



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I784261 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：109112822

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K31/56 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2014/09/08 美國

62/047,599

2015/06/03 美國

62/170,596

2015/09/01 美國

62/213,015

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

美國

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

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 20090074677A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：7 共 198 頁

(54)名稱

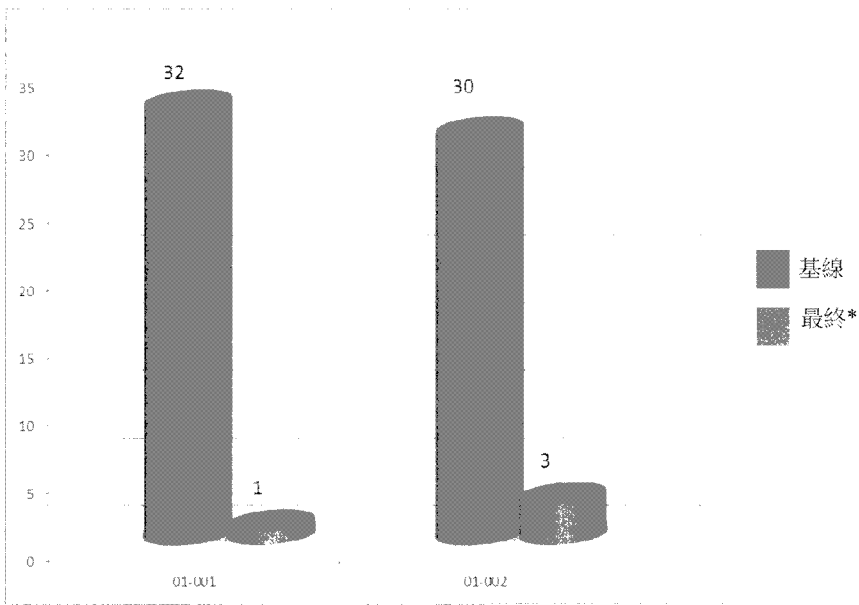
神經活性類固醇，其組合物及其用途

(57)摘要

本文係描述治療例如原發性震顫之震顫、例如產後抑鬱之抑鬱及焦慮症的方法，該方法包含向罹患例如原發性震顫之震顫、例如產後抑鬱之抑鬱、焦慮症之人類個體投與神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)或包含神經活性類固醇之組合物。

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

指定代表圖：



*對於患者01-002，最終為60小時，因為其還未完成該方案

【圖5】



I784261

【發明摘要】

【中文發明名稱】

神經活性類固醇，其組合物及其用途

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROIDS, COMPOSITIONS, AND USES
THEREOF

【中文】

本文係描述治療例如原發性震顫之震顫、例如產後抑鬱之抑鬱及焦慮症的方法，該方法包含向罹患例如原發性震顫之震顫、例如產後抑鬱之抑鬱、焦慮症之人類個體投與神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)或包含神經活性類固醇之組合物。

【英文】

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

【指定代表圖】

圖5

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

神經活性類固醇，其組合物及其用途

【英文發明名稱】

NEUROACTIVE STEROIDS, COMPOSITIONS, AND USES
THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

大腦興奮性定義為動物覺醒(在昏迷至抽搐範圍內之連續區)程度，且藉由各種神經傳導物調控。一般而言，神經傳導物負責調控離子跨越神經元膜之傳導。休息時，神經元膜具有約-70 mV之電位(或膜電壓)，細胞內部相對於細胞外部為負的。電位(電壓)為跨越神經元半透膜之離子(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、有機陰離子)平衡之結果。神經傳導物儲存在突觸前囊泡中且在神經元動作電位影響下釋放。當釋放至突觸間隙時，諸如乙醯膽鹼之興奮性化學傳遞素將引起膜去極化，例如電位自-70 mV改變至-50 mV。此作用藉由突觸後菸鹼受體介導，該等突觸後菸鹼受體藉由乙醯膽鹼刺激，以增加對 Na^+ 離子之膜滲透性。降低之膜電位呈突觸後動作電位形式刺激神經元興奮性。

在GABA受體複合物(GRC)之情況下，對大腦興奮性之作用藉由GABA(一種神經傳導物)介導。GABA對整體大腦興奮性具有深遠影響，因為大腦中多達40%之神經元利用GABA作為神經傳導物。GABA藉由調控氯離子跨越神經元膜之傳導來調控個體神經元之興奮性。GABA與其在GRC上之識別位點相互作用以促進氯離子沿著GRC之電化學梯度向下流

至細胞中。此陰離子含量之胞內增加引起跨膜電位超極化，使得神經元更不易於興奮輸入，亦即降低神經元興奮性。換言之，神經元中氯離子濃度愈高，大腦興奮性及覺醒程度愈低。

神經活性類固醇可內源性出現。最強內源性神經活性類固醇為3 α -羥基-5-還原孕甾烷-20-酮及3 α -21-二羥基-5-還原孕甾烷-20-酮，分別為激素類固醇孕酮及去氧皮質酮之代謝物。1986年認識到此等類固醇代謝物改變大腦興奮性之能力(Majewska, M. D.等人, *Science* 232:1004-1007 (1986)；Harrison, N. L. 等人, *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987))。

已證實卵巢激素孕酮及其代謝物對大腦興奮性具有深遠影響(Backstrom, T. 等人, *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 130:19-24 (1985)；Pfaff, D.W 及 McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983)；Gyermek等人, *J Med Chem.* 11: 117 (1968)；Lambert, J. 等人, *Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227 (1987))。孕酮及其代謝物之含量隨月經週期之各階段而變化。已充分證實孕酮及其代謝物之含量在月經開始前降低。亦已充分證實在月經開始前某些身體症狀每月復發。此等已變得與經前症候群(PMS)相關之症狀包括緊張、焦慮及偏頭痛(Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。具有PMS之個體每月復發在經前存在且在經後不存在之症狀。

亦與低孕酮含量相關之症候群為分娩後抑鬱(PND)或產後抑鬱(PPD)。在出生之後很快孕酮含量顯著降低，引起PND發作。PND之症狀在輕微抑鬱至需要住院之精神病範圍內。PND亦與嚴重焦慮及易怒相關。

PND相關抑鬱不能施行經典抗抑鬱劑之治療，且經歷PND之女性展示PMS發生率增加(Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 第2版, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。

其他若干條證據表明經由小腦-丘腦皮層路徑之小腦功能障礙在原發性震顫(ET)中起重要作用(McAuley 2000 ; Pinto 2003 ; Elble 2009 ; Schnitzler 2009 ; Deuschl 2009)。腹中間核及丘腦下核之丘腦切開術及大腦深度刺激改善ET (Rajput 2014 ; Deuschl 2011 ; Zappia 2013)。已鑑別微小腦病理，包括神經膠瘤病、浦肯雅細胞損失及浦肯雅細胞軸突中增加之魚雷(腫脹)(Louis 2007, 2009 ; Axelrad 2008 ; Shill 2008)。使用正電子發射斷層攝影法(PET)之活化研究指示休息時與藉由單側臂延伸引起震顫時小腦中區域性腦血液流量異常增加(Boecker 1994, Wills 1996)。事後分析揭露在來自ET患者之齒狀核中GABA_A受體減少35%且GABA_B受體減少22%-31% (Paris-Robidas 2012)。

遞增之證據證明神經活性類固醇在情感失調中之作用。證據支持使用神經活性類固醇，例如孕酮及其代謝物；別孕烯醇酮、阿法多龍(alphadalone)、加奈索酮(ganaxalone)、阿法沙龍(alphaxolone)，治療及預防震顫(例如原發性震顫)、抑鬱(例如產後抑鬱)及焦慮症。

【發明內容】

本發明尤其提供一種方法，該方法包含向個體投與神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍，例如以治療CNS相關病症，諸如震顫、抑鬱、焦慮症。在一些實施例中，神經活性類固醇經調配用於非經腸傳遞(例如靜脈內傳遞(IV))。本發明提供治療患有CNS病症，例如震顫(例如原發性震顫)、抑鬱(例如產後抑鬱)及焦

慮症之個體之方法，該等方法包含向該個體投與本文所述之組合物，例如神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍及視情況選用之環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。本發明亦尤其提供組合物，其包含神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍及視情況選用之環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。

在一態樣中，本發明提供一種治療罹患如本文所述之運動障礙(例如震顫)之人類個體的方法，該方法包含投與治療有效量之神經活性類固醇。在一態樣中，本發明提供一種治療罹患震顫之人類個體的方法，該方法包含投與治療有效量之神經活性類固醇。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。

在一些實施例中，神經活性類固醇為孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍。在一些實施例中，神經活性類固醇為孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自WIPO 公開案第 WO2013/188792 號、第 WO 2013/056181 號、第 WO2015/010054 號、第 WO2014/169832 號、第 WO2014/169836 號、第 WO2014/169833 號、第 WO2014/169831 號、第 WO2015/027227 號、第 WO 2014/100228 號及美國專利第 5,232,917 號、第 US 8,575,375 號及第 US 8,759,330 號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中，本文所描述之方法可用於治療震顫，例如小腦震

顫或意向震顫、肌張力障礙性震顫、原發性震顫、直立性震顫、帕金森式震顫、生理性震顫、心因性震顫或紅核震顫。在一些實施例中，震顫為原發性震顫。

在一些實施例中，投與係以非經腸施行。在一些實施例中，投與係以經靜脈內施行。在一些實施例中，投與係經口施行。

在一些實施例中，投與包含投與一或多個治療週期，一個治療週期包含：投與第一劑量之神經活性類固醇，投與第二劑量之神經活性類固醇，且投與第三劑量之神經活性類固醇，該等神經活性類固醇劑量足夠治療該個體

在一些實施例中，第一劑量為20至40 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如29 $\mu\text{g/kg/hr}$)。在一些實施例中，第二劑量為45至65 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如58 $\mu\text{g/kg/hr}$)。在一些實施例中，第三劑量為80至100 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如86 $\mu\text{g/kg/hr}$)。在一些實施例中，第一、第二及第三劑量每一者之持續時間為2至6小時(例如4小時)。在一些實施例中，第一、第二及第三劑量每一者持續時間為1小時、2小時、3小時、4小時、5小時或6小時。在一些實施例中，第一、第二及第三劑量每一者投與相同持續時期。

在一些實施例中，投與包含投與兩個治療週期。在一些實施例中，休息期接著第一治療週期(例如緊接在治療第一週期之後不到60分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘、2分鐘或1分鐘)。在一些實施例中，休息期在第二治療週期之前。在一些實施例中，休息期接著第一治療週期且在第二治療週期之前。在一些實施例中，休息期持續時間為6天至8天(例如7天)。

在一些實施例中，例如以 $\mu\text{g/kg/hr}$ 量測之第二劑量中神經活性類固醇

傳遞量/單位時間比第一劑量者高1至2倍。在一些實施例中，例如以 $\mu\text{g/kg/hr}$ 量測之第三劑量中神經活性類固醇傳遞量/單位時間比第一劑量者高2至4倍。

在一些實施例中，該第一劑量產生10至100 nM、25至75 nM、40至60 nM或50 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第二劑量產生20至200 nM、50至150 nM、80至120 nM或100 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第三劑量產生30至300 nM、100至200 nM、120至180 nM或150 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第一劑量產生 50 ± 10 nM、 50 ± 5 nM、 50 ± 2 nM，或50 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第二劑量產生 100 ± 20 nM、 100 ± 10 nM、 100 ± 5 nM，或100 nM之血漿濃度。在一些實施例中，該第三劑量產生 150 ± 30 nM、 150 ± 20 nM、 150 ± 10 nM，或150 nM之血漿濃度。

在一些實施例中，該第一劑量經投與一段不超過6小時、5小時、4小時或3小時之時段。在一些實施例中，該第一劑量經投與一段至少2小時、3小時或4小時之持續時間。在一些實施例中，第二劑量之投與在第一劑量投與之後立即施行。在一些實施例中，第三劑量之投與在第二劑量投與之後立即施行。

在一些實施例中，投與持續時間持續至少12小時、24小時、48小時、72小時、96小時。在一些實施例中，投與持續時間約40小時、50小時、60或70小時。

在一些實施例中，投與係連續性地施行。

在一些實施例中，投與包含投與一或多個治療週期，一個治療週期包含：提供單一輸注之神經活性類固醇。在一些實施例中，投與包含投與

一或多個治療週期，一個治療週期包含：投與第一輸注之神經活性類固醇；以及投與第二輸注之神經活性類固醇；該等神經活性類固醇輸注足夠治療該個體。在一些實施例中，第二輸注之投與在第一輸注投與之後立即施行。在一些實施例中，例如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 量測之第二輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間高於第一輸注者。在一些實施例中，例如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 量測之第二輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間比第一輸注者至少高1至2倍。在一些實施例中，例如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 量測之第二輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間低於第一輸注者。在一些實施例中，例如以 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 量測之第二輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間比第一輸注者至少低1至2倍。

在一些實施例中，該方法包含投與複數次輸注。在一些實施例中，該方法包含投與第一及第二輸注。在一些實施例中，第二輸注之投與開始於第一輸注投與開始或結束之後不超過90分鐘、60分鐘、30分鐘、10分鐘或5分鐘。在一些實施例中，第二輸注開始於第一輸注投與開始或結束之後0至90分鐘、0至60分鐘、0至30分鐘、0至10分鐘或0至5分鐘。在一些實施例中，第二輸注開始於第一輸注投與結束之後不超過60分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘、4分鐘、3分鐘、2分鐘、1分鐘。在一些實施例中，第二輸注開始於在第一輸注投與結束時。在一些實施例中，第一輸注與第二輸注起始係用相同傳遞裝置施行，例如用相同套管或儲集器。在一些實施例中，神經活性類固醇傳遞量/單位時間在第一輸注期間變化。在一些實施例中，第一(遞升)輸注傳遞比第二(維持)輸注更小量之神經活性類固醇/單位時間。在一些實施例中，第一(遞升)輸注包含投與複數個階梯劑量，其中各隨後階梯劑量傳遞比其之前的階梯劑量更大量之神

經活性類固醇/單位時間。在一些實施例中，神經活性類固醇傳遞量/單位時間在第二(遞降)輸注期間變化。在一些實施例中，第二(遞降)輸注傳遞比第一(維持)輸注更小量之神經活性類固醇/單位時間。在一些實施例中，第二(遞降)輸注包含投與複數個階梯劑量，其中各隨後階梯劑量傳遞比其之前的階梯劑量更小量之神經活性類固醇/單位時間。

在一些實施例中，個體為35至75歲。在一些實施例中，個體對於至少一個選自下列的移動操作具有2或更高的TETRAS效能分量評分：『上肢震顫』測試中之朝前水平伸出姿勢、側「翼擊打」姿勢或手指-鼻-手指測試。在一些實施例中，個體經診斷患有原發性震顫。在一些實施例中，個體已罹患震顫至少2年。

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

在一些實施例中，該方法提供功效迅速開始(例如震顫症狀迅速減少；快速地影響以減少震顫症狀，例如個體在1週內(例如6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷震顫症狀之減輕)。

在一些實施例中，治療作用持續(例如有效治療震顫症狀)且功效維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。

在一些實施例中，功效在本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)的單一治療過程(例如單劑量、多劑量或治療週期)之後維持。

在一些實施例中，治療作用未引起不良事件(例如，例如在治療期間或治療後3天、7天、10天、20天、30天、60天、90天、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更多

個月未引起嚴重或中度不良事件)。

在一些實施例中，該方法包括用多個劑量或治療週期之治療過程(例如第一劑量或治療週期為非經腸給藥，諸如靜脈內(i.v.)給藥，且第二劑量或治療週期為經口給藥)。在一些實施例中，第一及第二劑量或治療週期包括相同化合物。在一些實施例中，第一劑量或治療週期包括第一化合物(例如本文所述之第一化合物，諸如別孕烯醇酮)且第二劑量或治療週期包括不同於第一化合物之第二化合物。

在一些實施例中，該方法包含評估(例如診斷、預後及確定治療過程)罹患震顫(例如如本文所述)之個體的方法，其包含以下步驟：a) 獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少經以神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)個體中震顫(例如震顫症狀)之治療作用相關的資訊；以及b)確定與獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)前個體相比，個體中震顫(例如震顫症狀)是否係經減少，藉此評估個體。

在一態樣中，本發明提供一種治療罹患震顫(例如原發性震顫)之個體的方法，其包含：投與第一劑量，其中投與該第一劑量產生50至300 nM神經活性類固醇之神經活性類固醇血漿含量；包含至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天之休息期；以及投與第二劑量，其中投與該第二劑量產生50至300 nM神經活性類固醇之神經活性類固醇血漿含量；其中總體而言，投與以足夠量提供以治療該個體。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。

在一態樣中，本發明提供一種治療罹患震顫(例如原發性震顫)之個體的方法，其包含：投與第一劑量，其中投與該第一劑量持續至少1天且產生100至200 nM神經活性類固醇之神經活性類固醇血漿含量；包含至少5

天、6天或7天之休息期；以及投與第二劑量，其中投與該第二劑量持續至少1天且產生100至200 nM神經活性類固醇之神經活性類固醇血漿含量；其中總體而言，投與以足夠量提供以治療該個體。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。

在一態樣中，本發明提供一種治療罹患震顫(例如原發性震顫)之個體的方法，其包含：投與第一劑量，其中投與該第一劑量持續至少1天且產生150 nM神經活性類固醇之神經活性類固醇血漿含量；包含7天之休息期；以及投與第二劑量，其中投與該第二劑量持續至少1天且產生150 nM神經活性類固醇之神經活性類固醇血漿含量；其中總體而言，投與以足夠量提供以治療該個體。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。

在一些實施例中，第二劑量之投與開始於第一劑量投與開始或結束之後不超過1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天。在一些實施例中，第二劑量開始於第一劑量投與開始或結束之後1至14天、3至12天、5至10天或7天。在一些實施例中，第二劑量開始於第一劑量投與結束之後不超過14天、12天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、3天、2天或1天。在一些實施例中，第一劑量與第二劑量起始係用相同傳遞裝置施行，例如用相同套管或儲集器。在一些實施例中，該第三劑量之血漿濃度係在該第三劑量起始之後於下列所預先選擇之時間量測：例如10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、24小時、2天、3天、4天。在一些實施例中，該第三劑量在該第三劑量起始之後於選自下列所預先選擇之時間量測會產生150 nM之血漿濃度：例如10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘、2小時、3小時、4小時、5

小時、6小時、8小時、10小時、12小時、24小時、2天、3天、4天。

在一態樣中，本文提供一種預防性治療人類個體(例如如本文所述，例如鑑別為處於患有如本文所述之疾病或病症之風險下的個體的個體)的本文所述之疾病或病症(例如震顫(例如原發性震顫))之方法，該方法包含投與治療有效量之神經活性類固醇。在一些實施例中，該方法不會引起鎮靜。

在一些實施例中，該方法提供功效迅速開始(例如震顫症狀迅速減少；快速地影響以減少震顫症狀，例如個體在1週內(例如6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷震顫症狀之減輕)。

在一些實施例中，治療作用持續(例如有效治療震顫症狀)且功效維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。

在一些實施例中，功效在本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)的單一治療過程(例如單劑量、多劑量或治療週期)之後維持。

在一態樣中，本文提供一種治療罹患震顫(例如原發性震顫)之個體的方法，其包含以下步驟：a)獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少經以神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療之個體中震顫(例如震顫症狀)之治療作用相關的資訊；以及b)若資訊指示與獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)前個體相比，個體中震顫(例如震顫症狀)係經減少，則向個體投與治療化合物(例如神經活性類固醇)，藉此治療個體。

在一些實施例中，根據步驟a)投與之治療化合物為別孕烯醇酮。在一些實施例中，步驟a)之神經活性類固醇藉由非經腸投與來投與。在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物為不同於部分a)中所述之神經活性

類固醇的神經活性類固醇。在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物為與部分a)中所述之神經活性類固醇相同的神經活性類固醇。在一些實施例中，步驟b)之治療化合物為別孕烯醇酮。在一些實施例中，步驟b)之神經活性類固醇藉由非經腸投與來投與。在一些實施例中，步驟b)之神經活性類固醇藉由經口投與來投與。

在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物係選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龍、阿法沙龍及別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為氘化別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自 WIPO 公開案第 WO2013/188792 號、第 WO2013/056181 號、第 WO2015/010054 號、第 WO2014/169832 號、第 WO2014/169836 號、第 WO2014/169833 號、第 WO2014/169831 號、第 WO2015/027227 號、第 WO 2014/100228 號及美國專利第 5,232,917 號、第 US 8,575,375 號及第 US 8,759,330 號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中，與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療作用相關之資訊藉由 HAM-D、EPDS、CGI 或 GAD-7 之減少量測。

在一態樣中，本文提供一種選擇治療化合物(例如神經活性類固醇)治療用神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療之人類個體之震顫(例如原發性震顫)的方法，其包含以下步驟：a)獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少個體中震顫(例如震顫症狀)之治療作用相關的資訊；以及 b)若資訊指示與獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)前個體相比，個體中震顫(例如震顫症狀)係經減少，則選擇該治療化合物(例如神經活性類固醇)。

在一些實施例中，根據步驟a)投與之治療化合物為別孕烯醇酮。在一

些實施例中，步驟a)之神經活性類固醇藉由非經腸投與來投與。在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物為不同於部分a)中所述之神經活性類固醇的神經活性類固醇。在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物為與部分a)中所述之神經活性類固醇相同的神經活性類固醇。在一些實施例中，步驟b)之治療化合物為別孕烯醇酮。在一些實施例中，步驟b)之神經活性類固醇藉由非經腸投與來投與。在一些實施例中，步驟b)之神經活性類固醇藉由經口投與來投與。

在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物係選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龍、阿法沙龍及別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為氘化別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中，與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療作用相關之資訊藉由HAM-D、EPDS、CGI或GAD-7之減少量測。

在一態樣中，本文提供一種評估(例如診斷、預後及確定治療過程)罹患震顫(例如原發性震顫)之個體的方法，其包含以下步驟：a)獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少經以神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療之個體中震顫(例如震顫症狀)之治療作用相關的資訊；以及b)確定與獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)前個體相比，個體中震顫(例如震

顫症狀)是否經減少，藉此評估個體。在一些實施例中，資訊在投與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)選自下列之時間後獲得：例如約1天、2天、3天、4天、5天或6天；約1週、2週或3週；約1個月、2個月或3個月。

在一些實施例中，個體獲得資訊前係經投與神經活性類固醇不到約3個月(例如不到約2個月或1個月；3週、2週或1週；6天、5天、4天、3天、2天或1天)。在一些實施例中，個體已藉由靜脈內輸注投與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)。

在一些實施例中，治療化合物藉由經口投藥投與。在一些實施例中，治療化合物呈固體組合物(例如固體劑型)投與。

在一些實施例中，與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療作用相關之資訊藉由HAM-D、EPDS、CGI或GAD-7之減少量測。

在一個實施例中，在評估展示治療有效(例如使用上述方法)的情況下，該方法包含向該個體投與第二神經活性類固醇(例如其中第二神經活性類固醇不同於第一神經活性類固醇)。在一個實施例中，第一神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一個實施例中，第一神經活性類固醇非經腸投與。在一個實施例中，第一神經活性類固醇經口投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為不同於第一神經活性類固醇之神經活性類固醇(例如為除別孕烯醇酮外之神經活性類固醇)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為與第一神經活性類固醇相同之神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇呈經口投與來投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇非經腸投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836

號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號、美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號或第US 8,759,330號中揭示之化合物。

在一態樣中，本文提供一種評估(例如診斷、預後或確定治療過程)罹患震顫(例如原發性震顫)之個體的方法，其包含以下步驟：a)向該個體投與治療化合物(例如神經活性類固醇)；以及b)獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少經以神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療之個體中震顫(例如震顫症狀)之治療作用相關的資訊，藉此評估該個體。

在一些實施例中，與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療作用相關之資訊藉由HAM-D、EPDS、CGI或GAD-7之減少量測。

在一些實施例中，資訊係藉由將個體或來自個體之樣品影像化而獲得。在一些實施例中，資訊藉由fMRI獲得。在一些實施例中，資訊藉由SPECT獲得。

在一個實施例中，在評估展示治療有效(例如使用上述方法)的情況下，該方法包含向該個體投與第二神經活性類固醇(例如其中第二神經活性類固醇不同於第一神經活性類固醇)。在一個實施例中，第一神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一個實施例中，第一神經活性類固醇非經腸投與。在一個實施例中，第一神經活性類固醇經口投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為不同於第一神經活性類固醇之神經活性類固醇(例如為除別孕烯醇酮外之神經活性類固醇)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為與第一神經活性類固醇相同之神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇呈經口投與來投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇非經腸投與。在一些實施例中，第二神經

活性類固醇為 WIPO 公開案第 WO2013/188792 號、第 WO 2013/056181 號、第 WO2015/010054 號、第 WO2014/169832 號、第 WO2014/169836 號、第 WO2014/169833 號、第 WO2014/169831 號、第 WO2015/027227 號、第 WO 2014/100228 號、美國專利第 5,232,917 號、第 US 8,575,375 號或第 US 8,759,330 號中揭示之化合物。

在一態樣中，本發明提供一種治療罹患抑鬱(例如產後抑鬱)或焦慮症之人類個體的方法，該方法包含投與治療有效量之神經活性類固醇。在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，該方法提供功效迅速開始(例如抑鬱或焦慮症症狀迅速減少；快速地影響以減少抑鬱或焦慮症症狀，例如個體在 1 週內(例如 6 天、5 天、4 天、3 天、2 天、1 天或 12 小時內)經歷抑鬱或焦慮症症狀之減輕)。

在一些實施例中，治療作用持續(例如有效治療抑鬱或焦慮症症狀)且功效維持至少 1 天(例如至少 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週、2 週、3 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月或 6 個月)。

在一些實施例中，功效在本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)的單一治療過程(例如單劑量、多劑量或治療週期)之後維持。

在一些實施例中，神經活性類固醇為孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自 WIPO 公開案第 WO2013/188792 號、第 WO 2013/056181 號、第 WO2015/010054 號、第 WO2014/169832 號、第 WO2014/169836 號、第 WO2014/169833 號、第

WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中，抑鬱為臨床抑鬱(亦稱為嚴重抑鬱症、重度抑鬱症、嚴重抑鬱、單極抑鬱、單極病症或復發性抑鬱)、分娩後或產後抑鬱、非典型抑鬱、憂鬱型抑鬱、精神病性嚴重抑鬱症(PMD)、緊張型抑鬱、季節性情緒失調症(SAD)、輕鬱症、雙重抑鬱、抑鬱性人格異常(DPD)、復發性短暫抑鬱(RBD)、輕度抑鬱障礙、躁鬱症或躁狂抑鬱性障礙、創傷後壓力疾患、因慢性醫學病狀引起之抑鬱、耐治療性抑鬱、難治性抑鬱、自殺傾向、自殺觀念或自殺行為。在一些實施例中，抑鬱為嚴重抑鬱。在一些實施例中，抑鬱為產後抑鬱。在一些實施例中，抑鬱為圍產期抑鬱。

在一些實施例中，投與係以非經腸施行。在一些實施例中，投與係以經靜脈內施行。在一些實施例中，投與係經口施行。

在一些實施例中，個體為女性。在一些實施例中，個體為成人。在一些實施例中，個體為18至45歲。在一些實施例中，個體罹患(例如經診斷患有)產後抑鬱(例如嚴重產後抑鬱)。在一些實施例中，個體已在產後時期中經歷嚴重抑鬱事件。在一些實施例中，該時期開始於分娩嬰兒後頭4週內。在一些實施例中，個體已例如藉由如本文所述之評估方法鑑別為處於抑鬱(例如產後抑鬱)風險下。在一些實施例中，個體處於其妊娠晚期。在一些實施例中，個體罹患圍產期抑鬱。在一些實施例中，個體相對於參考標準(例如相對於後來未罹患抑鬱(例如產後抑鬱、圍產期抑鬱)之個體中別孕烯醇酮含量)別孕烯醇酮含量減少。

在一個實施例中，該方法包含投與第二神經活性類固醇。在一個實施例中，第一神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一個實施例中，第一神經活性類固醇非經腸投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為不同於第一神經活性類固醇之神經活性類固醇(例如為除別孕烯醇酮外之神經活性類固醇)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇呈經口投與來投與。

在一態樣中，本發明提供一種治療罹患抑鬱(例如產後抑鬱)或焦慮症之人類個體的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)。在一些實施例中，投與為靜脈內投與。在一些實施例中，投與為經口投與。在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，該方法提供維持治療或預防性治療。

在一些實施例中，該方法提供抑鬱之急性治療(例如72小時、48小時、24小時、12小時或更少時間內)。在一些實施例中，該方法提供抑鬱之急性治療(例如在少於1週內(例如6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)提供症狀之減輕)。

在一些實施例中，該方法提供功效迅速開始(例如抑鬱或焦慮症症狀迅速減少；快速地影響以減少抑鬱或焦慮症症狀，例如個體在1週內(例如6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷抑鬱或焦慮症症狀之減輕)。

在一些實施例中，治療作用持續(例如有效治療抑鬱或焦慮症症狀)且功效維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。

在一些實施例中，功效在本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)的單一

治療過程(例如單劑量、多劑量或治療週期)之後維持。

在一些實施例中，治療作用未引起不良事件(例如，例如在治療期間或治療後3天、7天、10天、20天、30天、60天、90天、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更多個月未引起嚴重或中度不良事件)。

在一些實施例中，該方法包括用多個劑量或治療週期之治療過程(例如第一劑量或治療週期為非經腸給藥，諸如靜脈內(i.v.)給藥，且第二劑量或治療週期為經口給藥)。在一些實施例中，第一及第二劑量或治療週期包括相同化合物。在一些實施例中，第一劑量或治療週期包括第一化合物(例如本文所述之第一化合物，諸如別孕烯醇酮)且第二劑量或治療週期包括不同於第一化合物之第二化合物。

在一些實施例中，該方法在選自下列時間內提供治療作用(例如藉由漢密爾頓抑鬱評分(HAM-D)所量測之減少)：4天、3天、2天、1天；96小時、84小時、48小時、24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更少時間。在一些實施例中，治療作用為在治療期結束時(例如在投與之後12小時、24小時、48小時；24小時、48小時、72小時、96小時或更長時間) HAM-D評分自基線降低。在一些實施例中，HAM-D評分自基線降低係自嚴重(例如24或更大之HAM-D評分)至無症狀(例如7或更低之HAM-D評分)。在一些實施例中，基線評分為約10至52 (例如超過10、15或20；10至52、12至52、15至52、17至52、20至52、22至52)。在一些實施例中，基線評分為至少10、15或20。在一些實施例中，HAM-D評分在治療期結束時為約0至10 (例如少於10；0至10、0至6、0至4、0至3、0至2、1.8)。在一些實施例中，HAM-D評分在治療期結束時少於10、7、5

或3。在一些實施例中，HAM-D評分之降低為自約20至30(例如22至28、23至27、24至27、25至27、26至27)之基線評分至治療期結束時約0至10(例如少於10；0至10、0至6、0至4、0至3、0至2、1.8)之HAM-D評分。在一些實施例中，基線HAM-D評分至治療期結束時HAM-D評分之降低為至少1、2、3、4、5、7、10、25、40、50或100倍。在一些實施例中，基線HAM-D評分至治療期結束時HAM-D評分之降低百分比為至少50%(例如60%、70%、80%、90%)。在一些實施例中，治療作用之評估(例如評定)藉由HAM-D減少來量測。

在一些實施例中，該方法在選自下列時間內提供治療作用(例如如藉由愛丁堡產後抑鬱量表(EPDS)所量測之減少)：4天、3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更少時間。在一些實施例中，治療作用係藉由EPDS量測之改善。在一些實施例中，治療作用之評估(例如評定)藉由EPDS減少來量測。

在一些實施例中，該方法在選自下列時間內提供治療作用(例如如藉由臨床總體印象改善量表(CGI)所量測之減少)：4天、3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更少時間。在一些實施例中，治療作用為2或更低之CGI評分。在一些實施例中，治療作用之評估(例如評定)藉由CGI減少來量測。

在一些實施例中，該方法在選自下列時間內提供治療作用(例如如藉由廣泛性焦慮7項量表(GAD-7)所量測之減少)：4天、3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更少時間。在一些實施例中，治療作用之評估(例如評定)藉由GAD-7減少來量測。

在一些實施例中，該個體實質上在該投與選自下列時間內會減輕至

少一種症狀：3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更少時間。在一些實施例中，個體實質上減輕至少一種症狀達1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天；1週、2週、3週、4週；1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在一些實施例中，症狀為悲傷、疲乏、睡眠及飲食習慣變化、性慾減少、哭喊事件、焦慮或易怒。在一些實施例中，症狀為自殺傾向。在一些實施例中，症狀為認知功能減弱。

在一些實施例中，神經活性類固醇係選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龍、阿法沙龍及別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為氘化別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中，個體為女性。在一些實施例中，該女性未正在哺乳。在一些實施例中，個體為成人。在一些實施例中，個體為18至45歲。在一些實施例中，個體罹患(例如經診斷患有)產後抑鬱(例如嚴重產後抑鬱)。在一些實施例中，個體已在產後時期中經歷嚴重抑鬱發作。在一些實施例中，該時期係開始於分娩嬰兒後頭4週內。在一些實施例中，個體例如藉由如本文所述之評定方法鑑別為處於抑鬱(例如嚴重抑鬱、產後抑鬱)風險下。在一些實施例中，個體處於其妊娠晚期。在一些實施例

中，個體罹患圍產期抑鬱。

在一些實施例中，輸注係經施行至少1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天。

在一些實施例中，輸注係經施行1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天之過程。

在一些實施例中，輸注為推注輸注(例如單劑量、單一輸注)。在一些實施例中，輸注為複數次推注輸注(例如多次推注輸注，例如一次以上推注輸注，例如2次、3次、4次、5次或更多次推注輸注)。在一些實施例中，複數次推注輸注係在選自下列時間內投與：1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月或更長時間。

在一些實施例中，輸注為間歇性輸注(例如以不規律時間間隔施行之輸注)。

在一些實施例中，投與係藉由連續靜脈內輸注施行。在一些實施例中，輸注係經施行至少1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天。在一些實施例中，輸注係經施行1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天之過程。

在一些實施例中，投與包含投與複數次輸注。在一些實施例中，投與包含投與第一、第二及第三輸注。在一些實施例中，第二輸注投與係開始於第一輸注投與開始或結束之後不超過90分鐘、60分鐘、30分鐘、10分鐘或5分鐘。在一些實施例中，第二輸注係開始於第一輸注投與開始或結束之後0至90分鐘、0至60分鐘、0至30分鐘、0至10分鐘或0至5分鐘。在一些實施例中，第二輸注係開始於第一輸注投與結束之後不超過60分鐘、30分鐘、20分鐘、10分鐘、5分鐘、4分鐘、3分鐘、2分鐘、1分鐘。

在一些實施例中，第二輸注係開始於第一輸注投與結束時。在一些實施例中，第一輸注與第二輸注起始係用相同傳遞裝置施行，例如用相同套管或儲集器。

在一些實施例中，神經活性類固醇傳遞量/單位時間在第一輸注期間變化。在一些實施例中，第一(遞升)輸注傳遞比第二(維持)輸注更小量之神經活性類固醇/單位時間。在一些實施例中，第一(遞升)輸注包含投與複數個階梯劑量，其中各隨後階梯劑量傳遞比其之前的階梯劑量更大量之神經活性類固醇/單位時間。在一些實施例中，第三輸注係投與介於選自下列時間之一段期間：5至20小時、8至16小時、10至15小時或10至13小時之間。在一些實施例中，第一輸注投與12 $\pm$ 2小時。在一些實施例中，第一輸注投與12小時。在一些實施例中，神經活性類固醇傳遞量/單位時間在第一輸注期間變化。在一些實施例中，投與該遞升劑量包含投與連續遞增量之神經活性類固醇。在一些實施例中，投與該遞升劑量包含投與連續遞增量之神經活性類固醇/單位時間。

在此等實施例之一些態樣中，投與包含第一、第二及第三階梯劑量。在一些實施例中，該第一階梯劑量以5-50 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如21.5 mg/kg/hr)之神經活性類固醇量/單位時間投與。在一些實施例中，該第一階梯劑量以選自下列之神經活性類固醇/單位時間之量投與：5-50 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、10-40 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、20-30 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、20 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、21 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、22 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或21.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 。在一些實施例中，該第二階梯劑量以10-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如43 $\mu\text{g/kg/hr}$)之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在一些實施例中，該第二階梯劑量以選自下列之神經活性類固醇/單位時間之量投與：10-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、20-70 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、30-50 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、42

$\mu\text{g/kg/hr}$ 、43 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或44 $\mu\text{g/kg/hr}$ 。在一些實施例中，該第三階梯劑量以25-150 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在一些實施例中，該第三階梯劑量以選自下列之神經活性類固醇/單位時間之量投與：25-150 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、40-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、60-70 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、63 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、64 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、65 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或64.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 。在一些實施例中，該第一階梯劑量為第二/維持輸注之10%至40% (例如25%)；該第二階梯劑量為第二/維持輸注之30%至70% (例如50%)；且該第三階梯劑量為第二/維持輸注之60%至90% (例如75%)。在一些實施例中，該第一階梯劑量中神經活性類固醇傳遞量/單位時間為該第二/維持輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間之10%至40% (例如25%)；該第二階梯劑量中神經活性類固醇傳遞量/單位時間為該第二/維持輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間之30%至70% (例如50%)；且該第三階梯劑量中神經活性類固醇傳遞量/單位時間為該第二/維持輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間之60%至90% (例如75%)。

在一些實施例中，第三(遞降/漸減)輸注傳遞比第二(維持)輸注更小量之神經活性類固醇/單位時間。在一些實施例中，第三(遞升/漸減)輸注包含投與複數個階梯劑量，其中各隨後階梯劑量傳遞比其之前的階梯劑量更低量之神經活性類固醇/單位時間。在一些實施例中，該第三輸注係投與介於選自下列時間之一段期間：5至20小時、8至16小時、10至15小時或10至13小時之間。在一些實施例中，該第三輸注投與12 $\pm$ 2小時。在一些實施例中，該第三輸注投與12小時。在一些實施例中，投與該漸減劑量包含投與連續遞減量之神經活性類固醇。在一些實施例中，投與該漸減劑量包含投與連續遞減量之神經活性類固醇/單位時間。

在此等實施例之一些態樣中，投與包含第一、第二及第三階梯劑量。在一些實施例中，該第一階梯劑量以25-150 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在一些實施例中，該第一階梯劑量以選自下列之神經活性類固醇/單位時間之量投與：25-150 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、40-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、60-70 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、63 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、64 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、65 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或64.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 。在一些實施例中，該第二階梯劑量以10-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如43 $\mu\text{g/kg/hr}$)之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在一些實施例中，該第二階梯劑量以選自下列之神經活性類固醇/單位時間之量投與：10-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、20-70 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、30-50 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、42 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、43 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或44 $\mu\text{g/kg/hr}$ 。在一些實施例中，該第三階梯劑量以5-50 $\mu\text{g/kg/hr}$ (例如21.5 $\mu\text{g/kg/hr}$)之神經活性類固醇/單位時間之量投與。在一些實施例中，該第三階梯劑量以選自下列之神經活性類固醇/單位時間之量投與：5-50 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、10-40 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、20-30 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、20 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、21 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、22 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或21.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 。

在一些實施例中，該第一階梯劑量為該第二/維持輸注之60%至90% (例如75%)；該第二階梯劑量為該第二/維持輸注之30%至70% (例如50%)；且該第三階梯劑量為該第二/維持輸注之10%至40% (例如25%)。

在一些實施例中，該第一階梯劑量中神經活性類固醇傳遞量/單位時間為該第二/維持輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間之60%至90% (例如75%)；該第二階梯劑量中神經活性類固醇傳遞量/單位時間為該第二/維持輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間之30%至70% (例如50%)；且該第三階梯劑量中神經活性類固醇傳遞量/單位時間為該第二/維持輸注中神經活性類固醇傳遞量/單位時間之10%至40% (例如25%)。

在一些實施例中，該方法包含投與50-150 $\mu\text{g/kg/hr}$ （例如86 $\mu\text{g/kg/hr}$ ）神經活性類固醇之第二/維持輸注。在一些實施例中，第二/維持輸注為50-150 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、60-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、70-90 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、85 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、86 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或87 $\mu\text{g/kg/hr}$ 。在一些實施例中，該第二/維持輸注投與介於選自下列時間之一段期間：5至80小時、10至70小時、20至50小時或30至40小時之間。在一些實施例中，該第二/維持輸注投與36 $\pm$ 5小時。在一些實施例中，該第二/維持輸注投與36小時。

在一些實施例中，該第二/維持輸注之血漿濃度在該第二/維持輸注起始之後於選自下列所預先選擇之時間量測：例如10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、24小時、2天、3天、4天。在一些實施例中，該第二/維持輸注在該第二/維持輸注起始之後於選自下列所預先選擇之時間量測會產生150 nM之血漿濃度：例如10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時、24小時、2天、3天、4天。在一些實施例中，該第二/維持輸注在整個第二/維持輸注期間係投與相同量之神經活性類固醇/單位時間。

在一個實施例中，該方法包含投與第二神經活性類固醇。在一個實施例中，第一神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一個實施例中，第一神經活性類固醇非經腸投與(例如如以上實施例中所述)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為不同於第一神經活性類固醇之神經活性類固醇(例如為除別孕烯醇酮外之神經活性類固醇)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇呈經口投與來投與。

在一態樣中，本發明提供一種治療罹患抑鬱(例如產後抑鬱)或焦慮症之人類個體的方法，該方法包含：投與第一輸注之神經活性類固醇，其中該第一/遞升輸注投與8-16小時(例如12小時)；投與第二/維持輸注之神經活性類固醇，其中該第二/維持輸注投與24-48小時(例如36小時)；且投與第三輸注之神經活性類固醇，其中該第三/漸減輸注投與8-16小時(例如12小時)；該等神經活性類固醇劑量足夠治療該個體。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，該方法提供功效迅速開始(例如抑鬱或焦慮症症狀迅速減少；快速地影響以減少抑鬱或焦慮症症狀，例如個體在1週內(例如6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷抑鬱或焦慮症症狀之減輕)。

在一些實施例中，治療作用持續(例如有效治療抑鬱或焦慮症症狀)且功效維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。

在一些實施例中，功效在本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)的單一治療過程(例如單劑量、多劑量或治療週期)之後維持。

在一態樣中，本發明提供一種治療罹患抑鬱(例如產後抑鬱)或焦慮症之人類個體的方法，該方法包含：投與第一輸注之神經活性類固醇，該第一/遞升輸注包含投與選自下列之量之連續遞增量之神經活性類固醇：5-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、10-80 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或15-70 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間；投與第二/維持輸注之神經活性類固醇，該第二/維持輸注包含投與選自下列之量：50-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、70-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或86 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之神經活

性類固醇/單位時間；且投與第三輸注之神經活性類固醇，該第三/漸減輸注包含投與選自下列之量之連續遞減量之神經活性類固醇：5-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、10-80 $\mu\text{g/kg/hr}$ 或15-70 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之神經活性類固醇/單位時間；該等神經活性類固醇劑量足夠治療該個體。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，該方法提供功效迅速開始(例如抑鬱或焦慮症症狀迅速減少；快速地影響以減少抑鬱或焦慮症症狀，例如個體在1週內(例如6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷抑鬱或焦慮症症狀之減輕)。

在一些實施例中，治療作用持續(例如有效治療抑鬱或焦慮症症狀)且功效維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。

在一些實施例中，功效在本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)的單一治療過程(例如單劑量、多劑量或治療週期)之後維持。

在一些實施例中，該方法在選自下列時間內提供治療作用(例如藉由漢密爾頓抑鬱評分(HAM-D)所量測之減少)：4天、3天、2天、1天；24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更少時間。在一些實施例中，治療作用為在治療期結束時(例如在投與之後12小時、24小時、48小時；24小時、48小時、72小時、96小時或更長時間) HAM-D評分自基線降低。在一些實施例中，治療作用之評估(例如評定)藉由HAM-D減少來量測。

在一些實施例中，該方法在選自下列時間內提供治療作用(例如藉由

愛丁堡產後抑鬱量表(EPDS)所量測之減少): 4、3、2、1天; 24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更少時間。在一些實施例中, 治療作用為藉由EPDS量測之改善。在一些實施例中, 治療作用之評估(例如評定)藉由EPDS減少來量測。

在一些實施例中, 該方法在選自下列時間內提供治療作用(例如藉由臨床總體印象改善量表(CGI)所量測之減少): 4天、3天、2天、1天; 24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時或更少時間。在一些實施例中, 治療作用為2或更低之CGI評分。在一些實施例中, 治療作用之評估(例如評定)藉由CGI減少來量測。

在一些實施例中, 神經活性類固醇為孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍。在一些實施例中, 神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中, 神經活性類固醇係選自WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中, 抑鬱為臨床抑鬱(亦稱為嚴重抑鬱症、重度抑鬱症、嚴重抑鬱、單極抑鬱、單極病症或復發性抑鬱)、分娩後或產後抑鬱、非典型抑鬱、憂鬱型抑鬱、精神病性嚴重抑鬱症(PMD)、緊張型抑鬱、季節性情緒失調症(SAD)、輕鬱症、雙重抑鬱、抑鬱性人格異常(DPD)、復發性短暫抑鬱(RBD)、輕度抑鬱障礙、躁鬱症或躁狂抑鬱性障礙、創傷後壓力疾患、因慢性醫學病狀引起之抑鬱、耐治療性抑鬱、難治

性抑鬱、自殺傾向、自殺觀念或自殺行為。在一些實施例中，抑鬱為嚴重抑鬱。在一些實施例中，抑鬱為產後抑鬱。在一些實施例中，抑鬱為圍產期抑鬱。

在一個實施例中，該方法包含投與第二神經活性類固醇。在一個實施例中，第一神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一個實施例中，第一神經活性類固醇非經腸投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為不同於第一神經活性類固醇之神經活性類固醇(例如為除別孕烯醇酮外之神經活性類固醇)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇呈經口投與來投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號、美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號或第US 8,759,330號中揭示之化合物。

在一態樣中，本文提供一種治療罹患抑鬱或焦慮症之個體的方法，其包含以下步驟：a)獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少經以神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療之個體中抑鬱或焦慮症(例如抑鬱或焦慮症症狀)之治療作用相關的資訊；以及b)若資訊指示與獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)前個體相比，個體中抑鬱或焦慮症(例如抑鬱或焦慮症症狀)係經減少，則向個體投與治療化合物(例如神經活性類固醇)，藉此治療個體。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，根據步驟a)投與之治療化合物為別孕烯醇酮。在一

些實施例中，步驟b)之神經活性類固醇藉由非經腸投與來投與。在一些實施例中，投與步驟(例如步驟b之投與步驟)為經口投與。在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物為不同於部分a)中所述之神經活性類固醇的神經活性類固醇。

在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物係選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龍、阿法沙龍及別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為氘化別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自 WIPO 公開案第 WO2013/188792 號、第 WO2013/056181 號、第 WO2015/010054 號、第 WO2014/169832 號、第 WO2014/169836 號、第 WO2014/169833 號、第 WO2014/169831 號、第 WO2015/027227 號、第 WO 2014/100228 號及美國專利第 5,232,917 號、第 US 8,575,375 號及第 US 8,759,330 號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中，與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療作用相關之資訊藉由 HAM-D、EPDS、CGI 或 GAD-7 之減少量測。

在一態樣中，本文提供一種選擇治療化合物(例如神經活性類固醇)治療用神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療之人類個體之抑鬱或焦慮症的方法，其包含以下步驟：a)獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少個體中抑鬱或焦慮症(例如抑鬱或焦慮症症狀)之治療作用相關的資訊；以及 b)若資訊指示與獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)前個體相比，個體中抑鬱或焦慮症(例如抑鬱或焦慮症症狀)係經減少，則選擇該治療化合物(例如神經活性類固醇)。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑

鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，根據步驟a)投與之治療化合物為別孕烯醇酮。在一些實施例中，步驟b)之神經活性類固醇藉由非經腸投與來投與。在一些實施例中，投與步驟(例如步驟b之投與步驟)為經口投與。在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物為不同於部分a)中所述之神經活性類固醇的神經活性類固醇。

在一些實施例中，根據步驟b)投與之治療化合物係選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龍、阿法沙龍及別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為氘化別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自 WIPO 公開案第 WO2013/188792 號、第 WO2013/056181 號、第 WO2015/010054 號、第 WO2014/169832 號、第 WO2014/169836 號、第 WO2014/169833 號、第 WO2014/169831 號、第 WO2015/027227 號、第 WO 2014/100228 號及美國專利第 5,232,917 號、第 US 8,575,375 號及第 US 8,759,330 號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中，與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療作用相關之資訊藉由 HAM-D、EPDS、CGI 或 GAD-7 之減少量測。

在一態樣中，本文提供一種評估(例如診斷、預後及確定治療過程)罹患抑鬱或焦慮症之個體的步驟，其包含以下步驟：a)獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少經以神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療之個體中抑鬱或焦慮症(例如抑鬱或焦慮症症狀)之治療作用相關的資訊；以及 b)確定與獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)前個體相比，個體中抑鬱或焦慮症(例如抑鬱或焦慮症症狀)是否係經減少，由此評估個體。在一些

實施例中，資訊在投與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)選自下列之時間後獲得：例如約1天、2天、3天、4天、5天或6天；約1週、2週或3週；約1個月、2個月或3個月。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，個體獲得資訊前係經投與神經活性類固醇不到約3個月(例如不到約2個月或1個月；3週、2週或1週；6天、5天、4天、3天、2天或1天)。在一些實施例中，個體已藉由靜脈內輸注投與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)。

在一些實施例中，治療化合物藉由經口投與來投與。在一些實施例中，治療化合物呈固體組合物(例如固體劑型)投與。

在一些實施例中，與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療作用相關之資訊藉由HAM-D、EPDS、CGI或GAD-7之減少量測。

在一個實施例中，在評估展示治療有效(例如使用上述方法)的情況下，該方法包含向該個體投與第二神經活性類固醇(例如其中第二神經活性類固醇不同於第一神經活性類固醇)。在一個實施例中，第一神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一個實施例中，第一神經活性類固醇非經腸投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為不同於第一神經活性類固醇之神經活性類固醇(例如為除別孕烯醇酮外之神經活性類固醇)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇呈經口投與來投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為 WIPO 公開案第 WO2013/188792 號、第 WO2013/056181 號、第 WO2015/010054 號、第 WO2014/169832 號、第 WO2014/169836 號、第 WO2014/169833 號、第 WO2014/169831 號、第

WO2015/027227號、第WO 2014/100228號、美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號或第US 8,759,330號中揭示之化合物。

在一態樣中，本文提供一種評估(例如診斷、預後或確定治療過程)罹患抑鬱或焦慮症之個體的方法，其包含以下步驟：a)向該個體投與治療化合物(例如神經活性類固醇)；以及b)獲得神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)在減少經以神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療之個體中抑鬱或焦慮症(例如抑鬱或焦慮症症狀)之治療作用相關的資訊，藉此評估該個體。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，與神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)治療作用相關之資訊藉由HAM-D、EPDS、CGI或GAD-7之減少量測。

在一些實施例中，資訊係藉由將個體或來自個體之樣品影像化而獲得。在一些實施例中，資訊藉由fMRI獲得。在一些實施例中，資訊藉由SPECT獲得。

在一個實施例中，在評估展示治療有效(例如使用上述方法)的情況下，該方法包含向該個體投與第二神經活性類固醇(例如其中第二神經活性類固醇不同於第一神經活性類固醇)。在一個實施例中，第一神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一個實施例中，第一神經活性類固醇非經腸投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為不同於第一神經活性類固醇之神經活性類固醇(例如為除別孕烯醇酮外之神經活性類固醇)。在一些實施例中，第二神經活性類固醇呈經口投與來投與。在一些實施例中，第二神經活性類固醇為WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第

WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號、美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號或第US 8,759,330號中揭示之化合物。

在一態樣中，本文提供一種治療罹患神經內分泌疾病(或神經內分泌功能障礙)之個體的方法，其包含：經靜脈內向該個體投與治療有效量之神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)，其中投與係藉由連續靜脈內輸注施行。在一些實施例中，血漿中別孕烯醇酮之濃度超過正常個體(例如未罹患神經內分泌疾病(或神經內分泌功能障礙)之個體)。在一些實施例中，血漿中別孕烯醇酮之濃度為血漿中10 nM或更低。

在一些實施例中，神經活性類固醇係選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龍、阿法沙龍及別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為氘化別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中揭示之神經活性類固醇。

在一態樣中，本文提供一種治療神經內分泌疾病(或神經內分泌功能障礙)症狀之方法，其包含：經靜脈內向該個體投與治療有效量之神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)，其中投與係藉由連續靜脈內輸注施行。在一些實施例中，該症狀係經減少，該減少不同於在未接受治療之個體中觀測的量值或速率者。

在一態樣中，本文提供一種增加個體(例如與具有正常別孕烯醇酮含量之個體相比，具有低別孕烯醇酮含量之個體)中別孕烯醇酮含量之方法，其包含：經靜脈內向該個體投與治療有效量之神經活性類固醇(例如別孕烯醇酮)，其中投與係藉由連續靜脈內輸注施行。

在一態樣中，本文提供一種預防性治療人類個體(例如如本文所述，例如鑑別為處於罹患如本文所述之疾病或病症風險下的個體)的本文所述之疾病或病症(例如抑鬱(例如產後抑鬱)或焦慮症)的方法，該方法包含投與治療有效量之神經活性類固醇。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一些實施例中，神經活性類固醇為孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自孕烷醇酮、加奈索酮、阿法多龍、阿法沙龍及別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為氘化別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中揭示之神經活性類固醇。在一些實施例中，個體鑑別為處於罹患如本文所述之疾病或病症風險下。在一些實施例中，個體例如藉由如本文所述之評定方法鑑別為處於抑鬱(例如產後抑鬱)或焦慮症風險下。在一些實施例中，基於與神經活性類固醇(例如

別孕烯醇酮)之治療作用相關之資訊鑑別個體。在一些實施例中，藉由HAM-D、EPDS、CGI或GAD-7之減少量測資訊。在一些實施例中，個體處於其妊娠晚期。在一些實施例中，個體罹患圍產期抑鬱。在一些實施例中，個體相對於參考標準(例如相對於後來未罹患抑鬱(例如產後抑鬱、圍產期抑鬱)之個體中別孕烯醇酮含量)別孕烯醇酮含量減少。

在一態樣中，神經活性類固醇提供於組合物中，該組合物包含環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL。在一些實施例中，神經活性類固醇係以0.1至10 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以0.1、0.5、1、1.25、2.5、3.75、5、6.25、7.5、8、9或10 mg/mL之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以1.25 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以2.5 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以3.75 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，神經活性類固醇係以5 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，環糊精係以每體積組合物1-30重量%、2-18重量%、10-15重量%環糊精存在於組合物中。在一些實施例中，環糊精係以每體積組合物1、2.5、5、10、12、13、15、30重量%環糊精存在於組合物中。在一些實施例中，環糊精係以每體積組合物12重量%環糊精存在於組合物中。在一些實施例中，環糊精係以每體積組合物1-30重量%、2-18重量%、10-15重量%環糊精存在於組合物中且神經活性類固醇係以0.1、0.5、1、1.25、2.5、3.75、5、6.25、7.5、8、9或10 mg/mL神經活性類固醇之濃度提供。在一些實施例中，環糊精係以每體積組合物1、2.5、5、10、12、13、15、30重量%環糊精存在於組合物中且神經活性類

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

在另一個態樣中，本發明提供一種組合物，該組合物包含以下之複合物：神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍；以及環糊精，例如神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍；以及視情況選用之環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®之複合物。

在一些實施例中，神經活性類固醇為孕激素衍生物，例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍。在一個實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一個實施例中，神經活性類固醇為加奈索酮。在一個實施例中，神經活性類固醇為阿法沙龍。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第

WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中揭示之神經活性類固醇。

在一些實施例中，環糊精為 β -環糊精。在一個實施例中，環糊精為磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。在一些實施例中，環糊精為以引用的方式併入本文中之美國專利第5,874,418號、第6,046,177號或第7,635,733號中所揭示之 β -環糊精。

在一些實施例中，神經活性類固醇為孕激素衍生物，例如別孕烯醇酮，且環糊精為 β -環糊精。在一個實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮且環糊精為磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。

在一些實施例中，神經活性類固醇為加奈索酮且環糊精為 β -環糊精。在一個實施例中，神經活性類固醇為加奈索酮且環糊精為磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。

在一些實施例中，神經活性類固醇為阿法沙龍且環糊精為 β -環糊精。在一個實施例中，神經活性類固醇為阿法沙龍且環糊精為磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。

在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配用於非經腸投與。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環

糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25-30 mg/mL、0.5-30 mg/mL、1-30 mg/mL、5-30 mg/mL、10-30 mg/mL、15-30 mg/mL、0.25-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、5-20 mg/mL、10-20 mg/mL、0.25-15 mg/mL、0.5-15 mg/mL、0.5-10 mg/mL、1-15 mg/mL、1-10 mg/mL、1-5 mg/mL、5-15 mg/mL、5-10 mg/mL、10-15 mg/mL、1-10 mg/mL、2-8 mg/mL、2-7 mg/mL、3-5 mg/mL、5-15 mg/mL、7-12 mg/mL、7-10 mg/mL、8-9 mg/mL、3-5 mg/mL或3-4 mg/mL之神經活性類固醇。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25 mg/mL、0.5 mg/mL、1.0 mg/mL、1.5 mg/mL、2.0 mg/mL、2.5 mg/mL、3.0 mg/mL、3.5 mg/mL、4.0 mg/mL、4.5 mg/mL、5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL或30 mg/mL之神經活性類固醇。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為1.5 mg/mL之神經活性類固醇。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為5 mg/mL之神經活

性類固醇。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為15 mg/mL之神經活性類固醇。

在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為25-400 mg/mL、25-300 mg/mL、25-200 mg/mL、25-100 mg/mL、25-50 mg/mL、50-400 mg/mL、50-300 mg/mL、60-400 mg/mL、60-300 mg/mL、150-400 mg/mL、150-300 mg/mL、200-300 mg/mL、200-400 mg/mL、30-100 mg/mL、300-400 mg/mL、30-100 mg/mL、45-75 mg/mL、50-70 mg/mL、55-65 mg/mL或50-60mg/mL之環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、65 mg/mL、70 mg/mL、75 mg/mL、80 mg/mL、85 mg/mL、90mg/mL、95 mg/mL、100 mg/mL、150 mg/mL、200 mg/mL、250 mg/mL、300 mg/mL、350 mg/mL或400 mg/mL之環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如

CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為60 mg/ml之環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含2.5-40%、2.5-30%、2.5-20%、2.5-10%、5-40%、5-30%、5-20%、5-10%、6-40%、6-30%、6-20%、6-10%、10-40%、10-30%、10-20%、20-40%、20-30%、25-40%、25-30%、3-10%、4.5-7.5%、5-7%、5.5-6.5%之環糊精，例如CAPTISOL®。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含2.5%、3%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或40%之環糊精，例如CAPTISOL®。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含6%之環糊精。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含15%之環糊精。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含30%之環糊精。

在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25-30 mg/mL、0.5-30 mg/mL、1-30 mg/mL、5-30 mg/mL、10-30 mg/mL、15-30 mg/mL、0.25-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、5-20 mg/mL、10-20 mg/mL、0.25-15 mg/mL、0.5-15 mg/mL、0.5-10 mg/mL、1-15 mg/mL、1-10 mg/mL、1-5 mg/mL、5-15 mg/mL、5-10 mg/mL、10-15 mg/mL、1-10 mg/mL、2-8 mg/mL、2-7 mg/mL、3-5 mg/mL、5-15 mg/mL、7-12 mg/mL、7-10 mg/mL、8-9 mg/mL、3-5 mg/mL或3-4 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)；以及濃度為25-400 mg/mL、25-300 mg/mL、25-200 mg/mL、25-100 mg/mL、25-50 mg/mL、50-400 mg/mL、50-300 mg/mL、60-400 mg/mL、60-300 mg/mL、150-400 mg/mL、150-300 mg/mL、200-300 mg/mL、200-400 mg/mL、30-100 mg/mL、300-400 mg/mL、30-100 mg/mL、45-75 mg/mL、50-70 mg/mL、55-65 mg/mL或50-60 mg/mL之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25-30 mg/mL、0.5-30 mg/mL、1-30 mg/mL、5-30 mg/mL、10-30 mg/mL、15-30 mg/mL、0.25-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、5-20 mg/mL、10-20 mg/mL、0.25-15 mg/mL、

0.5-15 mg/mL、0.5-10 mg/mL、1-15 mg/mL、1-10 mg/mL、1-5 mg/mL、5-15 mg/mL、5-10 mg/mL、10-15 mg/mL、1-10 mg/mL、2-8 mg/mL、2-7 mg/mL、3-5 mg/mL、5-15 mg/mL、7-12 mg/mL、7-10 mg/mL、8-9 mg/mL、3-5 mg/mL或3-4 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)；以及濃度為25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、65 mg/mL、70 mg/mL、75 mg/mL、80 mg/mL、85 mg/mL、90 mg/mL、95 mg/mL、100 mg/mL、150 mg/mL、200 mg/mL、250 mg/mL、300 mg/mL、350 mg/mL或400 mg/mL之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。

在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25-30 mg/mL、0.5-30 mg/mL、1-30 mg/mL、5-30 mg/mL、10-30 mg/mL、15-30 mg/mL、0.25-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、5-20 mg/mL、10-20 mg/mL、0.25-15 mg/mL、0.5-15 mg/mL、0.5-10 mg/mL、1-15 mg/mL、1-10 mg/mL、1-5 mg/mL、5-15 mg/mL、5-10 mg/mL、10-15 mg/mL、1-10 mg/mL、2-8 mg/mL、2-7 mg/mL、3-5 mg/mL、5-15 mg/mL、7-12 mg/mL、7-10 mg/mL、8-9 mg/mL、3-5 mg/mL或3-4 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)；以及2.5-40%、2.5-30%、2.5-20%、2.5-10%、5-40%、5-30%、5-20%、

5-10%、6-40%、6-30%、6-20%、6-10%、10-40%、10-30%、10-20%、20-40%、20-30%、25-40%、25-30%、3-10%、4.5-7.5%、5-7%、5.5-6.5%之環糊精(例如CAPTISOL®)。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25-30 mg/mL、0.5-30 mg/mL、1-30 mg/mL、5-30 mg/mL、10-30 mg/mL、15-30 mg/mL、0.25-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、0.5-20 mg/mL、1-20 mg/mL、5-20 mg/mL、10-20 mg/mL、0.25-15 mg/mL、0.5-15 mg/mL、0.5-10 mg/mL、1-15 mg/mL、1-10 mg/mL、1-5 mg/mL、5-15 mg/mL、5-10 mg/mL、10-15 mg/mL、1-10 mg/mL、2-8 mg/mL、2-7 mg/mL、3-5 mg/mL、5-15 mg/mL、7-12 mg/mL、7-10 mg/mL、8-9 mg/mL、3-5 mg/mL或3-4 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)；以及2.5%、3%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或40%之環糊精(例如CAPTISOL®)。

在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25 mg/mL、0.5 mg/mL、1.0 mg/mL、1.5 mg/mL、2.0 mg/mL、2.5 mg/mL、3.0 mg/mL、3.5 mg/mL、4.0 mg/mL、4.5 mg/mL、5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10

mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL或30 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)；以及濃度為25-400 mg/mL、25-300 mg/mL、25-200 mg/mL、25-100 mg/mL、25-50 mg/mL、50-400 mg/mL、50-300 mg/mL、60-400 mg/mL、60-300 mg/mL、150-400 mg/mL、150-300 mg/mL、200-300 mg/mL、200-400 mg/mL、30-100 mg/mL、300-400 mg/mL、30-100 mg/mL、45-75 mg/mL、50-70 mg/mL、55-65 mg/mL或50-60 mg/mL之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25 mg/mL、0.5 mg/mL、1.0 mg/mL、1.5 mg/mL、2.0 mg/mL、2.5 mg/mL、3.0 mg/mL、3.5 mg/mL、4.0 mg/mL、4.5 mg/mL、5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL或30 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)；以及濃度為25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、65 mg/mL、70 mg/mL、75 mg/mL、80 mg/mL、85 mg/mL、90 mg/mL、95 mg/mL、100 mg/mL、150 mg/mL、200 mg/mL、250 mg/mL、300 mg/mL、350 mg/mL或400 mg/mL之環糊精(例如CAPTISOL®)。

在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿

法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25 mg/mL、0.5 mg/mL、1.0 mg/mL、1.5 mg/mL、2.0 mg/mL、2.5 mg/mL、3.0 mg/mL、3.5 mg/mL、4.0 mg/mL、4.5 mg/mL、5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL或30 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)；以及2.5-40%、2.5-30%、2.5-20%、2.5-10%、5-40%、5-30%、5-20%、5-10%、6-40%、6-30%、6-20%、6-10%、10-40%、10-30%、10-20%、20-40%、20-30%、25-40%、25-30%、3-10%、4.5-7.5%、5-7%、5.5-6.5%之環糊精(例如CAPTISOL®)。在一些實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為0.25 mg/mL、0.5 mg/mL、1.0 mg/mL、1.5 mg/mL、2.0 mg/mL、2.5 mg/mL、3.0 mg/mL、3.5 mg/mL、4.0 mg/mL、4.5 mg/mL、5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL或30 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)；以及2.5%、3%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%或40%之環糊精(例如CAPTISOL®)。

在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁酰 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為1.5 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為6%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁酰 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁酰 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為10 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為6%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁酰 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁酰 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為15 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為6%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁酰 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。

在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁酰 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為1.5 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為15%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁酰 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -

環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為10 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為15%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為15 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為15%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。

在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為1.5 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為30%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為10 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為30%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一個實施例中，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為10 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為30%之環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。

CAPTISOL®)複合物調配成水性組合物，其包含濃度為15 mg/mL之神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及濃度為30%之環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)。

在一些實施例中，孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍與CAPTISOL®複合物調配成pH值在3-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-9、5-8、5-7、5-6、4.5-7.5或5.5-7.5之間的水性組合物。在一些實施例中，孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍與CAPTISOL®複合物調配成pH值為約3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5或9之水性組合物。在一個實施例中，孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍與CAPTISOL®複合物調配成pH值為約6之水性組合物。

在一個態樣中，本發明提供一種組合物，該組合物包含神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)與環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)複合物，其中該組合物包含少於100 ppm磷酸鹽，且針對每毫升溶液包含300 mg環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)之水溶液，環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁醚β-環糊精，例如CAPTISOL®)，在具有1 cm路徑長度之池中，因藥物降解試劑而具有如藉由UV/vis分光光度法在245 nm至270 nm之波長下所測定，少於0.2 A.U.之吸收。

在一些實施例中，針對每毫升溶液包含500 mg環糊精(例如β-環糊

精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如CAPTISOL®)之水溶液，在具有1 cm路徑長度之池中，環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如CAPTISOL®)因成色劑而具有如藉由UV/vis分光光度法在320 nm至350 nm之波長下所測定，少於0.2 A.U.之吸收。

在一些實施例中，環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如CAPTISOL®)進一步包含：少於20 ppm之磺基烷基化試劑；少於0.5重量%未衍生化環糊精；少於1重量%鹼金屬鹵化物鹽；以及少於0.25重量%水解磺基烷基化試劑。

在一些實施例中，針對每毫升溶液包含500 mg環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如CAPTISOL®)之水溶液，在具有1 cm路徑長度之池中，環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如CAPTISOL®)因藥物降解試劑而具有如藉由UV/vis分光光度法在245 nm至270 nm之波長下所測定，少於0.2 A.U.之吸收。

在一些實施例中，環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如CAPTISOL®)進一步包含：少於50 ppm之磷酸鹽；少於10 ppm之磺基烷基化試劑；少於0.2重量%未衍生化環糊精；少於0.5重量%鹼金屬鹵化物鹽；以及少於0.1重量%水解磺基烷基化試劑；且其中針對每毫升溶液包含500 mg環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如CAPTISOL®)之水溶液，在具有1 cm路徑長度之池中，環糊精(例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如β-環糊精，例如磺基丁酰β-環糊精，例如CAPTISOL®)因藥物降解試劑而具有如藉由UV/vis分光光度法在245 nm至270 nm之波長下所測定，少於0.2 A.U.之吸收。

精，例如CAPTISOL®)因成色劑而具有如藉由UV/vis分光光度法在320 nm至350 nm之波長下所測定，少於0.2 A.U.之吸收。

在一些實施例中，環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)進一步包含：少於10 ppm之磷酸鹽；少於2 ppm之磺基烷基化試劑；少於0.1重量%未衍生化環糊精；少於0.2重量%鹼金屬鹵化物鹽；以及少於0.08重量%水解磺基烷基化試劑；且其中針對每毫升溶液包含500 mg環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)之水溶液在具有1 cm路徑長度之池中，環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)因成色劑而具有如藉由UV/vis分光光度法在320 nm至350 nm之波長下所測定，少於0.1 A.U.之吸收。

在一些實施例中，環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)進一步包含：少於5 ppm磷酸鹽；少於0.1重量%鹼金屬鹵化物鹽；以及少於0.05重量%水解磺基烷基化試劑。

在一些實施例中，孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)調配成pH值在3-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-9、5-8、5-7、5-6、4.5-7.5或5.5-7.5之間的水性組合物。在一些實施例中，孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)調配成pH值為約

3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5或9之水性組合物。在一個實施例中，孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍與環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)調配成pH值為約6之水性組合物。

在一態樣中，本發明提供一種套組，其包含以下中之一或多者：神經活性類固醇製劑、例如複數種神經活性類固醇製劑，濃度適合於用於第一、第二及第三輸注；以及治療罹患震顫(例如原發性震顫)之個體的使用說明書。

在一態樣中，本發明提供一種套組，其包含以下中之一或多者：神經活性類固醇製劑、例如複數種神經活性類固醇製劑，濃度適合於用於第一、第二及第三輸注；以及治療罹患抑鬱(例如產後抑鬱)或焦慮症之個體的使用說明書。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

在一態樣中，本發明提供一種調整稀釋劑及或神經活性類固醇流入或流出傳遞裝置(例如導管、儲集器)之量的方法，該方法包含改變流入傳遞裝置之神經活性類固醇之流速，例如減低流速，以便依次釋放第一劑量、第二劑量及第三劑量之一或多個階梯劑量中的兩者或兩者以上。

在一些實施例中，個體罹患焦慮症。在一些實施例中，個體罹患抑鬱。在一些實施例中，個體罹患產後抑鬱。

定義

化學定義

以下更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據

元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS 版本, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第75版, 內封面來鑑別, 且特定官能基一般如其中所描述來定義。另外, 有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描述於 Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999 ; Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第 5 版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001 ; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989 ; 及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

本文所述之化合物可包含一或多個不對稱中心, 且因此可以各種異構體形式(例如對映異構體及/或非對映異構體)存在。舉例而言, 本文所描述之化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體形式, 或可呈立體異構體之混合物的形式, 包括外消旋混合物及富集一或多種立體異構體之混合物。異構體可利用熟習此項技術者已知之方法(包括對掌性高壓液相層析(HPLC)及對掌性鹽的形成及結晶)而自混合物中分離; 或可藉由不對稱合成來製備較佳異構體。參見例如 Jacques 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen 等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 及 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁 (E.L. Eliel 編輯, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋呈實質上不含其他異構體之個別異構體形式及替代地呈各種異構體之混合物形式的本文所述化合物。

如本文所用，純對映異構化合物實質上不含化合物之其他對映異構體或立體異構體(亦即對映異構體過量)。換言之，化合物之「S」形式實質上不含化合物之「R」形式，因此呈「R」形式之對映異構體過量。術語「對映異構性純」或「純對映異構體」表示化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過98.5重量%、超過99重量%、超過99.2重量%、超過99.5重量%、超過99.6重量%、超過99.7重量%、超過99.8重量%或99.9重量%之該對映異構體。在某些實施例中，重量係基於化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量。

在本文提供之組合物中，對映異構性純化合物可與其他活性或失活成分一起存在。舉例而言，包含對映異構性純R-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構性純R-化合物。在某些實施例中，此類組合物中對映異構性純R-化合物可例如包含以化合物總重量計至少約95重量% R-化合物及至多約5重量% S-化合物。舉例而言，包含對映異構性純S-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構性純S-化合物。在某些實施例中，此類組合物中對映異構性純S-化合物可例如包含以化合物總重量計至少約95重量% S-化合物及至多約5重量% R-化合物。在某些實施例中，活性成分可在幾乎無賦形劑或載劑下調配。

本文所述之化合物亦可包含一或多種同位素取代。舉例而言，H可為任何同位素形式，包括¹H、²H (D或氘)及³H (T或氚)；C可為任何同位素形式，包括¹²C、¹³C及¹⁴C；O可為任何同位素形式，包括¹⁶O及¹⁸O；及其類似物。

冠詞「一(a及an)」可在本文中用於指該冠詞之一個或一個以上(亦即至少一個)語法對象。舉例而言，「類似物」意謂一個類似物或一個以上類似物。

如本文所用，術語「調節」係指抑制或增強GABA受體功能。「調節劑」(例如調節劑化合物)可為例如GABA受體之促效劑、部分促效劑、拮抗劑或部分拮抗劑。

「醫藥學上可接受」意謂聯邦政府或州政府之管理機構或除美國外之國家的相應機構批准或可由其批准，或列在美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其他一般公認藥典中用於動物且更特定言之用於人類中。

「醫藥學上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受且具有母體化合物之所要藥理學活性之本發明化合物之鹽。詳言之，此類鹽無毒，可為無機酸加成鹽或有機酸加成鹽及鹼加成鹽。特定言之，此類鹽包括：(1)與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或與有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似物；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換時；或與有機鹼

(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺及其類似物)配位時形成之鹽。鹽進一步包括(僅舉例而言)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽、四烷基銨鹽及其類似鹽；且當化合物含有鹼性官能基時，進一步包括無毒有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙二酸鹽及其類似鹽。術語「醫藥學上可接受之陽離子」係指酸性官能基之可接受的陽離子相對離子。此類陽離子由鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子及其類似陽離子例示。參見例如Berge等人, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79。

「溶劑合物」係指通常藉由溶劑分解反應與溶劑或水(亦稱為「水合物」)締合的化合物形式。此物理締合包括氫鍵結。習知溶劑包括水、乙醇、乙酸及其類似溶劑。本發明之化合物可例如以結晶形式製備且可溶劑化或水合。適合溶劑合物包括醫藥學上可接受之溶劑合物，諸如水合物，且另外包括化學計量溶劑合物與非化學計量溶劑合物兩者。在某些情況下，溶劑合物將能夠分離，例如在一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離溶劑合物。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇化物及甲醇化物。

「立體異構體」：亦應理解，具有相同分子式但在原子之鍵結性質或順序或原子之空間排列方面存在不同的化合物稱為「異構體」。原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且彼此為不可重疊之鏡像的異構體稱為「對映異構體」。當化合物具有不對稱中心時，例如，其與四個不同基團鍵結時，可能存在一對對映異構體。對映異構體特徵可在於其不對稱中心之絕對組態且由Cahn及Prelog之R-定序規則及S-定序規則描述，或藉由分子繞偏振光

平面旋轉之方式描述且指定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)-異構體或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別對映異構體形式或以其混合物形式存在。含有相等比例之對映異構體之混合物稱為「外消旋異構體」。

「互變異構體」係指作為特定化合物結構之可互換形式且在氫原子及電子之位移方面存在變化的化合物。因此，兩個結構可經由 π 電子及原子(通常為H)之移動保持平衡。舉例而言，烯醇與酮為互變異構體，因為其可藉由用酸或鹼處理而快速互相轉化。互變異構之另一實例為同樣藉由酸或鹼處理形成的苯基硝基甲烷之酸式-及硝基-形式。互變異構形式可與相關化合物之最佳化學反應性及生物活性的達成有關。

涵蓋投與之「個體」，包括(但不限於)人類(亦即任何年齡之男性或女性，例如兒科個體(例如嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(例如年輕人、中年人或老年人))及/或非人類動物，例如哺乳動物，諸如靈長類動物(例如食蟹獼猴、恆河猴)、牛、豬、馬、綿羊、山羊、嚙齒動物、貓及/或狗。在某些實施例中，個體為人類。在某些實施例中，個體為非人類動物。術語「人類」、「患者」及「個體」在本文中可互換使用。

疾病、病症及病狀在本文中可互換使用。

如本文所使用且除非另外說明，否則術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」涵蓋在個體正患指定疾病、病症或病狀的同時發生的降低疾病、病症或病狀嚴重程度或延遲或減緩疾病、病症或病狀進展的作用(「治療性治療」)，且亦涵蓋在個體開始罹患指定疾病、病症或病狀之前發生的作用(「預防性治療」)。

如本文所用且除非另外說明，否則「治療週期」包含投與第一劑量之神經活性類固醇，投與第二劑量之神經活性類固醇，及投與第三劑量之

神經活性類固醇，該等神經活性類固醇劑量足夠治療該個體。

一般而言，化合物之「有效量」係指足夠引發所需生物反應，例如治療CNS相關病症，例如如本文所述之病症(例如震顫(例如原發性震顫)；抑鬱(例如產後抑鬱)；或焦慮症)之量。如一般技術者將瞭解，有效量之本發明之化合物可視諸如所需生物終點、化合物之藥物動力學、所治療之疾病、投與模式及個體年齡、重量、健康及情形而變化。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

如本文所用且除非另外說明，否則化合物之「治療有效量」為足夠提供治療疾病、病症或病狀之治療效益或延遲與疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀或將其降至最低的量。化合物之治療有效量意謂單獨或與其他療法組合的治療劑之量，其提供治療疾病、病症或病狀之治療效益。術語「治療有效量」可涵蓋改善整體療法、減少或避免疾病或病症的症狀或病因或增強另一治療劑之治療功效的量。

如本文所用且除非另外說明，否則化合物之「預防有效量」為足夠預防疾病、病症或病狀或與疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀或防止其復發的量。化合物之預防有效量意謂治療劑單獨或與其他試劑組合提供預防疾病、病症或病狀之預防益處的量。術語「預防有效量」可涵蓋改善整體預防或增強另一種預防劑之預防功效的量。

【圖式簡單說明】

圖1描繪使用別孕烯醇酮治療原發性震顫之研究的臨床試驗設計。

圖2描繪在原發性震顫中使用別孕烯醇酮之研究之臨床試驗的給藥方案。

圖3描繪在產後抑鬱中使用別孕烯醇酮之研究的研究設計。

圖4描繪在產後抑鬱中使用別孕烯醇酮之研究之臨床試驗的給藥方案。

圖5描繪施行臨床研究之兩個個體的基線及最終漢密爾頓等級量表。

圖6描繪施行臨床研究之兩個個體的基線及最終臨床印象改善。

圖7描繪施行臨床研究之兩個個體在12小時之後及研究結束時的嚴重程度、改善及功效。

【實施方式】

使用及治療方法

如本文中一般描述，本發明係針對可例如用作GABA調節劑之神經活性類固醇。在某些實施例中，設想此類化合物適用作治療本文中描述之病症，例如震顫(例如原發性震顫)、抑鬱(例如產後抑鬱)、焦慮症之治療劑，包含向該個體投與有效量之本發明之化合物或其組合物。在某些實施例中，化合物藉由靜脈內投與來投與。

早期研究(參見例如Gee等人, *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987))證實某些3 α -羥基化類固醇作為GABA受體複合物(GRC)之調節劑比已報導之其他化合物有效數個數量級(參見例如Majewska等人, *Science* 232:1004-1007 (1986) ; Harrison等人, *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987))。Majewska等人及Harrison等人教示3 α -羥基化-5-還原類固醇僅僅能夠實現低得多水準之有效性。活體外及活體內實驗資料現已證實此等類固醇之高效能允許其治療學上適用於經由GRC調節大腦興奮性(參見例如Gee等人, *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987) ; Wieland等人, *Psychopharmacology* 118(1):65-71 (1995))。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物，例如本文中描述之神經活性類固醇，諸如別孕烯醇酮，可作為個體中之激素或類固醇替換療法投與。在一個實施例中，本文中描述之個體在用本文所述之化合物治療前已經歷類固醇或激素含量之降低。舉例而言，個體在分娩嬰兒之後一般經歷別孕烯醇酮之降低。在一個實施例中，個體在經歷類固醇或激素含量之降低之後可投與本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)。在一個實施例中，激素或類固醇含量降低至少2倍(例如至少3、4、5、10或100倍)。

各種合成類固醇亦已製備為神經活性類固醇。參見例如美國專利 5,232,917，其揭示適用於以治療有益方式治療易受GRC活性劑影響之壓力、焦慮、失眠、癲癇障礙及情緒障礙，諸如抑鬱之神經活性類固醇化合物。此外，先前已證實此等類固醇在GRC上之獨特位點相互作用，該位點不同於其他已知之相互作用位點(例如巴比妥酸鹽、苯并二氮呋及GABA)，其中先前已引起對壓力、焦慮、睡眠、情緒障礙及癲癇障礙之治療有益作用(參見例如Gee, K.W.及Yamamura, H.I., 「Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders,」 *Central Nervous System Disorders*, Horvell編輯, Marcel-Dekker, New York (1985), 第123-147頁；Lloyd, K.G.及Morselli, P.L., 「Psychopharmacology of GABAergic Drugs,」 *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y. Meltzer編輯, Raven Press, N.Y. (1987), 第183-195頁；及Gee等人, *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987)。此等化合物之持續時間、效能及口服活性(以及其他投與形式)為合乎需要的。

如本文所述之本發明化合物可調節GABA功能，且因此可用作用於

治療及預防個體之CNS相關病狀的神經活性類固醇。如本文所用，術語「調節」係指抑制或增強GABA受體功能。因此，本文提供之化合物及醫藥組合物用作治療劑，預防及/或治療包括人類及非人類哺乳動物之哺乳動物的CNS病狀。因此且如前面所陳述，在本發明之範疇，本發明包括且延伸至所述治療方法以及用於此類方法之化合物及此類化合物用於製備適用於此類方法之藥劑的用途。

與GABA調節相關之例示性CNS病狀包括(但不限於)睡眠失調[例如失眠]、情緒障礙[例如抑鬱，諸如PND或圍產期抑鬱、精神抑鬱症(例如輕度抑鬱)、躁鬱症(例如I及/或II)、焦慮症(例如廣泛性焦慮(GAD)、社交焦慮症)、壓力、創傷後壓力症(PTSD)、強迫病症(例如強迫症(OCD))]、精神分裂譜系病症[例如精神分裂症、分裂情感性精神障礙]、痙攣病症[例如癲癇症(例如癲癇持續狀態(SE))、癲癇]、記憶及/或認知障礙[例如注意力病症(例如注意力不足過動症(ADHD))、癡呆症(例如阿茲海默氏型癡呆症、路易體型癡呆症、血管型癡呆症)、運動障礙[例如亨廷頓氏病(Huntington's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)]、人格障礙[例如反社會人格障礙、強迫型人格障礙]、自閉症譜系障礙(ASD)[例如自閉症、自閉症之單基因病因，諸如突觸病變，例如瑞特氏症候群(Rett syndrome)、X脆折症候群、安格爾曼症候群(Angelman syndrome)]、疼痛[例如神經痛、損傷相關之疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛]、創傷性腦損傷(TBI)、血管疾病[例如中風、缺血、血管畸形]、物質濫用病症及/或戒斷症候群[例如沉迷於鴉片劑、可卡因及/或醇]及耳鳴。

在又一態樣中，提供本發明之化合物與另一藥理學上活性劑之組合。本文提供之化合物可作為唯一活性劑投與或其可與其他藥劑組合投

與。組合投與可藉由熟習此項技術者清楚之任何技術施行，包括例如分開、連續、同時及交替投與。

在另一個態樣中，提供一種治療或預防易患或罹患與大腦興奮性相關之病狀的個體之大腦興奮性的方法，其包含向該個體投與有效量之本發明之化合物。

在又一態樣中，提供一種治療或預防個體之震顫的方法，其包含向需要此類治療之該個體投與有效量之本發明之化合物。在某些實施例中，震顫為原發性震顫。

在又一態樣中，提供一種治療或預防個體之情緒障礙的方法，其包含向需要此類治療之該個體投與有效量之本發明之化合物。在某些實施例中，情緒障礙為抑鬱。在一些實施例中，情緒障礙為產後抑鬱。

在又一態樣中，提供一種緩解或預防個體之PMS、PND或圍產期抑鬱的方法，其包含向需要此類治療之該個體投與有效量之本發明之化合物。

在又一態樣中，提供一種治療或預防個體之壓力或焦慮的方法，其包含向需要此類治療之該個體投與有效量之本發明之化合物或其組合物。

在又一態樣中，提供一種緩解或預防個體之失眠的方法，其包含向需要此類治療之該個體投與有效量之本發明之化合物或其組合物。

在又一態樣中，提供一種誘發睡眠及實質上維持在正常睡眠中發現之REM睡眠水準的方法，其中不誘發實質反彈失眠，其包含投與有效量之本發明之化合物。

在又一態樣中，提供一種增強認知或治療記憶障礙之方法，其藉由向該個體投與治療有效量之本發明之化合物。在某些實施例中，病症為阿

茲海默氏病。在某些實施例中，該病症為瑞特氏症候群。

在又一態樣中，提供一種治療注意力病症之方法，其藉由向該個體投與治療有效量之本發明之化合物。在某些實施例中，該注意力病症為 ADHD。

在一個實施例中，該方法包括本文中描述之病症之急性治療。舉例而言，在一個實施例中，本文中描述之方法在不到1週內(例如6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)提供本文中描述之症狀之減輕。在一個實施例中，個體在投與本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)時經歷化合物之功效快速開始。舉例而言，在一個實施例中，個體在1週內(例如6天、5天、4天、3天、2天、1天或12小時內)經歷自本文中描述之病症之症狀的減輕。

在一個實施例中，本文中描述之方法提供用本文所述之化合物治療時之持續功效。舉例而言，在一個實施例中，個體用本文所述之化合物治療，其中治療有效地治療本文中描述之病症之症狀且功效維持至少1天(例如至少2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。在一個實施例中，功效在本文所述之化合物(例如別孕烯醇酮)之單一治療過程之後維持。如本文所述，治療過程為投與個體以便向所述個體提供病症症狀之功效的治療方案。在一個實施例中，治療過程為單一劑量。在另一個實施例中，治療過程包括多個劑量之本文所述之化合物。在另一個實施例中，治療過程包括本文所述之化合物之治療週期。

在一個實施例中，本文中描述之方法可包括用多個劑量或治療週期進行之治療過程，例如其中第一劑量或治療週期為非經腸給藥，諸如靜脈

內(i.v.)給藥且第二劑量或治療週期為經口給藥。在一個實施例中，該第一及第二劑量或治療週期包括相同本文所述之化合物。在另一個實施例中，該第一劑量或治療週期包括第一化合物(例如本文所述之第一化合物，諸如別孕烯醇酮)且該第二劑量或治療週期包括不同於該第一化合物之第二化合物。

在一個實施例中，本文中所述之方法在不引起嚴重不良事件下提供有效治療。在一個實施例中，本文中所述之方法在不引起中度或嚴重不良事件下提供有效治療。在一個實施例中，本文中所述之方法在不引起不良事件下提供有效治療。

在某些實施例中，化合物長期投與個體。在某些實施例中，化合物經口、皮下、肌肉內或經靜脈內投與個體。

神經內分泌病症及功能障礙

本文提供可用於治療神經內分泌病症及功能障礙之方法。如本文所用，「神經內分泌病症」或「神經內分泌功能障礙」係指由直接與大腦相關之人體激素產生不平衡所引起的多種病狀。神經內分泌病症包括神經系統與內分泌系統之間的相互作用。因為丘腦下部及垂體腺體為調節激素產生之兩個大腦區域，所以例如創傷性腦損傷引起之對丘腦下部或垂體腺之破壞可影響激素產生及大腦其他神經內分泌功能。

神經內分泌病症之症狀包括(但不限於)行為、情感及睡眠相關之症狀、與生殖功能相關之症狀及身體症狀；包括(但不限於)疲乏、記憶力差、焦慮、抑鬱、重量增加或減輕、情感不穩定、注意力不集中、注意困難、失去性力、不育、閉經、肌肉損失、腹部體脂肪增加、血壓低、心跳速率降低、掉髮、貧血、便秘、寒冷耐受不良及皮膚乾燥。

神經退化性疾病及病症

本文所描述之方法可用於治療神經退化性疾病及病症。術語「神經退化性疾病」包括與神經元結構或功能之進展性喪失或神經元死亡相關的疾病及病症。神經退化性疾病及病症包括(但不限於)阿茲海默氏病(包括輕度、中度或嚴重認知障礙之相關症狀)；肌肉萎縮性側索硬化(ALS)；缺氧性及缺血性損傷；共濟失調及抽搐(包括用於治療及預防及預防由分裂情感性精神障礙或由用於治療精神分裂症之藥物引起的癲癇)；良性健忘；腦水腫；小腦共濟失調，包括麥克勞德神經性棘紅細胞增多症候群(McLeod neuroacanthocytosis syndrome, MLS)；閉合性頭部損傷；昏迷；挫傷性損傷(例如脊髓損傷及頭部損傷)；癡呆，包括多梗塞性癡呆及老年癡呆症；意識紊亂；唐氏症候群(Down syndrome)；藥物誘發或藥物誘發之帕金森氏症(諸如精神安定劑誘發之急性靜坐不能、急性肌張力障礙、帕金森氏症或遲發性運動不能、精神安定劑惡性症候群或藥物誘發之姿勢震顫)；癲癇症；X脆折症候群；吉爾斯德拉妥瑞氏症候群(Gilles de la Tourette's syndrome)；頭部外傷；聽覺損傷及喪失；亨廷頓氏病；雷諾克斯症候群(Lennox syndrome)；左旋多巴誘發之運動困難；智力遲鈍；運動障礙，包括運動不能及運動不能(僵硬)症候群(包括基底神經節鈣化、皮質基底核退化症、多發性系統萎縮症、帕金森氏症-ALS癡呆症候群、帕金森氏症、腦炎後帕金森氏症及進行性核上麻痺)；肌肉痙攣及與肌肉痙攣或無力相關之病症，包括舞蹈症(諸如良性遺傳性舞蹈症、藥物誘發之舞蹈症、偏身顫搐、亨廷頓氏病、神經性棘紅細胞增多症、西登哈姆氏舞蹈症(Sydenham's chorea)及症狀性舞蹈症)、運動困難(包括抽搐，如複雜抽搐、簡單抽搐及症狀性抽搐)、肌陣攣(包括廣泛性肌陣攣及

病灶性狂飆)、震顫(諸如休息震顫、姿勢震顫及意向震顫)及肌肉緊張不足(包括軸向肌肉緊張不足、肌張力障礙性指痙攣、偏癱性肌肉緊張不足、突發性肌肉緊張不足及病灶性肌肉緊張不足,諸如眼瞼痙攣、口下頷肌肉緊張不足及痙攣發聲障礙及斜頸);神經元破壞,包括眼破壞、視網膜病或眼睛黃斑變性;神經毒性損傷,其跟隨大腦中風、血栓栓塞中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖、健忘症、低氧、缺氧症、圍產期窒息及心跳驟停;帕金森氏症;癲癇;癲癇持續狀態;中風;耳鳴;管狀硬化及病毒感染誘發之神經退化(例如由後天免疫缺乏症候群(AIDS)及腦病引起)。神經退化性疾病亦包括(但不限於)神經毒性損傷,其跟隨大腦中風、血栓栓塞中風、出血性中風、大腦缺血、大腦血管痙攣、低血糖、健忘症、低氧、缺氧症、圍產期窒息及心跳驟停。治療或預防神經退化性疾病之方法亦包括治療或預防表徵神經退化性病變之神經元功能喪失。

運動障礙

本文中亦描述用於治療運動障礙之方法。如本文所用,「運動障礙」係指與過動性運動障礙及肌肉控制相關異常相關之多種疾病及病症。例示性運動障礙包括(但不限於)帕金森氏病及帕金森氏症、肌肉緊張不足、舞蹈症及亨廷頓氏病、共濟失調、震顫(例如原發性震顫)、肌陣攣及驚嚇、抽搐及妥瑞症候群、腿不寧症候群、僵直人症候群及步態障礙。

震顫

本文所描述之方法可用於治療震顫,例如小腦震顫或意向震顫、肌張力障礙性震顫、原發性震顫、直立性震顫、帕金森式震顫、生理性震顫、心因性震顫或紅核震顫。

震顫為非自主性、有時節律性之肌肉收縮及鬆弛，其可包括一或多個身體部分(例如手、臂、眼睛、臉、頭部、聲襞、軀幹、腿)之振盪或抽搐。

小腦震顫或**意向震顫**為在有目的之運動之後發生的肢端緩慢而廣泛之震顫。小腦震顫由因例如腫瘤、中風、疾病(例如多發性硬化症，一種遺傳性退化性病變)而產生之小腦病變或破壞引起。

肌張力障礙性震顫發生在罹患肌肉緊張不足(一種持續非自主性肌肉收縮引起扭動及重複動作及/或疼痛及異常姿勢或位置之運動病症)之個體中。肌張力障礙性震顫可影響體內任何肌肉。肌張力障礙性震顫不規則地發生且常常可藉由澈底休息而減輕。

原發性震顫或**良性原發性震顫**為震顫最常見類型。原發性震顫可為輕度的且在一些情況下無進展，且可緩慢進展，起始於身體一側，但在3年內影響兩側。手最常受影響，但頭部、聲音、舌、腿及軀幹亦可涉及。震顫頻率可隨人變老而降低，但嚴重程度可增加。高漲之情緒、壓力、發熱、筋疲力盡或低血糖可引發震顫及/或增加其嚴重程度。症狀一般隨時間推移發展且可為起始後明顯與持久。

直立性震顫之特徵為在站立之後腿及軀幹中立即發生的快速(例如超過12 Hz)節律性肌肉收縮。大腿及腿中感覺到痙攣且患者可在要求站立在一點時不受控制地震盪。直立性震顫可發生在患有原發性震顫之患者中。

帕金森式震顫由對大腦內控制運動之結構之破壞引起。帕金森式震顫常常為帕金森氏病之前兆且通常表現為手之「搓丸樣」動作，亦可影響下頷、嘴唇、腿及軀幹。帕金森式震顫之起始通常在60歲之後開始。運動始於一枝或身體一側且可進展至包括另一側。

生理性震顫可出現在正常個體中且無臨床意義。其可見於所有隨意肌群中。生理性震顫可由某些藥物、戒酒或包括過度活躍甲狀腺及低血糖之醫學病狀引起。震顫通常具有約10 Hz之頻率。

心因性震顫或癔病性震顫可在休息時或在姿勢或動態運動期間出現。患有心因性震顫之患者可能具有轉換障礙或另一精神疾病。

紅核震顫之特徵為是在休息時、在擺姿勢時及刻意下存在之粗緩慢震顫。震顫與影響中腦中紅核之病狀，經典異常中風相關。

情緒障礙

本文亦提供用於治療情緒障礙，例如臨床抑鬱、分娩後抑鬱或產後抑鬱、圍產期抑鬱、非典型抑鬱、憂鬱型抑鬱、精神病性嚴重抑鬱症、緊張型抑鬱、季節性情緒失調症、輕鬱症、雙重抑鬱、抑鬱性人格異常、復發性短暫抑鬱、輕度抑鬱障礙、躁鬱症或躁狂抑鬱性障礙、由慢性醫學病狀引起之抑鬱、耐治療性抑鬱、難治性抑鬱、自殺傾向、自殺觀念或自殺行為之方法。

臨床抑鬱亦稱為嚴重抑鬱症、重度抑鬱症(MDD)、嚴重抑鬱、單極抑鬱、單極病症及復發性抑鬱，且係指特徵為普遍及持久情緒低落，伴隨有較低自尊心及正常娛樂活動之興趣或快樂感喪失的精神病症。一些患有臨床抑鬱之人入睡困難，體重減輕且一般感到焦躁及易受刺激。臨床抑鬱影響個體之感覺、思想及行為，且可產生許多情感及身體問題。患有臨床抑鬱之個體每天的活動可能困難，且使個體感到生活不值得過。

分娩後抑鬱(PND)亦稱為**產後抑鬱(PPD)**，且係指在分娩之後影響女性之一種類型臨床抑鬱。症狀包括悲傷、疲乏、睡眠及飲食習慣變化、性慾減少、哭喊事件、焦慮及易怒。在一些實施例中，PND為耐治療性抑鬱

(例如如本文所述之耐治療性抑鬱)。在一些實施例中，PND為難治性抑鬱(例如如本文所述之難治性抑鬱)。

在一些實施例中，患有PND之個體亦經歷抑鬱，或在懷孕期間經歷抑鬱症狀。此抑鬱在本文中稱為**圍產期抑鬱(perinatal depression)**。在一個實施例中，經歷圍產期抑鬱之個體處於增加的經歷PND之風險下。

非典型抑鬱(AD)之特徵為情緒反應性(例如反常快感缺乏)及積極性，體重顯著增加或食慾增加。罹患AD之患者亦具有過度睡眠或嗜睡(睡眠過度)、四肢沉重之感覺及由於對所感知人際排斥超敏感而有顯著社會功能損傷。

憂鬱型抑鬱之特徵為在大部分或所有活動中喪失快樂(快感缺乏)、無法對快樂刺激作出反應、比哀傷或喪失更明顯之憂鬱情緒、體重過度減輕或過度內疚。

精神病性嚴重抑鬱症(PMD)或精神病性抑鬱係指嚴重抑鬱事件，尤其具有憂鬱性，其中個體經歷諸如妄想及幻覺之精神病症狀。

緊張型抑鬱係指涉及運動行為紊亂及其他症狀之嚴重抑鬱症。個體可變得沉默且麻木，且不能動或顯示無目的或古怪動作。

季節性情緒失調症(SAD)係指其中個體具有在秋季或冬季來到之抑鬱事件季節性模式的一種類型季節性抑鬱。

輕鬱症係指與單極抑鬱相關之病狀，其中相同身體及認知問題顯而易見。其不如單極抑鬱嚴重且傾向於持續較長時間(例如至少2年)。

雙重抑鬱係指持續至少2年之極其憂鬱情緒(輕鬱症)，且間雜有嚴重抑鬱症時期。

抑鬱性人格異常(DPD)係指具有抑鬱特徵之人格障礙。

復發性短暫抑鬱(RBD)係指其中個體約每月發生一次抑鬱事件，各事件持續2週或更少時間且通常少於2-3天的病狀。

輕度抑鬱障礙或輕度抑鬱係指其中至少2種症狀存在2週之抑鬱。

躁鬱症或躁狂抑鬱性障礙引起極端情緒波動，包括情緒高漲(躁症或輕躁症)及低落(抑鬱)。在躁症期期間，個體可感到或表現得異常歡樂、高能或易受刺激。其常常無法作出考慮周到之決定，對結果幾乎不考慮。睡眠需求通常減少。在抑鬱期期間，可存在哭喊，眼睛與他人缺乏接觸，且對生活之觀點負面。在患有該病症之患者中自殺風險高，20年間超過6%，同時自我傷害發生率為30%-40%。諸如焦慮症之其他精神健康問題及物質使用障礙通常與躁鬱症相關。

由慢性醫學病狀引起之抑鬱係指由諸如癌症之慢性醫學病狀或慢性疼痛、化學療法、慢性壓力引起的抑鬱。

耐治療性抑鬱係指個體已針對抑鬱施行治療，但症狀未改善的病狀。舉例而言，抗抑鬱劑或心理諮詢(心理療法)未減輕患有耐治療性抑鬱之個體的抑鬱症狀。在一些情況下，患有耐治療性抑鬱之個體改善症狀，但又恢復。**難治性抑鬱**發生在罹患抑鬱之對包括三環抗抑鬱劑、MAOI、SSRI及雙重及三重吸收抑制劑及/或抗焦慮劑藥物之標準藥理學治療以及非藥理學治療(例如心理療法、電驚厥療法、迷走神經刺激及/或經顱磁刺激)具抗性的患者中。

自殺傾向、自殺觀念、自殺行為係指個體自殺之傾向。自殺觀念涉及關於自殺之想法或對自殺異常專注。自殺觀念之範圍變化很大，例如稍縱即逝的念頭至深入的想法、詳細計劃、角色扮演、著手未遂。症狀包括討論自殺、獲得進行自殺之方式、退出社會接觸、一心想著死亡、對某事

感到被困或無望、增加酒精或藥物之使用、作出有風險或自毀事情、向人們說再見，好像其不會再看到一樣。

抑鬱症狀包括持久焦慮或悲傷感、感到無助、無望、悲觀、無價值、低能、坐立不安、入睡困難、不眠、易怒、疲乏、動作攻擊、缺乏娛樂活動或愛好之興趣、注意力缺乏、缺乏能量、自尊心差、無積極思想或計劃、睡眠過度、飲食過量、食慾喪失、失眠、自我傷害、自殺想法及自殺嘗試。症狀之存在、嚴重程度、頻率及持續時間可隨病例而變化。抑鬱症狀及其減輕可藉由醫師或心理學家(例如藉由精神狀態檢查)來確定。

焦慮症

本文提供治療焦慮症之方法。**焦慮症**為覆蓋異常及病理學恐懼及焦慮之若干不同形式的覆蓋性術語。當前精神診斷標準識別各種焦慮症。

廣泛性焦慮為一種常見慢性病症，其特徵為持久焦慮，不集中於任一個目標或情況。罹患廣泛性焦慮之彼等個體經歷非特定的持久恐懼及擔憂，且變得對每日事情過度擔心。廣泛性焦慮為影響老年人之最常見焦慮症。

在**恐慌症**中，個人短暫發作強力的恐懼及憂懼，常常特徵為戰慄、搖晃、意識模糊、眩暈、噁心、呼吸困難。此等恐慌發作藉由APA定義為突然出現且在不到十分鐘內達到峰值之恐懼或不適，可持續若干小時且可藉由壓力、害怕或甚至運動觸發；不過具體病因始終不清楚。除復發性意外恐慌發作之外，診斷恐慌症亦需要該等發作具有慢性後果：擔憂發作之潛在影響，持久性害怕將來發作或與發作相關之行為變化顯著。因此，罹患恐慌症之個體經歷甚至在特定恐慌事件外之症狀。常常，恐慌患者注意到心跳之正常變化，導致其認為其心臟出問題或其將再會恐慌發作。在一

些情況下，身體功能之感知加強(警覺過度)在恐慌發作期間發生，其中任何所感知之生理改變均理解為可能威脅生命之疾病(亦即極端疑病症)。

強迫症為主要特徵為重複困擾(令人苦惱、持久性及侵入性想法或影像)及強迫(強烈要求進行特定動作或儀式)之一種類型焦慮症。在其將信念與實際上不存在之因果關係相連的程度上，**OCD**思想模式可類似於迷信。常常該過程全部為不合邏輯的；舉例而言，強迫以一定模式步行可用以緩解對即將發生損害之困擾。且在許多情況下，強迫性全部不可解釋，簡單而言，由緊張觸發之強烈要求完成儀式。在少數情況下，**OCD**患者可僅僅經歷困擾，無明顯強迫症；少得多之患者僅僅經歷強迫症。

單一最大類別之焦慮症為**恐懼症**，其包括由特定刺激或情況觸發害怕及焦慮之所有情況。患者通常由遇到其害怕之目標來預計恐怖後果，其害怕目標可為自動物至位置至體液之任何東西。

創傷後壓力症或PTSD為一種由創傷經歷產生之焦慮症。創傷後壓力可由極端情況引起，諸如戰鬥、強姦、人質情況或甚至嚴重事故。其亦可由長期(慢性)暴露於嚴重應激物引起，例如經受個別戰爭，但無法應付連續戰鬥之士兵。常見症狀包括閃回、回避行為及抑鬱。

神經活性類固醇

神經活性類固醇(或神經類固醇)為經由與神經傳導物閘控之離子通道相互作用而迅速改變神經元興奮性的天然、合成或半合成類固醇。神經活性類固醇實現與諸如用於抑制及(或)興奮性神經傳導物之受體，包括**GABA_A**、**NMDA**及**δ**受體之膜結合受體之結合。

類固醇可根據化學結構及生理活性分類成功能組且包括雌激素、促孕激素及雄激素。尤其關注促孕激素，在本文中稱為「孕酮」或「孕激

素」及其衍生物及生物活性代謝物。此廣泛家族之成員包括Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro等人, Mack Publishing Co. (第18版1990), 990-993中所揭示之類固醇激素。如同所有其他類別類固醇, 在性激素下立體異構具有基本重要性。如本文所用, 多種孕激素(例如孕酮)及其衍生物, 包括合成與天然產物, 均可使用, 以及孕激素代謝物, 諸如孕酮。

如本文所用, 術語「孕酮」係指孕激素家族之成員且包括21碳類固醇激素。孕酮亦稱為D4-孕烯-3,20-二酮、 Δ^4 -孕烯-3,20-二酮或孕-4-烯-3,20-二酮。如本文所用, 「合成孕激素」為結構與孕酮有關, 以合成方式衍生且保留孕酮生物活性之分子。

代表性合成孕激素包括(但不限於)在孕酮環17位之取代以引入羥基、乙醯基、羥基乙醯基、脂族基、硝基或雜環基; 產生17 α -OH酯(例如17 α -羥基孕酮己酸酯)之修飾; 以及在孕酮(例如乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮及乙酸氯地孕酮)上引入6-甲基、6-仲基及6-氯取代基之修飾, 且保留孕酮之生物活性。此類孕激素衍生物包括5-去氫孕酮、6-去氫-反孕酮(去氫孕酮)、別孕烯醇酮(別孕烯醇-3 α 或3 β -醇-20-酮)、炔諾醇二乙酸鹽、羥基孕酮己酸鹽(孕-4-烯-3,20-二酮、17-(1-側氧基己基)氧基); 左炔諾孕酮、炔諾酮、炔諾酮乙酸鹽(17-(乙醯氧基)-(17 α)-19-去甲孕甾-4-烯-20-炔-3-酮); 羥炔諾酮、炔諾孕酮、孕烯醇酮、加奈索酮(亦稱為CCD-1042或INN)及乙酸甲地孕酮。在一些實施例中, 神經活性類固醇為加奈索酮。

適用之孕激素亦可包括別孕酮-3 α 或3 β 、20 α 或20 β -二醇(參見默克索引258-261); 別孕烷-3 β ,21-二醇-11,20-二酮; 別孕烷-3 β ,17 α -二醇-20-酮; 3,20-別孕烷二酮、別孕烷、3 β ,11 β ,17 α ,20 β ,21-五醇; 別孕烷-

3 β ,17 α ,20 β ,21-四醇；別孕烷-3 α 或3 β ,11 β ,17 α ,21-四醇-20-酮、別孕烷-3 β ,17 α 或20 β -三醇；別孕烷-3 β ,17 α ,21-三醇-11,20-二酮；別孕烷-3 β ,11 β ,21-三醇-20-酮；別孕烷-3 β ,17 α ,21-三醇-20-酮；別孕烷-3 α 或3 β -醇-20-酮；孕烷二醇；3,20-孕烷二酮；孕烷-3 α -醇-20-酮；4-孕烯-20,21-二醇-3,11-二酮；4-孕烯-11 β ,17 α ,20 β ,21-四醇-3-酮；4-孕烯-17 α ,20 β ,21-三醇-3,11-二酮；4-孕烯-17 α ,20 β ,21-三醇-3-酮及孕烯醇酮甲基醚。其他孕激素衍生物包括諸如乙酸、苯甲酸、順丁烯二酸、蘋果酸、己酸及檸檬酸之無毒有機酸之酯，及無機鹽，諸如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。其他適合孕激素包括阿法沙龍(亦稱為INN、阿法西龍(alfaxolone)及阿法沙龍)、阿法多龍(亦稱為阿法多龍(alfadolone))、經基二酮及米那索龍(minaxolone)。在一些實施例中，神經活性類固醇為阿法沙龍。

其他適合神經活性類固醇揭示於WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中，其中描述之神經活性類固醇部分以引用的方式併入本文中。

在特定實施例中，類固醇為一系列鎮靜-催眠3 α -經基環A還原之孕烷類固醇中之一或多者，包括孕酮及去氧皮質酮之主要代謝物，分別為3 α -經基-5 α -孕烷-20-酮(別孕烯醇酮)及3 α ,21-二經基-5 α -孕烷-20-酮(別四氫DOC)。此等3 α -經基類固醇不與經典胞內類固醇受體相互作用，但立體選擇性且以高親和性結合於針對大腦中主要抑制神經傳導物 γ -胺基-丁酸

(GABA)的受體。

在某些實施例中，神經活性類固醇為孕酮、孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍或其他孕酮類似物。在一特定實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮或其衍生物。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。例示性衍生物包括(但不限於) (20R)-17 β -(1-羥基-2,3-丁二烯基)-5 α -雄甾烷-3 α -醇(HBAO)。其他衍生物描述於WO 2012/127176中。

在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為加奈索酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為阿法沙龍。

除非另外說明，否則如本文所用，本文中描述之神經活性類固醇，例如「別孕烯醇酮」、「加奈索酮」及「阿法沙龍」亦涵蓋醫藥學上可接受、藥理學上活性衍生物，包括個別對映異構體(右旋及左旋對映異構體)及其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體之混合物及其醫藥學上可接受之鹽以及活性代謝物及其醫藥學上可接受之鹽。應瞭解在一些情況下對映異構體、衍生物及代謝物之劑量可需要基於神經活性類固醇、例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍之外消旋混合物的相對活性調整。

神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)之親脂性可使調配用於活體內投與不同。如上文所論述，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)可與諸如環糊精之主體一起調配以提高溶解性。或者或另外，神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙

龍)可嘗試改質以提高溶解性。舉例而言，極性基團可引入位置16 α ，以增加水溶性、腦可達性及神經活性類固醇之效能，如Kasal等人, *J. Med. Chem.*, 52(7), 2119-215 (2009)中所述。

神經活性類固醇之溶解

一些神經活性類固醇具有有限水溶性。為提供能夠傳遞治療有效劑量之調配物，可採用多種方法來增強神經活性類固醇之溶解性及生體可用率。參見例如「Water-Insoluble Drug Formulation」，第2版, Rong Liu編輯(CRC Press, Boca Raton, FL, 2008)。使用下文描述之技術，可製備一或多種神經活性類固醇之溶解調配物。

包合複合物

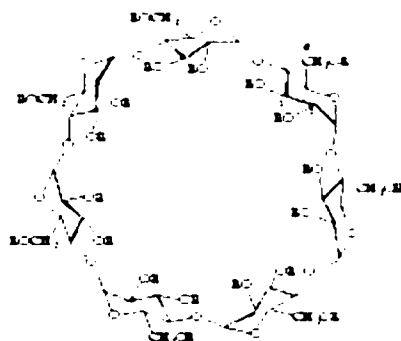
神經活性類固醇之溶解性可藉由包合複合(例如主體-客體調配物)來提高。當非極性分子(亦即客體，諸如具有不良水穩定性之藥物)或分子部分插入另一分子或分子基團(亦即主體)之非極性腔時形成包合複合物。若主體分子或分子顯示優良水溶性，則主體-客體複合物之溶解性將超過單獨客體之溶解性。

含有或包含一或多個神經活性類固醇之包合複合物可使用任何適合之主體分子或分子形成。舉例而言，神經活性類固醇之水溶性可藉由與環糊精包合複合來增加。類固醇-環糊精複合物為此項技術中已知。參見例如Backensfeld等人之美國專利第7,569,557號及Zoppetti等人之美國專利申請公開案第US 2006/0058262號。

葡聚糖為由細菌及酵母產生之可溶性多醣。其特徵為 α (1-6)主鏈鍵為主(>95%)，及通常在分支點1、2之變化比例之 α (1-2)、 α (1-3)及 α (1-4)鍵。糊精為僅僅由 α (1-4)主鏈鍵構成之部分水解葡萄糖均聚物。

環糊精為含有或包含六個(α -環糊精)、七個(β -環糊精)、八個(γ -環糊精)或更多個 α -(1,4)-連接之葡萄糖殘基的環狀寡醣。在糖苷氧及具有不可交換氫原子之兩個環針對腔內部時環糊精之羟基取向環外側。因此，環糊精具有與賦予水溶性之親水性外部組合之疏水性內腔。在與諸如神經活性類固醇之疏水性藥物組合時，神經活性類固醇(亦即客體)插入環糊精(亦即主體)之疏水性內部。主體-客體複合物因環糊精環之疏水性外部而保留水溶性。

在溶解性允許下，神經活性類固醇-環糊精複合物可併入下文描述之任一非經腸及非腸胃外調配物中。必要時，固體神經活性類固醇-環糊精複合物之水溶性可藉由經由凍乾將神經活性類固醇-環糊精複合物作為固體分離及/或經由將固體神經活性類固醇-環糊精複合物微米尺寸化來進一步增強。



此環取向提供外部親水性且內部親脂性之截錐形結構。當客體分子部分或完全含於腔內部中時形成環糊精複合物。母體 α -、 β -及 γ -環糊精(尤其 β)具有有限水溶性且當非經腸給與時展示毒性。因此，母體環糊精結構可經化學改質以產生非經腸安全之CD-衍生物。改質通常係在2、3或6位羟基中之一或多個上進行。

神經活性類固醇-環糊精複合物較佳由選自由 α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精及其衍生物組成之群的環糊精形成。環糊精可經化學改質以使得

巨環之一些或所有一級或二級羟基或兩者經側基官能化。適合側基包括(但不限於)亞砷基、磺醯基、磷酸酯基、醯基及視情況經一或多個(例如1、2、3或4個)羟基、羧基、羰基、醯基、氧基、側氧基或其組合取代之C₁-C₁₂烷基。改質此等醇殘基之方法為此項技術中已知且許多環糊精衍生物可購得，包括可以商標CAPTISOL®自Ligand Pharmaceuticals (La Jolla, CA)獲得之磺基丁醚-環糊精。

適用於神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍調配物之環糊精的實例可包括以引用的方式併入本文中之美國專利第5,874,418號、第6,046,177號及第7,635,733號中揭示之環糊精。適用於神經活性類固醇調配物之其他實例非排他性地包括 α -環糊精； β -環糊精； γ -環糊精；甲基 α -環糊精；甲基 β -環糊精；甲基 γ -環糊精；乙基 β -環糊精；丁基 α -環糊精；丁基 β -環糊精；丁基 γ -環糊精；戊基 γ -環糊精；羟基乙基 β -環糊精；羟基乙基 γ -環糊精；2-羟基丙基 α -環糊精；2-羟基丙基 β -環糊精；2-羟基丙基 γ -環糊精；2-羟基丁基 β -環糊精；乙醯基 α -環糊精；乙醯基 β -環糊精；乙醯基 γ -環糊精；丙醯基 β -環糊精；丁醯基 β -環糊精；丁二醯基 α -環糊精；丁二醯基 β -環糊精；丁二醯基 γ -環糊精；苯甲醯基 β -環糊精；軟脂基 β -環糊精；甲苯磺醯基 β -環糊精；乙醯基甲基 β -環糊精；乙醯基丁基 β -環糊精；葡糖基 α -環糊精；葡糖基 β -環糊精；葡糖基 γ -環糊精；麥芽糖基 α -環糊精；麥芽糖基 β -環糊精；麥芽糖基 γ -環糊精； α -環糊精羧甲基醚； β -環糊精羧甲基醚； γ -環糊精羧甲基醚；羧甲基乙基 β -環糊精；磷酸酯 α -環糊精；磷酸酯 β -環糊精；磷酸酯 γ -環糊精；3-三甲基銨-2-羟基丙基 β -環糊精；磺基丁醚 β -環糊精；羧基甲基 α -環糊精；羧基甲基 β -環糊精；羧基甲基 γ -環糊精及其組合。

較佳環糊精包括(但不限於)烷基環糊精、經基烷基環糊精(諸如經基丙基 β -環糊精)、羧基烷基環糊精及磺基烷基醚環糊精(諸如磺基丁醚 β -環糊精)。

在特定實施例中，環糊精為在表面上具有複數個電荷(例如負或正)之 α 、 β 或 γ 環糊精。在更特定實施例中，環糊精為含有或包含複數個在生理pH值下帶負電之官能基的 β -環糊精。此類官能基之實例包括(但不限於)羧酸(羧酸酯)基、磺酸根(RSO_3^-)、膦酸酯基、亞膦酸酯基及在生理pH值下帶負電之胺基酸。帶電官能基可直接結合於環糊精或可藉由諸如伸烷基鏈之間隔基連接。伸烷基鏈中碳原子數目可變化，但一般在約1與10個碳、較佳1-6個碳、更佳1-4個碳之間。高度硫酸化環糊精描述於美國專利第6,316,613號中。

在一個實施例中，環糊精為經複數個磺基丁醚基官能化之 β -環糊精。此類環糊精以商標CAPTISOL®出售。

CAPTISOL®為一種具有磺酸鈉鹽之聚陰離子 β -環糊精衍生物，藉由丁基醚間隔基團或磺基丁醚(SBE)與親脂性腔分離。CAPTISOL®不為單一化學物質，而由具有不同取代程度及位置/區域異構體之眾多聚合物結構構成，其藉由一致實踐且改良以控制雜質之專利製造方法指示及控制於均一模式。

CAPTISOL®每一環糊精分子含有六個至七個磺基丁醚基。因為磺酸基之pKa極低，所以CAPTISOL®在生理相容pH值下攜有多個負電荷。在端基負電荷之排斥力下偶合在一起之四碳丁基鏈允許環糊精腔「延伸」。此常常產生比使用其他經改質之環糊精可實現的結合更強的與候選藥物之結合。其亦為環糊精與帶正電藥物分子之間的離子電荷相互作用提供潛

能。另外，此等衍生物賦予分子優越溶解性及非經腸安全性。相對於 β -環糊精，CAPTISOL®提供更高相互作用特徵及超過100 g/100 ml優良水溶性，提高50倍。

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

較佳地，環糊精以約0.1%至約40% w/w之整體調配物、較佳約5%至約40% w/w、更佳約10%至約40% w/w、最佳約10%至約35% w/w之量存在。在某些實施例中，環糊精之濃度為約15%至約35% w/w、較佳約20%至約35% w/w、更佳約30%至約35% w/w。在一個實施例中，調配物每毫升環糊精(例如CAPTISOL®)含有約1至約2、較佳約1.5 mg神經活性類固醇(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)。

醫藥組合物

在一個態樣中，本發明提供一種包含本發明之化合物(亦稱為「活性成分」)及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。在某些實施例中，醫藥組合物包含有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量之活性成分。在某些實施例中，醫藥組合物包含預防有效量之活性成分。

本文提供之醫藥組合物可藉由多種途徑投與，包括(但不限於)經口(經腸)投與、非經腸(藉由注射)投與、直腸投與、經皮投與、皮內投與、鞘內投與、皮下(SC)投與、靜脈內(IV)投與、肌肉內(IM)投與及鼻內投與。

一般而言，本文提供之化合物以有效量投與。實際上投與之化合物之量將通常由醫師鑒於相關情形確定，該等相關情形包括所治療之病狀、所選擇之投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及其類似者。

當用於預防CNS病症發作時，應通常根據醫師之建議且在醫師之監督下，以上文所述之劑量向處於出現該病狀之風險下的患者投與本文提供之化合物。處於出現特定病狀之風險下的個體一般包括具有該病狀之家族病史之彼等患者，或已藉由遺傳測試或篩選而鑑別為尤其易於出現該病狀之彼等患者。

本文提供之醫藥組合物亦可長期投與(「慢性投與」)。慢性投與係指經長時間段，例如經3個月、6個月、1年、2年、3年、5年等投與化合物或其醫藥組合物，或可無限繼續，例如個體生命之剩餘時間。在某些實施例中，慢性投與意欲提供血液中化合物之恆定含量，例如長時間段內在治療窗內。

本發明之醫藥組合物可使用多種給藥方法進一步傳遞。舉例而言，在某些實施例中，醫藥組合物可快速注射給與，例如以提高血液中化合物之濃度至有效含量。單次劑量之置放視在整個身體中所需之活性成分的全身性含量而定，例如肌肉內或皮下單次劑量允許活性成分緩慢釋放，而直接傳遞至靜脈(例如經由IV滴)之藥團允許快得多之傳遞，其快速升高血液中活性成分之濃度至有效含量。在其他實施例中，醫藥組合物可以連續輸注之形式，例如藉由IV滴投與，以提供個體身體中活性成分之穩態濃度的維持。此外，在其他實施例中，醫藥組合物可首先以單次劑量投與，接著為連續輸注。

用於經口投與之組合物可採取散裝液體溶液或懸浮液或散裝粉末之形式。然而，組合物更通常以單位劑型呈現以便於準確給藥。術語「單位劑型」係指適用作人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算產生所需治療作用的預定量之活性物質，其與適合醫藥賦形劑結合。典型單位劑型包括液體組合物之預填充、預量測安瓿或注射器或在固體組合物情形下丸劑、錠劑、膠囊或其類似物。在此類組合物中，化合物通常為次要組分(約0.1重量%至約50重量%，或較佳約1重量%至約40重量%)，其餘部分為有助於形成所需劑型之各種媒劑或賦形劑及加工助劑。

在經口給藥下，每天一至五個及尤其兩個至四個及通常三個經口劑量為代表性方案。使用此等給藥模式，各劑量提供約0.01至約20 mg/kg本文提供之化合物，其中較佳劑量各提供約0.1至約10 mg/kg及尤其約1至約5 mg/kg。

經皮劑量一般經選擇以提供與使用注射劑量實現之血液含量類似或比其低之血液含量，一般量介於約0.01至約20重量%、較佳約0.1至約20重量%、較佳約0.1至約10重量%且更佳約0.5至約15重量%範圍內。

注射劑量在約0.1 mg/kg/hr至至少20 mg/kg/hr範圍內，均歷時約1至約120小時且尤其24至96小時。亦可投與約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或10 mg/kg以上之預負載大丸劑以達到充分穩態水準。對於40 kg至80 kg人類患者，最大總劑量預期不超過約5公克/天。

適於經口投與之液體形式可包括適合水性或非水性媒劑與緩衝劑、懸浮劑及分散劑、著色劑、調味劑及其類似物。固體形式可包括例如以下成分或具有類似性質之化合物中之任一者：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃

著膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；助流劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或橙味調味劑。

可注射組合物通常基於可注射無菌生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水或此項技術中已知之其他可注射賦形劑。如前所述，此類組合物中之活性化合物通常為次要組分，常常佔約0.05至10重量%，剩餘部分為可注射賦形劑及其類似物。

經皮組合物通常調配為含有活性成分之局部軟膏或乳膏。當調配成軟膏時，活性成分通常將與石蠟或水可混溶性軟膏基劑組合。或者，活性成分可使用例如水包油乳膏基劑調配成乳膏。此類經皮調配物為此項技術中所熟知且一般包括額外成分以增強活性成分或調配物之真皮穿透穩定性。所有此類已知之經皮調配物及成分均包括在本文提供之範疇內。

本文提供之化合物亦可藉由經皮裝置投與。因此，經皮投與可使用儲集層型或多孔膜型或固體基質類貼片來實現。

上文所描述之用於可經口投與、可注射或可局部投與組合物之組分僅為代表性的。其他材料以及加工技術及其類似物闡述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania之第8部分，其以引用的方式併入本文中。

本發明之化合物亦可以持續釋放形式或自持續釋放藥物傳遞系統投與。代表性持續釋放材料之描述可見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*。

本發明亦關於本發明之化合物的醫藥學上可接受之酸加成鹽。可用

於製備醫藥學上可接受之鹽的酸為形成無毒酸加成鹽，亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽的酸，該鹽諸如鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、對甲苯磺酸鹽及其類似物。

在另一個態樣中，本發明提供一種包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，例如適合於注射，諸如適合於靜脈內(IV)投與之組合物。

醫藥學上可接受之賦形劑包括任何及所有稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、防腐劑、潤滑劑及其類似物，如適合於所需特定劑型，例如注射液。調配及/或製造醫藥組合物藥劑之一般考慮因素可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第十六版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版 (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)。

舉例而言，可根據已知技術，使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑(諸如無菌可注射水性懸浮液)。可採用之例示性賦形劑包括(但不限於)水、無菌生理食鹽水或磷酸鹽緩衝生理食鹽水或林格氏溶液(Ringer's solution)。

在某些實施例中，醫藥組成物進一步包含環糊精衍生物。最常見環糊精為分別由6、7及8個 α -1,4-連接葡萄糖單元組成之 α -、 β -及 γ -環糊精，視情況在連接之糖部分上包含一或多個取代基，包括(但不限於)經取代或未經取代之甲基化、羥基烷基化、醯化及磺基烷基醚取代。在某些實施例

中，環糊精為磺基烷基醚 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，亦稱為 Captisol®。參見例如美國5,376,645。在某些實施例中，組合物包含六丙基- β -環糊精。在一更特定實施例中，組合物包含六丙基- β -環糊精(10-50%於水中)。

可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入滅菌劑來將可注射組合物滅菌，呈無菌固體組合物形式，在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

一般而言，本文提供之化合物以有效量投與。實際上投與之化合物之量將通常由醫師鑒於相關情形確定，該等相關情形包括所治療之病狀、所選擇之投與途徑、所投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重、反應、患者症狀之嚴重程度及其類似者。

組合物以單位劑型呈現，從而促進準確給藥。術語「單位劑型」係指適用作人類個體及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算產生所需治療作用的預定量之活性物質，其與適合醫藥賦形劑結合。典型單位劑型包括液體組合物之預填、預量測之安瓿或注射器。在此類組合物中，化合物通常為次要組分(約0.1重量%至約50重量%，或較佳約1重量%至約40重量%)，其餘部分為有助於形成所需劑型之各種媒劑或載劑及加工助劑。

本文提供之化合物可作為唯一活性劑投與，或其可與其他藥劑組合投與。在一個態樣中，本發明提供本發明之化合物與另一藥理學上活性劑之組合。組合投與可藉由熟習此項技術者清楚之任何技術進行，包括例如分開、連續、同時及交替投與。

儘管本文提供之醫藥組合物的描述大體上針對適合於投與人類之醫

藥組合物，但熟習此項技術者應瞭解，此類組合物一般適合於向所有類型之動物投與。應瞭解為使組合物適合於向各種動物投與，對適合於向人類投與之醫藥組合物進行改質，且一般獸醫藥理學家可用一般實驗設計及/或進行此類改質。調配及/或製造醫藥組合物之一般考慮因素可見於例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 第21版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

用於投與，例如非經腸投與之調配物

本文中描述之化合物(例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)可經調配用於非經腸投與。較佳給藥、劑型或投與模式為非經腸，例如鼻內、經頰、靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、黏膜、舌下、眼內及局部(例如靜脈內或肌肉內)。在另一個實施例中，資訊材料可包括向適合個體，例如人類，例如患有本文中描述之病症或處於本文中描述之病症風險下之人類投與本文所述之化合物的說明書。在一些較佳實施例中，神經活性類固醇經調配用於非經腸投與。

可使用此項技術中已知之技術製備非經腸調配物為水性組合物。通常，可將此類組合物製備成可注射調配物，例如溶液或懸浮液；適合用於在注射之前添加復原介質時製成溶液或懸浮液的固體形式；乳液，如油包水(w/o)乳液、水包油(o/w)乳液以及其微乳液、脂質體或乳脂體。

在一些實施例中，非經腸調配物製備為可注射調配物，例如用於靜脈內投與。在一些實施例中，非經腸調配物包含化合物(例如如本文所述之神經活性類固醇，例如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮、阿法沙龍)及環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)。在一些實施例中，非經腸調配物包含孕烷醇酮、別孕烯

醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍及磺基丁醚 β -環糊精，例如 CAPTISOL®。

載劑可為含有或包含例如水(例如注射用水、USP)、乙醇、一或多種多元醇(例如丙三醇、丙二醇及液體聚乙二醇)、油(諸如植物油(例如花生油、玉米油、芝麻油等))及其組合之溶劑或分散培養基。

例如可藉由使用包膜(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒徑及藉由使用界面活性劑來維持適當之流動性。在多種情況下，將較佳包括等張劑，例如糖或氯化鈉。

可在適當混合有一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的水或另一種溶劑或分散介質中製備呈游離酸或鹼或其藥理學上可接受之鹽形式的活性化合物之溶液及分散液，所述賦形劑包括(但不限於)界面活性劑、分散劑、乳化劑、pH值調節劑及其組合。

適合界面活性劑可為陰離子型、陽離子型、兩性或非離子型表面活性劑。適合陰離子型界面活性劑包括(但不限於)含有或包含羧酸根、磺酸根及硫酸根離子之彼等界面活性劑。陰離子界面活性劑之實例包括長鏈烷基磺酸鈉、烷基磺酸鉀、烷基磺酸銨以及烷基芳基磺酸鈉、烷基芳基磺酸鉀、烷基芳基磺酸銨，諸如十二烷基苯磺酸鈉；磺基丁二酸二烷基鈉，諸如十二烷基苯磺酸鈉；磺基丁二酸二烷基鈉，諸如雙-(2-乙基硫氧基)-磺基丁二酸鈉；以及烷基硫酸鹽，諸如月桂基硫酸鈉。陽離子型界面活性劑包括(但不限於)四級銨化合物，諸如氯化苯甲烴銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨、溴化十六烷基三甲基銨、氯化硬脂醯基二甲基苯甲基銨、聚氧化乙烯及椰子胺。非離子型界面活性劑之實例包括乙二醇單硬脂酸酯、丙二醇肉豆蔻酸酯、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油基

-4-油酸酯、脫水山梨糖醇醯化物、蔗糖醯化物、PEG-150月桂酸酯、PEG-400單月桂酸酯、聚氧化乙烯單月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧化乙烯辛基苯基醚、PEG-1000鯨蠟基醚、聚氧化乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、Poloxamer[®] 401、硬脂醯基單異丙醇醯胺以及聚氧化乙烯氫化動物脂醯胺。兩性界面活性劑之實例包括N-十二烷基-β-丙胺酸鈉、N-月桂基-β-亞胺基二丙酸鈉、肉豆蔻醯兩性乙酸酯、月桂基甜菜鹼及月桂基磺基甜菜鹼。

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

典型地將調配物緩衝至pH值3-8以便在復原時非經腸投與。適合緩衝液包括(但不限於)磷酸鹽緩衝液、乙酸鹽緩衝液及檸檬酸鹽緩衝液。

用於非經腸投與之調配物中常常使用水溶性聚合物。適合水溶性聚合物包括(但不限於)聚乙烯吡咯啉酮、葡聚糖、羧甲基纖維素及聚乙二醇。

可藉由將活性化合物以所需量併入具有一或多種上文所列之賦形劑之適當溶劑或分散介質中，視需要，隨後過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將各種滅菌活性成分併入含有鹼性分散介質及來自上文列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在無菌粉末用於製備無菌可注射溶液之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其由先前無菌過濾溶液得到活性成分加上任何其他所需成分之粉末。可以一種方式製備粉末，使得顆粒在本質上多孔，此可增加顆粒之溶解。用於製備多孔粒子之方法為此項技術中已知。

可調配本文中所描述之非經腸調配物用於控制釋放，包括立即釋放、延遲釋放、延長釋放、脈衝式釋放及其組合。

劑量及藥物動力學

本文所述之組合物包括治療有效量之神經活性類固醇(諸如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)及環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)提供於適合於非經腸投與之劑型。本文所述之組合物包括治療有效量之神經活性類固醇(諸如孕烷醇酮、別孕烯醇酮、阿法多龍、加奈索酮或阿法沙龍)及環糊精(例如 β -環糊精，例如磺基丁醚 β -環糊精，例如CAPTISOL®)提供於適合於經口投與之劑型。在一些實施例中，神經活性類固醇為別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為氘化別孕烯醇酮。在一些實施例中，神經活性類固醇為雌酚。在一些實施例中，神經活性類固醇係選自WIPO公開案第WO2013/188792號、第WO 2013/056181號、第WO2015/010054號、第WO2014/169832號、第WO2014/169836號、第WO2014/169833號、第WO2014/169831號、第WO2015/027227號、第WO 2014/100228號及美國專利第5,232,917號、第US 8,575,375號及第US 8,759,330號中揭示之神經活性類固醇。

曲線下面積(AUC)係指在IV投與參考神經活性類固醇標準後追蹤既定時間內神經活性類固醇之血清濃度(nmol/L)的曲線下面積。「參考神經活性類固醇」意欲充當測定投與患有震顫(例如原發性震顫)、抑鬱(例如產後抑鬱)或焦慮症之人類個體以實現所需積極作用，亦即關於在未投與神經活性類固醇下觀測到改善的積極治療反應的每小時總神經活性類固醇劑量之基礎的神經活性類固醇調配物。在一個實施例中，投與之神經活性

類固醇之劑量提供約100 ng/mL至約1000 ng/mL、約1100 ng/mL至約1450 ng/mL、100 ng/mL至約250 ng/mL、約200 ng/mL至約350 ng/mL、約300 ng/mL至約450 ng/mL、約350 ng/mL至約450 ng/mL、約400 ng/mL至約550 ng/mL、約500 ng/mL至約650 ng/mL、約600 ng/mL至約750 ng/mL、約700 ng/mL至約850 ng/mL、約800 ng/mL至約950 ng/mL、約900 ng/mL至約1050 ng/mL、約1000 ng/mL至約1150 ng/mL、約100 ng/mL至約1250 ng/mL、約1200 ng/mL至約1350 ng/mL、約1300 ng/mL至約1500 ng/mL之神經活性類固醇最終血清含量。在特定實施例中，神經活性類固醇血清含量為約100 ng/mL、250 ng/mL、300 ng/mL、350 ng/mL、360 ng/mL、370 ng/mL、380 ng/mL、390 ng/mL、400 ng/mL、410 ng/mL、420 ng/mL、430 ng/mL、440 ng/mL、450 ng/mL、500 ng/mL、750 ng/mL、900 ng/mL、1200 ng/mL、1400 ng/mL或1600 ng/mL。

在一個實施例中，投與之神經活性類固醇之劑量提供100 nmol/L至約5000 nmol/L、約100 nmol/L至約2500 nmol/L、約100 nmol/L至約1000 nmol/L、100 nmol/L至約500 nmol/L、約100 nmol/L至約250 nmol/L、約100 nmol/L至約200 nmol/L、約125 nmol/L至約175 nmol/L或約140 nmol/L至約160 nmol/L之神經活性類固醇最終血清含量。在特定實施例中，神經活性類固醇血清含量為約100 nmol/L、125 nmol/L、150 nmol/L、175 nmol/L、200 nmol/L、250 nmol/L、300 nmol/L、350 nmol/L、500 nmol/L、750 nmol/L、1000 nmol/L、1500 nmol/L、2000 nmol/L、2500 nmol/L或5000 nmol/L。

相等物及範疇

在申請專利範圍中，除非相反地指示或另外自上下文顯而易見，否則諸如「一種(a/an)」及「該」之冠詞可意謂一種或多於一種。除非相反地指示或另外自上下文顯而易見，否則若一個、超過一個或所有群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法有關，則在群組的一或多個成員之間包括「或」之技術方案或描述視為滿足。本發明包括群組中恰好一個成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法相關之實施例。本發明包括一個以上或所有的群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與其有關的實施例。

此外，本發明涵蓋其中來自一或多條所列技術方案之一或多個限制、要素、條款及描述性用語引入另一條技術方案中的所有變化、組合及排列。舉例而言，依附於另一技術方案之任何技術方案可經修改以包括在依附於同一基本技術方案之任何其他技術方案中可見的一或多個限制。在要素如所列，例如呈馬庫什(Markush)組格式呈現下，亦揭示要素之各子組，且可自該組移除任何要素。應瞭解，一般而言，在本發明或本發明之態樣稱為包含具體要素及/或特徵時，本發明或本發明態樣之某些實施例由所述要素及/或特徵組成或基本上由所述要素及/或特徵組成。出於簡單的目的，彼等實施例尚未特定地以詞語闡述在本文中。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放性的且容許包括額外要素或步驟。當給出範圍時，包括端點。此外，除非另外指示或另外自上下文及一般技術者的理解顯而易見，否則表示為範圍之值可在本發明之不同實施例中採用所述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另外明確規定，否則達到該範圍下限之單位的十分之一。

本申請案提及各種頒予之專利、公開之專利申請案、期刊文章及其

他出版物，以上所有均以引用的方式併入本文中。若任何併入之參考文獻與本說明書之間存在衝突，則應以本說明書為準。另外，本發明之屬於先前技術之任何特定實施例可明確地自技術方案中之任一或多項排除。因為此類實施例被認為是一般技術者所已知，所以其可經排除，即使未在本文中明確地闡述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何技術方案排除，無論是否與先前技術之存在相關。

熟習此項技術者最多使用常規實驗將認識到或能夠確定本文所描述之特定實施例之許多相等物。本文所描述之本發明實施例之範疇並不意欲限於以上描述，而是實際上如所附申請專利範圍中所闡述。一般技術者將瞭解，可在不脫離如以下申請專利範圍所定義之本發明之精神或範疇的情況下對本說明書進行各種改變及修改。

實例

材料與方法

別孕烯醇酮以2種類型套組之形式提供給臨床位點：含有多個別孕烯醇酮注射液小瓶之架子包裝及含有IV投與袋、溶液組及IV袋標籤之輔助供應套組。

別孕烯醇酮以無防腐劑、無菌、透明、無色之5 mg/mL別孕烯醇酮及250 mg/mL β磺基丁基-醚鈉、NF(CAPTISOL)溶液之形式提供用於IV注射。用於調配物之所有失活賦形劑均為藥典級別且符合當前USP標準。產品無菌加工，無菌過濾且填充至20 mL具有經塗佈之塞子容器閉合系統之1型非經腸玻璃瓶中。產品意欲用作單次使用小瓶且在使用之前儲存在冷藏條件(2至8°C)下。各單次使用小瓶需要用適當體積之無菌注射用水稀釋以使其等張。製備之混合物傳遞至患者區域且在室溫下投與。將分配製

備之混合物自混配時間起24小時之室溫(20至25°C)存放期。

安慰劑對照無菌標準生理食鹽水(0.9% NaCl溶液)供應於製造商原始150 mL預填袋中。

實例1. 別孕烯醇酮之人類階段1研究：一項雙盲、安慰劑對照、兩時段交叉之概念驗證研究，評估別孕烯醇酮注射液治療原發性震顫患者之安全性、耐受性、藥物動力學、功效。

研究設計

雙盲、概念驗證之研究設計成評估別孕烯醇酮注射液在上肢患有原發性震顫之男性或女性患者中之安全性、耐受性、PK及功效。各患者參與長達72天，包括長達28天之篩選期、具有12小時跟蹤之12小時治療期1、7天(+/-3天)清除期、具有12小時跟蹤之12小時治療期2、7天跟蹤訪問(第18天+/-1天)加額外23天SAE跟蹤(經由在第41天打電話進行研究結束訪問)。試驗設計及活動之圖示展示在圖1上。

篩選期：如圖1中所描繪。篩選期開始於第-28天至第-1天之篩選期窗口期間之任一個日曆日。患者進行基本篩選以確定合格性，包括完成完整TETRAS調查表以確定疾病及上肢震顫之嚴重程度。篩選期之結束與住院患者單元中治療期1之開始一致。

具有12小時跟蹤之治療期1：治療期1開始於第1天且結束於第2天。患者可在前一天下午/晚上(或登記/第-1天訪問)或在第1天早晨(在起始給藥前時間足夠完成所有研究程序)進入。在給藥早晨(第1天)開始，患者將隨機化以接受別孕烯醇酮之12小時靜脈內(IV)輸注(劑量每4小時遞增滴定：0-4小時29 mg/kg/hr；5-8小時58 mg/kg/hr；9-12小時86 mg/kg/hr)或安慰劑之12小時IV輸注。自登記/第-1天或第1天至第2天12小時跟蹤期

結束，患者將進入且限制於住院患者單元內。

在24小時時期期間，將進行安全性評估、調查表及實驗室評估，將收集PK及血液樣品，且將在預先指定之時間獲得結果量測。

清除期：患者將出院回家達完整7個日曆天(+3天)(第2天至第9天[+3天])，以完成清除期，接著返回至診所，進行登記/第9天訪問或第10天訪問。

具有12小時跟蹤之治療期2：治療期2開始於第10天且結束於第11天。患者可在前一天下午/晚上(或登記/第9天訪問)或在第10天早晨(在起始給藥前時間足夠完成所有研究程序)進入。在給藥早晨(第10天)開始，患者將隨機化以接受別孕烯醇酮之12小時靜脈內(IV)輸注(劑量每4小時遞增滴定：0-4小時 29 mg/kg/hr；5-8小時 58 mg/kg/hr；9-12小時 86 mg/kg/hr)或安慰劑之12小時IV輸注。自登記至第11天12小時跟蹤期結束，患者將進入且限制於住院患者單元內。

在24小時時期期間，將進行安全性評估、調查表及實驗室評估，將收集PK及血液樣品，且將在預先指定之時間獲得結果量測。

7天跟蹤訪問：在完成治療期2後7天(+/-1天)(第18天+/-1天)，或在患者過早退出該研究之情況下，患者將返回至診所進行跟蹤訪問，以進行安全性評估及結果量測。

研究結束訪問：在完成治療期2後30天(+/-1天)(第41天+/-1天)，或在過早退出該研究後第30天，將電話聯絡患者進行安全性跟蹤評估。

投與

研究產品將以無防腐劑、無菌、透明、無色5 mg/mL別孕烯醇酮及250 mg/mL β磺基丁醚鈉(例如CAPTISOL)溶液形式提供，意欲注射。

表1. 輸注量及持續時間

研究天數	輸注持續時間	描述
第1天或第10天	12小時總輸注	
	4小時	29 µg/kg/hr
	4小時	58 µg/kg/hr
	4小時	86 µg/kg/hr

安慰劑將以相等於活性劑之速率提供(以維持盲法)。

患者可在給藥之日之前的下午/晚上進入住院患者單元且在兩個24小時治療及跟蹤期1及2期間限制。別孕烯醇酮或安慰劑給藥將在第1天及第10天進行，在8 am開始(+/-2小時)。各輸注持續時間將為12小時。劑量投與之量及持續時間列在表1上。

各患者參與長達72天，包括長達28天篩選期(篩選訪問為此28天窗口之一天)、具有12小時跟蹤之12小時治療期1、7天(+3天)清除期、具有12小時跟蹤之12小時治療期2、7天跟蹤訪問(第18天+/-1天)及由經由打電話進行安全性跟蹤組成之研究結束訪問(第41天+/-1天)。患者將隨機化以在治療期1中接受別孕烯醇酮或安慰劑。在治療期1中接受別孕烯醇酮之彼等患者將交叉以在治療期2中接受安慰劑。在治療期1中接受安慰劑之彼等患者將交叉以在治療期2中接受別孕烯醇酮。

診斷及主要納入標準

在篩選訪問時35歲與75歲(包括35歲及75歲)之間的經診斷患有原發性震顫、具有清楚存在於至少1個上肢中之症狀、已簽署ICF且滿足以下主要納入標準之成年男性或女性患者符合招收條件：對於『上肢震顫』測試中之至少一個操作(朝前水平伸出姿勢、側「翼擊打」姿勢或手指-鼻-手指測試)≥2之TETRAS效能分量表評分；在篩選訪問前震顫存在至少2年；中斷藥物治療或在篩選訪問前至少28天針對其震顫進行穩定藥物治療

(除根據方案禁止之藥物外)；願意接受IV安慰劑與別孕烯醇酮2個時期，各12小時，且願意清除禁止之藥物及任何新藥物治療方案或延遲其開始，直至完成7天跟蹤訪問之後。

24患者將在一個中心招收以實現16名可評估患者。可評估安全性之患者定義為已在治療期1期間開始IV輸注的患者。可評估功效之患者定義為已在治療期1期間完成IV輸注之患者。

排除標準

若患者在參與前滿足以下排除標準中之任一者，則其將排除在外：

- 1)患者具有代謝、肝、腎、血液、肺部、心血管、腸胃、肌骨骼、皮膚、泌尿生殖器、眼睛、耳、鼻或咽喉、精神或神經(除原發性震顫外)病症之近期病史或活躍臨床顯著表現。
- 2)患者患有將限制患者完成或參與臨床研究之急性或慢性病狀。
- 3)已知患者對孕酮、別孕烯醇酮或磺基丁醚環糊精過敏。
- 4)患者具有癲癇病史。
- 5)患者在篩選訪問時或在篩選訪問前一年期間具有活躍酒精中毒或藥物成癮(包括苯并二氮呋)之當前病史。
- 6)患者在30天內已暴露於另一研究性藥物治療或裝置。

伴隨藥物治療及限制

患者將接受住院患者單元對於經診斷患有原發性震顫之患者的標準照護。確定為患者安康所需之任何伴隨藥物治療可由研究者在該研究期間之任何時間根據所概述之指導酌情給與。在整個該研究中，自篩選至研究結束訪問(第41天(+/-1天))，應記錄所有伴隨藥物治療且記錄在eCRF上。亦將記錄先前藥物治療，亦即在簽名知情同意書前進行之藥物治療(包括

為進入研究而需要清除之藥物治療及在研究期間持續之藥物治療)。

對特定類別藥物治療之限制包括以下：

- 儘可能避免苯并二氮呋。將允許在進入研究時正服用苯并二氮呋之合格患者繼續服用其當前劑量之苯并二氮呋(以防止急性戒斷)，但在該研究過程期間不允許使用新苯并二氮呋或增加苯并二氮呋劑量。將允許患者服用擬精神藥物，該等擬精神藥物在進入住院患者單元前已以穩定劑量開始至少14天。

- 避免使用加巴噴丁(gabapentin)及普瑞巴林(pregabalin)。

- 避免使用用於睡眠/失眠之安眠藥，諸如安比恩(Ambien)及曲唑酮(trazodone)，且應遵循與以上針對苯并二氮呋概述相同之準則。

- 別孕烯醇酮已證實對細胞色素P-450 (CYP) 2C9 (CYP2C9)具有抑制作用。以下藥物治療主要藉由CYP2C9代謝且因此，在別孕烯醇酮投與期間禁止：氟康唑(fluconazole)及咪康唑(miconazole)(抗真菌)、阿曼托黃素(amentoflavone)(銀杏(Ginkgo biloba)及貫葉金絲桃(St. John's Wort)成分)、磺胺苯吡唑(sulfaphenazole)(抗菌)、丙戊酸(抗驚厥、穩定情緒)及芹黃素(apigenin)。

違反禁止藥物治療限制之患者將視為排除在功效分析外。

用於評定及評估之標準

別孕烯醇酮注射液之安全性及耐受性將藉由AE、臨床實驗室量度、體檢、生命徵象、心電圖(ECG)、使用伴隨藥物治療及哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)及斯坦福嗜睡量表(SSS)評估，如時程安排，以篩選訪問開始，歷經治療期1及2，及7天跟蹤訪問及訪問結束(30天安全性跟蹤)。

在治療期1及2期間將按時程安排，完成次要功效評估，包括加速計(震顫幅度之傳感器量測)、完整TETRAS及TETRAS效能分量表。

在給藥前至治療期及輸注後長達24小時，將收集血漿以分析別孕烯醇酮含量。

安全性評估

安全性及耐受性將藉由AE、臨床實驗室量度、體檢、簡單神經檢查、生命徵象、ECG及使用伴隨藥物治療來評估。將使用C-SSRS監測自殺傾向。將使用SSS監測鎮靜。所有安全性評估應根據住院患者單元標準照護進行且在整個研究中根據事件時程(表2)將週期性收集。所有安全性評估均在排定時間點 ± 30 分鐘內完成。

除表2上概述之時程之外，可能時，若發生緊急情況或SAE，則應完成包括體檢、生命徵象及臨床實驗室測試(除妊娠測試之外)的安全性評估。

不良事件

在簽署ICF之後收集不良事件。在簽署ICF之後出現之醫學病狀將記錄在AE eCRF上。

將使用Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)編碼系統(17.0或更高版本)編碼不良事件。

臨床實驗室測試

將針對血液學、血清化學及妊娠測試(僅僅女性)收集血液樣品。亦將收集用於尿分析及妊娠測試(僅僅女性)(在篩選之後)之尿樣品。應根據事件時程(表2)且如下個別概述，進行此等評估。

在篩選訪問時亦將收集用於所選濫用藥物(包括安非他明

(amphetamines)、巴比妥酸鹽(barbiturates)、苯并二氮呋、可卡因(cocaine)、類大麻酚(cannabinoid)、美沙酮(methadone)及鴉片劑(opiates))及血清醇篩選之尿評估。在招收在試驗中前亦針對肝炎(HBsAg及抗HCV)及HIV篩選患者。對濫用藥物、肝炎或HIV具有陽性測試之患者將退出研究。

在參考範圍外之所有臨床實驗室測試結果將由研究者以異常、非臨床上顯著(NCS)或異常、臨床上顯著(CS)來解釋。篩選結果視為異常，在篩選訪問時記錄CS可使患者無資格用於該研究，藉由醫學監測器留待審查。在研究期間為異常、CS，但在基線在正常範圍內及/或指示自基線惡化之臨床實驗室結果將視為AE，且記錄在eCRF中。

血液學及血清化學

在篩選訪問時、在登記時或第1天、在登記時或第10天及在第7天跟蹤訪問時將收集用於常規血液學及血清化學之血液樣品。血液測試將包括如下血液學及臨床化學參數：

- **血液學**：全血球計數(CBC)，包括白血球(WBC)分類計數、血小板計數及紅血球(RBC)計數、血紅蛋白(Hgb)及血容比(Hct)、紅血球平均體積(MCV)及平均紅細胞血紅蛋白(MCH)。

- **血清化學**：白蛋白、丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、碳酸氫鹽、膽紅素(全部)、血液尿素氮(BUN)、鈣、氯化物、二氧化碳、肌酐、 γ 麩胺醯基轉移酶(GGT)、鉀、鈉、總蛋白質及葡萄糖。

妊娠測試

將在篩選訪問時藉由血清妊娠測試，及在投與研究藥物前，在登記時或第1天、在登記時或第10天及在第7天跟蹤訪問時藉由尿妊娠測試，

測試可能懷孕之女性的妊娠情況。在治療期1或2中在投與研究藥物前具有陽性妊娠測試之女性患者將退出研究參與。

尿分析

尿分析將包括評估蛋白質、血液、葡萄糖、酮、膽液、尿膽素原、Hgb、白細胞酯酶、硝酸鹽、顏色、渾濁、pH值及比重。將在篩選訪問時、在登記時或第1天、在登記時或第10天及在第7天跟蹤訪問時收集尿進行尿分析。

體檢

將在篩選訪問時、在登記時或第1天、在登記時或第10天及在第7天跟蹤訪問時進行體檢。在篩選時量測體重及身高。在篩選時在eCRF中以程式計算身體質量指數(BMI)。另外，在登記時或第1天及在登記時或第10天量測體重以確定別孕烯醇酮之給藥。

在治療後體檢時存在的在基線檢查時不存在或自基線檢查惡化之任何病狀記錄為AE。相同個體隨時可能進行所有體檢。體檢將包括評估身體系統(例如眼睛、耳朵、鼻及咽喉；心臟；肺；腹部；以及肢端)以及精神健康檢查。

簡單神經檢查

將在篩選訪問時、在登記時或第1天、在登記時或第10天及在第7天跟蹤訪問時進行簡單神經檢查。

在治療後神經檢查結果時存在的在基線檢查時不存在或自基線檢查惡化之任何病狀記錄為AE (除上肢ET之外)。相同個體隨時可能進行所有神經體檢。神經檢查將由審查精神狀態、顱腦神經、感覺、力量、深度肌腱反射及協調組成。

生命徵象

生命徵象包括口腔溫度(°C)、呼吸速率、心跳速率及血壓(仰臥及站立)。將在篩選訪問時、在第1天及第10天快開始輸注前、在各12小時輸注結束時、在各12小時跟蹤結束時及第7天跟蹤訪問時獲得完整一組生命徵象。

心電圖

將在篩選訪問時進行基線12導聯ECG以評估任何當前或歷史心血管病狀之存在，且亦將在7天跟蹤訪問時進行。將記錄以下ECG參數：心跳速率；PR、QRS及QT時間間隔；以及校正QT時間間隔(QTc)。在篩選訪問時具有臨床上顯著異常之患者不應進入該研究。

哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)

在該研究期間將使用C-SSRS (Posner 2011)監測自殺傾向。此量表由評估具有自殺觀念及行為之患者之一生經歷的基線評定及關注自最後一次研究訪問之自殺傾向的基線後評定組成。C-SSRS包括用於評估自殺觀念及行為之『是』或『否』反應以及若存在，用於觀念嚴重程度之數值評級(自1至5，以5為最嚴重)。「基線」C-SSRS形式將在給藥前第1天及第10天早晨完成。「自最後一次訪問」C-SSRS形式將在第2天及第11天(輸注後12小時)完成。若研究者認為患者正展示任何自殺傾向，則將不投與進一步研究藥物且患者將指引給心理學家或精神病學家進行進一步評定。

斯坦福嗜睡量表

SSS為經設計以快速評估患者警覺程度之患者評級量表。嗜睡及警覺度按照1至7之量表評級，其中『1』之最低評分指示患者『感到活躍、精力旺盛、警覺或完全清醒』，且『7』之最高評分指示患者『不再反抗睡

覺、睡眠起始不久；具有夢一般之思維』。SSS將在治療期1及2期間在快進行加速計/TETRAS評定前的以下時間點執行：預給藥、2 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr及12 hr (輸注結束)及24 hr (12小時跟蹤期結束)。

功效評估

次要功效結果量度

次要功效評估包括藉由量測震顫幅度、完整TETRAS及TETRAS效能分量表(項目4、6、7及8)評定患者症狀反應。所有次要功效評估均在排定時間點 ± 30 分鐘內完成。

量測震顫幅度

為量測原發性震顫幅度，患者將佩戴無線環狀運動感測器。運動感測器量測線性加速度及角速度(運動性評分)。使用藍牙技術將資料自感測器傳遞至電腦。使來自運動感測器資料之資訊與震顫症狀相關。運動性評分在0至4範圍內，步進增量為0.5。評分愈高指示震顫愈多。加速計評估結合TETRAS效能分量表項目4完成。

原發性震顫評級量表(TETRAS)效能量表

完整TETRAS調查表將在篩選時及在第18天、第7天跟蹤訪問時執行。TETRAS效能分量表(項目4、6、7及8)將在治療期1及2期間在以下時間點執行：預給藥、2 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr及12 hr (輸注結束)及24 hr (12 hr跟蹤結束)。TETRAS效能分量表之項目4 (上肢震顫)將使用加速計與臨床醫師評估來完成。測試應在計劃調查表時間點 ± 10 分鐘內完成。上肢震顫系列評估(項目4)中之所有3個測試將針對兩個臂完成，首先針對右邊臂，且接著針對左邊臂。給藥前評估可在輸注開始前2小時內的任何時間進行。第7天跟蹤訪問可在訪問期間之任何時間進行。

患者在佩戴加速計時將完成TETRAS效能分量表項目4 (上肢震顫)。
將同時進行項目4之臨床醫師評估。在治療期1及2期間相同時間點完成加速計評估結合TETRAS效能分量表：預給藥、2 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr、12 hr (輸注結束)及24 hr (12 hr跟蹤結束)及第7天跟蹤訪問時。

藥物動力學

在輸注前(在劑量1前)；在開始輸注之後30及45分鐘及1、1.5、2、4、6、8、10、12、12.5、12.75、13、13.5、14、16及24小時收集血漿以分析別孕烯醇酮含量。PK之血漿收集時間應儘可能嚴格地遵守。應在排定時間點 ± 2 分鐘窗口內收集30及45分鐘時間點。應在排定時間點 ± 10 分鐘內收集每小時時間點。應在排定時間點 ± 30 分鐘內收集輸注後24小時時間點。另外，若遇到投與研究藥物之問題，諸如不正確輸注速率、間斷輸注或其中用於PK評估之抽血時間安排在瞭解患者狀態中可為重要的其他投與偏離，則可在計劃收集時間外獲得PK樣品。

別孕烯醇酮之血漿濃度將使用高效液相層析與串聯質譜分析(HPLC MS/MS)測定)。在可評估下將計算以下PK參數：自時間零至12小時(AUC_{0-12})之濃度-時間曲線(AUC)下面積、自時間零至無限之AUC(AUC_{inf})、最大(峰值)血漿濃度(C_{max})、最大(峰值)血漿濃度之時間(T_{max})、在恆定速率輸注期間血漿中之穩態藥物濃度(C_{ss})，及在給藥時間間隔期間在穩態下血漿中之平均藥物濃度(C_{avg})。

血漿樣品將自與用於藥物投與之臂相反的臂抽出。將提供患者特定的用於取樣之PK套組，其包括關於收集、處理方法及儲存及運送條件之說明書。

表2. 評估時程

訪問日	篩選期(第-28天至第-1天)		治療期1 ^a (第1天至第2天)		登記/訪問 ^b (第9天)	治療期2 ^a (第10天至第11天)		跟蹤期	
	篩選訪問	登記/訪問 ^b (第-1天)	第1天	第2天		第10天	第11天	7天跟蹤訪問(第18天±1)	30天 ⁿ 跟蹤訪問(第41±1)天
研究程序									
知情同意書	X								
納入/排除標準	X								
人口統計資料	X								
病史	X								
體檢(身高僅僅在篩選時量測)	X	X	(X)		X	(X)		X	
簡單神經檢查 ^c	X	X	(X)		X	(X)		X	
體重	X	X	(X)		X	(X)			
生命徵象 ^d	X		X	X		X	X	X	
臨床實驗室測試 ^e	X	X	(X)		X	(X)		X	
藥物及酒精篩選 ^f	X	X	(X)		X	(X)			
妊娠測試 ^g	X	X	(X)		X	(X)		X	
肝炎及HIV篩選	X								
12導聯ECG ^h	X							X	
隨機化		X	(X)						
限制於住院患者單元內		X	X		X	X			
自住院患者單元出院				X			X		
TETRAS ⁱ	X							X	
TETRAS效能分量表(項目4、6、7、8) ⁱ	X		X	X		X	X	X	
加速計 ^j	X		X	X		X	X	X	
C-SSRS		X	(X)	X	X	(X)	X	X	
SSS		X	(X)	X	X	(X)	X		
不良事件收集 ^k		X	X	X	X	X	X	X	僅僅SAE
伴隨藥物治療	X	X	X	X	X	X	X	X	
研究藥物投與 ^l			X			X			
用於PK分析之血漿 ^m			X	X		X	X		
研究完成									X

CGI-I = 臨床總體印象改善；C-SSRS=哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表；ECG=心電圖；HIV=人類免疫缺乏病毒；LFT=肝功能測試；PK=藥物動力學；SSS=斯坦福嗜睡量表；TETRAS=原發性震顫評級量表。

注意：(X)指示若在登記訪問尚未進行，則必須此時進行該評估。

實例2. 別孕烯醇酮之人類階段1研究：一項開放標記之概念驗證研究，評估別孕烯醇酮注射液在治療患有產後抑鬱之成年女性患者中的安全性、耐受性、藥物動力學及功效

研究設計

雙盲、安慰劑對照之研究設計成評估別孕烯醇酮注射液在經診斷(藉由DSM-V軸I病症之結構化臨床採訪[SCID-I])患有嚴重PPD之成年女性患者中之安全性、耐受性、PK及功效。各患者參與長達37天，包括多達3天之篩選期、4天(84小時)活躍治療期及7天AE跟蹤期加額外23天SAE跟蹤(藉由在第11天及第34天打電話)。

篩選期：篩選期自在篩選訪問時在圍產期精神病住院患者單元(PPIU)中簽署知情同意書(ICF)開始，其可在3天窗口(自第-3天至第-1天)之任一個日曆天進行。可適合於參與該研究之潛在患者包括已進入PPIU之成年女性患者。患者將在篩選訪問時進行基本篩選程序以確定合格性，包括完成HAM-D-17。在PPIU中篩選期之結束與活躍治療期之開始一致。

活躍治療期：活躍治療期為別孕烯醇酮靜脈內(IV)輸注第1天至輸注完成及第3天漸減及第4天24小時跟蹤之時期。自篩選訪問起，患者將限制於PPIU內，直至在第4天進行84小時評估之後。在給藥早晨(第1天)，患者將開始12小時劑量滴定階段。在完成滴定時，患者將開始維持輸注，

維持輸注將繼續36小時，目標為150 nM之血漿濃度。在別孕烯醇酮之恆定劑量療法之後，劑量將在12小時過程期間漸減且中斷。全部別孕烯醇酮給藥將在60小時內進行(12小時劑量滴定，接著為36小時維持輸注，接著為12小時漸減)。

將進行安全性評估，將收集血液樣品且將在活躍治療期期間84小時時期內在預先指定之時間獲得結果量度。

活躍治療期將根據事件進程在完成84小時評估後第4天結束。活躍治療期之結束與跟蹤期之開始一致。根據研究者判斷及常規臨床護理，患者可仍然進入PPIU直至其臨床病狀准許其出院。

因為投與別孕烯醇酮注射液之臨床經驗有限，所以定點給藥將應用於招收在試驗中之前兩個患者：第一名(及隨後第二名)患者之第1天至第4天收集之相關安全性資料(不良事件[AE]、臨床實驗室評估、生命徵象及心電圖[ECG])將在隨後患者中同時給藥前藉由醫學監測器、Sponsor's Chief Medical Officer及Principal Investigator綜述。

跟蹤期：在活躍治療期(第11天±1天)完成後七天，患者將經由電話聯絡進行安全性跟蹤評估。已自PPIU出院之患者將在家呼叫。仍然在PPIU中之患者將在出院之日根據標準臨床評估程序進行隨後評定，並非用於達成方案之目的。此評估將以案例報導形式記錄。

活躍治療期(第34天±1天)完成後三十天，患者將再次經由電話聯絡進行安全性跟蹤評估。

表3. 輸注量及持續時間

研究日 (D)	小時(h)	別孕烯醇酮輸注之類型 及持續時間	描述
D1	h1-h12	滴定輸注 4小時	21.5 µg/kg/hr (25%維持率)

		4小時 4小時	43 µg/kg/hr (50%維持率) 64.5 µg/kg/hr (75%維持率)
D1-D3	h13-h48	維持輸注 36小時 ^a	86 µg/kg/hr
D3	h49-h52 h53-h56 h57-h60	漸減輸注 4小時 4小時 4小時	64.5 µg/kg/hr (75%維持率) 43 µg/kg/hr (50%維持率) 21.5 µg/kg/hr (25%維持率)

^a 36小時維持輸注將緊隨滴定階段開始且繼續至第3天之早晨。

執行

所有研究相關程序將在篩選訪問時獲得書面知情同意書之後進行，篩選訪問將在篩選期窗口期間任一個日曆天(第-3天至第-1天)進行。進入PPIU之潛在成年女性患者將在篩選訪問時進行基本篩選程序以確定參與試驗之合格性，包括完成HAM-D-17。適當時，在獲得知情同意書前收集之PPIU標準照護資料亦可包括作為篩選資料，諸如在前面48小時內進行之實驗室測試、ECG、體檢及生命徵象，只要完全滿足所收集之篩選評估的要求即可。為保證方案順應性，適合於包括作為篩選資料的任何PPIU標準照護資料必須包括資料收集之精確性質及時間安排。

在PPIU中篩選期之結束與活躍治療期之開始一致。活躍治療期為別孕烯醇酮IV輸注第1天至輸注完成及第4天漸減之時期。自篩選訪問起，患者將限制於PPIU內，直至在第4天進行84小時評估之後。在給藥早晨(第1天)，患者將開始12小時劑量滴定期，在此期間每4小時將增加劑量(25%、50%、75%目標維持劑量)。滴定之後，將投與維持輸注，其將持續36小時，目標為150 nM之穩態血漿濃度。在別孕烯醇酮之恆定劑量療法之後，劑量將在12小時過程期間漸減且中斷。全部別孕烯醇酮給藥將在60小時內進行(12小時劑量滴定，36小時維持輸注，接著為12小時漸減)。若在該研究期間任何時間研究者及/或患者決定別孕烯醇酮治療應終止，

則理想地應開始12小時漸減。然而可基於患者之個別需要調整漸減之持續時間；開始漸減之決策以及漸減時間長度將藉由研究者依據不同病例來確定。

試驗特定的安全性、PK、功效及探索性結果量度之評估將在活躍治療期期間84小時時期內預先指定之時間完成：

- 別孕烯醇酮注射液之安全性及耐受性將藉由在篩選、活躍治療及跟蹤期期間(至研究第34天 $\pm$ 1天) AE、臨床實驗室量度、體檢(包括認知及精神健康檢查)、生命徵象、ECG、使用伴隨藥物治療及哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)來評估。

- 將收集血漿以在給藥前至治療期及第3天輸注後長達12小時正式分析別孕烯醇酮及代謝物含量。

- 包括HAM-D-17及CGI-I之次要功效評估將如排定在篩選及活躍治療期期間(至研究第4天)完成。

- 探索性結果評估(EPDS、RMD VAS、GAD-7、PHQ-9及SSS)將如排定在篩選及活躍治療期(至研究第4天)期間完成。個別HAM-D-17子類將作為整體HAM-D-17 (次要功效評估)之組分完成。

活躍治療期之結束與跟蹤期之開始一致。根據研究者判斷及常規臨床護理，在超出方案指定之跟蹤期外患者可仍然進入PPIU，直至其臨床病狀准許其出院。

活躍治療期完成後七天(第11天 $\pm$ 1天)，患者將經由電話聯絡進行安全性跟蹤評估。已自PPIU出院之患者將在家呼叫。對於仍然在PPIU中之患者，患者將在出院之日根據標準臨床評估程序進行隨後評定，並非用於達成方案目的。

活躍治療期完成後三十天(第34天 $\pm$ 1天)，患者將再次經由電話聯絡進行安全性跟蹤評估。

所有針對試驗計劃之安全性、PK、功效及探索性結果量度的排定評估概述於**表4** (事件時程)中。接受用別孕烯醇酮治療之所有患者至研究第34天($\pm$ 1天)完成所有研究評估。

因為投與外源性別孕烯醇酮(包括別孕烯醇酮注射液)之臨床經驗有限，所以定點給藥將應用於參與試驗之前兩個患者。前兩個患者每一者之第1天至第4天收集之相關安全性資料(AE、臨床實驗室評估、生命徵象及ECG)將在隨後患者中持續給藥前藉由醫學監測器、贊助商之首席醫療官(CMO)及首席調查員小心審查。

醫學監測器將持續審查AE。

診斷及主要納入標準

經診斷患有嚴重PPD (如藉由SCID-I診斷)的已簽署ICF且滿足以下主要納入標準之成年女性患者(18至45歲之間，包括18歲與45歲)適合於招收：在接受別孕烯醇酮前患者身體健康且根據體檢、12導聯ECG及臨床實驗室測試(臨床化學、肝功能測試[LFT]、甲狀腺刺激激素[TSH]、凝血、血液學、尿藥物篩選及尿分析)無臨床上顯著發現。患者必須已在分娩之後頭4週內開始之產後時期內經歷主要抑鬱事件，如藉由DSM-IV軸I病症之結構化臨床採訪(SCID-I)診斷，在產後第14天與6個月之間進入PPIU且發作圍產期重度抑鬱症之病史不早於妊娠晚期且不遲於產後2個月，且在篩選訪問時基線HAM-D-17評分 ≥ 20 。患者同意遵守研究要求。在PPIU中在篩選訪問時患者必須具有陰性血清妊娠測試。患者在篩選訪問時具有陰性肝炎小組(包括B型肝炎表面抗原[HBsAg]及抗C型肝炎病毒

HCV))及人類免疫缺乏病毒[HIV]抗體。另外，患者必須同意別孕烯醇酮60小時(包括12小時劑量滴定及12小時漸減)及延遲其他抗抑鬱劑或焦慮藥物治療及任何新的藥物治療方案開始，直至60小時輸注及輸注後評估已完成。若患者哺乳，則患者必須同意在活躍治療期期間及完成漸減後48小時避免給嬰兒餵食母乳。

排除標準

若其在招收前滿足以下排除標準中之任一者，則患者將排除在外：

- 1) 代謝、肝、腎、血液、肺部、心血管、腸胃、肌骨格、皮膚、泌尿生殖器或眼睛、耳或鼻及咽喉(EENT)病症之近期病史或活躍臨床顯著表現。
- 2) 在研究者看來，限制患者完成或參與此臨床研究之能力的急性或慢性病狀。
- 3) 已知對孕酮或別孕烯醇酮過敏。
- 4) 根據研究者評估患有活躍精神病。
- 5) 癲癇病史。
- 6) 在篩選訪問時或在篩選訪問前之一年期間具有活躍酒精中毒或藥物成癮(包括苯并二氮呋)之當前病史。
- 7) 在30天內暴露於另一研究藥物治療或裝置。
- 8) 在活躍治療期期間將不允許開始苯并二氮呋、麻醉劑、抗生素、精神安定劑及其他抗焦慮藥物治療。然而，將允許患者服用已在進入PPIU前開始至少14天且以穩定劑量服用之擬精神藥物。

用於評定及評估之標準

別孕烯醇酮注射之安全性及耐受性將藉由AE、臨床實驗室量度、體

檢、生命徵象、心電圖(ECG)及使用伴隨藥物治療來評估。將使用C-SSRS監測自殺傾向。所有安全性評估均應根據PPIU標準照護進行且將在整個研究中週期性收集。所有安全性評估均在排定時間點 ± 30 分鐘內完成。

除所概述之時程外，若發生SAE緊急情況，則可能時應完成包括體檢、生命徵象及臨床實驗室測試(除妊娠測試之外)之安全性評估。

安全性評估

安全性群體(SAF)定義為開始輸注別孕烯醇酮注射液之所有患者。AE將藉由類型、發生率、嚴重程度及因果關係分類。AE之分析將基於治療引發之AE (TEAE)之概念。TEAE定義為在開始別孕烯醇酮輸注之後發作的AE。將記錄TEAE直至7天跟蹤期結束(第11天)且將記錄SAE直至最後一次投與研究藥物之後30天(第34天)。使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA™)編碼系統概述TEAE之總發生率且藉由System Organ Class (SOC)及較佳項目分類。亦將概述來自生命徵象、臨床實驗室量度、ECG及伴隨藥物治療使用之資料。藉由患者列出來自哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)之資料。

適當時，概述安全性資料且針對患者特徵與血漿別孕烯醇酮濃度之間的可能關係進行檢驗。將如**實例1**之安全性評估章節中所述進行安全性評估。

功效評估

功效群體將包括完成至少12小時輸注且至第1天12小時時間點具有功效評估的所有SAF患者。在活躍治療期結束時(84小時，輸注後24小時)總HAM-D-17評分(範圍0-52)自基線之改變將用作功效之一級評估。另外，

84小時(輸注後24小時)之CGI-I評分(範圍1-7)將用於確定醫師對症狀改善之評估。HAM-D-17評分自基線降低50%及CGI-I評分 ≤ 2 將視為功效之相關臨床信號。

抑鬱-17之漢密爾頓評級量表(HAM-D-17)

藉由HAM-D-17定義之患者症狀反應將在研究完成前在篩選時、第1天(在給藥前及12小時)、第2天(24小時及36小時)、第3天(48小時及60小時)及第4天(84小時，輸注漸減結束後24小時，下文稱為『輸注後24小時』)執行。功效結果將評估為總HAM-D-17評分在活躍治療期結束時(84小時)自基線之改變。

臨床總體印象改善量表(CGI-I)

臨床總體印象量表為經證實，常常用於臨床試驗中以允許臨床醫師將資訊之若干來源整合成患者病狀之單一等級之量度。CGI-改善(CGI-I)採用量測患者改善之7點李克特量表(7-point Likert scale)。研究者將患者之全部改善評級，無論其是否完全歸因於藥物治療。反應選擇包括：0=未評估，1=極其改善，2=很改善，3=最低限度地改善，4=不改變，5=最低限度地變差，6=變差很多，及7=極其變差。將在輸注別孕烯醇酮注射液期間評估CGI-I，如藉由臨床醫師在研究完成前在第1天(12小時)、第2天(24小時及36小時)、第3天(48小時及60小時)及第4天(84小時，輸注後24小時)進行。藉由定義，所有CGI-I評估均相對於基線情況評估。功效結果將使用CGI-I評分在活躍治療期結束時(84小時)評估。

次要功效結果量度

次要功效評估包括評定藉由HAM-D-17定義之患者症狀反應及藉由CGI-I評定患者治療反應。所有次要功效評估均在排定時間點 ± 30 分鐘內

完成。

探索性功效結果量度

探索性功效結果量測包括圍產期特定的患者評級之抑鬱症狀嚴重程度量表(EPDS)、生殖性情緒障礙VAS (RMD VAS)、兩個分開的患者評級之抑鬱症狀嚴重程度量表(GAD-7及PHQ-9)及個別HAM-D-17子類。所有探索性結果評估均在排定時間點 ± 30 分鐘內完成。

愛丁堡產後抑鬱量表(EPDS)

EPDS 為圍產期特定的患者評級之抑鬱症狀嚴重程度量表(Cox 1987)。EPDS將在研究完成前在篩選時、第1天(在給藥前)、第2天(24小時及36小時)、第3天(48小時及60小時)及第4天(84小時，輸注後24小時)執行。

生殖性情緒障礙視覺類比量表(RMD VAS)

RMD VAS在20年前在National Institute of Mental Health (NIMH)研發且測試，且已廣泛使用。VAS提供無法直接量測之主觀特徵或看法之量測儀器。當對VAS項目作出反應時，反應者藉由指示沿著兩個端點之間的連續線的位置，將其同意程度說明為語句。RMD VAS含有14個評估一系列生殖性情緒障礙特定之症狀(亦即焦慮、失眠、情緒)的項目。

在評估時患者藉由在最佳描述其在該項目上感覺如何之點拉伸垂直線穿過連續100 mm水平量表線來對其感覺正確之方式評級。線之最左邊指示最嚴重且最右邊指示最不嚴重，例如「曾經最焦慮相對於曾經最冷靜」。個體將垂直線穿過標準化100 mm水平線置放允許精確評估在1-100 mm量表上對應之資料點。

RMD VAS將在研究完成前在篩選時、第1天(在給藥前)、第2天(24小

時及36小時)、第3天(48小時及60小時)及第4天(84小時，輸注後24小時)執行。

廣泛性焦慮7項量表(GAD-7)

GAD-7為患者評級之抑鬱症狀嚴重程度量表(Spitzer 2006)。藉由分別分配評分0、1、2及3至「一點也不」、「若干天」、「一半天數」及「幾乎每日」之反應類別，計算GAD-7廣泛性焦慮之評分。七個項目之GAD-7總評分在0至21範圍內，其中0至4之評分=最低程度焦慮，5至9=輕度焦慮，10至14=中度焦慮，且15至21=嚴重焦慮。在此研究中，GAD-7將在研究完成前在篩選時、第1天(在給藥前)、第2天(24小時及36小時)、第3天(48小時及60小時)及第4天(84小時，輸注後24小時)執行。

患者健康調查表(PHQ-9)

PHQ-9為患者評級之抑鬱症狀嚴重程度量表。為監測新診斷之患者或當前正在進行抑鬱治療之患者隨時間推移之嚴重程度，患者可在基線及此後以規則時間間隔完成調查表。評分整體基於對特定問題之反應，如下「一點也不」=0；「若干天」=1；「超過一半天數」=2；且「幾乎每日」=3。抑鬱嚴重程度係基於如下患者整體評分之解釋：1至4=最低程度抑鬱，5至9=輕度抑鬱，10至14=中度抑鬱，15至19=適當嚴重抑鬱；以及20至27=嚴重抑鬱。在此試驗中，PHQ-9將在研究完成前在篩選時、第1天(在給藥前)、第2天(24小時及36小時)、第3天(48小時及60小時)及第4天(84小時，輸注後24小時)執行。

斯坦福嗜睡量表(SSS)

斯坦福嗜睡量表為患者評級之量表，經設計以快速評估患者警覺程度。嗜睡及警覺度按照1至7之量表評級，其中『1』之最低評分指示患者

『感到活躍、精力旺盛、警覺或完全清醒』，且『7』之最高評分指示患者『不再反抗睡覺、睡眠起始不久；具有夢一般之思維』。超過7之評分指示患者睡著。SSS將在第1天(在給藥前及在6小時及12小時)、第2天(在24小時及36小時)及第3天(在48小時及60小時)執行。

個別HAM-D-17子類

與抑鬱、內疚、自殺觀念、失眠、社會相互作用、焦慮、身體症狀及洞察力相關之個別HAM-D-17子類包含整體HAM-D-17且因此遵循針對次要功效終點HAM-D-17所概述之相同評估時程。

藥物動力學

將收集血漿以在輸注前、在輸注開始之後30分鐘及1、2、3、4、6、12、24、36、40、44、48小時(恆定輸注結束)、60小時(輸注漸減結束)；以及72小時(在輸注漸減結束之後12小時)或當患者經歷認為與研究藥物相關之SAE時分析別孕烯醇酮及代謝物含量。PK收集時間應儘可能嚴格地遵守。在輸注開始之後PK抽血之排定時間點對於在第一個小時期間(30分鐘、1小時)收集之樣品具有 ± 2 分鐘之窗口，且對於在第一個小時之後(以第2小時開始)收集之樣品具有 ± 10 分鐘之窗口，且第2、3、4、6、12、24、36、40、44、48、60及72小時繼續。另外，若遇到投與研究藥物之問題，諸如不正確輸注速率、間斷輸注或其中PK水準評估在瞭解患者狀態中可為重要的其他投與偏離，則可在計劃收集時間外獲得PK樣品。

別孕烯醇酮及代謝物之血漿濃度將使用高效液相層析與串聯質譜分析(HPLC MS/MS)測定。在可評估下將計算以下PK參數：自時間零至72小時(AUC_{0-72})之濃度-時間曲線(AUC)下面積、自時間零至無限之AUC(AUC_{inf})、最大(峰值)血漿濃度(C_{max})、最大(峰值)血漿濃度之時間

($T_{\max}$)、在恆定速率輸注期間血漿中之穩態藥物濃度(C_{ss})，及在給藥時間間隔期間在穩態下血漿中之平均藥物濃度(C_{avg})。

血漿樣品將自用於藥物投與之臂對側的臂抽出。將在研究PK手冊中提供患者特定的用於取樣之PK套組，其包括關於收集及處理方法以及儲存及運送條件之說明書。

若發生嚴重不良事件(SAE)，則亦將短暫收集血漿以確定別孕烯醇酮之含量。

探索性終點

將藉由描述性統計數據，包括n、平均值、SD、中值、最小值及最大值，呈自基線之改變，概述來自其他抑鬱、情緒障礙及嗜睡評級量表之評分。此等評級量表包括：EPDS、RMD VAS、GAD-7、PHQ-9、SSS及與抑鬱、內疚、自殺觀念、失眠、社會相互作用、焦慮、身體症狀及洞察力相關之個別HAM-D-17子類。

將評估以下其他功效結果量度：

- EPDS：具體針對圍產期的病患評級之抑鬱症狀嚴重程度量表。
- RMD VAS：14項患者評級之量表以評估一系列生殖性情緒障礙特定之症狀(亦即焦慮、失眠、情緒)。
- GAD-7：患者評級之抑鬱症狀嚴重程度量表。
- PHQ -9：患者評級之抑鬱症狀嚴重程度量表。
- SSS：患者評級之嗜睡量度(警覺性)
- 與抑鬱、內疚、自殺觀念、失眠、社會相互作用、焦慮、身體症狀及洞察力相關之個別HAM-D-17子類。

EPDS、RMD VAS、GAD-7及PHQ-9將在研究完成前下列之時間執

行：篩選時、第1天(在給藥前)、第2天(24小時及36小時)、第3天(48小時及60小時)及第4天(84小時，輸注後24小時)。SSS將在第1天(在給藥前及在6小時及12小時)、第2天(在24小時及36小時)及第3天(在48小時及60小時)執行。個別HAM-D-17子類包含整體HAM-D-17且因此遵循針對上述次要功效終點HAM-D-17所概述之相同評估時程。

其他評估

作為根據患者同意視情況進行之評估，將在輸注前(定義為在給藥前收集之最後母乳樣品)及在整個60小時輸注及輸注漸減中在開始別孕烯醇酮輸注之後收集母乳，以達成生物儲存及PK分析目的。收集母乳且在活躍治療期期間相關時期內(例如0-12、12-24及24-48小時內)彙集，包括漸減期(此亦可包括48-52、52-56、56-60、60-72及72-84小時)。記錄各收集期之第一次及最後抽取之時間。母乳會在各收集期內彙集且量測總體積。將自各彙集之收集取得兩個0.5 mL等分試樣且分析PK。在研究PK手冊中提供關於母乳PK取樣、處理及運送之完整詳細說明書。

為招募適合此試驗之受試者，若患者正處哺乳，則患者必須同意避免在活躍治療期期間及已完成漸減之後48小時才給嬰兒哺乳。限制患者直至漸減之後48小時才安全地恢復母乳哺育的保守限制係基於如在一小組哺乳期患者中評估，使用麻醉或有意識鎮靜常用之靜脈內藥物治療，藥物會轉移至乳汁之PK模型化(Nitsun 2006)。在此研究中，在哺乳期女性中在單一劑量(作為一般麻醉劑之一部分投與)後24小時時期期間在母乳中偵測到之咪達唑侖(midazolam)、異丙酚(propofol)及芬太尼(fentanyl)之量展示極小(估計哺乳嬰兒之暴露小於三個藥物治療每一者之母體劑量的0.1%)。因此，出於當前試驗之目的，應用於研究設計之48小時限制係超

出先前公開研究中評估之24小時時段。

母乳群體定義為開始接受別孕烯醇酮注射液且已獲取至少一個母乳樣品之所有患者。PK參數將藉由描述性統計數據，包括n、平均值、SD、中值、最小值及最大值概述，且藉由患者列出。

統計方法

出於所有安全性、功效及探索性分析的目的，在適用情況下，基線定義為最接近輸注別孕烯醇酮注射液開始的最後給藥前量測值。

此探索性研究之樣品尺寸(n=10)使用一種實用設計以具有偵測臨床上有意義之安全性或功效信號的合理機會。

表4. 事件時程							
	篩選期	PPIU中活躍治療期診所期(第1天至第4天) ^a				跟蹤期(經由電話)	
訪問日	篩選訪問第-3天至第-1天	D1	D2	D3	D4	跟蹤訪問D11(±1天)	跟蹤訪問D34(±1天)
研究程序							
知情同意書	X						
納入/排除標準	X						
人口統計資料	X						
病史	X						
體檢	X				X		
用於BMI計算之體重及身高 ^b	X						
生命徵象 ^c	X	X	X	X	X		
CBC及血清化學 ^d	X		X	X	X		
藥物及酒精篩選 ^e	X						
尿分析	X		X	X	X		
血清妊娠測試	X				X		
肝炎及HIV篩選	X						
12導聯ECG ^f	X				X		
C-SSRS ^g		X	X	X	X		
限制於PPIU內	X	X	X	X	X		
HAM-D-17 ^h	X	X	X	X	X		
CGI-I ^{h,i}		X	X	X	X		
EPDS ^h	X	X	X	X	X		

RMD VAS ^h	X	X	X	X	X		
GAD-7 ^h	X	X	X	X	X		
PHQ-9 ^h	X	X	X	X	X		
SSS ^h		X	X	X			
不良事件收集 ^j		X	X	X	X	X	僅僅 SAE
伴隨藥物治療	X	X	X	X	X	X	
研究藥物投與 ^k		X	X	X			
用於PK分析之血漿及母 乳樣品 ^{l,m}		X	X	X	X		
研究完成							X

BMI = 身體質量指數；CGI-I=臨床總體印象改善；C-SSRS=哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表；ECG=心電圖；EPDS=愛丁堡產後抑鬱量表；GAD-7=廣泛性焦慮7項量表；HAM-D-17=漢密爾頓抑鬱評級量表(17項)；PHQ-9=患者健康調查表；PK=藥物動力學；RMD-VAS=生殖性情緒障礙視覺類比量表；PPIU=圍產期精神病住院患者單元；SSS=斯坦福嗜睡量表。

實例3. 評估別孕烯醇酮注射液治療抑鬱之功效、安全性及藥物動力學的雙盲、安慰劑對照之研究

主要目標：

- 比較經靜脈內輸注48小時之別孕烯醇酮注射液及安慰劑對個體症狀反應之影響，如藉由17項漢密爾頓抑鬱評級量表(HAM-D-17)所量測

次要目標：

比較別孕烯醇酮注射液及安慰劑對以下之影響：

- 臨床醫師之評定，如藉由臨床總體印象改善量表(CGI-I)所量測
- 鎮靜，使用斯坦福嗜睡量表(SSS)
- 安全性及耐受性，使用不良事件報導、生命徵象量測、實驗室資料、ECG參數及使用哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)之自殺觀念評估

- 抑鬱症狀嚴重程度、生殖性情緒障礙及嗜睡，如藉由以下臨床醫師及個體評級之結果量度所量測：愛丁堡產後抑鬱量表(EPDS)、生殖性情緒障礙視覺類比量表(RMD VAS)、廣泛性焦慮7項量表(GAD-7)、患者健康調查表(PHQ-9)及評定HAM-D-17之個別子類別

藥物動力學目標：

- 評估別孕烯醇酮、別孕烯醇酮之代謝物及Captisol之藥物動力學(PK)型態及可能時，母乳中別孕烯醇酮之濃度

研究設計及方法：

此為別孕烯醇酮注射液在經診斷患有嚴重產後抑鬱(PPD)之成年女性個體中之功效、安全性及藥物動力學的雙盲、安慰劑對照之研究。個體在持續時間為60小時或2.5天之研究治療期期間必須仍然作為住院患者。篩選期評估可基於住院患者或門診患者進行。基於門診患者，進行追蹤期評估。

篩選期：篩選期以簽署知情同意書(ICF)開始。合格性藉由應用納入/排除標準來確定。PPD之診斷必須藉由DSM-V軸I病症之結構化臨床採訪(SCID-I)。

治療期：一旦個體證實為適合於研究，則其將以1:1隨機化至兩個處理組之一：一組將接受別孕烯醇酮且一組將接受安慰劑。輸注將為盲法研究藥物之連續靜脈內輸注，其中在48小時輸注期間每24小時懸掛新袋子及管線。輸注速率將增加，其中個體獲得25 mcg/kg/hr (0-2小時)，接著45 mcg/kg/hr (2-4小時)，接著90 mcg/kg/hr (4-48小時)。個體可在+60小時評估完成之後(研究藥物輸注完成後12小時)回家。若其臨床情況不允許出院，則將在其持續管理中採用正常標準照護。

在篩選與+60小時評估完成之間不允許開始苯并二氮呋、麻醉劑、抗生素、精神安定劑及其他抗焦慮藥物治療。在篩選前必須已開始至少14天之擬精神藥物之給與必須仍然以穩定劑量進行，直至完成+60小時評估。若在+60小時評估時無治療反應(HAM-D 17評分保持超過十)，則可在出院前最佳化用抗抑鬱藥物治療進行之治療，且個體可仍然在單元中或如臨床上所指示，在門診診所跟蹤。

功效及安全性評估將在研究期間週期性地進行，且如事件時程中所概述，將收集血液樣品用於分析別孕烯醇酮、代謝物及Captisol濃度。將收集血液樣品，且在治療期期間60小時時期內預先指定之時間獲得結果量度。

跟蹤期：在開始研究藥物輸注之後跟蹤訪問將進行一週及一及兩個月(+7d±1天、30d±3天及60d±3天)。

個體數目：

持續募集直至22名個體已隨機化或20名可評估個體已完成研究，無論哪個先發生。

納入標準：對於適合於試驗之個體，必須滿足以下納入標準：

1. 個體在任何研究特定的程序進行前已簽署ICF
2. 個體為年齡在18至45歲之間的能走動、居住在社區、說英語的女性
3. 個體身體健康且根據體檢、12導聯ECG或臨床實驗室測試無臨床上顯著發現
4. 個體同意遵守研究要求
5. 個體在篩選時必須已停止哺乳；或若在篩選時仍然哺乳，則患

者必須已完全且永久地給其嬰兒斷奶；或若在篩選時仍然主動哺乳，則患者必須同意在獲得研究藥物前停止給其嬰兒餵奶。為避免疑義，正在哺乳且在篩選時不同意永久地給其嬰兒斷奶之個體無資格進行該研究。

6. 個體必須具有陰性血清妊娠測試

7. 患者必須具有不早於妊娠晚期開始且不遲於分娩後前4週的主要抑鬱事件，如藉由DSM-IV軸I病症之結構化臨床採訪(SCID-I)診斷

8. 個體在篩選時基線HAM-D-17評分 ≥ 26

9. 個體產後 $\leq$ 六個月

10. 個體願意延遲開始其他抗抑鬱劑或焦慮藥物治療及任何新的藥物治療方案，直至已完成研究藥物輸注及+84小時評估

個體在篩選時具有不可偵測之B型肝炎表面抗原[HBsAg]、抗C型肝炎病毒[HCV]及人類免疫缺乏病毒[HIV]抗體

排除準則：

若個體滿足以下排除標準任一者，則將其排除在外：

1. 代謝、肝、腎、血液、肺部、心血管、腸胃、肌骨骼、皮膚、泌尿生殖器或眼睛、耳或鼻及咽喉病症之近期病史或活躍臨床顯著表現，或在研究者看來，限制患者完成或參與此臨床研究之能力的任何其他急性或慢性病狀

2. 已知對孕酮或別孕烯醇酮過敏

3. 根據研究者評估之活躍精神病

4. 癲癇病史

5. 在篩選前12個月中活躍酒精中毒或藥物成癮(包括苯并二氮呋)病史

6. 在30天內暴露於另一研究藥物治療或裝置

投與在篩選前14天內已開始且不以穩定劑量服用的擬精神藥物。

研究產品、劑量及投與模式：

別孕烯醇酮注射液IV投與：別孕烯醇酮注射液為無菌透明的無色5 mg/mL別孕烯醇酮(別孕烯醇酮)及250 mg/mL β磺基丁基-醚鈉National Formulary (NF)(Captisol®)溶液，供應於單次使用之20 mL小瓶用於IV投與。如所供應，高滲透壓之別孕烯醇酮注射液需要用注射用無菌水(SWFI)進一步稀釋以使其等張用於IV輸注。別孕烯醇酮注射液之特定輸注劑量將基於各個體之重量計算且根據隨機化時程投與。每12小時改變輸注袋。關於知情藥師製備研究藥物輸注液之細節將包括於Pharmacy Manual中。

參考療法、劑量及投與模式：

將製備相同安慰劑靜脈內輸注液，根據隨機化時程進行靜脈內投與。

隨機化及停止規則：

個體將隨機化為A或B組(如下文表5所示)；個體及單元工作人員及臨床醫師將對治療分配不知情。僅僅根據隨機化時程製備輸注袋之藥劑師知情。在特定給藥期內(0-12小時、12-24小時等)所有個體之輸注速率相同。

若任何個體在正常喚醒小時期間兩次或兩次以上連續評估之SSS評分為七，則剩餘研究將減少輸注速率至下一最低輸注劑量(或若此發生在25 mcg/kg/hr劑量，則中斷)。

表5. 處理組

	第1天	第1天	第1/2天
	25 mcg/kg/hr	45 mcg/kg/hr	90 mcg/kg/hr
隨機化組	0-2小時	2-4小時	4-48小時
A	別孕烯醇酮	別孕烯醇酮	別孕烯醇酮
B	安慰劑	安慰劑	安慰劑

評定標準：

主要終點

主要終點將為漢密爾頓抑鬱-17評級量表(HAM-D-17)。藉由HAM-D-17定義之個體症狀反應將在盲法研究藥物輸注前、在此期間及在此之後執行。功效結果將評定為整體HAM-D-17評分在治療期結束時(+482小時)自基線之改變，比較兩個處理組以評估別孕烯醇酮與安慰劑之間的差異。

次要終點

關鍵次要終點將為臨床總體印象改善量表(CGI-I)：藉由CGI-I定義之個體治療反應的臨床評定將藉由臨床醫師在盲法研究藥物輸注前、在此期間及在此之後執行。CGI-I之改變將評定為比較兩個處理組以評估別孕烯醇酮與安慰劑之間的差異。

關鍵安全性終點將為使用斯坦福嗜睡量表評估鎮靜。在盲法研究藥物輸注前、在此期間及在此之後將週期性地評估此。評分隨時間之變化將以圖形方式表示，且將量測自基線之改變。

別孕烯醇酮注射液之安全性及耐受性將藉由概述AE，藉由頻率、嚴重程度及嚴重性；臨床實驗室量度、生命徵象及ECG中自基線之平均改變；以及伴隨藥物治療使用來評估。將使用哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)監測自殺傾向。

在該研究期間將收集及分析以下結果量度：EPDS，圍產期特定的個體評級之抑鬱症狀嚴重程度量表；RMD VAS，14項個體評級之量表，評

估生殖性情緒障礙特定的一系列症狀(亦即焦慮、失眠、情緒)；GAD-7，個體評級之抑鬱症狀嚴重程度量表；PHQ-9，個體評級之抑鬱症狀嚴重程度量表；與抑鬱、內疚、自殺觀念、失眠、社會相互作用、焦慮、身體症狀及洞察力相關之個別HAM-D-17子類別。

將收集血漿以分析別孕烯醇酮、別孕烯醇酮代謝物及Captisol之濃度。以下PK參數將來源於血漿濃度(可評估情況下)：時間零至48小時濃度時間曲線下面積(AUC)(AUC₀₋₄₈)、時間零至無限之AUC (AUC_{inf})、最大(峰值)血漿濃度(C_{max})、最大(峰值)血漿濃度下時間(T_{max})、在恆定速率輸注期間血漿中之穩態藥物濃度(C_{ss})及在給藥時間間隔期間在穩態下血漿中之平均藥物濃度(C_{avg})。

若個體同意，則可收集母乳作為視情況進行之評估。將分析樣品之別孕烯醇酮濃度。

統計學方法：

出於所有安全性、功效及探索性分析的目的，在適用情況下，基線定義為最接近盲法研究藥物輸注開始的最後給藥前量測值。

樣品尺寸計算

假設0.1之 α 水準下的雙邊測試，每組10個可評估患者之樣品尺寸將提供80%動力來偵測關於HAM-D總評分自基線之改變的主要結果變量，別孕烯醇酮與安慰劑組之間1.2之效應大小。1.2之效應大小對應於10點之假設標準偏差下48小時HAM-D總評分自基線之改變的12點安慰劑調整差異。藉由包括兩個處理組及使用1:1隨機化比率，需要總共20個可評估患者。假設10%之不可評定率，將隨機化約223個患者。

功效分析

功效群體將包括完成至少12小時輸注且至第1天12小時時間點具有功效評定的所有個體。組A相對於組B進行所有分析。在+48小時總HAM-D-17評分(範圍0-52)自基線之改變將用作功效之主要評估。比較該等組自基線至+12 h、+24 h、+36 h、+60 h、+84 h、+7 d、+30 d及+60 d之改變，進行HAM-D-17評分之其他分析。

CGI-I評分將用於確定症狀改善之醫師評估，且將以與主要終點相同之方式作為次要終點分析。

將藉由描述性統計數據，包括n、平均值、SD、中值、最小值及最大值，呈自基線之改變，概述來自其他抑鬱及情緒障礙評級量表之評分。此等評級量表包括：EPDS、RMD VAS、GAD-7、PHQ-9及與抑鬱、內疚、自殺觀念、失眠、社會相互作用、焦慮、體細胞症狀及洞察力相關之個別HAM-D-17子類。

安全性分析

安全性群體(SAF)定義為開始研究藥物輸注之所有個體。將使用SSS、不良事件、生命徵象、ECG、臨床實驗室測試、C-SSRS及伴隨藥物治療資料評估安全性。將藉由個體列出安全性資料且藉由處理組概述。另外，以與主要終點相同之方式，比較處理組，進行SSS資料之分析。

適當時，針對個體特徵與血漿別孕烯醇酮濃度之間的可能關係檢驗安全性資料。

表6：事件時程

訪問日	篩選 D-5- D-1	D1 H0	D1 H2 +2h	D1 H4 +4h	D1 H8 +8h	D1 H12 +12h	D1 H18 +18h	D1 H24 +24h	D2 H6 +30h	D2 H12 +36h	D2 H18+ +42h	D2 H24 +48h	D3 H6 +54h	D3 H12 +60h	D7 (+7d ±1d)	D30 (+30d ±3d)	D60 (+30d ±3d)
知情同意書	X																
納入/排除	X																
人口統計資料	X																
病史/家族病史	X																

體檢	X														X		
體重/身高	X																
CBC/血清化學 ^a	X														X		
尿分析	X														X		
藥物/酒精篩選 ^b	X																
血清妊娠測試	X																
肝炎及 HIV 篩選	X																
基因樣品 ^c	X																
生命徵象 ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12導程ECG ^e	X											X		X	X		
C-SSRS ^f		X					X					X		X	X		
限制於單元內		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
HAM-D-17 ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-I ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SSS ⁱ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
EPDS ^j		X										X			X	X	X
EMD VAS ⁱ		X										X			X	X	X
GAD-7 ^j		X										X			X	X	X
PHQ-9 ^j		X										X			X	X	X
血漿PK樣品 ^k		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
不良事件		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
伴隨藥物治療	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
研究藥物輸注		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
用於PK之母乳 ^l		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
研究完成																	

BMI = 身體質量指數；CGI-I=臨床總體印象改善；C-SSRS=哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表；ECG=心電圖；EPDS=愛丁堡產後抑鬱量表；GAD-7=廣泛性焦慮7項量表；HAM-D-17=漢密爾頓抑鬱評級量表(17項)；PHQ-9=個體健康調查表；PK=藥物動力學；RMD-VAS=生殖性情緒障礙視覺類比量表；PPIU=圍產期精神病住院患者單元；SSS=斯坦福嗜睡量表。

^a 安全性實驗室測試將包括全血球計數、腎功能測試、肝功能測試及甲狀腺刺激激素。收集之其他實驗室資料將包括孕酮、雌激素及催產素。尿測試將為尿分析。所有臨床實驗室評估均在排定時間點±30分鐘內完成。

^b 在篩選時將評估所選濫用藥物之尿評估及血清酒精篩選。

^c 將獲取頰部拭子/血液樣品用於基因分析。

^d 生命徵象包括口腔溫度(°C)、呼吸速率、心跳速率及血壓(仰臥及站立)。除非個體每日在23.00h與06.00h之間的時間睡著，否則將在所有指定時間點(± 30 分鐘)獲得完整一組生命徵象。

^e 12導聯ECG將在指定時間(第4天排定時間點 ± 30 分鐘內)進行且記錄標準時間間隔，以及任何異常。

^f 將在給藥前第1天早晨完成「基線」C-SSRS形式。「自最後一次訪問」C-SSRS形式將在所有隨後排定時間點完成。

^g 將根據事件時程中之時間點執行HAM-D-17。HAM-D 17評估將在排定時間點 ± 30 分鐘內完成，但在D1 H0開始給藥前。

^h CGI-I將根據事件時程中之時間點執行。CGI-I評估將在排定時間點 ± 30 分鐘內完成。

ⁱ 除非個體每日在23.00h與06.00h之間的時間睡著，否則D1H0至D3H12，每兩小時將執行SSS。所有此等SSS評估均在排定時間點 ± 15 分鐘內完成。

^j 調查表(EPDS、RMD VAS、GAD-7、PHQ-9)將根據事件時程中之時間點執行。所有評估均在排定時間點 ± 30 分鐘內完成。

^k 將在輸注前及開始輸注之後+0.5、1、2、2.5、3、4、4.5、5、6、8、12、18、24、30、36、42、48、50、52、54、56、58及60小時收集用於PK分析之血液樣品。在輸注開始之後PK抽血之排定時間點對於在頭六個小時期間(至D1H6)收集之樣品具有 ± 2 分鐘之窗口，且對於此後收集之樣品具有 ± 10 分鐘之窗口。樣品將根據PK手冊處理且分析別孕烯醇酮、別孕烯醇酮代謝物及Captisol之濃度。

^l 作為根據患者同意視情況進行之評估，將在輸注前收集母乳且在以

下相關時間段內收集及彙集：在開始輸注之後0-12、12-24、24-36、36-48及48-60。將記錄各收集期之第一及最後抽取之時間。母乳將在各收集期內彙集且將量測總體積。將自各彙集之收集獲得兩個0.5 mL等分試樣且分析PK。在研究PK手冊中提供關於母乳PK取樣、處理及運送之完整詳細說明書。

結果

兩名個體招收且同意進入研究，符合所有納入及排除標準。招收受泌乳排除、共病態、使用其他擬精神藥物限制。

觀測兩名個體之治療反應。關於HAM-D、EPDS、CGI (如上文所定義)觀測變化。**圖5**展示兩名個體患者01-001及患者01-002之HAM-D-17。**圖6**展示患者01-001及患者01-002之EPDS。**圖7**展示患者01-001及患者01-002之CGI-I。

第一名個體未報導在漸減階段期間症狀惡化。第二名個體報導在漸減期間輕度焦慮之個體恢復(完成最後一天)。

結果

在投與靜脈內別孕烯醇酮之後24小時內患有嚴重產後抑鬱(PPD)之四名女性中之四名抑鬱改善。在別孕烯醇酮治療期期間，所有四名患者迅速實現緩解，如藉由漢密爾頓抑鬱評級量表(HAM-D)所量測。患者在基線具有26.5之平均HAM-D評分且至治療期結束，改善至1.8之平均HAM-D評分。超過24.0之HAM-D等級視為嚴重且低於7.0之評分視為無症狀。所有四名患者均證實恆定改善，如藉由臨床總體印象改善(CGI-I)量表所量測。別孕烯醇酮在所有治療之患者中在進行療法時或在30天跟蹤期期間耐受良好。

意外地，不同於通常歷時數週無效(例如在服用抗抑鬱藥品之後至少1至3週，且長達6至8週，實現抑鬱症狀之改善)的某些抑鬱治療，例如抗抑鬱藥物，諸如選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)，別孕烯醇酮在治療一天內(例如治療後24小時內、治療後12小時內、治療後約12小時)改善四名患者症狀。

此外，用別孕烯醇酮治療後反應持續(例如症狀減輕)。

如HAM-D上量測，在基線所有招收之患者均患有嚴重抑鬱，且作為住院患者進行治療。所有四名患者對先前抗抑鬱療法之反應均不足。

實例4. 評估別孕烯醇酮注射液治療患有原發性震顫之個體之安全性、耐受性、藥物動力學及功效的雙盲、安慰劑對照、兩時段交叉之概念驗證研究

主要目標：

- 評估當投與患有原發性震顫之個體時別孕烯醇酮注射液之安全性及耐受性

次要目標：

- 評估別孕烯醇酮注射液對個體反應之作用，如藉由加速計(震顫幅度之傳感器量測)所量測
- 評估別孕烯醇酮注射液對個體反應之作用，如藉由原發性震顫評級量表(TETRAS)總體量測且更時常藉由效能分量表(項目4、6、7及8)如藉由臨床醫師評估
- 評估別孕烯醇酮注射液對嗜睡之作用，如藉由斯坦福嗜睡量表(SSS)所量測
- 評估接受別孕烯醇酮注射液之個體中別孕烯醇酮之藥物動力學(PK)

型態

研究設計之概述

此試驗之階段一為雙盲、安慰劑對照之概念驗證研究，經設計以評估別孕烯醇酮注射液在上肢患有原發性震顫之男性或女性個體中的安全性、耐受性、PK及功效。各個體參與長達72天，包括長達28天篩選期(篩選訪問為此28天窗口之1天)、具有12小時跟蹤之12小時治療期1、7天(+3天)清除期、具有12小時跟蹤之12小時治療期2、7天跟蹤/研究結束訪問(第18天+/-1天)。

篩選期：篩選期在第-28天至第-1天之篩選期窗口期間任何1個日曆天開始且以篩選訪問時簽署ICF開始。個體在篩選訪問時將進行基本篩選程序以確定合格性，包括完成TETRAS效能分量表以確定上肢震顫嚴重程度。對於效能分量表之上肢震顫評估中之至少一個操作(朝前水平伸出姿勢、側「翼擊打」姿勢或手指-鼻-手指測試)，個體必須評分 ≥ 2 。

在住院個體單元中篩選期之結束與治療期1之開始一致。

具有12小時跟蹤之治療期1：治療期1在第1天開始且在第2天結束。個體可在前一天下午/晚上(登記/第-1天訪問)或在第1天早晨(在開始給藥前時間足夠完成所有給藥前研究程序)進入住院個體單元。在給藥早晨(第1天)開始，個體將隨機化以接受12小時別孕烯醇酮IV輸注(劑量以3個劑量滴定至86 $\mu\text{g/kg/hr}$)或12小時安慰劑IV輸注。自登記/第-1天或第1天至第2天12小時跟蹤期結束，患者將進入且限制於住院個體單元內。

在此24小時時期期間，將進行安全性評估及實驗室評估，將收集PK及血液樣品，且將在預先指定之時間獲得結果量度(表1)。

清除期：個體將出於回家達完整7個日曆天(+3天；第2天至第9天[+3

天))，以完成清除期，接著返回至診所，進行登記/第9天訪問或第10天訪問。

具有12小時跟蹤之治療期2：治療期2在第10天開始且在第11天結束。個體可在給藥之日前的下午/晚上(登記/第9天訪問)或在第10天早晨(在開始給藥前時間足夠完成所有給藥前研究程序)進入住院個體單元。在給藥早晨(第10天)開始，個體將接受12小時別孕烯醇酮IV輸注(劑量以3個劑量滴定至86 µg/kg/hr)或12小時安慰劑IV輸注。個體將接受其在治療期1期間未接受之研究藥物(別孕烯醇酮或安慰劑)。個體將進入住院個體單元且自登記至第11天12小時跟蹤期結束限制於單元內。

在此24小時時期期間，將進行安全性評估及實驗室評估，將收集PK及血液樣品，且將在預先指定之時間獲得結果量度(表7)。

7天跟蹤/階段一研究結束訪問：完成治療期2 (第18天±1天)後之7天(±1天)，或在個體過早退出該研究之情況下，個體將返回至診所進行7天跟蹤訪問，進行最終安全性評估(表6)。

階段二：此為開放標記之研究，經設計以評估別孕烯醇酮注射液在比階段一中高之劑量下在上肢患有原發性震顫之男性及女性個體中的安全性、耐受性、PK及有效性。將邀請針對階段一招募之個體參與階段二。各個體參與階段二將為約九天。

階段二治療期：在針對階段二之篩選過程期間，個體將證實其合格性。其將在開始10小時靜脈內(IV)輸注別孕烯醇酮[在一(90 mcg/kg/hr)及二(120 mcg/kg/hr)小時之後劑量滴定至達到150 mcg/kg/hr之維持輸注速率]前一天晚上或第1天早晨(在開始給藥前時間足夠完成所有研究程序)在單元登記。個體將進入住院個體單元且自第1天登記至24小時評估完成限

制於單元內。

在24小時治療期期間，將進行安全性及活性評估且將收集血液及尿樣品用於分析別孕烯醇酮、Captisol®及別孕烯醇酮代謝物。

第7天跟蹤/階段二研究結束訪問：完成階段二治療期後之六天(第7天 $\pm$ 1天)，或在個體過早退出該研究之情況下，個體將返回至診所，針對安全性評估及結果量度進行跟蹤訪問(參見評估時程)。

個體

在2個研究中心招收24名個體以實現階段一至少16名可評估個體。可評估安全性之個體定義為在治療期1期間**開始**IV輸注之個體。可評估功效之個體定義為在治療期1期間**完成**IV輸注之個體。將邀請完成階段一之個體返回階段二，不預先指定最小或最大個體數目。

納入標準

在篩選訪問時年齡在35歲與75歲之間(包括35歲與75歲)，經診斷患有原發性震顫，症狀清楚存在於至少1個上肢中，已簽署ICF且滿足以下**主要**納入標準的講英語之成年男性或女性個體符合招收條件：『上肢震顫測試』中之至少一個操作(朝前水平伸出姿勢、側「翼擊打」姿勢或手指-鼻-手指測試)的TETRAS效能分量表評分 ≥ 2 (項目4)；在篩選訪問前震顫存在至少2年；中斷藥物治療，或在篩選訪問前至少28天針對其震顫進行穩定劑量之藥物治療(除根據方案禁止之藥物治療之外)；願意IV安慰劑與別孕烯醇酮2個時段，各12小時且在完成7天跟蹤訪問之後願意清除禁止之藥物治療及任何新藥物治療方案或延遲其開始。

將要求願意回到階段二之個體在給藥前28天停止禁止之藥物治療，且在給藥前至少28天針對其震顫進行穩定劑量之允許藥物治療。其必須同

意延遲任何禁止之藥物治療的開始且不改變其震顫藥物治療方案直至最終研究訪問之後。特定言之，個體在進行任何研究特定的程序前已簽署ICF。個體中斷藥物治療，或在階段二中開始別孕烯醇酮輸注前至少28天針對其震顫進行穩定劑量之藥物治療，或必須在開始別孕烯醇酮輸注前至少28天已中斷禁止之藥物治療。個體願意在登記至住院個體單元前至少48小時及在整個停留中戒酒及咖啡鹼。個體健康良好且在簽署ICF之後但在階段二中接受IV輸注前根據體檢、12導聯ECG及臨床實驗室測試(臨床化學、肝功能測試[LFT]、血液學、尿藥物篩選及尿分析)無臨床上顯著發現。個體同意遵守研究要求。所有未絕經女性個體在階段二中接受別孕烯醇酮前必須具有陰性血清妊娠測試且同意在該研究期間及最後輸注之後30天使用有效避孕形式。個體願意清除禁止之藥物治療及任何新藥物治療方案或延遲其開始直至階段二研究結束訪問完成之後。自階段一完成，個體可未出現代謝、肝、腎、血液、肺部、心血管、腸胃、肌骨骼、皮膚、泌尿生殖器、眼睛、耳、鼻或咽喉、精神或神經(包括癲癇，但除原發性震顫外)病症之活躍臨床顯著(在研究者看來)表現。個體自完成階段一，具有活躍酒精中毒或藥物成癮(包括苯并二氮呋)之當前病史。個體在30天內已暴露於另一研究性藥物治療或裝置。

排除標準

若個體在招收前滿足以下排除標準任一者，則其將排除在外：個體具有代謝、肝、腎、血液、肺部、心血管、腸胃、肌骨骼、皮膚、泌尿生殖器、眼睛、耳、鼻或咽喉、精神或神經(除原發性震顫外)病症之近期病史或活躍臨床顯著(在研究者看來)表現。在研究者看來，個體患有限制個體完成或參與此臨床研究之能力的急性或慢性病狀。已知個體對孕酮、別

孕烯醇酮或Captisol®過敏。個體具有癲癇病史。個體在篩選訪問時或在篩選訪問前一年期間具有活躍酒精中毒或藥物成癮(包括苯并二氮呋)之當前病史。個體在30天內已暴露於另一研究性藥物治療或裝置。

表7.

別孕烯醇酮注射液，IV：階段一		
研究日	輸注持續時間	描述
第1天或第10天	12小時總輸注	
	4小時	29 µg kg hr
	4小時	58 µg kg hr
	4小時	86 µg kg hr
別孕烯醇酮注射液，IV：階段二		
研究日	輸注持續時間	描述
第1天	10小時總輸注	
	1小時	90 µg kg hr
	1小時	120 µg kg hr
	8小時	150 µg kg hr
參考療法、劑量及投與模式(階段一)：		
將提供口服安慰劑，使得研究各組個體均不知投與何種治療		
安慰劑注射液，IV：階段一		
研究日	輸注持續時間	描述
第1天或第10天	12小時	在等效活性劑之速率下以維持劑量
治療持續時間：		
階段一：個體可在給藥前3天的下午或晚上進入任何個體單元並在兩個24小時治療及跟蹤期1及2期間限制		
別孕烯醇酮或安慰劑給藥將在第1天及第10天進行，在8 AM開始(=2小時)。各輸注將持續12小時		
各個體參與長達72天，包括長達28天跟蹤期(跟蹤期間為此28天(第1至28天)，具有12小時跟蹤之12小時治療期1、7天(=3天)跟蹤期，具有12小時跟蹤之12小時治療期2及7天跟蹤。研究結束訪問第18天，=1天)。個體將隨機化以在治療期1中接受別孕烯醇酮或安慰劑。在治療期1中接受別孕烯醇酮之使各個體將交叉以在治療期2中接受安慰劑。在治療期1中接受安慰劑之使各個體將交叉以在治療期2中接受別孕烯醇酮		
階段二：在第1天前的跟蹤日期間個體將證實其合格性。其將在前一天晚上或第1天早晨在單元中以接受開放標記之10小時別孕烯醇酮輸注。個體將在單元中停留為夜間。其將以24小時評估即能夠回家。最終研究訪問在第7天(=1)		

材料與方法

別孕烯醇酮注射液

藥房將負責製備別孕烯醇酮注射液用於個體給藥。別孕烯醇酮注射液不意欲不經稀釋即投與個體。高滲透壓之別孕烯醇酮注射液各單次使用小瓶將需要用適當體積之注射用無菌水稀釋以使其等張。製備之混合物將傳遞至患者區域且在室溫下投與。將分配製備之混合物自混合時間起24小時之室溫(20至25°C)存放期。

安慰劑

藥房將負責製備安慰劑用於個體給藥。此研究中市售無菌標準生理食鹽水(0.9% NaCl溶液)將用作參考產品。

投與途徑、劑量、給藥方案及治療期

在階段一中，別孕烯醇酮注射液或匹配安慰劑將根據表7中展示之給藥方案藉由IV輸注投與。別孕烯醇酮之全部給藥將在1個治療期中進行12小時。安慰劑之全部給藥將在1個治療期中進行12小時。

在階段二中，將存在一個包含10小時別孕烯醇酮輸注之治療期(90 mcg/kg/hr一小時、120 mcg/kg/hr一小時及150 mcg/kg/hr八小時)。

劑量基本原理

在此試驗階段一中研究的別孕烯醇酮之輸注速率經選擇以實現150 nM之最大平均暴露。因為懷孕女性耐受此含量且無明顯AE (Luisi 2000)，所以選擇150 nM作為此研究之目標暴露及50 nM作為起始劑量。此暴露水準已在臨床中在6名在針對SRSE的緊急情況使用之IND下用連續輸注別孕烯醇酮治療之個體中實現，未報導藥物相關SAE。類似C_{max}亦在若干用靜脈內別孕烯醇酮進行之其他研究(Timby 2011b)中實現，耐受性極佳。

選擇個體內劑量遞增設計以允許治療作用相對於不良事件、特別是

鎮靜進行滴定，因為此隨著發展繼續進行而將為重要的。當前試驗中暴露之選擇係基於適合於ET個體群體中預期益處風險之謹慎方法。此試驗中之起始劑量(29 $\mu\text{g/kg/hr}$)比在大鼠及狗中觀測到之NOAEL低約7至16倍，不過此在人類研究中非首次。三個劑量(每四小時增加)將用於此試驗(29 $\mu\text{g/kg/hr}$ 、58 $\mu\text{g/kg/hr}$ 及86 $\mu\text{g/kg/hr}$)中以實現150 nM目標血漿含量。整體上此試驗中別孕烯醇酮之暴露將實質上小於治療個體在緊急情況使用之IND下及SRSE試驗中所包括的暴露。

個體將住院且不斷監測安全性；且若出現任何嚴重耐受性問題，輸注將終止。斯坦福嗜睡量表將規則執行以監測鎮靜且允許基於耐受性調整劑量，其中針對此及其他不良事件正式中斷劑量且減輕所執行之方案。

此研究中之起始劑量已用於治療11名患有TBI之個體，未報導SAE。最大暴露水準已在臨床中在針對SRSE的緊急情況使用之IND下用連續輸注別孕烯醇酮治療之個體中實現，未報導藥物相關SAE。類似 C_{max} 亦在若干用靜脈內別孕烯醇酮進行之其他研究(Timby 2011b)中實現，耐受性良好。

在試驗階段一結束時，原發性震顫之活躍量度(加速計及TETRAS評分)及鎮靜評分在別孕烯醇酮與安慰劑組之間無明顯差異。報導10個不良事件，如下：靜脈炎、嗜睡、異常夢、背部疼痛、鼻充血、頭痛、疲乏及噁心一例，及眩暈二例。150 mcg/kg/hr 維持劑量已投與六名患有SRSE之個體，無任何藥物相關之嚴重不良事件。考慮到86 mcg/kg/hr 之維持劑量在此研究階段一中之耐受性良好，計劃在階段二中增加維持劑量至150 mcg/kg/hr 以尋求更高耐受劑量且確定是否對原發性震顫之活躍量測存在作用。為去除投與此更高維持劑量之風險，將短暫升高至90 mcg/kg/hr 及

120 mcg/kg/hr，且將邀請參與階段一之相同個體參與階段二，因為其均已在階段一中耐受86 mcg/kg/hr劑量。

劑量已捨入以符合別孕烯醇酮其他研究中之更新給藥方案，因此86 mcg/kg/hr變成90 mcg/kg/hr。捨入之目的為更容易地計算按重量計之劑量。藥物動力學模型化預測此將引起別孕烯醇酮之平均血漿濃度增加不足5%。

別孕烯醇酮注射液臨床供應將以2種類型套組提供至部位：含有多個小瓶別孕烯醇酮注射液之架子包裝及含有IV投與袋、溶液組及IV袋標籤之輔助供應套組。

別孕烯醇酮注射液為無防腐劑、無菌、透明、無色的5 mg/mL別孕烯醇酮(別孕烯醇酮)及250 mg/mL β磺基丁基-醚鈉NF(Captisol®)溶液，意欲IV注射。用於調配物之所有失活賦形劑均為藥典級別且符合當前USP標準。在當前良好製造操作情況下產品無菌處理，無菌過濾且填充至20 mL具有West FluroTec®塗佈塞子容器閉合系統之1型非經腸玻璃瓶中。別孕烯醇酮注射液意欲用作單一使用小瓶。支撐該研究之給藥持續時間的適當數目單次使用小瓶包裝成小瓶套組且傳遞至部位。別孕烯醇酮注射液小瓶套組應儲存在冷藏條件(2至8°C)下。

安慰劑對照無菌標準生理食鹽水(0.9% NaCl溶液)將供應於製造商原始150 mL預填袋中。

將靜脈內投與袋(150 mL體積)、溶液組及IV袋標籤包裝且以輔助供應套組之形式提供至部位。輔助供應套組應儲存在控制室溫(20至25°C)下。

所有研究藥物標籤將含有滿足適用法規要求且保證個體及研究工作

人員(排除知情藥劑師)在階段一期間仍然對治療不知情的資訊。

評定標準

安全性評估(階段一及二)

- 不良事件(AE)、生命徵象、臨床實驗室量度、體檢、心電圖(ECG)及使用伴隨藥物治療

- 哥倫比亞自殺嚴重度評級量表(C-SSRS)

- 斯坦福嗜睡量表(SSS)

功效評估(階段一及二)

- 使用加速計之震顫幅度之傳感器量測

- TETRAS效能分量表

探索性評估(階段二)

- EEG

藥物動力學(PK)評估

在階段一中治療期1與治療期2期間各劑量期間之以下時間點收集血漿以分析別孕烯醇酮含量：以第一劑量輸注前(開始輸注2小時內任何時間)；在開始輸注之後30及45分鐘(± 2 分鐘)及1、1.5、2、4小時(± 10 分鐘)；快要改變輸注速率時)、6小時(2小時至劑量2)、8小時(快要改變輸注速率時)、10小時(2小時至劑量3)、12小時(輸注結束)、12.5小時(在輸注結束之後30分鐘)、12.75 (在輸注結束之後45分鐘)、13小時(在輸注結束之後1小時)、13.5小時(在結束輸注之後90分鐘)、14小時(在結束輸注之後2小時)、16小時(在結束輸注之後4小時)及24小時(12小時跟蹤結束)。另外，可分析樣品之別孕烯醇酮代謝物及Captisol®濃度。

在階段二中，在以下時間點收集血漿以分析別孕烯醇酮含量：輸注

前(在開始輸注2小時內之任何時間)；在開始輸注之後30、60分鐘(快要改變輸注速率時)、90及120分鐘(快要改變輸注速率時)(± 2 分鐘)及2.5、3、4、5、6、7、8、9及10小時(快要中斷輸注速率時)及10.5小時(在結束輸注之後30分鐘)、10.75小時(在結束輸注之後45分鐘)、11小時(在結束輸注之後60分鐘)、11.5小時(在結束輸注之後90分鐘)、12小時(在結束輸注之後120分鐘)、14小時(在結束輸注之後4小時)、16小時(在結束輸注之後6小時)及24小時(在結束輸注之後22小時)。另外，可分析樣品之別孕烯醇酮代謝物及Captisol®濃度。

在階段二中，將收集在以下時間段期間排泄之所有尿，在收集期內彙集，量測體積且在丟棄尿前獲取20 ml樣品。所有個體應在開始輸注30分鐘內排空其膀胱；此尿可丟棄。收集期為：0-2小時；2-6小時；6-10小時；10-24小時。

主要終點

安全性

別孕烯醇酮之安全性及耐受性將藉由AE、生命徵象、臨床實驗室量度、體檢、ECG及使用伴隨藥物治療來評估。安全性亦將藉由C-SSRS評估(自殺觀念及/或自殺行為之治療出現)。

安全性分析

安全性群體(SAF)定義為階段一進入住院患者單元之所有個體，其滿足所有合格性標準、簽署知情同意書且在治療期1中開始輸注別孕烯醇酮或安慰劑。不良事件將藉由類型、發生率、嚴重程度及因果關係分類。使用Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)編碼系統概述AE之總發生率且藉由System Organ Class (SOC)及較佳項目分類。亦將

概述生命徵象、臨床實驗室量測、ECG、體檢、簡單神經檢查及伴隨藥物治療使用之資料。

在基線及在活躍治療時期期間藉由訪問自C-SSRS收集之自殺傾向資料將針對所有個體列出。C-SSRS清單將包括C-SSRS之自殺觀念及自殺行為之行為類型及/或類別。

適當時，將概述安全性資料且針對個體特徵與血漿別孕烯醇酮濃度之間的可能關係進行檢驗。

次要終點

安全性

斯坦福嗜睡量表將用於評估鎮靜。邦德-郎德情緒評級量表(Bond-Lader Mood Rating Scale)及藥物作用調查表將用於評估藥物作用之情緒及感覺。

安全性分析

斯坦福嗜睡量表(SSS)：來自SSS之評分(實際值及自基線之改變)將藉由描述性統計數據概述且相對於經由次要功效評估證實之治療作用定量。

功效

- 自基線(給藥前)震顫之最大改變，如藉由加速計所量測
- 上肢震顫中自基線之改變，藉由TETRAS效能分量表之項目4、6、

7及8量測

功效分析(階段一)

功效群體(EFF)定義為在治療期1及2中完成至少12小時輸注且經由12小時訪問具有功效評估之所有SAF個體。功效將藉由如加速計所量測自基

線(給藥前)震顫之最大減少，及藉由TETRAS效能分量表中自基線之最大改變來評估。將使用用於交叉設計之混合作用變異數分析模型來分析終點，其中固定效應為順序、時段及治療，而隨機效應包括順序內之個體。歸因於可能殘留物，將包括基線量度(基線至各時段開始)作為共變量。

將評估加速計量測及TETRAS資料且藉由在各評定時間點之治療進行分析。

功效分析(階段二)

階段二功效群體(EFF2)定義為完成開放標記之10小時別孕烯醇酮輸注且經由24小時訪問具有功效評估的所有個體。功效將藉由如加速計所量測自基線(給藥前)震顫之最大減少，及藉由TETRAS效能分量表中自基線之最大改變來評估。將在各評定時間點評估及概述加速計量測及TETRAS資料。

藥物動力學

在各評估時間點之別孕烯醇酮血漿及尿(階段二中)濃度

藥物動力學分析

階段一PK群體將由在治療期1或治療期2中完成至少12小時別孕烯醇酮IV輸注且具有足夠血漿濃度用於PK評估的所有SAF個體組成。階段二PK群體將由完成10小時別孕烯醇酮IV輸注且具有足夠血漿濃度用於PK評估之所有個體組成。將用描述性統計數據概述(可評估情況下)包括自時間零至12小時之濃度時間曲線(AUC)下面積(AUC_{0-12})、自時間零至無限之AUC (AUC_{inf})、藥物最大(峰值)血漿濃度(C_{max})、達至藥物最大(峰值)血漿濃度之時間(T_{max})、在恆定速率輸注期間血漿中之穩態藥物濃度(C_{ss})及在給藥時間間隔期間穩態下血漿中之平均藥物濃度(C_{avg})的PK參數且由個

體列出。

表8：評估時程(階段一)

訪問日	篩選期(第-28天至第-1天)		治療期1 ^a (第1天至第2天)		登記/訪問 ^b (第9天)	治療期2 ^a (第10天至第11天)		跟蹤期
	篩選訪問	登記/訪問 ^b (第-1天)	第1天	第2天		第10天	第11天	7天跟蹤訪問(第18天±1) ⁿ
知情同意書	X							
納入/排除標準	X							
人口統計資料	X							
病史	X							
體檢(身高僅僅在篩選時量測)	X	X	(X)		X	(X)		X
簡單神經檢查 ^c	X	X	(X)		X	(X)		X
體重	X	X	(X)		X	(X)		
生命徵象 ^d	X		X	X		X	X	X
臨床實驗室測試 ^e	X	X	(X)	X	X	(X)	X	X
藥物及酒精篩選 ^f	X	X	(X)		X	(X)		
妊娠測試 ^g	X	X	(X)		X	(X)		X
肝炎及HIV篩選	X							
12導聯ECG ^h	X		X			X		X
隨機化		X	(X)					
限制於住院患者單元內		X	X		X	X		
自住院患者單元出院				X			X	
TETRAS ⁱ	X							X
TETRAS 效能分量表(項目4、6、7、8) ⁱ	X		X	X		X	X	X
加速計 ^j	X		X	X		X	X	X
C-SSRS		X	(X)	X	X	(X)	X	X
SSS		X	(X)	X	X	(X)	X	
不良事件收集 ^k		X	X	X	X	X	X	X
伴隨藥物治療	X	X	X	X	X	X	X	X
研究藥物投與 ^l			X			X		
用於PK分析之血漿 ^m			X	X		X	X	
研究完成								X

a. 在兩個24小時治療期1及2期間個體將限制於住院個體單元內。治

療期1接受別孕烯醇酮之個體將在治療期2接受安慰劑，且治療期1接受安慰劑之個體將在治療期2接受別孕烯醇酮。

b. 為幫助時程安排，個體可在各治療期前在登記/第-1天及登記/第9天訪問或在第1天及第10天開始輸注之前進入住院個體單元。若個體在第1天或第10天進入住院個體單元，則其必須進入後有足夠時間完成所有登記訪問程序。

c. 簡單神經檢查由以下審查組成：精神狀態、顱腦神經、感覺、力量、深度肌腱反射及協調。

d. 生命徵象包括口腔溫度(°C)、呼吸速率、心跳速率(仰臥及站立)及血壓(仰臥及站立)。應在個體已仰臥至少5分鐘及站立2分鐘之後獲取心跳速率及血壓量測。將在篩選訪問時、第1天及第10天快要開始輸注時、在開始輸注之後4小時及8小時、在各12小時輸注結束時、在各12小時跟蹤結束時及在7天跟蹤訪問時獲得完整一組生命徵象。

e. 將在篩選訪問時、在登記時或第1天及在登記時或第10天、在各12小時跟蹤結束時及在7天跟蹤訪問時收集臨床實驗室樣品(血液及尿分析)。血液測試包括臨床化學、LFT及血液學。

f. 在篩選訪問時、在登記時或第1天及在登記時或第10天個體將完成針對所選濫用藥物之尿藥物篩選及酒精篩選。個體應在登記前戒酒至少48小時。酒精篩選將為在篩選訪問時之血清酒精測試及在隨後訪問時呼吸測試。

g. 血清妊娠測試將在篩選訪問時進行且尿妊娠測試將在登記時或第1天、在登記時或第10天開始輸注之前進行。額外尿妊娠測試將在7天跟蹤訪問時進行。

h. 基線12導聯ECG將在篩選訪問期間進行以評估任何當前或歷史心血管病狀之存在，在第1天及第10天快要開始輸注時、在開始輸注之後4小時及8小時、在各12小時輸注結束時進行，且亦將在7天跟蹤訪問時進行。

i. 完整TETRAS調查表將在篩選時及在第-18天(7天跟蹤訪問)執行。TETRAS效能分量表(項目4、6、7及8)將在治療期1及2期間在以下時間點執行：給藥前、2 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr及12 hr (輸注結束)及24小時各治療期。TETRAS效能分量表之項目4 (上肢震顫)將使用加速計與臨床醫師評估來完成。測試應在SSS之後及計劃調查表時間點 ± 30 分鐘內完成。上肢震顫系列評估(項目4)中之所有3個測試將針對兩個臂完成，首先針對右邊臂，且接著針對左邊臂。給藥前評估可在輸注開始前2小時內的任何時間進行。第-18天評估可在訪問期間任何時間進行。

j. 個體在佩戴加速計時將完成TETRAS效能分量表項目4 (上肢震顫)。將同時進行項目4之臨床醫師評估。在篩選時及在治療期1及2期間相同時間點完成加速計評估結合TETRAS效能分量表：預給藥、2 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr、12 hr (輸注結束)及24 hr (12 hr跟蹤結束)及7天跟蹤訪問時。

k. 嚴重AE將至最後一次輸注之後30天報導。

l. 研究藥物給藥將在第1天及第10天進行12小時(3 $\times$ 4小時劑量)，在8 AM (± 2 小時)開始。

m. 將在各劑量期間以下時間點收集所有個體之用於PK分析的血液樣品：輸注前、在開始輸注之後30及45分鐘及1、1.5、2、4、6、8、10、12、12.5、12.75、13、13.5、14、16及24小時。應在排定時間點 ± 2 分鐘

窗口內收集30及45分鐘時間點。應在排定時間點±10分鐘內收集每小時時間點。應在排定時間點±30分鐘內收集跟蹤後24小時時間點。

n. 個體將報導自7天跟蹤訪問至最後一次輸注之後30天的任何SAE。

表9：評估時程(階段二)

程序	階段二篩選訪問 (第-1天-第-7天)	第1天治療訪問 (0-24h) ^a	第2天 (>24h)	7天跟蹤訪問(±1) ⁿ
知情同意書	X			
納入/排除標準	X			
體檢	X			X
簡單神經檢查 ^b	X			X
體重	X			
生命徵象 ^c		X		X
臨床實驗室測試 ^d	X			X
藥物及酒精篩選 ^e	X	X		
妊娠測試 ^f	X			X
12導聯ECG ^g		X		X
限制於住院個體單元內		X		
自住院個體單元出院			X	
TETRAS ^h	X			X
TETRAS 效能分量表(項目4、6、7、8) ⁱ		X		
加速計		X		X
C-SSRS	X	X		X
SSS ^j		X		
邦德-朗德VAS情緒量表		X		X
藥物作用調查表		X		
連續EEG		X		
不良事件收集 ⁿ	X	X	X	X
伴隨藥物治療	X	X	X	X
研究藥物投與 ^k		X		
用於PK分析之血漿 ^l		X		
用於PK分析之尿 ^m		X		
研究完成				X

a. 為幫助時程安排，個體可在前一日或在第1天開始輸注之前進入住院個體單元。若個體在第1天進入住院個體單元，則其必須進入後有足夠

時間完成所有輸注前程序。

b. 簡單神經檢查由以下審查組成：精神狀態、顱腦神經、感覺、力量、深度肌腱反射及協調。

c. 生命徵象包括口腔溫度(°C)、呼吸速率、心跳速率(仰臥及站立)及血壓(仰臥及站立)。應在個體已仰臥至少5分鐘及站立2分鐘之後獲取心跳速率及血壓量測。將在篩選訪問時、第1天快開始輸注時、在開始輸注之後2、4、6、8、10、12、14及24小時及7天跟蹤訪問時獲得完整一組生命徵象。

d. 將在篩選訪問時及7天跟蹤訪問時收集臨床實驗室樣品(血液及尿分析)。血液測試包括臨床化學、LFT及血液學。

e. 在篩選訪問時及或第1天個體將完成針對所選濫用藥物之尿藥物篩選及酒精篩選。個體應在登記前戒酒至少48小時。酒精篩選將為在篩選訪問時之血清酒精測試及在隨後訪問時呼吸測試。

f. 血清妊娠測試將在篩選訪問時進行且尿妊娠測試將在第1天進行。額外尿妊娠測試將在7天跟蹤訪問時進行。

g. 將在篩選訪問期間進行基線12導聯ECG以評估任何當前或歷史心血管病狀之存在，在該等日快要開始輸注前、10小時輸注結束時進行，且亦將在7天跟蹤訪問時進行。

h. 將在篩選時及在第7天執行完整TETRAS調查表。將在以下時間點執行TETRAS效能分量表(項目4、6、7及8)：給藥前、2 hr、3 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr (輸注結束)、12 hr、14 hr及24小時。TETRAS效能分量表之項目4 (上肢震顫)將使用加速計與臨床醫師評估來完成。測試應在SSS之後及計劃調查表時間點 ± 30 分鐘內完成。上肢震顫系列評估(項目4)

中之所有3個測試將針對兩個臂完成，首先針對右邊臂，且接著針對左邊臂。給藥前評估可在輸注開始前2小時內的任何時間進行。第7天評估可在訪問期間的任何時間進行。

i. 個體在佩戴加速計時將完成TETRAS效能分量表項目4（上肢震顫）。將同時進行項目4之臨床醫師評估。在篩選時及以下時間完成加速計評估結合TETRAS效能分量表：預給藥、給藥前、2 hr、3 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr（輸注結束）、12 hr、14 hr及24小時及7天跟蹤訪問時。

j. 在以下時間點(快要加速計/TETRAS評定時)執行：給藥前及在開始輸注之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14及24小時。

k. 研究藥物給藥將經10小時進行，在8 AM (± 2 小時)開始。

l. 將在以下時間點收集所有個體之用於PK分析的血液樣品：輸注前（在開始輸注2小時內之任何時間）；在開始輸注之後30、60分鐘(快要改變輸注速率時)、90及120分鐘(快要改變輸注速率時)(± 2 分鐘)及2.5、3、4、5、6、7、8、9及10小時(快要中斷輸注時)及10.5小時(在結束輸注之後30分鐘)、10.75小時(在結束輸注之後45分鐘)、11小時(在結束輸注之後60分鐘)、11.5小時(在結束輸注之後90分鐘)、12小時(在結束輸注之後120分鐘)、14小時(在結束輸注之後4小時)、16小時(在結束輸注之後6小時)及24小時(在結束輸注之後22小時)。應在排定時間點 ± 2 分鐘窗口內收集30及45分鐘時間點。應在排定時間點 ± 10 分鐘內收集每小時時間點。應在排定時間點 ± 30 分鐘內收集跟蹤後24小時時間點。

m. 將收集在以下時間段期間排泄之所有尿，在收集期內彙集，量測體積且在丟棄尿前獲取20 ml樣品。所有個體應在開始輸注30分鐘內排空其膀胱；此尿可丟棄。收集期為：0-2小時；2-6小時；6-10小時；10-24

小時。

n. 個體將報導自7天跟蹤訪問至最後一次輸注之後30天的任何SAE。

C-SSRS = 哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表；ECG=心電圖；HIV=人類免疫缺乏病毒；LFT=肝功能測試；PK=藥物動力學；SSS=斯坦福嗜睡量表；TETRAS=原發性震顫評級量表。

評估

別孕烯醇酮注射液之安全性及耐受性將藉由AE、臨床實驗室量度、體檢、生命徵象、心電圖(ECG)、使用伴隨藥物治療及哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)及斯坦福嗜睡量表(SSS)，如所排定，以篩選訪問(適當時)開始，在階段一中整個治療期1及2中及7天跟蹤/研究結束訪問時，及在階段二期間週期性地評估。

包括加速計(震顫幅度之傳感器量測)、完整TETRAS及TETRAS效能分量表之次要功效評估將如所排定，在階段一之治療期1及2期間及在階段二期間完成。

在給藥前至治療期及輸注後長達24小時，將收集血漿以分析別孕烯醇酮含量。另外，可分析樣品之別孕烯醇酮代謝物及Captisol®濃度。

在AE之情況下靜脈內別孕烯醇酮之給與

在階段一中，因為所提出之臨床試驗中的別孕烯醇酮含量類似於在妊娠晚期中看到之生理含量，且迄今在別孕烯醇酮或別孕烯醇酮下報導之所有AE均為輕度且不嚴重，所以預期與別孕烯醇酮相關之AE將為輕度且在不中斷或減少劑量下可管理。然而，在出現嚴重或危及生命毒性之情況下，建議研究者中斷輸注，直至AE消退至輕度或消除，且僅僅在個體認為最佳時才恢復輸注(參見表)。在階段一中58及86 µg劑量下，可考慮以

下一最低劑量重新輸注一小時、接著再遞增至當前速率以解決AE之潛在復發。若AE在嚴重或危及生命之程度下復發，則應果斷中斷輸注。

在階段二中，**表10**中概述之相同一般指導將應用於劑量遞增/中斷。若存在7之持久性SSS評分，則研究者可維持當前劑量或降低劑量至低於當前劑量之劑量。

表10：在AE之情況下別孕烯醇酮劑量修改

AE	對第一次出現之作用	對復發之作用
輕度-中度	無	無，除非個體要求
嚴重 ¹	中斷直至消退至輕度或消退以下一最低劑量速率恢復輸注1小時，接著若未復發嚴重或危及生命之AE，則再遞增至維持速率。 對於最低劑量，停止別孕烯醇酮。	停止別孕烯醇酮
危及生命 ¹	停止別孕烯醇酮	停止別孕烯醇酮

1. 若在觀測到嚴重或危及生命之毒性之時間可能，則採血用於PK

伴隨藥物治療及限制

伴隨藥物治療

患者將接受住院個體單元對於經診斷患有原發性震顫之個體的標準照護。確定為患者安康所需之任何伴隨藥物治療可由研究者在該研究期間之任何時間酌情給與。在整個該研究中，自篩選至研究最後一次訪問，應記錄所有伴隨藥物治療且記錄在eCRF上。亦將記錄先前藥物治療，亦即在簽名知情同意書前進行之藥物治療(包括為進入研究而需要清除之藥物治療及在研究期間持續之藥物治療)。

禁止之藥物治療

對特定類別藥物治療之限制包括以下：

- 儘可能避免苯并二氮呋。將允許在進入研究時正服用苯并二氮呋之

合格個體繼續服用其當前劑量之苯并二氮呋(以防止急性戒斷)，但在該研究過程期間不允許使用新苯并二氮呋或增加苯并二氮呋劑量。將允許個體服用擬精神藥物，該等擬精神藥物在進入住院個體單元前已以穩定劑量開始至少14天。

- 避免使用加巴噴丁及普瑞巴林。
- 避免使用用於睡眠/失眠之安眠藥，諸如Ambien®及曲唑酮，且應遵循與以上針對苯并二氮呋概述相同之準則。
- 別孕烯醇酮已證實對細胞色素P-450 (CYP) 2C9 (CYP2C9)具有抑制作用。以下藥物治療主要藉由CYP2C9代謝且因此，在別孕烯醇酮投與期間禁止：氟康唑及咪康唑(抗真菌)、阿曼托黃素(銀杏及貫葉金絲桃成分)、磺胺苯吡唑(抗菌)、丙戊酸(抗驚厥、穩定情緒)及芹黃素。

違反禁止藥物治療限制之個體將視為排除在功效分析外。

安全性評估

安全性及耐受性將藉由AE、臨床實驗室量度、體檢、簡單神經檢查、生命徵象、ECG及使用伴隨藥物治療評估。自殺傾向將使用C-SSRS監測。將使用SSS監測鎮靜。所有安全性評估應根據住院個體單元標準照護進行且在整個研究中根據事件時程週期性收集。所有安全性評估均在排定時間點±30分鐘內完成。

不良事件

在簽署ICF之後收集不良事件。在簽署ICF之後出現之醫學病狀將捕捉在AE eCRF上。

將使用Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)編碼系統(17.0或更高版本)編碼不良事件。

臨床實驗室測試

將針對血液學、血清化學及妊娠測試(僅僅女性)收集血液樣品。亦將收集用於尿分析及妊娠測試(僅僅女性)之尿樣品。應根據事件時程且如下個別概述，進行此等評估。

在篩選訪問時亦收集用於所選濫用藥物(包括安非他明、巴比妥酸鹽、苯并二氮呋、可卡因、類大麻酚、美沙酮及鴉片劑)及血清醇篩選之尿評估。在招收在試驗前亦針對肝炎(HBsAg及抗HCV)及HIV篩選個體。對濫用藥物、肝炎或HIV具有陽性測試之個體將退出研究。

在參考範圍外之所有臨床實驗室測試結果將由研究者以異常、非臨床上顯著(NCS)或異常、臨床上顯著(CS)來解釋。視為異常，在篩選訪問時記錄之CS的篩選結果可使患者無資格用於該研究，藉由醫學監測器留待審查。在研究期間為異常、CS，但在基線在正常範圍內及/或指示自基線惡化之臨床實驗室結果將視為AE，且記錄在eCRF中。

血液學及血清化學

在階段一篩選訪問時、在登記時或第1天、在登記時或第10天、在各12小時跟蹤結束時及在7天跟蹤訪問時以及在階段二中在篩選訪問及第7天訪問時將收集用於常規血液學及血清化學之血液樣品。血液測試將包括如下血液學及臨床化學參數：

- **血液學：**全血球計數(CBC)，包括白血球(WBC)分類計數、血小板計數及紅血球(RBC)計數、血紅蛋白(Hgb)及血容比(Hct)、紅血球平均體積(MCV)及平均紅細胞血紅蛋白(MCH)。

- **血清化學：**白蛋白、丙胺酸轉胺酶(ALT)、鹼性磷酸酶、天冬胺酸轉胺酶(AST)、碳酸氫鹽、膽紅素(全部)、血液尿素氮(BUN)、鈣、氯化

物、膽固醇、肌酸磷酸轉化酶、肌酐、 γ 麩胺醯基轉移酶(GGT)、乳酸脫氫酶、鉀、磷、鈉、總蛋白質、甘油三酸酯、尿酸及葡萄糖。

妊娠測試

將在篩選訪問時藉由血清妊娠測試，及在階段一中在投與研究藥物前，在登記時或第1天、在登記時或第10天及在7天跟蹤訪問時，以及在階段二中的篩選訪問及第7天訪問時藉由尿妊娠測試，測試可能分娩之女性的妊娠情況。在治療期1或2中在投與研究藥物前具有陽性妊娠測試之女性個體將退出研究參與。

尿分析

尿分析將包括評估蛋白質、血液、葡萄糖、酮、膽液、尿膽素原、Hgb、白細胞酯酶、亞硝酸鹽、顏色、渾濁、pH值及比重。將在階段一中在篩選訪問時、在登記時或第1天、在登記時或第10天、在各12小時跟蹤結束時及在7天跟蹤訪問時以及在階段二中的篩選訪問及第7天訪問時收集尿進行尿分析。

體檢

將在階段一中在篩選訪問時、在登記時或第1天、在登記時或第10天及在7天跟蹤訪問時以及在階段二中的篩選訪問及第7天訪問時進行體檢。在篩選時將量測體重及身高。在篩選時在eCRF中以程式計算身體質量指數(BMI)。另外，在階段一中在登記時或第1天及在登記時或第10天以及在階段二中的篩選訪問時量測體重以確定別孕烯醇酮之給藥。

在治療後體檢時存在的在基線檢查時不存在或自基線檢查惡化之任何病狀記錄為AE。相同個體隨時可能進行所有體檢。體檢將包括評估身體系統(例如眼睛、耳朵、鼻及咽喉；心臟；肺；腹部；以及肢端)以及精

神健康檢查。

簡單神經檢查

將在階段一中在篩選訪問時、在登記時或第1天、在登記時或第10天及在7天跟蹤訪問時以及在階段二中在篩選訪問及第7天訪問時進行簡單神經檢查。

在治療後神經檢查結果時存在的在基線檢查時不存在或自基線檢查惡化之任何病狀記錄為AE (除上肢ET之外)。相同個體隨時可能進行所有神經體檢。神經檢查將由審查精神狀態、顱腦神經、感覺、力量、深度肌腱反射及協調組成。

生命徵象

生命徵象包括口腔溫度(°C)、呼吸速率、心跳速率(仰臥及站立)及血壓(仰臥及站立)。應在個體已仰臥至少5分鐘及站立2分鐘之後獲取心跳速率及血壓量測。將在階段一中在篩選訪問時、第1天及第10天快要開始輸注時、在開始輸注之後4小時及8小時、在各12小時輸注結束時、在各12小時跟蹤結束時及在7天跟蹤訪問時獲得完整一組生命徵象。在階段二中，將在快要開始輸注時及在開始輸注之後2、4、6、8、10、12、14及24小時及在第7天訪問時獲得完整一組生命徵象。

心電圖

在階段一中，基線12導聯ECG將在篩選訪問時進行以評估任何當前或歷史心血管病狀之存在，在第1天及第10天快要開始輸注時、在開始輸注之後4小時及8小時、在各12小時輸注結束時進行，且亦將在7天跟蹤訪問時進行。在階段二中12導聯ECG將在開始輸注前、在10小時輸注結束時及在第7天訪問時進行。將記錄以下ECG參數：心跳速率；PR、QRS及

QT時間間隔；以及校正QT時間間隔(QTc)。在篩選訪問時具有臨床上顯著異常之個體不應進入該研究。

哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)

在該研究期間將使用C-SSRS (Posner 2011)監測自殺傾向。此量表由評估具有自殺觀念及行為之個體之一生經歷的基線評定及關注自最後一次研究訪問之自殺傾向的基線後評定組成。C-SSRS包括用於評估自殺觀念及行為之『是』或『否』反應以及若存在，用於觀念嚴重程度之數值評級(自1至5，以5為最嚴重)。在階段一中，「基線」C-SSRS形式將在第1天及第10天早晨在給藥前完成。「自最後一次訪問」C-SSRS形式將在第2天及第11天(輸注後12小時)完成。在階段二中，「基線」C-SSRS將在篩選訪問時完成。「自最後一次訪問」C-SSRS形式將在10小時別孕烯醇酮輸注結束時及再次在第7天完成。

若研究者認為個體正展示任何自殺傾向，則將不投與進一步研究藥物且個體將指引給心理學家或精神病學家進行進一步評定。

兩種型式C-SSRS之複本提供於附錄2中。

斯坦福嗜睡量表

SSS為經設計以快速評估個體警覺程度之個體評級量表。嗜睡及警覺度按照1至7之量表評級，其中『1』之最低評分指示個體『感到活躍、精力旺盛、警覺或完全清醒』，且『7』之最高評分指示患者『不再反抗睡覺、睡眠起始不久；具有夢一般之思維』。在階段一中，SSS將在治療期1及2期間以下時間點在快要加速計/TETRAS評定時執行：給藥前、2 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr及12 hr (輸注結束)及24 hr (12小時跟蹤期結束)。在階段二中，SSS將在以下時間點(快要加速計/TETRAS評定時)執行：給

藥前及在開始輸注之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14及24小時。

SSS複本提供於附錄4中。

伴隨藥物治療

在伴隨及限制藥物治療之各研究訪問時將記錄伴隨藥物治療。將記錄避孕藥作為伴隨藥物治療。

邦德-朗德情緒評級量表

邦德-朗德情緒評級量表經設計以評估個體情緒。其為一種自我執行之視覺類比評分，其將在研究之階段二中在以下時間點執行：在開始輸注前、在開始輸注後10小時及在第7天訪問時。

藥物作用調查表

將在研究之階段二中在以下時間點執行藥物作用調查表：在開始輸注前及在開始輸注之後6及9小時。問題如下：

- a. 你此刻感覺到藥物作用了嗎？
- b. 你此刻興奮嗎？
- c. 你喜歡你此刻感覺到之任一種藥物作用嗎？
- d. 你不喜歡你此刻感覺到之任一種藥物作用嗎？
- e. 你喜歡更多你此刻正投與的藥物嗎？

回答記錄在100 mm視覺類比量表上，「一點也不」及「非常」之每一者回答為極值。若未感覺到藥物作用，則將選擇對c及d記錄「不適用」，且在投與別孕烯醇酮輸注前將選擇對e記錄「不適用」。

功效評估

次要功效結果量度

次要功效評估包括藉由量測震顫幅度、完整TETRAS及TETRAS效能分量表評定個體症狀反應。所有次要功效評估均在排定時間點 ± 30 分鐘內完成。

量測震顫幅度

為量測原發性震顫幅度，個體將佩戴無線環狀運動感測器。運動感測器量測線性加速度及角速度(運動性評分)。使用藍牙技術將資料自感測器傳遞至電腦。使來自運動感測器資料之資訊與震顫症狀相關。運動性評分在0至4範圍內，步進增量為0.5。評分愈高指示震顫愈多。加速計評估結合TETRAS效能分量表項目4完成。

原發性震顫評級量表(TETRAS)效能量表

完整TETRAS調查表將在階段一中在篩選時及在第18天、7天跟蹤訪問時及在階段二在中在篩選訪問及第7天訪問時執行。

TETRAS效能分量表(項目4、6、7及8)將在階段一中在治療期1及2期間在以下時間點執行：給藥前、2 hr、4 hr、6 hr、8 hr、10 hr及12 hr (輸注結束)及24 hr (12 hr跟蹤結束)。

TETRAS效能分量表(項目4、6、7及8)將在階段二在中在以下時間點執行：給藥前(兩次，相隔30分鐘)及在開始輸注之後2小時(在劑量改變)、3、4、6、8、10、12、14及24小時前。

TETRAS效能分量表之項目4 (上肢震顫)將使用加速計與臨床醫師評估來完成。測試應在計劃調查表時間點 ± 10 分鐘內完成。上肢震顫系列評估(項目4)中之所有3個測試將針對兩個臂完成，首先針對右邊臂，且接著針對左邊臂。給藥前評估可在輸注開始前2小時內的任何時間進行。第7天跟蹤訪問可在訪問期間之任何時間進行。

個體在佩戴加速計時將完成TETRAS效能分量表項目4 (上肢震顫)。
將同時進行項目4之臨床醫師評估。在研究期間相同時間點，加速計評估結合TETRAS效能分量表完成。

藥物動力學

在階段一中，在輸注前(在劑量1前)；在開始輸注之後30及45分鐘及1、1.5、2、4、6、8、10、12、12.5、12.75、13、13.5、14、16及24小時收集血漿以分析別孕烯醇酮含量。PK之血漿收集時間應儘可能嚴格地遵守。應在排定時間點 ± 2 分鐘窗口內收集30及45分鐘時間點。應在排定時間點 ± 10 分鐘內收集每小時時間點。應在排定時間點 ± 30 分鐘內收集輸注後24小時時間點。另外，若遇到投與研究藥物之問題，諸如不正確輸注速率、間斷輸注或其中用於PK評估之抽血時間安排在瞭解個體狀態中可為重要的其他投與偏離，則可在計劃收集時間外獲得PK樣品。

在階段二中，在以下時間點收集血漿以分析別孕烯醇酮含量：輸注前(在開始輸注2小時內之任何時間)；在開始輸注之後30、60分鐘(快要改變輸注速率時)、90及120分鐘(快要改變輸注速率時)(± 2 分鐘)及2.5、3、4、5、6、7、8、9及10小時(快要中斷輸注速率時)及10.5小時(在結束輸注之後30分鐘)、10.75小時(在結束輸注之後45分鐘)、11小時(在結束輸注之後60分鐘)、11.5小時(在結束輸注之後90分鐘)、12小時(在結束輸注之後120分鐘)、14小時(在結束輸注之後4小時)、16小時(在結束輸注之後6小時)及24小時(在結束輸注之後22小時)。另外，可分析樣品之別孕烯醇酮代謝物及Captisol®濃度。

在階段二中，在以下時間段期間排泄之所有尿在收集期內彙集，量測體積且記錄，且在丟棄尿前獲取20 ml樣品。所有個體應在開始輸注30

分鐘內排空其膀胱；此尿可丟棄。收集期為：0-2小時；2-6小時；6-10小時；10-24小時。

別孕烯醇酮之血漿濃度將使用高效液相層析與串聯質譜分析(HPLC MS/MS)測定。在可評估下將計算以下PK參數：自時間零至12小時之濃度-時間曲線(AUC)下面積(AUC_{0-12})、自時間零至無限之AUC (AUC_{inf})、最大(峰值)血漿濃度(C_{max})、最大(峰值)血漿濃度之時間(T_{max})、在恆定速率輸注期間血漿中之穩態藥物濃度(C_{ss})，及在給藥時間間隔期間在穩態下血漿中之平均藥物濃度(C_{avg})。另外，可分析樣品之別孕烯醇酮代謝物及 Captisol[®]濃度。

血漿樣品將自與用於藥物投與之臂相反的臂抽出。將提供患者特定的用於取樣之PK套組，其包括用於收集之說明書、處理方法以及儲存及運送條件。

探索性終點：EEG

將在階段二中在開始輸注前一小時至輸注結束之後兩小時記錄連續 EEG (總計記錄13小時)。資料將進行定量EEG分析，以使SSS上嗜睡程度與EEG上鎮靜深度相關。

統計方法及考慮因素

一般而言，所有研究終點之概述統計數據將呈連續終點之平均值、標準偏差(SD)、中值、範圍(最小值、最大值)及呈類別終點之計數及百分比呈現。出於所有安全性、功效及探索性分析的目的，在適用情況下，基線定義為最接近輸注開始的最後給藥前量測值。將針對研究各階段(在適用情況下)計算分開的基線值。

除非另外說明，否則使用SAS (9.1.3或更高版本)進行所有統計分

析。

資料分析組

階段一

安全性群體(SAF)：進入住院個體單元，滿足所有合格性標準、簽署知情同意書且在治療期1中開始接受別孕烯醇酮注射液或安慰劑之所有個體將包括於安全性群體中且將視為可評估安全性。

功效群體(EFF)：在治療期1及2中完成至少12小時輸注且經由12小時訪問具有功效評估之所有SAF個體將視為可評估功效。具有可用於一次輸注之資料的個體可包括於一些分析中，但並不視為完全可評估功效。可評估功效且完成D18訪問之個體將視為研究完成者。

PK群體：在治療期1或治療期2中完成至少12小時別孕烯醇酮IV輸注且具有足夠血漿濃度用於PK評估的所有SAF個體。

階段二

安全性群體(SAF)：進入住院個體單元，滿足所有合格性標準、簽署知情同意書且開始接受別孕烯醇酮注射液之所有個體將包括於安全性群體中且將視為可評估安全性。

功效群體(EFF)：完成至少10小時輸注且經由10小時訪問具有功效評估之所有SAF個體將視為可評估功效。可評估功效且完成D7訪問之個體將視為研究完成者。

PK群體：完成至少10小時別孕烯醇酮IV輸注且具有足夠血漿濃度用於PK評估的所有SAF個體。

主要終點

安全性及耐受性為此方案之主要目標。耐受性將藉由AE及伴隨藥物

治療評估，而安全性將藉由體檢、生命徵象、血液學、血清化學、尿分析及12導聯ECG自基線之變化評估。將藉由C-SSRS監測自殺傾向。所有安全性及耐受性概述將在各階段之SAF群體上進行。結果將針對各階段分開概述；階段一顯示將藉由處理組概述。

不良事件：AE之分析將基於治療引發AE (TEAE)之概念。TEAE定義為在各階段中開始初始輸注之後發作的AE。所有TEAE將藉由MedDRA System Organ Class (SOC)及特定AE較佳項目(PT)概述及分組。結果將藉由SOC及PT以遞減頻率之次序顯示；階段一結果亦將藉由處理組顯示。為呈現，AE逐字文本將編碼成MedDRA項目，且藉由SOC及PT使用MedDRA 17.0版或更高版本分類。另外，將藉由嚴重程度(輕度、中度、嚴重)及藉由與研究藥物之因果關係(相關、不相關)提供概述；對於階段一，概述將藉由處理組呈現。

引起中斷之治療引發SAE及TEAE將藉由階段概述及列出。

在任一階段中在完成篩選之後但在開始初始輸注前發作的不良事件(視為非治療引發)將藉由個體列出。

臨床實驗室測試：除非計劃外之訪問准許額外實驗室測試，否則將在排定時間點收集臨床化學、血液學及尿分析樣品。結果將藉由個體ID及收集時間安排來列出。清單將進行註解，其中指出在範圍以外之結果為臨床上顯著或非臨床上顯著。

體檢：體檢將在排定時間點評估。與在篩選時觀測到相比體檢之任何臨床顯著改變應記為AE。

簡單神經檢查：簡單神經檢查將在排定時間點評估。與在篩選時觀測到相比神經檢查之任何臨床顯著改變應記為AE。

生命徵象：包括口腔溫度(℃)、呼吸速率、心跳速率(仰臥及站立)及血壓(仰臥及站立)之生命徵象將在所述排定時間點獲得。在各評定期實際生命徵象及自輸注前之改變將針對各階段分開概述且針對各個體列出。

12導聯ECG：ECG將在所述排定時間點收集。將針對各個體列出以下ECG參數：心跳速率、PR、QRS、QT及QTc。ECG之任何臨床顯著異常或變化應列為AE。心電圖發現將藉由個體及訪問列出。

伴隨藥物治療：伴隨藥物治療將在所述排定時間點收集。在研究過程期間進行的所有伴隨藥物治療之概述將以表格形式藉由使用 World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health (<http://www.whocc.no>)之治療藥物類別及通用藥物名稱呈現。

C-SSRS：C-SSRS將在所述排定時間點完成。C-SSRS上在基線及在活躍治療期期間藉由訪問收集的自殺傾向資料將藉由階段針對所有個體列出及列表；階段一列表亦將藉由處理組呈現。列表將包括C-SSRS之自殺觀念及自殺行為之行為類型及/或類別。

次要終點

安全性分析

斯坦福嗜睡量表(SSS)將評估對鎮靜之作用且將藉由階段概述；階段一概述將藉由處理組顯示。

功效分析

功效將藉由如藉由加速計所量測，自基線(給藥前)震顫之最大減少及藉由TETRAS效能分量表項目4、6、7及8中自基線之最大改變來評估。

階段一：將使用用於交叉設計之混合作用變異數分析模型來分析終

點，其中固定效應為順序、時段及治療，而隨機效應包括順序內之個體。歸因於可能殘留物，將包括基線量度(基線至各時段開始)作為共變量。

症狀反應、加速計量測及TETRAS將藉由處理組在各評定時間點分析及列表且將藉由個體列出。

階段二：症狀反應、加速計量測及TETRAS將在各評定時間點概述及列表且將藉由個體列出。

藥物動力學分析

將如所述收集用於別孕烯醇酮濃度之血漿樣品。針對各階段，對於在PK群體中之所有個體，將計算 AUC_{0-12} 、 AUC_{inf} 、 C_{max} 、 T_{max} 、 C_{ss} 及 C_{avg} 之PK參數(可評估情況下)。使用描述性統計數據藉由階段概述此等PK參數且藉由個體列出。

血漿濃度將藉由個體列出且藉由收集期概述。藥物動力學參數將針對各個體及整體藉由階段概述。濃度與AE或耐受性量度之間的相關性將視需要進行。

樣品尺寸之測定

描述一項概念驗證研究以確定別孕烯醇酮注射液是否安全及可耐受且用別孕烯醇酮注射液進行之治療是否顯示改善原發性震顫之臨床信號。運動性評分在0至4範圍內，步進增量為0.5。評分愈高指示震顫愈多。若自交叉模型估算之均方誤差為0.93或更小，則16名(每順序組8名)之最小樣品尺寸足夠在 $\alpha=0.05$ 下在至少80%動力下偵測運動性評分之2點改變。因此，將招收多達24名個體(每順序組12名)以保證至少16名在階段一中可評估。因為階段二在本質上為探索性的，所以將僅僅邀請完成階段一之彼等個體返回階段二，不預先指定個體之最小或最大數目。

結果

探索性臨床試驗使用別孕烯醇酮注射液評估GABA_A作為原發性震顫治療之作用機制。在罹患原發性震顫之25名患者的隨機化、雙盲、安慰劑對照、交叉試驗中，在患者暴露於目標穩態劑量兩小時下，低劑量別孕烯醇酮注射液證實與安慰劑臂中患者12.5%相比，35%患者中震顫幅度臨床上有意義之減少(自基線減少>30%)。患者亦接受高劑量別孕烯醇酮注射液且證實震顫幅度類似之減少(在17名相同患者中)。別孕烯醇酮注射液為安全且耐受性良好，其中在治療時或在30天跟蹤期期間未觀測到嚴重不良事件。另外，在患者中在別孕烯醇酮注射液上在試驗之安慰劑對照、低劑量部分中幾乎未觀測到鎮靜。

隨機化、雙盲、安慰劑對照之交叉試驗經設計以評估患有原發性震顫之患者中GABA_A機制之安全性、耐受性、藥物動力學及功效。

探索性試驗由在兩個交叉治療期中接受別孕烯醇酮注射液或安慰劑之25名患者的隨機化、雙盲、安慰劑對照之交叉治療組成。自交叉階段返回之患者的開放標記、劑量遞增之延伸用於探究高劑量投與別孕烯醇酮注射液以研究藥效學之範圍及GABA_A調節劑機制在有意識患者中之劑量限制作用。監測患者長達治療後30天。該試驗設計為劑量遞增、機制及方法驗證試驗，其經設計以招收35歲至75歲、患有如藉由臨床醫師評級量表TETRAS評估之中度至嚴重原發性震顫的患者。在試驗期間使用加速計，藉由震顫幅度及頻率之實體量度來量測震顫。試驗招收之患者需要已經診斷患有原發性震顫至少兩年且中斷藥物治療，或在篩選前至少28天，針對其震顫進行穩定劑量之藥物治療。

當比較低劑量別孕烯醇酮注射液與安慰劑之投與時，觀測到如藉由

加速計所量測，震顫幅度明顯降低。在低劑量別孕烯醇酮注射液下觀測到不具有鎮靜作用之別孕烯醇酮注射液之抗震顫活性，表明可在無鎮靜下實現臨床活性且峰值抗震顫活性與穩態別孕烯醇酮注射液含量相關。在開放標記之高劑量投與別孕烯醇酮注射液下，觀測到劑量相關之抗震顫益處與一些鎮靜作用，但即使在藥物投與期間，患者亦開始耐受鎮靜，在其投與藥物之時間變得不太安靜。資料表明抗震顫作用可不與鎮靜相連且對鎮靜之耐受性可快速出現。該等發現與別孕烯醇酮注射液之超突觸活性一致。

別孕烯醇酮注射液為安全且耐受性良好，其中在治療及跟蹤期期間未報導嚴重不良事件。在招收之25名患者中，與安慰劑上五名患者報導至少一個不良事件相比，三名患者報導低劑量別孕烯醇酮注射液上至少一個不良事件。在該研究之開放標記之高劑量別孕烯醇酮注射液部分中，八名患者報導至少一個不良事件。先前在所有別孕烯醇酮注射液治療中報導超過一次的唯一不良事件為五個報導疲乏及眩暈每一者，一個在低劑量部分中且4個在該研究之高劑量部分中。歸因於鎮靜及低血壓，高劑量別孕烯醇酮注射液延伸中斷一次，其中在藥物中斷後快速恢復。

附錄1. 原發性震顫評級量表(TETRAS)

TRG原發性震顫評級評估量表(TETRAS®) V 3.1

日常生活活動分量表

震顫速率對日常生活活動之影響(0-4評分)

1. 說話

0 = 正常

1 = 僅僅當「緊張」時，聲音略微發抖。

2 = 聲音輕度震顫。所有詞語均容易理解。

3 = 中度聲音震顫。一些詞語難以理解。

4 = 嚴重聲音震顫。大部分詞語難以理解。

2. 用勺子進食

0 = 正常。

1 = 稍微異常。存在震顫，但不干擾用勺子進食。

2 = 輕度異常。溢出一點。

3 = 中度異常。溢出許多或改變完成任務之策略，諸如使用兩隻手或俯身。

4 = 嚴重異常。無法用勺子進食。

3. 自玻璃杯飲用

0 = 正常。

1 = 稍微異常。存在震顫，但不干擾自玻璃杯飲用。

2 = 輕度異常。溢出一點。

3 = 中度異常。溢出許多或改變完成任務之策略，諸如使用兩隻手或俯身。

4 = 嚴重異常。無法自玻璃杯飲用或使用吸管或吸口杯。

4. 衛生

0 = 正常。

1 = 略微異常。震顫存在，但不干擾衛生。

2 = 輕度異常。有些困難但可完成任務。

3 = 中度異常。無法執行大部分精細任務，諸如放在唇膏上或刮臉，除非改變策略，諸如使用兩隻手或使用不大受影響之手。

4 = 嚴重異常。無法獨立地完成衛生活動。

5. 穿衣

0 = 正常。

1 = 略微異常。存在震顫，但不干擾穿衣。

2 = 輕度異常。能夠做所有事物但因震顫而有困難。

3 = 中度異常。無法進行大部分穿衣，除非使用策略，諸如使用尼龍搭扣、在穿上前將襯衫鈕上或避免具有鞋帶之鞋。

4 = 嚴重異常，無法獨立穿衣。

6. 傾倒

0 = 正常。

1 = 略微異常。震顫存在，但不干擾傾倒。

2 = 輕度異常。必須非常小心以避免溢出，但偶爾可溢出。

3 = 中度異常。必須使用兩隻手或使用其他策略來避免溢出。

4 = 嚴重異常。無法傾倒。

7. 攜帶食物盤、器皿或類似物品

0 = 正常

1 = 略微異常。存在震顫，但不干擾攜帶食物盤、器皿或類似物品。

2 = 輕度異常。必須非常小心以避免溢出食物盤上之物品。

3 = 中度異常。使用諸如緊緊抵靠身體來攜帶之策略。

4 = 嚴重異常。無法攜帶食物盤或類似物品。

8. 使用鑰匙

0 = 正常

1 = 略微異常。存在震顫，但可用一隻手插入鑰匙，沒有困難。

2 = 輕度異常。通常錯過目標但仍然通常用一隻手將鑰匙插入鎖中。

3 = 中度異常。需要使用兩隻手或其他策略將鑰匙插入鎖中。

4 = 嚴重異常。無法將鑰匙插入鎖中。

9. 書寫

0 = 正常

1 = 略微異常。震顫存在，但不干擾書寫。

2 = 輕度異常。因震顫而書寫困難。

3 = 中度異常。不使用諸如用另一隻手固定書寫之手、以不同方式握筆或使用大筆之策略無法書寫。

4 = 嚴重異常。無法書寫。

10. 工作。若患者退休，則詢問其是否仍然工作。若患者為家庭主婦，則詢問與家務有關之問題。

0 = 正常。

1 = 略微異常。存在震顫，但不影響工作或在家時之效能。

2 = 輕度異常。震顫干擾工作；能夠做所有事物，但有錯誤。

3 = 中度異常。不使用諸如換工作或使用特殊設備之策略無法繼續工作。

4 = 嚴重異常。無法進行任何工作或家庭勞動。

11. 整體殘疾與最受影響之任務(列舉任務，例如使用電腦滑鼠、書寫等)

任務_____

0 = 正常。

1 = 略微異常。震顫存在，但不影響任務。

2 = 輕度異常。震顫干擾任務，但仍然能夠執行任務。

3 = 中度異常。可執行任務但必須使用策略。

4 = 嚴重異常。無法執行任務。

12. 社會影響

0 = 無

1 = 察覺震顫，但其不影響生活方式或職業生活。

2 = 在一些社交場合或專業會議中因震顫而感到尷尬。

3 = 因為震顫而避免參與一些社交場合或專業會議。

4 = 因為震顫而避免參與大部分社交場合或專業會議。

效能分量表

說明

評分為0-4。對於大部分項目，評分僅僅藉由整數定義，但若認為等級在兩個整數等級之間且無法歸至整數，則可使用0.5增量。評級中各0.5增量特別針對上肢姿勢及動時震顫及點逼近任務(項目4及8)定義。除站立震顫外之所有檢查項目均在患者舒適就座下進行。對於各項，對在檢查期間之任何點看到的最高幅度評分。指示患者不要嘗試遏制震顫，而是讓其顯露。

1. 頭部震顫：頭部完全左邊及右邊旋轉且接著在中間位置中觀測10 s。接著指示患者完全向左邊凝視且接著向右邊凝視，頭在中間位置。鼻應用作評估標誌且在檢查期間對最大幅度偏移進行評級。

0 = 不震顫

1 = 略微震顫(<0.5 cm)

2 = 輕度震顫(0.5-<2.5 cm)

3 = 中度震顫(2.5-5 cm)

4 = 嚴重或毀容性震顫(>5 cm)

2. 臉(包括鄂部)震顫：微笑、閉眼、張開嘴、噘起嘴唇。對最受累面部解剖結構之最高幅度評分，無論其發生在休息還是活動期間。重複眨眼或眼睛發抖不應視為臉震顫之一部分。

0 = 不震顫

1 = 略微；幾乎不察覺到震顫

2 = 輕度：震顫明顯

3 = 中度：震顫明顯，存在於大部分自發性面部收縮

4 = 嚴重：總體上毀容性震顫

3. 聲音震顫：首先要求個體發出延長之「啊」聲及「咿」聲，各5秒。接著在正常會話期間藉由詢問患者「你一般如何度過一天？」來評估說話。

0 = 不震顫

1 = 略微：在啊及咿期間震顫，且在說話期間不震顫

2 = 輕度：在「啊」及「咿」時震顫且在說話時最低程度震顫

3 = 中度：在說話時明顯震顫，說話完全可懂

4 = 嚴重：一些詞語難以理解

4. 上肢震顫：在三個操縱期間評估震顫：朝前水平伸出姿勢、側「翼擊打」姿勢或手指-鼻-手指測試。各上肢個別地評估及評分。朝前水平伸出姿勢保持5秒。

側翼擊打姿勢保持20秒。手指-鼻-手指測試執行三次。應沿著任何單一平面在最大位移點使用手之最大程度位移點來估計幅度評估。舉例而言，在拇指或第五個手指評估繞手腕旋轉的純外轉-內轉震顫幅度。

a. 朝前伸展姿勢震顫：個體應將其手臂前伸，略微相對於中線側向且平行於地面。手腕亦應伸直且手指展開，使得其彼此不觸碰。

b. 側「翼擊打」姿勢震顫：個體將其手臂平行於地面展開且彎曲肘部，使得兩隻手彼此不完全觸碰且在鼻之位準下。手指展開，使得其彼此放縱觸碰。姿勢應保持20秒。

c. 動時震顫：個體僅僅伸展其食指。接著其觸碰設定目標或位於其夠到之最大程度的主考者手指，其位於相同高度(平行於地面)且略微相對於中線側向。接著個體觸碰其自身之鼻(或若震顫嚴重，則下頷)且來回重複此三次。僅僅評估沿著最大震顫幅度之軌跡的位置。此通常在鼻或完全四肢延伸之點。

對於所有三個手部震顫評級

0=不震顫

1 = 震顫幾乎不可見

1.5 = 震顫可見，但小於1 cm

2 = 震顫為1-<3 cm幅度

2.5 = 震顫為3-<5 cm幅度

3 = 震顫為5-<10 cm幅度

3.5 = 震顫為10-<20 cm幅度

4 =震顫 $\geq$ 20 cm幅度

5. 下肢震顫：平行於地面，水平升高各下肢，各5秒。接著用各腿執行標準足跟至脛骨操作，三次。對任一操作中之最大震顫評分，且僅僅評分具有最大震顫之肢體。震顫可存在於肢體任何部分，包括足。

0 = 不震顫

1 = 略微：幾乎不可察覺

2 = 輕度，在任何點小於1 cm

3 = 中度震顫，在任何點小於5 cm

4 = 嚴重震顫，超過5 cm

6. 阿基米德螺旋：說明如何畫阿基米德螺旋，其大約填充標準(信)紙之無線條頁。螺旋線應相隔大約1.3 cm(0.5吋)。接著要求個體複製螺旋。分開測試及評分各手。使用圓珠筆。筆應保持使得肢體無一部分觸碰工作台。將紙固定在工作台上適合於患者繪畫型式之位置。對螺旋中之震顫評分，而非肢體之運動。

0 = 正常

1 = 略微：震顫幾乎不可見。

2 = 輕度：明顯震顫

3 = 中度：圖部分不可辨識。

4 = 嚴重：圖不可辨識

7. 手寫：讓患者僅僅使用優勢手書寫標準句子「此為我最佳手寫樣品」。患者必須手寫(亦即非打印)。其不可用另一隻手固持或穩定其手。使用圓珠筆。將紙固定在工作台上適合於患者書寫型式之位置。對書寫中之震顫評分，而非肢體之運動。

0 = 正常

1 = 略微：震顫引起之凌亂幾乎不可見。

2 = 輕度：清晰，但震顫相當大。

3 = 中度：一些詞語不清晰。

4 = 嚴重：完全模糊

8. 點接近任務：主考者畫點或X，且指示個體固持筆尖端「儘可能靠近點(或X中心)而不觸碰其(理想地，大約1 mm)，歷時10秒」。各手分開評分。

0 = 不震顫

1 = 震顫幾乎不可見

1.5 = 震顫可見，但小於1 cm

2 = 震顫為1-<3 cm幅度

2.5 = 震顫為3-<5 cm幅度

3 = 震顫為5-<10 cm幅度

3.5 = 震顫為10-<20 cm幅度

4 = 震顫 $\geq$ 20 cm幅度

9. 站立震顫：個體站立，若可能，沒有幫助。膝蓋相隔10-20 cm且彎曲10-20°。手臂向下落在個體側面。在腿或軀幹上任何點評估震顫

0 = 不震顫

1 = 震顫幾乎不可察覺

2 = 震顫明顯但輕度，不引起不穩定

3 = 中度震顫，削弱姿態穩定性

4 = 嚴重震顫，在無幫助下無法站立

附錄2. 哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表(C-SSRS)

哥倫比亞自殺嚴重程度

評級量表

(C-SSRS)

基線/篩選版本

階段1研究

版本1/14/09

Posner, K. ; Brent, D. ; Lucas, C. ; Gould, M. ; Stanley, B. ; Brown, G. ; Fisher, P. ; Zelazny, J. ; Burke, A. ; Oquendo, M. ; Mann, J.

免責聲明：

此量表意欲由在執行中已接受訓練之個體使用。哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表中所含之問題由探測器提出。最終，自殺觀念或行為存在之確定視執行量表之個體的判斷而定。

此量表中行為自殺事件之定義係基於*The Columbia Suicide History Form*, John Mann, MD及Maria Oquendo, MD研發, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032 中使用之定義(Oquendo M. A, Halberstam B. 及Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. M.B. First [編輯] Standardized Evaluation in Clinical Practice, 第103-130頁, 2003.)

關於C-SSRS之重印聯絡 Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032 ；調查及訓練要求聯絡posnerk@childpsych.columbia.edu © 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc。

自殺觀念		
詢問問題1及2。若均為否，則繼續「自殺行為」章節。若問題2答案為「是」，則詢問問題3、4及5。若問題1及/或2之答案為「是」，則完成以下「觀念強度」章節。	壽命：其感覺到最想自殺之時間	過去6個月
1. 希望死去 個體承認關於希望死去或不再活著之想法，或希望睡著且不醒來	是 否 ☐ ☐	是 否 ☐ ☐

你希望你死去或希望你能夠睡著且不醒來麼？ 若是，則描述：			
2. 非特定的活躍自殺想法 想要結束生命/自殺之一般非特定想法(例如「我正考慮自殺」)，在評估期期間無自殺方式/相關方法、意圖或計劃之想法。 你實際上有過任何自殺之想法嗎？ 若是，則描述：		是 ☐	否 ☐
3. 使用任何方法之活躍自殺觀念(非計劃)，不意欲行動 個體在評估期期間承認自殺想法且具有至少一種方法之想法。此不同於設計出時間、地點或方法細節之特定計劃(例如有自殺方法之想法，而非特定計劃)。包括說出「我想過服用過度劑量但我從未制定關於我實際上將在何時、何地或如何實施其之特定計劃，且我從未將其進行到底」的人。 你已經考慮過你如何做麼？ 若是，則描述：		是 ☐	否 ☐
4. 具有一些行動意圖之活躍自殺觀念，沒有特定計劃 自殺之活躍自殺想法，且個體報導具有一些按此類想法行動之意圖，與「我具有該等想法但我絕未做任何與其相關之事情」相對比。 你已有此等想法且具有按其行動之一些意圖嗎？ 若是，則描述：		是 ☐	否 ☐
5. 具有特定計劃及意圖之活躍自殺觀念 完全或部分設計出計劃細節之自殺想法且個體具有實現其之一些意圖。 你已開始設計或已設計出自殺方式之細節嗎？你意欲實現此計劃嗎？ 若是，則描述：		是 ☐	否 ☐
觀念強度			
以下特徵應關於觀念最嚴重類型評級(亦即來自以上之1-5，其中1為最不嚴重且5為最嚴重)。詢問其感覺最想自殺之時間。			
壽命- 最嚴重觀念： _____ 類型#(1-5) 觀念描述		最嚴重	最嚴重
過去6個月- 最嚴重觀念： _____ 類型#(1-5) 觀念描述			
頻率 你具有此等想法已經多久？ (1)一週少於一次 (2)一週一次 (3)一週中2-5次 (4)每天一次或幾乎每天一次 (5)每日多次		——	——
持續時間 你何時有該等想法，其持續多久了？ (1)轉瞬即逝-幾秒或幾分鐘 (2)少於1小時/一些時間 (3)1-4小時/大量時間		——	——

(4) 4-8小時/一天大部分時間 (5) 超過8小時/持久或連續		
可控性 你能夠停止思考自殺或如果你想要去死，你能夠停止去想嗎？ (1) 容易控制想法 (2) 可控制想法，幾乎無困難 (3) 可控制想法，有一些困難 (4) 可控制想法，但很困難 (5) 無法控制想法 (6) 不試圖控制想法	_____	_____
威懾 有沒有事情-任何人或任何事情(例如家庭、宗教、死亡之疼痛)阻止你去想死亡或對自殺想法付諸行動？ (1) 威懾的確阻止你去嘗試自殺 (2) 威懾可能阻止你 (3) 不確定威懾會阻止你 (4) 威懾很可能阻止不了你 (5) 威懾一點都阻止不了你 (6) 不適用	_____	_____
觀念原因 關於想死或自殺之想法，你具有什麼樣之原因？它將結束你感覺到之疼痛或停止你感覺之方式(換言之，在此疼痛或你感覺下你無法繼續活著)或它將自別人得到關注、報復或反應嗎？還是兩者？ (1) 完全自別人得到關注、報復或反應 (2) 大部分自別人得到關注、報復或反應 (3) 同等地自別人得到關注、報復或反應及結束/停止疼痛 (4) 大部分結束或停止疼痛(在此疼痛或你感覺下你無法繼續活著) (5) 完全結束或停止疼痛(在此疼痛或你感覺下你無法繼續活著) (6) 不適用	_____	_____

自殺行為 (檢查適用之所有，只要此等為分開的事件；必須詢問所有類型)	壽命
實際嘗試： 進行潛在傷害自己之行為，至少一定程度上希望由於行為而死亡。行為部分視為自殺方法。意圖無須100%。若存在 任何 與行為相關之死亡意圖/慾望，則其可視為實際自殺嘗試。 無須有任何傷害或損害 ，僅僅為可能傷害或損害。若一個人在槍在口中時扣動扳機，但槍壞，因此未造成傷害，則此視為嘗試。 推斷意圖：即使個體否認意圖/希望死亡，可在臨床上自行為或情形推斷。舉例而言，極度致死之行為明顯非事故，因此可推斷非其他意圖，而為自殺(例如射擊頭部、自高樓層之窗口跳躍)。 此外，若某人否認死亡意圖，但其認為其所做事情可致死，則可推斷意圖。 你已嘗試過自殺嗎？ 你做過任何傷害自己之事情嗎？ 你做過任何危險的你可能已死亡之事情嗎？	是 否 ☐ ☐ 嘗試總數

你做過什麼？ 你做過 ____ 作為結束生命之方式嗎？ 當你 ____ 時你想過死亡(即使一點點)嗎？ 當你 ____ 時你試圖結束你的生命嗎？ 或你認為你可能已經死於 ____ 嗎？ 或者你這樣做純粹出於其他原因(沒有任何自殺意圖(像減輕壓力、更好受些、得到同情或讓另外某事發生)嗎？(無自殺意圖之自身傷害行為) 若是，則描述：			____	
個體進行非自殺性自身傷害行為麼？			是 否 ☐ ☐	
中斷嘗試： 當此人中斷(藉由外部情形)開始潛在自身有害行為時(若非如此，則已實際嘗試)。 過度劑量：一個人手中有丸劑，但經阻止服用。一旦其服用任何丸劑；此變成嘗試而非中斷嘗試。 射擊：一個人已將槍對準自己，槍由別人拿掉，或在某種程度上經阻止扣動扳機。一旦其扣動扳機，即使槍走火，其亦為嘗試。跳躍：一個人準備跳躍，由壁架抓住且取下。上吊：一個人頸上套著繩索，但尚未開始吊起-經阻止這樣做。 有過你開始做某些事情來結束你的生命，但某人或某事在你實際上做任何事情前阻止你的時候嗎？ 若是，則描述：			是 否 ☐ ☐	中斷總數 ____
失敗嘗試： 當一個人開始採取措施來嘗試自殺時，但在其實際上進行任何自身破壞性行為前自身停止。 除了個體自身停止而非由另外某物阻止以外，實例類似於中斷嘗試。 有過你開始做某些事情來試圖結束你的生命，但在你實際上做任何事情前你阻止你自己的時候嗎？ 若是，則描述：			是 否 ☐ ☐	失敗總數 ____
準備行動或行為： 迫切嘗試自殺之動作或準備。此可包括超出言語表達或想法之任何事情，諸如組裝特定方法(例如購買丸劑、購買槍)或為一個人自殺死亡作準備(例如扔掉東西、寫遺書)。 你有過採取任何措施嘗試自殺或準備自殺的時候(諸如收集丸劑、獲得槍、將有價值物品扔掉或書寫遺書)嗎？ 若是，則描述：			是 否 ☐ ☐	
自殺行為： 在評估期期間存在自殺行為？			是 否 ☐ ☐	
僅僅實際嘗試之回答		最近嘗試日期：	最致命嘗試日期	初始/第一次嘗試日期
實際致死/醫療損害： 0. 無身體損害或極微小身體損害(例如表面刮痕)。 1. 微小身體損害(例如說話沒精打采；第一程度燒傷；輕度出血；扭傷)。		輸入代碼	輸入代碼	輸入代碼

2. 中度身體損害；需要醫療照顧(例如有意識但嗜睡，略有反應；第二程度燒傷；主要血管出血)。 3. 中度嚴重身體損害；住院且可能需要密集護理(例如昏睡，反射完好；少於20%身體之第三程度燒傷，大量失血但可復原、嚴重骨折)。 4. 嚴重身體損害；住院且可能需要密集護理(例如昏睡，無反射；超過20%身體之第三程度燒傷，具有不穩定生命徵象之大量失血；重要區域之損害嚴重)。 5. 死亡	——	——	——
潛在致死性：僅僅實際致死性=0時回答 無醫療損害時之實際嘗試可能致死性(以下實例在不具有實際醫療損害時具有非常嚴重致死之潛能：將槍放在嘴中且扣動扳機，但槍走火，因此無醫療損害；躺在鐵軌上，火車即將來到，但在碾過前離開)。 0 = 不可能引起傷害之行為 1 = 可能引起傷害但不可能引起死亡之行為 2 = 儘管可進行醫療處理，但可能引起死亡之行為	輸入代碼 ——	輸入代碼 ——	輸入代碼 ——

哥倫比亞自殺嚴重程度
評級量表(C-SSRS)

自上一次訪問
版本1/14/09

Posner, K. ; Brent, D. ; Lucas, C ; Gould, M. ; Stanley, B. ; Brown, G. ; Fisher, P. ; Zelazny, J. ; Burke, A.;Oquendo, M. ; Mann, J.

免責聲明：

此量表意欲由在執行中已接受訓練之個體使用。哥倫比亞自殺嚴重程度評級量表中所含之問題由探測器提出。最終，自殺觀念或行為存在之確定視執行量表之個體的判斷而定。

此量表中行為自殺事件之定義係基於*The Columbia Suicide History Form*, John Mann, MD及Maria Oquendo, MD研發, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032 中使用

之定義(Oquendo M. A., Halberstam B.及Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. M.B. First [編輯] Standardized Evaluation in Clinical Practice, 第103-130頁, 2003.)

關於C-SSRS之重印聯絡 Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032 ; 調查及訓練要求聯絡posnerk@nyspi.columbia.edu © 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc。

自殺觀念	
詢問問題1及2。若均為否，則繼續「自殺行為」章節。若問題2答案為「是」，則詢問問題3、4及5。若問題1及/或2之答案為「是」，則完成以下「觀念強度」章節。	自 上 一 次 訪 問
1. 希望死去 個體承認關於希望死去或不再活著之想法，或希望睡著且不醒來 你希望你死去或希望你能夠睡著且不醒來麼？ 若是，則描述：	是 否 ☐ ☐
2. 非特定的活躍自殺想法 想要結束生命/自殺之一般非特定想法(例如「我正考慮自殺」)，在評估期期間無自殺方式/相關方法、意圖或計劃之思考。 你實際上有過任何自殺之想法麼？ 若是，則描述：	是 否 ☐ ☐
3. 使用任何方法之活躍自殺觀念(非計劃)，不意欲行動 個體在評估期期間承認自殺想法且具有至少一種方法之想法。此不同於設計出時間、地點或方法細節之特定計劃(例如有自殺方法之想法，而非特定計劃)。包括說出「我想過服用過度劑量但我從未制定關於我實際上將在何時、何地或如何實施其之特定計劃，且我從未將其進行到底」的人。 你已經考慮過你如何去做麼？ 若是，則描述：	是 否 ☐ ☐
4. 具有一些行動意圖之活躍自殺觀念，沒有特定計劃 自殺之活躍自殺想法，且個體報導具有一些按此類想法行動之意圖，與「我具有該等想法但我絕未做任何與其相關之事情」相對比。 你已有此等想法且具有按其行動之一些意圖了嗎？ 若是，則描述：	是 否 ☐ ☐
5. 具有特定計劃及意圖之活躍自殺觀念 完全或部分設計出計劃細節之自殺想法且個體具有實現其之一些意圖。 你已開始設計或已設計出自殺方式之細節嗎？你意欲實現此計劃嗎？ 若是，則描述：	是 否 ☐ ☐

觀念強度	
以下特徵應關於觀念最嚴重類型評級(亦即來自以上之1-5，其中1為最不嚴重且5為最嚴重)。	最嚴重
最嚴重觀念： _____ 類型#(1-5) 觀念描述	
頻率 你具有此等想法已經多久了？ (1)一週少於一次 (2)一週一次 (3)一週中2-5次 (4)每天一次或幾乎每天一次 (5)每日多次	——
持續時間 你何時有該等想法，其持續多久了？ (1)轉瞬即逝-幾秒或幾分鐘 (2)少於1小時/一些時間 (3) 1-4小時/大量時間 (4) 4-8小時/一天大部分時間 (5)超過8小時/持久或連續	——
可控性 你能夠停止思考自殺或如果你想要去死，你能夠停止去想嗎？ (1)容易能夠控制想法 (2)可控制想法，幾乎無困難 (3)可控制想法，有一些困難 (4)可控制想法，但很困難 (5)無法控制想法 (6)不試圖控制想法	——
威懾 有沒有事情、任何人或任何事情(例如家庭、宗教、死亡之疼痛)阻止你去想死亡或對自殺想法付諸行動？ (1)威懾的確阻止你去嘗試自殺 (2)威懾可能阻止你 (3)不確定威懾會阻止你 (4)威懾很可能阻止不了你 (5)威懾一點都阻止不了你 (6)不適用	——
觀念原因 關於想死或自殺之想法，你具有什麼樣之原因？它將結束你感覺到之疼痛或停止你感覺之方式(換言之，在此疼痛或你感覺下你無法繼續活著)或它將自別人得到關注、報復或反應嗎？還是兩者？ (1)完全自別人得到關注、報復或反應 (2)大部分自別人得到關注、報復或反應 (3)同等地自別人得到關注、報復或反應及結束/停止疼痛 (4)大部分結束或停止疼痛(在此疼痛或你感覺下你無法繼續活著) (5)完全結束或停止疼痛(在此疼痛或你感覺下你無法繼續活著) (6)不適用	——

自殺行為 (檢查適用之所有，只要此等為分開的事件；必須詢問所有類型)	自上一次使用
實際嘗試： 進行潛在傷害自己之行為，至少一定程度上希望由於行為而死亡。行為部分視為自殺方法。意圖無須100%。若存在 <i>任何</i> 與行為相關之死亡意圖/慾望，則其可視為實際自殺嘗試。 無須有任何傷害或損害 ，僅僅為可能傷害或損害。若一個人在槍在口中時扣動扳機，但槍壞了，因此未造成傷害，則此視為嘗試。 推斷意圖：即使個體否認意圖/希望死亡，可在臨床上自行為或情形推斷。舉例而言，極度致死之行為明顯非事故，因此可推斷非其他意圖，而為自殺(例如射擊頭部、自高樓層之窗口跳躍)。 此外，若某人否認死亡意圖，但其認為其所做事情可致死，則可推斷意圖。 你已嘗試過自殺嗎？ 你做過任何傷害自己之事情嗎？ 你做過任何危險的你可能已死亡之事情嗎？ 你做過什麼？ 你做過 _____ 作為結束生命之方式嗎？ 當你 _____ 時你想過死亡(即使一點點)嗎？ 當你 _____ 時你試圖結束你的生命嗎？ 或你認為你可能已經死於 _____ 嗎？ 或者你這樣做純粹出於其他原因/沒有任何自殺意圖(像減輕壓力、更好受些、得到同情或讓另外某事發生)? (無自殺意圖之自身傷害行為) 若是，則描述： 個體進行非自殺性自身傷害行為麼？	是 ☐ 否 ☐ 嘗試總數 _____ 是 ☐ 否 ☐
中斷嘗試： 當此人中斷(藉由外部情形)開始潛在自身有害行為時(若非如此，則已實際嘗試)。 過度劑量：一個人手中有丸劑，但經阻止服用。一旦其服用任何丸劑；此變成嘗試而非中斷嘗試。 射擊：一個人已將槍對準自己，槍由別人拿掉，或在某種程度上經阻止扣動扳機。一旦其扣動扳機，即使槍走火，其亦為嘗試。跳躍：一個人準備跳躍，由壁架抓住且取下。上吊：一個人頸上套著繩索，但尚未開始吊起-經阻止這樣做 有過你開始做某些事情來結束你的生命，但某人或某事在你實際上做任何事情前阻止你的時候嗎？ 若是，則描述：	是 ☐ 否 ☐ 中斷總數
失敗嘗試： 當一個人開始採取措施來嘗試自殺時，但在其實際上進行任何自身破壞性行為前自身停止。 除了個體自身停止而非由另外某物阻止以外，實例類似於中斷嘗試。 有過你開始做某些事情來試圖結束你的生命，但在你實際上做任何事情前你阻止你自己的時候嗎？ 若是，則描述：	是 ☐ 否 ☐ 失敗總數
準備行動或行為： 迫切嘗試自殺之動作或準備。此可包括超出言語表達或想法之任何事情，諸如組裝特定方法(例如購買丸劑、購買槍)或為一個人自殺死亡作準備(例如扔掉東	是 ☐ 否 ☐

西、寫遺書)。 你有過採取任何措施嘗試自殺或準備自殺的時候(諸如收集丸劑、獲得槍、將有價值物品扔掉或書寫遺書)嗎？ 若是，則描述：	
自殺行為： 在評估期期間存在自殺行為？	是 否 ☐ ☐
自殺：	是 否 ☐ ☐
僅僅實際嘗試之回答	最致命嘗試日期
實際致死/醫療損害： 0. 無身體損害或極微小身體損害(例如表面刮痕)。 1. 微小身體損害(例如說話沒精打采；第一程度燒傷；輕度出血；扭傷)。 2. 中度身體損害；需要醫療照顧(例如有意識但嗜睡，略有反應；第二程度燒傷；主要血管出血)。 3. 中度嚴重身體損害；住院且可能需要密集護理(例如昏睡，反射完好；少於20%身體之第三程度燒傷，大量失血但可復原、嚴重骨折)。 4. 嚴重身體損害；住院且需要密集護理(例如昏睡，無反射；超過20%身體之第三程度燒傷，具有不穩定生命徵象之大量失血；重要區域之損害嚴重)。 5. 死亡	輸入代碼 _____
潛在致死性：僅僅實際致死性=0時回答 無醫療損害時之實際嘗試可能致死性(以下實例在不具有實際醫療損害時具有非常嚴重致死之潛能：將槍放在嘴中且扣動扳機，但槍走火，因此無醫療損害；躺在鐵軌上，火車即將來到，但在碾過前離開)。 0 =不可能引起傷害之行為 1 =可能引起傷害但不可能引起死亡之行為 2 =儘管可進行醫療處理，但可能引起死亡之行為	輸入代碼 _____

附錄3. 漢密爾頓抑鬱等級量表(17-ITEMS) (HAM-D-17)

研究ID：_____ 日期：_____

漢密爾頓抑鬱等級量表(17項)

說明：對於各項，選擇在過去一週期間最佳表徵患者之「線索」。

1. 情緒低落

(悲傷、絕望、無助、無用)

0 不存在

1 此等感覺狀態僅僅在詢問時指示

2 此等感覺狀態自發地口頭報導

3 非口頭，亦即經由面部表情、姿勢、聲音及哭泣傾向，傳達感覺狀態

4 患者在其自發口頭及非口頭傳達中報導實際上僅僅此等感覺狀態

2. 內疚感

0 不存在

1 自責，感到其辜負他人

2 對過去錯誤或罪惡行為內疚或沉思之想法

3 當前疾病為懲罰。內疚妄想

4 聽見指責或攻擊聲音及/或經歷威脅性視覺幻覺

3. 自殺

0 不存在

1 感到生活不值得過

2 希望其死去或自身可能死亡之任何想法

3 自殺想法或表示

4 自殺嘗試(任何嚴重嘗試等級4)

4. 失眠-早期

0 入睡無困難

1 偶爾抱怨難以入睡，亦即超過半小時

2 抱怨每夜難以入睡

5. 失眠-中期

0 無困難

1 患者抱怨在夜間不安及干擾

2 在夜間喚醒-任何起床等級2 (除排尿以外)

6. 失眠-晚期

0 無困難

1 早晨早數小時醒來但回去睡覺

2 若起床，則無法再次入睡

7. 工作及活動

0 無困難

1 無能想法及感覺、與活動、工作或愛好相關之疲乏或無力

2 活動、愛好或工作興趣喪失-藉由患者直接報導或間接地，冷淡、猶豫不決及優柔寡斷(感到其必須推動自己去工作或活動)

3 活動花費之實際時間減少或生產力降低。在醫院中，若患者一天除病房家務之活動(醫院工作或愛好)外不耗費至少三小時，則為等級3。

4 因為當前疾病，阻止工作。在醫院中，若患者除病房家務外無活動或若患者在無幫助下無法進行病房家務，則為等級4。

8. 延遲

(思維及說話減慢；集中能力減弱；運動活性減少)

0 正常說話及思維

1 在採訪時略微延遲

2 在採訪時明顯延遲

3 採訪困難

4 完成昏迷

9. 躁動

0 無

1 「擺弄」手、毛髮等

2 緊握手、咬指甲、咬嘴唇

10. 焦慮-心理

0 無困難

1 主觀緊張及易怒

2 擔心微小事情

3 面部或說話中明顯不安態度

4 在無詢問下表現恐懼

11. 焦慮-身體

0 不存在 焦慮之生理伴隨物，諸如：腸胃-嘴巴乾、

1 輕度 激動、消化不良、腹瀉、痙攣、打嗝、心血

2 中度 管-心悸、頭痛、呼吸-過度呼吸、歎氣、尿

3 嚴重 頻

4 無能 出汗

12. 身體症狀-胃腸

0 無

1 食慾不振但在無工作人員鼓勵下進食。飽腹感。

2 在無工作人員推動下進食困難。請求或需要輕瀉劑或腸道之藥物治療或胃腸症狀之藥物治療。

13. 身體症狀-總體

0 無

1 肢體、背或頭沉重、背疼、頭痛、肌肉疼痛、喪失能量及易疲勞性

2 任何明確症狀等級2

14. 生殖器症狀

0 不存在 0 不確定

- 1 輕度 症狀，諸如喪失性慾
- 2 嚴重 月經紊亂

15. 疑病症

- 0 不存在
- 1 自吸收(身體)
- 2 入神且健康
- 3 頻繁不適、請求幫助等
- 4 疑病妄想

16. 重量減輕

A. 當藉由病史評級時：

- 0 無重量減輕
- 1 與當前疾病相關之可能重量減輕
- 2 明確(根據患者)重量減輕

B. 當量測實際改變時藉由病房精神病學家每週評級：

- 0 週內重量減輕少於1 lb
- 1 週內重量減輕大於1 lb
- 2 週內重量減輕大於2 lb

17. 洞察力

- 0 承認憂鬱及生病
- 1 承認生病，但將病因歸因於惡劣食物、氣候、過度工作、病毒、需要休息等
- 2 根本否認生病

總評分：_____

附錄4. 斯坦福嗜睡量表(SSS)

斯坦福嗜睡量表

此為快速評估你的警覺性之方式。若在白天期間你從事你的業務，則理想地，你將想要評級為一。考慮到大部分人每天具有兩個警覺性峰值時間，在約9 a.m.及9 p.m。警覺性在大約3 p.m.衰退至其最低點；此後其開始再次建立。在一天期間不同時間對你的警覺性評級。當你應感覺警覺時，若你在三以下，則此指示你患有嚴重睡眠不足且你需要更多睡眠。

嗜睡之反省量度

斯坦福嗜睡量表(SSS)

嗜睡程度	量表評級
感覺活躍、精力旺盛、警覺或完全清醒	1
在高水準下起作用，但不在峰值下；能夠集中精力	2
醒來，但放鬆；有反應但不完全警覺	3
有點模糊，放鬆	4
模糊；失去興趣保持蘇醒；變得遲鈍	5
嗜睡、眩暈、抗拒睡眠；更喜歡躺著	6
不再抗拒睡眠、很快入睡；具有夢一般的思想	7
入睡	X

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種別孕烯醇酮(allopregnanolone)之用途，其係用於製備治療人類個體之原發性震顫的醫藥品，其中該治療包含：

輸注該醫藥品，其中該別孕烯醇酮係以15-70 $\mu\text{g/kg/hr}$ 提供；

接著輸注該醫藥品，其中該別孕烯醇酮係以70-100 $\mu\text{g/kg/hr}$ 提供；以及

接著輸注該醫藥品，其中該別孕烯醇酮係以15-70 $\mu\text{g/kg/hr}$ 提供。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該醫藥品包含環糊精。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該別孕烯醇酮係以0.1至10 mg/mL 之濃度提供。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該別孕烯醇酮係以1至5 mg/mL 之濃度提供。

【請求項5】

如請求項2之用途，其中該環糊精係以25-100 mg/mL 之濃度存在。

【請求項6】

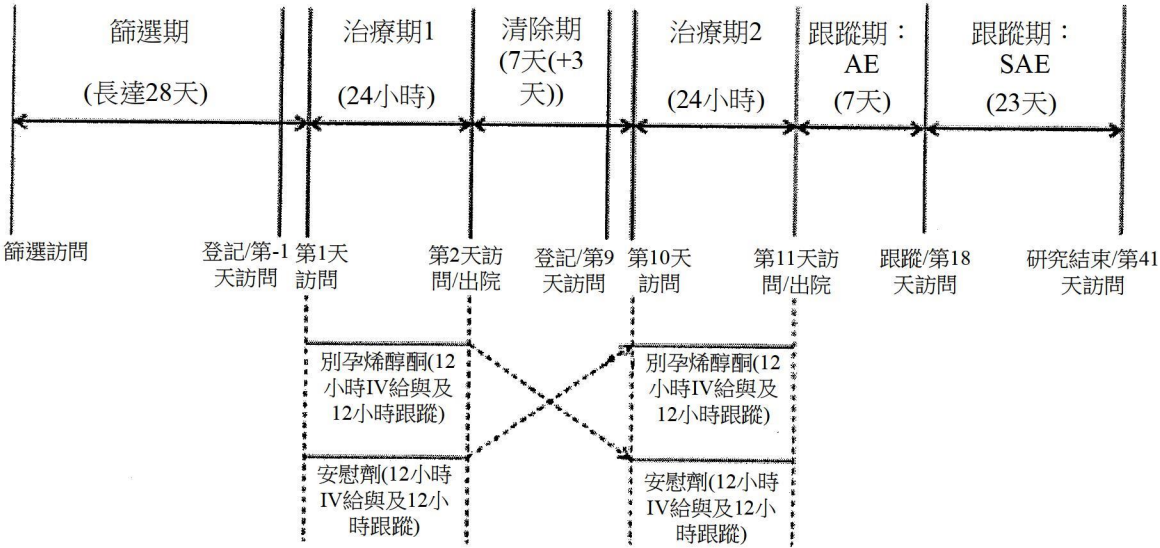
如請求項2之用途，其中該環糊精係以25-100 mg/mL 之濃度存在且該別孕烯醇酮係以1至5 mg/mL 之濃度提供。

【請求項7】

如請求項2、5及6中任一項之用途，其中該環糊精係磺基丁醚 β -環糊精。

【發明圖式】

試驗設計



【圖1】

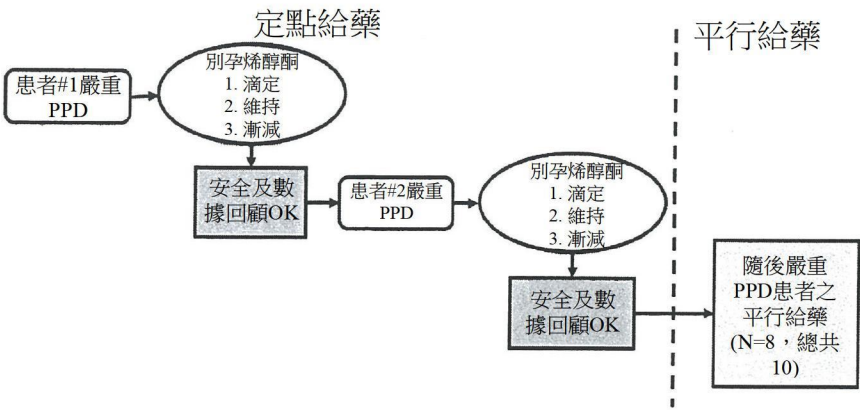
給藥方案



ALLO=別孕烯醇酮

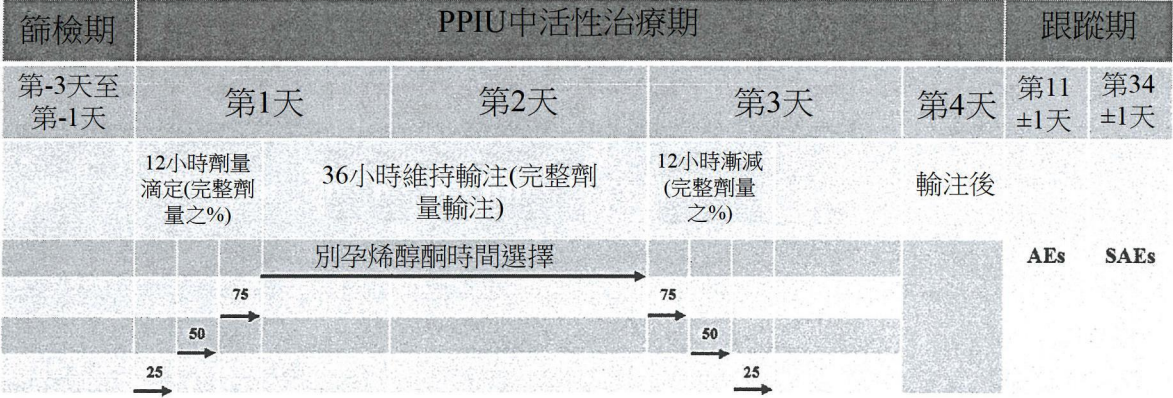
【圖2】

使用定點給藥策略之研究設計

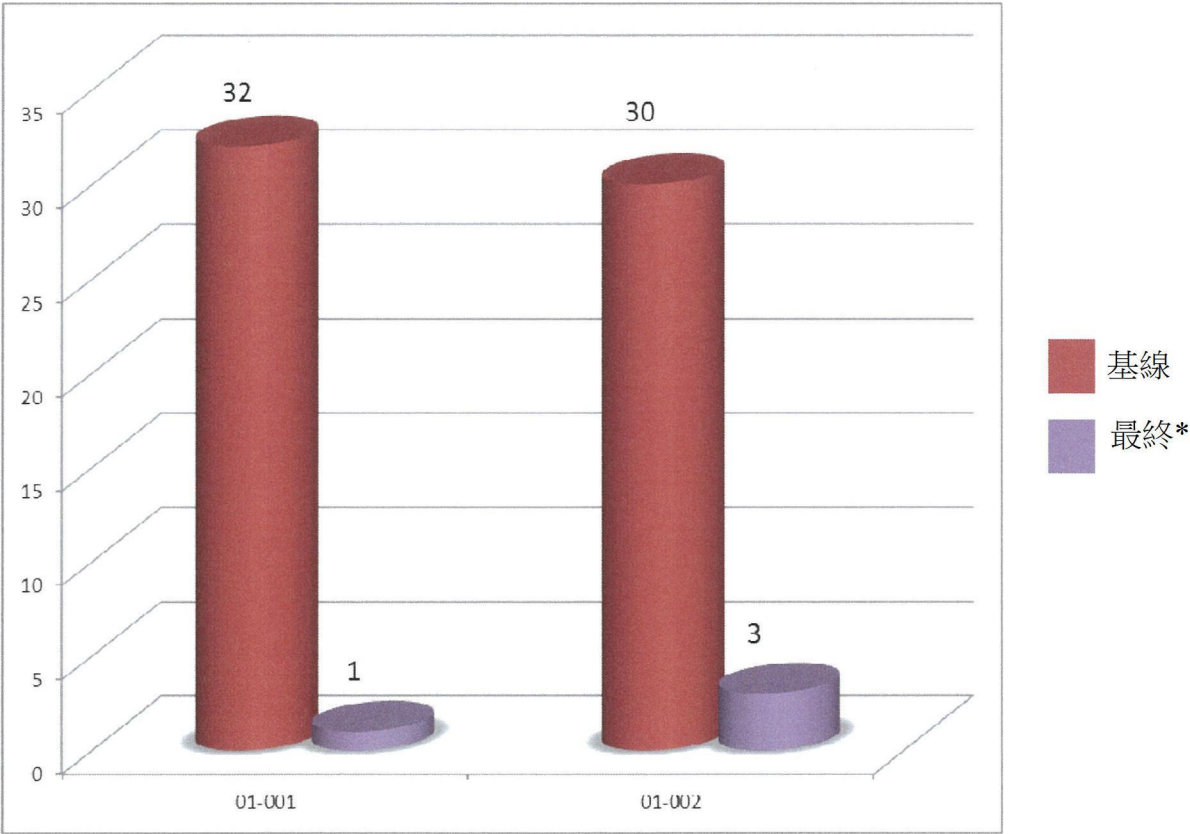


【圖3】

給藥方案

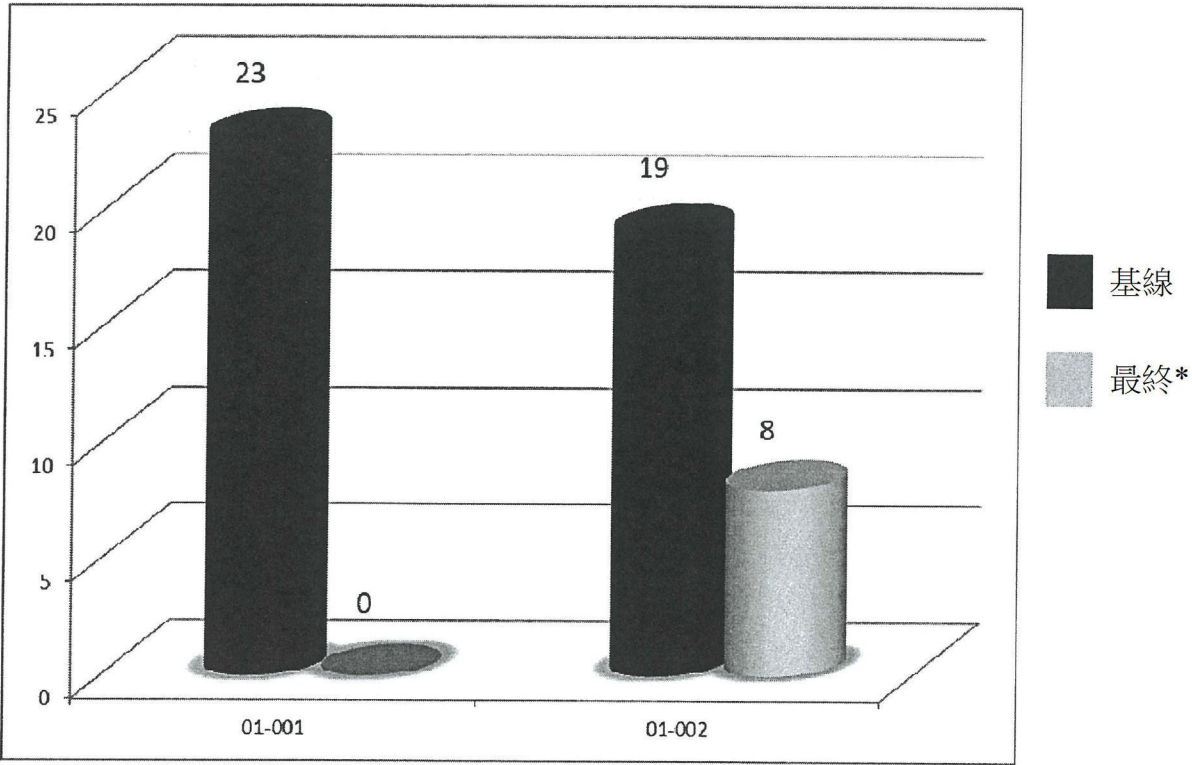


【圖4】



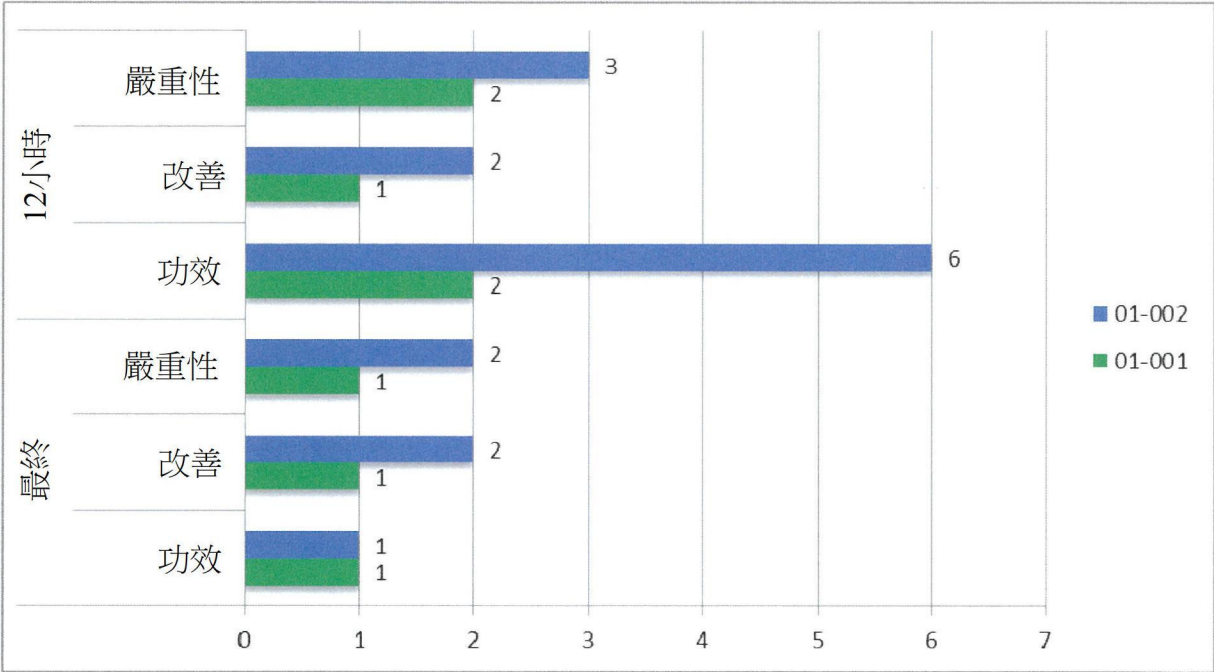
*對於患者01-002，最終為60小時，因為其還未完成該方案

【圖5】



*對於患者01-002，最終為60小時，因為其還未完成該方案

【圖6】



嚴重性：1-正常，一點未病 2-邊緣精神上有病 3-輕度有病
改善：1-極其改善 2-很改善 3-最低程度改善
功效：1-顯著，無副作用 2-顯著，不干擾功能之副作用
6-中等，不干擾功能之副作用

【圖7】