



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0013846  
(43) 공개일자 2019년02월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/454 (2013.01)  
A61P 25/16 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7036656  
(22) 출원일자(국제) 2017년05월23일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2018년12월18일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/034030  
(87) 국제공개번호 WO 2017/205393  
국제공개일자 2017년11월30일  
(30) 우선권주장  
62/341,590 2016년05월25일 미국(US)

(71) 출원인  
미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션  
일본 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마치 3초메  
2방 10고  
(72) 발명자  
루트랑거, 레미  
스위스 1207 제네바 루 드 자고낭 2  
데이비슨, 마이클  
이스라엘 6811713 텔 아비브 아파트먼트 10 니자  
나 스트리트 11 비  
(74) 대리인  
한상욱, 이유리, 이석재

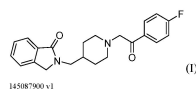
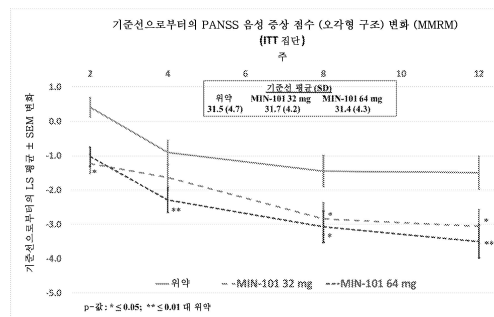
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 비-조현병성 환자에서 음성 증상을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 개시내용은 조현병의 임상 진단을 갖지 않은 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 기재한다. 상기 조성물 및 방법은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 이용한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 25/18* (2018.01)

*A61P 25/24* (2018.01)

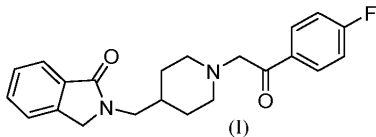
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 (화합물 I) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 조성물이며,



여기서 방법은 비-조현병성 인간 대상체에게 치료 유효량의 상기 조성물을 경구 투여하는 것을 포함하고, 여기서 치료 유효량은 약 1 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 치료 유효량이 약 10 mg 내지 약 64 mg, 20 mg 내지 약 64 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 유효량이 32 mg 또는 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 음성 증상이 둔화된 정동, 무언어증, 무동기, 무쾌감증 및 비사회성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 음성 증상이 둔화된 정동, 정서적 위축, 빈약한 친밀감, 수동적/무감동적 사회적 위축, 추상적 사고의 곤란, 대화의 자발성 및 흐름의 결핍, 및 상동 사고로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 비-조현병성 환자가 정신 장애 또는 신경계 병태로 진단받은 것인 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 정신 장애 또는 신경계 병태가 치매, 전두측두엽 치매 (FTD), 알츠하이머병, 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 양극성 장애 (BPD), 주요 우울 장애 (MDD), 파킨슨병, 측두엽 간질, 후-뇌혈관 사고 (CVA), 외상성 뇌손상 (TBI), 뇌 외상 후 증후군, 경증 내지 중등도 정신 지체, 바이러스성 뇌염, 및 약물 중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 정신 장애 또는 신경계 병태가 FTD, 알츠하이머병, MDD, BPD 또는 파킨슨병인 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I이 대상체에게 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 6주, 적어도 8주, 적어도 10주 또는 적어도 12주의 제1 치료 기간 동안 투여되며, 대상체가 제1 치료 기간 동안에 적어도 하나의 음성 증상의 개선을 경험한다면, 치료 유효량의 화합물 I의 투여가 적어도 12주, 적어도 24주, 적어도

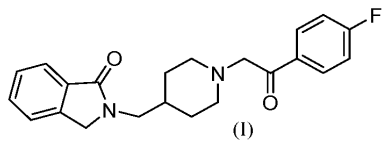
48주 또는 대상체가 음성 증상으로부터 완화 상태에 있는 것으로 결정되는 때까지의 제2 치료 기간 동안 계속되는 것인 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 비-조현병성 대상체가 이전에 항우울 약물로 치료받은 적이 없거나, 또는 불충분한 반응 경험 및/또는 견딜 수 없는 부작용으로 인해 항우울 약물을 사용한 이전 치료를 중단한 것인 조성물.

#### 청구항 11

비-조현병성 인간 대상체에게 치료 유효량의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 경구 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료 유효량은 약 1 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인, 비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 방법.



#### 청구항 12

제11항에 있어서, 화합물 I의 총 1일 용량이 약 10 mg 내지 약 64 mg, 20 mg 내지 약 64 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 64 mg인 방법.

#### 청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 화합물 I의 총 1일 용량이 32 mg 또는 64 mg인 방법.

#### 청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 음성 증상이 둔화된 정동, 무언어증, 무동기, 무쾌감증 및 비사회성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 15

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 음성 증상이 둔화된 정동, 정서적 위축, 빈약한 친밀감, 수동적/무감동적 사회적 위축, 추상적 사고의 곤란, 대화의 자발성 및 흐름의 결핍, 및 상동 사고로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 비-조현병성 환자가 정신 장애 또는 신경계 병태로 진단받은 것인 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 정신 장애 또는 신경계 병태가 치매, 전두측두엽 치매 (FTD), 알츠하이머병, 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 양극성 장애 (BPD), 주요 우울 장애 (MDD), 파킨슨병, 측두엽 간질, 후-뇌혈관 사고 (CVA), 외상성 뇌손상 (TBI), 뇌 외상 후 증후군, 경증 내지 중등도 정신 지체, 바이러스성 뇌염, 및 약물 중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 정신 장애 또는 신경계 병태가 FTD, 알츠하이머병, MDD, BPD 또는 파킨슨병인 방법.

#### 청구항 19

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I이 대상체에게 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 6주, 적어도 8주, 적어도 10주 또는 적어도 12주의 제1 치료 기간 동안 투여되며, 대상체가 제1 치료 기간 동안에 적어

도 하나의 음성 증상의 개선을 경험한다면, 치료 유효량의 화합물 I의 투여가 적어도 12주, 적어도 24주, 적어도 48주 또는 대상체가 음성 증상으로부터 완화 상태에 있는 것으로 결정되는 때까지의 제2 치료 기간 동안 계속되는 것인 방법.

## 청구항 20

제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 비-조현병성 대상체가 이전에 항우울 약물로 치료받은 적이 없거나, 또는 불충분한 반응 경험 및/또는 견딜 수 없는 부작용으로 인해 항우울 약물을 사용한 이전 치료를 중단한 것인 방법.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 5월 25일에 출원된 미국 가출원 번호 62/341,590의 우선권 및 그의 이익을 주장하며, 이 가출원의 전체 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시내용은 일부 실시양태에서 일반적으로는 음성 증상을 치료하기 위한, 보다 구체적으로는 조현병의 임상 진단을 갖지 않은 환자, 즉, 비-조현병성(non-schizophrenic) 환자에서 음성 증상을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

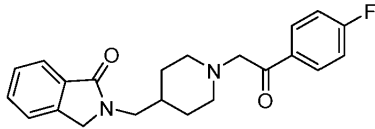
[0004] 음성 증상은 일반적으로 정상적인 기능의 감소를 지칭하며, 다섯 가지 주요 하위 도메인(sub-domain)을 포함한다: 둔화된 정동(blunted affect) (정동 둔마(affective flattening), 둔화된 표현), 무언어증(alogia) (언어의 빈곤(Poverty of Speech)), 무동기(amotivation) (의욕 상실), 무쾌감증(anhedonia) (즐거움을 경험하거나 예상하는 능력의 감소) 및 비사회성(asociality) (사회적 위축(social withdrawal)). 음성 증상은 조현병의 문서에 의해 충분히 입증되고 집중적으로 연구된 측면이지만, 이러한 부류의 증상은, 예를 들어, 알츠하이머병 및 다른 치매, 특히 전두측두엽 치매 (FTD), 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 양극성 장애 (BPD), 주요 우울 장애 (MDD), 파킨슨병, 측두엽 간질, 뇌졸중, 및 외상성 뇌손상 (TBI)을 포함한, 다른 정신 장애 및 신경계 (neurological) 장애를 가진 환자에서 확인되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Boone et al., J. of Internat. Neuropsychol. Soc., 2003, Vol 9, pages 698-709]; [Bastiaansen, J. et al., J. Autism Dev. Disord. 2011, Vol 41:1256-1266]; [Getz, K. et al., Am. J. Psychiatry 2002, Vol 159:644-651]; [Winograd-Gurvich, C. et al., Brain Res. Bulletin, 2006, Vol. 70:312-321]; [Galynker et al., Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2000, Vol 13:171-176]; [Galynker I, et al., J. Nerv. Ment. Dis 1997, Vol 185:616-621]; [Chaudhury, S., et al., Indian J. of Neurotrauma 2005, Vol 2:13-21]; [Ameen, S et al., German J. of Psychiatry 2007] 참조). 실제로, 2001년 초에, 음성 증상이 일반적으로 정신병에 공통적이라고 제안되었다 (Herbener and Harrow, Schizophrenia Bulletin 2001, Vol. 27:527-537). 더욱이, 몇몇 집단 연구의 보고서에 따르면 일반 인구의 20-22%가 하나 이상의 음성 증상을 갖고 있으며, 음성 증상을 가진 대부분의 대상체는 임상 진단 정신 장애를 나타내지 않는다고 결론을 냈다 (Werbelloff, N. et al., PLoS ONE 2015, Vol 10:e0119852; Barrantes-Vidal, N., et al., Schizophr. Res. 2010, Vol 122:219-225).

[0005] 현재, 조현병에서 또는 임의의 다른 정신 질환이나 신경계 병태에서 음성 증상을 치료하기 위한 어떠한 효과적인 인 치료법도 승인되어 있지 않다.

## 발명의 내용

[0006] 본 개시내용은, 음성 증상을 가진 244명의 조현병 환자의 코호트에서 음성 증상을 개선시키는데 위약에 비해, 32 mg 및 64 mg 용량의 MIN-101의 통계적으로 유의한 이점을 입증한, 전향적 임상 IIb상, 12주, 무작위, 이중 맹검, 위약-대조 병행 임상 시험(placebo-controlled parallel clinical trial)의 결과를 부분적으로 기반으로 한다. 이 12주 시험 동안에, MIN-101이 다른 증상의 개선보다는 음성 증상에 직접적이고 특이적인 효과를 미친다는 개념과 일치하여, 양성 증상은 계속 안정적이었으며 추체외로 증상 (EPS)이 없었다. MIN-101은 조현병에서 음성 증상의 치료를 위해 미네르바 뉴로사이언시스(Minerva Neurosciences) (매사추세츠주 윌섬)에 의해 임상 개발 중이다.

[0007] MIN-101 중의 활성 화합물 (이전에 CYR-101 및 MT-210으로 공지됨)은 화학명 2-{1-[2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸]피페리딘-4-일메틸}-2,3-디히드로이소인돌-1-온 모노히드로클로라이드 이수화물을 갖는다. 유리 염기의 구조는 화학식 I의 화합물 (화합물 I)이다.



(I)

[0008]

[0009] 화합물 I은 시그마<sub>2</sub>, 5-히드록시트립타민-2A (5-HT<sub>2A</sub>)에 대해, 그리고 더 낮은 친화도 수준에서, α1-아드레날린 작용성 수용체에 대해 특이적 친화도를 갖는다. MIN-101은 도파민작용성, 무스카린성, 콜린성, 및 히스타민성 수용체를 포함한 다른 수용체에 대해 매우 낮은 친화도를 나타내거나 전혀 나타내지 않는다. 생체내 기능 연구는 MIN-101이 5-HT<sub>2A</sub> 및 시그마<sub>2</sub> 수용체 둘 다에서 길항제라는 것을 확립하였다. 화합물 I의 2개의 주요 대사산물이 확인되었으며 BFB-520 및 BFB-999로 명명되었다. BFB-520 대사산물은 초과-치료 수준(supra-therapeutic level)에서 QT 간격의 연장과 연관되어 있다.

[0010] 한 측면에서, 본 개시내용은 비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 (화합물 I) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 조성물이며, 여기서 방법은 치료 유효량의 상기 조성물을 비-조현병성 인간 대상체에게 경구 투여하는 것을 포함하는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 조성물은 경구 전달용으로 제제화되며 치료 유효량은 약 1 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량이다. 한 실시양태에서, 치료 유효량은 약 10 mg 내지 약 64 mg, 20 mg 내지 약 64 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량이다. 한 실시양태에서, 치료 유효량은 약 8 mg, 약 16 mg, 약 32 mg 또는 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량이다.

[0011] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 비-조현병성 인간 대상체에게 치료 유효량의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 방법은 약 1 mg 및 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량을 경구 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 I의 총 1일 용량은 약 10 mg 내지 약 64 mg, 20 mg 내지 약 64 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 64 mg이다. 한 실시양태에서, 화합물 I의 총 1일 용량은 약 8 mg, 약 16 mg, 약 32 mg 또는 약 64 mg이다.

[0012] 본 개시내용의 두 측면 모두에서, 치료될 음성 증상은 이차 음성 증상이라기 보다는 일차 음성 증상이다. 한 실시양태에서, 일차 음성 증상은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 둔화된 정동, 무언어증, 무동기, 무쾌감증 및 비사회성. 한 실시양태에서, 일차 음성 증상은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 둔화된 정동, 정서적 위축, 빈약한 친밀감(poor rapport), 수동적/무감동적(apathetic) 사회적 위축, 추상적 사고의 곤란, 대화의 자발성 및 흐름의 결핍, 및 상동 사고(stereotyped thinking).

[0013] 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 일부 실시양태에서, 비-조현병성 환자는 정신 장애 또는 신경계 병태로 진단받는다. 한 실시양태에서, 정신 장애 또는 신경계 병태는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 치매, 전두측두엽 치매 (FTD), 알츠하이머병, 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 양극성 장애 (BPD), 주요 우울 장애 (MDD), 경계성 인격 장애(borderline personality disorder), 파킨슨병, 측두엽 간질, 후-뇌혈관 사고(post-cerebrovascular accident) (CVA), 외상성 뇌손상 (TBI), 뇌 외상 후 증후군, 경증 내지 중등도 정신 지체, 바이러스성 뇌염, 및 약물 중독. 한 실시양태에서, 장애 또는 병태는 FTD 또는 알츠하이머병이다. 한 실시양태에서, 장애 또는 병태는 MDD 또는 BPD이다. 한 실시양태에서, 장애 또는 병태는 파킨슨병이다.

[0014] 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체는 대상체에게 적어도 하나의 음성 증상의 개선을 달성하기 위해 충분한 길이의 제1 치료 기간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 제1 치료 기간은 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 6주, 적어도 8주, 적어도 10주 또는 적어도 12주이다.

[0015] 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 일부 실시양태에서, 대상체가 제1 치료 기간 동안에 적어도 하나의 음성 증상에서 개선을 경험한다면, 치료 유효 용량의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 투여를 적어도 12주, 적어도 24주, 적어도 48주 또는 대상체가 음성 증상으로부터 완화 상태

에 있는 것으로 결정되는 때까지의 제2 치료 기간 동안 계속한다.

[0016] 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체는 아침 또는 저녁에 단일 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체는 식사 적어도 2시간 전에 투여된다.

[0017] 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 일부 실시양태에서, 화합물 I의 다형체는 상기 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 다형체는 화합물 (I) · HCl · 2H<sub>2</sub>O의 형태 (A)로 공지되어 있으며 (본원에서 형태 (A)로도 언급됨) 국제 특허 출원 PCT/US2015/062985 (WO 2016/089766으로서 공개) 및 미국 특허 출원 US 14/954,264 (US 2016-0152597 A1로서 공개)에 기재된 특성을 가지며, 상기 출원들 각각은 2015년 11월 30일에 출원되었으며, 상기 출원의 내용은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0018] 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 다형체 형태 (A)는 약 1 mg 내지 약 64 mg의 제제의 용량을 인간에게 투여하는 경우 50 ng/mL 미만의 화합물 (I) 또는 다형체 형태 (A)의 최대 혈장 농도 (C<sub>max</sub>)를 제공하는 방출 개질제를 포함하는 제약 조성물의 부분으로서 투여된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 10.0 ng/mL 미만, 5.0 ng/mL 미만, 4.5 ng/mL 미만, 4.0 ng/mL 미만, 3.5 ng/mL 미만, 3.0 ng/mL 미만, 2.5 ng/mL 미만, 2.0 ng/mL 미만, 1.5 ng/mL 미만, 또는 1.0 ng/mL 미만의 BFB-520 대사산물에 대한 최대 혈장 농도 (C<sub>max</sub>) 및 40 hr\*ng/mL 미만, 35 hr\*ng/mL 미만, 30 hr\*ng/mL 미만, 25 hr\*ng/mL 미만, 20 hr\*ng/mL 미만, 15 hr\*ng/mL 미만, 또는, 10 hr\*ng/mL 미만의 BFB-520의 곡선하 면적 (AUC)을 제공한다.

[0019] 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 적어도 18세이며, 한편 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 다른 실시양태에서, 인간 대상체는 18세 미만이다.

[0020] 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 일부 실시양태에서, 인간 대상체는 이전에 항정신병 약물로 치료받은 적이 없다. 본 개시내용의 상기 측면 중 어느 한 측면의 다른 실시양태에서, 인간 대상체는 불충분한 반응 경험 및/또는 견딜 수 없는 부작용으로 인해 항정신병 약물을 사용한 이전 치료를 중단하였다.

### 도면의 간단한 설명

[0021] 본 개시내용의 전술한 요약, 뿐만 아니라 다음의 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 읽을 경우 더 잘 이해될 것이다.

도 1은 위약 (실선), 32 mg MIN-101 (긴 대시기호) 또는 64 mg MIN-101 (짧은 대시기호)의 1일 용량을 사용한 12주 치료에 걸친 오각형 모델(pentagonal model) (Y 축)의 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale) (PANSS)의 음성 하위척도 점수(subscale score)에서 기준선으로부터의 평균 변화를 나타내는 그래프이다.

도 2는 위약 (실선), 32 mg MIN-101 (긴 대시기호) 또는 64 mg MIN-101 (짧은 대시기호)의 1일 용량을 사용한 12주 치료에 걸친 PANSS의 3 인자 음성 증상 하위척도 상에서 기준선으로부터의 평균 변화를 나타내는 그래프이다.

도 3은 위약 (실선), 32 mg MIN-101 (긴 대시기호) 또는 64 mg MIN-101 (짧은 대시기호)의 1일 용량을 사용한 12주 치료에 걸친 BNSS 총 점수 (Y 축)에서 기준선으로부터의 평균 변화를 나타내는 그래프이다.

도 4는 화합물 (I) · HCl · 2H<sub>2</sub>O의 형태 (A)의 X-선 분말 회절이다.

도 5는 화합물 (I) · HCl · 2H<sub>2</sub>O의 형태 (A)의 IR 스펙트럼이다.

도 6은 화합물 (I) · HCl · 2H<sub>2</sub>O의 형태 (A)의 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼이다.

도 7은 화합물 (I) · HCl · 2H<sub>2</sub>O의 형태 (A)의 <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 하기에 제시된 실시예에 제시된 바와 같이, 32 mg 및 64 mg의 1일 용량의 화합물 I이 위약과 비교하면 조현병



환자에서 음성 증상의 통계적으로 유의한 개선을 초래한 것으로 나타났다. 이들 데이터, 및 화합물 I이 시그마<sub>2</sub> 활성을 길항하는 사실을 기반으로 하여, 본 개시내용은 음성 증상에서의 유사한 개선이 비-조현병성 인간 대상체에서 달성될 것이라는 점을 고려한다. 본원에 사용된 바와 같이, 비-조현병성 대상체는 대상체가 적어도 하나의 음성 증상을 나타내나 조현병으로 진단받지 않았음을 의미한다.

- [0023] 따라서, 본 개시내용의 목적은 비-조현병성 인간 대상체에게 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 치료 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0024] 또한, 본 개시내용의 목적은, 인간 대상체에게 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 치료 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해, 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 상기 조성물을 제공하는 것이다.
- [0025] 본 개시내용의 추가 목적은 정신 장애 또는 신경계 병태로 진단받은 인간 비-조현병성 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하기 위해 본 개시내용의 조성물 및 방법을 이용하는 것이다.
- [0026] 한 실시양태에서, 음성 증상은 음성 증상의 하기 다섯 가지 주요 하위 도메인 중 하나이다: 둔화된 정동, 무언어증, 무동기, 무쾌감증 및 비사회성. 각각의 하위 도메인의 핵심 특성은 하기에 기재되어 있다.
- [0027] 둔화된 정동 (정동 둔마, 둔화된 표현)은 억양 (운율), 얼굴 표정, 손-제스처 및 신체 움직임을 포함한, 구두 (vocal) 및 비언어적 의사 소통 방식을 통해 나타나는 바와 같은 정서 표현의 강도 및 범위 감소를 특징으로 한다.
- [0028] 무언어증 (언어의 빈곤)은 말의 양의 감소, 자발적인 언어의 감소 및 대화 유창함의 상실을 특징으로 한다.
- [0029] 무동기 (의욕 상실)는 특히 노력 (인지적 또는 신체적) 및 중요한 조직화를 필요로 하는 경우, 일, 학습, 스포츠, 개인 위생 및 일상 업무와 같은 목표 지향적 행동의 시작과 유지에 대한 결핍, 뿐만 아니라 이러한 활동을 수행하려는 욕구의 결핍을 특징으로 한다. 이 하위 도메인은 무감동(apathy) 및 에너지 부족과 관련이 있다.
- [0030] 무쾌감증 (즐거움을 경험하거나 예상하는 능력의 감소)은 경험 그 자체 (성취 무쾌감증(consummatory anhedonia))에 대한 감상 ("좋아함(liking)")보다는 보상, 여가 또는 다른 즐거운 경험에 대한 고대 ("원함(wanting)")가 더 눈에 띄게 그리고 지속적으로 손상됨 (예상 무쾌감증(anticipatory anhedonia))을 특징으로 한다.
- [0031] 비사회성 (사회적 위축)은 가족 및 친구와 같은 다른 사람들과의 사회적 상호 작용에 대한 관심, 동기부여, 및 감상의 감소, 임의의 신체적 문제와 무관한 친밀한 (성적) 관계에 대한 관심의 상실을 특징으로 하며, 어린이의 경우는, 다른 어린이와의 놀이에 대한 관심의 상실을 포함할 수 있다.
- [0032] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 음성 증상을 개선하기 위한 목적으로 비-조현병성 대상체의 관리 및 보살핌을 포함하고 하나 이상의 음성 증상의 발병을 예방 하기에 충분한 양 및 치료 기간 동안 화합물 I의 투여, 하나의 음성 증상의 빈도, 강도 또는 중증도를 줄이거나, 추가적인 음성 증상의 발달을 지연시키거나 피하거나, 이들 치료 목적의 임의의 조합을 포함하는 것으로 한다. 한 실시양태에서, 화합물 I을 사용한 치료의 효과는 기준선 (예를 들어, 화합물 I을 사용한 치료 이전) 및 적어도 한 치료 기간 후에 대상체의 음성 증상의 중증도를 비교함으로써 평가된다. 한 실시양태에서, 치료 기간은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 6주, 적어도 8주, 적어도 10주 또는 적어도 12주이다.
- [0033] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호 교환하여 사용될 수 있으며, 임의의 연령의 인간을 지칭한다. 한 실시양태에서, 비-조현병성 대상체는 6세 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 18, 19, 20 또는 21세이다. 비-조현병성 대상체는 하나 이상의 음성 증상을 나타내나 조현병의 진단을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 비-조현병성 대상체는 정신 장애 또는 신경계 병태로 진단받지 않는다. 다른 실시양태에서, 비-조현병성 대상체는 정신 장애 또는 신경계 병태로 진단받는다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 방법은 항정신병 약물에 치료-경험이 없는 비-조현병성 대상체를 치료하는 데 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, 항정신병 약물은 화합물 I을 함유하지 않고 정신병의 치료를 위해 규제 기관에 의해 승인된 임의의 약물이다. 비정형 항정신병제의 예는 플루페나진, 리스페리돈, 올란자핀, 클로자핀, 퀘티아핀, 지프라시돈, 아리피프라졸, 세르틴돌, 조테핀, 및 페로스피론을 포함하나, 이에



제한되지는 않는다.

- [0035] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 방법은 이전에 항정신병 약물로 치료받았으나, 예를 들어, 약물이 대상체의 음성 증상을 충분히 개선시키지 못했기 때문에 및/또는 대상체가 약물의 부작용을 견딜 수 없었기 때문에, 이러한 치료를 중단한 비-조현병성 대상체를 치료하는 데 사용된다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 방법은 항우울 약물에 치료-경험이 없는 비-조현병성 대상체를 치료하는 데 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, 항우울 약물은 화합물 I을 함유하지 않고 주요 우울 장애의 치료를 위해 규제 기관에 의해 승인된 임의의 약물이다. 항우울제의 예는 플루옥세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 벤라팍신, 돌록세틴, 및 부프로피온을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0037] 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 방법은 이전에 항우울 약물로 치료받았으나, 예를 들어, 약물이 대상체의 음성 증상을 충분히 개선시키지 못했기 때문에 및/또는 대상체가 약물의 부작용을 견딜 수 없었기 때문에, 이러한 치료를 중단한 비-조현병성 대상체를 치료하는 데 사용된다.
- [0038] 본원에 포괄된 개시내용의 목적으로, 용어 "음성 증상" 또는 "음성 증상들"은 조현병과 전형적으로 연관되어 있는 일차 음성 증상(들), PANSS 음성 하위척도 점수로 측정된 음성 증상(들) 및 BNSS로 측정된 음성 증상(들)을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0039] 본 개시내용의 방법은 대상체에게 치료 유효량의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 투여하는 것을 이용한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료 유효량"은 적어도 하나의 음성 증상의 중증도를 기준선과 비교하여 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 적어도 60% 만큼 감소시키는데 효과적인 양을 의미한다. 대상체에서 증상의 개선은 본원에 기재된 바와 같은 오각형 모델의 PANSS 음성 하위척도 점수 또는 간결 음성 증상 척도(Brief Negative Symptom Scale) (BNSS)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야에서 일반적으로 허용된 임의의 측정 툴을 사용하여 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 치료 유효량은 2주, 4주, 또는 8주 치료 후  $\geq 20\%$ 의 기준선으로부터의 PANSS 음성 하위척도의 감소를 유발한다.
- [0040] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 조성물은 본원에 구체적으로 기재된 총 1일 용량 중 어느 한 용량의 경구 투여와 실질적으로 동등한 용량의 화합물 I을 제공하는 방식으로 제제화되며 대상체에게 투여된다. 통상의 기술자는 이러한 기능적 동등성을 제공할 제제 및 투여 경로를 용이하게 선택할 수 있다.
- [0041] 본 개시내용은 비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하기 위한 의학의 제조에서, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 용도를 또한 제공한다. 예를 들어, 의학은 경구 투여에 적합하다. 예를 들어, 의학은 약 1 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량에 상응하는 치료 유효량의 화합물 I을 갖는다.
- [0042] 치료 의사가 치료될 대상체의 건강 및 병태, 뿐만 아니라 치료의 원하는 결과에 기초하여 그 또는 그녀가 적절하다고 여기는 상기 지침 내에서 용량 및 투여 요법을 선택할 수 있다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 치료 의사는 화합물 I의 치료 유효 용량보다 더 낮은 용량으로 요법을 시작하고 목표 치료 유효 용량까지 적정할 수 있다. 예를 들어, 화합물 I의 총 1일 용량은 단일 용량으로 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.
- [0043] 본원에 사용된 바와 같이, 약 X 값 내지 약 Y 값의 범위로서 인용된 정량적 표현은 X 및 Y 각각 보다 10% 더 높거나 낮은 임의의 값을 포함하며, X와 Y 사이에 있는 임의의 수치를 또한 포함한다. 따라서, 예를 들어, 약 32 mg의 용량은 30 내지 34 mg의 용량을 포함한다.
- [0044] 본원에서 화합물 I에 대한 모든 언급은 달리 명시되지 않는 한 그의 모든 제약상 허용되는 염 및 모든 용매화물 및 대안적인 물리적 형태를 포함한다. 본원에 인용된 모든 용량은 달리 명시되지 않는 한, 조성물 중의 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물 또는 임의의 부형제보다는, 화합물 I의 유리 염기의 중량을 기준으로 한다. 추가로, 본원에 인용된 모든 용량의 화합물 I은 달리 명시되지 않는 한 고정 용량(flat dose) (예를 들어, 환자의 체중에 의존하지 않음)이다.
- [0045] 본 개시내용에 따른 치료적 투여를 위해, 화합물 I은 그의 유리 염기의 형태로 사용될 수 있으나, 바람직하게는 제약상 허용되는 염의 형태로 사용된다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법에서 사용되는 화합물 I의 형태는 2-(1-[2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸]피페리딘-4-일메틸)-2,3-디히드로이소인돌-1-온 모노히드로클로라이드 이수화물이며, 이는  $C_{22}H_{23}FN_2O_2$ , HCl,  $2H_2O$ 의 분자식 및 438.92의 분자량을 갖는다.

- [0046] 화합물 (I)은 관련 과학 문헌 또는 그 분야의 표준 참조 교과서로부터 수득될 수 있는 바와 같이, 보호 기의 사용을 포함한, 유기 분자의 제조 및 관능기 변환 및 조작용을 위한 표준 합성 방법 및 절차를 사용하여 합성될 수 있다. 임의의 하나 또는 몇몇 출처에 제한되지는 않긴 하지만, 유기 합성에 대한 인정된 참조 교과서는 다음을 포함한다: Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5<sup>th</sup> ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup>; John Wiley & Sons: New York, 1999. 화합물 (I)을 제조하는 방법은 미국 특허 번호 7,166,617에 기재되어 있다.
- [0047] 본 개시내용의 조성물 및 방법은 화합물 I의 형태 (A)를 이용할 수 있다. 화합물 I의 형태 (A)를 포함하는 제약 조성물은 국제 특허 출원 PCT/US2015/062985 (WO 2016/089766으로서 공개됨)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0048] 한 실시양태에서, 화합물 I과 제약상 허용되는 산의 대안적인 염, 예를 들어, 팔미트산, 브로민화수소산, 인산, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 살리실산, 시트르산, 옥살산, 락트산, 말산, 메탄술폰산 및 p-톨루엔 술폰산을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 기능성 유기 염기 및 산으로부터 유래된 염을 치료적 투여에 또한 이용할 수 있다.
- [0049] 대안적인 결정질 형태, 비정질 형태 및 다형체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 본원에 기재된 바와 같은 모든 용매화물 및 모든 대안적인 물리적 형태의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 유도체가, 또한 본 개시내용의 범위에 속하며, 본원에서 화학식 I의 화합물 (또는 화합물 I)에 대한 모든 언급은 모든 제약상 허용되는 염, 및 모든 용매화물 및 그의 대안적인 물리적 형태를 포함한다.
- [0050] 치료적 투여를 위해, 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어, HCl 염은 순수한 형태로 투여될 수 있으나, 바람직하게는 체내 활성 성분의 유효 수준을 제공하는 임의의 적합한 제약상 허용되고 유효한 조성물로 제제화될 것이다.
- [0051] 화합물 또는 조성물과 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 용어 "제약상 허용되는"은, 화합물 또는 조성물의 생체이용률을 촉진시키거나 증진시키기 위해 대상체 내의 화합물의 용해도 또는 이용률을 증가시키거나 증진시킬 수 있는 화합물 또는 조성물의 형태를 지칭한다. 한 실시양태에서, 본원의 개시내용은 본원에 구체화되는 화합물 및 조성물의 제약상 허용되는, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 또는 비정질 고체를 또한 포괄한다. 예를 들어, 용어 "제약상 허용되는 염"은, 화합물 및/또는 조성물의 용해 및 생체이용률을 촉진시키기 위해, 예를 들어, 환자의 위장관의 위액에서 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 제시되는 본원의 조성물 중 하나 이상의 염 형태를 기재하는 것이다. 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것들을 포함한다. 적합한 염은 제약 분야에서 널리 공지된 수많은 다른 산 중에서, 알칼리 금속 예컨대 칼륨 및 나트륨, 알칼리 토금속 예컨대 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염으로부터 유래된 것들을 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염은 본 개시내용에 의해 포괄된 카르복실산 및 유리 산 포스페이트 함유 조성물의 중화 염으로서 특히 바람직하다. 용어 "염"은 본 개시내용에 의해 포괄된 화합물의 용도와 일치하는 임의의 염을 의미하는 것으로 한다. 화합물이 우울증의 치료를 포함하여 제약 적응증에서 사용되는 경우에, 용어 "염"은 약제로서의 화합물의 용도와 일치하는, 제약상 허용되는 염을 의미하는 것으로 한다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "제약상 허용되는 유도체" 또는 "유도체"는, 환자에게 투여시, 본 화합물 또는 본 화합물의 활성 대사산물을 직접 또는 간접적으로 제공하는 임의의 제약상 허용되는 전구약물 형태 (예컨대 에스테르 또는 에테르 또는 다른 전구약물 기)를 기재한다.
- [0053] 상기 제시된 바와 같이, 조성물은 조성물 중 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 다른 실시양태에서, 앞서 언급한 화합물의 제약상 허용되는 산 부가 염을 제조하기 위해 사용되는 산은 무독성 산 부가 염, 즉, 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 그 중에서도 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르테이트, 비타르테이트, 숙시네이트, 말레이이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)] 염을 형성하는 것들이다.
- [0054] 한 실시양태에서, 조성물은 본 화합물의 염기 부가 염을 포함한다. 본질적으로 산성인 본 화합물의 제약상 허용되는 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 화학 염기는 이러한 화합물과 함께 무독성 염기 염을 형성하는 것들이다. 이러한 무독성 염기성 염은 이러한 약리학상 허용되는 양이온, 예컨대 그 중에서도 알

칼리 금속 양이온 (예를 들어, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘)으로부터 유래된 것들, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염 예컨대 N-메틸글루카민 (메글루민), 및 제약상 허용되는 유기 아민의 저급 알칸올암모늄 및 기타 염기 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 제약상 허용되는 염 또는 복합체는 모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하고, 만약에 있다면, 최소한의 바람직하지 않은 독성학적 영향을 나타내는 염 또는 복합체 (예를 들어, 용매화물, 다형체)를 지칭한다. 이러한 염의 비제한적인 예는 (a) 무기산 (예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 질산 등)으로 형성된 산 부가 염, 및 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 타닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산 및 폴리갈락투론산과 같은 유기산으로 형성된 염; (b) 아연, 칼슘, 비스무스, 바륨, 마그네슘, 알루미늄, 구리, 코발트, 니켈, 카드뮴, 나트륨, 칼륨 등과 같은 다가 금속 양이온으로, 또는 N,N-디벤질에틸렌-디아민, 암모늄, 또는 에틸렌디아민으로부터 형성된 유기 양이온으로 형성된 염기 부가 염; 또는 (c) (a)와 (b)의 조합물; 예를 들어, 탄닌산아연 염 등이다.

[0056] 화합물의 변형은 활성 중의 용해도, 생체이용률 및 대사율에 영향을 미쳐, 활성 중의 전달에 대한 제어를 제공할 수 있다. 추가로, 변형은 화합물의 항불안 활성에 영향을 미칠 수 있으며, 일부 경우에 모 화합물에 대한 활성을 증가시킬 수 있다. 이는 유도체를 제조하고 본원에 포괄된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법에 따라 그 활성을 시험함으로써 쉽게 평가할 수 있다.

[0057] 한 실시양태에서, 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있으며 제어-방출 제제로 또한 투여될 수 있다. 이들 제약 조성물에서 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체는, 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프롤라민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0058] 본원에 포괄된 조성물은 경구 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장 내로, 비강으로, 협측으로, 질내로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 경피, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변 내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 본원에 포괄된 실시양태의 관점에서, 유효 성분 또는 성분들 (예를 들어, 화학식 I의 화합물)의 투여량은 선택된 투여 경로에 기초하여 상향 또는 하향 조정될 수 있다. 더욱이, 임의의 선택된 투여 형태에 대한 활성 성분의 투여량을 최적화하는 것이 바람직할 수 있고, 항불안 화합물의 유효성을 평가하기 위해 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용함으로써 달성될 수 있음이 이해될 것이다.

[0059] 본원에 구체화된 제약 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 경구적으로 허용되는 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 한 실시양태에서, 운할제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 또한 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 두 가지 비제한적인 예로서, 락토스 및/또는 건조 옥수수 전분을 포함한다. 경구용으로 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 배합한다. 원하는 경우, 특정 감미료, 향미제 또는 착색제를 또한 첨가할 수 있다.

[0060] 본 개시내용에 의해 포괄된 제약 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 또한 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제의 분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 방부제, 생체 이용률을 증진시키는 흡수 촉진제, 플루오로탄소, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수 용액으로서 제조될 수 있다.

[0061] 한 실시양태에서, 치료 유효량의 화합물 I은 정신 장애 또는 신경계 병태의 치료를 위해 지시되는 임의의 다른 의약과 독립적으로 투여된다.

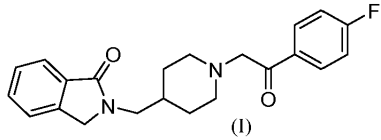
[0062] 또 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 화합물 I은 1종 이상의 다른 의약과 함께 투여되어 정신 장애 또는 신경계 병태를 포함한 동반이환 의학적 병태를 치료한다. 이러한 다른 의약은 관련 기술분야에 공지된 바와 같은, 또는 대안으로, 화학식 I의 화합물의 투여에 대해 상기 기재된 바와 같은, 형태 및 투여량으로 투여되거나 공동

-투여될 수 있다. 다른 의약(들)은 원하는 치료 기간 동안에 화합물 I의 전에, 후에, 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0063] 예시적 실시양태

[0064] 본 개시내용은 하기 실시양태를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0065] 실시양태 1: 비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 (화합물 I) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함하는 조성물이며,



[0066]

[0067] 여기서 방법은 비-조현병성 인간 대상체에게 치료 유효량의 상기 조성물을 경구 투여하는 것을 포함하고, 여기서 치료 유효량은 약 1 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 조성물.

[0068] 실시양태 2: 실시양태 1에 있어서, 치료 유효량이 약 10 mg 내지 약 64 mg, 20 mg 내지 약 64 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인

[0069] 조성물.

[0070] 실시양태 3: 실시양태 2에 있어서, 치료 유효량이 30 mg 내지 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 조성물.

[0071] 실시양태 4: 실시양태 1에 있어서, 치료 유효량이 약 8 mg, 약 16 mg, 약 32 mg 또는 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 조성물.

[0072] 실시양태 5: 실시양태 4에 있어서, 치료 유효량이 32 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 조성물.

[0073] 실시양태 6: 실시양태 4에 있어서, 치료 유효량이 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 조성물.

[0074] 실시양태 7: 비-조현병성 인간 대상체에게 치료 유효량의 화합물 I 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체를 경구 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료 유효량은 약 1 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인, 비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 방법.

[0075] 실시양태 8: 실시양태 7에 있어서, 화합물 I의 총 1일 용량이 약 10 mg 내지 약 64 mg, 20 mg 내지 약 64 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 64 mg인 방법.

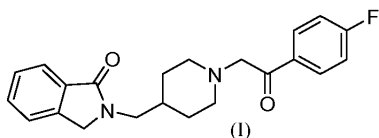
[0076] 실시양태 9: 실시양태 8에 있어서, 치료 유효량이 30 mg 내지 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 방법.

[0077] 실시양태 10: 실시양태 7에 있어서, 화합물 I의 총 1일 용량이 약 8 mg, 약 16 mg, 약 32 mg 또는 약 64 mg인 방법.

[0078] 실시양태 11: 실시양태 10에 있어서, 치료 유효량이 32 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 방법.

[0079] 실시양태 12: 실시양태 10에 있어서, 치료 유효량이 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 방법.

[0080] 실시양태 13: 비-조현병성 인간 대상체에서 적어도 하나의 음성 증상을 치료하는 방법을 위한 의약의 제조에서, 화학식 I의 화합물 (화합물 I) 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체의 용도이며,



[0081]

[0082] 여기서 방법은 비-조현병성 인간 대상체에게 치료 유효량의 상기 조성물을 경구 투여하는 것을 포함하고, 여기서 치료 유효량은 약 1 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 용도.

[0083] 실시양태 14: 실시양태 13에 있어서, 치료 유효량이 약 10 mg 내지 약 64 mg, 20 mg 내지 약 64 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 용도.



- [0084] 실시양태 15: 실시양태 13에 있어서, 치료 유효량이 30 mg 내지 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 용도.
- [0085] 실시양태 16: 실시양태 13에 있어서, 치료 유효량이 약 8 mg, 약 16 mg, 약 32 mg 또는 약 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 용도.
- [0086] 실시양태 17: 실시양태 16에 있어서, 치료 유효량이 32 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 용도.
- [0087] 실시양태 18: 실시양태 16에 있어서, 치료 유효량이 64 mg의 화합물 I의 총 1일 용량인 용도.
- [0088] 실시양태 19: 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 있어서, 음성 증상이 둔화된 정동, 무언어증, 무동기, 무쾌감증 및 비사회성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0089] 실시양태 20: 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 있어서, 음성 증상이 둔화된 정동, 정서적 위축, 빈약한 친밀감, 수동적/무감동적 사회적 위축, 추상적 사고의 곤란, 대화의 자발성 및 흐름의 결핍, 및 상동 사고로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0090] 실시양태 21: 실시양태 1 내지 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, 비-조현병성 환자가 정신 장애 또는 신경계 병태로 진단받은 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0091] 실시양태 22: 실시양태 21에 있어서, 정신 장애 또는 신경계 병태가 치매, 전두측두엽 치매 (FTD), 알츠하이머병, 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 양극성 장애 (BPD), 주요 우울 장애 (MDD), 파킨슨병, 측두엽 간질, 후-뇌혈관 사고 (CVA), 외상성 뇌손상 (TBI), 뇌 외상 후 증후군, 경증 내지 중등도 정신 지체, 바이러스성 뇌염, 및 약물 중독으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0092] 실시양태 23: 실시양태 22에 있어서, 정신 장애 또는 신경계 병태가 FTD 또는 알츠하이머병인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0093] 실시양태 24: 실시양태 22에 있어서, 정신 장애 또는 신경계 병태가 MDD 또는 BPD인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0094] 실시양태 25: 실시양태 22에 있어서, 정신 장애 또는 신경계 병태가 파킨슨병인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0095] 실시양태 26: 실시양태 1 내지 25 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물 I이 대상체에게 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 6주, 적어도 8주, 적어도 10주 또는 적어도 12주의 제1 치료 기간 동안 투여되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0096] 실시양태 27: 실시양태 26에 있어서, 대상체가 제1 치료 기간 동안에 적어도 하나의 음성 증상에서 개선을 경험한다면, 치료 유효량의 화합물 I의 투여가 적어도 12주, 적어도 24주, 적어도 48주 또는 대상체가 음성 증상으로부터 완화 상태에 있는 것으로 결정되는 때까지의 제2 치료 기간 동안 계속되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0097] 실시양태 28: 실시양태 1 내지 27 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물 I이 금식 상태로 아침에 단일 용량으로 그리고 식사 적어도 2시간 전에 투여되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0098] 실시양태 29: 실시양태 1 내지 28 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물 I의 다형체 형태 (A)가 대상체에게 투여되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0099] 실시양태 30: 실시양태 1 내지 29 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물 I 또는 화합물 I의 다형체 형태 (A)가 약 1 mg 내지 약 64 mg의 제제의 용량을 인간에게 투여하는 경우 50 ng/mL 미만의 화합물 (I)의 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ )를 제공하는 방출 개질제를 포함하는 제약 조성물의 부분으로서 투여되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0100] 실시양태 31: 실시양태 29 또는 30에 있어서, 제약 조성물이 5.0 ng/mL 미만, 4.5 ng/mL 미만, 4.0 ng/mL 미만, 3.5 ng/mL 미만, 3.0 ng/mL 미만, 2.5 ng/mL 미만, 2.0 ng/mL 미만, 1.5 ng/mL 미만, 또는 1.0 ng/mL 미만의 BFB-520 대사산물에 대한 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ ) 및 40 hr\*ng/mL 미만, 35 hr\*ng/mL 미만, 30 hr\*ng/mL 미만, 25 hr\*ng/mL 미만, 20 hr\*ng/mL 미만, 15 hr\*ng/mL 미만, 또는 10 hr\*ng/mL 미만의 BFB-520의 곡선하 면적 (AUC)을 제공하는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0101] 실시양태 32: 실시양태 1 내지 31 중 어느 한 실시양태에 있어서, 비-조현병성 대상체 이전에 항정신병 약물로 치료받은 적이 없는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0102] 실시양태 33: 실시양태 1 내지 31 중 어느 한 실시양태에 있어서, 비-조현병성 대상체가 불충분한 반응 경험 및/또는 견딜 수 없는 부작용으로 인해 항정신병 약물을 사용한 이전 치료를 중단한 것인 조성물, 방법, 또는 용도.

도.

- [0103] 실시양태 34: 실시양태 1 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 비-조현병성 대상체가 이전에 항우울 약물로 치료받은 적이 없는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0104] 실시양태 35: 실시양태 1 내지 33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 비-조현병성 대상체가 불충분한 반응 경험 및/또는 견딜 수 없는 부작용으로 인해 항우울 약물을 사용한 이전 치료를 중단한 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0105] 실시양태 36: 실시양태 1 내지 35 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여되는 화합물 I의 형태가 2-{1-[2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸]피페리딘-4-일메틸}-2,3- 디히드로이소인돌-1-온 모노히드로클로라이드 이수화물인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0106] 실시양태 37: 실시양태 1 내지 36 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물 I의 총 1일 용량이 단일 용량으로 투여되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0107] 실시양태 38: 실시양태 1 내지 36 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물 I의 총 1일 용량이 다중 용량으로, 예를 들어, 1일 2회 또는 1일 3 또는 4회 투여되는 것인 조성물, 방법, 또는 용도.
- [0108] **양성 및 음성 증후군 척도 (PANSS)**
- [0109] 이하에 실시예에 기재된 임상 연구에서 사용된 양성 및 음성 증후군 척도 (PANSS)에 대한 설명이 있다.
- [0110] **양성 및 음성 증후군 척도 (PANSS) 등급화 기준(RATING CRITERIA)**
- [0111] **일반 등급화 지침**
- [0112] 이 평가 절차로부터 수집된 데이터는 PANSS 등급화에 적용된다. 30개 항목 각각에는 특정 정의뿐만 아니라, 모든 7개 등급화 점수(rating point)에 대한 상세한 고정 기준(anchoring criteria)이 수반된다. 이들 7개 점수는 다음과 같이 정신병리의 증가하는 수준을 나타낸다:
- [0113] 1 - 부재(absent)
- [0114] 2 - 최소(minimal)
- [0115] 3 - 경증(mild)
- [0116] 4 - 중등도(moderate)
- [0117] 5 - 중등도 중증(moderate severe)
- [0118] 6 - 중증(severe)
- [0119] 7 - 극도(extreme)
- [0120] 등급 할당에 있어서, 그 정의에 의해 판단할 때, 항목이 모두 존재하는지를 먼저 고려한다. 항목이 부재인 경우, 그것은 1점에 해당되며, 한편 존재하는 경우 기준점(anchoring point)으로부터의 특정 기준을 참조하여 그 중증도를 결정하여야 한다. 환자가 또한 더 낮은 점수에 대한 기준을 충족하더라도, 가장 높은 해당하는 등급화 점수가 항상 할당된다. 중증도의 수준을 판단하는데 있어서, 평가자는 설명의 모든 요소가 관찰되는지 여부에 관계없이 환자의 기능 및 비율을 가장 잘 특성화하는 기준점을 결정하는데 있어서 전체론적 관점을 이용하여야 한다.
- [0121] 2 내지 7의 등급화 점수는 증상 중증도의 증분 수준에 상응한다:
- [0122] · 2 등급 (최소)은 의심스럽거나 미묘하거나 의심되는 병상(pathology)을 의미하거나, 그것은 또한 정상 범위의 극한을 암시할 수 있다.
- [0123] · 3 등급 (경증)은 그의 존재가 분명히 확립되어 있으나 확연하지 않고 그날 그날의 기능을 거의 방해하지 않는 증상을 나타낸다.
- [0124] · 4 등급 (중등도)는 심각한 문제를 나타내긴 하지만, 단지 때때로 발생하거나 단지 중등도 정도로 일상 생활을 침해하는 증상을 특징으로 한다.
- [0125] · 5 등급 (중등도 중증)은 뚜렷하게 자신의 기능에 영향을 미치나 전력을 다하는 것(all-consuming)은 아니며 대개 마음대로 함유될 수 있는 눈에 띄는 징후를 나타낸다.

[0126] · 6 등급 (중증)은 매우 빈번하게 나타나며, 삶에 큰 지장을 주는 것으로 입증되며, 직접 감독을 종종 필요로 하는 육안적 병상(gross pathology)을 나타낸다.

[0127] · 7 등급 (극도)은 가장 심각한 수준의 정신병리를 지칭하며, 이로 인해 징후는 대부분의 또는 모든 주요 삶의 기능을 과감하게 방해하며, 전형적으로 많은 분야에서 긴밀한 감독과 지원이 필요하다.

[0128] 각각의 항목은 이 매뉴얼에 제공된 정의 및 기준과 협의하여 등급화된다. 등급화는 각각의 차원에 따라 적절한 숫자를 두르는 방식에 의해 뒷면에 PANSS 등급화 형식으로 제시된다.

[0129] **PANSS 등급화 형태**

| 부재    최소    경증    중등도    중등도 중증    중증    극도 |                  |   |   |   |   |   |   |   |
|---|------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| P1  | 망상               | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P2  | 개념의 와해           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P3  | 환각 행동            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P4  | 흥분               | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P5  | 거대자신감            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P6  | 의심/피해의식          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| P7  | 적대감              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N1  | 둔화된 정동           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N2  | 정서적 위축           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N3  | 빈약한 친밀감          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N4  | 수동적/무감동적 사회적 위축  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N5  | 추상적 사고의 곤란       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N6  | 대화의 자발성 및 흐름의 결핍 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| N7  | 상동 사고            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

[0130]



|     |                 |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|
| G1  | 신체적 관심          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G2  | 불안              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G3  | 죄책감             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G4  | 긴장              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G5  | 매너리즘 및 가식       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G6  | 우울              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G7  | 운동 지체           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G8  | 비협조적임           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G9  | 특이한 사고 내용       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G10 | 지남력 장애          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G11 | 주의력 부족          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G12 | 판단력 및 통찰력<br>결핍 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G13 | 의욕 장애           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G14 | 충동 제어 부족        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G15 | 집착              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| G16 | 능동적 사회적 회피      | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

[0131]

[0132]

#### 채점 지침

[0133]

PANSS에 포함된 30개 항목 중, 7개는 양성 척도, 7개는 음성 척도, 나머지 16는 일반 정신병리 척도를 구성한다. 이들 척도의 점수는 구성요소 항목에 걸친 등급화의 요약에 의해 도달된다. 따라서, 잠재적 범위는 양성 및 음성 척도의 경우 7 내지 49이고, 일반 정신병리의 경우 16 내지 112이다. 이들 척도에 더하여, 양성 점수에서 음성 점수를 뺀으로써 복합 척도(Composite Scale)의 점수가 매겨진다. 이것은 -42 내지 +42 범위의 양극성 지수를 산출하는데, 이는 본질적으로 다른 증후군과 관련하여 하나의 증후군의 우세의 정도를 반영하는 차이 점수이다.

[0134]

# 양성 척도 (P)

**P1. 망상** - 근거가 없고, 비현실적이며, 특이한 신념.

**등급화 기준** - 인터뷰에서 나타난 사고내용 및 사회 관계 및 행동에 대한 그의 영향.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계(normal limit)의 최고 극값(upper extreme)일 수 있음.
- 3 **경증** - 모호한, 뚜렷한 모양을 갖추지 않고 완강히 주장되지 않는 한두 가지의 망상의 존재. 망상이 사고, 사회 관계 또는 행동을 방해하지 않음.
- 4 **중등도** - 변화무쌍한 배열(kaleidoscopic array)의 잘못 형성된, 불안정한 망상 또는 때때로 사고, 사회 관계 또는 행동을 방해하는 몇몇 잘 형성된 망상의 존재.
- 5 **중등도 중증** - 완강히 주장되며 때때로 사고, 사회 관계 및 행동을 방해하는 수많은 잘 형성된 망상의 존재.
- 6 **중증** - 뚜렷한, 가능하게는 체계화된, 완강히 주장되며 사고, 사회 관계 및 행동을 분명히 방해하는 안정한 세트의 망상의 존재.
- 7 **극도** - 고도로 체계화되거나 매우 수많고, 환자의 삶의 주요 측면을 지배하는 안정적인 세트의 망상의 존재. 이것은 빈번히 부적절하고 무책임한 행동을 유발하며, 이는 환자나 다른 사람들의 안전을 심지어 위협할 수 있음.

**P2. 개념의 와해** - 목표-지향 시퀀싱, 예를 들어, 우원증, 연상 이완, 사고이탈, 총체적 비논리성(gross illogicality) 또는 사고 차단(thought block)의 혼란을 특징으로 하는 체계적이지 못한 사고의 과정.

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 관찰되는 인지-언어적 과정.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 사고가 부수적인(circumstantial), 별로 관계가 없는 또는 의사논리적(paralogical)임. 목표를 향한 사고를 지향하는데 약간의 어려움이 있으며, 압박감 하에 연상의 일부 이완이 입증될 수 있음.
- 4 **중등도** - 의사 소통이 간단하고 체계적일 때 생각을 집중할 수는 있으나, 보다 복잡한 의사 소통을 할 때나 최소한의 압박감 하에 있을 때는 이완되거나 관련성이 없어짐.
- 5 **중등도 중증** - 일반적으로 심지어 압박감 하에 있지 않을 때도 연상의 빈번한 무관련성, 연결이 끊어짐 또는 이완에 의해 입증된 바와 같이, 사고를 체계화하는데 어려움을 가짐.
- 6 **중증** - 사고가 심각하게 탈선되어 내부적으로 일관성이 없으므로, 거의 끊임없이 발생하는, 사고 과정의 총체적 무관련성 및 혼란을 유발함.
- 7 **극도** - 환자가 일관성이 없는 지점까지 사고가 분열됨. 연상이 현저히 이완되어, 이는 의사 소통의 완전 실패, 예를 들어, "말의 샐러드(word salad)" 또는 무언증을 유발함.

[0135]

|   |
|---|
| <p><b>P3. 환각 행동</b> - 외부 자극에 의해 생성되지 않는 지각을 나타내는 구두 보고 또는 행동. 이들은 청각, 시각, 후각 또는 신체 영역에서 발생할 수 있음.</p> <p><b>등급화 기준</b> - 인터뷰 과정 동안에 구두 보고 및 신체적 징후뿐만 아니라 일차 간병인 또는 가족에 의한 행동의 보고.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 <b>부재</b> - 정의가 적용되지 않음.</li> <li>2 <b>최소</b> - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.</li> <li>3 <b>경증</b> - 한두 가지의 명확하게 형성되었으나 드문 환각, 그렇지 않으면 사고 또는 행동의 왜곡을 유발하지 않는 많은 모호한 비정상적인 지각.</li> <li>4 <b>중등도</b> - 환각은 빈번하게 발생하나 지속적이지는 않으며, 환자의 사고와 행동은 단지 작은 정도로만 영향을 받음.</li> <li>5 <b>중등도 중증</b> - 환각은 빈번히 발생하며, 하나 이상의 감각 양상을 수반할 수 있으며, 사고를 왜곡하고/거나 행동을 혼란시키는 경향이 있음. 환자가 이들 경험에 대해 망상적인 해석을 하고 이들에 대해 정서적으로, 및 때로는 구두로도 반응할 수 있음.</li> <li>6 <b>중증</b> - 환각이 거의 지속적으로 존재하여, 사고 및 행동에 큰 혼란을 야기함. 환자가 이들을 진정한 지각으로 취급하며, 기능이 이들에 대해 빈번한 정서 및 언어 반응에 의해 저해됨.</li> <li>7 <b>극도</b> - 환자가 사고와 행동을 사실상 지배하는 환각에 거의 완전히 사로잡혀 있음. 환각은 엄격한 해석으로 제공되며 명령 환각에 대한 순종을 포함한, 언어 및 행동 반응을 유발함.</li> </ol> |
|---|

|   |
|---|
| <p><b>P4. 흥분</b> - 가속된 운동 행동, 자극에 대한 고조된 반응성, 과다경계 또는 지나친 기분 불안정성에서 반영된 바와 같은 과다활동.</p> <p><b>등급화 기준</b> - 인터뷰 과정 동안에 행동 징후뿐만 아니라 일차 간병인 또는 가족에 의한 행동의 보고.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 <b>부재</b> - 정의가 적용되지 않음.</li> <li>2 <b>최소</b> - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.</li> <li>3 <b>경증</b> - 인터뷰 전반에 걸쳐 약간 동요하거나, 과다경계의 또는 경미하게 과다각성의 경향이 있으나, 흥분 또는 눈에 띄는 기분 불안정의 뚜렷한 에피소드는 없음. 말하기가 약간 압박받을 수 있음.</li> <li>4 <b>중등도</b> - 인터뷰 전반에 걸쳐 동요 또는 과다각성이 분명하게 드러나서, 언어 및 일반 이동성에 영향을 주거나, 우발적 폭발이 산발적으로 발생함.</li> <li>5 <b>중등도 중증</b> - 운동 활동의 빈번한 폭발 또는 상당한 과다활동이 관찰되어, 환자가 임의의 주어진 시간에 몇 분 초과 동안 계속 앉아 있기가 곤란해짐.</li> <li>6 <b>중증</b> - 눈에 띄는 흥분이 인터뷰를 지배하고, 주의력의 한계를 정하며, 어느 정도로 식사 또는 수면과 같은 개인의 기능에 영향을 미침.</li> <li>7 <b>극도</b> - 눈에 띄는 흥분이 식사와 수면을 심각하게 방해하며 대인 상호작용을 사실상 불가능하게 만들. 말하기 및 운동 활동의 축진이 지리멸렬 및 탈진을 유발할 수 있음.</li> </ol> |
|---|

[0136]

|  |
|--|
| <p><b>P5. 거대자신감</b> - 특별한 능력, 부, 지식, 명성, 권력 및 도덕적 정의의 망상을 포함한, 과장된 자기-의견 및 우월성에 대한 비현실적인 확신.</p> <p><b>등급화 기준</b> - 인터뷰에서 나타난 사고내용 및 행동에 대한 그의 영향.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 <b>부재</b> - 정의가 적용되지 않음.</li> <li>2 <b>최소</b> - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.</li> <li>3 <b>경증</b> - 어떤 행창성 또는 자만심이 분명하나, 명백한 거창한 망상은 없음.</li> <li>4 <b>중등도</b> - 뚜렷하게 비현실적으로 다른 사람들보다 우월하게 느낌. 특수한 지위 또는 능력에 관한 일부 잘못 형성된 망상이 있을 수 있으나 그에 의거하여 행동하지는 않음.</li> <li>5 <b>중등도 중증</b> - 현저한 능력, 지위 또는 권력에 관한 명백한 망상이 표현되며 태도에 영향을 미치지만 행동에는 영향을 미치지 않음.</li> <li>6 <b>중증</b> - 하나 초과와 파라미터 (부, 지식, 명성 등)를 포함하는 현저한 우월성의 명백한 망상이 표현되며, 특히 상호작용에 영향을 미치고 그에 의거하여 행동할 수 있음.</li> <li>7 <b>극도</b> - 사고 상호 작용 및 행동이 기이한 자질을 취할 수 있는, 놀라운 능력, 능력, 부, 지식, 명성, 권력 및/또는 도덕 수준의 다중 망상에 의해 지배됨.</li> </ol> |
|--|

|   |
|---|
| <p><b>P6. 의심/피해의식</b> - 다른 사람들이 해를 의미한다는, 불신하는 태도, 의심스러운 과다경계 또는 솔직한 망상, 및 조심성에 반영된 바와 같은, 비현실적이거나 과장된 피해의식의 관념.</p> <p><b>등급화 기준</b> - 인터뷰에서 나타난 사고내용 및 행동에 대한 그의 영향.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 <b>부재</b> - 정의가 적용되지 않음.</li> <li>2 <b>최소</b> - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.</li> <li>3 <b>경증</b> - 조심스럽거나 심지어 공개적으로 불신하는 태도를 나타내나, 사고, 상호작용 및 행동에는 최소한의 영향을 미침.</li> <li>4 <b>중등도</b> - 불신이 명백하게 드러나며 인터뷰 및/또는 행동을 침해하나, 피해 망상의 어떠한 증거도 없음. 대안적으로, 느슨하게 형성된 피해 망상의 징후가 있을 수 있으나, 이들은 환자의 태도나 대인 관계에 영향을 미치지 않는 것으로 보임.</li> <li>5 <b>중등도 중증</b> - 환자가 대인 관계의 주요 혼란을 야기하는 눈에 띄는 불신을 보여 주거나, 그렇지 않으면 대인 관계 및 행동에 미치는 영향이 제한적인 명백한 피해 망상이 있음.</li> <li>6 <b>중증</b> - 체계화되어 대인 관계를 상당히 방해할 수 있는 피해의식의 명백한 만연한 망상.</li> <li>7 <b>극도</b> - 체계화된 피해 망상의 네트워크가 환자의 사고, 사회적 관계 및 행동을 지배함.</li> </ol> |
|---|

[0137]

|  |
|--|
| <p><b>P7. 적대감</b> - 비꼼, 수동적-공격성 행동, 악담 및 공격성을 포함한, 분노 및 분개의 언어 및 비언어적 표현</p> <p><b>등급화 기준</b> - 인터뷰 과정 동안에 관찰된 대인 행동 및 일차 간병인 또는 가족에 의한 보고.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 <b>부재</b> - 정의가 적용되지 않음.</li> <li>2 <b>최소</b> - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.</li> <li>3 <b>경증</b> - 분노, 예컨대 비꼼, 무례, 적대적 표현 및 때때로의 과민성의 간접 또는 차분한 의사 소통.</li> <li>4 <b>중등도</b> - 빈번한 과민성 및 분노 또는 분개의 직접 표현을 보여 주는, 명백히 적대적인 태도를 나타냄.</li> <li>5 <b>중등도 중증</b> - 환자가 매우 과민하며 때때로 악담을 하거나 위협적임.</li> <li>6 <b>중증</b> - 위협조작임 및 악담 또는 위협이 인터뷰에 영향을 미치고 사회 관계에 심각하게 영향을 줌. 환자가 폭력적이며 파괴적이나 물리적으로 그에 대해 신체적으로 공격적이지는 않음.</li> <li>7 <b>극도</b> - 눈에 뜨는 분노가 극도의 위협조작임을 결과하여, 다른 상호 작용을 배제하거나, 다른 사람들에게 대한 신체적 폭행의 에피소드(들)를 유발함.</li> </ol> |
|--|

[0138]

[0139] 음성 척도 (N)

**N1. 둔화된 정동** - 얼굴 표정 감소, 감정 조정 및 의사 소통 제스처를 특징으로 하는 감정적 반응 감소.

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 정서적 톤 및 감정적 반응의 신체적 징후의 관찰.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 안면 표정 및 의사 소통 제스처의 변화가 지나치게 적시적이고, 강제되고, 인공적이거나 조정 결핍인 것으로 보임.
- 4 **중등도** - 감소된 범위의 안면 표정 및 조금의 표현적 제스처가 둔한 모습을 유발함.
- 5 **중등도 중증** - 정동이 일반적으로 '둔마'이며 단지 안면 표정의 때때로의 변화 및 소량의 의사 소통 제스처를 가짐.
- 6 **중증** - 감정의 눈에 띄는 둔마 및 결핍이 대부분의 시간을 나타냄. 흥분, 분노 또는 부적절한 제어되지 않은 웃음과 같은 조정되지 않은 극도의 정서적인 방출이 있을 수 있음.
- 7 **극도** - 얼굴 표정의 변화와 의사 소통 제스처의 증거는 사실상 부재함. 환자가 황당한 또는 '경직된' 표정을 끊임없이 보여줌.

**N2. 정서적 위축** - 삶의 사건에 대한 관심, 관여 및 정서적 전념의 결핍.

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 대인 행동의 관찰 및 일차 간병인 또는 가족으로부터의 기능 보고.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 대개 주도성이 결핍되며 때때로 주위 사건에 대한 부족한 관심을 나타낼 수 있음.
- 4 **중등도** - 환자가 환경 및 그 도전으로부터 감정적으로 일반적으로 관여하지 않으나, 격려에 의해 관심을 끌게 할 수 있음.
- 5 **중등도 중증** - 환자가 환경에 있는 사람들과 사건들로부터 감정적으로 분명히 분리되어, 모든 관여 노력에 저항함. 환자가 멀고, 유순하고, 무의미한 것으로 보이나, 적어도 간략히 의사 소통에 관여할 수 있으며, 때때로 도움을 받아 개인적인 필요 경향이 있음.
- 6 **중증** - 관심 및 감정적 전념의 눈에 띄는 결핍은 다른 사람들과의 제한된 대화, 및 환자가 감독하여야 하는 개인적인 기능의 빈발성 무시를 유발함.
- 7 **극도** - 환자가 관심과 감정적 전념의 심오한 결핍의 결과로서 거의 철저히 위축되고, 의사 소통이 없고, 개인적인 욕구가 소홀함.

[0140]

**N3. 빈약한 친밀감** - 대인 공감, 대화의 개방성 및 면접관과의 친밀감, 관심 또는 관여 부족. 이는 대인 거리 및 감소된 언어적 및 비언어적 소통에 의해 입증됨.

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 대인 행동.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 대화가 지나치게 격식적이거나, 긴장되거나 인공적인 톤을 특징으로 함. 이는 감정적 깊이가 결핍되거나 비인격적, 지적인 면에 남아있는 경향이 있을 수 있음.
- 4 **중등도** - 환자가 전형적으로 냉담하며, 대인 거리가 상당히 분명함. 환자가 기계적으로 질문에 대답하거나, 지루하게 행동하거나 무관심을 표현할 수 있음.
- 5 **중등도 중증** - 불개입이 명백하여 인터뷰의 생산성을 분명히 저해함. 환자가 눈이나 얼굴 접촉을 피하는 경향이 있을 수 있음.
- 6 **중증** - 환자가 대인 거리와 함께, 매우 무관심함. 답은 형식적이며 관여의 비언어적 증거가 거의 없음. 눈과 얼굴 접촉은 빈번히 피함.
- 7 **극도** - 환자가 면접관에 전적으로 관여하지 않음. 환자가 완전히 무관심한 것처럼 보이고 인터뷰 동안에 언어 및 비언어적 상호 작용을 일관되게 피함.

**N4. 수동적/무감동적 사회적 위축** - 수동성, 무감동, 무반응 또는 무욕증으로 인해 사회적 상호작용의 감소된 관심 및 주도성. 이는 감소된 대인 관여 및 활동 또는 일상 생활의 소홀을 야기함.

**등급화 기준** - 일차 간병인 또는 가족으로부터의 사회적 행동에 대한 보고.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 사회 활동에 때때로 관심을 보이거나 주도성 부족. 다른 사람들에 의해 처음 접근될 때만 그들과 대개 관계함.
- 4 **중등도** - 대부분의 사회 활동에 동의하나 무관심하거나 기계적인 방식으로 수동적으로 계속함.
- 5 **중등도 중증** - 단지 소수의 활동에만 수동적으로 참여하며 실질적으로 어떠한 관심 또는 주도성을 보이지 않음. 일반적으로 다른 사람들과 거의 시간을 보내지 않음.
- 6 **중증** - 냉담하고 고립되어, 사회 활동에 거의 참여하지 않으며 때때로 개인적인 필요를 소홀히 하는 경향이 있음. 자발적인 사회적 접촉이 거의 없음.
- 7 **극도** - 심오하게 냉담하고, 사회적으로 고립되며 개인적으로 소홀함.

[0141]

|  |
|--|
| <p><b>N5. 추상 사고의 곤란</b> - 문제-해결 과제에서 구체적 또는 자기 중심적 사고를 넘어서는 진행, 일반화 형성, 분류의 곤란에 의해 입증되는 바와 같이, 추상-기호적 사고 방식의 사용의 장애.</p> <p><b>등급화 기준</b> - 인터뷰 과정 동안에 구체적 대 추상 모드의 사용, 및 유사성 및 속담 해석에 관한 질문에 대한 대답.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1 부재</b> - 정의가 적용되지 않음.</li> <li><b>2 최소</b> - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.</li> <li><b>3 경중</b> - 더 어려운 속담에 글자 그대로 또는 개인화된 해석을 제공하는 경향이 있으며 상당히 추상적이거나 원적으로 관련되어 있는 개념에 일부 문제를 가질 수 있음.</li> <li><b>4 중등도</b> - 간결 양식을 종종 이용함. 대부분의 속담 및 일부 카테고리에 어려움을 가짐. 기능적 측면 및 가장 두드러진 특색에 의해 산만해지는 경향이 있음.</li> <li><b>5 중등도 중증</b> - 간결 양식으로 주로 처리하여, 대부분의 속담 및 많은 카테고리에 어려움을 나타냄.</li> <li><b>6 중증</b> - 임의의 속담 또는 비유적 표현의 추상적 의미를 파악할 수 없으며 가장 단순한 유사성에 대해서만 분류를 공식화할 수 있음. 사고가 명칭하거나 기능적 측면, 가장 두드러진 특색 및 특이성 해석에 간혀있음.</li> <li><b>7 극도</b> - 사고의 구체적 양식만을 사용할 수 있음. 속담, 일반적인 은유 또는 직유, 그리고 간단한 카테고리에 대한 어떠한 이해도 보여주지 않음. 심지어 가장 두드러지고 기능적인 속성도 분류의 기초로서 역할을 하지 않음. 이 등급은 눈에 띄는 인지 장애로 인해 검사관과 심지어 최소한 상호작용할 수 있는 사람들에게 적용될 수 있음.</li> </ol> |
|--|

|   |
|---|
| <p><b>N6. 대화의 자발성 및 흐름의 결핍</b> - 무감동, 무욕증, 방어력 또는 인지적 결핍과 연관된 의사 소통의 정상적인 흐름의 감소. 이는 언어적 상호작용 과정의 생산성 및 유동성의 감소에 의해 나타남.</p> <p><b>등급화 기준</b> - 인터뷰 과정 동안에 관찰되는 인지-언어적 과정.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1 부재</b> - 정의가 적용되지 않음.</li> <li><b>2 최소</b> - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.</li> <li><b>3 경중</b> - 대화가 거의 주도성을 보여주지 않음. 환자의 대답은 간결하고 제한된 경향이 있어, 면접관에 의한 직접적이고 선두적인 질문을 필요로 함.</li> <li><b>4 중등도</b> - 대화에 자유로운 흐름이 결핍되고 고르지 않거나 멈추는 것처럼 보임. 선두적인 질문이 적절한 반응을 도출하고 대화를 진행하는 데 빈번히 필요함.</li> <li><b>5 중등도 중증</b> - 환자가 자발성의 현저한 결핍 및 개방성을 보여 주어, 면접관의 질문에 단 한두 개의 짧은 문장으로 응답함.</li> <li><b>6 중증</b> - 환자의 반응이 의사 소통을 피하거나 줄이려는 의도로 적은 단어 또는 짧은 어구로 주로 제한됨 (예를 들어 "나는 모른다", "나는 말할 자유가 없다"). 결과적으로 대화가 심각하게 손상되며 인터뷰는 매우 비생산적임.</li> <li><b>7 극도</b> - 언어적 출력은 기껏해야, 때때로의 발언에 국한되어, 대화를 불가능하게 함.</li> </ol> |
|---|

[0142]



**N7. 상동 사고** - 경직되거나, 반복적이거나 황당한 사고 내용으로 입증된 바와 같이, 유동성, 자발성 및 사고의 융통성이 감소.

**등급화 기준** - 인터뷰 동안에 관찰된 인지-언어적 과정.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 일부 경직이 태도 또는 신념에서 보여짐. 환자가 대안적인 위치를 거절할 수 있거나 한 관념에서 또 다른 관념로 전환하는데 어려움을 가질 수 있음.
- 4 **중등도** - 대화가 반복되는 주제를 중심으로 회전되어, 새로운 주제로 전환하는 데 어려움을 유발함.
- 5 **중등도 중증** - 면접관의 노력에도 불구하고, 대화는 단지 두세 가지가 지배하는 주제로만 제한될 정도로, 사고가 경직되고 반복적임.
- 6 **중증** - 대화를 심하게 손상시키는, 요구, 진술, 관념 또는 질문의 비제어된 반복.
- 7 **극도** - 사고, 행동 및 대화가 고정된 관념 또는 제한된 어구의 끊임없는 반복에 의해 지배되어, 환자의 의사 소통의 총체적인 경직, 부적절함 및 제한을 야기함.

[0143]

[0144]

## 일반 정신병리 척도 (G)

**G1. 신체적 관심** - 신체적 질병 또는 기능부전에 관한 신체적 불만 또는 신념. 이것은 막연한 아프다는 느낌에서 과극적 신체적 질환의 명백한 망상에 이를 수 있음.

**등급화 기준** - 인터뷰에서 나타난 사고내용.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 건강 또는 신체적 기능부전에 관해 뚜렷하게 우려하나, 어떠한 망상적 확신이 없고 과잉우려가 안심시키기에 의해 진정될 수 있음.
- 4 **중등도** - 저조한 건강 또는 신체적 기능부전에 대한 불평, 그러나 어떠한 망상적 확신이 없고, 과잉 우려가 안심시키기에 의해 진정될 수 있음.
- 5 **중등도 중증** - 환자가 신체적 질병, 또는 신체적 기능부전에 대한 수많은 또는 빈번한 불평을 표현하거나, 그렇지 않으면 환자가 이들 주제를 수반하는 한두 가지의 명백한 망상을 드러내나, 이들에 의해 사로잡혀 있지는 않음.
- 6 **중증** - 환자가 신체적 질환 또는 유기 기능부전에 대한 하나 또는 두 서너 가지의 명백한 망상에 의해 사로잡혀 있으나, 정동이 주제에 완전히 몰두되지 않으며, 사고는 약간의 노력으로 면접관에 의해 우회될 수 있음.
- 7 **극도** - 수없이 빈번히 보고되는 신체 망상, 또는 환자의 정동이나 사고를 완전히 지배하는 치명적인 성질의 단지 두서너 가지의 신체 망상.

**G2. 불안** - 현재 또는 미래에 대한 과도한 우려에서 공황의 감정에 이르기까지 신경 과민, 걱정, 우려 또는 안절부절의 주관적인 경험.

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 구두 보고 및 상응하는 신체적 징후 구두 보고.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 일부 걱정, 과잉우려 또는 주관적인 안절부절을 표현하나, 어떠한 신체 및 행동 결과가 보고되거나 입증되어 있지 않음.
- 4 **중등도** - 환자가 경미한 신체적 징후 예컨대 미세한 손 진전 및 과다 발한에서 반영되는 신경과민의 뚜렷한 증상을 보고함.
- 5 **중등도 중증** - 환자가 상당한 신체 및 행동 결과 예컨대 눈에 띄는 긴장, 집중력 저하, 심계항진 또는 수면장애를 갖는 불안의 심각한 문제를 보고함.
- 6 **중증** - 공포증, 눈에 띄는 안절부절 또는 수많은 신체 징후와 연관된 거의 끊임없는 두려움의 주관적인 상태.
- 7 **극도** - 환자의 삶은 거의 끊임없이 존재하는 불안에 의해 심각하게 혼란해지며 때로는 공황 비례(panic proportion)에 도달하거나 실제 공황 발작으로 나타남.

[0145]

**G3. 죄책감** - 과거의 실제 또는 상상된 비행에 대한 회한 또는 자책의 느낌.

**등급화 기준** - 태도 및 사고에 대한 영향 및 인터뷰 과정 동안에 죄책감의 구두 보고.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 질문이 사소한 사건에 대한 모호한 죄책감 또는 자책감을 도출하나 환자가 분명히 지나치게 우려하지 않음.
- 4 **중등도** - 환자가 자신의 인생에서 실제 사건에 대한 그의 책임에 대한 뚜렷한 우려를 표현하나 그에 사로잡혀 있지 않으며 태도와 행동은 본질적으로 영향을 받지 않음.
- 5 **중등도 중증** - 환자가 그가 처벌받을 만하다는 신념 또는 자기-경시와 연관하여 강한 죄책감을 표현함. 죄책감은 망상적인 근거를 가질 수 있고, 자발적으로 자원할 수 있으며, 집착 및/또는 우울한 기분의 원천일 수 있으며, 면접관에 의해 쉽게 진정될 수 없음.
- 6 **중증** - 강한 죄책감은 망상적 자질을 취하고 절망 또는 무가치의 태도를 야기함. 환자가 그가 처벌과 같은 가혹한 제재를 받아야 한다고 믿음.
- 7 **극도** - 환자의 삶은 흔들림 없는 망상 또는 죄책감에 의해 지배되며, 이 때문에 그는 종신형, 고문, 또는 사망과 같은 과격한 처벌을 받을 만하다고 느낌. 자기 자신의 과거의 비행에 다른 사람의 문제가 귀속된다는 연관된 자살 충동이 있을 수 있음.

[0146]

**G4. 긴장** - 두려움, 불안, 및 동요의 명시적인 신체적 징후, 예컨대 경직, 진전, 과다 발한 및 안절부절.

**등급화 기준** - 인터뷰에서 나타난 사고내용.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 자세 및 움직임은 경미한 경직, 때때로의 안절부절, 자세의 전환, 또는 미세한 급속한 손 진전과 같은 약간의 우려를 나타냄.
- 4 **중등도** - 분명히 신경과민 외모는 가만히 못 있는 행동, 명백한 손 진전, 과도한 발한, 또는 신경과민 매너리즘과 같은 다양한 징후로부터 나타남.
- 5 **중등도 중증** - 확연한 긴장은 신경과민성 떨림, 과다 발한 및 안절부절과 같은 수많은 징후에 의해 입증되나, 인터뷰에서의 행동은 크게 영향 받지 않음.
- 6 **중증** - 대인 관계 상호 작용이 혼란해지는 정도로 확연한 긴장. 예를 들어, 환자가 끊임없이 가만히 못 있을 수 있거나, 오랫동안 여전히 앉아 있을 수 없거나, 과다호흡을 나타낼 수 있음.
- 7 **극도** - 눈에 띄는 긴장은 급속한 안절부절한 페이스 및 1분 초과 동안 계속 앉아 있을 수 없음과 같은, 공황 또는 총체적인 운동 촉진의 징후에 의해 나타나며, 이로 인해 지속적인 대화가 불가능해짐.

**G5. 매너리즘 및 가식** - 어색하거나, 지나치게 격식적이거나, 체계적이지 못하거나, 기이한 외모를 특징으로 하는 부자연스러운 움직임 또는 자세

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 구두 보고 및 반응하는 신체적 징후.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 움직임의 경미한 어색함 또는 자세의 사소한 경직.
- 4 **중등도** - 움직임이 특히 어색하거나 연결이 안되거나, 부자연스러운 자세가 짧은 기간 동안 유지됨.
- 5 **중등도 중증** - 때때로의 기이한 의식절차 또는 일그러진 자세가 관찰되거나, 비정상적 위치가 연장된 기간 동안 지속됨.
- 6 **중증** - 기이한 의식절차, 매너리즘 또는 상동 움직임, 또는 제어된 자세의 빈번한 충만이 장기간 동안 지속됨.
- 7 **극도** - 기능이 의식절차상의, 매너리즘적인, 또는 상동 움직임의 사실상 끊임없는 관여에 의해, 또는 대부분의 시간 지속되는 부자연스러운 고정 자세에 의해 심각하게 손상됨.

[0147]

**G6. 우울 - 슬픔, 낙담, 무력함, 및 비관의 느낌.**

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 우울한 기분의 구두 보고 및 태도 및 행동에 대한 그의 관찰된 영향.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 질문에 일부 슬픔 또는 낙담만을 표현하나, 일반적인 태도 또는 행실에 우울증의 어떠한 증거도 없음.
- 4 **중등도** - 자발적으로 누설될 수 있는 슬픔 또는 절망의 뚜렷한 감정이나, 우울한 분위기는 행동이나 사회적 기능에 어떠한 주요 영향도 미치지 않으며 환자가 대개 힘을 얻을 수 있음.
- 5 **중등도 중증** - 뚜렷이 우울한 기분이 명백한 슬픔, 비관, 사회적 관심의 상실, 정신운동 지체 및 식욕과 수면에 대한 일부 방해와 연관이 있음. 환자가 쉽게 힘을 얻을 수는 없음.
- 6 **중증** - 눈에 띄게 우울한 기분은 불행, 때때로의 울음, 절망 및 무가치의 지속적인 감정과 연관이 있음. 게다가, 식욕 및/또는 수면뿐만 아니라 정상적인 운동 및 사회적 기능에 주요 방해가 되며, 자기-무시의 징후가 나타날 수 있음.
- 7 **극도** - 우울한 감정은 대부분의 주요 기능을 심각하게 방해함. 징후는 빈번한 울음, 확연한 신체 증상, 집중력 장애, 정신운동 지체, 사회적 무관심, 자기 무시, 가능한 우울 또는 허무 망상 및/또는 가능한 자살 의향 또는 행동을 포함함.

[0148]

**G7. 운동 지체** - 둔화 또는 이완 또는 움직임 및 말하기에서 반영된 바와 같은 운동 활동의 감소, 자극의 반응성 감소, 및 신체 톤 감소.

**등급화 기준** - 일차 간병인뿐만 아니라 가족에 의한 보고뿐만 아니라 인터뷰 과정 동안에 징후.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 움직임과 말하기의 속도가 약간 그러나 눈에 띄게 감소. 환자가 대화와 제스처에서 다소 생산성이 낮을 수 있음.
- 4 **중등도** - 환자가 움직임이 분명히 느리며, 긴 반응 대기 시간, 늘어난 일시 중지 또는 느린 페이스를 포함하여 저조한 생산성을 특징으로 할 수 있음.
- 5 **중등도 중증** - 운동 활동의 눈에 띄는 감소는 의사 소통을 매우 비생산적으로 만들거나 사회적 및 직업적 상황에서의 기능의 한계를 정함. 환자가 대개 앉거나 누워있는 것으로 발견됨.
- 6 **중증** - 움직임이 극도로 느려서, 최소한의 활동 및 말하기를 유발함. 본질적으로 멍하니 앉아 있거나 누워 있으면서 하루를 보냄.
- 7 **극도** - 환자가 거의 완전히 움직이지 않고 외부 자극에 사실상 반응이 없음.

**G8. 비협조적임** - 면접관, 병원 직원 또는 가족을 포함한 중요 다른 사람들의 의지에 응하는 활동 거절이며, 이는 불신, 방어적임, 완고함, 부정주의, 권위의 거부, 적개심 또는 호전성과 연관될 수 있음.

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 구두 보고 및 상응하는 신체적 징후.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 분개, 조바심 또는 비꼼의 태도를 준수함. 인터뷰 동안에 민감한 질문 공세에 대해 공격적으로 반대할 수 있음.
- 4 **중등도** - 자신의 침대 정리하기, 예정된 프로그램 참석 등과 같은 정상적인 사회적 요구 사항에 응하는 때때로의 노골적인 거부. 환자가 적대적, 방어적 또는 부정적인 태도를 보일 수 있으나 대개 함께 작용될 수 있음.
- 5 **중등도 중증** - 환자가 빈번히 자신의 환경에 대한 요구에 순종하지 않으며 다른 사람들에 의해 "버림받은 사람" 또는 "심각한 태도 문제"로서 특징 지워질 수 있음. 비협조적임은 면접관과의 명백한 방어적임 또는 과민반응 및 많은 질문에 가능한 대답하지 않으려고 하는 것에 반영됨.
- 6 **중증** - 환자가 매우 비협조적이며, 부정적인 면도 있고 가능하게는 또한 호전적임. 대부분의 사회적 요구 사항에 응하는 것을 거부하며 전체 인터뷰를 시작하거나 종결하려 하지 않을 수 있음.
- 7 **극도** - 능동적 저항은 사실상 기능의 모든 주요 영역에 심각하게 영향을 줌. 환자가 임의의 사회 활동에 참여하는 것을 거부하거나, 개인 위생의 경향이 있거나, 가족이나 직원과 대화하거나 인터뷰에서 심지어 잠시라도 참여할 수 있음.

[0149]

**G9. 특이한 사고 내용** - 원격 또는 비전형적인 것들에서 왜곡되고, 비논리적이거나 명백하게 터무니없는 것들에 이르는, 이상하거나, 환상적이거나 기이한 관념을 특징으로 하는 사고.

**등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 표현된 사고 내용.

- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
- 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
- 3 **경증** - 사고 내용이 다소 특유하거나, 특이하거나, 친숙한 관념이 이상한 맥락으로 프레임되어 있음.
- 4 **중등도** - 관념이 빈번히 왜곡되고 때때로 상당히 기이하게 보임.
- 5 **중등도 중증** - 환자가 많은 이상하고 환상적인 사고 (예를 들어, 왕의 입양 아들이라는 것, 사형수 수감 건물에서 탈출한 탈옥수라는 것), 또는 명백하게 터무니없는 것들 (예를 들어, 수백 명의 자녀를 갖고 있다는 것, 치아 충전물로부터 외부 공간으로부터 어떠한 무선 전보를 수신하지 않는다는 것)을 표현함.
- 6 **중증** - 환자가 많은 비논리적이거나 터무니없는 관념 또는 뚜렷이 기이한 자질을 갖는 것들 (예를 들어, 3개의 머리를 갖는 것, 또 다른 행성으로부터의 방문자인 것)을 표현함.
- 7 **극도** - 사고가 터무니없고, 기이하고, 괴이한 관념으로 충만함.

[0150]

- G10. 지남력 장애** - 혼란 또는 위축으로 인할 수 있는, 사람, 장소 및 시간을 포함하여 환경과의 관계에 대한 인식 결핍.
- 등급화 기준** - 지남력에 대한 인터뷰 질문에 대한 대답.
- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
  - 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
  - 3 **경증** - 일반적인 지남력은 적당하나 구체적인 사항에는 약간의 어려움이 있음. 예를 들어, 환자는 자신의 위치를 알고 있으나 거리 주소를 알지 못하고, 병원 직원의 이름은 알고 있으나 그들의 기능은 알지 못하고, 월을 알고 있으나 그 요일을 인접한 날짜로 혼동하거나, 이를 초과로 날짜에 실수를 범함. 직원을 식별할 수는 있으나 시장, 주지사, 또는 대통령을 식별할 수는 없는 것과 같은, 즉각적이거나 연장되지 않은 환경에 친숙함에 의해 입증되는 관심이 줄어들고 있을 수 있음.
  - 4 **중등도** - 사람, 장소, 및 시간을 인식하는 데 단지 부분적으로만 성공함. 예를 들어, 환자는 그가 병원에 있다는 것을 알고 있으나 그 병원이름은 알지 못하며, 도시의 이름을 알고 있으나 그 자치구 또는 지구의 이름을 알지 못하며, 그의 일차 치료사의 이름을 알고 있으나 다른 많은 직접 간병인은 알지 못하며, 년 또는 계절을 알고 있으나 월은 확신하고 있지 않음.
  - 5 **중등도 중증** - 사람, 장소, 및 시간을 인식하는데 상당한 실패. 환자는 자신이 있는 장소에 대해 단지 모호히 알고 있으며 그의 환경내 대부분의 사람들과 친숙하지 않은 것처럼 보임. 그는 연도를 정확하게 또는 거의 식별할 수 있으나 현재 월, 요일 또는 심지어 계절을 알지 못할 수 있음.
  - 6 **중증** - 사람, 장소, 및 시간을 인식하는데 눈에 띄는 실패. 예를 들어, 환자는 그의 행방에 대한 지식이 없으며, 1년 넘게 날짜를 혼동하며, 현재 삶에서는 단지 한두 명만 명명할 수 있음.
  - 7 **극도** - 환자는 사람, 장소, 및 시간과 관련하여, 완전히 지남력을 상실한 것으로 보임. 그의 위치, 현재 연도 및 부모님, 배우자, 친구, 및 일차 치료사와 같은 심지어 가장 친숙한 사람들에 대한 총체적인 혼란 또는 완전한 무지가 있음.

[0151]

- G11. 주의력 부족** - 집중력 부족, 내부 및 외부 자극에 대한 주의산만성에 의해 나타난 주력된 각성도의 실패, 및 새로운 자극에 주목을 활용하거나, 지속시키거나 전환시키는데 어려움이 있음.
- 등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 징후.
- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
  - 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
  - 3 **경증** - 때때로의 주의산만에 대한 취약성 및 인터뷰가 끝날 무렵의 주의력이 약해짐으로써 입증된 제한된 집중.
  - 4 **중등도** - 대화가, 쉽게 산만해지는 경향, 주어진 주제에 대해 오랫동안 집중력을 지속시키는데 어려움, 또는 새로운 주제에 주의를 전환시키는데 따른 문제에 의해 영향을 받음.
  - 5 **중등도 중증** - 집중력 부족, 주의산만, 주목을 적절하게 전환하기 어려움으로 인해 대화가 심각하게 방해 받음.
  - 6 **중증** - 환자의 주의력은 내부 또는 외부 자극에 의한 눈의 띄는 주의산만으로 인해, 단지 잠시 동안 또는 큰 노력으로 활용할 수 있음.
  - 7 **극도** - 주의가 너무 혼란되어 심지어 짧은 대화조차도 가능하지 않음.

[0152]

- G12. 판단력 및 통찰력 결핍** - 자신의 정신 상태 및 생활 상황에 대한 인식 또는 이해 장애. 이는 과거 또는 현재의 정신병 또는 증상을 인식하지 못하거나, 정신 병원 입원 또는 치료의 필요성을 부인하거나, 저조한 기대 또는 결과를 특징으로 하는 결정, 및 비현실적인 단기 및 장기 계획에 의해 입증됨.
- 등급화 기준** - 인터뷰 동안에 표현된 사고 내용.
- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
  - 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
  - 3 **경증** - 정신 장애를 갖고 있음을 인식하나 그의 심각성, 치료에 대한 함축성 또는 재발을 피하기 위한 조치를 취하는 것의 중요성을 과소평가함. 미래 계획하기가 잘못 인식될 수 있음.
  - 4 **중등도** - 환자가 막연하거나 얕은 질병의 인식만을 보임. 망상, 체계적이지 못한 사고, 의심스러운 및 사회적 위축과 같은, 존재하는 주요 증상을 거의 인식하지 못하거나 아픈 것에 대한 확인에 있어서 변동이 있을 수 있음. 환자는 불안, 긴장 및 수면 장애와 같은 증상 완화에 있어 치료의 필요성을 합리화할 수 있음.
  - 5 **중등도 중증** - 현재 정신 장애가 아닌 과거를 인정함. 이의가 있는 경우, 환자는 총체적인 오역 또는 망상적 사고에 의해 해명하는 경향이 있는, 일부 관련성이 없거나 중요하지 않은 증상의 존재를 인정할 수 있음. 정신과 치료의 필요성도 마찬가지로 인식되지 않음.
  - 6 **중증** - 환자가 정신 장애가 있었던 것을 부인함. 그는 과거 또는 현재의 임의의 정신병 증상의 존재를 부인하며, 순응적이긴 하지만, 치료와 입원의 필요성을 부인함.
  - 7 **극도** - 과거와 현재의 정신 질병에 대한 단호한 부인. 현재의 입원 및 치료는 망상적인 해석 (예를 들어, 비행에 대한 처벌로서, 괴롭히는 사람에 의한 피해로서)이 제공되므로, 환자는 치료사, 약물 또는 다른 측면의 치료에 협조를 거부함.

[0153]

- G13. 의욕 장애** - 사고, 행동, 움직임 및 말하기의 고의적인 시작, 유지 및 제어의 장애
- 등급화 기준** - 인터뷰의 과정에서 나타난 사고 내용 및 행동.
- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
  - 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
  - 3 **경증** - 대화와 사고에 일부 우유부단함의 증거가 있으며, 이는 언어 및 인지 과정을 사소한 정도로 방해할 수 있음.
  - 4 **중등도** - 환자가 종종 양면성이며 의사 결정에 분명한 어려움을 보임. 대화는 사고의 변경으로 인해 손상될 수 있으며, 결과적으로 언어 및 인지 기능이 분명히 손상됨.
  - 5 **중등도 중증** - 의욕 장애는 사고뿐만 아니라 행동을 방해함. 환자는 사회적 및 운동 활동의 시작과 지속을 방해하는 확연한 우유부단함을 보여 주며, 이는 또한 말을 더듬거리는 것에 입증될 수 있음.
  - 6 **중증** - 의욕 장애는 무의식적 반사 운동 기능, 예컨대 옷입기 또는 몸단장(grooming)의 실행을 방해하며, 말하기에 눈에 띄게 영향을 미침.
  - 7 **극도** - 거의 완전한 의욕 부전은 총체적인 운동 및 말하기의 억제에 의해 나타나서 부동 및/또는 무언증을 유발함.

[0154]

- G14. 충동 제어 부족** - 내부 욕구에 대한 규제 및 제어에 장애가 있어, 결과에 대한 우려 없이 감각스럽고 조정되지 않거나, 임의적이거나 방향을 그릇친 긴장과 감정을 방출함.
- 등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 및 일차 간병인 또는 가족에 의해 보고된 행동.
- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
  - 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
  - 3 **경증** - 환자가 스트레스에 직면하거나 만족을 부인할 때 쉽게 분노하고 좌절하는 경향이 있으나 충동에는 거의 작용하지 않음.
  - 4 **중등도** - 환자가 최소한의 도발로 분노하고 악담을 함. 때때로 위협적이거나, 파괴적일 수 있거나, 신체적 대치 또는 사소한 말다툼을 수반하는 한두 가지 에피소드를 가질 수 있음.
  - 5 **중등도 중증** - 환자가 언어 폭력, 재산 파괴, 또는 신체적 위협을 수반하는 반복적인 충동적 에피소드를 나타냄. 환자가 격리, 물리적 제지, 또는 PRN 진정을 필요로 하는 심각한 폭행을 수반하는 한두 가지의 에피소드가 있을 수 있음.
  - 6 **중증** - 환자는 빈번히, 결과에 대한 어떠한 명백한 고려 없이, 충동적 공격적이고, 위협적이며, 요구가 많으며 파괴적임. 폭력적인 행동을 보여주고 또한 성적으로 공격적이며 아마도 환각 명령에 행동적으로 반응할 수 있음.
  - 7 **극도** - 환자가 살인, 성폭력, 반복적인 잔인성, 또는 자기-파괴적인 행동을 나타냄. 위험한 충동을 제어할 수 없기 때문에 지속적인 직접 감독 또는 외부 제한을 필요로 함.

[0155]

- G15. 집착** - 집착 - 현실 지향성과 적응 행동을 해치는 자폐적 경험을 갖고 내부적으로 생성된 사고와 감정을 가진 몰두.
- 등급화 기준** - 인터뷰 과정 동안에 관찰된 대인 행동.
- 1 **부재** - 정의가 적용되지 않음.
  - 2 **최소** - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.
  - 3 **경증** - 대화가 자기 중심적 주제로 방향을 바꾸고 다른 사람들에게 보여지는 관심이 줄어들도록, 개인적인 필요 또는 문제에 지나치게 관여.
  - 4 **중등도** - 환자가 공상에 잠겨 있거나 내부 경험에 관여되어 있는 것처럼 때때로 자기에게만 몰두한 것으로 보여, 의사 소통을 사소한 정도로 방해함.
  - 5 **중등도 중증** - 환자가 열빠진 시선의 존재, 투덜거리거나 혼잣말하기, 또는 상동 운동 패턴에 관여하는 것과 같은, 사회적 및 의사 소통 기능을 상당히 침해하는 행동에 의해 입증된 바와 같이 자폐적 경험에 관여하는 것으로 종종 보임.
  - 6 **중증** - 집중력, 대화 능력, 그리고 환경에 대한 방향을 심각하게 경계를 한정하는 자폐적 경험을 가진 눈에 띄는 집착. 환자가 빈번히 미소 짓고, 웃고, 투덜거리며, 말하거나, 자신에게 외치는 것이 관찰될 수 있음.
  - 7 **극도** - 모든 주요 영역의 행동에 심오하게 영향을 미치는 자폐적 경험을 통한 총체적인 몰두. 환자는 끊임없이 환각에 구두 또는 행동으로 반응하고 다른 사람들이나 외부 환경에 대해 거의 의식하지 않을 수 있음.

[0156]



|             |  |
|-------------|--|
| <b>G16.</b> | <b>능동적 사회적 회피</b> - 부당한 두려움, 적대감, 또는 불신과 연관된 사회적 관여 감소.  |
|             | <b>등급화 기준</b> - 일차 간병인 또는 가족으로부터의 사회적 기능의 보고.  |
| 1           | <b>부재</b> - 정의가 적용되지 않음.   |
| 2           | <b>최소</b> - 의심스러운 병리상태; 정상 한계의 최고 극값일 수 있음.  |
| 3           | <b>경증</b> - 환자는 다른 사람들의 존재하에 불편해하는 것처럼 보이며, 비록 그가 필요할 때 사회적 기능에 참여하긴 하지만 혼자만의 시간을 보내기를 선호함.                            |
| 4           | <b>중등도</b> - 환자는 마치 못해 모든 또는 대부분의 사회 활동에 참석하나 불안이나 의심스러움, 또는 적대감으로 인해 설득될 필요가 있거나 조기에 종료될 수 있음.                        |
| 5           | <b>중등도 중증</b> - 환자가 다른 사람들이 그를 관여시키려는 노력에도 불구하고 무서워하며 또는 화를 내며 많은 사회적 상호 작용을 멀리함. 혼자 체계가 없는 시간을 보내는 경향이 있음.            |
| 6           | <b>중증</b> - 환자가 두려움, 적대감, 또는 불신으로 인해 극히 소수의 사회 활동에 참여함. 접근하면, 환자가 상호 작용을 끊는 강한 경향을 보이고, 일반적으로 다른 사람과 자신을 격리시키는 경향이 있음. |
| 7           | <b>극도</b> - 환자가 확연한 두려움, 적대감, 또는 피해 망상 때문에 사회 활동에 관여할 수 없음. 가능한 한, 그는 모든 상호 작용을 피하고 다른 사람들과 격리되어 있음.                   |

[0157]

[0158]

#### 간결 음성 증상 척도

[0159]

아래는 실시예에 기재된 임상 연구에서 사용된 간결 음성 증상 척도 (BNSS)에 대한 설명이다.

[0160]

간결 음성 증상 척도

[0161]

#### <- 정상 손상 ->

[0162]

#### I. 무쾌감증

[0163]

1. 활동 동안에 즐거움의 강도 0 1 2 3 4 5 6

[0164]

2. 활동 동안에 즐거움의 빈도 0 1 2 3 4 5 6

[0165]

3. 미래 활동으로부터의 기대 즐거움의 강도 0 1 2 3 4 5 6

[0166]

#### II. 고통

[0167]

4. 고통 0 1 2 3 4 5 6

[0168]

#### III. 비사회성

[0169]

5. 비사회성: 행동 0 1 2 3 4 5 6

[0170]

6. 비사회성: 내부 경험 0 1 2 3 4 5 6

[0171]

#### IV. 무욕증

[0172]

7. 무욕증: 행동 0 1 2 3 4 5 6 9

[0173]

8. 무욕증: 내부 경험 0 1 2 3 4 5 6

[0174]

#### V. 둔화된 정동

[0175]

9. 얼굴 표정 0 1 2 3 4 5 6

[0176]

10. 구두 표현 0 1 2 3 4 5 6

[0177]

11. 표현적 제스처 0 1 2 3 4 5 6

[0178]

#### VI. 무언어증

[0179]

12. 말의 양 0 1 2 3 4 5 6 9

[0180]

13. 자발적인 정교화 0 1 2 3 4 5 6 9

[0181] **간결 음성 증상 척도: 매뉴얼**

[0182] 이 등급화 도구는 조현병 및 조현정동 장애에서 음성 증상의 중증도의 현재 수준을 측정하도록 설계된다. 음성 증상은 동일한 문화 및 일반 연령대로부터의 사람에서 정상적으로 존재하는 행동 및 주관적 경험의 부재 또는 감소이다. 음성 증상은 무쾌감증, 비사회성, 무욕증, 둔화된 정동, 및 무언어증을 포함한다. 다른 증상도 이 군에 속할 수 있다. 음성 증상은 인지적 결핍과, 그리고 정신병, 와해, 기분, 및 불안 증상을 포함한 조현병 및 관련 장애의 다른 특색과 구별된다.

[0183] 훈련 목적으로 설계된 매뉴얼은 항목 설명, 뿐만 아니라 프로브(probe) 및 앵커(anchor)를 포함한다. 등급화를 수행할 때 사용되는 워크북(Workbook)은 프로브 및 앵커만 포함한다. 점수 시트는 별도의 문서이다.

[0184] 척도는 치료 시험에서 사용하기 위해 설계되었으나, 비-연구 임상 평가 및 변화의 추적을 포함한, 다른 적용을 가질 수 있다. 이 척도에서 음성 증상 아형 또는 증후군을 정의하려는 어떠한 시도도 없다. 상기 열거된 음성 증상 각각에 대해 하나씩 5개의 하위척도가 포함된다. 이들 하위척도 중 하나의 일부가 아닌 다른 하나의 항목인 공통 항목이 또한 있다.

[0185] 모든 등급화는 프롬프트(prompt) 및 질의를 사용하여 반-구조화(semi-structured) 인터뷰를 기반으로 한다. 반-구조화 인터뷰의 내용을 최소한으로서 포함시키는 것이 중요하다. 그러나 항목을 등급화하기 위해 필요한 임의의 추가 질문을 요청하여야 한다.

[0186] 항목은 7-점 (0-6) 척도로 등급화되며, 대개 보통 기준점은 증상이 부재 (0) 내지 중증 (6)인 범위이다. 정신병적 장애를 가진 사람들이 대개 수행하는 방법에 대한 임의의 기대치를 기준으로 하여 등급을 조정하려는 시도 없이, 앵커를 기준으로 하여 등급화를 수행하여야 한다. 등급화의 시간 프레임은 1주이며; 대상체의 전체 수명을 기준으로 한 등급화는 피해야 한다. 대상체에게 이 시간 프레임을 빈번히 상기시킬 필요가 있을 수 있다. 척도의 이 섹션에서 많은 등급화가 자체-보고를 필요로 하지만, 인터뷰를 하는 동안 대상체에 대한 관찰뿐만 아니라 등급화 기간 동안에 외부 관찰자가 제공한 관찰들에 대해서도 이들 등급을 생성시킬 때, 적절한 경우, 가중치를 부여하여야 한다.

[0187] 특정 항목의 경우, 대상체는 일부 영역에서는 정상적인 수행능력을 가질 수 있으나 다른 영역에서는 명확한 장애를 가질 수 있다. 이 경우에, 대상체의 등급은 가장 비정상적이거나 최소로 비정상적인 것이 아니라, 항목의 전반적인 수행능력의 통합이어야 하며; 즉, 대상체는 이 분야의 그의 또는 그녀의 전반적인 수행능력을 가장 잘 나타내는 점수를 대상체가 받아야 한다. 게다가, 척도에 두 점수 사이에 동점이 있어 보일 때마다, 예를 들어 3 또는 4일 때, 낮은 점수를 선택한다.

[0188] 척도 전반에 걸쳐, 평가자는 하위척도 내에서 한 항목에서 또 다른 항목으로, 또는 한 하위척도에서 또 다른 하위척도로 등급을 "이월(carry over)"하지 않도록 모든 노력을 기울여야 한다. 예를 들어, 감소된 구두 표현능력(vocal expressivity) (둔화된 정동 하위척도에서)은 감소된 언어적 출력(verbal output) (언어의 빈곤)의 등급에 영향을 주어서는 안된다.

[0189] 일반적으로, 무쾌감증, 비사회성, 및 무욕증에 대한 등급화는 대상체에 합리적으로 이용할 수 있는 것을 기반으로 하여 수행할 수 있다. 대부분의 경우에 일부 형태의 즐거움, 사회화, 및 이용가능한 주도성(initiative)을 위한 기회가 있어야 한다.

[0190] **I. 무쾌감증 하위척도**

[0191] 이 하위척도는 즐거움의 두 가지 상이한 측면을 측정한다: **활동 중 즐거움** (강도와 빈도가 별도로 등급화됨), 및 **미래 활동으로부터의 기대 또는 예상 즐거움**. 이 하위척도의 세 항목 모두에 대해, 사회 활동, 신체 감각, 여가 활동, 및 직장/학교를 포함하여, 대상체에 대한 즐거움의 모든 잠재적 원천을 고려한다. 강도의 등급화는 그 영역에서 대상체가 가지고 (있거나 기대하는) 가장 강렬한 즐거움을 기반으로 하며, 대상체의 설명을 기반으로 한다.

[0192] 평가자는 무쾌감증 하위척도의 사회 활동과 연관된 즐거움을 고려하여야 하며, 한편 사회 활동의 시작 및 지속은 무욕증 하위척도에서 고려하여야 한다.

[0193] **프로브 질문: 항목 1 및 2**

[0194] **사회:** 지난 주에 당신은 누구와 함께 시간을 보냈습니까? 당신은 무엇을 하였습니다? 당신이 그/그녀와 함께 있을 때 기분이 어땠습니까? 당신은 얼마나 자주 그들과 시간을 보냈습니까?

- [0195] **신체:** 지난 주, 당신이 냄새를 맡았거나, 맛 보았거나, 느낀 신체적으로 좋은 것을 좋게 느낀 훨씬 더 대단한 것이 있었습니까? **예인 경우:** 당신이 그것을 했을 때 어떻게 느꼈습니까? 당신은 얼마나 자주 그 일을 하였습니까?
- [0196] **여가:** 지난 주에 당신은 재미로 무엇을 해왔습니까? 당신이 그것을 했을 때 어떻게 느꼈습니까? 당신은 얼마나 자주 그 일을 즐겼습니까?
- [0197] **직장 및 학교:** 당신은 직장 (또는 학교)을 즐기니까? 그렇다면: 당신은 얼마나 즐기십니까? 당신이 일할 때 (또는 공부할 때) 얼마나 자주 그것을 즐기니까?
- [0198] 항목 1: 활동 동안에 즐거움의 강도
- [0199] 0. 정상: 여러 가지의 활동을 완전히 즐길 수 있음; 즐거움의 강도에 장애가 없음.
- [0200] 1. 의심스러운: 많은 사람들보다 활동을 덜 강렬하게 즐기나, 여전히 정상의 범위 내에 있을 수 있음.
- [0201] 2. 경증: 정상의 범위를 벗어난 활동에서의 즐거움의 강도의 경미한 감소.
- [0202] 3. 중등도: 대부분의 활동에서 즐거움의 강도의 경미한 감소, 또는 일부에서는 중등도의 감소.
- [0203] 4. 중등도로 중증: 대부분의 활동에서 즐거움의 강도의 적어도 중등도의 감소; 한 영역에서 중증의 감소를 가질 수 있음.
- [0204] 5. 중증: 대부분의 활동에서 즐거움의 강도의 중증의 감소; 즐거움을 경험할 일부 능력이 남아 있으며; 심지어 강렬하게 즐길만한 경험이어야 하는 상황에 직면하여도 단지 경미한 즐거움만 경험할 수 있음.
- [0205] 6. 극도로 중증: 상황에 상관없이, 즐거움의 어떠한 경험도 없음.
- [0206] 항목 2: 활동 동안에 즐거움의 빈도
- [0207] 0. 정상: 활동을 종종 즐길 수 있음; 즐거움의 빈도에 장애가 없음.
- [0208] 1. 의심스러운: 많은 사람들보다 활동을 종종 덜 즐기나, 여전히 정상의 범위 내에 있을 수 있음.
- [0209] 2. 경증: 정상의 범위를 벗어난 활동에서의 즐거움의 빈도의 경미한 감소.
- [0210] 3. 중등도: 대부분의 활동에서 즐거움의 빈도의 경미한 감소, 또는 일부에서는 중등도의 감소.
- [0211] 4. 중등도로 중증: 대부분의 활동에서 즐거움의 빈도의 적어도 중등도의 감소; 한 영역에서 중증의 감소를 가질 수 있음.
- [0212] 5. 중증: 대부분의 활동에서 즐거움의 빈도의 중증의 감소; 즐거움을 경험할 일부 능력이 남아 있으나, 심지어 강렬하게 즐길만한 경험이어야 하는 상황에 직면하여도, 좀처럼 즐거움을 경험하지 않음.
- [0213] 6. 극도로 중증: 이전 주 동안에 즐거움의 어떠한 경험도 없음.
- [0214] 항목 3: 미래 활동으로부터의 기대 즐거움의 강도
- [0215] **프로브 질문**
- [0216] **대상체가 지난 주에 걸쳐 일부 활동을 즐겼다면:** 당신은 즐거웠다고 말했다 (상기 목록 활동). 조만간 다시 그 중 하나를 기대합니까?
- [0217] **예인 경우:** 당신이 그것을 할 때 어떻게 느낄 것이라고 생각합니까? 당신은 그것을 고대하고 있습니까?
- [0218] **아니오인 경우:** 당신은 그것을 다시 하겠습니까? 당신이 즐기고 싶은 훨씬 더 대단한 것이 있습니까? (그렇다면: 당신이 그것을 할 때 어떻게 느낄 것이라고 생각합니까?)
- [0219] **대상체가 지난 주에 어떤 활동도 즐기지 못했다면:** 당신이 고대하는 어떤 활동이 있습니까? 당신이 고대하고 있는 그밖에 또 무언가가 있습니까?
- [0220] 일부 대상체는 이 항목의 기반이 되는 예상 즐거움의 개념을 이해하는 데 어려움을 겪을 수 있다. 이것은 인지 손상, 즐거움의 총체적인 부족, 또는 일부 다른 이유로 인한 것일 수 있다. 대상체가 개념을 이해할 수 없는 경우, 6점으로서 점수를 매기고, 이 항목 아래의 체크 박스에 예를 체크한다,
- [0221] 0. 정상: 미래 활동에 관한 생각을 할 때 즐거움을 경험할 수 있음; 미래 활동으로부터 즐거움의 예상에 장애가

없음.

1. 의심스러운: 많은 사람들보다 미래 활동에 관한 생각에 즐거움이 덜 하나, 여전히 정상의 범위 내에 있음.

2. 경증: 정상의 범위를 벗어난 미래 활동에 관한 생각을 할 때 즐거움의 경미한 감소.

3. 중등도: 미래 활동에 관한 생각을 할 때 정상인 것보다 확실히 덜 즐거우나, 일부 즐거움을 경험함.

4. 중등도로 중증: 일부 미래 활동에 관한 생각에 상당한 즐거움을 경험할 수 있으나, 대개는 그렇지 않음.

5. 중증: 심지어 매우 즐거워야 할 활동을 고려할 때조차도, 미래 활동에 관해 생각할 때 좀처럼 즐거움을 경험하지 않음.

6. 극도로 중증: 미래의 활동이 무엇이든 상관 없이, 미래 활동에 관한 생각에 즐거움이 어떠한 즐거움도 없음.

## II. 고통

이 항목은 임의의 종류, 즉 슬픔, 우울, 불안, 슬픔, 분노 등의 불쾌감이나 고통스러운 감정의 대상체의 경험을 등급화한다. 고통의 원인은 고려되지 않으며; 예를 들어, 정신병 증상과 연관된 불쾌한 감정이 여기에서 고려된다.

### 항목 4: 고통

#### 프로브 질문

당신은 지난 주에 무엇 때문에 기분이 나빴습니까? 당신이 싫어하는 어떤 일이 일어났습니까? 뭔가가 당신을 슬픈거나 우울한 느낌이 들게 하였습니까? 걱정스럽거나 불안합니까? 화나거나 짜증이 납니까?

**불쾌한 일이 일어나지 않았다면:** 과거에 당신을 기분 나쁘게 만든 무슨 일이 일어났습니까? 그에 대해 지금은 어떤 느낌이 듭니까?

0. 정상: 고통 및 불쾌한 감정을 경험하는 정상적인 능력.

1. 의심스러운: 많은 사람들보다 속상하게 하는 사건에 직면하여 덜 고통스러워하나, 여전히 정상의 범위 내에 있음.

2. 경증: 속상하게 하는 사건에 직면하여 정상보다 약간 덜 고통스러워 함,

3. 중등도: 속상하게 하는 사건에 직면하여 정상보다 확실히 덜 속상해 하나, 일부 고통을 경험함.

4. 중등도로 중증: 상당한 고통을 경험할 수 있으나, 그것을 도출하기 위해 대개 심각한 문제가 필요함.

5. 중증: 심지어 심각한 문제에 직면하여도 단지 경미한 고통을 경험함.

6. 극도로 중증: 어떠한 문제에 직면하더라도, 어떠한 고통도 경험하지 않음.

## III. 비사회성 하위척도

비사회성은 다른 사람들과의 긴밀한 관계 형성에서의 관심 감소를 동반하는 사회 활동 감소이다. 이 하위척도는 무관심한 비사회성을 포획하려는 의도이다.

항목 등급화는 대상체의 가치 및 소망이 단히는 정도, 사회적 유대감을 포함한 내부 경험, 및 관찰 가능한 행동, 즉 대상체가 실제로 다른 사람들과의 상호 작용에 관여하는 정도의 보고서 둘 다를 기반으로 한다. 이들 항목의 의도는 의심스러운 위축을 등급화하는 것을 피하는 것이다.

비사회적 행동은 다음을 포함할 수 있다:

a) 사회적 환경에서, 단지 피상적이거나 간단한 교환에만 관여하거나, 냉담한 채로 있거나, 뒷전으로 물러나는 것

b) 개인적인 문제를 논의하는 그/그녀가 아무도 없는 것

c) 다른 사람들과의 행사 또는 활동에 참여 부족.

비사회적 내부 경험은 다음을 포함한다:

a) 긴밀하고 친밀한 관계가 중요하거나 가치가 있는 것이 아니라는 신념

- [0250] b) 다른 사람과 상호 배려 및 공유에 대한 관심 부족
- [0251] c) 비-사회적 활동 선호
- [0252] d) 비록 고립되더라도 외로움의 결여
- [0253] e) 다른 사람들과 협력하고 일하는 것에 대한 관심 부족.
- [0254] 그러나, 행동 및 내부 경험에 대한 점수는 상당히 높을 수 있으며; 즉, 행동이 내부 경험과 조화롭지 않을 수 있다. 예를 들어, 대상체가 빈약한 사회성 기술 또는 피해 망상 때문에 격리될 수 있어-항목 5에 높은 (즉, 손상된) 점수를 유발할 수 있으나-매우 외롭게 느끼고, 다른 사람들에 대해 많이 생각하며, 교제를 기원하여, 항목 6에 정상 점수를 유발할 수 있다.
- [0255] 등급화는 가족 관계, 친밀한 관계, 및 우정의 영역에서 수행되어야 하며, 대상체가 이들 각각으로부터 어떠한 사람도 언급하지 않으면, 면접관은 각각에 대해 물어보아야 한다. 평가자와의 상호 작용이 이 항목 채점에 또한 고려되어야 한다. 대상체가 접촉할 수 없기 때문에 (이들이 사망자이거나, 이들이 대상체와의 접촉을 거부하기 때문에), 대상체가 가족이나 다른 사회적 기회와 접촉하지 않는다면, 이러한 접촉의 결여는 비사회성 등급화를 수행하는데 고려되어서는 안된다.
- [0256] 환자의 삶의 피할 수 없는 현실에 대한 일부 허용이 필요할 수 있다. 예를 들어, 만성적으로 자활능력이 결여된 환자 또는 입원환자는 가족 구성원이나 친구와 접촉할 수 없다. 이러한 경우에 등급화는 다른 환자 및 직원을 포함하여, 대상체가 이용 가능한 것을 기반으로 하여야 한다. 심지어 이러한 환경에서도, 다른 사람들과 관계를 맺거나, 그렇게 하지 않기로 선택하고, 외로움을 느끼거나 느끼지 않을 수 있다.
- [0257] 항목 5: 비사회성: 행동
- [0258] **프로브 질문**
- [0259] (항목 1 - 3에서 확인된 사람들을 참조하십시오) 당신이 그들과 시간을 보냈을 때, 당신이 그들과 접촉하였습니까 아니면 그들이 당신과 접촉하였습니까? 사적인, 개인적인 것들에 대해 얼마나 자주 그들과 이야기합니까? 그 밖의 다른 사람과 접촉을 시도하였습니까?
- [0260] 0. 장애가 없음: 다른 사람들과 빈번히 관계를 맺고, 개인적 문제를 하나 이상의 사람들과 공개적으로 논의함; 정상 한계치 내에 양호.
- [0261] 1. 매우 약간 결핍: 대부분의 개인적인 문제에 대해 논의할 수 있고, 다른 사람들과 적극적으로 관계를 맺고, 다른 사람들과 일부 개인적인 문제에 대해 논의하는 긴밀한 관계를 가짐.
- [0262] 2. 경미한 결핍: 사회적 상호 작용이 드문 일이 아니나, 대부분의 사람들만큼 그/그녀가 활발하지는 않으며; 단지 일부 개인적인 문제만 논의되며; 관계는 긴밀하고 친밀하지 않음.
- [0263] 3. 중등도의 결핍: 다른 사람들과의 긴밀하고 친밀한 관계를 갖지 않으며, 사건에 관여 및 관계가 무심한 것은 아니나, 대개는 다른 사람들을 피하지 않음.
- [0264] 4. 증등도로 중증 결핍: 다른 사람들과 접촉하고 관계를 맺는 것은 드물고 피상적인 경향이 있으며; 다른 사람들을 피하는 경향이 있음. 일반적으로는 다른 사람들과 개인적인 문제를 논의하지 않음.
- [0265] 5. 눈에 띄는 결핍: 다른 사람들과의 관계 맺음은 거의 항상 피상적이며, 선택에 의해 다른 사람들과 거의 시간을 보내지 않음.
- [0266] 6. 중증 결핍: 좀처럼 다른 사람들과 상호 작용하지 않으며, 대부분 다른 사람들을 적극적으로 피할 수 있음.
- [0267] 항목 6: 비사회성: 내부 경험
- [0268] **프로브 질문**
- [0269] **사회 활동에 관여하는 경우:** 어떤 사람들은 스스로 하는 것을 좋아하며; 다른 사람들은 다른 사람들 주변에 있는 것을 좋아한다. 당신은 무엇을 선호합니까?
- [0270] 당신은 (상기 논의된 사람들)과 가깝다고 느낍니까? 당신은 (상기 논의된 사람들)을 많이 생각합니까? 당신은 당신이 더 가깝기를 기원합니까? 당신은 때때로 외롭다고 느낍니까?
- [0271] **사회 활동에 관여하지 않는 경우:** 사람들과 더 접촉하기를 기원합니까? 그것에 대해 많이 생각합니까? 대부분



의 시간을 혼자 있는 것에 관해 어떻게 느끼니까? 이들 관계가 당신에게 중요합니까?

- [0272] 0. 장애가 없음: 대상체는 관계에 매우 관심이 있으며, 삶의 가장 중요한 부분 중 하나로 다른 사람들과의 관계를 보며; 고립된 경우, 종종 외롭다고 느끼며 그 또는 그녀가 혼자가 아니기를 기원함.
- [0273] 1. 매우 약간 결핍: 대상체는 관계가 중요하다고 간주하며; 다른 사람들에게 관심이 있으며; 고립된 경우, 때때로 외롭다고 느끼며 그 또는 그녀가 혼자가 아니기를 기원함.
- [0274] 2. 경미한 결핍: 대상체는 가족 구성원(들)과의 긴밀한 관계를 다소 중요하다고 생각하며, 다른 사람들에 중등도로 관심이 있으며; 다른 사람들과 긴밀하고 친밀하지 않으며; 때때로 관계에 대해 생각한다.
- [0275] 3. 중등도의 결핍: 대상체는 긴밀한 관계가 별로 중요하지 않다고 간주하며; 드물게는 그/그녀가 다른 사람들과 더 가깝기를 소원함.
- [0276] 4. 중등도로 중증 결핍: 다른 사람들과의 긴밀한 관계에 관해서, "그것을 받아들이거나 그것을 떠날 수 있다". 일반적으로 다른 사람들과 개인적인 문제를 논의할 의도가 없으며, 좀처럼 긴밀한 관계를 그리워하거나 더 긴밀한 관계를 기원하지 않음.
- [0277] 5. 눈에 띄는 결핍: 대상체는 관계가 거의 중요하지 않다고 간주하고, 다른 사람들과의 긴밀한 관계에서 거의 관심을 경험하지 않으며, 외롭다고 느끼지 않음.
- [0278] 6. 중증 결핍: 대상체는 다른 사람들과의 관계에 관심이 없으며, 어떠한 긴밀한 관계를 갖는 것도 그리워하지 않음.

[0279] **IV. 무욕증 하위척도**

- [0280] 무욕증은 활동의 시작과 지속성의 감소이다. 활동을 시작하고 지속하는 실패가, 핵심 음성 증상, 예를 들어, 감소된 기회 또는 편집 신념을 반영하지 않는 몇몇 원천으로 인할 수 있으므로, 행동 및 내부 경험에 비해 두 항목이 등급화된다. 대상체는 목표-지향 행동을 감소시킬 수 있으나, 그 또는 그녀가 이러한 행위에 참여하고자 하는 욕구가 있는 경우에는 무욕증에 대해 상대적으로 낮은 등급을 여전히 받는다. 예를 들어, 우울증을 앓는 환자는 목표-지향 행동을 시작하고 지속하는데 어려움을 겪을 수 있고 항목 7에 높은 (손상된) 점수를 받을 것이다. 그러나, 동일한 대상체가 그의 또는 그녀의 성취도 부족에 대해 죄책감 또는 부끄러움을 느끼고, 그의 또는 그녀의 의무에 관해 빈번히 생각할 수 있고, 항목 8에서 더 낮은 (보다 정상적인) 점수를 받을 수 있다.
- [0281] 등급화는 직장, 학교, 취미/여가/오락, 및 자기-관리에 대한 평가를 기반으로 하여야 한다. 사회 활동은 이 하위척도가 아니라 비사회성 하위척도로 등급화된다. 자기-관리는 몸단장, 옷 세탁, 살 곳 확보, 가정 유지, 및 건강-관련 예약 잡기를 포함하며; 다른 활동이 또한 자기-관리의 일부가 될 수 있다. 대상체는 기회 결핍을 이유로 별척이 적용되지 않아야 한다. 예를 들어, 병원 퇴원이 가까워지지 않으면 주택을 찾지 못하는 이유로 입원한 환자에게 별척을 적용하는 것은 적절하지 않을 것이다.
- [0282] 아래 프로브에서, 일은 가사일, 보육, 병든 가족 구성원의 보살핌 등을 포함하여 광범위하게 정의되어야 한다. 마찬가지로, 환자의 수입이 적거나, 신체적 장애를 가질 경우, 여가 활동에 참여하기 어려울 수 있고, 이 영역에서의 시작 및 지속성의 결여가 중요하게 간주되지 않을 수 있다.
- [0283] 이 분야에서의 행동과 내부 경험을 평가하는데 있어서, 한 영역에서 매우 강한 동기부여와 관심은, 이러한 관심이 대상체의 많은 가능한 시간과 노력을 차지한다면 비교적 정상 등급을 야기할 수 있다. 예를 들어, 어린 자녀들을 돌보는 사람은 다른 일을 할 시간이 거의 없으며, 그 일에 몰두하면 무욕증 하위척도 항목에 대해 정상 점수를 가질 수 있다.
- [0284] 비사회성에서와 같이, 환자 생활의 피할 수 없는 현실에 대한 약간의 허용이 필요할 수 있으며; 그 사람에게 이용 가능한 기회를 고려하여야 한다. 예를 들어, 만성적으로 자활능력이 결여된 환자 또는 입원 환자는 경쟁력 있는 고용이나 교육을 추구할 수 없다. 등급화는, 예를 들어, 병원 병동에서 이용 가능한 활동을 포함한, 대상체가 이용 가능한 것을 기반으로 하여야 한다. 심지어 이러한 환경에서도, 할 일을 찾거나 그렇게 하지 않기로 선택하고, 지루함을 느끼거나 느끼지 않는 것이 가능하다.

[0285] 항목 7: 무욕증: 행동

[0286] **프로브 질문**

[0287] **일반:** 당신이 어떻게 당신의 시간을 보내는 지 말해 주십시오. 단지 앉아 있는 데 많은 시간을 보내고, 특히

아무것도 하지 않습니까?

[0288] **직장 및 학교:**

[0289] **현재 일하고 있거나 학교에 다니고 있는 경우:**

[0290] 당신은 이번 주 일 (또는 학교에서 또는 공부)하는데 얼마의 시간을 보냈습니까? 당신은 혼자서 거기에 갑니까? 당신은 다른 사람들이 할 일을 말할 때까지 기다립니까, 아니면 당신이 직접 일 (또는 학업)을 시작합니까?

[0291] (치료 프로그램에 있고, 질문이 적절한 경우): 당신은 치료 프로그램에서 그룹 활동에 참여 했습니까? **예라면:** 누군가가 그렇게 하도록 권유하였습니까, 아니면 당신 혼자 하였습니까?

[0292] **현재 일하고 있지 않거나 학교에 다니지 않는 경우:**

[0293] 당신은 지난 주에 일을 찾거나 수업을 받는 것을 조사하였습니까? 누군가 그것을 제안하였습니까, 아니면 당신 혼자하였습니까? 목표는 무엇입니까?

[0294] **예라면:** 당신은 무슨 일을 했었습니까?

[0295] **아니오라면:** 왜 안 되겠어요? [동기부여와 기회를 구별하기 위해 문의한다]

[0296] **여가/취미/오락:** (항목 1 - 3로부터의 여가 활동에 대한 정보를 고려하십시오.) 당신은 TV 시청에 많은 시간을 할애합니까? (마지막 질문에 대해 예라면: 당신은 시청한 것에 관심이 있습니까, 아니면 그냥 시간을 보내고 있습니까?)

[0297] **자기-관리:** 당신은 지난 주에 걸쳐 얼마나 자주 샤워/목욕을 하였습니까? 당신은 당신의 {아파트, 방, 집}을 얼마나 자주 청소하였습니까? 어떤 사람이 당신에게 이것을 하라고 상기시킬 필요가 있습니까? 어떤 다른 사람이 당신에게 그러한 것들을 하라고 상기시킵니까? (해당되는 경우): 당신은 살 곳을 찾아야 합니까? 당신은 그것에 대해 무엇을 하였습니까?

[0298] 0. 장애가 없음: 대상체는 직장 또는 학교에서 여가/취미/오락, 및 자기-관리를 시작하고 지속하며; 정상 한계치 내에 양호.

[0299] 1. 매우 약간 결핍: 활동을 시작하고 지속하는 데 많은 사람들보다 다소 일관성이 덜 하나, 의심스러운 임상적 관련성이 있음.

[0300] 2. 경미한 결핍: 활동을 시작하고 지속하는 데 경미한 결핍; 예를 들어, 지난 주에서 적절하게 활동을 시작했을 지도 모르나, 중등도의 지속성을 가지며; 또는 다른 사람들은 대상체가 한 만큼 종종 활동에 주도성을 제공했을 지도 모름.

[0301] 3. 중등도의 결핍: 활동을 시작하고 지속하는 데 현저한 결핍; 활동을 빈번히 시작하지 않거나, 매우 오랫동안 활동을 고집하지 않을 수 있으며; 다른 사람들은 임의의 활동에 추동력을 빈번히 제공할 수 있음.

[0302] 4. 중등도로 중증 결핍: 시작하는데 상당한 결핍; 몇 가지 활동을 시작할 수는 있으나 오랫동안 지속되지는 않음. 다른 사람들은 임의의 활동에 추동력을 대개 제공함.

[0303] 5. 눈에 띄는 결핍: 시작과 지속성이 명백히 부족하며; 활동을 거의 고집하지 않으면서 때때로 시작할 수 있음. 다른 사람들은 대상체의 활동에 거의 모든 추동력을 제공함.

[0304] 6. 중증 결핍: 활동 시작의 거의 모든 부족.

[0305] 항목 8: 무욕증: 내부 경험

[0306] **프로브 질문**

[0307] **직장 및 학교:**

[0308] **현재 일하고 있거나 학교에 다니고 있는 경우:** 당신의 직업 (또는 학교)이 당신에게 중요합니까? 당신은 그것에 관해 많이 생각합니까? 그것에 대해 동기가 부여된다고 느낍니까?

[0309] **일하고 있지 않거나 학교에 다니지 않는 경우:** 취업이나 학교 다니는 것 관해 생각합니까? 직업을 갖는 것 (또는 학교에 다니는 것)을 그리워합니까?



- [0310] 예라면: 당신은 무슨 일을 하였습니다니까?
- [0311] 아니오라면: 왜 안 되겠어요? [동기부여와 기회를 구별하기 위해 문의한다]
- [0312] **여가/취미/오락:** 당신은 자유 시간에 무엇을 합니까? 당신은 어떤 취미가 있습니까? 당신은 이번 주 이들에 관해 생각하고 있습니까?
- [0313] **자기-관리:** 당신은 이번 주 당신 자신을 돌볼 동기가 부여된다고 느꼈습니까? (설명이 필요한 경우: 목욕, 집 청소, 건강 돌보기 등에 대해 동기가 부여됨)
- [0314] **예라면:** 어떻게 그렇게?
- [0315] 0. 장애가 없음: 대상체는 학교나 직장, 여가 활동, 및 자기-관리에 매우 동기가 부여됨을 느끼고 흥미를 느낌; 이들 일에 관해 종종 생각하고, 그/그녀가 그들에 관심을 가진다고 보고함. 이 영역에서 분명히 정상.
- [0316] 1. 매우 약간 결핍: 많은 사람들보다 이러한 것들에 다소 흥미가 덜 하고 동기부여가 덜 되나, 의심스러운 임상 관련성이 있음.
- [0317] 2. 경미한 결핍: 대상체는 이들 영역에서 대개 동기가 부여되나, 때때로 흥미 또는 동기부여 부족을 보이며; 이들 일에 관해 생각하며; 그들에 정상보다 조금 덜 관심을 가진다고 보고함.
- [0318] 3. 중등도의 결핍: 대상체는 이들 영역에서 다소 동기가 부여되나, 또한 동기부여 또는 흥미에서 일부 분명한 결손을 나타내며; 작업 상황에 머물러 있을 수 있으나, 어떠한 개선에도 관심이 없거나, 관계나 오락에 관해 거의 생각을 할애하지 않음.
- [0319] 4. 중등도로 중증 결핍: 대상체는 이들 영역에서 단지 약간 동기가 부여되며; 단지 때때로 그들에 관해 생각함.
- [0320] 5. 눈에 띄는 결핍: 이들 영역에서 흥미 및 동기부여의 명백한 부족; 그들에 관하여 거의 생각하지 않고 거의 관심을 갖지 않음.
- [0321] 6. 중증 결핍: 이들 영역에서 흥미가 본질적으로 없으며; 그들에 관해 생각하거나 관심을 가지지 않음.
- [0322] **V. 둔화된 정동 하위척도**
- [0323] 둔화된 정동은 감정의 외면상의 표현의 감소를 지칭하며 면접 프롬프트는 감정을 도출하기 위해 계획된다. 대상체가 정서적 경험에 관해 묻는 프롬프트에 응답하지 않으면, 이 항목은 인터뷰 동안에 다른 질문에 대한 대답을 기준으로 등급화될 수 있다.
- [0324] 항목은 인터뷰 동안에 다른 질문에 대한 대답을 기준으로 등급화될 수 있다.
- [0325] 얼굴 표정
- [0326] 얼굴 표정을 등급화할 때, 눈 (예를 들어, 상승된 눈썹), 입 (미소짓거나 찡그림), 및 얼굴가운데 (예를 들어, 혐오감을 느낄 때 주름진 코)를 포함하여 얼굴 모든 부분에 걸쳐 얼굴 움직임을 고려한다.
- [0327] 항목 9: 얼굴 표정
- [0328] 0. 장애가 없음: 정상 한계치 내에 양호; 감정적 경험에 대해 이야기할 때, 얼굴 표정에서 많은 적절한 변화와 함께 활기에 넘침.
- [0329] 1. 매우 약간 결핍: 감정적 경험을 자세히 말할 때, 얼굴 표정의 빈도 및 강도에서 의심스러운 임상적 관련성의 아주 약간의 감소.
- [0330] 2. 경미한 결핍: 얼굴 표정의 빈도 또는 강도의 경미한 감소; 각각의 감정적 경험을 자세히 말하는 동안에 얼굴에 적어도 두 가지 변화를 보여 줌.
- [0331] 3. 중등도의 결핍: 예컨대 각각의 질문에 대하여 얼굴 표정의 단지 한 가지 변화를 보여 주는, 얼굴 표정의 빈도 및 강도의 현저한 감소.
- [0332] 4. 중등도로 중증 결핍: 단지 한두 가지 질문에 대해서만 얼굴 표정을 보여줌으로써, 감정적 경험을 자세히 말할 때 얼굴 표정이 상당히 부족; 전체 대화에서 표정의 단지 서너 가지 변화만 보여줄 수 있음.
- [0333] 5. 눈에 띄는 결핍: 모든 질문에 대한 대답으로 긍정적이고 부정적인 얼굴 표현의 명백한 부족; 전체 대화에서 얼굴 표정의 단지 한두 가지 약간의 변화만 보여줄 수 있음.

- [0334] 6. 중증 결핍: 대화 전반에 걸쳐 얼굴 표정의 전체 또는 거의 전체 부족.
- [0335] 구두 표현
- [0336] 둔화된 정동의 한 구성요소는 말하는 속도, 음량 및 피치의 변화를 포함하는 음성의 변조이다. 말하기의 내용이나 양은 여기 등급화되지 않는다.
- [0337] 항목 10: 구두 표현
- [0338] 0. 장애가 없음: 말의 속도, 음량 및 피치의 세 가지 모든 차원에서의 정상 변화.
- [0339] 1. 매우 약간 결핍: 세 가지 차원 중 하나에서의 약간의 감소.
- [0340] 2. 경미한 결핍: 두 차원에서의 경미한 감소, 또는 한 차원에서의 중등도의 감소.
- [0341] 3. 중등도의 결핍: 한 차원에서의 중등도의 감소.
- [0342] 4. 중등도로 중증 결핍: 둘 이상의 차원에서의 중등도의 감소, 한 측면에서의 중증의 감소.
- [0343] 5. 눈에 띄는 결핍: 적어도 한 차원에서의 중증 감소, 및 적어도 하나의 다른 차원에서의 중등도 감소.
- [0344] 6. 중증 결핍: 둘 이상의 차원 (말의 속도, 음량, 및 피치)에서의 중증 감소.
- [0345] 9. 등급화되지 않음: 대상체가 말하지 않음.
- [0346] **표현적 제스처**
- [0347] 표현적 제스처는 손으로 만든 제스처뿐만 아니라 머리 (예를 들어, 끄덕임), 어깨 (으쓱함), 및 몸통 (예를 들어 앞으로 기댐)으로 만든 제스처도 포함한다. 운동이상증 움직임이 여기서 등급화되어서는 안된다.
- [0348] 항목 11: 표현적 제스처
- [0349] 0. 장애가 없음: 제스처가 정상 한계치 내에 양호하며; 감정적 경험을 자세히 말할 때 팔, 손, 어깨, 머리, 및/또는 몸의 많은 제스처를 사용함.
- [0350] 1. 매우 약간 결핍: 표현적 제스처의 빈도 매우 약간 감소; 의심스러운 임상적 관련성의 매우 약간 감소, 팔, 손, 머리, 또는 몸의 사용의 약간 감소.
- [0351] 2. 경미한 결핍: 표현적 제스처의 빈도의 경미한 감소; 각각의 감정적 경험을 자세히 말하는 동안에 적어도 두 가지 표현적 제스처를 나타냄.
- [0352] 3. 중등도의 결핍: 표현적 제스처의 빈도의 현저한 감소; 각각의 질문에 대하여 경미한 제스처를 보일 수 있음.
- [0353] 4. 중등도로 중증 결핍: 단지 한두 가지 질문에 대하여 제스처를 나타내는 표현적 제스처의 상당한 부족; 전체 대화에 걸쳐 단지 서너 가지 제스처만 보여줄 수 있음.
- [0354] 5. 눈에 띄는 결핍: 표현적 제스처의 명백한 부족. 모든 질문에 대해 감소된 수의 제스처가 발생하며; 전체 대화에 걸쳐 단지 한두 가지 제스처만 보여줄 수 있음.
- [0355] 6. 중증 결핍: 표현적 제스처의 거의 전체 부족; 모든 감정적 경험을 자세히 말할 때 팔, 손, 머리 또는 몸의 어떠한 움직임도 사실상 없음.
- [0356] **VI. 무언어증 하위척도**
- [0357] 무언어증 하위척도에 대한 어떠한 구체적인 프로브도 없으며; 등급화는 면접 동안에 모든 질문에 대한 대답을 기반으로 한다.
- [0358] 말의 양
- [0359] 이 항목은 말한 단어의 양을 지칭한다. 기타 말 이상, 와해, 신조어 또는 정신병 내용은 여기에서 등급화되지 않는다. 예를 들어, 체계적이지 못한 대상체는 다량의 말을 초래할 수 있으며 이 항목에 대해 낮은 (정상) 점수를 가질 수 있다.
- [0360] 항목 12: 말의 양
- [0361] 0. 장애가 없음: 정상적인 양의 말 또는 대상체가 과도하게 말함.

- [0362] 1. 매우 약간 결핍: 말의 양의 의심스러운 감소; 대답이 전형적으로 간결함.
- [0363] 2. 경미한 결핍: 대답이 대개 간단함.
- [0364] 3. 중등도의 결핍: 많은 대답이 한두 가지 단어로 이루어짐.
- [0365] 4. 중등도로 중증 결핍: 적어도 절반의 대답이 한두 가지 단어임.
- [0366] 5. 눈에 띄는 결핍: 대부분의 대답이 한두 가지 단어임.
- [0367] 6. 중증 결핍: 모든 거의 모든 대답이 한두 가지 단어임.
- [0368] 9. 등급화되지 않음: 대상체가 말하지 않음.
- [0369] **자발적인 정교화**
- [0370] 이 항목은 면접관의 질문에 대답하기 위해 꼭 필요한 것 이상으로 주어진 정보량을 등급화한다. 대상체의 대답이 적절한 지의 여부는 고려되지 않으므로, 이 의미에서의 정교화는 대답, 관련성이 없거나 불필요한 물질, 망상 또는 사고가 어수선한 반응을 명확히 하기 위해 주어진 적절한 배경 정보를 포함할 수 있다.
- [0371] 항목 13: 자발적인 정교화
- [0372] 0. 장애가 없음: 대상체는 질문에 대답하는 데 필요한 것 이상의 정보를 대개 제공하며; 이 정보는 적절할 수도 적절하지 않을 수도 있으며; 대상체는 심지어 지나치게 말을 많이 하거나 말하기의 압박을 가질 수 있음.
- [0373] 1. 매우 약간 결핍: 대상체는 때로는 더 많은 정보가 적절할 수 있긴 하지만, 질문에 대답하기 위해 필요한 것 이상의 정보를 종종 제공함.
- [0374] 2. 경미한 결핍: 대상체는 추가 정보를 수회 제공하나, 대답은 대개 필요한 정보로만 제한됨.
- [0375] 3. 중등도의 결핍: 대상체는 추가적인 정보를 때때로 제공하며; 면접관은 더 세부 사항을 때때로 요구할 수 있음.
- [0376] 4. 중등도로 중증 결핍: 대상체는 그 질문에 대답하는 데 필요한 것 이상의 정보를 좀처럼 제공하지 않음. 면접관이 여러 번 더 자세한 내용을 요청할 수 있음.
- [0377] 5. 눈에 띄는 결핍: 거의 모든 대답은 필요한 바로 그 정보를 제공하거나, 필요한 것보다 적은 정보를 제공하며; 면접관은 더 많은 정보를 빈번히 요구할 수 있음.
- [0378] 6. 중증 결핍: 어떠한 자발적인 정교화가 인터뷰 동안에 임의의 지점에서 제공되지 않음.
- [0379] 9. 등급화되지 않음: 대상체가 말하지 않음.
- [0380] 본원에 포괄된 실시양태는 하기 실시예를 참조하여 이제 기재된다. 이들 실시예는 설명의 목적으로만 제공되며, 본원에 포괄된 개시내용은 결코 이들 실시예에 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 그리고 모든 변형을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0381] 실시예
- [0382] 실시예 1. MIN-101은 음성 증상을 가진 조현병 환자의 음성 증상을 개선한다.
- [0383] 전향적 임상 IIb상, 12주, 무작위, 이중 맹검, 위약-대조 평행 임상 시험을 수행하여 조현병의 음성 증상을 가진 환자에서 MIN-101의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하였다. 연구는 양성 및 음성 증후군 편도 (PANSS)의 오각형 구조 모델 (PSM)을 주요 종점(primary endpoint)으로 사용하여 음성 증상에 대한 MIN-101 단일요법의 효능을 평가하기 위해 설계되었다. 총 244명의 환자는 동등한 군으로 무작위화되어 러시아와 유럽 5개국의 32개 임상 현장에서 MIN-101 32 mg, MIN-101 64 mg 또는 위약의 1일 용량을 투여받았다.
- [0384] 임상 시험에 참여하기 위해, 환자는 참가 전 3개월 동안 안정적인 양성 및 음성 증상, 다음 PANSS 항목에 대해서 20 이상의 PANSS 음성 하위 점수, 그리고 < 4의 점수를 가질 필요가 있다: 흥분, 과다활동, 적대감, 의심스러움, 비협조적임 및 충동 제어 부족. 프로토콜에서 제시된 전체 포함 및 제외 기준은 이하에 열거되어 있다.
- [0385] 포함 기준
- [0386] 각각의 잠재적인 환자는 연구에 등록되기 위해 연구 약물 투여 전에 다음 기준을 모두를 충족시켜야 한다:

- [0387] 1. 환자 또는 환자의 법적 대리인은 고지에 입각한 동의서를 제공하였다.
- [0388] 2. 남성 또는 여성 환자, 18세부터 60세까지의 연령
- [0389] 3. 환자는 미니 국제 신경 정신병학 인터뷰(Mini International Neuropsychiatric Interview) (MINI)와 함께 완전한 정신과 인터뷰에 의해 확립된 바와 같이, 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼-제5판 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition) (DSM-5)에서 정의된 바와 같은 조현병에 대한 진단 기준을 충족한다.
- [0390] 4. 환자는 그의 또는 그녀의 치료 정신과 의사에 따르면 지난 3개월에 걸쳐 조현병의 양성 증상의 면에서 안정적이었다.
- [0391] 5. 환자는 그의 또는 그녀의 치료 정신과 의사에 따르면 지난 3개월에 걸쳐 조현병의 음성 증상을 나타냈다.
- [0392] 6. 적어도 20의 PANSS 음성 환자 하위점수를 가진 환자.
- [0393] 7. 다음에 대해 <4의 PANSS 항목 점수를 가진 환자:
- [0394] P4 흥분, 과다활동
- [0395] P7 적대감
- [0396] P6 의심스러움
- [0397] G8 비협조적임
- [0398] G14 충동 제어 부족
- [0399] 8. 환자는 환자의 안전성을 위태롭게 하지 않으면서 위시아웃 단계의 시작에서 정신작용제를 중단할 수 있는 동안은 임의의 정신작용제를 복용하고 있을 수 있다.
- [0400] 9. 지난 달 동안에 정신작용 의약에 어떠한 변화가 없음 (관리상의 이유로 또는 스폰서의 책임있는 의료 책임자의 허가를 받아 변화된 경우는 변화가 허용된다).
- [0401] 10. 자기, 타인, 또는 재산에 대한 폭력의 어떠한 이력도 없음.
- [0402] 11. 연구원의 의견으로는 다른 항정신병 의약으로의 전환 또는 항정신병 의약의 개시가 지시되는 환자.
- [0403] 12. 여성 환자는 가임력이 있는 경우 임신에 대해 음성 반응을 보여야 하며 이중 장벽 피임법을 사용하고 있어야 한다.
- [0404] 13. 환자는 최초 약물 용량을 투여하기 전에 유전형 분석 검사에 의해 결정된 바와 같은 P450 CYP2D6의 경우 광범위한 대사자이어야 한다.
- [0405] 14. 환자는 연구의 본질을 이해할 수 있어야 한다.
- [0406] 15. 환자는 연구원에 의해 신뢰할 수 있고 평가 절차에 협조할 가능성이 있을 것으로 간주된다.
- [0407] 제외 기준
- [0408] 연구 약물 투여 전에 다음 기준 중 어느 하나를 충족하는 임의의 잠재적인 환자는 연구 참여에서 제외될 것이다:
- [0409] 1. 현재 양극성 장애, 공황 장애, 강박 장애, 또는 정신 지체의 증거.
- [0410] 2. 환자의 병태가 물질 (예를 들어, 남용 약물, 또는 의약)의 직접적인 생리적 효과 또는 일반적인 의학적 병태로 인한 것이다.
- [0411] 3. 자살 또는 자살 시도의 중대한 위험, 또는 자신이나 타인에게 위협할 수 있는 중대한 위험.
- [0412] 4. 환자가 스크리닝 방문 3개월 내에 물질 남용 (카페인 및 흡연 제외)의 이력을 갖는다.
- [0413] 5. 급성 통증의 에피소드 (예를 들어, 발치)에 대해 최근 처방된 아편제 및 처방된 벤조디아제핀과 관련된 경우를 제외하고는 양성 소변 약물 스크린.
- [0414] 6. 허용된 것들 이외의 정신작용제로부터 중단될 수 없는 환자.

- [0415] 7. 스크린 방문에서 6개월 내에 클로자핀을 받은 환자. [국가별 제외: 러시아에서 환자의 경우, 불면증 치료를 위해 < 100 mg/일의 용량이 허용된다.]
- [0416] 8. 데포(depot) 항정신병 의약으로 치료를 받고 있는 환자는 마지막 주사 후 4주에 연구에 등록할 수 있다.
- [0417] 9. 중요한 다른 주요 또는 불안정한 신경계, 신경외과적 (예를 들어, 두부 외상), 대사, 간, 신장, 혈액학, 폐, 심혈관, 대사, 위장관, 또는 비뇨기과 장애의이력을 가진 환자.
- [0418] 10. 간질 발작 장애의 이력을 가진 환자 (소아기 열성 발작의 이력을 가진 환자가 본 연구에 등록될 수 있다).
- [0419] 11. 스크리닝 방문 이전 3개월 내에 전기경련 요법 (ECT), 미주 신경 자극법 (VNS), 반복 경-두개 자기 자극법 (r-TMS)을 받았거나, 연구 동안에 언제라도 ECT, VNS, 또는 r-TMS이 예정되어 있는 환자.
- [0420] 12. 기준선 방문에 의해 해결되지 않은 혈액학, 혈액 화학, ECG, 또는 신체 검사에서 임상적으로 유의한 이상을 가진 환자.
- [0421] 13. 체 질량 지수 (BMI) > 35.
- [0422] 14. 현재 전신 감염 (예를 들어, B형 간염 바이러스 [HBV], C형 간염 바이러스 [HCV], 인간 면역결핍 바이러스 [HIV], 결핵 [TB]). 아미노트랜스퍼라제 수준 (알라닌 아미노트랜스퍼라제/혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제 (ALT/SGPT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제/혈청 글루탐산 옥살로아세트산 트랜스아미나제 (AST/SGOT))이 정상 상한치 (ULN)의 2배를 초과하지 않는 경우 양성 B형 간염 핵 항체 검사 및 음성 B형 간염 표면 항원 (HBsAg)을 가진 환자가 연구에 포함될 수 있다.
- [0423] 15. QT 간격을 증가시킬 개연성이 있는 임의의 다른 의약 (예를 들어, 파록세틴, 플루옥세틴, 돌록세틴, 아미오다론)과 병용 치료를 필요로 하거나 필요로 할 수 있는 환자.
- [0424] 16. CYP2D6을 억제하는 의약을 필요로 하는 환자.
- [0425] 17. 남성의 경우 > 430 msec이고 여성의 경우 > 450 msec인, 프리데리시아(Fridericia)의 공식을 사용하여 심박수를 보정한 QT 간격 값 (QTcF)을 포함한, 연구에서 안전성 문제가 될 수 있는 임상적으로 유의한 심전도 (ECG) 이상을 가진 환자.
- [0426] 18. 스크리닝시 병력 또는 ECG 소견에 기초한 심근 경색의 이력을 가진 환자.
- [0427] 19. 긴 QT 증후군의 가족력 또는 개인력 또는 염전성 심실 빈맥(torsade de Pointes)에 대한 추가적인 위험 인자 (예를 들어, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증)를 가진 가족력 또는 개인력.
- [0428] 20. 허용된 피임 방법을 사용하지 않거나 사용할 수 없는, 임신 가능성이 있는 여성, 또는 남성.
- [0429] 21. 양성 반응의 임신 테스트 결과를 가진 여성, 연구 동안에 수유 중인 여성, 또는 임신을 계획하고 있는 여성.
- [0430] 22. 스크리닝 이전 3개월 내에 또 다른 임상 연구에 참여한 환자.
- [0431] 3개의 모든 코호트는 바로 아래 표에 나타난 바와 같이 인구 통계학 및 기준 질환 특성과 관련하여 균형을 이루었다.



| 인구 통계학적/기준선 특징<br>통계/범주  | MIN-101         |                   |                   |                 |                 |
|--------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
|                          | 위약<br>(N = 83)  | 32 mg<br>(N = 78) | 64 mg<br>(N = 83) | 총<br>(N = 161)  | 전제<br>(N = 244) |
| 연령 (세)                   |                 |                   |                   |                 |                 |
| n                        | 83              | 78                | 83                | 161             | 244             |
| 평균                       | 40.0            | 39.8              | 40.6              | 40.2            | 40.2            |
| SD (SE)                  | 10.2 (1.1)      | 10.2 (1.2)        | 10.6 (1.2)        | 10.4 (0.8)      | 10.3 (0.7)      |
| 중앙값                      | 40.6            | 40.8              | 42.0              | 41.0            | 41.0            |
| Min, Max                 | 21, 59.7        | 18, 59.3          | 19.5, 59.7        | 18, 59.7        | 18, 59.7        |
| 성별                       |                 |                   |                   |                 |                 |
| 남성                       | 48 ( 57.8%)     | 41 ( 52.6%)       | 48 ( 57.8%)       | 89 ( 55.3%)     | 137 ( 56.1%)    |
| 여성                       | 35 ( 42.2%)     | 37 ( 47.4%)       | 35 ( 42.2%)       | 72 ( 44.7%)     | 107 ( 43.9%)    |
| 인종                       |                 |                   |                   |                 |                 |
| 백인                       | 83 (100.0%)     | 78 (100.0%)       | 83 (100.0%)       | 161 (100.0%)    | 244 (100.0%)    |
| 기타                       | 0 ( 0.0%)       | 0 ( 0.0%)         | 0 ( 0.0%)         | 0 ( 0.0%)       | 0 ( 0.0%)       |
| 신장 (cm)                  |                 |                   |                   |                 |                 |
| n                        | 83              | 78                | 83                | 161             | 244             |
| 평균                       | 172.5           | 170.9             | 171.5             | 171.3           | 171.7           |
| SD (SE)                  | 8.6 (0.9)       | 9.7 (1.1)         | 8.2 (0.9)         | 8.9 (0.7)       | 8.8 (0.6)       |
| 중앙값                      | 172.0           | 170.0             | 170.0             | 170.0           | 171.0           |
| Min, Max                 | 153, 190        | 150, 205          | 156, 196          | 150, 205        | 150, 205        |
| 체중 (kg)                  |                 |                   |                   |                 |                 |
| n                        | 83              | 78                | 83                | 161             | 244             |
| 평균                       | 77.42           | 74.16             | 75.25             | 74.72           | 75.64           |
| SD (SE)                  | 14.21 (1.56)    | 16.60 (1.88)      | 13.70 (1.50)      | 15.14 (1.19)    | 14.86 (0.95)    |
| 중앙값                      | 78.00           | 73.40             | 75.00             | 74.00           | 75.20           |
| Min, Max                 | 45.8, 107.5     | 45, 145           | 47.8, 120.5       | 45, 145         | 45, 145         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |                 |                   |                   |                 |                 |
| n                        | 83              | 78                | 83                | 161             | 244             |
| 평균                       | 26.0389         | 25.2967           | 25.5814           | 25.4435         | 25.6460         |
| SD (SE)                  | 4.4749 (0.4912) | 4.4992 (0.5094)   | 4.3349 (0.4758)   | 4.4037 (0.3471) | 4.4279 (0.2835) |
| 중앙값                      | 26.1710         | 24.9965           | 25.1590           | 25.1590         | 25.3760         |
| Min, Max                 | 17.856, 37.341  | 16.366, 34.938    | 17.414, 35.062    | 16.366, 35.062  | 16.366, 37.341  |

[0432]

[0433]

12주 치료에 걸친 위약 및 치료 부문에서 PANNS 음성 하위척도 점수에서 기준선으로부터의 평균 변화를 도 1에 나타냈다. 통계적으로 유의한 개선이 시험된 두 용량 모두에서 나타났다: 32 mg:  $p \leq 0.023$  (0.45의 효과 크기를 가짐), 및 64 mg:  $p \leq 0.003$  (0.57의 효과 크기를 가짐).

[0434]

도 2에 도시된 바와 같이, 연구는 시험된 용량 둘 다에 대한 PANSS의 3 인자 음성 증상 하위척도에서 위약에 비해 MIN-101의 통계적으로 유의한 이익을 또한 입증하였다: 32 mg:  $p \leq 0.006$  (0.55의 효과 크기를 가짐), 64 mg:  $p \leq 0.001$  (효과 크기 0.70를 가짐).

[0435]

더욱이, 위약에 비해 MIN-101의 통계적으로 유의한 이익이 PANSS 총 점수 (32 mg 용량의 경우 유의적이지 않음; 64 mg 용량의 경우  $p \leq 0.003$ )에서, 각각 0.35 및 0.59의 효과 크기로 또한 입증되었다.

[0436]

MIN-101의 용량 둘 다에 의해 달성된 음성 증상에서의 개선은 도 3에 나타낸 바와 같이, BNSS 총 점수를 사용하여 효과가 측정된 경우에 또한 관찰되었다.

[0437]

MIN-101은 일반적으로 내약성이 양호한 것으로 보고되었으며, MIN-101 군과 위약군 간에 부작용의 발생률 및 유형이 그다지 상이하지 않았다. 이전의 비-임상 및 임상 경험을 기반으로, 심장 기능의 측정인 QTcF를 면밀히 모니터링하였다. QTcF 연장을 기반으로 한 중단 기준이 프로토콜에 혼입되었다. MIN-101을 받은 162명 중 2명은 이들 기준을 기반으로 하여 중단되었으며; 이들 환자 둘 다 더 높은 용량 (64 mg)을 투여받았다. 현재 시판되고 있는 많은 항정신병 약물과 달리, 어떠한 대사 유해 효과, 어떠한 체중 증가, 어떠한 추체외로 증상 및 어떠한 프롤라틴 상승도 관찰되지 않았다.

[0438]

등가물 및 참고문헌에 의한 포함

[0439]

본 발명은 특정 바람직한 실시양태를 참조하여 본원에 기재되어 있다. 그러나, 본원에 제시된 개시내용에 기초하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 그에 대한 특정한 변형이 명백해질 것이므로, 본 발명은 이에 제한되는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0440]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 과학기술 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서 및 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백히 지시하지 않는 한 복수형을 또한 포함한다.

[0441]

본 발명의 설명 중 적어도 일부는, 명확성을 위해, 본 발명의 일부를 또한 포함할 수 있을 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자가 알고 있을 다른 요소를 제거하면서, 본 발명의 명확한 이해와 관련된 요소에 초점을 맞추기 위해 간략화되었음이 이해된다. 그러나, 이러한 요소는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있기 때문에, 그리고 이들이 본 발명의 더 양호한 이해를 반드시 용이하게 하지는 않기 때문에, 이러한 요소에 대한 설명은 본원에 제공되지 않는다.

[0442]

추가로, 상기 방법이 본원에 제시된 단계의 특정 순서에 의존하지 않는 정도까지, 단계의 특정 순서가 청구범위

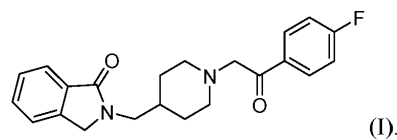
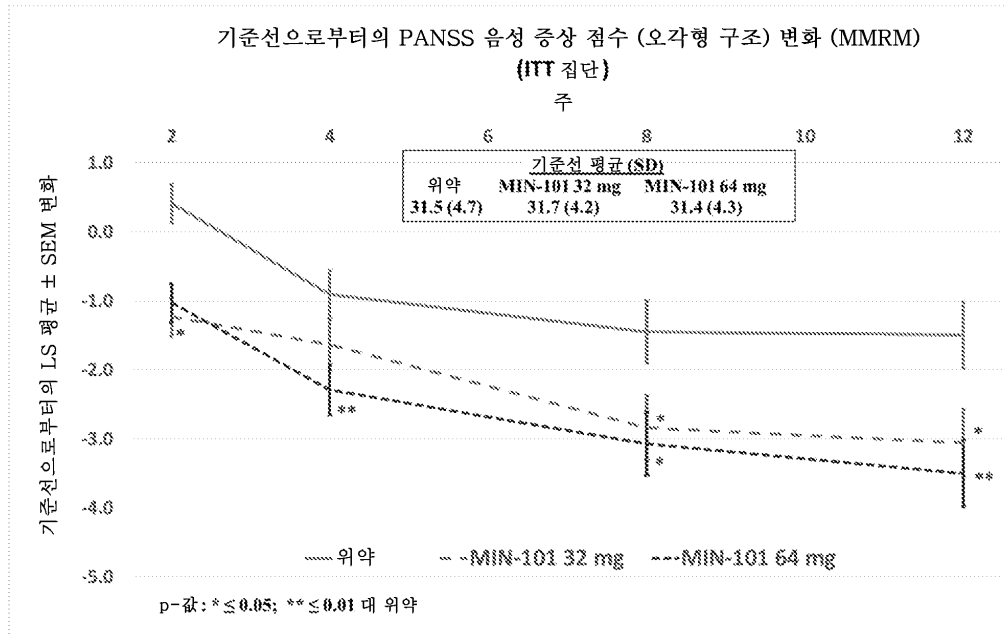
를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 개시내용의 방법에 관한 청구범위는 기재된 순서로 그의 단계의 수행에 제한되어서는 안되며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 그 단계가 다양할 수 있으며 여전히 본 개시내용의 취지 및 범위 내에 남아 있을 수 있음을 용이하게 알 수 있다.

[0443]

본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 참고문헌 및 간행물은 그 전문이 제시된 것처럼 참조로 전적으로 그리고 완전히 포함된다.

## 도면

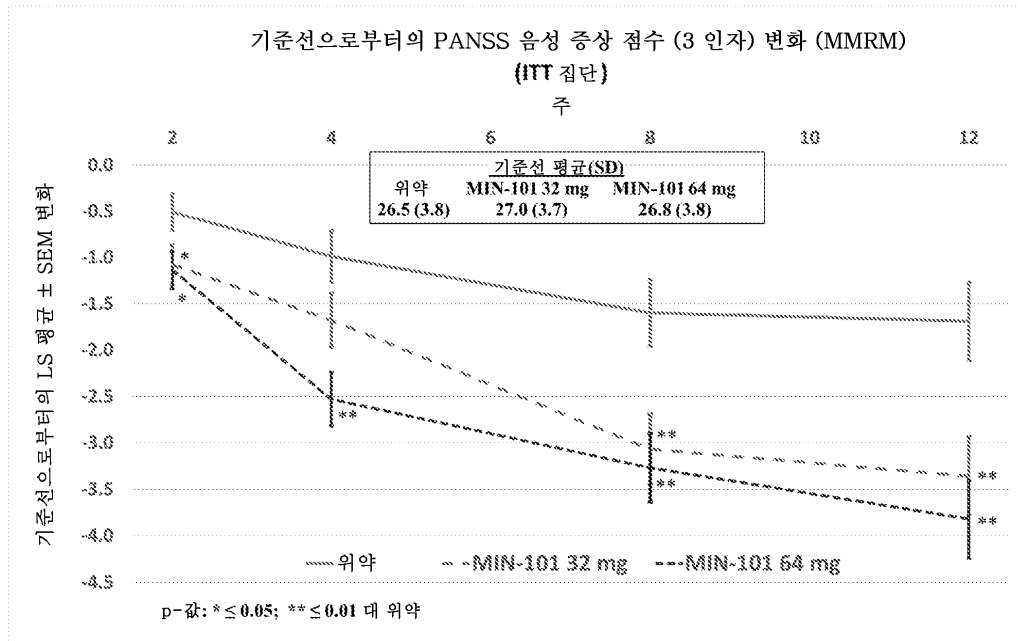
### 도면1



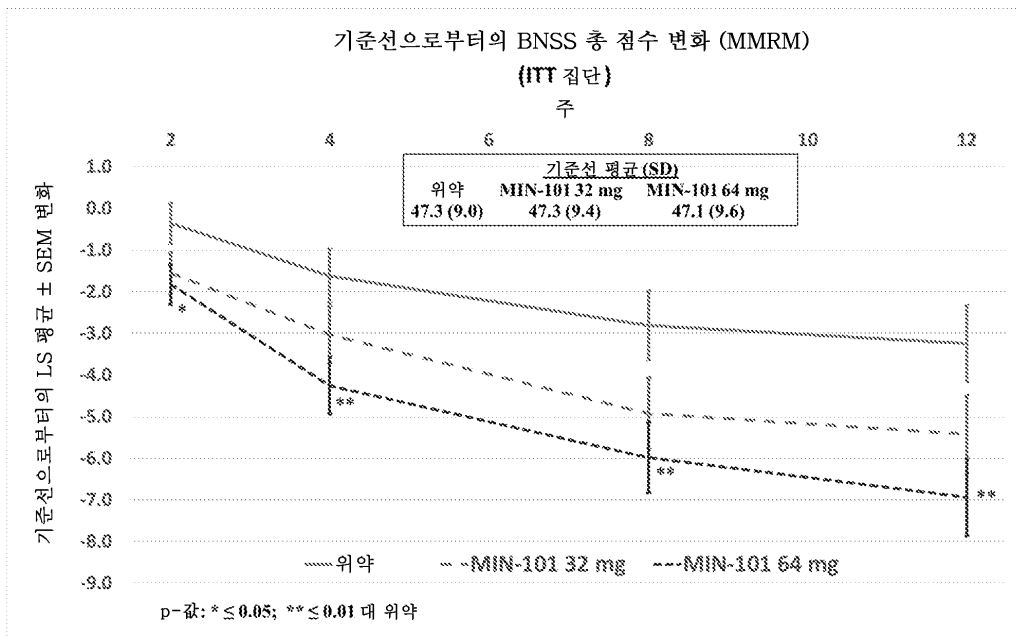
145087900 v1



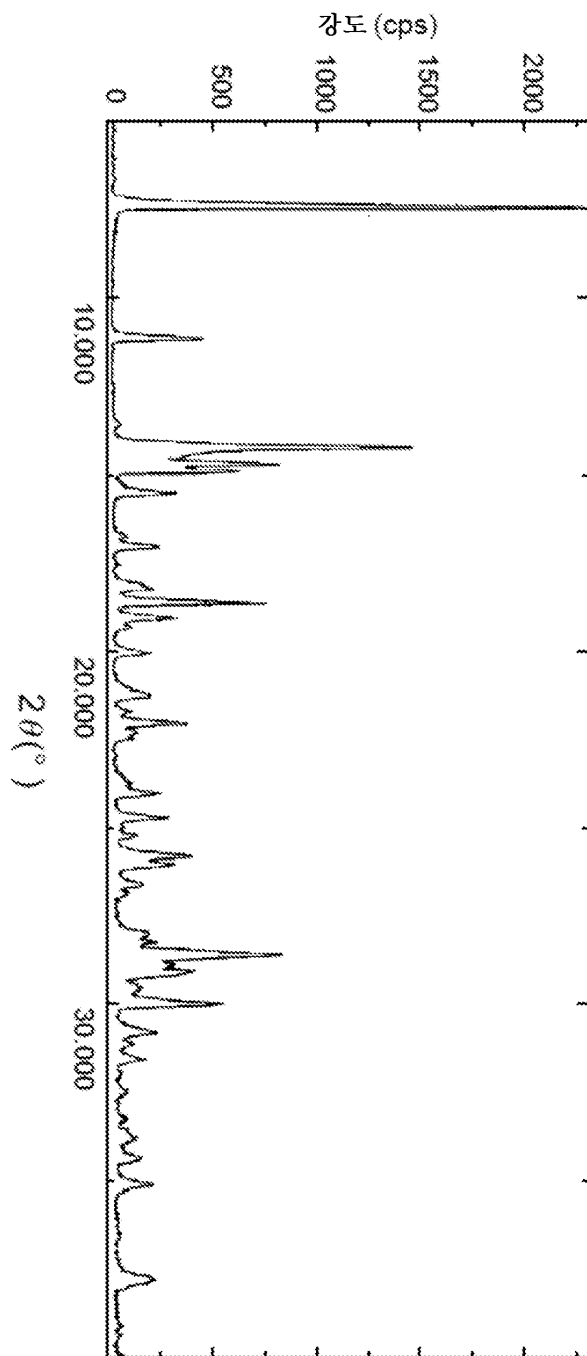
도면2



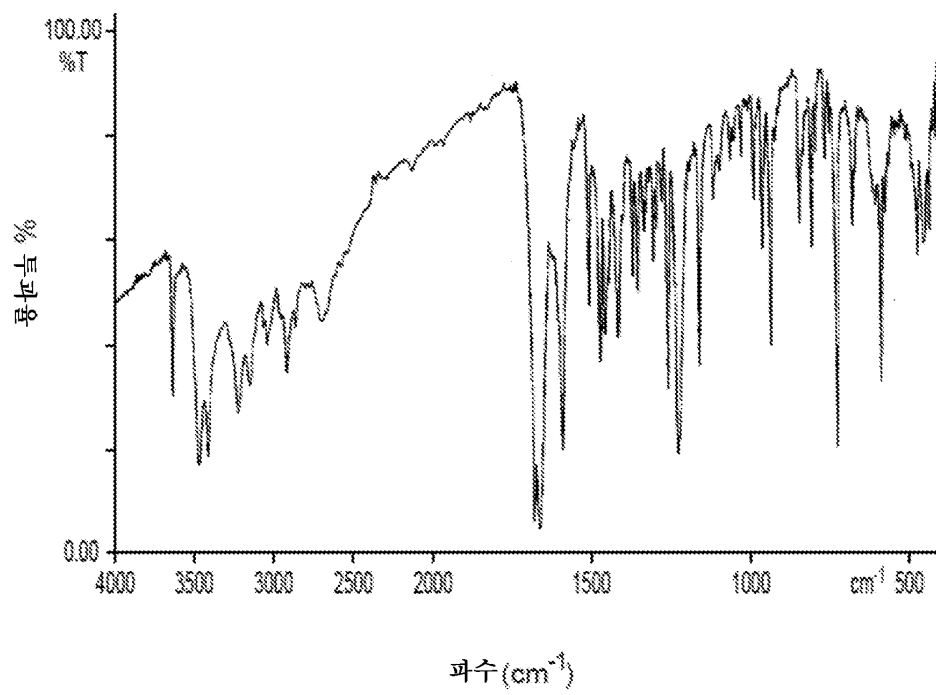
도면3



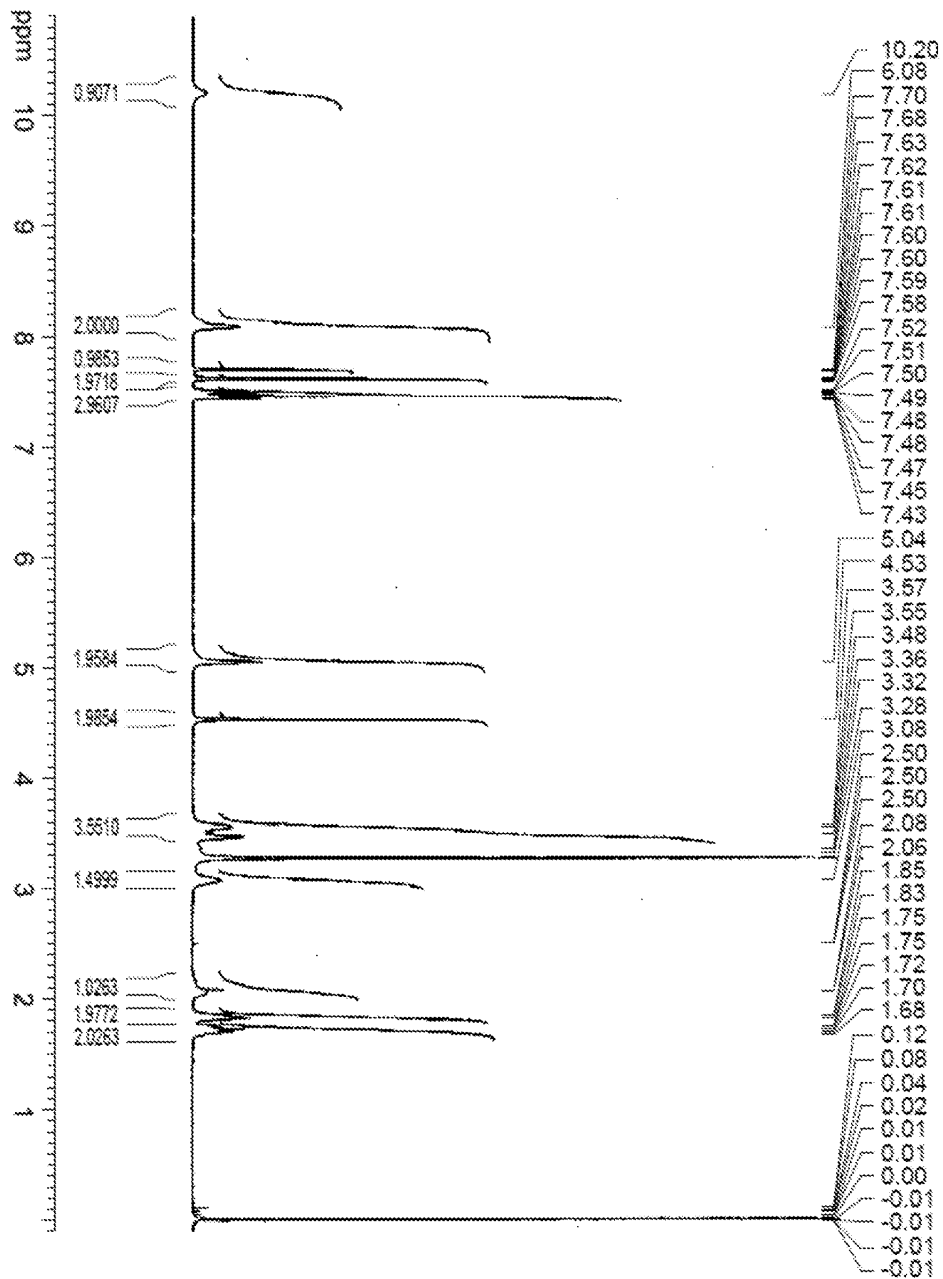
도면4



도면5



도면6



도면7

