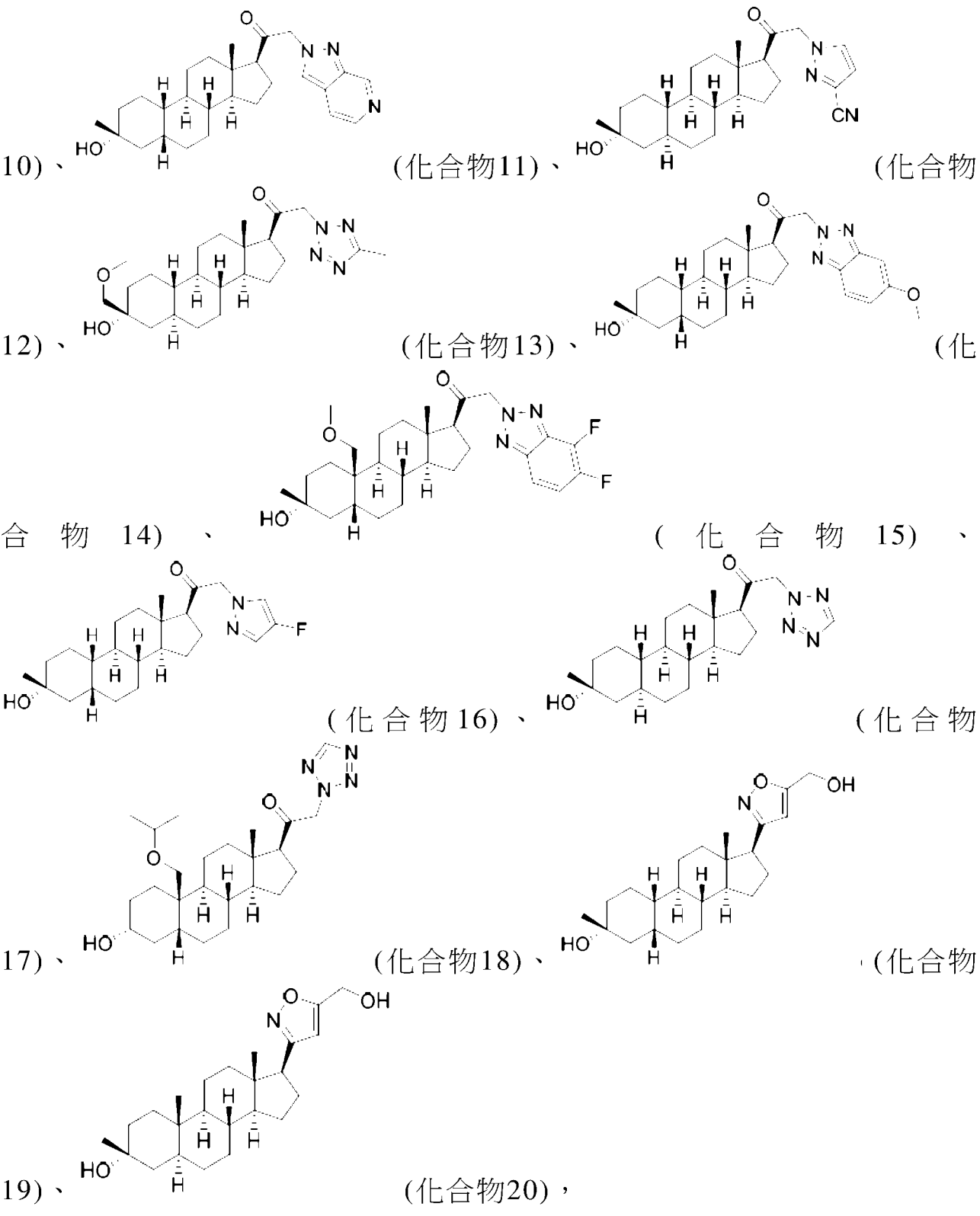
(化合物8)、



(化合物9)、



(化合物



或其醫藥上可接受之鹽或同位素體。

在一些實施例中，醫藥組合物係博瑞諾龍。在一些實施例中，治療劑係化合物9或其醫藥上可接受之鹽或同位素體。

在一些實施例中，當治療劑係別孕烷醇酮時，則治療劑或包含治療

劑之醫藥組合物(例如博瑞諾龍)係非經腸投與，其中投與係經由間歇靜脈內輸注或連續靜脈內輸注來進行。在一些實施例中，當治療劑係化合物9時，則治療劑或包含治療劑之醫藥組合物係經口投與。在一些實施例中，神經活性類固醇或包含神經活性類固醇之醫藥組合物係以慢性方式投與。在一些實施例中，神經活性類固醇或包含神經活性類固醇之醫藥組合物係以急性方式投與。

在態樣中提供治療患有抑鬱症(例如生產後抑鬱症或重度抑鬱性病症)或焦慮症之人類個體之方法，該方法包含向該個體投與(例如經口、靜脈內)治療有效量之神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)或其醫藥上可接受之鹽或同位素體或包含神經活性類固醇或其醫藥上可接受之鹽或同位素體之醫藥組合物(例如博瑞諾龍)。

在一些實施例中，抑鬱症係臨床抑鬱症(例如嚴重抑鬱症)、分娩後或生產後抑鬱症、非典型抑鬱症、抑鬱型抑鬱症、精神病性重度抑鬱症(PMD)、緊張性抑鬱症、季節性情感病症(SAD)、輕鬱症、雙重抑鬱症、抑鬱性人格病症(DPD)、復發性短暫抑鬱症(RBD)、輕度抑鬱性病症、雙極性病症或躁鬱症、創傷後壓力病症、由慢性醫學病況引起之抑鬱症、難治性抑鬱症、頑固性抑鬱症、自殺傾向、自殺意念或自殺行為。在一些實施例中，抑鬱症係嚴重抑鬱症。在一些實施例中，抑鬱症係生產後抑鬱症。在一些實施例中，抑鬱症係重度抑鬱性病症。

在一些實施例中，該方法提供維持治療或預防性治療。

在一些實施例中，該方法提供抑鬱症之急性治療(例如在72小時、60小時、48小時、24小時、12小時或更短時間內)。在一些實施例中，該方法提供抑鬱症或焦慮症之急性治療(例如，在不到1週內(例如在6天、5

天、4天、3天、2天、1天或12小時內)提供症狀緩解)。

在一些實施例中，該方法提供快速起效(例如快速減輕抑鬱症或焦慮症之症狀；快速有效地減輕抑鬱症或焦慮症之症狀，例如個體在1週內(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷本文所述抑鬱症或焦慮症症狀之緩解)。

在一些實施例中，治療效應係持續的(例如可有效地治療抑鬱症或焦慮症之症狀且效能維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、2年或更長時間)。

在一些實施例中，效能在本文所述化合物(例如別孕烷醇酮)或本文所述醫藥組合物(例如博瑞諾龍)之單一療程(例如單一劑量、多個劑量或治療週期)後得以維持。

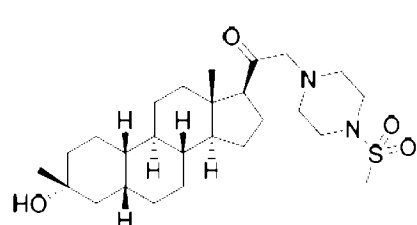
在一些實施例中，治療效應不會引起不良事件(例如不會引起重度或中度不良事件，例如在治療期間或在治療後3天、7天、10天、20天、30天、60天、90天、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間)。

在一些實施例中，該方法包括具有多個劑量或治療週期之療程(例如第一劑量或治療週期係非經腸劑量(例如i.v.劑量)，且第二劑量或治療週期係經口劑量)。在一些實施例中，第一及第二劑量或治療週期包括相同化合物。在一些實施例中，第一劑量或治療週期包括第一化合物(例如本文所述之第一化合物，例如別孕烷醇酮)，且第二劑量或治療週期包括不同於第一化合物之第二化合物。

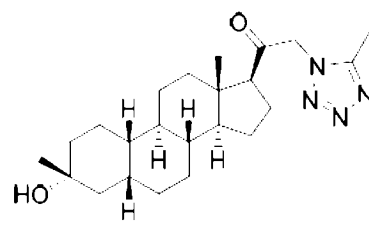
在一些實施例中，個體之至少一種症狀在該投與之3天、2天、1天；

24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更短時間內顯著減輕。在一些實施例中，個體之至少一種症狀顯著減輕1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天；1週、2週、3週或4週；或1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

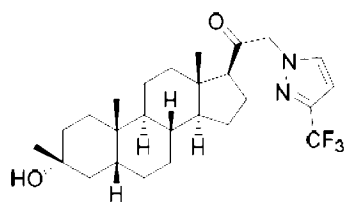
在一些實施例中，神經活性類固醇選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法達龍、阿法沙龍及別孕烷醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係氘化別孕烷醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係：



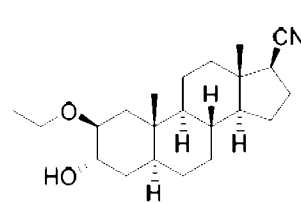
(化合物1)、



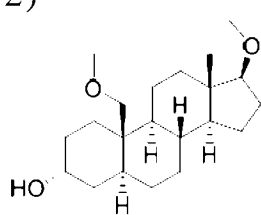
(化合物2)、



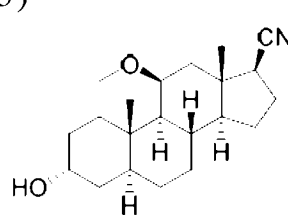
(化合物3)、



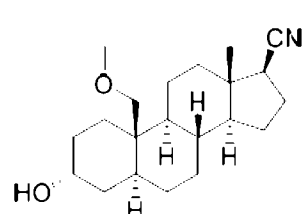
(化合物4)、



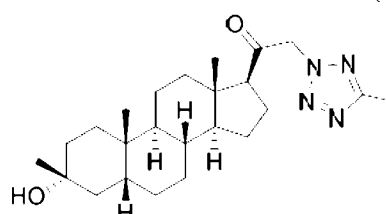
(化合物5)、



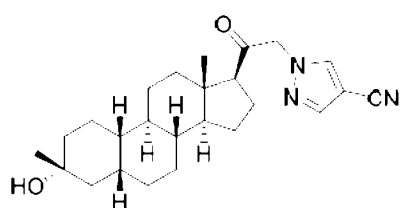
(化合物6)、



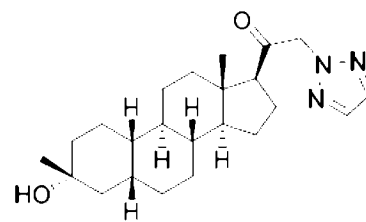
(化合物7)、



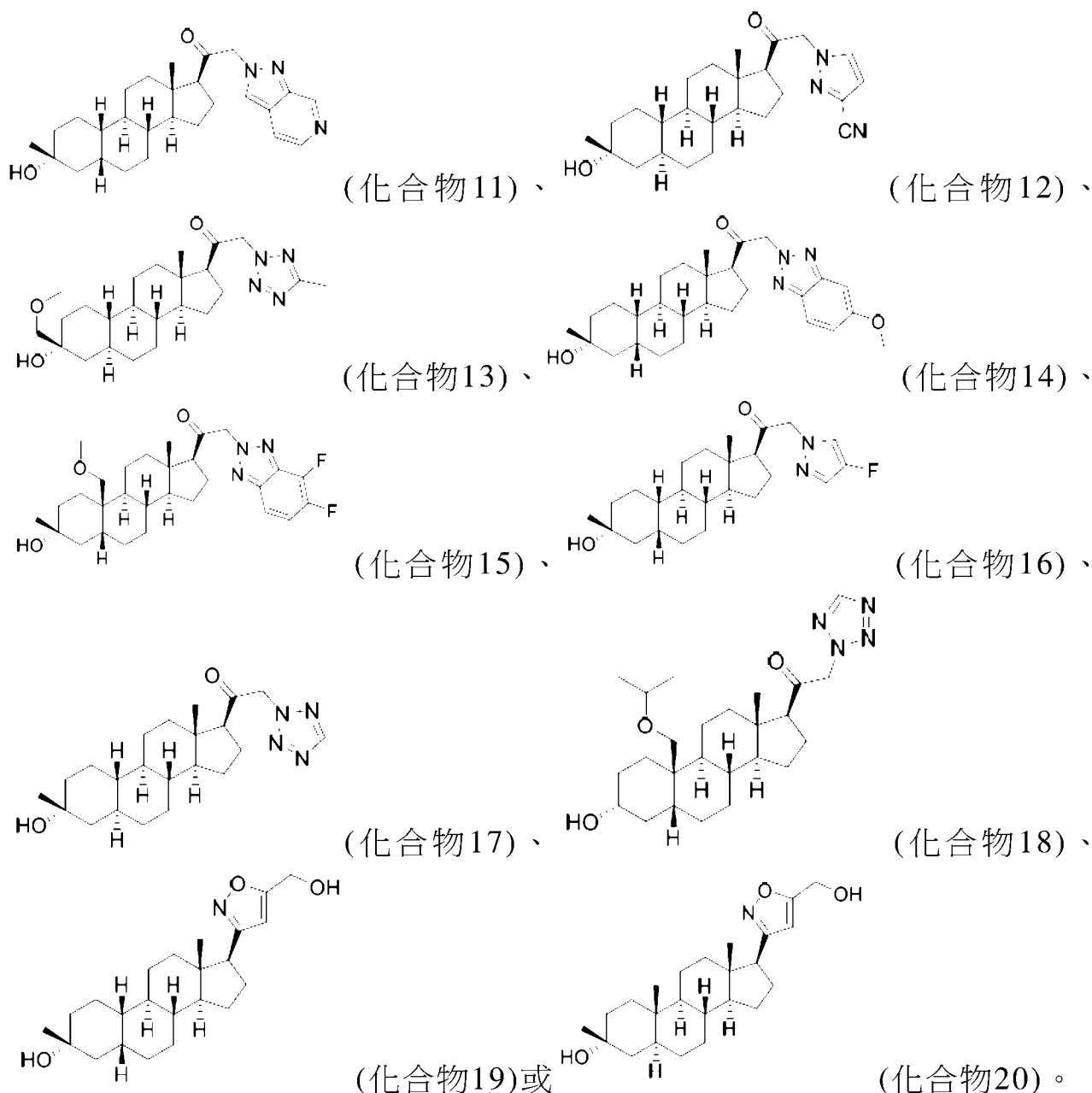
(化合物8)、



(化合物9)、



(化合物10)、



在一些實施例中，醫藥組合物係博瑞諾龍。

在一些實施例中，神經活性類固醇係如本文所述之化合物9。

在一些實施例中，當神經活性類固醇係別孕烷醇酮時，則神經活性類固醇或包含神經活性類固醇之醫藥組合物(例如博瑞諾龍)係非經腸投與，其中投與係經由靜脈內間歇輸注來進行。在一些實施例中，當神經活性類固醇係化合物9時，則神經活性類固醇或包含神經活性類固醇之醫藥組合物係經口投與。在一些實施例中，神經活性類固醇或包含神經活性類

固醇之醫藥組合物係以慢性方式投與。在一些實施例中，神經活性類固醇或包含神經活性類固醇之醫藥組合物係以急性方式投與。

在一些實施例中，神經活性類固醇或其醫藥上可接受之鹽或包含神經活性類固醇之醫藥組合物係在分娩嬰兒3天、2天、1天或24小時內(例如在12小時內、在6小時內、在3小時內、在2小時內、在1小時內、在30分鐘內)投與個體。

在一些實施例中，個體經由篩選方法(例如愛丁堡產後抑鬱症量表(EPDS)，例如EPDS上之評分為10或更大、EPDS上之評分為13或更大)鑑別為具有風險。在一些實施例中，個體經由篩選儀器(例如呈多種形式之患者健康問卷(PHQ)或醫院焦慮及抑鬱症量表或老人抑鬱症量表)鑑別為具有風險。

在一些實施例中，個體已生育。在一些實施例中，個體已在3天、2天或1天；24小時、20小時、16小時、12小時、8小時、6小時、4小時、3小時、2小時或1小時；或60分鐘、45分鐘、30分鐘、15分鐘、10分鐘或5分鐘內生育。在一些實施例中，個體臨近預產期。在一些實施例中，個體之預產期在9個月、8個月、7個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月或1個月；4週、3週、2週或1週；或7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天內。

在一些實施例中，個體具有特質、特徵或暴露(其增加罹患如本文所述病症(例如神經活性類固醇缺乏)之可能性)。在一些實施例中，個體患有慢性疾病(例如癌症或心血管疾病)、其他心智健康病症(包括物質誤用)或精神病症家族史。在一些實施例中，個體係殘疾人或因醫學疾病、複雜性悲痛、慢性睡眠障礙、孤獨或抑鬱症史所致而具有較差健康狀況。在一

些實施例中，個體具有低自尊、幼兒護理壓力、產前焦慮、生活壓力、社交支持減少、單身/無伴侶關係狀況、抑鬱症史、難養育型嬰兒、先前生產後抑鬱症、較差社會經濟狀況或意外妊娠。在一些實施例中，個體具有妊娠劇吐(例如嚴重形式之孕婦晨吐，例如妨礙充分攝取食物及流體)。在一些實施例中，個體患有妊娠併發症(例如緊急剖腹產、子癇前症、妊娠期間住院、關於胎兒窘迫及入院對嬰兒進行特殊護理(NICU)之問題、嬰兒處於NICU中)。在一些實施例中，個體在妊娠、生產或哺育早期前後具有痛苦或有壓力的情感經歷(例如個體因不孕而經治療，具有先前流產或其他妊娠丟失、多胎分娩、特殊需要、無故哭鬧或難養育型嬰兒，具有撫養困難)。在一些實施例中，個體具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在兒童或成年時被虐待)史。在一些實施例中，個體具有創傷性兒童期(例如失去父母、與父母關係不睦)。在一些實施例中，個體具有壓力(例如失去親密之人、失業、經濟困難、離婚、關係緊張、搬家)。在一些實施例中，個體缺少社交支持。在一些實施例中，個體具有完美主義或控制型人格。在一些實施例中，個體係女性。在一些實施例中，女性並不哺乳。在一些實施例中，個體係成人。在一些實施例中，個體年齡為18至45歲。在一些實施例中，個體患有(例如已經診斷患有)生產後抑鬱症(例如嚴重生產後抑鬱症)。在一些實施例中，個體已在生產後時段經歷重度抑鬱發作。在一些實施例中，該時段開始於分娩嬰兒後之最初4週內。

在態樣中提供治療患有震顫之人類個體之方法，該方法包含投與治療有效量之神經活性類固醇。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。在一些實施例中，震顫係自發性震顫。

在一些實施例中，投與係以非經腸方式實施。在一些實施例中，投

與係以靜脈內方式實施。

在一些實施例中，投與係經口實施。

在一些實施例中，投與包含投與一或多個治療週期，治療週期包含：投與神經活性類固醇之第一劑量；投與神經活性類固醇之第二劑量；及投與神經活性類固醇之第三劑量，該等神經活性類固醇劑量足以治療該個體。

在一些實施例中，第一劑量為20 $\mu\text{g/kg/hr}$ 至40 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如約30 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、29 $\mu\text{g/kg/hr}$)。在一些實施例中，第二劑量為45 $\mu\text{g/kg/hr}$ 至65 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如約60 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、58 $\mu\text{g/kg/hr}$)。在一些實施例中，第三劑量為80 $\mu\text{g/kg/hr}$ 至100 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如約90 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、86 $\mu\text{g/kg/hr}$)。在一些實施例中，第一、第二及第三劑量中每一者之持續時間為2小時至6小時 (例如4小時)。在一些實施例中，第一、第二及第三劑量中每一者之持續時間為1小時、2小時、3小時、4小時、5小時或6小時。在一些實施例中，第一、第二及第三劑量中每一者係經相等持續時間段來投與。

在一些實施例中，投與包含投與兩個治療週期。

在一些實施例中，停藥時段在第一治療週期之後 (例如緊隨其後，在第一治療週期後不到60分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘、2分鐘或1分鐘)。在一些實施例中，停藥時段在第二治療週期之前。在一些實施例中，停藥時段在第一治療週期之後且在第二治療週期之前。在一些實施例中，停藥時段之持續時間為6至8天 (例如7天)。

在一些實施例中，例如如以 $\mu\text{g/kg/小時}$ 所量測，第二劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量比第一劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量高1至2倍。在一些實施例中，例如如以 $\mu\text{g/kg/小時}$ 所量測，第三劑

量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量比第一劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量高2至4倍。

在一些實施例中，該第一劑量產生10 nM至100 nM、25 nM至75 nM、40 nM至60 nM或50 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第二劑量產生20 nM至200 nM、50 nM至150 nM、80 nM至120 nM或100 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第三劑量產生30 nM至300 nM、100 nM至200 nM、120 nM至180 nM或150 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第一劑量產生50 +/- 10 nM、50 +/- 5 nM、50 +/- 2 nM或50 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第二劑量產生100 +/- 20 nM、100 +/- 10 nM、100 +/- 5 nM或100 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第三劑量產生150 +/- 30 nM、150 +/- 20 nM、150 +/- 10 nM或150 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第一劑量係經不長於6小時、5小時、4小時或3小時之時間段投與。在一些實施例中，該第一劑量係經持續時間為至少2小時、3小時或4小時之時間段投與。在一些實施例中，投與第一劑量後立即投與第二劑量。在一些實施例中，投與第二劑量後立即投與第三劑量。

在一些實施例中，投與之持續時間為至少12小時、24小時、48小時、72小時或96小時之持續時間。在一些實施例中，投與之持續時間為約40小時、50小時、60小時或70小時。在一些實施例中，投與係以連續方式實施。

在一些實施例中，投與包含投與一或多個治療週期，治療週期包含：提供神經活性類固醇之單一輸注。

在一些實施例中，投與包含投與一或多個治療週期，治療週期包含：投與神經活性類固醇之第一輸注；及投與神經活性類固醇之第二輸

注；該等神經活性類固醇輸注足以治療該個體。

在一些實施例中，投與第一輸注後立即投與第二輸注。在一些實施例中，例如如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小時}$ 所量測，第二輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量高於第一輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量。在一些實施例中，例如如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小時}$ 所量測，第二輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量比第一輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量高至少1至2倍。在一些實施例中，例如如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小時}$ 所量測，第二輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量低於第一輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量。在一些實施例中，例如如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{小時}$ 所量測，第二輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量比第一輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量低至少1至2倍。

在一些實施例中，該方法包含投與複數個輸注。在一些實施例中，該方法包含投與第一及第二輸注。在一些實施例中，第二輸注之投與開始於開始或結束投與第一輸注後不長於90分鐘、60分鐘、30分鐘、10分鐘或5分鐘。在一些實施例中，第二輸注開始於開始或結束投與第一輸注後0至90分鐘、0至60分鐘、0至30分鐘、0至10分鐘或0至5分鐘。在一些實施例中，第二輸注開始於結束投與第一輸注後不超過60分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘、4分鐘、3分鐘、2分鐘或1分鐘。在一些實施例中，第二輸注開始於結束投與第一輸注時。在一些實施例中，第一輸注及第二輸注之起始係用同一遞送裝置、例如用同一套管或貯器來實施。在一些實施例中，所遞送神經活性類固醇/單位時間之量在第一輸注期間有所變化。

在一些實施例中，第一(步進)輸注遞送小於第二(維持)輸注之神經活

性類固醇/單位時間之量。在一些實施例中，第一(步進)輸注包含投與複數個分步劑量，其中每一後步劑量所遞送之神經活性類固醇/單位時間之量大於在其之前之分步劑量。

在一些實施例中，所遞送神經活性類固醇/單位時間之量在第二(步降)輸注期間有所變化。在一些實施例中，第二(步降)輸注遞送小於第一(維持)輸注之神經活性類固醇/單位時間之量。在一些實施例中，第二(步降)輸注包含投與複數個分步劑量，其中每一後步劑量所遞送之神經活性類固醇/單位時間之量小於在其之前之分步劑量。

在一些實施例中，個體之年齡為35至75歲。在一些實施例中，在「上肢震顫」測試中，對於至少一個選自水平向前伸展姿勢、側面「撲翼」姿勢或指-鼻-指測試之動作，個體之TETRAS表現子量表評分為2或更大。

在一些實施例中，該方法提供震顫之急性治療(例如在不到1週內(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)提供症狀緩解)。

在一些實施例中，該方法提供快速起效(例如快速減輕震顫之症狀；快速有效地減輕震顫之症狀，例如個體在1週內(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷震顫症狀之緩解)。

在一些實施例中，治療效應係持續的(例如可有效地治療震顫之症狀且效能維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月))。

在一些實施例中，效能在本文所述化合物(例如別孕烷醇酮)之單一療程(例如單一劑量、多個劑量或治療週期)後得以維持。

在一些實施例中，治療效應不會引起不良事件(例如不會引起重度或

中度不良事件，例如在治療期間或在治療後3天、7天、10天、20天、30天、60天、90天、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間)。

在一些實施例中，該方法包括具有多個劑量或治療週期之療程(例如第一劑量或治療週期係非經腸劑量(例如i.v.劑量)，且第二劑量或治療週期係經口劑量)。

在一些實施例中，第一及第二劑量或治療週期包括相同化合物。在一些實施例中，第一劑量或治療週期包括第一化合物(例如本文所述之第一化合物，例如別孕烷醇酮)，且第二劑量或治療週期包括不同於第一化合物之第二化合物。

在一些實施例中，個體已經診斷患有自發性震顫。在一些實施例中，個體已患震顫達至少2年。

在態樣中提供治療患有震顫(例如自發性震顫)之個體之方法，其包含：投與第一劑量，其中投與該第一劑量；且產生50 nM至300 nM神經活性類固醇之血漿神經活性類固醇含量；停藥時段包含至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天；及投與第二劑量，其中投與該第二劑量；且產生50 nM至300 nM神經活性類固醇之血漿神經活性類固醇含量；其中，該等投與係以足以共同治療該個體之量來提供。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。

在態樣中提供治療患有震顫(例如自發性震顫)之個體之方法，其包含：投與第一劑量，其中該第一劑量之投與持續至少1天；且產生100 nM至200 nM神經活性類固醇之血漿神經活性類固醇含量；停藥時段包含至少5天、6天或7天；及投與第二劑量，其中該第二劑量之投與持續至少1

天；且產生100 nM至200 nM神經活性類固醇之血漿神經活性類固醇含量；其中，該等投與係以足以共同治療該個體之量來提供。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。

在態樣中提供治療患有震顫(例如自發性震顫)之個體之方法，其包含：投與第一劑量，其中該第一劑量之投與持續1天；且產生150 nM神經活性類固醇之血漿神經活性類固醇含量；停藥時段包含7天；及投與第二劑量，其中該第二劑量之投與持續1天；且產生150 nM神經活性類固醇之血漿神經活性類固醇含量；其中，該等投與係以足以共同治療該個體之量來提供。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。

在一些實施例中，第二劑量之投與開始於開始或結束投與第一劑量後不長於1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天。在一些實施例中，第二劑量開始於開始或結束投與第一劑量後1至14天、3至12天、5至10天或7天。在一些實施例中，第二劑量開始於結束投與第一劑量後不超過14天、12天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、3天、2天或1天。在一些實施例中，第一劑量及第二劑量之起始係用同一遞送裝置、例如用同一套管或貯器來實施。在一些實施例中，該第三劑量之血漿濃度係在預選時間下、例如在開始該第三劑量後10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘或60分鐘、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時或24小時或2天、3天或4天時量測。在一些實施例中，例如如在預選時間下、例如在開始該第三劑量後10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘或60分鐘、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時或24小時或2天、3天或4天時所量測，該第三劑量產生150 nM之血漿濃度。

在態樣中提供治療患有震顫(例如自發性震顫)之個體之方法，其包含以下步驟：a) 接收與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)在減輕經神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)治療之個體之震顫(例如震顫之症狀)方面的治療效應相關之資訊；及b) 若該資訊指示與接受神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)前之個體相比該個體之震顫(例如震顫之症狀)減輕，則向該個體投與治療劑(例如神經活性類固醇)，藉此治療該個體。

在態樣中提供選擇治療劑(例如神經活性類固醇)來治療經神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)治療之人類個體之震顫(例如自發性震顫)的方法，其包含以下步驟：a) 接收與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)在減輕個體之震顫(例如震顫之症狀)方面的治療效應相關之資訊；及b) 若該資訊指示與接受神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)前之個體相比該個體之震顫(例如抑鬱症或焦慮症之症狀)減輕，則選擇該治療劑(例如神經活性類固醇)。

在態樣中提供評估(例如診斷、預後及確定療程)患有震顫(例如自發性震顫)之個體之方法，其包含以下步驟：a) 接收與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)在減輕經神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)治療之個體之震顫(例如震顫之症狀)方面的治療效應相關之資訊；及b) 確定與接受神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)前之個體相比該個體之震顫(例如震顫之症狀)是否減輕，藉此評估該個體。

在一些實施例中，在例如投與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)後約1天、2天、3天、4天、5天或6天；約1週、2週或3週；約1個月、2個月或3個月接收資訊。

在一些實施例中，個體已在接收資訊前不到約3個月(例如不到約2個月或1個月；3週、2週或1週；6天、5天、4天、3天、2天或1天)投與神經活性類固醇。在一些實施例中，個體已藉由靜脈內輸注投與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)。

在一些實施例中，治療劑係藉由經口投與來投與。在一些實施例中，治療劑係以固體組合物(例如固體劑型)來投與。

在態樣中提供評估(例如診斷、預後或確定療程)患有震顫(例如自發性震顫)之個體之方法，其包含以下步驟：a) 向該個體投與治療劑(例如神經活性類固醇)；及b) 接收與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)在減輕神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)治療之個體之震顫(例如震顫之症狀)方面的治療效應相關之資訊，藉此評估該個體。在一些實施例中，資訊係藉由使個體或個體之樣本成像來獲取。在一些實施例中，資訊係藉由fMRI來獲取。在一些實施例中，資訊係藉由SPECT來獲取。

在態樣中提供治療患有抑鬱症(例如生產後抑鬱症)或焦慮症之人類個體之方法，該方法包含：投與神經活性類固醇之第一輸注，其中該第一/步進輸注係經8-16小時(例如12小時)投與；投與神經活性類固醇之第二/維持輸注，其中該第二/維持輸注係經24-48小時(例如36小時)投與；及投與神經活性類固醇之第三輸注，其中該第三/向下傾斜輸注係經8-16小時(例如12小時)投與；該等神經活性類固醇劑量足以治療該個體。

在一些實施例中，個體經由篩選方法(例如愛丁堡產後抑鬱症量表(EPDS)，例如EPDS上之評分為10或更大、EPDS上之評分為13或更大)鑑別為具有風險。在一些實施例中，個體經由篩選儀器(例如呈多種形式之患者健康問卷(PHQ)或醫院焦慮及抑鬱症量表或老人抑鬱症量表)鑑別為

具有風險。

在一些實施例中，個體已生育。在一些實施例中，個體已在3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、8小時、6小時、4小時、3小時、2小時、1小時；60分鐘、45分鐘、30分鐘、15分鐘、10分鐘、5分鐘內生育。在一些實施例中，個體臨近預產期。在一些實施例中，個體之預產期在9個月、8個月、7個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月、1個月；4週、3週、2週、1週；7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天內。

在一些實施例中，個體具有特質、特徵或暴露(其增加罹患如本文所述病症(例如神經活性類固醇缺乏)之可能性)。在一些實施例中，個體患有慢性疾病(例如癌症或心血管疾病)、其他心智健康病症(包括物質誤用)或精神病症家族史。在一些實施例中，個體係殘疾人或因醫學疾病、複雜性悲痛、慢性睡眠障礙、孤獨或抑鬱症史所致而具有較差健康狀況。在一些實施例中，個體具有低自尊、幼兒護理壓力、產前焦慮、生活壓力、社交支持減少、單身/無伴侶關係狀況、抑鬱症史、難養育型嬰兒、先前生產後抑鬱症、較差社會經濟狀況或意外妊娠。

在一些實施例中，個體具有妊娠劇吐(例如嚴重形式之孕婦晨吐，例如妨礙充分攝取食物及流體)。在一些實施例中，個體患有妊娠併發症(例如緊急剖腹產、子癇前症、妊娠期間住院、關於胎兒窘迫及入院對嬰兒進行特殊護理(NICU)之問題、嬰兒處於NICU中)。在一些實施例中，個體在妊娠、生產或哺育早期前後具有痛苦或有壓力的情感經歷(例如個體因不孕而經治療，具有先前流產或其他妊娠丟失、多胎分娩、特殊需要、無故哭鬧或難養育型嬰兒，具有撫養困難)。在一些實施例中，個體具有家

庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在兒童或成年時被虐待)史。在一些實施例中，個體具有創傷性兒童期(例如失去父母、與父母關係不睦)。在一些實施例中，個體具有壓力(例如失去親密之人、失業、經濟困難、離婚、關係緊張、搬家)。在一些實施例中，個體缺少社交支持。在一些實施例中，個體具有完美主義或控制型人格。

在態樣中提供治療患有抑鬱症(例如生產後抑鬱症或重度抑鬱性病症)或焦慮症之人類個體之方法，該方法包含：投與神經活性類固醇之第一輸注，該第一/步進輸注包含以5-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、10-80 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、15-70 $\mu\text{g/kg/小時}$ 或30 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與連續遞增量之神經活性類固醇；投與神經活性類固醇之第二/維持輸注，該第二/維持輸注包含投與50-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、70-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、86 $\mu\text{g/kg/小時}$ 或60 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量；及投與神經活性類固醇之第三輸注，該第三/向下傾斜輸注包含以5-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、10-80 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、15-70 $\mu\text{g/kg/小時}$ 或90 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與連續遞減量之神經活性類固醇；該等神經活性類固醇劑量足以治療該個體。

在一些實施例中，該方法在4天、3天、2天或1天；或24小時、20小時、16小時、12小時、10小時或8小時或更短時間內提供治療效應(例如如根據漢密爾頓抑鬱症量表(Hamilton Depression Score, HAM-D)中之減小所量測)。在一些實施例中，在治療時段結束時(例如在投與後12小時、24小時或48小時；或24小時、48小時、60小時、72小時或96小時或更長時間)，治療效應之HAM-D評分自基線減小。

在一些實施例中，該方法在4天、3天、2天或1天；或24小時、20小

時、16小時、12小時、10小時或8小時或更短時間內提供治療效應(例如如根據愛丁堡產後抑鬱症量表(EPDS)中之減小所量測)。在一些實施例中，治療效應為藉由EPDS所量測之改良。

在一些實施例中，該方法在4天、3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更短時間內提供治療效應(例如如根據臨床總體印象改良量表(CGI)中之減小所量測)。在一些實施例中，治療效應之CGI評分為2或更小。

在一些實施例中，個體經由篩選方法(例如愛丁堡產後抑鬱症量表(EPDS)，例如EPDS上之評分為10或更大、EPDS上之評分為13或更大)鑑別為具有風險。在一些實施例中，個體經由篩選儀器(例如呈多種形式之患者健康問卷(PHQ)或醫院焦慮及抑鬱症量表或老人抑鬱症量表)鑑別為具有風險。

在一些實施例中，個體已生育(例如活產、死產、流產)。在一些實施例中，個體已在3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、8小時、6小時、4小時、3小時、2小時、1小時；60分鐘、45分鐘、30分鐘、15分鐘、10分鐘、5分鐘內生育。在一些實施例中，個體臨近預產期。在一些實施例中，個體處於其妊娠晚期。在一些實施例中，個體已達到足月妊娠(例如早足月(即，介於37週與38週及6天之間)；足月(即，介於39週與40週及6天之間)；晚足月(即，介於41週與41週及6天之間)；或過期(即，42週及以上))或已生育早足月兒、足月兒、晚足月兒或過期產兒。在一些實施例中，個體之預產期在9個月、8個月、7個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月、1個月；4週、3週、2週、1週；7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天內。在一些實施例中，個體已終止其妊

娠。在一些實施例中，個體已流產。

在一些實施例中，個體具有特質、特徵或暴露(其增加罹患如本文所述病症(例如神經活性類固醇缺乏)之可能性)。在一些實施例中，個體患有慢性疾病(例如癌症或心血管疾病)、其他心智健康病症(包括物質誤用)或精神病症家族史。在一些實施例中，個體係殘疾人或因醫學疾病、複雜性悲痛、慢性睡眠障礙、孤獨或抑鬱症史所致而具有較差健康狀況。在一些實施例中，個體具有低自尊、幼兒護理壓力、產前焦慮、生活壓力、社交支持減少、單身/無伴侶關係狀況、抑鬱症史、難養育型嬰兒、先前生產後抑鬱症、較差社會經濟狀況或意外妊娠。

在一些實施例中，個體具有妊娠劇吐(例如嚴重形式之孕婦晨吐，例如妨礙充分攝取食物及流體)。在一些實施例中，個體患有妊娠併發症(例如緊急剖腹產、子癇前症、妊娠期間住院、關於胎兒窘迫及入院對嬰兒進行特殊護理(NICU)之問題、嬰兒處於NICU中)。在一些實施例中，個體在妊娠、生產或哺育早期前後具有痛苦或有壓力的情感經歷(例如個體因不孕而經治療，具有先前流產或其他妊娠丟失、多胎分娩、特殊需要、無故哭鬧或難養育型嬰兒，具有撫養困難)。在一些實施例中，個體具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在兒童或成年時被虐待)史。在一些實施例中，個體具有創傷性兒童期(例如失去父母、與父母關係不睦)。在一些實施例中，個體具有壓力(例如失去親密之人、失業、經濟困難、離婚、關係緊張、搬家)。在一些實施例中，個體缺少社交支持。在一些實施例中，個體具有完美主義或控制型人格。

在態樣中提供治療患有抑鬱症或焦慮症之個體之方法，其包含以下步驟：a) 接收與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)在減輕經神

經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)治療之個體之抑鬱症或焦慮症(例如抑鬱症或焦慮症之症狀)方面的治療效應相關之資訊；及b) 若該資訊指示與接受神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)前之個體相比該個體之抑鬱症或焦慮症(例如抑鬱症或焦慮症之症狀)減輕，則向該個體投與治療劑(例如神經活性類固醇)，藉此治療該個體。在一些實施例中，抑鬱症係重度抑鬱性病症。在一些實施例中，抑鬱症係生產後抑鬱症。

在態樣中提供選擇治療劑(例如神經活性類固醇)來治療經神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)治療之人類個體之抑鬱症或焦慮症的方法，其包含以下步驟：a) 接收與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)在減輕個體之抑鬱症或焦慮症(例如抑鬱症或焦慮症之症狀)方面的治療效應相關之資訊；及b) 若該資訊指示與接受神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)前之個體相比該個體之抑鬱症或焦慮症(例如抑鬱症或焦慮症之症狀)減輕，則選擇該治療劑(例如神經活性類固醇)。在一些實施例中，抑鬱症係重度抑鬱性病症。在一些實施例中，抑鬱症係生產後抑鬱症。

在態樣中提供評估(例如診斷、預後及確定療程)患有抑鬱症或焦慮症之個體之方法，其包含以下步驟：a) 接收與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)在減輕經神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)治療之個體之抑鬱症或焦慮症(例如抑鬱症或焦慮症之症狀)方面的治療效應相關之資訊；及b) 確定與接受神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)前之個體相比該個體之抑鬱症或焦慮症(例如抑鬱症或焦慮症之症狀)是否減輕，藉此評估該個體。在一些實施例中，例如在投與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)後約1天、2天、3天、4天、5天或6天；約1週、2週或3週；約1個

月、2個月或3個月接收資訊。在一些實施例中，個體已在接收資訊前不到約3個月(例如不到約2個月或1個月；3週、2週或1週；6天、5天、4天、3天、2天或1天)投與神經活性類固醇。在一些實施例中，個體已藉由靜脈內輸注投與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)。在一些實施例中，治療劑係藉由經口投與來投與。在一些實施例中，治療劑係以固體組合物(例如固體劑型)來投與。

在態樣中提供評估(例如診斷、預後或確定療程)患有抑鬱症或焦慮症之個體之方法，其包含以下步驟：a) 向該個體投與治療劑(例如神經活性類固醇或化合物9)；及b) 接收與神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)在減輕神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮或化合物9)治療之個體之抑鬱症或焦慮症(例如抑鬱症或焦慮症之症狀)方面的治療效應相關之資訊，藉此評估該個體。在一些實施例中，資訊係藉由使個體或個體之樣本成像來獲取。在一些實施例中，資訊係藉由fMRI來獲取。在一些實施例中，資訊係藉由SPECT來獲取。

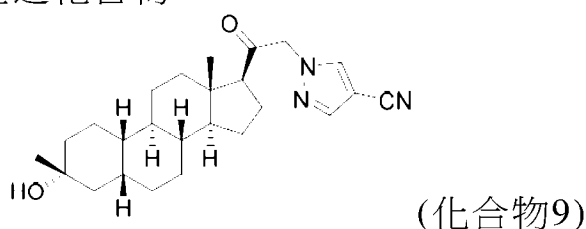
在態樣中提供治療患有神經內分泌疾病(或神經內分泌功能障礙)之個體之方法，其包含：向該個體靜脈內投與治療有效量之神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)，其中投與係藉由連續靜脈內輸注或間歇靜脈內輸注來進行。在一些實施例中，血漿中別孕烷醇酮之濃度大於正常個體中之濃度。在一些實施例中，血漿中別孕烷醇酮之濃度為血漿中之10 nM或更小。

在態樣中提供治療神經內分泌疾病(或神經內分泌功能障礙)之症狀之方法，其包含：向該個體靜脈內投與治療有效量之神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)，其中投與係藉由連續靜脈內輸注來進行。在一些實施例

中，症狀以不同於在尚未接受治療之個體中所觀察到之量級或速率減輕。

在態樣中提供增加個體(例如與具有正常別孕烷醇酮含量之個體相比具有低別孕烷醇酮含量之個體)中之別孕烷醇酮含量的方法，其包含：向該個體靜脈內投與治療有效量之神經活性類固醇(例如別孕烷醇酮)，其中投與係藉由連續靜脈內輸注或間歇輸注來進行。

在一態樣中，本文提供治療本文所述疾病或病症之方法，其包含向個體投與治療有效量之化合物9



或其醫藥上可接受之鹽或同位素體。

在態樣中提供治療或預防本文所述病症之方法，其包含向有需要之個體經口投與總日劑量為約10 mg至約100 mg之化合物9或其醫藥上可接受之鹽或同位素體或其醫藥組合物。

在一些實施例中，化合物9或其醫藥上可接受之鹽或同位素體或其醫藥組合物係以慢性方式投與。在一些實施例中，化合物9或其醫藥上可接受之鹽或同位素體或其醫藥組合物係以急性方式投與。

在一些實施例中，疾病或病症係GABA相關疾病或病症。在一些實施例中，GABA受體經調節(例如如藉由使用腦波圖(EEG)評估腦中之電活性所確定)。在一些實施例中，GABA受體經調節(例如如藉由β-頻帶EEG評估腦中之電活性所確定)。

在一些實施例中，向個體投與約10 mg至約80 mg (例如約10 mg至約60 mg)之化合物。在一些實施例中，向個體投與約10 mg至約50 mg (例如約35 mg)之化合物。在一些實施例中，向個體投與小於約100 mg、小

於約80 mg、小於約60 mg、小於約50、小於約40、小於約20 mg。

在一些實施例中，至少每天一次投與個體。在一些實施例中，每天一次投與個體。

在一些實施例中，向個體投與達至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天。在一些實施例中，向個體投與達1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天。

在一些實施例中，個體持續1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、12小時、24小時未進食。在一些實施例中，個體已在投與1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、12小時、24小時內進食。

在一些實施例中，向個體投與醫藥組合物。在一些實施例中，向個體投與溶液調配物。在一些實施例中，向個體投與懸浮液調配物。在一些實施例中，向個體投與固體劑量調配物。

在一些實施例中，組合物包含環糊精(例如磺烷基醚 β -環糊精(SAEBCD)或羟丙基 β -環糊精(HPBCD))。

在一些實施例中，病症係癲癇發作或癲癇病症(例如孤兒癲癇(例如爪費症候群(Dravet syndrome)、雷葛氏症候群(Lennox-Gastaut syndrome)、結節性硬化複合症、雷特氏症候群(Rett syndrome)、PCDH19癲癇)、與神經病症相關之癲癇發作)。

在一些實施例中，病症係抑鬱症(例如生產後抑鬱症)。

在一些實施例中，個體未經歷不良效應(例如如本文所述之嚴重不良事件或重度不良事件)。在一些實施例中，個體在投與後1小時、2小時、4小時、8小時、12小時、24小時或更長時間未經歷自劑量前臥位血壓(例如收縮壓、舒張壓)增加。在一些實施例中，個體在投與後1小時、2小時、4

小時、8小時、12小時、24小時或更長時間未經歷心率增加。在一些實施例中，個體經歷鎮靜(例如輕度、短暫性及與日峰值暴露相關)。在一些實施例中，個體未經歷鎮靜(例如如根據結構評級量表(例如MOAA/S)所定義，中度至深度鎮靜之評級與安慰劑相當(例如MOAA/S小於3，MOAA/S小於2))。在一些實施例中，個體相對於參照標準並不鎮靜。在一些實施例中，參照標準係與投與安慰劑之個體相關之鎮靜量。在一些實施例中，個體未經歷鎮靜，如藉由MOAA/S所量測之3或更小之評分所量測(例如如藉由MOAA/S所量測之2或更小之評分所量測(例如如根據結構評級量表(例如MOAA/S)所定義，中度至深度鎮靜之評級與安慰劑相當(例如MOAA/S為3或更小，MOAA/S為2或更小)))。在一些實施例中，個體未經歷鎮靜，例如如藉由SSS所量測之5或更高之評分所量測。在一些實施例中，個體未經歷認知影響，例如如藉由測試精神運動功能、注意力、視覺學習或執行功能所量測。

在一些實施例中，該方法進一步包含投與另一治療劑。

在態樣中提供治療人類個體之方法，該方法包含：鑑別具有罹患抑鬱症(例如生產後抑鬱症)或焦慮症風險之個體；及向該個體投與(例如經口、靜脈內)治療有效量之化合物9。

在一些實施例中，治療劑係在分娩嬰兒3天、2天、1天、24小時內(例如在12小時內、在6小時內、在3小時內、在2小時內、在1小時內、在30分鐘內)投與個體。在一些實施例中，化合物9或包含化合物9之組合物係經口投與。

在一些實施例中，個體經由篩選方法(例如愛丁堡產後抑鬱症量表(EPDS)，例如EPDS上之評分為10或更大、EPDS上之評分為13或更大)鑑

別為具有風險。在一些實施例中，個體已生育(例如個體已在3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、8小時、6小時、4小時、3小時、2小時、1小時；60分鐘、45分鐘、30分鐘、15分鐘、10分鐘、5分鐘內生育)。在一些實施例中，個體臨近預產期。在一些實施例中，個體之預產期在9個月、8個月、7個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月、1個月；4週、3週、2週、1週；7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天內。在一些實施例中，個體具有特質、特徵或暴露(其增加罹患如本文所述病症(例如神經活性類固醇缺乏)之可能性)。在一些實施例中，個體具有妊娠劇吐(例如嚴重形式之孕婦晨吐，例如妨礙充分攝取食物及流體)。在一些實施例中，個體患有妊娠併發症(例如緊急剖腹產、子癇前症、妊娠期間住院、關於胎兒窘迫及入院對嬰兒進行特殊護理(NICU)之問題、嬰兒處於NICU中)。在一些實施例中，個體在妊娠、生產或哺育早期前後具有痛苦或有壓力的情感經歷(例如個體因不孕而經治療，具有先前流產或其他妊娠丟失、多胎分娩、特殊需要、無故哭鬧或難養育型嬰兒，具有撫養困難)。在一些實施例中，個體具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在兒童或成年時被虐待)史。在一些實施例中，個體具有創傷性兒童期(例如失去父母、與父母關係不睦)。在一些實施例中，個體具有壓力(例如失去親密之人、失業、經濟困難、離婚、關係緊張、搬家)。在一些實施例中，個體缺少社交支持。在一些實施例中，個體具有完美主義或控制型人格。在一些實施例中，治療劑係選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)。

在態樣中提供治療患有重度抑鬱性病症(例如生產後抑鬱症)或焦慮症之人類個體之方法，該方法包含向該個體投與(例如經口、靜脈內)治療有

效量之化合物9。

在態樣中提供治療患有抑鬱症(例如生產後抑鬱症)或焦慮症之人類個體之方法，該方法包含向該個體投與(例如經口、靜脈內)治療有效量之化合物9。

在一些實施例中，抑鬱症係臨床抑鬱症(例如嚴重抑鬱症)、分娩後或生產後抑鬱症、非典型抑鬱症、抑鬱型抑鬱症、精神病性重度抑鬱症(PMD)、緊張性抑鬱症、季節性情感病症(SAD)、輕鬱症、雙重抑鬱症、抑鬱性人格病症(DPD)、復發性短暫抑鬱症(RBD)、輕度抑鬱性病症、雙極性病症或躁鬱症、創傷後壓力病症、由慢性醫學病況引起之抑鬱症、難治性抑鬱症、頑固性抑鬱症、自殺傾向、自殺意念或自殺行為。在一些實施例中，抑鬱症係嚴重抑鬱症。在一些實施例中，抑鬱症係生產後抑鬱症。在一些實施例中，抑鬱症係重度抑鬱性病症。

在一些實施例中，該方法提供抑鬱症之急性治療(例如在72小時、48小時、24小時、12小時或更短時間內)。在一些實施例中，該方法提供維持治療或預防性治療。在一些實施例中，該方法提供抑鬱症或焦慮症之急性治療(例如在不到1週內(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)提供症狀緩解)。在一些實施例中，該方法提供快速起效(例如快速減輕抑鬱症或焦慮症之症狀；快速有效地減輕抑鬱症或焦慮症之症狀，例如個體在1週內(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷本文所述抑鬱症或焦慮症症狀之緩解)。在一些實施例中，治療效應係持續的(例如可有效地治療抑鬱症或焦慮症之症狀且效能維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1

年、2年或更長時間)。在一些實施例中，效能在化合物9之單一療程(例如單一劑量、多個劑量或治療週期)後得以維持。

在一些實施例中，治療效應不會引起不良事件(例如不會引起重度或中度不良事件，例如在治療期間或在治療後3天、7天、10天、20天、30天、60天、90天、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間)。

在一些實施例中，個體之至少一種症狀在該投與之3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更短時間內顯著減輕。在一些實施例中，個體之至少一種症狀顯著減輕1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天；1週、2週、3週、4週；1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

在一些實施例中，將化合物9投與妊娠個體。在一些實施例中，個體係妊娠個體。在一些實施例中，在妊娠個體之妊娠晚期將化合物9投與該個體。

在一些實施例中，化合物9係在分娩嬰兒3天、2天、1天、24小時內(例如在12小時內、在6小時內、在3小時內、在2小時內、在1小時內、在30分鐘內)投與個體。

在一些實施例中，個體經由篩選方法(例如愛丁堡產後抑鬱症量表(EPDS)，例如EPDS上之評分為10或更大、EPDS上之評分為13或更大)鑑別為具有風險。在一些實施例中，個體已生育(例如個體已在3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、8小時、6小時、4小時、3小時、2小時、1小時；60分鐘、45分鐘、30分鐘、15分鐘、10分鐘、5分鐘

內生育)。在一些實施例中，個體臨近預產期。在一些實施例中，個體之預產期在9個月、8個月、7個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月、1個月；4週、3週、2週、1週；7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天內。在一些實施例中，個體具有特質、特徵或暴露(其增加罹患如本文所述病症(例如神經活性類固醇缺乏)之可能性)。在一些實施例中，個體具有妊娠劇吐(例如嚴重形式之孕婦晨吐，例如妨礙充分攝取食物及流體)。在一些實施例中，個體患有妊娠併發症(例如緊急剖腹產、子癇前症、妊娠期間住院、關於胎兒窘迫及入院對嬰兒進行特殊護理(NICU)之問題、嬰兒處於NICU中)。在一些實施例中，個體在妊娠、生產或哺育早期前後具有痛苦或有壓力的情感經歷(例如個體因不孕而經治療，具有先前流產或其他妊娠丟失、多胎分娩、特殊需要、無故哭鬧或難養育型嬰兒，具有撫養困難)。在一些實施例中，個體具有家庭暴力、性虐待或其他虐待(例如在兒童或成年時被虐待)史。在一些實施例中，個體具有創傷性兒童期(例如失去父母、與父母關係不睦)。在一些實施例中，個體具有壓力(例如失去親密之人、失業、經濟困難、離婚、關係緊張、搬家)。在一些實施例中，個體缺少社交支持。在一些實施例中，個體具有完美主義或控制型人格。在一些實施例中，個體係女性。在一些實施例中，女性並不哺乳。在一些實施例中，個體係成人。在一些實施例中，個體年齡為18至45歲。在一些實施例中，個體患有(例如已經診斷患有)生產後抑鬱症(例如重度生產後抑鬱症)。在一些實施例中，個體已在生產後時段經歷重度抑鬱發作。在一些實施例中，該時段開始於分娩嬰兒後之最初4週內。

定義

化學定義

下文更詳細地闡述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據元素週期表(CAS版, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第75版, 內封面)來鑑別, 且特定官能基通常係如其中所述來定義。另外, 有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性闡述於以下文獻中: Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 及 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

本文所述化合物可包含一或多個不對稱中心, 且因此可以各種異構形式(例如鏡像異構物及/或非鏡像異構物)存在。舉例而言, 本文所述化合物可呈個別鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物形式, 或可呈立體異構物之混合物形式, 包括外消旋混合物及富含一或多種立體異構物之混合物。異構物可藉由熟習此項技術者已知之方法自混合物分離, 包括手性高壓液相層析(HPLC)以及手性鹽之形成及結晶; 或可藉由不對稱合成來製備較佳異構物。參見例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*第268頁(E.L. Eliel編輯, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋呈實質上不含其他異構物之個別異構物形式且或者呈各種異構物之混合物形式的本文所述化

合物。

如本文所用，純鏡像異構化合物實質上不含該化合物之其他鏡像異構物或立體異構物(即呈鏡像異構過量)。換言之，化合物之「S」形式實質上不含化合物之「R」形式，且因此呈「R」形式之鏡像異構過量。術語「鏡像異構純」或「純鏡像異構物」表示化合物包含大於75重量%、大於80重量%、大於85重量%、大於90重量%、大於91重量%、大於92重量%、大於93重量%、大於94重量%、大於95重量%、大於96重量%、大於97重量%、大於98重量%、大於98.5重量%、大於99重量%、大於99.2重量%、大於99.5重量%、大於99.6重量%、大於99.7重量%、大於99.8重量%或大於99.9重量%之鏡像異構物。在某些實施例中，重量係基於化合物之所有鏡像異構物或立體異構物之總重量。

在本文所提供之組合物中，鏡像異構純化合物可與其他活性或無活性成分一起存在。舉例而言，包含鏡像異構純R-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%鏡像異構純R-化合物。在某些實施例中，該組合物中之鏡像異構純R-化合物可例如包含以化合物之總重量計至少約95重量%之R-化合物及至多約5重量%之S-化合物。舉例而言，包含鏡像異構純S-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%鏡像異構純S-化合物。在某些實施例中，該組合物中之鏡像異構純S-化合物可例如包含以化合物之總重量計至少約95重量%之S-化合物及至多約5重量%之R-化合物。在某些實施例中，活性成分可與極少或無賦形劑或載劑一起調配。

本文可使用之冠詞「一」(a及an)係指該冠詞之一個或一個以上(即至少一個)之文法受詞。舉例而言，「類似物」意指一種類似物或一種以上

之類似物。

如本文所用術語「調節」係指抑制或增強GABA受體功能。「調節劑」(例如調節劑化合物)可為例如GABA受體之激動劑、部分激動劑、拮抗劑或部分拮抗劑。

「醫藥上可接受」意指已經聯邦或州政府管理機構或除美國外之國家之相應機構批准或可經批准或列示於美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他公認藥典中用於動物、且更具體而言用於人類中者。

「醫藥上可接受之鹽」係指為醫藥上可接受且具有母體化合物之期望藥理學活性之本發明化合物的鹽。具體而言，該等無毒性鹽可為無機或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。特定而言，該等鹽包括：(1) 酸加成鹽，由無機酸形成，該等無機酸係例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；或由有機酸形成，該等有機酸係例如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基二環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸(muconic acid)及諸如此類；或(2) 當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子(例如，鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)替代時或與有機鹼(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺及諸如此類)配位時形成之鹽。鹽進一步包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、四烷基銨鹽及諸如此類；且當化合物含有鹼性官能基時，為無毒有機或無機

酸之鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽及諸如此類。術語「醫藥上可接受之陽離子」係指酸性官能基之可接受之陽離子相對離子。該等陽離子例示為鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子及諸如此類。參見例如Berge等人，*J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79。

「溶劑合物」係指通常藉由溶劑分解反應與溶劑或水(亦稱為「水合物」)締合之化合物形式。此物理締合包括氫鍵結。習用溶劑包括水、乙醇、乙酸及諸如此類。本發明化合物可以例如結晶形式製備且可經溶合或水合。適宜溶劑合物包括醫藥上可接受之溶劑合物(例如水合物)，且進一步包括化學計量溶劑合物及非化學計量溶劑合物二者。在某些情況下，例如當一或多種溶劑分子納入結晶固體之晶格中時，溶劑合物能夠分離。

「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物二者。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇合物及甲醇合物。

「立體異構物」：亦應理解，具有相同分子式但其原子鍵結之性質或順序不同或其原子之空間排列不同之化合物稱為「異構物」。原子之空間排列不同之異構物稱為「立體異構物」。彼此不為鏡像之立體異構物稱為「非鏡像異構物」，且彼此為不可重疊鏡像之彼等稱為「鏡像異構物」。當化合物具有不對稱中心(例如其與4個不同基團鍵結)時，可能存在一對鏡像異構物。鏡像異構物之特徵在於其不對稱中心之絕對構形且係由Cahn及Prelog之R及S排序規則或由分子旋轉偏振光平面之方式來闡述並稱為右旋或左旋(即，分別稱為(+)或(-)-異構物)。手性化合物可以個別鏡像異構物或其混合物形式存在。含有相同比例之鏡像異構物之混合物稱為「外消旋混合物」。

「互變異構物」係指為特定化合物結構之可互換形式且氫原子及電子之置換不同之化合物。因此，兩種結構可經由 π 電子及原子(通常為H)運動達到平衡。舉例而言，烯醇及酮係互變異構物，此乃因其可藉由用酸或鹼處理快速地發生互變。互變異構現象之另一實例係苯基硝基甲烷之酸式及硝基形式，其同樣係藉由用酸或鹼處理來形成。互變異構形式可能與達成所關注化合物之最佳化學反應性及生物活性相關。

「博瑞諾龍」係指5 mg/mL別孕烷醇酮於經檸檬酸鹽緩衝之250 mg/mL磺丁基醚- β -環糊精(SBECD)中之無菌溶液，其經無菌注射用水稀釋以使其等滲用於IV輸注。

預期投與之「個體」包括(但不限於)人類(即，任何年齡段之男性或女性，例如小兒個體(例如嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(例如青年人、中年人或老年人))及/或非人類動物(例如哺乳動物，例如靈長類動物(例如食蟹猴、恒河猴)、牛、豬、馬、綿羊、山羊、齧齒類動物、貓及/或狗)。在某些實施例中，個體係人類。在某些實施例中，個體係非人類動物。術語「人類」、「患者」及「個體」在本文中可互換使用。

疾病、病症及病況在本文中可互換使用。

如本文所用且除非另外指定，否則術語「治療(treat、treating及treatment)」涵蓋在個體患有指定疾病、病症或病況的同時進行的減輕疾病、病症或病況之嚴重程度、或延緩或減緩疾病、病症或病況之進展的行為(「治療性治療」)，且亦涵蓋在個體開始罹患指定疾病、病症或病況之前進行的行為(「預防性治療」)。

如本文所用且除非另外指定，否則「治療週期」包含投與神經活性類固醇之第一劑量、投與神經活性類固醇之第二劑量及投與神經活性類固

醇之第三劑量，該等神經活性類固醇劑量足以治療該個體。

一般而言，化合物之「有效量」係指足以引發期望生物反應、例如以治療CNS相關病症(例如如本文所述病症(例如震顫(例如自發性震顫)；抑鬱症(例如生產後抑鬱症)；或焦慮症))之量。如藉由熟習此項技術者應瞭解，本發明化合物之有效量可端視諸如以下等因素而變化：期望生物終點、化合物之藥物動力學、所治療之疾病、投與模式以及個體之年齡、體重、健康狀況及病況。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

如本文所用且除非另外指定，否則化合物之「治療有效量」係足以在疾病、病症或病況之治療中提供治療益處、或延遲或最小化一或多個與疾病、病症或病況相關之症狀的量。化合物之治療有效量意指單獨或與其他療法組合之治療劑在疾病、病症或病況之治療中提供治療益處的量。術語「治療有效量」可涵蓋改良整體療法、減輕或避免疾病或病況之症狀或病因、或增強另一治療劑之治療效能的量。

如本文所用且除非另外指定，否則化合物之「預防有效量」係足以預防疾病、病症或病況、或一或多個與疾病、病症或病況相關之症狀、或預防其復發的量。化合物之預防有效量意指單獨或與其他藥劑組合之治療劑在疾病、病症或病況之預防中提供預防性益處之量。術語「預防有效量」可涵蓋改良總體預防或增強另一預防劑之預防效能之量。

【圖式簡單說明】

圖1繪示化合物9及二氦平對腦中之(A)突觸外電活性或(B)突觸電活性之實例性效應。

圖2繪示化合物9及二氦平之實例性比較效應。(A) 亞慢性投藥達7d後之PTZ臨限值；及(B) 抗藥性SE模型。

圖**3A**及**3B**繪示齧齒類動物中之實例性臨床前抗驚厥效能。

圖**4**繪示化合物**9**之實例性PK/PD特徵及腦暴露。(A) 別孕烷醇酮及化合物**9**在單一經口劑量後在大鼠中之暴露量；(B) 化合物**9**在大鼠之血漿及腦中之暴露量。

圖**5**顯示在單一遞增劑量研究期間化合物**9**之實例性藥物動力學。

圖**6**顯示在多遞增劑量研究期間化合物**9**之實例性藥物動力學。

圖**7**顯示所研究多劑量範圍之實例性劑量線性。

圖**8**顯示單一遞增劑量研究之實例性MOAA/S平均評分。

圖**9**顯示多遞增劑量研究之實例性MOAA/S平均評分。

圖**10**顯示在21個患有重度PPD之住院女性中博瑞諾龍之實例性雙盲、隨機化、安慰劑對照、2期立項研究之概述。

圖**11A**顯示在參與博瑞諾龍之實例性雙盲、隨機化、安慰劑對照、2期立項研究之21個患有重度PPD之住院女性中，博瑞諾龍或安慰劑隨時間對平均HAM-D總評分之效應。

圖**11B**顯示在參與博瑞諾龍之實例性雙盲、隨機化、安慰劑對照、2期立項研究之21個患有重度PPD之住院女性中，博瑞諾龍或安慰劑隨時間對平均MADRS總評分之效應。

圖**12**顯示在參與博瑞諾龍之實例性雙盲、隨機化、安慰劑對照、2期立項研究之21個患有重度PPD之住院女性中，隨時間之實例性HAM-D緩解率。

【實施方式】

本申請案主張於2016年3月8日提出申請之U.S.S.N. 62/305,279、於2016年6月27日提出申請之U.S.S.N. 62/355,174、於2016年6月28日提出

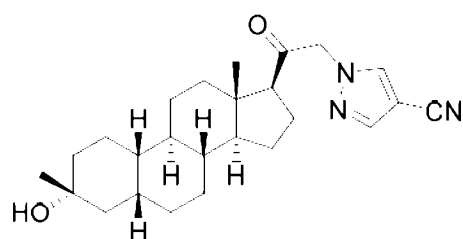
申請之U.S.S.N. 62/355,669、於2016年7月11日提出申請之U.S.S.N. 62/360,758及於2016年7月11日提出申請之U.S.S.N. 62/360,762的優先權，該等專利之全文皆以引用方式併入本文中。

使用及治療方法

如本文所概述，本發明係關於可用作例如GABA調節劑之神經活性類固醇。在某些實施例中，設想該等化合物可用作治療劑來治療本文所述之病症，例如震顫(例如自發性震顫)；抑鬱症(例如生產後抑鬱症、重度抑鬱性病症)；焦慮症，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。在某些實施例中，化合物係藉由靜脈內投與來投與。在某些實施例中，化合物係經口投與。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如本文所述之神經活性類固醇，例如別孕烷醇酮或化合物9)可作為個體之激素或類固醇替代療法來投與。在實施例中，本文所述之個體在用本文所述化合物治療之前已經歷類固醇或激素含量減少。舉例而言，個體通常在分娩嬰兒後經歷別孕烷醇酮減少。在實施例中，神經活性類固醇係在分娩嬰兒3天、2天、1天或24小時內(例如在12小時內、在6小時內、在3小時內、在2小時內、在1小時內或在30分鐘內)投與個體。在實施例中，個體可在經歷類固醇或激素含量減少後投與本文所述化合物(例如別孕烷醇酮)。在實施例中，激素或類固醇含量減少至少2倍(例如至少3倍、4倍、5倍、10倍或100倍)。

本文亦提供治療或預防本文所述病症之方法，其包含向有需要之個體經口投與總日劑量為約10 mg至約100 mg之化合物9，

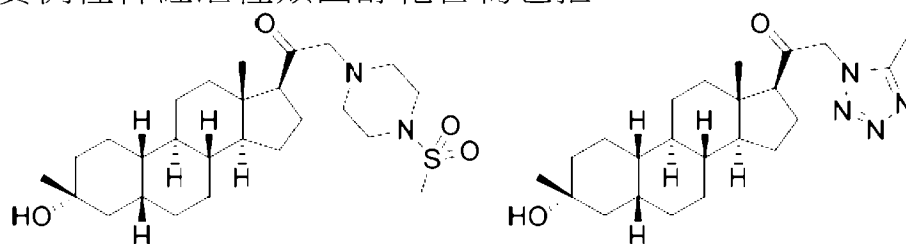


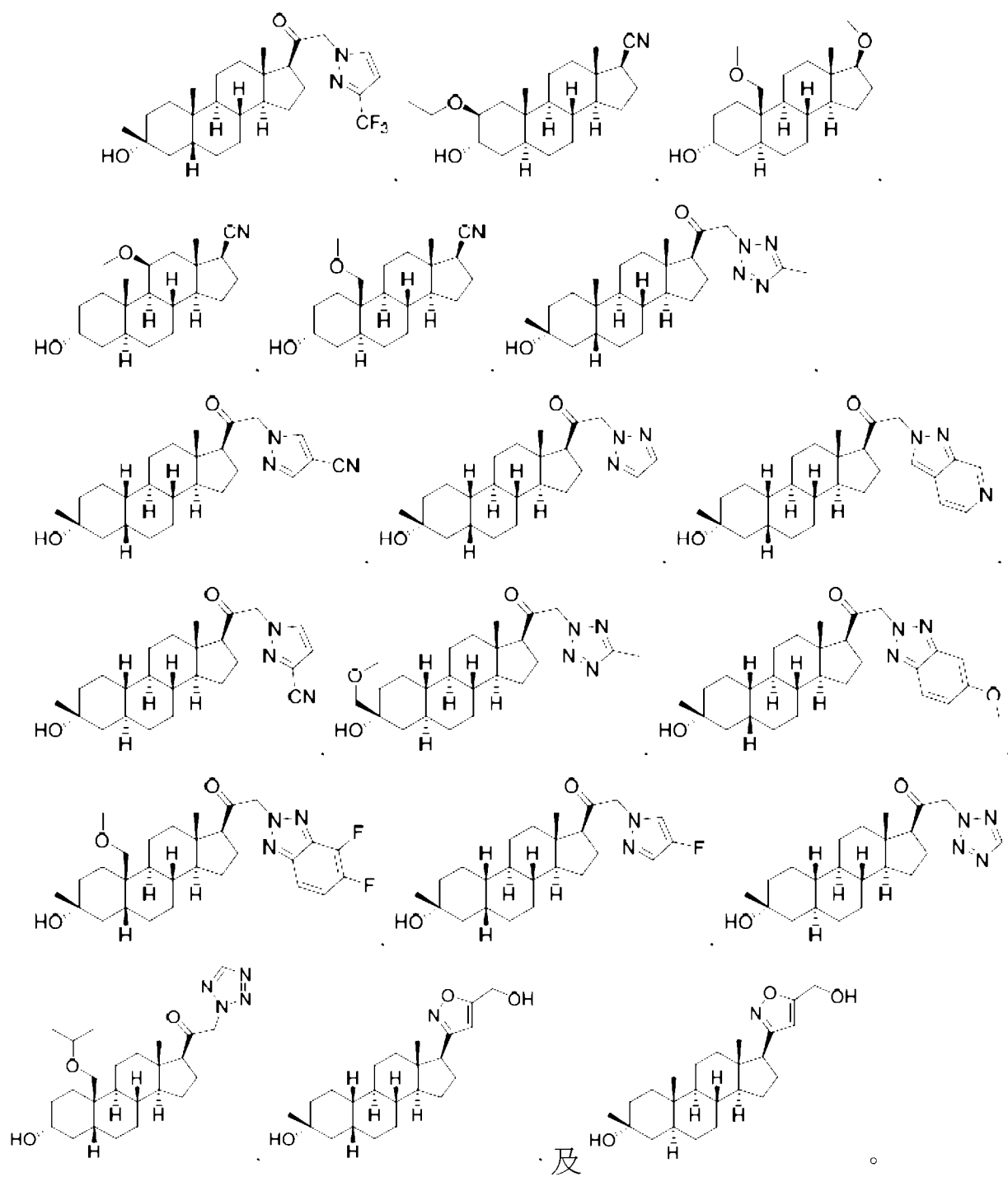
(化合物9)

或其醫藥上可接受之鹽或同位素體或其醫藥組合物。

如本文所述，本發明化合物可調節**GABA**功能，且因此可用作神經活性類固醇來治療及預防個體之**CNS**相關病況。如本文所用之調節係指抑制或增強**GABA**受體功能。因此，本文所提供之化合物及醫藥組合物可用作治療劑來預防及/或治療哺乳動物(包括人類及非人類哺乳動物)之**CNS**病況。因此且如前文所述，本發明包括在其範疇內，且擴展至所列舉治療方法以及用於該等方法之化合物及該等化合物於製備可用於該等方法之藥劑之用途。

實例性神經活性類固醇化合物包括：





與GABA調節相關之實例性CNS病況包括(但不限於)睡眠病症[例如失眠]、情緒病症[例如抑鬱症(例如PND、重度抑鬱性病況或圍產期抑鬱症)、輕鬱性病況(例如輕度抑鬱症)、雙極性病況(例如I型及/或II型)、焦慮症(例如廣泛性焦慮症(GAD)、社交焦慮症)、壓力、創傷後壓力病況(PTSD)、強迫性病況(例如強迫症(OCD))、精神分裂症譜系病況[例如精

神分裂症、精神分裂情感型病症]、驚厥性病症[例如癲癇(例如癲癇連續狀態(SE))、癲癇發作]、記憶及/或認知病症[例如注意力病症(例如注意力缺失過動病症(ADHD))、失智症(例如阿茲海默症型失智症(Alzheimer's type dementia)、路易氏體型失智症(Lewis body type dementia)、血管型失智症]、運動病症[例如杭丁頓氏症(Huntington's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)]、人格病症[例如反社會人格病症、強迫性人格病症]、自閉譜系病症(ASD) [例如自閉症、自閉症之單基因病因(例如突觸病，例如雷特氏症候群、X染色體易裂症候群、安格曼症候群(Angelman syndrome))]、疼痛[例如神經病性疼痛、損傷相關之疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛]、創傷性腦損傷(TBI)、血管疾病[例如中風、缺血、血管畸形]、物質濫用病症及/或戒斷症候群[例如對鴉片劑、古柯鹼及/或酒精成癮]及耳鳴。

在另一態樣中提供本發明化合物及另一藥理學活性劑之組合。本文所提供之化合物可作為唯一活性劑投與或其可與其他藥劑組合投與。組合投與可藉由熟習此項技術者所明瞭之任一技術來進行，包括例如單獨、依序、同時及交替投與。

在另一態樣中提供治療或預防易患或患有與腦興奮性相關之病況之個體之腦興奮性的方法，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物。

在另一態樣中提供治療或預防個體之震顫之方法，其包含向需要該治療之個體投與有效量之本發明化合物。在某些實施例中，震顫係自發性震顫。

在另一態樣中提供治療或預防個體之情緒病症之方法，其包含向需要該治療之個體投與有效量之本發明化合物。在某些實施例中，情緒病症

係抑鬱症。在一些實施例中，情緒病症係生產後抑鬱症。在一些實施例中，情緒病症係重度抑鬱性病症。

在另一態樣中提供緩和或預防個體之PMS、PND、重度抑鬱性病症或圍產期抑鬱症之方法，其包含向需要該治療之個體投與有效量之本發明化合物。

在另一態樣中提供治療或預防個體之壓力或焦慮之方法，其包含向需要該治療之個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。

在另一態樣中提供緩和或預防個體之失眠之方法，其包含向需要該治療之個體投與有效量之本發明化合物或其組合物。

在另一態樣中提供誘導睡眠及實質上維持在正常睡眠中發現之REM睡眠等級的方法，其中並不引起實質反彈性失眠，該方法包含投與有效量之本發明化合物。

在另一態樣中提供認知增強或治療記憶病症之方法，其係藉由向個體投與治療有效量之本發明化合物來實施。在某些實施例中，病症係阿茲海默氏病。在某些實施例中，病症係雷特氏症候群。

在另一態樣中提供治療注意力病症之方法，其係藉由向個體投與治療有效量之本發明化合物來實施。在某些實施例中，注意力病症係ADHD。

在一些實施例中，治療劑(例如神經活性類固醇或本文所述化合物)係在分娩嬰兒3天、2天、1天、24小時內(例如在12小時內、在6小時內、在3小時內、在2小時內、在1小時內、在30分鐘內)投與個體。

在實施例中，該方法包括本文所述病症之急性治療。舉例而言，在實施例中，本文所述之方法在小於1週內(例如在6天、5天、4天、3天、2

天、1天或12小時內)提供本文所述症狀之緩解。在實施例中，個體在投與本文所述化合物(例如別孕烷醇酮)後經歷該化合物之快速起效。舉例而言，在實施例中，個體在1週內(例如在6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷本文所述病症之症狀之緩解。

在實施例中，本文所述之方法提供用本文所述化合物治療後之持續效能。舉例而言，在實施例中，用本文所述化合物治療個體，其中該治療可有效地治療本文所述病症之症狀且效能維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。在實施例中，效能在本文所述化合物(例如別孕烷醇酮)之單一療程後得以維持。如本文所述之療程係向個體投與以向個體提供病症症狀之效能之治療方案。在實施例中，療程係單一劑量。在另一實施例中，療程包括本文所述化合物之多個劑量。在另一實施例中，療程包括本文所述化合物之治療週期。

在實施例中，本文所述之方法可包括具有多個劑量或治療週期之療程，例如其中第一劑量或治療週期係非經腸劑量(例如靜脈內劑量)，且第二劑量或治療週期係經口劑量。在實施例中，第一及第二劑量或治療週期包括本文所述之相同化合物。在另一實施例中，第一劑量或治療週期包括第一化合物(例如本文所述之第一化合物，例如別孕烷醇酮)，且第二劑量或治療週期包括不同於第一化合物之第二化合物。

在實施例中，本文所述之方法提供有效治療且不引起重度不良事件。在實施例中，本文所述之方法提供有效治療且不引起中度或重度不良事件。在實施例中，本文所述之方法提供有效治療且不引起不良事件。

在某些實施例中，化合物係以慢性方式投與個體。在某些實施例

中，化合物係經口、皮下、肌內或靜脈內投與個體。

神經內分泌病症及功能障礙

本文提供可用於治療神經內分泌病症及功能障礙之方法。如本文所用之「神經內分泌病症」或「神經內分泌功能障礙」係指由與腦直接相關之身體激素產生之不平衡引起之各種病況。神經內分泌病症涉及神經系統與內分泌系統之間之相互作用。由於下視丘及垂體腺係腦之兩個調控激素產生之區域，例如創傷性腦損傷對下視丘或垂體腺之損害可影響激素之產生及腦之其他神經內分泌功能。在一些實施例中，神經內分泌病症或功能障礙與女性之健康病症或病況(例如本文所述之女性之健康病症或病況)相關。在一些實施例中，與女性之健康病症或病況相關之神經內分泌病症或功能障礙係多囊性卵巢症候群。

神經內分泌病症之症狀包括(但不限於)行為、情緒及睡眠相關症狀、與生殖功能相關之症狀及身體症狀；包括(但不限於)疲勞、記憶力較差、焦慮、抑鬱症、增重或減重、情緒不穩、缺乏專注力、注意力難以集中、脂肪損失、不孕、無月經、肌肉質量損失、腹部體脂增加、低血壓、心率下降、掉髮、貧血、便秘、寒冷耐受不良及皮膚乾燥。

神經退化疾病及病症

本文所述之方法可用於治療神經退化疾病及病症。術語「神經退化疾病」包括與神經元之結構或功能之進行性損失或神經元死亡相關之疾病及病症。神經退化疾病及病症包括(但不限於)阿茲海默氏病(包括輕度、中度或重度認知損害之相關症狀)；肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)；缺氧及缺血性損傷；共濟失調及驚厥(包括其治療及預防以及由精神分裂情感型病症或由用於治療精神分裂症之藥物引起之癲癇發作的預防)；良性

健忘；腦水腫；小腦共濟失調，包括McLeod神經性棘狀紅血球增多症候群(MLS)；閉合性頭部損傷；昏迷；挫傷性損傷(例如脊髓損傷及頭部損傷)；失智症，包括多發性梗塞失智症及老年失智症；意識障礙；唐氏症候群(Down syndrome)；藥物誘發或藥劑誘發之帕金森症(Parkinsonism，例如精神安定劑誘發之急性靜坐不能、急性緊張不足、帕金森症或遲發性運動障礙、精神安定劑惡性症候群或藥劑誘發之姿勢性震顫)；癲癇；X染色體易裂症候群；吉累斯·德拉圖雷特氏症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)；頭部創傷；聽覺障礙及損失；杭丁頓氏症；雷諾克斯症候群(Lennox syndrome)；左旋多巴誘發之運動困難；智力遲鈍；運動病症，包括運動不能及運動不能性(僵硬)症候群(包括基底神經節鈣化、皮質基底核退化症、多系統萎縮、帕金森症-ALS失智症候群、帕金森氏病、腦炎後帕金森症及進行性核上性麻痺)；肌肉痙攣及與肌肉痙攣狀態或虛弱相關之病症，包括舞蹈症(例如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘發之舞蹈症、偏身顫搐、杭丁頓氏症、神經性棘狀紅血球增多、席登罕氏舞蹈症(Sydenham's chorea)及症狀性舞蹈症)、運動困難(包括抽搐，例如複雜性抽搐、單純性抽搐及症狀性抽搐)、肌陣攣(包括全身性肌陣攣及局灶性肌陣攣)、震顫(例如靜止性震顫、姿勢性震顫及意向性震顫)及緊張不足(包括軸性緊張不足、緊張不足性指痙攣、偏癱性緊張不足、陣發性緊張不足及局灶性緊張不足(例如臉痙攣)、口下頷肌緊張不足及痙攣性發音困難及斜頸)；神經元損害，包括眼睛之眼部損害、視網膜病變或黃斑變性；大腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖症、健忘症、缺氧症、無氧症、圍產期窒息及心跳停止後之神經毒性損傷；帕金森氏病；癲癇發作；癲癇連續狀態；中風；耳鳴；管硬化及病毒

感染誘發之神經變性(例如由獲得性免疫缺失症候群(AIDS)及腦病引起)。神經變性疾病亦包括(但不限於)大腦中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖症、健忘症、缺氧症、無氧症、圍產期窒息及心跳停止後之神經毒性損傷。治療或預防神經變性疾病之方法亦包括治療或預防神經變性病所特有之神經元功能損失。

癲癇

本文所述化合物(例如化合物9之化合物)或其醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之組合物可用於本文所述之方法中，例如用於治療本文所述之病症，例如癲癇、癲癇連續狀態或癲癇發作，例如如WO2013/112605及WO/2014/031792中所述，該等專利之內容之全文皆以引用方式併入本文中。

癲癇係特徵在於隨時間重複癲癇發作之腦病症。癲癇之類型可包括(但不限於)全身性癲癇(例如兒童期失神性癲癇、青少年肌陣攣性癲癇、覺醒時伴有癲癇大發作之癲癇、韋氏症候群(West syndrome)、雷葛氏症候群)、部分性癲癇(例如顳葉癲癇、額葉癲癇、兒童期良性局灶性癲癇)。

癲癇連續狀態(SE)

癲癇連續狀態(SE)可包括例如驚厥性癲癇連續狀態，例如早期癲癇連續狀態、已確立的癲癇連續狀態、頑固性癲癇連續狀態、超頑固性癲癇連續狀態；非驚厥性癲癇連續狀態，例如全身性癲癇連續狀態、複雜性局部癲癇連續狀態；全身性週期性癲癇樣放電；及週期性一側性癲癇樣放電。驚厥性癲癇連續狀態之特徵在於存在驚厥性癲癇連續狀態癲癇發作，且可包括早期癲癇連續狀態、已確立的癲癇連續狀態、頑固性癲癇連續狀

態、超頑固性癲癇連續狀態。早期癲癇連續狀態係用第一線療法來治療。已確立的癲癇連續狀態之特徵在於儘管經第一線療法治療但仍存續、且投與第二線療法之癲癇連續狀態癲癇發作。頑固性癲癇連續狀態之特徵在於儘管經第一線及第二線療法治療但仍存續、且通常投與全身麻醉劑之癲癇連續狀態癲癇發作。超頑固性癲癇連續狀態之特徵在於儘管經第一線療法、第二線療法及全身麻醉劑治療24小時或更長時間但仍存續之癲癇連續狀態癲癇發作。

非驚厥性癲癇連續狀態可包括例如局灶性非驚厥性癲癇連續狀態，例如複雜性局部非驚厥性癲癇連續狀態、單純局部非驚厥性癲癇連續狀態、微小非驚厥性癲癇連續狀態；全身性非驚厥性癲癇連續狀態，例如遲髮型失神性非驚厥性癲癇連續狀態、非典型失神性非驚厥性癲癇連續狀態或典型失神性非驚厥性癲癇連續狀態。

本文所述化合物(例如化合物9之化合物)或其醫藥上可接受之鹽或醫藥上可接受之組合物亦可在癲癇發作之前作為預防藥投與患有CNS病症之個體，該CNS病症係例如創傷性腦損傷；癲癇連續狀態，例如驚厥性癲癇連續狀態，例如早期癲癇連續狀態、已確立的癲癇連續狀態、頑固性癲癇連續狀態、超頑固性癲癇連續狀態；非驚厥性癲癇連續狀態，例如全身性癲癇連續狀態、複雜性局部癲癇連續狀態；全身性週期性癲癇樣放電；及週期性一側性癲癇樣放電。

癲癇發作

癲癇發作係在腦中之異常電活性發作後發生之行為之體檢發現或變化。術語「癲癇發作」通常可與「驚厥」互換使用。驚厥係人之身體快速且不受控地抖動時。在驚厥期間，人之肌肉重複收縮及放鬆。

基於行為及腦活動之類型，癲癇發作分為兩大類：全身性及局部性(亦稱為侷限性或局灶性)。癲癇發作類型之分類有助於醫師診斷患者是否患有癲癇。

全身性癲癇發作係由遍及整個腦之電脈衝產生，而局部癲癇發作係(至少最初)由腦之相對較小部分之電脈衝產生。腦之產生癲癇發作之部分有時稱為病灶。

存在6種類型之全身性癲癇發作。最常見且引人注目的、且因此最熟知者係全身性驚厥，亦稱為癲癇大發作。在此類型之癲癇發作中，患者喪失意識且通常虛脫。意識喪失之後係全身性身體僵化(稱為癲癇發作之「強直」期)達30至60秒，隨後劇烈搖動(「陣攣」期) 30至60秒，此後患者進入深度睡眠(「後發作」或癲癇發作後期)。在癲癇大發作期間，可發生損傷及意外，例如齧舌及尿失禁。

失神性癲癇發作引起短暫意識喪失(僅幾秒)及極少或無症狀。患者、最經常兒童通常中斷活動且發愣。該等癲癇發作突然開始及結束且可一天發生若干次。患者通常不會意識到其正患癲癇發作，只是其可意識到「失去時間」。

肌陣攣發作係由通常身體兩側之偶發性抖動組成。患者有時將抖動闡述為短暫電擊。當劇烈時，該等癲癇發作可引起跛行步態或非自願擲物。

陣攣性癲癇發作係同時涉及身體兩側之反覆節律性抖動。

強直性癲癇發作之特徵在於肌肉僵化。

失張性癲癇發作係由具體而言臂及腿之肌肉張力之突然及全面喪失組成，其通常引起跌倒。

本文所述之癲癇發作可包括癲癇性癲癇發作；急性反覆性癲癇發作；叢集性癲癇發作；持續性癲癇發作；無間斷癲癇發作；延遲型癲癇發作；復發性癲癇發作；癲癇連續狀態癲癇發作，例如頑固性驚厥性癲癇連續狀態、非驚厥性癲癇連續狀態癲癇發作；頑固性癲癇發作；肌陣攣發作；強直性癲癇發作；強直陣攣性癲癇發作；單純局部癲癇發作；複雜性局部癲癇發作；繼發全身性癲癇發作；非典型失神性癲癇發作；失神性癲癇發作；失張性癲癇發作；良性羅蘭(Rolandic)癲癇發作；熱性癲癇發作；情緒性癲癇發作；局灶性癲癇發作；發笑性癲癇發作；全身發作性癲癇發作；嬰兒痙攣；傑克遜氏癲癇發作(Jacksonian seizure)；大量雙側肌陣攣癲癇發作；多局灶性癲癇發作；新生兒發作型癲癇發作；夜間癲癇發作；枕葉癲癇發作；創傷後癲癇發作；微小癲癇發作；希爾凡癲癇發作(Sylvan seizure)；視覺反射性癲癇發作；或戒斷癲癇發作。在一些實施例中，癲癇發作係與爪費症候群、雷葛氏症候群、結節性硬化複合症、雷特氏症候群或PCDH19女性小兒癲癇相關之全身性癲癇發作。

運動病症

本文亦闡述用於治療運動病症之方法。如本文所用之「運動病症」係指各種與多動性運動病症及相關肌肉控制異常相關之疾病及病症。實例性運動病症包括(但不限於)帕金森氏病及帕金森症(具體定義為運動徐緩)、緊張不足、舞蹈症及杭丁頓氏症、共濟失調、震顫(例如自發性震顫)、肌陣攣及驚嚇、抽搐及圖雷特症候群、不寧腿症候群、僵體症候群及步態病症。

震顫

該等本文所述之方法可用於治療震顫、例如小腦震顫或意向性震

顫、緊張不足性震顫、自發性震顫、直立性震顫、帕金森病震顫 (parkinsonian tremor)、生理性震顫、心因性震顫或紅核性震顫。震顫包括遺傳性、變性及特發性病征，分別例如威爾森氏症(Wilson's disease)、帕金森氏病及自發性震顫；代謝疾病(例如甲狀腺-副甲狀腺疾病、肝病及低血糖症)；外周神經病變(與夏馬杜三氏(Charcot-Marie-Tooth)病、羅-雷二氏(Roussy-Levy)病、糖尿病、複雜性區域疼痛症候群相關)；毒素(尼古丁、汞、鉛、CO、錳、砷、甲苯)；藥物誘發之病征(發作性睡病藥、三環、鋰、古柯鹼、酒精、腎上腺素、支氣管擴張劑、茶鹼、咖啡因、類固醇、丙戊酸鹽、胺碘達隆(amiodarone)、甲狀腺激素、長春新鹼(vincristine))；及心因性病征。臨床震顫可分類成生理震顫、增強性生理震顫、自發性震顫症候群(包括經典自發性震顫、原發性直立性震顫及任務及位置特異性震顫)、緊張不足性震顫、帕金森病震顫、小腦震顫、霍姆斯震顫(Holmes' tremor，即紅核性震顫)、齶震顫、神經病性震顫、毒性或藥物誘發之震顫及心因性震顫。

震顫係可涉及一或多個身體部分(例如手、臂、眼睛、面部、頭部、聲帶、軀幹、腿)之顫動或顫搐之不隨意、時常節律性肌肉收縮及放鬆。

小腦震顫或意向性震顫係在目的性運動後發生之緩慢、寬廣的四肢震顫。小腦震顫係由源自例如腫瘤、中風、疾病(例如多發性硬化、遺傳性變性病征)之小腦中之病灶或損害引起。

緊張不足性震顫發生在受緊張不足侵襲之個體中，緊張不足係持續不隨意肌肉收縮引起扭轉及反覆性動作及/或疼痛及異常之姿勢或位置之運動病征。緊張不足性震顫可侵襲身體之任一肌肉。緊張不足性震顫會不規律地發生且通常可藉由全休來減輕。

自發性震顫或良性自發性震顫係震顫之最常見類型。自發性震顫中之一些可為輕度及非進行性的，且可為緩慢進行性的，在身體之一側開始但在3年內侵襲兩側。手最通常受侵襲，但亦可涉及頭部、聲音、舌、腿及軀幹。震顫頻率可隨人的年齡而減小，但嚴重程度可增加。高度激動的情緒、壓力、發熱、身體耗竭或低血糖可觸發震顫及/或增加其嚴重程度。症狀通常隨時間演化且可在發作後可見並存續。

直立性震顫之特徵在於站立後立即發生之腿及軀幹之快速(例如大於12 Hz)節律性肌肉收縮。在大腿及腿中感覺到痙攣且患者在要求在一地點站立時可不受控地抖動。直立性震顫可發生在患有自發性震顫之患者中。

帕金森病震顫係由腦內控制運動之結構之損害引起。帕金森病震顫通常為帕金森氏病之前體且通常視為手之「滾丸」動作，其亦可侵襲下巴、唇、腿及軀幹。帕金森病震顫之發作通常在60歲後開始。運動在一肢或身體一側開始且可進展至包括另一側。

生理性震顫可發生在正常個體中且不具臨床顯著性。其可見於所有隨意肌群中。生理性震顫可由某些藥物、酒精戒斷或醫學病況(包括過度活動性甲狀腺及低血糖症)引起。震顫通常具有約10 Hz之頻率。

心因性震顫或歇斯底里性震顫可發生在休息時或姿勢性或動力學運動期間。患有心因性震顫之患者可患有轉化症或另一精神疾病。

紅核性震顫之特徵在於粗大緩慢震顫，其可在休息時、在某姿勢下及故意地出現。震顫與侵襲中腦經典不尋常中風之紅核之病況相關。

帕金森氏病侵襲腦中產生多巴胺之神經細胞。症狀包括肌肉僵硬、震顫及言語及步態改變。帕金森症之特徵在於震顫、運動徐緩、僵硬及姿勢不穩定。帕金森症共有帕金森氏病中所發現之症狀，但係症狀複合體而

非進行性神經變性疾病。

緊張不足係特徵在於引起異常、通常反覆性運動或姿勢之持續或間歇性肌肉收縮之運動病症。緊張不足性運動可為模式化、扭轉的，且可為震顫的。緊張不足通常由隨意動作起始或加劇且與溢流型肌肉活化相關。

舞蹈症係通常侵襲肩、臀及面部之特徵在於急劇不隨意運動之神經病症。杭丁頓氏症係使腦中之神經細胞日漸衰弱之遺傳性疾病。症狀包括不受控運動、笨拙及平衡問題。杭丁頓氏症可妨礙行走、講話及吞嚥。

共濟失調係指身體運動之完全控制之損失，且可侵襲指、手、臂、腿、肉體、言語及眼睛運動。

肌陣攣及驚嚇係對突然及意外刺激之反應，其可為聽覺的、觸覺的、視覺的或前庭的。

抽搐係通常發作突然、短暫、反覆性、但非節律性之不隨意運動，其通常模仿正常行為且通常發生在正常活動之背景外。抽搐可分類為動作抽搐或發音抽搐，動作抽搐與運動相關，而發音抽搐與聲音相關。抽搐可表徵為單純性或複雜性。舉例而言，單純性動作抽搐僅涉及限於特定身體部分之幾塊肌肉。圖雷特症候群係在兒童期發作之遺傳性神經精神病症，其特徵在於多類型動作抽搐及至少一種發音抽搐。

不寧腿症候群係特徵在於在休息時不可遏止地移動腿之神經感覺動作病症。

僵體症候群係特徵在於不隨意痛性痙攣及肌肉僵硬、通常涉及腰部及腿之進行性運動病症。通常引起具有腰椎過凸之直腿步態。通常觀察到EMG記錄及椎旁軸性肌肉之連續動作單元活動之特徵性異常。變體包括產生局灶性僵硬、通常侵襲遠端腿及足之「僵肢症候群」。

步態病症係指行走方式或風格之異常，其源自神經肌肉、關節炎或其他身體變化。步態係根據負責異常移行之系統進行分類，且包括偏癱性步態、雙癱性步態、神經病性步態、肌病步態、帕金森病步態、舞蹈病狀步態、共濟失調步態及感覺步態。

情緒病症

本文亦提供用於治療情緒病症之方法，該情緒病症係例如臨床抑鬱症、產後抑鬱症或生產後抑鬱症、圍產期抑鬱症、非典型抑鬱症、抑鬱型抑鬱症、精神病性重度抑鬱症、緊張性抑鬱症、季節性情感病症、輕鬱症、雙重抑鬱症、抑鬱性人格病症、復發性短暫抑鬱症、輕度抑鬱性病、雙極性病或躁鬱症、由慢性醫學病況引起之抑鬱症、難治性抑鬱症、頑固性抑鬱症、自殺傾向、自殺意念或自殺行為。在一些實施例中，本文所述之方法向患有抑鬱症(例如中度或嚴重抑鬱症)之個體提供治療效應。在一些實施例中，情緒病症與本文所述之疾病或病症(例如神經內分泌疾病及病症、神經變性疾病及病症(例如癲癇)、運動病症、震顫(例如帕金森氏病)、女性之健康病症或病況)相關。

臨床抑鬱症係亦稱為重度抑鬱症、重度抑鬱性病(MDD)、嚴重抑鬱症、單極性抑鬱症、單極性病及復發性抑鬱症，且係指特徵在於嚴重且持久之情緒低落且伴有低自尊及對平常喜歡之活動喪失興趣或無法體會到快樂之心智病症。一些患有臨床抑鬱症之個人具有難以睡眠、體重下降，且通常感覺到激動且易怒。臨床抑鬱症影響個體之感覺、思想及行為且可導致多種情緒及身體問題。患有臨床抑鬱症之個體可具有進行日常活動之苦惱且使個體感覺到如同生無可戀一般。

圍產期抑鬱症係指妊娠中之抑鬱症。症狀包括易怒、哭泣、感覺到

不寧、難以睡眠、極度耗竭(情緒及/或身體)、食欲改變、聚焦困難、焦慮及/或擔心增加、與嬰兒及/或胎兒之分離感及對從前令人快樂之活動失去興趣。

產後抑鬱症(PND)亦稱為生產後抑鬱症(PPD)，且係指侵襲分娩後女性之臨床抑鬱症類型。症狀可包括悲傷、疲勞、睡眠及飲食習慣改變、性欲減退、哭泣發作、焦慮及易怒。在一些實施例中，PND係難治性抑鬱症(例如如本文所述之難治性抑鬱症)。在一些實施例中，PND係頑固性抑鬱症(例如如本文所述之頑固性抑鬱症)。

在一些實施例中，患有PND之個體亦在妊娠期間經歷抑鬱症或抑鬱症之症狀。此抑鬱症在本文中稱為圍產期抑鬱症。在實施例中，經歷圍產期抑鬱症之個體具有增加的經歷PND之風險。

非典型抑鬱症(AD)之特徵在於情緒反應性(例如反常失樂症)及積極性、顯著增重或食欲增加。患有AD之患者亦可因對所感知到之人際排斥過度敏感而具有過度睡眠或嗜眠症(睡眠過度)、肢沉重感及顯著社交缺損。

抑鬱型抑鬱症之特徵在於在大多數或所有活動中失去快樂(失樂症)、對令人快樂之刺激無反應、抑鬱情緒比悲痛或損失更顯著、過度體重損失或過度內疚。

精神病性重度抑鬱症(PMD)或精神病性抑鬱症係指具體而言具有抑鬱性質之重度抑鬱發作，其中個體經歷諸如幻想及幻覺等精神病性症狀。

緊張性抑鬱症係指涉及動作行為障礙及其他症狀之重度抑鬱症。個體可變得緘默及木僵，且為不動的或展現無目的或奇特的運動。

季節性情感病症(SAD)係指一種類型之季節性抑鬱症，其中個體具有

在秋季或冬季到來之季節性抑鬱發作模式。

輕鬱症係指與單極性抑鬱症相關之病況，其中相同的身體及認知問題係明顯的。其與重度抑鬱症不同且往往持續較長時間(例如至少2年)。

雙重抑鬱症係指持續至少2年且由重度抑鬱症之各個時段間隔開之相當抑鬱情緒(輕鬱症)。

抑鬱性人格病症(DPD)係指具有抑鬱特徵之人格病症。

復發性短暫抑鬱症(RBD)係指個體約每月一次患抑鬱發作、每一發作持續2週或更短時間且通常小於2-3天之病況。

輕度抑鬱性病況或輕度抑鬱症係指至少2種症狀存在達2週之抑鬱症。

雙極性病況或躁鬱症引起包括情緒高點(狂躁或輕狂躁)及低點(抑鬱症)之極端情緒波動。在狂躁之各個時段，個體可感覺到或表現出異常開心、有活力或易怒。其通常會做出不計後果的決定。對睡眠之需求通常會減少。在抑鬱症之各個時段期間，可存在哭泣、較差與人對視及消極的人生觀。20年來患有該病症之彼等自殺之風險高達6%以上，而30%-40%發生過自殘。諸如焦慮症及物質使用病症等其他心智健康問題通常與雙極性病況相關。

由慢性醫學病況引起之抑鬱症係指由諸如癌症或慢性疼痛、化學療法、慢性壓力等慢性醫學病況引起之抑鬱症。

難治性抑鬱症係指個體已因抑鬱症而經治療、但症狀未改良之病況。舉例而言，抗抑鬱劑或心理諮詢(精神療法)無法減輕患有難治性抑鬱症之個體之抑鬱症症狀。在一些情形下，患有難治性抑鬱症之個體症狀得到改良，但會重現。頑固性抑鬱症發生在患有抑鬱症之患者中，該等患者

對標準藥理學治療(包括三環抗抑鬱劑、MAOI、SSRI及雙重及三重攝取抑制劑及/或抗焦慮藥物)以及非藥理學治療(例如精神療法、電驚厥療法、迷走神經刺激及/或跨顱磁刺激)有抗性。

術後抑鬱症係指手術程序後之抑鬱感(例如因必須面對某人死亡所致)。舉例而言，個體可持久地感覺到悲傷或空虛、對平常喜歡之愛好及活動失去快樂或興趣或持久的無價值或絕望感。

與女性之健康病況或病症相關之情緒病症係指與女性之健康病況或病症(例如如本文所述)相關(例如源自該病況或病症)之情緒病症(例如抑鬱症)。

自殺傾向、自殺意念、自殺行為係指個體犯自殺之傾向。自殺意念與自殺想法或不尋常自殺偏見相關。自殺意念之範圍自例如瞬間想法至廣泛想法、詳細計劃、角色扮演、不完全嘗試極大地變化。症狀包括談及自殺、獲得犯自殺之方法、與世隔絕、被死亡預先佔據、對境遇感覺到被困或絕望、酒精或藥物之使用漸增、做有風險或自毀的事情、與人告別如同永別一般。

抑鬱症之症狀包括持久的焦慮或悲傷感、無助感、絕望、悲觀、無價值、低活力、不寧、睡眠困難、失眠、易怒、疲勞、運動挑戰、對令人快樂之活動或愛好失去興趣、集中力缺失、失去活力、低自尊、缺少積極想法或計劃、過度睡眠、過食、食欲不振、失眠、自殘、自殺想法及自殺企圖。症狀之存在、嚴重程度、頻率及持續時間可基於個例而變化。抑鬱症之症狀及其緩解可由醫師或心理學家(例如藉由心智狀態檢查)來確定。

在一些實施例中，該方法在4、3天、2天、1天；96小時、84小時、72小時、60小時、48小時、24小時、20小時、16小時、12小時、10小

時、8小時或更短時間內提供治療效應(例如如根據漢密爾頓抑鬱症量表(HAM-D)中之減小所量測)。在一些實施例中，治療效應之HAM-D評分在治療時段結束時(例如在投與後12小時、24小時、48小時；24小時、48小時、72小時、96小時或更長時間)自基線減小。在一些實施例中，HAM-D評分自基線之減小係自重度(例如HAM-D評分為24或更大)至無症狀(例如HAM-D評分為7或更小)。在一些實施例中，基線評分為約10至52(例如大於10、15或20；10至52、12至52、15至52、17至52、20至52、22至52)。在一些實施例中，基線評分為至少10、15或20。在一些實施例中，治療時段結束時之HAM-D評分為約0至10(例如小於10；0至10、0至6、0至4、0至3、0至2、1.8)。在一些實施例中，治療時段結束時之HAM-D評分小於10、7、5或3。在一些實施例中，HAM-D評分自約20至30(例如22至28、23至27、24至27、25至27、26至27)之基線評分減小至治療時段結束時約0至10之HAM-D評分(例如小於10；0至10、0至6、0至4、0至3、0至2、1.8)。在一些實施例中，基線HAM-D評分至治療時段結束時之HAM-D評分減小至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、7倍、10倍、25倍、40倍、50倍或100倍。在一些實施例中，基線HAM-D評分至治療時段結束時之HAM-D評分之減小百分比為至少50%(例如60%、70%、80%、90%)。在一些實施例中，在治療時段結束時(例如在投與後12小時、24小時、48小時；24小時、48小時、72小時、96小時或更長時間)治療效應之HAM-D評分自基線減小至少10個點、15個點或20個點。在一些實施例中，相對於安慰劑治療所提供之治療效應，在治療時段結束時(例如在投與後12小時、24小時、48小時；24小時、48小時、72小時、96小時或更長時間)治療效應之HAM-D評分自基線減小至少5個點、7個點或10個點。

在一些實施例中，該方法在4天、3天、2天、1天；96小時、84小時、72小時、60小時、48小時、24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更短時間內提供治療效應(例如如根據蒙哥馬利-阿斯伯格抑鬱症評級量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)中之減小所量測)。蒙哥馬利-阿斯伯格抑鬱症評級量表(MADRS)係十項診斷性問卷(關於客觀悲傷、主觀悲傷、內心緊張、睡眠減少、食欲減退、專注困難、乏力、感覺無力、悲觀想法及自殺想法)，精神病醫師使用其來量測患有情緒病症之患者之抑鬱發作之嚴重程度。0-6指示正常/不存在症狀；7-19指示輕度抑鬱症；20-34指示中度抑鬱症；且>34指示嚴重抑鬱症。在一些實施例中，在治療時段結束時(例如在投與後12小時、24小時、48小時；24小時、48小時、60小時、72小時、96小時或更長時間)治療效應之MADRS評分自基線減小。在一些實施例中，MADRS評分自基線之減小係自重度(例如MADRS評分為30或更大)至無症狀(例如MADRS評分為20或更小)。舉例而言，用本文所述化合物治療之MADRS總評分自基線之平均變化為約-15、-20、-25、-30，而用安慰劑治療之MADRS總評分自基線之平均變化為約-15、-10、-5。

在一些實施例中，該方法在4天、3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更短時間內提供治療效應(例如如根據愛丁堡產後抑鬱症量表(EPDS)中之減小所量測)。在一些實施例中，治療效應為藉由EPDS所量測之改良。

在一些實施例中，該方法在4天、3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更短時間內提供治療效應(例如如根據臨床總體印象改良量表(CGI)中之減小所量測)。在一些實施例中，治

療效應之CGI評分為2或更小。

在一些實施例中，該方法在4天、3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更短時間內提供治療效應(例如如根據廣泛性焦慮症7項量表(GAD-7)中之減小所量測)。

焦慮症

本文提供治療焦慮症(例如廣泛性焦慮症、恐慌症、強迫症、恐懼症、創傷後壓力病症)之方法。焦慮症係涵蓋若干不同形式之異常及病態懼怕及焦慮之廣泛術語。當前精神病診斷準則識別出眾多種焦慮症。

廣泛性焦慮症係特徵在於並不集中於任一物體或情況之長期焦慮之常見慢性病症。患有廣泛性焦慮症之彼等經歷非特定持久懼怕及擔心且變得過度關心日常生活。廣泛性焦慮症係最常侵襲老年人之焦慮症。

在恐慌症中，個人患有短暫驚恐萬分及憂懼發作，通常以發抖、抖動、慌亂、眩暈、噁心、呼吸困難為特徵。APA對該等恐慌發作之定義為突然出現懼怕或不適且在不到10分鐘內達到最高峰，其可持續若干小時且可由壓力、懼怕或甚至運動觸發；但特定病因尚不明瞭。除了復發性無預警恐慌發作外，恐慌症之診斷亦要求該等發作具有慢性結果：擔心發作之潛在影響、持續懼怕未來之發作、或與發作相關之顯著行為變化。因此，彼等患有恐慌症者即使不在特定恐慌發作下亦會出現症狀。通常，恐慌患者會注意到心跳之正常變化，此使其想到其心臟出現問題或其即將罹患另一恐慌發作。在一些情形下，在恐慌發作期間發生身體功能之高度覺察(過度警覺)，其中任何所感知到之生理變化被解讀為可能威及生命之疾病(亦即極端疑病症)。

強迫症係特徵主要在於反覆強迫(沮喪、持久及侵入性想法或想像)及

強制(渴求實施特定動作或儀式)之焦慮症類型。OCD思維模式可類似於迷信，其程度涉及實際上不存在之因果關係之信念。通常，該過程係完全不合邏輯的；舉例而言，強制以某一模式行走可用於緩和即將來臨之傷害之強迫。且在許多情形下，強制係完全無法解釋的，簡單而言係渴求完成由神經質觸發之儀式。在少數情形下，OCD患者可能僅經歷強迫且無明顯強制；且極少數患者僅經歷強制。

單一最大類別之焦慮症係恐懼症，其包括由特定刺激或情況觸發之懼怕及焦慮之所有情形。患者通常從所遇到其懼怕之物體來預期可怕的結果，該物體可為動物至場所至體液中之任何事物。

創傷後壓力病症或PTSD係源自創傷經歷之焦慮症。創傷後壓力可源自極端情況，例如戰鬥、強暴、人質情況或甚至嚴重意外。其亦可源自長期(慢性)暴露於重度壓力源，例如持續個體作戰但無法應對連續戰鬥之士兵。常見症狀包括回閃、迴避行為及抑鬱症。

女性之健康病症

本文提供用於治療與女性健康相關之病況或病症之方法。與女性健康相關之病況或病症包括(但不限於)婦科健康及病症(例如經前症候群(PMS)、經前情緒低落症(PMDD))、妊娠問題(例如流產、墮胎)、不孕及相關病症(例如多囊性卵巢症候群(PCOS))、其他病症及病況及與女性整體健康及保健相關之問題(例如停經)。

侵襲女性之婦科健康及病症包括月經及月經不規律；尿路健康，包括尿失禁及骨盆底病症；及諸如細菌性陰道病、陰道炎、子宮類纖維瘤及陰唇痛症等病症。

經前症候群(PMS)係指在女性週期前一至兩週出現之身體及情緒症

狀。症狀有所變化但可包括出血、情緒波動、乳房壓痛、食物渴望、疲勞、易怒、痤瘡及抑鬱症。

經前情緒低落症(PMDD)係PMS之重度形式。PMDD之症狀類似於PMS但更重度且可干擾工作、社交活動及關係。PMDD症狀包括情緒波動、情緒抑鬱或絕望感、易發怒、人際矛盾增加、緊張及焦慮、易怒、對日常活動之興趣降低、精力難以集中、疲勞、食欲改變、失控或挫敗、睡眠問題、身體問題(例如氣脹病、乳房壓痛、腫脹、頭痛、關節或肌肉疼痛)。

妊娠問題包括孕前護理及產前護理、妊娠丟失(流產及死產)、未足月產及早產、嬰兒猝死症候群(SIDS)、母乳哺育及出生缺陷。

流產係指在妊娠之第一個20週內自發結束妊娠。

墮胎係指故意終止妊娠，其可在妊娠之第一個28週期間實施。

不孕及相關病症包括子宮類纖維瘤、多囊性卵巢症候群、子宮內膜異位症及原發性卵巢功能不全。

多囊性卵巢症候群(PCOS)係指生殖年齡女性之內分泌系統病症。PCOS係女性中之雄性激素升高引起之症狀的集合。大多數患有PCOS之女性之卵巢上生長許多小囊腫。PCOS之症狀包括不規律或無月經期、月經過多、多毛症、痤瘡、骨盆痛、妊娠困難及黑棘皮症。PCOS可與包括2型糖尿病、肥胖症、阻塞性睡眠呼吸中止、心臟病、情緒病症及子宮內膜癌在內之病況相關。

僅侵襲女性之其他病症及病況包括特納氏症候群(Turner syndrome)、雷特氏症候群以及卵巢癌及子宮頸癌。

與女性整體健康及保健相關之問題包括對女性使用暴力、具有殘疾

及其他獨特挑戰之女性、骨質疏鬆症及骨健康以及絕經。

絕經係指女性末次月經期後之12個月且表明月經期結束。絕經通常發生在女性之40多歲或50多歲。諸如潮熱等身體症狀及絕經之情緒症狀可中斷睡眠、降低活力或觸發焦慮或悲傷或迷失感。絕經包括自然絕經及手術絕經，手術絕經係因諸如手術(例如子宮切除術、卵巢切除術；癌症)等事件所致之誘導型絕經類型。其係在卵巢受例如輻射、化學療法或其他藥劑嚴重損害時誘導。

神經活性類固醇

神經活性類固醇(或神經類固醇)係經由與神經傳遞質門控離子通道相互作用來快速改變神經元興奮性之天然、合成或半合成類固醇。神經活性類固醇實現與膜結合受體(例如抑制性及(或)興奮性神經傳遞質之彼等)之結合，該等受體包括GABA_A、NMDA及 σ 受體。

可根據化學結構及生理活性分類成官能基之類固醇包括雌激素、孕激素及雄激素。尤其關注孕激素(其在本文中稱為「助孕素」或「助孕物質」)及其衍生物及生物活性代謝物。此大家族之成員包括Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro等人，Mack Publishing Co. (第18版，1990), 990-993中所述之類固醇激素。如使用所有其他類別之類固醇，立體異構現象對性激素至關重要。可使用如本文所用之各種助孕素(例如助孕酮)及其衍生物(包括合成及天然產物二者)以及助孕素代謝物(例如助孕酮)。

如本文所用術語「助孕酮」係指助孕素家族之成員且包括21碳類固醇激素。助孕酮亦稱為D4-孕烯-3,20-二酮； Δ 4-孕烯-3,20-二酮；或孕-4-烯-3,20-二酮。如本文所用「合成助孕素」係結構與助孕酮結構相關、為

合成上源性且保留助孕酮之生物活性之分子。

代表性合成助孕素包括(但不限於)在助孕酮環之17位取代以引入羥基、乙醯基、羥基乙醯基、脂肪族、硝基或雜環基、修飾以產生17 α -OH酯(例如17 α -己酸羥孕酮)以及將6-甲基、6-烯、及6-氯取代基引入助孕酮上(例如甲氧基助孕酮乙酸酯、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)及乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate))且保留助孕酮之生物活性之修飾。該等助孕素衍生物包括5-去氫助孕酮、6-去氫-反助孕酮(地屈孕酮(dydrogesterone))、別孕烷醇酮(別孕烷-3 α -或3 β -醇-20-酮)、雙醋炔諾醇(ethynodiol diacetate)、己酸羥孕酮(孕-4-烯-3,20-二酮、17-(1-側氧基己基)氧基)；左炔諾孕酮(levonorgestrel)、炔諾酮、乙酸炔諾酮(19-去甲孕甾-4-烯-20-炔-3-酮、17-(乙醯基氧基)-,(17 α)-)；羥炔諾酮(norethynodrel)、甲基炔諾酮(norgestrel)、孕烯醇酮(pregnenolone)、加奈索酮(亦稱為CCD-1042或INN)及乙酸甲地孕酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係加奈索酮。

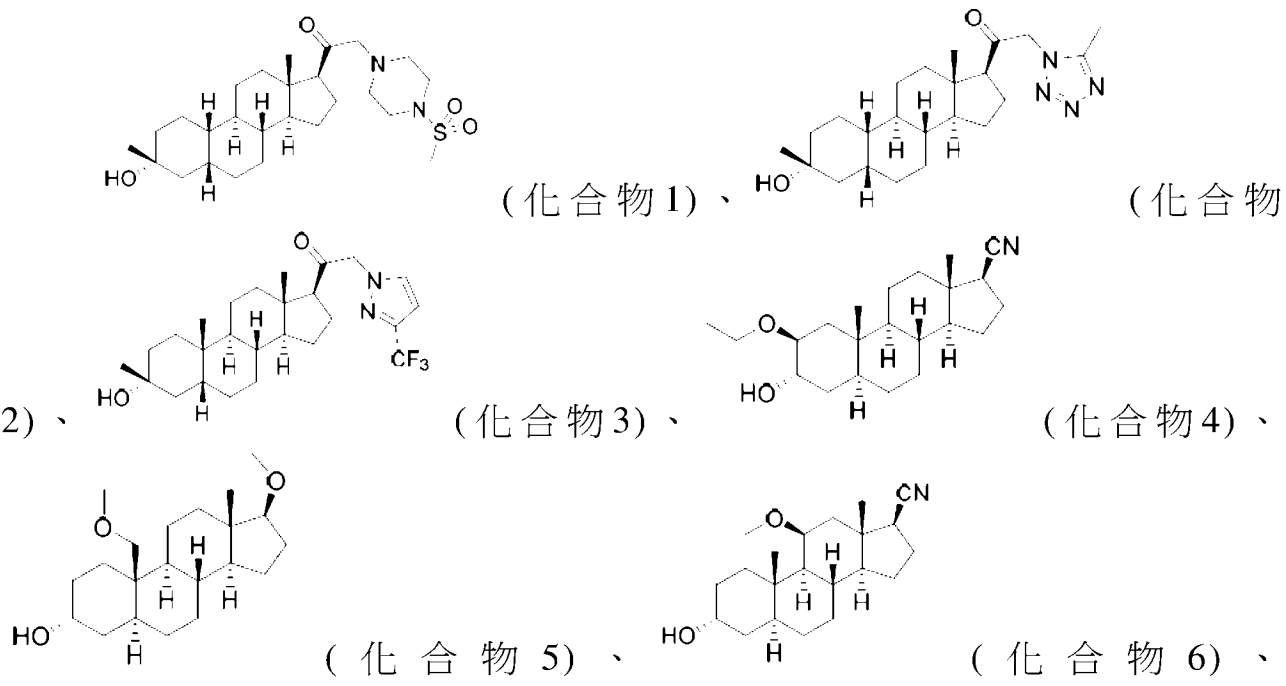
有用助孕素亦可包括別孕酮-3 α 或3 β 、20 α 或20 β -二醇(參見Merck Index 258-261)；別孕烷-3 β ,21-二醇-11,20-二酮；別孕烷-3 β ,17 α -二醇-20-酮；3,20-別孕烷二酮、別孕烷、3 β ,11 β ,17 α ,20 β ,21-五醇；別孕烷-3 β ,17 α ,20 β ,21-四醇；別孕烷-3 α 或3 β ,11 β ,17 α ,21-四醇-20-酮、別孕烷-3 β ,17 α 或20 β -三醇；別孕烷-3 β ,17 α ,21-三醇-11,20-二酮；別孕烷-3 β ,11 β ,21-三醇-20-酮；別孕烷-3 β ,17 α ,21-三醇-20-酮；別孕烷-3 α 或3 β -醇-20-酮；孕二醇；3,20-孕烷二酮；孕烷-3 α -醇-20-酮；4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮；4-孕烯-11 β ,17 α ,20 β ,21-四醇-3-酮；4-孕烯-17 α ,20 β ,21-三醇-3,11-二酮；4-孕烯-17 α ,20 β ,21-三醇-3-酮及孕烯醇酮甲基醚。其他助

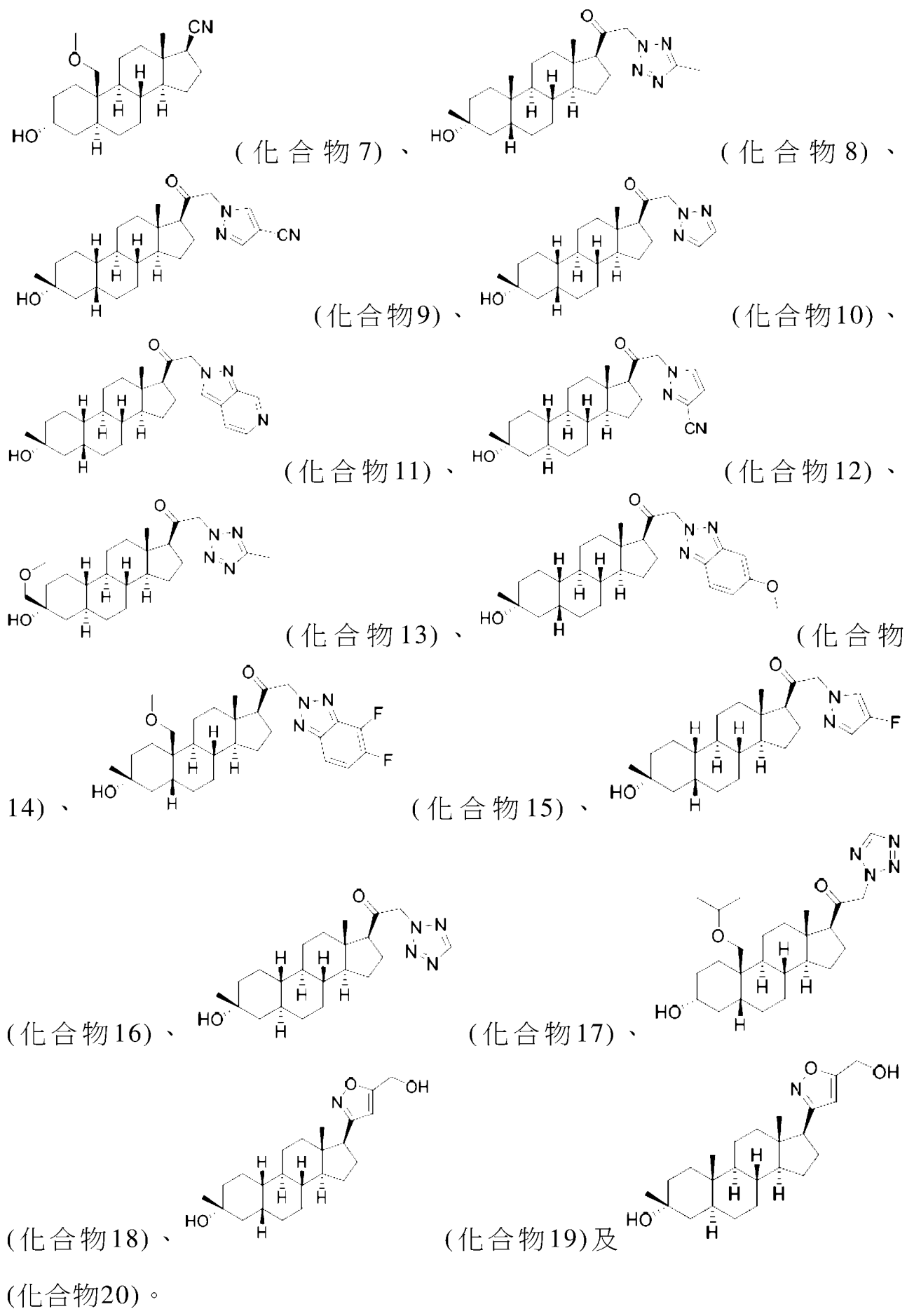
孕素衍生物包括與無毒有機酸(例如乙酸、苯甲酸、馬來酸、蘋果酸、己酸及檸檬酸)及無機鹽(例如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽)之酯。其他適宜助孕素包括阿法沙龍(亦稱為INN、艾法克龍(alfaxolone)及阿法克龍)、阿法多龍(alphadolone，亦稱為艾法多龍(alfadolone))、羥基二酮及米那索龍(minaxolone)。在一些實施例中，神經活性類固醇係阿法克龍。

其他適宜神經活性類固醇揭示於WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號、美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中，該等專利中關於本文所述神經活性類固醇之內容皆以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，治療劑係神經活性類固醇(例如選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法達龍、阿法沙龍及別孕烷醇酮之神經活性類固醇)。

實例性神經活性類固醇化合物包括：





在具體實施例中，類固醇係一系列鎮靜劑-催眠藥 3α -羥基環A-還原性孕烷類固醇中之一或多者，該等類固醇包括助孕酮及去氧皮質酮之主要代謝物，分別為 3α -羥基- 5α -孕烷-20-酮(別孕烷醇酮)及 $3\alpha,21$ -二羥基- 5α -孕烷-20-酮(別四氫DOC)。該等 3α -羥基類固醇不與經典細胞內類固醇受體相互作用，但以高親和力立體選擇性結合至腦中之主要抑制性神經傳遞質 γ -胺基-丁酸(GABA)之受體。

在某些實施例中，神經活性類固醇係助孕酮、孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍或其他助孕酮類似物。在具體實施例中，神經活性類固醇係別孕烷醇酮或其衍生物。在一些實施例中，神經活性類固醇係別孕烷醇酮。實例性衍生物包括(但不限於) (20R)- 17β -(1-羥基-2,3-丁二烯基)- 5α -雄甾烷- 3α -醇(HBAO)。其他衍生物闡述於WO 2012/127176中。

在一些實施例中，神經活性類固醇係別孕烷醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係加奈索酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係阿法克龍。

如本文所用，除非另外註明，否則本文所述之神經活性類固醇(例如「別孕烷醇酮」、「加奈索酮」及「阿法克龍」)亦涵蓋醫藥上可接受之藥理學活性衍生物，包括個別鏡像異構物(右旋及左旋鏡像異構物)及其醫藥上可接受之鹽、鏡像異構物之混合物及其醫藥上可接受之鹽以及活性代謝物及其醫藥上可接受之鹽。應理解，在一些情形下，基於神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍)之外消旋混合物之相對活性，可需要調整鏡像異構物、衍生物及代謝物之劑量。

神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮

或阿法克龍)之親脂性可使其難以調配用於活體內投與。如上文所論述，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍)可與主體(例如環糊精)一起調配以改良溶解度。或者或另外，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍)可經修飾以改良溶解度。舉例而言，可將極性基團引入16 α 位以增加水溶解度、腦可及性及神經活性類固醇之功效，如Kasal等人，*J. Med. Chem.*, 52(7), 2119-215 (2009)中所述。

神經活性類固醇之溶解

一些神經活性類固醇具有有限的水溶解度。為提供能夠遞送治療有效劑量之調配物，可採用多種方法來增強神經活性類固醇之溶解度及生物利用度。例如，參見「**Water-Insoluble Drug Formulation**」，第2版，Rong Liu編輯(CRC Press, Boca Raton, FL, 2008)。使用下文所述之技術，可製備一或多種神經活性類固醇之可溶性調配物。

包結複合物

神經活性類固醇之溶解度可由包結複合(例如主體-客體調配物)來改良。包結複合物形成於非極性分子(即客體，例如具有較差水穩定性之藥物)或分子之一部分插入另一分子或分子群(即，主體)之非極性腔中時。若主體分子展現良好的水溶解度，則主體-客體複合物之溶解度將大於單獨客體之溶解度。

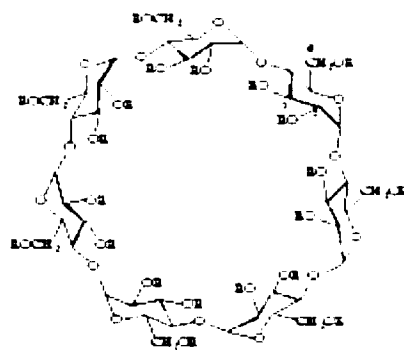
含有或包含一或多種神經活性類固醇之包結複合物可使用任何適宜主體分子來形成。舉例而言，可藉由與環糊精包結複合來增加神經活性類固醇之水溶解度。類固醇-環糊精複合物為業內已知。例如，參見頒予Backensfeld等人之美國專利第7,569,557號及頒予Zoppetti等人之美國專

利申請公開案第US 2006/0058262號。

聚葡萄糖係由細菌及酵母產生之可溶性多醣。其特徵在於 α (1-6)主鏈連接佔優勢(>95%)及不同比例之通常在分枝點1、2之 α (1-2)、 α (1-3)及 α (1-4)連接。糊精係唯一地由 α (1-4)主鏈連接構成之部分水解之葡萄糖均聚物。

環糊精係含有或包含6個(α -環糊精)、7個(β -環糊精)、8個(γ -環糊精)或更多個 α -(1,4)-連接葡萄糖殘基之環狀寡醣。環糊精之羟基取向至環外，而葡萄糖氧及兩個不可交換氫原子環朝向腔內部定向。因此，環糊精具有疏水內腔與賦予水溶解度之親水外部之組合。在與疏水藥物(例如神經活性類固醇)組合時，神經活性類固醇(即，客體)插入環糊精(即，主體)之疏水內部中。主體-客體複合物因環糊精環之疏水外部而保持水溶解度。

若溶解度容許，可將神經活性類固醇-環糊精複合物納入下文所述之非經腸及經腸調配物中之任一者中。若期望，可進一步經由凍乾及/或經由微粉化固體神經活性類固醇-環糊精複合物分離呈固體形式之神經活性類固醇-環糊精複合物來增強固體神經活性類固醇-環糊精複合物之水溶解度。



此環狀取向提供外部親水且內部親脂之截短圓錐結構。環糊精複合物形成於客體分子部分或完全含於腔內部時。母體 α -環糊精、 β -環糊精及

γ -環糊精(尤其 β)具有有限的水溶解度且在非經腸給予時顯示毒性。因此，母體環糊精結構可經化學修飾以產生非經腸安全之CD衍生物。該等修飾通常係在2位、3位或6位羥基中之一或多者進行。

神經活性類固醇-環糊精複合物較佳係自選自由 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精及其衍生物組成之群之環糊精形成。環糊精可經化學修飾，使得大環之一些或所有一級或二級羥基或二者經側基官能化。適宜側基包括(但不限於)亞磺醯基、磺醯基、磷酸、醯基及 C_1 - C_{12} 烷基，其視情況經一或多個(例如1個、2個、3個或4個)羥基、羧基、羰基、醯基、氧基、側氧基取代；或其組合。修飾該等醇殘基之方法為業內已知，且許多環糊精衍生物在市面上有售，包括以商標名 CAPTISOL® 自 Ligand Pharmaceuticals (La Jolla, CA)購得之磺丁基醚 β -環糊精。

適用於神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍)調配物中之環糊精之實例可包括美國專利第5,874,418號、第6,046,177號及第7,635,733號中所揭示之環糊精，該等專利以引用方式併入本文中。適用於神經活性類固醇調配物中之環糊精之其他實例包括(但不限於) α -環糊精； β -環糊精； γ -環糊精；甲基 α -環糊精；甲基 β -環糊精；甲基 γ -環糊精；乙基 β -環糊精；丁基 α -環糊精；丁基 β -環糊精；丁基 γ -環糊精；戊基 γ -環糊精；羥乙基 β -環糊精；羥乙基 γ -環糊精；2-羥丙基 α -環糊精；2-羥丙基 β -環糊精；2-羥丙基 γ -環糊精；2-羥丁基 β -環糊精；乙醯基 α -環糊精；乙醯基 β -環糊精；乙醯基 γ -環糊精；丙醯基 β -環糊精；丁醯基 β -環糊精；琥珀醯基 α -環糊精；琥珀醯基 β -環糊精；琥珀醯基 γ -環糊精；苯甲醯基 β -環糊精；棕櫚基 β -環糊精；甲苯磺醯基 β -環糊精；乙醯基甲基 β -環糊精；乙醯基丁基 β -環糊精；葡萄糖基 α -環糊精；葡萄糖

基 β -環糊精；葡萄糖基 γ -環糊精；麥芽糖基 α -環糊精；麥芽糖基 β -環糊精；麥芽糖基 γ -環糊精； α -環糊精羧甲基醚； β -環糊精羧甲基醚； γ -環糊精羧甲基醚；羧甲基乙基 β -環糊精；磷酸酯 α -環糊精；磷酸酯 β -環糊精；磷酸酯 γ -環糊精；3-三甲基銨-2-羥丙基 β -環糊精；磺丁基醚 β -環糊精；羧甲基 α -環糊精；羧甲基 β -環糊精；羧甲基 γ -環糊精及其組合。

較佳環糊精包括(但不限於)烷基環糊精、羥烷基環糊精(例如羥丙基 β -環糊精)、羧烷基環糊精及磺烷基醚環糊精(例如磺丁基醚 β -環糊精)。

在具體實施例中，環糊精係在表面上具有複數個電荷(例如負電或正電)之 α 、 β 或 γ 環糊精。在更具體實施例中，環糊精係含有或包含複數個在生理pH下帶負電之官能基之 β -環糊精。該等官能基之實例包括(但不限於)羧酸(羧酸根)基團、磺酸根(RSO_3^-)、膦酸根基團、次膦酸根基團及在生理pH下帶負電之胺基酸。帶電官能基可直接結合至環糊精或可藉由間隔體(例如伸烷基鏈)來連接。伸烷基鏈中之碳原子數可有所變化，但通常介於約1個與10個碳、較佳1-6個碳、更佳1-4個碳之間。經高度硫酸化之環糊精闡述於美國專利第6,316,613號中。

在一個實施例中，環糊精係經複數個磺丁基醚基團官能化之 β -環糊精。此類環糊精以商標名CAPTISOL®出售。

CAPTISOL®係含有經丁基醚間隔基團與親脂性腔分離之磺酸鈉鹽或磺丁基醚(SBE)之多陰離子 β -環糊精衍生物。CAPTISOL®並非單一化學物質，而係包括多個不同取代度之聚合結構及位置/區域異構物，該等位置/區域異構物藉由一致地實踐且改良以控制雜質之專利性製造製程指定且控制為均一模式。

CAPTISOL®含有6至7個磺丁基醚基團/環糊精分子。由於磺酸基團

之極低 pK_a ，CAPTISOL[®]在生理上相容之 pH 值下攜載多個負電荷。利用端基負電荷排斥偶合之四碳丁基鏈允許環糊精腔「擴展」。此通常使得與藥物候選者之結合強於使用其他經修飾環糊精可達成之結合。其亦提供環糊精與帶正電藥物分子之間之離子電荷相互作用的潛能。另外，該等衍生物賦予分子異常溶解度及非經腸安全性。相對於 β -環糊精，CAPTISOL[®]提供較高相互作用特徵及大於100克/100 ml (50倍改良)之優異水溶解度。

在其他實施例中，環糊精具有複數個在生理 pH 下帶負電之官能基。適宜帶正電基團包括(但不限於)四級銨基。實例性環糊精包括(但不限於)單-6(A)-丁基銨-6(A)-去氧- β -環糊精甲苯磺酸酯(BuAM- β -CD)以及胺及胍衍生之 β -環糊精(β CD)。

較佳地，環糊精係以總調配物之約0.1%至約40%、較佳約5%至約40% w/w、更佳約10%至約40% w/w、最佳約10%至約35% w/w之量存在。在某些實施例中，環糊精之濃度為約15%至約35% w/w，較佳約20%至約35% w/w，更佳約30%至約35% w/w。在一個實施例中，調配物含有約1 mg至約2 mg、較佳約1.5 mg神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮、阿法克龍) /mL環糊精(例如CAPTISOL[®])。

醫藥組合物

在一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明化合物(亦稱為「活性成分」)及醫藥上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含預防有效量之活性成分。

本文所提供之醫藥組合物可藉由多種途徑來投與，包括(但不限於)經口(經腸)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、經皮投與、真皮內投

與、鞘內投與、皮下(SC)投與、靜脈內(IV)投與、肌內(IM)投與及鼻內投與。

通常，本文所提供之化合物係以有效量投與。化合物之實際投與量通常將由醫師根據包括以下之相關情況來確定：欲治療之病況、所選投與途徑、實際投與之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

當用於預防CNS病症之發作時，通常可根據建議及在醫師監督下、以上述劑量值向具有罹患該病況之風險的個體投與本文所提供之化合物。具有罹患特定病況之風險之個體通常包括具有該病況之家族史之彼等或已經基因測試或篩選鑑別尤其易患該病況之彼等。

本文所提供之醫藥組合物亦可以慢性方式投與(「慢性投與」)。慢性投與係指經延長時間段、例如經3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等投與化合物或其醫藥組合物，或可無限地持續例如達個體之餘生。在某些實施例中，慢性投與意欲在血液中、例如在治療窗內經延長時間段提供恆定量之化合物。

本發明之醫藥組合物可進一步使用多種投藥方法來遞送。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物係以濃注形式給予，以例如使血液中化合物之濃度升高至有效量。濃注劑量之配置端視整個身體中期望之活性成分之全身量而定，例如肌內或皮下濃注劑量允許活性成分緩慢釋放，而直接遞送至靜脈(例如經由IV滴袋)之濃注允許更快速地遞送，其使血液中活性成分之濃度快速升高至有效量。在其他實施例中，醫藥組合物可例如藉由IV滴袋以連續輸注形式投與，以提供個體身體中活性成分之穩態濃度之維持。另外，在其他實施例中，醫藥組合物可首先以濃注劑量投與，然後

進行連續輸注。

用於經口投與之組合物可採取散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末形式。然而，更通常地，該等組合物係以單位劑型呈現以有利於準確投藥。術語「單位劑型」係指適於作為單一劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單位，各單位含有經計算以產生期望治療效應之預定量之活性材料以及適宜醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預量測安瓿或注射器或在固體組合物之情形下包括丸劑、錠劑、膠囊或諸如此類。在該等組合物中，化合物通常係次要組份(約0.1重量%至約50重量%或較佳約1重量%至約40重量%)，且其餘部分係有助於形成期望劑型之各種媒劑或賦形劑及處理助劑。

對於經口投藥而言，代表性方案係每天1至5次經口劑量，且尤其為2至4次且通常為3次經口劑量。使用該等投藥模式，各劑量提供約0.01 mg/kg至約20 mg/kg本文所提供化合物，其中較佳劑量各自提供約0.1 mg/kg至約10 mg/kg且尤其約1 mg/kg至約5 mg/kg本文所提供化合物。

經皮劑量通常經選擇以提供與使用注射劑量所達成相比相似或較低之血液含量，其量通常介於約0.01重量%至約20重量%、較佳約0.1重量%至約20重量%、較佳約0.1重量%至約10重量%、且更佳約0.5重量%至約15重量%範圍內。

注射劑量值介於約0.1 mg/kg/小時至至少20 mg/kg/小時範圍內，其皆持續約1小時至約120小時且尤其持續24小時至96小時。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或更大之預裝載濃注以適當足夠穩態量。對於40 kg至80 kg之人類患者而言，預期最大總劑量不超過約5 g/天。

適於經口投與之液體形式可包括具有緩衝液、懸浮及分散劑、著色

劑、矯味劑及諸如此類之適宜水性或非水性媒劑。固體形式可包括例如以下成分中之任一者或具有相似性質之化合物：黏合劑，例如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，例如澱粉或乳糖；崩解劑，例如海藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，例如硬脂酸鎂；助流劑，例如膠狀二氧化矽；甜味劑，例如蔗糖或糖精；或矯味劑，例如薄荷、柳酸甲酯或橙類矯味劑。

可注射組合物通常係基於可注射無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或業內已知之其他可注射賦形劑。如前文所述，該等組合物中之活性化合物通常為次要組份，通常佔約0.05重量%至10重量%，且剩餘部分係可注射賦形劑及諸如此類。

經皮組合物通常調配為含有活性成分之局部軟膏劑或乳霜。當調配為軟膏時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶軟膏基底組合。或者，可使用例如水包油乳霜基底將活性成分調配於乳霜中。該等經皮調配物為業內所熟知且通常包括其他成分以增強活性成分或調配物之真皮滲透之穩定性。所有該等已知經皮調配物及成分皆包括於本文所提供之範疇內。

本文所提供之化合物亦可藉由經皮裝置投與。因此，經皮投與可使用儲層或多孔膜型貼片或固體基質類貼片來實現。

可經口投與、可注射或可局部投與之組合物的上述組份僅具代表性。其他材料以及處理技術及諸如此類闡述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，1985，Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania之第8部分中，該文獻以引用方式併入本文中。

本發明化合物亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物遞送系統投與。代表性持續釋放材料之說明可參見 *Remington's Pharmaceutical*

Sciences。

本發明亦係關於本發明化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽。可用於製備醫藥上可接受之鹽之酸係形成無毒酸加成鹽、即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽者，該鹽係例如鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽及諸如此類。

在另一態樣中，本發明提供包含本發明化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物，例如適於注射、例如適於靜脈內(IV)投與之組合物。

醫藥上可接受之賦形劑包括如適於期望具體劑型(例如注射)之任一及所有稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、防腐劑、潤滑劑及諸如此類。醫藥組合物藥劑之調配及/或製造中之一般考慮因素可參見例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第16版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 及 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)。

舉例而言，可根據已知技術使用適宜分散或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性懸浮液。可採用之實例性賦形劑包括(但不限於)水、無菌鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水或林格氏溶液(Ringer's solution)。

在某些實施例中，醫藥組合物進一步包含環糊精衍生物。最常用環糊精係 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精，其分別由 6α 、 7α 及 8α -1,4-連接之葡萄糖單元組成，視情況在所連接糖部分上包含一或多個取代基，其包括(但不限於)經取代或未經取代之甲基化、羥烷基化、醯基化及磺烷基醚取

代。在某些實施例中，環糊精係磺烷基醚 β -環糊精，例如磺丁基醚 β -環糊精，亦稱為Captisol®。例如，參見U.S. 5,376,645。在某些實施例中，組合物包含六丙基- β -環糊精。在更具體實施例中，組合物包含六丙基- β -環糊精(10%-50%於水中)。

可注射組合物可例如藉由細菌截留過濾器過濾或藉由納入殺菌劑來滅菌，該等殺菌劑呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

通常，本文所提供之化合物係以有效量投與。化合物之實際投與量通常將由醫師根據包括以下之相關情況來確定：欲治療之病況、所選投與途徑、實際投與之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

組合物係以單位劑型呈現以有利於準確投藥。術語「單位劑型」係指適於作為單一劑量用於人類個體及其他哺乳動物之物理離散單位，各單位含有經計算以產生期望治療效應之預定量之活性材料以及適宜醫藥賦形劑。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預量測安瓿或注射器。在該等組合物中，化合物通常係次要組份(約0.1重量%至約50重量%或較佳約1重量%至約40重量%)，且其餘部分係有助於形成期望劑型之各種媒劑或載劑及處理助劑。

本文所提供之化合物可作為唯一活性劑投與，或其可與其他活性劑組合投與。在一態樣中，本發明提供本發明化合物及另一藥理學活性劑之組合。組合投與可藉由熟習此項技術者所明瞭之任何技術來進行，包括例如單獨、依序、同時及交替投與。

儘管對本文所提供醫藥組合物之說明主要係關於適於投與人類之醫

藥組合物，但熟習此項技術者應理解，該等組合物通常適於投與所有種類之動物。為使適於投與人類之醫藥組合物適於投與各種動物而對該等組合物進行之修飾為業內所熟知，且普通熟練獸醫藥理學家可用普通實驗設計及/或實施該修飾。醫藥組合物之調配及/或製造中之一般考慮因素可參見例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

緩衝劑

本文所述之醫藥組合物(例如經調配用於非經腸注射之醫藥組合物)可包含緩衝劑(例如pH介於約3與約8之間、例如介於約5與約7之間、介於約5.5與約6.5之間、介於約5.9與約6.1之間之緩衝劑)。如本文所用術語「緩衝劑」、「緩衝劑系統」或「緩衝組份」係指通常與至少一種其他化合物組合在溶液中提供展現緩衝能力之化學系統之化合物，該緩衝能力亦即在限值內分別中和強酸或強鹼(base) (鹼(alkali))之pH降低或升高效應、且原始pH (例如受例如強酸或強鹼影響之前之pH)具有相對較小或無變化之能力。舉例而言，本文所述之緩衝劑將溶液之pH維持或控制至某一pH範圍。舉例而言，「緩衝能力」可指當添加至一升(標準單位)緩衝劑溶液中時，使pH改變一個單位所需之強酸或強鹼(或分別為氫或氫氧離子)之毫莫耳數(mM)。根據此定義應明瞭，藉由添加指定量之酸或鹼引起之溶液pH變化越小，溶液之緩衝能力越強。例如，參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (第19版，1995)，第17章，第225-227頁。緩衝能力將端視緩衝劑組份之種類及濃度而定。

根據一些實施例，緩衝組份以1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、20

mM、50 mM、75 mM、100 mM、150 mM、200 mM、250 mM或更大量存在於溶液中。

較佳緩衝劑包括4-2-羥乙基-1-六氫吡嗪乙烷磺酸(HEPES)、2-[[參(羥基甲基)甲基]胺基}乙烷磺酸(TES)、3-(N-嗎啉基)丙烷磺酸(MOPS)、六氫吡嗪-N,N'-雙(2-乙烷磺酸) (PIPES)、二甲基次膦酸(甲次膦酸鹽)、檸檬酸鹽(例如鹽水檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸銨)、2-(N-嗎啉基)乙烷磺酸(MES)、磷酸鹽(例如PBS、D-PBS)、琥珀酸鹽(即，2(R)-2-(甲基胺基)琥珀酸)、乙酸鹽、戊二酸二甲酯、馬來酸鹽、咪唑、N-(2-乙醯胺基)-2-胺基乙烷磺酸(ACES)、N,N-雙(2-羥乙基)-2-胺基乙烷磺酸(BES)、二羥乙甘胺酸、Bis-Tris、硼酸鹽、N-環己基-3-胺基丙烷磺酸(CAPS)、甘胺酸、3-[4-(2-羥乙基)-1-六氫吡嗪基]丙烷磺酸(HEPPS或EPPS)、N-[參(羥基甲基)甲基]-3-胺基丙烷磺酸、[(2-羥基-1,1-雙(羥基甲基)乙基)胺基]-1-丙烷磺酸(TAPS)、三(羥基)甲基甘胺酸、Tris、Tris鹼、Tris緩衝劑、Tris-甘胺酸、Tris-HCl、柯林鹼(collidine)、乙酸巴比妥(veronal acetate)、N-(2-乙醯胺基)亞胺基二乙酸；N-(胺甲醯基甲基)亞胺基二乙酸(ADA)、β-羥基-4-嗎啉丙烷磺酸、3-嗎啉基-2-羥基丙烷磺酸(MOPSO)、氯化膽胺(cholamine chloride)、3-(N,N-雙[2-羥乙基]胺基)-2-羥基丙烷磺酸(DIPSO)、乙醯胺基甘胺酸、3-[[1,3-二羥基-2-(羥基甲基)-2-丙基]胺基]-2-羥基-1-丙烷磺酸(TAPSO)、六氫吡嗪-N,N'-雙(2-羥基丙烷磺酸)(POPSO)、N-(2-羥乙基)六氫吡嗪-N'-(2-羥基丙烷磺酸)(HEPPSO)、N-環己基-2-胺基乙烷磺酸(CHES)、2-胺基-甲基-1,3-丙烷二醇(AMPd)及甘胺醯胺。

在一些實施例中，緩衝劑包含單質子酸。在一些實施例中，緩衝劑

包含多質子酸(例如檸檬酸或磷酸)。在一些實施例中，緩衝劑係一或多種物質之溶液(例如弱酸及弱鹼之鹽；弱酸及弱酸與強鹼之鹽之混合物)。在一些實施例中，緩衝劑包含六氫吡嗪(例如PIPES、HEPES、POPSO、EPPS)。

在一些實施例中，緩衝劑包含非金屬複合化合物(例如MES、MOPS、PIPES)。

在一些實施例中，緩衝劑包含金屬錯合化合物(即，金屬螯合劑)。在一些實施例中，金屬螯合劑係檸檬酸鹽。

在一些實施例中，緩衝劑係檸檬酸鹽緩衝劑。在一些實施例中，緩衝劑係磷酸鹽緩衝劑。在一些實施例中，緩衝劑係組胺酸緩衝劑。

在一些實施例中，緩衝劑係以下列濃度存在：約0.01 mM、0.05 mM、0.1 mM、0.5 mM、1 mM、5 mM、10 mM、20 mM、50 mM、100 mM、200 mM、250 mM、500 mM或更大。在一些實施例中，緩衝劑係以下列濃度存在：約1 mM至約500 mM、約1 mM至約300 mM、約1 mM至約200 mM、約1 mM至約100 mM、約1 mM至約50 mM、約10 mM至約500 mM、約10 mM至約300 mM、約10 mM至約200 mM、約10 mM至約100 mM、約10 mM至約50 mM。

在一些實施例中，緩衝劑係以下列濃度存在：約0.01 mM至約10 mM、約0.05 mM至約5 mM、約0.05 mM至約5 mM、約0.1 mM至約5 mM、約0.1 mM至約3.5 mM。

在一些實施例中，水溶液之pH等於或大致大於生理pH。較佳地，水溶液之pH介於約3至約8之間(例如介於約5與約7之間、介於約5.5與約6.5之間、介於約5.9與約6.1之間)或該範圍內之任一特定值。在一些實施例

中，水溶液之pH介於約5至約6.5之間或該範圍內之任一特定值(例如5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4)。在一些實施例中，水溶液之pH為約6。熟習此項技術者應意識到，可端視溶液中所包括之神經活性類固醇及磺烷基醚- β -環糊精之穩定性，將pH調節至更佳pH。可用例如鹽酸、磷酸或有機酸(例如檸檬酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、乙酸、葡萄糖酸、琥珀酸)及其組合來調節pH。在一些實施例中，用鹼(例如1 N氫氧化鈉)或酸(例如1 N鹽酸)來調節pH。

在一些實施例中，緩衝劑係檸檬酸鹽緩衝劑且pH介於約3至約8之間。在一些實施例中，緩衝劑係檸檬酸鹽緩衝劑且pH介於約3至約7.4之間。在一些實施例中，緩衝劑係檸檬酸鹽緩衝劑且pH介於約5.5至約6.2之間。

在一些實施例中，緩衝劑係磷酸鹽緩衝劑且pH介於約3至約9之間。在一些實施例中，緩衝劑係磷酸鹽緩衝劑且pH介於約6.2至約8.2之間。在一些實施例中，緩衝劑係磷酸鹽緩衝劑且pH為約7.4。

用於投與(例如非經腸投與)之調配物

本文所述之化合物(例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮、阿法克龍)可經調配用於非經腸投與。較佳劑量、劑型或投與模式係非經腸，例如鼻內、經頰、靜脈內、肌內、皮下、非腸胃內(intraparenteral)、黏膜、舌下、眼內及局部(例如靜脈內或肌內)。在另一實施例中，資訊性材料可包括向適宜個體(例如人類，例如患有或具有本文所述病症風險之人類)投與本文所述化合物之說明書。在一些較佳實施例中，神經活性類固醇經調配用於非經腸投與。

非經腸調配物可使用業內已知之技術製備成水性組合物。通常，該

等組合物可製備成可注射調配物，例如溶液或懸浮液；適用於在注射之前添加重構介質後製備溶液或懸浮液之固體形式；乳液，例如油包水(w/o)乳液、水包油(o/w)乳液及其微乳液、脂質體或乳脂體。

在一些實施例中，非經腸調配物製備成可注射調配物例如用於靜脈內投與。在一些實施例中，非經腸調配物包含化合物(例如如本文所述之神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮、阿法克龍)及環糊精(例如 β -環糊精，例如磺丁基醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一些實施例中，非經腸調配物包含孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍及磺丁基醚 β -環糊精(例如CAPTISOL®)。

載劑可為溶劑或分散介質，其含有或包含例如水(例如注射用水、USP)、乙醇、一或多種多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、油(例如植物油，例如花生油、玉米油、芝麻油等)及其組合。

可例如藉由使用包衣(例如卵磷脂)、在分散液情形下藉由維持所需粒徑及/或藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。在許多情形下，較佳應包括等滲劑，例如糖或氯化鈉。

呈游離酸或鹼或其藥理學上可接受之鹽形式之活性化合物之溶液及分散液可於水或另一溶劑或分散介質中適宜地與一或多種醫藥上可接受之賦形劑混合來製備，該等賦形劑包括(但不限於)表面活性劑、分散劑、乳化劑、pH改質劑及其組合。

適宜表面活性劑可為陰離子、陽離子、兩性或非離子表面活性劑。適宜陰離子表面活性劑包括(但不限於)含有或包含羧酸根、磷酸根及硫酸根離子之彼等。陰離子表面活性劑之實例包括鈉、鉀、銨之長鏈烷基磷酸

鹽及烷基芳基磺酸鹽，例如十二烷基苯磺酸鈉；二烷基磺基琥珀酸鈉，例如十二烷基苯磺酸鈉；二烷基磺基琥珀酸鈉，例如雙-(2-乙基硫氧基)-磺基琥珀酸鈉；及烷基硫酸鹽，例如月桂基硫酸鈉。陽離子表面活性劑包括(但不限於)四級銨化合物，例如氯化苄烷銨、氯化本索寧(benzethonium chloride)、西曲溴銨(cetrimonium bromide)、硬脂醯基二甲基苄基氯化銨、聚氧乙烯及椰油胺。非離子表面活性劑之實例包括乙二醇單硬脂酸酯、丙二醇肉豆蔻酸酯、甘油單硬脂酸酯、甘油硬脂酸酯、聚甘油-4-油酸酯、去水山梨醇醯化物、蔗糖醯化物、PEG-150月桂酸酯、PEG-400單月桂酸酯、聚氧乙烯單月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯辛基苯基醚、PEG-1000鯨蠟醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、Poloxamer® 401、硬脂醯基單異丙醇醯胺及聚氧乙烯氫化牛脂醯胺。兩性表面活性劑之實例包括N-十二烷基- β -丙胺酸鈉、N-月桂基- β -亞胺基二丙酸鈉、肉豆蔻醯兩性基乙酸鹽、月桂基甜菜鹼及月桂基磺基甜菜鹼。

調配物可含有防腐劑以防止微生物生長。適宜防腐劑包括(但不限於)對羥苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸及硫柳汞。調配物亦可含有抗氧化劑以防止活性劑降解。

在一些實施例中，通常將調配物緩衝至3-9之pH用於重構後非經腸投與。適宜緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、檸檬酸鹽緩衝劑或本文所述之其他緩衝劑。

通常在調配物中使用水溶性聚合物用於非經腸投與。適宜水溶性聚合物包括(但不限於)聚乙烯基吡咯啉酮、聚葡萄糖、羧甲基纖維素及聚乙二醇。

無菌可注射溶液可藉由以下方式來製備：將所需量之活性化合物與

上文所列示賦形劑中之一或多者納入適當溶劑或分散介質中，視需要隨後過濾滅菌。通常，分散液係藉由以下方式來製備：將各種無菌活性成分納入含有基本分散介質及來自彼等上文所列示成分之所需其他成分之無菌媒劑中。在使用無菌粉末來製備無菌可注射溶液之情形下，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技術，其可自預先經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任一額外期望成分之粉末。粉末可以一定方式製備，使得粒子具有多孔性，此可增加粒子之溶解。製備多孔粒子之方法為業內所熟知。

本文所述之非經腸調配物可經調配用於控制釋放，包括立即釋放、延遲釋放、延長釋放、脈衝釋放及其組合。在一些實施例中，神經活性類固醇提供於包含環糊精(例如 β -環糊精，例如磺丁基醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)之組合物中。

在一些實施例中，神經活性類固醇係以0.1 mg/mL至10 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL或10 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以1.25 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以2.5 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以3.75 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以5 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。

在一些實施例中，環糊精係以1-30重量%、2-18重量%、10-15重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中。在一些實施例中，環糊精係以1重量%、2.5重量%、5重量%、10重量%、12重量%、13重量%、15重量%、

25重量%或30重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中。在一些實施例中，環糊精係以12重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中。在一些實施例中，環糊精係以25重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中。

在一些實施例中，環糊精係以1-30重量%、2-18重量%、10-15重量%或20-30重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中，且神經活性類固醇係以0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL或10 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，環糊精係以1重量%、2.5重量%、5重量%、10重量%、12重量%、13重量%、15重量%、25重量%或30重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中，且神經活性類固醇係以0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL或10 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，環糊精係以12重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中，且神經活性類固醇係以5 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，環糊精係以25重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中，且神經活性類固醇係以5 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，環糊精係以12重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中，且神經活性類固醇係以3.75 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，環糊精係以12重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中，且神經活性類固醇係以2.5 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，環糊精係以12重量%環糊精/體積組合物存在於組合物中，且神經活性類固醇係以1.25 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。

劑量及藥物動力學

本文所述之組合物包括治療有效量之神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍；及環糊精，例如 β -環糊精，例如磺丁基醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)，其係以適於非經腸投與之劑型提供。本文所述之組合物包括治療有效量之神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烷醇酮、阿法達龍、加奈索酮或阿法克龍；及環糊精，例如 β -環糊精，例如磺丁基醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)，其係以適於經口投與之劑型提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係別孕烷醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係氘化別孕烷醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇選自以下專利中所揭示之神經活性類固醇：WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號、美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375及第US 8,759,330號。

曲線下面積(AUC)係指在IV投與參照神經活性類固醇標準後之給定時間內，追蹤神經活性類固醇之血清濃度(nmol/L)之曲線下面積。「參照神經活性類固醇」欲指用作確定欲投與患有震顫(例如自發性震顫)、抑鬱症(例如生產後抑鬱症)或焦慮症之人類個體以達成期望正面效應(即，相對於未投與神經活性類固醇所觀察到之反應得到改良之正面治療反應)之每小時總神經活性類固醇劑量之基礎的神經活性類固醇之調配物。在實施例中，欲投與神經活性類固醇之劑量提供以下神經活性類固醇之最終血清含量：約100 ng/mL至約1000 ng/mL、約1100 ng/mL至約1450 ng/mL、

100 ng/mL至約250 ng/mL、約200 ng/mL至約350 ng/mL、約300 ng/mL至約450 ng/mL、約350 ng/mL至約450 ng/mL、約400 ng/mL至約550 ng/mL、約500 ng/mL至約650 ng/mL、約600 ng/mL至約750 ng/mL、約700 ng/mL至約850 ng/mL、約800 ng/mL至約950 ng/mL、約900 ng/mL至約1050 ng/mL、約1000 ng/mL至約1150 ng/mL、約100 ng/mL至約1250 ng/mL、約1200 ng/mL至約1350 ng/mL、約1300 ng/mL至約1500 ng/mL。在具體實施例中，神經活性類固醇之血清含量為約100 ng/mL、250 ng/mL、300 ng/mL、350 ng/mL、360 ng/mL、370 ng/mL、380 ng/mL、390 ng/mL、400 ng/mL、410 ng/mL、420 ng/mL、430 ng/mL、440 ng/mL、450 ng/mL、500 ng/mL、750 ng/mL、900 ng/mL、1200 ng/mL、1400 ng/mL或1600 ng/mL。

在實施例中，欲投與神經活性類固醇之劑量提供以下神經活性類固醇之最終血清含量：約100奈莫耳/L至約5000奈莫耳/L、約100奈莫耳/L至約2500奈莫耳/L、約100奈莫耳/L至約1000奈莫耳/L、100奈莫耳/L至約500奈莫耳/L、約100奈莫耳/L至約250奈莫耳/L、約100奈莫耳/L至約200奈莫耳/L、約125奈莫耳/L至約175奈莫耳/L或約140奈莫耳/L至約160奈莫耳/L。在具體實施例中，神經活性類固醇之血清含量為約100奈莫耳/L、125奈莫耳/L、150奈莫耳/L、175奈莫耳/L、200奈莫耳/L、250奈莫耳/L、300奈莫耳/L、350奈莫耳/L、500奈莫耳/L、750奈莫耳/L、1000奈莫耳/L、1500奈莫耳/L、2000奈莫耳/L、2500奈莫耳/L或5000奈莫耳/L。

本文提供例如藉由IV輸注向個體投與例如治療劑(例如本文所述之神經活性類固醇)或包含治療劑之組合物之方法。

在實施例中，輸注係在至少1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天內進行。在實施例中，輸注係在1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天之進程內進行。

在實施例中，輸注係濃注輸注(例如單一劑量、單一輸注)。在實施例中，輸注係複數個濃注輸注(例如多個濃注輸注，例如一個以上之濃注輸注，例如2個、3個、4個、5個或更多個濃注輸注)。在實施例中，複數個濃注輸注係在1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月或更長時間內投與。在實施例中，輸注為間歇輸注(例如以不規律間隔進行之輸注)。在實施例中，輸注為連續輸注。在實施例中，該方法包含投與複數個輸注。在實施例中，該方法包含投與第一、第二及第三輸注。在實施例中，第二輸注之投與開始於開始或結束投與第一輸注後不長於90分鐘、60分鐘、30分鐘、10分鐘或5分鐘。在實施例中，第二輸注開始於開始或結束投與第一輸注後0至90分鐘、0至60分鐘、0至30分鐘、0至10分鐘或0至5分鐘。在實施例中，第二輸注開始於結束投與第一輸注後不超過60分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘、4分鐘、3分鐘、2分鐘或1分鐘。在實施例中，第二輸注開始於結束投與第一輸注時。在實施例中，第一輸注及第二輸注之起始係用同一遞送裝置、例如用同一套管或貯器來實施。

在實施例中，所遞送神經活性類固醇/單位時間之量在第一輸注期間有所變化。在實施例中，第一(步進)輸注遞送小於第二(維持)輸注之神經活性類固醇/單位時間之量。在實施例中，第一(步進)輸注包含投與複數個分步劑量，其中每一後步劑量所遞送神經活性類固醇/單位時間之量大於在其之前之分步劑量。

在實施例中，該第三輪注係經介於5小時與20小時、8小時與16小時、10小時與15小時或10小時與13小時之間之時間段投與。在實施例中，該第一輪注係經12 $\pm$ 2小時投與。在實施例中，該第一輪注係經12小時投與。

在實施例中，所遞送神經活性類固醇/單位時間之量在第一輪注期間有所變化。

在實施例中，投與該步進劑量包含投與連續遞增量之神經活性類固醇或包含神經活性類固醇之組合物。在實施例中，投與該步進劑量包含投與連續遞增量之神經活性類固醇/單位時間。

在實施例中，該方法包含第一步、第二步及第三步劑量。

在實施例中，該第一步劑量係以5-50 $\mu\text{g/kg/小時}$ (例如21.5 $\mu\text{g/kg/小時}$)之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，該第一步劑量係以下列神經活性類固醇/單位時間之量投與：5-50 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、10-40 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、20-30 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、20 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、21 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、22 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、或21.5 $\mu\text{g/kg/小時}$ 。在實施例中，該第一步劑量係以30 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，該第二步劑量係以10-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ (例如43 $\mu\text{g/kg/小時}$)之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，該第二步劑量係以下列神經活性類固醇/單位時間之量投與：10-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、20-70 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、30-50 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、42 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、43 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、或44 $\mu\text{g/kg/小時}$ 。在實施例中，該第二步劑量係以60 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，該第三步劑量係以25-150 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，該第三步劑量係以下列神經活性

類固醇/單位時間之量投與：25-150 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、40-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、60-70 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、63 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、64 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、65 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、或64.5 $\mu\text{g/kg/小時}$ 。在實施例中，該第三步劑量係以90 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，當神經活性類固醇係別孕烷醇酮時，第一步劑量、第二步劑量及第三步劑量係藉由間歇輸注來投與，其中該第一步劑量係以30 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與，該第二步劑量係以60 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與，且該第三步劑量係以90 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，當神經活性類固醇係別孕烷醇酮時，第一步劑量及第二步劑量係藉由間歇輸注來投與，其中該第一步劑量係以30 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與，且該第二步劑量係以60 $\mu\text{g/kg/小時}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與。

在實施例中，第三(步降/向下傾斜)輸注遞送小於第二(維持)輸注之神經活性類固醇/單位時間之量。在實施例中，第三(步降/向下傾斜)輸注包含投與複數個分步劑量，其中每一後步劑量所遞送之神經活性類固醇/單位時間之量低於在其之前之分步劑量。在實施例中，該第三輸注係經介於5小時與20小時、8小時與16小時、10小時與15小時或10小時與13小時之間之時間段投與。在實施例中，該第三輸注係經12 $\pm$ 2小時投與。在實施例中，該第三輸注係經12小時投與。

在實施例中，投與該向下傾斜劑量包含投與連續遞減量之神經活性類固醇。在實施例中，投與該向下傾斜劑量包含投與連續遞減量之神經活性類固醇/單位時間。

在實施例中，該方法包含第一步、第二步及第三步劑量。

在實施例中，該第一步劑量係以25-150 $\mu\text{g/kg/小時}$ (例如30 $\mu\text{g/kg/小時}$)之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，該第一步劑量係以下列神經活性類固醇/單位時間之量投與：25-150 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、40-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、60-70 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、63 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、64 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、65 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、或64.5 $\mu\text{g/kg/小時}$ 。在實施例中，該第二步劑量係以10-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ (例如43 $\mu\text{g/kg/小時}$)之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，該第二步劑量係以下列神經活性類固醇/單位時間之量投與：10-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、20-70 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、30-50 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、42 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、43 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、或44 $\mu\text{g/kg/小時}$ 。在實施例中，該第三步劑量係以5-50 $\mu\text{g/kg/小時}$ (例如21.5 $\mu\text{g/kg/小時}$)之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在實施例中，該第三步劑量係以下列神經活性類固醇/單位時間之量投與：5-50 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、10-40 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、20-30 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、20 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、21 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、22 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、或21.5 $\mu\text{g/kg/小時}$ 。

在實施例中，該方法包含投與50-150 $\mu\text{g/kg/小時}$ (例如86 $\mu\text{g/kg/小時}$ 或60 $\mu\text{g/kg/小時}$)神經活性類固醇之第二/維持輸注。在實施例中，第二/維持輸注為50-150 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、60-100 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、70-90 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、85 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、86 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、或87 $\mu\text{g/kg/小時}$ 。在實施例中，該第二/維持輸注係經介於5小時與80小時、10小時與70小時、20小時與50小時、或30小時與40小時之間之時間段投與。在實施例中，該第二/維持輸注係經36 $\pm$ 5小時投與。在實施例中，該第二/維持輸注係經36小時投與。在實施例中，該第二/維持輸注之血漿濃度係在預選時間下、例如在開始該第二/維持輸注後10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘、

2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、24小時、2天、3天、4天時量測。在實施例中，例如如在預選時間下、例如在開始該第二/維持輸注後10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、24小時、2天、3天、4天時所量測，該第二/維持輸注產生150 nM之血漿濃度。在實施例中，在整個第二/維持輸注內，該第二/維持輸注係以相同之神經活性類固醇/單位時間之量投與。

在實施例中，該第一步劑量為第二/維持輸注之10%至40%（例如25%）；該第二步劑量為第二/維持輸注之30%至70%（例如50%）；且該第三步劑量為第二/維持輸注之60%至90%（例如75%）。在實施例中，該第一步劑量為第二/維持輸注之60%至90%（例如75%）；該第二步劑量為第二/維持輸注之30%至70%（例如50%）；且該第三步劑量為第二/維持輸注之10%至40%（例如25%）。在實施例中，該第一步劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量為該第二/維持輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量的10%至40%（例如25%）；該第二步劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量為該第二/維持輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量的30%至70%（例如50%）；且該第三步劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量為該第二/維持輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量的60%至90%（例如75%）。在實施例中，該第一步劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量為該第二/維持輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量的60%至90%（例如75%）；該第二步劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量為該第二/維持輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量的30%至70%（例如50%）；且該第三步劑量中所遞送神經活性類固醇/單位時間

之量為該第二/維持輸注中所遞送神經活性類固醇/單位時間之量的10%至40% (例如25%)。

實例

為可更全面地理解本文所述之本發明，闡述以下實例。提供本申請案中所述之合成及生物實例以說明本文所提供之化合物、醫藥組合物及方法且不應理解為以任何方式限制其範疇。

實例1. 使用化合物9之非臨床研究

GABAA陽性別位調節劑化合物9在臨床前抗驚厥模型中具經口活性，且抑制源自多種刺激(包括化學驚厥劑、促驚厥刺激及遺傳預先傾向性)之癲癇發作。化合物9引起鎮靜及共濟失調作為過度藥理學之表現。在14天大鼠及狗毒物學研究中藉由每日投與化合物9 (在狗中投與HPBCD中之溶液且在大鼠中投與Labrasol®)來評估該化合物。

大鼠中之NOAEL為3 mg/kg (雌性)及22.5 mg/kg (雄性)，且狗中之NOAEL為2.5 mg/kg。在主要毒物學研究中在狗或大鼠中不存在不良效應。在毒物代謝動力學研究中，在高劑量下在一隻雌性大鼠中觀測到單一死亡，其被懷疑與過度藥理學相關。

實例2. I期、雙盲、安慰劑對照、單一遞增劑量研究以確定化合物9經口溶液在健康志願者中之最大耐受劑量(MTD)、藥物動力學及藥效學以及化合物9在患有自發性震顫之個體中之安全性、耐受性及藥物動力學。

目的

- 確定化合物9經口溶液在年齡為18-55歲之健康志願者中之最大耐受劑量(MTD)。在健康志願者中：
- 評估化合物9經口溶液之安全性及耐受性；

- 評估單一劑量之化合物9經口溶液之藥物動力學(PK)特徵(進食及空腹)；
- 研究化合物9代謝物之血漿濃度及化合物9之尿濃度；
- 使用EEG及精神運動測試評估化合物9經口溶液MTD之藥效學效應；在原本健康之患有自發性震顫之個體中：
- 評估化合物9之安全性、耐受性及藥物動力學(PK)。

材料及方法

將化合物9經口溶液製備成含有40% HPBCD及0.0025%蔗糖素之化合物9原料藥之1 mg/mL及6 mg/mL水性原液。將1 mg/mL及6 mg/mL化合物9經口原液自瓶(在cGMP條件下製造)中之化合物9原料藥粉末及瓶中之賦形劑化合且進一步在臨床製備現場混合用於投藥。使安慰劑與每一劑量同類群組之研究藥物匹配。

化合物9經口原液1 mg/mL及6 mg/mL之批次調配物

標的劑量將製備成約40 mL經口溶液以一次性吞嚥，然後使用約200 mL水來沖洗投藥瓶。對於所有評估，吞嚥約40 mL經口溶液之起始時間為時間0。

SAD同類群組：在每一SAD同類群組中，以盲化方式隨機分配個體以接受化合物9 (6個個體)或安慰劑(2個個體)。同類群組1將接受劑量1，同類群組2將接受劑量2等。

食物同類群組：在已鑑別化合物9單一劑量MTD後，以開放標籤方式使用最佳逼近50%之所鑑別MTD之劑量治療個體。

EEG同類群組：在已確定單一劑量MTD後，以1:1盲化方式隨機分配個體之EEG同類群組以接受化合物9經口溶液之MTD或安慰劑，或來自

SAD之最佳逼近50% MTD之劑量或安慰劑。約一週後使個體返回診療所且與其同類群組內之另一治療交叉。

自發性震顫同類群組：在已確定單一劑量MTD後，以開放標籤方式分配自發性震顫同類群組以接受逼近MTD之劑量之化合物9經口溶液。

此I期研究之最大重構起始劑量為0.25 mg。基於下文所顯示之劑量遞增方案製備每一同類群組之劑量，該方案可端視下文部分中所述之安全性審查委員會(Safety Review Committee，SRC)劑量遞增決定來修正。

表1. 劑量遞增方案

同類群組	來自先前同類群組之最大建議遞增	調配物(I)最大計劃劑量 (mg)	HPBCD劑量g (wt%)	實際投與劑量 (mg)
1	N/A	0.25	0.113 (0.28%)	0.25
2	3×	0.75	0.343 (0.86%)	0.75
3	3×	2	0.910 (2.3%)	2
4	3×	6	0.460(1.1%)	5.5
5	2×	12	0.910 (2.3%)	11
6	2×	24	1.83 (4.6%)	22
7	2×	48	3.66 (9.1%)	44
8	2×	96	7.31 (18.3%)	66
9	N/A	N/A	4.19 (10.47%)	55
10 (食物)	N/A	50%之MTD	1.83 (4.6%)	22
11A (EEG)	N/A	50%之MTD	1.83 (4.6%)	22
11B (EEG)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55
12 (ET)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55

研究設計

此四部分研究將評估單一劑量之化合物9之效應。該研究之第一部分係健康成年志願者中之雙盲、安慰劑對照單一遞增劑量(SAD)設計，其目標係鑑別化合物9經口溶液之最大耐受劑量(MTD)及藥物動力學(PK)特徵。在安全性審查委員會(SRC)已審查安全性及PK數據且同意安全地增加劑量後，僅將進行遞增至下一劑量。除非SRC同意基於已完成之安全性審查使個體及/或同類群組解盲，否則SRC將不接受任何解盲PK數據。

該研究之第二部分將評估食物效應，其係藉由在最初測試此劑量之同一同類群組中在消耗標準膳食後觀察最佳逼近50% MTD之單一劑量之PK特徵來實施；可出於安全性原因調整此劑量值。

在該研究之第三部分中，將在兩個禁食個體同類群組中使用腦波圖(EEG)及CNS效應之其他測試指標來評估化合物9對中樞神經系統(CNS)之藥效學效應。在一個EEG同類群組中，個體將接受MTD或安慰劑，然後返回診療所以交叉方式接受另一治療。第二EEG同類群組將接受最佳逼近50% MTD之劑量或安慰劑，且然後返回診療所以交叉方式接受另一治療。兩個EEG同類群組之交叉時段將間隔約一週。

在已鑑別單一劑量MTD後，該研究之第四部分將在一個原本健康之患有自發性震顫之6個體同類群組中以開放標籤方式評估單一劑量之化合物9之安全性、耐受性及藥物動力學。個體將在投藥之前進食標準診療所早餐。將繼續入選至此同類群組中直至已對6個個體投藥。

SAD及EEG同類群組將由8個隨機分配至活性或安慰劑治療之個體組成。將對第一SAD同類群組採用警訊投藥，其中使1個個體隨機化以在第一天接受化合物9且使另一個體接受安慰劑。約24小時後向第一同類群組

中之其他6個個體投藥。食物效應同類群組將包含至多6個個體，其皆將接受活性治療。將對第一同類群組採用警訊投藥，其中使1個個體隨機化以在第一天接受化合物9且使另一個體接受安慰劑。約24小時後向第一同類群組中之其他6個個體投藥。將以約每週間隔向每一同類群組投藥以允許有足夠時間收集及審查安全性及PK數據。自發性震顫同類群組將包含6個經分配以開放標籤方式接受逼近SAD MTD之劑量之個體。

表2 計劃投藥方案(安全性審查委員會可能進行之調整)

活性劑量：	劑量1	劑量2	劑量3	劑量4	劑量5	劑量6	劑量7	劑量8	劑量9	劑量 「50 」	MTD
部分1											
同類群組1	6A 2P										
同類群組2		6A 2P									
同類群組3			6A 2P								
同類群組4				6A 2P							
同類群組5					6A 2P						
同類群組6						6A 2P					
同類群組7							6A 2P				
同類群組8								6A 2P			
同類群組									6A		

									2P		
部分2											
同類群組 食物										6A	
部分3											
同類群組 EEG-A											4A:4P X 4P:4A
同類群組 EEG-B										4A:4P X 4P:4A	
部分4											
同類群組 自發性震顫											6A

注釋：

P = 服用安慰劑之個體；A = 經化合物9活性治療之個體

劑量「50」 = 最佳逼近50% MTD之劑量

同類群組食物 = 先前同類群組中先前接受劑量「50」（或最接近劑量)之6個個體

同類群組食物、EEG-A、EEG-B及自發性震顫可同時實施。

程序

單一遞增劑量(SAD)及MTD之確定

在每一SAD同類群組中，以盲化方式隨機分配個體以接受化合物9 (6個個體)或安慰劑(2個個體)。同類群組1將接受劑量1，同類群組2將接受劑量2等。除食物同類群組外，在禁食狀態(在先前12小時內不進食僅進水)下投與研究藥物且在投藥後約4至5小時開始投與標準I期日常飲食。在

將警訊投藥方案用於第一同類群組(在第一天向2個個體投與盲化研究藥物，一者接收化合物9且另一者接受安慰劑，然後約24小時後向同類群組中之其餘個體投與研究藥物)後，約間隔一週在同一天向每一同類群組中之所有個體投與研究藥物以允許SRC有時間審查安全性、耐受性及藥物動力學數據(除非遵循正式解盲程序，否則SRC將不接受解盲PK數據)，其將確定是否可接受投藥方案按計劃繼續。在每次訪視時對此研究部分實施之評估之詳細綜述提供於各事件時間表(表6)中。

食物效應

在已鑑別MTD後，測定食物對化合物9之藥物動力學、安全性及耐受性之效應，其係藉由使個體消耗標準I期日常膳食、然後在SAD中消耗最佳逼近50%之化合物9 MTD之劑量的化合物9來實施。在該研究之SAD部分中接受此劑量之化合物9經口溶液之活性治療之相同6個個體將在進食狀態下接受相同劑量。已接受此劑量安慰劑之個體將不包括在食物效應同類群組中。參見各事件時間表(表6)。

藥效學(EEG及精神運動測試)

化合物9經口溶液MTD之藥效學(PD)效應將經由EEG、眼動追蹤、情緒、精神運動測試及主觀藥物效應來評估。參與該研究EEG部分之個體之投藥時間表將以下文所述之方式確定。在已確定化合物9經口溶液MTD後，立即以盲化方式隨機分配最後兩個個體同類群組以接受治療，如表2中所顯示(同類群組EEG-A及EEG-B，每一同類群組中有8個個體)。將同類群組EEG-A中之個體隨機化至來自SAD之最佳逼近50% MTD之劑量或安慰劑且然後在一週清除後與另一治療交叉。將同類群組EEG-B中之個體隨機化至MTD或安慰劑且然後在一週清除後與另一治療交叉。此研究部

分中之個體將具有在開始投藥後持續約24小時收集之連續EEG；亦將實施標準化眼動追蹤及精神運動測試(表8)。

自發性震顫

在6個原本健康之患有自發性震顫之個體中評估化合物9之安全性、耐受性及藥物動力學。以開放標籤方式分配所有6個個體以接受逼近SAD MTD之劑量(表9)。此同類群組中之個體將實施臨床醫師評級之TETRAS (表現子量表)及基於加速計之運動病量測(Great Lakes NeuroTechnologies, Valley View, OH)以產生探究性震顫幅度數據，其將用於通知自發性震顫之可能2期研究之設計。在進食標準早餐後向自發性震顫同類群組中之個體投藥。

結果

對於該研究SAD部分之所有安全性分析，合併所有同類群組之安慰劑劑量組。使用指定用於臨床研究報告中之MedDRA™版本來編碼AE。藉由系統器官分類(SOC)、優先項、劑量組及同類群組來展示AE之總發生率。AE之發生率亦將藉由最大嚴重程度及與研究藥物之關係來呈現。若適用，使用描述性統計根據劑量組及同類群組來匯總生命徵象、臨床實驗室量測、ECG及C-SSRS之數據。

用n、平均值、標準偏差、中值、最小值及最大值來匯總連續終點。另外，計算在每一時間點下自基線值之變化且使用相同概括統計量來匯總。若適用，超出範圍之安全性終點可歸類為低或高。對於所有類別終點，匯總將包括計數及百分比。衍生之PK參數將包括血漿濃度曲線下面積(AUC_{0-inf})、分佈半衰期及終末半衰期(t_{1/2})、最大濃度(C_{max})、達到最大濃度之時間(T_{max})及清除率(CL)以及尿排泄。PK參數將使用適當描

述性統計來匯總。達到最大濃度之時間(T_{max})將使用n、平均值、標準偏差、中值、最小值及最大值來匯總。所有其他PK參數將使用n、幾何平均值、變異係數、中值、最小值及最大值來匯總。

使用ANCOVA模型使用PK參數(AUC及C_{max})之對數作為因變數及劑量之對數作為自變數來分析劑量比例。針對AUC及C_{max}二者估計點估計值及相應CI。對於食物效應分析，使用配對t-測試比較在不同食物條件下對數轉變之AUC及C_{max}。可根據生物分析統計學分析計劃來實施其他統計學測試。

EEG終點之藥效學分析及其與精神運動測試及眼動追蹤量測之關係將闡述於單獨分析計劃中。另外，將利用鎮靜、情緒、EEG及精神運動數據實施PK/PD探究性分析。將使用與上文針對安全性變數所述相同之描述性統計來匯總SSS、MOAA/S、BL-VAS及DEQ-5值之次要終點。

個體

將至多94個個體招募至該研究中，此端視所研究同類群組之數量而定；此包括88個健康個體及6個原本健康之患有自發性震顫之個體。僅在研究藥物投藥之前個體戒斷/被戒斷時替代個體。尤其應注意，患有自發性震顫之個體可能在入院後根據TETRAS無資格且在投藥之前自該研究戒斷。該等個體將被替代以確保此同類群組中有6個投藥個體。若個體在第二劑量計劃之前在食物同類群組或在EEG或自發性震顫同類群組中之一者中戒斷/被戒斷，則其將不被替代。

可考慮其他同類群組以提供劑量重複或慢於該研究之SAD部分中所計劃之劑量遞增。根據由獨立統計學家製備之隨機化時間表，將參與該研究之雙盲、隨機化部分之個體隨機分配至安慰劑或使用化合物9經口溶液

之活性治療。在已確定MTD後，食物同類群組個體將立即以開放標籤方式接受最佳逼近50% MTD之劑量之研究藥物。EEG同類群組個體首先將以1:1雙盲方式接受化合物9 (MTD或最佳逼近50% MTD之劑量)或安慰劑且返回該研究之交叉部分以接受該同類群組之另一治療。以開放標籤方式分配自發性震顫同類群組個體以接受逼近SAD MTD之劑量。

化合物9投藥方案

每一SAD同類群組中之個體將接受單一劑量之研究藥物，即化合物9經口溶液(6個個體)或安慰劑(2個個體)。該研究SAD部分之建議劑量遞增方案呈現於表3中。在食物同類群組中，6個接受最佳逼近50% MTD之劑量之個體將在攝取標準膳食後第二次接受此劑量。在該研究之EEG部分中，使用兩個投藥時段各自測試兩個8個體同類群組。

一個EEG同類群組將接受MTD；另一EEG同類群組將接受最佳逼近50% MTD之劑量。在每一EEG同類群組之第一投藥時段期間，個體將接受單一劑量之化合物9或匹配安慰劑(4個個體/活性及安慰劑治療)。該等個體將在約一週清除時段後返回，以交叉方式接受其同類群組內之MTD或安慰劑(同類群組EEG-A)或最佳逼近50% MTD之劑量或安慰劑(同類群組EEG-B)。在第一或第二投藥時段期間在兩個EEG同類群組中之每一者中，所有8個個體將接受活性治療。根據藥師可獲得之隨機化時間表投與適當劑量之化合物9經口溶液或安慰劑。可由安全性審查委員會修改劑量遞增模式。

自發性震顫同類群組中之個體將以開放標籤方式以逼近SAD MTD之劑量之化合物9經口溶液接受單一劑量之研究藥物。

劑量將製備成約40 mL經口溶液以一次性吞嚥，然後使用約200 mL

水來沖洗投藥瓶。對於所有評估，吞嚥約40 mL經口溶液之起始時間為時間0。當服用研究藥劑時，自發性震顫同類群組中之個體可獲得診療所工作人員之幫助。在消耗標準診療所早餐後向此同類群組中之個體投藥。

表3. 該研究SAD部分之建議劑量遞增時間表

同類群組	來自先前同類群組之最小建議遞增	調配物(I)最大計劃劑量 (mg)	HPβCD劑量g (wt%)	實際投與劑量
1	N/A	0.25	0.113 (0.28%)	0.25
2	3×	0.75	0.343 (0.86%)	0.75
3	3×	2'	0.910 (2.3%)	2
4	3×	6	0.460 (1.1%)	5.5
5	2×	12	0.910 (2.3%)	11
6	2×	14	1.83 (4.6%)	22
7	2×	48	3.66 (9.1%)	44
8	2×	96	7.31 (18.3%)	66
9	N/A	N/A	4.19 (10.47%)	55
10 (食物)	N/A	50%之MTD	1.83 (4.6%)	22
11A (EEG)	N/A	50%之MTD	1.83 (4.6%)	22
11B (EEG)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55
12 (ET)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55

'為方便遞增輪流之劑量

劑量遞增及停止規則(SAD同類群組)

- 嚴重不良事件：若同類群組中之任一個體具有SRC確定與化合物9相關之嚴重不良事件(SAE)，則SRC可停止該研究之SAD期或可容許以低

於該事件發生時之化合物9劑量繼續投藥，此端視事件之性質而定。

- 重度不良事件：若同類群組中之三個或更多個活性治療個體具有安全性委員會確定與化合物9相關之重度不良事件，則安全性委員會可停止該研究之SAD期或可容許以相同或較低之化合物9劑量繼續投藥，此端視事件之性質及事件發生時之劑量而定。

- **MOAA/S評分**：若在正常清醒時間期間($\geq 08:00h$ 至 $\leq 22:00h$)之任一時間點，同類群組內之至少一個化合物9暴露個體之MOAA/S評分為2或更小(≤ 2)且此評分經確認，即重複評估相同或更低，或若在正常清醒時間期間($\geq 08:00h$ 至 $\leq 22:00h$)之任一時間點，兩個或更多個(≥ 2)化合物9暴露個體之經確認MOAA/S評分為3或更小(≤ 3)且此評分經確認，即重複評估相同或更低，則將不進行劑量遞增至下一計劃劑量。可藉由投用較低劑量之化合物9或藉由重複該等事件發生時之劑量來容許額外投藥，此端視鎮靜之程度及持續時間以及鎮靜發生時之劑量而定。僅在確認評分等於或低於第一評估且同一時間點之SSS評分一致時，安全性審查委員會將MOAA/S評分視為有資格用於停止準則。

- 在同類群組內之至少兩個(2)暴露於化合物9經口溶液之個體中出現以下發現中之任一者，若至少兩個個體報告相同發現，則SRC可不允許劑量遞增。然而，若每一個體報告不同發現，則SRC可允許以低於計劃之增量進行劑量遞增。在所有情況下，SRC可允許劑量重複或劑量減小：

- 仰臥位收縮壓自劑量前增加60 mmHg且持續至少5分鐘，或仰臥位收縮壓自劑量前減小30 mmHg且持續至少5分鐘，或 ≤ 70 mmHg或 ≥ 200 mmHg之仰臥位收縮壓持續至少5分鐘；

- 仰臥位舒張壓自劑量前增加40 mmHg且持續至少5分鐘，或仰臥位

舒張壓自劑量前減小30 mmHg且持續至少5分鐘，或 ≤ 40 mmHg或 ≥ 110 mmHg之仰臥位舒張壓持續至少5分鐘；

- 仰臥位心率自劑量前增加50 bpm且持續至少5分鐘，或仰臥位心率自劑量前減小30 bpm且持續至少5分鐘，或 ≤ 45 bpm或 ≥ 170 bpm之仰臥位心率持續至少5分鐘；

- QTc延長定義為QTcF增加 ≥ 60 msec且持續至少10分鐘或QTcF > 500 msec且持續至少30分鐘；

- 丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST)持續增加至 $> 3 \times$ 正常值上限(ULN)，必須在48小時內確認升高 $> 3 \times$ ULN；

- 總膽紅素增加至 $> 2 \times$ ULN，其在48小時內在重複測試時經確認；

- ALT或AST $> 2 \times$ ULN，同時總膽紅素 $> 1.5 \times$ ULN，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 血清肌酸酐 $> 1.5 \times$ ULN，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 白血球計數 $< 2.5 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 嗜中性球計數 $< 1.0 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 血小板計數 $< 100 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認。

- AUC及Cmax：基於先前同類群組之血漿濃度資訊，若預期下一同類群組 $> 50\%$ 之Cmax超過400 ng/mL (基於雌性大鼠中之最低NOAEL第14天Cmax估計之人類Cmax)，則SRC將考慮調整下一同類群組之劑量(劑量減小、劑量重複或減小劑量遞增)。另外，SRC將不允許劑量遞增至超出經預測以產生大於毒物學研究中之最低NOAEL暴露之AUC (雄性大鼠14天毒物學，AUC 5,050 ng.h/mL)的劑量。

食物-效應同類群組劑量之確定

SRC將基於在SAD期內已耐受之劑量來選擇食物效應同類群組之劑量；最佳逼近50% MTD之劑量將用於該研究之食物部分。

藥效學(PD)/EEG同類群組劑量之確定

在該研究之EEG期期間測試兩個同類群組：一個同類群組將接受最大耐受劑量(MTD)或安慰劑(EEG-A)；另一同類群組將接受最佳逼近50% MTD之劑量或安慰劑(EEG-B)。每一同類群組將在約一週內返回以與該同類群組內之另一治療交叉。

自發性震顫同類群組劑量之確定

自發性震顫同類群組中之個體將以最佳逼近SAD MTD之劑量之化合物9經口溶液接受單一劑量之研究藥物。

調整或停止劑量之藥物動力學準則

在該研究之SAD部分期間，贊助商PK領導將審查每一劑量之劑量後第一個24小時之血漿PK數據，以確定結果是否指示自與增加的劑量成比例之先前劑量線性增加及是否存在腔室症候群或臨限值效應之任何指示。贊助商PK領導隨後將向贊助商研究醫師提供關於總體PK結果之反饋，且SRC將進行相應論述。除非SRC同意基於已完成之同類群組之安全性審查使個體及/或該同類群組解盲，否則SRC將不接受任何解盲PK數據。

SRC將不允許劑量遞增超出經預測以產生大於毒物學研究中之最低NOAEL暴露之AUC (雄性大鼠14天毒物學，AUC 5,050 ng.h/mL)的劑量。基於先前同類群組之血漿濃度資訊，若預期下一同類群組>50%之C_{max}超過400 ng/mL (基於雌性大鼠中之最低NOAEL第14天C_{max}估計之人類C_{max})，則SRC將考慮調整下一同類群組之劑量(劑量減小、劑量重複或減小劑量遞增)。

納入準則

- 在實施任何研究特異性程序之前簽署知情同意書；
- 不使用尼古丁或煙草，在篩選時年齡 ≥ 18 歲至 ≤ 55 歲之健康可行動男性及女性個體，且無如本研究者所確定之臨床上相關之醫學病症史或證據，若存在合格性問題則將諮詢醫師。
- 在篩選訪視時，體重 ≥ 60 kg及身體質量指數(BMI) ≥ 18.0 且 ≤ 30.0 kg/m²。
- 身體及神經檢查、臨床實驗室值(允許一次重複測試)、生命徵象(根據本研究者之正常範圍，允許一次重複)及心電圖(ECG)在臨床上為本研究者及贊助商可接受。
- 男性個體必須同意在研究的同時及在接受研究藥物之劑量後持續13週實踐可接受之有效節育方法。有效節育方法包括性節欲；輸精管切除術；或含有殺精劑之保險套(男性)與女性伴侶方法(例如激素節育或宮內節育器)之組合。女性個體必須不具分娩能力，例如絕經後(距末次月經至少12個月)或手術絕育(輸卵管結紮、雙側卵巢切除術或子宮切除術)。
- 男性必須願意在研究的同時至在接受研究藥物之劑量後13週戒絕精子捐贈。自發性震顫同類群組之修正(除如指示之修正之處外必須符合上述準則)
- 診斷原本健康、且明顯存在上肢症狀之個體之自發性震顫，如藉由在入院訪視時TETRAS上肢總評分 ≥ 8 所確認；
- 在篩選之前震顫存在達至少三年，如治療神經學家所確認；
- 年齡 ≥ 18 歲至 ≤ 75 歲之男性或女性；
- 身體及神經檢查、臨床實驗室值、生命徵象(根據本研究者之正常

範圍)及心電圖(ECG)為臨床上可接受的。

排除準則

- 在篩選及入院訪視時血液學、臨床化學或尿分析之臨床上顯著異常之值。本研究認為臨床上不顯著之異常為可接受的。

- 在兩年內具有自殺行為史或在篩選或第-1天訪視時對C-SSRS上之問題3、4或5已回答是(YES)或本研究認為當前具有自殺風險之個體。

- 在篩選或入院訪視時臨床上顯著異常之體檢或12導程心電圖(ECG)。注意：QTc(F)間隔在男性中 > 450 msec或在女性中 > 470 msec將為自研究排除之基礎。若所獲得之初始值超過所指定限值，則可出於確認目的重複ECG。

- 肝、腎、心血管、肺、胃腸、血液、免疫、眼科、代謝或腫瘤疾病之顯著病史及/或存在。

- 精神病學或神經疾病或病況(包括但不限於癲癇、具有臨床上顯著之後遺症之閉合性頭部創傷、部分發作性癲癇發作、飲食病症等)之病史或存在；自發性震顫之診斷並不排除自發性震顫同類群組中之個體。

- 酒精及藥物使用/濫用：

- 若該研究SAD、食物及EEG部分中之個體具有最新(在先前6個月內)酒精或藥物誤用史(如本研究者所判斷)或在篩選之前最後3個月期間已消耗 > 2 杯酒精飲品/天(1杯約等效於：啤酒[284 mL]、葡萄酒[125 mL/4盎司]或蒸餾酒[25 mL/1盎司])，則排除該等個體。根據本研究者之決定，每天消耗3杯酒精飲料但每週少於14杯之個體可入選。在篩選或入院訪視時酒精或管製藥品之陽性篩選將取消個體參與研究之資格。

- 若自發性震顫同類群組中之個體存在最新(在先前6個月內)酒精或

藥物誤用史(如本研究者所判斷)，則排除該等個體；未指定此同類群組之酒精消耗之量，此乃因應理解個體可用酒精自我醫療。在篩選或入院訪視時酒精或管製藥品之陽性結果將取消個體參與研究之資格。

- 煙草使用：

- 若該研究SAD、食物及EEG部分中之個體當前使用或在篩選之前已規律地使用煙草或含煙草產品(香煙、煙鬥等)達至少一個月或在篩選或入院訪視時陽性尿可丁寧(cotinine)篩選(>400 ng/mL)，則排除該等個體。

- 自發性震顫同類群組中之個體可為煙草使用者且可在篩選或入院訪視時具有陽性尿可丁寧篩選。

- 具有B型肝炎表面抗原、C型肝炎抗體或HIV抗體1及2之血清學陽性結果之病史、存在及/或當前證據之任一個體。

- 在投藥之前60天內捐贈一或多個單位之血液或急性損失等效量之血液(一個單位= 450 mL)。

- 在研究藥物投與之前30天或該研究藥物之5個半衰期(以較長者為準)期間已接受尚未接受管理機構批准之研究藥物或裝置之治療的任一個體。

- 藥劑：

- 若在投與研究藥物之前14天內該研究SAD、食物及EEG部分中之個體使用或已使用任何處方或非處方藥劑、中藥、維生素或礦物質補充料，則排除該等個體。將允許至多3 g/天之乙醯胺酚。

- 在篩選時段期間除非經贊助商研究醫師批准，否則自發性震顫同類群組中之個體在研究藥物投與之前至少48小時或最少5個半衰期(以較長

者為準)必須停止使用任何藥劑且其可在研究藥物投與後小於48小時不服用藥劑。當研究醫師開處藥劑時將允許至多3 g/天之乙醯胺酚，同時使個體禁足於單位。

◦ 使用已知影響藥物代謝之藥劑：在14天或5個半衰期(以較長者為準)內使用任何已知的CYP450抑制劑及/或誘導物或在接受第一劑量之研究藥物之前30天內消耗葡萄柚汁、葡萄柚、塞爾維亞橙(Seville orange)或貫葉連翹(St John's Wort)或含有該等之產品。

- 消耗過量咖啡因之任一個體，過量咖啡因定義為在入院之前30天內每天6份以上(1份約等效於120 mg咖啡因)之咖啡、茶、可樂或其他含咖啡因之飲料。

- 先前暴露於研究藥物或已知對化合物9或其任一賦形劑(包括其主要賦形劑HPBCD)過敏之任一個體。

- 研究現場人員或其直系親屬(配偶、父母、孩子或同胞，無論係血緣的或依法收養的)。

- 不願或無法遵守研究程序之任一個體。

治療

根據由獨立統計學家製備之隨機化時間表，將參與該研究之雙盲、隨機化部分之個體隨機分配至安慰劑或使用化合物9經口溶液之活性治療。在已確定MTD後，食物同類群組個體將立即以開放標籤方式接受最佳逼近50% MTD之劑量之研究藥物。EEG同類群組個體首先將以1:1雙盲方式接受化合物9 (MTD或最佳逼近50% MTD之劑量)或安慰劑且返回該研究之交叉部分以接受該同類群組之另一治療。每一SAD同類群組中之個體將接受單一劑量之研究藥物，即化合物9經口溶液(6個個體)或安慰劑(2

個個體)。

在食物同類群組中，6個接受最佳逼近50% MTD之劑量之個體將在攝取標準膳食後第二次接受此劑量。

在該研究之EEG部分中，使用兩個投藥時段各自測試兩個8個體同類群組。一個EEG同類群組將接受MTD；另一EEG同類群組將接受最佳逼近50% MTD之劑量。

在每一EEG同類群組之第一投藥時段期間，個體將接受單一劑量之化合物9或匹配安慰劑(4個個體/活性及安慰劑治療)。該等個體將在約一週清除時段後返回，以交叉方式接受其同類群組內之MTD或安慰劑(同類群組EEG-A)或最佳逼近50% MTD之劑量或安慰劑(同類群組EEG-B)。在第一或第二投藥時段期間在兩個EEG同類群組中之每一者中，所有8個個體將接受活性治療。

在自發性震顫同類群組中，6個個體將以最佳逼近SAD MTD之劑量接受單一劑量之化合物9經口溶液。在標準診療所早餐後向個體投藥。應注意，患有自發性震顫之個體可能在入院後根據TETRAS無資格且在投藥之前自該研究戒斷。該等個體將被替代以確保此同類群組中有6個投藥個體。

根據藥師可獲得之隨機化時間表投與適當劑量之化合物9經口溶液或安慰劑。可由安全性審查委員會修改劑量遞增模式。

程序/措施

SAD同類群組將由在投藥前至多28天及投藥後14天時段內之至多6次訪視組成。

食物效應同類群組將由在投藥前至多28天及首次投藥後21天時段內

之9次訪視組成。向此同類群組重複投與最佳逼近50% MTD之劑量。

EEG同類群組將由在投藥前至多28天及首次投藥後21天時段內之9次訪視組成。

自發性震顫同類群組將由在投藥前至多28天及約14天投藥後時段內之至多5次訪視組成。

在該研究之每一時期期間，個體將在預期投藥時間之前約24小時入住單位。在該研究之SAD部分期間，個體將在每一劑量後禁足於單位達約72小時。對於該研究之食物效應部分，個體將在投藥後禁足於單位達約48小時；若預測藥物之血漿濃度將低於在投藥後早於48小時之量化量，則個體可快速解禁。在該研究之EEG部分期間，個體將禁足於單位達約36小時或直至藥物之血漿濃度經預測低於量化量。自發性震顫同類群組中之個體在投藥後禁足於單位達24小時。

個體皆不可離開單位直至本研究者確信其無可與研究藥物相關之持續不良事件。

在整個研究中，依據所有同類群組之事件時間表，由有經驗的I期人員進行體檢、生命徵象、實驗室評估及觀察。將使用史丹福嗜睡量表(Stanford Sleepiness Scale, SSS)及經修改警醒/鎮靜觀察者評估量表(MOAA/S)來評估鎮靜效應。Bond-Lader VAS將評估自陳情緒之不同態樣；藥物效應問卷(DEQ-5)將評估個體是否「喜歡」藥物及/或感覺到「亢奮」。將在EEG同類群組期間進行精神運動測試以評估諸如注意力、工作記憶、次級情節記憶、執行功能及動作技能等多領域中之認知功能。將減少的成套認知測試應用於SAD同類群組中之個體。

僅在EEG期中，在投藥之前兩小時，使用至少24條導線組連續記錄

並在投藥後保持原位約36小時。在36小時期間如下實施5分鐘放鬆期：V2及V5：在投藥之前-20分鐘至-15分鐘；投藥後60分鐘(+1小時)至65分鐘；120分鐘(2小時)至125分鐘；420分鐘(7小時)至425分鐘；1,380分鐘至1,385分鐘(23小時)。可基於T_{max}或在該研究之SAD部分期間所觀察到之其他發現來添加放鬆期或調整放鬆期之時間。

僅評估EEG同類群組之眼動追蹤。

SAD同類群組之劑量調整準則

建立包含主要研究者、贊助商研究醫師及CRO藥物安全性醫師之安全性審查委員會(SRC)。可使用與SRC章程一致之被任命者。可選參加者可視需要參與。SRC之角色及職責將闡述於在投與第一劑量之研究藥物之前同意且簽署之SRC章程中。SRC之角色係評估每一劑量值所收集到之安全性、耐受性及藥物動力學資訊，且決定下一同類群組應該：

- 進行至下一計劃劑量值；
- 進行至低於下一計劃劑量值之劑量；或
- 重複先前劑量值。

另外，SRC可出於安全性原因在任一時間停止研究且使用預定停止規則決定達到MTD之時間。委員會可能比較保守而駁回該等停止準則，亦即下一劑量低於計劃劑量，但不可規定下一劑量應高於計劃劑量。除非SRC同意基於已完成之安全性審查使個體及/或同類群組解盲，否則SRC將不接受任何解盲PK數據。

SAD同類群組之劑量遞增及停止規則

● 嚴重不良事件：若同類群組中之任一個體具有SRC確定與化合物9相關之嚴重不良事件(SAE)，則SRC可停止該研究之SAD期或可容許以低

於該事件發生時之化合物9劑量繼續投藥，此端視事件之性質而定。

- 重度不良事件：若同類群組中之三個或更多個活性治療個體具有安全性委員會確定與化合物9相關之重度不良事件，則安全性委員會可停止該研究之SAD期或可容許以相同或較低之化合物9劑量繼續投藥，此端視事件之性質及事件發生時之劑量而定。

- **MOAA/S評分**：若在正常清醒時間期間($\geq 08:00h$ 至 $\leq 22:00h$)之任一時間點，同類群組內之至少一個化合物9暴露個體之MOAA/S評分為2或更小(≤ 2)且此評分經確認，即重複評估相同或更低，或若在正常清醒時間期間($\geq 08:00h$ 至 $\leq 22:00h$)之任一時間點兩個或更多個(≥ 2)化合物9暴露個體之經確認MOAA/S評分為3或更小(≤ 3)且此評分經確認，即重複評估相同或更低，則將不進行劑量遞增至下一計劃劑量。可藉由投用較低劑量之化合物9或藉由重複該等事件發生時之劑量來容許額外投藥，此端視鎮靜之程度及持續時間以及鎮靜發生時之劑量而定。僅在確認評分等於或低於第一評估且同一時間點之SSS評分一致時，安全性審查委員會將MOAA/S評分視為有資格用於停止準則。

- 在同類群組內之至少兩個(2)暴露於化合物9經口溶液之個體中出現以下發現中之任一者，若至少兩個個體報告相同發現，則SRC可不允許劑量遞增。然而，若每一個體報告不同發現，則SRC可允許以低於計劃之劑量進行劑量遞增。在所有情況下，SRC可允許劑量重複或劑量減小：

- 仰臥位收縮壓自劑量前增加60 mmHg且持續至少5分鐘，或仰臥位收縮壓自劑量前減小30 mmHg且持續至少5分鐘，或 ≤ 70 mmHg或 ≥ 200 mmHg之仰臥位收縮壓持續至少5分鐘；

- 仰臥位舒張壓自劑量前增加40 mmHg且持續至少5分鐘，或仰臥位

舒張壓自劑量前減小30 mmHg且持續至少5分鐘，或 ≤ 40 mmHg或 ≥ 110 mmHg之仰臥位舒張壓持續至少5分鐘；

- 仰臥位心率自劑量前增加50 bpm且持續至少5分鐘，或仰臥位心率自劑量前減小30 bpm且持續至少5分鐘，或 ≤ 45 bpm或 ≥ 170 bpm之仰臥位心率持續至少5分鐘；

- QTc延長定義為QTcF增加 ≥ 60 msec且持續至少10分鐘或QTcF > 500 msec且持續至少30分鐘；

- 丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST)持續增加至 $> 3 \times$ 正常值上限(ULN)，必須在48小時內確認升高 $> 3 \times$ ULN；

- 總膽紅素增加至 $> 2 \times$ ULN，其在48小時內在重複測試時經確認；

- ALT或AST $> 2 \times$ ULN，同時總膽紅素 $> 1.5 \times$ ULN，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 血清肌酸酐 $> 1.5 \times$ ULN，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 白血球計數 $< 2.5 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 嗜中性球計數 $< 1.0 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 血小板計數 $< 100 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認。

- AUC及C_{max}：基於先前同類群組之血漿濃度資訊，若預期下一同類群組 $> 50\%$ 之C_{max}超過400 ng/mL（基於雌性大鼠中之最低NOAEL第14天C_{max}估計之人類C_{max}），則SRC將考慮調整下一同類群組之劑量（劑量減小、劑量重複或減小劑量遞增）。另外，SRC將不允許劑量遞增至超出經預測以產生大於毒物學研究中之最低NOAEL暴露之AUC（雄性大鼠14天毒物學，AUC 5,050 ng.h/mL）的劑量。

藥物動力學評估

採集及處理藥物動力學血樣用於分析化合物9之濃度。亦可分析所選樣本之化合物9代謝物之濃度；

亦將測試尿樣之化合物9之濃度。

血樣收集

根據表4中所指定用於SAD、食物及自發性震顫同類群組之取樣收集時間及表5中所指定用於EEG同類群組之取樣收集時間來收集血漿樣本用於PK分析。研究藥物投與之起始時間為時間0且所有投藥後取樣時間係相對於此時間。本研究者或被任命者將安排使血漿樣本定向運輸用於生物分析。

亦可分析所選樣本之化合物9代謝物之濃度。

若臨床上指示且根據本研究者之決定(例如針對不尋常或重度AE)，可在任一時間收集另一PK樣本。用具有至少研究編號、個體編號及標稱樣本時間之獨特標識符標記每一樣本。在病例報告表單或等效物上記錄採集血樣之日期及實際時間。

尿樣收集

僅在SAD期期間，在以下時間段內收集及合併所有自解尿：劑量前；0-4小時；4-8小時；8-12小時；12-24小時；24-36小時；36-48小時。自每一合併樣本獲得樣本且處理用於分析化合物9濃度。可針對化合物9代謝物濃度來收集樣本。劑量前尿樣係在即將投藥前收集。劑量後收集時段係相對於投藥而言。在該研究之食物、EEG及自發性震顫期期間若計劃時間點在每天 $\geq 22.00\text{h}$ 與 $\leq 08.00\text{h}$ 之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在此時間點實施評估。

尿樣之儲存及裝運及藥物動力學

血漿及尿樣應保持冷凍於約-70℃至-80℃下直至分析。其應定向封裝以避免在搬運期間破裂且使用足夠乾冰來預防解凍達至少72小時。必須完成試樣鑑別表單或等效物且與每一組樣本一起發送至實驗室。臨床現場將安排使血漿及尿樣定向運輸用於如PK說明書中所詳述之生物分析。

樣本分析

在Agilux Laboratories, Worcester, MA利用經驗證之LC-MS/MS方法來實施血漿樣本之生物分析以確定化合物9含量。尿生物分析之方法正在研發中且將在隨後時間由Agilux使用所儲存之樣本實施。

下文列示將在適當時間點進行之實驗室測試：

- 血液學：嗜鹼性球分類計數、嗜酸性球分類計數、淋巴球分類計數、單核球分類計數、嗜中性球分類計數、網狀紅血球、血紅素、血容比、血小板、紅血球計數、白血球計數。
- 腎生物化學法：葡萄糖、鈣、磷、血尿素氮、肌酸酐、鈉、鉀、氯、碳酸氫鹽。
- 肝生物化學法：白蛋白、ALT、AST、總膽紅素、直接膽紅素、間接膽紅素、鹼性磷酸酶、總蛋白質、乳酸去氫酶、GGT。
- 其他：甘油三酯、活化部分凝血活素時間(APTT)、凝血酶原時間、INR、HBsAG、抗HCV抗體、HIV-1及HIV-2抗體。
- 尿分析：蛋白質、葡萄糖、pH、血液、白血球；尿膽素原；膽紅素、酮、亞硝酸鹽。
- 其他：將在篩選期間測試FSH及血清妊娠測試。

味道評估

在每一劑量後約一小時，將要求個體完成100 mm視覺類比量表，其

中0係「曾經吞嚥之味道最差之液體I」且100係「曾經吞嚥之味道最好之液體I」。將要求個體闡述藥劑之味道(使用諸如「苦」或「甜」等詞語)。味道評估量表提供於附錄11中。

12導程心電圖(ECG)

在下文所指定之時間實施仰臥位12導程ECG且記錄標準間隔以及任何異常。在SAD V1 (篩選及第-1天[入院])、SAD V5、食物V1及V8、EEG V1及EEG V8評估12導程ECG。所有時間點係相對於投藥時間而言。在該研究之食物及EEG期期間若ECG計劃時間點在每天 $\geq 22.00h$ 與 $\leq 08.00h$ 之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在该時間點實施評估。

SAD同類群組：V1 入院；劑量後1小時、2小時、4小時、8小時、12小時、24小時、36小時、48小時及72小時。

食物同類群組：V1 入院；V5 劑量前及劑量後1小時、2小時、4小時、8小時、12小時、24小時、36小時；V7 48小時及72小時。

EEG同類群組：V2至V7 - 劑量前；劑量後投藥後1小時、2小時、4小時、8小時、12小時、24小時、36小時、48小時及72小時。

自發性震顫同類群組：V1 (篩選及第-1天[入院])；V2 - 劑量前；劑量後4小時、8小時、24小時；V3 - 投藥後48h；V4。

脈搏血氧監測

在所有同類群組中在相同時間點下將連續脈搏血氧監測記錄為生命徵象，其係在投藥之前30分鐘開始且持續劑量後第一個24h。亦在V1 (篩選)時獲取脈搏血氧監測讀數。連續脈搏血氧監測在嗜睡時間期間並不取消且將繼續在所有排定的時間點收集。

連續ECG (cECG)

連續ECG監測將在劑量前約1小時直至離開當天之最後評估時間點實施；個體將具有連續ECG監測(遙測術)以檢測任何心節律異常。任何該臨床上顯著之

哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(Columbia - Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS)

將在入院訪視(生活史及過去24個月)期間完成「基線/篩選」 C-SSRS表單。將在所有隨後排定的時間點完成「自從末次訪視」 C-SSRS表單，如下文所詳述。C-SSRS提供於附錄4中。

SAD同類群組：V1 (第-1天[入院])；V2 劑量前，V4 劑量後72h，及V5。

食物同類群組：V1 (對於食物同類群組，第-1天入院)；V7 劑量後72h，及V8。

EEG同類群組：V1 (第-1天[入院])；V4 劑量後72h，V5 (交叉)劑量前，V7 劑量後72h，及V8。

自發性震顫同類群組：基線/篩選測試：V1 (第-1天[入院])；自從末次訪視測試：

V2 劑量後24h；V3 劑量後48h；V4。

史丹福嗜睡量表(SSS)

SSS將在下文針對每一同類群組顯示之時間點投與。所有時間點係相對於投藥時間而言。在該研究之食物及EEG期期間若計劃時間點在每天≥ 22.00h與≤ 08.00h之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在该時間點實施評估。SSS提供於附錄5中。SSS應在MOAA/S評分之

前實施。

SAD同類群組：V2 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；

V3 - 劑量後28小時、32小時、36小時、40小時及48小時；V4 - 劑量後60小時及72小時。

食物同類群組：V5 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V6 - 劑量後28小時、32小時、36小時、40小時及48小時；V7 - 劑量後60小時及72小時。

EEG同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V3 - 劑量後36小時及48小時；V4 - 劑量後60小時及72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V6 - 劑量後36小時及48小時；V7 - 劑量後60小時及72小時。

自發性震顫同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V3 - 劑量後48小時；V4。

經修改警醒/鎮靜觀察者評估量表(MOAA/S)

MOAA/S允許探究比SSS更深之鎮靜狀態。MOAA/S將在下文針對每一同類群組顯示之時間點投與。所有時間點係相對於投藥時間而言。在該研究之食物及EEG期期間若計劃時間點在每天 $\geq 22.00h$ 與 $\leq 08.00h$ 之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在该時間點實施評

估。若觀察到MOAA/S評分為3或更小(≤ 3)，則藉由等待約10分鐘並再投與MOAA/S評估來確認該評分。記錄排定的及未排定的評估二者。

所有時間點與研究藥物之投與相關。

SAD同類群組：V2 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V3 - 劑量後28小時、32小時、36小時、40小時及48小時；V4 - 劑量後60小時及72小時。

食物同類群組：V5 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V6 - 劑量後28小時、32小時、36小時、40小時及48小時；V7 - 劑量後60小時及72小時。

EEG同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V3 - 劑量後36小時及48小時；V4 - 劑量後60小時及72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V6 - 劑量後36小時及48小時；V7 - 劑量後60小時及72小時。

自發性震顫同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V3 - 劑量後48小時；V4。

Bond-Lader VAS (情緒評級量表) (BL-VAS)

僅在EEG及自發性震顫同類群組期間使用Bond-Lader情緒評級量表來評估情緒。此為16部分自我投與問卷，其採用100 mm視覺類比量表來探究自陳情緒之不同態樣。在該研究之食物及EEG期期間若計劃時間點在

每天 $\geq 22.00\text{h}$ 與 $\leq 08.00\text{h}$ 之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在该時間點實施評估。BL-VAS提供於附錄7中。

情緒量表將在以下時間點投與：

EEG：V2 - 劑量前及劑量後2小時、12小時及24小時；V3 - 劑量後36小時及48小時；V4 - 劑量後72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後投藥後2小時、12小時及24小時；V6 - 劑量後36小時及48小時；V7 - 劑量後72小時；V8。

自發性震顫同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、12小時及24小時。

藥物效應問卷(DEQ-5)

如下投與藥物效應問卷(DEQ-5)：

1. 此刻你感覺到藥物效應了嗎？
2. 此刻你亢奮嗎？
3. 此刻你厭惡你所感覺到之任一效應嗎？
4. 此刻你喜歡你所感覺到之任一效應嗎？
5. 此刻你還想要剛吃過之藥物嗎？

將答案記錄在100 mm視覺類比量表上，且每一者之答案之極端為「根本不」及「非常」。若未感覺到藥物效應則對問題3及4記錄「不適用」選項且在投與研究藥劑之前對問題5記錄「不適用」選項。

在該研究之食物及EEG期期間若計劃時間點在每天 $\geq 22.00\text{h}$ 與 $\leq 08.00\text{h}$ 之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在该時間點實施評估。

在除食物同類群組外之所有同類群組中在以下時間點投與DEQ5：

SAD同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、12小時及24小時。

EEG同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、12小時及24小時；V3 - 劑量後36小時及48小時；

V4 - 劑量後72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後2小時、12小時及24小時；V6 - 劑量後36小時及48小時；V7 - 劑量後72。

自發性震顫同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、12小時及24小時。

DEQ-5提供於附錄8中。

精神運動測試

實施精神運動測試以評估諸如注意力、工作記憶、次級情節記憶、執行功能及動作技能等多個域中之認知功能。在該研究之食物及EEG期期間若計劃時間點在每天 $\geq 22.00h$ 與 $\leq 08.00h$ 之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在此時間點實施評估。

SAD同類群組：V2 - 劑量前及劑量後3小時、8小時及24小時。將數量減少的認知測試應用於SAD同類群組中之個體。**EEG同類群組：**V2 - 劑量前及劑量後投藥後3小時、8小時及24小時；V3 劑量後48小時；V4 - 劑量後72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後3小時、8小時及24小時；V6 - 劑量後48小時；V7 - 劑量後72小時。個體將在第-1天入院時或在第一排定時間點之前之任一時間完成實踐環節。

EEG

僅對於EEG同類群組，在投藥之前約兩小時施加具有用於連續記錄之最少24通道集之EEG且在投藥後在定位保持約36小時。在下文所列示

之時間點實施5分鐘放鬆期。在該等時期期間，要求個體閉上眼睛，放鬆且放空自我。若將放鬆期排定於與另一評估相同之時間，則優先進行放鬆期。若PK樣本為預定的，則應在即將開始放鬆期之前獲取樣本。EEG放鬆期：在V2及V5時進行5分鐘放鬆期：在投藥之前-20分鐘至-15分鐘；劑量後投藥後60分鐘(+1小時)至65分鐘；120分鐘(+2小時)至125分鐘(+2小時)；420分鐘(+7小時)至425分鐘；1,380分鐘至1,385分鐘(+23小時)。可基於Tmax或在該研究之SAD部分期間所觀察到之其他發現來添加放鬆期或調整放鬆期之時間。

眼動追蹤

僅對於EEG同類群組，將在以下時間點評估眼動追蹤。在該研究之食物及EEG期期間若計劃時間點在每天 $\geq 22.00h$ 與 $\leq 08.00h$ 之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在該時間點實施評估。

EEG同類群組：V2及V5 - 劑量前及劑量後2.5小時、7.5小時、9.5小時及23.5小時。

運動病(基於加速計)及TETRAS

對於自發性震顫同類群組，將在下文所示之時間點投與TRG自發性震顫評級評估量表(TETRAS)表現子量表(附錄12)及基於加速計之運動病評估。應注意，在訪視1 (入院)期間實施之測試之TETRAS評分將用於確定合格性且必須 ≥ 8 。在即將投藥之前在訪視2期間實施之測試即使任一結果 < 8 仍將取消個體之資格。

投藥應在完成第三劑量前TETRAS後儘可能快地進行。

自發性震顫同類群組運動病及TETRAS測試：V1 - 入院(確定合格性)；

V2- 劑量前- 三次測試間隔至少30分鐘；V2 劑量後投藥後1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、12小時及24小時。

不良及嚴重不良事件

不良事件(AE)

AE係在暴露於藥品後或期間罹患不期望醫學病況或預先存在之醫學病況發生劣化，無論是否認為病因與該產品相關。在臨床研究中，即使尚未投與研究治療，AE仍可包括在任一時間(包括基線或清除時段)發生之不期望醫學病況。

必須將任一個體已入選後、在治療之前、在治療期間或在停止治療後14天內發生之所有AE記錄在被任命者所提供之表單上，無論其是否與該研究相關。

嚴重不良事件(SAE)

嚴重不良事件係在任一研究時期(即，基線、治療、清除或隨訪)期間及在任一劑量之研究產品、比較物或安慰劑下發生之符合以下中之一或多者之AE：

- 導致死亡
- 直接危及生命
- 需要患者住院或延長現有住院
- 導致持久或顯著失能或無能力
- 導致先天異常或出生缺陷
- 為重要醫學事件，其可危害個體或可需要醫學介入來預防上文所列示結果中之一者。

將鎮靜記錄為不良事件

在此研究中將使用特定評級量表來評估鎮靜。為將一致性施加至鎮靜之不良事件報告，除非SSS上之評分 ≥ 5 及/或MOAA/S上之評分 ≤ 2 ，否則研究者不將鎮靜記錄為不良事件。應考慮最適當術語來闡述鎮靜特徵。

與研究藥物之關係

有行醫資格之研究者必須確定每一AE與研究產品之關係(不相關、可能相關或很可能相關)。本研究應根據其醫學判斷確定該事件可由研究產品引起是否存在合理的可能性。若不存在表明關係之有效原因，則AE應分類為「不相關」。若存在懷疑研究產品與AE發生之間有可能因果關係之任何有效原因，即使不確定，則AE仍應視為「相關」。

不相關：經歷與投與研究藥物之間無關係；與諸如合併用藥或個體臨床狀態等其他病因相關。

可能相關：反應遵循來自投與研究藥物之似合理之時間序列且遵循所懷疑研究藥物之已知反應模式。該反應可由個體之臨床狀態或投與個體之其他治療模式來產生，但確定此並非已知的。

很可能相關：反應遵循來自投與研究藥物之似合理之時間序列且遵循所懷疑研究藥物之已知反應模式。該反應無法合理地由個體臨床狀態之已知特徵或投與個體之其他治療模式來解釋。若確定AE/SAE與研究產品之間之關係為「可能」或「很可能」，則出於促進管理報告之目的，將認為事件與研究產品相關。

記錄不良事件

將在研究期間在研究現場記錄由個體自發報告及/或因應研究人員之開放問題或由觀察揭露之不良事件。實驗室值、血壓及脈搏之臨床上顯著之變化無需報告為AE，除非其提示本研究者校正醫學動作、構成SAE或

導致研究藥物之投與中斷。

自簽署同意書收集關於AE之資訊直至該個體最終研究訪視。在第一次投與研究藥物後發生之不良事件將稱為治療緊急不良事件。將對所有AE進行隨訪直至其被解決或已達到臨床平臺期且預期將來無變化。

在可能時，AE術語應以標準醫學術語來報告。對於每一AE，本研究者將評估且報告發作(日期及時間)、消退或臨床平臺期(日期及時間)、強度、因果性、所採取動作、嚴重結果(若適用)及其是否使個體中斷研究。

強度將根據以下量表來評估：

- 輕度(覺察到徵象或症狀，但容易耐受)
- 中度(足以干擾正常活動之不適)
- 重度(使得無能力，且無力實施正常活動)

報告嚴重不良事件

自簽署同意書記錄所有SAE (相關及不相關)直至研究藥物之末次劑量後28天。應在研究後之任一時間報告視為與研究產品可能或很可能相關且由本研究者發現之任何SAE。必須在首次覺察到事件後立即或儘可能快地向贊助商或贊助商之被任命者報告所有SAE，但電話報告不晚於6小時且書面報告在24小時內。本研究者必須完成、簽署且註明SAE頁面之日期，用被任命者之相應源文件驗證SAE頁面上記錄之資訊之準確度。

安全性分析

對於該研究SAD部分之所有安全性分析，合併所有同類群組之安慰劑劑量組。使用指定用於臨床研究報告中之MedDRA™版本來編碼AE。藉由系統器官分類(SOC)、優先項、劑量組及同類群組來展示AE之總發生率。AE之發生率亦將藉由最大嚴重程度及與研究藥物之關係來呈現。

若適用，使用描述性統計根據劑量組及同類群組來匯總生命徵象、臨床實驗室量測、ECG及C-SSRS之數據。用n、平均值、標準偏差、中值、最小值及最大值來匯總連續終點。另外，計算在每一時間點下自基線值之變化且使用相同概括統計量來匯總。若適用，超出範圍之安全性終點可歸類為低或高。對於所有類別終點，匯總將包括計數及百分比。

藥物動力學分析

衍生之PK參數將包括血漿濃度曲線下面積(AUC_{0-inf})、分佈半衰期及終末半衰期($t_{1/2}$)、最大濃度(C_{max})、達到最大濃度之時間(T_{max})及清除率(CL)以及尿排泄。PK參數將使用適當描述性統計來匯總。達到最大濃度之時間(T_{max})將使用n、平均值、標準偏差、中值、最小值及最大值來匯總。

所有其他PK參數將使用n、幾何平均值、變異係數、中值、最小值及最大值來匯總。

使用ANCOVA模型使用PK參數(AUC及C_{max})之對數作為因變數及劑量之對數作為自變數來分析劑量比例。針對AUC及C_{max}二者估計點估計值及相應CI。

食物效應分析

對於食物效應分析，使用配對t-測試比較在不同食物條件下對數轉變之AUC及C_{max}。可根據生物分析統計學分析計劃來實施其他統計學測試。

其他終點分析

將使用與上文針對安全性變數所述相同之描述性統計來匯總SSS、MOAA/S、BL-VAS及DEQ-5值之次要終點。EEG終點之藥效學分析及其

與精神運動測試及眼動追蹤量測之關係將闡述於單獨分析計劃中。另外，將利用鎮靜、情緒、EEG及精神運動數據實施PK/PD探究性分析。對於自發性震顫同類群組，如針對安全性及次要終點所述匯總TRG自發性震顫評級評估量表(TETRAS)表現子量表及基於加速計之運動病評分之探究性終點。

統計學考慮因素

安全性群體定義為所有投與研究藥物之個體。藥物動力學(PK)群體定義為所有投與化合物9且具有化合物9血漿濃度之至少一個生物分析結果之個體。

對此安全性及耐受性研究尚未進行正式樣本大小計算。認為每一同類群組中及每一劑量值下之個體數量足以評估化合物9之單一劑量後之初步安全性及耐受性。未收集或分析此I期研究之效能參數。

對於該研究SAD部分之所有安全性分析，合併所有同類群組之安慰劑劑量組。使用指定用於臨床研究報告中之MedDRA™版本來編碼AE。藉由系統器官分類(SOC)、優先項、劑量組及同類群組來展示AE之總發生率。AE之發生率亦將藉由最大嚴重程度及與研究藥物之關係來呈現。若適用，使用描述性統計根據劑量組及同類群組來匯總生命徵象、臨床實驗室量測、ECG及C-SSRS之數據。用n、平均值、標準偏差、中值、最小值及最大值來匯總連續終點。另外，計算在每一時間點下自基線值之變化且使用相同概括統計量來匯總。若適用，超出範圍之安全性終點可歸類為低或高。對於所有類別終點，匯總將包括計數及百分比。PK參數將使用適當描述性統計來匯總。

達到最大濃度之時間(T_{max})將使用n、平均值、標準偏差、中值、最

小值及最大值來匯總。所有其他PK參數將使用n、幾何平均值、變異係數、中值、最小值及最大值來匯總。

使用ANCOVA模型使用PK參數(AUC及C_{max})之對數作為因變數及劑量之對數作為自變數來分析劑量比例。針對AUC及C_{max}二者估計點估計值及相應CI。

對於食物效應分析，使用配對t-測試比較在不同食物條件下對數轉變之AUC及C_{max}。可根據生物分析統計學分析計劃來實施其他統計學測試。

將使用與上文針對安全性變數所述相同之描述性統計來匯總SSS、MOAA/S、BL-VAS及DEQ-5值之次要終點。EEG終點之藥效學分析及其與精神運動測試及眼動追蹤量測之關係將闡述於單獨分析計劃中。另外，將利用鎮靜、情緒、EEG及精神運動數據實施PK/PD探究性分析。

藥物動力學實例性時間表

表4. SAD、食物效應及自發性震顫同類群組-相對於投藥之所有取樣時間(小時)

SAD及自發性震顫之訪視2/食物效應之訪視5																			
劑量前	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7	8	10	12	16	24

對自發性震顫同類群組收集以下其他時間點：

訪視3
48

對SAD及食物效應同類群組收集以下其他時間點：

訪視3/訪視6			
28	32	36	48

表5 EEG同類群組-相對於投藥之所有取樣時間(小時)

FD/EEG*之訪視2及訪視5												訪視3/6
劑量前	2	2.5	3	6	7.5	8	9	9.5	23	23.5	24	36

* 用於化合物9之血漿濃度之血樣應在任何排定的放鬆期之前不久獲取

表6 SAD同類群組之各事件時間表

訪視	V1	V2	V3	V4	V5	V6
訪視窗	D-28至 D-1	0至+ 24h	+ 24h至 +48h	+48h至 +72h	V2+7d (±1d)	V2+14d (±1d)
訪視時間	篩選	D1	D2	D3	隨訪	研究結束
知情同意書	X					
納入/排除	X					
人口統計	X					
病史	X					
體檢	X					X
體重/身高	X					
CBC/血清化學 法 ¹	X	X		X	X	
尿分析 ¹	X	X		X	X	
藥物/酒精篩選 ¹⁰	X	X				
肝炎及HTV篩 選	X					
基因樣本		X				
生命徵象 ²	X	X	X	X	X	
脈搏血氧監測	X	X				
12導程ECG ³	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X		
C-SSRS ⁴	X	X		X	X	
SSS ⁵		X	X	X		

MOAA/S ⁶		X	X	X		
DEQ5 ⁷		X				
精神運動測試 ⁵		X				
血漿PK樣本 ⁹		X	X			
尿PK樣本		X	X			
禁足		X	X	X		
投與研究藥物		X				
味道評估		X				
不良事件 ¹¹	X	X	X	X	X	X
合併用藥 ¹¹	X	X	X	X	X	X
研究完成						X

¹篩選及安全性實驗室測試SAD同類群組：V1（篩選及第-1天[入院]）；V2 劑量前；V4 劑量後72h；V5

²生命徵象AD同類群組：V1（篩選及第-1天([入院])，V2 劑量前及劑量後15分鐘、30分鐘、60分鐘、90分鐘及120分鐘以及2.5小時、3小時、3.5小時、4小時、4.5小時、5小時、5.5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、16小時及24小時；V3 - 投藥後28小時、32小時、36小時及48小時；V4 - 投藥後60小時及72小時；V5。

³12導程ECG SAD同類群組V1：V1 篩選及第-1天(入院)，劑量前及劑量後1小時、2小時、4小時、8小時、12小時、24小時、36小時、48小時及72小時。

⁴C-SSRS SAD同類群組：篩選及第-1天(入院)，V4 劑量後72h，及V5。

⁵SSS SAD同類群組：V2 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V3 - 劑量後28小時、32小時、36小時、40小時及

48小時；V4 - 劑量後60小時及72小時。

⁶MOAA/S SAD同類群組：V2 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V3 - 劑量後28小時、32小時、36小時、40小時及48小時；V4 - 劑量後60小時及72小時。

⁷DEQ5 SAD同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、12小時及24小時。

⁸精神運動測試SAD同類群組：V2 - 劑量前及劑量後3小時、8小時及24小時。個體將在其第-1天(入院)評估之前之篩選期間完成實踐環節。

⁹參見附錄2

¹⁰將在篩選及第-1天(入院)期間之訪視1時實施尿藥物篩選及酒精測定器。

¹¹除各事件時間表中所註明之其他時間點外，將在訪視1期間在篩選及第-1天(入院)二者時收集不良事件及合併用藥(新型或改變的)。

表7 食物同類群組之各事件時間表

應注意，個體已完成該研究之SAD部分且正返回「該研究之進食部分」：對於SAD部分無需重複在入院之前完成之篩選評估，即使在「V1食物同類群組之入院」訪視之前已經過28天以上。

訪視	V1 食物同類群組入院	V5 食物	V 6 食物	V7 食物	V8 隨訪	V9 結束研究
訪視窗	D-1	0至+24h	V5+24h至+48h	V5+48h至+72h	V5+7d(±1d)	V5+14d(±1d)
納入/排除	X					
體檢	X					X

體重/身高	X					
CBC/血清 化學法 ¹	X			X	X	
尿分析	X			X	X	
藥物/酒精篩選	X					
生命徵象 ²	X	X	X	X	X	
脈搏血氧監測		X				
12導程ECG ³	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X		
C-SSRS ⁴	X			X	X	
SSS ⁵		X	X	X		
MOAA/S ⁶		X	X	X		
血漿PK樣本 ⁷		X	X			
禁足	X	X	X	X		
投與研究藥物		X				
味道評估		X				
不良事件	X	X	X	X	X	X
合併用藥	X	X	X	X	X	X
研究完成						X

¹篩選及安全性實驗室測試食物同類群組：訪視1（食物同類群組入院），V7 劑量後72h；V8

²生命徵象食物同類群組：V1（食物同類群組入院）；V5 劑量前及劑量後15分鐘、30分鐘、60分鐘、90分鐘及120分鐘以及投藥後2.5小時、3小時、3.5小時、4小時、4.5小時、5小時、5.5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、16小時及24小時；V6 - 投藥後28小時、32小時、36小時及43小時；Y7 - 投藥後60小時及72小時；V8。

³12導程ECG食物同類群組：V1（食物同類群組入院）；V5 劑量前及

劑量後1小時、2小時、4小時、8小時、12小時、24小時；V6 36小時、48小時；V7 72小時；V8。

⁴C-SSRS食物同類群組：V1 食物同類群組入院；V7 劑量後72h，及V8。

⁵SSS食物同類群組：V5 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V6 - 劑量後28小時、32小時、36小時、40小時及48小時；V7 - 劑量後60小時及72小時。

⁶MOAA/S食物同類群組：V5 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V6 - 劑量後28小時、32小時、36小時、40小時及48小時；V7 - 劑量後60小時及72小時。

⁷參見附錄2

表8 EEG同類群組之各事件時間表

訪視	V1 篩選	V2 EE C	V3 EEG	V4 EEG	V5 EEG	V6 EEG	V7 EEG	V8 隨訪	V9 結束 研究
訪視窗	D-28 至D- 1	0- +24 h	V2+ 24h至 +48h	V2+ 48h至 +72h	V2+7d 0至 +24h	V5+ 24h 至 + 48h	V5+ 48h 至 +72h	V2+ 14d (±1d)	V2+ 21d (±1d)
知情同意書	X								
納入/排除	X								
人口統計	X								
病史	X								
體檢	X								X

體重-身高	X								
CBC/血清化學 法 ¹	X	X		X	X		X	X	
尿分析	X	X		X	X		X	X	
藥物/酒精篩選	X	X			X				
肝炎及HIV篩 選	X								
基因樣本		X							
生命徵象 ²	X	X	X	X	X	X	X	X	
脈搏血氧監測	X	X							
12導程ECG ³	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X	X	X	X		
C-SSRS ⁴	X			X	X		X	X	
SSS ⁵		X	X	X	X	X	X		
MOAA/S ⁶		X	X	X	X	X	X		
Bond-Lader情 緒量表 ⁷		X	X	X	X	X	X	X	
DEQ5 ⁸		X	X	X	X	X	X		
精神運動測試 ⁹	X	X	X	X	X	X	X		
EEG ¹⁰		X	X		X	X			
眼動追蹤 ¹¹		X			X				
血漿PK樣本 ¹²		X	X		X	X			
禁足		X	X	X	X	X	X		
投與研究藥物		X			X				
味道評估		X							
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合併用藥	X	X	X	X	X	X	X	X	X
研究完成									X

¹篩選及安全性實驗室測試EEG同類群組：V1（篩選及第-1天[入

院)]；V2 劑量前；V4 劑量後72h；V5 (交叉)劑量前；V7 劑量後72h；V8

²生命徵象EEG同類群組：V1 (篩選及第-1天[入院])，V2 - 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V3 - 投藥後28小時、32小時、36小時及48小時；V4 - 投藥後60小時及72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後投藥後1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V6 - 投藥後28小時、32小時、36小時及48小時；V7 - 投藥後60小時及72小時；V8。

³12導程ECG EEG同類群組：V1 (篩選及第-1天[入院])；V2 - 劑量前；劑量後4小時、8小時、24小時；V5 48小時，及訪視7 投藥後72小時。

⁴C-SSRS EEG同類群組：V1 (第-1天[入院])；V4 劑量後72h，V5 (交叉)劑量前，V7 劑量後72h，及V8。

⁵SSS EEG同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V3 - 劑量後36小時及48小時；V4 - 劑量後60小時及72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時、22小時及24小時；V6 - 劑量後36及43小時；V7 - 劑量後60小時及72小時。

⁶MOAA/S EEG同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V3 - 劑量後36小時及48小時；V4 - 劑量後60小時及72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小

時、22小時及24小時；V6 - 劑量後36小時及48小時；V7 - 劑量後60小時及72小時。

⁷BL-VAS EEG同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、12小時及24小時；V3 - 劑量後36小時及48小時；V4 - 劑量後72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後投藥後2小時、12小時及24小時；V6 - 劑量後36小時及48小時；V7 - 劑量後72小時；V8。

⁸DEQ5 EEG同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、12小時及24小時；V3 - 劑量後36小時及48小時；V4 - 劑量後72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後2小時、12小時及24小時；V6 - 劑量後36小時及48小時；V7 - 劑量後72。

⁹精神運動測試EEG同類群組：V2 - 劑量前及劑量後投藥後3小時、8小時及24小時；V3 劑量後48小時；V4 - 劑量後72小時；V5 (交叉) - 劑量前及劑量後3小時、8小時及24小時；V6 - 劑量後48小時；V7 - 劑量後72小時。個體將在篩選期間及在第-1天(入院)時完成實踐環節。

¹⁰EEG放鬆期EEG同類群組：V2及V5：投藥前-20分鐘至-15分鐘；劑量後投藥後60分鐘(1小時)至65分鐘；120分鐘(2小時)至125分鐘；420分鐘(7小時)至425分鐘；1,380分鐘至1,385分鐘(23小時)。可基於T_{max}或在該研究SAD部分期間所觀察到之其他發現來添加放鬆期或調整放鬆期之時間。

¹¹眼動追蹤EEG同類群組：V2及V5 - 劑量前及劑量後2.5小時、7.5小時、9.5小時及23.5小時。

¹²參見附錄2

表9 自發性震顫同類群組之各事件時間表

訪視	V1		V2	V3	V4	V5
訪視窗	-28d至 -24h	-24h至 0h	0h至+ 24h	+24h至 +48h	V2+ 7d (±1d)	V2 + 14d (±1d)
訪視時間	篩選	入院	D1	D2	隨訪	結束研究
知情同意書	X					
納入/排除	X					
人口統計	X					
病史	X					
體檢	X				X	
體重/身高	X					
CBC/血清化學 法 ¹	X		X		X	
尿分析	X		X		X	
藥物/酒精篩選	X	X				
肝炎及HIV篩選	X					
基因樣本			X			
生命徵象 ²	X	X	X	X	X	
脈搏血氧監測 ²	X		X			
12導程ECG ³	X	X	X	X	X	
C-SSRS ⁴		X	X	X	X	
SSS ⁵			X	X	X	
MOAA/S ⁶			X	X	X	
Bond-Lader情緒 量表 ⁷			X			
DEQ5 ⁸			X			
運動病		X	X			
TETRAS表現子 量表 ⁹		X	X			
血漿PK樣本 ¹⁰			X	X		

禁足		X	X			
投與研究藥物			X			
不良事件	X	X	X	X	X	X
合併用藥	X	X	X	X	X	X
研究完成						X

¹篩選及安全性實驗室測試自發性震顫同類群組：V1（篩選及第-1天[入院]）；V2 劑量前；V4。

²生命徵象自發性震顫同類群組：V1（篩選及第-1天[入院]），V2 劑量前及劑量後1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V3 投藥後48小時；V4。在劑量前30分鐘開始連續脈搏血氧監測且直至劑量後24h。

³12導程ECG：V1（篩選及第-1天[入院]）；V2 劑量前；劑量後4、8、24；V3 48；V4。

⁴C-SSRS自發性震顫同類群組：V1（第-1天[入院]）；V2 劑量後24h；V3 劑量後48h；V4。

⁵SSS自發性震顫同類群組：V2 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V3 48小時；V4。

⁶MOAA/S自發性震顫同類群組：V2 劑量前及劑量後2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、14小時、16小時及24小時；V3 48小時；V4。

⁷BL-VAS自發性震顫同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、12小時及24小時。

⁸DEQ5自發性震顫同類群組：V2 - 劑量前及劑量後2小時、4小時、

12小時及24小時。

⁹運動病及TETRAS測試自發性震顫同類群組：V1 (入院/合格性)；
V2 - 劑量前(3次評估間隔至少30 min)及劑量後投藥後1小時、2小時、4
小時、6小時、8小時、12小時及24小時。

¹⁰PK取樣時間：參見附錄2

已向此單一遞增劑量研究中之五個同類群組投藥且此研究正在進行。迄今為止已報告以下不良事件且本研究認為與研究藥物可能或很可能相關：輕度嗜眠、輕度慌亂、嗜眠症、頭痛、直立心率增加、冷漠、焦慮、咽喉炎及輕度腹部不適。

預期風險為在化合物9之毒物學及安全性藥理學研究及臨床研究實例2期間鑑別之彼等。在不同物種、研究及劑量中可見之最常見藥物相關效應係劑量相關之鎮靜。此在臨床研究中使用兩個量表來監測，一個量表經設計以監測「嗜睡」(史丹福嗜睡量表)且一個量表監測深度鎮靜(經修改警醒/鎮靜觀察者評估)。

在毒物學研究中注意到其他效應但其經確定為並非不良的、可逆的且與化合物9投與可能相關。在雄性及雌性大鼠二者中發現，APTT稍微延長且無顯微關聯，尿pH稍微增加且無顯微關聯，且高劑量雄性及雌性大鼠中之AST/ALT稍微增加(< 2倍)且具顯微關聯(增加的微小肝細胞空泡形成發生率)。在狗中觀察到核心體溫短暫降低、心率短暫增加及少量腎小管空泡形成(經充分記載之媒劑效應(Stella及He, 2008))。

安全性審查委員會將用於審查可自每一同類群組獲得之數據且確定下一同類群組之劑量選擇，使其不超過每一同類群組之最大建議劑量。該方案亦包括關於鎮靜及所關注之其他醫學事件之清晰的停止規則以及不良

事件之嚴重性及嚴重程度。

監測該等效應中之大多數及在增加下一同類群組之劑量前小心地考慮安全性數據以及預先指定之遞增及停止規則的能力會減輕該等效應之風險。

如圖8中可見， $MOAA/S \leq 2$ 係劑量遞增之停止準則中之一者。2個個體處於66 mg劑量之SAD中(符合停止準則)；2個個體處於55 mg劑量之SAD中(不符合停止準則)。2個個體之 $MOAA/S$ 評分為 ≤ 2 ，在重複後一個個體之值為 > 2 。

$MOAA/S$ 量表：0，在痛性斜方肌擠壓後無反應；1，僅在痛性斜方肌擠壓後有反應；2，僅在輕度刺痛或抖動後有反應；3，僅在大聲及/或重複叫名字時有反應；4，對正常音調呼名反應遲鈍；5，對正常音調呼名反應迅速。

如圖9中所顯示，僅對35 mg組中之兩個個體觀察到評分1或2（深度鎮靜）；其皆在劑量後1小時進行。截至劑量後4小時，平均 $MOAA/S$ 接近基線值。

實例3. 確定化合物9經口溶液在健康志願者中之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效學之I期、雙盲、安慰劑對照、多遞增劑量研究。

目的

- 確定多個劑量之化合物9經口溶液在年齡為18-55歲之健康志願者中之安全性及耐受性，如藉由自發報告之不良事件、體檢、生命徵象量測、實驗室測試、12導程ECG、史丹福嗜睡量表(SSS)、經修改警醒/鎮靜觀察者評估量表(MOAA/S)及哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)所評估。

- 確定多個劑量之化合物9經口溶液之藥物動力學(PK)特徵，如藉由計算標準PK參數所評估；
- 研究在多次經口投藥後血漿及尿中化合物9代謝物之濃度；
- 研究多個劑量之化合物9經口溶液之藥效學效應，如藉由精神運動測試(Cogstate早期系列，其係由檢測任務、鑑別任務、單卡學習任務及格羅迷宮學習測試(Groton Maze Learning Test)組成)、情緒、焦慮及抑鬱症(Bond-Lader VAS以及醫院焦慮及抑鬱症量表)、藥物喜愛程度(藥物效應問卷-5)及腦波圖(EEG)及眼動追蹤所評估；
- 研究化合物9經口溶液是否誘導經由CYP3A4及CYP2B6路徑代謝之藥物之代謝，如藉由在藥物-藥物相互作用(DDI)同類群組中在暴露於化合物9之前及之後投用斯伐他汀(simvastatin)及安非他酮(bupropion)所評估。

材料

化合物9經口溶液可以含有40% HPBCD (Kleptose®)及0.0025%蔗糖素之化合物9原料藥之1 mg/mL及6 mg/mL水性原液獲得，用無菌注射用水進一步稀釋該水性原液以達成所選劑量。將1 mg/mL及6 mg/mL化合物9經口原液自瓶(在Pharmatek在cGMP條件下製造)中之化合物9原料藥粉末及瓶中之賦形劑化合且進一步在臨床製備現場混合用於投藥。使安慰劑與每一劑量同類群組之研究藥物匹配。研究藥物製備之詳細說明書將提供於藥學手冊(Pharmacy Manual)中。PAREXEL臨床I期單位將負責採購CYP誘導藥物(安非他酮及斯伐他汀)。對於安非他酮投用，Wellbutrin IR®較佳，但可在贊助商之容許下取代學名藥。斯伐他汀之學名藥等效物Zocor®為可接受的。

研究產品之組成及醫藥品質將根據當前優良藥品製造規範(Good Manufacturing Practice, GMP)及優良臨床試驗規範(Good Clinical Practice, GCP)指導方針來維持且可用於審查研究藥劑記載。化合物9將以瓶中之粉末及瓶中之賦形劑單元形式提供至1期單位且以體積為125 mL之1 mg/mL或6 mg/mL原液於藥房中化合且然後以所鑑別劑量進一步稀釋至約40 mL。將由I期單位製備具有所有所需資訊且與所有適用CFR及GMP/GCP指導方針一致之研究藥物標記。

研究藥劑必須小心地儲存在藥學手冊中所指定之溫度下(例如在製備後將臨床投藥溶液在約2°C-8°C或室溫下儲存至多24小時)，安全地且與其他藥物分開儲存。

治療方案

此研究包含健康成年志願者中之雙盲、安慰劑對照多遞增劑量(MAD)研究，其後為不使用安慰劑之開放標籤藥物-藥物相互作用研究(DDI)。將招募四個各自12個個體之同類群組，總共48個個體。同類群組1、2及3中之個體將參與該研究之多遞增劑量(MAD)部分，且同類群組4中之個體將參與該研究之藥物-藥物相互作用(DDI)部分。

該研究MAD部分之目標係確定投用化合物9經口溶液(下文稱為化合物9) 7天之安全性、耐受性、藥物動力學(PK)及藥效學(PD)特徵。

安全性將利用體檢、生命徵象量測、安全性實驗室測試、12導程ECG、鎮靜評分(史丹福嗜睡量表(SSS)及經修改警醒/鎮靜觀察者評估量表(MOAA/S)及哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)來評估。耐受性將藉由自發報告之不良事件來評估。

將在同類群組1-3中評估多天投用化合物9之藥效學(PD)效應。對中

樞神經系統(CNS)之藥效學效應將使用精神運動測試(Cogstate早期系列或類似測試，其係由檢測任務、鑑別任務、單卡學習任務及格羅迷宮學習測試組成)、情緒、焦慮及抑鬱症(用於自陳情緒評估之Bond-Lader VAS及醫院抑鬱症及焦慮量表[HADS])、藥物喜愛程度問卷(藥物效應問卷[DEQ-5])及腦波圖(EEG)及眼動追蹤來評估。睡眠品質將經由同類群組3部分2 (夜間投藥)之個體評級之問卷來評估。

每一MAD同類群組之計劃總日劑量係基於在進行單一遞增劑量(SAD)研究(實例2)期間獲得之資訊。將審查諸如單一劑量之化合物9之半衰期等資訊以確定以每日一次投藥(QD)抑或每日兩次(BID)投藥。實例3中基於SAD研究之每一同類群組之計劃總日劑量提供於下文中：

- 同類群組1：來自I期SAD研究之達成約400 ng*h/mL AUC之劑量
- 同類群組2：同類群組1中所測試劑量之約2至4倍
- 同類群組3：來自SAD研究之約MTD

若在該研究之MAD部分期間以QD投藥，則將在早上向每一同類群組投與化合物9或安慰劑之總日劑量達7天。

若投藥為每日兩次(BID)，則平分總日劑量且50%在早上投與且50%在晚上投與達6天；將僅在第7天早上投與50%之總日劑量以允許全面PK特徵。早上投藥將在約08:00h與09:00h之間之整點且晚上投藥將在約19:00h與20:00h之間之整點。化合物9將在早上在最短8小時禁食後投與禁食個體，且在投藥後約4小時開始標準飲食。

在任何晚上投藥之前無需禁食。應注意，每一同類群組之投藥時間可端視其他評估(例如EEG)之時間交錯/調整。每一方案之劑量將基於來自單一遞增劑量(SAD) 1期研究之資訊使用以下準則來選擇：

- 同類群組1：化合物9總日劑量將逼近產生約400 ng*h/mL之中值AUC之SAD劑量；

- 同類群組2：基於來自同類群組1之臨床觀察，化合物9總日劑量將逼近自同類群組1 MAD劑量增加2至4倍；

- 同類群組3：化合物9總日劑量將逼近SAD研究MTD。若採用每日一次投藥，則將在每天早上在約08:00h與09:00h之間向同類群組3之部分1投與化合物9/安慰劑之總日劑量，且將在約19:00h與20:00h之間向同類群組3之部分2投與化合物9/安慰劑之總日劑量。若採用每日兩次投藥，則同類群組3可僅具有一部分。

- 若同類群組3部分2並不用於晚上投藥，則SRC可將同類群組3之第二部分用於探究性劑量或投藥方案，只要總日劑量不超過該研究MAD部分中所用之總日劑量即可。

在MAD同類群組中之12個個體中，9個將隨機化至化合物9且3個將隨機化至安慰劑。若此研究之投藥為QD，則將在早上向參與同類群組3之個體投藥達7天(部分1)，然後在至少7天之適宜清除時段後返回晚上7天投藥之第二時段(同類群組3部分2)。若同類群組3部分2個體返回晚上投藥，則其晚上投藥將接受與其早上投藥相同之研究藥物(活性或安慰劑)。若採用BID投藥，則同類群組3將不返回第二投藥時段，除非安全性審查委員會決定利用同類群組3部分2來探究低於同類群組3之第一部分中所投與之劑量或評估不同的投藥方案。總日劑量將不超過在早於該研究MAD部分之部分中評估之彼等。將在多天經口投藥後評估血漿及尿中化合物9之濃度。將基於源自頻繁取樣之參數來評估藥物動力學用於化合物9濃度之生物分析。亦將研究血漿及尿中化合物9之代謝物濃度。

CYP藥物-藥物相互作用投藥方案

該研究之DDI部分(同類群組4)將研究多次投用化合物9是否誘導CYP3A4或CYP2B6酶之代謝。該研究DDI部分中之所有12個個體將以開放標籤方式以逼近該研究MAD部分中所投與之最大充分耐受之單一劑量的化合物9總日劑量接受化合物9。

在利用該研究之MAD部分時，可需要使用BID方案來投與化合物9。DDI同類群組投藥時間表提供於下文中。將化合物9投與禁食狀態之個體，除非決定投與化合物9 BID，在該情形下僅將早上劑量投與禁食狀態之個體；個體可在投用安非他酮或斯伐他汀之前具有標準早餐。該研究DDI部分之投藥方案呈現於下文中：

第1天：安非他酮100 mg (Wellbutrin IR®或學名藥等效物)

第2天：斯伐他汀20 mg (Zocor®或學名藥等效物)

第3-9天：約MAD MTD之化合物9

第10天:斯伐他汀20 mg (Zocor®或學名藥等效物)

第11天：安非他酮100 mg (Wellbutrin IR®或學名藥等效物)

將獲得血漿樣本以完全表徵斯伐他汀、安非他酮及化合物9之濃度且比較化合物9投與之前及之後斯伐他汀及安非他酮濃度。

劑量遞增及停止規則

若發生以下各項中之任一者，則SRC可停止劑量遞增且可容許以相同或較低之總日劑量繼續投藥：

- 嚴重不良事件：若同類群組中之任一個體具有SRC確定與化合物9相關之嚴重不良事件(SAE)，則SRC可停止該研究之MAD期或可容許以低於該事件發生時之化合物9劑量繼續投藥，此端視事件之性質而定。

- 重度不良事件：若同類群組中之三個或更多個活性治療個體具有安全性委員會確定與化合物9相關之重度不良事件，則安全性委員會可停止該研究之MAD期或可容許以相同或較低之化合物9劑量繼續投藥，此端視事件之性質及事件發生時之劑量而定。

- **MOAA/S評分**：若在正常清醒時間期間($\geq 08:00h$ 至 $\leq 22:00h$)之任一時間點同類群組內之至少一個化合物9暴露個體之MOAA/S評分為2或更小(≤ 2)且此評分經確認，即重複評估相同或更低，或若在正常清醒時間期間($\geq 08:00h$ 至 $\leq 22:00h$)之任一時間點兩個或更多個(≥ 2)化合物9暴露個體之經確認MOAA/S評分為3或更小(≤ 3)，則將不進行劑量遞增至下一計劃劑量。

可藉由投用較低劑量之化合物9或藉由重複該等事件發生時之劑量來容許額外投藥，此端視鎮靜之程度及持續時間以及鎮靜發生時之劑量而定。僅在確認評分等於或低於第一評估且同一時間點之SSS評分一致時，安全性審查委員會將MOAA/S評分視為有資格用於停止準則。

- 若在同類群組內之至少兩個(2)暴露於化合物9經口溶液之個體中發生以下發現中之任一者且該等發現經確認(若適用)，若至少兩個個體報告相同發現，則SRC可不允許劑量遞增。然而，若每一個體報告不同發現，則SRC可允許以低於計劃之劑量進行劑量遞增。在所有情況下，SRC可允許劑量重複或劑量減小：

- 仰臥位收縮壓自劑量前增加60 mmHg且持續至少5分鐘，或仰臥位收縮壓自劑量前減小30 mmHg且持續至少5分鐘，或 ≤ 70 mmHg或 ≥ 200 mmHg之仰臥位收縮壓持續至少5分鐘；

- 仰臥位舒張壓自劑量前增加40 mmHg且持續至少5分鐘，或仰臥位

舒張壓自劑量前減小30 mmHg且持續至少5分鐘，或 ≤ 40 mmHg或 ≥ 110 mmHg之仰臥位舒張壓持續至少5分鐘；

- 仰臥位心率自劑量前增加50 bpm且持續至少5分鐘，或仰臥位心率自劑量前減小30 bpm且持續至少5分鐘，或 ≤ 45 bpm或 ≥ 170 bpm之仰臥位心率持續至少5分鐘；

- QTc延長定義為QTcF增加 >60 msec且持續至少10分鐘或QTcF >500 msec且持續至少30分鐘；

- 丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST)持續增加至 $>3 \times$ 正常值上限(ULN)，必須在48小時內確認升高 $> 3 \times$ ULN (Guideline of Liver Safety Assessment Best Practices Workshop 2014 [Avigan 等人，2014])；

- 總膽紅素增加至 $>2 \times$ ULN，其在48小時內在進食狀態下在重複測試時經確認；

- ALT或AST $>2 \times$ ULN，同時總膽紅素 $>1.5 \times$ ULN，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 血清肌酸酐 $>1.5 \times$ ULN，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 白血球計數 $<2.5 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 嗜中性球計數 $<1.0 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認；

- 血小板計數 $<100 \times 10^9/L$ ，其在48小時內在重複測試時經確認。

- AUC及C_{max}：基於先前同類群組之血漿濃度資訊，若預期下一同類群組 $>50\%$ 之C_{max}超過400 ng/mL (基於雌性大鼠中之最低NOAEL第14天C_{max}估計之人類C_{max})，則SRC將考慮調整下一同類群組之劑量(劑量減小、劑量重複或減小劑量遞增)。另外，SRC將不允許劑量遞增至超出

經預測以產生大於毒物學研究中之最低NOAEL暴露之中值AUC (雄性大鼠14天毒物學，AUC 5,050 ng.h/mL)的劑量。

統計學考慮因素

安全性群體定義為所有投與研究藥物之個體。

藥物動力學(PK)群體定義為所有投與化合物9且具有化合物9血漿濃度之至少一個生物分析結果之個體。

對此安全性及耐受性研究尚未進行正式樣本大小計算。認為每一同類群組中及每一劑量值下之個體數量足以評估化合物9之多個劑量後之初步安全性及耐受性。未收集或分析此I期研究之效能參數。

對於該研究MAD部分之所有安全性分析，合併所有同類群組之安慰劑劑量組。使用指定用於臨床研究報告中之MedDRA™版本來編碼AE。藉由系統器官分類(SOC)、優先項、劑量組及同類群組來展示AE之總發生率。AE之發生率亦將藉由最大嚴重程度及與研究藥物之關係來呈現。若適用，使用描述性統計根據劑量組及同類群組來匯總生命徵象、臨床實驗室量測、ECG及C-SSRS之數據。用n、平均值、標準偏差、中值、最小值及最大值來匯總連續終點。另外，計算每一時間點下自基線值之變化且使用相同概括統計量來匯總。若適用，超出範圍之安全性終點可歸類為低或高。對於所有類別終點，匯總將包括計數及百分比。

PK參數將使用適當描述性統計來匯總。達到最大濃度之時間(Tmax)將使用n、平均值、標準偏差、中值、最小值及最大值來匯總。所有其他PK參數將使用n、幾何平均值、變異係數、中值、最小值及最大值來匯總。

使用ANCOVA模型使用PK參數(AUC及Cmax)之對數作為因變數及

劑量之對數作為自變數來分析劑量比例。針對AUC及C_{max}二者估計點估計值及相應CI。為評估投與化合物9對測試藥物斯伐他汀及測試藥物安非他酮之血漿PK特徵之效應，對斯伐他汀及安非他酮之AUC及C_{max}之PK參數進行自然對數轉變且使用線性混合效應模型用治療之固定效應術語來評估。使用未結構化協方差矩陣來允許不相等處理方差且在SAS PEOC MIXED中藉助REPEATED語句對每一個體內治療量測之間之關聯建模。將使用 Kenward 及 Roger 之方法來計算固定效應之分母自由度 (DDFM=KR)。

在AUC及C_{max}中每一者之對數量表上對最小平方均值之差異構築百分之九十(90%)信賴區間(CI)。

指數化對數量表90% CI將為幾何平均值比率(斯伐他汀+化合物9/單獨斯伐他汀或安非他酮+化合物9/單獨安非他酮)提供90% CI。

將使用與上文針對安全性變數所述相同之描述性統計來匯總SSS、MOAA/S、BL-VAS、HADS及DEQ-5值之次要終點。EEG終點之藥效學分析及其與精神運動測試及眼動追蹤量測之關係將闡述於單獨分析計劃中。另外，利用鎮靜、情緒、焦慮、抑鬱症、EEG及精神運動數據來實施PK/PD探究性分析。

上述分析之其他細節將提供於統計分析計劃中。

安慰劑將與每一多遞增劑量(MAD)同類群組之研究藥物匹配。將以開放標籤方式用化合物9、安非他酮及斯伐他汀實施該研究之藥物-藥物相互作用(DDI)部分。

程序/措施

該研究MAD部分之同類群組1及2將由在投藥前至多28天之時段內至

多14次訪視、約11天禁足(入院、7天投用化合物9且至多3天隨訪)及在化合物9之末次劑量後約14天組成。

同類群組3 (假設QD投藥之部分1及2)將由在投藥前至多28天之時段內至多25次訪視、約22天禁足(兩個11天時段[入院、7天投用化合物9及至多3天隨訪及每一化合物9投藥時段]，其間隔約7天)及在化合物9之末次劑量後約14天組成。若確定MAD投藥為BID，則同類群組3將不進行或將具有由SRC確定使用不超過在先前同類群組期間測試之最大總日劑量之總日劑量之投藥方案。

DDI同類群組將由在CYP誘導藥物投藥之前至多28天之時段內至多16次訪視、約13天禁足於單位(入院、2天之CYP誘導藥物投藥、7天之投用化合物9、在化合物9之末次劑量後3天內部隨訪(其包括2天之CYP誘導藥物投藥)及在化合物9之末次劑量後14天組成。

在該研究之每一時期期間，個體將在第一劑量之研究藥物(化合物9 [同類群組1、2及3]或CYP誘導藥物[同類群組4])之前約24小時入住單位。在該研究之MAD及DDI部分期間，個體將在化合物9 (或在該研究之MAD部分中為安慰劑)之末次劑量後禁足於單位約72小時；若預測化合物9之血漿濃度將低於在投藥後早於72小時之量化量，則個體可快速解禁。個體皆不可離開單位直至本研究確信個體離開單位係安全的。

在整個研究中基於各事件時間表由有經驗的I期人員進行體檢、生命徵象、實驗室評估及觀察。將使用史丹福嗜睡量表(SSS)及經修改警醒/鎮靜觀察者評估量表(MOAA/S)來評估鎮靜效應。Bond-Lader VAS以及醫院焦慮及抑鬱症量表(HADS)將評估自陳情緒之不同態樣、焦慮及抑鬱症；藥物效應問卷(DEQ-5)將評估個體是否「喜歡」藥物及/或感覺到「亢

奮」。將在MAD同類群組中進行精神運動測試以評估諸如注意力、工作記憶、次級情節記憶、執行功能及動作技能等多個域中之認知功能。若投藥為QD，則將在同類群組3部分2中評估睡眠。

在第1天及第7天時對於同類群組1、2及3部分1，在投藥之前約一小時施加具有用於連續記錄之至少24通道集之EEG且在化合物9/安慰劑投藥後在原位保持約9小時。

將在劑量前約30分鐘時及在劑量後約2小時及8小時完成EEG放鬆期及眼動追蹤。

關於研究評估及時間之完整列表參見每一同類群組之各事件時間表。

個體

將約48個健康個體招募至該研究中。

納入準則

1. 在實施任何研究特異性程序之前簽署知情同意書；
2. 在篩選訪視時年齡 ≥ 18 歲至 ≤ 55 歲之健康可行動男性及女性個體，且無如本研究者諮詢贊助商確定之臨床上相關之醫學病症史或證據。
3. 在篩選訪視時，體重 ≥ 50 kg及身體質量指數(BMI) ≥ 18.0 且 ≤ 32.0 kg/m²。
4. 身體及神經檢查、臨床實驗室值、生命徵象(根據本研究之正常範圍)及心電圖(ECG)在臨床上為本研究者可接受。
5. 男性個體必須同意在研究的同時及在接受研究藥物之末次劑量後持續13週實踐可接受之高度有效之節育方法。高度有效之節育方法包括性節欲；輸精管切除術；或含有殺精劑之保險套(男性)與高度有效之女性伴。

侶方法(例如激素節育或宮內節育器)之組合。女性個體必須不具分娩能力，例如絕經後(距末次月經至少12個月)或手術絕育(輸卵管結紮、雙側卵巢切除術、子宮切除術)。

6. 男性必須願意在研究的同時至在接受研究藥物之末次劑量後13週戒絕篩選訪視之精子捐贈。

關鍵排除準則

1. 在篩選及入院訪視時血液學、臨床化學或尿分析之臨床上顯著異常之值。本研究者認為臨床上不顯著之異常為可接受的。

2. 在兩年內具有自殺行為史或在篩選或入院訪視時對C-SSRS上之問題3、4或5已回答是或本研究者認為當前具有自殺風險之個體。

3. 在篩選或入院訪視時臨床上顯著異常之體檢或12導程心電圖(ECG)。注意：QTcF間隔在男性中 > 450 msec或在女性中 > 470 msec將為自研究排除之基礎。若所獲得之初始值超過所指定限值，則可出於確認目的重複ECG。

4. 肝、腎、心血管、肺、胃腸、血液、免疫、眼科、代謝或腫瘤疾病之顯著病史及/或存在。

5. 精神病學或神經疾病或病況(包括但不限於癲癇、具有臨床上顯著之後遺症之閉合性頭部創傷、部分發作性癲癇發作、飲食病症等)之病史或存在。

6. 最新(在篩選前之先前6個月內)酒精或藥物誤用史(如本研究者所判斷)或在篩選之前最後3個月期間已消耗 > 2 杯酒精飲品/天(1杯約等效於：啤酒[284 mL]、葡萄酒[125 mL/4盎司]或蒸餾酒[25 mL/1盎司])。根據本研究者之決定，每天消耗3杯酒精飲料但每週少於14杯之個體可入選。在

篩選或入院訪視時酒精或管製藥品之陽性篩選將取消個體參與研究之資格。

7. 當前使用或在篩選之前已規律地使用煙草或含煙草產品(香煙、煙鬥等)達至少30天或在篩選或入院訪視時陽性尿可丁寧篩選(>400 ng/mL)之任一個體。

8. 具有B型肝炎表面抗原、C型肝炎抗體或HIV抗體1及2之血清學陽性結果之病史、存在及/或當前證據之任一個體。

9. 在篩選訪視之前60天內捐贈血液或急性損失血液。

10. 在篩選訪視之前30天或5個半衰期(以較長者為準)期間已接受研究藥物治療之任一個體。在篩選訪視之30天內暴露於研究醫學裝置。

11. 在首次投與研究藥物之前14天內使用任何處方或非處方藥劑、中藥、維生素或礦物質補充料。

12. 使用已知影響藥物代謝之藥劑：在首次投與研究藥物之前14天或5個半衰期內(以較長者為準)使用任何已知CYP3A4或CYP2B6抑制劑及/或誘導物或在首次投與研究藥物之前30天內消耗葡萄柚汁、葡萄柚、塞爾維亞橙或貫葉連翹或含有該等之產品。

13. 消耗過量咖啡因之任一個體，過量咖啡因定義為在篩選訪視之前30天內每天6份以上(1份約等效於120 mg咖啡因)之咖啡、茶、可樂或其他含咖啡因之飲料。

14. 先前暴露於化合物9或已知對化合物9或其任一賦形劑(包括其主要賦形劑HPBCD)過敏、或對於同類群組4已知對安非他酮或斯伐他汀過敏之任一個體。允許先前暴露於斯伐他汀及/或安非他酮。

15. 研究現場人員或其直系親屬(配偶、父母、孩子或同胞，無論

係血緣的或依法收養的)。

16. 不願或無法遵守研究程序之任一個體。

藥物動力學評估

採集及處理藥物動力學血樣用於分析所述時間點之化合物9濃度。亦可分析所選樣本之化合物9代謝物之濃度；亦將測試尿樣之化合物9濃度。亦將測試參與同類群組4之個體之樣本之斯伐他汀、斯伐他汀酸、安非他酮及羥基-安非他酮之濃度。

血樣收集

將根據對MAD及DDI同類群組指定之取樣收集時間來收集血漿樣本用於PK分析。研究藥物投與之時間為時間0且所有投藥後取樣時間係相對於此時間而言。本研究者或被任命者將安排使血漿樣本經處理、儲存及定向運輸用於生物分析。

亦可分析所選樣本之化合物9代謝物濃度。

若臨床上指示且根據本研究者之決定(例如對於不尋常或重度AE)，可在任一時間收集另一PK樣本。

用具有諸如研究編號、個體編號及標稱樣本時間等獨特標識符標記每一樣本。採集血樣之日期及實際時間。

尿樣收集

僅在MAD期(同類群組1及2；同類群組3部分1)期間在第1天及第7天時在以下時間段內收集及合併所有自解尿：劑量前；0-4小時；4-8小時；及8-12小時。自每一合併樣本獲得樣本且處理用於分析化合物9濃度。亦可分析尿樣之化合物9代謝物濃度。在投藥之前約60分鐘內收集劑量前尿樣。劑量後收集時段係相對於投藥而言。

藥物動力學及尿樣之儲存及裝運

血漿及尿樣應保持冷凍於約-70℃至-80℃下直至分析。其應定向封裝以避免在搬運期間破裂且使用足夠乾冰來預防解凍達至少72小時。必須完成試樣鑑別表單且與每一組樣本一起發送至實驗室。依指示安排臨床現場以運輸血漿及尿樣，如PK說明書中所詳述進行生物分析。

樣本分析

在Agilux Laboratories, Worcester, MA利用經驗證之LC-MS/MS方法來實施血漿樣本之生物分析以確定化合物9；在有資格之實驗室實施血漿樣本之生物分析以確定斯伐他汀、斯伐他汀酸、安非他酮及羥基安非他酮含量。尿生物分析之方法正在研發中且將在隨後時間使用所儲存之樣本實施。

基因體樣本

在第-1天(入院) (在第1天之時間為靈活的且將由PAREXEL確定)在所有同類群組中自同意參與者採集血漿樣本且保留用於可能的將來基因體研究。基因體樣本將儲存在PAREXEL直至贊助商鑑別適宜實驗室。應注意，提供此樣本對於在單獨同意書下之個體係可選的。

安全性參數

經由不良事件報告、生命徵象量測、實驗室數據、ECG參數、鎮靜評分及使用哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)評估自殺意念來評估多個劑量之化合物9之安全性及耐受性。

在該研究之每一時期期間，個體將在預期投用化合物9/安慰劑或CYP-相互作用藥物之時間之前約24小時入住單位。對於所有同類群組，個體將在完成化合物9 7天投藥時段後禁足於單位達約72小時；若預測藥

物之血漿濃度將低於在化合物9投藥後早於72小時之量化量，則個體可快速解禁。個體皆不可離開單位直至本研究確信個體離開單位係安全的。

在整個研究中基於以下部分及各事件時間表由有經驗的I期人員進行體檢、生命徵象、實驗室評估及觀察。所有研究評估皆可由經適當訓練之人員來實施，但必須由醫學人員審查並簽字。

PK樣本及安全性及藥效學評估當前計劃與T_{max}一致，但可端視早期在臨床研發程式中所觀察到之PK數據來調整樣本時間。

化合物9日間投藥時間對於同類群組1、2及3為第1-7天且對於同類群組4為第3-9天。

化合物9晚上投藥時間對於同類群組3部分2為第1-7天(若適用)。

化合物9非投藥時間包括：對於所有同類群組，第-1天(入院)；對於同類群組1、2及3，第8天、第9天及第10天；及對於同類群組4，第1天、第2天、第10天、第11天。

化合物9「頻繁取樣時間」在同類群組1、2及3中為第1天及第7天且對於同類群組4為第3天及第9天。

12導程心電圖(ECG)

12導程ECG評估將在個體已仰臥位至少約5分鐘後實施且記錄標準間隔以及任何異常。所有時間點係相對於投藥時間而言。若ECG計劃時間點在每天約 $\geq 22:00\text{h}$ 與 $\leq 08:00\text{h}$ 之間之整點或若個體已在最後時間點之前離開，則無需在該時間點實施評估。此評估之時間可端視在實例2 SAD研究中所觀察到之T_{max}時間來調整。時間呈現於下文中。

日間PK頻繁取樣時間(相對第1天及第7天)：若每日一次投藥則在劑量前及劑量後2小時、4小時、8小時及12小時獲得，或若每日兩次投藥則

在劑量前及早上劑量後2小時、4小時、8小時、12小時以及晚上劑量後2小時獲得。

日間化合物9/安慰劑投藥時間(相對第2-6天)：若每日一次投藥則在劑量前及劑量後2小時及4小時獲得，或若每日兩次投藥則在劑量前及早上劑量後2小時及4小時以及晚上劑量後2小時獲得。

晚上投藥時間(同類群組3部分2第1-7天)：劑量前及劑量後12小時。

連續ECG (cECG)

在禁足於單位的同時，個體將具有用於第1天及第7天之化合物9/安慰劑投藥之連續ECG監測(遙測術)，且每四小時打印出cECG記錄。將任何臨床上顯著之異常記錄為不良事件，且將相應cECG記錄保存在該研究之源文件中。

哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)

將僅在MAD同類群組中評估此量表。將在篩選期間完成「基線/篩選」 C-SSRS表單。將在化合物9/安慰劑投藥時間第7天時完成「自從末次訪視」 C-SSRS表單。參見附錄4。

史丹福嗜睡量表(SSS)

此量表量測警醒/鎮靜程度，參見附錄5。所有時間點係相對於投藥時間而言。若計劃時間點在每天約22:00h與08:00h之間之整點或若個體已在最後排定時間點之前離開，則無需在此時間點實施評估。

每一同類群組中之第一次及末次化合物9/安慰劑日間投藥時間(例如同類群組1為第1天及第7天，且同類群組4為第3天及第9天)：若每日一次投藥則在劑量前及投藥後1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、12小時及24小時獲得，或若每日兩次投藥則在劑量前及早上劑量後1小時、2小

時、4小時、6小時、8小時、12小時以及晚上劑量後1小時、2小時及3小時獲得。

所有其他日間化合物9投藥時間：若每日一次投藥則在劑量前及投藥後1小時、4小時、8小時、12小時及24小時獲得，或若每日兩次投藥則在劑量前及早上劑量後1小時、4小時、8小時、12小時以及晚上劑量後2小時及12小時獲得。

化合物9/安慰劑晚上投藥時間(同類群組3部分2，若適用)：劑量前及投藥後1小時、2小時、3小時、12小時、14小時、16小時及20小時。

經修改警醒/鎮靜觀察者評估量表(MOAA/S)

MOAA/S允許探究比SSS更深之鎮靜狀態。所有時間點係相對於投藥時間而言。若計劃時間點在每天22:00h與08:00h之間之整點或若個體已在+72小時時間點之前離開，則無需在該時間點實施評估。若個體難以覺醒，則可根據PI之決定實施另一MOAA/S評估。必須重複3或更小之任一MOAA評分。MOAA/S評估應在排定於同一時間點之其他評估後實施。所有時間點與研究藥物之投與相關。

每一同類群組中之第一次及末次日間化合物9/安慰劑投藥時間：若每日一次投藥則在劑量前及投藥後1小時、2小時、4小時、6小時、8小時及12小時獲得，或若每日兩次投藥則在劑量前及早上劑量後1小時、2小時、4小時、6小時、8小時及12小時以及晚上劑量後2小時獲得。

所有其他日間化合物9/安慰劑投藥時間：若每日一次投藥則在劑量前及投藥後1小時、4小時、8小時、12小時獲得，或若每日兩次投藥則在劑量前及早上劑量後1小時、4小時、8小時、12小時以及晚上劑量後2小時獲得。

晚上化合物9/安慰劑投藥時間(同類群組3，第二投藥時段)：劑量前及投藥後1小時、2小時、3小時、12小時、14小時、16小時及20小時。

Bond-Lader VAS (情緒評級量表)

將使用Bond-Lader情緒評級量表(附錄7)來評估情緒。此為16部分自我投與問卷，其採用100 mm視覺類比量表來探究自陳情緒之不同態樣。情緒量表將在以下時間點投與：

第一及末次日間化合物9/安慰劑投藥(相對第1天及第7天)：若每日一次投藥則在劑量前及劑量後約2小時、4小時及12小時獲得；或若每日兩次投藥則在劑量前及早上劑量後約2小時、4小時、8小時及12小時以及晚上劑量後2小時獲得(劑量後評估時間可端視實例2 SAD Tmax來調整)。

化合物9晚上投藥第1天及第7天：劑量前及劑量後約12小時。

醫院焦慮及抑鬱症量表

使用醫院焦慮及抑鬱症量表(HADS) (Zigmond及Snaith, 1983)在以下時間點評估焦慮：

第一及末次日間化合物9/安慰劑投藥(相對第1天及第7天)：若每日一次投藥則在劑量前及劑量後約2小時、4小時及12小時獲得；或若每日兩次投藥則在劑量前及早上劑量後約2小時、4小時、8小時及12小時以及晚上劑量後2小時獲得(劑量後評估時間可端視實例2 SAD Tmax來調整)。

化合物9/安慰劑晚上投藥第1天及第7天：劑量前及劑量後約12小時。

血樣收集用於藥物動力學評估

在如所顯示相對於投藥之時間點收集用於分析化合物9濃度之血漿樣本。

研究藥物投與之時間為時間0且所有投藥後取樣時間係相對於投藥時間而言。本研究將安排使血漿樣本經處理且定向運輸用於生物分析，如贊助商所引導。可分析所選樣本之化合物9代謝物濃度。若臨床上指示且根據本研究之決定(例如對於不尋常或重度AE)，可在任一時間收集另一樣本用於分析化合物9濃度。將如贊助商所引導處理及運輸用於CYP誘導藥物之樣本。可基於早期PK結果調整每一同類群組之抽樣時間。

將用如CRO所確定且經贊助商同意之獨特標識符標記每一樣本。

當樣本時間與EEG時間點一致時，應在任何排定的放鬆期之前不久採集用於化合物9血漿濃度之血樣。

尿樣收集用於藥物動力學評估

在MAD日間投藥同類群組(1、2及3 [部分1])期間，將在第1天及第7天時在以下時間段內收集及合併所有自解尿：劑量前；0-4小時；4-8小時；及8-12小時。自每一合併樣本獲得樣本且處理用於分析化合物9濃度。亦可分析尿樣之化合物9代謝物濃度。劑量前尿樣係在即將投藥前收集。劑量後收集時段係相對於投藥而言。

藥物效應問卷(DEQ-5)

如下投與藥物效應問卷(DEQ-5) (參見附錄8)：

1. 此刻你感覺到藥物效應了嗎？
2. 此刻你亢奮嗎？
3. 此刻你厭惡你所感覺到之任一效應嗎？
4. 此刻你喜歡你所感覺到之任一效應嗎？
5. 此刻你還想要剛吃過之藥物嗎？

將答案記錄在100 mm視覺類比量表上，且每一者之答案之極端為

「根本不」及「非常」。若未感覺到藥物效應則對問題3及4記錄「不適用」選項且在投與研究藥劑之前對問題5記錄「不適用」選項。

在該研究之MAD部分期間在以下時間點投與DEQ5：

第一次及末次化合物9/安慰劑日間投藥(相對第1天及第7天)：若每日一次投藥則在劑量前及劑量後2小時、4小時、8小時及12小時獲得，或若每日兩次投藥則在劑量前及早上劑量後2小時、4小時、8小時及12小時以及晚上劑量後2小時獲得。

化合物9/安慰劑晚上投藥第1天及第7天：劑量前及劑量後12小時。

精神運動測試

將進行精神運動測試以評估諸如注意力、工作記憶、次級情節記憶、執行功能、及動作技能等多個域中之認知功能。

精神運動測試之實例包括檢測任務、鑑別任務、單卡學習任務及格羅迷宮學習測試。所實施之實際測試可端視所選供應商而變化。精神運動測試將僅在MAD同類群組中實施。

化合物9日間投藥時間(第1天及第7天)：劑量前及劑量後3小時(若每日兩次投藥則為早上劑量後)。將不對同類群組3部分2實施精神運動測試。

EEG及眼動追蹤

腦電活性之量測將指示對神經系統之任何直接影響且用作行為評估之關鍵附屬物。可使用發現來研究化合物9之亞臨床行為效應且可容易量化並與藥物動力學量測之變化進行比較。將樣本清潔用於EMG、眼睛動作、頭部運動或其他非大腦假影；然後將乾淨數據提交給功率譜分析以隨時間定量地評估對腦之影響。使用苯并二氮呋咪達唑侖(benzodiazepine

midazolam)之先前研究已顯示峰值速度、峰值加速度、峰值減速度、減小的眼急動加速度/減速度比率及眼急動準確度以及增加的鎮靜自我評級之顯著劑量依賴性減緩。當前研究將使用眼急動速度量度來評估化合物9之鎮靜效應。

在第1天及第7天時對於參與MAD同類群組1、2及3 (僅部分1)之個體，在投藥之前約1小時施加具有用於連續記錄之至少24通道集之EEG且在投藥後在原位保持約9小時。在劑量前約30分鐘時及在劑量後約2小時及8小時完成EEG放鬆期及眼動追蹤。可端視SAD研究實例2或先前MAD同類群組之早期PK結果來調整劑量後評估時間。在放鬆期期間，要求個體閉上眼睛，放鬆且放空自我。在記錄EEG的同時評估眼動追蹤。

睡眠問卷

在第16至22天早上在早上覺醒時向同類群組3部分2中之個體投與(夜間投藥)針對內部使用產生之6項個體評級之睡眠品質問卷。

窗允許文件

製備「窗允許文件」文件，其將概述為研究程序之標稱時間與實際時間之間之間隔可接受的窗，例如對於PK取樣時間為 ± 5 分鐘。此在排定同一時間點之多個程序(例如PK取樣及生命徵象二者皆在「投藥後1h」採集)時允許靈活性。

不良事件(AE)

AE係在暴露於藥品後或期間罹患不期望醫學病況或預先存在之醫學病況發生劣化，無論是否認為病因與該產品相關。在臨床研究中，即使尚未投與研究治療，AE仍可包括在任一時間(包括基線或清除時段)發生之不期望醫學病況。

必須將任一個體已入選後、在治療之前、在治療期間或在停止治療後14天內發生之所有AE記錄在被任命者所提供之表單上，無論其是否與該研究相關。

嚴重不良事件(SAE)

嚴重不良事件係在任一研究時期(即，基線、治療、清除或隨訪)期間及在任一劑量之研究產品、比較物或安慰劑下發生之符合以下中之一或多者之AE：

- 導致死亡
- 直接危及生命
- 需要患者住院或延長現有住院
- 導致持久或顯著失能或無能力
- 導致先天異常或出生缺陷
- 為重要醫學事件，其可危害個體或可需要醫學介入來預防上文所列示結果中之一者。

必須將任一個體已入選後、在治療之前、在治療期間或在停止治療後28天內發生之所有SAE記錄在被任命者所提供之表單上，無論其是否與該研究相關。

將鎮靜記錄為不良事件

在此研究中將使用特定評級量表來評估鎮靜。為將一致性施加至鎮靜之不良事件報告且將使用評分量表頻繁評估鎮靜考慮在內，除非SSS上之評分 ≥ 5 及/或MOAA/S上之評分 ≤ 2 ，否則研究者無需將鎮靜記錄為不良事件。應考慮最適當術語來闡述鎮靜特徵。

與研究藥物之關係

有行醫資格之研究者必須確定每一AE與研究產品之關係(不相關、可能相關或很可能相關)。本研究者應根據其醫學判斷確定該事件可由研究產品引起是否存在合理的可能性。若不存在表明關係之有效原因，則AE應分類為「不相關」。若存在懷疑研究產品與AE發生之間有可能因果關係之任何有效原因，即使不確定，則AE仍應視為「相關」。

不相關：經歷與投與研究藥物之間無關係；與諸如合併用藥或個體臨床狀態等其他病因相關。

可能相關：反應遵循來自投與研究藥物之似合理之時間序列且遵循所懷疑研究藥物之已知反應模式。

該反應可由個體之臨床狀態或投與個體之其他治療模式來產生，但確定此並非已知的。

很可能相關：反應遵循來自投與研究藥物之似合理之時間序列且遵循所懷疑研究藥物之已知反應模式。

該反應無法合理地由個體臨床狀態之已知特徵或投與個體之其他治療模式來解釋。

若確定AE/SAE與研究產品之間之關係為「可能」或「很可能」，則出於促進管理報告之目的，將認為事件與研究產品相關。

記錄不良事件

將在研究期間在研究現場記錄由個體自發報告及/或因應研究人員之開放問題或由觀察揭露之不良事件。實驗室值、血壓及脈搏之臨床上顯著之變化無需報告為AE，除非其提示本研究者校正醫學動作、構成SAE或導致研究藥物之投與中斷。

自簽署同意書收集關於AE之資訊直至該個體最終研究訪視。在第一

次投與研究藥物後發生之不良事件將稱為治療緊急不良事件。

將對所有AE進行隨訪直至其被解決或已達到臨床平臺期且預期將來無變化。

在可能時，AE術語應以標準醫學術語來報告。對於每一AE，本研究將評估且報告發作(日期及時間)、消退或臨床平臺期(日期及時間)、強度、因果性、所採取動作、結果及其是否使個體中斷研究。

強度將根據以下量表來評估：

- 輕度(覺察到徵象或症狀，但容易耐受)
- 中度(足以干擾正常活動之不適)
- 重度(使得無能力，且無力實施正常活動)

報告嚴重不良事件

自簽署同意書記錄所有SAE (無論因果性如何)直至研究藥物之末次劑量後28天。應在研究後之任一時間報告視為與研究產品可能或很可能相關且由本研究發現之任何SAE。必須在首次覺察到事件後立即向贊助商或贊助商之被任命者電話報告所有SAE，且在24小時內進行書面報告。

安全性分析

對於該研究MAD部分之所有安全性分析，合併所有同類群組之安慰劑劑量組。使用指定用於臨床研究報告中之MedDRA™版本來編碼AE。藉由系統器官分類(SOC)、優先項及劑量組來展示AE之總發生率。AE之發生率亦將藉由最大嚴重程度及與研究藥物之關係來呈現。若適用，使用描述性統計根據劑量組及時間點來匯總生命徵象、臨床實驗室量測、ECG及C-SSRS之數據。

用n、平均值、標準偏差、中值、最小值及最大值來匯總連續終點。

另外，計算在每一時間點下自基線值之變化且使用描述性統計來匯總。若適用，超出範圍之安全性終點可歸類為低或高。對於所有類別終點，匯總將包括計數及百分比。

藥物動力學分析

衍生之PK參數將包括血漿濃度曲線下面積(AUC0-inf)、分佈半衰期及終末半衰期(t1/2)、最大濃度(Cmax)、達到最大濃度之時間(Tmax)及清除率(CL)及尿排泄。PK參數將使用適當描述性統計來匯總。達到最大濃度之時間(Tmax)將使用n、中值、最小值及最大值來匯總。所有其他PK參數將使用n、幾何平均值、變異係數、中值、最小值及最大值來匯總。

使用線性回歸模型使用PK參數(AUC及Cmax)之對數作為因變數及劑量之對數作為自變數來分析化合物9之劑量比例。針對AUC及Cmax二者提供斜率之點估計值及相應CI。

實例性藥物動力學取樣時間表

表10 MAD同類群組PK取樣時間表(相對於投藥之時間(小時))

調配物I MAD同類群組1、2及3 (部分1)																	
調配物I日間投藥(第1天及第7天)														調配物I隨訪(第8天)			
劑量前	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16*	24*	28	32	36	48

*若以BID投藥，則僅在第7天獲得。

調配物I MAD晚上投藥(同類群組3部分2) (若適用)												
調配物I晚上投藥 (第1天及第7天)											調配物I隨訪(第8天)	
劑量前	0.25	0.5	1	1.5	2	3	12	16	24		36	48

表11 DDI同類群組PK取樣時間表(相對於投藥之時間(小時))

第1天及第2天 CYP誘導藥物，隨後調配物I投藥：

	斯伐他汀(第1天)及安非他酮(第2天)											
劑量前	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	

第3-9天 調配物I投藥：

調配物I日間投藥(第3天及第9天)														調配物I隨訪(第10天)			
劑量前	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	32	36	48

第10天及第11天 調配物I 投藥後CYP 誘導藥物：

		安非他酮(第10天)及斯伐他汀(第11天)										
劑量前	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	

藥物-藥物相互作用(DDI)分析

為評估投與化合物9對測試藥物斯伐他汀及測試藥物安非他酮之血漿PK特徵之效應，對斯伐他汀及安非他酮之AUC及Cmax之PK參數進行自然對數轉變且使用線性混合效應模型用治療之固定效應術語來評估。使用未結構化協方差矩陣來允許不相等處理方差且在SAS PEOC MIXED中藉助REPEATED語句對每一個體內治療量測之間之關聯建模。使用Kenward及Roger之方法來計算固定效應之分母自由度(DDFM=KR)。

在AUC及Cmax中每一者之對數量表上對最小平方均值之差異構築百分之九十(90%)信賴區間(CI)。指數化對數量表90% CI將為幾何平均值比率(斯伐他汀+化合物9/單獨斯伐他汀或安非他酮+化合物9/單獨安非他酮)提供90% CI。

上述DDI分析之其他細節將提供於統計分析計劃中。

其他終點分析

使用與上文針對安全性變數所述相同之描述性統計來匯總SSS、MOAA/S、BL-VAS、HADS及DEQ-5值之次要終點及探究性睡眠品質數

據。EEG終點之藥效學分析及其與精神運動測試及眼動追蹤量測之關係將闡述於單獨分析計劃中。另外，利用鎮靜、情緒、焦慮、抑鬱症、EEG及精神運動數據來實施PK/PD探究性分析。藉由自我投與之睡眠問卷來評估睡眠品質。

PK/PD分析將由繪製PK濃度對與SSS、MOAA/S、BL-VAS、HADS及DEQ-5結果相關之數字評級或評分之描述性圖式組成。

表12 同類群組1、2及3部分1 各事件時間表

同類群組1及2訪視	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
訪視窗	V2-1-28d	V3-1d	0h-+24h	+24h-+48h	+48h-+72h	+72h-+96h	+96h-+120h	+120h-+144h	+144h-+168h	+168h-+196h	+196h-+220h	+220h-+244h	V9+7d(±1d)	V9+14d(±1d)
訪視時間	篩選	入院	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	隨訪	研究結束
知情同意書	X													
納入/排除	X	X												
人口統計	X													
病史	X													
體檢	X												X	
體重/身高	X													
CBC/血清化學法	X	X			X				X 僅Wt				X	
尿分析	X	X			X				X				X	
藥物/酒精篩選	X	X												
肝炎及HIV篩選	X													
基因樣本		X												
生命徵象 ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

12導程ECG ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG ³			X						X					
C-SSRS ⁴	X								X					
SSS ⁵			X	X	X	X	X	X	X					
MOAA/S ⁵			X	X	X	X	X	X	X					
DEQ5 ⁶			X						X					
Bond-Lader情緒評分 ⁷			X						X					
HADS ⁸			X						X					
精神運動測試 ⁹			X						X					
EEG及眼動追蹤 ¹⁰			X						X					
血漿PK樣本 ¹¹			X						X	X				
尿PK樣本 ¹²			X						X					
禁足		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
投與調配物I安慰劑 ¹³			X	X	X	X	X	X	X					
不良事件		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

同類群組1及2訪視	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
合併用藥	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

若在各事件時間表與正文部分之間注意到偏差，則以正文部分為準。

表13 同類群組3部分2 各事件時間表

此各事件時間表(SoE)假設QD投藥；若投藥為BID則無需此SoE。

同類群組3部分2 訪視	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25
訪視窗	V14-1d	0h-24h	+24h-48h	+48h-72h	+72h-96h	+96h-120h	+120h-144h	+144h-168h	+168h-196h	+196h-220h	+220h-244h	V20+7d (±1d)	V20+7d (±1d)
訪視時間	D14入院	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21	D22	D23	D24	隨訪	研究結束
知情同意書													
納入/排除													
人口統計													
病史													
體檢												X	
體重/身高								X 僅Wt					
CBC/血清化學法	X			X				X				X	
尿分析	X			X				X				X	
藥物/酒精篩選	X												
生命徵象 ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12導程ECG ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG ³	X	X						X					
C-SSRS ⁴								X					
SSS ⁵		X	X	X	X	X	X	X					
MOAA/S ⁵		X	X	X	X	X	X	X					
DEQ5 ⁶													
Bond-Lader 情緒 評分 ⁷		X						X					
HADS ⁸		X						X					

血漿PK樣本 ⁹		X						X	X	X	X		
睡眠品質問卷 ¹⁰			X	X	X	X	X	X	X				
禁足	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
投與調配物1安慰劑 ¹³		X	X	X	X	X	X	X					

同類群組3部分2訪視	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25
不良事件	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合併用藥	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

若方案正文與各事件時間表不同，則以方案正文為準

*若SRC調整7天之清除時段持續時間，則可調整訪視時間。

表14 同類群組4 事件時間表

訪視	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16
訪視窗	V2-1-28d	V3-1d	0h-24h	+24h-48h	+48h-72h	+72h-96h	+96h-120h	+120h-144h	+144h-168h	+168h-196h	+196h-220h	+220h-244h	+244h-268h	+2268h-292h	V11+7d	V11+14d
訪視時間	篩選	入院	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	隨訪	研究結束
知情同意書	X															
納入 / 排除	X															
人口統計	X															
病史	X															

體檢	X														X	
體 重 / 身 高	X															
CBC/ 血 清化學法	X	X					X				X 僅Wt				X	
尿分析	X	X					X				X				X	
藥 物 / 酒 精篩選	X	X														
肝 炎 及 HIV篩選	X															
基因樣本		X														
生命徵象 1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 導 程 ECG ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG ³					X						X					
SSS ⁴					X	X	X	X	X	X	X	X	X			
MOAA/S ⁵					X	X	X	X	X	X	X	X	X			
血 漿 PK 樣本 ⁹			X	X	X						X	X				
禁足		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
投與調配 物1					X	X	X	X	X	X	X					
誘導測試 藥物			X	X								X	X			
不良事件		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
合併用藥	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

若方案正文與各事件時間表不同，則以方案正文為準。

實例4. 在**21**個患有重度**PPD**之住院女性中博瑞諾龍之雙盲、隨機化、安

安慰劑對照、2期立項研究。

材料及方法

研究設計及參與者

在美國之11個地點實施此多中心、隨機化、雙盲、平行組、安慰劑對照試驗 (NCT02614547)，且每一研究地點經 IRB 批准。Sage Therapeutics, Inc.與試驗設計之主要研究者(SMB)及執行試驗及數據收集之所有研究者合作。所有發起人擔保數據、數據分析之準確度及完整性以及此報告忠於研究方案。其他研究實施細節提供於補充附錄中。

研究群體

入選要求書面知情同意書。要求合格個體在不早於妊娠晚期且不晚於分娩後前四週開始患有重度抑鬱發作且入選時在產後六個月內。根據 DSM-IV 軸 I 病症定式臨床檢查(SCID-I)確認 PPD 診斷。入選要求 17 項漢密爾頓抑鬱症評級量表(HAM-D)總評分為 ≥ 26 。在 60 小時研究輸注時段期間保持個體住院。

排除準則包括：在篩選之前 12 個月內、活動性精神病；與 PPD 索引病例相關之企圖自殺；癲癇發作、雙極性病症、精神分裂症及/或精神分裂情感型病症及/或酒精中毒或藥物成癮(包括苯并二氮呋)史。其他納入/排除細節可於補充附錄中獲得。

隨機化及遮蔽

藉由盲化研究監測儀向每一個體依序提供下一隨機化編號。然後根據電腦產生之隨機化時間表以 1:1 將個體隨機化至博瑞諾龍或安慰劑。由 Applied Statistics and Consulting (Spruce Pine, NC) 之獨立統計學家產生隨機化時間表。將個體、臨床醫師及研究團隊盲化至治療分配。使安慰劑

組中之個體接受等效輸注速率，且兩個治療之表像相同。使每一現場之根據隨機化時間表製備輸注袋之藥師及在研究期間實施藥物清點之解盲監測儀解盲。不使其他研究人員解盲直至正式鎖定研究數據庫後。僅給予診療所藥師隨機化時間表拷貝。在醫學急診情況下，藥師可向警示贊助商急診之主要研究者透露實際輸注含量。在所有情形下，若個體之研究藥物分配已經解盲，則將有關資訊(包括解盲之原因)記載於個體記錄中及eCRF上。若個體或研究中心人員為解盲，則使個體自研究終止。在研究期間不進行該解盲。

程序

博瑞諾龍係5 mg/mL別孕烷醇酮於經檸檬酸鹽緩衝之250 mg/mL磺丁基醚- β -環糊精(SBECD)中之無菌溶液，其經無菌注射用水稀釋以使其等滲用於IV輸注。在住院護理期間根據以下時間表使每一個體接受盲化研究藥物之單一連續IV輸注達60小時：30 $\mu\text{g/kg/小時}$ (0-4小時)；60 $\mu\text{g/kg/小時}$ (4-24小時)；90 $\mu\text{g/kg/小時}$ (24-52小時)；60 $\mu\text{g/kg/小時}$ (52-56小時)；30 $\mu\text{g/kg/小時}$ (56-60小時)。允許基於耐受性、副作用及預定方案規則來調整輸注速率。投藥係基於PPD之先前開放標籤探究性試驗(Kanes等人，2016; *Human Psychopharmacology*, in press)及藥物動力學(PK)建模二者。完成投藥後，對個體隨訪至第30天，且在第7天及第30天獲得臨床及安全性評估。

結果

主要結果量測為在治療時段結束時(60小時) HAM-D總評分自基線之變化(博瑞諾龍對安慰劑)。次級分析包括在2小時至30天HAM-D自基線之變化。次級HAM-D終點包括緩解率(總評分 ≤ 7)、反應率(總評分減小

≥50%)、Bech-6子評分自基線之變化(其評估重度抑鬱症之核心症狀)及HAM-D抑鬱情緒項目評分之變化。其他預先指定之次級及探究性終點詳述於表17中，包括蒙哥馬利-阿斯伯格抑鬱症評級量表(MADRS)總評分、臨床總體印象-總體改良(CGI-I)、廣泛性焦慮症問卷(GAD-7)、愛丁堡產後抑鬱症量表(EPDS)、患者健康問卷-9 (PHQ-9)及芭金母體功能指數(Barkin Index of Maternal Function, BIMF)。

藉由收集及匯總不良事件(AE)、臨床實驗室量測、生命徵象及ECG(包括自基線之變化)來評估博瑞諾龍之安全性及耐受性；亦評估合併用藥效用。使用哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)評估緊急自殺意念及行為；使用史丹福嗜睡量表(SSS)評估個體報告之鎮靜/嗜睡。收集血漿以分析別孕烷醇酮、別孕烷醇酮代謝物及SBECD。

統計分析

安全性群體包括開始研究藥物或安慰劑輸注之所有隨機化個體。效能(EFF)群體包括具有完整基線HAM-D評估及至少一個基線後HAM-D評估之安全性群體亞組。使用用於重複量測之混合效應模型(MMRM)來分析HAM-D及MADRS總評分自基線之變化。該模型包括中心、治療、基線HAM-D總評分、評估時間點及時間點×治療作為解釋性變數。將中心處理為隨機效應，同時將所有其他解釋性變數處理為固定效應。報告每一時間點之基於模型之點估計值(即LS平均值、95%信賴區間及p值)。主要比較介於60小時時間點之博瑞諾龍與安慰劑之間。使用類似方法分析自基線終點之其他變化。使用費雪精確性測試(Fisher's Exact Test)分析每一時間點之HAM-D反應及緩解率。報告基於模型之點估計值(即勝算比)、95%信賴區間及p值。

假設在0.10之 α 值下進行雙側測試，10個可評估個體/組之樣本大小提供80%檢定力以檢測博瑞諾龍組與安慰劑組之間HAM-D總評分自基線變化之主要結果變數為1.2之效應大小。1.2之效應大小對應於在60小時時HAM-D總評分自基線之變化的安慰劑調整之差異為12點且假設標準偏差為10點。藉由納入兩個治療組且使用1:1隨機化比率，需要總共20個可評估個體。基於期中分析之結果，樣本大小可已增加至最多32個隨機化個體。此調整至樣本大小已允許檢測1.0之效應大小。

結果

23個患有重度PPD (HAM-D ≥ 26)之個體入選此研究中，此研究係在2015年12月15日至2016年5月19日實施。隨後將21個個體隨機化(10個博瑞諾龍、11個安慰劑)，且使所有個體完成60小時住院投藥方案及全部試驗(圖10、表15)。安慰劑組之平均年齡(SD)為28.8歲(4.58)且博瑞諾龍組之平均年齡為27.4歲(5.34)。治療組之間具有既往精神病史之個體之百分比相當，焦慮(20.0%博瑞諾龍、45.5%安慰劑)除外。具有至少一次先前PPD發作之個體之百分比在安慰劑組治療組中為36.3%且在博瑞諾龍組中為70.0%。抗抑鬱藥劑使用在博瑞諾龍與安慰劑治療組(分別為30.0%及27.3%)之間係平衡的。人口統計特徵匯總於表15中。

達成主要終點；在60小時輸注結束時，經博瑞諾龍治療之個體展示20.97點之平均HAM-D總評分減小、與安慰劑12.2 [95% CI， -3.67至-20.77]點差異($p=0.008$)。預先指定之次級分析展示在24小時時11.9 [-3.65至-18.86]點平均差異($p=0.006$)，且在36小時、48小時及72小時以及第7天及第30天時亦對博瑞諾龍組觀察到統計學上顯著之改良(圖11)。在60小時時博瑞諾龍之臨床效能之效應大小為1.2，且效應截至24小時在統

計學上顯著。使用MADRS總評分及自基線變化之評估顯示與使用HAM-D所獲得之彼等相似之結果(圖11A、11B及表16)。

在60小時時在10個經博瑞諾龍治療之個體中之7者及11個經安慰劑治療之個體中之1者中觀察到抑鬱症之緩解($\text{HAM-D} \leq 7$) ($\text{OR}=23.33$; $\text{CI}=1.56$ 、 1152.71 , $p=0.008$; 圖12)。在24小時時觀察到此差異(1個安慰劑對6個博瑞諾龍 ; 或15, 95% CI 1.07至756.72, $p=0.024$)且在30天隨訪中維持差異(2個安慰劑對7個博瑞諾龍 ; 或10., 95% CI 1.01至140.57, $p=0.030$)。其他次級量測及類別反應量測支持試驗之主要終點，此顯示相對於安慰劑有利於博瑞諾龍之改良(表17)。

博瑞諾龍通常經充分耐受。不存在死亡、嚴重不良事件(SAE)或中斷。總之，與安慰劑相比，較少接受博瑞諾龍之個體經歷AE (服用博瑞諾龍之10個個體中之4者及服用安慰劑之11個個體中之8者 ; 表18)。博瑞諾龍組中最常報告之AE係眩暈(2個經博瑞諾龍治療之個體 ; 3個經安慰劑治療之個體)及嗜眠症(2個經博瑞諾龍治療之個體 ; 0個經安慰劑治療之個體)。在一個經博瑞諾龍治療之個體及0個經安慰劑治療之個體中報告鎮靜。

在基線處，博瑞諾龍組及安慰劑組之平均SSS評分相似(2.7對2.6)，如藉由SSS所量測。治療組之間之嗜睡無差異。一個正在服用固定可那氮平劑量(6 mg)之個體經歷服用博瑞諾龍之嗜睡，從而需要減小該研究藥物之劑量，且在劑量減小後完全參與該研究(表19)。

在兩個治療組中注意到C-SSRS自殺意念項目之改良；應注意，博瑞諾龍組中之兩個個體在基線處報告具有具體計劃及意圖之活動性自殺意念，但在治療後評估時無此報告。個體在治療或隨訪期期間皆不經歷自殺

意念或行為之加劇(表20)。

此試驗展示產後、泌乳、患有PPD之抑鬱女性之研究可行的且尤其在使用博瑞諾龍所觀察到之較大效應大小下無需複雜試驗設計來克服推定的安慰劑反應。另外，該明確定義且先前預備之患者群體中之試驗係研發新穎PPD治療之關鍵。由於較大效應大小及快速反應，該研究具有足夠檢定力，其中治療組中之緩解持續至治療後至少30天。

表15：人口統計及特徵. 人口統計參數包括生日、年齡、種族及族群。年齡源自生日及篩選日期。在篩選時量測體重及身高。在eCRF中程式化計算身體質量指數。根據藥事管理醫學字典(Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA)第17版或更高版本來編碼病史。SD = 標準偏差。

表15：人口統計及特徵				
特徵		安慰劑	博瑞諾龍	總計
年齡	平均值	28.8	27.4	28.1
	SD	4.6	5.3	28.1
	中值	28	27	27
性別	男性	0	0	0
	女性	11	10	21
族群	西班牙人或拉丁美洲人	0	0	0
	非西班牙人或拉丁美洲人	11	10	21
種族	黑人或非裔美國人	6	7	13
	白人	5	3	8
身高(cm)	平均值	161.7	162.4	162.0
	SD	6.7	7.1	6.7
	中值	162.0	163.5	162.0
體重(kg)	平均值	77.0	86.7	81.6
	SD	22.3	28.8	25.4

BMI (kg/m ²)	中值	73.5	76.5	73.9
	平均值	29.3	32.7	30.9
	SD	7.8	9.9	8.8
	中值	28.2	30.5	30.1
個人病史				
精神病症	抑鬱症(非PPD)	6 (54.5%)	6 (60.0%)	12 (57.1%)
	焦慮	5 (45.5%)	2 (20.0%)	7 (33.3%)
	其他	2 (18.2%)	1 (10.0%)	3 (14.3%)
先前PPD發作		4 (36.4%)	7 (70.0%)	11 (52.3%)
家族史				
圍產期精神病況	母親	2 (18.2%)	2 (20.0%)	4 (19.0%)
	姊妹	1 (9.1%)	1 (10.0%)	2 (9.5%)

表16：研究藥物對安慰劑，HAM-D及MADRS總評分自基線之變化。匯總HAM-D及MADRS平均總評分自基線之變化。使用用於重複量測之混合效應模型來分析HAM-D平均總評分及MADRS平均總評分自基線之變化。不評估2小時、4小時、8小時、12小時或36小時之MADRS。SE = 標準誤差。

表16：研究藥物對安慰劑，HAM-D及MADRS評分之差異						
	HAM-D	(SE)	p值	MADRS	(SE)	p值
第2小時	-2.16	2.342	0.369			
第4小時	-3.47	2.905	0.248			
第8小時	-4.64	3.131	0.155			
第12小時	-6.01	3.656	0.116			
第24小時	-11.26	3.636	0.006	-17.53	5.363	0.004
第36小時	-11.97	4.026	0.008			
第48小時	-12.67	3.959	0.005	-18.4	5.287	0.003
第60小時	-12.22	4.081	0.008	-15.86	5.536	0.010
第72小時	-12.68	4.272	0.008	-16.2	5.525	0.009
第7天	-12.91	3.907	0.004	-15.96	5.448	0.009
第30天	-11.93	4.129	0.010	-15.07	5.213	0.010

表17：第30天時之效能量測，自基線之變化. HAM-D：漢密爾頓抑鬱症評級量表。MADRS：蒙哥馬利-阿斯伯格抑鬱症評級量表. CGI-I：臨床總體印象-改良. GAD-7：廣泛性焦慮症7項量表. EPDS：愛丁堡產後抑鬱症量表. PHQ-9：患者健康問卷. BIMF：芭金母體功能指數. 所有基線計算皆係基於用於重複量測之混合效應模型(MMRM)。

表17：第30天時之效能量測，自基線之變化			
量測	安慰劑	博瑞諾龍	p值
HAM-D總評分	-9.2	-20.4	0.010
HAM-D Bech 6子量表評分	-3.5	-10.0	0.018
HAM-D抑鬱情緒項目評分	-1.2	-2.3	0.080
MADRS總評分	-11.3	-26.2	0.010
GAD-7總評分	-8.1	-8.7	0.470
EPDS總評分	-5.3	-13.5	0.024
PHQ-9總評分	-8.3	-11.0	0.470
BIMF總評分	12.1	24.4	0.240
BIMF Mom能力子評分	4.9	8.0	0.390
BIMF Mom需求子評分	5.1	11.9	0.450
類別反應量測，第30天			
CGI-I反應(1或2)	3 (27.3%)	8 (80.0%)	0.030
GAD-7輕微焦慮(0至4)	1 (9.1%)	6 (60.0%)	0.024
PHQ-9輕微至無抑鬱症(0至4)	1 (9.1%)	6 (60.0%)	0.024

表18：至少1個博瑞諾龍個體中之治療緊急不良事件：TEAE定義為在起始研究藥物後發作或預先存在之醫學病況之任何加劇之AE/在起始研究藥物後發作且直至第7天隨訪訪視(即結束輸注後約4天)之AE。根據MedDRA®第18.0版來編碼AE。

表18：任一組中至少2個個體中之治療緊急不良事件		
不良事件	安 慰 劑 (N=11) ， 個體數報告	博瑞諾龍(N=10) ， 個體數報告
任何AE	8	4
眩暈	3	2
嗜眠症	0	2
噁心	3	1
異常做夢	2	0
頭痛	2	0
輸注位點疼痛	2	0
失眠	2	0

表19：史丹福嗜睡量表. 投與史丹福嗜睡量表(SSS)來監測鎮靜。儘管注意到在博瑞諾龍組中與安慰劑組相比SSS評分自基線較大之平均增加，但治療組差異在臨床上或統計學上皆不顯著。1 = 感覺到積極、充滿活力、警醒或完全清醒；2 = 感覺到積極、充滿活力、警醒或完全清醒；3 = 覺醒但放鬆；有反應但不完全警醒；4 = 稍微迷糊、鬆勁；5 = 迷糊；對保持覺醒失去興趣；放慢速度；6 = 瞌睡、昏沉、抵抗睡意；更喜歡躺下，7 = 無法抵抗睡意、馬上入睡；有如夢似幻的感覺，X = 睡著。

表19：史丹福嗜睡量表		
時間(小時)	平均值 安慰劑(n=11)	平均值 博瑞諾龍 (n=10)
0	2.6	2.7
2	3	2.8
4	2.3	3
8	2.6	2.2
12	2.5	3.6
24	2.6	1.9
30	1.4	2

36	2.1	2
48	1.8	1.5
54	1.5	1.3
60	2	1.4
72	1.7	1.4

表20：哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表：在研究期間使用C-SSRS監測自殺傾向。此量表係由以下各項組成：劑量前評估，其評估具有自殺意念及行為之個體之生活及最近經歷；及基線後評估，其關注自從末次研究訪視之自殺傾向。

表20：哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表					
		治療前		治療後	
		安慰劑 (N=11)	博 瑞 諾 龍 (N=10)	安慰劑 (N=11)	博 瑞 諾 龍 (N=10)
自殺意念	想死	2	3	2	2
	非特定活動性自殺想法	1	3	0	2
	使用任何方法(無計劃)但無行動意圖之活動性自殺意念	2	2	0	1
	具有一定行動意圖、但無具體計劃之活動性自殺意念	1	2	0	0
	具有具體計劃及意圖之活動性自殺意念	0	2	0	0
自殺行為	實際企圖	0	0	0	0
	個體參與過非自殺自傷行為嗎	2	1	0	0
	中斷的企圖	0	0	0	0
	流產的企圖	0	0	0	0
	預備行動或行為	0	0	0	0
	自殺行為	0	2	0	0

實例5. 在實例1中所述之研究中博瑞諾龍或安慰劑對平均**HAM-D**總評分(圖11A)及平均**MADRS**總評分(圖11B)隨時間之效應。對於圖A：評估在每一時間點以及第7天及第30天隨訪時**HAM-D**之平均總評分，如所指示。**HAM-D**係用於量測患有情緒病症之患者之抑鬱發作之嚴重程度的17項診斷性問卷。其包含與以下症狀相關之個別評級：抑鬱情緒(悲傷、絕望、無助、無價值)、內疚感、自殺、失眠(早期、中期、晚期)、工作及活動遲鈍(思維及言語緩慢；注意力無法集中；運動活動減少)、激動、焦慮(精神及肉體)、身體症狀(胃腸及全身)、生殖症狀、疑病症、減重及頓悟。較高**HAMD-D**評分指示更嚴重抑鬱症。對於圖B：評估在每一時間點以及第7天及第30天隨訪時**MADRS**之平均總評分，如所指示。**MADRS**係用於量測患有情緒病症之患者之抑鬱發作之嚴重程度的十項診斷性問卷。較高**MADRS**評分指示更嚴重抑鬱症，且每一項目產生0至6之評分，從而產生0至60之總評分範圍。*表示相對於安慰劑之統計學顯著性， $*=p\leq 0.01$ 。

實例6. 在實例1中所述之研究中隨時間之**HAM-D**緩解率(圖12)。緩解定義為**HAM-D**總評分為 ≤ 7 。計算每一時間點之緩解率。博瑞諾龍組中大於安慰劑組之百分比之個體在+2小時後每一時間點達成**HAM-D**緩解。在24小時($p=.024$)、48小時($p=.030$)、60小時($p=.008$)及72小時($p=.030$)以及第7天($p=.003$)及第30天($p=.030$)時，差異在統計學上較顯著。

等效物及範疇

在申請專利範圍中，除非上下文明確指示相反含義或其他含義，否則諸如「一(a、an)」及「該」等冠詞可意指一者或一者以上。除非上下文明確指示相反含義或其他含義，否則若一個、一個以上或所有群組成員

存在於、用於或以其他方式與給定產物或製程相關，則認為其符合在群組之一或多個成員之間包括「或」之申請專利範圍或說明。本發明包括恰好只有一個群組成員存在於、用於或以其他方式與給定產物或製程相關之實施例。本發明包括一個以上或所有群組成員存在於、用於或以其他方式與給定產物或製程相關之實施例。

此外，本發明涵蓋所有變化形式、組合及排列，其中將一或多個來自一或多個所列示申請專利範圍之限制、要素、分句及描述性術語引入另一申請專利範圍中。舉例而言，任何依賴於另一申請專利範圍之申請專利範圍可經修改以包括一或多個在依賴於相同基礎申請專利範圍之任何其他申請專利範圍中發現之限制。倘若以列表形式(例如，以馬庫西(Markush)群組格式)呈現要素，則本發明亦揭示每一要素亞組，且可自該群組移除任何要素。應理解，一般而言，若稱本發明或本發明之態樣包含具體要素及/或特徵，則本發明之某些實施例或本發明之態樣係由該等要素及/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡潔之目的，在本文中不用同樣的話明確闡述彼等實施例。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放的且容許包括其他要素或步驟。倘若給定範圍，則包括終點。此外，除非上下文及熟習此項技術者之理解另有指示或其他含義較明顯，否則除非上下文另外明確指示，否則表述為範圍之值可在本發明之不同實施例中採用所述範圍內的任何特定值或子範圍，精確到該範圍下限單位之十分之一。

本申請案係關於各個授權專利、公開專利申請案、雜誌論文及其他出版物，其皆以引用方式併入本文中。若在所併入之任一參考文獻與本說明書之間有衝突，則應以本說明書為準。另外，本發明在先前技術內之任何具體實施例可明確自任一或多個申請專利範圍中排除。此乃因認為該等

實施例為熟習此項技術者已知，即使本文中未明確闡述排除仍可將其排除。可出於任何原因，無論是否與先前技術之存在相關，自任何申請專利範圍排除本發明之任何具體實施例。

熟習此項技術者僅使用常規實驗即可瞭解或能夠確定本文所述特定實施例之許多等效內容。本文所述本發明實施例之範疇不欲受限於上述說明書，而是如附申請專利範圍中所闡述。熟習此項技術者應瞭解，可在不背離如以下申請專利範圍中所定義之本發明精神或範疇的情況下，對本說明作出各種改變及修改。

附錄1. 自發性震顫評級評估量表(TETRAS)

TRG自發性震顫評級評估量表(TETRAS[®]) V 3.1

日常生活能力子量表

將震顫對日常生活能力之影響評級(0-4分)。

1. 說話

0 = 正常。

1 = 僅在「不安」時話音稍微震顫。

2 = 輕度話音震顫。所有話易於理解。

3 = 中度話音震顫。一些話難以理解。

4 = 重度話音震顫。大部分話難以理解。

2. 用匙進食

0 = 正常

1 = 稍微異常。存在震顫但不干擾用匙進食。

2 = 中等異常。灑出一點。

3 = 中度異常。灑出許多或改變策略來完成任務，例如使用兩手或屈

身。

4 = 重度異常。無法用匙進食。

3.用杯子喝水

0 = 正常。

1 = 稍微異常。存在震顫但不干擾用杯子喝水。

2 = 中等異常。灑出一點。

3 = 中度異常。灑出許多或改變策略來完成任務，例如使用兩手或屈

身。

4 = 重度異常。無法用杯子喝水或使用吸管或鴨嘴杯。

4.衛生

0 = 正常。

1 = 稍微異常。存在震顫但不干擾衛生。

2 = 中等異常。有一定困難但可完成任務。

3 = 中度異常。無法進行大部分精細任務(例如塗抹口紅或剃毛)，除非改變策略，例如使用兩手或使用受影響較小之手。

4 = 重度異常。無法獨立完成衛生活動。

5.穿衣

0 = 正常。

1 = 稍微異常。存在震顫但不干擾穿衣。

2 = 中等異常。能夠進行一切活動但因震顫具有困難。

3 = 中度異常。無法進行大多數穿衣，除非使用策略，例如使用維可牢(Velcro)、在穿襯衫之前扣上扣子或避免穿系鞋帶之鞋子。

4 = 重度異常。無法獨立穿衣。

6. 傾倒

0 = 正常。

1 = 稍微異常。存在震顫但不干擾傾倒。

2 = 中等異常。必須非常小心以避免灑出但可偶爾灑出。

3 = 中度異常。必須使用兩手或使用其他策略以避免灑出。

4 = 重度異常。無法傾倒。

7. 端食物托盤、盆或類似項目

0 = 正常

1 = 稍微異常。存在震顫但不干擾端食物托盤、盆或類似項目。

2 = 中等異常。必須非常小心以避免食物托盤上之項目灑出。

3 = 中度異常。使用策略，例如緊緊地抵靠身體握住來端。

4 = 重度異常。無法端食物托盤或類似項目。

8. 使用鑰匙

0 = 正常

1 = 稍微異常。存在震顫但可用一隻手無困難地插入鑰匙。

2 = 中等異常。常錯過鎖孔但通常仍用一隻手將鑰匙插入鎖中。

3 = 中度異常。需要使用兩手或其他策略將鑰匙插入鎖中。

4 = 重度異常。無法將鑰匙插入鎖中。

9. 書寫

0 = 正常

1 = 稍微異常。存在震顫但不干擾書寫。

2 = 中等異常。因震顫而難以書寫。

3 = 中度異常。無法書寫，除非使用諸如用另一隻手握住書寫之手、

以不同方式握筆或使用大筆等策略。

4 = 重度異常。無法書寫。

10. 工作。若患者為退休的，則按其仍在工作一般詢問。若患者為家庭主婦，則詢問其與家務相關之問題：

0 = 正常。

1 = 稍微異常。存在震顫但不影響做工作或做家務。

2 = 中等異常。震顫干擾工作；能夠做一切工作但會出錯。

3 = 中度異常。無法繼續工作，除非使用諸如更換職業或使用特殊設備等策略。

4 = 重度異常。無法實施任何職業或家務工作。

11. 總體失能及最受影響之任務(名稱任務，例如使用電腦滑鼠、書寫等)

任務_____

0 = 正常。

1 = 稍微異常。存在震顫但不影響任務。

2 = 中等異常。震顫干擾任務但仍能夠實施任務。

3 = 中度異常。可進行任務但必須使用策略。

4 = 重度異常。無法進行任務。

12. 社交影響

0 = 無

1 = 意識到震顫，但其不影響生活方式或專業生活。

2 = 在一些社交場合或專業會議中因震顫感覺到窘迫。

3 = 因震顫而避免參與一些社交場合或專業會議。

4 = 因震顫而避免參與大多數社交場合或專業會議。

表現子量表

說明

評分為0-4。對於大多數項目，評分僅由整數定義，但若認為評級介於兩個整數評級之間且無法與整數一致，則可使用0.5增量。明確定義評級之每一0.5增量用於評估上肢姿勢性及動力學震顫以及圓點逼近任務(項目4及8)。使用舒適就座之患者來實施除站立震顫外之所有檢查項目。對於每一項目，對在檢查期間之任一點可見之最高幅度評分。命令患者不要企圖抑制震顫，而是使其顯露出來。

1. 頭部震顫：使頭部完全向左及向右旋轉且然後在中間位置觀察10s。然後命令患者完全向左凝視且然後向右凝視且頭部處於中間位置。應使用鼻子作為地標來對檢查期間之最大幅度偏移進行評估與評級。

0 = 無震顫

1 = 稍微震顫(<0.5 cm)

2 = 輕度震顫(0.5- <2.5 cm)

3 = 中度震顫(2.5-5 cm)

4 = 重度或毀容性震顫(>5 cm)

2. 面部(包括頷)震顫：微笑、閉眼、張嘴、撅嘴。對最涉及面部解剖學之最高幅度評分，無論其是在休息抑或活動期間出現。反覆性眨眼或擠眼不應視為面部震顫之一部分。

0 = 無震顫

1 = 稍微：勉強可覺察之震顫

2 = 輕度：可注意到之震顫

3 = 中度：明顯震顫，存在於大多數隨意面部收縮中

4 = 重度：整體毀容性震顫

3. 話音震顫：首先要求個體發出長音「aaah」及「eee」各自持續5秒。然後藉由詢問患者「你如何度過你的一天？」來評估正常對話期間之言語。

0 = 無震顫

1 = 稍微：在aaah及eee期間震顫且在言語期間無震顫

2 = 輕度：在「aaah」及「eee」中震顫且在言語中極少震顫

3 = 中度：在完全易懂之言語中明顯震顫

4 = 重度：一些話難以理解

4. 上肢震顫：評估三個動作期間之震顫：水平向前伸展姿勢、側面「撲翼」姿勢及指-鼻-指測試。個別地對每一上肢進行評估並評分。使水平向前伸展姿勢保持5秒。

使側面撲翼姿勢保持20秒。執行三次指-鼻-指運動。應使用在最大位移點沿任一單一平面之手最大位移點來估計幅度評估。舉例而言，將評估以拇指或小指繞腕旋轉之純旋後-旋前震顫之幅度。

a. 向前伸出性姿勢性震顫：個體應使其臂向前、稍微側向中間及與地面平行。腕亦應為平直的且手指外展，以使其不彼此觸碰。

b. 側面「撲翼」姿勢性震顫：個體將平行於地面外展其臂且屈肘，以使兩手不完全彼此觸碰且處於鼻子之位準。使手指外展以使其不彼此觸碰。應使該姿勢保持20秒。

c. 動力學震顫：個體僅伸展其食指。其隨後觸碰位於其臂長最大範圍內之設定物體或檢查者手指，該設定物體或檢查者手指位於相同高度

(平行於地面)且稍微側向中線。個體隨後觸碰其自己的鼻子(或若震顫為重度則觸碰下巴)且將此來回重複三次。僅評估沿最大震顫幅度軌跡之位置。此通常將處於鼻子或處於肢完全伸直之點。

對於所有三個手震顫評級

0 = 無震顫

1 - 震顫係勉強可見的

1.5 = 震顫係可見的，但小於1 cm

2 = 震顫之幅度為1- < 3 cm

2.5 = 震顫之幅度為3- <5 cm

3 = 震顫之幅度為5- <10 cm

3.5 = 震顫之幅度為10- <20 cm

4 = 震顫之幅度為 $\geq$ 20 cm

5.下肢震顫：水平平行於地面抬起每一下肢各自持續5秒。然後用每一腿實施三次標準足跟至脛部動作。對任一動作中之最大震顫評分，且僅對具有最大震顫之肢評分。震顫可存在於肢之任一部分，包括足。

0 = 無震顫

1 = 稍微：勉強可覺察

2 = 輕度，在任一點小於1 cm

3 = 中度震顫，在任一點小於5 cm

4 - 重度震顫，大於5 cm

6.阿基米德螺線(Archimedes spiral)：展示繪製大約填充標準(信)紙未劃線頁之1/4之阿基米德螺線之方法。螺線之線條應間隔約1.3 cm (0.5 英吋)。然後要求個體拷貝該螺線。單獨對每一手進行測試及評分；使用

原子筆。應握住筆使得肢之部分皆不觸碰桌子。將紙固定於桌子上適於患者之繪製風格之位置。對螺線中之震顫、而非肢之運動評分。

0 = 正常

1 = 稍微：震顫係勉強可見的。

2 = 輕度：明顯震顫

3 = 中度：無法識別圖之各部分，

4 = 重度：無法識別圖

7.書寫：使患者僅使用優勢手書寫標準句「此為我的最佳書寫樣本」。患者必須手寫(即無印刷)。其不可用另一隻手握住或穩定其手。使用原子筆。將紙固定於桌子上適於患者之書寫風格之位置。對書寫中之震顫、而非肢之運動評分。

0 = 正常

1 = 稍微：因勉強可見之震顫而潦草。

2 = 輕度：可辨認，但具有相當震顫。

3 中度：一些詞語無法辨認。

4 = 重度：完全無法辨認

8.圓點逼近任務：檢查者製備圓點或X且命令個體握住筆尖「儘可能接近圓點(或X之中心)但不觸碰它(理想地約1 mm)持續10秒」。單獨對每一手進行評分。

0 = 無震顫

1 = 震顫係勉強可見的

1.5 = 震顫係可見的，但小於1 cm

2 = 震顫之幅度為1-<3 cm

2.5 = 震顫之幅度為3-<5 cm

3 = 震顫之幅度為5- <10 cm

3.5 = 震顫之幅度為10- <20 cm

4 = 震顫之幅度為 ≥ 20 cm

9. 站立震顫：若可能，使個體自己站立。膝蓋間隔10-20 cm且屈曲10°-20°。使臂垂在個體一側。在腿或軀幹上之任一點評估震顫

0 = 無震顫

1 = 勉強可覺察之震顫

2 = 明顯但輕度之震顫，不會引起不穩定性

3 = 中度震顫，損害站姿之穩定性

4 = 重度震顫，無法自己站立

附錄2. 哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)

哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)

基線/篩選版

1期研究

第1/14/09版

Posner, K. ; Brent, D. ; Lucas, C. ; Gould, M. ; Stanley, B. ; Brown, G. ; Fisher, P. ; Zelazny, J. ; Burke, A. ; Oquendo, M. ; Mann, J.

放棄聲明：

此量表意欲用於已接受其投與訓練之個體。哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表中所含之問題係所建議的調查。最後，自殺意念或行為之存在之確定端視投與量表之個體之判斷而定。

此量表中行為自殺事件之定義係基於由John Mann, MD及Maria

Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032 研發之哥倫比亞自殺史表單(Columbia Suicide History Form.)中所用之彼等(Oquendo M. A、Halberstam B.及Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. M. B. First [編輯] Standardized Evaluation in Clinical Practice，第103-130頁，2003。)

關於 C-SSRS 之再版聯繫 Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032；詢價及訓練要求聯繫 posnerk@childpsych.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

自殺意念		
詢問問題1及2。若皆為否，則進行至「自殺行為」部分。若問題2之答案為「是」，則詢問問題3、4及5。若問題1及/或2之答案為「是」，則完成下文「理想強度」部分。	生活：其 最想自殺 之時間	過去6 個月
1. 想死 個體認可想死或不再活著或想睡去永不醒來之想法。 你想過去死或想睡去永不醒來嗎? 若是，則闡述：	是否 □ □	是否 □ □
2. 非特定活動性自殺想法 在評估時段期間有想要結束生命/犯自殺之一般非特定想法(例如「我想過殺死自己」)但未想過殺死自己之方式/相關方法、意圖或計劃。 你實際上有過任何殺死自己的想法嗎? 若是，則闡述：	是否 □ □	是否 □ □
3. 具有任何方法(無計劃)但無行動意圖之活動性自殺意念 在評估時段期間個體認可自殺想法且想過至少一種方法。此不同於設計出時間、地點或方法細節之具體計劃(例如想過殺死自己之方法但無具體計劃)。包括說出「我	是否 □ □	是否 □ □

<i>考慮過服用過量藥劑但我從未制定具體計劃關於何時、何地或如何實際進行...及我決不會那樣做」之人。</i> <i>你考慮過你可能會這麼做嗎?</i> 若是，則闡述：		
4. 具有一定行動意圖、但無具體計劃之活動性自殺意念 殺死自己之活動性自殺想法且個體報告對該等想法有一定行動意圖，與「<i>我有想法但我決不會那麼做</i>」不同。 <i>你有過該等想法且有一定行動意圖嗎?</i> 若是，則闡述：	是 否 □ □	是 否 □ □
5. 具有具體計劃及意圖之活動性自殺意念 想過殺死自己且完全或部分設計出計劃之細節且個體具有實施其之一定意圖。 <i>你已開始設計或已設計出如何殺死自己之細節嗎? 你意欲實施此計劃嗎?</i> 若是，則闡述：	是 否 □ □	是 否 □ □
意念強度		
<i>應相對於最嚴重類型之意念來對以下特徵評級(即，上文之1-5，其中1為最不嚴重且5為最嚴重)。詢問其最想自殺之時間。</i> 生活 - 最嚴重意念：_____ <i>類型編號(1-5)</i> _____ <i>意念描述</i> 過去6個月 - 最嚴重意念：_____ <i>類型編號(1-5)</i> _____ <i>意念描述</i>	最嚴重	最嚴重
頻率 <i>你有過幾次該等想法?</i> (1) 小於每週一次 (2) 每週一次 (3) 每週2-5次 (4) 每日或幾乎每日 (5) 每天多次	——	——
持續時間 <i>當你有該等想法時持續多長時間?</i> (1) 瞬間- 幾秒或幾分鐘 (2) 小於1小時/某些時間 (3) 1-4小時/許多時間 (4) 4-8小時/大多天 (5) 大於8小時/持久的或連續的	——	——
可控性 <i>若你想，你能停止考慮殺死自己或停止想死嗎?</i>	——	——

(1) 容易控制想法 (2) 可控制想法但有較小困難 (3) 可控制想法但有一定困難	(4) 可控制想法但有較大困難 (5) 無法控制想法 (6) 無控制想法之企圖	
阻礙物 <i>有沒有東西、任何人或事物(例如家庭、信仰、死亡疼痛)讓你停止想死或實踐自殺想法?</i> (1) 阻礙物絕對會讓你停止企圖自殺 (2) 阻礙物很可能讓你停止 (3) 不確定阻礙物會不會讓你停止 (4) 阻礙物最可能不會讓你停止 (5) 阻礙物決不會讓你停止 (6) 不適用		—— ——
意念之原因 <i>是哪類原因使你考慮過想死或殺死自己? 是欲結束痛苦抑或停止你的感覺(換言之, 你無法帶著這份痛苦或你的感覺繼續生活下去)或欲得到他人之注意、報復或反應? 或二者皆有?</i> (1) 完全為得到他人之注意、報復或反應 (2) 主要為得到他人之注意、報復或反應 (3) 同樣為得到他人之注意、報復或反應 (4) 主要為結束或停止痛苦(你無法帶著這份痛苦或你的感覺繼續生活下去) (5) 完全為結束或停止痛苦(你無法帶著這份痛苦或你的感覺繼續生活下去) (6) 不適用		—— ——

第1/14/09版

自殺行為 (勾選適用之所有，只要該等為單獨事件即可；必須詢問所有類型)	生活
實際企圖： 潛在自傷行為伴有至少一定程度之想死作為行為之結果。行為部分地視為殺死自己之方法。意圖不必為100%。若存在與該行為相關之任何死亡意圖/期望，則其可視為實際自殺企圖。不必存在任何損傷或傷害，僅需存在損傷或傷害之可能。若某人將槍置入口中並扣動扳機但槍壞了因此未造成損傷，此視為企圖。 推斷意圖：即使個體否認意圖/想死，其仍可根據行為或情況在臨床上推斷出。舉例而言，高致命行為明顯並非意外因此無其他意圖，但可推斷自殺(例如用槍指頭、自高層/樓之窗戶跳出)。而且，若某人否認死亡意圖，但其認為其所作所為可致命，則可推斷意圖。 你有過自殺企圖嗎?	是否 □ □ 企圖總次

你自殘過嗎? 你做過任何會讓你有死亡危險的事情嗎? 你做過什麼? 你做過__作為結束生命之方式? 當你__時你會想死(即使有一點)? 當你__時你會嘗試結束生命? 或你認為你可能會死於__? 或你純粹是出於其他原因(無任何殺死自己之意圖(想要減輕壓力、感覺更好、得到同情或節外生枝)? (無自殺意圖之自傷行為) 若是，則闡述： 個體參與過非自殺自傷行為嗎?	數 是否 □ □
中斷的企圖： 當某人中斷(因外部環境)起始潛在自傷行為時(若未中斷，則將發生實際企圖)。 過量藥劑：某人有藥在手但停止攝取。一旦其攝取任何藥丸，則此立即變成企圖而非中斷的企圖。射擊：某人已拿槍指向自己，槍被別人拿走，或被設法防止扣動扳機。一旦其扣動扳機，即使槍未開火，其即為企圖。跳樓：某人泰然自若地跳樓，抓住簷壁且跳下。自縊：某人將套索繞在脖子裡但尚未開始自縊，停止自縊。 你開始行動來結束生命但在實際行動之前某人或某事讓你停止行動過嗎? 若是，則闡述：	是否 □ □ 中斷總次數__
流產的企圖： 當某人開始採取措施來製造自殺企圖，但在其實際參與任何自我破壞行為之前自己停止時。實例類似於中斷的企圖，只是個體自己停止，而非因其他事物停止。 你開始行動來嘗試結束生命但在實際行動之前自己停止行動過嗎? 若是，則闡述：	是否 □ □ 流產總次數__
預備行動或行為： 迫切地製造自殺企圖之行為或準備。此可包括超出語言或想法之任何事情，例如組織具體方法(例如買藥、購槍)或為自殺死亡做準備(例如捐贈物資、書寫遺書)。 你採取過任何措施來製造自殺企圖或準備殺死自己嗎(例如收集藥丸、買槍、捐贈貴重物品或書寫遺書)? 若是，則闡述：	是否 □ □

自殺行為： 在評估時段期間是否存在自殺行為？			是否 □□
僅回答實際企圖	最近企圖日期：	最致命企圖日期：	初始/第一次企圖日期：
實際致命性/醫學損害： 0. 無身體損害或極輕微身體損害(例如表面抓傷)。 1. 輕微身體損害(例如言語遲鈍；一度燒傷；輕度出血；扭傷)。 2. 中度身體損害；需要醫學注意力(例如有意識但瞌睡、稍有反應；二度燒傷；主血管出血)。 3. 中度重度身體損害；醫學住院且可能需要特別護理(例如昏迷且反射完整；小於身體20%之三度燒傷；大量失血但可恢復；重度骨折)。 4. 重度身體損害；醫學住院且需要特別護理(例如昏迷且無反射；大於身體20%之三度燒傷；大量失血且具有不穩定生命徵象；生命區重度損害)。 5. 死亡	輸入代碼 ——	輸入代碼 ——	輸入代碼 ——
潛在致命性：僅在實際致命性=0時回答 若無醫學損害則為實際企圖之可能致命性(以下實例儘管不具實際醫學損害，但可能具有極嚴重致命性：將槍置入口中且扣動扳機，但槍未開火因此無醫學損害；躺在迎面駛來的火車鐵軌上但在碾過之前被拖走)。 0 = 不太可能造成損傷之行為 1 = 可能會造成損傷但不太可能引起死亡之行為 2 = 儘管可獲得醫學護理但仍可能造成死亡之行為	輸入代碼 ——	輸入代碼 ——	輸入代碼 ——

哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)

自從末次訪視

第1/14/09版

Posner, K. ; Brent, G. ; Lucas, C. ; Gould, M. ; Stanley, S. ; Brown, G. ; Fisher, P. ; Zelazny, Burke, A ; Oquendo, M. ; Mann, J.

放棄聲明：

此量表意欲用於已接受投與訓練之個體。哥倫比亞-自殺嚴重程度評級量表中所含之問題係所建議的調查。最後，自殺意念或行為之存在之確定端視投與量表之個體之判斷而定。

此量表中行為自殺事件之定義係基於由John Mann, MD及Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032研發之哥倫比亞自殺史表單中所用之彼等(Oquendo M. A、Halberstam B.及Mann J.J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. MB. First [編輯] Standardized Evaluation in Clinical Practice，第103-130頁，2003。)

關於C-SSRS之再版聯繫 Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032；詢價及訓練要求聯繫posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

自殺意念	
詢問問題1及2。若皆為否，則進行至「自殺行為」部分。若問題2之答案為「是」，則詢問問題3、4及5。若問題1及/或2之答案為「是」，則完成下文「理想強度」部分。	自從末次訪視
1. 想死 個體認可想死或不再活著或想睡去永不醒來之想法。 <i>你想過去死或想睡去永不醒來嗎?</i> 若是，則闡述：	是否 □ □
2. 非特定活動性自殺想法 在評估時段期間有想要結束生命/犯自殺之一般非特定想法(例如「我想過殺死自己」)但未想過殺死自己之方式/相關方法、意圖或計劃。 <i>你實際上有過任何殺死自己的想法嗎?</i> 若是，則闡述：	是否 □ □

3. 具有任何方法(無計劃)但無行動意圖之活動性自殺意念 在評估時段期間個體認可自殺想法且想過至少一種方法。此不同於設計出時間、地點或方法細節之具體計劃(例如想過殺死自己之方法但無具體計劃)。包括說出「我考慮過服用過量藥劑但我從未制定具體計劃關於何時、何地或如何實際進行...及我決不會那樣做」之人。 <i>你考慮過你可能會這麼做嗎?</i> 若是，則闡述：	是 否 □ □
4. 具有一定行動意圖、但無具體計劃之活動性自殺意念 殺死自己之活動性自殺想法且個體報告對該等想法有一定行動意圖，與「我有想法但我決不會那麼做」不同。 <i>你有過該等想法且有一定行動意圖嗎?</i> 若是，則闡述：	是 否 □ □
5. 具有具體計劃及意圖之活動性自殺意念 想過殺死自己且完全或部分設計出計劃之細節且個體具有實施其之一定意圖。 <i>你已開始設計或已設計出如何殺死自己之細節嗎? 你意欲實施此計劃嗎?</i> 若是，則闡述：	是 否 □ □
意念強度	
應相對於最嚴重類型之意念來對以下特徵評級(即，上文之1-5，其中1為最不嚴重且5為最嚴重)。 <i>最嚴重意念：</i> _____ <i>類型編號(1-5)</i> _____ <i>意念描述</i> _____	最嚴重
頻率 <i>你有過幾次該等想法?</i> (1) 小於每週一次 (2) 每週一次 (3) 每週2-5次 (4) 每日或幾乎每日 (5) 每天多次	——
持續時間 <i>當你有該等想法時持續多長時間?</i> (1) 瞬間- 幾秒或幾分鐘 (4) 4-8小時/多天 (2) 小於1小時/某些時間 (5) 大於8小時/持久的或連續的 (3) 1-4小時/許多時間	——
可控性 <i>若你想，你能停止考慮殺死自己或停止想死嗎?</i>	——

(1) 容易控制想法 (2) 可控制想法但有較小困難 (3) 可控制想法但有一定困難	(4) 可控制想法但有較大困難 (5) 無法控制想法 (0) 無控制想法之企圖	
阻礙物 <i>有沒有東西、任何人或事物(例如家庭、信仰、死亡疼痛)讓你停止想死或實踐自殺想法?</i> (1) 阻礙物絕對會讓你停止企圖自殺 (2) 阻礙物很可能讓你停止 (3) 不確定阻礙物會不會讓你停止		(4) 阻礙物最可能不會讓你停止 (5) 阻礙物決不會讓你停止 (0) 不適用
意念之原因 <i>是哪類原因使你考慮過想死或殺死自己? 是欲結束痛苦抑或停止你的感覺(換言之, 你無法帶著這份痛苦或你的感覺繼續生活下去)或欲得到他人之注意、報復或反應? 或二者皆有?</i> (1) 完全為得到他人之注意、報復或反應 (2) 主要為得到他人之注意、報復或反應 (3) 同樣為得到他人之注意、報復或反應		(4) 主要為結束或停止疼痛(你無法帶著這份痛苦或你的感覺繼續生活下去) (5) 完全為結束或停止痛苦(你無法帶著這份痛苦或你的感覺繼續生活下去) (0) 不適用

第1/14/09版

自殺行為 <i>(勾選適用之所有, 只要該等為單獨事件即可; 必須詢問所有類型)</i>	自從末次 訪視
實際企圖: 潛在自傷行為伴有至少一定程度之想死作為行為之結果。行為部分地視為殺死自己之方法。意圖不必為100%。若存在與該行為相關之任何死亡意圖/期望, 則其可視為實際自殺企圖。 <i>不必存在任何損傷或傷害</i> , 僅需存在損傷或傷害之可能。若某人將槍置入口中並扣動扳機但槍壞了因此未造成損傷, 此視為企圖。 推斷意圖: 即使個體否認意圖/想死, 其仍可根據行為或情況在臨床上推斷出。舉例而言, 高致命行為明顯並非意外因此無其他意圖, 但可推斷自殺(例如用槍指頭、自高層/樓之窗戶跳出)。而且, 若某人否認死亡意圖, 但其認為其所作所為可致命, 則可推斷意圖。 <i>你有過自殺企圖嗎?</i> <i>你自殘過嗎?</i>	是 否 ☐ ☐ 企圖總次數____ 是 否 ☐ ☐

你做過任何會讓你有死亡危險的事情嗎? 你做過什麼? 你做過__作為結束生命之方式? 當你_時你會想死(即使有一點)? 當你__時你會嘗試結束生命? 或你認為你可能會死於__? 或你純粹是出於其他原因/無任何殺死自己之意圖(想要減輕壓力、感覺更好、得到同情或節外生枝)? (無自殺意圖之自傷行為) 若是，則闡述： 個體參與過非自殺自傷行為嗎?	
中斷的企圖： 當某人中斷(因外部環境)起始潛在自傷行為時(若未中斷，則將發生實際企圖)。 過量藥劑：某人有藥在手但停止攝取。一旦其攝取任何藥丸，則此立即變成企圖而非中斷的企圖。射擊：某人已拿槍指向自己，槍被別人拿走，或被設法防止扣動扳機。一旦其扣動扳機，即使槍未開火，其即為企圖。跳樓：某人泰然自若地跳樓，抓住簷壁且跳下。自縊：某人將套索繞在脖子裡但尚未開始自縊，停止自縊。 你開始行動來結束生命但在實際行動之前某人或某事讓你停止行動過嗎? 若是，則闡述：	是 否 □ □ 中斷總次數____
流產的企圖： 當某人開始採取措施來製造自殺企圖，但在其實際參與任何自我破壞行為之前自己停止時。 實例類似於中斷的企圖，只是個體自己停止，而非因其他事物停止。 你開始行動來嘗試結束生命但在實際行動之前自己停止行動過嗎? 若是，則闡述：	是 否 □ □ 流產總次數____
預備行動或行為： 迫切地製造自殺企圖之行為或準備。此可包括超出語言或想法之任何事情，例如組織具體方法(例如買藥、購槍)或為自殺死亡做準備(例如捐贈物資、書寫遺書)。 你採取過任何措施來製造自殺企圖或準備殺死自己嗎(例如收集藥丸、買槍、捐贈貴重物品或書寫遺書)? 若是，則闡述：	是 否 □ □
自殺行為：	是 否

在評估時段期間是否存在自殺行為?	☐ ☐
自殺：	是 否 ☐ ☐
僅回答實際企圖	最致命 企圖 日期：
實際致命性/醫學損害： 0. 無身體損害或極輕微身體損害(例如表面抓傷)。 1. 輕微身體損害(例如言語遲鈍；一度燒傷；輕度出血；扭傷)。 2. 中度身體損害；需要醫學注意力(例如有意識但瞌睡、稍有反應；二度燒傷；主血管出血)。 3. 中度重度身體損害；醫學住院且可能需要特別護理(例如昏迷且反射完整；小於身體20%之 三度燒傷；大量失血但可恢復；重度骨折)。 4. 重度身體損害；醫學住院且需要特別護理(例如昏迷且無反射；大於身體20%之三度燒傷； 大量失血且具有不穩定生命徵象；生命區重度損害)。 5. 死亡	輸入代碼 ——
潛在致命性：僅在實際致命性 =0時回答 若無醫學損害則為實際企圖之可能致命性(以下實例儘管不具實際醫學損害，但可能具有極嚴重致命性：將槍置入口中且扣動扳機，但槍未開火因此無醫學損害；躺在迎面駛來的火車鐵軌上但在碾過之前被拖走)。 0 = 不太可能造成損傷之行為 1 = 可能會造成損傷但不太可能引起死亡之行為 2 = 儘管可獲得醫學護理但仍可能造成死亡之行為	輸入代碼 ——

附錄3.

愛丁堡產後抑鬱症量表¹ (EPDS)

姓名：_____	地址：____
你的出生日期：_____	
寶寶出生日期：_____	電話：_____

由於你已懷孕或最近已為人母時，我們想知曉你的感受。請勾選最接近你在過去7天內而非僅今天之感受之答案。

此處為已完成之實例。

我感覺開心：

- ☐ 總是
- ☒ 大多數時間 此將意指：在過去一週期間「我大多數時間感覺開心」。
- ☐ 不經常 請以相同方式完成其他問題。
- ☐ 根本不

在過去7天中：

1. 我能夠大笑且能夠看到事物有趣的一面

- ☐ 和以前一樣
- ☐ 現在沒有如過去那樣經常
- ☐ 現在絕對沒有如過去那樣經常
- ☐ 完全不能

2. 我對一切事情都愉快地期待著

- ☐ 和以前一樣
- ☐ 比以前減少
- ☐ 絕對比以前少
- ☐ 絕對沒有

*3. 做事情出錯時，我總是不必要地責備自己

- ☐ 大多數時間
- ☐ 有時
- ☐ 不經常
- ☐ 絕對沒有

4. 我會無緣無故地焦慮或擔心

- ☐ 完全不會
- ☐ 幾乎不會
- ☐ 有時
- ☐ 很經常

*5 我會無緣無故地感覺到害怕或恐慌但又找不出充分的理由為什麼會這樣

- ☐ 很多時候
- ☐ 有時
- ☐ 不多時候
- ☐ 完全不會

執行人/審查人_____

*6. 我感覺到事情多的讓我難以應付

- ☐ 是的，大多數時候我一點也不能妥善地處理
- ☐ 是的，有時我不能如常那樣妥善處理好
- ☐ 不，大多數時候我能妥善處理好
- ☐ 不，我一直能妥善處理好

*7 我很不開心以致很難入眠

- ☐ 大多數時間
- ☐ 有時
- ☐ 不經常
- ☐ 完全不會

*8 我感覺到悲傷或難受

- ☐ 大多數時間
- ☐ 經常
- ☐ 不經常
- ☐ 完全不會

*9 我很不開心以致於哭泣

- ☐ 大多數時間
- ☐ 經常
- ☐ 僅偶爾
- ☐ 絕對沒有

*10 我曾有自殘的想法

- ☐ 經常
- ☐ 有時
- ☐ 幾乎不會
- ☐ 從不

日期_____

¹來源：Cox, J.L、Holden, J.M.及Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the

10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. British Journal of Psychiatry 150:782-786。

²來源：K. L Wlsner、B. L Parry、C. M. Plontek, Postpartum Depression N Engl J Med第347卷，第3期，2002年7月18日，194-199

使用者可不經另外允許複製該量表，只要其藉由在所有複製件中引用作者之姓名、論文之標題及來源尊重版權即可。

愛丁堡產後抑鬱症量表¹ (EPDS)

生產後抑鬱症係最常見之分娩併發症²。 10題愛丁堡產後抑鬱症量表 (EPDS)係頗具價值且有效地鑑別具有「圍產期」抑鬱症風險之患者之方式。EPDS易於投與且已證實為有效篩選工具。

評分高於13之母親可能患有不同嚴重程度之抑鬱疾病。EPDS評分不應不顧及臨床判斷。應實施慎重臨床評估以確認診斷。該量表指示母親在上一週期間之感受。在可疑病例中，其可用於在2週後重複該工具。該量表將無法檢測出患有焦慮神經症、恐懼症或人格病症之母親。

患有生產後抑鬱症之女性不必感覺到孤獨。其可在 National Women's Health Information Center <www.4women.gov> 及來自諸如 Postpartum Support International <www.chss.iuD.edu/postDartum> 及 Depression after Delivery <www.depressionafterdeliverv.com> 等集團之網站上發現有用資訊。

評分
問題1、2及4 (無*) 評分為0、1、2或3，其中頂部框評分為0，且底部框評分為3。 問題3、5-10 (標有*) 相反評分，其中頂部框評分為3，且底部框評分為0。 最大評分：30 可能抑鬱症：10或更大 一直停在第10項(自殺想法) 使用者可不經另外允許複製該量表，只要其藉由在所有複製件中引用作者之姓名、論文之標題及來源尊重版權即可。

使用愛丁堡產後抑鬱症量表之說明：

- 1. 要求母親勾選最接近其在先前7天中之感受之反應。
- 2. 必須完成所有項目。
- 3. 應小心地避免母親與他人討論其答案之可能性。(答案來自母親或妊娠女性。)
- 4 母親應自己完成量表，除非其英語有限或有閱讀困難。

¹來源：Cox, J.L.、Holden, J.M.及Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. British Journal of Psychiatry 150:782-786。

²來源：K. L. Wisner、B. L. Parry、C. M. Piontek, Postpartum Depression N Engl J Med第347卷，第3期，2002年7月18日，194-199

附錄4. 漢密爾頓抑鬱症評級量表(17項目) (HAM-D-17)

研究ID：_____ 日期：_____

漢密爾頓抑鬱症評級量表(17項目)

說明：對於每一項目選擇最佳表徵過去一週期間之患者之「指令」。

- | | |
|--|---|
| 1. 抑鬱情緒
(悲傷、絕望、無助、無價值)
0 不存在
1 僅在提問時指示該等感覺狀態
2 自發口頭報告該等感覺狀態
3 非口頭、即經由面部表情、姿勢、話音及流淚
傾向來傳達感覺狀態
4 患者僅以其自發口頭及非口頭傳達實際上報告
該等感覺狀態 | 9. 激動
0 無
1 玩手、頭髮等。
2 搓手、咬指甲、咬嘴唇
10. 焦慮 - 精神
0 無困難
1 主觀緊張及易怒
2 擔心小事
3 面部或言語明顯憂慮
4 不提問時表現懼怕
11 焦慮 - 身體
0 不存在 生理性焦慮伴發症，例如： |
| 2. 內疚感
0 不存在
1 自責，感覺自己讓人失望 | |

- 2 對於過去的錯誤或罪惡的行為之內疚或反芻念頭

3 現有疾病係懲罰。內疚幻想

4 聽到控訴或攻擊性話音及/或經歷危及生命之視幻覺
3. 自殺

0 不存在

1 感覺生命沒有價值

2 願自己已死去或任何可能死亡之想法

3 自殺念頭或姿態

4 自殺企圖(任何嚴重企圖評級為4)
4. 失眠 - 早期

0 無入睡困難

1 陳訴偶爾有人睡困難，即大於1/2小時

2 陳訴整晚難以入睡
5. 失眠 - 中期

0 無困難

1 患者陳訴在夜間不寧且不安

2 在夜間覺醒 - 任何下床評級為2 (排泄目的除外)
6. 失眠 - 晚期

0 無困難

1 在凌晨覺醒但能繼續入睡

2 若下床則無法再入睡
7. 工作及活動

0 無困難

1 與活動、工作或愛好相關之無能力、疲勞或虛弱之想法及感覺

2 對活動、愛好或工作失去興趣，由患者直接報告或間接表現為倦怠、優柔寡斷及遊移不定(感覺其必須逼迫自己去工作或活動)

3 花費在活動中之實際時間縮短或生產力減小。
- 1 輕度 胃腸 - 口腔乾燥、腸氣、不消化、

2 中度 腹瀉、痙攣、噯氣

3 重度 心血管 - 心悸、頭痛

4 使得無能力呼吸 - 換氣過度、歎息 尿頻 出汗
12. 身體症狀- 胃腸

0 無

1 食欲不振，但飲食無需工作人員激勵。腹部厚重感。

2 無工作人員敦促難以飲食。要求或需要輕瀉藥或腸用藥劑或G.I.症狀用藥劑。
13. 身體症狀- 全身

0 無

1 四肢、背部或頭部沉重、背痛、頭痛、肌肉痛、失去活力及易疲勞

2 任何鮮明症狀評級為2
14. 生殖症狀

0 不存在 0 未確定

1 輕度 諸如以下等症狀：缺乏性欲、

2 重度 月經不調
15. 疑病症

0 不存在

1 自吸收(身體上)

2 過分關注健康

3 頻繁抱怨、要求幫助等

4 疑病幻想
16. 減重

A· 當根據病史評級時：

0 無體重損失

1 很可能有與現有疾病相關之體重損失

2 絕對(根據患者)體重損失

B· 根據住院部精神病醫師之每週評級，當

在醫院中，則若患者每天花費在活動(醫院工作或愛好，不包括住院部零工)中之時間不為至少3小時，則評為3級。

4 因現有疾病而停止工作。在醫院中，則若患者不參與住院部零工外之活動或若患者無法獨立實施住院部零工，則評為4級。

8. 遲鈍
- (思維及言語緩慢；注意力無法集中；運動活動減少)
- 0 正常言語及想法
- 1 在訪談時稍微遲鈍
- 2 在訪談時明顯遲鈍
- 3 難以訪談
- 4 完全木僵

量測實際變化時：

0 一週體重損失小於1 lb.

1 一週體重損失大於1 lb.

2 一週體重損失大於2 lb.

- 17 頓悟
- 0 承認抑鬱及疾病
- 1 承認疾病，但將病因歸於壞食物、氣候、過勞、病毒、需要休息等
- 2 完全否認疾病

總評分：_____

附錄5. 史丹福嗜睡量表

史丹福嗜睡量表

此為快速評估你感覺警醒如何之方式。若你在一天期間忙於日常事務，則理想地你會想評1級。將大多數人每日具有兩個峰值警醒時間約9 a.m.及9 p.m.考慮在內。警醒在約3 p.m.減弱至其最低點；此後其開始重建。在一天期間之不同時間對你的警醒評級。若你在應感覺警醒時降到3以下，則此指示你具有嚴重睡眠不足且你需要更多睡眠。

嗜睡之內省量測

史丹福嗜睡量表(SSS)

嗜睡程度	量表 評級
感覺到積極、充滿活力、警醒或完全清醒	1
功能在較高程度、但非峰值下發揮功	2

能；能夠集中注意力	
覺醒但放鬆；有反應但不完全警醒	3
稍微迷糊、鬆勁	4
迷糊、對保持覺醒失去興趣；放慢速度	5
瞌睡、昏沉、抵抗睡意；更喜歡躺下	6
無法抵抗睡意、馬上入睡；有如夢似幻的感覺	7
睡著	X

附錄6. 經修改警醒/鎮靜觀察者評估量表(MOAA/S)

表1. 經修改警醒/鎮靜觀察者評估量表

評分	反應
5	對正常音調呼名反應迅速
4	對正常音調呼名反應遲鈍
3	僅在大聲及/或重複叫名字時有反應
2	僅在輕度刺痛或抖動後有反應
1	僅在痛性斜方肌擠壓後有反應
0	在痛性斜方肌擠壓後無反應

附錄7. BOND-LADER VAS (情緒評級量表) (BL-VAS)

BOND-LADER VAS (情緒評級量表) (BL-VAS)

- 1.請根據下文所給出之方面對你的感覺評級。
- 2.該線視為表示每一方面之完整範圍。
- 3.對你此刻之感覺評級。
- 4.清楚且垂直於每一線標記。

警醒_____昏沉

閒靜_____興奮

強壯_____虛弱

- 發呆_____頭腦清楚
- 充分配合_____笨拙
- 遲鈍_____有活力
- 滿足_____不滿足
- 苦惱_____平靜
- 呆笨_____機智
- 緊張_____放鬆
- 仔細_____心不在焉
- 難勝任_____熟練
- 開心_____悲傷
- 敵對_____友好
- 感興趣_____厭煩
- 離群_____群聚

附錄8. 藥物效應問卷(DEQ-5)

藥物效應問卷(DEQ-5)

說明：此問卷詢問你在服用給予你的物質後的感覺。請在線上繪製標記以顯示此刻你感覺到以下效應中之每一者之強度。你可在線上之任一處作出標記，但請繪製垂線(上下平直之線)。

首先看一個實例。

實例：此刻你感覺頭暈嗎？

若你未感覺頭暈，則在根本不處劃線。若你感覺非常頭暈，則在非常處劃線。若你感覺在其之間之某處，則你可在根本不與非常之間沿線之任一處繪製標記以指示你的頭暈程度。舉例而言，若你感覺有點頭暈，則你可繪製看起來如下文實例之線。

根本不	非常

1. 此刻你感覺到藥物效應了嗎?	
根本不	非常
1. 此刻你亢奮嗎?	
根本不	非常
3. 此刻你厭惡你所感覺到之任一效應嗎?	
根本不	非常
4. 此刻你喜歡你所感覺到之任一效應嗎?	
根本不	非常
5. 此刻你還想要剛吃過之藥物嗎?	
根本不	非常

附錄9. 醫院焦慮及抑鬱症量表

醫院焦慮及抑鬱症量表(HADS)

勾出不接近你在過去一週之感覺之答覆的框。

不要花費太長時間答覆：你的第一感覺最佳。

D	A		D	A	
		我感覺到緊張或「上緊發條」			我感覺到如同我變慢了一般：
	3	大多數時間	3		幾乎所有時間

	2	經常	2	很經常
	1	間或、偶爾	1	有時
	0	根本不	0	根本不
		我仍喜歡我過去所喜歡的事 情：		我有一種忐忑不安的不詳感：
0		和以前一樣	0	根本不
1		比以前減少	1	偶爾
2		僅有一點	2	經常
3		絕對沒有	3	很經常
		我有一種要發生可怕事情的 不詳感：		我對自己的外表已失去興趣：
	3	非常絕對且極壞	3	絕對
	2	是的，但不太壞	2	我不關心我應是什麼樣子
	1	有點，但我並不擔心	1	我可能不太關心
	0	根本不	0	我和以前一樣關心
		我能夠大笑且能夠看到事物 有趣的一面：		我感覺到不寧，必須不斷移 動：
0		和以前一樣	3	很經常
1		現在沒有如過去那樣經常	2	經常
2		現在絕對沒有如過去那樣經 常	1	不經常
3		完全不能	0	根本不
		擔心的想法一直瀰漫在我的 腦海：		我對一切事情都愉快地期待 著：
	3	大多數時間	0	和以前一樣
	2	經常	1	比以前減少
	1	間或，但不經常	2	絕對比以前少

	0	僅偶爾	3	絕對沒有
		我感覺到快樂：		我突然感覺到恐慌：
3		根本不	3	很經常
2		不經常	2	經常
1		有時	1	不經常
0		大多數時間	0	根本不
		我可舒適地坐著且感覺到放鬆：		我可享受一本好書或廣播或TV節目：
	0	絕對	0	經常
	1	經常	1	有時
	1	不經常	2	不經常
	3	根本不	3	很少

請檢查你已回答所有問題

附錄10. 睡眠品質問卷

Sage睡眠品質問卷

個體編號：_____ 個體姓名首字母：_____ 日期：_____

請指示每一問題之最適當反應。

1. 你對睡眠滿意嗎?	很滿意	較為滿意	滿意	較不滿意	很不滿意
2. 你入睡容易嗎?	很容易	較為容易	容易	一定困難	很困難
3. 你會在夜間醒來嗎?	根本不會	一次或兩次	若干次	很難睡著	根本睡不著
4. 在你最長覺醒時段期間覺醒多久?	不會醒來	小於30分鐘	30分鐘至60分鐘	1小時至2小時	>2小時

5. 你會意識到做夢嗎?	極能意識到做夢	稍微意識到做夢	我不會意識到做夢
6. 你醒來時感覺如何?	恢復精神的	稍微恢復精神	沒有恢復精神

附錄11. 味道評估

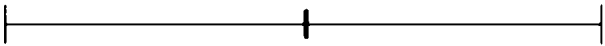
PAREXEL FOR YOUR JOURNEY TO YOUR MISSION™	217-CLP-101		PXL編號 226703		方案	
	評價日期		開始時間(24時)	中心編號	217-CLP-101	
時期	訪視ID (訪視時間)		篩選ID			評級者姓名首字母
			0	0	1	
味道評價視覺類比量表						

說明

此問卷詢問給予你所喜歡之味道之物質。

請在線上繪製標記以顯示你喜歡或厭惡該物質味道之程度。你可在線上之任一處作出標記以指示你喜歡或厭惡該物質之程度，但請繪製垂線(如下文實例中之上下平直之線)。

曾經吞嚥之味道最差之液體I 曾經吞嚥之味道最好之液體I



1. 你對給予你的物質的喜歡程度如何?

曾經吞嚥之味道最差之液體I 曾經吞嚥之味道最好之液體I



2. 你所喜歡的物質味道是什麼?

(a) 苦

(b) 甜

(c) 鹹

(d) 酸

(e) 其他(用你自己的詞語闡述味道)：_____

評級者簽名：_____ 日期：DD/MMM/YYYY 停止時間(24時)：

HH:MM

附錄12. TETRAS表現子量表

表現子量表

說明

評分為0-4。對於大多數項目，評分僅由整數定義，但若認為評級介於兩個整數評級之間且無法與整數一致，則可使用0.5增量。明確定義評級之每一0.5增量用於評估上肢姿勢性及動力學震顫以及圓點逼近任務(項目4及8)。使用舒適就座之患者來實施除站立震顫外之所有檢查項目。對於每一項目，對在檢查期間之任一點可見之最高幅度評分。命令患者不要企圖抑制震顫，而是使其顯露出來。

1. 頭部震顫：使頭部完全向左及向右旋轉且然後在中間位置觀察10s。然後命令患者完全向左凝視且然後向右凝視且頭部處於中間位置。應使用鼻子作為地標對檢查期間之最大幅度偏移進行評估與評級。

0 = 無震顫

1 = 稍微震顫(< 0.5 cm)

2 = 輕度震顫(0.5-< 2.5 cm)

3 = 中度震顫(2.5 -5 cm)

4 = 重度或毀容性震顫(>5 cm)

2. 面部(包括頷)震顫：微笑、閉眼、張嘴、撅嘴。對最涉及面部解剖學之最高幅度評分，無論其是在休息抑或活動期間出現。反覆性眨眼或擠眼不應視為面部震顫之一部分。

0 = 無震顫

1 = 稍微：勉強可覺察震顫

2 = 輕度：可注意到之震顫

3 = 中度：明顯震顫，存在於大多數隨意面部收縮中

4 = 重度：整體毀容性震顫

3. 話音震顫：首先要求個體發出長音「aaah」及「eee」各自持續5秒。然後藉由詢問患者「你如何度過你的一天？」來評估正常對話期間之言語。

0 = 無震顫

1 = 稍微：在aaah及eee期間震顫且在言語期間無震顫

2 = 輕度：在「aaah」及「eee」中震顫且在言語中極少震顫

3 = 中度：在完全易懂之言語中明顯震顫

4 = 重度：一些話難以理解

4. 上肢震顫：評估三個動作期間之震顫：水平向前伸展姿勢、側面「撲翼」姿勢及指-鼻-指測試。個別地對每一上肢進行評估並評分。使水平向前伸展姿勢保持5秒。

使側面撲翼姿勢保持20秒。執行三次指-鼻-指運動。應使用在最大位移點沿任一單一平面之手最大位移點來估計幅度評估。舉例而言，將評估以拇指或小指繞腕旋轉之純旋後-旋前震顫之幅度。

a. 向前伸出性姿勢性震顫：個體應使其臂向前、稍微側向中間及與地面平行。腕亦應為平直的且手指外展，以使其不彼此觸碰。

b. 側面「撲翼」姿勢性震顫：個體將平行於地面外展其臂且屈肘，以使兩手不完全彼此觸碰且處於鼻子之位準。使指外展以使其不彼此觸碰。應使該姿勢保持20秒。

c. 動力學震顫：個體僅伸展其食指。其隨後觸碰位於其臂長最大範

圍內之設定物體或檢查者手指，該設定物體或檢查者手指位於相同高度(平行於地面)且稍微側向中線。個體隨後觸碰其自己的鼻子(或若震顫為重度則觸碰下巴)且將此來回重複三次。僅評估沿最大震顫幅度軌跡之位置。此通常將處於鼻子或處於肢完全伸直之點。

對於所有三個手震顫等級

0 = 無震顫

1 = 震顫係勉強可見的

1.5 = 震顫係可見的，但小於1 cm

2 = 震顫之幅度為1- < 3 cm

2.5 = 震顫之幅度為3- < 5 cm

3 = 震顫之幅度為5- < 10 cm

3.5 = 震顫之幅度為10- < 20 cm

4 = 震顫之幅度為 ≥ 20 cm

5. 下肢震顫。水平平行於地面抬起每一下肢各自持續5秒。然後用每一腿實施三次標準足跟至脛部動作。對任一動作中之最大震顫評分，且僅對具有最大震顫之肢評分。震顫可存在於肢之任一部分，包括足。

0= 無震顫

1 = 稍微：勉強可覺察

2 = 輕度，在任一點小於1 cm

3 = 中度震顫，在任一點小於5 cm

4 = 重度震顫，大於5 cm

6. 阿基米德螺線：展示繪製大約填充標準(信)紙未劃線頁之1/4之阿基米德螺線之方法。螺線之線條應間隔約1.3 cm (0.5英吋)。然後要求個

體拷貝該螺線。單獨對每一手進行測試及評分。使用原子筆。應握住筆使得肢之部分皆不觸碰桌子。將紙固定於桌子上適於患者之繪製風格之位置。對螺線中之震顫、而非肢之運動評分。

0= 正常

1 = 稍微：震顫係勉強可見的

2 = 輕度：明顯震顫

3 = 中度：無法識別圖之各部分

4 = 重度：無法識別圖

7. 書寫：使患者僅使用優勢手書寫標準句「此為我的最佳書寫樣本」。患者必須手寫(即無印刷)。其不可用另一隻手握住或穩定其手。使用原子筆。將紙固定於桌子上適於患者之書寫風格之位置。對書寫中之震顫、而非肢之運動評分。

0 = 正常

1 = 稍微：因勉強可見之震顫而潦草。

2 = 輕度：可辨認，但具有相當震顫。

3 = 中度：一些詞語無法辨認。

4 = 重度：完全無法辨認

8. 圓點逼近任務：檢查者製備圓點或X且命令個體握住筆尖「儘可能接近圓點(或X之中心)但不觸碰它(理想地約1 mm)持續10秒」。單獨對每一手進行評分。

0 = 無震顫

1 = 震顫係勉強可見的

1.5 = 震顫係可見的，但小於1 cm

2 = 震顫之幅度為1- < 3 cm

2.5 = 震顫之幅度為3- < 5 cm

3 = 震顫之幅度為5- < 10 cm

3.5 = 震顫之幅度為10 -< 20 cm

4 = 震顫之幅度為 $\geq$ 20 cm

9. 站立震顫：若可能，使個體自己站立。膝蓋間隔10-20 cm且屈曲10°-20°。使臂垂在個體一側。在腿或軀幹上之任一點評估震顫。

0 = 無震顫

1 = 勉強可覺察之震顫

2 = 明顯但輕度之震顫，不會引起不穩定性

3 = 中等震顫，損害站姿之穩定性

4 = 重度震顫，無法自己站立



201733592

申請日: 106/03/08

【發明摘要】

IPC分類: **A61K 31/57** (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

【中文發明名稱】

神經活性類固醇，其組合物及用途

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROIDS, COMPOSITIONS, AND USES
 THEREOF CLAIM OF PRIORITY

【中文】

本文闡述治療病症(例如震顫，例如自發性震顫；抑鬱症，例如生產後抑鬱症；及焦慮症)之方法，該方法包含向患有病症(例如震顫，例如自發性震顫；抑鬱症，例如生產後抑鬱症；焦慮症)之人類個體投與神經活性類固醇(例如孕烷醇酮(pregnanolone)、別孕烷醇酮(allopregnanolone)、阿法達龍(alphadalone)、加奈索酮(ganaxolone)或阿法克龍(alphaxolone))或包含神經活性類固醇之組合物。

【英文】

Described herein are methods of treating a disorder, *e.g.*, tremor, *e.g.*, essential tremor; depression, *e.g.*, postpartum depression; and anxiety disorder, the method comprising administering to a human subject suffering from a disorder, *e.g.*, tremor, *e.g.*, essential tremor; depression, *e.g.*, postpartum depression, an anxiety disorder with a neuroactive steroid or a composition comprising a neuroactive steroid (*e.g.*, pregnanolone, allopregnanolone, alphadalone, ganaxolone, or alphaxolone).

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療人類個體之方法，該方法包含：
鑑別具有罹患抑鬱症或焦慮症風險之個體；及
向該個體投與治療有效量之治療劑或包含治療劑之醫藥組合物。

【第2項】

如請求項1之方法，該治療劑係在分娩嬰兒3天、2天、1天、24小時內投與該個體。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該個體經由篩選方法鑑別為具有風險。

【第4項】

如請求項1之方法，其中該個體已生育。

【第5項】

如請求項1之方法，其中該個體臨近預產期。

【第6項】

如請求項5之方法，其中該個體之預產期在9個月、8個月、7個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月或1個月；4週、3週、2週或1週；或7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天內。

【第7項】

如請求項1之方法，其中該個體具有增加罹患病症之可能性之特質、特徵或暴露。

【第8項】

如請求項7之方法，其中該個體具有妊娠劇吐。

【第9項】

如請求項7之方法，其中該個體患有妊娠併發症。

【第10項】

如請求項7之方法，其中該個體在妊娠、生產或哺育早期前後具有痛苦或有壓力的情感經歷。

【第11項】

如請求項7之方法，其中該個體具有家庭暴力、性虐待或其他虐待史。

【第12項】

如請求項7之方法，其中該個體具有創傷性兒童期。

【第13項】

如請求項7之方法，其中該個體具有壓力。

【第14項】

如請求項7之方法，其中該個體缺少社交支持。

【第15項】

如請求項7之方法，其中該個體具有完美主義或控制型人格。

【第16項】

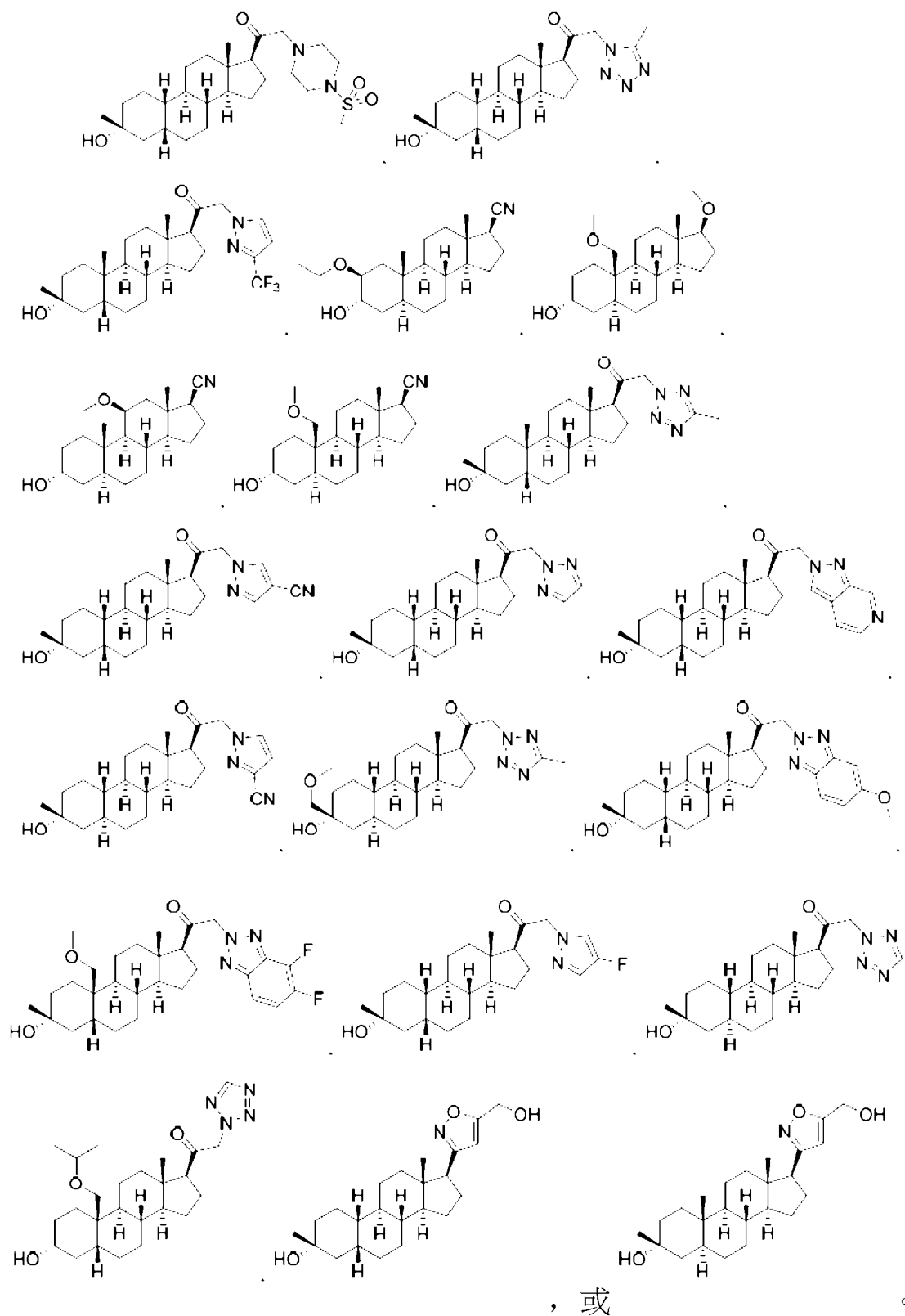
如請求項1之方法，其中該治療劑係選自以下之神經活性類固醇：孕烷醇酮 (pregnanolone)、加奈索酮 (ganaxolone)、阿法達龍 (alphadalone)、阿法沙龍 (alphaxalone) 及別孕烷醇酮 (allopregnanolone)。

【第17項】

如請求項1之方法，其中該醫藥組合物係博瑞諾龍(brexanolone)。

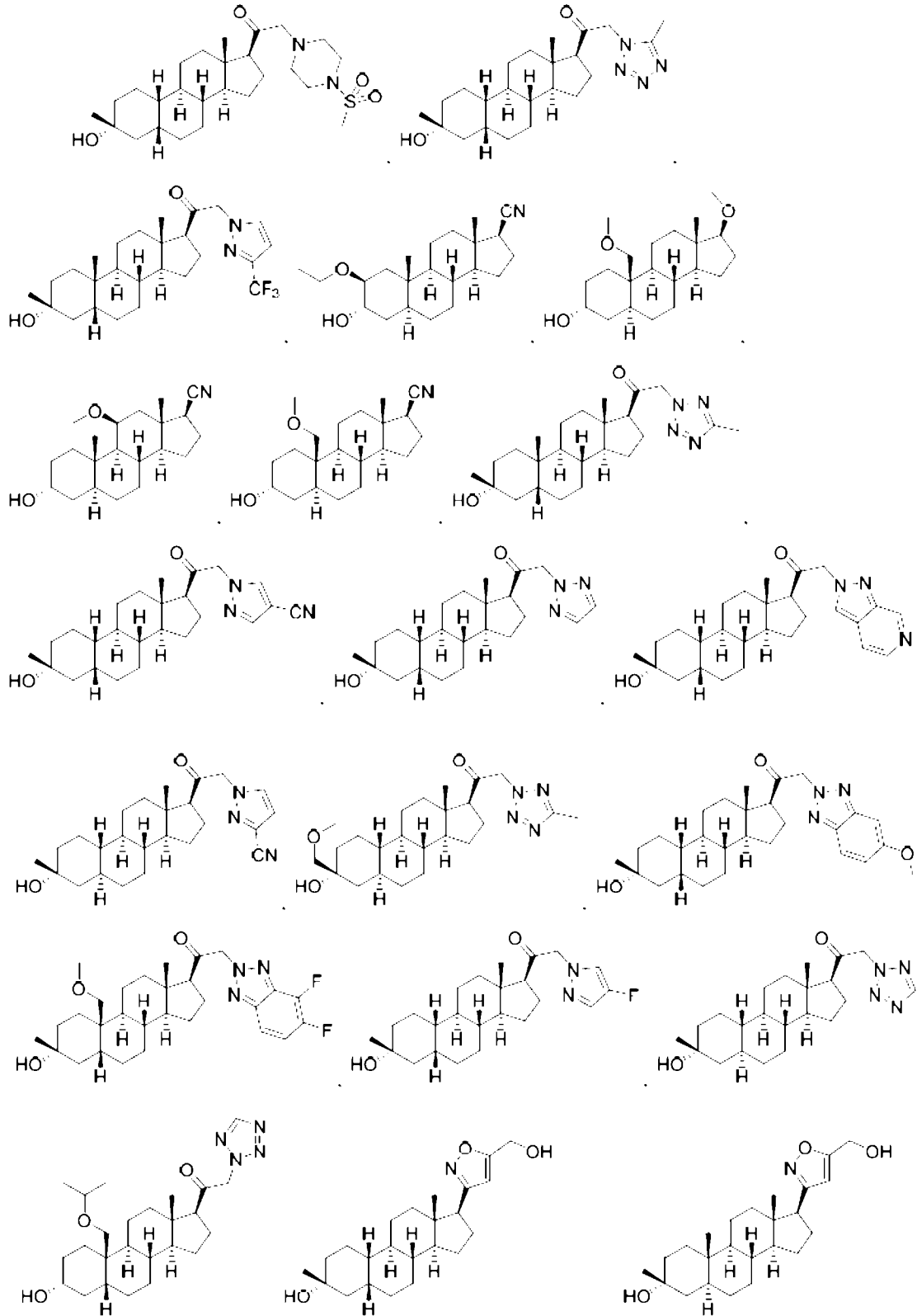
【第18項】

如請求項1之方法，其中該治療劑係：



【第19項】

如請求項1之方法，其中該治療劑係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



， 或 。

【第20項】

一種用於治療患有抑鬱症或焦慮症之人類個體之方法，該方法包含

向該個體投與治療有效量之神經活性類固醇或其醫藥上可接受之鹽或同位素體(isotopologue)或包含神經活性類固醇或其醫藥上可接受之鹽或同位素體之醫藥組合物。

【第21項】

如請求項20之方法，其中該抑鬱症係臨床抑鬱症、分娩後或生產後抑鬱症、非典型抑鬱症、抑鬱型抑鬱症、精神病性重度抑鬱症(PMD)、緊張性抑鬱症、季節性情感病症(SAD)、輕鬱症、雙重抑鬱症、抑鬱性人格病症(DPD)、復發性短暫抑鬱症(RBD)、輕度抑鬱性病症、雙極性病症或躁鬱症、創傷後壓力病症、由慢性醫學病況引起之抑鬱症、難治性抑鬱症、頑固性抑鬱症、自殺傾向、自殺意念或自殺行為。

【第22項】

如請求項20之方法，其中該抑鬱症係嚴重抑鬱症。

【第23項】

如請求項20之方法，其中該抑鬱症係生產後抑鬱症。

【第24項】

如請求項20之方法，其中該抑鬱症係重度抑鬱性病症。

【第25項】

如請求項20之方法，其中該方法提供該抑鬱症之急性治療。

【第26項】

如請求項20之方法，其中該方法提供維持治療或預防性治療。

【第27項】

如請求項20之方法，其中該方法提供該抑鬱症或焦慮症之急性治療。

【第28項】

如請求項20之方法，其中該方法提供快速起效。

【第29項】

如請求項20之方法，其中治療效應係持續性。

【第30項】

如請求項20之方法，其中該效能在單一療程後得以維持。

【第31項】

如請求項20之方法，其中該治療效不會引起不良事件。

【第32項】

如請求項20之方法，其中該方法包括具有多個劑量或治療週期之療程。

【第33項】

如請求項20之方法，其中該第一及第二劑量或治療週期包括相同化合物。

【第34項】

如請求項20之方法，其中該第一劑量或治療週期包括第一化合物，且該第二劑量或治療週期包括不同於該第一化合物之第二化合物。

【第35項】

如請求項20之方法，其中該個體之至少一種症狀在該投與之3天、2天或1天；或24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更短時間內顯著減輕。

【第36項】

如請求項20之方法，其中該個體之至少一種症狀顯著減輕1天、2

天、3天、4天、5天、6天或7天；1週、2週、3週或4週；或1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月或更長時間。

【第37項】

如請求項20之方法，其中該神經活性類固醇選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法達龍、阿法沙龍及別孕烷醇酮。

【第38項】

如請求項20之方法，其中該神經活性類固醇係氘化別孕烷醇酮。

【第39項】

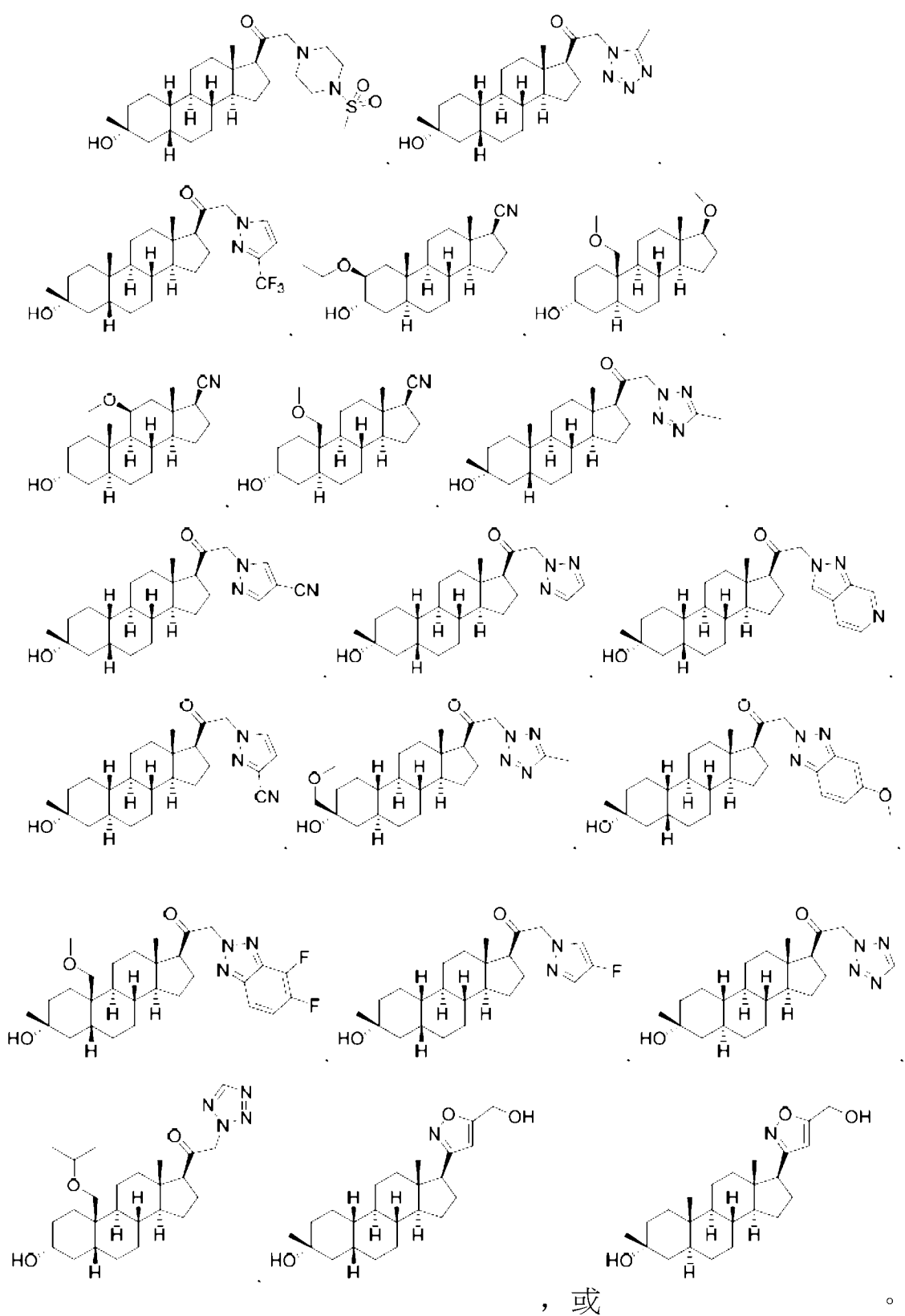
如請求項20之方法，其中該神經活性類固醇係雌酚。

【第40項】

如請求項20之方法，其中該醫藥組合物係博瑞諾龍。

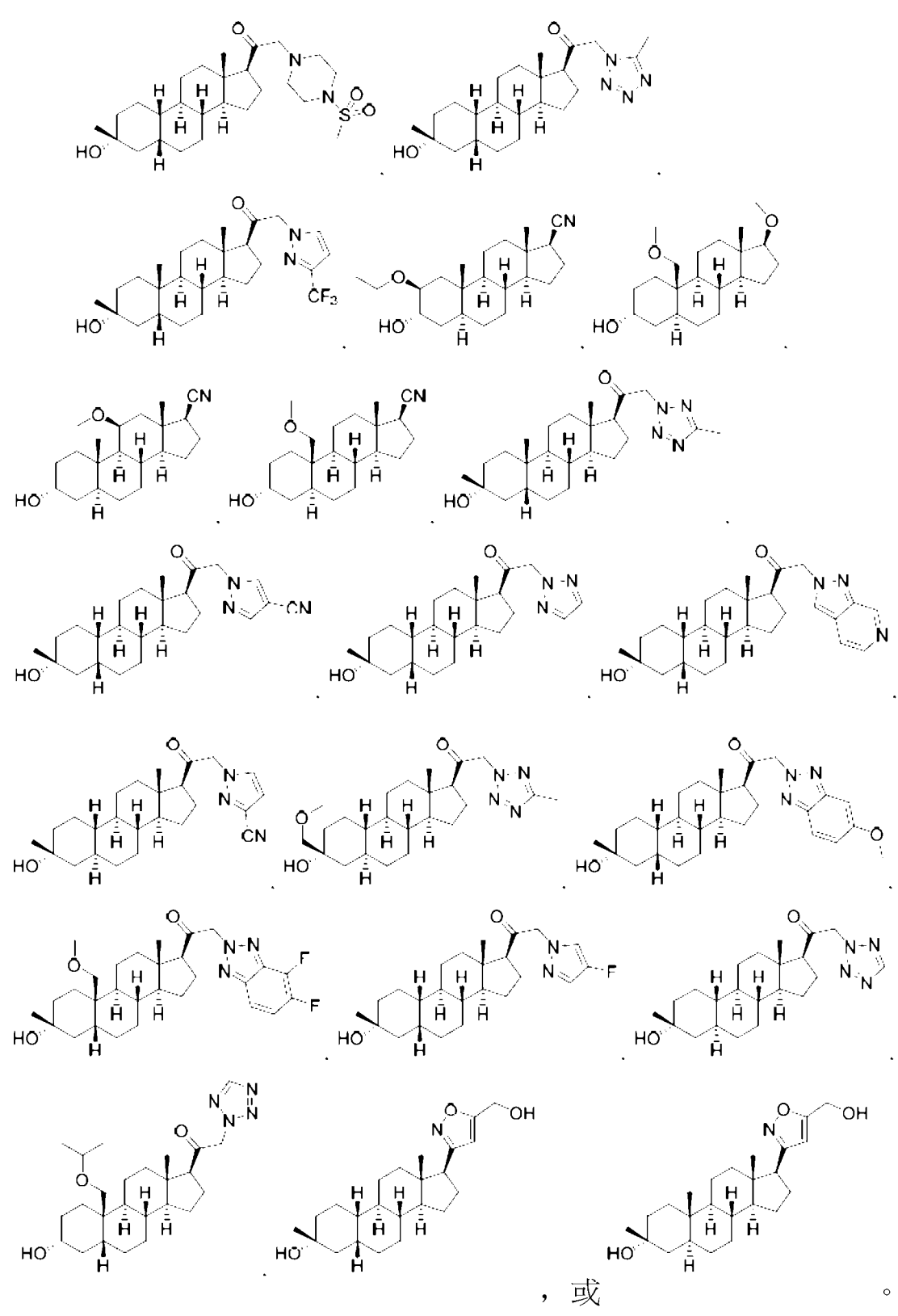
【第41項】

如請求項20之方法，其中該神經活性類固醇係：



【第42項】

如請求項20之方法，其中該醫藥上可接受之鹽係以下化合物之醫藥上可接受之鹽



【第43項】

如請求項20之方法，該神經活性類固醇係在分娩嬰兒3天、2天、1天、24小時內投與該個體。

【第44項】

如請求項20之方法，其中該個體經由篩選方法鑑別為具有風險。

【第45項】

如請求項20之方法，其中該個體已生育。

【第46項】

如請求項20之方法，其中該個體臨近預產期。

【第47項】

如請求項46之方法，其中該個體之預產期在9個月、8個月、7個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月或1個月；4週、3週、2週或1週；或7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天內。

【第48項】

如請求項20之方法，其中該個體具有增加罹患抑鬱症之可能性之特質、特徵或暴露。

【第49項】

如請求項48之方法，其中該個體具有妊娠劇吐。

【第50項】

如請求項48之方法，其中該個體患有妊娠併發症。

【第51項】

如請求項48之方法，其中該個體在妊娠、生產或哺育早期前後具有痛苦或有壓力的情感經歷。

【第52項】

如請求項48之方法，其中該個體具有家庭暴力、性虐待或其他虐待史。

【第53項】

如請求項48之方法，其中該個體具有創傷性兒童期。

【第54項】

如請求項48之方法，其中該個體具有壓力。

【第55項】

如請求項48之方法，其中個體缺少社交支持。

【第56項】

如請求項48之方法，其中該個體具有完美主義或控制型人格。

【第57項】

如請求項20之方法，其中該個體係女性。

【第58項】

如請求項56之方法，其中該女性並不哺乳。

【第59項】

如請求項20之方法，其中該個體係成年。

【第60項】

如請求項20之方法，其中該個體年齡為18至45歲。

【第61項】

如請求項20之方法，其中該個體患有生產後抑鬱症。

【第62項】

如請求項20之方法，其中該個體已在生產後時期經歷重度抑鬱發作。

【第63項】

如請求項62之方法，其中該時期開始於分娩嬰兒後之最初4週內。

【第64項】

一種用於治療本文所述病症之方法，其包含向有需要之個體經口投與總日劑量為約10 mg至約100 mg之化合物9或其醫藥上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【第65項】

一種用於治療患有抑鬱症或焦慮症之人類個體之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之化合物9。

