



등록특허 10-2491549



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월20일
(11) 등록번호 10-2491549
(24) 등록일자 2023년01월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/57 (2021.01) *A61K 9/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/57 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7009240
- (22) 출원일자(국제) 2015년09월08일
심사청구일자 2020년09월08일
- (85) 번역문제출일자 2017년04월05일
- (65) 공개번호 10-2017-0048567
- (43) 공개일자 2017년05월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/048937
- (87) 국제공개번호 WO 2016/040322
국제공개일자 2016년03월17일
- (30) 우선권주장
62/047,599 2014년09월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문현
US20090074677 A1
US20140057885 A1

- (73) 특허권자
세이지 테라퓨티스, 임크.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 퍼스트 스트리트 215
- (72) 발명자
케인스, 스티븐, 제이
미국 19081 펜실베니아주 스워스모어 건지 로드 125
콜쿤, 헬렌
- (74) 대리인
양영준, 김영

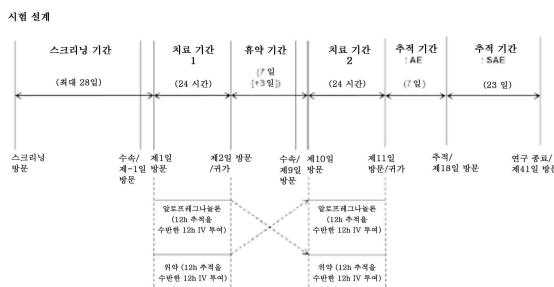
전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 이동우

(54) 발명의 명칭 신경활성 스테로이드, 그의 조성물, 및 용도

(57) 요약

진전, 예를 들어 본태성 진전; 우울증, 예를 들어 산후 우울증, 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체에게 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가누솔론, 또는 알팍솔론)를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 진전, 예를 들어 본태성 진전; 우울증, 예를 들어 산후 우울증; 및 불안 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/170,596 2015년06월03일 미국(US)

62/213,015 2015년09월01일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

산후 우울증을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 알로프레그나놀론을 포함하는 제약 조성물이며,

연속 정맥내 주입으로 투여되고,

상기 주입은 제1 주입, 제2 주입, 및 제3 주입의 투여를 포함하고,

제1 주입은 단위 시간 당 제2 주입보다 더 적은 양의 알로프레그나놀론을 전달하고,

제3 주입은 단위 시간 당 제2 주입보다 더 적은 양의 알로프레그나놀론을 전달하는 것인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

제1 주입이 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고,

이때 각각의 후속 단계 용량은 단위 시간 당 그의 선행 단계 용량보다 더 많은 양의 알로프레그나놀론을 전달하는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

제3 주입이 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고,

이때 각각의 후속 단계 용량은 단위 시간 당 그의 선행 단계 용량보다 더 낮은 양의 알로프레그나놀론을 전달하는 것인 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 알로프레그나놀론이 제2 주입 동안 50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 용량으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 제2 주입이 60-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 인 제약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 알로프레그나놀론이 전체 제2 주입에 걸쳐 단위 시간 당 동일한 양의 알로프레그나놀론으로 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 방법은

알로프레그나놀론의 제1 주입을 투여하는 단계이며, 상기 제1 주입은 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 하여 연속적으로 증가하는 양의 알로프레그나놀론을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

알로프레그나놀론의 제2 주입을 투여하는 단계이며, 상기 제2 주입은 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계, 및

알로프레그나놀론의 제3 주입을 투여하는 단계이며, 상기 제3 주입은 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 하여 연속적으로 감소하는 양의 알로프레그나놀론을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계

를 포함하고,

상기 알로프레그나놀론 용량은 상기 대상체를 치료하기에 충분한 것인 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 방법은

알로프레그나놀론의 제1 주입을 투여하는 단계이며, 상기 제1 주입은 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 하여 연속적으로 증가하는 양의 알로프레그나놀론을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계,

알로프레그나놀론의 제2 주입을 투여하는 단계이며, 상기 제2 주입은 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계, 및

알로프레그나놀론의 제3 주입을 투여하는 단계이며, 상기 제3 주입은 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 하여 연속적으로 감소하는 양의 알로프레그나놀론을 투여하는 것을 포함하는 것인 단계

를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 제2 주입이 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 을 투여하는 것을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 제1 주입이 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 이때 각각의 후속 단계 용량은 단위 시간 당 그의 선행 단계 용량보다 더 많은 양의 알로프레그나놀론을 전달하고, 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 투여량은 5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 이고,

상기 제2 주입이 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 을 투여하는 것을 포함하고,

상기 제3 주입이 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 이때 각각의 후속 단계 용량은 단위 시간 당 그의 선행 단계 용량보다 더 낮은 양의 알로프레그나놀론을 전달하고, 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양은 5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 인 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 제1 주입이 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 이때 각각의 후속 단계 용량은 단위 시간 당 그의 선행 단계 용량보다 더 많은 양의 알로프레그나놀론을 전달하고, 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 투여량은 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 이고,

상기 제2 주입이 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 을 투여하는 것을 포함하고,

상기 제3 주입이 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 이때 각각의 후속 단계 용량은 단위 시간 당 그의 선행 단계 용량보다 더 낮은 양의 알로프레그나놀론을 전달하고, 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양은 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 이고,

g/kg/시간인 제약 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 제1 주입이 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 이때 각각의 후속 단계 용량은 단위 시간 당 그의 선행 단계 용량보다 더 많은 양의 알로프레그나놀론을 전달하고, 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 투여량은 15-70 μ g/kg/시간이고,

상기 제2 주입이 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양 50-100 μ g/kg/시간을 투여하는 것을 포함하고,

상기 제3 주입이 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 이때 각각의 후속 단계 용량은 단위 시간 당 그의 선행 단계 용량보다 더 낮은 양의 알로프레그나놀론을 전달하고, 단위 시간 당 알로프레그나놀론의 양은 15-70 μ g/kg/시간이며,

상기 주입은 상기 대상체를 치료하기에 충분한 것인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 시클로텍스트린을 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 시클로텍스트린이 술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린인 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린이 술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린이 술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린 소듐 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, 시클로텍스트린이 제약 조성물 중에 제약 조성물의 부피당 1-30중량%의 시클로텍스트린으로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, 시클로텍스트린이 제약 조성물 중에 제약 조성물의 부피당 2-18중량%의 시클로텍스트린으로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 알로프레그나놀론을 0.1-10 mg/mL 알로프레그나놀론의 농도로 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 알로프레그나놀론을 1-5 mg/mL 알로프레그나놀론의 농도로 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제14항에 있어서,

제약 조성물 중 알로프레그나놀론의 농도가 1-5 mg/mL 알로프레그나놀론이고,

술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린이 제약 조성물 중에 제약 조성물의 부피당 1-30중량%의 시클로텍스트린으로

존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 22

제14항에 있어서,

제약 조성물 중 알로프레그나놀론의 농도가 1-5 mg/mL 알로프레그나놀론이고,

술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린이 제약 조성물 중에 제약 조성물의 부피당 2-18중량%의 시클로텍스트린으로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 23

제14항에 있어서,

제약 조성물 중 알로프레그나놀론의 농도가 5 mg/mL 알로프레그나놀론이고,

술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린이 제약 조성물 중에 제약 조성물의 부피당 25중량%의 시클로텍스트린으로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주입의 지속시간은 60시간인 제약 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제

청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

발명의 설명

기술 분야

우선권 주장

[0001] 본 출원은 2014년 9월 8일에 출원된 U.S.S.N. 62/047,599; 2015년 6월 3일에 출원된 U.S.S.N. 62/170,596; 및 2015년 9월 1일에 출원된 U.S.S.N. 62/213,015를 우선권 주장하며, 이들 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 뇌 흥분성은 동물의 각성 수준 (흔수 내지 경련 범위의 연속체)으로서 정의되며, 각종 신경전달물질에 의해 조절된다. 일반적으로, 신경전달물질은 뉴런 막을 가로지르는 이온의 전도도 조절을 담당한다. 휴지시, 뉴런 막은 약 -70 mV의 전위 (또는 막 전압)를 가지며, 세포 내부는 세포 외부에 대해 음성이 된다. 전위 (전압)는 뉴런 반투과성 막을 가로지르는 이온 (K^+ , Na^+ , Cl^- , 유기 음이온) 균형의 결과이다. 신경전달물질은 시냅스전 소포에 저장되며, 뉴런 활동 전위의 영향 하에서 방출된다. 시냅스 간극으로 방출시, 흥분성 화학 전달물질, 예컨대 아세틸콜린은 막 탈분극, 예를 들어 -70 mV에서 -50 mV의 전위 변화를 유발할 것이다. 이러한 효과는 Na^+ 이온에 대한 막 투과성을 증가시키는 아세틸콜린에 의해 자극되는 시냅스후 니코틴성 수용체에 의해 매개된다. 감소된 막 전위는 시냅스후 활동 전위의 형태로 뉴런 흥분성을 자극시킨다.

[0004] GABA 수용체 복합체 (GRC)의 경우, 뇌 흥분성에 대한 영향은 신경전달물질인 GABA에 의해 매개된다. 뇌에서 뉴런의 최대 40%가 신경전달물질로서 GABA를 사용하므로 GABA는 전체 뇌 흥분성에 상당한 영향을 미친다. GABA는 뉴런 막을 가로지르는 클로라이드 이온의 전도도를 조절하여 개개의 뉴런의 흥분성을 조절한다. GABA는 GRC 위의 그의 인식 부위와 상호작용하여, GRC의 전기화학 경사 하에 클로라이드 이온의 세포로의 흐름을 촉진한다. 이러한 음이온의 수준의 세포내 증가는 막 전위의 과분극을 유발하여 뉴런이 흥분 유입에 덜 민감하도록 한다 (즉, 감소된 뉴런 흥분성). 다시 말해서, 뉴런에서의 클로라이드 이온 농도가 높을수록 뇌 흥분성 및 각성 수

준이 낮아진다.

[0005] 신경활성 스테로이드는 내생적으로 발생할 수 있다. 가장 강력한 내인성 신경활성 스테로이드는 각각 호르몬 스테로이드 프로게스테론 및 데옥시코르티코스테론의 대사물인 3 α -히드록시-5-환원된 프레그난-20-온 및 3 α -21-디히드록시-5-환원된 프레그난-20-온이다. 이들 스테로이드 대사물이 뇌 흥분성을 변경시키는 능력은 1986년에 알려졌다 (Majewska, M. D. et al., *Science* 232:1004-1007 (1986); Harrison, N. L. et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987)).

[0006] 난소 호르몬 프로게스테론 및 그의 대사물은 뇌 흥분성에 큰 영향을 미치는 것으로 입증되었다 (Backstrom, T. et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 130:19-24 (1985); Pfaff, D.W and McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983); Gyermek et al., *J Med Chem.* 11: 117 (1968); Lambert, J. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227 (1987)). 프로게스테론 및 그의 대사물의 수준은 월경 주기의 단계에 따라 달라진다. 프로게스테론 및 그의 대사물의 수준은 월경 개시 이전에 감소되는 것으로 널리 알려져 있다. 월경 개시전 특정 신체 증상이 매월 반복되는 것도 또한 널리 알려져 있다. 월경전 증후군 (PMS)과 연관된 이들 증상은 스트레스, 불안 및 편두통성 두통을 포함한다 (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). PMS를 갖는 대상체는 월경전에는 존재하며, 월경후에는 존재하지 않는 매월 반복되는 증상을 갖는다.

[0007] 또한 낮은 프로게스테론 수준과 관련된 증후군은 출산후 우울증 (PND) 또는 산후 우울증 (PPD)이다. 출산 직후, 프로게스테론 수준이 급격하게 감소되어 PND 개시로 이어진다. PND 증상의 범위는 경도 우울증에서 입원을 필요로 하는 정신병까지이다. PND는 또한 중증 불안 및 과민성과 연관된다. PND-연관 우울증은 통상의 항 우울제로 치료될 수 없으며, PND를 경험한 여성에서는 PMS 발생률이 증가한다 (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

[0008] 추가적으로, 여러 계열의 증거는 소뇌-시상피질 경로를 통한 소뇌 기능장애가 본태성 진전 (ET)에서 주요 역할을 수행한다는 것을 시사한다 (McAuley 2000; Pinto 2003; Elble 2009; Schnitzler 2009; Deuschl 2009). 복 측 중간체 핵의 및 시상하핵의 시상절개 및 심부 자극은 ET를 개선시킨다 (Rajput 2014; Deuschl 2011; Zappia 2013). 신경교증, 푸르킨예 세포 손실, 및 푸르킨예 세포 축삭에서의 증가된 손상부 (종창)를 포함한 미시적 소뇌 병리상태가 확인되었다 (Louis 2007, 2009; Axelrad 2008; Shill 2008). 양전자 방출 단층촬영 (PET)을 사용한 활성화 연구는 휴식시에 및 진전이 단방향 팔 신장에 의해 발생하는 경우 둘 다에서 소뇌에서의 비정상적으로 증가된 국부적 뇌 혈류를 보여준다 (Boechker 1994, Willls 1996). 사후-검토 분석은 ET 환자로부터의 소뇌의 치상핵에서 GABA_A 수용체의 35% 감소 및 GABA_B 수용체의 22-31% 감소를 밝혀내었다 (Paris-Robidas 2012).

[0009] 정서적 조절이상에서 신경활성 스테로이드의 역할을 뒷받침하는 증거가 증가하고 있다. 증거는 진전 (예를 들어, 본태성 진전), 우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 및 불안 장애의 치료 및 예방에서의 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프로게스테론 및 그의 대사물; 알로프레그나놀론, 알파달론, 가녹살론, 알파솔론의 사용을 뒷받침한다.

발명의 내용

[0010] 본 개시내용은 특히 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가녹솔론, 또는 알파솔론을 대상체에게 투여하여, 예를 들어 CNS-관련 장애, 예컨대 진전, 우울증, 불안 장애를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 비경구 전달 (예를 들어, 정맥내 전달 (IV))을 위해 제제화된다. 본 개시내용은 CNS 장애, 예를 들어 진전, 예를 들어 본태성 진전; 우울증, 예를 들어 산후 우울증; 및 불안 장애를 갖는 대상체에게 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가녹솔론, 또는 알파솔론, 및 임의적으로 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 카피솔(CAPTISOL)®을 투여하는 것을 포함하는, CNS 장애, 예를 들어 진전, 예를 들어 본태성 진전; 우울증, 예를 들어 산후 우울증; 및 불안 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 본 개시내용은 또한 특히 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가녹솔론, 또는 알파솔론; 및 임의적으로 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 카피솔®을 포함하는 조성물을 특색으로 한다.

- [0011] 한 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 운동 장애 (예를 들어, 친전)를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 한 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 친전을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정 효과 부재 하에 치료 효과를 제공한다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 친전, 예를 들어 소뇌 친전 또는 의도 친전, 이상긴장성 친전, 본태성 친전, 기립성 친전, 파킨슨병 친전, 생리학적 친전, 심인성 친전, 또는 적색핵 친전을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 친전은 본태성 친전이다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 투여는 비경구로 수행된다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내로 수행된다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내 볼루스 주입이다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내 연속 주입이다. 일부 실시양태에서, 투여는 경구로 수행된다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 투여는 1회 이상의 치료 사이클의 투여를 포함하고, 여기서 치료 사이클은 신경활성 스테로이드의 제1 용량의 투여, 신경활성 스테로이드의 제2 용량의 투여, 및 신경활성 스테로이드의 제3 용량의 투여를 포함하고, 상기 신경활성 스테로이드 용량은 상기 대상체를 치료하기에 충분하다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 투여 (또는 투여 과정)는 1회 초과의 치료 사이클 (예를 들어, 2회 치료 사이클, 3회 치료 사이클)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 제1 치료 사이클 후에 (예를 들어, 직후에, 60, 30, 20, 10, 5, 2, 또는 1분 미만 후에) 존재한다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 제2 치료 사이클 전에 존재한다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 제1 치료 사이클 후에 및 제2 치료 사이클 전에 존재한다. 일부 실시양태에서, 휴지기의 지속시간은 6 내지 8일 (예를 들어, 7일)이다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 제1 (적정) 용량, 제2 (유지) 용량, 및 제3 (점감) 용량을 포함한다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 제1 (적정) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 많은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 (적정) 용량 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 제2 단계 용량보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 90, 60, 30, 10, 또는 5분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 0 내지 90, 0 내지 60, 0 내지 30, 0 내지 10, 또는 0 내지 5분에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여 종료 후 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여 종료시에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량 및 제2 단계 용량의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 제1 (적정) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 예를 들어, 제1 (적정) 용량은 소정 기간에 걸쳐 대상체에게 투여되는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 양을 증가시킴으로써 대상체에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 기간은 약 15분 내지 약 6시간 (예를 들어, 약 60분 내지 약 4시간)일 수 있다. 한 실시양태에서 기간은 신경활성 스테로이드의 효과를 조정하기에 대상체에게 충분한 시간이다. 한 실시양태에서, 제1 (적정) 용량은 약 20 내지 100 μ g/kg/hr, 예를 들어 약 20 내지 약 40 μ g/kg/hr, 약 45 내지 약 65 μ g/kg/hr, 약 80 내지 약 100 μ g/kg/hr이다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 제1 (적정) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 20 내지 40 μ g/kg/hr (예를 들어, 약 30 μ g/kg/hr, 29 μ g/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 45 내지 65 μ g/kg/hr (예를 들어, 약 60 μ g/kg/hr, 58

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)이다. 일부 실시양태에서, 제3 단계 용량은 80 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ (예를 들어, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량의 지속시간은 2 내지 6시간 (예를 들어, 4시간)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량의 지속시간은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량은 동일한 기간의 지속시간 동안 투여된다.

[0022] 한 실시양태에서, 제1 (적정) 용량은 제2 (유지) 용량으로 이어진다. 한 실시양태에서, 제2 (유지) 용량은 제1 (적정) 용량 후 2시간 이내에, 예를 들어 1시간, 30분, 15분, 또는 그 미만 이내에 투여된다. 한 실시양태에서, 제2 (유지) 용량은 약 70 내지 175 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, 예를 들어 약 90 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 이다. 일부 실시양태에서, 제2 (유지) 용량은 단일 (일정) 용량의 신경활성 스테로이드/단위 시간의 투여를 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 제3 (점감) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 단계 용량 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 제2 단계 용량보다 많은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다.

[0024] 일부 실시양태에서, 제3 (점감) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 90, 60, 30, 10, 또는 5분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 0 내지 90, 0 내지 60, 0 내지 30, 0 내지 10, 또는 0 내지 5분에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여 종료 후 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여 종료시에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량 및 제2 단계 용량의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다.

[0025] 일부 실시양태에서, 제3 (점감) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 예를 들어, 제3 (점감) 용량은 소정 기간에 걸쳐 대상체에게 투여되는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 양을 감소시킴으로써 대상체에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 기간은 약 15 분 내지 약 6시간 (예를 들어, 약 60분 내지 약 4시간)일 수 있다. 한 실시양태에서, 제3 (점감) 용량은 약 20 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, 예를 들어 약 20 내지 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, 약 45 내지 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, 약 80 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 이다.

[0026] 일부 실시양태에서, 제3 (점감) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 80 내지 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ (예를 들어, 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)이다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 45 내지 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ (예를 들어, 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, 58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)이다. 일부 실시양태에서, 제3 단계 용량은 20 내지 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ (예를 들어, 약 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, 29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량의 지속시간은 2 내지 6시간 (예를 들어, 4시간)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량의 지속시간은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량은 동일한 기간의 지속시간 동안 투여된다.

[0027] 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 제1 (적정) 용량 및 제2 (유지) 용량을 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 제1 (적정) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 많은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 (적정) 용량 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 제2 단계 용량보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다.

[0029] 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 90, 60, 30, 10, 또는 5분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 0 내지 90, 0 내지 60, 0 내지 30, 0 내지 10, 또는 0 내지 5분에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여 종료 후 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여 종료시에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량 및 제2 단계 용량의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다.

[0030] 일부 실시양태에서, 제1 (적정) 용량은 복수의 단계 용량 (예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 예를 들어, 제1 (적정) 용량은 소정 기간에 걸쳐 대상체에게 투여되는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 양을 증가시킴으로써 대상체에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 기간은 약 15 분 내지 약 6시간 (예를 들어, 약 60분 내지 약 4시간)일 수 있다. 한 실시양태에서 기간은 신경활성 스테로이

드의 효과를 조정하기에 대상체에게 충분한 시간이다. 한 실시양태에서, 제1(적정) 용량은 약 20 내지 100 μ g/kg/hr, 예를 들어 약 20 내지 약 40 μ g/kg/hr, 약 45 내지 약 65 μ g/kg/hr, 약 80 내지 약 100 μ g/kg/hr이다.

[0031] 일부 실시양태에서, 제1(적정) 용량은 복수의 단계 용량(예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 20 내지 40 μ g/kg/hr(예를 들어, 약 30 μ g/kg/hr, 29 μ g/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 45 내지 65 μ g/kg/hr(예를 들어, 약 60 μ g/kg/hr, 58 μ g/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 제3 단계 용량은 80 내지 100 μ g/kg/hr(예를 들어, 약 90 μ g/kg/hr, 86 μ g/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량의 지속시간은 2 내지 6시간(예를 들어, 4시간)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량의 지속시간은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량은 동일한 기간의 지속시간 동안 투여된다.

[0032] 한 실시양태에서, 제1(적정) 용량은 제2(유지) 용량으로 이어진다. 한 실시양태에서, 제2(유지) 용량은 제1(적정) 용량 후 2시간 이내에, 예를 들어 1시간, 30분, 15분, 또는 그 미만 이내에 투여된다. 한 실시양태에서, 제2(유지) 용량은 약 70 내지 175 μ g/kg/hr, 예를 들어 약 90 내지 약 150 μ g/kg/hr이다. 일부 실시양태에서, 제2(유지) 용량은 단일(일정) 용량의 신경활성 스테로이드/단위 시간의 투여를 포함한다.

[0033] 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 제3(점감) 용량을 포함하지 않는다.

[0034] 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 유지 용량 및 점감 용량(예를 들어, 유지 용량은 점감 용량 전에 투여됨)을 포함한다.

[0035] 한 실시양태에서, 유지 용량은 약 70 내지 175 μ g/kg/hr, 예를 들어 약 90 내지 약 150 μ g/kg/hr이다. 일부 실시양태에서, 유지 용량은 단일(일정) 용량의 신경활성 스테로이드/단위 시간의 투여를 포함한다.

[0036] 일부 실시양태에서, 제3(점감) 용량은 복수의 단계 용량(예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 단계 용량 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 제2 단계 용량보다 많은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다.

[0037] 일부 실시양태에서, 제3(점감) 용량은 복수의 단계 용량(예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 90, 60, 30, 10, 또는 5분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 0 내지 90, 0 내지 60, 0 내지 30, 0 내지 10, 또는 0 내지 5분에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여 종료 후 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 제1 단계 용량의 투여 종료시에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량 및 제2 단계 용량의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다.

[0038] 일부 실시양태에서, 제3(점감) 용량은 복수의 단계 용량(예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 예를 들어, 제3(점감) 용량은 소정 기간에 걸쳐 대상체에게 투여되는 신경활성 스테로이드(예를 들어, 알로프레그나놀론)의 양을 감소시킴으로써 대상체에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 기간은 약 15분 내지 약 6시간(예를 들어, 약 60분 내지 약 4시간)일 수 있다. 한 실시양태에서, 제3(점감) 용량은 약 20 내지 100 μ g/kg/hr, 예를 들어 약 20 내지 약 40 μ g/kg/hr, 약 45 내지 약 65 μ g/kg/hr, 약 80 내지 약 100 μ g/kg/hr이다.

[0039] 일부 실시양태에서, 제3(점감) 용량은 복수의 단계 용량(예를 들어, 제1, 제2, 및 제3 단계 용량)의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 단계 용량은 80 내지 100 μ g/kg/hr(예를 들어, 약 90 μ g/kg/hr, 86 μ g/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 제2 단계 용량은 45 내지 65 μ g/kg/hr(예를 들어, 약 60 μ g/kg/hr, 58 μ g/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 제3 단계 용량은 20 내지 40 μ g/kg/hr(예를 들어, 약 30 μ g/kg/hr, 29 μ g/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량의 지속시간은 2 내지 6시간(예를 들어, 4시간). 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량의 지속시간은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6시간이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2, 및 제3 단계 용량은 동일한 기간의 지속시간 동안 투여된다.

[0040] 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 유지 용량(예를 들어, 단일 주입)을 포함한다. 한 실시양태에서, 제2(유지) 용량은 약 70 내지 175 μ g/kg/hr, 예를 들어 약 90 내지 약 150 μ g/kg/hr이다. 일부 실시양태에서, 제2(유지) 용량은 단일(일정) 용량의 신경활성 스테로이드/단위 시간의 투여를 포함한다.

- [0041] 일부 실시양태에서, 제2 (유지) 용량에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 측정시에, 제1 (적정) 용량에서의 것보다 1 내지 2배 더 높다. 일부 실시양태에서, 제3 (점감) 용량에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 측정시에, 제1 (적정) 용량에서의 것보다 2 내지 4배 더 높다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 상기 제1 (적정) 용량은 10 내지 100 nM, 25 내지 75 nM, 40 내지 60, 또는 50 nM의 혈장 농도를 생성한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 (유지) 용량은 20 내지 200 nM, 50 내지 150 nM, 80 내지 120, 또는 100 nM의 혈장 농도를 생성한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 (점감) 용량은 30 내지 300 nM, 100 내지 200 nM, 120 내지 180, 또는 150 nM의 혈장 농도를 생성한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 (적정) 용량은 50 \pm 10 nM, 50 \pm 5 nM, 50 \pm 2 nM, 또는 50 nM의 혈장 농도를 생성한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 (유지) 용량은 100 \pm 20 nM, 100 \pm 10 nM, 100 \pm 5 nM, 또는 100 nM의 혈장 농도를 생성한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 (점감) 용량은 150 \pm 30 nM, 150 \pm 20 nM, 150 \pm 10 nM, 또는 150 nM의 혈장 농도를 생성한다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 상기 제1 (적정) 용량은 6, 5, 4, 또는 3시간 이하의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 (적정) 용량은 적어도 2, 3, 또는 4시간 지속시간의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 (유지) 용량의 투여는 제1 (적정) 용량의 투여 직후에 일어난다. 일부 실시양태에서, 제3 (점감) 용량의 투여는 제2 (유지) 용량의 투여 직후에 일어난다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 투여 지속시간은 적어도 12, 24, 48, 72, 96시간의 지속시간이다. 일부 실시양태에서, 투여 지속시간은 약 40, 50, 60, 또는 70시간이다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 투여는 연속적으로 수행된다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 투여 (또는 치료 과정)는 1회 이상의 치료 사이클의 투여를 포함하고, 여기서 치료 과정은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치료 사이클을 포함한다. 예를 들어, 치료 과정은 유지 용량 (예를 들어, 단일 주입)을 포함하는 치료 사이클을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 과정은 유지 용량 및 점감 용량을 포함하는 치료 사이클 (예를 들어, 유지 용량은 점감 용량 전에 투여됨)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 과정은 제1 (적정) 용량 및 제2 (유지) 용량을 포함하는 치료 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 과정은 제1 (적정) 용량, 제2 (유지) 용량, 및 제3 (점감) 용량을 포함하는 치료 사이클을 포함한다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 치료 과정은 제1 신경활성 스테로이드의 투여를 포함하는 치료 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 과정은 제2 신경활성 스테로이드의 투여를 포함하는 치료 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 과정은 제1 신경활성 스테로이드의 투여를 포함하는 치료 사이클, 및 제2 신경활성 스테로이드의 투여를 포함하는 치료 사이클을 포함한다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 용량은 정맥내 주입을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 신경활성 스테로이드의 단일 주입을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 (또는 치료 과정)는 1회 이상의 치료 사이클의 투여를 포함하고, 치료 사이클은 신경활성 스테로이드의 제1 주입의 투여; 및 신경활성 스테로이드의 제2 주입의 투여를 포함하고; 상기 신경활성 스테로이드 주입은 상기 대상체를 치료하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 제2 주입의 투여는 제1 주입의 투여 직후에 일어난다. 일부 실시양태에서, 제2 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 측정시에, 제1 주입에서의 것보다 더 높다. 일부 실시양태에서, 제2 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 측정시에, 제1 주입에서의 것보다 적어도 1 내지 2배 더 높다. 일부 실시양태에서, 제2 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 측정시에, 제1 주입에서의 것보다 낮다. 일부 실시양태에서, 제2 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 으로 측정시에, 제1 주입에서의 것보다 적어도 1 내지 2배 더 낮다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 방법은 복수의 주입의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 제1 및 제2 주입의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 주입의 투여는 제1 주입의 투여 시작 또는 종료 후 90, 60, 30, 10, 또는 5분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 시작 또는 종료 후 0 내지 90, 0 내지 60, 0 내지 30, 0 내지 10, 또는 0 내지 5분에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 종료 후 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 종료시에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 주입 및 제2 주입의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동

일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 주입 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 제1 주입은 제2 주입보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 제1 주입은 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 많은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제2 주입 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다.

- [0050] 일부 실시양태에서, 대상체는 35 내지 75세 연령이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 '상지 진전' 시험에서 전방 수평 뺀기 자세, 측방 "날개 퍼덕이기" 자세, 또는 손가락-코-손가락 시험으로부터 선택된 적어도 하나의 조작에 대해 2 이상의 TETRAS 수행 하위척도 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본태성 진전으로 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 진전을 적어도 2년 동안 앓았다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 방법은 진전의 신속한 치료를 제공한다 (예를 들어, 1주 미만 내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 증상의 완화를 제공함).
- [0052] 일부 실시양태에서, 방법은 진전 진폭을, 예를 들어 방법이 제공되기 전의 진전 진폭과 비교하여, (TETRAS 또는 가속도계에 의해 측정시에) 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 감소시킨다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 빠른 개시 (예를 들어, 진전의 증상의 빠른 감소; 진전의 증상을 감소시키는데 빠르게 효과적임, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 진전 증상의 완화를 경험함)를 제공한다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 진전의 증상이 효과적으로 치료되고, 효능은 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월) 동안 유지됨).
- [0055] 일부 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 사이클) 후에 유지된다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 유해 사건을 유발하지 않는다 (예를 들어, 중증 또는 중등도의 유해 사건을, 예를 들어 치료 동안 또는 치료 후 3일, 7일, 10일, 20일, 30일, 60일, 90일, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 또는 그 초과 동안 유발하지 않음).
- [0057] 일부 실시양태에서, 방법은 다중 투여량 또는 치료 사이클 (예를 들어, 제1 용량 또는 치료 사이클은 비경구 용량, 예컨대 정맥내 (i.v.) 용량이고, 제2 용량 또는 치료 사이클은 경구 용량임)을 사용하는 치료 과정을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 용량 또는 치료 사이클은 동일한 화합물의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 용량 또는 치료 사이클은 제1 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 제1 화합물, 예컨대 알로프레그나놀론) 및 제2 용량의 투여를 포함하거나 또는 치료 사이클은 제1 화합물과 상이한 제2 화합물의 투여를 포함한다.
- [0058] 일부 실시양태에서, 방법은 a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 대상체에서 진전 (예를 들어, 진전의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 진전 (예를 들어, 진전의 증상)이 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소되는지를 결정하는 단계를 포함하며, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인, 진전 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)을 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이 대상체에서 치료 과정을 진단, 예측 및 결정하는) 단계를 포함한다.
- [0059] 한 측면에서, 본 개시내용은 제1 용량의 투여; 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일을 포함하는 휴지기; 및 제2 용량의 투여를 포함하며, 여기서 상기 제1 용량의 투여는 50 내지 300 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 생성하고, 상기 제2 용량의 투여는 50 내지 300 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 생성하고; 여기서 집합적으로 투여는 상기 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 제공되는 것인, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정 효과 부재 하에 치료 효과를 제공한다.

- [0060] 한 측면에서, 본 개시내용은 제1 용량의 투여; 적어도 5, 6, 또는 7일을 포함하는 휴지기; 및 제2 용량의 투여를 포함하며, 여기서 상기 제1 용량의 투여는 적어도 1일 동안 지속되며, 100 내지 200 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 생성하고, 상기 제2 용량의 투여는 적어도 1일 동안 지속되며, 100 내지 200 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 생성하고; 여기서 집합적으로 투여는 상기 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 제공되는 것인, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정 효과 부재 하에 치료 효과를 제공한다.
- [0061] 한 측면에서, 본 개시내용은 제1 용량의 투여; 7일을 포함하는 휴지기; 및 제2 용량의 투여를 포함하며, 여기서 상기 제1 용량의 투여는 1일 동안 지속되고 150 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 생성하고, 상기 제2 용량의 투여는 1일 동안 지속되고 150 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 생성하고; 여기서 집합적으로 투여는 상기 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 제공되는 것인, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정 효과 부재 하에 치료 효과를 제공한다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 제2 용량의 투여는 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12일 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량은 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 1 내지 14, 3 내지 12, 5 내지 10, 또는 7일에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량은 제1 용량의 투여의 종료 후 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 3, 2, 또는 1일 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 용량 및 제2 용량 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 용량의 혈장 농도는 사전 선택된 시간에, 예를 들어 상기 제3 용량의 개시 후 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일에 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 용량은, 예를 들어 사전 선택된 시간에, 예를 들어 상기 제3 용량의 개시 후 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일에 측정시에, 150 nM의 혈장 농도를 생성한다.
- [0063] 한 측면에서, 치료 유효량의 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애를 앓게 될 위험이 있는 대상체로 확인된 대상체)에서 본원에 기재된 질환 또는 장애 (예를 들어, 진전 (예를 들어, 본태성 진전))를 예방적으로 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정 효과 부재 하에 치료 효과를 제공한다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 빠른 개시 (예를 들어, 진전의 증상의 빠른 감소; 진전의 증상을 감소시키는데 빠르게 효과적임, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 진전의 증상의 완화를 경험함)를 제공한다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 진전의 증상이 효과적으로 치료되고, 효능은 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월) 동안 유지됨).
- [0066] 일부 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 사이클) 후에 유지된다.
- [0067] 한 측면에서, a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 대상체에서 진전 (예를 들어, 진전의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 정보가 진전 (예를 들어, 진전의 증상)이 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소됨을 나타낸다면 대상체에게 치료 화합물 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)을 투여하는 단계를 포함하며, 이에 의해 대상체를 치료하는 것인, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 단계 a)에 따라 투여된 치료 화합물은 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 단계 a)의 신경활성 스테로이드는 비경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 부문 a)에서 기재된 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 부문 a)에서 기재된 신경활성 스테로이드와 동일한 신경활성 스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)의 치료 화합물은 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)의 신경

활성 스테로이드는 비경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 단계 b)의 신경활성 스테로이드는 경구 투여에 의해 투여된다.

[0069] 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 프레그나놀론, 가낙솔론, 알파달론, 알팍살론, 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/10022, 8, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0070] 한 측면에서, a) 대상체에서 진전 (예를 들어, 진전의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 정보가 진전 (예를 들어, 진전의 증상)이 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소됨을 나타낸다면 치료 화합물 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)을 선택하는 단계를 포함하는, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 인간 대상체에서 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 치료하기 위한 치료 화합물 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)을 선택하는 방법이 본원에 제공된다.

[0071] 일부 실시양태에서, 단계 a)에 따라 투여된 치료 화합물은 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 단계 a)의 신경활성 스테로이드는 비경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 부문 a)에 기재된 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 부문 a)에 기재된 신경활성 스테로이드와 동일한 신경활성 스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)의 치료 화합물은 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)의 신경활성 스테로이드는 비경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 단계 b)의 신경활성 스테로이드는 경구 투여에 의해 투여된다.

[0072] 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 프레그나놀론, 가낙솔론, 알파달론, 알팍살론, 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0073] 한 측면에서, a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 대상체에서 진전 (예를 들어, 진전의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 진전 (예를 들어, 진전의 증상)이 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소되는지를 결정하는 단계를 포함하며, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이 대상체에서 치료 과정을 진단, 예측 및 결정하는) 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 정보는 예를 들어 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 투여 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일; 약 1, 2, 또는 3주; 약 1, 2, 또는 3개월에 제공받는다.

[0074] 일부 실시양태에서, 대상체는 정보를 제공받기 전 약 3개월 미만 (예를 들어, 약 2 또는 1개월; 3, 2, 또는 1주; 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1일 미만)에 신경활성 스테로이드를 투여받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내 주입에 의해 투여받았다.

[0075] 일부 실시양태에서, 치료 화합물은 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 화합물은 고체 조성물 (예를 들어, 고체 투여 형태)로서 투여된다.

[0076] 한 실시양태에서, 평가가 치료가 효과적임을 (예를 들어, 상기 기재된 방법을 사용하여) 보여주는 경우, 방법은 대상체에게 제2 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 여기서 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이함)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 비경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이한 신경

활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론이 아닌 신경활성 스테로이드)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 동일한 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 경구 투여로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 또는 US 8,759,330에 개시된 화합물이다.

[0077] 한 측면에서, a) 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체에게 치료 화합물 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)을 투여하는 단계; 및 b) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 대상체에서 진전 (예를 들어, 진전의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계를 포함하며, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이 대상체에서 치료 과정을 진단, 예측 또는 결정하는) 방법이 본원에 제공된다.

[0078] 일부 실시양태에서, 정보는 대상체 또는 대상체로부터의 샘플의 영상화에 의해 얻는다. 일부 실시양태에서, 정보는 fMRI에 의해 얻는다. 일부 실시양태에서, 정보는 SPECT에 의해 얻는다.

[0079] 한 실시양태에서, 평가가 치료가 효과적임을 (예를 들어, 상기 기재된 방법을 사용하여) 보여주는 경우, 방법은 대상체에게 제2 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 여기서 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이함)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 비경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론이 아닌 신경활성 스테로이드)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 동일한 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 또는 US 8,759,330에 개시된 화합물이다.

[0080] 한 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.

[0081] 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 빠른 개시 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상의 빠른 감소; 우울증 또는 불안 장애의 증상을 감소시키는데 빠르게 효과적임, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 우울증 또는 불안 장애의 증상의 완화를 경험함)를 제공한다.

[0082] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상이 효과적으로 치료되고, 효능은 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월) 동안 유지됨).

[0083] 일부 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 사이클) 후에 유지된다.

[0084] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0085] 일부 실시양태에서, 우울증은 임상 우울증 (또한 주요 우울증, 주요 우울 장애, 중증 우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애, 또는 재발성 우울증으로 공지됨), 출산후 또는 산후 우울증, 비정형 우울증, 멜랑콜리형 우울증,

정신병적 주요 우울증 (PMD), 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애 (SAD), 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격 장애 (DPD), 재발성 단기 우울증 (RBD), 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 외상후 스트레스 장애, 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념, 또는 자살 행동이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 중증 우울증이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 산후 우울증이다. 일부 실시양태에서 우울증은 주산기 우울증이다.

[0086] 일부 실시양태에서, 투여는 비경구로 수행된다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내로 수행된다. 일부 실시양태에서, 투여는 경구로 수행된다.

[0087] 일부 실시양태에서, 대상체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 성인이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18 내지 45세 연령이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증 (예를 들어, 중증 산후 우울증)을 앓고 있다 (예를 들어, 이로 진단되었다). 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 기간에 주요 우울 압화를 경험하였다. 일부 실시양태에서, 기간은 출산 후 처음 4주 이내에 시작된다. 일부 실시양태에서, 대상체는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 평가 방법에 의해, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증)에 걸릴 위험이 있는 것으로 확인되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 제3 삼분기 중에 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 주산기 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 참조 표준에 비해 (예를 들어, 더 이상 우울증 (예를 들어, 산후 우울증, 주산기 우울증)을 앓고 있지 않은 대상체에서의 알로프레그나놀론의 수준이 비해) 감소된 수준의 알로프레그나놀론을 갖는다.

[0088] 한 실시양태에서, 방법은 제2 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론이 아닌 신경활성 스테로이드)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 경구 투여로서 투여된다.

[0089] 한 측면에서, 본 개시내용은 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체에게 치료 유효량의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 투여하는 것을 포함하는, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내 투여이다. 일부 실시양태에서, 투여는 경구 투여이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.

[0090] 일부 실시양태에서, 방법은 유지 치료 또는 예방적 치료를 제공한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 방법은 우울증의 신속한 치료 (예를 들어, 72시간, 48시간, 24시간, 12시간, 또는 그 미만 이내)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 우울증의 신속한 치료를 제공한다 (예를 들어, 1주 미만 내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 증상의 완화를 제공함).

[0092] 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 빠른 개시 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상의 빠른 감소; 우울증 또는 불안 장애의 증상을 감소시키는데 빠르게 효과적임, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 우울증 또는 불안 장애의 증상의 완화를 경험함)를 제공한다.

[0093] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상이 효과적으로 치료되고, 효능은 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월) 동안 유지됨).

[0094] 일부 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 사이클) 후에 유지된다.

[0095] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 유해 사건을 유발하지 않는다 (예를 들어, 중증 또는 중등도의 유해 사건을, 예를 들어 치료 동안 또는 치료 후 3일, 7일, 10일, 20일, 30일, 60일, 90일, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 또는 그 초과 동안 유발하지 않음).

[0096] 일부 실시양태에서, 방법은 다중 투여량 또는 치료 사이클 (예를 들어, 제1 용량 또는 치료 사이클은 비경구 용량, 예컨대 정맥내 (i.v.) 용량이고, 제2 용량 또는 치료 사이클은 경구 용량임)을 사용하는 치료 과정을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 용량 또는 치료 사이클은 동일한 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에

서, 제1 용량 또는 치료 사이클은 제1 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 제1 화합물, 예컨대 알로프레그나놀론)을 포함하고, 제2 용량 또는 치료 사이클은 제1 화합물과 상이한 제2 화합물을 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과를 (예를 들어, 해밀턴 우울증 점수 (HAM-D)의 감소에 의해 측정시에) 4, 3, 2, 1일; 96, 84, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 치료 기간 종료 (예를 들어, 투여 후 12, 24, 48시간; 24, 48, 72, 96시간 또는 그 초과) 시의 HAM-D 점수의 기준선으로부터의 감소이다. 일부 실시양태에서, HAM-D 점수의 기준선으로부터의 감소는 중증 (예를 들어, 24 이상의 HAM-D 점수)에서 무증상 (예를 들어, 7 이하의 HAM-D 점수)으로이다. 일부 실시양태에서, 기준선 점수는 약 10 내지 52 (예를 들어, 10, 15, 또는 20 초과; 10 내지 52, 12 내지 52, 15 내지 52, 17 내지 52, 20 내지 52, 22 내지 52)이다. 일부 실시양태에서, 기준선 점수는 적어도 10, 15, 또는 20이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수는 약 0 내지 10 (예를 들어, 10 미만; 0 내지 10, 0 내지 6, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 1.8)이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수는 10, 7, 5, 또는 3 미만이다. 일부 실시양태에서, HAM-D 점수의 감소는 약 20 내지 30의 기준선 점수 (예를 들어, 22 내지 28, 23 내지 27, 24 내지 27, 25 내지 27, 26 내지 27)에서 약 0 내지 10 (예를 들어, 10 미만; 0 내지 10, 0 내지 6, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 1.8)의 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수로이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수에 대한 기준선 HAM-D 점수의 감소는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 25, 40, 50, 또는 100배이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수에 대한 기준선 HAM-D 점수의 감소 백분율은 적어도 50% (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%)이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과의 평가 (예를 들어, 사정)는 HAM-D의 감소에 의해 측정된다.

[0098] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과를 (예를 들어, 애든버러 출산후 우울증 척도 (EPDS)의 감소에 의해 측정시에) 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 EPDS에 의해 측정된 개선이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과의 평가 (예를 들어, 사정)는 EPDS의 감소에 의해 측정된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과를 (예를 들어, 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI)의 감소에 의해 측정시에) 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 2 이하의 CGI 점수이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과의 평가 (예를 들어, 사정)는 CGI의 감소에 의해 측정된다.

[0100] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과를 (예를 들어, 범불안 장애 7-항목 척도 (GAD-7)의 감소에 의해 측정시에) 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과의 평가 (예를 들어, 사정)는 GAD-7의 감소에 의해 측정된다.

[0101] 일부 실시양태에서, 대상체에서 적어도 하나의 증상이 상기 투여의 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 실질적으로 완화된다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 적어도 하나의 증상이 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일; 1, 2, 3, 4주; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 또는 그 초과 동안 실질적으로 완화된다. 일부 실시양태에서, 증상은 슬픔, 피로, 수면 및 식사 습관의 변화, 감소된 성욕, 우는 삽화, 불안, 또는 과민성이다. 일부 실시양태에서, 증상은 자살성이다. 일부 실시양태에서, 증상은 인지 기능 장애이다.

[0102] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 가누솔론, 알파달론, 알파살론, 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0103] 일부 실시양태에서, 대상체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 여성은 모유수유 중이 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체는 성인이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18 내지 45세 연령이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증 (예를 들어, 중증 산후 우울증)을 앓고 있다 (예를 들어, 이로 진단되었음). 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 기간에 주요 우울 삽화를 경험하였다. 일부 실시양태에서, 기간은 출산 후 처음 4주 이내에 시작된다. 일부 실시양태에서, 대상체는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 평가 방법에 의해, 우울증 (예를 들어, 중증 우울증, 산후 우울증)에 걸릴 위험이 있는 것으로 확인되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신의 제3 삼분기 중에 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 주산기 우울증을 앓고 있다.

- [0104] 일부 실시양태에서, 주입은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일에 걸쳐 일어난다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 주입은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일의 과정에 걸쳐 일어난다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 주입은 볼루스 주입 (예를 들어, 단일 용량, 단일 주입)이다. 일부 실시양태에서, 주입은 복수의 볼루스 주입 (예를 들어, 다중 볼루스 주입, 예를 들어 1회 초과의 볼루스 주입, 예를 들어 2, 3, 4, 5회 또는 그 초과의 볼루스 주입)이다. 일부 실시양태에서, 복수의 볼루스 주입은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 그 초과 내에 투여된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 주입은 간헐적 주입 (예를 들어, 불규칙적인 간격으로 일어나는 주입)이다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 투여는 연속 정맥내 주입에 의해 일어난다. 일부 실시양태에서, 주입은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일에 걸쳐 일어난다. 일부 실시양태에서, 주입은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일의 과정에 걸쳐 일어난다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 투여는 복수의 주입의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 제1, 제2, 및 제3 주입의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 주입의 투여는 제1 주입의 투여 시작 또는 종료 후 90, 60, 30, 10, 또는 5분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 시작 또는 종료 후 0 내지 90, 0 내지 60, 0 내지 30, 0 내지 10, 또는 0 내지 5분에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 종료 후 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, 1분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 종료시에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 주입 및 제2 주입의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 주입 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 제1 (단계적-증대) 주입은 제2 (유지) 주입보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 제1 (단계적-증대) 주입은 복수의 단계 용량의 투여를 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 많은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 제3 주입은 5 내지 20시간, 8 내지 16시간, 10 내지 15시간, 또는 10 내지 13시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 주입은 12 +/- 2시간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 주입은 12시간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 주입 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 상기 단계적-증대 용량의 투여는 연속적으로 증가하는 양의 신경활성 스테로이드의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 단계적-증대 용량의 투여는 연속적으로 증가하는 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 투여를 포함한다.
- [0111] 이들 실시양태의 일부 측면에서, 투여는 제1, 제2, 및 제3 단계 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ (예를 들어, 21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ (예를 들어, 43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 20-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 30-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 25-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 25-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 40-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 60-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 64.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 제2/유지 주입의 10 내지 40% (예를 들어, 25%)이고; 상기 제2 단계 용량은 제2/유지 주입의 30 내지 70% (예를 들어, 50%)이고; 상기 제3 단계 용량은 제2/유지 주입의 60 내지 90% (예를 들어, 75%)이다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 10 내지 40% (예를 들어, 25%)이고; 상기 제2 단계 용량에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 30 내지 70% (예를 들어, 50%)이고; 상기 제3 단계 용량에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 60 내지 90% (예를 들어, 75%)이다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 제3 (단계적-감소/하향 점감) 주입은 제2 (유지) 주입보다 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 제3 (단계적-감소/하향 점감) 주입은 복수의 단계 용량의 투여를 포

함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 낮은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 주입은 5 내지 20시간, 8 내지 16시간, 10 내지 15시간, 또는 10 내지 13시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 주입은 12 +/- 2시간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 주입은 12시간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 하향 점감 용량의 투여는 연속적으로 감소하는 양의 신경활성 스테로이드의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 하향 점감 용량의 투여는 연속적으로 감소하는 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 투여를 포함한다.

[0113] 이들 실시양태의 일부 측면에서, 투여는 제1, 제2, 및 제3 단계 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 15-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 15-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 40-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 60-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 64.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ (예를 들어, 43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 20-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 30-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ (예를 들어, 21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 5-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 21.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 제2/유지 주입의 60 내지 90% (예를 들어, 75%)이고; 상기 제2 단계 용량은 제2/유지 주입의 30 내지 70% (예를 들어, 50%)이고; 상기 제3 단계 용량은 제2/유지 주입의 10 내지 40% (예를 들어, 25%)이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 60 내지 90% (예를 들어, 75%)이고; 상기 제2 단계 용량에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 30 내지 70% (예를 들어, 50%)이고; 상기 제3 단계 용량에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입에서 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 10 내지 40% (예를 들어, 25%)이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 방법은 50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ (예를 들어, 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$)의 신경활성 스테로이드의 제2/유지 주입의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2/유지 주입은 50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 60-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 70-90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 87 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은 5 내지 80시간, 10 내지 70시간, 20 내지 50시간, 또는 30 내지 40시간의 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은 36+/-5시간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은 36시간 동안 투여된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입의 혈장 농도는 사전 선택된 시간에, 예를 들어 상기 제2/유지 주입 개시 후 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일에 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은, 예를 들어 사전 선택된 시간에, 예를 들어 상기 제2/유지 주입 개시 후 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일에 측정시에, 150 nM의 혈장 농도를 생성한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은 전체 제2/유지 주입에 걸쳐 동일한 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다.

[0118] 한 실시양태에서, 방법은 제2 신경활성 스테로이드의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 비경구로 투여된다 (예를 들어, 상기 실시양태에 기재된 바와 같음). 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론이 아닌 신경활성 스테로이드)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 경구 투여로서 (경구로) 투여된다.

[0119] 한 측면에서, 본 개시내용은 신경활성 스테로이드의 제1 주입의 투여; 신경활성 스테로이드의 제2/유지 주입의 투여; 및 신경활성 스테로이드의 제3 주입의 투여를 포함하며, 여기서 상기 제1/단계적-증대 주입은 8-16시간 (예를 들어, 12시간) 동안 투여되고, 상기 제2/유지 주입은 24-48시간 (예를 들어, 36시간) 동안 투여되고, 상기 제3/하향 점감 주입은 8-16시간 (예를 들어, 12시간) 동안 투여되며, 상기 신경활성 스테로이드 용량은 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하기에 충분한 것인, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다.

- [0120] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 빠른 개시 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상의 빠른 감소; 우울증 또는 불안 장애의 증상을 감소시키는데 빠르게 효과적임, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 우울증 또는 불안 장애의 증상의 완화를 경험함)를 제공한다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상이 효과적으로 치료되고, 효능은 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월) 동안 유지됨).
- [0123] 일부 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 사이클) 후에 유지된다.
- [0124] 한 측면에서, 본 개시내용은 신경활성 스테로이드의 제1 주입의 투여; 신경활성 스테로이드의 제2/유지 주입의 투여; 및 신경활성 스테로이드의 제3 주입의 투여를 포함하며, 여기서 상기 제1/단계적-증대 주입은 연속적으로 증가하는 양의 신경활성 스테로이드를 5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경 활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여하는 것을 포함하고, 상기 제2/유지 주입은 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 70-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 투여하는 것을 포함하고, 상기 제3/하향 점감 주입은 연속적으로 감소하는 양의 신경활성 스테로이드를 5-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 10-80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$, 또는 15-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{시간}$ 의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여하는 것을 포함하며; 상기 신경활성 스테로이드 용량은 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하기에 충분한 것인, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 빠른 개시 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상의 빠른 감소; 우울증 또는 불안 장애의 증상을 감소시키는데 빠르게 효과적임, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 우울증 또는 불안 장애의 증상의 완화를 경험함)를 제공한다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상이 효과적으로 치료되고, 효능은 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월) 동안 유지됨).
- [0128] 일부 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 사이클) 후에 유지된다.
- [0129] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과를 (예를 들어, 해밀턴 우울증 점수 (HAM-D)의 감소에 의해 측정시에) 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 치료 기간 종료 (예를 들어, 투여 후 12, 24, 48시간; 24, 48, 72, 96시간 또는 그 초과) 시의 HAM-D 점수의 기준선으로부터의 감소이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과의 평가 (예를 들어, 사정)는 HAM-D의 감소에 의해 측정된다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과를 (예를 들어, 에든버러 출산후 우울증 척도 (EPDS)의 감소에 의해 측정시에) 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 EPDS에 의해 측정된 개선이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과의 평가 (예를 들어, 사정)는 EPDS의 감소에 의해 측정된다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과를 (예를 들어, 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI)의 감소에 의해 측정시에) 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 2 이하의 CGI 점수이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과의 평가 (예를 들어, 사정)는 CGI의 감소에 의해 측정된다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔

론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0133] 일부 실시양태에서, 우울증은 임상 우울증 (또한 주요 우울증, 주요 우울 장애, 중증 우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애, 또는 재발성 우울증으로 공지됨), 출산후 또는 산후 우울증, 비정형 우울증, 멜랑콜리형 우울증, 정신병적 주요 우울증 (PMD), 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애 (SAD), 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격 장애 (DPD), 재발성 단기 우울증 (RBD), 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 외상후 스트레스 장애, 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념, 또는 자살 행동이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 중증 우울증이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 산후 우울증이다. 일부 실시양태에서 우울증은 주산기 우울증이다.

[0134] 한 실시양태에서, 방법은 제2 신경활성 스테로이드의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론이 아닌 신경활성 스테로이드)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 경구 투여로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 또는 US 8,759,330에 개시된 화합물이다.

[0135] 한 측면에서, a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 정보가 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)가 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소됨을 나타낸다면 대상체에게 치료 화합물 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)을 투여하는 단계를 포함하며, 이에 의해 대상체를 치료하는 것인, 우울증 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.

[0137] 일부 실시양태에서, 단계 a)에 따라 투여된 치료 화합물은 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)의 신경활성 스테로이드는 비경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 단계 (예를 들어, 단계 b)의 투여 단계)는 경구 투여이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 부문 a)에 기재된 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 프레그나놀론, 가낙솔론, 알파달론, 알파살론, 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0139] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보는 HAM-D, EPDS, CGI, 또는 GAD-7의 감소에 의해 측정된다.

[0140] 한 측면에서, a) 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 정보가 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)가 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소됨을 나타낸다면 치료 화합물 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)을 선택하는 단계를 포함하는, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 인간 대상체에서 우울증 또는 불안 장애를 치료하기 위한 치료 화합물 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)을 선택하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0141] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 단계 a)에 따라 투여된 치료 화합물은 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)의 신경활성 스테로이드는 비경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 단계 (예를 들어, 단계 b)의 투여 단계)는 경구 투여이다. 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 부문 a)에 기재된 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드이다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 단계 b)에 따라 투여된 치료 화합물은 프레그나놀론, 가나솔론, 알파달론, 알파살론, 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보는 HAM-D, EPDS, CGI, 또는 GAD-7의 감소에 의해 측정된다.
- [0145] 한 측면에서, a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)가 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소되는지를 결정하는 단계를 포함하며, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인, 우울증 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이 대상체에서 치료 과정을 진단, 예측 및 결정하는) 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 정보는 예를 들어 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 투여 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일; 약 1, 2, 또는 3주; 약 1, 2, 또는 3개월에 제공받는다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 대상체는 정보를 제공받기 전 약 3개월 미만 (예를 들어, 약 2 또는 1개월; 3, 2, 또는 1주; 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1일 미만)에 신경활성 스테로이드를 투여받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내 주입에 의해 투여받았다.
- [0148] 일부 실시양태에서, 치료 화합물은 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 화합물은 고체 조성물 (예를 들어, 고체 투여 형태)로서 투여된다.
- [0149] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보는 HAM-D, EPDS, CGI, 또는 GAD-7의 감소에 의해 측정된다.
- [0150] 한 실시양태에서, 평가가 치료가 효과적임을 (예를 들어, 상기 기재된 방법을 사용하여) 보여주는 경우, 방법은 대상체에게 제2 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 여기서 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이함)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론이 아닌 신경활성 스테로이드)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 경구 투여로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 또는 US 8,759,330에 개시된 화합물이다.
- [0151] 한 측면에서, a) 우울증 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체에게 치료 화합물 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)을 투여하는 단계; 및 b) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료받은 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)의 감소에 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계를 포함하며, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인, 우울증 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이 대상체에서 치료 과정을

진단, 예측 또는 결정하는) 방법이 본원에 제공된다.

[0152] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.

[0153] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보는 HAM-D, EPDS, CGI, 또는 GAD-7의 감소에 의해 측정된다.

[0154] 일부 실시양태에서, 정보는 대상체 또는 대상체로부터의 샘플의 영상화에 의해 얻는다. 일부 실시양태에서, 정보는 fMRI에 의해 얻는다. 일부 실시양태에서, 정보는 SPECT에 의해 얻는다.

[0155] 한 실시양태에서, 평가가 치료가 효과적임을 (예를 들어, 상기 기재된 방법을 사용하여) 보여주는 경우, 방법은 대상체에게 제2 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 여기서 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이함)를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 제1 신경활성 스테로이드는 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 제1 신경활성 스테로이드와 상이한 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론이 아닌 신경활성 스테로이드)이다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 경구 투여로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 또는 US 8,759,330에 개시된 화합물이다.

[0156] 한 측면에서, 신경내분비 질환 (또는 신경내분비 기능장애)을 앓고 있는 대상체에게 치료 유효량의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여는 연속 정맥내 주입에 의해 일어나는 것인, 신경내분비 질환 (또는 신경내분비 기능장애)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈장 중 알로프레그나놀론의 농도는 정상 대상체 (예를 들어, 신경내분비 질환 (또는 신경내분비 기능장애)을 앓고 있지 않은 대상체)에서의 것보다 높다. 일부 실시양태에서, 혈장 중 알로프레그나놀론의 농도는 혈장 중 10 nM 이하이다.

[0157] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 가낙솔론, 알파달론, 알파살론, 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0158] 한 측면에서, 대상체에게 치료 유효량의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여는 연속 정맥내 주입에 의해 일어나는 것인, 신경내분비 질환 (또는 신경내분비 기능장애)의 증상을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 증상을 치료를 제공받지 않은 대상체에서 관찰되는 것과 상이한 크기 또는 속도로 감소된다.

[0159] 한 측면에서, 대상체 (예를 들어, 정상 수준의 알로프레그나놀론을 갖는 대상체에 비해 낮은 수준의 알로프레그나놀론을 갖는 대상체)에게 치료 유효량의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여는 연속 정맥내 주입에 의해 일어나는 것인, 상기 대상체에서 알로프레그나놀론 수준을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0160] 한 측면에서, 치료 유효량의 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애에 걸릴 위험이 있는 대상체로 확인된 대상체)에서 본원에 기재된 질환 또는 장애 (예를 들어, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애)를 예방적으로 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0161] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 가낙솔론, 알파달론, 알파살론, 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시

양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애에 걸릴 위험이 있는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 대상체는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 평가 방법에 의해, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애에 걸릴 위험이 있는 것으로 확인되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보에 기초하여 확인된다. 일부 실시양태에서, 정보는 HAM-D, EPDS, CGI, 또는 GAD-7의 감소에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신의 제3 삼분기 중에 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 주산기 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 참조 표준에 비해 (예를 들어, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증, 주산기 우울증)을 앓고 있지 않은 대상체에서의 알로프레그나놀론의 수준에 비해) 감소된 수준의 알로프레그나놀론을 갖는다.

[0163] 한 측면에서, 신경활성 스테로이드는 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔을 포함하는 조성물에 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 0.1 내지 10 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9, 또는 10 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 1.25 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 2.5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 3.75 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 1-30중량%, 2-18중량%, 10-15중량%의 시클로텍스트린으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 1, 2.5, 5, 10, 12, 13, 15, 30중량%의 시클로텍스트린으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 12중량%의 시클로텍스트린으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 1-30중량%, 2-18중량%, 10-15중량%의 시클로텍스트린으로 존재하고, 신경활성 스테로이드는 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9, 또는 10 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 1, 2.5, 5, 10, 12, 13, 15, 30중량%의 시클로텍스트린으로 존재하고, 신경활성 스테로이드는 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9, 또는 10 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 12중량%의 시클로텍스트린으로 존재하고, 신경활성 스테로이드는 5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 12중량%의 시클로텍스트린으로 존재하고, 신경활성 스테로이드는 3.75 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 12중량%의 시클로텍스트린으로 존재하고, 신경활성 스테로이드는 2.5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 조성물 중에 조성물의 부피당 12중량%의 시클로텍스트린으로 존재하고, 신경활성 스테로이드는 1.25 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다.

[0164] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔론; 및 임의적으로 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체, β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체를 포함하는 조성물을 특색으로 한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스틴 유도체, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔론이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 가낙솔론이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알파솔론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0166] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 β -시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 시클로텍스트린은 술포 부틸

에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®이다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,874,418; 6,046,177; 또는 7,635,733에 개시된 β -시클로텍스트린이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스틴 유도체, 예를 들어 알로프레그나놀론이고, 시클로텍스트린은 β -시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이고, 시클로텍스트린은 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®이다.

[0168] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 가낙솔론이고, 시클로텍스트린은 β -시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 가낙솔론이고, 시클로텍스트린은 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®이다.

[0169] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알파솔론이고, 시클로텍스트린은 β -시클로텍스트린이다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알파솔론이고, 시클로텍스트린은 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®이다.

[0170] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 비경구 투여를 위해 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 0.25-30mg/mL, 0.5-30mg/mL; 1-30mg/mL; 5-30mg/mL, 10-30mg/mL; 15-30mg/mL, 0.25-20mg/mL; 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 5-20mg/mL, 10-20mg/mL, 0.25-15mg/mL, 0.5-15mg/mL; 0.5-10mg/mL; 1-15mg/mL, 1-10mg/mL; 1-5mg/mL; 5-15mg/mL; 5-10mg/mL; 10-15mg/mL; 1-10mg/mL; 2-8mg/mL; 2-7mg/mL; 3-5mg/mL; 5-15mg/mL; 7-12mg/mL; 7-10mg/mL; 8-9mg/mL; 3-5mg/mL; 또는 3-4mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL, 또는 30 mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 1.5mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 5mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드를 15mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0171] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 25-400mg/mL; 25-300mg/mL; 25-200mg/mL; 25-100mg/mL; 25-50mg/mL; 50-400mg/mL; 50-300mg/mL; 60-400mg/mL; 60-300mg/mL; 150-400mg/mL; 150-300mg/mL; 200-300mg/mL; 200-400mg/mL; 30-100mg/mL; 300-400mg/mL; 30-100mg/mL; 45-75mg/mL; 50-70mg/mL; 55-65mg/mL; 또는 50-60mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 25mg/mL; 30mg/mL; 35mg/mL; 40mg/mL; 45mg/mL; 50mg/mL; 55mg/mL; 60mg/mL; 65mg/mL; 70mg/mL; 75mg/mL; 80mg/mL; 85mg/mL;

90mg/mL, 95mg/mL; 100mg/mL; 150mg/mL; 200mg/mL; 250mg/mL; 300mg/mL; 350mg/mL; 또는 400mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 60mg/ml 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 2.5-40%, 2.5-30%, 2.5-20%, 2.5-10%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-10%, 6-40%, 6-30%, 6-20%, 6-10%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 20-40%, 20-30%, 25-40%, 25-30%, 3-10%, 4.5-7.5%, 5-7%, 5.5-6.5%의 시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 2.5%, 3%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40%의 시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 6%의 시클로덱스트린을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 15%의 시클로덱스트린을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 30%의 시클로덱스트린을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0172]

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론을 0.25-30mg/mL, 0.5-30mg/mL; 1-30mg/mL; 5-30mg/mL, 10-30mg/mL; 15-30mg/mL, 0.25-20mg/mL; 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 5-20mg/mL, 10-20mg/mL, 0.25-15mg/mL, 0.5-10mg/mL; 1-15mg/mL, 1-10mg/mL; 1-5mg/mL; 5-15mg/mL; 5-10mg/mL; 10-15mg/mL; 1-10mg/mL; 2-8mg/mL; 2-7mg/mL; 3-5mg/mL; 5-15mg/mL; 7-12mg/mL; 7-10mg/mL; 8-9mg/mL; 3-5mg/mL; 또는 3-4mg/mL 농도로; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 25-400mg/mL; 25-300mg/mL; 25-200mg/mL; 25-100mg/mL; 25-50mg/mL; 50-400mg/mL; 50-300mg/mL; 60-400mg/mL; 60-300mg/mL; 150-400mg/mL; 150-300mg/mL; 200-300mg/mL; 200-400mg/mL; 30-100mg/mL; 300-400mg/mL; 30-100mg/mL; 45-75mg/mL; 50-70mg/mL; 55-65mg/mL; 또는 50-60mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론을 0.25-30mg/mL, 0.5-30mg/mL; 1-30mg/mL; 5-30mg/mL, 10-30mg/mL; 15-30mg/mL, 0.25-20mg/mL; 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 5-20mg/mL, 10-20mg/mL, 0.25-15mg/mL, 0.5-15mg/mL; 0.5-10mg/mL; 1-15mg/mL, 1-10mg/mL; 1-5mg/mL; 5-15mg/mL; 5-10mg/mL; 10-15mg/mL; 1-10mg/mL; 2-8mg/mL; 2-7mg/mL; 3-5mg/mL; 5-15mg/mL; 7-12mg/mL; 7-10mg/mL; 8-9mg/mL; 3-5mg/mL; 또는 3-4mg/mL 농도로; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 25mg/mL; 30mg/mL; 35mg/mL; 40mg/mL; 45mg/mL; 50mg/mL; 55mg/mL; 60mg/mL; 65mg/mL; 70mg/mL; 75mg/mL; 80mg/mL; 85mg/mL; 90mg/mL; 95mg/mL; 100mg/mL; 150mg/mL; 200mg/mL; 250mg/mL; 300mg/mL; 350mg/mL; 또는 400mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0173]

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론을 0.25-30mg/mL, 0.5-30mg/mL; 1-30mg/mL; 5-30mg/mL, 10-30mg/mL; 15-30mg/mL, 0.25-20mg/mL; 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 5-20mg/mL, 10-20mg/mL, 0.25-15mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 5-20mg/mL, 10-20mg/mL, 0.25-15mg/mL, 0.5-

15mg/mL; 0.5-10mg/mL; 1-15mg/mL; 1-10mg/mL; 1-5mg/mL; 5-15mg/mL; 5-10mg/mL; 10-15mg/mL; 1-10mg/mL; 2-8mg/mL; 2-7mg/mL; 3-5mg/mL; 5-15mg/mL; 7-12mg/mL; 7-10mg/mL; 8-9mg/mL; 3-5mg/mL; 또는 3-4mg/mL 농도로; 및 2.5-40%, 2.5-30%, 2.5-20%, 2.5-10%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-10%, 6-40%, 6-30%, 6-20%, 6-10%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 20-40%, 20-30%, 25-40%, 25-30%, 3-10%, 4.5-7.5%, 5-7%, 5.5-6.5%의 시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론을 0.25-30mg/mL, 0.5-30mg/mL; 1-30mg/mL; 5-30mg/mL, 10-30mg/mL; 15-30mg/mL, 0.25-20mg/mL; 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 0.5-20mg/mL; 1-20mg/mL, 5-20mg/mL, 10-20mg/mL, 0.25-15mg/mL, 0.5-15mg/mL; 0.5-10mg/mL; 1-15mg/mL, 1-10mg/mL; 1-5mg/mL; 5-15mg/mL; 5-10mg/mL; 10-15mg/mL; 1-10mg/mL; 2-8mg/mL; 2-7mg/mL; 3-5mg/mL; 5-15mg/mL; 7-12mg/mL; 7-10mg/mL; 8-9mg/mL; 3-5mg/mL; 또는 3-4mg/mL 농도로; 및 2.5%, 3%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40%의 시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 카피솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론을 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL, 또는 30 mg/mL 농도로; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 카피솔®을 25~400mg/mL; 25~300mg/mL; 25~200mg/mL; 25~100mg/mL; 25~50mg/mL; 50~400mg/mL; 50~300mg/mL; 60~400mg/mL; 60~300mg/mL; 150~400mg/mL; 150~300mg/mL; 200~300mg/mL; 200~400mg/mL; 30~100mg/mL; 300~400mg/mL; 30~100mg/mL; 45~75mg/mL; 50~70mg/mL; 55~65mg/mL; 또는 50~60mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 카피솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론을 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL, 또는 30 mg/mL 농도로; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 카피솔®을 25mg/mL; 30mg/mL; 35mg/mL; 40mg/mL; 45mg/mL; 50mg/mL; 55mg/mL; 60mg/mL; 65mg/mL; 70mg/mL; 75mg/mL; 80mg/mL; 85mg/mL; 90mg/mL, 95mg/mL; 100mg/mL; 150mg/mL; 200mg/mL; 250mg/mL; 300mg/mL; 350mg/mL; 또는 400mg/mL 농도로 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가나솔론, 알파솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가나솔론, 알파솔론을 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL, 또는 30 mg/mL 농도로; 및 2.5-40%, 2.5-30%, 2.5-20%, 2.5-10%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 5-10%, 6-40%, 6-30%, 6-20%, 6-10%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 20-40%, 20-30%, 25-40%, 25-30%, 3-10%, 4.5-7.5%, 5-7%, 5.5-6.5%의 시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가나솔론, 알파솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체는 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가나솔론, 알파솔론을 0.25mg/mL, 0.5mg/mL; 1.0mg/mL; 1.5mg/mL; 2.0mg/mL; 2.5mg/mL; 3.0mg/mL; 3.5mg/mL; 4.0mg/mL; 4.5mg/mL; 5.0mg/mL, 5.5mg/mL, 6.0mg/mL, 6.5mg/mL, 7.0mg/mL, 7.5mg/mL, 8.0mg/mL, 8.5mg/mL, 9.0mg/mL, 9.5mg/mL, 10mg/mL, 15mg/mL, 20mg/mL, 25mg/mL, 또는 30 mg/mL 농도로; 및 2.5%, 3%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% 또는 40%의 시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수성 조성물로서 제제화된다.

한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파

복합체는 약 6의 pH를 갖는 수성 조성물로서 제제화된다.

- [0180] 한 측면에서, 본 개시내용은 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®, 복합체를 포함하는 조성물을 특색으로 하며, 여기서 조성물은 100ppm 미만의 포스페이트를 포함하고, 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1 cm 경로 길이를 갖는 세포에서 용액 mL당 300 mg의 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수용액에 대해 245 nm 내지 270 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정시에 약물-분해제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.
- [0181] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1 cm 경로 길이를 갖는 세포에서 용액 mL당 500 mg의 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정시에 착색제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.
- [0182] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 20 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.5중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 1중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.25중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함한다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1 cm 경로 길이를 갖는 세포에서 용액 mL당 500 mg의 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수용액에 대해 245 nm 내지 270 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정시에 약물-분해제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 50 ppm 미만의 포스페이트; 10 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.2중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 0.5중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.1중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함하고; 여기서 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1 cm 경로 길이를 갖는 세포에서 용액 mL당 500 mg의 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 U/vis 분광광도측정법에 의해 결정시에 착색제로 인해 0.2 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 10 ppm 미만의 포스페이트; 2 ppm 미만의 술포알킬화제; 0.1중량% 미만의 비유도체화 시클로텍스트린; 0.2중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.08중량% 미만의 가수분해된 술포알킬화제를 추가로 포함하고; 여기서 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®은 1 cm 경로 길이를 갖는 세포에서 용액 mL당 500 mg의 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하는 수용액에 대해 320 nm 내지 350 nm의 파장에서 UV/vis 분광광도측정법에 의해 결정시에 착색제로 인해 0.1 A.U. 미만의 흡수를 갖는다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍

트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 카피솔®은 5 ppm 미만의 포스페이트; 0.1중량% 미만의 알칼리 금속 할라이드 염; 및 0.05중량% 미만의 가수분해된 술포알킬 화제를 추가로 포함한다.

[0187] 일부 실시양태에서, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 카피솔®은 3-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 4.5-7.5, 또는 5.5-7.5의 pH를 갖는 수성 조성물로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 카피솔®은 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 또는 9의 pH를 갖는 수성 조성물로서 제제화된다. 한 실시양태에서, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 카피솔®은 약 6의 pH를 갖는 수성 조성물로서 제제화된다.

[0188] 한 측면에서, 본 개시내용은 신경활성 스테로이드의 제제, 예를 들어 제1, 제2, 및 제3 용량에서 사용하기에 적합한 농도의 복수의 신경활성 스테로이드 제제; 및 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 사용 지침서 중 하나 이상을 포함하는 키트를 특색으로 한다.

[0189] 한 측면에서, 본 개시내용은 신경활성 스테로이드의 제제, 예를 들어 제1, 제2, 및 제3 주입에서 사용하기에 적합한 농도의 복수의 신경활성 스테로이드 제제; 및 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 사용 지침서 중 하나 이상을 포함하는 키트를 특색으로 한다.

[0190] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.

[0191] 한 측면에서, 본 개시내용은 전달 장치, 예를 들어 카테터, 저장소로 유입되는 신경활성 스테로이드의 유량을 변경, 예를 들어 감소시켜 제1 용량, 제2 용량 및 제3 용량의 하나 이상의 단계 용량 중 둘 이상이 연속적으로 방출되도록 하는 것을 포함하는, 전달 장치, 예를 들어 카테터, 저장소로 유입 또는 이로부터 유출되는 희석제 및/또는 신경활성 스테로이드의 양을 조정하는 방법을 특색으로 한다.

[0192] 일부 실시양태에서, 대상체는 불안 장애를 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 우울증을 앓고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증을 앓고 있다.

[0193] 정의

[0194] 화학적 정의

[0195] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]의 표지 양쪽의 원소 주기율표, CAS 번전에 따라 확인되며, 구체적 관능기는 일반적으로 그 안에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0196] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 이에 따라 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-

Hill, NY, 1962); 및 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 추가적으로 본원에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.

[0197] 본원에 사용된 순수한 거울상이성질체 화합물은 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 존재하지 않는다(즉, 거울상이성질체 과잉). 다시 말해서, 화합물의 "S" 형태는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 존재하지 않고, 따라서 "R" 형태의 거울상이성질체 과잉이다. 용어 "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수한 거울상이성질체"는 화합물이 75중량% 초과, 80중량% 초과, 85중량% 초과, 90중량% 초과, 91중량% 초과, 92중량% 초과, 93중량% 초과, 94중량% 초과, 95중량% 초과, 96중량% 초과, 97중량% 초과, 98중량% 초과, 98.5중량% 초과, 99중량% 초과, 99.2중량% 초과, 99.5중량% 초과, 99.6중량% 초과, 99.7중량% 초과, 99.8중량% 초과 또는 99.9중량% 초과의 거울상이성질체를 포함한다는 것을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량에 기초한다.

[0198] 본원에 제공된 조성물 중에, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 불활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물 중의 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95중량% R-화합물 및 최대 약 5중량% S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물 중의 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95중량% S-화합물 및 최대 약 5중량% R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 또는 전혀 없이 제제화될 수 있다.

[0199] 본원에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ¹H, ²H (D 또는 중수소), 및 ³H (T 또는 삼중수소)를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ¹²C, ¹³C, 및 ¹⁴C를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ¹⁶O 및 ¹⁸O를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고, 기타일 수 있다.

[0200] 부정관사는 그 관사의 문법적 대상 하나 또는 하나 초과(즉 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, "유사체"는 1개의 유사체 또는 1개 초과의 유사체를 의미한다.

[0201] 본원에 사용된 용어 "조정"은 GABA 수용체 기능의 억제 또는 강화를 지칭한다. "조정제" (예를 들면, 조정제 화합물)은 예를 들어 GABA 수용체의 효능제, 부분 효능제, 길항제 또는 부분 길항제일 수 있다.

[0202] "제약상 허용되는"은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국이 아닌 국가의 해당 기관에 의해 승인되거나 또는 승인 가능한 것, 또는 동물, 및 보다 특히 인간에서 사용하기 위한 미국 약전 또는 다른 보편적으로 인정되는 약전에 열거된 것을 의미한다.

[0203] "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되고, 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 비-독성이고, 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 특히, 이러한 염은 하기를 포함한다: (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성되거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄솔폰산, 에탄솔폰산, 1,2-에탄-디솔폰산, 2-히드록시에탄솔폰산, 벤젠솔폰산, 4-클로로벤젠솔폰산, 2-나프탈렌솔폰산, 4-톨루엔솔폰산, 캄포르솔폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵تون산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위되는 경우에 형성된 염. 염은, 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우, 비-독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 양이온"은 산성 관능기의 허용되는 양이온성 반대이온을 지칭한다. 이러한 양이온의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등이다. 예를 들어 문헌 [Berge, et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-

79]을 참조한다.

[0204] "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해, 용매 또는 물과 회합된 화합물의 형태 (또한 "수화물"로 지칭됨)를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, 에탄올, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화 또는 수화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물, 예컨대 수화물을 포함하고, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 추가로 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물을 둘 다 포함한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0205] "입체이성질체": 또한, 동일한 분자식을 갖지만, 그의 원자의 결합 특성 및 순서 또는 그의 원자의 공간에서의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 명명되는 것으로 이해되어야 한다. 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 명명된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 명명되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 명명된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우에, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우에, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특정으로 할 수 있고, 칸(Cahn) 및 프렐로그(Prelog)의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성으로서 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동등한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.

[0206] "호변이성질체"는 특정한 화합물 구조의 상호교환가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 변위로 달라지는 화합물을 지칭한다. 따라서, 2가지 구조는 π 전자 및 원자 (통상적으로 H)의 움직임을 통해 평형상태에 있을 수 있다. 예를 들면, 엔올 및 케톤은 이들이 산 또는 염기로의 처리에 의해 빠르게 상호전환되기 때문에 호변이성질체이다. 호변이성질현상의 또 다른 예는 산 또는 염기로의 처리에 의해 형성될 가능성이 있는 페닐니트로메탄의 산- 및 니트로-형태이다. 호변이성질체 형태는 관심 화합물의 최적의 화학적 반응성 및 생물학적 활성의 달성을 관련될 수 있다.

[0207] 투여를 고려하는 "대상체"는 인간 (즉 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0208] 질환, 장애 및 상태는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0209] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환, 장애 또는 상태의 중증도를 감소시키거나 또는 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연 또는 느리게 하는, 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있으면서 발생하는 조치를 고려하며 ("치료적 치료"), 또한 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓기 시작하기 이전에 발생하는 조치를 고려한다 ("예방적 치료").

[0210] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, "치료 사이클"은 신경활성 스테로이드의 제1 용량의 투여, 신경활성 스테로이드의 제2 용량의 투여, 및 신경활성 스테로이드의 제3 용량의 투여를 포함하고, 상기 신경활성 스테로이드 용량은 상기 대상체를 치료하기에 충분하다.

[0211] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 예를 들어 CNS-관련 장애, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 장애 (예를 들어, 진전 (예를 들어, 본태성 진전); 우울증 (예를 들어, 산후 우울증); 또는 불안 장애)를 치료하기 위해, 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 체중, 건강 및 상태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다.

[0212] 본원에 사용된 바와 같이, 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나, 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합되는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 질환 또는

상태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피시키거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0213] 본원에 사용된 바와 같이, 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환, 장애 또는 상태, 또는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나, 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합되는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본태성 진전의 치료를 위한 알로프레그나놀론의 사용에 관한 연구를 위한 임상 시험 설계를 도시한다.

도 2는 본태성 진전에서의 알로프레그나놀론의 사용에 관한 연구를 위한 임상 시험에서의 투여 요법을 도시한다.

도 3은 산후 우울증에서의 알로프레그나놀론의 사용에 관한 연구를 위한 연구 설계를 도시한다.

도 4는 산후 우울증에서의 알로프레그나놀론의 사용에 관한 연구를 위한 임상 시험에서의 투여 요법을 도시한다.

도 5는 임상 연구를 받고 있는 2명의 대상체에서의 기준선 및 최종 해밀턴 등급화 척도를 도시한다.

도 6은 임상 연구를 받고 있는 2명의 대상체에서의 기준선 및 최종 임상 인상-개선을 도시한다.

도 7은 연구 완료 후 12시간 및 연구 완료시에 임상 연구를 받고 있는 2명의 대상체에서의 증증도, 개선, 및 효능을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0215] 사용 및 치료 방법

[0216] 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명은, 예를 들어 GABA 조정제로서 작용할 수 있는 신경활성 스테로이드에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 이러한 화합물은 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물의 투여를 포함하는 본원에 기재된 장애, 예를 들어 진전 (예를 들어, 본태성 진전); 우울증 (예를 들어, 산후 우울증); 불안 장애의 치료제로서 유용한 것으로 구상된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0217] 앞선 연구 (예를 들어, 문헌 [Gee et al., European Journal of Pharmacology, 136:419-423 (1987)] 참조)는 특정 3 α -히드록실화 스테로이드가 보고되어 있는 다른 것보다 GABA 수용체 복합체 (GRC)의 조정제로서 엄청나게 더 강력함을 입증하였다 (예를 들어, 문헌 [Majewska et al., Science 232:1004-1007 (1986); Harrison et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 241:346-353 (1987)] 참조). 마예브스카(Majewska) 등 및 해리슨(Harrison) 등은 3 α -히드록실화-5-환원 스테로이드가 유일하게 훨씬 더 낮은 수준의 유효성을 가질 수 있음을 교시한다. 시험관내 및 생체내 실험 데이터는 현재 이들 스테로이드의 높은 효력이 스테로이드를 GRC를 통한 뇌 혼분성의 조절에서 치료상 유용하게 하는 것으로 입증하였다 (예를 들어, 문헌 [Gee et al., European Journal of Pharmacology, 136:419-423 (1987); Wieland et al., Psychopharmacology 118(1):65-71 (1995)] 참조).

[0218] 일부 실시양태에서, 본원이 개시된 화합물, 예를 들어 본원에 기재된 신경활성 스테로이드, 예컨대 알로프레그나놀론은 대상체에서 호르몬 또는 스테로이드 대체 요법으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 대상체는 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료 전에 스테로이드 또는 호르몬 수준의 감소를 경험하였다. 예를 들어, 대상체는 일반적으로 출산 후에 알로프레그나놀론의 감소를 경험한다. 한 실시양태에서, 대상체는 스테로이드 또는 호르몬 수준의 감소를 경험한 후 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)을 투여받을 수 있다. 한 실시양태에서, 호르몬 또는 스테로이드 수준의 감소는 적어도 2배 (예를 들어, 적어도 3, 4, 5, 10 또는 100배)이다.

[0219] 다양한 합성 스테로이드는 또한 신경활성 스테로이드로서 제조되어 왔다. 예를 들어 스트레스, 불안, 불면, 발작 장애, 및 GRC-활성제로 치료 가능한 기분 장애, 예컨대 우울증을 치료상 유익한 방식으로 치료하는데 유용한 신경활성 스테로이드 화합물을 개시하고 있는 미국 특허 5,232,917을 참조한다. 또한, 이들 스테로이드가 스트레스, 불안, 수면, 기분 장애 및 발작 장애에 대한 치료상 유익한 효과가 이전에 도출된 상호작용의 다른 공지

된 부위와 구별되는 GRC 상의 특유한 부위에서 상호작용한다는 것이 이전에 입증되었다 (예를 들어, 바르비투레이트, 벤조디아제핀, 및 GABA) (예를 들어 문헌 [Gee, K.W. and Yamamura, H.I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders," in Central Nervous System Disorders, Horvell, ed., Marcel-Dekker, New York (1985), pp. 123-147; Lloyd, K.G. and Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs," in Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, N.Y. (1987), pp. 183-195; 및 Gee et al., European Journal of Pharmacology, 136:419-423 (1987)] 참조). 이들 화합물은 그의 지속시간, 효력 및 경구 활성 (다른 투여 형태와 마찬가지로)에 있어서 바람직하다.

[0220] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은 GABA 기능을 조정할 수 있고, 이에 따라 대상체에서 CNS-관련 상태의 치료 및 예방을 위한 신경활성 스테로이드로서 작용할 수 있다. 본원에 사용된 조정은 GABA 수용체 기능의 억제 또는 강화를 지칭한다. 따라서, 본원에 제공되는 화합물 및 제약 조성물은 인간 및 비-인간 포유동물을 포함한 포유동물에서 CNS 상태를 예방 및/또는 치료하기 위한 치료제로서 용도가 발견된다. 따라서, 및 앞서 언급된 바와 같이, 본 발명은 언급된 치료 방법, 뿐만 아니라 이러한 방법을 위한 화합물, 및 이러한 방법을 위해 유용한 의약의 제조를 위한 이러한 화합물의 용도를 그의 범위 내에 포함하고, 그로 확장된다.

[0221] GABA-조정과 관련된 예시적인 CNS 상태는 수면 장애 [예를 들어, 불면증], 기분 장애 [예를 들어, 우울증, 예컨대 PND 또는 주산기 우울증, 기분저하 장애 (예를 들어, 경도 우울증)], 양극성 장애 (예를 들어, I 및/또는 II), 불안 장애 (예를 들어, 범불안 장애 (GAD), 사회 불안 장애), 스트레스, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 강박 장애 (예를 들어, 강박 장애 (OCD))], 정신분열증 스펙트럼 장애 [예를 들어, 정신분열증, 분열정동 장애], 경련성 장애 [예를 들어, 간질 (예를 들어, 간질 지속상태 (SE)), 발작], 기억 및/또는 인지 장애 [예를 들어, 주의력 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)), 치매 (예를 들어, 알츠하이머형 치매, 루이소체형 치매, 혈관형 치매)], 운동 장애 [예를 들어, 현팅تون병, 파킨슨병], 인격 장애 [예를 들어, 반사회적 인격 장애, 강박 인격 장애], 자폐증 스펙트럼 장애 (ASD) [예를 들어, 자폐증, 시냅스뇌질환 등의 자폐증의 단생 원인, 예를 들어 레트 증후군, 유약 X 증후군, 엥겔만 증후군], 통증 [예를 들어, 신경병증성 통증, 손상 관련 통증 증후군, 급성 통증, 만성 통증], 외상성 뇌 손상 (TBI), 혈관 질환 [예를 들어, 출중, 허혈, 혈관 기형], 약물 남용 장애 및/또는 금단 증후군 [예를 들어, 오피에이트, 코카인 및/또는 알콜 중독] 및 이명을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0222] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 및 또 다른 약리학적 활성제의 조합이 제공된다. 본원에 제공된 화합물은 단독 작용제로서 투여될 수 있거나, 또는 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 조합 투여는 예를 들어 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함하나 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0223] 또 다른 측면에서, 뇌 흥분성과 연관된 상태에 걸린 것으로 의심되거나 걸린 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 뇌 흥분성을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0224] 또 다른 측면에서, 진전의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 진전을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 진전은 본래성 진전이다.

[0225] 또 다른 측면에서, 기분 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 기분 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서 기분 장애는 우울증이다. 일부 실시양태에서, 기분 장애는 산후 우울증이다.

[0226] 또 다른 측면에서, PMS, PND 또는 주산기 우울증의 경감 또는 예방 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PMS, PND 또는 주산기 우울증을 경감 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0227] 또 다른 측면에서, 스트레스 또는 불안의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 스트레스 또는 불안을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0228] 또 다른 측면에서, 불면증의 경감 또는 예방 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 불면증을 경감 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0229] 또 다른 측면에서, 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 수면을 유도하고 정상 수면에서 발견

되는 REM 수면 수준을 실질적으로 유지하는 방법이 제공되며, 여기서 실질적인 반동성 불면증은 유발되지 않는다.

[0230] 또 다른 측면에서, 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하여, 인지 증진 또는 기억 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 장애는 알츠하이머병이다. 특정 실시양태에서, 장애는 레트 증후군이다.

[0231] 또 다른 측면에서, 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하여, 주의력 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 주의력 장애는 ADHD이다.

[0232] 한 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 장애의 신속한 치료를 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 1주 미만 내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 증상의 완화를 제공한다. 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 투여시에 화합물의 효능의 빠른 개시를 경험한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 대상체는 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 장애의 증상의 완화를 경험한다.

[0233] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 화합물을 사용하는 치료시에 지속적인 효능을 제공한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 화합물로 치료받고, 여기서 치료는 본원에 기재된 장애의 증상을 효과적으로 치료하고, 효능은 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월) 동안 유지된다. 한 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 후에 유지된다. 본원에 기재된 바와 같은 치료 과정은 대상체에게 장애의 증상에 대한 효능을 제공하도록 대상체에게 투여되는 치료 요법이다. 한 실시양태에서, 치료 과정은 단일 용량이다. 또 다른 실시양태에서, 치료 과정은 본원에 기재된 화합물의 다중 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 과정은 본원에 기재된 화합물의 치료 사이클을 포함한다.

[0234] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 다중 투여량 또는 치료 사이클을 사용하는 치료 과정을 포함할 수 있고, 예를 들어 여기서 제1 용량 또는 치료 사이클은 비경구 용량, 예컨대 i.v. 용량이고, 제2 용량 또는 치료 사이클은 경구 용량이다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 용량 또는 치료 사이클은 동일한 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제1 용량 또는 치료 사이클은 제1 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 제1 화합물, 예컨대 알로프레그나놀론)을 포함하고, 제2 용량 또는 치료 사이클은 제1 화합물과 상이한 제2 화합물을 포함한다.

[0235] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 중증 유해 사건을 유발하지 않고 유효 치료를 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 중등도 또는 중증 유해 사건을 유발하지 않고 유효 치료를 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유해 사건을 유발하지 않고 유효 치료를 제공한다.

[0236] 특정 실시양태에서, 화합물은 대상체에게 장기적으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 대상체에게 경구로, 피하로, 근육내로 또는 정맥내로 투여된다.

신경내분비 장애 및 기능장애

[0238] 신경내분비 장애 및 기능장애를 치료하는데 사용될 수 있는 방법이 본원에 제공된다. 본원에 사용된 "신경내분비 장애" 또는 "신경내분비 기능장애"는 직접적으로 뇌와 관련된 신체의 호르몬 생산에서의 불균형에 의해 유발되는 다양한 상태를 지칭한다. 신경내분비 장애는 신경계와 내분비계 사이의 상호작용을 포함한다. 시상하부 및 뇌하수체가 호르몬의 생산을 조절하는 뇌의 두 부위이고, 예를 들어 외상성 뇌 손상에 의한 시상하부 또는 뇌하수체에 대한 손상은 호르몬 생산 및 뇌의 다른 신경내분비 기능에 손상을 줄 수 있다.

[0239] 신경내분비 장애의 증상은 비체한적으로 행동, 감정, 및 수면-관련 증상, 생식 기능에 관련된 증상, 및 신체 증상; 비체한적으로 피로, 기억 저하, 불안, 우울증, 체중 증가 또는 감소, 정서 불안정, 집중력 결여, 집중력 결여, 성욕 저하, 불임, 무월경, 복부 체지장 증가, 저혈압, 심박수 감소, 탈모, 빈혈, 변비, 추위 민감증, 및 피부 건조를 포함한다.

신경변성 질환 및 장애

[0241] 본원에 기재된 방법은 신경변성 질환 및 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 용어 "신경변성 질환"은 뉴런의 구조 또는 기능의 점진적 상실 또는 뉴런의 사멸과 연관된 질환 및 장애를 포함한다. 신경변성 질환 및 장애는 알츠하이머병 (경도, 중등도 또는 중증 인지 장애의 연관 증상을 포함); 근위축성 측삭 경화증 (ALS); 무산소성 및 허혈성 손상; 운동실조 및 경련 (분열정동 장애에 의해 또는 정신분열증을 치료하기 위해 사용된 약물에 의

해 유발된 발작의 치료 및 예방의 경우를 포함); 양성 건망; 뇌 부종; 맥레오드 신경유극적혈구증가 증후군 (MLS)을 포함한 소뇌 운동실조; 폐쇄성 두부 손상; 혼수; 좌상 손상 (예를 들어, 척수 손상 및 두부 손상); 다발경색 치매 및 노인성 치매를 포함한 치매; 의식의 장애; 다운 증후군; 약물-유발 또는 의약-유발된 파킨슨증 (예컨대 신경이완제-유발된 급성 정좌불능, 급성 이상긴장증, 파킨슨증, 또는 지연성 이상운동증, 신경이완제 악성 증후군, 또는 의약-유발된 체위성 진전); 간질; 유약 X 증후군; 질 드 라 투렛 증후군; 두부 외상; 청각 장애 및 상실; 헌팅تون병; 레녹스 증후군; 레보도파-유발된 이상운동증; 정신 지체; 무운동증 및 무운동성 (경직) 증후군을 포함한 운동 장애 (기저 신경절 석회화, 피질기저 변성, 다계통 위축, 파킨슨증-ALS 치매 복합증, 파킨슨병, 뇌염후 파킨슨증, 및 진행성 핵상 마비 포함); 근육 연축, 및 근육 경직 또는 약화와 연관된 장애, 예컨대 무도병 (예컨대 양성 유전성 무도병, 약물-유발된 무도병, 편측발리증, 헌팅تون병, 신경유극적혈구증 가증, 시데남 무도병, 및 증후성 무도병), 이상운동증 (복합 턱, 단순 턱, 및 증후성 턱과 같은 턱 포함), 근간 대성경련 (전신 근간대성경련 및 국소 근간대성경련 포함), 진전 (예컨대 안정시 진전, 체위성 진전, 및 의도 진전) 및 이상긴장증 (축성 이상긴장증, 이상긴장성 서경, 편마비성 이상긴장증, 발작성 이상긴장증, 및 국소 이상긴장증, 예컨대 안검연축, 구강하악 이상긴장증, 및 연축성 발성장애 및 사경 포함); 안구 손상, 망막병증 또는 안구의 황반 변성을 포함한 뉴런 손상; 뇌졸중, 혈전색전성 출중, 출혈성 출중, 뇌 허혈, 뇌 혈관연축, 저혈당증, 기억상실, 저산소증, 무산소증, 주산기 질식 및 심장 정지 후 신경독성 손상; 파킨슨병; 발작; 간질 지속상태; 출중; 이명; 세관 경화증, 및 바이러스 감염 유발된 신경변성 (예를 들어, 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS) 및 뇌병증에 의한 유발)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 신경변성 질환은 또한 뇌졸중, 혈전색전성 출중, 출혈성 출중, 뇌 허혈, 뇌 혈관연축, 저혈당증, 기억상실, 저산소증, 무산소증, 주산기 질식 및 심장 정지 후 신경독성 손상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 또한 신경변성 장애의 뉴런 기능 특성의 상실을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[0242] 운동 장애

운동 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에 기재된다. 본원에 사용된 "운동 장애"는 과다운동성 운동 장애와 연관된 및 근육 제어의 이상과 관련된 다양한 질환 및 장애를 지칭한다. 예시적인 운동 장애는 파킨슨병 및 파킨슨증 (특히 운동완만에 의해 규정됨), 이상긴장증, 무도병 및 헌팅턴병, 운동실조, 진전 (예를 들어, 본태성 진전), 근간대성경련 및 놀림, 턱 및 투렛 증후군, 하지 불안 증후군, 강직 인간 증후군 및 보행 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0244] 진전

본원에 기재된 방법은 진전, 예를 들어 소뇌 진전 또는 의도 진전, 이상긴장성 진전, 본태성 진전, 기립성 진전, 파킨슨병 진전, 생리학적 진전, 심인성 진전 또는 적색핵 진전을 치료하는데 사용될 수 있다. 진전은 유전성, 퇴행성, 및 특발성 장애, 각각 예컨대 월슨병, 파킨슨병, 및 본태성 진전; 대사 질환 (예를 들어, 갑상선 - 갑상선-, 간 질환 및 저혈당증); 말초 신경병증 (샤르코-마리-투스, 루시-레비, 당뇨병, 복합 부위 통증 증후군과 연관됨); 독소 (니코틴, 수은, 납, CO, 망가니즈, 비소, 툴루엔); 약물-유발성 (수면발작, 트리시클리, 리튬, 코카인, 알콜, 아드레날린, 기관지확장제, 테오필린, 카페인, 스테로이드, 발프로에이트, 아미오다론, 갑상선 호르몬, 빙크리스틴); 및 심인성 장애를 포함한다. 임상 진전은 생리학적 진전, 증진된 생리학적 진전, 본태성 진전 증후군 (통상적인 본태성 진전, 1차 기립성 진전, 및 과제- 및 위치-특이적 진전 포함), 이상긴장성 진전, 파킨슨병 진전, 소뇌 진전, 흄즈 진전 (즉, 적색핵 진전), 구개 진전, 신경병증성 진전, 독성 또는 약물-유발성 진전, 및 심인성 진전으로 분류될 수 있다.

[0246] 진전은 하나 이상의 신체 부위 (예를 들어, 손, 팔, 눈, 얼굴, 머리, 성대, 몸통, 다리)의 진동 또는 경련을 수반할 수 있는, 비자발적이고, 때로는 리듬있는 근육 수축 및 이완이다.

[0247] 소뇌 진전 또는 의도 진전은 의도적인 움직임 후에 발생하는 사지의 느리고 광범위한 진전이다. 소뇌 진전은, 예를 들어 종양, 출중, 질환 (예를 들어, 다발성 경화증 유전성 퇴행성 장애)으로부터 발생하는 소뇌의 병변 또는 그의 손상에 의해 유발된다.

[0248] 이상긴장성 진전은 이상긴장증에 의해 영향을 받는 개체에서 발생하며, 지속적인 불수의근 수축이 경련 및 반복적 움직임 및/또는 고통스러운 비정상적 자세 또는 위치를 유발하는 운동 장애이다. 이상긴장성 진전은 신체의 임의의 근육에 영향을 미칠 수 있다. 이상긴장성 진전은 불규칙적으로 발생하며 종종 완전한 휴식으로 완화될 수 있다.

[0249] 본태성 진전 또는 양성 본태성 진전은 진전의 가장 흔한 유형이다. 본태성 진전은 경미하고 일부에서 무진행일

수 있으며, 신체의 한쪽 측면에서 시작하여 3년 이내에 느리게 진행될 수 있으나 양쪽 측면에 영향을 미치지는 않는다. 손이 가장 자주 영향을 받지만, 머리, 음성, 혀, 다리, 및 몸통이 또한 관련될 수 있다. 진전 빈도는 사람의 연령에 따라 감소할 수 있으나, 중증도는 증가할 수 있다. 고조된 감정, 스트레스, 열, 신체적 탈진, 또는 낮은 혈당은 진전을 유발하고/거나 그의 중증도를 증가시킬 수 있다. 증상은 일반적으로 시간 경과에 따라 진화하고, 개시 후에 가시적이며 또한 지속적일 수 있다.

[0250] 기립성 진전은 기립 직후에 다리 및 몸통에서 발생하는 빠른 (예를 들어, 12 Hz 초파) 리듬있는 근육 수축을 특징으로 한다. 경련은 넓적다리 및 다리에서 느껴지고, 환자는 한 자리에서 기립해 있어야 할 때 제어불가능하게 흔들릴 수 있다. 기립성 진전은 본태성 진전을 갖는 환자에서 발생할 수 있다.

[0251] 파킨슨병 진전은 운동을 제어하는 뇌 내의 구조의 손상에 의해 유발된다. 파킨슨병 진전은 종종 파킨슨병의 전조이며, 전형적으로 턱, 입술, 다리 및 몸통에 또한 영향을 미칠 수 있는 손의 "필-롤링" 행동으로 나타난다. 파킨슨병 진전의 개시는 전형적으로 60세 이후에 시작된다. 움직임은 신체의 한쪽 사지 또는 한쪽 측면에서 시작되고, 다른 측면을 포함하도록 진행될 수 있다.

[0252] 생리학적 진전은 정상 개체에서 발생할 수 있고, 임상 유의성을 갖지 않을 수 있다. 이는 모든 수의 근 군에서 나타날 수 있다. 생리학적 진전은 특정 약물, 알콜 금단증상, 또는 과다활성 갑상선 및 저혈당증을 포함한 의학적 상태에 의해 유발될 수 있다. 진전은 통상적으로 약 10 Hz의 진동수를 갖는다.

[0253] 심인성 진전 또는 히스테리성 진전은 휴식시에 또는 자세를 취하는 동안 또는 운동 움직임 동안 발생할 수 있다. 심인성 진전을 갖는 환자는 전환 장애 또는 또 다른 정신 질환을 가질 수 있다.

[0254] 적색핵 진전은 휴식시, 자세를 취할 때, 및 의도시에 존재할 수 있는 거칠고 느린 진전을 특징으로 한다. 진전은 중뇌에서 적색 핵에 영향을 미치는 상태, 통상적인 비정상적 출중과 연관된다.

[0255] 파킨슨병은 도파민을 생산하는 뇌의 신경 세포에 영향을 미친다. 증상은 근육 경직, 진전, 및 말하기 및 보행의 변화를 포함한다. 파킨슨증은 진전, 운동완만, 경직, 및 자세 불안정성을 특징으로 한다. 파킨슨증은 파킨슨병에서 발견되는 증상을 함께 나타내지만, 진행성 신경변성 질환보다 더 복잡한 증상이다.

[0256] 이상긴장증은 비정상적이고, 종종 반복적인 움직임 또는 자세를 유발하는 지속적 또는 간헐적 근육 수축을 특징으로 하는 운동 장애이다. 이상긴장성 움직임은 패턴화된 발작일 수 있고, 멀릴 수 있다. 이상긴장증은 종종 자발적 행동에 의해 개시되거나 악화되고, 과도한 근육 활성화와 연관된다.

[0257] 무도병은 전형적으로 어깨, 둔부 및 얼굴에 영향을 미치는 갑작스러운 불수의 움직임을 특징으로 하는 신경계 장애이다. 헌팅턴병은 뇌 내의 신경 세포의 쇠퇴를 유발하는 유전성 질환이다. 증상은 제어되지 않는 움직임, 어색함 및 균형 문제를 포함한다. 헌팅턴병은 걷기, 말하기, 및 삼키기에 지장을 줄 수 있다.

[0258] 운동실조는 신체적 움직임의 완전한 제어가 상실되는 것을 지칭하고, 손가락, 손, 팔, 다리, 신체, 말하기 및 눈 움직임에 영향을 미칠 수 있다.

[0259] 근육간대경련 및 놀람은 청각적, 촉각적, 시각적 또는 전정일 수 있는 갑작스럽고 예상하지 못한 자극에 대한 반응이다.

[0260] 턱은 일반적으로 갑작스럽고, 짧고, 반복적이지만, 리듬없는 불수의 움직임으로, 전형적으로 정상 행동을 모방하며 종종 정상 활동의 배경에서 발생한다. 턱은 운동 또는 음성으로 분류될 수 있고, 운동 턱은 움직임과 연관되는 한편 음성 턱은 소리와 연관된다. 턱은 단순하거나 또는 복잡한 것으로 특징화될 수 있다. 예를 들어 단순한 운동 턱은 특정 신체 부위로 제한된 몇 개의 근육만이 관련된다. 투렛 증후군은 소아기에 개시되는 유전성 신경정신 장애이며, 여러 운동 턱 및 적어도 하나의 음성 턱을 특징으로 한다.

[0261] 하지 불안 증후군은 휴식시에 다리를 움직이려고 하는 압도적 충동을 특징으로 하는 신경 감각운동 장애이다.

[0262] 강직 인간 증후군은 근육의 불수의 통증성 연축 및 강직을 특징으로 하는 진행성 운동 장애이고, 통상적으로 하배부 및 다리가 관련된다. 과도한 요추 전만이 있는 강직-다리 보행이 전형적으로 발생한다. 척추주위 축 근육의 연속 운동 단위 활동이 있는 EMG 기록 상의 특징적 이상이 전형적으로 관찰된다. 변이는 전형적으로 원위 다리 및 발에 영향을 미치는 집중적 강직을 발생시키는 "강직-사지 증후군"을 포함한다.

[0263] 보행 장애는 신경근육, 관절염성, 또는 다른 신체 변화로부터 발생하는 걷는 방식 또는 스타일에서의 이상을 지칭한다. 보행은 비정상적 이동의 원인이 되는 계에 따라 분류되고, 편마비성 보행, 양마비성 보행, 신경병증성 보행, 근병증성 보행, 파킨슨병 보행, 무도병형 보행, 운동실조 보행, 및 감각 보행을 포함한다.

- [0264] 기분 장애
- [0265] 기분 장애, 예를 들어 임상 우울증, 출산후 우울증 또는 산후 우울증, 주산기 우울증, 비정형 우울증, 멜랑콜리성 우울증, 정신병적 주요 우울증, 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애, 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격 장애, 재발성 단기 우울증, 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념, 또는 자살 행동을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0266] 임상 우울증은 또한 주요 우울증, 주요 우울 장애 (MDD), 중증 우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애, 및 재발성 우울증으로 공지되어 있고, 낮은 자존감 및 일상적인 즐거운 활동에의 흥미 또는 기쁨의 상실이 수반된 만연하고 지속적인 저조한 기분을 특징으로 하는 정신 장애이다. 임상 우울증을 갖는 일부 사람은 불면, 체중 감소, 및 일반적으로 흥분되고 과민한 느낌을 갖는다. 임상 우울증은 개체가 느끼고, 생각하고, 행동하는 방식에 영향을 미치고, 다양한 감정적 및 신체적 문제를 초래할 수 있다. 임상 우울증을 갖는 개체는 일상 생활을 하는 데 어려움이 있을 수 있고, 개체가 삶이 더 이상 살 가치가 없는 것으로 느낄 수 있다.
- [0267] 출산후 우울증 (PND)은 또한 산후 우울증 (PPD)으로 지칭되고, 여성이 출산 후에 걸리는 일종의 임상 우울증을 지칭한다. 증상은 슬픔, 피로, 수면 및 식사 습관의 변화, 감소된 성욕, 우는 삽화, 불안 및 과민성을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, PND는 치료-저항성 우울증 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료-저항성 우울증)이다. 일부 실시양태에서, PND는 불응성 우울증 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 불응성 우울증)이다.
- [0268] 일부 실시양태에서, PND를 갖는 대상체는 또한 임신 동안 우울증, 또는 우울증의 증상을 경험한다. 이러한 우울증은 본원에서 주산기 우울증으로 지칭된다. 한 실시양태에서, 주산기 우울증을 경험한 대상체는 PND를 경험할 위험이 증가한다.
- [0269] 비정형 우울증 (AD)은 기분 반응성 (예를 들어, 역설적 무쾌감증) 및 확실성, 유의한 체중 증가 또는 식욕 증가를 특징으로 한다. AD를 앓고 있는 환자는 또한 과도한 수면 또는 졸립 (과다수면), 사지가 무거운 감각, 및 지각된 대인관계 거부에 대한 과민성의 결과로서의 사회적 감소를 가질 수 있다.
- [0270] 멜랑콜리성 우울증은 거의 또는 모든 활동에서의 기쁨의 상실 (무쾌감증), 즐거운 자극에 대한 반응 실패, 슬픔 또는 상실감보다 더 심한 우울한 기분, 과도한 체중 감소, 또는 과도한 죄책감을 특징으로 한다.
- [0271] 정신병적 주요 우울증 (PMD) 또는 정신병적 우울증은 개체가 망상 및 환각과 같은 정신병 증상을 경험하는, 특히 멜랑콜리성 특성을 갖는, 주요 우울 삽화를 지칭한다.
- [0272] 긴장성 우울증은 운동 행동 장애 및 다른 증상을 수반하는 주요 우울증을 지칭한다. 개체는 묵음 및 혼미상태가 될 수 있고, 고정되거나 또는 목적없는 또는 기이한 움직임을 나타낸다.
- [0273] 계절성 정동 장애 (SAD)는 개체가 가을 또는 겨울에 오는 계절성 패턴의 우울 삽화를 갖는 일종의 계절성 우울증을 지칭한다.
- [0274] 기분저하증은 동일한 신체적 및 인지적 문제가 확실한 단극성 우울증과 관련된 상태를 지칭한다. 이들은 중증이 아니고, 보다 오래 (예를 들어, 적어도 2년) 지속되는 경향이 있다.
- [0275] 이중 우울증은 적어도 2년 동안 지속되고 주요 우울증이 주기적으로 끼어드는 매우 우울한 기분 (기분저하증)을 지칭한다.
- [0276] 우울성 인격 장애 (DPD)는 우울 양상을 갖는 인격 장애를 지칭한다.
- [0277] 재발성 단기 우울증 (RBD)은 개체가 개월당 약 1회 우울 삽화를 갖고, 각각의 삽화는 2주 미만 및 전형적으로 2-3일 미만 지속되는 것인 상태를 지칭한다.
- [0278] 경도 우울 장애 또는 경도 우울증은 적어도 2가지 증상이 2주 동안 존재하는 우울증을 지칭한다.
- [0279] 양극성 장애 또는 조울 장애은 감정의 고조 (조증 또는 경조증) 및 저조 (우울증)를 포함하는 극단적인 기분 동요를 유발한다. 조증 기간 동안 개체는 비정상적으로 행복하거나, 활기차거나, 또는 과민한 느낌을 갖거나 이러한 행동을 할 수 있다. 이들은 종종 결과를 거의 고려하지 않고 의사 결정을 제대로 하지 못하게 된다. 수면에 대한 필요가 통상적으로 감소한다. 우울증 기간 동안 울고, 다른 사람과 눈은 잘 맞추지 못하고, 삶에 대한 부정적 견해를 가질 수 있다. 이러한 장애를 갖는 사람에서의 자살 위험은 지난 20년 동안 6%보다 훨씬 더

많이 높고, 자해는 30-40%에서 발생한다. 다른 정신 건강 문제, 예컨대 불안 장애 및 물질 남용 장애는 통상적으로 양극성 장애와 연관된다.

[0280] 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증은 암 또는 만성 통증, 화학요법, 만성 스트레스와 같은 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증을 지칭한다.

[0281] 치료-저항성 우울증은 개체가 우울증을 위한 치료를 받았으나, 증상이 개선되지 않는 상태를 지칭한다. 예를 들어, 항우울제 또는 심리 상담 (심리치료)은 치료-저항성 우울증을 갖는 개체에서 우울증 증상을 경감시키지 않는다. 일부 경우에, 치료-저항성 우울증을 갖는 개체는 증상이 개선되나, 다시 원상태로 돌아온다. 불응성 우울증은 트리시클리 항우울제, MAOI, SSRI, 및 이중 및 삼중 흡수 억제제 및/또는 불안완화제 약물을 포함한 표준 약리학적 치료 뿐만 아니라 비-약리학적 치료 (예를 들어, 심리치료, 전기경련 요법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개 자극)에 저항성인 우울증을 앓고 있는 환자에서 발생한다.

[0282] 자살경향성, 자살 관념, 자살 행동은 개체가 자살하고자 하는 경향을 지칭한다. 자살 관념은 자살에 대한 생각 또는 자살에 대한 비정상인 집착에 관한 것이다. 자살 관념의 범위는 광범위한데, 예를 들어 잠깐의 생각에서 광범위한 생각, 상세한 계획, 역할 수행, 불완전한 시도이다. 증상은 자살에 대해 말하기, 자살을 위한 수단을 구하기, 사회적 접촉 회피하기, 죽음에 대해 집착하기, 상황에 대해 구속되거나 절망감 느끼기, 알콜 또는 약물 사용의 증가, 위험하거나 자기-파괴적인 것을 행하기, 사람들에게 다시 보지 않을 것처럼 작별 인사하기를 포함한다.

[0283] 우울증의 증상은 지속적인 불안 또는 슬픈 느낌, 무력감, 절망, 비관, 무가치함, 낮은 활력, 불안함, 수면 장애, 불면, 과민성, 피로, 운동 문제, 즐거운 활동 또는 취미에 대한 흥미 상실, 집중력 저하, 활력 저하, 낮은 자존감, 긍정적 생각 또는 계획의 부재, 과도한 수면, 과식, 식욕 저하, 불면증, 자해, 자살 사고, 및 자살 시도를 포함한다. 증상의 존재, 중증도, 빈도, 및 지속시간은 사례별로 달라질 수 있다. 우울증의 증상, 및 그의 완화는 의사 또는 심리학자에 의해 (예를 들어, 정신 상태 검사)에 의해 확인될 수 있다.

불안 장애

[0285] 불안 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 불안 장애는 비정상적 및 병리학적 공포 및 불안의 여러 다양한 형태를 포함하는 포괄적 용어이다. 현재의 정신과 진단 기준은 폭넓은 다양한 불안 장애를 인지한다.

[0286] 범불안 장애는 어느 하나의 대상 또는 상황에 집중하지 못하는 장기-지속 불안을 특징으로 하는 혼한 만성 장애이다. 범불안을 앓고 있는 환자는 비-특이적 지속적 공포 및 걱정을 경험하고, 일상적인 사항을 지나치게 걱정하게 된다. 범불안 장애는 노인에게 영향을 미치는 가장 혼한 불안 장애이다.

[0287] 공황 장애에서, 사람은 강한 두려움 및 염려의 깊은 빌작으로부터 고통받고, 이는 종종 진전, 동요, 혼동, 어지럼증, 오심, 호흡 곤란에 의해 나타난다. 갑자기 발생하고 10분 미만 내에 절정에 이르는 공포 또는 불쾌감으로서 APA에 의해 정의되는 이들 공황 발작은 수시간 동안 지속될 수 있고, 스트레스, 공포 또는 심지어 운동에 의해 촉발될 수 있지만; 구체적인 원인은 항상 분명하지 않다. 반복되는 갑작스러운 공황 발작 뿐만 아니라, 공황 장애의 진단은 또한 상기 발작이 만성 결과: 발작의 잠재적 연관에 대한 걱정, 미래 발작에 대한 지속적인 두려움 또는 발작과 관련된 행동에서의 유의한 변화를 갖는 것을 요구한다. 따라서, 공황 장애를 앓는 환자는 특정 공황 삽화를 훨씬 벗어난 증상을 경험한다. 종종, 심박동에서의 정상 변화가 공황 환자에 의해 인지되며, 이는 환자가 그의 심장에 어떤 문제가 있거나 또는 또 다른 공황 발작을 가질 것으로 생각하게 한다. 일부 경우에, 신체 기능의 높아진 각성상태 (과다각성)이 공황 발작 동안 발생하고, 임의의 감지된 생리학적 변화는 가능한 생명 위협 질병 (즉, 극심한 심기증)으로 해석된다.

[0288] 강박 장애는 주로 반복적 강박사고 (고통적, 지속적 및 침투적 사고 또는 이미지) 및 강박행위 (특정 행동 또는 의식을 수행하려는 욕구)를 특징으로 하는 일종의 불안 장애이다. OCD 사고 패턴은, 이것이 실제로 존재하지 않는 원인적 관계에서의 믿음을 수반하는 한, 미신에 비유될 수 있다. 종종 과정은 전적으로 비논리적이며; 예를 들어, 임박한 피해에 대한 강박사고를 완화시키기 위해 특정 패턴으로 걷는 강박행위가 사용될 수 있다. 그리고 다수의 경우에서 강박행위는 전적으로 설명할 수 없으며, 간단하게 신경파민에 의해 촉발되는 의식을 완성하려는 욕구이다. 소수의 경우에서, OCD 환자는 어떠한 명백한 강박행위 없이 강박사고만을 경험할 수 있고; 매우 더 소수의 환자는 단지 강박행위만을 경험한다.

[0289] 불안 장애의 가장 큰 단일 카테고리는 특정 자극 또는 상황에 의해 공포 및 불안이 촉발되는 모든 경우를 포함하는 것인 공포증 카테고리이다. 환자는 전형적으로 동물부터 장소 내지 체액까지의 어느 것일 수 있는 그의

두려움의 대상을 마주하는 것으로부터 괴로운 결과를 예측한다.

- [0290] 외상후 스트레스 장애 또는 PTSD는 외상 경험으로부터 발생한 불안 장애이다. 외상후 스트레스는 극단적 상황, 예컨대 싸움, 강간, 인질극 또는 심지어 중대 사고로부터 발생할 수 있다. 이는 또한 심한 스트레스원에 대한 장기간 (만성) 노출로부터 발생할 수 있으며, 예를 들어 개별 전투는 견뎌내지만 연속 싸움에 대응할 수 없는 군인이 그러하다. 공통 증상은 플래쉬백, 회피성 행동 및 우울증을 포함한다.
- [0291] 신경활성 스테로이드
- [0292] 신경활성 스테로이드 (또는 신경스테로이드)는 신경전달물질-케이팅 이온 채널과의 상호작용에 의해 뉴런 흥분성을 신속하게 변경하는 천연, 합성 또는 반합성 스테로이드이다. 신경활성 스테로이드는 막-결합 수용체, 예컨대 GABA_A, NMDA 및 시그마 수용체를 포함한 억제성 및 (또는) 흥분성 신경전달물질을 위한 수용체에 대한 결합에 영향을 미친다.
- [0293] 스테로이드는 화학 구조 및 생리학적 활성에 따라 관능기로 분류될 수 있고, 에스트로겐성 호르몬, 월경 전기 호르몬 및 안드로겐 호르몬을 포함할 수 있다. 특히 관심있는 것은, "프로게스틴" 또는 "프로게스토겐"으로서 본원에 지칭되는 월경 전기 호르몬 및 그의 유도체 및 생물활성 대사물이다. 상기 광범위한 패밀리의 구성원은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro et al., Mack Publishing Co. (18th ed. 1990), 990-993]에 개시되어 있는 스테로이드 호르몬을 포함한다. 다른 모든 스테로이드 부류에서와 같이, 입체이성질현상은 성 호르몬에 있어서 기본적인 중요성을 갖는다. 본원에 사용된 다양한 프로게스틴 (예를 들어, 프로게스테론) 및 그의 유도체, 예컨대 합성 및 천연 생성물 둘 다, 뿐만 아니라 프로게스틴 대사물, 예컨대 프로게스테론이 사용될 수 있다.
- [0294] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "프로게스테론"은 프로게스틴 패밀리의 구성원을 지칭하고, 21개의 탄소 스테로이드 호르몬을 포함한다. 프로게스테론은 또한 D4-프레그넨-3,20-디온; Δ 4-프레그넨-3,20-디온; 또는 프레곤-4-엔-3,20-디온으로서 공지되어 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "합성 프로게스틴"은 그의 구조가 프로게스테론의 구조와 관련되어 있고, 합성적으로 유도되고, 프로게스테론의 생물학적 활성을 유지하는 분자이다.
- [0295] 대표적인 합성 프로게스틴은 히드록실, 아세틸, 히드록실 아세틸, 지방족, 니트로 또는 헤테로시클릭 기를 도입하는 프로게스테론 고리의 17-위치에서의 치환, 17 α -OH 에스테르를 생성하는 변형 (예를 들어, 17 α -히드록시프로게스테론 카프로에이트), 뿐만 아니라 프로게스테론 상에 6-메틸, 6-엔 및 6-클로로 치환기를 도입하는 변형 (예를 들어, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트 및 클로마디논 아세테이트)을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 이는 프로게스테론의 생물학적 활성을 유지한다. 이러한 프로게스틴 유도체는 5-데히드로프로게스테론, 6-데히드로-레트로프로게스테론 (디드로게스테론), 알로프레그나놀론 (알로프레그난-3 α , 또는 3 β -올-20-온), 에티노디올 디아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트 (프레곤-4-엔-3,20-디온, 17-(1-옥소헥시)옥시); 레보노르게스트렐, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트 (19-노르프레곤-4-엔-20-인-3-온, 17-(아세틸옥시)-(17 α)-); 노르에티노드렐, 노르게스트렐, 프레그네놀론, 가낙솔론 (또한 CCD-1042 또는 INN으로 지칭됨), 및 메게스트롤 아세테이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 가낙솔론이다.
- [0296] 유용한 프로게스틴은 또한 알로프레그논-3 α 또는 3 β , 20 α 또는 20 β -디올 (머크(Merck) 인덱스 258-261 참조); 알로프레그난-3 β , 21-디올-11,20-디온; 알로프레그난-3 β , 17 α -디올-20-온; 3,20-알로프레그난디온, 알로프레그난, 3 β , 11 β , 17 α , 20 β , 21-펜톨; 알로프레그난-3 β , 17 α , 20 β , 21-테트롤; 알로프레그난-3 α 또는 3 β , 11 β , 17 α , 21-테트롤-20-온, 알로프레그난-3 β , 17 α 또는 20 β -트리올; 알로프레그난-3 β , 17 α , 21-트리올-11,20-디온; 알로프레그난-3 β , 11 β , 21-트리올-20-온; 알로프레그난-3 β , 17 α , 21-트리올-20-온; 알로프레그난-3 α 또는 3 β -올-20-온; 프레그난디올; 3,20-프로그난디온; 프레그난-3 α -올-20-온; 4-프레그넨-20,21-디올-3,11-디온; 4-프레그넨-11 β , 17 α , 20 β , 21-테트롤-3-온; 4-프레그넨-17 α , 20 β , 21-트리올-3,11-디온; 4-프레그넨-17 α , 20 β , 21-트리올-3-온 및 프레그네놀론 메틸 에테르를 포함할 수 있다. 추가의 프로게스틴 유도체는 비-독성 유기 산, 예컨대 아세트산, 벤조산, 말레산, 말산, 카프로산 및 시트르산 및 무기 염, 예컨대 히드로클로라이드, 슬레이트, 니트레이트, 비카르보네이트 및 카르보네이트 염과의 에스테르를 포함한다. 다른 적합한 프로게스틴은 알파솔론 (또한 INN, 알파솔론, 및 알파솔론으로 지칭됨), 알파돌론 (또한 알파돌론으로 지칭됨), 히드록시디온 및 미낙솔론을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알파솔론이다.
- [0297] 추가의 적합한 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허

번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시되어 있으며, 이들은 그 안에 기재된 신경활성 스테로이드에 대해 본원에 참조로 포함된다.

[0298] 특정한 실시양태에서, 스테로이드는 각각 프로게스테론 및 데옥시코르티코스테론의 주요 대사물인 3 알파-히드록시-5 알파-프레그난-20-온 (알로프레그나놀론) 및 3 알파,21-디히드록시-5 알파-프레그난-20-온 (알로테트라히드로DOC)을 포함하는 일련의 진정-수면제 3 알파-히드록시 고리 A-환원된 프레그난 스테로이드 중 하나 이상이다. 이들 3 알파-히드록시스테로이드는 전형적인 세포내 스테로이드 수용체와 상호작용하지는 않지만, 뇌에서의 주요 억제 신경전달물질인 감마-아미노-부티르산 (GABA)에 대한 수용체에 입체선택적으로 높은 친화도로 결합한다.

[0299] 특정 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스테론, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알팍솔론 또는 또는 다른 프로게스테론 유사체이다. 특정한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 예시적인 유도체는 (20R)-17베타-(1-히드록시-2,3-부타디에닐)-5알파-안드로스탄-3알파-올 (HBAO)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 유도체는 WO 2012/127176에 기재되어 있다.

[0300] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 가낙솔론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알팍솔론이다.

[0301] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 신경활성 스테로이드, 예를 들어 "알로프레그나놀론," "가낙솔론," 및 "알팍솔론"은 또한 달리 나타내지 않는 한 개별 거울상이성질체 (우선 및 좌선 거울상이성질체)를 포함한 제약상 허용되는 약리학상 활성 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체의 혼합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 활성 대사물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 경우에 거울상이성질체, 유도체, 및 대사물의 투여량은 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알팍솔론이 라세미 혼합물의 상대 활성에 기초하여 조정될 필요가 있을 수 있는 것으로 이해된다.

[0302] 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알팍솔론)의 친지성 성질은 생체내 투여를 위한 제제화를 위해 달라지게 할 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알팍솔론)는 용해도를 개선시키기 위해 호스트, 예컨대 시클로덱스트린과 제제화될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알팍솔론)는 용해도를 개선하기 위한 시도에서 변형될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Kasal et al., J. Med. Chem., 52(7), 2119-2115 (2009)]에 기재된 바와 같이 수용해도, 뇌 접근성 및 신경활성 스테로이드의 효력을 증가시키는 목적으로 위치 16 α 상에 극성 기가 도입될 수 있다.

신경활성 스테로이드의 가용화

[0304] 일부 신경활성 스테로이드는 제한된 수용해도를 보유한다. 치료 유효 투여량을 전달할 수 있는 제제를 제공하기 위해, 다양한 방법을 사용하여 신경활성 스테로이드의 용해도 및 생체이용률을 증진시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Water-Insoluble Drug Formulation", 2nd Edition, edited by Rong Liu (CRC Press, Boca Raton, FL, 2008)]을 참조한다. 하기 기재된 기술을 사용하여, 하나 이상의 신경활성 스테로이드의 용해된 제제를 제조할 수 있다.

포접 복합체

[0306] 신경활성 스테로이드의 용해도는 포접 복합체화 (예를 들어, 호스트-게스트 제제)에 의해 개선될 수 있다. 포접 복합체는 비극성 분자 (즉, 게스트, 예컨대 불량한 수성 안정성을 갖는 약물) 또는 분자의 일부가 또 다른 분자 또는 분자의 군 (즉, 호스트)의 비극성 공동에 삽입될 때 형성된다. 호스트 분자 또는 분자들이 우수한 수용해도를 나타내는 경우에, 호스트-게스트 복합체의 용해도는 게스트 단독의 용해도보다 더 클 것이다.

[0307] 하나 이상의 신경활성 스테로이드를 함유하거나 또는 포함하는 포접 복합체는 임의의 적합한 호스트 분자 또는 분자들을 사용하여 형성될 수 있다. 예를 들어, 신경활성 스테로이드의 수용해도는 시클로덱스트린과의 포접 복합체화에 의해 증가될 수 있다. 스테로이드-시클로덱스트린 복합체는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 미국 특허 번호 7,569,557 (Backensfeld, et al.), 및 미국 특허 출원 공개 번호 US 2006/0058262 (Zoppetti, et al.)를 참조한다.

[0308] 텍스트란은 박테리아 및 효모에 의해 생산된 가용성 폴리사카라이드이다. 이것은 분기점 1, 2에서 전형적으로

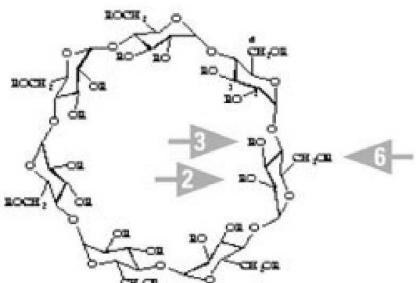
α (1-6) 백본 연결의 우세 (>95%) 및 α (1-2), α (1-3) 및 α (1-4) 연결의 다양한 비율을 특징으로 한다. 텍스트린은 α (1-4) 백본 연결만으로 구성된 부분적으로 가수분해된 글루코스 단독중합체이다.

[0309]

시클로텍스트린은 6개 (α -시클로텍스트린), 7개 (β -시클로텍스트린), 8개 (γ -시클로텍스트린), 또는 보다 다수의 α -(1,4)-연결된 글루코스 잔기를 함유하거나 또는 포함하는 시클릭 올리고사카라이드이다. 시클로텍스트린의 히드록실 기는 고리의 외부로 배향되는 반면, 글루코사이드의 산소 및 비-상호교환가능한 수소 원자의 2개의 고리는 공동의 내부를 향한다. 그 결과, 시클로텍스트린은 수용해도를 부여하는 친수성 외부와 조합된 소수성 내부 공동을 보유한다. 소수성 약물, 예컨대 신경활성 스테로이드와 조합되는 경우, 신경활성 스테로이드 (즉, 게스트)는 시클로텍스트린 (즉, 호스트)의 소수성 내부에 삽입된다. 호스트-게스트 복합체는 시클로텍스트린 고리의 소수성 외부에 의해 수용해도를 유지한다.

[0310]

신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체는 용해도가 허용되면, 하기 기재된 비경구 및 비-비경구 제제 중 임의의 것에 흡입될 수 있다. 원하는 경우에, 고체 신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체의 수용해도는 동결건조를 통해 및/또는 고체 신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체를 마이크로화하는 것을 통해 고체로서 신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체를 단리시킴으로써 추가로 증진될 수 있다.



[0311]

상기 시클릭 배향은 외부는 친수성 및 내부는 친지성인 말단절단된 원추 구조를 제공한다. 시클로텍스트린 복합체는 게스트 분자가 부분적으로 또는 완전히 공동의 내부에 함유될 때 형성된다. 모 α -, β - 및 γ -시클로텍스트린 (특히 β)은 제한된 수용해도를 갖고, 비경구로 주어질 때 독성을 나타낸다. 따라서, 비경구로 안전한 CD-유도체를 생성하도록 모 시클로텍스트린 구조를 화학적으로 변형할 수 있다. 변형은 2, 3 또는 6 위치 히드록실 중 하나 이상에서 전형적으로 이루어진다.

[0313]

신경활성 스테로이드-시클로텍스트린 복합체는 바람직하게는 α -시클로텍스트린, β -시클로텍스트린, γ -시클로텍스트린 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 시클로텍스트린으로부터 형성된다. 시클로텍스트린은 마크로사이클의 1급 또는 2급 히드록실 기의 일부 또는 모두, 또는 둘 다가 펜던트 기로 관능화되도록 화학적으로 변형될 수 있다. 적합한 펜던트 기는 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 히드록시, 카르복시, 카르보닐, 아실, 옥시, 옥소로 임의로 치환된 술피닐, 술포닐, 포스페이트, 아실 및 C_1-C_{12} 알킬 기 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 알콜 잔기를 변형하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 다수의 시클로텍스트린 유도체는 리간드 파마슈티칼스(Ligand Pharmaceuticals) (캘리포니아주 라 졸라)로부터의 상표명 캡티솔® 하에 입수 가능한 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린을 포함하여 상업적으로 입수 가능하다.

[0314]

신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가누솔론, 또는 알파솔론 제제에 사용하기에 적합한 시클로텍스트린의 예는 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,874,418; 6,046,177; 및 7,635,733에 개시된 시클로텍스트린을 포함할 수 있다. 신경활성 스테로이드 제제에 사용하기에 적합한 시클로텍스트린의 다른 예는 비-독점적으로 α -시클로텍스트린; β -시클로텍스트린; γ -시클로텍스트린; 메틸 α -시클로텍스트린; 메틸 β -시클로텍스트린; 메틸 γ -시클로텍스트린; 에틸 β -시클로텍스트린; 부틸 α -시클로텍스트린; 부틸 β -시클로텍스트린; 부틸 γ -시클로텍스트린; 펜틸 γ -시클로텍스트린; 히드록시에틸 β -시클로텍스트린; 히드록시에틸 γ -시클로텍스트린; 2-히드록시프로필 α -시클로텍스트린; 2-히드록시프로필 β -시클로텍스트린; 2-히드록시프로필 γ -시클로텍스트린; 2-히드록시부틸 β -시클로텍스트린; 아세틸 α -시클로텍스트린; 아세틸 β -시클로텍스트린; 아세틸 γ -시클로텍스트린; 프로피오닐 β -시클로텍스트린; 부티릴 β -시클로텍스트린; 숙시닐 α -시클로텍스트린; 숙시닐 β -시클로텍스트린; 숙시닐 γ -시클로텍스트린; 벤조일 β -시클로텍스트린; 팔미틸 β -시클로텍스트린; 틀루엔술포닐 β -시클로텍스트린; 아세틸 메틸 β -시클로텍스트린; 아세틸 부틸 β -시클로텍스트린; 글루코실 α -시클로텍스트린; 글루코실 β -시클로텍스트린; 글루코실 γ -시클로텍스트린; 말토실 α -시클로텍스트린; 말토실 β -시클로텍스트린; 말토실 γ -시클로텍스트린; α -시클로텍스트린 카르복시메틸

에테르; β -시클로덱스트린 카르복시메틸에테르; γ -시클로덱스트린 카르복시메틸에테르; 카르복시메틸에틸 β -시클로덱스트린; 포스페이트 에스테르 α -시클로덱스트린; 포스페이트 에스테르 β -시클로덱스트린; 포스페이트 에스테르 γ -시클로덱스트린; 3-트리메틸암모늄-2-히드록시프로필 β -시클로덱스트린; 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린; 카르복시메틸 α -시클로덱스트린; 카르복시메틸 β -시클로덱스트린; 카르복시메틸 γ -시클로덱스트린, 및 그의 조합을 포함한다.

[0315] 바람직한 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시 알킬 시클로덱스트린, 예컨대 히드록시 프로필 β -시클로덱스트린, 카르복시 알킬 시클로덱스트린 및 술포알킬 에테르 시클로덱스트린, 예컨대 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0316] 특정한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 표면 상에 복수의 전하 (예를 들어, 음성 또는 양성)를 갖는 알파, 베타 또는 감마 시클로덱스트린이다. 보다 특정한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 생리학적 pH에서 음으로 하전된 복수의 관능기를 함유하거나 포함하는 β -시클로덱스트린이다. 이러한 관능기의 예는 카르복실산 (카르복실레이트) 기, 술포네이트 (RSO_3^-), 포스포네이트 기, 포스파네이트 기, 및 생리학적 pH에서 음으로 하전된 아미노산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 하전된 관능기는 시클로덱스트린에 직접 결합될 수 있거나 또는 스페이서, 예컨대 알킬렌 쇄에 의해 연결될 수 있다. 알킬렌 쇄의 탄소 원자의 수는 달라질 수 있지만, 일반적으로 약 1 내지 10개의 탄소, 바람직하게는 1-6개의 탄소, 보다 바람직하게는 1-4개의 탄소이다. 고도 황산화 시클로덱스트린은 미국 특허 번호 6,316,613에 기재되어 있다.

[0317] 한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 복수의 술포부틸 에테르 기로 관능화된 β -시클로덱스트린이다. 이러한 시클로덱스트린은 상표명 캡티솔® 하에 시판된다.

[0318] 캡티솔®는 소듐 술포네이트 염이 부틸 에테르 스페이서 기 또는 술포부틸에테르 (SBE)에 의해 친지성 공동으로 부터 이격되어 있는 다가음이온성 베타-시클로덱스트린 유도체이다. 캡티솔®는 단일 화학 종은 아니지만, 불순물을 제거하기 위해 일관되게 수행되고 개선된 특허받은 제조 방법에 의해 균일한 패턴으로 지시되고 제어되는 다양한 정도의 치환도 및 위치/부위 이성질체의 다수의 중합 구조로 구성된다.

[0319] 캡티솔®은 시클로덱스트린 문자당 6 내지 7개의 술포부틸 에테르 기를 함유한다. 술포산 기의 매우 낮은 pKa 때문에, 캡티솔®은 생리학상 상용성인 pH 값에서의 다수의 음전하를 보유한다. 말단 기 음전하의 척력에 의해 연결된 4개-탄소 부틸 쇄는 시클로덱스트린 공동의 "화장"을 허용한다. 이는 종종 다른 변형된 시클로덱스트린을 사용하여 달성될 수 있는 것보다 약물 후보에 대한 더 강한 결합을 유도한다. 이는 또한 시클로덱스트린과 양으로 하전된 약물 문자 사이의 이온성 전하 상호작용에 대한 잠재력을 제공한다. 또한 이들 유도체는 우수한 용해도 및 비경구 안전성을 문자에게 부여한다. 베타-시클로덱스트린과 관련하여, 캡티솔®은 보다 높은 상호 작용 특징 및 50배의 개선된 100 그램/100 mL를 초과하는 우수한 수용해도를 제공한다.

[0320] 다른 실시양태에서, 시클로덱스트린은 생리학적 pH에서 음으로 하전된 복수의 관능기를 갖는다. 적합한에 양으로 하전된 기는 4급 암모늄 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시클로덱스트린은 모노-6(A)-부틸암모늄-6(A)-데옥시-베타-시클로덱스트린 토실레이트 (BuAM-베타-CD) 및 아민- 및 구아니딘- 유도체화된 β -시클로덱스트린 (β CD)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0321] 바람직하게는, 시클로덱스트린은 전체 제제 중 약 0.1% 내지 약 40% w/w, 바람직하게는 약 5% 내지 약 40% w/w, 보다 바람직하게는 약 10% 내지 약 40% w/w, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 시클로덱스트린의 농도는 약 15% 내지 약 35% w/w, 바람직하게는 약 20% 내지 약 35% w/w, 보다 바람직하게는 약 30% 내지 약 35% w/w이다. 한 실시양태에서, 제제는 시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔® mL당 약 1 내지 약 2, 바람직하게는 약 1.5 mg 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론)를 함유한다.

[0322] 제약 조성물

[0323] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 (또한 "활성 성분"으로 지칭됨) 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 유효량의 활성 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 치료 유효량의 활성 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예방 유효량의 활성 성분을 포함한다.

[0324] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구 (경장) 투여, 비경구 (주사에 의한) 투여, 직장 투여, 경피 투여, 피내 투여, 척수강내 투여, 피하 (SC) 투여, 정맥내 (IV) 투여, 근육내 (IM) 투여 및 비강내 투여를 포함한 다양한

경로에 의해 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0325] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물은 유효량으로 투여된다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0326] CNS-장애의 개시를 방지하는데 사용되는 경우, 본원에 제공된 화합물은 상태가 발생할 위험이 있는 대상체에게, 전형적으로 의사의 권고 감독하에 상기 기재된 투여량 수준에서 투여될 것이다. 특정한 상태가 발생할 위험이 있는 대상체는 일반적으로 상태의 가족력이 있거나 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 상태가 발생하기 특히 쉬운 것으로 확인된 대상체를 포함한다.

[0327] 본원에 제약 조성물은 또한 장기적으로 투여될 수 있다 ("장기 투여"). 장기 투여는 연장된 기간에 걸쳐, 예를 들어 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 5년 등에 걸쳐 화합물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 지칭하거나 또는, 예를 들어 대상체의 나머지 인생 동안 무기한으로 지속될 수 있다. 특정 실시양태에서, 장기 투여는 예를 들어 연장된 기간에 걸쳐 치료 범위내에서 혈중 화합물의 일정한 수준을 제공하고자 한다.

[0328] 본 발명의 제약 조성물은 다양한 투여 방법을 사용하여 추가로 전달될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예를 들어 혈중 화합물의 농도를 유효 수준으로 상승시키기 위하여 볼루스로서 제공될 수 있다. 볼루스 투여의 위치는 몸 전체로 원하는 활성 성분의 전신 수준에 의존하며, 예를 들어 근육내 또는 피하 볼루스 투여는 활성 성분의 느린 방출을 허용하면서, 정맥에 직접 (예를 들어 IV 점액을 통하여) 전달된 볼루스는 혈중 활성 성분의 농도를 유효 수준으로 신속하게 상승시키는 훨씬 더 빠른 전달을 허용한다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 연속 주입으로서, 예를 들어 IV 점액에 의해 투여되어 대상체의 체내 활성 성분의 정상-상태 농도의 유지를 제공할 수 있다. 또한, 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 볼루스 투여로서 우선 투여한 후, 연속 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0329] 경구 투여를 위한 조성물은 별크 액체 용액 또는 혼탁액 또는 별크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로는 조성물은 정확한 투여량을 촉진하기 위하여 단위 투여 형태로 제시된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단위 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하고, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 사전충전된, 사전계측된 앰플 또는 시린지 또는, 고체 조성물의 경우 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 일반적으로 부차적 성분 (약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 다양한 비허를 또는 부형제이며, 가공 보조제는 목적하는 투여 형태를 형성하는 것을 돋는다.

[0330] 경구 투여의 경우, 1일 1 내지 5회, 특히 2 내지 4회, 통상적으로 3회의 경구 투여가 대표적인 요법이다. 이들 투여 패턴을 사용하면, 각각의 용량은 본원에서 제공된 화합물 약 0.01 내지 약 20 mg/kg을 제공하며, 바람직한 용량은 각각 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 특히 약 1 내지 약 5 mg/kg을 제공한다.

[0331] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량, 일반적으로 약 0.01 내지 약 20중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15중량% 범위의 양으로 달성되는 것과 유사한 또는 이보다 낮은 혈액 수준을 제공하도록 선택된다.

[0332] 주사 용량 수준은 모두 약 1 내지 약 120시간 및 특히 24 내지 96시간 동안 약 0.1 mg/kg/시간 내지 적어도 20 mg/kg/시간 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 그 초과의 사전부하 볼루스가 또한 적절한 정상 상태 수준을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자에 대해 약 5 g/일을 넘을 것으로 예상되지 않는다.

[0333] 경구 투여에 적합한 액체 형태는 완충제, 혼탁화 및 분산제, 착색제, 향미제 등과 함께 적합한 수성 또는 비수성 비허를 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 겔 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 봉해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘; 활액제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지색 향미제.

[0334] 주사가능한 조성물은 전형적으로 주사가능한 멸균 염수 또는 포스페이트-완충 염수 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 주사가능한 부형제에 기초한다. 상기와 같이, 이러한 조성물 중의 활성 화합물은 전형적으로 부차적

성분, 종종 약 0.05 내지 10 중량%이며, 나머지는 주사가능한 부형제 등이다.

[0335] 경피 조성물은 전형적으로 활성 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로 제제화될 때, 활성 성분은 전형적으로 파라핀계 또는 수흔화성 연고 베이스와 조합될 것이다. 대안으로, 활성 성분은 예를 들어 수중유 크림 베이스와 함께 크림 중에 제제화될 수 있다. 이러한 경피 제제는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 일반적으로 활성 성분 또는 제제의 안정성의 경피 투과를 향상시키기 위하여 추가의 성분을 포함한다. 모든 상기 공지의 경피 제제 및 성분은 본원에 제공된 범주내에 포함된다.

[0336] 본원에 제공된 화합물은 또한 경피 장치에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 경피 투여는 저장소 또는 다공성 막 유형 또는 고체 매트릭스 다양체의 패치를 사용하여 달성될 수 있다.

[0337] 경구로 투여가능한, 주사가능한 또는 국소 투여가능한 조성물을 위한 상기-기재된 성분은 단지 예시일 뿐이다. 다른 물질뿐 아니라, 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]의 파트 8에 열거되어 있다.

[0338] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질의 기재는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾아볼 수 있다.

[0339] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염에 관한 것이다. 제약상 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 술페이트, 비설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 말레이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 파라-톨루엔솔포네이트 등을 형성하는 것이다.

[0340] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 주사, 예컨대 정맥내 (IV) 투여에 적합한 조성물을 제공한다.

[0341] 제약상 허용되는 부형제는 목적하는 특정한 투여 형태, 예를 들어 주사에 적합하다면, 임의의 및 모든 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산액 또는 혼탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 보존제, 윤활제 등을 포함한다. 제약 조성물 작용제의 제제화 및/또는 제조에 대한 일반적 고찰은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)]에서 찾아볼 수 있다.

[0342] 예를 들어, 주사가능한 제제, 예컨대 멸균 주사가능한 수성 혼탁액은 관련 기술분야에 공지된 바에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용하여 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 부형제는 물, 멸균 염수 또는 포스페이트-완충 염수 또는 립거액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0343] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 추가로 시클로덱스트린 유도체를 포함한다. 가장 흔한 시클로덱스트린은 치환 또는 비치환된 메틸화, 히드록시알킬화, 아실화 및 술포알킬에테르 치환을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 결합된 당 모이어티 상에 1개 이상의 치환기를 임의로 포함하는, 각각 6, 7 및 8 α -1,4-연결된 글루코스 단위로 이루어진 α -, β - 및 γ -시클로덱스트린이다. 특정 실시양태에서, 시클로덱스트린은 술포알킬 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 또한 캡티솔®로 공지된 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린이다. 예를 들어, U.S. 5,376,645를 참조한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 헥사프로필- β -시클로덱스트린을 포함한다. 보다 특정한 실시양태에서, 조성물은 헥사프로필- β -시클로덱스트린 (물 중 10-50%)을 포함한다.

[0344] 주사가능한 조성물은, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 무균 주사가능한 매질 중에 용해되거나 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0345] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물은 유효량으로 투여된다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중, 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0346] 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태로 제공된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하고, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 사전-충전되고, 사전-계측된 앰플 또는 시린지를 포함한다. 이러한 조성물에

서, 화합물은 통상적으로 부차적 성분 (약 0.1% 내지 약 50중량% 또는 바람직하게는 약 1% 내지 약 40중량%)이고, 나머지는 다양한 비히클 또는 담체 및 목적하는 투여 형태의 형성을 돋는 가공 보조제이다.

[0347] 본원에 제공된 화합물은 유일한 활성제로서 투여될 수 있거나 또는 이들은 다른 활성제와 조합되어 투여될 수 있다. 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 또 다른 약리학적 활성제의 조합을 제공한다. 조합 투여는 예를 들어 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0348] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물에 대한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에도 적합함을 통상의 기술자는 이해할 것이다. 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 변형시켜 조성물을 다양한 동물에 대한 투여에 적합하게 하는 것은 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다. 제약 조성물의 제제화 및/또는 제조에 대한 일반적 고찰은 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 찾아볼 수 있다.

[0349] 투여, 예를 들어 비경구 투여를 위한 제제

[0350] 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론)은 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 바람직한 용량, 투여 형태 또는 투여 방식은 비경구, 예를 들어 비강내로, 협축으로, 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 점막, 설하, 안내 및 국소 (예를 들어, 정맥내 또는 근육내)이다. 또 다른 실시양태에서, 정보 자료는 적합한 대상체, 예를 들어 인간, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 갖고 있거나 또는 그의 위험이 있는 인간에게 본원에 기재된 화합물을 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 비경구 투여를 위해 제제화된다.

[0351] 비경구 제제는 관련 기술분야에 공지되어 있는 기술을 사용하여 수성 조성물로서 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 주사가능한 제제, 예를 들어 용액 또는 혼탁액; 주입 전에 재구성 매질의 첨가시 용액 또는 혼탁액을 제조하는데 사용하기에 적합한 고체 형태; 에멀젼, 예컨대 유중수 (w/o) 에멀젼, 수중유 (o/w) 에멀젼 및 그의 마이크로에멀젼, 리포솜 또는 에멀솜으로서 제조될 수 있다.

[0352] 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 주사가능한 제제로서, 예를 들어 정맥내 투여를 위해 제조된다. 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알파솔론), 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β -시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 또는 알파솔론 및 술포 부틸 에테르 β -시클로덱스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함한다.

[0353] 담체는, 예를 들어 물 (예를 들어, 주사용수, USP), 에탄올, 하나 이상의 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 오일, 예컨대 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 참깨 오일 등) 및 그의 조합을 함유하거나 또는 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0354] 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅제, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 다수의 경우에서, 등장화제, 예를 들어 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다.

[0355] 유리 산 또는 염기 또는 그의 약리학상 허용되는 염으로서의 활성 화합물의 용액 및 분산액은 계면활성제, 분산제, 유화제, pH 개질제 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 적합하게 혼합된 물 또는 또 다른 용매 또는 분산 매질 중에서 제조될 수 있다.

[0356] 적합한 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 표면 활성제일 수 있다. 적합한 음이온성 계면활성제는 카르복실레이트, 술포네이트 및 술페이트 이온을 함유하거나 또는 포함하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 음이온성 계면활성제의 예는 나트륨, 칼륨, 장쇄 알킬 술포네이트 및 알킬 아릴 술포네이트, 예컨대 소듐 도데실벤젠 술포네이트의 암모늄; 디알킬 소듐 술포숙시네이트, 예컨대 소듐 도데실벤젠 술포네이트; 디알킬 소듐 술포숙시네이트, 예컨대 소듐 비스-(2-에틸티옥실)-술포숙시네이트; 및 알킬 술페이트, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다. 양이온성 계면활성제는 4급 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리모늄 브로마이드, 스테아릴 디메틸벤질 염화암모늄, 폴리옥시에틸렌 및 코코넛 아민을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 비이온성 계면활성제의 예는 에틸렌 글리콜

모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 폴리글리세릴-4-올레이트, 소르비탄 아실레이트, 수크로스 아실레이트, PEG-150 라우레이트, PEG-400 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐에테르, PEG-1000 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 트리테실 에테르, 폴리프로필렌 글리콜 부틸 에테르, 폴록사머(Poloxamer)® 401, 스테아로일 모노이소프로판올아미드 및 폴리옥시에틸렌 수소화 탈로우 아미드를 포함한다. 양쪽성 계면활성제의 예는 소듐 N-도데실- β -알라닌, 소듐 N-라우릴- β -이미노디프로페오네이트, 미리스토암포아세테이트, 라우릴 베타인 및 라우릴 술포베타인을 포함한다.

[0357] 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로살을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제제는 활성제(들)의 분해를 방지하기 위해 항산화제를 또한 함유할 수 있다.

[0358] 제제는 재구성시 비경구 투여를 위해 전형적으로 3-8의 pH로 완충된다. 적합한 완충제는 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제 및 시트레이트 완충제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0359] 수용성 중합체는 종종 비경구 투여를 위한 제제에서 사용된다. 적합한 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 텍스트란, 카르복시메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0360] 멸균 주사가능한 용액은 요구되는 양의 활성 화합물을, 필요한 경우, 상기 나열된 부형제 중 1종 이상과 적절한 용매 또는 분산 매질 중에 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 성분 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균된 활성 성분을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은, 활성 성분 플러스 그의 이전 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다. 분말은 입자가 사실상 다공성인 이러한 방식으로 제조될 수 있으며, 이는 입자의 용해를 증가시킬 수 있다. 다공성 입자를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 익히 공지되어 있다.

[0361] 본원에 기재된 비경구 제제는 즉시 방출, 지연 방출, 연장 방출, 펄스형 방출 및 그의 조합을 포함한 제어 방출을 위해 제제화될 수 있다.

투여량 및 약동학

[0363] 본원에 기재된 조성물은 치료 유효량의 신경활성 스테로이드, 예컨대 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가나솔론, 또는 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하며, 이는 비경구 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다. 본원에 기재된 조성물은 치료 유효량의 신경활성 스테로이드, 예컨대 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가나솔론, 또는 알파솔론; 및 시클로텍스트린, 예를 들어 β -시클로텍스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β -시클로텍스트린, 예를 들어 캡티솔®을 포함하며, 이는 경구 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0364] 곡선하 면적 (AUC)은 참조 신경활성 스테로이드 표준물의 IV 투여 후에 주어진 시간에 걸쳐 신경활성 스테로이드의 혈청 농도 (nmol/L)를 따라가는 곡선하 면적을 지칭한다. "참조 신경활성 스테로이드"는 바람직한 궁정적 효과, 즉 신경활성 스테로이드의 투여 없이 관찰된 것과 관련하여 개선된 궁정적 치료 반응을 달성하기 위해 진전 (예를 들어, 본태성 진전), 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 갖는 인간 대상체에 투여될 총 매시간 신경활성 스테로이드 용량의 결정을 위한 기준으로 제공되는 신경활성 스테로이드의 제제로 의도된다. 한 실시양태에서, 투여될 신경활성 스테로이드의 용량은 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 1100 ng/mL 내지 약 1450 ng/mL, 100 ng/mL 내지 약 250 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 350 ng/mL, 약 300 ng/mL 내지 약 450 ng/mL, 약 350 ng/mL 내지 약 450 ng/mL, 약 400 ng/mL 내지 약 550 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 650 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 750 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 850 ng/mL, 약 800 ng/mL 내지 약 950 ng/mL, 약 900 ng/mL 내지 약 1050 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 1150 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 1250 ng/mL, 약 1200 ng/mL 내지 약 1350 ng/mL, 약 1300 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL의 신경활성 스테로이드의 최종 혈청 수준을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 신경활성 스테로이드의 혈청 수준은 약 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, 또는 1600 ng/mL 이다.

[0365] 한 실시양태에서, 투여될 신경활성 스테로이드의 용량은 약 100 nmoles/L 내지 약 5000 nmoles/L, 약 100 nmoles/L 내지 약 2500 nmoles/L, 약 100 nmoles/L 내지 약 1000 nmoles/L, 100 nmoles/L 내지 약 500 nmoles/L, 약 100 nmoles/L 내지 약 250 nmoles/L, 약 100 nmoles/L 내지 약 200 nmoles/L, 약 125 nmoles/L 내지 약 175 nmoles/L, 또는 약 140 nmoles/L 내지 약 160 nmoles/L의 신경활성 스테로이드의 최종 혈청 수준을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 신경활성 스테로이드의 혈청 수준은 약 100 nmoles/L, 125 nmoles/L, 150 nmoles/L, 175 nmoles/L, 200 nmoles/L, 250 nmoles/L, 300 nmoles/L, 350 nmoles/L, 500 nmoles/L, 750 nmoles/L, 1000 nmoles/L, 1500 nmoles/L, 2000 nmoles/L, 2500 nmoles/L, 또는 5000 nmoles/L이다.

[0366] 등가물 및 범주

[0367] 청구범위에서, 단수 표현은, 달리 반대로 나타내거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 1종 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 상세한 설명은, 달리 기재되거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 하나의, 하나 초과의, 또는 모든 군 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 경우에 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은, 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다.

[0368] 추가적으로, 본 발명은 열거된 청구범위 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 조항 및 서술적 용어가 또 다른 청구범위에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 또 다른 청구범위에 종속항인 임의의 청구범위는 동일한 기반의 청구범위에 종속항인 임의의 다른 청구범위에서 발견된 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소들이 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급되는 경우에, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순성의 목적상, 이들 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이고, 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도됨을 주목한다. 범위가 제공된 경우에, 종점이 포함된다. 추가적으로, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[0369] 본원은 다양한 허여 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 기타 공개물을 인용하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구범위 중 임의의 1개 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 이들은 제외가 본원에서 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부와 관계 없이, 임의의 이유로, 임의의 청구범위로부터 제외될 수 있다.

[0370] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험에 지나지 않는 것을 사용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태의 범주는 상기 상세한 설명으로 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 기재에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같이, 본 발명의 취지 또는 범주를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

[0371] 실시예

[0372] 물질 및 방법

[0373] 알로프레그나놀론은 임상 부위에 2가지 유형의 키트: 알로프레그나놀론 주사의 다중 바이알을 함유하는 저장 팩 및 IV 투여 백, 용액 세트, 및 IV 백 라벨을 함유하는 보조 공급 키트로서 제공된다.

- [0374] 알로프레그나놀론은 IV 주사를 위해 보존제-무함유, 멸균, 투명, 무색의 5 mg/mL 용액의 알로프레그나놀론 및 250 mg/mL의 베타 술포부틸-에테르 소듐, NF (캄티솔)로 제공된다. 제제에 사용된 모든 불활성 부형제는 공정서 등급이고, 현행 USP 표준에 따른다. 생성물은 무균 처리되고, 멸균 여과되고, 코팅된 마개 용기 밀폐 시스템을 갖춘 20 mL 유형 1 비경구 유리 바이알에 채운다. 생성물은 단일 사용 바이알로서 사용되도록 의도되고, 사용 전에 냉장 조건 (2 내지 8°C) 하에 저장된다. 각각의 단일 사용 바이알은 이를 등장성이 되도록 하기 위해 적절한 부피의 주사용 멸균수로 희석할 필요가 있다. 제조된 혼합물은 환자 구역에 전달되고, 실온에서 투여된다. 제조된 혼합물은 배합 시점으로부터 24시간의 실온 (20 내지 25°C) 저장 보관 수명을 할당받을 것이다.
- [0375] 위약 대조, 멸균 생리 염수 (0.9% NaCl 용액)는 제조업체의 본래 150 mL 사전-충전된 백에 공급된다.
- [0376] 실시예 1. 알로프레그나놀론의 인간 1상 연구: 본태성 진전을 갖는 환자의 치료에서 알로프레그나놀론 주사의 안전성, 내약성, 약동학, 효능을 평가하는 이중-맹검, 위약-대조, 2-기간 교차, 개념-증명 연구
- [0377] 연구 설계
- [0378] 상지에 본태성 진전을 갖는 남성 또는 여성 환자에서 알로프레그나놀론 주사의 안전성, 내약성, PK, 및 효능을 평가하기 위한 이중-맹검, 개념-증명 연구를 설계하였다. 각 환자의 참여는 최대 72일로, 최대 28-일 스크리닝 기간, 12-시간 추적을 수반한 12-시간 치료 기간 1, 7-일 (+/- 3일) 휴약 기간, 12-시간 추적을 수반한 12-시간 치료 기간 2, 7-일 추적 방문 (제18일 +/- 1일) 플러스 추가의 23일의 SAE 추적 (제41일에 전화통화를 통한 연구-종료 방문 수반)을 포함한다. 대표적인 시험 설계 및 활동은 도 1에 도시된다.
- [0379] 스크리닝 기간: 도 1에 도시된 바와 같이, 스크리닝 기간은 제-28일에서 제-1일까지의 스크리닝 기간 원도우 동안 어느 한 역일에 시작된다. 환자는 질환 및 상지 진전의 중증도 확립을 위한 전체 TETRAS 설문지 완성을 포함하여 적격성 결정을 위한 예비 스크리닝을 받는다. 스크리닝 기간의 종료는 입원환자 시설에서 치료 기간 1의 시작과 일치한다.
- [0380] 12-시간 추적을 수반한 치료 기간 1: 치료 기간 1은 제1일에 시작하여 제2일에 종료된다. 환자는 제1일 전날 오후/저녁 (수속/제-1일 방문) 또는 제1일 오전에 (모든 연구 절차를 완료하기 위해 투여 개시 전에 충분한 시간을 두고) 입원할 수 있다. 오전에 투여를 시작하면서 (제1일), 환자는 알로프레그나놀론의 12-시간 정맥내 (IV) 주입 (4시간마다 용량 증점: 0-4 시간 29 mg/kg/hr; 5-8 시간 58 mg/kg/hr; 9-12 시간 86 mg/kg/hr) 또는 위약의 12-시간 IV 주입을 받도록 무작위화될 것이다. 환자는 수속/제-1일 또는 제1일부터 제2일의 12-시간 추적 기간의 종료까지 입원환자 시설에 입원하여 출입제한될 것이다.
- [0381] 24-시간 기간 동안, 안전성 평가, 설문지 및 실험실 평가가 수행될 것이고, PK 및 혈액 샘플이 수집될 것이고, 결과 척도가 사전-지정된 시간에 수득될 것이다.
- [0382] 휴약 기간: 환자는 7일의 전체 역일 (+3일) (제2일에서 제9일까지 [+3일]) 동안 귀가하여 휴약 기간을 완료한 후에 수속/제9일 방문 또는 제10일 방문을 위해 클리닉으로 복귀할 것이다.
- [0383] 12-시간 추적을 수반한 치료 기간 2: 치료 기간 2는 제10일에 시작하여 제11일에 종료된다. 환자는 제10일 전날 오후/저녁 (수속/제9일 방문) 또는 제10일 오전에 (모든 연구 절차를 완료하기 위해 투여 개시 전에 충분한 시간을 두고) 입원할 수 있다. 오전에 투여를 시작하면서 (제10일), 환자는 알로프레그나놀론의 12-시간 정맥내 (IV) 주입 (4시간마다 용량 증점: 0-4 시간 29 mg/kg/hr; 5-8 시간 58 mg/kg/hr; 9-12 시간 86 mg/kg/hr) 또는 위약의 12-시간 IV 주입을 받도록 무작위화될 것이다. 환자는 수속부터 제11일의 12-시간 추적 기간의 종료까지 입원환자 시설에 입원하여 출입제한될 것이다.
- [0384] 24-시간 기간 동안, 안전성 평가, 설문지 및 실험실 평가가 수행될 것이고, PK 및 혈액 샘플이 수집될 것이고, 결과 척도가 사전-지정된 시간에 수득될 것이다.
- [0385] 7-일 추적 방문: 치료 기간 2의 완료 후 7일 (+/- 1일) (제18일 +/- 1일)에, 또는 환자가 연구에서 조기 탈락한 사건에서, 환자는 안전성 평가 및 결과 척도에 대한 추적 방문을 위해 클리닉으로 복귀할 것이다.
- [0386] 연구-종료 방문: 치료 기간 2의 완료 후 30일 (+/- 1일) (제41일 +/- 1일), 또는 환자의 조기 탈락 30일 후에, 환자는 안전성 추적 평가를 위해 전화통화 연결될 것이다.
- [0387] 투여
- [0388] 임상시험용 제품은 주사용으로 고안된 보존제-무함유, 멸균, 투명, 무색의 5 mg/mL의 용액의 알로프레그나놀론

및 250 mg/mL 베타텍스 술포부틸-에테르 소듐 (예를 들어, 캡티솔)으로 제공될 것이다.

[0389] 표 1. 주입의 양 및 지속시간

연구일	주입 지속시간	설명
제1일 또는 제10일	12-시간 총 주입 4시간 4시간 4시간	29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$

[0390] [0391] 위약은 (맹검 유지를 위해) 활성제와 동일한 비율로 제공될 것이다.

[0392] 환자는 투여 전날 오후/저녁에 입원환자 시설에 입원할 수 있고, 두 24-시간 치료 및 추적 기간 1 및 2 동안 출입제한된다. 알로프레그나놀론 또는 위약 투여는 제1일 및 제10일에 8am (+/- 2시간)에 시작하여 일어날 것이다. 각 주입의 지속시간은 12시간일 것이다. 투여되는 용량의 양 및 지속시간은 표 1의 표로 작성된다.

[0393] 각 환자의 참여는 최대 72일로, 최대 28-일 스크리닝 기간 (스크리닝 방문은 이 28-일 원도우 중 하루임), 12-시간 추적을 수반한 12-시간 치료 기간 1, 7-일 (+3일) 휴약 기간, 12-시간 추적을 수반한 12-시간 치료 기간 2, 7-일 추적 방문 (제18일 +/- 1일) 및 전화통화를 통한 안전성 추적으로 이루어진 연구-종료 방문 (제41일 +/- 1일)을 포함한다. 환자는 치료 기간 1에서 알로프레그나놀론 또는 위약을 제공받도록 무작위화될 것이다. 치료 기간 1에서 알로프레그나놀론을 제공받은 환자는 치료 기간 2에서 위약을 제공받도록 교차될 것이다. 치료 기간 2에서 위약을 제공받은 환자는 치료 기간 1에서 알로프레그나놀론을 제공받도록 교차될 것이다.

[0394] 진단 및 포함을 위한 주요 기준

[0395] 적어도 하나의 상지에 명백하게 존재하는 증상을 가지며 본태성 진전으로 진단받고, ICF에 서명하였으며 하기 주요 포함 기준을 만족시키는, 스크리닝 방문시 35 내지 75세 연령의 성인 남성 또는 여성 환자가 등록에 적격하다: '상지 진전' 시험에서 적어도 하나의 조작 (전방 수평 뺀기 자세, 측방 "날개 퍼덕이기" 자세, 또는 손가락-코-손가락 시험)에 대한 ≥ 2 의 TETRAS 수행 하위척도 점수; 스크리닝 방문 전 적어도 2년 동안 존재한 진전; 스크리닝 방문 전 적어도 28일 동안 의약을 제공받지 않거나 또는 그의 진전을 위한 안정한 용량의 의약을 제공받음 (프로토콜에 따라 금지된 의약 제외); 각각 12시간의 두 기간 동안 IV 위약 및 알로프레그나놀론 둘 다에 동의할 의향이 있음, 및 7-일 추적 방문 완료 후까지 금지된 의약 및 임의의 새로운 약물요법 처방의 휴약 또는 시작 지연에 응할 의향이 있음.

[0396] 16명의 평가가능한 환자를 달성하기 위해 한 센터에서 24명의 환자가 등록될 것이다. 안전성에 대해 평가가능한 환자는 치료 기간 1 동안 IV 주입을 개시한 환자로 규정된다. 효능에 대해 평가가능한 환자는 치료 기간 1 동안 IV 주입을 완료한 환자로 규정된다.

[0397] 배제 기준

[0398] 환자는 등록 전에 임의의 하기 배제 기준을 만족시킨다면 배제될 것이다:

[0399] 1) 환자가 대사; 간; 신장; 혈액; 폐; 심혈관; 위장; 근골격; 피부; 비뇨생식; 눈, 귀, 코, 또는 인후; 정신; 또는 신경계 (본태성 진전은 아님) 장애의 임상적으로 유의한 징후의 최근 병력을 갖거나 또는 이러한 징후가 활성 상태이다.

[0400] 2) 환자가 임상 연구를 완료하거나 이에 참여하는 환자 능력을 제한하게 될 급성 또는 만성 상태를 갖는다.

[0401] 3) 환자가 프로게스테론, 알로프레그나놀론, 또는 술포부틸 에테르 시클로텍스트린에 대한 공지된 알레르기를 갖는다.

[0402] 4) 환자가 발작의 병력을 갖는다.

[0403] 5) 환자가 스크리닝 방문 시점에 또는 스크리닝 방문 이전 해 동안 활성 알콜중독 또는 약물 중독 (벤조디아제핀 포함)의 현재 병력을 갖는다.

[0404] 6) 환자가 30일 이내에 또 다른 임상시험용 의약 또는 장치에 노출된 적이 있다.

[0405] 병용 의약 및 제한

[0406] 환자는 본태성 진전으로 진단된 환자를 위한 입원환자 시설 표준 관리를 제공받을 것이다. 환자의 안녕에 필요

한 것으로 결정된 임의의 병용 의약은 조사자의 판단에 의해 연구 동안 임의의 시점에서 개략된 안내 하에 제공될 수 있다. 모든 병용 의약은 스크리닝에서 연구 종료 방문 (제41일 (+/- 1일))까지 연구 전반에 걸쳐 문서화되어 eCRF 상에 기록되어야 한다. 투약 전에, 즉 사전 동의서 서명 전에 제공받은 것 (연구 진입을 위해 휴약이 요구되는 것 및 연구 동안 계속되는 것 포함)이 또한 문서화될 것이다.

[0407] 특정 클래스의 의약에 대한 제한은 다음을 포함한다:

[0408] • 벤조디아제핀은 가능한 한 많이 피해야 한다. 연구 진입 시점에 벤조디아제핀을 제공받고 있던 적격한 환자는 (급성 금단을 방지하기 위해) 그의 현재 용량의 벤조디아제핀을 계속 제공받는 것이 허용될 것이나, 새로운 벤조디아제핀 사용 또는 벤조디아제핀 용량의 증가는 연구 과정 동안 허용되지 않을 것이다. 환자는 입원환자 시설에 입원하기 적어도 14일 전에 개시된 향정신제를 안정한 용량으로 제공받는 것이 허용될 것이다.

[0409] • 가바펜틴 및 프레가발린의 사용은 피해야 한다.

[0410] • 수면/불면을 위한 수면제, 예컨대 암비엔 및 트라조돈의 사용은 피해야 하고, 벤조디아제핀에 대해 상기 개략된 것과 동일한 안내에 따라야 한다.

[0411] • 알로프레그나놀론은 시토크롬 P-450 (CYP) 2C9 (CYP2C9)에 대한 억제 효과가 입증되었다. 하기 의약은 주로 CYP2C9에 대사되므로, 알로프레그나놀론 투여 동안 금지된다: 플루코나졸 및 미코나졸 (항진균제), 아멘토플라본 (징코 빌로바(Ginkgo biloba) 및 세인트 존스 워트(St. John's Wort)의 구성성분), 술파페나졸 (항박테리아제), 발프로산 (항경련제, 기분-안정화제) 및 아피게닌.

[0412] 금지된 의약 제한을 위반한 환자는 효능 분석에서 배제되는 것으로 간주될 것이다.

[0413] 평가를 위한 기준 및 평가

[0414] 알로프레그나놀론 주사의 안전성 및 내약성은 스크리닝 방문에서 시작하여, 치료 기간 1 및 2 전반, 및 7-일 추적 방문 및 방문-종료 (30-일 안전성 추적) 시에 예정된 대로 AE, 임상 실험실 척도, 신체 검사, 활력 징후, 심전도 (ECG), 병용 의약의 사용, 및 콜럼비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS) 및 스탠포드 출립 척도 (SSS)에 의해 평가될 것이다.

[0415] 가속도계 (진전 진폭의 트랜스듀서 측정), 전체 TETRAS 및 TETRAS 수행 하위척도를 포함한 2차 효능 평가는 치료 기간 1 및 2 동안 예정된 대로 완료될 것이다.

[0416] 혈장은 치료 기간 전반 및 주입후 24-시간까지 투여 전 알로프레그나놀론 수준을 검정하기 위해 수집될 것이다.

[0417] 안전성 평가

[0418] 안전성 및 내약성은 AE, 임상 실험실 척도, 신체 검사, 간단한 신경학적 검사, 활력 징후, ECG, 및 병용 의약의 사용에 의해 평가될 것이다. 자살경향성은 C-SSRS를 사용하여 모니터링될 것이다. 진정은 SSS를 사용하여 모니터링될 것이다. 모든 안전성 평가는 입원환자 시설 표준 관리에 따라 수행되어야 하며, 사건 스케줄에 따라 연구 전반에 걸쳐 주기적으로 수집될 것이다 (표 2). 모든 안전성 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다.

[0419] 표 2에 개략된 예정된 스케줄 뿐만 아니라, 신체 검사, 활력 징후, 및 임상 실험실 검사 (임신 검사 제외)를 포함한 안전성 평가의 완료는 가능한 경우 SAE의 응급 사건에서 일어나야 한다.

[0420] 유해 사건

[0421] 유해 사건은 ICF에 서명한 후에 수집될 것이다. ICF에 서명한 후에 일어난 의학적 상태는 AE eCRF에 포함될 것이다.

[0422] 유해 사건은 조절 활성에 대한 의학 사전 (MedDRA) 코딩 시스템 (버전 17.0 또는 이보다 높음)을 사용하여 코딩될 것이다.

[0423] 임상 실험실 검사

[0424] 혈액학, 혈청 화학, 및 임신 검사 (여성만)를 위한 혈액 샘플이 수집될 것이다. 요분석 및 임신 검사 (여성만) (스크리닝 후)를 위한 소변 샘플이 또한 수집될 것이다. 이를 평가는 사건 스케줄 (표 2)에 따라 하기 개별적으로 개략된 바와 같이 수행되어야 한다.

[0425] 선택된 오용 약물 (암페타민, 바르비투레이트, 벤조디아제핀, 코카인, 칸나비노이드, 메타돈 및 오피에이트 포

함)에 대한 소변 평가 및 혈청 알콜 스크린은 또한 스크리닝 방문시에 수집될 것이다. 환자는 또한 시험에 등록하기 전에 간염 (HBsAg 및 항-HCV) 및 HIV에 대해 스크리닝될 것이다. 오용 약물, 감염, 또는 HIV에 대해 양성 판정을 받은 환자는 연구에서 탈락될 것이다.

[0426] 참조 범위를 벗어난 모든 임상 실험실 검사 결과는 조사자에 의해 비정상, 임상적으로 유의하지 않음 (NCS); 또는 비정상, 임상적으로 유의함 (CS)으로 해석될 것이다. 스크리닝 방문시에 비정상, CS로 간주되어 기록된 스크리닝 결과는 환자가 의료 모니터에 의한 연구 보류 검토에 적격하게 되도록 할 수 있다. 연구 동안 비정상, CS이지만 기준선에서 정상 범위 내에 있고/거나 기준선으로부터의 악화를 나타내는 임상 실험실 결과는 AE로 간주될 것이며, eCRF에 기록될 것이다.

[0427] 혈액학 및 혈청 화학

[0428] 통상의 혈액학 및 혈청 화학을 위한 혈액 샘플은 스크리닝 방문, 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 및 7-일 추적 방문시에 수집될 것이다. 혈액 시험은 다음과 같은 혈액학 및 임상 화학 파라미터를 포함할 것이다:

[0429] · 혈액학: 차등 백혈구 (WBC) 수, 혈소판 수 및 적혈구 (RBC) 수를 포함한 전혈구 수 (CBC), 헤모글로빈 (Hgb) 및 적혈구용적률 (Hct), 평균 혈구 부피 (MCV), 및 평균 혈구 헤모글로빈 (MCH).

[0430] · 혈청 화학: 알부민, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 비카르보네이트, 빌리루빈 (전체), 혈액 우레아 질소 (BUN), 칼슘, 클로라이드, 이산화탄소, 크레아티닌, 카마 글루타밀 트랜스퍼라제 (GGT), 칼륨, 나트륨, 전체 단백질, 및 글루코스.

[0431] 임신 검사

[0432] 가임 여성은 스크리닝 방문시에 혈청 임신 검사에 의해 및 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 및 7-일 추적 방문시에 연구 약물 투여 전의 소변 임신 검사에 의해 임신에 대해 검사될 것이다. 치료 기간 1 또는 2에서 연구 약물 투여 전에 임신 양성 판정을 받은 여성 환자는 연구 참여에 탈락될 것이다.

[0433] 요분석

[0434] 요분석은 단백질, 혈액, 글루코스, 케톤, 담즙, 유로빌리노겐, Hgb, 백혈구 에스테라제, 니트레이트, 색, 탁도, pH, 및 비중의 평가를 포함할 것이다. 요분석을 위한 소변은 스크리닝 방문, 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 및 7-일 추적 방문시에 수집될 것이다.

[0435] 신체 검사

[0436] 신체 검사는 스크리닝 방문, 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 및 7-일 추적 방문시에 수행될 것이다. 체중 및 신장은 스크리닝시에 측정될 것이다. 체질량 지수 (BMI)는 스크리닝시에 eCRF에서 프로그램에 의해 계산될 것이다. 추가적으로, 체중은 알로프레그나놀론에 대한 투여를 결정하기 위해 수속 또는 제1일 및 수속 또는 제10일에 측정될 것이다.

[0437] 기준선 검사시에 존재하지 않았거나 그 이후에 악화된 치료후 신체 검사에서 나타난 임의의 상태는 AE로서 문서화되어야 한다. 가능한 경우에, 동일한 개체가 모든 신체 검사를 수행할 수 있다. 신체 검사는 신체 계통 (예를 들어, 눈, 귀, 코, 및 인후; 심장; 폐; 복부; 및 사지) 평가 뿐만 아니라 정신 건강 검사를 포함할 것이다.

[0438] 간단한 신경학적 검사

[0439] 간단한 신경학적 검사는 스크리닝 방문, 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 및 7-일 추적 방문시에 수행될 것이다.

[0440] 기준선 검사시에 존재하지 않았거나 그 이후에 악화된 치료후 신경학적 검사에서 나타난 임의의 상태는 AE로서 문서화되어야 한다 (상지 ET 제외). 가능한 경우에, 동일한 개체가 모든 신경학적 검사를 수행할 것이다. 신경학적 검사는 정신 상태, 두개 신경, 감각, 강도, 심부건 반사 및 협력의 검토로 이루어질 것이다.

[0441] 활력 징후

[0442] 활력 징후는 구강 온도 (°C), 호흡률, 심박수, 및 혈압 (양와 및 기립)을 포함한다. 활력 징후의 전체 세트는 스크리닝 방문시에, 주입 시작 직전 제1일 및 제10일에, 각 12-시간 주입의 종료시에, 각 12-시간 추적의 종료시에, 및 7-일 추적 방문시에 수득될 것이다.

[0443] 심전도

- [0444] 임의의 현재 또는 과거 심혈관 상태의 존재를 평가하기 위해 기준선 12-유도 ECG가 스크리닝 방문시에 수행될 것이고, 또한 7-일 추적 방문시에 수행될 것이다. 하기 ECG 파라미터가 기록될 것이다: 심박수; PR, QRS, 및 QT 간격; 및 보정된 QT 간격 (QTc). 스크리닝 방문시에 임상적으로 유의한 이상을 갖는 환자는 연구에 참여하지 않아야 한다.
- [0445] 콜럼비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)
- [0446] 자살경향성은 연구 동안 C-SSRS를 사용하여 모니터링될 것이다 (Posner 2011). 이 척도는 자살 관념 및 행동을 하는 환자의 생애 경험을 평가하는 기준선 평가, 및 마지막 연구 방문 이후에 자살경향성에 초점을 둔 기준선후 평가로 이루어진다. C-SSRS는 자살 관념 및 행동의 평가에 대한 '예' 또는 '아니오' 응답 뿐만 아니라 존재하는 경우 관념의 심각성에 대한 수치 등급화 (1에서 5까지, 5가 가장 심각함)를 포함한다. "기준선" C-SSRS 작성은 투여 전에 제1일 및 제10일 오전에 완료될 것이다. "마지막 방문 이후" C-SSRS 작성은 제2일 및 제11일 (주입후 12-시간)에 완료될 것이다. 조사자가 환자가 임의의 자살 경향을 보인다고 생각한다면, 어떠한 추가의 연구 의약도 투여되지 않을 것이며, 환자는 추가의 평가를 위해 심리학자 또는 정신과의사를 추천받을 것이다.
- [0447] 스탠포드 졸림 척도
- [0448] SSS는 환자가 얼마나 기분이 좋은지를 신속하게 평가하도록 설계된 환자-등급화된 척도이다. 졸림 및 각성도의 정도는 1에서 7의 척도로 등급화되고, 최저 점수인 '1'은 환자가 '활동적이거나, 활력적이거나, 기분이 좋거나, 또는 깨어있는 느낌'인 것을 나타내고, 최고 점수인 '7'은 환자가 '더 이상 졸음과 싸우지 않고, 곧 잠이 들고; 꿈 꾸는 것과 같은 생각이 든다'는 것을 나타낸다. SSS는 가속도계/TETRAS 평가 직전에 치료 기간 1 및 2 동안 하기 시점에서 제공될 것이다: 투여전, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr 및 12hr (주입 종료), 및 24hr (12 hr 추적 기간 종료).
- [0449] 효능 평가
- [0450] 2차 효능 결과 척도
- [0451] 2차 효능 평가는 진전 진폭의 측정결과, 전체 TETRAS 및 TETRAS 수행 하위척도 (항목 4, 6, 7, 및 8)에 의한 환자 증상 반응의 평가를 포함한다. 모든 2차 효능 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다.
- [0452] 진전 진폭의 측정
- [0453] 본태성 진전 진폭을 측정하기 위해, 환자는 무선 고리 운동 센서를 장착할 것이다. 운동 센서는 선가속도 및 각속도 (운동증 점수)를 측정한다. 데이터는 블루투스 기술을 사용하여 센서에서 컴퓨터로 전송된다. 운동 센서 데이터로부터의 정보는 진전의 증상과 상관된다. 운동증 점수는 0에서 4까지의 범위로, 0.5씩 단계적으로 증가한다. 보다 높은 점수는 보다 많은 진전을 나타낸다. 가속도계 평가는 TETRAS 수행 하위척도 항목 4와 함께 완료된다.
- [0454] 본태성 진전 등급화 척도 (TETRAS) 수행 척도
- [0455] 전체 TETRAS 설문지는 스크리닝 및 제18일, 7-일 추적 방문시에 제공될 것이다. TETRAS 수행 하위척도 (항목 4, 6, 7, 및 8)는 치료 기간 1 및 2 동안 하기 시점에서 제공될 것이다: 투여전, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr 및 12hr (주입 종료), 및 24hr (12hr 추적 종료). TETRAS 수행 하위척도의 항목 #4 (상지 진전)는 가속도계 및 임상의 평가 둘 다를 사용하여 완료될 것이다. 시험은 계획된 설문지 시점의 ± 10분 이내에 완료되어야 한다. 일련의 상지 진전 평가 (항목 4)에서 모든 3가지 시험은 양쪽 팔에 대해, 먼저 오른팔에 대해, 이어서 왼팔에 대해 완료될 것이다. 투여전 평가는 주입 시작 전 2시간 이내의 임의의 시점에 수행될 수 있다. 7-일 추적 방문 평가는 방문 동안 임의의 시점에 수행될 수 있다.
- [0456] 환자는 가속도계를 장착하고서 TETRAS 수행 하위척도, 항목 #4 (상지 진전)를 완료할 것이다. 항목 #4의 동시 임상의 평가가 일어날 것이다. 가속도계 평가는 치료 기간 1 및 2 동안 동일한 시점에서 TETRAS 수행 하위척도와 함께 완료된다: 투여전, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr, 12hr (주입 종료), 및 24hr (12hr 추적 종료), 및 7-일 추적 방문.
- [0457] 약동학
- [0458] 주입전에 (용량 수준 1 이전); 주입 시작 후 30 및 45분에, 및 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12.5, 12.75, 13, 13.5, 14, 16 및 24시간 시점에 알로프레그나놀론 수준에 대한 검정을 위한 혈장이 수집될 것이다. PK를 위한 혈장 수집 시간은 가능한 엄격하게 지켜야 한다. 30 및 45-분 시점은 예정된 시점의 ± 2 분 윈도우 이내에 수

집되어야 한다. 매시간 시점은 예정된 시점의 ± 10분 이내에 수집되어야 한다. 주입후 24-시간 시점은 예정된 시점의 ± 30분 이내에 수집되어야 한다. 추가적으로, PK 샘플은 연구 약물 투여에 있어 문제, 예컨대 부정확한 주입 속도, 중단된 주입, 또는 PK 평가를 위한 혈액 채취 시점이 환자 상태를 이해하는데 중요할 수 있는 다른 투여 편차가 생기면 계획된 수집 시간에서 벗어나 수득될 수 있다.

[0459] 알로프레그나놀론의 혈장 농도는 텐덤 질량 분광측정법을 수반하는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC MS/MS)를 사용하여 결정될 것이다. 하기 PK 파라미터가 평가가능한 경우에 계산될 것이다: 제0 시점에서 12시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC) (AUC_{0-12}), 제0 시점에서 무한대까지의 AUC (AUC_{inf}), 최대 (피크) 혈장 농도 (C_{max}), 최대 (피크) 혈장 농도에서의 시간 (T_{max}), 일정-속도 주입 동안 혈장 중 정상-상태 약물 농도 (C_{ss}), 및 투여 간격 동안 정상-상태에서 혈장 중 평균 약물 농도 (C_{avg}).

[0460] 혈장 샘플은 약물 투여에 사용된 팔의 반대편 팔에서 채취할 것이다. 수집, 처리 방법, 뿐만 아니라 저장 및 운송 조건에 대한 지침을 포함한, 샘플링을 위한 환자-특이적 PK 키트가 제공될 것이다.

[0461] 표 2. 평가 스케줄

방문 일	스크리닝 기간 (제-28 일에서 제-1 일)		치료 기간 1 ^a (제 1 일에서 제 2 일)		수속/ 방문 ^b (제 9 일)	치료 기간 2 ^a (제 10 일에서 제 11 일)		추적 기간	
	스크리닝 방문	수속/ 방문 ^b (제-1 일)	제 1 일	제 2 일		제 10 일	제 11 일	7-일 f/u 방문 (제 18±1 일)	30-일 ^c f/u 방문 (제 41±1 일)
연구 절차									
사전 동의	X								
포함/배제 기준	X								
인구통계	X								
병력	X								
신체 검사(신장은 오직 스크리닝시에만 측정됨)	X	X	(X)		X	(X)		X	
간단한 신경학적 검사 ^d	X	X	(X)		X	(X)		X	
체중	X	X	(X)		X	(X)			
활력 정후 ^d	X		X	X		X	X	X	
임상 실험실 검사 ^e	X	X	(X)		X	(X)		X	
약물 및 알콜 스크린 ^f	X	X	(X)		X	(X)			
임신 검사 ^g	X	X	(X)		X	(X)		X	
간염 & HIV 스크린	X								
12-유도 ECG ^h	X							X	
무작위화		X	(X)						
입원환자 시설로		X	X		X	X			

[0462]

출입제한됨								
입원환자 시설로부터 귀가			X			X		
TETRAS ⁱ	X						X	
TETRAS 수행 하위척도 (항목 4, 6, 7, 8) ^j	X		X	X		X	X	X
가속도계 ^j	X		X	X		X	X	X
C-SSRS		X	(X)	X	X	(X)	X	X
SSS		X	(X)	X	X	(X)	X	
유해 사건 수집 ^k		X	X	X	X	X	X	SAE 단독
병용 의약	X	X	X	X	X	X	X	
연구 약물 투여 ^l			X			X		
PK 분석을 위한 혈장 ^m			X	X		X	X	
연구 완료								X

[0463]

CGI-I = 임상 전반적 인상 개선; C-SSRS = 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도; ECG = 심전도; HIV = 인간 면역 결핍 바이러스; LFT = 간 기능 검사; PK = 약동학; SSS = 스텐포드 콜럼 척도; TETRAS = 본태성 진전 등급화 척도.

[0464]

주: (X)는 평가가 수속 방문시에 수행된 적이 없다면 이 시점에서 수행되어야 함을 나타낸다.

[0465]

실시예 2. 알로프레그나놀론의 인간 1상 연구: 산후 우울증을 가진 성인 여성 환자의 치료에서 알로프레그나놀론 주사의 안전성, 내약성, 약동학, 및 효능을 평가하는 개방-표지 개념-증명 연구

[0466]

연구 설계

[0467]

(DSM-V 축 I 장애에 대한 구조화된 임상 면접 [SCID-I]에 의해) 종종 PPD로 진단받은 성인 여성 환자에서 알로프레그나놀론 주사의 안전성, 내약성, PK, 및 효능을 평가하기 위한 이중-맹검, 위약-대조 연구가 설계되었다. 각 환자의 참여는 최대 37일로, 최대 3-일 스크리닝 기간, 4-일 (84-시간) 적극 치료 기간, 및 7-일 AE 추적 기간 플러스 추가의 23일의 SAE 추적 (제11일 및 제34일에서의 전화통화)을 포함한다.

[0468]

스크리닝 기간: 스크리닝 기간은 3-일 윈도우 (제-3일에서 제-1일까지)의 어느 하나의 역일에 일어날 수 있는, 스크리닝 방문시에 주산기 정신의학 입원환자 시설 (PPIU)에서 사전 동의서 (ICF)에 서명하면서 시작된다. 연구에 참여하기에 적격할 수 있는 잠재적 환자는 PPIU에 입원한 성인 여성 환자를 포함한다. 환자는 HAM-D-17의 종료를 포함하여 적격성을 결정하기 위한 예비 스크리닝 절차를 스크리닝 방문시에 거칠 것이다. 스크리닝 기간의 종료는 PPIU에서 적극 치료 기간의 시작과 일치한다.

[0469]

적극 치료 기간: 적극 치료 기간은 알로프레그나놀론 정맥내 (IV) 주입의 제1일부터 제3일에서의 주입 및 점감의 완료 및 제4일에서의 24시간 추적까지의 기간이다. 환자는 스크리닝 방문으로부터 84-시간 평가가 제4일에 수행된 후까지 PPIU에서 출입제한될 것이다. 투여일 오전 (제1일)에, 환자는 12-시간 용량 적정 단계를 시작할 것이다. 적정이 완료되면, 환자는 150 nM의 혈장 농도를 목적으로 하여 36시간 동안 계속될 유지 주입을 시작할 것이다. 알로프레그나놀론을 사용한 일정 용량 요법 후에, 용량은 12시간의 과정에 걸쳐 점감되고 중단될 것이다. 총 알로프레그나놀론 투여는 60시간에 걸쳐 일어날 것이다 (12-시간 용량 적정, 이어서 36-시간 유지 주입, 이어서 12-시간 점감).

[0470]

안전성 평가가 수행될 것이고, 혈액 샘플이 수집될 것이고, 결과 척도가 적극 치료 기간 동안 84-시간 기간에 걸쳐 사전-지정된 시간에 수득될 것이다.

[0471]

적극 치료 기간은 사건 스케줄에 따른 84-시간 평가 완료 후에 제4일에 종료될 것이다. 적극 치료 기간의 종료는 추적 기간의 시작과 일치한다. 조사자 판단 및 통상의 임상 관리에 따라, 환자는 그의 임상 상태가 퇴원에 타당해질 때까지 PPIU에 계속 입원할 수 있다.

[0472]

알로프레그나놀론 주사의 투여에서의 임상 경험이 제한되므로, 감시 투여가 먼저 시험에 등록한 2명의 환자에 적용될 것이며: 제1 (및 이어서 제2) 환자에 대한 제1일에서 제4일까지 수집된 관련 안전성 데이터 (유해 사건

[AE], 임상 실험실 평가, 활력 징후, 및 심전도 [ECG])가 후속 환자에서의 동시 투여 전에 의료 모니터, 후원자의 수석 의료 담당자(Sponsor's Chief Medical Officer), 및 주요 조사자에 의해 검토될 것이다.

[0474] 추적 기간: 적극 치료 기간 완료 후 7일 (제11일 ± 1일)에, 환자는 안전성 추적 평가를 위해 전화통화를 통해 연결될 것이다. PPIU에서 퇴원한 환자는 집에서 전화통화할 것이다. PPIU에 남아있는 환자는 프로토콜 목적을 위해서가 아니라 표준 임상 평가 절차에 따라 퇴원일에 후속 평가를 받을 것이다. 이 평가는 사건 보고 형식으로 기록될 것이다.

[0475] 적극 치료 기간 완료 후 30일 (제34일 ± 1일)에, 환자는 다시 안전성 추적 평가를 위해 전화통화를 통해 연결될 것이다.

표 3. 주입의 양 및 지속시간

연구 일 (D)	시간 (h)	알로프레그나놀론 주입의 유형 및 지속시간	설명
D1	h1 - h12	적정 주입 4 시간 4 시간 4 시간	21.5 µg/kg/hr (유지 속도의 25%) 43 µg/kg/hr (유지 속도의 50%) 64.5 µg/kg/hr (유지 속도의 75%)
D1 - D3	h13 - h48	유지 주입 36 시간 ^a	86 µg/kg/hr
D3	h49 - h52 h53 - h56 h57 - h60	점감 주입 4 시간 4 시간 4 시간	64.5 µg/kg/hr (유지 속도의 75%) 43 µg/kg/hr (유지 속도의 50%) 21.5 µg/kg/hr (유지 속도의 25%)

[0477] ^a36-시간 유지 주입은 적정 단계 직후에 시작되어, 제3일 오전까지 계속될 것이다.

[0478] 투여

[0479] 모든 연구-관련 절차는 스크리닝 기간 윈도우 (제-3일에서 제-1일까지) 동안 어느 하나의 역일에 일어날 스크리닝 방문시에 서면 사전 동의서를 받은 후에 일어날 것이다. PPIU에 입원할 잠재적 성인 여성 환자는 HAM-D-17의 완료를 포함하여 시험에 참여할 적격성을 결정하기 위해 스크리닝 방문시에 예비 스크리닝 절차를 거칠 것이다. 서면 동의서를 받기 전에 수집된 PPIU 표준 관리 데이터는 또한 후향적으로 수집될 스크리닝 평가를 위한 요건이 전체적으로 만족되는 한, 적절한 경우에 스크리닝 데이터, 예컨대 이전 48시간 이내에 수행된 실험실 검사, ECG, 신체 검사, 및 활력 징후로서 포함될 수 있다. 프로토콜 준수를 보장하기 위해, 스크리닝 데이터로서 포함시키기에 적격한 임의의 PPIU 표준 관리 데이터는 정확한 특징 및 데이터 수집 시점을 포함해야 한다.

[0480] 스크리닝 기간의 종료는 PPIU에서 적극 치료 기간의 시작과 일치한다. 적극 치료 기간은 알로프레그나놀론 IV 주입의 제1일부터 제4일에서의 주입 및 점감의 완료까지의 기간이다. 환자는 스크리닝 방문으로부터 제4일에 84-시간 평가가 수행될 후까지 PPIU에서 출입제한될 것이다. 투여일 오전 (제1일)에, 환자는 용량이 4시간마다 증가시키면서 (목적하는 유지 용량의 25%, 50%, 75%) 12-시간 용량 적정 기간을 시작할 것이다. 적정 후에, 150 nM의 정상-상태 혈장 농도를 목적으로 하여 36시간 동안 계속될 유지 주입이 투여될 것이다. 알로프레그나놀론을 사용한 일정-용량 요법 후에, 용량은 12시간 과정에 걸쳐 점감되고 중단될 것이다. 총 알로프레그나놀론 투여는 60시간 (12-시간 용량 적정, 36-시간 유지 주입, 이어서 12-시간 점감)에 걸쳐 일어날 것이다. 연구 동안 임의의 시점에서 조사자 및/또는 환자가 알로프레그나놀론 치료가 종료되어야 할 것으로 결론낸다면 이상적으로 12-시간 점감이 개시되어야 한다. 그러나 점감의 지속시간은 환자의 개별 요구에 기초하여 조정될 수 있으며; 점감의 개시 결정 뿐만 아니라 그 기간은 조사자에 의해 사례별로 결정될 것이다.

[0481] 안전성, PK, 효능, 및 탐색적 결과 척도에 대한 시험-특이적 평가는 적극 치료 기간 동안 84-시간 기간에 걸쳐

사전-지정된 시간에 완료될 것이다:

- [0483]
 - 알로프레그나놀론 주사의 안전성 및 내약성은 스크리닝, 적극 치료, 및 추적 기간 동안 (연구 제34일 ± 1일 까지) AE, 임상 실험실 척도, 신체 검사 (인지 및 정신 건강 검사 포함), 활력 징후, ECG, 병용 의약의 사용, 및 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)에 의해 평가될 것이다.
- [0484]
 - 치료 기간 전반 동안 및 제3일에서의 주입후 12시간까지 투여 전 알로프레그나놀론 및 대사물 수준에 대한 정식 검정을 위한 혈장이 수집될 것이다.
- [0485]
 - HAM-D-17 및 CGI-I를 포함한 2차 효능 평가는 스크리닝 및 적극 치료 기간 동안 (연구 제4일까지) 예정된 대로 완료될 것이다.
- [0486]
 - 탐색적 결과 평가 (EPDS, RMD VAS, GAD-7, PHQ-9, 및 SSS)는 스크리닝 및 적극 치료 기간 동안 (연구 제4일 까지) 예정된 대로 완료될 것이다. 개별 HAM-D-17 하위카테고리는 전체 HAM-D-17 (2차 효능 평가)의 구성요소로서 완료될 것이다.
- [0487] 적극 치료 기간의 종료는 추적 기간의 시작과 일치한다. 조사자 판단 및 통상의 임상 관리에 따라, 환자는 그의 임상 상태가 퇴원에 타당할 때까지 프로토콜-지정된 추적 기간을 지나서도 PPIU에 계속 입원할 수 있다.
- [0488] 적극 치료 기간 완료 후 7일 (제11일 ± 1일)에, 환자는 안전성 추적 평가를 위해 전화통화를 통해 연결될 것이다. PPIU에서 퇴원한 환자는 집에서 전화통화할 것이다. PPIU에 남아있는 환자의 경우, 환자는 프로토콜 목적을 위해서가 아니라 표준 임상 평가 절차에 따라 퇴원일에 후속 평가를 받을 것이다.
- [0489] 적극 치료 기간 완료 후 30일 (제34일 ± 1일)에, 환자는 다시 안전성 추적 평가를 위해 전화통화를 통해 연결될 것이다.
- [0490] 시험을 위해 계획된 모든 안전성, PK, 효능, 및 탐색적 결과 척도에 대한 예정된 평가는 표 4 (사건 스케줄)에 요약된다. 알로프레그나놀론을 사용한 치료를 제공받은 모든 환자는 연구 제34일 (± 1일)까지 모든 연구 평가를 완료해야 한다.
- [0491] 외인성 알로프레그나놀론 (알로프레그나놀론 주사 포함)의 투여에서의 임상 경험이 제한되므로, 감시 투여가 먼저 시험에 등록한 2명의 환자에 적용될 것이다. 제1일에서 제4일까지 수집된 관련 안전성 데이터 (AE, 임상 실험실 평가, 활력 징후, 및 ECG)가 후속 환자에서 투여를 계속하기 전에 각각 처음 2명의 환자에 대해 의료 모니터, 후원자의 수석 의료 담당자 (CMO), 및 주요 조사자에 의해 주의깊게 검토될 것이다.
- [0492] 의료 모니터는 AE를 지속적 기반으로 검토할 것이다.
- [0493] 진단 및 포함을 위한 주요 기준
- [0494] ICF에 서명하고 하기 주요 포함 기준을 만족시키는 (SCID-I에 의해 진단시에) 중증 PPD로 진단받은 성인 여성 환자 (18 내지 45세 연령)가 등록에 적격하다: 환자는 양호한 신체적 건강 상태이고, 알로프레그나놀론을 제공받기 전에 신체 검사, 12-유도 ECG, 및 임상 실험실 검사 (임상 화학, 간 기능 검사 [LFT], 갑상선 자극 호르몬 [TSH], 응고, 혈액학, 소변 약물 스크린, 및 요분석) 상에서 어떠한 임상적으로 유의한 발견도 없었다. 환자는 DSM-IV 축 I 장애에 대한 구조화된 임상 면접 (SCID-I)에 의해 진단시에 출산 후 처음 4주 이내에 시작되는 산후 기간에 주요 우울 십화를 경험해야 하고, 산후 14일 내지 6개월 PPIU에 입원한 적이 있으며 제3 삼분기 이후 및 산후 2개월 이전에 주산기 주요 우울 장애가 개시된 병력을 갖고, 스크리닝 방문시에 ≥ 20의 기준선 HAM-D-17 점수를 가졌다. 환자는 연구 요건을 지키는데 동의한다. 환자는 PPIU에서 스크리닝 방문시에 혈청 임신 검사에서 음성 판정을 받아야 한다. 환자는 스크리닝 방문시에 음성 간염 패널 (B형 간염 표면 항원 [HBsAg] 및 항-C형 간염 바이러스 [HCV] 포함) 및 인간 면역결핍 바이러스 [HIV] 항체를 갖는다. 또한, 환자는 60-시간 주입 및 주입-후 평가가 완료될 때까지 60시간 동안의 알로프레그나놀론 주입 (12-시간 용량-적정 및 12-시간 점감 포함) 및 다른 항우울제 또는 불안증 의약 및 임의의 새로운 약물요법 처방의 시작 지연에 동의할 의향이 있어야 한다. 환자가 모유수유 중이라면, 환자는 적극 치료 기간 동안 및 점감이 완료된 후 48시간 동안 유아에게 수유하지 않는데 동의해야 한다.
- [0495] 배제 기준
- [0496] 환자는 등록 전에 임의의 하기 배제 기준을 만족하면 배제될 것이다:
- [0497] 1) 대사, 간, 신장, 혈액, 폐, 심혈관, 위장, 근골격, 피부, 비뇨생식, 또는 눈, 귀, 코 및 인후 (EENT) 장애의

최근 병력 또는 활성의 임상적으로 유의한 징후.

[0498] 2) 조사자의 견해에서, 이 임상 연구를 완수하거나 또는 이에 참여하는 환자의 능력을 제한할 급성 또는 만성 상태.

[0499] 3) 프로게스테론 또는 알로프레그나놀론에 대한 공지된 알레르기.

[0500] 4) 조사자 평가에 따른 활성 정신병.

[0501] 5) 발작의 병력.

[0502] 6) 스크리닝 방문 시점에서의 또는 스크리닝 방문 이전 해 동안의 활성 알콜중독 또는 약물 중독 (벤조디아제핀 포함)의 현재 병력.

[0503] 7) 30일 이내의 또 다른 임상시험용 의약 또는 장치에 대한 노출.

[0504] 8) 벤조디아제핀, 마약, 항생제, 신경이완제, 및 다른 항불안 의약의 개시는 적극 치료 기간 동안 허용되지 않을 것이다. 그러나 환자는 PPIU에 입원하기 적어도 14일 전에 개시된 향정신제의 투약은 허용될 것이며, 안정한 용량으로 투약된다.

[0505] 평가를 위한 기준 및 평가

[0506] 알로프레그나놀론 주사의 안전성 및 내약성은 AE, 임상 실험실 척도, 신체 검사, 활력 징후, 심전도 (ECG), 병용 의약의 사용에 의해 평가될 것이다. 자살경향성은 C-SSRS를 사용하여 모니터링될 것이다. 모든 안전성 평가는 PPIU 표준 관리에 따른 기간일 것이며, 연구 전반에 걸쳐 주기적으로 수집될 것이다. 모든 안전성 평가는 예정된 시점의 +/- 30분 이내에 완료되어야 한다.

[0507] 개략된 스케줄 뿐만 아니라, 신체 검사, 활력 징후, 및 임상 실험실 검사 (임신 검사 제외)를 포함한 안전성 평가의 완료는 가능한 경우 SAE의 응급 사건에서 일어나야 한다.

[0508] 안전성 평가

[0509] 안전성 집단 (SAF)은 알로프레그나놀론 주사를 사용한 주입을 시작한 모든 환자로 규정된다. AE는 유형, 발생률, 중증도, 및 인과율에 의해 분류될 것이다. AE의 분석은 치료-발현성 AE (TEAE) 개념에 기초할 것이다. TEAE는 알로프레그나놀론 주입 시작 후에 개시된 AE로 규정된다. TEAE는 7-일 추적 기간 종료 (제11일)까지 기록될 것이며, SAE는 연구 약물의 마지막 투여 후 30일 (제34일)까지 기록될 것이다. TEAE의 전체 발생률은 조절 활성에 대한 의학 사전 (MedDRA™) 코딩 시스템을 사용하여 요약되고, 전신 기관 부류 (SOC), 및 선호 용어에 의해 분류될 것이다. 활력 징후, 임상 실험실 척도, ECG, 및 병용 의약 용법으로부터의 데이터가 또한 요약될 것이다. 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)로부터의 데이터는 환자별로 열거될 것이다.

[0510] 안전성 데이터는 적절한 경우에 환자 특징과 혈장 알로프레그나놀론 농도 사이의 가능한 관계에 대해 요약 및 조사될 것이다. 안전성 평가는 실시에 1의 안전성 평가 섹션에 기재된 바와 같이 수행될 것이다.

[0511] 효능 평가

[0512] 효능 집단은 적어도 12시간의 주입을 완료하고 제1일에 12시간 시점까지 효능 평가를 받은 모든 SAF 환자를 포함할 것이다. 적극 치료 기간의 종료 (주입-후 84시간, 24시간) 시의 전체 HAM-D-17 점수 (범위 0-52)의 기준선으로부터의 변화가 효능의 1차 평가로서 사용될 것이다. 또한, 증상 개선의 의사 평가를 결정하기 위해 84시간 (주입-후 24시간)에서의 CGI-I 점수 (범위 1-7)가 사용될 것이다. HAM-D-17 점수의 기준선으로부터의 50% 감소 및 CGI-I 점수 ≤ 2는 효능의 적절한 임상 신호로 간주될 것이다.

[0513] 우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도-17 (HAM-D-17)

[0514] HAM-D-17에 의해 정의된 환자 증상 반응은 스크리닝 시에, 연구 완료 전 제1일 (투여 전 및 12시간), 제2일 (24시간 및 36시간), 제3일 (48시간 및 60시간), 및 제4일 (84시간, 주입 점감의 종료 후 24시간, 이하 '주입-후 24시간'으로 지칭됨)에 제공될 것이다. 효능 결과는 적극 치료 기간의 종료 (84시간) 시의 전체 HAM-D-17 점수의 기준선으로부터의 변화로서 평가될 것이다.

[0515] 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI-I)

[0516] 임상 전반적 인상 척도는 임상의가 여러 정보 공급원을 환자 상태의 단일 등급화에 통합시키는 것을 허용하는, 임상 시험에 종종 사용되는 검증된 척도이다. CGI-개선 (CGI-I)은 환자에서의 개선을 측정하는 7-지점 리커트

척도를 사용한다. 조사자는 이들이 전적으로 약물 치료에 의한 것인지 아닌지에 관계없이 환자의 전체 개선을 등급화할 것이다. 반응 선택은 하기를 포함한다: 0 = 평가되지 않음, 1 = 매우 많이 개선됨, 2 = 많이 개선됨, 3 = 최소로 개선됨, 4 = 변화 없음, 5 = 최소로 악화됨, 6 = 많이 악화됨, 및 7 = 매우 많이 악화됨. CGI-I는, 연구 완료 전에 제1일 (12시간에서), 제2일 (24시간 및 36시간), 제3일 (48시간 및 60시간), 및 제4일 (84시간, 주입-후 24시간)에 임상의에 의해 제공되는 바와 같이, 알로프레그나놀론 주사를 사용한 주입 동안 평가될 것이다. 규정에 의하면, 모든 CGI-I 평가는 기준선 상태에 대해 평가된다. 효능 결과는 적극 치료 기간 종료 (84시간) 시의 CGI-I 점수를 사용하여 평가될 것이다.

[0517] 2차 효능 결과 척도

[0518] 2차 효능 평가는 HAM-D-17에 의해 규정되는 환자 증상 반응의 평가 및 CGI-I에 의한 환자 치료 반응의 평가를 포함한다. 모든 2차 효능 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다.

[0519] 탐색적 효능 결과 척도

[0520] 탐색적 효능 결과 척도는 주산기 기간에 특이적인 환자-등급화된 우울 증상 중증도 척도 (EPDS), 재현성 기분 장애 VAS (RMD VAS), 2가지 별개의 환자-등급화된 우울 증상 중증도 척도 (GAD-7 및 PHQ-9), 및 개별 HAM-D-17 하위카테고리를 포함한다. 모든 탐색적 결과 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다.

[0521] 예든버러 출산후 우울증 척도 (EPDS)

[0522] EPDS는 주산기 기간에 특이적인 환자-등급화된 우울 증상 중증도 척도이다 (Cox 1987). EPDS는 연구 완료 전에 스크리닝시, 제1일 (투여 전), 제2일 (24시간 및 36시간), 제3일 (48시간 및 60시간), 및 제4일 (84시간, 24시간 주입-후)에 제공될 것이다.

[0523] 재현성 기분 장애 시각 상사 척도 (RMD VAS)

[0524] RMD VAS는 20년 전에 국립 정신 건강 연구소 (NIMH)에서 개발 및 시험되었으며, 널리 사용되어 왔다. VAS는 직접 측정될 수 없는 주관적 특징 또는 태도에 대한 측정 도구를 제공한다. VAS 항목에 응답하는 경우, 응답자는 2개의 종점 사이의 연속 선을 따라 위치를 표시함으로써 진술에 대한 그들이 동의 수준을 명시한다. RMD VAS는 재현성 기분 장애에 특이적인 다양한 증상 (즉, 불안, 불면, 기분)을 평가하는 14개 항목을 함유한다.

[0525] 환자는 그들이 그 항목에 대해 어떻게 느끼는지를 가장 잘 설명하는 지점에서 연속 100 mm 수평 척도 선을 통해 수직선을 그어 그들이 평가 시점에 바로 느끼는 방식을 등급화한다. 선의 가장 왼쪽은 가장 심각함을 나타내고 가장 오른쪽은 가장 심각하지 않음을 나타내며, 예를 들어 "가장 불안한 대 가장 평온한"을 나타낸다. 표준화된 100 mm 수평선을 통한 수직선의 대상체 배치는 1-100 mm의 척도에 해당하는 데이터 지점의 정확한 평가를 허용한다.

[0526] RMD VAS는 스크리닝 시에, 연구 완료 전 제1일 (투여 전), 제2일 (24시간 및 36시간), 제3일 (48시간 및 60시간), 및 제4일 (84시간, 주입-후 24시간)에 제공될 것이다.

[0527] 범불안 장애 7-항목 척도 (GAD-7)

[0528] GAD-7은 환자-등급화된 우울 증상 중증도 척도이다 (Spitzer 2006). GAD-7 범불안에 대한 점수화는 각각 "전혀 그렇지 않다", "며칠", "반일 초과", "거의 매일"의 카테고리에 0, 1, 2, 및 3의 점수를 할당하여 계산된다. 7 개 항목 범위에 대한 GAD-7 총 점수는 0 내지 21이고, 여기서 점수 0 내지 4 = 최소 불안, 5 내지 9 = 경도 불안, 10 내지 14 = 중등도 불안, 및 15 내지 21 = 중증 불안이다. 이 연구에서, GAD-7은 연구 완료 전에 스크리닝시, 제1일 (투여 전), 제2일 (24시간 및 36시간), 제3일 (48시간 및 60시간), 및 제4일 (84시간, 주입-후 24시간)에 제공될 것이다.

[0529] 환자 건강 설문지 (PHQ-9)

[0530] PHQ-9는 환자-등급화된 우울 증상 중증도 척도이다. 우울증을 위한 현행 치료에서 새롭게 진단된 환자 또는 환자들에 대해 시간 경과에 따른 중증도를 모니터링하기 위해, 환자는 기준선에서 및 그 후에 규칙적 간격으로 설문지를 완료할 수 있다. 점수화는 특정 질문에 대한 응답에 기초한 총합으로, 하기와 같다: "전혀 그렇지 않다" = 0; "며칠" = 1; "반일 초과" = 2; 및 "거의 매일" = 3. 우울증 중증도는 하기와 같은 환자의 총 점수의 해석에 기초한다: 1 내지 4 = 최소 우울증, 5 내지 9 = 경도 우울증, 10 내지 14 = 중등도 우울증, 15 내지 19 = 중증 우울증; 및 20 내지 27 = 중증 우울증. 이 시험에서, PHQ-9는 연구 완료 전에 스크리닝시, 제1일 (투여 전), 제2일 (24시간 및 36시간), 제3일 (48시간 및 60시간), 및 제4일 (84시간, 주입-후 24시간)에

제공될 것이다.

[0531] 스텐포드 졸립 척도 (SSS)

[0532] 스텐포드 졸립 척도는 환자가 얼마나 기분이 좋은지를 신속하게 평가하도록 설계된 환자-등급화된 척도이다. 졸립 및 각성도의 정도는 1에서 7의 척도로 등급화되고, 최저 점수인 '1'은 환자가 '활동적이거나, 활력적이거나, 기분이 좋거나, 또는 깨어있는 느낌'인 것을 나타내고, 최고 점수인 '7'은 환자가 '더 이상 졸음과 싸우지 않고, 곧 잠이 들고; 꿈 꾸는 것과 같은 생각이 듈다'는 것을 나타낸다. 7 초과의 점수는 환자가 잠이 들었음을 나타낸다. SSS는 제1일 (투여 전 및 6시간 및 12시간), 제2일 (24시간 및 36시간), 및 제3일 (48시간 및 60시간)에 제공될 것이다.

[0533] 개별 HAM-D-17 하위카테고리

[0534] 우울증, 죄책감, 자살 관념, 불면, 사회적 상호작용, 불안, 신체 증상, 및 병식에 관련된 개별 HAM-D-17 하위카테고리는 전체 HAM-D-17을 포함하고, 따라서 2차 효능 종점 HAM-D-17에 대해 개략된 동일한 평가 스케줄에 따른다.

[0535] 약동학

[0536] 알로프레그나놀론 및 대사물 수준에 대한 검정을 위한 혈장이 주입전에; 주입 시작 후 30분에, 및 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 36, 40, 44, 48 시간 (연속 주입 종료)에; 60시간 (주입 점감 종료)에; 및 72시간 (주입 점감 종료 후 12시간)에, 또는 환자가 연구 약물과 관련된 것으로 여겨지는 SAE를 경험할 때에 수집될 것이다. PK 수집 시간은 가능한 엄격하게 지켜야 한다. 주입 시작 후 PK 혈액 채취를 위해 예정된 시점은 제1 시간 (30분, 1시간) 동안 수집된 샘플의 경우 ± 2분의 원도우를 가질 것이고, 제1 시간 후 (시간 2에서 시작) 2, 3, 4, 6, 12, 24, 36, 40, 44, 48, 60 및 72시간 연속하여 수집된 샘플의 경우 ± 10분의 원도우를 가질 것이다. 추가적으로, PK 샘플은 연구 약물 투여에 있어 문제, 예컨대 부정확한 주입 속도, 중단된 주입, 또는 PK 수준 평가가 환자 상태를 이해하는데 중요할 수 있는 다른 투여 편차가 생기면 계획된 수집 시간에서 벗어나 수득될 수 있다.

[0537] 알로프레그나놀론 및 대사물의 혈장 농도는 고성능 액체 크로마토그래피 텐덤 질량 분광측정법 (HPLC MS/MS)을 사용하여 결정될 것이다. 하기 PK 파라미터가 평가가능한 경우 계산될 것이다: 제0 시점에서 72시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC) (AUC_{0-72}), 제0 시점에서 무한대까지의 AUC (AUC_{inf}), 최대 (피크) 혈장 농도 (C_{max}), 최대 (피크) 혈장 농도에서의 시간 (T_{max}), 일정-속도 주입 동안 혈장 중 정상-상태 약물 농도 (C_{ss}), 및 투여 간격 동안 정상 상태에서의 혈장 중 평균 약물 농도 (C_{avg}).

[0538] 혈장 샘플은 약물 투여에 사용된 팔의 반대편 팔에서 채취할 것이다. 수집 및 처리 방법, 및 저장 및 운송 조건에 대한 지침을 포함한, 샘플링을 위한 환자-특이적 PK 키트가 연구 PK 매뉴얼에 제공될 것이다.

[0539] 혈장은 또한 심각한 유해 사건 (SAE)이 일어나는 경우에 알로프레그나놀론의 수준을 결정하기 위해 신속하게 수집될 것이다.

[0540] 탐색적 종점

[0541] 다른 우울증, 기분 장애, 및 졸립 등급화 척도로부터의 점수는 n, 평균, SD, 중앙, 최소 및 최대 값, 기준선으로부터의 변화를 포함한 기술 통계학에 의해 요약될 것이다. 이들 등급화 척도는 하기를 포함한다: EPDS, RMD VAS, GAD-7, PHQ-9, SSS, 및 우울증, 죄책감, 자살 관념, 불면, 사회적 상호작용, 불안, 신체 증상, 및 병식에 관련된 개별 HAM-D-17 하위카테고리.

[0542] 하기 추가의 효능 결과 척도가 평가될 것이다:

[0543] · EPDS: 환자-등급화된 주산기 기간에 대해 특이적인 우울 증상 중증도 척도.

[0544] · RMD VAS: 재현성 기분 장애에 대해 특이적인 다양한 증상 (즉, 불안, 불면, 기분)을 평가하기 위한 14-항목 환자-등급화된 척도.

[0545] · GAD-7: 환자-등급화된 우울 증상 중증도 척도.

[0546] · PHQ-9: 환자-등급화된 우울 증상 중증도 척도.

[0547] · SSS: 환자-등급화된 졸립 (각성도) 척도.

- [0548] · 우울증, 죄책감, 자살 관념, 불면, 사회적 상호작용, 불안, 신체 증상, 및 병식에 관련된 개별 HAM-D-17 하위카테고리.
- [0549] EPDS, RMD VAS, GAD-7, 및 PHQ-9는 연구 완료 전에 스크리닝시, 제1일 (투여 전), 제2일 (24시간 및 36시간), 제3일 (48시간 및 60시간), 및 제4일 (84시간, 24시간 주입-후)에 제공될 것이다. SSS는 제1일 (투여 전 및 6시간 및 12시간), 제2일 (24시간 및 36시간), 및 제3일 (48시간 및 60시간)에 제공될 것이다. 개별 HAM-D-17 하위카테고리는 전체 HAM-D-17를 포함하고, 따라서 상기 기재된 2차 효능 종점 HAM-D-17에 대해 개략된 동일한 평가 스케줄에 따른다.
- [0550] 다른 평가
- [0551] 환자 동의에 따른 임의의 평가로서, 모유는 주입전에 (투여 전에 수집됨 마지막 모유 샘플로 규정됨) 및 알로프레그나놀론 주입 시작 후에 60-시간 주입 및 바이오뱅킹 및 PK 분석 목적을 위한 주입 점감까지 수집될 것이다. 모유는 점감 기간 (이는 또한 48-52, 52-56, 56-60, 60-72, 및 72-84시간의 기간을 포함할 수 있음)을 포함한 적극 치료 기간 동안 관심 기간에 걸쳐 (예를 들어, 0-12, 12-24, 및 24-48시간에 걸쳐) 수집되고 풀링될 것이다. 각 수집 기간의 처음 및 마지막 유축 시간이 기록될 것이다. 모유는 각 수집 기간 이내에 풀링될 것이고, 총 부피가 측정될 것이다. 0.5 mL의 2개 분취물을 각 풀링된 수집물로부터 채취하고, PK에 대해 분석한다. 모유 PK 샘플링, 처리 및 운송에 대한 전체 상세한 지침은 연구 PK 매뉴얼에 제공될 것이다.
- [0552] 이 시험에 등록하기에 적격하기 위해, 환자가 모유수유 중이라면, 환자는 적극 치료 기간 동안 및 점감이 완료된 후 48시간 동안 수유를 하지 않는 것에 동의해야 한다. 점감 후 48시간까지 모유수유를 안전하게 재개하기 위해 환자를 제한하는 보존적 제한은 수유 중인 환자 소그룹에서 평가시에 마취 또는 의식있는 진정에 통상적으로 사용되는 정맥내 의약을 사용한 약물의 모유로의 전달에 대한 PK 모델링에 기초한다 (Nitsun 2006). 이 연구에서, 수유 중인 여성에서 단일 투여 (일반 마취제의 일부로서 투여됨) 후 24-시간 기간에 걸쳐 모유에서 검출되는 미다졸람, 프로포폴 및 펜타닐의 양은 매우 적은 것으로 밝혀졌다 (모유수유 중인 유아에의 노출은 각각의 3가지 의약의 모체 용량의 0.1% 미만인 것으로 추정됨). 따라서 현행 시험의 목적을 위해, 이전에 공개된 연구에서 평가된 24-시간 기간을 지나 48-시간 제한이 연구 설계에 적용되었다.
- [0553] 모유 집단은 알로프레그나놀론 주사를 제공받기 시작하고 적어도 하나의 모유 샘플을 채취한 모든 환자로 규정된다. PK 파라미터는 n, 평균, SD, 중앙, 최소 및 최대 값을 포함한 기술 통계학에 의해 요약될 것이고, 환자 별로 열거될 것이다.
- [0554] 통계적 방법
- [0555] 적용가능한 경우 모든 안전성, 효능, 및 탐색적 분석의 목적을 위해, 기준선은 알로프레그나놀론 주사를 사용한 주입 시작에 가장 근접한 마지막 투여전 측정결과로 규정된다.
- [0556] 이 탐색적 연구를 위한 샘플 크기 (n=10)는 임상적으로 의미있는 안전성 또는 효능 신호를 검출하는 합리적 기회를 갖기 위한 실용적 설계를 사용한다.

[0557]

표 4

사건 스케줄							
방문 일	스크리닝 기간 방문 제-3 일에서 제-1 일	적극 치료 기간 PPIU에서의 임상 기간 (제 1 일에서 제 4 일) ^a				추적 기간 (전화 통화)	
		D1	D2	D3	D4	추적 방문 D11 (± 1 일)	추적 방문 D34 (± 1 일)
연구 절차							
사진 동의	X						
포함/배제 기준	X						
인구통계	X						
병력	X						
신체 검사	X				X		
BMI 계산을 위한 체중 및 신장 ^b	X						
활력 정후 ^c	X	X	X	X	X		
CBC 및 혈청 화학 ^d	X		X	X	X		
약물 및 알콜 스크린 ^e	X						
요분석	X		X	X	X		
혈청 임신 검사	X				X		
간염 & HIV 스크린	X						
12-유도 ECG ^f	X				X		
C-SSRS ^g		X	X	X	X		
PPIU로의 출입 제한	X	X	X	X	X		
HAM-D-17 ^h	X	X	X	X	X		
CGI-I ^{h,i}		X	X	X	X		
EPDS ^h	X	X	X	X	X		
RMD VAS ^h	X	X	X	X	X		
GAD-7 ^h	X	X	X	X	X		
PHQ-9 ^h	X	X	X	X	X		
SSS ^h		X	X	X			
유해 사건 수집 ^j		X	X	X	X	X	SAE 단독
병용 의약	X	X	X	X	X	X	

연구 약물 투여 ^k		X	X	X			
PK 분석을 위한 혈장 및 모유 샘플 ^{l,m}		X	X	X	X		
연구 완료							X

[0558]

[0559]

[0560]

BMI = 체질량 지수; CGI-I = 임상 전반적 인상 개선; C-SSRS = 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도; ECG = 심전도; EPDS = 에든버러 출산후 우울증 척도; GAD-7 = 범불안 장애 7-항목 척도; HAM-D-17 = 우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도 (17-항목); PHQ-9 = 환자 건강 설문지; PK = 약동학; RMD-VAS = 재현성 기분 장애 시각 상사 척도; PPIU = 주산기 정신의학 입원환자 시설; SSS = 스텐포드 졸림 척도.

[0561]

실시예 3. 우울증의 치료에서 알로프레그나놀론 주사의 효능, 안전성, 및 약동학을 평가하는 이중-맹검, 위약-대조 연구

- [0562] 1차 목적:
- [0563] · 우울증에 대한 헤밀턴 등급화 척도, 17-항목 (HAM-D-17)에 의해 측정시 대상체 증상 반응에 대한 48시간 동안 정맥내로 주입된 알로프레그나놀론 주사 및 위약의 효과의 비교
- [0564] 2차 목적:
- [0565] 하기에 대한 알로프레그나놀론 주사 및 위약의 효과 비교:
- [0566] · 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI-I)에 의해 측정된 바와 같은 임상의 평가
- [0567] · 스텐포드 졸림 척도 (SSS)를 사용한 진정
- [0568] · 유해 사건 보고, 활력 정후 측정 실험실 데이터, ECG 파라미터, 및 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용한 자살 관념을 사용하여 평가된 안전성 및 내약성
- [0569] · 하기 임상의- 및 대상체-등급화된 결과 척도에 의해 측정된 바와 같은 우울 증상 중증도, 재현성 기분 장애, 및 졸림: 에든버러 출산후 우울증 척도 (EPDS), 재현성 기분 장애 시각 상사 척도 (RMD VAS), 범불안 장애 7-항목 척도 (GAD-7), 환자 건강 설문지 (PHQ-9), 및 HAM-D-17의 개별 하위카테고리의 평가
- [0570] 약동학적 목적:
- [0571] · 알로프레그나놀론, 알로프레그나놀론의 대사물, 및 캡티솔의 약동학 (PK) 프로파일, 및 가능한 경우, 모유 중 알로프레그나놀론의 농도의 평가.
- [0572] 연구 설계 및 방법론:
- [0573] 이는 중증 산후 우울증 (PPD)으로 진단된 성인 여성 대상체에서의 알로프레그나놀론 주사의 효능, 안전성, 및 약동학에 대한 이중-맹검, 위약-대조 연구이다. 대상체는 연구 치료 기간 동안 입원 환자로 남아 있어야 하고, 그 지속시간은 60시간' 또는 2.5일'이다. 스크리닝 기간 평가는 입원환자 또는 퇴원환자 기준으로 수행될 수 있다. 추적 기간 평가는 퇴원환자 기준으로 수행된다.
- [0574] 스크리닝 기간: 스크리닝 기간은 사전 동의서 (ICF)에의 서명으로 시작된다. 적격성은 포함/배제 기준을 적용하여 결정된다. PPD의 진단은 DSM-V 측 I 장애에 대한 구조화된 임상 면접 (SCID-I)에 의한 것이어야 한다.
- [0575] 치료 기간: 대상체가 연구에 적격한 것으로 확인되면, 이들은 두 치료군 중 하나에 1:1 기준으로 무작위화될 것이다: 하나의 군은 알로프레그나놀론을 제공받을 것이고, 하나의 군은 위약을 제공받을 것이다. 주입은 맹검 연구 약물의 연속 정맥내 주입일 것이며, 48-시간 주입 동안 24시간마다 새로운 백 및 줄을 설치한다. 주입 속도는 대상체가 25 mcg/kg/시간 (0-2시간), 이어서 45 mcg/kg/시간 (2-4시간), 이어서 90 mcg/kg/시간 (4-48시간)을 제공받도록 증가할 것이다. 대상체는 평가 완료 (연구 약물 주입 완료 12시간 후) +60시간 후에 귀가할 수 있다. 그의 임상 상태가 퇴원을 허용하지 않는다면, 정상 표준 관리가 그의 진행 중인 관리에 사용될 것이다.
- [0576] 벤조디아제핀, 마약, 항생제, 신경이완제, 및 다른 항불안 의약의 개시는 스크리닝과 +60시간 평가 완료 사이에 허용되지 않을 것이다. 스크리닝 적어도 14일 전에 시작되었어야 할 항정신제의 용량은 +60시간 평가 완료까지 안정한 용량으로 유지되어야 한다. +60시간 평가에서, 치료 반응이 없는 경우 (HAM-D 17 점수가 10초과로 유지됨), 항우울 의약을 사용한 치료가 퇴원 전에 최적화될 수 있고, 대상체는 시설에 남아있을 수 있거나 또는 임상적으로 지시되는 바와 같이 퇴원환자 클리닉에 갈 수 있다.
- [0577] 효능 및 안전성 평가는 연구 동안 주기적으로 수행될 것이고, 사건 스케줄에 개략된 바와 같이 알로프레그나놀론, 대사물, 및 캡티솔 농도의 분석을 위한 혈액 샘플이 수집될 것이다. 혈액 샘플이 수집될 것이고, 결과 척도는 치료 기간 동안 60-시간 기간에 걸쳐 사전-지정된 시간에 수득될 것이다.
- [0578] 추적 기간: 추적 방문은 연구 약물 주입 개시 후 1주 및 1 및 2개월 (+7d ± 1일, 30d ± 3일, 및 60d ± 3일)에 수행될 것이다.
- [0579] 대상체 수:
- [0580] 22명의 대상체가 무작위화되거나 또는 20명의 평가가능한 대상체가 연구를 완료하는 것 중 어느 하나가 먼저 일어날 때까지 계속 동원될 것이다.

[0581] 포함 기준:

[0582] 하기 포함 기준은 개체가 시험에 적격하기 위해 만족시켜야 한다:

[0583] 1. 대상체는 임의의 연구-특정 절차를 수행하기 전에 ICF에 서명하였다

[0584] 2. 대상체는 18 내지 45세 연령의 보행가능하고, 지역사회-거주 중이며, 영어-말하기가 가능한 여성이다

[0585] 3. 대상체는 양호한 신체적 건강 상태를 갖고, 신체 검사, 12-유도 ECG, 또는 임상 실험실 검사에서 임상적으로 유의한 발견을 갖지 않는다

[0586] 4. 대상체는 연구 요건을 지키는데 동의한다

[0587] 5. 대상체는 스크리닝시에 젖분비가 중지되어야 하거나; 또는 스크리닝시에 여전히 젖분비 중이라면, 환자는 이미 완전히 영구적으로 단유하였여야 하며; 또는 스크리닝시에 여전히 활발하게 모유수유 중이라면, 환자는 연구 약물을 제공받기 전에 수유를 중지하는데 동의해야 한다. 의심을 피하기 위해, 스크리닝시에 모유수유 중이고 영구적으로 단유하는데 동의하지 않은 대상체는 연구에 적격하지 않다.

[0588] 6. 대상체는 혈청 임신 검사에서 음성 판정을 받아야 한다

[0589] 7. 대상체는 DSM-IV 축 I 장애에 대한 구조화된 임상 면접 (SCID-I)에 의해 진단시에 제3 삼분기 이후 및 출산 후 처음 4주 이내에 시작되는 주요 우울 삽화를 가졌다

[0590] 8. 대상체는 스크리닝시에 ≥ 26 의 기준선 HAM-D-17 점수를 갖는다

[0591] 9. 대상체는 산후 ≤ 6 개월이다

[0592] 10. 대상체는 연구 약물 주입 및 +84시간 평가가 완료될 때까지 다른 항우울제 또는 불안증 의약 및 임의의 새로운 약물요법 처방의 시작 지연에 응할 의향이 있다

[0593] 대상체는 스크리닝시에 검출가능한 B형 간염 표면 항원 [HBsAg], 항-C형 간염 바이러스 [HCV] 및 인간 면역결핍 바이러스 [HIV] 항체를 갖지 않는다

[0594] 배제 기준:

[0595] 대상체가 임의의 하기 배제 기준을 만족시킨다면 배제될 것이다:

[0596] 1. 대사, 간, 신장, 혈액, 폐, 심혈관, 위장, 근골격, 피부, 비뇨생식, 또는 눈, 귀, 또는 코 및 인후 장애의 임상적으로 유의한 정후의 최근 병력 또는 이러한 정후의 활성 상태, 또는 조사자의 견해에서, 대상체가 이 임상 연구를 완료하거나 또는 이에 참여하는 능력을 제한하게 될 임의의 다른 급성 또는 만성 상태

[0597] 2. 프로게스테론 또는 알로프레그나놀론에 대한 공지된 알레르기

[0598] 3. 조사자 평가에 따른 활성 정신병

[0599] 4. 발작의 병력

[0600] 5. 스크리닝 전 12개월 내의 활성 알콜중독 또는 약물 중독 (벤조디아제핀 포함)의 병력

[0601] 6. 30일 이내의 또 다른 임상시험용 의약 또는 장치에의 노출

[0602] 스크리닝 전 14일 이내에 개시되었고 안정한 용량으로 제공되고 있지 않은 향정신제 투여.

[0603] 임상시험용 제품, 투여량 및 투여 방식:

[0604] 알로프레그나놀론 주사, IV 투여: 알로프레그나놀론 주사는 IV 투여를 위한 단일 사용 20 mL 바이알로 제공되는 멸균 투명 무색의 5 mg/mL 용액의 알로프레그나놀론 (알로프레그나놀론) 및 250 mg/mL 베타넥스 솔포부틸-에테르 소듐, 국립 처방점 (NF) (캡티솔®)이다. 공급시에, 알로프레그나놀론 주사는 고장성이어서, 이를 IV 주입을 위해 등장성이 되도록 하기 위해 주사용 멸균수 (SWFI)로의 추가 희석이 요구된다. 알로프레그나놀론 주사의 특정 주입 용량은 각 대상체에 대한 체중에 기초하여 계산될 것이고, 무작위화 스케줄에 따라 투여될 것이다. 주입 백은 12시간마다 교체될 것이다. 비맹검 약사에 의한 연구 약물 주입의 제조에 대한 세부사항은 약학 매뉴얼에 포함될 것이다.

[0605] 참조 요법, 투여량, 및 투여 방식:

- [0606] 동일한 위약 정맥내 주입이 무작위화 스케줄에 따른 정맥내 투여를 위해 제조될 것이다.
- [0607] 무작위화 및 중단 규칙:
- [0608] 대상체는 군 A 또는 B로 무작위화될 것이고 (하기 표 5에 제시된 바와 같음); 대상체 및 시설 직원 및 임상의는 치료 배정에 관하여 맹검 상태일 것이다. 오직 무작위화 스케줄에 따라 주입 백을 제조하는 약사만이 비맹검 상태일 것이다. 주입 속도는 특정한 투여 기간 (0-12시간, 12-24시간 등) 이내에 모든 대상체에서 동일하다.
- [0609] 임의의 대상체가 정상 기상 시간 동안 2회 이상의 연속 평가에서 7의 SSS 점수를 받는다면, 주입 속도는 연구 나머지 기간 동안 다음 최저 주입 용량까지 감소될 것이다 (또는 25 mcg/kg/시간 용량 수준 상에서 일어난다면 중단될 것임).

표 5. 치료군

	제 1 일	제 1 일	제 1 일/제 2 일
	25 mcg/kg/시간	45 mcg/kg/시간	90 mcg/kg/시간
무작위화 군	0-2 시간	2-4 시간	4-48 시간
A	알로프레그나놀론	알로프레그나놀론	알로프레그나놀론
B	위약	위약	위약

- [0611]
- [0612] 평가를 위한 기준:
- [0613] 1차 종점
- [0614] 1차 종점은 우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도-17 (HAM-D-17)일 것이다. HAM-D-17에 의해 규정된 대상체 증상 반응은 맹검 연구 약물의 주입 이전, 그 동안 및 그 이후에 제공될 것이다. 효능 결과는 알로프레그나놀론과 위약 사이의 차이를 평가하기 위해 두 치료군을 비교하여, 치료 기간의 종료 시 (+482시간)에 전체 HAM-D-17 점수의 기준선으로부터의 변화로 평가될 것이다.
- [0615] 2차 종점
- [0616] 주요 2차 종점은 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI-I)일 것이다: CGI-I에 의해 규정된 대상체 치료 반응의 임상 평가는 임상의에 의해 맹검 연구 약물 주입 이전, 그 동안 및 그 이후에 제공될 것이다. CGI-I에서의 변화는 알로프레그나놀론과 위약 사이의 차이를 평가하기 위해 두 치료군을 비교하여 평가될 것이다.
- [0617] 주요 안전성 종점은 스텐포드 졸립 척도를 사용하는 진정의 평가일 것이다. 이는 주기적으로 맹검 연구 약물 주입 이전, 그 동안 및 그 이후에 평가될 것이다. 시간 경과에 따른 점수의 변화는 그래프로 표현될 것이고, 기준선으로부터의 변화가 측정될 것이다.
- [0618] 알로프레그나놀론 주사의 안전성 및 내약성은 빈도, 중증도 및 심각성에 의한 AE 요약; 임상 실험실 척도, 활력 징후, 및 ECG에서의 기준선으로부터의 평균 변화; 및 병용 의약 용법에 의해 평가될 것이다. 자살경향성은 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 모니터링될 것이다.
- [0619] 하기 결과 척도가 수집될 것이고, 연구 동안 분석될 것이다: EPDS, 주산기 기간에 특이적인 대상체-등급화된 우울 증상 중증도 척도; RMD VAS, 재현성 기분 장애에 대해 특이적인 다양한 증상 (즉, 불안, 불면, 기분)을 평가하기 위한 14-항목 대상체-등급화된 척도; GAD-7, 대상체-등급화된 우울 증상 중증도 척도; PHQ-9, 대상체-등급화된 우울 증상 중증도 척도; 우울증, 죄책감, 자살 관념, 불면, 사회적 상호작용, 불안, 신체 증상, 및 병식에 관련된 개별 HAM-D-17 하위카테고리.
- [0620] 알로프레그나놀론, 알로프레그나놀론 대사물, 및 캡티솔의 농도에 대한 검정을 위해 혈장이 수집될 것이다. 하기 PK 파라미터가 (평가 가능한 경우) 혈장 농도로부터 도출될 것이다: 제0 시점에서 48시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC) (AUC_{0-48}), 제0 시점에서 무한대까지의 AUC (AUC_{inf}), 최대 (피크) 혈장 농도 (C_{max}), 최대 (피크) 혈장 농도에서의 시간 (T_{max}), 일정-속도 주입 동안 혈장 중 정상-상태 약물 농도 (C_{ss}), 및 투여 간격 동

안 정상 상태에서 혈장 중 평균 약물 농도 (C_{avg}).

[0621] 모유는 대상체로부터 동의서를 받는다면 임의적 평가로서 수집될 수 있다. 샘플은 알로프레그나놀론 농도에 대해 분석될 것이다.

[0622] 통계적 방법:

[0623] 적용가능한 경우에 모든 안전성, 효능, 및 탐색적 분석의 목적을 위해, 기준선은 맹검 연구 약물 주입의 시작에 가장 근접한 마지막 투여전 측정으로 규정된다.

[0624] 샘플 크기 계산

[0625] 0.1의 알파 수준에서의 양측 시험으로 가정하면, 군당 10명의 평가가능한 환자의 샘플 HAM-D 총 점수의 기준선으로부터의 변화의 1차 결과 변수와 관련하여 알로프레그나놀론 및 위약 군 사이에 1.2의 효과 크기를 검출하는데 80% 능력을 제공한다. 1.2의 효과 크기는 10점의 추정 표준 편차를 갖는, 48시간에서의 HAM-D 총 점수의 기준선으로부터의 변화에서의 12점의 위약 조정된 차이에 해당한다. 두 치료군을 포함하시키고 1:1 무작위화 비를 사용하면, 총 20명의 평가가능한 환자가 요구된다. 10%의 비-평가가능성 비율을 가정하면, 대략 223명의 환자가 무작위화될 것이다.

[0626] 효능 분석

[0627] 효능 집단은 적어도 12시간의 주입을 완료하고 제1일에 12시간 시점을 통해 효능 평가를 받은 모든 대상체를 포함할 것이다. 모든 분석은 군 A 대 군 B로 수행될 것이다. +48시간에서의 전체 HAM-D-17 점수 (범위 0-52)에서의 기준선으로부터의 변화가 효능의 1차 평가일 것이다. HAM-D-17 점수의 추가의 분석은 기준선으로부터의 +12h, +24h, +36h, +60h, +84h, +7d, +30d, 및 +60d까지의 변화를 군 사이에서 비교하여 측수될 것이다.

[0628] CGI-I 점수가 증상 개선의 의사 평가를 결정하기 위해 사용될 것이고, 1차 종점과 동일한 방식으로 2차 종점으로 분석될 것이다.

[0629] 다른 우울증 및 기분 장애 등급화 척도로부터의 점수는 n, 평균, SD, 중앙, 최소 및 최대 값, 기준선으로부터의 변화를 포함한 기술 통계학에 의해 요약될 것이다. 이를 등급화 척도는 하기를 포함한다: EPDS, RMD VAS, GAD-7, PHQ-9, 및 우울증, 죄책감, 자살 관념, 불면, 사회적 상호작용, 불안, 신체 증상, 및 병식에 관련된 개별 HAM-D-17 하위카테고리.

[0630] 안전성 분석

[0631] 안전성 집단 (SAF)은 연구 약물 주입을 시작한 모든 대상체로 규정된다. 안전성은 SSS, 유해 사건, 활력 징후, ECG, 임상 실험실 검사, C-SSRS, 및 병용 의약 데이터를 사용하여 평가될 것이다. 안전성 데이터는 개체별로 열거될 것이고, 치료군별로 요약될 것이다. 또한, SSS 데이터의 분석은 치료군을 비교하여 1차 종점에서와 동일한 방식으로 수행될 것이다.

[0632] 안전성 데이터는 적절한 경우 대상체 특징과 혈장 알로프레그나놀론 농도 사이의 가능한 관계에 대해 조사될 것이다.

[0633]

표 6: 사건 스케줄

방문 일	스크린 D-S-D-1	D1 H0 +2h	D1 H2 +4h	D1 H4 +8h	D1 H8 +12h	D1 H12 +18h	D1 H18 +24h	D1 H24 +30h	D2 H6 +36h	D2 H12 +42h	D2 H18+ +48h	D2 H24 +54h	D3 H6 +60h	D3 H12 +66h (+7d± 1d)	D30 (+30d ±3d)	D60 (+30d ±3d)
사전 동의	X															
포함/배제	X															
인구통계	X															
의학/가족 병력	X															
신체 검사	X												X			
체중/신장	X															
CBC/혈청 화학*	X													X		
요분석	X													X		
약물 및 알лер그린 ^b	X															
혈청 임신 검사	X															
간염 & HIV 스크린	X															
유전자 샘플 ^c	X															
활력 징후 ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-유도 ECG ^e	X											X		X	X	
C-SSRS ^f	X						X					X		X	X	
시설로의 출입 제한	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
HAM-D-17 ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CGI-I ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
SSS ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
EPDS ^j	X										X			X	X	
RMD VAS ^k	X										X			X	X	
GAD-7 ^l	X										X			X	X	
PHQ-9 ^m	X										X			X	X	
혈장 PK 샘플 ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
유해 사건	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
병용 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
연구 약물 주입		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
PK를 위한 보유 ^o		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
연구 완료																

[0634]

[0635]

BMI = 체질량 지수; CGI-I = 임상 전반적 인상 개선; C-SSRS = 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도; ECG = 심전도; EPDS = 에든버러 출산후 우울증 척도; GAD-7 = 범불안 장애 7-항목 척도; HAM-D-17 = 우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도 (17-항목); PHQ-9 = 대상체 건강 설문지; PK = 약동학; RMD-VAS = 재현성 기분 장애 시작 상사 척도; PPIU = 주산기 정신의학 입원대상체 시설; SSS = 스탠포드 졸림 척도.

[0636]

^a 안전성 실험실 검사는 전혈구 수, 신장 기능 검사, 간 기능 검사, 및 갑상선-자극 호르몬을 포함할 것이다. 수집된 다른 실험실 데이터는 프로게스테론, 에스트로겐, 및 옥시토신을 포함할 것이다. 소변 검사는 요분석일 것이다. 모든 임상 실험실 평가 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다.

[0637]

^b 선택된 오용 약물에 대한 소변 평가 및 혈청 알콜 스크린은 스크리닝시에 평가될 것이다.

[0638]

^c 협부 스왑/혈액 샘플은 유전자 분석을 위해 채취될 것이다.

[0639]

^d 활력 징후는 구강 온도 (°C), 호흡률, 심박수 및 혈압 (양화 및 기립)을 포함한다. 활력 징후의 전체 세트는 대상체가 매일 23.00h 내지 06.00h 시간에 잠들지 않는 한 모든 지정된 시점 (±30분)에서 수득될 것이다.

[0640]

^e 12-유도 ECG는 지정된 시간 (제4일에서의 예정된 시점의 ± 30분 이내) 및 기록된 표준 간격에, 뿐만 아니라 임의의 다른 시간에서 수행될 것이다.

[0641]

^f "기준선" C-SSRS 작성은 투여 전 제1일 오전에 완료될 것이다. "마지막 방문 이후" C-SSRS 작성은 모든 후속 예정된 시점에 완료될 것이다.

[0642]

^g HAM-D-17은 사건 스케줄에서의 시점에 따라 제공될 것이다. HAM-D 17 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내이지만 D1 H0에서의 투여 시작 전에 완료되어야 한다.

[0643]

^h CGI-I는 사건 스케줄에서의 시점에 따라 제공될 것이다. CGI-I 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되

어야 한다.

[0644] ⁱ SSS는 대상체가 매일 23.00h와 06.00h 사이의 시간에 잠들지 않는 한 D1H0에서 D3H12까지 2시간마다 제공될 것이다. 모든 이들 SSS 평가는 예정된 시점의 ± 15분 이내에 완료되어야 한다.

[0645] ^j 설문지 (EPDS, RMD VAS, GAD-7, PHQ-9)는 사건 스케줄에서의 시점에 따라 제공될 것이다. 모든 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다.

[0646] ^k PK 분석을 위한 혈액 샘플이 주입전에; 및 주입 시작 후 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 및 60시간에 수집될 것이다. 주입 시작 후 PK 혈액 채취를 위한 예정된 시점은 처음 6 시간 (D1H6까지) 동안 수집된 샘플의 경우 ± 2분의 윈도우를 가질 것이고, 그 후에 수집된 샘플의 경우 ± 10분의 윈도우를 가질 것이다. 샘플은 PK 매뉴얼에 따라 처리될 것이고, 알로프레그나놀론, 알로프레그나놀론의 대사물, 및 캡티솔의 농도에 대해 분석될 것이다.

[0647] ^l 대상체 동의에 따른 임의적 평가로서, 모유가 주입전에 수집되고, 하기 관심 기간에 걸쳐 수집 및 풀링될 것이다: 주입 시작 후 0-12, 12-24, 24-36, 36-48, 및 48-60시간. 각 수집 기간의 처음 및 마지막 유축 시간이 기록될 것이다. 모유는 각 수집 기간 내에서 풀링될 것이고, 총 부피가 측정될 것이다. 0.5 mL의 2개의 분취액을 각 풀링된 수집물로부터 채취하고, PK에 대해 분석한다. 모유 PK 샘플링, 처리 및 운송에 대한 전체 상세한 지침은 연구 PK 매뉴얼에 제공될 것이다.

[0648] 결과

[0649] 모든 포함 및 배제 기준을 만족시키는 2명의 대상체가 등록하고, 연구 참여에 동의하였다. 등록은 젖분비 배제, 동반이환율, 다른 향정신제의 사용에 의해 제약을 받는다.

[0650] 치료 반응을 두 대상체에서 관찰하였다. 변화는 HAM-D, EPDS, CGI (상기 규정됨) 상에서 관찰하였다. 도 5는 2명의 대상체, 환자 01-001 및 환자 01-002에 대한 HAM-D-17을 보여준다. 도 6은 환자 01-001 및 환자 01-002에 대한 EPDS를 보여준다. 도 7은 환자 01-001 및 환자 01-002에 대한 CGI-I를 보여준다.

[0651] 제1 대상체는 점감 단계 동안 증상의 악화를 보고하지 않았다. 제2 대상체는 점감 단계 (최종일에 종료됨) 동안 경도 불안으로 돌아가는 주관적 느낌을 보고하였다.

[0652] 결과

[0653] 정맥내 알로프레그나놀론의 투여 24시간 이내에 중증 산후 우울증 (PPD)을 가진 4명의 여성 중 4명에서 우울증이 개선되었다. 알로프레그나놀론 치료 기간 동안, 모든 4명의 환자는 우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-D)에 의해 측정된 바와 같이 완화를 빠르게 달성하였다. 환자는 기준선에서 26.5의 평균 HAM-D 점수를 가졌고, 치료 기간 종료시까지 1.8의 평균 HAM-D 점수로 개선되었다. 24.0 초과의 HAM-D 등급은 중증으로 간주되고, 7.0 미만의 점수는 무증상으로 간주된다. 모든 4명의 환자가 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 척도에 의해 측정된 바와 같이 일관된 개선을 입증하였다. 알로프레그나놀론은 요법 중에 또는 30-일 추적 기간 동안 치료된 모든 환자에서 내약성이 우수하였다.

[0654] 놀랍게도, 수주 (예를 들어, 항우울제 의약 제공후 적어도 1 내지 3주, 및 우울증 증상의 개선을 발생시키기 위해 많게는 6 내지 8주) 동안 전형적으로 효과적이지 않은 우울증을 위한 특정 치료, 예를 들어 항우울제 의약, 예컨대 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)와 달리, 알로프레그나놀론은 치료의 1일 이내에 (예를 들어, 치료 후 24시간 이내에, 치료 후 12시간 이내에, 치료 후 약 12시간) 4명의 환자의 증상을 개선시켰다.

[0655] 또한, 반응 (예를 들어, 증상의 완화)은 알로프레그나놀론을 사용한 치료 후에 지속되었다.

[0656] 등록된 모든 환자는 기준선에서 HAM-D 상에서 측정시에 중증 우울증을 가졌으며, 입원환자로서 치료되었다. 모든 4명의 환자는 선행 항우울제 요법에 대해 부적합한 반응을 가졌다.

[0657] 실시예 4. 본태성 진전을 갖는 대상체의 치료에서 알로프레그나놀론 주사의 안전성, 내약성, 약동학, 및 효능을 평가하는 이중-맹검, 위약-대조, 2-주기 교차, 개념-증명 연구

[0658] 1차 목적:

[0659] · 본태성 진전을 갖는 대상체에게 투여된 경우에 알로프레그나놀론 주사의 안전성 및 내약성의 평가

[0660] 2차 목적:

[0661] · 가속도계 (진전 진폭의 트랜스듀서 측정)에 의해 측정된 바와 같은 대상체 반응에 대한 알로프레그나놀론 주사의 효과의 평가

[0662] · 임상의에 의해 평가되는 본태성 진전 등급화 척도 (TETRAS)에 의해 및 보다 빈번하게는 수행 하위척도 (항목 4, 6, 7 및 8)에 의해 전세계적으로 측정되는 바와 같은 대상체 반응에 대한 알로프레그나놀론 주사의 효과의 평가

[0663] · 스텐포드 졸립 척도 (SSS)에 의해 측정된 바와 같은 졸립에 대한 알로프레그나놀론 주사의 효과의 평가

[0664] · 알로프레그나놀론 주사를 제공받고 있는 대상체에서의 알로프레그나놀론의 약동학 (PK) 프로파일의 평가

[0665] 연구 설계의 개관

[0666] 이 시험의 단계 1은 상지에 본태성 진전을 갖는 남성 또는 여성 대상체에서 알로프레그나놀론 주사의 안전성, 내약성, PK, 및 효능을 평가하기 위해 설계된 이중-맹검, 위약-대조, 개념-증명 연구이다. 각 대상체의 참여는 최대 72일로, 최대 28-일 스크리닝 기간 (스크리닝 방문은 이 28-일 원도우 중 하루임), 12-시간 추적을 수반한 12-시간 치료 기간 1, 7-일 (+ 3일) 휴약 기간, 12-시간 추적을 수반한 12-시간 치료 기간 2, 및 7-일 추적/연구 종료 방문 (제18일, ± 1일)을 포함한다.

[0667] 스크리닝 기간: 스크리닝 기간은 제-28일에서 제-1일까지의 스크리닝 기간 원도우 동안 어느 한 역일에 시작하고, 스크리닝 방문시에 ICF에 서명하면서 시작된다. 대상체는 상지 진전의 중증도 확립을 위한 TETRAS 수행 하위척도의 완료를 포함하여 적격성 결정을 위한 예비 스크리닝 절차를 스크리닝 방문시에 거칠 것이다. 대상체는 수행 하위척도의 상지 진전 평가 (전방 수평 뻗기 자세, 측방 "날개 펴덕이기" 자세, 또는 손가락-코-손가락 시험)에서 적어도 하나의 조작에 대해 점수 ≥ 2 이어야 한다.

[0668] 스크리닝 기간의 종료는 입원대상체 시설에서 치료 기간 1의 시작과 일치한다.

[0669] 12-시간 추적을 수반한 치료 기간 1: 치료 기간 1은 제1일에 시작하여 제2일에 종료된다. 대상체는 제1일 전날 오후/저녁 (수속/제-1일 방문) 또는 제1일 오전에 (모든 투여전 연구 절차를 완료하기 위해 투여 개시 전에 충분한 시간을 두고) 입원대상체 시설에 입원할 수 있다. 오전에 투여를 시작하면서 (제1일), 대상체는 알로프레그나놀론의 12-시간 IV 주입 (용량은 3가지 용량 수준으로 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 까지 증점됨 (예를 들어, 4시간마다 용량 증점: 0-4시간 29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$; 5-8시간 58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$; 9-12시간 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)) 또는 위약의 12-시간 IV 주입을 받도록 무작위화될 것이다. 대상체는 수속/제-1일 또는 제1일부터 제2일의 12-시간 추적 기간의 종료까지 입원대상체 시설에 입원하여 출입제한될 것이다

[0670] 24-시간 기간 동안, 안전성 평가, 설문지 및 실험실 평가가 수행될 것이고, PK 및 혈액 샘플이 수집될 것이고, 결과 척도가 사전-지정된 시간에 수득될 것이다 (표 1).

[0671] 휴약 기간: 대상체는 7일의 전체 역일 (+3일; 제2일에서 제9일까지 [+3일]) 동안 귀가하여 휴약 기간을 완료한 후에 수속/제9일 방문 또는 제10일 방문을 위해 클리닉으로 복귀할 것이다.

[0672] 12-시간 추적을 수반한 치료 기간 2: 치료 기간 2는 제10일에 시작하여 제11일에 종료된다. 대상체는 투여 전날 오후/저녁 (수속/제9일 방문) 또는 제10일 오전에 (모든 투여전 연구 절차를 완료하기 위해 투여 개시 전에 충분한 시간을 두고) 입원대상체 시설에 입원할 수 있다. 오전에 투여를 시작하면서 (제10일), 대상체는 알로프레그나놀론의 12-시간 IV 주입 (용량은 3가지 용량 수준으로 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 까지 증점됨 (예를 들어, 4시간마다 용량 증점: 0-4시간 29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$; 5-8시간 58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$; 9-12시간 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)) 또는 위약의 12-시간 IV 주입을 받을 것이다. 대상체는 어느 것이든 치료 기간 1에 제공받지 않았던 연구 약물 (알로프레그나놀론 또는 위약)을 제공받을 것이다. 대상체는 수속부터 제11일의 12-시간 추적 기간의 종료까지 입원대상체 시설에 입원하여 출입제한될 것이다.

[0673] 24-시간 기간 동안, 안전성 평가, 설문지 및 실험실 평가가 수행될 것이고, PK 및 혈액 샘플이 수집될 것이고, 결과 척도가 사전-지정된 시간에 수득될 것이다 (표 7).

[0674] 7-일 추적/단계 1 연구 종료 방문: 치료 기간 2의 완료 7일 (± 1일) 후 (제18일 ± 1일)에, 또는 대상체가 연구에서 조기 탈락한 사건에서, 대상체는 최종 안전성 평가를 위한 7-일 추적 방문을 위해 클리닉으로 복귀할 것이다 (표 6).

- [0675] 단계 2: 이는 상지에 본태성 진전을 갖는 남성 및 여성 대상체에서 단계 1에서의 것보다 높은 용량의 알로프레 그나놀론 주사의 안전성, 내약성, PK, 및 유효성을 평가하기 위해 설계된 개방-표지 연구이다. 단계 1에서 동원된 대상체는 단계 2에의 참여를 요청받을 것이다. 단계 2에서 각 대상체의 참여는 대략 9일일 것이다.
- [0676] 단계 2 치료 기간: 대상체는 단계 2에서의 스크리닝 과정 동안 확인된 적격성을 가질 것이다. 이들은 알로프레 그나놀론의 10-시간 정맥내 (IV) 주입 개시를 시작하기 전에 [용량은 1 (90 mcg/kg/시간) 및 2 (120 mcg/kg/시간) 시간 후에 150 mcg/kg/시간의 유지 주입 속도에 도달하도록 중점됨] (모든 연구 절차를 완료하기 위해 투여 개시 전에 충분한 시간을 두고) 제1일 전날 저녁 또는 제1일 오전에 시설에 입소할 것이다. 대상체는 제1일의 수속으로부터 24-시간 평가 완료까지 입원하여 입원대상체 시설에 입원하여 출입제한될 것이다.
- [0677] 24-시간 치료 기간 동안, 안전성 및 활성 평가가 수행될 것이고, 알로프레그나놀론, 캡티솔®, 및 알로프레그나놀론의 대사물의 분석을 위한 혈액 및 소변 샘플이 수집될 것이다.
- [0678] 제7일 추적/단계 2 연구 종료 방문: 단계 2 치료 기간 완료 후 6일 (제7일 ± 1일), 또는 대상체가 연구에서 조기 탈락한 사건에서, 대상체는 안전성 평가 및 결과 척도를 위한 추적 방문을 위해 클리닉으로 복귀할 것이다 (평가 스케줄 참조).
- [0679] 대상체
- [0680] 단계 1에서 적어도 16명의 평가가능한 대상체를 달성하기 위해 두 연구 센터에서 24명의 환자가 등록될 것이다. 안전성에 대해 평가가능한 대상체는 치료 기간 1 동안 IV 주입을 개시한 대상체로 규정된다. 효능에 대해 평가 가능한 대상체는 치료 기간 1 동안 IV 주입을 완료한 대상체로 규정된다. 단계 1을 완료한 대상체는 대상체의 최소 또는 최대 수가 사전-지정되지 않은 채로 단계 2로 돌아가도록 요청될 것이다.
- [0681] 포함 기준
- [0682] 적어도 하나의 상지에 명백하게 존재하는 증상을 가지며 본태성 진전으로 진단받고, ICF에 서명하였으며 하기 주요 포함 기준을 만족시키는, 스크리닝 방문시 35 내지 75세 연령의 성인 남성 또는 여성인 영어-말하기가 가능한 대상체가 등록에 적격하다: '상지 진전' 시험 (항목 4)에서 적어도 하나의 조작 (전방 수평 뻗기 자세, 측방 "날개 펴덕이기" 자세, 또는 손가락-코-손가락 시험)에 대한 ≥ 2 의 TETRAS 수행 하위척도 점수; 스크리닝 방문 전 적어도 2년 동안 존재한 진전; 스크리닝 방문 전 적어도 28일 동안 의약을 제공받지 않거나 또는 그의 진전을 위한 안정한 용량의 의약을 제공받음 (프로토콜에 따라 금지된 의약 제외); 각각 12시간의 두 기간 동안 IV 위약 및 알로프레그나놀론 둘 다에 동의할 의향이 있음, 및 7-일 추적 방문 완료 후까지 금지된 의약 및 임의의 새로운 약물요법 처방의 휴약 또는 시작 지연에 응할 의향이 있음.
- [0683] 단계 2를 위해 돌아갈 의향이 있는 대상체는 투여 28일 전에 금지된 의약을 중단하고, 투여 전 적어도 28일 동안 그의 진전을 위해 안정한 용량의 허가된 의약을 제공받도록 요청될 것이다. 이들은 최종 연구 방문 후까지 임의의 금지된 의약의 시작을 지연시키고 진전을 위한 그의 약물요법 처방을 변화시키지 않는데 동의해야 한다. 특히, 대상체는 임의의 연구-특이적 절차를 수행하기 전에 ICF에 서명하였다. 대상체는 단계 2에서 알로프레그나놀론 주입의 시작 전 적어도 28일 동안 휴약 상태이거나 그의 진전을 위한 안정한 용량의 의약을 제공받는 상태이거나, 또는 알로프레그나놀론 주입의 시작 전에 적어도 28일 동안 금지된 의약을 제공받지 않아야 한다. 대상체는 입원대상체 시설에의 수속 전 적어도 48시간 동안 및 체류 전반 동안 알콜 및 카페인을 삼가할 의향이 있다. 대상체는 양호한 건강을 갖고, ICF에 서명한 후이나 단계 2에서 IV 주입을 제공받기 전에 신체 검사, 12-유도 ECG, 및 임상 실험실 검사 (임상 화학, 간 기능 검사 [LFT], 혈액학, 소변 약물 스크린, 및 요분석)에서 임상적으로 유의한 발견을 갖지 않는다. 대상체는 연구 요건을 지키는데 동의한다. 모든 비-폐경 여성 대상체는 단계 2에서 알로프레그나놀론을 제공받기 전에 혈청 임신 검사에서 음성 판정을 받고, 연구 동안 및 마지막 주입 후 30-일 동안 효과적인 형태의 피임을 사용하는데 동의해야 한다. 대상체는 단계 2 연구-종료 방문 완료 후까지 금지된 의약 및 임의의 새로운 약물요법 처방의 휴약 또는 시작 지연에 응할 의향이 있다. 대상체는 단계 1 완료 이후에 대사; 간; 신장; 혈액; 폐; 심혈관; 위장; 근골격; 피부; 비뇨생식; 눈, 귀, 코, 또는 인후; 정신; 또는 신경계 (발작을 포함하나 본태성 진전은 제외) 장애의 활성 임상적으로 유의한 (조사자의 견해에서) 징후가 발생한 적이 없을 수 있다. 대상체는 단계 1 완료 이후에 활성 알콜중독 또는 약물 중독 (벤조디아제핀 포함)의 현재 병력을 갖는다. 대상체는 30일 이내에 또 다른 임상시험용 의약 또는 장치에 노출된 적이 있다.
- [0684] 배제 기준

[0685]

대상체는 등록 전에 임의의 하기 배제 기준을 만족시킨다면 배제될 것이다: 대상체는 대사; 간; 신장; 혈액; 폐; 심혈관; 위장; 근골격; 피부; 비뇨생식; 눈, 귀, 코, 또는 인후; 정신; 또는 신경계 (본태성 진전은 아님) 장애의 임상적으로 유의한 (조사자의 견해에서) 정후의 최근 병력을 갖거나 또는 이러한 정후가 활성 상태이다. 대상체는, 조사자의 견해에서, 이 임상 연구를 완료하거나 이에 참여하는 대상체의 능력을 제한하게 될 급성 또는 만성 상태를 갖는다. 대상체는 프로게스테론, 알로프레그나놀론, 또는 캄티솔®에 대한 공지된 알레르기를 갖는다. 대상체는 발작의 병력을 갖는다. 대상체는 스크리닝 방문 시점에 또는 스크리닝 방문 이전 해 동안 활성 알콜중독 또는 약물 중독 (벤조디아제핀 포함)의 현재 병력을 갖는다. 대상체는 30일 이내에 또 다른 임상시험용 의약 또는 장치에 노출된 적이 있다.

[0686]

표 7.

알로프레그나놀론 주사, IV: 단계 1

연구 일	주입의 지속시간	설명
제 1 일 또는 제 10 일	12-시간 총 주입 4 시간 4 시간 4 시간	29 µg/kg/hr (약 30 µg/kg/hr) 58 µg/kg/ hr (약 60 µg/kg/hr) 86 µg/kg/ hr (약 90 µg/kg/hr)

알로프레그나놀론 주사, IV: 단계 2

연구 일	주입의 지속시간	설명
제 1 일	10-시간 총 주입 1 시간 1 시간 8 시간	90 µg/kg/hr 120 µg/kg/hr 150 µg/kg/hr

참조 요법, 투여량, 및 투여 방식 (단계 1):

매칭 위약이 조사자도 대상체도 어느 치료가 투여되고 있는지 알지 못하도록 제공될 것이다.

위약 주사, IV: 단계 1

연구 일	주입의 지속시간	설명
제 1 일 또는 제 10 일	12 시간	맹검을 유지하기 위해 활성제와 동일한 속도로 주입

[0687]

치료 지속기간:

단계 1: 대상체는 입원대상체시설에 투여 전날 오후/저녁에 입원할 수 있고, 두 24-시간 치료 및 추적 기간 1 및 2 동안 출입제한된다.

알로프레그나놀론 또는 위약 투여는 제 1 일 및 제 10 일에 8 AM (\pm 2 시간)에서 시작하여 일어날 것이다. 각각의 주입의 지속시간은 12 시간일 것이다.

각 대상체의 참여는 최대 72 일로, 최대 28-일 스크리닝 기간 (스크리닝 방문은 이 28-일 원도우의 1 일임), 12-시간 추적을 수반한 12-시간 치료 기간 1, 7-일 (+ 3 일) 휴약 기간, 12-시간 추적을 수반한 12-시간 치료 기간 2, 및 7-일 추적/연구 종료 방문 (제 18 일, \pm 1 일)을 포함한다. 대상체는 치료 기간 1에서 알로프레그나놀론 또는 위약을 제공받도록 무작위화될 것이다. 치료 기간 1에서 알로프레그나놀론을 제공받은 대상체는 치료 기간 2에서 위약을 제공받도록 교차될 것이다. 치료 기간 1에서 위약을 제공받은 대상체는 치료 기간 2에서 알로프레그나놀론을 제공받도록 교차될 것이다.

단계 2: 대상체는 제 1 일 전에 스크리닝 일 동안 확인된 적격성을 가질 것이다. 이들은 제 1 일 전날 저녁 또는 제 1 일 오전에 시설에 입소하여 알로프레그나놀론의 개방-표지 10-시간 주입을 제공받을 것이다. 대상체는 시설에 밤새 머무를 것이고, 24-시간 평가가 완료되면 귀가할 수 있을 것이다. 최종 연구 방문은 제 7 일 (\pm 1)에 있다.

[0688]

- [0689] 물질 및 방법
- [0690] 알로프레그나놀론 주사
- [0691] 조제실에서 대상체 투여를 위한 알로프레그나놀론 주사가 제조될 것이다. 알로프레그나놀론 주사는 희석되지 않고 대상체에게 투여되도록 의도되지 않는다. 각각의 단일 사용 바이알의 알로프레그나놀론 주사는 고장성이어서, 이를 등장성이 되도록 하기 위해 적절한 부피의 주사용 멸균수로의 희석이 요구될 것이다. 제조된 혼합물은 대상체 구역에 전달되고, 실온에서 투여될 것이다. 제조된 혼합물은 배합 시점으로부터 24시간의 실온(20 내지 25°C) 저장 보관 수명을 할당받을 것이다.
- [0692] 위약
- [0693] 조제실에서 대상체 투여를 위한 위약이 제조될 것이다. 상업적으로 입수 가능한 멸균 생리 염수 (0.9% NaCl 용액)가 이 연구에서 참조 제품으로 사용될 것이다.
- [0694] 투여 경로, 투여량, 투여 요법 및 치료 기간
- [0695] 단계 1에서, 알로프레그나놀론 주사 또는 매칭 위약은 표 7에 제시된 용량 요법에 따라 IV 주입에 의해 투여될 것이다. 알로프레그나놀론을 사용한 총 투여는 1 치료 기간에서 12시간 동안 일어날 것이다. 위약을 사용한 총 투여는 1 치료 기간에서 12시간 동안 일어날 것이다.
- [0696] 단계 2에서, 알로프레그나놀론의 10-시간 주입 (1시간 동안 90 mcg/kg/시간, 1시간 동안 120 mcg/kg/시간, 및 8 시간 동안 150 mcg/kg/시간)을 포함하는 한 치료 기간이 존재할 것이다.
- [0697] 용량 근거
- [0698] 이 시험의 단계 1에서 연구된 알로프레그나놀론의 주입 속도는 150 nM의 최대 평균 노출을 달성하도록 선택되었다. 임신 여성은 명백한 AE 없이 이 수준을 견디기 때문에 (Luisi 2000), 150 nM이 이 연구에서의 목표 노출로 선택되었고, 50nM이 출발 용량으로 선택되었다. 이 수준의 노출은 클리닉에서 보고된 약물-관련 SAE 없이, SRSE를 위한 응급-사용 IND 하에 연속 주입 알로프레그나놀론으로 치료받은 6명의 대상체에서 이미 달성되었다. 유사한 C_{max} 가 또한 우수한 내약성으로, 정맥내 알로프레그나놀론을 사용하여 수행된 여러 다른 연구에서 달성되었다 (Timby 2011b).
- [0699] 대상체내 용량 상승 설계는 치료 효과 대 유해 사건, 특히 진정의 적정을 허용하도록 선택되었는데, 이것이 발전이 진행됨에 따라 중요할 것이기 때문이다. 현행 시험에서 노출의 선택은 ET 대상체 집단에서 예상 이익-위험에 적합한 신중한 접근에 기초한다. 이 시험에서 출발 용량 (29 μ g/kg/hr)은 인간 연구에서는 첫번째가 아닐지라도, 래트 및 개에서 관찰된 NOAEL보다 대략 7 내지 16배 더 낮다. 3가지 용량 수준 (4시간마다 증가됨)이 이 시험에 사용되어 (29 μ g/kg/hr, 58 μ g/kg/hr 및 86 μ g/kg/hr) 150 nM 목표 혈장 수준을 달성할 것이다. 전체적으로 이 시험에서 알로프레그나놀론에 대한 노출은 응급-사용 IND 하에 치료되고 SRSE 시험에 포함된 대상체에서보다 실질적으로 적을 것이다.
- [0700] 대상체는 입원하여 안전성에 대해 계속적으로 모니터링될 것이며; 임의의 중증 내약성 문제가 발생한다면, 주입이 종결될 것이다. 스탠포드 콜럼 척도가 규칙적으로 제공되어, 진정을 모니터링하고, 이 사건 및 다른 유해 사건에 대해 구현된 정규 용량 중단 및 감소 계획과 함께 내약성에 기초한 용량 조정을 허용할 것이다.
- [0701] 이 연구에서 출발 용량은 보고된 SAE 없이 TBI를 갖는 11명의 대상체를 치료하는데 이미 사용되었다. 노출의 최대 수준은 클리닉에서 보고된 약물-관련 SAE 없이 SRSE를 위한 응급-사용 IND 하에 연속 주입 알로프레그나놀론으로 치료받은 대상체에서 이미 달성되었다. 유사한 C_{max} 는 또한 우수한 내약성으로, 정맥내 알로프레그나놀론을 사용하여 수행된 여러 다른 연구에서 달성되었다 (Timby 2011b).
- [0702] 시험의 단계 1의 결론에서, 본태성 진전에서의 활성 척도 (가속도계 및 TETRAS 점수) 및 진정 점수에 대하여 알로프레그나놀론과 위약 군 사이에 명백한 차이는 없었다. 하기와 같은 10가지 유해 사건이 보고되었다: 정맥염, 콜럼, 비정상적 꿈, 요통, 비강 울혈, 두통, 피로 및 오심 각각의 하나의 사건, 및 어지럼증의 2가지 사건. 150 mcg/kg/시간의 유지 용량이 임의의 약물-관련 심각한 유해 사건 없이 SRSE를 갖는 6명의 대상체에게 투여되었다. 이 연구의 단계 1에서 86 mcg/kg/시간의 유지 용량의 우수한 내약성을 고려하여, 보다 높은 허용 용량을 찾고 본태성 진전에서 활성의 측정에 대한 효과가 존재하는지 결정하기 위해 단계 2에서 유지 용량을 150 mcg/kg/시간으로 증가시킬 계획을 세운다. 이러한 보다 높은 유지 용량의 투여를 위험하지 않도록 하기 위해, 90 mcg/kg/시간에서 120 mcg/kg/시간으로의 짧은 단계적 증량이 수행될 것이고, 단계 1에 참여한 동일한 대

상체는 이들이 모두 단계 1에서 86 mcg/kg/시간 용량에서 내약성이 우수하였기 때문에 단계 2에 참여할 것을 요청받을 것이다.

[0703] 용량은 86 mcg/kg/시간이 90 mcg/kg/시간이 되도록 알로프레그나놀론을 사용한 다른 연구에서 최신 투여 요법에 따르기 위해 조정된다. 조정의 목적은 체중에 의한 용량 계산을 보다 용이하게 하기 위한 것이다. 약동학 모델링은 이것이 알로프레그나놀론의 평균 혈장 농도를 5% 미만으로 증가시킬 것임을 예측한다.

[0704] 알로프레그나놀론 주사 임상적 공급은 부위에 2가지 유형의 키트: 알로프레그나놀론 주사의 다중 바이알을 함유하는 저장 팩 및 IV 투여 백, 용액 세트, 및 IV 백 라벨을 함유하는 보조 공급 키트로서 제공될 것이다.

[0705] 알로프레그나놀론 주사는 IV 주사를 위해 의도된 보존제-무함유, 멸균, 투명, 무색의 5 mg/mL 용액의 알로프레그나놀론 (알로프레그나놀론) 및 250 mg/mL 베타덱스 술포부틸-에테르 소듐, NF (캡티솔®)이다. 제제에 사용된 모든 불활성 부형제는 공정서 등급이고, 현행 USP 표준에 따른다. 생성물은 무균 처리되고, 멸균 여과되고, 현행 우수 제조 관리기준 하에 웨스트 플루로텍(West FluroTec)® 코팅된 마개 용기 밀폐 시스템을 갖춘 20 mL 유형 1 비경구 유리 바이알에 채운다. 알로프레그나놀론 주사는 단일 사용 바이알로서 사용되도록 의도된다. 연구의 투여 지속시간을 뒷받침하는데 적절한 개수의 단일 사용 바이알이 바이알 키트로 포장되고, 부위로 전달된다. 알로프레그나놀론 주사 바이알 키트는 냉장 조건 (2 내지 8°C) 하에 저장되어야 한다.

[0706] 위약 대조, 멸균 생리 염수 (0.9% NaCl 용액)는 제조업체의 본래 150 mL 사전-충전된 백에 공급될 것이다.

[0707] 정맥내 투여 백 (150 mL 부피), 용액 세트, 및 IV 백 라벨은 포장되어 보조 공급 키트로서 부위에 제공된다. 보조 공급 키트는 제어된 실온 (20 내지 25°C)에서 저장되어야 한다.

[0708] 모든 연구 약물 라벨은 적용가능한 규제 요건을 만족시키고, 대상체 및 연구 직원 (비맹검 약사 제외)이 단계 1 동안 치료에 대해 맹검 상태로 남아있도록 하기 위한 정보를 함유할 것이다.

[0709] 평가를 위한 기준

[0710] 안전성 평가 (단계 1 및 2)

[0711] · 유해 사건 (AE), 활력 징후, 임상 실험실 척도, 신체 검사, 심전도 (ECG), 및 병용 의약의 사용

[0712] · 콜럼비아 자살경향성 증증도 등급화 척도 (C-SSRS)

[0713] · 스텐포드 졸림 척도 (SSS)

[0714] 효능 평가 (단계 1 및 2)

[0715] · 가속도계를 사용한 진전 진폭의 트랜스듀서 측정

[0716] · TETRAS 수행 하위척도

[0717] 탐색적 평가 (단계 2)

[0718] · EEG

[0719] 약동학적 (PK) 평가

[0720] 단계 1에서 치료 기간 1 및 치료 기간 2 둘 다 동안 알로프레그나놀론 수준에 대한 검정을 위해 각각 용량 수준 동안 하기 시점에 혈장이 수집될 것이다: 제1 용량 수준에서 주입전 (주입 시작 전 2시간 이내의 임의의 시간); 주입 시작 후 30 및 45분 (\pm 2분), 및 1, 1.5, 2, 4 (\pm 10분; 주입 속도 변화 직전), 6 (용량 수준 2로 2h), 8 (주입 속도 변화 직전), 10 (용량 수준 3으로 2h), 12 (주입 종료), 12.5 (주입 종료 후 30분), 12.75 (주입 종료 후 45분), 13 (주입 종료 후 1h), 13.5 (주입 종료 후 90분), 14 (주입 종료 후 2h), 16 (주입 종료 후 4h) 시간 및 24시간 (12hr 추적 종료). 또한, 샘플은 알로프레그나놀론 대사물 및 캡티솔® 농도에 대해 분석될 수 있다.

[0721] 단계 2에서, 알로프레그나놀론 수준에 대한 검정을 위한 혈장이 하기 시점에 수집될 것이다: 주입전 (주입 시작 전 2시간 이내의 임의의 시간); 주입 시작 후 30, 60 (주입 속도 변화 직전), 90 및 120 (주입 속도 변화 직전) 분 (\pm 2분), 및 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 (주입 중지 직전) 및 10.5 (주입 종료 후 30분), 10.75 (주입 종료 후 45분), 11 (주입 종료 후 60분), 11.5 (주입 종료 후 90분), 12 (주입 종료 후 120분), 14 (주입 종료 후 4시간), 16 (주입 종료 후 6시간) 시간 및 24시간 (주입 종료 후 22시간). 또한, 샘플은 알로프레그나놀론 대사물 및 캡티솔® 농도에 대해 분석될 수 있다.

- [0722] 단계 2에서, 하기 기간 동안 비워진 모든 소변이 수집되고, 수집 기간에 걸쳐 풀링되고, 부피 측정되며, 소변을 폐기하기 전에 20 ml 샘플이 채취될 것이다. 모든 대상체는 주입 시작 30분 이내에 방광을 비워야 하고; 이 소변은 폐기될 수 있다. 수집 기간은 다음과 같다: 0-2시간; 2-6시간; 6-10시간; 10-24시간.
- [0723] 1차 종점
- [0724] 안전성
- [0725] 알로프레그나놀론의 안전성 및 내약성은 AE의 요약, 활력 징후, 임상 실험실 척도, 신체 검사, ECG, 및 병용 의약 용법에 의해 평가될 것이다. 안전성은 또한 C-SSRS (자살 관념 및/또는 자살 행동의 치료 발현성)에 의해 평가될 것이다.
- [0726] 안전성 분석
- [0727] 안전성 집단 (SAF)은 모든 적격성 기준을 만족하고, 사전 동의서에 서명하고, 치료 기간 1에서 알로프레그나놀론 또는 위약을 사용한 주입을 시작한 단계 1에서 입원환자 시설에 입원한 모든 대상체로 규정된다. 유해 사건은 유형, 발생률, 중증도, 및 인과율에 의해 분류될 것이다. AE의 전체 발생률은 조절 활성에 대한 의학 사전 (MedDRA) 코딩 시스템을 사용하여 요약되고, 전신 기관 부류 (SOC), 및 선호 용어에 의해 분류될 것이다. 활력 징후, 임상 실험실 측정결과, ECG, 신체 검사, 간단한 신경학적 검사, 및 병용 의약 용법에 대한 데이터가 또한 요약될 것이다.
- [0728] 기준선에서 및 적극 치료 기간 동안 방문시마다 C-SSRS로부터 수집된 자살경향성 데이터는 모든 대상체에 대해 열거될 것이다. C-SSRS 목록은 C-SSRS의 자살 관념 및 자살 행동에 대한 행동 유형 및/또는 카테고리를 포함할 것이다.
- [0729] 안전성 데이터는 적절한 경우에 대상체 특징과 혈장 알로프레그나놀론 농도 사이의 가능한 관계에 대해 요약 및 조사될 것이다.
- [0730] 2차 종점
- [0731] 안전성
- [0732] 스텐포드 졸립 척도는 진정을 평가하기 위해 사용될 것이다. 본드-라더 기분 등급화 척도 및 약물 효과 설문지는 기분 및 약물 효과 지각을 평가하기 위해 사용될 것이다.
- [0733] 안전성 분석
- [0734] 스텐포드 졸립 척도 (SSS): SSS로부터의 점수 (실제 값 및 기준선으로부터의 변화)는 기술 통계학에 의해 요약될 것이고, 2차 효능 평가를 통해 문서화된 치료 효과에 대해 정량화될 것이다.
- [0735] 효능
- 가속도계에 의해 측정된 바와 같은 진진의 기준선 (투여전)으로부터의 최대 변화
 - TETRAS 수행 하위척도의 항목 4, 6, 7 및 8에 의해 측정된 상지 진전의 기준선으로부터의 변화
- [0738] 효능 분석 (단계 1)
- [0739] 효능 집단 (EFF)은 치료 기간 1 및 2에서 적어도 12시간의 주입을 완료하고, 12-시간 방문을 통해 효능 평가를 받은 모든 SAF 대상체로 규정된다. 효능은 가속도계에 의해 측정시 기준선 (투여전) 진전으로부터의 최대 감소 및 TETRAS 수행 하위척도에서의 기준선으로부터의 최대 변화에 의해 평가될 것이다. 종점은 무작위 효과가 대상체를 연속적으로 포함하는 동안 고정 효과가 연속적인 교차 설계, 기간, 및 치료에 대한 분산 모델의 혼합 효과 분석을 사용하여 분석될 것이다. 가능한 캐리오버로 인해, 기준선 척도 (각 기간의 시작에 대한 기준선)는 공변량으로 포함될 것이다.
- [0740] 가속도계 측정결과 및 TETRAS 데이터는 각 평가 시점에서 치료별로 평가되고 분석될 것이다.
- [0741] 효능 분석 (단계 2)
- [0742] 단계 2 효능 집단 (EFF2)은 알로프레그나놀론의 개방-표지 10-시간 주입을 완료하고 24-시간 방문을 통해 효능 평가를 받은 모든 대상체로 규정된다. 효능은 가속도계에 의해 측정시 기준선 (투여전) 진전으로부터의 최대 감소 및 TETRAS 수행 하위척도에서의 기준선으로부터의 최대 변화에 의해 평가될 것이다. 효능 평가될 것이다.

가속도계 측정결과 및 TETRAS 데이터는 각 평가 시점에서 평가되고 요약될 것이다.

[0743] 약동학

[0744] 각 평가된 시점에서의 알로프레그나놀론의 혈장 및 소변 (단계 2) 농도

[0745] 약동학적 분석

[0746] 단계 1 PK 집단은 PK 평가에 충분한 혈장 농도를 갖는, 치료 기간 1 또는 치료 기간 2에서 적어도 12시간의 알로프레그나놀론 IV 주입을 완료한 모든 SAF 대상체로 이루어질 것이다. 단계 2 PK 집단은 PK 평가에 충분한 혈장 농도를 갖는, 10시간 알로프레그나놀론 IV 주입을 완료한 모든 대상체로 이루어질 것이다. 제0 시점에서 12시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC) (AUC_{0-12}), 제0 시점에서 무한대까지의 AUC (AUC_{inf}), 약물의 최대 (피크) 혈장 농도 (C_{max}), 약물의 최대 (피크) 혈장 농도까지의 시간 (T_{max}), 일정-속도 주입 동안 혈장 중 정상-상태 약물 농도 (C_{ss}), 및 투여 간격 동안 정상-상태에서 혈장 중 평균 약물 농도 (C_{avg})를 포함하는 PK 파라미터가 (평가가능한 경우에) 기술 통계학을 사용하여 요약되고, 대상체별로 열거될 것이다.

[0747] 표 8: 평가 스케줄 (단계 1)

방문 일	스크리닝 기간 (제-28 일에서 제 -1 일)		치료 기간 1 ^a (제 1 일에서 제 2 일)		수속/ 방문 ^b (제 9 일)	치료 기간 2 ^a (제 10 일에서 제 11 일)		추적 기간 7-일 f/u 방문 (제 18 ± 1 일) ⁿ
	스크리닝 방문	수속/ 방문 ^b (제 -1 일)	제 1 일	제 2 일		제 10 일	제 11 일	
사전 동의	X							
포함/배제 기준	X							
인구통계	X							
병력	X							
신체 검사 (신장은 오직 스크리닝 시에만 측정됨)	X	X	(X)		X	(X)		X
간단한 신경학적 검사 ^c	X	X	(X)		X	(X)		X
체중	X	X	(X)		X	(X)		
활력 정후 ^d	X		X	X		X	X	X
임상 실험실 검사 ^e	X	X	(X)	X	X	(X)	X	X
약물 및 알콜 스크린 ^f	X	X	(X)		X	(X)		
임신 검사 ^g	X	X	(X)		X	(X)		X
간염 & HIV 스크린	X							
12-유도 ECG ^h	X		X			X		X
무작위화		X	(X)					
입원환자 시설로의 출입제한		X	X		X	X		
입원환자 시설로부터 귀가				X			X	

[0748]

TETRAS ⁱ	X						X
TETRAS 수행 하위 척도 (항목 4, 6, 7, 8) ^j	X		X	X		X	X
가속도계 ^j	X		X	X		X	X
C-SSRS		X	(X)	X	X	(X)	X
SSS		X	(X)	X	X	(X)	X
유해 사건 수첩 ^k		X	X	X	X	X	X
병용 의약	X	X	X	X	X	X	X
연구 약물 투여 ^l			X			X	
PK 분석을 위한 혈장 ^m			X	X		X	
연구 완료							X

[0749]

[0750] a. 대상체는 두 24-시간 치료 기간 1 및 2 동안 입원대상체 시설에서 출입제한될 것이다. 치료 기간 1 동안 알로프레그나놀론을 제공받은 대상체는 치료 기간 2 동안 위약을 제공받을 것이고, 치료 기간 1 동안 위약을 제공받은 대상체는 치료 기간 2 동안 알로프레그나놀론을 제공받을 것이다.

[0751]

b. 스케줄링을 보조하기 위해, 대상체는 수속/제-1일 및 수속/제9일 방문 또는 주입 개시 전 제1일 및 제10일에 각각의 치료 기간 전날에 입원대상체 시설에 입원할 수 있다. 대상체가 제1일 또는 제10일에 입원대상체 시설에 입원한 경우, 이들은 모든 수속 방문 절차를 완료하기에 충분한 시간을 두고 입원해야 한다.

[0752]

c. 간단한 신경학적 검사는 하기의 검토로 이루어진다: 정신 상태, 두개 신경, 감각, 강도, 심부건 반사 및 협력.

[0753]

d. 활력 징후는 구강 온도 (°C), 호흡률, 심박수 (양와 및 기립), 및 혈압 (양와 및 기립)을 포함한다. 심박수 및 혈압 측정은 대상체가 적어도 5분 동안 양와 자세를 유지하고 2분 동안 기립한 후에 수행되어야 한다. 활력 징후의 전체 세트는 스크리닝 방문시, 주입 시작 직전 제1일 및 제10일, 주입 개시 후 4시간 및 8시간, 각각의 12-시간 주입 종료시, 각각의 12-시간 추적 종료시, 및 7-일 추적 방문시에 수득될 것이다.

[0754]

e. 임상 실험실 샘플 (혈액 및 요분석)은 스크리닝 방문시, 수속 또는 제1일 및 수속 또는 제10일, 각각의 12-시간 추적 종료시, 및 7-일 추적 방문시에 수집될 것이다. 혈액 검사는 임상 화학, LFT, 및 혈액학을 포함한다.

[0755]

f. 대상체는 스크리닝 방문시, 수속 또는 제1일, 및 수속 또는 제10일에 선택된 오용 약물에 대한 소변 약물 스크린 및 알콜 스크린을 완료할 것이다. 대상체는 수속 전 적어도 48시간 동안 알콜 사용을 삼가해야 한다. 알콜 스크린은 스크리닝 방문시의 혈청 알콜 검사 및 후속 방문시의 혈청 검사일 것이다.

[0756]

g. 혈청 임신 검사는 스크리닝 방문시에 수행될 것이고, 소변 임신 검사는 주입 개시 전 수속 또는 제1일에, 수속 또는 제10일에 수행될 것이다. 추가의 소변 임신 검사는 7-일 추적 방문시에 수행될 것이다.

[0757]

h. 기준선 12-유도 ECG는 주입 시작 직전 제1일 및 제10일, 주입 개시 후 4시간 및 8시간, 각각의 12-시간 주입 종료시의 임의의 현재 또는 과거 심혈관 상태의 존재를 평가하기 위해 스크리닝 방문 동안 수행될 것이고, 또한 7-일 추적 방문시에 수행될 것이다.

[0758]

i. 전체 TETRAS 설문지는 스크리닝시 및 제-18일 (7-일 추적 방문)에 제공될 투여될 것이다. TETRAS 수행 하위 척도 (항목 4, 6, 7, 및 8)는 치료 기간 1 및 2 동안 하기 시점: 각각의 치료 기간의 투여전, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr 및 12hr (주입 종료), 및 24-시간에 제공될 것이다. TETRAS 수행 하위 척도의 항목 #4 (상지 진전)는 가속도계 및 임상의 평가 둘 다를 사용하여 완료될 것이다. 시험은 SSS 이후 및 계획된 설문지 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다. 일련의 상지 진전 평가 (항목 4)에서의 모든 3가지 시험은 양쪽 팔에 대해, 먼저 오른쪽 팔에 대해, 이어서 왼쪽에 대해 완료될 것이다. 투여전 평가는 주입 시작 전 2 시간 이내의 임의의 시점에 수행될 수 있다. 제-18일 평가는 방문 동안 임의의 시점에 수행될 수 있다.

[0759]

j. 대상체는 가속도계를 장착하여 TETRAS 수행 하위 척도, 항목 #4 (상지 진전)를 완료할 것이다. 항목 #4의 동시 임상의 평가가 일어날 것이다. 가속도계 평가는 스크리닝시 및 치료 기간 1 및 2 동안 동일한 시점:

투여전, 투여전, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr, 12hr (주입 종료), 및 24hr (12hr 추적 종료), 및 7-일 추적 방문 시에 TETRAS 수행 하위척도와 함께 완료된다.

[0760] k. 심각한 AE는 마지막 주입 후 30일에 걸쳐 보고될 것이다.

[0761] l. 연구 약물 투여는 제1일 및 제10일에 8 am (± 2시간)에 시작하여 12시간 (3 x 4hr 용량 수준)에 걸쳐 일어날 것이다.

[0762] m. 모든 대상체에 대한 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 각각의 용량 수준 동안 하기 시점에 수집될 것이다: 주입전; 주입 시작 후 30 및 45분, 및 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 16 및 24시간의 시간. 30 및 45분 시점은 예정된 시점의 ± 2분 윈도우 이내에 수집되어야 한다. 매시간 시점은 스케줄 시점의 ± 10분 이내에 수집되어야 한다. 추적후 24시간 시점은 예정된 시점의 ± 30분 이내에 수집되어야 한다.

[0763] n. 대상체는 7-일 추적 방문 이후에서 마지막 주입 후 30일까지 일어나는 임의의 SAE를 보고할 것이다.

[0764] 표 9: 평가 스케줄 (단계 2)

절차	단계 2 스크리닝 방문 (제-1 일 - 제-7 일)	제 1 일 치료 방문 (0-24h) ^a	제 2 일 (>24h)	제 7 일 추적 방문 (± 1) ⁿ
사전 동의	X			
포함/배제 기준	X			
신체 검사	X			X
간단한 신경학적 검사 ^b	X			X
체중	X			
활력 징후 ^c		X		X
임상 질환 검사 ^d	X			X
약물 및 알콜 스크린 ^e	X	X		
임신 검사 ^f	X			X
12-유도 ECG ^g		X		X
대상체 시설로의 출입제한		X		
대상체 시설로부터 귀가			X	
TETRAS ^h	X			X
TETRAS 수행 하위척도 (항목 4, 6, 7, 8) ⁱ		X		
가속도계		X		X
C-SSRS	X	X		X
SSS ^j		X		
본드-라더 VAS 기분 척도		X		X
약물 효과 설문지		X		
연속식 EEG		X		
유해 사건 수집 ⁿ	X	X	X	X

[0765]

병용 의약	X	X	X	X
연구 약물 투여 ^k		X		
PK 분석을 위한 혈장 ^l		X		
PK 분석을 위한 소변 ^m		X		
연구 완료				X

[0766]

a. 스케줄링을 보조하기 위해, 대상체는 주입 개시 전날 또는 제1일에 입원대상체 시설에 입원할 수 있다. 대상체가 제1일에 입원대상체 시설에 입원한 경우, 이들은 모든 주입전 절차를 완료하기에 충분한 시간을 두고 입원해야 한다.

[0768]

b. 간단한 신경학적 검사는 하기의 검토로 이루어진다: 정신 상태, 두개 신경, 감각, 강도, 심부전 반사 및 협력.

[0769]

c. 활력 징후는 구강 온도 (°C), 호흡률, 심박수 (양와 및 기립), 및 혈압 (양와 및 기립)을 포함한다. 심박수 및 혈압 측정은 대상체가 적어도 5분 동안 양와 자세를 유지하고 2분 동안 기립한 후에 수행되어야 한다. 활력 징후의 전체 세트는 스크리닝 방문시, 주입 시작 직전 제1일, 주입 개시 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 및 24시간, 및 7-일 추적 방문시에 수득될 것이다.

[0770]

d. 임상 실험실 샘플 (혈액 및 요분석)은 스크리닝 방문시 및 7-일 추적 방문시에 수집될 것이다. 혈액 검사는 임상 화학, LFT, 및 혈액학을 포함한다.

[0771]

e. 대상체는 스크리닝 방문 및 또는 제1일에 선택된 오용 약물에 대한 소변 약물 스크린 및 알콜 스크린을 완료 할 것이다. 대상체는 수속 전 적어도 48시간 동안 알콜 사용을 삼가해야 한다. 알콜 스크린은 스크리닝 방문 시의 혈청 알콜 검사 및 후속 방문시의 호흡 검사일 것이다.

[0772]

f. 혈청 임신 검사는 스크리닝 방문시에 수행될 것이고, 소변 임신 검사는 제1일에 수행될 것이다. 추가의 소변 임신 검사는 7-일 추적 방문시에 수행될 것이다.

[0773]

g. 기준선 12-유도 ECG는 주입 시작 직전 전날, 및 10-시간 주입 종료시의 임의의 현재 또는 과거 심혈관 상태의 존재를 평가하기 위해 스크리닝 방문 동안 수행될 것이고, 또한 7-일 추적 방문시에 수행될 것이다.

[0774]

h. 전체 TETRAS 설문지는 스크리닝 및 제7일에 제공될 것이다. TETRAS 수행 하위척도 (항목 4, 6, 7, 및 8)는 하기 시점: 투여전, 2hr, 3hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr (주입 종료), 12hr, 14hr 및 24-시간에 제공될 것이다. TETRAS 수행 하위척도의 항목 #4 (상지 진전)는 가속도계 및 임상의 평가 둘 다를 사용하여 완료될 것이다. 시험은 SSS 이후 및 계획된 설문지 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다. 일련의 상지 진전 평가 (항목 4)에서의 모든 3가지 시험은 양쪽 팔에 대해, 먼저 오른쪽 팔에 대해, 이어서 왼쪽에 대해 완료될 것이다. 투여전 평가는 주입 시작 전 2 시간 이내의 임의의 시점에 수행될 수 있다. 제7일 평가는 방문 동안 임의의 시점에 수행될 수 있다.

[0775]

i. 대상체는 가속도계를 장착하여 TETRAS 수행 하위척도, 항목 #4 (상지 진전)를 완료할 것이다. 항목 #4의 동시 임상의 평가가 일어날 것이다. 가속도계 평가는 스크리닝시 및 투여전, 투여전, 2hr, 3hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr (주입 종료), 12hr, 14hr 및 24-시간 및 7-일 추적 방문시에 TETRAS 수행 하위척도와 함께 완료된다.

[0776]

j. 하기 시점 (가속도계/TETRAS 평가 직전)에 제공된다: 투여전 및 주입 시작 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 및 24시간.

[0777]

k. 연구 약물 투여는 8 AM (± 2시간)에 시작하여 10시간에 걸쳐 일어날 것이다.

[0778]

l. 모든 대상체에 대한 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 하기 시점에 수집될 것이다: 주입전 (주입 시작 2시간 이내의 임의의 시점); 주입 시작 후 30, 60 (주입 속도 변화 직전), 90 및 120 (주입 속도 변화 직전) 분 (± 2분), 및 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 (주입 중지 직전) 및 10.5 (주입 종료 후 30분), 10.75 (주입 종료 후 45분), 11 (주입 종료 후 60분), 11.5 (주입 종료 후 90분), 12 (주입 종료 후 120분), 14 (주입 종료 후 4시간), 16 (주입 종료 후 6시간) 시간 및 24시간 (주입 종료 후 22시간). 30 및 45분 시점은 예정된 시점의 ± 2분 윈도우 이내에 수집되어야 한다. 매시간 시점은 스케줄 시점의 ± 10분 이내에 수집되어야 한다. 추적후 24시간 시점은 예정된 시점의 ± 30분 이내에 수집되어야 한다.

[0779] m. 하기 기간 비워진 모든 소변이 수집되고, 수집 기간에 걸쳐 풀링되고, 부피 측정되고, 소변을 폐기하기 전에 20 ml 샘플을 채취할 것이다. 모든 대상체는 주입 시작 30분 이내에 방광을 비워야 하고; 이 소변은 폐기될 수 있다. 수집 기간은: 0-2시간; 2-6시간; 6-10시간; 10-24시간이다.

[0780] n. 대상체는 7-일 추적 방문 이후에서 마지막 주입 후 30일까지 일어나는 임의의 SAE를 보고할 것이다.

[0781] C-SSRS = 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도; ECG = 심전도; HIV = 인간 면역결핍 바이러스; LFTs = 간 기능 검사; PK = 약동학; SSS = 스텐포드 졸림 척도; TETRAS = 본태성 진전 등급화 척도.

[0782] 평가

[0783] 알로프레그나놀론 주사의 안전성 및 내약성은 스크리닝 방문 (적절한 경우) 시에 예정된 대로 출발하여, 치료 기간 1 및 2 전반, 및 단계 1에서 7-일 추적/연구 종료 방문시, 및 단계 2에서 주기적으로 AE, 임상 실험실 척도, 신체 검사, 활력 징후, 심전도 (ECG), 병용 의약의 사용, 및 콜럼비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS) 및 스텐포드 졸림 척도 (SSS)에 의해 평가될 것이다.

[0784] 가속도계 (진전 진폭의 트랜스듀서 측정), 전체 TETRAS 및 TETRAS 수행 하위척도를 포함한 2차 효능 평가는 단계 1의 치료 기간 1 및 2 동안, 및 단계 2 동안 예정된 대로 완료될 것이다.

[0785] 투여 전에서 치료 기간 전반 및 주입후 최대 24-시간까지 알로프레그나놀론 수준에 대한 검정을 위한 혈장이 수집될 것이다. 또한, 샘플은 알로프레그나놀론 대사물 및 캡티솔® 농도에 대해 분석될 수 있다.

[0786] AE의 경우에서의 정맥내 알로프레그나놀론의 투여

[0787] 단계 1에서, 제안된 임상 시험에서 알로프레그나놀론 수준이 임신의 제3 삼분기에서 나타나는 생리학적 수준과 유사하고, 지금까지 알로프레그나놀론 또는 알로프레그나놀론들을 사용하여 보고된 모든 AE는 경미하고 심각하지 않았으므로, 알로프레그나놀론과 연관된 AE는 용량 중단 또는 감소없이 경미하고 다루기 쉬울 것으로 예상된다. 그러나, 중증 또는 생명-위협 독성이 발생하는 경우에, 조사자는 AE가 경미한 수준으로 퇴행하거나 해결될 때까지 주입을 중단을 것으로 권고하고, 오직 대상체가 최적 상태에 있는 것으로 간주되는 경우에만 주입을 재개한다 (표 참조). 58 및 86 μ g 용량 수준에서의 단계 1에서, AE의 잠재적 재발을 다루기 위해 1시간 동안 그 다음 최저 용량 수준에서의 주입 재개에 이은 현재 속도로의 재상승이 고려될 수 있다. AE가 중증 또는 생명-위협 수준으로 재발하는 경우, 주입은 명확하게 중단되어야 한다.

[0788] 단계 2에서, 표 10에 개략된 동일한 일반적 안내가 용량 상승/중단에 적용될 것이다. 7의 지속적 SSS 점수가 존재한다면, 조사자는 현재 용량을 유지하거나 또는 현재 용량보다 하나 더 낮은 용량으로 감소시킬 수 있다.

[0789] 표 10: AE의 경우에서의 알로프레그나놀론 용량 조절

AE	첫번째 발생 시의 조치	재발 시의 조치
경도-중등도	없음	대상체가 요구하지 않는 한, 없음
중증 ¹	경도까지 해소되거나 또는 해소될 때까지 중지. 1시간 동안 후속 최저 용량 속도로 주입 재개 후, 중증 또는 생명-위협 AE가 재발하지 않는다면, 유지 속도로 재상승시킴. 최저 용량 수준의 경우, 알로프레그나놀론 중단	알로프레그나놀론 중단
생명-위협 ¹	알로프레그나놀론 중단	알로프레그나놀론 중단

1. 가능한 경우 중증 또는 생명-위협 독성이 관찰되는 시점에 PK를 위한 혈액 수집

[0790]

[0791] 병용 의약 및 제한

[0792] 병용 의약

[0793] 대상체는 본태성 진전으로 진단된 대상체를 위한 입원대상체 시설 표준 관리를 제공받을 것이다. 대상체의 안녕에 필요한 것으로 결정된 임의의 병용 의약은 조사자의 판단에 의해 연구 동안 임의의 시점에서 제공될 수 있다. 모든 병용 의약은 스크리닝에서 연구 종료 방문시까지 연구 전반에 걸쳐 문서화되어 eCRF 상에 기록되어야 한다. 의약 전에, 즉 사전 동의서 서명 전에 제공받은 것 (연구 진입을 위해 허약이 요구되는 것 및 연구 동안 계속되는 것 포함)이 또한 문서화될 것이다.

[0794] 금지된 의약

[0795] 특정 클래스의 의약에 대한 제한은 다음을 포함한다:

[0796] · 벤조디아제핀은 가능한 한 많이 피해야 한다. 연구 진입 시점에 벤조디아제핀을 제공받고 있는 적격한 대상체는 (급성 금단을 방지하기 위해) 그의 현재 용량의 벤조디아제핀을 계속 제공받는 것이 허용될 것이나, 새로운 벤조디아제핀 사용 또는 벤조디아제핀 용량의 증가는 연구 과정 동안 허용되지 않을 것이다. 대상체는 입원 대상체 시설에 입원하기 적어도 14일 전에 개시된 항정신제를 안정한 용량으로 제공받는 것이 허용될 것이다.

[0797] · 가바펜틴 및 프레가발린의 사용은 피해야 한다.

[0798] · 수면/불면을 위한 수면제, 예컨대 암비엔® 및 트라조돈의 사용은 피해야 하고, 벤조디아제핀에 대해 상기 개략된 것과 동일한 안내에 따라야 한다.

[0799] · 알로프레그나놀론은 시토크롬 P-450 (CYP) 2C9 (CYP2C9)에 대한 억제 효과가 입증되었다. 하기 의약은 주로 CYP2C9에 대사되므로, 알로프레그나놀론 투여 동안 금지된다: 플루코나졸 및 미코나졸 (항진균제), 아멘토플라본 (징코 빌로바 및 세인트 존스 워트의 구성성분), 술파페나졸 (항박테리아제), 밸프로산 (항경련제, 기분-안정화제) 및 아페게닌.

[0800] 금지된 의약 제한을 위반한 대상체는 효능 분석에서 배제되는 것으로 간주될 것이다.

[0801] 안전성 평가

[0802] 안전성 및 내약성은 AE, 임상 실험실 척도, 신체 검사, 간단한 신경학적 검사, 활력 징후, ECG, 및 병용 의약의 사용에 의해 평가될 것이다. 자살경향성은 C-SSRS를 사용하여 모니터링될 것이다. 진정은 SSS를 사용하여 모니터링될 것이다. 모든 안전성 평가는 입원대상체 시설 표준 관리에 따라 수행되어야 하고, 사건 스케줄에 따라 연구 전반에 걸쳐 주기적으로 수집될 것이다. 모든 안전성 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다.

[0803] 유해 사건

[0804] 유해 사건은 ICF에 서명한 후에 수집될 것이다. ICF에 서명한 후에 일어난 의학적 상태는 AE eCRF에 포착될 것이다.

[0805] 유해 사건은 조절 활성에 대한 의학 사전 (MedDRA) 코딩 시스템 (버전 17.0 또는 이보다 높음)을 사용하여 코딩될 것이다.

[0806] 임상 실험실 검사

[0807] 혈액학, 혈청 화학, 및 임신 검사 (여성만)를 위한 혈액 샘플이 수집될 것이다. 요분석 및 임신 검사 (여성만)을 위한 소변 샘플이 또한 수집될 것이다. 이를 평가는 사건 스케줄에 따라 하기 개별적으로 개략된 바와 같이 수행되어야 한다.

[0808] 선택된 오용 약물 (암페타민, 바르비투레이트, 벤조디아제핀, 코카인, 칸나비노이드, 메타돈 및 오피에이트 포함)에 대한 소변 평가 및 혈청 알콜 스크린은 또한 스크리닝 방문시에 수집될 것이다. 대상체는 또한 시험에 등록하기 전에 간염 (HBsAg 및 항-HCV) 및 HIV에 대해 스크리닝될 것이다. 오용 약물, 감염, 또는 HIV에 대해 양성 판정을 받은 대상체는 연구에서 탈락될 것이다.

[0809] 참조 범위를 벗어난 모든 임상 실험실 검사 결과는 조사자에 의해 비정상, 임상적으로 유의하지 않음 (NCS); 또는 비정상, 임상적으로 유의함 (CS)으로 해석될 것이다. 스크리닝 방문시에 비정상, CS로 간주되어 기록된 스크리닝 결과는 대상체가 의료 모니터에 의한 연구 보류 검토에 적격하게 되도록 할 수 있다. 연구 동안

비정상, CS이지만 기준선에서 정상 범위 내에 있고/거나 기준선으로부터의 악화를 나타내는 임상 실험실 결과는 AE로 간주될 것이며, eCRF에 기록될 것이다.

[0810] 혈액학 및 혈청 화학

통상의 혈액학 및 혈청 화학을 위한 혈액 샘플은 단계 1에서 스크리닝 방문, 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 각각의 12-시간 추적 종료, 및 7-일 추적 방문시에 수집될 것이고; 단계 2에서 스크리닝 방문 및 제7일 방문시에 수집될 것이다. 혈액 시험은 다음과 같은 혈액학 및 임상 화학 파라미터를 포함할 것이다:

[0812]

- 혈액학: 차등 백혈구 (WBC) 수, 혈소판 수 및 적혈구 (RBC) 수를 포함한 전혈구 수 (CBC), 헤모글로빈 (Hgb) 및 적혈구용적률 (Hct), 평균 혈구 부피 (MCV), 및 평균 혈구 헤모글로빈 (MCH).

[0813]

- 혈청 화학: 알부민, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT), 알칼리성 포스파타제, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST), 비카르보네이트, 빌리루빈 (전체), 혈액 우레아 질소 (BUN), 칼슘, 클로라이드, 콜레스테롤, 크레아틴 포스포카니제, 크레아티닌, 감마 글루타밀 트랜스퍼라제 (GGT), 락테이트 데히드로게나제, 칼륨, 인, 나트륨, 총 단백질, 트리글리세리드, 요산, 및 글루코스.

[0814] 임신 검사

[0815] 가임 여성은 스크리닝 방문시에 혈청 임신 검사에 의해 및 단계 1에서 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 및 7-일 추적 방문시에 및 단계 2에서 스크리닝 방문 및 제7일 방문시에 연구 약물 투여 전의 소변 임신 검사에 의해 임신에 대해 검사될 것이다. 치료 기간 1 또는 2에서 연구 약물 투여 전에 임신 양성 판정을 받은 여성 대상체는 연구 참여에 탈락될 것이다.

[0816] 요분석

[0817] 요분석은 단백질, 혈액, 글루코스, 케톤, 담즙, 유로빌리노젠, Hgb, 백혈구 에스테라제, 니트레이트, 색, 탁도, pH, 및 비중의 평가를 포함할 것이다. 요분석을 위한 소변은 단계 1에서 스크리닝 방문, 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 각각의 12-시간 추적 종료, 및 7-일 추적 방문시에 및 단계 2에서 스크리닝 방문 및 제7일 방문시에 수집될 것이다.

[0818] 신체 검사

[0819] 신체 검사는 단계 1에서 스크리닝 방문, 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 및 7-일 추적 방문시에 및 단계 2에서 스크리닝 방문 및 제7일 방문시에 수행될 것이다. 체중 및 신장은 스크리닝시에 측정될 것이다. 체질량 지수 (BMI)는 스크리닝시에 eCRF에서 프로그램에 의해 계산될 것이다. 추가적으로, 체중은 알로프레그나놀론에 대한 투여를 결정하기 위해 단계 1에서 수속 또는 제1일 및 수속 또는 제10일에 및 단계 2에서 스크리닝 방문시에 측정될 것이다.

[0820] 기준선 검사시에 존재하지 않았거나 그 이후에 악화된 치료후 신체 검사에서 나타난 임의의 상태는 AE로서 문서화되어야 한다. 가능한 경우에, 동일한 개체가 모든 신체 검사를 수행해야 한다. 신체 검사는 신체 계통 (예를 들어, 눈, 귀, 코, 및 인후; 심장; 폐; 복부; 및 사지) 평가 뿐만 아니라 정신 건강 검사를 포함할 것이다.

[0821] 간단한 신경학적 검사

[0822] 간단한 신경학적 검사는 단계 1에서 스크리닝 방문, 수속 또는 제1일, 수속 또는 제10일, 및 7-일 추적 방문시에 및 단계 2에서 스크리닝 방문 및 제7일 방문시에 수행될 것이다.

[0823] 기준선 검사시에 존재하지 않았거나 그 이후에 악화된 치료후 신경학적 검사에서 나타난 임의의 상태는 AE로서 문서화되어야 한다 (상지 ET 제외). 가능한 경우에, 동일한 개체가 모든 신경학적 검사를 수행해야 한다. 신경학적 검사는 정신 상태, 두개 신경, 감각, 강도, 심부건 반사 및 협력의 검토로 이루어질 것이다.

[0824] 활력 징후

[0825] 활력 징후는 구강 온도 (°C), 호흡률, 심박수 (양와 및 기립), 및 혈압 (양와 및 기립)을 포함한다. 심박수 및 혈압 측정은 대상체가 적어도 5분 동안 양와 자세를 유지하고 2분 동안 기립한 후에 수행되어야 한다. 활력 징후의 전체 세트는 단계 1에서 스크리닝 방문시, 주입 시작 직전 제1일 및 제10일, 주입 개시 후 4시간 및 8시간, 각 12-시간 주입 종료, 각 12-시간 추적 종료, 및 7-일 추적 방문시에 수득될 것이다. 단계 2에서, 활력 징후의 전체 세트는 주입 시작 직전, 및 주입 개시 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 및 24시간, 및 제7일 방문시에 수득될 것이다.

[0826] 심전도

단계 1에서, 임의의 현재 또는 과거 심혈관 상태의 존재를 평가하기 위해 스크리닝 방문, 주입 시작 직전 제1일 및 제10일, 주입 개시 후 4시간 및 8시간, 각 12-시간 주입 종료시에 기준선 12-유도 ECG가 수행될 것이고, 또한 7-일 추적 방문시에 수행될 것이다. 단계 2에서, 12-유도 ECG가 주입 시작 전, 10-시간 주입 종료, 및 제7일 방문시에 수행될 것이다. 하기 ECG 파라미터가 기록될 것이다: 심박수; PR, QRS, 및 QT 간격; 및 보정된 QT 간격 (QTc). 스크리닝 방문시에 임상적으로 유의한 이상을 갖는 대상체는 연구에 참여하지 않아야 한다.

[0828] 콜럼비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)

자살경향성은 연구 동안 C-SSRS를 사용하여 모니터링될 것이다 (Posner 2011). 이 척도는 자살 관념 및 행동을 하는 대상체의 생애 경험을 평가하는 기준선 평가, 및 마지막 연구 방문 이후에 자살경향성에 초점을 둔 기준선 후 평가로 이루어진다. C-SSRS는 자살 관념 및 행동의 평가에 대한 '예' 또는 '아니오' 응답 뿐만 아니라 존재하는 경우 관념의 심각성에 대한 수치 등급화 (1에서 5까지, 5가 가장 심각함)를 포함한다. 단계 1에서, "기준선" C-SSRS 작성은 투여 전에 제1일 및 제10일 오전에 완료될 것이다. "마지막 방문 이후" C-SSRS 작성은 제2일 및 제11일 (주입후 12-시간)에 완료될 것이다. 단계 2에서, "기준선" C-SSRS는 스크리닝 방문시에 완료될 것이다. "마지막 방문 이후" C-SSRS 작성은 알로프레그나놀론의 10-시간 주입 종료시에, 그리고 다시 제7일에 완료될 것이다.

조사자가 대상체가 임의의 자살 경향을 보인다고 생각한다면, 어떠한 추가의 연구 의약도 투여되지 않을 것이며, 대상체는 추가의 평가를 위해 심리학자 또는 정신과의사를 추천받을 것이다.

[0831] C-SSRS의 두 버전의 사본이 부록 2에 제공된다.

[0832] 스탠포드 졸림 척도

SSS는 대상체가 얼마나 기분이 좋은지를 신속하게 평가하도록 설계된 대상체-등급화된 척도이다. 졸림 및 각성도의 정도는 1에서 7의 척도로 등급화되고, 최저 점수인 '1'은 대상체가 '활동적이거나, 활력적이거나, 기분이 좋거나, 또는 깨어있는 느낌'인 것을 나타내고, 최고 점수인 '7'은 환자가 '더 이상 졸음과 싸우지 않고, 곧 잠이 들고; 꿈 꾸는 것과 같은 생각이 듦다'는 것을 나타낸다. 단계 1에서, SSS는 가속도계/TETRAS 평가 직전에 치료 기간 1 및 2 동안 하기 시점에 제공될 것이다: 투여전, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr 및 12hr (주입 종료), 및 24hr (12 hr 추적 기간 종료). 단계 2에서, SSS는 하기 시점에 제공될 것이다 (가속도계/TETRAS 평가 직전): 투여전 및 주입 시작 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 및 24시간.

[0834] SSS의 사본이 부록 4에 제공된다.

[0835] 병용 의약

병용 의약은 연구 방문시에 병용 및 제한된 의약에 대해 기록될 것이다. 피임제가 병용 의약으로 기록될 것이다.

[0837] 본드-라더 기분 등급화 척도

본드-라더 기분 등급화 척도는 주관적 기분을 평가하기 위해 설계된다. 이는 연구의 단계 2에서 하기 시점에 제공될 자가-제공된 시각 상사 점수이다: 주입 시작 전, 주입 시작 후 10시간, 및 제7일 방문.

[0839] 약물 효과 설문지

약물 효과 설문지는 연구의 단계 2에서 하기 시점에 제공될 것이다: 주입 시작 전, 및 주입 시작 후 6 및 9시간. 질문은 다음과 같다:

[0841] a. 당신은 지금 약물 효과를 느끼는가?

[0842] b. 당신은 지금 최고 상태인가?

[0843] c. 당신은 당신이 지금 느끼고 있는 임의의 약물 효과를 좋아하는가?

[0844] d. 당신은 당신이 지금 느끼고 있는 임의의 약물 효과를 싫어하는가?

[0845] e. 당신은 당신이 지금 투여받고 있는 약물을 더 많이 투여받고 싶은가?

응답은 각각에 대해 양끝에 "전혀 아니다" 및 "매우 많이 그렇다"의 응답을 사용하는 100mm 시각 상사 척도 상

에 기록된다. 약물 효과가 느껴지지 않는 경우 c 및 d에서 및 알로프레그나놀론 주입의 투여 전에는 e에서 "적용가능하지 않다"로 기록될 선택사항이 있을 것이다.

[0847] 효능 평가

[0848] 2차 효능 결과 척도

[0849] 2차 효능 평가는 진전 진폭의 측정, 전체 TETRAS 및 TETRAS 수행 하위척도에 의한 대상체 증상 반응의 평가를 포함한다. 모든 2차 효능 평가는 예정된 시점의 ± 30분 이내에 완료되어야 한다.

[0850] 진전 진폭의 측정

[0851] 본태성 진전 진폭을 측정하기 위해, 대상체는 무선 고리 운동 센서를 장착할 것이다. 운동 센서는 선가속도 및 각속도 (운동증 점수)를 측정한다. 데이터는 블루투스 기술을 사용하여 센서에서 컴퓨터로 전송된다. 운동 센서 데이터로부터의 정보는 진전의 증상과 상관된다. 운동증 점수는 0에서 4까지의 범위로, 0.5씩 단계적으로 증가한다. 보다 높은 점수는 보다 많은 진전을 나타낸다. 가속도계 평가는 TETRAS 수행 하위척도 항목 4와 함께 완료된다.

[0852] 본태성 진전 등급화 척도 (TETRAS) 수행 척도

[0853] 전체 TETRAS 설문지는 단계 1에서 스크리닝 및 제18일, 7-일 추적 방문시에 및 단계 2에서 스크리닝 방문시 및 제7일 방문시에 제공될 것이다.

[0854] TETRAS 수행 하위척도 (항목 4, 6, 7, 및 8)는 단계 1에서 치료 기간 1 및 2 동안 하기 시점에서 제공될 것이다: 투여전, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 10hr 및 12hr (주입 종료), 및 24hr (12hr 추적 종료).

[0855] TETRAS 수행 하위척도 (항목 4, 6, 7, 및 8)는 단계 2 동안 하기 시점에서 제공될 것이다: 투여전 (2회, 30분 간격), 및 주입 시작 후 2 (용량 변화 이전), 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 및 24시간.

[0856] TETRAS 수행 하위척도의 항목 #4 (상지 진전)는 가속도계 및 임상의 평가 둘 다를 사용하여 완료될 것이다. 시험은 계획된 설문지 시점의 ± 10분 이내에 완료되어야 한다. 일련의 상지 진전 평가 (항목 4)에서 모든 3가지 시험은 양쪽 팔에 대하여, 먼저 오른쪽 팔에 대해, 이어서 왼쪽에 대해 완료될 것이다. 투여전 평가는 주입 시작 전 2시간 이내의 임의의 시점에 수행될 수 있다. 제7일 추적 방문 평가는 방문 동안 임의의 시점에 수행될 수 있다.

[0857] 대상체는 가속도계를 장착하면서 TETRAS 수행 하위척도, 항목 #4 (상지 진전)를 완료할 것이다. 항목 #4의 동시 임상의 평가가 일어날 것이다. 가속도계 평가는 연구 동안 동일한 시점에 TETRAS 수행 하위척도와 함께 완료된다.

[0858] 약동학

[0859] 단계 1에서, 주입전에 (용량 수준 1 이전); 주입 시작 후 30 및 45분에, 및 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 12.5, 12.75, 13, 13.5, 14, 16 및 24시간 시점에 알로프레그나놀론 수준에 대한 검정을 위한 혈장이 수집될 것이다. PK를 위한 혈장 수집 시간은 가능한 엄격하게 지켜야 한다. 30 및 45-분 시점은 예정된 시점의 ± 2 분 윈도우 이내에 수집되어야 한다. 매시간 시점은 예정된 시점의 ± 10분 이내에 수집되어야 한다. 주입후 24시간 시점은 예정된 시점의 ± 30분 이내에 수집되어야 한다. 추가적으로, PK 샘플은 연구 약물 투여에 있어 문제, 예컨대 부정확한 주입 속도, 중단된 주입, 또는 PK 평가를 위한 혈액 채취 시점이 대상체의 상태를 이해하는데 중요할 수 있는 다른 투여 편차가 생기면 계획된 수집 시간에서 벗어나 수득될 수 있다.

[0860] 단계 2에서, 알로프레그나놀론 수준에 대한 검정을 위한 혈장이 하기 시점에 수집될 것이다: 주입전 (주입 시작 하기 전 2시간 이내의 임의의 시점); 주입 시작 후 30, 60 (주입 속도 변화 직전), 90 및 120 (주입 속도 변화 직전) 분 (± 2분), 및 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 (주입 중지 직전) 및 10.5 (주입 종료 후 30분), 10.75 (주입 종료 후 45분), 11 (주입 종료 후 60분), 11.5 (주입 종료 후 90분), 12 (주입 종료 후 120분), 14 (주입 종료 후 4시간), 16 (주입 종료 후 6시간) 시간 및 24시간 (주입 종료 후 22시간). 또한, 샘플은 알로프레그나놀론 대사물 및 캡티솔® 농도에 대해 분석될 수 있다.

[0861] 단계 2에서, 모든 소변은 하기 기간 동안 비워지고, 수집 기간에 걸쳐 풀링되고, 부피 측정되고, 기록되며, 소변을 폐기하기 전에 20 ml 샘플을 채취한다. 모든 대상체는 주입 시작 30분 이내에 방광을 비워야 하고; 이 소변은 폐기될 수 있다. 수집 기간은 다음과 같다: 0-2시간; 2-6시간; 6-10시간; 10-24시간.

- [0862] 알로프레그나놀론의 혈장 농도는 텐덤 질량 분광측정법을 수반하는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC MS/MS)를 사용하여 결정될 것이다. 하기 PK 파라미터가 평가가능한 경우에 계산될 것이다: 제0 시점에서 12시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC) (AUC_{0-12}), 제0 시점에서 무한대까지의 AUC (AUC_{inf}), 최대 (피크) 혈장 농도 (C_{max}), 최대 (피크) 혈장 농도에서의 시간 (T_{max}), 일정-속도 주입 동안 혈장 중 정상-상태 약물 농도 (C_{ss}), 및 투여 간격 동안 정상-상태에서 혈장 중 평균 약물 농도 (C_{avg}). 또한, 샘플은 알로프레그나놀론 대사물 및 캡티솔® 농도에 대해 분석될 수 있다.
- [0863] 혈장 샘플은 약물 투여에 사용된 팔의 반대편 팔에서 채취할 것이다. 수집, 처리 방법, 뿐만 아니라 저장 및 운송 조건에 대한 지침을 포함한, 샘플링을 위한 대상체-특이적 PK 키트가 제공될 것이다.
- [0864] 탐색적 종점: EEG
- [0865] 연속 EEG는 단계 2에서 주입 시작 1시간 전부터 주입 종료 2시간 후까지 (총 13시간 기록) 기록될 것이다. 데이터는 SSS 상에서의 출렁 정도 및 EEG 상에서의 진정의 심도를 상관시키기 위해 정량적 EEG 분석에 적용될 것이다.
- [0866] 통계적 방법 및 고찰
- [0867] 일반적으로, 모든 연구 종점에 대한 요약 통계는 연속 종점에 대한 평균, 표준 편차 (SD), 중앙값, 범위 (최소, 최대)로서, 계수로서, 카테고리 종점에 대한 백분율로서 제시될 수 있다. 적용가능한 경우에 모든 안전성, 효능, 및 탐색적 분석의 목적을 위해, 기준선은 주입 시작과 가장 근접한 마지막 투여전 측정으로 규정된다. 개별 기준선 값은 (적용가능한 경우에) 연구의 각 단계에 대해 계산될 것이다.
- [0868] 모든 통계적 분석은 달리 명시되지 않는 한 SAS (버전 9.1.3, 또는 그 보다 높음)를 사용하여 수행될 것이다.
- [0869] 데이터 분석 세트
- [0870] 단계 1
- [0871] 안전성 집단 (SAF): 모든 적격성 기준을 만족하고, 사전 동의서에 서명하고, 치료 기간 1에서 알로프레그나놀론 주사 또는 위약을 제공받기 시작한 입원대상체 시설에 입원한 모든 대상체가 집단에 포함될 것이고, 안전성에 대해 평가가능한 것으로 간주될 것이다.
- [0872] 효능 집단 (EFF): 적어도 12시간의 주입을 완료하고, 치료 기간 1 및 2 동안 12시간 방문을 통해 효능 평가를 받은 모든 SAF 대상체가 효능에 대해 평가가능한 것으로 간주될 것이다. 하나의 주입에 대해 이용가능한 데이터를 갖는 대상체는 분석 중 일부에 포함될 수 있지만, 전체적으로 효능에 대해 평가가능한 것으로 간주되지 않을 것이다. 효능에 대해 평가가능하고 D18 방문을 완료한 대상체가 연구 완료자인 것으로 간주될 것이다.
- [0873] PK 집단: PK 평가에 충분한 혈장 농도를 갖는, 치료 기간 1 또는 치료 기간 2에서 적어도 12시간의 알로프레그나놀론 IV 주입을 완료한 모든 SAF 대상체.
- [0874] 단계 2
- [0875] 안전성 집단 (SAF): 모든 적격성 기준을 만족하고, 사전 동의서에 서명하고, 알로프레그나놀론 주사를 제공받기 시작한 입원대상체 시설에 입원한 모든 대상체가 집단에 포함될 것이고, 안전성에 대해 평가가능한 것으로 간주될 것이다.
- [0876] 효능 집단 (EFF): 적어도 10시간의 주입을 완료하고 10시간 방문을 통해 효능 평가를 받은 모든 SAF 대상체가 효능에 대해 평가가능한 것으로 간주될 것이다. 효능에 대해 평가가능하고 D7 방문을 완료한 대상체가 연구 완료자인 것으로 간주될 것이다.
- [0877] PK 집단: PK 평가에 충분한 혈장 농도를 갖는, 적어도 10시간의 알로프레그나놀론 IV 주입을 완료한 모든 SAF 대상체.
- [0878] 1차 종점
- [0879] 안전성 및 내약성은 이 프로토콜의 1차 목적이다. 내약성은 AE 및 병용 의약에 의해 평가될 것이며, 안전성은 신체 검사, 활력 정후, 혈액학, 혈청 화학, 요분석, 및 12-유도 ECG에서 기준선으로부터의 변화에 의해 평가될 것이다. 자살경향성은 C-SSRS에 의해 모니터링될 것이다. 모든 안전성 및 내약성 요약은 각 단계에 대해 SAF 집단 상에서 수행될 것이다. 결과는 각 단계에 대해 개별적으로 요약될 것이고; 단계 1 디스플레이는 치료군별

로 요약될 것이다.

- [0880] 유해 사건: AE의 분석은 치료-발현성 AE (TEAE) 개념에 기초할 것이다. TEAE는 각 단계에서 초기 주입 시작 후에 개시된 AE로서 규정된다. 모든 TEAE는 MedDRA 전신 기관 부류 (SOC) 및 특정 AE 선호 용어 (PT)에 의해 요약 및 그룹화될 것이다. 결과는 SOC 및 PT에 의해 감소하는 빈도 순서로 디스플레이될 것이고; 단계 1 결과는 또한 치료군별로 디스플레이될 것이다. 프리젠테이션을 위해, AE 축약 텍스트는 MedDRA 용어로 코딩될 것이고, MedDRA 버전 17.0 또는 그 보다 높은 것을 사용하여 SOC 및 PT에 의해 분류될 것이다. 또한, 요약은 연구 약물에 대한 중증도 (경도, 중등도, 중증), 및 인과율 (관련됨, 관련되지 않음)에 의해 제공될 것이고; 단계 1이 경우, 요약은 치료군별로 제시될 것이다.
- [0881] 약물중단으로 이어지는 치료-발현성 SAE 및 TEAE가 단계별로 요약되어 열거될 것이다.
- [0882] 어느 한 단계에서 스크리닝 완료 후이나 초기 주입 시작 전에 개시된 유해 사건 (비-치료 발현성으로 간주됨)가 대상체별로 열거될 것이다.
- [0883] 임상 실험실 검사: 임상 화학, 혈액학, 및 요분석 샘플은 예정되지 않은 방문이 추가의 실험실 검사에 타당하지 않는 한 예정된 시점에 수집될 것이다. 결과는 대상체 ID 및 수집 시점별로 열거될 것이다. 목록에는 범위를 벗어난 결과가 임상적으로 유의하거나 또는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 언급되어 주석이 달릴 것이다.
- [0884] 신체 검사: 신체 검사는 예정된 시점에 평가될 것이다. 신체 검사에서 스크리닝시에 관찰된 것에 비하여 임의의 임상적으로 유의한 변화는 AE로 주목해야 한다.
- [0885] 간단한 신경학적 검사: 간단한 신경학적 검사는 예정된 시점에 평가될 것이다. 신경학적 검사에서 스크리닝시에 관찰된 것에 비하여 임의의 임상적으로 유의한 변화는 AE로 주목해야 한다.
- [0886] 활력 징후: 구강 온도 (°C), 호흡률, 심박수 (양화 및 기립), 및 혈압 (양화 및 기립)을 포함한 활력 징후는 기재된 예정된 시점에 수집될 것이다. 실제 활력 징후 및 주입전으로부터의 변화가 각 단계에 대해 개별적으로 요약될 것이며, 각 평가 기간에서 각 대상체에 대해 열거될 것이다.
- [0887] 12-유도 ECG: ECG는 기재된 예정된 시점에 수집될 것이다. 하기 ECG 파라미터가 각 대상체에 대해 열거될 것이다: 심박수, PR, QRS, QT, 및 QTc. ECG에서 임의의 임상적으로 유의한 이상 또는 변화가 AE로서 열거되어야 한다. 심전도 발견은 대상체 및 방문별로 열거될 것이다.
- [0888] 병용 의약: 병용 의약은 기재된 예정된 시점에 수집될 것이다. 연구 과정 동안 제공받은 모든 병용 의약의 요약은 약물 통계 방법론 노르웨이 공중 보건 연구소에 대한 세계 보건 기구 (WHO) 협력 센터 (<http://www.whocc.no>)를 사용하여 치료 약물 부류 및 일반 약물 명칭별로 표 형식으로 제시될 것이다.
- [0889] C-SSRS: C-SSRS는 기재된 예정된 시점에 완료될 것이다. 기준선에서 및 적극 치료 기간 동안 방문시마다 C-SSRS 상에 수집된 자살경향성 데이터는 모든 대상체에 대해 단계별로 열거되어 표로 작성될 것이고; 단계 1 도표는 또한 치료군별로 제시될 것이다. 목록은 C-SSRS의 자살 관념 및 자살 행동에 대한 행동 유형 및/또는 카테고리를 포함할 것이다.
- [0890] 2차 종점
- [0891] 안전성 분석
- [0892] 스텐포드 졸립 척도 (SSS)는 진정에 대한 효과를 평가할 것이고, 단계별로 요약될 것이고; 단계 1 요약은 치료군별로 디스플레이될 것이다.
- [0893] 효능 분석
- [0894] 효능은 가속도계에 의해 측정시 기준선 (투여전) 진전으로부터의 최대 감소 및 TETRAS 수행 하위척도 항목 4, 6, 7, 및 8에서의 기준선으로부터의 최대 변화에 의해 평가될 것이다.
- [0895] 단계 1: 종점은 무작위 효과가 대상체를 연속적으로 포함하는 동안 고정 효과가 연속적인 교차 설계, 기간, 및 치료에 대한 분산 모델의 혼합 효과 분석을 사용하여 분석될 것이다. 가능한 캐리오버로 인해, 기준선 척도 (각 기간의 시작에 대한 기준선)는 공변량으로 포함될 것이다.
- [0896] 증상 반응, 가속도계 측정결과, 및 TETRAS는 치료군별로 각 평가 시점에서 분석하여 표로 작성될 것이며, 대상체별로 열거될 것이다.

- [0897] 단계 2: 증상 반응, 가속도계 측정결과, 및 TETRAS는 각 평가 시점에서 요약하여 표로 작성될 것이고, 대상체별로 열거될 것이다.
- [0898] 약동학적 분석
- [0899] 알로프레그나놀론 농도를 위한 혈장 샘플은 기재된 바와 같이 수집될 것이다. AUC_{0-12} , AUC_{inf} , C_{max} , T_{max} , C_{ss} , 및 C_{avg} 의 PK 파라미터는 각 단계에서의 PK 집단에서 모든 대상체에 대해 (평가가능한 경우) 계산될 것이다. 이들 PK 파라미터는 기술 통계학을 사용하여 단계별로 요약될 것이고, 대상체별로 열거될 것이다.
- [0900] 혈장 농도는 대상체별로 열거될 것이고, 수집 기간별로 요약될 것이다. 약동학 파라미터는 각 대상체에 대해 요약될 것이고, 단계별로 합해질 것이다. 농도와 AE 또는 내약성 척도 사이의 상관관계는 필요한 것으로 간주되는 경우에 정해질 것이다.
- [0901] 샘플 크기의 결정
- [0902] 알로프레그나놀론 주사가 안전하고 내약성이 우수한지 및 알로프레그나놀론 주사를 사용하는 치료가 본태성 진전의 개선에서 임상 신호를 나타내는지를 결정하기 위한 개념-증명 연구가 기재된다. 운동증 점수 범위는 0에서 4까지로, 0.5씩 단계적으로 증가한다. 보다 높은 점수는 보다 많은 진전을 나타낸다. 16명 대상체의 최소 샘플 크기 (일련의 군당 8명)가 교차 모델로부터 추정된 평균 제곱 오차가 0.93 이하인 경우에 적어도 80% 능력으로 알파 = 0.05에서 운동증 점수의 2점 변화를 검출하기에 충분하다. 따라서, 단계 1에서 적어도 16명이 평가가능하도록 하기 위해 최대 24명 대상체 (일련의 군당 12명)가 등록될 것이다. 단계 2는 사실상 탐색적이므로, 오직 단계 1을 완료한 환자만이 대상체의 최소 또는 최대 수가 사전-지정되지 않은 채로 단계 2로 돌아가도록 요청될 것이다.
- [0903] 결과
- [0904] 알로프레그나놀론 주사를 사용한, 본태성 진전을 위한 치료로서의 GABA_A 작용메카니즘을 평가하는 탐색적 임상 시험. 본태성 진전에 걸린 25명 환자의 무작위화된, 이중-맹검, 위약-대조, 교차 시험에서, 이들 환자는 표적 정상 상태 용량에 2시간 동안 노출되었으며, 이 시험에서 저-용량 알로프레그나놀론 주사가 위약 부문에서의 환자의 12.5%에 비하여 환자의 35%에서 진전 진폭의 임상적으로 의미있는 감소 (기준선으로부터의 >30% 감소)를 입증하였다. 환자는 또한 고-용량의 알로프레그나놀론 주사를 제공받았으며, 이는 (동일한 환자들 중 17명에서) 진전 진폭의 유사한 감소를 입증하였다. 알로프레그나놀론 주사는 요법 중에 또는 30-일 추적 기간 동안 심각한 유해 사건이 관찰되지 않으면서 안전하고 내약성이 우수하였다. 또한, 시험의 위약-대조, 저-용량 부분에서 알로프레그나놀론 주사의 경우 환자에서 진정이 거의 관찰되지 않았다.
- [0905] 본태성 진전을 갖는 환자에서 GABA_A 메카니즘의 안전성, 내약성, 약동학 및 효능을 평가하기 위한 무작위화된, 이중-맹검, 위약-대조 교차 시험을 설계하였다.
- [0906] 탐색적 시험은 알로프레그나놀론 주사 또는 위약을 두 교차 치료 기간에 제공받는 25명 환자의 무작위화된, 이중-맹검, 위약-대조 교차 치료로 이루어진다. 교차 단계에서 복귀하는 환자의 개방-표지, 용량-상승 연장을 사용하여 알로프레그나놀론 주사의 고-용량 투여를 탐색함으로써, 의식있는 환자에서 GABA_A 조정제 메카니즘의 약역학 및 용량-제한 효과 범위를 연구하였다. 환자를 치료 후 30일까지 모니터링하였다. 시험을 용량 상승, 메카니즘-증명 시험으로써 설계하였고, 방법론 시험은 임상의 등급화 척도, TETRAS에 의해 평가시에 중등도 내지 중증 본태성 진전을 갖는 35 내지 75세 연령의 환자가 등록하도록 설계하였다. 진전은 시험 동안 가속도계를 사용하여 진전 진폭 및 진동수의 신체 척도에 의해 측정하였다. 시험에 등록한 환자는 적어도 2년 동안 본태성 진전으로 진단받은 적이 있고, 스크리닝 전 적어도 28일 동안 의약을 제공받지 않거나, 또는 그의 진전을 위한 안정한 용량의 의약을 제공받도록 요청받았다.
- [0907] 가속도계에 의해 측정시에, 저-용량 알로프레그나놀론 주사의 투여를 위약에 비교하였을 때 진전 진폭의 명확한 감소가 관찰되었다. 진정 효과가 없는 알로프레그나놀론 주사의 항-진전 활성이 저-용량 수준의 알로프레그나놀론 주사에서 관찰되었으며, 이는 임상 활성이 진정없이 달성될 수 있으며, 피크 항-진전 활성이 정상 상태 알로프레그나놀론 주사 수준과 상관될 수 있음을 시사한다. 알로프레그나놀론 주사의 개방-표지, 고-용량 투여에서, 용량-관련 항-진전 이익이 약간의 진정 효과와 함께 관찰되었으나, 심지어는 약물 투여 동안에도 환자가 진정을 견디기 시작하여, 이들이 약물을 투여받았던 시간에 덜 진정되었다. 데이터는 항-진전 효과가 진정과 분리될 수 있고, 진정에 대한 내성이 빠르게 일어날 수 있음을 시사한다. 이 발견은 알로프레그나놀론 주사의 시

냅스와 활성과 일치한다.

- [0908] 알로프레그나놀론 주사는 치료 및 추적 기간 동안 심각한 유해 사건이 보고되지 않으면서 안전하고 내약성이 우수하였다. 25명의 등록 환자 중에서, 위약의 경우 5명의 환자가 적어도 하나의 유해 사건을 보고하였고, 이에 비해 저-용량 알로프레그나놀론 주사의 경우 3명의 환자가 적어도 하나의 유해 사건을 보고하였다. 연구의 개방-표지, 고-용량 알로프레그나놀론 주사 부문에서, 8명의 환자가 적어도 하나의 유해 사건을 보고하였다. 이전의 모든 알로프레그나놀론 주사 치료에 걸쳐 1회 초과 보고된 유해 사건은 단지 피로 및 어지럼증으로 각각 5명이 보고하였으며, 1명은 연구의 저-용량 부분에서 및 4명은 연구의 보다 높은 용량 부문에서 보고되었다. 고-용량 알로프레그나놀론 주사 연장에서 진정 및 저혈압으로 인해 1명이 중단하였고, 약물 중단 시에 빠르게 회복되었다.
- [0909] 부록 1. 본태성 진전 등급화 평가 척도 (TETRAS)
- [0910] TRG 본태성 진전 등급화 평가 척도 (TETRAS[®]) V 3.1
- [0911] 일상 생활 활동 하위척도
- [0912] 일상 생활 활동에 대한 진전의 영향 등급화 (0 - 4 점수화)에 대한 비율 진전의 충격.
- [0913] 1. 맡하기
- [0914] 0 = 정상.
- [0915] 1 = 약간의 음성 떨림, 단지 "초조한" 경우에만.
- [0916] 2 = 경도 음성 진전. 모든 단어가 쉽게 이해된다.
- [0917] 3 = 중등도 음성 진전. 일부 단어가 이해하기 어렵다.
- [0918] 4 = 중증 음성 진전. 대부분의 단어가 이해하기 어렵다.
- [0919] 2. 스푼으로 먹기
- [0920] 0 = 정상.
- [0921] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 스푼으로 먹기에 지장을 주지 않는다.
- [0922] 2 = 경미하게 비정상. 약간 엎지른다.
- [0923] 3 = 중등도로 비정상. 많이 엎지르거나 또는 과제를 완수하기 위해 두 손을 사용하거나 기대는 것과 같이 전략을 변경한다.
- [0924] 4 = 심각하게 비정상. 스푼으로 먹을 수 없다.
- [0925] 3. 유리잔으로 마시기
- [0926] 0 = 정상.
- [0927] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 유리잔으로 마시기에 지장을 주지 않는다.
- [0928] 2 = 경미하게 비정상. 약간 엎지른다.
- [0929] 3 = 중등도로 비정상. 많이 엎지르거나 또는 과제를 완수하기 위해 두 손을 사용하거나 기대는 것과 같이 전략을 변경한다.
- [0930] 4 = 심각하게 비정상. 유리잔으로 마실 수 없거나 또는 빨래 또는 시피 컵을 사용한다.
- [0931] 4. 씻기
- [0932] 0 = 정상.
- [0933] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 씻기에 지장을 주지 않는다.
- [0934] 2 = 경미하게 비정상. 약간의 어려움이 있으나 과제를 완수할 수 있다.
- [0935] 3 = 중등도로 비정상. 두 손을 사용하거나 또는 덜 영향을 받은 손을 사용하는 것과 같이 전략을 변경하지 않는

한 립스틱 바르기 또는 면도와 같은 대부분의 세심한 과제는 수행하지 못한다.

[0936] 4 = 심각하게 비정상. 독립적으로 씻기 활동을 완수할 수 없다.

[0937] 5. 옷입기

[0938] 0 = 정상.

[0939] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 옷입기에 지장을 주지 않는다.

[0940] 2 = 경미하게 비정상. 모든 것이 가능하지만, 진전으로 인한 어려움이 있다.

[0941] 3 = 중등도로 비정상. 벨크로를 사용하거나, 착용 전에 셔츠 단추를 잡그거나 또는 레이스가 있는 신발은 피하는 것과 같은 전략을 사용하지 않는 한 거의 옷입기가 불가능하다.

[0942] 4 = 심각하게 비정상. 독립적으로 옷을 입을 수 없다.

[0943] 6. 붓기

[0944] 0 = 정상.

[0945] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 붓기에 지장을 주지 않는다.

[0946] 2 = 경미하게 비정상. 엎지르지 않기 위해 매우 주의해야 하지만, 때대로 엎지를 수 있다.

[0947] 3 = 중등도로 비정상. 두 손을 사용하거나 또는 엎지르지 않기 위해 다른 전략을 사용해야 한다.

[0948] 4 = 심각하게 비정상. 부을 수 없다.

[0949] 7. 음식물 트레이, 접시 또는 유사 물품 운반하기.

[0950] 0 = 정상.

[0951] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 음식물 트레이, 접시 또는 유사 물품 운반에 지장을 주지 않는다.

[0952] 2 = 경미하게 비정상. 음식물 트레이 위의 물품을 엎지르지 않기 위해 매우 주의해야 한다.

[0953] 3 = 중등도로 비정상. 운반하기 위해 몸체를 단단히 잡는 것과 같은 전략을 사용한다.

[0954] 4 = 심각하게 비정상. 음식물 트레이 또는 유사 물품을 운반할 수 없다.

[0955] 8. 열쇠 사용하기

[0956] 0 = 정상.

[0957] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 어려움 없이 한 손으로 열쇠를 꽂을 수 있다.

[0958] 2 = 경미하게 비정상. 보통 표적을 놓치지만, 여전히 일상적으로 한 손으로 열쇠를 잡근다.

[0959] 3 = 중등도로 비정상. 두 손을 사용하거나 열쇠를 잡그기 위해 다른 전략을 사용할 필요가 있다.

[0960] 4 = 심각하게 비정상. 열쇠를 잡을 수 없다.

[0961] 9. 글쓰기

[0962] 0 = 정상.

[0963] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 글쓰기에 지장을 주지 않는다.

[0964] 2 = 경미하게 비정상. 진전으로 인해 글쓰기에 어려움이 있다.

[0965] 3 = 중등도로 비정상. 글을 쓰고 있는 손을 다른 손으로 잡거나, 펜을 다르게 잡거나 또는 큰 펜을 사용하는 것과 같은 전략을 사용하지 않고 글쓰기를 할 수 없다.

[0966] 4 = 심각하게 비정상. 글쓰기를 할 수 없다.

[0967] 10. 일하기. 환자가 무직이라면 이들이 여전히 일하는 중이었던 것처럼 질문한다. 환자가 주부라면 질문을 가사일과 관련시켜 질문한다.

[0968] 0 = 정상.

- [0969] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 업무 또는 가사일 수행에 영향을 주지 않는다.
- [0970] 2 = 경미하게 비정상. 진전이 일을 방해한다; 모든 일을 할 수 있으나 실수가 있다.
- [0971] 3 = 중등도로 비정상. 직업을 바꾸거나 특수 장비를 사용하는 것과 같은 전략을 사용하지 않고 일을 계속할 수 없다.
- [0972] 4 = 심각하게 비정상. 어떠한 직업 또는 가사일도 수행할 수 없다.
- [0973] 11. 가장 영향을 받는 과제의 전반적 장애 (명칭 과제, 예를 들어 컴퓨터 마우스 사용, 글씨기 등)
- [0974] 과제_____
- [0975] 0 = 정상.
- [0976] 1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 과제에 영향을 미치지 않는다.
- [0977] 2 = 경미하게 비정상. 진전이 과제에 지장을 주지만, 여전히 과제를 수행할 수 있다.
- [0978] 3 = 중등도로 비정상. 과제를 수행할 수 있지만, 전략을 사용해야 한다.
- [0979] 4 = 심각하게 비정상. 과제를 수행할 수 없다.
- [0980] 12. 사회적 영향
- [0981] 0 = 없음.
- [0982] 1 = 진전을 인지하지만, 생활방식 또는 직장 생활에 영향을 미치지 않는다.
- [0983] 2 = 진전으로 인해 일부 사회적 상황 또는 직장 미팅에 방해를 받는다.
- [0984] 3 = 진전으로 인해 일부 사회적 상황 또는 직장 미팅에 참여하기를 회피한다.
- [0985] 4 = 진전으로 인해 대부분의 사회적 상황 또는 직장 미팅에 참여하기를 회피한다.
- [0986] 수행 하위척도
- [0987] 지침
- [0988] 점수화는 0-4이다. 대부분의 항목에서 점수는 정수로만 규정되지만, 등급이 두 개의 정수 등급 사이에 있고 정수로 조정될 수 없는 것으로 여겨지면 0.5 증분이 사용될 수 있다. 등급에서 각 0.5 증분은 특히 상지 자세 및 운동 진전의 평가 및 점 근사 과제 (항목 4 및 8)에서 규정된다. 기립 진전을 제외한 모든 검사 항목은 환자가 편안하게 앉은 상태로 수행된다. 각 항목에 대해 검사 동안 임의의 시점에 보이는 최대 진폭을 점수화한다. 환자에게 진전을 억제하려고 하지 말고 진정시키라고 지시한다.
- [0989] 1. 머리 진전: 머리를 완전히 좌우로 회전시킨 후에 중간 위치에서 10초 동안 관찰한다. 이어서 환자에게 중간 위치에서 머리를 움직여 완전히 왼쪽으로 그리고 이어서 오른쪽으로 시선을 향하도록 지시한다. 코는 시험 동안 최대 진폭 편위를 평가하고 등급화하는 지표로서 사용되어야 한다.
- [0990] 0 = 진전 없음
- [0991] 1 = 약간의 진전(< 0.5 cm)
- [0992] 2 = 경도 진전 (0.5- < 2.5 cm)
- [0993] 3 = 중등도 진전 (2.5-5 cm)
- [0994] 4 = 중증 또는 기형 진전(> 5 cm)
- [0995] 2. 얼굴 (턱 포함) 진전: 미소 짓고, 눈을 감고, 입을 벌리고, 입술을 가린다. 가장 크게 관련되는 얼굴 해부체의 최고 진폭은 휴식 중에 일어나는지 활동 중에 일어나는지에 관계없이 점수화된다. 반복적인 깜박임 또는 눈 흔들림은 얼굴 진전의 일부로 간주되지 않아야 한다.
- [0996] 0 = 진전 없음
- [0997] 1 = 약간; 지각하기 힘든 진전

- [0998] 2 = 경도: 인지할만한 진전
- [0999] 3 = 중등도: 명백한 진전, 대부분의 자발적 얼굴 수축에 존재함
- [1000] 4 = 중증: 심한 기형 진전
- [1001] 3. 음성 진전: 먼저 대상체에게 각각 5 초 동안 긴 "아" 소리 및 "이" 소리를 내도록 요청한다. 이어서 환자에게 "평소 하루를 어떻게 보내고 있습니까"라고 질문하여 정상적 대화 중에 말하기를 평가한다.
- [1002] 0 = 진전 없음
- [1003] 1 = 약간: 아 및 이 동안 진전, 및 말하기 동안 진전 없음
- [1004] 2 = 경도: "아" 및 "이"에서 진전, 말하기에서 최소 진전
- [1005] 3 = 중등도: 완전히 이해할 수 있는 말하기에서의 명백한 진전
- [1006] 4 = 중증: 약간의 단어가 이해하기 어렵다
- [1007] 4. 상지 진전: 진전은 3가지 조작 동안 평가된다: 전방 수평 뺀기 자세, 측방 "날개 퍼덕이기" 자세 및 손가락-코-손가락 시험. 각각의 상지는 개별적으로 평가되고 점수화된다. 전방 수평 뺀기 자세는 5초 동안 유지된다.
- [1008] 측방 날개 퍼덕이기 자세는 20초 동안 유지된다. 손가락-코-손가락 동작은 3회 실행된다. 진폭 평가는 임의의 단일 평면을 따라 최대 변위 지점에서의 손의 최대 변위된 지점을 사용하여 추정되어야 한다. 예를 들어, 손목을 중심으로 돌리는 순수 뒤침-엎침 진전의 진폭은 엄지 손가락 또는 다섯번째 손가락에서 평가될 것이다.
- [1009] a. 전방 뺀기 자세 진전: 대상체는 팔을 전방에, 중앙에서 측면으로, 지면과 평행하게 가져와야 한다. 손목이 또한 똑바로 있어야 하고, 손가락은 서로 접촉하지 않도록 외전시켜야 한다.
- [1010] b. 측방 "날개 퍼덕이기" 자세 진전: 대상체는 팔을 지면과 평행하게 외전시키고, 두 손이 서로 완전히 접촉하지 않도록 팔꿈치를 구부려 코 높이에 있도록 할 것이다. 손가락은 서로 접촉하지 않도록 외전된다. 자세는 20초 동안 유지되어야 한다.
- [1011] c. 운동 진전: 대상체는 검지 손가락만 뺀는다. 이어서 이들은 동일한 높이 (지면과 평행)에서 중앙에서 약간 측면에 위치한, 그들의 완전히 도달하는 범위 내에 위치한 세팅된 물건 또는 조사자의 손가락에 접촉한다. 이어서 대상체는 자신의 코 (또는 진전이 중증인 경우 턱)에 접촉하고, 이를 앞뒤로 3회 반복한다. 최대 진전 진폭의 궤도에 따른 위치만 평가된다. 이는 전형적으로 코 또는 사지 신장 지점에서 이루어질 것이다.
- [1012] 모든 3가지 손 진전 등급의 경우
- [1013] 0 = 진전 없음
- [1014] 1 = 진전이 거의 보이지 않음
- [1015] 1.5 = 진전이 보이지만, 1 cm 미만임
- [1016] 2 = 진전이 1- < 3 cm 진폭임
- [1017] 2.5 = 진전이 3- < 5 cm 진폭임
- [1018] 3 = 진전이 5- < 10 cm 진폭임
- [1019] 3.5 = 진전이 10- < 20 cm 진폭임
- [1020] 4 = 진전이 ≥20 cm 진폭임
- [1021] 5. 하지 진전: 각각의 하지를 지면과 평행하게 수평으로 5초씩 올린다. 이어서 표준 발꿈치-정강이 조작을 각각의 다리로 3회 수행한다. 어느쪽이든 조작에서의 최대 진전이 기록되고, 최대 진전을 갖는 사지만이 점수화된다. 진전은 발을 포함한 사지의 임의의 부분에 존재할 수 있다.
- [1022] 0 = 진전 없음
- [1023] 1 = 약간: 지각하기 힘든
- [1024] 2 = 경도, 임의의 지점에서 1 cm 미만

- [1025] 3 = 중등도 진전, 임의의 지점에서 5 cm 미만
- [1026] 4 = 중증 진전, 5 cm 초과
- [1027] 6. 아르키메데스 나선: 줄이 없는 표준 (편지) 용지의 1/4을 대략 채우는 아르키메데스 나선을 그리는 방법을 시연한다. 나선형 선은 대략 1.3 cm (0.5 인치) 간격이어야 한다. 이어서 대상체에게 나선을 따라 그리도록 한다. 각 손을 개별적으로 검사하여 점수화한다. 볼펜을 사용한다. 펜은 사지의 어떠한 부분도 테이블에 닿지 않도록 유지되어야 한다. 테이블 위에 환자의 그리기 스타일에 적합한 위치에 종이를 고정시킨다. 나선에서의 진전을 점수화하고, 사지의 움직임을 점수화하지는 않는다.
- [1028] 0 = 정상
- [1029] 1 = 약간: 진전이 거의 보이지 않음.
- [1030] 2 = 경도: 명백한 진전
- [1031] 3 = 중등도: 그림의 일부가 인식가능하지 않음.
- [1032] 4 = 중증: 그림이 인식가능하지 않음
- [1033] 7. 필기: 환자가 주로 쓰는 손만을 사용하여 "이것은 가장 우수한 필기 샘플이다"라는 표준 문장을 쓰게 한다. 환자는 필기체로 작성해야 한다 (즉, 인쇄하지 않음). 이들은 그의 손을 다른 손으로 잡거나 안정시킬 수 없다. 볼펜을 사용한다. 테이블 위에 환자의 글쓰기 스타일에 적합한 위치에 종이를 고정시킨다. 글쓰기에서의 진전을 점수화하고, 사지의 움직임을 점수화하지는 않는다.
- [1034] 0 = 정상
- [1035] 1 = 약간: 거의 보이지 않는 진전으로 인해 가지런하지 못함.
- [1036] 2 = 경도: 읽기 쉬우나, 상당한 진전이 있음.
- [1037] 3 = 중등도: 일부 단어가 읽기 어려움.
- [1038] 4 = 중증: 완전하게 읽기 어려움.
- [1039] 8. 점 근사 과제: 조사자는 점 또는 X를 그리고, 대상체가 점 (또는 X의 중심)에 이에 닿지 않고 가능한 한 근접하게 (이상적으로 대략 1 mm) 10초 동안 펜 끝을 유지하도록 지시한다. 각각의 손을 개별적으로 점수화한다.
- [1040] 0 = 진전 없음
- [1041] 1 = 진전이 거의 보이지 않음
- [1042] 1.5 = 진전은 보이나, 1 cm 미만임
- [1043] 2 = 진전은 1- < 3 cm 진폭임
- [1044] 2.5 = 진전은 3- < 5 cm 진폭임
- [1045] 3 = 진전은 5- < 10 cm 진폭임
- [1046] 3.5 = 진전은 10- < 20 cm 진폭임
- [1047] 4 = 진전은 ≥20 cm 진폭임
- [1048] 9. 기립 진전: 대상체는 가능한 경우 도움없이 기립한다. 무릎은 10-20 cm 떨어뜨리고, 10-20 ° 굽힌다. 팔은 대상체 측면에 내리고 있다. 진전은 다리 또는 몸통 상의 임의의 지점에서 평가된다.
- [1049] 0 = 진전 없음
- [1050] 1 = 지각하기 힘든 진전
- [1051] 2 = 명백하지만 경도 진전, 불안정을 유발하지 않음
- [1052] 3 = 중등도 진전, 기립 안정성이 약화됨
- [1053] 4 = 중증 진전, 도움없이 기립할 수 없음

- [1054] 부록 2. 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)
- [1055] 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)
- [1056] 기준선/스크리닝 버전
- [1057] 1상 연구
- [1058] 버전 1/14/09
- [1059] 포스너, 케이(Posner, K.); 브렌트, 디.(Brent, D.); 루카스, 씨.(Lucas, C.); 굴드, 엠(Gould, M.); 스탠리, 비.(Stanley, B.); 브라운, 지.(Brown, G.); 피셔, 피.(Fisher, P.); 젤자니, 제이.(Zelazny, J.); 버크, 에이.(Burke, A.); 오쿠엔도, 엠.(Oquendo, M.); 만, 제이(Mann, J.)
- [1060] 부인성명:
- [1061] 이 척도는 그의 제공에 있어 교육을 받은 개체가 사용하기 위한 것이다. 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도에 포함된 질문은 제안된 조사이다. 궁극적으로, 자살 관점 또는 행동의 존재에 대한 결정은 척도를 제공하는 개체의 판단에 달려있다.
- [1062] 이 척도에서 자살 행동 사건의 규정은 콜럼비아 자살 이력 양식에 사용되는 것에 기초하고, 이 양식은 [John Mann, MD and Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103 -130, 2003)]에 의해 개발되었다.
- [1063] C-SSRS의 재발행을 위해서는 [Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; inquiries and training requirements contact posnerk@childpsych.columbia.edu © 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.]에 문의한다.

자살 생각			
선별문항 1,2를 질문하십시오. 모두 부정인 경우, "자살행동" 챕터로 이동하십시오. 선별문항 2에 "예"로 답한 경우, 선별문항 3, 4, 및 5를 질문하십시오. 선별문항 1 및/또는 2에 "예"로 답한 경우, 아래 "자살생각의 심각성"을 작성하십시오.		생애기간: 가장 자살 충동을 느낀 순간	지난 6개월
1. 죽고 싶은 소망 죽고 싶거나, 더 이상 살고 싶지 않은 소망, 또는 잠든 뒤에 깨어나지 않았으면 좋겠다는 생각을 가지고 있었다. 죽고 싶다거나, 잠든 뒤 깨어나지 않았으면 좋겠다고 바란 적이 있습니까?		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
예로 답한 경우, 설명하십시오:			
2. 비특이적 적극적 자살 생각 평가 기간 동안 자살 수단(연관 방법, 의도 또는 계획에 대한 생각이 삶을 끌내고/자살하고 싶다는 일반적인 비특이적 생각 (예, "자살에 관해 생각해 보았다") 실제로 자살에 대해 생각해본 적이 있습니까?		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
예로 답한 경우, 설명하십시오:			
3. 실행 의도가 없어 어떤 방법(계획이 아닌)들을 생각하는 적극적 자살 생각 자살에 대한 생각을 시인하며 평가기간 동안 적어도 한 가지의 방법에 대해 생각했다. 그러나 시간, 장소 또는 방법을 상세하게 궁리하는 구체적인 계획과는 다르다 (예, 자살방법을 생각했으나 구체적인 계획은 없는 경우)."약물을 과다복용하는 것을 생각해 보았지(언제, 어디서 또는 어떻게) 실제로 감행한 지에 관한 구체적인 계획을 결코 세우지는 않았으며.... 절대로 그렇게 하지 않을 것이다"인 경우 포함. 자살을 어떻게 실행해 옮길지 생각해 본 적이 있습니까?		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
예로 답한 경우, 설명하십시오:			
4. 구체적인 계획과 의도가 있는 적극적 자살 생각 자살에 대한 적극적인 자살 생각과 "생각은 하고 있지만 절대로 그런 생각을 실행에 옮기지는 않을 것"이라는 경우와 반대로 그런 생각을 실행에 옮길 의도가 있는 경우 있다고 말한다. 자살 시도한 생각이 있었고 실제 실행할 의도가 있었습니까?		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
예로 답한 경우, 설명하십시오:			
5. 구체적인 계획과 의도가 있는 적극적 자살 생각 자세한 계획의 전부 또는 일부를 궁리한 자살에 대한 생각과 치료자는 실행에 옮길 의도가 어느 정도 있다. 상세하게 자살방법 계획하기 시작하거나 계획한 적이 있습니까? 그 계획을 실행할 의도가 있었습니까?		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
예로 답한 경우, 설명하십시오:			
자살생각의 심각성			
다음의 물건들은 자살생각의 심각도에 대하여 평가한다. (예, 1부터 5까지 순서로, 1번 가장 심각함, 5번 가장 심각함). 가장 자살 충동을 느낀 순간에 대하여 질문하시오.		가장 심각함	가장 심각함
생애기간-	가장 심각한 자살생각: 유형 # (1-5)	자살생각 설명	
지난 6개월-	가장 심각한 자살생각: 유형 # (1-5)	자살생각 설명	
반도 자살생각이 시작된 뒤 이런 생각을 몇번이나 하셨습니까? (1) 일주일에 한 번 미만 (2) 일주일에 한 번 (3) 일주일에 2~5번 (4) 매일 또는 거의 매일 (5) 매일 여러 번			
지속시간 자살생각이 나면 얼마나 오래 지속됩니까? (1) 순간적~몇 초 또는 몇 분 (4) 4~8시간/ 하루 중 대부분 (2) 1시간 미만/ 경시 동안 (5) 8시간 초과/ 끊임없이 또는 지속적 (3) 1~4시간/ 한참 동안			
통제 가능성 자살생각을 하거나 죽기를 바라는 것을 원한다면 중지할 수 있습니까? (1) 생각을 통제하기가 쉽다 (4) 생각을 통제하기가 많이 힘들다 (2) 생각을 통제하기가 거의 힘들지 않다 (5) 생각을 통제할 수 없다 (3) 생각을 통제하기가 약간 힘들다 (6) 생각을 통제하려고 시도하지 않는다			
지지요인 죽고 싶은 마음이나 자살 생각을 실행하지 않도록 막은 사람이나 무언가가 있습니까? (예, 가족, 종교, 죽음의 고통) (1) 자살 시도를 막은 저지 요인이 확실히 있다 (4) 저지 요인이 없는 것 같다 (2) 저지 요인이 있는 것 같다 (5) 저지 요인이 분명히 없다 (3) 저지 요인이 있는지 확실치 않다 (6) 해당 없다			
자살생각의 이유 죽고 싶거나 자살하고 싶다는 생각을 하게 된 이유는 무엇습니까? 고통이나 힘든 감정을 끌내려는 목적이 있거나 (다시 말하면 이런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없을 것 같은 느낌), 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 목적이 있었습니까? 또는 둘 다입니까? (1) 전적으로 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 목적이 있거나 (다시 말하면 일어내려는 것이 있다). (2) 주로 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 목적이 있다. (3) 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것과 고통을 끌내려는 것이 절반씩이었다.		(4) 대체적으로 고통을 끌내려는 것이었다. (그런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없었다) (5) 전적으로 고통을 끌내려는 것이었다. (그런 고통 이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없었다) (6) 해당 없다	

Version 1/14/09

자살 행동 (별개의 사건이라도, 해당되는 것에 모두 체크하시오; 모든 유형에 대해 질문해야 함)		생애기간
실제적 시도: 실행의 결과로서, 적어도 어느 정도 죽기를 바라는 마음으로 실행한 잠재적 자살행위나 행동은 부분적으로 자신을 죽고자 하는 시도로 간주된다. 의도는 반드시 100%가 아님에도 무방하다. 실행과 관련하여 죽으려는 의도/욕구가 조금이라도 있으면 “실제적 시도”로 간주될 수 있다. 어떤 상해나 위험은 있어야 하는 것은 아니며, 상해나 위험의 감정성만 있으면 된다. 총을 입에 넣고 방아쇠를 당겼지만, 총이 고장나서 상해를 입지 않았다면 이는 시도로 간주된다. 추론적 의도: 개인이 죽으려는 의도/욕망을 부인하더라도 행동이나 상황으로부터 임상적으로 추론할 수 있다. 예를 들어, 사고가 아닌 것이 분명하여 자살 이외에 다른 의도를 추론할 수 없는 데우 차별적인 행위(즉, 미리에 총을 대고 쏘거나 높은 층의 창에서 뛰어 내리기). 또한, 죽으려는 의도를 부인해도 어떤 시도가 저명적일 수 있다고 생각했다면 의도를 추론할 수 있다.		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
자살한 적이 있습니까? 사망할 수도 있었을 만큼 위험한 것을 한 적이 있습니까? 무엇을 했습니까? 삶을 끌어내기 위해 _____을 하였습니까? _____ 하였을 때 삶을 끌어내기 위해 살았습니까? _____ 하였을 때 삶을 끌어내기 위해 살았습니까? 또는 _____로부터 죽을 수 있다고 생각하였습니다? 또는 순전히 다른 이유/자살하려는 어떠한 의도도 없이 (스트레스 해소, 기분전환, 동경심 얻기 또는 다른 목적으로) 하였습니까? (자살의도가 없는 자살행위) 예로 답한 경우, 설명하십시오:		총 시도 수 —
비-자살적 자살 행동을 한 적이 있습니까? 방어된 시도: (외부 상황에 의해) 잠재적 자살행위의 시작이 방해를 받은 (그렇지 않았다면 실제로 시도가 이루어졌을) 경우. 암을 파용·손에 암을 죽이고 있으나 복용이 자신을 죽인 경우. 입안 암을 복용하면 방해된 시도가 아니라 시도로 간주한다. 밭사·자신을 향해 총을 빼았던 경우 또는 방아쇠를 당기지 못한 경우. 총을 발사하지 않았더라도, 방아쇠를 당겼으면, 이는 시도이다. 뛰어내리려고 자세를 취했으나 잠에서 끌어내리는 경우. 목매달기: 목에 운가리를 끌었지만 아직 매달지는 않았으며, 그런 행위가 저지된 경우.		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
삶을 끌어내기 위해 무엇인가를 시작했지만 실제로 실행하기 전에 누군가에 의해 또는 무슨 일로 중단되었습니다? 예로 답한 경우, 설명하십시오:		총 방해 수 —
중단된 시도: 자살 시도를 실행에 옮기기 시작했으나 어떤 저지·파괴적 행동을 실제로 하기 전에 스스로 중단한 경우. 사례는 방해된 시도와 유사하지만, 누군가에 의해 또는 무슨 일로 중단된 것이 아니라 스스로 중단한 것이 다르다. 삶을 끌어내려고 무슨 일을 시작했지만 실제로 행하기 전에 스스로 중단되었습니다? 예로 답한 경우, 설명하십시오:		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
준비 행위나 행동: 곧 자살을 시도하기 위한 행위 또는 준비. 여기에는 구체적인 수단을 강구하거나 (즉, 암을 구매나 총기구입) 자살을 통한 죽음을 준비하는 (즉, 물건을 나눠주거나 자살메모를 하는 것) 등 말이나 생각을 넘어서는 어떤 것이 포함될 수 있다. 자살을 시도하거나 자살을 준비하기 위한 행동 (즉, 암을 수거, 총기구입, 소중한 물건 나눠주기, 자살메모작성)을 취한 적이 있습니까? 예로 답한 경우, 설명하십시오:		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
자살 행동: 평가기간 동안 자살 행동을 한 적이 있습니까? 실제 자살 시도인 경우에만 답변하십시오.		가장 최근 시도 일자: 가장 치명적 시도 일자: 초기/최초 시도 일자:
실제적 치명성/의학적 손상: 0. 신체적 손상이 없거나 매우 경미한 신체적 손상 (예, 팔과상) 1. 경미한 신체적 손상 (예, 이동한 말부, 1도 화상, 가벼운 출혈, 절경) 2. 중등도 신체적 손상: 의학적인 주의 필요 (예, 의식은 있으나 혼미한 상태- 어느 정도 반응 보임, 2도 화상, 주요 혈관의 출혈) 3. 어느 정도 심각한 신체적 손상: 입원 및 경우에 따라서 침중적인 치료 요구 (예, 반사 능력이 손상되지 않은 혼수상태, 신체 20% 미만의 3도 화상, 출혈이 심하거나 회복 가능, 심각한 골절) 4. 심각한 신체적 손상: 입원과 함께 침중적인 치료 요구 (예, 반사 능력이 손상된 혼수상태, 신체 20% 이상의 3도 화상, 생명 징후가 불안정하거나 출혈, 필수 부위의 심각한 손상) 5. 사망		코드 입력 — 코드 입력 — 코드 입력 —
의학적 치명성: 실제적 치명성이 = 0인 경우에만 답변하십시오. 의학적 손상을 입지 않은 실제적 시도에 따른 강제적 치명성을 평가 (다음의 예와 같이, 실제 의학적 손상은 없으나 강제적으로 매우 심각한 치명성을 지닌 시도: 입에 총을 넣고 방아쇠를 당겼으나 총이 격발되지 않아 의학적 손상을 입지 않은 경우,だが오는 경우 앞에 철로에 누웠으나 치어기 절에 걸려난 경우) 0=상해를 초래할 가능성�이 없는 행동 1=상해를 초래할 가능성은 있으나 사망으로 이어질 가능성이 없는 행동 2=의학적 치료에도 불구하고 사망으로 이어질 가능성이 있는 행동		코드 입력 — 코드 입력 — 코드 입력 —

[1065]

[1066] 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)

[1067] 마지막 방문 이후

[1068] 버전 1/14/09

[1069] 포스너, 케이(Posner, K.); 브렌트, 디.(Brent, D.); 루카스, 씨.(Lucas, C.); 굴드, 엠(Gould, M.); 스탠리, 비.(Stanley, B.); 브라운, 지.(Brown, G.); 피셔, 피.(Fisher, P.); 젤자니, 제이.(Zelazny, J.); 버크, 에이.(Burke, A.); 오쿠엔도, 엠.(Oquendo, M.); 만, 제이(Mann, J.)

[1070] 부인성명:

[1071] 이) 척도는 그의 제공에 있어 교육을 받은 개체가 사용하기 위한 것이다. 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도에 포함된 질문은 제안된 조사이다. 궁극적으로, 자살 관점 또는 행동의 존재에 대한 결정은 척도를 제공하는 개체의 판단에 달려있다.

[1072] 이) 척도에서 자살 행동 사건의 규정은 콜럼비아 자살 이력 양식에 사용되는 것에 기초하고, 이 양식은 [John Mann, MD and Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103 -130, 2003)]에 의해 개발되었다.

[1073] C-SSRS의 재발생을 위해서는 [Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; inquiries and training requirements contact posnerk@childpsych.columbia.edu © 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.]에 문의한다

자살생각	
선별문항 1,2를 질문하십시오. 모두 부정인 경우, "자살행동" 섹션으로 이동하십시오. 선별문항 2에 "예"로 답한 경우, 선별문항 3, 4, 및 5를 질문하십시오. 선별문항 1 및/또는 2에 "예"로 답한 경우, 아래 "자살생각의 심각성"을 작성하십시오.	
6를 질문하십시오.	
1. 죽고 싶은 소망 죽고 싶거나, 더 이상 살고 싶지 않은 소망, 또는 잠든 뒤 깨어나지 않았으면 좋겠다는 생각을 가지고 있었다. 죽고 싶거나, 잠든 뒤 깨어나지 않았으면 좋겠다고 바란 적이 있습니까? 예로 답한 경우, 설명하십시오:	
2. 비특이적 적극적 자살생각 평가 기간 동안 자살 수단/인관 방법, 의도 또는 계획에 대한 생각없이 삶을 끝내고/자살하고 싶다는 일반적인 비특이적 생각 (예. 자살에 관해 생각해 보았다) 실제로 자살에 대해 생각해본 적이 있습니까? 예로 답한 경우, 설명하십시오:	
3. 실제 의도가 없이 어떤 방법(계획이 아닌)들을 생각하는 적극적 자살생각 자살에 대한 생각을 시인하며 평가기간 동안 적어도 한 가지의 방법에 대해 생각했다. 그러나 시간, 장소 또는 방법을 상세하게 궁리하는 구체적인 계획은 다르다 (예. 자살방법을 생각했으나 구체적인 계획은 없는 경우). "아플을 과다복용하는 것을 생각해 보았지만 언제, 어디서 또는 어떻게 실제로 감행한 지에 관한 구체적인 계획을 결코 세우지는 않았으며.... 절대로 그렇게 하자는 않을 것이다"인 경우 포함. 자살을 어떻게 실행해 옮길지 생각해본 적이 있습니까? 예로 답한 경우, 설명하십시오:	
4. 구체적인 계획이 있는 적극적 자살생각 자세한 계획의 전부 또는 일부를 궁리한 자살에 대한 생각과 피험자는 실행에 옮길 의도가 어느 정도 있다. 상세하게 자살방법 계획하거나 계획한 적이 있습니까? 그 계획을 실행할 의도가 있습니까? 예로 답한 경우, 설명하십시오:	
5. 구체적인 계획과 의도가 있는 적극적 자살생각 자세한 계획의 전부 또는 일부를 궁리한 자살에 대한 생각과 피험자는 실행에 옮길 의도가 어느 정도 있다. 상세하게 자살방법 계획하거나 계획한 적이 있습니까? 그 계획을 실행할 의도가 있습니까? 예로 답한 경우, 설명하십시오:	
자살생각의 심각성	
다음의 특징들은 자살생각의 심각도에 대하여 평가한다. (예, 1부터 5까지 순서로, 1번 가장 심 심각함, 5번 가장 심각함) 가장 자살 충동을 느낀 순간에 대하여 질문하십시오.	
가장 심각한 자살생각: 유형 # (1-5) _____ 자살생각 설명 _____	
반도 자살생각이 시작된 뒤 어떤 생각을 떠올렸거나 하셨습니까? (1) 일주일에 한 번 미만 (2) 일주일에 한 번 (3) 일주일에 2-5번 (4) 매일 또는 거의 매일 (5) 매일 여러 번	
지속시간 자살생각이 나면 얼마나 오래 지속됩니까? (1) 순간적 - 몇 초 또는 몇 분 (4) 4-8시간/ 하루 중 대부분 (2) 1시간 미만/ 잠시 동안 (5) 8시간 초과/ 끊임없이 또는 지속적 (3) 1-4시간/ 한참 동안	
통제 가능성 자살생각을 하거나 죽기를 바라는 것을 원한다면 중지할 수 있습니까? (1) 생각을 통제하기가 쉽다 (4) 생각을 통제하기가 많이 힘들다 (2) 생각을 통제하기가 거의 힘들지 않다 (5) 생각을 통제할 수 없다 (3) 생각을 통제하기가 약간 힘들다 (6) 생각을 통제하려고 시도하지 않는다	
저지 요인 죽고 싶은 마음이나 자살 생각을 실행하지 않도록 막은 사람이나 무언가가 있습니까? (예, 가족, 종교, 죽음의 고통) (1) 자살 시도를 막은 저지 요인이 확실히 있다 (4) 저지 요인이 없는 것 같다 (2) 저지 요인이 있는 것 같다 (5) 저지 요인이 분명히 없다 (3) 저지 요인이 있는지 확실치 않다 (6) 해당 없다	
자살생각의 이유 죽고 싶거나 자살하고 싶다는 생각을 하게 된 이유는 무엇입니까? 고통이나 힘든 감정을 끌어내리는 목적이 있거나 (다시 말하면 이런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없을 것 같은 느낌), 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 목적이 있었습니까? 또는 둘 다 있습니까? (1) 전적으로 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것이었다. (2) 주로 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것이었다. (3) 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것과 고통을 끌어내려는 것이 절반씩이었다. (4) 대체적으로 고통을 끌어내리는 것이었다. (그런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없었다) (5) 전적으로 고통을 끌어내려는 것이었다. (그런 고통 이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없었다) (6) 해당 없다	

Version 1/14/09

[1074]

자살 행동 (별개의 사건이라도, 해당되는 것에 모두 체크하시오, 모든 유형에 대해 질문해야 함)		마지막 방문 이후
실제적 시도: 실행의 결과로서, 적어도 어느 정도 죽기를 바라는 마음으로 실행한 잠재적 자살행위나 행동은 본부적으로 자신을 죽고자 하는 시도로 간주된다. 의도도 반드시 100%가 아니어도 무방하다. 실행과 관련하여 죽으려는 의도/욕구가 조금이라도 있으면 “실제적 시도”로 간주될 수 있다. 어떤 상해나 위해가 있어야 하는 것은 아니며, 상해나 위해의 강제성만 있으면 된다. 총을 입에 넣고 방아쇠를 당겼지만, 총이 고장나서 상해를 입지 않았다면 이는 시도로 간주된다. 추론적 의도: 개인이 죽으려는 의도/소망을 부인하더라도 행동이나 상황으로부터 임상적으로 추론할 수 있다. 예를 들어, 사고가 아닌 것에 분명하여 자살 이외에 다른 의도를 추론할 수 없는 매우 치명적인 행위(즉, 머리에 총을 대고 쏘거나 높은 층의 창에서 뛰어 내리기). 또한, 죽으려는 의도를 부인하더라도 이번 시도가 치명적일 수 있다고 생각했다면 의도를 추론할 수 있다.		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
자살시도를 한 적이 있습니까? 사망할 수 있을 만큼 위험한 것을 한 적이 있습니까? 무엇을 했습니까? 삶을 끌어내기 위해 _____을 하였습니까? _____ 하였을 때 (조금이라도) 죽고 싶었습니까? _____ 하였을 때 삶을 끌낼 시도를 하였습니까? 또는 _____로부터 죽을 수 있다고 생각하였습니다?		총 시도 수 _____
또는 순전히 다른 이유/ 자살하려는 어떤한 의도도 없이 (스트레스 해소, 기분전환, 동정심 얻기 또는 다른 목적으로) 하였습니까? (자살의도가 없는 자살행위) 예로 답한 경우, 설명하십시오:		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
비-자살적 자살 행동을 한 적이 있습니까? 방해된 시도: (외부 상황에 의해) 잠재적 자살행위의 시작이 방해를 받은 (그렇지 않았다면 실제로 시도가 이루어졌을) 경우. 약을 과용·손에 약을 쥐고 있으나 복용이 저지된 경우. 일단 약을 복용하면 방해된 시도가 아니라 시도로 간주한다. 받자: 자신을 향해 총을 거쳤으나, 타인에 의해 총을 빼았던 경우 또는 방아쇠를 당기지 못한 경우. 총을 끌어내지 않았더라도, 방아쇠를 당겼으면, 이는 시도이다. 뛰어내리기: 뛰어내리려고 자세를 취했으나 잡아서 끌어내리는 경우. 목매달기: 목에 옮가미를 걸었지만 아직 매달지는 않았으며, 그런 행위가 저지된 경우.		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
삶을 끌어내기 위해 무엇인가를 시작했지만 실제로 실행하기 전에 누군가에 의해 또는 무슨 일로 중단되었습니다? 예로 답한 경우, 설명하십시오:		총 방해 수 _____
중단된 시도: 자살 시도를 실행에 옮기기 시작했으나 어떤 자기 과정적 행동을 실제로 하기 전에 스스로 중단한 경우. 사례는 방해된 시도와 유사하지만, 누군가에 의해 또는 무슨 일로 중단된 것이 아니라 스스로 중단한 것이 다르다. 삶을 끌어내려고 무슨 일을 시작했지만 실제로 행하기 전에 스스로 중단하였습니다? 예로 답한 경우, 설명하십시오:		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 총 중단 수 _____
준비행위나 행동: 본 자살을 시도하기 위한 행위 또는 준비. 여기에는 구체적인 수단을 갖추거나 (즉, 약을 구매나 총기구입) 자살을 통한 죽음을 준비하는 (즉, 물건을 나눠주거나 자살메모를 하는 것) 등 말이나 생각을 넘어서는 어떤 것이 포함될 수 있다. 자살을 시도하거나 자살을 준비하기 위한 행동(즉, 약을 수집, 총기구입, 소중한 물건 나눠주기, 자살메모하기)을 위한 적이 있습니까? 예로 답한 경우, 설명하십시오:		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
자살 행동: 평가기간 동안 자살 행동을 한 적이 있습니까? 자살:		예 아니오 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
실제 자살 시도인 경우에만 답변하십시오.		가장 치명적 시도 일자: _____
실제적 치명성/의학적 손상: 0. 신체적 손상이 없거나 매우 경미한 신체적 손상 (예, 찰과상) 1. 경미한 신체적 손상 (예, 어눌한 말투, 1도 화상, 가벼운 출혈, 접질임) 2. 중등도 신체적 손상: 의학적인 주의 필요 (예, 의식은 있으나 흔미한 상태- 어느 정도 반응 보임, 2도 화상, 주요 혈관의 출혈) 3. 어느 정도 심각한 신체적 손상: 입원 및 경우에 따라서 긴급적인 치료 요구 (예, 반사 능력이 손상되지 않은 혼수상태, 신체 20% 미만의 3도 화상, 출혈이 심하거나 회복 가능, 심각한 골절) 4. 심각한 신체적 손상: 입원과 함께 긴급적인 치료 요구 (예, 반사 능력이 손상된 혼수상태, 신체 20% 이상의 3도 화상, 생명 징후가 불안정한 과다 출혈, 필수 부위의 심각한 손상) 5. 사망		코드 입력 _____
잠재적 치명성: 실제적 치명성이 = 0인 경우에만 답변하십시오. 의학적 손상을 입지 않은 실제적 시도에 따른 잠재적 치명성을 평가 (다음의 예와 같이, 실제 의학적 손상은 없으나 잠재적으로 매우 심각한 치명성을 지닌 시도: 입에 총을 넣고 방아쇠를 당겼으나 총이 격발되지 않아 의학적 손상을 입지 않았던 경우, 다가오는 기차 앞에 철로에 누웠으나 차이기 전에 끌려난 경우) 0=상해를 초래할 가능성성이 없는 행동 1=상해를 초래할 가능성은 있으나 사망으로 이어질 가능성성이 없는 행동 2=의학적 치료에도 불구하고 사망으로 이어질 가능성성이 있는 행동		코드 입력 _____

[1076] 부록 3. 우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도 (17-항목) (HAM-D-17)

연구 ID: _____ 일자: _____

우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도 (17-항목)

지시사항: 각 항목에 대해 지난주 동안 환자를 가장 잘 특징화하는 "신호"를 선택한다.

1. 우울 한 기분
(슬픔, 절망감, 무력감, 무가치함)
- 0 없다
1 물어보았을 때만 우울한 기분이라고 말한다
2 자발적으로 우울한 기분이라고 말한다
3 얼굴 표정, 자세, 목소리, 쉽게 울 것 같은 비언어적 표현을 통해 기분을 나타낸다
4 환자는 오직 우울한 기분만을 자발적 언어 및 비언어적 표현을 통해 나타내어 실제로 보고한다
2. 죄책감
0 없다
1 자책하거나 자신이 사람들을 실망시킨다고 느낀다
2 죄를 지었다고 생각하거나 과거의 실수, 나쁜 행위를 반복적으로 생각한다
3 현재의 병을 벌로 여긴다. 죄책망상이 있다
4 비단 또는 한때하는 폭소리를 듣고/거나 위험적인 환시를 경험한다
3. 자살
0 없다
1 인생이 살 가치가 없다고 느낀다
2 죽고 싶어하거나 죽는 상상을 한다
3 자살하고 또는 행위를 한다
4 자살 시도를 한다 (임의의 심각한 시도 등급 4)
4. 초기 불면증
0 잠드는데 어려움이 없다
1 간간이 잠들기 어렵다 (즉 잠드는데 30분 넘게 걸린다)
2 매일밤 잠들기가 어렵다
5. 중기 불면증
0 어려움이 없다
1 환자는 밤 동안 편하고 깊게 자지 못한다
2 밤중에 깨어 뒤척이거나 잠자리를 벗어난다 - 등급 2
(소변을 보기 위한 경우는 제외한다)
6. 후기 불면증
0 새벽이 없다
1 새벽에 깨지면 다시 잠이 든다
2 일단 깨어나면 다시 잠을 수가 없다
7. 일과 활동
0 어려움이 없다
1 일이나 취미 활동을 제대로 할 수 없고, 피로하거나 기력이 떨어졌다고 생각하고 느낀다
2 일이나 취미 활동일 흥미를 잃는다 - 환자가 직접 보고하거나, 무과심, 양설임, 동료로 간접적으로 나타낸다 (일이나 활동에 압박감을 느낀다)
3 실제 활동 시간이 즐거나 생산성이 떨어져 있다. 병원에서, 환자가 병동 일을 제외하고 하루에 적어도 3시간 활동(간단한 작업 또는 취미)을 하지 않으면 등급 3이다
4 현재의 병 때문에 일을 중단한다. 병원에서, 환자가 병동 일을 제외한 모든 활동을 하지 않거나 환자가 보조없이 병동 일을 수행하는데 실패한다면, 등급 4이다
8. 자체
(사고 및 언어 자체: 집중력 손상; 운동 활동 저하)
- 0 정상적으로 말하고 생각한다
1 면담시 약간 자체된다
2 면담시 두렷하게 자체된다
3 면담이 어렵다
4 완전 혼미상태이다
9. 초조
0 없다
1 손이나 머리카락 등은 "만지작거린다"
2 손을 끄거나, 손톱을 깨물거나, 입술을 깨물다
10. 정신적 불안
0 어려움이 없다
1 긴장 및 불안감을 느낀다
2 사소한 일에 걱정을 한다
3 표정이나 말투에 명백한 불안이 나타난다
4 물어보지 않아도 꿈보가 드러난다
11. 신체적 불안
0 없다
1 경도
2 중등도
3 중증
4 최고도
불안의 생리적 현상, 예컨대:
위장 - 입마름, 방귀, 소화불량, 설사, 복통, 트림
심혈관 - 심계항진, 두통
호흡기 - 과호흡, 한숨, 빙뇨, 발한
12. 신체 증상 - 위장
0 없다
1 입맛을 잃었지만 치료진의 권고 없이도 먹을 수 있다. 속이 더부룩하다
2 치료진의 강요 없이 먹지 않는다. 완화제 또는 장을 위한 의약 또는 G.I.증상을 위한 의약을 요청하거나 요구된다
13. 전반적 신체 증상
0 없다
1 사지, 등 또는 머리가 무겁다, 요통, 두통, 근육통, 기운이 없고 쉽게 피로해진다
2 매우 뚜렷한 신체 증상이 있다 - 등급 2
14. 성적 증상
0 없다 0 성욕 감퇴, 월경 불순과 같은 증상이 확인되지 않음
1 경도
2 중등
15. 건강염려증
0 없다
1 (몸에 대해) 많이 생각한다
2 건강에 대해 짐작한다
3 건강이 나쁘다고 호소하기 도움을 요청한다
4 건강염려증적 망상이 있다
16. 체중 감소
A. 병력에 의해 평가하는 경우:
0 체중 감소가 없다
1 현재의 병으로 체중 감소가 있는 것 같다
2 확실한 (환자에 따른) 체중 감소가 있다
B. 매우 병동 정신과의사가 평가. 실제 변화가 측정되는 경우:
0 주당 1 lb, 미만의 체중 감소
1 주당 1 lb, 초과의 체중 감소
2 주당 2 lb, 미만의 체중 감소

총점: _____

[1077]

[1078] 부록 4. 스텐포드 졸림 척도 (SSS)

[1079] 스텐포드 졸림 척도

[1080]

이는 당신이 얼마나 기분이 좋은지 신속하게 평가하는 방식이다. 당신이 일을 하려 갈 때가 주간이라면, 이상적으로 당신은 1 등급을 원할 것이다. 대부분의 사람들이 약 오전 9시부터 오후 9시까지 매일 두번의 최고로 각성된 시간을 갖는다는 것을 고려한다. 각성도는 오후 3시경 최저점으로 내려가고; 그 후에 다시 올라가기 시작된다. 하루 동안 여러 시간에 각성도를 등급화한다. 당신이 기분이 좋은 것 같을 때 3 아래로 내려가면 이는 심각한 수면 부족이 있으며 더 많은 수면이 필요하다는 표시이다.

[1081]

졸림의 내성적 척도

[1082]

스탠포드 졸립 척도 (SSS)

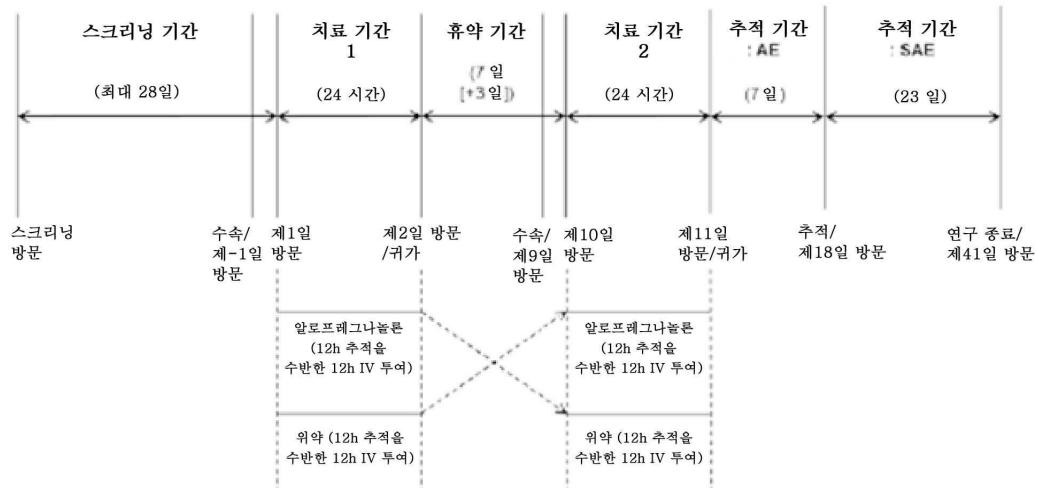
졸립의 정도	등급화 척도
활동적이거나, 활력적이거나, 기분이 좋거나, 또는 깨어있는 느낌	1
몸의 기능은 높은 편이지만 죄상의 상태는 아니고; 집중할 수 있다	2
깨어있으나, 나른하고; 반응은 하지만 완전히 기분 좋은 상태는 아니다	3
약간 정신이 둥그런하고, 기운이 없다	4
피곤하고; 계속 정신을 차리고 있기 힘들고; 행동이 느려진다	5
졸리고 명한 상태며, 잠과 싸우고 있으나; 눕고 싶다	6
더 이상 졸음과 싸우지 않고, 곧 잠이 들고; 꿈 꾸는 것과 같은 생각이 듈다	7
잠이 든다	X

[1083]

도면

도면1

시험 설계



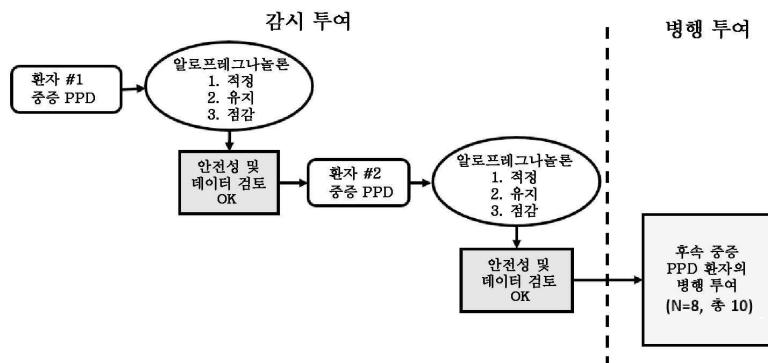
도면2

투여 요법

ALLO = 알로프레그나놀론

도면3

감시 투여 전략을 사용한 연구 설계

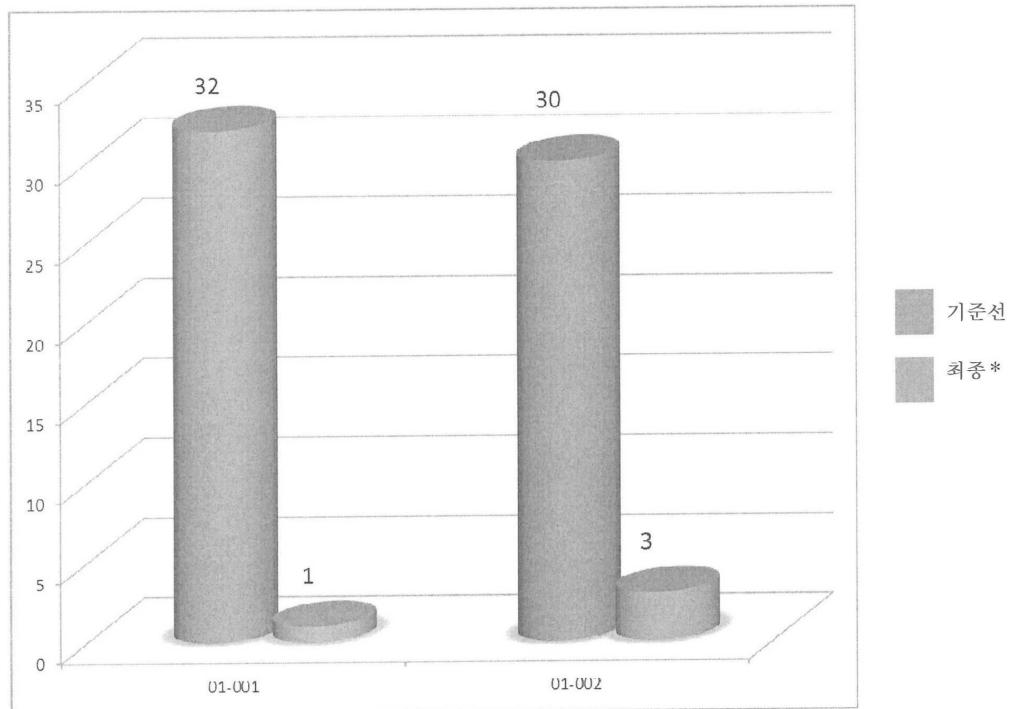


도면4

투여 요법

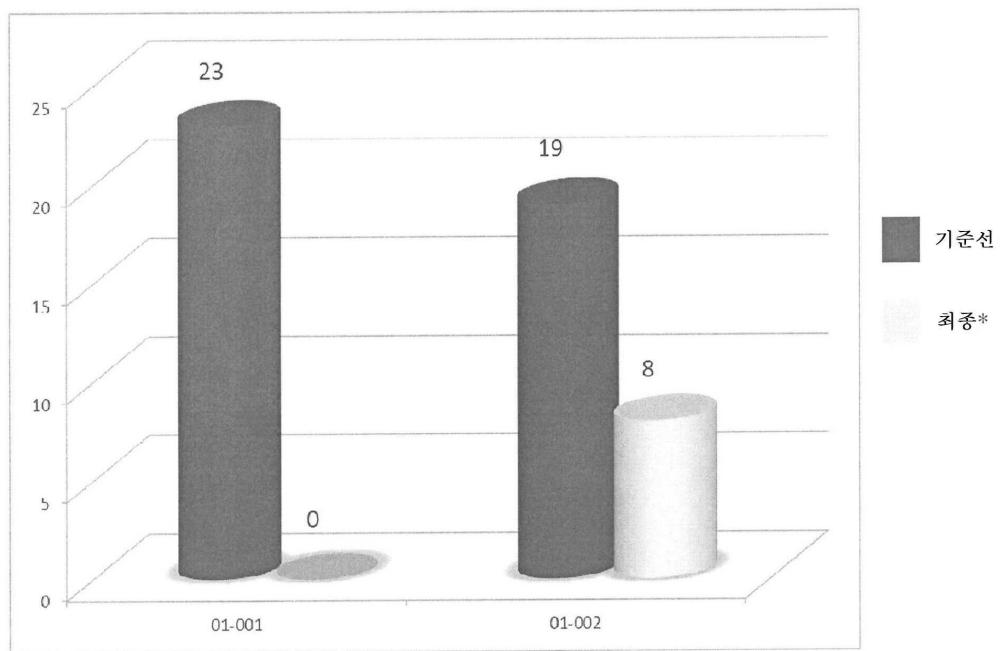
스크리닝 기간	PPIU에서의 적극 치료 기간					추적 기간
제-3일에서 제-1일	제1일	제2일	제3일	제4일	제11 ±1일	제34 ±1일
	12 hr 용량 적정 (전체 용량의 %)	36-시간 유지 주입 (전체 용량 주입)	12 hr 점검 (전체 용량의 %)		주입 후	
		알로프레그나놀론 타이밍				
	75		75			
	50		50			
	25		25			

도면5



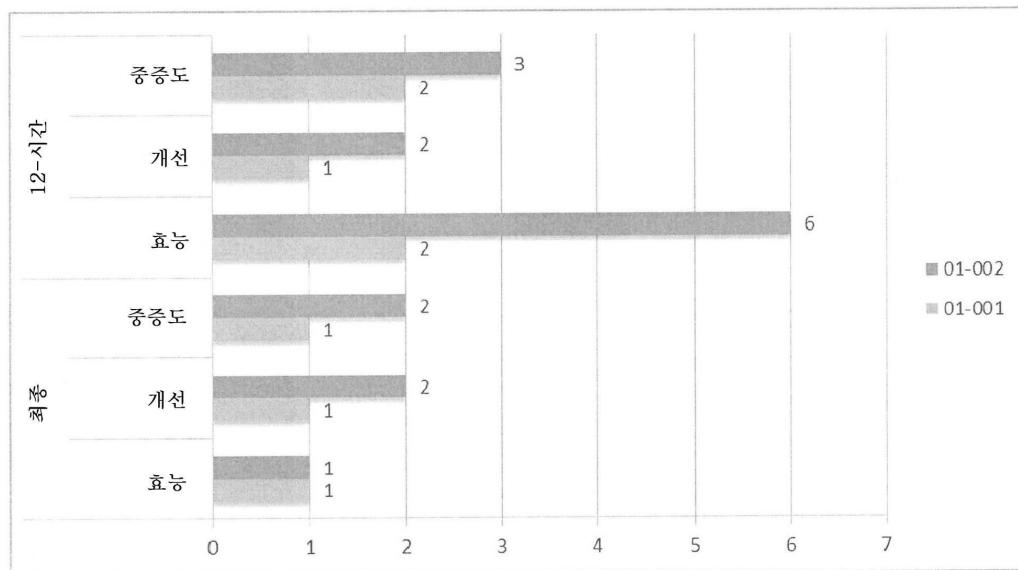
*환자 01-002의 경우, 프로토콜을 완수하지 못하였기 때문에 최종은 60-시간이다

도면6



*환자 01-002의 경우, 프로토콜을 완수하지 못하였기 때문에 최종은 60-시간이다

도면7



중증도: 1-정상, 전혀 아프지 않음 2-정신적 경계의 아픔 3-약하게 아픔

개선: 1-매우 많이 개선됨 2-많이 개선됨 3-최소로 개선됨

효능: 1-현저함, 부작용 없음 2-현저함, 기능을 방해하지 않는 부작용

6-중등도, 기능을 방해하지 않는 부작용