

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508051

(P2025-508051A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 207/06 (2006.01)	C 0 7 D 207/06	C S P 4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	

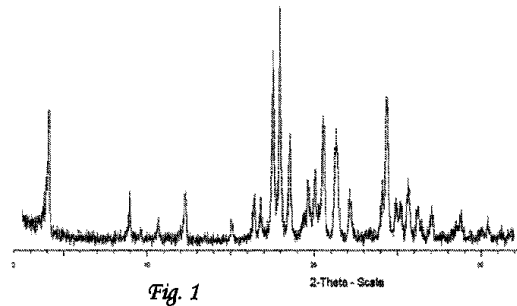
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全99頁)

(21)出願番号	特願2024-553358(P2024-553358)	(71)出願人	514010601
(86)(22)出願日	令和5年3月6日(2023.3.6)		ヤンセン ファーマシューティカルズ,
(85)翻訳文提出日	令和6年10月25日(2024.10.25)		インコーポレーテッド
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/052088		アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州
(87)国際公開番号	WO2023/170550		0 8 5 6 0 , タイタスビル, トレントン
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)		- ハーバートン ロード 1 1 2 5
(31)優先権主張番号	63/317,475	(74)代理人	100092783
(32)優先日	令和4年3月7日(2022.3.7)		弁理士 小林 浩
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100095360
			弁理士 片山 英二
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100093676
	最終頁に続く		弁理士 小林 純子
		(74)代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74)代理人	100194423
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 大うつ病性障害の治療に使用するためのアチカプラントの多形形態

(57)【要約】

本開示は、アチカプラントの結晶形態及び非晶質形態を提供する。また、本開示によって提供されるのは、非晶質形態又は結晶形態を含む医薬組成物、アンヘドニアを有するヒト患者における大うつ病性障害の治療において使用するためのアチカプラントの非晶質形態又は結晶形態、アチカプラントの非晶質形態又は結晶形態を使用して大うつ病性障害を治療する方法、大うつ病性障害の治療のための医薬の製造におけるアチカプラントの非晶質形態又は結晶形態の使用、並びに (i) アチカプラントの非晶質形態又は結晶形態及び (i i) 大うつ病性障害を治療するための説明書を含むパッケージ又は医薬品である。いくつかの態様では、本明細書に記載されるように治療されるヒト患者は、アンヘドニアを有する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

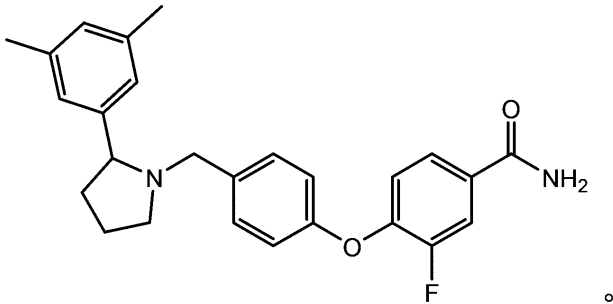
ヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、前記ヒト患者に結晶質アチカプラントを投与することを含み、前記患者は、他の抗うつ剤治療に対して以前に不十分な応答を示した、方法。

【請求項 2】

前記結晶質アチカプラントは、 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及び 24.0° の $2 (\pm 0.2)$ における4つ以上のX線回析パターンピークによって特徴付けられるアチカプラントの結晶形態 I であり、前記アチカプラントは、以下の構造を有する、請求項 1 に記載の方法。

10

【化 1】



20

【請求項 3】

前記結晶質アチカプラントは、図 6 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる、アチカプラントの結晶形態 I である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記アチカプラントの結晶形態 I は、約 92.9 での 1 つの吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

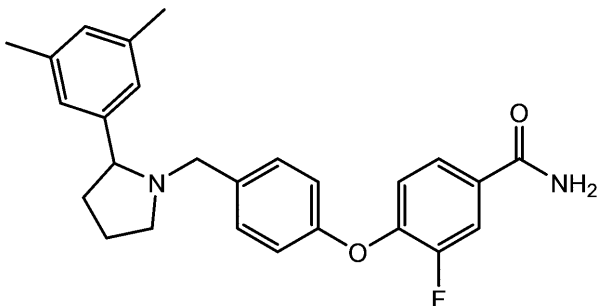
前記アチカプラントの結晶形態 I は、図 7 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記結晶質アチカプラントは、 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、又は 26.2° の $2 (\pm 0.2)$ における4つ以上のX線回析パターンピークによって特徴付けられるアチカプラントの結晶形態 II であり、前記アチカプラントは、以下の構造を有する、請求項 2 に記載の方法。

30

【化 2】



40

【請求項 7】

前記アチカプラントの結晶形態 II は、図 8 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記アチカプラントの結晶形態 II は、約 74.7 及び約 96.2 での一方又は両方の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、請求項 6 に記載

50

の方法。

【請求項 9】

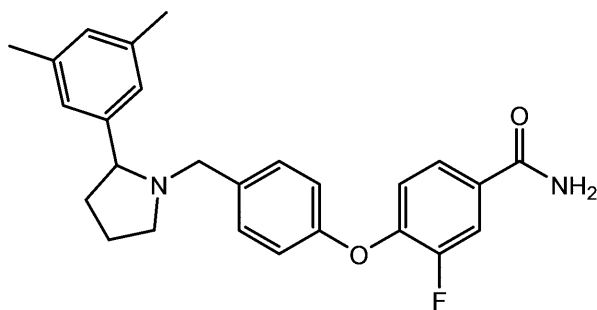
前記アチカプラントの結晶形態 I I は、図 9 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記結晶質アチカプラントは、 4.1° 、 9.0° 、 17.6° 、 18.0° 、又は 21.4° の 2 (± 0.2) における 4 つ以上の X 線回析パターンピークによって特徴付けられるアチカプラントの結晶形態 I I I であり、前記アチカプラントは、以下の構造を含む、請求項 1 に記載の方法。

【化 3】

10



【請求項 11】

20

前記アチカプラントの結晶形態 I I I は、図 1 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記アチカプラントの結晶形態 I I I は、約 121° でのピーク温度 (T_m) によって特徴付けられる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記アチカプラントの結晶形態 I I I は、図 4 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記結晶質アチカプラントは、無水物である、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 15】

前記他の抗うつ剤療法は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

有効量の 1 つ以上の抗うつ剤による補助的治療を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 1 つ以上の抗うつ剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記アチカプラントの結晶形態の有効量は、約 2 mg ~ 約 35 mg 、約 5 mg ~ 約 10 mg 、約 5 mg 、又は約 10 mg である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 19】

前記アチカプラントの結晶形態は、1 日 1 回経口投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

前記患者は、アンヘドニアを有する、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2022年3月7日に提出された米国特許仮出願第 63 / 317, 475 号

50

の利益を主張するものである。

【0002】

(発明の分野)

本開示は、アチカプラントの多形体及びこれらの多形体を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

カップオピオイド受容体 (Kappa opioid receptors、KOR) 及びそれらの天然リガンドであるダイノルフィン、報酬及びストレスをもたらす脳の領域に局在しており、気分、ストレス、及び嗜癮障害において重要な役割を果たし得る。慢性ストレス、物質乱用、及び急性離脱は、ダイノルフィン発現の増加をもたらし、KOR及びその後の下流シグナル伝達経路を活性化して中脳辺縁系ドーパミンサージを阻害し、負の情動状態に寄与する。KORアンタゴニズムの行動薬理は、アンヘドニア (anhedonia)、うつ病、及び不安のモデルにおいて試験されており、ヒトにおける治療利益に翻訳され得る意味のある効果を有することが見出されている。KORアンタゴニストは、おそらくストレス応答に関連する負の情動状態を調節することによって、気分障害を有する患者の治療に有効であり得る。

10

【0004】

アンヘドニアは、うつ病の中核症状の1つである。少なくともアンヘドニアの症状軽快は、大うつ病性障害 (major depressive disorder、MDD) に罹患している患者の約90%に存在する。MDDを有する患者の約50%のみが有意な応答 (第一選択抗うつ剤治療に対して > 50%の改善) を示し、多くの患者に実質的な持続性障害が残る。抗うつ剤の切り替え及びアジュバント薬物治療の使用などの治療戦略は、応答を改善することができるが、患者のほぼ40%が症候性のままであり、完全な寛解を達成することができない。

20

【発明の概要】

【0005】

必要とされているのは、うつ病、及び任意選択でアンヘドニアを有する患者のための新規な化合物及び治療である。

【0006】

いくつかの態様では、本開示は、アチカプラントの結晶形態Iを提供する。

30

【0007】

他の態様では、本開示は、アチカプラントの結晶形態IIを提供する。

【0008】

更なる態様では、本開示は、アチカプラントの結晶形態IIIを提供する。

【0009】

更に他の態様では、本開示は、アチカプラントの非晶質形態を提供する。

【0010】

なお更なる態様では、本開示は、本明細書に記載のアチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態を含む医薬組成物を提供する。アチカプラントの結晶形態は、形態I、形態II、又は形態IIIであり得る。

40

【0011】

他の態様では、本開示は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、本明細書に記載のアチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量を投与することを含む、方法を提供する。アチカプラントの結晶形態は、形態I、形態II、又は形態IIIであり得る。

【0012】

更なる態様では、本開示は、ヒト患者における大うつ病性障害の治療における使用のための、本明細書に記載のアチカプラントの結晶形態を提供する。アチカプラントの結晶形態は、形態I、形態II、又は形態IIIであり得る。

【0013】

50

更に他の態様では、本開示は、ヒト患者における大うつ病性障害の治療における使用のためのアチカプラントの非晶質形態を提供する。

【0014】

また更なる態様では、本開示は、ヒト患者における大うつ病性障害の治療のための医薬の製造における、本明細書に記載のアチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の使用を提供する。アチカプラントの結晶形態は、形態 I、形態 II、又は形態 III であり得る。

【0015】

他の態様では、本開示は、(i) 本明細書に記載のアチカプラントの結晶形態、アチカプラントの非晶質形態、又はそれらの組み合わせ、及び(ii) ヒト患者における大うつ病性障害を治療するための説明書を含むパッケージ又は医薬品を提供する。アチカプラントの結晶形態は、形態 I、形態 II、又は形態 III であり得る。

10

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】アチカプラント形態 III の XRPD パターン (透過モード) である。

【図2】非晶質アチカプラントの XRPD パターンである。上のパターンは 1, 4 - ジオキサンから得られ、中のパターンは t - ブタノールから得られ、下のパターンは THF / H₂O から得られる。

【図3】非晶質アチカプラントの変調示差走査熱量測定 (mDSC) サーモグラムである。

20

【図4】アチカプラントの形態 III の示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムである。

【図5】 - 40 から 131 / 10 / 分で加熱した図3からのサンプルの DSC サーモグラムである。

【図6】アチカプラントの結晶形態 I の XRPD パターンである。

【図7】アチカプラントの結晶形態 I の DSC サーモグラムである。

【図8】アチカプラントの結晶形態 II (1 g スケール) の XRPD パターンである。

【図9】アチカプラントの結晶形態 II (1 g スケール) の mDSC サーモグラムである。

30

【図10】アチカプラントの結晶形態 II (1 g スケール) の重量蒸気収着 (GVS) 等温線プロットである。

【図11】アチカプラントの結晶形態 II (1 g スケール) の GVS 動態プロットである。

【図12】アチカプラントの結晶形態 III の mDSC サーモグラムである。

【図13】溶解度スクリーニングにおけるガム / 油の処理のための決定木を示す概略図である。

【図14】実施例 1 の治験デザインである。

【図15】強化治療意図 (enriched intent-to-treat、eITT) 分析セットについての、治療期間中のベースラインからの MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) 総スコア: 最小二乗平均変化 (\pm SE) を示す線グラフである。

40

【図16】強化集団及び完全な集団についての治療 6 週目における MADRS 総スコア変化: MMRM 結果 - 推定 LS 平均及びプラセボに対する比較を示すプロットである。

【図17】eITT 分析セットについての治療期間中の、ベースラインからの SHAPS (スナイス・ハミルトン喜びスケール) 総スコア: 最小二乗平均変化 (\pm SE) を示す線グラフである。

【図18】強化集団及び完全な集団についての治療 6 週目における SHAPS 総スコア変化: MMRM (Mixed-effects Model for Repeated

50

M e a s u r e s) 結果 - 推定 L S 平均及びプラセボに対する比較を示すプロットである。

【図 19】e I T T 分析セットについての経時的な M A D R S 総スコア：平均値 (± S E) を示す線グラフである。

【図 20 - A】完全な治療意図 (full intent-to-treat、f I T T) 分析セットについての経時的な M A D R S 総スコア：平均値 (± S E) を示す線グラフである。

【図 20 - B】0 ~ 6 週目の治療についての図 20 - A からの抜粋である。

【図 21】e I T T 分析セットについての治療期間中の M A D R S 総スコア：うつ病症状の寛解 (総スコア 10) を有する対象のパーセンテージを示す線グラフである。

【図 22】f I T T 分析セットについての治療期間中の M A D R S 総スコア：うつ病症状の寛解 (総スコア 10) を有する対象のパーセンテージを示す線グラフである。 10

【図 23】e I T T 分析セットについての治療期間中の M A D R S 総スコア：応答者のパーセンテージ (ベースラインから 30 % 改善) を示す線グラフである。

【図 24】f I T T 分析セットについての治療期間中の M A D R S 総スコア：応答者のパーセンテージ (ベースラインから 30 % 改善) を示す線グラフである。

【図 25】e I T T 分析セットについての治療期間中の M A D R S 総スコア：応答者のパーセンテージ (ベースラインから 50 % 改善) を示す線グラフである。

【図 26】f I T T 分析セットについての治療期間中の M A D R S 総スコア：応答者のパーセンテージ (ベースラインから 50 % 改善) を示す線グラフである。

【図 27】e I T T 分析セットについての経時的な S H A P S 総スコア：平均値 (± S E) を示す線グラフである。 20

【図 28】f I T T 分析セットについての経時的な S H A P S 総スコア：平均値 (± S E) を示す線グラフである。

【図 29】アンヘドニアの重症度によるベースラインからの M A D R S 変化を示す。

【図 30 - A】高アンヘドニア、すなわち、S H A P S 38 を有する患者についてのベースラインからの M A D R S 変化を示す線グラフである。

【図 30 - B】低アンヘドニア、すなわち、S H A P S < 38 の患者のベースラインからの M A D R S 変化を示す線グラフである。

【図 31】低及び高アンヘドニアを有する患者における M A D R S の比較を示す棒グラフである。 30

【図 32】ベースラインからの A S E X 総スコア平均の変化を示す線グラフである。

【図 33】ベースラインからの A S E X 項目レベル変化総スコア平均の変化を示す棒グラフである。

【図 34】f I T T 分析セットについてのベースライン S H A P S 総スコアによる 6 週目におけるベースラインからの S H A P S 項目：L S 平均の変化を示す棒グラフである。この図では、上から下に向かって、バーはプラセボ又はアチカプラントを交互に指す。例えば、第 1 のバーはアチカプラントを指し、第 2 のバーはプラセボを指し、第 3 のバーはアチカプラントを指す、などである。

【図 35】f I T T 分析セットについての異なるサブグループによる 6 週目における M A D R S 総スコア：L S 平均の差 (60 % を示すプロットである。このプロットにおいて、< 17 は軽度の重症度を示し、18 ~ 24 は軽度から中程度の重症度を示し、25 ~ 30 は中程度から重度を示す。 40

【発明を実施するための形態】

【0017】

本明細書で言及される全ての個々の特徴、例えば、特定の実施形態又は特定の好ましい特徴は、単独で、又は本明細書で言及される任意の他の特徴 (特定の実施形態又は好ましい特徴を含む) と組み合わせることで解釈され得る。したがって、好ましい特徴は、他の好ましい特徴と併せて、又はそれらから独立して (及び同様に特定の実施形態と) 解釈され得る。

【0018】

本開示は、アチカプラントの新規な結晶形態及び非晶質形態を提供する。結晶形態、すなわち、形態 I、II、及び III は無水物であり、固体形態で安定である。いくつかの実施形態では、結晶形態 I は、無水物である。他の実施形態では、結晶形態 II、無水物である。更なる実施形態では、結晶形態 III、無水物である。

【0019】

「結晶」という用語は、高度に秩序化された分子間構造を含有する化学部分の固体形態を指す。

【0020】

「多形体」という用語は、1つの特定の結晶構造を有する分子の結晶形態を指す。結晶化合物は、1つの結晶形を有してもよく、又は2つ以上の結晶形態、すなわち多形体を有してもよい。当業者に理解されるように、化合物の多形体は、とりわけ、溶解度、溶解速度、安定性、バイオアベイラビリティなどの比較された物理化学的特性によって互いに区別され得る。多形体はまた、限定されないが、X線粉末回折(XRPD)、単結晶X線回折、熱重量分析(TGA)、赤外分光法、ラマン分光法、固体核磁気共鳴(NMR)、示差走査熱量測定(DSC)、偏光顕微鏡法(PLM)、ホットステージ顕微鏡法、又は動的溶媒収着から選択される異なるスペクトルを有し得る。

10

【0021】

「非晶質」という用語は、非結晶状態で存在する化学部分の固体形態を指す。非晶質固体は、特徴的な形状又は形態を有さない結晶である。すなわち、非晶質形態は、長距離構造秩序を欠く。非晶質形態の特徴付けは、XRPD、TGA、赤外分光法、ラマン分光法、固体NMR、DSC、走査型電子顕微鏡法、動的溶媒収着、レーザー回折、溶解、MET分析、デンストメトリー、粘度測定、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)、逆ガスクロマトグラフィー、又はそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されず、当業者によって実施され得る。いくつかの態様では、非晶質サンプルは他の形態を含まず、すなわち、サンプルは、100% w/w非晶質である。結晶サンプルはまた、結晶質である固体を含有し得る。特定の態様では、非晶質形態は、サンプルが少なくとも約99% w/w結晶質、少なくとも約95% w/w非晶質、少なくとも約90% w/w結晶質、少なくとも約85% w/w結晶質、少なくとも約80% w/w結晶質などであるような固体を含有し得る。

20

【0022】

「結晶」という用語は、原子、分子、又はイオンが、全ての方向に延在する高度に秩序化された構造に組み立てられている化学部分の固体状態形態を指す。したがって、「結晶」は、その塩を含む化合物Iの全ての結晶形態を含む。結晶形態の特徴付けは、限定されないが、XRPD又はDSCを含めて、当業者によって実施され得る。典型的には、XRPDパターンは急な強度ピークを含む。これは、同定ピークを有さない広いピークを含むことが多い非晶質形態のXRPDパターンとは対照的である。結晶形態は、完全に結晶質であっても、部分的に結晶質であってもよい。いくつかの態様では、結晶サンプルは、100% w/w結晶質であり得る。結晶サンプルはまた、非晶質である固体を含有し得る。ある特定の態様では、結晶形態は、サンプルが少なくとも約99% w/w結晶質、少なくとも約95% w/w非晶質、少なくとも約90% w/w結晶質、少なくとも約85% w/w結晶質、少なくとも約80% w/w結晶質などであるような固体を含有し得る。

30

40

【0023】

本明細書で使用される「無水」又は「無水物」という用語は、実質的に水を欠く、本明細書に記載の結晶形態又は非晶質形態を指す。いくつかの態様では、無水形態は、約1% w/w未満の水を含有する。他の態様では、無水形態は、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%、約0.1% w/w未満の水を含有する。

【0024】

本明細書で提供されるように、全ての温度値は変動し得る。そのような変動は、機器タイプ、機器パラメータ、実験室技術、及び/又は実験室条件に依存し得る。別段の定義が

50

ない限り、記載された温度は変動し得る。いくつかの態様では、本明細書に記載の温度は、約 0.1° 、約 0.5° 、約 1° 、約 2° 、約 3° 、約 4° 、又は約 5° 変化する。

【0025】

同様に、XRPDパターンから得られる2値も変動し得る。そのような変動は、機器タイプ、機器パラメータ、実験室技術、サンプル（粒径、不純物などを含む）、及び/又は実験室条件に依存し得る。別段の定義がない限り、XRPDパターン及び/又は2ピーク値は変動し得る。特定の態様では、2ピーク値は、約 0.05° 、約 0.1° 、約 0.15° 、又は約 0.2° 変化する（より高い又はより低い）。他の態様では、2ピーク値の1つ以上は、約 0.05° 、約 0.1° 、約 0.15° 、又は約 0.2° 高い。更なる態様では、2ピーク値の1つ以上は、約 0.05° 、約 0.1° 、約 0.15° 、又は約 0.2° 低い。

10

【0026】

本明細書で使用される場合、「に対応する」という用語は、特定のスペクトルに関して使用され得る。したがって、「対応する」は、別のスペクトルと同一又は実質的に同様であるスペクトルを含む。当業者は、そのようなスペクトルを比較し、あるスペクトルが別のスペクトルに対応するかどうかを決定することができるであろう。したがって、「対応する」という用語は、本明細書において、とりわけ、XRPDパターン、DSCサーモグラムを比較するために使用される。いくつかの態様では、1つのXRPDパターンは、それらの2値が上記の誤差の範囲内である場合、別のXRPDパターンに対応する。他の態様では、ピークが同じ2ピーク値を有するが、1つ以上のピークが異なる高さ（強度）を有する場合、1つのXRPDパターンは別のXRPDパターンに対応する。更なる態様では、ピークが同じ2ピーク値を有するが、1つ以上のピークが異なるピーク面積を有する場合、1つのXRPDパターンは別のXRPDパターンに対応する。更に他の態様では、ピークが同じ2ピーク値を有するが、1つ以上のピークが不明瞭である場合、1つのXRPDパターンは別のXRPDパターンに対応する。このような不明瞭なピークは、不純物、賦形剤などに起因し得る。このような不明瞭なピークは、典型的には、結晶形態の特徴付けを妨げない。

20

【0027】

本開示はまた、アチカプラントの結晶形態Iを提供する。アチカプラントの結晶形態Iは、限定されないが、X線回析及び示差走査熱量測定を含むがこれらに限定されない多くの技術によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、X線回析によって特徴付けられる。アチカプラントの結晶形態Iは、 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、又は 24.0° の2（ ± 0.2 ）における4つ以上のX線回析パターンピークによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、又は 24.0° の2（ ± 0.2 ）におけるX線回析パターンピークによって特徴付けられる。更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、 4.6° 、 13.9° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、又は 24.0° の2（ ± 0.2 ）における4つ以上のX線回析パターンピークによって特徴付けられる。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及び 24.0° の2（ ± 0.2 ）における4つ以上のX線回析パターンピーク、及び 3.8° 、 7.7° 、 10.1° 、 19.7° 、 21.8° 、 22.4° 、 23.1° 、及び 25.3° の2（ ± 0.2 ）における1つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及び 24.0° の2（ ± 0.2 ）における4つ以上のX線回析パターンピーク、及び1つ以上の追加のピーク2（ ± 0.2 ） 3.8° 、 6.9° 、 7.7° 、 10.1° 、 11.6° 、 14.1° 、 14.7° 、 15.5° 、 18.8° 、 19.4° 、 19.7° 、 20.5° 、 21.8° 、 22.4° 、 23.1° 、 24.7° 、 25.3° 、 28.2° 、 29.5° によって特徴付けられる。更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及び 24.0° の2（ ± 0.2 ）

30

40

50

2)における4つ以上のX線回析パターンピーク、及び3.8°、6.9°、7.7°、10.1°、11.6°、12.5°、14.1°、14.7°、15.5°、18.8°、19.4°、19.7°、20.5°、21.8°、22.4°、23.1°、24.7°、26.6°、25.3°、27.0°、28.2°、28.9°、29.5°、及び30.3°の2 (±0.2)における1つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、4.6°、17.3°、17.4°、18.0°、又は24.0°の2 (±0.2)における4つ以上のX線回析パターンピーク、及び表1の1つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。

【0028】

【表1】

表1
位置(2θ)
3.8
6.5
6.9
7.7
10.1
11.6
12.5
13.8
14.1

表1
位置(2θ)
14.7
15.2
15.5
18.2
18.5
18.8
19.1
19.4
19.7

表1
位置(2θ)
20.2
20.5
20.9
21.6
21.8
22.4
22.8
22.9
23.1

表1
位置(2θ)
24.4
24.7
25.3
26.5
26.6
27.0
28.2
28.9
29.5

10

20

より更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、表2におけるX線回析パターンピークによって特徴付けられる。

【0029】

【表2】

表2
位置(2θ)
3.8
4.6
6.9
7.7
10.1
11.6
12.5
14.1

表2
位置(2θ)
14.7
15.5
17.3
17.4
18.0
18.8
19.4
19.7

表2
位置(2θ)
20.5
21.8
22.4
23.1
24.0
24.7
25.3
26.6

表2
位置(2θ)
27.0
28.2
28.9
29.5
30.3

30

他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態Iは、表3におけるX線回析パターンピークにより特徴付けられる。

【0030】

40

50

【表 3】

表3	表3	表3	表3
位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)
3.8	15.2	20.2	24.7
4.6	15.5	20.5	25.3
6.5	17.3	20.9	26.5
6.9	17.4	21.6	26.6
7.7	18.0	21.8	27.0
10.1	18.2	22.4	28.2
11.6	18.5	22.8	28.9
12.5	18.8	22.9	29.5
13.8	19.1	23.1	30.3
14.1	19.4	24.0	
14.7	19.7	24.4	

10

更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I は、図 6 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる。

【0031】

アチカプラントの結晶形態 I はまた、示差走査熱量測定によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I は、約 92.9 の T_{onset} を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I は、約 101.7 におけるピーク温度 (T_m) を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I は、図 7 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。

20

【0032】

本開示はまた、アチカプラントの結晶形態 II を提供する。アチカプラントの結晶形態 II は、限定されないが、X 線回析及び示差走査熱量測定を含むがこれらに限定されない多くの技術によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態 II は、X 線回析によって特徴付けられる。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 II は、3.1°、19.0°、24.0°、24.3°、又は 26.2 の 2 (±0.2) における 4 つ以上の X 線回析パターンピークによって特徴付けられる。更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 II は、3.1°、19.0°、24.0°、24.3°、又は 26.2 の 2 (±0.2) における 4 つ以上の X 線回析パターンピーク、及び 12.9°、14.6°、20.8°、22.7°、及び 23.5° の 2 (±0.2) における 1 つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 II は、3.1°、19.0°、24.0°、24.3°、又は 26.2 の 2 (±0.2) における 4 つ以上の X 線回析パターンピーク、及び 11.9°、12.9°、14.6°、17.4°、20.8°、22.7°、23.5°、25.5°、及び 28.4° の 2 (±0.2) における 1 つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。より更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 II は、3.1°、19.0°、24.0°、24.3°、又は 26.2 の 2 (±0.2) での 4 つ以上の X 線回析パターンピーク、及び 6.2°、9.3°、11.9°、12.9°、14.6°、16.7°、17.4°、20.8°、22.7°、23.5°、25.5°、27.6°、28.4°、及び 29.5° の 2 (±0.2) における 1 つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 II は、3.1°、19.0°、24.0°、24.3°、又は 26.2 の 2 (±0.2) における 4 つ以上の X 線回析パターンピーク、及び表 4 の 1 つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。

30

40

【0033】

50

【表 4】

表4
ピーク(2θ)
3.1
6.2
9.3
11.9
12.1
12.4
12.9
13.4
14.6
15.2

表4
ピーク(2θ)
15.5
16.7
17.4
18.0
18.2
19.0
19.7
20.4
20.8
21.4

表4
ピーク(2θ)
21.6
22.2
22.7
23.1
23.5
24.0
24.3
24.8
25.5
26.2

表4
ピーク(2θ)
26.9
27.6
28.4
28.8
29.5
30.1
30.7

10

更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I は、表 5 における X 線回析パターンピークを特徴とする。

【0034】

【表 5】

表5
ピーク(2θ)
3.1
6.2
9.3
11.9
12.9

表5
ピーク(2θ)
14.6
16.7
17.4
19.0
20.8

表5
ピーク(2θ)
22.7
23.5
24.0
24.3
25.5

表5
ピーク(2θ)
26.2
27.7
28.4
29.5

20

更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I は、表 6 における X 線回析パターンピークにより特徴付けられる。

【0035】

【表 6】

表6
ピーク(2θ)
3.1
6.2
9.3
11.9
12.1
12.4
12.9
13.4
14.6
15.2

表6
ピーク(2θ)
15.5
16.7
17.4
18.0
18.2
19.0
19.7
20.4
20.8
21.4

表6
ピーク(2θ)
21.6
22.2
22.7
23.1
23.5
24.0
24.3
24.8
25.5
26.2

表6
ピーク(2θ)
27.0
27.7
28.4
28.8
29.5
30.1
30.7

30

40

なお更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I は、図 8 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる。

【0036】

アチカプラントの結晶形態 I I はまた、示差走査熱量測定によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I は、約 74.7 及び約 96.2 での一方又は両方の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。他の態様では、アチカプラントの結晶形態 I I は、102.4 におけるピーク温度

50

(T_m)を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、図 9 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。

【0037】

本開示は、アチカプラントの結晶形態 I I I を更に提供する。アチカプラントの結晶形態 I I I は、限定されないが、X線回析及び示差走査熱量測定を含むがこれらに限定されない多くの技術によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、X線回析によって特徴付けられる。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、 4.1° 、 9.0° 、 17.6° 、 18.0° 、又は 21.4° の $2 (\pm 0.2)$ における4つ以上のX線回析パターンピークによって特徴付けられる。更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、 4.1° 、 9.0° 、 17.6° 、 18.0° 、又は 21.4° の $2 (\pm 0.2)$ における4つ以上のX線回析パターンピーク、及び 16.4° 、 20.1° 、 20.3° 、 24.1° 、及び 25.7° の1つ以上の更なるピークによって特徴付けられる。更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、 4.1° 、 9.0° 、 17.6° 、 18.0° 、又は 21.4° の $2 (\pm 0.2)$ における4つ以上のX線回析パターンピーク、及び 15.1° 、 16.4° 、 20.0° 、 20.1° 、 20.3° 、 24.1° 、 25.0° 、 25.7° 、 26.2° 、及び 28.8° の1つ以上の更なるピークによって特徴付けられる。より更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、 4.1° 、 9.0° 、 17.6° 、 18.0° 、又は 21.4° の $2 (\pm 0.2)$ での4つ以上のX線回析パターンピーク、及び 8.2° 、 9.7° 、 12.0° 、 13.5° 、 15.1° 、 16.4° 、 19.4° 、 28.4° 、 20.0° 、 20.1° 、 20.3° 、 24.1° 、 25.0° 、 25.7° 、 26.2° 、 28.8° 、及び 30.0° の1つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、又は 26.2 の $2 (\pm 0.2)$ における4つ以上のX線回析パターンピーク、及び表7の1つ以上の追加のピークによって特徴付けられる。

【0038】

【表7】

表7	表7	表7	表7
位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)
4.1	18.6	26.23	33.0
8.2	19.4	26.4	33.2
9.0	19.7	27.1	33.6
9.7	20.1	28.4	33.9
10.7	20.3	28.6	34.4
12.0	20.6	28.8	35.4
12.3	21.4	20.0	36.0
13.5	22.2	30.2	36.4
15.1	24.1	30.5	37.0
16.4	24.4	31.2	38.2
16.8	25.0	31.8	38.5
17.6	25.2	32.2	39.5
18.0	25.7	32.5	

更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、表 8 における X 線回析パターンピークを特徴とする。

【0039】

【表 8】

位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)
4.1	15.1	20.1	26.3
8.2	16.4	20.3	28.4
9.0	17.6	21.4	28.8
9.7	18.0	24.1	30.0
12.0	19.4	25.0	
13.5	19.7	25.7	

更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、表 9 における X 線回析パ 10
ターンピークを特徴とする。

【0040】

20

30

40

50

【表 9】

表9	表9
位置(2θ)	位置(2θ)
4.1	31.2
8.2	31.8
9.0	32.2
9.7	32.5
10.7	33.0
12.0	33.2
12.3	33.6
13.5	33.9
15.1	34.4
16.4	35.4
16.8	36.0
17.6	36.4
18.0	37.0
18.6	38.2
19.4	38.5
19.7	39.5
20.1	
20.3	
20.6	
21.4	
22.2	
24.1	
24.4	
25.0	
25.2	
25.7	
26.3	
26.4	
27.1	
28.4	
28.6	
28.8	
30.0	
30.2	
30.5	

10

20

30

更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、図 1 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる。

40

【0041】

アチカプラントの結晶形態 I I I はまた、示差走査熱量測定によって特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、示差走査熱量測定サーモグラムは、約 121 におけるピーク温度 (T_m) を含む。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I I I は、図 4 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。

【0042】

本開示はまた、アチカプラントの非晶質形態を提供する。ある特定の実施形態では、非晶質形態は、約 45.5 のガラス転移温度 (T_g) を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。他の実施形態では、アチカプラントの非晶質形態は、図 3 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。更に他の実施形態では

50

、アチカプラントの非晶質形態は、約 43.8 の T_{onset} を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる。更なる実施形態では、アチカプラントの非晶質形態は、図 12 に対応する mDSC サーモグラムによって特徴付けられる。

【0043】

治療方法

本発明の一態様では、より重度のタイプのうつ病、すなわち、大うつ病性障害を有する患者を治療するための方法が提供される。いくつかの実施形態では、患者は、中等度から重度のアンヘドニアを経験している。MDD 単独では治療が困難であるため、アンヘドニアを有する治療患者は、喜びを測定する能力が損なわれているため、更に問題が多い。したがって、かかる患者は、とりわけ、無効な投薬、繰り返される不必要な医療予約、患者のコンプライアンスの欠如、全体的な患者のフラストレーションのために、不十分な治療を受けることが多い。更に、抗うつ剤は、とりわけ、体重増加、代謝副作用、錐体外路症状、アカシジア、認識障害などの様々な副作用を有することが知られている。したがって、患者は、任意の副作用を回避又は予防するために、抗うつ剤の服用を控えるか又は中止することを選択し得る。

10

【0044】

本明細書に記載される方法は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントを使用して患者のうつ病及びアンヘドニアを管理するのに有効である。望ましくは、本方法は、患者が彼らのうつ病をうまく管理し、同時にアンヘドニアを軽減することを可能にする。特定の実施形態では、記載された方法に従って治療される患者は、中等度から重度のアンヘドニアを有する。本明細書で使用される「アンヘドニア」という用語は、日常活動において喜びを経験する能力の欠如又は低下を指す。アンヘドニアという用語は、感覚的経験（すなわち、触覚、味覚、嗅覚）、並びに社会的相互作用における喜びの喪失を含む。いくつかの実施形態では、アンヘドニア及び抑うつ気分は、MDD の一部としての大うつ病エピソードの診断基準である。アンヘドニアはまた、喜びサイクルとしても知られる報酬関連行動の 1 つ以上の構成要素（例えば、欲望、好み、及び学習）における欠損を記載する。喜びサイクルは、3 つの段階、すなわち欲求段階（欲求によって支配される）、コンサマトリーな段階（好みによって支配される）、及び満足段階（学習によって支配される）に分けることができる。食欲段階は、報酬を得るための初期エネルギー消費によって特徴付けられる。コンサマトリーな段階は、報酬の享受であり、満足段階は、学習及びフィードバック統合によって特徴付けられる。

20

30

【0045】

アンヘドニアに対する潜在的な効果を評価するために、アンヘドニアスケールを使用することができる。例えば、スナイス・ハミルトン喜びスケール (SHAPS) 分析は、アンヘドニアの測定のための有効なスケールである。SHAPS は、対象が活動又は経験のリストを実行する際に喜びを経験するか否かを採点する対象完了スケールである。SHAPS は、快樂能力の評価のために開発された自己報告型の 14 項目の設定である。対象は、活動又は経験のリストを実行する際に喜びを経験するかどうかをスコア付けする。対象は、回答を 1 ~ 4 として評価することができ、ここで、1 は「明確に同意」を示し、2 は「同意」を示し、3 は「同意しない」を示し、4 は「明確に同意しない」を示す。対象の項目回答を合計して、14 ~ 56 の範囲の総スコアを得る。より高い総 SHAPS スコアは、より高いレベルの現在のアンヘドニアを示す。医師 / 臨床判断を使用して、アンヘドニアを別個に、又はアンヘドニアスケールと併せて評価することができる。

40

【0046】

いくつかの実施形態では、患者は中等度のアンヘドニアを有する。他の実施形態では、患者は重度のアンヘドニアを有する。中等度又は重度のアンヘドニアの評価は、典型的には、医師 / 臨床判断及び / 又は患者がアンヘドニアを有するかどうかの洞察を提供する 1 つ以上の試験によって決定される。例えば、アンヘドニアの重症度は、SHAPS 法を使用して決定され得る。いくつかの実施形態では、中程度又は重度のアンヘドニアを有する

50

患者は、高レベルのアンヘドニアを有すると考えられる。例えば、38以上のSHAPSスコアを有する患者は、高レベルのアンヘドニアとみなすことができる、中程度から重度のアンヘドニアを有すると考えられる。いくつかの実施形態では、高レベルのアンヘドニアは、少なくとも約40、約42、約44、約46、約48、約50、約52、約54、約56、約58、又はそれ以上のSHAPSスコアを反映する。軽度又はアンヘドニアの患者は、医師/臨床判断及び/又は1つ以上の試験によって評価される低レベルのアンヘドニアを有すると考えられる。例えば、38未満のSHAPSスコアを有する患者は、低アンヘドニアを有すると考えられる。特定の実施形態では、軽度のアンヘドニアを有する患者は、20～38未満のSHAPSスコア、例えば、20～約36、約22～約36、約24～約36、約26～約36、約26～約34、約26～約32、約26～約30、約26～約28、約28～約36、約28～約36、約30～約36、約32～約36、約34～約36、約20～約34、約22～約34、約24～約34、約26～約32、約26～約30、約26～約28、約28～約36、約28～約34、約28～約32、約28～約30、約30～約36、約30～約34、約30～約32、約32～約36、約32～約34又は約34～約36のSHAPSスコアを有していてもよい。典型的には、20未満のSHAPSスコアは、正常な快樂機能に対応すると考えることができ、本開示の目的のために、アンヘドニアの低いカテゴリー、例えば、38未満のSHAPSスコアに分類される。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、患者のアンヘドニアは、高レベルのアンヘドニアから低レベルのアンヘドニアに低減される。更に他の実施形態では、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも約40%低減される。更に他の実施形態では、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、又は約95%低減される。より更なる実施形態では、更に他の実施形態では、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、約40～約90%、約50～約90%、約60～約90%、約70～約90%、約80～約90%、約40～約80%、約50～約80%、約60～約80%、約70～約80%、約40～約70%、約50～約70%、約60～約70%、約40～約60%、約50～約60%、又は約50～約60%低減される。他の実施形態では、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、改善される、すなわち、100%低減される。

20

30

40

【0048】

アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療を開始した後のアンヘドニアの低減は、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療前に測定された患者のアンヘドニア、すなわち、ベースラインアンヘドニア測定値と比較して測定され得る。そうすることで、治療臨床医は、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療後の任意の時点で、ベースラインからリアルタイムのアンヘドニア測定値へのアンヘドニアの変化を計算することができる。したがって、アンヘドニアスケール、例えば、SHAPSなどの、アンヘドニ

50

アを測定するための標準的な方法を使用することができる。

【0049】

望ましくは、ベースラインのアンヘドニア測定値は、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントでの治療を開始する約1週間以内に得られる。いくつかの実施形態では、ベースラインのアンヘドニア測定値は、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントによる治療の約7日前、約6日前、約5日前、約4日前、約3日前、約2日前、又は約1日前に得られる。更なる実施形態では、ベースラインのアンヘドニア測定値は、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントによる治療を開始する約24時間、約18時間、約12時間、約8時間、約4時間、約2時間、約1時間、約30分、又は約15分前に取得される。

10

【0050】

患者のアンヘドニアの変化は、特に、アンヘドニアの重症度、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントに対する患者の感受性、投与されている他の薬剤を含むが、これらに限定されないいくつかの要因に依存する。いくつかの実施形態では、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントによる治療の約3週間後に低減される。他の実施形態では、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントによる治療の約3週間後に低減される。更なる実施形態では、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントによる治療の約3週間～約6週間後、特定の実施形態では、6週目まで低減される。特定の実施形態では、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントによる治療の約6週間後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも約40%低減される。更なる実施形態では、患者のアンヘドニアは、アンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって、及び/又は医師/臨床判断によって測定したとき、約3週間以内に、いくつかの実施形態では約3週間～約6週間以内に低減される。

20

30

【0051】

本明細書に記載される方法は、患者のうつ病及びアンヘドニア症状を改善するだけでなく、より少ない抗うつ剤副作用をもたらすことが見出された。そうすることにより、とりわけ、欠勤の減少(すなわち、より多くの医師への来院又は交流)、認知機能の向上、健康関連の生活の質の改善、日常活動における関心及び関与の増加、家族及び個人間の関係の改善、職場で機能する能力、入院の減少がもたらされた。

【0052】

本明細書で使用するとき、特に断りがない限り、「対象」及び「患者」という用語は、治療、観察又は実験の対象となったヒトを指す。好ましくは、患者は、治療すべき、かつ/又は予防すべき疾病又は障害の少なくとも1つの症状を経験している、かつ/又は示している。いくつかの実施形態では、患者は、成人である。本明細書で使用するとき、「成人」は、本明細書で使用するとき、約18歳以上であるヒトを指す。ある特定の態様では、患者は、65歳以上の年齢、すなわち高齢者である。

40

【0053】

本明細書で使用するとき、別途記載のない限り、用語「治療する」、「治療」などは、疾患、病状、又は障害と戦うことを目的とする、対象又は患者(好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒト)の管理及びケアを含み、また、症状若しくは合併症の発生の予防、1つ以上の症状若しくは合併症の緩和、又は疾患、病状、若しくは障害の排除のために本明細書に記載される化合物を投与することを含むものとする。

50

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用するとき、「うつ病」（うつ病性障害とも言われる）という用語には、大うつ病性障害、持続性うつ病障害、季節性情動障害、産後うつ病、月経前不快気分障害、状況的うつ病、アンヘドニア、憂うつ、中年期うつ、晩年期うつ、双極性うつ、特定可能ストレス要因によるうつ、治療抵抗性うつ病、又はこれらの組み合わせが含まれる。特定の実施形態では、うつ病は、大うつ病性障害である。他の実施形態では、大うつ病性障害は、憂うつの特徴又は不安による苦悩を伴う。更なる実施形態では、うつ病は、治療抵抗性うつ病である。他の実施形態では、うつ病は、自殺念慮を伴う大うつ病性障害である。

【 0 0 5 5 】

当該技術分野で知られているように、患者は、以前の機能からの変化である5つ以上の症状を同じ2週間の期間中に示し、抑うつ気分及び/又は興味/喜びの喪失が存在する必要がある、別の身体疾患に明らかに起因する症状を除く場合、患者は大うつ病性障害を有すると考えられる。例えば、表11を参照されたい。

【 0 0 5 6 】

【表10】

表11

1. 抑うつ気分:ほとんど一日中、ほとんど毎日、自覚的(例えば、悲しみ、空虚感、絶望を感じる)、又は他者によって観察され得る(例えば、涙を流しているように見える)、小児及び青年では、イライラした気分であり得る
2. 興味/喜びの喪失:ほとんど一日中、ほとんど毎日の、全ての(又はほとんど全ての)活動における興味/喜びの著しい減退、自覚的又は他人によって観察され得る
3. 体重減少又は増加:著しい体重減少(食事療法なし)若しくは増加(1ヶ月に5%超の体重変化)、又はほとんど毎日の食欲の減退若しくは増加、小児では、期待どおりに体重が増えない可能性がある
4. 不眠又は睡眠過多:ほとんど毎日
5. 精神運動性の動揺又は静止:ほとんど毎日、他者によって観察可能である(単に主観的に落ち着きがない又は遅いだけではない)
6. 疲労:又はほとんど毎日の、気力の減退
7. ほぼ毎日の無価値感又は過剰/不適切な罪悪感:ほとんど毎日、罪悪感とは妄想的であり得、単なる自責又は病気であることについての罪悪感ではない
8. 集中力の減退:ほとんど毎日、決断困難であり得、自覚的又は他人によって観察され得る
9. 死/自殺」の思考、死についての反復思考(死の恐怖だけでなく)、特別な計画なしの自殺念慮の繰り返し、又は自殺念慮、若しくは自殺のための特定の計画

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、MDDと診断されるために、以下の基準も満たされる：

【 0 0 5 8 】

【表11】

1. 症状は、臨床的に著しい苦痛、又は社会的、職業的、若しくは他の重要な機能の領域における障害を引き起こしている
2. エピソードは、物質又は別の医学的状态の生理学的影響に起因しない
3. エピソードは、統合失調感情障害、統合失調症、統合失調症様障害、妄想性障害、又は他の特定されている及び特定されていない統合失調症スペクトル並びに他の精神病障害によってより良好に説明されない
4. 躁病又は軽躁病エピソードの病歴なし

【 0 0 5 9 】

大うつ病性障害は、軽度、中程度、又は重度に分類され得る。いくつかの実施形態では、MDDは、軽度である。他の実施形態では、MDDは、中程度である。更なる実施形態では、MDDは、重度である。本明細書で使用するとき、「軽度MDD」は、診断を行う

10

20

30

40

50

ために必要な症状を超える症状があったとしてもほとんどなく、症状の強さが苦痛であるが、管理可能であり、症状が社会的又は職業的機能において軽度の障害をもたらす場合に、患者に適用される。軽度MDDは、単一のエピソード（ICD-10F32.0）又は反復性エピソード（ICD-10F33.0）であり得る。「中程度MDD」は、「軽度」に指定されたものと「重度」に指定されたものとの間にある、症状の数、症状の強度、及び/又は機能的障害を有する患者に適用される。中程度のMDDは、単一のエピソード（ICD-10F32.1）又は反復性エピソード（ICD-10F33.1）であり得る。「重度MDD」は、症状の数が診断を行うために必要とされるものを大幅に超える患者に適用され、症状の強度は重篤な苦痛であり、症状は社会的及び職業的機能を著しく妨害し、緊急症状管理が必要である。いくつかの実施形態では、重度MDDは、単一のエピソード（ICD-10F32.2）又は反復性エピソード（ICD-10F33.2）であり得る。他の実施形態では、MDDは、表12のDSM-5定義に従って分類される。

10

【0060】

【表12】

表12:MDDのDSM-5基準

1. 抑うつ気分 2. 興味／喜びの喪失(アンヘドニア)	少なくとも1
1. 体重減少又は増加 2. 睡眠の問題 3. 精神運動の激越又は遅延 4. 罪悪感又は無価値 5. 集中力の低下 6. 自殺願望 7. 倦怠感	少なくとも5
1. 症状が、著しい苦痛又は障害を引き起こす 2. 医学的狀態に起因しない 3. 統合失調症障害を除外する 4. 躁病又は軽躁病を伴わない	全て4を有さなければならぬ

20

【0061】

MDDを有する患者を診断又はモニタリングするために利用され得るいくつかのスケールが当技術分野において公知である。これらのスケールの例としては、限定されるものではないが、モントゴメリー-アスペルグうつ病評価スケール(MADRS)、臨床全般印象重篤度(Clinical Global Impression-Severity、CGI-S)スケール、大うつ病性障害の症状スケール(Symptoms of Major Depressive Disorder Scale、SMDD S)、治療経験の自己評価(Self-Assessment of Treatment Experience、SATE)スケール、及びマサチューセッツ総合病院(Massachusetts General Hospital、MGH)の抗うつ剤療法応答アンケート(Antidepressant Treatment Response Questionnaire、ATRQ)、すなわちMGH-ATRQが挙げられる。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、MADRSは、患者を診断及び/又はモニターするために利用される。MADRSは、抗うつ剤の試験において使用される10項目の評価スケールである。これは臨床医によって投与され、うつ病性症状の全体的な重症度を測定するためにMDDを有する対象において使用されるように設計される。MADRSスケールは、大うつ病における有効性を決定するための一次スケールとして、認可され、信頼でき、規制保健機関に許容される。いくつかの実施形態では、MADRSは、MADRSのための構造化面接ガイド(SIGMA)を使用して施行される。スケールは10項目からなり、各々が0(存在しない又は正常な項目)~6(重度又は症状の継続的な存在)で採点され、最大の総スコアは60である。スコアが高いほど、より重度の状態であることを示す。MADRSは、見かけの悲しみ、報告された悲しみ、内面的緊張、睡眠、食欲、集中、倦怠、無関心(関心レベル)、悲観的思考、及び自殺についての思考を評価する。

40

50

【 0 0 6 3 】

他の実施形態では、CGI-Sは、患者のうつ病を診断及び/又はモニターするために利用される。CGI-Sは、同じ診断及び治療による改善を有する対象についての臨床医の過去の経験と比較して、評価時における対象の疾患の重症度を評価するスケールである。CGI-Sは、対象の病歴、心理社会的状況、症状、行動、及び対象の機能能力に対する症状の影響を含む、全ての入手可能な情報を考慮した、対象の病気の重症度に関する全体的な臨床医決定サマリースケールを提供する。CGI-Sは、0～7のスケールで精神病理の重症度を評価する。全臨床経験を考慮して、対象は、評定時の精神疾患の重症度について以下に従って評価される：

0 = 評価せず、1 = 正常である（全く病気ではない）、2 = 境界線上の精神病である、3 = 軽度に病気である、4 = 中程度に病気である、5 = 顕著に病気である、6 = 重度に病気である、7 = 最も重症の患者である。

10

【 0 0 6 4 】

更なる実施形態では、SMDD Sは、患者のうつ病を診断及び/又はモニターするために利用される。SMDD Sは、患者の主観的評価である。SMDD Sは、16項目のPROスケールである。各項目は、5点のLikertスケールに従って対象によって評価される。対象は、0（「全くない」又は「決してない」）～4（「極度に」又は「常に」）の間の評価スケールを使用して各質問に回答する。総スコアは、0～60の範囲である。SMDD Sは、7日間の想起期間及び言語評価スケールを使用する。より高いスコアは、より重度のうつ病総体症状を示す。

20

【 0 0 6 5 】

更に他の実施形態では、SATEは、患者のうつ病を診断及び/又はモニターするために利用される。SATEは、対象が自宅などの臨床設定から離れてすなわち他の評価を完了することができない場合に実施される1～3回のアンケートである。SATEは、短期間にわたる対象のうつ病性症状の改善又は悪化を評価するのに有用である。全体的なうつ病を評価するために、対象は、改善された、変化していない、又は悪化した、のうちの1つの選択肢を選択し、うつ病の改善については、対象は、やや改善された、大幅に改善された、非常に大幅に改善されたから1つの選択肢を選択し、うつ病の悪化については、対象は、やや悪化、大幅に悪化、非常に大幅に悪化を選択する。表13を参照されたい。

30

【 0 0 6 6 】

【表13】

表13:SATEアンケート

質問1:この試験投薬を開始してから、全体として、うつ病はどんな状態か:

改善された

悪化した

変化なし

対象が回答1(改善された)を選択した場合、以下の質問へ:

質問2:あなたのうつ病はどれくらい改善したか?

やや改善された

大幅に改善された

非常に大幅に改善された

対象が回答3(悪化した)を選択した場合、以下の質問へ:

質問3:あなたのうつ病はどれくらい悪化したか?

やや悪化

大幅に悪化

非常に大幅に悪化

40

50

【0067】

MGH-ATRQは、MDDを有する患者における治療抵抗性を決定するために使用される自己評価スケールである。このアンケートは、各抗うつ剤試験の用量及び期間の両方の妥当性、並びに症状改善の程度を定義するために特定のアンカーポイントを使用して、抗うつ剤治療歴を調べる。MGH-ATRQは、うつ病における治療抵抗性を決定することを可能にし、当業者に公知である。

【0068】

特定の実施形態では、患者は、他の抗うつ剤療法に対して不十分な応答を有していた。本明細書で使用される「不十分な応答」とは、治療開始からうつ病性症状の重篤度が約50%未満減少した患者を指す。典型的には、不十分な応答は、うつ病が現在の/活動的なエピソード中であることである。いくつかの実施形態では、不十分な応答とは、患者が、治療の開始からうつ病性症状の重篤度の約26~約50%未満の減少を経験することを指す。他の実施形態では、不十分な応答は、治療開始からうつ病性症状の重篤度が約26~約49、約26~約45、約26~約40、約26~約35、約26~約30、約30~約49、約30~約45、約30~約40、約30~約35、約35~約49、約35~約45、約35~約40、約40~約49、又は約40~約45%減少した患者を指す。患者の応答は、本明細書に記載される1つ以上のスケールによって、及び/又は医師/臨床判断によって測定され得る。いくつかの実施形態では、不十分な応答は、MGH-ATRQ、MADRS、又はSHAPSによって測定される。更なる実施形態では、不十分な応答は、MGH-ATRQによって測定される。

【0069】

患者が治療に対して部分的な応答を有すると言われる限りにおいて、これは、治療の開始からのいくらかの軽度から中等度の症状の改善を指すが、初期症状のいくつかは依然として存在し、患者にとって厄介であり、これらの症状持続は依然として行動及び機能に影響を及ぼす。例えば、患者の動機付け、生産性、及び彼又は彼女の通常の活動への関心は、依然として損なわれ得る。

【0070】

本明細書で使用される「他の抗うつ剤療法」という用語は、うつ病を有する患者を治療するために使用される抗うつ剤薬剤又は非薬理学的治療を指す。いくつかの態様では、他の抗うつ剤療法は、抗うつ剤投薬である。他の態様では、他の抗うつ剤療法は、非薬理学的治療である。更なる態様では、他の抗うつ剤療法は、アチカプラント以外の抗うつ剤薬剤である。

【0071】

抗うつ剤投薬は、うつ病を治療するために使用することができる任意の医薬品を指す。適切な例としては、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、三環系、四環系、非環状化合物、トリアゾロピリジン、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン受容体アンタゴニスト、セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)、ノルアドレナリン及び特異的セロトニンアゴニスト、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、又は抗精神病薬(定型又は非定型抗精神病薬)が挙げられるが、これらに限定されない。モノアミンオキシダーゼ阻害剤の例としては、フェネルジン、トラニルシプロミン、モクロベミドなどが挙げられる。三環系抗うつ剤の例としては、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキシペミン、プロトリプチリン、トリミプラミン、クロミプラミン、アモキサピンなどが挙げられる。四環の例としては、マプロチリンなどが挙げられる。非環式系の例としては、ノミフェンシンなどが挙げられる。トリアゾロピリジンの例としては、トラゾドンなどが挙げられる。SSRIの例としては、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミンなどが挙げられる。セロトニン受容体アンタゴニストとしては、ネファザドン等が挙げられる。SNRIの例としては、ベンラファキシン、ミルナシプラン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、レボミルナシプランなどが挙げられる。ノルアドレナリン作動性及び特異的セロトニンアゴニストの例としては、ミルタザピンなどが挙げられる。ノルアドレ

ナリン再取り込み阻害剤の例としては、レボキセチン、エジボキセチンなどが挙げられる。典型的な抗精神病薬の例としては、フェノチアジン類（例えば、クロルプロマジン、チオリダジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、トリフロペラジン、レボメプロマジン（levomepromazin））、チオキサnten類（例えば、チオチキセン、フルペンチキソール）、ブチロフェノン類（例えば、ハロペリドール）、ジベンゾキサゼピン類（例えば、ロキサピン）、ジヒドロインドロン類（例えば、モリンドン）、置換ベンズアミド類（例えば、スルピリド（sulpride）、アミスルプリド）などが挙げられる。非典型的な抗精神病薬の例としては、パリペリドン、クロザピン、リスベリドン、オランザピン、ケチアピン、ゾテピン、ジブラシドン、イロペリドン、ペロスピロン、プロナンセリン、セルチンドール、ORG-5222、ソネピプラゾール、アリピプラゾール、ネモナプリド、SR-31742、CX-516、SC-111、NE-100、ジバルプロエート（気分安定薬）などが挙げられる。更なる実施形態では、抗うつ剤薬剤は、カバ-カバ、セントジョンズワートなどの天然物、又はs-アデノシルメチオニンなどの栄養補助食品を含む。更に他の実施形態では、抗うつ剤薬剤は、チロトロピン放出ホルモンなどの神経ペプチド、又はニューロキニン受容体アンタゴニストなどの神経ペプチド受容体を標的とする化合物を含む。より更なる実施形態では、抗うつ剤薬剤は、トリヨードチロニンなどのホルモンである。他の実施形態では、抗うつ剤薬剤は、SSRI、SNRI、又はそれらの組み合わせである。好ましくは、抗うつ剤は、エスタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、フルオキセチン又はシタロプラムであるSSRIである。他の実施形態では、抗うつ剤薬剤は、ベンラファキシン、デュロキセチン、ボルチオキセイン（vortioxetine）又はデスベンラファキシンであるSNRIである。

10

20

【0072】

本明細書における使用のための非薬理的治療は、当業者によって選択され得る。いくつかの実施形態では、非薬理的治療は、心理療法、経頭蓋磁気刺激などである。

【0073】

他の抗うつ剤療法についての治療的に有効な量/投薬レベルは、当業者が容易に決定できる。例えば、販売が承認されている医薬品の治療的投与量及びレジメンは、一般的に利用可能であり、例えば包装ラベル、標準的な投薬ガイドライン、Physician's Desk Reference（Medical Economics Company若しくは<http://www.pdrel.com>にてオンラインで）のような標準的な投薬参考文献、又は他の出典に列挙されている。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、他の抗うつ剤療法は、1つの抗うつ剤薬剤を含み得る。他の実施形態では、他の抗うつ剤療法は、2つ以上の抗うつ剤を含む。更なる実施形態では、他の抗うつ剤療法は、2つの抗うつ剤を含む。更に他の実施形態では、他の抗うつ剤療法は、3つの抗うつ剤を含む。主治医は、本明細書中に記載されるような使用のための適切な抗うつ剤療法を選択し得る。

【0075】

特定の実施形態では、患者は、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントを受ける前に、他の抗うつ剤療法による治療を受けていた。いくつかの実施形態では、患者は、SSRI、SNRI、又はそれらの組み合わせを含む他の抗うつ剤療法による治療を受けていた。他の実施形態では、患者は、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療を開始する前に、他の抗うつ剤療法による治療を停止した。

40

【0076】

また、本明細書に記載の方法は、治療有効量の1つ以上の抗うつ剤による補助的治療を含む。本明細書中で使用される場合、「補助的治療」及び「補助的療法」という用語は、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントを、それを必要とする患者に、1つ以上の抗うつ剤

50

(複数可)と組み合わせて投与することによる治療を意味し、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラント、及び抗うつ剤(複数可)は、任意の適切な手段によって、同時に、連続して、別々に、又は単一の医薬製剤において投与される。

【0077】

いくつかの態様では、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントは、患者が不十分な応答を有していた、すなわち、患者のうつ病を治療することができなかった現在の抗うつ剤(複数可)を含む、患者に現在投与されている他の抗うつ剤(複数可)と一緒に補助的に投与される。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントは、患者に以前に投与されていない抗うつ剤(複数可)、すなわち新しい抗うつ剤と共に補助的に投与される。更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントは、患者に以前に投与された抗うつ剤(複数可)とのレジメンで投与される。

10

【0078】

アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラント、及び他の抗うつ剤(複数可)が個別の剤形で投与されるとき、各活性化化合物について1日に投与される投薬回数は、同じでも異なってもよく、より典型的には、異なる。抗うつ剤は、主治医によって及び/又はそのラベルによって処方されるように投与されてもよく、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントは、本明細書に記載されるように投与される。典型的には、患者は、抗うつ剤と、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントとの両方による併用治療を受けており、両方とも処方された投与レジメンによって投与される。アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラント、及び他の抗うつ剤(複数可)は、同時又は交互レジメンに従って、療法の過程中的同じ時点又は異なる時点で、分割された形態又は単一の形態で同時に投与され得る。

20

【0079】

アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラント、及び抗うつ剤(複数可)は、同じ又は異なる投与経路を介して投与され得る。投与の好適な方法の例としては、経口、静脈内(iv)、鼻腔内(in)、筋肉内(im)、皮下(sc)、経皮、口腔内、又は直腸が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントは、経口投与される。

30

【0080】

本明細書に記載のアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントによる治療は、当技術分野における治療を上回るいくつかの利点を有する。いくつかの実施形態では、患者は、他の抗うつ剤、すなわち、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラント以外の抗うつ剤に関連する副作用の多くを経験しない。ある特定の態様では、患者は、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、又は非晶質アチカプラントによる治療中に体重増加を経験しない。本明細書で使用される場合、「体重増加」という用語は、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、若しくは非晶質アチカプラントの摂取前の患者の体重、又はアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠ、アチカプラントの結晶形態ⅠⅠⅠ、若しくは非晶質アチカプラントの初回投与時に評価される患者の体重と比較した、患

40

50

者の体重の増加を指す。特定の実施形態では、患者は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントを摂取する前の患者の体重と比較して、全体的な体重の減少を実際に認めることができる。更なる実施形態では、患者の体重は安定し、すなわち、増加も減少もしない。特定の実施形態では、患者は、7%の体重増加として特徴付けられる臨床的に関連する体重増加を経験しない。

【0081】

これは、臨床的に関連する体重増加を含む体重増加が一般的であるが残念な副作用である多くの他の抗うつ剤とは対照的である。

【0082】

更なる態様では、患者は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療中に性機能の低下を経験しない。本明細書中で使用される場合、用語「性機能の減少」とは、ヒトの性行為（すなわち、性機能）の1つ以上の成分を減少又は減少させることをいう。いくつかの実施形態では、性機能は、性的衝動、性的覚醒、膣潤滑、勃起、オルガスム達成、又はオルガスム満足のうちの1つ以上を含む。他の実施形態では、性機能は性的衝動を含む。更なる実施形態では、性機能は、膣潤滑の満足を含む。更なる実施形態では、性機能はオルガスム達成を含む。更に他の実施形態では、性機能はオルガスム満足を包含する。望ましくは、患者の性機能は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントの最初の投与時に評価される。したがって、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントを摂取している間の患者の性機能を、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントの投与前の患者の性機能と比較することができる。性機能は、アリゾナ性的経験スケール（Arizona Sexual Experience Scale、ASEX）などの標準的なスケール及び技術を使用することによって評価され得る。ASEXを使用して、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントが、性機能に対して更なる正又は負の効果を有するかどうかを調査する。ASEXは、性的衝動、性的覚醒、膣の潤滑又は勃起、オルガスム到達能及び満足度を定量化する、患者に適用される、5項目評価スケールである。スコアは5～30の範囲であり、スケールの2つの異なるバージョン（男性及び女性）が利用可能である。

【0083】

他のスケールを利用して、患者を治療するために本明細書で使用される方法の有効性を決定することができる。例としては、認知及び身体機能アンケート（CPFQ）、Karolinska眠気スケール（KSS）、及び一時的喜び経験スケール（TEPS）が挙げられる。CPFQは、注意、記憶及び精神的鋭敏さを包含する認知及び実行機能の態様に対する補助的治療の影響に関する追加情報を提供する、簡単な自己報告スケールである。MDDを有する対象は、多くの場合、この領域における機能に困難を有することが報告されている。KSSは、「極度に機敏」（1）から「非常に眠く、覚醒を維持するための大きな努力、睡眠と戦う」（9）までの範囲の1～9のスケールで眠気を評価するために使用される、対象による報告型の評価である。TEPSは、18項目を含み、2つのサブスケールは、予期的な喜びとコンサマトリーな喜びとを区別するように設計されている。

【0084】

本明細書で使用される場合、別段の記載がない限り、「アチカプラント」という用語は、3-フルオロ-4-(2-(3,5-ジメチルフェニル)ピロリジン-1-イル)メチルフェノキシベンズアミド、すなわち、以下の化合物を指す：

【0085】

10

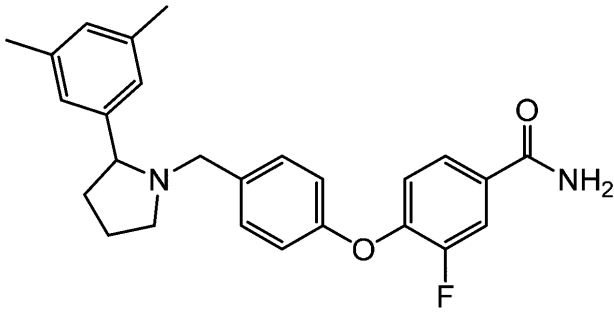
20

30

40

50

【化1】

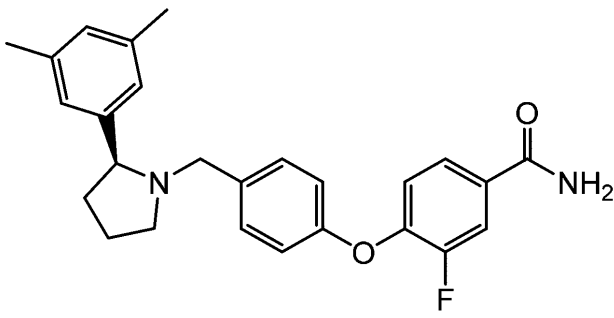


10

JNJ - 67953964、CERC - 501、及びLY - 2456302としても知られている。いくつかの実施形態では、「アチカプラント」は、アチカプラントの(S) - エナンチオマー、すなわち、以下の化合物を指す：

【0086】

【化2】



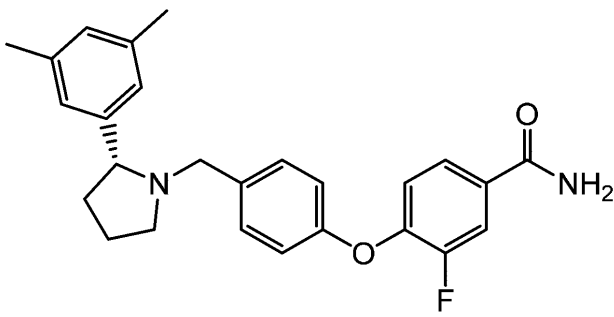
20

(S) - アチカプラント又は(S) - 3 - フルオロ - 4 - 4 - 2 - (3,5 - ジメチルフェニル)ピロリジン - 1 - イル - メチルフェノキシベンズアミドとしても知られている。他の実施形態では、本明細書に記載の方法で使用されるアチカプラントは、以下の構造を有する(R) - エナンチオマー、すなわち、(R) - アチカプラント又は(R) - 3 - フルオロ - 4 - 4 - 2 - (3,5 - ジメチルフェニル)ピロリジン - 1 - イル - メチルフェノキシベンズアミドを実質的に含まない：

30

【0087】

【化3】



40

【0088】

他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントは、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントの重量に基づいて、約10重量%未満のアチカプラントの(R) - 鏡像異性体を含む。更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結

50

晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントは、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの重量に基づいて、約 10、約 9、約 8、約 7、約 6、約 5、約 4、約 3、約 2、約 1、約 0.5、約 0.1、約 0.005、又は約 0.001 重量%未満のアチカプラントの (R) - 鏡像異性体を含有する。更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントは、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの重量に基づいて、約 0.001 ~ 約 10 重量%のアチカプラントの (R) - 鏡像異性体を含有する。より更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントは、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの重量に基づいて、約 0.001 ~ 約 10 重量%、約 0.001 ~ 約 5 重量%、約 0.001 ~ 約 1 重量%、約 0.001 ~ 約 0.5 重量%、約 0.001 ~ 約 0.1 重量%、約 0.1 ~ 約 5 重量%、約 0.1 ~ 約 1 重量%、約 0.1 ~ 約 5 重量%、又は約 0.5 ~ 約 5 重量%のアチカプラントの (R) - 鏡像異性体を含有する。

10

【0089】

本明細書に記載の方法は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの有効量を患者に投与することを含む。用語「有効量」とは、本明細書で使用する時、治療される疾患又は障害の症状のうちの一つ以上の緩和を含む、研究者、医師又は他の臨床家により求められているヒト組織系における生物学的又は医薬的応答を誘発する活性化合物又は医薬品の量を意味する。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントは、主治医によって決定される有効量で利用される。他の実施形態では、他の抗うつ剤（複数可）は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントと別々に、又は組み合わせて有効量で利用される。

20

【0090】

本明細書に記載の方法に従って投与するためのアチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの量は、当業者によって決定されてもよく、別段の記載がない限り、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラント遊離塩基に基づいて示される。すなわち、これらの量は、例えば、溶媒（溶媒和物など）又は対イオン（医薬的に許容される塩など）を除いて、投与されるアチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの量を示す。いくつかの実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの有効量は、約 60 mg 未満である。他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの有効量は、約 0.5 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、又は約 60 mg である。更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 I I、アチカプラントの結晶形態 I I I、又は非晶質アチカプラントの有効量は、約 1 ~ 約 50 mg、約 5 ~ 約 50 mg、約 10 ~ 約 50 mg、約 20 ~ 約 50 mg、約 30 ~ 約 50 mg、約 40 ~ 約 50 mg、約 1 ~ 約 45 mg、約 2 ~ 約 45 mg、約 5 ~ 約 45 mg、約 10 ~ 約 45 mg、約 20 ~ 約 45 mg、約 30 ~ 約 45 mg、約 30 ~ 約 40 mg、約 30 ~ 約 35 mg、約 1 ~ 約 40 mg、約 5 ~ 約 40 mg、約 10 ~ 約 40 mg、約 20 ~ 約 40 mg、約 30 ~ 約 40 mg、約 1 ~ 約 35 mg、約 2 ~ 約 35 mg、約 5 ~ 約 35 mg、約 10 ~ 約 35 mg、約 20 ~ 約 35 mg、約 25 ~ 約 35 mg、約 30 ~ 約 35 mg、約 1

30

40

50

～約30、約2～約30mg、約5～約30mg、約10～約30mg、約20～約30mg、約25～約30mg、約1～約20mg、約2～約20mg、約5～約20mg、約10～約20mg、約15～約20mg、約1～約15mg、約2～約15mg、約5～約15mg、約10～約15mg、約1～約10mg、約2～約10mg、又は約5～約10mgである。更に他の実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントの有効量は、約5～約15mgである。より更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントの有効量は、約10mgである。

【0091】

医薬組成物

本明細書で使用する時、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、並びに、特定の成分の特定の量での組み合わせから直接又は間接的に得られる任意の生成物を包含することを意図している。好ましい医薬組成物は、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体と共に十分に混合された有効成分としてアチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントを含有し、この担体は、投与に望まれる調剤の形態に応じて多種多様な形態をとり得る。医薬的に許容される好適な担体は、当該技術分野において周知である。これらの医薬的に許容される担体のいくつかの説明は、米国薬剤師会及び英国薬剤師会によって出版された *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* に見出すことができる。

【0092】

医薬組成物を製剤化する方法は、Marcel Dekker, Inc. によって発行された Lieberman 編の *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3*; Avis 編の *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2*; 及び Lieberman 編の *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2* などの多くの刊行物に記載されている。

【0093】

特定の実施形態では、本明細書における使用のための医薬組成物は、1つ以上の緩衝剤、保存剤、浸透剤、湿潤剤、界面活性剤、可溶化剤、増粘剤、着色剤、抗酸化剤、乳化剤、等張化剤、懸濁化剤、及び/又は増粘剤を更に含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の緩衝剤及び/又は緩衝系（すなわち、共役酸塩基対）を含む。本明細書で使用する時、用語「緩衝剤」は、水性製剤に添加されるとき、当該製剤のpHを調整する任意の固体又は液体組成物（好ましくは水性液体組成物）を意味するものとする。当業者であれば、緩衝剤が、水性製剤のpHを任意の方向（より酸性、より塩基性、又はより中性のpHに向かって）調整し得ることを認識するであろう。好ましくは、緩衝剤は医薬的に許容されるものである。本明細書に記載の水性製剤に使用され得る緩衝剤の好適な例としては、クエン酸、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、酢酸、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

任意選択的に、本明細書の医薬組成物は、防腐剤を含有し得る。本明細書で使用する時、別途記載のない限り、用語「抗菌防腐剤」及び「防腐剤」は、微生物の分解又は微生物の増殖に対して医薬組成物を保護するために医薬組成物に添加される任意の物質を指す。この点に関して、微生物の増殖は、典型的には必須の役割を果たす。すなわち、防腐剤は、微生物の汚染を回避するという主目的に役立つ。それぞれ有効成分及び賦形剤に対す

10

20

30

40

50

る微生物のいかなる影響も回避すること、すなわち微生物による分解を回避することが望ましい場合もある。防腐剤の代表的な例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、セチルピリジニウムクロリド、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、プロピオン酸ナトリウム、チメロサル、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、ベンジルパラベン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0096】

本明細書で使用される場合、「浸透剤 (penetration agent)」、「浸透促進剤」、及び「浸透剤 (penetrant)」という用語は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントの吸収及び/又は生物学的利用能を増加又は促進する任意の基質を指す。好ましくは、浸透剤は、投与後に、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントの吸収及び/又は生物学的利用能を増加又は促進する。好適な例としては、テトラデシルマルトシド、グリコルコール酸ナトリウム、タウロウルソデオキシコール酸 (tauroursodeoxycholic acid)、レシチンなど；及びキトサン (及び塩)、並びに塩化ベンザルコニウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ドデシル酸ナトリウム、ポリソルベート、ラウレス - 9、オキシトキシノール、デオキシコール酸ナトリウム、ポリアルギニンなどの界面活性成分が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、浸透剤は、以下の一般的な要件のうちの 1 つ以上、より好ましくは全てを満たすように選択される。

20

【0097】

【表 14】

- | | |
|---|----|
| (a) 好ましくは一時的及び/又は可逆的に、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントの吸収を増加させるのに有効である、 | |
| (b) 薬理的に不活性である、 | |
| (c) 非アレルギー性、非毒性、及び/又は非刺激性である、 | 30 |
| (d) 非常に強力 (少量で有効) である、 | |
| (e) 医薬組成物の他の成分と適合性がある、 | |
| (f) 無臭、無色、及び/又は無味である、 | |
| (g) 規制当局によって容認されている、 | |
| (h) 安価であり、高純度で入手可能である。 | |

30

【0098】

本明細書で使用するための医薬組成物は、1 つ以上の追加の賦形剤、例えば、湿潤剤、界面活性剤成分、可溶化剤、増粘剤、着色剤、酸化防止剤成分などを更に含有していてもよい。

40

【0099】

好適な酸化防止剤成分の例としては、使用される場合、以下のもの、すなわち、亜硫酸塩；アスコルビン酸；アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、又はアスコルビン酸カリウムなどのアスコルビン酸塩；パルミチン酸アスコルビル；フマル酸；エチレンジアミン四酢酸又はそのナトリウム若しくはカルシウム塩；トコフェロール；没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、又は没食子酸ドデシルなどの没食子酸塩；ビタミン E；及びそれらの混合物のうちの 1 つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。酸化防止剤成分は、液体組成物に長期安定性を提供する。

【0100】

50

可溶化剤及び乳化剤は、液体担体に概ね可溶性ではない有効成分又は他の賦形剤のより均一な分散を促進するために含まれ得る。好適な乳化剤の例としては、使用される場合、例えば、ゼラチン、コレステロール、アカシア、トラガカント、ペクチン、メチルセルロース、カルボマー、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な可溶化剤の例としては、ポリエチレングリコール、グリセリン、D - マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリサミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、及びそれらの混合物が挙げられる。可溶化剤又は乳化剤は、有効成分、すなわち、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントを担体中に溶解又は分散させるのに十分な量で存在し得る。

10

【0101】

好適な等張化剤としては、使用される場合、塩化ナトリウム、グリセリン、D - マンニトール、D - ソルビトール、グルコース、及びそれらの混合物が挙げられ得る。

【0102】

懸濁化剤又は増粘剤もまた、医薬組成物に添加され得る。好適な例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルメロースナトリウム、微結晶セルロース、カルボマー、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、キトサン塩、ジェランガム、ポロキサマー、ポリビニルピロリドン、キサンタンガムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0103】

有利には、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントは、1日1回投与されてもよく、又は総1日用量が1日2回、3回又は4回の分割用量で投与されてもよい。

20

【0104】

本明細書に記載されるように、特に、患者は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療の前に、他の抗うつ剤療法に対して不十分な応答を有していた。したがって、特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される使用のための、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントに関し、患者は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療の前に他の抗うつ剤療法に対する不十分な応答を有していた。更なる特定の実施形態では、本開示はまた、本明細書に記載の医薬の製造におけるアチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントの使用に関し、患者は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療の前に他の抗うつ剤療法に対する不十分な応答を有していた。更なる特定の実施形態では、本開示は更に、本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品であって、患者が、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療の前に他の抗うつ剤療法に対して不十分な応答を有していた、パッケージ又は医薬製品に関する。かかる抗うつ剤療法は、特に、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、又はそれらの組み合わせから選択することができる。

30

40

【0105】

本明細書に記載されるように、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントは、補助的治療として、又は換言すれば、1つ以上の抗うつ剤と併用して、アドオンとして、又は組み合わせて使用されてもよく、例えば、患者は、1つ以上の抗うつ剤を既に、又は併せて、投与されてもよい。したがって、更なる特定の実施形態では、本開示は、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非

50

晶質アチカプラントを、有効量の1つ以上の抗うつ剤による補助的治療として投与することを含む、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントに関する。更なる特定の実施形態では、本開示は、有効量の1つ以上の抗うつ剤と併用した、アチカプラントの投与を含む、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントに関する。更なる特定の実施形態では、本開示は、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントを、有効量の1つ以上の抗うつ剤と組み合わせて投与することを含む、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントに関する。更なる特定の実施形態では、本開示はまた、本明細書に記載の医薬の製造における、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントの使用であって、治療が、有効量のアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントを、有効量の1つ以上の抗うつ剤による補助的治療として投与することを含む使用に関する。更なる特定の実施形態では、本開示はまた、本明細書に記載されるアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントの使用であって、治療が、有効量の1つ以上の抗うつ剤と併用した、有効量のアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントの投与を含む、使用に関する。更なる特定の実施形態では、本開示はまた、本明細書に記載のアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントの使用であって、治療が、有効量の1つ以上の抗うつ剤と組み合わせた、有効量のアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントの投与とを含む、使用に関する。更なる特定の実施形態では、本開示は更に、本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品であって、治療のための説明書が、有効量のアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントの投与を、有効量の1つ以上の抗うつ剤との補助的治療として指示する、パッケージ又は医薬製品に関する。更なる特定の実施形態では、本開示は更に、本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品であって、治療のための指示書が、有効量の1つ以上の抗うつ剤と併用した、有効量のアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントの投与を指示する、パッケージ又は医薬製品に関する。更なる特定の実施形態では、本開示は更に、本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品であって、治療のための説明書が、有効量の1つ以上の抗うつ剤と組み合わせた、有効量のアチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントの投与を指示する、パッケージ又は医薬製品に関する。かかる1つ以上の抗うつ剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、又はそれらの組み合わせから選択され得る。

10

20

30

40

【0106】

既に記載したように、本開示は、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントに関する。特定の実施形態では、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラントは、S-アチカプラントである。本開示の更なる実施形態では、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラント、特にS-アチカプラントは、約2~約35mg、より具体的には、約10mgの量で投与される。また更なる実施形態では、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態Ⅰ、アチカプラントの結晶形態Ⅱ、アチカプラントの結晶形態Ⅲ、又は非晶質アチカプラント、特にS-アチカプラ

50

ントは、経口投与される。更に、更なる特定の実施形態では、本開示は、1日1回投与される、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラント、特にS-アチカプラントに関する。本開示はまた、本明細書に記載されるような医薬の製造におけるアチカプラントの使用に関する。特定の実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントは、S-アチカプラントである。本明細書に記載の使用の更なる実施形態では、約2~約35mgのアチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントが投与され、より具体的には、約10mgが投与される。使用のなお更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントは、経口投与される。更に、使用の更なる特定の実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラント、特にS-アチカプラントは、1日1回投与される。更なる特定の実施形態では、本開示は更に、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントが、特にS-アチカプラントである、本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品に関する。本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品の更なる実施形態では、治療のための説明書は、約2~約35mgのアチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントの投与、より具体的には、約10mgの投与を指示する。本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品のなお更なる実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラント、特にS-アチカプラントによる治療のための説明書は、経口投与用である。更に、本明細書に記載されるパッケージ又は医薬製品の更なる特定の実施形態では、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラント、特にS-アチカプラントの治療のための説明書は、1日1回投与のためのものである。

10

20

30

40

50

【0107】

有利には、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントの投与は、臨床的に関連する体重増加を含む、治療中の体重増加をもたらさない。したがって、更なる特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントに関し、患者は、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療中に体重増加を経験しない。更なる特定の実施形態では、本開示は、患者が、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療中に体重増加を経験しない、本明細書で定義される使用に関する。更なる特定の実施形態では、本開示は更に、患者が、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療中に体重増加を経験しない、本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品に関する。患者の体重は、特に、アチカプラントの最初の投与時に評価することができる。

【0108】

また、予期せぬことに、最初の投与時の評価に基づいて、患者が、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによる治療中に、性機能の低下を経験しないことが観察された。したがって、更なる特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントに関し、患者は、アチカプラントの結晶形態I、アチカプラントの結晶形態II、アチカプラントの結晶形態III、又は非晶質アチカプラントによ

る治療中に性機能の低下を経験しない。更なる特定の実施形態では、本開示は、患者が、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療中に性機能の低下を経験しない、本明細書に記載の使用に関する。更なる特定の実施形態では、本開示は、患者が、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療中に性機能の低下を経験しない、本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品に関する。このような用語「性機能」は、性的衝動、性的覚醒、膣潤滑、勃起、オルガスム達成、又はオルガスム満足を含む。性的満足は、当業者に公知の方法によって、例えばアリゾナ性的経験スケール (A S E X) を適用することによって評価することができる。

10

【 0 1 0 9 】

既に記載したように、患者は、アンヘドニアを有する。特定の態様では、アンヘドニアは、中等度である。他の態様では、アンヘドニアは、重度である。アンヘドニアは、アンヘドニアスケール、例えば、スナイス・ハミルトン喜びスケール (S H A P S) によって測定することができる。したがって、特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の使用のための、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントに関し、患者のアンヘドニアが、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療の 6 週間後にアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも 40 % 低減され、より具体的には、患者のアンヘドニアは、アンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、約 3 週間～約 6 週間以内に低減される。更なる特定の実施形態では、アンヘドニアスケールは、スナイス・ハミルトン喜びスケール (S H A P S) である。したがって、特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の使用であって、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療の 6 週間後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも 40 % 低減され、より具体的には、患者のアンヘドニアは、アンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、約 3 週間～約 6 週間以内に低減される、使用に関する。更なる特定の実施形態では、アンヘドニアスケールは、スナイス・ハミルトン喜びスケール (S H A P S) である。更なる特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載のパッケージ又は医薬製品であって、患者のアンヘドニアは、アチカプラントの結晶形態 I、アチカプラントの結晶形態 II、アチカプラントの結晶形態 III、又は非晶質アチカプラントによる治療の 6 週間後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも 40 % 低減され、より具体的には、患者のアンヘドニアは、アンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、約 3 週間～約 6 週間以内に低減される、パッケージ又は医薬製品に関する。更なる特定の実施形態では、アンヘドニアスケールは、スナイス・ハミルトン喜びスケール (S H A P S) である。

20

30

40

【 0 1 1 0 】

実施形態

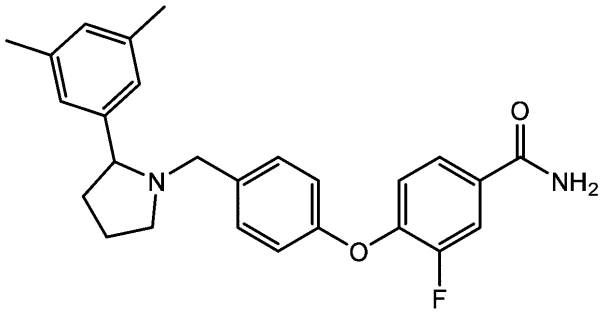
本発明は、以下の非限定的な実施形態も提供する。

実施形態 1 は、 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 及び 24.0° の 2 (± 0.2) における 4 つ以上の X 線回析パターンピークによって特徴付けられるアチカプラントの結晶形態 I であり、アチカプラントは、以下の構造を有する：

【 0 1 1 1 】

50

【化 4】



10

【0112】

実施形態 2 は、図 6 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる、アチカプラントの結晶形態 I である。

【0113】

実施形態 3 は、約 92.9 での 1 つの吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、実施形態 1 又は 2 に記載のアチカプラントの結晶形態 I である。

【0114】

実施形態 4 は、図 7 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの結晶形態 I である。

20

【0115】

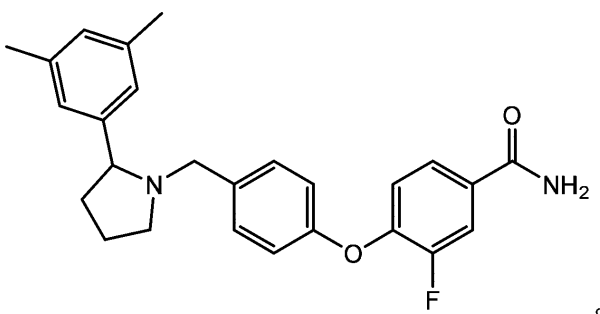
実施形態 5 は、無水物である、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの結晶形態 I である。

【0116】

実施形態 6 は、アチカプラントの結晶形態 II は、3.1°、19.0°、24.0°、24.3°、又は 26.2° の 2 (±0.2) における 4 つ以上の X 線回析パターンピークによって特徴付けられ、アチカプラントは以下の構造を有する：

【0117】

【化 5】



30

【0118】

実施形態 7 は、図 8 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる、実施形態 6 に記載のアチカプラントの結晶形態 II である。

40

【0119】

実施形態 8 は、約 74.7 及び約 96.2 における一方又は両方の吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、実施形態 6 又は 7 に記載のアチカプラントの結晶形態 II である。

【0120】

実施形態 9 は、図 9 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、実施形態 6 ~ 8 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの結晶形態 II である。

【0121】

実施形態 10 は、無水物である、実施形態 6 ~ 9 のいずれか 1 つに記載のアチカプラント

50

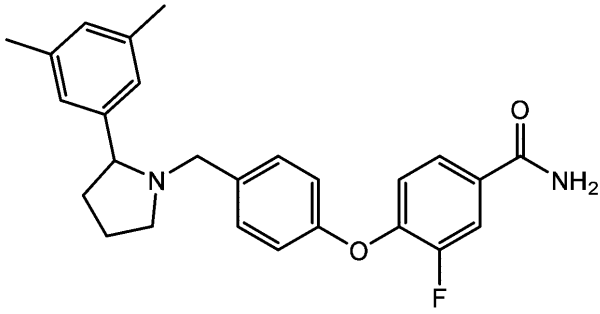
トの結晶形態 I I である。

【0122】

実施形態 11 は、 4.1° 、 9.0° 、 17.6° 、 18.0° 、又は 21.4° の 2 (± 0.2) における 4 つ以上の X 線回析パターンピークによって特徴付けられる、アチカプラントの結晶形態 I I I であり、アチカプラントは以下の構造を有する：

【0123】

【化 6】



10

【0124】

実施形態 12 は、図 1 に対応する X 線粉末回析パターンによって特徴付けられる実施形態 11 のアチカプラントの結晶形態 I I I である。

20

【0125】

実施形態 13 は、約 121 でのピーク温度 (T_m) によって特徴付けられる、実施形態 11 又は 12 に記載のアチカプラントの結晶形態 I I I である。

【0126】

実施形態 14 は、図 4 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、実施形態 11 ~ 13 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの結晶形態 I I I である。

【0127】

実施形態 15 は、無水物である、実施形態 11 ~ 14 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの結晶形態 I I I である。

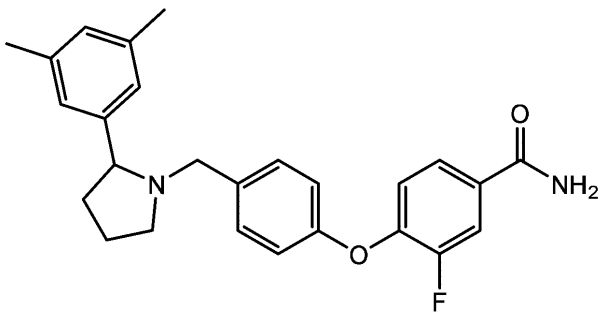
30

【0128】

実施形態 16 は、アチカプラントが、以下の構造を有する、アチカプラントの非晶質形態である：

【0129】

【化 7】



40

【0130】

実施形態 17 は、約 45.5 の T_g を含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、実施形態 16 の非晶質形態である。

【0131】

実施形態 18 は、図 3 に対応する示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、実施形態 16 又は 17 のアチカプラントの非晶質形態である。

50

【0132】

実施形態19は、実施形態1～15のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態又は実施形態16～18のいずれか1つに記載のアチカプラントの非晶質形態を含む医薬組成物である。

【0133】

実施形態20は、結晶質アチカプラントを用いて、ヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法である。

【0134】

実施形態21は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、ヒト患者に結晶質アチカプラントを投与することを含み、患者が、他の抗うつ剤療法に対して以前に不十分な応答を示した、方法である。

【0135】

実施形態22は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療する方法であって、有効量の実施形態1～15のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態又は実施形態16～18のいずれか1つに記載のアチカプラントの非晶質形態を、それを必要とするヒト患者に投与することを含む、方法である。

【0136】

実施形態23は、治療が、有効量のアチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の投与を含む、実施形態22に記載の方法である。

【0137】

実施形態24は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療の前に、他の抗うつ剤療法に対する不十分な応答を有していた、実施形態22又は23に記載の方法である。

【0138】

実施形態25は、他の抗うつ剤療法が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせである、実施形態21、23、又は24のいずれか1つに記載の方法である。

【0139】

実施形態26は、有効量の1つ以上の抗うつ剤による補助的治療を更に含む、実施形態20～25のいずれか1つに記載の方法である。

【0140】

実施形態27は、1つ以上の抗うつ剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせである、実施形態20～26のいずれか1つに記載の方法である。

【0141】

実施形態28は、アチカプラントの結晶形態が、S-アチカプラントの結晶形態である、又はアチカプラントの非晶質形態がS-アチカプラントの非晶質形態である、実施形態20～27のいずれか1つに記載の方法である。

【0142】

実施形態29は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量が、約2～約35mgである、実施形態20～28のいずれか1つに記載の方法である。

【0143】

実施形態30は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量が、約10mgである、実施形態29に記載の方法である。

【0144】

実施形態31は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態が、経口投与される、実施形態20～30のいずれか1つに記載の方法である。

【0145】

実施形態32は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態が、1日1回投与される、実施形態20～31のいずれか1つに記載の方法である。

10

20

30

40

50

【0146】

実施形態33は、患者が、アンヘドニアを有する、実施形態20～32のいずれか1つに記載の方法である。

【0147】

実施形態34は、患者が、中程度のアンヘドニアを有する、実施形態20～33のいずれか1つに記載の方法である。

【0148】

実施形態35は、患者が、重度のアンヘドニアを有する、実施形態20～33のいずれか1つに記載の方法である。

【0149】

実施形態36は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療中に体重増加を経験しない、実施形態22～35のいずれか1つに記載の方法である。

【0150】

実施形態37は、患者の体重が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の初回投与時に評価される、実施形態36に記載の方法である。

【0151】

実施形態38は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療中に性機能の低下を経験しない、実施形態20～37のいずれか1つに記載の方法である。

【0152】

実施形態39は、患者の性機能が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の初回投与時に評価される、実施形態38に記載の方法である。

【0153】

実施形態40は、性機能が、性的衝動、性的覚醒、膣潤滑、勃起、オルガスム達成、又はオルガスム満足を含む、実施形態38又は39に記載の方法である。

【0154】

実施形態41は、性機能が、アリゾナ性的経験スケールによって評価される、実施形態38～40のいずれか1つに記載の方法である。

【0155】

実施形態42は、患者のアンヘドニアが、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による6週間の治療後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも40%低減される、実施形態33～35のいずれか1つに記載の方法である。

【0156】

実施形態43は、患者のアンヘドニアが、アンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、約3週間～約6週間以内に低減される、実施形態33～35及び42のいずれか1つに記載の方法である。

【0157】

実施形態44は、アンヘドニアスケールが、スナイス・ハミルトン喜びスケールである、実施形態42又は43に記載の方法である。

【0158】

実施形態45は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療するためのアチカプラントの結晶形態である。

【0159】

実施形態46は、他の抗うつ剤療法に対して以前に不十分な応答を有していたヒト患者における大うつ病性障害を治療するための、実施形態1～15のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0160】

実施形態47は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療するための、実施形態1～1

10

20

30

40

50

5のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0161】

実施形態48は、治療が、有効量のアチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の投与を含む、実施形態47のアチカプラントの結晶形態である。

【0162】

実施形態49は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療の前に、他の抗うつ剤療法に対する不十分な応答を有していた、実施形態47又は48に記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0163】

実施形態50は、他の抗うつ剤療法が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせである、実施形態46又は49のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0164】

実施形態51は、有効量の1つ以上の抗うつ剤による補助的治療を更に含む、実施形態45~50のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0165】

実施形態52は、1つ以上の抗うつ剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせである、実施形態45~51のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0166】

実施形態53は、アチカプラントの結晶形態が、S-アチカプラントの結晶形態である、又はアチカプラントの非晶質形態が、S-アチカプラントの非晶質形態である、実施形態45~52のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0167】

実施形態54は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量が、約2~約35mgである、実施形態45~53のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0168】

実施形態55は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量が、約10mgである、実施形態54に記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0169】

実施形態56は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態が、経口投与される、実施形態45~55のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0170】

実施形態57は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態が、1日1回投与される、実施形態45~56のいずれか1つのアチカプラントの結晶形態である。

【0171】

実施形態58は、患者が、アンヘドニアを有する、実施形態45~57のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0172】

実施形態59は、患者が、中程度のアンヘドニアを有する、実施形態45~58のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0173】

実施形態60は、患者が、重度のアンヘドニアを有する、実施形態45~58のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0174】

実施形態61は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療中に体重増加を経験しない、実施形態47~60のいずれか1つに記載のアチ

10

20

30

40

50

カプラントの結晶形態である。

【0175】

実施形態62は、患者の体重が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の最初の投与時に評価される、実施形態61に記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0176】

実施形態63は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療中に性機能の低下を経験しない、実施形態45～62のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0177】

実施形態64は、患者の性機能が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の最初の投与時に評価される、実施形態63に記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0178】

実施形態65は、性機能が、性的衝動、性的覚醒、膣潤滑、勃起、オルガスム達成、又はオルガスム満足を含む、実施形態63又は64に記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0179】

実施形態66は、性機能が、アリゾナ性的経験スケールによって評価される、実施形態63～65のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0180】

実施形態67は、患者のアンヘドニアが、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による6週間の治療後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも40%低減される、実施形態58～60のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0181】

実施形態68は、患者のアンヘドニアが、アンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、約3週間～約6週間以内に低減される、実施形態58～60及び67のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0182】

実施形態69は、アンヘドニアスケールが、スナイス・ハミルトン喜びスケールである、実施形態67又は68に記載のアチカプラントの結晶形態である。

【0183】

実施形態70は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療するためのアチカプラントの非晶質形態である。

【0184】

実施形態71は、他の抗うつ剤療法に対して以前に不十分な応答を有していたヒト患者における大うつ病性障害を治療するための、実施形態16～18のいずれか1つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0185】

実施形態72は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療するための、実施形態16～18のいずれか1つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0186】

実施形態73は、治療が、有効量のアチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の投与を含む、実施形態72に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0187】

実施形態74は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療の前に、他の抗うつ剤療法に対する不十分な応答を有していた、実施形態72又は73に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0188】

10

20

30

40

50

実施形態 75 は、他の抗うつ剤療法が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせである、実施形態 71 又は 74 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0189】

実施形態 76 は、有効量の 1 つ以上の抗うつ剤による補助的治療を更に含む、実施形態 70 ~ 75 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0190】

実施形態 77 は、1 つ以上の抗うつ剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせである、実施形態 70 ~ 76 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

10

【0191】

実施形態 78 は、アチカプラントの結晶形態が、S - アチカプラントの結晶形態である、又はアチカプラントの非晶質形態が、S - アチカプラントの非晶質形態である、実施形態 70 ~ 77 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0192】

実施形態 79 は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量が、約 2 ~ 約 35 mg である、実施形態 70 ~ 78 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0193】

実施形態 80 は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量が、約 10 mg である、実施形態 79 に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

20

【0194】

実施形態 81 は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態が、経口投与される、実施形態 70 ~ 80 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0195】

実施形態 82 は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態が、1 日 1 回投与される、実施形態 70 ~ 81 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0196】

実施形態 83 は、患者が、アンヘドニアを有する、実施形態 70 ~ 82 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

30

【0197】

実施形態 84 は、患者が、中程度のアンヘドニアを有する、実施形態 70 ~ 83 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0198】

実施形態 85 は、患者が、重度のアンヘドニアを有する、実施形態 70 ~ 84 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0199】

実施形態 86 は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療中に体重増加を経験しない、実施形態 72 ~ 85 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

40

【0200】

実施形態 87 は、患者の体重が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の初回投与時に評価される、実施形態 86 のアチカプラントの非晶質形態である。

【0201】

実施形態 88 は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療中に性機能の低下を経験しない、実施形態 70 ~ 87 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0202】

50

実施形態 89 は、患者の性機能が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の最初の投与時に評価される、実施形態 88 に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0203】

実施形態 90 は、性機能が、性的衝動、性的覚醒、膣潤滑、勃起、オルガスム達成、又はオルガスム満足を含む、実施形態 88 又は 89 に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0204】

実施形態 91 は、性機能が、アリゾナ性的経験スケールによって評価される、実施形態 88 ~ 90 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

10

【0205】

実施形態 92 は、患者のアンヘドニアが、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による 6 週間の治療後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも 40% 低減される、実施形態 83 ~ 85 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0206】

実施形態 93 は、患者のアンヘドニアが、アンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、約 3 週間 ~ 約 6 週間以内に低減される、実施形態 83 ~ 85 及び 92 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

20

【0207】

実施形態 94 は、アンヘドニアスケールが、スナイス・ハミルトン喜びスケールである、実施形態 92 又は 93 に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0208】

実施形態 95 は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療するための医薬の製造におけるアチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の使用である。

【0209】

実施形態 96 は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療するための医薬の調製における、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの結晶形態又は実施形態 16 ~ 18 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態の使用であって、患者が、他の抗うつ剤療法に対して以前に不十分な応答を有していた、使用である。

30

【0210】

実施形態 97 は、ヒト患者における大うつ病性障害を治療するための医薬の調製における、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの結晶形態又は実施形態 16 ~ 18 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態の使用である。

【0211】

実施形態 98 は、治療が、有効量のアチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の投与を含む、実施形態 97 に記載の使用である。

【0212】

実施形態 99 は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療の前に、他の抗うつ剤療法に対する不十分な応答を有していた、実施形態 97 又は 98 に記載の使用である。

40

【0213】

実施形態 100 は、他の抗うつ剤療法が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせを含む、実施形態 96 ~ 99 のいずれか 1 つに記載の使用である。

【0214】

実施形態 101 は、有効量の 1 つ以上の抗うつ剤による補助的治療を更に含む、実施形態 95 ~ 100 のいずれか 1 つに記載の使用である。

【0215】

50

実施形態 102 は、1つ以上の抗うつ剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、又はそれらの組み合わせである、実施形態 95 ~ 101 のいずれか 1 つに記載の使用である。

【0216】

実施形態 103 は、アチカプラントの結晶形態が、S - アチカプラントの結晶形態である、又はアチカプラントの非晶質形態が、S - アチカプラントの非晶質形態である、実施形態 95 ~ 102 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0217】

実施形態 104 は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量が、約 2 ~ 約 35 mg である、実施形態 95 ~ 103 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0218】

実施形態 105 は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の有効量が、約 10 mg である、実施形態 104 に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0219】

実施形態 106 は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態が、経口投与される、実施形態 95 ~ 105 のいずれか 1 つのアチカプラントの非晶質形態である。

【0220】

実施形態 107 は、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態が、1 日 1 回投与される、実施形態 95 ~ 106 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0221】

実施形態 108 は、患者が、アンヘドニアを有する、実施形態 95 ~ 107 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0222】

実施形態 109 は、患者が、中程度のアンヘドニアを有する、実施形態 95 ~ 83 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0223】

実施形態 110 は、患者が、重度のアンヘドニアを有する、実施形態 95 ~ 84 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0224】

実施形態 111 は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療中に体重増加を経験しない、実施形態 77 ~ 85 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0225】

実施形態 112 は、患者の体重が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の初回投与時に評価される、実施形態 111 に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0226】

実施形態 113 は、患者が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療中に性機能の低下を経験しない、実施形態 95 ~ 112 のいずれか 1 つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0227】

実施形態 114 は、患者の性機能が、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態の最初の投与時に評価される、実施形態 113 に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0228】

実施形態 115 は、性機能が、性的衝動、性的覚醒、膣潤滑、勃起、オルガスム達成、又はオルガスム満足を含む、実施形態 113 又は 114 に記載のアチカプラントの非晶質

10

20

30

40

50

形態である。

【0229】

実施形態116は、性機能が、アリゾナ性的経験スケールによって評価される、実施形態113～114のいずれか1つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0230】

実施形態117は、患者のアンヘドニアが、アチカプラントの結晶形態又はアチカプラントの非晶質形態による治療の6週間後のアンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、少なくとも40%低減される、実施形態108～110のいずれか1つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0231】

実施形態118は、患者のアンヘドニアが、アンヘドニアスケールにおける総スコアのベースラインからの変化によって測定される場合、約3週間～約6週間以内に低減される、実施形態108～110及び117のいずれか1つに記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0232】

実施形態119は、アンヘドニアスケールが、スナイス・ハミルトン喜びスケールである、実施形態117又は118に記載のアチカプラントの非晶質形態である。

【0233】

実施形態120は、(i)実施形態1～15のいずれか1つに記載のアチカプラントの結晶形態、実施形態16～18のいずれか1つに記載のアチカプラントの非晶質形態、又はそれらの組み合わせ、及びii)アンヘドニアを有するヒト患者における大うつ病性障害を治療するための説明書を含むパッケージ又は医薬製品である。

【0234】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために記載するものであり、本明細書に付属する「特許請求の範囲」に記載される発明をいかなる意味においても限定することを目的としたものではなく、またそのように解釈されるべきではない。

【0235】

10

20

30

40

50

【表 15】

略記			
頭字語	意味	頭字語	意味
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴	MEK	メチルエチルケトン(2-ブタン)
CAN	アセトニトリル	MeOH	メタノール
ATR	減衰全反射	MIBK	メチルイソブチルケトン
BDE	ブローダウン蒸発	N/A	該当なし
ca.	およそ	NBP	N-メチル-2-ピロリドン
CA(PEG) _n	カルボキシ-PEG-アミン (n=#エチレングリコール単位)	NMR	核磁気共鳴
CCD	電荷結合検出器	PLM	偏光顕微鏡法
DCM	ジクロロメタン	PTFE	ポリテトラフルオロエチレン
DMAc	N, N-ジメチルアセトアミド	PMMA	ポリメチルメタクリレート
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	PVA	ポリビニルアクリレート
DMI	1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン	PVP	ポリビニルピロリドン
DMPU	N, N'-ジメチルプロピレン尿素	RH	相対湿度
DMSO	ジメチルスルホキシド	RT	室温
DSC	示差走査熱量測定	SCXRD	単結晶X線回折
DVS	動的水蒸気収着	SEM	走査型電子顕微鏡法
Eq	同等物	SM	出発材料
EtOH	エタノール	TBME	tert-ブチルメチルエーテル
FTIR	フーリエ変換赤外	t-BuOH	tert-ブタノール
GVS	重量蒸気収着	TFA	トリフルオロ酢酸
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	TGA	熱重量測定 分析
IC	イオンクロマトグラフィー	THF	テトラヒドロフラン
ID	識別	USP	米国薬局方
IPA	2-プロパノール	vol	体積
mDSC	変調示差走査熱量測定	XRPD	X線粉末回折

10

20

【0236】

30

実施例1：機器及び方法の詳細

A. X線粉末回折(XRPD)

Bruker AXS D8 Advance

XRPDディフラクトグラムは、CuK線(40kV、40mA)及びGeモノクロメータを備えたθ-2θゴニオメータを使用して、Bruker D8回折計で収集した。入射ビームは、2.0mmの発散スリット、続いて、0.2mmの散乱防止スリット及びナイフエッジを通過する。回折ビームは、2.5°のソーラーズリットを有する8.0mmの受光スリットを通過し、続いてLynxeye検出器を通過する。データ収集及び分析のためのソフトウェアは、それぞれ、Diffrac Plus XRD Commander及びDiffrac Plus EVAであった。

40

【0237】

サンプルは、受け取ったままの粉末を使用して平板サンプルとして周囲条件下で試験した。研磨されたゼロバックグラウンド(510)シリコンウェハ上に、平坦な表面上に穏やかに押圧することによって、又は切断キャピティ内に充填することによって、サンプルを調製した。サンプルをそれ自体の平面上で回転させた。

【0238】

標準的なPharmorphixデータ収集方法の詳細は以下の通りである。

角度範囲：2~42°

工程サイズ：0.05°

収集時間：0.5秒/工程(総収集時間：6.40分)

50

【0239】

必要とされる場合、データ収集のための他の方法が、表14に示されるような詳細と共に使用される。

【0240】

【表16】

表14: 追加のD8 XRPD方法	
4分法	
角度範囲	2~31° 2θ
工程サイズ	0.06° 2θ
工程当たりの時間	0.5秒/工程

10

【0241】

PANalytical Empyrean

XRPDディフラクトグラムを、透過配置でCuK α 線(45kV、40mA)を使用してPANalytical Empyrean回折計で収集した。0.5°スリット、4mmマスク、及び集束ミラーを有する0.04rad Sollerスリットを入射ビームに使用した。回折ビーム上に配置されたPIXcel^{3D}検出器に、受光スリット及び0.04rad Sollerスリットを取り付けた。データ収集に使用したソフトウェアは、X'Pert Operator Interfaceを使用するX'Pert Data Collectorであった。Diffrac Plus EVA又はHighScore Plusを用いて、データを分析し提示した。

20

【0242】

サンプルを調製し、金属又はMillipore 96ウェルプレートにおいて透過モードで分析した。X線透過フィルムを金属ウェルプレート上の金属シート間に使用し、受け取ったままの粉末(およそ1~2mg)を使用した。Milliporeプレートを使用して、少量の懸濁液をプレートに直接添加した後、軽い真空下で濾過することによって、懸濁液から固体を単離及び分析した。

【0243】

金属プレートについての走査モードは、ゴニオ走査軸を使用した。Milliporeプレートについては2 走査を利用した。

30

【0244】

標準的なスクリーニングデータ収集方法の詳細は以下の通りである。

角度範囲: 2.5~32.0° 2

工程サイズ: 0.0130° 2

収集時間: 12.75秒/工程(総収集時間: 2.07分)

【0245】

データ収集に使用したソフトウェアはX'Pert Data Collectorであり、データはDiffrac Plus EVAを使用して分析及び提示した。

【0246】

40

B. 核磁気共鳴(NMR)

¹H NMRスペクトルは、オートサンプラを備え、DRX 400コンソールによって制御されるBruker 400MHz装置で収集した。サンプルは、特に明記しない限り、DMSO-d₆溶媒中で調製した。標準的なBrukerロード実験(¹H)を使用して、Topspinソフトウェア内のICON-NMR構成を使用して、自動化実験を得た。ACD Spectrus Processorを用いてオフライン分析を行った。

【0247】

C. 示差走査熱量測定(DSC)

TA Instruments Q2000

DSCデータを、50位置オートサンプラを備えたTA Instruments Q

50

2000で収集した。典型的には、ピンホールアルミニウムパン中の0.5~3mgの各サンプルを、10 /分で25 から275 まで加熱した。50mL /分での乾燥窒素パージをサンプル上で維持した。

【0248】

変調温度DSCを、2 /分の基礎加熱速度及び60秒毎に±0.636 (振幅)の温度変調パラメータを使用して実施した。

【0249】

機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series及びThermal Advantageであり、データは、Universal Analysis又はTRIOSを使用して分析した。

10

【0250】

TA Instruments Discovery DSC

DSCデータは、50ポジションオートサンプラを備えたTA Instruments Discovery DSCで収集した。典型的には、ピンホールアルミニウムパン中の0.5~3mgの各サンプルを、10 /分で25 から275 まで加熱した。50mL /分での乾燥窒素パージをサンプル上で維持した。

【0251】

機器制御ソフトウェアはTRIOSであり、TRIOS又はUniversal Analysisを用いてデータを分析した。

20

【0252】

D. 熱重量分析 (TGA)

TA Instruments Q500

TGAデータを、16位置オートサンプラを備えたTA Instruments Q500 TGAで収集した。典型的には、1~5mgの各サンプルを予め風袋を量ったアルミニウムDSCパン上に装填し、周囲温度から350 まで10 /分で加熱した。60mL /分での窒素パージをサンプル上で維持した。

【0253】

機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series及びThermal Advantageであり、データは、Universal Analysis又はTRIOSを使用して分析した。

30

【0254】

TA Instruments Discovery TGA

TGAデータは、25ポジションオートサンプラを備えたTA Instruments Discovery TGAで収集した。典型的には、1~5mgの各サンプルを予め風袋を量ったアルミニウムDSCパン上に装填し、周囲温度から350 まで10 /分で加熱した。25mL /分での窒素パージをサンプル上で維持した。

【0255】

機器制御ソフトウェアはTRIOSであり、TRIOS又はUniversal Analysisを用いてデータを分析した。

40

【0256】

E. 偏光顕微鏡法 (PLM)

Leica LM / DM 偏光顕微鏡

サンプルを、画像捕捉用のデジタルビデオカメラを備えたLeica LM / DM 偏光顕微鏡で分析した。少量の各サンプルを、浸漬油を含む又は含まないスライドガラス上に置き、ガラススリップで覆った。サンプルを、適切な倍率及び 偽カラーフィルタに結合された部分偏光で観察した。画像はImage ProPlusソフトウェアを使用して取り込んだ。

【0257】

Nikon LM / DM 偏光顕微鏡

画像捕捉のためにDSカメラ制御ユニットDS-L2に接続されたデジタルビデオカメラ

50

ラを備えた Nikon SMZ1500 偏光顕微鏡でサンプルを研究した。サンプルを、適切な倍率及び 偽カラーフィルタに結合された部分偏光で観察した。

【0258】

F. 走査電子顕微鏡 (SEM)

データを Phenom Pro SEM で収集した。導電性両面接着テープを使用して、少量のサンプルをアルミニウムスタブ上に取り付けた。スパッタコーター (20 mA、120 秒) を用いて金の薄層を適用した。

【0259】

G. 重量蒸気収着 (GVS)

収着等温線は、DVS Intrinsic Control ソフトウェアによって制御される SMS DVS Intrinsic 水分収着分析器を使用して得た。サンプル温度は、機器制御によって 25 に維持した。湿度は、総流速 200 mL / 分で乾燥室素流と湿潤室素流とを混合することによって制御した。相対湿度は、サンプルの近くに位置する較正された Rotronic プロブ (1.0 - 100 % RH のダイナミックレンジ) によって測定した。% RH の関数としてのサンプルの重量変化 (質量緩和) を、微量天秤 (正確度 ± 0.005 mg) によって絶えず監視した。

【0260】

典型的には、5 ~ 30 mg のサンプルを、周囲条件下で風袋を量ったメッシュステンレス鋼バスケットに入れた。サンプルを 40 % RH 及び 25 (典型的な室内条件) で充填し、取り出した。水分収着等温線を以下に概説するように実施した (完全サイクル当たり 2 回のスキャン)。標準等温線は、0 - 90 % RH 範囲にわたって 10 % RH 間隔で 25 で実施した。典型的には、二重サイクル (4 スキャン) を行った。データ分析は、DVS Analysis スイートを用いて Microsoft Excel 内で行った。表 15 を参照されたい。

【0261】

【表 17】

パラメータ	値
吸着-スキャン1	40~90
脱着、吸着-スキャン2	90~0、0~40
間隔(%RH)	10
スキャン数	4
流速(mL/分)	200
温度(°C)	25
安定性(°C/分)	0.2
収着時間(時間)	6時間タイムアウト
サイクル数	2

【0262】

等温線の完了後にサンプルを回収し、XRPDによって再分析した。

【0263】

H. HPLCによる化学純度の決定

純度分析は、ダイオードアレイ検出器を備えた Agilent HP1100 / Infinity II 1260 シリーズシステムで、OpenLAB ソフトウェアを使用して行った。完全な方法の詳細を表 16 に示す。

【0264】

10

20

30

40

50

【表 18】

パラメータ	値		
方法のタイプ	勾配溶出を伴う逆相		
サンプル調製	アセトニトリル:水1:1中0.2mg/mL		
カラム	Supelco Ascentis Express C18 2.7 μ m 100x4.6mm		
カラム温度(°C)	25		
注入(μ L)	5		
検出:波長、帯域幅(nm)	255、90		
流速(mL/分)	2		
相A	0.1%TFA、水中		
相B	0.085%TFA、アセトニトリル中		
タイムテーブル	時間(分)	%相A	%相B
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
8	95	5	

10

【0265】

20

I. イオンクロマトグラフィー(IC)

データを、Metrohm 930 Compact IC Flex上で、858 Professionalオートサンプラ及び800 Dosino用量単位モニターを用いて、IC MagicNetソフトウェアを使用して収集した。正確に秤量したサンプルを、適切な溶媒中のストック溶液として調製した。定量化は、分析されるイオンの既知濃度の標準溶液と比較することによって達成された。分析は二連で行い、特に明記しない限り、値の平均を示す。表17A及び17Bを参照されたい。

【0266】

【表19】

30

パラメータ	値
方法のタイプ	陽イオン交換
カラム	Metrosep C4-250(4.0x250mm)
カラム温度(°C)	周囲
注入(μ L)	様々
検出	導電率検出器
流速(mL/分)	0.9
溶出液	1.7mM硝酸 5%アセトン水溶液中の0.7mMジピコリン酸

40

【0267】

50

【表 20】

表17B: 陰イオンクロマトグラフィーのためのIC法	
パラメータ	値
方法のタイプ	陰イオン交換
カラム	Metrosep A Supp5-150(4.0×150mm)
カラム温度(°C)	周囲
注入(μL)	様々
検出	導電率検出器
流速(mL/分)	0.7
溶出液	3.2mM酢酸ナトリウム 5%アセトン水溶液中の1.0mM炭酸水素ナトリウム

10

【0268】

J. 単結晶X線回折(SCXRD)

Oxford Cryosystems Cobra冷却装置を備えたRigaku Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at 0, Atlas CCD回折計でデータを収集した。データは、実験表に記載されているように、Cu K 又はMo K 放射線を用いて収集した。Bruker AXS SHELXTLスイート又はOLEX結晶学ソフトウェアを使用して、構造を解明し、精密化した。完全な詳細は、CIFに見出すことができる。別段の記載がない限り、炭素に結合した水素原子を幾何学的に配置し、ライディング等方性変位パラメータで精密化させた。ヘテロ原子に結合した水素原子は、差分フーリエ合成において位置決定され、等方性変位パラメータを用いて自由に精密化した。結晶構造の参照回折図は、Macrae、「Mercury: Visualization and analysis of crystal structures」、2006年、J. Appl. Cryst., Vol. 39、453~457頁に記載されているように生成した。

20

【0269】

K. ラマン分光法

Renishaw inVia Qontorでデータを収集した。機器制御、データ分析、及びプレゼンテーションソフトウェアはWiREであった。

30

【0270】

方法：励起源、 $\lambda_{ex} = 633 \text{ nm}$ 又は 785 nm レーザー、サンプル分解を回避するために適切に減衰。

【0271】

ラマンシフト範囲： $100 - 5000 \text{ cm}^{-1}$ ；露光時間：0.02~10秒；累積：1-3。

【0272】

L. フーリエ変換赤外(FTIR)

データは、 $4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$ から16スキャンにわたって、全減衰全反射率(ATR)サンプリングアクセサリを装備したPerkin-Elmer Spectrum Oneで収集した。Spectrumソフトウェアを使用してデータを収集し、ACD Spectrus Processorを使用して処理した。

40

【0273】

実施例2 - 技術

A. 結晶化技術

結晶形態の調査のために、熟成実験(又はスラリー熟成)を様々な溶媒又は溶媒混合物中に行い、加熱-冷却サイクルに供した。

【0274】

熟成チャンバ手順

熟成のための懸濁液をプラットフォームシェーカーインキュベータ(Heidolph

50

Titramax / Incubator 1000) に入れ、周囲温度から約 50 °C までの一連の加熱 - 冷却サイクルに供した。これは、4 時間毎に加熱をオン又はオフに切り替えることによって達成される。全体にわたって振盪を維持した。

【0275】

polar bear 手順

懸濁液を polar bear (Cambridge Reactor Design) 中、50 °C で攪拌した。次いで、混合物を 25 °C に冷却し、更に 4 時間攪拌した。この時間の後、サンプルを 50 °C に加熱した。次いで、このサイクルを繰り返した。

【0276】

冷却結晶化

透明な溶液の温度を下げることによって結晶化を得た。

10

【0277】

蒸発の制御

透明な微粒子を含まない溶液の制御された蒸発によって結晶化を生じさせた。ほぼ一定の温度で、溶媒を系から除去し、それによって溶質濃度を上昇させた。結晶核形成及び成長は、ある最大過飽和に達したときに得られた。

【0278】

貧溶媒の添加による沈殿 / 結晶化

貧溶媒結晶化 (又は浸漬析出結晶化) を使用して、溶液から物質を沈殿させた。結晶化は、混和性貧溶媒を溶質溶液に添加すること、溶質の元の溶解度を低下させること、過飽和を増加させることにより、沈殿を引き起こすことを含む。

20

【0279】

溶媒堆積又は溶媒層拡散による結晶化

溶媒拡散結晶化を用いて、溶液から物質を低速で沈殿させた。材料をバイアル中の適切な溶媒に溶解し、混和性貧溶媒を非常に低速で添加して溶媒層上に静止させた。次いで、バイアルを閉鎖した。

【0280】

選択された貧溶媒は任意の割合で溶媒と混和性であり、溶質はその中で比較的不溶性であった。更に、貧溶媒が溶媒層中に徐々に拡散するために密度勾配が必要であり、全体的な溶解度を低下させ、最終的に材料の結晶化をもたらした。

30

【0281】

B . 熱技術

溶媒和物 / 水和物の脱溶媒和 (乾燥時)

種々の環境条件 (例えば、温度及び圧) を使用して、固体状態の水和相又は溶媒和相のアチカプラントを脱溶媒和した。

【0282】

C . 粉砕技術

粉砕は、本明細書において単独で、及びポリマー補助粉砕 (POLAG) によって使用された。液体補助粉砕の代替法である POLAG は、メカノケミカル反応を促進及び / 又は加速するために粉砕と共にポリマーを使用するメカノケミカル法である。

40

【0283】

遊星ミル手順 : アチカプラント及び関連するポリマーをサンプルバイアルに入れ、2 つのステンレス鋼粉砕ピース (3 mm 径) を添加した。混合物を、Automationアダプタを備えた遊星 Fritsch Mill (Pulverisette 6) を用いて 500 rpm で 2 時間粉砕した。粉砕後、全てのサンプルを最初に XRPD によって分析した。

【0284】

実施例 3 - 非晶質アチカプラントの生成及び特徴付け

凍結乾燥及び高速蒸発技術の両方を利用して、非晶質アチカプラントを生成した。

【0285】

50

A. 凍結乾燥

アチカプラントの形態 III (20 mg) を 3 つの HPLC バイアル中に秤量した。各バイアルを 10 vol (250 μ L) の関連溶媒で 25 で処理し、振盪した。t-BuOH 中のサンプルを 90 で数秒間置いたところ、溶液が得られた。0.45 μ m の PTFE 膜 Acrodisc フィルタを用いて溶液を濾過した後、アセトン/ドライアイス浴中で 5 分間急速冷凍した。次いで、サンプルを一晩凍結乾燥した。得られた固体を XRPD によって特徴付けた。

【0286】

形態 III は、室温 (二相) で 70% THF / H₂O に可溶であり、90 で t-BuOH に可溶であることが示された。結果を表 18 に示す。

【0287】

【表 21】

溶媒	溶媒量	観察	XRPD
t-BuOH	250 μ L / 10vol	不溶性 (90°Cで可溶性)	非晶質
THF/H ₂ O (70%)	250 μ L / 10vol	可溶性、二相ゾル	非晶質

【0288】

XRPD 分析は、凍結乾燥法が t-BuOH 及び 70% THF / H₂O から非晶質物質を生成するのに成功したことを示した。図 2 を参照されたい。THF / 水からのサンプルに対する ¹H NMR は、残留 THF の存在を示し (ピークが小さすぎて積分できない)、ガラス転移温度は 56.8 であることが分かった。非晶質アチカプラントの mDSC (図 3) を参照されたい。

【0289】

非晶質アチカプラントを 40 / 75% RH で 1 週間静置保存した後、形態 III が得られた。

【0290】

B. プロードダウン蒸発 (BDE) 手順

THF 及びアセトン を 溶媒として使用して、非晶質アチカプラントを生成するための技法として BDE を調べた。アチカプラントの形態 III (30 mg) を室温で 5 vol (150 μ L) のアセトンに溶解し、振盪して透明な溶液を得た。溶媒を、30 L / 分の流速で 60 の N₂ を用いて 40 分間 BDE によって除去した。続いて、この物質を 5 及び 50 で多形体スクリーニングに使用した。

【0291】

新鮮な非晶質アチカプラントを、40 / 75% RH で 1 週間の静的貯蔵のために調製した。どちらの溶媒も非晶質アチカプラントを生成した。T_g は、mDSC によって 45.5 であると決定された。非晶質アチカプラントの特徴付けについては表 19 を参照されたい。

【0292】

【表 22】

¹ H-NMR	残留アセトンが存在する(0.2モル当量)
mDSC	mDSCをサンプルに対して実施した T _g =45.5°C
HPLC純度	99.7%
DSC	GFAクラスIII

【0293】

10

20

30

40

50

実施例 4 - 多形体スクリーニング

A . 溶解性の評価

アチカプラントの形態 III (20 mg) を、磁気攪拌バーを備えた琥珀色の HPLC バイアルに分注した。各バイアルを室温で関連溶媒 (5 vol) で処理し、300 rpm で 10 分間攪拌した。懸濁液が依然として観察された場合、アチカプラントの形態 III (20 mg) を、磁気攪拌バーを備えた琥珀色の HPLC バイアル (x 49) に分注した。各バイアルを室温で関連溶媒 (5 体積) で処理し、300 rpm で 10 分間攪拌した。懸濁液が依然として観察された場合、材料が完全に溶解するまで、又は最大 80 vol が使用されるまで、増加する体積の溶媒を添加した (表 20)。全てのサンプルを 50 に加熱し、1 時間保持した。次いで、サンプルを 0.1 / 分の速度で 5 に冷却し、一晚攪拌したままにした。この時点で残っている懸濁液を、室温 / 50 で 2 週間の熟成に供した。

10

【0294】

24 時間後に残った溶液を蒸発乾固させ、懸濁液を正圧下で濾過によって単離し、全ての固体を XRPD によって分析した。ガム又は油を、図 13 の概略図を使用して更に処理した。

【0295】

溶解度評価の結果を表 20 に示す。アチカプラントの形態 III は、水、DMSO (25 / 50 で 8 日間形成されたゴムの熟成後)、ジエチルエーテル (結晶)、DCM (結晶)、ヘプタン、3 - メチル - 1 - ブタノール、水 / メタノール (20%)、ニトロメタン、クロロホルム (結晶) 及びシクロヘキサンから得られた。

20

【0296】

【表 23】

表20: 溶解度評価の結果		
溶媒	結晶化/処理の時点	XRPD
水	-25°C/50°C サイクル (10 日間) でスラリー化	形態 III
アセトニトリル	低速で蒸発 (1 週間)、続いて超音波処理	非晶質
酢酸イソプロピル	1. ゆっくりと蒸発させる (1 週間)、 2. 超音波処理 (1 時間)、 3. 真空オープン (40°C / 16 時間) 4. 貧溶媒 (ヘプタン) の添加	非晶質
DMSO	1. ゆっくり蒸発 (2 週間)、真空オープンで 40°C で 24 時間 2. 低速蒸発 3. 25 / 50°C、5 日間熟成 4. 超音波処理、約 1.5 時間 5. n-ヘプタン添加、25 / 50°C で 2 日間熟成 6. ゴム状白色個体、25 / 50°C / 8 日間熟成	形態 III
MIBK	低速蒸発 (1 週間)、超音波処理 (1 時間)	非晶質
ヘプタン	25°C / 50°C サイクル (10 日間) で溶解しなかった	形態 III
3-メチル-1-ブタノール	蒸発 (2w)	形態 III
20% 水 / MeOH	10°C に冷却し、1 時間保持	形態 III
ニトロメタン	10°C に冷却し、1 時間保持	形態 III
シクロヘキサン	25°C / 50°C サイクル (10 日間) で溶解しなかった	形態 III
DMAc	1. 低速蒸発 (2 週間)、真空オープンで 40°C で 24 時間 2. 低速蒸発 3. 25 / 50°C、8 日間熟成	形態 III

30

40

【0297】

B . 低温多形体スクリーニング

非晶質アチカプラントを用いて 5 で低温多形体スクリーニングを行った。上記のセク

50

ション「ブローダウン蒸発（BDE）手順」でBDEによって生成された非晶質アチカプラント（30mg）を使用した。各バイアルを所与の体積の表21に記載の溶媒で処理して、5でスラリーを生成し、500rpmで10分間攪拌した。スラリーに変換された10分での透明な溶液について、少量のアリコートを採用し、XRPDによって分析した。透明な溶液として残ったサンプルを取っておき、一晚室温に冷却し、その後、貧溶媒で処理した。低温多形体スクリーニングの結果を表21に見出すことができる。

【0298】

【表24】

溶媒	溶媒 (vol.)	処理	24時間後の形態	14日後の形態
メタノール	10	XRPD	形態III	形態III
2-プロパノール	10	H ₂ O貧溶媒(250μL)	形態III	形態III
1-プロパノール	5	H ₂ O貧溶媒(2:1)	形態III	形態III
アセトン	5	H ₂ O貧溶媒(5:1)25/50°C熟成	非晶質	形態III
酢酸イソプロピル	10	H ₂ O貧溶媒(2:1):二相ゾル真空オープン50°C	非晶質	非晶質
TBME	15	H ₂ O貧溶媒(1:1):二相ゾル真空オープン50°C	非晶質	非晶質
MEK	5	H ₂ O貧溶媒(5:1)	形態III	形態III
NBP	5	H ₂ O貧溶媒(5:1)溶媒を真空オープン50°Cで除去した	形態III	形態III
MIBK	5	1. H ₂ O貧溶媒(1:1) 2. 乾燥するまで蒸発 3. 25/50°C熟成	形態II及び形態III	形態II及び形態III
DMF	5	H ₂ O貧溶媒(1:1) 25/50°C熟成	非晶質	形態III
DMPU	5	H ₂ O貧溶媒(5:1) 25/50°C/4日間熟成	形態III	形態III
10%水/メタノール	40	H ₂ O貧溶媒(1:1) 25/50°C/4日間熟成	形態III	形態III
5%水/EtOH	15	XRPD	形態III	形態III
20%水/メタノール	40	なし	形態III	形態III
10%水/IPA	15	XRPD	形態III	形態III
10%水/ACN	25	H ₂ O貧溶媒(1:1)	形態III	形態III
ピリジン	5	H ₂ O貧溶媒(5:1) 25/50°C/4日間熟成	形態III	形態III
1-メチルピロリジン	5	H ₂ O貧溶媒(5:1)	形態III	形態III
DMAc	5	H ₂ O貧溶媒(1:1) 25/50°C/4日間熟成	形態III	形態III

【0299】

ほとんどのサンプルは10分以内に透明な溶液を生成し、24時間後も溶液のままであった。10分後に濁った溶液を形成するサンプルは、1時間以内に懸濁液を形成した。形態IIIは、1-プロパノール、2-プロパノール、アセトン、MEK、NBP、DMF、DMI、DMPU、10%水/メタノール、5%水/EtOH、20%水/メタノール、10%水/IPA、10%水/ACN、ピリジン、1-メチルピロリジン、及びDMAcから得られた。

【0300】

14日後に溶液として残ったサンプルを放置して室温で平衡化し、貧溶媒としての水で処理して沈殿を誘導した。表21を参照されたい。サンプルを、1:1から開始して2:1、3:1又は5:1まで増加させた貧溶媒/溶媒比で、沈殿が生じるまで処理した。3時間後、任意の固体/懸濁液をMilliporeウェルプレート上での濾過によって分離し、XRPDによって分析した。

【0301】

貧溶媒で処理したサンプルのうち、形態IIIは、1-プロパノール及び2-プロパノール、アセトン、MEK、NBP、DMF、DMI、DMPU、10%水/メタノール、10%水/ACN、ピリジン、1-メチルピロリジン、及びDMAcを用いて得られた。

【0302】

C. 高温多形体スクリーニング

非晶質アチプラントを用いて50℃で高温多形体スクリーニングを行った。手順は、サンプルを最初に50℃で10分間振盪したことを除いて、低温スクリーニングにおいて記載したように行った。最初の観察を記録し、1時間及び24時間の時点で再び記録した。10分で透明な溶液がスラリーに変換した場合、アリコートを採取し、XRPDによって分析した。7日後、懸濁液をXRPDによって再分析した。24時間後に透明な溶液として残った任意のサンプルを室温に一晩冷却し、その後、貧溶媒で処理した。高温多形体スクリーニングの結果を表22に見出すことができる。

10

20

30

40

50

【0303】

【表 25 - 1】

表22: 高温及びその後の貧溶媒多形体スクリーニングからの結果				
溶媒	初期溶媒 (vol.)	処理	24時間後の形態	14日後の形態
水	10	XRPD	非晶質	非晶質
アセトン	5	ヘプタン5:1	形態III	形態III
酢酸エチル	10	ヘプタン5:1	形態I	形態I
アセトニトリル	5	ヘプタン3:1	形態III	形態III
酢酸イソプロピル	5	ヘプタン3:1	形態III	形態III
MEK	5	ヘプタン5:1	形態III	形態III
NBP	5	ヘプタン5:1 1. 蒸発 2. 25/50°C熟成	形態III	形態III
ジエチルエーテル	5	ヘプタン1:1	形態I	形態I
MIBK	5	ヘプタン5:1	形態III	形態III
DMF	5	ヘプタン2:1 1. 蒸発 2. 25°C/50°C熟成	形態III	形態III
DMI	5	ヘプタン2:1 1. 乾燥するまで蒸発 2. 25/50°C熟成 3. 超音波処理、約1時間 4. 真空オープン: 50°C/6時間	非晶質	非晶質
2-メチル-THF	5	ヘプタン5:1	形態III	形態III
1-メトキシ-2-プロパノール	5	ヘプタン5:1 1. 乾燥するまで蒸発 2. 25/50°C熟成	形態III	形態III
3-メチル-1-ブタノール	5	ヘプタン5:1 1. 乾燥するまで蒸発 2. 25/50°C熟成	形態III	形態III
10% 水/メタノール	10	ヘプタン5:1 1. 乾燥するまで蒸発 2. 25/50°C熟成	形態III	形態III
20% 水/メタノール	10	1. ヘプタン1:1 2. XRPD: 5日後に繰り返し分析	非晶質	形態III
10%水/EtOH	5	ヘプタン5:1 低速蒸発	形態III	形態III
10%水/ACN	5	ヘプタン3:1	形態III	形態III
PEG400	5	ヘプタン5:1 1. 乾燥するまで蒸発 2. 25/50°C熟成	形態II/形態III 混合	形態II/形態III 混合
スルホラン	5	ヘプタン5:1 1. 乾燥するまで蒸発 2. 25/50°C熟成 3. 超音波処理、約1時間 4. 真空オープン: 50°C/6時間	非晶質	非晶質

10

20

30

40

【0304】

50

【表 25 - 2】

(上記表の続き)

溶媒	初期溶媒 (vol.)	処理	24時間後の形態	14日後の形態
1ペンタノール	5	乾燥するまで蒸発	形態III	形態III
ギ酸	5	ヘプタン5:1 1. 乾燥するまで蒸発 2. 25/50°C熟成 3. 超音波処理、約1時間 4. 真空オープン:50°C/6時間	非晶質	非晶質
DMAc	5	ヘプタン5:1 1. 乾燥するまで蒸発 2. 25/50°C熟成 3. 超音波処理、約1時間 4. 真空オープン:50°C/2dh 5. 150 μ LのH ₂ Oを添加 6. 25/50°C、5日間熟成	非晶質	非晶質

10

【0305】

50 で7日後に溶液として残ったサンプルを室温に冷却し、n-ヘプタンで処理した。サンプルを最初に1:1の貧溶媒/溶媒比で処理し、10分間攪拌(300rpm/10分)した後に再び観察した。沈殿物が形成されるまで、更なる体積の貧溶媒を添加した。薄い白色懸濁液が得られた場合、又は濾過後の回収率が低いと推定された場合、追加の貧溶媒も添加した。3時間及び16時間後に更なる観察が認められ、懸濁液のアリコート採取し、XRPDによって分析した。形成されたガムの結晶化を、表22に詳述されるような更なる処理によって行った。貧溶媒添加の結果も表22に見ることができる。形態IIIは、多くの溶媒系へのヘプタンの貧溶媒添加から得られた。

20

【0306】

D. 温度サイクリング多形体スクリーニング

温度サイクルスクリーニング(25/50)を非晶質アチカプラント上で実施した。サンプルを表23の溶媒(溶解度に応じて2.5~5vol)で処理した。25/50で4時間サイクルでプログラムされたプラットフォームシェーカーインキュベータ上にサンプルを置く前に、最初の観察を行った。1日後及び7日後に観察を行い、任意の固体をXRPDによって分析した。溶液として残っているサンプルを、冷貧溶媒(n-ヘプタン又は水のいずれか)で処理した後、熟成チャンバに戻した。

30

【0307】

先の2つのスクリーニングと同様に、ほとんどのサンプルは、溶媒の添加により溶液を生成し、7日後に溶液のままであった。ヘプタン及び20%水/メタノールを用いたサンプルでは懸濁液が観察され、水及び10%水/アセトンを用いたサンプルではガムが形成された。ヘプタン中の懸濁液は、24時間後に形態IIIであり、7日後に形態IIIのままであることが示された。残りのサンプルは溶液を形成し、貧溶媒で処理した。

40

【0308】

温度サイクリングスクリーニングにおいて溶液を形成したサンプルを使用し、逆貧溶媒スクリーニングにおいて貧溶媒として水又はヘプタンのいずれかで処理した。

【0309】

溶液を、貧溶媒としての水又はn-ヘプタンのいずれかで、溶媒混和性に応じて、5:1の貧溶媒:溶媒比で処理した。所定量の関連貧溶媒を含有するバイアルを調製し、冷蔵庫に約2時間入れた。熟成スクリーニングからの溶液を室温で約4時間維持した後、貧溶媒サンプルに添加した。固体のアリコート採取し、XRPDによって分析した。表23を参照されたい。

【0310】

50

【表 2 6】

溶媒	溶媒量	貧溶媒/量	更なる処理	XRPD
水	150 μ L / 5vol	N/A	N/A	形態II
メタノール	75 μ L / 2.5vol	水 / 375 μ L	25 \pm 50 $^{\circ}$ C 2日間	形態II
エタノール	75 μ L / 2.5vol	水 / 375 μ L	25 \pm 50 $^{\circ}$ C 2日間	形態II
2-プロパノール	300 μ L / 10vol	水 / 375 μ L	25 \pm 50 $^{\circ}$ C 2日間	形態II
1-プロパノール	75 μ L / 2.5vol	水 / 375 μ L	25 \pm 50 $^{\circ}$ C 2日間	形態II
TBME	75 μ L / 2.5vol	ヘプタン / 375 μ L	非晶質	非晶質
DMSO	75 μ L / 2.5vol	水 / 375 μ L	1. 25 \pm 50 $^{\circ}$ C 2. 超音波処理3時間	非晶質
t-BuOH / 水(1:1)	75 μ L / 2.5vol	N/A	25 / 50 $^{\circ}$ Cで一晩	形態III
10% 水 / メタノール	75 μ L / 2.5vol	水 / 375 μ L	25 / 50 $^{\circ}$ Cで一晩	形態II
10% 水 / アセトン	75 μ L / 2.5vol	N/A	N/A	形態II / 形態III
PEG400	75 μ L / 2.5vol	水 / 375 μ L	1. 25 / 50 $^{\circ}$ C、2 日間 2. 超音波処理3時間	非晶質
ピリジン	75 μ L / 2.5vol	水 / 375 μ L	25 / 50 $^{\circ}$ C、2日間	形態III
1ペンタノール	75 μ L / 2.5vol	水 / 375 μ L	2週間後、蒸発 / 固 体のために蓋を取り 外した	形態III

10

20

【0311】

E. 溶媒堆積(溶媒層拡散)スクリーニング

形態IIIのストック溶液を調製した。表24を参照されたい。

【0312】

【表 2 7】

溶媒	量(mg)	溶媒量
DMSO	90	1.2mL(13.3vol)
t-BuOH	30	300(10vol) / 50 $^{\circ}$ C

30

【0313】

次いで、溶液を適切な数のバイアルに分けて、HPLCバイアル当たり30mgを得た。DMSO及びt-BuOH中のサンプルを冷凍庫に約1時間入れ、その後取り出し、5:1の貧溶媒/溶媒比の関連する貧溶媒で処理した。貧溶媒を凍結溶液に低速で添加した。次いで、サンプルを室温で放置した。溶媒堆積スクリーニングの結果を表25に見出すことができる。

40

【0314】

【表 2 8】

溶媒	貧溶媒/ 堆積量	更なる処理	XPRD
DMSO	水 / 1.5mL	N/A	形態II
t-BuOH	シクロヘキサン	冷蔵庫 / 6日間 蒸発 / 6日間のために蓋を取り外した	形態II

50

【0315】

6日後に固体を生じなかった溶液を冷蔵庫から取り出し、蓋を外して溶媒を蒸発させた。6日間放置して蒸発させた後、t-BuOH/シクロヘキサン中のサンプルにおいても固体が生成され、XRPDによって形態IIであることが示された。t-BuOHサンプルを真空濾過によって単離し、真空下で2時間乾燥させた。この後、それを覆い、一晩放置した。

【0316】

F. 溶媒界面結晶化スクリーニング

溶媒界面スクリーニングを、非混和性溶媒/貧溶媒の組み合わせを利用することによって行った。アチプラントの形態IIIのストック溶液を最初に作製した。表26を参照されたい。次いで、溶液をバイアルに分割して、バイアル当たり30mgを得た。サンプルを、5:1の貧溶媒/溶媒比の関連する貧溶媒で処理した。次いで、サンプルを室温で放置した。溶液として残ったサンプルを冷蔵庫に入れ、固体を生成したものをXRPDによって分析した。

10

【0317】

【表29】

表26: 界面結晶化スクリーニングのためのストック溶液の詳細		
溶媒	量 (mg)	溶媒量
MEK	30	150 μL (5vol)
t-BuOH	60	600 μL (10vol) / 50°C
2-メチル-THF	30	150 μL (5vol)

20

【0318】

溶媒界面結晶化スクリーニングの結果を表27に示す。t-BuOH/水系では、凍結t-BuOHへの貧溶媒の添加直後に、ゴム状固体からなる白色懸濁液が形成された。室温/50°Cでのゴム状物の熟成は、白色固体を生じ、これは、XRPDによる分析後に形態IIであることが見出された。形態IIはまた、MEK/水及び2-メチルTHF中の系から生成され、最初にガムを生成し、熟成後に形態IIを生じた。

30

【0319】

【表30】

表27: 界面結晶化スクリーニングからの結果			
溶媒	貧溶媒/堆積	更なる処理	XPRD
t-BuOH	水/1.5mL	白色固体	形態II
MEK	水/750 μL	冷蔵庫/6日間蒸発 室温/50°C/4日間熟成	形態II
2-メチルTHF	水/750 μL	冷蔵庫/6日間 蒸発 室温/50°C/4日間熟成	形態II

40

【0320】

K. 形態I、形態II、及び形態IIIの特徴付け

形態I

形態Iは、酢酸エチル及びMEK(両方とも溶媒蒸発による)からのスクリーニングにおいて得られた。これは、ヘプタン貧溶媒を酢酸エチル及びジエチルエーテル中の溶液に添加することからも得られた。酢酸エチル中の溶解度評価からのサンプルを単離し、XRPD、¹H NMR、及びDSC(図7)、並びに高温及び高湿度での静的貯蔵によって特徴付けた。結果を表30に示す。

【0321】

50

【表 3 1】

表30: 形態Iの特徴付け	
¹ H NMR	●整合構造 ●約0.1 mol当量エチルアセテート
DSC	広い吸熱、開始92.9°C (57.4 J/g)
40°C/75%RH 1週間	形態I

【0322】

DSCは、92.9 (57.4 J/g)で広い吸熱を示す。静的貯蔵後、サンプルは形態Iのままであることが示された。これらの知見は、形態Iが、高い温度及び湿度での貯蔵後に安定なままである無水形態である可能性が高いことを示す。 10

【0323】

形態II

上記のように、形態IIは、40 / 75%RHで1週間の非晶質アチプラントの静的貯蔵から得られ、非晶質からのスクリーニングにおいても数回観察された。形態IIは無水物であり、低吸湿性を示し、GVS分析並びに高温及び高湿度条件(40 / 75%RH及び25 / 97%RH)での静的貯蔵の両方を通して安定なままである。

【0324】

形態III

形態IIIは、望ましい固体状態特性を示し、最も安定な形態であると思われる。更に、それは多くの溶媒(メタノール、20%メタノール/水、10%水/IPA及び5%水/エタノールの溶液を含む)から容易に入手可能であり、5 で結晶化する。形態IIIについて特徴付けを行い、結果を表31に示す。 20

【0325】

【表 3 2】

表31: 形態IIIの特徴付けデータ	
XRPD	結晶
¹ H NMR	●提案された構造と一致
HPLC純度	99.3%
IC	カチオン/アニオンは存在しない
DSC	●Endo. 121.0°C、75J/g。 ●劣化は観察されなかった
PLM	小型針
TGA	●分解前に重量損失は観察されなかった。 ●分解開始約250°C
GVS	●90%RHで0.4%最大取り込み ●ヒステリシスは観察されなかった ●XRPDはGVS後に変化しなかった

【0326】

アチプラントの形態IIIは、XRPDによって結晶であることが見出された。¹H NMRは、この物質が提案された構造と一致し、残留酢酸エチルが存在することを示した。イオンクロマトグラフィーはカチオン/アニオンが存在しないことを示し、HPLCは99.8%の純度を示した。DSC(10 /分で20 から131 まで加熱)は、121 でピーク温度を示した。図12を参照されたい。2サイクルにわたる非晶質形態のサイクル(サイクル1 = 131 から -40 への冷却; サイクル2 = 10 /分で -40 から131 まで加熱)は、アニールされたガラスをもたらした。図5を参照されたい。 40

【0327】

実施例5 - 熱力学的安定性の関係

A. 競合スラリー

安定性の相対的順序を決定するために、形態Ⅰ、形態ⅠⅠ、及び形態ⅠⅠⅠを用いて競合的スラリー化実験を行った。スラリー化実験を、5 及び 50 の 6 つの異なる溶媒系で行った。

【0328】

B．飽和溶液の調製

形態ⅠⅠⅠの飽和溶液を異なる溶媒系で調製した。表32を参照されたい。各バイアルに関連溶媒を充填し（各1.5mL）、関連温度で平衡化するように置いた。この後、固体がもはや溶解しなくなるまで、スパチュラで少量の固体を添加した。サンプルを5 及び 50 で約2週間又は記載のようにそれ以上撈拌したままにした。

【0329】

【表33】

アセトニトリル
20% MeOH/H ₂ O
2-プロパノール
酢酸イソプロピル
シクロヘキサン
Me-THF/60%ヘプタン

【0330】

C．形態Ⅰ及びⅠⅠの混合物の調製

形態ⅠⅠⅠ（180mg）及び形態ⅠⅠ（180mg）を合わせて4mLバイアルに入れた。サンプルをTurbulabレンダー上に30分間置き、その後、少量のサンプルを採取し、XRPDによって分析して混合物を確認した。10mgのこの混合物を秤量し、代わりに形態Ⅰ及び形態ⅠⅠの混合物を競合スラリー中の種として使用した。各バイアルに、形態Ⅰ及びⅠⅠの混合物（7mg）を添加した。表33を参照されたい。

【0331】

【表34】

溶媒	温度						
	5°C				50°C		
	約15時間	7日間	18日間	56日間	約15時間	7日間	18日間
2-プロパノール	結晶化	形態Ⅲ	N/A	N/A	形態Ⅲ/ 形態Ⅱ	形態Ⅲ/ 形態Ⅱ	形態Ⅲ
酢酸イソプロピル	形態Ⅲ	形態Ⅲ	N/A	N/A	形態Ⅲ	形態Ⅲ	N/A
シクロヘキサン	形態Ⅱ/ 形態Ⅲ	形態Ⅱ/ 形態Ⅲ	形態Ⅱ/ 形態Ⅲ	形態Ⅲ	形態Ⅲ	形態Ⅲ	N/A
Me-THF/60% ヘプタン	形態Ⅲ	形態Ⅲ	N/A	N/A	形態Ⅲ	形態Ⅲ	N/A

【0332】

15時間後、サンプルのいくつかは形態ⅠⅠⅠに変換した。15日後、サンプルのほとんどが形態ⅠⅠⅠに変換し、56日後、全てのサンプルが形態ⅠⅠⅠに変換した（20% MeOH/H₂O及びシクロヘキサン中のサンプル（両方とも5 ）は、変換するのにより長くかかった）。これは、形態ⅠⅠⅠがこれらの条件で最も安定な形態であることを示している。

【0333】

実施例6 - 形態Ⅰのスケールアップ

A．経路1 - 酢酸エチル/n-ヘプタン（0.5g）溶液からの沈殿

アチプラントの形態ⅠⅠⅠ（0.5g）を大きなバイアルに秤量した。固体を酢酸エチル（2.5mL/5vol）に溶解した。溶液を一晩蒸発させた（バイアルの蓋を緩め

10

20

30

40

50

た)。翌朝、溶液が残った。サンプルを真空オープンに約1時間入れて、溶液を更に濃縮した。この後、白色沈殿物が形成され始めた。懸濁液を室温で一晩放置し、その後、白色固体を得た。固体を50の真空オープンに入れて、残留酢酸エチルを約2.5時間除去した後、XRPDによって再分析した。最初の懸濁液は形態Iであることが見出された。これは、真空オープン中で乾燥させた後、形態IIIに変換された。

【0334】

B. 経路2 - 酢酸エチル (0.5 g) 溶液の蒸発

経路1からのサンプルを酢酸エチルに再溶解させた(体積を2 mLに減らした)。サンプルを覆わないままにし、翌日に白色沈殿が観察された。サンプルを真空オープン中に3日間置いて乾燥させた。固体は形態IIIであることが決定された。

10

【0335】

C. 経路3 - ヘプタン貧溶媒のジエチルエーテル (0.5 g) 溶液への添加

形態III (0.5 g) を、大きなバイアル中で酢酸エチル (2.5 mL / 5 vol) に溶解した。溶液を一晩蒸発させた(バイアルの蓋を外した)。翌朝、ガムが形成され、少量の白色固体がガム中で成長した。固体のアリコートを取得し、XRPDによって分析した。24時間後、サンプルは完全に固体に変わり、非常に微細な針状結晶が成長した。固体は形態IIと形態IIIの混合物であることが判明した。

【0336】

D. 経路4 - 8 - ヘプタン貧溶媒のジエチルエーテル (100 mg) 溶液への添加

より小規模の実験を実施して、形態Iを再調製した。異なるサイズのバイアルを異なる温度で利用した。形態III (100 mg) を5つのバイアルに入れ、それに酢酸エチル (500 µL) を添加し、それによって固体を溶解した。表34に別段の指定がない限り、バイアルの蓋を取り外して、各バイアルを関連条件に置いた。固体が観察されたら、少量のサンプルを取得し、XRPDによって分析した。

20

【0337】

【表35】

表34: 経路4~8からの固体の分析			
バイアルタイプ	温度(°C)	詳細	XRPD
HPLC	5	蓋を外し、サンプルをpolar bear上に置いた	形態III
HPLC	40	蓋を緩め、サンプルをpolar bear上に置いた	形態III
4mL	5	蓋を外し、サンプルをpolar bear上に置いた	形態II
4mL	40	蓋を外し、サンプルをオープンに入れた	形態I/形態III
4mL	50	蓋を外し、サンプルを真空オープンに入れた	形態I/形態III

30

【0338】

実施例7 - 形態IIのスケールアップ (1 g スケール)

形態III (1 g) を50 mLのデュランボトルに秤量した。固体をDMSO (13.3 mL / 13.3 vol) に溶解し、溶液を冷凍庫に約30分間入れた。凍結した溶液に、合計50 mLの水が添加されるまで、水を低速で添加した(固体の撓動を最小限に抑えるために回転させながら、10 mLアリコート中、ボトルの側面の周りに添加した)。白色懸濁液が凍結溶媒層の上にほぼ直ちに形成された。懸濁液を4日間放置した。この後、サンプルはより均一に見え(もはや2層ではない)、容器の上部にわずかに白い沈殿があり、底部にゴム状の固体があった。サンプルを一晩熟成させた(25 / 50 - 4時間サイクル)。翌朝、固体が容器の側面の周りに付着していることが観察され、これをスパチュラで緩め/分解した。少量のサンプルを取得し、XRPDによって分析した。非晶質含量はXRPDによって依然として明らかであったので、サンプルを熟成チャンバに戻して更に1日置いた。この後、改善された結晶化度が観察され、サンプルを真空濾過/乾燥によって単離した。上記の方法は、形態IIを大規模に調製するのに成功した。表35を参照されたい。

40

【0339】

50

【表 3 6】

表35: 形態IIのスケールアップ	
詳細	XRPD
熟成チャンバでの貯蔵後	形態II+非晶質
更に1日熟成	形態II

【0340】

形態IIは、水/DMSOの溶媒層拡散から首尾よくスケールアップされ(1g)、無水物であり、低い吸湿性を示すことが見出された。サンプルは、GVS分析後に形態IIのままであった。図10及び11を参照されたい。より小さな粒子(サイズ<10 μ m)から構成される大きな凝集体、並びに凝集体中のプレート(長さ約60 μ m)の存在、及びより大きな畝状粒子(長さ約120 μ m)が存在する。形態IIは、高温及び高湿度条件で1週間静置貯蔵後も安定なままであった。

10

【0341】

単離された固体の¹H NMRは、残留DMSO(0.08mol当量)の存在を示した。TGAは、周囲温度-108(0.95%/ -0.05mol当量DMSO)での小さな質量損失と、分解開始の開始に起因する、108~255での追加の質量損失とを示した。XRPDを図8に示す。DSC分析は、74.7での吸熱(4.7J/g)を示し、96.2での第2のより鋭い吸熱(開始、51.3 J/g)と重複した。図9を参照されたい。GVS分析は、形態IIがわずかに吸湿性であることを示した。最初のサイクルにおいて40~90%RHから0.26%の質量取り込みが観察され、質量損失は0.57%である。同様の質量水取り込み(0.25%)が第2の収着サイクルにおいて観察され、全ての水が第2の脱着サイクルにおいて再び失われ、わずかなヒステリシスが観察される。図10及び図11を参照されたい。GVS後のXRPD分析は、サンプルが形態IIのままであることを示す。HPLC分析は、99.7%の純度を示す。SEM/PLMによる顕微鏡分析は、不規則な粒子の存在を示す。粒径は、<10 μ mから約200 μ mまでの範囲である。より小さな粒子(サイズ<10 μ m)、凝集体中に存在するプレート(長さ約60 μ m)、並びにより大きな畝状粒子(長さ約120 μ m)から構成される大きな凝集体が存在する。高温及び高湿度条件(40/75%RH及び25/97%RH)での静的貯蔵は、サンプルが形態IIのままであることを示す。表36

20

30

【0342】

40

50

【表 3 7】

表36: 1gスケールで調製された形態IIの特徴付け		
¹ H NMR	残留DMSO(0.08mol当量)	
TGA	●周囲温度-108°Cで0.95%の質量損失が観察される、 ●108~255°C(おおよその分解開始)で1.08%の質量損失が観察される	
DSC	吸熱開始74.7°C(4.7J/g)、96.2°での第2のより鋭い吸熱(開始、51.3J/g)と重複する事象	
GVS	●サンプルは低吸湿性を示す。 ●40~90%RHから0.26%の質量取り込みが観察され、最初の脱着サイクルで0.57%の質量損失が観察される。 ●第2の収着サイクルにおいて減少した%質量水取り込み(0.25%)が観察され、第2の脱着サイクルにおいて全ての水が再び失われ、わずかなヒステリシスが観察される。 ●XRPD GVS後:形態II	
HPLC	99.6%	
PLM	幅200μmまでの不規則な粒子	
SEM	●粒形:不定形。 ●粒径範囲<10μm~約150μm。 ●より小さい粒子(サイズ<10μm)から構成される大きな凝集塊が存在し、プレートも凝集塊中に存在する(長さ約60μm)。 ●より大きな畝状粒子(長さ約120μm)。	
静的ストレージ (10日間)	40°C/75%RH	形態II
	25°C/97%RH	形態II

10

20

【0343】

実施例 8

これは、SSRI/SNRI治療に対して不十分な応答を有したMDDを有する対象における多施設プラセボ対照無作為化二重盲検試験であった。アチカプラントを補助的療法として評価した。したがって、適格な対象は、試験全体を通して変更することなく、SSRI/SNRI治療を維持した。募集された対象の少なくとも50%は、アンヘドニア(SHAPS総スコア20によって測定される)でなければならなかった。

【0344】

A. 目的

主な目的は、プラセボ導入期間中の非応答者におけるMADRSのベースラインからの変化によって評価したときの、うつ病の症状の軽減に関して、SSRI/SNRI治療に部分的に応答するMDDを有する対象において補助的治療として投与された場合のプラセボと比較したアチカプラントの効力を評価することであった。

30

【0345】

二次的な目的は以下の通りである：

i. プラセボ導入期間中の応答者及び非応答者の両方におけるMADRSのベースラインからの変化によって評価したときの、うつ病の症状の軽減に関して、SSRI/SNRI治療に部分的に応答するMDDを有する対象において補助的治療として投与された場合のプラセボと比較したアチカプラントの効力を評価すること。

ii. SSRI又はSNRIと組み合わせて使用したときの、MDDを有する対象における補助的なアチカプラントによる治療の全体的な安全及び忍容性を調査すること。

40

iii. SHAPSによって評価したときの、うつ関連のアンヘドニアに対するアチカプラント対プラセボの効果を調査すること。

iv. Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)を使用して、うつ病の症状に対するアチカプラントの効果を調査するために、患者は、大うつ病性障害の症状スケール(SMDDS)及び治療経験の自己評価(SATE)を報告した。

v. HAM-Aを使用して不安の症状に対する、及びHAM-A₆サブスケールを使用して不安の中核症状に対する、アチカプラントの効果を調査すること。

vi. MDDを有する対象におけるアチカプラントの血漿中PKを評価し、効力及び

50

安全パラメータとのその関係を調査すること。

【0346】

二次的な探索目的は、以下の通りである：

i . C P F Q を使用して、認知及び実行機能の態様に対するアチカプラントの効果を調査すること。

i i . 気分に関連するバイオマーカー（成長因子、H P A 系マーカー、免疫系活性化、代謝マーカーを含むが、これらに限定されない）、並びにアチカプラントの臨床応答、非応答、又は安全及び忍容性パラメータに関連し得る遺伝的 / 後成的変動を探索すること。

【0347】

B . 試験デザイン

各対象について、試験は2つの段階、すなわち5週間までのスクリーニング段階及び11週間続く二重盲検治療段階からなった。図14を参照されたい。

【0348】

許可されたS S R I / S N R I を用いて治療を開始し、この治療に対して不十分な応答又は部分的な応答しか示さなかったM D D を有する対象をスクリーニングした。評価には、M I N I 、抗うつ剤療法歴アンケート（T R Q ） 、及びM A D R S が含まれる。

【0349】

治療段階は3つの期間からなった。隠された期間のプラセボ導入期間、その後、対象は無作為に二重盲検治療期間に入り、その際、6週間継続して、10mgのアチカプラント（2つの5mgカプセル）又はプラセボに割り当てられた。各カプセルは、硬質ゼラチンカプセル中にアチカプラント（5mg）、微結晶セルロース（94.95mg）及びマグネシウムステアレート（0.05mg）を含有していた。治療期間を完了した対象は、離脱期間に入り、治療段階の残りの時間にわたってプラセボで治療された。各対象の全継続期間は、およそ16週間であった。スクリーニングを含む11回の予定された来院があった。全体フロー図を図14に示す。

【0350】

対象を、1日目の前の35～2日以内にスクリーニングして、組み入れ基準及び除外基準により適格性を確認した。うつ病の症状は、M A D R S のための構造化されたインタビューガイドを用いて評価した。

【0351】

二重盲検治療段階

二重盲検治療段階の期間は、3つの期間に分割された11週間であった。対象は、1日目の来院の完了後に投薬を受けた。最初の投与は、2日目に自宅で行った。全ての薬物を絶食状態で摂取した。来院3、4及び5において、対象をプラセボ導入期間の間、盲検対象に再無作為化した。二重盲検期の間、対象は1～2週間毎に外来患者来院のためにセンターを訪れた。表37を参照されたい。

【0352】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表37:時間及び事象のスケジュール(TES)

位相	スクリーニング										^a 二重盲検治療段階												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11又はEW	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
来院番号																							
週(終わり)	-5~0		0	1	2	3	4	6	7	8	9	11											
日	-3	5~-2	1	8	15	22	29	43	50	57	64	78											
安全性評価																							
身体検査及び神経学的検査	X		X					X													X		
ASEX			X			X	X	X				X	X								X		
KSS			X			X	X	X				X	X								X		
C-SSRSによる自殺傾向	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										X	
投与																							
無作為化			X	X	X	X																	
新しい薬物の供給			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X											
経口投薬 ^d														2日目から78日目まで ^e									
投与後の食事			X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l										X ^l	
臨床評価																							
構造化面接ガイドMADRS	X ^j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										X	
構造化面接ガイドSIGH-A			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										X	
CGI-S			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										X	
SMDDS			X			X	X	X				X										X	
CPFQ			X			X	X	X				X										X	
SHAPS	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										X	
SATE ^k													自宅にいる間、毎週1回										
進行中の対象レビュー																							
対象関与の評価 ^k	X												自宅で3回まで										
有害事象													連続										
併用薬													連続										

EW=早期離脱、a. 来院は、スケジュールされた日の±3日に行われるべきである(以前の来院に基づかず、来院2に基づく)。b. 対象が二重盲検治療段階の終了前に治療を中断する場合、EW来院は完了されるべきである。d. 自宅で: 絶食状態。来院日: 前回の来院時に分配されたプリスターを使用する。投与前評価の完了後の絶食条件。e. 来院11が3日後までに計画される場合、投薬を継続する。j. スクリーニング時のMADRS評価と来院2との間に2週間以上経過した場合、最初のスクリーニング来院の間及び来院2の4日前までの電話による。k. 対象のスマートフォン上でのQ1. 6-appの使用。l. その場での薬物摂取後の朝食、昼食又は夕食。

【0353】

導入期間: 臨床現場/ユニットにおけるベースライン検査来院を成功裏に完了した対象は、導入期間の全期間にわたってプラセボで治療された。

【0354】

治療期間: 導入期間の終わりに、プラセボ導入応答者及びプラセボ導入非応答者の両方を無作為化して、プラセボ又は10mgアチカプラントのいずれかを1:1の比で6週間投与した。対象は、無作為化の正確なタイミング、応答基準及び各対象についての薬物治療割り当てについて盲検化されたままであった。

【0355】

離脱期間: 11週目の終了前に二重盲検治療期間を完了した対象は、離脱期間に入り、治療段階の残りの時間にわたってプラセボで治療された。

【0356】

C. 用量及び投与

アチカプラントは5mgカプセルとして供給された。プラセボはマッチングカプセルとして供給された。全ての対象は、2カプセルQDを服用した。カプセルは、2日目から78日目まで、いくらかの水を含む絶食条件(投与前少なくとも4時間の絶食)で毎日摂取した。薬物は朝食前に服用した。対象が朝食前に薬物を服用することを忘れた場合、これ

は次の食事の前、遅くとも同じ日の夕食に行われた。対象が夕食よりも後に記憶した場合、その日の用量省略し、対象は翌日の朝食前に用量を摂取した。

【0357】

来院11が3日後まで計画された場合、対象は来院11まで投薬を継続した。

【0358】

カプセルを、噛んだり、割ったり、溶解したり、又は砕いたりせずに、丸ごと嚥下させた。薬剤を摂取した後、対象は少なくとも30分間飲食しなかった。

【0359】

最初の用量は、二重盲検期の2日目に絶食状態で摂取した。薬剤の用量は以下の通りであった。

10mg アチカプラント：5mg アチカプラントの2カプセル

プラセボ：2つのプラセボカプセル。

【0360】

投与用量は、安全データの盲検審査の結果に基づいて、必要に応じて5mg QDに調整した。用量減少が決定されたとき、これは新しい対象にのみ適用され、薬剤の用量は以下の通りであった。

5mg アチカプラント：5mg アチカプラントの1カプセル

プラセボ：1つのプラセボカプセル。

【0361】

本明細書で使用される場合、強化ITT分析セット(eITT)は、治療期間に無作為化され、治療期間中に少なくとも1用量の試験薬剤を受け、治療期間中に少なくとも1回のベースライン後MADR S評価を有する全ての登録された導入プラセボ非応答者として定義される。同様に、完全なITT分析セット(fITT)は、治療期間に無作為化され、治療期間中に少なくとも1用量の試験薬剤を受け、治療期間中に少なくとも1回のMADR Sの治療後ベースライン評価を有する全ての登録対象として定義される。

【0362】

D. 臨床評価

【0363】

(i) うつ病：モントゴメリー-アスベルグうつ病評価スケール(MADR S)、臨床全般印象-重症度(CGI-S)、大うつ病性障害の症状スケール(SMDDS)、及び治療経験の自己評価(SATE)

(ii) アンヘドニア：スナイス・ハミルトン喜びスケール(SHAPS)

(iii) 不安：ハミルトン不安スケール(SIGH-A)及びHAM-A6のための構造化面接ガイド

(iv) 認知に対する効果：認知及び身体機能アンケート(CPFQ)

(v) 安全性評価

【0364】

身体検査及び神経学的検査、バイタルサイン、12誘導ECG、臨床化学、血液学、並びに尿検査を含む標準的な安全性評価を行った。以前の研究におけるGI愁訴の観察に基づいて、PGI、PGII、G17及びHp IgGを含むパネルを、胃粘膜状態について試験するための臨床検査パネルに加えた。

【0365】

(vi) 自殺念慮：C-SSRS

(vii) 探索的(Exploratory)：CPFQ

(viii) 中枢性鎮静効果：カロリンスカ眠気スケール

(ix) 性機能障害：ASEX

【0366】

E. 患者集団

184人の対象のうち、169人を治療期間に無作為化し、安全性集団に含め、一方、166人の対象を完全なITT集団について検討した。完全なITT集団における166

10

20

30

40

50

人の対象のうち、121人(73%)が導入プラセボ非応答者(強化ITT集団)であり、残りの45人(27%)が導入プラセボ応答者であった。強化集団における121人の対象のうち、112人(92.6%)が白人であり、84人(69.4%)が女性であった。平均年齢は41.6歳であり、19~64歳の範囲であった。全ての対象は、治療ベースラインにおいてアンヘドニア(SHAPS総スコア20として定義される)を有していた。高いアンヘドニアレベル(SHAPS総スコア38として定義される)が、対象の43.8%において観察された。一般に、治療群は、ベースライン特性に関して同様であった。eITT及び安全性分析のための対象人口統計を表38及び39に示す。

【0367】

【表39-1】

10

表38: 人口統計及びベースライン特性の要約; 完全な安全性分析

	プラセボ (N=84)	アチカプラント 10mg (N=85)	合計 (N=169)
年齢(歳)			
N	84	85	169
平均値(SD)	42.1(12.54)	43.0(12.81)	42.6(12.65)
中央値	43.5	43.0	43.0
範囲	(19;64)	(21;64)	(19;64)
性別			
N	84	85	169
女性	62(73.8%)	60(70.6%)	122(72.2%)
男性	22(26.2%)	25(29.4%)	47(27.8%)
人種			
N	84	85	169
アメリカ先住民又はアラスカ原住民	1(1.2%)	0	1(0.6%)
アジア人	2(2.4%)	2(2.4%)	4(2.4%)
黒色人種又はアフリカ系アメリカ人	2(2.4%)	5(5.9%)	7(4.1%)
白人	79(94.0%)	78(91.8%)	157(92.9%)
民族			
N	84	85	169
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	10(11.9%)	13(15.3%)	23(13.6%)
ヒスパニック又はラテンアメリカ系ではない	74(88.1%)	72(84.7%)	146(86.4%)
国			
N	84	85	169
ドイツ	4(4.8%)	5(5.9%)	9(5.3%)
モルドバ	15(17.9%)	14(16.5%)	29(17.2%)
ロシア	25(29.8%)	21(24.7%)	46(27.2%)
ウクライナ	9(10.7%)	7(8.2%)	16(9.5%)
英国	10(11.9%)	15(17.6%)	25(14.8%)
米国	21(25.0%)	23(27.1%)	44(26.0%)
ベースライン身長(cm)			
N	84	85	169
平均値(SD)	167.4(7.91)	168.2(8.64)	167.8(8.27)
中央値	167.5	167.6	167.6
範囲	(150;183)	(152;195)	(150;195)
ベースライン体重(kg)			
N	84	85	169
平均値(SD)	76.2(14.73)	78.7(15.23)	77.4(14.99)
中央値	75.3	78.9	77.1
範囲	(47;116)	(42;119)	(42;119)
ベースラインBMI(kg/m ²)			
N	84	85	169
平均値(SD)	27.2(4.92)	27.7(4.56)	27.5(4.73)
中央値	26.6	28.1	27.6
範囲	(19;35)	(18;35)	(18;35)

20

30

40

50

【 0 3 6 8 】

【 表 3 9 - 2 】

(上記表の続き)

表38: 人口統計及びベースライン特性の要約; 完全な安全性分析

	プラセボ (N=84)	アチカプラント 10mg (N=85)	合計 (N=169)
ベースラインにおけるアンヘドニアの存在			
N	84	85	169
いいえ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
はい	84 (100.0%)	84 (98.8%)	168 (99.4%)
導入応答状態			
N	84	85	169
いいえ	62 (73.8%)	62 (72.9%)	124 (73.4%)
はい	22 (26.2%)	23 (27.1%)	45 (26.6%)

10

【 0 3 6 9 】

20

30

40

50

【表 4 0 - 1】

表39: 人口統計及びベースライン特性の要約; eITT

	プラセボ (N=61)	アチカプラント 10mg (N=60)	合計 (N=121)	
年齢(歳)				
N	61	60	121	
平均値(SD)	41.6(12.34)	41.6(12.78)	41.6(12.51)	
中央値	43.0	40.5	42.0	
範囲	(19;64)	(21;64)	(19;64)	
性別				
N	61	60	121	10
女性	42(68.9%)	42(70.0%)	84(69.4%)	
男性	19(31.1%)	18(30.0%)	37(30.6%)	
人種				
N	61	60	121	
アメリカ先住民又はアラスカ原住民	1(1.6%)	0	1(0.8%)	
アジア人	2(3.3%)	1(1.7%)	3(2.5%)	
黒色人種又はアフリカ系アメリカ人	2(3.3%)	3(5.0%)	5(4.1%)	
白人	56(91.8%)	56(93.3%)	112(92.6%)	
民族				
N	61	60	121	20
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	3(4.9%)	7(11.7%)	10(8.3%)	
ヒスパニック又はラテンアメリカ系ではない	58(95.1%)	53(88.3%)	111(91.7%)	
国				
N	61	60	121	
ドイツ	4(6.6%)	4(6.7%)	8(6.6%)	
モルドバ	15(24.6%)	14(23.3%)	29(24.0%)	
ロシア	19(31.1%)	18(30.0%)	37(30.6%)	
ウクライナ	7(11.5%)	5(8.3%)	12(9.9%)	
英国	6(9.8%)	10(16.7%)	16(13.2%)	
米国	10(16.4%)	9(15.0%)	19(15.7%)	
ベースライン身長(cm)				
N	61	60	121	30
平均値(SD)	168.1(8.19)	167.3(8.10)	167.7(8.13)	
中央値	168.0	166.3	167.0	
範囲	(151;183)	(152;186)	(151;186)	
ベースライン体重(kg)				
N	61	60	121	
平均値(SD)	74.7(14.19)	76.8(15.12)	75.7(14.63)	
中央値	74.2	77.1	75.6	
範囲	(47;116)	(42;119)	(42;119)	
ベースラインBMI(kg/m ²)				
N	61	60	121	40
平均値(SD)	26.4(4.67)	27.3(4.36)	26.9(4.52)	
中央値	25.7	27.8	26.7	
範囲	(19;35)	(18;35)	(18;35)	

【 0 3 7 0 】

【表 40 - 2】
(上記表の続き)

表39: 人口統計及びベースライン特性の要約; eITT

	プラセボ (N=61)	アチカプラント 10mg (N=60)	合計 (N=121)
ベースラインにおけるアンヘドニアの存在			
N	61	60	121
いいえ	0	0	0
はい	61(100.0%)	60(100.0%)	121(100.0%)
導入応答状態			
N	61	60	121
いいえ	61(100.0%)	60(100.0%)	121(100.0%)
はい	0	0	0

10

【0371】

E. 有効性の評価

導入期間の終わりに、対象の応答状態を、導入ベースラインに対するMADRSの減少に基づく二重盲検応答基準に従って評価した。導入プラセボ応答者及び導入プラセボ非応答者の両方を、治療期間においてアチカプラント又はプラセボのいずれかに1:1の比で無作為に割り当てた。無作為化は、導入応答状態（非応答者：導入期間の終了時におけるMADRS総スコアのベースラインからの<30%の減少対応答者：導入期間の終了時におけるベースラインからの30%の減少）及びアンヘドニアの存在/非存在（存在はSHAPS総スコア20として定義される）。

20

【0372】

治療期間：試験は2つの期間、すなわち5週間までのスクリーニング段階及び11週間の二重盲検治療段階からなっていた。試験の二重盲検治療段階は、3つの期間からなっていた。第1の期間は、3週間のプラセボ導入であり、その後、対象は、アチカプラントに無作為に割り当てられた治療期間、又は6週間のプラセボ継続期間に入った。治療期間を成功裏に完了した対象は、2週間の中止期間すなわち、第3の期間にプラセボで治療された。各対象の全継続期間は、およそ16週間であった。

30

【0373】

有効性についての一次分析セット：有効性分析は、治療期間に無作為化され、少なくとも1回の投薬を受け、治療期間中に少なくとも1回のベースライン後MADRS評価を有する全ての登録された導入プラセボ非応答者として定義されるeITTセットに基づく。一次分析セットを、全ての有効性エンドポイントに使用する。

【0374】

有効性についての二次分析セット：二次分析セットは、治療期間に無作為化され、少なくとも1回の投薬を受け、治療期間中に少なくとも1つのベースライン後MADRS評価を有する全ての登録対象として定義されるfITTセットである。二次分析セットは、開発プログラムにおけるその後の研究を設計するのに有用であり得る一般集団における効果を調べるために、全ての有効性エンドポイントに使用される。

40

【0375】

安全性のための分析セット：安全性分析は、治療期間中に少なくとも1回の投薬を受けた全ての登録対象として定義される完全な安全性分析セットに基づく。

【0376】

有効性エンドポイントは、eITT及びfITTの両方について示された。

【0377】

有意水準：主要有効性エンドポイントの分析は、0.20（片側）の有意水準で行った。有効性エンドポイントの分析を、有意水準0.20（両側）で実施した。多重比較のための調整は行わなかった。

50

【 0 3 7 8 】

F . 結果

(i) 主要評価項目：プラセボ導入期間中の非応答者における治療6週目でのMADR S総スコアにおける治療ベースラインからの変化

【 0 3 7 9 】

強化ITT分析対象集団

治療ベースラインでの平均(SD)MADR Sの総スコアは、29.0(4.61)であり、19~41の範囲であった。図15を参照されたい。治療6週目におけるMADR S総スコアの治療ベースライン(SD)からの平均変化は、アチカプラントについては-10.2(8.44)であり、プラセボについては-8.2(8.53)であった。観察された効果サイズは、0.23であった。表40~42及び図18を参照されたい。

10

【 0 3 8 0 】

【表41】

表40: 導入期間及び治療期間の開始時におけるベースライン精神医学的評価スケールの概要; eITT分析セット

	N	MADR S 総スコア		N	SHAPS 総スコア	
		平均 (SD)	中央値 (範囲)		平均 (SD)	中央値 (範囲)
導入ベースライン						
プラセボ	61	33.4(4.25)	34.0(26;42)	61	38.0(6.28)	38.0(22;55)
アチカプラント	60	32.5(4.18)	32.0(25;45)	60	38.3(5.66)	38.0(21;53)
合計	121	32.9(4.22)	33.0(25;45)	121	38.1(5.96)	38.0(21;55)
治療ベースライン						
プラセボ	61	29.2(5.47)	29.0(19;41)	61	36.8(5.75)	37.0(23;50)
アチカプラント	60	28.7(3.58)	28.5(21;36)	60	36.4(5.16)	36.5(20;49)
合計	121	29.0(4.61)	29.0(19;41)	121	36.6(5.45)	37.0(20;50)

20

【 0 3 8 1 】

【表42】

表41: MADRS総スコア: 治療期間中のプラセボに対する平均変化; eITT分析セット

分析来院 治療	N	ベースラインから の平均変化 (SD)	プラセボに対する 平均変化 (SDプール)	プラセボに対する 平均変化について の90%CI プラセボ	効果サイズ
治療1週目					
プラセボ	61	-2.2(3.73)			
アチカプラント	60	-3.3(5.21)	-1.1(4.52)	[-2.4, 0.3]	-0.24
治療3週目					
プラセボ	59	-4.3(5.99)			
アチカプラント	59	-5.7(6.38)	-1.4(6.18)	[-3.3, 0.5]	-0.22
治療4週目					
プラセボ	60	-6.4(6.66)			
アチカプラント	57	-7.3(7.35)	-0.9(7.00)	[-3.1, 1.2]	-0.14
治療5週目					
プラセボ	60	-7.4(7.15)			
アチカプラント	55	-8.4(7.36)	-1.1(7.25)	[-3.3, 1.2]	-0.14
治療6週目					
プラセボ	59	-8.2(8.53)			
アチカプラント	59	-10.2(8.44)	-2.0(8.49)	[-4.6, 0.6]	-0.23

30

40

ベースラインからの負の変化は、改善を示す。プラセボに対する負の変化は、好ましいアチカプラント効果を示す。負の効果サイズは、アチカプラントに有利である; 正の効果サイズは、プラセボに有利である。

【 0 3 8 2 】

50

【表 4 3】

表42: MADRS総スコア: MMRM結果-推定LS平均及びプラセボに対する比較; eITT分析セット

分析来院治療	N	平均値 (SD)	平均値 (SD)	LS平均 (SE)	LS平均差 (SE) ¥ 治療 プラセボ	差に対する 60%信頼 区間	p値 ^a
治療1週目							
プラセボ	61	26.9 (6.77)	-2.2 (3.73)	-2.0 (0.92)			
アチカプラント	60	25.4 (5.93)	-3.3 (5.21)	-3.2 (0.93)	-1.2 (1.24)	[-2.28、 -0.19]	0.1604
治療3週目							
プラセボ	59	24.8 (8.25)	-4.3 (5.99)	-4.2 (0.92)			
アチカプラント	59	23.1 (6.58)	-5.7 (6.38)	-5.6 (0.93)	-1.5 (1.25)	[-2.55、 -0.44]	0.1159
治療4週目							
プラセボ	60	22.7 (9.10)	-6.4 (6.66)	-6.2 (0.92)			
アチカプラント	57	21.5 (7.49)	-7.3 (7.35)	-7.3 (0.93)	-1.1 (1.25)	[-2.19、 -0.09]	0.1811
治療5週目							
プラセボ	60	21.7 (9.54)	-7.4 (7.15)	-7.2 (0.92)			
アチカプラント	55	20.5 (7.44)	-8.4 (7.36)	-8.7 (0.94)	-1.5 (1.25)	[-2.60、 -0.48]	0.1103
治療6週目							
プラセボ	59	20.9 (10.54)	-8.2 (8.53)	-8.0 (0.92)			
アチカプラント	59	18.6 (8.14)	-10.2 (8.44)	-10.1 (0.93)	-2.1 (1.25)	[-3.20、 -1.09]	0.0443

10

20

^a無作為効果として対象を有するMMRMモデルからの治療間に差がないことについての片側検定; 因子としての国、治療、時間、及び治療による時間の相互作用; 並びに連続共変量としてのベースラインMADRS総スコア。AR(1)分散-共分散行列を用いた

30

【0383】

対象をランダム効果として用いたMMRMモデルの結果に基づく; 因子としての国、治療、時間、及び治療による時間の相互作用; 並びに連続共変量としてのベースラインMADRS総スコア アチカプラント対プラセボに関して、片側0.20有意水準で有意な正の効力シグナルが検出された。アチカプラントとプラセボとの間の治療6週目での推定LS平均差は-2.1であり、80%片側CI上限は-1.09であった。対応するp値は0.044であった。治療効果は、fITT集団においてeITT集団よりも大きかった: -3.1、80%片側CI上限-2.2 (p=0.002)。効果サイズは、それぞれ0.36及び0.23であった。図15及び16を参照されたい。

40

【0384】

完全なITT分析セット

治療ベースラインでの平均(SD)ベースラインMADRS総スコアは、25.3(7.86)であり、0~41の範囲であった。図20-A及び20-Bを参照されたい。fITTについての治療6週目でのMADRS総スコアにおける治療ベースラインからの平均変化は、eITTよりも小さかった: アチカプラントについて-9.7(8.02)、及びプラセボについて-6.6(8.57)。観察された効果サイズは、0.36であった。これらの結果は、6週目に見られる最大の差を有する効果の持続性を有するプラセボに対する統計的優位性を示す。表43を参照されたい。

【0385】

50

【表 4 4】

表43: 導入期間及び治療期間の開始時におけるベースライン精神医学的評価スケールの概要; fITT分析セット

	MADRS 総スコア			SHAPS 総スコア		
	N	平均 (SD)	中央値 (範囲)	N	平均 (SD)	中央値 (範囲)
導入ベースライン						
プラセボ	83	32.8(4.25)	33.0(26;42)	83	37.8(6.01)	38.0(22;55)
アチカプラント	83	32.4(4.27)	32.0(21;45)	83	37.3(6.23)	38.0(14;53)
合計	166	32.6(4.25)	32.0(21;45)	166	37.6(6.11)	38.0(14;55)
治療ベースライン						
プラセボ	83	25.7(7.73)	26.0(10;41)	83	36.3(5.44)	36.0(23;50)
アチカプラント	83	24.8(8.02)	27.0(0;36)	83	35.0(5.85)	36.0(14;49)
合計	166	25.3(7.86)	26.5(0;41)	166	35.6(5.67)	36.0(14;50)

10

【0386】

fITT集団におけるアチカプラント対プラセボについての有意な効果も検出された。アチカプラントとプラセボとの間の治療6週目での推定LS平均差は-3.1であり、80%片側CI上限は-2.21であった。対応するp値は0.002であった。表44~45及び図16を参照されたい。

【0387】

20

【表 4 5】

表44: MADRS総スコア: MMRM結果-推定LS平均及びプラセボに対する比較; fITT分析セット
ベースラインからの変化

分析来院治療	N	平均値 (SD)	平均値 (SD)	LS平均 (SE)	LS平均差 (SE) ¥ 治療 プラセボ	差に対する 60%信頼 区間	p値*
治療1週目							
プラセボ	83	24.0 (8.12)	-1.8 (4.00)	-1.7 (0.78)			
アチカプラント	83	21.7 (8.78)	-3.1 (4.81)	-3.2 (0.77)	-1.6 (1.03)	[-2.44、 -0.70]	0.0653
治療3週目							
プラセボ	81	22.2 (9.28)	-3.4 (6.50)	-3.4 (0.78)			
アチカプラント	80	20.0 (8.53)	-5.1 (6.74)	-5.2 (0.78)	-1.9 (1.04)	[-2.74、 -0.99]	0.0368
治療4週目							
プラセボ	82	20.8 (9.24)	-4.9 (7.02)	-4.8 (0.78)			
アチカプラント	78	17.9 (9.32)	-7.2 (7.02)	-7.3 (0.78)	-2.5 (1.04)	[-3.34、 -1.59]	0.0093
治療5週目							
プラセボ	82	19.2 (9.89)	-6.4 (7.16)	-6.3 (0.78)			
アチカプラント	76	16.7 (9.47)	-8.3 (7.48)	-8.7 (0.78)	-2.4 (1.05)	[-3.24、 -1.47]	0.0125
治療6週目							
プラセボ	81	19.0 (10.35)	-6.6 (8.57)	-6.5 (0.78)			
アチカプラント	77	15.9 (9.09)	-9.7 (8.02)	-9.6 (0.79)	-3.1 (1.05)	[-3.97、 -2.21]	0.0017

30

40

*無作為効果として対象を有するMMRMモデルからの治療間に差がないことについての片側検定; 因子としての国、治療、時間、及び治療による時間の相互作用; 並びに連続共変量としてのベースラインMADRS総スコア。AR(1)分散-共分散行列を用いた

50

【 0 3 8 8 】

【 表 4 6 】

表45: MADRS (モントゴメリー-アスベルグうつ病評価スケール) 総スコア: 治療期間中のプラセボに対する平均変化; fITT分析セット

分析来院 治療	N	プラセボに対する平 均変化 (SDプール)	プラセボに対する平均変 化についての90%CI プラセボ	効果サイズ
治療1週目				
プラセボ	83			
アチカプラント	83	-1.3(4.43)	[-2.4, -0.2]	-0.29
治療3週目				
プラセボ	81			
アチカプラント	80	-1.7(6.62)	[-3.4, 0.0]	-0.26
治療4週目				
プラセボ	82			
アチカプラント	78	-2.3(7.02)	[-4.1, -0.4]	-0.32
治療5週目				
プラセボ	82			
アチカプラント	76	-1.9(7.31)	[-3.9, -0.0]	-0.26
治療6週目				
プラセボ	81			
アチカプラント	77	-3.0(8.31)	[-5.2, -0.8]	-0.36

10

20

ベースラインからの負の変化は、改善を示す。プラセボに対する負の変化は、好ましいアチカプラント効果を示す。負の効果サイズは、アチカプラントに有利である；正の効果サイズは、プラセボに有利である。

【 0 3 8 9 】

一次効力評価に対するCOVID-19の影響

2020年3月15日(試験に参加しているほとんどの国におけるCOVID-19ロックダウンの推定日)より前に収集された全てのデータに対して、一次分析について記載したものと同一MMRMモデルを使用して、補足分析を行った。fITTにおける対象の17%及びeITT集団における19%は、COVID-19影響のためにモデルから除外されたMADRS評価の少なくとも1つを有していた。分析の結果は、eITT及びfITT集団の両方における一次有効性分析の知見を裏付けるものであった。LS平均差推定値は、eITTについては-3.0(80%片側CI上限-1.88)であり、fITTについては-3.4(80%片側CI上限-2.51)であった。

30

【 0 3 9 0 】

(ii) 副次的エンドポイント

治療期間にわたるMADRS寛解率

治療6週目に、eITT集団におけるMADRS寛解(MADRS総スコア10)を有する対象のパーセンテージは、アチカプラントで16.9%、プラセボで16.9%であった。fITT集団における治療6週目の寛解率は、アチカプラントで31.2%、プラセボで22.2%であった。両方の集団(eITT及びfITT)について、カイ二乗検定(それぞれ両側 $p=0.999$ 及び $p=0.203$)を使用して、治療6週目に有意な治療差は検出されなかった。図21及び22を参照されたい。

40

【 0 3 9 1 】

治療期間にわたるMADRS応答率(少なくとも30%の改善)

eITT集団において治療6週目にMADRS総スコアが30%改善した対象の割合は、アチカプラントで57.6%、プラセボで45.8%であった。fITT集団における治療6週目の応答率は、アチカプラントについて61.8%、プラセボについて44.4%であった。両方の集団について、治療6週目における治療の差は、20%の両側有意水準で有意であった(カイ二乗検定: eITTについて $p=0.197$ 及びfITTについて $p=0.029$)。

50

【0392】

治療期間にわたるMADR S 応答率（少なくとも50%の改善）

eITT 集団において治療6週目にMADR S 総スコアが50%改善した対象の割合は、アチカプラントで35.6%、プラセボで22.0%であった。fITT 集団における治療6週目の応答率は、アチカプラントで38.2%、プラセボで23.5%であった。両方の集団について、治療6週目における治療の差は、20%の両側有意水準で有意であった（カイ二乗検定：eITT についてp = 0.104 及び fITT についてp = 0.046）。表46、及び図23~26を参照されたい。

【0393】

【表47】

10

表46: プラセボ導入期間中の応答者及び非応答者の両方における治療6週目でのMADR S 総スコアの
治療ベースラインからの変化

エンドポイント値 分析された対象の数	プラセボ 81	アチカプラント10ミリグラム(mg) 77
単位: スケール上のスコア		
測定タイプ: 最小二乗平均(標準誤差)	-6.5 ± 0.78	-9.6 ± 0.79
P値		= 0.0017
パラメータタイプ		最小二乗平均差
点推定値		-3.1
信頼区間		
レベル		80%
側		片側
下限		-
上限		-2.21
変動推定値		平均の標準誤差
分散値		1.05

20

【0394】

治療ベースラインから治療6週目までのSHAPS 総スコアの変化

強化ITT 分析対象集団

eITT 集団では、高アンヘドニアレベル（ベースラインSHAPS 総スコア 38）を有する対象のサブグループにおいて、治療6週目のアチカプラントプラセボ間で、低アンヘドニアレベル（20 ベースラインSHAPS 総スコア < 38）を有する対象よりも大きな差が観察された。効果サイズは、それぞれ0.38 及び 0.11 であった。

30

【0395】

治療ベースラインでの平均(SD) SHAPS の総スコアは、36.6 (5.45) であり、20~50の範囲であった。治療6週目におけるSHAPS 総スコアの治療ベースライン(SD)からの平均変化は、アチカプラントについては-4.6 (6.23) であり、プラセボについては-4.2 (5.04) であった。観察された効果サイズは、0.07 であった。表47並びに図27及び34を参照されたい。

【0396】

40

【表 4 8】

表 47: SHAPS 総スコア: 治療期間中のプラセボに対する平均変化; eITT 分析セット

分析来院治療	N	ベースラインからの 平均変化 (SD)	プラセボに対する 平均変化 (SDプール)	プラセボに対する 平均変化について の90%CI プラセボ	効果サイズ
治療1週目					
プラセボ	61	-1.3(3.17)			
アチカプラント	60	-1.9(4.30)	-0.6(3.77)	[-1.7, 0.6]	-0.15
治療3週目					
プラセボ	59	-2.2(4.65)			
アチカプラント	59	-3.4(5.25)	-1.2(4.96)	[-2.8, 0.3]	-0.25
治療4週目					
プラセボ	60	-3.3(4.47)			
アチカプラント	57	-4.5(5.89)	-1.2(5.21)	[-2.8, 0.4]	-0.23
治療5週目					
プラセボ	60	-3.9(4.88)			
アチカプラント	56	-4.3(6.07)	-0.4(5.49)	[-2.1, 1.3]	-0.08
治療6週目					
プラセボ	59	-4.2(5.04)			
アチカプラント	59	-4.6(6.23)	-0.4(5.66)	[-2.1, 1.3]	-0.07

ベースラインからの負の変化は、改善を示す。プラセボに対する負の変化は、好ましいアチカプラント効果を示す。負の効果サイズは、アチカプラントに有利である; 正の効果サイズは、プラセボに有利である。

【0397】

SHAPS 総スコアの変化を、MADRS 総スコアに使用した同じMMRMモデルを用いて分析した。アチカプラントとプラセボとの間の治療6週目における80%両側CI値を有する推定LS平均差は、-0.7[-1.81, 0.41]であった。図17並びに表48及び49並びに図28を参照されたい。対応するp値は0.419であった。

【0398】

30

40

50

【表 4 9】

表 48: SHAPS 総スコア: MMRM 結果 - 推定 LS 平均及びプラセボに対する比較; eITT 分析セット

分析来院治療	N	平均値 (SD)	平均値 (SD)	LS 平均 (SE)	LS 平均差 (SE) ¥		差に対する 60 % 信頼区間	p 値 ^a
					治療	プラセボ		
ベースラインからの変化								
治療 1 週目								
プラセボ	61	35.5 (6.00)	-1.3 (3.17)	-0.9 (0.63)				
アチカプラント	60	34.5 (5.63)	-1.9 (4.30)	-1.7 (0.64)	-0.8 (0.86)		[-1.90、 0.31]	0.3542
治療 3 週目								
プラセボ	59	34.9 (6.09)	-2.2 (4.65)	-1.8 (0.64)				
アチカプラント	59	33.0 (6.39)	-3.4 (5.25)	-3.2 (0.64)	-1.4 (0.86)		[-2.53、 -0.31]	0.1005
治療 4 週目								
プラセボ	60	33.7 (5.89)	-3.3 (4.47)	-2.9 (0.63)				
アチカプラント	57	32.0 (6.24)	-4.5 (5.89)	-4.3 (0.64)	-1.4 (0.86)		[-2.48、 -0.26]	0.1131
治療 5 週目								
プラセボ	60	33.1 (5.88)	-3.9 (4.88)	-3.5 (0.64)				
アチカプラント	56	32.4 (6.61)	-4.3 (6.07)	-4.0 (0.64)	-0.5 (0.87)		[-1.65、 0.57]	0.5332
治療 6 週目								
プラセボ	59	32.9 (6.04)	-4.2 (5.04)	-3.7 (0.64)				
アチカプラント	59	31.9 (6.60)	-4.6 (6.23)	-4.4 (0.64)	-0.7 (0.87)		[-1.81、 0.41]	0.4188

^a無作為効果として対象を有する MMRM モデルからの治療間に差がないことについての両側検定; 因子としての国、治療、時間、及び治療による時間の相互作用; 並びに連続共変量としてのベースライン SHAPS 総スコア。A R(1) 分散-共分散行列を用いた。

【 0 3 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表49: SHAPS総スコア: MMRM結果- 推定LS平均及びプラセボに対する比較; fITT分析セット
ベースラインからの変化

分析来院治療	N	平均値 (SD)	平均値 (SD)	LS平均 (SE)	LS平均差 (SE) \		差に対する6 0%信頼区間	p値 ^a
					治療	プラセボ		
治療1週目								
プラセボ	83	34.8 (5.86)	-1.5 (3.57)	-1.0 (0.54)				
アチカプラント	83	32.9 (6.09)	-2.0 (4.05)	-1.9 (0.54)	-1.0 (0.72)		[-1.88, -0.02]	0.1888
治療3週目								
プラセボ	81	34.3 (6.36)	-2.2 (5.11)	-1.7 (0.54)				
アチカプラント	80	31.9 (6.54)	-3.2 (5.07)	-3.1 (0.54)	-1.4 (0.73)		[-2.32, -0.45]	0.0580
治療4週目								
プラセボ	82	33.4 (5.70)	-3.0 (4.41)	-2.5 (0.54)				
アチカプラント	78	30.8 (6.37)	-4.2 (5.70)	-4.1 (0.55)	-1.6 (0.73)		[-2.51, -0.63]	0.0321
治療5週目								
プラセボ	82	32.6 (5.63)	-3.8 (4.76)	-3.3 (0.55)				
アチカプラント	77	30.9 (6.76)	-4.3 (5.70)	-4.1 (0.55)	-0.8(0.73)		[-1.71, 0.17]	0.2912
治療6週目								
プラセボ	81	32.2 (5.81)	-4.2 (4.98)	-3.7 (0.55)				
アチカプラント	77	30.5 (6.98)	-4.7 (5.91)	-4.5 (0.55)	-0.8(0.73)		[-1.79, 0.10]	0.2503

^a無作為効果として対象を有するMMRMモデルからの治療間に差がないことについての両側検定; 因子としての国、治療、時間、及び治療による時間の相互作用; 並びに連続共変量としてのベースラインSHAPS総スコア。AR(1)分散-共分散行列を用いた

【0400】

アチカプラントとプラセボとの間の治療6週目における80%両側CI値を有する推定LS平均差は、-0.8[-1.79、0.10]であった。対応するp値は0.250であった。図17及び18を参照されたい。

【0401】

完全なITT分析セット

同様の傾向がfITT集団で観察され、差はeITT集団で観察されたものよりも大きかった。効果サイズは、それぞれ0.51及び0.29であった。治療ベースラインでの平均(SD)ベースラインSHAPS総スコアは、35.6(5.67)であり、14~50の範囲であった。fITT集団についての治療6週目におけるSHAPS総スコアにおける治療ベースラインからの平均変化は、eITTにおける変化と同様であった: アチカプラントについて-4.7(5.91)及びプラセボについて-4.2(4.98)。観察された効果サイズは、0.08であった。表50を参照されたい。

【0402】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表50: SHAPS総スコア: 治療期間中のプラセボに対する平均変化; fITT分析セット

分析来院治療	N	ベースラインからの平均変化 (SD)	プラセボに対する平均変化 (SDプール)	プラセボに対する平均変化についての90%CI プラセボ	効果サイズ
治療1週目					
プラセボ	83	-1.5 (3.57)			
アチカプラント	83	-2.0 (4.05)	-0.6 (3.82)	[-1.5, 0.4]	-0.15
治療3週目					
プラセボ	81	-2.2 (5.11)			
アチカプラント	80	-3.2 (5.07)	-1.0 (5.09)	[-2.4, 0.3]	-0.20
治療4週目					
プラセボ	82	-3.0 (4.41)			
アチカプラント	78	-4.2 (5.70)	-1.2 (5.08)	[-2.5, 0.1]	-0.23
治療5週目					
プラセボ	82	-3.8 (4.76)			
アチカプラント	77	-4.3 (5.70)	-0.5 (5.24)	[-1.8, 0.9]	-0.09
治療6週目					
プラセボ	81	-4.2 (4.98)			
アチカプラント	77	-4.7 (5.91)	-0.5 (5.45)	[-1.9, 1.0]	-0.08

ベースラインからの負の変化は、改善を示す。プラセボに対する負の変化は、好ましいアチカプラント効果を示す。負の効果サイズは、アチカプラントに有利である; 正の効果サイズは、プラセボに有利である。

【0403】

ベースラインでのアンヘドニアレベルによる、治療ベースラインから治療6週目までのMADRS総スコアの変化

強化ITT分析対象集団

治療ベースラインで高アンヘドニアレベル (SHAPS総スコア 38) を有する対象のサブグループ、n = 53では、治療6週目でのアチカプラントとプラセボとの間のより大きな差が、低アンヘドニアレベル (20 ベースラインSHAPS総スコア < 38) を有する対象、n = 65よりも観察された: それぞれ、[-7.5, 0.7]の90%両側CI値を有する -3.4 及び [-4.2, 2.5]の90%両側CI値を有する -0.9 (表51)。観察された効果サイズは、それぞれ0.38及び0.11であった。

【0404】

【表 5 2】

表51：MADRS（モントゴメリー－アスペルグうつ病評価スケール）総スコア：治療ベースラインでのアンヘドニアレベルによる、治療期間中のプラセボに対する平均変化；eITT分析セット

分析来院治療	N	ベースラインからの平均変化(SD)	プラセボに対する平均変化 (SDプール)	プラセボに対する平均変化についての90% CI	効果サイズ
<u>低アンヘドニア</u>					
治療1週目					
プラセボ	34	-1.8(3.43)			
アチカプラント	34	-2.3(5.03)	-0.5(4.30)	[-2.2, 1.2]	-0.12
治療3週目					
プラセボ	32	-4.8(5.70)			
アチカプラント	33	-4.9(5.99)	-0.1(5.85)	[-2.5, 2.4]	-0.01
治療4週目					
プラセボ	33	-6.5(6.16)			
アチカプラント	32	-6.4(7.40)	0.0(6.80)	[-2.8, 2.9]	0.01
治療5週目					
プラセボ	33	-7.6(6.80)			
アチカプラント	29	-7.2(6.46)	0.3(6.65)	[-2.5, 3.2]	0.05
治療6週目					
プラセボ	32	-8.3(8.25)			
アチカプラント	33	-9.2(8.01)	-0.9(8.13)	[-4.2, 2.5]	-0.11
<u>高アンヘドニア</u>					
治療1週目					
プラセボ	27	-2.7(4.08)			
アチカプラント	26	-4.6(5.25)	-1.8(4.69)	[-4.0, 0.3]	-0.39
治療3週目					
プラセボ	27	-3.6(6.35)			
アチカプラント	26	-6.7(6.83)	-3.0(6.59)	[-6.1, 0.0]	-0.46
治療4週目					
プラセボ	27	-6.3(7.34)			
アチカプラント	25	-8.5(7.26)	-2.2(7.30)	[-5.6, 1.2]	-0.30
治療5週目					
プラセボ	27	-7.1(7.67)			
アチカプラント	26	-9.7(8.18)	-2.6(7.93)	[-6.3, 1.0]	-0.33
治療6週目					
プラセボ	27	-8.1(9.01)			
アチカプラント	26	-11.5(8.95)	-3.4(8.98)	[-7.5, 0.7]	-0.38

10

20

30

低アンヘドニアレベル（治療ベースラインでのSHAPS総スコア≥20及び<38）、高アンヘドニアレベル（治療ベースラインでのSHAPS総スコア≥38）。MADRSスコアは0～60の範囲であり、より高いスコアはより重度のうつ病を示す。

【0405】

40

完全なITT分析セット

同様の傾向がfITT集団において観察された。この差は、eITT集団と比較して大きさが大きかった：高アンヘドニアレベルを有する対象（n=63）について[-8.4、-0.8]の90%両側CIを有する-4.6、及び低アンヘドニアレベルを有する対象（n=94）について[-5.0、0.4]の90%両側CIを有する-2.3。表52を参照されたい。観察された効果サイズは、それぞれ0.51及び0.29であった。

【0406】

50

【表 5 3】

表52: MADRS (モントゴメリー-アスペルグうつ病評価スケール) 総スコア: 治療ベースラインでのアンヘドニアレベルによる、治療期間中のプラセボに対する平均変化; fITT分析セット

分析来院治療	N	ベースラインからの平均変化 (SD)	プラセボに対する平均変化 (SDプール)	プラセボに対する平均変化についての90%CI	効果サイズ
<u>低アンヘドニア</u>					
治療1週目					
プラセボ	49	-1.3 (4.17)			
アチカプラント	52	-2.4 (4.59)	-1.0 (4.39)	[-2.5, 0.4]	-0.24
治療3週目					
プラセボ	47	-3.6 (6.04)			
アチカプラント	49	-4.1 (6.67)	-0.5 (6.37)	[-2.7, 1.7]	-0.08
治療4週目					
プラセボ	48	-4.9 (6.53)			
アチカプラント	48	-6.4 (6.77)	-1.5 (6.65)	[-3.8, 0.8]	-0.23
治療5週目					
プラセボ	48	-6.6 (6.82)			
アチカプラント	45	-7.3 (6.90)	-0.7 (6.86)	[-3.1, 1.7]	-0.10
治療6週目					
プラセボ	47	-6.5 (8.11)			
アチカプラント	47	-8.8 (7.48)	-2.3 (7.80)	[-5.0, 0.4]	-0.29
<u>高アンヘドニア</u>					
治療1週目					
プラセボ	34	-2.4 (3.71)			
アチカプラント	30	-4.4 (5.04)	-2.0 (4.38)	[-3.8, -0.1]	-0.45
治療3週目					
プラセボ	34	-3.1 (7.17)			
アチカプラント	30	-6.9 (6.66)	-3.8 (6.94)	[-6.7, -0.9]	-0.54
治療4週目					
プラセボ	34	-4.8 (7.75)			
アチカプラント	29	-8.6 (7.32)	-3.8 (7.56)	[-7.0, -0.6]	-0.50
治療5週目					
プラセボ	34	-6.2 (7.72)			
アチカプラント	30	-10.2 (8.04)	-4.0 (7.87)	[-7.3, -0.7]	-0.51
治療6週目					
プラセボ	34	-6.8 (9.30)			
アチカプラント	29	-11.3 (8.69)	-4.6 (9.03)	[-8.4, -0.8]	-0.51

10

20

30

低アンヘドニアレベル(治療ベースラインでのSHAPS総スコア ≥ 20 及び < 38)、高アンヘドニアレベル(治療ベースラインでのSHAPS総スコア ≥ 38)。MADRSスコアは0~60の範囲であり、より高いスコアはより重度のうつ病を示す。

【0407】

40

このデータは、高アンヘドニア対低アンヘドニアへのセグメント化が、MDDを治療するのに有益であったこと、すなわちアチカプラントに対する治療効果がより高かったことを示す。更に、プラセボ応答は、低アンヘドニアと比較して、高アンヘドニアを有する患者においてより低かった。

【0408】

治療時のCGI-S総スコアにおける治療ベースラインからの変化

【0409】

50

【表 5 4】

表53: 治療時のCGI-S総スコアにおける治療ベースラインからの変化

エンドポイント値	プラセボ	アチカプラント10ミリグラム(mg)
分析された対象の数	59	59
単位: スケール上のスコア		
測定タイプ: 算術平均(SD)	-0.76±0.858	-0.92±1.039

【0 4 1 0】

治療6週目におけるSMDDS総スコアの治療ベースラインからの変化

【0 4 1 1】

10

【表 5 5】

表54: 治療週におけるSMDDS総スコアの治療ベースラインからの変化

エンドポイント値	プラセボ	アチカプラント10ミリグラム(mg)
分析された対象の数	59	59
単位: スケール上のスコア		
測定タイプ: 算術平均(SD)	-8.49±9.567	-8.03±9.957

【0 4 1 2】

治療6週目におけるSATEスコアを有する対象の数

【0 4 1 3】

20

【表 5 6】

表55: 治療6週目におけるSATEスコアを有する対象の数

エンドポイント値	プラセボ	アチカプラント10ミリグラム(mg)
分析された対象の数	61	60
単位: 対象		
全体的なうつ病(悪化した)(n=40, 30)	1	0
全体的なうつ病(変化なし)(n=40, 30)	12	9
全体的なうつ病(改善した)(n=40, 30)	27	21
悪化したうつ病(やや悪化した)(n=1, 0)	1	0
悪化したうつ病(大幅に悪化した)(n=1, 0)	0	0
悪化したうつ病(非常に大幅に悪化した)(n=1, 0)	0	0
やや改善したうつ病(n=27, 21)	13	15
大幅に改善したうつ病(n=27, 21)	11	6
非常に大幅に改善したうつ病(n=27, 21)	3	0

30

治療6週目におけるHAM-A6総スコアの治療ベースラインからの変化

【0 4 1 4】

【表 5 7】

表56: 治療6週目におけるHAM-A6総スコアの治療ベースラインからの変化

エンドポイント値	プラセボ	アチカプラント10ミリグラム(mg)
分析された対象の数	59	59
単位: スケール上のスコア		
測定タイプ: 算術平均(SD)	-2.19±2.837	-2.73±2.651

40

【0 4 1 5】

これらのデータは、アチカプラント治療患者対プラセボにおけるHAM-A6スコアのより大きな改善を示す。

【0 4 1 6】

治療6週目におけるSIGH-Aスコアについての構造化面接ガイドにおける治療ベースラインからの変化

50

【 0 4 1 7 】

【 表 5 8 】

表57: 治療6週目におけるSIGH-Aスコアについての構造化面接ガイドにおける治療ベースラインからの変化

エンドポイント値	プラセボ	アチカプラント10ミリグラム (mg)
分析された対象の数	59	59
単位: スケール上のスコア		
測定タイプ: 算術平均 (SD)	-5.37 ± 6.549	-5.85 ± 5.369

【 0 4 1 8 】

アチカプラントの最大血漿中濃度 (C_{max})

10

C_{max}は、アチカプラントの最大血漿中濃度として定義される。e I T T 集団は、治療期間に無作為化され、少なくとも1用量の試験薬を受け、治療期間中に少なくとも1つのベースライン後 M A D R S 評価を受けた全ての登録された導入プラセボ非応答者を含んでいた。ここで、「N」(分析された対象の数)は、このエンドポイントについて評価可能な対象の数を含む。ここで、「n」(分析された数)は、特定の時点カテゴリーについて評価可能な全ての対象を含む。

【 0 4 1 9 】

【 表 5 9 】

表58: アチカプラント(10mg)のC _{max}	
分析された対象の数	58
単位: ナノグラム/ミリリットル (ng/mL)	
測定タイプ: 算術平均 (SD)	
1週目 (n=56)	32.7 ± 10.9
3週目 (n=56)	33.5 ± 11.1
6週目 (n=56)	34.3 ± 11.1
このエンドポイントの統計分析はない。	

20

【 0 4 2 0 】

(i i i) 安全性エンドポイント

全体として、アチカプラント群の40人/85人(47.1%)の対象及びプラセボ群の30人/84人(35.7%)の完全な安全性分析セットが、治療期間中に少なくとも1つのT E A Eを経験した。表59を参照されたい。

30

【 0 4 2 1 】

【 表 6 0 】

表59: 治療期間中の治療によって生じる有害事象の全体的要約; 完全な安全性分析セット

	プラセボ (N=84) n(%)	アチカプラント 10mg(N=85) n(%)	全体 (N=169) n(%)
1つ以上のTEAEを有する対象	30(35.7)	40(47.1)	70(41.4)
重篤でない有害事象に罹患した全対象	9(10.7%)	23(27.1%)	
薬物関連TEAEを有する対象 ^a	13(15.5)	20(23.5)	33(19.5)
死亡に至るTEAEを有する対象	0	0	0
1つ以上の重篤なTEAEを有する対象	1(1.2)	0	1(0.6)
薬剤の中断につながるTEAEを有する対象	1(1.2)	1(1.2)	2(1.2)

40

^a可能な、十分に可能な、及び可能性が高い薬剤との関係が、このカテゴリーに含まれる。対象は、治療期間中に受けた治療を提示される。

【 0 4 2 2 】

治療期間中の最も一般的なT E A Eは、頭痛(アチカプラント群では10/85人の対象 - 11.8%、プラセボ群では6/84人の対象 - 7.1%が経験)及び下痢(アチカプラント群では7/85人の対象 - 8.2%、プラセボ群では2/84人の対象 - 2.4

50

%が経験)であった。表60を参照されたい。

【0423】

【表61】

表60: 治療期間中のいずれかの治療群における≥5%の対象における、体組織又は臓器クラス及び辞書導出用語による治療下で発生した有害事象; 完全な安全性分析セット

	プラセボ (N=84)	アチカプラント 10mg(N=85)	全体 (N=169)
体組織 好ましい用語	n(%)	n(%)	n(%)
有害事象を有する対象の総数	30(36)	40(47)	70(41)
感染及び寄生	9(11)	13(15)	22(13)
鼻咽腔炎	2(2)	5(6)	7(4)
神経系障害	9(11)	13(15)	22(13)
頭痛	6(7)	10(12)	16(10)
胃腸障害	9(11)	12(14)	21(12)
下痢	2(2)	7(8)	9(5)
皮膚及び皮下組織障害	3(4)	6(7)	9(5)
掻痒	0	5(6)	5(3)

10

各群の対象の数を分母として計算した割合。報告された辞書バージョン: MedDRA 22.1。対象は、治療期間中に受けた治療を提示される。

【0424】

20

治療の間に発生した有害事象のために治療期間中に中断した対象は合計2人であった: アチカプラント10群の1人の対象は下痢、吐気、嘔吐及び頭痛のためであり、プラセボ群のもう1人の対象は急性胆石性胆のう炎のためであった。

【0425】

全体として、169人中17人の対象が、治療期間中に特に興味深いTEAEを経験した: アチカプラント群では85人中13人(15.3%)、プラセボ群では84人中4人(4.8%)。治療段階中の最も一般的な治療下で発生した有害事象は、頭痛及び下痢であった。治療期間中の特に興味深い最も一般的なTEAEは、下痢及び掻痒であった(アチカプラント群では5/85対象-5.9%、プラセボ群では0/84対象が経験した)。更に、アチカプラントを受けた0人の患者と比較して、プラセボ群の1人の患者(1.19%)が急性胆のう炎を経験した。表61を参照されたい。

30

【0426】

【表62】

表61: 治療期間中の特に興味深い治療下で発生した有害事象; 完全な安全性分析セット

	プラセボ (N=84)	アチカプラント 10mg (N=85)	全体 (N=169)
体組織 好ましい用語	n(%)	n(%)	n(%)
特に関心のある有害事象を有する対象の総数	4(4.8)	13(15.3)	17(10.1)
胃腸障害	4(4.8)	9(10.6)	13(7.7)
治療に因果関係がある死亡/全			
下痢	2(2.4)	7(8.2)	9(5.3)
上腹部疼痛	2(2.4)	0	2(1.2)
消化不良	1(1.2)	1(1.2)	2(1.2)
腹痛	0	1(1.2)	1(0.6)
皮膚及び皮下組織障害	0	5(5.9)	5(3.0)
掻痒	0	5(5.9)	5(3.0)

40

各群の対象の数を分母として計算した割合。報告された辞書バージョン: MedDRA 22.1。対象は、治療期間中に受けた治療を提示される。

【0427】

50

2つの重篤な有害事象が生じた。プラセボ群の1人の対象は、治療期間中に急性胆石性胆のう炎を経験し、他の対象は導入期間中に自殺念慮を経験した。両方の対象は、これらのAEのために中断した。

【0428】

死亡は報告されなかった。

【0429】

(iv) アンヘドニア分析

より大きなfITT群の患者は、eITT群と一致するうつ病及びアンヘドニア重症度のベースラインレベルを維持した。表62～64を参照されたい。

【0430】

【表63】

表62: 治療ベースラインでのアンヘドニアを有する対象の頻度; fITT分析セット

ベースライン/22日目	N	アンヘドニアなし (SHAPS総スコア<20)	アンヘドニア (SHAPS総スコア≥20)
プラセボ	83	0	83(100%)
アチカプラント	83	1(1.2%)	82(98.8%)
合計	166	1(0.6%)	165(99.4%)

アンヘドニアの分類は、来院22日目に計算されたSHAPS総スコアに基づく

【0431】

結果は、治療効果が、ベースラインでより多くのアンヘドニアを有する患者においてより大きいことを示す。図29を参照されたい。

【0432】

【表64】

表63: 治療ベースライン及び治療6週目における異なるレベルのアンヘドニアを有する対象の頻度; eITT分析セット

	N	アンヘドニアなし (SHAPS総スコア<20)	低レベルのアンヘドニア (20≤SHAPS総スコア<38)	高レベルのアンヘドニア (SHAPS総スコア≥38)
治療ベースライン				
プラセボ	61	0	34(55.74%)	27(44.26%)
アチカプラント	60	0	34(56.67%)	26(43.33%)
合計	121	0	68(56.2%)	53(43.8%)
治療6週目				
プラセボ	59	0	46(77.97%)	13(22.03%)
アチカプラント	59	3(5.08%)	48(81.36%)	8(13.56%)
合計	118	3(2.54%)	94(79.66%)	21(17.8%)

アンヘドニアの分類は、治療ベースライン及び治療6週目の分析来院時の再計算されたSHAPS総スコアに基づく。

【0433】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

表64: 治療ベースライン及び治療6週目における異なるレベルのアンヘドニアを有する対象の頻度; fITT分析セット

	N	アンヘドニアなし (SHAPS総スコア <20)	低レベルのアンヘドニア (20≥SHAPS総スコア <38)	高レベルのアンヘドニア (SHAPS総スコア≥38)
治療ベースライン				
プラセボ	83	0	49(59.04%)	34(40.96%)
アチカプラント	83	1(1.2%)	52(62.65%)	30(36.14%)
合計	166	1(0.6%)	101(60.84%)	64(38.55%)
治療6週目				
プラセボ	81	0	66(81.48%)	15(18.52%)
アチカプラント	77	7(9.09%)	62(80.52%)	8(10.39%)
合計	158	7(4.43%)	128(81.01%)	23(14.56%)

10

アンヘドニアの分類は、治療ベースライン及び治療6週目の分析来院時の再計算されたSHAPS総スコアに基づく。

【0434】

結果は、治療効果が、ベースラインでより多くのアンヘドニアを有する患者においてより大きいことを示す。図30-A及び30-Bを参照されたい。図30-Aでは、すなわち、高アンヘドニア群、プラセボ+経口抗うつ剤群は、図30-Bにおけるアンヘドニア群と比較して、より少ないプラセボ応答を示す。同様に、アチカプラント+経口抗うつ剤群の治療効果は、アンヘドニア群と比較して高アンヘドニア群においてより高い。全体として、効果の大きさは、高アンヘドニア群において、全ての単一時点(1週目以降)でより大きい。高アンヘドニア群におけるLSMDは、6週目で低アンヘドニア群の2倍超である。更に、症状レベルを見ると、高アンヘドニア対低アンヘドニアを有するサブグループにおけるアンヘドニア及び不快に関連する項目のより大きな改善。図31を参照されたい。

20

【0435】

(v) 体重変化

導入ベースライン時点で、プラセボ群における対象の平均体重は、アチカプラント群における78.66と比較して76.17kgであった。二重盲検治療段階における6週間後、プラセボ群における平均体重は、アチカプラント群における78.57kgと比較して75.75kgであった。これは、両群の体重が6週間の二重盲検治療期間にわたって比較的安定したままであったことを示す。MDDに対する他の補助的治療は平均体重増加をもたらすため、これは予想外である。Thase M, et al. J Clin Psych. 2015: 76(9), 1224-1231; Thase, J Clin Psych. 2015, 76(9):1232-1240; El Khalili, Int J Neuropsychopharmacol. 2010, 13, 917-932; Marcus, J. Clin. Psychopharmacol. 2008, 28:156-165; Berman, J. Clin. Psychiatry 2007; 68:843-853; Berman, American College of Neuropsychopharmacology, 2008, Annual Meeting Abstracts (Scottsdale, Ariz, Dec 7-11, 2008). Nashville, Tenn, ACNP, 2008; Earley, American College of Neuropsychopharmacology, 2007, Annual Meeting Abstracts (Boca Raton, Fla, Dec 9-13, 2007). Nashville, TN, ACNP, 2007)を参照されたい。表65を参照されたい。

30

40

【0436】

50

【表 6 6】

表65: 治療群による平均体重(kg)

	プラセボ n=84	アチカプラント n=85
スクリーニング、平均(SE)	76.39(1.61)	78.42(1.65)
導入ベースライン、平均(SE)	76.17(1.61)	78.66(1.65)
離脱ベースライン、平均(SE)	75.75(1.62)	78.57(1.71)
絶対変化(離脱-導入)	-0.42	-0.09
相対%変化	-0.55%	-0.11%

【0 4 3 7】

10

(v i) 完了率

スクリーニング段階を通過した患者は、導入段階に入り、続いて二重盲検段階に入った。導入期の中にプラセボに反応した患者は、非反応者として分類された。プラセボに反応しなかった患者は、非反応者として分類した。次いで、二重盲検治療段階を更に6週間継続し、その後、患者は離脱期間に入った。

【0 4 3 8】

強化集団における121人の対象(アチカプラントにおいて60人、プラセボ群において61人)のうち、117人(96.7%)が試験を完了した。完全なITT分析セットの全体的な完了率は95%である。これは、補助的なアリピプラゾールの研究についての約85%の完了率(Pae, CNS Drugs, 2011; 25, 109-127)及び補助的なクエチアピンについての45~62%(El Khalili、上記で引用)と対照的である。合計4人の対象(3.3%)が試験を中止した: プラセボの2人の対象及びアチカプラント治療群の2人の対象。表66及び表67を参照されたい。

20

【0 4 3 9】

【表 6 7】

表66: 完了/早期離脱情報: eITT分析セット

	プラセボ (N=61)	アチカプラント 10mg (N=60)	合計 (N=121)
治療/試験を完了した対象			
完了	59(96.7%)	58(96.7%)	117(96.7%)
離脱	2(3.3%)	2(3.3%)	4(3.3%)
離脱/中止の理由			
有効性の欠如	0	1(1.7%)	1(0.8%)
治験薬の服薬不履行	0	1(1.7%)	1(0.8%)
被検者による中断	1(1.6%)	0	1(0.8%)
その他	1(1.6%)	0	1(0.8%)

30

各群の対象の数を分母として計算した割合。

【0 4 4 0】

40

50

【表 6 8】

表67: 完了／早期離脱情報; 完全な安全性分析セット

	プラセボ (N=84)	アチカプラント 10mg (N=85)	合計 (N=169)
治療／試験を完了した対象			
完了	81 (96.4%)	79 (92.9%)	160 (94.7%)
離脱	3 (3.6%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)
離脱／中止の理由			
有害事象	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
有効性の欠如	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
治験薬の服薬不履行	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
プロトコルの逸脱	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
被検者による中断	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
その他	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)

各群の対象の数を分母として計算した割合。

10

【0 4 4 1】

(v i i) 性機能

性機能の障害は、抗うつ剤療法の一般的な副作用であり、患者及びその性的パートナーを非常に混乱させ得る。大うつ病自体は性機能障害の増加に関連しており、薬理的治療の多くは性機能を更に悪化させることが知られている。フランスにおけるほぼ5000人の患者の大規模な調査において、MDDを有する未治療患者において、性機能不全の有病率は65%であると推定されている。性機能不全の有病率は、抗うつ剤療法で治療された患者について71%に増加した。

20

【0 4 4 2】

性的喜びは、快楽傾向の重要な要素である。脳報酬回路は、いくつかの領域：側坐核、腹側被蓋野及び扁桃体によって制御される。オピオイド受容体による治療は、過剰活性化を有する患者において正常な恒常性バランスを回復させ得ると仮定される。アチカプラントによる治療は、アンヘドニアの症状を改善する可能性がある。報酬回路に関連する他の症状には、性的喜び、興味の欠如及び楽しみの欠如が含まれる。

30

【0 4 4 3】

患者は、標準的な馴染みやすい評価スケールであるASEXを用いて測定された性機能を有していた。表68を参照されたい。

【0 4 4 4】

【表 6 9】

表68: 治療群によるASEXスコア

	プラセボ n=84	アチカプラント n=85
ベースライン	22.04	21.26
エンドポイント	21.36	19.79
絶対変化	-0.68	-1.47
相対%変化	-3.09%	-6.91%

40

【0 4 4 5】

6週目までのASEX総スコアにおける治療ベースライン(SD)からの平均変化は、プラセボについての-0.7(2.98)ポイントと比較して、アチカプラントについては-1.5(4.02)ポイントであった。ASEXにおけるより低いスコアは、改善を示す。6週目のスコア減少は、プラセボと比較してアチカプラント群においてより大きかった。他の薬剤による補助的治療は、性機能を悪化させる、すなわち、経時的にASEXスコアを増加させることが予想されるため、これは予想外である。図32を参照されたい

50

【 0 4 4 6 】

アチカプラントを受けた患者は、性機能において顕著な改善を有していた。個々の項目レベル変化の検査も実施され、最大の変化が、コンサマトリーな喜び：オルガスム満足、到達オルガスム及び腔潤滑 / 勃起に関連する項目において見られることが明らかになった。ほとんどの改善は、図 3 3 の項目 3、4 及び 5 に見られる。

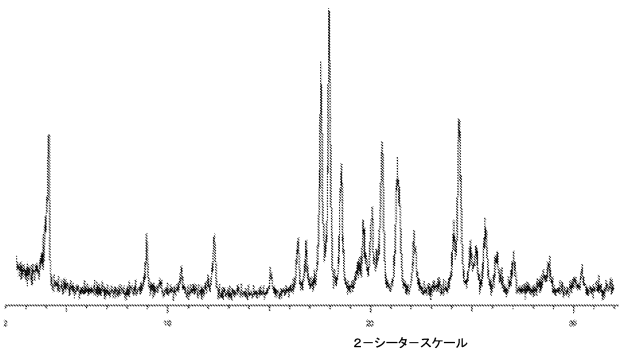
【 0 4 4 7 】

(v i i i) 効果の発現

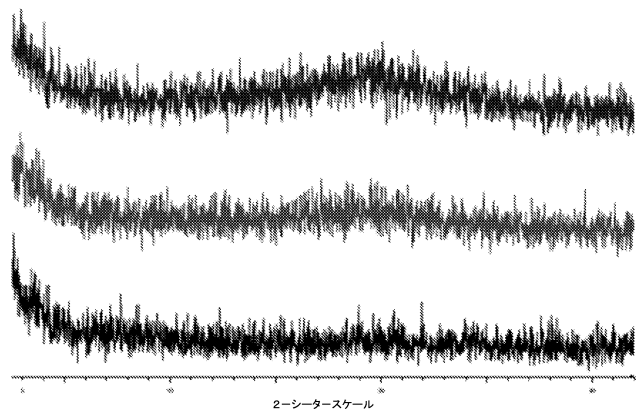
アチカプラントに対する効果の発現は、試験から推定することができる。図 2 0 - B は、ベースラインからの最小二乗平均変化を示す。アチカプラントに有利な有意な治療効果は、早くも3週目に見られた。この時点で、アチカプラントはプラセボと比較して統計的に優れた効果を示した。

【 図 面 】

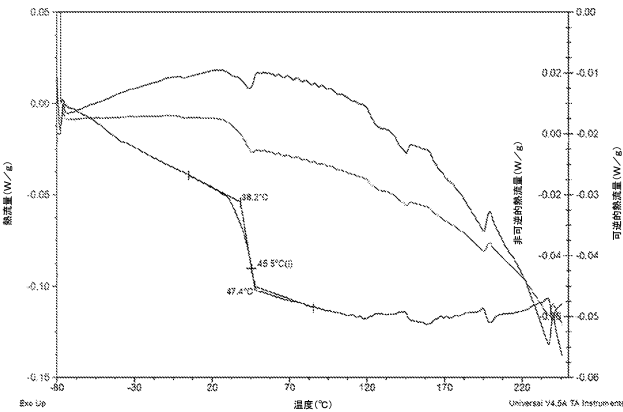
【 図 1 】



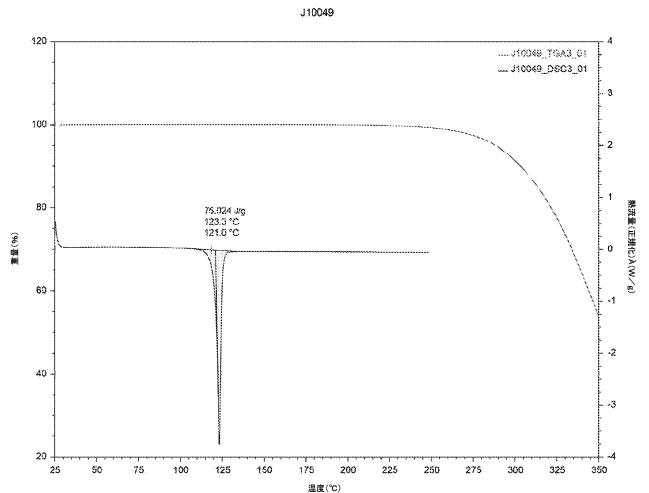
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



10

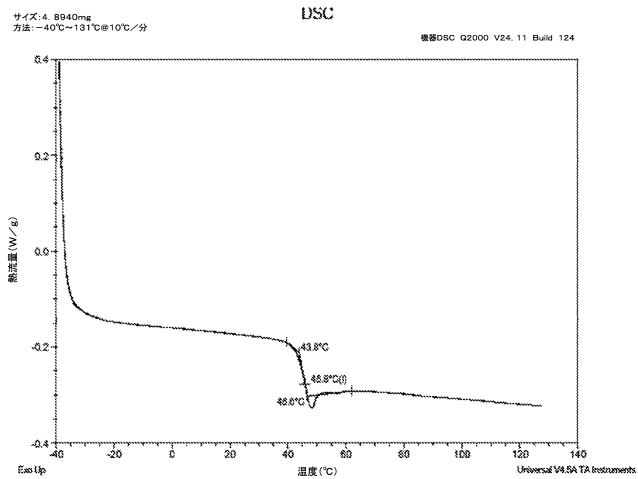
20

30

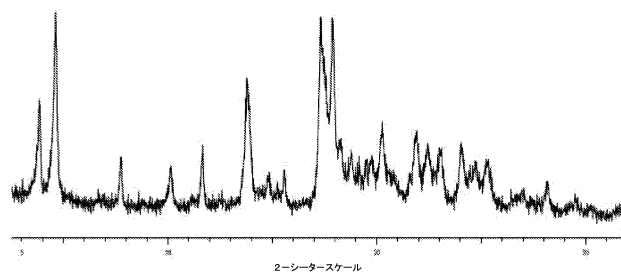
40

50

【 5 】

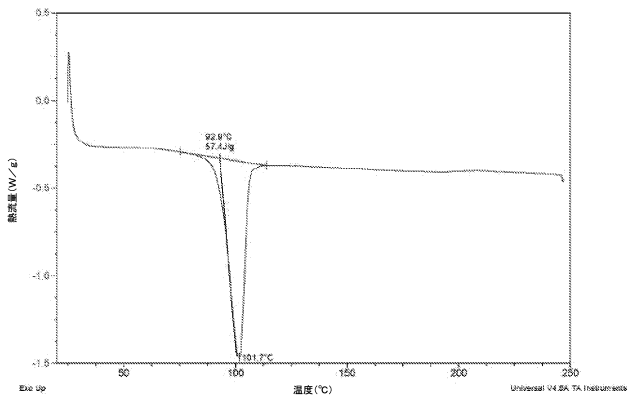


【 6 】

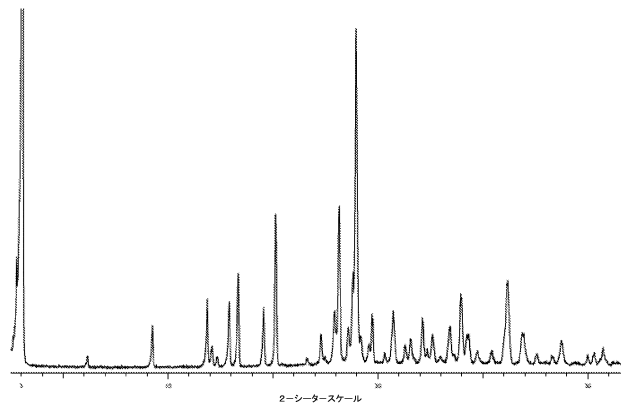


10

【 7 】



【 8 】



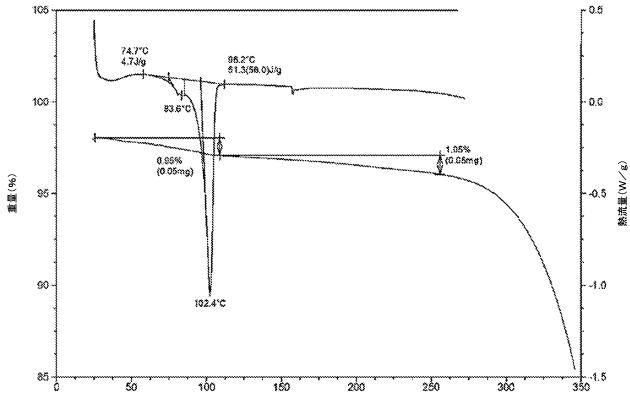
20

30

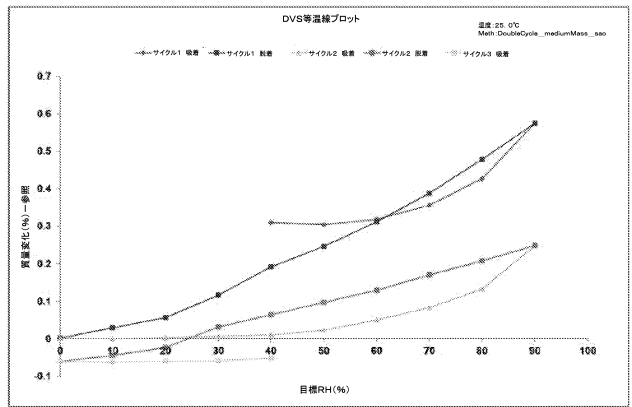
40

50

【 図 9 】

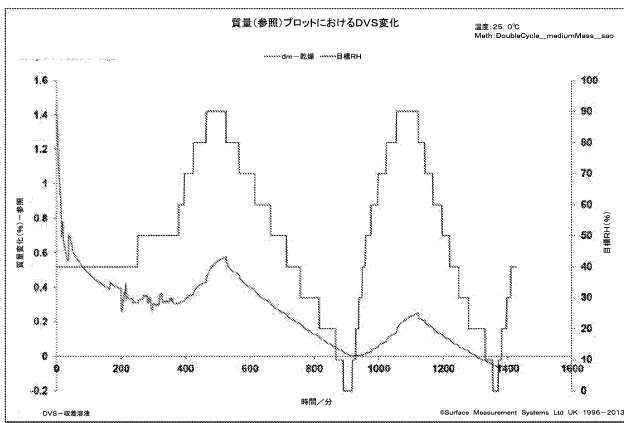


【 図 10 】

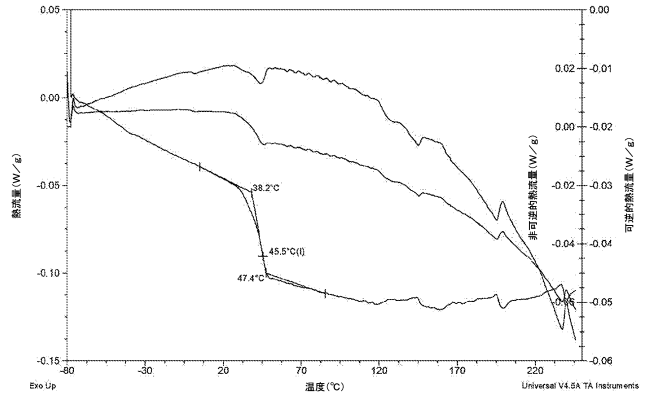


10

【 図 11 】

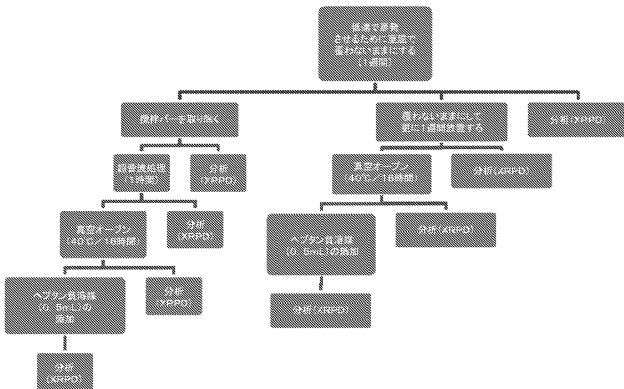


【 図 12 】

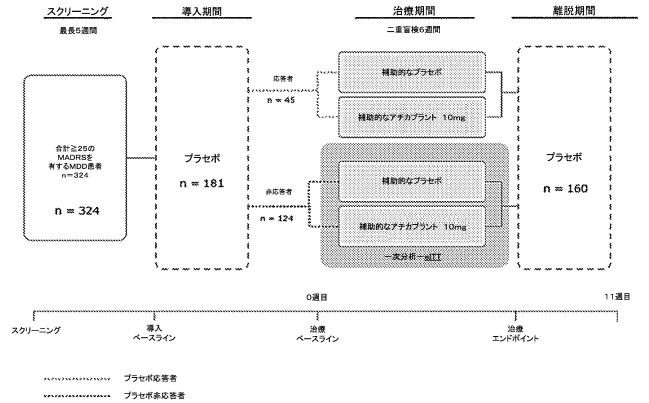


20

【 図 13 】



【 図 14 】

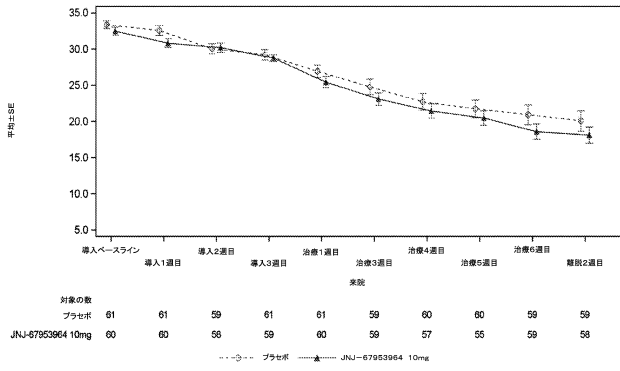


30

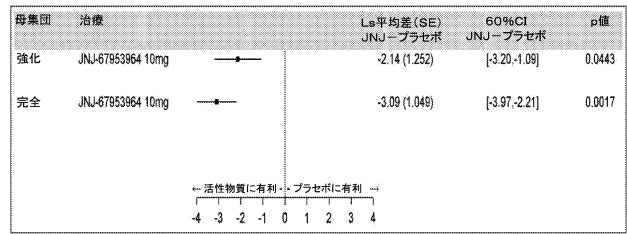
40

50

【 図 15 】

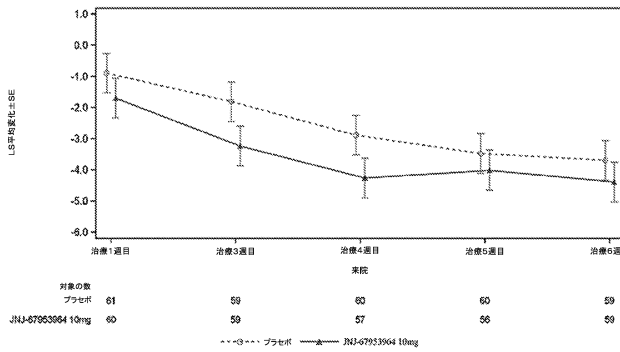


【 図 16 】

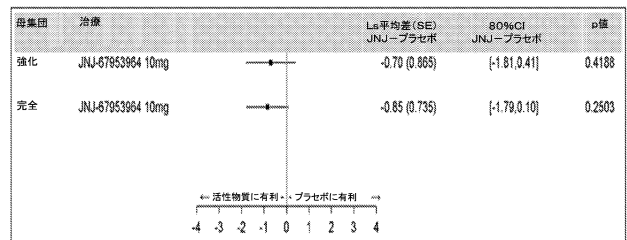


10

【 図 17 】

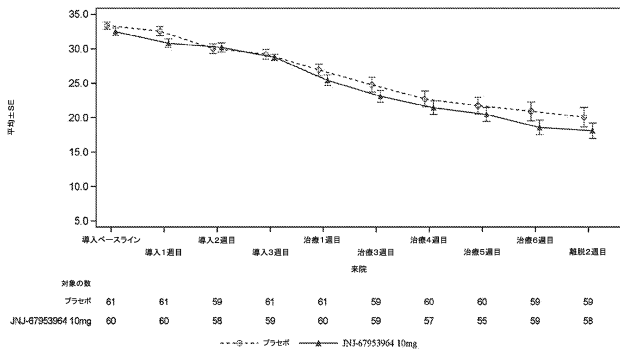


【 図 18 】

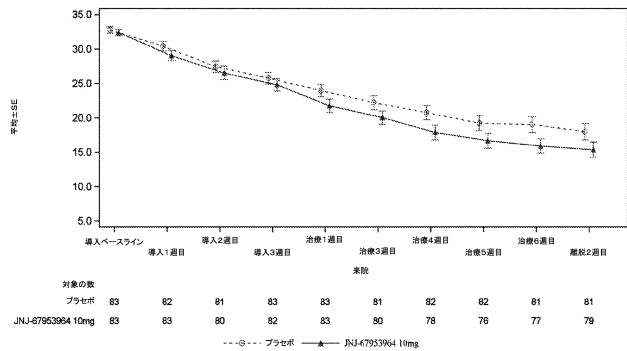


20

【 図 19 】



【 図 20 - A 】

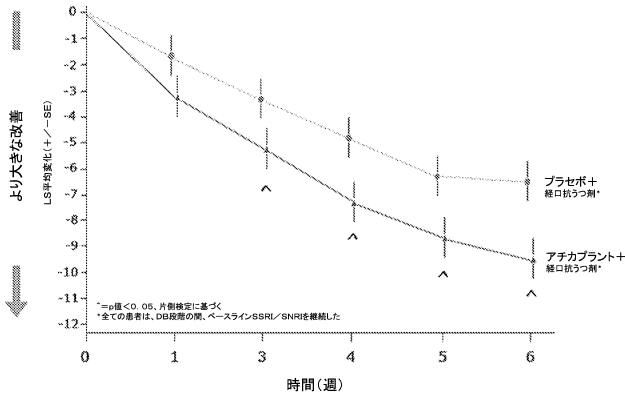


30

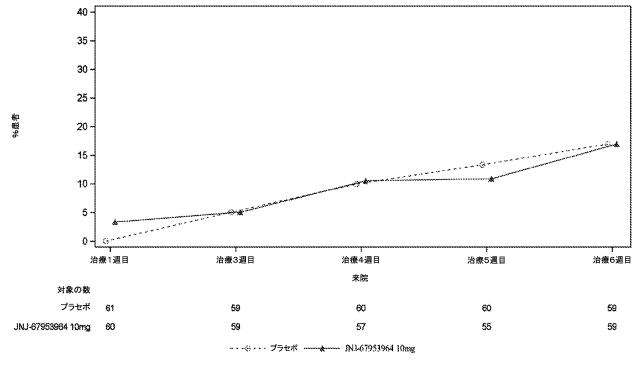
40

50

【図 20 - B】

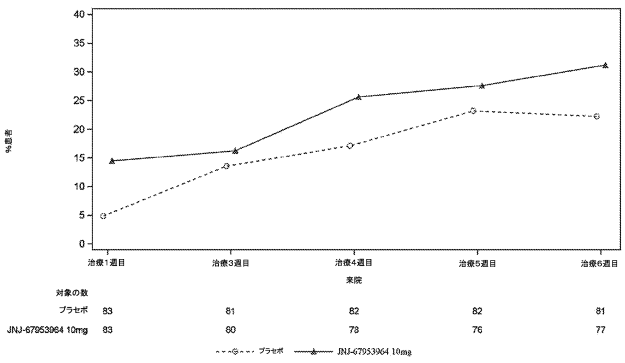


【図 21】

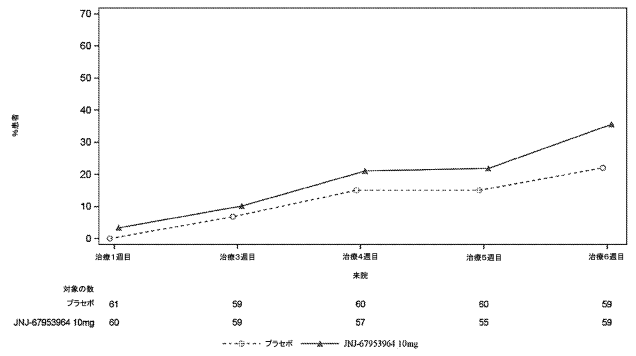


10

【図 22】

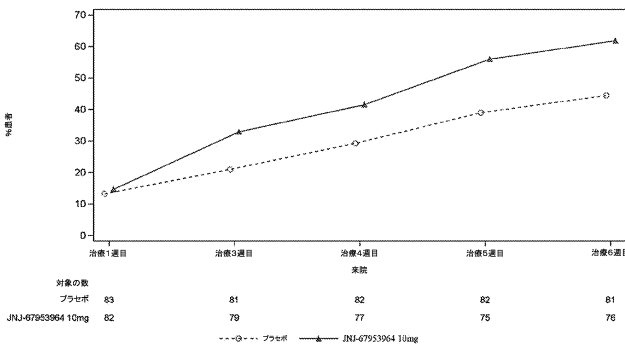


【図 23】

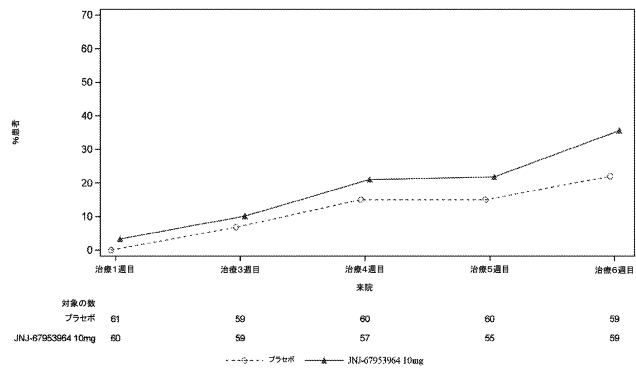


20

【図 24】



【図 25】

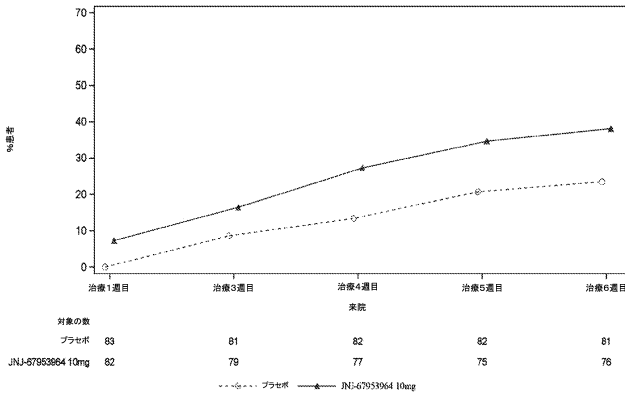


30

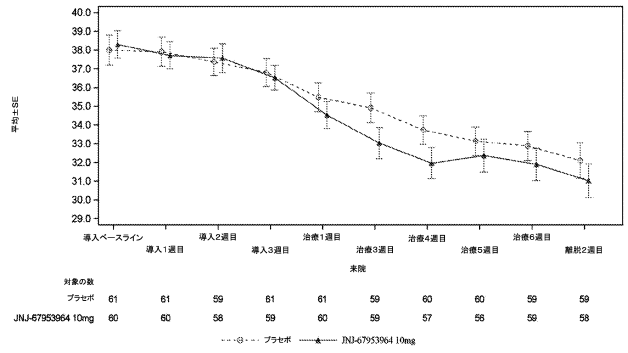
40

50

【図 26】

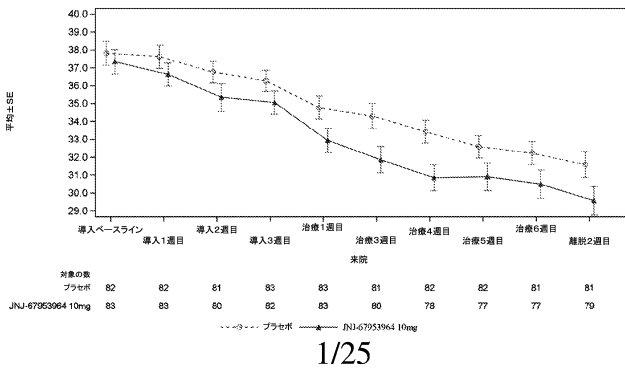


【図 27】



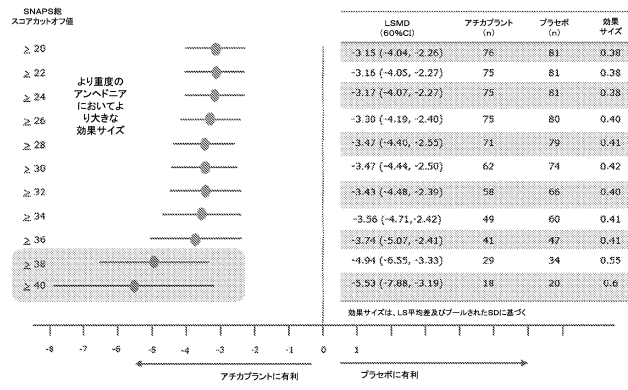
10

【図 28】



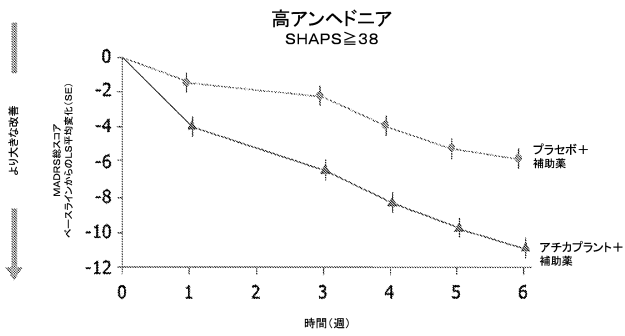
1/25

【図 29】

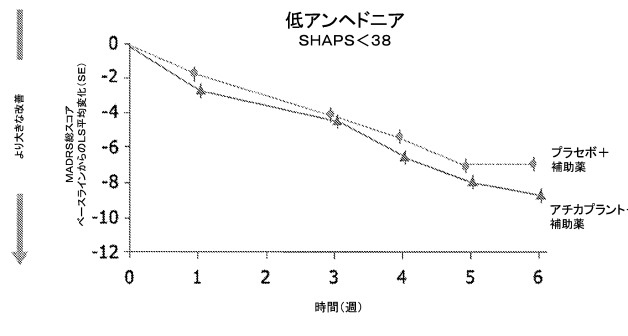


20

【図 30 - A】



【図 30 - B】

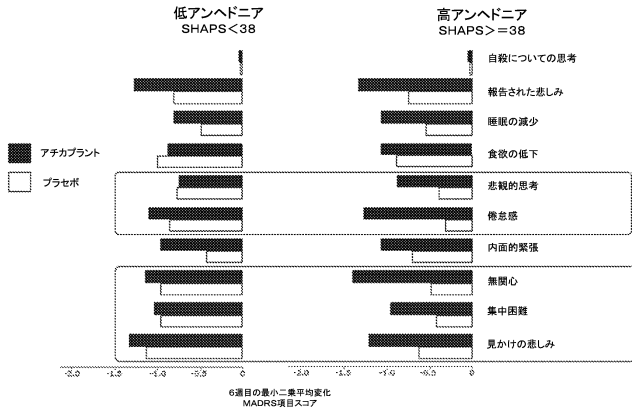


30

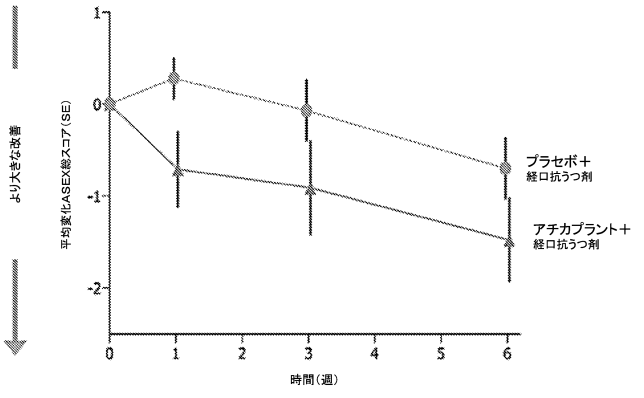
40

50

【図 3 1】

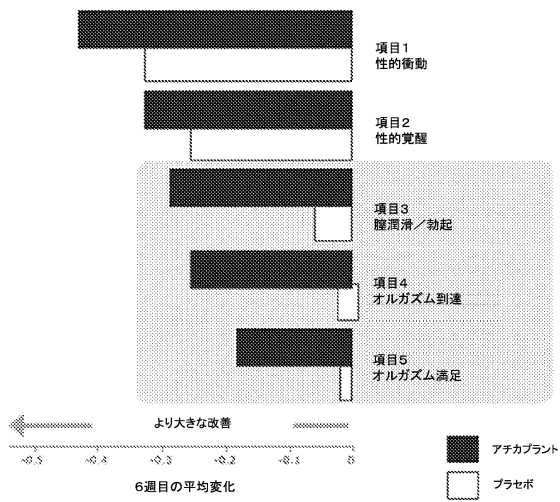


【図 3 2】

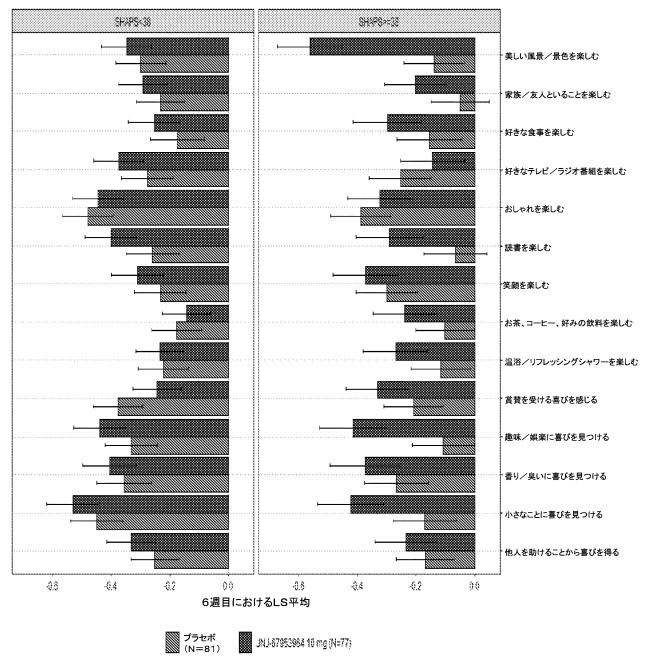


10

【図 3 3】



【図 3 4】



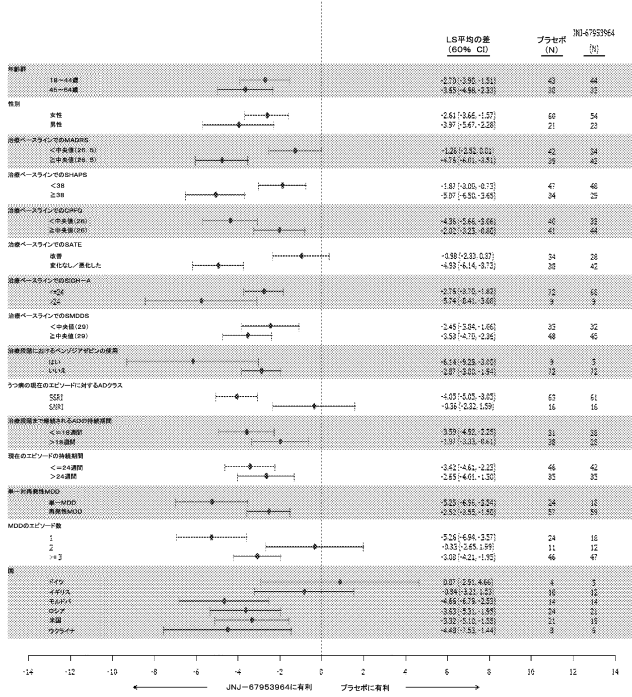
20

30

40

50

【 図 35 】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2023/052088
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/40	A61K9/00	A61K45/06
ADD. A61P25/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KRYSTAL ANDREW D ET AL: "A randomized proof-of-mechanism trial applying the 'fast-fail' approach to evaluating [kappa]-opioid antagonism as a treatment for anhedonia", NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP US, NEW YORK, vol. 26, no. 5, 30 March 2020 (2020-03-30), pages 760-768, XP037113592, ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/s41591-020-0806-7 [retrieved on 2020-03-30] page 760 - page 761 page 765; figure 3 ----- -/--	1-20
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 23 May 2023	Date of mailing of the international search report 31/05/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Werner, Doris	

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052088

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"ACNP 58Annual Meeting: Panels, Mini-Panels and Study Groups", NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER INTERNATIONAL PUBLISHING, CHAM, vol. 44, no. Suppl 1, 1 December 2019 (2019-12-01), pages 1-77, XP036986916, ISSN: 0893-133X, DOI: 10.1038/S41386-019-0544-Z [retrieved on 2019-12-05] chapter 45.3; page 57	1-20
A	US 2018/148432 A1 (KABLAOUI NATASHA MARIAM [US] ET AL) 31 May 2018 (2018-05-31) paragraph [0020]; claim 1 paragraph [0170] paragraph [0020]	1-20
A	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] page 163 - page 208 chapter 3.1; page 177 - page 180 page 165 - page 166	1-20
A,P	WO 2022/234457 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICALS INC [US]) 10 November 2022 (2022-11-10) claims examples	1-20

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2023/052088

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2018148432 A1	31-05-2018	AU 2017365123 A1	11-07-2019
		CA 3045242 A1	31-05-2018
		CN 110234638 A	13-09-2019
		EP 3544972 A1	02-10-2019
		IL 266962 A	31-07-2019
		JP 7051853 B2	11-04-2022
		JP 2019535799 A	12-12-2019
		PH 12019501172 A1	11-12-2019
		TW 201831460 A	01-09-2018
		US 2018148432 A1	31-05-2018
		WO 2018096510 A1	31-05-2018

WO 2022234457 A1	10-11-2022	NONE	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 植竹 友紀子

- (72)発明者 フェルナンデス, フィリップ
ベルギー国 2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30, ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
- (72)発明者 シュミット, マーク
ベルギー国 2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30, ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
- (72)発明者 ボボワ, ヴァニナ
ベルギー国 2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30, ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
- (72)発明者 サヴィッツ, アダム
ベルギー国 2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30, ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
- (72)発明者 メルコテ, ラマ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869, ラリタン, ユーエス ルート 202 920, ピーオー ボックス 300, ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント, エルエルシー
- (72)発明者 ドレヴェツ, ワイン シー .
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869, ラリタン, ユーエス ルート 202 920, ピーオー ボックス 300, ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント, エルエルシー
- (72)発明者 ゴパール, シュリハリ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869, ラリタン, ユーエス ルート 202 920, ピーオー ボックス 300, ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント, エルエルシー
- (72)発明者 ペンバートン, ダレル
ベルギー国 2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30, ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
- (72)発明者 ラジシェティ, チャクラダール
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869, ラリタン, ユーエス ルート 202 920, ピーオー ボックス 300, ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント, エルエルシー
- (72)発明者 ケジック, イヴァ
ベルギー国 2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30, ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
- F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZA121 ZA122 ZC412 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 GA15 MA01 MA04 MA52 ZA12