



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0132479
(43) 공개일자 2024년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/40 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/40 (2013.01)
A61P 25/24 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7026164
(22) 출원일자(국제) 2023년01월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월02일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/050170
(87) 국제공개번호 WO 2023/131920
국제공개일자 2023년07월13일
(30) 우선권주장
63/298,047 2022년01월10일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드
미국 뉴저지 08560 타이더스빌 트랜턴-하버튼 로드 1125
(72) 발명자
드레베츠, 웨인 씨.
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우 3210 얀센 리서치 & 디벨롭먼트 유에스
콜브, 하트무스 크리스찬
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우 3210 얀센 리서치 & 디벨롭먼트 유에스
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

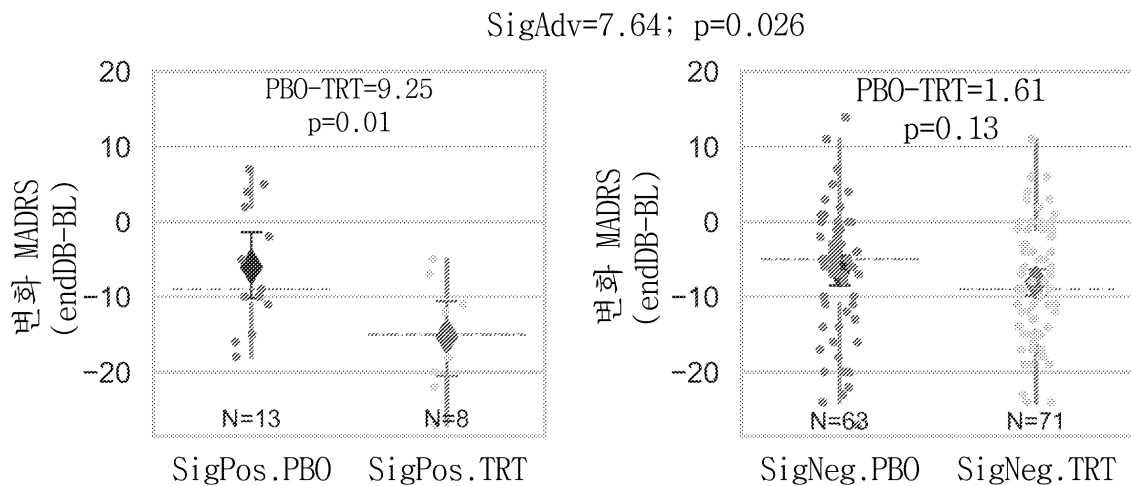
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **우울증 치료를 위한 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이룰 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 아티카프란트로 치료하기 전에 다른 항우울제 치료에 부적절 반응을 보였다. 다른 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 또는 이들의 조합을 포함했다.

대표도 - 도28b



(72) 발명자

사드, 지아드 세르할

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
3210 얀센 리서치 & 디벨롭먼트 유에스

왕, 티나

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 메리필드 로우
3210 얀센 리서치 & 디벨롭먼트 유에스

명세서

청구범위

청구항 1

인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자는 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하기 전에 다른 항우울제 요법에 부적절 반응을 갖는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 다른 항우울제 요법은 하나 이상의 항우울제를 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 환자는 무쾌감증을 갖는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 환자는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(Snaith Hamilton Pleasure Scale, SHAPS)에서 총점 ≥ 32 를 갖는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 하나 이상의 항우울제를 이용한 보조 치료를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 아티카프란트는 S-아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 아티카프란트의 유효량은 약 2 내지 약 35 mg인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 아티카프란트의 유효량은 약 10 mg인, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 아티카프란트의 유효량은 약 5 mg인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 아티카프란트는 경구 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 아티카프란트는 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 다음을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되는 방법:

- a. 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및
- b. 다음 중 적어도 하나:
 - i. 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파, 및
 - ii. 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 양성으로 확인되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 다음을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되는, 방법:

- a. 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 다음 중 적어도 하나:
 - i. 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파, 및
 - ii. 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R; 또는
- b. 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 다음을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되는, 방법:

- a. 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 다음 중 적어도 하나:
 - i. 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파, 및
 - ii. 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R; 및
- b. 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀.

청구항 19

제15항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 CRP 수준은 약 3 mg/L인, 방법.

청구항 20

제15항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 TNF-알파 수준은 약 4 pg/mL인, 방법.

청구항 21

제15항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 sIL6R 수준은 약 25 ng/mL인, 방법.

청구항 22

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 다이노르핀 수준은 약 20 pg/mL인, 방법.

청구항 23

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 다이노르핀 수준은 약 30 pg/mL인, 방법.

청구항 24

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 기준 다이노르핀 수준은 약 11.4 pg/mL인, 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 다음을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되는, 방법:

- a. 제1 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀; 또는
- b. (i) 및 (ii) 둘 모두, 여기서 (i)는 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나이고; (ii)는 제2 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀임.

청구항 26

제25항에 있어서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 50 pg/ml이고, 제2 기준 다이노르핀 수준은 약 8 pg/ml인, 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 24 pg/ml이고, 제2 기준 다이노르핀 수준은 약 8 pg/ml인, 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2022년 1월 10일자로 출원된 미국 가출원 제63/298,047호의 이익을 주장하며, 이 문헌은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 환자가 무쾌감증을 갖고/갖거나 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되는, 아티카프란트를 사용하여 우울증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 카파 오피오이드 수용체(KOR)와 그 고유 리간드 다이노르핀은 보상과 스트레스에 영향을 미치는 뇌 영역에 국한되어 있으며 기분, 스트레스 및 중독성 장애에 중요한 역할을 할 수 있다. 만성 스트레스, 약물 남용 및 급성 금단은 다이노르핀 발현 증가로 이어지며 KOR 및 후속 하류 신호 전달 경로를 활성화하여 중변연계 도파민 급증을 억제하여 부정적인 정서 상태에 기여한다. KOR 길항작용의 행동 약리학은 무쾌감증, 우울증 및 불안의 동물 모델에서 시험되었으며 인간에게 치료적 이점을 가져올 수 있는 의미 있는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. KOR 길항제는 아마도 스트레스 반응과 관련된 부정적인 정서 상태를 조절함으로써 기분 장애가 있는 환자의 치료에 효과적일 수 있다.

[0006] 무쾌감증은 우울증의 핵심 증상 중 하나이다. 주요 우울 장애(MDD)를 앓고 있는 환자의 약 90%에서 적어도 경도 무쾌감증 증상이 나타난다. MDD 환자의 약 50%만이 의미 있는 반응(1차 항우울제 치료에 대한 >50% 개선)을 보여 많은 환자가 실질적으로 지속적인 장애를 갖게 된다. 항우울제 전환 및 아쥬반트 약물 치료와 같은 치료

전략은 반응을 개선할 수 있지만 거의 40%의 환자가 증상을 유지하고 완전한 관해에 도달하지 못한다.

[0007] 우울증과 무쾌감증을 갖는 환자에 대한 개선된 치료법이 필요하다.

발명의 내용

[0008] 일부 양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖거나, 또는 (b) 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 실시형태에서, 환자는 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하기 전에 다른 항우울제 요법에 대해 부적절 반응(inadequate response)을 보였다. 특정 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 하나 이상의 항우울제를 포함했다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합을 포함했다.

[0009] 일부 양태에서, 본 발명은 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.

[0010] 추가의 양태에서, 환자는 무쾌감증, 예를 들어, 스페이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)에서 총점 ≥ 32 로 측정했을 때 높은 무쾌감증을 갖는다.

[0011] 특정 양태에서, 개시된 방법은 예를 들어 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 또는 이들의 조합을 사용한 유효량의 하나 이상의 항우울제를 사용한 부가 치료를 추가로 포함한다.

[0012] 또 다른 추가의 양태에서, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 양태에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 (a) 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 (b) (i) 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 (ii) 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 양태에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 양성으로 확인된다. 특정 양태에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 (a) 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 (i) 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 (ii) 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나를 갖거나; 또는 (b) 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 양태에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 (a) 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 (i) 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 (ii) 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나; 및 (b) 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 양태에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 제1 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀; 또는 (i) 및 (ii) 둘 모두를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로 확인되며, 여기서 (i)는 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나이고; (ii)는 제2 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 실시예 1의 시험 설계이다.

도 2는 MADRS(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) 총점을 보여주는 선 그래프이다: 최소 제곱은 강화된 치료 의향(eITT) 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 기준선(\pm SE)으로부터의 변화를 의미한다.

도 3은 강화 집단과 전체 집단에 대한 치료 6주차의 MADRS 총점 변화를 보여주는 플롯이다: MMRM 결과 - 추정된

LS 평균 및 위약 대비 비교.

도 4는 SHAPS(스네이스 해밀턴 즐거움 척도) 총점을 보여주는 선 그래프이다: 최소 제곱은 eITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 기준선으로부터의 변화(\pm SE)를 의미한다.

도 5는 강화 집단과 전체 집단에 대한 치료 6주차의 SHAPS 총점 변화를 보여주는 플롯이다: MMRM(반복 측정을 위한 혼합 효과 모델) 결과 - 추정된 LS평균 및 위약 대비 비교.

도 6은 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 시간 경과에 따른 평균 값(\pm SE).

도 7a는 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: 전체 치료 의향(fITT) 분석 세트에 대한 시간 경과에 따른 평균 값(\pm SE). 도 7b는 치료 0 내지 6주차에 대한 도 7a의 발췌이다.

도 8은 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 우울 증상의 관해를 갖는 (총점 \leq 10) 대상체의 백분율.

도 9는 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 우울 증상의 관해를 갖는 (총점 \leq 10) 대상체의 백분율.

도 10은 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 반응자의 백분율(기준선 보다 \geq 30% 개선).

도 11은 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 반응자의 백분율(기준선 보다 \geq 30% 개선).

도 12는 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 반응자의 백분율(기준선 보다 \geq 50% 개선).

도 13은 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 반응자의 백분율(기준선 보다 \geq 50% 개선).

도 14는 SHAPS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 시간 경과에 따른 평균 값(\pm SE).

도 15는 SHAPS 총점을 보여주는 선 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 시간 경과에 따른 평균 값(\pm SE).

도 16은 무쾌감증 중증도에 따른 기준선 대비 MADRS 변화를 보여준다.

도 17a는 고 무쾌감증 환자, 즉 SHAPS \geq 38에 대한 기준선으로부터의 MADRS 변화를 보여주는 선 그래프이다.

도 17b는 저 무쾌감증 환자, 즉 SHAPS < 38에 대한 기준선으로부터의 MADRS 변화를 보여주는 선 그래프이다.

도 18은 저 무쾌감증 및 고 무쾌감증을 갖는 환자에서 MADRS의 비교를 나타내는 막대 그래프이다.

도 19는 기준선으로부터의 ASEX 총점 평균 변화를 보여주는 선 그래프이다.

도 20은 기준선으로부터의 ASEX 항목 수준 변화 총점 평균 변화를 보여주는 막대 그래프이다.

도 21은 실시예 2에 대한 연구 계획이다. 모든 환자는 전체 연구 동안 경구용 항우울제 SSRI/SNRI를 계속 복용할 것이다. 대략 34명의 추가 노인 참가자가 무작위화될 것이다.

도 22는 실시예 3에 대한 연구 계획이다. 모든 환자는 전체 연구 동안 경구용 항우울제 SSRI/SNRI를 계속 복용할 것이다. 대략 68명의 추가 노인 참가자가 무작위화될 것이다.

도 23은 SHAPS 항목을 보여주는 막대 그래프이다: LS는 fITT 분석 세트에 대한 기준선 SHAPS 총점에 의한 6주차 기준선으로부터의 변화를 의미한다. 이 도면에서 위에서 아래로 이동하는 막대는 위약 또는 아티카프란트를 번갈아 나타낸다. 예를 들어, 첫 번째 막대는 아티카프란트를 나타내고, 두 번째 막대는 위약을 나타내고, 세 번째 막대는 아티카프란트를 나타낸다.

도 24는 MADRS 총점을 보여주는 플롯이다: LSMeans의 차이(fITT 분석 세트에 대한 다양한 하위 그룹별 6주차의 60%). 이 플롯에서 <17은 경미한 심각도를 나타내고; 18 내지 24는 경도 내지 중등도, 25 내지 30은 중등도 내지 중증도를 나타낸다.

도 25는 치료에 대한 환자 반응에 대한 바이오마커 시그니처의 효과의 2-패널 박스 플롯을 나타낸다. 3MM 바이오마커 시그니처 양성 환자(MDD의 21%)는 위약과 비교하여 최종 DB에서 6.3 MADRS 포인트 차이로 반응하며, 이

는 바이오마커 시그니처 음성 환자에 비해 4.7 포인트 향상된 것이다.

도 26a 내지 도 26d는 다이노르핀 수준만으로 구성된 바이오마커 시그니처를 사용한 환자 하위유형화의 결과를 요약하는 플롯이다. 도 26a는 바이오마커 시그니처 양성 그룹의 치료 효과 및 시그니처 이점에 대한 그래프이다. 도 26b는 19.9 pg/mL의 δ 수준에서의 시그니처 효과를 나타낸다(SigPos=DYN > 19.9, 코호트의 64%). 도 26c는 30 pg/mL의 δ 수준에서의 시그니처 효과를 나타낸다(SigPos=DYN > 29.5, 코호트의 48%). 도 26d는 더 높은 수준의 다이노르핀에서, 시그니처 효과가 더 가변적임을 보여준다(SigPos=DYN > 48.7, 코호트의 30%).

도 27a 내지 도 27d는 고 다이노르핀과 3MM 하위유형화의 결합을 이용한 바이오마커 시그니처를 이용한 환자 하위유형화 결과를 요약한 플롯이다. 도 27a는 바이오시그니처 양성 그룹의 치료 효과 및 시그니처 이점에 대한 그래프이다. 한 가지 주의할 점은 SigPos와 SigNeg에 의해 정의된 시그니처 이점이 컷오프가 높을수록 안정적이지 않다는 것이다. 도 27b는 바이오마커 시그니처 음성 환자(SigPos= 3MM 또는 DYN > 19.9, 코호트의 73%)에 대한 위약보다 더 나쁜 평균 아티카프란트 반응으로 인해 상호작용 효과가 상당히 더 두드러짐을 보여준다. 도 27c 및 도 27d는 바이오마커 시그니처의 효과가 더 높은 다이노르핀 컷 포인트에서 더 안정하다는 것을 보여준다. 도 27c의 경우, SigPos= 3MM 또는 DYN > 29.5, 코호트의 61%. 도 27d의 경우, SigPos= 3MM 또는 DYN > 48.7, 코호트의 48%.

도 28a 및 도 28b는 고 다이노르핀과 3MM 하위유형의 결합을 이용한 바이오마커 시그니처를 이용한 환자 하위유형화 결과를 나타내는 플롯이다. 도 28b는 바이오마커 시그니처 양성 환자에서의 큰 치료 효과 및 광범위한 다이노르핀 수준에서의 큰 시그니처 이점을 보여준다(SigPos = (CRP > 3 & (IL6R > 25 | TNFa > 4)) & DYN > 11.5).

도 29a 내지 도 29c는 고 다이노르핀($\delta 1$) 또는 3MM과 중간 정도의 다이노르핀($\delta 2$) 하위유형의 조합을 사용하는 바이오마커 시그니처를 사용하여 환자 하위유형화 결과를 요약하는 플롯이다: 구체적으로: DYN > $\delta 1$ pg/mL 또는 (DYN > $\delta 2$ pg /mL 및 CRP > 3 mg/L 및 (TNF a > 4 pg /mL 또는 SIL6R > 25 ng/mL)). 도 29a는 pg/mL 단위의 다이노르핀 수준에 대한 EP에서의 평균 반응 차이(MADRS)의 그래프이다. 도 29b의 경우, SigPos = DYN > 24.0 또는 (3MM 및 DYN > 8), 코호트의 63%. 도 29c의 경우, DYN > 50 또는 (3MM 및 DYN > 8), 코호트의 38%.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본원에 언급된 모든 개별적인 특징(예를 들어, 특정 실시형태 또는 특정한 바람직한 특징)은 단독으로 또는 본원에 언급된 임의의 다른 특징(특정 실시형태 또는 바람직한 특징 포함)과 조합으로 취해질 수 있다; 그러므로, 바람직한 특징은 다른 바람직한 특징과 함께 또는 그것과 독립적으로(특정 실시형태에서도 마찬가지로) 취해질 수 있다.

[0015] 본 발명의 일 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖거나, 또는 (b) 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 본 발명의 추가 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖거나, 또는 (b) 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.

[0016] 본 발명의 추가 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖고, 그리고 (b) 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 본 발명의 추가 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하

는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖고, 그리고 (b) 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.

[0017] 본 발명의 추가 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖거나, 또는 (b) 바이오마커 시그니처 양성이고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 나타내는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성이다. 본 발명의 추가 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖거나, 또는 (b) 바이오마커 시그니처 양성이고, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 나타내는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성이고, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.

[0018] 본원에 추가로, 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지는 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)의 치료에 사용하기 위한, 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 기술되며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖거나, 또는 (b) 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 본원에 추가로, 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지는 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)의 치료에 사용하기 위한, 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 기술되며, 여기서 환자는 (a) 무쾌감증을 갖거나, 또는 (b) 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.

[0019] 본 발명의 다른 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 본 발명의 다른 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.

[0020] 본 발명의 다른 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성이고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 나타내는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성이다. 본 발명의 다른 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성이고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 나타내는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성이고, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이

들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.

- [0021] 본 발명의 추가 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 하나 이상의 바이오마커 수준의 존재에 대해 환자로부터 수득한 생물학적 샘플을 평가하는 단계, 및 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 본 발명의 추가 양태에서, 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 하나 이상의 바이오마커 수준의 존재에 대해 환자로부터 수득한 생물학적 샘플을 평가하는 단계, 및 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어지며, 여기서 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.
- [0022] 본원에 추가로, 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)의 치료에 사용하기 위한, 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 기술되며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 본원에 추가로, 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서 주요 우울 장애(MDD)의 치료에 사용하기 위한, 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 기술되며, 여기서 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인되고, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합에 대해 부적절 반응을 가진다.
- [0023] 임의의 지속적인 치료 방법의 실시형태에서, 환자는 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하기 전에 다른 항우울제 요법에 대해 부적절 반응을 보였다. 특정 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 하나 이상의 항우울제를 포함했다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제, 또는 이들의 조합을 포함했다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)를 포함했다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 항우울제는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제를 포함했다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 치료제를 포함했다.
- [0024] 특정 실시형태에서, 본원에는 대상체가 바이오마커 시그니처 양성인 경우, 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사용한 치료의 후보로서 환자를 확인하는 방법이 기재되며, 여기서 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 바이오마커 수준보다 크거나 작은 적어도 하나의 바이오마커 수준을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0025] 본원에 기재된 각각의 치료 방법에 대해, 치료 방법은 기술된 징후의 치료를 위한 약제를 제조하는 방법 또는 기술된 징후의 치료에 사용하기 위한 아티카프란트로서 구성될 수도 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0026] MDD만으로는 치료가 어렵기 때문에, 쾌감 측정 능력이 손상되어 무쾌감증 환자를 치료하는 것은 더욱 문제가 된다. 따라서, 이러한 환자들은 효과가 없는 약물 치료, 반복적이고 불필요한 진료 예약, 환자 순응도 부족, 전반적인 환자 불만 등으로 인해 부적절한 치료를 받는 경우가 많다. 또한, 항우울제는 체중 증가, 대사부작용, 추체외로 증상, 정좌불능증, 인지 장애 등 다양한 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 따라서, 환자는 부작용을 피하거나 예방하기 위해 항우울제 복용을 자제하거나 중단할 수 있다.
- [0027] 본원에 설명된 방법은 아티카프란트를 사용하여 환자의 우울증과 무쾌감증을 관리하는 데 효과적이다. 바람직하게는, 방법은 환자가 우울증을 관리하는 동시에 무쾌감증을 감소시키는 것을 성공적으로 허용한다. 특정 실시형태에서, 기재된 방법에 따라 치료된 환자는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(Snaith Hamilton Pleasure Scale, SHAPS)에서 총점 ≥ 32 로 측정했을 때 높은 무쾌감증을 갖는다. 본원에서 사용되는 용어 "무쾌감증"은 일상 활동에서 즐거움을 경험할 수 있는 능력이 부족하거나 감소한 것을 의미한다. 용어 무쾌감증은 사회적 상호 작용 뿐만 아니라 감각적 경험(즉, 촉각, 미각, 후각)에서의 즐거움 상실을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무쾌감증 및 우울한 기분은 MDD의 일부로서 주요 우울 에피소드에 대한 진단 기준이다. 무쾌감증은 또한 욕구, 호감, 학

습과 같은 즐거움 사이클이라고도 알려진 보상 관련 행동의 하나 이상의 구성요소에 대한 결함을 설명한다. 즐거움 사이클은 식욕 단계(욕구가 지배), 완성 단계(호감이 지배), 및 포만 단계(학습이 지배)의 세 단계로 나뉘어질 수 있다. 식욕 단계는 보상을 달성하기 위한 초기 에너지를 소비를 특징으로 한다; 완성 단계는 보상을 즐기는 단계이다; 포만감 단계는 학습과 피드백 통합을 특징으로 한다.

[0028] 무쾌감증에 대한 잠재적 영향을 평가하기 위해 무쾌감증 척도를 사용할 수 있다. 예를 들어, 스테이스-해밀턴 즐거움 척도(SHAPS) 분석은 무쾌감증 측정을 위한 검증된 척도이다. SHAPS는 대상체가 활동이나 경험 목록을 수행하면서 즐거움을 경험하는지 여부를 점수로 매기는 대상체 완료 척도이다. SHAPS는 쾌락 능력 평가를 위해 개발된 자가 보고식 14개 항목 도구이다. 대상체는 일련의 활동이나 경험을 수행하면서 즐거움을 경험하는지 여부를 점수로 매긴다. 대상체는 답변을 1 내지 4로 평가할 수 있으며, 1은 "전적으로 동의함", 2는 "동의함", 3은 "동의하지 않음", 그리고 4는 "전적으로 동의하지 않음"을 나타낸다. 대상체의 항목 응답을 합산하여 14 내지 56 범위의 총점을 제공한다. 총 SHAPS 점수가 높을수록 현재 무쾌감증 수준이 더 높다는 것을 나타낸다. 의사/임상적 판단은 무쾌감증을 별도로 평가하거나 무쾌감 척도와 함께 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0029] 일부 실시형태에서, 환자는 무쾌감증을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 중등도 무쾌감증을 갖는다. 다른 실시형태에서, 환자는 중증도 무쾌감증을 갖는다. 중등도 또는 중증도 무쾌감증의 평가는 일반적으로 의사/임상적 판단 및/또는 환자에게 무쾌감증이 있는지 여부에 대한 통찰력을 제공하는 하나 이상의 테스트를 통해 결정된다. 예를 들어, 무쾌감증의 중증도는 SHAPS 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중등도 또는 중증도 무쾌감증을 갖는 환자는 높은 수준의 무쾌감증을 갖는 것으로 간주된다. 예를 들어, SHAPS 점수가 38 이상인 환자는 높은 수준의 무쾌감증으로 간주될 수 있는 중등도 내지 중증도 무쾌감증이 있는 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 높은 수준의 무쾌감증은 적어도 약 40, 약 42, 약 44, 약 46, 약 48, 약 50, 약 52, 약 54, 약 56, 약 58 이상의 SHAPS 점수에 의해 반영된다. 경도 무쾌감증이 있거나 전혀 없는 환자는 의사/임상적 판단 및/또는 하나 이상의 테스트를 통해 평가되는 무쾌감증 수준이 낮은 것으로 간주된다. 예를 들어, SHAPS 점수가 38 미만인 환자는 낮은 무쾌감증을 갖는 것으로 간주된다. 특정 실시형태에서, 경도 무쾌감증을 갖는 환자는 SHAPS 점수가 20 내지 38 미만, 예를 들어, SHAPS 점수가 20 내지 약 36, 약 22 내지 약 36, 약 24 내지 약 36, 약 26 내지 약 36, 약 26 내지 약 34, 약 26 내지 약 32, 약 26 내지 약 30, 약 26 내지 약 28, 약 28 내지 약 36, 약 28 내지 약 36, 약 30, 내지 약 36, 약 32 내지 약 36, 약 34 내지 약 36, 약 20 내지 약 34, 약 22 내지 약 34, 약 24 내지 약 34, 약 26 내지 약 32, 약 26 내지 약 30, 약 26 내지 약 28, 약 28 내지 약 36, 약 28 내지 약 34, 약 28 내지 약 32, 약 28 내지 약 30, 약 30 내지 약 36, 약 30 내지 약 34, 약 30 내지 약 32, 약 32 내지 약 36, 약 32 내지 약 34, 또는 약 34 내지 약 36일 수 있다. 전형적으로, 20 미만의 SHAPS 점수는 정상적인 쾌락 기능에 해당하는 것으로 간주될 수 있으며, 본 개시의 목적상, 낮은 범주, 예를 들어 SHAPS 점수가 38 미만인 낮은 무쾌감 카테고리 속할 것이다.

[0030] 일부 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 높은 수준의 무쾌감증에서 낮은 수준의 무쾌감증으로 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트 치료 후 무쾌감 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 약 40% 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트 치료 후 무쾌감 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 95% 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트 치료 후 무쾌감 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 약 40 내지 약 90%, 약 50 내지 약 90%, 약 60 내지 약 90%, 약 70 내지 약 90%, 약 80 내지 약 90%, 약 40 내지 약 80%, 약 50 내지 약 80%, 약 60 내지 약 80%, 약 70 내지 약 80%, 약 40 내지 약 70%, 약 50 내지 약 70%, 약 60 내지 약 70%, 약 40 내지 약 60%, 약 50 내지 약 60%, 또는 약 50 내지 약 60% 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트 치료 후 무쾌감 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 개선, 즉 100% 감소된다.

[0031] 아티카프란트로 치료를 시작한 후 무쾌감증의 감소는 아티카프란트로 치료하기 전에 측정된 환자의 무쾌감증, 즉 기준선 무쾌감증 측정과 비교하여 측정될 수 있다. 이를 통해 치료 임상효능은 아티카프란트 치료 후 어느 시점에서든 기준선에서 실시간 무쾌감 측정까지의 무쾌감증 변화를 계산할 수 있다. 따라서, 무쾌감증 척도, 예를 들어 SHAPS와 같은 무쾌감증을 측정하기 위한 표준 방법이 사용될 수 있다.

[0032] 바람직하게는, 기준선 무쾌감증 측정은 아티카프란트 치료를 시작하기 약 1주일 전에 취득된다. 일부 실시형태에서, 기준선 무쾌감증 측정은 아티카프란트로 치료하기 약 7일, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일 또는 약 1일 전에 취득된다. 추가 실시형태에서, 기준선 무쾌감증 측정은 아티카프란트로 치료를 시작하기 약 24시간, 약 18시간, 약 12시간, 약 8시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 또는 약 15분 전에 취득된다.

[0033] 환자의 무쾌감증 변화는 무쾌감증 중증도, 아티카프란트에 대한 환자의 민감성, 투여되는 기타 약제 등을 포함 하되 이에 제한되지 않는 여러 요인에 따라 달라질 것이다. 일부 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 아티카프란 트 치료 약 3주 후에 감소된다. 다른 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 아티카프란트 치료 약 3주 후에 감소된 다. 추가 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 아티카프란트 치료 약 3주 내지 약 6주 후, 특정 실시형태에서는 6 주까지 감소된다. 특정 실시형태에서, 아티카프란트 치료 약 6주 후 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 약 40% 감소된다. 추가 실시형태에서, 무쾌감증 척도에 서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 그리고/또는 의사/임상적 판단에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 약 3주 이내에 감소하며, 일부 실시형태에서는 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다.

[0034] 본원에 설명된 방법은 환자의 우울증과 무쾌감증 증상을 개선할 뿐만 아니라 항우울제 부작용도 줄이는 것으로 나타났다. 이를 통해 결석 감소(즉, 더 많은 방문 또는 의사와의 상호작용 증가), 인지 기능 향상, 건강 관련 삶의 질 향상, 일상 활동에 대한 관심 및 참여 증가, 가족 및 대인 관계 개선, 직장에서의 기능 능력, 입원 감 소 등이 결과되었다.

[0035] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되어온 인간을 지칭한다. 바람직하게는, 환자는 치료 및/또는 예방하려는 질병 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경 험하고/하거나 나타내었다. 일부 실시형태에서, 환자는 성인이다. 본원에서 사용되는 용어 "성인"은 약 18세 이상의 인간을 지칭한다. 특정 양태에서, 환자는 노인, 즉 65세 이상이다.

[0036] 달리 언급되지 않으면, 본원에서 사용되는 용어 "치료하는", "치료" 등은 질환, 병태, 또는 장애에 대항하기 위 한 대상 또는 환자(바람직하게는 포유류, 더 바람직하게는 인간)의 관리 및 케어를 포함할 것이며, 증상 또는 합병증의 발병을 예방하거나, 하나 이상의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 질환, 병태 또는 장애를 없애기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0037] 본원에서 사용되는 용어 "우울증"(우울 장애라고도 함)은 주요 우울 장애, 지속적 우울 장애, 계절성 정동 장애, 산후 우울증, 월경전 불쾌 장애, 상황성 우울증, 성적냉감, 우울감, 중년 우울증, 노년 우울증, 양극성 우울증, 식별가능한 스트레스 요인으로 인한 우울증, 치료-저항성 우울증, 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시형태에서, 우울증은 주요 우울 장애이다. 다른 실시형태에서, 주요 우울 장애는 멜랑콜리성 특징 (melancholic feature) 또는 불안증 양상(anxious distress)을 지닌다. 추가의 실시형태에서, 우울증은 치료-저항성 우울증이다. 다른 실시형태에서, 우울증은 자살 관념을 동반하는 주요 우울 장애이다.

[0038] 해당 분야에 알려진 바와 같이, 동일한 2주 기간 동안 이전 기능과의 변화를 나타내는 5개 이상의 증상을 나타 내는 경우 환자는 주요 우울 장애를 갖는 것으로 간주된다; 우울한 기분 및/또는 흥미/쾌락 상실이 나타나야 한 다; 다른 의학적 병태에 의해 명백히 기인하는 증상은 제외된다. 예를 들어 표 A를 참조.

[0039] [표 A]

1. 우울한 기분: 하루 중 대부분, 거의 매일; 주관적이거나(예를 들어, 슬픔, 공허함, 절망감) 다른 사람들에게 의해 관찰될 수 있음(예를 들어, 울먹이는 것처럼 보임); 아동과 청소년의 경우, 짜증 기분일 수 있음
2. 흥미/즐거움 상실: 하루 중 대부분, 거의 매일 모든(또는 거의 모든) 활동에 대한 흥미/즐거움이 현저히 감소; 주관적이거나 다른 사람들에게 의해 관찰될 수 있음
3. 체중 감소 또는 증가: 상당한 체중 감소(다이어트 없이) 또는 증가(한 달에 체중의 >5% 변화), 또는 거의 매일 식욕이 감소 또는 증가; 아동의 경우, 예상대로 체중이 증가하지 않을 수 있음
4. 불면증 또는 수면과다증: 거의 매일
5. 정신운동 초조 또는 지체: 거의 매일 및 다른 사람들에게 의해 관찰될 수 있음(단순히 주관적으로 불안하거나 느린 것이 아님)
6. 피로: 또는 에너지의 상실, 거의 매일
7. 무가치하다는 느낌 또는 과도한/부적절한 죄책감: 거의 매일; 죄책감은 망상일 수 있음; 단지 아픈 것에 대한 자책이나 죄책감이 아님
8. 집중력 감소: 거의 매일; 우유부단할 수 있음; 주관적이거나 다른 사람들에게 의해 관찰될 수 있음
9. 죽음/자살에 대한 생각: 반복되는 죽음에 대한 생각(단순한 죽음에 대한 두려움이 아님), 구체적인 계획 없이 반복되는 자살 관념, 또는 자살 시도 또는 자살에 대한 구체적인 계획

[0040]

[0041] 일부 실시형태에서, MDD로 진단받기 위해서는 다음 기준도 충족되어야 한다:

- | |
|--|
| 1. 증상은 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능 영역에서 임상적으로 심각한 고통이나 손상을 유발함 |
| 2. 물질의 생리적 효과 또는 다른 의학적 상태로 인한 것이 아닌 에피소드 |
| 3. 정신분열정동장애, 정신분열증, 정신분열형 장애, 망상 장애, 또는 기타 명시된 및 불특정 정신분열증 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애로 더 잘 설명되지 않는 에피소드 |
| 4. 조증 또는 경조증 에피소드의 병력이 없음 |

[0042]

[0043]

주요 우울 장애는 경도, 중등도, 중증도로 분류될 수 있다. 일부 실시형태에서, MDD는 경도이다. 다른 실시형태에서, MDD는 중등도이다. 추가의 실시형태에서, MDD는 중증도이다. 본원에서 사용되는 "경도 MDD"는 진단에 필요한 증상을 초과하는 증상이 거의 없는 환자에게 적용되며, 증상의 강도는 고통스럽기는 하지만 관리가 가능하며, 증상으로 인해 사회적 또는 직업적 기능이 경미하게 손상된다. 경도 MDD는 단일 에피소드(ICD-10 F32.0)이거나 재발성 에피소드(ICD-10 F33.0)일 수 있다. "중등도 MDD"는 여러 증상, 증상 강도 및/또는 기능 장애가 "경도"와 "중증도"로 지정된 것 사이에 있는 환자에게 적용된다. 중등도 MDD는 단일 에피소드(ICD-10 F32.1)이거나 재발성 에피소드(ICD-10 F33.1)일 수 있다. "중증도 MDD"는 증상의 수가 진단에 필요한 것보다 훨씬 많은 환자에게 적용되며, 증상의 강도는 심각하게 괴롭고 관리하기 어렵고, 증상이 사회적 및 직업적 기능을 현저하게 방해하고 긴급한 증상 조절이 필요하다. 일부 실시형태에서, 중증도 MDD는 단일 에피소드(ICD-10 F32.2)이거나 재발성 에피소드(ICD-10 F33.2)일 수 있다. 다른 실시형태에서, MDD는 표 B의 DSM-5 정의에 따라 분류된다.

[0044]

[표 B]

MDD에 대한 DSM-5 기준	
1. 우울한 기분	적어도 1
2. 흥미/즐거움 상실(무쾌감증)	
1. 체중 감소 또는 증가	적어도 5
2. 수면 문제	
3. 정신운동 초조 또는 지체	
4. 죄책감 또는 무가치함	
5. 집중력 감소	
6. 자살경향	
7. 피로	
1. 증상이 심각한 고통이나 손상을 초래함	4 개 모두 가져야 함
2. 의학적 상태로 인한 것이 아님	
3. 정신분열증 장애 제외	
4. 조증 또는 경조증 전혀 없음	

[0045]

[0046]

MDD 환자를 진단하거나 모니터링하는 데 활용될 수 있는 여러 척도가 해당 분야에 알려져 있다. 이러한 척도의 예에는 다음이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다: 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(MADRS), 임상적 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 척도, 주요 우울 장애 척도의 증상(SMDDS), 치료 경험 자가 평가(SATE) 척도 및 매사추세츠 종합병원(MGH) 항우울제 치료 반응 설문지(ATRQ), 즉 MGH-ATRQ.

[0047]

일부 실시형태에서, MADRS는 환자를 진단 및/또는 모니터링하는 데 활용된다. MADRS는 항우울제 연구에 사용되는 10개 항목 평가 척도이다. 이는 우울증 증상의 전반적인 중증도를 측정하기 위해 임상가가 실시하고 MDD가 있는 대상체에게 사용하도록 설계되었다. MADRS 척도는 주요 우울증의 효능을 결정하기 위한 기본 척도로 검증되고 신뢰할 수 있으며 규제 보건 당국에 허용된다. 일부 실시형태에서, MADRS는 MADRS에 대한 구조화된 인터뷰 가이드(SIGMA)를 사용하여 실시된다. 척도는 10개의 항목으로 이루어져 있으며, 이들의 각각은 0(항목이 존재하지 않거나 또는 정상)부터 6(증상이 중증이거나 또는 연속적으로 존재함)까지 점수화되며, 가능한 총점은 60이다. 더 높은 점수는 더 중증도의 상태를 나타낸다. MADRS는 명백한 슬픔, 보고된 슬픔, 내면의 긴장, 수면 식욕, 집중력, 나른함, 감정 불능(관심 수준), 비관적 생각, 및 자살 생각을 평가한다.

[0048]

다른 실시형태에서, CGI-S는 환자의 우울증을 진단 및/또는 모니터링하는 데 활용된다. CGI-S는 동일한 진단을 받고 치료를 통해 개선된 대상체를 대상으로 한 임상가의 과거 경험과 비교하여 평가 당시 대상체의 질병 중증도를 평가하는 척도이다. CGI-S는 대상체의 병력, 심리사회적 상황, 증상, 행동 및 증상이 대상체의 기능 능력에 미치는 영향에 대한 지식을 포함하여 모든 이용 가능한 정보를 고려하여 대상체의 질병 중증도에 대해 임상가가 결정한 전반적인 요약 측정값을 제공한다. CGI-S는 정신병리의 중증도를 0 내지 7의 척도로 평가한다. 대상체를 하기에 따라 등급화하는 시점에서 정신 질환의 중증도에 대해 평가한다: 0 = 평가되지 않음; 1 = 정상

(전혀 병든 상태가 아님); 2 = 경계성의 정신적으로 병든 상태; 3 = 경도로 병든 상태; 4 = 중증도로 병든 상태; 5 = 현저하게 병든 상태; 6 = 중증도로 병든 상태; 7 = 가장 극심하게 병든 상태의 환자.

[0049] 추가 실시형태에서, SMDDS는 환자의 우울증을 진단 및/또는 모니터링하는 데 활용된다. SMDDS는 환자의 주관적인 평가이다. SMDDS는 16개 항목 PRO 측정값이다. 각 항목은 5점 리커트 척도에 따라 대상체에 의해 평가된다. 대상체는 0("전혀 그렇지 않음" 또는 "결고 그렇지 않음") 내지 4("상당함" 또는 "항상") 사이의 평가 척도를 사용하여 각 질문에 응답한다. 총점은 0 내지 60의 범위이다. SMDDS는 7일의 회상 기간과 구두 평가 척도를 사용한다. 점수가 높을수록 우울증 증상이 더 중증도라는 것을 의미한다.

[0050] 또 다른 실시형태에서, SATE는 환자의 우울증을 진단 및/또는 모니터링하는 데 활용된다. SATE는 대상체가 다른 평가를 완료할 수 없을 때, 즉 집과 같은 임상 환경에서 멀리 떨어져 있을 때 시행되는 1 내지 3개의 설문지이다. SATE는 단기간 동안 대상체의 우울 증상의 개선 또는 악화를 평가하는 데 유용하다. 전반적인 우울증을 평가하기 위해 대상체는 개선됨, 변경되지 않음 또는 악화됨 중에서 하나의 옵션을 선택했다; 우울증 개선에 대해서는 약간 개선됨, 많이 개선됨, 매우 많이 개선됨 중 하나를 선택했으며, 우울증 악화에 대해서는 약간 악화됨, 많이 악화됨, 매우 많이 악화됨 중에서 하나를 선택했다. 표 C 참조.

[0051] [표 C]

SATE 설문지	
질문 1: 이 연구 약물을 시작한 이후 전반적으로 귀하의 우울증은:	
<input type="radio"/>	개선되었다
<input type="radio"/>	심해졌다
<input type="radio"/>	변화 없다
대상체가 답변 1(개선되었다)을 선택하면 다음 질문이 제기된다:	
질문 2: 우울증은 얼마나 좋아졌나요?	
<input type="radio"/>	약간 개선되었다
<input type="radio"/>	많이 개선되었다
<input type="radio"/>	매우 개선되었다
대상체가 답변 3(심해졌다)을 선택하면 다음 질문이 제기된다:	
질문 3: 우울증은 얼마나 심해졌나요?	
<input type="radio"/>	약간 심해졌다
<input type="radio"/>	다소 심해졌다
<input type="radio"/>	매우 심해졌다

[0052]

[0053] MGH-ATRQ는 MDD를 갖는 환자에서 치료 저항성을 결정하는 데 사용되는 자체 평가 척도이다. 이 설문지는 각 항우울제 시험의 복용량과 지속기간의 적절성과 증상 개선 정도를 정의하기 위해 특정 기준점을 사용하여 항우울제 치료 이력을 조사한다. MGH-ATRQ는 우울증의 치료 저항성을 결정하는 것을 가능하게 하며 당업자에게 알려져 있다.

[0054] 특정 실시형태에서, 환자는 다른 항우울제 요법(즉, 항우울제 약물 또는 아티카프란트 이외의 우울증 치료에 사용되는 치료)에 대해 부적절 반응을 보였다. 본원에서 사용되는 "부적절 반응"은 치료 시작부터 우울증 증상 중증도가 약 50% 미만 감소한 환자를 지칭한다. 전형적으로, 부적절 반응은 우울증의 현재/활성 에피소드 동안 발생한다. 일부 실시형태에서, 부적절 반응은 치료 시작부터 우울증 증상 중증도가 약 26% 내지 약 50% 미만 감소한 환자를 지칭한다. 다른 실시형태에서, 부적절 반응은 치료 시작부터 우울증 증상 중증도가 약 26 내지 약 49, 약 26 내지 약 45, 약 26 내지 약 40, 약 26 내지 약 35, 약 26 내지 약 30, 약 30 내지 약 49, 약 30 내지 약 45, 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 35, 약 35 내지 약 49, 약 35 내지 약 45, 약 35 내지 약 40, 약 40 내지 약 49, 또는 약 40 내지 약 45% 감소되는 것을 경험하는 환자를 지칭한다. 환자의 반응은 본원에 설명된 하나 이상의 척도 및/또는 의사/임상적 판단에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 부적절 반응은 MGH-ATRQ, MADRS 또는 SHAPS에 의해 측정된다. 추가 실시형태에서, 부적절 반응은 MGH-ATRQ에 의해 측정된다.

[0055] 환자가 치료에 부분적인 반응을 보인다고 하는 정도로, 이는 치료 시작 이후 약간에서 중간 정도의 증상 개선을 의미하지만, 초기 증상 중 일부는 여전히 존재하여 환자를 괴롭히고 이러한 지속적인 증상은 여전히 행동과 기능에 영향을 미친다. 예를 들어, 환자의 일상 활동에 대한 동기, 생산성 및 관심이 여전히 손상될 수 있다.

[0056] 항우울제 요법은 우울증 치료에 사용될 수 있는 모든 약제를 지칭한다. 적합한 예는 제한 없이 모노-아민 산화효소 억제제, 삼환계, 사환계, 비환식, 트리아졸로피리딘, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌 수용체 길항제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 억제제(SNRI), 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 제제,

노르아드레날린 재흡수 억제제 또는 항정신병제(전형적 또는 비전형 항정신병약물)를 포함한다. 모노-아민 산화효소 억제제의 예에는 페넨진, 트라닐시프로민, 모클로베미드 등을 포함한다. 삼환계의 예에는 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀 등을 포함한다. 사환계의 예에는 마프로틸린 등을 포함한다. 비환식의 예에는 노미펜신 등을 포함한다. 트리아졸로피리딘의 예에는 트라조돈 등을 포함한다. SSRI의 예에는 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루복사민 등을 포함한다. 세로토닌 수용체 길항제의 예에는 네파자돈 등을 포함한다. SNRI의 예에는 벤라팍신, 밀나시프란, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 레보밀나시프란 등을 포함한다. 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 작용제의 예에는 미르타자핀 등을 포함한다. 노르아드레날린 재흡수 억제제의 예에는 레복세틴, 에디복세틴 등을 포함한다. 전형적 항정신병제의 예에는 페노티아진(예를 들어, 클로르프로마진, 티오리다진, 플루페나진, 퍼페나진, 트리플루오페라진, 레보메프로마진), 티오잔텐(예를 들어, 티오틱센, 플루펜틱솔), 부티로페논(예를 들어, 할로페리돌), 디벤족사제핀(예를 들어, 록사핀), 디하이드로인돌론(예를 들어, 몰린돈), 치환된 벤즈아미드(예를 들어, 설프라이드, 아미설프라이드) 등을 포함한다. 비전형 항정신병약의 예에는 팔리페리돈, 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 쿠에티아핀, 조테핀, 지프라시돈, 일로페리돈, 페로스피론, 블로난세린, 세르틴돌, ORG-5222, 소네피프라졸, 아리피프라졸, 네모나프리드, SR-31742, CX-516, SC-111, NE-100, 디발프로에이트(기분 안정화제) 등을 포함한다. 추가 실시형태에서, 항우울제 요법은 Kava-Kava, St. John's Wort 등과 같은 천연 제품 또는 s-아데노실메티오닌 등과 같은 식이 보충제를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항우울제 요법은 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬 등과 같은 신경펩티드 또는 뉴로키닌 수용체 길항제 등과 같은 신경펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물을 포함한다. 추가 실시형태에서, 항우울제 요법은 트리아조피리딘 등과 같은 호르몬이다. 다른 실시형태에서, 항우울제 요법은 SSRI, SNRI, 또는 이들의 조합이다. 바람직하게는, 항우울제는 에스시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루옥세틴 또는 시탈로프람인 SSRI이다. 다른 실시형태에서, 항우울제는 벤라팍신, 둘록세틴, 보티옥세인 또는 데스벤라팍신인 SNRI이다. 또한 정신요법, 경두개 자기 자극과 같은 비약리학적 치료법도 이용 가능하며 보조 요법도 가능하다.

- [0057] 다른 항우울제 요법에 대한 치료 유효량/투여량 수준 및 투여 요법은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 판매용으로 승인된 약제학적 작용제에 대한 치료적 투여량 및 계획은 공개적으로 입수가능하며, 예를 들어 패키징 라벨(packaging label) 상에, 표준 투여량 가이드라인에, 표준 투여량 참고 문헌, 예컨대 문헌 [Physician's Desk Reference (Medical Economics Company or online at <http://www.pdrel.com>)] 또는 다른 출처에 열거된 바와 같다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 하나의 항우울제 약물을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 2개 이상의 항우울제 약물을 포함한다. 추가 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 2개의 항우울제 약물을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 3개의 항우울제 약물을 포함한다. 주치의는 본원에 기술된 바와 같이 사용하기에 적합한 항우울제 요법을 선택할 수 있을 것이다.
- [0059] 특정 실시형태에서, 환자는 아티카프란트를 투여 받기 전에 다른 항우울제 요법으로 치료를 받고 있었다. 일부 실시형태에서, 환자는 SSRI, SNRI, 또는 이들의 조합을 포함하는 다른 항우울제 요법으로 치료를 받고 있었다. 다른 실시형태에서, 환자는 아티카프란트로 치료를 시작하기 전에 다른 항우울제 요법으로 치료를 중단했다.
- [0060] 또한, 본원에 기술된 방법에는 유효량의 하나 이상의 항우울제를 사용한 보조 치료가 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "보조 치료" 및 "보조 요법"은 아티카프란트를 하나 이상의 항우울제(들)와 조합으로 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자의 치료를 의미하며, 여기서 아티카프란트 및 항우울제(들)는 임의의 적합한 수단에 의해 동시에, 순차적으로, 개별적으로 또는 단일 제약 제형으로 투여된다.
- [0061] 일부 양태에서, 아티카프란트는 환자가 부적절 반응을 보이는 현재 항우울제(들)를 포함하여 현재 환자에게 투여되고 있는 다른 항우울제(들)와 함께 보조적으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트는 이전에 환자에게 투여되지 않은 항우울제(들)와 함께 보조적으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트는 이전에 환자에게 투여된 항우울제(들)와 함께 요법으로 투여된다.
- [0062] 아티카프란트와 항우울제(들)가 별개의 투여 형태로 투여되는 경우, 각각의 활성 화합물에 대해 하루당 투여되는 투여량 횟수는 동일하거나 상이할 수 있으며 더 전형적으로는 상이할 수 있다. 항우울제는 주치의에 의해 및/또는 그의 라벨에 의해 처방된 바와 같이 투여될 수 있고 아티카프란트는 본원에 기재된 바와 같이 투여된다. 전형적으로, 환자는 항우울제 및 아티카프란트 둘 모두에 의한 병행 치료 하에 있으며, 여기서 이들 둘 모두는 그들의 처방된 투여 계획(dosing regimen)에 의해 투여된다. 아티카프란트 및 항우울제(들)는 동시 또는 교대 계획에 따라, 요법의 과정 동안 동일하거나 또는 상이한 시점에, 분할된 또는 단일한 형태로 동시에

투여될 수 있다.

[0063] 아티카프란트과 항우울제(들)는 동일하거나 또는 상이한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 적합한 투여 방법의 예에는 경구, 정맥내(iv), 비강내(in), 근육내(im), 피하(sc), 경피, 협측(buccal), 또는 직장 투여가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트는 경구 투여된다.

[0064] 본원에 기술된 아티카프란트를 이용한 치료는 당업계의 치료에 비해 몇 가지 이점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 다른 항우울제, 즉 아티카프란트 이외의 항우울제와 관련된 많은 부작용을 경험하지 않는다. 특정 양태에서, 환자는 아티카프란트 치료 동안 체중 증가를 경험하지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "체중 증가"는 아티카프란트 복용 전 환자의 체중 또는 아티카프란트 최초 투여 시 평가된 환자의 체중 대비 환자의 체중이 증가한 것을 의미한다. 특정 실시형태에서, 환자는 아티카프란트를 복용하기 전의 환자 체중에 비해 전체 체중의 감소를 실제로 볼 수 있다. 추가 실시형태에서, 환자의 체중은 안정적이며, 즉, 증가하거나 감소하지 않는다. 특정 실시형태에서, 환자는 $\geq 7\%$ 의 체중 증가를 특징으로 하는 임상적으로 관련된 체중 증가를 경험하지 않는다.

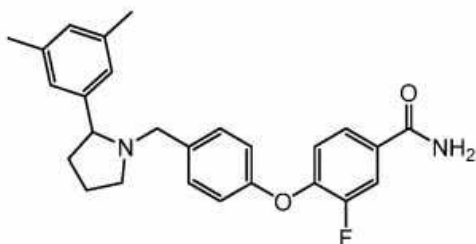
[0065] 이는 임상적으로 관련된 체중 증가를 포함하여 체중 증가가 흔하지만 불행한 부작용인 다른 많은 항우울제와는 상반된다.

[0066] 특정 실시형태에서, 아티카프란트의 투여는 약 20 내지 약 45 ng/mL의 아티카프란트의 최대 혈장 농도(C_{max})를 달성한다. 추가 실시형태에서, 아티카프란트의 투여는 약 25 내지 약 35 ng/mL의 아티카프란트의 최대 혈장 농도(C_{max})를 달성한다. 추가 실시형태에서, 아티카프란트의 투여는 약 30 내지 약 35 ng/mL의 아티카프란트의 최대 혈장 농도(C_{max})를 달성한다.

[0067] 추가 양태에서, 환자는 아티카프란트 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "성기능 저하"는 인간 성욕의 하나 이상의 구성요소, 즉 성기능의 감소 또는 저하를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 성기능은 성욕, 성적 각성, 질 윤활, 발기, 오르가슴 달성 또는 오르가슴 만족 중 하나 이상을 포함한다. 다른 실시형태에서, 성기능은 성욕을 포함한다. 추가 실시형태에서, 성기능은 질 윤활 만족을 포함한다. 추가 실시형태에서, 성기능은 오르가슴 달성을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 성기능은 오르가슴 만족을 포함한다. 바람직하게는, 환자의 성기능은 아티카프란트의 초기 투여 시점에 평가된다. 따라서, 아티카프란트를 복용하는 동안 환자의 성기능은 아티카프란트 투여 전 환자의 성기능과 비교될 수 있다. 성기능은 에리조나 성적 경험 척도(ASEX: Arizona Sexual Experience Scale)와 같은 표준 척도 및 기술을 사용하여 평가될 수 있다. ASEX는 아티카프란트가 성적 기능에 추가로 긍정적 또는 부정적인 영향을 미치는지 여부를 조사하는데 사용된다. ASEX는 성적 욕구, 성적 각성, 질 윤활 또는 음경 발기, 오르가슴 도달 능력 및 만족도를 정량화하여 환자에게 시행되는 5개 항목 평가 척도이다. 점수 범위는 5 내지 30이며 두 가지 다른 버전의 척도(남성과 여성)를 사용할 수 있다.

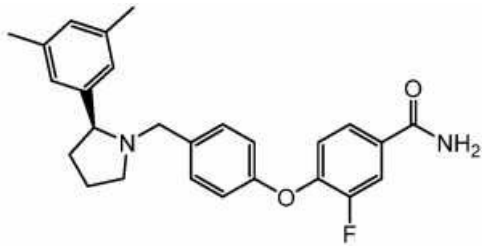
[0068] 환자를 치료하기 위해 본원에서 사용되는 방법의 유효성을 결정하기 위해 다른 척도가 활용될 수 있다. 예는 인지 및 신체 기능 설문지(CPFQ), 카롤린스카 졸음 척도(KSS), 및 즐거움 척도의 시간적 경험(TEPS)을 포함한다. CPFQ는 주의력, 기억력, 및 정신적 예리함을 포함한 인지 및 실행 기능 양태에 대한 보조 치료의 영향에 관한 추가 정보를 제공하는 간단한 자가 보고 척도이다. MDD가 있는 대상체는 이 영역에서 기능하는 데 어려움을 겪는 것으로 종종 보고된다. KSS는 "상당한 경계심"(1)부터 "매우 졸리고, 깨어 있기에는 많은 노력이 들고 수면과 분투함"(9)까지 1 내지 9의 척도로 졸음을 평가하는 데 사용되는 대상체 보고 평가이다. TEPS는 기대되는 즐거움과 완성되는 즐거움을 구별하기 위해 고안된 2개의 하위 척도, 18개 항목을 포함한다.

[0069] 본원에서 사용되는 용어 "아티카프란트"는 달리 명시되지 않는 한 3-플루오로-4-4-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일-메틸페녹시벤즈아미드, 즉 다음 화합물을 지칭하며:



[0070]

[0071] NJN-67953964, CERC-501 및 LY-2456302로도 알려져 있다. 일부 실시형태에서, "아티카프란트"는 아티카프란트의 (S)-거울상이성질체, 즉 다음 화합물을 지칭한다:



[0072]

[0073] (S)-아티카프란트 또는 (S)-3-플루오로-4-4-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일-메틸페녹시벤즈아미드로도 알려져 있음. 다른 실시형태에서, 본원에 기술된 방법에 사용된 아티카프란트에는 (R)-거울상 이성질체, 즉, (R)-아티카프란트 또는 하기 구조를 갖는 (R)-3-플루오로-4-4-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일-메틸페녹시벤즈아미드가 실질적으로 없다:



[0074]

[0075] 다른 실시형태에서, 아티카프란트는 아티카프란트의 중량을 기준으로 약 10 중량% 미만의 아티카프란트의 (R)-거울상 이성질체를 함유한다. 추가 실시형태에서, 아티카프란트는 아티카프란트의 중량을 기준으로 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 약 1, 약 0.5, 약 0.1, 약 0.005, 또는 약 0.001 중량% 미만의 아티카프란트의 (R)-거울상이성질체를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트는 아티카프란트의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 10 중량%의 아티카프란트의 (R)-거울상이성질체를 함유한다. 또 다른 추가의 실시형태에서, 아티카프란트는 아티카프란트의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 10 중량%, 약 0.001 내지 약 5 중량%, 약 0.001 내지 약 1 중량%, 약 0.001 내지 약 0.5 중량%, 약 0.001 내지 약 0.1 중량%, 약 0.1 내지 약 5 중량%, 약 0.1 내지 약 1 중량%, 약 0.1 내지 약 5 중량%, 또는 약 0.5 내지 약 5 중량%의 아티카프란트의 (R)-거울상이성질체를 함유한다.

[0076] 아티카프란트의 약학적으로 허용가능한 염도 본 발명에 의해 고려되며, 이는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. "약학적으로 허용가능한 염"은 무독성이거나 생물학적으로 허용되거나 달리 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 아티카프란트의 염을 의미한다. 통상 문헌[G.S. Paulekuhn, "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72], 문헌[S.M. Berge, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19], 및 Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002를 참조한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 약리학적으로 효과적이며 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 환자에게 투여하기에 적합한 것들이다.

[0077] 약학적으로 허용가능한 염의 예는 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 포스페이트, 모노하이드로젠-포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 브로마이드(예컨대 하이드로브로마이드), 요오다이드(예컨대 하이드로요오다이드), 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 아이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부텐-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄-설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 및 만델레이트를 포함한다.

[0078] 본원에 설명된 방법은 유효량의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 연구자, 의사 또는 기타 임상외에 의해 모색되고 있는 생물학적

또는 의약적 반응(이는 치료 중인 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 완화를 포함함)을 인간에서 유도하는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트는 주치의에 의해 결정된 유효량으로 활용된다. 다른 실시형태에서, 다른 항우울제(들)는 별도로 또는 아티카프란트와 조합으로 유효량으로 활용된다.

[0079] 본원에 기술된 방법에 따라 투여하기 위한 아티카프란트의 양은 당업자에 의해 결정될 수 있으며 달리 명시되지 않는 한 아티카프란트 유리 염기 기준으로 제시된다. 즉, 양은 예를 들어 용매(예컨대 용매화물) 또는 반대이온(예컨대 약학적으로 허용가능한 염)을 제외하고 투여된 아티카프란트 분자의 양을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 유효량은 약 60 mg 미만이다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 유효량은 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg이다. 추가 실시형태에서, 아티카프란트의 유효량은 약 1 내지 약 50 mg, 약 5 내지 약 50 mg, 약 10 내지 약 50 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 30 내지 약 50 mg, 약 40 내지 약 50 mg, 약 1 내지 약 45 mg, 약 2 내지 약 45 mg, 약 5 내지 약 45 mg, 약 10 내지 약 45 mg, 약 20 내지 약 45 mg, 약 30 내지 약 45 mg, 약 30 내지 약 40 mg, 약 30 내지 약 35 mg, 약 1 내지 약 40 mg, 약 5 내지 약 40 mg, 약 10 내지 약 40 mg, 약 20 내지 약 40 mg, 약 30 내지 약 40 mg, 약 1 내지 약 35 mg, 약 2 내지 약 35 mg, 약 5 내지 약 35 mg, 약 10 내지 약 35 mg, 약 20 내지 약 35 mg, 약 25 내지 약 35 mg, 약 30 내지 약 35 mg, 약 1 내지 약 30, 약 2 내지 약 30 mg, 약 5 내지 약 30 mg, 약 10 내지 약 30 mg, 약 20 내지 약 30 mg, 약 25 내지 약 30 mg, 약 1 내지 약 20 mg, 약 2 내지 약 20 mg, 약 5 내지 약 20 mg, 약 10 내지 약 20 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 1 내지 약 15 mg, 약 2 내지 약 15 mg, 약 5 내지 약 15 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 1 내지 약 10 mg, 약 2 내지 약 10 mg, 또는 약 5 내지 약 10 mg이다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 유효량은 약 5 내지 약 15 mg이다. 또한 추가의 실시형태에서, 아티카프란트의 유효량은 약 10 mg이다. 또한 추가의 실시형태에서, 아티카프란트의 유효량은 약 5 mg이다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 특정 양의 특정 성분들의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 바람직한 약학적 조성물은 활성 성분으로서의 아티카프란트를 통상적인 약학적 화합 기법에 따라 약학적 담체와 친밀하게 혼합하여 함유하며, 담체는 투여에 바람직한 조제물 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 약학적으로 허용가능한 담체가 당업계에 잘 알려져 있다. 이들 약학적으로 허용가능한 담체 중 일부에 대한 설명이 미국 약학회(American Pharmaceutical Association) 및 영국 약사회(Pharmaceutical Society of Great Britain)에 의해 간행된 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Excipients]에서 찾아볼 수 있다.

[0081] 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 Marcel Dekker, Inc.에 의해 출판된 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al]; 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al]; 및 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al]과 같은 다수의 간행물에 기재되어 있다.

[0082] 특정 실시형태에서, 본원에 사용하기 위한 약학적 조성물은 하나 이상의 완충제, 보존제, 침투제, 습윤제, 계면활성제, 가용화제, 증점제, 착색제, 향산화제, 유화제, 등장화제, 현탁화제, 및/또는 점도 증가제를 추가로 포함한다.

[0083] 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 완충제 및/또는 완충 시스템(즉, 짝산-염기-쌍)을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "완충제"는 수성 제형에 첨가될 때 상기 제형의 pH를 조정하는 임의의 고체 또는 액체 조성물(바람직하게는, 수성 액체 조성물)을 의미한다. 당업자는 완충제가 임의의 방향으로(더 산성인 pH, 더 염기성인 pH, 또는 더 중성인 pH의 쪽으로) 수성 제형의 pH를 조정할 수 있음을 인식할 것이다. 바람직하게는, 완충제는 약학적으로 허용가능하다. 본원에 기재된 수성 제형에 사용될 수 있는 완충제의 적합한 예는 시트르산, 소듐 디하이드로겐 포스페이트, 디소듐 하이드로겐 포스페이트, 아세트산, 붕산, 소듐 보레이트, 석신산, 타르타르산, 말산, 락트산, 푸마르산 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0084] 선택적으로, 본원에서 약학적 조성물은 보존제를 함유할 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "항미생물성 보존제" 및 "보존제"는 미생물 분해 또는 미생물 성장에 대해 약학적 조성물을 보존하기 위하여 약학적 조성물에 첨가되는 임의의 물질을 지칭한다. 이에 관하여, 미생물 성장이 전형적으로 본질적인 역할을 하는데, 즉 보존제는 미생물 오염을 피하는 주 목적을 이루는 데 기여한다. 활성 성분 및 부형제 각각에 대한 미생물의 어떠한 영향도 피하는 것이, 즉 미생물 분해를 피하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 보존제의 대

표적인 예에는 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤조산, 소듐 벤조에이트, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로르부탄올, 클로로크레졸, 클로록실레놀, 크레졸, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐수은 니트레이트, 프로필렌 글리콜, 소듐 프로피오네이트, 티메로살, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 이소부틸 파라벤, 벤질 파라벤, 소르브산, 및 포타슘 소르베이트가 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0085] 본원에서 사용되는 용어 "침투 작용제", "침투 향상제" 및 "침투제"는 아티카프란트의 흡수 및/또는 생체이용률을 증가시키거나 촉진하는 임의의 물질을 지칭한다. 바람직하게는, 침투제는 투여 후 아티카프란트의 흡수 및/또는 생체이용률을 증가시키거나 촉진한다. 적합한 예에는 테트라테실 말토사이드, 소듐 글리코콜레이트, 타우로우르소스테옥시콜산, 레시틴 등; 및 키토산(및 염), 및 표면 활성 성분, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드, 소듐 도데실 설페이트, 소듐 도쿠세이트, 폴리소르베이트, 라우레스-9, 옥스톡시놀, 소듐 데옥시콜레이트, 폴리알르기닌 등이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 바람직하게는, 침투제는 다음의 일반 요건 중 하나 이상을 충족하도록 선택된다:

- (a) 이는 바람직하게는 일시적 및/또는 가역적 방식으로 아티카프란트의 흡수를 증가시키는 데 효과적이며;
- (b) 이는 약리학적으로 불활성이며;
- (c) 이는 비알레르기성, 무독성 및/또는 비자극성이며;
- (d) 이는 매우 강력하며(소량으로 유효하며);
- (e) 이는 약학적 조성물의 다른 성분들과 상용성이며;
- (f) 이는 무취, 무색 및/또는 무미이며;
- (g) 이는 규제 기관에 의해 승인된 것이며;
- (h) 이는 저렴하고 고순도로 이용 가능하다.

[0086] [0087] 본원에 사용하기 위한 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 부형제, 예를 들어 습윤제, 계면활성제 성분, 가용화제, 증점제, 착색제, 향산화제 성분 등을 추가로 함유할 수 있다.

[0088] 적합한 향산화제 성분의 예는, 사용되는 경우, 하기 중 하나 이상을 포함하지만 이로 제한되지 않는다: 셀파이트; 아스코르브산; 아스코르베이트, 예컨대 소듐 아스코르베이트, 칼슘 아스코르베이트, 또는 포타슘 아스코르베이트; 아스코르빌 팔미테이트; 푸마르산; 에틸렌 디아민 테트라아세트산 또는 이의 나트륨 또는 칼슘 염; 토크페롤; 갈레이트, 예컨대 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 또는 도데실 갈레이트; 비타민 E; 및 이들의 혼합물. 향산화제 성분은 액체 조성물에 장기간 안정성을 제공한다.

[0089] 액체 담체 중에 일반적으로 가용성이 아닌 활성 성분 또는 다른 부형제의 더 균일한 분산을 촉진시키기 위해 안정제 및 유화제가 포함될 수 있다. 사용되는 경우, 적합한 유화제의 예에는, 예를 들어 젤라틴, 콜레스테롤, 아카시아, 트래거캔스, 펙틴, 메틸 셀룰로스, 카르보머, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 적합한 가용화제의 예에는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, D-만니톨, 트레할로스, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 소듐 카르보네이트, 소듐 시트레이트, 소듐 살리실레이트, 소듐 아세테이트, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 가용화제 또는 유화제는 담체 중에 활성 성분, 즉 아티카프란트를 용해 또는 분산시키는 데 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0090] 사용되는 경우, 적합한 등장화제는 소듐 클로라이드, 글리세린, D-만니톨, D-소르비톨, 글루코스, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0091] 현탁제 또는 점도 증가제가 또한 약학적 조성물에 첨가될 수 있다. 적합한 예에는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르멜로스, 미세결정질 셀룰로스, 카르보머, 펙틴, 소듐 알기네이트, 키토산 염, 젤란 검, 폴록사머, 폴리비닐 피롤리돈, 잔탄 검 등이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0092] 유리하게는, 아티카프란트는 1일 1회 투여될 수 있거나, 총 1일 투여량은 1일 2회, 3회, 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0093] 특히, 본원에 기술된 바와 같이, 환자는 아티카프란트로 치료하기 전에 다른 항우울제 치료에 부적절 반응을 보였다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며, 환자는 아티카프란트로 치료하기 전에 다른 항우울제 치료에 부적절 반응을 보였다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 바와 같은 약제 제조에서의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이며, 환자는 아티카프란트로 치료하기 전에 다른 항우울제 치료에 부적절 반응을 보였다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기

술된 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 환자는 아티카프란트로 치료하기 전에 다른 항우울제 요법에 대해 부적절 반응을 보였다. 이러한 항우울제 치료법은 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0094] 본원에 기술된 바와 같이, 아티카프란트는 보조 치료로, 즉, 함께, 추가로, 또는 하나 이상의 항우울제와 조합으로 사용될 수 있으며, 예를 들어, 환자는 이미 또는 또한 하나 이상의 항우울제를 투여받았을 수 있다. 따라서, 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 보조 치료로서 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 조합하여 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 바와 같은 의약 제조에서의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이며, 치료는 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 보조 치료로서 유효량의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이며, 치료는 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 유효량의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이며, 치료는 유효량의 하나 이상의 항우울제와 조합으로 유효량의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 치료 지침은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 보조 치료로서 유효량의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 지시한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 치료 지침은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 유효량의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 지시한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 추가로 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 약제에 관한 것이며, 치료 지침은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 조합으로 유효량의 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 지시한다. 이러한 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0095] 이미 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 아티카프란트는 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본 개시내용의 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트, 특히 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 2 내지 약 35 mg, 더욱 특히 약 10 mg, 더욱 특히 약 5 mg의 양으로 투여된다. 또 다른 추가의 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트, 특히 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 경구 투여된다. 뿐만 아니라, 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트, 특히 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며, 1일 1회 투여된다. 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 바와 같은 약제의 제조에 있어서 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 아티카프란트는 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본원에 기술된 용도의 추가 실시형태에서, 약 2 내지 약 35 mg의 아티카프란트, 보다 특히 약 10 mg, 더욱 특히 약 5 mg이 투여된다. 용도의 또 다른 추가 실시형태에서, 아티카프란트는 경구 투여된다. 뿐만 아니라, 용도의 추가의 특정 실시형태에서 아티카프란트, 특히 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 추가로 본원에 기재된 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 아티카프란트는 특히 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품의 추가 실시형태에서, 아티카프란트의 치료하기 위한 지침은 약 2 내지 약 35 mg, 더욱 특히, 약 10 mg, 더욱 특히, 약 5 mg이다. 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품의 또 다른 추가의 실시형태에서, 직접 아티카프란트, 특히 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료를 위한 지침은 경구 투여를 위한 것이다. 뿐만 아니라, 본원에 기술된 패키지 또는 의약품의 추가의 특정 실시형태에서, 직접적인 아티카프란트, 특히 S-아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 치료하기 위한 지침은 1일 1회 투여용이다.

[0096] 유리하게는, 아티카프란트의 투여는 임상적으로 관련된 체중 증가를 포함하여 치료 동안 체중 증가를 초래하지

않는다. 따라서, 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며, 환자는 아티카프란트 치료 동안 체중 증가를 경험하지 않는다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 아티카프란트로 치료하는 동안 환자가 체중 증가를 경험하지 않는 본원에 정의된 용도에 관한 것이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 추가로 본원에 기재된 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 환자는 아티카프란트로 치료하는 동안 체중 증가를 경험하지 않는다. 특히 환자의 체중은 아티카프란트의 초기 투여 시점에 평가될 수 있다.

[0097] 또한 초기 투여 당시의 평가에 따르면 환자는 아티카프란트 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는 것으로 예상치 않게 관찰되었다. 따라서, 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며, 환자는 아티카프란트 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 아티카프란트로 치료하는 동안 환자가 성기능의 감소를 경험하지 않는 본원에 기술된 용도에 관한 것이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 아티카프란트 치료 동안 환자가 성기능의 감소를 경험하지 않는 본원에 기술된 패키지 또는 의약품에 관한 것이다. 이러한 용어 "성기능"은 성욕, 성적 각성, 질 윤활, 발기, 오르가슴 달성 또는 오르가슴 만족을 포함한다. 성적 만족도는 당업자에게 알려진 방법, 예를 들어 애리조나 성적 경험 척도(ASEX)를 적용하여 평가될 수 있다.

[0098] 이미 기재한 바와 같이, 환자는 중등도 또는 중증도 무쾌감증을 갖는다. 무쾌감증은 예를 들어 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)와 같은 무쾌감증 척도를 통해 측정될 수 있다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며, 아티카프란트 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소되고, 더욱 특히, 무쾌감증 척도의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다. 추가의 특정 실시형태에서, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)이다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기술된 바와 같은 용도에 관한 것이며, 아티카프란트 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소되고, 더욱 특히, 무쾌감증 척도의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다. 추가의 특정 실시형태에서, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)이다. 추가의 특정 실시형태에서, 개시내용은 본원에 기술된 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 아티카프란트 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소되고, 더욱 특히, 무쾌감증 척도의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다. 추가의 특정 실시형태에서, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)이다.

[0099] 특정 실시형태에서, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다.

[0100] 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처는 하기로 정의되는 양성 상태를 갖는 염증성 바이오마커 시그니처 ("3MM")이다: CRP > 3 mg/L 및 ($TNF\alpha > 4\text{ pg/mL}$ 또는 $SIL6R > 25\text{ ng/mL}$). 3MM 바이오마커 시그니처를 사용하는 개시된 방법에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 (a) 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 (b) (i) 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 (ii) 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 위약으로 치료를 받은 환자의 비교 집단에 비해 MADRS 점수에서의 개선을 입증한다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 위약으로 치료를 받은 환자의 비교 집단에 비해 약 6.3 MADRS 포인트의 개선을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여받았으나 바이오마커 시그니처 양성이 아닌 환자의 비교 집단에 비해 MADRS 포인트의 개선을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여받았으나 바이오마커 시그니처 양성이 아닌 환자의 비교 집단에 비해 약 4.7 MADRS 포인트의 개선을 나타낸다.

[0101] 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처는 $DYN > 8\text{ pg/mL}$ 로 확인된 양성 상태를 갖는 다이노르핀("DYN") 바이오마커 시그니처이다. 다이노르핀 바이오마커 시그니처를 이용한 개시된 방법에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 양성으로서 확인된다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 위약으로 치료를 받은 환자의 비교 집단에 비해 MADRS 점수에서의 개선을 입증한다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여받았으나 바이오마커 시그니처 양성이 아닌 환자의 비교 집단에 비해 MADRS 점수에서의 개선을 입증한다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그

니처 양성으로서 확인된 환자는 약 48 pg/mL 초과와 다이노르핀 수준에서 MADRS 포인트에서의 개선을 나타내지 않는다.

[0102] 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처는 3MM 양성 또는 DYN 양성 시그니처이다. 3MM 또는 DYN 바이오마커 시그니처를 사용하는 개시된 방법에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 (a) 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 (i) 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 (ii) 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나를 갖거나; 또는 (b) 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 위약으로 치료를 받은 환자의 비교 집단에 비해 MADRS 점수에서의 개선을 입증한다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 아티카프란트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여받았으나 바이오마커 시그니처 양성이 아닌 환자의 비교 집단에 비해 MADRS 점수에서의 개선을 입증한다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 약 48 pg/mL 초과와 다이노르핀 수준에서 MADRS 포인트에서의 개선을 나타내지 않는다.

[0103] 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처는 3MM 양성 및 DYN 양성 시그니처이다. 3MM 및 DYN 바이오마커 시그니처를 사용하는 개시된 방법에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 (a) 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 (i) 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 (ii) 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나; 및 (b) 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀을 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 위약으로 치료를 받은 환자의 비교 집단에 비해 MADRS 점수에서의 개선을 입증한다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 바이오마커 시그니처 양성이 아닌 비교 집단에 비해 MADRS 점수에서의 개선을 입증한다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 약 48 pg/mL 초과와 다이노르핀 수준에서 MADRS 포인트에서의 개선을 나타내지 않는다.

[0104] 임의의 개시된 실시형태에서, 기준 다이노르핀 레벨은 약 6.2 pg/mL 내지 약 116.2 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 6 pg/mL 내지 약 116 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 11.4 pg/mL 내지 약 116.2 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 11 pg/mL 내지 약 116 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 24 pg/mL 내지 약 116 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 19.9 pg/mL 내지 약 30 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 20 pg/mL 내지 약 30 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 6.2 pg/mL 내지 약 19.9 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 6.2 pg/mL 내지 약 30 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 11.4 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 11 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 19.9 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 20 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 24 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 30 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 50 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 48.7 pg/mL 미만이다. 특정 실시형태에서, 기준 다이노르핀 수준은 약 50 pg/mL 미만이다.

[0105] 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처는 4MM 양성 시그니처이다. 4MM 바이오마커 시그니처를 이용한 개시된 방법에서, 환자로부터 수득한 생물학적 샘플이 제1 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀; 또는 (i) 및 (ii) 둘 모두를 갖는 것으로 확인되는 경우, 환자는 바이오마커 시그니처 양성으로 확인되며, 여기서 (i)는 기준 CRP 수준보다 높은 수준의 CRP, 및 기준 TNF-알파 수준보다 높은 수준의 TNF-알파와 기준 sIL6R 수준보다 높은 수준의 sIL6R 중 적어도 하나이고; (ii)는 제2 기준 다이노르핀 수준보다 높은 수준의 다이노르핀이다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 위약으로 치료를 받은 환자의 비교 집단에 비해 MADRS 포인트의 개선을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 바이오마커 시그니처 양성이 아닌 비교 집단에 비해 MADRS 포인트의 개선을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 바이오마커 시그니처 양성으로서 확인된 환자는 약 48 pg/mL 초과와 다이노르핀 수준에서 MADRS 포인트의 개선을 나타내지 않는다.

[0106] 임의의 개시된 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 레벨은 약 6.2 pg/mL 내지 약 116.2 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 레벨은 약 6 pg/mL 내지 약 116 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 레벨은 약 11.4 pg/mL 내지 약 116.2 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 11 pg/mL 내지 약 116 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 24 pg/mL 내지 약 116 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 19.9 pg/mL 내지 약 30 pg/mL이다. 특정 실시

형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 20 pg/mL 내지 약 30 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 6.2 pg/mL 내지 약 19.9 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 6.2 pg/mL 내지 약 30 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 11.4 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 11 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 19.9 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 20 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 24 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 30 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 50 pg/mL이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 48.7 pg/mL 미만이다. 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 50 pg/mL 미만이다.

- [0107] 임의의 개시된 실시형태에서, 제2 기준 다이노르핀 수준은 약 8 pg/mL이다.
- [0108] 특정 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 50 pg/ml이고, 제2 기준 다이노르핀 수준은 약 8 pg/ml이다. 추가 실시형태에서, 제1 기준 다이노르핀 수준은 약 24 pg/ml이고, 제2 기준 다이노르핀 수준은 약 8 pg/ml이다.
- [0109] 임의의 개시된 실시형태에서, 임의의 바이오마커의 상관관계, 예를 들어, CRP, TNF-알파, sIL6R, 또는 다이노르핀의 바이오마커 상관관계가 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 바이오마커의 "바이오마커 상관관계"는 그의 수준 또는 활성이 바이오마커의 수준 또는 활성과 상관되는 또 다른 마커이다. 예를 들어, 바이오마커가 X이고, Y의 수준이 X의 수준과 상관관계가 있다면, Y는 X의 바이오마커 상관관계이다.
- [0110] 본원에 사용된 바와 같이, "CRP"는 C-반응성 단백질을 지칭한다. 특정 실시형태에서, CRP는 UniProtKB/Swiss-Prot 번호 P02741을 갖는다.
- [0111] 본원에 사용된 바와 같이, "TNF-알파"는 종양 괴사 인자 알파(Tumor Necrosis Factor alpha)를 의미한다. 특정 실시형태에서, TNF-알파는 UniProtKB/Swiss-Prot 번호 P01375이다.
- [0112] 본원에 사용된 바와 같이, "IL6R"은 인터류킨 6 수용체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, IL6R은 UniProtKB/Swiss-Prot 번호 P08887을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이 "sIL6R"은 IL6R의 가용성 형태를 지칭한다.
- [0113] 본원에 사용된 바와 같이, "DYN"는 다이노르핀을 지칭한다. 특정 실시형태에서, CYN는 UniProtKB/Swiss-Prot 번호 P01213을 갖는다.
- [0114] 임의의 개시된 실시형태에서, 기준 CRP 수준은 약 3 mg/L이다.
- [0115] 임의의 개시된 실시형태에서, 기준 TNF-알파 수준은 약 4 pg/mL이다.
- [0116] 임의의 개시된 실시형태에서, 기준 sIL6R 수준은 약 25 ng/mL이다.
- [0117] 임의의 개시된 실시형태에서, 기준 CRP, TNF-알파, sIL6R 및/또는 다이노르핀 기준 수준들은 실시예에 개시된 방법들에 따라 계산될 수 있다.
- [0118] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위하여 기술되며, 본 발명은 이후에 나오는 청구범위에 기술된 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않으며 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

약칭	
AE	이상반응
AESI	특별한 관심이 있는 이상반응
ALKS	알칼르메스
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
항-HEV(IgM)	항 E 형 간염 바이러스(면역글로불린 M)
ASEX	에리조나 성적 경험 척도
AST	아스파르테이트 트랜스아미나제
ATRQ	항우울제 치료 이력 설문지
BMI	체질량 지수
CBD	칸나비디올
CERC	세레코르
CGI-S	전반적 임상 인상 - 중증도
CI	신뢰 구간
CPFQ	인지 및 신체 기능 설문지
C-SSRS	킬림바 자살 중증도 평가 척도
DCS	직류 자극
DSM-IV/5	정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 제 4/제 5 판
ECG	심전도
EQ-5D-5L	유럽의 삶의 질, 5 차원, 5 단계
eITT	강화된 치료 의향(집단)
EOT	치료 종료
FAS	전체 안전성 분석 세트
FDA	미국 식품 의약국
fITT	전체 치료 의향(집단)
FSH	여포 자극 호르몬
FT4	유리 티록신
G17	가스트린-17
GAD	일반 불안 장애
GAD-7	범불안 장애 7-항목 척도
GI	위장
HAM-A HDRS-17	해밀턴 우울증 평가 척도
HAM-A6	HAM-A 의 6 개 항목 하위 척도
HPA	시상하부 뇌하수체 부신
Hp IgG	헬리코박터 IgG 항체
KOR	카파 오피오이드 수용체
KSS	카롤린스카 졸음 척도
LS	최소 제품
MADRS	몽고메리 아스버그 우울증 평가 척도
MAOI	모노아민 옥시다제 억제제
MDMA	메틸렌디옥시메탐페타민
MCI	경도 인지 장애
MDD	주요 우울 장애
MDE	원하는 최대 평균 노출
MedDRA	국제 의학 용어 사전
MINI	간이 국제 신경정신의학적 인터뷰
MMRM	반복 측정에 대한 혼합 효과 모델
NSAID	비스테로이드성 항염증 약물
PCP	펜시클리딘
PGI	펩시노젠 I
PGII	펩시노젠 II
PGI-S	중증도의 환자 전반적 인상
PK	약동학
PPI	양성자 펌프 억제제
PRO	환자 보고 결과
PWC-20	의사 금단 체크리스트 20-항목
QD	1 일 1 회
SAMc	S-아테노실 메티오닌
SCID-CT	DSM-5 축 I 장애 임상 시험에 대한 구조화된 임상 인터뷰
SATE	치료 경험에 대한 자가 평가
SD	표준 이탈
SDS	시한 장애 척도
SHAPS	스네이스 해밀턴 즐거움 척도
SIGH-A	해밀턴 불안 척도에 대한 구조화된 인터뷰 가이드
SIGMA	MADRS 를 위한 구조화된 인터뷰 가이드
SMDDS	주요 우울 장애 척도의 증상
SNRI	세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제
SSRI	선택적 세로토닌 재흡수 억제제
T3	티록신/트리요오드티로닌
TEAE	치료-유발 이상반응
TMS	경두개 자기 자극
TSH	갑상선 자극 호르몬
ULN	정상 상한치
WOCBP	가임 여성

[0119]

[0120]

- [0121] **실시예 1**
- [0122] 이는 SSRI/SNRI 치료에 부적절 반응을 보이는 MDD 환자에서의 다기관, 위약 대조, 무작위, 이중 맹검 연구였다. 아티카프란트는 보조 요법으로 평가되었다; 따라서, 적격 대상체는 연구 전반에 걸쳐 변화 없이 SSRI/SNRI 치료를 유지했다. 모집된 대상체의 적어도 50%는 쾌락이 없어야 했다(SHAPS 총점 ≥ 20 으로 측정).
- [0123] **A. 목적**
- [0124] 1차 목적은 위약 도입 기간 동안 비반응자의 MADRS 상의 기준선으로부터의 변화에 의해 평가되는 우울증 증상 감소 측면에서 SSRI/SNRI 치료에 부분적으로 반응하는 MDD 환자에게 보조 치료로 투여했을 때 위약과 비교하여 아티카프란트의 효능을 평가하는 것이었다.
- [0125] 2차 목적은 다음과 같다:
- [0126] i. 위약 도입 기간 동안 반응자 및 무반응자의 MADRS 상의 기준선으로부터의 변화에 의해 평가되는 우울증 증상 감소 측면에서 SSRI/SNRI 치료에 부분적으로 반응하는 MDD 환자에게 보조 치료로 투여했을 때 위약과 비교하여 아티카프란트의 효능을 평가하는 것.
- [0127] ii. SSRI 또는 SNRI와 조합하여 MDD 환자에서 보조 아티카프란트 치료의 전반적인 안전성과 내약성을 조사하는 것.
- [0128] iii. SHAPS에 의해 평가된 우울증 관련 무쾌감증에 대한 아티카프란트 대 위약의 효과를 조사하는 것.
- [0129] iv. 임상적 전반적 인상-중증도(CGI-S)를 이용하여 우울증 증상에 대한 아티카프란트의 효과를 조사하는 것, 환자는 주요 우울 장애 척도(SMDDS) 증상과 치료 경험 자가 평가(SATE)를 보고했다.
- [0130] v. HAM-A를 사용하여 불안 증상에 대한 아티카프란트의 효과를 조사하고 HAM-A₆ 하위 척도를 사용하여 불안의 핵심 증상에 대해 조사하는 것.
- [0131] vi. MDD 대상체에서 아티카프란트의 혈장 PK를 평가하고 효능 및 안전성 매개변수와의 관계를 탐색.
- [0132] 2차 탐색 목적은 다음을 포함한다:
- [0133] i. CPFQ를 사용하여 인지 및 실행 기능 양태에 대한 아티카프란트의 효과를 탐색하는 것.
- [0134] ii. 기분 관련 바이오마커(성장 인자, HPA 축 마커, 면역계 활성화, 대사 마커를 포함하나 이에 제한되지 않음)와 아티카프란트의 임상 반응, 무반응 또는 안전성 및 내약성 매개변수와 관련된 수 있는 유전적/후생적 변이를 탐색하는 것.
- [0135] **B. 연구 설계**
- [0136] 각 대상체에 대해 연구는 최대 5주간의 스크리닝 단계와 11주 동안 지속되는 이중 맹검 치료 단계의 두 단계로 이루어졌다. 도 1 참조.
- [0137] 허용된 SSRI/SNRI로 치료를 시작했고 이 치료에 대해 부적절하거나 부분적인 반응만 보인 MDD가 있는 대상체를 스크리닝했다. 평가는 MINI, 항우울제 치료 이력 설문지(TRQ) 및 MADRS를 포함한다.
- [0138] 치료 단계는 3개 기간으로 이루어졌다. 은폐 지속기간(concealed duration)의 위약 도입 기간, 그 후 대상체는 무작위로 10 mg 아티카프란트(5 mg 캡슐 2개)에 배정되거나 6주 동안 위약을 지속하는 이중 맹검 치료 기간에 들어갔다. 각 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐에 아티카프란트(5 mg), 미결정질 셀룰로스(94.95 mg), 마그네슘 스테아레이트(0.05 mg)를 함유하였다. 치료기간을 마치고 철회 기간에 들어간 대상체는 남은 치료 기간 동안 위약을 투여받았다. 각 대상체의 총 지속기간은 대략 16주였다. 스크리닝을 포함하여 11회의 예정된 방문이 있었다. 전체 흐름도는 도 1에 도시되어 있다.
- [0139] 포함 및 제외 기준에 따른 적격성을 확인하기 위해 1일차 전 35일 내지 2일 이내에 대상체를 스크리닝했다. MADRS의 구조화된 인터뷰 가이드를 사용하여 우울증 증상을 평가하였다.
- [0140] 이중 맹검 치료 단계
- [0141] 이중 맹검 치료의 지속기간은 3개 기간으로 나누어진 11주였다. 대상체는 1일차 방문 완료 후 약물을 투여받았다. 첫 번째 복용량은 2일차에 집에서 복용했다. 모든 약물은 금식 상태에서 복용했다. 방문 3, 4 및 5에서, 대상체는 위약 도입 기간 동안 맹검 대상체로 다시 무작위화되었다. 이중 맹검 단계 동안 대상체는 1 내지

2주마다 외래 방문을 위해 센터를 방문했다. 표 1 참조.

[0142] [표 1]

시간 및 이벤트 일정(TES)											
단계	스크리닝	*이중 맹검 치료 단계									
방문 번호	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	^b 11 또는 EW
주(말)	-5 내지 0	0	1	2	3	4	6	7	8	9	11
일차	-3.5 내지 -2	1	8	15	22	29	43	50	57	64	78
안전성 평가											
신체 및 신경학적 검사	X	X				X					X
ASEX		X			X	X	X			X	X
KSS		X			X	X	X			X	X
C-SSRS에 의한 자살경향	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
투약											
무작위화		X	X	X	X						
새로운 약물 공급		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
경구 복용 약물 ^d		2일차부터 78일차까지 ^e									
복용 후 식사		X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f
임상 평가											
구조화된 인터뷰 가이드	X ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
구조화된 인터뷰 가이드		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SIGH-A		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SMDDS		X			X	X	X			X	
CPFQ		X			X	X	X			X	
SHAPS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SATE ^k		집에 있는 동안 일주일에 1회									
진행 중인 대상체 검토											
대상체 참여 평가 ^a	X	집에 있을 때 최대 3회									
유해 사건		계속됨									
병용 약물		계속됨									
EW = 조기 철회; a. 방문은 예정일의 ±3 일 이내에 실시해야 한다(이전 방문이 아닌 방문 2 기준). b. 대상체가 이중 맹검 치료 단계가 종료되기 전에 치료를 중단하는 경우, EW 방문을 완료해야 한다. d. 집에서: 금식 상태. 클리닉 방문일: 이전 방문 시 분배된 블리스터를 사용한다. 사전용량 평가를 완료한 후 금식 상태에서. e. 방문 11이 최대 3일 이후로 계획된 경우 약물 치료를 계속한다. j. 스크리닝 시 MADRS 등급과 방문 2 사이에 2주 이상이 경과한 경우 첫 번째 스크리닝 방문 동안 및 방문 2로부터 최대 4일 전까지 전화로. k. 대상체의 스마트폰에서 Q1.6-app을 사용. l. 현장에서 약물 복용 후 아침, 점심 또는 저녁.											

[0143]

[0144] 도입 기간: 임상 현장/단위에서 기본 검사 방문을 성공적으로 완료한 대상체는 도입 기간 전체 동안 위약을 투여받았다.

[0145] 치료 기간: 도입 기간의 종료 시 위약 도입 반응자와 위약 도입 비반응자 모두 무작위화되어 6주 동안 위약 또는 10 mg 아티카프란트를 1:1 비로 투여받았다. 대상체는 각 대상체에 대한 무작위화, 반응 기준 및 약물 치료 할당의 정확한 시기에 대해 알지 못했다.

[0146] 철회 기간: 11주차 종료 이전에 이중 맹검 치료 기간을 완료한 대상체는 철회 기간에 들어가 남은 치료 기간 동안 위약을 투여받았다.

[0147] C. 용량 및 투여

[0148] 아티카프란트는 5 mg 캡슐로 공급되었다. 위약은 일치하는 캡슐로 공급되었다. 모든 대상체는 2 캡슐을 QD로 복용했다. 캡슐은 약간의 물과 함께 금식 상태(투여 전 적어도 4시간 동안 금식)로 2일 내지 78일 동안 매일 복용되었다. 약물은 아침 식사 전에 복용했다. 대상체가 아침 식사 전에 약을 복용하는 것을 잊어버린 경우, 다음 식사 전, 늦어도 같은 날 저녁에 복용했다. 대상체가 저녁 식사 이후에 기억이 난 경우에는 그날의 복용량을 생략하고 다음날 아침 식사 전에 복용했다.

[0149] 최대 3일 후까지 방문 11이 계획되었을 때, 대상체는 방문 11까지 약물을 계속 복용했다.

[0150] 캡슐은 씹거나 쪼개거나 녹이거나 분쇄하지 않고 통째로 삼켰다. 약을 복용한 후 대상체는 적어도 30분 동안 먹거나 마시지 않았다.

[0151] 첫 번째 용량은 이중 맹검 단계 2일차에 금식 상태에서 복용했다. 약물의 용량은 다음과 같았다:

- [0152] • 10 mg 아티카프란트: 5 mg 아티카프란트 캡슐 2개

- [0153] • 위약: 위약 캡슐 2개.

[0154] 안전성 데이터에 대한 맹검 검토 결과에 기초하여 필요에 따라 약물 투여량을 5 mg QD로 조정했다. 용량 감소

가 결정된 경우 이는 새로운 대상체에게만 적용되었으며 약물의 용량은 다음과 같았다:

[0155]

● 5 mg 아티카프란트: 5 mg 아티카프란트 캡슐 1개

[0156]

● 위약: 위약 캡슐 1개.

[0157]

본원에서 사용되는 강화된 ITT 분석 세트(eITT)는 치료 기간에 무작위화되었고 치료 기간 동안 연구 약물을 1회 이상 투여받았고 치료 기간 동안 적어도 1회의 기준선 후 MADRS 평가(post-baseline MADRS assessment)를 받은 모든 등록된 도입 위약 비반응자로 정의된다. 마찬가지로, 전체 ITT 분석 세트(fITT)는 치료 기간에 무작위화되었고 치료 기간에 연구 약물을 1회 이상 투여받았고 치료 기간 동안 적어도 1회의 MADRS의 치료 후 기준선 평가를 받은 모든 등록된 대상체로 정의된다.

[0158]

D. 임상 평가

[0159]

(i) 우울증: 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(MADRS), 임상적 전반적 인상 - 중증도(CGI-S), 주요 우울 장애 척도의 증상(SMDDS), 및 치료 경험 자가 평가(SATE)

[0160]

(ii) 무쾌감증: 스페이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)

[0161]

(iii) 불안: 해밀턴 불안 척도(SIGH-A) 및 HAM-A6에 대한 구조화된 인터뷰 가이드

[0162]

(iv) 인지에 대한 영향: 인지 및 신체 기능 설문지(CPFQ)

[0163]

(v) 안전성 평가

[0164]

신체 및 신경학적 검사, 활력 징후, 12-리드 ECG, 임상 화학, 혈액학 및 소변검사를 포함한 표준 안전성 평가가 수행되었다. 이전 연구의 GI 증상 관찰을 기반으로 PGI, PGII, G17 및 Hp IgG를 포함한 패널이 위 점막 상태를 시험하기 위해 임상 시험실 시험 패널에 추가되었다.

[0165]

(vi) 자살 관념: C-SSRS

[0166]

(vii) 탐색적: CPFQ

[0167]

(viii) 중추 진정 효과: 카롤린스카 졸음 척도

[0168]

(ix) 성적 기능장애: ASEX

[0169]

E. 환자 집단

[0170]

184명의 대상체 중 169명이 치료 기간에 무작위화되어 안전 모집단에 포함되었으며, 166명의 대상체는 전체 ITT 집단으로 고려되었다. 전체 ITT 집단의 166명 대상체 중 121명(73%)은 도입 위약 비반응자(강화된 ITT 집단)였으며 나머지 45명(27%)은 도입 위약 반응자였다. 강화된 인구 집단의 121명 대상체 중 112명(92.6%)이 백인이었고 84명(69.4%)이 여성이었다. 평균 연령은 41.6세였으며, 19세 내지 64세 범위였다. 모든 대상체는 치료 기준선에서의 무쾌감증(SHAPS 총점 ≥ 20 으로 정의됨)을 갖고 있었다. 높은 무쾌감 수준(SHAPS 총점 ≥ 38 로 정의됨)이 43.8%의 대상체에서 관찰되었다. 일반적으로, 치료군은 기준선 특성에 대해 유사하였다. eITT 및 안전성 분석을 위한 대상체 인구통계는 표 2 및 표 3에 제공되어 있다.

[0171] [표 2]

인구 통계 및 기준선 특성의 요약; 전체 안전성 분석			
	위약(N=84)	아티카프란트 10 mg(N=85)	총계 (N=169)
연령(세)			
N	84	85	169
평균(SD)	42.1 (12.54)	43.0 (12.81)	42.6 (12.65)
중위값	43.5	43.0	43.0
범위	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
성별			
N	84	85	169
여성	62 (73.8%)	60 (70.6%)	122 (72.2%)
남성	22 (26.2%)	25 (29.4%)	47 (27.8%)
인종			
N	84	85	169
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
아시아인	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)
백인	79 (94.0%)	78 (91.8%)	157 (92.9%)
인종			
N	84	85	169
히스패닉계 또는 라틴계	10 (11.9%)	13 (15.3%)	23 (13.6%)
비-히스패닉계 또는 비-라틴계	74 (88.1%)	72 (84.7%)	146 (86.4%)
국가			
N	84	85	169
독일	4 (4.8%)	5 (5.9%)	9 (5.3%)
몰도바	15 (17.9%)	14 (16.5%)	29 (17.2%)
러시아	25 (29.8%)	21 (24.7%)	46 (27.2%)
우크라이나	9 (10.7%)	7 (8.2%)	16 (9.5%)
영국	10 (11.9%)	15 (17.6%)	25 (14.8%)
미국	21 (25.0%)	23 (27.1%)	44 (26.0%)
기준선 신장(cm)			
N	84	85	169
평균(SD)	167.4 (7.91)	168.2 (8.64)	167.8 (8.27)
중위값	167.5	167.6	167.6
범위	(150; 183)	(152; 195)	(150; 195)
기준선 체중(kg)			
N	84	85	169
평균(SD)	76.2 (14.73)	78.7 (15.23)	77.4 (14.99)
중위값	75.3	78.9	77.1
범위	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
기준선 BMI(kg/m²)			
N	84	85	169
평균(SD)	27.2 (4.92)	27.7 (4.56)	27.5 (4.73)
중위값	26.6	28.1	27.6
범위	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
기준에서의 무쾌감증의 존재			
N	84	85	169
없음	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
있음	84 (100.0%)	84 (98.8%)	168 (99.4%)
도입 반응 상태			
N	84	85	169
없음	62 (73.8%)	62 (72.9%)	124 (73.4%)
있음	22 (26.2%)	23 (27.1%)	45 (26.6%)

[0172]

[0173] [표 3]

인구통계 및 기준선 특성의 요약; eITT			
	위약 (N=61)	아티카프란트 10 mg(N=60)	총계 (N=121)
연령(세)			
N	61	60	121
평균(SD)	41.6 (12.34)	41.6 (12.78)	41.6 (12.51)
중위값	43.0	40.5	42.0
범위	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
성별			
N	61	60	121
여성	42 (68.9%)	42 (70.0%)	84 (69.4%)
남성	19 (31.1%)	18 (30.0%)	37 (30.6%)
인종			
N	61	60	121
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
아시아인	2 (3.3%)	1 (1.7%)	3 (2.5%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	2 (3.3%)	3 (5.0%)	5 (4.1%)
백인	56 (91.8%)	56 (93.3%)	112 (92.6%)
인종			
N	61	60	121
히스패닉계 또는 라틴계	3 (4.9%)	7 (11.7%)	10 (8.3%)
비-히스패닉계 또는 비-라틴계	58 (95.1%)	53 (88.3%)	111 (91.7%)
국가			
N	61	60	121
독일	4 (6.6%)	4 (6.7%)	8 (6.6%)
몰도바	15 (24.6%)	14 (23.3%)	29 (24.0%)
러시아	19 (31.1%)	18 (30.0%)	37 (30.6%)
우크라이나	7 (11.5%)	5 (8.3%)	12 (9.9%)
영국	6 (9.8%)	10 (16.7%)	16 (13.2%)
미국	10 (16.4%)	9 (15.0%)	19 (15.7%)
기준선 신장(cm)			
N	61	60	121
평균(SD)	168.1 (8.19)	167.3 (8.10)	167.7 (8.13)
중위값	168.0	166.3	167.0
범위	(151; 183)	(152; 186)	(151; 186)
기준선 체중(kg)			
N	61	60	121
평균(SD)	74.7 (14.19)	76.8 (15.12)	75.7 (14.63)
중위값	74.2	77.1	75.6
범위	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
기준선 BMI(kg/m²)			
N	61	60	121
평균(SD)	26.4 (4.67)	27.3 (4.36)	26.9 (4.52)
중위값	25.7	27.8	26.7
범위	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
기준에서의 무쾌감증의 존재			
N	61	60	121
없음	0	0	0
있음	61 (100.0%)	60 (100.0%)	121 (100.0%)
도입 반응 상태			
N	61	60	121
없음	61 (100.0%)	60 (100.0%)	121 (100.0%)
있음	0	0	0

[0174]

[0175] **E. 효능 평가**

[0176] 도입 기간의 종료 시 대상체의 반응 상태는 도입 기준선에 비해 MADRS의 감소를 기반으로 하는 이중 맹검 반응 기준에 따라 평가되었다. 도입 위약 반응자와 도입 위약 비반응자 둘 모두는 치료 기간 동안 아티카프란트 또는 위약에 1:1 비로 무작위로 배정되었다. 무작위화는 도입 반응 상태(비반응자: 도입 기간의 종료 시 MADRS 총점이 기준선에서 <30% 감소 vs 반응자: 도입 기간의 종료 시 기준선에서 ≥30% 감소) 및 무쾌감증의 존재/부재(존재는 SHAPS 총점 ≥ 20으로 정의됨)에 따라 계층화되었다.

[0177] 치료 지속기간: 연구는 최대 5주의 스크리닝 단계와 11주의 이중 맹검 치료 단계의 두 기간으로 이루어졌다. 시험의 이중 맹검 치료 단계는 3개 기간으로 이루어졌다. 첫 번째 기간은 3주간의 위약 도입이었고, 그 후 대상체는 무작위로 아티카프란트에 배정되거나 위약을 6주 동안 지속하는 치료 기간에 들어갔다. 치료 기간을 성공적으로 마친 대상체는 2주간의 철회 기간, 즉 기간 3 동안 위약을 투여받았다. 각 대상체의 총 지속기간은 대략 16주였다.

[0178] 효능에 대한 1차 분석 세트: 효능 분석은 치료 기간에 무작위화되고, 적어도 1회 용량의 약물을 투여받고, 치료 기간 동안 적어도 1회의 기준선 후 MADRS 평가를 받은 모든 등록된 도입 위약 비반응자로 정의된 eITT 세트를 기반으로 한다. 1차 분석 세트는 모든 효능 평가변수에 사용된다.

[0179] 효능에 한 2차 분석 세트: 2차 분석 세트는 치료 기간에 무작위화되고, 적어도 1회 용량의 약물을 투여받고, 치

료 기간 동안 적어도 1회의 기준선 후 MADRS 평가를 받은 모든 등록된 대상체로 정의된 fITT 세트이다. 2차 분석 세트는 일반 집단에서의 효과를 조사하기 위해 모든 효능 평가변수에 사용되며, 이는 개발 프로그램에서 후속 연구를 설계하는 데 유용할 수 있다.

[0180] 안전성에 대한 분석 세트: 안전성 분석은 치료 기간 동안 적어도 1회 용량의 약물을 투여받은 등록된 모든 대상체로 정의된 전체 안전성 분석 세트를 기반으로 한다.

[0181] 효능 평가변수는 eITT와 fITT 둘 모두에 대해 제시되었다.

[0182] 유의 수준: 1차 효능 평가변수 분석은 0.20의 유의 수준(일측)에서 수행되었다. 2차 효능 평가변수 분석은 0.20의 유의 수준(양측)에서 수행되었다. 다중 비교에 대한 조정은 수행되지 않았다.

[0183] **F. 결과**

[0184] (i) 1차 평가변수: 위약 도입 기간 동안 비반응자의 치료 6주차 MADRS 총점에 대한 치료 기준선으로부터의 변화
[0185] 강화된 ITT 분석 세트

[0186] 치료 기준선에서 평균(SD) MADRS 총점은 29.0(4.61)으로 19 내지 41 범위였다. 도 2 참조. 치료 6주차 MADRS 총점의 치료 기준선으로부터의 평균 변화(SD)는 아티카프란트의 경우 -10.2(8.44)였고 위약의 경우 -8.2(8.53)였다. 관찰된 효과 크기는 0.23이었다. 표 4 내지 6 및 도 6 참조.

[0187] [표 4]

도입 및 치료 기간 시작 시 기준선 정신의학 평가 척도의 요약; eITT 분석 세트						
	MADRS 총점			SHAPS 총점		
	N	평균(SD)	중위값(범위)	N	평균(SD)	중위값(범위)
도입 기준선						
위약	61	33.4 (4.25)	34.0 (26; 42)	61	38.0 (6.28)	38.0 (22; 55)
아티카프란트	60	32.5 (4.18)	32.0 (25; 45)	60	38.3 (5.66)	38.0 (21; 53)
총계	121	32.9 (4.22)	33.0 (25; 45)	121	38.1 (5.96)	38.0 (21; 55)
치료 기준선						
위약	61	29.2 (5.47)	29.0 (19; 41)	61	36.8 (5.75)	37.0 (23; 50)
아티카프란트	60	28.7 (3.58)	28.5 (21; 36)	60	36.4 (5.16)	36.5 (20; 49)
총계	121	29.0 (4.61)	29.0 (19; 41)	121	36.6 (5.45)	37.0 (20; 50)

[0188]

[0189] [표 5]

MADRS 총점: 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; eITT 분석 세트					
분석 방문 치료	N	기준선으로부터의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화 (SD 플링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
치료 1주차					
위약	61	-2.2 (3.73)			
아티카프란트	60	-3.3 (5.21)	-1.1 (4.52)	[-2.4,0.3]	-0.24
치료 3주차					
위약	59	-4.3 (5.99)			
아티카프란트	59	-5.7 (6.38)	-1.4 (6.18)	[-3.3,0.5]	-0.22
치료 4주차					
위약	60	-6.4 (6.66)			
아티카프란트	57	-7.3 (7.35)	-0.9 (7.00)	[-3.1,1.2]	-0.14
치료 5주차					
위약	60	-7.4 (7.15)			
아티카프란트	55	-8.4 (7.36)	-1.1 (7.25)	[-3.3,1.2]	-0.14
치료 6주차					
위약	59	-8.2 (8.53)			
아티카프란트	59	-10.2 (8.44)	-2.0 (8.49)	[-4.6,0.6]	-0.23
기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 위약에 대한 음의 변화는 유리한 아티카프란트 효과를 나타낸다. 음의 효과 크기는 아티카프란트를 지지한다; 양의 효과 크기는 위약을 지지한다.					

[0190]

[0191] [표 6]

MADRS 총점: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교; eITT 분석 세트							
분석 방문 치료	N	평균 (SD)	평균(SD)	LS평균(SE)	LS평균 차이(SE) / 치료 위약	차이에 대한 60% 신뢰 구간	p-값*
치료 1주차							
위약	61	26.9 (6.77)	-2.2 (3.73)	-2.0 (0.92)			
아티카프란트	60	25.4 (5.93)	-3.3 (5.21)	-3.2 (0.93)	-1.2 (1.24)	[-2.28,-0.19]	0.1604
치료 3주차							
위약	59	24.8 (8.25)	-4.3 (5.99)	-4.2 (0.92)			
아티카프란트	59	23.1 (6.58)	-5.7 (6.38)	-5.6 (0.93)	-1.5 (1.25)	[-2.55,-0.44]	0.1159
치료 4주차							
위약	60	22.7 (9.10)	-6.4 (6.66)	-6.2 (0.92)			
아티카프란트	57	21.5 (7.49)	-7.3 (7.35)	-7.3 (0.93)	-1.1 (1.25)	[-2.19,-0.09]	0.1811
치료 5주차							
위약	60	21.7 (9.54)	-7.4 (7.15)	-7.2 (0.92)			
아티카프란트	55	20.5 (7.44)	-8.4 (7.36)	-8.7 (0.94)	-1.5 (1.25)	[-2.60,-0.48]	0.1103
치료 6주차							
위약	59	20.9 (10.54)	-8.2 (8.53)	-8.0 (0.92)			
아티카프란트	59	18.6 (8.14)	-10.2 (8.44)	-10.1 (0.93)	-2.1 (1.25)	[-3.20,-1.09]	0.0443

* 무작위 효과로서 대상체; 인자로서 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용; 및 연속 공변량으로서 기준선 MADRS 총점을 갖는 MMRM 모델의 치료 간 차이가 없는 일측 검정; AR(1) 분산-공분산 행렬이 사용되었다.

[0192]

[0193]

무작위 효과로서 대상체; 인자로서 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용; 및 연속 공변량으로서 기준선 MADRS 총점을 갖는 MMRM 모델의 결과를 기반으로 하여, 일측 0.20 유의 수준에서 아티카프란트 대 위약에 대해 유의미한 양성 효능 신호가 검출되었다. 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 간의 추정 LS 평균 차이는 -2.1이었으며 80% 일측 CI 상한은 -1.09였다. 해당 p-값은 0.044였다. 치료 효과는 eITT 집단보다 fITT에서 더 컸다: -3.1, 80% 일측 CI 상한은 -2.2(p= 0.002)였다. 효과 크기는 각각 0.36 및 0.23이었다. 도 2 및 도 3 참조.

[0194]

전체 ITT 분석 세트

[0195]

치료 기준선에서 평균(SD) 기준선 MADRS 총점은 25.3(7.86)으로 0 내지 41 범위였다. 도 7a 및 도 7b 참조. fITT에 대한 치료 6주차 MADRS 총점의 치료 기준선으로부터의 평균 변화는 eITT에 비해 작았다: 아티카프란트의 경우 -9.7(8.02) 및 위약의 경우 -6.6(8.57). 관찰된 효과 크기는 0.36이었다. 이러한 결과는 6주차에 가장 큰 차이를 보인 효과 지속성으로 위약에 비해 통계적으로 우월함을 보여준다. 표 7 참조.

[0196]

[표 7]

도입 및 치료 기간 시작 시 기준선 정신의학 평가 척도의 요약; fITT 분석 세트						
	MADRS 총점			SHAPS 총점		
	N	평균(SD)	중위값(범위)	N	평균(SD)	중위값(범위)
도입 기준선						
위약	83	32.8 (4.25)	33.0 (26; 42)	83	37.8 (6.01)	38.0 (22; 55)
아티카프란트	83	32.4 (4.27)	32.0 (21; 45)	83	37.3 (6.23)	38.0 (14; 53)
총계	166	32.6 (4.25)	32.0 (21; 45)	166	37.6 (6.11)	38.0 (14; 55)
치료 기준선						
위약	83	25.7 (7.73)	26.0 (10; 41)	83	36.3 (5.44)	36.0 (23; 50)
아티카프란트	83	24.8 (8.02)	27.0 (0; 36)	83	35.0 (5.85)	36.0 (14; 49)
총계	166	25.3 (7.86)	26.5 (0; 41)	166	35.6 (5.67)	36.0 (14; 50)

[0197]

[0198]

fITT 집단에서 아티카프란트 대 위약의 유의미한 효과도 발견되었다. 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 간의 추정 LS 평균 차이는 -3.1이었으며 80% 일측 CI 상한은 -2.21였다. 해당 p-값은 0.002였다. 표 8 및 표 9 및 도 3 참조.

[0199] [표 8]

MADRS 총점: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교; fITT 분석 세트							
분석 방문 치료	N	평균(SD)	기준선으로부터의 변화				p-값 ^a
			평균 (SD)	LS평균 (SE)	LS평균 차이(SE) / 치료 위약	차이에 대한 60% 신뢰 구간	
치료 1주차							
위약	83	24.0 (8.12)	-1.8 (4.00)	-1.7 (0.78)			
아티카프란트	83	21.7 (8.78)	-3.1 (4.81)	-3.2 (0.77)	-1.6 (1.03)	[-2.44,-0.70]	0.0653
치료 3주차							
위약	81	22.2 (9.28)	-3.4 (6.50)	-3.4 (0.78)			
아티카프란트	80	20.0 (8.53)	-5.1 (6.74)	-5.2 (0.78)	-1.9 (1.04)	[-2.74,-0.99]	0.0368
치료 4주차							
위약	82	20.8 (9.24)	-4.9 (7.02)	-4.8 (0.78)			
아티카프란트	78	17.9 (9.32)	-7.2 (7.02)	-7.3 (0.78)	-2.5 (1.04)	[-3.34,-1.59]	0.0093
치료 5주차							
위약	82	19.2 (9.89)	-6.4 (7.16)	-6.3 (0.78)			
아티카프란트	76	16.7 (9.47)	-8.3 (7.48)	-8.7 (0.78)	-2.4 (1.05)	[-3.24,-1.47]	0.0125
치료 6주차							
위약	81	19.0 (10.35)	-6.6 (8.57)	-6.5 (0.78)			
아티카프란트	77	15.9 (9.09)	-9.7 (8.02)	-9.6 (0.79)	-3.1 (1.05)	[-3.97,-2.21]	0.0017

^a 무작위 효과로서 대상체, 인자로서 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용; 및 연속 공변량으로서 기준선 MADRS 총점을 갖는 MMRM 모델의 치료 간 차이가 없는 일측 검정; AR(1) 분산-공분산 행렬이 사용되었다.

[0200]

[0201] [표 9]

MADRS(몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도) 총점: 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; fITT 분석 세트				
분석 방문 치료	N	위약에 대한 평균 변화(SD 플럼)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
치료 1주차				
위약	83			
아티카프란트	83	-1.3 (4.43)	[-2.4,-0.2]	-0.29
치료 3주차				
위약	81			
아티카프란트	80	-1.7 (6.62)	[-3.4,0.0]	-0.26
치료 4주차				
위약	82			
아티카프란트	78	-2.3 (7.02)	[-4.1,-0.4]	-0.32
치료 5주차				
위약	82			
아티카프란트	76	-1.9 (7.31)	[-3.9,-0.0]	-0.26
치료 6주차				
위약	81			
아티카프란트	77	-3.0 (8.31)	[-5.2,-0.8]	-0.36

기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 위약에 대한 음의 변화는 유리한 아티카프란트 효과를 나타낸다. 음의 효과 크기는 아티카프란트를 지지한다; 양의 효과 크기는 위약을 지지한다.

[0202]

[0203] 1차 효능 평가에 대한 COVID-19 영향

[0204] 2020년 3월 15일(시험에 참여하는 대부분의 국가에서 COVID-19 봉쇄 예상 날짜) 이전에 수집된 모든 데이터에 대한 1차 분석에서 설명한 것과 동일한 MMRM 모델을 사용하여 보충 분석을 수행하였다. fITT 대상체의 17%와 eITT 집단의 19%는 COVID-19 영향으로 인해 모델에서 제외된 MADRS 평가 중 하나 이상을 받았다. 분석 결과는 eITT 및 fITT 집단 둘 모두에서 1차 효능 분석 결과를 확증했다. LS평균 차이 추정치는 eITT의 경우 -3.0(80% 일측 CI 상한 -1.88)이고 fITT의 경우 -3.4(80% 일측 CI 상한 -2.51)였다.

[0205] (ii) 2차 평가변수

[0206] 치료 기간에 따른 MADRS 관해율

[0207] 치료 6주차에 eITT 집단에서 MADRS 관해(MADRS 총점 ≤10)를 보인 대상체의 백분율은 아티카프란트의 경우 16.9%였고 위약의 경우 16.9%였다. fITT 집단의 치료 6주차 관해율은 아티카프란트의 경우 31.2%였고 위약의 경우 22.2%였다. 두 집단(eITT 및 fITT) 모두에서 카이제곱 검정을 사용하여 치료 6주차에 유의미한 치료 차이가 발견되지 않았다(각각 양측 p=0.999 및 p=0.203). 도 8 및 도 9 참조.

[0208] 치료 기간 동안 MADRS 반응률(적어도 30% 개선)

[0209] eITT 모집단 중 치료 6주차에 MADRS 총점이 30% 이상 개선된 대상체의 백분율은 아티카프란트의 경우 57.6%였고 위약의 경우 45.8%였다. fITT 집단의 치료 6주차 반응률은 아티카프란트의 경우 61.8%였고 위약의 경우 44.4%였다. 두 집단 모두 치료 6주차의 치료 차이는 20% 양측 유의 수준에서 유의미했다(카이-제곱 검정: eITT의 경

우 p=0.197 및 fITT의 경우 p=0.029).

[0210] 치료 기간 동안 MADRS 반응률(적어도 50% 개선)

[0211] eITT 모집단 중 치료 6주차에 MADRS 총점이 50% 이상 개선된 대상체의 백분율은 아티카프란트의 경우 35.6%였고 위약의 경우 22.0%였다. fITT 집단의 치료 6주차 반응율은 아티카프란트의 경우 38.2%였고 위약의 경우 23.5%였다. 두 집단 모두 치료 6주차의 치료 차이는 20% 양측 유의 수준에서 유의미했다(카이-제곱 검정: eITT의 경우 p=0.104 및 fITT의 경우 p=0.046). 표 10 및 도 10 내지 도 13 참조.

[0212] [표 10]

위약 도입 기간 동안 반응자와 비반응자 둘 모두에서 치료 6주차의 MADRS 총점에 대한 치료 기준선으로부터의 변화		
평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	81	77
단위: 적도에 따른 점수		
측정 유형: 최소 제곱 평균(표준 오류)	-6.5 ± 0.78	-9.6 ± 0.79
P-값	= 0.0017	
매개변수 유형	최소 제곱 평균 차이	
포인트 추정	-3.1	
신뢰 구간		
수준	80%	
측	일측	
하한	-	
상한	-2.21	
변동성 추정	평균의 표준 오차	
분산 값	1.05	

[0213]

[0214] 치료 기준선으로부터 치료 6주차까지 SHAPS 총점의 변화

[0215] 강화된 ITT 분석 세트

[0216] eITT 집단에서, 무쾌감 수준이 높은 대상체의 하위 그룹(기준선 SHAPS 총점 ≥ 38)에서, 치료 6주차에 아티카프란트 위약 간에 무쾌감 수준이 낮은 대상체(20 ≤ 기준선 SHAPS 총점 <38)보다 더 큰 차이가 관찰되었다. 효과 크기는 각각 0.38 및 0.11이었다.

[0217] 치료 기준선에서 평균(SD) SHAPS 총점은 36.6(5.45)으로 20 내지 50 범위였다. 치료 6주차 SHAPS 총점의 치료 기준선으로부터의 평균 변화(SD)는 아티카프란트의 경우 -4.6(6.23)였고 위약의 경우 -4.2(5.04)였다. 관찰된 효과 크기는 0.07이었다. 표 11 및 도 14 및 도 23 참조.

[0218] [표 11]

SHAPS 총점: 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; eITT 분석 세트					
분석 방문 치료	N	기준선으로부터의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화(SD 폴링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
치료 1주차					
위약	61	-1.3 (3.17)			
아티카프란트	60	-1.9 (4.30)	-0.6 (3.77)	[-1.7,0.6]	-0.15
치료 3주차					
위약	59	-2.2 (4.65)			
아티카프란트	59	-3.4 (5.25)	-1.2 (4.96)	[-2.8,0.3]	-0.25
치료 4주차					
위약	60	-3.3 (4.47)			
아티카프란트	57	-4.5 (5.89)	-1.2 (5.21)	[-2.8,0.4]	-0.23
치료 5주차					
위약	60	-3.9 (4.88)			
아티카프란트	56	-4.3 (6.07)	-0.4 (5.49)	[-2.1,1.3]	-0.08
치료 6주차					
위약	59	-4.2 (5.04)			
아티카프란트	59	-4.6 (6.23)	-0.4 (5.66)	[-2.1,1.3]	-0.07
기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 위약에 대한 음의 변화는 유리한 아티카프란트 효과를 나타낸다. 음의 효과 크기는 아티카프란트를 지지한다; 양의 효과 크기는 위약을 지지한다.					

[0219]

[0220] SHAPS 총점의 변화는 MADRS 총점에 사용된 것과 동일한 MMRM 모델을 사용하여 분석되었다. 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 사이의 80% 양측 CI의 추정 LS 평균 차이는 -0.7[-1.81, 0.41]이었다. 도 4 및 표 12 및 표 13 및 도 15 참조. 해당 p-값은 0.419였다.

[0221] [표 12]

SHAPS 총점: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교; eITT 분석 세트							
분석 방문 치료	N	평균(SD)	기준선으로부터의 변화				p-값*
			평균(SD)	LS평균 (SE)	LS평균 차이(SE) / 치료 위약	차이에 대한 60% 신뢰 구간	
치료 1주차							
위약	61	35.5 (6.00)	-1.3 (3.17)	-0.9 (0.63)			
아티카프란트	60	34.5 (5.63)	-1.9 (4.30)	-1.7 (0.64)	-0.8 (0.86)	[-1.90,0.31]	0.3542
치료 3주차							
위약	59	34.9 (6.09)	-2.2 (4.65)	-1.8 (0.64)			
아티카프란트	59	33.0 (6.39)	-3.4 (5.25)	-3.2 (0.64)	-1.4 (0.86)	[-2.53,-0.31]	0.1005
치료 4주차							
위약	60	33.7 (5.89)	-3.3 (4.47)	-2.9 (0.63)			
아티카프란트	57	32.0 (6.24)	-4.5 (5.89)	-4.3 (0.64)	-1.4 (0.86)	[-2.48,-0.26]	0.1131
치료 5주차							
위약	60	33.1 (5.88)	-3.9 (4.88)	-3.5 (0.64)			
아티카프란트	56	32.4 (6.61)	-4.3 (6.07)	-4.0 (0.64)	-0.5 (0.87)	[-1.65,0.57]	0.5332
치료 6주차							
위약	59	32.9 (6.04)	-4.2 (5.04)	-3.7 (0.64)			
아티카프란트	59	31.9 (6.60)	-4.6 (6.23)	-4.4 (0.64)	-0.7 (0.87)	[-1.81,0.41]	0.4188

* 무작위 효과로서 대상체; 인자로서 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용; 및 연속 공변량으로서 기준선 SHAPS 총점을 갖는 MMRM 모델의 치료 간 차이가 없는 양측 검정; AR(1) 분산-공분산 행렬이 사용되었다.

[0222]

[0223] [표 13]

SHAPS 총점: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교; fITT 분석 세트							
분석 방문 치료	N	평균(SD)	기준선으로부터의 변화				p-값*
			평균 (SD)	LS평균 (SE)	LS평균 차이(SE) / 치료 위약	차이에 대한 60% 신뢰 구간	
치료 1주차							
위약	83	34.8 (5.86)	-1.5 (3.57)	-1.0 (0.54)			
아티카프란트	83	32.9 (6.09)	-2.0 (4.05)	-1.9 (0.54)	-1.0 (0.72)	[-1.88,-0.02]	0.1888
치료 3주차							
위약	81	34.3 (6.36)	-2.2 (5.11)	-1.7 (0.54)			
아티카프란트	80	31.9 (6.54)	-3.2 (5.07)	-3.1 (0.54)	-1.4 (0.73)	[-2.32,-0.45]	0.0580
치료 4주차							
위약	82	33.4 (5.70)	-3.0 (4.41)	-2.5 (0.54)			
아티카프란트	78	30.8 (6.37)	-4.2 (5.70)	-4.1 (0.55)	-1.6 (0.73)	[-2.51,-0.63]	0.0321
치료 5주차							
위약	82	32.6 (5.63)	-3.8 (4.76)	-3.3 (0.55)			
아티카프란트	77	30.9 (6.76)	-4.3 (5.70)	-4.1 (0.55)	-0.8 (0.73)	[-1.71, 0.17]	0.2912
치료 6주차							
위약	81	32.2 (5.81)	-4.2 (4.98)	-3.7 (0.55)			
아티카프란트	77	30.5 (6.98)	-4.7 (5.91)	-4.5 (0.55)	-0.8 (0.73)	[-1.79, 0.10]	0.2503

* 무작위 효과로서 대상체; 인자로서 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용; 및 연속 공변량으로서 기준선 SHAPS 총점을 갖는 MMRM 모델의 치료 간 차이가 없는 양측 검정; AR(1) 분산-공분산 행렬이 사용되었다.

[0224]

[0225] 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 사이의 80% 양측 CI의 추정 LS 평균 차이는 -0.8[-1.79, 0.10]이었다. 해당 p-값은 0.250였다. 도 4 및 도 5 참조.

[0226] 전체 ITT 분석 세트

[0227] fITT 집단에서도 비슷한 경향이 관찰되었으며 eITT 집단에서 관찰된 것보다 그 차이가 더 컸다. 효과 크기는 각각 0.51 및 0.29이었다. 치료 기준선에서 평균(SD) 기준선 SHAPS 총점은 35.6(5.67)으로 14 내지 50 범위였다. fITT 집단에 대한 치료 6주차 SHAPS 총점의 치료 기준선으로부터의 평균 변화는 eITT의 변화와 유사했다: 아티카프란트의 경우 -4.7(5.91) 및 위약의 경우 -4.2(4.98). 관찰된 효과 크기는 0.08이었다. 표 14 참조.

[0228] [표 14]

SHAPS 총점: 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; ITT 분석 세트					
분석 방문 치료	N	기준선으로부터의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화(SD 풀링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
치료 1주차					
위약	83	-1.5 (3.57)			
아티카프란트	83	-2.0 (4.05)	-0.6 (3.82)	[-1.5,0.4]	-0.15
치료 3주차					
위약	81	-2.2 (5.11)			
아티카프란트	80	-3.2 (5.07)	-1.0 (5.09)	[-2.4,0.3]	-0.20
치료 4주차					
위약	82	-3.0 (4.41)			
아티카프란트	78	-4.2 (5.70)	-1.2 (5.08)	[-2.5,0.1]	-0.23
치료 5주차					
위약	82	-3.8 (4.76)			
아티카프란트	77	-4.3 (5.70)	-0.5 (5.24)	[-1.8,0.9]	-0.09
치료 6주차					
위약	81	-4.2 (4.98)			
아티카프란트	77	-4.7 (5.91)	-0.5 (5.45)	[-1.9,1.0]	-0.08
기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 위약에 대한 음의 변화는 유리한 아티카프란트 효과를 나타낸다. 음의 효과 크기는 아티카프란트를 지지한다; 양의 효과 크기는 위약을 지지한다.					

[0229]

[0230] 기준선에서 무쾌감증 수준에 따른 치료 기준선으로부터 치료 6주차까지 MADRS 총점의 변화

[0231] 강화된 ITT 분석 세트

[0232] 치료 기준선에서 무쾌감 수준이 높은(SHAPS 총점 ≥ 38) 대상체의 하위 그룹에서, $n=53$, 낮은 무쾌감 수준($20 \leq$ 기준선 SHAPS 총점 <38), $n=65$ 인 대상체에서보다 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 사이에 더 큰 차이가 관찰되었다: 각각, $-3.4(90\%$ 양측 CI $[-7.5, 0.7])$ 및 $-0.9(90\%$ 양측 CI $[-4.2, 2.5])$ (표 15). 관찰된 효과 크기는 각각 0.38 및 0.11이었다.

[0233] [표 15]

MADRS(몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도) 총점: 치료 기준선에서 무쾌감 수준에 따른 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; eITT 분석 세트					
분석 방문 치료	N	기준선으로부터의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화(SD 풀링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
낮은 무쾌감증					
치료 1주차					
위약	34	-1.8 (3.43)			
아티카프란트	34	-2.3 (5.03)	-0.5 (4.30)	[-2.2,1.2]	-0.12
치료 3주차					
위약	32	-4.8 (5.70)			
아티카프란트	33	-4.9 (5.99)	-0.1 (5.85)	[-2.5,2.4]	-0.01
치료 4주차					
위약	33	-6.5 (6.16)			
아티카프란트	32	-6.4 (7.40)	0.0 (6.80)	[-2.8,2.9]	0.01
치료 5주차					
위약	33	-7.6 (6.80)			
아티카프란트	29	-7.2 (6.46)	0.3 (6.65)	[-2.5,3.2]	0.05
치료 6주차					
위약	32	-8.3 (8.25)			
아티카프란트	33	-9.2 (8.01)	-0.9 (8.13)	[-4.2,2.5]	-0.11
높은 무쾌감증					
치료 1주차					
위약	27	-2.7 (4.08)			
아티카프란트	26	-4.6 (5.25)	-1.8 (4.69)	[-4.0,0.3]	-0.39
치료 3주차					
위약	27	-3.6 (6.35)			
아티카프란트	26	-6.7 (6.83)	-3.0 (6.59)	[-6.1,0.0]	-0.46
치료 4주차					
위약	27	-6.3 (7.34)			
아티카프란트	25	-8.5 (7.26)	-2.2 (7.30)	[-5.6,1.2]	-0.30
치료 5주차					
위약	27	-7.1 (7.67)			
아티카프란트	26	-9.7 (8.18)	-2.6 (7.93)	[-6.3,1.0]	-0.33
치료 6주차					
위약	27	-8.1 (9.01)			
아티카프란트	26	-11.5 (8.95)	-3.4 (8.98)	[-7.5,0.7]	-0.38
낮은 무쾌감증 수준(치료 기준선에서 SHAPS 총점 ≥ 20 및 < 38), 높은 무쾌감증 수준(치료 기준선에서 SHAPS 총점 ≥ 38). MADRS 총점의 범위는 0 내지 60이며, 점수가 높을수록 우울증의 중증도가 높은 것을 의미한다.					

[0234]

[0235]

전체 ITT 분석 세트

[0236]

fITT 집단에서도 비슷한 경향이 관찰되었다. eITT 집단에 비해 차이가 더 컸다: 무쾌감증 수준이 높은 대상체 (n=63)의 경우 -4.6(90% 양측 CI [-8.4, -0.8]) 및 무쾌감증 수준이 낮은 대상체(n=94)의 경우 -2.3(90% 양측 CI [-5.0, 0.4]). 표 16 참조. 관찰된 효과 크기는 각각 0.51 및 0.29이었다.

[0237] [표 16]

MADRS(몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도) 총점: 치료 기준선에서 무쾌감 수준에 따른 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; fITT 분석 세트					
분석 방문 치료	N	기준선으로부터의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화 (SD 폴링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
낮은 무쾌감증					
치료 1주차					
위약	49	-1.3 (4.17)			
아티카프란트	52	-2.4 (4.59)	-1.0 (4.39)	[-2.5,0.4]	-0.24
치료 3주차					
위약	47	-3.6 (6.04)			
아티카프란트	49	-4.1 (6.67)	-0.5 (6.37)	[-2.7,1.7]	-0.08
치료 4주차					
위약	48	-4.9 (6.53)			
아티카프란트	48	-6.4 (6.77)	-1.5 (6.65)	[-3.8,0.8]	-0.23
치료 5주차					
위약	48	-6.6 (6.82)			
아티카프란트	45	-7.3 (6.90)	-0.7 (6.86)	[-3.1,1.7]	-0.10
치료 6주차					
위약	47	-6.5 (8.11)			
아티카프란트	47	-8.8 (7.48)	-2.3 (7.80)	[-5.0,0.4]	-0.29
높은 무쾌감증					
치료 1주차					
위약	34	-2.4 (3.71)			
아티카프란트	30	-4.4 (5.04)	-2.0 (4.38)	[-3.8,-0.1]	-0.45
치료 3주차					
위약	34	-3.1 (7.17)			
아티카프란트	30	-6.9 (6.66)	-3.8 (6.94)	[-6.7,-0.9]	-0.54
치료 4주차					
위약	34	-4.8 (7.75)			
아티카프란트	29	-8.6 (7.32)	-3.8 (7.56)	[-7.0,-0.6]	-0.50
치료 5주차					
위약	34	-6.2 (7.72)			
아티카프란트	30	-10.2 (8.04)	-4.0 (7.87)	[-7.3,-0.7]	-0.51
치료 6주차					
위약	34	-6.8 (9.30)			
아티카프란트	29	-11.3 (8.69)	-4.6 (9.03)	[-8.4,-0.8]	-0.51
낮은 무쾌감증 수준(치료 기준선에서 SHAPS 총점 ≥ 20 및 < 38), 높은 무쾌감증 수준(치료 기준선에서 SHAPS 총점 ≥ 38). MADRS 총점의 범위는 0 내지 60이며, 점수가 높을수록 우울증의 중증도가 높은 것을 의미한다.					

[0238]

[0239]

이 데이터는 고 무쾌감증과 저 무쾌감증으로의 세분화가 MDD 치료에 이점이 있음을 보여준다: 아티카프란트의 치료 효과가 더 높음. 또한, 저 무쾌감증에 비해 고 무쾌감증 환자에서 위약 반응이 더 낮았다.

[0240]

치료 시 CGI-S 총점의 치료 기준선으로부터의 변화

[0241]

[표 17]

치료 시 CGI-S 총점의 치료 기준선으로부터의 변화		
평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	59	59
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 산술 평균(SD)	-0.76 ± 0.858	-0.92 ± 1.039

[0242]

[0243]

치료 6주차의 SMDSS 총점의 치료 기준선으로부터의 변화

[0244]

[표 18]

치료 주간의 SMDSS 총점의 치료 기준선으로부터의 변화		
평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	59	59
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 산술 평균(SD)	-8.49 ± 9.567	-8.03 ± 9.957

[0245]

[0246]

치료 6주차에 SATE 점수를 갖는 대상체 수

[0247] [표 19]

치료 6주차에 SATE 점수를 갖는 대상체 수		
평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	61	60
단위: 대상체		
전반적인 우울증(나빠짐)(n= 40, 30)	1	0
전반적인 우울증(변화 없음)(n= 40, 30)	12	9
전반적인 우울증(개선됨)(n= 40, 30)	27	21
우울증 나빠짐(약간 나빠짐)(n= 1, 0)	1	0
우울증 나빠짐(많이 나빠짐)(n= 1, 0)	0	0
우울증 나빠짐(매우 나빠짐)(n=1,0)	0	0
우울증 약간 개선됨(n= 27, 21)	13	15
우울증이 많이 개선됨(n=27, 21)	11	6
우울증이 매우 개선됨(n=27, 21)	3	0

[0248]

[0249] 치료 6주차의 HAM-A6 총점의 치료 기준선으로부터의 변화

[0250] [표 20]

치료 6주차의 HAM-A6 총점의 치료 기준선으로부터의 변화		
평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	59	59
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 산술 평균(SD)	-2.19 ± 2.837	-2.73 ± 2.651

[0251]

[0252] 이들 데이터는 위약에 비해 아티카프란트 치료 환자에서 HAMA6 점수가 더 크게 개선되었음을 보여준다.

[0253] 치료 6주차에 SIGH-A 점수에 대한 구조화된 인터뷰 가이드에서 치료 기준선으로부터의 변화

[0254] [표 21]

치료 6주차에 SIGH-A 점수에 대한 구조화된 인터뷰 가이드에서 치료 기준선으로부터의 변화		
평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	59	59
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 산술 평균(SD)	-5.37 ± 6.549	-5.85 ± 5.369

[0255]

[0256] 아티카프란트의 최대 혈장 농도(C_{max})

[0257] C_{max}는 아티카프란트의 최대 혈장 농도로 정의된다. eITT 집단에는 치료 기간에 무작위화되고, 적어도 1회 용량의 연구 약물을 투여받았고, 치료 기간 동안 적어도 1회의 기준선 후 MADRS 평가를 받은 모든 등록된 도입 위약 비반응자가 포함되었다. 여기서 'N'(분석된 대상체 수)에는 이 평가변수에 대해 평가 가능한 대상체의 수를 포함한다. 여기서 'n'(분석된 수)은 지정된 시점 범주에 대해 평가할 수 있는 모든 대상체를 포함하였다.

[0258] [표 22]

아티카프란트의 C _{max} (10 mg)	
분석된 대상체 수	58
단위: 밀리리터당 나노그램(ng/mL)	
측정 유형: 산술 평균(SD)	
1주차(n =56)	32.7 ± 10.9
3주차(n =56)	33.5 ± 11.1
6주차(n =56)	34.3 ± 11.1
이 평가변수에 대한 통계적 분석은 없음.	

[0259]

[0260] (iii) 안전성 평가변수

[0261] 전체적으로, 전체 안전성 분석 세트에서 아티카프란트 그룹 대상체의 40/85(47.1%)와 위약 그룹 대상체의 30/84(35.7%)가 치료 기간 동안 적어도 한 번의 TEAE를 경험했다. 표 23 참조.

[0262] [표 23]

	위약(N=84) n(%)	아티카프란트 10 mg (N=85) n(%)	전체(N=169) n(%)
1 이상의 TEAE를 갖는 대상체	30 (35.7)	40 (47.1)	70 (41.4)
심각하지 않은 이상반응의 영향을 받은 총 대상체	9 (10.7%)	23 (27.1%)	
약물 관련 TEAE를 갖는 대상체*	13 (15.5)	20 (23.5)	33 (19.5)
사망에 이르게 하는 TEAE를 갖는 대상체	0	0	0
1 이상의 심각한 TEAE를 갖는 대상체	1 (1.2)	0	1 (0.6)
제제 중단으로 이어지는 TEAE를 갖는 대상체	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)

* 가능성 있음, 상당히 가능성 있음, 및 매우 가능성 높음의 약물 관계가 이 카테고리에 포함된다. 대상체는 치료 기간 동안 받은 치료를 기준으로 제시된다.

[0263]

[0264]

치료 기간 동안 가장 흔한 TEAE는 두통(아티카프란트 그룹에서 10/85명의 대상체 - 11.8%, 및 위약 그룹에서 6/84명의 대상체 - 7.1%가 경험함) 및 설사(아티카프란트 그룹에서 7/85명의 대상체 - 8.2%, 및 위약 그룹에서 2/84명의 대상체 - 2.4%가 경험함)였다. 표 24 참조.

[0265]

[표 24]

	위약(N=84) n(%)	아티카프란트 10 mg(N=85) n(%)	전체(N=169) n(%)
신체 시스템 선호 용어			
이상반응을 갖는 총 대상체 수	30 (36)	40 (47)	70 (41)
감염 및 침입	9 (11)	13 (15)	22 (13)
비인두염	2 (2)	5 (6)	7 (4)
신경계 장애	9 (11)	13 (15)	22 (13)
두통	6 (7)	10 (12)	16 (10)
위장 장애	9 (11)	12 (14)	21 (12)
설사	2 (2)	7 (8)	9 (5)
피부 및 피하 조직 장애	3 (4)	6 (7)	9 (5)
소양증	0	5 (6)	5 (3)

각각의 군의 대상체의 수를 분모로 사용하여 계산된 백분율. 보고된 사전 버전: MedDRA 22.1. 대상체는 치료 기간 동안 받은 치료를 기준으로 제시된다.

[0266]

[0267]

치료 유발 이상반응으로 인해 치료 기간 동안 치료를 중단한 총 2명의 대상체가 있었다: 아티카프란트 10 그룹에서 설사, 메스꺼움, 구토, 두통으로 인한 1명 및 위약 그룹에서 급성 결석성 담낭염으로 인한 1명.

[0268]

전체적으로, 17/169 대상체가 치료 기간 동안 특별한 관심을 끄는 TEAE를 경험했다: 아티카프란트 그룹에서 13/85(15.3%) 및 위약 그룹에서 4/84(4.8%). 치료 단계 동안 가장 흔한 치료 유발 이상반응은 두통과 설사였다. 치료 기간 중 특별히 관심을 끄는 가장 일반적인 TEAE는 설사와 소양증이였다: (아티카프란트 그룹에서 5/85명의 대상체 -5.9%, 및 위약 그룹에서 0/84의 대상체가 경험함). 추가로 위약 그룹에서 1명의 환자 (1.19%)가 급성 담낭염을 경험한 반면, 아티카프란트를 투여받은 환자에서는 0명이였다. 표 25 참조.

[0269]

[표 25]

	위약 (N=84) n(%)	아티카프란트 10 mg(N=85) n(%)	전체 (N=169) n(%)
신체 시스템 선호 용어			
특별한 관심을 끄는 이상반응을 갖는 대상체의 총 수	4 (4.8)	13 (15.3)	17 (10.1)
위장 장애	4 (4.8)	9 (10.6)	13 (7.7)
치료와 관련된 사망 / 전체			
설사	2 (2.4)	7 (8.2)	9 (5.3)
상복부 통증	2 (2.4)	0	2 (1.2)
소화불량	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
복통	0	1 (1.2)	1 (0.6)
피부 및 피하 조직 장애	0	5 (5.9)	5 (3.0)
소양증	0	5 (5.9)	5 (3.0)

각각의 군의 대상체의 수를 분모로 사용하여 계산된 백분율. 보고된 사전 버전: MedDRA 22.1. 대상체는 치료 기간 동안 받은 치료를 기준으로 제시된다.

[0270]

[0271]

두 가지 심각한 이상반응이 발생했다. 위약 그룹의 한 대상체는 치료 기간 동안 급성 결석성 담낭염을 경험했고, 다른 대상체는 도입 기간 동안 자살 관념을 경험했다. 2명의 대상체 모두 이러한 AE로 인해 중단하였다.

[0272] 사망은 보고되지 않았다.

[0273] (iv) 무쾌감증 분석

[0274] 더 큰 fITT 그룹의 환자들은 eITT 그룹과 일치하는 기본 수준의 우울증과 무쾌감증 증증도를 유지했다. 표 26 내지 표 28 참조.

[0275] [표 26]

치료 기준선에서 무쾌감증 환자의 빈도; fITT 분석 세트			
	N	무쾌감증 없음(SHAPS 총점 <20)	무쾌감증(SHAPS 총점 ≥20)
기준선 / 22일차			
위약	83	0	83 (100%)
아티카프란트	83	1 (1.2%)	82 (98.8%)
총계	166	1 (0.6%)	165 (99.4%)

무쾌감증 분류는 방문 22일차에 계산된 SHAPS 총점을 기준으로 한다.

[0276]

[0277] 결과는 기준선에서 무쾌감증이 더 많은 환자에서 치료 효과가 더 크다는 것을 보여준다. 도 16 참조.

[0278] [표 27]

치료 기준선 및 치료 6주차에 다양한 수준의 무쾌감증을 갖는 대상체의 빈도; eITT 분석 세트				
	N	무쾌감증 없음 (SHAPS 총점 <20)	낮은 수준의 무쾌감증 (20 ≤ SHAPS 총점 <38)	높은 수준의 무쾌감증 (SHAPS 총점 ≥38)
치료 기준선				
위약	61	0	34 (55.74%)	27 (44.26%)
아티카프란트	60	0	34 (56.67%)	26 (43.33%)
총계	121	0	68 (56.2%)	53 (43.8%)
치료 6주차				
위약	59	0	46 (77.97%)	13 (22.03%)
아티카프란트	59	3 (5.08%)	48 (81.36%)	8 (13.56%)
총계	118	3 (2.54%)	94 (79.66%)	21 (17.8%)

무쾌감증 분류는 분석 방문 치료 기준선 및 치료 6주차에 재계산된 SHAPS 총점을 기준으로 한다.

[0279]

[0280] [표 28]

치료 기준선 및 치료 6주차에 다양한 수준의 무쾌감증을 갖는 대상체의 빈도; fITT 분석 세트				
	N	무쾌감증 없음 (SHAPS 총점 <20)	낮은 수준의 무쾌감증 (20 ≤ SHAPS 총점 <38)	높은 수준의 무쾌감증 (SHAPS 총점 ≥38)
치료 기준선				
위약	83	0	49 (59.04%)	34 (40.96%)
아티카프란트	83	1 (1.2%)	52 (62.65%)	30 (36.14%)
총계	166	1 (0.6%)	101 (60.84%)	64 (38.55%)
치료 6주차				
위약	81	0	66 (81.48%)	15 (18.52%)
아티카프란트	77	7 (9.09%)	62 (80.52%)	8 (10.39%)
총계	158	7 (4.43%)	128 (81.01%)	23 (14.56%)

무쾌감증 분류는 분석 방문 치료 기준선 및 치료 6주차에 재계산된 SHAPS 총점을 기준으로 한다.

[0281]

[0282] 결과는 기준선에서 무쾌감증이 더 많은 환자에서 치료 효과가 더 크다는 것을 보여준다. 도 17a 및 도 17b 참조. 도 17a, 즉 고 무쾌감증 그룹에서 위약+경구 항우울제 그룹이 도 17b의 저 무쾌감증 그룹에 비해 위약 반응이 더 적게 나타났다. 유사하게 아티카프란트+경구 항우울제군의 치료 효과는 저 무쾌감증 그룹에 비해 고 무쾌감증 그룹에서 더 높았다. 전반적으로 효과 크기는 고 무쾌감증 그룹에서 모든 단일 시점(1주차부터)에서 더 크다. 고 무쾌감증 그룹의 LSMD는 6주차에 낮은 무쾌감증 그룹의 LSMD의 2배 초과였다. 또한, 증상 수준을 살펴보면 고 무쾌감증을 갖는 하위 그룹과 저 무쾌감증을 갖는 하위 그룹에서 무쾌감증 및 불쾌감(dysphoria)과 관련된 항목이 더 크게 개선되었다. 도 18 참조.

[0283] (v) 체중 변화

[0284] 도입 기준선 시점에서 위약 그룹 대상체의 평균 체중은 76.17 kg이었고 그에 비해 아티카프란트 그룹 대상체의 평균 체중은 78.66 kg이었다. 이중 맹검 치료 단계 6주 후, 위약 그룹의 평균 체중은 75.75 kg이었고 그에 비해 아티카프란트 그룹의 평균 체중은 78.57 kg이었다. 이는 두 그룹의 체중이 6주간의 이중 맹검 치료 기간 동안 상대적으로 안정적으로 유지되었음을 나타낸다. MDD에 대한 다른 보조 치료가 평균 체중 증가를 초래하기 때문에 이는 예상치 못한 결과이다. 참조: 문헌[Thase M, et al. J Clin Psych. 2015; 76(9), 1224-1231]; 문헌[Thase, J Clin Psych. 2015, 76(9):1232-1240]; 문헌[El Khalili, Int J Neuropsychopharmacol. 2010, 13,

917-932]; 문헌[Marcus, J. Clin. Psychopharmacol. 2008, 28:156-165]; 문헌[Berman, J. Clin. Psychiatry 2007; 68:843-853]; Berman, American College of Neuropsychopharmacology, 2008, Annual Meeting Abstracts (Scottsdale, Ariz, Dec 7-11, 2008). Nashville, Tenn, ACNP, 2008; Earley, American College of Neuropsychopharmacology, 2007, Annual Meeting Abstracts (Boca Raton, Fla, Dec 9- 13, 2007). Nashville, TN, ACNP, 2007). 표 29 참조.

[0285] [표 29]

치료군별 평균 체중(kg)		
	위약 n=84	아티카프란트 n=85
스크리닝, 평균(SE)	76.39 (1.61)	78.42 (1.65)
도입 기준선, 평균(SE)	76.17 (1.61)	78.66 (1.65)
철회 기준선, 평균 (SE)	75.75 (1.62)	78.57 (1.71)
절대 변화(철회 - 도입)	-0.42	-0.09
상대적 변화율%	-0.55%	-0.11%

[0286]

[0287] (vi) 완료율

[0288] 스크리닝 단계를 통과한 환자는 도입 단계에 이어 이중 맹검 단계로 들어갔다. 도입 단계에서 위약에 반응한 환자는 비반응자로 라벨링되었다. 위약에 반응하지 않은 환자는 비반응자로 라벨링되었다. 이후 이중 맹검 치료 단계가 추가로 6주 동안 지속되었으며 그 후 환자는 철회 기간에 들어갔다.

[0289] 강화된 집단의 121명의 대상체(아티카프란트 그룹에서 60명 및 위약 그룹에서 61명) 중 117명(96.7%)이 연구를 완료했다. 전체 ITT 분석 세트의 전체 완료율은 95%이다. 이는 보조 아리피프라졸(Pae, CNS Drugs, 2011; 25, 109-127) 연구의 완료율이 약 85%이고 보조 쿠에티아핀(상기 인용된 El Khalili)의 완료율이 45 내지 62%인 것과 대조된다. 총 4명의 대상체(3.3%)가 연구를 중단했다: 위약 그룹에서 2명의 대상체 및 아티카프란트 치료 그룹에서 2명의 대상체. 표 30 및 표 31 참조.

[0290] [표 30]

완료/초기 철회 정보; eITT 분석 세트			
	위약 (N=61)	아티카프란트 10 mg(N=60)	총계 (N=121)
대상체 치료/시험 완료			
완료	59 (96.7%)	58 (96.7%)	117 (96.7%)
철회	2 (3.3%)	2 (3.3%)	4 (3.3%)
철회/종료 사유			
효능의 결여	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
약물의 불순응	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
대상체에 의한 철회	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
기타	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)

각각의 군의 대상체의 수를 분모로 사용하여 계산된 백분율.

[0291]

[0292] [표 31]

완료/초기 철회 정보; 전체 안전성 분석 세트			
	위약(N=84)	아티카프란트 10 mg(N=85)	총계 (N=169)
대상체 치료/시험 완료			
완료	81 (96.4%)	79 (92.9%)	160 (94.7%)
철회	3 (3.6%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)
철회/종료 사유			
이상반응	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
효능의 결여	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
약물의 불순응	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
프로토콜 이탈	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
대상체에 의한 철회	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
기타	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)

각각의 군의 대상체의 수를 분모로 사용하여 계산된 백분율.

[0293]

[0294] (vii) 성기능

[0295] 성기능 장애는 항우울제 치료의 일반적인 부작용이며 환자와 성 파트너에게 매우 당황스러울 수 있다. 주요 우울증 자체는 성기능 장애 증가와 관련이 있으며, 많은 약물 치료가 성기능을 더욱 악화시키는 것으로 알려져 있다. 프랑스에서 거의 5000명의 환자를 대상으로 한 대규모 조사에서, 치료받지 않은 MDD 환자의 성기능 장애

유병률은 65%인 것으로 추정되었다. 항우울제 치료를 받은 환자의 경우 성기능 장애 유병률이 71%까지 증가했다.

[0296] 성적 쾌락은 쾌락적 상태의 중요한 구성요소이다. 뇌 보상 회로는 측좌핵, 복부 피개 영역 및 편도체의 여러 영역에 의해 제어된다. 카파 오피오이드 수용체를 사용한 치료는 과잉 활성화된 환자의 정상적인 항상성 균형을 회복할 수 있다는 가설이 있다. 아티카프란트 치료는 잠재적으로 무쾌감증의 증상을 개선할 수 있다. 보상 회로와 관련된 다른 증상은 성적 쾌락, 관심 부족 및 즐거움 부족을 포함한다.

[0297] 환자들은 널리 받아들여지는 표준 평가 척도인 ASEX를 사용하여 성기능을 측정했다. 표 32 참조.

[0298] [표 32]

치료군별 ASEX 점수		
	위약 n=84	아티카프란트 n=85
기준선	22.04	21.26
평가변수	21.36	19.79
절대 변화	-0.68	-1.47
상대적 변화율%	-3.09%	-6.91%

[0299]

[0300] ASEX 총점의 치료 기준선(SD)으로부터의 6주차까지의 평균 변화는 위약의 경우 -0.7(2.98)점인 반면 아티카프란트의 경우 -1.5(4.02)점이었다. 보다 낮은 ASEX 점수는 개선을 나타낸다. 6주차 점수 감소는 위약에 비해 아티카프란트 그룹에서 더 컸다. 다른 제제를 사용한 보조 치료는 성기능을 악화시키며, 즉, 시간이 지남에 따라 ASEX 점수가 증가할 것으로 예상되기 때문에 이는 예상치 못한 결과이다. 도 19 참조.

[0301] 아티카프란트를 투여받은 환자들은 성기능이 눈에 띄게 개선되었다. 개별 항목 수준 변화에 대한 조사도 실시되었으며 오르가슴 만족, 오르가슴 도달 및 질 윤활/발기와 같은 완전한 즐거움과 관련된 항목에서 가장 큰 변화가 나타난 것으로 드러났다. 대부분의 개선 사항은 도 20의 항목 3, 4, 5에서 확인할 수 있다.

[0302] (viii) 효과의 발현

[0303] 아티카프란트의 효과의 발현은 연구로부터 추정될 수 있다. 도 7b는 기준선으로부터의 최소 제곱 평균 변화를 도시한다. 아티카프란트에 유리한 상당한 치료 효과는 빠르면 3주차에 나타났다. 이 시점에서 아티카프란트는 위약에 비해 통계적으로 우수한 효과를 보였다.

[0304] **실시예 2: 보조 항우울제 요법으로서의 단일 용량 아티카프란트**

[0305] 연구 설계: 현저한 무쾌감증을 동반한 MDD(MDD ANH+)가 있고 현재 우울증 에피소드에서 SSRI 또는 세로토닌 및 SNRI에 부적절 반응을 보인 성인 및 노인 대상체(18 내지 74세)에서의 아티카프란트의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 6주간의 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 대조 연구. 도 21 참조.

[0306] 모든 대상체에 대해 이 연구는 적격성 스크리닝 단계(첫 번째 투여 전 최대 4주), 6주간의 이중 맹검 치료 단계, 및 1 내지 2주간의 추적관찰의 3단계로 이루어질 것이다. 이중 맹검 단계를 완료한 대상체는 공개 라벨 장기 안전성 연구에 참여할 수 있다.

[0307] 현저한 무쾌감증(MDD ANH+) 및 현저한 무쾌감증이 없는(MDD ANH-) MDD가 있는 대략 544명의 대상체는 1차 분석에 포함될 자격이 있는 MDD ANH+에 대해 사전 정의된 기준을 충족하는 최소 314명의 성인 대상체를 달성하기 위해 보조 위약 또는 아티카프란트에 대해 1:1 비로 무작위화될 것이다. 무작위화는 연구 장소, 연령 그룹(성인 [<65세], 노인[≥65세]), 기준선 무쾌감증, 기준선 MADRS 총점에 따라 계층화될 것이다. 모든 대상체는 전체 연구 동안 기준선 항우울제(SSRI/SNRI)를 계속 사용할 것이다.

[0308] 용량 및 투여 모든 적격 대상체는 전체 연구 동안 계속될 기준선 SSRI/SNRI에 추가로 아티카프란트 또는 위약을 투여받을 것이다. 연구 약물은 매일 복용된다.

[0309] 포함 기준:

1.	18 세 내지 74 세의 연령(경계 포함).
2.	스크리닝 및 기준선에서 수행된 신체 검사(간단한 신경학적 검사 포함), 병력, 활력 징후(혈압 포함) 및 12-리드 ECG 를 기반으로 의학적으로 안정적이어야 함. 포함 및 제외 기준에 명시되지 않은 이상이 있는 경우 그 중요성을 결정해야 함.
3.	스크리닝에서 수행된 임상 실험실 시험에 기초하여 의학적으로 안정해야 함. 혈청 화학 패널, 혈액학 또는 소변 검사 결과가 정상 참고 범위를 벗어난 경우 제외로 이어질 수 있는 비정상적인 실험실 값에 대한 재검사는 스크리닝 단계 중 한 번 허용됨.
4.	임상 평가 및 SCID-CT 를 기반으로 정신병적 특징이 없는 제발성 또는 단일 에피소드 MDD(DSM-5 296.22, 296.23, 296.32 또는 296.33)에 대한 DSM-5 진단 기준을 충족함. 65 세 이상의 대상체는 55 세 이전에 처음으로 우울증이 발병했어야 함. 현재 우울 에피소드 기간은 18 개월 이하여야 함.
5.	현재 우울증 에피소드에서 적절한 용량과 지속기간으로 투여된 1 개 이상 2 개 이하의 항우울제(SSRI/SNRI)에 부적절 반응을 보였음. 부적절 반응은 MGH-ATRQ 에 의해 평가된 바와 같이 우울 증상 중증도가 26%에서 50% 미만으로 감소하고 전반적인 내약성이 양호한 것으로 정의됨. 적절한 시험은 MGH-ATRQ 에 명시된 안정적인 치료 용량 이상으로 적어도 6 주(현재 에피소드에서는 12 개월 이하) 동안 항우울제 치료로 정의되며, 대상체의 현재 항우울제 치료를 포함해야 함. 대상체가 현재 에피소드에서 충분한 용량과 지속기간의 2 가지 SSRI/SNRI 치료를 받았고 두 가지 모두에서 25% 이하의 개선을 보인 경우 대상체는 제외 기준(첫 번째 제외 기준)에 따라 자격이 없음.
6.	현재 주요 우울 에피소드, 우울증 증상의 중증도, 무쾌감증 유무, 현재 우울 에피소드에 대한 항우울제 치료 반응을 확인해야 함. 우울증 증상에 대한 다음 SSRI 또는 SNRI 중 하나를 어떤 제형으로든 그리고 참여 국가에서 입수가 가능한 형태로 투여받고 잘 견디고 있음: 스크리닝 시 적어도 6 주 동안 그리고 현재 에피소드에서 12 개월 이하 동안 안정적인 용량(치료 용량 수준)으로 시탈로프람, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 플루복사민, 플루옥세틴, 밀나시프란, 레보밀나시프란, 파록세틴, 세르트랄린, 벤라팍신, 에스벤라팍신. 상기 SSRI/SNRI 는 MDD 치료를 위해 승인을 받아야 함. 기준선 SSRI 로 플루복사민을 사용하고 정상적인 신장 및 간 기능을 가진 대상자는 허용됨.
7.	HDRS-17 총점은 스크리닝 시작 시 ≥ 22 이고 스크리닝 시작부터 끝까지(첫 번째부터 마지막 독립적인 HDRS-17 등급까지) 임상적으로 유의미한 개선(HDRS-17 총점의 $>20\%$ 개선으로 정의됨)을 보여서는 안 됨.
8.	임상 평가에 기초하고 스크리닝 및 기준선(무작위화 전의 1 일차)에 SCID-CT 에서 무쾌감증에 대한 양성 반응(MDE 증상 항목 2)으로 확인된 무쾌감증의 증상.
9.	18 내지 40 kg/m ² (경계 포함)의 BMI.
10.	스크리닝 시의 외래환자.
11.	가임기 여성은 스크리닝 시 음성 고감도 혈청(β -hCG) 임신 검사가 음성이어야 하며 무작위화 전 이중 맹검 단계 1 일차에 투여 전 소변 임신 검사가 음성이어야 함.
12.	남성 또는 여성의 피임법 사용은 임상 연구 대상체의 피임법 사용에 관한 현지 규정을 준수해야 함.
13.	여성은 하기와 같아야 함: <ul style="list-style-type: none"> • 폐경기 • 영구 불임 • 가임 가능성과 매우 효과적인 피임법 실행(지속적이고 올바르게 사용하는 경우 실패율은 연간 $<1\%$).
14.	여성은 연구 기간 동안 및 연구 약물의 마지막 투어를 받은 후 적어도 1 개월의 기간 동안 보조 생식을 목적으로 향후 사용을 위해 난자(난, 난모세포)를 기증하거나 동결해서는 안 됨.
15.	연구 기간 및 연구 약물의 마지막 용량을 받은 후 최소 1 회의 정자 형성 주기(대략 3 개월로 정의됨) 동안 남성은: <ul style="list-style-type: none"> • 가임 여성과 성생활을 하는 사람은 장벽 피임 방법(예를 들어, 살정제 폼/젤/필름/크림/좌약이 포함된 콘돔)을 사용해야 하며 그의 여성 파트너는 매우 효과적인 피임 방법을 사용해야 함. • 임신한 여성과 성생활을 하는 사람은 콘돔을 사용해야 함. • 정자를 기증해서는 안 됨.

[0310]

[0311]

제외 기준:

1.	치료 저항성 MDD의 병력, 현재 에피소드에서 2 가지 이상의 적절한 항우울제 치료에 대한 반응이 부족한 것으로 정의됨, 적절한 용량(MGH-ATRQ 기준)과 지속기간(적어도 6 주)의 항우울제를 사용하여 치료한 경우 개선이 전혀 없거나 최소한으로만 개선(≤25% 개선).
2.	정신병적 특성이 있는 정신병적 장애 또는 MDD, 양극성 또는 관련 장애(SCID-CT 로 확인됨), 지적 장애(DSM-5 진단 코드 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 및 319), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 반사회적 성격 장애, 히스테리성 성격 장애, 자기애적 성격 장애 또는 신체형 장애의 현재 또는 이전 DSM-5 진단.
3.	강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증의 현재 유효한 DSM-5 진단.
4.	지난 2년 동안 정신과 치료의 주요 초점이었던 공황 장애, 범불안 장애, 사회 불안 장애 또는 특정 공포증의 1 차 DSM-5 진단. MDD가 치료의 주요 초점인 경우 이는 2 차 진단으로 허용됨.
5.	현재 항우울제 요법에 대해 임상적으로 의미 있는 불순응의 병력 또는 증거.
6.	스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5 기준에 따른 알코올 사용 장애를 포함한 중등도 내지 중증도 약물 사용 장애의 병력이 있거나 스크리닝이나 기준선에서 알코올 및/또는 약물(예를 들어, 아편류[메타돈 포함], 코카인, 암페타민, 메스암페타민, 칸나비노이드, CBD, 마르비투르산염, MDMA) 남용에 대한 양성 테스트 결과가 나온 경우. 스크리닝 동안 제시험은 1 회 허용됨. 담배와 카페인 사용은 배제되지 않음.
7.	지난 5년 이내에 케타민/에스케타민을 이용한 항우울제 치료, 전기 경련 요법, 미주 신경 자극 또는 심부 뇌 자극 장치를 받은 적이 있음. 이전에 최대 2 회 용량의 케타민/에스케타민을 복용했지만 계속 복용하지 않은(예를 들어, 치료의 혜택을 받지 못했거나 내약성 문제를 경험) 대상체는 등록을 고려할 수 있음.
8.	살인 관념/의도 또는 스크리닝 단계 시작 전 3개월 이내에 행동할 의도가 있는 자살 관념이 있는 경우, 임상 판단에 따라 또는 C-SSRS를 기반으로, C-SSRS의 자살 관념에 대한 항목 4(특정 계획 없이 행동할 의도가 있는 적극적인 자살 관념) 또는 항목 5(특정 계획과 의도가 있는 적극적인 자살 관념)에서 "예" 응답에 해당, 또는 스크리닝 단계 시작 전 지난 1년 이내에 자살 행동의 병력이 있는 경우. 이중 맹검 치료 단계가 시작되기 전에 행동할 의도가 있는 자살 관념이나 자살 행동을 보고한 대상체는 제외되어야 함.
9.	사전 동의를 무효화하거나 연구 요건을 준수하는 대상체의 능력을 제한하는 인지 장애. 신경퇴행성 장애(예를 들어, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 인지 장애의 임상적 증거가 있는 파킨슨병) 또는 MCI의 증거가 있는 대상체. ≥65 세 대상체: 고등학교 상당 이하의 교육을 받은 대상체의 경우 MMSE가 25 미만이거나 23 미만임.
10.	발작의 현재 또는 병력(후유증이 없는 단순 소아 열성 발작은 제외되지 않음).
11.	하기와 같이 정의되는 대상체의 안전이나 연구의 완전성을 위해 배제할 수 있는 스크리닝 시점 또는 무작위화 전의 1 일차에 임상적으로 유의미한 ECG 이상: <ul style="list-style-type: none"> • 스크리닝 및/또는 1 일차 동안 프리메리시아 식(QTcF)에 따라 보정된 QT 간격: ≥450 msec(남성); ≥470 msec(여성). • 2 도 및 3 도 방실 차단증의 증거. • 새로운 허혈의 특징. • 기타 임상적으로 중요한 부정맥 또는 심장 이상.
12.	간경변의 병력 또는 이를 시사하는 증상 및 징후(예를 들어, 식도 정맥류, 복수 및 증가된 프로트롬빈 시간) 또는 스크리닝 단계에서 ALT 또는 AST 값 ≥3×ULN 또는 총 빌리루빈 >1.5×ULN. 비정상적인 ALT 및 AST에 대한 스크리닝 검사 반복은 스크리닝 기간 동안 허용되며 범위를 벗어난 값에 대한 대안적인 설명이 있음.
13.	빌리루빈 상승의 경우 빌리루빈 상승이 길버트병과 일치하는 경우 대상체는 참여할 수 있음.
14.	스크리닝 단계 시작 시 또는 무작위화 전 이중 맹검 치료 단계 1 일차에 약물(예를 들어, 마르비투르산염, 메타돈, 아편류, 코카인, PCP, MDMA 및 암페타민/메스암페타민) 남용에 대한 양성 테스트 결과.

[0312]

15.	<p>임의의 적응증에 처방된 정신자극제로 인해 스크리닝에서 양성 결과를 얻은 대상체는 이중 맹검 치료 단계 1 일차(무작위화 전)의 적어도 2 주 전에 약물 치료를 중단해야 함. 남용 약물에 대한 1 일차(무작위화 전) 테스트 결과는 무작위화 대상체에 대해 음성이어야 함. 처방/비처방 아편류 또는 바르비투르계 약물로 인해 스크리닝 검사에서 양성 결과가 나온 대상체는 이중 맹검 치료 단계 1 일차 전(무작위화 전)에 적어도 1 주 또는 5 회 반감기 중 더 긴 기간 동안 약물 치료를 중단하는 경우 스크리닝 단계를 계속하는 것이 허용될 수 있음. 남용 약물에 대한 1 일차(무작위화 전) 테스트 결과는 무작위화 대상체에 대해 음성이어야 함.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 대상체가 물질 사용 장애에 대한 기준을 충족하지 않는 한 스크리닝 단계 시작 전 카나비노이드의 간헐적 사용은 배제되지 않음. • 스크리닝 단계 시작 시 카나비노이드에 대한 양성 테스트는 배제되지 않음; 그러나, 이중 맹검 치료 단계의 1 일차 투여 전 카나비노이드에 대한 양성 테스트 결과는 제외됨.
16.	스크리닝 단계 시작 시 6mg/일의 로라제팜의 당량보다 많은 벤조디아제핀의 1 일 총 용량을 복용함.
17.	<p>최근(지난 3 개월) 하기의 병력 또는 현재 징후 및 증상:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 중증도 신부전(크레아티닌 청소율 <30 mL/분) • 임상적으로 유의하거나 불안정한 심혈관, 호흡기, 위장, 신경, 혈액, 류마티스, 면역 또는 내분비 장애. • 조절되지 않는 제 1 형 또는 제 2 형 당뇨병. 제 1 형 또는 제 2 형 당뇨병 환자로서 조절되고 있는 대상체(스크리닝 당시 헤모글로빈 A1c ≤8.0%이고 혈당 ≤150 mg/dL 임)는 의학적으로 건강하고 스크리닝 전 적어도 2 개월 동안 혈당 강하제를 안정적으로 복용하고 있는 경우에는 참여할 자격이 있을 수 있음.
18.	<p>감상선 기능 저하증 또는 감상선 기능 항진증의 현재 징후/증상. 감상선 질환의 병력이 있는 대상체 및 감상선 병력과 관계없이 TSH 값이 범위를 벗어난 대상체의 경우 FT₄ 테스트가 수행됨. FT₄ 값이 비정상적이고 임상적으로 유의비한 것으로 간주되는 경우 대상체는 자격이 없음.</p>
19.	<p>감상선 질환/장애 병력이 있고 감상선 호르몬 치료를 받고 있는 대상체는 스크리닝 단계 시작 전 3 개월 동안 안정적인 용량을 투여해야 함. 항우울제 목적으로 감상선 보충제를 복용하는 대상체는 허용되지 않음. 쿠싱병, 애디슨병, 원발성 무월경 또는 시상하부-뇌하수체-부신 축에 심각한 의학적 장애가 있다는 기타 증거가 있음.</p>
20.	심각한 의학적 질병, 특히 불안정한 의학적 문제.
21.	<p>스크리닝 시작 전 6 주 이내에 시작되는 지속적인 심리 치료(예를 들어, 인지 행동 치료, 대인 관계 심리 치료, 정신 역학 정신 치료 등). 6 주 초과 기간 동안 지속적인 심리 치료를 받아온 대상체는 심리 치료가 안정적인 지속기간과 빈도로 이루어지면 자격이 있음.</p>
22.	심각한 의학적 질병, 특히 불안정한 의학적 문제.
23.	<p>스크리닝 또는 기준선 또는 기록된 위 질환(기록된 소화성 궤양 질환, 위염[위축성 위염 포함], 상부 GI 출혈, 바렛 식도, 크론병, 궤양성 대장염, GI 전암성 병태 또는 기타 임상적으로 관련된 GI 질환 과민성 대장 증후군을 포함하나 이에 제한되지 않음)의 병력에서의 임상적 판단에 따른 임상적으로 관련된 GI 증상(Axis I 장애의 증상은 제외).</p>
24.	<p>PPI를 만성적으로 사용해야 함. 만성 NSAID 또는 아스피린 사용 이력. (저용량 아스피린, 예를 들어, 심혈관 질환 예방을 위한 것은 허용됨).</p>
25.	<p>스크리닝 단계 시작 전 5 년 이내 악성종양 병력(피부의 편평상피세포암종 및 기저세포암종 및 자궁경부 상피내암종 또는 재발 위험이 최소화되어 치료된 것으로 간주되는 악성 종양은 예외).</p>
26.	아티카프란트 및/또는 이의 부형제에 대하여 알려진 알레르기, 과민증, 불내성 또는 금기 사항.
27.	1 일차에 투여를 허용하지 않는 금지된 치료법을 취함.
28.	<p>스크리닝 단계 시작 전 60 일 이내에 임상 시험용 의약품(시험용 백신 포함)을 투여 받거나 침습적 임상 시험용 의료기기를 사용하거나, 스크리닝 단계가 시작되기 전 1 년 동안 2 개 이상의 MDD 또는 기타 정신적 병태 임상 중재 연구(다른 조사 약물 사용)에 참여했거나 현재 조사 중재 연구에 등록되어 있음.</p>
29.	<p>임신 중이거나 모유 수유 중이거나 등록 기간 중 또는 연구 약물의 마지막 투여 후 6 주 이내에 임신할 계획이 있는 여성.</p>
30.	<p>등록 기간 중 또는 연구 개입의 마지막 투여 후 90 일 이내에 아이를 낳을 계획이 있음.</p>
31.	<p>후천성 면역결핍 증후군의 진단. 인간면역결핍 바이러스 검사는 필요하지 않음.</p>
32.	<p>참여가 대상체의 최선의 이익에 부합하지 않거나(예를 들어, 웰빙을 손상시킬) 프로토콜에 지정된 평가를 방해, 제한 또는 혼란시킬 수 있는 모든 조건 또는 상황/정황.</p>

[0313]

[0314] A. 효능 목적 및 평가변수

[0315] 1차 및 2차(핵심 및 기타) 평가변수의 평가는 적어도 1회 용량의 연구 약물을 복용한 MDD ANH+를 갖는 성인(노인 아님) 대상체를 포함하는 FAS에서 수행된다.

[0316] 1차: MDD ANH+가 있고 현재 항우울제에 부적절 반응을 보이는 성인 대상체에서 우울증 증상을 개선하는 데 있어서 항우울제(SSRI 또는 SNRI)의 보조 요법으로서 위약과 비교하여 아티카프란트의 효능을 평가하기 위해, 1일차(무작위화 전)부터 6주 이중 맹검 치료 단계 종료(43일차)까지 MADRS 총점의 기준선으로부터의 변화로 평가:

[0317] • MADRS 총점의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.

[0318] 핵심 2차: 환자가 보고한 무쾌감증 결과 평가에서 항우울제에 대한 보조 요법으로 MDD ANH+가 있는 성인 대상체에서 위약과 비교한 아티카프란트의 효능을 평가:

[0319] • 차원적 무쾌감증 평가 척도(DARS) 총점의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.

[0320] 다른 2차: MDD ANH+가 있는 성인 대상체에서 다음과 같은 보조 요법으로 위약과 비교한 아티카프란트의 효능을 평가:

[0321] • 43일차 반응자 비율(MADRS 총점의 50% 이상 감소).

- [0322] • 43일차에 MADRS 총점 12 이하로 정의된 우울증 증상의 관해를 갖는 대상체의 비율.
- [0323] • MADRS 6의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.
- [0324] • PHQ-9 총점의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.
- [0325] • SHAPS 총점의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.
- [0326] • GAD-7을 사용한 불안 증상의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.
- [0327] 탐색: MDD ANH+가 있는 성인 대상체와 모든 MDD 대상체(MDD ANH+ 및 MDD ANH-가 있는 성인 및 노인 대상체)에서 다음에 대한 보조 요법으로 위약과 비교하여 아티카프란트의 효능을 평가:
- [0328] • MADRS 총점의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0329] • MADRS 무쾌감 항목 요인 점수의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0330] • 환자가 보고한 무쾌감증 결과의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화(SHAPS, DARS).
- [0331] • PHQ-9 총점의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0332] • EQ-5D-5L 설문지로 평가한 기준선으로부터 43일차까지의 건강 관련 삶의 질과 건강 상태의 변화.
- [0333] • SDS 총점의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.
- [0334] • CGI-S 점수의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0335] • GAD-7을 사용한 불안 증상의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0336] • PGI-S를 사용한 우울증 증상의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0337] • ASEX를 사용한 환자가 보고한 성기능의 기준선으로부터의 43일차까지의 변화.
- [0338] MDD ANH-가 있는 성인 대상체에서 다음과 같은 보조 요법으로 위약과 비교한 아티카프란트의 효능을 평가:
- [0339] • MADRS 총점의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0340] • DARS 총점의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0341] 안전성 목적(모두): 다음 안전성 평가변수는 성인 및 노인 대상체에 대해 별도로 평가된다; 각 연령 그룹에 대한 안전성 분석 세트는 연구 약물을 1회 이상 투여받은 모든 무작위 대상체를 포함한다.
- [0342] • AESI를 포함하는 AE AE는 의약품(연구용 또는 비-연구용)에 관련되든 아니든 관계 없이, 그러한 의약품(연구용 또는 비-연구용)의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 불리하고 의도되지 않은 징후(이상 소견을 포함), 증상, 또는 질환일 수 있다. TEAE는 치료 단계 동안 발병하여 기준선 이후 악화된 AE였다. 전체 안전성 분석 세트에는 치료 기간 동안 연구 약물을 1회 이상 투여받은 모든 등록 대상체가 포함되었다.
- [0343] • 활력 징후
- [0344] • ECG, 실험실 값
- [0345] • 체중/BMI
- [0346] • C-SSRS를 사용한 자살경향 평가
- [0347] • PWC-20을 사용한 철회 증상 평가
- [0348] B. 병용 요법 및 금지된 요법

- [0349] **배경 요법:** 모든 대상체는 전체 연구 동안 기준선 항우울제(SSRI/SNRI)를 계속 사용할 것이다. 다음과 같은 항우울제가 허용된다: 시탈로프람, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 플루복사민, 플루옥세틴, 밀나시프란, 레보밀나시프란, 파록세틴, 세르트랄린, 벤라팍신, 및 데스벤라팍신. 대상체는 연구 기간 동안 허용된 항우울제 중 하나만을 적절하고 허용되는 용량(즉, 단일요법)으로 계속 사용하게 된다. 스크리닝부터 연구가 끝날 때까지 항우울제 또는 용량의 변경은 허용되지 않는다.
- [0350] **금지된 요법:** 대상체는 AE 또는 돌발 증상을 치료하기 위한 경우를 제외하고, 바람직하게는 EOT 방문 후, 표시된 대로 연구 전 또는 연구 동안 다음 약물 또는 식품 보충제를 사용해서는 안 된다.
- [0351] • 첫 번째 추적관찰 방문까지 스크리닝 전 4주 이내에 MAOI.
- [0352] • 1일차의 적어도 14일 전부터 첫 번째 추적관찰 방문까지 항정신병 약물.
- [0353] • 벤조디아제핀, 비-벤조디아제핀 수면제(예를 들어, 졸피뎀, 조피클론, 잘레플론, 에스조피클론, 수보렉산트 및 라멜테온), 일반 의약품 수면제(예를 들어, 디펜하이드라민, 독실라민, 및 하이드록시진)를 포함한 진정 항히스타민제, 및 벨라토닌/아고멜라틴을 포함하나 이에 제한되지 않는 최면 약물 또는 식품 보충제(첫 번째 추적관찰 방문까지 1일차의 적어도 7일 전부터).
- [0354] 스크리닝 단계 동안 벤조디아제핀을 복용 중이고/이거나 비-벤조디아제핀 수면제가 허용되는 대상체는 이중 맹검 치료 단계 동안 이러한 약물을 (6 mg/일의 로라제팜의 당량 이하의 용량으로) 계속할 수 있다. 이중 맹검 치료 단계 동안 6 mg/일의 로라제팜의 당량 초과로 용량을 늘리거나 새로운 벤조디아제핀 약물을 복용하는 것은 허용되지 않는다.
- [0355] • 1일차의 적어도 7일 전부터 첫 번째 추적관찰 방문까지 비-SSRI/SNRI 항우울제(예를 들어, 독세핀, 트라조돈, 미르타자핀, 부프로피온, 삼환계 항우울제, 아고멜라틴 및 SAME).
- [0356] • 스크리닝 및 이중 맹검 단계 동안 어떠한 형태의 새로운 심리치료나 현재 심리치료의 변경도 금지된다.
- [0357] • 1일차의 적어도 7일 전부터 첫 번째 추적관찰 방문까지 아편제 및 기분 안정화제(예를 들어, 리튬 및 항경련제).
- [0358] • 1일차의 적어도 7일 전부터 EOT까지 자극제(예를 들어, 텍삼페타민, 메틸페니데이트, 텍스메틸페니데이트), 경구 전신 스테로이드, 및 식욕 억제제(에페드린) 및 이속수프린.
- [0359] • 스크리닝부터 연구 종료 방문까지 자기 및 전기 자극 요법: 전기경련 요법, 미주 신경 자극, 심부 뇌 자극, 모든 유형의 TMS 또는 DCS 또는 전기 자극. 스크리닝 전 TMS, DCS 또는 전기 자극 사용은 제외되지 않는다.
- [0360] • 우울증에 처방되는 T3, 갑상선 호르몬 또는 기타 갑상선 기능 보충제.
- [0361] 이러한 약물은 기존 갑상선 질환/장애를 조절하기 위해 투여하는 경우 허용된다.
- [0362] • 연구 전 및 연구 동안 5년 이내의 케타민 또는 에스케타민(스크리닝 전 평생 최대 2회까지의 투여는 허용됨).
- [0363] • 환각제(예를 들어, 실로시빈).
- [0364] • 메만틴.
- [0365] • 연구 전 및 연구 동안 30일 이내의 기타 연구용 약물.
- [0366] **실시예 3: 현저한 무쾌감증 및 현재 항우울제 치료에 대한 부적절 반응을 보이는 MDD가 있는 성인 및 노인 환자에서 보조 요법으로 고정 용량의 아티카프란트 5 mg 및 10 mg의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 다기관, 위약 대조 연구**
- [0367] 연구 설계: 현저한 무쾌감증을 동반한 MDD가 있고 현재 우울증 에피소드에서 SSRI 또는 SNRI에 부적절 반응을 보인 성인 및 노인 대상체(18 내지 74세)에서의 아티카프란트의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 8주간

의 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 대조 연구. 도 22 참조.

- [0368] 모든 대상체에 대해 이 연구는 3단계로 이루어진다.
- [0369]
 - 적격성 스크리닝 단계(첫 번째 투여 전 최대 4주까지),
- [0370]
 - 8주의 이중 맹검 치료 단계,
- [0371]
 - 및 1 내지 2주의 추적관찰 단계.
- [0372] 대략 624명의 대상체(위약, 아티카프란트 5 mg 및 아티카프란트 10 mg에 대해 2:1:1 비로 무작위화됨)가 연구에 등록된다. 이 등록은 현저한 무쾌감증이 있는 MDD 성인 대상체 최소 556명과 현저한 무쾌감증이 있는 MDD 노인 대상체(≥ 65 세) 대략 68명을 달성하는 것을 목표로 한다.
- [0373] 이중 맹검 치료 단계를 완료한 대상체는 공개 라벨 장기 안전성 연구에 참여할 수 있다.
- [0374] 샘플 크기 및 무작위화: 현저한 무쾌감증을 갖는 MDD가 있는 대략 624명 성인(< 65 세) 및 노인(≥ 65 세) 대상체는 보조 위약, 5 mg 아티카프란트 또는 10 mg 아티카프란트에 대해 2:1:1 비로 무작위화되어 1차 효능 분석 세트에 포함될 자격이 있는 현저한 무쾌감증이 있는 MDD에 대해 사전 정의된 기준을 충족하는 최소 556명의 성인 대상체를 달성한다. 무작위화는 연구 장소, 연령 그룹(성인, 노인) 및 기준선 MADRS 총점에 따라 계층화된다. 모든 대상체는 전체 연구 동안 기준선 항우울제(SSRI/SNRI)를 계속 사용할 것이다.
- [0375] 용량 및 투여: 모든 적격 대상체는 전체 연구 동안 계속될 기준선 SSRI/SNRI에 추가로 아티카프란트 5 mg, 아티카프란트 10 mg 또는 위약을 투여받게 된다. 연구 약물은 매일 복용된다.

[0376] 포함 기준:

1.	18 세 내지 74 세의 연령(경계 포함).
2.	스크리닝 및 기준선에서 수행된 신체 검사(간단한 신경학적 검사 포함), 병력, 활력 징후(혈압 포함) 및 12-리드 ECG 를 기반으로 의학적으로 안정적임.
3.	스크리닝에서 수행된 임상 실험실 시험에 기초하여 의학적으로 안정적임. 혈청 화학 패널, 혈액학 또는 소변 검사 결과가 정상 참고 범위를 벗어난 경우 제외로 이어질 수 있는 비정상적인 실험실 값에 대한 재검사는 스크리닝 단계 중 한 번 허용됨.
4.	임상 평가를 기반으로 하고 SCID-CT 로 확인된 정신병적 특징이 없는 제발성 또는 단일 에피소드 MDD(DSM-5 296.22, 296.23, 296.32 또는 296.33)에 대한 DSM-5 진단 기준을 충족함. 65 세 이상의 대상체는 55 세 이전에 처음으로 우울증이 발생했어야 함. 현재 우울 에피소드 기간은 18 개월 이하여야 함.
5.	임상 평가에 기초하고 스크리닝 및 기준선(무작위화 전의 1 일차)에 SCID-CT 에서 무쾌감증에 대한 양성 반응(MDE 증상 항목 2)으로 확인된 무쾌감증의 증상.
6.	현재(높은 수준) 무쾌감증에 해당하는 스크리닝 및 기준선(무작위화 전의 1 일차)에서 SHAPS 총점 ≥ 38 임.
7.	현재 우울증 에피소드에서 적절한 용량과 지속기간으로 투여된 1 개 이상 2 개 이하의 항우울제(SSRI/SNRI)에 부적절 반응. 부적절 반응은 MGH-ATRQ 에 의해 평가된 바와 같이 우울 증상 중증도가 26%에서 50% 미만으로 감소하고 전반적인 내약성이 양호한 것으로 정의됨. 적절한 시험은 MGH-ATRQ 에 명시된 안정적인 치료 용량 이상으로 적어도 6 주(현재 에피소드에서는 12 개월 이하) 동안 항우울제 치료로 정의되며, 대상체의 현재 항우울제 치료를 포함해야 함. 대상체가 현재 에피소드에서 충분한 용량과 지속기간의 2 가지 SSRI/SNRI 치료를 받았고 두 가지 모두에서 25% 이하의 개선을 보인 경우 대상체는 제외 기준(첫 번째 제외 기준)에 따라 자격이 없음.
8.	현재 주요 우울 에피소드, 우울증 증상의 중증도, 무쾌감증 유무, 현재 우울 에피소드에 대한 항우울제 치료 반응을 확인해야 함. 우울증 증상에 대한 다음 SSRI 또는 SNRI 중 하나를 어떤 제형으로든 그리고 참여 국가에서 입수가 가능한 형태로 투여받고 잘 견디고 있음: 스크리닝 시 적어도 6 주 동안 그리고 현재 에피소드에서 12 개월 이하 동안 안정적인 용량(치료 용량 수준)으로 시탈로프람, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 플루복사민, 플루옥세틴, 밀나시프란, 레보밀나시프란, 파록세틴, 세르트랄린, 벤라팍신, 테스벤라팍신. SSRI/SNRI 는 MDD 치료를 위해 승인을 받아야 함.
9.	HDRS-17 총점은 스크리닝 시작 시 ≥ 22 이고 스크리닝 시작부터 끝까지(첫 번째부터 마지막 독립적인 HDRS-17 등급까지) 임상적으로 유의미한 개선(HDRS-17 총점의 $>20\%$ 개선으로 정의됨)을 보여서는 안 됨.
10.	18 내지 40 kg/m ² (경계 포함)의 BMI.
11.	스크리닝 시의 외래환자.
12.	가임기 여성은 스크리닝 시 음성 고감도 혈청(β 인간 용모성 성선 자극 호르몬[β -hCG]) 임신 검사가 음성이어야 하며 무작위화 전 이중 맹검 단계 1 일차에 투여 전 소변 임신 검사가 음성이어야 함.
13.	남성 또는 여성의 피임법 사용은 임상 연구 대상체의 피임법 사용에 관한 현지 규정을 준수해야 함.
14.	여성은 하기와 같아야 함: <ul style="list-style-type: none"> • 폐경후: 폐경후 상태는 다른 의학적 원인 없이 12 개월 동안 월경이 없는 것으로 정의함. 중안 실험실의 참고 범위를 기준으로 폐경 후 범위의 높은 FSH 수준은 호르몬 피임법 또는 호르몬 대체 요법을 사용하지 않는 여성의 폐경 후 상태를 확인하는 데 사용될 수 있으나, 12 개월 동안 무월경이 없는 경우 단일 FSH 측정으로는 충분하지 않음. • 연구 불임 • 가임 가능성과 매우 효과적인 피임법 실행(지속적이고 올바르게 사용하는 경우 실패율은 연간 $<1\%$). • 매우 효과적인 방법을 연구 약물의 마지막 투여 후 적어도 1 개월 동안 유지함. 여성은 연구 기간 동안 및 연구 약물의 마지막 투여를 받은 후 적어도 1 개월의 기간 동안 보조 생식을 목적으로 향후 사용을 위해 난자(난, 난모세포)를 기증하거나 동결해서는 안 됨. <ul style="list-style-type: none"> • 연구 기간 및 연구 약물의 마지막 투여를 받은 후 최소 1 회의 정자 형성 주기(대략 3 개월로 정의됨) 동안, (a) 가임 여성과 성생활을 하는 남성은 장벽 피임 방법을 사용해야 하며 그의 여성 파트너는 매우 효과적인 피임 방법을 사용해야 함; (b) 임신한 여성과 성생활을 하는 남성은 콘돔을 사용해야 함; (c) 정자를 기증해서는 안 됨.

[0377]

[0378] 제의 기준:

1. 치료 저항성 MDD의 병력, 현재 에피소드에서 2 가지 이상의 적절한 항우울제 치료에 대한 반응이 부족한 것으로 정의됨, 적절한 용량(MGH-ATRQ 기준)과 지속기간(적어도 6 주)의 항우울제를 사용하여 치료한 경우 개선이 전혀 없거나 최소한으로만 개선($\leq 25\%$ 개선).
2. 정신병적 특성이 있는 정신병적 장애 또는 MDD, 양극성 또는 관련 장애(SCID-CT 로 확인됨), 지적 장애(DSM-5 진단 코드 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 및 319), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 반사회적 성격 장애, 히스테리성 성격 장애, 자기애적 성격 장애 또는 신체형 장애의 현재 또는 이전 DSM-5 진단.
3. 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증의 현재 유효한 DSM-5 진단.
4. 지난 2 년 동안 정신과 치료의 주요 초점이었던 공황 장애, 범불안 장애, 사회 불안 장애 또는 특정 공포증의 1 차 DSM-5 진단. MDD가 치료의 주요 초점인 경우 이는 2 차 진단으로 허용됨.
5. 현재 항우울제 요법에 대해 임상적으로 의미 있는 불순응의 병력 또는 증거.
6. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5 기준에 따른 알코올 사용 장애를 포함한 중등도 내지 중증도 약물 사용 장애의 병력이 있거나 스크리닝이나 기준선에서 알코올 및/또는 약물(예를 들어, 아편류[메타돈 포함], 코카인, 암페타민, 메스암페타민, 칸나비노이드, CBD, 바르비투르산염, MDMA) 남용에 대한 양성 테스트 결과가 나온 경우, 스크리닝 동안 제시현은 1 회 허용됨. 담배와 카페인 사용은 배제되지 않음.
7. 지난 5년 이내에 케타민/에스케타민을 이용한 항우울제 치료, 전기 경련 요법, 미주 신경 자극 또는 심부 뇌 자극 장치를 받은 적이 있음. 이전에 최대 2 회 용량의 케타민/에스케타민을 복용했지만 계속 복용하지 않은(예를 들어, 치료의 혜택을 받지 못했거나 내약성 문제를 경험) 대상체는 등록을 고려할 수 있음.
8. 살인 관념/의도 또는 스크리닝 단계 시작 전 3개월 이내에 행동할 의도가 있는 자살 관념이 있는 경우, 임상 판단에 따라 또는 C-SSRS를 기반으로, C-SSRS의 자살 관념에 대한 항목 4(특정 계획 없이 행동할 의도가 있는 적극적인 자살 관념) 또는 항목 5(특정 계획과 의도가 있는 적극적인 자살 관념)에서 "예" 응답에 해당, 또는 스크리닝 단계 시작 전 지난 1년 이내에 자살 행동의 병력이 있는 경우. 이중 맹검 치료 단계가 시작되기 전에 행동할 의도가 있는 자살 관념이나 자살 행동을 보고한 대상체는 제외되어야 함.
9. 사전 동의를 무효화하거나 연구 요건을 준수하는 대상체의 능력을 제한하는 인지 장애. 신경퇴행성 장애(예를 들어, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 인지 장애의 임상적 증거가 있는 파킨슨병) 또는 MCI의 증거가 있는 대상체. ≥ 65 세 대상체; 고등학교 상당 이하의 교육을 받은 대상체의 경우 MMSE가 25 미만이거나 23 미만임.
10. 발작의 현재 또는 병력(후유증이 없는 단순 소아 열성 발작은 제외되지 않음).
11. 하기와 같이 정의되는 대상체의 안전이나 연구의 완전성을 위태롭게 할 수 있는 스크리닝 시점 또는 무작위화 전의 1 일차에서 임상적으로 유의미한 심전도검사(ECG) 이상:
 - 스크리닝 및/또는 1 일차 동안 프리테리시아 식(QTcF)에 따라 보정된 QT 간격: ≥ 450 msec(남성); ≥ 470 msec(여성).
 - 2 도 및 3 도 방실 차단 증거.
 - 새로운 허혈의 특징.
 - 기타 임상적으로 중요한 부정맥 또는 심장 이상.
12. 간경변의 병력 또는 이를 시사하는 증상 및 징후(예를 들어, 식도 정맥류, 복수 및 증가된 프로트롬빈 시간) 또는 스크리닝 단계에서 ALT 또는 AST 값 $\geq 3 \times$ ULN 또는 총 빌리루빈 $> 1.5 \times$ ULN. 비정상적인 ALT 및 AST에 대한 스크리닝 검사 반복은 범위를 벗어난 값에 대한 대안적인 설명이 있는 경우 스크리닝 기간 동안 허용됨.
13. 빌리루빈 상승의 경우 빌리루빈 상승이 Gilbert병과 일치하는 경우 대상체는 연구에 참여할 수 있음.
14. 스크리닝 단계 시작 시 또는 무작위화 전 이중 맹검 치료 단계 1 일차에 약물(예를 들어, 바르비투르산염, 메타돈, 아편류, 코카인, PCP, MDMA 및 암페타민/메스암페타민) 남용에 대한 양성 테스트 결과.
15. 임의의 적응증에 처방된 정신자극제로 인해 스크리닝에서 양성 결과를 얻은 대상체는 이중 맹검 치료 단계 1 일차(무작위화 전)의 적어도 2 주 전에 약물 치료를 중단해야 함. 남용 약물에 대한 1 일차(무작위화 전) 테스트 결과는 무작위화 대상체에 대해 음성이어야 함. 그렇지 않은 경우, 처방/미처방 아편류 또는 바르비투르계 약물로 인해 스크리닝 검사에서 양성 결과가 나온 대상체는 이중 맹검 치료 단계 1 일차 전(무작위화 전)에 적어도 1 주 또는 5 회 반감기 중 더 긴 기간 동안 약물 치료를 중단하는 경우 스크리닝 단계를 계속하는 것이 허용될 수 있음. 남용 약물에 대한 1 일차(무작위화 전) 테스트 결과는 무작위화 대상체에 대해 음성이어야 함.

[0379]

16. 대상체가 물질 사용 장애에 대한 기준을 충족하지 않는 한 스크리닝 단계 시작 전 칸나비노이드의 간헐적 사용은 배제되지 않음. 스크리닝 단계 시작 시 칸나비노이드에 대한 양성 테스트는 배제되지 않음; 그러나, 이중 맹검 치료 단계의 1일차 투여 전 칸나비노이드에 대한 양성 테스트 결과는 제외됨.
17. 스크리닝 단계 시작 시 6mg/일의 로라제팜의 당량보다 많은 벤조디아제핀의 1일 총 용량을 복용함.
18. 최근(지난 3개월) 하기의 병력 또는 현재 징후 및 증상:
 - 중증도 신부전(크레아티닌 청소율 <30 mL/분)
 - 임상적으로 유의하거나 불안정한 심혈관, 호흡기, 위장, 신경, 혈액, 류마티스, 면역 또는 내분비 장애.
 - 조절되지 않는 제 1 형 또는 제 2 형 당뇨병. 제 1 형 또는 제 2 형 당뇨병 환자로서 조절되고 있는 대상체(스크리닝 당시 헤모글로빈 A1c ≤8.0%이고 혈당 ≤150 mg/dL 인)는 의학적으로 건강하고 스크리닝 전 적어도 2 개월 동안 혈당 강하제를 안정적으로 복용하고 있는 경우에는 참여할 자격이 있을 수 있음.
19. 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선 기능 항진증의 현재 징후/증상. 갑상선 질환의 병력이 있는 대상체 및 갑상선 병력과 관계없이 TSH 값이 범위를 벗어난 대상체의 경우 FT₄ 테스트가 수행됨. FT₄ 값이 비정상이고 임상적으로 유의미한 것으로 간주되는 경우 대상체는 자격이 없음.
20. 갑상선 질환/장애 병력이 있고 갑상선 호르몬 치료를 받고 있는 대상체는 스크리닝 단계 시작 전 3 개월 동안 안정적인 용량을 투여해야 함. 항우울제 목적으로 갑상선 보충제를 복용하는 대상체는 허용되지 않음.
21. 쿠싱병, 에디슨병, 원발성 무월경 또는 시상하부-뇌하수체-부신 축에 심각한 의학적 장애가 있다는 기타 증거.
22. 심각한 의학적 질병, 특히 불안정한 의학적 문제.
23. 스크리닝 시작 전 6 주 이내에 시작되는 지속적인 심리 치료(예를 들어, 인지 행동 치료, 대인 관계 심리 치료, 정신 역학 정신 치료 등). 6 주 초과 기간 동안 지속적인 심리 치료를 받은 대상체는 자격이 있음.
24. 심각한 의학적 질병, 특히 불안정한 의학적 문제.
25. 스크리닝 또는 기준선 또는 위 질환(기록된 소화성 궤양 질환, 위염[위축성 위염 포함], 상부 GI 출혈, 바렛 식도, 크론병, 궤양성 대장염, GI 전암성 병태 또는 기타 임상적으로 관련된 GI 질환 과민성 대장 증후군을 포함하나 이에 제한되지 않음)의 병력에서의 임상적으로 관련된 GI 증상(Axis I 장애의 증상은 제외).
26. PPI 를 만성적으로 사용해야 함. 만성 NSAID 또는 아스피린 사용 이력. (저용량 아스피린, 예를 들어, 심혈관 질환 예방을 위한 것은 허용됨).
27. 스크리닝 단계 시작 전 5년 이내 악성종양 병력(피부의 편평상피세포암종 및 기저세포암종 및 자궁경부 상피내암종 또는 재발 위험이 최소화되어 치료된 것으로 간주되는 악성 종양은 예외).
28. 아티카프란트 및/또는 이의 부형제에 대하여 알려진 알레르기, 과민증, 불내성 또는 금기 사항.
29. 1 일차에 투여를 허용하지 않는 금지된 치료법을 취함.
30. 스크리닝 단계 시작 시 6mg/일의 로라제팜의 당량보다 많은 벤조디아제핀의 1일 총 용량을 복용함.
31. 스크리닝 단계 시작 전 60 일 이내에 임상 시험용 의약품(시험용 백신 포함)을 투여 받거나 침습적 임상 시험용 의도기기를 사용하거나, 스크리닝 단계가 시작되기 전 1년 동안 2개 이상의 MDD 또는 기타 정신적 병태 임상 중재 연구(다른 조사 약물 사용)에 참여했거나 현재 조사 중재 연구에 등록되어 있음.
32. 임신 중이거나 모유 수유 중이거나 연구에 등록 기간 중 또는 연구 약물의 마지막 투여 후 6 주 이내에 임신할 계획이 있는 여성.
33. 본 연구에 등록되어 있는 동안 또는 연구 개입의 마지막 용량 후 90 일 이내에 아이의 아버지가 될 계획임.
34. 후천성 면역결핍 증후군의 진단. 인간 면역결핍 바이러스 검사는 본 연구에 요구되지 않음.
35. 참여가 대상체의 최선의 이익에 부합하지 않거나(예를 들어, 웰빙을 손상시킬) 프로토콜에 지정된 평가를 방해, 제한 또는 혼란시킬 수 있는 모든 조건 또는 상황/정황.

[0380]

[0381]

A. 효능 목적 및 평가변수

[0382]

1차 및 2차(핵심 및 기타) 평가변수의 평가는 적어도 1회 용량의 연구 약물을 복용한 현저한 무쾌감증을 갖는 MDD가 있는 성인(노인 아님) 대상체를 포함하는 전체 분석 세트(FAS)에서 수행된다.

[0383]

1차: 현저한 무쾌감증 및 현재 항우울제에 대한 부적절 반응을 보이는 MDD가 있는 성인 대상체(18 내지 64세)에서 우울증 증상 개선에 있어 항우울제(SSRI 또는 SNRI)의 보조 요법으로서 2가지 고정 용량의 아티카프란트(5 mg 및 10 mg)의 효능을 위약과 비교하여 평가.

[0384]

• MADRS 총점의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.

[0385]

핵심 2차: 환자가 보고한 무쾌감증 결과 평가에서 항우울제에 대한 보조 요법으로 현저한 무쾌감증을 갖는 MDD가 있는 성인 대상체에서 위약과 비교한 아티카프란트 10 mg의 효능을 평가:

[0386]

• 차원적 무쾌감증 평가 척도(DARS) 총점의 기준선으로부터 43일차까지의 변화.

[0387]

다른 2차: 현저한 무쾌감증을 갖는 MDD가 있는 성인 대상체에서 항우울제(SSRI 또는 SNRI)에 대한 보조 요법으로서 위약과 비교하여 아티카프란트의 효능을 평가.

[0388]

• 43일차 및 57일차 반응자 비율(MADRS 총점 50% 이상 감소).

[0389]

• 43일차 및 57일차에 MADRS 총점 12 이하로 정의된 우울증 증상의 관해를 갖는 대상체의 비율.

- [0390] • MADRS-6의 기준선으로부터 43일차 및 57일차까지의 변화
- [0391] • 환자 건강 설문지, 9항목(PHQ-9) 총점의 기준선으로부터 43일차 및 57일차까지의 변화.
- [0392] 탐색: 현저한 무쾌감증이 있는 MDD 성인 대상체에서 다음과 같은 보조 요법으로 위약과 비교한 아티카프란트의 효능을 평가:
- [0393] • MADRS 총점의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0394] • MADRS 무쾌감 항목 요인 점수의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0395] • 환자가 보고한 무쾌감증 결과의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화(SHAPS, DARS).
- [0396] • PHQ-9 총점의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0397] • EQ-5D-5L 설문지로 평가한 기준선으로부터 43일차까지의 건강 관련 삶의 질과 건강 상태의 변화.
- [0398] • 시한 장애 척도(SDS) 총점의 기준선으로부터의 43일차까지의 변화.
- [0399] • CGI-S 점수의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0400] • GAD-7을 사용한 불안 증상의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0401] • PGI-S를 사용한 우울증 증상의 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 변화.
- [0402] • ASEX를 사용한 환자가 보고한 성기능의 기준선으로부터의 43일차까지의 변화.
- [0403] 안전성 목적(모두): 다음의 안전성 평가변수는 성인 및 노인 대상체에 대해 별도로 평가된다; 각 연령 그룹에 대한 안전성 분석 세트는 연구 약물을 1회 이상 투여받은 모든 무작위 대상체를 포함한다.
- [0404] • AESI를 포함하는 AE
- [0405] • 활력 징후
- [0406] • ECG
- [0407] • 실험실 값
- [0408] • 체중/BMI
- [0409] • C-SSRS를 사용한 자살경향 평가
- [0410] • PWC-20을 사용한 철회 증상 평가
- [0411] 기타 목표(탐색):
- [0412] • 진단용 바이오마커를 식별하고 아티카프란트 단독요법 시 우울증 증상 및 무쾌감증에 대한 임상 반응과 관련된 MDD 관련 바이오마커의 변화를 조사.
- [0413] • 아티카프란트의 약동학(PK), 안전성 또는 내약성에 영향을 미칠 수 있는 유전적 요인 및 기타 요인을 식별.
- [0414] B. 병용 요법 및 금지된 요법
- [0415] 배경 요법: 모든 대상체는 전체 연구 동안 기준선 항우울제(SSRI/SNRI)를 계속 사용할 것이다. 다음과 같은 항우울제가 허용된다: 시탈로프람, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 플루복사민, 플루옥세틴, 밀나시프란, 레보밀나시프란, 파록세틴, 세르트랄린, 벤라팍신, 및 데스벤라팍신. 대상체는 연구 기간 동안 허용된 항우울제 중 하나만을 적절하고 허용되는 용량(즉, 단일요법)으로 계속 사용하게 된다. 스크리닝부터 연구가 끝날 때까지 항우울제 또는 용량의 변경은 허용되지 않는다.

- [0416] 금지된 요법:
- [0417] 대상체는 AE 또는 돌발 증상을 치료하기 위한 경우를 제외하고, 바람직하게는 EOT 방문 후, 표시된 대로 연구 전 또는 연구 동안 다음 약물 또는 식품 보충제를 사용해서는 안 된다.
- [0418] • 첫 번째 추적관찰 방문까지 스크리닝 전 4주 이내에 MAOI.
- [0419] • 1일차의 적어도 14일 전부터 첫 번째 추적관찰 방문까지 항정신병 약물.
- [0420] • 벤조디아제핀, 비-벤조디아제핀 수면제(예를 들어, 졸피뎀, 조피클론, 잘레폴론, 에스조피클론, 수보렉산트 및 라멜테온), 일반 의약품 수면제(예를 들어, 디펜하이드라민, 독실라민, 및 하이드록시진)를 포함한 진정 항히스타민제, 및 멜라토닌을 포함하나 이에 제한되지 않는 최면 약물 또는 식품 보충제(첫 번째 추적관찰 방문까지 1일차의 적어도 7일 전부터). 스크리닝 단계 동안 벤조디아제핀을 복용 중이고/이거나 비-벤조디아제핀 수면제가 허용되는 대상체는 이중 맹검 치료 단계 동안 이러한 약물을 (6 mg/일의 로라제팜의 당량 이하의 용량으로) 계속할 수 있다. 이중 맹검 치료 단계 동안 6 mg/일의 로라제팜의 당량 초과로 용량을 늘리거나 새로운 벤조디아제핀 약물을 복용하는 것은 허용되지 않는다.
- [0421] • 1일차의 적어도 7일 전부터 첫 번째 추적방문까지 비-SSRI/SNRI 항우울제(예를 들어, 독세핀, 트라조돈, 미르타자핀, 부프로피온, 삼환계 항우울제, 아고멜라틴 및 SAME).
- [0422] • 본 연구의 스크리닝 및 이중 맹검 단계 동안 어떠한 형태의 새로운 심리치료나 현재 심리치료의 변경도 금지된다.
- [0423] • 1일차의 적어도 7일 전부터 첫 번째 추적관찰 방문까지 아편제 및 기분 안정화제(예를 들어, 리튬 및 항경련제).
- [0424] • 1일차의 적어도 7일 전부터 EOT까지 자극제(예를 들어, 텍삼페타민, 메틸페니데이트, 텍스메틸페니데이트), 경구 전신 스테로이드, 및 식욕 억제제(에페드린) 및 이속수프린.
- [0425] • 스크리닝부터 연구 종료 방문까지 자기 및 전기 자극 요법: 전기경련 요법, 미주 신경 자극, 심부 뇌 자극, 모든 유형의 TMS 또는 DCS 또는 전기 자극. 스크리닝 전 TMS, DCS 또는 전기 자극 사용은 제외되지 않는다.
- [0426] • 우울증에 처방되는 T3, 갑상선 호르몬 또는 기타 갑상선 기능 보충제. 이러한 약물은 기존 갑상선 질환/장애를 조절하기 위해 투여하는 경우 허용된다.
- [0427] • 연구 전 및 연구 동안 5년 이내의 케타민 또는 에스케타민(스크리닝 전 평생 최대 2회 까지의 투여는 허용됨).
- [0428] • 환각제(예를 들어, 실로시빈).
- [0429] • 메만틴.
- [0430] • 연구 전 및 연구 동안 30일 이내의 기타 연구용 약물.
- [0431] **실시예 4: 바이오마커 검정**
- [0432] 정맥 혈액의 샘플은 실시예 1에 기재된 SSRI/SNRI 치료에 대한 부적절한 반응을 보인 MDD 환자에서 복합-센터, 위약-조절된 무작위, 이중 맹검 연구로부터의 환자 및 건강한 대조군 대상체로부터 얻었다. 정맥 혈액 샘플로부터 혈청 또는 혈장을 제조하였다. 인간 CRP 및 IL-6-R의 측정은 키트# K151STD 및 K151ALC(MesoScale Discovery, Rockville, MD)와 함께 MSD 섹터 6000을 사용하여 혈청에서 수행되었다. 인간 TNF α는 키트# 143(Quantarix, Lexington, MA)와 함께 Simoa HD-1 분석기를 사용하여 혈청에서 정량화하였다. 인간 다이노르핀을 키트# CSB-E09128h(Cusabio, Wuhan, China)와 함께 SpectraMax M 플레이트 리더(Molecular devices, San Jose, CA)를 사용하여 혈장에서 분석하였다. 모든 측정은 키트 제조업체 권장사항에 따라 수행하였다.
- [0433] 하기 바이오마커 검정 분석에 사용된 바와 같이, 치료(TRT)는 SSRI/SNRI + 아티카프란트를 사용한 치료를 의미하며, 위약(PBO)은 SSRI/SNRI + 위약을 사용한 치료를 의미한다.

- [0434] 하기 바이오마커 시그니처가 사용되었다:
- [0435] 치료 결과: 이중 기간 종료 시 임상 규모의 변화. 음수 값은 기준선 수준에 비해 우울증 수준이 개선되었음을 나타낸다. 변화가 부정적일수록 개선은 더 커진다.
- [0436] Sig^{Pos}: 바이오마커 시그니처 및/또는 임상 척도로 정의된 기준을 충족하는 환자.
- [0437] 3MM: CRP > 3 mg/L 및 (TNF α > 4 pg/mL 또는 SIL6R > 25 ng/mL)으로 정의된 양성 상태의 염증성 바이오마커 시그니처.
- [0438] 4MM: 고 다이노르핀 (δ 1) 또는 3MM 또는 중간 정도의 다이노르핀 (δ 2) 하위유형에 의해 정의된 양성 상태를 갖는 염증성 바이오마커 시그니처, 구체적으로: DYN > δ 1 pg/mL 또는 (DYN > δ 2 pg/mL 및 CRP > 3 mg/L 및 (TNF α > 4 pg/mL 또는 SIL6R > 25 ng/mL)). 특정 실시형태에서, 4MM DYN 컷오프는 다음과 같다: Dyn >50 또는 (3MM 및 Dyn > 8); Dyn >24 또는 (3MM 및 Dyn >8) 또는 Dyn > 11.4 및 3MM.
- [0439] TE Sig^{Pos}: 시그니처 양성 그룹의 치료 효과: Sig^{Pos} 그룹에서 (위약의 평균 MADRS 변화 - 치료의 평균 MADRS 변화).
- [0440] TE Sig^{Neg}: 시그니처 음성 그룹의 치료 효과.
- [0441] Sig Adv: 시그니처 장점(상호 작용) 시그니처 그룹 간의 TE 차이: Sig Adv = TE Sig^{Pos} - TE Sig^{Neg}.
- [0442] 치료에 대한 환자 반응에 대한 바이오마커 시그니처의 효과는 도 25의 2개의 패널 박스 플롯을 사용하여 그래픽 형태로 요약된다. 도 25의 좌측 패널은 바이오마커 시그니처 양성 그룹의 기준선에 대한 치료 결과를 보여주며, 여기서 바이오마커 프로파일은 3 마커 모델(3MM)(MDD의 21%)에 맞는 대상체로 정의된다. 도 25의 우측 패널은 원형 점으로 표시된 개별 환자 결과 외에도 투기 박스 플롯을 이용한 바이오마커 시그니처 음성 그룹의 치료 결과를 보여준다. 붉은 색은 위약을, 청록색은 아티카프란트를 나타낸다. 다이아몬드와 오차 막대가 걸쳐 있는 직사각형 박스는 치료 부문 및 바이오마커 시그니처 상태별 치료 결과의 평균 및 95% 신뢰 구간(CI)을 나타낸다. 시그니처 양성 그룹에서 치료 효과(치료 부문 간 평균 치료 결과의 차이)는 6.29 MADRS 포인트(단측 p=0.07, 효과 크기=0.75)였다. 시그니처 음성 그룹에서는 치료 효과가 1.59 MADRS 포인트였다. 즉, 바이오마커 시그니처 양성인 대상체는 바이오마커 시그니처 음성인 대상체에 비해 아티카프란트 치료 시 위약에 비해 추가로 4.7 포인트(6.29-4.7) 개선되는 것으로 나타났다. 4.7 MADRS 포인트의 이러한 시그니처 이점은 바이오마커 시그니처 상태와 치료 효과의 상호작용을 나타낸다. 치료 효과, 시그니처 이점, 및 상응하는 p 값은 치료에 대한 독립 변수, 바이오마커 시그니처 상태, 및 이들의 상호작용을 갖는 치료 결과에 대한 선형 회귀 모델을 사용하여 평가된다. 모든 p-값은 일측이다. 유의미한 것은 명목상의 일측 p 값 < 0.05로 정의된다.
- [0443] 도 26a 내지 도 26d는 다이노르핀 수준으로만 구성된 바이오마커 시그니처, 즉 DYN > δ pg/mL를 사용하여 환자 하위유형화의 결과를 입증한다. 바이오마커 시그니처 효과는 에 대한 6.2 pg/mL 내지 116.2 pg/mL 범위의 δ 값에 걸쳐 나타난다. 시험된 각 값에서, 바이오마커 시그니처 양성 그룹의 치료 효과 및 시그니처 이점이 계산되어 도 26a에 그래프로 표시된다. 그래프의 상단을 따라 표시된 백분율은 특정 임계값에서 바이오마커 시그니처 양성인 대상체의 비율을 나타낸다. 치료 효과(SigPos:PBO-TRT)와 시그니처 장점(SigPos.DIFF-SigNeg.DIFF)은 둘 다 약 δ =19.9 pg/mL의 피크에 도달하여 δ 를 상승시키면서 제기된다. 도 26b 및 도 26c는 각각 19.9 및 30 pg/mL의 δ 수준에서의 시그니처 효과를 나타낸다. 그러나 더 높은 수준의 다이노르핀(도 26d)에서 시그니처 효과는 더 다양하다.
- [0444] 도 27a 내지 도 27d는 고 다이노르핀과 3MM 하위유형의 결합을 이용한 바이오마커 시그니처를 이용한 환자 하위유형화 결과를 요약하며, 구체적으로 DYN > δ pg/mL 또는 CRP > 3 mg/L 및 (TNF α > 4 pg/mL 또는 SIL6R > 25 ng/mL)이다. 도 26a 내지 도 26d에서와 같이, 바이오마커 시그니처의 효과는 다양한 다이노르핀 컷 포인트 범위 (δ)에서 평가된다. 다이노르핀 단독의 시그니처와 마찬가지로, 치료 효과는 δ 가 증가함에 따라 증가하지만, 바이오마커 시그니처 음성 환자에 대한 위약보다 더 나쁜 평균 아티카프란트 반응으로 인해 상호작용 효과가 상당히 더 두드러진다(도 26b). 더욱 중요하게는, 바이오마커 시그니처의 효과는 더 높은 다이노르핀 컷 포인트에서 더 안정하며(도 27c 및 도 27d), 이는 SOC 단독에 비해 보조 치료로서 아티카프란트를 사용한 치료로부터 혜택을 받을 가능성이 가장 높은 환자의 더욱 신뢰성 있는 식별자가 되게 한다. 높은 DYN 및 3MM 하위유형 둘 다를 대상으로 하는 것은 환자의 60% 이상에서 3-8 포인트 시그니처 이점을 가져온다.
- [0445] 도 28a 및 도 28b는 둘 다 3MM 양성이고 고 다이노르핀을 갖는 대상체를 포착하는 바이오마커 시그니처의 효과

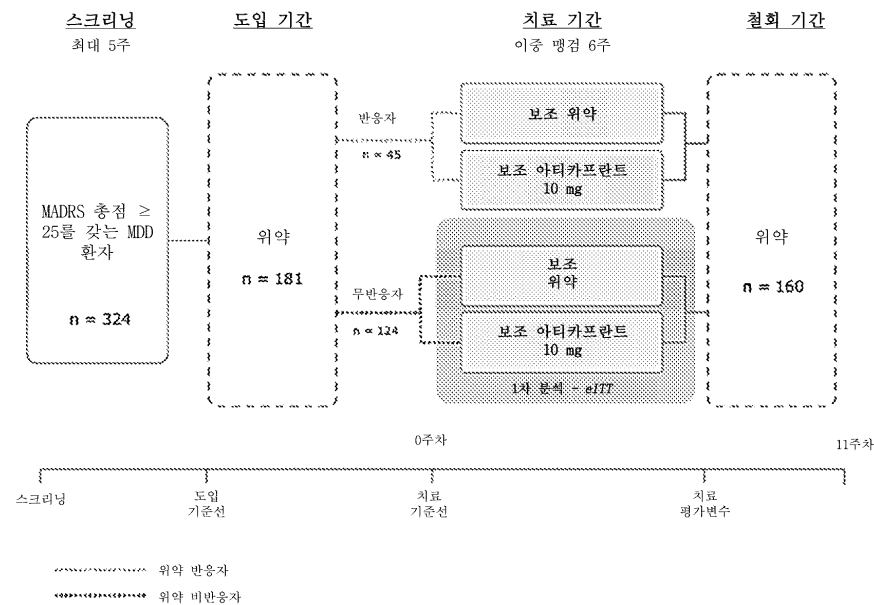
를 나타낸다: $DYN > 8 \text{ pg/mL}$ 또는 $CRP > 3 \text{ mg/L}$ 및 ($TNF\alpha > 4 \text{ pg/mL}$ 또는 $SIL6R > 25 \text{ ng/mL}$). 바이오마커 시그니처 양성 환자에서 매우 큰 치료 효과와 광범위한 다이노르핀 수준에서 큰 시그니처 이점이 관찰되었다(도 28b, $\delta = 11.5$ 에 해당). 다이노르핀 수치가 높고 염증 수치가 높은 환자에서 아티카프란트를 사용한 이러한 현저한 개선은, 확인된 두 아형이 모두 아티카프란트에 반응하는 서로 다른 질병 원인을 반영한다는 것을 시사한다.

[0446]

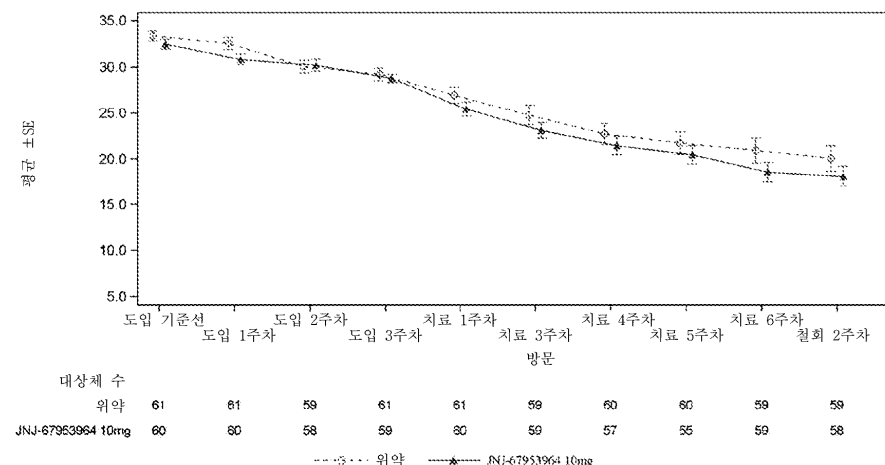
도 29a 내지 도 29c는 고 다이노르핀($\delta 1$) 또는 3MM과 중간 정도의 다이노르핀($\delta 2$) 하위유형의 조합을 사용하는 바이오마커 시그니처를 사용하여 환자 하위유형화 결과를 요약한다: 구체적으로: $DYN > 81 \text{ pg/mL}$ 또는 ($DYN > 82 \text{ pg/mL}$ 및 $CRP > 3 \text{ mg/L}$ 및 ($TNF\alpha > 4 \text{ pg/mL}$ 또는 $SIL6R > 25 \text{ ng/mL}$)). 바이오마커 시그니처의 효과는 1에 대한 다양한 다이노르핀 컷 포인트(δ)에서 평가되지만, 3MM과 조합된 $\delta 2$ 컷 포인트는 일정하게 유지된다. 이러한 시그니처는 4.5 MADRS 포인트 이상의 치료 효과를 나타내며 환자의 38-63%에서 >5 포인트 시그니처 이점을 제공한다. 도 29b는 $SigPos = DYN > 24.0$ 또는 (3MM 및 $DYN > 8$), 코호트의 63%에 해당한다. 도 29c는 $SigPos = DYN > 50$ 또는 (3MM 및 $DYN > 8$), 코호트의 38%에 해당한다. 도 29a 내지 도 29c에 제시된 바와 같이, 4MM 바이오마커 시그니처 양성 환자(MDD의 63%)는 위약과 비교하여 최종 DB에서 4.6 MADRS 포인트 차이로 반응하며, 이는 바이오마커 시그니처 음성 환자에 비해 6 포인트 향상된 것이다.

도면

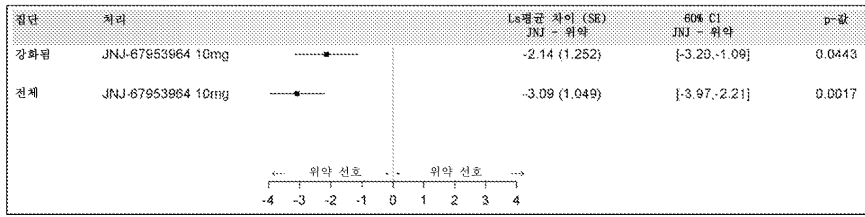
도면1



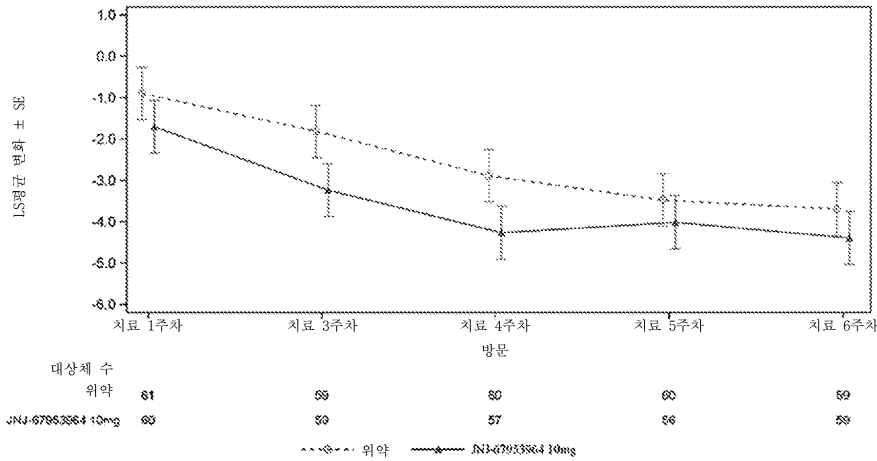
도면2



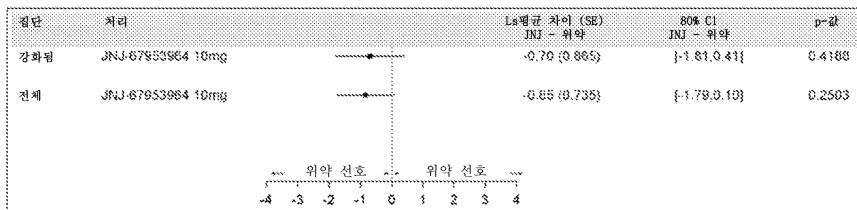
도면3



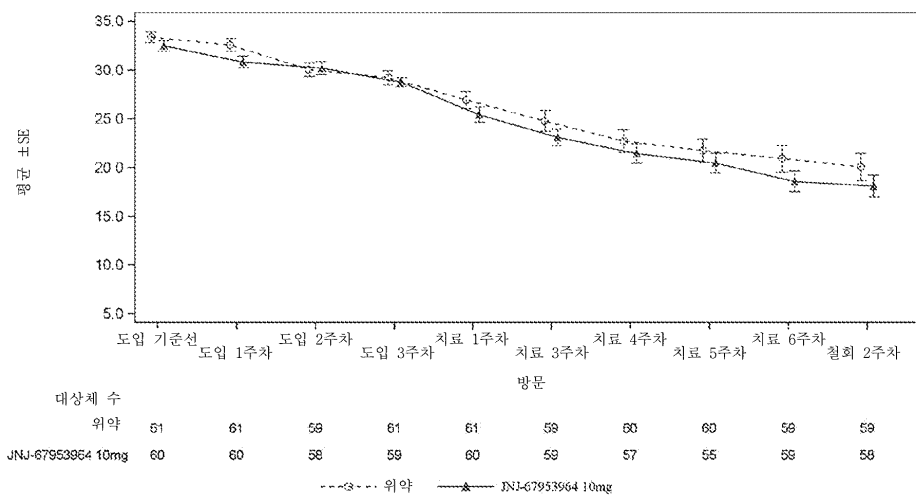
도면4



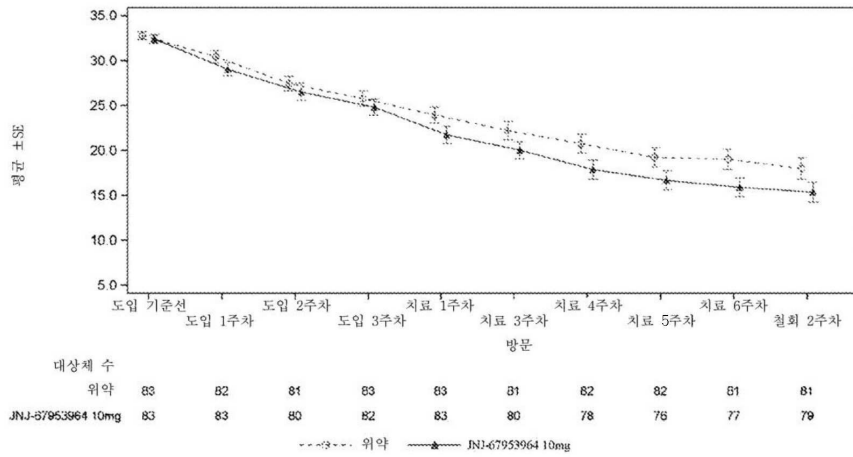
도면5



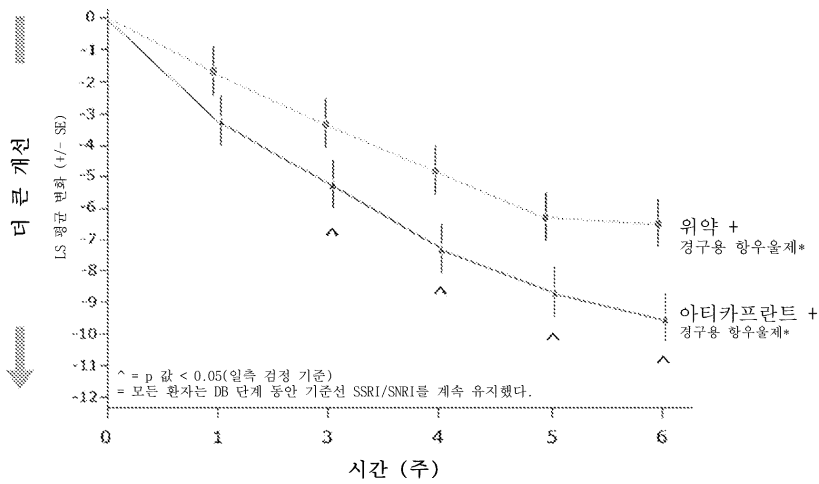
도면6



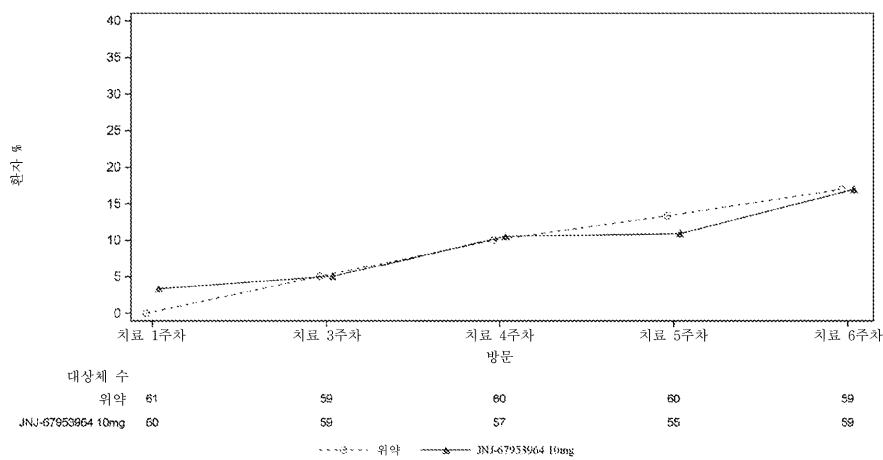
도면7a



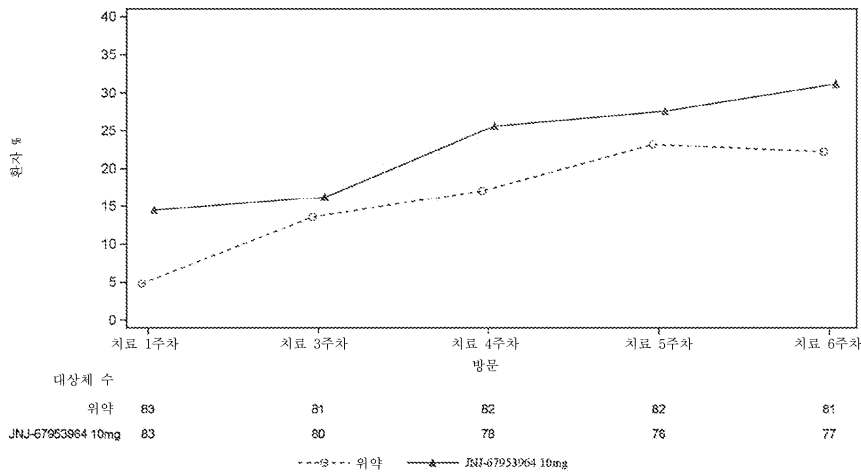
도면7b



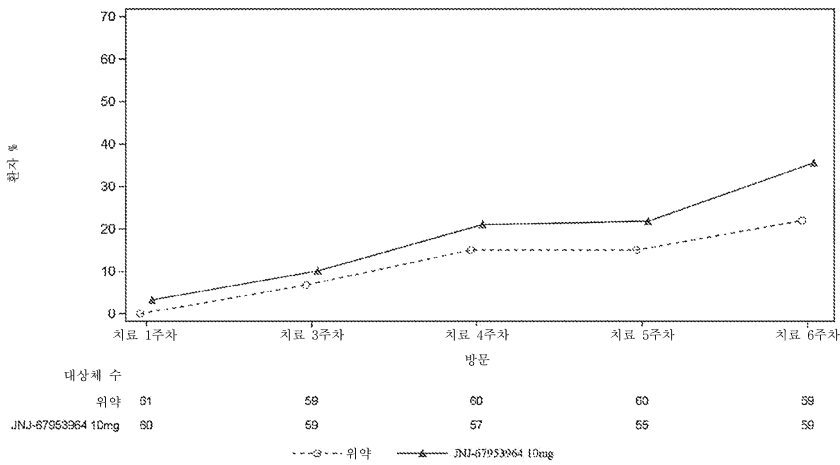
도면8



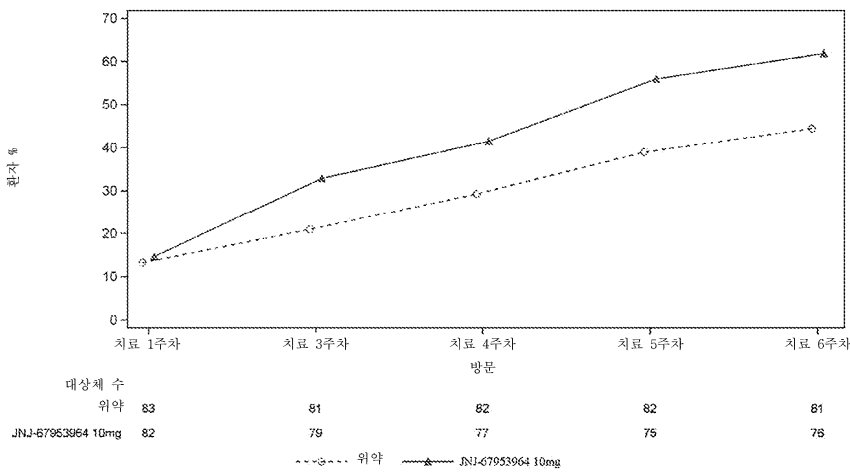
도면9



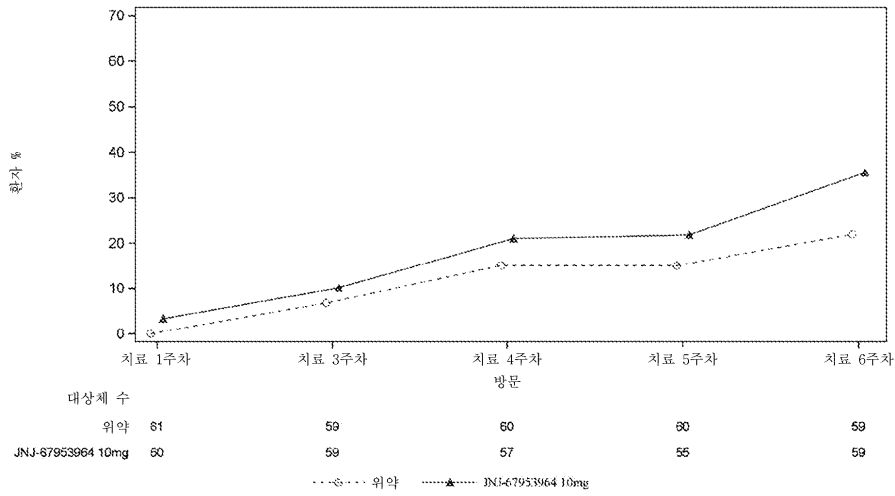
도면10



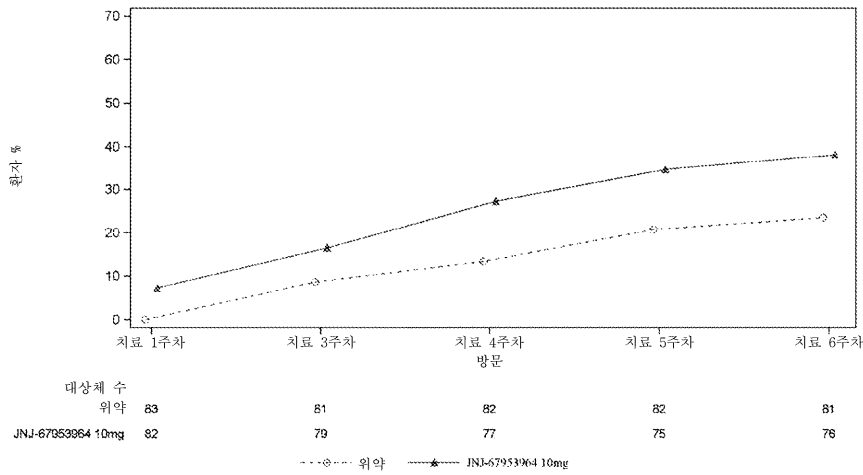
도면11



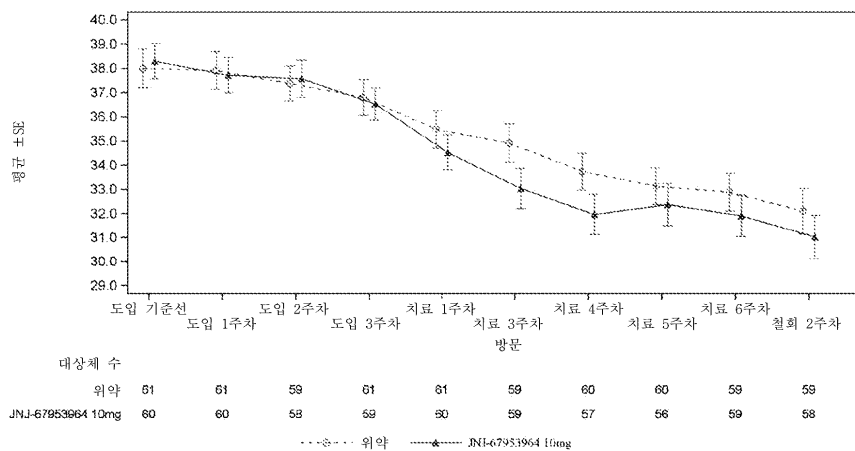
도면12



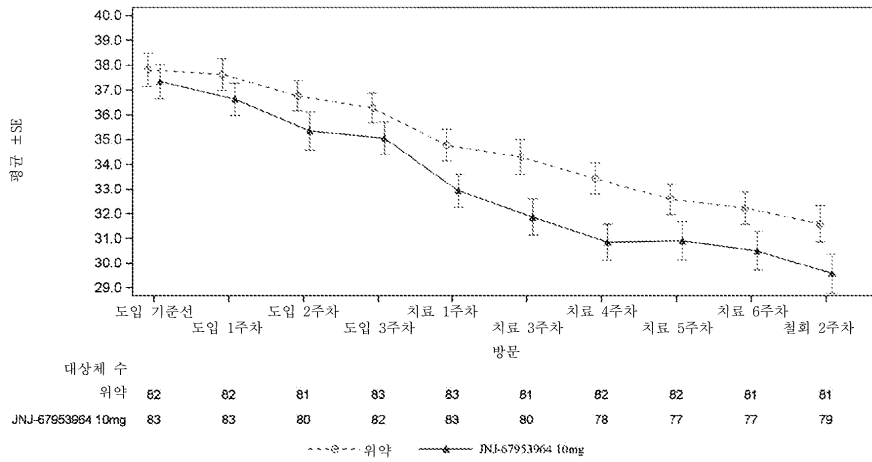
도면13



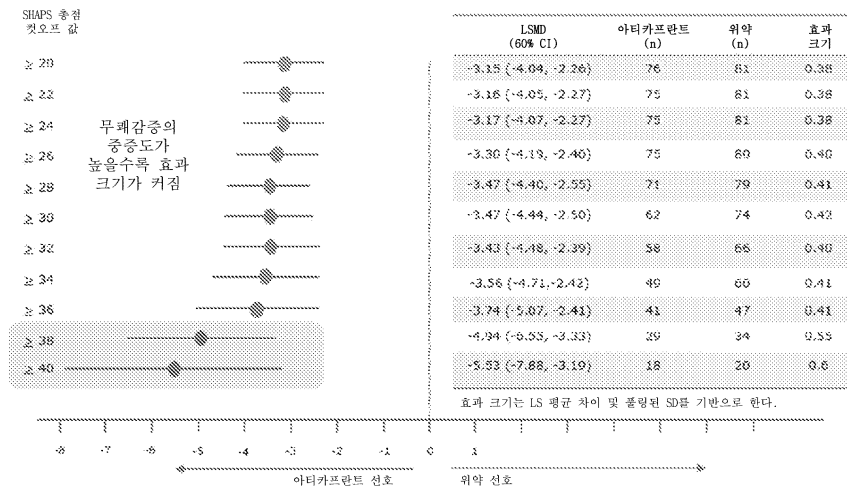
도면14



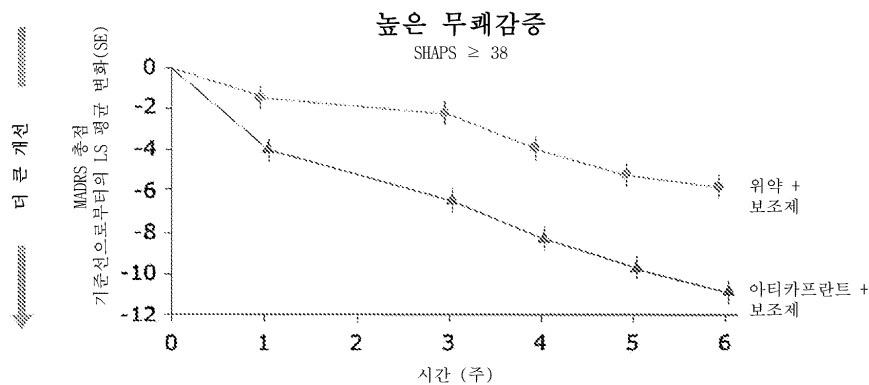
도면15



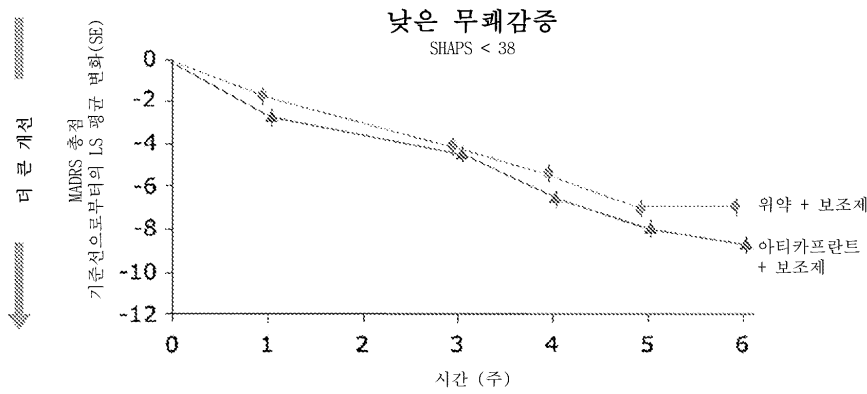
도면16



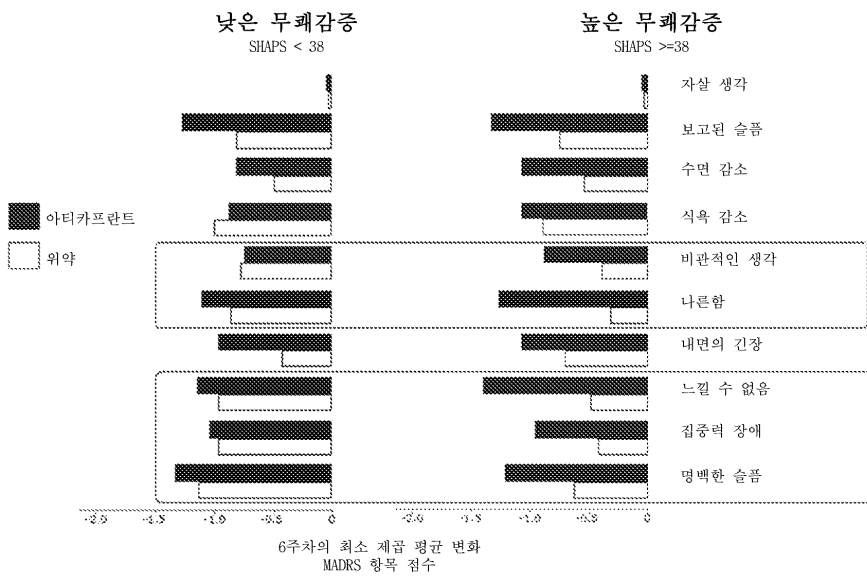
도면17a



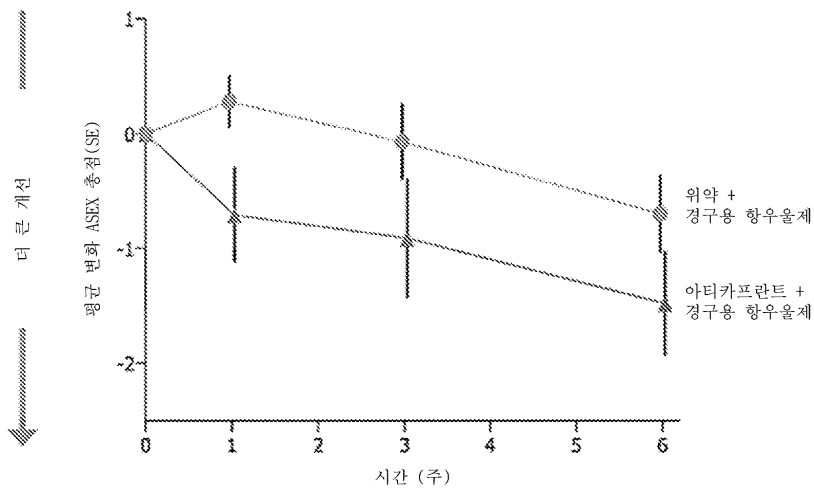
도면17b



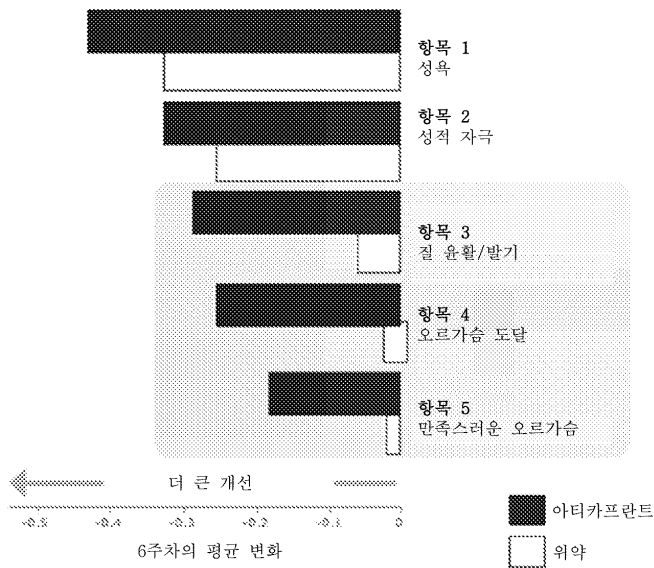
도면18



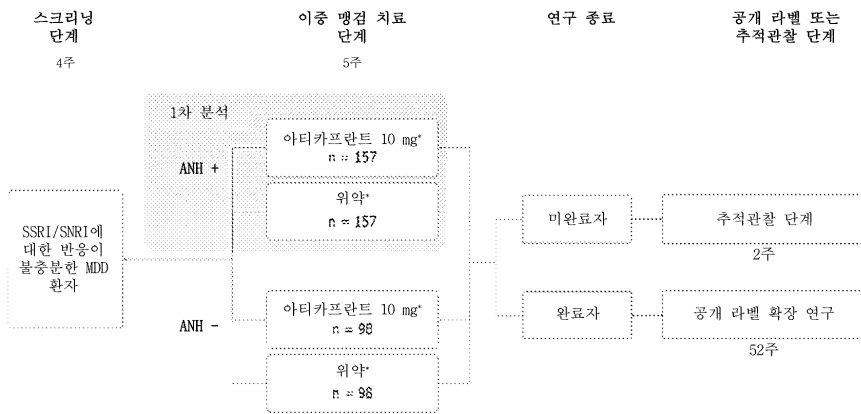
도면19



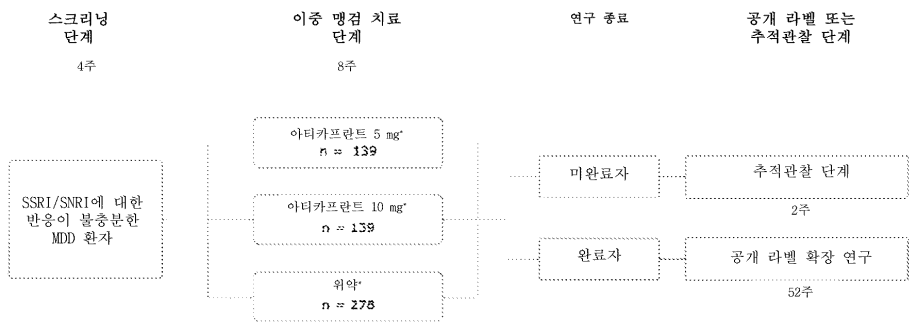
도면20



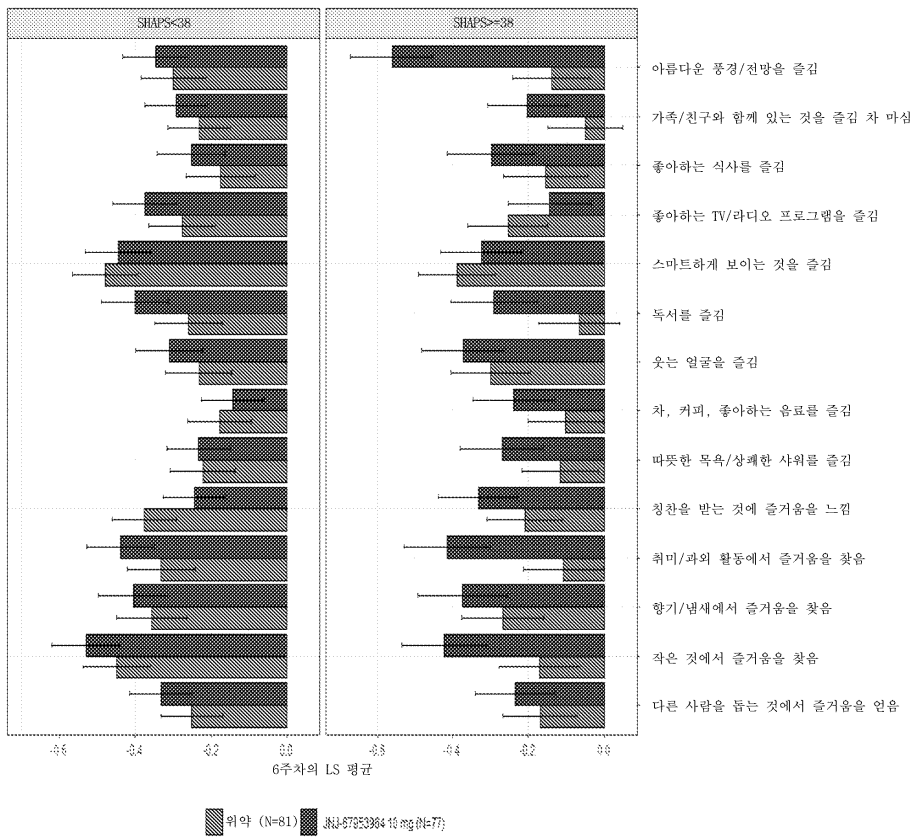
도면21



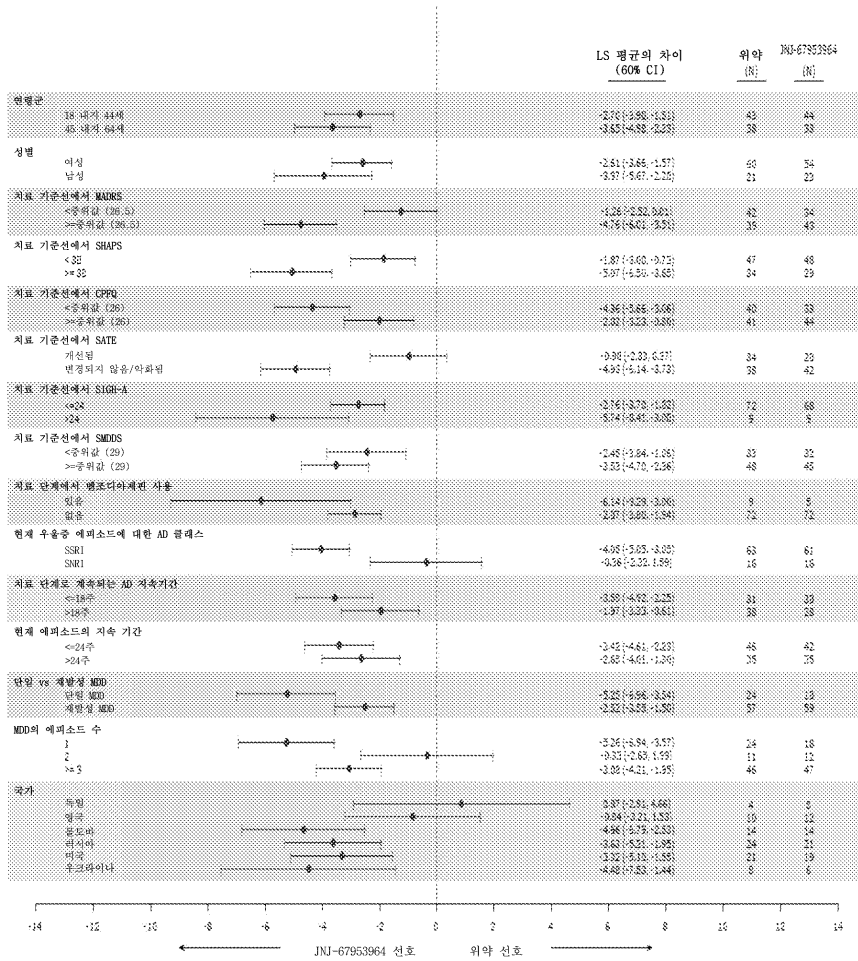
도면22



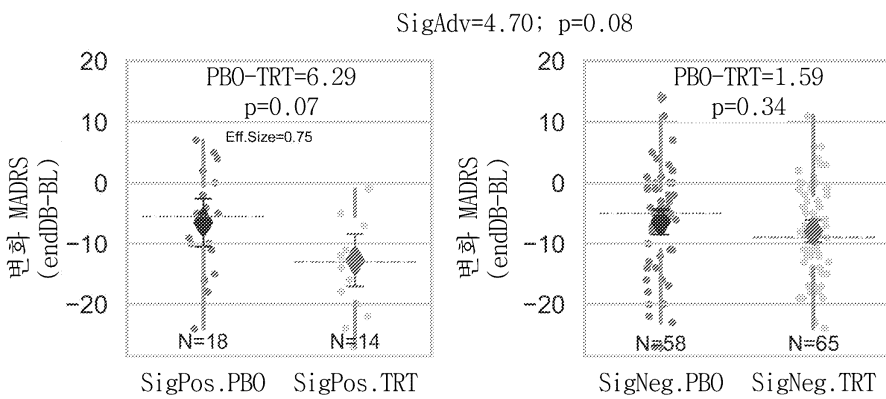
도면23



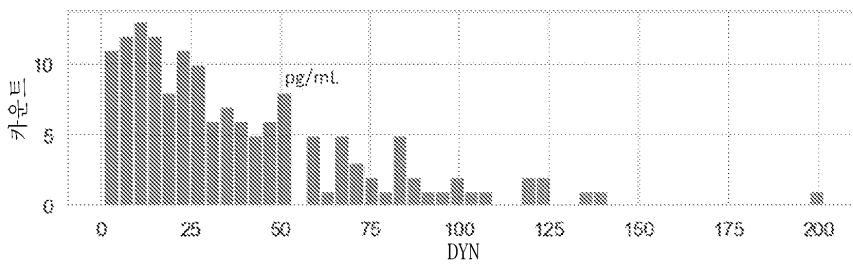
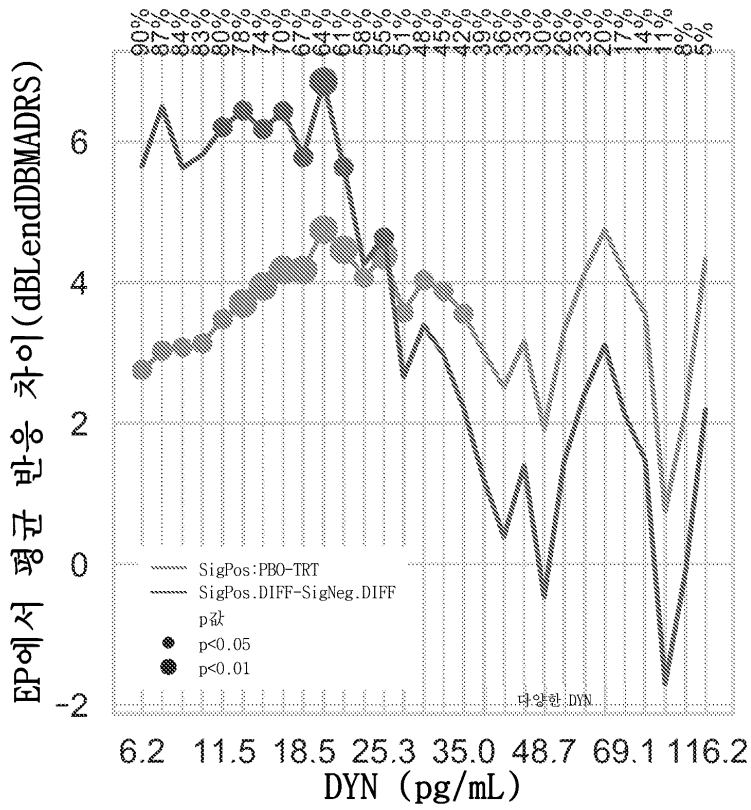
도면24



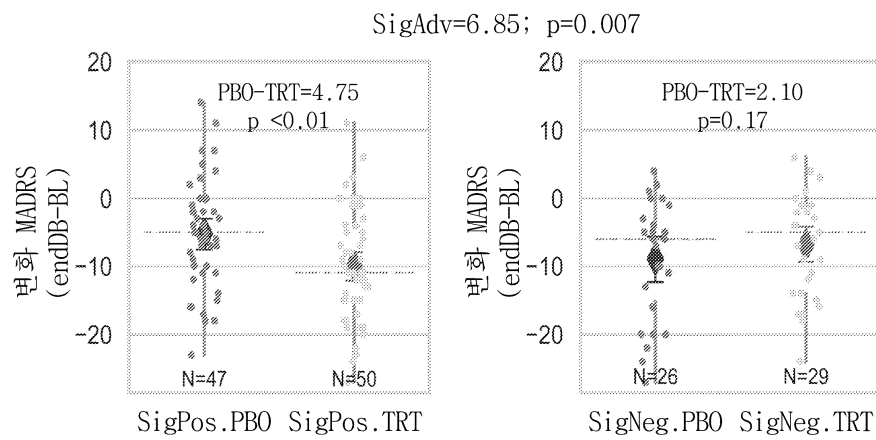
도면25



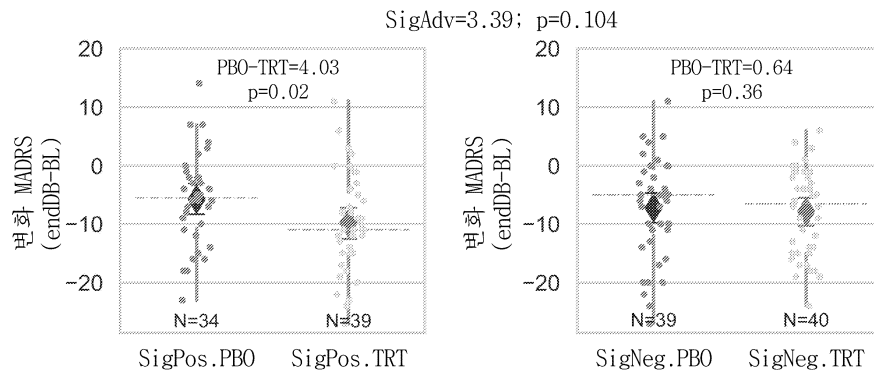
도면26a



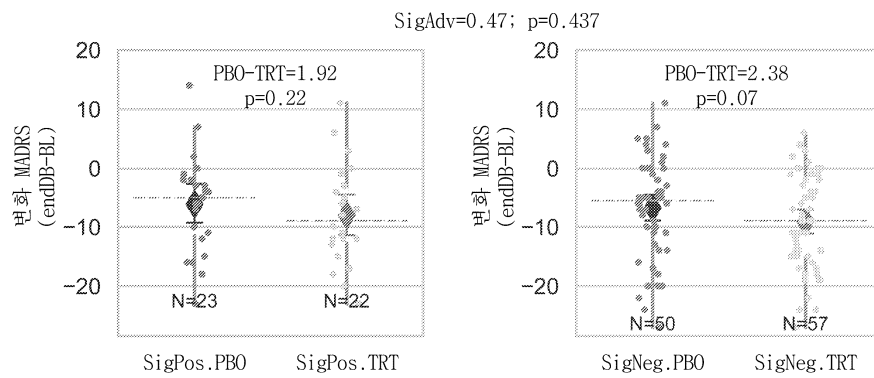
도면26b



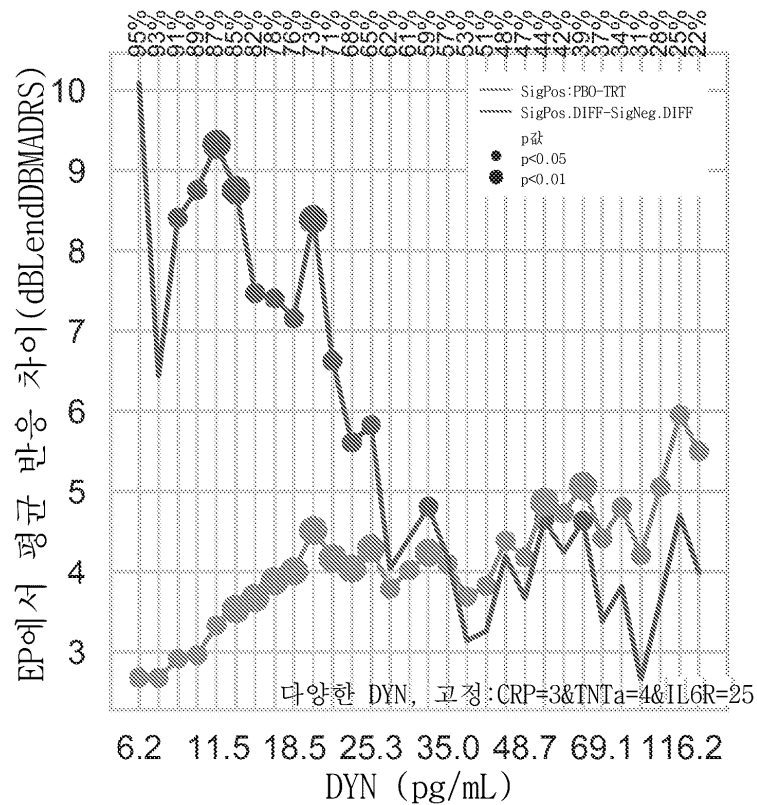
도면26c



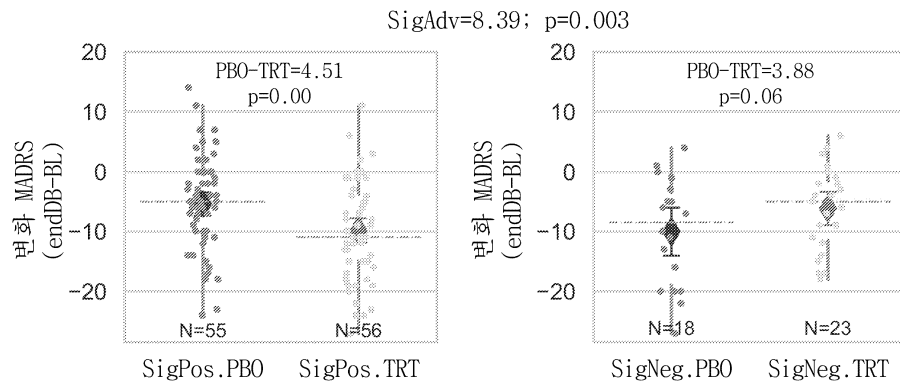
도면26d



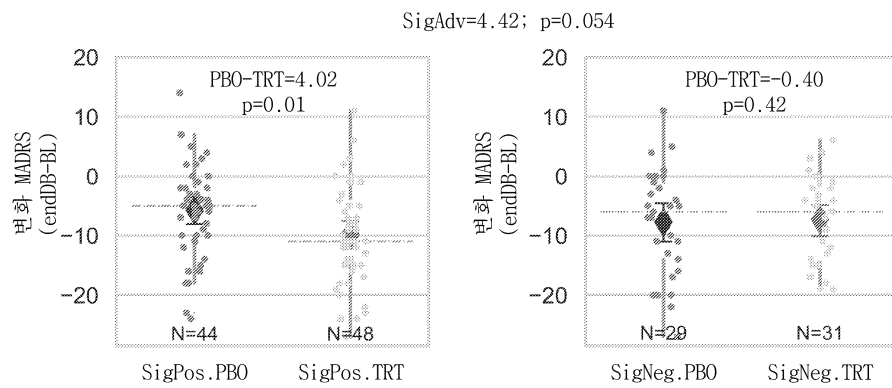
도면27a



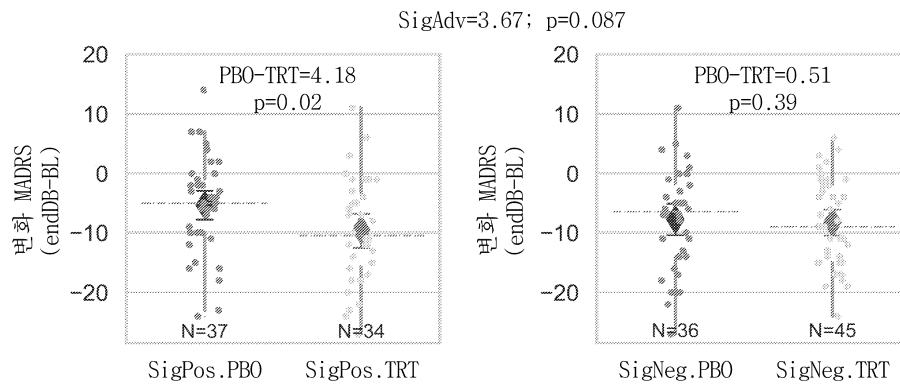
도면27b



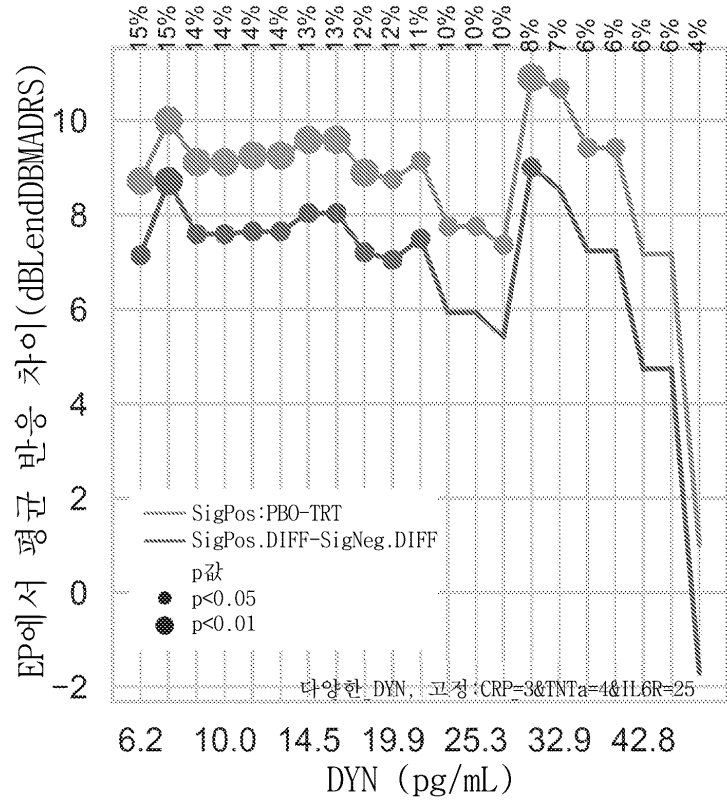
도면27c



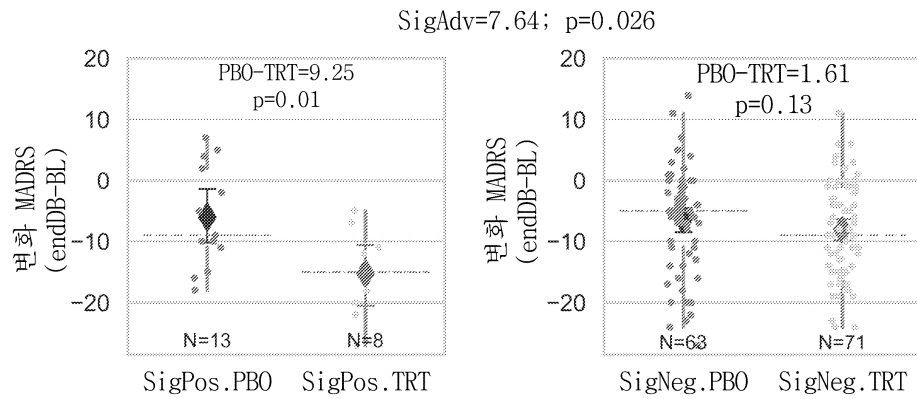
도면27d



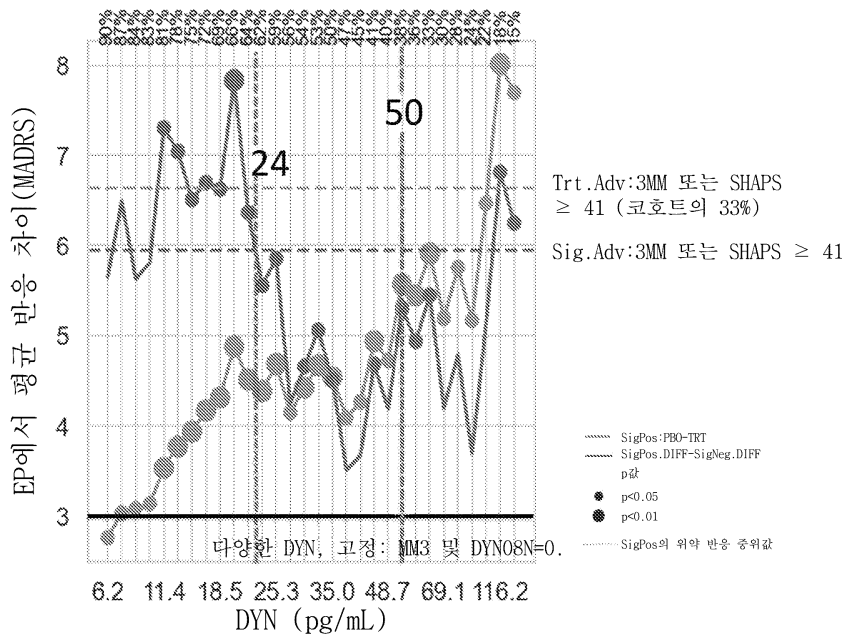
도면28a



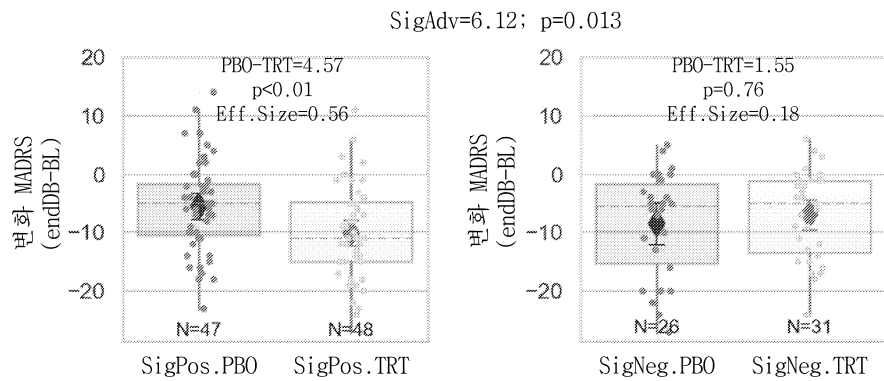
도면28b



도면29a



도면29b



도면29c

