



(21)申請案號：111115856

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K31/58 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)

A61P25/14 (2006.01) A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/26 美國 63/180,003

(71)申請人：美商普雷西斯精密藥品股份有限公司 (美國) PRAXIS PRECISION MEDICINES, INC.
(US)

美國

(72)發明人：樂亞 卡洛斯 LOYA, CARLOS (US)；德馬蒂尼斯 尼可拉斯 DEMARTINIS,
NICHOLAS (US)；貝爾福特 加百列 BELFORT, GABRIEL (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：12 共 177 頁

(54)名稱

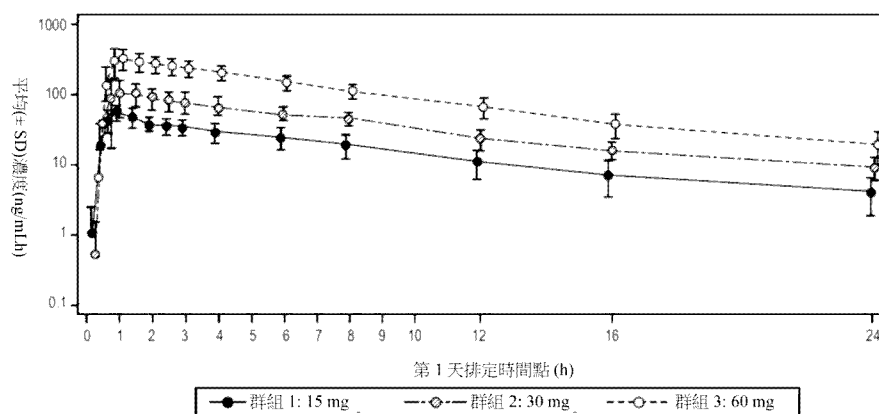
以神經活性類固醇進行治療的方法

(57)摘要

本發明係關於以化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽類治療抑鬱症、疼痛、肌肉骨骼病症或動作障礙症(如原發性顫抖症)的方法。

The disclosure relates to methods of treating depression, pain, a musculoskeletal disorder or a motor disorder such as essential tremor with Compound 1 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

指定代表圖：



【圖 1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 以神經活性類固醇進行治療的方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATMENT WITH NEUROACTIVE

STEROIDS

【中文】

本發明係關於以化合物1或其醫藥上可接受之鹽類治療抑鬱症、疼痛、肌肉骨骼病症或動作障礙症(如原發性顫抖症)的方法。

【英文】

The disclosure relates to methods of treating depression, pain, a musculoskeletal disorder or a motor disorder such as essential tremor with Compound 1 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 以神經活性類固醇進行治療的方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATMENT WITH
NEUROACTIVE STEROIDS

【技術領域】

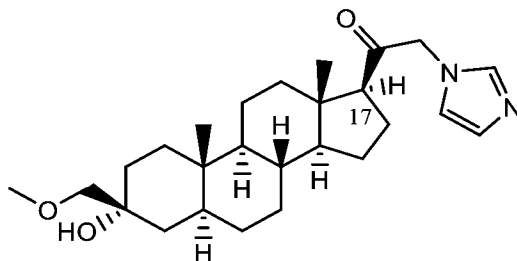
相關申請案的交互引用

【0001】 本申請案主張並根據於 2021 年 4 月 26 日提交之美國臨時專利申請案第 63/180,003 號之權益，其全部揭示內容經由引用併入本文。

【0002】 本發明係關於使用神經類固醇（如 3 α -羥基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮及其鹽或氘化形式）之治療方法。

【先前技術】

【0003】 3 α -羥基-3 β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5 α -孕烷-20-酮(化合物 1) 是一種合成的神經活性類固醇。其主要分子標靶為 γ -胺基丁酸 A 型 (GABA_A)受體，其作為具通道功能的正向異位調節劑(PAM)。化合物 1 之結構式如下所示。



【0004】 神經活性類固醇 GABA_A PAM，已經被證實在麻醉、癲癇、產後抑鬱症和重度抑鬱症中具有臨床療效。

【發明內容】

【0005】 本發明尤其提供治療抑鬱症之方法，藉由投與治療有效量之神經類固醇，如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽或其同位素標記形式（例如，如 PCT/US2021/018568 中描述之氘化形式(全文以引用方式併入本文)），至有需要之患者而達成。在本發明的所有實例中，「化合物 1」係指化合物 1 之非氘化形式及如本文所述之化合物 1 之氘化形式兩者。在另一態樣中，本發明提供治療情緒或情感障礙的方法，該情緒或情感障礙選自：圍絕經期、廣泛性焦慮症、恐慌症、社交焦慮症、創傷後壓力病症、急性壓力病症、特定恐懼症和選擇性緘默症，藉由投與治療有效量之神經類固醇，如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要之患者而達成。在其他實施例中，本發明提供治療各種動作障礙症(包括各種形式的顫抖)之方法，藉由投與治療有效量之神經類固醇，如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，至有需要之患者而達成。在其他實施例中，本發明提供治療各種顫抖之方法，藉由投與治療有效量之神經類固醇(如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽)與 T 型鈣通道阻斷劑之組合，至有需要之患者而達成。在其他實施例中，本發明提供治療肌肉骨骼病症之方法，該肌肉骨骼病症包括：纖維肌痛、多肌痛、慢性疲勞症候群、全身性運動不耐症、慢性疼痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、痛風、僵直性脊椎炎、骨質疏鬆症及類似病症。在其他實施例中，本發明提供治療疼痛病症的方法，該疼痛病症包括：慢性疼痛、周邊神經病變、糖尿病周邊神經病變、急性疼痛、術後疼痛、下背痛、內臟痛、腕道症候群、三叉神經痛、三叉神經自主神經痛、叢發性頭痛、陣發性偏頭痛、短暫的單側神經痛樣頭痛發作伴隨結膜充血和撕裂、短暫的單側神經痛樣頭痛發作伴隨顫自主神經症狀、和類似病症。在一些實施例中，本發明提供治療急性壓力病症之方法。在一些實施例中，本發明提供治療創傷後壓力病症的方法。在另一態樣中，本發明提供治療物質濫用病症之方法，藉由投與治療有效量之神經類固醇，如化合物 1 或其醫

藥上可接受之鹽，至有需要之患者而達成。在一些實施例中，該方法包含口服投與日劑量約 5 mg 至約 120 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要之患者。

【0006】 在一些實施例中，需要治療抑鬱症之患者為患有重鬱症(MDD)之患者。在某些實施例中，該患者患有中度 MDD。在某些實施例中，該患者患有重度 MDD。在某些實施例中，需要治療抑鬱症的患者為患有 MDD 和失眠的患者。在某些實施例中，需要治療抑鬱症的患者為患有焦慮性 MDD 和失眠的患者。在某些實施例中，需要治療抑鬱症的患者為患有伴隨焦慮症之 MDD 的患者。

【0007】 在一些實施例中，需要治療動作障礙症（諸如顫抖）之患者為具有原發性顫抖症之患者。在某些實施例中，該患者具有選自由以下組成之群的顫抖症：小腦性顫抖症或意向性顫抖症、肌張力障礙性顫抖症、原發性顫抖症、站立性顫抖症、帕金森氏症顫抖症、生理性顫抖症、心因性顫抖症或紅核顫抖症。顫抖包括遺傳性、退行性和特發性病變，分別例如威爾遜氏症(Wilson's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)和原發性顫抖；代謝疾病（例如甲狀腺病症、副甲狀腺病症、肝病和低血糖症）；周邊神經病（與 Charcot-Marie-Tooth 症候群、Roussy Levy 症候群、糖尿病、複雜區域疼痛症候群相關）；毒素（尼古丁、汞、鉛、鈷、錳、砷、甲苯）；藥物誘發（嗜睡藥、三環類藥物、鋰、可卡因、酒精、腎上腺素、支氣管擴張劑、茶鹼、咖啡因、類固醇、丙戊酸鹽、胺碘酮、甲狀腺激素、長春新鹼）；和精神病症。臨床顫抖可分為生理顫抖、增強之生理顫抖、原發性顫抖症候群(包括經典原發性顫抖、自發性直立性顫抖及任務特異性及位置特異性顫抖)、肌張力障礙性顫抖、帕金森氏顫抖、小腦顫抖、Holmes 氏顫抖(亦即紅核顫抖)、腭顫抖、神經性顫抖、毒性或藥物誘發性顫抖及心因性顫抖。

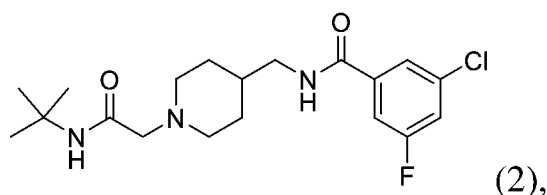
【0008】 在一些實施例中，需要治療之患者患有肌肉骨骼病症，諸如纖維肌痛或相關之肌肉骨骼病症。相關肌肉骨骼病症包括多肌痛、慢性疲勞症候群、全身性運動不耐症、慢性疼痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、痛風、僵直性脊椎炎、骨質疏鬆症、和類似病症。在其他實施例中，本發明提供治療疼痛病症之方法，該疼痛病症包括慢性疼痛、周邊神經病變、糖尿病周邊神經病變、急性疼痛、術後疼痛、下背痛、內臟痛、腕道症候群、三叉神經痛、三叉神經自主神經痛、叢發性頭痛、陣發性偏頭痛、短暫的單側神經痛樣頭痛發作伴隨結膜充血和撕裂、短暫的單側神經痛樣頭痛發作伴隨顱自主神經症狀、和類似病症。

【0009】 在一些實施例中，本發明提供用於重鬱症之輔助性治療，其包含投與有效量之神經類固醇，諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，需要治療抑鬱症之患者為對其他抗抑鬱劑療法呈部分反應之患者。在某些實施例中，需要治療抑鬱症的患者為對選擇性血清素再回收抑制劑(SSRI)治療呈部分反應的患者。在一些實施例中，需要治療抑鬱症之患者為患有對其他療法無反應之抑鬱症患者（亦即，治療性-抵抗性抑鬱症）。

【0010】 在一些實施例中，本發明提供治療抑鬱症之方法，藉由投與神經類固醇（諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽）與至少一種額外的抗抑鬱劑組合至有需要的患者而達成。在某些實施例中，該額外抗抑鬱劑係選自：SSRI、血清素正腎上腺素再回收抑制劑、三環抗抑鬱劑、單胺氧化酶抑制劑、米氮平(mirtazapine)、安非他酮(bupropion)、拉莫三嗪(lamotrigine)、及非典型抗精神病藥物。

【0011】 在一些實施例中，本發明提供治療動作障礙症之方法，該動作障礙症例如顫抖（包括原發性顫抖和本文揭示的任何顫抖狀況），藉由投與治療有效量之神經類固醇(如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽)和 T 型鈣

通道阻斷劑之組合，至有需要之患者而達成。在某些實施例中，該額外的 T 型鈣通道阻斷劑為化合物 2：

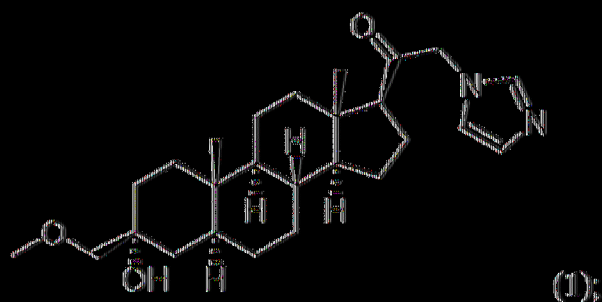


具有化學名稱 N-((1-(2-(第三丁基胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-4-基)甲基)-3-氯-5-氟苯甲醯胺，包括其醫藥上可接受之鹽（諸如 HCl 鹽）。

【0012】 本發明尤其亦提供治療動作障礙症（如顫抖，包括原發性顫抖）以及顫抖合併症（如抑鬱、焦慮、和睡眠障礙和異常）的方法（如文獻 “The Essential Tremors: Evolving Concepts of a Family of Diseases”, Elan D. Louis; “Sleep Disturbances in Essential Tremor and Parkinson Disease: A Polysomnographic Study”, Banu Ozen Barut, MD; Nida Tascilar, MD; Armagan Varo, MD 中所述），藉由投與治療有效量之神經類固醇，例如化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽，至有需要的患者而達成。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與治療有效量之化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽組合投與。在本發明的所有實例中，「化合物 2」係指化合物 2 之非氙化形式及如本文所述之化合物 2 之氙化形式兩者。在一些實施例中，本文揭示一種組成物，其包含治療有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽、及治療有效量之化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽。

【0013】 該方法包含向有需要的患者口服投與日劑量約 5 mg 至約 120 mg 的化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽，視情況與約 10 至約 150 mg 的化合物 2 或其藥學上可接受的鹽組合，至有需要的患者中。

【0014】 在本文揭示的方法的某些實施例中，包括治療有需要之患者之重鬱症(MDD)、動作障礙症及/或肌肉骨骼症狀之方法，該方法包含在晚上投與治療有效量之化合物 1：



或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者。

[(0015)] 本文亦揭示一種降低與投與治療有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者相關之至少一種副作用的方法，其包含在晚上投與化合物 1，其中該降低之至少一種副作用選自：嗜睡、鎮靜、頭暈、頭昏眼花、疲倦、精神異常欣快、感覺酒醉、感覺異常、頭痛、認知障礙、記憶紊亂、記憶受損、緩慢認知障礙、警覺性降低、便秘或腹瀉。在某些實施例中，與投與化合物 1 或醫藥上可接受之鹽相關之至少一種副作用係藉由如「產業和研究人員指南：IND 和 BA/BE 試驗的安全性報告要求 (2012)」之指引決定，其描述於「NOCLEDA 第 2 期和第 3 期 IND/EDD 臨床試驗試驗計劃書模板」一文中，並根據「藥事管理醫學詞典」標準化術語進行報導。

[(0016)] 本文亦揭示一種治療有需要患者之動作障礙症的方法，其包含口服投與治療有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者。在某些實施例中，該動作障礙症係選自：小腦性顫抖症、意向性顫抖症、肌張力障礙性顫抖症、原發性顫抖症、站立性顫抖症、帕金森氏症顫抖症、生理性顫抖症、心因性顫抖症或紅核顫抖症，以及在某些實施例中，該動作障礙症為原發性顫抖症。

[(0017)] 本文亦揭示一種治療有需要患者之肌肉骨骼症狀之方法，其包含口服投與治療有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者。在某些實施例中，該肌肉骨骼症狀係選自：纖維肌痛、多肌痛、慢性疲勞

症候群或全身性運動不耐性疾病，且在某些實施例中，該肌肉骨骼症狀為纖維肌痛。

【0018】 在所有態樣之某些實施例中，本文所揭示之方法進一步包含共投與化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽。

【0019】 在所有態樣之某些實施例中，該投與係在日間，且在某些實施例中，該投與係在晚上。在其中投與係在晚上的某些實施例中，該晚上為晚餐之後約 2 小時或晚餐之後約 4 小時。在某些實施例中，該晚上為約 5 p.m.至約 12 a.m.之間，且在某些實施例中，該晚上為睡前約 2 小時。

【圖式簡單說明】

【0020】 圖 1 為每日投與 15.0 mg 化合物 1(群組 1)、每日投與 30.0 mg 化合物 1(群組 2)、及每日投與 60.0 mg 化合物 1(群組 3)之平均化合物 1 血漿濃度相對於時間的圖示，如實例 1 中所述。

【0021】 圖 2 為每日投與 15.0 mg 化合物 1(群組 1)、每日投與 30.0 mg 化合物 1(群組 2)、及每日投與 60.0 mg 化合物 1(群組 3)之平均化合物 1 穩定態血漿水平相對於時間的圖示，如實例 1 中所述。

【0022】 圖 3 係為實例 2 中所描述之第 2 期臨床試驗計畫書的圖示。

【0023】 圖 4 係如實例 3 所示，在 4 p.m.（午餐後 4 小時）及 8 p.m（晚餐後 4 小時）投與 45 mg 或 60 mg 化合物 1 之口服懸浮液之後，化合物 1 濃度隨時間的圖示。

【0024】 圖 5 係在上午投與 40 mg、60 mg 及 80 mg 化合物 1 之後，化合物 1 濃度隨時間之圖示。

【0025】 圖 6 為 60 mg 化合物 1 對於平均($\pm$ 標準差(SD))化合物 1 血漿濃度隨時間變化之影響。

【0026】 圖 7 顯示化合物 1、別孕醇酮(allopregnanolone)和勞拉西泮(lorazepam)之 α 波和 β 波頻率中的 GABA_A PAM 定量 EEG 信號。

【0027】 圖 8 為投與 30 mg 或 60 mg 化合物 1 對於標準化 qEEG α 和 β 功率隨時間變化之作用的圖示。

【0028】 圖 9 顯示化合物 1 劑量依賴性地抑制在大鼠中駱駝蓬鹼(harmaline)-誘導之顫抖。

【0029】 圖 10 顯示投與化合物 1 及化合物 2 之組合對於在大鼠駱駝蓬鹼(harmaline)-誘導之顫抖(rHIT)模型中，抑制顫抖的作用。

【0030】 圖 11 比較單獨使用化合物 1、及化合物 1 與化合物 2 之組合治療，對於 rHIT 模型之影響。

【0031】 圖 12A 為 A 部分之第 2 期臨床試驗計畫書之圖示，如實例 7 中所述。

【0032】 圖 12B 為 B 部分之第 2 期臨床試驗計畫書之圖示，如實例 7 中所述。

【實施方式】

定義

【0033】 緊接在數值之前的術語「約」是指一個範圍(例如，該值的正負 10%)。例如，「約 50」可表示 45 至 55，「約 25,000」可表示 22,500 至 27,500 等，除非本揭露之上下文中有另外說明，或與該解釋不一致。例如，在像是「約 49、約 50、約 55、...」之數值列表中，「約 50」是指在前後的值之間，延伸小於一半間隔之範圍，例如，大於 49.5 至小於 52.5。此外，應根據本文提供的術語「約」的定義來理解短語「小於約」某一值或「大於約」某一值。同樣地，當術語「約」後接一系列數值或一

個範圍的數值(例如，「約 10、20、30」或「約 10-30」)時，分別是指該系列中的所有值，或是該範圍的端值。

【0034】 在本發明中，提及各種專利、專利申請和文獻。出於所有目的，這些專利、專利申請和文獻的全部公開內容經由引用併入本發明內容，以便更全面地描述截至本發明日期的技術人員已知的現有技術。若引用的專利、專利申請和出版物與本發明之間存在任何不一致，本發明將優先主導。

【0035】 為方便起見，本文收集說明書、示例和申請專利範圍中使用的某些術語。除非另外定義，否則本發明中使用的所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域中的普通技術人員通常所理解的相同含義。

【0036】 如本文所用，術語「投與 (administer、administering、administration)」係指直接投與至患者化合物、或該化合物之醫藥上可接受之鹽或酯、或包含該化合物或化合物之醫藥上可接受之鹽或酯之組成物。

【0037】 本發明中使用之術語「焦慮症」意謂在重鬱症發作或持續性抑鬱症（精神障礙）的大部分天數中存在至少兩種以下症狀：(1)感到激動或緊張，(2)感到異常不安，(3)因擔心而難以集中注意力，(4)害怕發生可怕的事情，以及(5)感覺個人可能會失去對自己的控制。焦慮症有四種嚴重程度：輕度、中度、中度-嚴重和嚴重。「輕度焦慮症」的特徵是出現五種焦慮症症狀中的兩種。「中度焦慮症」的特徵是出現五種焦慮症症狀中的三種。「中重度焦慮症」的特徵為出現五種焦慮症症狀中的四或五種。「嚴重焦慮症」的特徵為出現五種焦慮症症狀中的四或五種，以及動作躁動。

【0038】 本發明中使用術語「兒童及青少年抑鬱症」來表示兒童及青少年抑鬱症，其定義請參照「精神疾病診斷與統計手冊 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-5)」中所定義。

【0039】 本發明中使用術語「兒童與青少年自殺意圖與行為」，表示根據「哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表(Columbia-suicide severity rating scale) (C-SSRS)」評估及如 DSM-5 所定義，其行為屬於有自殺意圖的兒童與青少年。

【0040】 如本文所用之片語「青春期」係指如由經驗證之分階段系統所定義之青春期。在一些實施例中，「青春期」係指如「生殖老化階段研討會 10 分期系統(Stages of Reproductive Aging Workshop 10 Staging System)」(針對女性患者)所定義之青春期。在一些實施例中，「青春期」係指如由「譚納階段分期系統(Tanner Stages Staging System)」所定義之青春期。

【0041】 本文中使用的片語「初精」和「初精過渡」係指如由經驗證的分階段系統所定義之初精及初精過渡。在一些實施例中，如本文所使用之「初精」及「初精過渡」係指由「譚納階段分期系統(Tanner Stages Staging System)」所定義之初精及初精過渡。

【0042】 如本文所用，慣用語「初潮」及「初潮過渡」係指由經驗證之分階段系統所定義之初潮及初潮過渡。在一些實施例中，如本文所使用的「初潮」和「初潮過渡」是指由「生殖老化階段研討會 10 分期系統(Stages of Reproductive Aging Workshop 10 Staging System)」所定義的初潮和初潮過渡。在一些實施例中，如本文所用，「初潮」及「初潮過渡」係指由「譚納階段分期系統(Tanner Stages Staging System)」所定義之初潮及初潮過渡。

【0043】 本發明中使用術語「焦慮性重鬱症」(或焦慮性 MDD)，其意謂基線 17-項 Hamilton 抑鬱分級量表(HAM-D) (HAM-D)分數 ≥ 14 (排除失眠項目)及 HAM-D 焦慮/身體化症分數 ≥ 7 。

【0044】 如本文所用，術語「載體」涵蓋載體、賦形劑及稀釋劑，意指材料、組成物或載劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或

封裝材料，其涉及從某一器官或人體的某部分，承載或運輸藥劑至另一器官或人體的另一部分。

【0045】 本發明中使用術語「失眠」，意謂 DSM-5 中定義的失眠。

【0046】 本發明中使用術語「重鬱症」意謂 DSM-5 中定義的重鬱症。本發明使用術語「中度重鬱症」意謂其中症狀的數量、症狀的強度及/或功能障礙在 DSM-5 中規定的「輕度」和「重度」之間的重鬱症。本發明中使用術語「重度重鬱症」意謂其中症狀數目實質上超過作出診斷所需的數目、症狀的嚴重強度嚴重困擾及無法管理、且症狀明顯干擾社會及職業功能之重鬱症。

【0047】 除非有另外說明，否則在本揭露中的術語「病症(disorder)」可以與術語疾病(disease)、病症(condition)或身體不適(illness)互換使用。

【0048】 術語「有效量」及「治療有效量」在本發明中可互換使用，指投與患者時能實現預期結果的化合物或鹽類、溶合物或酯類之量。舉例而言，化合物 1 的鹽類之有效量是減輕患者抑鬱症的至少一種症狀所需的量。「有效量」或「治療有效量」的實際量，將取決於多種情況，包括但不限於：疾病的嚴重程度、患者的體型和健康狀況，以及投與途徑。

【0049】 本文中使用的術語「圍絕經期」是指更年期早期和晚期更年期過渡階段，以及更年期後早期。

【0050】 如本文所用，用語「醫藥上可接受的」指合理的醫療判斷範圍內，適合用於人類及動物組織，相較於合理的益處/風險比，無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題和併發症，之化合物、組合物及/或劑型。

【0051】 如本文所用，術語「鹽類」涵蓋醫藥上可接受之鹽，其一般用於形成醫藥上可接受之游離鹼之添加鹽。術語「鹽類」亦包括加成鹽類的溶合物，諸如水合物，以及加成鹽的同質多形體。合適的醫藥上可接受之酸加成鹽可由無機酸或有機酸製備。

【0052】 如本文所用，關於患者的術語「治療」係指改善患者病症中的至少一種症狀。治療可以是改善，或至少部分減輕病症。如本文所用，術語「治療作用」，指藉由方法及/或組成物所產生的預期或有益作用。例如，當該方法減輕患者的抑鬱症至少一種症狀時，該治療抑鬱症的方法提供了治療作用。

【0053】 術語「適應障礙」在本文中用於意謂藉由驗證系統診斷精神病症所定義之適應障礙。在一些實施例中，術語「適應障礙」用於表示如 DSM-5 所定義之適應障礙。在一些實施例中，術語「適應障礙」用於表示適應障礙，如國際疾病學分類及相關健康問題之第 10 版(ICD-10)之代碼 F43.2 所定義。同樣，本發明使用術語「伴隨抑鬱情緒的適應障礙」、「伴隨焦慮的適應障礙」和「伴隨混合焦慮和抑鬱情緒的適應障礙」，以表示伴隨抑鬱情緒的適應障礙、伴隨焦慮的適應障礙、及伴隨混合焦慮和抑鬱情緒的適應障礙，如 DSM-5 或 ICD-10 所定義。

【0054】 除非另外明確陳述，否則化合物 1 之參考物係指化合物 1、化合物 1 之醫藥上可接受之鹽、化合物 1 之氙化形式（如本文中所述）、及化合物 1 之氙化形式之醫藥上可接受之鹽。化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽或氙化形式或類似的敘述，類似地指稱化合物 1、化合物 1 之醫藥上可接受之鹽、化合物 1 之氙化形式(如本文所述)、及化合物 1 的氙化形式之醫藥上可接受的鹽。

【0055】 除非另外明確陳述，否則化合物 2 之參考物係指化合物 2、化合物 2 之醫藥上可接受之鹽、化合物 2 之氙化形式（如本文中所述）、及化合物 2 之氙化形式之醫藥上可接受之鹽。化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽或氙化形式或類似的敘述，類似地指稱化合物 2、化合物 2 之醫藥上可接受之鹽、化合物 2 之氙化形式(如本文所述)、及化合物 2 的氙化形式之醫藥上可接受的鹽。

【0056】 重鬱症(MDD)是一種常見的精神疾病，會導致失能並降低生活品質、消耗有限的健康照護資源、增加發病率和死亡率，以及增加物質濫用和自殺的發生率。美國和澳洲的 MDD 發生率分別為約 7% (American Psychiatric Association. (2013). 精神疾病診斷與統計手冊(Diagnostic and statistical manual of mental disorders) (第 5 版). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing)和 5% (Australian Bureau of Statistics. (2008). National Survey of Mental Health and Wellbeing: Summary of results, 2007, 目錄號 4326.0. Canberra: ABS)。目前 MDD 患者的治療選擇有限，且包括 SSRI 和血清素正腎上腺素攝取抑制劑(SNRI)。然而，然而，SSRIs 和 SNRIs 在治療 MDD 的情況下可能會產生不利影響，例如顯著延遲發揮效用（數週）和治療失敗率高，例如，約 33%的 MDD 患者未能達到完全症狀緩解，儘管有多種治療方案(Rush AJ 等人，Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006; 163:1905–1917.)。

【0057】 顫抖症是一種術語，用於描述不自主的、有時有節奏的肌肉收縮和放鬆，可能涉及一或多個身體部位（例如手、手臂、眼睛、臉、頭、聲帶、軀幹、腿）的震動或抽搐。顫抖症可分為不同分類，包括小腦性顫抖症或意向性顫抖症、肌張力障礙性顫抖症、原發性顫抖症、站立性顫抖症、帕金森氏症顫抖症、生理性顫抖症、心因性顫抖症或紅核顫抖症。在某些實施例中，神經生理節律生成可常見於兩種癲癇病症，諸如癲癇及動作障礙症中。

【0058】 小腦性顫抖症或意向性顫抖症的特徵在於一種緩慢而廣泛的四肢顫抖，發生在有目的的運動後，可能由腫瘤、中風或疾病如多發性硬化症或遺傳性退行性疾病所引起的小腦損傷或傷害而引起。

【0059】 肌張力障礙性顫抖症可影響身體的任何肌肉，並發生在受肌張力障礙影響的個體中，肌張力障礙是一種動作障礙，其特徵是不規則但持續的不自主肌肉收縮，導致扭曲和重複運動、及/或疼痛和異常的姿勢或位置。

【0060】 原發性顫抖或良性原發性顫抖為顫抖之最常見類型。原發性顫抖的嚴重程度可能不同（例如，部分患者出現輕度和無惡化，而其他患者則從身體一側開始緩慢惡化，但幾年後影響到兩側）。通常，手最常受影響，但頭部、聲音、舌、腿及軀幹亦可能涉及。顫抖頻率可隨人年齡增長而降低，但嚴重度可增加。情緒狀態升高、壓力、發燒、身體耗弱或低血糖，可能觸發顫抖及/或加重嚴重程度。症狀一般會隨著時間發展，並可在發病後可見且持久。

【0061】 站立性顫抖的特徵是站立後，腿部和軀幹的快速（例如，大於 12 Hz）有節奏的肌肉收縮。如果需要站在一個地方，大腿和腿部的抽筋可能會使患者無法控制地顫抖。站立性顫抖可發生在患有原發性顫抖之患者中。

【0062】 帕金森氏症顫抖是由控制運動的腦部的部分受損引起。帕金森氏症顫抖通常是帕金森氏症的前兆，通常表現為手的「搓藥丸」動作，但也會影響身體的其他部位，例如下巴、嘴唇、腿和軀幹。帕金森氏顫抖的發作通常在 60 歲以後開始，表現為從一側肢體或身體一側開始的動作，亦可進展到身體的另一側。

【0063】 生理性顫抖可能發生於「正常」個體，且可能在任何隨意肌群中出現。生理性顫抖可能由某些藥物、酒精戒斷或疾病引起，例如甲狀腺過度活躍或低血糖。生理性顫抖的頻率通常約為 10 Hz。

【0064】 休息時或姿勢或動態動作期間可能發生心因性顫抖或遲滯性顫抖。心因性顫抖症患者可能患有轉化症或其他精神疾病。

【0065】 紅核顫抖症的特徵是粗糙緩慢的顫抖，可以在休息、姿勢和有意識時出現，並與影響中腦紅核的病症以及典型的不尋常中風有關。

【0066】 GABA 系統的干擾與抑鬱症和焦慮症的發展有關。越來越多的臨床前和臨床證據支持 GABA_A 功能不足在抑鬱症和焦慮的病理生理學中扮演重要角色的假設(Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2011;16 (4):383-406)。支持此一假設，提升 GABA 功能的藥物已顯示一些治療情緒障礙的臨床益處。舉例而言，苯二氮平類(benzodiazepines)為 GABA_A 受體之正向異位調節劑(PAMs)，在治療焦慮症方面具有高效力。然而，由於缺乏療效、顯著副作用（例如：鎮靜）、耐受性發展、停止時的戒斷症狀，以及顯著的濫用可能性，不建議將苯二氮平類藥物用於治療 MDD。因此，需要為患有抑鬱症（例如 MDD）的患者提供新的治療選擇。

【0067】 神經活性類固醇(NASs)為一群透過 GABA_A 受體的異位調節影響神經生理功能的化合物（合成與自然產生）。內源性 NAS 別孕醇酮和孕酮為 GABA_A PAM，其在情緒障礙中失調，且在焦慮和抑鬱的動物模型中顯示出臨床前療效。NAS 結合至 GABA_A 受體上與苯二氮平類或內源性促效劑 GABA 不同之結合位置(Hosie AM, Wilkins ME, Da Silva HMA, Smart TG. Endogenous neurosteroids regulate GABA_A receptors through two discrete transmembrane sites. *Nature*. 2006; 444(7118):486-489.)。苯二氮平類藥物排他性地增強含有 γ 次單元的 GABA_A 受體，該次單元主要定位於突觸處。相較之下，NAS 與 GABA_A 受體中較大比例之 α 和 β 次單元結合，導致突觸和突觸外位置的廣泛活性。這種區分藥理學支持將 NAS 用於苯二氮平類藥物未表現出顯著效用的適應症，例如 MDD。NAS，例如化合物 1（及其生理上可接受的鹽或氘代形式）亦可改善顫抖症狀，如圖 9-11 所示。

【0068】 在一態樣中，本發明提供一種治療抑鬱症之方法，其包含向有需要治療之患者投與有效量之神經活性類固醇（或「神經類固醇」），例如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在另一態樣中，本發明提供治療情緒或情感障礙的方法，該情緒或情感障礙選自：圍絕經期、廣泛性焦慮症、恐慌症、社交焦慮症、急性壓力病症、創傷後壓力病症、特定恐懼症和選擇性緘默症，包含投與治療有效量之神經類固醇，如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要之患者而達成。根據本發明之一些實施例，投與至少約 15 mg、約 30 mg、約 45 mg、約 60 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg 或約 120 mg 之神經類固醇，例如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。

【0069】 在一態樣中，本發明提供一種治療顫抖之方法，其包含向需要此治療之患者投與有效量之神經活性類固醇（或「神經類固醇」），例如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在另一態樣中，本發明提供治療情緒或情感障礙，例如與動作障礙症例如顫抖相關或共病的抑鬱或焦慮的方法，包含投與有效量的神經類固醇，例如化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽，視情況與 T-型鈣通道阻斷劑如化合物 2(或其醫藥上可接受的鹽)組合至需要此種治療的患者。根據本發明之一些實施例，至少約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 30 mg、約 45 mg、約 60 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg 或約 120 mg 之神經類固醇，例如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在本發明的其他實施例中，至少約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 30 mg、約 45 mg、約 60 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg 或約 120 mg 之神經類固醇，例如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，係與約至少約 10 mg 至約 200 mg 之化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽，包括約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約

25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、或約 200 mg 之化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽，組合投與。

【0070】 在另一態樣中，本發明提供投與神經類固醇(例如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽)之方法，其可減少與投與化合物 1 相關之不良事件(AE) (例如嗜睡、鎮靜、頭暈、頭昏眼花、疲倦、精神異常欣快、感覺酒醉、感覺異常、頭痛、認知障礙、記憶紊亂、記憶受損、緩慢認知障礙、警覺性降低、便秘及腹瀉)，與現有的治療方法相較。在一些實施例中，本發明之方法降低與投與化合物 1 相關之 AE 的發生率。在一些實施例中，本發明方法降低與投與化合物 1 相關之 AE 的嚴重性。如本文中所用，AE 之發生率及嚴重程度可依據「產業和研究人員指南：IND 和 BA/BE 試驗的安全性報告要求(2012)」之指引決定，其描述於「NIH-FDA 第 2 期和第 3 期 IND/IDE 臨床試驗試驗計畫書模板」一文中，並根據「藥事管理醫學詞典」標準化各術語進行報導(MedDRA)。非預期地，本文揭示化合物 1 在晚上之投與係提供與 AE 降低相關的藥物動力學參數，而不降低化合物 1 之治療作用。具體言之，晚上投與化合物 1 降低所觀測到的最大血漿濃度(C_{max})，並增加達到最大血漿濃度的時間(t_{max})，與上午投與化合物 1 相較，同時提供相似的整體藥物暴露(藉由 AUC_{inf} 測定)。夜間投與化合物 1 並未改變 AUC_{inf} 之事實，使患者可接受隨時間之類似總藥物暴露，同時保持較低 C_{max} ，其可降低 AE。

【0071】 難以預測給藥時間如何影響特定藥物的藥物動力學，因為影響藥物之藥物動力學的多種因素與晝夜節律變化有關，包括蛋白質結合、胃腸道吸收、器官接受的血流分數和肝臟酵素活性，以及特定藥物的物理化學性質。

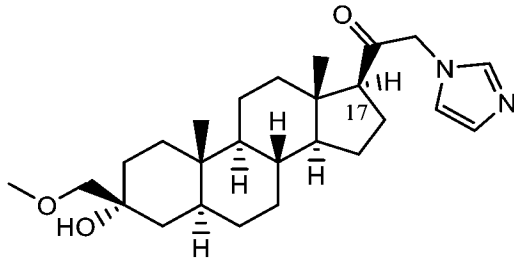
【0072】 難以預測給藥時間對治療劑的藥物動力學和治療作用的影響，例如氨氯地平(amlodipine)苯磺酸鹽。類似化合物 1，氨氯地平(amlodipine)為親脂性。不同於化合物 1，夜間投與氨氯地平(amlodipine)苯磺酸鹽與降低的 T_{max} 及增加的 C_{max} 相關，相較於上午給藥。Khodadoustan 等人(2017)，*Clinical and Experimental Hypertension*, 39:6, 520-526。相較之下，及意外地，化合物 1 之晚上給藥提供增加之 T_{max} 及降低的 C_{max} ，其與減少副作用有關。因此，根據本文所描述之方法，以化合物 1 治療之患者會經歷減少 AE 之治療益處。

【0073】 在一些實施例中，本發明方法使用神經活性類固醇。本方法中使用的神經活性類固醇可藉由將神經活性類固醇或其醫藥上可接受的鹽與醫藥上可接受的載體組合，形成醫藥組成物的一部分。在某些實施例中，該神經活性類固醇係選自由以下組成之群：孕酮、別孕醇酮、蘆薈四氫脫氧皮質酮、加奈索酮(ganaxolone)、甲氧苄啶、阿法多龍(alphadolone)、羥二酮、聯苯酮、阿瑟辛(Althesin)、雷諾隆(Renanolone)、SAGE-324、SAGE-217(3 α -羥基-3 β -甲基-21-(4-氰基-1*H*-吡唑-1'-基)-19-正-5 β -孕-20-酮)、及任何神經活性類固醇，如美國公開號 2017/0240589、美國專利號 10,857,163、美國公開號 2021/0093648、WO 2019/154247、WO 2019/154257、及 WO 2021/023213 中所述，出於所有目的，它們藉由引用整體併入本文。在其他實施例中，前述之神經活性類固醇係與治療有效量之化合物 2 組合投與。

化合物1

【0074】 在一些實施例中，神經活性類固醇為化合物1。本方法中使用的化合物1可藉由將化合物1或其醫藥上可接受的鹽與醫藥上可接受的載體組合，形成醫藥組成物的一部分。此外，該組成物可包括添加物，選自由以下組成之群：佐劑、賦形劑、稀釋劑、釋放-修飾劑、及穩定劑。該組成物可為立即釋出製劑、延遲釋出製劑、持續釋出製劑或延長釋出製劑。

【0075】 3α -羥基- 3β -甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)- 5α -孕烷-20-酮(化合物 1)是一種合成的神經活性類固醇。化合物 1 之結構式如下所示。



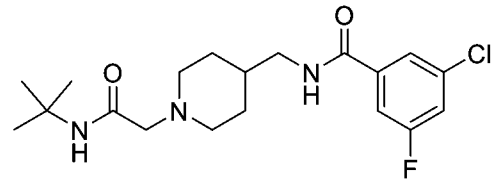
【0076】 化合物1為神經活性類固醇GABA-A正向異位調節劑(PAM),具有與臨床階段之神經活性類固醇(別孕醇酮、加奈索酮、SAGE-217、阿法賽隆(alphaxolone))類似的高效力。

【0077】 化合物1的合成描述於美國公開號2004/034002和2009/0118248中，出於所有目的，其經由引用整體併入本文。化合物1游離鹼的多晶型物描述於美國公開號2006/0074059中，而含有化合物1的醫藥組成物描述於美國公開號2009/0131383和PCT申請號PCT/US2022/016612中，出於所有目的，其經由引用整體併入本文。

【0078】 在一些實施例中，使用於本發明之製劑及方法中的化合物 1 為化合物 1 之醫藥上可接受之鹽。化合物 1 之鹽及其多晶型物描述於美國專利號 10,562,930 中，其經由引用整體併入本文。在一些實施例中，使用於本發明之製劑及方法中的化合物 1 之醫藥上可接受之鹽係選自於由以下組

成之群：氫溴酸鹽、檸檬酸鹽、半檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽、鹽酸鹽、甲苯磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、硫酸鹽、萘-2-磺酸鹽、抗壞血酸鹽、草酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽、丙二酸鹽、胺基水楊酸鹽、苯磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽、龍膽酸鹽、1-羥基-2-萘酸鹽、二氯乙酸鹽、環己胺磺酸鹽和乙烷-1,2-二磺酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之氫溴酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之檸檬酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之 L-馬來酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之甲磺酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之磷酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之 L(+)-酒石酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之鹽酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之甲苯磺酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之葡萄糖醛酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之乙磺酸鹽。在某些實施例中，化合物 1 的鹽為化合物 1 之半檸檬酸鹽。

【0079】 化合物 2 之結構式如下所示。



【0080】 化合物 2、其鹽類及其醫藥組成物之合成係描述於美國專利號 8,377,968 中，其經由引用整體併入本文，用於所有目的。如 PCT 公開號 WO 2021/222342 中所述，已評估化合物 2 在具有和不具有劑量調整的修飾釋出製劑中的安全性概況、藥效、耐受性和藥物動力學，其經由引用整體併入本文。

製劑

【0081】 本發明之方法可使用各種製劑投與患者(例如人類)，以單位劑型，例如錠劑、膠囊、丸劑、粉劑、顆粒、無菌非經腸胃溶液或懸浮液（例如，肌內(IM)、皮下(SC)和靜脈內(IV)、經皮貼劑、口服溶液或懸浮液、及油水乳劑，其含有適量化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽。

【0082】 口服醫藥劑型可為固體或液體。該固體劑型可為錠劑、膠囊、顆粒、薄膜（例如口腔用薄膜）和散裝粉末。口服藥錠的類型包括經壓縮、可咀嚼之片劑和錠劑，其可為腸衣錠、糖衣錠或膜衣錠。膠囊可為硬或軟明膠膠囊，而顆粒和粉劑可與本領域技術人員已知的其他成分的組合以非發泡或發泡形式提供。在一些實施例中，本發明之口服劑型可包括口服崩解錠劑。

【0083】 在錠劑中使用之醫藥上可接受之載劑包括黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、調味劑及潤濕劑。

【0084】 液體口服劑型包括水溶液、乳液、懸浮液、溶液及/或從非發泡性顆粒再配製的懸浮液、及從發泡性顆粒再配製的發泡製劑。

【0085】 水溶液包括例如酏劑及糖漿。乳劑可為水包油或油包水。酏劑為澄清的、加糖的、水醇性製劑。酏劑中使用的醫藥上可接受的載體包括溶劑。糖漿可為糖之濃縮水溶液，例如蔗糖，且可含有防腐劑。乳劑是兩相系統，其中一種液體以小球的形式分散在另一種液體中。乳劑中使用的醫藥上可接受之載劑為非水性液體、乳化劑及防腐劑。懸浮液可使用醫藥上可接受之懸浮劑及防腐劑。用於待重製成液體口服劑型之非發泡顆粒中的醫藥上可接受的物質包括稀釋劑、甜味劑和潤濕劑。用於待重製成液體口服劑型之發泡顆粒中的醫藥上可接受的物質，可包括有機酸和二氧化碳源。著色劑及調味劑可用於所有上述劑型中。

【0086】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含化合物 1 之鹽類。在一些實施例中，化合物 1 之鹽為化合物 1 之氫溴化物、化合物 1 之檸檬酸鹽、化合物 1 之 L-馬來酸鹽、化合物 1 之甲磺酸酯、化合物 1 之磷酸酯、化合物 1 之 L(+)-甲酸鹽、化合物 1 之鹽酸鹽、化合物 1 之甲磺酸酯、化合物 1 之葡萄糖醛酸鹽、化合物 1 之乙磺酸酯、或化合物 1 之半檸檬酸鹽。

【0087】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽、及化合物 2 或其醫藥上可接受的鹽類。

共治療

【0088】 儘管在本文所述的方法中，該組成物可以作為唯一的活性藥物成分（即化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽）或唯一的活性抗抑鬱成分投與，但在一些實施例中，它們亦可與已知對抑鬱症有治療作用及/或補充化合物 1 成分的抗抑鬱作用之一或多種成分組合使用。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽亦可與已知可有效抗顫抖及/或補充化合物 1 成分之抗顫抖效果之一或多種成分組合使用。

【0089】 舉例而言，在一些實施例中，本發明方法可使用化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外活性劑（諸如 T 型鈣通道阻斷劑）之結合。在一特定實施例中，該 T 型鈣通道阻斷劑為化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽類。

【0090】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與 T 型鈣通道阻斷劑組合投與，例如共同配製或分開投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽與一或多種 T 型鈣通道阻斷劑，包括化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽，或者乙琥醯胺、曲美二酮(trimethadione)、唑尼沙胺(zonisamide)、氨氯地平(amlodipine)、阿尼地平(aranidipine)、阿澤尼地平(azelnidipine)、巴尼地平(barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、依氟地平

(efonidipine)、米貝拉地爾(mibefradil,)、尼卡地平(nicardipine)、尼莫地平(nimodipine)、洛美利嗪(lomerizine)、和匹莫齊特(pimozide)之一或多者組合投與。

【0091】 舉例而言，在一些實施例中，本發明方法可使用化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外抗抑鬱劑之結合。

【0092】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與額外抗抑鬱劑組合投與，例如共同配製或分開投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種 SSRI、SNRI、三環抗抑鬱劑、單胺氧化酶抑制劑、米氮平(mirtazapine)、安非他酮(bupropion)、拉莫三嗪(lamotrigine)非典型抗精神病藥、或其組合結合投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與電痙攣療法(ECT)組合投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與穿顱磁刺激(TMS)組合投與。

【0093】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種 SSRIs 結合投與。在某些實施例中，該一或多種 SSRI 係選自於由以下組成之群：氟賽汀(fluoxetine)、依西他歐培林(escitalopram)、西他培林(citalopram)、舍曲洛林(sertraline)、及帕賽汀(paroxetine)。

【0094】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種 SNRI 結合投與。在某些實施例中，該一或多種血清素正腎上腺素再吸收抑制劑係選自於由以下組成之群：文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine)。

【0095】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種三環抗抑鬱劑結合投與。在某些實施例中，該一或多種三環抗抑鬱劑係選自由以下組成之群：阿米替林(amitriptyline)、丙咪嗪(imipramine)和去甲替林(nortriptyline)。

【0096】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種單胺氧化酶抑制劑一起投與。在某些實施例中，該一或多種單胺氧化酶抑制劑係選自於由以下組成之群：苯對苯乙胺酸(phenelzine)和三甲丙胺(tranylcypromine)組成之群組。

【0097】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與一或多種非典型抗精神病藥物結合投與。在某些實施例中，該一或多種非典型抗精神病藥係選自由以下組成之群：魯拉西酮(lurasidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、利培酮(risperidone)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、齊拉西酮(ziprasidone)、氯氮平(clozapine)、伊潘立酮(iloperidone)、帕利哌酮(papiperidone)、阿塞那平(asenapine)和奧氮平(olanzapine)/氟西汀(fluoxetine)。

給藥

【0098】 在下列實施例中，神經活性類固醇之劑量、給藥頻率及給藥時程以投與之劑量（例如，化合物 1 之劑量或其醫藥上可接受之鹽之等效劑量）來表示。本文亦揭示神經類固醇係選自由以下組成之群的實施例：孕酮、別孕醇酮、異四氫去氧皮質酮、加奈索酮(ganaxolone)、阿法索酮(alphaxolone)、阿法多龍(alphadolone)、羥基二酮、米那松酮(minaxolone)、愛舒新(Althesin)、雷諾酮(Renanolone)、SAGE-324、SAGE-217 (3 α -'羥基-3 β -甲基-21-(4-氫基-1*H*-吡唑-1'-基)-19-正-5 β -孕-20-酮)，以及如美國公開號 2017/0240589 中所述的任何神經活性類固醇。在本文所揭示之實施例中，本文所揭示之任何神經類固醇可置換為化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。

【0099】 本發明提供治療抑鬱症之方法，藉由向有需要的患者投與有效量的神經類固醇，諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，而達成。有效量為足以消除或顯著降低抑鬱症狀或減輕這些症狀（例如，相較於治療前出現的症狀，可降低症狀，例如抑鬱情緒）的量。

【0100】 本發明提供治療顫抖之方法，藉由向有需要的患者投與有效量的神經類固醇（諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽）。有效量為足以消除或顯著降低顫抖症狀或減輕這些症狀（例如，相較於治療前出現的症狀，可降低症狀，例如頻率、嚴重程度或顫抖幅度）。

【0101】 根據本發明之一些實施例，投與神經類固醇諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，可提供統計學上顯著之治療作用。在一實施例中，該統計學上顯著之治療作用係基於美國例如 FDA 或其他國家（例如澳洲）之一或多個監管機關所提供之一或多個標準或條件來判定。在一些實施例中，該統計學上顯著之治療作用係基於自監管機構核准之臨床試驗設定及/或程序獲得之結果來判定。

【0102】 在一些實施例中，該統計學上顯著之治療作用係基於至少 20、50、60、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000 或 2000 人之患者群體來判定。在一些實施例中，統計學上顯著的治療作用係基於自隨機及雙盲臨床試驗設定中得到的資料來判定。在一些實施例中，統計學上顯著之治療作用係基於 p 值小於或等於約 0.05、0.04、0.03、0.02 或 0.01 之資料來判定。在一些實施例中，統計學上顯著之治療作用係基於具有大於或等於 95%、96%、97%、98% 或 99% 之信賴區間的資料來判定。

【0103】 在一些實施例中，統計學上顯著之治療作用係藉由隨機雙盲臨床試驗來判定，針對使用神經類固醇（諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽）且視情況與標準照護組合治療的患者。在一些實施例中，統計學上顯著之治療作用係藉由隨機臨床試驗來判定，並使用 Hamilton 抑鬱分級量表 (HAM-D) 作為主要療效參數，且視情況與任何其他公認之抑鬱症評估標準組合判定。

【0104】 在一些實施例中，統計學上顯著之治療作用係藉由隨機雙盲臨床試驗來判定，針對使用神經類固醇（諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之

鹽)且視情況與標準照護組合治療的患者。在一些實施例中，統計學上顯著的治療作用係藉由隨機臨床試驗判定，使用顫抖分級量表(TETRAS)作為主要功效參數，且視情況與任何其他公認之顫抖症評估標準組合判定。

【0105】 一般而言，統計分析可包括監管機構例如美國或歐洲或任何其他國家的食品藥物管理局(FDA)允許的任何適當方法。在一些實施例中，統計分析包括非分層分析、對數秩分析，例如來自 Kaplan-Meier、Jacobson-Truax、Gulliken-Lord-Novick、Edwards-Nunnally、Hageman-Arrindel 和分層線性模擬(HLM)，以及 Cox 回歸分析。

【0106】 根據本發明，神經類固醇例(諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽)以一天一次或一天兩次的方式投與，以有效緩解抑鬱症的症狀(例如重鬱症、有自殺風險的重鬱症、臨床抑鬱症、產後或產後抑鬱症、難治性產後抑鬱症、圍絕經期抑鬱症、兒童和青少年抑鬱症、經前煩躁症(PMDD)、非典型抑鬱症、憂鬱性抑鬱症、精神病性重鬱症(PMD)、緊張性抑鬱症、季節性情感障礙(SAD)、持續性抑鬱症(輕鬱症)、雙重抑鬱症、抑鬱性人格障礙(DPD)、復發性短暫抑鬱症(RBD)、輕度抑鬱症、雙相情感障礙或躁狂抑鬱症、有自殺風險的雙相抑鬱症、創傷後壓力障礙、慢性疾病引起的抑鬱症、另一疾病引起的抑鬱症、難治性抑鬱症、頑固性抑鬱症、物質/藥物誘發的抑鬱症、伴隨焦慮之抑鬱症、自殺傾向、自殺念頭、或自殺行為)，或情緒或情感障礙，選自：圍絕經期、廣泛性焦慮症、恐慌症、社交焦慮症、急性壓力病症、創傷後壓力病症、特定恐懼症和選擇性緘默症。在一些實施例中，神經類固醇(諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽)以一天一次或一天兩次之形式進行投與，以提供急性壓力障礙之症狀的有效緩解。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽每天投與一次或每天兩次，以提供對創傷後壓力障礙之症狀的有效緩解。

【0107】 根據本發明，一種神經類固醇（諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽）係以一天一次或一天兩次之形式投與，以提供對顫抖症之症狀（原發性顫抖、藥物-誘發之姿勢性顫抖、姿勢性顫抖、靜止性顫抖、意向性顫抖、站立性顫抖、小腦性顫抖、帕金森氏症顫抖、生理性顫抖、心因性顫抖、紅核顫抖和本文所述的其他顫抖）的有效緩解。在一些實施例中，神經類固醇（諸如化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽）每天投與一次或一天兩次，以提供對原發性顫抖症之症狀的有效緩解。

【0108】 在一些實施例中，本文所描述之任何神經類固醇例如化合物 1 之總日劑量或其醫藥上可接受之鹽之等效量為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、及約 120 mg。在某些實施例中，SAGE-217 之總日劑量為約 10 mg 至約 60 mg，包括約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、及約 60 mg，包括介於其間的所有範圍。在一些實施例中，SAGE-217 之總日劑量為約 20 mg 至約 60 mg，包括約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、或約 60 mg，包括介於其間之所有劑量及範圍。在一些實施例中，SAGE-217 之總日劑量為約 20 mg。在一些實施例中，SAGE-217 之總日劑量為約 30 mg。在一些實施例中，SAGE-217 之總日劑量為約 50 mg。

【0109】 在某些實施例中，別孕醇酮之日總劑量為約 25 mg 至約 400 mg，包括約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、

約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg、約 280 mg、約 290 mg、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg、約 350 mg、約 360 mg、約 370 mg、約 380 mg、約 390 mg、及約 400 mg。

【0110】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之總日劑量為約 5 mg 至約 120 mg，包括約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、及約 120 mg，包括介於其間的所有範圍。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為約 15 mg 至約 60 mg。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為約 15 mg 至約 80 mg。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為約 15 mg 至約 100 mg。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為約 45 mg 至約 60 mg。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為約 45 mg 至約 80 mg。

【0111】 在本文所描述之實施例中，參考化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之劑量，以治療顫抖症（其包括與顫抖症相關之原發性顫抖症或與顫抖症相關之共病抑鬱或焦慮）。

【0112】 在本文所描述之實施例中，參考化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之劑量，以治療抑鬱（其包括抑鬱症之急性治療及抑鬱症之慢性治療）。然而，本發明涵蓋本文揭示之任何神經類固醇的所揭示劑量，其用於治療

情緒或情感障礙，選自於：圍絕經期、廣泛性焦慮症、恐慌症、社交焦慮症、急性壓力病症、創傷後病症、特定恐懼症和選擇性緘默症。

【0113】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 5 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 10 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 15 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 20 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 25 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 30 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 35 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 40 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 45 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 50 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 55 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 60 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 65 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 70 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 75 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 80 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一

天至少約 85 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 90 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 95 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 100 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 105 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 110 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 115 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 120 mg，以治療抑鬱症。

【0114】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 5 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 10 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 15 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 20 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 25 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 30 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 35 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 40 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 45 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 50 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日

劑量為一天約 55 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 60 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 65 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 70 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 75 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 80 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 85 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 90 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 95 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 100 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 105 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 110 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 115 mg，以治療抑鬱症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 120 mg，以治療抑鬱症。

【0115】 在一些實施例中，選定約 5 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 5 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 10 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 10 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 15 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天

一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 15 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 20 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 20 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 25 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 25 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 35 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 35 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 40 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 40 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 45 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 45 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 50 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 50 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，

以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 55 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 55 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 60 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 60 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 65 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 70 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 75 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 80 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 85 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 90 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 95 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 100 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 105 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 110 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 115 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 120 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供抑鬱症之顯著減輕。

【0116】 根據本發明的一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供情緒或情感障礙之治療作用，該情緒或情感障礙選自：圍絕經期、廣泛性焦慮症、恐慌症、社交焦慮症、急性壓力病症、創傷後壓力病症、特定恐懼症和選擇性緘默症。

【0117】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療圍絕經期之治療作用。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療圍絕經期抑鬱症之治療作用。診斷圍絕經期抑鬱症的方法係描述於本領域中，諸如在 Pauline M. Maki 等人，Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. Journal of Women's Health (DOI: 10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec)中所述。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療圍絕經期焦慮之治療作用。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供治療圍絕經期躁動之治療作用。

【0118】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供治療更年期焦慮或更年期後焦慮之治療作用。

【0119】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供治療更年期躁動或更年期後躁動之治療作用。

【0120】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供針對抑鬱症之急性治療之治療作用。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與

之劑量係經選擇，以提供用於治療抑鬱之急性治療之治療作用，以及，在抑鬱症的急性治療後，不再投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，而第二抗抑鬱劑之投與頻率及劑量係經選擇，以針對抑鬱症之慢性治療提供治療作用。

【0121】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以針對抑鬱症之急性治療提供治療作用，且在急性治療之後，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及劑量係經選擇，以針對抑鬱症之慢性治療提供治療作用。在某些實施例中，用於抑鬱症之急性治療的化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽之每日劑量，大於用於抑鬱症之慢性治療的化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽之每日劑量。

【0122】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以預防抑鬱症復發。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以維持抑鬱症之緩解。

【0123】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率、每次投與之劑量和投與時間係經選擇，以治療抑鬱症、圍絕經期、廣泛性焦慮症、恐慌症、社交焦慮症、急性壓力病症、創傷後病症、特定恐懼症和選擇性緘默症，並降低與投與化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽相關的副作用。在一些實施例中，與上午投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽相較，本發明之方法可使嗜睡減輕。在一些實施例中，與上午投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽相較，本發明之方法可使頭暈減輕。在一些實施例中，與上午投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽相較，本發明之方法可使頭昏眼花、疲倦、精神異常欣快、感覺酒醉、感覺異常、頭痛、認知障礙、記憶紊亂、記憶受損、緩慢認知障礙、警覺性降低、便秘或腹瀉減輕。

【0124】 在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽一天一次或一天兩次投與，持續至少一周，例如約 1 周、約 2 周、約 3 周、約 4 周、約 5 周、約 6 周、約 7 周、約 8 周、約 9 周、約 10 周、約 12 周、約 18 周、約 24 周、及約 50 周。

【0125】 在某些實施例中，至少約 5 mg 或約 5 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 10 mg 或約 10 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 15 mg 或約 15 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 20 mg 或約 20 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 25 mg 或約 25 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 30 mg 或約 30 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 35 mg 或約 35 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 40 mg 或約 40 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 45 mg 或約 45 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 50 mg 或約 50 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 55 mg 或約 55 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 60 mg 或約 60 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次或一天兩

次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 65 mg 或約 65 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 70 mg 或約 70 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 75 mg 或約 75 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 80 mg 或約 80 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 85 mg 或約 85 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 90 mg 或約 90 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 95 mg 或約 95 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 100 mg 或約 100 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 105 mg 或約 105 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 110 mg 或約 110 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 115 mg 或約 115 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。在某些實施例中，至少約 120 mg 或約 120 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以一天一次的基礎投與，持續至少一周。

【0126】 在一些實施例中，治療抑鬱症之方法進一步包括將化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之劑量調整至在患者中達到維持劑量為止之步驟。在一些實施例中，劑量調整進行至少約一周，直至在患者中達到維持劑量為止。在一個實施例中，劑量調整進行約 2 周，直至在患者中達到維持劑量

為止。在一些實施例中，劑量調整進行約 7 天至約 30 天，直至在患者中達到維持劑量為止。在一些實施例中，劑量調整進行約 12 天至約 20 天，直至在患者中達到維持劑量為止。在一些實施例中，在劑量調整步驟期間，提供固定日劑量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在其他實施例中，提供固定日劑量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至少 2 周。

【0127】 該日劑量可在一或多個步驟中調整。可藉由增加單次日劑量或一天兩次給藥方案的每次劑量來調整該日劑量。在有多個調整劑量步驟的情況下，該逐步劑量的量可相同或不同。

【0128】 在一些實施例中，劑量調整初始為約 10 mg 至約 100 mg 化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，包括約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、及約 100 mg，包括所有介於其間的範圍，一天一次或兩次。在一些實施例中，劑量調整初使為約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、及約 100 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次或一天兩次。在某些實施例中，劑量可以每 1 至 4 天 5-30 mg 之增幅調整。在某些實施例中，劑量可以每周 5-30 mg 之增幅調整。在一些實施例中，劑量調整係在維持劑量之前進行至少約 1 周、約 2 周、約 3 周、約 4 周、約 5 周、約 6 周、約 7 周、約 8 周、約 9 周或約 10 周。

【0129】 在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之遞增劑量在劑量遞增期間投與，直至在患者中達成維持劑量為止。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之遞增劑量在劑量遞增期間投與，直至在患者中達到有效量約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、

約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、或約 120 mg。

【0130】 在某些實施例中，患者初始投與約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、或約 100 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次或每天兩次，並調整劑量達到維持量於約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、或約 120 mg，一天一次或兩次。在某些實施例中，患者初始投與約 15 mg 至約 100 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，包括約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、及約 100 mg，包括所有介於其間的範圍，一天一次或兩次，並調整劑量至維持劑量於約 20 mg 至約 120 mg，包括約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、或約 120 mg，包括所有介於其間的範圍，一天一次或兩次。

【0131】 在一些實施例中，本發明提供一種治療抑鬱症之方法，其包括以下步驟：(a)投與初始日劑量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至少 1 周及(b)投與維持日劑量至少一周。在某些實施例中，該初始日劑量大於維持

日劑量。在某些實施例中，該初始日劑量小於維持日劑量。在某些實施例中，初始日劑量投與 2 周，且維持日劑量投與至少一個月。

【0132】 在一些實施例中，本發明提供一種治療抑鬱症之方法，其包括以下步驟：

(a)投與載入劑量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，以及

(b)投與維持劑量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。

【0133】 在一些實施例中，載入劑量投與約 1 天至約 14 天，包括約 1 天、約 2 天、約 3 天、約 4 天、約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 8 天、約 9 天、約 10 天、約 11 天、約 12 天、約 13 天及約 14 天，包括介於其間的所有範圍。在一些實施例中，載入劑量投與約 1 天、約 2 天、約 3 天、約 4 天、約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 8 天、約 9 天、約 10 天、約 11 天、約 12 天、約 13 天或約 14 天。

【0134】 在一些實施例中，該方法包含投與載入劑量約 5 mg 至約 120 mg，包括約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、及約 120 mg，包括介於其間的所有範圍。在一些實施例中，該方法包含投與載入劑量約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg 或約 120 mg。

【0135】 在一些實施例中，該維持劑量投與約 1 個月至約 36 個月，包括約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 30 個月或約 36 個月，包括介於其間的所有範圍。

在一些實施例中，該維持劑量投與約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 30 個月或約 36 個月。

【0136】 在一些實施例中，該方法包含投與維持劑量約 5 mg 至約 120 mg，包括約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、及約 120 mg，包括介於其間的所有範圍，一天一次或兩次。在一些實施例中，該方法包含投與維持劑量約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、或約 120 mg，一天一次或兩次。

【0137】 在一些實施例中，該載入劑量之投與方法進一步包含一停止期間，其介於投與載入劑量之後及投與維持劑量之前。

【0138】 在一些實施例中，停止期為約一天、約兩天、約三天、約四天、約五天、約六天或約七天。在一些實施例中，停止期為約一天至約七天，包括約一天、約兩天、約三天、約四天、約五天、約六天及約七天，包括介於其間的所有範圍。

【0139】 在一些實施例中，停止期為約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周或約八周。在一些實施例中，停止期為約一周至約八周，包括約一周，約兩周，約三周，約四周，約五周，約六周，約七周，及約八周，包括介於其間的所有範圍。

【0140】 在一些實施例中，本發明之方法包含連續投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，持續某一特定時間間隔（例如，一周），之後為停止期

間，此時不投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至患者。在一些實施例中，本發明之方法包含連續投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約一周至約八周，包括約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周及約八周，包括介於其間的所有範圍。在一些實施例中，本發明之方法包含連續投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周或約八周。

【0141】 在一些實施例中，本發明之方法包含連續投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 1 個月至約 36 個月，包括約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 30 個月、及約 36 個月，包括介於其間的所有範圍。在一些實施例中，本發明之方法包含連續投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 30 個月、或約 36 個月。

【0142】 在一些實施例中，本發明之方法包含間歇性投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。如本文所用，間歇性投與意謂使有需要的患者以進行-停止循環方式接受化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之治療，持續指定之時間間隔。

【0143】 在一些實施例中，間歇性投與包含：

- (a)投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，持續第一投與期；
- (b)在第一投與期(a)之後，不投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，持續停止期；
- (c)在停止期(b)之後，投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，持續第二投與期。

【0144】 在一些實施例中，該間歇性投與進一步包含一或多個額外停止期（例如，第二停止期）及/或投與期（例如，第三投與期）。在此等實施例中，本發明涵蓋某些實施例，其中該額外停止及/或投與期具有本文所述之第一投與期及停止期之期間。

【0145】 在一些實施例中，期間(a)、(b)及(c)中之二或更多者為相同（例如，第一投與期、停止期及第二投與期各一周）。在一些實施例中，期間(a)及(b)(例如，一周)為相同而期間(c)不同（例如，兩周）。在一些實施例中，期間(a)及(c)相同而期間(b)不同。在一些實施例中，期間(b)及(c)相同而期間(a)不同。在一些實施例中，期間(a)、(b)及(c)各自不同（例如，第一投與期為一周，停止期為兩周，且第二投與期為三周）。

【0146】 在一些實施例中，第一投與期為約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周或約八周。在一些實施例中，第一投與期為約一周至約八周，包括約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周及約八周，包括介於其間的所有範圍。

【0147】 在一些實施例中，停止期為約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周或約八周。在一些實施例中，停止期為約一周至約八周，包括約一周，約兩周，約三周，約四周，約五周，約六周，約七周，及約八周，包括介於其間的所有範圍。

【0148】 在一些實施例中，第二投與期為約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周或約八周。在一些實施例中，第二投與期為約一周至約八周，包括約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周或約八周，包括介於其間的所有範圍。

【0149】 在一些實施例中，第一投與期、停止期及第二投與期為一周。在一些實施例中，第一投與期、停止期及第二投與期為兩周。在一些實施例中，第一投與期、停止期及第二投與期為三周。在一些實施例中，第一

投與期、停止期及第二投與期為四周。在一些實施例中，第一投與期、停止期及第二投與期為五周。在一些實施例中，第一投與期、停止期及第二投與期為六周。在一些實施例中，第一投與期、停止期及第二投與期為七周。在一些實施例中，第一投與期、停止期及第二投與期為八周。

【0150】 在一些實施例中，第一投與期為約一周；停止期為約三周；且第二投藥期為約一周。

【0151】 在一些實施例中，第一投與期為約兩周；第一停止期為約兩周；第二投與期為約一周；第二停止期為約一周；且第三投與期為約一周。

【0152】 在一些實施例中，間歇性投與期（包括投與期及停止期）為約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 30 個月或約 36 個月。在一些實施例中，該間歇性投與期為約 1 個月至約 36 個月，包括約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 30 個月及約 36 個月，包括介於其間的所有範圍。

【0153】 在本揭示之一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與食物一起投與至患者。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係於進食後約 5 分鐘、約 10 分鐘、約 15 分鐘、約 30 分鐘、約 45 分鐘、約 1 小時、約 1.5 小時、約 2 小時、約 2.5 小時、約 3 小時、約 3.5 小時、約 4 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時、約 6 小時、約 6.5 小時、約 7 小時或約 7.5 小時或約 8 小時，投與至患者。

【0154】 在一些實施例中，所攝入的食物為高脂肪及高熱量食物。在一些實施例中，高脂肪和高熱量食物的熱量含量至少為約 700 千卡(kcal)，且食物中熱量的至少約 40%來自脂肪。例如，脂肪可提供該高脂肪和高熱

量食物約 50%的熱量。在一些實施例中，高脂肪及高熱量食物的熱量約 900 千卡。

【0155】 在一些實施例中，所攝入的食物為中度脂肪及中度熱量食物。在一些實施例中，該中度脂肪及中度熱量食物的熱量為約 300 kcal 至約 700 kcal,且約 20%至約 40%的食物熱量來自脂肪。在一些實施例中，該中度脂肪及中度熱量食物的熱量約 400 kcal。

【0156】 在一些實施例中，所攝入的食物為低脂肪及低熱量食物。在一些實施例中，該低脂肪及低熱量食品的熱量含量介於約 100 kcal 至約 300 kcal 之間，且脂肪含量為約 3 克或更少，或約 20%或更少的食物熱量來自脂肪。在一些實施例中，該低脂肪及低熱量食物的熱量約為 100 千卡。

【0157】 在本揭示之一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽在禁食期之後投與至患者。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽在禁食期之後約 1 小時、約 2 小時、約 3 小時、約 4 小時、約 5 小時、約 6 小時、約 7 小時、約 8 小時、約 9 小時、約 10 小時、約 11 小時或約 12 小時，投與至患者。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係於禁食時投與。

【0158】 在本發明之一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽在不考慮進食的情況下投與至患者。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽可伴隨或不伴隨進食而投與至患者。

【0159】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽在晚上投與至患者。在一些實施例中，該晚上投與係於就寢時進行。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽在就寢時投與至患者。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽在睡前投與至患者。患者的就寢時間可為一天當中任何時候，例如於約 12:00 a.m.、於約 12:30 a.m.、於約 1:00 a.m.、於約 1:30 a.m.、於約 2:00 a.m.、於約 2:30 a.m.、於約 3:00 a.m.、於約 3:30

a.m.、於約 4:00 a.m.、於約 4:30 a.m.、於約 5:00 a.m.、於約 5:30 a.m.、於約 6:00 a.m.、於約 6:30 a.m.、於約 7:00 a.m.、於約 7:30 a.m.、於約 8:00 a.m.、於約 8:30 a.m.、於約 9:00 a.m.、於約 9:30 a.m.、於約 10:00 a.m.、於約 10:30 a.m.、於約 11:00 a.m.、於約 11:30 a.m.、於約 12:00 p.m.、於約 12:30 p.m.、於約 1:00 p.m.、於約 1:30 p.m.、於約 2:00 p.m.、於約 2:30 p.m.、於約 3:00 p.m.、於約 3:30 p.m.、於約 4:00 p.m.、於約 4:30 p.m.、於約 5:00 p.m.、於約 5:30 p.m.、於約 6:00 p.m.、於約 6:30 p.m.、於約 7:00 p.m.、於約 7:30 p.m.、於約 8:00 p.m.、於約 8:30 p.m.、於約 9:00 p.m.、於約 9:30 p.m.、於約 10:00 p.m.、於約 10:30 p.m.、於約 11:00 p.m.、於約 11:30 p.m.進行。

【0160】 在一些實施例中，該晚上投與係於睡前進行。在一些實施例中，晚上的投與時間為睡前約 3 小時內，例如睡前約 3 小時、睡前 2.5 小時、睡前約 2 小時、睡前約 1.5 小時、睡前約 1 小時、睡前約 30 分鐘、睡前約 20 分鐘、睡前約 15 分鐘、睡前約 10 分鐘或睡前約 5 分鐘。在一些實施例中，晚上投與係於睡前約 2 小時內進行。

【0161】 在一些實施例中，晚上投與係於約 5 p.m.至約 12 a.m.之間進行，例如於約 5 p.m.、於約 5:30 p.m.、於約 6:00 p.m.、於約 6:30 p.m.、於約 7:00 p.m.、於約 7:30 p.m.、於約 8:00 p.m.、於約 8:30 p.m.、於約 9:00 p.m.、於約 9:30 p.m.、於約 10:00 p.m.、於約 10:30 p.m.、於約 11:00 p.m.、於約 11:30 p.m.、或於約 12:00 a.m.進行。

【0162】 在一些實施例中，晚上投與係於 8 p.m.後進行，例如於約 8 p.m.、於約 8:30 p.m.、於約 9:00 p.m.、於約 9:30 p.m.、於約 10:00 p.m.、於約 10:30 p.m.、於約 11:00 p.m.、於約 11:30 p.m.、於約 12:00 a.m.、於約 12:30 a.m.、於約 1:00 a.m.、於約 1:30 a.m.、或於約 2:00 a.m.進行。

【0163】 在一些實施例中，晚上投與在約 5 p.m.至就寢時之間進行。

【0164】 在一些實施例中，晚上投與在晚餐時進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後約 6 小時內進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後約 5 小時內進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後約 4 小時內進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後約 3 小時內進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後約 2 小時內進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後約 1 小時內進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後約 30 分鐘內進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後 2 小時進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後 4 小時進行。在一些實施例中，晚上投與在晚餐後進行。在一些實施例中，晚餐為晚上正餐。在一些實施例中，晚上投與在晚上正餐後 2 小時進行。在一些實施例中，晚上投與在晚上正餐後 4 小時進行。在一些實施例中，晚上投與在晚上正餐後進行。

【0165】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽在上午投與至患者。在一些實施例中，上午劑量係於患者起床時投與 患者可在一天中的任何時間醒來，例如於約 12:00 a.m.、於約 12:30 a.m.、於約 1:00 a.m.、於約 1:30 a.m.、於約 2:00 a.m.、於約 2:30 a.m.、於約 3:00 a.m.、於約 3:30 a.m.、於約 4:00 a.m.、於約 4:30 a.m.、於約 5:00 a.m.、於約 5:30 a.m.、於約 6:00 a.m.、於約 6:30 a.m.、於約 7:00 a.m.、於約 7:30 a.m.、於約 8:00 a.m.、於約 8:30 a.m.、於約 9:00 a.m.、於約 9:30 a.m.、於約 10:00 a.m.、於約 10:30 a.m.、於約 11:00 a.m.、於約 11:30 a.m.、於約 12:00 p.m.、於約 12:30 p.m.、於約 1:00 p.m.、於約 1:30 p.m.、於約 2:00 p.m.、於約 2:30 p.m.、於約 3:00 p.m.、於約 3:30 p.m.、於約 4:00 p.m.、於約 4:30 p.m.、於約 5:00 p.m.、於約 5:30 p.m.、於約 6:00 p.m.、於約 6:30 p.m.、於約 7:00 p.m.、於約 7:30 p.m.、於約 8:00 p.m.、於約 8:30 p.m.、於約 9:00 p.m.、於約 9:30 p.m.、於約 10:00 p.m.、於約 10:30 p.m.、於約 11:00 p.m.、於約 11:30 p.m.。在一些實施例中，上午投與係於患者醒來後約 3 小時內進行，

例如患者醒來後約 3 小時、患者醒來後約 2.5 小時、患者醒來後約 2 小時、患者醒來後約 1.5 小時、患者醒來後約 1 小時、患者醒來後約 30 分鐘、患者醒來後約 20 分鐘、患者醒來後約 15 分鐘、患者醒來後約 10 分鐘、患者醒來後約 5 分鐘。在一些實施例中，上午投與係於患者醒來後約 2 小時內進行。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係於上午禁食期之後進行投與。

【0166】 在一些實施例中，上午投與係於約 5 a.m.至約 12 p.m.之間進行，例如於約 5 a.m.、於約 5:30 a.m.、於約 6:00 a.m.、於約 6:30 a.m.、於約 7:00 a.m.、於約 7:30 a.m.、於約 8:00 a.m.、於約 8:30 a.m.、於約 9:00 a.m.、於約 9:30 a.m.、於約 10:00 a.m.、於約 10:30 a.m.、於約 11:00 a.m.、於約 11:30 a.m.、或於約 12:00 p.m.進行。

【0167】 在一些實施例中，上午投與係於約 5:00 a.m.或之後進行，例如於約 5:00 a.m.、於約 5:30 a.m.、於約 6:00 a.m.、於約 6:30 a.m.、於約 7:00 a.m.、於約 7:30 a.m.、於約 8:00 a.m.、於約 8:30 a.m.、於約 9:00 a.m.、於約 9:30 a.m.、於約 10:00 a.m.、於約 10:30 a.m.、於約 11:00 a.m.、於約 11:30 a.m.、或於約 12:00 p.m.進行。

【0168】 在一些實施例中，上午投與係於約 5 a.m.至約 12:00 p.m.之間進行，例如於約 5:00 a.m.、於約 5:30 a.m.、於約 6:00 a.m.、於約 6:30 a.m.、於約 7:00 a.m.、於約 7:30 a.m.、於約 8:00 a.m.、於約 8:30 a.m.、於約 9:00 a.m.、於約 9:30 a.m.、於約 10:00 a.m.、於約 10:30 a.m.、於約 11:00 a.m.、於約 11:30 a.m.、或於約 12:00 p.m.進行。

【0169】 在一些實施例中，上午投與係於早餐進行。在一些實施例中，上午投與係於早餐後 6 小時內進行。在一些實施例中，上午投與係於早餐後 5 小時內進行。在一些實施例中，上午投與係於早餐後 4 小時內進行。在一些實施例中，上午投與係於早餐後 3 小時內進行。在一些實施例中，

上午投與係於早餐後 2 小時內進行。在一些實施例中，上午投與係於早餐後 1 小時內進行。在一些實施例中，上午投與係於早餐後 30 分鐘內進行。

【0170】 在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 8 小時至約 16 小時之間進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 10 小時至約 14 小時之間進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 8 小時進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 9 小時進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 10 小時進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 11 小時進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 12 小時進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 13 小時進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 14 小時進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 15 小時進行。在一些實施例中，上午投與係於晚上投與前約 16 小時進行。

【0171】 在一些實施例中，當在日間投與化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽之劑量以治療顫抖症時，該化合物 1 之劑量或其醫藥上可接受的鹽之等效劑量不超過約 40 mg，更特定於約 5 mg 至約 40 mg 之範圍內(包括約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、或約 40 mg)。

【0172】 在一些實施例中，本發明之方法包含在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前、同時、或之後控制患者的胃腸道 pH 值。在一些實施例中，患者之胃腸道 pH 值在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前控制。在一些實施例中，患者之胃腸道 pH 值在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之後控制。

【0173】 在一些實施例中，pH 值之控制係藉由在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前、同時或之後，投與可降低胃腸道 pH 值之藥物、食

物或液體至患者而達成。在一些實施例中，該液體為酸性飲料（諸如碳酸飲料）。

【0174】 在一些實施例中，pH 值之控制係藉由在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前、同時或之後，避免患者攝取可增加胃腸道 pH 值之藥物、食物或飲料而達成。在一些實施例中，增加胃腸道 pH 值之藥物為質子泵抑制劑或經口投與之制酸劑。

【0175】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之初始每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療抑鬱之急性治療作用，且化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之維持每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療抑鬱之慢性治療作用。

【0176】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之初始每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療抑鬱之急性治療作用，且化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之維持每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供維持抑鬱症之緩解。

【0177】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之初始每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療抑鬱之急性治療作用，且化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之維持每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以預防抑鬱症之復發。

【0178】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之初始每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療顫抖症(包括原發性顫抖症)，且化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之維持每日給藥頻率及每次投與劑量係經選擇，以預防或降低顫抖症之復發或頻率。

【0179】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之初始每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療纖維肌痛和相關的

肌肉骨骼病症，且化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之維持每日給藥頻率及每次投與之劑量係經選擇，以預防纖維肌痛和相關的肌肉骨骼病症之復發。

【0180】 在某些實施例中，該初始日劑量為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg 或約 120 mg，及該維持日劑量為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg，或約 115 mg，條件為該初始日劑量大於該維持日劑量。

【0181】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 5 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 10 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 15 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 20 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 25 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 30 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 35 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 40 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 45 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 50 mg，以治療顫抖症。在一些實施

例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 55 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 60 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 65 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 70 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 75 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 80 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 85 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 90 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 95 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 100 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 105 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 110 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 115 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 120 mg，以治療顫抖症。

【0182】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 5 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 10 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 15 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天

約 20 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 25 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 30 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 35 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 40 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 45 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 50 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 55 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 60 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 65 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 70 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 75 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 80 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 85 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 90 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 95 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 100 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 105 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 110 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約

115 mg，以治療顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 120 mg，以治療顫抖症。

【0183】 在一些實施例中，選定約 5 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 5 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 10 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 10 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 15 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 15 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 20 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 20 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 25 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 25 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 35 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 35 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之

鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 40 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 40 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 45 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 45 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 50 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 50 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 55 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 55 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 60 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 60 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 65 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 70 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 75 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 80 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 85 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 90 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 95 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，

一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 100 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 105 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 110 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 115 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 120 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供顫抖症之顯著減輕。

【0184】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 5 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 10 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 15 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 20 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 25 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 30 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 35 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 40 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 45 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 50 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 55 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日

劑量為一天至少約 60 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 65 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 70 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 75 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 80 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 85 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 90 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 95 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 100 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 105 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 110 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 115 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 120 mg，以治療原發性顫抖症。

【0185】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 5 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 10 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 15 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 20 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化

化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 25 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 30 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 35 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 40 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 45 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 50 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 55 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 60 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 65 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 70 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 75 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 80 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 85 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 90 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 95 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 100 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 105 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 110 mg，以治療原發性顫抖症。在

一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 115 mg，以治療原發性顫抖症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 120 mg，以治療原發性顫抖症。

【0186】 在一些實施例中，選定約 5 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 5 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 10 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 10 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 15 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 15 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 20 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 20 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 25 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 25 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 35 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 35 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。

在一些實施例中，選定約 40 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 40 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 45 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 45 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 50 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 50 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 55 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 55 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 60 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 60 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 65 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 70 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 75 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 80 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 85 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 90 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一

些實施例中，選定約 95 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 100 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 105 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 110 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 115 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 120 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供原發性顫抖症之顯著減輕。

【0187】 根據本文所揭示之一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療本文所揭示之各種形式的顫抖症之治療作用。

【0188】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供用於治療顫抖症之治療作用。診斷顫抖症的方法在本領域中已公開，例如在原發性顫抖症評分量表（TETRAS）中闡述，如 R.J. Elble, J. Neurol. Neuromedicine (2016) 1(4): 34-38 (在此作為整體參考文獻引述，出於所有目的)。

【0189】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽的投與頻率和每次投與之劑量係經選擇，以提供治療與顫抖症共病的抑鬱症或焦慮症的治療作用，特別是投與化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽與 T 型鈣通道阻滯劑(例如化合物 2 或其藥學上可接受的鹽)的組合時。

【0190】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 5 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 10 mg，

以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 15 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 20 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 25 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 30 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 35 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 40 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 45 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 50 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 55 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 60 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 65 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 70 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 75 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 80 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為

一天至少約 85 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 90 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 95 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 100 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 105 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 110 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 115 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天至少約 120 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。

【0191】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 5 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 10 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 15 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 20 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 25 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 30 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 35 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上

可接受之鹽的總日劑量為一天約 40 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 45 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 50 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 55 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 60 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 65 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 70 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 75 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 80 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 85 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 90 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 95 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 100 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 105 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 110 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 115 mg，

以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量為一天約 120 mg，以治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症。

【0192】 在一些實施例中，選定約 5 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 5 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 10 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 10 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 15 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 15 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 20 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 20 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 25 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 25 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 30 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 35 mg 之化合物

1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 35 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 40 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 40 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 45 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 45 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 50 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 50 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 55 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。少。在一些實施例中，選定約 55 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 60 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 60 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天兩次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 65 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 70 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 75 mg 之化合物

1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 80 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 85 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 90 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 95 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 100 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 105 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 110 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 115 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。在一些實施例中，選定約 120 mg 之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，一天一次，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕。

【0193】 根據一些實施例，由本發明方法提供的抑鬱症顯著減輕需要在患者經歷抑鬱症顯著減輕之前，進行一段特定時間間隔（例如，至少一周）的治療（即，在患者經歷抑鬱症顯著減輕之前有一誘導期）。在一些實施例中，在治療後至少一周、至少兩周、至少三周、至少四周、至少五周、至少六周、至少七周或至少八周，該患者經歷抑鬱症之顯著減輕，與治療之前相較。在某些實施例中，在治療後至少一周，該患者經歷抑鬱症之顯著減輕，與治療之前相較。根據此實施例，抑鬱症的顯著減輕使用本文所

述的任何方法來表示（例如，與治療前相較，總 Hamilton 抑鬱症分級量表 (HAM-D) 值下降、Montgomery Åsberg 抑鬱症分級量表值增進等）。

【0194】 根據一些實施例，由本發明方法提供的顫抖症(包括原發性顫抖症)之顯著減輕，需要在患者經歷顫抖症顯著減輕之前，進行一段特定時間間隔（例如，至少一周）的治療（即，在患者經歷顫抖症顯著減輕之前有一誘導期）。在一些實施例中，在治療後至少一周、至少兩周、至少三周、至少四周、至少五周、至少六周、至少七周或至少八周，該患者經歷顫抖症之顯著減輕，與治療之前相較。在某些實施例中，在治療後至少一周，該患者經歷顫抖症之顯著減輕，與治療之前相較。根據此實施例，顫抖症之顯著減輕可使用本文所描述之任一方法（例如，TETRAS)表示。

【0195】 根據一些實施例，由本發明方法提供的纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症顯著減輕，需要在患者經歷纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症顯著減輕之前，進行一段特定時間間隔（例如，至少一周）的治療（即，在患者經歷纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症顯著減輕之前有一誘導期）。在一些實施例中，在治療後至少一周、至少兩周、至少三周、至少四周、至少五周、至少六周、至少七周或至少八周，該患者經歷顫抖症之顯著減輕，與治療之前相較。在某些實施例中，在治療後至少一周，該患者經歷纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕，與治療之前相較。根據此實施例，纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之顯著減輕可使用本文所述的任何方法來表示（例如，疼痛視覺類比量表；VASFIQ（由纖維肌痛影響問卷(FIQ)視覺類比量表組成的七項量表），以量化纖維肌痛整體疾病嚴重程度(Bommersshine 等人, Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2011 年 10 月; 3(5): 215-226; Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS)，並測量間歇性和持續性骨關

節炎疼痛(ICOAP)，如描述於 Hawker 等人, Arthritis Care & Research, 第 63 卷，第 S11 期，2011 年 11 月，第 S240-S252 頁)。

【0196】 抑鬱症患者的抑鬱症減輕可藉由各種方法確定。在一些實施例中，劑量方案之有效性可藉由 Hamilton 抑鬱症分級量表(HAM-D)評估來確定。在一些實施例中，劑量方案之有效性可藉由 Montgomery Åsberg 抑鬱症分級量表(MADRS)評估來確定。在一些實施例中，劑量方案之有效性可藉由 HAM-D、MADRS、Hamilton 焦慮症分級量表(HAM-A)、臨床整體印象(CGI)評估表(即疾病嚴重程度子量表(CGI-S)、整體改善子量表(CGI-I)或療效指數子量表)、抑鬱症狀問卷(SDQ)、Pittsburgh 睡眠品質指數(PSQI)、或其任意組合來確定。

【0197】 在本文揭示之各種顫抖病狀之患者中的共病症減輕亦可藉由各種方法確定。在一些實施例中，劑量方案之有效性可藉由 HAM-D 評估來確定。在一些實施例中，劑量方案之有效性可藉由 MADRS 評估來確定。在一些實施例中，劑量方案之有效性可藉由 HAM-D、MADRS、HAM-A、CGI 子量表分數（即 CGI-S、CGI-I 或療效指數子量表）、SDQ、PSQI 或其任何組合進行評估而確定。

【0198】 在一些實施例中，劑量方案之有效性可藉由作為主要療效終點的總 HAM-D 值，其與次要療效終點諸如 MADRS、HAM-A、CGI-S、CGI-I、SDQ、PSQI 或其任何組合相關，的評估來確定。

【0199】 根據本發明的一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率、投與時程及每次投與之劑量係經選擇，以降低或改善與投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽治療抑鬱症有關之不良反應，該抑鬱症選自：重鬱症、有自殺風險的重鬱症、臨床抑鬱症、分娩後或產後抑鬱症、難治性產後抑鬱症、圍絕經期抑鬱症、PMDD、非典型抑鬱症、憂鬱性抑鬱症、PMD、緊張性抑鬱症、SAD、持續性抑鬱症（心境惡劣）、雙重抑鬱症、

DPD、RBD、輕鬱症、雙相情感障礙或躁鬱症、有自殺風險的雙相抑鬱症、創傷後壓力障礙、慢性疾病引起的抑鬱症、其他疾病引起的抑鬱症、難治型抑鬱症、頑固型抑鬱症、物質/藥物引起的抑鬱症、焦慮抑鬱症、自殺、自殺意念或自殺行為、適應障礙、兒童重鬱症、青少年重鬱症、兒童焦慮症、青少年焦慮症或精神分裂症。

【0200】 根據本發明的一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率、投與時程及每次投與之劑量係經選擇，以降低或改善與投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽治療顫抖症有關之不良反應，該顫抖症選自：小腦性顫抖症、意向性顫抖症、肌張力障礙性顫抖症、原發性顫抖症、站立性顫抖症、帕金森氏症顫抖症、生理性顫抖症、心因性顫抖症或紅核顫抖症。

【0201】 根據本發明的一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率、投與時程及每次投與之劑量係經選擇，以降低或改善與投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽治療纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症有關之不良反應。

【0202】 在一些實施例中，該不良事件為嗜睡或頭暈。在一些實施例中，該不良事件為鎮靜、頭昏眼花、疲倦、精神異常欣快、感覺酒醉、感覺異常、頭痛、認知障礙、記憶紊亂、記憶受損、緩慢認知障礙、警覺性降低、便秘或腹瀉。

【0203】 根據本發明的一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療抑鬱症之治療作用，該抑鬱症選自：重鬱症、有自殺風險的重鬱症、臨床抑鬱症、分娩後或產後抑鬱症、難治性產後抑鬱症、圍絕經期抑鬱症、PMDD、非典型抑鬱症、憂鬱性抑鬱症、PMD、緊張性抑鬱症、SAD、持續性抑鬱症（心境惡劣）、雙重抑鬱症、DPD、RBD、輕鬱症、雙相情感障礙或躁鬱症、有自殺風險

的雙相抑鬱症、創傷後壓力障礙、慢性疾病引起的抑鬱症、其他疾病引起的抑鬱症、難治型抑鬱症、頑固型抑鬱症、物質/藥物引起的抑鬱症、焦慮抑鬱症、自殺、自殺意念或自殺行為、適應障礙、兒童重鬱症、青少年重鬱症、兒童焦慮症、青少年焦慮症或精神分裂症。

【0204】 根據本發明之一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，及視情況化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症及/或共病抑鬱症及/或共病焦慮症之治療作用。在本發明之一些實施例中，投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症之治療作用。在本發明之其他實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽及化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症及共病抑鬱症及/或共病焦慮症之治療作用。

【0205】 根據本發明之一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療重鬱症之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療中度重鬱症之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療重度重鬱症之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療 HAM-D 總分至少為 22 的患者之重度重鬱症之治療作用。

【0206】 根據本揭示之一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療兒童及青少年抑鬱症之治療作用。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療青春期的兒童及青少年抑鬱症之治療作用。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率

及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療在初潮或初潮過渡期之兒童及青少年抑鬱症之治療作用。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療在初精或初精過渡期之兒童及青少年抑鬱症之治療作用。

【0207】 根據本揭示之一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供對其他治療無反應的抑鬱症（即難治性抑鬱症）之治療作用。

【0208】 根據本揭示之一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供對其他治療僅有部分反應的抑鬱症之治療作用。化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供重鬱症之輔助治療。根據本揭示之一些實施例，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供對 SSRI 治療僅具有部分反應性之抑鬱症的治療作用。

【0209】 在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供對其他抗抑鬱劑療法僅有部分反應之 MDD 的治療作用。在某些實施例中，對其他抗抑鬱治療僅有部分反應的 MDD 患者為符合 MDD 之 DSM-IV 標準的成年患者，其在目前發作時對先前的抗抑鬱劑治療（1 至 3 個療程）的反應不足，且對 8 週的前瞻性抗抑鬱劑治療反應不足。對前瞻性治療反應不足被定義為對 17 項之 HAM-D 的改善小於 50%，最低 HAM-D 分數為 14，且臨床整體印象改善分數未優於最低改善。對先前治療反應不足，定義為在以或高於最小有效劑量的抗抑鬱劑治療至少 6 週後，患者感受到的改善小於 50%。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供對其他抗抑鬱劑療法僅有部分反應之中度 MDD 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑

量係經選擇，以提供對其他抗抑鬱劑療法僅有部分反應之重度 MDD 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供對 SSRI 治療僅有部分反應性之 MDD 的治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供對 SSRI 治療僅有部分反應性之中度 MDD 的治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供對 SSRI 治療僅有部分反應性之重度 MDD 的治療作用。

【0210】 在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供失眠患者之 MDD 的治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以在患有特徵為睡眠開始困難的失眠患者中提供治療 MDD 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供伴隨失眠之 MDD 患者治療 MDD 與治療失眠的治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供伴隨失眠之焦慮性 MDD 患者治療 MDD 與治療失眠的治療作用。

【0211】 在某些實施例中，與治療之前相較，在治療之後，患者經歷 MDD 及失眠顯著減輕。在某些實施例中，與治療之前相較，在治療至少一周之後，患者經歷 MDD 及失眠顯著減輕。根據此實施例，失眠的顯著減輕可使用本文所述的任何方法來表示（例如，多頻道睡眠圖參數的改善，例如持續睡眠潛伏期（LPS）較治療前下降、睡眠開始後的醒來時間（WASO）較治療前下降等），且 MDD 的顯著減輕可使用本文描述的任何方法來表示（例如，總 HAM-D 值較治療前下降、MADRS 值較治療前改善等）。

【0212】 本文所述的睡眠參數（包括睡眠開始後的醒來時間、總睡眠時間、睡眠效率和持續睡眠的延遲）可藉由多頻道睡眠電圖使用熟習此項技術者已知的方法來測量。

【0213】 睡眠開始後的醒來時間為經定義之睡眠開始後的清醒時間。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，睡眠開始後的醒來時間(WASO)下降至少約 30%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，WASO 之降低範圍自約 30%至約 100%，例如約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0214】 總睡眠時間(TST)為在一次睡眠時段中，實際睡眠的時間量，即總睡眠期減去清醒時間。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，TST 增加至少約 30%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，TST 之增加範圍自約 30%至約 100%，例如約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0215】 睡眠效率(SE)是實際在睡眠中花費的總時間百分比。睡眠效率的增加與失眠症的改善有關。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，SE 增加至少約 30%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，SE 值之增加範圍自約 30%至約 100%，例如約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0216】 LPS 為完成從完全清醒轉換至睡眠所花的時間長度。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，LPS 降低至少約 30%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治

療之前相較，LPS 之增加範圍自約 30%至約 100%，例如約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0217】 Pittsburgh 睡眠質量指數(PSQI)是一份 19 項自我報告量表，用於評估前一個月的睡眠質量和干擾(Buysse D.J., The Pittsburgh Sleep Quality Index: a New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res.* 1989 年 5 月; 28(2), 第 193-213 頁)。量表得出七個「要素」分數，區分「差」和「良好的」睡眠品質：主觀性睡眠品質、睡眠延遲、睡眠時間、習慣性睡眠效率、睡眠干擾、睡眠用藥和日間功能障礙。這七個要素的分數總和得出整體 PSQI 分數。整體 PSQI 分數為「5」或更高，表示睡眠品質不佳。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，整體 PSQI 分數降低至少一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，整體 PSQI 分數降低一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，整體 PSQI 分數降低二分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，整體 PSQI 分數降低三分。

【0218】 Epworth 困倦量表(ESS)也有助於決定失眠症的治療方式。在評定 ESS 時，每個項目是以 4 分制進行評分，從 0=永遠不會打瞌睡，評分至 3 =極有可能打瞌睡。加總項目之分數以得到總分（範圍 0-24）。8 項單獨分數的總和為 10 或更高，反映高於正常日間困倦，且需要進一步評估。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，ESS 值增加至少一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，ESS 值增加一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，ESS 值增加二分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，ESS 值增加三分。

【0219】 失眠嚴重程度指數(ISI)可用於決定失眠的治療方式。例如，失眠嚴重程度指數有七個問題，答案提供 0 至 28 分的總分。總分為 0 至 7 分表示無顯著失眠；8 至 14 分表示閾值以下的失眠；15 至 21 分表示臨床失眠-中等嚴重程度；22 至 28 分表示臨床失眠-嚴重。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，ISI 值降低至少一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，ISI 值降低一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，ISI 值降低二分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，ISI 值降低三分。

【0220】 Leeds 睡眠評估問卷(LSEQ)可用於決定失眠的治療。LSEQ 為一份 10 項的主觀自我報告測量，旨在評估藥物治療介入期間的睡眠品質變化。LSEQ 具有四個區塊：睡眠開始容易度（三個項目）、睡眠品質（兩個項目）、清醒容易度（兩個項目）和清醒後的行為（三個項目）。LSEQ 使用視覺類比量表，其中受訪者將標記放在一組 10 公分的線上，代表自開始治療以來經歷的各種症狀的變化。界限在「比平常更難」和「比平常更容易」等極端之間延伸（第 6 項與清醒容易度有關）。反應使用 100-mm 的規格來測量，然後進行平均，以提供每個區塊的分數。平均分數可用於評估藥物治療的療效及與睡眠相關之副作用。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總 LSEQ 值改善至少約 10%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 LSEQ 值增加範圍自約 10%至約 100%，例如約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，睡眠開始容易度 LSEQ 區塊值改善至少約 10%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，睡眠開始容易度

LSEQ 區塊值增加範圍自約 10%至約 100%，例如約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，睡眠品質 LSEQ 區塊值改善至少約 10%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，睡眠品質 LSEQ 區塊值增加範圍自約 10%至約 100%，例如約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，清醒容易度 LSEQ 區塊值改善至少約 10%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，清醒容易度 LSEQ 區塊值增加範圍自約 10%至約 100%，例如約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，清醒後的行為 LSEQ 區塊值改善至少約 10%。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，清醒後的行為 LSEQ 區塊值增加範圍自約 10%至約 100%，例如約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0221】 Athens 失眠量表(AIS)可用於決定失眠症的治療方式。AIS 量表使用國際疾病分類(International Classification of Diseases, ICD-10)規定的診斷標準，評估失眠的嚴重程度。八項問卷評估睡眠開始、夜間和清晨醒來、睡眠時間、睡眠品質、抱怨頻率和期間、經驗導致的苦惱，以及對日常功能的干擾。受訪者使用 Likert 型量表來顯示過去一個月中某些睡眠障礙對他們的嚴重影響。分數範圍從 0 開始(表示該問題項目尚未造成困擾)至 3(表示較急性的睡眠障礙))，答案提供 0 至 24 的總分。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總

AIS 值降低至少一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低二分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低三分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低四分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低五分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低六分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低七分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低八分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低九分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 AIS 值降低十分。

【0222】 睡眠品質指數(SQI)可用於決定失眠的治療。SQI 是一個包含 8 個項目的問卷，其中每一項目的三個類別分別加權 0、1 或 2 (Urponen H. 等人(1991)， Sleep Quality and Health: Description of the Sleep Quality Index. In: Peter J.H., Penzel T., Podszus T., von Wichert P. (編) Sleep and Health Risk. Springer, Berlin, Heidelberg)。SQI 數值從 0 到 16 分，分數越高表示睡眠干擾越嚴重。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的失眠之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總 SQI 值降低至少一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低一分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低二分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低三分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低四分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低五分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低六分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降

低七分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低八分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低九分。在一些實施例中，失眠減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SQI 值降低十分。

【0223】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供抑鬱症之治療作用，其實質上不會使患者鎮靜（即，MDD 經治療，而實質上不會使被治療之患者鎮靜）。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供 MDD 之治療作用，且實質上不會使患者鎮靜。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供中度 MDD 之治療作用，且實質上不會使患者鎮靜。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供重度 MDD 之治療作用，且實質上不會使患者鎮靜。

【0224】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供顫抖症（包括原發性顫抖症）之治療作用，且其實質上不會使患者鎮靜（即，顫抖症經治療，而實質上不會使被治療之患者鎮靜）。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供顫抖症之治療作用，且其實質上不會使患者鎮靜。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供原發性顫抖症之治療作用，且其實質上不會使患者鎮靜。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽和化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽的投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供顫抖症（包括原發性顫抖症）和共病抑鬱症及/或焦慮症之治療作用，且其實質上不會使患者鎮靜。

【0225】 在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之治療作用，且其實質上不會使患者鎮靜（即，纖維肌痛經治療，而實質上不會使被治療之患者鎮靜）。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供纖維肌痛及相關肌肉骨骼病症之治療作用，且其實質上不會使患者鎮靜。

【0226】 患者的鎮靜水平可使用本領域技術人員已知的方法測量。鎮靜水平可使用「改進的觀察者評估警覺性/鎮靜量表」(G. Schmidt 等人，Comparative Evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index® Monitor during Propofol-Remifentanyl Anesthesia. Anesthesiology 2004; 101:1283-90)或 Stanford 困倦量表測量(Quantification of Sleepiness: A New Approach. Psychophysiology 第 10 卷，第 4 期，第 431-436 頁，1973 年 7 月)。

【0227】 在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療抑鬱症，及「改進的觀察者評估警覺性/鎮靜量表(MOAS/S)」分數至少 4.0 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療抑鬱症，及 MOAS/S 分數為 4 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療抑鬱症，及 MOAS/S 分數為 5 之治療作用。

【0228】 在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療抑鬱症，及 Stanford 困倦量表分數小於 3.0 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療抑鬱症，及 Stanford 困倦量表分數為 2 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其

醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療抑鬱症，及 Stanford 困倦量表分數為 1 之治療作用。

【0229】 在初級保健和專業心理健康環境中，焦慮症被認為是躁鬱症和重鬱症的顯著特徵。高度焦慮與較高的自殺風險、較長的疾病持續時間，以及更大的治療無反應可能性有關。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療焦慮症患者的 MDD 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療輕度焦慮症患者的 MDD 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療中度焦慮症患者的 MDD 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療中重度焦慮症之患者的 MDD 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療重度焦慮症患者的 MDD 之治療作用。

【0230】 在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，焦慮症嚴重程度分類降低至少一級（例如，中度焦慮症減輕至輕度焦慮症）。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，焦慮症嚴重程度分類降低至少二級。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，焦慮症嚴重程度分類降低至少三級。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，焦慮症嚴重程度分類降低一級。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，焦慮症嚴重程度分類降低二級。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，焦慮症嚴重程度分類降低三級。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，焦慮症嚴重程度分類降低四級。

【0231】 在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症及 MOAS/S 分數至少 4.0 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症及 MOAS/S 分數 4 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症及 MOAS/S 分數 5 之治療作用。

【0232】 在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症及 Stanford 困倦量表分數小於 3.0 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症及 Stanford 困倦量表分數為 2 之治療作用。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療顫抖症及 Stanford 困倦量表分數為 1 之治療作用。

【0233】 抑鬱症和焦慮症被認為是顫抖症（例如，原發性顫抖症）的共病特徵。高度抑鬱和焦慮與生活品質較低、精神障礙增加和健康照護資源的較多使用相關。在某些實施例中，化合物 1 及視情況化合物 2 之投與頻率及每次投與之劑量係經選擇，以提供治療共病抑鬱症及/或焦慮症患者的顫抖症之治療作用。

【0234】 在一些實施例中，共病抑鬱症及/或焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，抑鬱症及/或焦慮症分類降低至少一級。在一些實施例中，抑鬱症及/或焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，抑鬱症及/或焦慮症嚴重度分類降低至少二級。在一些實施例中，抑鬱症及/或焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，抑鬱症及/或焦慮症嚴重度分類降低至少三級。在一些實施例中，抑鬱症及/或焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，

抑鬱症及/或焦慮症嚴重度分類降低一級。在一些實施例中，抑鬱症及/或焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，抑鬱症及/或焦慮症嚴重度分類降低二級。在一些實施例中，抑鬱症及/或焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，抑鬱症及/或焦慮症嚴重度分類降低三級。在一些實施例中，抑鬱症及/或焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，抑鬱症及/或焦慮症嚴重度分類降低四級。

【0235】 HAM-D 是由 17 個項目組成的抑鬱症量表，其中 8 個項目採用 5 分制（0 至 4 分），9 個項目採用 3 分制（0 至 2 分）。17 個項目的總分範圍介於 0 到 50 之間，分數越高表示抑鬱越嚴重。17 個項目之總分用於分類抑鬱症之嚴重程度：正常（總分在 0 至 7 之間）、輕度抑鬱（總分在 8 至 13 之間）、中度抑鬱（總分在 14 至 18 之間）、重度抑鬱（總分在 19 至 22 之間）。因此，總分或單獨項目分數的下降表示改善(Hamilton, M. A Rating Scale for Depression, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. (1960) 23, 第 56-62 頁)。

【0236】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的抑鬱症之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總 HAM-D 值降低至少約 30%。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，HAM-D 值降低範圍自約 30%至約 100%，例如約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0237】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的抑鬱症之顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總 HAM-D 值降低至少一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，HAM-D 值降低範圍自約一分至二十分，例如約一分、約二分、約三分、約四分、約五分、約六分、約七分、約八分、約九分、約十分、約十一分、約十二分、約十三分、約十四分、約十五分、約十六分、約十七分、約十八分、約十九分、及約二十分。

在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約二分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約三分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約四分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約五分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約六分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約七分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約八分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約九分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十二分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十三分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十四分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十五分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十六分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十七分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十八分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十九分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約二十分。

【0238】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，HAM-D 嚴重度分類改變至少一級。在一些實施例中，抑鬱症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-D 嚴重度分類改變一級。在一些實施例中，抑鬱症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-D 嚴重度分類改變二級。在一些實施例中，抑鬱症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-D 嚴重度分類改變三級。在某些實施例中，該抑鬱症減輕的特徵在於在該治療後的 HAM-D 值緩解（即總 HAM-D 值為 7 或更低）。

【0239】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總 Hamilton 抑鬱症評分量表(HAM-D)值降低至少約 30%。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，HAM-D 值之降低範圍自約 30%至約 100%，例如約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0240】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，HAM-D 值降低至少一分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，HAM-D 值降低範圍自約一分至二十分，如約一分、約二分、約三分、約四分、約五分、約六分、約七分、約八分、約九分、約十分、約十一分、約十二分、約十三分、約十四分、約十五分、約十六分、約十七分、約十八分、約十九分、及約二十分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約二分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約三分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約四分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約五分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約六分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約七分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約八分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約九分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十一分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十二分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十三分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十四分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十五分。在一些實施例中，

共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十六分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十七分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十八分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約十九分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 HAM-D 值降低約二十分。

【0241】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，HAM-D 嚴重度分類改變至少一級。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-D 嚴重度分類改變一級。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-D 嚴重度分類改變二級。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-D 嚴重度分類改變三級。在某些實施例中，共病抑鬱症減輕的特徵在於在該治療後的 HAM-D 值緩解（即總 HAM-D 值為 7 或更低）。

【0242】 Montgomery Åsberg 抑鬱症評分量表(MADRS)是一項由 10 個項目組成，各為 0 至 6 分之抑鬱症評分量表。這 10 個項目代表抑鬱症的核心症狀。10 個項目的總分介於 0 至 60 之間。總分或單獨項目分數的下降表示改善 (Montgomery S.A. and Åsberg M.A, New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change, Br. J. Psychiatry. (1979) 四月; 134, 第 382-9 頁)。

【0243】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，MADRS 降低至少約 30%。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，MADRS 值之降低範圍自約 30% 至約 100%，例如約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0244】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，MADRS 值降低至少一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，MADRS 值降低範圍自約一分至五分，如約一分、約二分、約三分、約四分、約五分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 MADRS 值降低約二分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 MADRS 值降低約三分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 MADRS 值降低約四分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於 MADRS 值降低約五分。在某些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於在該治療後的 MADRS 值緩解（即 MADRS 值為 12 或更低）。

【0245】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，MADRS 降低至少約 30%。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，MADRS 值之降低範圍自約 30%至約 100%，例如約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0246】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，MADRS 值降低至少一分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，MADRS 值降低範圍自約一分至五分，如約一分、約二分、約三分、約四分、約五分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 MADRS 值降低約二分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 MADRS 值降低約三分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 MADRS 值降低約四分。在一些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於 MADRS 值降低約五分。在某些實施例中，共病抑鬱症減輕之特徵在於在該治療後的 MADRS 值緩解（即 MADRS 值為 12 或更低）。

【0247】 Hamilton 焦慮症評分量表(HAM-A)是由 14 個項目組成的焦慮評分量表，評估焦慮情緒、緊張、恐懼、失眠、智力（認知）功能、抑鬱情緒、面談時的行為、身體化症狀（感覺）、心血管、呼吸、胃腸道、泌尿生殖系統、自主神經和身體化症狀（肌肉）(Hamilton, M. The Assessment of Anxiety States by Rating, Br J Med Psychol. (1959); 32 (1), 第 50-5 頁)。每項症狀的評分範圍為 0(不存在)至 4(最高嚴重程度)。總分用於分類焦慮的嚴重程度：輕度嚴重（總分低於 17）、輕度至中度嚴重（總分介於 18-24 之間）和中度至重度（總分介於 25 至 30 之間）。總分範圍自 0 至 56 分，分數越高表示嚴重程度越高。

【0248】 在一些實施例中，在治療後患者經歷的焦慮症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總 HAM-A 值降低至少約 30%。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，HAM-A 值之降低範圍自約 10% 至約 100%，例如約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0249】 在一些實施例中，在治療後患者經歷的焦慮症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，HAM-A 值降低至少一分。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，HAM-A 值降低範圍自約一分至五分，如約一分、約二分、約三分、約四分、約五分。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於 HAM-A 值降低約二分。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於 HAM-A 值降低約三分。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於 HAM-A 值降低約四分。在一些實施例中，焦慮症減輕之特徵在於 HAM-A 值降低約五分。

【0250】 在一些實施例中，在治療後患者經歷的焦慮症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，HAM-A 嚴重度分類改變至少一級。在一些實施例中，焦慮症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-A 嚴重度分類改變一級。

在一些實施例中，焦慮症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-A 嚴重度分類改變二級。在一些實施例中，焦慮症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-A 嚴重度分類改變三級。

【0251】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的抑鬱症顯著減輕，其特徵為患者之抑鬱症之部分緩解。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的 MDD 顯著減輕，其特徵在於患者之抑鬱症之部分緩解。在某些實施例中，MDD 之部分緩解是指存在前一次重鬱症發作的症狀，但未滿足全部標準，或在此次發作結束後不到 2 個月的持續時間內沒有重鬱症發作的任何明顯症狀（即 DSM-5 所定義之部分緩解）。

【0252】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的抑鬱症顯著減輕，其特徵為患者之抑鬱症的完全緩解。在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的 MDD 顯著減輕，其特徵在於患者之抑鬱症的完全緩解。在一些實施例中，完全緩解是指過去 2 個月期間，並未出現干擾的明顯徵象或症狀（即 DSM-5 所定義之完全緩解）。

【0253】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的共病焦慮症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總 HAM-A 值降低至少約 30%。在一些實施例中，共病焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，HAM-A 值之降低範圍自約 10%至約 100%，例如約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0254】 在一些實施例中，在治療後患者經歷的共病焦慮症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，HAM-A 值降低至少一分。在一些實施例中，共病焦慮症減輕之特徵在於與治療之前相較，HAM-A 值降低範圍自約一分至五分，例如約一分、約二分、約三分、約四分、約五分。在一些實施例中，共病焦慮症減輕之特徵在於 HAM-A 值降低約二分。在一些實施例中，共病焦慮症減輕之特徵在於 HAM-A 值降低約三分。在一些實施例中，

共病焦慮症減輕之特徵在於 HAM-A 值降低約四分。在一些實施例中，共病焦慮症減輕之特徵在於 HAM-A 值降低約五分。

【0255】 在一些實施例中，在治療後患者經歷的共病焦慮症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，HAM-A 嚴重度分類改變至少一級。在一些實施例中，共病焦慮症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-A 嚴重度分類改變一級。在一些實施例中，共病焦慮症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-A 嚴重度分類改變二級。在一些實施例中，共病焦慮症減輕的特徵在於與治療前相較，HAM-A 嚴重度分類改變三級。

【0256】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為患者之抑鬱症的部分緩解。在某些實施例中，MDD 的部分緩解是指存在前一次重鬱症發作的症狀，但未滿足全部標準，或在此次發作結束後不到 2 個月的持續時間內沒有重鬱症發作的任何明顯症狀（即 DSM-5 所定義之部分緩解）。

【0257】 在一些實施例中，在治療之後，患者經歷的共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為患者抑鬱症之完全緩解。在一些實施例中，完全緩解是指過去 2 個月期間，並未出現干擾的明顯徵象或症狀（即 DSM-5 所定義之完全緩解）。

【0258】 臨床整體印象 (CGI) (Guy 1976 (Guy W (1976), ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare)由三個子量表組成：CGI-嚴重度 (CGI-S)、CGI-改善(CGI-I)和療效指數。CGI-S 評估臨床醫生對患者當前精神疾病的印象。治療臨床醫生將患者當前精神疾病的嚴重程度分為 7 分量表：1（正常，完全沒有病）、2（臨界精神疾病）、3（輕度疾病）、4（中度疾病）、5（明顯疾病）、6（嚴重疾病）和 7（在最嚴重的疾病患者中）。CGI-I 評估參與者相對於基線的改善（或惡化）。治療臨床醫

生將患者的狀況相對於基線（例如，在投與抗抑鬱劑之前）以 7 分制進行分類：1（非常大的改善）、2（很大改善）、3（最小改善）、4（沒有變化）、5（最小惡化）、6（很大惡化）、及 7（非常嚴重的惡化）。

【0259】 在一些實施例中，在治療後患者經歷的抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，CGI-S 值降低至少一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-S 值降低一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-S 值降低二分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-S 值降低三分。

【0260】 在一些實施例中，在治療後患者經歷的抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，CGI-I 值降低至少一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-I 值降低一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-I 值降低二分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-I 值降低三分。

【0261】 在一些實施例中，治療後患者經歷的共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，CGI-S 值降低至少一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-S 值降低一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-S 值降低二分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-S 值降低三分。

【0262】 在一些實施例中，在治療後患者經歷的共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，CGI-I 值降低至少一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-I 值降低一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-I 值降低二分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療前相較，CGI-I 值降低三分。

【0263】 抑鬱症狀問卷(SDQ)是一份 44 項自我報告量表，其由五個子量表組成：SDQ-1、SDQ-2、SDQ-3、SDQ-4 和 SDQ-5。SDQ-1 包括與倦

怠、情緒和認知功能相關的項目。SDQ-2 包括與焦慮、躁動、易怒和憤怒相關的項目。SDQ-3 包括與自殺意念相關的項目。SDQ-4 評估睡眠品質的干擾。SDQ-5 包括食慾和體重變化的項目。SDQ 用於評估抑鬱症的數種亞類型的症狀嚴重程度 (Pedrelli, P. 等人, Reliability and Validity of the Symptoms of Depression Questionnaire (SDQ), CNS Spectr. 2014 年 12 月; 19(6), 第 535–546 頁)。各項目是以 6 分制進行評分。每一項目的評分是根據參與者對各項正常 (分數=2)、優於正常 (分數=1) 及低於正常 (分數=3–6) 的感受。總分範圍自 0 至 264, 分數越高表示嚴重程度越高。

【0264】 在一些實施例中, 在治療後患者經歷抑鬱症顯著減輕, 其特徵為與治療之前相較, 總 SDQ 量表值降低至少約 10%。在一些實施例中, 抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較, 總 SDQ 量表值之降低範圍自約 10% 至約 100%, 例如約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90% 及約 100%。

【0265】 在一些實施例中, 在治療後患者經歷抑鬱症顯著減輕, 其特徵為與治療之前相較, 選自 SDQ-1、SDQ-2、SDQ-3、SDQ-4 和 SDQ-5 之至少一子量表的數值降低至少約 10%。在一些實施例中, 抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較, 選自 SDQ-1、SDQ-2、SDQ-3、SDQ-4 和 SDQ-5 之至少一子量表的數值降低範圍自約 10% 至約 100%, 例如約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90% 及約 100%。

【0266】 在一些實施例中, 在治療後患者經歷抑鬱症顯著減輕, 其特徵為與治療之前相較, 整體 PSQI 分數(如上述)降低至少一分。在一些實施例中, 抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較, 整體 PSQI 分數降低一分。在一些實施例中, 抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較, 整體 PSQI 分數降低二分。在一些實施例中, 抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較, 整體 PSQI 分數降低三分。

【0267】 在一些實施例中，在治療後患者經歷共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，總 SDQ 量表值降低至少約 10%。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，總 SDQ 量表值之降低範圍自約 10%至約 100%，例如約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0268】 在一些實施例中，在治療後患者經歷共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，選自 SDQ-1、SDQ-2、SDQ-3、SDQ-4 和 SDQ-5 之至少一子量表的數值降低至少約 10%。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，選自 SDQ-1、SDQ-2、SDQ-3、SDQ-4 和 SDQ-5 之至少一子量表的數值降低範圍自約 10%至約 100%，例如約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%及約 100%。

【0269】 在一些實施例中，在治療後患者經歷共病抑鬱症顯著減輕，其特徵為與治療之前相較，整體 PSQI 分數(如上述)降低至少一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，整體 PSQI 分數降低一分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，整體 PSQI 分數降低二分。在一些實施例中，抑鬱症減輕之特徵在於與治療之前相較，整體 PSQI 分數降低三分。

【0270】 根據一些實施例，本文揭示之方法提供化合物 1 之治療有效血漿水平，用於治療本文揭示之抑鬱症、疼痛、及各種顫抖症中之任一者。化合物 1 之血漿水平可使用熟習此項技術者已知的藥物動力學參數表示，諸如穩定態血漿水平、AUC、C_{max}、t_{max} 和 C_{min}。在本份揭示中，係以提供特定藥物動力學參數之穩定態血漿水平（諸如穩定態血漿 C_{max}、穩定態 AUC 等）方式描述藥物動力學參數。然而，本發明示範實施例，其中本文中表現之穩定態 PK 參數為來自患者群體之平均值（諸如平均值）。

因此，以下藥物動力學參數描述平均穩定態藥物動力學參數值以及來自個體患者的數值。

【0271】 在一些實施例中，本發明方法提供與一或多種統計學上顯著之治療作用相關之化合物 1 之穩定態血漿水平。在某些實施例中，本發明方法所提供之化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平的範圍自約 1 ng/mL 至約 500 ng/mL，包括約 1 ng/mL、約 5 ng/mL、約 10 ng/mL、約 15 ng/mL、約 20 ng/mL、約 25 ng/mL、約 30 ng/mL、約 35 ng/mL、約 40 ng/mL、約 45 ng/mL、約 50 ng/mL、約 55 ng/mL、約 60 ng/mL、約 65 ng/mL、約 70 ng/mL、約 75 ng/mL、約 80 ng/mL、約 85 ng/mL、約 90 ng/mL、約 95 ng/mL、約 100 ng/mL、約 105 ng/mL、約 110 ng/mL、約 115 ng/mL、約 120 ng/mL、約 125 ng/mL、約 130 ng/mL、約 135 ng/mL、約 140 ng/mL、約 145 ng/mL、約 150 ng/mL、約 155 ng/mL、約 160 ng/mL、約 165 ng/mL、約 170 ng/mL、約 175 ng/mL、約 180 ng/mL、約 185 ng/mL、約 190 ng/mL、約 195 ng/mL、約 200 ng/mL、約 205 ng/mL、約 210 ng/mL、約 215 ng/mL、約 220 ng/mL、約 225 ng/mL、約 230 ng/mL、約 235 ng/mL、約 240 ng/mL、約 245 ng/mL、約 250 ng/mL、約 255 ng/mL、約 260 ng/mL、約 265 ng/mL、約 270 ng/mL、約 275 ng/mL、約 280 ng/mL、約 285 ng/mL、約 290 ng/mL、約 295 ng/mL、約 300 ng/mL、約 305 ng/mL、約 310 ng/mL、約 315 ng/mL、約 320 ng/mL、約 325 ng/mL、約 330 ng/mL、約 335 ng/mL、約 340 ng/mL、約 345 ng/mL、約 350 ng/mL、約 355 ng/mL、約 360 ng/mL、約 365 ng/mL、約 370 ng/mL、約 375 ng/mL、約 380 ng/mL、約 385 ng/mL、約 390 ng/mL、約 395 ng/mL、約 400 ng/mL、約 405 ng/mL、約 410 ng/mL、約 415 ng/mL、約 420 ng/mL、約 425 ng/mL、約 430 ng/mL、約 435 ng/mL、約 440 ng/mL、約 445 ng/mL、約 450 ng/mL、約 455 ng/mL、約 460 ng/mL、約 465 ng/mL、約

470 ng/mL、約 475 ng/mL、約 480 ng/mL、約 485 ng/mL、約 490 ng/mL、約 495 ng/mL、及約 500 ng/mL，包括介於其間的所有範圍。在某些實施例中，本發明方法所提供之化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平的範圍為約 50 ng/ml 至 200 ng/ml。

【0272】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 5 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 5 mg，一天一次，而提供。

【0273】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 10 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 5 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 10 mg，一天一次，而提供。

【0274】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 15 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 15 mg，一天一次，而提供。

【0275】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 20 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 10 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 20 mg，一天一次，而提供。

【0276】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 25 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 25 mg，一天一次，而提供。

【0277】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 30 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 15 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 30 mg，一天一次，而提供。

【0278】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 35 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 35 mg，一天一次，而提供。

【0279】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 40 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 20 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 40 mg，一天一次，而提供。

【0280】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 45 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 45 mg，一天一次，而提供。

【0281】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 50 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 25 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 50 mg，一天一次，而提供。

【0282】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 55 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 55 mg，一天一次，而提供。

【0283】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 60 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 30 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 60 mg，一天一次，而提供。

【0284】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 65 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 65 mg，一天一次，而提供。

【0285】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 70 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 35 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，

化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 70 mg，一天一次，而提供。

【0286】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 75 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 75 mg，一天一次，而提供。

【0287】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 80 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 40 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 80 mg，一天一次，而提供。

【0288】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 85 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 85 mg，一天一次，而提供。

【0289】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 90 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 45 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 90 mg，一天一次，而提供。

【0290】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 95 mg 而提供。在其

他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 95 mg，一天一次，而提供。

【0291】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 100 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 50 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿水平係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 100 mg，一天一次，而提供。

【0292】 在一些實施例中，本發明方法提供與一或多種統計學上顯著治療作用相關的化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} (以 $ng*hr/mL$ 形式表示)。在某些實施例中，本發明方法所提供之化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 範圍自約 50 $ng*hr/mL$ 至約 2300 $ng*hr/mL$ ，包括約 50 $ng*hr/mL$ 、100 $ng*hr/mL$ 、150 $ng*hr/mL$ 、200 $ng*hr/mL$ 、250 $ng*hr/mL$ 、300 $ng*hr/mL$ 、約 400 $ng*hr/mL$ 、約 500 $ng*hr/mL$ 、約 600 $ng*hr/mL$ 、約 700 $ng*hr/mL$ 、約 800 $ng*hr/mL$ 、約 900 $ng*hr/mL$ 、約 1000 $ng*hr/mL$ 、約 1100 $ng*hr/mL$ 、約 1200 $ng*hr/mL$ 、約 1300 $ng*hr/mL$ 、約 1400 $ng*hr/mL$ 、約 1500 $ng*hr/mL$ 、約 1600 $ng*hr/mL$ 、約 1700 $ng*hr/mL$ 、約 1800 $ng*hr/mL$ 、約 1900 $ng*hr/mL$ 、約 2000 $ng*hr/mL$ 、約 2100 $ng*hr/mL$ 、約 2200 $ng*hr/mL$ 、及約 2300 $ng*hr/mL$ ，包括介於其間的所有範圍。在某些實施例中，本發明方法所提供之化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 範圍自約 500 $ng*hr/mL$ 至約 1000 $ng*hr/mL$ ，包括約 550 $ng*hr/mL$ 、約 600 $ng*hr/mL$ 、約 650 $ng*hr/mL$ 、約 700 $ng*hr/mL$ 、約 750 $ng*hr/mL$ 、約 800 $ng*hr/mL$ 、約 850 $ng*hr/mL$ 、及約 900 $ng*hr/mL$ ，包括介於其間的所有範圍。在某些實施例中，本發明方法所提供之化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 範圍自約 600 $ng*hr/mL$ 至約 900 $ng*hr/mL$ 。

【0293】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 5 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 5 mg，一天一次，而提供。

【0294】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 10 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 5 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 10 mg，一天一次，而提供。

【0295】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 15 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 15 mg，一天一次，而提供。

【0296】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 20 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 10 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 20 mg，一天一次，而提供。

【0297】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 25 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 25 mg，一天一次，而提供。

【0298】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 30 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 15 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 30 mg，一天一次，而提供。

【0299】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 35 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 35 mg，一天一次，而提供。

【0300】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 40 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 20 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 40 mg，一天一次，而提供。

【0301】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 45 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 45 mg，一天一次，而提供。

【0302】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 50 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 25 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之

平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 50 mg，一天一次，而提供。

【0303】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 55 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 55 mg，一天一次，而提供。

【0304】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 60 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 30 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 60 mg，一天一次，而提供。

【0305】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 65 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 65 mg，一天一次，而提供。

【0306】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 70 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 35 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 70 mg，一天一次，而提供。

【0307】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 75 mg 而提供。在其他實施

例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 75 mg，一天一次，而提供。

【0308】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 80 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 40 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 80 mg，一天一次，而提供。

【0309】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 85 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 85 mg，一天一次，而提供。

【0310】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 90 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 45 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 90 mg，一天一次，而提供。

【0311】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 95 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 95 mg，一天一次，而提供。

【0312】 在某些實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 100 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥

上可接受之鹽約 50 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{0-24h} 係藉由投與之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 100 mg，一天一次，而提供。

【0313】 在一些實施例中，本方法提供與一或多種統計學顯著的治療效果相關的化合物 1 之從時間零到無限大之 AUC_{inf} (以 $ng*hr/mL$ 表示) 水平之濃度時間曲線下面積。在某些實施例中，本發明方法所提供之化合物 1 之治療上有效的平均穩定態 AUC_{inf} 水平範圍自約 1000 $ng*hr/mL$ 至約 4000 $ng*hr/mL$ ，包括約 1000 $ng*hr/mL$ 、約 1050 $ng*hr/mL$ 、約 1100 $ng*hr/mL$ 、約 1150 $ng*hr/mL$ 、約 1200 $ng*hr/mL$ 、約 1250 $ng*hr/mL$ 、約 1300 $ng*hr/mL$ 、約 1350 $ng*hr/mL$ 、約 1400 $ng*hr/mL$ 、約 1450 $ng*hr/mL$ 、約 1500 $ng*hr/mL$ 、約 1550 $ng*hr/mL$ 、約 1600 $ng*hr/mL$ 、約 1650 $ng*hr/mL$ 、約 1700 $ng*hr/mL$ 、約 1750 $ng*hr/mL$ 、約 1800 $ng*hr/mL$ 、約 1850 $ng*hr/mL$ 、約 1900 $ng*hr/mL$ 、約 1950 $ng*hr/mL$ 、約 2000 $ng*hr/mL$ 、約 2050 $ng*hr/mL$ 、約 2100 $ng*hr/mL$ 、約 2150 $ng*hr/mL$ 、約 2200 $ng*hr/mL$ 、約 2250 $ng*hr/mL$ 、約 2300 $ng*hr/mL$ 、約 2350 $ng*hr/mL$ 、約 2400 $ng*hr/mL$ 、約 2450 $ng*hr/mL$ 、約 2500 $ng*hr/mL$ 、約 2550 $ng*hr/mL$ 、約 2600 $ng*hr/mL$ 、約 2650 $ng*hr/mL$ 、約 2700 $ng*hr/mL$ 、約 2750 $ng*hr/mL$ 、約 2800 $ng*hr/mL$ 、約 2850 $ng*hr/mL$ 、約 2900 $ng*hr/mL$ 、約 2950 $ng*hr/mL$ 、約 3000 $ng*hr/mL$ 、約 3050 $ng*hr/mL$ 、約 3100 $ng*hr/mL$ 、約 3150 $ng*hr/mL$ 、約 3200 $ng*hr/mL$ 、約 3250 $ng*hr/mL$ 、約 3300 $ng*hr/mL$ 、約 3350 $ng*hr/mL$ 、約 3400 $ng*hr/mL$ 、約 3450 $ng*hr/mL$ 、約 3500 $ng*hr/mL$ 、約 3550 $ng*hr/mL$ 、約 3600 $ng*hr/mL$ 、約 3650 $ng*hr/mL$ 、約 3700 $ng*hr/mL$ 、約 3750 $ng*hr/mL$ 、約 3800 $ng*hr/mL$ 、約 3850 $ng*hr/mL$ 、約 3900 $ng*hr/mL$ 、約 3950 $ng*hr/mL$ 、約 4000 $ng*hr/mL$ ，包括介於其間的所有範圍。

【0314】 在某些實施例中，本發明方法所提供之化合物 1 之治療上有效的平均穩定態 AUC_{inf} 水平範圍自約 2500 ng*hr/mL 至約 3500 ng*hr/mL，包括約 2500 ng*hr/mL、約 2550 ng*hr/mL、約 2600 ng*hr/mL、約 2650 ng*hr/mL、約 2700 ng*hr/mL、約 2750 ng*hr/mL、約 2800 ng*hr/mL、約 2850 ng*hr/mL、約 2900 ng*hr/mL、約 2950 ng*hr/mL、約 3000 ng*hr/mL、約 3050 ng*hr/mL、約 3100 ng*hr/mL、約 3150 ng*hr/mL、約 3200 ng*hr/mL、約 3250 ng*hr/mL、約 3300 ng*hr/mL、約 3350 ng*hr/mL、約 3400 ng*hr/mL、約 3450 ng*hr/mL、約 3500 ng*hr/mL，包括介於其間的所有範圍。在某些實施例中，本發明方法所提供之化合物 1 之治療上有效的平均穩定態 AUC_{inf} 水平範圍自約 1500 ng*hr/mL 至約 2500 ng*hr/mL，包括約 1500 ng*hr/mL、約 1550 ng*hr/mL、約 1600 ng*hr/mL、約 1650 ng*hr/mL、約 1700 ng*hr/mL、約 1750 ng*hr/mL、約 1800 ng*hr/mL、約 1850 ng*hr/mL、約 1900 ng*hr/mL、約 1950 ng*hr/mL、約 2000 ng*hr/mL、約 2050 ng*hr/mL、約 2100 ng*hr/mL、約 2150 ng*hr/mL、約 2200 ng*hr/mL、約 2250 ng*hr/mL、約 2300 ng*hr/mL、約 2350 ng*hr/mL、約 2400 ng*hr/mL、約 2450 ng*hr/mL、約 2500 ng*hr/mL，包括介於其間的所有範圍。

【0315】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 5 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 5 mg，一天一次，而提供。

【0316】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 10 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 10 mg，一天一

次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 5 mg，一天兩次，而提供。

【0317】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 15 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 15 mg，一天一次，而提供。

【0318】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 20 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 10 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之平均穩定態 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 20 mg，一天一次，而提供。

【0319】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 25 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 25 mg，一天一次，而提供。

【0320】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 30 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 15 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 30 mg，一天一次，而提供。

【0321】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 35 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 35 mg，一天一次，而提供。

【0322】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 40 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 20 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 40 mg，一天一次，而提供。

【0323】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 45 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 45 mg，一天一次，而提供。

【0324】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 50 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 25 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 50 mg，一天一次，而提供。

【0325】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 55 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 55 mg，一天一次，而提供。

【0326】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 60 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 30 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 60 mg，一天一次，而提供。

【0327】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 65 mg 而提供。在其他實施例中，化合物

1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 65 mg，一天一次，而提供。

【0328】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 70 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 35 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 70 mg，一天一次，而提供。

【0329】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 75 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 75 mg，一天一次，而提供。

【0330】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 80 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 40 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 80 mg，一天一次，而提供。

【0331】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 85 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 85 mg，一天一次，而提供。

【0332】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 90 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 45 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 90 mg，一天一次，而提供。

【0333】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 95 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 95 mg，一天一次，而提供。

【0334】 在某些實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 100 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 50 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之 AUC_{inf} 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 100 mg，一天一次，而提供。

【0335】 在一些實施例中，本發明方法提供與一或多種統計學上顯著治療作用相關的化合物 1 之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）。在某些實施例中，本發明方法提供之化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）範圍為約 5 ng/mL 至約 500 ng/mL，包括約 5 ng/mL、10 ng/mL、20 ng/mL、30 ng/mL、40 ng/mL、50 ng/mL、60 ng/mL、約 70 ng/mL、約 80 ng/mL、約 90 ng/mL、約 100 ng/mL、約 110 ng/mL、約 120 ng/mL、約 130 ng/mL、約 140 ng/mL、約 150 ng/mL、約 160 ng/mL、約 170 ng/mL、約 180 ng/mL、約 190 ng/mL、約 200 ng/mL、約 210 ng/mL、約 220 ng/mL、約 230 ng/mL、約 240 ng/mL、約 250 ng/mL、約 260 ng/mL、約 270 ng/mL、約 280 ng/mL、約 290 ng/mL、約 300 ng/mL、約 310 ng/mL、約 320 ng/mL、約 330 ng/mL、約 340 ng/mL、約 350 ng/mL、約 360 ng/mL、約 370 ng/mL、約 380 ng/mL、約 390 ng/mL、約 400 ng/mL、約 410 ng/mL、約 420 ng/mL、約 430 ng/mL、約 440 ng/mL、約 450 ng/mL、約 460 ng/mL、約 470 ng/mL、約 480 ng/mL、約 490 ng/mL、約 500 ng/mL、約 510 ng/mL、約 520 ng/mL、約 530 ng/mL、約 540 ng/mL、約 550 ng/mL、約

560 ng/mL、約 570 ng/mL、約 580 ng/mL、約 590 ng/mL、及約 600 ng/mL，包括介於其間的所有範圍。在一些實施例中，本發明方法提供之化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）為約 100 ng/mL 至約 275 ng/mL，包括約 110 ng/mL、約 120 ng/mL、約 130 ng/mL、約 140 ng/mL、約 150 ng/mL、約 160 ng/mL、約 170 ng/mL、約 180 ng/mL、約 190 ng/mL、約 200 ng/mL、約 210 ng/mL、約 220 ng/mL、約 230 ng/mL、約 240 ng/mL、約 250 ng/mL、約 260 ng/mL、約 270 ng/mL，包括介於其間的所有範圍。在一些實施例中，本發明方法提供之化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）為約 125 ng/mL 至約 250 ng/mL。

【0336】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 5 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 5 mg，一天一次，而提供。

【0337】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 10 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 10 mg，一天一次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 5 mg，一天兩次，而提供。

【0338】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可

接受之鹽之日劑量約 15 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 15 mg，一天一次，而提供。

【0339】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 20 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 10 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 20 mg，一天一次，而提供。

【0340】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 25 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 25 mg，一天一次，而提供。

【0341】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 30 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 15 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 30 mg，一天一次，而提供。

【0342】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 35 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 35 mg，一天一次，而提供。

【0343】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 40 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 20 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 40 mg，一天一次，而提供。

【0344】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 45 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 45 mg，一天一次，而提供。

【0345】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 50 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 25 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定

態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 50 mg, 一天一次, 而提供。

【0346】 在某些實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 55 mg 而提供。在其他實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 55 mg, 一天一次, 而提供。

【0347】 在某些實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 60 mg 而提供。在其他實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 30 mg, 一天兩次, 而提供。在其他實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 60 mg, 一天一次, 而提供。

【0348】 在某些實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 65 mg 而提供。在其他實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 65 mg, 一天一次, 而提供。

【0349】 在某些實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 70 mg 而提供。在其他實施例中, 化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平 (或平均穩定態血漿 C_{max} 水平) 係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 35 mg, 一天兩次, 而提供。在其他

實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 70 mg，一天一次，而提供。

【0350】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 75 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 75 mg，一天一次，而提供。

【0351】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 80 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 40 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 80 mg，一天一次，而提供。

【0352】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 85 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 85 mg，一天一次，而提供。

【0353】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 90 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投

與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 45 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 90 mg，一天一次，而提供。

【0354】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 95 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 95 mg，一天一次，而提供。

【0355】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 100 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 50 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 100 mg，一天一次，而提供。

【0356】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 105 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 105 mg，一天一次，而提供。

【0357】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 110 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療

上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 55 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 110 mg，一天一次，而提供。

【0358】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 115 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 115 mg，一天一次，而提供。

【0359】 在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之日劑量約 120 mg 而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 60 mg，一天兩次，而提供。在其他實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）係藉由投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽約 120 mg，一天一次，而提供。

【0360】 在一些實施例中，本發明方法提供化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）不超過 500 ng/mL。在某些實施例中，化合物 1 之治療上有效之穩定態血漿 C_{max} 水平不超過約 500 ng/mL，包括小於約 500 ng/mL、小於約 475 ng/mL、小於約 450 ng/mL、小於約 425 ng/mL、小於約 400 ng/mL、小於約 375 ng/mL、小於約 350 ng/mL、小於約 325 ng/mL、及小於約 300 ng/mL。

【0361】 在一些實施例中，相較於在上午投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，在晚上投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽可提供化合物 1 降低之穩定態血漿 C_{max} 水平（或平均穩定態血漿 C_{max} 水平）。在一些實施例中，與上午投與後之 C_{max} 相較，晚上投與後之 C_{max} 降低至少約 25 %，例如約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、或約 75 %。在一些實施例中，晚上投與後之 C_{max} 小於約 327 ng/mL，例如約 327 ng/mL、約 300 ng/mL、約 275 ng/mL、約 250 ng/mL、約 225 ng/mL、約 200 ng/mL、約 175 ng/mL、或約 150 ng/mL。

【0362】 在一些實施例中，相較於在上午投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，在晚上投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽可提供增加之化合物 1 之 t_{max} 。在一些實施例中，相較於上午投與後之 t_{max} ，晚上投與後之 t_{max} 增加至少約 50 %，例如約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、約 110 %、約 120 %、約 130 %、約 140 %、約 150 %、約 160 %、約 170 %、約 180 %、約 190 %、約 200 %、約 210 %、約 220 %、約 230 %、約 240 %、約 250 %、約 260 %、約 270 %、約 280 %、約 290 %、約 300 %、約 310 %、約 320 %、約 330 %、約 340 %、約 350 %、約 360 %、約 370 %、約 380 %、約 390 %、約 400 %、約 410 %、約 420 %、約 430 %、約 440 %、約 450 %、約 460 %、約 470 %、約 480 %、約 490 %、或約 500 %。在一些實施例中，晚上投與後之 C_{max} 大於約 1 小時，例如約 1.25 小時、約 1.5 小時、約 1.75 小時、約 2 小時、約 2.25 小時、約 2.5 小時、約 2.75 小時、約 3 小時、約 3.5 小時、約 3.75 小時、約 4 小時或更高。

【0363】 在一些實施例中，晚上投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽所提供之 AUC_{inf} ，實質上類似於在上午投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽

所提供之 AUC_{inf} 。在一些實施例中，晚上投與所提供之 AUC_{inf} 實質上類似於上午投與所提供之 AUC_{inf} ，為上午投與之 AUC_{inf} 之 15 % 內，例如約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 %、或約 15% 內。例如，晚上投與可提供 2510 ng*hr/mL 之 AUC_{inf} ，實質上類似於上午投與所提供之 2610 ng*hr/mL 之 AUC_{inf} 。在一些實施例中，晚上投與所提供之 AUC_{inf} ，其實質上類似於上午投與所提供之 AUC_{inf} ，係與上午投與所提供之 AUC_{inf} 相同。

【0364】 在本發明方法的一些實施例中，減輕抑鬱症、焦慮、失眠、原發性顫抖及/或適應障礙的症狀，包含投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要的個體。

【0365】 在一些實施例中，與基線（即，在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前）相較，投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要的個體，提供 qEEG β -波頻率增加。在一些實施例中，qEEG β -波頻率之增加，與基線（即，在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前）相較，為約 1.1 倍至約 4 倍。在一些實施例中，與基線相較，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與提供約 1 ng/mL 至約 500 ng/mL 之血漿濃度，以及約 1.1 倍至約 4 倍之 qEEG β -波頻率增加。在一些實施例中，qEEG β -波頻率之增加在投與後 0.5 至 5 小時發生（例如，在投與後約 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5 或 5 小時）。在一些實施例中， β -波頻率的增加與選自於以下組成之群組的副作用之降低相關：嗜睡、鎮靜、頭暈、頭昏眼花、疲倦、精神異常欣快、感覺酒醉、感覺異常、頭痛、認知障礙、記憶紊亂、記憶受損、緩慢認知障礙、警覺性降低、便秘或腹瀉。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與為晚間投與。

【0366】 在一些實施例中，與基線（即，在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前）相較，投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要的個體，提供 qEEG α -波頻率增加。在一些實施例中，qEEG α -波頻率之增加，與基線（即，在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前）相較，為約 1.1 倍至約 4 倍。在一些實施例中，與基線相較，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與提供約 1 ng/mL 至約 500 ng/mL 之血漿濃度，以及約 1.1 倍至約 4 倍之 qEEG α -波頻率增加。在一些實施例中，qEEG α -波頻率之增加在投與後 0.5 至 5 小時發生（例如，在投與後約 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5 或 5 小時）。在一些實施例中， α -波頻率的增加與選自於以下組成之群組的副作用之降低相關：嗜睡、鎮靜、頭暈、頭昏眼花、疲倦、精神異常欣快、感覺酒醉、感覺異常、頭痛、認知障礙、記憶紊亂、記憶受損、緩慢認知障礙、警覺性降低、便秘或腹瀉。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與為晚間投與。

【0367】 在一些實施例中，與基線（即，在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前）相較，投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽至有需要的個體，提供 qEEG α -及/或 β -波頻率增加。在一些實施例中，qEEG α -及/或 β -波頻率之增加，與基線（即，在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之前）相較，為約 1.1 倍至約 4 倍。在一些實施例中，與基線相較，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與提供約 1 ng/mL 至約 500 mg/mL 之血漿濃度，以及約 1.1 倍至約 4 倍之 qEEG α -及/或 β -波頻率增加。在一些實施例中，qEEG α -及/或 β -波頻率之增加在投與後 0.5 至 5 小時發生（例如，在投與後約 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5 或 5 小時）。在一些實施例中， α -及/或 β -波頻率的增加與選自於以下組成之群組的副作用之降低相關：嗜睡、鎮靜、頭暈、頭昏眼花、疲倦、精神異常欣快、感覺酒醉、感覺異常、頭痛、認知障礙、記憶紊亂、記憶受損、緩慢認知障礙、警覺性降低、便

秘或腹瀉。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽之投與為晚間投與。

【0368】 在一些實施例中，有需要的個體是表現出對與抑鬱症、失眠、原發性顫抖症及/或適應障礙相關的症狀減輕有反應的患者。

治療物質濫用使用病症的方法

【0369】 在一些實施例中，本發明提供治療物質濫用病症（諸如鴉片類使用病症）之方法，其包含投與有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明方法使用化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，作為用於治療物質濫用病症之唯一活性成分。在一些實施例中，本發明方法使用化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，與一或多種用於治療物質濫用病症之活性成分結合使用。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與用於治療物質濫用病症之額外活性成分組合投與，例如共配製或分開投與。

【0370】 鴉片類使用病症包括反映強迫性、長期自我服用鴉片類物質的徵兆和症狀，這些物質用於非合法醫療目的，或者若存在其他需要鴉片類治療的醫療狀況，其使用劑量大幅超過該醫療狀況所需之量。例如，在充分劑量下用於緩解疼痛之個人處方鴉片類止痛藥，將明顯超過處方規定，而不只是因為持續性疼痛。

【0371】 物質濫用病症，包括古柯鹼、酒精和鴉片類藥物，已知與多巴胺回饋路徑相關(Ross, S. & Peselow, E. The Neurobiology of Addictive Disorders. *Clin Neuropharmacol* **32**, 269–276 (2009)。神經傳遞物質 GABA 會抑制紋狀體之多巴胺釋出，並減弱可卡因誘導的動物紋狀體和伏隔核之細胞外多巴胺的增加(Dewey, S.等人，GABAergic inhibition of endogenous dopamine release measured in vivo with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *J Neurosci* **12**, 3773–3780 (1992))。黃體酮治療已在臨床研究中

顯示可減少對可卡因的渴望，這可能是由於由黃體酮合成的 GABA 作用 GABA-A 正向異位調節劑神經活性類固醇所致(Sinha, R.等人，Sex steroid hormones, stress response, and drug craving in cocaine-dependent women: Implications for relapse susceptibility. *Exp Clin Psychopharm* **15**, 445 (2007))。

【0372】 壓力可能是發展物質濫用病症、及持續藥物使用循環、戒斷以及成癮者復發的因素。

【0373】 在臨床研究中，由於 GABA 效應 GABA-A 正向異位調節劑神經活性類固醇由黃體酮合成，目前已顯示黃體酮治療可降低對古柯鹼的渴望。

【0374】 在一些實施例中，本發明提供治療鴉片類使用病症之方法，其包含投與有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽以單一療法形式進行投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為患者之現有療法（例如目前護理標準）之輔助投與。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係作為對美沙酮(methadone)的輔助投與。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係作為丁丙諾啡(buprenorphine)的輔助投與。

【0375】 在一些實施例中，在該治療之後，患者經歷鴉片類使用病症之顯著減輕，其特徵為在化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽投與期間，對鴉片類使用之戒除性。如本文中所用，「對鴉片類使用之戒除性」意謂在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽期間，在時間軸追蹤(TLFB)調查上之尿液藥物測試為陰性，且無自我報告之鴉片類使用。TLFB 調查係使用日曆，並在特定日期每日回憶物質使用情況，以記錄鴉片類使用的量或頻率。省略這些標準之任一者均導致無法確認該星期的戒斷。

【0376】 在一些實施例中，在該治療後，患者經歷鴉片類使用病症之顯著減輕，其特徵為在化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的投與期間，與安慰

劑治療組相較，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽治療組之無鴉片類週數的百分比在統計學上顯著降低（即，化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽治療組與安慰劑治療組之間的無鴉片類週數之百分比存在顯著統計學差異）。

【0377】 在一些實施例中，在該治療之後，患者經歷的鴉片類使用病症顯著減輕，其特徵為顯著改善，係以渴望評估- 每周自我報告對鴉片類需求之視覺類比量表(VAS)(量表 0–100，0=完全沒有；100=非常渴望)呈現。有反應的定義為：相對於安慰劑，VAS 分數自基線起的平均變化顯著統計不同(Krupitsky, E.等人，Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* **377**, 1506–1513 (2006))。

【0378】 在一些實施例中，在該治療之後，患者經歷鴉片類使用病症之顯著減輕，其特徵為相較於安慰劑治療組，在維持評估上有統計學顯著變化。如本文所用，「維持評估」是指在投與化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽期間，藉由 TLFB 進行認知行為療法或藥物療法的維持天數。

【0379】 在某些實施例中，在該治療之後，患者經歷統計學上顯著的維持評估變化，其特徵為相對於安慰劑，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽組之維持天數之平均變化具統計學顯著差異。

【0380】 在一些實施例中，本發明提供治療古柯鹼使用病症之方法，其包含投與有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽以單一療法形式進行投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為目前護理標準之輔助投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為丁丙諾啡(buprenorphine)之輔助投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為丁丙諾啡(buprenorphine)及納洛酮(naloxone)之輔助投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為與納曲酮(naltrexone)之輔助投與。在一些

實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為對洛夫賽啉(lofexidine)之輔助投與。

【0381】 在一些實施例中，本發明提供治療酒精使用病症之方法，其包含投與有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽以單一療法形式進行投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為目前護理標準之輔助投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為苯二氮平(benzodiazepine)之輔助投與。

【0382】 在一些實施例中，本發明提供治療苯二氮平(benzodiazepine)使用病症之方法，其包含投與有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽以單一療法形式進行投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為目前護理標準之輔助投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為醫學監督戒斷（戒毒）之輔助投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為住院康復治療之輔助投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為互助小組之輔助投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係作為門診物質使用病症服務（例如，成癮之諮詢或藥物）之輔助投與。

治療動作障礙症(例如顫抖症，包括原發性顫抖症)的方法

【0383】 在一些實施例中，本發明提供治療動作障礙症之方法，包括本文所揭示之任一顫抖症，尤其是原發性顫抖症，其包含投與有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明方法使用化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，作為治療動作障礙症（例如，原發性顫抖症）之唯一活性成分。在一些實施例中，本發明方法使用化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽，與一或多種用於治療動作障礙症之活性成分結合。在一些實施

例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽係與用於治療動作障礙症之額外活性成分組合投與，例如共配製或分開投與。

【0384】 在一些實施例中，本發明提供治療動作障礙症如原發性顫抖症之方法，其包含投與有效量之化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽以單一療法形式進行投與。在一些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽作為患者之現有療法（例如目前護理標準）之輔助投與。在某些實施例中，化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽與 T 型鈣通道阻斷劑（例如化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽）組合投與。

【0385】 在一些實施例中，在該治療之後，患者經歷動作障礙症（例如，原發性顫抖症）之症狀的顯著減輕，其特徵為在投與化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽的期間，顫抖症的頻率或嚴重程度降低。

【0386】 在一些實施例中，在該治療後，在投與化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽期間，與安慰劑治療組相較，在化合物 1 或其醫藥上可接受的鹽治療組中，患者經歷顫抖症之頻率或嚴重程度的統計學顯著降低。

實例

【0387】 本揭露係透過參考以下實例進一步說明。然而，應注意這些實例與上述實施例一樣，是說明性的，不應解釋為以任何方式限制本揭露的範圍。

實例 1：

【0388】 年齡 18 至 55 歲的健康個體以口服化合物 1 懸浮液治療，以研究化合物 1 在健康個體中之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效學。評估劑量和投與頻率，以便選擇適合患有 MDD 個體的治療方案。從研究結果中，將評估口服化合物 1 是否有以劑量-依賴性方式減輕 MDD 症狀的潛力。

試驗設計

【0389】 本試驗是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的多重遞增劑量試驗，包含 3 個群組，每一群組皆接受口服懸浮液。每一群組由兩組組成：一組以化合物 1 治療，而另一組以安慰劑治療。在每一群組中，化合物 1 治療組個體比安慰劑治療個體之比例為 3:1。

【0390】 群組 1 之化合物 1-治療個體以 15.0 mg 化合物 1，每天一次 (QD) 治療。群組 2 之化合物 1-治療個體以 30.0 mg 化合物 1 QD 治療。群組 3 之化合物 1-治療個體以 60.0 mg 化合物 1 QD 治療。

【0391】 導入食物影響群組（群組 4），以評估當投與健康個體時，食物對單一劑量化合物 1 之 PK 特徵之影響。群組 4 之個體以 30 mg 化合物 1 QD 治療。

給藥：

【0392】 每一群組中之患者以化合物 1 治療，連續 14 天，除非由安全性審查委員會 (SRC) 停止給藥。每一群組的個體給藥時間交錯，且根據 SRC 審查至少 14 天的安全性與耐受性觀察資料，以及評估前一群組可獲得的血漿 PK 資料，決定是否劑量遞增。因此，劑量遞增係以先前群組的耐受性為前提。

【0393】 化合物 1 係在禁食條件下投與（除水外，在給藥前至少 10 小時無食物與飲料）。在投與化合物 1 之後，立即向個體投與 240 mL 水。在投與化合物 1 之後 1 小時之前，不得攝入額外流體。

【0394】 群組 1 的個體在第 1 至 14 天上午接受單一 15.0 mg 劑量之化合物 1 懸浮液。群組 2 的個體在第 1 至 14 天上午接受單一 30.0 mg 劑量之化合物 1 懸浮液。群組 3 的個體在第 1 至 14 天上午接受單一 60.0 mg 劑量之化合物 1 懸浮液。對於所有群組，最後一次治療是在第 14 天上午投與。

【0395】 群組 4 的個體在第 1 天及第 5 天接受單一 30 mg 劑量之化合物 1 懸浮液。第 1 天劑量是在禁食至少 10 小時之後投與。直到投與後 1 小時，不得攝取額外的液體。在給藥後至少 4 小時提供標準餐點。第 5 天劑量是在高脂肪、高熱量餐點之後投與。在第二劑後，參與者留在臨床試驗單位共 8 天，以完成藥物動力學樣本收集。

【0396】 在每一治療期間於指定時間取得血液及尿液，用於藥物動力學及其他分析（請見下文）。在每一治療期間，測量標準安全性評估。

藥物動力學(PK)評估

【0397】 比較每一群組中的健康患者的 PK 參數(如 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUC 等)，以評估化合物 1 懸浮液用於治療 MDD 之適當性。根據提供的時間表，從每一群組收集的血漿樣本中獲取資料。

【0398】 使用經驗證之測定法分析血漿樣本以決定化合物 1 之濃度。使用非模室數據分析計算藥物動力學變數（包括但不限於 C_{max} 、 T_{max} 和 $AUC_{(0-last)}$ ）。化合物 1 之 PK 參數衍生自血漿濃度資料，使用非模室數據分析，使用 Phoenix™ WinNonlin® 8.0 版(Pharsight 公司, USA)。

試驗計畫書：

【0399】 血液(群組 1-3): 針對每一群組，在第 1、2、3、4、5、6 和 14 天於下列時間點收集血液檢體：第 1 天於給藥前(0 小時)、給藥後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16 小時；第 2 天於給藥前(24 小時)、第 3 天於給藥前(48 小時)、第 4 天於給藥前(72 小時)、第 5 天於給藥前(96 小時)、第 6 天於給藥前(120 小時)；第 14 天於給藥前 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、24、36、48、及 72 小時。在第 2、3、4、5、6 與 14 天上午投與之前，收集波谷水平血液樣本。

【0400】 以下 PK 參數基於化合物 1 的血漿濃度計算：第 1 天之最大觀察濃度(C_{max})和第 15 天穩定態之最大觀察濃度($C_{max,SS}$)、達到 C_{max} 之時間(T_{max})及達到 $C_{max,SS}$ 之時間($T_{max,SS}$)、第 1 天和第 15 天給藥間隔內的濃度-時間曲線下面積(AUC_{τ} 和 AUC_{SS})、在第 15 天測量的穩定態總清除率(CL_{SS})、及在第 15 天測量的穩定態分佈體積(V_{SS})。

【0401】 尿液(群組 1-3): 在下列收集窗口收集/匯集尿液：第-1 天(6 小時)和第 14 天:(0 至 6 小時)、(6 至 12 小時)、(12 至 24 小時)和(24-48 小時)。使用經驗證之測定法分析尿液樣本，以測定化合物 1 濃度。如果體積不足以單獨判斷，則允許對患者進行尿液匯集。

【0402】 以下 PK 參數係基於化合物 1 之尿液濃度計算：尿中排出的化合物 1 絕對量和累積量、及腎清除率(CL_R)。

【0403】 血液(群組 4): 在第 1 天和第 5 天的以下時間點收集與化合物 1 給藥相關的系列血液樣本：給藥前(0 小時)、給藥後 0.25、0.50、0.75、1.00、1.50、2.00、2.50、3.00、4.00、6.00、8.00、12.00、16.00、24.00、36.00、48.00 和 72.00 小時(± 2 分鐘)。尿液(群組 4): 群組 4 未進行尿液分析。

藥效學評估

【0404】 研究第一劑及穩定態化合物 1 濃度對清醒腦電圖(EEG)之藥效學(PD)作用。於以下時間點獲得標準 16 通道連續 EEG: 第-1 天、第 1 天(給藥後 1 小時)和第 14 天(給藥後 1 小時)。

安全性評估/監測

【0405】 試驗期間全程監測不良事件(AE)。

【0406】 每次就診時，監測可能的 AE、生命徵象、血液學和臨床化學實驗室參數、ECG 讀數、神經學檢查發現、及 EEG 參數，並記錄異常發現。

統計分析

【0407】 針對血漿和尿液 PK 參數和濃度資料計算描述性統計資料，並依據試驗日期與時間點總結。計算所有 PK 參數和波谷濃度數據的算術平均值、變異係數(CV)、標準差、中位數、最小值和最大值、以及觀察次數。除 T_{max} 外，所有 PK 參數和濃度數據均提供幾何平均值、幾何標準差和幾何 CV。

群組 1-3 結果：

【0408】 針對每一群組決定以下藥物動力學參數：最大血漿濃度 (C_{max} ，觀察值，僅第 1 天)；達到最大血漿濃度的時間 (T_{max} ，觀察值，僅第 1 天)；投與後 0 至 24 小時的血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\tau}$)。

【0409】 決定以下穩定態藥物動力學 (第 14 天) 參數： $t_{1/2}$ ：與半對數藥物濃度-時間曲線的末端斜率(λ_z)相關的清除半衰期，計算為 $0.693/\lambda_z$ ； $C_{max,ss}$ ：最大血漿濃度 (觀察值)； $T_{max,ss}$ ：達到最大血漿濃度的時間 (觀察值)； AUC_{ss} ：投與後 0 至 24 小時之血漿濃度-時間曲線下面積； AUC_{inf} ：從 0 到無限大時間的血漿濃度-時間曲線下面積； C_{avg} ：投藥間隔內的平均濃度； CL_{ss}/F ：穩定態清除率；以及 V_z/F ：最終相分佈體積。

【0410】 表 1 顯示第 1 天所觀察到的 PK 參數摘要。

表 1：化合物 1 之參數摘要（自群組 1-3 之第 1 天資料計算而得）

治療	統計	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (h*ng/mL)	C _{波谷} (第 2 天) (ng/mL)
群組 1	平均值	1.056	57.367	378.685	4.207
	SD	0.273	13.169	119.963	2.298
	最小值	0.75	39.10	219.21	1.69
	中位數	1.00	55.00	394.97	3.89
	最大值	1.50	76.00	581.62	8.01
	%CV	25.9	23.0	31.7	54.6
	幾何平均值	1.027	56.016	361.762	3.716
	CV% g 平均值	25.08	23.59	33.22	56.06
群組 2	平均值	2.028	132.511	842.141	9.353
	SD	2.323	50.359	181.943	3.3335
	最小值	0.75	34.60	449.41	5.06
	中位數	1.00	156.00	899.25	8.62
	最大值	8.00	195.00	1030.39	14.50
	CV%	114.6	38.0	21.6	35.7
	幾何平均值	1.432	120.018	820.402	8.805
	CV% 幾何平均值	91.88	57.47	26.22	38.93
群組 3	平均值	1.139	363.889	2343.762	19.024
	SD	0.435	96.801	585.039	10.024
	最小值	0.75	213.00	1405.82	5.44
	中位數	1.00	341.00	2356.80	20.40
	最大值	2.00	511.00	3128.23	32.30
	CV%	38.2	26.6	25.0	52.7
	幾何平均值	1.074	352.127	2274.106	16.049
	CV% 幾何平均值	36.72	28.13	27.16	75.74

【0411】 表 2 為群組 1-3 在第 14 天所觀察到的 PK 參數摘要。

表 2：化合物 1 之參數摘要（自第 14 天的資料計算）

治療	統計	t _{1/2} (h)	T _{max,ss} (h)	C _{max,ss} (ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)	CLss/F (L/h)	Vz/F (L)	AUCss (h*ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)
群組 1	平均值	14.772	1.139	66.333	623.3	31.415	655.194	506.288	21.093
	SD	2.260	0.435	13.733	182.7	8.313	130.993	129.280	5.387
	最小值	11.48	0.75	41.50	351	19.57	464.09	306.85	12.79
	中位數	15.26	1.00	66.00	595.2	30.41	656.82	493.56	20.57
	最大值	17.53	2.00	91.80	1003	48.88	842.72	766.41	31.93
	%CV	15.3	38.2	20.7	29.3	26.5	20.0	25.5	25.5
	幾何平均值	14.613	1.074	65.010	600.228	30.497	642.968	491.871	20.497
	CV% 幾何平均值	15.90	36.72	21.98	29.87	26.08	21.16	26.08	26.08
群組 2	平均值	12.701	0.964	164.286	1226.440	30.949	570.566	1016.979	35.089
	SD	1.233	0.267	46.248	284.205	7.912	180.389	222.845	7.581
	最小值	10.47	0.75	103.00	805.89	23.42	405.14	646.59	18.73
	中位數	12.90	1.00	150.00	1268.36	30.12	513.72	995.94	37.47
	最大值	14.19	1.50	222.00	1544.30	46.40	949.89	1280.73	42.93
	CV%	9.7	27.7	28.2	23.2	25.6	31.6	21.9	21.6
	幾何平均值	12.647	0.937	158.580	1196.442	30.178	550.639	994.095	34.183
	CV% 幾何平均值	10.11	25.67	29.64	24.88	24.02	28.09	24.02	26.22
群組 3	平均值	12.230	0.969	355.000	2373.932	32.142	574.599	2084.130	86.839
	SD	1.323	0.248	157.003	823.150	11.640	242.861	729.880	30.412
	最小值	9.79	0.75	145.00	1368.69	17.36	302.08	1190.49	49.60
	中位數	12.42	1.00	371.50	2439.64	28.45	531.34	2109.71	87.90
	最大值	13.82	1.50	565.00	3931.46	50.40	971.28	3457.01	144.04
	CV%	10.8	25.6	44.2	34.7	36.2	42.3	35.0	35.0
	幾何平均值	12.164	0.944	320.410	2253.016	30.398	533.456	1973.814	82.242
	CV% 幾何平均值	11.36	23.83	54.42	35.80	36.78	42.61	36.78	36.78

【0412】 **結論：**化合物 1 經快速吸收，且 C_{max} 和 AUC 參數在穩定態下之大約成正比增加。當可取得穩定態數據時，平均 $t_{1/2}$ 在 12.23 與 14.77 小時之間變化，且穩定態清除率測定為約 31 L/小時。

【0413】 在給藥最初 2 小時時，觀察到具 T_{max} 之快速吸收（表 1-2）。針對群組 1 和群組 2，投藥間隔的累積因子（ $AUC_{第14天}/AUC_{第1天}$ 的比率）約為 1.25（表 1 和表 2）。針對群組 3，累積因子為 0.89(表 1 與 2)。初始劑量後的最初 24 小時的平均血漿濃度(ng/mL)顯示在圖 1 中。最後一劑後 24 小時的平均血漿濃度(ng/mL)顯示在圖 2 中。

【0414】 群組 1、群組 2 與群組 3 之平均 $t_{1/2}$ 分別為 14.77 ± 2.26 小時、 12.70 ± 1.23 小時、及 12.23 ± 1.32 小時。在第 14 天，三個群組的穩定態清除率約為 31 L/小時，群組 1、2 和 3 的平均 V_z/F 分別為 655、570 和 574 L。在群組 1 和 3 之間觀察到 C_{avg} 、 AUC_{ss} 和 AUC_{inf} 呈正比增加（表 1 和 2）。

【0415】 在群組 1-3 中，沒有嚴重的不良事件，也沒有臨床相關的生命體徵、心電圖或實驗室異常。此外，數位個體在 30 mg 和 60 mg 的劑量下經歷情緒升高。

群組 4 結果：

【0416】 表 3 顯示第 1 天（禁食）和第 5 天（進食）觀察到的 PK 參數摘要。

表 3：食物影響群組參數之化合物 1 口服投與後平均(SD)PK 參數

	禁食(第 1 天) n=10	進食（第 1 天） n=10
C_{max} (ng/mL)	84.18 (48.245)	45.36 (10.74)
T_{max} (小時)	1.00 (0.75, 1.77)	3.25 (1.00, 6.00)
AUC_{0-last} (h.ng/mL)	597.7 (302.85)	629.9 (183.63)
AUC_{inf} (h.ng/mL)	602.3 (304.84)	634.2 (185.13)
$t_{1/2}$ (小時)	11.22 (1.7749)	11.26 (0.86406)
$AUC \%_{Extrap}$	0.8702 (0.50874)	0.6632 (0.28199)

針對 T_{max} ，顯示中位數（最小值、最大值）。

【0417】 表 4 為高脂肪餐點對 30 mg 劑量之 C_{max} 和 AUC_{0-t} 影響的統計分析。

表 4：化合物 1 之 C_{max} 和 AUC_{0-t}

	進食/禁食比率	90%信賴區間
C _{max} (ng/mL)	0.64	(0.46, 0.88)
AUC _{0-t} (h.ng/mL)	1.17	629.9 (183.63)

結論：

【0418】 在禁食後顯示高濃度的個體，在進食後也傾向於顯示出較高的濃度（相對於治療組中的其他人）。類似地，在禁食後顯示化合物 1 低濃度的個體，在進食後也傾向於具有化合物 1 低濃度。禁食和進食條件的 t_{1/2} 相似（表 3）。

【0419】 在 30 mg 劑量組中，進食狀態與禁食狀態相較，由濃度曲線下面積或 AUC 測量的化合物 1 之總藥物暴露量僅增加 1.17 倍（表 4）。食物的主要影響是在最大藥物暴露或 C_{max} 中觀察到，在進食條件下降低 0.64 倍。這些數據顯示食物對 FDA 指南所定義的生物利用度沒有影響。這些發現指出化合物 1 不需要與食物一起服用，以達到實現治療暴露量。

實例 2：

【0420】 以化合物 1 的口服懸浮液治療 18 至 65 歲的患有重度重鬱症(MDD) 的患者，以研究化合物 1 在治療重度 MDD 中的安全性、耐受性、藥物動力學和藥效。

【0421】 該研究顯示，接受日劑量 45 mg 或 80 mg 化合物 1 之患者顯示出中度至重度 MDD 之症狀減輕。

試驗設計

【0422】 本研究為一開放性研究，其包含兩個投藥期(A 部分和 B 部分)，期間患者以化合物 1 之口服懸浮液治療。A 部分是對兩種劑量水平的化合物 1（45 mg qHS 群組 1 和 80 mg qHS 群組，即，睡前投與，一天一次）進行 7 天

住院和 7 天門診投與的開放式評估。化合物 1 在第 1 天 4 p.m 投與，以收集無法經 qHS 給藥而收集的給藥後 PK 樣本。

【0423】 B 部分是一份針對在門診環境中投與單一化合物 1 水平(40 mg qHS)28 天的評估。

【0424】 臨床試驗的每一部分都將招募一組獨立的參與者。A 部分的參與者將不符合納入 B 部分。每位參與者將完成三個階段：篩選期、治療期（A 部分每天 PO 給藥持續 14 天，B 部分每天 PO 給藥持續 28 天）和安全性追蹤期。

【0425】 篩選期：A 部分的篩選期最長為 14 天（第-14 天至第-1 天），B 部分的篩選期最長為 28 天（第-28 天至第-1 天）。在進行任何臨床試驗程序之前，參與者將提供參與臨床試驗的知情同意書。篩選評估將包括：病史、人口統計、生命徵象、身體檢查（包括身高和體重）、藥物篩檢、臨床實驗室檢測、心電圖(ECG)、迷你國際神經精神病學訪談（MINI）、抗抑鬱劑治療史問卷(ATRQ)、HAM-D 和 C-SSRS 評估。

【0426】 治療期：A 部分的治療期為 14 天，B 部分的治療期為 28 天。

【0427】 在 A 部分中，參與者在第 1 天的 4 p.m.及其他試驗日 qHS 投與日劑量之化合物 1（45 mg 群組和 80 mg 群組），住院 7 天，之後門診 7 天（後續群組接受至多 120 mg qHS）。參與者在第 1 天經門診確認。在此期間進行以下評估：不良事件評估、生命體徵、身體檢查、用於安全性評估的血液和尿液樣本、ECG、C-SSRS 評估、用於 PK 的血液樣本、和療效評估（HAM-D、MADRS、HAM-A、CGI [CGI-S 和 CGI-I]、PSQI 和 SDQ）。基線評估係於第 1 天，在研究藥物投與前進行。在第 8 天，出院前，向參與者提供足夠的化合物 1，以完成 7 天的給藥。

【0428】 在 B 部分中，參與者作為門診患者接受日劑量的化合物 1（40 mg qPM 群組）或安慰劑，持續 28 天，以 1:1 的比例隨機接受雙盲治療。試驗回診將在第 1、8、15、22 和 29 天進行，並以遠距醫療程序進行第 4 天的臨床評估。在此期間進行以下評估：不良事件評估、生命體徵、身體檢查、用於安全性評

估的血液和尿液樣本、ECG、C-SSRS 評估、用於 PK 的血液樣本、和療效評估（HAM-D、MADRS、HAM-A、CGI [CGI-S 和 CGI-I]、PSQI 和 SDQ）。基線評估係於第 1 天，在研究藥物投與前進行。

安全性追蹤期

【0429】 在 A 部分中，參與者在第 15 天、第 21 天（ ± 1 天）和第 28 天（ ± 1 天）返回診間進行安全性追蹤。在 B 部分中，參與者在第 36 天和第 43 天返回診間進行安全性追蹤。在這些回診中，將進行以下評估：不良事件評估、生命體徵、身體檢查、藥物篩檢（僅限第 15 天）、臨床實驗室測試、ECG、C-SSRS 評估和療效評估（HAM-D、MADRS、HAM-A、CGI [CGI-S 和 CGI-I]、SDQ 和 PSQI）。

【0430】 A 部分和 B 部分的研究計畫書示意圖請見圖 3。

患者族群：

【0431】 本試驗將納入患有重度 MDD 且未造成可能危及臨床試驗安全性或科學有效性之醫療或精神病症的參與者。將由贊助商或指定人員確認資格。

【0432】 參與者人數：本臨床試驗計畫在兩個部分(A 部分和 B 部分) 納入 24 至最多 60 位參與者。在 A 部分中，45 mg 群組中有 13 名參與者接受治療，而 80 mg 組中則有 7 名參與者接受治療。在 B 部分中，計畫在 40 mg 群組中為 10 至 12 位參與者進行治療。

【0433】 納入條件：參與者必須在篩選時符合下列條件，才有資格參與本臨床試驗：

- 年齡介於 18 至 65 歲（含上下限）的男性和女性。
- 體重至少 50 公斤，身體質量指數介於 18 至 30 kg/m²（含上下限）之間。
- 對於 A 部分，臨床診斷為重度 MDD，且已出現至少 4 周的期間，且篩選時 HAM-D 分數 ≥ 22 。在 B 部分，DSM-5 診斷為 MINI 定義的復發性 MDD，目前在篩選和第 1 天均發生至少 8 周且不超過 24 個月的重鬱症發

作，且 HAM-D17 總分 ≥ 23 ，CGI-S 分數 ≥ 4 。

- 所有慢性藥物或介入性治療，尤其是用於抑鬱症者，在篩選前必須已維持穩定至少四周，且在整個臨床試驗期間必須維持穩定。
- 在臨床試驗期間及之後三個月使用醫學上可接受的避孕方法。
- 願意簽署一份知情同意文件，表明他/她瞭解臨床試驗的目的和臨床試驗所需的程序，且他/她願意參與本試驗，並完成所有適用的評估，並遵從試驗計畫書。

【0434】 排除條件：篩選時符合以下任何條件的參與者（除非另有規定）將被排除於本臨床試驗之外：

- 任何醫療或手術病症的持續或病史，經研究人員判斷，可能危害參與者的安全性或干擾化合物 1 的吸收、分佈、代謝或排泄。
- 已知對化合物 1 之製劑的任何成分過敏。
- 服用以下任一藥物：安非他酮(Bupropion)、丁螺環酮(Buspirone)、咪達唑侖(Midazolam)、阿普唑侖(Alprazolam)、奈法唑酮(Nefazodone)、曲扎酮(Trazadone)、卡馬西平(Carbamazepam)、氯硝西洋(Clonazepam)、奎西洋(Quazepam)、噻加賓(Tiagabine)、阿立哌唑(Aripiprazole)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、銳思定(brexipiprazole)和三唑侖(Triazolam)。
- 在化合物 1 之第 1 劑或化合物 1 的 5 個半衰期(以較長者為準)前 30 天內，使用任何實驗性或研究性藥物或裝置。
- 經研究人員認定，臨床上顯著且不穩定的醫療或精神病症(重度 MDD 和中度至重度焦慮症除外)。
- 臨床上顯著的實驗室異常，經研究人員認定會危及該試驗的執行安全。
- 根據心臟科醫師的審查，篩選時 12-導聯 ECG 具有臨床上顯著的異常。
- 當前發作的難治性抑鬱症病史；定義為在足夠長的時間內通過至少兩種不同的治療類別進行的抗抑鬱治療的三項適當試驗失敗，在此期間通常

預期 ATRQ 決定的有益效果。

- 過去 2 年有自殺意圖的病史。
- 躁鬱症病史。
- 過去 2 年有精神病發作史，或患有任何精神病疾患的診斷，例如精神分裂症、精神分裂病症。
- 過去兩年有酒精濫用史，或男性每天攝取超過 4 種標準含酒精的飲料，或女性超過 2 種標準含酒精的飲料。
- 在臨床試驗第 1 天前的 24 小時期間攝取酒精，或不願意在整個治療期間戒酒。
- 過去 2 年有物質濫用的病史或藥物篩檢結果呈陽性。可重複進行陽性大麻篩選。
- 過去 5 年有癲癇病史或在過去 5 年中因癲癇接受治療。
- 可能干擾參與者提供知情同意的能力或可能妨礙遵守試驗計畫書的心理社會或成癮性疾病。
- 任何其他重大疾病、障礙或異常，在研究者看來，可能會因參與臨床試驗而使參與者處於危險之中、可能會加重臨床試驗的結果、或影響參與者參與臨床試驗的能力。

給藥：

【0435】 A 部分：A 部分中的患者以化合物 1 治療連續 14 天，除非由安全性審查委員會(SRC)停止給藥。患者每天投與化合物 1 之日劑量，持續 7 天住院，隨後進行 7 天門診。

【0436】 在 45 mg 群組中，患者在 7 天住院時，睡前投與日劑量 45 mg 化合物 1，一天一次，隨後在 7 天門診時，睡前投與日劑量 45 mg 化合物 1，一天一次。

[0437] 在 80 mg 群組中，患者在 7 天住院時，睡前投與日劑量 80 mg 化合物 1，一天一次，隨後在 7 天門診時，睡前投與日劑量 80 mg 化合物 1，一天一次。

[0438] B 部分：B 部分中的患者以 40 mg (二錠 20 mg 錠劑) 化合物 1 治療連續 28 天，除非由安全性審查委員會(SRC)停止給藥。患者每天投與化合物 1 之日劑量，持續 14 天門診。

[0439] 將在每個治療期間的指定時間採集血液和尿液，用於 PK 和其他分析（請見下文）。亦將在每個治療期間測量標準安全性評估。

製劑

[0440] 化合物 1 藥物產物將被配製成具有如表 5 中摘錄的組成物之懸浮液。化合物 1 口服懸浮液計劃含有 1 至 20 mg/mL 之化合物 1。

表 5：藥物懸浮液之化合物 1 組成物，1 mg/mL 至 20mg/mL

成分	目的	含量，mg/mL
化合物 1	活性	1 - 20 mg/mL
微晶纖維素 2910, 4000cP, USP	懸浮液穩定劑	5.0
Poloxamer 188, USP	分散劑	5.0
純水，USP 或更高品質達到	賦形劑	q.s. 1.0 mL

[0441] 將製備與化合物 1 口服懸浮液匹配的安慰劑，其組成與活性藥物產物基本相同，但不含化合物 1（活性藥物成分）。然而，微晶纖維素將用於模擬懸浮化合物 1 的外觀。安慰劑組成物摘錄於表 6。

表 6：安藏劑藥物產物懸浮液之組成物

成分	目的	含量，mg/mL
微晶纖維素，NF (MCC)	API 模擬物	50.20.0*
羧甲基纖維素 2910, 4000cP, USP	懸浮液穩定劑	5.0
Poloxamer 188, USP	分散劑	5.0
純水，USP 或同等品質達到	賦形劑	q.s.
		1.0 mL

藥物動力學(PK)評估

[(0442)] 將比較兩個群組中 MDD 患者的 PK 參數（例如， C_{max} 、 T_{max} 、穩定態發生等），以評估化合物 1 懸浮劑治療 MDD 的適用性。數據將從根據提供的時間表，從每一群組收集的血漿樣本中獲得。

[(0443)] 將使用經驗證的測定法分析血漿樣本，以決定化合物 1 的濃度。藥物動力學變數（包括但不限於 C_{max} 和 T_{max} ）將使用非房室分析計算。化合物 1 的 PK 參數將自血漿濃度數據中，使用 Phoenix TM WinNonlin® 8.0 版 (Pharsight Corporation, USA)進行非室性分析。

試驗程序：

[(0444)] 血液：A 部分：對於 A 部分，在第 1、2、3、4、5、6、7、15 和 28 天，於下列時間點收集血液樣本：第 1/7 天，於投與前約 1 小時；第 1/7 天，於投與後約 1 小時，第 15 天和第 28 天。B 部分：對於 B 部分，將在 A 部分描述的日期收集血液樣本。

[(0445)] 穩定態的發生將藉由目視檢查各參與者之波谷濃度時間過程而評估。將以比較化合物 1 之第 7 天及第 1 天波谷血漿濃度的方式估計累積比率。

藥效學評估

【0446】 在 A 和 B 部分中，將評估下列臨床分數，以決定個體所經歷的抑鬱症狀：總 HAM-D 值、MADRS、HAM-A、CGI，尤其是 CGI-S 和 CGI-I 子量表、PSQI 和 SDQ。

【0447】 A 部分：在 A 部分，在第 1、2、3、4、5、6、7、8、15、21 與 28 天之上午，收集 HAM-D、MADRS、HAM-A、CGI-S 與 CGI-I 值。PSQI 和 SDQ 數值將在第 1、8、15、21 和 28 天收集。B 部分：在 B 部分，將在 A 部分所述日期收集 HAM-D、MADRS、HAM-A、CGI-S、CGI-I、PSQI 和 SDQ 數值。

【0448】 HAM-D 反應之定義為，自基線以來的 HAM-D 總分降低 $\geq 50\%$ 。HAM-D 緩解定義為總 HAM-D 分數 ≤ 7 。

安全性評估/監測

【0449】 每次就診時，監測可能的不良事件、生命徵象、血液學和臨床化學實驗室參數、ECG 讀數、神經學檢查發現，以及 EEG 參數，並記錄異常發現。

統計分析

【0450】 療效分析：有關臨床試驗的兩個部分，將依據治療組和時間點，摘錄 HAM-D 總分和自基線以來的變化。此外，亦使用配對 t 檢驗或類似方法分析 HAM-D 總分相對於基線的變化。該檢驗的零假設為配對觀察（即治療前和治療後）之間，HAM-D 總分的平均差值為零。類似的分析方法將用於所有次要和探索性療效變數。

【0451】 PK 分析：化合物 1 的血漿濃度將使用各時間點的描述性統計摘錄。穩定態的發生將藉由目視檢查各參與者之波谷濃度時間過程而評估。將以比較化合物 1 之第 7 天及第 1 天波谷血漿濃度的方式估計累積比率。

【0452】 將使用經驗證的生物分析法決定化合物 1 的血漿濃度。血漿樣本也可僅用於其他探索性生物分析方法開發及/或代謝物鑑定目的。

【0453】 血漿濃度將使用描述性統計方式摘錄。若化合物 1 濃度報告為低於定量限值(BLQ),則基於計算描述性統計之目的，將指定零值。如果低於生物分析定量限制，個人和平均濃度將以 BLQ 表示。

【0454】 PK 群體係定義為具有化合物 1 之至少一有效生物分析血漿濃度的所有參與者。

A 部分療效結果:

【0455】 在接受抗抑鬱劑第一療程的患者以及先前抗抑鬱治療療程失敗的患者中觀察到療效（經由 HAM-D 評分自基線以來的平均變化降低而判定）。在不存在背景抗抑鬱劑（即化合物 1 作為單一療法投與）和存在抗抑鬱劑（即化合物 1 與另一種抗抑鬱劑組合投與）的情況下觀察到療效。

【0456】 45 mg 群組: 在第 7 天，13 名患者中有 11 名符合 HAM-D 反應或緩解標準。在第 7 天和第 15 天，HAM-D 評分自基線的最小平方平均變化分別為-17.8 和-13.2。在第 15 天，13 名患者中有 8 名符合 HAM-D 反應或緩解標準。

【0457】 80 mg 群組: 在第 7 天，所有 7 名患者均符合 HAM-D 反應或緩解標準。在第 7 天和第 15 天，HAM-D 評分自基線的最小平方平均變化分別為-20.0 和-16.0。在第 15 天，7 名患者中有 6 名符合 HAM-D 反應或緩解標準。

【0458】 與 45 mg 群組相較，80 mg 劑量耐受性良好，不良事件概況沒有變化。

A 部分之 PK 結果：

【0459】 使用基於實例 1 中所進行之 PK 研究的統計模型，在表 7 中預測與 45 mg 及 80 mg 群組中觀測到之 HAM-D 分數降低有關之以下 PK 參數：

表 7：預測的 PK 參數

群組	模式	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (h.ng/mL)
45 mg	模式 1	47.2-175	341-1420
	模式 2	32-129	337-1410
80 mg	模式 1	83.9-312	606-2530
	模式 2	56.9-229	599-2500
	模式 3	150-556	1080-4510

實例 3：

【0460】 患有重度重鬱症(MDD)之 18 至 65 歲患者接受化合物 1 之口服懸浮液或錠劑治療，以研究食物及投與時間對藥物動力學之影響，以及此等製劑之安全性及耐受性。

設計：

【0461】 本臨床試驗由以下四個部分組成：

【0462】 A 部分為開放性、非隨機、固定順序之交叉設計，以在 2 次不同的投與時間（4 p.m., 午餐後約 4 小時及晚餐前約 2 小時、以及 8 p.m., 晚餐後約 4 小時）評估化合物 1。16 位參與者投與化合物 1 之口服懸浮液。

【0463】 B 部分為開放性、隨機、交叉設計，以檢驗在向最多 16 位參與者投與包含化合物 1 之錠劑之後，高脂肪、高熱量餐點對於化合物 1 暴露量之影響。

【0464】 C 部分為隨機、參與者-盲法和研究人員-盲法、贊助商-非盲法、安慰劑對照、平行分組設計，以評估單次遞增劑量之化合物 1 檸檬酸鹽錠劑的藥物動力學和安全性。計劃一群組 16 名參與者，其中 12 名參與者接受化合物 1，及 4 名參與者接受安慰劑。C 部分亦評估在 8 p.m., 晚餐後 2 小時和 4 小時之單劑量水平的投與。

【0465】 D 部分為隨機、參與者-盲法和研究人員-盲法、贊助商-非盲法、安慰劑對照、平行分組設計，以評估多次遞增劑量之化合物 1 檸檬酸鹽錠劑的藥物動力學和安全性。計劃三群組 12 名參與者，其中 9 名參與者接受化合物 1，及 3 名參與者接受安慰劑。也將使用經驗證的方法對 3 種主要人體代謝物的暴露量進行量化。

結果：

【0466】 來自 A 部分的初步藥物動力學數據，其中投與 45 mg 和 60 mg 口服懸浮液（群組 1）、和 C 部分，其中投與 40 mg (2 x 20 mg)、60 mg (3 x 20 mg) 和 80 mg (4 x 20 mg)錠劑製劑，經分析並摘錄如下。

【0467】 在 4 p.m.或 8 p.m.投與包含化合物 1 的懸浮液，導致在評估的第一投與後時間點（0.25 小時）出現化合物 1 濃度，直到最後評估的時間點（72 小時）仍然可偵測到。對於兩種投與劑量（45 mg 和 60 mg），在 4 p.m.投與後的最初 2 至 3 小時內，化合物 1 的平均濃度高於 8 p.m.時之濃度(表 4)。此外，當在 8 p.m.投與化合物 1 時， t_{max} 被延遲且 C_{max} 降低，與 4 p.m.相較（表 8）。儘管 C_{max} 降低，但對於測試的兩種劑量水平，2 次投與時間之 AUC_{inf} 具有可比性。平均 $t_{1/2}$ 範圍自 11.1 小時至 12.6 小時。

表 8：在 4 p.m.及 8 p.m.投與化合物 1 之口服懸浮液後的血漿藥物動力學參數之摘錄。

度量(單位)	45 mg 4 PM ^a (N = 16) 平均值 (SD)	45 mg 8 PM ^b (N = 15) 平均值 (SD)	60 mg 4 PM ^a (N = 15) 平均值 (SD)	60 mg 8 PM ^b (N = 15) 平均值 (SD)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1800 (530)	1880 (412)	2800 (601)	2930 (516)
C_{max} (ng/mL)	207 (47.9)	157 (32.5)	282 (39.0)	249 (42.2)
t_{max} (h) ^c	1.5 (0.75, 3.0)	2.5 (1.0, 4.0)	1.5 (0.75, 3.0)	2.5 (0.5, 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	12.6 (1.92)	11.3 (1.36)	12.0 (1.31)	11.1 (1.48)

AUC_{inf} = 從零到無窮大的濃度-時間曲線下面積； AUC_t = 從時間 0 到時間 t 的濃度-時間曲線下面積； C_{max} = 最大觀察到的血漿濃度；h = 小時；N = 每一劑量水平的參與者人數；SD = 標準差； $t_{1/2}$ = 終末半衰期； t_{max} = 達到最大血漿濃度的時間。

- ^a 午餐後 4 小時及晚餐前 2 小時投與。
- ^b 晚餐後 4 小時投與。
- ^c 用於報導 t_{max} 的中位數（最小值、最大值）。

【0468】 在上午於禁食條件下，以單次遞增劑量 40 mg、60 mg 及 80 mg 投與包含化合物 1 之錠劑（圖 5）。60 mg 劑量係在 8 p.m.額外兩次投與，一次在晚餐後 4 小時後及一次在晚餐後 2 小時（圖 6）。在禁食條件下投與化合物 1 檸檬酸鹽錠劑，導致濃度快速上升， t_{max} 中位數為 1.0 至 1.5 小時。在禁食條件下觀察到超過劑量-比例增加的化合物 1 暴露量，其中暴露量大約增加 3 倍，較劑量增加 2 倍（從 40 mg 增加到 80 mg)高。然而，在 60 mg 與 80 mg 之間的暴

露量則接近劑量-比例，顯示在整個劑量範圍中觀察到的非比例性主要為 40 mg 劑量產生之結果。

【0469】 類似於口服懸浮液，於 8 p.m.投與化合物 1 之檸檬酸鹽錠劑，無論晚餐後的持續時間為何， t_{max} 會延遲至 2.5 小時，且與禁食狀態相較， C_{max} 下降 (約 40%)。然而， AUC_{inf} 在 3 種測試投與條件之間則相當。平均 $t_{1/2}$ 範圍自 9.6 至 11.9 小時，且似乎與劑量或投與時間無關。

表 9：在 9 a.m.及 8 p.m.投與化合物 1 之口服懸浮液後的血漿藥物動力學參數之摘錄。

度量(單位)	9 a.m.投與			8 p.m.投與 (60 mg)	
	40 mg (N = 13) 平均值 (SD)	60 mg (N = 12) 平均值 (SD)	80 mg (N = 12) 平均值 (SD)	晚餐後 2 小時 (N=12)平均值 (SD)	晚餐後 4 小時 (N = 11)平均值 (SD)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1390 (347)	2610 (488)	3980 (654)	2510 (465)	2550 (541)
C_{max} (ng/mL)	181 (32.1)	408 (120)	546 (126)	222 (67.8)	261 (81.0)
t_{max} (h) ^a	1.5 (0.75, 2.5)	1.0 (0.75, 1.5)	1.0 (0.75, 2.5)	2.5 (1.0, 12.0)	2.5 (1.0, 3.0)
$t_{1/2}$ (h)	11.9 (1.0)	11.5 (1.9)	11.4 (0.88)	9.6 (1.7)	11.4 (1.2)

AUC_{inf} = 從零到無限大的濃度-時間曲線下面積； AUC_t = 從時間 0 到時間 t 的濃度-時間曲線下面積； C_{max} = 最大觀察到的血漿濃度； h = 小時； N = 每一劑量水平的參與者人數； SD = 標準差； $t_{1/2}$ = 終末半衰期； t_{max} = 達到最大血漿濃度的時間。

^a 用於報導 t_{max} 的中位數（最小值、最大值）。

【0470】 如以上資料所證實，與化合物 1 之早上投與相較，化合物 1 之晚間投與導致 C_{max} 下降及 t_{max} 增加。令人驚訝的是，總藥物暴露量保持不變。

實例 4：

【0471】 化合物 1 對於定量 EEG (qEEG)的影響係在第 1 期多重遞增劑量 (MAD)試驗中測量，以了解化合物 1 對 $GABA_A$ 受體活化的藥效學作用。回應於大腦-活性化合物治療而偵測到的電信號的頻率和振幅，提供對大腦功能和大腦狀態（例如，清醒、深度睡眠等）或藥理學反應的洞察。例如， β 波段頻率的功率變化可用於作為回應於腦-活性化合物之的 $GABA_A$ 受體活化之藥效學生物標誌。

試驗計畫書：

【0472】 在給藥前、及給藥後 1、2、4、8 和 24 小時，使用標準的 10-20 EEG 電極放置系統，在安靜的睜眼狀態下記錄 EEG 5 分鐘。每一引線皆以 Oz 電極為參考。經由目視檢查去除偽影。使用傅立葉轉換計算 EEG 譜。 α 波段頻率設定為 8.5 - 12.5 Hz， β 波段頻率設定為 12.5 至 30 Hz。每一電極的每次給藥後數值和相關的給藥前數值之間的比率，用於計算每一頻帶中的 EEG 變化倍數，因此比率為 1 表示相對於基線沒有變化。中心 9 電極的平均值用於每一個體和最終分析的時間點。

結果：

【0473】 在本試驗的第 1 天和第 14 天，在志願者中測量 qEEG 功率的變化，以評估化合物 1 對大腦中 GABA_A 受體的影響。化合物 1 會導致 α 波段和 β 波段頻率的功率顯著增加。 β 波段頻率的增加與 GABA 系活化相關，如先前已上市的 GABA_A PAM、別孕醇酮和勞拉西泮(orazepam)所示。化合物 1 可明顯增加 α 波段頻率，不像別孕醇酮和勞拉西泮(orazepam)，後者已顯示可降低 α 波段頻率的功率（圖 7）。一般相信化合物 1 的此種 qEEG 譜，與其突觸外 GABA_A 受體傾向和相對於苯二氮卓平(benzodiazepines)和此類別中的其他 GABA_A PAM 或 NAS 類之不同藥理學譜一致。

【0474】 此外，qEEG 中的 α 波段和 β 波段頻率的增加，與血液中的劑量和化合物 1 水平密切相關。在這些健康志願者中，在第 1 天投與後一小時，以 30 mg 投與的化合物 1 導致 qEEG 之 α 和 β 功率與基線相較，平均增加約 1.5 倍和 1.6 倍。與基線相較，60 mg 劑量之化合物 1 導致此測量值分別增加 2.6 倍及 2.8 倍（圖 8）。對 qEEG α 和 β 功率的影響在第 14 天仍維持。這些數據顯示化合物 1 與大腦中的 GABA_A 受體結合，並在給藥後的第一個小時內對 qEEG 產生一致的影響，在第 1 天和第 14 天具有類似的效果。此發現亦支持來自臨床前研究的藥理活性和 qEEG 數據的比較和轉化，其中 β 功率增加 1.6 倍與焦慮症和抑鬱症之動物模型中的強活性相關，並用於為隨後的臨床試驗之劑量選擇提供資訊。

【0475】 值得注意的是，在 MAD 研究中，在 60 mg 劑量和更高劑量 80 mg 下，以單一劑量投與 MDD 患者持續 14 天後，化合物 1 在未達到最大耐受劑量 (MTD) 或表現出任何嚴重不良事件 (SAE) 的情況下，顯示出 β 功率增加高達 2.8 倍。在另一項研究中，該類藥物中正在開發的另一種分子產生無法耐受的鎮靜程度，導致 β 功率增加約 1.7 倍，與基線相較。此現象凸顯化合物 1 的突觸外 GABA_A 受體傾向和獨特的藥理學特徵，及其實現具改善耐受性之高水平 GABA 系活化的能力。

結論：

【0476】 由此研究可知，已確定與突觸形式相較，化合物 1 為高約 10 倍之 GABA_A 受體的突觸外形式之選擇性 PAM。在健康志願者中，觀察到化合物 1 在 α 波段和 β 波段頻率中顯著增加 qEEG 功率，這與 GABA_A 受體 PAM 不同，後者僅調節突觸 GABA_A 受體，例如苯二氮卓平 (benzodiazepines)，或者對突觸和突觸外受體具有等效性，例如別孕醇酮，其降低 α 波段頻率的功率。不受限於任何特定理論，此等資料顯示，化合物 1 在治療劑量下具有與其他 GABA_A PAM 不同的藥理學特徵，由於突觸外 GABA_A 受體的相對選擇性活化。藉由優先調節突觸外 GABA_A 受體，化合物 1 似乎能夠獨特地活化 GABA 系標靶，並可介導抗抑鬱和抗焦慮活性，而不會出現選擇性較低的神經活性類固醇觀察到的顯著鎮靜作用。

實例 5：

【0477】 使用顫抖症的大鼠模型 (大鼠之駱駝蓬鹼誘發顫抖症；rHIT) 來評估化合物 1 對減輕顫抖症狀的影響。試驗時體重約 250 g 的雄性 SD 大鼠 (SLAC，中國上海) 隨意餵食，並保持在 12:12 明暗循環室中，從 5 a.m. 至 5 p.m 開燈，在整個研究過程中。允許大鼠在試驗之前適應標準實驗室條件至少 5-7 天。

【0478】 測試前一天，將一隻原始大鼠放入測試室，此為一塑膠玻璃室，底部附有壓電板，用於將顫抖行為轉換為電信號。將大鼠置於該室中，以調整自

發性活性基線訊號。將基線調整到 3000-10000 貢V 範圍內，該靈敏度水平通常允許在該系統內偵測到所有顫抖信號。

【0479】 在測試當天，允許每隻大鼠在測試室適應至少三十分鐘。在測試之前，將大鼠放入測試室中抵消五分鐘，以確保基線活動在可接受的範圍內（3000-10000 貢V）。在駱駝蓬鹼投與前 30 分鐘（T=-30 分鐘），大鼠腹膜內投與下列之一：(1) 5 mL/kg 載劑對照物，其含有 15% Captisol ；(2) 0.3 mg/kg (5 mL/kg)化合物 1 ；(3) 1 mg/kg (5 mL/kg)化合物 1 ；(4) 3 mg/kg (5 mL/kg)化合物 1 ；或 (5) 10 mg/kg (5 mL/kg)化合物 1。在投與駱駝蓬鹼前二十分鐘(T=-20 分鐘)，以 10 mg/kg 丙醇口服投與另一組大鼠。上述六組之每一組，n=15。然後將大鼠留在測試室中，以便在駱駝蓬鹼治療前進行 20 分鐘的基線記錄（T=-20 至 0 分鐘）。

【0480】 接下來，在 T=0 分鐘時，所有組都進行腹膜內投與 30 mg/kg (5 mL/kg)配製在生理食鹽水載劑中的駱駝蓬鹼。測量 20 分鐘（T=10 至 30 分鐘）的駱駝蓬鹼後作用。顫抖的電信號使用 A-M 系統（型號 1700）放大 100 倍，並使用 CED-micro 1401，以 512 Hz 的採樣率進行數位化。結果以 smr 格式儲存，使用 Spike-2 軟體（版本 7.07）進行離線分析。如圖 9 所示，觀察到對顫抖的劑量依賴性抑制。

【0481】 在完成顫抖記錄後，立即將小鼠轉移到指定的解剖室，在該處以 CO₂ 麻醉牠們。在投與駱駝蓬鹼後約 60 分鐘，經由左心室收集血液，收集腦組織並儲存在乾冰上。

【0482】 壓電板信號分析：對於功率譜密度分析，使用快速傅里葉轉換 (FFT)，以 0.5 Hz 筐(bin)的解析度處理電性顫抖信號。PZ 功率密度從駱駝蓬鹼注射前 20 分鐘和注射後 20 分鐘，於 1 到 40 Hz 的頻率範圍內計算。在以 0.5 Hz 筐繪製投與駱駝蓬鹼之後的未標準化功率密度。將駱駝蓬鹼投與後的功率密度變化標準化為在 0.5 Hz 筐下之每隻大鼠之 10 分鐘基線平均值和 20 分鐘基線

平均值。8-13 Hz 頻帶和 9-12 Hz 頻帶的平均功率密度，分別以相對於基線值的百分比變化表示。亦計算在 0.5 Hz 筐中，8-13 Hz 頻帶的平均最大功率密度。

【0483】 對於功率-時間分析，在 8-13 Hz 和 9-12 Hz 的頻率範圍內，使用 FFT 在 1 分鐘的時間筐內對電性顫抖信號進行處理。繪製 8-13 Hz 頻帶和 9-12 Hz 頻帶上的非標準化平均功率密度，從駱駝蓬鹼投與前 20 分鐘到投與後 20 分鐘，在 1 分鐘筐內。將駱駝蓬鹼投與後的功率密度變化標準化為在 1 分鐘時間筐內之每隻大鼠之 10 分鐘基線平均值和 20 分鐘基線平均值。計算每隻大鼠在駱駝蓬鹼投與後 20 分鐘期間的功率變化時間曲線下面積(AUC)。

【0484】 統計分析：使用單向 ANOVA 及雙向 ANOVA，之後以 Bonferroni 事後測試應用於絕對數據及標準化數據（例如，載劑/駱駝蓬鹼 vs. 丙醇/駱駝蓬鹼）。

實例 6 - 化合物 1 及化合物 2 之共投與

【0485】 大鼠之駱駝蓬鹼-誘導顫抖症(rHIT): rHIT 模型用於評估化合物 1 及化合物 2 之組合對減輕顫抖症狀之作用。在整個研究過程中，將測試時重約 250 g 的雄性 SD 大鼠（SLAC，中國上海）維持在 12:12 明暗循環室中，從 5 a.m.至 5 p.m 開燈，隨意進食。

【0486】 六個試驗組(n=每組 15 人) 包括：

【0487】 (1)在駱駝蓬鹼投與前 60 分鐘投與 5 mL/kg 載劑 1（0.5%甲基纖維素、0.1% Tween08 水溶液，p.o.），之後在駱駝蓬鹼投與前 30 分鐘投與載劑 2（15% Captisol，5 mL/kg，p.o.），最後投與駱駝蓬鹼(30 mg/kg, 5 mL/kg，i.p.)；

【0488】 (2) 在駱駝蓬鹼投與前 60 分鐘投與化合物 2 (3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.)，之後在駱駝蓬鹼投與前 30 分鐘投與載劑 2，最後投與駱駝蓬鹼(30 mg/kg, 5 mL/kg，i.p.)；

【0489】 (3)在駱駝蓬鹼投與前 60 分鐘投與載劑 1，之後在駱駝蓬鹼投與前 30 分鐘投與化合物 1(3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.)，最後投與駱駝蓬鹼(30 mg/kg, 5 mL/kg，i.p.)；

【0490】 (4)在駱駝蓬鹼投與前 60 分鐘投與化合物 2 (0.3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.) , 之後在駱駝蓬鹼投與前 30 分鐘投與化合物 1(3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.) , 最後投與駱駝蓬鹼(30 mg/kg, 5 mL/kg , i.p.) ;

【0491】 (5)在駱駝蓬鹼投與前 60 分鐘投與化合物 2 (1 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.) , 之後在駱駝蓬鹼投與前 30 分鐘投與化合物 1(3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.) , 最後投與駱駝蓬鹼(30 mg/kg, 5 mL/kg , i.p.) ; 以及

【0492】 (6)在駱駝蓬鹼投與前 60 分鐘投與化合物 2 (3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.) , 之後在駱駝蓬鹼投與前 30 分鐘投與化合物 1 (3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.) , 最後投與駱駝蓬鹼(30 mg/kg, 5 mL/kg, i.p.) 。

【0493】 使用實例 5 中所描述之 rHIT 方法。具體而言，在測試當天，允許每隻大鼠在測試室中適應至少三十分鐘。在測試之前，將大鼠放入測試室中抵消五分鐘，以確保基線活動在可接受的範圍內（3000-10000 貢V）。然後將大鼠留在測試室中，以便在駱駝蓬鹼治療前進行 20 分鐘的基線記錄（T=-20 至 0 分鐘），在上述六組給藥前。在 20 分鐘基線測量後，大鼠接受駱駝蓬鹼投與，並測量投與駱駝蓬鹼後的作用 20 分鐘。如以上實例 5 中所述進行壓電板信號分析。

【0494】 在完成顫抖記錄後，立即將小鼠轉移到指定的解剖室，在該處以 CO₂ 麻醉牠們。在投與駱駝蓬鹼後約 60 分鐘，經由左心室收集血液，收集腦組織並儲存在乾冰上。

【0495】 結果：觀察到顫抖的劑量-依賴性抑制（圖 10）。雖然加入化合物 1 似乎並未增強化合物 2 的顫抖症減輕效果(圖 11)，但因為化合物 1 不會抑制化合物 2 治療顫抖症的作用，所以它可用於治療共病症狀，如焦慮症和抑鬱症，當用於與化合物 2 組合治療顫抖症時。

【0496】 自發性移位行動測驗：此外，評估化合物 1 及化合物 2 之共同投與對於雄性 SD 大鼠之自發性移位行動的影響。在整個研究過程中，將測試時重

約 250-300 g 的雄性 SD 大鼠（SLAC，中國上海）維持在 12:12 明暗循環室中，從 5 a.m.至 5 p.m 開燈。

【0497】 藉由製備最高劑量之儲存液並稀釋至較低劑量來製備製劑。對於化合物 2，將 0.5% 甲基纖維素/0.1% Tween 80 水溶液加至化合物 2 中，以達至 0.6 mg/ml，且對小瓶進行 3 分鐘渦旋，之後在室溫下、水浴中進行超音波震盪至少 30 分鐘，以獲得澄清溶液。對於化合物 1，將 15% Captisol 加至化合物 1 中，以達到 0.6 mg/ml，且在室溫下攪拌混合物 5 分鐘。隨後將溶液渦旋 3 分鐘，並在室溫水浴中超音波震盪 45 分鐘，直至獲得澄清溶液。所有溶液均避光，且在測試時每天新鮮配製。

【0498】 四個試驗組(n=10 每組) 包括：

(1)在測試前 60 分鐘投與載劑 1（0.5% 甲基纖維素/0.1% Tween 80 水溶液，5 mL/kg, p.o.），之後在測試前 30 分鐘投與載劑 2 (15% Captisol, 5 mL/kg, p.o.)，最後進行測試；

(2)在測試前 60 分鐘投與載劑 1，之後在測試前 30 分鐘投與化合物 1(3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.)；

(3)在測試前 60 分鐘投與化合物 2 (3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.)，之後在測試前 30 分鐘投與載劑 2；以及

(4)在測試前 60 分鐘投與化合物 2(3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.)，之後在測試前 30 分鐘投與化合物 1(3 mg/kg, 5 mL/kg, p.o.)。

【0499】 給藥和行為觀察由盲性觀察者進行。在自發性移位行動測驗中，未經處理之動物在投與前於測試室適應至少 30 分鐘。如上文所指示，在指定時間以 5 mL/kg 之體積投與動物。自發性移位行動(sLMA)包括行進距離測量 30 分鐘，取樣窗口為 1 分鐘（在隔離室中以攝影記錄自動追蹤）。以 5 分鐘筐報導結果。測試室地板上的光強度設定為 45 ± 5 Lux，有機玻璃測試室的尺寸為 40 cm x 40 cm x 30 cm。

【0500】 用於資料分析，使用雙向 ANOVA 隨後使用 Dunnett 事後測試，以檢測載劑與化合物 1 及化合物 2 組之間，在 5 分鐘筐中的行進距離之顯著差異。此外，使用 ANOVA 之後使用 Dunnett 測試，以檢測出載劑與化合物 1 及化合物 2 組之間的 30 分鐘總行進距離之顯著差異。所有統計分析皆使用 GraphPadPrism 8.0 進行。

【0501】 血漿和腦組織樣本係於完成 sLMA 量測後立即收集，*亦即*，在化合物 2 的 90 分鐘時間點及化合物 1 的 60 分鐘時間點時。

實例 7

【0502】 18 至 65 歲患有原發性顫抖症的患者將接受化合物 1 口服懸浮液的治療，以研究化合物 1 在治療原發性顫抖症(ET)方面的安全性、耐受性、藥物動力學及療效。

【0503】 本臨床試驗包含 2 個部分。A 部分為隨機、雙盲、安慰劑對照、三週期、三種順序、交叉設計，其中參與者將接受單劑量 10 mg 化合物 1、20 mg 化合物 2、或匹配之安慰劑。每位參與者將接受每一治療之一種劑量，在治療之間間隔至少 3 天的清除期。治療投與順序將透過隨機分配決定。A 部分將包含 3 個試驗期：篩選期（至多 28 天）、介入期（約 9 天）和安全性追蹤期（約 3 天）。

【0504】 B 部分為開放性設計，其中 A 部分的參與者在清除和確認資格後，可被選出參與 B 部分。根據 A 部分的安全性資料審查判定是否繼續 B 部分。在 B 部分中，所有參與者都將在每個上午接受一次(QAM) 10 mg，持續最初 14 天。根據研究人員的判斷，第 15 到 28 天的劑量可增加至 20 mg QAM。研究人員將在第 14 天基於安全性和耐受性判定增加至 20 mg 或維持在 10 mg。B 部分將包含 3 個試驗期：篩選期（至多 28 天，僅當 B 部分的第 1 天與 A 部分的第 4 次回診之間的時間超過 28 天時，才需要進行 B 部分篩選就診）、介入期（28 天）及安全性追蹤期（7 天）。將在 B 部分第 1 天給藥前確認資格。

【0505】 篩選期：對於 A 部分，篩選期最長為 28 天。在進行任何程序之前，參與者將提供知情同意書。關鍵篩選評估包括人口統計資料、醫療和疾病史、既往和伴隨用藥、身體檢查、藥物/酒精篩選、臨床實驗室評估、12-導聯心電圖、生命體徵以及使用 TETRAS 表現度子量表(TETRAS PS)評估 ET 嚴重度。

【0506】 確認資格後，包括由資格審查委員會(ERC)審查，參與者將返回診所進行基線（第 2 次就診）評估和資格確認。ERC 將整合篩選期 TTRAS PS 的中心影像評分、及參與者過去的病史和其他篩選評估，以決定每位參與者的資格。

【0507】 對於 B 部分，參與 A 部分的參與者可在提供知情同意書、試驗資格確認、並完成選定的篩選評估後，繼續參與 B 部分。在篩選期間，參與者將被要求在第-1 天之前至少 7 天和整個研究期間連續佩戴 CentrePoint Insight 手錶 (ActiGraph Corp.)(設備充電時的短時間間隔除外)。此裝置可連續測量移動功能、一般活動程度和睡眠模式。

【0508】 介入期：對於 A 部分，在基線（第 2 次就診）時持續符合所有臨床試驗納入標準的參與者，將以 1:1:1 的比例接受隨機分配，以接受下表 10 所示的 3 種治療順序之一。

【0509】 表 10-依順序分配治療

	週期 1	週期 2	週期 3
順序 1	10 mg	20 mg	安慰劑
順序 2	20 mg	安慰劑	10 mg
順序 3	安慰劑	10 mg	20 mg

【0510】 所有試驗藥物將在上午不伴隨食物投與。參與者將避免在給藥前 1 小時喝水，直到給藥後 2 小時，但不包括服藥時所消耗的水量(240 mL)。參與者可在試驗期間的所有其他時間隨意飲水。允許在給藥後 4 小時進食。在每個給藥日，參與者將在給藥與前評估和樣本收集完畢後，於診間服用試驗藥物。每劑試驗藥物之間將有 3 天(+3 天)的清除期。在每個給藥日，將進行療效和

安全性評估。這些就診時的療效評估將包括 TTRAS PS 或合併上肢(CUL)評估，此評估是由 TTRAS PS 的第 4、6、7 和 8 項組成。

【0511】 對於 B 部分，完成 A 部分並在 B 部分第 1 天繼續符合所有臨床試驗納入標準的參與者，將被登記為每天早上接受 10 mg 化合物 1，持續 14 天（第 1 至 14 天），之後：（1）升高到每天早上服用 20 mg 化合物 1 額外 14 天（第 15 至 28 天），或(2)維持每天早上服用 10 mg 化合物 1 額外 14 天（第 15 至 28 天）。所有試驗藥物將每天上午投與（空腹）。

【0512】 在第 2 次和第 4 次就診時，將進行療效和安全性評估，包括選出下列終點：TETRAS 日常生活活動(TETRAS ADL)、CGI-S、CGI-I、患者整體印象變化(PGI-C)、BDI-II 和 BAI。在第 28 天，參與者將返回診間進行安全性和療效評估。

【0513】 在介入期，參與者將繼續佩戴 CentrePoint Insight 手錶(ActiGraph Corp.)。可穿戴裝置中的內建慣性感測器將被動地測量其移動功能、一般活動水平和睡眠模式，且除了裝置正在充電的短暫間隔外，應日夜持續佩戴。將要求參與者透過按下穿戴裝置上的按鈕，記錄他們每天上午服用試驗藥物的時間。

【0514】 安全性追蹤期：對於 A 部分，安全性追蹤期為約 3 天(+2 天)。

【0515】 對於 B 部分，安全性追蹤期為約 7 天(±2 天)。

【0516】 安全性監測：對於 A 部分和 B 部分，在整個臨床試驗期間將透過身體檢查、SSS(僅限 A 部分)、臨床實驗室評估（化學、血液學和尿液分析）、生命徵象、12-導程 ECG 和 C-SSRS 等評估來監測安全性。自同意起至臨床試驗參與結束，將監測 AE 和伴隨藥物。

【0517】 納入條件：對於 A 部分和 B 部分，參與者均應滿足以下所有條件（在篩選期，除非另有指明),才符合資格參與本臨床試驗：

- 願意並能夠理解並簽署知情同意書，表明他/她了解臨床試驗的目的、了解臨床試驗所需的程序、願意參與臨床試驗並遵守試驗計畫書；
- 年滿 18 歲的男性或女性；

- 身體質量指數(BMI)介於 18 至 40 kg/m² 之間（含上下限）；
- 臨床診斷為中度至重度 ET，包括：(a)雙側上肢動作顫抖的顫抖症候群，(b)症狀持續至少 3 年，(c) 其他部位（例如，頭部、聲音或下肢）伴有或不伴有顫抖，以及(d)若研究人員判斷症狀和體徵是由 ET 診斷引起的，亦可接受他們有以下 1 或多個 ET 加上體徵：(i)輕度肌張力障礙姿勢，(ii)輕度靜止性顫抖，在晚期 ET 的情況下，且沒有帕金森氏症的其他特徵；(iii)意向性顫抖症，和(iv)重複步態困難的輕度增加。
- 在篩選期和基線時，由研究人員評估的 TTRAS 上肢分數（即雙側上肢項目 4a、4b 和 4c 的總和）為 ≥10。請注意，對於 B 部分，顫抖嚴重度可能會波動，並可能是在篩選期和 A 部分第 1 天符合 TETRAS 上肢標準的參與者，在篩選期或 B 部分第 1 天不再符合上述顫抖嚴重度納入標準。如果所有其他資格仍然符合標準，此參與者仍然有資格被納入 B 部分；
- 如果接受撲米酮(primidone)或託吡酯(topiramate)治療 ET，願意且能夠在不遲於 A 部分第 1 天前 14 天完成停藥。如果目前正在接受任何其他用於 ET 的藥物，在篩選前 28 天服用穩定劑量的任何其他用於 ET 的藥物，並且願意在整個臨床試驗期間保持穩定的劑量；
- 願意使用醫學上可接受的避孕方法；以及
- 已經由 ERC、醫療監測員和贊助商評估為適當且合適的候選人，包括基線前之篩選期 TTRAS UL 評分的核心影像審查確認。

【0518】 排除條件：針對 A 部分和 B 部分，符合下列任一條件的參與者（於篩選期，除非另有規定）將排除於本臨床試驗之外：

- 可解釋或引起顫抖症的其他醫學、神經或精神疾病的病史或臨床證據，包括但不限於帕金森氏症、亨廷頓氏症、阿茲海默症、小腦疾病（包括脊髓小腦性失調症）、原發性肌張力障礙、脆性 X 顫抖症/失調症候群或脆性 X 症候群家族史、外傷性腦損傷、心因性顫抖症、酒精或苯二氮平濫用或戒斷、多發性硬化症、多發性神經病變、和內分泌狀態如甲狀腺功能亢進或

甲狀腺功能減退的不穩定治療、或藥物、食物或補充劑引起的運動障礙（例如，與 β 受體促效劑或咖啡因有關的顫抖），或其他可解釋或引起顫抖的醫學、神經或精神症狀；

- 有終生的癲癇病史，包括熱痙攣；
- 在發生顫抖症前 3 個月內，神經系統有創傷；
- 曾因 ET 接受過核磁共振造影-導向超音波或手術介入治療，例如深腦刺激或丘腦切開術；
- 篩選前 6 個月曾因 ET 而注射肉毒桿菌毒素；
- 在基線前的最後 14 天和整個研究期間使用 Cala trio 健康設備治療 ET；
- 不願意或無法避免在試驗期間偶爾使用可能干擾顫抖評估的藥物/物質。允許穩定使用可能影響顫抖的藥物/物質，包括咖啡因和 β -促效劑支氣管擴張劑，只要研究人員主要是由於參與者的 ET 診斷而判斷顫抖。
- 不願或無法避免在任一次臨床就診前 24 小時內，不使用任何已知由 GABA 系機制介導的助眠劑（例如，右佐匹克隆(eszopiclone)、扎來普隆(zaleplon)和唑吡坦(zolpidem)）或抗焦慮藥（例如，苯二氮卓平類藥物(benzodiazepines)）。例外情形：在與醫療監測員及/或贊助商指定人員討論後，允許在臨床試驗期間穩定使用（篩選前至少 28 天）至多 2 種 ET 非顫抖活性、非 GABA 系抗抑鬱藥及抗焦慮藥。僅適用於 B 部分的注意事項：參與者應避免使用已知由 GABA 系機制介導的助眠劑和抗焦慮藥。
- 需要在臨床試驗期間服用任何試驗計劃書中排除的藥物。慢性藥物必須在篩選前至少穩定 4 週。在試驗期間開始並允許的任何新的非緊急藥物，應在開始前與贊助商討論(如可行)；
- 在篩選前 30 天或 5 個半衰期（以較長者為準）內接受過任何實驗性或研究性藥物、設備或其他療法；
- 已知對化合物 1 之製劑的任何成分過敏；
- 不願意或無法避免在臨床試驗就診前 24 小時和期間不飲酒，或男性每天經

常飲用超過 2 杯標準酒精飲料或女性每天經常飲用超過 1 杯標準酒精飲料，並且不願意在篩選期將消耗量減少到適當的水平，並在整個介入期和追蹤期保持此一水平；

- 研究人員認為有符合 DSM-5 標準之物質濫用病史；
- 根據研究人員的臨床判斷，有自殺風險，例如有意圖或計畫的活躍自殺念頭，或篩選前 12 個月有自殺企圖。
- 目前懷孕或正在哺乳，或計畫在臨床試驗期間或最後一劑試驗藥物的 3 天內懷孕；
- 目前被診斷為癌症、正接受癌症治療，在篩選前的最近 5 年內有癌症治療史，例外：在篩選前 5 年內經充分治療之基底細胞癌、經充分治療之第 I 期鱗狀細胞皮膚癌、或經充分治療之原位子宮頸癌；
- 篩選期有下列任何異常的檢測結果：血清總膽紅素數值 $>1.5 \times$ 正常值上限 (ULN)；血清丙胺酸轉胺酶(ALT) 或天門冬胺酸轉胺酶(AST)值 $>2 \times$ ULN。作為例外，如果參與者的結合膽紅素低於 ULN，則在與醫療監測員及/或贊助商指定人員討論後，可招募膽紅素升高而 ALT 或 AST 未升高之符合吉爾伯特症候群模式之參與者；
- QT 間期採用 Fridericia 校正方法(QTcF) >450 msec，視需要經 1 次重複測試確認，於篩選期或基線時，或參與者患有長 QT 症候群或正在接受第 1A 類（例如奎尼丁(quinidine)、普魯卡因胺(procainamide)）或第 3 類（如胺碘酮(amiodarone)、索他洛爾(sotalol)）抗心律失常藥物治療；或由研究人員與醫學監測員及/或贊助商指定人員協商確認為具有臨床顯著性的任何異常 ECG 發現；
- 具有研究人員或贊助商指定人員認為可能導致參與者因參與臨床試驗而承受風險、影響或混淆臨床試驗結果，或影響參與者參與臨床試驗的能力之任何其他重大疾病、病症、實驗室異常或環境因素；
- 具有起搏器、植入式心臟去顫器或任何其他植入刺激裝置，包括深層腦刺

激器(DBS)刺激器；

- 有活動性（臨床上顯著）皮膚疾病的病史；
- 對聚矽氧或黏著劑有過敏反應史；或
- 在感測器施加部位附近有破損、受傷或刺激性皮膚或皮疹。

【0519】 所有參與者都將以口服藥錠製劑接受化合物 1 或匹配安慰劑（統稱為研究藥物）。所有研究藥物將在禁食狀態下單劑和每天早上投與多天。

【0520】 樣本量：約 15 位參與者將以 1:1:1 的方式隨機分配至 3 種可能的治療順序之一，以達成 A 部分有約 12 名可評估參與者。

【0521】 統計方法：對於所有數據顯示，臨床試驗的每一部分將產生單獨的摘錄。將使用描述性統計摘錄安全性、耐受性、PK 和療效變數。分類變數的描述性摘錄將包括計數和百分比。連續變數的描述性摘錄將包括參與者人數(n)、平均值、標準差(SD)、中位數、最小值和最大值。適當時，將按時間點提供摘錄。

【0522】 療效分析：對於 A 部分,TETRAS CUL 評分中報導的數值和與給藥前數值比較的變化，將按部分、治療和時間點進行描述性摘錄。TETRAS CUL 分數自給藥前以來的變化，將使用混合模型重複測量(MMRM)法，使用全分析集分析。此模型將包括治療、期間、順序、時間點和各時間點的交互作用，作為固定影響，並將期間特異性之治療前基線作為共變數。將使用 Kenward-Roger 近似值(Kenward and Roger 1997)估計分母自由度。有興趣的比較為每一時間點之每種化合物 1 劑量水平與安慰劑之間的差異。將報導每一時間點的模型式點估計值（即每一治療條件和治療差值的最小平方[LS]平均值）、差值的 95%信賴區間(CI)和 p 值。額外的 MMRM 模型可與作為回應變數的給藥前基線和給藥後報告值一起使用。

【0523】 對於 B 部分，TETRAS ADL 中報告的數值和自基線以來的變化，將依按時間點進行描述性總結。

【0524】 安全性分析：不良事件數據將使用監管活動醫學詞典(MedDRA)進行編碼。經歷任何治療引發不良事件(TEAE)的參與者人數和百分比，將依部分、治療、系統器官分類和常用術語進行摘錄。類似地，將摘錄導致停用試驗藥物的 SAE 和 TEAE。此外，TEAE 將依最大嚴重程度和與試驗藥物的關係進行摘錄。

【0525】 生命徵象、ECG 參數和 SSS 評分中，自給藥前數值以來的報告值和變化，將視需要依部分、治療和時間點彙整。將列出血液學和臨床化學實驗室參數自篩選期數值以來的報告值和變化。對於 C-SSRS，任何時候的自殺意念/行為的發生率，將針對每個 C-SSRS 的意念、行為和意念/行為指標，依部分和治療進行摘錄。

【0526】 藥物動力學分析：對於 A 部分，化合物 1 及其代謝物的血漿濃度將依治療和標稱採樣時間點進行摘錄。對於 B 部分，化合物 1 及其代謝物的血漿濃度將依標稱採樣時間點進行摘錄。血漿濃度的描述性統計數據將包括 n、濃度低於定量限值(BLQ)的參與者人數、平均值、SD、變異係數(CV%)、中位數、最小值和最大值。對於描述性摘要，以 BLQ 報導的血漿濃度將設為零。

【0527】 對於 A 部分，PK 參數將使用非隔室方法計算，並使用描述性統計數據進行摘錄。收集的血漿濃度數據也可能有助於群體 PK 分析。

【0528】 試驗計劃書的 A 部分和 B 部分的概要係分別示於圖 12A 和圖 12B。

參考文獻併入

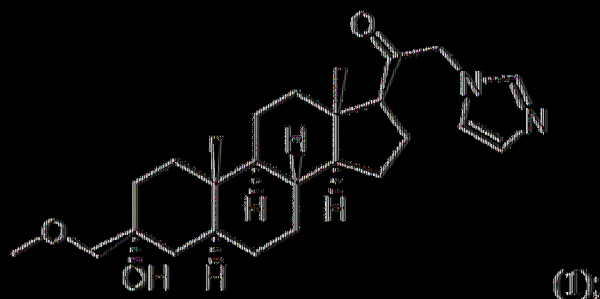
【0529】 本文引用的所有參考文獻、文章、出版物、專利案、專利公開案及專利申請案係出於所有目的通過全文引用方式併入本文中。然而，提及本文中所引用的任何參考文獻、文章、出版物、專利案、專利公開案及專利申請案並非也不應被視為承認或任何形式的建議其構成有效的先前技術或形成世界上任何國家的公知般常識的一部分。

【符號說明】

無

[(發明申請專利範圍)]

〔請求項1〕 一種治療有需要之患者之重鬱症(MDD)、動作障礙症及/或肌肉骨骼症狀之方法，其包含在晚上口服投與治療有效量之化合物 1：



或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者。

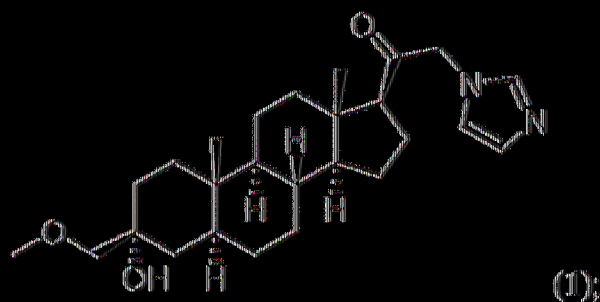
〔請求項2〕 如請求項1所述之方法，其中該晚上為晚餐後約2小時。

〔請求項3〕 如請求項1所述之方法，其中該晚上為晚餐後約4小時。

〔請求項4〕 如請求項1至3中任一項所述之方法，其中該晚上為約5 p.m.至約12 a.m.之間。

〔請求項5〕 如請求項1至4中任一項所述之方法，其中該晚上為睡前約2小時。

〔請求項6〕 一種降低與投與治療有效量之化合物 1：

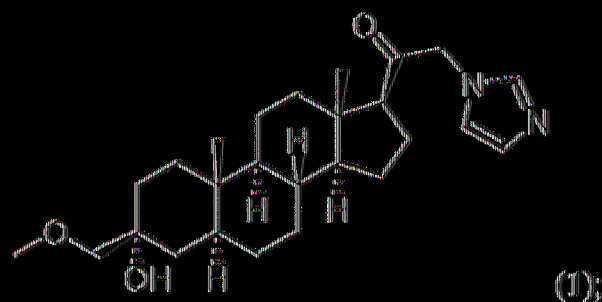


或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者相關之至少一種副作用的方法，其包含在晚上投與化合物 1，其中該降低之至少一種副作用選自：嗜睡、鎮靜、頭暈、頭昏眼花、疲倦、精神異常欣快、感覺酒醉、感覺異常、頭痛、認知障礙、記憶紊亂、記憶受損、緩慢認知障礙、警覺性降低、便秘或腹瀉。

〔請求項7〕 如請求項6所述之方法，其中該與投與化合物 1 或醫藥上可接受之鹽相關之至少一種副作用係藉由如「產業和研究人員指南：MDD和

IBA/IBI 試驗的安全性報告要求(2012)」之指引決定，其描述於「NOCLEDA 第 2 期和第 3 期 IND/IDB 臨床試驗試驗計畫書模板」一文中，並根據「藥劑管理醫學詞典」標準化各術語進行報導。

〔請求項8〕一種治療有需要患者之動作障礙症的方法，其包含口服投與治療有效量之化合物 1：



或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者。

〔請求項9〕如請求項8所述之方法，其中該投與在晚上。

〔請求項10〕如請求項9所述之方法，其中該晚上為晚餐後約 2 小時。

〔請求項11〕如請求項9所述之方法，其中該晚上為晚餐後約 4 小時。

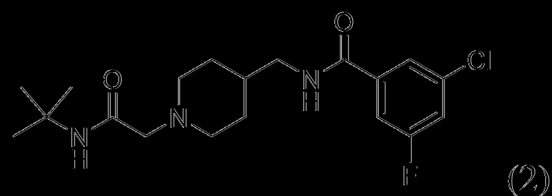
〔請求項12〕如請求項9至 11 中任一項所述之方法，其中該晚上為約 5 p.m.至約 12 a.m.之間。

〔請求項13〕如請求項9至 12 中任一項所述之方法，其中該晚上為睡前約 2 小時。

〔請求項14〕如請求項8所述之方法，其中該投與在日間。

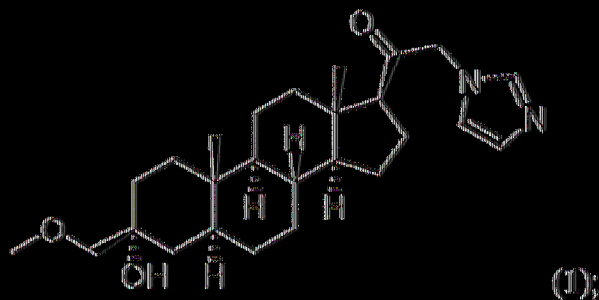
〔請求項15〕如請求項8至 14 中任一項所述之方法，其中該動作障礙症係選自：小腦性顫抖症、意向性顫抖症、肌張力障礙性顫抖症、原發性顫抖症、站立性顫抖症、帕金森氏症顫抖症、生理性顫抖症、心因性顫抖症或紅核顫抖症。

〔請求項16〕如請求項8至 15 中任一項所述之方法，其進一步包含共投與化合物 2：



或其醫藥上可接受之鹽。

〔請求項17〕一種治療有需要患者之肌肉骨骼症狀之方法，其包含口服投與治療有效量之化合物 1：



或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者。

〔請求項18〕如請求項17所述之方法，其中該投與在晚上。

〔請求項19〕如請求項18所述之方法，其中該晚上為晚餐後約2小時。

〔請求項20〕如請求項18所述之方法，其中該晚上為晚餐後約4小時。

〔請求項21〕如請求項18至20中任一項所述之方法，其中該晚上為約5 p.m.至約12 a.m.之間。

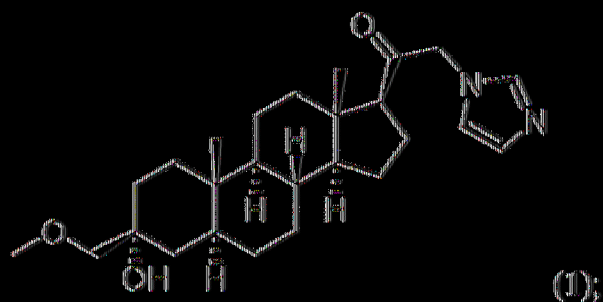
〔請求項22〕如請求項18至21中任一項所述之方法，其中該晚上為睡前約2小時。

〔請求項23〕如請求項17所述之方法，其中該投與在日間。

〔請求項24〕如請求項17至23中任一項所述之方法，其中該肌肉骨骼症狀係選自：纖維肌痛、多肌痛、慢性疲勞症候群或全身性運動不耐性疾病。

〔請求項25〕如請求項24所述之方法，其中該肌肉骨骼症狀為纖維肌痛。

〔請求項26〕一種治療有需要之患者之原發性顫抖症的方法，其包含口服投與治療有效量之化合物 1：



或其醫藥上可接受之鹽至有需要的患者。

〔請求項27〕 如請求項26所述之方法，其中該投與在晚上。

〔請求項28〕 如請求項27所述之方法，其中該晚上是在晚餐後約2小時。

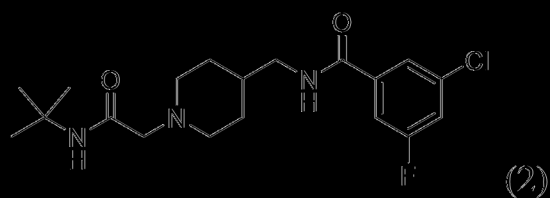
〔請求項29〕 如請求項27所述之方法，其中該晚上是在晚餐後約4小時。

〔請求項30〕 如請求項27至29中任一項所述之方法，其中該晚上為約5 p.m.至約12 a.m.之間。

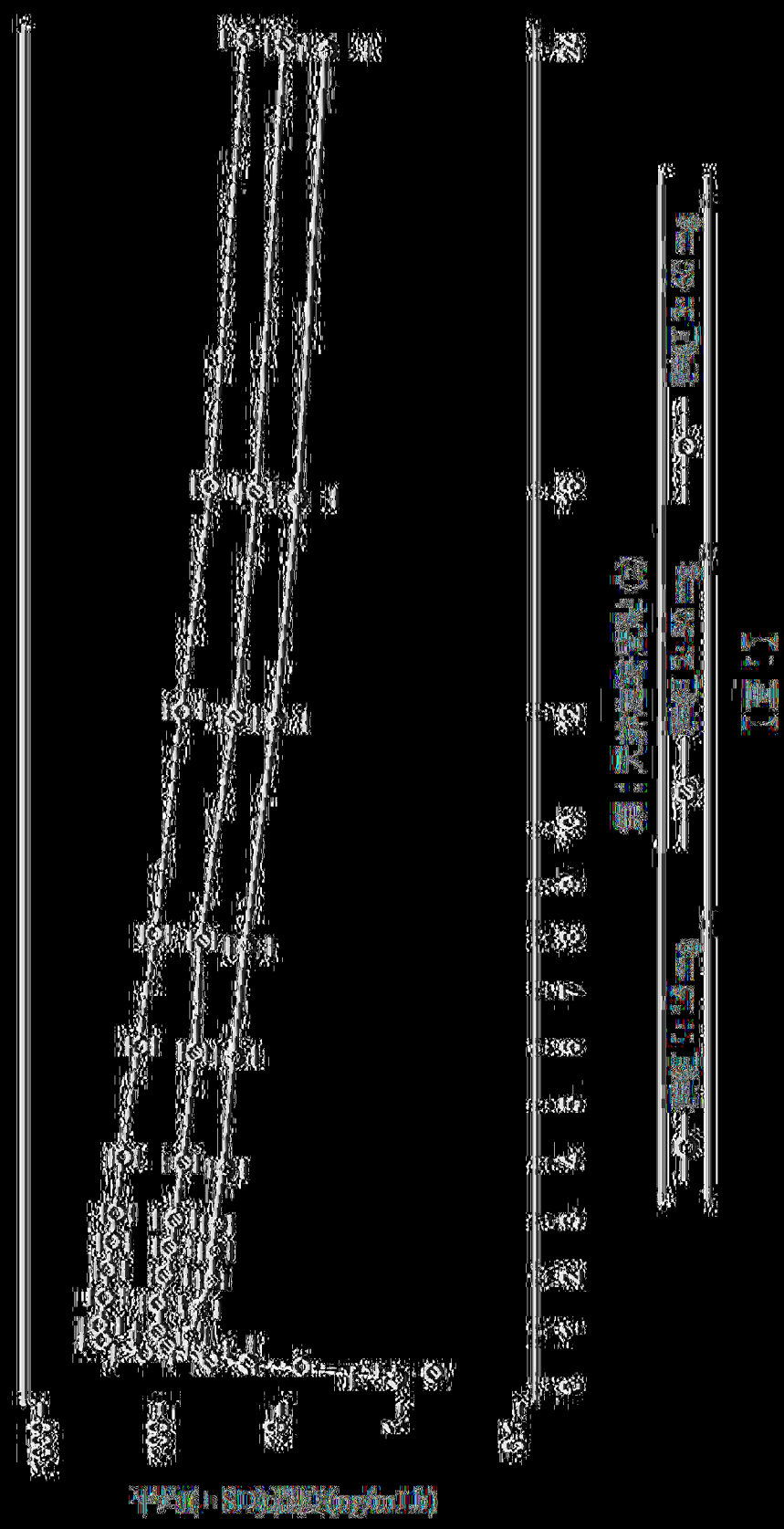
〔請求項31〕 如請求項27至30中任一項所述之方法，其中該晚上為睡前約2小時。

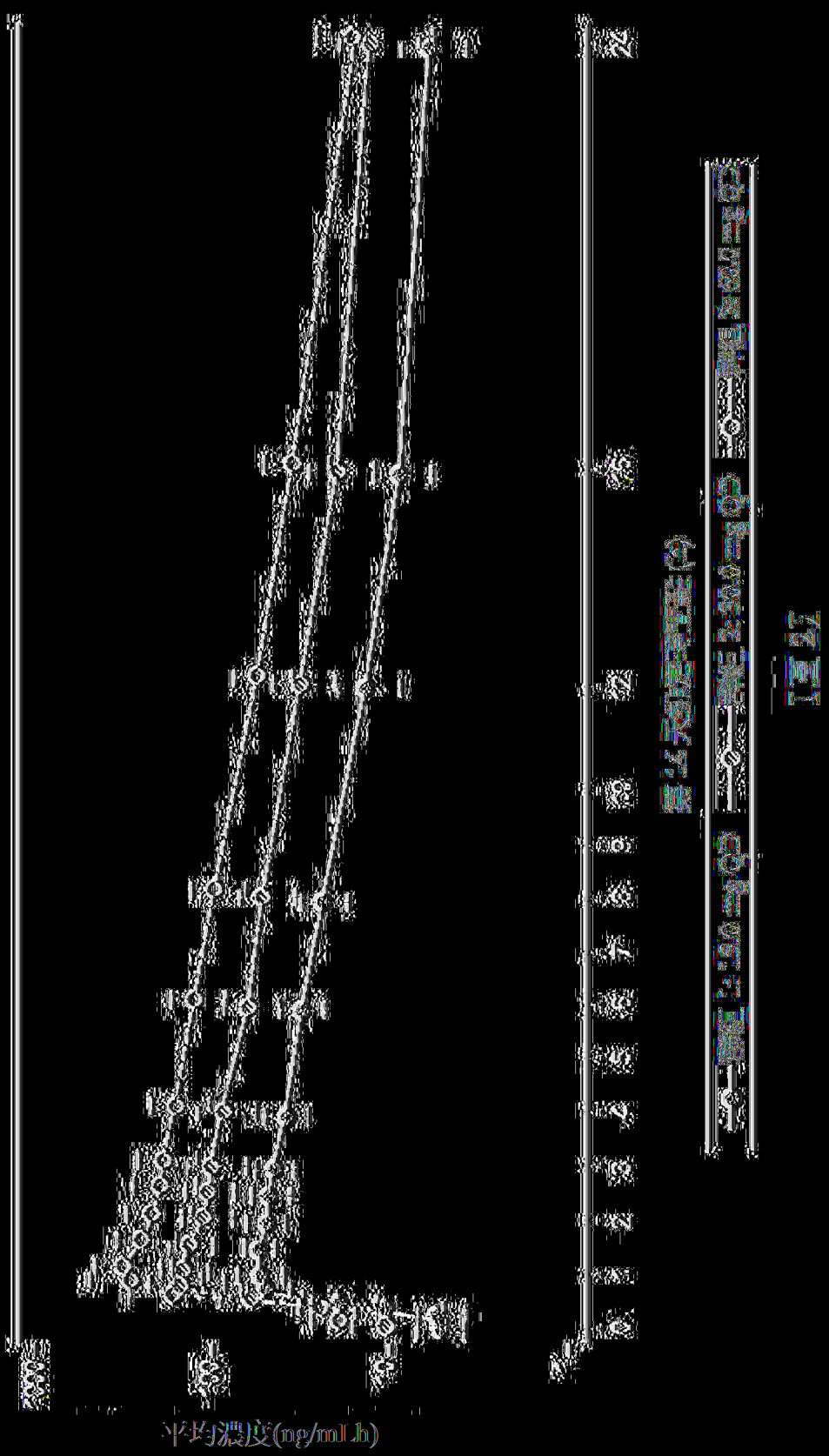
〔請求項32〕 如請求項26所述之方法，其中該投與在日間。

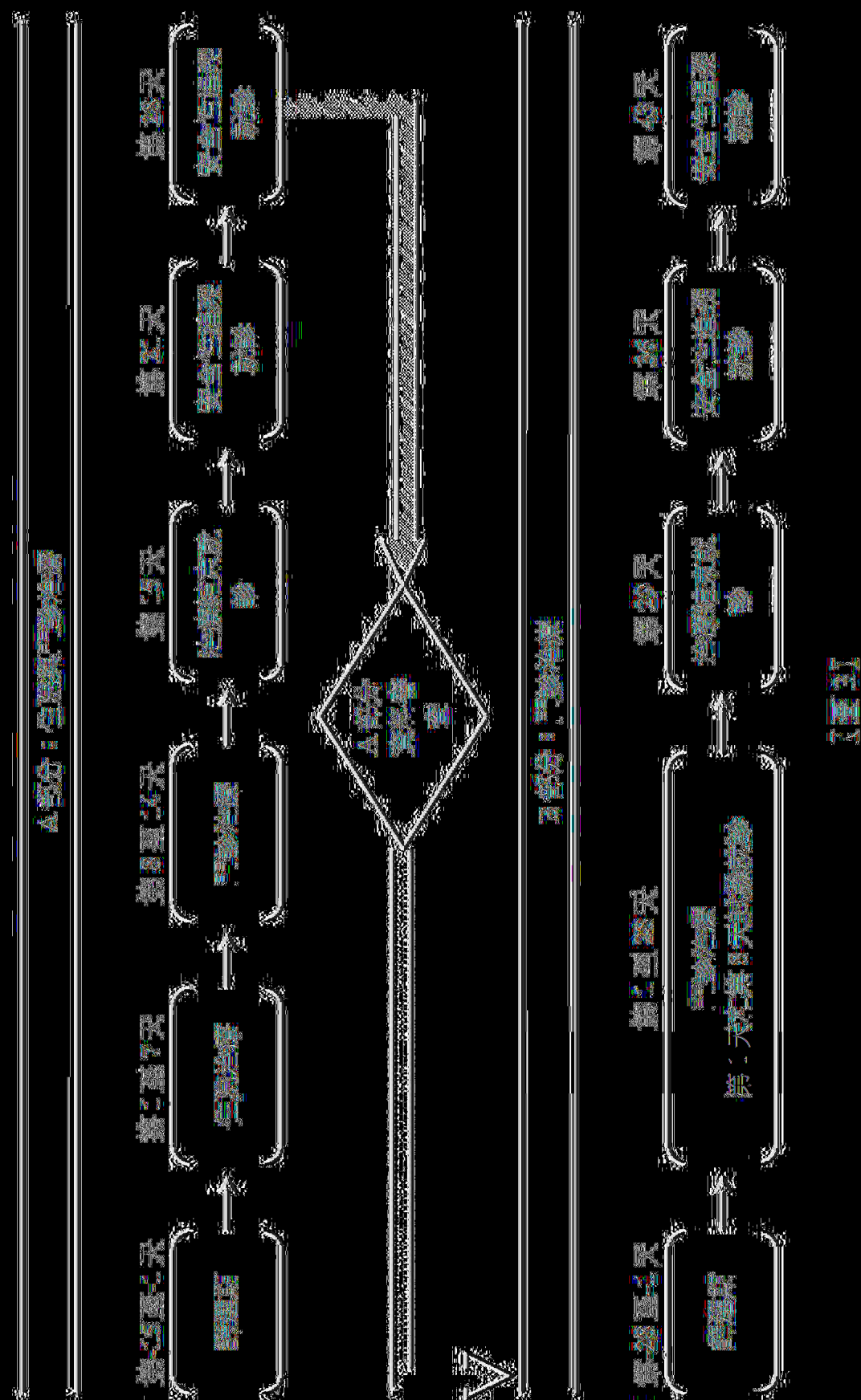
〔請求項33〕 如請求項26至32中任一項所述之方法，其進一步包含共投與化合物2：

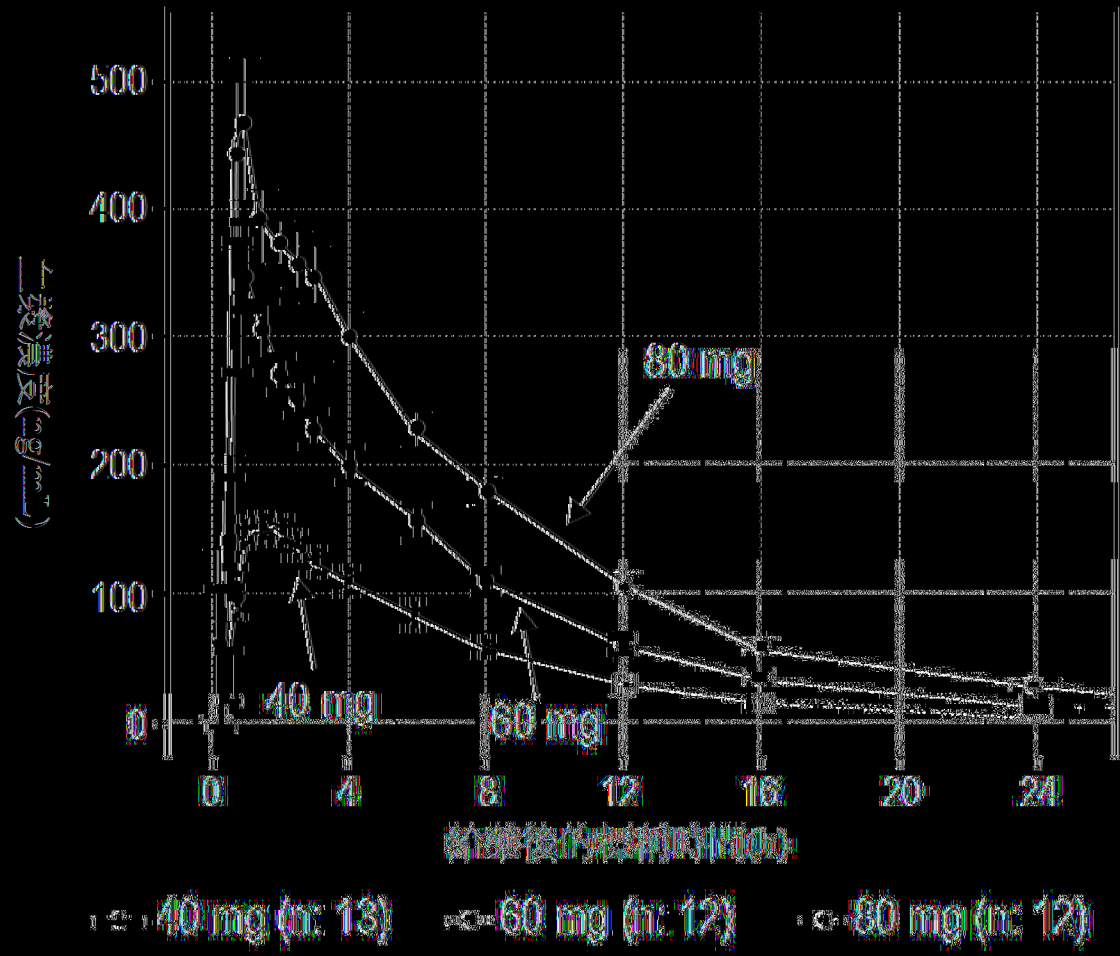


或其醫藥上可接受之鹽。

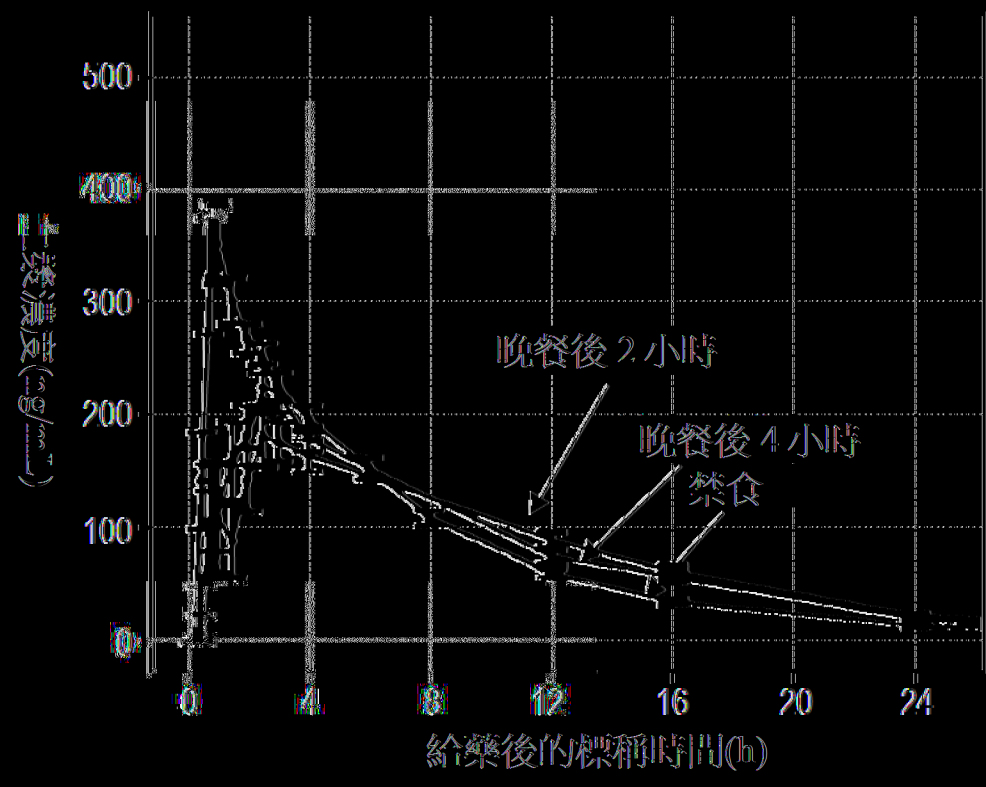








[Figure 5]



○ Dinner 2h: C part (n:12) ○ Dinner 4h: C part (n:11)
○ Fasting 60 mg: C part (n:12)

[(圖 6)]



圖 1



圖 2

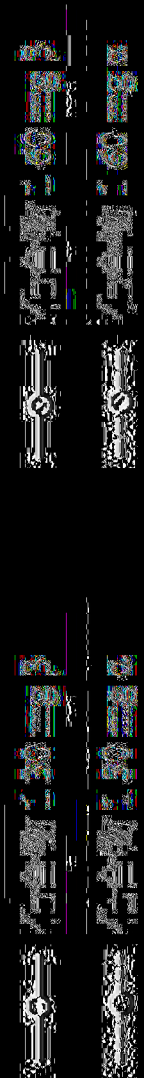
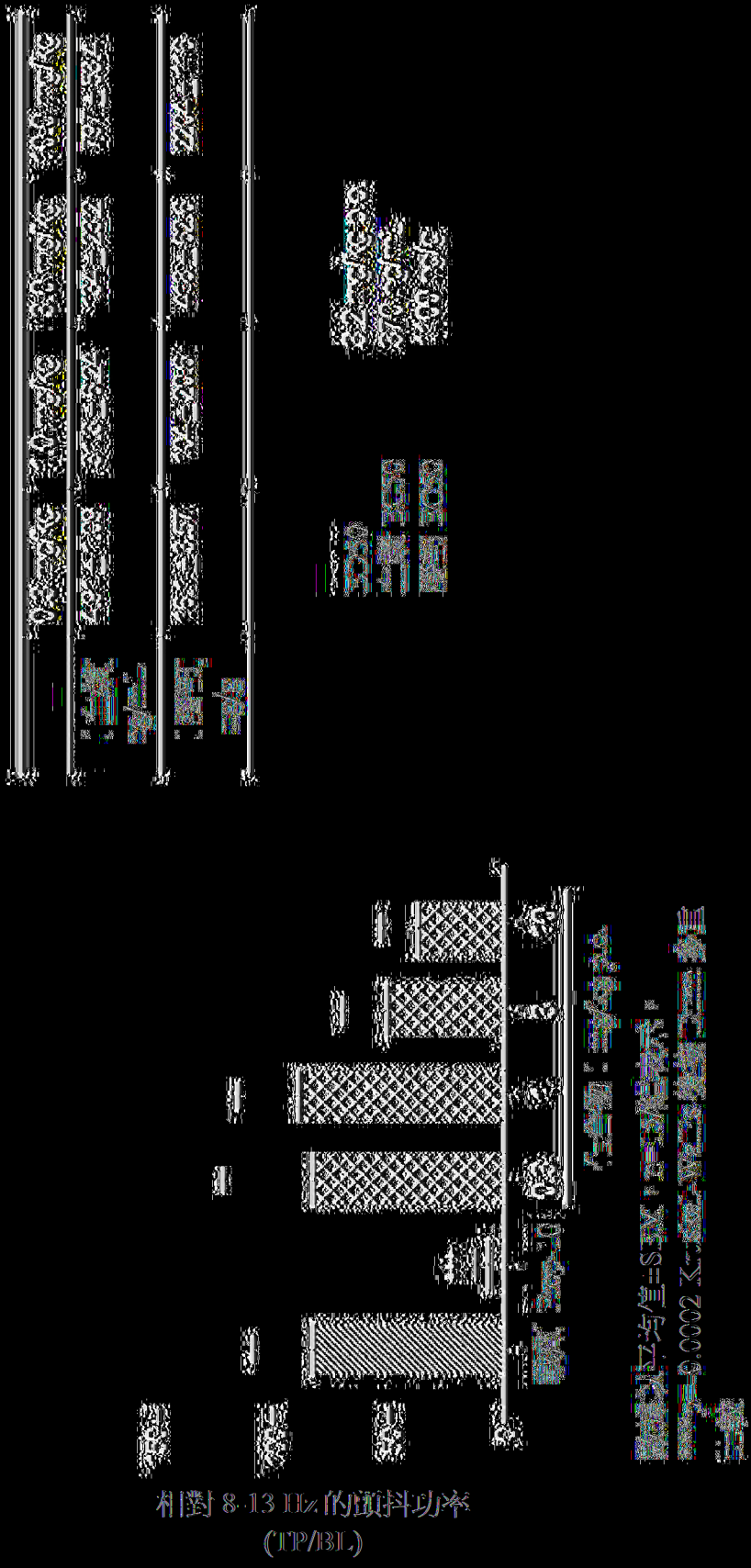
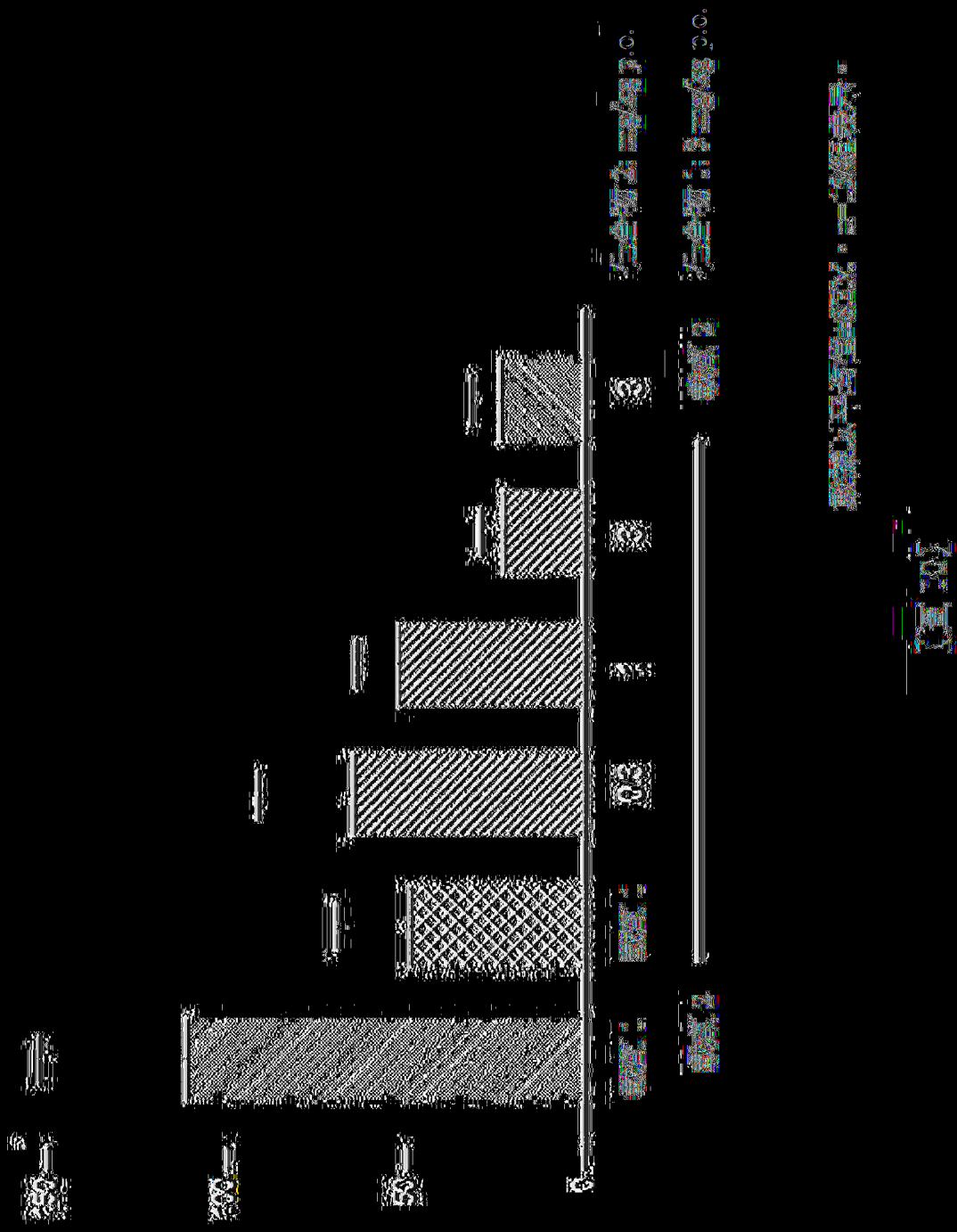


圖 3

圖 4



[圖 9]



相對 8.13 THz 的顫抖功率
(IP/BI)



