



(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 I870497 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 21 日

(21) 申請案號：109138111

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 02 日

(51) Int. Cl. : A61K31/197 (2006.01)

A61K31/221 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30) 優先權：2019/11/01 美國

62/929,449

(71) 申請人：美商奈維特製藥公司 (美國) NAVITOR PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72) 發明人：立凡特 史帝芬 LEVENTER, STEVEN (US)；塔爾根 史帝芬 D TARGUM,
STEVEN D. (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 20180333381A1

網路文獻 Navitor's Three Phase 1 Studies for NV-5138 Show Antidepressant Effects and Biomarker Impact, Supporting Further Development of Direct Activator of mTORC1 in Depression 2019/09/12
 期刊 Kato T, Pothula S, Liu RJ, Duman CH, Terwilliger R, Vlasuk GP, Saiah E, Hahm S, Duman RS. Sestrin modulator NV-5138 produces rapid antidepressant effects via direct mTORC1 activation. J Clin Invest. 2019/05/20

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：13 共 111 頁

(54) 名稱

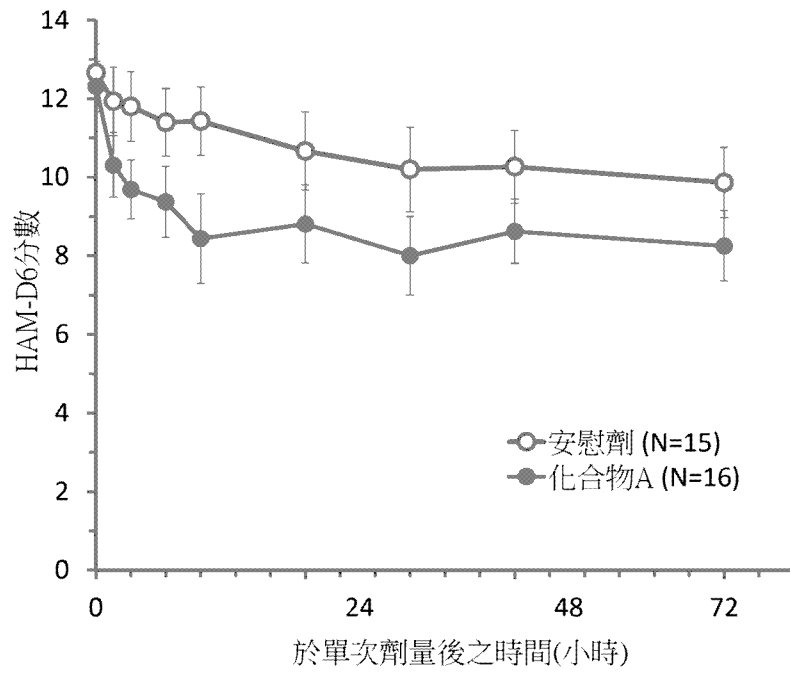
使用 MTORC1 調節劑的治療方法

(57) 摘要

本發明係關於可用於選擇性調節 mTORC1 活性之方法、組合物及單位劑型。

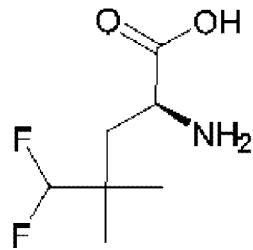
The present invention relates to methods, compositions, and unit dosage forms useful for selectively modulating mTORC1 activity.

指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：



A



I870497

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用MTORC1調節劑的治療方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATMENT USING AN MTORC1 MODULATOR

【中文】

本發明係關於可用於選擇性調節mTORC1活性之方法、組合物及單位劑型。

【英文】

The present invention relates to methods, compositions, and unit dosage forms useful for selectively modulating mTORC1 activity.

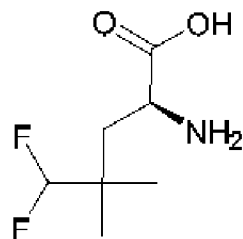
【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



A

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用MTORC1調節劑的治療方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATMENT USING AN MTORC1 MODULATOR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用於調節mTORC1活性之方法。本發明係關於可用於選擇性調節mTORC1活性之方法。本發明係關於可用於活化mTORC1之方法。

【先前技術】

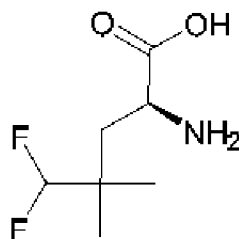
【0002】 雷帕黴素(rapamycin)複合體1 (mTORC1)蛋白激酶之機制性靶標為感測各種環境線索(諸如生長因子、細胞壓力及營養及能量程度)之主生長調節劑。當經活化時，mTORC1將增強合成代謝過程(諸如mRNA轉譯及脂質合成)之受質磷酸化，及限制分解代謝過程，諸如自噬。mTORC1調節異常於廣譜疾病中發生，該等疾病尤其包括糖尿病、癲癇、神經退化、免疫反應、經抑制之骨骼肌生長及癌症(Howell等人，(2013) Biochemical Society transactions 41, 906-912；Kim等人，(2013) Molecules and cells 35, 463-473；Laplante及Sabatini, (2012) Cell 149, 274-293)。

【0003】 存在對與mTORC1相關聯之疾病、病症或病狀之更有效治療之急迫且強制未滿足的醫療需求。

【發明內容】

【0004】 本發明尤其提供治療抑鬱症之方法，其包括向有需要患者

投與治療上有效量之((S)-2-胺基-5,5-二氟-4,4-二甲基戊酸)，即，化合物
A：



A，

或其醫藥上可接受之鹽或組合。於一些實施例中，該抑鬱症為重度抑鬱症(MDD)。於一些實施例中，該抑鬱症為治療抗性抑鬱症(TRD)。

【0005】 於一些實施例中，本發明進一步提供包含化合物**A**或其醫藥上可接受之鹽之組合物。

【0006】 於一些實施例中，本發明進一步提供包含化合物**A**或其醫藥上可接受之鹽之單位劑型。

【圖式簡單說明】

【0007】 圖1描述實例1中所述之臨床試驗研究之**A**部分的劑量提升方案。

【0008】 圖2描述顯示利用單次劑量之化合物**A**之快速及持續功效的HAM-D6分數。

【0009】 圖3描述在給藥後2小時時之化合物**A**反應速率，如藉由HAM-D6所量測。

【0010】 圖4描述在給藥後12小時時之化合物**A**反應速率，如藉由HAM-D6所量測。

【0011】 圖5描述在給藥後24小時時之化合物**A**反應速率，如藉由HAM-D6所量測。

【0012】 圖6描述於量測抑鬱症之核心症狀中HAM-D6與MADRS量表之間之相關性。

【0013】 圖7描述實例2中所述之臨床試驗之臨床試驗研究流程圖。

【0014】 圖8顯示在有效劑量之化合物A下與齧齒動物含量一致之人類CSF含量。

【0015】 圖9顯示於單次劑量之化合物A後之CSF BDNF含量。

【0016】 圖10顯示於單次劑量之化合物A後之BDNF受體(NTRK2)片段含量。

【0017】 圖11描述顯示於投與單次劑量之化合物A後之qEEG帶振幅之變化的圖表。符號指示平均值差異之無顯著變化(-)，小至大增加(↑，↑↑，↑↑↑)，小至大減少(↓，↓↓，↓↓↓)或混合的減少及增加(↓↑)。將於形式ANOVA模型中經證實為顯著治療效果之變化用雙星號(**)指示。

【0018】 圖12描述顯示於投與單次劑量之化合物A後之qEEG帶相干性之變化的圖表。符號指示平均值差異之無顯著變化(-)，小至大增加(↑，↑↑，↑↑↑)，小至大減少(↓，↓↓，↓↓↓)或混合的減少及增加(↓↑)。將於形式ANOVA模型中經證實為顯著治療效果之變化用雙星號(**)指示。

【0019】 圖13描述顯示由給藥天數(線性標度)覆蓋之平均(\pm SD)血漿化合物A濃度(y軸)相對於時間(x軸)之圖。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0020】 本申請案主張2019年11月1日申請之美國臨時申請案第62/929,449號之權益，該案之內容之全文係以引用的方式併入本文中。

本發明之某些實施例之一般描述

【0021】 重度抑鬱症(MDD)為常見精神病，在美國具有約13至17%之終生流行率。雖然藥理學治療之選項於過去25年中已顯著擴展，但是介於三分之一與三分之二之間的患者將不對開處方之一線抗抑鬱劑反應，且至多33%將對多種干預無反應。會減輕已無法對一或多種治療適當反應之患者之MDD之症狀而不產生顯著副作用的新穎抗抑鬱劑將代表於治療治療抗性抑鬱症(TRD)中之重大進步。

【0022】 mTORC1 (亦稱作雷帕黴素複合體1之機制性靶標)為多蛋白複合體，其功能為細胞營養/能量/氧化還原感測器及通過多種合成代謝及分解代謝活動(包括蛋白質、脂質及核酸合成)調節整體代謝平衡。最近資料支持mTORC1活性於神經元中之關鍵作用，包括調節脊柱膨大、軸突伸長、樹突分枝及mTORC1於認知、情感及學習及記憶中之涉及。需要活化mTORC1用於其於動物模型中之抗抑鬱活性之兩種化合物克他明(ketamine)及雷帕替奈(rapastinel) (亦稱作GLYX-13)已證實於患有TRD之個體之安慰劑對照試驗中之功效。

【0023】 化合物A [(S)-2-胺基-5,5-二氟-4,4-二甲基戊酸]為新穎經口生物可利用特定小分子，其激活腦(包括負責情感之彼等中樞)中之mTORC1路徑信號傳導。於壓力誘導之抑鬱行為之多種臨床前啮齒動物模型中，當與克他明直接比較(head-to-head comparison)時，化合物A證實相當於克他明之彼等之快速抗抑鬱效應而不產生顯著不利效應。亦發現於抗焦慮/抑鬱行為反應之非人類靈長類動物模型中，化合物A之藥理學活性相當於克他明之藥理學活性。最後，如同克他明，顯示化合物A之抗抑鬱效應依賴於mTORC1之後突觸激活且與mTORC1下游信號傳導、突觸蛋白表現(例如，GluR1及突觸蛋白)及大鼠之內側前額皮質中之層V錐體神

經元中之突觸分枝之增加相關聯。然而不同於克他明，化合物A之藥理學功效不與N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體調節相關聯。一併考慮，此等資料證實化合物A用於治療TRD之抗抑鬱潛力。

【0024】 非臨床毒理學研究已於大鼠及食蟹猴中利用化合物A進行。於大鼠中於至多500 mg/kg及於食蟹猴中於至多2000 mg/kg之單次口服劑量後未觀察到不利效應。於大鼠中，於2000 mg/kg之單次口服劑量後注意到失調症；該失調症到給藥後24小時時解決。

【0025】 於每3天(Q3D) PO投與160、500或1000 mg/kg持續14天(總共5個劑量)之大鼠中，未觀察到之不利效應程度(NOAE)為160 mg/kg。在500 mg/kg下，發現包括腸系膜結之副皮質區中之淋巴細胞萎縮，但是其他類淋巴組織未萎縮，及減少之嗜伊紅血球計數。在1000 mg/kg下，不利效應包括一名男性之再生性貧血，其認為可能為胃腸(GI)出血發作，及一名男性之肝細胞損傷，而無相關組織病理學發現結果。不認為不利之其他發現結果包括稍微減少之淋巴細胞、單核細胞及嗜中性白血球計數。

【0026】 於Q3D PO投與160、500或2000 mg/kg持續14天(總共5個劑量)之食蟹猴中，NOAE為160 mg/kg。在 ≥ 500 mg/kg下，不利效應包括降低之心率及嘔吐。在2000 mg/kg下，不利效應包括一隻動物之脫水，可能繼發於嘔吐，及一隻動物中之增加之天冬胺酸轉移酶(AST)。

【0027】 來自此等研究之非臨床安全性評估支持化合物A於人類中之臨床評估。用於此研究之化合物A之初始計劃劑量為150 mg每日一次(QD)，基於化合物A非臨床安全性資料之評估。

【0028】 因此，於一些實施例中，本發明提供一種治療有需要患者

之抑鬱症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽之步驟。

【0029】於一些實施例中，該抑鬱症為重度抑鬱症(「MDD」)。

【0030】於一些實施例中，該抑鬱症為治療抗性抑鬱症(「TRD」)。

【0031】於一些實施例中，該抑鬱症係抗一線治療。

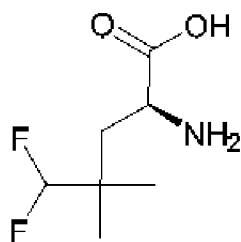
【0032】於一些實施例中，該抑鬱症係抗二線治療。

【0033】於一些實施例中，本發明提供如本文中所述之組合物，其包含化合物A或其醫藥上可接受之鹽。

【0034】於一些實施例中，本發明提供如本文中所述之單位劑型，其包含化合物A或其醫藥上可接受之鹽。

定義

【0035】如本文中所用，術語「化合物A」係指((S)-2-胺基-5,5-二氟-4,4-二甲基戊酸)，即：



A，

或其醫藥上可接受之鹽。2016年10月21日作為美國專利申請案序列號U.S. 15/331,362申請及作為美國專利申請公開案第U.S. 2017/0114080號(「該‘080公開案」)公開之美國專利第10,100,066號(「該‘066專利」)(各者之全文係以引用的方式併入本文中)描述某些mTORC1調節化合物，包括化合物A。化合物A於該‘066專利中經指定為化合物I-90及化合物A之

合成詳細地描述於該'066專利之實例90。

【0036】如本文中所用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指於健全醫療判斷之範圍內，適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激、過敏反應及類似者，且與合理效益/風險比相稱之彼等鹽。醫藥上可接受之鹽係此項技術中熟知。例如，S. M. Berge等人於*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 (其以引用的方式併入本文中)中詳細描述醫藥上可接受之鹽。本發明之化合物之醫藥上可接受之鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼之彼等。醫藥上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成之鹽或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖醛酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽及類似者。

【0037】衍生自適宜鹼之鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4}$ 烷基)₄鹽。代表性鹼或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類

似者。當適宜時，另外醫藥上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用抗衡離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之胺陽離子。

【0038】 如本文中所用，術語「約(about/approximately)」具有給定值或範圍之20%內之含義。於一些實施例中，該術語「約」係指給定值之20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%內。

示例性方法及用途之描述

【0039】 如本文中所用，術語「患者」意指動物，較佳地哺乳動物，及最佳地人類。

【0040】 如本文中所用，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解如本文中所述之疾病、病症或病狀或其一或多種症狀，延遲其發作或抑制其進展。於一些實施例中，治療可於一或多種症狀形成後投與。於其他實施例中，治療可在不存在症狀下投與。例如，治療可在症狀之發作之前向易感個體投與(例如，根據症狀史及/或根據遺傳或其他易感因素)。亦可於症狀解除後繼續治療(例如)以預防或延遲其復發。

【0041】 如本文中所用，短語「mTORC1介導之疾病、病症或病狀」係指其中已知mTORC1起作用之任何疾病或其他有害病狀。因此，本發明之另一實施例係關於治療或減輕一或多種其中已知mTORC1起作用之疾病之嚴重度。

【0042】 除非另有指定，否則應瞭解，當以上及本文中所述之本發明之方法係指投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽時，該等方法亦考慮投與包含化合物A或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物。

【0043】如以上及本文中所述，於一些實施例中，本發明提供一種調節有需要患者之mTORC1活性之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。

【0044】於一些實施例中，本發明提供一種活化有需要患者之mTORC1之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。

【0045】於一些實施例中，本發明提供一種治療有需要患者之抑鬱症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。

【0046】於一些實施例中，本發明提供一種治療有需要患者之抑鬱症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之包含化合物A或其醫藥上可接受之鹽之醫藥上可接受之組合物。

【0047】於一些實施例中，該患者經診斷患有重度抑鬱症(「MDD」)。於一些此等實施例中，該患者經診斷患有重度抑鬱症(MDD)而無精神病特徵，如由DSM-5標準所述。於一些實施例中，該患者不具有精神病史，例如，如本文中包含之實例中所述及所定義之精神病。

【0048】於一些實施例中，該抑鬱症為治療抗性抑鬱症(「TRD」)。

【0049】於一些實施例中，該抑鬱症係抗一線治療。

【0050】於一些實施例中，該治療抗性抑鬱症係抗二線治療。

【0051】於一些實施例中，該患者正在經歷抑鬱發作且在該抑鬱發作期間已具有對至少一種抗抑鬱劑之至少一種不充分反應。於一些實施例

中，該患者正在經歷抑鬱發作且在該抑鬱發作期間已具有對2、3或4種不同抗抑鬱劑之不充分反應。

【0052】 於一些實施例中，在利用化合物A治療之前，該患者經評估具有 ≥ 21 之蒙高馬理-艾森貝格抑鬱症評級量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)總分數。

【0053】 於一些實施例中，在利用化合物A治療之前，該患者經評估具有 ≥ 9 之拉絲金抑鬱症評級量表(Raskin Depression Rating Scale)分數。

【0054】 於一些實施例中，在利用化合物A或其醫藥上可接受之鹽治療之前，該患者尚未使用抗抑鬱劑持續至少一週、兩週、三週或四週。

【0055】 於一些實施例中，該患者係18歲或更大。

【0056】 於一些實施例中，該患者不患有癲癇症。

【0057】 於一些實施例中，該患者不具有腦電圖(EEG)上之臨床顯著異常。

【0058】 於一些實施例中，患者不具有如本文中包含之實例中所闡述之排除標準中之一或多者。

【0059】 於一些實施例中，患者具有如本文中包含之實例中所闡述之納入標準中之一或多者。

【0060】 於一些實施例中，本發明提供一種治療有需要患者之抑鬱症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其中該患者經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之少於六週內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之少於四週內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。

於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之兩週內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之少於兩週內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之一週內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之七天內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之六天內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之五天內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之四天內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之三天內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之兩天內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之一天內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之24小時內經歷抑鬱症量表分數之至少50%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之24小時內經歷抑鬱症量表分數之至少10%、20%、30%或40%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之12小時內經歷抑鬱症量表分數之至少10%、20%、30%或40%減少。於一些實施例中，該患者於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之2、3、4、5、6、7、8、9、10或11小時內經歷抑鬱症量表分數之至少10%、20%、30%或40%減少。於一

些實施例中，該抑鬱症量表分數係選自蒙高馬理-艾森貝格抑鬱症評級量表(MADRS)、漢米頓(Hamilton)抑鬱症評級量表(HAMD-6)、抑鬱症症狀學自評量表(Inventory of Depression Symptomatology Self-Rated Scale / IDS-SR)及臨床總體印象嚴重度量表(Clinical Global Impression Severity Scale / CGI-S)。於一些實施例中，該抑鬱症量表分數係選自以上及本文中所述之抑鬱症評級量表中之任一者。

【0061】 於一些實施例中，本發明之方法之特徵為達成臨床顯著抗抑鬱效應，如使用標準化效應大小統計所量測，其中認為0.40或更高之效應大小指示臨床顯著效應。例如，於一些實施例中，根據以上及本文中所述之抑鬱症量表中之任一者量測效應大小，其中該效應大小在特定時間間隔時為 ≥ 0.20 、0.30、0.40、0.50、0.60、0.70、0.80、0.90或1.0。於一些實施例中，根據以上及本文中所述之抑鬱症量表中之任一者量測效應大小，其中該效應大小在2至4小時時為 ≥ 0.20 、0.30、0.40、0.50、0.60、0.70、0.80、0.90或1.0。於一些實施例中，根據以上及本文中所述之抑鬱症量表中之任一者量測效應大小，其中該效應大小在4至8小時時為 ≥ 0.20 、0.30、0.40、0.50、0.60、0.70、0.80、0.90或1.0。於一些實施例中，根據以上及本文中所述之抑鬱症量表中之任一者量測效應大小，其中該效應大小在8至12小時時為 ≥ 0.20 、0.30、0.40、0.50、0.60、0.70、0.80、0.90或1.0。於一些實施例中，根據以上及本文中所述之抑鬱症量表中之任一者量測效應大小，其中如在12、24、36、48或72小時時量測之該效應大小為 ≥ 0.20 、0.30、0.40、0.50、0.60、0.70、0.80、0.90或1.0。於一些此等實施例中，該效應大小為 ≥ 0.40 。於一些此等實施例中，該效應大小為 ≥ 0.50 。

【0062】於一些實施例中，本發明提供一種治療有需要患者之抑鬱症之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其中該患者經歷相當於經由腹膜內注射投與之克他明之抑鬱症量表分數之減少。於一些實施例中，該抑鬱症量表分數之減少自單次投與產生。於一些此等實施例中，投與係口服。於一些實施例中，該抑鬱症量表分數之減少自至少兩次投與產生。於一些此等實施例中，投與係口服。於一些實施例中，該抑鬱症量表分數之減少自複數次經口投與產生。於一些此等實施例中，投與係口服。

【0063】於一些實施例中，本發明提供一種引起有需要患者之快速開始抗抑鬱活動之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。於一些此等實施例中，該患者患有TRD。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之兩週內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之一週內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之七天內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之六天內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之五天內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之四天內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之三天內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之兩天內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之一天內發生。於一些實施例中，該快

速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之小於24小時內發生。於一些實施例中，該快速開始抗抑鬱活動於投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽之小於23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2小時內發生。

【0064】 於一些實施例中，本發明提供一種引起有需要患者之持久持續抗抑鬱活動之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。於一些實施例中，該有需要患者患有TRD。於一些實施例中，該持久持續抗抑鬱活動於單次投與化合物A或其醫藥上可接受之鹽後持續至少24小時。於一些實施例中，該持久持續抗抑鬱活動持續至少兩天。於一些實施例中，該持久持續抗抑鬱活動持續至少三天。於一些實施例中，該持久持續抗抑鬱活動持續至少四天。於一些實施例中，該持久持續抗抑鬱活動持續至少五天。於一些實施例中，該持久持續抗抑鬱活動持續至少六天。於一些實施例中，該持久持續抗抑鬱活動持續至少七天。

【0065】 於一些實施例中，本發明提供一種引起抗抑鬱活動之方法，該活動係快速開始且持久持續。

【0066】 於一些實施例中，本發明提供一種引起有需要患者之積極行為反應之方法，其包括向該患者投與包含化合物A或其醫藥上可接受之鹽之組合物。於一些實施例中，該患者患有TRD。於一些實施例中，該積極行為反應與情感改善相關。於一些實施例中，該積極行為反應與焦慮減少相關。於一些實施例中，該積極行為反應與應對壓力之能力提高相關。於一些實施例中，該積極行為反應與表觀悲傷之改善相關。於一些實施例中，該積極行為反應與報告之悲傷之改善相關。於一些實施例中，該積極

行為反應與睡眠改善相關。於一些實施例中，該積極行為反應與食慾改善相關。於一些實施例中，該積極行為反應與集中能力之提高相關。於一些實施例中，該積極行為反應與自尊之提高相關。於一些實施例中，該積極行為反應與疲乏程度之改善相關。於一些實施例中，該積極行為反應與減少悲觀或自殺想法相關。於一些實施例中，該積極行為反應與對工作或其他活動之興趣增加相關。於一些實施例中，該積極行為反應與軀體症狀之減少相關。於一些實施例中，該積極行為反應與精神運動性阻滯之症狀之減少相關。

【0067】 於一些實施例中，本發明提供一種引起有需要患者之快速開始積極行為反應之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。於一些實施例中，該患者患有TRD。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之小於24小時內發生。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之一天內發生。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之兩天內發生。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之三天內發生。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之四天內發生。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之五天內發生。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之六天內發生。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之七天內發生。於一些實施例中，該積極行為反應於投與之一週內發生。

【0068】 於一些實施例中，本發明提供一種引起有需要患者之持久持續積極行為反應之方法，其包括向該患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。於一些實施例中，該患者患有TRD。於一些實施例中，該持久持續積極行為反應持續長於一天。於一些實施例中，該持久持續積極行為反應持續至少兩天。於一些實施例中，該持久持續積極行為

反應持續至少三天。於一些實施例中，該持久持續積極行為反應持續至少四天。於一些實施例中，該持久持續積極行為反應持續至少五天。於一些實施例中，該持久持續積極行為反應持續至少六天。於一些實施例中，該持久持續積極行為反應持續至少七天。

【0069】於一些實施例中，本發明提供一種引起積極行為反應之方法，該積極行為反應為快速開始且持久持續。

給藥

【0070】於一些實施例中，本發明之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療上有效量包括約10 mg至約5000 mg、或約20 mg至約4000 mg、或約40 mg至約4000 mg、或約60 mg至約4000 mg、或約80 mg至約4000 mg、或約100 mg至約4000 mg、或約120 mg至約4000 mg、或約130 mg至約4000 mg、或約140 mg至約4000 mg、或約100 mg至約3000 mg、或約150 mg至約3000 mg、或約160 mg至約3000 mg、或約170 mg至約3000 mg、或約180 mg至約3000 mg、或約190 mg至約3000 mg、或約200 mg至約3000 mg、或約210 mg至約3000 mg、或約220 mg至約3000 mg、或約230 mg至約3000 mg、或約240 mg至約3000 mg、或約250 mg至約3000 mg、或約260 mg至約3000 mg、或約270 mg至約3000 mg、或約280 mg至約3000 mg、或約290 mg至約3000 mg、或約300 mg至約3000 mg、或約310 mg至約3000 mg、或約320 mg至約3000 mg、或約330 mg至約3000 mg、或約340 mg至約3000 mg、或約350 mg至約3000 mg、或約360 mg至約3000 mg、或約370 mg至約3000 mg、或約380 mg至約3000 mg、或約390 mg至約3000 mg、或約400 mg至約3000 mg、或約410 mg至約3000

mg、或約420 mg至約3000 mg、或約430 mg至約3000 mg、或約440 mg至約3000 mg、或約450 mg至約3000 mg、或約460 mg至約3000 mg、或約470 mg至約3000 mg、或約480 mg至約3000 mg、或約490 mg至約3000 mg、或約500 mg至約3000 mg、或約510 mg至約3000 mg、或約520 mg至約3000 mg、或約530 mg至約3000 mg、或約540 mg至約3000 mg、或約550 mg至約3000 mg、或約560 mg至約3000 mg、或約570 mg至約3000 mg、或約580 mg至約3000 mg、或約590 mg至約3000 mg、或約600 mg至約3000 mg、或約610 mg至約3000 mg、或約620 mg至約3000 mg、或約630 mg至約3000 mg、或約640 mg至約3000 mg、或約650 mg至約3000 mg、或約660 mg至約3000 mg、或約670 mg至約3000 mg、或約680 mg至約3000 mg、或約690 mg至約3000 mg、或約700 mg至約3000 mg、或約710 mg至約3000 mg、或約720 mg至約3000 mg、或約730 mg至約3000 mg、或約740 mg至約3000 mg、或約750 mg至約3000 mg、或約760 mg至約3000 mg、或約770 mg至約3000 mg、或約780 mg至約3000 mg、或約790 mg至約3000 mg、或約800 mg至約3000 mg、或約810 mg至約3000 mg、或約820 mg至約3000 mg、或約830 mg至約3000 mg、或約840 mg至約3000 mg、或約850 mg至約3000 mg、或約860 mg至約3000 mg、或約870 mg至約3000 mg、或約880 mg至約3000 mg、或約890 mg至約3000 mg、或約900 mg至約3000 mg、或約910 mg至約3000 mg、或約920 mg至約3000 mg、或約930 mg至約3000 mg、或約940 mg至約3000 mg、或約950 mg至約3000 mg、或約960 mg至約3000 mg、或約970 mg至約3000 mg、或約980 mg至約3000 mg、或約990 mg至約3000 mg、或約1000 mg至約3000 mg、或約1000 mg至約

2500 mg、或約1000 mg至約2000 mg、或約400 mg至約2400 mg、或約800 mg至約2400 mg、或約800 mg至約1600 mg、或約1600 mg至約2400 mg之總每日劑量。

【0071】於一些實施例中，本發明之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療上有效量包括約50 mg至約1600 mg、或約50 mg至約1500 mg、或約50 mg至約1400 mg、或約50 mg至約1300 mg、或約50 mg至約1200 mg、或約50 mg至約1100 mg、或約50 mg至約1000 mg、或約50 mg至約900 mg、或約50 mg至約800 mg、或約50 mg至約700 mg、或約50 mg至約400 mg、或約50 mg至約300 mg、或約50 mg至約200 mg、或約50 mg至約100 mg、或約100 mg至約500 mg、或約100 mg至約400 mg、或約100 mg至約300 mg、或約100 mg至約200 mg、或約200 mg至約1000 mg、或約200 mg至約900 mg、或約200 mg至約800 mg、或約200 mg至約700 mg、或約200 mg至約600 mg、或約200 mg至約500 mg、或約200 mg至約400 mg之總每日劑量。

【0072】於一些實施例中，本發明之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療上有效量包括約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、約1050 mg、約1100 mg、約1150 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約1350 mg、約1400 mg、約1450 mg、約1500 mg、約1550 mg、約1600 mg、約1650 mg、約1700 mg、約1750

mg、約1800 mg、約1850 mg、約1900 mg、約1950 mg、約2000 mg、約2050 mg、約2100 mg、約2150 mg、約2200 mg、約2250 mg、約2300 mg、約2350 mg、約2400 mg、約2450 mg、約2500 mg、約2550 mg、約2600 mg、約2650 mg、約2700 mg、約2750 mg、約2800 mg、約2850 mg、約2900 mg、約2950 mg或約3000 mg之總每日劑量。於一些此等實施例中，總每日劑量係約150、約300、約400、約600、約800、約1000、約1600、約2400或約3000 mg。

【0073】於一些實施例中，本發明之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其中該治療上有效量包括約1至約100 mg/kg、或約1至約90 mg/kg、或約1至約80 mg/kg、或約1至約70 mg/kg、或約1至約60 mg/kg、或約1至約50 mg/kg、或約1至約40 mg/kg、或約1至約35 mg/kg、或約1至約30 mg/kg、或約1至約25 mg/kg、或約1至約20 mg/kg、或約1至約19 mg/kg、或約1至約18 mg/kg、或約1至約17 mg/kg、或約1至約16 mg/kg、或約1至約15 mg/kg、或約1至約14 mg/kg、或約1至約13 mg/kg、或約1至約12 mg/kg、或約1至約11 mg/kg、或約1至約10 mg/kg、或約1至約9 mg/kg、或約1至約8 mg/kg、或約1至約7 mg/kg、或約1至約6 mg/kg、或約1至約5 mg/kg、或約1至約4 mg/kg、或約1至約3 mg/kg之總每日劑量。於一些實施例中，總每日劑量係介於約2 mg/kg與約40 mg/kg、或約5 mg/kg與約40 mg/kg、或約10 mg/kg與約40 mg/kg、或約15 mg/kg與約40 mg/kg、或約20 mg/kg與約40 mg/kg、或約25 mg/kg與約40 mg/kg、或約30 mg/kg與約40 mg/kg、或約35 mg/kg與約40 mg/kg患者體重/天之間。

【0074】於一些實施例中，化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每

日劑量係以每天一次(QD)投與。於一些此等實施例中，總每日劑量為以上及本文中所述之彼等中之任一者。於一些此等實施例中，總每日劑量為約150、約300、約400、約600、約800、約1000、約1600、約2400或約3000 mg。

【0075】於一些實施例中，總每日劑量係以每天兩個、三個或四個劑量投與。於一些此等實施例中，各劑量係相同。於一些此等實施例中，至少一個劑量不同於另一劑量。於一些實施例中，總每日劑量為以上及本文中所述彼等中之任一者，其中該劑量以「**BID**」投與。於一些實施例中，總每日劑量為以上及本文中所述彼等中之任一者，其中該劑量以「**TID**」投與。於一些實施例中，總每日劑量為以上及本文中所述彼等中之任一者，其中該劑量以「**QID**」投與。

【0076】於一些實施例中，總每日劑量在進食條件下向患者投與。於一些此等實施例中，總每日劑量為以上及本文中所述彼等中之任一者。於一些此等實施例中，總每日劑量係以QD投與。於一些此等實施例中，總每日劑量係經口投與。於一些實施例中，總每日劑量係每日投與一次持續至少1、2、3、4、5、6或7個連續日。

【0077】於一些實施例中，總每日劑量在禁食條件下向患者投與。於一些此等實施例中，總每日劑量為以上及本文中所述彼等中之任一者。於一些此等實施例中，總每日劑量以QD投與。於一些此等實施例中，總每日劑量係經口投與。於一些此等實施例中，該患者在投與之前禁食至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時。於一些此等實施例中，該患者在投與之前禁食至少約2至8小時。於一些此等實施例中，該患者在投與之前禁

食約兩小時、約四小時或約八小時。

【0078】於一些實施例中，該患者於投與後禁食一定量之時間。例如，於一些實施例中，患者於投與後禁食約1、2、3、4、5、6、7或8小時。於一些實施例中，患者於投與後禁食約2小時。

【0079】於一些實施例中，在禁食條件下每日一次向患者投與約150 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與約150 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在禁食條件下每日一次向患者投與約300 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與約300 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在禁食條件下每日一次向患者投與約400 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與約400 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在禁食條件下每日一次向患者投與約600 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與約600 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在禁食條件下每日一次向患者投與約800 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與約800 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在禁食條件下每日一次向患者投與約1000 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與約1000 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。

投與約1600 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與約1600 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在禁食條件下每日一次向患者投與約2400 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與約2400 mg化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在禁食條件下每日一次向患者投與大於約2400 mg之化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。於一些實施例中，在進食條件下每日一次向患者投與大於約2400 mg之化合物A或其醫藥上可接受之鹽之總每日劑量。

【0080】於一些實施例中，所提供之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其包括投與單次劑量。於一些實施例中，所提供之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其包括投與至少兩個劑量。於一些此等實施例中，投與至少兩個劑量包括在投與第二劑量之前約24小時投與第一劑量。於一些此等實施例中，投與至少兩個劑量包括在投與第二劑量之前約48小時投與第一劑量。於一些實施例中，所提供之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其包括投與複數個劑量。於一些實施例中，所提供之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其包括每日、每週或每月一次投與化合物A。於一些實施例中，所提供之方法包括向有需要患者投與治療上有效量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，其包括在每天相同時間投與化合物A。例如，於一些實施例中，在每天早晨相同時間投與化合物A。於一些實施例中，在每天晚上相同時間投與化合物A。

單位劑型

【0081】於一些實施例中，本發明之方法包括向有需要患者投與包含一或多個單位劑量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。於一些此等實施例中，單位劑量為約10 mg至約5000 mg、或約20 mg至約4000 mg、或約40 mg至約4000 mg、或約60 mg至約4000 mg、或約80 mg至約4000 mg、或約100 mg至約4000 mg、或約120 mg至約4000 mg、或約130 mg至約4000 mg、或約140 mg至約4000 mg、或約150 mg至約3000 mg、或約160 mg至約3000 mg、或約170 mg至約3000 mg、或約180 mg至約3000 mg、或約190 mg至約3000 mg、或約200 mg至約3000 mg、或約210 mg至約3000 mg、或約220 mg至約3000 mg、或約230 mg至約3000 mg、或約240 mg至約3000 mg、或約250 mg至約3000 mg、或約260 mg至約3000 mg、或約270 mg至約3000 mg、或約280 mg至約3000 mg、或約290 mg至約3000 mg、或約300 mg至約3000 mg、或約310 mg至約3000 mg、或約320 mg至約3000 mg、或約330 mg至約3000 mg、或約340 mg至約3000 mg、或約350 mg至約3000 mg、或約360 mg至約3000 mg、或約370 mg至約3000 mg、或約380 mg至約3000 mg、或約390 mg至約3000 mg、或約400 mg至約3000 mg、或約410 mg至約3000 mg、或約420 mg至約3000 mg、或約430 mg至約3000 mg、或約440 mg至約3000 mg、或約450 mg至約3000 mg、或約460 mg至約3000 mg、或約470 mg至約3000 mg、或約480 mg至約3000 mg、或約490 mg至約3000 mg、或約500 mg至約3000 mg、或約510 mg至約3000 mg、或約520 mg至約3000 mg、或約530 mg至約3000 mg、或約540 mg至約3000 mg、或約550 mg至約3000 mg、或約560 mg至約3000 mg、或約

570 mg至約3000 mg、或約580 mg至約3000 mg、或約590 mg至約3000 mg、或約600 mg至約3000 mg、或約610 mg至約3000 mg、或約620 mg至約3000 mg、或約630 mg至約3000 mg、或約640 mg至約3000 mg、或約650 mg至約3000 mg、或約660 mg至約3000 mg、或約670 mg至約3000 mg、或約680 mg至約3000 mg、或約690 mg至約3000 mg、或約700 mg至約3000 mg、或約710 mg至約3000 mg、或約720 mg至約3000 mg、或約730 mg至約3000 mg、或約740 mg至約3000 mg、或約750 mg至約3000 mg、或約760 mg至約3000 mg、或約770 mg至約3000 mg、或約780 mg至約3000 mg、或約790 mg至約3000 mg、或約800 mg至約3000 mg、或約810 mg至約3000 mg、或約820 mg至約3000 mg、或約830 mg至約3000 mg、或約840 mg至約3000 mg、或約850 mg至約3000 mg、或約860 mg至約3000 mg、或約870 mg至約3000 mg、或約880 mg至約3000 mg、或約890 mg至約3000 mg、或約900 mg至約3000 mg、或約910 mg至約3000 mg、或約920 mg至約3000 mg、或約930 mg至約3000 mg、或約940 mg至約3000 mg、或約950 mg至約3000 mg、或約960 mg至約3000 mg、或約970 mg至約3000 mg、或約980 mg至約3000 mg、或約990 mg至約3000 mg、或約1000 mg至約3000 mg、或約1000 mg至約2500 mg、或約1000 mg至約2000 mg、或約400 mg至約2400 mg、或約800 mg至約2400 mg、或約800 mg至約1600 mg、或約1600 mg至約2400 mg。

【0082】於一些此等實施例中，單位劑量為50 mg至約1600 mg、或約50 mg至約1500 mg、或約50 mg至約1400 mg、或約50 mg至約1300 mg、或約50 mg至約1200 mg、或約50 mg至約1100 mg、或約50 mg至約

1000 mg、或約50 mg至約900 mg、或約50 mg至約800 mg、或約50 mg至約700 mg、或約50 mg至約400 mg、或約50 mg至約300 mg、或約50 mg至約200 mg、或約50 mg至約100 mg、或約100 mg至約400 mg、或約100 mg至約300 mg、或約100 mg至約200 mg、或約200 mg至約1000 mg、或約200 mg至約900 mg、或約200 mg至約800 mg、或約200 mg至約700 mg、或約200 mg至約600 mg、或約200 mg至約500 mg、或約200 mg至約400 mg。

【0083】於一些實施例中，化合物A或其醫藥上可接受之鹽之單位劑量為約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、約1050 mg、約1100 mg、約1150 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約1350 mg、約1400 mg、約1450 mg、約1500 mg、約1550 mg、約1600 mg、約1650 mg、約1700 mg、約1750 mg、約1800 mg、約1850 mg、約1900 mg、約1950 mg、約2000 mg、約2050 mg、約2100 mg、約2150 mg、約2200 mg、約2250 mg、約2300 mg、約2350 mg、約2400 mg、約2450 mg、約2500 mg、約2550 mg、約2600 mg、約2650 me、約2700 mg、約2750 mg、約2800 mg、約2850 mg、約2900 mg、約2950 mg或約3000 mg。於一些此等實施例中，化合物A或其醫藥上可接受之鹽之單位劑量包括約150、約300、約400、約600、約800、約1000、約1600、約2400 mg或約3000 mg。

【0084】於一些實施例中，化合物A或其醫藥上可接受之鹽之單位劑量係以單次劑量(QD)投與。於一些此等實施例中，單位劑量為約150、

約300、約400、約600、約800、約1000、約1600、約2400 mg或約3000 mg。於一些此等實施例中，單位劑量為以上及本文中所述彼等中之任一者。於一些實施例中，該單位劑型係呈液體投與。例如，於一些實施例中，單位劑型包含化合物A或其醫藥上可接受之鹽，及用於溶解或懸浮化合物A或其醫藥上可接受之鹽之一或多種醫藥上可接受之液體。於一些實施例中，用於溶解或懸浮化合物A或其醫藥上可接受之鹽之一或多種醫藥上可接受之液體包括水。於一些實施例中，用於溶解或懸浮化合物A或其醫藥上可接受之鹽之一或多種醫藥上可接受之液體包括調味劑。於一些此等實施例中，單位劑型含有約10 mg與約100 mg之間、或約10 mg與約90 mg之間、或約10 mg與約80 mg之間、或約10 mg與約70 mg之間、或約15 mg與約60 mg之間、或約15 mg與約55 mg之間、或約15 mg與約50 mg之間、或約20與約50 mg之間之化合物A/克總溶液重量。於一些此等實施例中，單位劑型含有約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100 mg化合物A/克總溶液重量。

【0085】於一些實施例中，化合物A之單位劑量為用於經口投與之液體調配物，其中化合物A以約10 mg/mL、或約15 mg/mL、或約20 mg/mL、或約25 mg/mL、或約30 mg/mL、或約35 mg/mL、或約40 mg/mL、或約45 mg/mL、或約50 mg/mL、或約55 mg/mL、或約60 mg/mL之總溶液之濃度存在。於某些實施例中，單位劑量為用於經口投與之液體調配物，其中化合物A以約40 mg/mL之總溶液之濃度存在。

醫藥上可接受之組合物

【0086】於一些實施例中，本發明之方法包括投與包含治療上有效

量之化合物A或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑之組合物。於某些實施例中，用於本文中所提供之方法中之組合物經調配用於向需要此組合物之患者投與，例如患有抑鬱症之患者。於一些實施例中，此等組合物經調配用於向患者經口投與。

【0087】 術語「醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞利用其所調配之化合物之藥理學活性之無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明之組合物中之醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0088】 組合物可經口、非經腸、經吸入噴霧、經局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入儲藥器投與。如本文中所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病竈內及顱內注射或輸注技術。較佳地，該等組合物經口、經腹膜內或經靜脈內投與。本發明之組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適宜分散或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為含於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如作為含於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏(Ringer's)溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習知上採用固定油作為溶劑或懸浮介質。

【0089】 出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸)及其甘油酯衍生物可用於製備可注射劑，正如天然醫藥上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其以其聚氧乙基化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如通常用於調配醫藥上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之羧甲基纖維素或相似分散劑。出於調配之目的，亦可使用其他常用表面活性劑，諸如吐溫(Tween)、司盤(Span)及通常用於製造醫藥上可接受之固體、液體或其他劑型之其他乳化劑或生物可利用增強劑。

【0090】 用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合物可以任何經口可接受劑型(包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液)經口投與。於用於口服之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)。對於以膠囊形式經口投與，可用稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於口服時，將活性成分與乳化及懸浮劑組合。若所需，則亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0091】 於一些實施例中，用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合物經調配用於經口投與。此等調配物可隨食物或不隨食物投與。於一些實施例中，用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合物不隨食物投與。於一些實施例中，用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合物隨食物投與。

【0092】 用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除了活性化合物外，該等液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑(諸如例如，水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之，棉籽油、花

生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀釋劑外，該等口服組合物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、乳化及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0093】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒劑。於此等固體劑型中，活性化合物係與至少一種惰性醫藥上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或a)填料或填充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，諸如例如，羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，諸如石蠟，f)吸附加速劑，諸如四級銨化合物，g)潤濕劑，諸如例如，鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物混合。於膠囊劑、錠劑及丸劑之情況下，該劑型亦可包含緩衝劑。

【0094】 亦可採用相似類型之固體組合物作為軟及硬填充之明膠膠囊中之填料，其使用此等賦形劑，如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及類似者。錠劑、糖衣丸、膠囊劑、丸劑及顆粒劑之固體劑型可利用塗層及殼，諸如醫藥調配技術中熟知之腸溶衣及其他塗層製備。其可視情況含有乳濁劑及亦可為組合物，其僅釋放該(等)活性成分，或優先地於腸道之某個部分中，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。亦可採用相似類型之固體組合物作為軟及硬填充之明膠膠囊中之填料，其使用此等賦形劑，如乳糖或乳糖以及高分

子量聚乙二醇及類似者。

【0095】 該化合物亦可呈微囊封裝形式，利用如上所指定之一或多種賦形劑。錠劑、糖衣丸、膠囊劑、丸劑及顆粒劑之固體劑型可利用塗層及殼，諸如醫藥調配技術中熟知之腸溶衣、釋放控制塗層及其他塗層製備。於此等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。按照常規，此等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之另外物質，例如，製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。於膠囊劑、錠劑及丸劑之情況下，該等劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑及亦可為組合物，其僅釋放該(等)活性成分，或優先地於腸道之某個部分中，視情況以延遲方式。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0096】 或者，用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合物可以用於直腸或陰道投與之栓劑之形式投與。此等可藉由將藥劑與適宜非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下係固體，但是在直腸溫度下係液體及因此將於直腸中融化以釋放藥物。此等材料包括可可油、蜂蠟及聚乙二醇。

【0097】 用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合物亦可經局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施覆容易達到之區域或器官，包括眼、皮膚或下腸道之疾病時。適宜局部調配物係容易製備用於此等區域或器官各者。

【0098】 下腸道之局部施覆可於直腸栓劑調配物(參見上文)中或於適宜灌腸劑調配物中實現。亦可使用局部經皮貼片。

【0099】 針對局部施覆，用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合

物可呈含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適宜軟膏調配。用於局部投與本發明之化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥上可接受之組合物可呈含有懸浮或溶解於一或多種醫藥上可接受之載劑中之活性組分之適宜洗液或乳霜調配。適宜載劑包括(但不限於)礦物油、單硬脂酸脫水山梨醇酯、聚山梨酸酯60、鯨蠟基酯蠟、鯨蠟硬脂基醇、2-辛基十二醇、苜醇及水。

【0100】 用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣溶膠或吸入投與。此等組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備且可採用苜醇或其他適宜防腐劑、增強生物可利用率之吸收促進劑、氟碳及/或其他習知增溶劑或分散劑呈含於鹽水中之溶液製備。

【0101】 可與載劑材料組合以產生單一劑型組合物之化合物A之量將取決於所治療之宿主及特定投與模式變化。於一些實施例中，應調配用於所提供方法中之組合物使得可向接受此等組合物之患者投與0.01至100 mg/kg體重/天之抑制劑之劑量。

【0102】 亦應瞭解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將取決於各種因素，包括年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、排泄速率、藥物組合、及主治醫師之判斷及正在治療之特定疾病之嚴重度。

【0103】 如以上及本文中所述，用於所提供方法中之醫藥上可接受之組合物可經口、經直腸、非經腸、經腦池內、經陰道內、經腹膜內、經局部(如藉由粉末、軟膏或滴劑)、經頰(如口或鼻噴霧)或類似者向人類及其他動物投與，取決於正在治療之感染之嚴重度。於某些實施例中，化合物A可在約0.01 mg/kg至約50 mg/kg及較佳地約1 mg/kg至約25 mg/kg個

體體重/天之劑量程度下每天一或多次經口或非經腸投與以獲得所需治療效果。

【0104】 可注射製劑(例如，無菌可注射水性或油性懸浮液)可根據已知技術使用適宜分散或潤濕劑及懸浮劑調配。該無菌可注射製劑亦可為含於無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如，呈含於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液、U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。此外，習慣採用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，於製備可注射劑中使用脂肪酸(諸如油酸)。

【0105】 可注射調配物可(例如)藉由通過細菌保留過濾器過濾或藉由以無菌固體組合物之形式併入滅菌劑來滅菌，可在使用之前將該等組合物溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0106】 為延長化合物之效應，經常期望減慢來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用水溶性差之結晶或非晶型材料之液體懸浮液來達成。化合物之吸收速率即可取決於其溶解速率，該溶解速率繼而可取決於晶體大小及晶型。或者，非經腸投與之化合物形式之延遲吸收係藉由該化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成。可注射儲積形式係藉由化合物於可生物降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成之微囊封裝基質而製成。取決於化合物與聚合物之比率及所採用特定聚合物之性質，可控制化合物釋放速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲積可注射調配物亦藉由將化合物囊封於脂質體或與身體組織相容之微乳液中來製備。

【0107】 用於本發明之化合物之局部或經皮投與之劑型包括軟膏、

糊劑、乳霜、洗液、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。在無菌條件下將活性組分與醫藥上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑或緩衝劑混合。本發明之範圍內亦考慮眼用調配物、耳滴劑及眼滴劑。此外，本發明考慮使用經皮貼片，其具有提供控制遞送化合物至身體之增加優點。此等劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製備。吸收增強劑亦可用於增加通過皮膚之化合物之流量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

【0108】 本發明各態樣之所有特徵在細節上經過必要的變通即適用於所有其他態樣。

【0109】 為可更充分理解本文中所述之本發明，闡述下列實例。應瞭解，此等實例係僅出於說明目的且不得以任何方式構成本發明之限制。

實例

實例1：單次劑量之化合物A於健康志願者及患有治療抗性抑鬱症之個體中之安全性、耐受性、藥物動力學及初步功效之隨機雙盲安慰劑對照研究

【0110】 化合物A [(S)-2-胺基-5,5-二氟-4,4-二甲基戊酸]為新穎之經口生物可利用特定小分子，其激活腦(包括彼等負責情感之中樞)中之mTORC1路徑信號傳導。於壓力誘導之抑鬱行為之多個臨床前啮齒動物模型中，當與克他明直接比較(head-to-head comparison)時，化合物A證實具有相當於克他明之彼等快速抗抑鬱效應，而不會產生顯著不利效應。亦於抗焦慮/抑鬱行為反應之非人類靈長類動物模型中發現化合物A之藥理學活性相當於克他明之藥理學活性。最後，如同克他明，顯示化合物A之抗抑鬱效應依賴於mTORC1之後突觸激活且與mTORC1下游信號傳導、突

觸蛋白表現(例如，GluR1及突觸蛋白)及大鼠之內側前額皮質中之層V錐體神經元中之突觸分枝之增加相關聯。然而不同於克他明，化合物A之藥理學功效不與N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體調節相關聯。一併考慮，此等資料證實化合物A用於治療TRD之抗抑鬱潛力。

研究目標：

【0111】 主要目標：本研究之主要目標為評估化合物A之單一遞增劑量程度相對於安慰劑於健康志願者中及單次劑量之化合物A相對於安慰劑於患有TRD之個體中之安全性及耐受性。

【0112】 次要目標：次要目標為評估化合物A於健康志願者及患有TRD之個體中之藥物動力學，及評估化合物A於患有TRD之個體中之初步功效。

研究終點：

【0113】 安全性終點：

-評估化合物A之單一遞增劑量程度相對於安慰劑於健康志願者中之安全性及耐受性

-評估單次劑量之化合物A相對於安慰劑於患有TRD之個體中之安全性及耐受性

初步功效終點：

【0114】 主要功效終點：主要功效終點為第2天(給藥後24小時)化合物A組與安慰劑組之間之蒙高馬理-艾森貝格抑鬱症評級量表(MADRS)總分數自基線之變化之差異。

【0115】 次要功效終點：次要初步功效終點為化合物A組與安慰劑組之間在以下方面之差異：

- MADRS總分數在各時間點自基線之變化
- 漢米頓抑鬱症評級量表-條項6 (HAM-D6)總分數在各時間點自基線之變化
- IDS-SR30總分數及域分數在各時間點自基線之變化
- 臨床總體印象-嚴重度(CGI-S)分數在各時間點自基線之變化

【0116】 藥物動力學終點：

- 評估化合物A於健康志願者中之藥物動力學
- 評估化合物A於患有TRD之個體中之藥物動力學

【0117】 藥效學終點(僅B部分之個體)：

- 評估化合物A血漿濃度與功效參數之間之潛在關係

【0118】 藥物遺傳學終點(僅B部分之個體)：

- 評估BDNF基因(甲硫胺酸[Met]在密碼子66處取代纈胺酸[Val]；Val66Met)中之單核苷酸多型性與功效參數之間之潛在關係

整體研究設計：

【0119】 此為化合物A之單一遞增劑量程度於健康志願者中(A部分)及單次劑量之化合物A於患有TRD之個體中(B部分)之隨機兩部分雙盲安慰劑對照研究。將個體(包括48名健康個體及32名患有TRD之個體)在不同研究地點處隨機分組。各個體之參與之持續時間為至多39天，包含篩選/洗出及隨訪。該研究之總持續時間預期為約12個月。

【0120】 該研究之A部分(健康志願者中之單一遞增劑量[SAD]部分)之整體設計：A部分為化合物A之單一遞增劑量程度於健康志願者中之隨機兩部分雙盲安慰劑對照的單地點研究。該研究包含至多28天篩選期、內部期(期間投與化合物A或安慰劑)及於出院後之3-至7-天隨訪期。將至多

約48名健康志願者隨機分配至雙盲治療。將八(8)名個體於六個劑量程度群組(150、300、600、1000、1600或2400 mg化合物A或安慰劑，作為口服溶液投與)各者中隨機分組。於各群組中，將六名個體隨機分組以接受化合物A及將兩名個體隨機分組以接受安慰劑。各個體在第1天僅接受化合物A或安慰劑之一個劑量。於各群組內，最初一名個體接受化合物A及一名個體接受安慰劑。因為於向群組中之最初兩名個體給藥後24小時內未注意到臨床顯著安全性問題，所以向群組中之其餘六名個體給藥。內部期為6天/5夜。各個體之參與之持續時間為至多39天，包含篩選/洗出及隨訪。

【0121】該研究之A部分之圖表示於表1中，及A部分之劑量遞增方案示於圖1中。

表1. 該研究之A部分之圖表(健康志願者中之SAD部分)

篩選訪問， 第-28天至第 -3天	居住/內部期 (6天/5夜)					隨訪 (第7至11天)
	第-2天	第-1天	第1天	第2及3天	第4天	
診所訪問	住院研究單位 納入/排除	適應，觀察	隨機分組；單次劑量 之化合物A或安慰劑 (雙盲)	觀察，評估	自研究單位 出院	診所訪問 於出院5 ± 2 天後

【0122】該研究之B部分(患有TRD之個體之單次劑量部分)之整體設計：B部分為化合物A於患有TRD之個體中之隨機兩部分雙盲安慰劑對照多地點單次劑量研究。該研究包含至多28天篩選期、內部期(期間投與化合物A或安慰劑)及於出院後之3-至7-天隨訪期。此群組之劑量程度(2400 mg)係基於來自該研究之A部分之初步安全性、耐受性及PK資料。於此群組內，潛在資格藉由地點獨立性審查過程證實。該地點獨立性審查過程由與潛在個體之電話面試(於個體通過初始篩選之後且在住院臨床單位之前發生)及症狀穩定性之審查(在第-2天發生)組成。

【0123】於該研究之B部分中，將約32名個體隨機分配至一個群組中之雙盲治療。於此群組中，將十六(16)名個體隨機分組以接受化合物A及將十六(16)名個體隨機分組以接受安慰劑。各個體以單盲方式自第-3天至第-1天每日一次(QD)接受安慰劑，及在第1天接受化合物A或安慰劑(雙盲)之一個劑量。單盲安慰劑導入治療意在促進篩選出安慰劑反應者。

【0124】於該研究之B部分中，於簽署知情同意書後，潛在個體在劑量投與(第1天)之前中斷使用抗抑鬱劑至少14天。針對氟西汀(floxetine)，針對 ≤ 20 mg/天需要至少3週及針對 > 20 mg/天需要至少4週之給藥前洗出期。若個體在篩選期期間經歷任何不良事件，包括抑鬱症惡化，則指示其聯繫地點。

【0125】內部期為8天/7夜。各個體之參與之持續時間為至多39天，包含篩選/洗出及隨訪。該研究之B部分之圖表示於下表2中。

表2. 該研究之B部分(患有TRD之個體之單次劑量部分)之圖表

篩選訪問，第28-天至第-5天	居住/內部期 (8天/7夜)					隨訪 (第7至11天)
	第-4天	第-3天至第-1天	第1天	第2及3天	第4天	
診所訪問 ^a	住院研究單位	納入/排除； 每日單次劑量之安慰劑 (單盲) ^a	隨機分組； 單次劑量之化合物A或安慰劑 (雙盲)	觀察，評估	自研究單位出院	診所訪問 於出院後 5 ± 2 天

^a潛在資格藉由地點獨立性審查過程證實。該地點獨立性審查過程由與潛在個體之電話面試(於個體通過初始篩選之後且在住院臨床單位之前發生)及症狀穩定性之審查(在第-2天發生)組成。

研究設計基本原理：

【0126】設計此研究以評估化合物A之安全性、耐受性、PK及初步功效。因為此為化合物A之第一次臨床試驗，於該研究之A部分中招募健

康志願者。於該研究之A部分中於健康志願者中評估化合物A之安全性、耐受性及PK後，於該研究之B部分中於患有TRD之個體中評估化合物A之安全性、耐受性、PK及初步功效。

【0127】 最初，於該研究之A部分中，投與單一遞增劑量及評估。為確保個體安全性，在自一個劑量程度群組遞增至下個更高劑量程度群組之前且在自該研究之A部分過渡至該研究之B部分之前，安全性審查委員會(SRC)評估安全性、耐受性及血漿PK資料。

【0128】 該研究包含標準安全性及耐受性評估——例如，身體、神經及精神病檢查、生命徵象、口腔溫度、呼吸速率、體重、12-導聯紙心電圖(pECG)、dECG、臨床實驗室測試、監測不良事件(AE)及合併用藥，及於該研究之A部分中，心血管(CV)遙測技術及安全性EEG。該研究亦包含特異性針對可具有精神病效應之藥物之安全性及耐受性評估——例如，哥倫比亞-自殺嚴重度評級量表(C-SSRS；僅B部分)、簡明精神病評級量表-陽性症狀子量表[BPRS (+)]及臨床醫生管理之分裂狀態量表(CADSS)。

【0129】 頻繁PK取樣係包含於該研究中以評估單次劑量PK。該研究之B部分包含經設計以評估初步功效之評估。

劑量選擇基本原理：

【0130】 化合物A之人類劑量選擇係基於利用化合物A之非臨床化合物A安全性藥理學、毒理學及PK發現結果，連同人類化合物A暴露預測。

【0131】 影響化合物A之起始及終止劑量之因素：建議之化合物A之起始劑量(150 mg)係基於考慮化合物A於最敏感物種中之NOAEL劑量

(於大鼠中，160 mg/kg Q3D給藥14天)，基於兩個物種之間之身體表面積差異測定人類等效劑量(HED) (約26 mg/kg或針對60 kg人類，約1560 mg)，接著應用10之安全性因子以得到最大建議起始劑量(MRSD)。基於以上考量，本研究中化合物A之起始劑量為150 mg。基於利用化合物A之非臨床發現結果之綜合評估，於第一次人類(FTIH)研究中化合物A之計劃最大劑量為2400 mg。基於身體表面積外推，2400 mg劑量係等效於大鼠中247 mg/kg及猴中123 mg/kg。於大鼠中在更高劑量程度(500 mg/kg)下，效應包含淋巴萎縮及減少之白血球。於猴中在160 mg/kg下，唯一效應為心率之稍微降低(與媒劑相比，約18%，或約30次/分鐘)。總之，完成之毒理學及安全性藥理學研究支持利用150 mg之低起始劑量、2400 mg之計劃最大劑量及小心且全面監測來投與化合物A。

對照組基本原理：

【0132】 包含安慰劑以許可化合物A之安全性、耐受性及初步功效之比較評估，及促進藉由化合物A提供之效益及風險之平衡的評估。

個體選擇標準：

【0133】 納入標準(A部分或B部分之個體)：

-個體必須瞭解研究之性質且必須在進行任何研究相關程序之前提供簽署且註明日期之書面知情同意書。

-女性個體自簽署知情同意書之時至投與測試物品後至少30天必須係絕經後或手術絕育或同意使用下列避孕形式中之一或多者：激素(即，口服、經皮、移植或注射)；雙屏障(即，避孕套、具有殺精劑之隔膜)；子宮內裝置(IUD)；或切除輸精管之搭檔(最少6個月)。絕經期婦女必須具有≥ 12個月之自發閉經，其中卵泡刺激激素(FSH) ≥ 30 mIU/mL。手術絕育

婦女經定義為具有子宮切除術、雙側卵巢切除術或雙側輸卵管結紮之彼等。在投與測試物品之前，所有婦女必須具有陰性妊娠測試結果。

-生理上有生育能力(即，非切除輸精管)之男性個體必須同意自簽署知情同意書之時至投與測試物品後至少90天針對其自身或其搭檔酌情使用以上節育形式中之一或多者。

-根據研究者之意見，個體必須能參與所有安排之評估，可能完成所有所需測試且可能為服從。

-個體必須英語流利。

【0134】 納入標準(僅A部分之個體)：

-個體必須18至55歲(含)。

-個體必須具有19與30之間(含)之身體質量指數(BMI)。

【0135】 納入標準(僅B部分之個體)：

-個體必須18至65歲(含)。

-個體必須具有19與35之間(含)之BMI。

-根據*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*，第5版(DSM-5)標準，基於臨床評估及藉由簡明國際神經精神病訪談(Mini International Neuropsychiatric Interview/MINI)證實，個體必須具有重度抑鬱症(MDD)而無精神病特徵之診斷。

-個體於目前抑鬱症發作中必須具有對至少一種但是不超過四種抗抑鬱劑(穩定，充足劑量，至少6週治療)之不充分反應。麻省綜合醫院抗抑鬱劑治療反應問卷(Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire/ATRQ)係用於評估抗抑鬱劑治療反應。認為小於50%改善為不充分反應。

-個體在篩選時及在篩選與劑量投與(第1天)之間之所有評估下必須具有 ≥ 21 之蒙高馬理-艾森貝格抑鬱症評級量表(MADRS)總分數。

-個體在篩選時及在篩選與劑量投與(第1天)之間之所有評估下必須具有 ≥ 9 之拉絲金抑鬱症評級量表分數。

-個體在劑量投與(第1天)之前之至少2週必須樂意中斷使用抗抑鬱劑。針對氟西汀，針對 ≤ 20 mg/天需要至少3週及針對 > 20 mg/天需要至少4週之給藥前洗出期。

【0136】 排除標準：若滿足下列排除標準中之任一者，則個體不進入該研究。

【0137】 排除標準(A部分或B部分之個體)：

-陽性妊娠測試結果或正在母乳餵養。

-於篩選之前之30天內或在篩選與劑量投與(第1天)之間，臨床顯著疾病(包括慢性、持久或急性感染)、醫療/外科手術、或外傷。

-臨床顯著肝、腎、胃腸、心血管、內分泌、呼吸道、免疫、血液、皮膚或神經異常之歷史或存在。

-可影響藥物吸收、分佈、代謝或排泄之任何疾病、病狀或手術之歷史或存在。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，關於身體檢查、神經檢查、心電圖(ECG)或實驗室評估之臨床顯著異常。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，丙胺酸胺基轉移酶(ALT)或天冬胺酸胺基轉移酶(AST)含量大於正常上限(ULN)之1.5倍。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，肌酸激酶(CK)含量大於 $1.5 \times \text{ULN}$ 。此外，在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，任何臨床

顯著CK含量(如由研究者所測定)係排除的。

-根據Cockcroft-Gault方程式，肌酐清除率 $< 60 \text{ mL/min}$ 。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，白血球或嗜中性白血球計數小於正常下限(LLN)。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，臨床顯著生命徵象異常。此包括(但不限於)於仰臥位置(於至少5分鐘仰臥控制休息後)之下列：

(a)收縮壓 $> 150 \text{ mmHg}$ ，(b)舒張壓 $> 95 \text{ mmHg}$ ，或(c)心率 < 45 或 > 85 次/分鐘。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，在控制休息期間根據弗氏(Fridericia)規則校正之經校正之QT間隔量測(QT_cF)針對男性 $> 450 \text{ msec}$ 及針對女性 $> 470 \text{ msec}$ ，或長QT症候群之家族史。

-在研究者之判斷下，可干擾 QT_c 間隔變化之解釋之靜息ECG之節奏、傳導或形態之任何臨床顯著異常及12-導聯ECG之任何異常，包括異常ST-T-波形態或左心室肥大。

-PR (PQ)間隔縮短 $< 120 \text{ msec}$ (若不存在心室預激之證據，則PR $< 120 \text{ msec}$ 但是 $> 110 \text{ msec}$ 係可接受)。

-PR (PQ)間隔延長($> 240 \text{ msec}$)、間歇二級(在睡眠或深度休息時之文氏(Wenckebach)阻滯不排除)或三級房室阻滯。

-持續或間歇完全束支阻滯(BBB)或心室內傳導延遲(IVCD)，其中QRS $> 110 \text{ msec}$ 。若不存在心室肥大或預激之證據，則具有QRS $> 110 \text{ msec}$ 但是 $< 115 \text{ msec}$ 之個體係可接受。

-於篩選之前之30天內或在篩選與劑量投與(第1天)之間，顯著($> 10\%$)體重損失或增加。

-癲癇史。

-臨床顯著頭部創傷(包括失去意識之閉合性頭部損傷)史。

-臨床顯著直立性低血壓症狀(即，體位性暈厥)史。

-神經阻滯劑惡性症候群史。

-慢性尿道感染史。

-於篩選之前之5年內或在篩選與隨機分組之間之癌症史(排除皮膚之非轉移性基底及/或鱗狀細胞癌)，腎細胞癌或乳癌之任何歷史，或與結節性硬化症相關之淋巴管平滑肌瘤病(TSC-LAM)之家族史。

-根據研究者之意見，(a)顯著增加與個體參與研究相關之潛在風險，(b)減少個體將完成研究之可能性，及/或(c)可混淆研究結果之任何疾病或病狀。

-智能障礙(智能發育障礙)或精神遲滯之診斷。

-於篩選之前1個月內或在篩選與劑量投與(第1天)之間使用用於注意力缺乏多動症(ADHD)、嗜睡症或認知增強之處方或非處方藥劑(例如，哌醋甲酯(methylphenidate)、阿托西汀(atomoxetine)、莫達非尼(modafinil)、銀杏葉(ginkgo biloba)及石杉鹼(huperzine A)。

-於劑量投與(第1天)之前2週內使用任何維生素或草藥補充劑，除非由研究者及醫療監測者批准。

-於篩選之前7天內或在篩選與劑量投與(第1天)之間飲酒或使用任何非處方藥劑(除了至多3 g/天醋胺酚(paracetamol)/對乙醯胺基酚(acetaminophen))。

-於篩選之前30天內或在篩選與劑量投與(第1天)之間定期消耗(例如，多數時間天數)過量含黃嘌呤之飲料(例如，每天超過5杯咖啡或等效

物)。

-於篩選之前6週內或在篩選與劑量投與(第1天)之間獻血或血漿。

-於劑量投與(第1天)之前的3個月或5個半衰期(取較長者)內使用任何實驗用藥、裝置或生物製品。

-目前由Navitor Pharmaceuticals, Inc.或由參與此研究之臨床試驗地點，或Navitor Pharmaceuticals, Inc.雇員或在參與臨床試驗地點之雇員之一級親戚採用。

-根據研究者或醫療監測者之意見，使個體不適於該研究之任何病狀。

-於劑量投與(第1天)之前1週內劇烈身體活動。

-不令人滿意的靜脈通路。

-已知或疑似對研究藥物或研究藥物賦形劑之過敏症或特異質反應。

【0138】 排除標準(僅A部分個體)：

-在篩選時對EEG之臨床顯著異常(例如，癲癇樣活動)。

-針對濫用藥物之尿液藥物篩選陽性。

-於篩選之前之2週內或在篩選與劑量投與(第1天)之間使用任何處方藥物(除了激素避孕藥外)。

-於篩選之前之3個月內頻繁使用任何含菸草(例如，雪茄、香菸或鼻菸)或含尼古丁產品(例如，尼古丁咀嚼膠、尼古丁膏藥或用於戒菸之其他產品)。頻繁使用經定義為每週3天或更多天。在劑量投與(第1天)之1週內禁止使用任何含菸草或含尼古丁產品。

-根據DSM-5標準之任何精神病史，包括物質使用障礙症。

【0139】 排除標準(僅B部分個體)：

-針對濫用藥物(除了大麻)之尿液藥物篩選陽性。先前使用大麻可允許，條件為個體同意在劑量投與(第1天)之1週內及在研究(包括隨訪期)期間戒菸或戒攝取大麻，且條件為根據研究者之判斷，個體可服從關於此限制。

-於劑量投與(第1天)之前之2週內使用任何精神藥理學藥物(包括抗抑鬱劑)，除了睡眠藥劑，若於篩選之前之1個月內及在篩選與劑量投與(第1天)之間使用小於4天/週。針對氟西汀，針對 ≤ 20 mg/天需要至少3週及針對 > 20 mg/天需要至少4週之給藥前洗出期。

-根據DSM-5標準之任何精神病史，MDD與精神病、雙相或相關障礙、創傷後精神壓力障礙、強迫症(若原發性)、智能障礙(DSM-5診斷碼319)、邊緣型人格障礙、反社會型人格障礙、表演型人格障礙、或自戀型人格障礙，或可對個體帶來不當風險或使研究折損之任何其他精神或神經病症或症狀。

-根據DSM-5標準，於篩選之前之1年內中度或嚴重物質使用障礙症。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，如由對C-SSRS之問題4(「於去年」)或問題5(「於去年」)回答「是」所證實之急性自殺，指示具有任何行動意圖之主動自殺意念。

-自殺行為史，使得在C-SSRS(「於去年」)針對「實際嘗試」、「中斷嘗試」、「中止嘗試」或「預備行動或行為」之自殺行為部分作出「是」之決定。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，MADRS條項10分數為5。

-自第-4天(住院)至基線(第1天，給藥前)之MADRS總分數變化>25%。

-在篩選時或在篩選與劑量投與(第1天)之間，Covi焦慮量表分數≥拉絲金抑鬱症評級量表分數。

-臨床顯著身體、性或心理虐待史(年齡≤7歲)。

-由地點獨立性審查確定為不合格。

研究實施：

【0140】 合併治療及研究限制(僅A部分個體)

【0141】 在研究期間及在指定時期期間禁止：

-於篩選之前之3個月內頻繁使用任何含菸草或尼古丁產品，及在劑量投與(第1天)之前1週內任何使用任何含菸草或尼古丁產品。

-於劑量投與(第1天)之前之3個月或5個半衰期(取較長者)內，任何實驗用藥、裝置或生物製品。

-於篩選之前之1個月內或在篩選與劑量投與(第1天)之間，用於ADHD、嗜睡症或認知增強之任何處方或非處方藥劑(例如，哌醋甲酯、阿托西汀、莫達非尼、銀杏葉及石杉鹼A)。

-於劑量投與(第1天)之前之2週內，任何維生素或草藥補充劑，除非由研究者及醫療監測者批准。

-於篩選之前之2週內或在篩選與劑量投與(第1天)之間，任何處方藥物(除了激素避孕藥外)。

-於篩選之前之7天內或在篩選與劑量投與(第1天)之間，酒精或任何非處方藥劑(除了至多3 g 醋胺酚/對乙醯胺基酚/天外)。

【0142】 合併治療及研究限制(僅B部分個體)

【0143】 在研究期間及在指定時期期間禁止：

-於劑量投與(第1天)之前之3個月或5個半衰期(取較長者)內，任何實驗用藥、裝置或生物製品。

-於篩選之前之1個月內或在篩選與劑量投與(第1天)之間，用於ADHD、嗜睡症或認知增強之任何處方或非處方藥劑(例如，哌醋甲酯、阿托西汀、莫達非尼、銀杏葉及石杉鹼A)。

-於劑量投與(第1天)之前之2週內，任何維生素或草藥補充劑，除非由研究者及醫療監測者批准。

-於劑量投與(第1天) 2週內使用任何精神藥理學藥物(包括抗抑鬱劑)，除了睡眠藥劑，若於篩選之前之1個月內及在篩選與劑量投與(第1天)之間使用小於4天/週。針對氟西汀，針對 ≤ 20 mg/天需要至少3週及針對 > 20 mg/天需要至少4週之給藥前洗出期。可在研究期間使用睡眠藥劑，但是不應投與超過3天/週，且若可能，則不應在第-1天或第1天投與。研究者應在投與睡眠藥劑之前聯繫醫療監測者以討論意圖治療。

-於篩選之前之7天內或在篩選與劑量投與(第1天)之間，酒精或任何非處方藥劑(除了至多3 g醋胺酚/對乙醯胺基酚/天外)。

治療：

【0144】 化合物A係於瓶中呈粉末提供以藉由地點藥劑師或其他適宜合格工作人員根據當地規定配混。針對化合物A口服溶液，配混材料由化合物A (20至50 mg/g；此表示化合物A毫克數/克總溶液重量)、USP純化水(70%)、及Flavor Sweet-SF™ (氣味掩蔽劑；30%)組成。安慰劑口服溶液含有USP純化水(70%)及Flavor Sweet-SF™ (30%)。為維持雙盲要求，針對各給藥所投與之安慰劑體積與所投與之化合物A體積相等。研究

產品之身份於下**表3**中呈現。

表3. 研究產品之身份

研究產品	劑型及強度	活性成分之製造商
化合物A	口服溶液：20至50 mg/g ^a	Aptuit, Verona, Italy
安慰劑	匹配口服溶液	[無活性成分]
^a 此表示化合物A毫克數/克總溶液重量。		

劑量及治療方案：

【0145】 該研究之A部分(健康志願者之SAD部分)：

- 將個體隨機分組以接受化合物A：在第1天呈溶液經口投與150、300、600、1000、1600或2400 mg化合物A之單次固定劑量。要求個體在給藥之前及之後兩小時禁吃或喝。

- 將個體隨機分組以接受安慰劑(純化水及Flavor Sweet-SF™)：在第1天呈溶液經口投與單次劑量安慰劑。要求個體在給藥之前及之後兩小時禁吃或喝。

【0146】 該研究之B部分(患有TRD之個體之單次劑量部分)：

- 將個體隨機分組以接受化合物A：各個體自第-3天至第-1天以單盲方式接受安慰劑QD，及在第1天接受2400 mg化合物A之單一固定劑量。將化合物A及安慰劑呈溶液經口投與。化合物A劑量程度(2400 mg)係基於來自該研究之A部分之安全性、耐受性及PK資料。

- 將個體隨機分組以接受安慰劑(純化水及Flavor Sweet-SF™)：各個體自第-3天至第-1天以單盲方式接受安慰劑QD，及在第1天接受安慰劑之單次劑量。安慰劑係呈溶液經口投與。

收集研究變量：

【0147】 除非另有指定，否則針對各患者評估下列：

1. ECG
- 2.呼吸速率及口腔溫度
- 3.血壓及脈搏率
4. PK血液樣品
5. EEG (僅A部分)
- 6.臨床實驗室安全性樣品
- 7.神經及身體檢查
- 8.精神病評估

【0148】 不良事件(AE)、治療緊急AE (TEAE)及不良藥物反應(ADR)之定義

【0149】 AE為暫時與使用醫療或手術相關之任何不利及非意欲徵兆(包括異常實驗室發現)、症狀或疾病，無論是否認為與醫療或手術相關。於臨床研究中，AE可包含在任何時間(包括磨合期或洗出期)發生之非所需醫療病狀，即使尚未投與研究治療。AE術語為用於醫學文檔及科學分析之特定事件之獨特表示。

【0150】 TEAE為在開始研究治療後開始或在研究治療之前存在，但是在開始研究治療後頻率或嚴重度增加之AE。

【0151】 不良藥物反應(ADR)為認為與醫藥產品之任何劑量相關之任何AE——即，醫藥產品與AE之間之因果關係為至少合理可能性(不排除該關係)。

【0152】 嚴重不良事件(SAE)之定義：嚴重不良事件(SAE)為在任何研究階段(即，磨合、治療、洗出或隨訪)期間發生之AE，其滿足下列

標準中之一或多者：

- 死亡之結果
- 立即危及生命
- 需要住院患者住院或延長現有住院
- 持久或顯著失能/無能或實質破壞進行正常生活功能之能力的結果
- 為先天異常或天生缺陷
- 為可危害個體或可需要醫療干預以預防以上所列結果中之一者之重大醫療事件

大醫療事件

精神病評估：

【0153】 簡明精神病評級量表-陽性症狀子量表[BPRS (+)]：BPRS (+)為用於量測於健康人中未普見之精神病行為(「陽性」症狀)之臨床醫生管理之量表。該量表包含4個條項，各在量表上評分為1至7。

【0154】 臨床醫生管理之分裂狀態量表(CADSS)：CADSS為用於量測現狀分裂症狀之臨床醫生管理之工具。其由23個條項組成，均在0至4量表上評級。其具有評估健忘症、人格解體及現實感喪失之症狀之三個因素。

【0155】 哥倫比亞-自殺嚴重度評級量表(C-SSRS)：C-SSRS為追蹤所有自殺事件且提供自殺傾向之概述之評估行為及意念二者的獨特簡單及短方法。其評估嘗試之致命性及意念之其他特徵(頻率、持續時間、可控性、意念之原因及威懾)，其所有顯著預測完全自殺。在篩選時、在研究地點局限之每一天及在隨訪時進行C-SSRS以確定自殺傾向之存在。

【0156】 兒童期創傷問卷-簡短形式(CTQ-SF)：CTQ-SF為用於評估寬範圍之虐待經歷之自我管理之量表。包含在量表上評分為1至5之28個

條項(25個臨床條項及3個有效性條項)之CTQ-SF係衍生自更長的(78-條項)問卷。

【0157】 Covi焦慮及拉絲金抑鬱症量表(Covi-Raskin)：Covi焦慮及拉絲金抑鬱症量表為用於評估焦慮及抑鬱症之總體程度之臨床醫生管理之量表。各量表包含3個條項，各評分為1至5。

【0158】 初步功效評估：進行其他精神病評估以評估僅B部分之初步功效。此等評估包括蒙高馬理-艾森貝格抑鬱症評級量表(MADRS)、漢米頓抑鬱症評級量表-條項6 (HAM-D₆)、臨床總體印象-嚴重度(CGI-S)及抑鬱症量表(30-條項，自評版本) (IDS-SR₃₀)。蒙高馬理-艾森貝格抑鬱症評級量表(MADRS)。

【0159】 MADRS為用於評估於患有重度抑鬱症之患者中最頻繁觀察到之系列症狀的臨床醫生管理的量表。該量表包含10個條項，各在量表上評分為0至6。MADRS藉由對協定、訪問及治療不知情之第三方獨立評級者集中管理。

【0160】 漢米頓抑鬱症評級量表-條項6 (HAM-D₆)：HAM-D₆為用於評估抑鬱症之關鍵域之臨床醫生管理之量表。HAM-D₆係源自該量表之原始17-條項版本(HAM-D₁₇)。六個條項中之五者在量表上評分為0至4，及一個條項在量表上評分為0至2。

【0161】 臨床總體印象-嚴重度(CGI-S)：CGI-S為7-點臨床醫生管理的量表，其用於評估患者之疾病在評估時相對於臨床醫生利用具有相同診斷之患者之過去經驗之嚴重度。

【0162】 抑鬱症量表(30條項，自評版本) (IDS-SR₃₀)：IDS-SR₃₀為用於評估抑鬱症之嚴重度之自評量表。該量表包含30個條項，各在量表上

評分為0至3。

研究結果

【0163】 處置：48個經隨機分組之個體；6個藥物組(總計n = 36)及1個安慰劑組(n = 12)。所有個體完成該研究。

【0164】 A部分-安全性：化合物A：化合物A係良好耐受，無嚴重不良事件，且無由於不良事件之停藥。所有不良事件係1期研究之輕度及典型。未達到最大耐受劑量。生命、實驗室及ECG發現係不顯著。BPRS+及CADSS分數係在治療組之間可比較。於下表4中針對各群組提供TEAE資料。

表4

較佳條項	化合物A							安慰劑
	150 mg N=6 n (%)	300 mg N=6 n (%)	600 mg N=6 n (%)	1000 mg N=6 n (%)	1600 mg N=6 n (%)	2400 mg N=6 n (%)	總計 N=36 n (%)	總計 N=12 n (%)
TEAE之總數	3	2	1	1	10	5	22	2
具有≥ 1 TEAE之個體數	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	13 (36.1)	2 (16.7)
噁心	-	-	-	-	1	2	3	-
腹痛	-	-	-	-	1	-	1	-
下腹痛	1	-	-	-	-	-	1	-
腹瀉	-	-	-	-	1	-	1	-
口	-	-	-	-	1	-	1	-
嘔吐	-	-	-	-	-	1	1	-
接觸性皮炎	-	-	-	-	2	1	3	-
扁桃體炎	-	-	-	-	-	-	-	1
血肌酸磷酸激酶增加	-	1	-	-	-	-	1	-
脂酶增加	-	1	-	-	-	-	1	-
嗜中性白血球計數增加	-	-	-	-	-	-	-	1

頭暈	1	-	1	1	2	-	4	-
頭痛	-	-	-	-	1	1	2	-
暈厥前	-	-	1	-	-	-	1	-
嗜眠	-	-	-	-	1		1	-
熱潮紅	1	-	-	-	-	-	1	-

【0165】處置：40個計劃個體；研究最終確定將32名個體隨機分組，其中31個包含於功效樣品中。參見下表5。

表5

分類	化合物A 2400 mg n (%)	安慰劑 n (%)	總計 n (%)
篩選			93
• 篩選失敗			61
• 再篩選			1
隨機分組	16 (100)	16 (100)	32 (100)
• 安全性組	16	16	32
• 功效組	16	15	31
完成於單位中4天	16 (100)	16 (100)	16 (100)
完成隨訪	16 (100)	15 (93.8)	31 (96.9)

【0166】B部分- ITT (意向治療)群體中之患者人口統計：參見下表6。

表6

分類	化合物A 2400 mg n =16	PBO N = 16	總計 N=32
年齡-平均值(SD)	50.4 (10.8)	54.6 (6.4)	52.5 (9.0)
女性(%)	7 (43.8)	5 (31.3)	12 (37.5)
種族	10 (62.5)	10 (62.5)	20 (62.5)
• 白人	6 (37.5)	6 (37.5)	12 (37.5)
• 黑人或AA			

重量(平均kg)	85.5	83.9	84.7
BMI	29.7	28.3	29.0
BPRS (+)分數	4.0	4.0	4.0
CADSS分數	0.3	0.3	0.3
BDNF基因型 (V66M)	11 VV / 5 VM / 0 MM	12 VV / 4 VM / 0 MM	23 VV / 9 VM / 0 MM
MADRS總分數	34.7 (5.3)	36.8 (5.2)	35.7 (5.3)
HAM-D6總分數	12.3 (2.6)	12.6 (2.7)	12.5 (2.6)
IDS-SR總分數	39.1 (7.9)	38.9 (11.6)	39.0 (9.7)
CGI-S分數	4.4 (0.5)	4.6 (0.5)	4.5 (0.5)
C-SSRS • 終身 • 過去12個月	3 (18.8) 1 (6.3)	3 (18.8) 2 (12.5)	6 (18.8) 3 (9.4)

【0167】 B部分-安全性：化合物A：化合物A係良好耐受，無嚴重不良事件，且無由於不良事件之停藥。所有不良事件係輕度至中度。生命、實驗室及ECG發現係不顯著。BPRS+及CADSS分數係在治療組之間可比較。下表7中提供安全性概述及下表8中提供TEAE資料。

表7

安全性概述		
TEAE分類	化合物A n=16	PBO n=16
TEAE之總數	24	6
具有至少1個AE之個體數	11 (68.8)	6 (37.5)
由於AE之停藥	0	0

嚴重AE	0	0
死亡	0	0

表8

治療緊急不良事件		
較佳項	化合物A n=16	PBO n=16
嗜眠	4	2
頭痛	2	1
頭暈	2	-
體位性頭暈	1	-
感覺障礙	1	-
甲狀腺機能亢進	1	-
口乾	1	-
消化不良	1	-
腸胃氣脹	1	-
頻繁排便	1	-
噁心	1	-
感覺異常	1	-
上呼吸道感染	-	1
皮膚擦傷	1	-
T-波倒置	1	-
血壓增加	-	1
食慾增加	-	1
背痛	1	-
肌痛	1	-
乳頭痛	1	-
高血壓	1	-
直立性高血壓	1	-

【0168】 下表9描述功效評估之時程。MADRS總分數係集中管理。HAM-D6係地點管理。CGI-S係地點醫生管理。IDS-SR係患者自我管理。然後將MADRS-6及MADRS-8分數自MADRS總分數外推事後。

表9

	給藥前	給藥	2小時	4小時	8小時	12小時	24小時	36小時	48小時	72小時
MADRS , CGI-S , IDS- SR	X						X		X	X
HAM-D6	X		X	X	X	X	X	X	X	X

【0169】 MADRS-10條項包含表觀悲傷、報告之悲傷、內心緊張、睡眠減少、食慾減少、集中困難、疲乏、不能感受、悲觀想法及自殺想法。MADRS-6條項包含表觀悲傷、報告之悲傷、內心緊張、疲乏、不能感受及悲觀想法。MADRS-8條項包含表觀悲傷、報告之悲傷、內心緊張、集中困難、疲乏、不能感受、悲觀想法及自殺想法。HAM-D6條項包含抑鬱情感、低自尊/內疚、工作及興趣、精神運動性阻滯、精神焦慮及軀體症狀。

【0170】 當測定臨床顯著抗抑鬱劑效應時，建議使用標準化效應大小統計。抑鬱症評級量表於抗抑鬱劑之臨床試驗中之正確使用在於指示抑鬱症之特定條項之效應大小及接受0.40或更高之效應大小為臨床顯著效應。本研究之效應大小示於下表10中。≥ 0.2之效應大小指示早期改善。≥ 0.4之效應大小指示臨床反應。

表10

量表	2小時	4小時	8小時	12小時	24小時	36小時	48小時	72小時
預先指定之分析(N=31)								
MADRS總分數(初步主要, 在24小時時)					0.1		0.2	-0.1
HAM-D6	0.6	0.8	0.7	0.8	0.5	0.5	0.5	0.4
IDS-SR 30總分數					0.3		0.3	0.3
CGI-S自基線之變化					-0.1		0.1	0.2
選擇事後分析								
MADRS-06(核心), N=31					0.3		0.3	0.1
MADRS-08(加上核心), N=31					0.3		0.3	0.1
IDS-SR精神運動領域, N=31					0.8		0.3	0.6

【0171】 如在基線時量測之更年輕及更嚴重抑鬱患者之功效信號示於下表11中。

表11

量表	2小時	4小時	8小時	12小時	24小時	36小時	48小時	72小時
選擇事後分析								
針對≤ 55歲之 MADRS總分 數，N=14					0.6		0.6	0.3
針對≤ 55歲之 HAM-D6，N=14	0.8	1.0	1.1	1.3	0.9	1.3	1.2	1.1
針對≤ 55歲之 CGI-S，N=14					0.2		0.4	0.2
針對在基線時 ≥36 MADRS之 MADRS總分 數，N=16					0.4		0.3	0.3
針對在基線時 ≥36 MADRS之 HAM-D6，N=16	1.0	1.1	0.8	0.9	0.8	0.9	0.9	0.8
針對在基線時 ≥36 MADRS之 CGI-S，N=16					0.2		0.7	1.0

【0172】 圖2描述HAM-D6分數，其顯示利用單次劑量之化合物A之快速且持續功效。功效係早在給藥後2小時時觀察到，其中數字效益持續至多24至72小時。表12概述在各時間間隔之效應大小。

表12

HAM-D6之變化	化合物A	安慰劑	差異	P-值	效應大小
在2小時時之總分數	-2.0	-0.7	-1.3	0.066	0.6
在4小時時之總分數	-2.6	-0.9	-1.8	0.017	0.8
在8小時時之總分數	-2.9	-1.3	-1.7	0.051	0.7
在12小時時之總分數	-3.9	-1.1	-2.7	0.020	0.8
在24小時時之總分數	-3.5	-2.0	-1.5	0.172	0.5
在36小時時之總分數	-4.3	-2.5	-1.8	0.145	0.5
在48小時時之總分數	-3.7	-2.4	-1.3	0.135	0.5
在72小時時之總分數	-4.1	-2.8	-1.3	0.214	0.4

【0173】圖3描述在給藥後2小時時之化合物A反應速率，如由HAM-D6所量測。圖4描述在給藥後12小時時之化合物A反應速率，如由HAM-D6所量測。圖5描述在給藥後24小時時之化合物A反應速率，如由HAM-D6所量測。

【0174】HAM-D6之六個條項中之五者以與MADRS相似或重疊方式解決相同症狀。針對常見的五個條項，用化合物A治療之個體中，HAM-D6條項分數之變化與MADRS條項分數的變化良好相關。參見下表13，針對量表之間之常見條項，及圖6描述在量測抑鬱症之核心症狀時HAM-D6量表與MADRS量表之間之相關性。

表13

領域	HAM-D6條項(0至4)*	MADRS條項(0至6)
焦慮	精神性焦慮	內心緊張
能量	精神運動阻滯	疲乏
抑鬱症	抑鬱情感	報告+表觀悲傷
失去興趣	工作及興趣	不能感受
自尊/內疚	低自尊	悲觀想法

*一般軀體症狀(HAM-D6條項6)於MADRS中無相關性

【0175】 下表14提供在給藥後24小時時之MADRS條項分數。MADRS-6條項係用雙星號(**)指示。化合物A顯示集中分數之顯著提高，儘管具有實質較低基線分數。安慰劑個體總體而言具有更嚴重症狀。

表14

MADRS-10 條項	化合物A				安慰劑			
	基線	第1天	CFB	%CFB	基線	第1天	CFB	%CFB
總分數	34.7 (5.3)		-5.5		37.1 (5.2)		-4.8	
報告之悲傷**	4.88	3.94	-0.94	-19.2%	4.73	4.27	-0.47	-9.9%
表觀悲傷**	4.56	4.00	-0.56	-12.3%	4.53	4.13	-0.40	-8.8%
內心緊張**	2.63	1.56	-1.06	-40.5%	2.80	2.20	-0.60	-21.4%
睡眠減少	4.25	3.94	-0.31	-7.4%	4.27	3.60	-0.67	-15.6%
食慾減少	3.06	2.63	-0.44	-14.3%	4.20	3.33	-0.87	-20.6%
集中	4.06	3.13	-0.94	-23.1%	4.60	4.13	-0.47	-10.1%
疲乏**	3.50	3.44	-0.06	-1.8%	4.33	3.73	-0.60	-13.9%
不能感受**	4.38	3.81	-0.56	-12.9%	4.20	3.93	-0.27	-6.4%
悲觀想法**	2.69	2.06	-0.63	-23.3%	2.87	2.60	-0.27	-9.3%
自殺想法	0.69	0.63	-0.06	-9.1%	0.53	0.40	-0.13	-25.0%

【0176】 下表15含有針對化合物A在與抑鬱症之核心症狀相關聯之若干MADRS條項上觀察到的功效信號資料。MADRS-6條項係用雙星號(**)指示。

表15

MADRS-10 條項	化合物A				安慰劑			
	基線	第1天	CFB	%CFB	基線	第1天	CFB	%CFB
總分數	34.7 (5.3)		-5.5		37.1 (5.2)		-4.8	
報告之悲傷**	4.88	3.94	-0.94	-19.2%	4.73	4.27	-0.47	-9.9%
表觀悲傷**	4.56	4.00	-0.56	-12.3%	4.53	4.13	-0.40	-8.8%
內心緊張**	2.63	1.56	-1.06	-40.5%	2.80	2.20	-0.60	-21.4%
睡眠減少	4.25	3.94	-0.31	-7.4%	4.27	3.60	-0.67	-15.6%
食慾減少	3.06	2.63	-0.44	-14.3%	4.20	3.33	-0.87	-20.6%
集中	4.06	3.13	-0.94	-23.1%	4.60	4.13	-0.47	-10.1%
疲乏**	3.50	3.44	-0.06	-1.8%	4.33	3.73	-0.60	-13.9%
不能感受**	4.38	3.81	-0.56	-12.9%	4.20	3.93	-0.27	-6.4%
悲觀想法**	2.69	2.06	-0.63	-23.3%	2.87	2.60	-0.27	-9.3%
自殺想法	0.69	0.63	-0.06	-9.1%	0.53	0.40	-0.13	-25.0%

【0177】發現化合物A較安慰劑具有對內心緊張、集中、悲觀想法及不能感受之更大影響。

實例2.口服化合物A於健康男性志願者之血漿及腦脊髓液中之隨機雙盲安慰劑對照的單劑量藥物動力學研究

【0178】血腦屏障不僅限制蛋白質至腦之流動及自腦之流動，而且限制許多小分子物質之流動。約150 mL CSF係與腦之細胞外空間直接接觸。經全身投與之藥物可藉由跨脈絡叢之直接通道或藉由跨血腦屏障之間接通道到達中樞神經系統(CNS)。一旦跨過此等屏障，藥物將通過間質液朝CSF擴散。當藥物到達CSF時，其遍及CNS藉由通過腦室系統之對流輸

送。在退出第四腦室後，藥物然後流經小腦延髓池，下行至脊髓及越過大腦半球。因為CSF與腦組織直接接觸，假設其容易與腦間質液濃度平衡。CSF已用作可用替代物用於臨床藥理學研究中之CNS暴露之活體內評估。

【0179】 雖然於利用化合物A之非臨床研究中尚未觀察到癲癇發作，但是為減輕癲癇發作之潛在風險，將具有癲癇史之個體自本臨床研究排除。

【0180】 NMDA拮抗劑(特定言之克他明)係與精神狀態變化相關聯，該等變化具有與精神病中所見之精神或分裂症狀之相似性。雖然於非臨床研究中化合物A未證實NMDA拮抗劑活性，但是本研究藉由排除具有精神病史之個體包含與潛在分裂效應及其他不良精神病效應相關之預防措施。

研究目標：

【0181】 主要目標：此研究之主要目標為評估化合物A於健康正常男性志願者之血漿及CSF中之PK特性。

【0182】 次要目標：此研究之次要目標為評估化合物A之單一口服2400 mg劑量於健康正常男性志願者中之安全性及耐受性。

【0183】 探索性目標：此研究之探索性目標為如下使用在相同時間框內收集之CSF及血漿樣品作為PK樣品：

- 使用如：<https://www.metabolon.com/what-we-do/our-technology>所述之經驗證之方法實施不偏代謝體學分析。

-使用如：<https://www.biognosys.com/technology>所述之經驗證之方法實施不偏蛋白質組學分析。

研究終點：

【0184】 安全性終點：在研究期間之規則間隔下報告下列安全性變量：

- 生命徵象(仰臥BP、HR、體溫及呼吸速率[RR])
- 12-導聯心電圖：PR間隔、QRS間隔、RR間隔、QT間隔及針對心率校正之QT間隔(QTc) (巴澤特氏 (Bazett's)校正 [QTcB]及弗氏校正 [QTcF])
- 臨床實驗室測試(臨床化學、血液學及凝血)
- AE評估
- 神經檢查
- 身體檢查

【0185】 藥物動力學終點：酌情於血清及CSF中測定化合物A之下列PK參數：

- C_{max} ：自濃度-時間圖形直接測定之最大化合物A濃度
- T_{max} ：自濃度-時間圖形直接測定達最大化合物A濃度之時間
- AUC_{last} ：使用線性對數梯形法則計算之自給藥前(時間0)至最後可定量濃度之時間(t_{last})之濃度-時間曲線下面積
- AUC_{inf} ：使用線性對數梯形法則計算之自給藥前(時間0)外推至無限時間之濃度-時間曲線下面積($AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$)
- $AUC_{\%extrap}$ ：由於外推超出 t_{last} 之 AUC_{inf} 之百分比
- λ_z ：藉由在濃度-時間曲線之終末階段上選擇至少3個數據點測定之終末消除速率常數。
- $t_{1/2}$ ：計算 $\ln 2/\lambda_z$ ，為終末消除半衰期
- CL/F ：計算劑量/ AUC_{inf} ，為表觀身體清除率

- V_z/F ：計算劑量/ $(AUC_{inf} * \lambda_z)$ ，為表觀分佈體積
- MRT ：計算 $AUMC/AUC$ ，為平均殘留時間(全身循環中之不變藥物之平均殘留時間)
- $R_A (AUC)$ ：計算 $AUC_{\tau,ss}/AUC_{\tau,sd}$ ，由穩態下 $AUC_{inf,ss}$ 及於投與單劑後之 $AUC_{\tau,sd}$ 之比率計算累積CSF/血漿比率
- $R_A (C_{max})$ ：計算 $C_{max,ss}/C_{max,sd}$ ，由穩態下之 $C_{max,ss}$ 及於投與單劑後之 $C_{max,sd}$ 之比率計算累積CSF/血漿比率
- 亦評估隨時間之CSF化合物A濃度，及與時間匹配之血漿濃度相比之比率
- 亦評估隨時間之CSF化合物A濃度，及與時間匹配之血漿濃度相比之比率

整體研究設計：

【0186】 此研究為評估化合物A於18與55歲之間之健康男性個體之血漿及CSF中之PK、代謝體學及蛋白質組學特性的第1期雙盲安慰劑對照單次劑量研究。個體在研究藥物投與之前28天內接受篩選訪問。一旦符合資格標準及簽署ICF，就允許個體在第-1天進入CRU。在第1天，插入硬膜內及靜脈導管及將個體隨機分配至接受單一口服2400 mg劑量之化合物A或安慰劑之雙盲治療。針對局部感染或CSF洩露之早期徵兆定期評估導管插入部位。然後收集時間匹配之CSF及血液樣品持續36小時，之後移除硬膜內及靜脈導管。研究流程圖參見圖7。

研究設計基本原理：

【0187】 進行此研究以評估單次劑量之化合物A相對於安慰劑之安全性、耐受性及PK。此臨床研究之設計按照美國食品及藥品管理局

(United States Food and Drug Administration / FDA)針對雙盲安慰劑對照研究之指導性文件之建議。此研究評估呈溶液以單一口服劑量(2400 mg)投與之化合物A之安全性、耐受性、PK、代謝體學及蛋白質組學。

劑量選擇基本原理：

【0188】 此研究之劑量程度(2400 mg)係基於來自單一遞增劑量研究(參見以上實例1之A部分)之初步安全性、耐受性及PK資料。

研究持續時間：

【0189】 各個體參與之持續時間係約38天。預估之研究持續時間包含：

- 1.篩選期：至多28天
- 2.治療期：至多2天
- 3.出院：在移除硬膜內導管後至少36小時
- 4.EOS：於自CRU出院後7天(+/-1天)

研究完成：

【0190】 若個體已完成研究之所有安排程序且已提供所有安排CSF及血液樣品，則認為其已完成該研究。研究之結束經定義為針對該研究之最後個體之活動時程表中所示之最後排定程序的日期。

個體選擇標準：

【0191】 該研究群體由健康男性志願者組成。個體必須能提供書面知情同意書且滿足所有納入標準及無一排除標準。將13名個體隨機分組，對13名個體進行安全性評估，及對12名個體進行CSF評估。

【0192】 納入標準：認為滿足下列標準之個體有資格參與該臨床研究：

-個體在進行任何研究相關程序之前必須瞭解研究之性質且提供簽署及註明日期之書面知情同意書。

-個體在簽署知情同意書時必須介於18與55歲之間(含)。

-個體於篩選之前之12個月內必須為非抽菸者(即，已戒除任何菸草[例如，雪茄、香菸或鼻菸]或含尼古丁產品[例如，尼古丁咀嚼膠、尼古丁膏藥或用於戒菸之其他產品]或電子菸產品)。

-個體必須具有19與30 kg/m²之間(含)之BMI。

-生理上有生育能力(即，非切除輸精管)之個體必須同意自簽署知情同意書之時至投與測試物品後至少90天針對自己或其搭檔使用一或多種適宜節育形式。

-根據主要研究員之意見，個體必須能參與所有排定評估，可能完成所有要求測試且能服從。

【0193】 排除標準：若滿足下列排除標準中之任一者，則個體不進入該研究：

-於篩選之前之30天內或在篩選與隨機分組(第1天)之前之間，臨床顯著疾病(包括慢性、持久或急性感染)、醫療/外科手術或創傷。

-臨床顯著肝、腎、胃腸、心血管、內分泌、呼吸、免疫、血液、皮膚或神經異常之歷史或存在。

-可影響藥物吸收、分佈、代謝或排泄之任何疾病、病狀或手術之歷史或存在。

-在篩選時或在篩選與第-1天之間，臨床顯著身體、神經、心電圖(ECG)或實驗室測試異常。按照首席研究者裁量重複程序一次。

-癲癇史。

-臨床顯著頭部創傷(包括失去意識之閉合性頭部損傷)史。

-人類免疫缺陷病毒抗體、B型肝炎表面抗原或C型肝炎抗體之陽性血清學測試結果。

-在篩選時或在第-1天，陽性尿液藥物篩選、酒精測試或可替寧(cotinine)測試。

-在篩選時或在篩選與第-1天之間，臨床顯著生命徵象。此包含於至少5分鐘仰臥控制休息後之下列：a)心臟收縮BP >150 mmHg，b)心臟舒張BP >95 mmHg，或c)心率<50或>90次/分鐘(bpm)。按照首席研究者裁量重複生命徵一次。

-於篩選之前之6個月內或在篩選與住院CRU之前(第-1天)之間，無法解釋之(>10%)體重損失或增加。

-臨床顯著症狀性直立性低血壓(即，體位性暈厥)史。

-精神阻滯劑惡性症候群史。

-於篩選之前之5年內或在篩選與隨機分組之間，癌症史(除了皮膚之非轉移性基底及/或鱗狀細胞癌外)，腎細胞癌或乳癌之任何歷史，或與結節性硬化症相關聯之淋巴管平滑肌瘤病之家族史。

-在篩選時或在篩選與隨機分組(第1天)之前之間，根據首席研究者之意見，a)顯著增加與個體參與該研究相關聯之潛在風險，b)減少個體完成該研究之可能性，及/或c)可混淆該研究之結果之任何疾病或病狀。

-a)於篩選之前之1個月內或b)在篩選與隨機分組(第1天)之前之間，智能障礙(智能發育障礙)或精神遲滯之診斷；精神病(包括根據DSM-5標準之物質使用障礙症)史；及用於注意力缺陷多動症、嗜睡症或認知增強之處方或非處方藥劑(例如，哌醋甲酯、阿托西汀、莫達非尼、銀杏葉及

石杉鹼)史。

-於隨機分組(第1天)之前之2週內使用任何維生素或草藥補充劑，除非由首席研究者及醫療監測者批准。

-於隨機分組(第1天)之前之7天內，飲酒或使用任何非處方藥劑(除了至多2克/天醋胺酚/對乙醯胺基酚)。

-在隨機分組(第1天)之前之72小時，定期消耗(例如，多數時間天數)過量含黃嘌呤飲料(例如，每天超過5杯咖啡或等效物)。

-於隨機分組(第1天)之前之6週內獻血或血漿。

-針對非生物製品於隨機分組(第1天)之前之30天，針對生物製品3個月或5個 $\frac{1}{2}$ 生命期(取較長者)內，使用任何實驗用藥、裝置或生物製品。

-目前由Navitor或參與此研究之CRU，或Navitor雇員或在CRU之雇員之一級親戚採用。

-按照首席研究者或醫療監測者之意見，使個體不適於該研究之任何病狀。

-於隨機分組(第1天)之前之1週內，劇烈身體活動。

-不適宜或困難靜脈通路或不願或不能經歷直接靜脈穿刺或導管插入。

-已知或疑似對研究藥物或研究藥物賦形劑之過敏或特異質反應。

-已知或疑似對腰椎穿刺期間使用之麻醉劑(例如，利多卡因(lidocaine))之過敏或特異質反應。

-於隨機分組(第1天)之前之2週內使用任何處方藥物。

-如由首席研究者及/或麻醉師確定之對腰椎穿刺或CSF收集之禁忌症(例如，腰椎側凸、凝血病、在穿刺部位之皮膚感染)。

-不願或不能遵從所需生活方式限制。

治療：

【0194】 化合物A及安慰劑瓶係由Sherpa Clinical Packaging (PCI公司)於瓶及空瓶中呈粉末提供以由地點藥劑師或其他適宜合格工作人員根據當地規定復水。針對化合物A口服溶液，臨床劑量由2400 mg化合物A (於約42 mL美國藥典(USP)純化水中復水)及18 mL Flavor Sweet-SF™ (氣味掩蔽劑)組成。安慰劑劑量含有此等相同組分，缺少活性成分。於下表16中呈現研究產品之身份。

表16.研究產品之身份

藥物名稱	劑量	濃度	途徑	活性成分之製造商
化合物A	2400 mg	40 mg/mL	口服	Aptuit, Verona, Italy
安慰劑	N/A	N/A	口服	無活性成分

【0195】 劑量及治療方案：個體在第1天給藥之前至少8小時戒除所有食物及飲料(除了水)。許可水直至研究藥劑投與之前1小時。禁食限制繼續給藥後至少2小時。於給藥1小時後開始允許飲水而無限制。

【0196】 藥物動力學、代謝體學及蛋白質組學變量：在各種時間點收集用於化合物A之PK、代謝體學及蛋白質組學分析之血液及CSF樣品及處理及藉由用於測定化合物A之濃度之經驗證方法分析。

研究結果：

【0197】 結果顯示化合物A利用快速腦暴露快速攝取至循環中。結果亦指示適用於每日投與之10至13小時之半衰期。參見圖8，顯示在有效劑量下人類CSF含量與啮齒動物含量一致。圖9及10各自顯示於單次劑量後之CSF BDNF及BDNF受體(NTRK2)片段含量。mTORC1活化導致BDNF之快速釋放及受體降解。

【0198】 單次劑量化合物A於治療之兩個小時內快速影響關鍵神經遞質周轉，例如，GABA、組胺、血清素及多巴胺，及持續給藥後36小時。已報導HVA之低CSF濃度為抑鬱症狀之標誌物。表17顯示於單次劑量後之CSF神經遞質代謝體學。值表示各時間點之代謝濃度相對於基線之比率。自基線之增加係用單星號(*)指示。

表17

生物化學名稱/ 給藥後小時	安慰劑 (n=4)							化合物A (n=12)						
	1 小時	2 小時	4 小時	8 小時	12 小時	24 小時	36 小時	1 小時	2 小時	4 小時	8 小時	12 小時	24 小時	36 小時
羧乙基-GABA	1.05	1.16*	0.99	1.14	1.06	1.21*	1.03	1.12	1.29*	1.38*	1.38*	1.4*	1.24*	1.22*
1-甲基-4-咪唑 乙酸酯	0.94	1.22	1.38	1.37	1.35	1.21	1.34	1.08	1.35*	1.52*	1.47*	1.56*	1.33*	1.75*
高香草酸酯 (HVA)	1.07	1.35*	1.31	1.13	1.11	1.24	1.33*	1.08	1.41*	1.56*	1.3*	1.46*	1.34*	1.41*
羥基吲哚-乙酸 (HIAA)	0.98	1.13	1.2*	1.12	1.03	1.16	1.17	1.09	1.28*	1.1*	1.22	1.21	1.21*	1.28*

【0199】 結論：總之，此研究提供關鍵生物標誌物證據，化合物A之單一2400 mg劑量達成腦中之有效濃度且活化對抑鬱症重要之神經路徑。

實例3.化合物A之兩個連續劑量於健康成年男性中對定量腦電圖及事件相關電勢之影響的隨機雙盲安慰劑對照研究

【0200】 於兩部分隨機雙盲安慰劑對照首次人類研究之A部分(參見實例1，A部分)中，於健康成年男性及女性中評估化合物A之單一遞增劑

量。基於來自A部分之初步盲結果，發現至多且包含2400 mg之化合物A之單一遞增劑量一般係安全且良好耐受。劑量線性以及PK參數相對於研究之A部分之劑量之初步評估(參見實例1)揭示下列：

- 血漿化合物A濃度快速增加。中值 T_{max} 值範圍自給藥後0.5至1.5小時。
- 自150 mg至2400 mg，血漿化合物A暴露參數(C_{max} 及 AUC_{∞})以稍微少於劑量成比例方式隨劑量增加。
- 化合物A CL/F 及 V_z/F 估計隨劑量增加，而終末消除半衰期估計在群組中相似(12.7至15.9小時)。此與相對生物可利用率隨增加之劑量減少一致。
- 基於單次劑量藥物動力學資料之建模支持，在每隔一天或每三天給藥下將預期最小累積。

【0201】 此研究之研究假設為，與安慰劑相比，相隔約48小時投與之2400 mg化合物A之兩個連續口服劑量一般係安全且良好耐受，及與qEEG之特定光譜功率變化相關聯，支持化合物A之連續口服劑量之安全性及耐受性，及qEEQ作為化合物A藥效學活性之功能指示劑(生物標誌物)之效用。qEEG臨床前變化提示抑鬱症之活性及光譜分析上之更大更高頻率活動。

【0202】 臨床前資料表明，mTORC1路徑之下游信號傳導變化應導致改善之刺激信號處理，如選定ERP範例中之變化所反映。

【0203】 意在開發化合物A用於治療TRD。如上所述，於兩部分隨機雙盲安慰劑對照研究之第一部分(參見實例1，A部分)中，於健康成年男性及女性中評估化合物A之單一遞增劑量。基於來自該研究之第一部分之

臨床前結果，發現至多且包含2400 mg之化合物A之單一遞增劑量係安全且良好耐受。設計此研究以研究2400 mg化合物A之兩個連續劑量(相隔2天)與安慰劑相比於24名健康成年男性(12名接受化合物A，12名接受安慰劑)中之安全性、耐受性、藥效學及藥物動力學。藥效學評估包含qEEG及事件相關電勢(ERP)測量值。

【0204】 雖然於利用化合物A之非臨床研究中或於為減輕癲癇發作之潛在風險之迄今有限臨床經驗中尚未觀察到癲癇發作，但是自本臨床研究排除具有癲癇史之個體。此外，在篩選時之安全性EEG在第一劑量投與之前由神經學家讀取以排除具有可能癲癇潛力之個體，及於給藥(第1天及第3天)後8小時連續收集EEG。此等連續EEG記錄由有經驗註冊EEG技術專家(R.EEG T)事後審查。將具有在審查期間指出之癲癇樣活動之徵兆之記錄送給神經學家。在EEG獲取期間由任何臨床工作人員觀察到之指示癲癇發作之可疑臨床徵兆亦潛在促成由神經學家記錄之EEG之審查及/或在首席研究者之裁量下將個體轉移至醫院設施。

【0205】 NMDA拮抗劑(特定言之克他明)係與精神狀態變化相關聯，該等變化具有與精神病中所見之精神或分裂症狀之相似性。雖然於非臨床研究中化合物A未證實NMDA拮抗劑活性，但是本研究包含與潛在分裂效應及其他不良精神病效應相關之預防措施，包括排除具有精神病史之個體、在研究過程期間精神病症狀之臨床評估及精神病症狀評級。

【0206】 一些藥物(包括NMDA拮抗劑克他明)係與濫用之風險相關聯。雖然基於可用非臨床資料，化合物A之濫用傾向之潛能似乎低的，但是尚未利用化合物A進行特定非臨床及臨床濫用傾向研究。因此，本研究含有與潛在濫用傾向相關之預防措施，包括排除具有精神病(包括物質使

用障礙症)史之個體及整個研究之精神病症狀之臨床評估。

【0207】於非臨床研究(大鼠)中，化合物A之高劑量之經口投與(≥ 500 mg/kg Q3D持續14天)係與淋巴萎縮及減少之白血球計數相關聯。於此臨床研究中，與利用化合物A之非臨床研究中之血液學發現相關之預防措施包括排除具有臨床上顯著低於正常範圍之白血球或絕對嗜中性白血球計數之個體。此外，本臨床研究包含頻繁臨床實驗室測試。

【0208】於食蟹猴之心血管研究中，單次劑量之化合物A (≥ 160 mg/kg)之經口投與係與減少之心率及體溫相關聯。在更高劑量程度(≥ 500 mg/kg)下指示增加之血壓。於食蟹猴之毒理學研究中，化合物A之經口投與(≥ 500 mg/kg Q3D持續14天)係與減少之心率相關聯。此臨床研究中與心血管安全性相關之預防措施包括生命徵象(例如，血壓、脈搏及體溫)之頻繁測量及頻繁心電圖(ECG)。

研究目標：

【0209】主要目標：此研究之主要目標為(1)評估2400 mg化合物A之兩個連續劑量相對於安慰劑於健康男性志願者中之安全性及耐受性及(2)評估其藥效學(藉由qEEG評估)。

【0210】次要目標：次要目標為(1)評估2400 mg化合物A之兩個連續劑量於健康男性志願者中之藥效學(藉由ERP評估)；(2)評估其藥物動力學，及(3)開發PK/PD模型，該模型量測qEEG及ERP變化作為化合物A之血漿濃度之函數以及確定劑量1與劑量2效應之間是否存在任何PK/PD差異。

【0211】探索性目標：探索性目標為評估BDNF基因(甲硫胺酸[Met]在密碼子66處取代纈胺酸[Val]；Val66Met)中之單核苷酸多型性與

藥效學參數之間之潛在關係。

研究終點：

【0212】 安全性終點：安全性終點為評估化合物A之連續劑量相對於安慰劑於健康男性志願者中之安全性及耐受性，如由臨床實驗室參數、身體、神經及精神檢查、生命徵象、ECG、EEG及不良事件所評估。

【0213】 藥效學終點：主要藥效學終點為化合物A組與安慰劑組在qEEG參數之間之差異自基線之變化，其包括：

【0214】 碎形及振盪EEG帶振幅

【0215】 碎形及振盪EEG帶半球內及半球間相干性

【0216】 次要藥效學終點為化合物A組與安慰劑組在ERP參數之間之差異自基線之變化，其包括：

- 失配負波(MMN)振幅及潛伏期
- P300a振幅及潛伏期
- P300b振幅及潛伏期
- N100振幅及潛伏期
- N200振幅及潛伏期
- P200振幅及潛伏期
- 聽性穩態反應(ASSR)峰間振幅
- ASSR事件相關光譜擾動(ERSP)
- ASSR試驗間相位相干性(ITPC)
- qEEG平行因子分析(PARAFAC)原子之平均時間分數終點

【0217】 藥物動力學終點：藥物動力學終點為評估化合物A之連續劑量於健康男性志願者中之藥物動力學。

【0218】 藥物遺傳學終點：藥物遺傳學終點為評估BDNF基因(Val66Met)中之單核苷酸多型性與藥效學參數之間之潛在關係。

整體研究設計：

【0219】 此研究為化合物A之兩個劑量(相隔48小時± 30分鐘)於健康成年男性志願者中之隨機雙盲安慰劑對照研究。該研究包含至多28天篩選期、投與化合物A或安慰劑之內部期及於出院後之3至7天隨訪期。

【0220】 將至多約24名健康男性志願者隨機分配(1:1)至利用化合物A 2400 mg或安慰劑之雙盲治療。各個體在第1天接受2400 mg化合物A或安慰劑之一個劑量及在第3天接受相同治療之第二劑量。

【0221】 在第1天之7:00 AM與10:00 AM之間投與雙盲治療之初始劑量。於第一(第1天)劑量後48小時± 30分鐘提供第二(第3天)劑量。在第1天及第3天給藥之前至多120分鐘進行給藥前評估，除了在第1天及第3天均給藥之前之30分鐘內進行之給藥前dECG，在第1天及第3天給藥之前之60分鐘內進行之給藥前qEEG及RP，及在第3天給藥之前之15分鐘內進行之給藥前PK抽血。

【0222】 最初，一名個體以盲方式接受化合物A (第1天及第3天)及一名個體接受安慰劑(第1天及第3天)。倘若於對最初兩名個體給藥後24小時內未注意到臨床顯著安全問題，對另外個體給藥。內部期為8天/7夜。各個體參與之持續時間為至多41天，包含篩選及隨訪。

表18.此研究之圖表

篩選訪問， 第-28至-3天	居住/內部期 (8天/7夜)							隨訪 (第9至13天)
	第-2天	第-1天	第1天	第2天	第3天	第4至5 天	第6天	
診所訪問 ^a	住院研究單位， incl./excl.， 觀察，評估	觀察，評估 (生命徵象， 初始qEEG， ERP)， incl./excl.	隨機分組； incl./excl.， 化合物A或 安慰劑之 DB劑量， 評估	觀察， 評估	化合物A或 安慰劑之第 二DB劑 量，評估	觀察， 評估	EOS評 估，自研 究單位出 院	診所訪問 於出院後5 ±2天

縮略語：DB，雙盲；EOS，研究結束；excl.，排除標準；ERP，事件相關電勢；incl.，納入標準；qEEG，定量EEG

研究設計合理性：

【0223】此研究經設計以評估2400 mg化合物A之兩個連續劑量(相隔2天)與安慰劑相比於24名健康成年男性(12名接受化合物A，12名接受安慰劑)中之安全性、耐受性、藥效學及藥物動力學。該研究包含標準安全性及耐受性評估——例如，身體、神經及精神檢查、生命徵象、口腔溫度、呼吸速率、體重、12-導聯紙心電圖(pECG)、dECG、臨床實驗室測試、監測不良事件(AE)及合併用藥及安全性EEG。該研究亦包含特異性針對可具有精神效應之藥物之安全性及耐受性評估——例如，哥倫比亞-自殺嚴重度評級量表(C SSRS)、簡明精神病評級量表-陽性症狀子量表[BPRS (+)]及臨床醫生管理之分裂狀態量表(CADSS)。

【0224】經由qEEG及事件相關電勢(ERP)評估藥效學。頻繁PK取樣包含於該研究中以評估相隔約48小時提供之化合物A之兩個劑量之PK。開發PK/PD模型，該模型量測qEEG及ERP變化作為化合物A之血漿濃度之函數以及測定劑量1與劑量2效應之間是否存在任何PK/PD差異。

劑量選擇基本原理：

【0225】 發現2400 mg化合物A之選定劑量於實例1，A部分之健康成年男性及女性個體中一般係安全且良好耐受，及為所測試之最高劑量。

對照組基本原理：

【0226】 包含安慰劑以許可化合物A之安全性、耐受性及藥效學之比較評估，及促進藉由化合物A提供之效益及風險之平衡的評估。

個體選擇標準：

【0227】 納入標準：認為滿足下列標準之個體有資格參與該臨床研究：

-個體在進行任何研究相關之程序之前必須瞭解研究之性質且提供簽署及註明日期之書面知情同意書。

-個體為男性且18至55歲(含)。

-生理上有生育能力(即，非切除輸精管)之個體必須同意自簽署知情同意書之時至最後投與測試物品後至少90天針對其自身或其搭檔酌情使用以下節育形式中之一或多者：激素(即，口服、經皮、移植或注射)；雙屏障(即，避孕套、具有殺精劑之隔膜)；子宮內裝置(IUD)。切除輸精管之男性必須在第一劑量投與(第1天)之前至少6個月已切除輸精管或必須同意自簽署知情同意書之時至最後投與測試物品後至少90天針對其自身或其搭檔酌情使用以上節育形式中之一或多者。

-根據研究者之意見，個體必須能參與所有排定評估(包括qEEG及ERP)，可能完成所有所需測試且可能服從。

-個體必須英語流利。

-個體必須具有19與30之間(含)之身體質量指數(BMI)。

【0228】 排除標準：若滿足下列排除標準中之任一者，則個體不進

入該研究：

-於篩選之前之30天內或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，臨床顯著疾病(包括慢性、持久或急性感染)、醫療/外科手術或創傷

-臨床顯著肝、腎、胃腸、心血管、內分泌、呼吸、免疫、血液、皮膚或神經異常之歷史或存在

-可影響藥物吸收、分佈、代謝或排泄之任何疾病、病狀或手術之歷史或存在

-根據DSM-5標準，任何精神病(包括但不限於任何精神病、物質使用障礙症、抑鬱症、焦慮症、雙相障礙或注意力缺乏/多動症(ADHD))之歷史或存在

-在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間如藉由針對哥倫比亞-自殺嚴重度評級量表(C-SSRS)上之問題4(「終身」)或問題5(「終身」)回答「是」，指示具有任何行動意圖之主動自殺意念，或在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間藉由針對C-SSRS上之問題3(「於去年」)回答「是」，指示具有任何方法(非計劃)而無行動意圖之主動自殺意念所證實之自殺傾向的歷史或存在

-自殺行為史或存在使得在C-SSRS之自殺行為部分(「終身」)上針對「實際嘗試」、「中斷嘗試」、「中止嘗試」或「準備行動或行為」作出「是」

-在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，身體檢查、神經檢查、心電圖(ECG)或實驗室評估之臨床顯著異常。

-藉由神經學家在篩選癲癇樣活動之EEG時指出之臨床顯著觀察或暗示神經病或可使個體處於危險中、干擾qEEG或ERP測試或混淆資料解釋

之其他異常之其他發現結果

-在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，丙胺酸胺基轉移酶(ALT)或天冬胺酸胺基轉移酶(AST)含量高於正常上限(ULN) 1.5倍。

-在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，肌酸激酶(CK)含量大於 $1.5 \times \text{ULN}$ 。此外，任何臨床顯著CK含量(如由研究者所測定)係排除的。

-根據Cockcroft-Gault方程式*，肌酸酐清除率 $< 60 \text{ mL/min}$ 。

-在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，臨床上顯著低於正常範圍白血球或絕對嗜中性白血球計數。

-在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，臨床顯著生命徵象異常。此包括(但不限於)於仰臥位置(於至少5分鐘仰臥控制休息後)之下列：(a)收縮壓 $> 150 \text{ mmHg}$ ，(b)舒張壓 $> 95 \text{ mmHg}$ ，或(c)心率 < 45 或 > 95 次/分鐘。

-在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，在控制休息期間根據弗氏規則校正之經校正之QT間隔量測(QT_cF) $> 450 \text{ msec}$ ，或長QT症候群之家族史。

-根據研究者之判斷，可干擾 QT_c 間隔變化之解釋之靜息ECG之節奏、傳導或形態之任何臨床顯著異常及12-導聯ECG之任何異常，包括異常ST-T-波形態或左心室肥大。

-PR (PQ)間隔縮短 $< 120 \text{ msec}$ (若不存在心室預激之證據，則PR $< 120 \text{ msec}$ 但是 $> 110 \text{ msec}$ 係可接受)。

-PR (PQ)間隔延長($> 240 \text{ msec}$)、間歇二級(不排除在睡眠或深度休息時之文氏阻滯)或三級房室阻滯。

-持續或間歇完全束支阻滯(BBB)或心室內傳導延遲(IVCD)，其中QRS > 110 msec。

-於篩選之前之30天內或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，顯著(> 10%)體重損失或增加。

-癲癇、出於未知原因之失去意識或使個體處於癲癇風險之任何其他已知神經障礙史。

-臨床顯著頭部創傷(包括失去意識之閉合性頭部損傷)史。

-臨床顯著症狀性直立性低血壓(即，體位性暈厥)史。

-神經阻滯劑惡性症候群史。

-於篩選之前之5年內或在篩選與隨機分組之間之癌症史(排除皮膚之非轉移性基底及/或鱗狀細胞癌)，腎細胞癌或乳癌之任何歷史，或與結節性硬化症相關之淋巴管平滑肌瘤病(TSC-LAM)之家族史。

-根據研究者之意見，(a)顯著增加與個體參與研究相關之潛在風險，(b)減少個體完成研究之可能性，及/或(c)可混淆研究結果之任何疾病或病狀。

-智能障礙(智能發育障礙)或精神遲滯之診斷。

-於篩選之前之7天內或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間飲酒。

-於篩選之前之30天內或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，定期消耗(例如，多數時間天數)過量含黃嘌呤飲料(例如，每天超過5杯咖啡或等效物)。

-於篩選之前之6週內或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，獻血或血漿。

-於第一劑量投與(第1天)之前之3個月或5個半衰期(取較長者)內，使

用任何實驗用藥、裝置或生物製品。

-由Navitor Pharmaceuticals, Inc.或由參與此研究之臨床試驗地點或Navitor Pharmaceuticals, Inc.僱員或參與臨床試驗地點之僱員之一級親戚目前採用。

-根據研究者或醫療監測者之意見，使個體不適於該研究之任何病狀。

-於第一劑量投與(第1天)之前之1週內劇烈身體活動(例如，運動、減肥及移動傢俱)。

-不令人滿意的靜脈通路。

-已知或疑似之對研究藥物或研究藥物賦形劑之過敏或特異質反應。

-針對藥物濫用(包括大麻)或可替寧之尿液藥物篩選陽性，或陽性尿液酒精篩選。

-於篩選之前之2週或5個半衰期(取較長者)內或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間使用任何處方藥物。

-於第一劑量投與(第1天)之前之2週或5個半衰期(取較長者)內使用任何非處方藥物(除了至多3 g/天醋胺酚/對乙醯胺基酚外)。

-於第一劑量投與(第1天)之前之2週內使用任何維生素或草藥補充劑，除非由研究者及醫療監測者批准。

-於篩選之前之3個月內或在篩選與第一劑量投與之間使用任何含菸草產品(例如，雪茄、香菸或鼻菸)或含尼古丁產品(例如，尼古丁咀嚼膠、尼古丁膏劑或用於戒菸之其他產品)。

-根據在篩選時進行之聽力測試，聽力不足。

治療：

【0229】 化合物A於瓶中呈粉末提供，藉由地點藥劑師或其他適宜合格工作人員根據當地規定配混。針對化合物A口服溶液，臨床劑量由2400 mg化合物A（於約42 mL美國藥典(USP)純化水中復水)及18 mL Flavor Sweet-SF™（氣味掩蔽劑）組成。安慰劑劑量含有此等相同組分，缺少活性成分。於下表19中呈現研究產品之身份。

表19.研究產品之身份

研究產品	劑型及強度	活性成分之製造商
化合物A	口服溶液：40 mg/mL	Aptuit, Verona, Italy
安慰劑	匹配口服溶液	[無活性成分]

【0230】 劑量及治療方案：將個體隨機分組以接受化合物A：在第1天及第3天各呈溶液經口投與2400 mg單次劑量之化合物A。需要個體在劑量投與之前之2小時直至劑量投與之後之2小時禁吃或喝。

【0231】 將個體隨機分組以接受安慰劑（純化水及 Flavor Sweet-SF™）：在第1天及第3天各呈溶液經口投與單次劑量之安慰劑。

結果：

【0232】 單次劑量之化合物A顯示相對於安慰劑之qEEG上之快速且顯著神經活化。增加之帶效應系與覺醒或警覺性相關聯，及暗示積極情感狀態及改善之認知功能。增加之相干性系與功能性腦網路活化相關聯。參見圖11及12，各自顯示qEEG帶振幅之變化及qEEG帶相干性之變化。符號指示平均值差異之無顯著變化(-)，小至大增加(↑，↑↑，↑↑↑)，小至大減少(↓，↓↓，↓↓↓)或混合之減少及增加(↓↑)。將證實為形式ANOVA模型中之顯著治療效應之變化用雙星號(**)指示。

【0233】 關於化合物A之血漿濃度-時間資料，在第1天，藉由0.5小時取樣時間於所有個體中獲得可量化血漿化合物A濃度，其為第一給藥後

樣品。所有個體在給藥後24小時具有可量化濃度，及所有個體(除了一者)在給藥後36小時具有可量化濃度。平均譜之峰濃度在給藥後1小時出現，其中平均血漿濃度之後以大致雙相位方式下降。

【0234】 所有個體在第3天具有可量化給藥前濃度，及濃度歷時整72小時取樣窗於所有個體中保持可量化。平均譜之最高濃度在給藥後0.5小時出現，及濃度之後以大致雙相位方式下降。化合物A在第1天及第3天之平均血漿濃度相對於時間譜幾乎可疊加(參見圖13)。

【0235】 於表20中概述血漿化合物A按給藥天數之關鍵PK參數。如由C_{max}、AUC (0至24)及AUC (0至48)所量測之化合物A之幾何平均暴露在第1天及第3天幾乎相同(於5%內)。化合物A之吸收係快速，因為個別T_{max}值在兩個給藥日跨所有個體係在0.5小時與1.0小時之間。幾何平均終末消除半衰期值在第3天較第1天大約20%。個體間可變性係低的，因為幾何CV%跨所有關鍵參數係小於30%。

表20

給藥日	統計	C _{max} (ng/mL) (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (h*ng/mL) (h*ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (h*ng/mL) (h*ng/mL)	AUC ₍₀₋₄₈₎ (h*ng/mL) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
第1天	N	11	11	11	11	11	11
	平均值	45,100	NC	409,000	358,000	442,000	12.2
	SD	9,980	NC	60,200	41,500	60,200	1.62
	CV%	22.1	NC	14.7	11.6	13.6	13.3
	幾何平均值	43,900	NC	405,000	355,000	438,000	12.1
	幾何CV%	26.1	NC	15.6	11.9	14.0	13.5
	最小值	23,300	0.50	298,000	298,000	357,000	9.20
	中間值	47,000	1.00	422,000	366,000	453,000	12.0
	最大值	57,700	1.00	481,000	416,000	525,000	15.2
第3天	N	11	11	11	11	11	11
	平均值	45,600	NC	462,000	353,000	436,000	15.6
	SD	5,700	NC	87,000	52,600	76,200	2.94
	CV%	12.5	NC	18.8	14.9	17.5	18.9

幾何平均值	45,300	NC	455,000	350,000	430,000	15.3
幾何CV%	13.1	NC	18.5	14.7	17.2	19.0
最小值	35,700	0.50	369,000	294,000	353,000	10.9
中間值	47,400	0.50	460,000	340,000	428,000	15.6
最大值	52,300	0.50	632,000	449,000	584,000	21.1

縮略語：AUC(0-24)，自給藥後時間0至24小時之血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)；AUC (0-48)，自給藥後時間0至48小時之AUC；AUClast，自時間0至最後可量測非零濃度之時間之AUC；Cmax，最大觀察濃度；CV% = 變化係數算術百分比；幾何CV%，變化係數幾何百分比；max，最大值；平均值，算術平均值；min，最小值；N，樣品大小；NC，未計算；SD，標準偏差；t_{1/2}，終末相半衰期；Tmax，最大觀察濃度之時間

【0236】 藥效學：與給藥後時間相關之幾乎所有突出qEEG、PARAFAC及ASSR變化局限於化合物A組，其中安慰劑組顯示於任何量度中少量或無給藥後時間效應之證據。該化合物A組顯示顯著減少之 δ 及 θ 帶振幅，於給藥後之1小時內減少之 α 帶振幅，減少之 θ - β 比率，及增加之高頻率帶振幅(更高 β 及 γ 帶)。化合物A組亦顯示 α 、 β 及 γ 帶之增加之相干性。

【0237】 化合物A產生低頻率EEG帶(δ ， θ)之劑量依賴性減少及高頻率EEG帶(γ)之增加。於 α 帶中，於給藥1小時後存在振幅(或去同步化)之減少。此等變化為EEG活化之所有徵兆，及其於安慰劑組中不發生。增加之覺醒、警戒及警覺性係與「經活化之」EEG光譜相關聯，其由去同步化 α 波(低 α 振幅)及不存在 δ 及 θ 波表徵，及其亦可顯示增加之高頻率帶振幅(更高 β 及 γ 帶)。EEG活化於第一及第二劑量之1小時內發生，如由 δ 、 θ 及 α 帶振幅自基線之減少所指示。EEG活化亦由 β -2、高 β 及所有 γ 帶振幅之增加證實。活化係與增加之警覺性及覺醒相關聯。增加之 β - γ 帶振幅亦可指

示感知或認知處理之增加之程度。

【0238】 總之，qEEG帶相干性之最突出且一致變化為更高頻率帶於閉眼情況下自 α 至 γ_3 及於睜眼情況下自高 β 至 γ_3 之治療相關增加。

【0239】 其他qEEG及ERP終點之變化。PARAFAC原子時間分數之顯著變化證實此模式。化合物A係與增加之ASSR高頻率諧波共振相關聯，其於安慰劑組中不明顯。此與增加之 γ -帶振幅一致且可指示促進感知及認知之功能網絡。此外，化合物A減少聽覺古怪任務中之N100、P200、P300A (亦減少AUC)分量之峰潛伏期，其於安慰劑組中不明顯。此可指示增加之注意力、警覺性或感知處理速度。

【0240】 作為血漿中之化合物A濃度之函數之EEG終點的變化。作為化合物A之血漿濃度量測之函數之EEG終點的變化一般與安慰劑相對於化合物A治療組之平均值之給藥後變化一致。qEEG效應之顯性模式指示(1)隨著化合物A之血漿含量增加， δ 及 θ 帶振幅之給藥後值減少，(2)與 γ 帶振幅之給藥後增加相關聯之增加之化合物A之血漿濃度，針對閉眼及睜眼情況具有不同時間常數，及(3)隨著化合物A之血漿濃度增加，PARAFAC δ 原子平均時間分數減少。

結論：

【0241】 藥物動力學：

【0242】 •化合物A經快速吸收，如由跨給藥第1天及第3天之範圍0.5至1.0小時之個別 T_{max} 值所觀察。

【0243】 •存在化合物A在第1天與第3天之間之可忽略之累積，因為在天數之間之暴露參數之幾何平均值係於5%內。

【0244】 •幾何平均 $t_{1/2}$ 值在第3天較第1天稍微(約20%)更高，雖然此

可為於第3天給藥後之更長取樣窗之偽影。

【0245】·化合物A關鍵PK參數之可變性跨兩個給藥日係低的(幾何CV <30%)。

【0246】藥效學：

【0247】化合物A產生低頻率EEG帶(δ , θ)之劑量依賴性減少及高頻率EEG帶(γ)之增加。於 α 帶中，於給藥1小時後存在振幅(或去同步化)之減少。此等變化為EEG活化之所有徵兆，及其於安慰劑組中不發生。

【0248】-增加之覺醒、警戒及警覺性係與「經活化之」EEG光譜相關聯，其由去同步化 α 波(低 α 振幅)及不存在 δ 及 θ 波表徵，及其亦可顯示增加之高頻率帶振幅(更高 β 及 γ 帶)。

【0249】- EEG活化於第一及第二劑量之1小時內發生，如由 δ 、 θ 及 α 帶振幅自基線之減少所指示。

【0250】- EEG活化亦由 β -2、高 β 及所有 γ 帶振幅之增加證實。

【0251】-活化係與增加之警覺性及覺醒相關聯。

【0252】-增加之 β - γ 帶振幅亦可指示增加之感知或認知處理程度。

【0253】化合物A係與增加之ASSR高頻率共振相關聯，其於安慰劑組中不明顯。

【0254】-此與增加之 γ -帶振幅一致。

【0255】-其可指示促進感知及認知之功能網絡。

【0256】化合物A減少聽覺古怪任務中之N100、P200、P300A分量之峰潛伏期，其於安慰劑組中不明顯。

【0257】-此可指示增加之注意力、警覺性或感知處理速度。

【0258】作為化合物A之血漿濃度量測之函數之EEG終點的變化一

般與安慰劑相對於化合物A治療組之平均值之給藥後變化一致。qEEG效應之顯性模式指示：

【0259】 -隨著化合物A之血漿含量增加， δ 及 θ 帶振幅之給藥後值減少。

【0260】 -與 γ 帶振幅之給藥後增加相關聯之增加之化合物A之血漿濃度，針對閉眼及睜眼情況具有不同時間常數。

【0261】 -隨著化合物A之血漿濃度增加，PARAFAC δ 原子平均時間分數減少。

【0262】 安全性：

【0263】 相隔48小時投與之化合物A 2400 mg之兩個劑量於健康男性個體中一般係安全且良好耐受。

【0264】 於該研究中不存在死亡或其他SAE、由於TEAE之停藥或中度(2級)或嚴重(3級) TEAE。

【0265】 於經化合物A治療之個體中報告之所有TEAE係輕度(1級)。

【0266】 TEAE之發生率於安慰劑組(15.4%)中高於化合物A組(8.3%)，因為藥物相關TEAE之發生率(針對安慰劑15.4%相對於針對化合物A 0)。未報告多種人格效應。

【0267】 於實驗室測試結果、生命徵象、ECG資料、安全性EEG資料、BPRS (+)或CADSS分數或神經或身體檢查發現中不存在臨床有意義的異常。不存在關於對促痙攣活動之安全性的EEG證據。

實例4.盲安全性及耐受性多個遞增劑量(MAD)研究

【0268】 Navitor Pharmaceuticals, Inc. (Navitor)目前正在實施研究

以評估化合物A之多個遞增劑量(400 mg，800 mg，1600 mg，2400 mg及潛在3000 mg)相對於匹配之安慰劑於健康志願者中之安全性、耐受性及PK。此研究亦包含CSF及臨床生物標誌物之評估，以及認知測試。

【0269】 針對4個群組及1個另外可選群組計劃該研究。將至多約40名健康志願者隨機分配至雙盲治療。於最初4個群組中，八(8)名個體將於呈口服溶液投與之四個劑量程度群組(800 mg，1600mg，2400 mg及400 mg)各者中隨機分組(3:1；化合物A:安慰劑)。於各群組中，將六名個體隨機分組以接受化合物A及將兩名個體隨機分組以接受安慰劑。經隨機分組之各個體將每日一次接受化合物A或安慰劑持續7天。個體將在早晨給藥及每天在相同時間給藥。針對群組3 (2400 mg)，各個體將於最少5天洗出後返回單位以在第2階段在進食條件下接受化合物A或安慰劑之另外單次劑量。安全性、耐受性及PK以及探索性生物標誌物及臨床量度之評估將發生。

【0270】 若於前四個群組中觀察到足夠安全性及耐受性，則可進行評估至多3000 mg劑量之視情況可選的第5群組以表徵大於2400 mg之每日劑量之安全性、耐受性及PK。於此第5群組中，一名個體將以盲方式接受化合物A及一名個體將接受安慰劑。倘若針對最初兩名個體於給藥24小時後未注意到臨床顯著安全性或耐受性問題，則可對其他6名個體給藥。於此視情況可選群組中，僅評估安全性、耐受性及PK。探索性生物標誌物及臨床量度將不評估。可於特定群組後分析PK樣品，及可以盲方式進行PK資料分析以產生PK參數。

【0271】 該研究將由安全審查委員會 (Safety Review Committee/SRC)監督。SRC意在確保治療不對個體施加不當風險。安全

性及耐受性將在自一個劑量程度群組遞增至下個更高劑量程度群組之前由 SRC 評估。此外，SRC 可選擇修改劑量或劑量遞增時程表以回應可得資料之審查。

【0272】 納入標準：認為滿足下列標準之個體有資格參與該臨床研究：

【0273】 所有志願者必須滿足認為針對研究參與之下列標準：

1. 個體在進行任何研究相關之程序之前必須瞭解研究之性質且必須提供簽署及註明日期之書面知情同意書。

2. 個體必須為 18 至 65 歲(含)。

3. 個體必須具有 18 與 35 kg/m² 之間(含)之身體質量指數(BMI)。

4. 女性個體自簽署知情同意書之時至最後投與研究藥物後至少 30 天必須係絕經後或手術絕育或同意使用下列避孕形式中之一或多者：激素(即，口服、經皮/皮下、移植或注射)；雙屏障(即，避孕套、具有殺精劑之隔膜)；子宮內裝置(IUD)；或切除輸精管之搭檔(最少 6 個月)。絕經期婦女必須具有 ≥ 12 個月之自發閉經，其中卵泡刺激激素(FSH) ≥ 30 mIU/mL。手術絕育婦女經定義為具有子宮切除術、雙側卵巢切除術或雙側輸卵管結紮術之彼等。在投與研究藥物之前，所有婦女必須具有陰性妊娠測試結果。

5. 生理上有生育能力(即，非切除輸精管)之男性個體必須同意自簽署知情同意書之時至最後投與研究藥物後至少 90 天針對其自身及其搭檔酌情使用以上節育形式中之一或多者。其亦必須同意自第一次投與研究藥物至最後投與研究藥物後 90 天禁捐精。

6. 根據首席研究者之意見，潛在個體必須能參與所有排定之評估，可

能完成所有所需測試且可能服從。

【0274】 排除標準：認為滿足下列標準之個體沒有資格參與該臨床研究：

【0275】 志願者將針對下列中之任一者自研究參與排除：

1. 在醫療狀況之前或正在進行醫療狀況時，根據首席研究者之意見，可不利影響個體之安全性之醫療史、身體或神經發現、ECG、EEG、實驗室或生命徵象異常。

2. 在篩選時或在第1天給藥之前，具有如由哥倫比亞-自殺嚴重度評級量表(C-SSRS)所測定之自殺意念(4至5型)之自殺傾向之歷史(於去年內)或存在

3. 在篩選時或在第-1天，丙胺酸胺基轉移酶(ALT)或天冬胺酸胺基轉移酶(AST)含量高於正常上限(ULN) 1.5倍

4. 在篩選時或在第-1天，肌酸激酶(CK)含量大於1.5 x ULN

5. 根據Cockcroft-Gault方程式，肌酸酐清除率 < 80 mL/min

6. 在篩選時或在第-1天，臨床上顯著低於正常範圍之白血球或絕對嗜中性白血球計數

7. 在篩選時或在篩選與第一劑量投與(第1天)之間，在控制休息期間根據弗氏規則校正之QT間隔量測(QT_{cF})針對男性 > 450 msec及針對女性 > 470 msec，或長QT症候群之家族史。

8. PR (PQ)間隔縮短 < 120 msec (若不存在心室預激之證據，則PR < 120 msec但是 > 110 msec係可接受)。

9. PR (PQ)間隔延長(> 240 msec)、間歇二級(不排除在睡眠或深度休息時之文氏阻滯)或三級房室阻滯。

10. 持續或間歇完全束支阻滯(BBB)或心室內傳導延遲(IVCD)，其中QRS > 110 msec。
11. 癲癇發作、出於未知原因之失去意識或使個體處於癲癇風險之任何其他已知神經障礙之歷史。
12. 臨床顯著頭部創傷(包括失去意識之閉合性頭部損傷)史。
13. 臨床顯著症狀性直立性低血壓(即，體位性暈厥或頭暈)史。
14. 神經阻滯劑惡性症候群史。
15. 於篩選之前之5年內或在篩選與隨機分組之間之癌症史(排除皮膚之非轉移性基底及/或鱗狀細胞癌)，腎細胞癌或乳癌之任何歷史，或與結節性硬化症相關之淋巴管平滑肌瘤病(TSC-LAM)之家族史。
16. 智能障礙(智能發育障礙)或精神遲滯之診斷。
17. 於篩選之前之6個月內酒精使用障礙之歷史，其由針對男性>21個單位及針對女性>14個單位之平均每週攝入所定義。一個單位等於半品脫啤酒、一杯烈性酒或一杯酒。
18. 於篩選之前之30天內或在篩選與投與研究藥物之第一劑量(第1天)之間，定期消耗(例如，多數時間天數)過量含黃嘌呤飲料(例如，每天超過5杯咖啡或等效物)。
19. 於篩選之前之3個月內或在篩選與投與研究藥物之第一劑量(第1天)之間，獻血或血漿。
20. 於投與研究藥物之第一劑量(第1天)之前之3個月或5個半衰期(取較長者)內，使用任何實驗用藥、裝置或生物製品。
21. 於投與研究藥物之第一劑量(第1天)之前之1週內劇烈身體活動(例如，運動、減肥及移動傢俱)。

22. 不令人滿意的靜脈通路。

23. 已知或疑似之對研究藥物或研究藥物賦形劑之過敏或特異質反應。

24. 如由針對藥物濫用(包括但不限於大麻、可替寧、酒精及精神刺激劑)之陽性尿液藥物篩選所測定之已知或疑似之物質使用障礙症。

25. 於篩選之前之2週或5個半衰期(取較長者)內或在篩選與投與研究藥物之第一劑量(第1天)之間使用任何處方藥物。

26. 於第一劑量投與(第1天)之前之2週或5個半衰期(取較長者)內使用任何非處方藥物(除了至多3 g/天醋胺酚/對乙醯胺基酚外)。

27. 於第一劑量投與(第1天)之前之2週內使用任何維生素、草藥補充劑或葡萄柚或漿果(果汁/膠囊)，除非由首席研究者及醫療監測者批准。

28. 於篩選之前之3個月內或在篩選與投與研究藥物之第一劑量之間使用任何含菸草產品(例如，雪茄、香菸或鼻菸)或含尼古丁產品(例如，尼古丁咀嚼膠、尼古丁膏劑或用於戒菸之其他產品)。

29. 先前參與其中投與化合物A的臨床試驗。

針對群組3之個體：

30. 於給藥之前之30分鐘內不能消耗完全FDA標準高脂肪高卡路里餐食。

【0276】 已完成群組1 (800 mg)及群組2 (1600 mg)。於此等群組中，將健康志願者隨機分組至化合物A或安慰劑(6:2)

- 群組1a由2名個體組成
- 群組1b由3名個體組成
- 群組1c由3名個體組成

- 群組2a由2名個體組成
- 群組2b由3名個體組成
- 群組2c由3名個體組成

【0277】 來自此等群組之初步安全性資料由安全審查委員會審查。在實驗室、生命徵象或ECG上未觀察到臨床顯著異常。所有AE係輕度。無一者係嚴重。無個體經歷滿足以下所列之預先指定之方案停止標準的事件：

【0278】 預先指定之停止標準審查：

標準編號	標準
1	接受化合物A之一或多名個體經歷治療相關之嚴重不良事件(SAE)。
2	接受化合物A之一(1)名個體經歷癲癇發作。
3	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體經歷精神病反應。
4	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示症狀性直立性低血壓，具有心臟收縮BP之 > 30 mmHg減少或 < 90 mmHg之值，或 > 40 mmHg減少至心臟收縮BP < 100 mmHg。
5	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示臨床顯著ECG異常。
6	接受化合物A之一或多名個體具有QTc延長，如由平均絕對(不管基線值)QTcF > 500 msec或高於基線值之QTcF > 60 msec之增加所定義，證實(持續至少5分鐘)，及於給藥後在連續12-導聯數位ECG (dECG)監測期間或在重複12-導聯ECG上測定。
7	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示低血壓，如由靜息仰臥舒張壓 < 45 mmHg，收縮壓 ≥ 20 mmHg至低於70 mmHg之無症狀減少，在重複評估上持續至少10分鐘，或靜息仰臥收縮壓 ≥ 20 mmHg之症狀性減少所定義
8	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示高血壓，其經定義為靜息收縮壓 > 40 mmHg至高於180 mmHg之增加，且持續至少10分鐘，或靜息舒張壓 > 20 mmHg至高於105 mmHg之增加，持續至少10分鐘
9	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示心動過速，其經定義為靜息仰臥心率 > 125 次/分鐘，且持續至少10分鐘。
10	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示症狀性心動過緩，其經定義為心率 < 45 次/分鐘，或無症狀性心動過緩，其經定義為當清醒時靜息仰臥心率 < 30 次/分鐘，且持續至少10分鐘
11	接受化合物A之一(1)或多名個體滿足海氏定律(Hy's law)，其經定義為在不存在鹼性磷酸酶(ALP)之顯著增加下及在不存在解釋總膽紅素增加之替代診

	斷下(AST或ALT $\geq 3 \times$ 正常上限[ULN])及(總膽紅素 $\geq 2 \times$ ULN)。
12	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示ALT、總膽紅素或ALP $> 2 \times$ ULN。
13	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示CK $> 3 \times$ ULN。
14	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示腎毒性，其經定義為血清肌酸酐 $\geq 1.5 \times$ ULN。
15	接受化合物A之兩(2)個或更多名個體展示血液毒性，其經定義為在不存在解釋血液異常之替代診斷下之下列中之一或多者： <ul style="list-style-type: none"> ● 白血球計數 $< 2.5 \times 10^9/L$ ● 絕對嗜中性白血球計數 $< 1.0 \times 10^9/L$ ● 血小板計數 $< 75 \times 10^9/L$

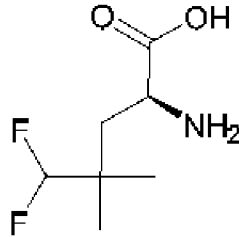
【0279】 因為無個體滿足停止標準，所以決定繼續評估2400 mg之升高劑量。

【0280】 雖然吾人已描述本發明之許多實施例，但是顯而易見可更改吾人之基礎實例以提供利用本發明之化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範圍待由隨附申請專利範圍而非由已舉例而言代表之特定實施例限定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療上有效量之醫藥上可接受之組合物之用途，其係用於製備治療有需要患者之治療抗性抑鬱症(「TRD」)之藥物，該組合物包含化合物A：



A，

或其醫藥上可接受之鹽，

其中該治療上有效量包括約100 mg至約3000 mg之總每日劑量；且

其中該治療抗性抑鬱症係抗一或多種一線治療。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該治療上有效量包括約150 mg、約300 mg、約400 mg、約600 mg、約800 mg、約1000 mg、約1600 mg、約2400 mg或約3000 mg之總每日劑量。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該總每日劑量以QD投與。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中該總每日劑量以單次劑量投與。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中該總每日劑量以至少兩個劑量投與。

【請求項6】

如請求項1或2之用途，其中該總每日劑量以持續至少2、3、4、5、6或7個連續日每日投與。

【請求項7】

如請求項5之用途，其中在投與第二劑量之前約48小時投與第一劑量。

【請求項8】

如請求項1或2之用途，其中在禁食條件下投與該總每日劑量。

【請求項9】

如請求項1或2之用途，其中在進食條件下投與該總每日劑量。

【請求項10】

如請求項1或2之用途，其中該抑鬱症係抗二線治療。

【請求項11】

如請求項1或2之用途，其中該患者經診斷患有重度抑鬱症(「MDD」)。

【請求項12】

如請求項1或2之用途，其中該患者正在經歷抑鬱發作且在該抑鬱發作期間已對至少一種抗抑鬱劑具有至少一種不充分反應。

【請求項13】

如請求項1或2之用途，其中該患者正在經歷抑鬱發作且在該抑鬱發作期間已對至少兩種、三種或四種不同抗抑鬱劑具有至少一種不充分反應。

【請求項14】

如請求項1或2之用途，其中該患者在治療之前經評估具有 ≥ 21 之蒙

高馬理-艾森貝格抑鬱症評級量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)總分數。

【請求項15】

如請求項1或2之用途，其中該患者在治療之前經評估具有 ≥ 9 之拉絲金抑鬱症評級量表(Raskin Depression Rating Scale)分數。

【請求項16】

如請求項1或2之用途，其中該投與係口服。

【請求項17】

如請求項1或2之用途，其中該總每日劑量為單一單位劑型。

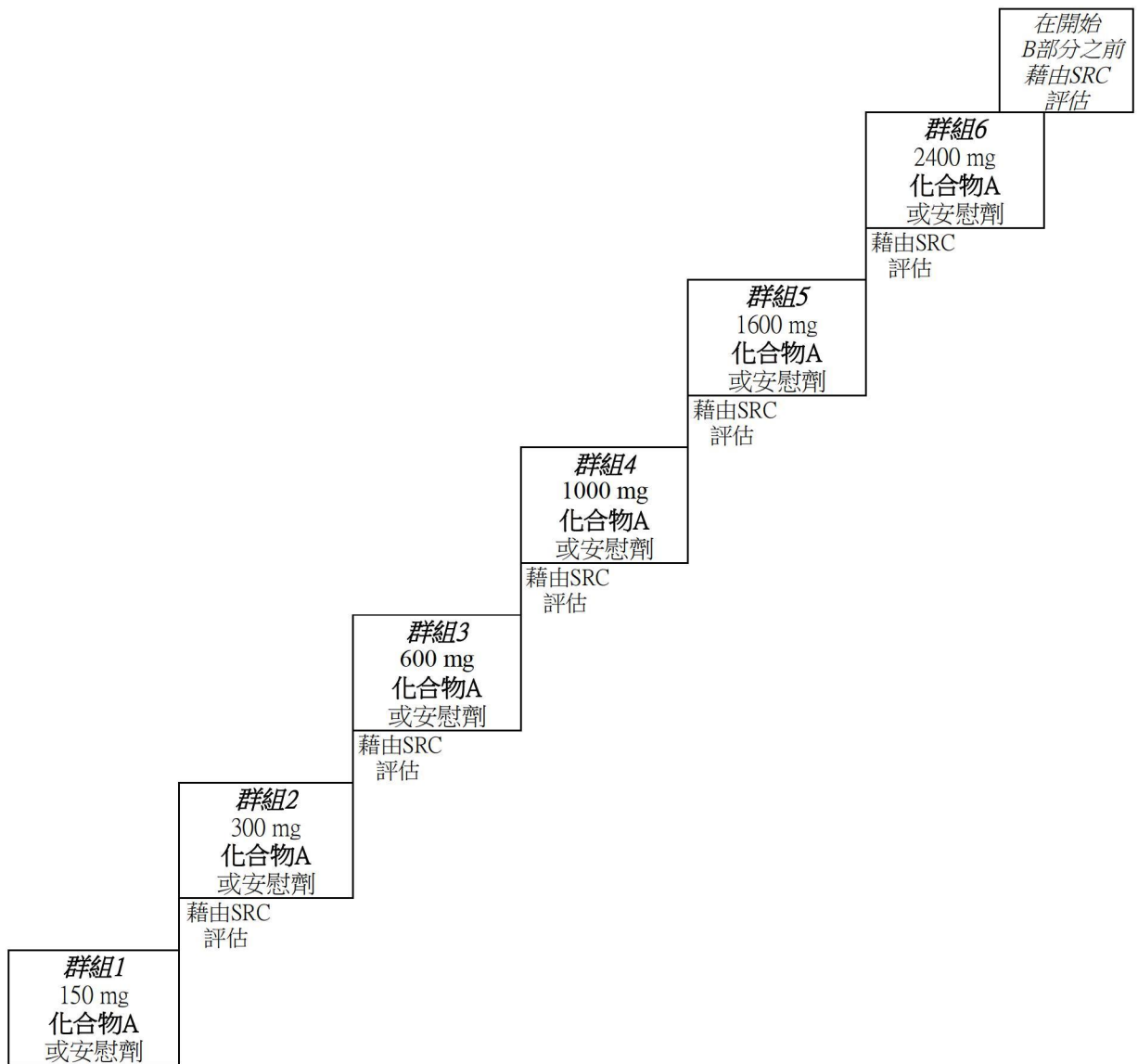
【請求項18】

如請求項1或2之用途，其中該總每日劑量包含液體單位劑型，其包含約150 mg、約300 mg、約400 mg、約600 mg、約800 mg、約1000 mg、約1600 mg、約2400 mg或約3000 mg之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。

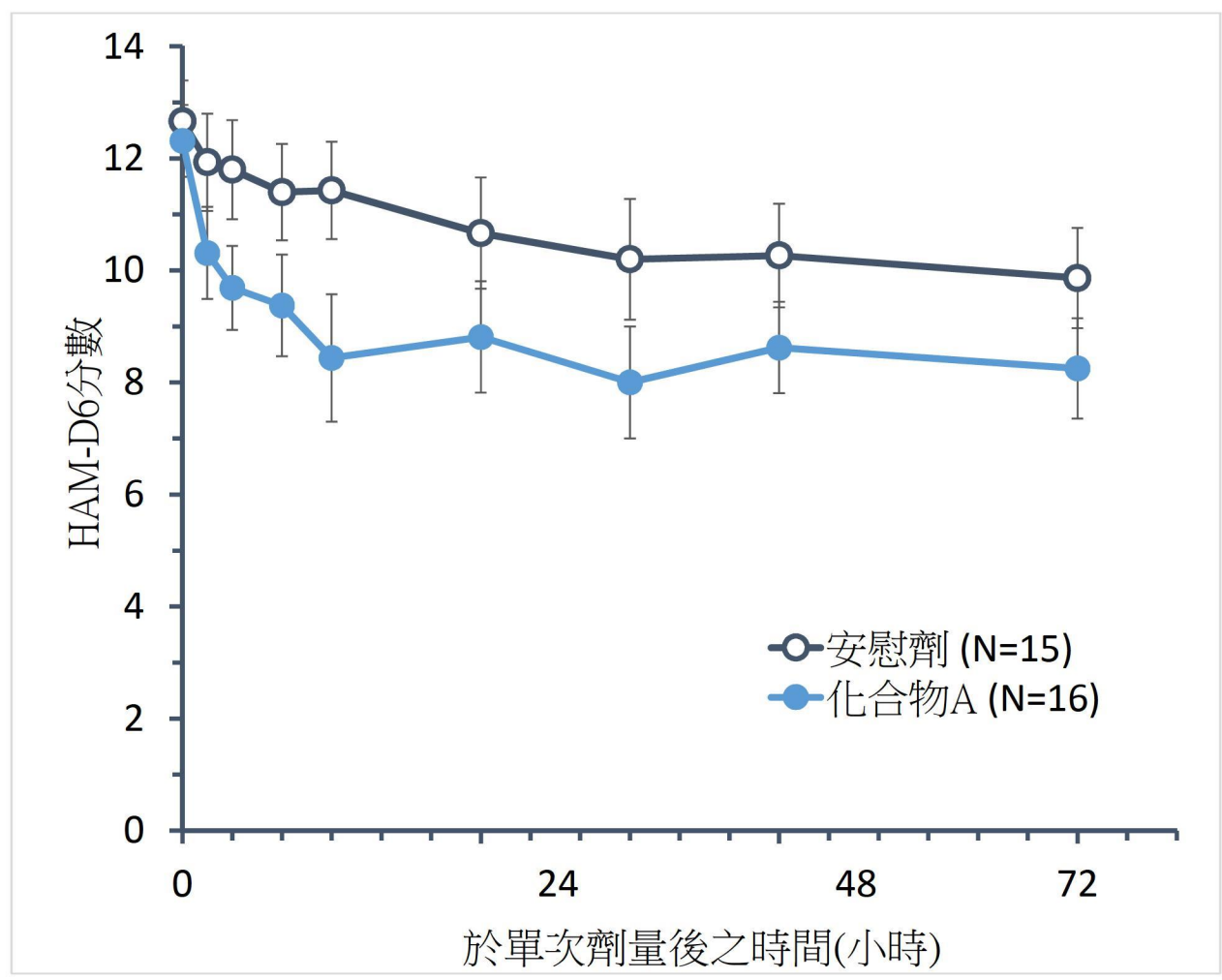
【請求項19】

如請求項18之用途，其中該總每日劑量包含液體單位劑型，其包含約2400 mg之化合物A或其醫藥上可接受之鹽。

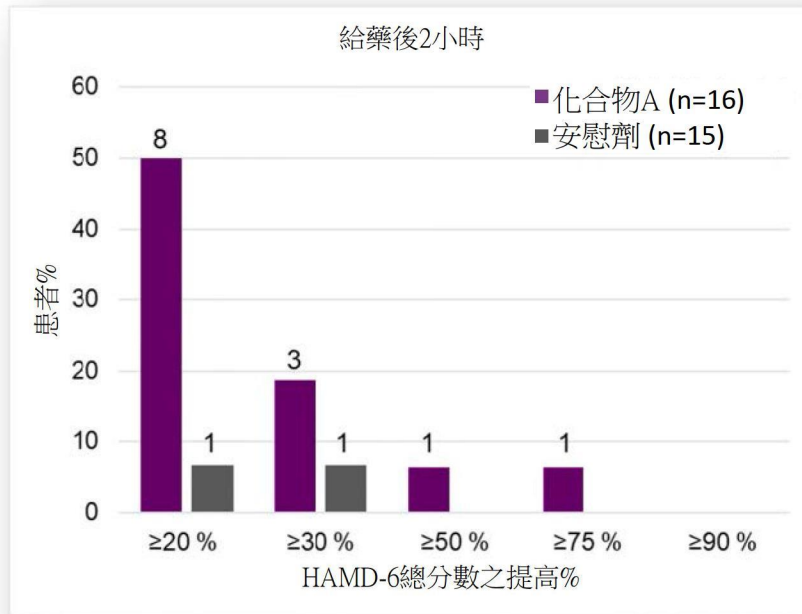
【發明圖式】



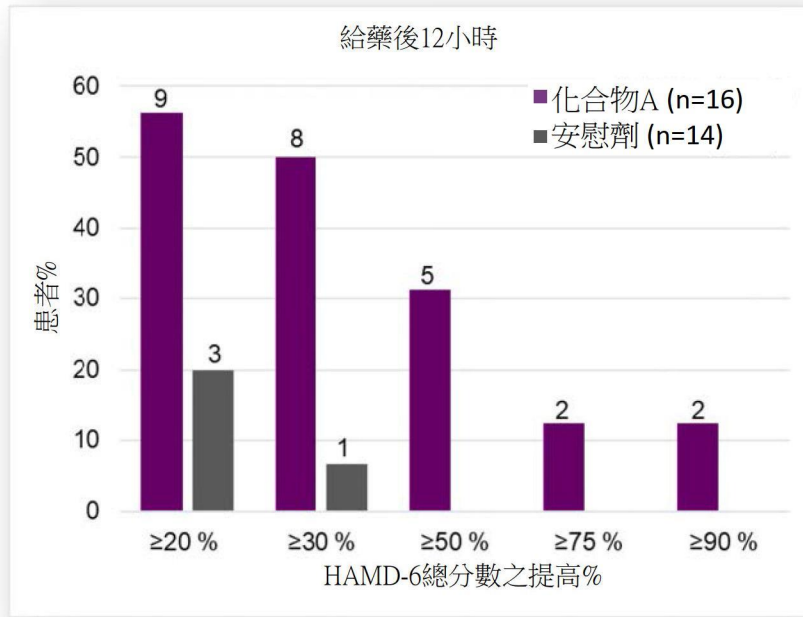
【圖1】



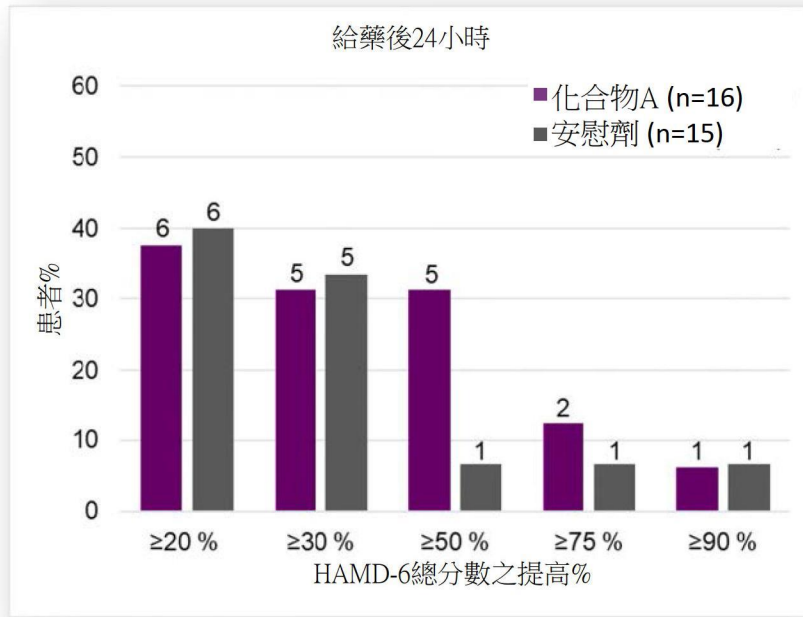
【圖2】



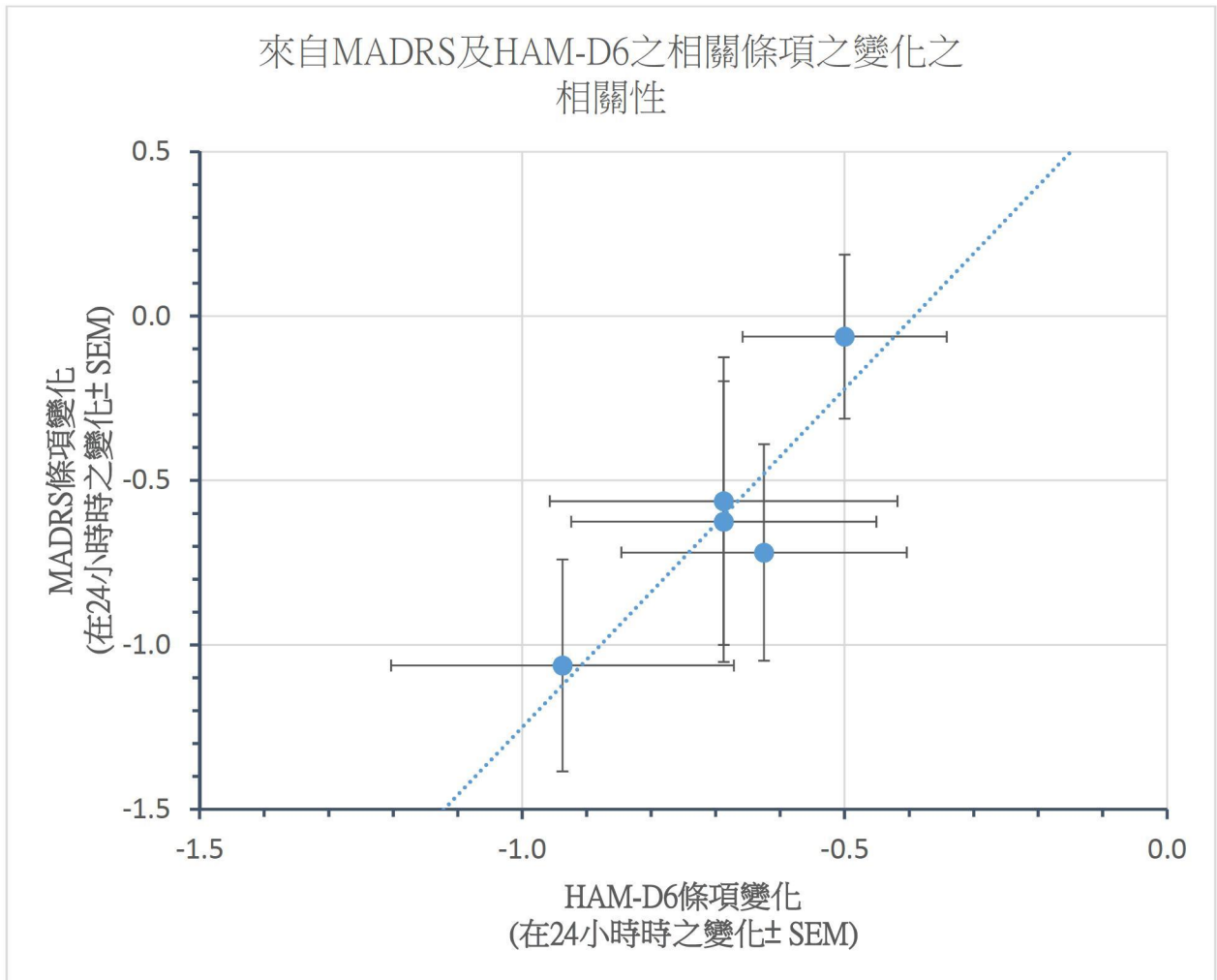
【圖3】



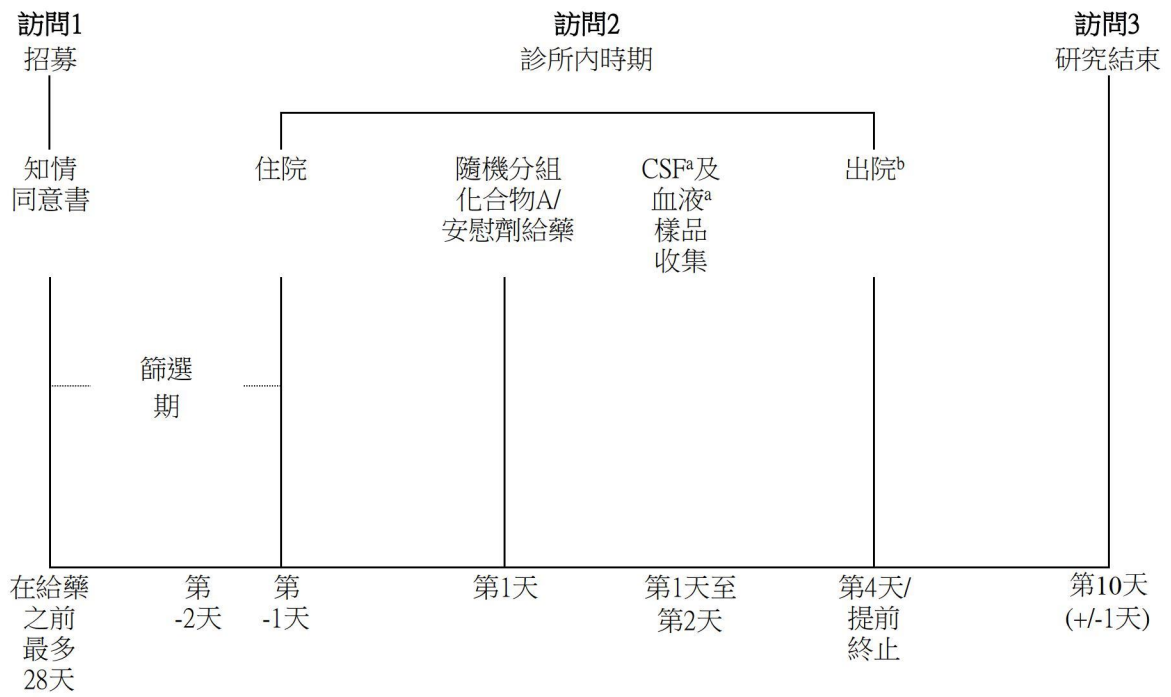
【圖4】



【圖5】

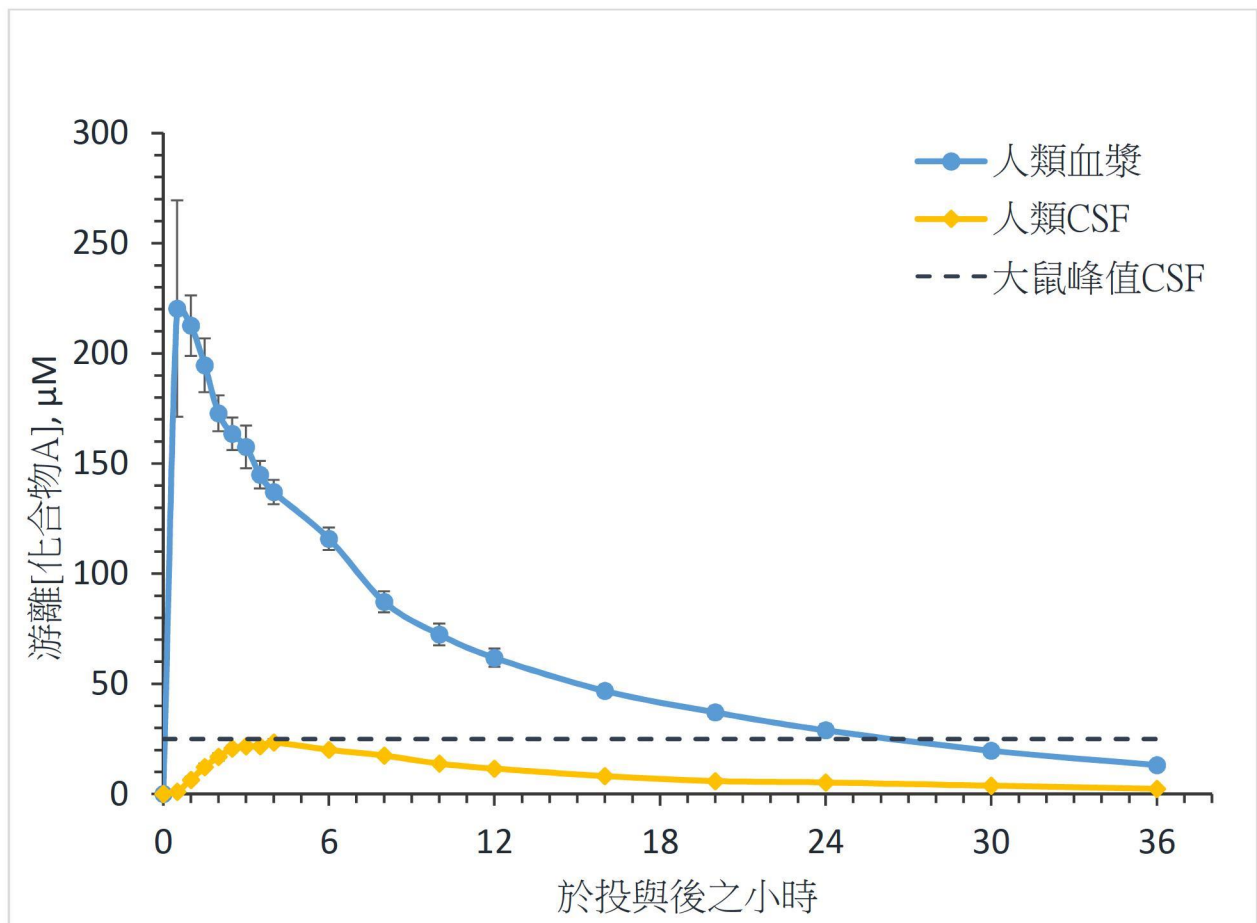


【圖6】

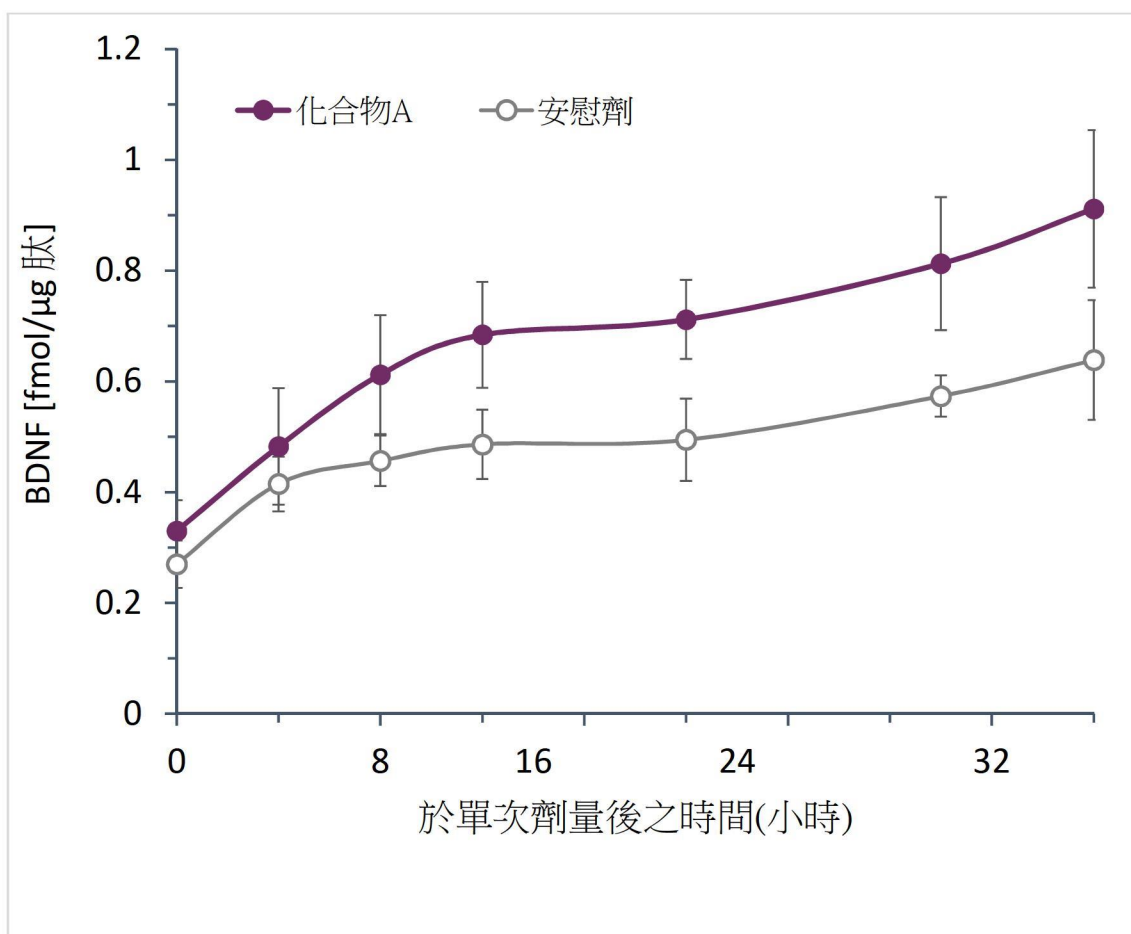


縮略語：CSF=腦脊髓液；PK=藥物動力學。
^a在給藥後36小時收集時間匹配之CSF及血液樣品。
^b個體於移除硬膜內導管後至少36小時仍留在診所。

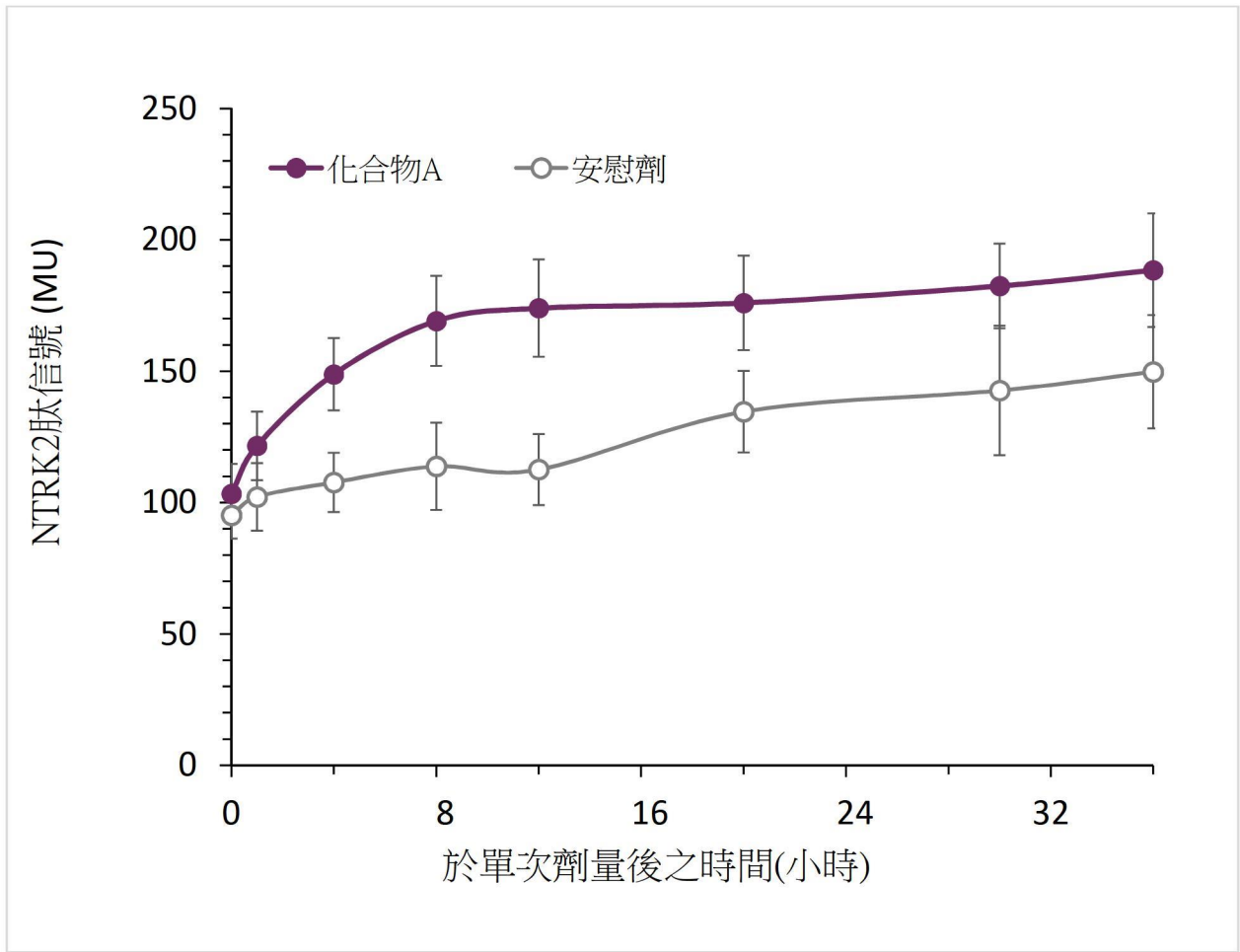
【圖7】



【圖8】



【圖9】



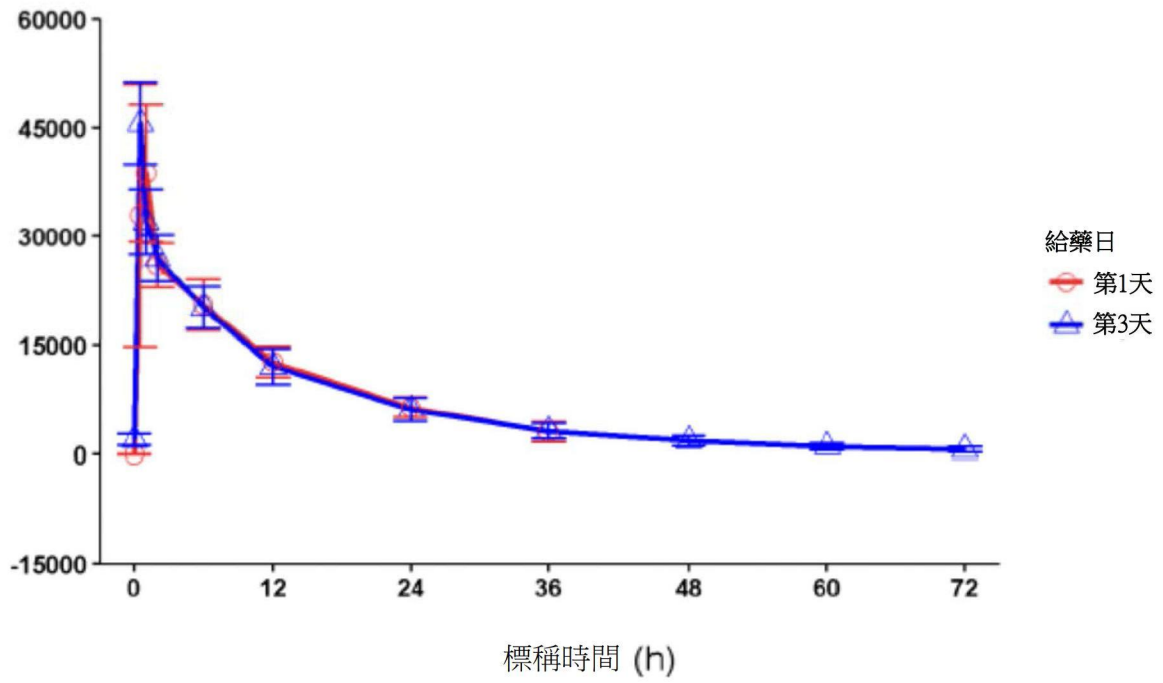
【圖10】

終點	閉眼				睜眼			
	振盪		碎形		振盪		碎形	
	化合物A	安慰劑	化合物A	安慰劑	化合物A	安慰劑	化合物A	安慰劑
δ (1.0 - 4.0 Hz)	↓↓	-	-	-	-	-	-	-
θ (4.0 - 8.0 Hz)	↓↓↓	-	-	-	↓↓↓**	-	-	-
α (8.0 - 12.0 Hz)	↑	-	-	-	-	-	-	-
α 1 (8.0 - 10.0 Hz)	↑↑	-	-	-	↓↑	-	-	-
α 2 (10.0 - 12.0 Hz)	↑	-	-	-	↓↑↑	-	-	-
β (12.0 - 25.0 Hz)	-	-	-	-	-	-	-	-
β 1 (12.0 - 15.0 Hz)	-	-	-	-	↓↑	-	-	-
β 2 (15.0 - 18.0 Hz)	↑**	-	-	-	-	-	-	-
β 3 (18.0 - 25.0 Hz)	-	-	-	-	-	-	-	-
H α - β (25.0 - 30.0 Hz)			↑**	-			-	-
γ (30.0 - 50.0 Hz)			↑	-			↑	-
γ 1 (30.0 - 35.0 Hz)			↑	-			↑	-
γ 2 (35.0 - 40.0 Hz)			↑	-			↑	-
γ 3 (40.0 - 50.0 Hz)			↑↑	-			↑↑	-
總計 (1.0 - 50.0 Hz)			-	-			-	-
α 慢波指數 (ASI)	↑	↓↑	-	-	↓↑↑	-	-	-
θ - β 比率 (TBR)	↓↓	-	-	-	↓↓↓**	-	-	-
顯性頻率 (IAF)	-	-			-	-		

【圖11】

終點	閉眼		睜眼	
	化合物A	安慰劑	化合物A	安慰劑
δ (1.0 - 4.0 Hz)	-	-	-	-
θ (4.0 - 8.0 Hz)	-	-	-	-
α (8.0 - 12.0 Hz)	↑**	-	-	-
α 1 (8.0 - 10.0 Hz)	↑**	-	-	-
α 2 (10.0 - 12.0 Hz)	↑**	-	-	-
β (12.0 - 25.0 Hz)	↑	-	-	-
β 1 (12.0 - 15.0 Hz)	↑	-	-	-
β 2 (15.0 - 18.0 Hz)	↑	-	-	-
β 3 (18.0 - 25.0 Hz)	↑↑**	↓**↑	-	-
Hi- β (25.0 - 30.0 Hz)	↑↑**	↓**↑	↑**	-
γ (30.0 - 50.0 Hz)	↑↑↑**	-	↑	-
γ 1 (30.0 - 35.0 Hz)	↑↑	-	↑	-
γ 2 (35.0 - 40.0 Hz)	↑↑↑	-	↑↑	-
γ 3 (40.0 - 50.0 Hz)	↑↑↑	-	↑↑	-
總計 (1.0 - 50.0 Hz)	↑	-	↑	-

【圖12】



【圖13】